

Reglas de Baldwin

Reglas de Baldwin:

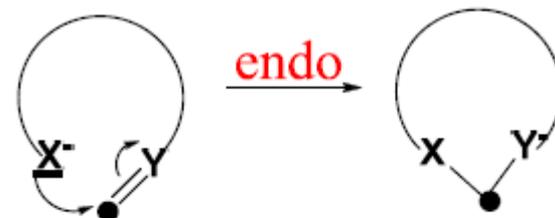
- Son reglas empíricas sobre la probabilidad de cierre de un anillo.
- Predicciones basadas en observaciones y efectos esteroelectrónicos
- Importancia de las distancias de enlace y las orientaciones de los centros reactivos apropiados para la generación de un nuevo enlace.
- Las reglas no se aplican a las reacciones pericíclicas y tercera fila elementos



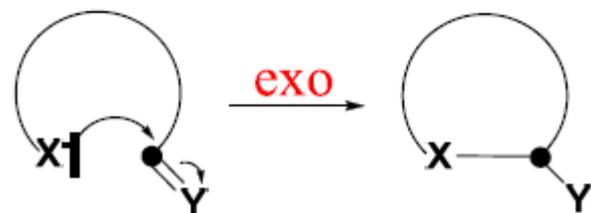
J. E. Baldwin, J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1976,734.

¿Por que se usan los prefijos endo o exo?

Endo: cuando el enlace que se rompe es endocíclico



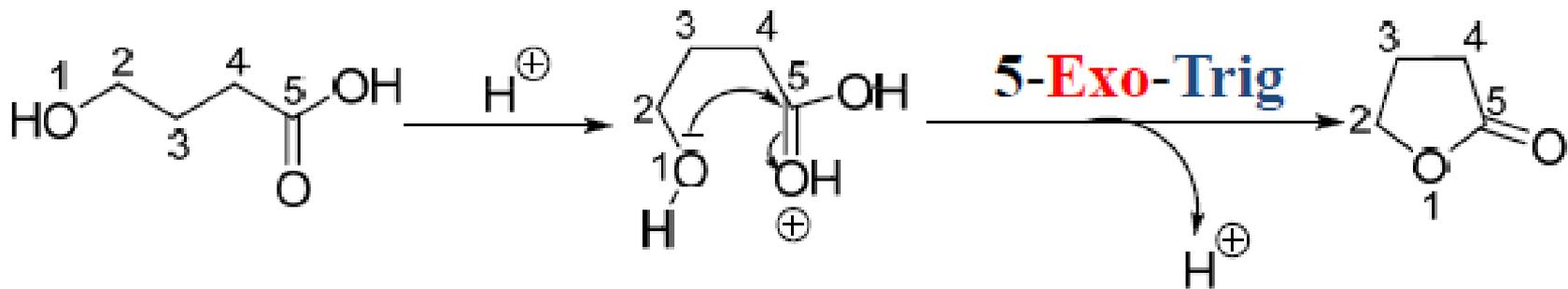
Exo: cuando el enlace que se rompe es exocíclico



Prefijo numérico: descripción del tamaño del anillo (3 a 7).

Sufijo x: indica la geometría del átomo de carbono sobre el que ocurre la reacción de cierre del anillo (**dig**, **trig**, **tet**).

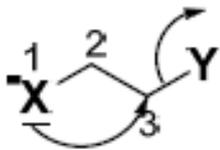
- **Digonal** para carbono con hibridación sp
- **Trigonal** para carbono con hibridación sp^2
- **Tetraédrico** para carbono con hibridación sp^3



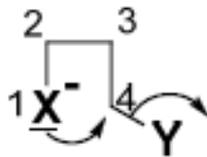
Regla 1. Sistemas tetraédricos

3 a 7 Exo-tet todos son procesos **favorecidos**

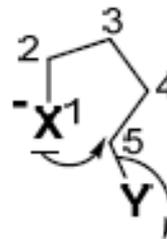
5 a 6 Endo-tet son **desfavorecidos**



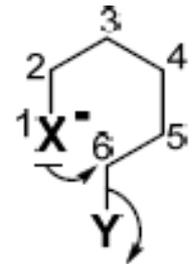
3-Exo-Tet



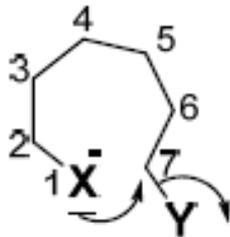
4-Exo-Tet



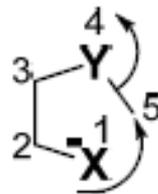
5-Exo-Tet



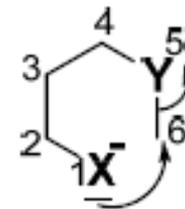
6-Exo-Tet



7-Exo-Tet



5-Endo-Tet

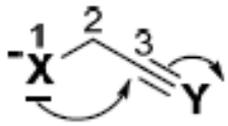


6-Endo-Tet

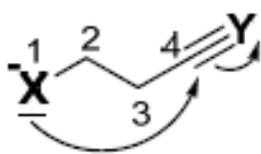
Regla 2. Sistemas digonales

3 a 7 Exo-Dig y 5 a 7 Exo-dig, todos son procesos **favorecidos**

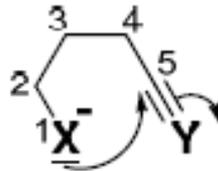
3 a 4 Exo-Dig son **desfavorecidos**



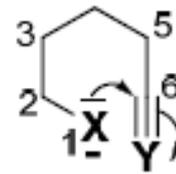
3-Exo-Dig



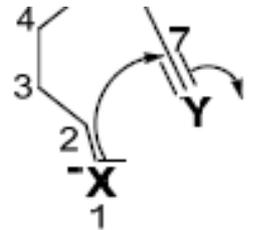
4-Exo-Dig



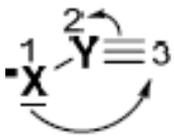
5-Exo-Dig



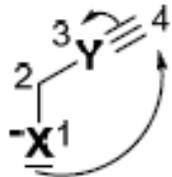
6-Exo-Dig



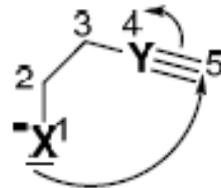
7-Exo-Dig



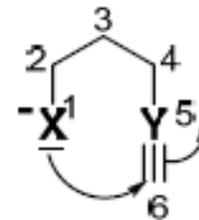
3-Endo-Dig



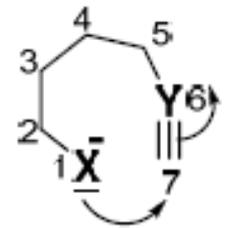
4-Endo-Dig



5-Endo-Dig

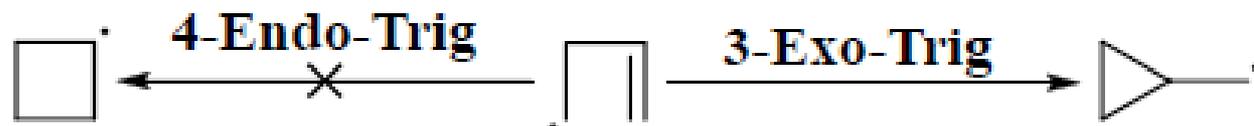


6-Endo-Dig

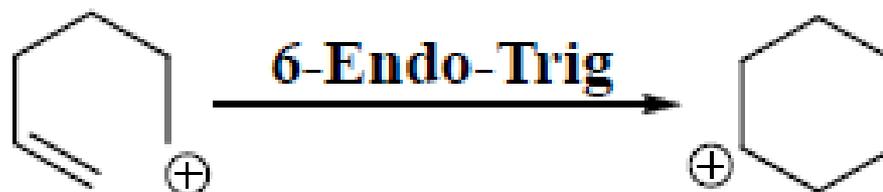
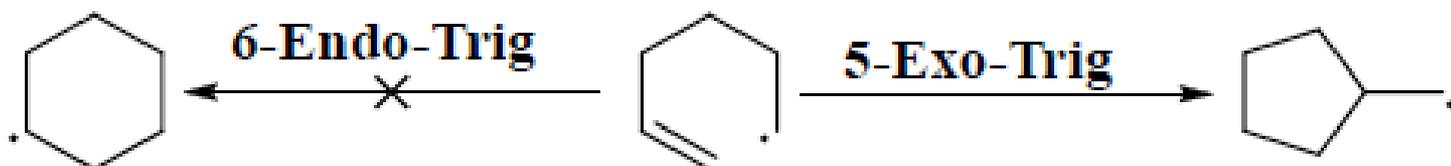


7-Endo-Dig

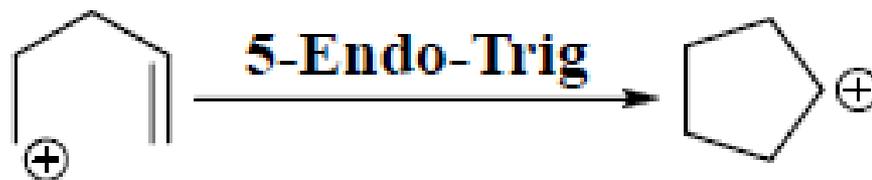
Otras aplicaciones de las reglas de Baldwin



Reacciones homolíticas

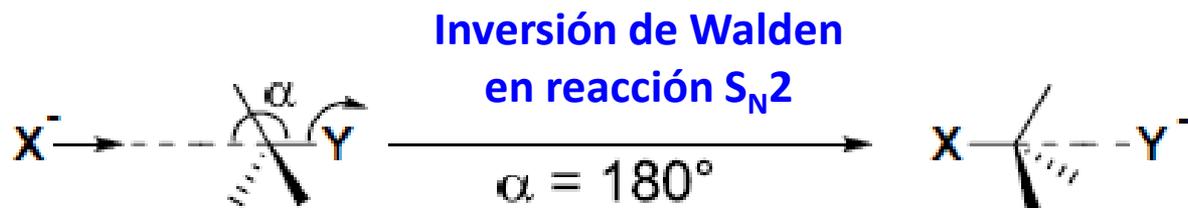


Reacciones catiónicas

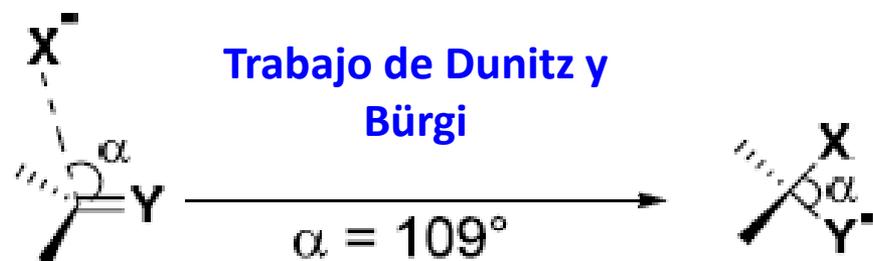


Pasos favorecidos en el estado de transición

Sistema tetraédrico

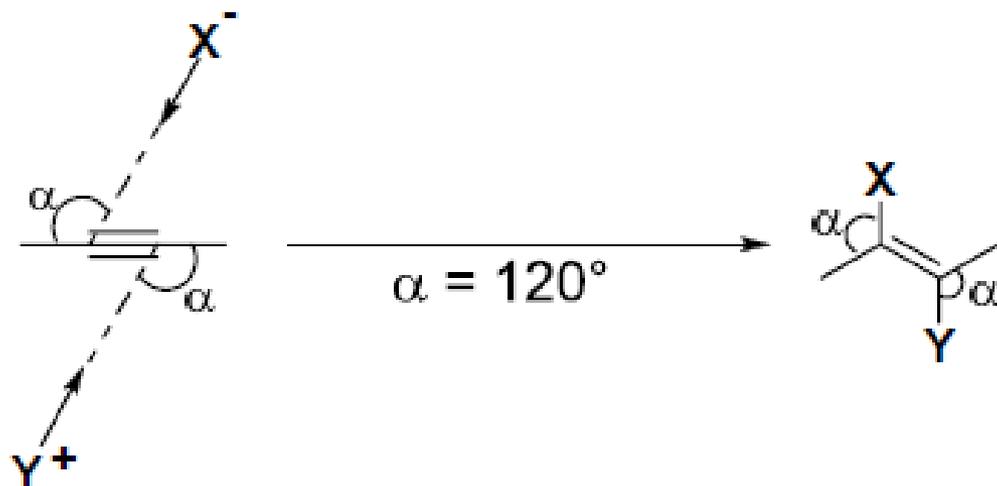


Sistema trigonal

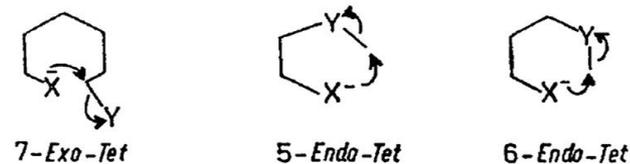
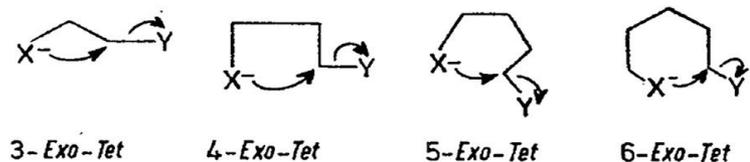


*H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, J. M. Lehn, and G. Wipff, *Tetrahedron*, 1974, 30, 1563.

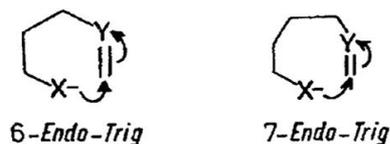
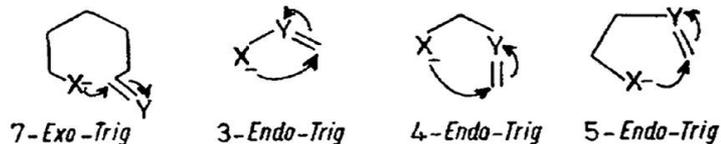
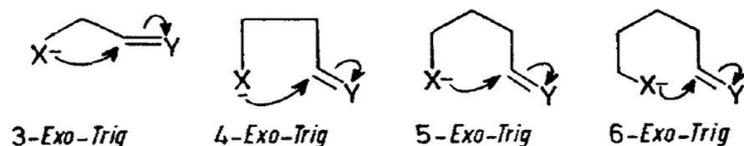
Sistema digonal



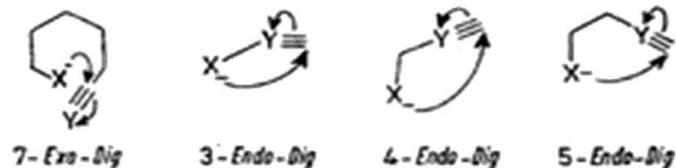
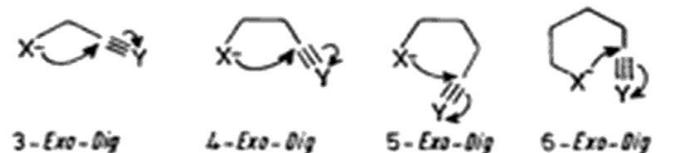
The Baldwin rules: revised and extended



SCHEME 2: Tetrahedral



SCHEME 3: Trigonal



SCHEME 4: Digonal

The Rules are as follows:—

Rule 1: Tetrahedral Systems: Scheme 2.

- (a) 3 to 7-Exo-Tet are all favoured¹ processes with many literature precedents;²
- (b) 5 to 6-Endo-Tet are disfavoured.³

Rule 2: Trigonal Systems: Scheme 3.

- (a) 3 to 7-Exo-Trig are all favoured processes with many literature precedents;⁴
- (b) 3 to 5-Endo-Trig are disfavoured;⁵ 6 to 7-Endo-Trig are favoured.

Rule 3: Digonal Systems: Scheme 4.

- (a) 3 to 4-Exo-Dig are disfavoured processes; 5 to 7-Exo-Dig are favoured;⁶
- (b) 3 to 7-Endo-Dig are favoured.⁷

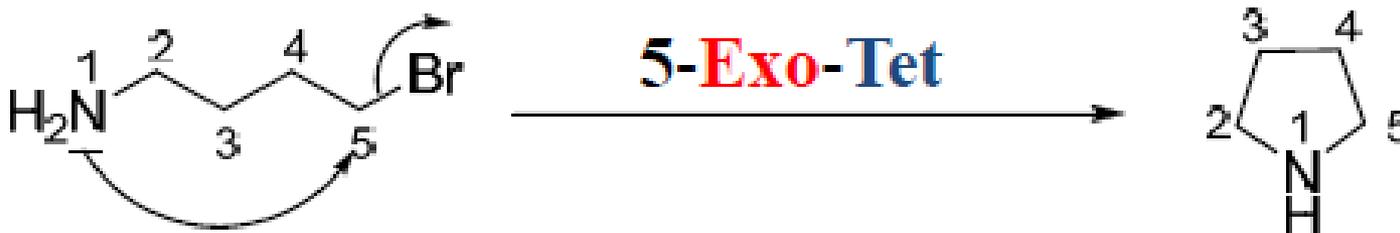
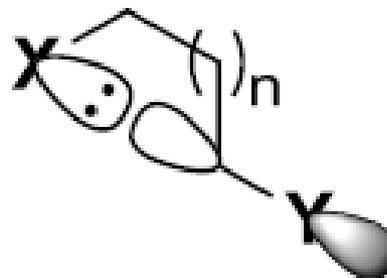
CONCLUSIONES

- **Cierres de anillo favorecidos** son aquellos en los que la longitud y la naturaleza de la de unión de la cadena permite que los átomos terminales logren las trayectorias requeridas para formar el enlace del anillo final.
- **Casos desfavorecidos** requieren una fuerte distorsión de los ángulos de enlace y las distancias para lograr tales trayectorias, y se pueden observar rutas de reacción alternas, y si se presentan, dominarán y el cierre deseado del anillo será difícil.

Sistema Tetrahédrico

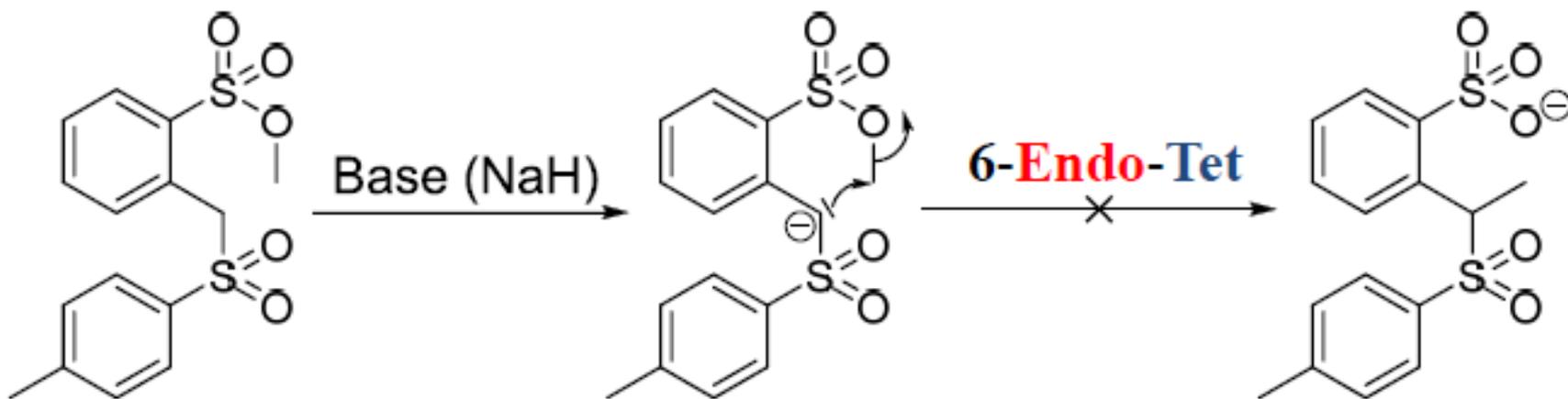
Todas las reacciones **Exo-Tet** son **favorecidas** ya que no hay problemas estereoelectrónicos

El par de electrones en X y el enlace C-Y σ^* se pueden traslapar con éxito (Y es el grupo saliente)



Sistema Tetrahédrico

Todas las reacciones **Endo-Tet** son **desfavorecidas**



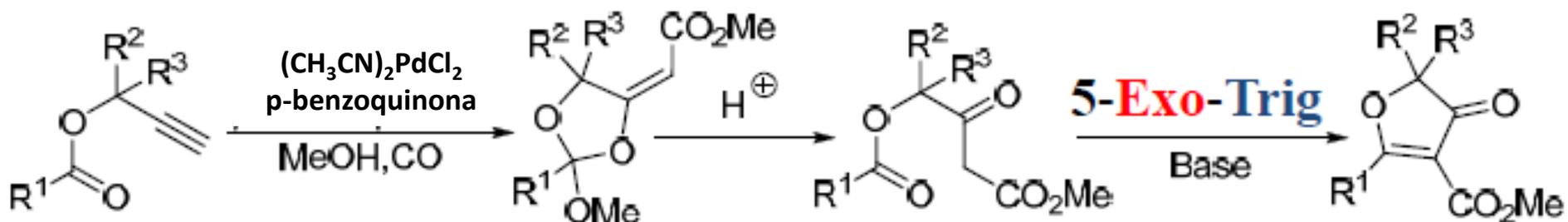
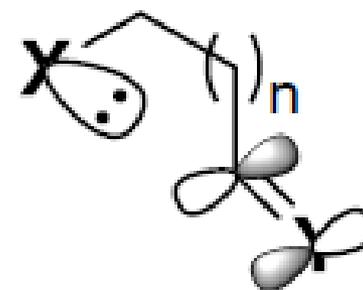
Se ha descrito una reacción intermolecular (demostrada por Eschenmoser con el grupo CD₃ sólo puede ocurrir reacción intermolecular (este se demostró por Eschenmoser* con CD₃ en lugar del grupo metilo) . La razón es el ángulo de traslape del orbital (120 °) para el que la alternativa intramolecular es desfavorable desde el punto de vista estereoquímico

*L. Tenud, S. Farooq, J. Seibl, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta*, 1970, 53, 2059.

Sistema Trigonal

Todas las reacciones **Exo-Trig** son **favorecidas**

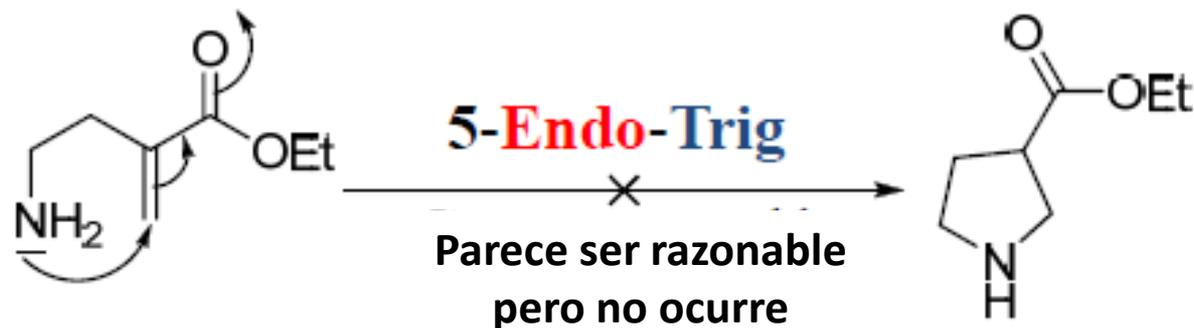
Facilidad de par de electrones en X para traslaparse con C=Y para formar un nuevo enlace



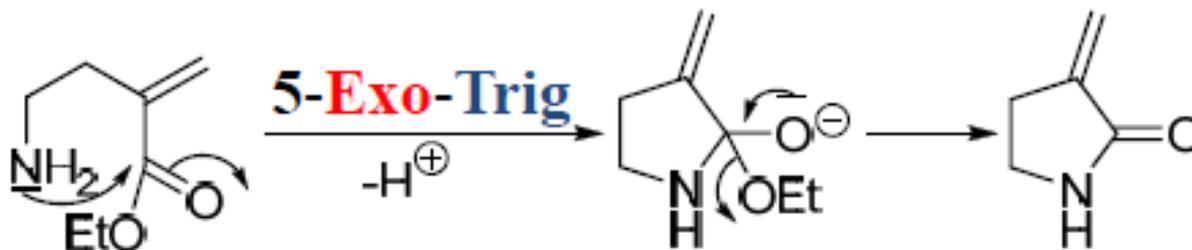
*K. Kato *et al.*, *Tetrahedron*, 2006, 62, 2545.

Sistema Trigonal

Las reacciones 3 a 5 **Endo-trig** son **desfavorecidas**:
e.g. 5-Endo-trig



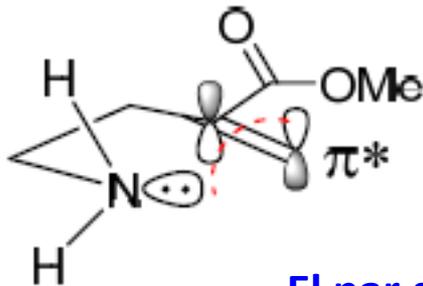
¿Cuál es la reacción que si se observa?



Sistema Trigonal

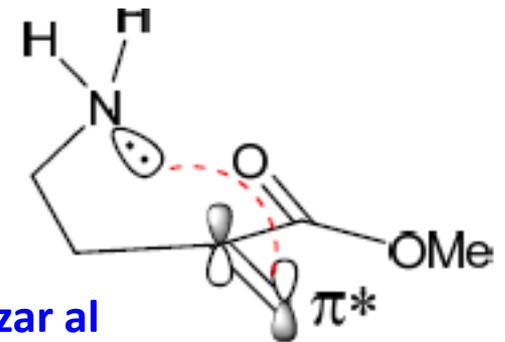
¿Por qué razón es tan mala la reacción 5-Endo-trig?

Mala alineación

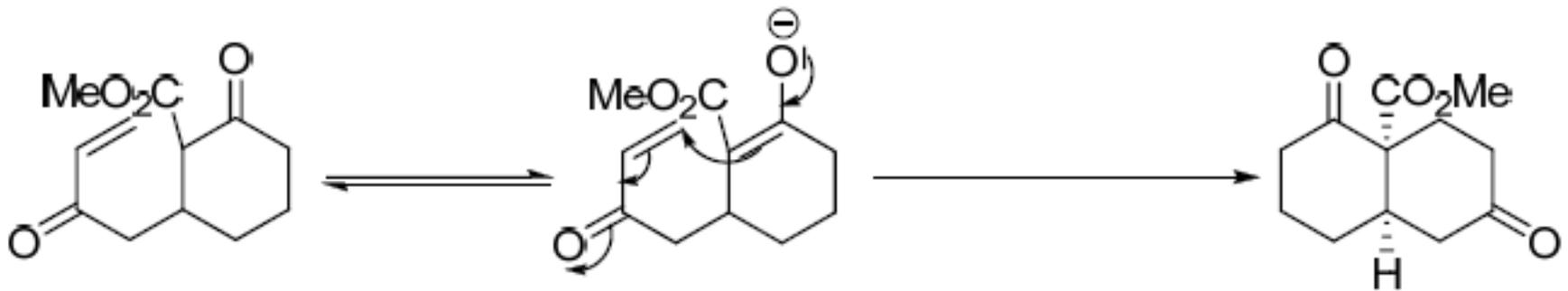


El par de electrones del N no puede alcanzar al orbital π^* del aceptor de Michael

Esta demasiado alejada

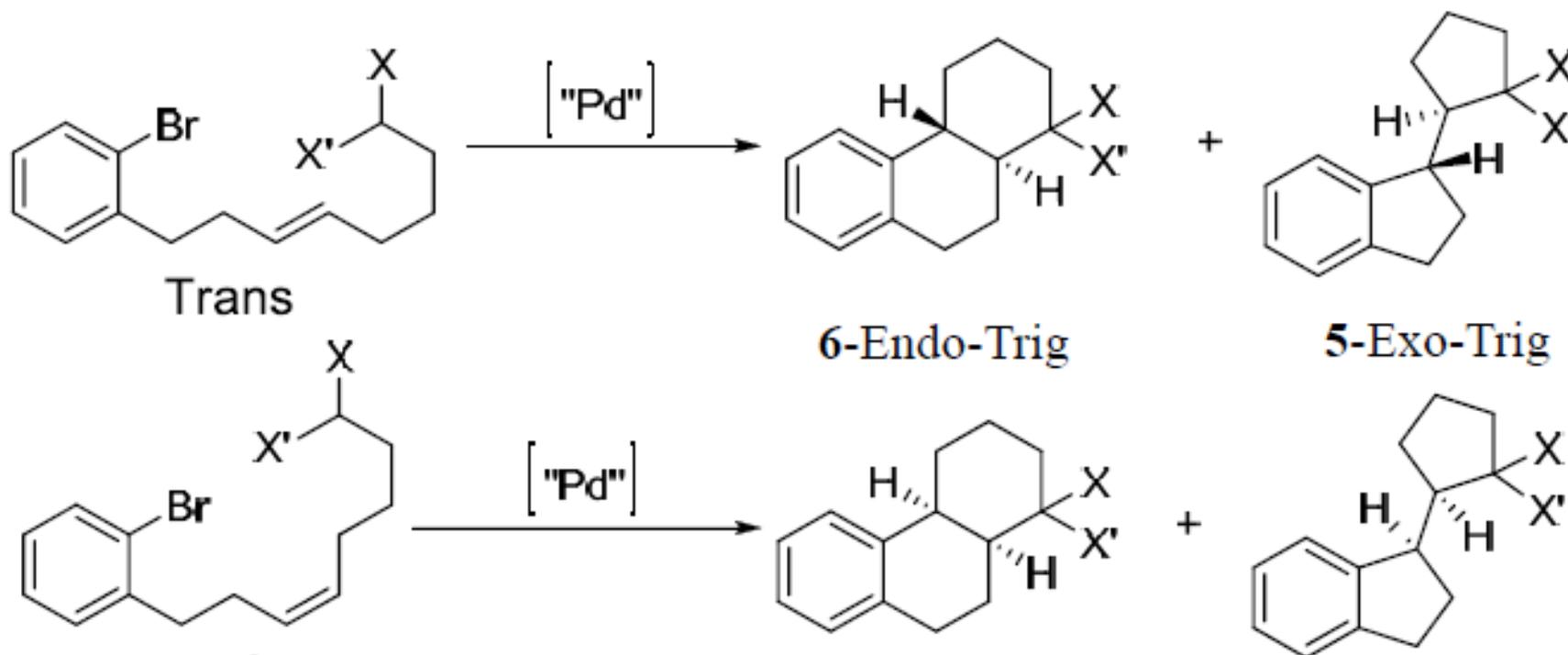


Sin embargo, si se incrementa la longitud de la cadena, si es posible la ciclización:



Sistema Trigonal

¿Proceso 5-Exo-Trig a 6-Endo-Trig?
Influencia del impedimento estérico*



*D. Bruyère, D. Bouyssi, G. Balme, *Tetrahedron*, 2004, 60, 4007.

Control de la regio- y estero-selectividad con una buena materia prima:

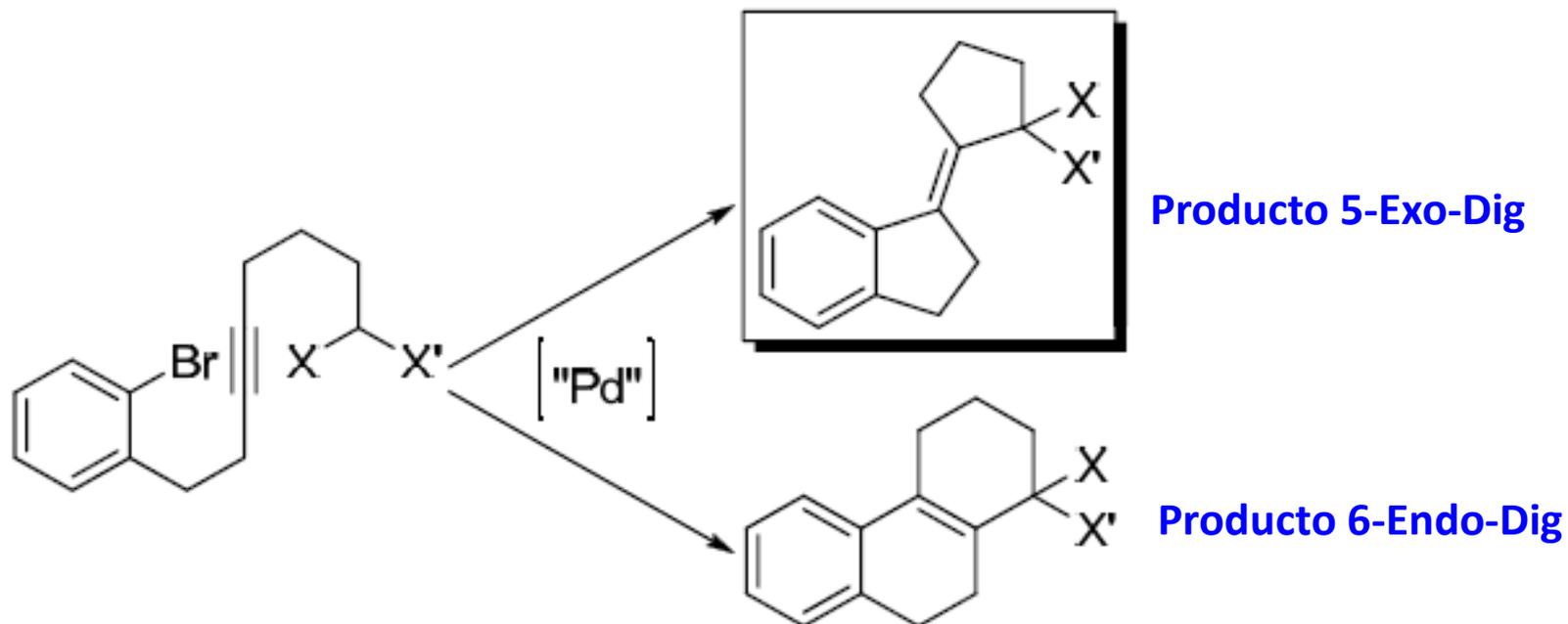
X = X' = CO₂Me dará el producto Exo

X = X' = C≡N dará el producto Endo

Importancia de la estereoquímica del alqueno

Sistema Trigonal

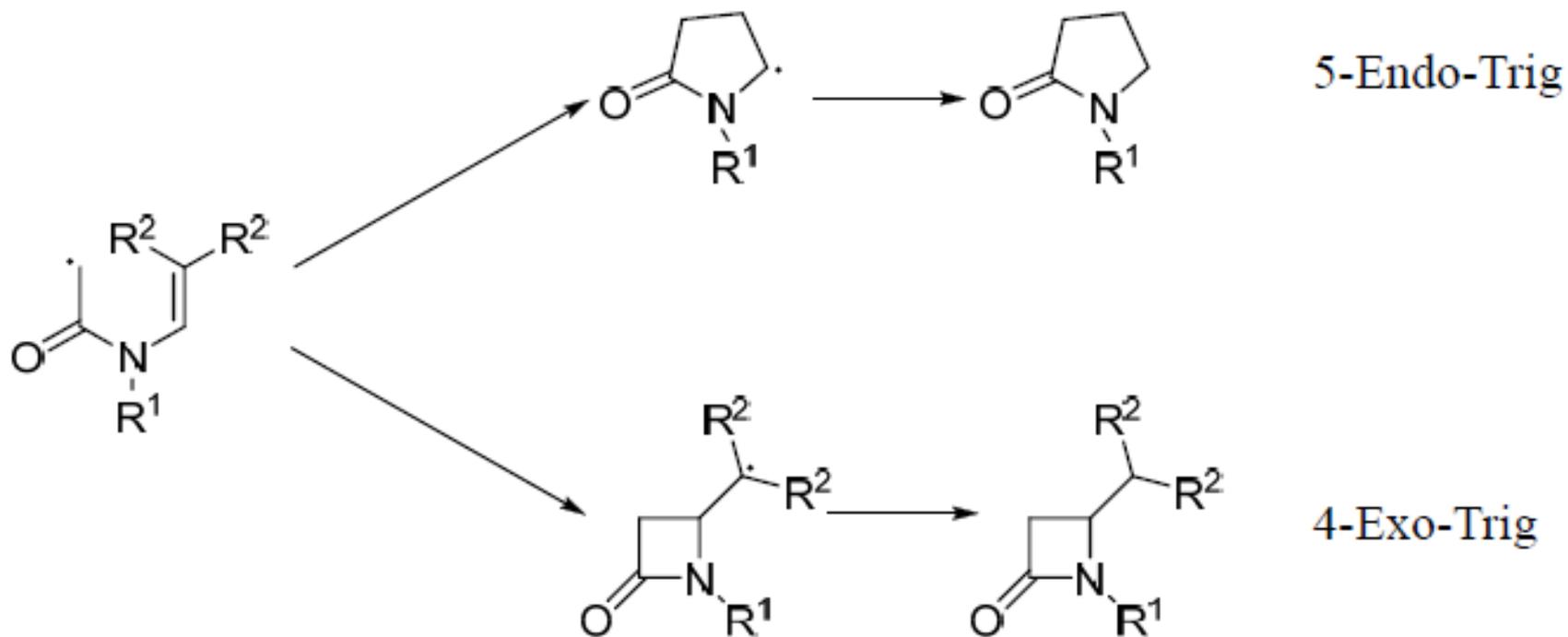
¿Procesos 5-Exo-Trig a 6-Endo-Trig'
El caso de compuestos acetilénicos



El control de la regioselectividad del proceso bicciclización es independiente del volumen del nucleófilo en el caso del compuesto acetilénico .

Sistema Trigonal

Procesos 4-Exo-Trig vs. 5-endo-Trig en ciclizaciones por radicales.*

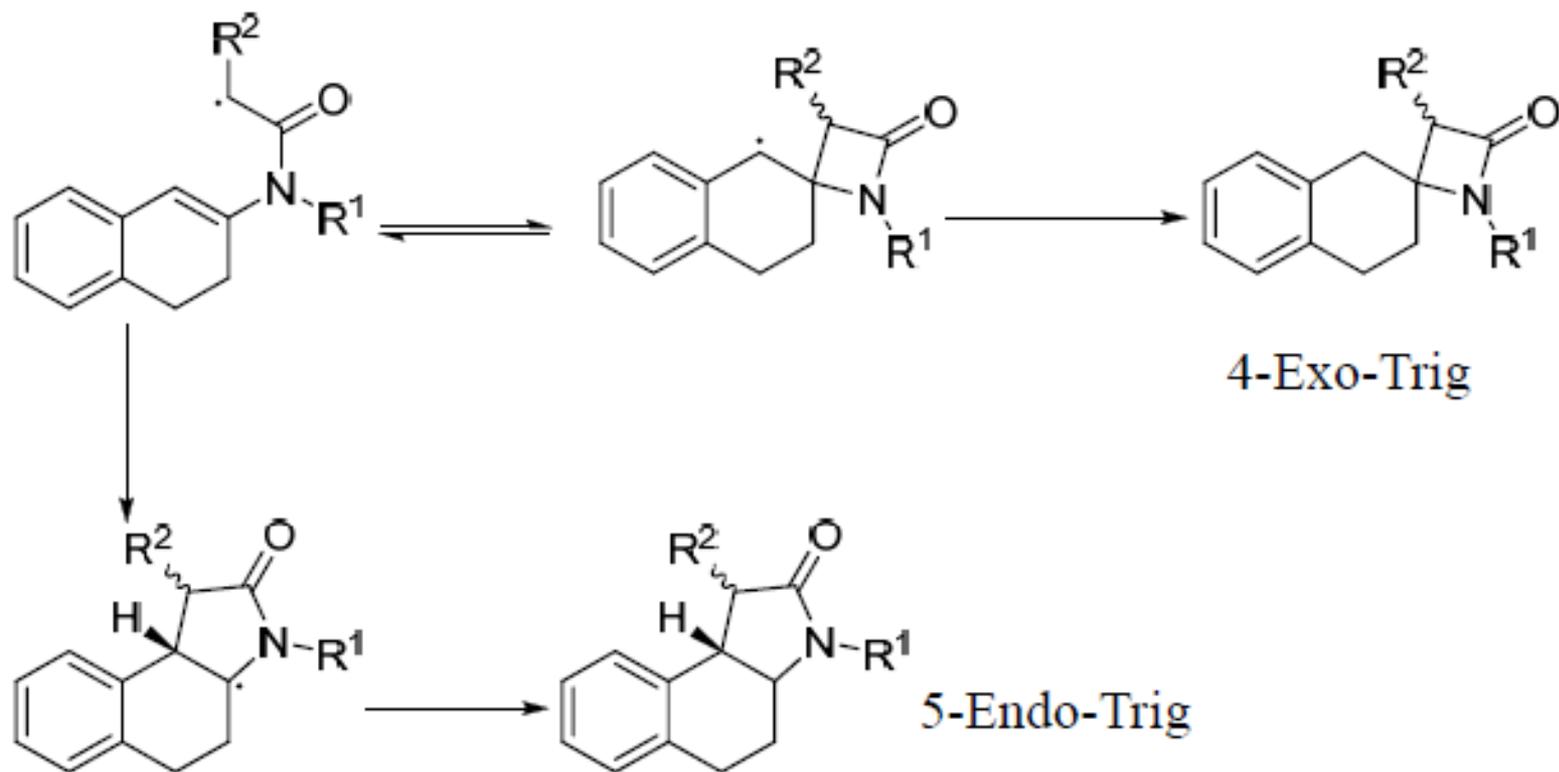


Importancia del tipo de sustituyente R²

*M. Ikeda *et al.*, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1763.

Sistema Trigonal

Procesos 4-Exo-Trig vs. 5-endo-Trig en ciclizaciones por radicales.*



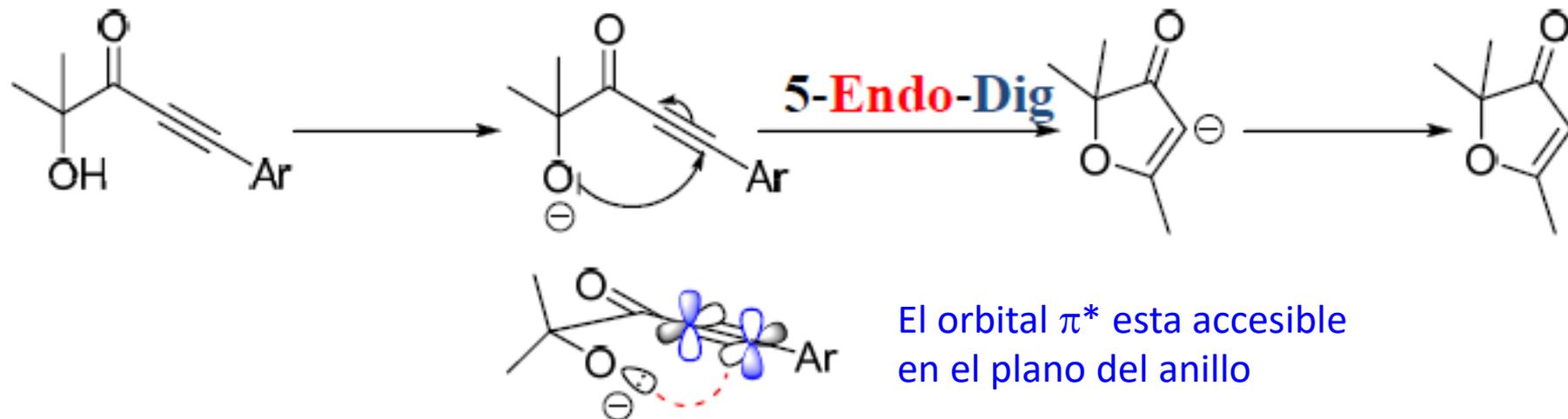
Influencia de los sustituyentes R^2 : si estabilizan (Me, Ph , PhS ...) se forma el producto 5 - Endo-trig.

Producto cinético: 4 - Exo-Trig

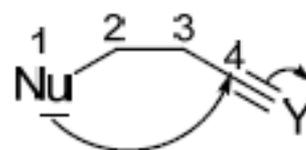
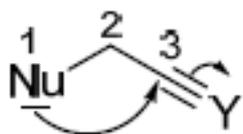
Producto termodinámico: 5 - Endo-Trig .

Sistema Digonal

Todos los procesos Endo-Dig están **favorecidos**



Las ciclizaciones 3- y 4-Exo-Dig son procesos **desfavorecidos**

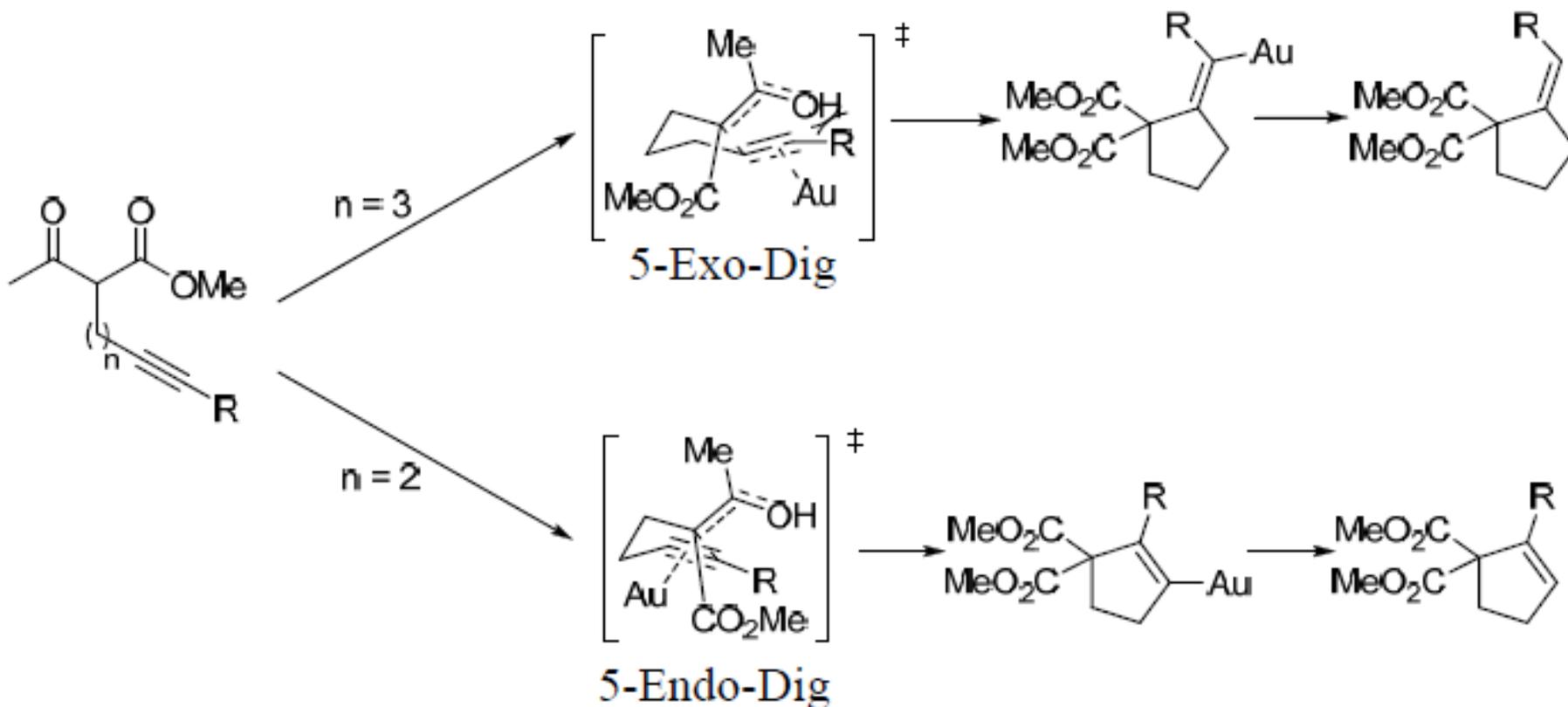


Y = grupo saliente

El nucleófilo no puede atacar con el ángulo requerido de 120°

Sistema Digonal

¿La ciclización 5-Exo-Dig vs. 5-Endo-Dig?. Un ejemplo con catalisis de Au*

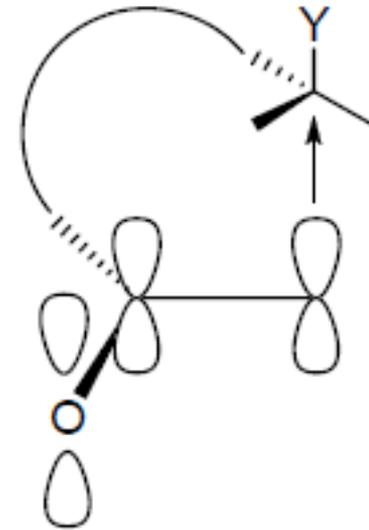
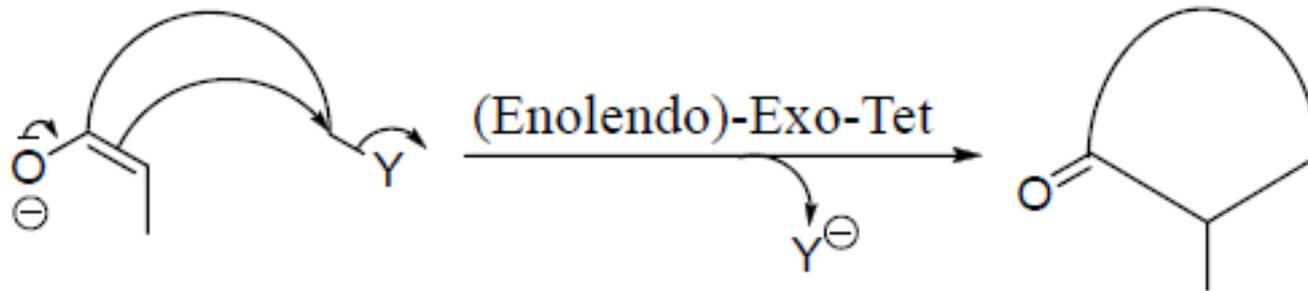


5-Exo-Dig no se ve favorecida desde el punto de vista estérico \Rightarrow limitación a alquinos terminales

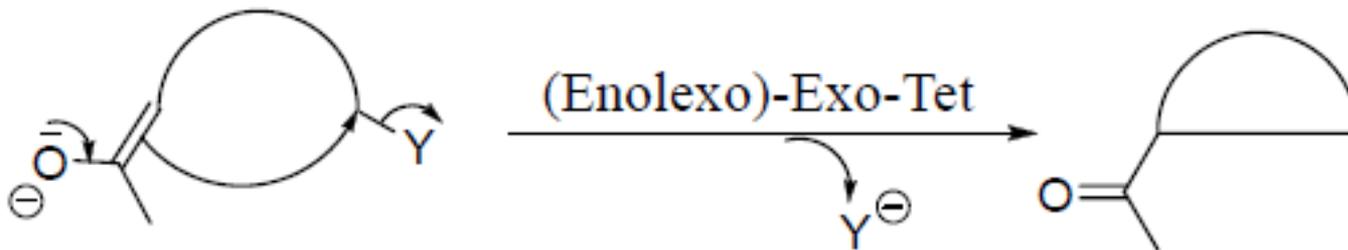
5-Endo-Dig no hay tensión en el estado de transición \Rightarrow ciclización permitida

*S. T. Staben *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, 43, 5350.

Alquilación intramolecular de enolatos de cetona*



Restricciones estéricas



Alquilación Endocíclica: los anillos de 6- y 7-miembros **son favorecidos**

Los anillos de 3- a 5- **son desfavorecidas**

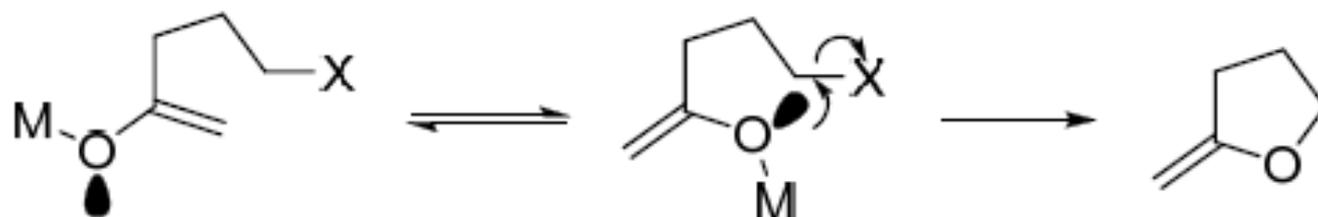
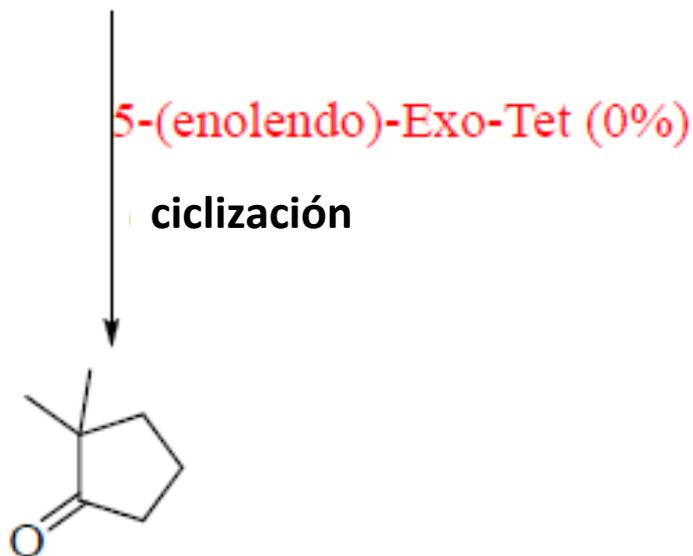
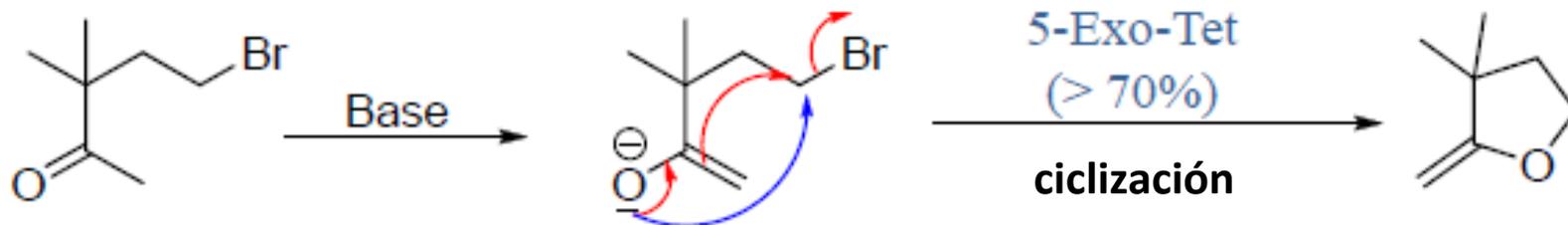
Alquilación Exocíclica: los anillos de 3- a 7-miembros **son favorecidos**

Ángulo de ataque (aproximación): 180°

*J. E. Baldwin, M. J. Lusch, *Tetrahedron*, 1982, 38, 2939.

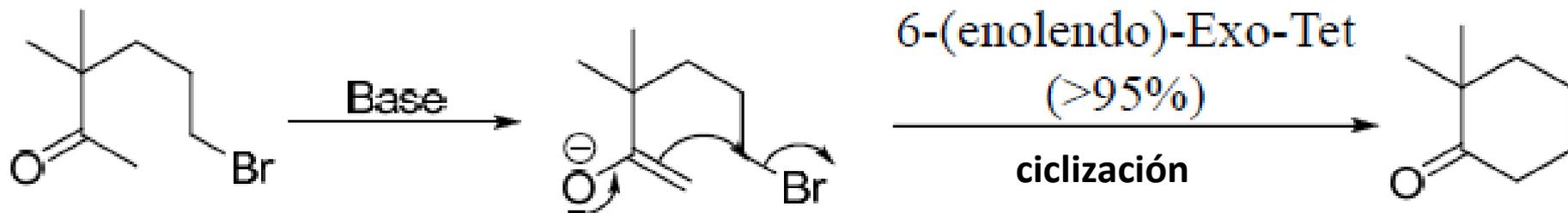
Alquilación intramolecular de enolatos de cetona*

Procesos de ciclización **5-(enolendo)-Exo-Tet** vs. **5-Exo-Tet**



Alquilación intramolecular de enolatos de cetona*

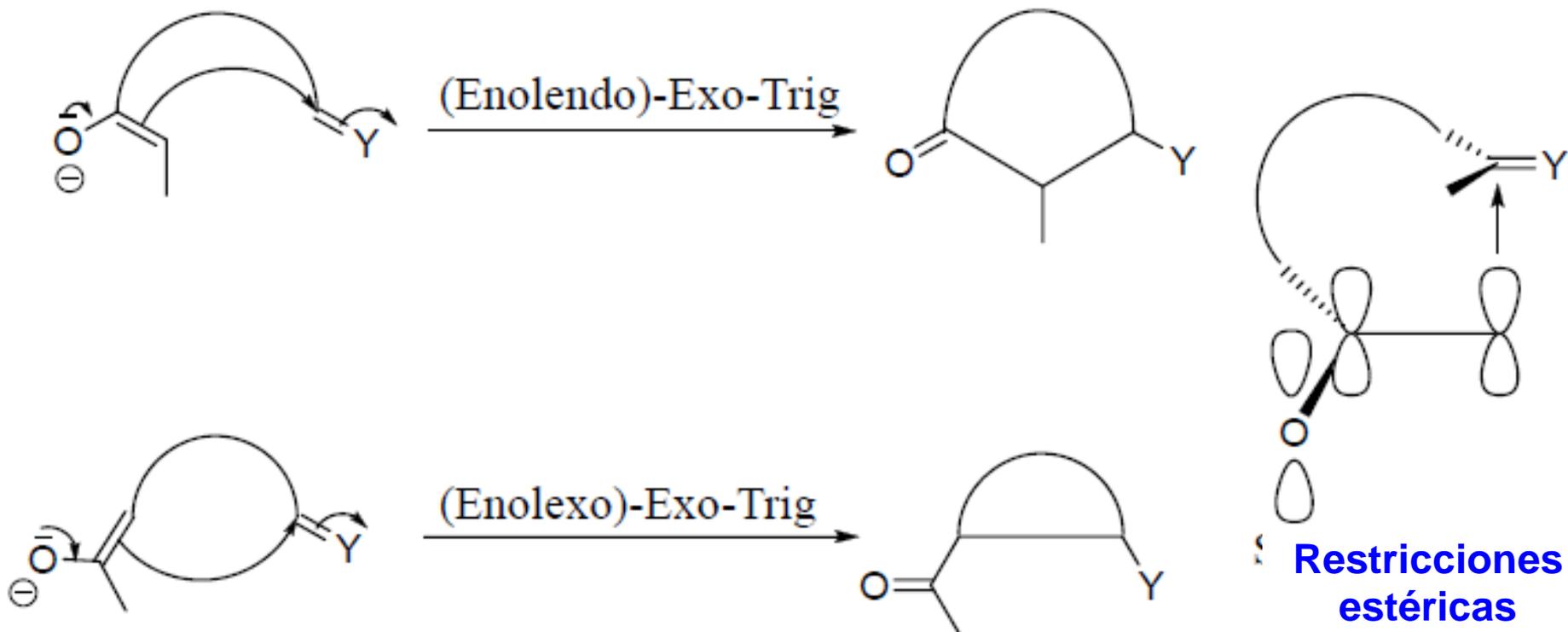
Procesos de ciclización **5-(enolendo)-Exo-Tet** es favorecido



En este caso **la longitud de la cadena** permite la ciclización

La ciclización 6-Exo-Tet **no se observa**

Condensación aldólica intramolecular



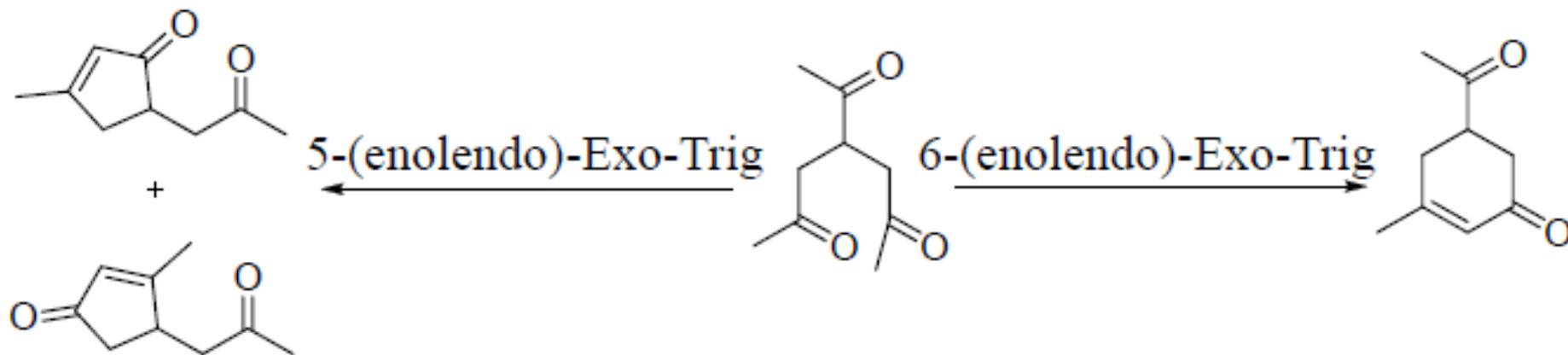
La condensación endocíclica: anillos de 6- y 7-meimbros son **favorecidos**. Los anillos de 3 a 5 **son desfavorecidos**

La condensación exocíclica: anillos de 3- a 7-meimbros son **favorecidos**.

Ángulo de ataque (aproximación: 109°)

Condensación aldólica intramolecular

Procesos de ciclización **6-(enolendo)-Exo-Trig** vs. **5-(enolendo)-Exo-Trig**



Producto aldol de 5 miembros. 4 combinaciones posibles

Producto aldol de 6 miembros: 2 combinaciones posibles

Predicción: la condensación **6-(enolendo)-Exo-Trig** es la que predomina o el **único proceso**

Condensación aldólica intramolecular

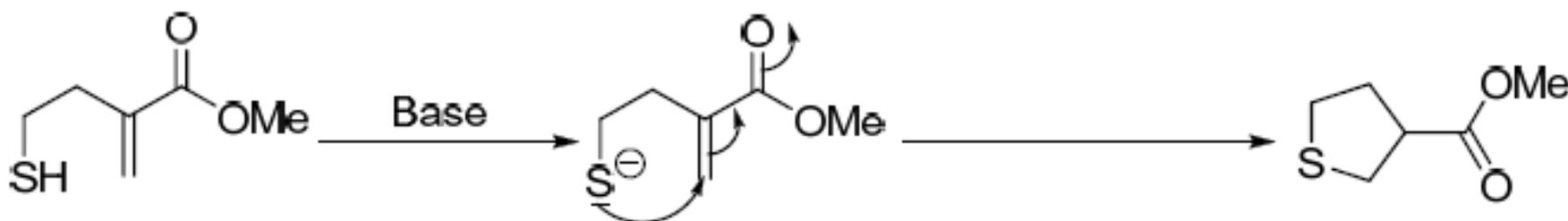
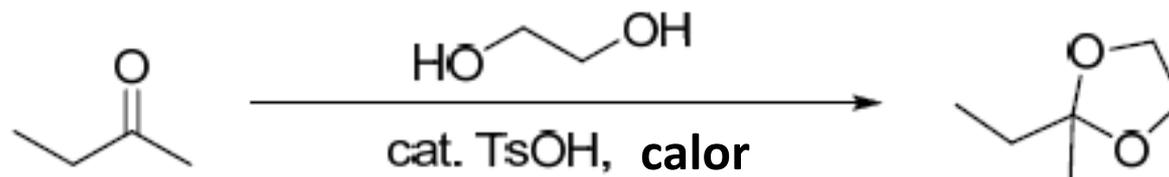
Confirmación de la formación exclusiva de proceso **6-(enolendo)-Exo-Trig**



Confirmación por IR:

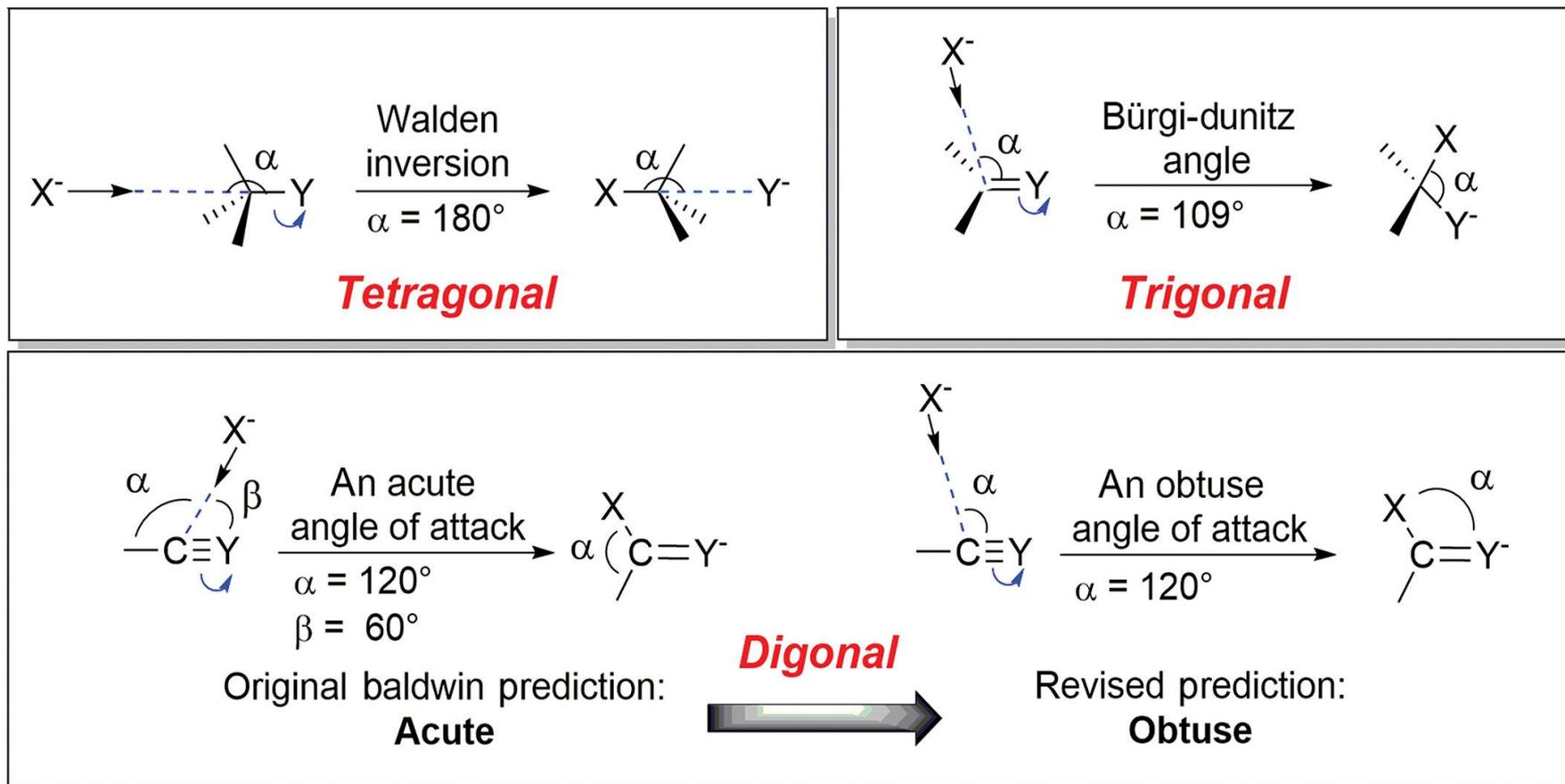
Enlace C=O de la **ciclohexanona** (1707 cm⁻¹) (no se observa el C=O de la ciclohexanona)
La formación de la ciclohexanona predomina aún sobre la formación de la ciclohexanona, la cual es favorecida desde el punto de vista estadístico

Excepciones de las reglas de Baldwin



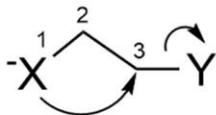
De acuerdo a las reglas de Baldwin, los procesos 5-Endo-Trig **son desfavorecidos**, pero cuando las reacciones son termodinámicamente muy favorecidas y no hay otra ruta alterna, esta ciclización es la que se lleva a cabo

The Baldwin rules: revised and extended

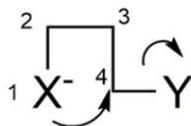


The Baldwin rules: revised and extended

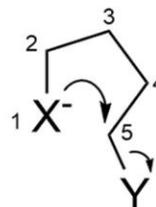
All exo-tet cyclizations are **favored**



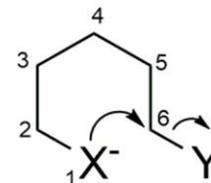
3-exo-Tet



4-exo-Tet

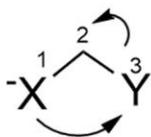


5-exo-Tet

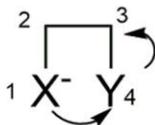


6-exo-Tet

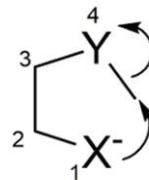
All endo-tet cyclizations are **unfavored** for n less than 7



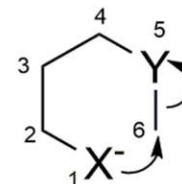
3-endo-Tet



4-endo-Tet



5-endo-Tet



6-endo-Tet

Enolato de cetona y condensación aldólica

	Exo-Tet		Exo-Trig	
Tamaño	Enol-endo	Enol-exo	Enol-endo	Enol-exo
3	X	✓	X	✓
4	X	✓	X	✓
5	X	✓	X	✓
6	✓	✓	✓	✓
7	✓	✓	✓	✓

Resumen general

	Enlaces exocíclicos			Enlaces endocíclicos		
Tamaño del anillo	<i>sp</i> (dig)	<i>sp</i> ² (trig)	<i>sp</i> ³ (tet)	<i>sp</i> (dig)	<i>sp</i> ² (trig)	<i>sp</i> ³ (tet)
3	x	√	√	√	x	
4	x	√	√	√	x	
5	√	√	√	√	x	x
6	√	√	√	√	√	x
7	√	√	√	√	√	

CONCLUSIONES

Las Reglas de Baldwin indican sólo lo que es favorecido (o no) y NO los que es permitido o prohibido

Reglas dependen de la geometría, el tamaño del anillo, si la reacción es *exo* o *endo* y del átomo reactivo

La modificación estructural puede tener un impacto sobre la viabilidad de la reacción.

Las reglas describen reactividad cinética para la reacción de cierre de anillo