



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

**SÍNTESIS, CARACTERIZACIÓN Y ANÁLISIS
CONFORMACIONAL DE SISTEMAS HETEROCÍCLICOS
DERIVADOS DE PIPERIDINA, PIRROLIDINA,
1,3,2-DIOXATIOLANO-2-ÓXIDO Y 1,3,2-DIOXTIANO-2-ÓXIDO**

**TESIS
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. CARLOS ERNESTO LOBATO GARCÍA

TUTOR:

DR. RAÚL G. ENRÍQUEZ HABIB



México, D. F., Febrero, 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A la **Universidad Nacional Autónoma de México**, por brindarme el espacio y los recursos materiales y humanos necesarios para mi formación profesional.

A la **Universidad Juárez Autónoma de Tabasco** por la beca institucional para estudios de posgrado, así como al sistema PROMEP-SEP por la beca otorgada para estudios de doctorado.

A los miembros del Comité Tutelar:

| | |
|-----------------------------------|--------------------------------------|
| Dr. Raúl G. Enríquez Habib | Dr. Luis A. Maldonado Graniel |
|-----------------------------------|--------------------------------------|

Asimismo a:

| | |
|-------------------------------|----------------------------------|
| Dr. Dino Gnecco Medina | Prof. William F. Reynolds |
|-------------------------------|----------------------------------|

Por sus atinadas observaciones y sugerencias en el seguimiento de este trabajo.

De manera especial agradezco a la **Dra. Patricia Guadarrama Acosta** por su apoyo en la asesoría y realización de los cálculos teóricos.

Agradezco los comentarios a este trabajo por parte de los miembros del Jurado:

| | |
|---------------------------------------|-----------------------------------|
| Dr. Serguei Fomine | Dr. Benjamín Ortiz |
| Dr. José Gustavo Ávila Zárraga | Dr. René Miranda Ruvalcaba |
| Dr. Fernando Cortés Guzmán | |

De manera especial, agradezco a:

| | |
|--------------------------------|---|
| Dr. Eduardo Díaz Torres | Dr. Carlos M. Cerda García Rojas |
|--------------------------------|---|

Sus acertadas observaciones y sugerencias indudablemente enriquecieron y mejoraron esta tesis.

De la misma forma, reconozco la labor del personal técnico del Instituto de Química de la UNAM:

| | |
|----------------------------------|---|
| Dr. Rubén A. Toscano | M. en C. Francisco Javier Pérez Flores |
| I. Q. Luis Velasco Ibarra | Q. F. B. Rocío Patiño M. |

De manera especial, agradezco la asesoría brindada por el personal técnico de RMN:

| | |
|--|--|
| M. en C. Ma. de las Nieves Zavala Segovia | M. en C. Héctor Ríos Olivares |
| M. en C. Elizabeth Huerta Salazar | Q. María de los Ángeles Peña González |

A mi familia, compañeros y amigos: gracias por su comprensión y apoyo.

El presente trabajo fue realizado en el Laboratorio 1-5 del Instituto de Química de la Universidad Nacional Autónoma de México, contando con la dirección y asesoría del Dr. Raúl G. Enríquez Habib.

Para su ejecución se contó con el apoyo económico de: CONACYT (proyecto 40959), DGAPA, UNAM (proyecto IN232202) y PAEP, UNAM (proyecto 208308)

CONTENIDO

| | |
|--|------|
| ABREVIATURAS..... | v |
| ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS..... | vii |
| RESUMEN | |
| <i>I) Versión en español</i> | xiii |
| <i>II) English version</i> | xiv |
| INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| ANTECEDENTES | 4 |
| <i>I) Aspectos generales de los sistemas de piperidina y pirrolidina</i> | 4 |
| <i>II) Aspectos conformacionales de los sistemas de piperidina y pirrolidina</i> | 5 |
| A) <i>El sistema cíclico de seis miembros</i> | 5 |
| B) <i>El sistema cíclico de cinco miembros</i> | 9 |
| C) <i>Estudios conformacionales recientes en derivados de piperidina y pirrolidina</i> | 10 |
| <i>III) Aspectos generales de sulfitos cíclicos</i> | 12 |
| <i>IV) Aspectos conformacionales de los sulfitos cíclicos</i> | 16 |
| A) <i>Comportamiento conformacional de los derivados de 1,3,2- dioxatolano-2-óxido</i> | 16 |
| B) <i>Comportamiento conformacional de los derivados de 1,3,2- dioxatiano-2-óxido</i> | 18 |
| <i>V) Cálculos Teóricos de Desplazamientos Químicos</i> | 20 |
| OBJETIVOS | 24 |
| <i>I) Objetivo General</i> | 24 |
| <i>II) Objetivos Específicos</i> | 24 |
| RESULTADOS Y DISCUSIÓN..... | 25 |
| <i>I) Caracterización de los derivados de piperidina 1-4</i> | 25 |
| A) <i>(2S)-2-piperidin-1-il-propanoato de metilo (1)</i> | 25 |

| | |
|---|-----------|
| B) (2S)-2-fenil-2-piperidin-1-il-acetato de metilo (2)..... | 26 |
| C) (2S)-3-fenil-2-piperidin-1-il-propanoato de metilo (3)..... | 27 |
| D) (2R)-2-fenil-2-piperidin-1-il-etanol (4)..... | 28 |
| E) Asignación de los espectros de RMN de los compuestos 1-4 | 29 |
| II) Caracterización de los derivados de pirrolidina 5-8..... | 33 |
| A) (2S)-2-pirrolidin-1-il-propanoato de metilo (5)..... | 33 |
| B) (2S)-2-fenil-2-pirrolidin-1-il-acetato de metilo (6)..... | 34 |
| C) (2S)-3-fenil-2-pirrolidin-1-il-propanoato de metilo (7)..... | 35 |
| D) (2R)-2-fenil-2-pirrolidin-1-il-etanol (8)..... | 36 |
| E) Asignación de los espectros de RMN de los compuestos 5-8 | 37 |
| III) Estudios de RMN a temperatura variable y cambios de disolvente | 40 |
| IV) Cálculos teóricos efectuados en los compuestos 1-8..... | 45 |
| A) Confórmeros de Mínima Energía Calculados para 1-8..... | 45 |
| B) Correlación entre desplazamientos químicos experimentales vs. calculados | 48 |
| C) Análisis del comportamiento conformacional de las estructuras calculadas para 1-8..... | 54 |
| V) Caracterización de los derivados de 1,3,2-dioxatiolano-2- óxido (9-11)..... | 62 |
| A) 3-metil-1,3,2-dioxatiolano-2-óxido (9)..... | 62 |
| B) Hexahidrobenczo-[d]-1,3,2-dioxatiolano-2-óxido (10)..... | 63 |
| C) 4-naftalen-1-il-metil-5-fenil-1,3,2-dioxatiolano-2-óxido (11)..... | 64 |
| i) Caracterización de 11a..... | 65 |
| ii) Caracterización de 11b | 67 |
| D) Análisis de los espectros de RMN de los compuestos 9-11 | 67 |
| i) Compuestos 9a y 9b | 67 |
| ii) Compuestos 10a y 10b | 71 |
| iii) Compuesto 11a..... | 76 |
| iv) Compuesto 11b | 79 |

| | |
|--|-----|
| v) <i>Comparación entre los espectros de RMN de 11a y 11b</i> | 81 |
| VI) Caracterización de los derivados de 1,3,2-dioxatiano-2- óxido (12-13) | 83 |
| A) <i>4-metil-1,3,2-dioxatiano-2-óxido (12)</i> | 83 |
| i) <i>Caracterización de 12a</i> | 83 |
| ii) <i>Caracterización de 12b</i> | 84 |
| B) <i>5,5-dimetil-1,3,2-dioxatiano-2-óxido (13)</i> | 84 |
| C) <i>Análisis de los espectros de RMN de los compuestos 12-13</i> | 85 |
| i) <i>Compuestos 12a y 12b</i> | 85 |
| ii) <i>Compuesto 13</i> | 90 |
| VII) Cálculos teóricos efectuados en los compuestos 9-13 | 93 |
| A) <i>Estructuras de mínima energía de los compuestos 9-13</i> | 93 |
| B) <i>Correlación entre desplazamientos químicos experimentales vs. calculados</i> | 96 |
| C) <i>Análisis del comportamiento conformacional de las estructuras calculadas para 9-13</i> | 103 |
| PARTE EXPERIMENTAL | 107 |
| I) Consideraciones Generales | 107 |
| II) Procedimiento para la síntesis de piperidinas 1-4 | 108 |
| A) <i>Preparación de los compuestos 1-3</i> | 108 |
| i) <i>(2S)-2-piperidin-1-il-propanoato de metilo (1)</i> | 109 |
| ii) <i>(2S)-2-fenil-2-piperidin-1-il-acetato de metilo (2)</i> | 109 |
| iii) <i>(2S)-3-fenil-2-piperidin-1-il-propanoato de metilo (3)</i> | 109 |
| B) <i>Preparación del compuesto 4</i> | 110 |
| i) <i>(2R)-2-fenil-2-piperidin-1-il-etanol (4)</i> | 110 |
| III) Procedimiento para la síntesis de pirrolidinas 5-8 | 110 |
| A) <i>Preparación de los compuestos 5-7</i> | 111 |
| i) <i>(2S)-2-pirrolidin-1-il-propanoato de metilo (5)</i> | 111 |
| ii) <i>(2S)-2-fenil-2-pirrolidin-1-il-acetato de metilo (6)</i> | 112 |
| iii) <i>(2S)-3-fenil-2-pirrolidin-1-il-propanoato de metilo (7)</i> | 112 |

| | |
|---|-----|
| <i>B) Preparación del compuesto 8</i> | 112 |
| <i>i) (2R)-2-fenil-2-pirrolidin-1-il-etanol (8)</i> | 113 |
| IV) Procedimiento para los derivados de 1,3,2-dioxatiolano-2- | |
| <i>óxido (9-11)</i> | 113 |
| <i>A) Preparación de los compuestos 9-10</i> | 113 |
| <i>i) 3-metil-1,3,2-dioxatiolano-2-óxido (9)</i> | 114 |
| <i>ii) Hexahidrobenzo-[d]-1,3,2-dioxatiolano-2-óxido (10)</i> | 114 |
| <i>B) Preparación del compuesto 11</i> | 115 |
| <i>i) 4-naftalen-1-il-metil-5-fenil-1,3,2-dioxatiolano-2-óxido (11)</i> | 115 |
| V) Procedimiento para los derivados de 1,3,2-dioxatiano-2- | |
| <i>óxido (12-13)</i> | 116 |
| <i>A) Preparación de los compuestos 12 y 13</i> | 116 |
| <i>i) 4-metil-1,3,2-dioxatiano-2-óxido (12)</i> | 116 |
| <i>ii) 5,5-dimetil-1,3,2-dioxatiano-2-óxido (13)</i> | 117 |
| CÁLCULOS TEÓRICOS | 118 |
| <i>I) Análisis de los Confórmeros de Mínima Energía de los</i> | |
| <i>compuestos 1-8.</i> | 118 |
| <i>II) Análisis de los Confórmeros de Mínima Energía de los</i> | |
| <i>compuestos 9-13.</i> | 118 |
| CONCLUSIONES | 120 |
| BIBLIOGRAFÍA | 122 |
| ANEXOS | 129 |
| <i>I) Espectros de RMN de ¹H y ¹³C de los compuestos 1-13</i> | 129 |
| <i>II) Artículo aceptado para su publicación</i> | 144 |

ABREVIATURAS

| | |
|---------------------------------|--|
| AcO | Grupo Acetato |
| AcOEt | Acetato de etilo |
| aq | Disolución acuosa |
| Ar | Grupo Arilo |
| ax | Posición axial |
| ARL | Análisis de Regresión Lineal |
| B3LYP | Funcional de tres parámetros de Becke que incluye la expresión de Lee, Yang y Parr |
| BLYP | Funcional de intercambio de Becke combinado con el funcional de Lee, Yang y Parr |
| Bz | Grupo bencilo |
| CDCl ₃ | Cloroformo intercambiado con deuterio |
| CH ₂ Cl ₂ | Diclorometano |
| CH ₃ OH | Metanol |
| COSY | Correlation Spectroscopy |
| DEPT | Distortionless Enhancement Polarization Transfer Spectroscopy |
| DFT | Teoría de Funcionales de la Densidad |
| DMF | Dimetilformamida |
| EM | Espectrometría de Masas |
| Et | Etilo |
| eq | Posición ecuatorial |
| G | Energía libre de Gibbs |
| GHMBC | Gradient Heteronuclear Multiple Bond Correlation Spectroscopy |
| GHSQC | Gradient Heteronuclear Single Quantum Coherence Transfer Spectroscopy |
| GIAO | Gauge Independent, Invariable or Including Atomic Orbital |
| HETCOR | Heteronuclear Correlation Spectroscopy |
| Hex | Hexano |
| HF | Hartree Fock |

| | |
|--------------------------|---|
| HMBC | Heteronuclear Multiple Bond Correlation Spectroscopy |
| IA | Inversión de anillo |
| IE | Técnica de Ionización por Impacto Electrónico |
| IN | Inversión de nitrógeno |
| IPCM | Isodensity Surface Polarized Continuum Model |
| <i>i</i> -Pr | Grupo Isopropilo |
| IR | Espectroscopía de Infrarrojo |
| kJ | Kilojoule |
| L-DOPA | 3-hidroxi-L-tirosina |
| Me | Metilo |
| MP2 | Corrección de la correlación energética de Møller-Plesset |
| NOE | Efecto Nuclear Overhauser |
| NOESY | Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy |
| RMN | Resonancia Magnética Nuclear |
| ROESY | Rotating Frame Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy |
| <i>t</i> -Bu | Terbutilo |
| TMS | Tetrametilsilano |
| UV | Espectrofotometría de absorción en el Ultravioleta |
| VIH | Virus de la Inmunodeficiencia Humana |
| ϕ | Ángulo diedro |
| $[\alpha]_D^{20}$ | Rotación óptica específica a 20 °C |
| ΔG | Variación en la energía libre de Gibbs |
| (DHQ) ₂ -PHAL | Hidroquinina-1-4-ftalazinedil-diéter |

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

| | |
|---|----|
| Figura 1. Ejemplos de productos naturales derivados de piperidina y pirrolidina con actividad biológica..... | 4 |
| Figura 2. Ejemplos de derivados sintéticos de piperidina y pirrolidina con actividad biológica..... | 5 |
| Figura 3. Proceso de inversión piramidal en nitrógeno..... | 6 |
| Figura 4. Inversión de nitrógeno y del anillo en derivados de piperidina..... | 7 |
| Figura 5. Disminución de la tensión en el sistema de ciclopentano, por formación de: a) estructura tipo “sobre”; b) estructura tipo “media silla”..... | 9 |
| Figura 6. Aduetos con borano y derivados de piperidina 20 y pirrolidina 21 | 10 |
| Figura 7. Derivado de espiro-hidantoin-piperidina 22 | 11 |
| Figura 8. Derivado de piperidina 23 | 11 |
| Figura 9. Uso de los sulfitos cíclicos 24 y 25 para la síntesis de ariloxipropanolaminas 26 | 13 |
| Figura 10. Empleo del sulfito 27 en la síntesis de L-DOPA 28 | 13 |
| Figura 11. Empleo del sulfito 29 en la síntesis de 30 | 14 |
| Figura 12. Apertura del sulfito cíclico 31 para la síntesis enantioselectiva de 32 | 14 |
| Figura 13. Sulfito cíclico 33 con actividad anticonvulsiva..... | 15 |
| Figura 14. a) Sulfitos de cinco y seis miembros en posición relativa <i>cis</i> al sustituyente R. b) Sulfitos de cinco y seis miembros en posición relativa <i>trans</i> al sustituyente R..... | 15 |
| Figura 15. Equilibrio de interconversión conformacional presente en el sistema de 1,3,2-dioxatolano-2-óxido 34 | 16 |
| Figura 16. Par diastereomérico de sulfitos 35a y 35b | 17 |
| Figura 17. Sulfitos epímeros 36a y 36b | 18 |
| Figura 18. Sulfitos cíclicos 37a y 37b | 18 |
| Figura 19. Sulfito cíclico 38 | 19 |
| Figura 20. Posibilidades conformacionales del sistema de 1,3,2-dioxatiano-2-óxido..... | 19 |
| Figura 21. Sulfitos cíclicos 39a y 39b | 20 |
| Figura 22. Compuesto 1 | 25 |

| | |
|--|----|
| Figura 23. Compuesto 2 | 26 |
| Figura 24. Compuesto 3 | 27 |
| Figura 25. Compuesto 4 | 28 |
| Figura 26. Numeración empleada en la asignación de los espectros de RMN de los compuestos 1-4 | 30 |
| Figura 27. Compuesto 5 | 33 |
| Figura 28. Compuesto 6 | 34 |
| Figura 29. Compuesto 7 | 35 |
| Figura 30. Compuesto 8 | 36 |
| Figura 31. Numeración empleada en la asignación de los espectros de RMN de los compuestos 5-8 | 37 |
| Figura 32. Espectros de RMN de ^1H (300 MHz) de 3 en acetona d_6 : a) Temperatura= 25 °C. b) Temperatura= -70 °C. | 40 |
| Figura 33. Espectros de RMN de ^1H (300 MHz) de 6 en acetona d_6 : a) Temperatura= 25 °C. b) Temperatura= -70 °C. | 41 |
| Figura 34. Espectros de RMN de ^1H (300 MHz) de 3 a temperatura ambiente: a) disolvente: CDCl_3 , b) disolvente: CCl_4 | 43 |
| Figura 35. Espectros de RMN de ^1H (300 MHz) de 6 a temperatura ambiente: a) disolvente: CDCl_3 , b) disolvente: CCl_4 | 44 |
| Figura 36. a) Gráfica de correlación entre σ_{is} calculada para cI y δ_{exp} de ^{13}C para los compuestos 1-8 . b) Gráfica de correlación entre σ_{is} calculada para cI y δ_{exp} de ^1H para los compuestos 1-8 | 52 |
| Figura 37. Variación de las distancias entre N1 y los hidrógenos del sustituyente y entre el oxígeno del carboxilo con los hidrógenos del heterociclo en los 3 conformeros estudiados para 3 y 8 | 56 |
| Figura 38. Sulfito cíclico 9 | 62 |
| Figura 39. Sulfito cíclico 10 | 63 |
| Figura 40. Sulfito cíclico 11 | 64 |
| Figura 41. Diagrama ORTEP de 11a | 66 |
| Figura 42. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) de la mezcla de 9a y 9b . Disolvente CDCl_3 , temperatura ambiente | 69 |

| | |
|---|-----|
| Figura 43. Espectro NOESY (300 MHz) de la mezcla 9a y 9b . Disolvente CDCl ₃ , temperatura ambiente | 70 |
| Figura 44. Estructuras propuestas para 9a y 9b | 70 |
| Figura 45. Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz) de la mezcla de diastereómeros 10a y 10b . Disolvente: CDCl ₃ . Temperatura ambiente..... | 73 |
| Figura 46. Interconversión “silla”-“silla” en a) diastereómero 10a y b) diastereómero 10b | 74 |
| Figura 47. Espectro COSY (300 MHz) de 10a-10b , disolvente: CDCl ₃ , temperatura ambiente | 75 |
| Figura 48. Espectro NOESY (300 MHz) de 10a-10b , disolvente: CDCl ₃ , temperatura ambiente | 75 |
| Figura 49. Espectro COSY (500 MHz) de 11a (CDCl ₃ , temperatura ambiente). Se señalan los acoplamientos alílicos entre H6 y H5 con los sistemas aromáticos | 77 |
| Figura 50. Espectros de RMN de ¹ H (500 MHz) de los diastereómeros: a) 11a y b) 11b . Disolvente CDCl ₃ , temperatura ambiente | 81 |
| Figura 51. Estructuras de los diastereómeros 11a y 11b | 82 |
| Figura 52. Sulfito cíclico 12 | 83 |
| Figura 53. Sulfito cíclico 13 | 85 |
| Figura 54. Espectros de RMN de ¹ H (300 MHz): a) Compuesto 12a , b) 12b . Disolvente CDCl ₃ , temperatura ambiente | 86 |
| Figura 55. a) Equilibrio conformacional en 12a . b) Equilibrio conformacional en 12b | 88 |
| Figura 56. Espectro NOESY (300 MHz) de 12a (CDCl ₃ , temperatura ambiente)..... | 89 |
| Figura 57. Estructuras propuestas para 12a y 12b | 90 |
| Figura 58. Equilibrio entre conformaciones “silla” del compuesto 13 | 91 |
| Figura 59. Espectro NOESY (300 MHz) de 13 (CDCl ₃ , temperatura ambiente)..... | 92 |
| Figura 60. Posibles interacciones NOE en las dos conformaciones de 13 | 93 |
| Figura 61. a) Correlación entre σ_{is} calculada y δ_{exp} de ¹³ C para los pares diastereoméricos 9-12 . b) Gráfica de correlación entre σ_{is} calculada y δ_{exp} de ¹ H para los pares diastereoméricos 9-12 | 100 |

| | |
|--|-----|
| Figura 62. Correlación entre σ_{is} calculada para las estructuras axial y ecuatorial y los δ_{exp} del compuesto 13 : a) para ^{13}C y b) para 1H | 101 |
| Figura 63. Distancias significativas entre el oxígeno del grupo S=O y los hidrógenos diastereotópicos del heterociclo en los compuestos 9 y 12 | 106 |
| Figura 64. Metodología general para la síntesis de los derivados de piperidina 1-4 | 108 |
| Figura 65. Esquema general de síntesis de los compuestos 5-8 | 111 |
| Figura 66. Síntesis de los derivados 9-11 | 113 |
| Figura 67. Procedimiento general para la obtención de 12 y 13 | 116 |
| | |
| Tabla 1. Intercambio dinámico entre las posiciones axial y ecuatorial de sustituyentes en los cuatro conformeros de piperidina, inducido por inversión de nitrógeno o del anillo..... | 8 |
| Tabla 2. Fragmentos principales en el espectro de masas de 1 | 26 |
| Tabla 3. Fragmentos principales en el espectro de masas de 2 | 27 |
| Tabla 4. Fragmentos principales en el espectro de masas de 3 | 28 |
| Tabla 5. Fragmentos principales en el espectro de masas de 4 | 29 |
| Tabla 6. Desplazamientos químicos (ppm) de 1H (300 MHz) de los derivados de piperidina 1-4 . Disolvente cloroformo-d, temperatura ambiente..... | 31 |
| Tabla 7. Desplazamientos químicos (ppm) de ^{13}C (75 MHz) de los derivados de piperidina 1-4 . Disolvente cloroformo-d, temperatura ambiente..... | 32 |
| Tabla 8. Fragmentos principales en el espectro de masas de 5 | 33 |
| Tabla 9. Fragmentos principales en el espectro de masas de 6 | 34 |
| Tabla 10. Fragmentos principales en el espectro de masas de 7 | 35 |
| Tabla 11. Fragmentos principales en el espectro de masas de 8 | 36 |
| Tabla 12. Desplazamientos químicos (ppm) de 1H (300 MHz) de los derivados de pirrolidina 5-8 . Disolvente: cloroformo-d, temperatura: ambiente..... | 38 |
| Tabla 13. Desplazamientos químicos (ppm) de ^{13}C (75 MHz) de los derivados de pirrolidina 5-8 . Disolvente: cloroformo-d, temperatura: ambiente..... | 39 |
| Tabla 14. Comparación de desplazamientos químicos de 1H en $CDCl_3$ y CCl_4 de 3 y 6 | 42 |

| | |
|--|----|
| Tabla 15. Estructuras calculadas para los tres conformeros de mínima energía (<i>c1</i> , <i>c2</i> y <i>c3</i>) de los compuestos 1-8 . Energía Libre de Gibbs (G) y Variación (ΔG) con respecto a <i>c1</i> . Proporción de cada conformero a 298 K, según la distribución de Boltzmann..... | 46 |
| Tabla 16. Comparación entre los desplazamientos químicos experimentales y calculados para <i>c1</i> (δ en ppm) para los compuestos 1-4 | 49 |
| Tabla 17. Comparación entre los desplazamientos químicos experimentales y calculados para <i>c1</i> (δ en ppm) para los compuestos 5-8 | 50 |
| Tabla 18. Datos del ARL entre σ_{is} y δ_{exp} para <i>c1</i> , <i>c2</i> y <i>c3</i> en 1-8 : pendiente de la recta de regresión, valor del intercepto en el eje de las ordenadas y valor de R^2 | 53 |
| Tabla 19. Distancias (Å) entre el nitrógeno del heterociclo y los hidrógenos del sustituyente y entre el oxígeno del grupo carboxilo y los hidrógenos del heterociclo en los compuestos 1-8 | 57 |
| Tabla 20. Desplazamientos químicos experimentales, constantes de acoplamiento a 3 enlaces y comparación con desplazamientos químicos calculados para el hidrógeno del centro estereogénico y los hidrógenos diastereotópicos del sustituyente en los compuestos 3, 4, 7 y 8 | 59 |
| Tabla 21. Ángulos diedro ($^{\circ}$), calculados para el hidrógeno del centro estereogénico y los hidrógenos diastereotópicos del sustituyente en los compuestos 3, 4, 7 y 8 | 61 |
| Tabla 22. Fragmentos principales en el espectro de masas de 9 | 63 |
| Tabla 23. Fragmentos principales en el espectro de masas de 10a y 10b | 64 |
| Tabla 24. Fragmentos principales del espectro de masas de 11a | 65 |
| Tabla 25. Datos de la celda cristalina de 11a | 66 |
| Tabla 26. Fragmentos principales del espectro de masas de 11b | 67 |
| Tabla 27. Desplazamientos químicos de 1H (300 MHz) y ^{13}C (75 MHz) de 9a y 9b , disolvente $CDCl_3$, temperatura ambiente | 68 |
| Tabla 28. Señales en el espectro de RMN de 1H (300 MHz) y correlaciones homonucleares de 10a y 10b . Disolvente $CDCl_3$, temperatura ambiente | 71 |
| Tabla 29. Señales en el espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) y correlaciones heteronucleares de 10a y 10b . Disolvente $CDCl_3$, temperatura ambiente | 72 |

| | |
|---|-----|
| Tabla 30. Señales en el espectro de RMN de ^1H (500 MHz) y correlaciones homonucleares de 11a . Temperatura ambiente. Disolvente CDCl_3 | 76 |
| Tabla 31. Señales en el espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) y correlaciones heteronucleares de 11a . Temperatura ambiente. Disolvente CDCl_3 | 78 |
| Tabla 32. Señales en el espectro de RMN de ^1H (500 MHz) y correlaciones homonucleares de 11b . Temperatura ambiente. Disolvente CDCl_3 | 79 |
| Tabla 33. Señales en el espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) y correlaciones heteronucleares de 11b . Temperatura ambiente. Disolvente CDCl_3 | 80 |
| Tabla 34. Comparación de desplazamientos químicos de ^1H (ppm) de las posiciones 4, 5, y 7 en los diastereómeros 11a y 11b | 82 |
| Tabla 35. Fragmentos principales en el espectro de masas de 12a | 84 |
| Tabla 36. Fragmentos principales en el espectro de masas de 12b | 84 |
| Tabla 37. Fragmentos principales en el espectro de masas de 13 | 85 |
| Tabla 38. Desplazamientos químicos de ^1H (300 MHz) y ^{13}C (75 MHz), de 12a y 12b , disolvente CDCl_3 , temperatura ambiente | 87 |
| Tabla 39. Señales en el espectro de RMN de ^1H (300 MHz) y correlaciones homonucleares de 13 . Disolvente CDCl_3 , temperatura ambiente | 90 |
| Tabla 40. Señales en el espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) y correlaciones heteronucleares de 13 . Disolvente CDCl_3 , temperatura ambiente..... | 91 |
| Tabla 41. Estructuras de mínima energía calculadas para los compuestos 9-13 | 93 |
| Tabla 42. Comparación de desplazamientos químicos de ^{13}C experimentales y calculados para 9-11 | 97 |
| Tabla 43. Comparación de desplazamientos químicos de ^1H , experimentales y calculados para los compuestos 9-11 | 98 |
| Tabla 44. Comparación de desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C experimentales y calculados para 12-13 | 99 |
| Tabla 45. Datos del ARL para las estructuras calculadas de los compuestos 9-13 : pendiente de la recta de regresión lineal, intercepto en el eje de las ordenadas y valor del coeficiente R^2 | 102 |
| Tabla 46. Distancias y ángulos interatómicos selectos para las estructuras calculadas 9-13 | 104 |

RESUMEN

Se sintetizaron y caracterizaron espectroscópicamente 13 compuestos heterocíclicos: cuatro derivados de piperidina y cuatro de pirrolidina, N-substituidos. Así como cinco sulfitos cíclicos. Se llevó a cabo un estudio conformacional, con el fin de investigar el comportamiento dinámico de estas moléculas de importancia sintética, empleando los métodos apropiados que proporciona la química computacional. En el caso de los derivados nitrogenados, después de una búsqueda conformacional por métodos estadísticos, se analizaron tres conformeros de mínima energía para cada compuesto. La geometría de cada conformero se optimizó completamente empleando métodos de teoría de funcionales de la densidad (DFT), asimismo se calcularon los desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C . Se encontró una muy buena correlación entre los desplazamientos químicos experimentales y los valores calculados, tanto para ^1H como para ^{13}C . Esto permitió el estudio de las propiedades estructurales de cada conformero. En todos los productos aquí descritos se encontraron interacciones tipo puente de hidrógeno débiles, que involucran al nitrógeno del heteroátomo o al oxígeno del grupo carbonilo del sustituyente. Estas interacciones podrían jugar un papel importante en la actividad de esta clase de compuestos y por lo tanto deberían ser consideradas en la simulación de moléculas bioactivas.

En el estudio de sulfitos cíclicos, se hizo énfasis en el fenómeno de isomería *cis-trans* presente en el azufre quiral del grupo sulfito. Empleando métodos de DFT, la estructura de cada par de diastéromeros se optimizó y se calcularon los correspondientes valores de protección isotrópica para ^1H y ^{13}C . Se obtuvo una correlación satisfactoria entre los valores calculados y los experimentales. El análisis de las estructuras de mínima energía, en conjunto con la información cristalográfica de uno de los compuestos, sugiere la presencia de interacción tipo puente de hidrógeno débil, con participación del grupo S=O e hidrógenos diastérotópicos específicos del heterociclo. Estas interacciones explican las diferencias en los desplazamientos químicos experimentales que se observan entre cada par de diastéromeros.

Adicionalmente, se aborda el problema de la asignación estereoquímica del grupo S=O en su relación con los desplazamientos químicos de los hidrógenos de la base del grupo sulfito.

ABSTRACT

A total of 13 heterocyclic compounds were synthesized and characterized by common spectroscopic techniques: four N-substituted piperidines, four N-substituted pyrrolidines, and five cyclic sulfites. In order to investigate the dynamic behavior of these synthetically important building blocks, a conformational study was carried out, using suitable tools of computational chemistry. In the case of the nitrogenated derivatives, after a conformational search by statistical methods, the lowest three minimum-energy conformers of each piperidine/pyrrolidine derivative were analyzed. Using DFT methods, the geometry of each conformer was fully optimized and their chemical shifts (^1H , ^{13}C) were calculated. A very good coincidence between calculated and experimental data of both, ^1H and ^{13}C shifts was found, allowing the study of structure-properties relationships. For all products, there were found specific weak unusual hydrogen bonding involving the nitrogen atom or the carbonyl oxygen of the substituent were found. These interactions could play an important role in the activity of these compounds and therefore they should be considered in the modeling of bioactive molecules.

For the cyclic sulfites derivatives, it was emphasized the aspect of the *cis-trans* isomerism present in the chiral sulfur of the sulfite group. Using DFT methods, the structure of each pair of diastereomers were fully optimized and the corresponding ^1H and ^{13}C isotropic shielding tensors were calculated. A satisfactory correlation between the calculated and the experimental chemical shifts was found. The analysis of the minimum energy structures in conjunction with crystallographic data for one of the compounds, suggest the presence of weak hydrogen bond interactions with participation of the S=O group and specific diastereotopic hydrogens of the heterocycle. These interactions explain the differences in the experimental chemical shifts observed between each pair of diastereomers.

Additionally, the problem of stereochemical assignment of the S=O group and its relation with the chemical shift of the hydrogens at the base of the sulfite group is assessed.

INTRODUCCIÓN

La investigación de la dinámica conformacional es un campo de investigación rico por su amplitud y profundidad, así como por las implicaciones que tiene para explicar aspectos estructurales, propiedades espectroscópicas, reactividad química e interacciones con receptores biológicos.

En este orden de ideas, el presente trabajo se avocó al estudio conformacional de sistemas nitrogenados (*v. g.* derivados N-sustituídos de piperidina y pirrolidina) y sulfitos cíclicos (*i. e.* derivados de 1,3,2-dioxatiolano-2-óxido y 1,3,2-dioxatiano-2-óxido), con el fin de conjuntar las herramientas analíticas de elucidación estructural y dentro de ellas, principalmente, la información proporcionada por la resonancia magnética nuclear (RMN) y los avances que tiene en nuestros días el estudio molecular mediante cálculos teóricos.

Este enfoque busca mejorar la comprensión de los fenómenos conformacionales propios de estas moléculas, que en el caso de los heterociclos nitrogenados, representan una constante estructural en numerosos compuestos con actividad biológica. Por otro lado, los sulfitos cíclicos son actualmente, importantes bloques de construcción molecular en síntesis orgánica.

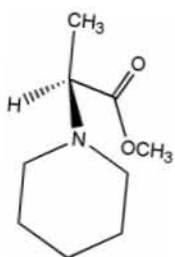
Dentro de este marco de estudio, se efectuó la síntesis y caracterización de cuatro derivados de piperidina, cuatro derivados de pirrolidina, tres sulfitos cíclicos de cinco miembros y dos sulfitos cíclicos de seis miembros.

El estudio computacional de la conformación se llevó a cabo analizando los conformeros de mínima energía de los derivados nitrogenados. Asimismo, en los sulfitos cíclicos se abordó el fenómeno de isomería *cis-trans* presente en estos derivados considerando la quiralidad del átomo de azufre del grupo sulfito.

La validación de las estructuras obtenidas mediante los cálculos teóricos, se realizó mediante la comparación de los desplazamientos químicos estimados con los valores experimentales correspondientes. Este proceso permitió el análisis estructural posterior que reveló la presencia de interacciones tipo puente de hidrógeno débil en ambos grupos de compuestos.

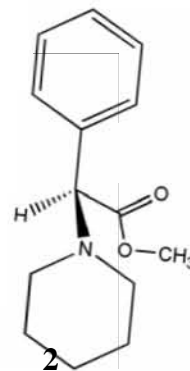
Las estructuras de los derivados sintetizados y analizados en el presente trabajo se presentan a continuación. De los cuales, los derivados nitrogenados se prepararon conservando el centro estereogénico del sustrato. Para los sulfitos cíclicos se emplearon variaciones en las metodologías sintéticas reportadas, siendo el compuesto **11** el más novedoso.

Derivados de piperidina:



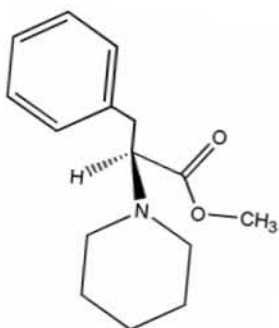
1

(2*S*)-2-piperidin-1-il-propanoato de metilo



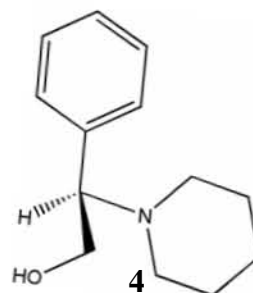
2

(2*S*)-2-fenil-2-piperidin-1-il-acetato de metilo



3

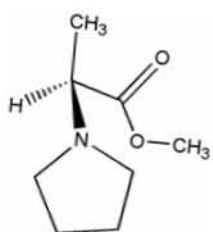
(2*S*)-3-fenil-2-piperidin-1-il-propanoato de metilo 3



4

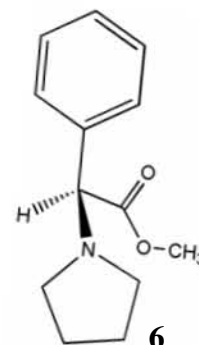
(2*R*)-2-fenil-2-piperidin-1-il-etanol

Derivados de pirrolidina:



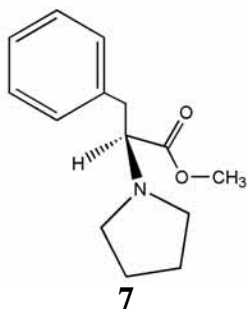
5

(2*S*)-2-pirrolidin-1-il-propanoato de metilo

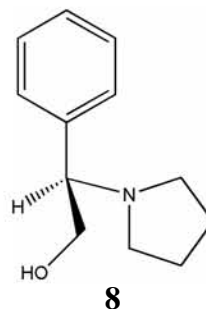


6

(2*S*)-2-fenil-2-pirrolidin-1-il-acetato de metilo



7
(2*S*)-3-fenil-2-pirrolidin-1-il-propanoato de metilo

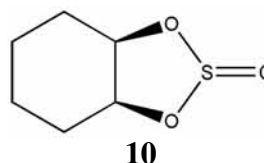


8
(2*R*)-2-fenil-2-pirrolidin-1-il-etanol

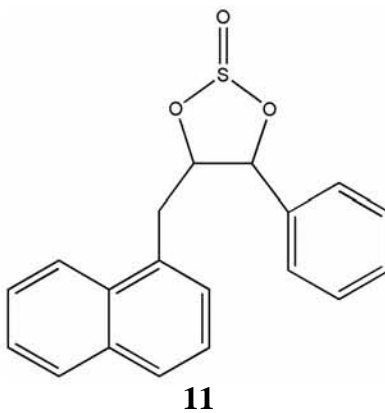
Derivados de 1,3,2-dioxatiolano-2-óxido:



9
3-metil-1,3,2-dioxatiolano-2-óxido

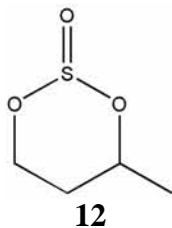


10
Hexahidro-benzo-[d]-1,3,2-dioxatiolano-2-óxido

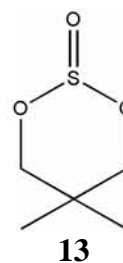


11
4-naftalen-1-il-metil-5-fenil-1,3,2-dioxatiolano-2-óxido

Derivados de 1,3,2-dioxatiano-2-óxido:



12
4-metil-1,3,2-dioxatiano-2-óxido



13
5,5-dimetil-1,3,2-dioxatiano-2-óxido

ANTECEDENTES

I) Aspectos generales de los sistemas de piperidina y pirrolidina

Los sistemas heterocíclicos de piperidina y pirrolidina se encuentran presentes en una gran variedad de productos naturales, fundamentalmente alcaloides¹ y exhiben un amplio espectro de actividad biológica. Por ejemplo la gugaina **15** aislada de *Arisarum vulgare*, tiene propiedades hepatotóxicas² y el derivado de nojirimicina **16** aislado de *Aglaonema treubii*,³ posee actividad inhibitoria sobre la enzima β -glucosidasa (figura 1).

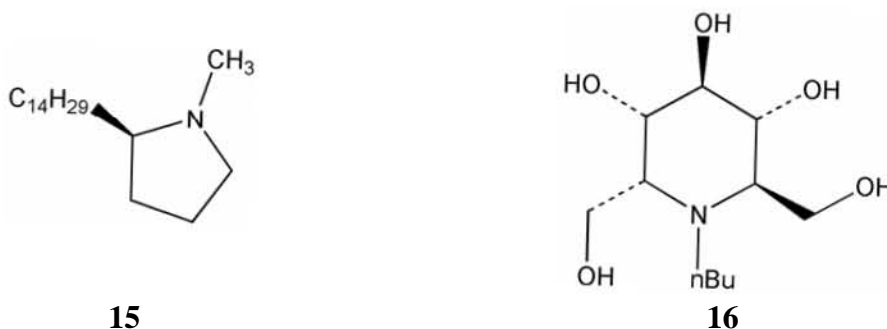


Figura 1. Ejemplos de productos naturales derivados de piperidina y pirrolidina con actividad biológica

Por otro lado, los compuestos sintéticos que incluyen en su estructura a estos heterocícllos también muestran actividad biológica importante. Así, el derivado de piperidinilquinolona **17** es un potente agente antibacteriano,⁴ mientras que el derivado de pirrolidina **18** presenta importantes efecto antiamnésico en sistema nervioso central.⁵ De la misma manera, el derivado **19** tiene actividad inhibitoria sobre la enzima transcriptasa reversa del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (figura 2).⁶

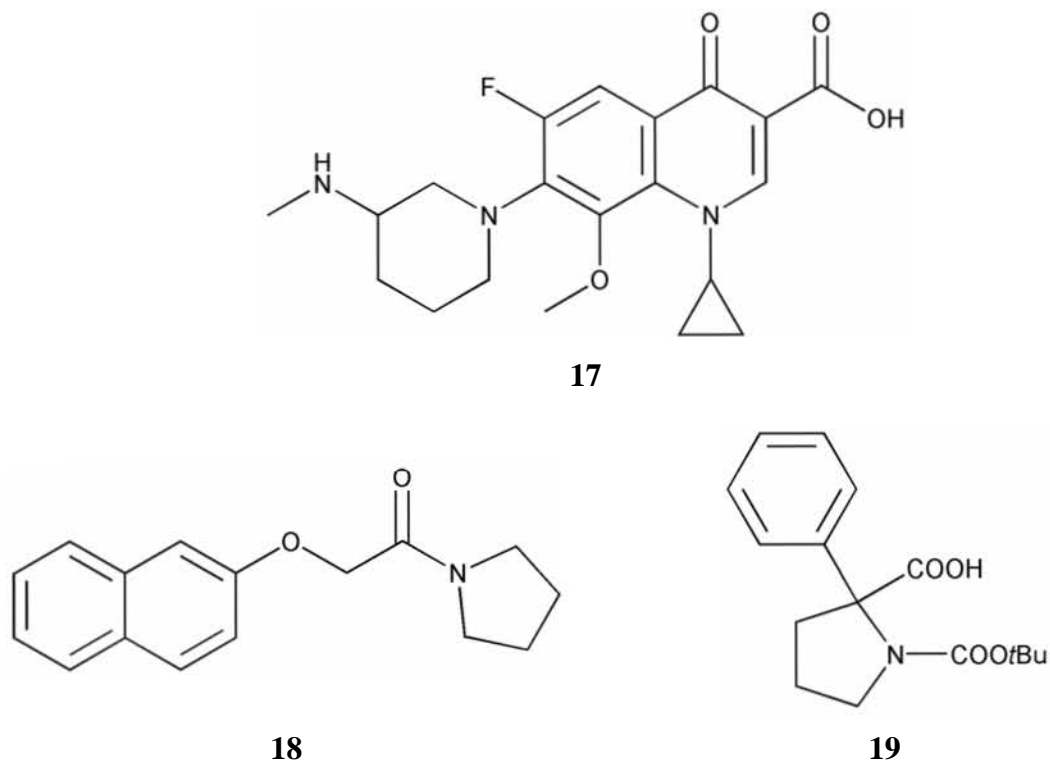


Figura 2. Ejemplos de derivados sintéticos de piperidina y pirrolidina con actividad biológica

II) Aspectos conformacionales de los sistemas de piperidina y pirrolidina

Dado el amplio número de compuestos con variada actividad biológica y que involucran a los sistemas heterocíclicos de piperidina y pirrolidina, es evidente la importancia de estudiar con detalle los aspectos conformacionales que involucran a estos heterociclos nitrogenados, toda vez que la actividad biológica guarda una íntima relación con la dinámica conformacional de una molécula.

A) El sistema cíclico de seis miembros

El sistema heterocíclico de piperidina puede aproximarse en su comportamiento al del ciclohexano, del cual la conformación más estable es la de “silla”, presentando posibilidades conformacionales de mayor energía (como la “silla torcida” o la conformación tipo “bote”). La introducción de un átomo de nitrógeno al anillo, no cambia este comportamiento de manera fundamental.⁷ En la conformación de “silla” de la piperidina, existe una ligera distorsión alrededor del nitrógeno ($\phi = 60^\circ$) que se compensa por una ligera disminución del ángulo

correspondiente en la posición opuesta ($\phi = 50^\circ$), debido a las diferencias en las longitudes de enlace C-N y el ángulo de enlace C-N-C.⁸

Una coincidencia similar se da en las posiciones relativas de los sustituyentes en el ciclo. Tanto en ciclohexano como en piperidina, las interacciones repulsivas 1,3 juegan un papel director, generando una preferencia ecuatorial para la disposición de los sustituyentes, incluyendo a aquellos presentes en el heteroátomo.⁹

La combinación de tres diferentes tipos de movimientos intramoleculares, *i. e.* rotación de enlaces simples, inversión del anillo e inversión de nitrógeno, genera el conjunto total de procesos en la dinámica molecular presente en los azaciclos saturados de seis miembros (lo cual es válido también para los sistemas de cinco miembros, como se describe más adelante).¹⁰

Dentro de estos movimientos intramoleculares, la inversión de nitrógeno es un ejemplo del fenómeno de inversión atómica piramidal,¹¹ y constituye una consideración importante al analizar la química del nitrógeno. Mediante el proceso de inversión piramidal que se muestra en la figura 3, el nitrógeno puede generar isómeros de inversión.¹²

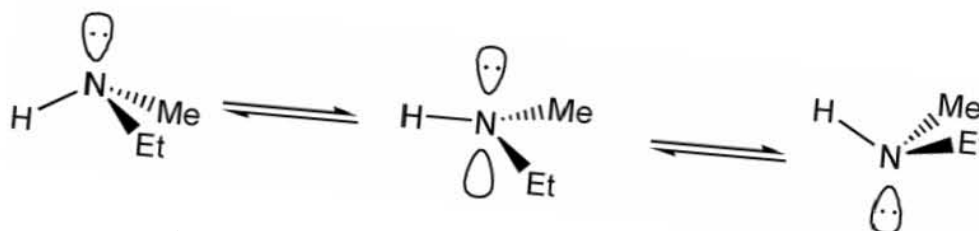


Figura 3. Proceso de inversión piramidal en nitrógeno

Existen diversos factores que influyen en el fenómeno de inversión, tales como la tensión angular, electronegatividad de los sustituyentes en nitrógeno, hiperconjugación con sistemas adyacentes insaturados o interacciones con disolvente.

Para el caso de piperidinas N-sustituidas, la dinámica intramolecular puede considerarse en términos de dos procesos: la inversión de nitrógeno (IN) y la inversión del anillo (IA). Un esquema típico de las transformaciones conformacionales en N-alkil azaciclos consiste en cuatro pasos consecutivos: IN-IA-IN-IA como se muestra en la figura 4.¹³

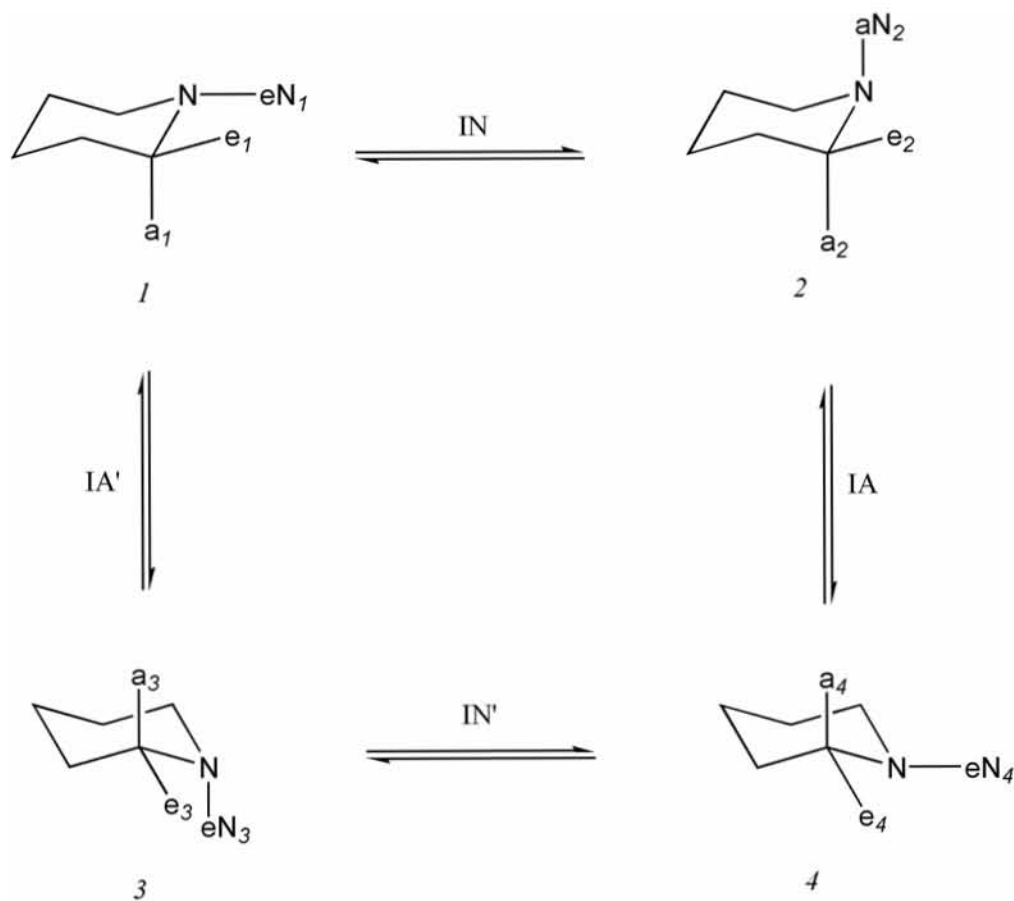


Figura 4. Inversión de nitrógeno y del anillo en derivados de piperidina

A partir de una conformación dada (*e. g.* 1), cada uno de los dos procesos IN o IA, resulta en dos conformeros diferentes 2 y 3 respectivamente (considerando que el conjunto de sustituyentes ecuatoriales en el anillo no sea idéntico al conjunto de sustituyentes axiales). Si se trata de comparar los cambios estructurales que acompañan a estos procesos, la sola inversión del ciclo puede producir isomerización conformacional, pero partiendo del hecho de la preferencia conformacional tipo “silla” para los anillos de seis miembros, las diferencias entre 2 y 3 provienen exclusivamente de las posiciones axiales o ecuatoriales de los enlaces exocíclicos.

Es posible someter a cada conformero 2 ó 3 a una inversión de nitrógeno o de anillo. Si se ejecutan dos inversiones nitrógeno consecutivas, se llega al conformero de partida, lo mismo sucede si se ejecutan dos inversiones del anillo consecutivas. Por el contrario, al realizar una secuencia de dos procesos no idénticos (*i. e.* IN y luego IA o bien IA, seguida de IN), se obtiene un cuarto conformero diferente 4. La única restricción para que un sistema de

piperidina N-sustituido pueda representarse como un conjunto de cuatro diferentes conformeros de “silla”, es que el grupo de sustituyentes axiales esté diferenciado de los sustituyentes ecuatoriales. Los cuatro conformeros están generalmente en un equilibrio de interconversión rápido.¹⁴

Para un conformero i se han denotado las posiciones ecuatorial (e_i) y axial (a_i) de los sustituyentes sobre carbono y las posiciones ecuatorial (eNi) y axial (aNi) del sustituyente sobre nitrógeno. Los intercambios que ocurren en los sustituyentes por efecto de los procesos dinámicos presentes en el ciclo de piperidina, se resumen en la tabla 1.

Tabla 1

Intercambio dinámico entre las posiciones axial y ecuatorial de sustituyentes en los cuatro conformeros de piperidina, inducido por inversión de nitrógeno o del anillo

| Proceso Dinámico | Efecto sobre | |
|------------------|------------------------------|--|
| | Sustituyente en N | Sustituyente en C |
| IN | $eN1 \rightleftharpoons aN2$ | $(e1, a1) \rightleftharpoons (e2, a2)$ |
| IN' | $aN3 \rightleftharpoons eN4$ | $(e3, a3) \rightleftharpoons (e4, a4)$ |
| IA | $eN1 \rightleftharpoons aN3$ | $(e1, a1) \rightleftharpoons (a3, e3)$ |
| IA' | $aN2 \rightleftharpoons eN4$ | $(e2, a2) \rightleftharpoons (a4, e4)$ |

Se han aplicado diversos enfoques para determinar la naturaleza de las poblaciones relativas de conformeros en el equilibrio, así como los tiempos de vida media τ_i de cada uno de ellos. Sin embargo, existen dificultades para asignar el tipo de proceso (IN o IA) que se presenta, así como para caracterizar el conjunto completo de especies presentes en equilibrio.¹⁵

Cuando se utiliza la RMN se pueden observar promedios conformacionales de tal forma que es posible estimar las proporciones relativas de cada especie. Esto se permite sólo cuando la frecuencia de intercambio $1/\tau_i$ es mayor que la diferencia entre las frecuencias de desplazamiento químico entre cada especie. Existe la dificultad intrínseca al hecho de describir si un intercambio conformacional transcurre por alguno de los dos procesos mencionados, debido a que tanto IN como IA presentan barreras energéticas similares lo que lleva a una dinámica compleja que integra las características de ambos.¹⁶

B) El sistema cíclico de cinco miembros

En el caso de los azaciclos de cinco miembros, la estereodinámica está dominada principalmente por el fenómeno de inversión de nitrógeno descrito anteriormente y por la pseudorotación del heterociclo.

El fenómeno de pseudorotación se explica a partir de las posibilidades que tiene el ciclopentano para aliviar la tensión de los enlaces perfectamente eclipsados, que se encontrarían en una disposición completamente plana. Para aliviar dicha tensión, el sistema cíclico puede deformarse conservando algo de su simetría original. Una forma es desplazar uno de los átomos del ciclo arriba o abajo del plano formado por los otros cuatro, generando una conformación tipo “sobre” donde permanece un plano de simetría C_s (figura 5a). Otra alternativa, es mover dos átomos adyacentes del ciclo distancias iguales y opuestas en el plano formado por los otros tres (figura 5b), dando lugar a una conformación tipo “media silla” o forma torcida que conserva uno de los ejes C_2 de la molécula original.

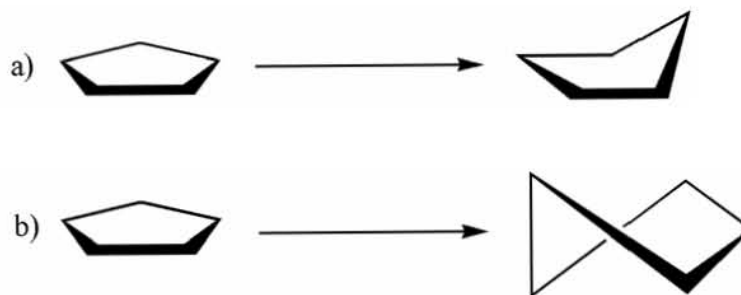


Figura 5. Disminución de la tensión en el sistema de ciclopentano, por formación de: a) estructura tipo “sobre”. b) estructura tipo “media silla”

Sin embargo, en el ciclopentano la deformación del anillo no se da de manera discreta, esto es: ni la forma “sobre”, ni la “media silla”, presentan un predominio de estabilidad sobre la otra; por el contrario, el ángulo de máxima deformación rota a lo largo del anillo. Este movimiento se denomina pseudorotación.

Con respecto a los heterociclos saturados de cinco miembros, la molécula de pirrolidina ha sido estudiada por diversos métodos, llegando en ocasiones a conclusiones contradictorias.¹⁷ Actualmente, se reconoce que tanto para la pirrolidina¹⁸ como para sus derivados N-sustituídos, la forma más estable es la de tipo “sobre” con el hidrógeno o el sustituyente sobre el heteroátomo en posición ecuatorial.¹⁹

C) Estudios conformacionales recientes en derivados de piperidina y pirrolidina

Actualmente, el uso de estrategias combinadas, empleando simultáneamente diferentes técnicas analíticas o la aplicación de éstas junto con cálculos teóricos, ha permitido una mejor comprensión de la dinámica molecular presente en derivados específicos de piperidina y pirrolidina. Por ejemplo, el análisis multinuclear por RMN de ^1H , ^{11}B , ^{13}C y ^{15}N de aductos de piperidina y pirrolidina-borano (estructuras **20** y **21** respectivamente), permitió la elucidación de las preferencias conformacionales del sustituyente en el heteroátomo. En el caso de los derivados de pirrolidina, el heterocíclico adopta en disolución una estructura tipo “sobre” sin interconversión y con el sustituyente en posición ecuatorial (figura 6).²⁰

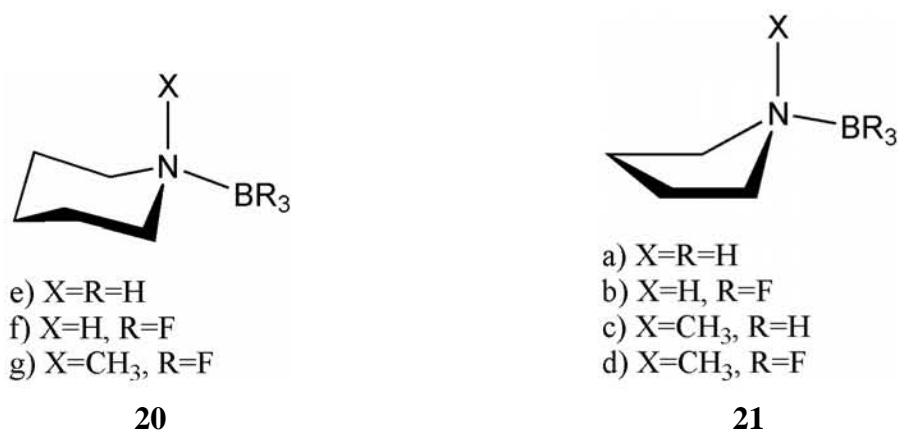


Figura 6. Aductos con borano y derivados de piperidina **20** y pirrolidina **21**

Otro ejemplo lo constituye la aplicación simultánea de cristalografía de rayos-X y resonancia magnética nuclear bidimensional, para comparar la conformación en el estado sólido del derivado de espiro-hidantoin-piperidina **22** con su comportamiento en disolución,²¹ contribuyendo así a la comprensión de las preferencias conformacionales involucradas en la inusual complejidad espectral encontrada en estos derivados.

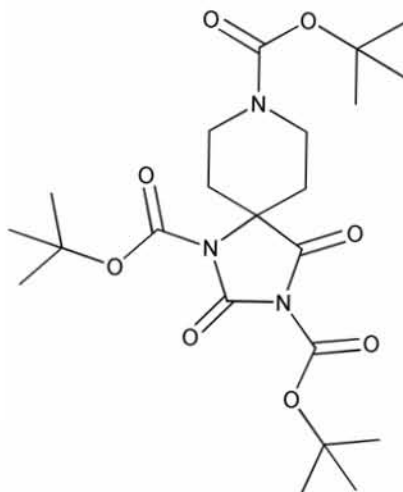


Figura 7. Derivado de espiro-hidantoin-piperidina **22**

La combinación de cálculos teóricos con estudios experimentales de RMN se ha aplicado exitosamente en el análisis de la estereodinámica de espirociclos de piperidina (como la estructura **23** de la figura 8), donde se observan interconversiones “silla”-”silla” inusualmente lentas en RMN. Al evaluar la energía de activación mediante métodos semiempíricos (AM1 y PM3) y de mecánica molecular (MM2*), se determinó el mecanismo de interconversión presente, que no implica el paso por una estructura tipo bote, en virtud de las restricciones impuestas por el grupo adamantano presente en la estructura.²²

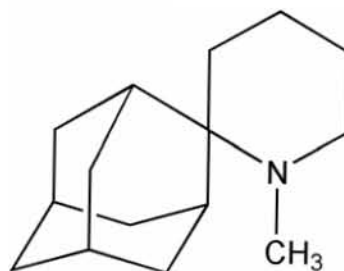


Figura 8. Derivado de piperidina **23**

Por otro lado, la combinación de espectroscopia rotacional de microondas combinada con cálculos *ab initio* (comparando los métodos BLYP/6-31G** y MP2/6-31++G**), permitieron analizar las rutas de pseudorotación en el anillo de pirrolidina, evaluando las proporciones de conformeros presentes en disolución.²³

Los estudios teóricos *per se*, han proporcionado información importante para comprender el comportamiento conformacional de estos heterociclos. Las barreras rotacionales en N-amidas cíclicas (fenómeno íntimamente relacionado con efectos biológicos) se han estimado por medio de cálculos *ab initio* (HF/6-31G*),²⁴ obteniéndose buenas correlaciones con los valores experimentales reportados.

Asimismo, se ha estimado el efecto producido por los sustituyentes en la dinámica conformacional de diversas aminas cíclicas saturadas, mediante cálculos *ab initio* (HF/6-31+G*/6-31G*) optimizándose las estructuras y determinando el valor de energía libre, encontrándose buenas correlaciones con los valores experimentales.²⁵

Por otro lado, se ha demostrado que el uso del nivel de teoría HF con bases polarizadas (desde 3-21G hasta 6-311++G**) es adecuado para la predicción de las preferencias conformacionales en piperidinas metiladas.²⁶ Más recientemente, empleando cálculos *ab initio* y diversos métodos de Teoría de Funcionales de Densidad (DFT) se realizó la optimización geométrica de las estructuras de mínima energía y la predicción de propiedades termodinámicas básicas, de piperidina, pirrolidina y otras aminas cíclicas.²⁷

De la misma forma, el estudio empleando GIAO/DFT (B3LYP/6-311++G**) mostró ser apropiado para calcular las constantes de protección isotrópica de ¹H, ¹³C y ¹⁵N, pudiendo efectuarse el análisis conformacional de diversas aminas, incluyendo diversos derivados de piperidina y pirrolidina.²⁸

III) Aspectos generales de sulfitos cíclicos.

Los sulfitos cíclicos derivados de 1,2-dioles y 1,3-dioles son reconocidos actualmente como precursores útiles en numerosas estrategias sintéticas.²⁹ La nomenclatura aceptada por estos heterociclos emplea el prefijo 1,3,2-*dioxatio* y las terminaciones *olano* y *ano* para los sistemas de cinco y seis miembros respectivamente. Para diferenciar entre sulfitos y sulfatos, se utilizan los sufijos 2-óxido y 2,2-dióxido. De esta forma, los sulfitos cíclicos de cinco miembros se nombran como derivados de 1,3,2-dioxatiolano-2-óxido y los sulfitos de seis miembros se consideran derivados de 1,3,2-dioxatiano-2-óxido.³⁰

Considerados como equivalentes sintéticos de los epóxidos,³¹ los sulfitos cíclicos presentan una mayor reactividad y mejor control de la estereoquímica frente a reacciones de apertura con nucleófilos.

Así, los sulfitos cíclicos **24** y **25** son intermediarios clave en la propuesta sintética que parte de glicidol para obtener ariloxipropanolaminas quirales **26**, con potencial actividad farmacológica como β -bloqueadores (figura 9).³²

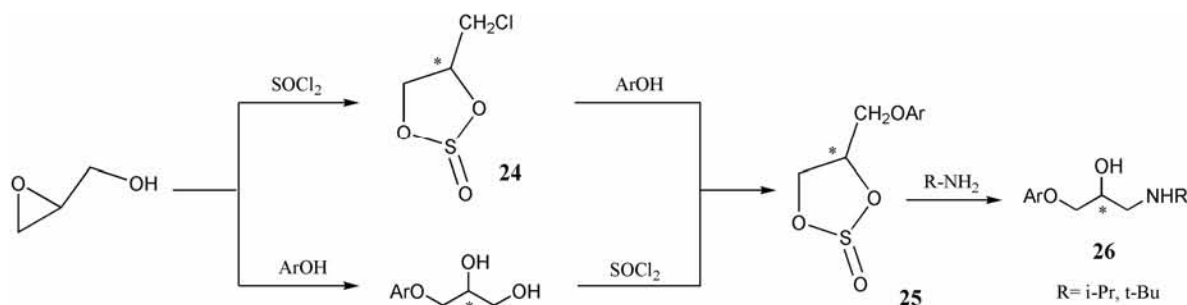


Figura 9. Uso de los sulfitos cíclicos **24** y **25** para la síntesis de ariloxipropanolaminas **26**

Recientemente, se reportó la estrategia de dihidroxilación asimétrica de Sharpless³³ combinada con la formación y apertura nucleofílica del sulfito cíclico **27**, como pasos clave en la síntesis asimétrica de L-DOPA **28**, un importante neurotransmisor empleado en el mal de Parkinson (figura 10).³⁴

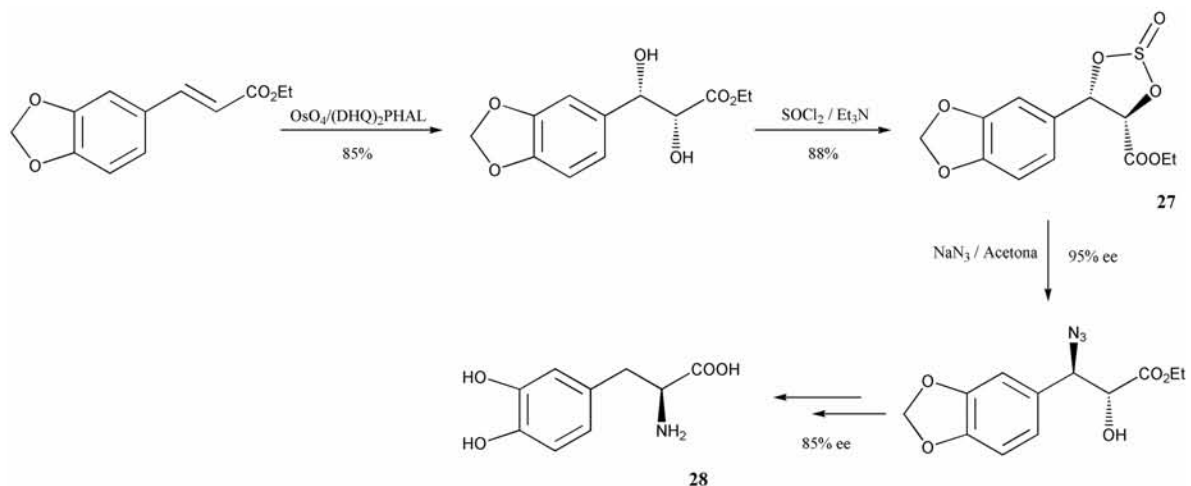


Figura 10. Empleo del sulfito **27** en la síntesis de L-DOPA **28**

La secuencia: dihidroxilación asimétrica y posterior generación del sulfito **29**, se ha empleado en la síntesis total de (-)-tetrahidrolipstatina **30**, que es un potente inhibidor de la lipasa pancreática (figura 11).³⁵

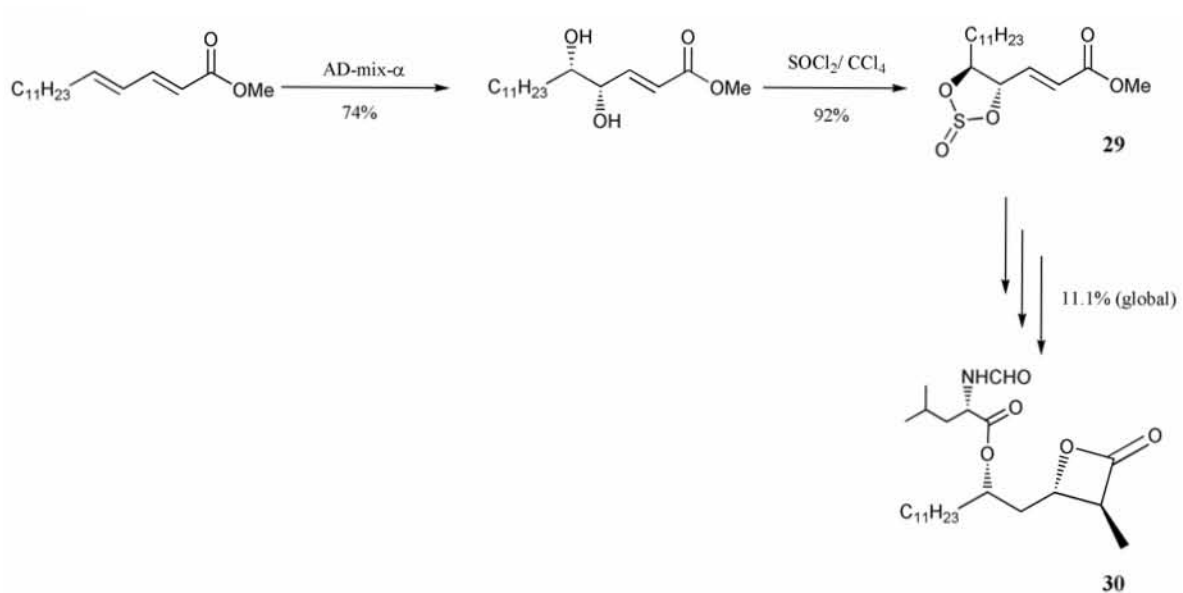


Figura 11. Empleo del sulfito **29** en la síntesis de **30**

La apertura nucleofílica del sulfito cíclico **31**, permite la obtención enantioselectiva de **32**, que es un intermediario para la síntesis del nelfinavir, reconocido inhibidor de la proteasa del VIH (figura 12).³⁶

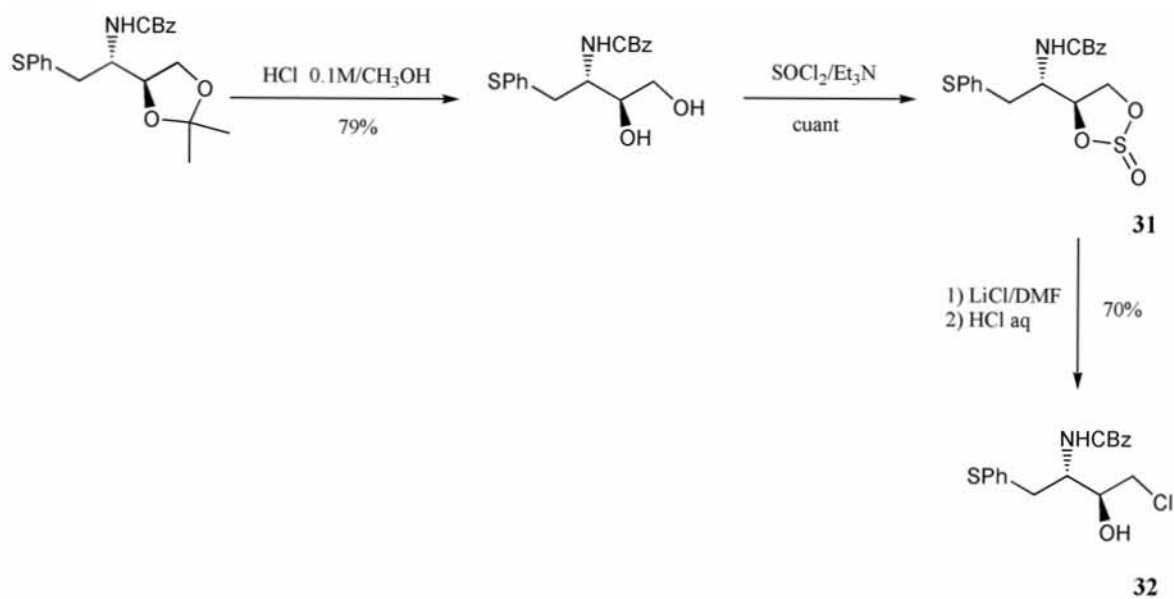


Figura 12. Apertura del sulfito cíclico **31** para la síntesis enantioselectiva de **32**

Más aún, se ha probado que compuestos que contienen al grupo funcional sulfito cíclico poseen actividad farmacológica: el sulfito cíclico **33** es un anticonvulsivo ocho veces más potente que el topiramato, que es empleado como fármaco de referencia (figura 13).³⁷

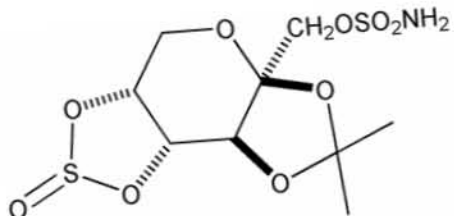


Figura 13. Sulfito cíclico **33** con actividad anticonvulsiva

Ya en 1952, se demostró por vez primera que el azufre en los sulfitos puede ser un centro estereogénico debido a su geometría tetraédrica estable.³⁸ Es posible asignar un descriptor *R* o *S* a un azufre estereogénico. Sin embargo, en este grupo de compuesto, la posición con respecto a los sustituyentes es la forma más común para indicar la estereoquímica correspondiente al grupo sulfito como *cis* (figura 14a) o *trans* (figura 14b), para los sistemas de cinco y seis miembros.³⁹

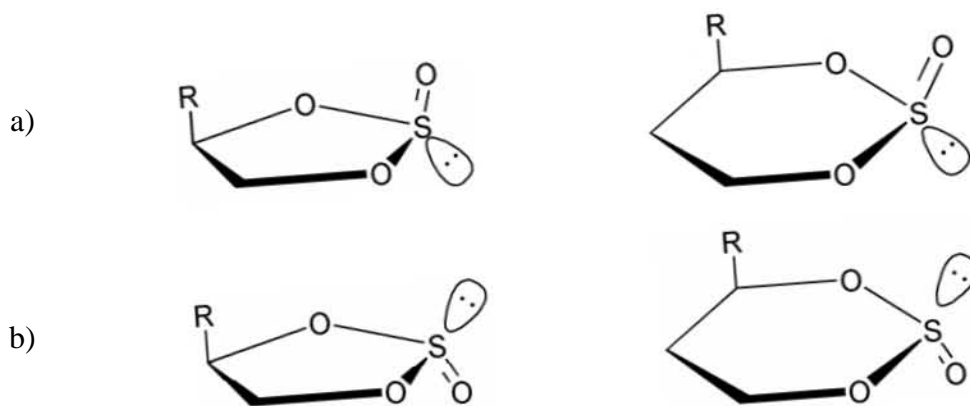


Figura 14. a) Sulfitos de cinco y seis miembros en posición relativa *cis* al sustituyente R.

b) Sulfitos de cinco y seis miembros en posición relativa *trans* al sustituyente R

La importancia del carácter estereogénico del azufre en los sulfitos cíclicos es evidente, considerando que reportes recientes muestran diferencias en la reactividad de los sulfitos

epímeros en azufre frente a adiciones de nucleófilos,⁴⁰ reactivos organometálicos⁴¹ y en su reactividad frente a enzimas.^{42,43}

IV) Aspectos conformacionales de los sulfitos cíclicos.

A) Comportamiento conformacional de los derivados de 1,3,2-dioxatiolano-2-óxido.

Para este sistema cíclico, se propone que el sistema anular existe en un equilibrio entre dos conformaciones tipo “sobre torcido” como se observa en la figura 15, en el sulfito cíclico **34** derivado del 1,2-propanodiol.⁴⁴

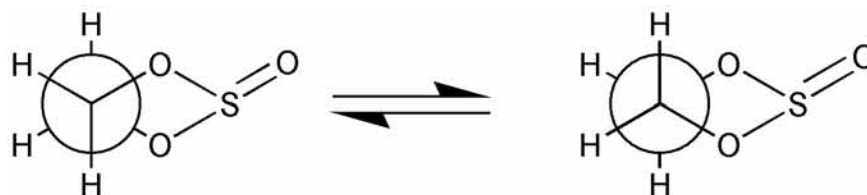


Figura 15. Equilibrio de interconversión conformacional presente en el sistema de 1,3,2-dioxatiolano-2-óxido **34**

Estas conformaciones se interconvierten rápidamente por rutas pseudorotatorias que no involucran la inversión en el azufre. Esta propuesta se ha apoyado en estudios de espectroscopía infrarroja,⁴⁵ y propiedades quirópticas.⁴⁶ En RMN, el análisis de las constantes de acoplamiento de RMN de ¹H en diversos sistemas cíclicos con sustituyentes, apoyan la propuesta conformacional de un “sobre torcido” con el grupo S=O preferentemente en posición pseudoaxial.⁴⁷

Dentro de las causas que tratan de explicar esta preferencia conformacional se ha propuesto el “efecto *gauche*” de pares electrónicos adyacentes a enlaces polares,⁴⁸ las interacciones repulsivas estereoelectrónicas y electrostáticas entre grupos voluminosos y el enlace S=O,⁴⁶ además de la presencia de fuerzas intermoleculares por efecto de disolvente, que pueden originar polarizabilidad electrónica en el sistema cíclico.⁴⁹

El uso de la difracción de rayos-X, ha representado una herramienta sumamente útil para la elucidación del comportamiento conformacional de los derivados de 1,3,2-dioxatiolano-2-óxido, encontrándose en general, que en estado sólido se mantiene esta preferencia

conformacional de “sobre torcido”, con el grupo sulfito adoptando una posición pseudoaxial.^{50,51,52}

En los casos en que es posible la presencia de pares diastereoméricos *cis-trans*, los reportes experimentales describen generalmente, el predominio de una especie “sobre” la otra. A partir del análisis por difracción de rayos-X de pares diastereoméricos *cis-trans* de sulfitos cíclicos, se confirma el hecho de que habitualmente, el sulfito *trans* es el producto mayoritario en la reacción.^{53,54}

El uso combinado de RMN de ¹H y ¹³C con difracción de rayos-X, permitió la asignación estructural del par de diastereómeros **35a** (*trans*) y **35b** (*cis*) mostrados en la figura 16; además, el cálculo de las energías correspondientes para cada diastereómero (con un nivel de teoría B3LYP/6-31G*), encontrándose que aunque **35a** es menos estable por 7.52 kJ mol⁻¹, es el producto mayoritario de la reacción.⁵⁵

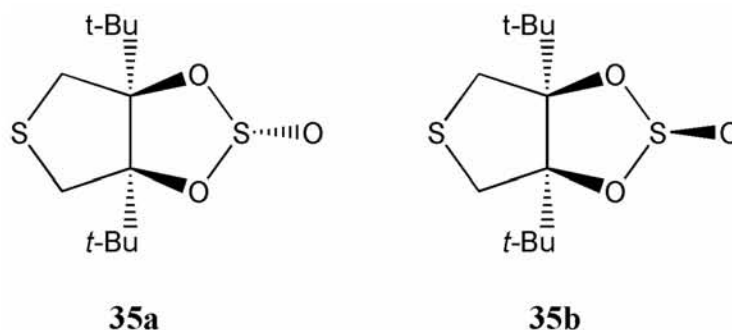


Figura 16. Par diastereomérico de sulfitos **35a** y **35b**

Los sulfitos epímeros **36a** y **36b** (figura 17), fueron sometidos a cálculos *ab initio* empleando el método CNDO/2 y la base para el cálculo STO-3G, con el fin de evaluar la barrera de inversión entre diastereómeros, ubicándola alrededor de 180 kJ mol⁻¹, lo que es congruente con la estabilidad configuracional observada.⁵⁶

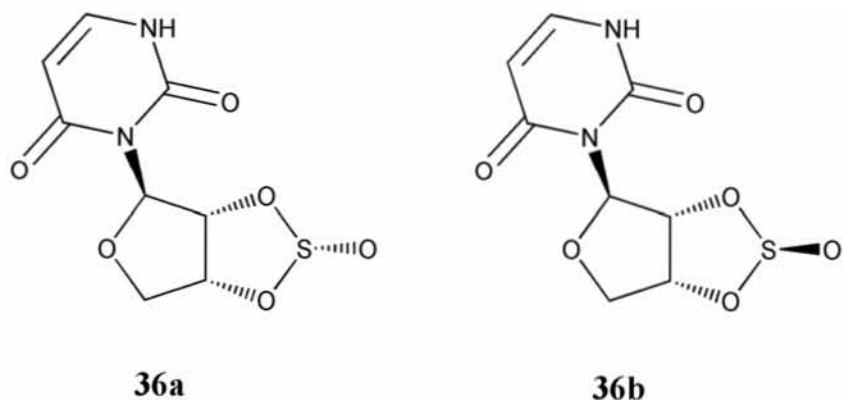


Figura 17. Sulfitos epímeros **36a** y **36b**

En otro estudio teórico empleando DFT (B3LYP/631-G*), se exploró la tensión anular presente en el sulfito derivado de 1,2-propanodiol, con el fin de ahondar en la comprensión de la reactividad de estos sistemas en reacciones de apertura con nucleófilos.⁵⁷

Por otro lado, el cálculo teórico de desplazamientos químicos de RMN por DFT (B3LYP/6-31G**/B3LYP/6-31G*) se empleó para corroborar la asignación espectral de los sulfitos cíclicos **37a** y **37b**, derivados de productos naturales (figura 18).⁵⁸

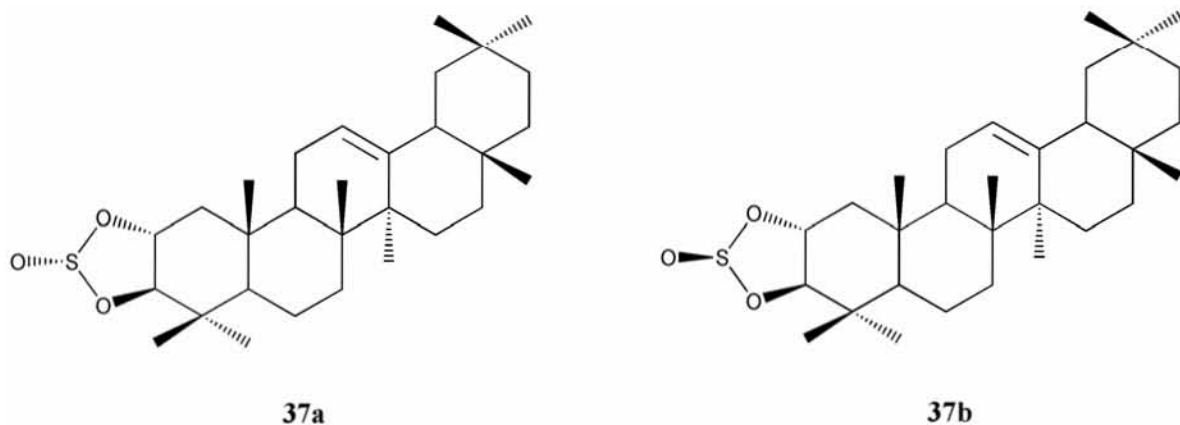


Figura 18. Sulfitos cíclicos **37a** y **37b**

B) Comportamiento conformacional de los derivados de 1,3,2-dioxatiano-2-óxido.

Los derivados de 1,3,2-dioxatiano-2-óxido, presentan una variabilidad conformacional más compleja que la de sus análogos cíclicos de cinco miembros. El estudio por difracción de rayos X a baja temperatura de la estructura cristalina **38**, indicó que este compuesto adopta una conformación tipo “silla” con el grupo S=O en posición axial (figura 19).⁵⁹

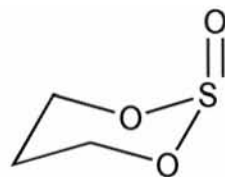


Figura 19. Sulfito cíclico **38**

Esta preferencia conformacional, fue apoyada inicialmente por el análisis de los espectros de RMN,⁶⁰ así como por estudios combinados de RMN y difracción de rayos-X.⁶¹

Sin embargo, el patrón de sustitución del sistema anular, puede llevar al ciclo a adoptar diferentes estados conformacionales tal y como se muestra en la figura 20.⁶² Así, se ha encontrado que el sistema de 1,3,2-dioxatiano-2-óxido puede presentar un equilibrio conformacional entre cuatro estructuras: forma “silla” con el grupo sulfito en posición axial (*Ca*), forma torcida con sulfito en posición isoclinal (*TSi*), forma torcida en donde el grupo sulfito está en posición axial (*TOa*) y una forma “silla” donde el grupo sulfito guarda una posición ecuatorial (*Ce*).

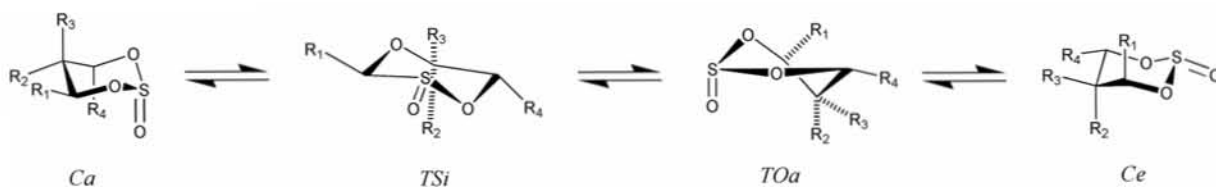


Figura 20. Posibilidades conformacionales del sistema de 1,3,2-dioxatiano-2-óxido

Esta variabilidad conformacional ha sido confirmada por difracción de rayos-X,⁶³ mediciones del momento dipolar,⁶¹ espectroscopía infrarroja,⁶⁴ y RMN de ¹³C y ¹⁷O.^{65,66}

Con la intención de explicar los resultados observados en la dinámica conformacional, se han postulado interacciones estéricas,⁶⁷ el efecto de los pares electrónicos no compartidos de los oxígenos,⁶⁸ así como el efecto anomérico.⁶⁹

Por otro lado, cabe mencionar que al analizar la posición relativa *cis* o *trans* del grupo S=O, con respecto a los sustituyentes del ciclo, se ha sugerido que el predominio de uno u otro diastereoisómero está vinculado a la estereoquímica del proceso de ciclización y a la estabilidad termodinámica de los productos de reacción.⁷⁰

Recientemente, se reportó el uso de cálculos teóricos para la evaluación de los desplazamientos químicos de RMN de los sulfitos epímeros **39a** y **39b** derivados de productos naturales (figura 21); el método de cálculo empleado fue B3LYP, utilizando como base 6-31+G*, esta estrategia probó ser útil como auxiliar en la asignación espectral de dichos derivados.⁷¹

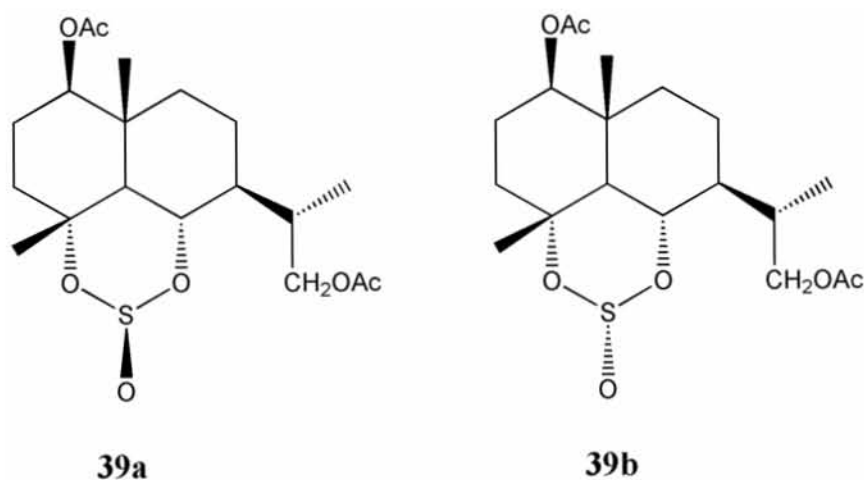


Figura 21. Sulfitos cíclicos **39a** y **39b**

V) Cálculos teóricos de desplazamientos químicos

La resonancia magnética nuclear, es la técnica espectroscópica más empleada en la identificación de moléculas y en la elucidación de la estructura y la dinámica molecular. La RMN puede determinar distancias promedios entre núcleos, el número de átomos vecinos magnéticamente equivalentes y no equivalentes (mediante la información proporcionada por el acoplamiento *spin-spin*), los grupos funcionales con el que un núcleo determinado se encuentra relacionado (a partir de la información del desplazamiento químico), además de proporcionar información dinámica en el rango de segundos a picosegundos.

En virtud de que el momento magnético nuclear presenta variaciones en su frecuencia de resonancia como consecuencia de cambios en la estructura electrónica, el desplazamiento químico es una herramienta experimental sumamente apropiada para distinguir las diferencias en el ambiente electrónico que surgen por: reacciones químicas, fenómenos de isomería geométrica, puentes de hidrógeno, procesos de adsorción, etc.⁷²

Al realizar un experimento de RMN, el campo magnético \mathbf{B} en un núcleo, difiere del campo magnético aplicado \mathbf{B}_0 . Esta diferencia se debe fundamentalmente a la protección que ejercen los electrones sobre el núcleo. Como ya se mencionó, las variaciones en las estructuras electrónicas generan ambientes electrónicos distintos para cada núcleo, lo que origina las diversas frecuencias de resonancia. La relación entre \mathbf{B} y \mathbf{B}_0 , está dada por la expresión (1):

$$\mathbf{B} = (1 - \sigma)\mathbf{B}_0 \quad (1)$$

Donde σ es el tensor de protección química. La protección química de un núcleo X (σ_X) se compara con la protección química de un estándar de referencia (σ_{std}) obteniéndose el valor del desplazamiento químico correspondiente (δ_X) de acuerdo con la expresión (2):

$$\delta_X = \sigma_{std} - \sigma_X \quad (2)$$

Un incremento en σ_X corresponde a una disminución en el desplazamiento químico y viceversa. Cabe mencionar que la protección de un núcleo, implica un valor positivo de σ indicando que hay un incremento en el efecto diamagnético por parte de la nube electrónica. Una desprotección ocurre si σ es negativa y esto corresponde a un efecto paramagnético.⁷³ En general, σ es un tensor no simétrico de segundo orden, esto es:

$$\sigma_{ij} \neq \sigma_{ji} \quad (3)$$

Con ello, sucede que σ puede descomponerse en dos términos: σ^s (componente simétrico del tensor y σ^a (componente asimétrico del tensor) de acuerdo con las expresiones (4) y (5):

$$\sigma_{ij}^s = \frac{1}{2}(\sigma_{ij} + \sigma_{ji}) \quad (4)$$

$$\sigma_{ij}^a = \frac{1}{2}(\sigma_{ij} - \sigma_{ji}) \quad (5)$$

La capacidad para calcular los tensores de protección química se ha incrementado notablemente en los últimos años. Este avance se ha originado por tres causas principales: el desarrollo de estrategias para la medición del origen del tensor, el diseño de algoritmos más eficaces para el cálculo y el aumento en la eficiencia de los equipos de cómputo.⁷⁴

El cálculo teórico, puede proporcionar valores para los dos componentes (simétrico y asimétrico) del tensor de protección química sin embargo, los efectos del componente asimétrico del tensor no se observan en los experimentos de RMN. Es por ello que al efectuar la comparación entre valores experimentales y calculados teóricamente, sólo se emplea el componente simétrico, que determina los ejes principales del tensor de protección química estimado en el cálculo. A partir de los elementos diagonales obtenidos: σ_{11} , σ_{22} y σ_{33} es posible obtener la constante de protección isotrópica σ_{is} , la constante de protección anisotrópica $\Delta\sigma$ y la asimetría ξ , como se muestra a continuación:^{73,75}

$$\sigma_{is} = \frac{1}{3}(\sigma_{11} + \sigma_{22} + \sigma_{33}) \quad (6)$$

$$\Delta\sigma = \sigma_{33} - \frac{1}{2}(\sigma_{11} + \sigma_{22}) \quad (7)$$

$$\xi = \frac{\sigma_{22} - \sigma_{11}}{\sigma_{33} - \sigma_{is}} \quad (8)$$

Siendo la convención general que:

$$\sigma_{11} \leq \sigma_{22} \leq \sigma_{33} \quad (9)$$

La constante de protección isotrópica es empleada en la comparación con datos experimentales obtenidos a partir de estudios de RMN en líquidos no viscosos. En el caso de moléculas alineadas, como son los cristales líquidos o en RMN de sólidos, los valores de anisotropía y asimetría pueden emplearse en la comparación con datos experimentales.⁷³

Existen limitaciones en los cálculos de propiedades magnéticas (v. g. la protección química); la problemática, está dada fundamentalmente por el hecho de que la contribución real que ejercen los electrones sobre un campo magnético total, es muy pequeña.⁷⁶

La perturbación magnética se describe por medio de un operador del momento angular del orbital, el cual no es invariante con respecto a las traslaciones sino que su influencia depende de la posición en la que es evaluado. En consecuencia, los resultados obtenidos en la estimación del tensor de protección química dependen del origen en el cual se ubica el cálculo. Este es el problema intrínseco a la medición (conocido en inglés como *gauge problem*) y que debe resolverse antes de poder efectuar una comparación entre los valores de protección química calculados y los valores experimentales correspondientes.^{72,74,76}

Para resolver esta problemática, se han diseñado funciones en donde existe una dependencia de los orbitales atómicos, de tal forma que se genere una solución de primer orden a la situación de un átomo en un campo magnético externo y homogéneo, independientemente de la posición del átomo. Esto implica la multiplicación de los orbitales atómicos por un factor exponencial complejo (denominado el factor de medición o *gauge factor*) que depende del campo magnético, de las coordenadas del orbital atómico y de las coordenadas cartesianas del electrón.^{72,77}

Los métodos más comúnmente empleados para resolver la invariancia en la medición son: IGLO (*Independent Gauge for Localized Orbitals*),⁷⁸ LOG (*Localized orbital - local origin*)⁷⁹ y GIAO (*Gauge Independent or Invariant or Including Atomic Orbital*).⁸⁰ De los tres, GIAO es el más empleado debido a su compatibilidad con métodos de Teoría de Funcionales de la Densidad (principalmente del tipo B3LYP),^{75,81} Además, presenta una mejor aproximación con valores experimentales que otros modelos, tanto en RMN de ^1H ,⁷⁵ ^{13}C ,^{82,83} y de heteroátomos como ^{15}N .⁸⁴

OBJETIVOS

I) Objetivo General

Llevar a cabo la síntesis y el estudio de la conducta conformacional de derivados de piperidina, pirrolidina, 1,3,2-dioxatolanos y 1,3,2-dioxatianos, empleando métodos experimentales y teóricos.

II) Objetivos Específicos

- 1.- Sintetizar derivados de piperidina y pirrolidina N-sustituídos, mediante reacciones de sustitución nucleofílica del grupo amino de α -aminoácidos sobre derivados dihalogenados.
- 2.- Efectuar la síntesis de sulfitos cíclicos mediante la reacción entre cloruro de tionilo con 1,2- y 1,3-dioles.
- 3.- Caracterizar estructuralmente los derivados obtenidos mediante la determinación de propiedades fisicoquímicas (punto de fusión, actividad óptica, etc.) y análisis espectroscópico (infrarrojo, masas, RMN de ^1H y ^{13}C).
- 4.- Efectuar el análisis de la conducta conformacional de los derivados heterocíclicos en estudio, obteniendo sus estructuras de mínima energía y correlacionando parámetros calculados contra los correspondientes valores experimentales (*i.e.* desplazamientos químicos de RMN de ^1H y ^{13}C).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

I) Caracterización de los derivados de piperidina 1-4

A) (2S)-2-piperidin-1-il-propanoato de metilo (1)

Este compuesto se obtuvo mediante la reacción entre el clorhidrato del éster metílico de la *L*-alanina y 1,5-dibromopentano, con un rendimiento del 85%. El derivado obtenido es un líquido viscoso de color amarillo que muestra un R_f de 0.75 en sílice, empleando como mezcla eluyente diclorometano/metanol en proporción 95:5. La separación en columna inició con una mezcla 98:2 de dichos disolventes, aumentando lentamente la polaridad hasta llegar a una proporción diclorometano/metanol igual a 95:5. La actividad óptica del producto de reacción es: $[\alpha]_D^{20} = -13.0$ (c 2×10^{-2} , CHCl_3).

La figura 22, muestra la estructura del derivado **1**.

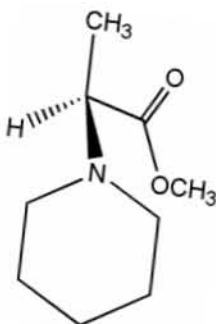


Figura 22. Compuesto **1**

El espectro de IR de **1**, muestra bandas características de carbono sp^3 en 2934 , 2850 cm^{-1} y la banda del carbonilo del grupo éster en 1728 cm^{-1} . El espectro de masas por impacto electrónico muestra el ión molecular a m/z 171, que es congruente con la fórmula molecular $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{NO}_2$. Otros fragmentos importantes del espectro masas de **1**, se muestran en la tabla 2.

Tabla 2

Fragmentos principales en el espectro de masas de **1**
m/z (% abundancia relativa)

| | |
|------------------------|-----------|
| [M] ⁺ | 171 (5) |
| [M - 59] ⁺ | 112 (100) |
| [M - 102] ⁺ | 69 (5) |
| [M - 115] ⁺ | 56 (10) |

B) (2S)-2-fenil-2-piperidin-1-il-acetato de metilo (2)

La reacción entre el clorhidrato del éster metílico de (2S)-fenilglicina y 1,5-dibromopentano, permitió la obtención de **2** con un rendimiento del 80%. El producto obtenido es un líquido viscoso de color amarillo. El compuesto tiene un R_f de 0.7 en las condiciones cromatográficas empleadas para su purificación (sílice, empleando como eluyente una mezcla de diclorometano/metanol 95:5). La actividad óptica determinada para **2**, es de: $[\alpha]_D^{20} = -11.3$ (c 1.6x10⁻², CHCl₃). En la figura 23, se representa la estructura correspondiente a **2**.

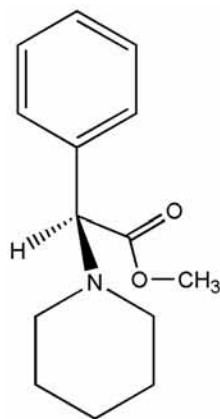


Figura 23. Compuesto **2**

En el espectro de infrarrojo, se observan bandas características de carbono sp² (3062 y 3030 cm⁻¹) y sp³ (2935 y 2851 cm⁻¹). La banda del carboxilo a 1744 cm⁻¹ y las bandas correspondientes a un sistema aromático monosustituido a 871, 780 y 730 cm⁻¹.

El espectro de masas por impacto electrónico para el compuesto **2**, muestra el ión molecular en m/z 233, que es congruente con la fórmula molecular $C_{14}H_{19}NO_2$. Los fragmentos principales del espectro de masas, se muestran en la tabla 3.

Tabla 3

Fragmentos principales en el espectro de masas de **2**
m/z (% abundancia relativa)

| | |
|------------------------|-----------|
| $[M]^{+\bullet}$ | 233 (2) |
| $[M - 59]^+$ | 174 (100) |
| $[M - 112]^{+\bullet}$ | 121 (10) |
| $[M - 142]^{+\bullet}$ | 91 (25) |

C) (2S)-3-fenil-2-piperidin-1-il-propanoato de metilo (3)

La obtención de **3** se realizó mediante la reacción entre el clorhidrato del éster metílico de L-fenilalanina y 1,5-dibromopentano. Se obtuvo un líquido viscoso de color amarillo con un rendimiento de 92%. El R_f para el compuesto **3** es de 0.7 en sílice, utilizando como eluyente una mezcla de diclorometano/metanol en proporción 95:5. Éstas fueron las condiciones que se emplearon para la separación cromatográfica. La actividad óptica del producto **3** es de: $[\alpha]_D^{20} = -19.2$ (c 1.2×10^{-2} , $CHCl_3$). La estructura correspondiente a **3**, se presenta en la figura 24.

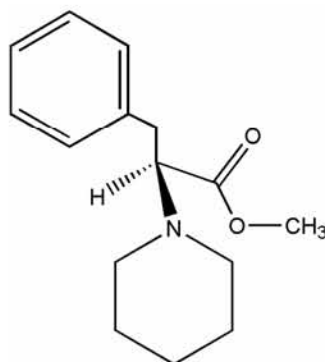


Figura 24. Compuesto **3**

En el espectro de infrarrojo se identifican las bandas correspondientes a carbonos sp^2 y sp^3 a 3028 y 2934 cm^{-1} respectivamente. Se encuentra la banda del carboxilo a 1731 cm^{-1} y las bandas correspondientes a un sistema aromático monosustituido a 862, 749 y 699 cm^{-1} .

El espectro de masas por impacto electrónico de **3** muestra el ión molecular a m/z 247, que es congruente con la fórmula $C_{15}H_{21}NO_2$. Los principales fragmentos presentes en el espectro, se muestran en la tabla 4.

Tabla 4

Fragmentos principales en el espectro de masas de **3**
 m/z (% abundancia relativa)

| | |
|------------------|-----------|
| $[M]^{+\bullet}$ | 247 (2) |
| $[M - 59]^+$ | 188 (85) |
| $[M - 77]^+$ | 170 (50) |
| $[M - 91]^+$ | 156 (100) |

D) (2R)-2-fenil-2-piperidin-1-il-etanol (4)

El producto **4** se obtuvo mediante la reacción entre el (2R)-fenilglicinol y 1,5-dibromopentano, con un rendimiento del 75%. El producto obtenido es un líquido viscoso de color amarillo. El R_f para **4** es de 0.7 en sílice, utilizando como eluyente una mezcla diclorometano/metanol 80:20. Para la separación cromatográfica se empleó inicialmente una mezcla 90:10 del eluyente, aumentando progresivamente la proporción de metanol hasta llegar a una proporción final 80:20. La actividad óptica determinada para **4** es: $[\alpha]_D^{20} = -48.6$ (c 1.4×10^{-2} , $CHCl_3$). En la figura 25, se representa la estructura para el derivado **4**.

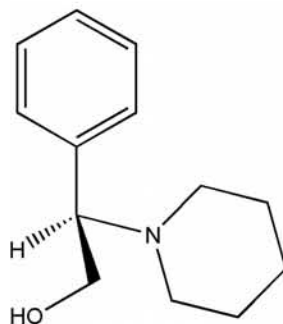


Figura 25. Compuesto **4**

El espectro de infrarrojo de **4** muestra la banda ancha característica del grupo OH a 3333 cm^{-1} . Se presentan las señales correspondientes a carbono sp^2 y sp^3 a 3030 y 2936 cm^{-1} . Así como bandas correspondientes a un sistema aromático monosustituido a 873 , 758 y 704 cm^{-1} .

El espectro de masas por impacto electrónico de **4** muestra el ión molecular a m/z 205, que muestra congruencia con la fórmula $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}$. Los fragmentos principales se muestran en la tabla 5.

Tabla 5

Fragmentos principales en el espectro de masas de **4**

m/z (% abundancia relativa)

| | |
|-------------------------------|-----------|
| $[\text{M}]^{+\bullet}$ | 205 (2) |
| $[\text{M} - 30]^{+\bullet}$ | 175 (42) |
| $[\text{M} - 31]^+$ | 174 (100) |
| $[\text{M} - 114]^{+\bullet}$ | 91 (45) |

E) Asignación de los espectros de RMN de los compuestos 1-4

En la figura 26, se presenta la numeración empleada para la asignación de las señales de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de los compuestos **1-4**, cabe hacer notar que la numeración no sigue las reglas propuestas de la IUPAC, se prefirió numerar los compuestos de tal forma que el sistema heterocíclico y la parte no aromática de los sustituyentes conservaran la numeración en todos los compuestos estudiados, con el fin de facilitar la comparación y discusión posteriores.

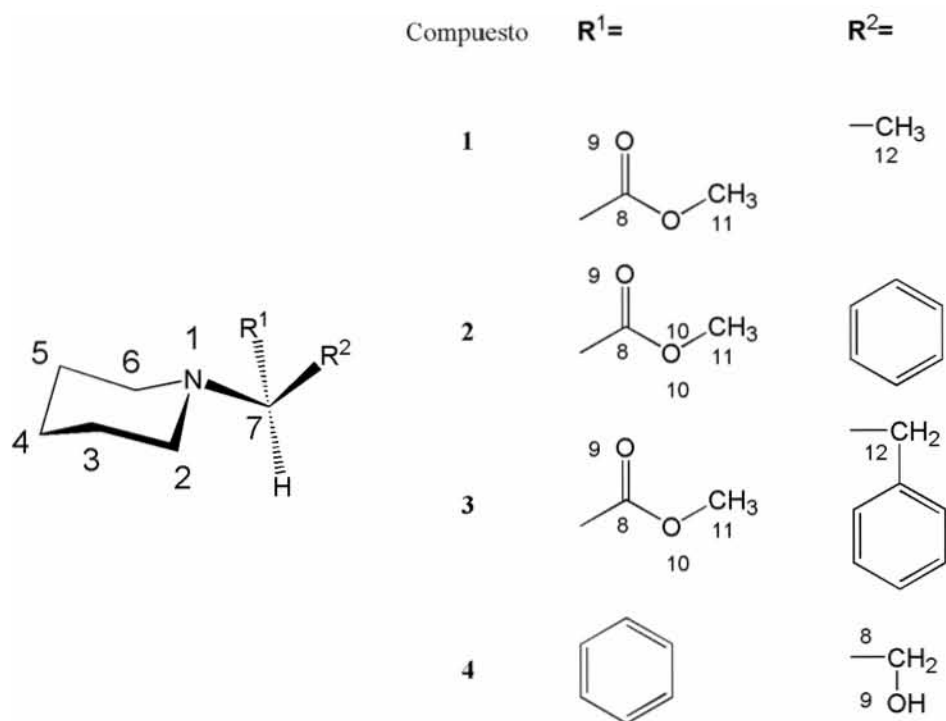


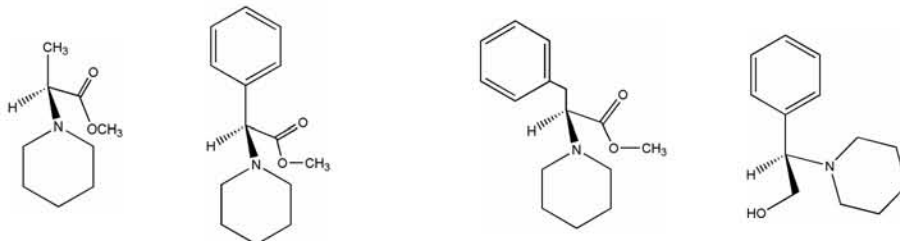
Figura 26. Numeración empleada en la asignación de los espectros de RMN de los compuestos **1-4**

Las tablas 6 y 7 muestran respectivamente, las asignaciones de las señales de RMN de ¹H y ¹³C para los cuatro derivados de piperidina sintetizados.

La asignación espectral, se llevó a cabo mediante el análisis de las correlaciones homonucleares y heteronucleares vía los experimentos bidimensionales: COSY,⁸⁵ NOESY,⁸⁶ HETCOR,⁸⁷ HMBC.⁸⁸

Tabla 6Desplazamientos químicos (ppm) de ^1H (300 MHz) de los derivados de piperidina **1-4**.

Disolvente cloroformo-d, temperatura ambiente

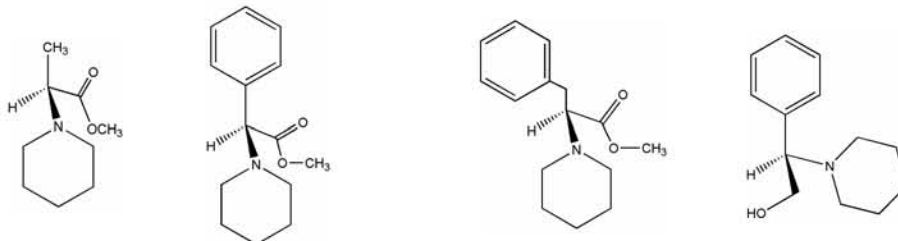
Compuesto

| Posición | 1 | 2 | 3* | 4* |
|--------------------------|------------------|----------|-------------------|-------------------|
| 2 | 2.53 | 2.41 | 2.53 | 2.51 |
| | | | 2.65 | 2.73 |
| 3 | 1.60 | 1.60 | 1.57 | 1.73 |
| 4 | 1.44 | 1.43 | 1.45 | 1.41 |
| 5 | 1.60 | 1.60 | 1.57 | 1.73 |
| 6 | 2.53 | 2.41 | 2.53 | 2.51 |
| | | | 2.65 | 2.73 |
| 7 | 3.28 (q, J= 6.9) | 4.02 | 3.41 ^a | 3.93 ^d |
| 11 | 3.71 | 3.68 | 3.58 | ----- |
| 12 | 1.44 (d, J= 6.9) | ----- | 2.95 ^b | 3.76 ^e |
| | | | 3.06 ^c | 4.12 ^f |
| 13 | ----- | ----- | ----- | 4.36 |
| Sistema Aromático | | | | |
| <i>Orto</i> | ----- | 7.36 | 7.25 | 7.35 |
| <i>Meta</i> | ----- | 7.46 | 7.20 | 7.26 |
| <i>Para</i> | ----- | 7.30 | 7.18 | 7.38 |

*Presencia de señales doble de dobles con constantes de acoplamiento a dos y tres enlaces (J en Hz): ^a(5.55, 9.66), ^b(5.55, 13.17), ^c(9.66, 13.17), ^d(4.98, 9.66), ^e(4.98, 11.13), ^f(9.66, 11.13).

Tabla 7Desplazamientos químicos (ppm) de ^{13}C (75 MHz) de los derivados de piperidina **1-4**.

Disolvente cloroformo-d, temperatura ambiente

Compuesto

| Posición | 1 | 2 | 3 | 4 |
|--------------------------|----------|----------|----------|----------|
| 2 | 50.6 | 52.3 | 51.0 | 50.6 |
| 3 | 26.1 | 25.6 | 26.3 | 25.4 |
| 4 | 24.3 | 24.2 | 24.4 | 23.7 |
| 5 | 26.1 | 25.6 | 26.3 | 25.4 |
| 6 | 50.6 | 52.3 | 51.0 | 50.6 |
| 7 | 63.2 | 74.8 | 70.3 | 70.7 |
| 8 | 173.6 | 172.1 | 171.7 | ----- |
| 11 | 51.2 | 51.9 | 50.9 | ----- |
| 12 | 14.6 | ----- | 35.7 | 60.1 |
| Sistema Aromático | | | | |
| <i>Ipsó</i> | ----- | 135.8 | 138.2 | 133.9 |
| <i>Orto</i> | ----- | 128.5 | 128.3 | 128.4 |
| <i>Meta</i> | ----- | 128.9 | 129.2 | 129.3 |
| <i>Para</i> | ----- | 128.2 | 126.4 | 128.5 |

Al observar los desplazamientos químicos de ^1H de los cuatro compuestos, se observa que sólo en **3** y **4** existe diferenciación entre los desplazamientos químicos de los hidrógenos diastereotópicos de las posiciones alfa a nitrógeno del anillo de piperidina. Además, estos compuestos muestran también señales diferenciadas para los hidrógenos diastereotópicos del metileno del sustituyente presente en cada heterociclo.

II) Caracterización de los derivados de pirrolidina 5-8

A) (2S)-2-pirrolidin-1-il-propanoato de metilo (5)

El compuesto **5** se obtuvo mediante la reacción entre el clorhidrato del éster metílico de *L*-alanina y 1,4-dibromobutano, con un rendimiento del 70%. El producto obtenido es un líquido viscoso de color amarillo que presenta un R_f de 0.70 en sílice, empleando como eluyente diclorometano/metanol en proporción 98:2, siendo éstas las condiciones de separación en columna. La actividad óptica del compuesto **5** es: $[\alpha]_D^{20} = -12.7$ (c 1.1×10^{-2} , CHCl_3). La estructura correspondiente a **5**, se muestra en la figura 27.

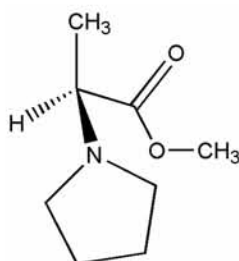


Figura 27. Compuesto **5**

En el espectro de infrarrojo, se observa la banda característica de carbono sp^3 en 2971 cm^{-1} , así como la banda del carboxilo en 1737 cm^{-1} .

El espectro de masas por impacto electrónico para el compuesto **5**, muestra un ión molecular a m/z 157, que es congruente con la fórmula molecular $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2$. Los fragmentos principales del espectro de masas, se muestran en la tabla 8.

Tabla 8

Fragmentos principales en el espectro de masas de **5**

m/z (% abundancia relativa)

| $[\text{M}]^{+\bullet}$ | 157 (5) |
|------------------------------|----------|
| $[\text{M} - 14]^{+\bullet}$ | 143 (5) |
| $[\text{M} - 59]^+$ | 98 (100) |
| $[\text{M} - 71]^+$ | 86 (15) |

B) (2S)-2-fenil-2-pirrolidin-1-il-acetato de metilo (6)

El compuesto **6** es un líquido viscoso de color amarillo que se obtuvo con un rendimiento del 82%, mediante la reacción entre el clorhidrato del éster metílico de la (2S)-fenilglicina y 1,4-dibromobutano. El R_f del producto es 0.8 en sílice, empleando como eluyente una mezcla de diclorometano/metanol en proporción 90:10 (mismas condiciones que se utilizaron para la separación en columna). La actividad óptica de **6** es: $[\alpha]_D^{20} = -14.2$ (c 2.1x10⁻², CHCl₃)

En la figura 28, se representa la estructura correspondiente a **6**.

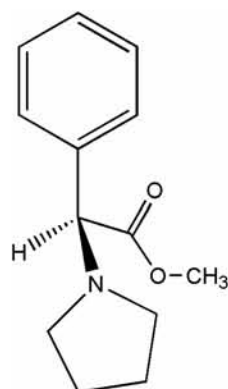


Figura 28. Compuesto **6**

El espectro de infrarrojo de **6** presenta las señales correspondientes para carbono sp² y sp³ a 3064 y 2967 cm⁻¹. Así como bandas correspondientes a un sistema aromático monosustituido a 888 y 851 cm⁻¹. Por otro lado, el espectro de masas por impacto electrónico de **6** muestra el ión molecular a m/z 219, que es congruente con la fórmula C₁₃H₁₇NO₂. Los fragmentos principales se muestran en la tabla 9.

Tabla 9

Fragmentos principales en el espectro de masas de **6**

m/z (% abundancia relativa)

| | |
|--------------------------|-----------|
| [M] ⁺ * | 219 (2) |
| [M - 1] ⁺ | 218 (3) |
| [M - 59] ⁺ | 160 (100) |
| [M - 128] ⁺ * | 91 (15) |

C) (2S)-3-fenil-2-pirrolidin-1-il-propanoato de metilo (7)

La reacción entre el clorhidrato del éster metílico de L-fenilalanina y 1,4-dibromobutano, permitió la obtención de **7** con un rendimiento del 89%. El producto es un líquido viscoso de color amarillo con un R_f de 0.65 en una mezcla de diclorometano/metanol en proporción 90:10, utilizando sílice como soporte. Éstas fueron las condiciones de separación cromatográfica que se emplearon. La actividad óptica de **7** en cloroformo es: $[\alpha]_D^{20} = +22.4$ (c 2.4×10^{-2} , CHCl₃). La figura 29, muestra la estructura correspondiente al derivado **7**.

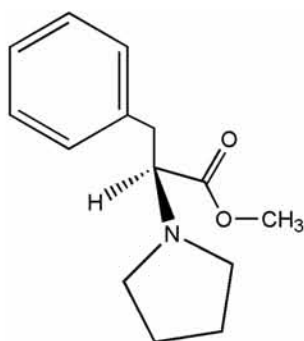


Figura 29. Compuesto **7**

El espectro de infrarrojo muestra bandas a 3068 y 2961 cm⁻¹ (carbonos sp² y sp³), están presentes también bandas a 2600, 2262 y 2086 cm⁻¹. La banda del carbonilo está localizada en 1744 cm⁻¹. El espectro de masas de **7** muestra el ión molecular a m/z 233, que es congruente con la fórmula C₁₄H₁₉NO₂. Otros picos importantes se muestran en la tabla 10.

Tabla 10

Fragmentos principales en el espectro de masas de **7**

| m/z (% Abundancia relativa) | |
|-----------------------------|-----------|
| [M] ⁺ | 233 (2) |
| [M - 59] ⁺ | 174 (80) |
| [M - 91] ⁺ | 142 (100) |
| [M - 133] ⁺ | 100 (15) |
| [M - 142] ⁺ | 91 (30) |

D)(2R)-2-fenil-2-pirrolidin-1-il-etanol (8)

La reacción entre el (2R)-fenilglicinol con 1,4-dibromobutano, llevó a la obtención de **8** con un rendimiento del 75%. El producto es un líquido viscoso de color amarillo, su R_f en sílice es de 0.6, utilizando como eluyente una mezcla diclorometano/metanol 80:20. Para la separación cromatográfica se empleó inicialmente una mezcla eluyente de diclorometano/metanol 90:10, aumentando progresivamente la proporción de metanol hasta llegar a una proporción final 80:20. La rotación óptica determinada para **8** es: $[\alpha]_D^{20} = -36.3$ (c 1.8x10⁻², CHCl₃). La estructura que representa a **8**, se muestra en la figura 30.

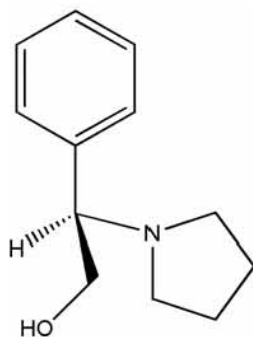


Figura 30. Compuesto **8**

El espectro de infrarrojo de **8** muestra la banda ancha característica del grupo OH a 3333 cm⁻¹. Se presentan las señales correspondientes a carbono sp² y sp³ a 3005 y 2962 cm⁻¹. Así como bandas a 2820, 2670 y 2587 cm⁻¹.

El espectro de masas por impacto electrónico de **8** muestra el ión [M-1]⁺ a 190 unidades de masa. No se aprecia el ión molecular a m/z 191, congruente con la fórmula C₁₂H₁₇NO. Los fragmentos principales del espectro de masas, se muestran en la tabla 11.

Tabla 11

Fragmentos principales en el espectro de masas de **8**

m/z (% Abundancia relativa)

| | |
|-------------------------|------------|
| [M - 1] ⁺ | 190 (2) |
| [M - 31] ⁺ | 160 (100) |
| [M - 100] ⁺⁺ | 91 (15) |

E) Asignación de los espectros de RMN de los compuestos 5-8

La numeración empleada para la asignación de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de los derivados de pirrolidina, se muestra en la figura 31. Del mismo modo que en el caso de los derivados de piperidina, se decidió emplear un sistema tal que el sistema pirrolidínico y la parte no aromática de los sustituyentes tuvieran la misma numeración en los cuatro compuestos, esto con el fin de facilitar el análisis y discusión posteriores.

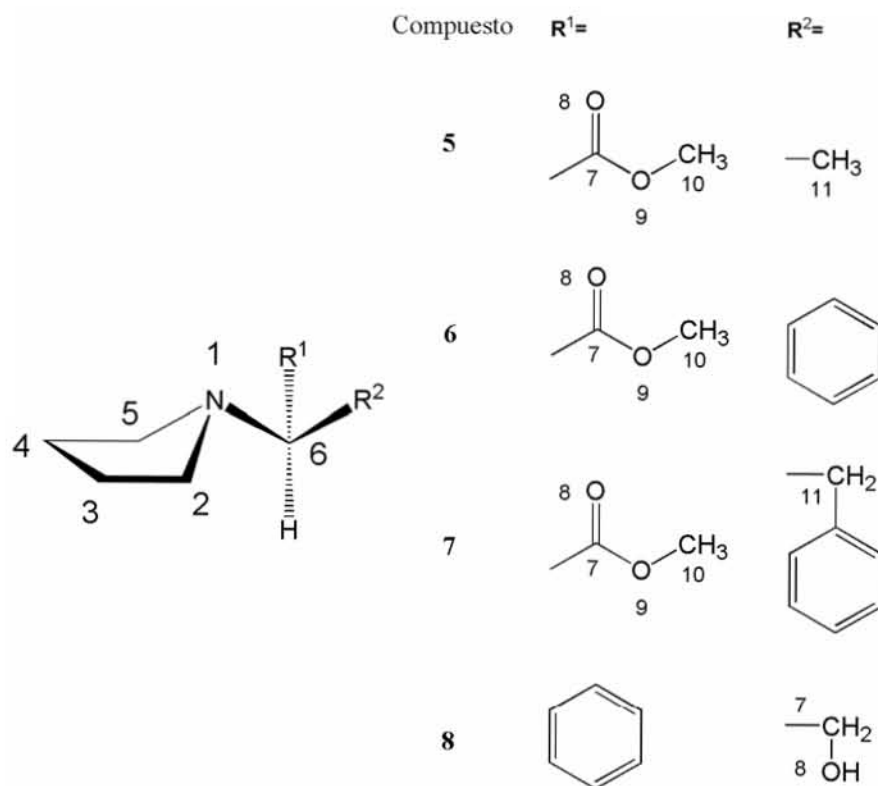
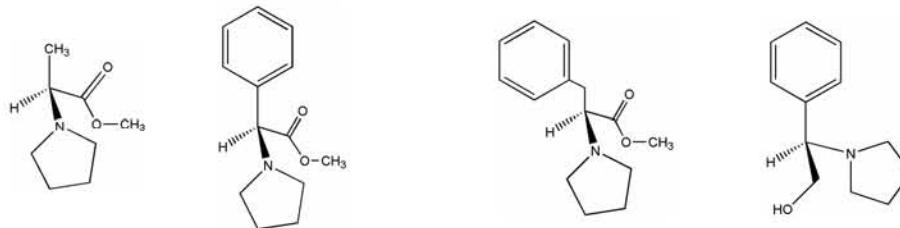


Figura 31. Numeración empleada en la asignación de los espectros de RMN de los compuestos 5-8

La asignación de los desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C para los cuatro derivados de pirrolidina sintetizados, se presentan respectivamente en las tablas 12 y 13. El empleo de las técnicas bidimensionales de correlación homonuclear (COSY y NOESY) y heteronuclear (HMQC⁸⁹ y HMBC) permitió dicha asignación.

Tabla 12Desplazamientos químicos (ppm) de ^1H (300 MHz) de los derivados de pirrolidina **5-8**.

Disolvente: cloroformo-d, temperatura: ambiente

Compuesto

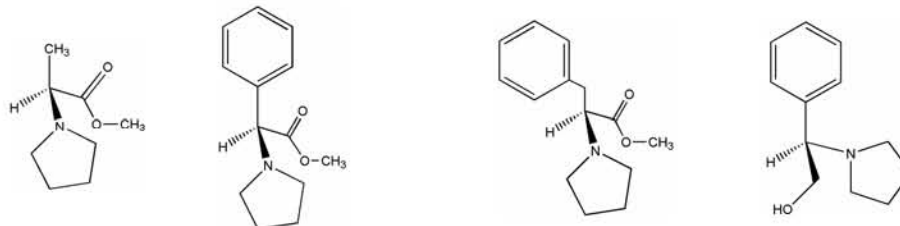
| Posición | 5 | 6 | 7* | 8* |
|--------------------------|---------------|----------|--|--|
| 2 | 2.64 | 2.54 | 2.68 2.78 | 3.36 |
| 3 | 1.81 | 1.82 | 1.81 | 2.08 |
| 4 | 1.81 | 1.82 | 1.81 | 2.08 |
| 5 | 2.64 | 2.54 | 2.68 2.78 | 3.36 |
| 6 | 3.19 (q, 6.9) | 3.98 | 3.53 ^a | 4.53 ^d |
| 7 | ----- | ----- | ----- | ----- |
| 10 | 3.73 | 3.69 | 3.56 | ----- |
| 11 | 1.37 (d, 6.9) | ----- | 3.06 ^b 3.17 ^c | 4.11 ^f 4.38 ^g |
| 12 | ----- | ----- | ----- | 3.40 |
| Sistema Aromático | | | | |
| <i>Orto</i> | ----- | 7.32 | 7.20 | 7.67 |
| <i>Meta</i> | ----- | 7.47 | 7.27 | 7.39 |
| <i>Para</i> | ----- | 7.35 | 7.18 | 7.39 |

* Presencia de señales doble de dobles con constantes de acoplamiento a dos y tres enlaces (J en Hz):

^a(3.30, 10.20), ^b(3.30, 13.00), ^c(10.20, 13.00), ^d(7.20, 3.90), ^f(3.90, 12.90), ^g(7.20, 12.90).

Tabla 13Desplazamientos químicos (ppm) de ^{13}C (75 MHz) de los derivados de pirrolidina **5-8**.

Disolvente: cloroformo-d, temperatura: ambiente

Compuesto

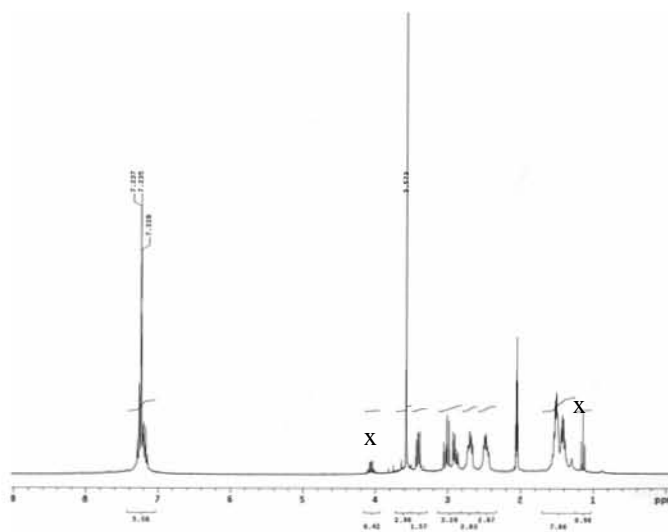
| Posición | 5 | 6 | 7 | 8 |
|--------------------------|----------|----------|----------|----------|
| 2 | 50.9 | 52.49 | 51.4 | 53.9 |
| 3 | 23.4 | 23.34 | 23.4 | 22.9 |
| 4 | 23.4 | 23.34 | 23.4 | 22.9 |
| 5 | 50.9 | 52.49 | 51.4 | 53.9 |
| 6 | 62.0 | 72.97 | 68.1 | 71.7 |
| 7 | 174.2 | 171.29 | 172.0 | ----- |
| 10 | 51.6 | 52.31 | 50.7 | ----- |
| 11 | 17.2 | ----- | 37.6 | 62.7 |
| Sistema Aromático | | | | |
| <i>Ipsó</i> | ----- | 130.0 | 137.3 | 133.1 |
| <i>Orto</i> | ----- | 128.7 | 129.0 | 128.9 |
| <i>Meta</i> | ----- | 128.6 | 128.4 | 129.2 |
| <i>Para</i> | ----- | 127.2 | 126.6 | 129.6 |

En el caso de los derivados de pirrolidina, sólo el compuesto **7** presenta señales diferenciadas para los hidrógenos diasterotópicos de las posiciones alfa al nitrógeno del heterociclo. Además, tanto **7** como **8** presentan señales diferenciadas para los hidrógenos diasterotópicos del metileno presente en el sustituyente de cada heterociclo.

III) Estudios de RMN a temperatura variable y cambios de disolvente

Con el fin de observar si existía alguna variación en el patrón espectral de los derivados nitrogenados obtenido, se realizaron experimentos de RMN de ^1H a baja temperatura para los compuestos **3** y **6**. Sin embargo, no se observó resolución de las señales para los hidrógenos diastereotópicos por efecto de disminución de la temperatura, como puede observarse en las figuras 32 y 33, donde se comparan los espectros efectuados en acetona intercambiada con deuterio en condiciones de temperatura ambiente y $-70\text{ }^\circ\text{C}$ tanto para **3** como para **6**.

a)



b)

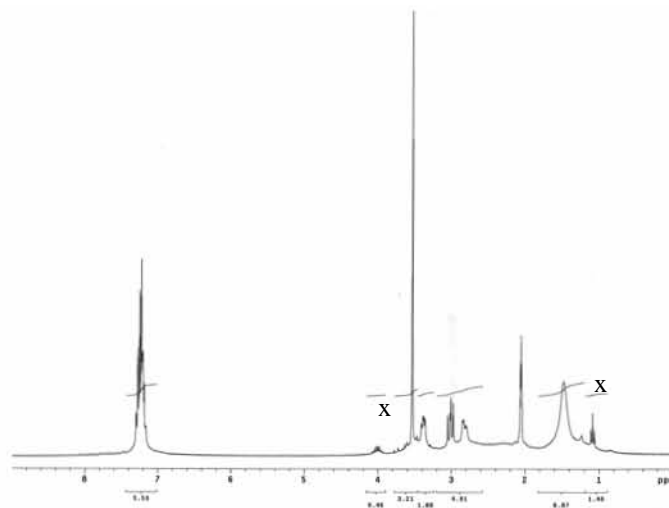
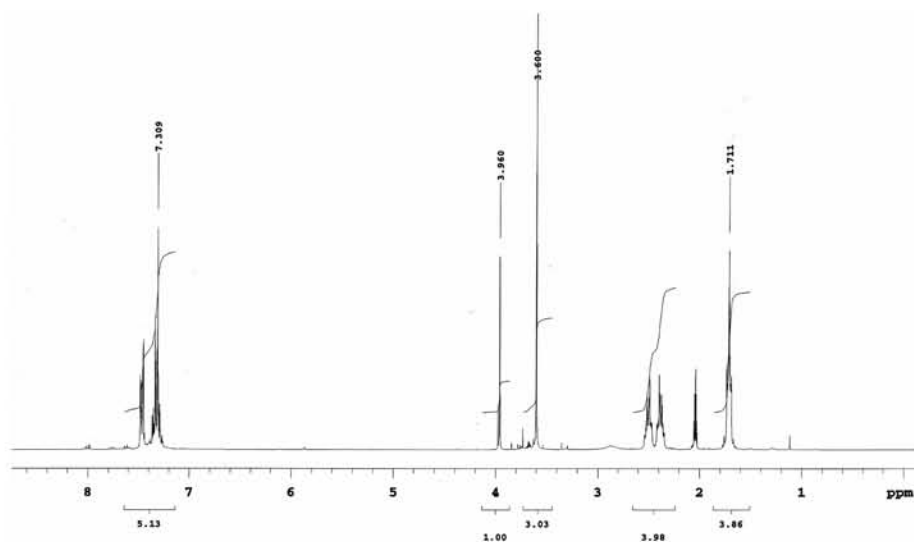


Figura 32. Espectros de RMN de ^1H (300 MHz) de **3** en acetona d_6 : a) Temperatura= $25\text{ }^\circ\text{C}$. b) Temperatura= $-70\text{ }^\circ\text{C}$. Se marcan con x señales residuales de disolvente

a)



b)

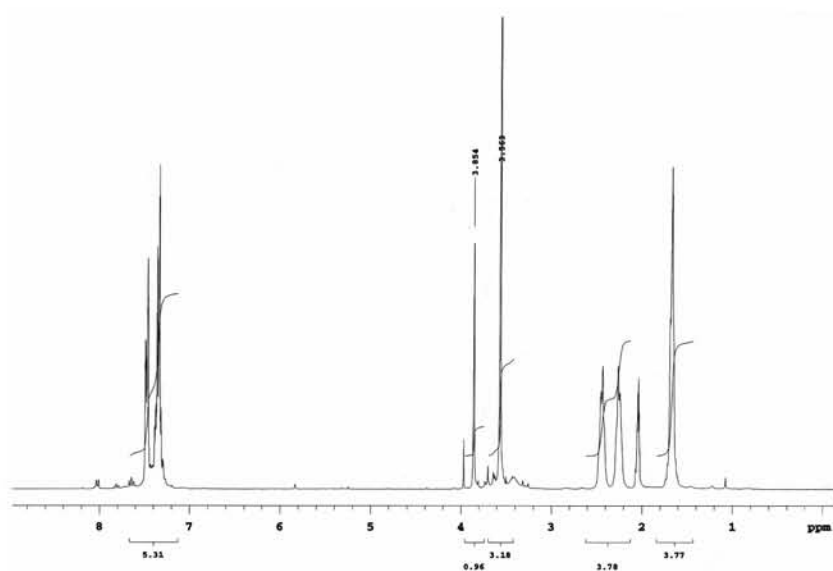


Figura 33. Espectros de RMN de ^1H (300 MHz) de **6** en acetona d_6 :

a) Temperatura= 25 °C. b) Temperatura= -70 °C.

Por otro lado, considerando que el disolvente empleado para los experimentos uni y bidimensionales de ^1H y ^{13}C fue cloroformo intercambiado con deuterio, se efectuó la

comparación entre los espectros de ^1H de **3** y **6** efectuados en este disolvente con aquellos obtenidos empleando un disolvente menos polar como lo es el tetracloruro de carbono. Esto con el fin de asegurar que el cloroformo no provocaba modificaciones importantes en los desplazamientos químicos y de esta forma poder efectuar la comparación con los desplazamientos químicos calculados teóricamente. La tabla 14 muestra la comparación de los desplazamientos químicos de ambos compuestos en los dos disolventes. Se observa que en tetracloruro de carbono, los desplazamientos químicos se encuentran en frecuencias ligeramente más bajas; sin embargo no existen variaciones importantes en los valores de desplazamiento químico entre ambos disolventes, aún cuando en la obtención de los espectros en tetracloruro de carbono no se realizó el anclado de la señal de deuterio (como se describe en la parte experimental). Las figura 34 y 35 muestran respectivamente, los espectros de **3** y **6** en los dos disolventes mencionados.

Tabla 14

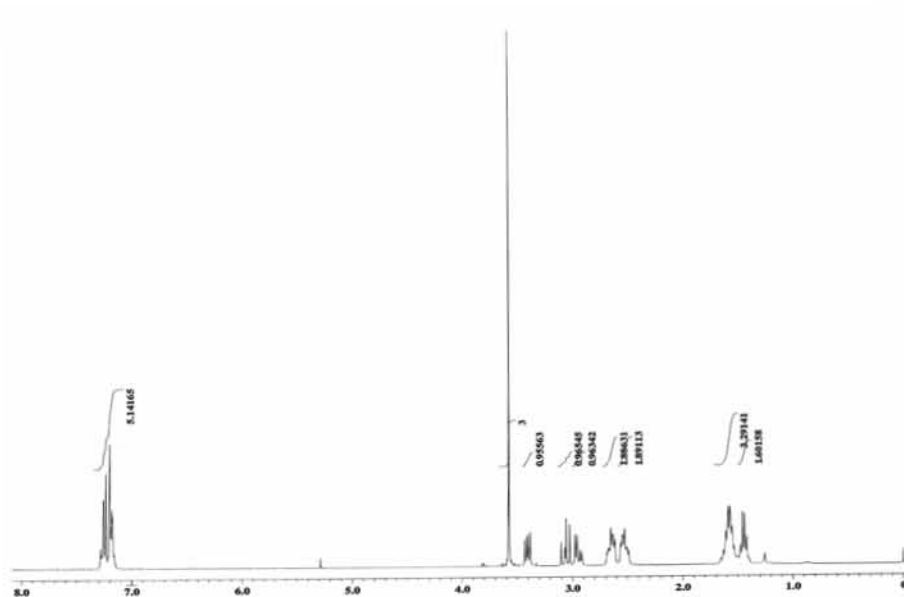
Comparación de desplazamientos químicos de ^1H en CDCl_3 y CCl_4 de **3** y **6**

| Posición | 3 | | | 6 | | |
|------------------|------------------------|-----------------------|------------------|------------------------|-----------------------|------------------|
| | δCDCl_3 | δCCl_4 | $\Delta\delta^*$ | δCDCl_3 | δCCl_4 | $\Delta\delta^*$ |
| H2 | 2.65 | 2.63 | 0.02 | 2.54 | 2.44 | 0.10 |
| H2' | 2.53 | 2.44 | 0.09 | 2.54 | 2.44 | 0.10 |
| H3, H3' | 1.57 | 1.56 | 0.01 | 1.82 | 1.77 | 0.05 |
| H4, H4' | 1.45 | 1.45 | 0.00 | 1.82 | 1.77 | 0.05 |
| H5, H5' | 1.57 | 1.56 | 0.01 | 2.54 | 2.44 | 0.10 |
| H6 | 2.65 | 2.63 | 0.02 | 3.98 | 3.83 | 0.15 |
| H6' | 2.53 | 2.44 | 0.09 | --- | --- | --- |
| H7 | 3.41 | 3.28 | 0.13 | --- | --- | --- |
| H10, H10', H10'' | --- | --- | --- | 3.69 | 3.60 | 0.09 |
| H11, H11', H11'' | 3.58 | 3.54 | 0.04 | --- | --- | --- |
| H12 | 2.95 | 2.82 | 0.13 | --- | --- | --- |
| H12' | 3.06 | 2.99 | 0.07 | --- | --- | --- |
| Har** | 7.22 | 7.13 | 0.09 | 7.50 | 7.38 | 0.12 |

* $\Delta\delta = \delta\text{CDCl}_3 - \delta\text{CCl}_4$

** Valor promedio

a)



b)

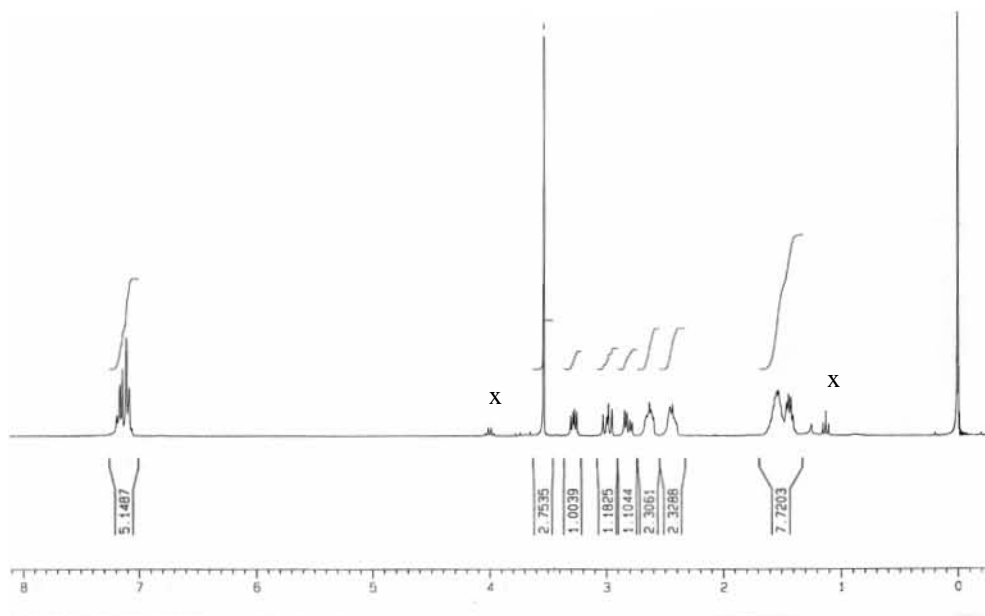
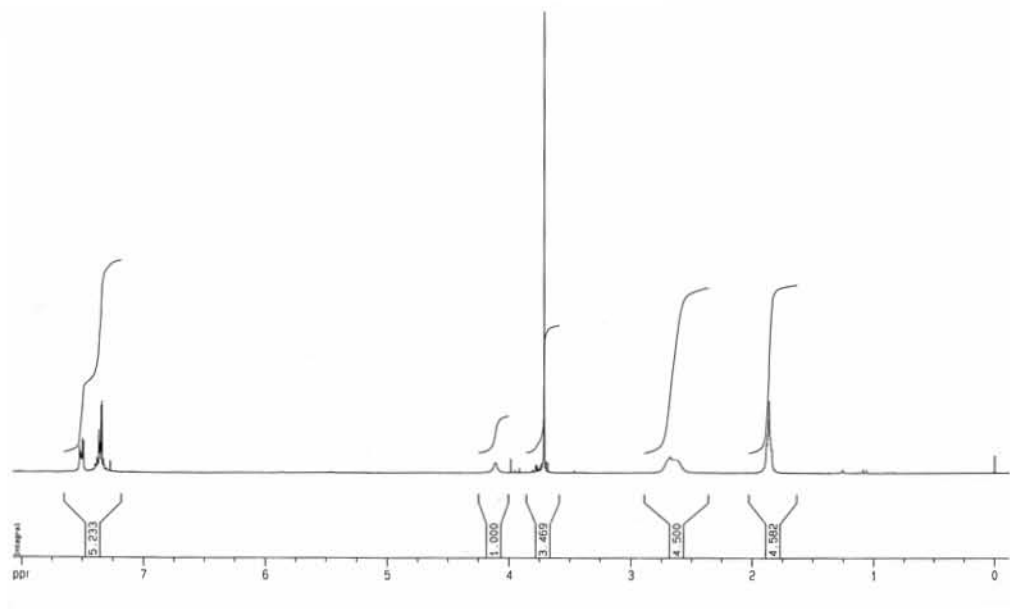


Figura 34. Espectros de RMN de ^1H (300 MHz) de **3** a temperatura ambiente
a) disolvente: CDCl_3 , b) disolvente: CCl_4 . Se marcan con x señales residuales de disolvente.

a)



b)

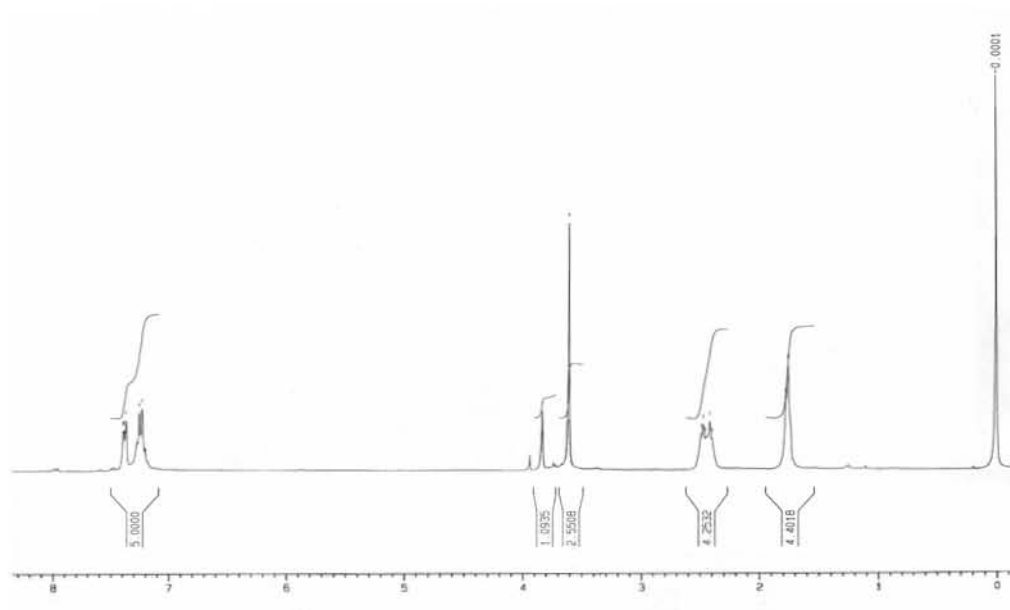


Figura 35. Espectros de RMN de ¹H de (300 MHz) de **6** a temperatura ambiente

a) disolvente: CDCl₃, b) disolvente: CCl₄

IV) Cálculos teóricos efectuados en los compuestos 1-8

A) Confórmeros de mínima energía calculados para 1-8

Las estructuras de los tres confórmeros de mínima energía (*c1*, *c2* y *c3*) para cada uno de los cuatro derivados de piperidina y los cuatro derivados de pirrolidina, se presentan en la tabla 15. Además se muestran los valores correspondientes a las variaciones de energía libre de Gibbs, a partir del confórmero de energía más baja correspondiente.

Los valores calculados para la energía libre de Gibbs, permitieron determinar el peso específico de cada confórmero dentro de la población total, de acuerdo con la distribución de Boltzmann:^{90,91}

$$P_i = \frac{\exp(-G_i / RT)}{\sum_i \exp(-G_i / RT)} \quad (10)$$

Donde P_i representa el peso específico del confórmero c_i dentro de la población total y permitió la estimación de la proporción relativa de cada confórmero a 298 K, que se presenta igualmente en la tabla 15.

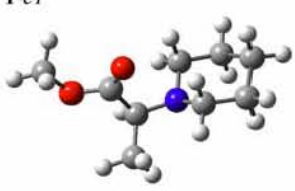
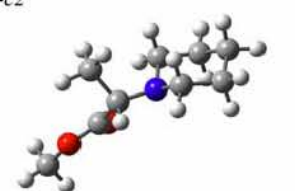
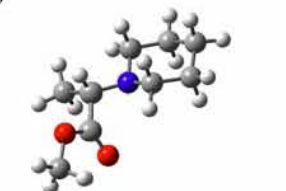
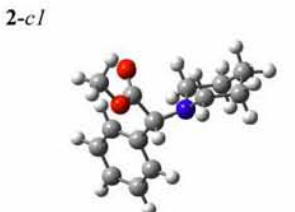

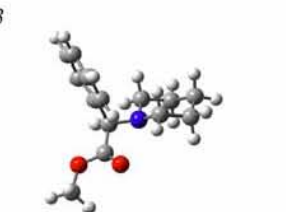
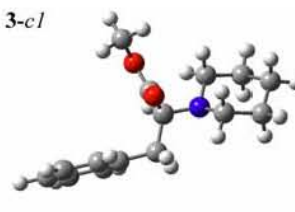
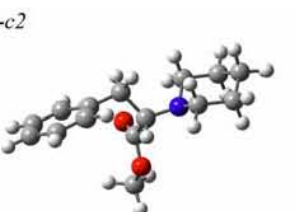

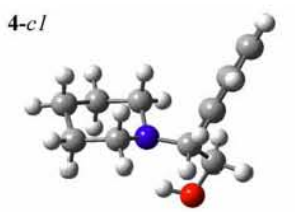


Es preciso hacer notar que al estimar las proporciones de Boltzmann empleando tanto los valores de energía libre de Gibbs (obtenida por los cálculos en *single-point*) como los valores de energía total (que se obtienen a partir del procedimiento de optimización geométrica) de cada confórmero, se obtienen prácticamente las mismas proporciones relativas para cada confórmero en los ocho compuestos analizados.

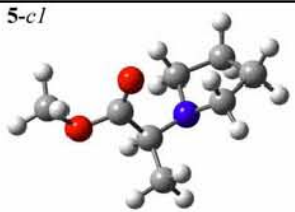
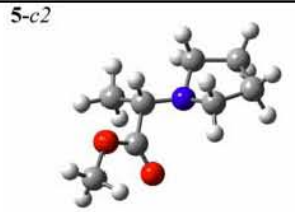
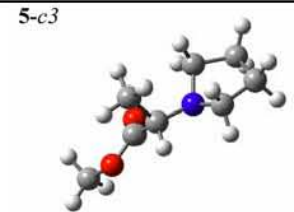
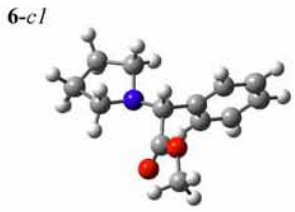
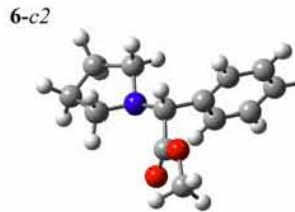

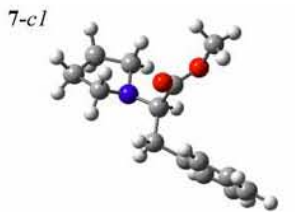
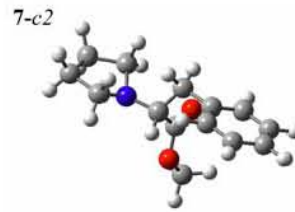
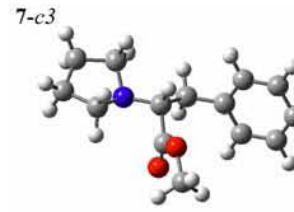
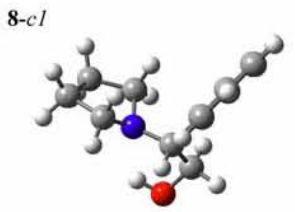
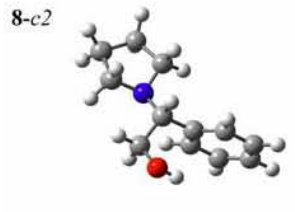
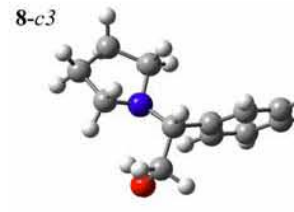
Debido a que el análisis de frecuencias mostró la ausencia de frecuencias imaginarias, las geometrías obtenidas inicialmente por la optimización total y que se emplearon para los cálculos de frecuencias, corresponden a mínimos energéticos. De allí que indistintamente del valor energético empleado, se conserve la proporción estimada de confórmeros.

Tabla 15

Estructuras calculadas para los tres conformeros de mínima energía (*c1*, *c2* y *c3*) de los compuestos **1-8**. Energía Libre de Gibbs (*G*, kJ mol⁻¹) y Variación (ΔG) con respecto a *c1*.

Proporción de cada conformero a 298 K, según la distribución de Boltzmann

| | <i>c1</i> | <i>c2</i> | <i>c3</i> |
|-------------------|---|--|---|
| 1 |  |  |  |
| G | -1465931.540 | -1465926.783 | -1465924.651 |
| ΔG^a | 0.000 | 4.757 | 6.889 |
| Proporción | 32 | 4 | 1 |
| 2 |  |  |  |
| G | -1969325.753 | -1969322.410 | -1969318.322 |
| ΔG^a | 0.000 | 3.342 | 7.431 |
| Proporción | 14 | 5 | 1 |
| 3 |  |  |  |
| G | -2072509.246 | -2072506.702 | -2072504.601 |
| ΔG^a | 0.000 | 2.544 | 4.645 |
| Proporción | 7 | 2 | 1 |
| 4 |  |  |  |
| G | -1671675.408 | -1671669.117 | -1671669.010 |
| ΔG^a | 0.000 | 6.291 | 6.398 |
| Proporción | 28 | 3 | 1 |

| | <i>c1</i> | <i>c2</i> | <i>c3</i> |
|-------------------|---|--|---|
| 5 |  |  |  |
| G | -1362743.497 | -1362742.575 | -1362740.916 |
| ΔG^a | 0.000 | 0.921 | 2.581 |
| Proporción | 10 | 5 | 1 |
| 6 |  |  |  |
| G | -1866142.506 | -1866141.669 | -1866141.414 |
| ΔG^a | 0.000 | 0.837 | 1.092 |
| Proporción | 2 | 1 | 1 |
| 7 |  |  |  |
| G | -1969324.256 | -1969319.494 | -1969317.952 |
| ΔG^a | 0.000 | 4.762 | 6.303 |
| Proporción | 10 | 2 | 1 |
| 8 |  |  |  |
| G | -1568489.300 | -1568488.966 | -1568488.486 |
| ΔG^a | 0.000 | 0.333 | 0.813 |
| Proporción | 3 | 1 | 1 |

$$^a\Delta G_i = G_i - G_1$$

Como puede observarse a partir de los datos de la tabla 15, el peso específico de cada conformero no es uniforme en todos los compuestos. En **1**, **4** y **7**, existe una preferencia marcada de *c1* (con un porcentaje de contribución > a 75%), siendo las contribuciones correspondientes a *c2* y *c3* sensiblemente menores.

Por otro lado, el predominio de *c1* en la población total no es tan evidente en otros compuestos. El caso extremo es **6**, donde *c1* tiene un porcentaje de contribución menor al 50% y en donde las contribuciones de *c2* y *c3* son importantes (26.5 y 24.6% respectivamente).

Existe un grupo intermedio de compuestos, *i. e.* **2**, **3**, **5** y **8**, donde aunque existe un predominio de *c1* (con un rango de contribución a la población total entre 60 y 75%), existe también una contribución importante por parte de *c2*, cuyo porcentaje de contribución se sitúa entre 20 y 30%.

B) Correlación entre desplazamientos químicos experimentales vs. calculados

A partir de las protecciones isotrópicas de ^1H y ^{13}C (σ_{is}) para el conformero *c1* de cada compuesto, se obtuvieron los correspondientes valores de desplazamiento químico calculado (δ_{calc}), tomando como referencia el valor de σ_{is} para tetrametilsilano (TMS).

El error en el cálculo se evaluó como la diferencia entre los desplazamientos químicos experimentales (δ_{exp}) y los δ_{calc} correspondientes.⁹² De esta manera se obtiene una apreciación de la aproximación del cálculo a los valores experimentales.⁹³ Las tablas 16 y 17 muestran respectivamente el error calculado para para los derivados de piperidina (**1-4**) y pirrolidina (**5-8**).

Para el nivel de teoría empleado en los cálculos se consideran aceptables los errores menores a 10 ppm para ^{13}C y menores a 1 ppm en el caso de ^1H ;⁹⁴ lo cual se encontró en la generalidad de los cálculos, observándose errores ligeramente por arriba del límite aceptable para los carbonos carboxílicos de los compuestos **1-3** y **5-7**.

Tabla 16

Comparación entre los desplazamientos químicos experimentales y calculados para *cI* (δ en ppm) para los compuestos **1-4**

| Posición | 1 | | | 2 | | | 3 | | | 4 | | |
|--------------|-----------------------|------------------------|--------|-----------------------|------------------------|--------|-----------------------|------------------------|--------|-----------------------|------------------------|--------|
| | δ_{exp} | δ_{calc} | error* | δ_{exp} | δ_{calc} | error* | δ_{exp} | δ_{calc} | error* | δ_{exp} | δ_{calc} | error* |
| C2 | 50.6 | 47.6 | 3.0 | 52.3 | 49.0 | 3.3 | 51.0 | 59.2 | -8.2 | 50.6 | 48.3 | 2.4 |
| C3 | 26.1 | 32.2 | -6.1 | 25.6 | 32.0 | -6.4 | 26.3 | 32.8 | -6.5 | 25.4 | 31.7 | -6.3 |
| C4 | 24.3 | 30.1 | -5.8 | 24.2 | 29.8 | -5.6 | 24.4 | 29.9 | -5.5 | 23.7 | 29.7 | -6.0 |
| C5 | 26.1 | 32.2 | -6.1 | 25.6 | 32.5 | -6.9 | 26.3 | 32.1 | -5.8 | 25.4 | 32.3 | -6.9 |
| C6 | 50.6 | 56.5 | -5.9 | 52.3 | 57.2 | -4.9 | 51.0 | 50.9 | 0.1 | 50.6 | 58.0 | -7.4 |
| C7 | 63.2 | 68.2 | -5.0 | 74.8 | 77.3 | -2.5 | 70.3 | 78.5 | -8.2 | 70.7 | 77.6 | -6.9 |
| C8 | 173.6 | 188.4 | -14.8 | 172.1 | 185.9 | -13.8 | 171.7 | 183.6 | -11.9 | ---- | ---- | ---- |
| C11 | 51.2 | 53.2 | -2.0 | 51.9 | 53.6 | -1.7 | 50.9 | 52.7 | -1.8 | ---- | ---- | ---- |
| C12 | 14.6 | 21.7 | -7.1 | ---- | ---- | ---- | 35.7 | 43.6 | -7.9 | 60.1 | 62.3 | -2.2 |
| H2 | 2.53 | 2.86 | -0.34 | 2.41 | 2.50 | -0.09 | 2.65 | 2.78 | -0.15 | 2.51 | 1.85 | 0.66 |
| H2' | 2.53 | 3.52 | -0.99 | 2.41 | 3.07 | -0.66 | 2.53 | 2.50 | 0.03 | 2.73 | 2.84 | -0.11 |
| H3 | 1.60 | 1.60 | -0.00 | 1.60 | 1.61 | -0.01 | 1.57 | 1.64 | -0.07 | 1.73 | 1.73 | 0.00 |
| H3' | 1.60 | 1.61 | -0.01 | 1.60 | 1.94 | -0.34 | 1.57 | 1.93 | -0.36 | 1.73 | 1.63 | 0.10 |
| H4 | 1.44 | 1.68 | -0.24 | 1.43 | 1.66 | -0.23 | 1.45 | 1.70 | -0.25 | 1.41 | 1.21 | 0.20 |
| H4' | 1.44 | 1.50 | -0.06 | 1.43 | 1.43 | 0.00 | 1.45 | 1.29 | 0.16 | 1.41 | 1.64 | -0.23 |
| H5 | 1.60 | 1.81 | -0.21 | 1.60 | 1.48 | 0.12 | 1.57 | 1.62 | -0.05 | 1.73 | 1.89 | -0.16 |
| H5' | 1.60 | 1.56 | 0.04 | 1.60 | 1.50 | 0.10 | 1.57 | 1.76 | -0.19 | 1.73 | 1.64 | 0.09 |
| H6 | 2.53 | 2.91 | -0.38 | 2.41 | 2.86 | -0.45 | 2.65 | 3.03 | -0.38 | 2.51 | 2.59 | -0.08 |
| H6' | 2.53 | 2.39 | 0.14 | 2.41 | 2.60 | -0.19 | 2.53 | 2.15 | 0.38 | 2.73 | 2.61 | 0.12 |
| H7 | 3.28 | 3.49 | -0.21 | 4.02 | 4.63 | -0.61 | 3.41 | 3.38 | 0.03 | 3.93 | 3.55 | 0.38 |
| H11 | 3.71 | 3.54 | 0.17 | 3.68 | 3.89 | -0.21 | 3.58 | 3.83 | -0.25 | 3.76 | 3.48 | 0.28 |
| H11' | 3.71 | 3.90 | -0.19 | 3.68 | 4.04 | -0.36 | 3.58 | 3.68 | -0.10 | 4.12 | 4.18 | -0.06 |
| H11'' | 3.71 | 3.79 | -0.08 | 3.68 | 3.58 | 0.10 | 3.58 | 3.39 | 0.19 | ---- | ---- | ---- |
| H12 | 1.30 | 1.59 | -0.29 | ---- | ---- | ---- | 2.95 | 2.78 | 0.17 | ---- | ---- | ---- |
| H12' | 1.30 | 1.48 | -0.18 | ---- | ---- | ---- | 3.06 | 3.47 | -0.41 | ---- | ---- | ---- |
| H12'' | 1.30 | 1.40 | -0.10 | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- |
| H13 | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | 4.36 | 2.56 | 1.80 |

*error= $\delta_{\text{exp}} - \delta_{\text{calc}}$

Tabla 17

Comparación entre los desplazamientos químicos experimentales y calculados para *c1* (δ en ppm) para los compuestos **5-8**

| Posición | 5 | | | 6 | | | 7 | | | 8 | | |
|--------------|-----------------------|------------------------|--------|-----------------------|------------------------|--------|-----------------------|------------------------|--------|-----------------------|------------------------|--------|
| | δ_{exp} | δ_{calc} | error* | δ_{exp} | δ_{calc} | error* | δ_{exp} | δ_{calc} | error* | δ_{exp} | δ_{calc} | error* |
| C2 | 50.9 | 55.1 | -4.2 | 52.5 | 56.6 | -4.1 | 51.4 | 50.3 | 1.1 | 53.9 | 55.9 | -2.0 |
| C3 | 23.4 | 28.3 | -4.9 | 23.3 | 28.1 | -4.8 | 23.4 | 28.5 | -5.1 | 22.9 | 26.8 | -3.9 |
| C4 | 23.4 | 28.3 | -4.9 | 23.3 | 28.4 | -5.1 | 23.4 | 28.1 | -4.7 | 22.9 | 28.2 | -5.3 |
| C5 | 50.9 | 47.8 | 3.1 | 52.5 | 56.4 | -3.9 | 51.4 | 56.7 | -5.3 | 53.9 | 47.3 | 6.6 |
| C6 | 62.0 | 62.7 | -0.7 | 73.0 | 79.6 | -6.6 | 68.1 | 73.4 | -5.3 | 71.7 | 71.4 | 0.3 |
| C7 | 174.2 | 188.0 | -13.8 | 171.3 | 183.7 | -12.4 | 172.0 | 184.1 | -12.1 | ---- | ---- | ---- |
| C10 | 51.6 | 53.1 | -1.5 | 52.3 | 54.4 | -2.1 | 50.7 | 52.6 | -1.9 | ---- | ---- | ---- |
| C11 | 17.2 | 22.4 | -5.2 | ---- | ---- | ---- | 37.6 | 44.6 | -7.0 | 62.7 | 63.6 | -0.9 |
| C12 | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- |
| H2 | 2.64 | 2.65 | -0.01 | 2.54 | 2.67 | -0.13 | 2.68 | 2.60 | 0.08 | 3.36 | 2.54 | 0.82 |
| H2' | 2.64 | 2.85 | -0.21 | 2.54 | 2.00 | 0.54 | 2.78 | 3.13 | -0.35 | 3.36 | 2.77 | 0.59 |
| H3 | 1.81 | 1.66 | 0.15 | 1.82 | 1.55 | 0.27 | 1.81 | 2.03 | -0.22 | 2.08 | 2.00 | 0.08 |
| H3' | 1.81 | 1.99 | -0.18 | 1.82 | 1.89 | -0.07 | 1.81 | 1.70 | 0.11 | 2.08 | 1.45 | 0.63 |
| H4 | 1.81 | 1.70 | 0.11 | 1.82 | 2.14 | -0.32 | 1.81 | 1.57 | 0.24 | 2.08 | 1.55 | 0.53 |
| H4' | 1.81 | 1.93 | -0.12 | 1.82 | 1.68 | 0.14 | 1.81 | 2.02 | -0.21 | 2.08 | 1.96 | 0.12 |
| H5 | 2.64 | 3.66 | -1.02 | 2.54 | 3.39 | -0.85 | 2.68 | 2.36 | 0.32 | 3.36 | 2.02 | 1.34 |
| H5' | 2.64 | 2.95 | -0.31 | 2.54 | 1.98 | 0.56 | 2.78 | 3.00 | -0.22 | 3.36 | 2.87 | 0.49 |
| H6 | 3.19 | 3.76 | -0.57 | 3.98 | 3.69 | 0.29 | 3.53 ^a | 3.73 | -0.20 | 4.53 ^d | 3.87 | 0.66 |
| H10 | 3.73 | 3.55 | 0.18 | 3.69 | 3.65 | 0.04 | 3.56 | 3.62 | -0.06 | 4.11 ^e | 3.56 | 0.55 |
| H10' | 3.73 | 3.90 | -0.17 | 3.69 | 3.91 | -0.22 | 3.56 | 3.78 | -0.22 | 4.38 ^f | 4.17 | 0.21 |
| H10'' | 3.73 | 3.79 | -0.06 | 3.69 | 3.55 | 0.14 | 3.56 | 3.32 | 0.24 | ---- | ---- | ---- |
| H11 | 1.37 | 1.60 | -0.23 | ---- | ---- | ---- | 3.06 ^b | 2.94 | 0.12 | ---- | ---- | ---- |
| H11' | 1.37 | 1.46 | -0.09 | ---- | ---- | ---- | 3.17 ^c | 3.36 | -0.19 | ---- | ---- | ---- |
| H11'' | 1.37 | 1.55 | -0.18 | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- |
| H13 | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | 3.40 | 2.63 | 0.77 |

*error= $\delta_{\text{exp}} - \delta_{\text{calc}}$

Se empleó también un análisis de regresión lineal (ARL), el cual ha probado ser un buen método para la evaluación de cálculos de este tipo.⁹² Se siguió el criterio de que el valor absoluto de la pendiente de la recta de regresión debe estar lo más cercano posible a la unidad, además de que el intercepto en la ordenada de la línea de correlación, debe aproximarse al valor de la protección isotrópica de referencia, que en TMS es 30.84 para ^1H y 188.1 para ^{13}C .⁷⁵ Cabe mencionar que el cálculo de desplazamientos químicos incluyendo el efecto del disolvente por el método IPCM tanto para cloroformo como para tetracloruro de carbono, no mostró cambios en el análisis de correlación efectuado.

La figura 36 muestra las gráficas de correlación entre las protecciones isotrópicas de cI y los desplazamientos químicos experimentales para ambos núcleos, en los ocho compuestos analizados.

Los datos correspondientes a los valores de las pendientes de las líneas de correlación, el valor del intercepto en la ordenada y el coeficiente de regresión lineal R^2 , tanto para ^1H como ^{13}C , para los tres conformeros de cada compuesto, se presentan en la tabla 18.

En general, las constantes de protección isotrópica mostraron una buena correlación al compararlos con los datos experimentales. Los valores de R^2 son cercanos a 1 (>0.90 , con algunas excepciones que se discuten más adelante). En todos los casos el valor absoluto de la pendiente de la recta de regresión se aproxima a 1 y los interceptos en el eje de las ordenadas se aproximan aceptablemente a los valores de referencia del TMS.

Es necesario hacer notar, que se encontraron mejores correlaciones para ^{13}C que para ^1H . Esto se explica en virtud de que este último núcleo es más sensible a los efectos de protección y desprotección electrónica, anisotropía magnética, puentes de hidrógeno o efectos de disolvente.⁹⁵

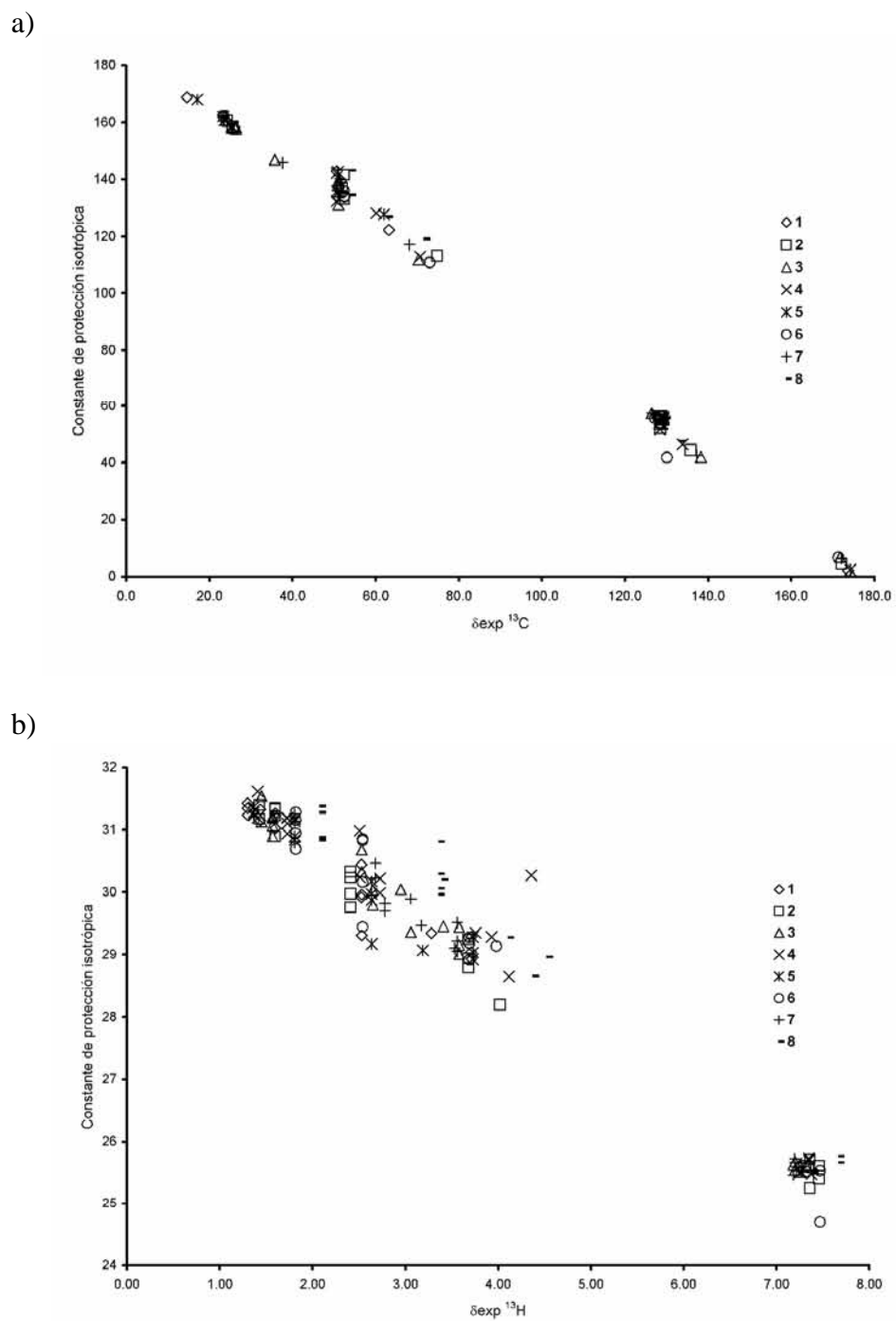


Figura 36. a) Gráfica de correlación entre σ_{is} calculada para *cI* y δ_{exp} de ^{13}C para los compuestos **1-8**. b) Gráfica de correlación entre σ_{is} calculada para *cI* y δ_{exp} de ^1H para los compuestos **1-8**

Tabla 18

Datos del ARL entre σ_{is} y δ_{exp} para *c1*, *c2* y *c3* en **1-8**: Pendiente de la Recta de Regresión, Valor del Intercepto en el eje de las ordenadas y Valor del coeficiente de regresión lineal R^2

| | <i>c1</i> | 1 <i>c2</i> | <i>c3</i> | <i>c1</i> | 2 <i>c2</i> | <i>c3</i> | <i>c1</i> | 3 <i>c2</i> | <i>c3</i> | <i>c1</i> | 4* <i>c2</i> | <i>c3</i> |
|----------------------|-----------|-----------------------|-----------|-----------|-----------------------|-----------|-----------|-----------------------|-----------|-----------|------------------------|-----------|
| ¹³ C | | | | | | | | | | | | |
| Pendiente | -1.057 | -1.063 | -1.052 | -1.045 | -1.034 | -1.049 | -1.030 | -1.048 | -1.024 | -1.023 | -1.030 | -1.029 |
| Intercepto | 187.94 | 189.07 | 187.03 | 188.64 | 187.74 | 188.93 | 186.30 | 188.46 | 185.84 | 186.44 | 185.62 | 184.95 |
| R² | 0.9944 | 0.9964 | 0.9983 | 0.9960 | 0.9974 | 0.9955 | 0.9977 | 0.9969 | 0.9979 | 0.9959 | 0.9966 | 0.9958 |
| ¹ H | | | | | | | | | | | | |
| Pendiente | -0.998 | -1.026 | -0.949 | -0.963 | -0.960 | -0.953 | -0.985 | -0.971 | -0.979 | -0.993 | -1.039 | -1.032 |
| Intercepto | 32.654 | 32.773 | 32.733 | 32.560 | 32.544 | 32.533 | 32.713 | 32.670 | 32.656 | 32.892 | 33.064 | 33.009 |
| R² | 0.9236 | 0.8972 | 0.8842 | 0.9881 | 0.9845 | 0.9587 | 0.9916 | 0.9894 | 0.9927 | 0.9915 | 0.9684 | 0.9859 |
| | | | | | | | | | | | | |
| | <i>c1</i> | 5 <i>c2</i> | <i>c3</i> | <i>c1</i> | 6 <i>c2</i> | <i>c3</i> | <i>c1</i> | 7 <i>c2</i> | <i>c3</i> | <i>c1</i> | 8* <i>c2</i> | <i>c3</i> |
| ¹³ C | | | | | | | | | | | | |
| Pendiente | -1.061 | -1.044 | -1.082 | -1.057 | -1.057 | -1.057 | -1.045 | -1.066 | -1.035 | -1.057 | -1.038 | -1.034 |
| Intercepto | 189.91 | 186.92 | 192.47 | 188.54 | 188.63 | 188.48 | 188.33 | 191.09 | 186.43 | 191.57 | 186.63 | 186.87 |
| R² | 0.9949 | 0.9990 | 0.9943 | 0.9961 | 0.9961 | 0.9961 | 0.9980 | 0.9967 | 0.9982 | 0.9939 | 0.9942 | 0.9945 |
| ¹ H | | | | | | | | | | | | |
| Pendiente | -1.028 | -0.970 | -1.150 | -1.015 | -1.014 | -1.015 | -0.994 | -0.976 | -1.003 | -1.044 | -1.085 | -1.061 |
| Intercepto | 32.717 | 32.788 | 33.115 | 32.899 | 32.890 | 32.892 | 32.775 | 32.719 | 32.914 | 33.486 | 33.627 | 33.556 |
| R² | 0.9009 | 0.8261 | 0.8683 | 0.9759 | 0.9751 | 0.9754 | 0.9914 | 0.9923 | 0.9841 | 0.9799 | 0.9650 | 0.9503 |

*Eliminando del cálculo al hidrógeno del grupo alcohol.

Al comparar las correlaciones entre los tres conformeros de un solo compuesto. Se encontró que en ^1H para **1**, **4** y **5**, *c1* presenta mejor correlación, notándose que en estos compuestos, el peso específico de este conformero predomina sobre los otros dos en el análisis de población.

Por otro lado, los compuestos **4** y **8** presentan la particularidad de tener en su estructura un grupo alcohol, la protección isotrópica calculada para el hidrógeno de este grupo funcional muestra notables diferencias con el valor de desplazamiento químico experimental. Esto explica el hecho de que las mejores correlaciones se presentan cuando no se incluyen los datos correspondientes al hidrógeno del grupo hidroxilo.

En todos los demás compuestos, no se encuentran variaciones importantes en la correlación de los datos calculados de los tres conformeros con los valores experimentales

C) Análisis del comportamiento conformacional de las estructuras calculadas para 1-8

Las buenas correlaciones encontradas entre los valores de protección isotrópica y los desplazamientos químicos experimentales, validaron los métodos teóricos empleados y permitieron el análisis del comportamiento conformacional de las estructuras de mínima energía calculadas.

El comportamiento conformacional de las estructuras de mínima energía, muestra un patrón general que refleja el hecho de que la estructura de los sistemas heterocíclicos permanece esencialmente constante. Así, el anillo de seis miembros de piperidina conserva una conformación de “silla” (como puede observarse en las estructuras de la tabla 15), con los sustituyentes sobre nitrógeno ocupando una posición ecuatorial. Como se mencionó en los antecedentes, este tipo de conformación es la que se acepta generalmente como la de mínima energía para estos heterociclos.^{96,97}

Para el sistema de pirrolidina, el análisis de los conformeros de los compuestos **5-8**, reveló que en todos los casos el heterociclo prefiere adoptar una estructura tipo “sobre”, con el nitrógeno colocado por arriba o por debajo del plano formado por los cuatro átomos de carbono del ciclo (las estructuras se muestran en la tabla 15), los sustituyentes en nitrógeno, por otro lado, adoptan una posición ecuatorial. Esto coincide con lo reportado previamente en cuanto a la preferencia conformacional de este heterociclo.¹⁸

El análisis de las interacciones espaciales presentes en las estructuras minimizadas, permitió observar que la presencia o ausencia de interacciones débiles de puente de hidrógeno no clásico,⁹⁸ están relacionadas con la estabilidad relativa de los diferentes conformeros.

La presencia de este tipo de interacciones se observó en los compuestos **3**, **4**, **7** y **8**, entre el nitrógeno del heterociclo y los hidrógenos del grupo metileno del sustituyente (H12 y H12' en los derivados de piperidina y H11, H11' en los de pirrolidina).

Otra fuente de interacciones débiles por puente de hidrógeno no clásico, fueron las observadas con el oxígeno del grupo carboxilo del sustituyente: O9 en los compuestos **1-3** y O8 en los compuestos **5-7**. Estos átomos muestran proximidad espacial con hidrógenos de las posiciones 1 y 6 del anillo de piperidina y con las posiciones 1 y 5 del sistema de pirrolidina.

Cabe mencionar además, que los compuestos **4** y **8** muestran un puente de hidrógeno clásico entre el nitrógeno y los hidrógenos de los grupos hidroxilo (H13 y H12 respectivamente para piperidina y pirrolidina).

Como ejemplo de las interacciones descritas, en la figura 37 se marcan las variaciones en los puentes de hidrógeno débiles encontradas en los tres conformeros de **2**, así como los cambios en el puente de hidrógeno clásico descrito para **8**.

Las distancias en unidades Angström, para cada una de las interacciones descritas, se presentan en la tabla 19.

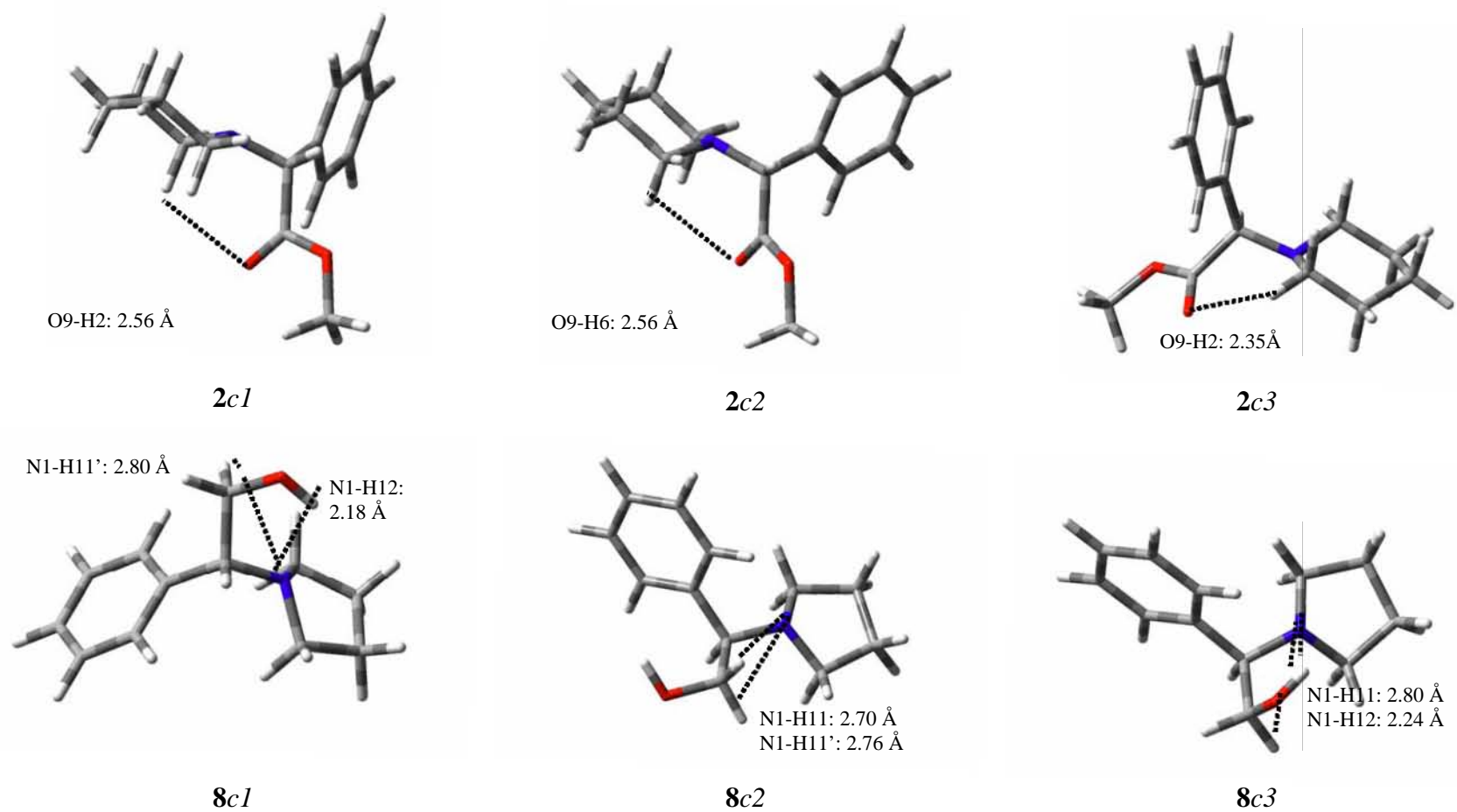


Figura 37. Variación de las distancias entre N1 y los hidrógenos del sustituyente y entre el oxígeno del carboxilo con los hidrógenos del heterociclo en los tres conformeros estudiados para **3** y **8**

Tabla 19

Distancias (Å) entre el nitrógeno del heterociclo y los hidrógenos del sustituyente y entre el oxígeno del grupo carboxilo y los hidrógenos del heterociclo en los compuestos **1-8**^a

| | | 1 | | | 2 | | | 3 | | | 4 | | |
|-----------|-------------|-------------|-------------|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-----------|
| | | <i>c1</i> | <i>c2</i> | <i>c3</i> | <i>c1</i> | <i>c2</i> | <i>c3</i> | <i>c1</i> | <i>c2</i> | <i>c3</i> | <i>c1</i> | <i>c2</i> | <i>c3</i> |
| N1 | H12 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 2.58 | 2.71 | 2.59 | 2.82 | 2.71 | 2.85 |
| | H12' | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 2.86 | 2.91 | 2.85 | 3.39 | 2.82 | 3.39 |
| | H13 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 2.18 | 2.14 | 3.97 |
| O9 | H2ax | 2.54 | 4.91 | 4.87 | 2.56 | 2.93 | 4.93 | 3.84 | 3.13 | 3.84 | --- | --- | --- |
| | H2eq | 3.45 | 4.52 | 4.51 | 3.33 | 3.86 | 2.35 | 2.50 | 2.75 | 3.27 | --- | --- | --- |
| | H6ax | 2.77 | 3.90 | 3.99 | 3.06 | 2.56 | 3.79 | 5.03 | 3.68 | 3.67 | --- | --- | --- |
| | H6eq | 3.73 | 2.42 | 2.61 | 3.97 | 3.40 | 4.68 | 4.84 | 4.40 | 4.39 | --- | --- | --- |

| | | 5 | | | 6 | | | 7 | | | 8 | | |
|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | | <i>c1</i> | <i>c2</i> | <i>c3</i> | <i>c1</i> | <i>c2</i> | <i>c3</i> | <i>c1</i> | <i>c2</i> | <i>c3</i> | <i>c1</i> | <i>c2</i> | <i>c3</i> |
| N1 | H11 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 2.58 | 2.71 | 2.71 | 3.39 | 2.70 | 2.80 |
| | H11' | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 2.82 | 2.90 | 2.70 | 2.80 | 2.76 | 3.39 |
| | H12 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 2.18 | 3.98 | 2.24 |
| O8 | H2ax | 2.71 | 4.85 | 3.72 | 4.85 | 3.70 | 3.71 | 2.60 | 4.95 | 3.96 | --- | --- | --- |
| | H2eq | 3.94 | 4.66 | 2.48 | 4.68 | 2.58 | 2.59 | 3.50 | 4.95 | 2.88 | --- | --- | --- |
| | H5ax | 2.51 | 3.75 | 4.87 | 3.73 | 4.84 | 4.85 | 3.45 | 3.69 | 4.93 | --- | --- | --- |
| | H5eq | 3.75 | 2.59 | 4.68 | 2.60 | 4.69 | 4.69 | 4.49 | 2.66 | 4.70 | --- | --- | --- |

^a Se resaltan las distancias < 2.80 Å.

Un corte aceptable de distancias interatómicas involucradas en interacciones débiles es 2.80 Å.⁹⁹ De acuerdo con ello, los conformeros *c1* de los compuestos **1** y **5**, presentan el mayor número de distancias interatómicas por debajo de este corte. En el caso de los compuestos **3** y **7**, se encuentra el mismo número de distancias por debajo del corte en los tres conformeros, aunque *c1* presenta valores menores que los correspondientes para *c2* y *c3*. Es preciso hacer notar que el sustituyente es el mismo en ambos pares de compuestos, sin importar el tamaño del heterociclo. Esta última observación apunta al hecho de considerar más relevante el efecto del sustituyente en el átomo del nitrógeno que el propio tamaño del anillo, Cabe mencionar que este criterio se presenta en todos los demás casos analizados.

El puente de hidrógeno clásico entre N1 y H13 del compuesto **4** y N1 y H12 en **8**, dirige el orden energético de los conformeros. Para ambos compuestos, al comparar *c1* y *c2*, éste último presenta un mayor número de distancias interatómicas por debajo del corte para interacciones débiles de puente de hidrógeno. Sin embargo, esta característica es acompañada con la pérdida del puente de hidrógeno clásico.

Se encontró también una relación entre la energía asociada a cada conformero y la presencia y/o ausencia de las interacciones débiles encontradas. De esta forma, las variaciones en la energía libre de Gibbs que se muestran en la tabla 15, guardan una estrecha relación con la contribución proporcionada por este tipo de interacciones, estos valores energéticos están dentro del rango reportado de 2-12 kJ mol⁻¹.¹⁰⁰

La diferenciación experimental de los hidrógenos diastereotópicos de los compuestos **3** y **4** por RMN, guarda una relación estrecha con las características estructurales de los conformeros correspondientes.

Por un lado, como se muestra en la tabla 20, hay consistencia entre la asignación de los desplazamientos químicos experimentales y los calculados. El comportamiento de los hidrógenos diastereotópicos de la posición 12 es la misma en el espectro experimental y en los desplazamientos calculados; en relación con H7, el H12 sinclinal tiene un desplazamiento hacia frecuencias más bajas que el H12 antiperiplanar a H7 que presenta un desplazamiento a frecuencias más altas.

Tabla 20

Desplazamientos químicos experimentales, constantes de acoplamiento a 3 enlaces y comparación con desplazamientos químicos calculados para el hidrógeno del centro estereogénico y los hidrógenos diastereotópicos del sustituyente en los compuestos **3**, **4**, **7** y **8**

| Compuesto | Átomo | δ (ppm) y constantes de acoplamiento (Hz) experimentales | | | Valores calculados | | | | | |
|-----------|-------------|---|----------------|-----------------|--------------------------|------------------|--------------------------|------------------|--------------------------|------------------|
| | | δ_{exp} | ${}^3J_{7,12}$ | ${}^3J_{7,12'}$ | <i>c1</i> | | <i>c2</i> | | <i>c3</i> | |
| | | | | | δ_{calc}^a | $\Delta\delta^b$ | δ_{calc}^a | $\Delta\delta^b$ | δ_{calc}^a | $\Delta\delta^b$ |
| 3 | H7 | 3.41 | 5.55 | 9.66 | 3.38 | 0.03 | 3.22 | 0.19 | 3.32 | 0.09 |
| | H12 | 2.95 | 5.55 | | 2.78 | 0.16 | 2.65 | 0.30 | 3.00 | 0.05 |
| | H12' | 3.06 | | 9.66 | 3.47 | -0.14 | 2.99 | 0.07 | 3.37 | -0.31 |
| 4 | H7 | 3.93 | 4.98 | 9.66 | 3.55 | 0.38 | 2.94 | 0.99 | 3.25 | 0.69 |
| | H12 | 3.76 | 4.98 | | 3.48 | 0.28 | 4.30 | -0.54 | 3.65 | 0.11 |
| | H12' | 4.12 | | 9.66 | 4.18 | -0.06 | 3.76 | 0.36 | 4.14 | -0.02 |
| 7 | H7 | 3.53 | 3.30 | 10.20 | 3.73 | -0.20 | 3.52 | 0.01 | 3.03 | 0.50 |
| | H11 | 3.06 | 3.30 | | 2.94 | 0.12 | 2.66 | 0.40 | 3.06 | 0.00 |
| | H11' | 3.17 | | 10.20 | 3.36 | -0.19 | 3.08 | 0.08 | 3.14 | 0.03 |
| 8 | H7 | 4.53 | 3.90 | 7.20 | 3.87 | 0.66 | 3.09 | 1.44 | 2.87 | 1.66 |
| | H11 | 4.11 | 3.90 | | 3.56 | 0.55 | 3.78 | 0.33 | 4.28 | -0.17 |
| | H11' | 4.38 | | 7.20 | 4.17 | 0.21 | 4.06 | 0.32 | 3.70 | 0.68 |

^aTomando la estructura optimizada de TMS como referencia. ^b $\Delta\delta = \delta_{\text{exp}} - \delta_{\text{calc}}$.

Por otro lado, las constantes de acoplamiento a tres enlaces entre H7 y los hidrógenos sinclinal y antiperiplanar de las posición 12 (compuestos **3** y **4**) y 11 (compuestos **7** y **8**), que se incluyen en la tabla 20, muestran consistencia con los ángulos diedro correspondientes (enlistados en la tabla 21), de acuerdo con la relación de Karplus.¹⁰¹

Las constantes de acoplamiento más grandes, tienen como contraparte ángulos diedro cercanos a 180°, mientras que las constantes de acoplamiento más pequeñas están correlacionadas con ángulos diedro pequeños (< 90°).

Para el compuesto **4**, esta relación es clara en *c1*, pero no en *c2* y se invierte en *c3*. Esto puede explicar la mejor correlación de *c1* con los datos experimentales. El mismo fenómeno está presente en **8**, donde los valores para los ángulos diedro calculados en *c1*, muestran una mejor correlación con los datos experimentales que los parámetros calculados para *c2* y *c3*.

El análisis conformacional efectuado sobre los derivados de piperidina y pirrolidina, queda sustentado por las buenas correlaciones existentes entre parámetros calculados y datos experimentales de RMN.

Tabla 21

Ángulos diedro (°), calculados para el hidrógeno del centro estereogénico y los hidrógenos diastereotópicos del sustituyente en los compuestos **3**, **4**, **7** y **8**

| Ángulo Diedro | 3 | | | 4 | | |
|----------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | <i>c1</i> | <i>c2</i> | <i>c3</i> | <i>c1</i> | <i>c2</i> | <i>c3</i> |
| D_{H7-C7-C12-H12} | 74.19 | 74.06 | 71.12 | -57.98 | 40.29 | 174.68 |
| D_{H7-C7-C12-H12} | -169.10 | -169.35 | -172.43 | -176.48 | -77.42 | 55.34 |

| Ángulo Diedro | 7 | | | 8 | | |
|-----------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | <i>c1</i> | <i>c2</i> | <i>c3</i> | <i>c1</i> | <i>c2</i> | <i>c3</i> |
| D_{H6-C6-C12-H11} | -71.95 | -73.82 | -65.12 | -58.68 | 176.87 | 45.15 |
| D_{H6-C6-C12-H11'} | 171.73 | 169.55 | 178.83 | -177.31 | 58.07 | -72.62 |

V) Caracterización de los derivados de 1,3,2-dioxatiolano-2-óxido (9-11)

A) 3-metil-1,3,2-dioxatiolano-2-óxido (9)

Para la preparación de este sulfito, se empleó 1,2-propanodiol racémico y cloruro de tionilo, empleando trietilamina como base y éter etílico como disolvente, el rendimiento de la reacción fue de 88%. La separación cromatográfica se realizó en columna de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla de hexano: acetato de etilo en proporción 80:20. El producto es un líquido amarillo.

El espectro de RMN de ^1H (que se describe más adelante), mostró la presencia de dos diastereómeros en proporción 65:35 (se asignó como **9a** al diastereómero mayoritario y como **9b** al que se encontró en menor proporción). No fue posible separar la mezcla de diastereómeros, por lo que los datos espectroscópicos que se presentan a continuación, son los correspondientes a la mezcla. La figura 38 muestra la estructura numerada de **9**.

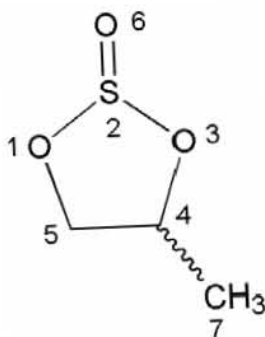


Figura 38. Sulfito cíclico **9**

El espectro ultravioleta muestra una λ_{max} a 205 nm. En el caso del infrarrojo, se observa una banda a 1205 cm^{-1} , ambos datos son indicativos de la presencia del grupo sulfito.^{45,46} Por otro lado, el espectro de masas por impacto electrónico, muestra el ión molecular a m/z 122, que presenta congruencia con la fórmula $\text{C}_3\text{H}_6\text{SO}_3$. Otros fragmentos importantes se presentan en la tabla 22.

Tabla 22

Fragmentos principales en el espectro de masas de **9**
m/z (% abundancia relativa)

| | |
|-----------------------|----------|
| [M] ⁺ | 122 (10) |
| [M – 15] ⁺ | 107 (22) |
| [M – 30] ⁺ | 92 (70) |
| [M – 44] ⁺ | 78 (20) |
| [M – 57] ⁺ | 65 (10) |
| [M – 65] ⁺ | 57 (25) |
| [M – 79] ⁺ | 43 (100) |

B) Hexahidro-benzo[d]-1,3,2-dioxatolano-2-óxido (10)

La reacción entre *cis*-1,2-ciclohexanodiol y cloruro de tionilo, se efectuó con un rendimiento global de 65%. El producto de reacción se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla 90:10 de diclorometano/metanol.

De la misma forma que en **9**, el espectro de RMN de ¹H de **10** mostró que el producto de reacción es una mezcla de diasterómeros: **10a** (72%) y **10b** (28%). No fue posible la separación de ambos compuestos y el análisis espectroscópico se realizó con la mezcla originalmente obtenida. La figura 39 muestra la estructura numerada de **10**.

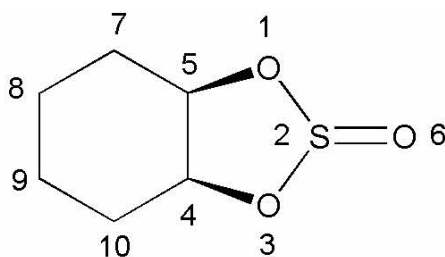


Figura 39. Sulfito cíclico **10**

El espectro UV mostró una λ_{max} a 247 nm, mientras que el espectro de IR presentó la banda en 1209 cm^{-1} , ambos datos característicos del grupo funcional sulfito.

El espectro de masas por impacto electrónico, muestra el ión molecular a m/z 162, que es congruente con la fórmula $C_6H_{10}SO_3$. Otros fragmentos encontrados se muestran en la tabla 23.

Tabla 23

Fragmentos principales en el espectro de masas de **10a** y **10b**

| m/z | % Abundancia relativa |
|---------------|------------------------------|
| $[M]^+$ | 162 (45) |
| $[M - 65]^+$ | 97 (100) |
| $[M - 81]^+$ | 81 (75) |
| $[M - 93]^+$ | 69 (80) |
| $[M - 107]^+$ | 55 (50) |
| $[M - 121]^+$ | 41 (80) |

C) 4-naftalen-1-il-metil-5-fenil-1,3,2-dioxatiolano-2-óxido (11)

El tratamiento del diol *eritro*-3-naftalen-1-il-1-fenil-1,2-propanodiol con 1.5 equivalentes de cloruro de tionilo, se llevó a cabo empleando trietilamina como base y en diclorometano como disolvente. La cromatografía en capa fina de sílice del crudo de reacción, (eluyente: diclorometano), reveló como productos de reacción dos compuestos con R_f 0.90 y 0.78 respectivamente. La figura 40 muestra la figura numerada de **11**.

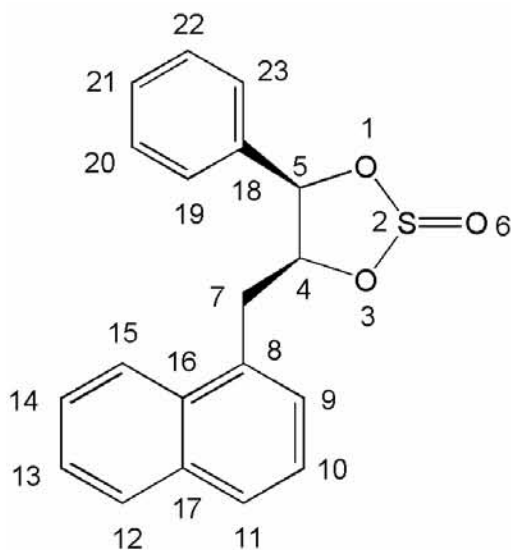


Figura 40. Sulfito cíclico **11**

La cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con diclorometano, permitió la separación de los dos compuestos. El rendimiento total de la reacción fue del 79%, del cual el 80% correspondió al compuesto más polar (**11a**) y 20% restante al compuesto ligeramente menos polar (**11b**).

i) Caracterización de 11a

El compuesto **11a** es un sólido blanco de punto de fusión 134-135 °C. El espectro de UV, presenta valores máximos de absorbancia en las siguientes longitudes de onda: 242, 274, 283, 294 y 314 nm. El primer valor puede atribuirse al sistema de doble enlace azufre-oxígeno, mientras que los restantes se asocian a los sistemas aromáticos de benceno y naftaleno.

Por otro lado, en el espectro de IR, se presentan bandas características en: 3040 (carbono sp^2), 2937 (carbono sp^3) y 1203 cm^{-1} (sulfito).

El espectro de masas por impacto electrónico de **11a**, muestra al ión molecular en m/z 324 que es congruente con la fórmula molecular $C_{19}H_{16}SO_3$, otros fragmentos importantes se presentan en la tabla 24.

Tabla 24

Fragmentos Principales del espectro de masas de **11a**

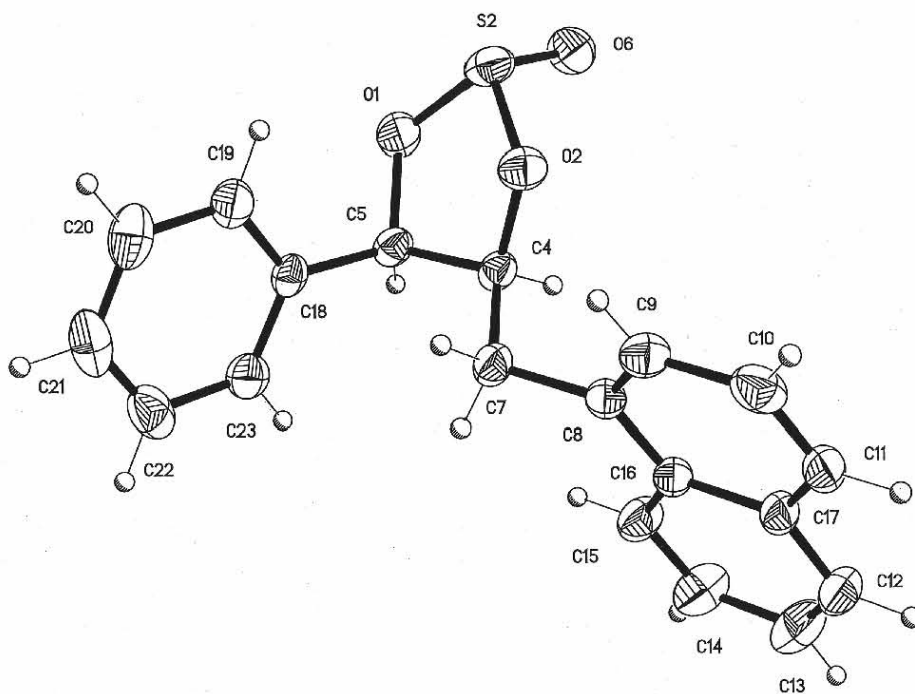
m/z (% abundancia relativa)

| | |
|---------------|-----------|
| $[M]^+$ | 324 (35) |
| $[M - 64]^+$ | 260 (5) |
| $[M - 154]^+$ | 170 (15) |
| $[M - 170]^+$ | 154 (10) |
| $[M - 183]^+$ | 141 (100) |

Fue posible realizar la cristalización apropiada para difracción de rayos-X del compuesto **11a**. Las características de la celda cristalina se presentan en la tabla 25, mientras que la figura 41 muestra la representación ORTEP del análisis por difracción de rayos-X.

Tabla 25Datos de la Celda Cristalina de **11a**

| | |
|---|------------|
| Sistema Cristalino | Triclínico |
| Grupo Espacial | P-1 |
| Dimensiones de la Celda Unitaria | |
| a= | 8.99 Å |
| b= | 9.10 Å |
| c= | 10.66 Å |
| α= | 71.91° |
| β= | 75.28° |
| γ= | 79.49° |

**Figura 41.** Diagrama ORTEP de **11a**

El estudio de difracción de rayos-X permitió asignar al grupo sulfito de la estructura de **11a**, una configuración *trans* con respecto a los sustituyentes aromáticos del heterociclo, el cual adopta una forma tipo “sobre torcido”.

ii) Caracterización de 11b.

El compuesto **11b** es un sólido de color amarillo pálido, punto de fusión: 57-58 °C. Los máximos de absorbancia en el espectro UV de **11b** se presentan en las siguientes longitudes de onda (nm) $\lambda_{\text{max}} = 242, 275, 284, 294$. El máximo en 242 puede atribuirse al doble enlace azufre oxígeno del sulfito, mientras que los valores restantes están atribuidos a los sistemas aromáticos de benceno y naftaleno.

El espectro de IR, por otro lado muestra bandas características en: 3064 (carbono sp^2), 3040 (carbono sp^2), 2962 (carbono sp^3) y 1205 cm^{-1} , siendo esta última atribuida al grupo sulfito.

El espectro de masas por impacto electrónico, muestra los fragmentos principales que se enumeran en la tabla 26, puede destacarse la presencia del ión molecular en m/z 324 que es congruente con la fórmula molecular $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{SO}_3$.

Tabla 26

Fragmentos Principales del espectro de masas de **11b**.

| m/z | % Abundancia relativa |
|----------------------|------------------------------|
| $[\text{M}]^+$ | 324 (30) |
| $[\text{M} - 81]^+$ | 243 (70) |
| $[\text{M} - 159]^+$ | 165 (5) |
| $[\text{M} - 183]^+$ | 141 (100) |
| $[\text{M} - 209]^+$ | 115 (15) |

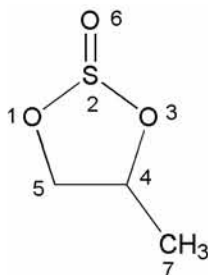
D) Análisis de los espectros de RMN de los compuestos 9-11

i) Compuestos 9a y 9b

La tabla 27 resume el análisis de los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C para los compuestos **9a** y **9b**.

Tabla 27

Desplazamientos químicos de ^1H (300 MHz) y ^{13}C (75 MHz) de **9a** y **9b**, disolvente CDCl_3 , temperatura ambiente



δ (ppm), J (Hz)

| ^1H | 9a | 9b |
|----------------------|------------------------|------------------------|
| H7, H7', H7'' | 1.44, J= 6.2 | 1.62, J= 6.1 |
| H5 | 3.88, J= 8.2, 7.0 | 4.29, J= 9.3, 8.4 |
| H5'* | 4.71, J= 8.3, 6.0 | 4.51, J= 8.3, 6.0 |
| H4 | 5.12, J= 7.0, 6.2, 6.0 | 4.62, J= 9.3, 6.1, 6.0 |
| $^{13}\text{C}^{**}$ | | |
| C7 | 17.6 | 18.7 |
| C4 | 76.4 | 80.2 |
| C5 | 72.8 | 71.3 |

* *syn* a H4.

**Asignación mediante el experimento HETCOR.

En el espectro de RMN de ^1H que se muestra en la figura 42, pueden observarse las diferencias tanto en desplazamiento químico, como en el patrón de acoplamiento, de hidrógenos de posiciones equivalentes en los dos diastereómeros **9a** y **9b**. Las integraciones correspondientes a las señales de los metilos (marcadas como H7a y H7b en la figura 40), se emplearon para evaluar la proporción relativa de cada diastereómero, como se mencionó anteriormente.

Los desplazamientos químicos observados en H4 y en el par de hidrógenos diastereotópicos H5 y H5', muestran que en **9a**, tanto el hidrógeno H5 *syn* a H4, como éste mismo, se encuentran desplazados a frecuencias relativamente más altas que las posiciones

equivalentes de **9b**. Sucediendo lo opuesto en el hidrógeno H5 *anti* a H4, que **9a** está desplazado hacia frecuencias relativamente más bajas que en **9b**.

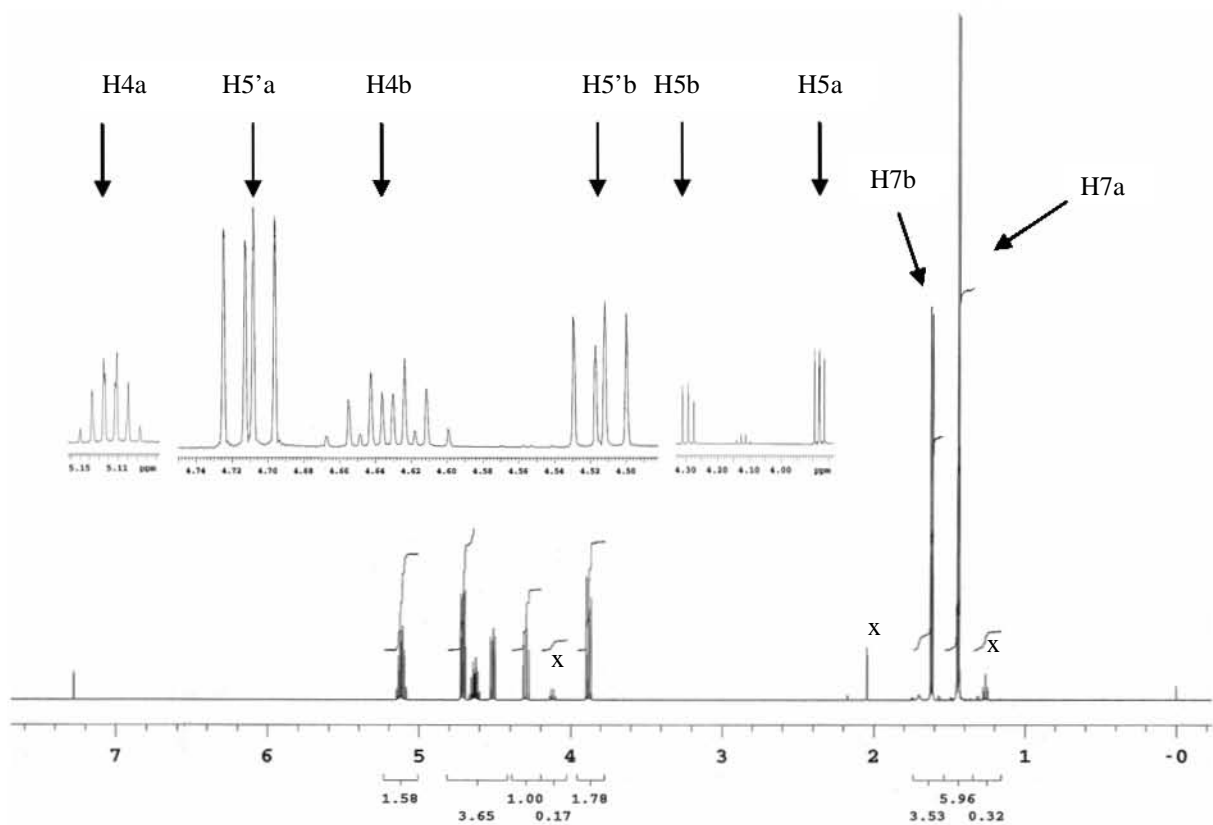


Figura 42. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz) de la mezcla de **9a** y **9b**.

Disolvente: CDCl₃, temperatura ambiente. Se marcan con x señales residuales de disolvente.

El análisis de las constantes de acoplamiento, los efectos NOE observados en el experimento NOESY (figura 43) y los valores de desplazamiento químico, llevaron a proponer a **9a** como el isómero *trans* y a **9b** como el isómero *cis*, tal y como se muestra en la figura 44.

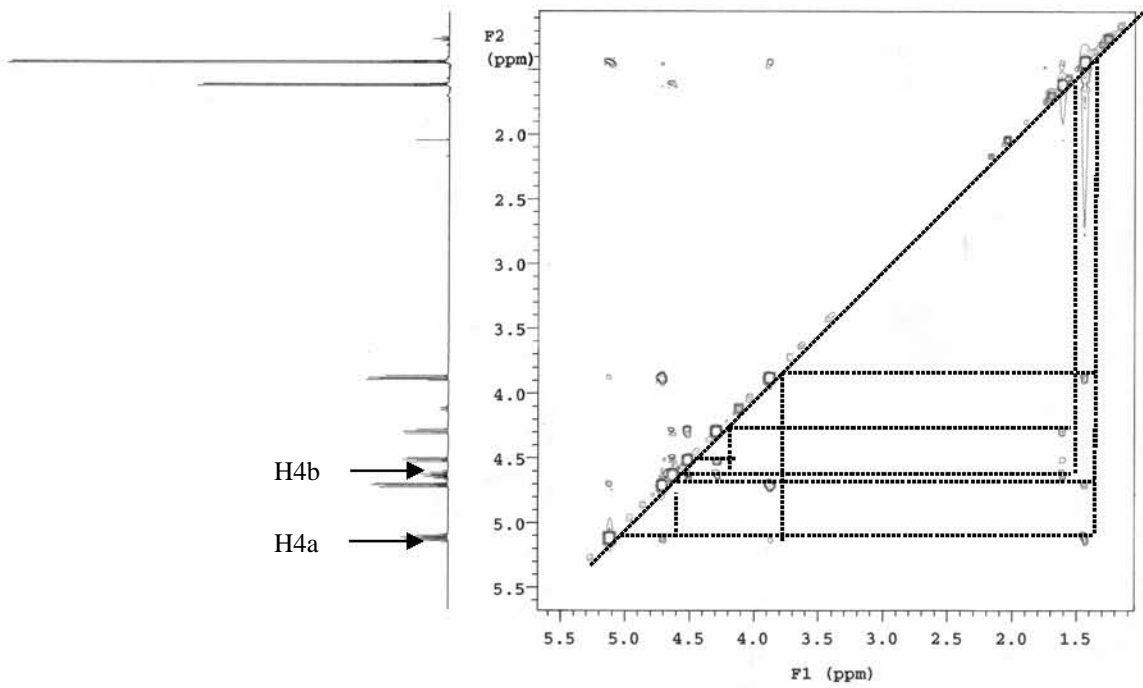


Figura 43. Espectro NOESY (300 MHz) de la mezcla **9a-9b**.

Disolvente: CDCl₃, temperatura: ambiente.

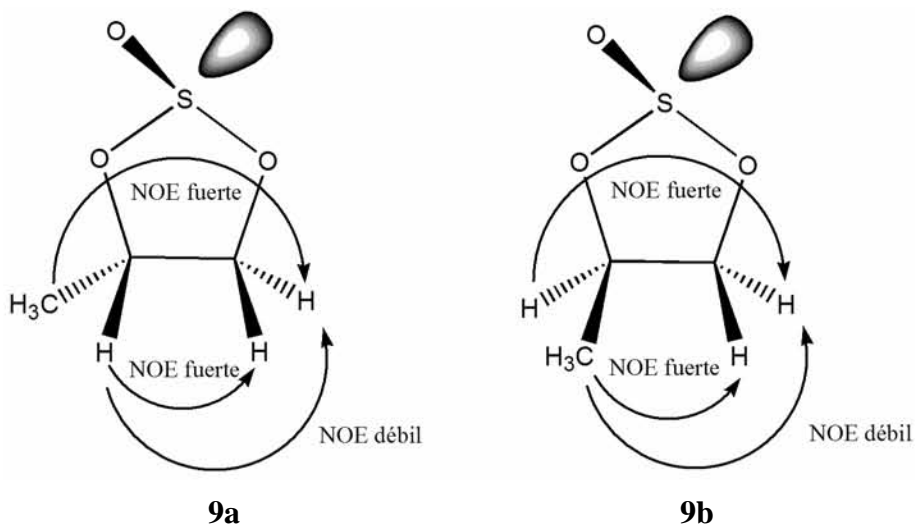


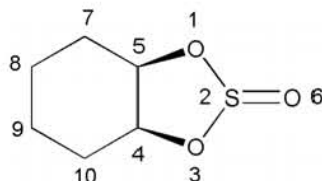
Figura 44. Estructuras propuestas para **9a** y **9b**

ii) Compuestos 10a y 10b

La asignación de las señales de RMN de ^1H y la correlación homonuclear correspondientes para cada para diasterómeros, se resumen en la tabla 28.

Tabla 28

Señales en el espectro de RMN de ^1H (300 MHz) y correlaciones homonucleares de **10a** y **10b**. Disolvente CDCl_3 , temperatura ambiente



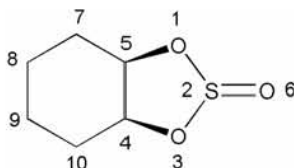
| Asignación | δ (ppm) | I (m) | COSY | NOESY |
|-------------------------------------|----------------|--------|---------------------------|-----------------|
| Diasterómero Mayoritario 10a | | | | |
| H8, H9* | 1.38 | 2H (m) | H8', H9', H7, H10 | H4, H5, H7, H10 |
| H8', H9' | 1.58 | 2H (m) | H8, H9 | H7', H10' |
| H7, H10* | 1.84 | 2H (m) | H4, H5 | H4, H5, H8, H9 |
| H7', H10' | 1.97 | 2H (m) | H4, H5 | H8', H9' |
| H4, H5 | 4.88 | 2H (m) | H7, H10, H7', H10' | H7, H10, H8, H9 |
| Diasterómero Minoritario 10b | | | | |
| H9, H9 | 1.33 | 2H (m) | H8', H9', H7, H10 | |
| H8', H9' | 1.71 | 2H (m) | H8, H9 | |
| H7, H10 | 1.93 | 2H (m) | H4, H5, H7', H10', H8, H9 | |
| H7', H10' | 2.24 | 2H (m) | H7', H10' | |
| H4, H5 | 4.52 | 2H (m) | H7, H10, H7', H10' | |

* *syn* a H4 y H5

Los desplazamientos químicos de ^{13}C y la correlación heteronuclear de ambos diasterómeros se presentan en la tabla 29.

Tabla 29

Señales en el espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) y correlaciones heteronucleares de **10a** y **10b**. Disolvente CDCl_3 , temperatura ambiente



| Asignación | δ (ppm) | DEPT | HETCOR |
|-------------------------------------|----------------|------|------------------|
| Diasterómero Mayoritario 10a | | | |
| C7, C8 | 20.4 | CH2 | H7, H8, H7', H8' |
| C6, C9 | 27.6 | CH2 | H6, H9, H6,' H9' |
| C4, C5 | 78.1 | CH | H4, H5 |
| Diasterómero Minoritario 10b | | | |
| C7, C8 | 21.1 | CH2 | H7, H8, H7', H8' |
| C6, C9 | 28.7 | CH2 | H6, H9, H6,' H9' |
| C4, C5 | 80.4 | CH | H4, H5 |

En el espectro de RMN de ^1H de **10a** y **10b**, que se presenta en la figura 45, se observa la presencia de dos diasterómeros en proporción 72:28, tomando como base para el cálculo las proporciones de las áreas bajo la curva de las señales para H4 y H5 en 4.88 ppm (diasterómero mayoritario) y 4.52 ppm (diasterómero minoritario).

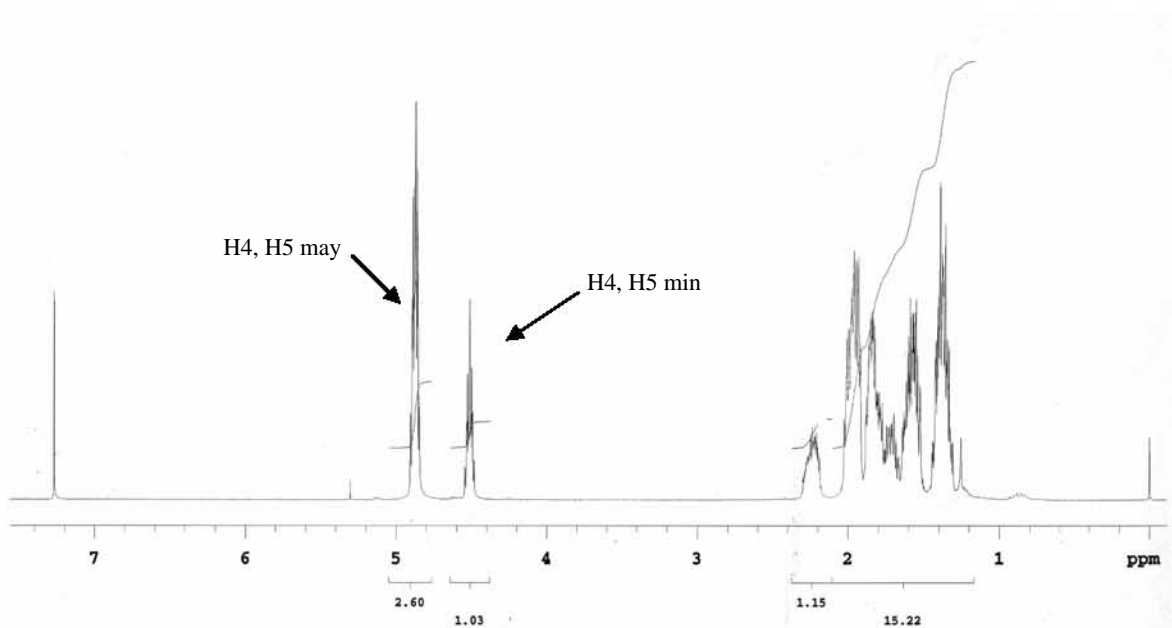


Figura 45. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz) de la mezcla de diasterómeros **10a** y **10b**.
Disolvente: CDCl_3 . Temperatura ambiente

Considerando que en el diasterómero mayoritario **10a**, los hidrógenos de la base del sulfito (H4 y H5) se encuentran desplazados a frecuencias más altas que los hidrógenos correspondientes del diasterómero minoritario **10b**, se postula el hecho de que **10a** corresponda al diasterómero con el sulfito en posición relativa *trans* al ciclo de seis miembros en donde el grupo sulfito puede ejercer un efecto de desprotección sobre dichos hidrógenos; mientras que **10b** se asigna al diasterómero con el grupo sulfito en posición relativa *cis*.

Por otro lado, dado que H4 y H5, no se encuentran diferenciados como hidrógenos axial y ecuatorial sino que, por el contrario, presentan señales promediadas para cada diasterómero, implica la existencia de un equilibrio conformacional rápido “silla”-“silla” dentro del ciclo de seis miembros. Este equilibrio conformacional no involucra al sistema de 1,3,2-dioxatiolano, tal y como se ha reportado para la interconversión conformacional de estos sistemas (figura 46).⁴⁴ Este proceso de interconversión rápido genera, de la misma forma, la promediación de las señales de los demás hidrógenos del ciclohexano.

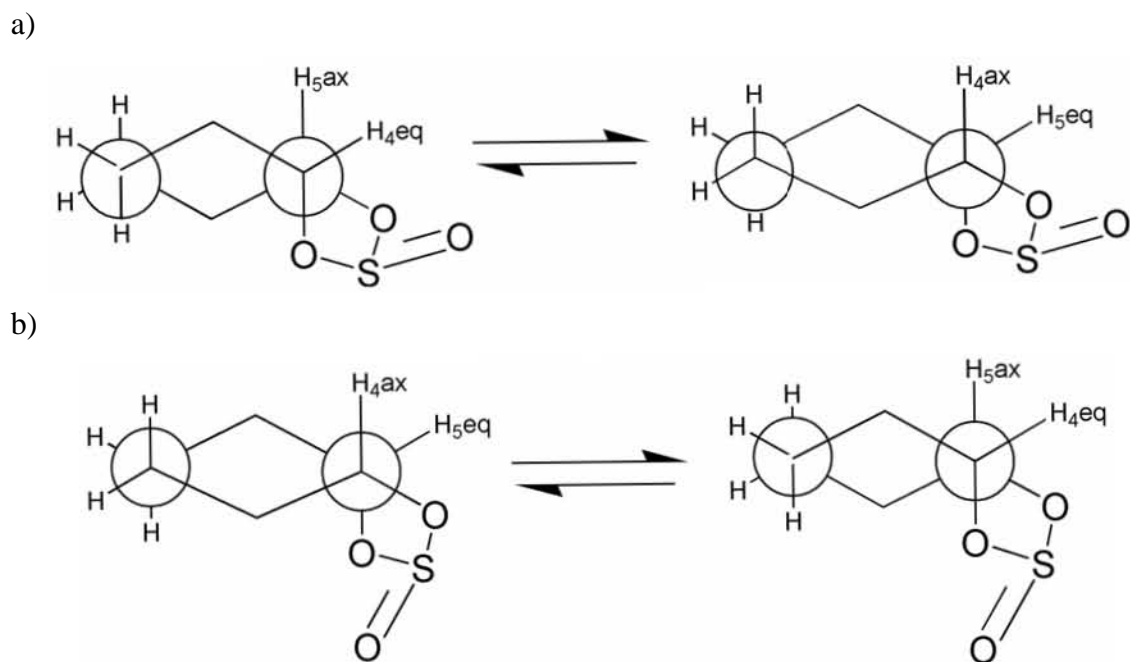


Figura 46. Interconversión “silla”-“silla” en a) diastereómero **10a** y b) diastereómero **10b**

El espectro COSY (figura 47) permitió la asignación de las señales de los hidrógenos de las posiciones 7-10. Por otra parte, mediante el espectro NOESY (figura 48), se pudieron identificar la serie de hidrógenos diastereotópicos que se encuentran en posición relativa *syn* con los hidrógenos de las posiciones 4 y 5, aunque no se obtuvo información clara sobre las correlaciones homonucleares para el diastereómero minoritario.

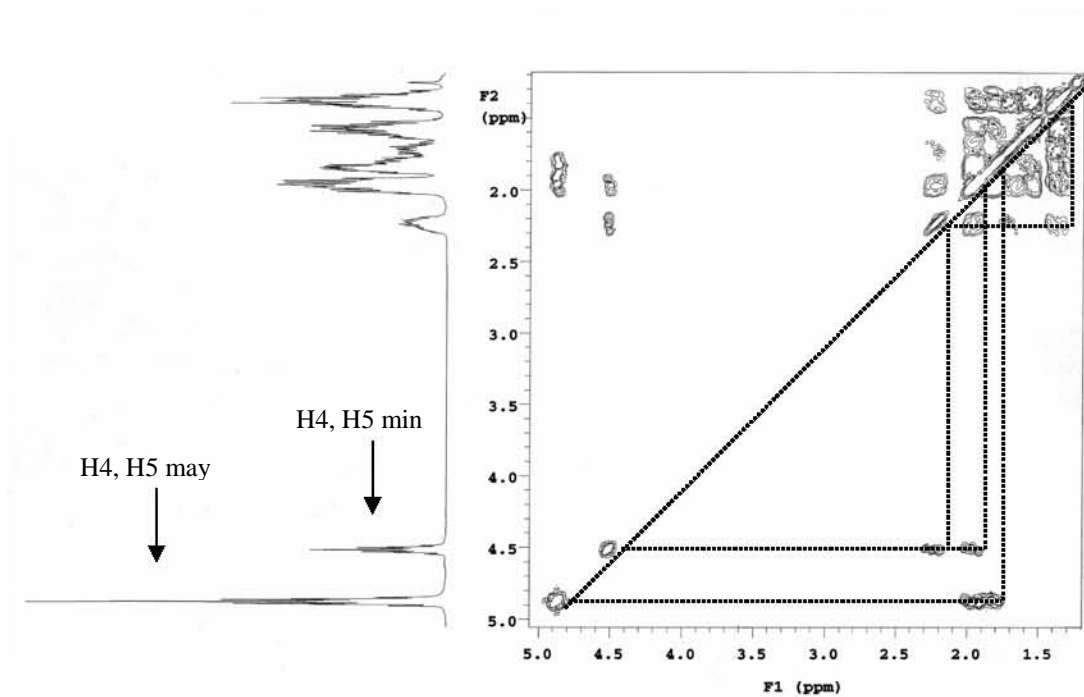


Figura 47. Espectro COSY (300 MHz) de **10a-10b**, disolvente: CDCl_3 , temperatura ambiente

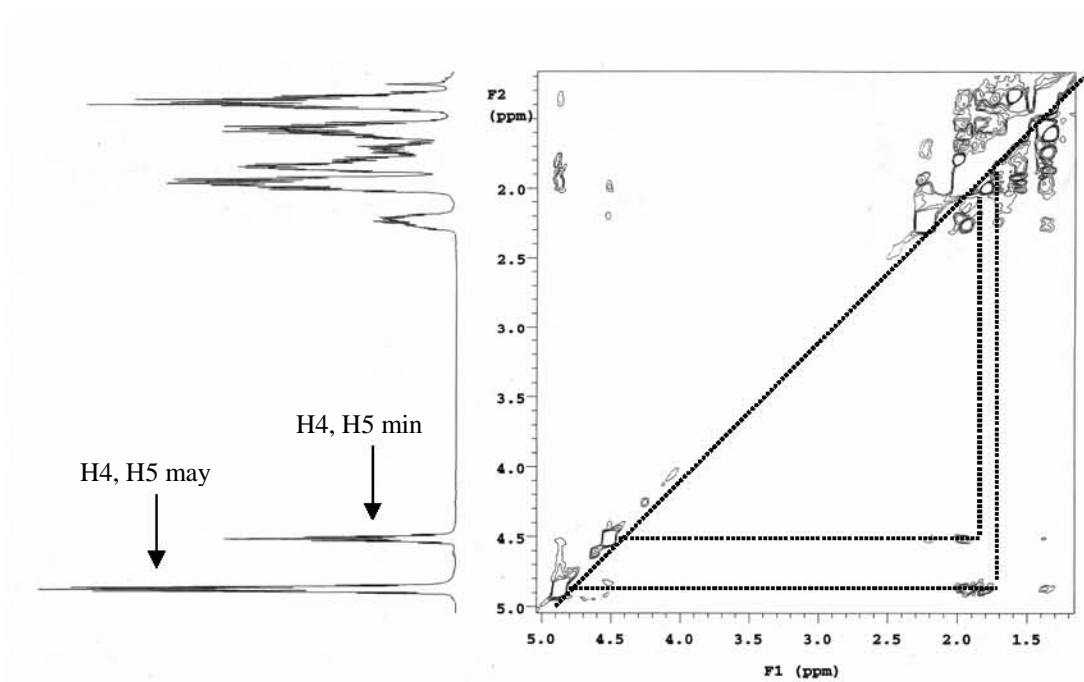


Figura 48. Espectro NOESY (300 MHz) de **10a-10b** (CDCl_3 , temperatura ambiente)

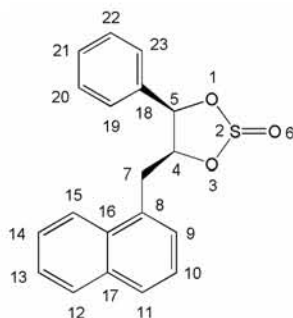
iii) **Compuesto 11a**

La tabla 30, muestra la asignación de las señales del espectro de RMN de ^1H para **11a**, así como las correlaciones homonucleares de los experimentos COSY y T-ROESY.¹⁰²

Tabla 30

Señales en el espectro de RMN de ^1H (500 MHz) y correlaciones homonucleares de **11a**.

Temperatura ambiente, disolvente CDCl_3



| Asignación | δ (ppm) | I (m, J(Hz)) | COSY | T-ROESY |
|-----------------|----------------|-------------------------|------------------|----------|
| H7 | 2.88 | 1H (dd, 15.0, 9.5) | H7', H4, H9 | H9 |
| H7' | 2.99 | 1H (dd, 15.5, 4.0) | H7, H4 | H15 |
| H4 | 5.77 | 1H (ddd, 9.5, 6.0, 4.0) | H7, H7', H5 | H15 |
| H5 | 5.99 | 1H (d, 6.0) | H4, H19, H23 | H19, H23 |
| H9 | 7.14 | 1H (d, 7.0) | H7, H10, H11 | |
| H19, H23 | 7.34 | 2H (m) | H5, H20 H21, H22 | H5 |
| H10 | 7.35 | 1H (m) | H9 | |
| H21 | 7.44 | 1H (m) | H19, H23 | |
| H20, H22 | 7.45 | 2H (m) | H19, H23 | |
| H13 | 7.47 | 1H (m) | H12 | |
| H14 | 7.48 | 1H (m) | H15 | |
| H15 | 7.70 | 1H (m) | H14 | |
| H11 | 7.74 | 1H (d, 8.0) | H9 | |
| H12 | 7.84 | 1H (m) | H13 | |

El espectro COSY de **11a**, mostró la presencia de acoplamientos alílicos entre uno de los hidrógenos de la posición 7 y el hidrógeno de la posición 9 de naftaleno, así como entre el hidrógeno de la posición 5 con los hidrógenos *orto* (19 y 23) del anillo de benceno (figura 49). Estas interacciones fueron útiles para la asignación de las señales de los espectros de ^1H y ^{13}C .

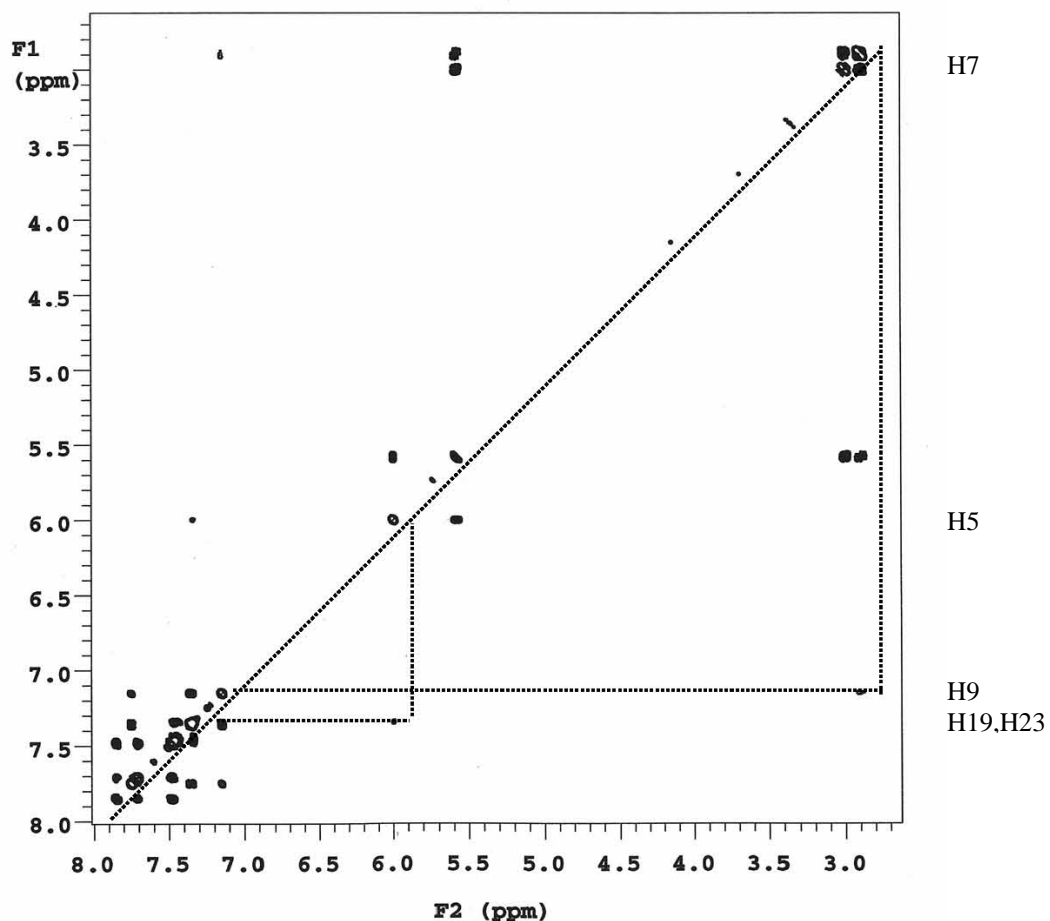
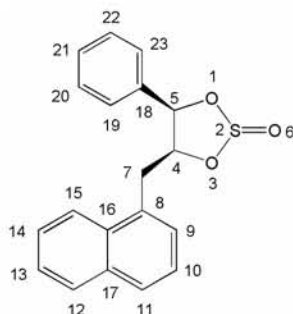


Figura 49. Espectro COSY (500 MHz) de **11a** (CDCl_3 , temperatura ambiente). Se señalan los acoplamientos alílicos entre H6 y H5 con los sistemas aromáticos

La asignación de las señales del espectro de ^{13}C y las correlaciones heteronucleares para **11a**, se presentan en la tabla 31. La combinación de las espectroscopías bidimensionales GHSQC¹⁰³ y GHMBC,¹⁰⁴ permitió la asignación total de la estructura de **11a**.

Tabla 31

Señales en el espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) y correlaciones heteronucleares de **11a**. Temperatura ambiente, disolvente CDCl_3



| Asignación | δ (ppm) | DEPT | GHSQC | GHMBC |
|-----------------|----------------|---------------|----------|----------------------------|
| C7 | 33.1 | CH_2 | H7, H7' | H9, H5 |
| C4 | 82.2 | CH | H4 | H7, H7' |
| C5 | 84.2 | CH | H5 | H7, H7', H19, H23 |
| C15 | 122.8 | CH | H15 | H13 |
| C10 | 125.3 | CH | H10 | --- |
| C13 | 125.7 | CH | H13 | H15 |
| C14 | 126.3 | CH | H14 | H12 |
| C19, C23 | 127.1 | CH | H19, H23 | H5, H19, H23 |
| C9 | 127.2 | CH | H9 | H7, H7', H11 |
| C11 | 127.9 | CH | H11 | H9, H12 |
| C20, C22 | 128.9 | CH | H20, H22 | --- |
| C12 | 129.0 | CH | H12 | H11, H14 |
| C21 | 129.4 | CH | H21 | H19, H23 |
| C16 | 131.6 | --- | --- | H7, H7', H9, H11, H12, H14 |
| C8 | 131.9 | --- | --- | H4, H7, H7', H10, H15 |
| C18 | 133.5 | --- | --- | H5, H4 |
| C17 | 133.9 | --- | --- | H10, H11, H123, H15 |

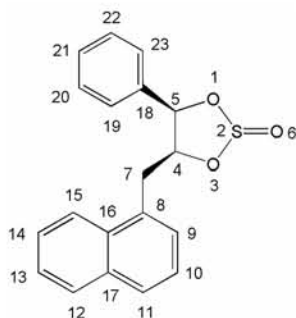
iv) Compuesto 11b

La tabla 32 presenta la asignación de señales en el espectro de ^1H y las correlaciones homonucleares, mientras que en la tabla 33 se indica la asignación de señales en el espectro de ^{13}C además de las correlaciones heteronucleares encontradas para **11b**.

Tabla 32

Señales en el espectro de RMN de ^1H (500 MHz) y correlaciones homonucleares de **11b**.

Temperatura ambiente, disolvente CDCl_3



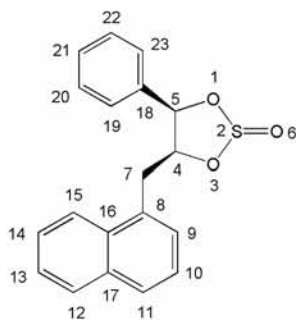
| Asignación | δ (ppm) | I (m, J(Hz)) | COSY | T-ROESY |
|-----------------|----------------|--------------------------|---------------|-------------|
| H7 | 3.02 | 1H (dd, 15.0, 3.5) | H7', H4 | H15 |
| H7' | 3.35 | 1H (dd, 15.0, 10.5) | H7, H4, H9 | H15 |
| H4 | 5.14 | 1H (ddd, 10.5, 6.5, 3.5) | H7, H7', H5 | H15 |
| H5 | 5.72 | 1H (d, 6.5) | H4 | --- |
| H9 | 7.21 | 1H (d, 7.0) | H7', H10, H11 | --- |
| H10 | 7.34 | 1H (t, 7.0) | H9, H11 | --- |
| H13, H21 | 7.46 | 2H (m) | H12, H19 | --- |
| H14 | 7.48 | 1H (m) | H15 | --- |
| H20, H22 | 7.49 | 2H (m) | H19, H23 | --- |
| H19, H23 | 7.59 | 2H (d, 7.5) | H20, H21 | --- |
| H15 | 7.68 | 1H (d, 8.0) | H14, H12 | H4, H7, H7' |
| H11 | 7.72 | 1H (d, 8.0) | H9, H10 | --- |
| H12 | 7.84 | 1H (dd, 7.0, 3.0) | H13, H15 | --- |

Cabe señalar que los hidrógenos de las posiciones 13 y 21, presentan coincidencia en su valor de desplazamiento químico, la espectroscopía de correlación heteronuclear, que se

presenta en la tabla 33, permitió la asignación de ambas señales a los carbonos correspondientes.

Tabla 33

Señales en el espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) y correlaciones heteronucleares de **11b**. Temperatura ambiente, disolvente CDCl_3



| Asignación | δ (ppm) | DEPT | GHSQC | GHMBC |
|-----------------|----------------|---------------|----------|----------------------------|
| C7 | 35.5 | CH_2 | H7, H7' | H9, H5 |
| C4 | 84.7 | CH | H4 | H5 |
| C5 | 86.9 | CH | H5 | H19, H23 |
| C15 | 122.9 | CH | H15 | --- |
| C10 | 125.5 | CH | H10 | --- |
| C13 | 125.5 | CH | H13 | H15 |
| C14 | 126.2 | CH | H14 | H12 |
| C19, C23 | 127.2 | CH | H19, H23 | H5, H19, H23, H21 |
| C11 | 127.6 | CH | H11 | H9, H12 |
| C9 | 128.5 | CH | H9 | H7, H7', H10, H11 |
| C20, C23 | 129.0 | CH | H20, H23 | H19, H20, H21, H22, H23 |
| C12 | 129.1 | CH | H12 | --- |
| C21 | 129.2 | CH | H21 | --- |
| C16 | 131.4 | --- | --- | H7, H7', H8, H11, H12, H14 |
| C8 | 132.4 | --- | --- | H4, H7, H7', H10, H15 |
| C18 | 133.6 | --- | --- | H5, H20, H22 |
| C17 | 133.9 | --- | --- | H10, H11, H15 |

La combinación de espectroscopías de correlación heteronuclear GHSQC y GHMBC, fue indispensable para lograr la asignación total de la estructura **11b**.

v) Comparación entre los espectros de RMN de 11a y 11b

La figura 50 presenta los trazos correspondientes a los espectros de RMN de ^1H de 11a y 11b, asimismo, la tabla 34 presenta los valores de desplazamiento químico tanto para los hidrógenos base del sulfito, de las posiciones 4 y 5, como para los hidrógenos diastereotópicos de la posición 7.

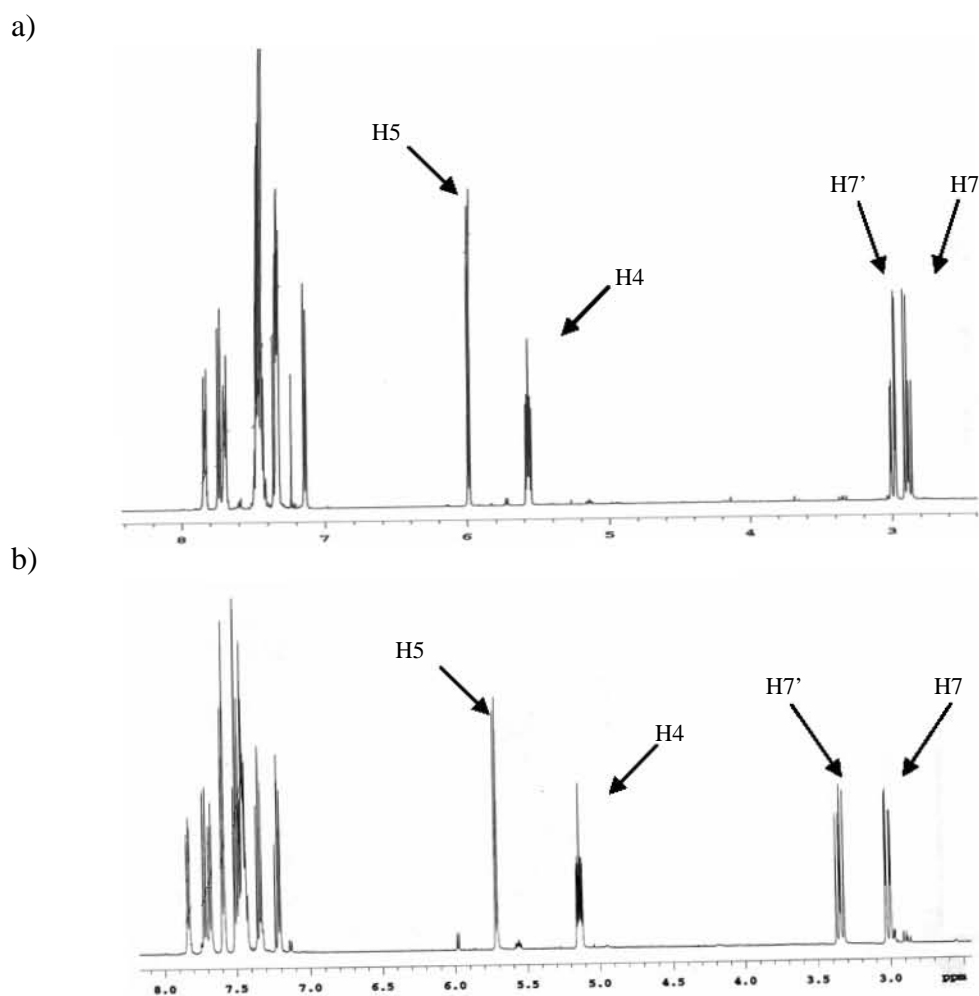


Figura 50. Espectros de RMN de ^1H (500 MHz) de los diastereómeros a) **11a** y b) **11b**.

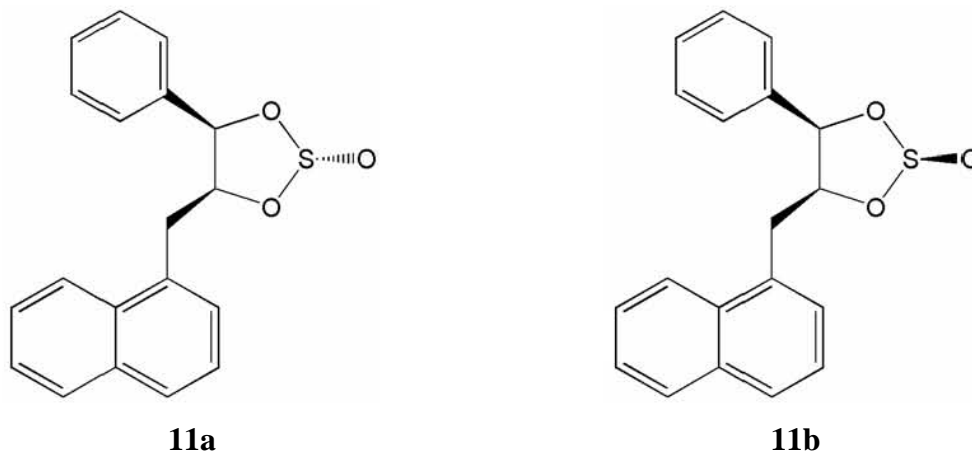
Disolvente CDCl_3 , temperatura ambiente

Tabla 34

Comparación de desplazamientos químicos de ^1H (ppm) de las posiciones 4, 5 y 7 en los diastéromeros **11a** y **11b**

| Posición | 11a | 11b |
|------------|---------------------------|----------------------------|
| | δ (m, J en Hz) | δ (m, J en Hz) |
| H4 | 5.77 (ddd, 9.5, 6.0, 4.0) | 5.14 (ddd, 10.5, 6.5, 3.5) |
| H5 | 5.99 (d, 6.0) | 5.72 (d, 6.5) |
| H7 | 2.88 (dd, 15.0, 9.5) | 3.02 (dd, 15.0, 3.5) |
| H7' | 2.99 (dd, 15.5, 4.0) | 3.35 (dd, 15.0, 10.5) |

A partir de los datos de la tabla 34, se puede observar que en **11a**, los hidrógenos de las posiciones 4 y 5 se encuentran desplazados hacia frecuencias más altas, si se comparan con las posiciones equivalentes en **11b**. Considerando que la estructura cristalina de **11a**, confirmó la disposición *trans* del grupo S=O en relación a los sustituyentes aromáticos del ciclo (figura 41), se observa entonces que este grupo ejerce un efecto de desprotección sobre los hidrógenos *syn* al mismo. Las estructuras correspondientes a los diastéromeros **11a** y **11b** se muestran en la figura 51.

**Figura 51.** Estructuras de los diastéromeros **11a** y **11b**

VI) Caracterización de los derivados de 1,3,2-dioxatiano-2-óxido (12-13)

A) 4-metil-1,3,2-dioxatiano-2-óxido (12)

Para la preparación de este sulfito, se empleó 1,3-butanodiol racémico, el rendimiento de la reacción fue de 48%. La cromatografía en capa fina de sílice, reveló la presencia de dos productos (con Rf= 0.8 y 0.6 respectivamente). La figura 52, muestra la estructura numerada del compuesto **12**.

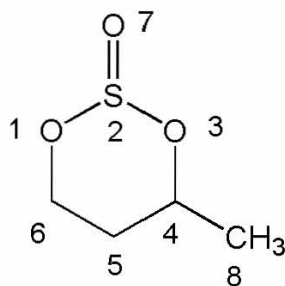


Figura 52. Sulfito cíclico **12**

Al efectuar la separación cromatográfica en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo 80:20), se aislaron los dos sulfitos diastereómeros **12a** (70%) y **12b** (30%). El producto mayoritario fue ligeramente más polar. Ambos son líquidos amarillos. Las características espectroscópicas de los dos diastereoisómeros aislados se presentan a continuación:

i) Caracterización de **12a**

El espectro ultravioleta muestra λ_{\max} a 208 nm característica de los sulfitos cíclicos. El espectro de IR por su parte muestra una banda característica de sulfito a 1187 cm^{-1} , que en el caso de los derivados de 1,3,2-dioxatiano-2-óxido se atribuye a un sulfito en posición axial.^{64,70}

El espectro de masas por impacto electrónico, muestra el ión molecular a m/z 136 que es congruente con la fórmula $\text{C}_4\text{H}_8\text{SO}_3$. Otros fragmentos importantes se muestran en la tabla 35.

Tabla 35Fragmentos principales en el espectro de masas de **12a****m/z (% abundancia relativa)**

| | |
|-----------------------|----------|
| [M] ⁺ | 136 (5) |
| [M - 15] ⁺ | 121 (5) |
| [M - 63] ⁺ | 73 (50) |
| [M - 93] ⁺ | 43 (100) |
| [M - 94] ⁺ | 42 (90) |

ii) Caracterización de 12b

El espectro ultravioleta muestra una λ_{max} a 209 nm, característica del grupo sulfito. El espectro IR muestra una banda a 1227 cm^{-1} , indicativa de sulfito en posición ecuatorial.^{64,70}

El espectro de masas por impacto electrónico, muestra el ión molecular a m/z 136 que coincide con la fórmula $\text{C}_4\text{H}_8\text{SO}_3$. Otros fragmentos importantes se muestran en la tabla 36.

Tabla 36Fragmentos principales en el espectro de masas de **12b****m/z (% abundancia relativa)**

| | |
|-----------------------|----------|
| [M] ⁺ | 136 (2) |
| [M - 15] ⁺ | 121 (8) |
| [M - 63] ⁺ | 73 (17) |
| [M - 81] ⁺ | 55 (25) |
| [M - 93] ⁺ | 43 (90) |
| [M - 94] ⁺ | 42 (100) |

B) 5,5-dimetil-1,3,2-dioxatiano-2-óxido (13)

La reacción entre el 2,2-dimetil-1,3-propanodiol con cloruro de tionilo, generó al producto **13** con un rendimiento del 85%. La purificación del producto de reacción, se llevó a cabo mediante columna cromatográfica en sílice, con una mezcla eluyente de diclorometano-metanol en proporción 95:5. (Rf= 0.7). La estructura numerada de 13 se presenta en la figura 53.

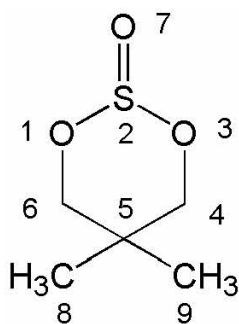


Figura 53. Sulfito cíclico **13**

El espectro de UV muestra una λ_{max} característica del grupo S=O a 205 nm, mientras que el espectro de IR mostró la banda característica del grupo sulfito en posición axial a 1188 cm^{-1} . El espectro de masas por impacto electrónico, muestra el ión molecular a m/z 150, que presenta congruencia con la fórmula $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{SO}_3$. Otros fragmentos encontrados se muestran en la tabla 37.

Tabla 37

Fragmentos principales en el espectro de masas de **13**

m/z (% abundancia relativa)

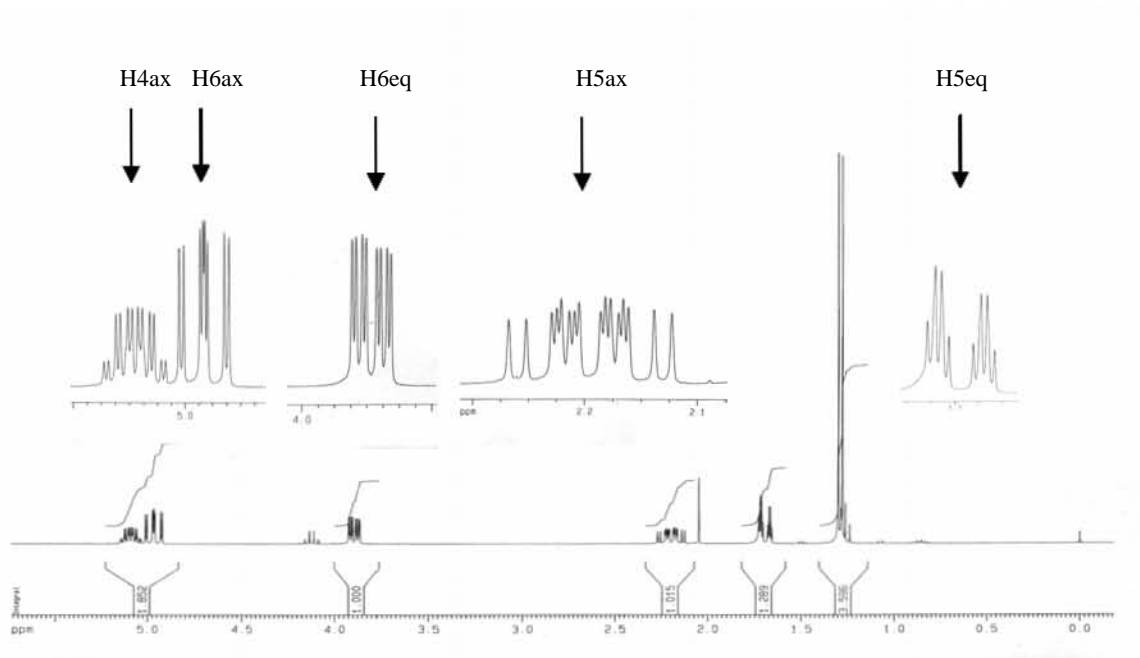
| | |
|----------------------|----------|
| $[\text{M}]^+$ | 150 (5) |
| $[\text{M} - 30]^+$ | 120 (20) |
| $[\text{M} - 81]^+$ | 69 (35) |
| $[\text{M} - 94]^+$ | 56 (100) |
| $[\text{M} - 109]^+$ | 41 (45) |

C) Análisis de los espectros de RMN de los compuestos 12-13

i) Compuestos 12a y 12b

Los trazos correspondientes a los espectros de RMN de ^1H para **12a** y **12b**, se presentan en la figura 54, es de señalar las diferencias en los desplazamientos químicos y en el patrón de acoplamiento encontradas para posiciones equivalentes en ambos diastereómeros.

a)



b)

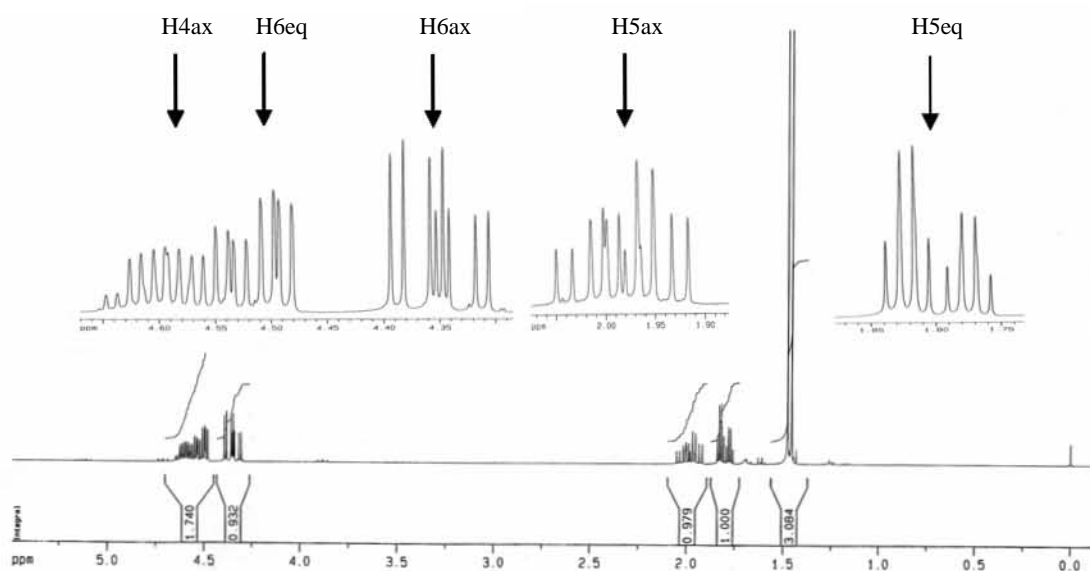
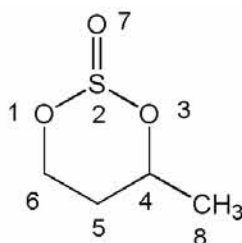


Figura 54. Espectros de RMN de ¹H (300 MHz): a) Compuesto **12a**, b) Compuesto **12b**
Disolvente CDCl₃, temperatura ambiente

El análisis de los espectros unidimensionales de ¹H y ¹³C, así como las correlaciones homonucleares y heteronucleares proporcionadas por la RMN bidimensional, permitieron la asignación espectroscópica correspondiente. La tabla 38 resume dicho análisis.

Tabla 38

Desplazamientos químicos de ^1H (300 MHz) y ^{13}C (75 MHz) de **12a** y **12b**, disolvente CDCl_3 , temperatura ambiente



δ (ppm), J(Hz)

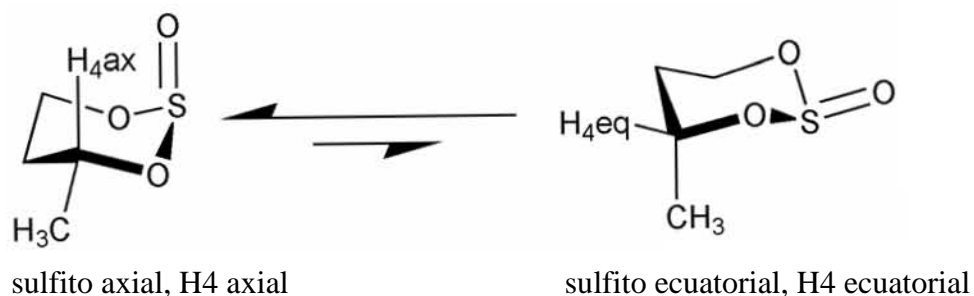
| ^1H | 12a | 12b |
|-------------------|--------------------------------|--------------------------|
| H8, H8', H8'' | 1.29, J= 6.3 | 1.46, J= 6.3 |
| H5eq | 1.69, J= 2.4, 4.2, 14.4 | 1.80, J= 3.3, 6.6, 14.1 |
| H5ax | 2.20, J= 4.8, 11.7, 12.9, 14.1 | 1.95, J= 4.8, 10.5, 14.1 |
| H6eq | 3.89, J= 1.8, 4.5, 11.4 | 4.49, J= 3.3, 4.8, 8.4 |
| H6ax | 4.97, J= 2.4, 11.4, 12.9 | 4.35, J= 3.6, 10.8, 12.3 |
| H4ax | 5.09, J= 2.1, 6.4, 12.6 | 4.60 J= 3.0, 6.3, 9.3 |
| $^{13}\text{C}^*$ | | |
| C8 | 21.2 | 20.5 |
| C4 | 64.2 | 74.1 |
| C5 | 33.3 | 31.2 |
| C6 | 57.4 | 63.4 |

* Confirmados vía experimento HETCOR.

La diferencia entre desplazamientos químicos de H4 en ambos diastereómeros, permite asignar en **12a** una disposición relativa *trans* entre el grupo S=O y el grupo metilo de la posición 8; permitiendo que H4 experimente el efecto de desprotección del grupo sulfito, desplazándose a frecuencias relativamente más altas. Por otro lado, en **12b** se considera una disposición *cis* entre el grupo sulfito y el metilo de la posición 8.

La posibilidad de un equilibrio conformacional entre dos formas “silla”, para los dos diasterómeros, se muestra en la figura 55.

a)



b)

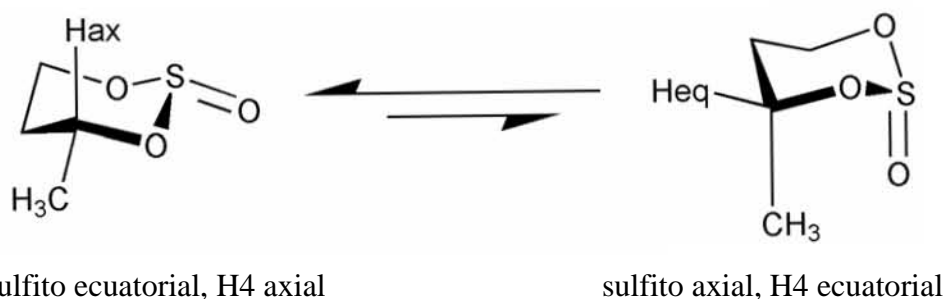


Figura 55. a) Equilibrio conformacional en **12a**. b) Equilibrio conformacional en **12b**

Este equilibrio conformacional, se encuentra promediado en el espectro de RMN de ^1H . Para el caso de **12a**, el promedio se encuentra sumamente desplazado a la estructura con sulfito axial y H4 axial como lo muestra el análisis de las constantes de acoplamiento de hidrógeno a dos y tres enlaces. Esto es confirmado además por las interacciones observadas en su espectro NOESY (figura 56).

En el caso de **12b**, aún cuando predomina la especie correspondiente a H4 en posición axial y grupo sulfito ecuatorial, existe una contribución más apreciable del conformero con H4 en posición ecuatorial y grupo sulfito en posición axial, lo cual se refleja en una mayor promediación en los valores de las constantes de acoplamientos, además de que las interacciones en el espectro NOESY no son claras.

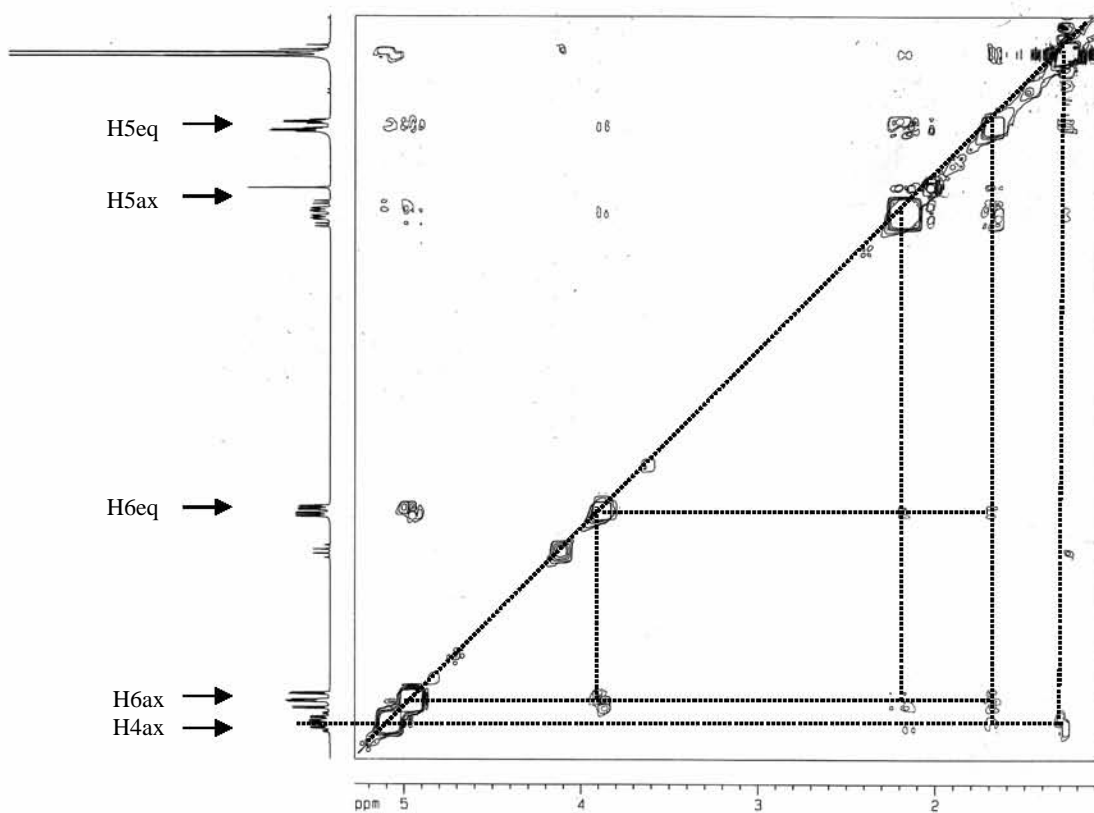


Figura 56. Espectro NOESY (300 MHz) de **12a** (CDCl_3 , temperatura ambiente)

El hecho de que en **12a**, los hidrógenos H4ax y H6ax se encuentren desplazados a frecuencias ligeramente más altas que los hidrógenos equivalentes de **12b**, sugiere que los primeros se encuentran en posición relativa *syn* al grupo S=O, experimentando el efecto de desprotección correspondiente. Por otro lado, considerando que en ambos casos, el metilo se encuentra en posición ecuatorial, la diferencia posible entre ambos diastéromeros es la posición axial o ecuatorial del grupo S=O, hecho que es apoyado por la banda correspondiente del espectro de IR, que señala que en **12a** el grupo sulfito se encuentra en posición axial y en **12b** está en posición ecuatorial.⁶⁴ Con lo anterior, la figura 57 muestra las estructuras propuestas para los dos diastéromeros **12a** y **12b**.

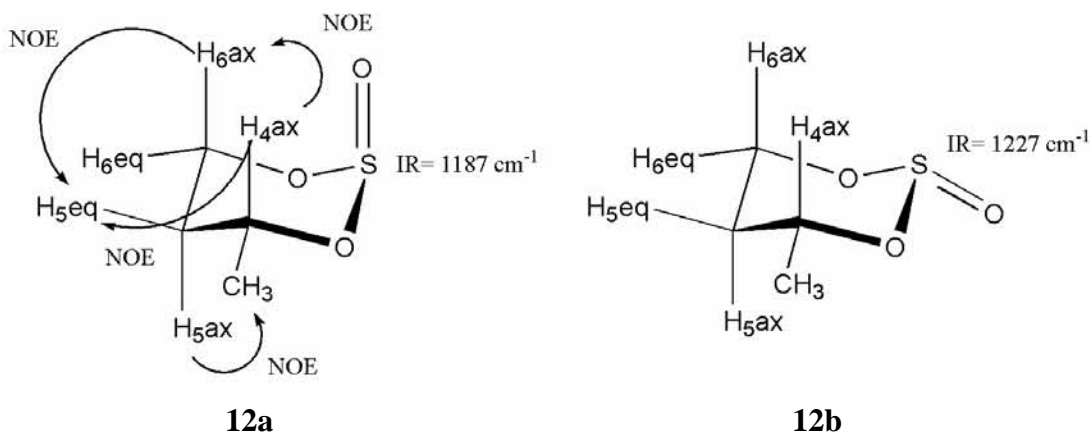


Figura 57. Estructuras propuestas para **12a** y **12b**

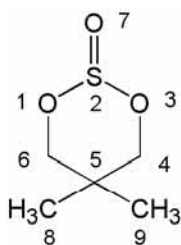
ii) Compuesto 13

Las señales del espectro de RMN de ^1H de **13**, así como las correlaciones homonucleares, se presentan en la tabla 39. Se observa que los hidrógenos diastereotópicos de las posiciones 4 y 6, así como los correspondientes a los metilos de las posiciones 7 y 8 se encuentran diferenciados.

Tabla 39

Señales en el espectro de RMN de ^1H (300 MHz) y correlaciones homonucleares de **13**.

Disolvente CDCl_3 , temperatura ambiente



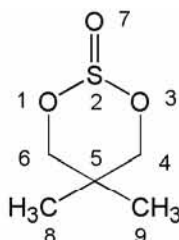
| Asignación | δ (ppm) | I (m; J(Hz)) | NOESY |
|------------|----------------|-------------------------|------------------|
| 3 H8 | 0.86 | 3H (s) | H4, H6, H4', H6' |
| 3 H9 | 1.30 | 3H (s) | H4, H6 |
| H4, H6 | 3.40 | 1H (dt, 11.1, 2.7, 1.2) | H8, H9 |
| H4', H6' | 4.60 | 1H (dd, 11.1, 1.2.) | H8 |

El espectro de RMN de ^{13}C para **13**, presentó las señales descritas en la tabla 40, misma que muestra además las correlaciones heteronucleares.

Tabla 40

Señales en el espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz) y correlaciones heteronucleares de **13**.

Disolvente CDCl_3 , temperatura ambiente



| Asignación | δ (ppm) | DEPT | HETCOR | FLOCK |
|------------|----------------|---------------|------------------|--------|
| C9 | 22.4 | CH_3 | 3 H9 | H7 |
| C8 | 22.5 | CH_3 | 3 H8 | H8 |
| C5 | 31.6 | | | H7, H8 |
| C4, C6 | 66.4 | CH_2 | H4, H6, H4', H6' | H7, H8 |

El compuesto **13**, presenta un equilibrio entre dos conformaciones “silla”, diferenciadas por la posición axial o ecuatorial del grupo sulfito, tal y como se muestra en la figura 58.

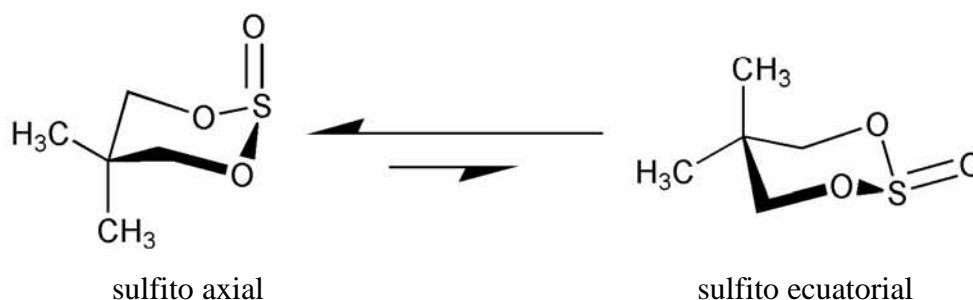


Figura 58. Equilibrio entre conformaciones “silla” del compuesto **13**

De las dos posibles formas en equilibrio, existe un claro predominio de la forma termodinámicamente más estable, que es aquella en donde el sulfito se encuentra en posición axial,^{60,61} como se observa mediante el análisis del experimento NOESY (figura 59).

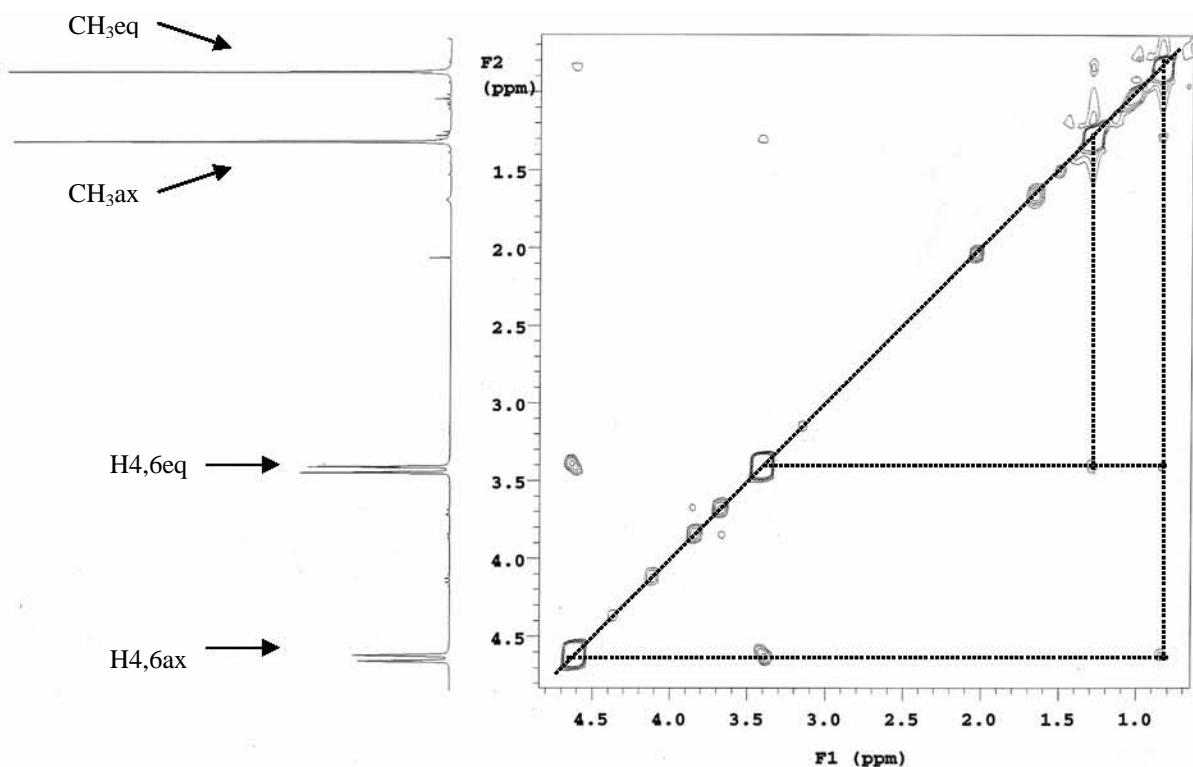


Figura 59. Espectro NOESY (300 MHz) de **13** (CDCl_3 , temperatura ambiente)

El par de hidrógenos diasterotópicos $\text{H4}'$ y $\text{H6}'$ desplazados a frecuencias más altas y que presentan por tanto el efecto de desprotección del grupo sulfito, sólo presenta una interacción en el espectro NOESY con el metilo de la posición 8 (desplazado a frecuencia más baja). Por otro lado, los hidrógenos diasterotópicos H4 y H6 desplazados a frecuencias más bajas presentan una interacción NOESY fuerte con el metilo de la posición 9 y una interacción NOESY débil con los metilos de la posición 8. La figura 60, muestra las posibles interacciones NOE que pueden estar presentes tanto en el conformero axial como en el ecuatorial del compuesto **13**, observándose que es el primero quien presenta congruencia con los datos experimentales encontrados.

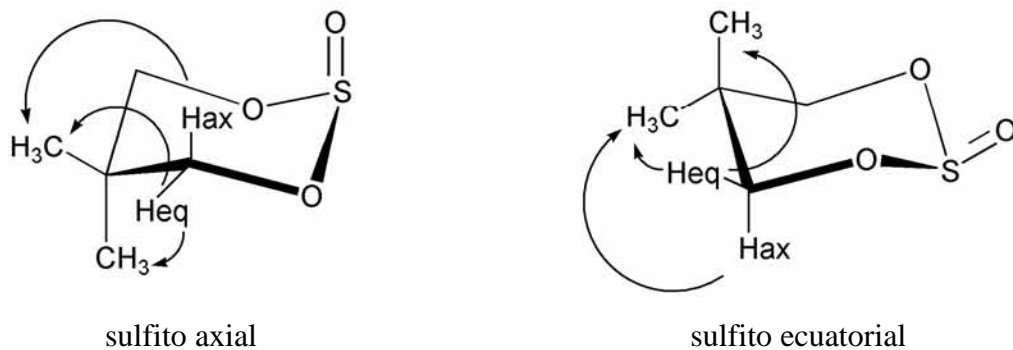


Figura 60. Posibles interacciones NOE en las dos conformaciones de **13**

VII) Cálculos teóricos efectuados en los compuestos 9-13

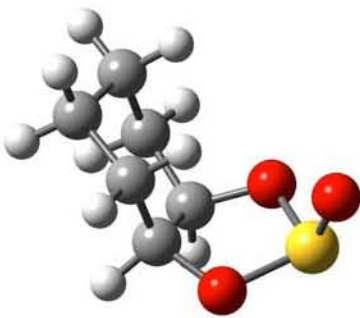
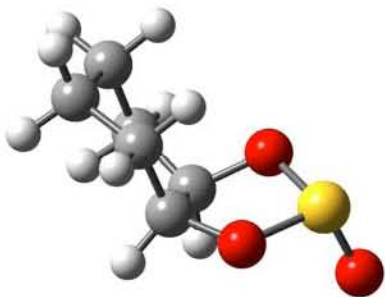
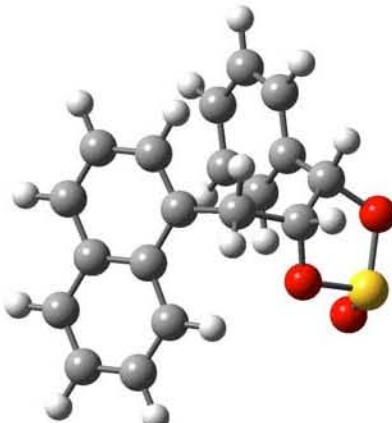
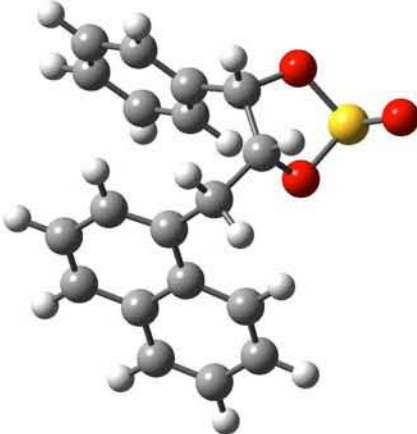
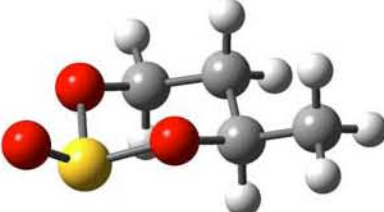
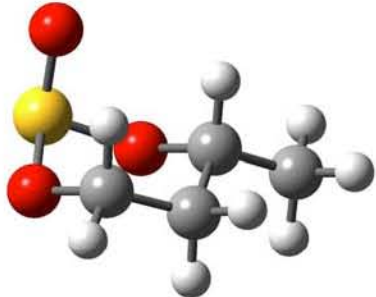
A) Estructuras de mínima energía de los compuestos 9-13

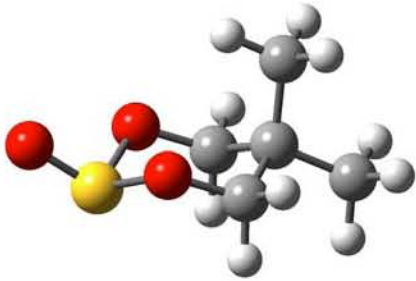
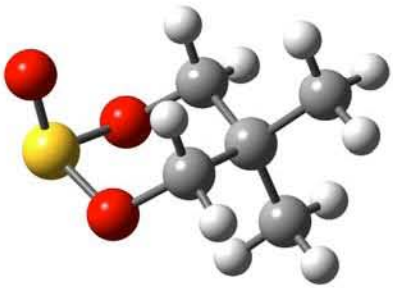
Las estructuras de mínima energía calculadas para los diastéromeros *cis* y *trans* de los compuestos **9-12** y las estructuras correspondientes al compuesto **13**, con el grupo sulfito en posición axial y el sulfito en posición ecuatorial, se presentan en la tabla 41. Se incluye asimismo, el valor de la diferencia de energía libre calculado entre ambos diastéromeros.

Tabla 41

Estructuras de mínima energía calculadas para los compuestos **9-13**

| Compuesto | Diastéromero <i>cis</i> | Diastéromero <i>trans</i> |
|---------------------------------|-------------------------|---------------------------|
| 9 | | |
| G (kJ mol⁻¹) | -1945901.818 | -1945900.328 |
| ΔG (kJ mol⁻¹) | | 1.490 |

| Compuesto | Diasterómero <i>cis</i> | Diasterómero <i>trans</i> |
|----------------------------|---|---|
| 10 |  |  |
| G (kJ mol ⁻¹) | -2252182.803 | -2252180.577 |
| ΔG (kJ mol ⁻¹) | | 2.226 |
| 11 |  |  |
| G (kJ mol ⁻¹) | -3561339.280 | -3561345.080 |
| ΔG (kJ mol ⁻¹) | 5.800 | |
| 12 |  |  |
| G (kJ mol ⁻¹) | -2049042.820 | -2049059.111 |
| ΔG (kJ mol ⁻¹) | 16.291 | |

| | Sulfito ecuatorial | Sulfito axial |
|---------------------------------|---|--|
| 13 |  |  |
| G (kJ mol⁻¹) | -2152179.142 | -2152195.953 |
| ΔG (kJ mol⁻¹) | 16.811 | |

En los compuestos **9** y **10**, la estructura del diastereómero *cis* (asociada a los compuestos minoritarios **9b** y **10b**), tiene asociado un valor de energía libre ligeramente más bajo que el correspondiente a los diastereómeros *trans* (compuestos mayoritarios **9a** y **10a**). Cuando la obtención de la mezcla de diastereómeros **9a** y **9b** se realiza en condiciones de reflujo de benceno, en vez de realizarse en frío, la proporción entre ambos diastereómeros cambia de 66:35 a 55:45; esto sugiere que en los dos casos, las condiciones de reacción originales en (temperatura baja y tiempo corto de reacción) favorecen ligeramente la formación del producto cinético más que el termodinámico.

En **11**, la estructura del diastereómero *trans* **11a** (producto mayoritario de la reacción), tiene asociado un valor de energía más bajo que el diastereómero *cis* **11b**, en este caso, puede considerarse que el impedimento estérico de los sustituyentes aromáticos dirige la reacción a la formación preferente del primer diastereómero.

En el caso de los sistemas de 1,3,2-dioxatiano-2-óxido (compuestos **12** y **13**), se encontró que las estructuras que presentan el grupo sulfito en posición axial, tienen asociado valores de energía libre menores que las estructuras en donde el grupo sulfito se encuentra en posición ecuatorial. Las diferencias en energía libre en este grupo de compuestos son mayores comparadas con las diferencias en energía libre que se encontraron para los sistemas de 1,3,2-dioxatiolano-2-óxido.

B) Correlación entre desplazamientos químicos experimentales vs. calculados

Para los pares de diastereómeros de los compuestos **9-12**, se compararon los desplazamientos químicos calculados para los diastereómeros *cis* y *trans* con los desplazamientos experimentales respectivos. La comparación se realizó considerando el error del cálculo como la diferencia entre el valor experimental y el calculado.^{92,93} En el caso del compuesto **13**, los desplazamientos químicos experimentales se compararon con los calculados para las dos estructuras posibles: aquella con el grupo sulfito en posición axial y la que cuenta con el grupo sulfito en posición ecuatorial. Las comparaciones correspondientes se resumen en las tablas 42 a 44.

Para los compuestos **9-12**, se observa que los desplazamientos químicos calculados para cada diastereómero, muestran una aproximación aceptable con los valores experimentales correspondientes.

En el caso del compuesto **13**, se observa una mejor coincidencia entre los valores calculados para la estructura con sulfito axial que la observada para los cálculos de la estructura con sulfito en posición ecuatorial, esto es muy evidente en el error encontrado en el cálculo de los desplazamientos de C4 y C6, que en el caso del sulfito ecuatorial muestran una desviación de más de 16 ppm con respecto al valor experimental.

Cabe mencionar que en el caso de ¹³C, se encontró que todos los desplazamientos químicos calculados, se encuentran situados a frecuencias relativamente más bajas que los desplazamientos químicos experimentales, esto sugiere un efecto provocado por la polaridad del disolvente, sin embargo la introducción del efecto de disolvente en el cálculo (método IPCM), no produjo cambios en el comportamiento observado.

Además, se realizó un ARL entre el valor de σ_{is} y el valor de δ_{exp} ,⁹³ de manera similar al análisis empleado en los derivados nitrogenados.

Tabla 42
Comparación de desplazamientos químicos de ¹³C experimentales y calculados para **9-11**

| | 9a | | | 9b | | | 10a | | | 10b | | | 11a | | | 11b | | |
|-----|----------------|-----------------|--------|----------------|-----------------|--------|----------------|-----------------|--------|----------------|-----------------|--------|----------------|-----------------|--------|----------------|-----------------|----------------|
| | δ_{exp} | δ_{calc} | error* | δ_{exp} | δ_{calc} | error* | δ_{exp} | δ_{calc} | error* | δ_{exp} | δ_{calc} | error* | δ_{exp} | δ_{calc} | error* | δ_{exp} | δ_{calc} | δ_{exp} |
| C4 | 76.4 | 84.9 | -8.5 | 80.2 | 86.5 | -6.3 | 78.1 | 86.8 | -8.7 | 80.4 | 87.8 | -7.4 | 82.2 | 86.8 | -4.6 | 84.7 | 90.3 | -5.6 |
| C5 | 72.8 | 75.5 | -2.7 | 71.3 | 76.9 | -5.6 | 78.1 | 83.4 | -5.3 | 80.4 | 87.8 | -7.4 | 84.2 | 95.8 | -11.6 | 86.9 | 94.9 | -8.0 |
| C7 | 17.6 | 23.5 | -5.9 | 18.7 | 19.4 | -0.7 | 27.6 | 31.5 | -3.9 | 28.7 | 32.9 | -4.2 | 33.1 | 37.3 | -4.2 | 35.5 | 38.1 | -2.6 |
| C8 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 20.4 | 24.32 | -3.92 | 21.1 | 24.08 | -2.98 | 131.9 | 138.9 | -7.0 | 132.4 | 138.8 | -6.4 |
| C9 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 20.4 | 28.27 | -7.87 | 21.1 | 28.77 | -7.67 | 127.2 | 137.1 | -9.9 | 128.5 | 136.9 | -8.4 |
| C10 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 27.6 | 34.82 | -7.22 | 28.7 | 34.74 | -6.04 | 125.3 | 131.2 | -5.9 | 125.5 | 131.1 | -5.6 |
| C11 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 127.9 | 133.9 | -6.0 | 127.6 | 134.7 | -7.1 |
| C12 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 129 | 134.6 | -5.6 | 129.1 | 134.3 | -5.2 |
| C13 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 125.7 | 132.4 | -6.7 | 125.5 | 132.5 | -7.0 |
| C14 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 126.3 | 131.9 | -5.6 | 126.2 | 132.3 | -6.1 |
| C15 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 122.8 | 134.6 | -11.8 | 122.9 | 134.8 | -11.9 |
| C16 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 131.6 | 140.9 | -9.3 | 131.4 | 141.2 | -9.8 |
| C17 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 133.9 | 141.0 | -7.1 | 133.9 | 140.8 | -6.9 |
| C18 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 133.5 | 146.0 | -12.5 | 133.6 | 144.8 | -11.2 |
| C19 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 127.1 | 136.2 | -9.1 | 127.2 | 140.0 | -12.8 |
| C20 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 128.9 | 135.5 | -6.6 | 129.0 | 135.9 | -6.9 |
| C21 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 129.4 | 135.5 | -6.1 | 129.2 | 135.8 | -6.6 |
| C22 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 128.9 | 133.9 | -5.1 | 129 | 132.8 | -3.8 |
| C23 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 127.1 | 135.3 | -8.2 | 127.2 | 135.6 | -8.4 |

*error= $\delta_{exp} - \delta_{calc}$

Tabla 43
Comparación de desplazamientos químicos de ^1H , experimentales y calculados para los compuestos **9-11**

| | 9a | | | 9b | | | 10a | | | 10b | | | 11a | | | 11b | | |
|------|-----------------------|------------------------|--------|-----------------------|------------------------|--------|-----------------------|------------------------|--------|-----------------------|------------------------|--------|-----------------------|------------------------|--------|-----------------------|------------------------|--------|
| | δ_{exp} | δ_{calc} | error* | δ_{exp} | δ_{calc} | error* | δ_{exp} | δ_{calc} | error* | δ_{exp} | δ_{calc} | error* | δ_{exp} | δ_{calc} | error* | δ_{exp} | δ_{calc} | error* |
| H4 | 5.12 | 5.09 | 0.03 | 4.62 | 4.56 | 0.06 | 4.88 | 4.73 | 0.145 | 4.52 | 4.63 | -0.11 | 5.77 | 5.87 | -0.10 | 5.14 | 5.27 | -0.13 |
| H5 | 3.88 | 4.39 | -0.51 | 4.29 | 4.45 | -0.16 | 4.88 | 5.10 | -0.22 | 4.52 | 4.52 | 0.00 | 5.99 | 5.57 | 0.42 | 5.72 | 5.46 | 0.26 |
| H5' | 4.71 | 4.92 | -0.21 | 4.51 | 4.51 | 0.00 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 2.88 | 3.39 | -0.51 | 3.02 | 3.22 | -0.20 |
| H7 | 1.44 | 1.69 | -0.25 | 1.62 | 2.10 | -0.48 | 1.84 | 2.00 | -0.16 | 1.93 | 1.89 | 0.04 | 2.99 | 3.28 | -0.29 | 3.35 | 3.36 | -0.01 |
| H7' | 1.44 | 1.52 | -0.08 | 1.62 | 1.53 | 0.09 | 1.97 | 2.59 | -0.62 | 2.24 | 2.58 | -0.34 | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| H7'' | 1.44 | 1.08 | 0.36 | 1.62 | 1.40 | 0.22 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| H8 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 1.38 | 1.47 | -0.09 | 1.33 | 1.47 | -0.14 | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| H8' | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 1.58 | 1.87 | -0.29 | 1.71 | 2.10 | -0.39 | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| H9 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 1.38 | 1.40 | -0.02 | 1.33 | 1.37 | -0.04 | 7.14 | 7.40 | -0.26 | 7.21 | 6.36 | 0.85 |
| H9' | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 1.58 | 1.70 | -0.12 | 1.71 | 1.82 | -0.11 | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| H10 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 1.84 | 1.45 | 0.39 | 1.93 | 2.16 | -0.23 | 7.35 | 7.36 | -0.01 | 7.34 | 6.84 | 0.50 |
| H10' | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 1.97 | 2.06 | -0.09 | 2.24 | 2.42 | -0.18 | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| H11 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 7.74 | 7.46 | 0.28 | 7.72 | 7.46 | 0.26 |
| H12 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 7.84 | 7.61 | 0.23 | 7.84 | 7.61 | 0.23 |
| H13 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 7.47 | 7.48 | -0.01 | 7.46 | 7.56 | -0.10 |
| H14 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 7.48 | 7.59 | -0.08 | 7.48 | 7.56 | -0.08 |
| H15 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 7.7 | 7.53 | 0.17 | 7.68 | 7.60 | 0.08 |
| H19 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 7.34 | 7.24 | 0.10 | 7.59 | 7.25 | 0.34 |
| H20 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 7.45 | 7.44 | 0.01 | 7.49 | 7.56 | -0.07 |
| H21 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 7.44 | 7.08 | 0.36 | 7.46 | 7.13 | 0.33 |
| H22 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 7.45 | 7.28 | 0.17 | 7.49 | 7.26 | 0.23 |
| H23 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 7.34 | 7.07 | 0.27 | 7.59 | 7.06 | 0.53 |

*error= $\delta_{\text{exp}} - \delta_{\text{calc}}$

Tabla 44
Comparación de desplazamientos químicos de ^1H y ^{13}C experimentales y calculados para **12-13**

| | 12a | | | 12b | | | 13 | | | | |
|------|-----------------------|------------------------|--------|-----------------------|------------------------|--------|-----------------------|------------------------|--------|--------------------|--------|
| | δ_{exp} | δ_{calc} | error* | δ_{exp} | δ_{calc} | error* | δ_{exp} | δ_{calc} | error* | sulfito ecuatorial | error* |
| H4 | 5.09 | 5.33 | -0.24 | 4.59 | 4.50 | 0.08 | 3.40 | 3.60 | -0.20 | 4.24 | -0.84 |
| H4' | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 4.60 | 5.04 | -0.44 | 4.35 | 0.25 |
| H5 | 1.70 | 2.33 | -0.63 | 1.97 | 2.27 | -0.30 | --- | --- | --- | --- | --- |
| H5' | 2.19 | 1.45 | 0.74 | 1.79 | 1.27 | 0.52 | --- | --- | --- | --- | --- |
| H6 | 3.89 | 3.94 | -0.05 | 4.51 | 4.56 | -0.05 | 3.40 | 3.61 | -0.21 | 4.24 | -0.84 |
| H6' | 4.96 | 5.35 | -0.39 | 4.35 | 4.51 | -0.16 | 4.60 | 5.05 | -0.45 | 4.36 | 0.24 |
| H8 | 1.29 | 1.45 | -0.16 | 1.46 | 1.65 | -0.19 | 0.86 | 0.86 | -0.00 | 0.86 | 0.00 |
| H8' | 1.29 | 1.16 | 0.12 | 1.46 | 1.19 | 0.27 | 0.86 | 1.06 | -0.20 | 0.69 | 0.17 |
| H8'' | 1.29 | 1.60 | -0.31 | 1.46 | 1.77 | -0.31 | 0.86 | 0.87 | -0.01 | 0.88 | -0.02 |
| H9 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 1.30 | 0.90 | 0.40 | 0.99 | 0.31 |
| H9' | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 1.30 | 0.89 | 0.41 | 0.98 | 0.32 |
| H9'' | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 1.30 | 1.68 | -0.38 | 1.94 | -0.64 |
| C4 | 64.2 | 67.2 | -3.0 | 74.1 | 81.8 | -7.7 | 66.4 | 69.8 | -3.4 | 83.1 | -16.7 |
| C5 | 33.3 | 38.3 | -5.06 | 31.2 | 37.4 | -6.2 | 31.6 | 38.2 | -7.2 | 38.3 | -6.7 |
| C6 | 57.4 | 59.9 | -2.5 | 63.4 | 71.7 | -8.3 | 66.4 | 69.9 | -3.5 | 83.2 | -16.8 |
| C8 | 21.2 | 24.7 | -3.5 | 20.5 | 25.6 | -5.1 | 22.5 | 26.4 | -3.9 | 24.7 | -2.2 |
| C9 | --- | --- | --- | --- | --- | --- | 22.4 | 26.0 | -3.6 | 25.5 | -3.1 |

*error= $\delta_{\text{exp}} - \delta_{\text{calc}}$

La figura 61, muestra las gráficas de correlación entre la constante de protección isotrópica y los desplazamientos químicos experimentales, para los compuestos **9-12**.

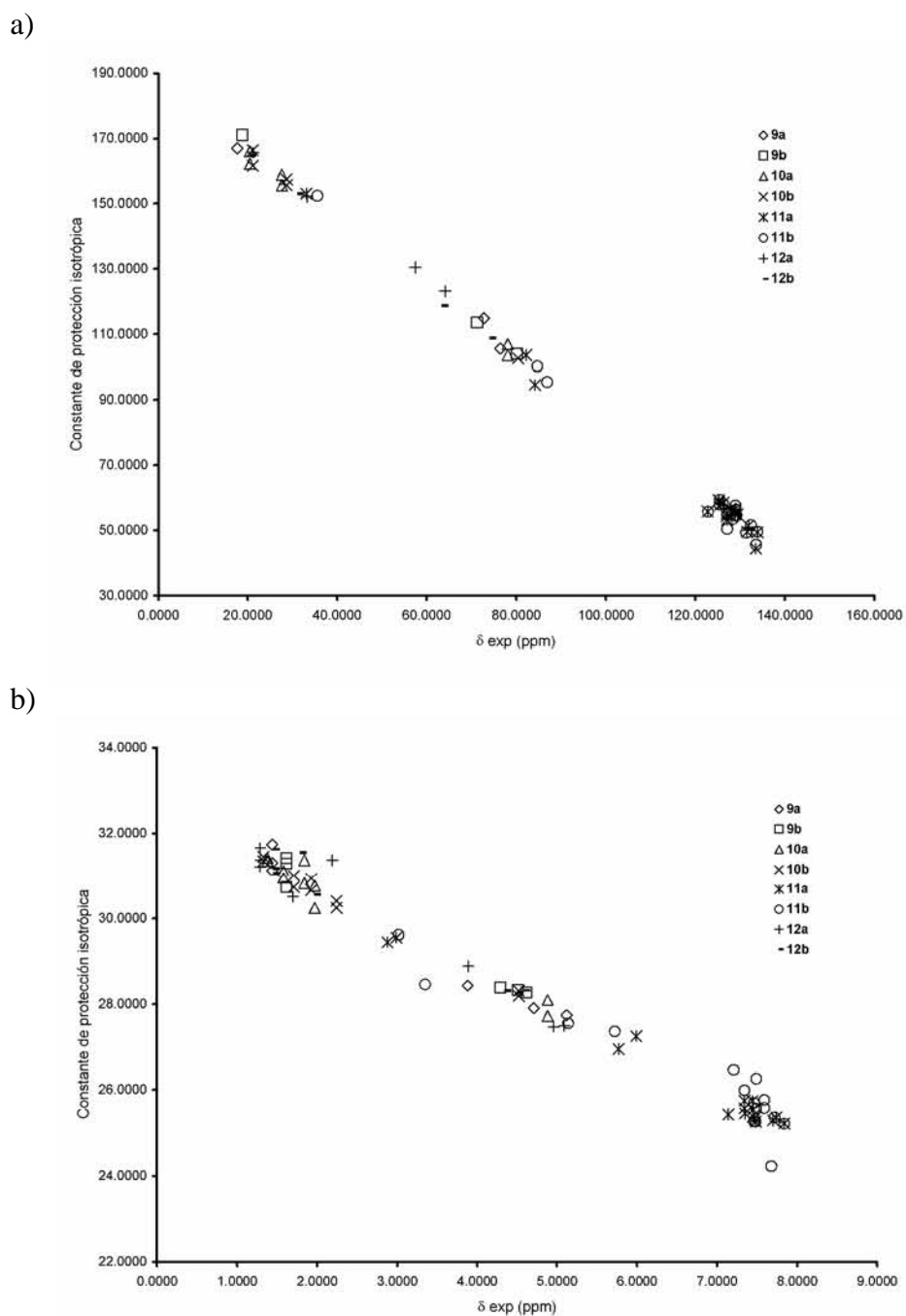
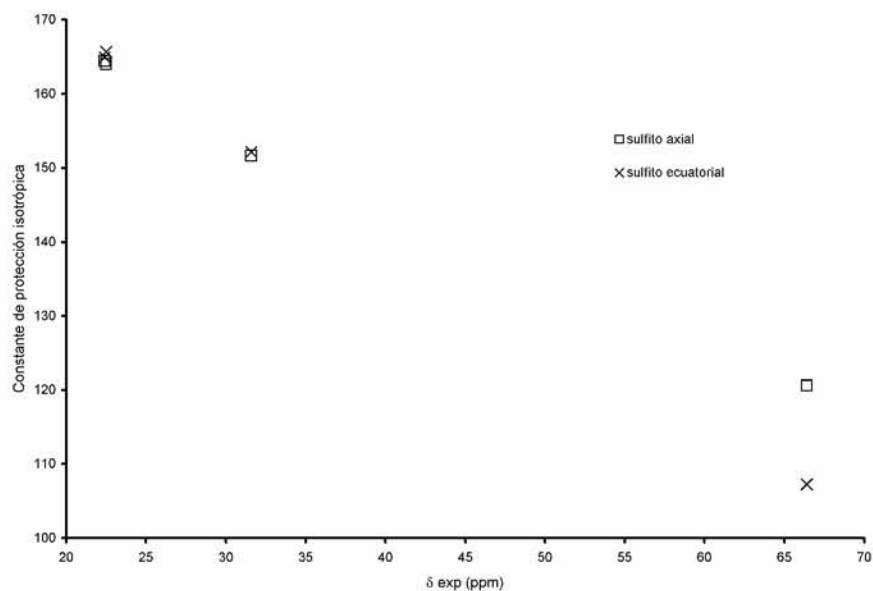


Figura 61. a) Correlación entre σ_{is} calculada y δ_{exp} de ^{13}C para los pares diastereoméricos **9-12**.

b) Gráfica de correlación entre σ_{is} calculada y δ_{exp} de ^1H para los pares diastereoméricos **9-12**

La figura 62, muestra las gráficas de correlación entre los desplazamientos químicos experimentales de ^{13}C y de ^1H del compuesto **13**, comparados contra las constantes de protección isotrópica calculadas para cada núcleo en las estructuras con sulfito axial y sulfito ecuatorial.

a)



b)

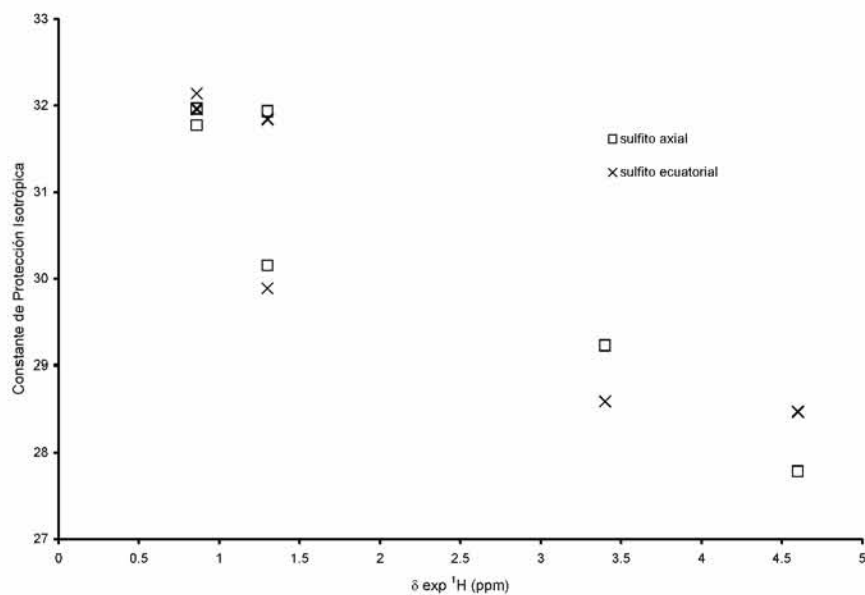


Figura 62. Correlación entre σ_{is} calculada para las estructuras axial y ecuatorial y los δ_{exp} del compuesto **13**: a) para ^{13}C y b) para ^1H

Los parámetros correspondientes a la pendiente de la recta de regresión lineal, el intercepto en el eje de las ordenadas y el valor del coeficiente de correlación R^2 , para los ARL de los cinco sulfitos cíclicos estudiados, se presentan en la tabla 45.

Tabla 45

Datos del ARL para las estructuras calculadas de los compuestos **9-13**: Pendiente de la recta de regresión lineal, Intercepto en el eje de las ordenadas y valor del coeficiente R^2

| ^1H | 9a | 9b | 10a | 10b | 11a | 11b |
|-------------------------|------------|------------|---------------|------------|--------------------|------------|
| Pendiente | -1.0498 | -0.9880 | -0.9770 | -0.9689 | -0.8946 | -0.8309 |
| Intercepto | 32.87 | 32.75 | 32.67 | 32.61 | 32.168 | 31.819 |
| R^2 | 0.9775 | 0.9757 | 0.9623 | 0.9865 | 0.9822 | 0.8872 |
| ^{13}C | | | | | | |
| Pendiente | -0.9995 | -1.0913 | -1.0229 | -1.0381 | -1.0237 | -1.0454 |
| Intercepto | 184.71 | 191.41 | 185.23 | 186.15 | 185.70 | 188.46 |
| R^2 | 0.9925 | 0.9999 | 0.9954 | 0.9971 | 0.9913 | 0.9916 |
| <hr/> | | | | | | |
| | | | 13 | | | |
| ^1H | 12a | 12b | | | | |
| | | | sulfito axial | | sulfito ecuatorial | |
| Pendiente | -1.0400 | -1.0107 | -1.0790 | | -1.0160 | |
| Intercepto | 32.82 | 32.84 | 32.799 | | 32.629 | |
| R^2 | 0.9478 | 0.9641 | 0.9222 | | 0.8422 | |
| ^{13}C | | | | | | |
| Pendiente | -0.9674 | -1.0522 | -0.9755 | | -1.3152 | |
| Intercepto | 185.46 | 186.07 | 185.09 | | 194.53 | |
| R^2 | 0.9980 | 0.9995 | 0.9954 | | 0.9797 | |

Para los compuestos **9-12**, existe una correlación aceptable entre los valores calculados y los datos experimentales, los valores absolutos de las pendientes se acercan a la unidad y el valor

del intercepto se aproxima al valor de la constante de protección isotrópica del TMS que se emplea como referencia (para ^1H este valor es de 30.84 y para ^{13}C es 188.1).⁷⁵ En el compuesto **13**, el ARL no mostró diferencias claras entre las dos estructuras como lo muestra la determinación del error en el valor del desplazamiento. Dos observaciones pueden ser indicativas: el hecho de que en el caso de ^1H el valor de R^2 es más aceptable para el sulfito axial; mientras que para ^{13}C , el valor del intercepto a la ordenada en el sulfito axial se aproxima más al valor de referencia del TMS.

C) Análisis del comportamiento conformacional de las estructuras calculadas para 9-13

Las buenas correlaciones encontradas entre los desplazamientos químicos experimentales y los calculados a partir de las estructuras correspondientes permitieron, como en el caso de los derivados nitrogenados, hacer estudiar las características presentes en las estructuras obtenidas mediante los cálculos teóricos.

El análisis de los parámetros geométricos de las estructuras correspondientes a los diastéromeros de los compuestos **9-11**, reveló que el sistema de 1,3,2-dioxatolano-2-óxido, adopta en todos los casos una forma tipo “sobre torcido”, con el grupo sulfito colocado en una posición pseudoaxial y los grupos voluminosos adoptando una posición pseudoecuatorial, tal y como puede observarse en las estructuras de la tabla 41. Esto es consistente con el comportamiento general reportado para este tipo de estructuras.⁵⁰ Como ya se señaló, esta disposición conformacional, está también presente en la estructura cristalina de **11a**. Cabe señalar que la estructura calculada correspondiente, presenta diferencias en cuanto a la orientación de los sustituyentes aromáticos con respecto al heterociclo, pero esto no afecta la disposición tipo “sobre torcido” del heterociclo.

Para el caso de los sistemas de 1,3,2-dioxatiano-2-óxido: productos **12** y **13**, se observa que la conformación del heterociclo es la de tipo “silla”, independientemente de la posición axial o ecuatorial del grupo sulfito.

Se analizaron las distancias y ángulos interatómicos entre el oxígeno del grupo $\text{S}=\text{O}$ y posiciones selectas del heterociclo, los datos correspondientes se muestran en la tabla 46.

Tabla 46
Distancias y ángulos interatómicos selectos para las estructuras calculadas **9-13^a**

| | 9a (trans) | 9b (cis) | 10a (trans) | 10b (cis) | 11a (trans) | 11a (crist) | 11b (cis) |
|-----------------------------------|--------------------|-----------------|--------------------|------------------|--------------------|--------------------|----------------------|
| Distancia Interatómica (Å) | | | | | | | |
| O6--H4 | 3.9 | 4.3 | 3.0 | 4.2 | 2.9 | 3.0 | 4.2 |
| O6--H5 | 4.2 | 3.0 | 4.0 | 4.4 | 4.0 | 3.8 | 4.4 |
| O6--H5' | 3.0 | 4.2 | --- | --- | --- | --- | --- |
| Ángulo Interatómico (°) | | | | | | | |
| S2-O6-H4 | 60.6 | 132.3 | 79.9 | 140.9 | 79.2 | 80.6 | 145.7 |
| O6-C4-H4' | 105.0 | 130.5 | 93.6 | 120.8 | --- | --- | --- |
| S-2-O6-H5 | 108.4 | 71.6 | 102.5 | 117.2 | 100.7 | 98.2 | 130.5 |
| S2-O6-H5' | 72.7 | 109.6 | --- | --- | --- | --- | --- |
| O6-C5-H5 | 155.9 | 88.2 | 111.6 | 152.2 | 107.3 | 104.8 | 147.4 |
| O6-C5-H5' | 88.8 | 155.5 | --- | --- | --- | --- | --- |
| | 12a (trans) | | 12b (cis) | | 13 axial | | 13 ecuatorial |
| Distancia Interatómica (Å) | | | | | | | |
| O7-H4 | 2.6 | | 4.1 | | 3.9 | | 4.2 |
| O7-H4' | --- | | --- | | 2.6 | | 4.5 |
| O7-H6 | 3.9 | | 4.5 | | 3.9 | | 4.1 |
| O7-H6' | 2.6 | | 4.1 | | 2.6 | | 4.5 |
| Ángulo Interatómico (°) | | | | | | | |
| C4-H4-O7 | 58.4 | | 99.4 | | 147.1 | | 101.7 |
| C4-H4'-O7 | --- | | --- | | 60.3 | | 125.9 |
| C6-H6-O7 | 148.2 | | 126.0 | | 147.1 | | 101.7 |
| C6-H6'-O7 | 60.9 | | 102.1 | | 60.3 | | 125.9 |
| S2-O7-H4 | 65.9 | | 86.5 | | 95.2 | | 150.4 |
| S2-O7-H4' | --- | | --- | | 66.2 | | 123.9 |
| S2-O7-H6 | 95.3 | | 140.9 | | 95.1 | | 150.4 |
| S2-O7-H6' | 66.2 | | 89.4 | | 66.2 | | 123.9 |

^aSe resaltan en negrita parámetros involucrados en interacción por puente de hidrógeno débil

A partir de los datos de la tabla 46, puede observarse la presencia de atracciones dipolares del tipo de puente de hidrógeno débil. En el caso de los ciclos de cinco miembros, esta interacción se da entre O6 y H5' para **9a** y entre O6 y H4 para los **10a** y **11a**. Además esta interacción está presente en la estructura cristalina de **11a** (denominada **11acrist** en la tabla 46). En los diastereómeros *cis*, sólo se observó una interacción de este tipo entre O6 y H5 para el diastereómero **9b**.

Para los derivados de 1,3,2-dioxatiano-2-óxido, este tipo de interacciones débiles se presentan en las estructuras que presentan al sulfito en posición axial: para **12a**, entre O7-H4 y O7-H-6' y en el caso de **13axial** entre O7-H4' y O7-H6'.

Aún cuando en algunos casos, las distancias interatómicas señaladas se encuentran ligeramente por arriba del corte generalmente aceptado para este tipo de interacciones débiles (2.8 Å),⁹⁸ es importante hacer notar que para interacciones débiles similares como es el caso del sistema C-H con el grupo carbonilo, se han reportado distancias mayores a dicho corte.¹⁰⁵ El mismo comportamiento se observa con la direccionalidad de la interacción: aún cuando la condición ideal indica un ángulo de 120° entre el hidrógeno y el heteroátomo aceptor, con el enlace C-H en el plano del medio aceptor,¹⁰⁶ la evidencia experimental muestra grandes desviaciones de este caso ideal.¹⁰⁷

La figura 63 muestra gráficamente las variaciones en las interacciones descritas para los dos diastereómeros de los compuestos **9** y **12**.

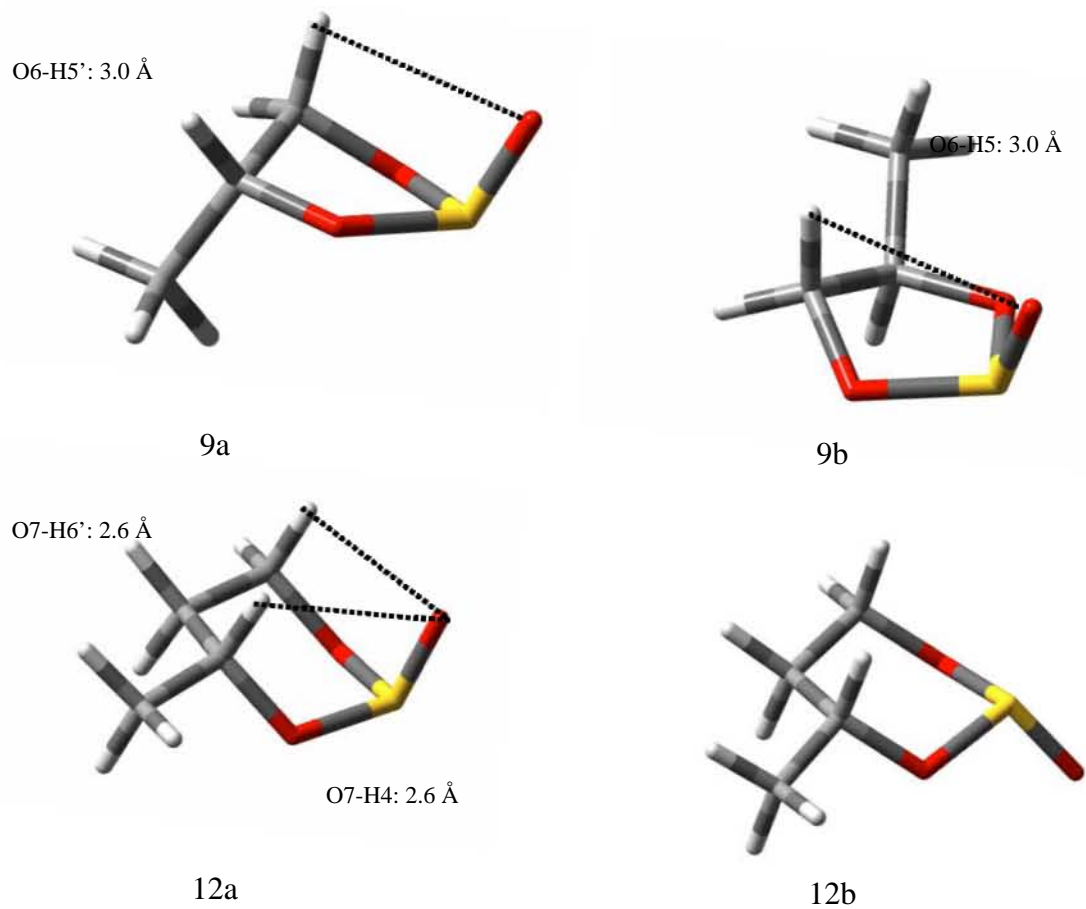


Figura 63. Distancias significativas entre el oxígeno del grupo S=O y los hidrógenos diastereotópicos del heterociclo en los compuestos **9** y **12**

La presencia de este tipo de interacciones de puente de hidrógeno débil, puede constituir una explicación útil para explicar las diferencias en los desplazamientos químicos observados para los hidrógenos diastereotópicos en las estructuras estudiadas.

PARTE EXPERIMENTAL

I) Consideraciones Generales

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato Fisher-Johns y no fueron corregidos.

Las rotaciones ópticas se midieron en un polarímetro JASCO modelo DIP360, con una lámpara de sodio a 389 nm. Las mediciones se realizaron a 20 °C y la concentración de la muestra se expresa en g/100 cm³. Las unidades de las rotaciones específicas son: 10⁻¹ deg cm² g⁻¹.

Los espectros de UV se realizaron en un equipo Shimadzu de doble haz modelo UV 1600, empleando celda de cuarzo de 1 cm.

Los espectros de IR se realizaron en un equipo Nicolet FT-55X o Perkin Elmer 283-B, en disolución en CHCl₃ o en soporte de pastilla de KBr.

Los espectros de masas, se obtuvieron en un espectrómetro de masas JEOL modelo JMS-AX505HA, empleando el impacto electrónico a 70 eV como técnica de ionización.

Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C, tanto 1D como 2D, se realizaron en equipos Varian Gemini 200 MHz, Bruker Advance de 300 MHz y Unity Varian de 300 y 500 MHz. Se utilizó TMS como referencia interna. Los experimentos a temperatura variable se realizaron con el sistema instalado en el instrumento de RMN (para los experimentos a baja temperatura, se enfrió con nitrógeno líquido) y empleando el software incluido en el equipo de 300 MHz. Para los experimentos realizados en tetracloruro de carbono, la señal de deuterio se ancló con una muestra de referencia disuelta en cloroformo intercambiado con deuterio, una vez anclada la señal, se retiró la referencia y se introdujo la muestra en tetracloruro de carbono. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en ppm y las constantes de acoplamiento (J) en Hz. La multiplicidad de las señales en RMN ¹H, se indica con las siguientes abreviaturas: s= simple, t= señal triple, q= cuádruple, m= múltiple.

Los análisis de difracción de rayos-X se realizaron con un difractómetro automático Nicolet P3F, empleando radiación monocromática de cobre y cristal de grafito.

II) Procedimiento para la síntesis de piperidinas 1-4

Los cuatro derivados de piperidina fueron sintetizados de acuerdo con el procedimiento previamente reportado¹⁰⁸ y optimizado¹⁰⁹. En figura 64 se presenta la metodología empleada, que se describe a continuación.

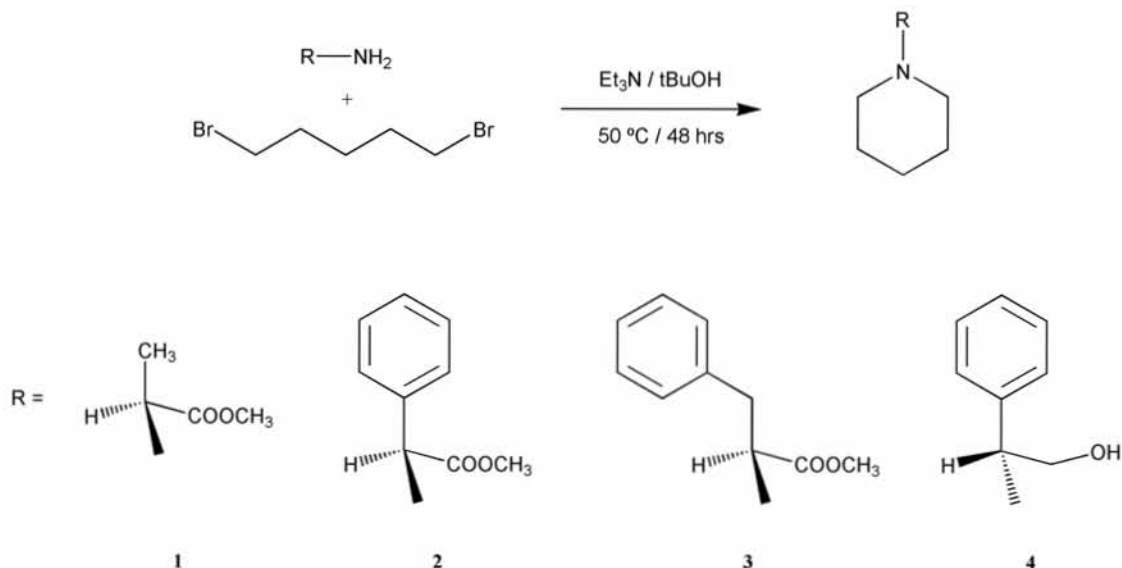


Figura 64. Metodología general para la síntesis de los derivados de piperidina 1-4

A) Preparación de los compuestos 1-3

En un matraz balón de 250 mL, se disolvieron 3.58 milimoles del clorhidrato del éster metílico del aminoácido (Aldrich) en 50 mL de terbutanol (Aldrich). Se agregaron 3.1 equivalentes de trietilamina recién destilada (Aldrich). La mezcla se calentó a una temperatura de 50 °C, con agitación constante. Una vez alcanzada la temperatura de reacción, se agregaron lentamente (en un lapso de quince minutos), 1.1 equivalentes de 1,5-dibromopentano (Aldrich) previamente disueltos en 10 mL de terbutanol. La reacción se mantuvo a una temperatura de 50 °C, con agitación constante, durante 48 horas. En el transcurso de la misma se efectuó el seguimiento de la reacción mediante cromatografía en capa fina de sílice (Merck). Concluido el tiempo de reacción, el disolvente se retiró por destilación en condiciones de presión reducida en rotavapor. El crudo se resuspendió en el mínimo volumen de metanol y se sometió a purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (Aldrich, tamaño de malla 70:230).

i) (2S)-2-piperidin-1-il-propanoato de metilo (1)

Para esta reacción se empleó el clorhidrato del éster metílico de (L)-alanina. Rendimiento: 85%. Líquido viscoso de color amarillo. Rf= 0.75 (CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5). $[\alpha]_D^{20} = -13.0$ (c 2x10⁻², CHCl₃). IR en CHCl₃ (cm⁻¹): 2934, 2850, 2807, 1728, 1448. EM (IE, 70 eV) m/z: 171 M⁺ (5), 112 [M-59]⁺ (100), 69 [M-102]⁺ (5), 56 [M-59]⁺ (10). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1.30 (3H, d, J= 6.9, H12, H12', H12'') 1.44 (2H, m, H-4, H-4'), 1.60 (4H, m, H-3, H-3', H-5, H-5'), 2.53 (4H, m, H-2, H-2', H6, H6'), 3.28 (1H, q, J= 6.9, H-7), 3.71 (3H, s, H-11, H-11', H-11''). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 14.6 (C-12), 24.3 (C-4), 26.1 (C-3, C-5), 50.6 (C-2, C-6), 51.2 (C-11), 63.2 (C-7), 173.6 (C-8).

ii) (2S)-2-fenil-2-piperidin-1-il-acetato de metilo (2)

Para esta reacción se empleó el clorhidrato del éster metílico de (2S)-fenilglicina. Rendimiento: 80%. Líquido viscoso de color amarillo. Rf= 0.7 (CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5). $[\alpha]_D^{20} = -11.3$ (c 1.6x10⁻², CHCl₃). IR en CHCl₃ (cm⁻¹): 3062, 3030, 2935, 2851, 1744, 871, 780, 730. EM (IE, 70 eV) m/z: 233 M⁺ (2), 174 [M-59]⁺ (100), 121 [M-112]⁺ (10), 91 [M-142]⁺ (25). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1.43 (2H, m, H-4, H-4'), 1.60 (4H, m, H-3, H-3', H-5, H-5'), 2.41 (4H, m, H-2, H-2', H6, H6'), 3.68 (3H, s, H-11, H-11', H-11''), 4.02 (1H, s, H-7), 7.30 (1H, m, H-*para*), 7.36 (2H, m, H-*orto*), 7.46 (2H, m, H-*meta*). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 24.2 (C-4), 25.6 (C-3, C-5), 51.9 (C-11), 52.3 (C-2, C-6), 74.8 (C-7), 128.2 (C-*para*), 128.5 (C-*orto*), 128.9 (C-*meta*), 135.8 (C-*ipso*), 172.1 (C-8).

iii) (2S)-3-fenil-2-piperidin-1-il-propanoato de metilo (3)

Para esta reacción se empleó el clorhidrato del éster metílico de (L)-fenilalanina. Rendimiento: 92%. Líquido viscoso de color amarillo. Rf= 0.7 (CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5). $[\alpha]_D^{20} = -19.2$ (c 1.2x10⁻², CHCl₃). IR en CHCl₃ (cm⁻¹): 3028, 2934, 1731, 862, 749, 699. EM (IE, 70 eV) m/z: 247 M⁺ (2), 188 [M-59]⁺ (85), 170 [M-77]⁺ (50), 156 [M-91]⁺ (100). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1.45 (2H, m, H-4, H-4'), 1.57 (4H, m, H-3, H-3', H-5, H-5'), 2.53 (2H, m, H-2, H-6), 2.65 (2H, m, H-2', H-6'), 2.95 (1H, dd, J= 5.6, 13.2, H-12), 3.06 (1H, dd, J= 9.7, 13.2, H-12'), 3.41 (1H, dd, J= 5.6, 9.7, H-7), 3.58 (3H, s, H-11, H-11', H-11''), 7.18 (1H, m, H-*para*), 7.20 (2H, m, H-*meta*), 7.25 (2H, m, H-*orto*). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 24.4 (C-4), 26.3 (C-3, C-

5), 50.9 (C-11), 51.0 (C-2, C-6), 70.3 (C-7), 126.4 (C-*para*), 128.3 (C-*orto*), 129.2 (C-*meta*), 138.2 (C-*ipso*), 171.7 (C-8).

B) Preparación del compuesto 4

Se utilizó el procedimiento descrito previamente, con la salvedad de que en este caso se emplearon únicamente dos equivalentes de trietilamina, puesto que se partió del amino-alcohol presente como base libre.

i) (2R)-2-fenil-2-piperidin-1-il-etanol (4)

Para esta reacción se empleó (2R)-fenilglicinol. Rendimiento: 75%. Líquido viscoso de color amarillo. R_f= 0.7 (CH₂Cl₂/CH₃OH 80:20). $[\alpha]_D^{20} = -48.6$ (c 1.4x10⁻², CHCl₃). IR en CHCl₃ (cm⁻¹): 3333, 3030, 2936, 873, 758, 704. EM (IE, 70 eV) m/z: 205 M⁺ (2), 175 [M-30]⁺ (42), 174 [M-31]⁺ (100), 91 [M-114]⁺ (45). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1.41 (2H, m, H-4, H-4'), 1.73 (4H, m, H-3, H-3', H-5, H-5'), 2.51 (2H, m, H-2, H-6), 2.73 (2H, m, H-2', H-6'), 3.76 (1H, dd, J= 4.9, 11.1, H-12), 3.93 (1H, dd, J= 4.9, 9.7, H-7), 4.12 (1H, dd, J= 9.7, 11.1, H-12'), 4.36 (1H, ancha, H-13), 7.26 (2H, m, H-*meta*), 7.35 (2H, m, H-*orto*), 7.38 (1H, m, H-*para*). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 23.7 (C-4), 25.4 (C-3, C-5), 50.6 (C2, C-6-11), 60.1 (C-12), 70.7 (C-7), 128.4 (C-*orto*), 128.5 (C-*para*), 129.3 (C-*meta*), 133.9 (C-*ipso*).

III) Procedimiento para la síntesis de pirrolidinas 5-8

La metodología general empleada para la síntesis de los derivados de pirrolidina, se representa en la figura 65 y se describe a continuación.

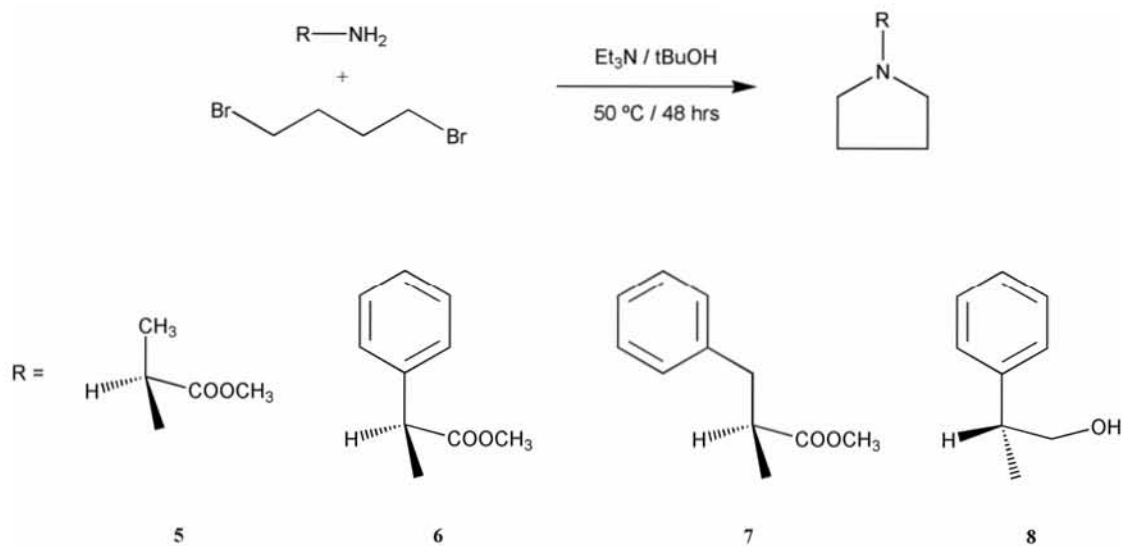


Figura 65. Esquema general de síntesis de los compuestos 5-8

A) Preparación de los compuestos 5-7

En un matraz balón de 250 mL, se disolvieron 3.58 milimoles del clorhidrato del éster metílico del aminoácido (Aldrich) en 50 mL de terbutanol (Aldrich). Se agregaron 3.1 equivalentes de trietilamina recién destilada (Aldrich). La mezcla se calentó a una temperatura de 50 °C, con agitación constante. Una vez alcanzada la temperatura de reacción, se agregaron lentamente (en un lapso de quince minutos), 1.1 equivalentes de 1,5-dibromobutano (Aldrich) previamente disueltos en 10 mL de terbutanol. La reacción se mantuvo a una temperatura de 50 °C, con agitación constante, durante 48 horas. En el transcurso de la misma se efectuó el seguimiento de la reacción mediante cromatografía en capa fina de sílice (Merck). Concluido el tiempo de reacción, el disolvente se retiró por destilación en condiciones de presión reducida en rotavapor. El crudo se resuspendió en el mínimo volumen de metanol y se sometió a purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (Aldrich, tamaño de malla 70:230).

i) (2S)-2-pirrolidin-1-il-propanoato de metilo (5)

Para esta reacción se empleó el clorhidrato del éster metílico de (L)-alanina. Rendimiento: 70%. Líquido viscoso de color amarillo. $R_f = 0.7$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 98:2). $[\alpha]_D^{20} = -12.7$ (c 1.1×10^{-2} , CHCl_3). IR en CHCl_3 (cm^{-1}): 2971, 1737. EM (IE, 70 eV) m/z: 157 $\text{M}^{+\bullet}$ (5), 143 $[\text{M}-14]^{+\bullet}$ (5), 98 $[\text{M}-59]^+$ (100), 86 $[\text{M}-71]^+$ (25), 44 $[\text{M}-113]^+$ (10). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3):

1.37 (3H, d, J= 6.9, H-11, H-11', H-11''), 1.81 (4H, m, H-3, H-3', H-4, H-4'), 2.64 (4H, m, H-2, H-2', H-5, H-5'), 3.19 (1H, q, J= 6.9, H-6), 3.73 (3H, s, H-10, H-10', H-10''). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 17.1 (C-11), 23.4 (C-3, C-4), 50.9 (C-2, C-5), 51.6 (C-10), 62.0 (C-6), 174.2 (C-7).

ii) (2S)-2-fenil-2-pirrolidin-1-il-acetato de metilo (6)

Para esta reacción se empleó el clorhidrato del éster metílico de (2S)-fenilglicina. Rendimiento: 82%. Líquido viscoso de color amarillo. R_f = 0.8 (CH₂Cl₂/CH₃OH 90:10). $[\alpha]_D^{20} = -14.2$ (c 2.1x10⁻², CHCl₃). IR en CHCl₃ (cm⁻¹): 3064, 2967, 888, 851. EM (IE, 70 eV) m/z: 219 M⁺ (2), 218 [M-1]⁺ (3), 160 [M-59]⁺ (100), 91 [M-128]⁺ (15). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1.82 (4H, m, H-3, H-3', H-4, H-4'), 2.54 (4H, m, H-2, H-2', H-5, H-5'), 3.69 (3H, s, H-10, H-10', H-10''), 3.98 (1H, s, H-6), 7.32 (2H, m, H-orto), 7.35 (1H, m, H-para), 7.47 (2H, m, H-meta). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 23.3 (C-3, C-4), 52.3 (C-10), 52.5 (C-2, C-5), 73.0 (C-6), 127.2 (C-para), 128.6 (C-meta), 128.7 (C-orto), 130.0 (C-ipso), 171.3 (C-7).

iii) (2S)-3-fenil-2-pirrolidin-1-il-propanoato de metilo (7)

Para la preparación de 7, se empleó el clorhidrato del éster metílico de (L)-fenilalanina. Rendimiento: 89%. Líquido viscoso de color amarillo. R_f= 0.65 (CH₂Cl₂/CH₃OH 90:10). $[\alpha]_D^{20} = +22.4$ (c 2.4x10⁻², CHCl₃). IR en CHCl₃ (cm⁻¹): 3068, 2961, 2600, 2262, 2086, 1744. EM (IE, 70 eV) m/z: 233 M⁺ (2), 174 [M-59]⁺ (80), 142 [M-91]⁺ (100), 100 [M-133]⁺ (15), 91 [M-142]⁺ (30). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1.81 (4H, m, H-3, H-3', H-4, H-4'), 2.68 (2H, m, H-2, H-5), 2.78 (2H, m, H-2', H-5'), 3.06 (1H, dd, J= 3.3, 13.0, H-11), 3.17 (1H, dd, J= 10.2, 13.0, H-11'), 3.53 (1H, dd, J= 3.30, 10.20, H-6), 3.56 (3H, s, H-10, H-10', H-10''), 7.18 (1H, m, H-para), 7.20 (2H, m, H-orto), 7.27 (2H, m, H-meta). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 23.4 (C-3, C-4), 50.7 (C-10), 51.4 (C-2, C-5), 68.1 (C-6), 126.6 (C-para), 128.4 (C-meta), 129.0 (C-orto), 137.3 (C-ipso), 172.0 (C-7).

B) Preparación del compuesto 8

Se utilizó el procedimiento descrito previamente, con la salvedad de que en este caso se emplearon únicamente dos equivalentes de trietilamina, puesto que se partió del amino-alcohol presente como base libre.

i) (2R)-2-fenil-2-pirrolidin-1-il-etanol (8)

Para esta reacción se empleó (2R)-fenilglicinol. Rendimiento: 75%. Líquido viscoso de color amarillo. R_f= 0.6 (CH₂Cl₂/CH₃OH 80:20). $[\alpha]_D^{20} = -36.3$ (c 1.8x10⁻², CHCl₃). IR en CHCl₃ (cm⁻¹): 3333, 3005, 2962, 2820, 2670 y 2587. EM (IE, 70 eV) m/z: 190 [M-1]⁺ (2), 160 [M-31]⁺ (100), 91 [M-100]⁺ (15). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 2.08 (4H, m, H-3, H-3', H-4, H-4'), 3.36 (4H, m, H-2, H-2' H-5, H-5'), 4.11 (1H, dd, J= 3.9, 12.9, H-11), 4.38 (1H, dd, J= 7.2, 12.9, H-11'), 4.53 (1H, dd, J= 3.9, 7.2, H-6), 7.39 (3H, m, H-meta, H-para), 7.67 (2H, m, H-orto). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 22.9 (C-3, C-4), 53.9 (C-2, C-5), 62.7 (C-11), 71.1 (C-6), 128.9 (C-orto), 129.2 (C-meta), 129.6 (C-para), 133.1 (C-ipso).

IV) Procedimiento para los derivados de 1,3,2-dioxatiolano-2-óxido (9-11)

La figura 66 muestra el procedimiento general para la síntesis de los derivados 9-11.

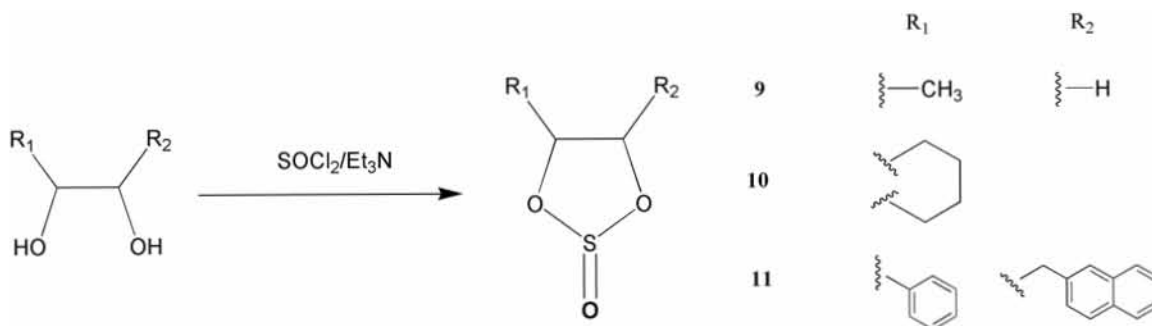


Figura 66. Síntesis de los derivados 9-11

A) Preparación de los compuestos 9-10

En un matraz balón de 250 mL, se preparó una disolución de 2.4 milimoles del diol (Aldrich) en 100 mL de éter anhidro (Baker). Esta disolución se colocó en un baño de hielo, con agitación magnética. Se añadieron 2.1 equivalentes de trietilamina recién destilada (Aldrich) y, gota a gota, una disolución de 1.1 equivalentes de cloruro de tionilo recién destilado (Aldrich) en 10 mL de éter etílico. La adición del cloruro de tionilo se llevó a cabo lentamente, en un lapso de 5 minutos. Después de completada la adición, se colocó una trampa de cloruro de calcio en la boca del matraz y se dejó reaccionar a 0 °C con agitación. El seguimiento de la reacción se realizó mediante cromatografía en capa fina (sílice, Merck). Al término de la reacción, la mezcla se filtró a través de un embudo Büchner para separar el clorhidrato de

trietilamina generado. El disolvente se evaporó a presión reducida en rotavapor. El crudo de reacción se mantuvo en condiciones de alto vacío durante una hora y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Merck, tamaño de malla 70:230).

i) 3-metil-1,3,2-dioxatiolano-2-óxido (9)

Para la preparación de este sulfito, se empleó 1,2-propanodiol racémico. Rendimiento global: 88%. Mezcla no separable de diasterómeros en proporción **9a:9b**= 66:35 (evaluada por RMN de ^1H). Rf= 0.6 (Hexano/AcOEt 80:20). Líquido amarillo. UV λ_{max} (nm): 205. IR en CHCl_3 (cm^{-1}): 2990, 2950, 1205. EM (IE, 70 eV) m/z: 122 M^+ (10), 107 $[\text{M}-15]^+$ (22), 92 $[\text{M}-30]^+$ (70), 78 $[\text{M}-44]^+$ (20), 65 $[\text{M}-57]^+$ (10), 57 $[\text{M}-65]^+$ (25), 43 $[\text{M}-79]^+$ (100). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), **9a**: 1.44 (3H, d, J= 6.2, H-6, H-6'- H-6''), 3.88 (1H, dd, J= 7.0, 8.2, H5), 4.71 (1H, dd, J= 6.0, 8.3, H-5'), 5.12 (1H, qdd, J= 6.0, 6.2, 7.0, H-4); **9b**: 1.62 (3H, d, J= 6.1, H-6, H-6'- H-6''), 4.29 (1H, dd, J= 8.4, 9.3, H5), 4.51 (1H, dd, J= 6.0, 8.3, H-5'), 4.62 (1H, qdd, J= 6.0, 6.1, 9.3, H-4). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), **9a**: 17.6 (C-6), 72.8 (C-5), 76.4 (C-4); **9b**: 18.7 (C-6), 71.3 (C-5), 80.2 (C-4).

Nota: Adicionalmente al procedimiento descrito para la preparación de **9**, la misma reacción se efectuó en condiciones de reflujo de benceno, obteniéndose un rendimiento global menor (75%), con una proporción de diasterómeros **9a:9b** igual a 55:45.

ii) Hexahidro-benzo[d]-1,3,2-dioxatiolano-2-óxido (10)

Para la síntesis de este compuesto se empleó el *cis* 1,2-ciclohexanodiol. Rendimiento global: 65%. Mezcla no separable de diasterómeros en proporción **10a:10b**= 72:28 (evaluada por RMN de ^1H). Líquido de color amarillo. Rf= 0.6 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 90:10). UV λ_{max} (nm) 247. IR en CHCl_3 (cm^{-1}): 3023, 2945, 1452, 1209. EM (IE 70 eV) m/z: 162 M^+ (45), 97 $[\text{M}-65]^+$ (100), 81 $[\text{M}-81]^+$ (75), 69 $[\text{M}-93]^+$ (80), 55 $[\text{M}-1017]^+$ (50), 41 $[\text{M}-121]^+$ (80). RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), **10a**: 1.38 (2H, m, H-7, H-8), 1.58 (2H, m, H-7', H-8'), 1.84 (2H,m, H-6, H-9), 1.97 (2H, m, H-6', H-9'), 4.88 (2H, m, H-4, H5); **10b**: 1.33 (2H, m, H-7, H-8), 1.71 (2H, m, H-7', H-8'), 1.93 (2H,m, H-6, H-9), 2.24 (2H, m, H-6', H-9'), 4.52 (2H, m, H-4, H5). RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), **10a**: 20.4 (C-7, C-8), 27.6 (C-6, C-9), 78.1 (C-4, C-5); **10b**: 21.1 (C-7, C-8), 28.7 (C-6, C-9), 80.4 (C-4, C-5)

B) Preparación del compuesto 11

Para la preparación de **11**, se empleó el diol *eritro*-3-naftalen-1-il-1-fenil-1,2-propanodiol, obtenido según la secuencia sintética optimizada previamente.¹¹⁰ El procedimiento es similar al descrito con anterioridad, salvo que se utilizaron 1.5 equivalentes de cloruro de tionilo y se empleó diclorometano como disolvente.

i) 4-naftalen-1-il-metil-5-fenil-1,3,2-dioxatolano-2-óxido (11)

El rendimiento global de esta reacción fue del 79%. La separación cromatográfica en columna de gel de sílice, empleando diclorometano como eluyente, permitió la separación de los dos diastereoisómeros **11a** (80%) y **11b** (20%), con Rf= 0.78 y 0.90 respectivamente.

11a: sólido blanco, punto de fusión 134-135 °C. UV λ_{\max} (nm): 242, 274, 283, 293, 314. IR (pastilla de KBr) (cm^{-1}): 3040, 2937, 1203. EM (IE, 70eV) m/z: 324 M^+ (35), 260 $[\text{M}-64]^+$ (5), 170 $[\text{M}-154]^+$ (15), 154 $[\text{M}-170]^+$ (10), 141 $[\text{M}-183]^+$ (100). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): 2.88 (1H, dd, J= 9.5, 15.0, H-6), 2.99 (1H, dd, J= 4.0, 15.5, H-6'), 5.77 (1H, ddd, J= 4.0, 6.4, 9.5, H-4), 5.99 (1H, d, J= 6.0, H-5), 7.14 (1H, d, J= 7.0, H-8), 7.34 (1H, m, H-18, H-22), 7.35 (1H, m, H-9), 7.44 (1H, m, H-20), 7.45 (2H, m, H-19, H-21), 7.47 (1H, m, H-12), 7.48 (1H, m, H-13), 7.70 (1H, m, H-14), 7.74 (1H, d, J= 8.0, H-10), 7.84 (1H, m, 7.84). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): 33.1 (C-6), 82.2 (C-4), 84.2 (C-5), 122.8 (C-14), 125.3 (C-9), 125.7 (C-13), 126.3 (C-13), 127.1 (C-18, C-22), 127.2 (C-8), 127.9 (C-10), 128.9 (C-19, C-21), 129.0 (C-11), 129.4 (C-20), 131.6 (C-15), 131.9 (C-7), 133.5 (C-17), 133.9 (C-16).

11b sólido amarillo pálido, punto de fusión 57-58 °C. UV λ_{\max} (nm): 242, 275, 284, 294. IR (pastilla de KBr) (cm^{-1}): 3064, 3040, 2962, 1205. EM (IE, 70eV) m/z: 324 M^+ (35), 243 $[\text{M}-81]^+$ (30), 165 $[\text{M}-159]^+$ (5), 141 $[\text{M}-183]^+$ (100), 115 $[\text{M}-209]^+$ (15). RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): 3.02 (1H, dd, J= 3.5, 15.0, H-6), 3.35 (1H, dd, J= 10.5, 15.0, H-6'), 5.14 (1H, ddd, J= 3.5, 6.5, 10.5, H-4), 5.72 (1H, d, J= 6.5, H-5), 7.21 (1H, d, J= 7.0, H-8), 7.34 (1H, t, J= 7.0, H-9), 7.46 (2H, m, H-12, H-20), 7.48 (1H, m, H-13), 7.49 (2H, m, H-19, H-21), 7.59 (2H, d, J= 7.5, H-18, H-22), 7.68 (1H, d, J= 8.0, H-14), 7.72 (1H, d, J= 8.0, H-10), 7.84 (1H, dd, J= 3.0, 7.0, H-11). RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl_3): 33.5 (C-6), 84.7 (C-4), 86.9 (C-5), 122.9 (C-14), 125.5 (C-9), 125.5 (C-12), 126.2 (C-13), 127.2 (C-18, C-22), 127.6 (C-10), 128.5 (C-8), 129.0

(C-19, C-21), 129.1 (C-11), 129.2 (C-20), 131.4 (C-15), 132.4 (C-7), 133.6 (C-17), 133.9 (C-16).

V) Procedimiento para los derivados de 1,3,2-dioxatiano-2-óxido (12-13).

La figura 67 muestra el procedimiento general para la síntesis de los derivados **12** y **13** y que se describe a continuación.

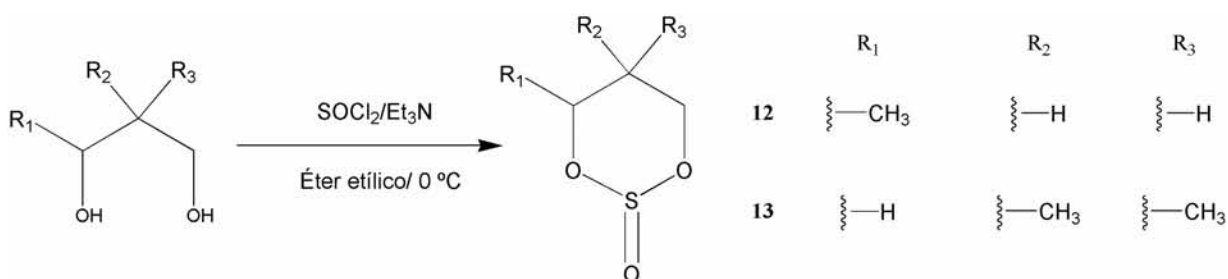


Figura 67. Procedimiento general para la obtención de **12** y **13**

A) Preparación de los compuestos **12** y **13**

En un matraz balón de 250 mL, se preparó una disolución de 2.4 milimoles del diol (Aldrich) en 100 mL de éter anhidro (Baker). Esta disolución se colocó en un baño de hielo, con agitación magnética. Se añadieron 2.1 equivalentes de trietilamina recién destilada (Aldrich) y, gota a gota, una disolución de 1.1 equivalentes de cloruro de tionilo recién destilado (Aldrich) en 10 mL de éter etílico. La adición del cloruro de tionilo se llevó a cabo lentamente, en un lapso de 5 minutos. Después de completada la adición, se colocó una trampa de cloruro de calcio en la boca del matraz y se dejó reaccionar a 0 °C con agitación. El seguimiento de la reacción se realizó mediante cromatografía en capa fina (sílice, Merck). Al término de la reacción, la mezcla se filtró a través de un embudo Büchner para separar el clorhidrato de trietilamina generado. El disolvente se evaporó a presión reducida en rotavapor. El crudo de reacción se mantuvo en condiciones de alto vacío durante una hora y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Merck, tamaño de malla 70:230).

i) 4-metil-1,3,2-dioxatiano-2-óxido (**12**)

Para la preparación de este sulfito, se empleó 1,3-butanodiol racémico. Rendimiento: 48%. La cromatografía en columna (eluyente: hexano/AcOet 80:20), permitió el aislamiento de los dos

diasterómeros (**12a** y **12b**) que se encontraron en proporción 70:30. Ambos son líquidos amarillos.

12a: UV λ_{\max} (nm): 208. IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 1187. EM (IE, 70 eV): 136 M⁺ (5), 121 [M-15]⁺ (5), 73 [M-63]⁺ (50), 73 [M-63]⁺ (20), 55 [M-81]⁺ (20), 43 [M-93]⁺ (100), 42 [M-94]⁺ (90). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1.29 (3H, d, J= 6.3, H-7, H-7', H-7''), 1.70 (1H, ddddd, J= 2.4, 4.3, 12.9, 13.2, 14.2, H-5), 2.19 (1H, dddd, J= 2.3, 4.8, 12.9, 14.2, H-5'), 3.89 (1H, ddd, J= 1.8, 4.7, 11.4, H-6), 4.96 (1H, dddd, 2.4, 4.9, 11.4, 12.9, H-6'), 5.09 (1H, dddd, J= 2.4, 6.3, 11.5, 12.9, H-4). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 21.2 (C-7), 33.3 (C-5), 57.4 (C-6), 64.2 (C-4).

12b: UV λ_{\max} (nm): 209. IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 1227. EM (IE, 70 eV): 136 M⁺ (2), 121 [M-15]⁺ (5), 73 [M-63]⁺ (17), 55 [M-81]⁺ (25), 43 [M-93]⁺ (90), 42 [M-94]⁺ (100). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 1.46 (3H, d, J= 6.3, H-7, H-7', H-7''), 1.79 (1H, ddd, J= 3.0, 3.3, 14.2, H-5), 1.97 (1H, ddd, J= 4.8, 10.5, 14.1, H-5'), 4.35 (1H, dddd, J= 3.6, 10.5, 12.3, 14.2, H-6), 4.51 (1H, dddd, 3.4, 4.8, 8.1, 12.2, H-6'), 4.59 (1H, dddd, J= 3.0, 6.4, 10.2, 12.9, H-4). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 20.5 (C-7), 31.2 (C-5), 63.4 (C-6), 74.2 (C-4).

ii) 5,5-dimetil-1,3,2-dioxatiano-2-óxido (13)

Para este compuesto se empleó como materia prima el 2,2-dimetil-1,3-propanodiol. Rendimiento: 85%. Líquido de color amarillo. Rf= 0.7 (CH₂Cl₂/CH₃OH 95:5). UV λ_{\max} (nm): 205. IR (CHCl₃) (cm⁻¹): 2980, 1188, 1471. EM (IE, 70 eV): 150 M⁺ (5), 120 [M-30]⁺ (20), 69 [M-81]⁺ (35), 56 [M-94]⁺ (100), 41 [M-109]⁺ (45). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): 0.86 (3H, s, H-7, H-7', H-7''), 1.20 (3H, s, H-8, H-8', H-8''), 3.40 (2H, dt, J= 1.2, 11.4, H-4, H-6), 4.60 (2H, dd, J= 0.6, 11.4, H-4', H-6'). RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): 22.4 (C-8), 22.5 (C-7), 31.6 (C-5), 66.4 (C-4, C-6).

CÁLCULOS TEÓRICOS

I) Análisis de los Confórmeros de Mínima Energía de los compuestos 1-8.

El análisis conformacional de los derivados de piperidina y pirrolidina se llevó a cabo de la siguiente forma: las estructuras se generaron en *Chem3D-ultra* (versión 7.0)¹¹¹. Sobre las estructuras generadas, se realizó una búsqueda de los mínimos conformacionales (*Force Field OPLS-AA*),¹¹² utilizando *Macromodel* 8.0,¹¹³ con el algoritmo Monte Carlo de mínimos múltiples (MCMM),^{114,115} sin límites en torsiones permitidas en la búsqueda, para de esta forma asegurar la adquisición de mínimos globales. Para cada compuesto, se seleccionaron los tres confórmeros más estables y se optimizaron las geometrías con el siguiente nivel de teoría: B3LYP/6-311G**+, incluido en el programa *Jaguar* 5.0.¹¹⁶

Los tensores de protección isotrópica para ¹H y ¹³C se calcularon mediante el método GIAO (*Gauge Independent Atomic Orbital*) para la simulación de espectros de RMN, mediante cálculos de *single point* sobre los confórmeros optimizados geométricamente, con el siguiente nivel de teoría: B3LYP/6-311G+. Los desplazamientos químicos teóricos se calcularon empleando *Gaussian* 98¹¹⁷, tomando como compuesto de referencia a tetrametilsilano (TMS) para expresar los desplazamientos químicos en partes por millón. Los cálculos de los desplazamientos químicos, se realizaron para algunos de los derivados, incluyendo el efecto del disolvente mediante el modelo estático IPCM (*isodensity surface polarizad continuum model*), empleando tanto la constante dieléctrica del cloroformo ($\epsilon= 4.9$) y de tetracloruro de carbono ($\epsilon= 2.228$).¹¹⁸

Los parámetros termodinámicos: energía libre de Gibbs, entalpía y entropía, para los confórmeros previamente optimizados, también se obtuvieron con *Gaussian* 98, con un nivel de teoría B3LYP/6-311G(d,p)+.

II) Análisis de los Confórmeros de Mínima Energía de los compuestos 9-13.

Las estructuras tanto del diasterómero *cis*, como del *trans* para cada compuesto, se generaron en el programa *Titan* 1.0.5¹¹⁹ y se llevó a cabo un cálculo de distribución de confórmeros a nivel semi-empírico (PM3), en todos los casos se analizaron los confórmeros para cada diasterómero, donde el doble enlace azufre-oxígeno conservó la estructura fuera del plano del heterociclo.

Las estructuras obtenidas, se sometieron a optimización de geometría en Jaguar 5.0, con un nivel de teoría de B3LYP/6-311G**++.

Los tensores de protección isotrópica para ^1H y ^{13}C se calcularon mediante el método GIAO (*Gauge Independent Atomic Orbital*) para la simulación de espectros de RMN, mediante cálculos de *single point* sobre las estructuras optimizadas geoméricamente, con el siguiente nivel de teoría: B3LYP/6-311G+. Los desplazamientos químicos teóricos se calcularon empleando *Gaussian 98*, para expresarlos en partes por millón, se tomó como compuesto de referencia al tetrametilsilano (TMS). En algunos de los derivados, se probó el efecto del disolvente en el cálculo de los desplazamientos químicos, utilizando el modelo estático IPCM tanto para cloroformo como para tetracloruro de carbono, de manera similar al procedimiento efectuado en los derivados nitrogenados.

Los parámetros termodinámicos: energía libre de Gibbs, entalpía y entropía, para los conformeros previamente optimizados, también se obtuvieron con *Gaussian 98*, con un nivel de teoría B3LYP/6-311G(d,p)+.

CONCLUSIONES

Se efectuó un análisis de los conformeros de mínima energía de cuatro derivados de piperidina y cuatro derivados de pirrolidina. Así como de las estructuras de mínima energía para los diastéromeros *cis* y *trans* de cinco sulfitos cíclicos.

Estos compuestos fueron sintetizados y caracterizados espectroscópicamente, con el propósito de obtener datos experimentales apropiados, para tomarlos como referencia en la validación de los cálculos teóricos.

La selección de los métodos de cálculo empleados para la minimización energética, puede considerarse apropiada y validada por las buenas correlaciones encontradas entre los valores de protección isotrópica y los desplazamientos químicos experimentales de ^1H y ^{13}C correspondientes. Cabe mencionar, que esta correlación, fue más exacta para el caso de los derivados nitrogenados, que para los sulfitos cíclicos.

La validación permitió un análisis más detallado de los aspectos conformacionales concernientes a las estructuras de mínima energía generadas para cada compuesto.

En el caso de los derivados de piperidina y pirrolidina se analizaron los tres conformeros de mínima energía. El análisis de la distribución de Boltzmann mostró que el peso específico de cada conformero en la población total no es uniforme. Para algunos compuestos, *i. e.* **1**, **4** y **7**, el conformero de energía más baja presentó una predominancia notable sobre los otros, mientras que por ejemplo en **6**, la proporción del mismo fue menor a 50%. Un grupo intermedio de compuestos: **2**, **3**, **5** y **8** mostró predominancia de *c1* con una contribución importante de *c2*.

Las variaciones conformacionales no involucraron a los sistemas heterocíclicos, los sistemas de piperidina adoptaron una estructura tipo “silla” y los de pirrolidina una estructura tipo “sobre”.

Se pudo observar que existe una relación estrecha entre la presencia o ausencia de puentes de hidrógeno débiles no clásicos entre el nitrógeno del heterociclo e hidrógenos del sustituyente. El grupo carboxilo del sustituyente es capaz de generar también este tipo de interacciones débiles con hidrógenos del heterociclo.

La diferenciación de los hidrógenos diastereotópicos en los experimentos de RMN de ^1H de los compuestos **3**, **4**, **7** y **8**, encuentra su contraparte en el análisis conformacional de las

estructuras de mínima energía. En primer término, el patrón de desplazamientos químicos que mostraron estos hidrógenos fue predicho correctamente en el cálculo; además, la disposición estructural de estos átomos al analizar sus ángulos diedros mostró consistencia con las constantes de acoplamiento experimentales.

En el caso de los sulfitos cíclicos se abordó el fenómeno de isomería *cis-trans* del grupo sulfito, en el caso de que el azufre genere un centro estereogénico en la estructura. Esta variación en la disposición espacial del grupo sulfito, genera cambios importantes en los desplazamientos químicos, sobre todo de ^1H , como se observó en el análisis de los espectros de RMN de los compuestos **9-12**. Para el caso del compuesto **13**, la simetría de la molécula no generó quiralidad en el átomo de azufre; sin embargo, representó un modelo adecuado para evaluar la disposición espacial del grupo sulfito, en función de los desplazamientos químicos de ^1H observados.

La obtención de la estructura cristalina de uno de los sulfitos (**11a**), generó un argumento experimental sólido para corroborar tanto la asignación espectral como para validar los procesos de cálculo.

El análisis de las estructuras diastereoméricas de los sulfitos cíclicos de cinco miembros reveló que en todos los casos el sistema heterocíclico tiende a adoptar una forma de “sobre torcido”, con el grupo S=O en posición pseudoaxial, esta es la conformación que se reporta como la más estable para este tipo de sistemas. Dentro de las diversas posibilidades conformacionales reportadas para los sulfitos de seis miembros, se encontró que los derivados **12** y **13** adoptan una estructura tipo “silla”. En el caso de **12**, el diastereómero obtenido en mayor proporción fue aquél con el grupo S=O en posición axial, mientras que para **13**, la mejor correlación con los datos experimentales se obtuvo igualmente para esta disposición espacial del grupo sulfito.

El análisis de las distancias interatómicas en las estructuras calculadas reveló cercanía entre el grupo S=O e hidrógenos diastereotópicos específicos dentro del heterociclo. Esta cercanía espacial puede ser considerada como una interacción tipo puente de hidrógeno débil y puede ser una herramienta útil para explicar las variaciones en los desplazamientos químicos encontrados experimentalmente.

La presencia de interacciones débiles, como son los puentes de hidrógeno no convencionales, muestra la necesidad de considerarlas en el análisis estructural de moléculas bioactivas que contengan a los heterociclos estudiados.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) D. O'Hagan, *Nat. Prod. Rep.*, 17 (2000) 435-446.
- 2) N. Rakba, A. Melhaoui, P. Loyer, J. D. Delcros, I. Morel, G. Lescoat, *Toxicol. Lett.*, 104 (1999) 239-248.
- 3) N. Asano, M. Nishida, A. Kato, H. Kizu, K. Matsui, Y. Shimada, T. Itoh, M. Baba, A. A. Watson, R. J. Nash, P. M. deQ. Lilley, D. J. Watkin, G. W. Fleet, *J. Med. Chem.*, 41 (1998) 2565-2571.
- 4) X. E. Hu, N. K. Kim, J. L. Gray, J. K. Almstead, W. L. Seibel, B. Ledoussal, *J. Med. Chem.*, 46 (2003) 3655-3661.
- 5) S. Thamocharan, V. Parthasarathi, P. Gupta, D. P. Jindal, P. Piplani, A. Linden, *Acta Cryst.*, E59 (2003) o1334-o1335.
- 6) R. Tamazyan, H. Karapetyan, A. Martirisyan, V. Martirosyan, G. Harutyunyan, S. Gasparyan, *Acta Cryst.*, C60 (2004) o390-o392.
- 7) I. D. Blackburne, R. P. K. Duke, R. A. Y. Jones, A. P. Katrizky, K. A. F. Record, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, (1973) 332-336.
- 8) J. B. Lambert, S. I. Featherman, *Chem. Rev.*, 75 (1975) 611-626.
- 9) F. A. Anet, I. Yavari, *J. Am. Chem. Soc.*, 99 (1977) 2794-2796.
- 10) A. M. Belostotskii, H. E. Gottlieb, P. Aped, A. Hassner, *Chem. Eur. J.*, 5 (1999) 449-455.
- 11) J. B. Lambert, *Top. Stereochem.*, 6 (1971) 19-106.
- 12) J. B. Lambert, *The Versatile Stereochemistry of Organonitrogen en Cyclic Organonitrogen Stereodynamics*, J. B. Lambert, Y. Takeuchi eds., VCH Publishers, New York, (1992) Cap. 1.
- 13) A. M. Belostotskii, P. Aped, A. Hassner, *J. Mol. Struct: Theochem*, 429 (1998) 265-273.
- 14) J. J. Delpuech, *Six-Membered Rings en Cyclic Organonitrogen Stereodynamics*, J. B. Lambert, Y. Takeuchi eds., VCH Publishers, New York, (1992) Cap. 7.
- 15) M. Rubiralta, E. Giralt, A. Diez, *Piperidine*, Studies in Organic Chemistry Vol. 43, Elsevier, Amsterdam, (1991) Cap. 3.
- 16) R. J. Abraham, C. J. Medforth, *Mag. Res. Chem.*, 26 (1988) 334-344.

- 17) F. G. Riddell, The Stereodynamics of Five-Membered Nitrogen-Containing Rings en *Cyclic Organonitrogen Stereodynamics*, J. B. Lambert, Y. Takeuchi eds., VCH Publishers, New York, (1992) Cap. 6.
- 18) L. Carballeira, I. Pérez-Juste, C. Van-Alsenoy, *J. Phys Chem. A*, 106 (2002) 3873-3884.
- 19) G. Pfafferott, H. Oberhammer, J. E. Boggs, W. Caminata, *J. Am. Chem Soc.*, 107 (1985) 2305-2309.
- 20) M. Güizado-Rodríguez, A. Flores-Parra, S. A. Sanchez-Ruiz, R. Tapia-Benavides, R. Contreras, V. I. Bakhmutov, *Inorg. Chem.*, 40 (2001) 3243-3246.
- 21) Y. Fu, Z. Zhou, P. Hazendonk, A. D. Bain, F. R. Fronczek, J. Escobedo, M. L. McLaughlin, R. P. Hammer, *J. Mol. Struct.*, 687 (2004) 65-72.
- 22) A. Kolocouris, E. Mikros, N. Kolocouris, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 7 (1998) 1701-1708.
- 23) B. Velino, A. Millemaggi, A. Dell'Erba, W. Caminati, *J. Mol. Struct.*, 599 (2001) 89-93.
- 24) E. Kleinpeter, *J. Mol. Struct.*, 380 (1996) 139-156.
- 25) M. Ladika, N. Rondan, *J. Mol. Struct.: Theochem*, 365 (1996) 21-27.
- 26) L. Carballeira, I. Pérez-Juste, *J. Comp. Chem.*, 19 (1998) 961-976.
- 27) E. Vayner, D. W. Ball, *J. Mol. Struct.: Theochem*, 496 (2000) 175-183.
- 28) I. Akorta, J. Elguero, *Mag. Res. Chem.*, 42 (2004) 955-961.
- 29) B. Lohray, *Synthesis*, (1992) 1035 - 1052.
- 30) H. S. Byun, L. He, R. Bittman, *Tetrahedron*, 56 (2000) 7051-7091.
- 31) Y. Gao, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.*, 110 (1988) 7538-7539.
- 32) Z. A. Bredikhina, D. V. Savel'ev, A. A. Bredikhin, *Russ. J. Org. Chem.*, 38 (2002) 213-219.
- 33) H. C. Kolb, M. S. VanNieuwenhze, K. B. Sharpless, *Chem. Rev.*, 94 (1994) 2483-2547.
- 34) I. A. Sayyed, A. Sudalai, *Tetrahedron: Asymm.*, 15 (1994) 3111-3116.
- 35) J. A. Bodkin, E. J. Humphries, M. D. McLeod, *Aust. J. Chem.*, 56 (2003) 795-803.
- 36) M. Ikunaka, J. Matsumoto, Y. Fujima, Y. Hirayama, *Org. Proc. Res. & Dev.*, 6 (2002) 49-53.
- 37) B. E. Maryanoff, M. J. Constanzo, R. P. Shank, J. J. Schupsky, M. E. Ortegon, J. L. Vaught, *Bioorg. and Med. Chem. Lett.*, 3 (1993) 2653-2656.

- 38) P. T. Herzig, M. Ehrenstein, *J. Org. Chem.*, 17 (1952) 724-736.
- 39) B. B. Lohray, V. Bhushan, *Adv. Het. Chem.*, 68 (1997) 90-180.
- 40) R. Fleischer, D. Galle, M. Braun, *Liebigs Ann. Recueil*, (1997) 1189-1194.
- 41) N. Nishimura, O. Mitsunobu, *Tetrahedron Lett.*, 41 (2000) 2945-2948.
- 42) G. Caron, J. Kazlauskas, *Tetrahedron: Asymm.*, 5 (1994) 657-664.
- 43) M. Lemaire, J. Bolte, *Tetrahedron: Asymm.*, 10 (1999) 4755-4762.
- 44) G. Buchanan, D. G. Hellier, *Can. J. Chem.*, 54 (1976) 1428-1432.
- 45) C. H. Green, D. G. Hellier, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, (1973) 243-252.
- 46) V. Usieli, A. Pilersdorf, S. Shor, J. Katzhendler, S. Sarel, *J. Org. Chem.*, 39 (1974) 2073-2079.
- 47) C. H. Green, D. G. Hellier, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, (1975) 190-193.
- 48) P. Albrigsten, *Acta Chem. Scand.*, 26 (1972) 3671-3677.
- 49) H. Finegold *J. Phys. Chem.*, 72 (1968) 3244 - 3250.
- 50) G. Lowe, S. J. Salamone, R. H. Jones, *J. Chem Soc.: Chem. Commun.*, (1984) 262-263.
- 51) M. Motevalli, M. B. Hursthouse, D. G. Hellier, H. G. Liddy, *Acta Cryst.*, C46 (1990) 1912-1913.
- 52) D. G. Hellier, M. Motevalli, *Acta Cryst.*, C51 (1995) 129-131.
- 53) D. G. Hellier, M. Motevalli, *Acta Cryst.*, C51 (1995) 116-119.
- 54) D. G. Hellier, M. Motevalli, *Acta Cryst.*, C52 (1996) 739-743.
- 55) S. Tanaka, Y. Sugihara, A. Samamoto, A. Ishii, J. Nakayama, *Heteroatom Chem.*, 14 (2003) 587-595.
- 56) Z. Havlas, M. Syáckova, H. Hrebabecky, J. Farkas, J. Beránek, *Coll. Czech. Chem. Commun.*, 46 (1981) 400-408.
- 57) J. F. Liebman, K. N. Petersen, P. N. Skancke, *Acta Chem. Scand.*, 53 (1999) 1003-1008.
- 58) A. García-Granados, P. E. López, E. Melguizo, J. N. Moliz, A. Parra, Y. Simeó, J. A. Dobado, *J. Org. Chem.*, 68 (2003) 4833-4844.
- 59) C. Altona, H. Geise, C. Romers, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 85 (1966) 1197-1205.
- 60) P. Albrigtsen, *Acta Chem. Scand.*, 26 (1972) 1783-1793.
- 61) A. A. Bradikhin, Z. A. Bradikhina, A. T. Gubaidullin, I. A. Litvinov, *Russ. J. Org. Chem.*, 73 (2003) 1282-1287.

- 62) L. Cazaux, G. Chassaing, P. Maroni, *Spectrochimica Acta*, 40A (1984) 519-528.
- 63) A. C. Carbonnelle, Y. Jeannin, F. Robert, *Acta Cryst. B*, (1978) 1631-1634.
- 64) L. Cazaux, J. D. Bastide, G. Chassaing, P. Maroni, *Spectrochimica Acta*, 35A (1979) 15-26.
- 65) D. G. Hellier, A. M. Phillips, *Org. Mag. Res.*, 18 (1982) 178-183.
- 66) D. G. Hellier, *Mag. Res. Chem.*, 24 (1986) 163-165.
- 67) B. Bracke, A. T. H. Lenstra, H. J. Geise, D. G. Hellier, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, (1989) 919-923.
- 68) J. P. Gorrichon, G. Chassaing, L. Cazaux, *Org. Mag. Res.*, 21 (1983) 426-428.
- 69) G. H. Petit, P. Van Nuffel, C. Van Alsenoy T. H. Lenstra, H. J. Geise, *J. Am. Chem. Soc.*, 106 (1984) 6899-6904.
- 70) L. Cazaux, Y. Koudsi, P. Maroni, *Spectrochimica Acta*, 43A (1987) 1355-1360.
- 71) A. García-Granados, E. Melguizo, A. Parra, Y. Simeó, B. Viseras, J. A. Dobado, J. Molina, J. M. Arias, *J. Org. Chem.*, 65 (2000) 8214-8223.
- 72) C. J. Jameson, *Annu. Rev. Phys. Chem.*, 47 (1996) 135-169.
- 73) G. A. Webb, *Shielding: Overview of Theoretical Methods* en *Encyclopedia of Nuclear Magnetic Resonance* Vol. 7, D. M. Grant, R. K. Harris eds., John Wiley & Sons, Chichester (1996) p. 4307.
- 74) J. C. Facelli, *Shielding Tensor Calculations* en *Encyclopedia of Nuclear Magnetic Resonance* Vol. 7, D. M. Grant, R. K. Harris eds., John Wiley & Sons, Chichester (1996) p. 4327.
- 75) I. Akorta, J. Elguero, *Struct. Chem.*, 14 (2003) 377-389.
- 76) R. M. Aminova, *Chem. & Comp. Simm. Butlerov Commun.*, 6 (2002) 11-29.
- 77) P. Pulay, J. F. Hinton, *Shielding Theory: GIAO Method* en *Encyclopedia of Nuclear Magnetic Resonance* Vol. 7, D. M. Grant, R. K. Harris eds., John Wiley & Sons, Chichester (1996) p. 4334.
- 78) M. Schindler, W. Kutzelnigg, *J. Chem. Phys.*, 76 (1982) 1919-1933.
- 79) A. E. Hansen, T. D. Bouman, *J. Chem. Phys.*, 82 (1985) 5035-5047.
- 80) K. Wolinski, J. F. Hinton, P. Pulay, *J. Am. Chem. Soc.*, 112 (1990) 8251-8260.
- 81) D. H. Kim, H. M. Eun, H. S. Choi, *Bull. Korean Chem. Soc.* 21 (2000) 148-150.

- 82) P. Cimino, L. Gomez-Paloma, D. Duca, R. Riccio, G. Bifulco, *Mag. Res. Chem.*, 42 (2004) S26-S33.
- 83) A. Bagno, F. Rastrelli, G. Saielli, *J. Phys. Chem. A*, 107 (2003) 9964-9973.
- 84) A. Dokalik, H. Kalchhauser, W. Mikenda, G. Schweng, *Mag. Res. Chem.*, 37 (1999) 895-902.
- 85) A. Bax, R. Freeman, *J. Mag. Res.* 44 (1981) 542-561.
- 86) D. Neuhaus, M. P. Williamson, *The Nuclear Overhauser Effect in Structural and Conformational Analysis*, 2a. ed.; Wiley-VCH, New York, (2000) p 17.
- 87) A. Bax, *J. Mag. Res.* 53 (1983) 517-520.
- 88) A. Bax, M. F. Summers, *J. Am. Chem. Soc.* 108 (1986) 2093-2094.
- 89) A. Bax, S. Subramanian, *J. Mag. Res.* 67 (1986) 565-569.
- 90) C. D. Harris, A. J. Holder, J. D. Eick, C. C. Chapelow, J. W. Stansbury, *J. Mol. Graph. Mod.*, 18 (2000) 567-580.
- 91) D. B. DuPré, M. C. Yappert, *J. Mol. Struct.: Theochem*, 467 (1999) 115-133.
- 92) N. Faska, A. Auhmani, M. Esseffar, *J. Mol. Struct.: Theochem*, 709 (2004) 171-181.
- 93) I. Cakmak, *J. Mol. Struct.: Theochem*, 716 (2004) 143-148.
- 94) J. Foresman, A. Frisch, *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*, 2a. Ed. Gaussian Inc. Pittsbrugh, (1995) p. 24.
- 95) H. Houjou, S. Tsuzuki, Y. Nagawa, M. Kanetsato, K. Hiratani, *J. Mol. Struct.: Theochem*, 683 (2004) 133-139.
- 96) E. Kleinpeter, *Adv. Het. Chem.*, 86 (2004) 41-127.
- 97) M. Z. Kassaei, B. N. Haerizade, Z. S. Hossaini, *J. Mol. Struct.: Theochem*, 713 (2005) 245-254.
- 98) M. J. Calhorda, *Chem. Commun.*, 10 (2000) 801-809.
- 99) T. Steiner, *Chem. Commun.*, 8 (1997) 727-734.
- 100) E. Cannizzaro, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, 124 (2002) 7163-7169.
- 101) E. D. Becker, *High Resolution NMR*, 3a. Edición, Academic Press, New York, (2000) Capítulo 5.
- 102) T. L. Hwang, A. J. Shaka, *J. Am. Chem. Soc.* 114 (1992) 3157-3159.
- 103) T. Parella, J. Belloc, *Mag. Res. Chem.* 39 (2001) 311-315.

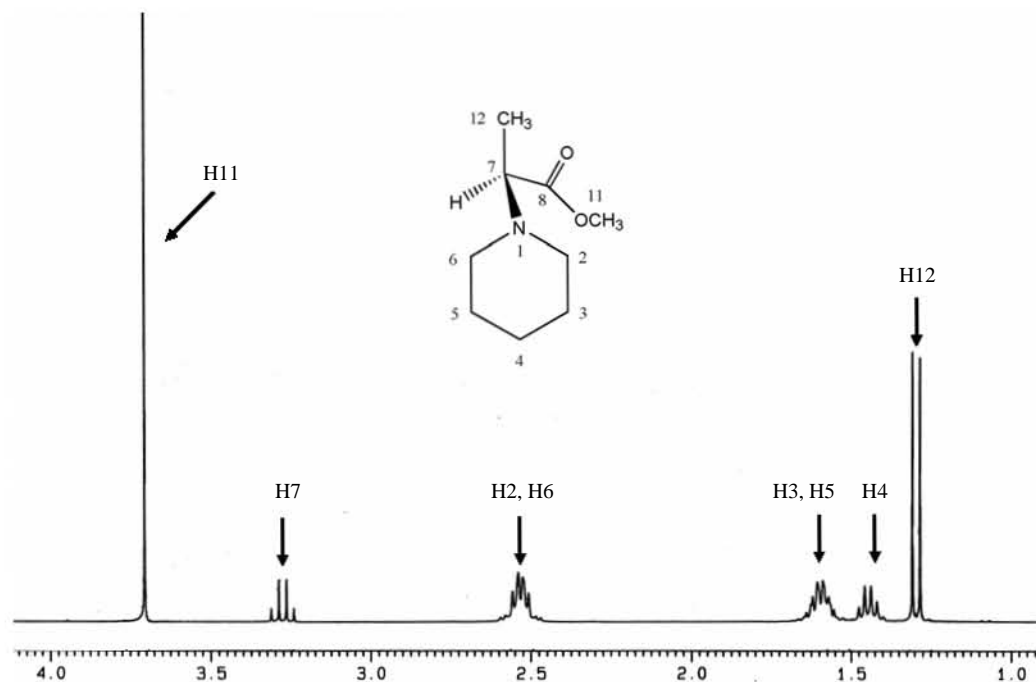
- 104) T. Parella, *Mag. Res. Chem.* 36 (1998) 467-495.
- 105) J. R. Desiraju, T. Steiner, *The Weak Hydrogen Bond in Structural Chemistry and Biology*, Oxford University Press, Oxford, (1999) Capítulo 1.
- 106) J. Bella, H. M. Berman, *J. Mol. Biol.*, 264 (1996) 734-742.
- 107) R. Vargas, J. Garza, D. A: Dixon, B. P. Hay, *J. Am. Chem. Soc.* 122 (2000) 4750-4755.
- 108) J. Juárez, D. Gnecco, A. Galindo, R. G. Enríquez, C. Marazano, W.F. Reynolds, *Tet. Asymm.* 8 (1997) 203-206.
- 109) F. Arreguin, Tesis de Licenciatura, Facultad de Química, UNAM, (2003).
- 110) J. S. González, Tesis de Licenciatura, División Académica de Ciencias Básicas, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, (2004).
- 111) Chem3D Ultra version 7.0, *CambridgeSoft Corporation*, Cambridge MA, (1986-2002).
- 112) W. L. Jorgensen, D. S. Maxwell, J. Tirado-Rives, *J. Am. Chem. Soc.*, 118 (1996) 11225-11236.
- 113) MacroModel 8.0, *Schrodinger LLC*, Portland, OR, (2001).
- 114) I. Kolossváry, W.C. Guida, *J. Am. Chem. Soc.*, 118 (1996) 5011-5019
- 115) M. Saunders, K. N. Houk, Y. D. Wu, W. C. Still, M. Lipton, G. Chang, W. C. Guida, *J. Am. Chem. Soc.*, 112 (1990) 1419-1427.
- 116) Jaguar 5.0, *Schrodinger, LLC*, Portland, OR, (2000).
- 117) M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski Jr., J. A. Montgomery, R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millan, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelly, 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, A. G. Baboul, 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, GAUSSIAN98, *Gaussian Inc.*, Pittsburgh, PA, (1998).
- 118) J. B. Foresman, T. A. Keith, K. B. Wiberg, J. Snoonian, M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.* 100 (1996) 16098-16114.

119) Titan v. 1.0.5, *Wavefunction Inc.*, Irvine, CA, (2000).

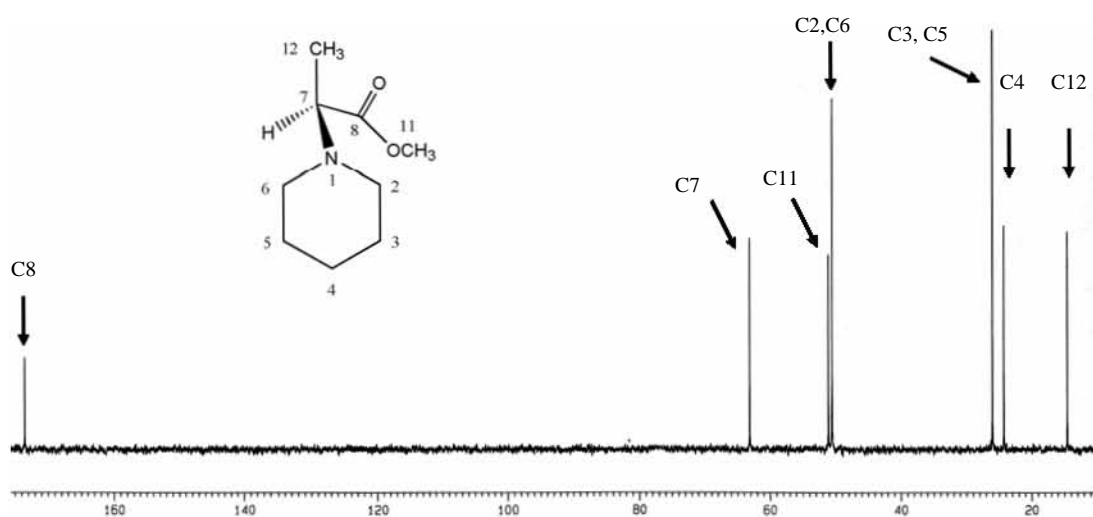
ANEXOS

I) Espectros de RMN de ^1H y ^{13}C de los compuestos 1-13

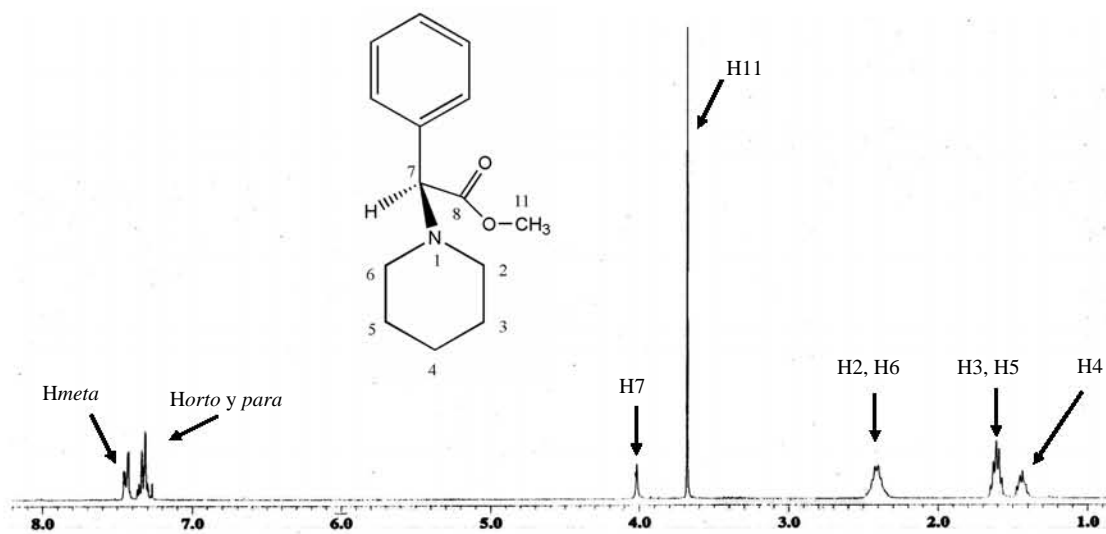
Los espectros presentados fueron realizados a 300 MHz para ^1H y 75 MHz para ^{13}C , a temperatura ambiente y empleando CDCl_3 como disolvente.



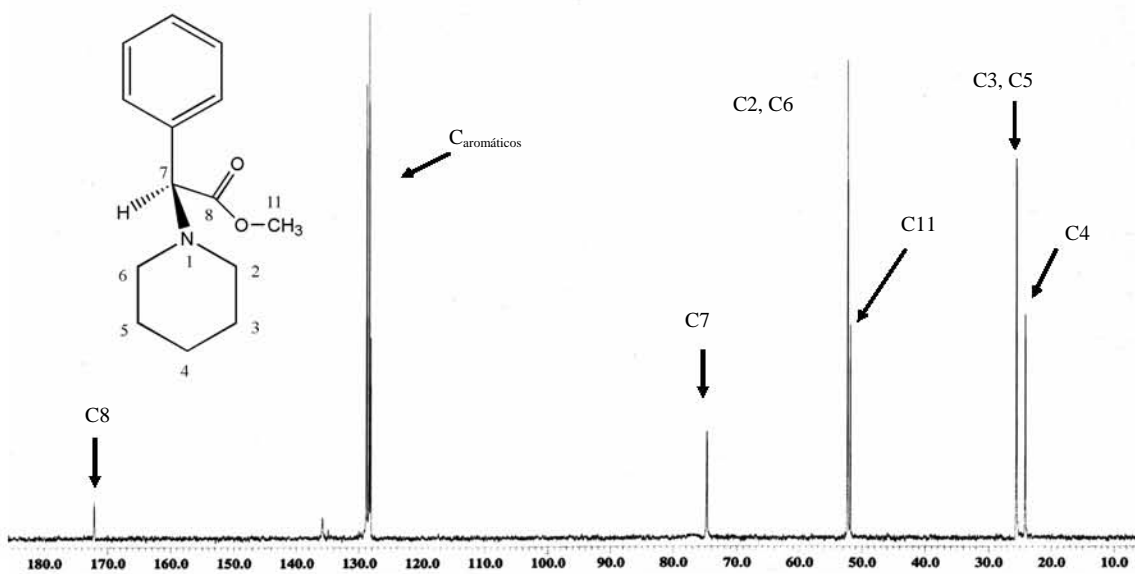
Espectro 1. RMN de ^1H de 1



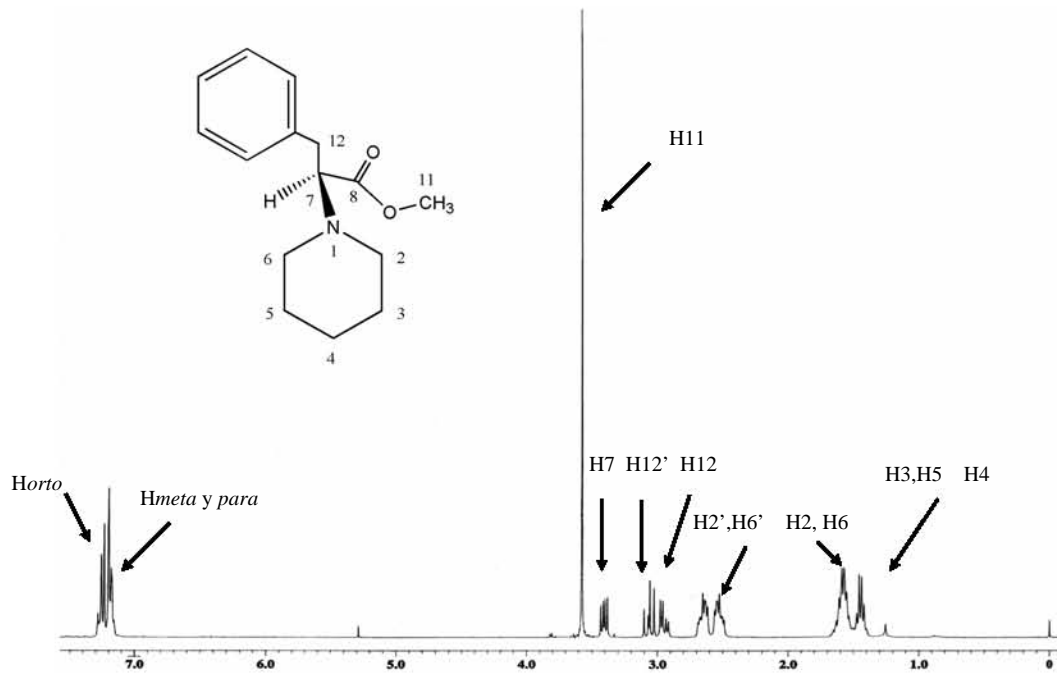
Espectro 2. RMN de ^{13}C de 1



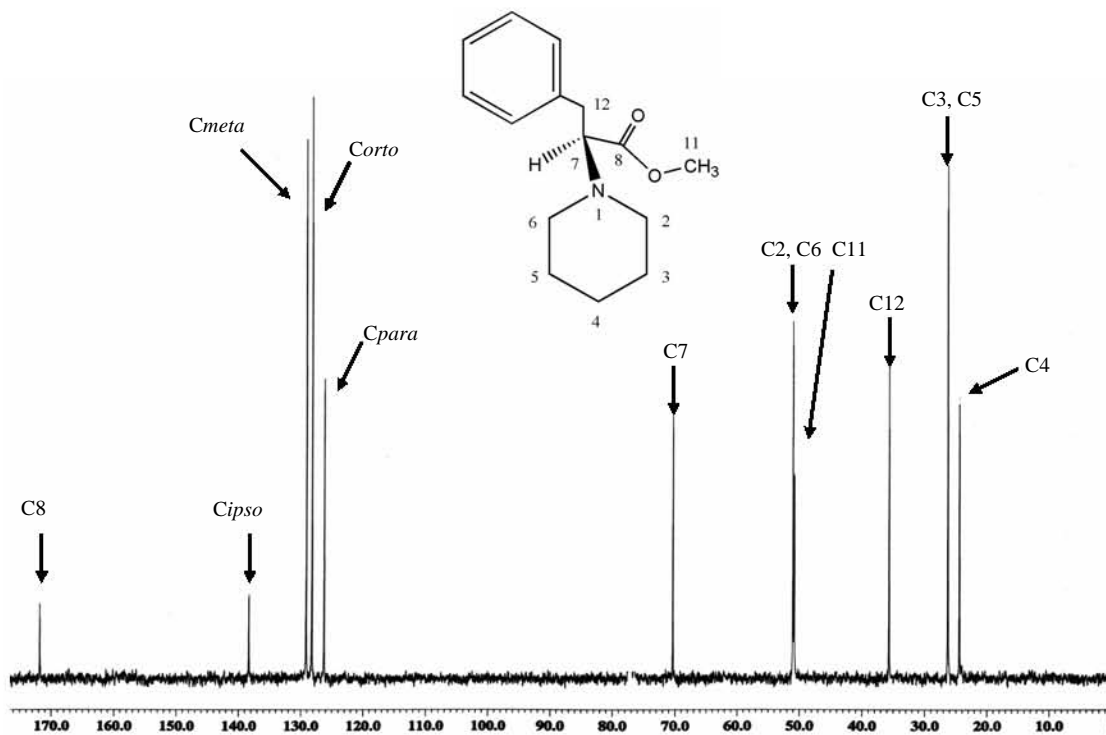
Espectro 3. RMN de ^1H de 2



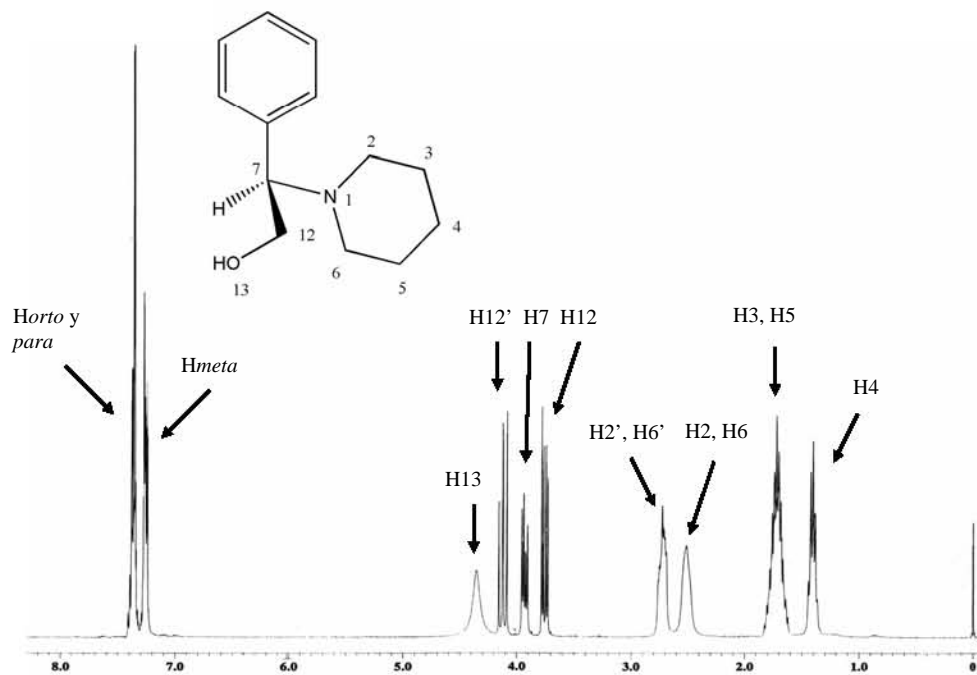
Espectro 4. RMN de ^{13}C de 2



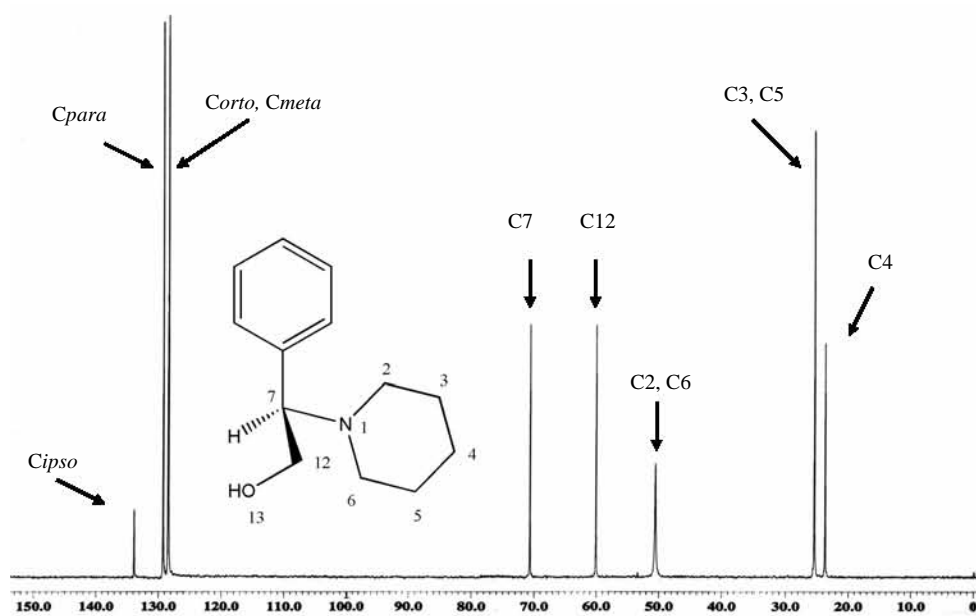
Espectro 5. RMN de ^1H de 3



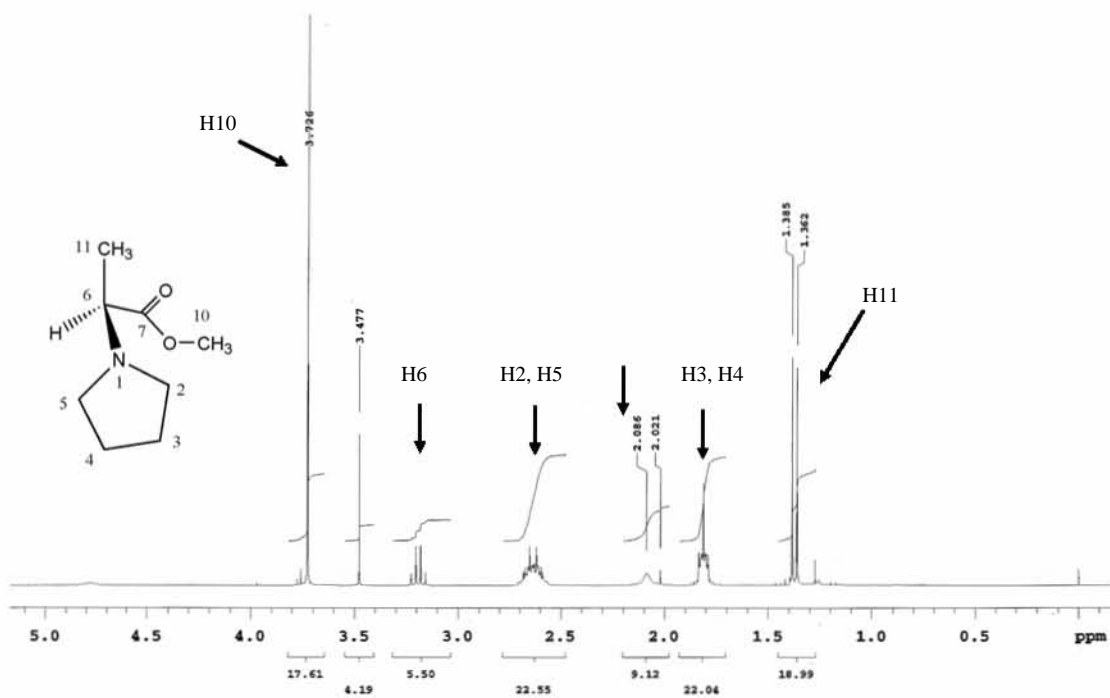
Espectro 6. RMN de ^{13}C de 3



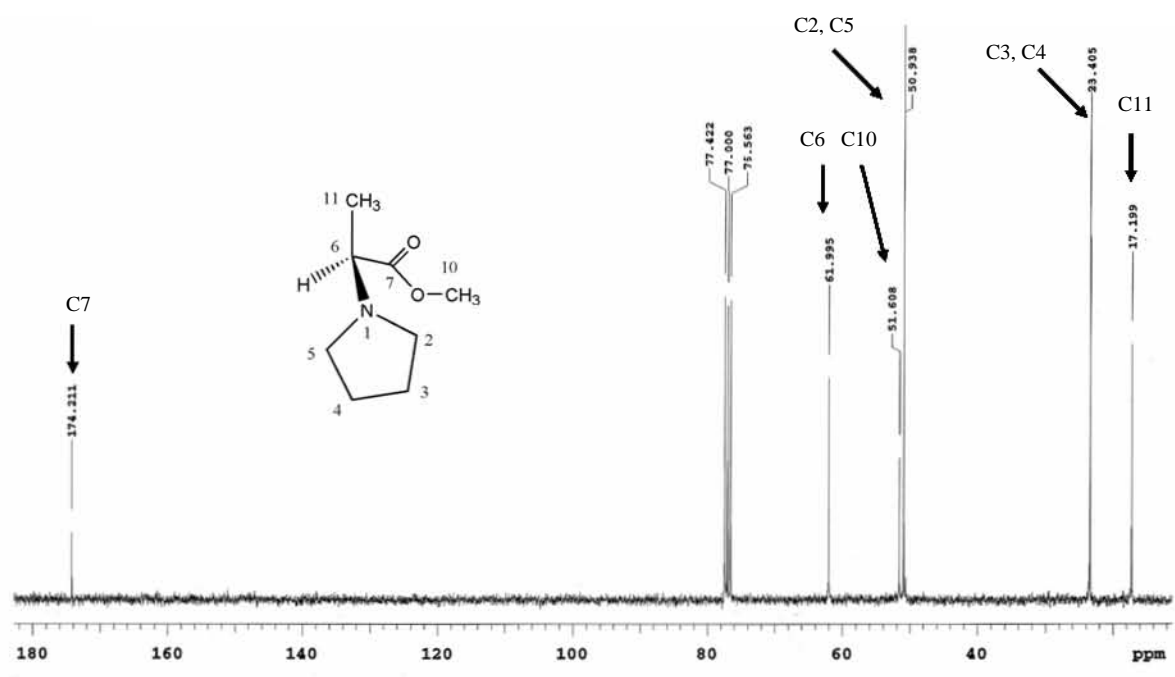
Espectro 7. RMN de ^1H de 4



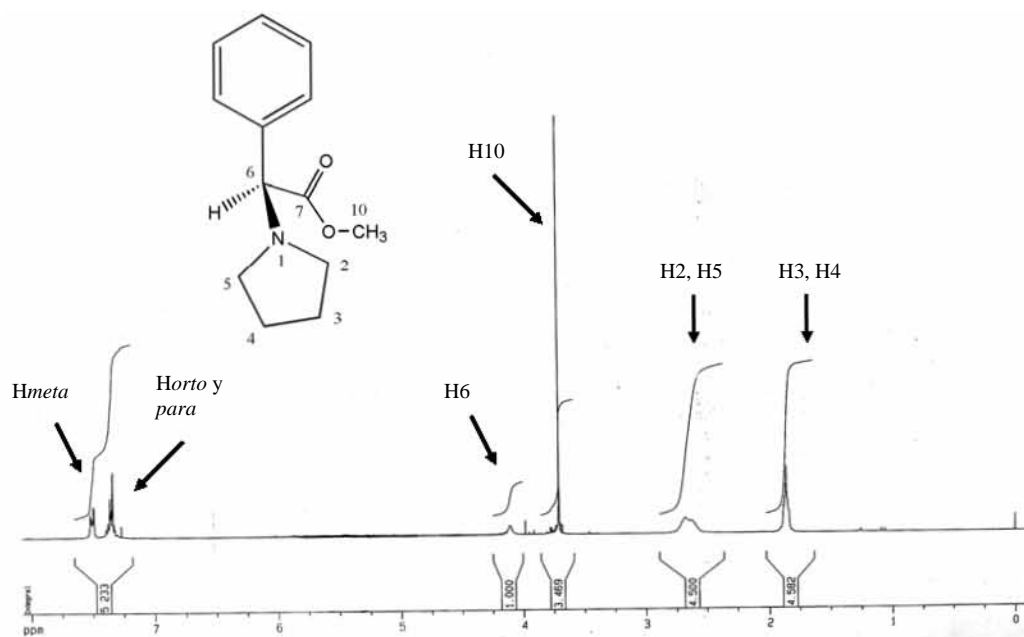
Espectro 8. RMN de ^{13}C de 4



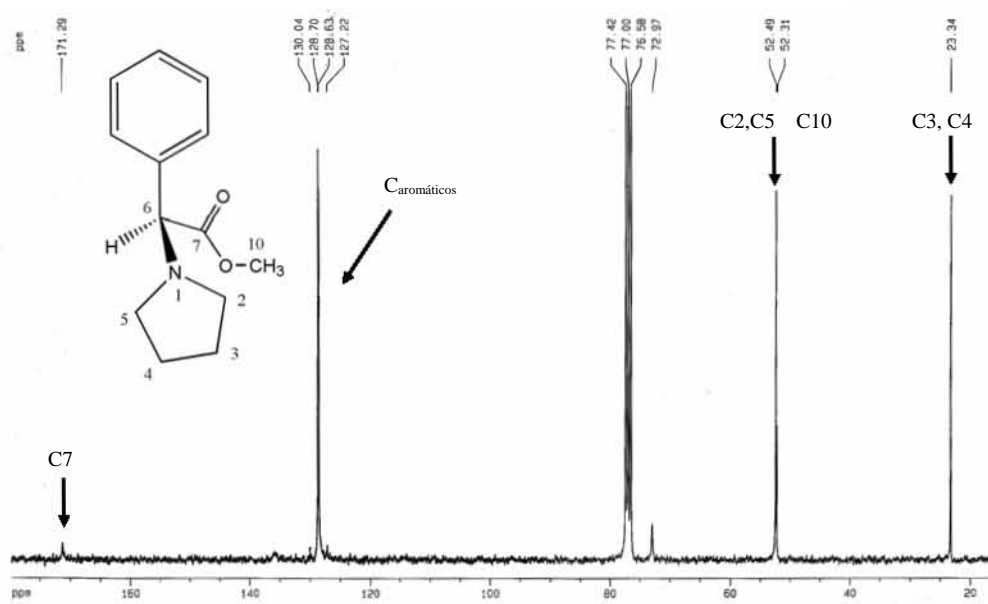
Espectro 9. RMN de ¹H de 5



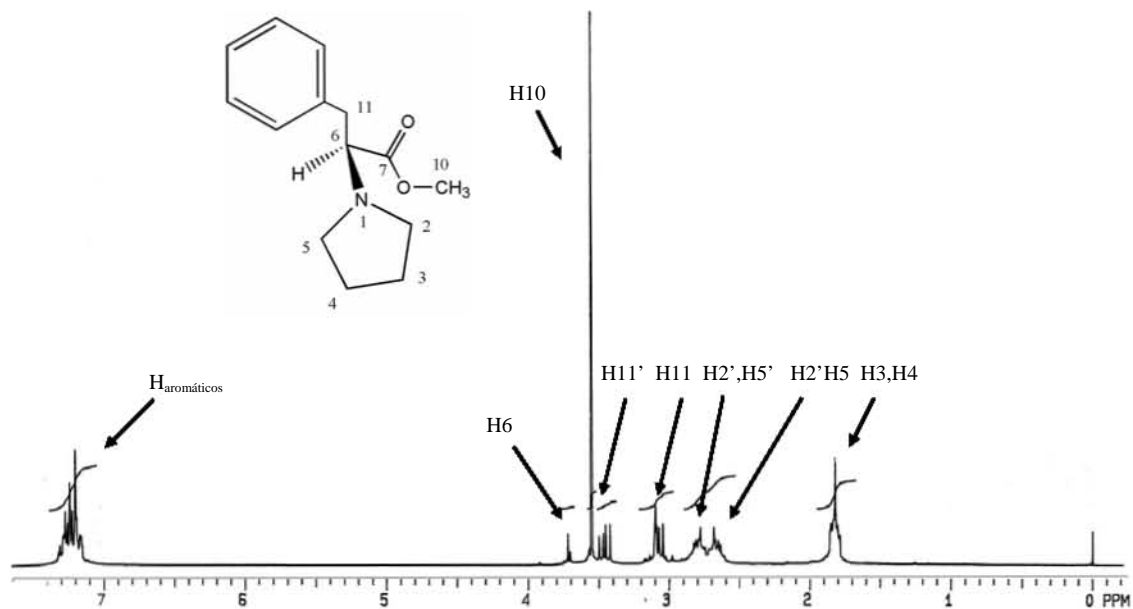
Espectro 10. RMN de ¹³C de 5



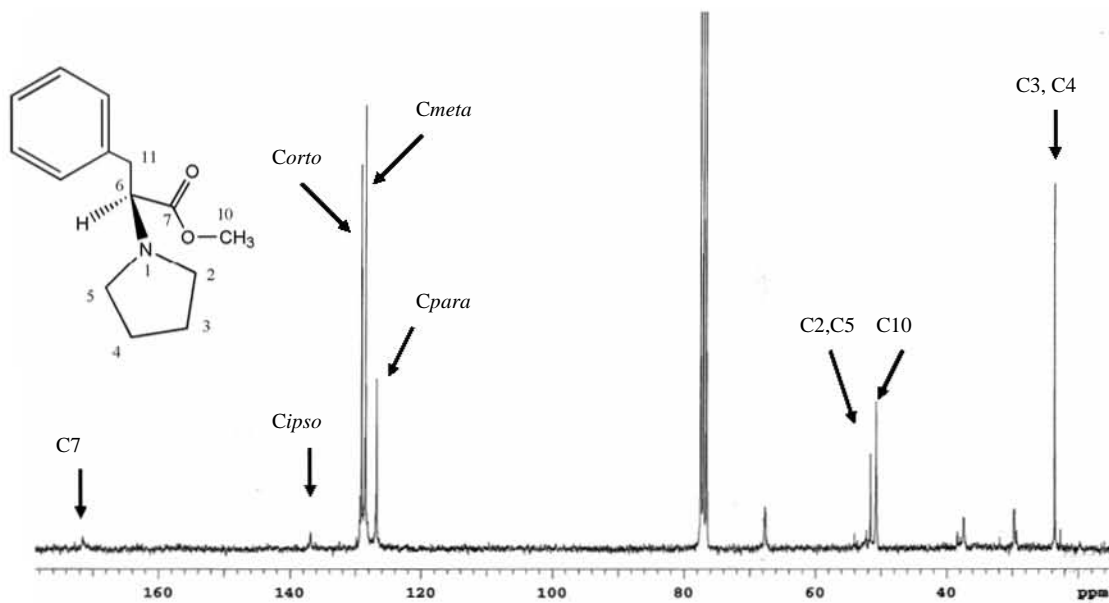
Espectro 11. RMN de ^1H de 6



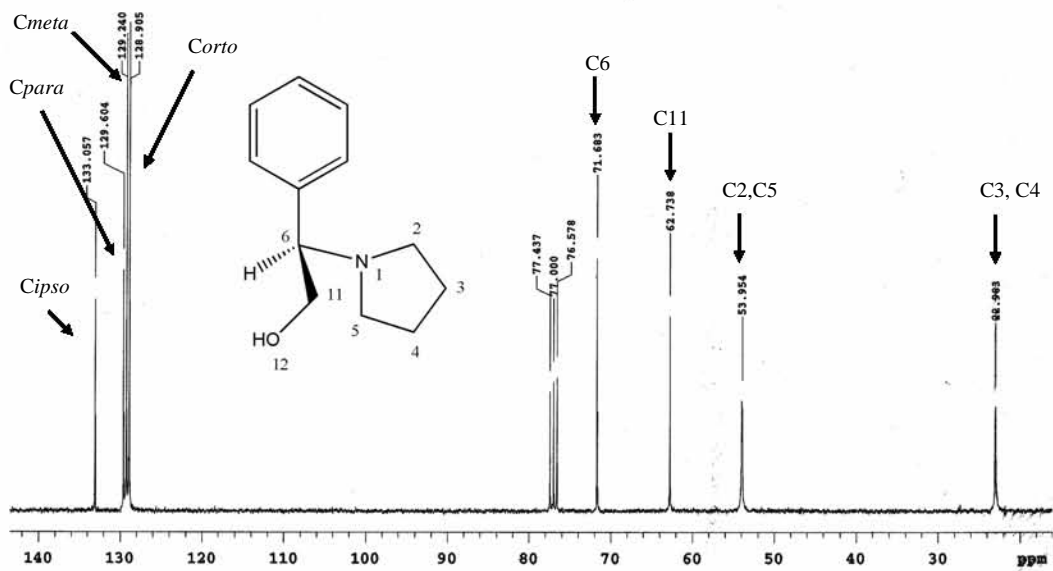
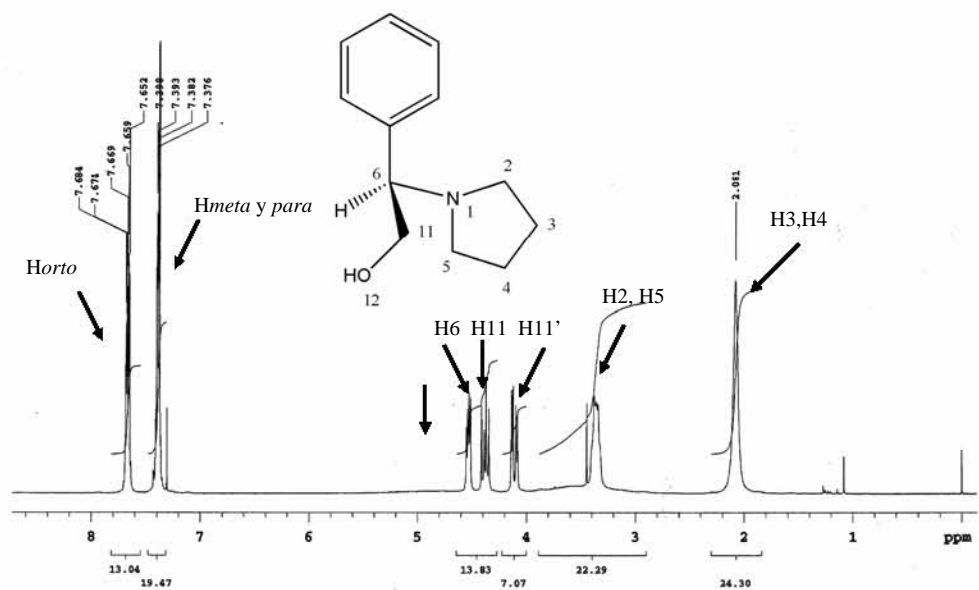
Espectro 12. RMN de ^{13}C de 6

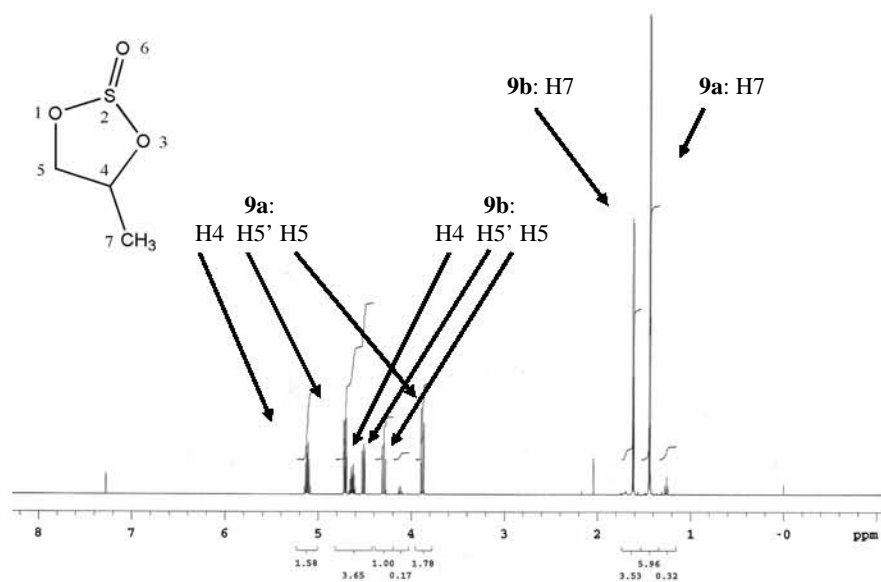


Espectro 13. RMN de ^1H de 7

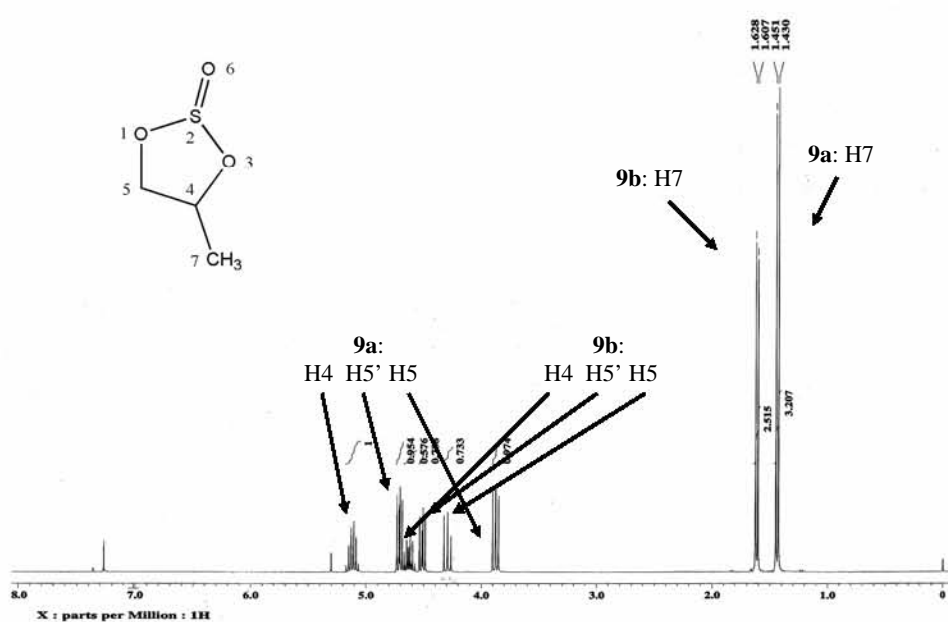


Espectro 14. RMN de ^{13}C de 7

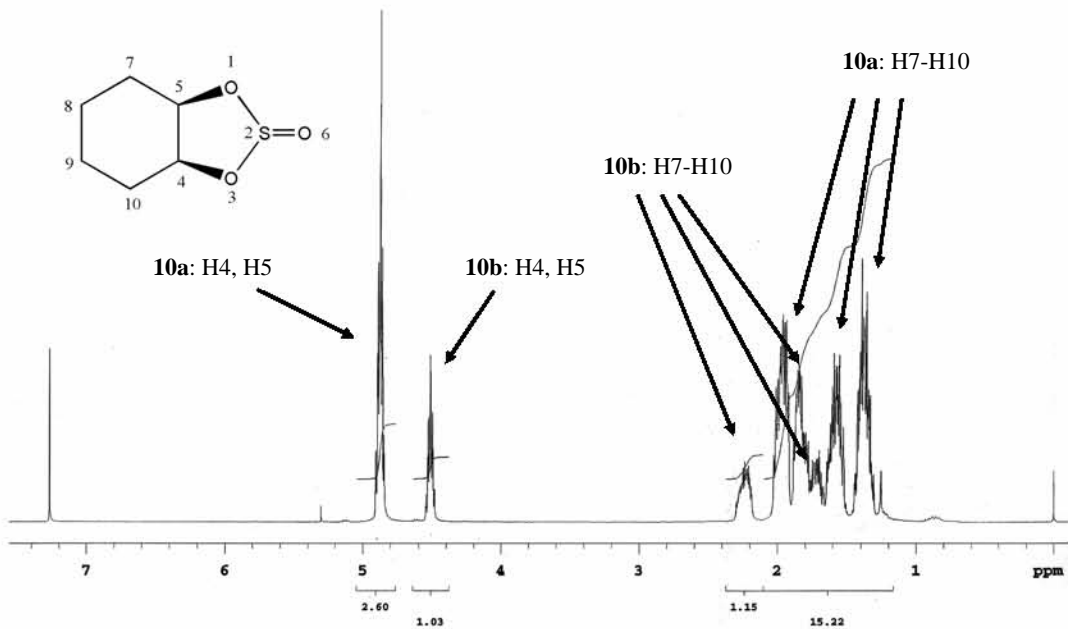




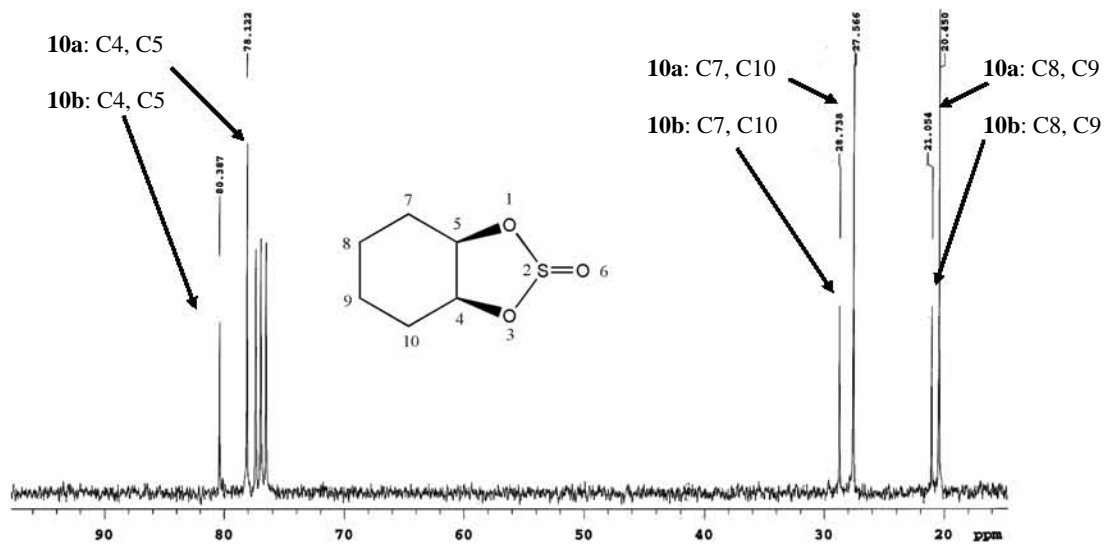
Espectro 17. RMN de ¹H de 9a-9b
(Producto de reacción en éter etílico a 0 °C)



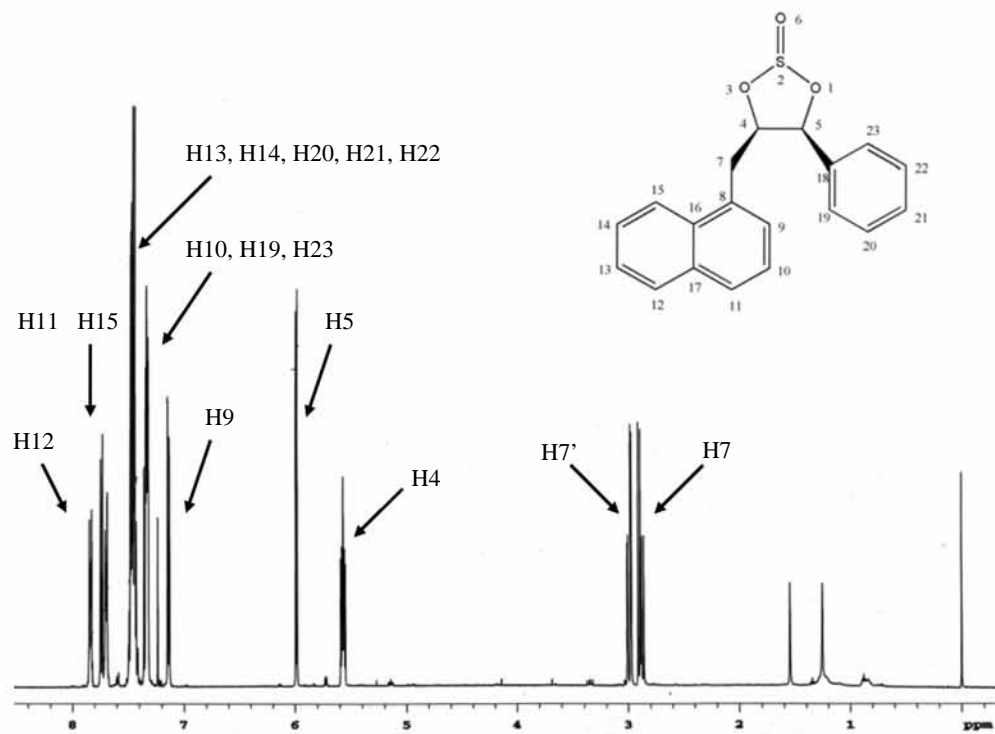
Espectro 18. RMN de ¹H de 9a-9b
(Producto de reacción en condiciones de reflujo de benceno)



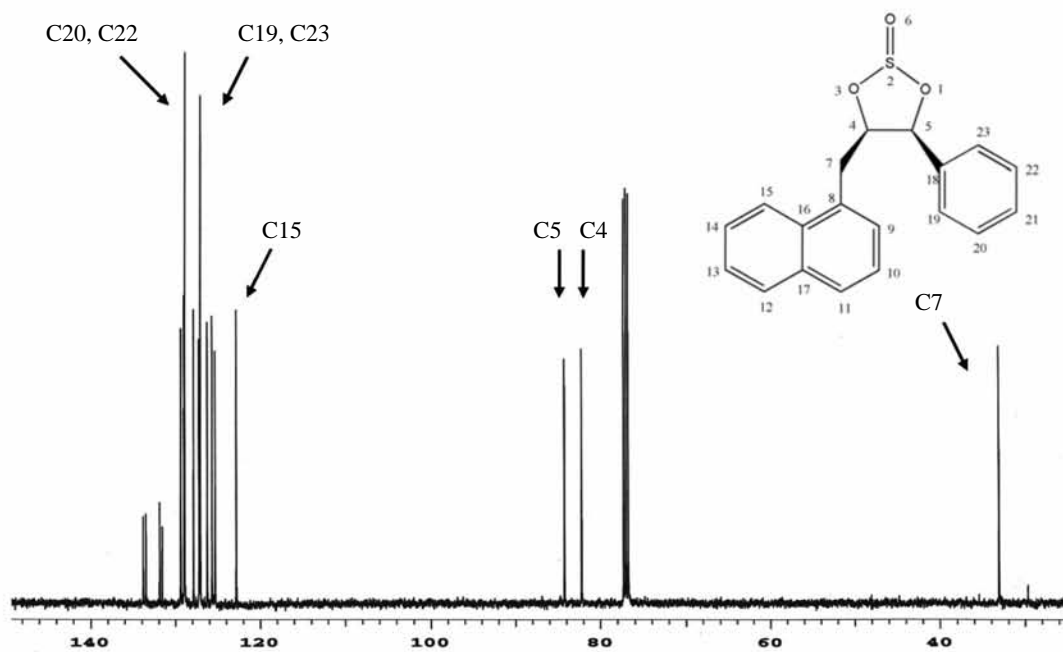
Espectro 19. RMN de ^1H de 10a-10b



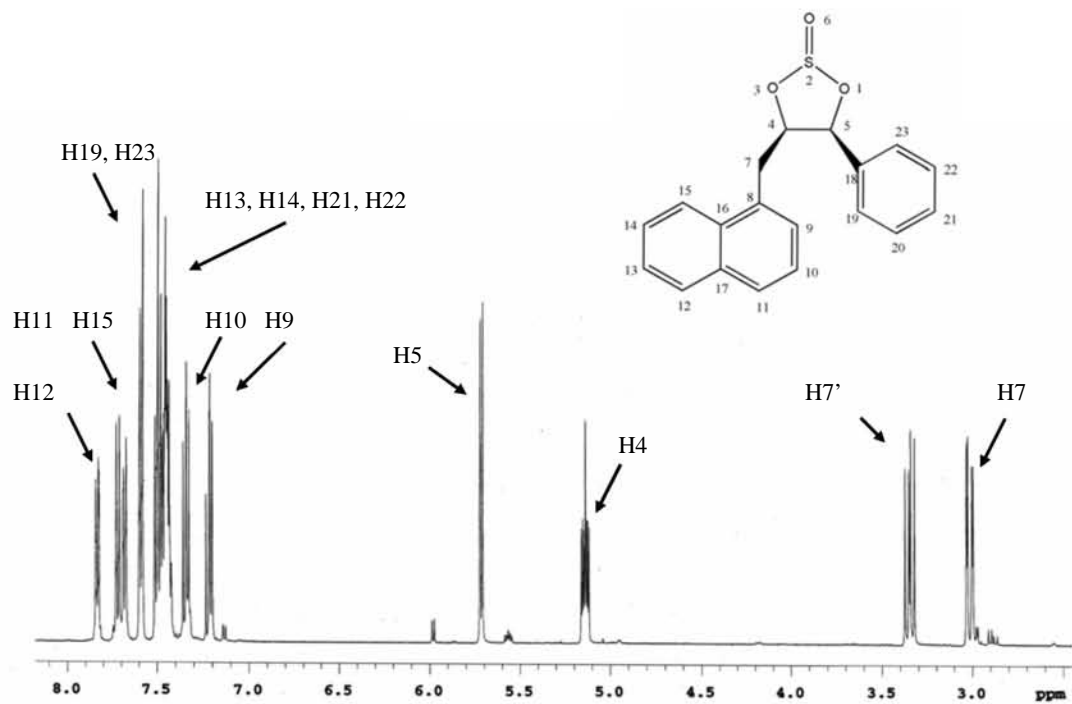
Espectro 20. RMN de ^{13}C de 10a-10b



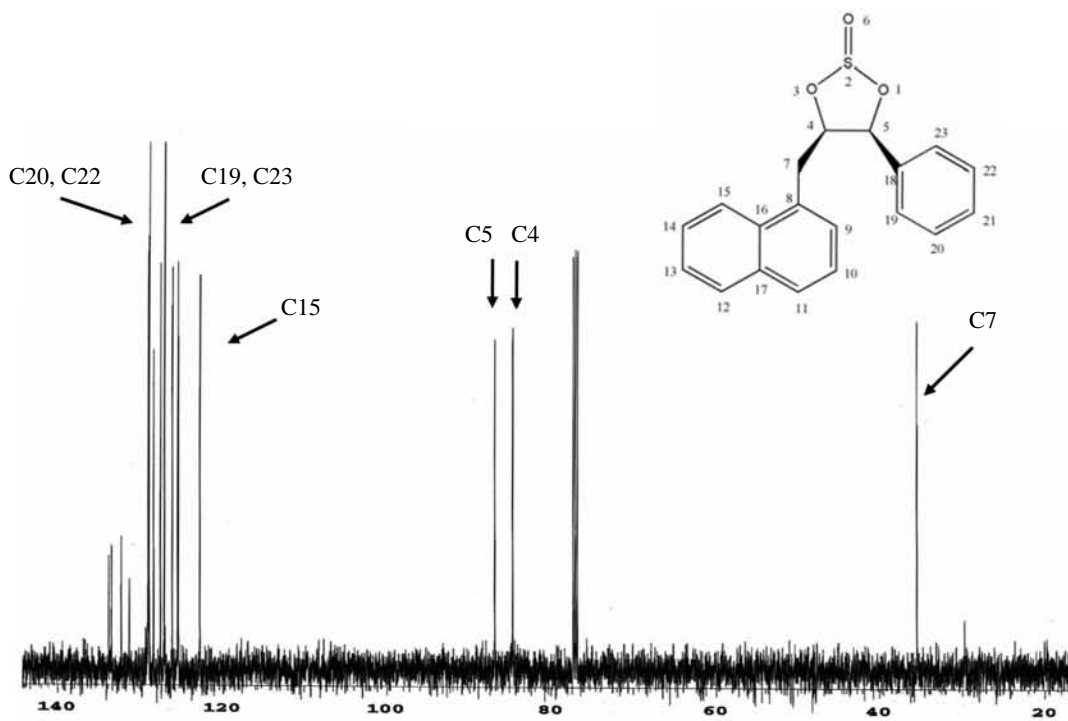
Espectro 21. RMN (500 MHz) de ^1H de **11a**



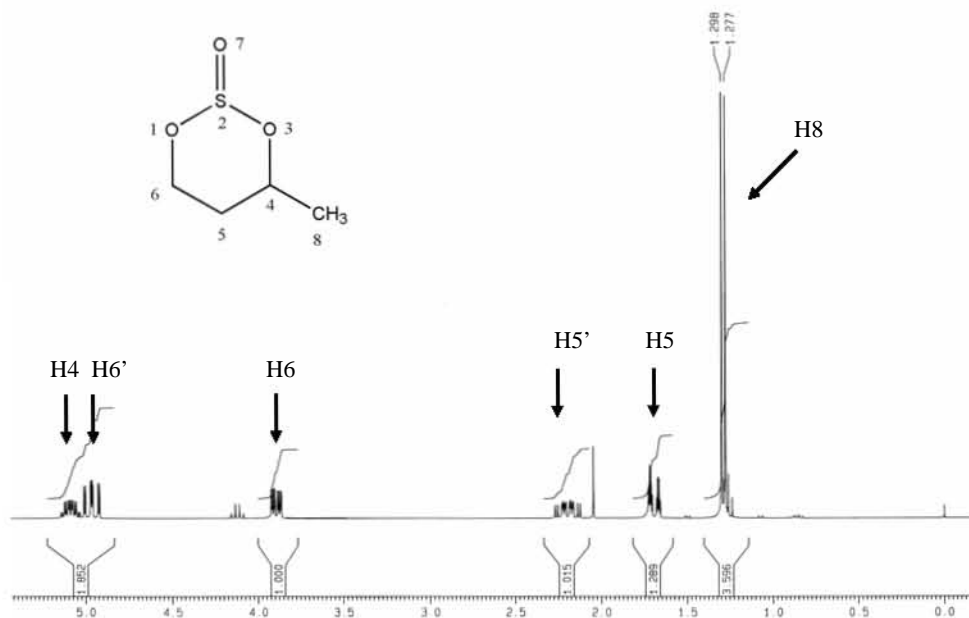
Espectro 22. RMN (125 MHz) de ^{13}C de **11a**



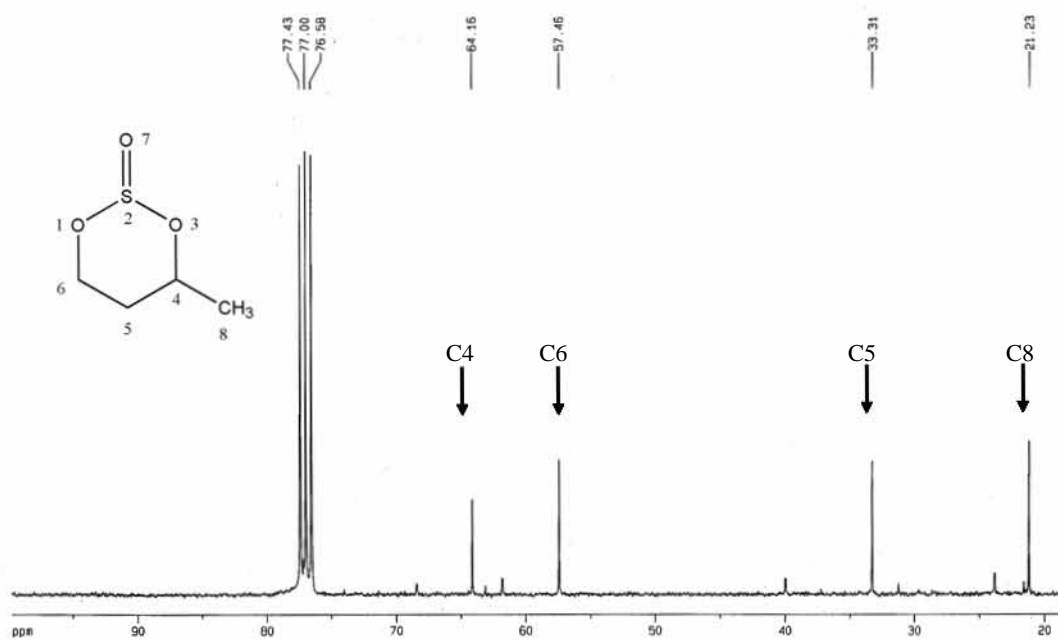
Espectro 23. RMN (500 MHz) de ^1H de **11b**



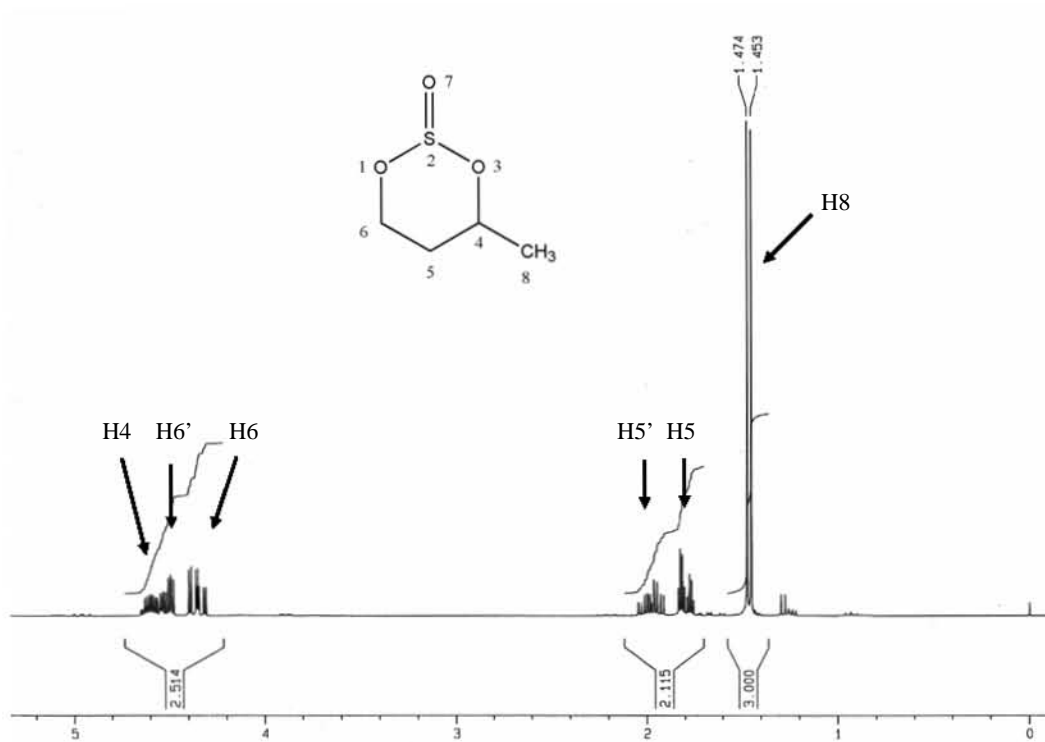
Espectro 24. RMN (125 MHz) de ^{13}C de **11b**



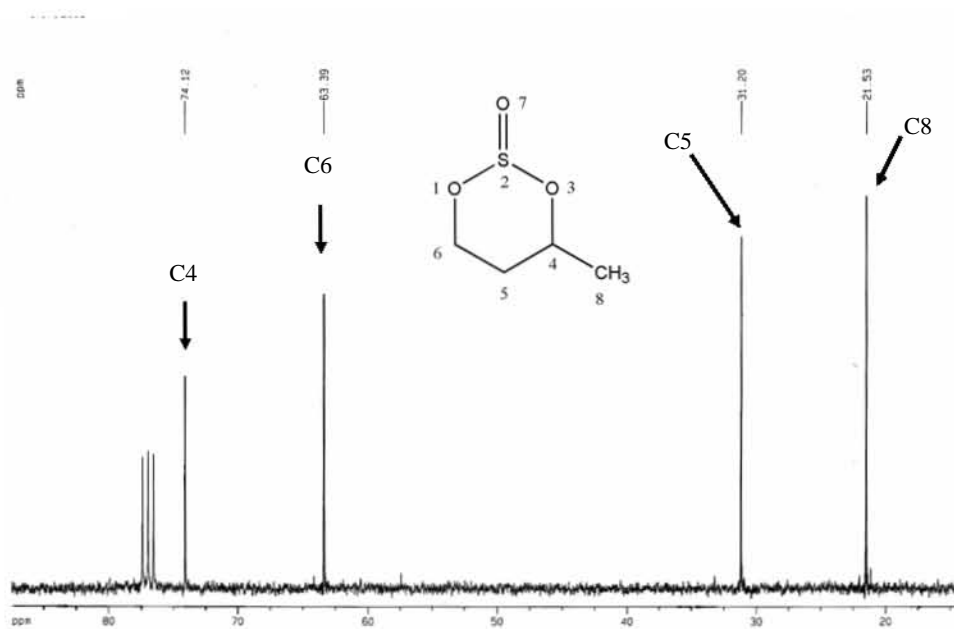
Espectro 25. RMN de ^1H de 12a



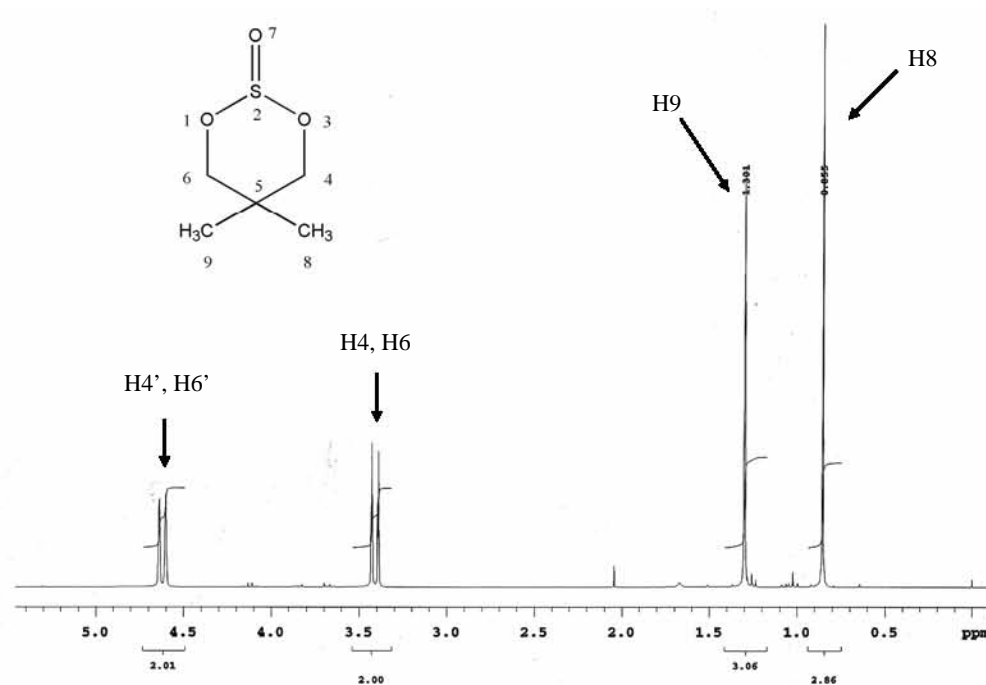
Espectro 26. RMN de ^{13}C de 12a



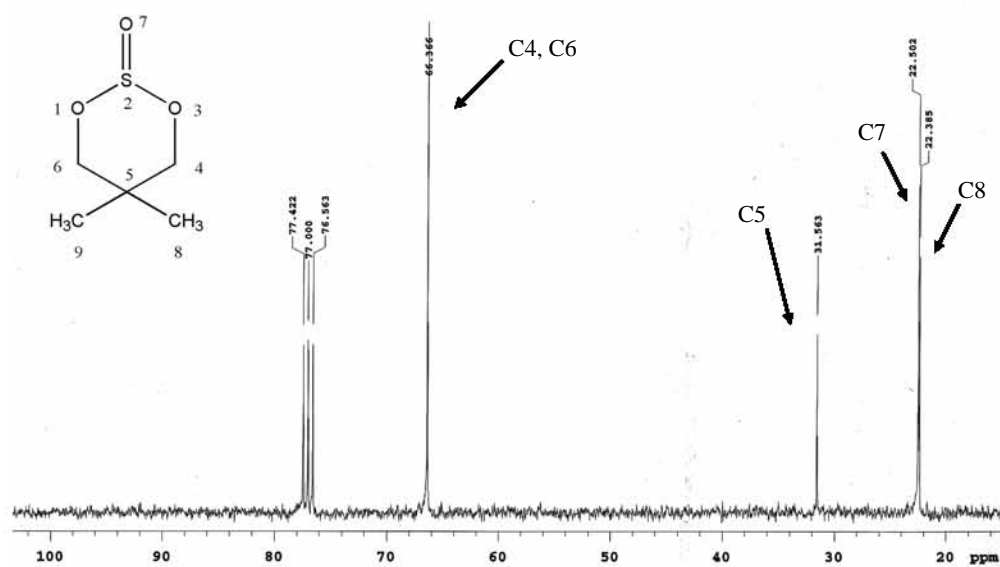
Espectro 27. RMN de ¹H de 12b



Espectro 28. RMN de ¹³C de 12b



Espectro 29. RMN de ^1H de 13



Espectro 30. RMN de ^{13}C de 13

II) ARTÍCULO ACEPTADO PARA SU PUBLICACIÓN EN
JOURNAL OF MOLECULAR STRUCTURE



Martes 8 de Noviembre de 2005

Grande
gente
Fuerte
por el
Espiritu

Visite nuestro portal
www.unam.mx



INBOX

| 0 nuevos, 0 recientes

carlos.lobato@correo.unam.mx

- INBOX
- Mensaje nuevo
- Contactos
- Carpetas
- Preferencias
- Cambiar la contraseña
- Cambiar la Pregunta Clave
- Problemas?
- Salir de sesión

INBOX: 6 de 10

[Mover](#) | [Copiar](#) este mensaje a:

[Eliminar como](#) | [Responder](#) | [Responder a todos](#) | [Reenviar](#) | [Redirigir](#) | [Reanudar](#) | [Guardar](#) | [Regresar a INBOX](#)

Fecha Fri, 21 Oct 2005 16:09:29 +0100 (BST)**De** laane@mail.chem.tamu.edu**Para** carlos.lobato@correo.unam.mx**Asunto** MOLSTR, Editor's decision: accept, Lobato, carloslobato_20050406/3, Study of Minimum Ene...**Partes** [\(fuente\)](#)

Dear Mr Lobato,

On 29-Sep-2005 you submitted a revised paper number MOLSTR_carloslobato_20050406/3 to Journal of Molecular Structure entitled:

'Study of Minimum Energy Conformers of N-substituted Derivatives of Piperidine and Pyrrolidine. Evidence of Weak H-bonding by Theoretical Correlation with Experimental NMR Data'

The Editorial reference number for this paper is: L04.09.05

We are pleased to confirm acceptance of your paper for publication; the file of the accepted version has been forwarded to the Production Department at Elsevier.

The Editor has made the following comments:

We apologize for the delay with the decision for your paper. Dr. Laane has been away from the office. We thank you for your revisions, and your paper is now accepted for publication. One note: you have requested a large number of figures to be printed in color. We assume that you must be unaware that the cost of color figures is borne by the author, and is currently around 550 Euros per page. The editor has said the figures can be black and white, with the web version showing the color. If you wish to pay the cost for the hard copy color figures, please let Elsevier know when they contact you.

As soon as your paper has been registered by Elsevier, you will be contacted again with further information about proofs, copyright, offprints, and how to obtain on-line information about the status of your paper, etc.

If you have any specific questions about this e-mail or are unsure how to proceed, you can e-mail the Author Support department: AuthorSupport@elsevier.com.

Thank you for your cooperation.

Yours sincerely,

Journal of Molecular Structure: E-submission

For queries about the E-submission website please contact authorsupport@elsevier.com

For queries specific to this submission please contact:

Prof Jaan Laane
Editor Journal of Molecular Structure
Email: laane@mail.chem.tamu.edu

[Eliminar como](#) | [Responder](#) | [Responder a todos](#) | [Reenviar](#) | [Redirigir](#) | [Reanudar](#) | [Guardar](#) | [Regresar a INBOX](#)

[Mover](#) | [Copiar](#) este mensaje a:

Study of Minimum Energy Conformers of N-substituted Derivatives of Piperidine and Pyrrolidine. Evidence of Weak H-bond Interactions by Theoretical Correlation with Experimental NMR Data.

Carlos E. Lobato-García^{a§}, Patricia Guadarrama^b, Concepción Lozada^a, Raúl G. Enríquez^{a*}, Dino Gnecco^c, William F. Reynolds^d.

^a Instituto de Química, UNAM, Coyoacán, D.F. 04510, México.

^b Instituto de Investigación en Materiales, UNAM, Coyoacán, D.F. 04510, México.

^c Centro de Química del Instituto de Ciencias, BUAP, Puebla 72000, México.

^d Department of Chemistry, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada M5S1A1.

[§] Permanent address: División Académica de Ciencias Básicas. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

* Author to whom correspondence should be addressed.

Abstract

Four N-substituted piperidines and four N-substituted pyrrolidines were synthesized and characterized by common spectroscopic techniques. In order to investigate the dynamic behavior of these important heterocyclic building blocks, a conformational study was carried out, using suitable tools of computational chemistry. The comparison of computed and experimental NMR chemical shifts is now accepted as a valuable aid in the elucidation of structures and that was the strategy followed in the present study. After a conformational search by statistical methods, the lowest three minimum-energy conformers of each piperidine/pyrrolidine derivative were analyzed (24 conformers in total). The relative proportion of each conformer was estimated by thermodynamic calculations, involving the Boltzmann weighting factor; P_i . Using DFT methods, the geometry of each conformer was

full optimized and their chemical shifts (^1H , ^{13}C) were calculated. A very good coincidence between calculated and experimental data of both, ^1H and ^{13}C shifts was found, indicating that the theoretical geometries obtained were reliable enough for the study of structure-properties relationships. For all the conformers, specific weak unusual hydrogen bonding involving H-C instead of H-X (where X=electronegative atom) was observed. The nitrogen atom and the carbonyl oxygen participate in these interactions and could play an important role in the activity of these compounds and therefore they should be considered in the modeling of bioactive compounds. Furthermore, the good quality of theoretical/experimental data validates the theoretical methods used. The solvent effect (CDCl_3 in this case) was found of small significance on the observed H-bonding.

Keywords: piperidine, pyrrolidine, conformational analysis, GIAO/DFT method, theoretical NMR shifts.

1. Introduction

The piperidine and pyrrolidine heterocyclic systems are present in the structure of a great number of natural products (*i.e.* alkaloids) [1], as well as in synthetic compounds with a wide range of biological activity, for example: inhibitors of the P-substance [2], antibacterial agents [3]; anti-amnesic agents, affecting the nervous system [4]; antiepileptic substances [5] and inhibitors of the reverse transcriptase enzyme of the HIV [6]. There is a deep comprehension of the conformational features concerning the piperidine [7,8] and pyrrolidine rings [9]. However, the importance of gathering a deeper insight about the

conformational phenomena involved in these nitrogenated heterocycles is still an important issue nowadays.

To accomplish this task, several strategies have been applied. For example, the NMR multinuclear analysis of piperidin and pyrrolidin-borane adducts allowed the elucidation of the conformational preferences of the substituent at the heteroatom [10]. Another example is the simultaneous application of X-ray crystallography and 2D-NMR, which compares the conformation in solid state of a piperidine-spiro-hydantoin derivative with its behavior in solution [11], has contributed to the understanding of the conformational preferences that contribute to the spectral complexity found in this kind of derivatives.

The comparison between computed and experimental NMR chemical shifts has been a powerful tool for structure elucidation of both, organic [12] and inorganic species [13]. Thus, the combination of theoretical calculations with experimental NMR studies has been successfully applied in the analysis of the stereodynamics of spirocycles containing a piperidine ring [14]; also, *ab initio* calculations combined with free jet rotational spectra have been applied to analyze the pseudorotation pathways in the pyrrolidine ring [15]. The theoretical studies have provided important insights and they have improved the comprehension of the conformational behavior of these heterocycles. The rotational barriers in cyclic N-amides (a phenomenon closely related to biological effects) have been estimated by quantum-chemical *ab initio* calculation [16], allowing a deeper study of the effects produced by the substituents in the conformational dynamics of saturated cyclic amines [17]. On the other hand, the use of polarized basis set proved to be adequate for the prediction of the conformational preferences in piperidine [18]. More recently, *ab initio* and DFT calculations were used for the determination of the optimized minimum-energy

geometries and the prediction of basic thermodynamic properties of piperidine and pyrrolidine, among other small cyclic amines [19]. Concerning the theoretical calculation of chemical shifts, the three most commonly used methods are: IGLO (individual-gauge localized orbital), LORG (localized or local-orbital/local origin) and GIAO (Gauge-independent or invariant or including atomic orbital). Among these three approaches, the latter has been considered the best choice due to its excellent results [20].

By using the GIAO method, it is possible to obtain the NMR shielding tensors, σ_{11} , σ_{22} and σ_{33} which allows to calculate both, the isotropic shieldings ($\sigma_{\text{iso}} = 1/3(\sigma_{11} + \sigma_{22} + \sigma_{33})$) as well as anisotropic shieldings ($\sigma_{\text{aniso}} = \sigma_{33} - 1/2(\sigma_{22} + \sigma_{11})$), where $\sigma_{33} > \sigma_{22} > \sigma_{11}$. Only the isotropic shieldings are related to chemical shifts (δ). According to the literature, depending on the nuclei, different theoretical methods will perform better or worse but there are some recurrent observations as a result of chemical shift calculations: 1) The performance of GIAO calculations is better in the order: HF < BLYP < B3LYP [21]; 2) IGLO and LORG do not improve the quality of the results and 3) as observed from calculations, it seems important to include polarization functions in the basis sets [22]. Therefore, taking into account all these considerations, as well as some recent publications (e.g. the GIAO/DFT study of multinuclear shieldings in amines for their conformational analysis [23]), in the present study, the obtention of a good correlation between experimental NMR data of N-substituted piperidines and pyrrolidines and their corresponding calculated chemical shifts was a key point to validate the theoretical methods used. Since the chemical shifts are very sensitive to molecular geometry, it is necessary to obtain a good correlation between molecular geometry and chemical shifts for the conformational analysis. This requires the

use of the optimized geometries, which further allow the evaluation of the factors affecting the conformational preferences, including the presence of weak interactions.

2. Experimental Section

The N-substituted piperidine and pyrrolidine derivatives were synthesized, modifying the previously reported procedure [24], as shown in Fig. 1.

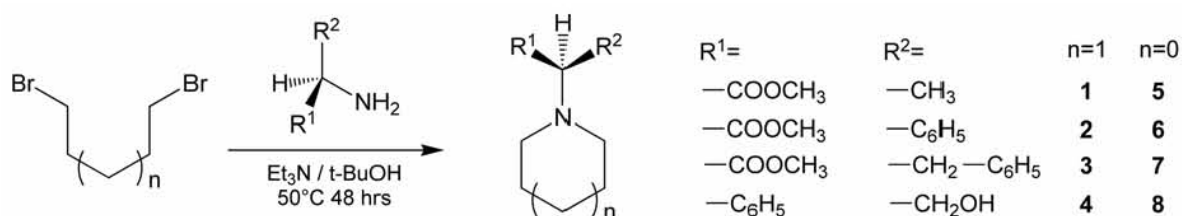


Fig. 1 General Strategy for the Synthesis of Compounds **1-8**.

The compounds **1-8** were obtained in good yields (>75%) and were characterized by their physical chemical parameters and spectroscopic analysis. The main corresponding characterization data of the eight compounds are presented in table 1.

Table 1

Optical activity, Bands in IR Spectra and Representative Peaks in EI-MS Spectra of Compounds 1-8.

| Compound | $[\alpha]_D^{20}$ (g mL ⁻¹ , CHCl ₃) | IR (KBr) bands (cm ⁻¹) | EI-MS peaks m/z (%) |
|----------|--|---------------------------------------|-----------------------------------|
| 1 | -13.0° (2x10 ⁻²) | 2934, 1728 | 171(5), 112(100), 69(5), 56(10) |
| 2 | -11.25° (1.6x10 ⁻²) | 3063, 2935, 1744 | 233(2), 174(100), 121(10), 91(25) |
| 3 | -19.2° (1.2x10 ⁻²) | 3028, 2934, 1731 | 247(2), 188(85), 156(100) |
| 4 | -48.6° (1.4x10 ⁻²) | 3333, 3030, 2936 | 205(2), 175(42), 174(100), 91(45) |
| 5 | -12.7° (1.1x10 ⁻²) | 2971, 1737 | 157(5), 98(100), 86(15), 44(10) |

| | | | |
|----------|--------------------------------|------------------|-----------------------------------|
| 6 | -14.2°(2.1x10 ⁻²) | 3070, 2961,1750 | 219(2), 218(3), 160(100), 91(15) |
| 7 | +22.42 (2.4x10 ⁻²) | 3068, 2961, 1744 | 233(2), 174(80), 142(100), 91(30) |
| 8 | -36.3° (1.8x10 ⁻²) | 3333, 3005, 2962 | 190(2), 160(100), 91(15) |

The ¹H and ¹³C NMR spectra of the heterocycles synthesized were obtained in a Varian Gemini 300 spectrometer, employing CDCl₃ as solvent. The chemical shifts are referred to tetramethylsilane (TMS) as internal standard. The assignment of the signals in the one-dimensional spectra was done with the aid of two-dimensional experiments of homo and heteronuclear correlation (COSY, NOESY, HMQC, HMBC). Fig. 2 shows the numbering employed in further analysis in this work. Selected data of the experimental ¹H and ¹³C chemical shifts for piperidine and pyrrolidine derivatives are presented in the Results and Discussion Section.

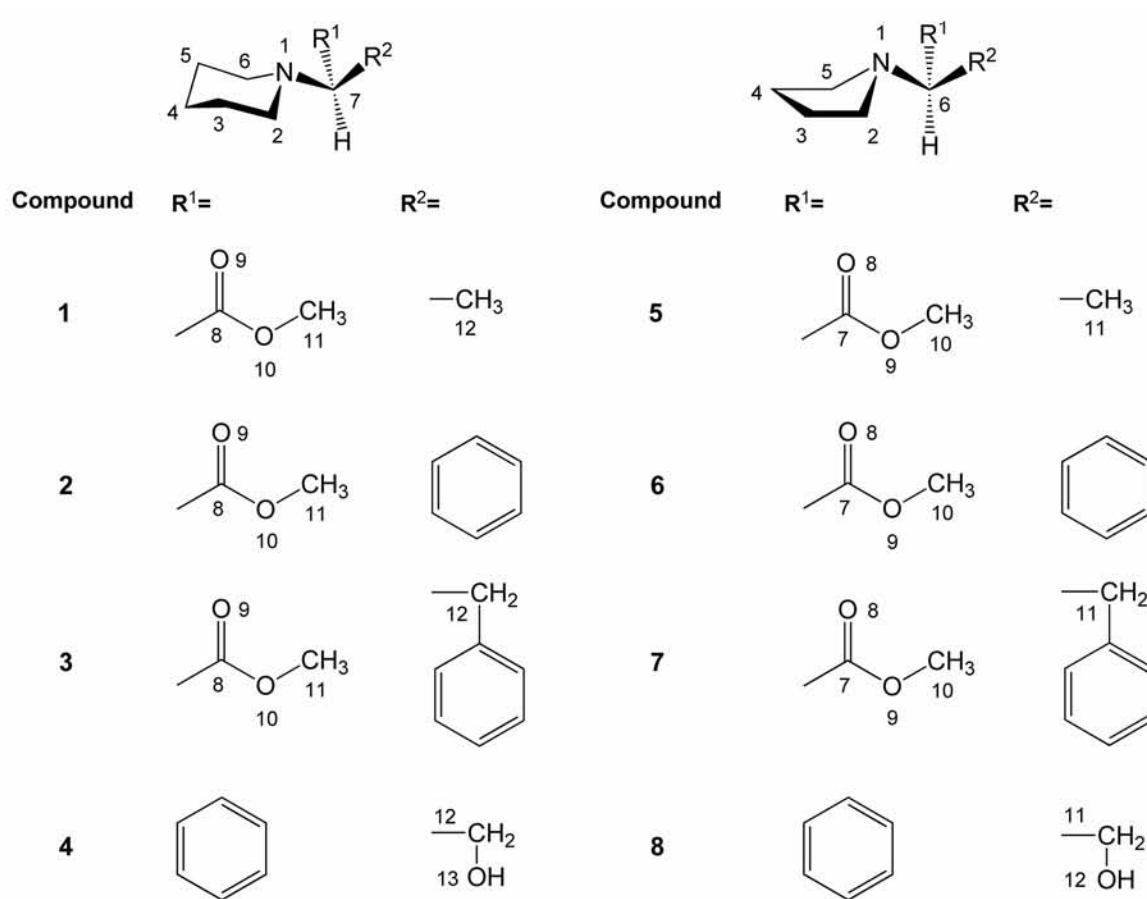


Fig. 2. Numbering System for Structures 1-8.

3. Computational Methods

All the structures were generated with Chem3D-ultra (version 7.0) package [25]. The initial structures were equilibrated by conformational searching (Force Field OPLS-AA [26]) using the Monte Carlo statistical method [27] included in Macromodel 8.0 [28]; choosing the algorithm of multiple minimum (MCMM) [29,30] without limits on the number of variable torsions allowed in the search. The three most stable conformers were selected and their geometries were full-optimized at B3LYP/6-311G(d,p)+ level of theory. ¹H and ¹³C isotropic shielding tensors were computed by the Gauge-Independent Atomic Orbital (GIAO) method [31], by single point energy calculations at B3LYP/6-311G+ level of

theory. The theoretical chemical shifts were calculated taking into account TMS as reference compound. Thermodynamic parameters like Gibbs free energy, enthalpy and entropy, were calculated at B3LYP/6-311G(d,p)+ level of theory, by single point frequencies calculations of the previously optimized geometries of all the conformers under study. The solvent effect was included in some of the calculations, using the static model IPCM (isodensity surface polarized continuum model) [32]. Both, chloroform ($\epsilon=4.9$) and carbon tetrachloride ($\epsilon=2.228$) were considered as solvents. The programs used in the present study were Jaguar 5.0 [33] and Gaussian 98 [34].

4. Results and Discussion

4.1 Population Analysis and Comparison of the Experimental and Calculated Chemical Shifts

The corresponding Boltzmann weighting factor [35,36] for the three minimum energy conformers: *c1*, *c2* and *c3* were evaluated for all compounds. This population analysis was done according to the expression:


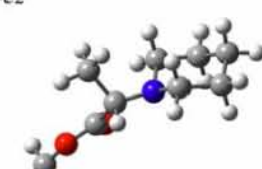

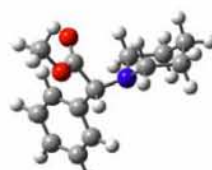
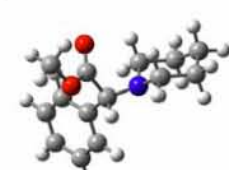
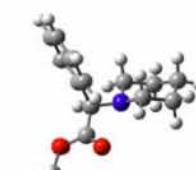
$$P_i = \frac{\exp(-G_i/RT)}{\sum_i \exp(-G_i/RT)} \quad (1)$$

Where P_i represents the Boltzmann weighting factor for the conformer *ci* and allowed the estimation of the relative proportion of the three conformers. It is noteworthy that the use of either the Gibbs free energy (obtained from single point calculations) or the Total Energy (from the geometrical optimization procedure) gave practically the same weighting factor for each conformer. Since the analysis of frequencies resulted in zero imaginary frequencies present, the geometries, obtained first by the full-optimization and used afterward without changes as inputs for the frequencies calculations, correspond to global

and not local minima; thus, indistinctly what energy value is used, the same ratio of conformers is obtained. The structures of the minimum energy conformers, the Gibbs free energy values, the corresponding variations in this parameter (ΔG) and the relative statistical weight of each conformer at 298 K are presented in Tables 2 and 3, for piperidine and pyrrolidine derivatives respectively.

Table 2

Structures of the Minimum Energy Conformers, Gibbs Free Energy (G), Variation on G (ΔG) and Boltzmann Weighting Factor (P_i) for *c1*, *c2* and *c3* in compounds **1-4**

| | | | |
|--------------|---|--|---|
| | <i>1-c1</i> | <i>1-c2</i> | <i>1-c3</i> |
| |  |  |  |
| 1 | | | |
| G (kJ/mol) | -1465931.540 | -1465926.783 | -1465924.651 |
| ΔG^a | | 4.757 | 6.889 |
| Proportion | 32 | 4 | 1 |
| | <i>2-c1</i> | <i>2-c2</i> | <i>2-c3</i> |
| |  |  |  |
| 2 | | | |
| G (kJ/mol) | -1969325.753 | -1969322.410 | -1969318.322 |
| ΔG^a | | 3.342 | 7.431 |
| Proportion | 14 | 5 | 1 |

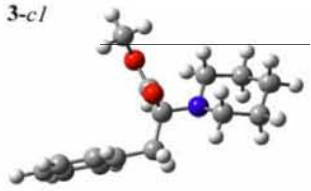
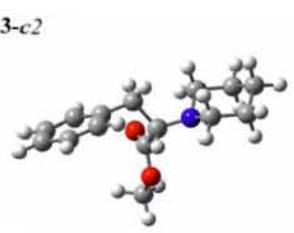
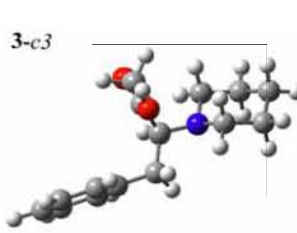

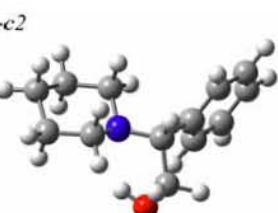

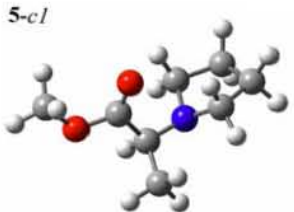
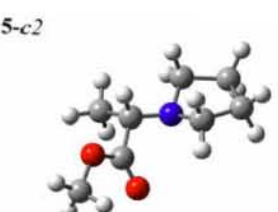

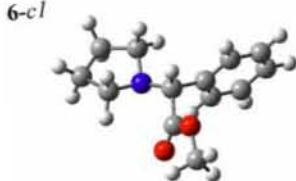

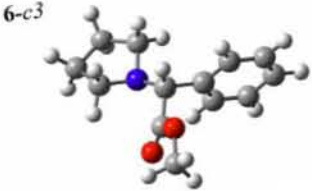
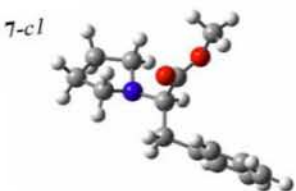
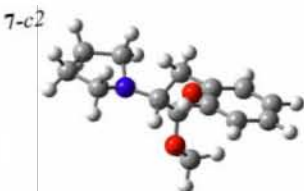
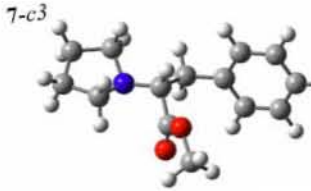
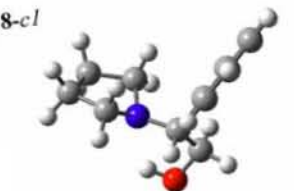

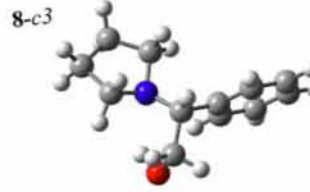
| | | | |
|---------------------------------------|---|--|---|
| |  |  |  |
| 3 | | | |
| G (kJ/mol) | -2072509.246 | -2072506.702 | -2072504.601 |
| ΔG^a | | 2.544 | 4.645 |
| Proportion | 7 | 2 | 1 |
| |  |  |  |
| 4 | | | |
| G (kJ/mol) | -1671675.408 | -1671669.117 | -1671669.010 |
| ΔG^a | | 6.291 | 6.398 |
| Proportion | 28 | 3 | 1 |
| ^a $\Delta G_i = G_i - G_1$ | | | |

Table 3

Structures of the Minimum Energy Conformers, Gibbs Free Energy (G), Variation on G

(ΔG) and Boltzmann Weighting Factor (P_i) for *c1*, *c2* and *c3* in compounds **5-8**

| | | | |
|------------|---|--|---|
| |  |  |  |
| 5 | | | |
| G (kJ/mol) | -1362743.497 | -1362742.575 | -1362740.916 |

| | | | |
|---|---|--|---|
| ΔG^a | | 0.921 | 2.581 |
| Proportion | 10 | 5 | 1 |
| 6 |  |  |  |
| G (kJ/mol) | -1866142.506 | -1866141.669 | -1866141.414 |
| ΔG^a | | 0.837 | 1.092 |
| Proportion | 2 | 1 | 1 |
| 7 |  |  |  |
| G (kJ/mol) | -1969324.256 | -1969319.494 | -1969317.952 |
| ΔG^a | | 4.762 | 6.303 |
| Proportion | 10 | 2 | 1 |
| 8 |  |  |  |
| G (kJ/mol) | -1568489.300 | -1568488.966 | -1568488.486 |
| ΔG^a | | 0.333 | 0.813 |
| % P_i | 3 | 1 | 1 |
| ^a $\Delta G_i = G_i - G_1$. | | | |

As can be seen from the data of Tables 2 and 3, the specific weight of each conformer is not uniform in all the compounds. In **1**, **4** and **7**, there is a marked prevalence of *c1* (which has a relative proportion with respect to *c2* bigger than 5:1), the relative proportions of *c2* and *c3* are sensitively smaller.

On the other hand, the predominance of *c1* in the total population is not so evident in other compounds. The extreme case is **6**, where *c1* has a relative proportion of 2:1 with respect of the other two conformers. The contributions of both *c2* and *c3* become important.

There is an intermediate group of compounds, i. e.: **2**, **3**, **5** and **8**, where although there is predominance for *c1* (with a relative proportion between *c1* and *c2* located among 3:1 and 5:1), there is also a significant contribution from *c2*.

In order to assure that the solvent employed for the NMR experiments (CDCl₃) did not show a significant modification in the chemical shifts, it was accomplished the comparison of the proton chemical shifts for compounds **3** and **6** in deuterated chloroform and in carbon tetrachloride (Table 4), although the chemical shifts in CCl₄ were displaced to slightly lower frequencies, the main differences were found in the aromatic -less polar- regions of the molecules and not in the heterocyclic system.

Table 4

Comparison of ¹H NMR Chemical Shifts in CDCl₃ and CCl₄ for compounds **3** and **6**

| Position | 3 | | | 6 | | |
|----------|---------------------|--------------------|------|---------------------|--------------------|------|
| | δ CDCl ₃ | δ CCl ₄ | Δδ* | δ CDCl ₃ | δ CCl ₄ | Δδ* |
| H2 | 2.65 | 2.63 | 0.02 | 2.54 | 2.44 | 0.10 |
| H2' | 2.53 | 2.44 | 0.09 | 2.54 | 2.44 | 0.10 |

| | | | | | | |
|------------------|------|------|------|------|------|------|
| H3, H3' | 1.57 | 1.56 | 0.01 | 1.82 | 1.77 | 0.05 |
| H4, H4' | 1.45 | 1.45 | 0.00 | 1.82 | 1.77 | 0.05 |
| H5, H5' | 1.57 | 1.56 | 0.01 | 2.54 | 2.44 | 0.10 |
| H6 | 2.65 | 2.63 | 0.02 | 3.98 | 3.83 | 0.15 |
| H6' | 2.53 | 2.44 | 0.09 | --- | --- | --- |
| H7 | 3.41 | 3.28 | 0.13 | --- | --- | --- |
| H10, H10', H10'' | --- | --- | --- | 3.69 | 3.60 | 0.09 |
| H11, H11', H11'' | 3.58 | 3.54 | 0.04 | --- | --- | --- |
| H12 | 2.95 | 2.82 | 0.13 | --- | --- | --- |
| H12' | 3.06 | 2.99 | 0.07 | --- | --- | --- |
| Har** | 7.22 | 7.13 | 0.09 | 7.50 | 7.38 | 0.12 |

* $\Delta\delta = \delta_{\text{CDCl}_3} - \delta_{\text{CCl}_4}$

** Averaged value

It is worthy to mention that the introduction of solvent effects in the calculation of the chemical shifts neither did show an improvement in the correlations found when compared the chemical shifts in deuterated chlorform and the chemical shifts calculated in gas phase. According to this, the gas phase calculated ^{13}C and ^1H isotropic shieldings were compared with the experimental chemical shifts, by calculating the error in the calculation as the difference between the experimental and the calculated chemical shifts, [37,38] tables 5 and 6 show, respectively for piperidine and pyrrolidine derivatives, the comparison between the experimental chemical shifts and the calculated ones for *cI*.

Table 5

Comparison between experimental and *cI* calculated chemical shifts (ppm) in compounds **1-4**

| Position | Compound | | | | | | | | | | | |
|----------|--------------|-----------|--------|--------------|-----------|--------|----------------|-----------|--------|----------------|-----------|--------|
| | 1 | | | 2 | | | 3 | | | 4 | | |
| | Experimental | <i>cI</i> | Error* | Experimental | <i>cI</i> | Error* | Experimental** | <i>cI</i> | Error* | Experimental** | <i>cI</i> | Error* |
| C2 | 50.6 | 47.58 | 3.02 | 52.3 | 48.98 | 3.32 | 51.0 | 59.24 | -8.24 | 50.6 | 48.26 | 2.34 |
| C3 | 26.1 | 32.18 | -6.08 | 25.6 | 31.96 | -6.36 | 26.3 | 32.85 | -6.55 | 25.4 | 31.69 | -6.29 |
| C4 | 24.3 | 30.08 | -5.78 | 24.2 | 29.76 | -5.56 | 24.4 | 29.90 | -5.50 | 23.7 | 29.68 | -5.98 |
| C5 | 26.1 | 32.22 | -6.12 | 25.6 | 32.54 | -6.94 | 26.3 | 32.08 | -5.78 | 25.4 | 32.32 | -6.92 |
| C6 | 50.6 | 56.52 | -5.92 | 52.3 | 57.23 | -4.93 | 51.0 | 50.91 | 0.09 | 50.6 | 58.02 | -7.42 |
| C7 | 63.2 | 68.18 | -4.98 | 74.8 | 77.35 | -2.55 | 70.3 | 78.54 | -8.24 | 70.7 | 77.57 | -6.87 |
| C8 | 173.6 | 188.40 | -14.80 | 172.1 | 185.92 | -13.82 | 171.7 | 183.64 | -11.94 | ---- | ---- | ---- |
| C11 | 51.2 | 53.18 | -1.98 | 51.9 | 53.56 | -1.66 | 50.9 | 52.73 | -1.83 | ---- | ---- | ---- |
| C12 | 14.6 | 21.66 | -7.06 | ---- | ---- | ---- | 35.7 | 43.61 | -7.91 | 60.1 | 62.28 | -2.18 |
| H2 | 2.53 | 2.86 | -0.34 | 2.41 | 2.50 | -0.09 | 2.65 | 2.78 | -0.15 | 2.51 | 1.85 | 0.66 |
| H2' | 2.53 | 3.52 | -0.99 | 2.41 | 3.07 | -0.66 | 2.53 | 2.50 | 0.03 | 2.73 | 2.84 | -0.11 |
| H3 | 1.60 | 1.60 | -0.00 | 1.60 | 1.61 | -0.01 | 1.57 | 1.64 | -0.07 | 1.73 | 1.73 | 0.00 |
| H3' | 1.60 | 1.61 | -0.01 | 1.60 | 1.94 | -0.34 | 1.57 | 1.93 | -0.36 | 1.73 | 1.63 | 0.10 |

| | | | | | | | | | | | | |
|-------|------|------|-------|------|------|-------|-------------------|------|-------|-------------------|------|-------|
| H4 | 1.44 | 1.68 | -0.24 | 1.43 | 1.66 | -0.23 | 1.45 | 1.70 | -0.25 | 1.41 | 1.21 | 0.20 |
| H4' | 1.44 | 1.50 | -0.06 | 1.43 | 1.43 | 0.00 | 1.45 | 1.29 | 0.16 | 1.41 | 1.64 | -0.23 |
| H5 | 1.60 | 1.81 | -0.21 | 1.60 | 1.48 | 0.12 | 1.57 | 1.62 | -0.05 | 1.73 | 1.89 | -0.16 |
| H5' | 1.60 | 1.56 | 0.04 | 1.60 | 1.50 | 0.10 | 1.57 | 1.76 | -0.19 | 1.73 | 1.64 | 0.09 |
| H6 | 2.53 | 2.91 | -0.38 | 2.41 | 2.86 | -0.45 | 2.65 | 3.03 | -0.38 | 2.51 | 2.59 | -0.08 |
| H6' | 2.53 | 2.39 | 0.14 | 2.41 | 2.60 | -0.19 | 2.53 | 2.15 | 0.38 | 2.73 | 2.61 | 0.12 |
| H7 | 3.28 | 3.49 | -0.21 | 4.02 | 4.63 | -0.61 | 3.41 ^a | 3.38 | 0.03 | 3.93 ^d | 3.55 | 0.38 |
| H11 | 3.71 | 3.54 | 0.17 | 3.68 | 3.89 | -0.21 | 3.58 | 3.83 | -0.25 | 3.76 ^e | 3.48 | 0.28 |
| H11' | 3.71 | 3.90 | -0.19 | 3.68 | 4.04 | -0.36 | 3.58 | 3.68 | -0.10 | 4.12 ^f | 4.18 | -0.06 |
| H11'' | 3.71 | 3.79 | -0.08 | 3.68 | 3.58 | 0.10 | 3.58 | 3.39 | 0.19 | ---- | ---- | ---- |
| H12 | 1.30 | 1.59 | -0.29 | ---- | ---- | ---- | 2.95 ^b | 2.78 | 0.17 | ---- | ---- | ---- |
| H12' | 1.30 | 1.48 | -0.18 | ---- | ---- | ---- | 3.06 ^c | 3.47 | -0.41 | ---- | ---- | ---- |
| H12'' | 1.30 | 1.40 | -0.10 | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- |
| H13 | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | 4.36 | 2.56 | 1.80 |

* Error= $\delta_{\text{exp}} - \delta_{\text{calc}}$

**Presence of double of double signals with two and three bonds coupling constants (J in Hz): ^a(5.6, 9.7), ^b(5.6, 13.2), ^c(9.7, 13.2), ^d(5.0, 9.7), ^e(5.0, 11.1), ^f(9.7, 11.1).

Table 6

Comparison between experimental and *cI* calculated chemical shifts (ppm) in compounds **5-8**

| Position | Compound | | | | | | | | | | | |
|----------|--------------|-----------|--------|--------------|-----------|--------|----------------|-----------|--------|----------------|-----------|--------|
| | 5 | | | 6 | | | 7 | | | 8 | | |
| | Experimental | <i>cI</i> | Error* | Experimental | <i>cI</i> | Error* | Experimental** | <i>cI</i> | Error* | Experimental** | <i>cI</i> | Error* |
| C2 | 50.9 | 55.14 | -4.24 | 52.5 | 56.63 | -4.14 | 51.4 | 50.29 | 1.11 | 53.9 | 55.91 | -2.01 |
| C3 | 23.4 | 28.31 | -4.91 | 23.3 | 28.15 | -4.85 | 23.4 | 28.54 | -5.14 | 22.9 | 26.76 | -3.86 |
| C4 | 23.4 | 28.27 | -4.87 | 23.3 | 28.43 | -5.09 | 23.4 | 28.13 | -4.73 | 22.9 | 28.20 | -5.30 |
| C5 | 50.9 | 47.76 | 3.14 | 52.5 | 56.36 | -3.87 | 51.4 | 56.68 | -5.28 | 53.9 | 47.32 | 6.58 |
| C6 | 62.0 | 62.70 | -0.70 | 73.0 | 79.60 | -6.60 | 68.1 | 73.36 | -5.26 | 71.7 | 71.35 | 0.35 |
| C7 | 174.2 | 188.02 | -13.82 | 171.3 | 183.74 | -12.45 | 172.0 | 184.07 | -12.07 | ---- | ---- | ---- |
| C10 | 51.6 | 53.05 | -1.45 | 52.3 | 54.39 | -2.09 | 50.7 | 52.59 | -1.89 | ---- | ---- | ---- |
| C11 | 17.2 | 22.36 | -5.16 | ---- | ---- | ---- | 37.6 | 44.60 | -7.00 | 62.7 | 63.63 | -0.93 |
| C12 | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- |
| H2 | 2.64 | 2.65 | -0.01 | 2.54 | 2.67 | -0.13 | 2.68 | 2.60 | 0.08 | 3.36 | 2.54 | 0.82 |
| H2' | 2.64 | 2.85 | -0.21 | 2.54 | 2.00 | 0.54 | 2.78 | 3.13 | -0.35 | 3.36 | 2.77 | 0.59 |
| H3 | 1.81 | 1.66 | 0.15 | 1.82 | 1.55 | 0.27 | 1.81 | 2.03 | -0.22 | 2.08 | 2.00 | 0.08 |
| H3' | 1.81 | 1.99 | -0.18 | 1.82 | 1.89 | -0.07 | 1.81 | 1.70 | 0.11 | 2.08 | 1.45 | 0.63 |

| | | | | | | | | | | | | |
|-------|------|------|-------|------|------|-------|-------------------|------|-------|-------------------|------|------|
| H4 | 1.81 | 1.70 | 0.11 | 1.82 | 2.14 | -0.32 | 1.81 | 1.57 | 0.24 | 2.08 | 1.55 | 0.53 |
| H4' | 1.81 | 1.93 | -0.12 | 1.82 | 1.68 | 0.14 | 1.81 | 2.02 | -0.21 | 2.08 | 1.96 | 0.12 |
| H5 | 2.64 | 3.66 | -1.02 | 2.54 | 3.39 | -0.85 | 2.68 | 2.36 | 0.32 | 3.36 | 2.02 | 1.34 |
| H5' | 2.64 | 2.95 | -0.31 | 2.54 | 1.98 | 0.56 | 2.78 | 3.00 | -0.22 | 3.36 | 2.87 | 0.49 |
| H6 | 3.19 | 3.76 | -0.57 | 3.98 | 3.69 | 0.29 | 3.53 ^a | 3.73 | -0.20 | 4.53 ^d | 3.87 | 0.66 |
| H10 | 3.73 | 3.55 | 0.18 | 3.69 | 3.65 | 0.04 | 3.56 | 3.62 | -0.06 | 4.11 ^e | 3.56 | 0.55 |
| H10' | 3.73 | 3.90 | -0.17 | 3.69 | 3.91 | -0.22 | 3.56 | 3.78 | -0.22 | 4.38 ^f | 4.17 | 0.21 |
| H10'' | 3.73 | 3.79 | -0.06 | 3.69 | 3.55 | 0.14 | 3.56 | 3.32 | 0.24 | ---- | ---- | ---- |
| H11 | 1.37 | 1.60 | -0.23 | ---- | ---- | ---- | 3.06 ^b | 2.94 | 0.12 | ---- | ---- | ---- |
| H11' | 1.37 | 1.46 | -0.09 | ---- | ---- | ---- | 3.17 ^c | 3.36 | -0.19 | ---- | ---- | ---- |
| H11'' | 1.37 | 1.55 | -0.18 | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- |
| H13 | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | ---- | 3.40 | 2.63 | 0.77 |

* Error= $\delta_{\text{exp}} - \delta_{\text{calc}}$

**Presence of double of double signals with two and three bonds coupling constants (J in Hz): ^a(3.3, 10.2), ^b(3.3, 13.0), ^c(10.2, 13.0), ^d(7.2, 3.9), ^e(3.9, 12.9), ^f(7.2, 12.9).

There also was employed a least squares correlation analysis (LSCA), which has proven to be a good method to test calculations of this kind [38]. It was followed the criteria that the slope should be as close as possible to 1; and the ordinate intercept of the correlation line, close to the shielding value of the reference, which in TMS is 30.84 for ^1H and 188.1 for ^{13}C [39]. Fig. 3 shows the correlation between the isotropic shieldings and the chemical shifts of both nuclei for *cI* in the eight compounds.

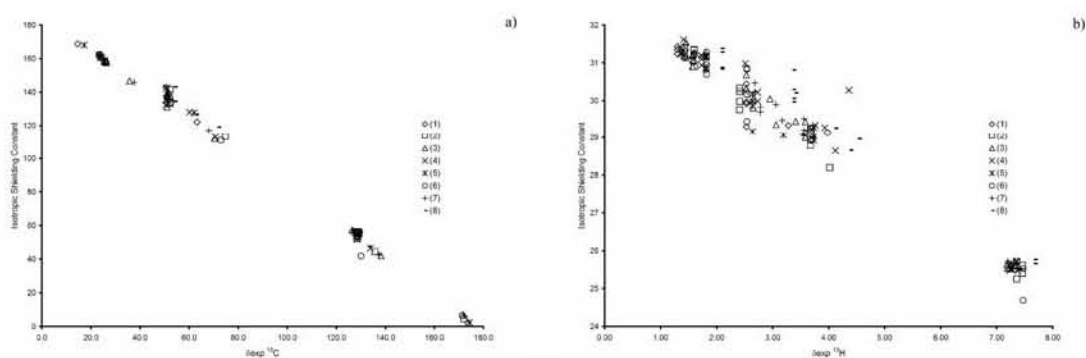


Fig. 3. a) LSCA Between Isotropic Shieldings and the ^{13}C Chemical Shift for *cI* in Compounds **1-8**. b) LSCA Between Isotropic Shieldings and the ^1H Chemical Shift for *cI* in Compounds **1-8**.

The data for the slope of the correlation line, the ordinate intercept and the linear regression coefficient R^2 , of the least squares correlation analysis for the three conformers of each compound are presented in Tables 7 and 8, respectively for piperidine and pyrrolidine derivatives.

Table 7

LSCA between the Isotropic Shieldings and Experimental Chemical Shifts for the three minimum energy conformers of **1-4**: Slope and Ordinate Intercept of the Correlation Line and R² Value

| | 1 | | | 2 | | | 3 | | | 4* | | |
|--------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | <i>c1</i> | <i>c2</i> | <i>c3</i> | <i>c1</i> | <i>c2</i> | <i>c3</i> | <i>c1</i> | <i>c2</i> | <i>c3</i> | <i>c1</i> | <i>c2</i> | <i>c3</i> |
| ¹³ C | | | | | | | | | | | | |
| Slope | -1.057 | -1.063 | -1.052 | -1.045 | -1.034 | -1.049 | -1.030 | -1.048 | -1.024 | -1.023 | -1.030 | -1.029 |
| Ordinate Intercept | 187.94 | 189.07 | 187.03 | 188.64 | 187.74 | 188.93 | 186.30 | 188.46 | 185.84 | 186.44 | 185.62 | 184.95 |
| R ² | 0.9944 | 0.9964 | 0.9983 | 0.9960 | 0.9974 | 0.9955 | 0.9977 | 0.9969 | 0.9979 | 0.9959 | 0.9966 | 0.9958 |
| ¹ H | | | | | | | | | | | | |
| Slope | -0.998 | -1.026 | -0.949 | -0.963 | -0.960 | -0.953 | -0.985 | -0.971 | -0.979 | -0.993 | -1.039 | -1.032 |
| Ordinate Intercept | 32.654 | 32.773 | 32.733 | 32.560 | 32.544 | 32.533 | 32.713 | 32.670 | 32.656 | 32.892 | 33.064 | 33.009 |
| R ² | 0.9236 | 0.8972 | 0.8842 | 0.9881 | 0.9845 | 0.9587 | 0.9916 | 0.9894 | 0.9927 | 0.9915 | 0.9684 | 0.9859 |

*Suppressing the hydrogen of the alcohol from the calculus.

Table 8

LSCA between the Isotropic Shieldings and Experimental Chemical Shifts for the three minimum energy conformers of **5-8**: Slope and Ordinate Intercept of the Correlation Line and R² Value

| | 5 | | | 6 | | | 7 | | | 8 | | |
|--------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | <i>c1</i> | <i>c2</i> | <i>c3</i> | <i>c1</i> | <i>c2</i> | <i>c3</i> | <i>c1</i> | <i>c2</i> | <i>c3</i> | <i>c1</i> | <i>c2</i> | <i>c3</i> |
| ¹³ C | | | | | | | | | | | | |
| Slope | -1.061 | -1.044 | -1.082 | -1.057 | -1.057 | -1.057 | -1.045 | -1.066 | -1.035 | -1.057 | -1.038 | -1.034 |
| Ordinate Intercept | 189.91 | 186.92 | 192.47 | 188.54 | 188.63 | 188.48 | 188.33 | 191.09 | 186.43 | 191.57 | 186.63 | 186.87 |
| R ² | 0.9949 | 0.9990 | 0.9943 | 0.9961 | 0.9961 | 0.9961 | 0.9980 | 0.9967 | 0.9982 | 0.9939 | 0.9942 | 0.9945 |
| ¹ H | | | | | | | | | | | | |
| Slope | -1.028 | -0.970 | -1.150 | -1.015 | -1.014 | -1.015 | -0.994 | -0.976 | -1.003 | -1.044 | -1.085 | -1.061 |
| Ordinate Intercept | 32.717 | 32.788 | 33.115 | 32.899 | 32.890 | 32.892 | 32.775 | 32.719 | 32.914 | 33.486 | 33.627 | 33.556 |
| R ² | 0.9009 | 0.8261 | 0.8683 | 0.9759 | 0.9751 | 0.9754 | 0.9914 | 0.9923 | 0.9841 | 0.9799 | 0.9650 | 0.9503 |

*Suppressing the hydrogen of the alcohol from the calculus.

In general, the isotropic shieldings showed a good correlation when they were compared with the experimental chemical shifts. The R^2 values were close to 1 (>0.90 , with some exceptions that will be discussed later). In all cases the ordinate intercept values of the regression lines were acceptable when compared with the isotropic shielding constants of the reference (TMS), the absolute values of the slope of regression lines being close to 1. It is worthy to mention that better correlations were found for ^{13}C rather than ^1H . This is explainable since the last nucleus is more sensitive to the effects of electronic shielding and deshielding, magnetic anisotropy, hydrogen bonding and solvent effects [40].

When comparing the correlations between the three different conformers of a single structure, it is found that for ^1H in **1**, **4** and **5**, *cI* gives better correlations. In these compounds, the specific weight of *cI* is predominating over the other two conformers in the analysis of the population. Two special cases, are represented by **4** and **8**, which contain a hydroxyl group. For them, the calculated isotropic shieldings for the hydrogen of the hydroxyl group show remarkable differences with the experimental value as shown in Tables 5 and 6. This explains why in the correlation analysis for these compounds, the H atom present in the hydroxyl group is removed from the calculation. For all the other compounds, no significant variations between the correlation analysis carried out for the different conformers were found.

The good correlations found between the calculated isotropic shieldings and the chemical shifts, allowed the validation of the theoretical methods employed and lead to explain the conformational behavior exhibited by the minimum energy conformers calculated.

4.2 Analysis of the Minimum Energy Conformers

The conformational behavior of the three minimum energy structures shows a general pattern reflecting that the structure of the heterocyclic system remained essentially constant. Thus, the six-membered ring of piperidine preserves a chair conformation, while the substituents in nitrogen occupy the equatorial position, as can be observed in Table 2. This kind of conformation is generally accepted as the lowest energy adopted by six-membered saturated cycles [41,42].

Among the different structural possibilities reported previously for the five-membered saturated heterocyclic system [43], the conformational analysis of the pyrrolidine compounds reveals an envelope-type preference in all cases (as shown in structures depicted in Table 3), where the nitrogen lies above or below the plane formed by the four carbon atoms and the substituent at the nitrogen adopts an equatorial position.

When the spatial interactions present in the minimized structures were analyzed, it was found that the presence and/or absence of weak hydrogen bond interactions [44] are related to the relative stability of the different conformers.

The occurrence of this type of interactions could be observed in compounds **3**, **4**, **7** and **8**, for the nitrogen of the heterocycle and the hydrogens of the methylene of the substituent (H12, H12' in piperidine derivatives and H11, H11' in the pyrrolidine ones).

Another source of weak hydrogen bond interactions are the ones observed with the oxygen of the carboxyl group of the substituent: O9 in compounds **1-3** and O8 in **5-7**. These atoms have spatial proximity with the hydrogens of positions 1 and 6 of the piperidine ring, and with positions 1 and 5 in the pyrrolidine heterocycle.

Compounds **4** and **8** exhibited a classical hydrogen bond between the nitrogen and the hydrogen of the hydroxyl group (H13 and H12 for piperidine and pyrrolidine respectively). The distances in angström units, for each of every interactions formerly described are presented in Tables 9 and 10.

Table 9

Distance (Å) between the Nitrogen of Piperidine and Hydrogens of the Substituent and between the Oxygen of the Carboxyl Group and Hydrogens of the Heterocycle in Compounds **1-4**^a

| | | 1 | | | 2 | | | 3 | | | 4 | | |
|----|------|-------------|-------------|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-----------|
| | | <i>c1</i> | <i>c2</i> | <i>c3</i> | <i>c1</i> | <i>c2</i> | <i>c3</i> | <i>c1</i> | <i>c2</i> | <i>c3</i> | <i>c1</i> | <i>c2</i> | <i>c3</i> |
| N1 | H12 | ----- | ----- | ----- | ----- | ----- | ----- | 2.58 | 2.71 | 2.59 | 2.82 | 2.71 | 2.85 |
| | H12' | ----- | ----- | ----- | ----- | ----- | ----- | 2.86 | 2.91 | 2.85 | 3.39 | 2.82 | 3.39 |
| | H13 | ----- | ----- | ----- | ----- | ----- | ----- | ----- | ----- | ----- | 2.18 | 2.14 | 3.97 |
| O9 | H2ax | 2.54 | 4.91 | 4.87 | 2.56 | 2.93 | 4.93 | 2.50 | 3.13 | 3.84 | ----- | ----- | ----- |
| | H2eq | 3.45 | 4.52 | 4.51 | 3.33 | 3.86 | 2.35 | 3.84 | 2.75 | 3.27 | ----- | ----- | ----- |
| | H6ax | 2.77 | 3.90 | 3.99 | 3.06 | 2.56 | 3.79 | 5.03 | 3.68 | 3.67 | ----- | ----- | ----- |
| | H6eq | 3.73 | 2.42 | 2.61 | 3.97 | 3.40 | 4.68 | 4.84 | 4.40 | 4.39 | ----- | ----- | ----- |

^aDistances < 2.80 Å are in bold.

Table 10

Distance (Å) between the Nitrogen of Pyrrolidine and Hydrogens of the Substituent and between the Oxygen of the Carboxyl Group and Hydrogens of the Heterocycle in Compounds **5-8**^a

| | | 5 | | | 6 | | | 7 | | | 8 | | |
|----|------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | | <i>c1</i> | <i>c2</i> | <i>c3</i> | <i>c1</i> | <i>c2</i> | <i>c3</i> | <i>c1</i> | <i>c2</i> | <i>c3</i> | <i>c1</i> | <i>c2</i> | <i>c3</i> |
| N1 | H11 | ----- | ----- | ----- | ----- | ----- | ----- | 2.58 | 2.71 | 2.71 | 3.39 | 2.70 | 2.80 |
| | H11' | ----- | ----- | ----- | ----- | ----- | ----- | 2.82 | 2.90 | 2.70 | 2.80 | 2.76 | 3.39 |
| | H12 | ----- | ----- | ----- | ----- | ----- | ----- | ----- | ----- | ----- | 2.18 | 3.98 | 2.24 |
| O8 | H2ax | 2.71 | 4.85 | 3.72 | 4.85 | 3.70 | 3.71 | 2.60 | 4.95 | 3.96 | ----- | ----- | ----- |
| | H2eq | 3.94 | 4.66 | 2.48 | 4.68 | 2.58 | 2.59 | 3.50 | 4.95 | 2.88 | ----- | ----- | ----- |
| | H5ax | 2.51 | 3.75 | 4.87 | 3.73 | 4.84 | 4.85 | 3.45 | 3.69 | 4.93 | ----- | ----- | ----- |
| | H5eq | 3.75 | 2.59 | 4.68 | 2.60 | 4.69 | 4.69 | 4.49 | 2.66 | 4.70 | ----- | ----- | ----- |

^aDistances < 2.80 Å are in bold.

An acceptable cutoff to consider the distances involved in these weak interactions is 2.80 Å [45]. According to this, conformers of *c1* type for compounds **1** and **5** present two interactions of this kind (O9-H2 and O9-H6 for **1** and O8-H2, O9-H5 for **5**), whereas conformers of *c2* and *c3* type in these compounds show only one or any at all. In the case of compounds **3** and **7**, the same number of distances below the cutoff is found in the three conformers, although *c1* presents smaller values than the corresponding ones for *c2* and *c3*. It is noteworthy that the substituent is the same in both pairs of compounds no matter the size of the heterocycle. The latter observations point out to consider more relevant the effect of the substituent at the nitrogen atom than that of the ring size. This criterion applies to all the cases studied.

The classical hydrogen bond between N1 and H13 in compound **4**, and N1 and H12 in **8**, drives the energetical order of the conformers. For both compounds, *c2* presents more interatomic distances below the cutoff for weak hydrogen bond interactions when compared with *c1*. However, this feature is accomplished with the loss of the stronger classical hydrogen bond.

The conformational behavior of compounds **2** and **6** require special attention, considering that the three conformers analyzed for this two compounds, do not have neither qualitative nor quantitative differences in the interatomic distances below the cutoff. It must be pointed out, that these compounds also present a more uniform specific weight of each conformer in the population; i. e. *c1* does not show a clear prevalence over the other two conformers. In compound **2**, the variations between *c1* and *c2* are given by changes in the spatial disposition of the substituent. Also, there is a 120° rotation around the bond N1-C6 when passing from *c2* to *c3* as seen in Table 2, the dihedral angles which better reflect these

changes are $D_{C2-N1-C7-C8}$ (which varies from -61° in *c1* to 154° in *c2*) and $D_{H7-C7-C8-O10}$ (which presents a variation from -12° to -22°). It must be noted that these conformational changes do not have influence in the weak interactions found. For **6** the changes between conformers are even subtler than in **2** as can be seen in Table 3. Two selected dihedral angles reflects this changes: $D_{C2-N1-C6-C7}$ which has a variation of 179° to 58° when passing from *c1* to *c3*, and $D_{C5-N1-C6-C7}$ who varies in the opposite way from 58° to 179° .

There is also a close relationship between the energy associated to each conformer when considering the presence and/or absence of the weak interactions found. Accordingly, the variations in the Gibbs free energy reported in Tables 2 and 3 are mainly related to the energetic contribution that is given by this kind of interactions, considering that their energetic values fall within the range of 2-12 kJ/mol [46].

The experimental NMR differentiation of the diastereotopic hydrogens of compounds **3**, **4**, **7** and **8** keeps a close relationship with structural features of the corresponding conformers. On one hand, as shown in Table 11, there is a consistency between the assignments of the experimental chemical shifts and the calculated ones. For the piperidine derivatives, the behavior of the diastereotopic hydrogens of position 12 is the same in the experimental spectra and the calculated shifts; when referred to H7, the synclinal H12 has a lower frequency shift than the antiperiplanar H12 who has a higher frequency shift. The same tendency is observed in the pyrrolidine derivatives for the diastereotopic hydrogens of position 11, when referred to the hydrogen of the stereogenic center H6.

Table 11

Experimental Chemical Shifts and Three-bond Coupling Constants for the Hydrogen of the stereogenic center and the diastereotopic hydrogens of the substituent in **3**, **4**, **7**, **8**

| | $\delta_{\text{exp}}(\text{ppm})$ | 3J (Hz) | $^3J_{\text{H}}$ (Hz) | $c1$ $\delta_{\text{calc}}(\text{ppm})^a$ | $\Delta\delta^b$ | $c2$ $\delta_{\text{calc}}(\text{ppm})^a$ | $\Delta\delta^b$ | $c3$ $\delta_{\text{calc}}(\text{ppm})^a$ | $\Delta\delta^b$ |
|----------|-----------------------------------|------------|-----------------------|--|------------------|--|------------------|--|------------------|
| 3 | | | | | | | | | |
| H7 | 3.41 | 5.6 | 9.7 | 3.38 | 0.03 | 3.22 | 0.19 | 3.32 | 0.09 |
| H12 | 2.95 | 5.6 | | 2.78 | 0.16 | 2.65 | 0.30 | 3.00 | 0.05 |
| H12' | 3.06 | | 9.7 | 3.47 | -0.14 | 2.99 | 0.07 | 3.37 | -0.31 |
| 4 | | | | | | | | | |
| H7 | 3.93 | 5.0 | 9.7 | 3.55 | 0.38 | 2.94 | 0.99 | 3.25 | 0.69 |
| H12 | 3.76 | 5.0 | | 3.48 | 0.28 | 4.30 | -0.54 | 3.65 | 0.11 |
| H12' | 4.12 | | 9.7 | 4.18 | -0.06 | 3.76 | 0.36 | 4.14 | -0.02 |
| 7 | | | | | | | | | |
| H6 | 3.53 | 3.3 | 10.2 | 3.73 | -0.20 | 3.52 | 0.01 | 3.03 | 0.50 |
| H11 | 3.06 | 3.3 | | 2.94 | 0.12 | 2.66 | 0.40 | 3.06 | 0.00 |

| | | | | | | | | | | |
|----------|------|------|-----|------|------|-------|------|------|------|-------|
| 8 | H11' | 3.17 | | 10.2 | 3.36 | -0.19 | 3.08 | 0.08 | 3.14 | 0.03 |
| | H6 | 4.53 | 3.9 | 7.2 | 3.87 | 0.66 | 3.09 | 1.44 | 2.87 | 1.66 |
| | H11 | 4.11 | 3.9 | | 3.56 | 0.55 | 3.78 | 0.33 | 4.28 | -0.17 |
| | H11' | 4.38 | | 7.2 | 4.17 | 0.21 | 4.06 | 0.32 | 3.70 | 0.68 |

^aTaking the chemical shifts of the optimized TMS structure as reference. ^b $\Delta\delta = d_{\text{exp}} - d_{\text{calc}}$.

On the other hand, the three-bond coupling constants between H7 and the synclinal and antiperiplanar hydrogens of position 12 in piperidine derivatives, and between H6 and H11/H11' for the pyrrolidine compounds reported in Table 11, show consistence with the corresponding dihedral angles enlisted in Table 12, according to Karplus relationship [47].

Table 12

Dihedral Angles (°) calculated for the hydrogen of the stereogenic center and the diastereotopic hydrogens of the substituent for compounds **3**, **4**, **7**, **8**

| | 3 | | | 4 | | |
|-----------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| | <i>c1</i> | <i>c2</i> | <i>c3</i> | <i>c1</i> | <i>c2</i> | <i>c4</i> |
| D _{H7-C7-C12-H12} | 74.19 | 74.06 | 71.12 | -57.98 | 40.29 | 174.68 |
| D _{H7-C7-C12-H12'} | -169.10 | -169.35 | -172.43 | -176.48 | -77.42 | 55.34 |
| | 7 | | | 8 | | |
| | <i>c1</i> | <i>c2</i> | <i>c3</i> | <i>c1</i> | <i>c2</i> | <i>c4</i> |
| D _{H6-C6-C11-H11} | -71.95 | -73.82 | -65.12 | -58.68 | 176.87 | 45.15 |
| D _{H6-C6-C11-H11'} | 171.73 | 169.55 | 178.83 | -177.31 | 58.07 | -72.62 |

The larger coupling constants have a counterpart with dihedral angles close to 180°; meanwhile, the smaller coupling constants are correlated to small dihedral angles (<90°). For compound **4**, this relationship is clearly found in *c1*, but not in *c2* and it is inverted in *c3*. This may explain the better correlation of the calculations for *c1* with the experimental data. The same phenomena is present in **8**, where the values for the dihedral angles calculated for *c1* show a better agreement with the experimental data than those calculated for *c2* and *c3*.

Conclusions

A conformational analysis of four derivatives of piperidine and four derivatives of pyrrolidine, with substituents in nitrogen was carried out. The selection of the calculation methods used for the energy minimizations can be considered appropriate, and validated by the good correlations found between the calculated isotropic shielding and the corresponding experimental ¹H and ¹³C chemical shifts.

The differences between conformers were due to variations in the spatial disposition of the substituents. These variations kept a tight relation with the presence or absence of weak hydrogen bonds between the nitrogen of the heterocycle and hydrogens bonded to carbon in the substituent. The carboxyl group of the substituent also played a role in the generation of this kind of weak interactions, established with hydrogens bonded to carbon in the heterocycle.

The differentiation of diastereotopic hydrogens had an important counterpart in the conformational analysis of the minimum energy structures. First, the shift pattern that these hydrogens showed was correctly predicted in the calculation of the chemical shifts,

furthermore, the structural disposition of this group of atoms observed in the analysis of their dihedral angles showed consistency with the experimental coupling constants.

Acknowledgements

R.G.E. and C.E.L.G. gratefully acknowledge support from DGAPA, UNAM project IN232202 and CONACYT project 40959, C.E.L.G. acknowledges UJAT/PROMEPA for Ph.D. scholarship and PAEP-UNAM project 208308. We wish to acknowledge Nieves Zavala and Héctor Ríos for their technical support.

References

- [1] D. O'Hagan, Nat. Prod. Rep., 17 (2000) 435-446.
- [2] X. Wu, S. Toppet, F. Compernelle, G.J. Hoornaert, Tetrahedron 56 (2000) 6279-6290.
- [3] X.E. Hu, N.K. Kim, J.L. Gray, J.K. Almstead, W.L. Seibel, B. Ledoussal, J. Med. Chem. 46 (2003) 3655-3661.
- [4] S. Thamocharan, V. Parthasarathi, P. Gupta, D.P. Jindal, P. Piplani, A. Linden, Acta Crystall. E59 (2003) o1334-o1335.
- [5] B.M. Kenda, A.C. Matagne, P.E. Talaga, P.M. Pasau, E. Differding, B.I. Lallemand, A.M. Frycia, F.G. Moureau, H.V. Klitgaard, M.R. Gillard, B. Fuks, P. Michel, J. Med. Chem. 47 (2004) 530-549.
- [6] R. Tamazyan, H. Karapetyan, A. Martirisyan, V. Martirosyan, G. Harutyunyan, S. Gasparyan, Acta Crystall. C60 (2004) o390-o392.
- [7] A. M. Belostotskii, H. E. Gottlieb, P. Aped, A. Hassner, Chem. Eur. Journal 5 (1999) 449-455.

- [8] J. J. Delpuech in J. B. Lambert and Y. Takeuchi (Eds.), *Cyclic Organonitrogen Stereodynamics*, VCH Publishers, New York, 1992, Chapter 7.
- [9] F. G. Riddell in J. B. Lambert and Y. Takeuchi (Eds.), *Cyclic Organonitrogen Stereodynamics*, VCH Publishers, New York, 1992, Chapter 6.
- [10] M. Güizado-Rodríguez, A. Flores-Parra, S.A. Sanchez-Ruiz, R. Tapia-Benavides, R. Contreras, V.I. Bakhmutov, *Inorg. Chem.* 40 (2001) 3243-3246.
- [11] Y. Fu, Z. Zhou, P. Hazendonk, A.D. Bain, F.R. Fronczek, J. Escobedo, M.L. McLaughlin, R.P. Hammer, *J. Mol. Struct.* 687 (2004) 65-72.
- [12] S. A. Perera, R. J. Bartlett, P. Schleyer, *J. Am. Chem Soc.* 117 (1995) 8476-8477.
- [13] T. Onak, J. Tseng, M. Diaz, D. Tran, J. Arias, S. Herrera, D. Brown, *Inorg. Chem.* 32 (1999) 487-489.
- [14] A. Kolocouris, E. Mikros, N. Kolocouris, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2: Phys. Org. Chem.* 7 (1998), 1701-1708.
- [15] B. Velino, A. Millemaggi, A. Dell'Erba, W. Caminati, *J. Mol. Struct.* 599 (2001) 89-93.
- [16] E. Kleinpeter, *J. Mol. Struct.* 380 (1996) 139-156.
- [17] M. Ladika, N. Rondan, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* 365 (1996) 21-27.
- [18] L. Carballeira, I. Pérez-Juste, *J. Comp. Chem.* 19 (1998) 961-976.
- [19] E. Vayner, D.W. Ball, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* 496 (2000) 175-183.
- [20] R. Ditchfield, *Mol. Phys.* 27 (1974) 789-807.
- [21] A. Dokalik, H. Kalchhauser, W. Mikenda, G. Schweng, *Magn. Reson. Chem.* 37 (1999) 895-902.

- [22] R. Koch, B. Wiedel, C. Wentrup, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2: Phys. Org. Chem.* 9 (1997) 1851-1860.
- [23] I. Akorta, J. Elguero, *Mag. Res. Chem.* 42 (2004) 955-961.
- [24] J. Juárez, D. Gnecco, A. Galindo, R.G. Enríquez, C. Marazano, W.F. Reynolds, *Tet. Asymm.* 8 (1997) 203-206.
- [25] Chem3D Ultra version 7.0 2002, CambridgeSoft Corporation, 1986-2002.
- [26] W.L. Jorgensen, D.S. Maxwell, J. Tirado-Rives, *J. Am. Chem. Soc.* 118 (1996) 11225-11236.
- [27] I. Kolossváry, W.C. Guida, *J. Am. Chem. Soc.* 118 (1996) 5011-5019
- [28] MacroModel 8.0, Schrodinger, LLC Portland, OR, 2001
- [29] G. Chang, W.C. Guida, W.C. Still, *J. Am. Chem. Soc.* 111 (1989) 4379-4386.
- [30] M. Saunders, K.N. Houk, Y.D. Wu, W.C. Still, M. Lipton, G. Chang, W.C. Guida, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 1419-1427.
- [31] K. Wolinski, J. Hilton, P. Pulay, *J. Am. Chem. Soc.* 112 (1990) 8251-8260.
- [32] J. B. Foresman, T. A. Keith, K. B. Wiberg, J. Snoonian, and M. J. Frisch, *J. Phys. Chem.* **100**, (1996) 16098-16114.
- [33] Jaguar 5.0, Schrodinger, LLC Portland, OR, 2000.
- [34] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, V.G. Zakrzewski Jr., J.A. Montgomery, R.E. Stratmann, J.C. Burant, S. Dapprich, J.M. Millan, A.D. Daniels, K.N. Kudin, M.C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelly, 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, A.G. Baboul, 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, GAUSSIAN98, Gaussian Inc., Pittsburgh, PA, 1998.

[35] D.B. DuPré, M.C. Yappert, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* 467 (1999) 115-133.

[36] C.D. Harris, A.J. Holder, J.D. Eick, C.C. Chapelow, J.W. Stansbury, *J. Mol. Graph. Mod.* 18 (2000) 567-580

[37] N. Faska, A. Auhmani, M. Esseffar, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* 709 (2004) 171-181.

[38] I. Cakmak, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* 716 (2004) 143-148.

[39] I. Akorta, J. Elguero, *Struct. Chem.* 14 (2003) 377-389.

[40] H. Houjou, S. Tsuzuki, Y. Nagawa, M. Kanetsato, K. Hiratani, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* 683 (2004) 133-139.

[41] E. Kleinpeter *Adv. Het. Chem.* 86 (2004) 41-127.

[42] M.Z. Kassaei, B.N. Haerizade, Z.S. Hossaini, *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* 713 (2005) 245-254.

[43] L. Carballeira, I. Pérez-Juste, C. Van Alsenoy, *J. Phys. Chem. A* 106 (2002) 3873-3884.

[44] M.J. Calhorda, *Chem. Comm.* 10 (2000) 801-809.

[45] T. Steiner, *Chem. Comm.* 8 (1997) 727-734.

[46] C.E. Cannizzaro, K.N. Houk *J. Am. Chem. Soc.* 124 (2002) 7163-7169.

[47] E.D. Becker, *High Resolution NMR* 3rd. Edition, Academic Press, New York, 2000, Chapter 5.