

Análisis conformacional

ENRIQUE GALVEZ RUANO E ISABEL IRIPENA CANALDA
Universidad de Alcalá de Henares

1.0 INTRODUCCION

En 1937 se encontró experimentalmente que la entropía del etano era ligeramente más baja que la calculada para una molécula en la cual los grupos metilos podían rotar libremente alrededor del enlace C-C. Este hecho se enterpretó en el sentido de que los grupos metilos tenían reducida libertad en sus movimientos. Experimentos posteriores han confirmado que la estructura eclipsada del etano es 3 Kcal/mol^{-1} más alta en energía que la estructura alternada. Estas dos estructuras se representan en la Fig. 1.

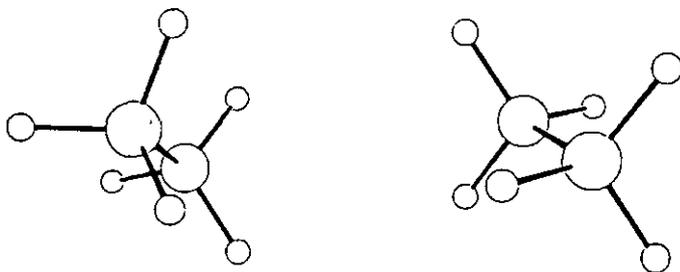


Fig. 1.- Estructuras eclipsada y alternada del etano

Las estructuras que difieren sólo en la rotación de uno o más enlaces sencillos se definen como conformaciones de un compuesto. Con objeto de representar dichas conformaciones de manera tridimensional se emplean dos sistemas generalmente. En la Fig. 2 se representan las conformaciones eclipsada y alternada del etano en la forma denominada "silla de montar".

Las proyecciones de Newman de las formas eclipsada y alternada del etano se muestran en la Fig. 3.

Una proyección de Newman consiste en una vista de la molécula en dirección frontal y coaxial con respecto al eje C-C (en el caso del etano que estamos considerando). El átomo de carbono próximo al observador se representa por un punto. Los otros tres grupos unidos a este átomo de carbono se representan unidos al mismo por tres líneas existiendo entre las mismas el mismo ángulo de ciento veinte grados; el átomo de carbono más alejado del observador se representa con un círculo y los agrupamientos

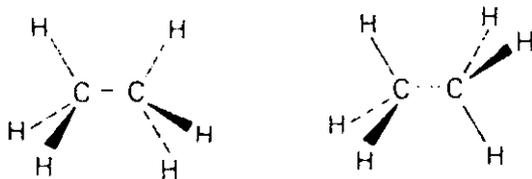


Fig. 2.- Conformaciones eclipsada y alternada del etano en la forma "silla de montar".



Fig. 3.- Proyecciones de Newman de las formas eclipsada y alternada del etano.

unidos a él, a través de tres líneas que irradian de dicho círculo formando también ángulos de ciento veinte grados. Se denomina ángulo diedro al formado por tres enlaces consecutivos (en el caso del etano estamos considerando que el ángulo diedro sería H-C-C-H). Estas proyecciones muestran que una rotación de sesenta grados sobre el eje C-C transforma una forma eclipsada en alternada, si se gira nuevamente otros sesenta grados se vuelve a una conformación eclipsada. En la Fig. 4 se representa una gráfica de la energía potencial (en ordenadas) frente al ángulo diedro (en abscisas) de la molécula del etano.

De esta manera una rotación de sesenta grados, es decir el paso de una conformación alternada a otra eclipsada, representa una barrera energética de 3 Kcal/mol⁻¹. La menor estabilidad de la forma eclipsada resulta de la repulsión interelectrónica entre los orbitales moleculares C-H. La distancia internuclear H-H en el conformero alternado es de 2.55 Å mientras que en la forma eclipsada es de 2.29 Å. Así, cuando dicha distancia

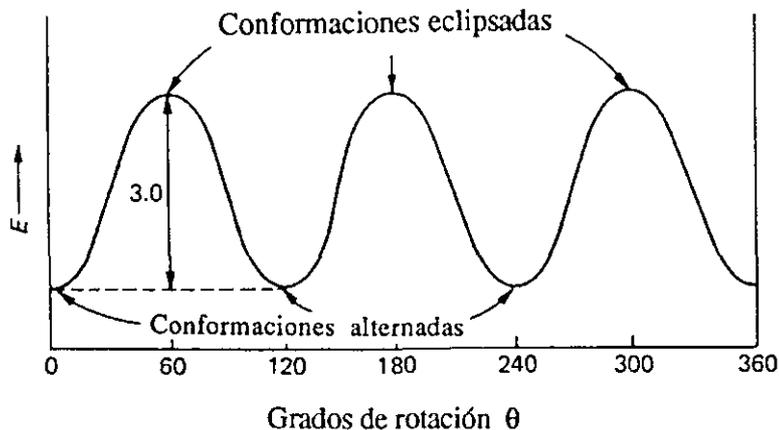


Fig. 4.- Energía potencial del etano en función del grado de rotación alrededor del enlace C-C.

es menor aumenta la repulsión. La magnitud de dicha repulsión es pequeña aproximadamente de 1 Kcal/mol^{-1} por cada par de hidrógenos, pero sin embargo, la suma de estos valores en una molécula orgánica tiene sus consecuencias a nivel estructural.

En el propano, la barrera de rotación en el enlace C-CH₃ es ligeramente más alta en energía $3.4 \text{ Kcal/mol}^{-1}$. En la Fig. 5 se ilustra la conformación más estable que como era de esperar es la completamente eclipsada.

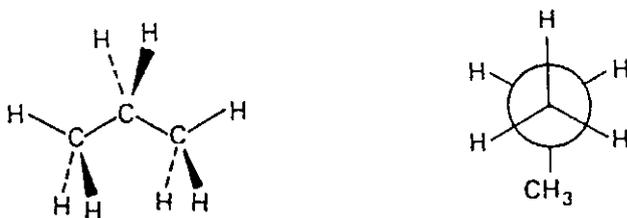


Fig 5.- Conformación más estable del propano.

En la Fig. 6 se representa una gráfica que, como en el caso anterior relaciona la energía potencial de la molécula (n-butano) con respecto al valor

de un ángulo diedro, en este caso el ángulo formado por los cuatro carbonos del esqueleto. Es de notar que existen dos conformaciones alternadas *anti* en las cuales los dos grupos metilos unidos a los carbonos dos y tres se encuentran en la posición geométrica más alejada posible, y dos formas *gauche* en la cual esos dos metilos son adyacentes. Estas dos conformaciones alternadas tienen diferentes energías; la conformación *anti* es más estable que la *gauche* en $0.9 \text{ Kcal/mol}^{-1}$. A temperatura ambiente, el butano es una mezcla de 72% de confórmero *anti* y 28% de confórmero *gauche*.

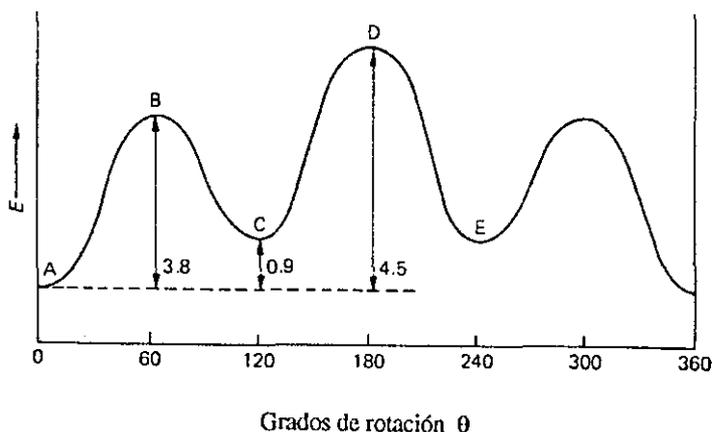


Fig. 6.- Energía potencial del butano en función del grado de rotación alrededor del enlace 2-3.

Si estos dos estados se pudieran aislar tendrían propiedades físicas diferentes tales como la densidad, propiedades espectroscópicas, punto de fusión, etc. Sin embargo, la barrera energética que los separa es pequeña, solamente $3.8 \text{ Kcal/mol}^{-1}$. Una barrera de tal magnitud es demasiado pequeña para permitir el aislamiento de ambas conformaciones a temperatura ambiente. Para separar estas dos especies, sería necesario trabajar a temperaturas de aproximadamente -230° C .

Se debe notar también que existen en este caso dos tipos de conformaciones eclipsadas. En una de ellas hay dos interacciones $\text{CH}_3\text{-H}$ y una H-H . Esta conformación es $3.8 \text{ Kcal/mol}^{-1}$ menos estable que la conformación *anti*. La otra conformación eclipsada tiene una interacción $\text{CH}_3\text{-CH}_3$ y dos interacciones H-H . Esta conformación es aproximadamente $4.5 \text{ Kcal/mol}^{-1}$ menos estable que la conformación *anti*. Dichas conformaciones se representan en la Fig. 7.

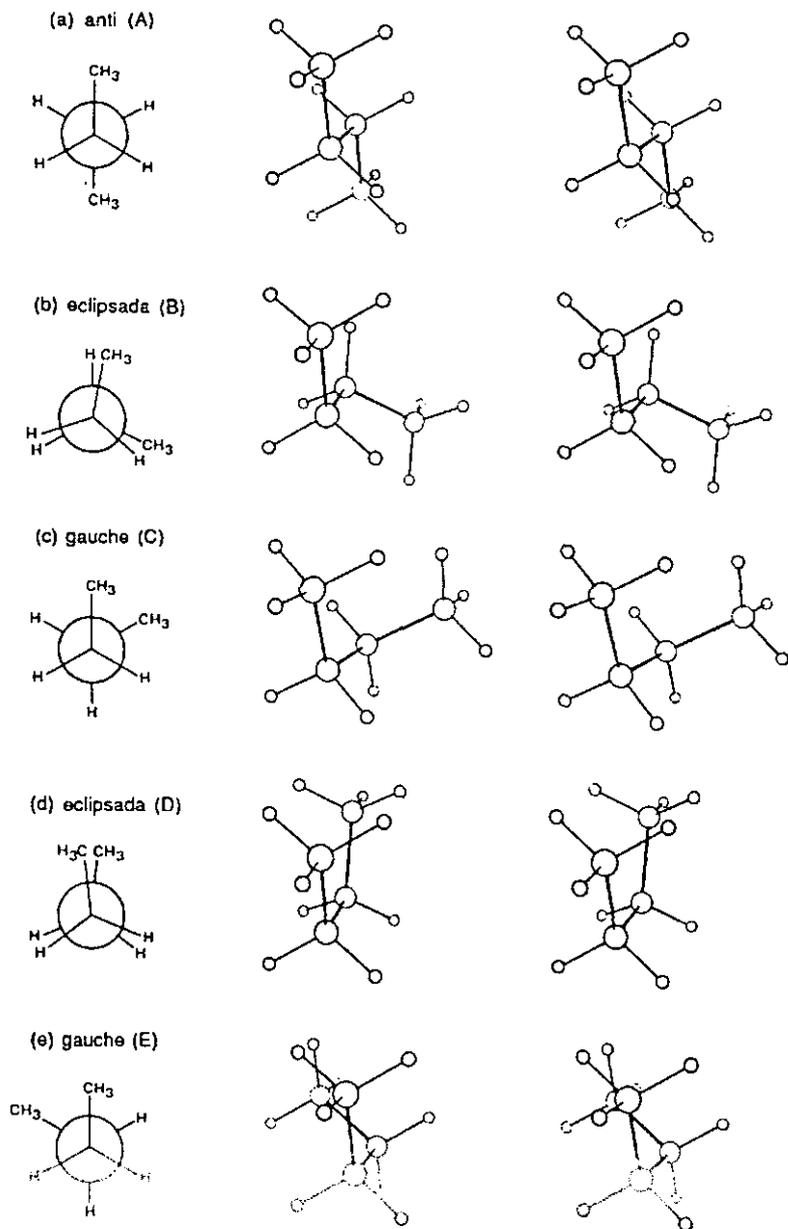


Fig. 7.- Conformaciones del butano

En general los mismo razonamientos que se han hecho anteriormente son aplicables a los alcanos superiores y por extensión a las moléculas orgánicas más complejas; es decir, normalmente cuando éstas están en estado gaseoso, líquido o en disolución se encuentran preferentemente en conformaciones en las cuales los grupos más voluminosos están alejados al máximo entre sí. No obstante hay que tener en cuenta que en la mayoría de los casos el requerimiento energético necesario para pasar de una conformación a otra ligeramente menos estable es pequeño.

Desde un punto de vista farmacéutico, cuando se considera el acoplamiento de un fármaco con el receptor correspondiente, una pequeña barrera conformacional se puede compensar y de hecho así ocurre, con la energía que se desprende en dicho acoplamiento. Esta afirmación es la base de la teoría del acoplamiento inducido de Koshland. Un ejemplo de dicha teoría se debe a Leger y colaboradores (Leger 1980). Utilizando datos cristalográficos para agonistas β -adrenérgicos, estos autores han mostrado que la distancia del anillo aromático de un determinado agonista al átomo de nitrógeno cargado y al oxígeno es crítica para la actividad farmacológica. Si ello fuese necesario, la molécula se plegaría para mantener su conformación óptima, que se ha encontrado que no es ni la que adopta en estado cristalino ni en disolución.

Hay que tener mucho cuidado al proponer hipótesis acerca de las conformaciones de un fármaco y su correlación con la estructura del receptor. Se han propuesto técnicas para establecer mapas de receptores basadas en las distancias entre los átomos principales (en general heteroátomos) o grupos funcionales en fármacos, mediante largos cálculos químico-cuánticos de conformaciones preferidas. De una manera análoga se ha basado el diseño de una serie de fármacos en teorías más o menos dudosas acerca del acoplamiento fármaco-receptor, todas ellas basadas en el análisis conformacional. Estas teorías han sido criticadas desde hace tiempo (Martin, 1978).

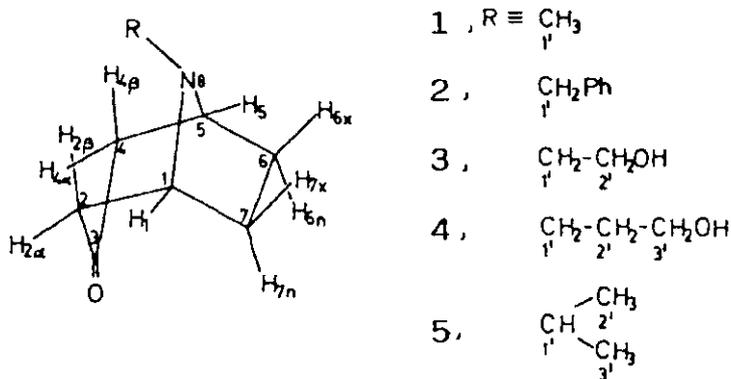
Se puede afirmar, en general, que en el caso de moléculas no completamente rígidas es posible deducir no sólo la conformación preferida de las mismas, tanto en molécula aislada como en disolución sino las barreras energéticas de interconversión entre las distintas conformaciones. Para ello se pueden utilizar diferentes técnicas como espectroscopía IR, RMN de ^1H y ^{13}C , cálculos químico-cuánticos, etc. No obstante en la mayoría de los casos este conocimiento no deja de ser una aproximación, pues no siempre la conformación más estable es la que adopta el fármaco para su unión al receptor correspondiente.

A continuación, se describe el estudio conformacional de una serie de esqueletos carbonados de reconocido interés farmacéutico.

1.1. Sistema del tropano

El sistema de N-metil-8-azabicyclo[3.2.1]octano (tropano) es de reconocido interés farmacéutico, razón por la cual es uno de los seleccionados para su estudio conformacional. En este caso nos referiremos al estudio conformacional por espectroscopía de resonancia magnética nuclear (RMN de ^1H y ^{13}C) de una serie de cetonas de naturaleza de nortropan-3-ona, N-sustituidas).

Los escasos precedentes bibliográficos de estos compuestos se refieren a desplazamientos químicos de RMN de ^1H y ^{13}C de N-metil (Daum, 1975 y Wenkert, 1974) y N-bencilderivados (Daum, 1975). En este trabajo (Arias., 1986) se profundiza en el estudio de los espectros de RMN de ^1H a 360 MHz y ^{13}C a 20 MHz de las azabicyclooctanonas 1-5 (Esquema 1), empleando deuterocloformo (CDCl_3) como disolvente.



Esquema 1.

1.1.1. Análisis espectroscópico

Los espectros de los compuestos 1-5 presentan una gran similitud. La asignación de las señales se ha efectuado teniendo en cuenta los datos descritos en la bibliografía para 1 y 3 (Daum, 1975, Wenkert, 1974).

^1H RMN

Todas las señales del sistema tropanico corresponden a dos protones, observándose claramente diferenciadas las debidas a H1(5); H2(4) α ; H2(4) β ;

H6(7)x y H6(7)n. Los acoplamientos a largo alcance entre los protones con una disposición en W: JH2 α -H4 α , JH2 β -H7x o JH4 β -H6x no se observan en las condiciones de registro de los espectros utilizadas. Como es frecuente para estos sistemas tropánicos, los protones situados en los carbonos cabeza de puente (H1(5)) aparecen como un singlete ancho (W1/2 11.5 Hz), no siendo posible la estimación de los acoplamientos en los que participan dichos protones sobre esta señal. H2(4) α aparece como un doblete (W1/2 de cada línea ~3.5-4.2 Hz) como consecuencia del acoplamiento geminal con H2(4) β ; sin embargo, no se detecta el acoplamiento vecinal con H1(5) que debe ser de pequeña magnitud y para el que se ha estimado un valor límite menor de 2 Hz en función de la anchura media de las líneas del doblete.

H2(4) β aparece como un cuadruplete y se ha considerado como uno de los subespectros AB del sistema de tres espines del tipo ABC constituido por los protones H1, H2 α y H2 β (o H5, H4 α y H4 β) cuyo análisis se ha efectuado por aplicación del programa de cálculo LAOCOON III para la optimización de los parámetros magnéticos protónicos correspondientes a H2(4) β : δ H2(4) β , 2 JH2(4) α -H2(4) β , 3 JH2(4) β -H1(5) que se recogen en las Tablas I y II junto con los errores más probables deducidos de este análisis.

TABLA I
Desplazamientos químicos de 1 H de Azabicclooctanonas 1-5

Desplazamientos químicos ^a δ (ppm)	1	2	3	4	5
H-1(5)	3.45	3.48	3.55	3.64	3.79
H-2(4) β	2.69	2.68	2.66	2.66	2.67
H-2(4) α	2.20	2.20	2.25	2.25	2.14
H-6(7)x	2.108 (0.005)	2.11	2.05	2.07	2.01
H-6(7)n	1.610(0.005)	1.62	1.65	1.63	1.60
H-1'	2.50 (s)	3.74 (s)	2.76 (t)	2.84 (t)	2.94 (m) ^b
H-2'			3.68 (t)	1.79 (m) ^b	1.21 (d)
H-3'			.	3.90 (t)	1.21 (d)
OH			3.10 ^c	5.20 ^c	
C ₆ H ₅		7.33 (m) ^b			

TABLA II
 Constantes de acoplamiento (Hz) deducidas del análisis de los espectros de ^1H -
 RMN de los compuestos 1-5

Constantes de acoplamientos ^{a,b} J(Hz)	1	2	3	4	5
H2(4) α -H2(4) β	-15.95 (0.05)	-16.01 (0.05)	-16.06 (0.05)	-16.19 (0.05)	-15.86 (0.05)
H2(4) β -H1(5)	4.20 (0.05)	4.34 (0.05)	4.10 (0.05)	3.97 (0.05)	4.00 (0.05)
H6x-H6n	-13.22 (0.06)				
H6x-H7x	12.47 (0.08)				
H6x-H7n	4.90 (0.06)				
H6n-H7n	8.30 (0.08)				

^aJH6x-H6n = ²JH7x-H7n; ³JH6x-H7n = ³JH6n-H7x; ³JH2(4) H1(5) y ³JH6(7)n-H1(5) es muy pequeña y solo se ha observado un ligero ensanchamiento de las respectivas señales. ³JH6(7)x-H1(5) no se pudo establecer.

^b Las constantes de acoplamiento en los fragmentos R se midieron directamente de los espectros 4d JH1'-H2' = 5.4 Hz; 4e JH1'-H2' = 5.8 Hz y JH2'-H3' = 5.2 Hz; 4b, JH1'-H2' = 6.2 Hz. Error \pm 0.3 Hz.

La asignación y análisis de las señales correspondientes a H6(7)x y H6(7)n en el caso del compuesto 1 se ha llevado a cabo mediante experimentos de doble resonancia (DR) y la utilización como referencia de los datos descritos para norbornanos diferentemente sustituidos (Marshall, 1976, Abraham, 1985 y Marchard, 1982).

La saturación de la señal a 1.61 ppm sólo modifica la señal a 2.10 ppm que colapsa a un singlete ancho ($W_{1/2} = 10$ Hz), por lo que se pueden asignar inequívocamente dichas señales a H6(7)n y H6(7)x. La saturación de la señal de H1(5) a 3.45 ppm no modifica de forma apreciable las señales a 2.20 ppm (H2(4) α) y a 1.61 ppm que presentan mayor resolución, con líneas más estrechas que en el espectro normal. La señal a 2.69 ppm (H2(4) β) se transforma en un doblete aparente, observándose sólo la constante de acoplamiento ²JH(4) α -H2(4) β = 15.9 Hz. Estos hechos confirman las consideraciones anteriores respecto a H2(4) α , H2(4) β y H1(5). La señal a 2.10 ppm se simplifica adoptando una forma simétrica a la que aparece a 1.61 ppm, si bien con menor resolución, de lo que cabe deducir que los protones que originan esta última señal presentan un acoplamiento de una magnitud muy pequeña con H1(5) y se ha asignado a H6(7)n, mientras que la señal a 2.10 ppm se ha atribuido a H6(7)x. De acuerdo con los datos descritos para sistemas norbornánicos (Wiseman, 1975 y Marshall, 1976) se ha admitido un valor del orden de 0.55 Hz para ³JH6(7)n-H1(5), suficientemente pequeño para justificar el hecho de que la señal de H6(7)n no se modifique de forma apreciable al saturar la señal de H1(5) pero presente mayor resolución en estas condiciones.

Al saturar la señal de H1(5) los protones H6(7)x y H6(7)n constituyen un sistema de cuatro espines del tipo AA'BB' cuya resolución mediante la aplicación del programa de cálculo LAOCOON III (Castellano, 1963) permitió optimizar los valores de los parámetros magnéticos: $\delta H6(7)x$, $\delta H6(7)n$, ${}^3JH6x-H7x$, ${}^3JH6x-H7n = {}^3JH6n-H7x$, ${}^2JH6n-H6x = {}^2JH7n-H7x$ y ${}^3JH6n-H7n$ recogidos en las tablas I y II así como los errores más probables deducidos de este análisis.

El valor de la constante de acoplamiento ${}^3JH6(7)x-H1(5)$ no se ha podido determinar debido a la pequeña resolución de la señal de H6(7)x que no permite un análisis fiable de la misma.

Teniendo en cuenta la similitud de los espectros de 1-5 se puede considerar que las constantes de acoplamiento de los protones del puente etilénico H6(7)x y H6(7)n tienen, prácticamente, la misma magnitud en todos los casos. En este sentido los valores obtenidos para 4 se pueden proponer como valores promedio para el análisis de estos sistemas.

${}^{13}C$ RMN

Los desplazamientos químicos de los compuestos 1-5 se encuentran recogidos en la Tabla III. Los efectos estéricos y electrónicos en los desplazamientos químicos de ${}^{13}C$ así como la multiplicidad de las señales obtenidas en los espectros parcialmente acoplados han sido tenidas en cuenta.

TABLA III
 ${}^{13}C$ Desplazamientos químicos de los compuestos 1-5 (ppm)^a

Desplazamientos δ (ppm)	1	2	3	4	5
C-6(7) (t)	27.80	27.89	27.89	27.59	28.74
C-2(4) (t)	47.57	48.24	47.86	47.75	45.48
C-1(5) (d)	60.84	58.65	59.22	58.98	55.79
C-3 (s)	208.85	209.50	209.40	208.94	209.09
C-1	38.29 (q)	55.20 (t)	52.69 (t)	50.09 (t)	45.66 (d)
C-2			60.20 (t)	30.16 (t)	22.17 (q)
C-3				63.11 (t)	22.17 (q)

^a Medidos directamente de los espectros. Error \pm 0.05 ppm. Multiplicidad de señal obtenida en los espectros desacoplados de "off-resonance".

^b Carbonos aromáticos: C1(s) 139.49 C2(6) (d) 128.35^d C8(5)(d) 128.41^d 127.09^d

^c Los valores pueden ser intercambiados.

^d Esta señal se asignó en los espectros acoplados de protón.

Los espectros de ${}^{13}C$ totalmente acoplados presentan señales muy complejas. Su análisis de primer orden (Werhli, 1988; Breitmaier 1987 y

Marshall, 1983) ha permitido deducir las constantes de acoplamiento a un enlace de todos los átomos de carbono $^1\text{J}_{\text{C-H}}$, así como algunas constantes de acoplamiento $^2\text{J}_{\text{C-H}}$ y $^3\text{J}_{\text{C-H}}$. Los valores obtenidos para las constantes de acoplamiento de los carbonos del sistema tropánico son prácticamente los mismos en la serie estudiada. Los principales valores $^1\text{J}_{\text{C1-H1}} = 145.0$ Hz, $^1\text{J}_{\text{C2-H2}} = 129.0$, $^1\text{J}_{\text{C6-H6}} = 132$, $^2\text{J}_{\text{C3-H2(4)}} = 6.5$, $^3\text{J}_{\text{C3-H1}} = 7.5$ Hz pueden ser propuestos.

Teniendo en cuenta la gran similitud de los parámetros magnéticos protónicos y de ^{13}C deducidos para los compuestos 1-5 se puede considerar que su estructura viene descrita mayoritariamente por la misma conformación en todos los casos, independientemente de la diferente naturaleza del radical unido al átomo de nitrógeno. Dicha conformación presenta los anillos de piperidina y piperidona con una conformación de sobre plegada en N8 y de silla aplanada en C3.

Estas conclusiones vienen avaladas por los siguientes datos experimentales. En los espectros de ^1H RMN la anchura media de la señal correspondiente a los protones cabeza de puente es del orden de 11.5 Hz que corresponde a un sistema tropánico con el anillo piperidínico en conformación de silla aplanada (Trigo, 1981 y Gálvez, 1983). $^3\text{J}_{\text{H2(4)\beta-H1(5)}} \sim 4.12$ Hz es mayor que $^3\text{J}_{\text{H2(4)\alpha-H1(5)}} < 2$ Hz y, en consecuencia el ángulo diedro $\text{H2(4)\beta-C-C-H1(5)}$ es menor que $\text{H2(4)\alpha-C-C-H1(5)}$ que debe estar próximo a 90° de acuerdo con la relación de Karplus (Haasnoot, 1980), y están de acuerdo con una conformación de silla aplanada para el anillo de piperidónico. La práctica constancia de acoplamiento $^3\text{J}_{\text{H2(4)\beta-H1(5)}}$ confirma que la forma y volumen del agrupamiento unido al átomo de nitrógeno no modifica sensiblemente la conformación del anillo piperidónico.

En base a las consideraciones anteriormente expuestas, tanto los desplazamientos químicos como las constantes de acoplamiento referidos a H6(7)x y H6(7)n no se modifican apreciablemente al variar la naturaleza del anillo unido al átomo de nitrógeno, por lo que cabe pensar que la conformación de dicho anillo también permanece invariable a efectos prácticos. Al igual que en norbornanos diferentemente sustituidos $^3\text{J}_{\text{H6(7)n-H1(5)}}$ es menor que $^3\text{J}_{\text{H6(7)x-H1(5)}}$ y muy próxima a 0 por lo que el ángulo diedro H6(7)n-C-C-H1(5) debe ser del orden de 90° . Asimismo, $^3\text{J}_{\text{H6x-H7x}}$ es mayor que $^3\text{J}_{\text{H6n-H7n}}$ por lo que su interacción con el enlace del grupo oxo no sería significativa, lo que avala una conformación de silla aplanada del anillo piperidónico y una interacción preferente de los enlaces exo y endo con el átomo de nitrógeno.

La conformación de silla adoptada por el anillo de piperidona se confirma en el espectro de ^{13}C RMN por los desplazamientos químicos de los

C2(4). Para una conformación de bote, las señales correspondientes a estos carbonos estarían desplazadas a campo más alto a causa del efecto de comprensión estérica debido al eclipsamiento entre los átomos de hidrógeno H2(4) β -H1(5). La variación de los desplazamientos químicos de C1(5) en los compuestos 1-5 está de acuerdo con el efecto γ -apantallante ejercido por el agrupamiento unido al átomo de nitrógeno.

Los desplazamientos químicos de C6(7) no se afectan considerablemente por la variación de los sustituyentes unidos al átomo de nitrógeno. En el caso de 1,3-5 los desplazamientos químicos de C2(4) se pueden considerar constantes, con un valor medio de 47.85 ppm, observándose un apantallamiento de 2.37 ppm en 2. Estos hechos se pueden justificar teniendo en cuenta que el conformero con el sustituyente del nitrógeno en posición axial con respecto al anillo de piperidona en el equilibrio de inversión del nitrógeno A B (Fig. 8) es el más favorable, lo cual parece ser debido a que el aplanamiento del anillo de piperidona para adaptarse a la hibridación sp^2 del carbono carbonílico disminuye las interacciones 1,3-diaxiales.

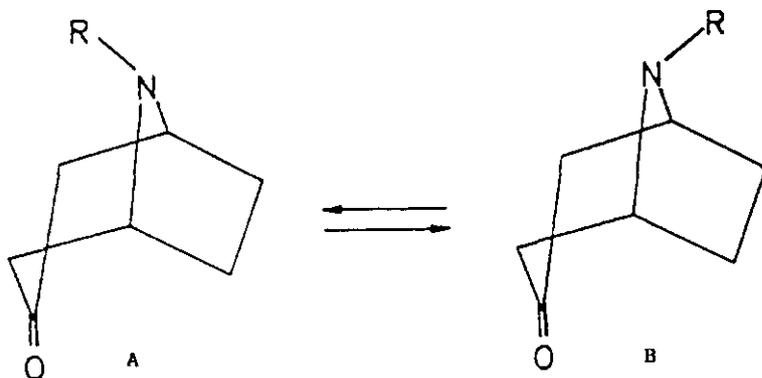


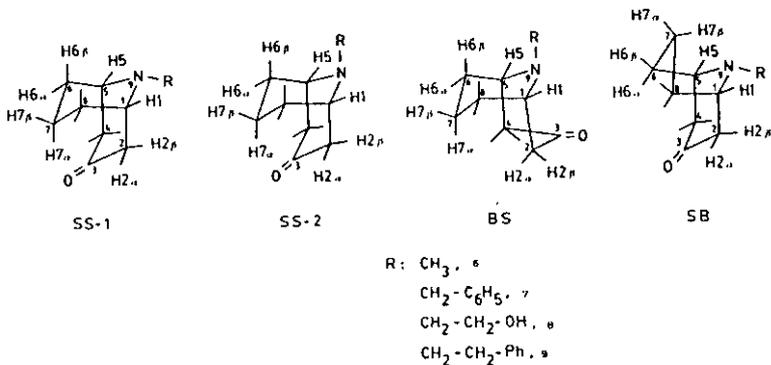
Figura 8.

Por tanto, la estructura de los compuestos 1-5 viene descrita preferentemente por una conformación de sobre plegado y silla aplanada para los anillos de pirrolidina y piperidona, con un ligero predominio del conformero que sitúa el sustituyente sobre el átomo de nitrógeno en disposición axial con respecto al anillo de piperidona.

1.2. Sistema del granatano

El estudio conformacional de 9-azabicyclo[3.3.1]nonan-3-onas-9-sustituidas (norgranatanonas N-sustituidas) resulta de interés por la influencia que sobre la conformación preferida ejercen los diferentes sustituyentes. Los parámetros espectroscópicos de ^1H y ^{13}C RMN han sido ampliamente utilizados para el análisis conformacional de estos sistemas bicíclicos (Wiseman, 1977; Barrelle, 1978 y Senda, 1981). Sin embargo, debido a la complejidad de los espectros de ^1H RMN los parámetros magnéticos protónicos no se han detallado suficientemente.

A continuación, se describe el estudio conformacional de los compuestos 6-9 (Esquema 2) por espectroscopía de ^1H RMN (360 y 500 MHz) y ^{13}C RMN (20 MHz) (Arias, 1989). También se describe el análisis de las constantes de acoplamiento vecinal ^1H - ^1H mediante la aplicación de la ecuación empírica propuesta por Altona (Haasnoot 1980) para deducir las conformaciones preferidas de los compuestos 6-9 en CDCl_3 .



Esquema 2.

1.2.1.- Análisis espectroscópico.

Los espectros ^1H y ^{13}C RMN de los compuestos 6-9 presentan una gran similitud. El compuesto 6 se ha estudiado más detalladamente por ^1H RMN (500 MHz), espectro de correlación homoescalar, modalidad COSY 45 y técnicas de doble resonancia (DR).

Las asignaciones de los desplazamientos químicos de ^{13}C RMN se han realizado teniendo en cuenta los efectos estéricos y electrónicos ejercidos

por los diferentes sustituyentes, las multiplicidades obtenidas en los espectros parcialmente acoplados y los espectros totalmente acoplados.

Espectros de ^1H RMN

Las señales correspondientes a $\text{H1}(5)$, $\text{H2}(4)_\beta$, $\text{H6}(8)_\beta$ y las debidas a los protones de los sustituyentes unidos al átomo de nitrógeno, aparecen bien diferenciadas en todos los casos. La región del espectro a campo más alto es más compleja y corresponde a las señales de los protones $\text{H6}(8)_\alpha$, $\text{H7}\beta$ y $\text{H7}\alpha$ las cuales aparecen muy próximas y con solapamientos parciales. La señal debida a $\text{H1}(5)$ aparece como un singlete ancho ($W1/2$ 13-14 Hz) y la de $\text{H2}(4)_\beta$ como doblete de dobletes. La señal de $\text{H2}(4)_\alpha$ aparece como un doblete debido al acoplamiento general con $\text{H2}(4)_\beta$, no observándose acoplamiento vecinal con $\text{H1}(5)$ que debe ser de pequeña magnitud y para el que se ha estimado un valor límite de 2Hz en función de $W1/2$ de las líneas del doblete.. Los protones $\text{H6}(8)_\beta$ aparecen aparentemente como triplete de tripletes; por eso $|2J_{\text{H6}(8)_\alpha-\text{H6}(8)_\beta}| \sim {}^3J_{\text{H6}(8)_\beta-\text{H7}\alpha}$ y ${}^3J_{\text{H6}(8)_\beta-\text{H1}(5)} - {}^3J_{\text{H6}(8)_\beta-\text{H7}\beta}$. Los acoplamientos de largo alcance entre los protones con una disposición en *W* no se observan en las condiciones de registro de los espectros utilizadas.

Para el compuesto 6 se ha realizado el espectro de ^1H RMN (500 MHz) aplicando la multiplicación de Gauss para aumentar la resolución, el espectro de correlación homoescalar COSY 45 (Fig. 9) y técnicas de doble resonancia.

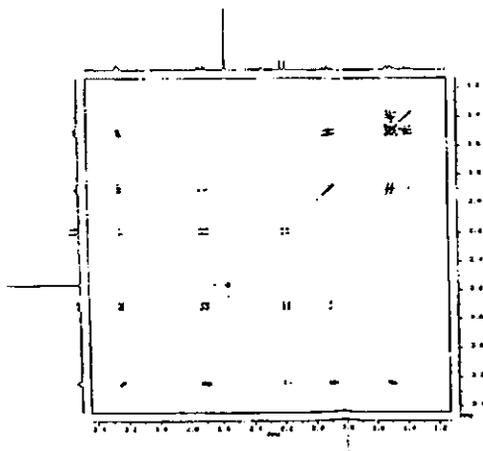


Fig. 9

Del estudio de las correlaciones cruzadas, observadas en el espectro, se llega a la conclusión de que las señales a 3.24, 2.70 y 1.90 ppm pueden asignarse inequívocamente a los protones $\text{H1}(5)$, $\text{H2}(4)_\beta$, $\text{H2}(4)_\alpha$ y $\text{H6}(8)_\beta$,

respectivamente. La consideración de estas correlaciones permite establecer los siguientes hechos:

- El multiplete a campo más alto centrado aproximadamente 1.40 ppm no se correlaciona con los protones H1(5) y debe corresponder a los protones H7 α o H7 β . No obstante, debido a su forma, puede ser asignado, en principio a H7 α .
- El multiplete centrado a 1.50 ppm se correlaciona con H1(5), H6(8) β y con la señal a 1.40 ppm y debe corresponder a H6(8) α .
- La señal correspondiente a H2(4) α presenta una débil correlación con la de H1(5). Esto concuerda con un valor pequeño para $^3\text{JH2(4)\alpha-H1(5)}$.
- La débil correlación observada entre H2(4) β y H6(8) β pone de manifiesto un acoplamiento a largo alcance entre estos protones debido a su disposición en W.
- Las señales correspondientes a los protones H7 β y H6(8) α que aparecen a 1.45 ppm se encuentran parcialmente solapadas.

Estas suposiciones fueron corroboradas mediante técnicas de doble resonancia.

El análisis de los espectros de ^1H RMN en CDCl_3 a 360 MHz de los compuestos 7-9 se ha llevado a cabo utilizando como referencia los datos deducidos previamente para 6 y se describen en las Tablas IV y V

TABLA IV

Desplazamientos químicos de ^1H -RMN de 9-azabicyclo [3.3.1]nonan-3-onas 9-sustituídas, δ (ppm).

Desplazamientos químicos ^a	6	7	8	9
H1 (5) (s,a)	3.24, W 1/2 13.0 Hz	3.32, W 1/2 13.0 Hz	3.37, W 1/2 14.0 Hz	3.40 W 1/2 13.5 Hz
H2(4) β (dd)2.70	2.74	2.70	2.68	
H2(4) α (d aparente)	2.19	2.26	2.29	2.25
H6(8) β (m) 1.90 (0.01)	1.95	1.92	1.92	
H6(8) α (m) 1.51 (0.01)	2.52 ^c	1.60 ^c	1.54 ^c	
H7 β (m) ^b	1.48 (0.01)	1.6	1.5	1.5
H7 α (m)	1.39 (0.01)	1.45	1.46	1.46
H1'	2.56 (s)	3.91 (s)	2.91 (t)	2.92 (0.01) (m) ^d
H2'			3.63 (t)	2.82 (0.01) (m) ^d
Ph (m)		7.33 (m) ^e		7.26 (m) ^e
OH (s,a)			4.83	

^a Abreviaturas: a, ancho; d, doblete; dd, doblete de dobletes; m, múltiples; s, singlete; t, triplete. Los valores de δ se han deducido del análisis de primer orden de los correspondientes protones con un error de ± 0.05 ppm, excepto para los casos indicados (en paréntesis) donde se han calculado por aplicación del programa LAOCOON III. ^b Esta señal está parcialmente oculta por la señal de H6(8) α . ^c Multipletes de baja resolución; el desplazamiento químico tabulado corresponde al centro del multiplete. ^d H1' y H2', protones metilénicos del grupo fenilico aparecen como un sistema de cuatro espines AA'BB'.

TABLA V

Constantes de acoplamiento deducidas del análisis de los espectros de $^1\text{H-RMN}$ de 9-aza-biciclo[3.3.1]nonan-3-onas 9-sustituidas, J (Hz)

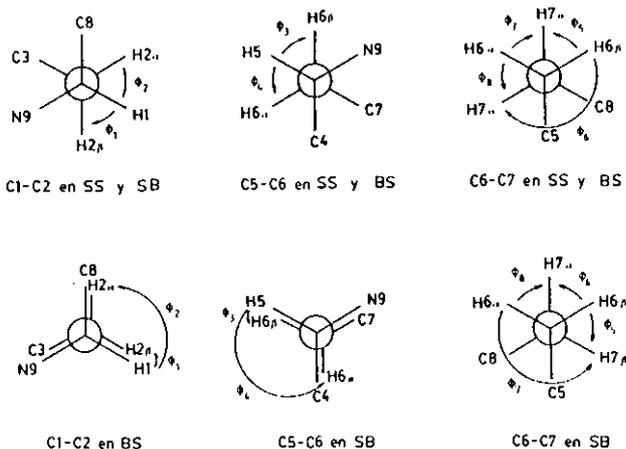
Constantes de acoplamiento ^a	6 ^b	7	8 ^d	9 ^c
H2(4) _α -H2(4) _β	-16.8	-16.6	-16.7	-16.7
H2(4) _α -H1(5) ^e	< 2	< 2	< 2	< 2
H2(4) _β -H1(5)	6.3	6.6	6.6	6.5
H6(8) _α -H6(8) _β	-13.61 (0.03)	-13.6	-13.6	-13.6
H6(8) _α -H1(5)	2.12 (0.05)	f	f	f
H6(8) _α -H7 _α	4.64 (0.05)	f	4.6	4.6
H6(8) _α -H7 _β	2.10 (0.05)	f	f	f
H6(8) _α -H1(5)	4.78 (0.03)	4.6	4.6	4.6
H6(8) _β -H7 _α	13.71 (0.03)	13.6	13.6	13.6
H6(8) _β -H7 _β	4.48 (0.03)	4.6	4.6	4.6
H7 _α -H7 _β	-14.86 (0.05)	f	-15.0	-14.8

^a Valores deducidos del análisis del primer orden de los correspondientes sistemas de protones, con un error de ± 0.5 Hz, excepto para los casos indicados (en paréntesis) donde han sido calculados por aplicación del programa LAOCOON III. ^b El análisis del multiplete H6(8)_{ax} de la cetona 6 (500 MHz) señala una constante de acoplamiento a larga distancia (disposición en W) 4J H2(4)_{ax}-H6(8)_{ax} = 0.87 ± 0.05 Hz. ^c Los protones metilénicos H1'(AA') y H2'(BB') del grupo fenilo aparecen como un sistema de cuatro espines AA'BB' que han sido analizados por aplicación del programa LAOCOON III: 2J HA-HA' = -12.56 ± 0.09 Hz; 3J HA-HB = 3J HA'-HB' = 5.90 ± 0.05 Hz; 3J HA-HB' = 3J HA'-HB = 9.4 ± 0.05 Hz; 2J HB-HB' = -12.51 ± 0.09 Hz. ^d La constante de acoplamiento en el fragmento R se ha medido directamente en el espectro 3J H1'-H2' = 5.4 ± 0.5 Hz. ^e 3J H2(4)_α-H1(5) es muy pequeña y sólo se puede estimar un valor aproximado. ^f Estas constantes de acoplamiento no se han podido determinar debido a la baja resolución y/o al solapamiento de las correspondientes señales.

1.2.2.- Estudio conformacional

Sin tener en cuenta la forma más desfavorable bote-bote, el sistema de granatanona puede adoptar cuatro conformaciones representadas en el esquema 2: dos formas silla-silla (SS-1 y SS-2) interconvertibles por inversión a través del átomo de nitrógeno y dos formas silla-bote (BS y SB).

Los parámetros de protón más significativos para el estudio conformacional son las constantes de acoplamiento vecinal para los sistemas rotacionales C1-C2 (o C5-C4), C5-C6 (o C1-C8) y C6-C7 (o C8-C7) y el valor de W1/2 para la señal correspondiente a H1(5). Para establecer la distribución conformacional y deducir la conformación preferida adoptada por los compuestos 6-9, se han aplicado las siguientes ecuaciones (Eliel, 1965 y Jackman, 1978).



Esquema 3

$$J^{obs} = \sum_{i=1}^n N_i J_i^o \quad (1)$$

$$\sum_{i=1}^n N_i = 1 \quad (2)$$

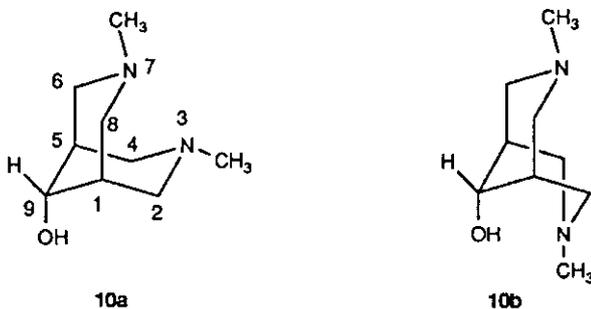
Donde J^{obs} es el valor experimental de la constante de acoplamiento, N_i es la fracción molar del i -ésimo conformero y J_i^o es el valor del mencionado parámetro para este conformero.

La aplicación de estas ecuaciones a las constantes de acoplamiento vecinal ^1H - ^1H observadas para los sistemas rotacionales C1-C2, C5-C6 y C6-C7, supone una evaluación previa de los acoplamientos (J_i^o) de los conformeros SS-1, SS-2, BS y SB. Esta evaluación se ha llevado mediante la ecuación empírica propuesta por Altona y col, que relaciona las constantes de acoplamiento entre los protones de un fragmento H-C-C-H con los valores

de los ángulos diedros, la electronegatividad de los sustituyentes unidos al sistema rotacional y sus orientaciones con respecto a los protones acoplados.

En el esquema 3 se definen los ángulos diedros (ϕ_{ij}) de los fragmentos H-C-C-H. Los cálculos de las constantes de acoplamiento modelo (J_i°) se han llevado a cabo haciendo uso de la escala de Huggings (Huggings, 1953) para calcular las electronegatividades de los sustituyentes (ΔX_i) y teniendo en cuenta para la geometría de los conformeros dos hipótesis alternativas:

- Una geometría ideal para las conformaciones sillas y botes de los ciclos de seis miembros (valores para los ángulos diedros de 0° , 60° , 120° o 180°).
- Una geometría distorsionada para los conformeros silla-silla con aplanamiento de los ciclos de piperidina y piperidona.



Esquema 4.

Los resultados se recogen en la tabla VI.

Asumiendo la hipótesis b se han considerado diferentes grados de distorsión por cambio de los respectivos ángulos diedros.

La serie de valores recogidos en la Tabla VI (entradas 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23) son aquellos que reproducen con éxito las constantes de acoplamiento del compuesto 6.

La participación del conformero SB con el ciclo de piperidina en conformación bote puede descartarse por comparación de las constantes de acoplamiento experimentales y las calculadas para el sistema rotacional C6-C7, considerando una conformación silla o bote (geometría ideal, hipótesis a) para este ciclo. La aplicación de las ecuaciones (1) y (2) a $^3J_{H6\beta-H7\beta}$ y $^3J_{H6\alpha-H7\alpha}$ conduce a valores de 3J que no concuerdan con los observados,

mientras que si se tiene en cuenta $^3J_{H6\beta-H7\alpha}$ se deduce una participación del 2% para dicho confórmero SB.

Si asumimos una conformación de silla aplanada para el ciclo de piperidina (Tabla VI, entradas 8, 11, 14, 17, 20, 23) las constantes de acoplamiento concuerdan con las calculadas.

Aplicando un tratamiento similar a $^3J_{H1-H2\beta}$ y $^3J_{H1-H2\alpha}$ se puede establecer una contribución del 40% aproximadamente, para el confórmero BS con el ciclo de piperidona en una conformación de bote ideal. Sin embargo, si esto fuera cierto la $^3J_{H1-H2\alpha}$ debería tener un valor de 3.5 Hz, mayor que se ha estimado experimentalmente (valor límite de 2Hz). De todo lo anterior se deduce, que los valores experimentales están más en concordancia con una conformación de silla aplanada para el ciclo de piperidona.

De la aplicación de la ecuación de Altona se pueden estimar los valores de los ángulos diedros $H1(5)-C-C-H2(4)\beta(\phi_1)$ y $H1(5)-C-C-H2(4)\alpha(\phi_2)$ en aproximadamente, 40° y 70° respectivamente (Tabla VI, entradas 2 y 5).

Teniendo en cuenta la similitud de los parámetros protónicos de los compuestos 6-9, se puede suponer un comportamiento similar y pueden describirse como dos confórmeros silla-silla aplanadas SS-1 y SS-2 en equilibrio. La mayor distorsión del ciclo de piperidona puede atribuirse, como en el caso de las tropinonas, a la presencia de un carbono carbonílico con hibridación sp^2 que facilita el aplanamiento del ciclo.

En los espectros de ^{13}C RMN se han observado pequeñas diferencias en los desplazamientos químicos en los carbonos del sistema bicíclico. La variación de los desplazamientos químicos de C1(5) está de acuerdo con el efecto γ -apantallante ejercido por los sustituyentes unido al átomo de nitrógeno (Tabla VII). Los valores de $\delta C6(8)$ no se afectan por la variación de los sustituyentes sobre el átomo de nitrógeno. La sustitución del grupo metilo de 6 por un bencilo (7), hidroxietilo (8) y fenetilo (9) ejerce un desplazamiento a campo más bajo en la señal correspondiente a C2(4) de 0.92, 1.08 y 0.7 ppm respectivamente, lo cual se atribuye a efectos estéricos δ . Estos efectos desapantallantes indican que las conformaciones con el sustituyente sobre el átomo de nitrógeno en posición axial respecto al ciclo de piperidona, SS-1, son las preferidas frente a las conformaciones con el sustituyente en posición axial respecto al ciclo de piperidona, SS-1 son las preferidas frente a las conformaciones con el sustituyente axial respecto al ciclo de piperidina. Esta preferencia es probablemente el resultado de la presencia de un carbono trigonal en el ciclo de piperidona, conduciendo a un mayor aplanamiento de este ciclo y al consiguiente desplazamiento de los átomos $H2(4)\beta$ para alejarse lo más posible del sustituyente en posición axial sobre el átomo de nitrógeno.

TABLA VI

Constantes de acoplamiento vecinal modelo calculadas a partir de la ecuación de Altona^a

Entrada	Confórmero	Angulo diedro (°)	Constantes de acoplamiento	J _i ^o (Hz)	J ^{bs} (Hz)
1	SS, SB			3.39	
2	SS, SB	ϕ_1	H1-C1-C2-H2 _{β}	6.25	6.3
3	BS			9.82	
4	SS, SB			2.62	
5	SS, SB	ϕ_2	H1-C1-C2-H2 _{α}	1.63	<2
6	BS			4.62	
7	SS, BS			3.39	
8	SS, BS	ϕ_3	H5-C5-C6-H6 _{α}	4.70	4.78
9	SB			9.82	
10	SS, BS			2.62	
11	SS, BS	ϕ_4	H5-C5-C6-H6	2.17	2.12
12	SB			4.62	
13	SS, BS			3.11	
14	SS, BS	ϕ_5	H6 β -C6-C7-H7 β	4.42	4.48
15	SB			2.99	
16	SS, BS			13.92	
17	SS, BS	ϕ_6	H6 β -C6-C7-H7 α	13.80	13.71
18	SB			2.97	
19	SS, BS			2.63	
20	SS, BS	ϕ_7	H6 α -C6-C7-H7 β	2.20	2.10
21	SB			13.92	
22	SS, BS			3.71	
23	SS, BS	ϕ_8	H6 α -C6-C7-H7 α	4.70	4.64
24	SB			3.11	

^a $^3J_{HH} = 13.22 \cos^2\phi - 0.99 \cos\phi + \Sigma\Delta x_i[0.87-2.46\cos^2(\xi_i\phi + 19.9|\Delta x_i|)]$ (3 sustituyentes) para las entradas 1-12.

^b $^3J_{HH} = 13.89 \cos^2\phi - 0.98 \cos\phi + \Sigma\Delta x_i[1.02 - 3.40 \cos^2(\xi_i\phi + 14.9|\Delta x_i|)]$ (2 sustituyentes) para las entradas 13-24.

TABLA VII

Desplazamientos químicos de ¹³C-RMN de 9-azaciciclo[3.3.1]nonan-3-onas 9-sustituidas

Desplazamientos químicos δ (ppm) ^a	6	7	8	9
C7 (t)	16.03	16.57	16.38	16.48
C6(8) (t)	29.52	29.38	29.72	29.62
C2(4) (t)	41.85	42.77	42.93	42.57
C1(5) (d)	55.68	53.52	54.24	54.12
C3 (s)	210.29	211.06	210.68	210.84 (t)
C1'	41.06 (c)	57.01 (t)	54.50 (t)	54.84 (t)
C2'			58.89 (t)	35.49 (t)
C1'' (s) ^b		139.26		140.28
C2''(6'') (d) ^{b,c}		128.30		128.72
C3''(5'') (d) ^{b,c}		128.30		128.26
C4'' (d)		127.07		126.00

^a Medidos directamente de los espectros; error ± 0.05 ppm; Multiplicidad de la señal obtenida de los espectros off-resonance; d, doblete; c, cuadruplete; s, singlete. ^b Carbonos aromáticos. ^c Estas señales se asignaron en los espectros acoplados de protón.

En consecuencia con todo lo dicho hasta ahora, se puede establecer que, en disolución de deuterocloroformo los compuestos 6-9 se encuentran en equilibrio entre dos conformaciones silla-silla aplanadas por inversión a través del átomo de nitrógeno. El ciclo de piperidona está más aplanado que el de piperidina y existe una ligera preferencia por la forma con el sustituyente sobre el átomo de nitrógeno en posición axial con respecto al ciclo de piperidona.

En conformidad con los resultados obtenidos por aplicación de la ecuación de Altona se puede afirmar que la contribución de los conformeros con los ciclos de piperidina o piperidona en conformación bote, debe ser pequeña.

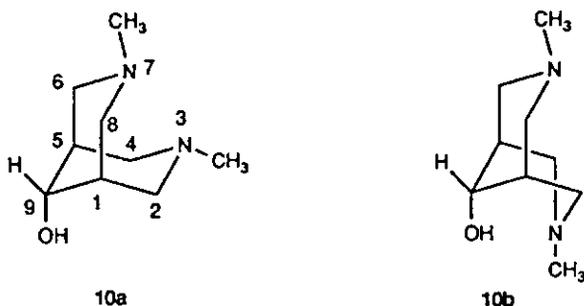
1.3 Sistema de la bispidina

Como representante de este sistema se ha seleccionado en 3,7-dimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol (10, esquema 4).

1.3.1.- Análisis espectroscópico

Espectros infrarrojos

Como se deduce del estudio de Rayos X (Gálvez, 1985), este compuesto cristaliza con dos moléculas de agua y una de etanol, en su espectro infrarrojo en KBr se observa una banda ancha de absorción entre



Esquema 4

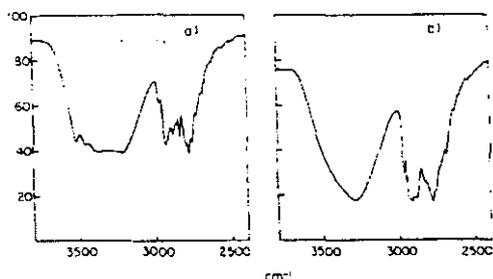
3600 y 3100 cm^{-1} debido a la existencia de diferentes enlaces por puente de hidrógeno; las bandas a 3520 y 3480 cm^{-1} se atribuyen al agua de cristalización y la absorción entre 3400 y 3200 cm^{-1} al grupo OH de la molécula asociado con moléculas de disolvente (Figura 10).

La forma cristalina 10b, cristaliza sin moléculas de agua. En el espectro infrarrojo en estado sólido se observa en la región del OH un máximo de absorción a aproximadamente 3300 cm^{-1} (Figura 10). La posición de este máximo no varía cuando el espectro se registra en CDCl_3 o CCl_4 , lo que indica la existencia de enlaces intramoleculares O-H...N y por tanto una disposición bote para uno de los anillos de piperidina.

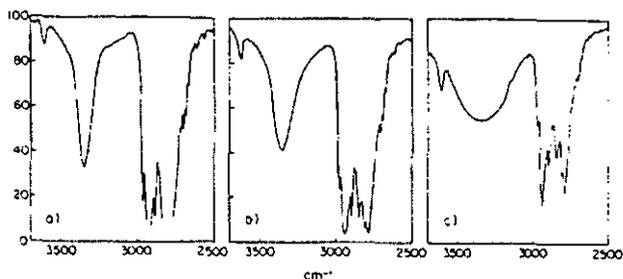
No se observan diferencias significativas entre los espectros infrarrojos de la forma 10a y 10b, lo cual sugiere que en 10a los pares de electrones no compartidos de ambos nitrógenos están implicados en enlaces. De hecho, los estudios de difracción de Rayos X muestran que ambos nitrógenos están unidos por puente de hidrógeno bien con moléculas de agua o de alcohol. Si esto no fuese así, la intensidad de las bandas de infrarrojo en la región 2850-2600 cm^{-1} , bandas de Bolhmann (Bolhmann, 1975), debía ser mayor en 10a que en 10b. Sin embargo, la intensidad total de las bandas de Bolhmann es algo mayor en 10a (conformación silla-silla).

Se ha observado, además, que los dos conformeros a y b del alcohol 10, están presentes en las disoluciones del mismo y la forma predominante depende de la polaridad del disolvente.

Así del estudio del espectro IR de este alcohol en distintos disolventes (Tabla VIII) se deduce que en CCl_4 y CS_2 predomina la conformación silla-bote como indica la fuerte absorción a 3350 cm^{-1} debidas a enlaces intramoleculares, mientras que a 3620 cm^{-1} aparece una banda poco intensa



Espectro IR del compuesto 10 en KBr (a) 10a; (b) 10b



Espectro IR de 10 (a) en disolución 0.002 M de CS_2 ($l = 2$ cm); (b) en disolución 0.001 M de CCl_4 ($l = 4$ cm); (c) en disolución 0.12 M de CDCl_3 ($l = 0.5$ mm)

Figura 10

debida a los grupos OH libres correspondientes a la forma silla-silla.

En solución de deuteriocloroformo, de nuevo coexisten las dos formas como indica la presencia de una banda ancha intensa centrada a 3280 cm^{-1} (enlace O-H...N intramolecular) y la de una banda débil a 3605 cm^{-1} (OH libre).

En $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ predomina la conformación silla-silla, puesto que a 3345 cm^{-1} aparece una banda ancha que se asigna a los grupos OH asociados con el disolvente, y además, también se observa en este caso un aumento de la absorción correspondiente a las bandas de Bolhmann.

TABLA VIII

Frecuencias de vibración del OH (cm⁻¹) para el 3,7-dimetil-3,7-dimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol (10)

Compuesto	Medio	Libre	Intra	Inter
10a	KBr			3520
			3482	
			3380	
			3280	
10a	(CD ₃) ₂ SO			3345
10b	KBr		3280	
10b	CCl ₄	3620	3350	
10b	CS ₂	3608	3350	

Espectros de RMN

Los datos de ¹H y ¹³C RMN de 10 se muestran en las tablas X-XI. Los acoplamientos en el espectro de protón se han deducido por un análisis de primer orden de los espectros a 360 MHz.

Para el compuesto 10 en (CD₃)₂SO, la conformación preferente es la de silla-silla con el anillo de piperidina que contiene el grupo OH en posición axial más aplanado, para evitar las interacciones 1,3-sindiaxiales con los protones H2(4) axial. Estas conclusiones se basan en lo siguiente:

- La señal correspondiente a H1(5) aparece como un singlete ancho.
- ³JH(8)_{ax}-H1(5) - ³JH6(8)_{ec}-H1(5) - 2 Hz corresponde a un anillo de piperidina ligeramente aplanado (Casy, 1974).
- ³JH2(4)_{ax}-H1(5) es mayor que ³JH2(4)_{ec}-H1(5) y por tanto el ángulo diedro H2(4)_{ax}-C-C-H1(5) es menor que H2(4)_{ec}-C-C-H1(5).
- La señal de H2(4)_{ax} aparece a campo menor que la correspondiente a H6(8)_{ax} debido al desapantallamiento de H2(4)_{ax} por su proximidad al grupo hidroxilo y a la disminución de la trans coplanaridad con respecto al par de electrones no compartido del átomo de nitrógeno. Estos mismos efectos hacen que la señal correspondiente a C2(4) aparezca a campo más alto que la de C6(8).

Para el compuesto 10 en CDCl₃ la conformación preferida es la silla-bote estabilizada por enlaces de hidrógeno intramoleculares.

La conformación bote para uno de los anillos de piperidina está avalada por los siguientes resultados: (a) El desapantallamiento ($\Delta\delta = 0.3$ ppm) de H2(4)_{ec} (bote 10b) con respecto a H6(8)_{ec} (silla 10a) y (b) el

desapantallamiento ($\Delta\delta = 0.4$ ppm) de H1(5) de 10b con respecto a H1(5) de 10a. Ambos hechos son debidos al desplazamiento de la densidad electrónica de los correspondientes enlaces C-H hacia los respectivos átomos de carbono; este desplazamiento también explica el apantallamiento ($\Delta\delta = 4.5$ ppm) de la señal correspondiente a C2(4) de 10b con respecto a la de C6(8). La señal correspondiente a H1(5) (doblete) y la correspondiente a H2(4)ec (triplete) muestran un acoplamiento (~ 10 Hz) que es típico de protones vecinales eclipsados en sistemas piperidínicos (Casy, 1974).

1.3.2 Métodos Teóricos

En el compuesto 10a se ha llevado a cabo el estudio teórico por el método semiempírico AM1 implementado en el programa AMPAC (Dewar, 1986; Liotard, 1989) para predecir su estructura, (Alcolea, 1991). Para la evaluación de la exactitud de la geometría punto de partida anterior a los cálculos, y para revisar las geometrías optimizadas después de los cálculos, se aplicó el programa DRAW (Storch, 1984).

TABLA IX

Desplazamientos químicos de ^1H -RMN en CDCl_3 y $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ para el 3,7-dimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol (10)

δ (ppm)	10 CDCl_3	10 $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$
H1(5) (d)	2.05	1.68
H2(4)ec	3.00 (t)	2.46 (d)
H6(8)ec	2.70 (d)	2.77 (dd)
H2(4)ax	2.54 (m)	2.54 (dd)
H6(8)ax	2.10 (m)	2.12 (dd)
H9	3.47 (t)	3.44 (t)
N- CH_3	2.23 (s)	2.03 (s)

TABLA X

Constantes de acoplamiento del 3,7-dimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol (10).

J (Hz)	10	
	CDCl_3	$(\text{CD}_3)_2\text{SO}$
H2(4)ax-H2(4)ec	10	10.6
H6(8)ax-H6(8)ec	10.8	11.6
H9-H1(5)	1.8	3.5
H2(4)ax-H1(5)		3.3
H6(8)ax-H1(5)		2.2

TABLA XI

Desplazamientos químicos de ^{13}C -RMN en CDCl_3 del 3,7-dimetil-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-ol (10)

δ (ppm)	10
C1(5)	35.57
C2(4)	54.88
C6(8)	60.14
C9	70.89
CH_3	45.37
CH_3	46.01

Optimización de la geometría

Los valores óptimos de longitudes de enlace, ángulos de enlace y ángulos diedros se muestran en las tablas XII, XIII y XIV. Los cálculos se hicieron sin fijar ningún parámetro. Así todos los datos geométricos se variaron y optimizaron.

TABLA XII

Longitudes de enlace optimizadas (en Å) para el compuesto 10a

Longitudes de enlace	AM1	Experimental	
		Molécula A	Molécula B
$r\text{C}(1)\text{-C}(2)$	1.5301	1.572	1.560
$r\text{C}(2)\text{-C}(3), \text{C}(4)\text{-C}(6)$	1.5309, 1.5314	1.528, 1.520	1.500, 1.493
$r\text{C}(1)\text{-C}(4)$	1.5297	1.522	1.548
$r\text{N}(5)\text{-C}(3), \text{C}(6)\text{-N}(5)$	1.4554, 1.4540	1.451, 1.453	1.452, 1.482
$r\text{C}(2)\text{-C}(7), \text{C}(4)\text{-C}(8)$	1.5317	1.560, 1.510	1.482, 1.485
$r\text{N}(9)\text{-C}(7), \text{C}(8)\text{-N}(9)$	1.4538, 1.4534	1.442, 1.475	1.447, 1.445
$r\text{C}(10)\text{-N}(5), \text{N}(9)\text{-C}(11)$	1.4456, 1.4445	1.480, 1.481	1.466, 1.503
$r\text{O}(12)\text{-C}(1)$	1.4197	1.409	1.371
$r\text{H}(13)\text{-C}(1)$	1.1272		
$r\text{C}(2)\text{-H}(14), \text{C}(4)\text{-H}(15)$	1.1228, 1.1235		
$r\text{C}(3)\text{-H}(16), \text{C}(6)\text{-H}(17)$	1.1315, 1.1325		
$r\text{C}(8)\text{-H}(18), \text{C}(7)\text{-H}(19)$	1.1322		
$r\text{C}(3)\text{-H}(20), \text{C}(6)\text{-H}(21)$	1.1264, 1.1268		
$r\text{C}(8)\text{-H}(22), \text{C}(7)\text{-H}(23)$	1.1270, 1.1272		
$r\text{C}(10)\text{-H}(24)$ or $\text{H}(26)$	1.1213		
$r\text{C}(11)\text{-H}(27)$ or $\text{H}(29)$	1.1213		
$r\text{C}(10)\text{-H}(25), \text{C}(11)\text{-H}(28)$	1.1256, 1.1259		
$r\text{H}(30)\text{-O}(12)$	0.9643		
$r\text{N}(5)\cdots\text{N}(9)$	3.0149	2.892	

TABLA XIII
Angulos de enlace (en grados) para 10a

Angulos de enlace	AMI	Experimental	
		Molécula A	Molécula B
C(1)-C(2)-C(3)	109.88	110.3	106.2
C(2)-C(1)-C(4)	106.95	106.1	103.1
N(5)-C(3)-C(2)	114.62	112.3	113.9
C(6)-C(4)-C(1)	109.82	110.9	104.9
C(6)-N(5)-C(3)	114.73	114.1	110.6
N(5)-C(6)-C(4)	114.46	113.1	116.8
C(7)-C(2)-C(1)	108.29	103.9	111.6
C(7)-C(2)-C(3)	112.87	113.7	117.7
C(8)-C(4)-C(1)	108.65	108.1	113.3
C(8)-C(4)-C(6)	112.69	112.7	114.7
N(9)-C(7)-C(2)	114.81	117.2	112.4
N(9)-C(8)-C(4)	114.82	115.6	111.3
C(8)-N(9)-C(7)	115.51	109.6	109.3
C(10)-N(5)-C(3)	112.03	107.1	111.8
C(10)-N(5)-C(6)	112.00	110.5	112.0
C(11)-N(9)-C(7)	112.29	110.3	111.3
C(11)-N(9)-C(8)	112.21	112.3	108.0
O(12)-C(1)-C(2)	108.06	108.3	108.5
O(12)-C(1)-C(4)	113.09	112.4	111.8
H(13)-C(1)-(C(2), C(4))	110.30, 109.95		
H(13)-C(1)-O(12)	108.46		
C(1)-C(2)-H(14)	109.75		
H(14)-C(2)-(C(3), C(7))	107.69, 108.32		
C(1)-C(4)-H(15)	110.16		
H(15)-C(4)-(C(6), C(8))	107.63, 107.85		
C(2)-C(3)-(H(16), H(20))	107.08, 108.70		
N(5)-C(3)-(H(16), H(20))	111.31, 106.82		
C(4)-C(6)-(H(17), H(21))	107.09, 108.78		
N(5)-C(6)-(H(17), H(21))	111.45, 107.03		
C(4)-C(8)-(H(18), H(22))	107.48, 108.57		
N(9)-C(8)-(H(18), H(22))	111.41, 106.76		
C(2)-C(7)-(H(19), H(23))	107.59, 108.46		
N(9)-C(7)-(H(19), H(23))	111.40, 106.78		
H(20)-C(3)-H(16)	108.13		
H(21)-C(6)-H(17)	107.84		
H(22)-C(8)-H(18)	107.55		
H(23)-C(7)-H(19)	107.55		
N(5)-C(10)-(H(24), H(26))	108.74, 108.79		
H(25)-C(10)-N(5)	113.48		
H(25)-C(10)-(H(24), H(26))	108.48, 108.49		
H(26)-C(10)-H(24)	108.76		
N(9)-C(11)-(H(27), H(29))	108.79, 108.80		
H(28)-C(11)-N(9)	113.41		
H(28)-C(11)-(H(27), H(29))	108.49, 108.48		
H(29)-C(11)-H(27)	108.77		
H(30)-O(12)-C(1)	106.79		

TABLA XIV
 Angulos de torsión (en grados) para 10a

Angulos de torsión	AM1	Experimental	
		Molécula A	Molécula B
C(3)-C(2)-C(1)-C(4)	-60.36	-58.7	-70.1
C(7)-C(2)-C(1)-C(4)	63.34	63.5	59.4
C(3)-C(2)-C(1)-O(12)	61.69	62.2	171.1
C(7)-C(2)-C(1)-O(12)	-174.61	-175.6	-59.4
C(1)-C(2)-C(3)-N(5)	53.36	55.9	61.8
C(1)-C(2)-C(3)-(H(16), H(20))	-70.63, 172.77		
C(1)-C(4)-C(6)-N(5)	-53.86	-56.3	-59.0
C(1)-C(4)-C(6)-(H(17), H(21))	70.20, -173.50		
C(1)-C(2)-C(7)-N(9)	-53.76	-59.2	-63.1
C(1)-C(2)-C(7)-(H(19), H(23))	70.86, -173.08		
C(1)-C(4)-C(8)-N(9)	52.97	58.7	58.0
C(1)-C(4)-C(8)-(H(18), H(22))	-71.59, 172.34		
C(2)-C(1)-C(4)-C(6)	60.62	58.6	67.4
C(2)-C(1)-C(4)-C(8)	-63.05	-65.4	-58.4
C(2)-C(3)-N(5)-C(6)	-44.89	-51.6	-48.0
C(2)-C(3)-N(5)-C(10)	-174.03	-174.3	-173.5
C(2)-C(7)-N(9)-C(8)	43.10	50.6	56.5
C(2)-C(7)-N(9)-C(11)	173.52	174.7	173.8
C(3)-N(5)-C(6)-C(4)	45.10	51.6	47.7
C(3)-N(5)-C(6)-(H(17), H(21))	-76.60, 165.71		
C(3)-C(2)-C(7)-N(9)	68.11	60.7	60.1
C(3)-C(2)-C(7)-(H(19), H(23))	-167.26, -51.20		
C(3)-N(5)-C(10)-(H(24), H(25))	-55.27, 65.55		
C(3)-N(5)-C(10)-H(26)	-173.57		
C(4)-C(6)-N(5)-C(10)	174.25	172.4	173.1
C(4)-C(8)-N(9)-C(7)	-42.62	-48.8	-53.9
C(4)-C(8)-N(9)-C(11)	-173.07	-171.7	-175.2
N(5)-C(3)-C(2)-C(7)	-67.62	-60.4	-64.1
N(5)-C(3)-C(2)-H(14)	172.87		
N(5)-C(6)-C(4)-C(8)	67.41	65.0	65.9
N(5)-C(6)-C(4)-H(15)	-173.80		
C(6)-C(4)-C(11)-O(12)	-58.22	-59.7	-176.2
C(6)-N(5)-C(3)-(H(16), H(20))	76.82, -165.35		
C(6)-C(4)-C(8)-N(9)	-68.98	-64.2	-62.4
C(6)-C(4)-C(8)-(H(18), H(22))	166.46, 50.40		
C(6)-N(5)-C(10)-H(24)	174.18		
C(6)-N(5)-C(10)-(H(25), H(26))	-65.00, 55.88		
C(7)-C(2)-C(3)-(H(16), H(20))	168.39, 51.79		
C(7)-N(9)-C(8)-(H(18), H(22))	79.85, -162.99		
C(7)-N(9)-C(11)-(H(27), H(28))	54.53, -66.30		
C(7)-N(9)-C(11)-H(29)	172.89		
C(8)-C(4)-C(1)-O(12)	178.11	176.4	58.0

TABLA XIV (CONTINUACIÓN)

Angulos de torsión	AM1	Experimental	
		Molécula A	M
C(8)-C(4)-C(6)-(H(17), H(21))	-168.53,	-52.23	
C(8)-N(9)-C(7)-(H(19), H(23))	-79.50,	163.35	
C(8)-N(9)-C(11)-H(27)	-173.39		
C(8)-N(9)-C(11)-(H(28), H(29))	65.79,	-55.03	
N(9)-C(7)-C(2)-H(14)	-172.74		
N(9)-C(8)-C(4)-H(15)	172.37		
C(10)-N(5)-C(3)-(H(16), H(20))	-52.32,	65.51	
C(10)-N(5)-C(6)-(H(17), H(21))	52.55,	-65.13	
C(11)-N(9)-C(7)-(H(19), H(23))	50.92,	-66.23	
C(11)-N(9)-C(8)-(H(18), H(22))	-50.60,	66.55	
H(13)-C(1)-C(2)-(C(3), C(7))	-179.90,	-56.20	
H(13)-C(1)-C(2)-H(14)	61.86		
H(13)-C(1)-C(4)-(C(6), C(8))	-179.62,	56.71	
H(13)-C(1)-C(4)-H(15)	-61.23		
H(13)-C(1)-O(12)-H(30)	74.43		
H(14)-C(2)-C(1)-(C(4), O(12))	-178.60,	-56.54	
H(14)-C(2)-C(3)-(H(16), H(20))	48.88,	-67.72	
H(14)-C(2)-C(7)-(H(19), H(23))	-48.12,	67.94	
H(15)-C(4)-C(1)-(C(2), O(12))	179.01,	60.17	
H(15)-C(4)-C(6)-(H(17), H(21))	-49.74,	66.56	
H(15)-C(4)-C(8)-(H(18), H(22))	47.80,	-68.26	
H(30)-O(12)-C(1)-(C(2), C(4))	-166.00,	-47.81	

La numeración de los átomos se representa en la figura 11. El punto de partida para la optimización de la geometría fueron los datos de la estructura cristalina (Gálvez, 1985) y aparecen en las tablas XII, XIII y XIV. Los diferentes tipos de estructura molecular de 10a que aparecen en el cristal, moléculas a y b, se relacionan también en estas tablas. Sin embargo, el método AM1 sólo simula la molécula 10a aislada.

en general se encuentra una buena concordancia entre los resultados del método AM1 y los datos de difracción de Rayos X, especialmente en la molécula a. Sin embargo, se han notado las siguientes diferencias relevantes.

La distorsión encontrada en la conformación silla-silla que se refleja en el valor de $r\text{ N}(5)\dots\text{N}(9)$ (2.892 Å) que es debida a la fuerte interacción estérica entre los pares de electrones no compartidos (Gálvez, 1985), es aún mayor en la deducida por el método AM1 (3.014 Å), lo cual se atribuye a los efectos de empaquetamiento en la red cristalina.

Los valores descritos por difracción de Rayos X para la molécula a concuerdan mejor con los deducidos por el método de AM1 que los valores descritos para la molécula b. En este caso, se observa una diferente conformación para el átomo de oxígeno O(12). En consecuencia todas las comparaciones que se exponen a continuación se han llevado a cabo en la molécula a.

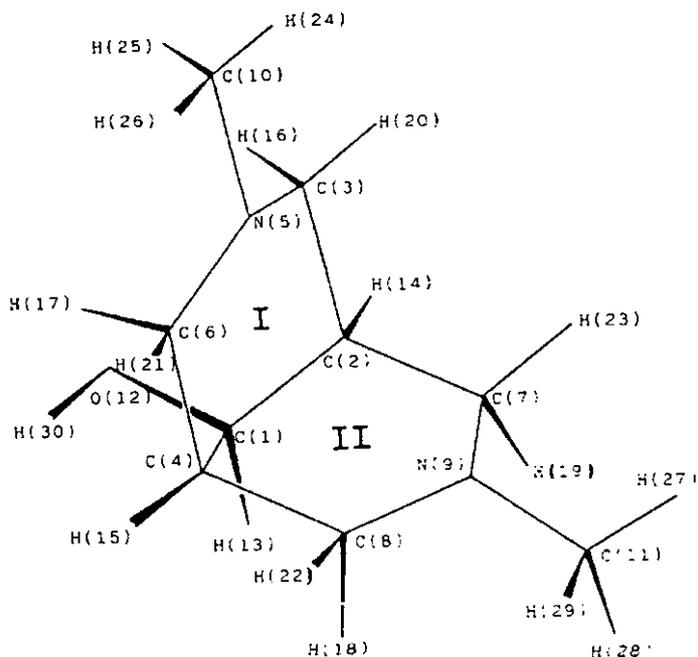


Figura 11.

El valor experimental de $r\text{ C}(1)\text{-C}(2)$ es más largo que $r\text{ C}(1)\text{-C}(4)$, y los valores teóricos deducidos de AM1, en aproximadamente 0.04 Å. También, la distancia experimental $r\text{ C}(2)\text{-C}(7)$ es más larga que la correspondiente distancia deducida por AM1. Asimismo, la distancia experimental $r\text{ C}(2)\text{-C}(7)$ es más larga que la $r\text{ C}(4)\text{-C}(8)$ y que la correspondiente a los datos obtenidos por AM1. Por consiguiente se deduce una estructura distorsionada

en el cristal a nivel de C(2) con respecto a la forma casi simétrica predicha por el método AM1. Los valores experimentales de los ángulos C(1)-C(2)-C(7) y C(2)-C(7)-N(9) difieren de los correspondientes deducidos del método AM1 (aproximadamente 4° más bajo en el primero, y aproximadamente 2° más grande en el segundo). El ángulo C(7)-N(9)-C(8) es aproximadamente 6° más pequeño que el obtenido por AM1.

Los valores de los ángulos diedros a nivel de C(2) obtenidos por el método AM1 también difieren de los deducidos por Rayos X. Así, son menores con respecto a los datos experimentales en C(1)-C(2)-C(7)-N(9), C(1)-C(2)-C(3)-N(5), C(2)-C(3)-N(5)-C(6) y C(2)-C(7)-N(9)-C(8), en aproximadamente -5° , 3° , -7° y 7° respectivamente y se incrementan en C(3)-C(2)-C(7)-N(9) y N(5)-C(3)-C(2)-C(7) en aproximadamente 7° y -7° respectivamente.

En la figura 12 se representan los valores teóricos de carga y densidad.

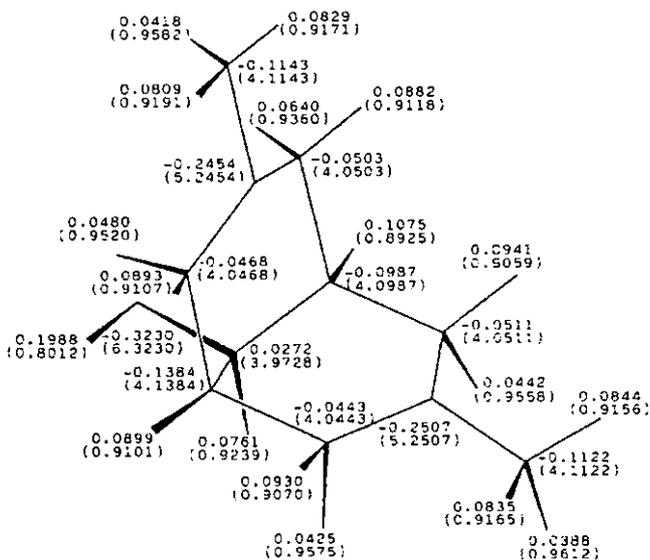


Figura 12

2.0 BIBLIOGRAFÍA

- Abraham, R.J. y Fischer, J. (1985) *Magn. Reson. Chem.* **23**, 856.
- Alcolea, M.; Fernández, M.; Gálvez, E. (1991) *J. Mol. Struct.* **249**, 313.
- Arias, M.S.; Gálvez, E.; Izquierdo, M.L. y Burgos, C. (1986) *J. Mol. Struct.* **147** 381.
- Arias, M.S.; Iriepa, I.; Gálvez, E. y Lorente, A. (1989) *J. Mol. Struct.* **193**, 161.
- Barrelle, M.; Apparú, M. y Gey, C. (1978) *Can. J. Chem.* **56**, 85.
- Bohlman, F. y Zeisberg, R. (1975) *Chem. Ber.* **108**, 1043.
- Breitmaier, E. y Voelter, W. (1987) "¹³C-NMR Spectroscopy, High-Resolution Methods and Applications in Organic Chemistry and Biochemistry", Verlag Chemie, Weinheim.
- Eliel, E.L.; Allinger, N.L.; Angual, S.J. y Morrison, G.a. (1965) "Conformational Analysis", Wiley Interscience, New York.
- Castellano, S. y Bothner-By, A.A. (1963) *J. Chem. Phys.* **41**, 3863.
- Casy, A.F. y Coates, J.E. (1974) *Org. Magn. Reson.* **6**, 441.
- Deward, M.J.S. y Stewart, J.J.P. (1986) *Q.C.P.E. Bull.* **6**, 506.
- Gálvez, E.; Martínez, M.; González, J.; Trigo, G.G.; Smith-Verdier, P.; Florencio, F. y García-Blanco, S. (1983) *J. Pharm. Sci.* **72**, 881.
- Gálvez, E.; Arias, M.S.; Bellanato, J.; García-Ramos, J.V.; Florencio, F.; Smith-Verdier, P. y García-Blanco, S. (1985) *J. Mol. Struct.* **127**, 185.
- Haasnoot, C.A.G.; de Leeuw, F.A.A.M. y Altona, C. (1980) *Tetrahedron.* **36**, 2783.
- Huggins, M.L. (1953) *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 4123.
- Jackman, L.M. y Sternhell, S. (1978) "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry", Pergamon, Oxford.
- Leger, J.M.; Gadret, M. y Carpy, A. (1980) *Mol. Pharmacol.* **17**, 339.
- Liotard, D.A.; Healy, E.F.; Ruiz, J.M. y Deward, M.J.S. (1989) "Manual AMPAC, Versión 2.1" Universidad de Texas.
- Marchan, A.P. (1982) "Stereochemical Applications of NMR Studies in Rigid Bicyclic System". Verlag Chemie Weinmheim.
- Marshall, J.L.; Walter, S.R. Barfiels, M.; Marchand, A.P.; Marchand, N.W. y Segre, A.L. (1976) *Tetrahedron.* **32**, 537.
- Marshall, J.L. (1983) "Carbon-Carbon and Carbon-Proton NMR Couplings: Applications to Organic Stereochemistry and Conformational Analysis", Verlag Chemie International, Deerfield Beach, Fl.
- Martin, Y.C. (1978) "Quantitative Drug Design", Marcel Dekker, New York.
- Senda, Y.; Ishiyama, J.I. y Imaizumi, S. (1981) *J. Chem. Soc., Perkin Trans* **2**, 90.
- Trigo, G.G.; Martínez, M. y Gálvez, E. (1981) *J. Pharm. Sci.* **70**, 87.
- Wehrli, F.W.; Marchand, A.P. y Wehrli, S. (1988) "Interpretation of Carbon-13 NMR Spectra", John Wiley, New York.

Wenkert, J.S.; Bindra, C.J.; Chang, C.J.; Cochran, D.W. y Shell, F.M. (1974) *Acc. Chem. Res.* **7**, 46.

Wiseman, J.R. y Krabbenhoft, H.O. (1975) *J. Org. Chem.* **40**, 3222.

Wiseman, J.R. y Krabbenhoft, H.O. (1975) *J. Org. Chem.* **42**, 2240.