

Reglas de Baldwin

Reglas de Baldwin:

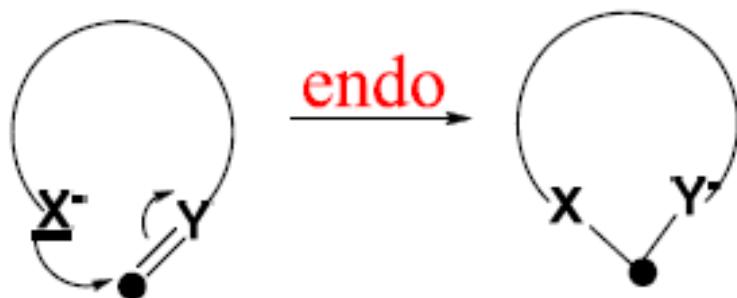
- Son reglas empíricas sobre la probabilidad de cierre de un anillo.
- Predicciones basadas en observaciones y efectos esteroelectrónicos
- Importancia de las distancias de enlace y las orientaciones de los centros reactivos apropiados para la generación de un nuevo enlace.
- Las reglas no se aplican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



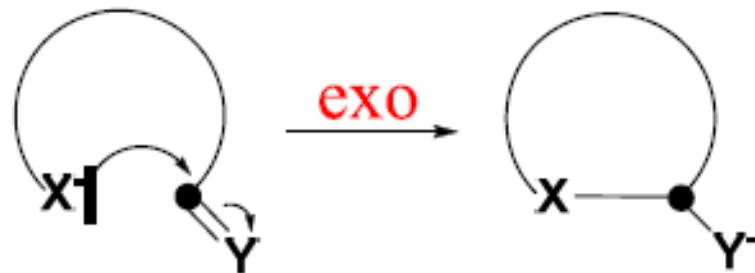
J. E. Baldwin, J. Chem. Soc., Chem. Comm.,
1976, 734.

¿Por que se usan los prefijos endo o exo?

Endo: cuando el enlace que se rompe es endocíclico



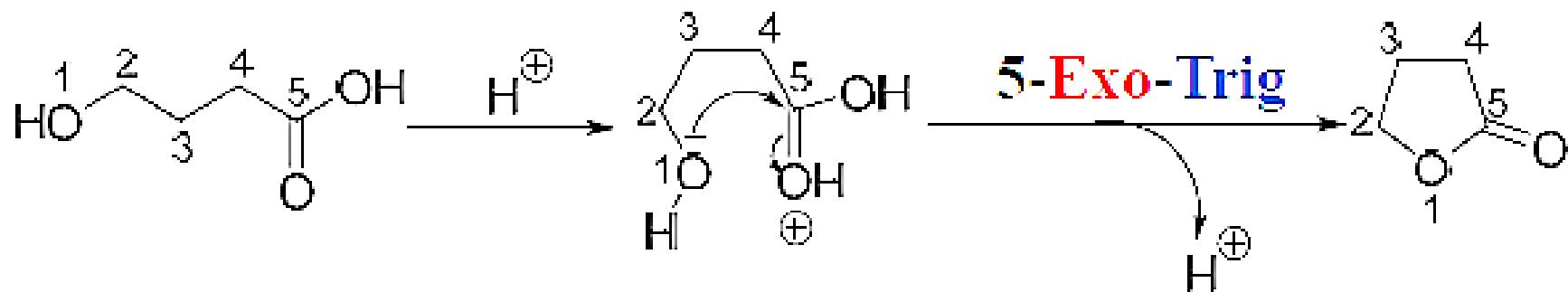
Exo: cuando el enlace que se rompe es exocíclico



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**).

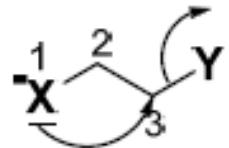
- **Digonal** para carbono con hibridación sp
- **Trigonal** para carbono con hibridación sp^2
- **Tetraédrico** para carbono con hibridación sp^3



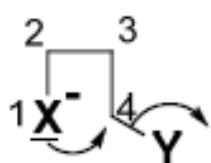
Regla 1. Sistemas tetraédricos

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

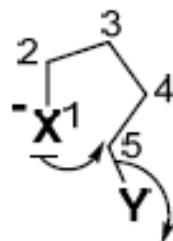
5 a 6 *Endo-tet* todos son procesos desfavorecidos



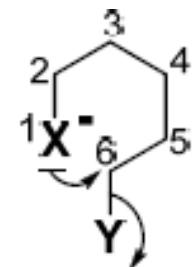
3-Exo-Tet



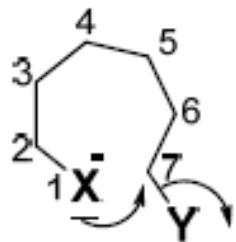
4-Exo-Tet



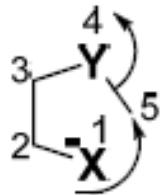
5-Exo-Tet



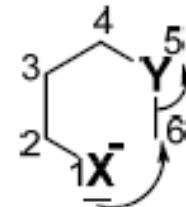
6-Exo-Tet



7-Exo-Tet



5-Endo-Tet

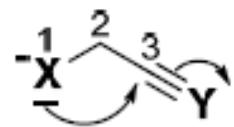


6-Endo-Tet

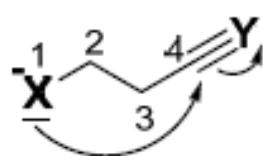
Regla 2. Sistemas digonales

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

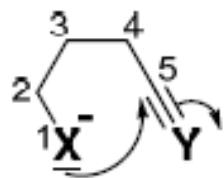
3 a 4 Exo-Dig todos son desfavorecidos



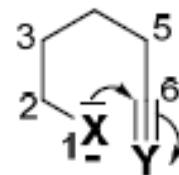
3-Exo-Dig



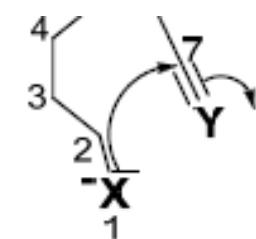
4-Exo-Dig



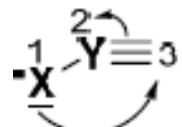
5-Exo-Dig



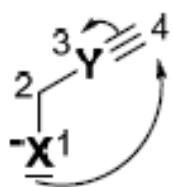
6-Exo-Dig



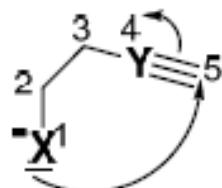
7-Exo-Dig



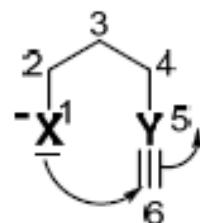
3-Endo-Dig



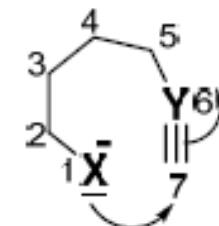
4-Endo-Dig



5-Endo-Dig

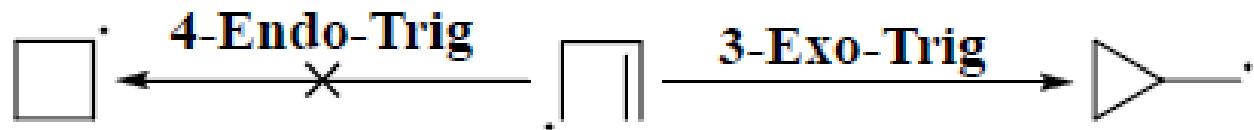


6-Endo-Dig

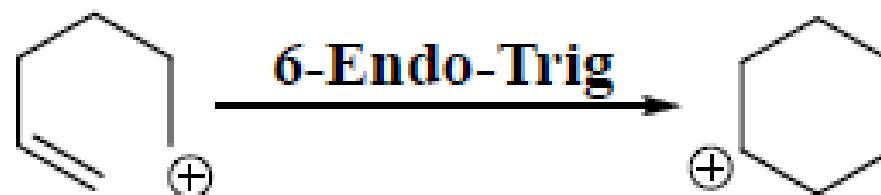
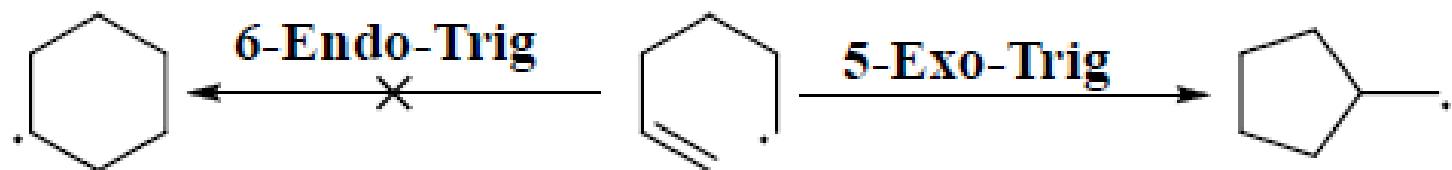


7-Endo-Dig

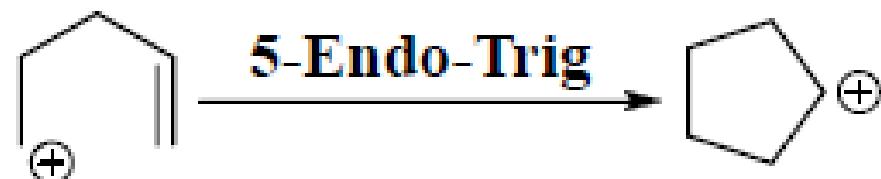
Otras aplicaciones de las reglas de Baldwin



Reacciones homolíticas

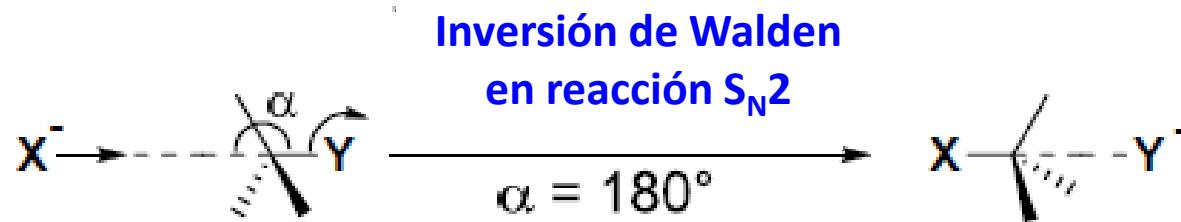


Reacciones catiónicas

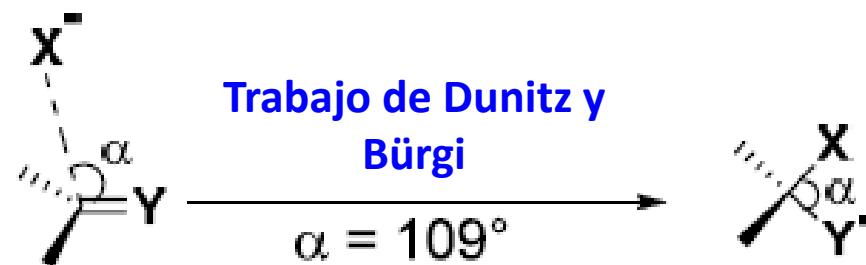


Pasos favorecidos en el estado de transición

Sistema tetraédrico

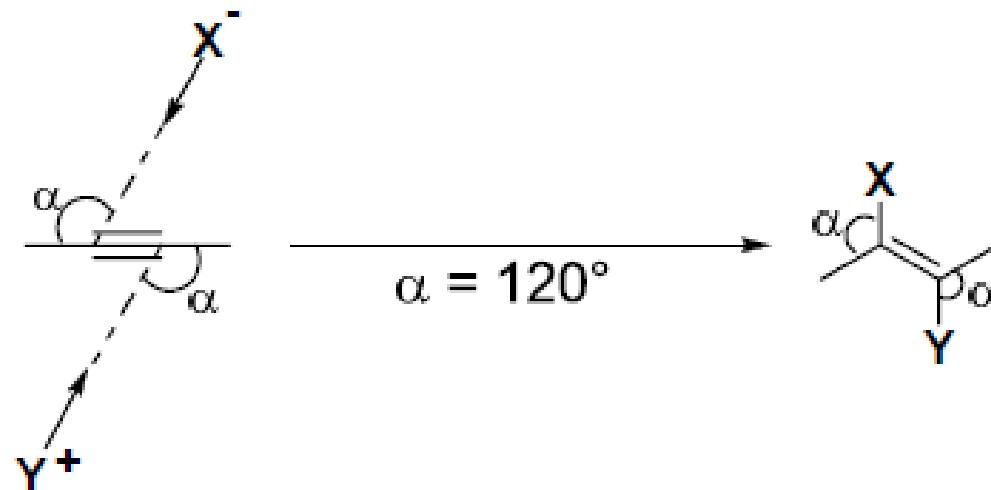


Sistema trigonal



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

Sistema digonal



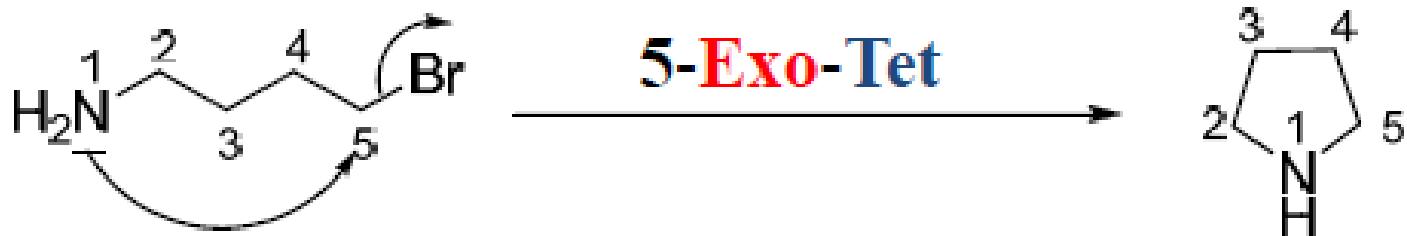
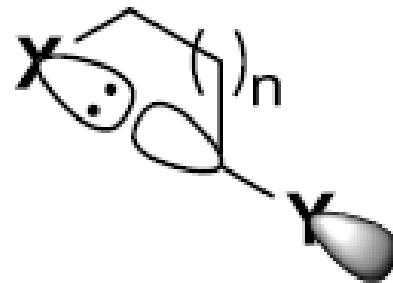
CONCLUSIONES

- **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

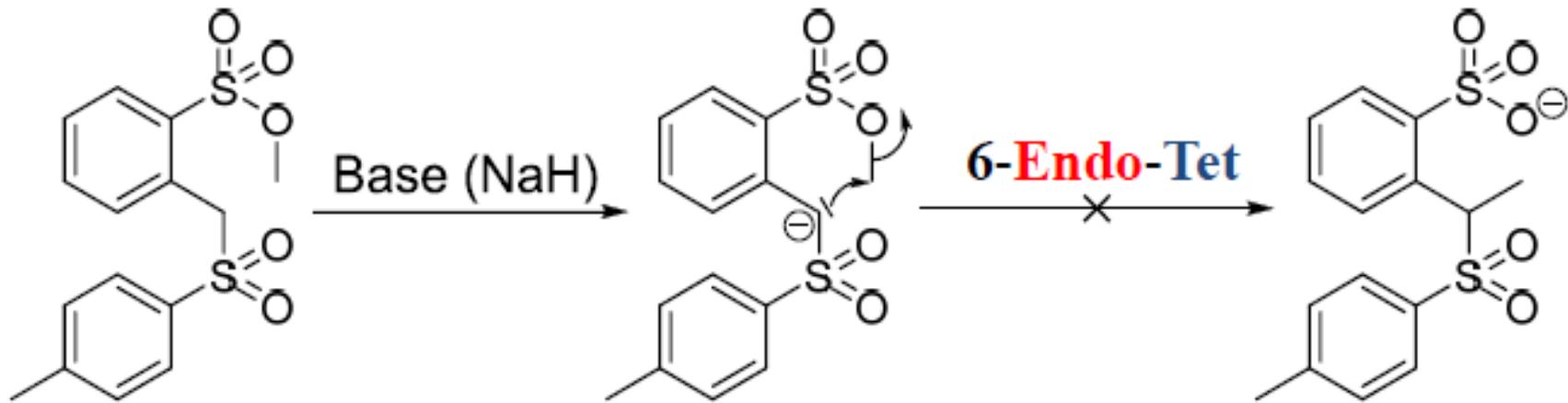
Todas las reacciones ***exo-tet*** son **favorecidas** ya que no hay problemas estereoelectrónicos

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



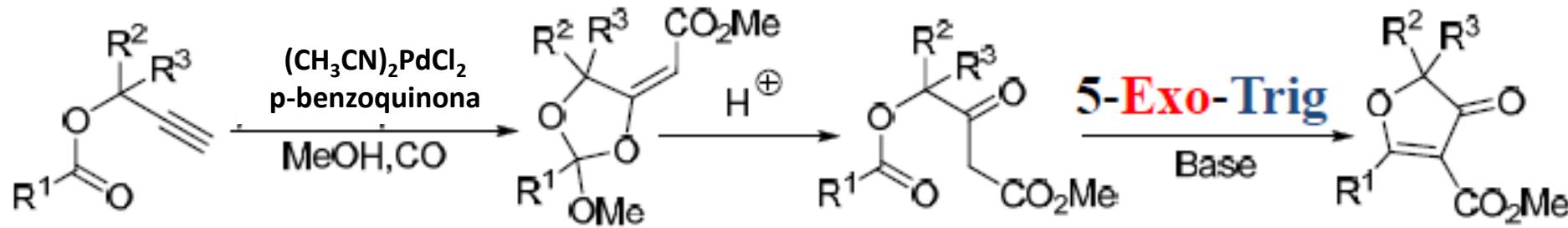
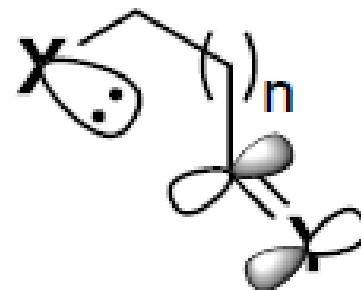
Ser ha descrito una reacción intermolecular (demostrada por Eschenmoser con el grupo CD₃ sólo puede ocurrir reacción intermolecular (este se demostró por Eschenmoser* con CD₃ en lugar del grupo metilo) . La razón es el ángulo de traslapo del orbital (120 °) para el que la alternativa intramolecular es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

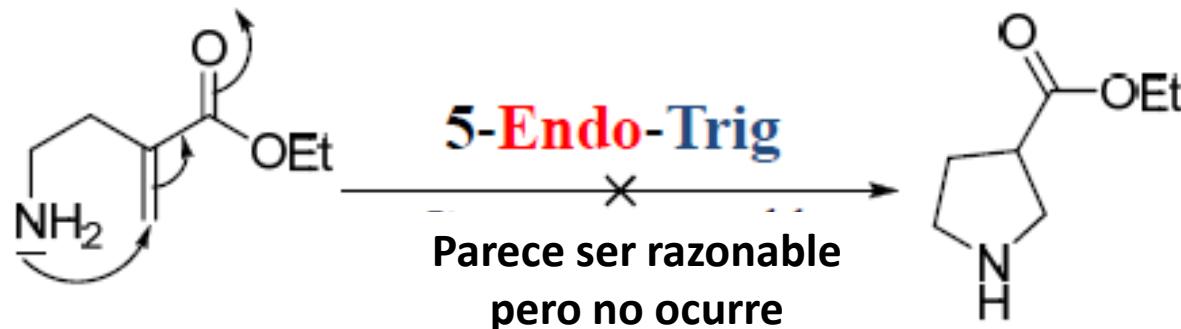
Facilidad de par de electrones en X para traslaparse con C=Y para formar un nuevo enlace



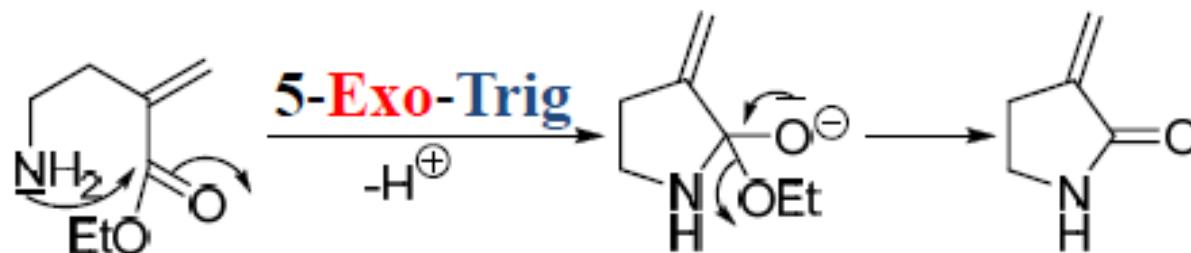
*K. Kato *et al.*, *Tetrahedron*, 2006, 62, 2545.

Sistema Trigonal

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



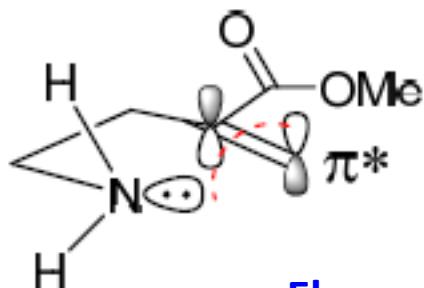
¿Cuál es la reacción que si se observa?



Sistema Trigonal

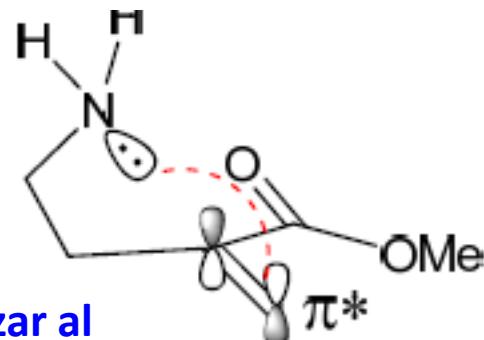
¿Por qué razón es tan mala la reacción 5-endo-trig?

Mala alineación

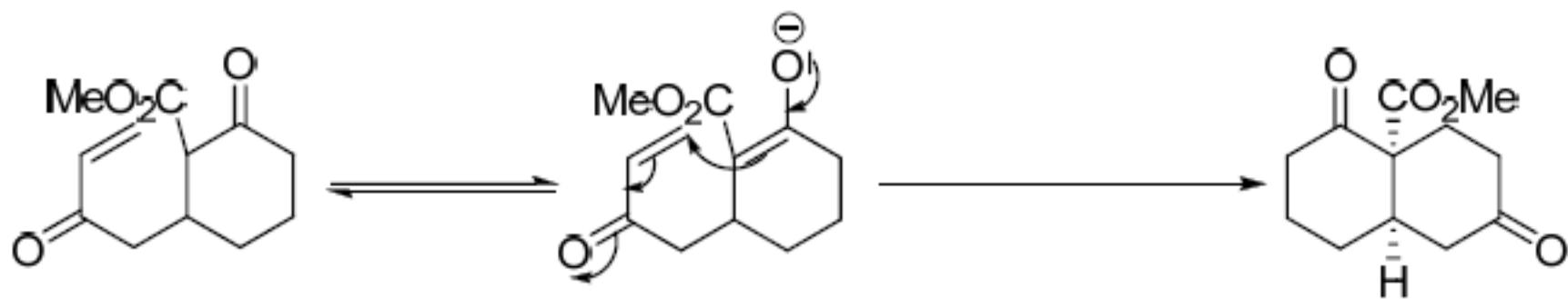


El par de electrones del N no puede alcanzar al orbital π^* del aceptor de Michael

Esta demasiado alejada

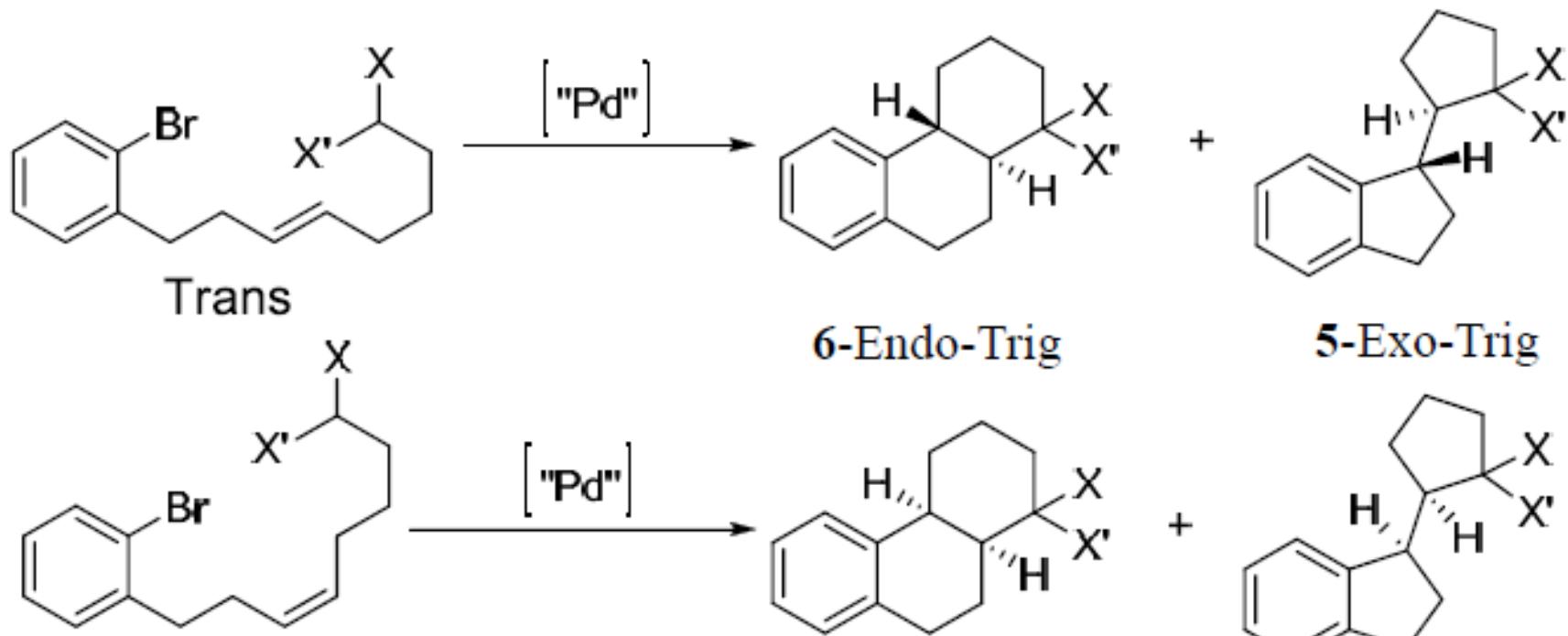


Sin embargo, si se incrementa la longitud de la cadena, si es posible la ciclización:



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:

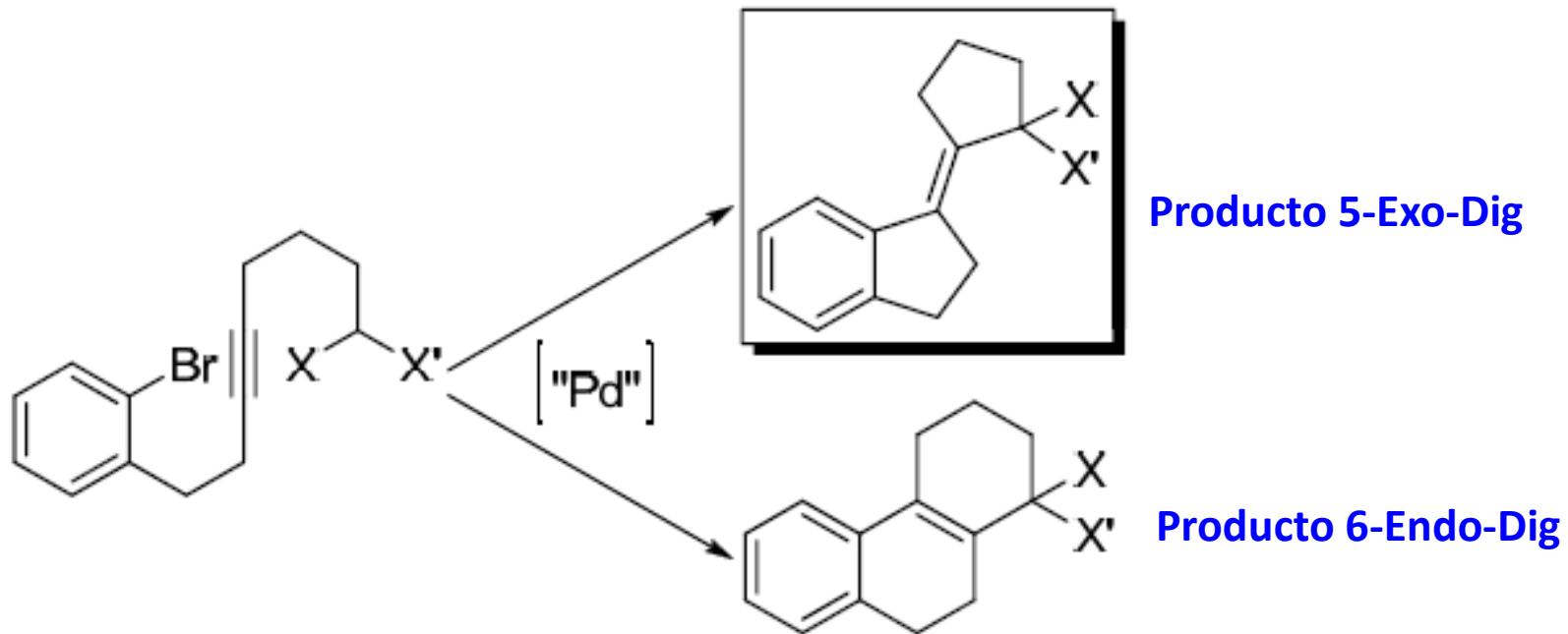
$X = X' = \text{CO}_2\text{Me}$ dará el producto Exo

$X = X' = \text{C}\equiv\text{N}$ dará el producto Endo

Importancia de la estereoquímica del alqueno

Sistema Trigonal

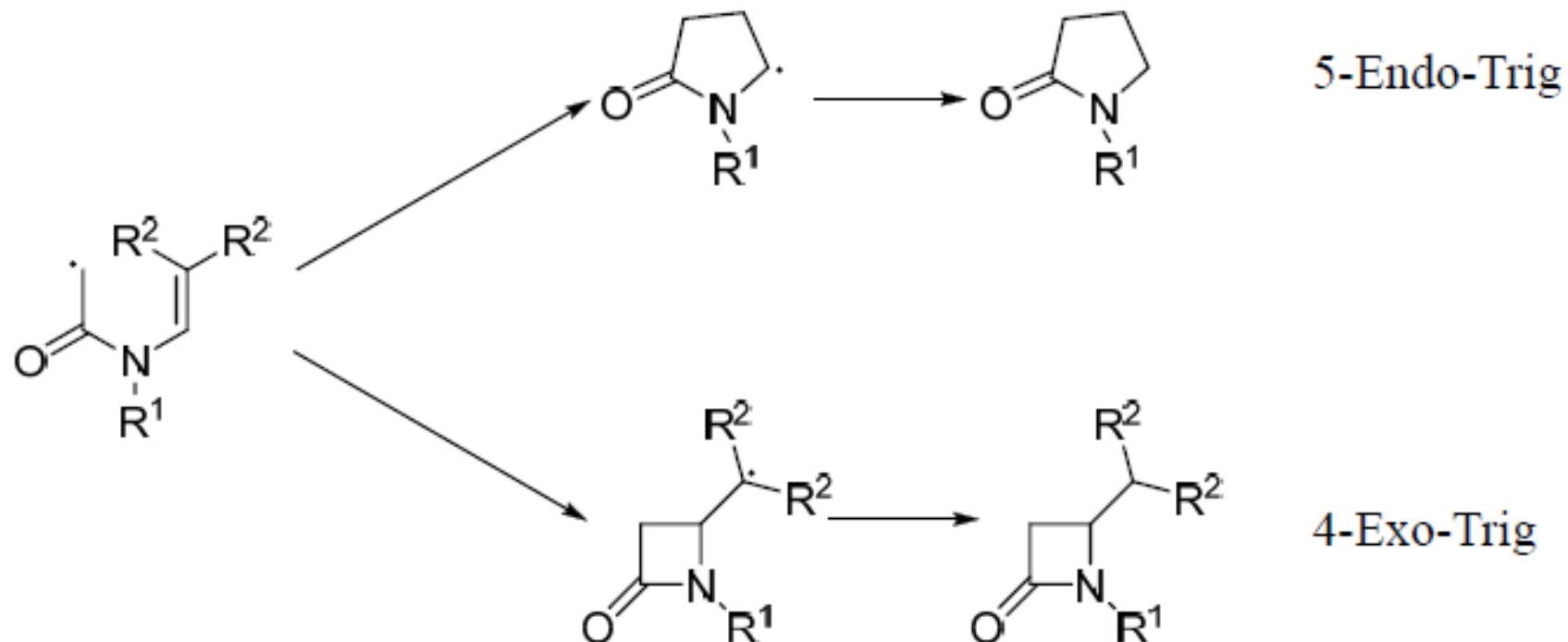
¿Procesos 5-exo-trig a 6-Endo-Trig'
El caso de compuestos acetilénicos



El control de la regioselectividad del proceso bisciclización 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.*

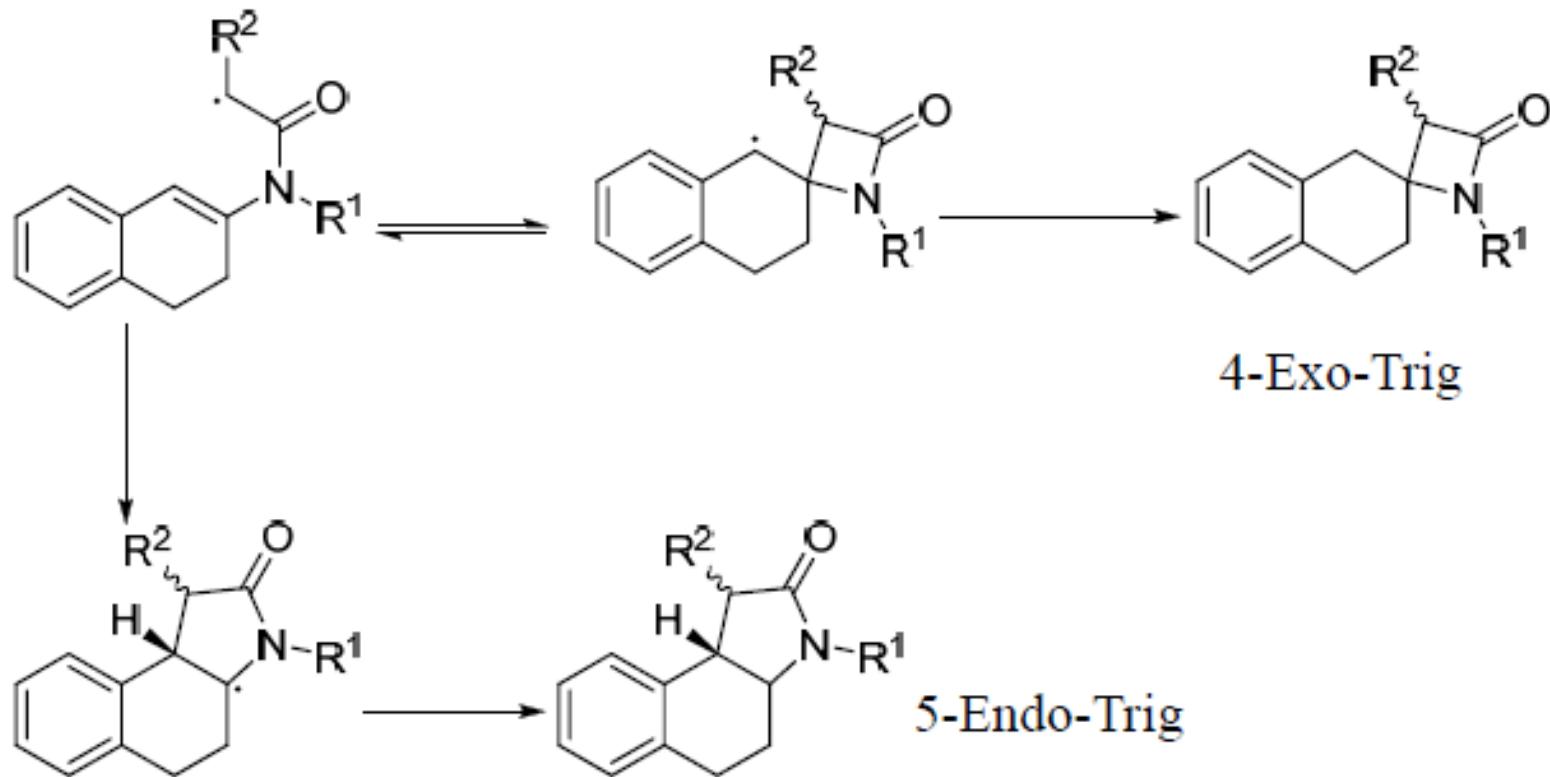


Importancia del tipo de sustituyente R²

*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.*



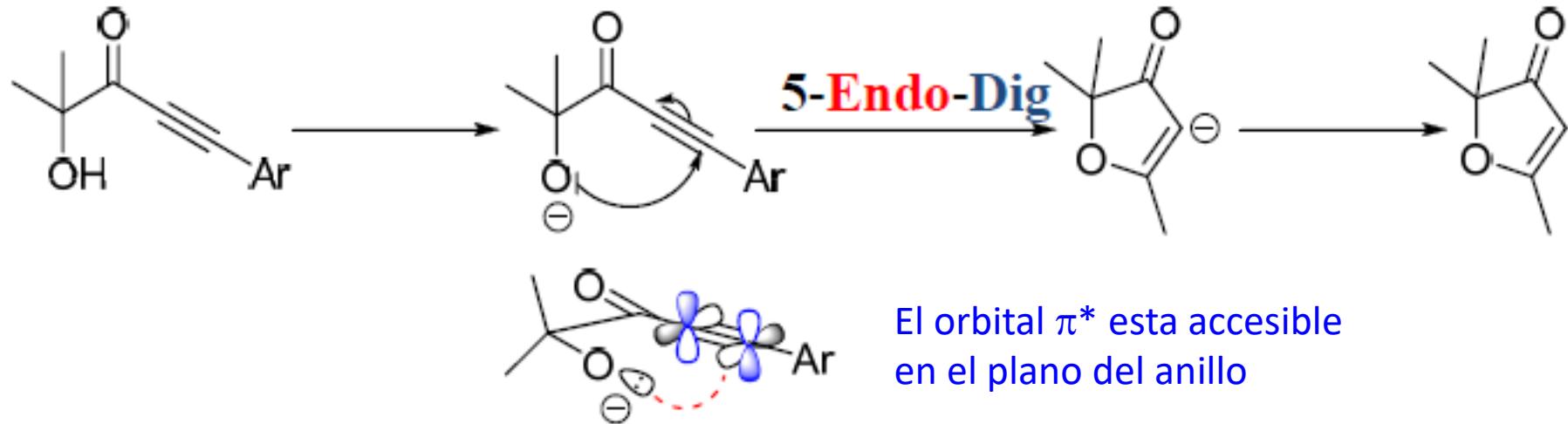
Influencia de los sustituyentes R^2 : si estabilizan (Me, Ph , PhS ...) se forma el producto 5 - Endo-trig.

Producto cinético: 4 - Exo-Trig

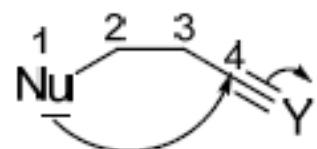
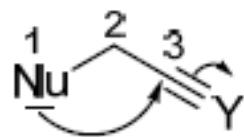
Producto termodinámico: 5 - Endo-Trig .

Sistema Digonal

Todos los procesos endo-dig están favorecidos



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

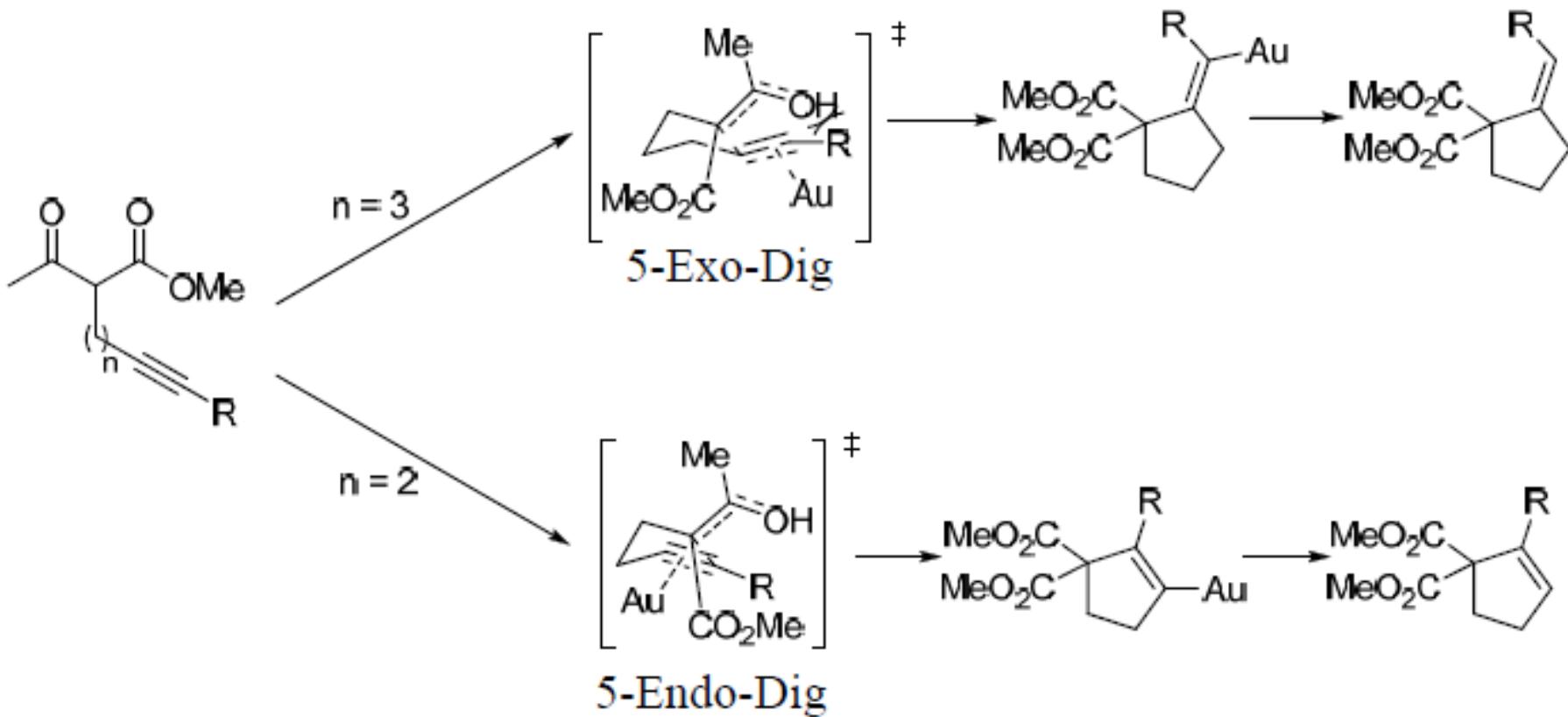


Y = grupo saliente

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

Sistema Digonal

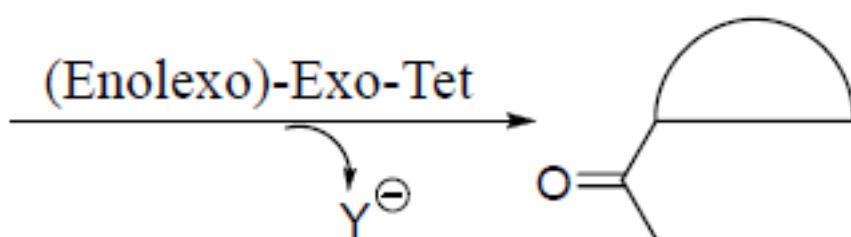
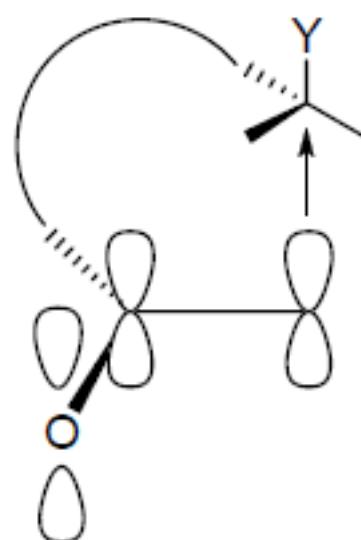
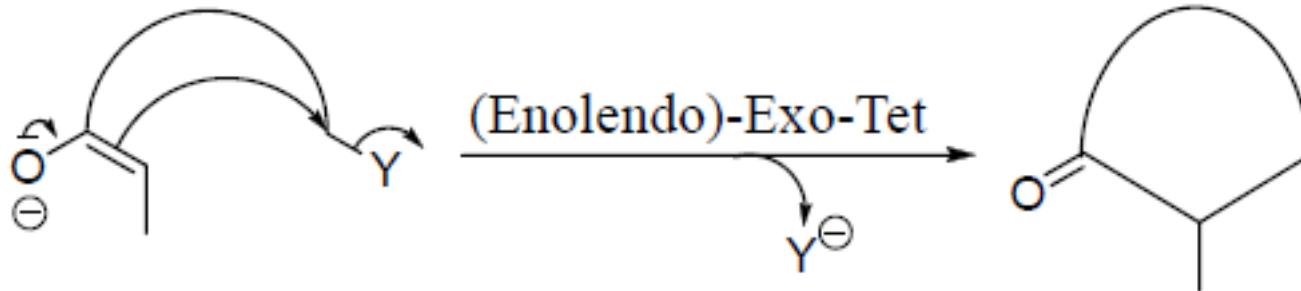
¿La ciclización 5-exo-dig vs. 5-endo-dig?. Un ejemplo con catalisis de Au*



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

Alquilación intramolecular de enolatos de cetona*



Restricciones estéricas

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

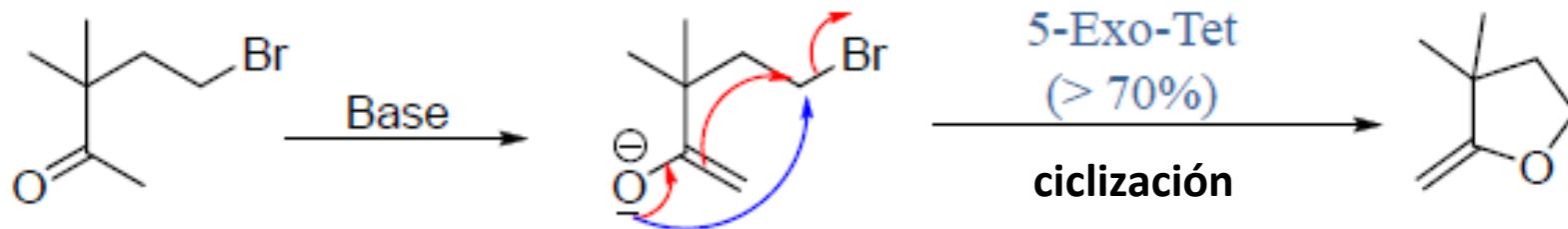
Los anillos de 3- a 5- son desfavorecidas

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

Ángulo de ataque (aproximación): 180°

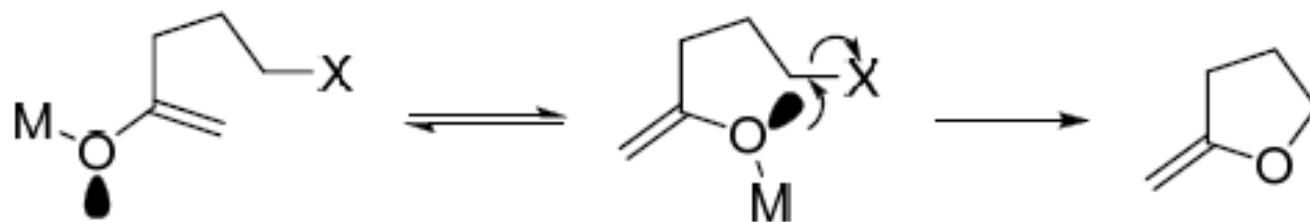
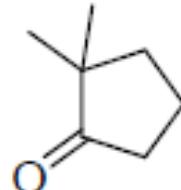
Alquilación intramolecular de enolatos de cetona*

Procesos de ciclización 5-(enolendo)-exo-tet vs. 5-exo-tet



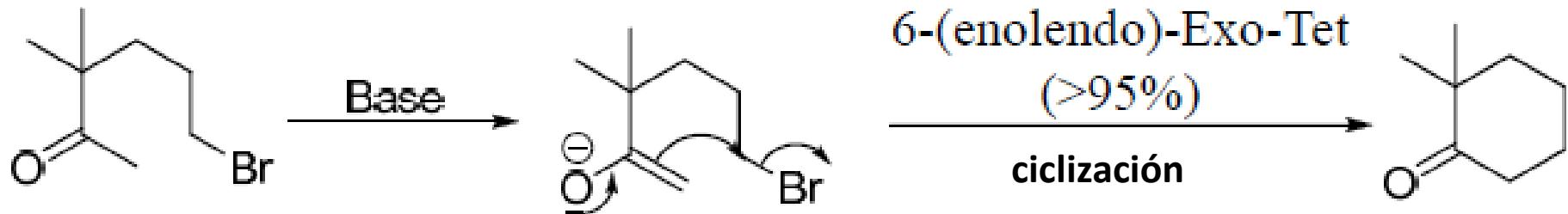
5-(enolendo)-Exo-Tet (0%)

cyclización



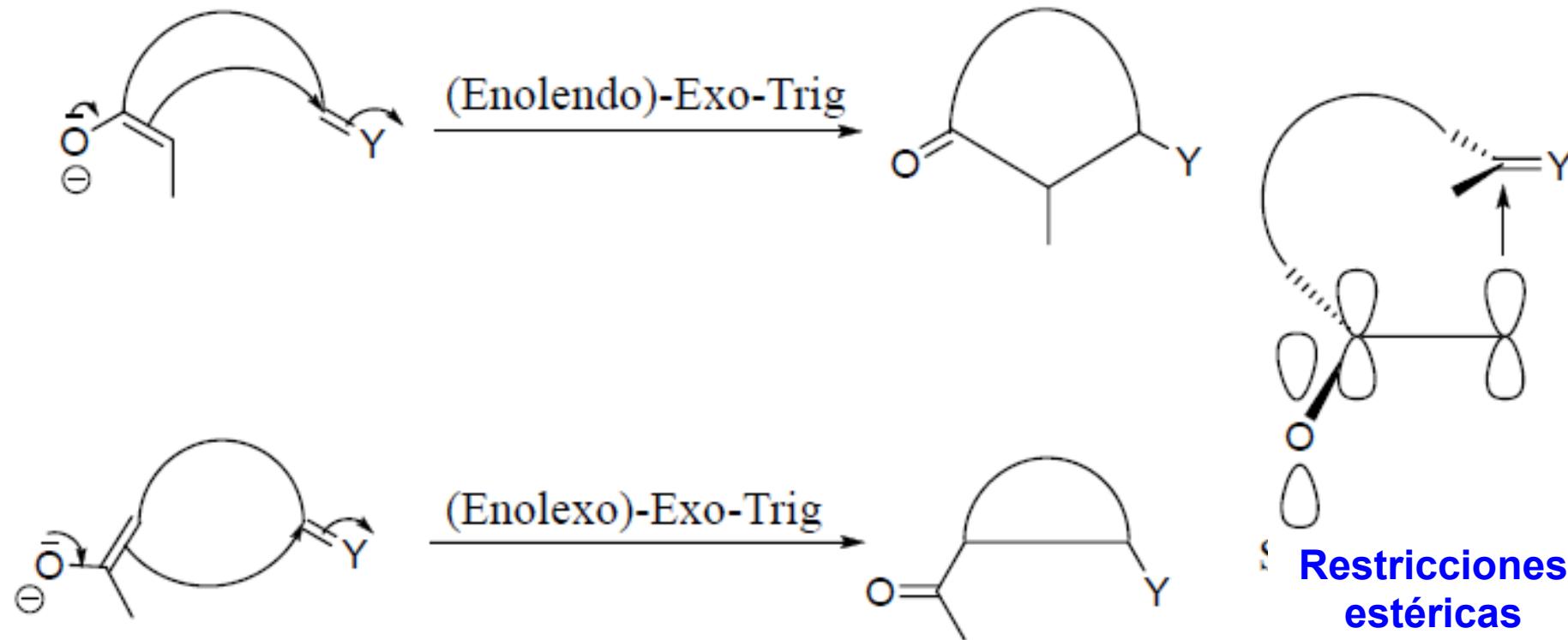
Alquilación intramolecular de enolatos de cetona*

Procesos de ciclización 5-(enolendo)-exo-tet están favorecidos



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-meembros son favorecidos.

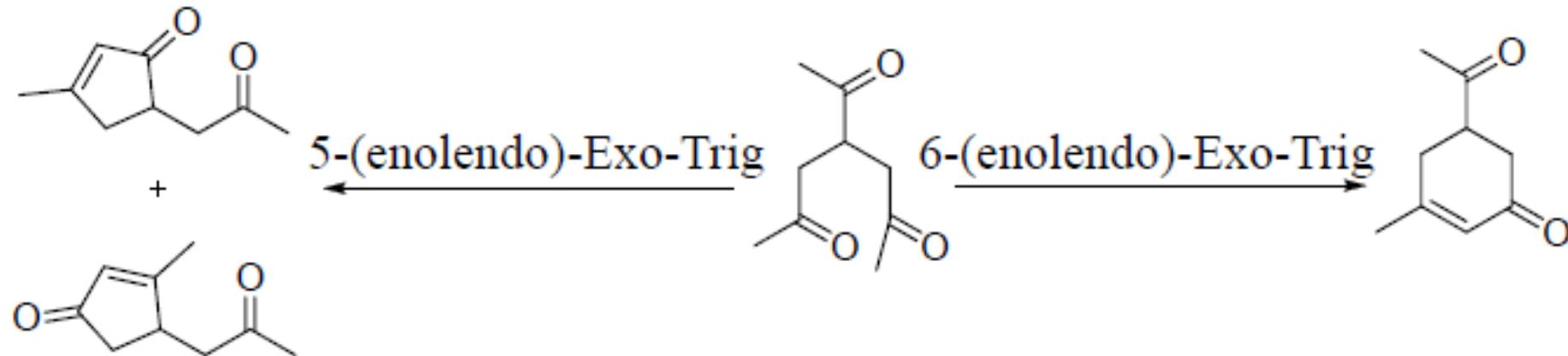
Los anillos de 3 a 5 son desfavorecidos

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

Ángulo de ataque (aproximación:) 109° (direccionalidad)

Condensación aldólica intramolecular

Procesos de ciclización 6-(enolendo)-exo-trig vs. 5-(enolendo)-exo-trig



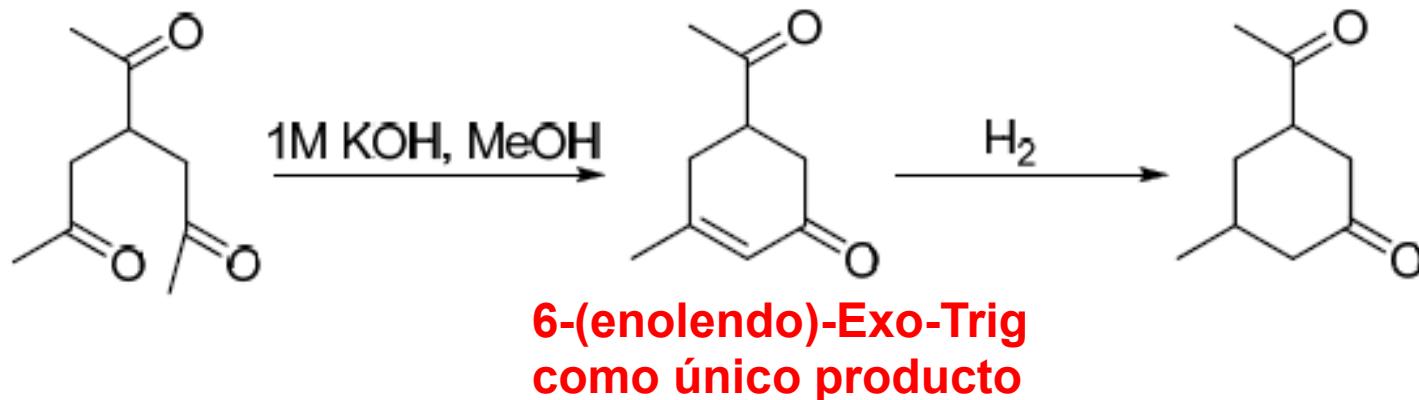
Producto aldol de 5 miembros. 4 combinaciones posibles

Producto aldol de 5 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*

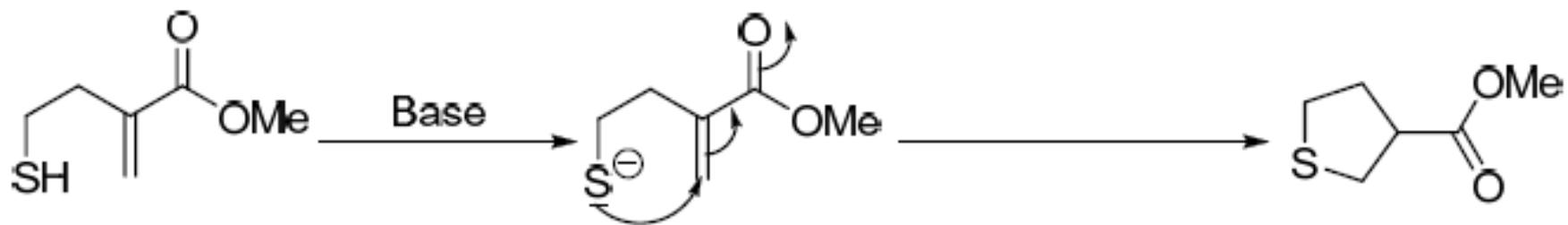
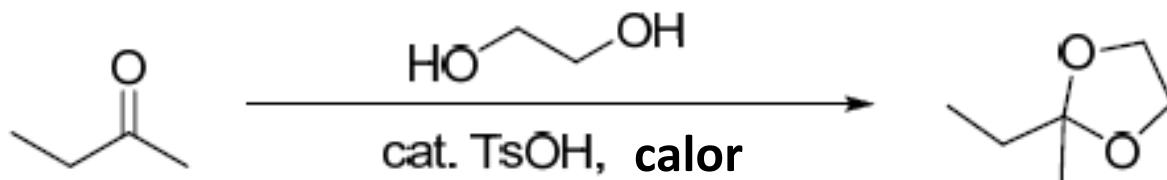


Confirmación por IR:

Enlace C=O de la ciclohexanona (1707 cm⁻¹) (no se observa el C=O de la ciclopentanona)

La formación de la ciclohexanona predomina aún sobre la formación de la ciclopentanona, 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

Enolato de cetona y condensación aldólica

	Exo-Tet		Exo-Trig	
Tamaño	Enolendo	Enolexo	Enolendo	Enolexo
3	X	✓	X	✓
4	X	✓	X	✓
5	X	✓	X	✓
6	✓	✓	✓	✓
7	✓	✓	✓	✓

Resumén general

	Enlaces exocíclicos			Enlaces endocíclicos		
Tamaño del anillo	sp (dig)	sp^2 (trig)	sp^3 (tet)	sp (dig)	sp^2 (trig)	sp^3 (tet)
3	✗	✓	✓	✓	✗	
4	✗	✓	✓	✓	✗	
5	✓	✓	✓	✓	✗	✗
6	✓	✓	✓	✓	✓	✗
7	✓	✓	✓	✓	✓	

CONCLUSIONES

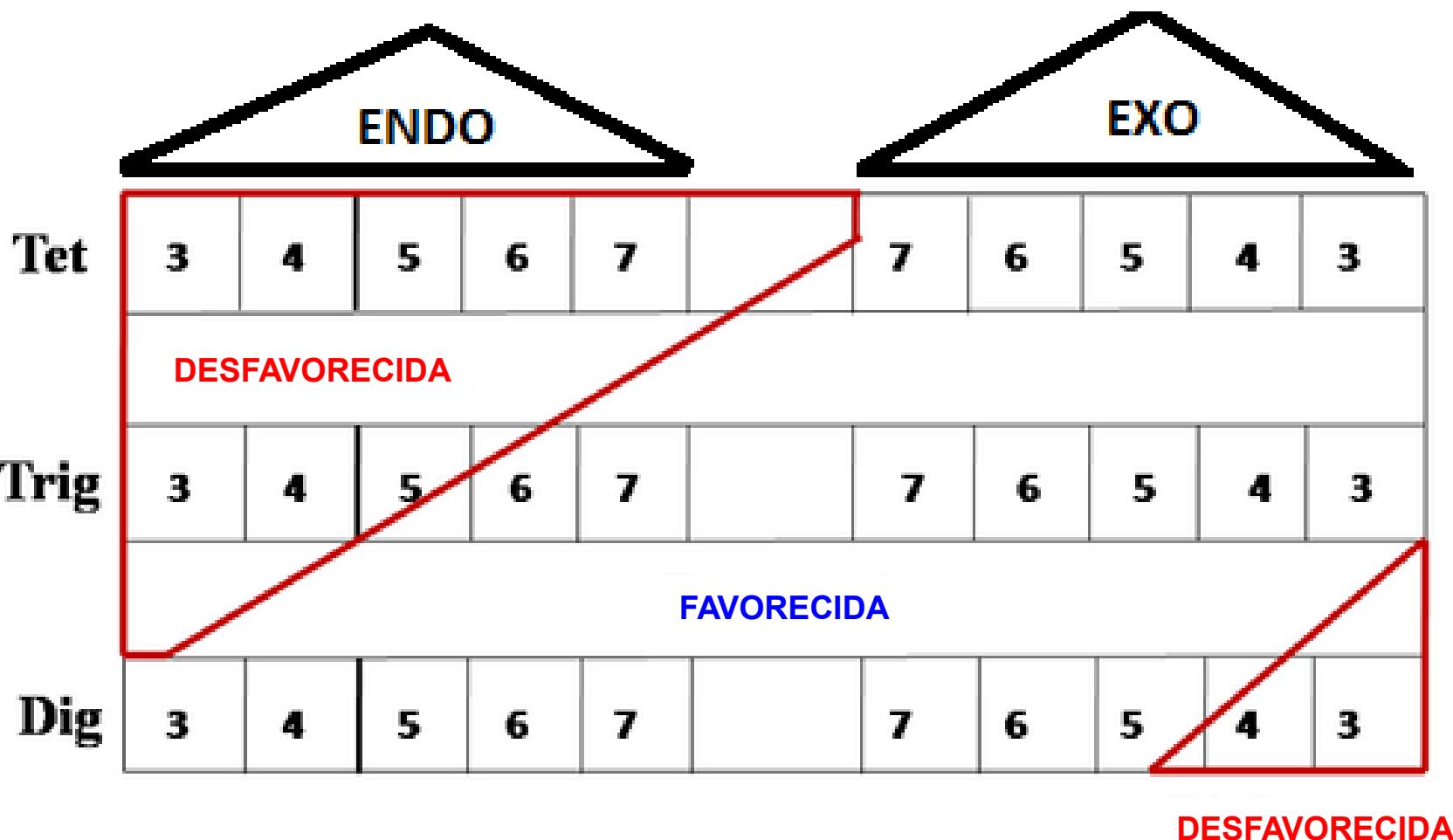
Las Reglas de Baldwin indican sólo que es favorecido o no y NO los que es permitido o prohibido

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.

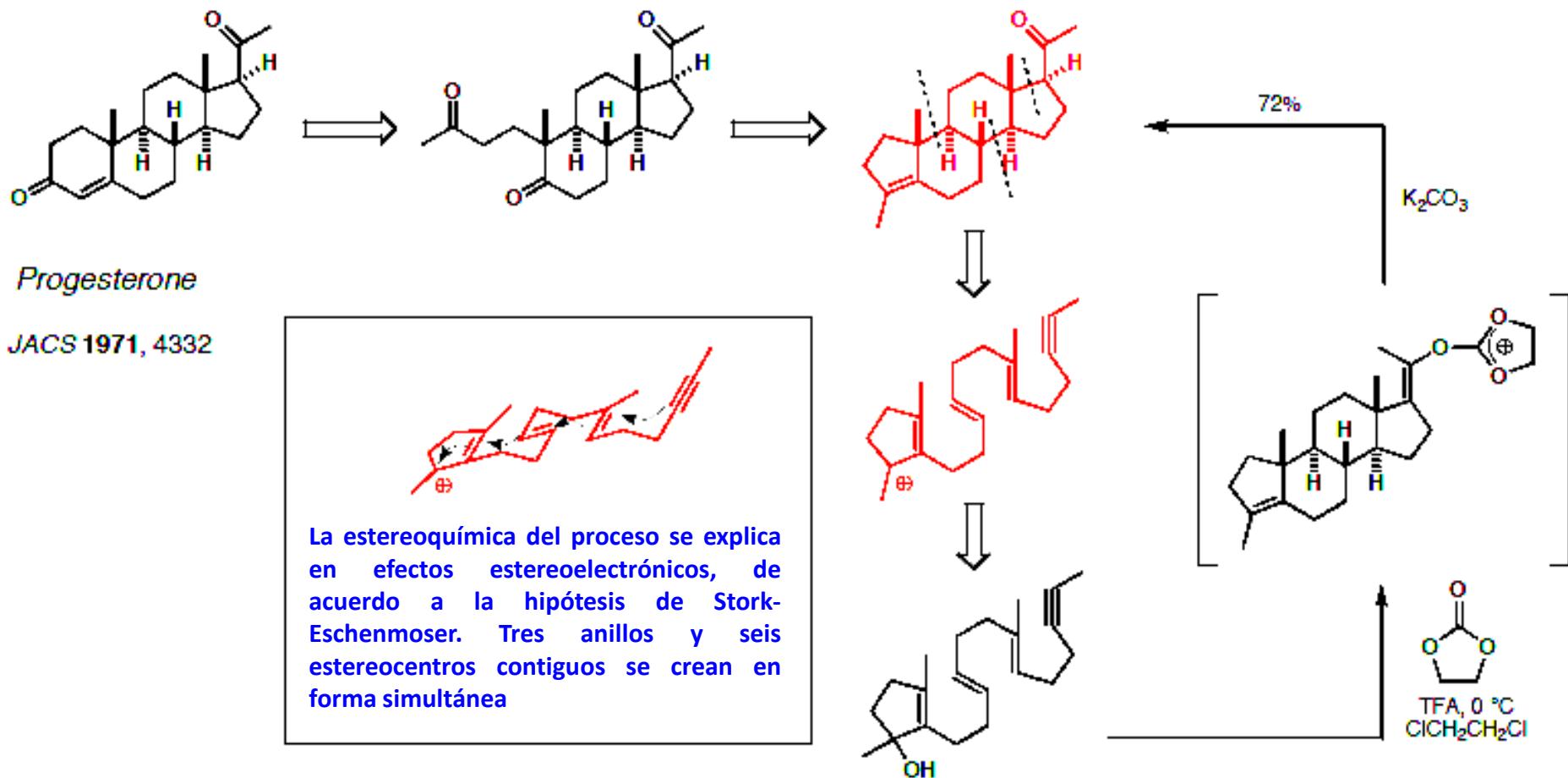
Las reglas describen reactividad cinética para la reacción de cierre de anillo





Jonathan Clayden; Nick Greeves; Stuart Warren; Peter Wothers;
 Organic Chemistry, 1144.

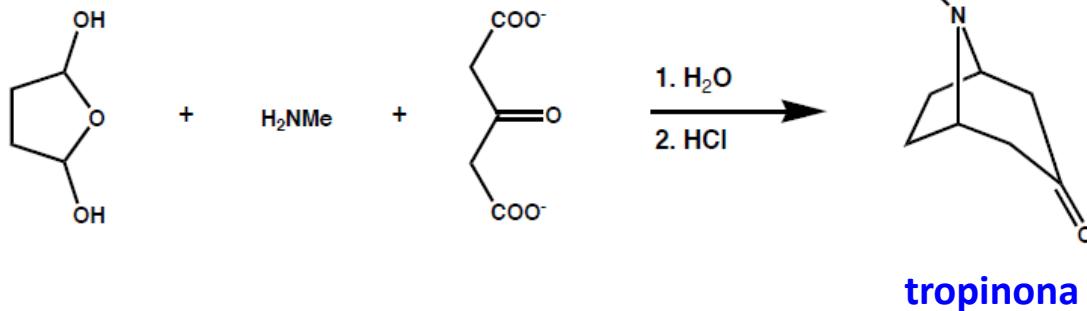
Un clásico de ciclización catión π : síntesis de la progesterona por Johnson



Síntesis Biomimética

Fue concebida en primer lugar por Sir Robert Robinson en 1917

"Ha sido, pues, una tendencia a explicar ... que las plantas tienen ... Unos reactivos enormemente poderosos que son capaces de formar sustancias ... a someterse a transformaciones que no pueden ser inducidas en el laboratorio ...



Sir Robert
Robinson

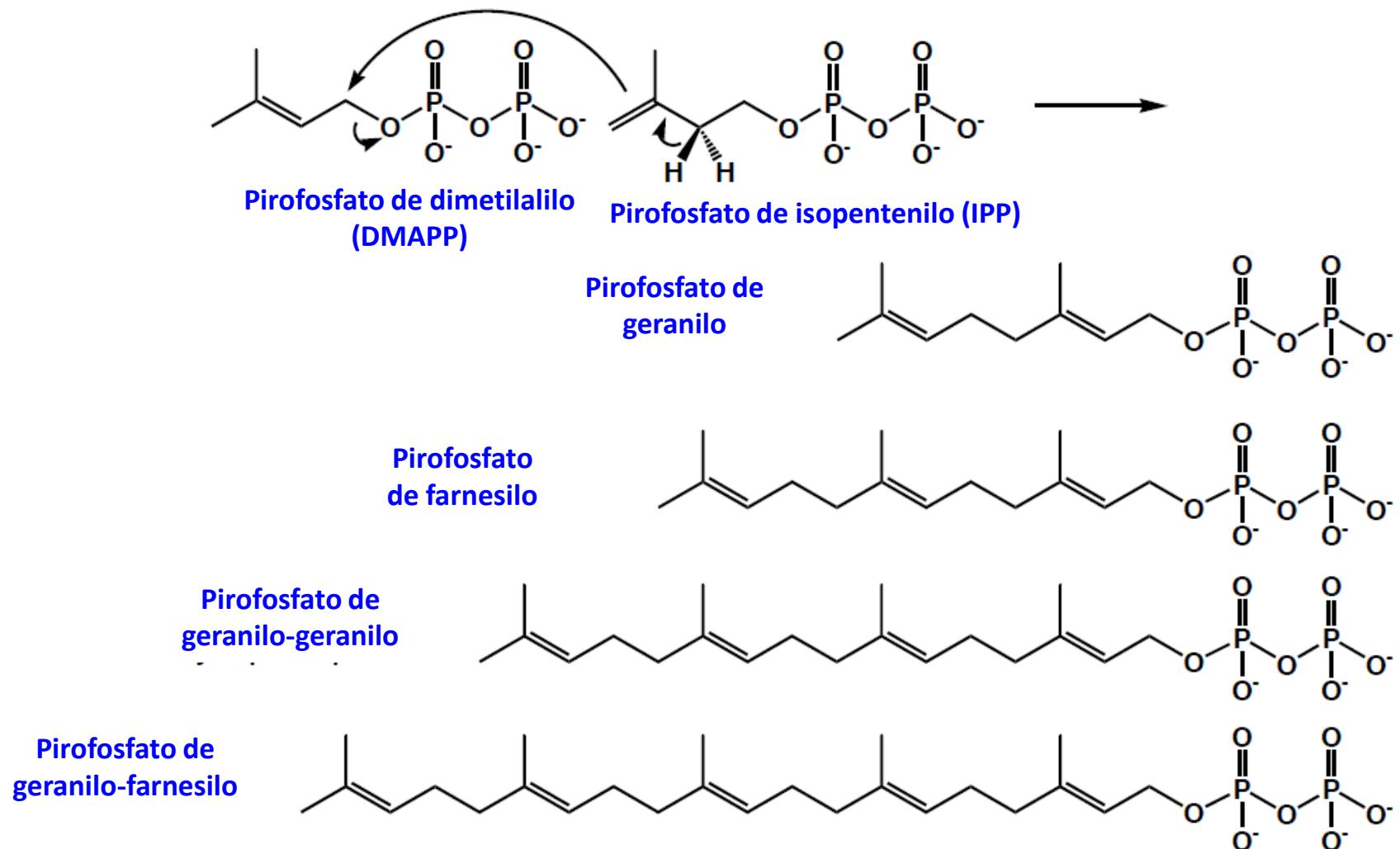
" Hasta cierto punto ... esto debe ser cierto, pero es probable que este aspecto ha sido exagerado y que una causa igualmente importante de la variedad y la complejidad de síntesis en las plantas reside en la naturaleza altamente reactiva de las sustancias que funcionan como productos intermedios " .

Robinson, R. *J. Chem. Soc.* 1917, 111, 762-768.
Willstätter, R., *Liebigs Ann. Chem.* 1903, 326, 1-42.

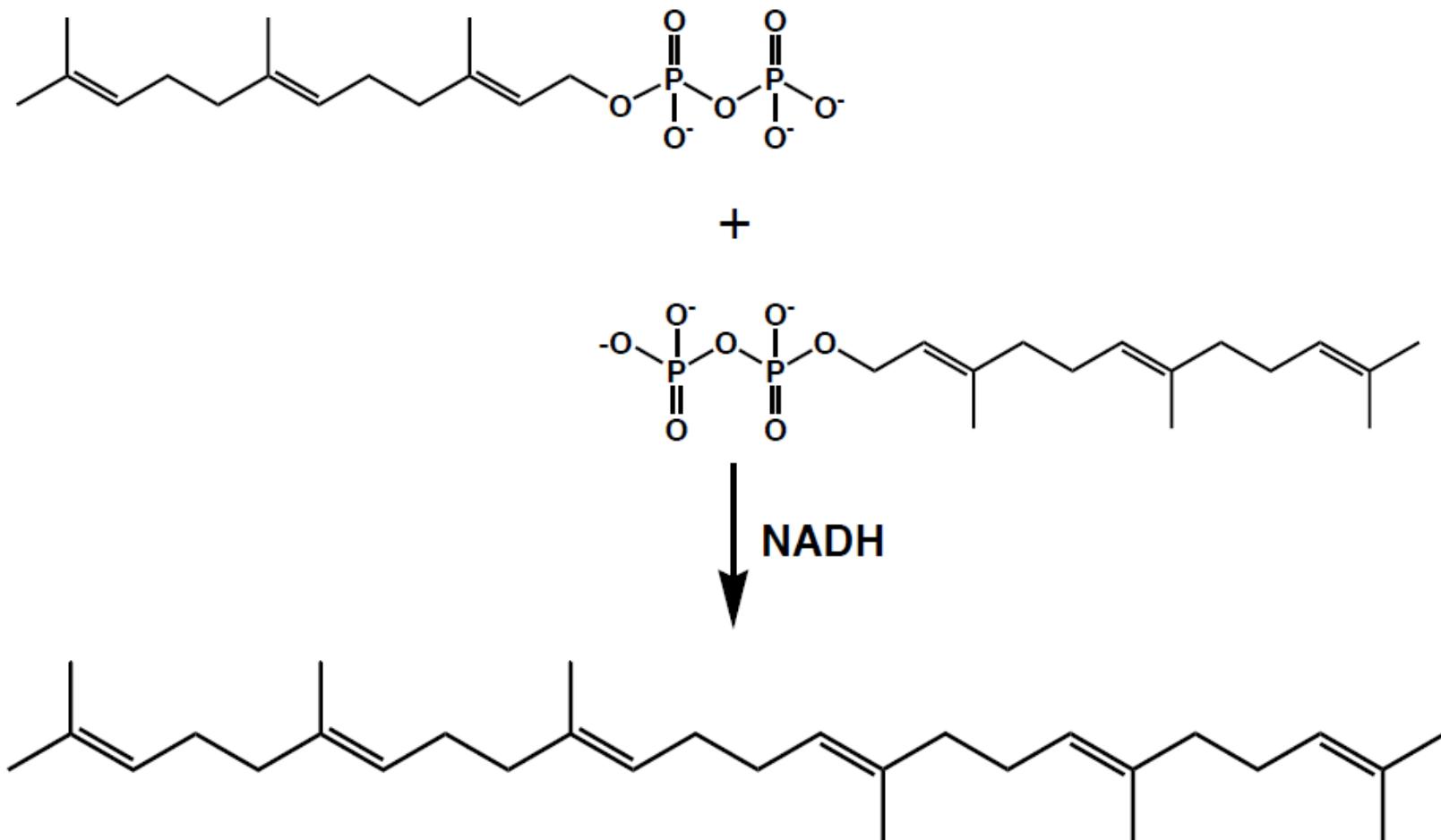
Dos Definiciones alternativas:

- Una secuencia de reacciones que se llevan a cabo para apoyar una hipótesis biogenética
- Una reacción específica o secuencia de reacciones que imitan una vía biológica propuesta

Síntesis cabeza con cola de poliprenoides



Síntesis cabeza con cabeza del escualeno



Ciclizaciones biomiméticas de polienos

Control de potencial de la estereoquímica. Un paso produce:

- 4 anillos
- 8 centros estereogénicos
- 1 de cada 128 posibles isómeros



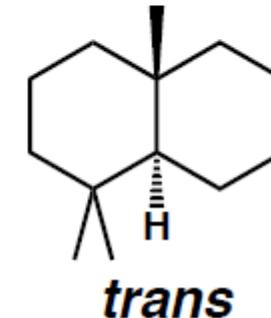
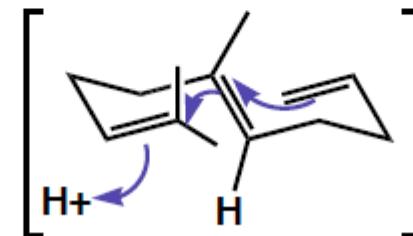
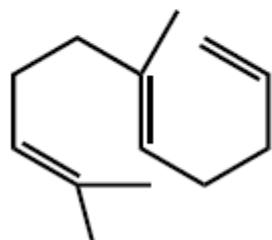
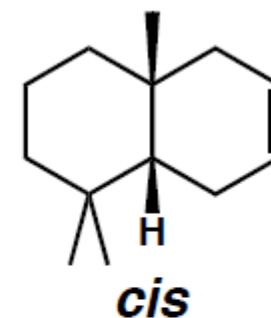
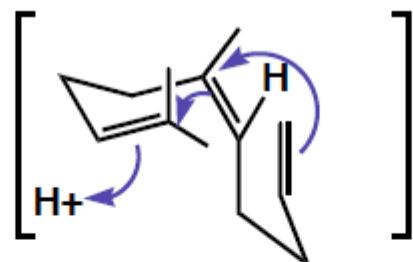
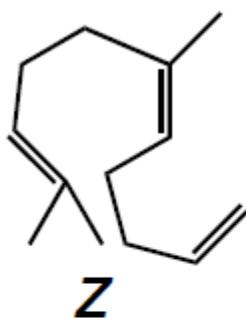
Facilidad con que los enlaces carbono-carbono con una alta sustitución puede ser formados

Sutherland, J.K. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, K.B.; Fleming, I., Eds.; Pergamon: New York, 1991; pp 341-377.

Sorensen, E.J. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 3225-3228.

Los polialquenos reaccionan en conformaciones definidas

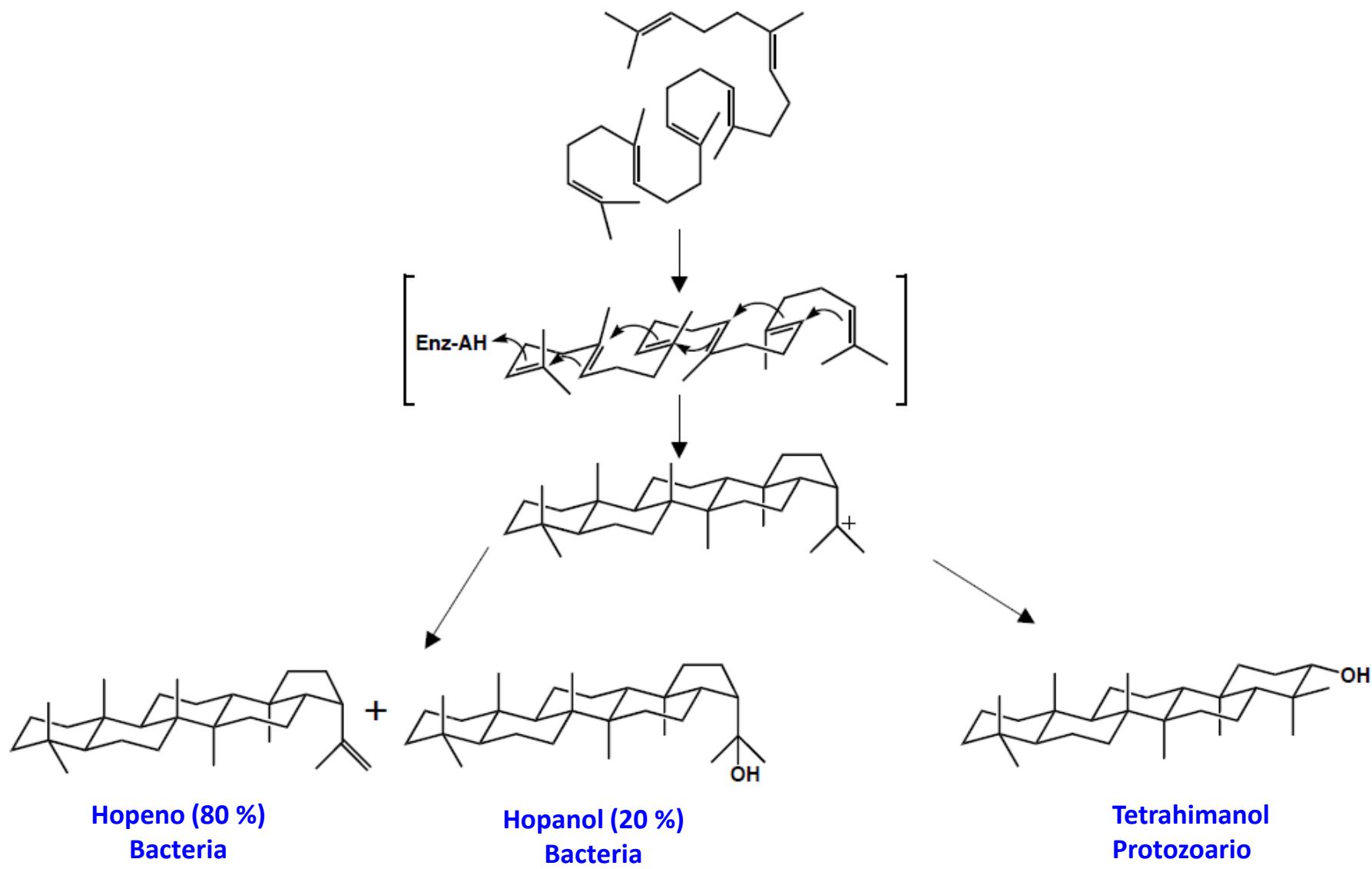
- Se puede predecir la estereoquímica de producto de ciclación de materiales de partida
 - Alqueno *Z* da fusión del anillo *cis*
 - Alqueno *E* da fusión del anillo *trans*



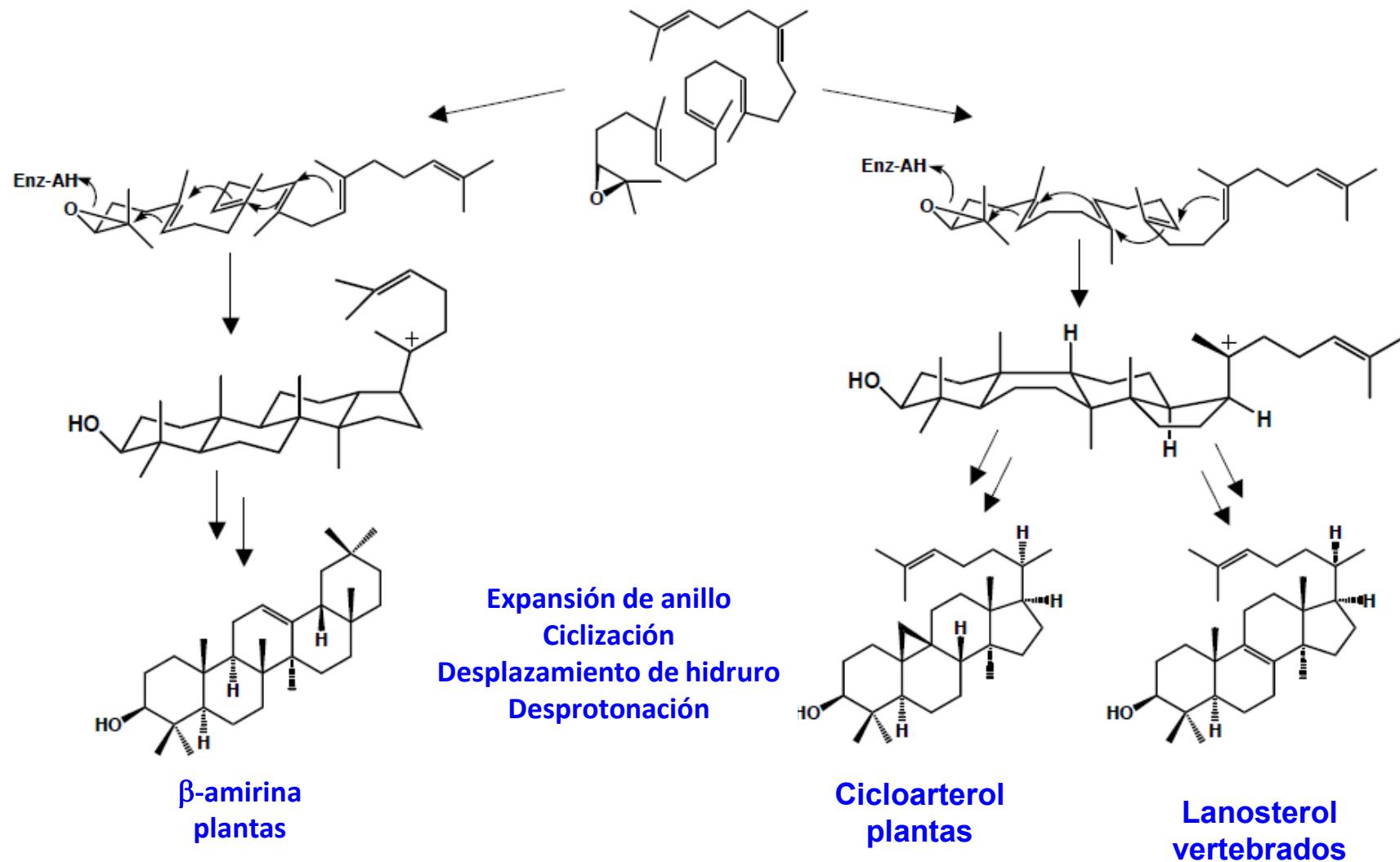
Stork, G.; Burgstrahler, A.W. J. Am. Chem. Soc. **1955**, 77, 5068.

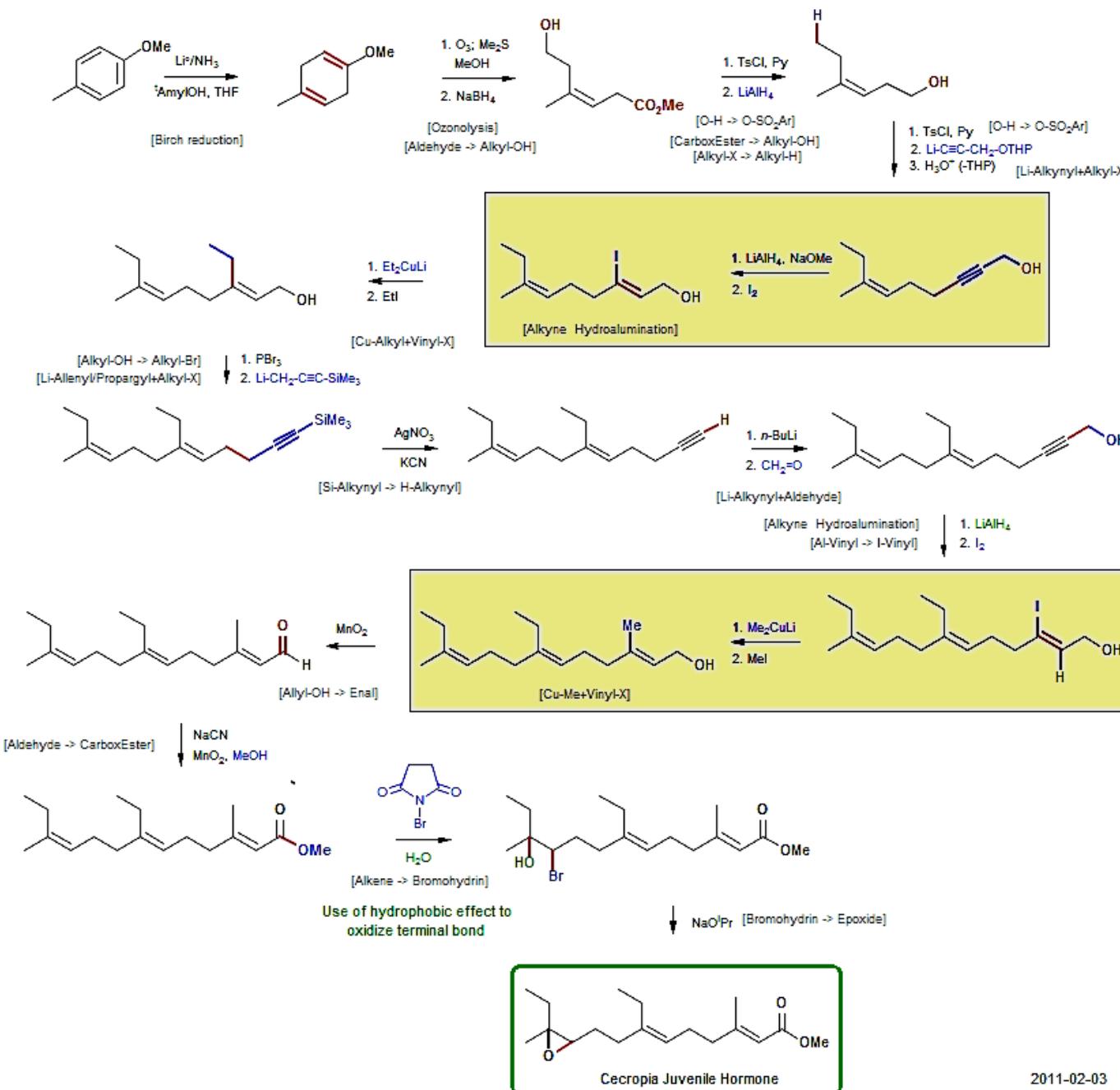
Eschenmoser, A.; Ruzicka, L.; Jeger, O.; Arigoni, D. Helv. Chim. Acta. **1955**, 38, 1890-1904.

CICLIZACIÓN DEL ESCUALENO



CICLIZACIÓN DEL ÓXIDO DE ESCUALENO

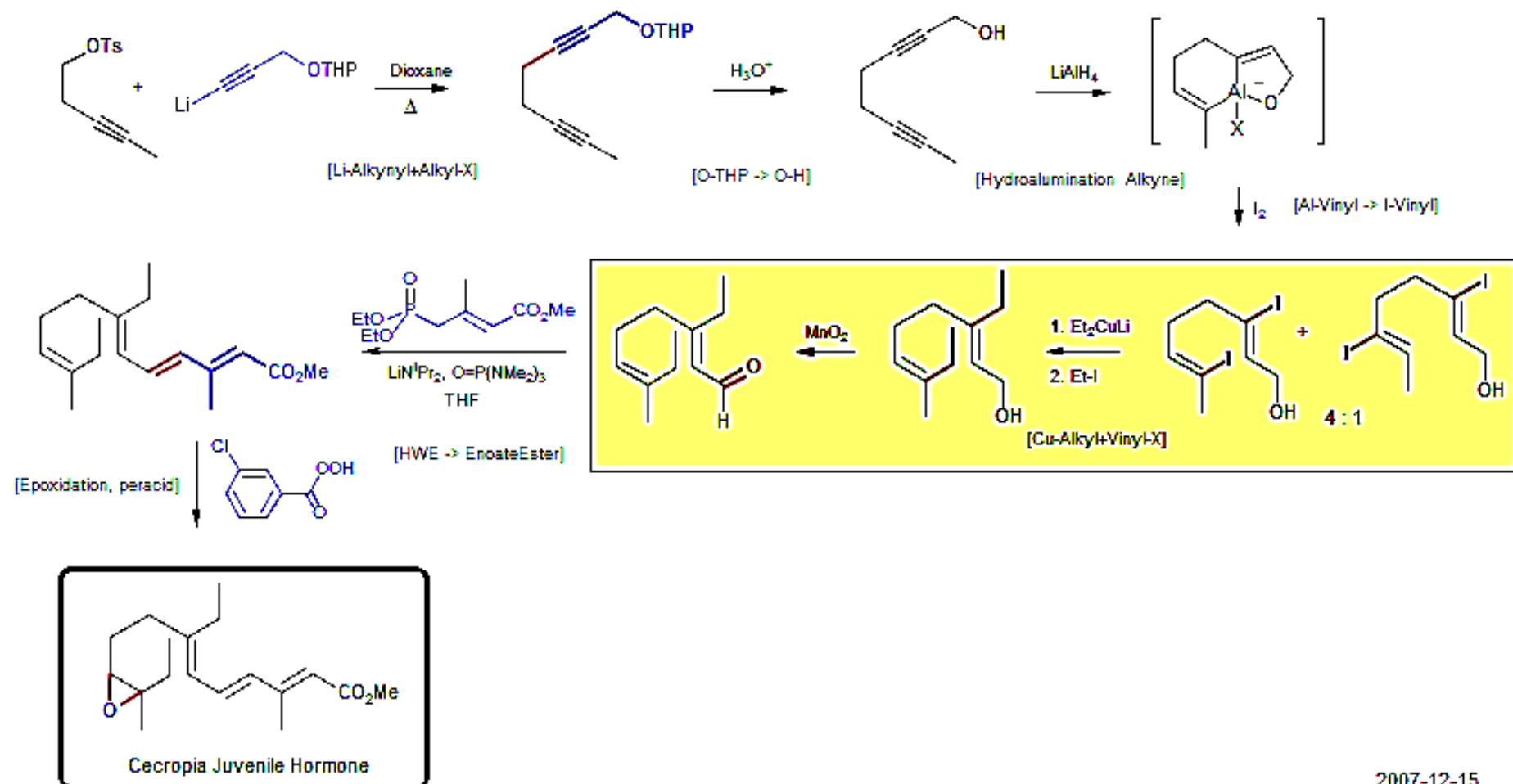


Corey, E. J.; Katzenellenbogen, J. A.; Gilman, N. W.; Roman, S. A.; Erickson, B. W. *J. Am. Chem. Soc.* 1968, 90, 5618.

Cecropia Juvenile Hormone (Corey)

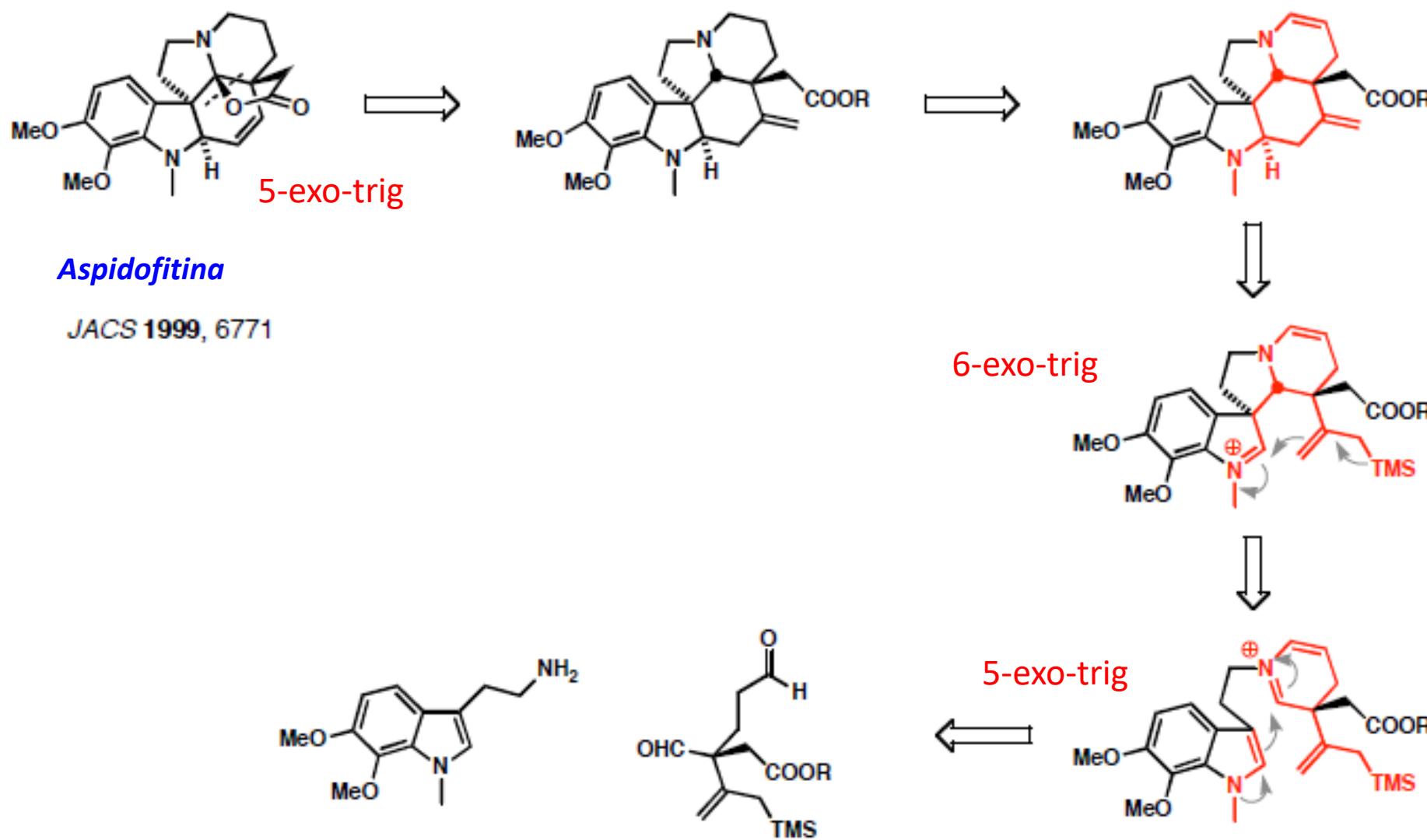
71-07

Corey, E. J.; Katzenellenbogen, J. A.; Roman, S. A.; Gilman, N. W. *Tetrahedron Lett.* 1971, 1821.

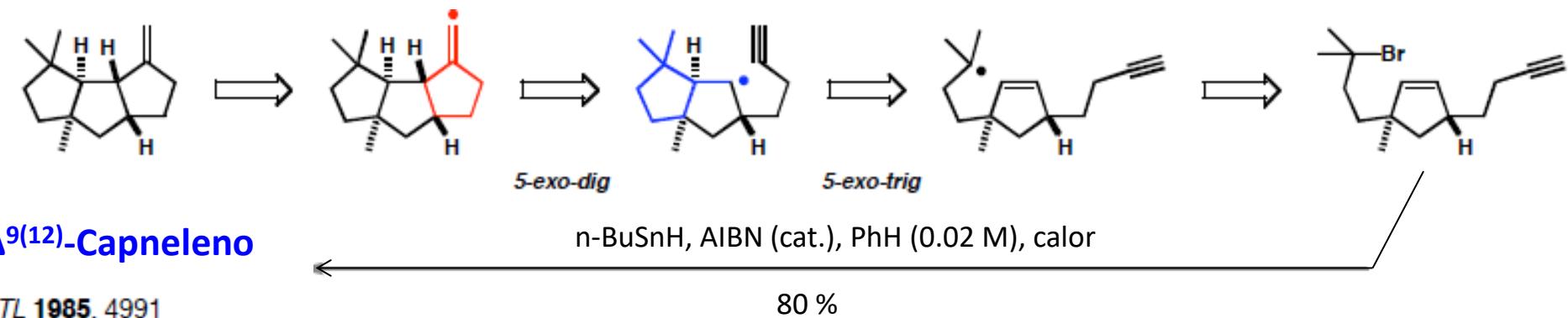
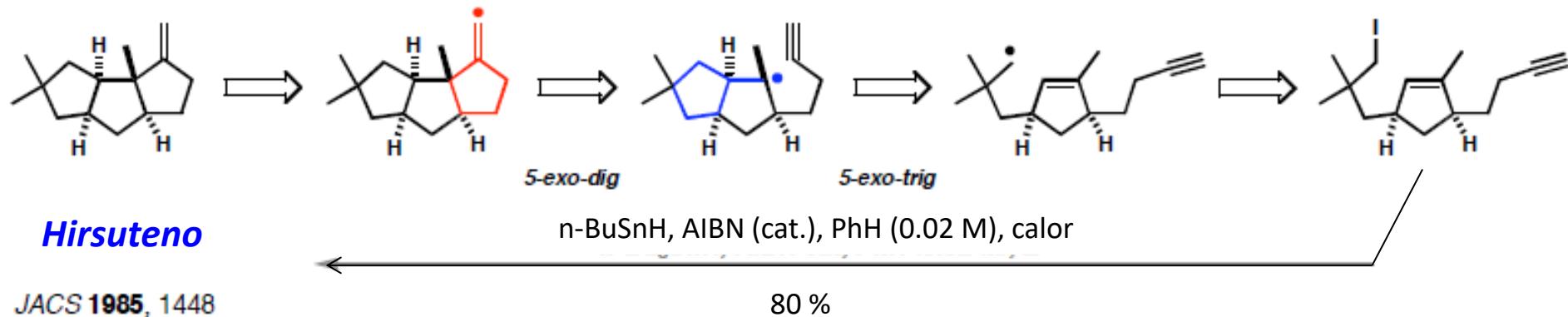


2007-12-15

Una buena solución a un problema difícil: síntesis de la Aspidofitina por Corey



Dos trabajos clásicos de la ciclización radical π : Síntesis del Hirsuteno y del $\Delta^{9(12)}$ -Capneleno por Curran



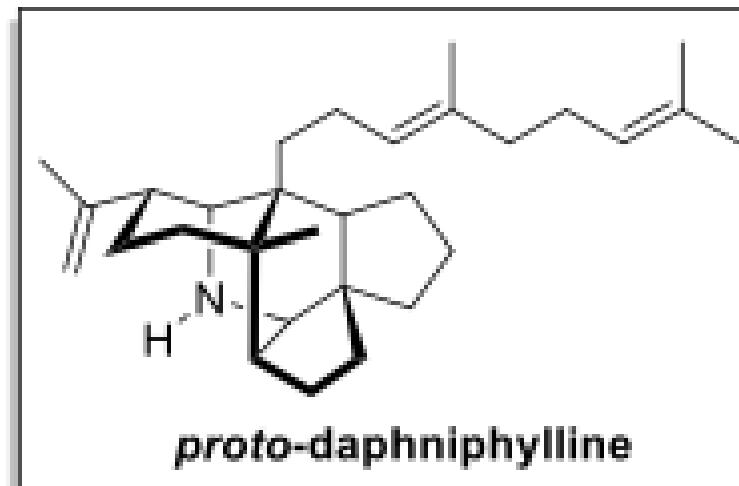
La proto-dafnifilina es un precursor en la biosíntesis de una familia de alcaloides que se encuentra en *Daphniphyllum macropodum*. Es interesante debido a su compleja estructura molecular, lo que lo convierte en un objetivo desafiante para los métodos de síntesis orgánica convencionales debido a la estructura de anillo fusionado y el centro de carbono espiro.



Clayton H. Heathcock

Basándose en una vía de biosíntesis propuesta de proto-dafnifilina de escualeno, Clayton Heathcock y sus colaboradores desarrollaron una síntesis total de proto-daphniphylline notablemente elegante y corta de materiales de partida simples. Este es un ejemplo de cómo la síntesis biomimética puede simplificar la síntesis total de un producto natural complejo.

Biomimetic Total Synthesis of Proto-Daphniphylline
Serge Piettre, Clayton H. Heathcock
Science 1990, 248, 1532-1534
DOI: 10.1126/science.248.4962.1532

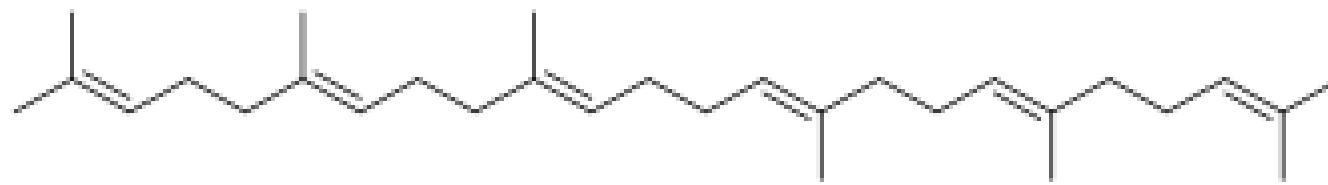




Daphniphyllum macropodum

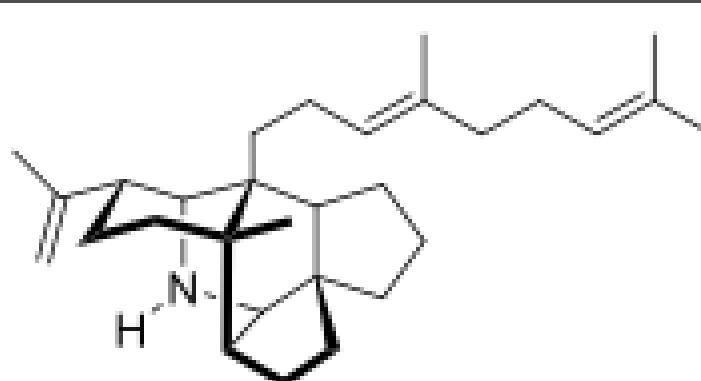


Daphniphyllum teijsmannii



squalene

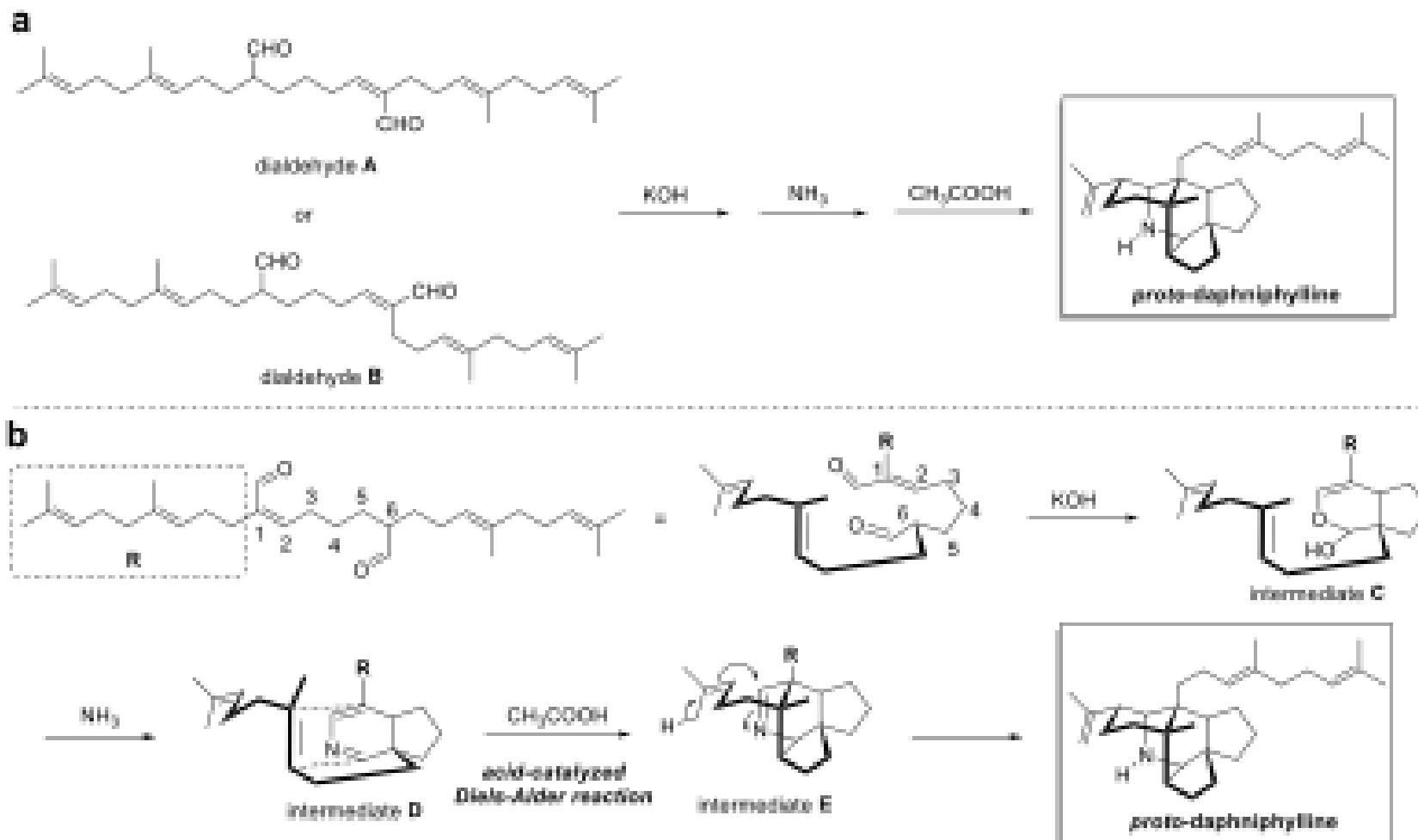
↓
↓
biosynthesis

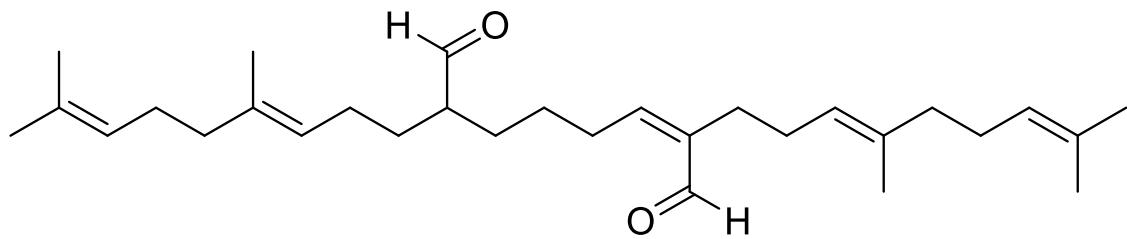


proto-daphniphylline

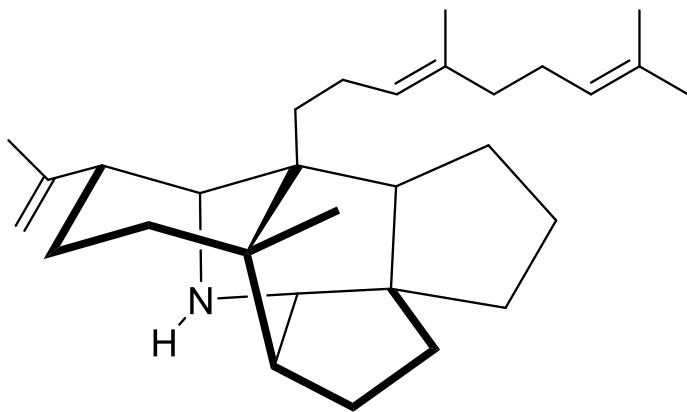
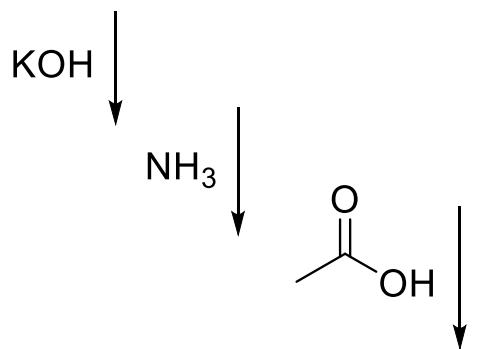
https://en.wikipedia.org/wiki/Biomimetic_synthesis#/media/File:Protodaphniphylline_is_biosynthesized_from_squalene.png

El paso clave en la ruta sintética de Heathcock consiste en una ciclación de los dialdehídos acílicos A o B para formar PROTO-DAFNIFILINA. Ambos dialdehídos (A o B) tienen esqueletos de carbono análogos al escualeno y se pueden sintetizar a partir de materiales de partida simples. El tratamiento de A o B con una secuencia de reactivos simples que contienen hidróxido de potasio, amoniaco y ácido acético condujo a la formación de proto-dafnifilina. Se formaron seis enlaces σ y cinco anillos en este notable paso. Se propuso en el informe original que el compuesto intermedio de hidroxildihidropirano se formó por primera vez cuando el material de partida de dialdehído (A) se trató con hidróxido de potasio. Se generó un intermedio 2-aza-1, 3-dieno (D) a partir de la reacción del intermedio C con amoniaco. Una reacción de Diels-Alder catalizada con ácido formó el intermedio E que se convirtió adicionalmente en el producto final en las condiciones de reacción

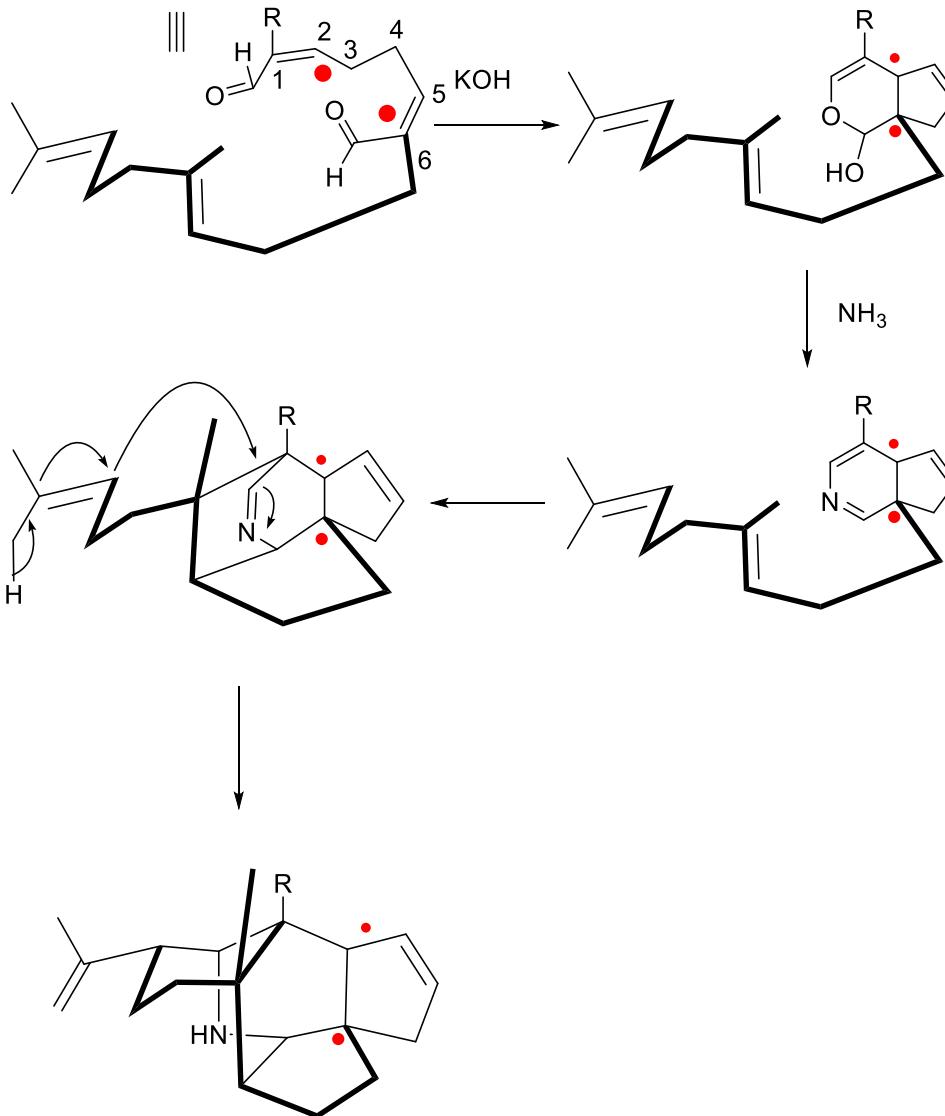
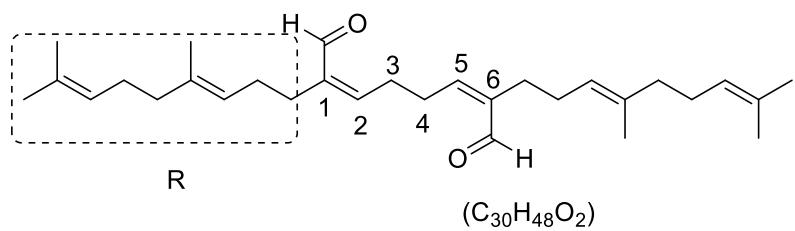


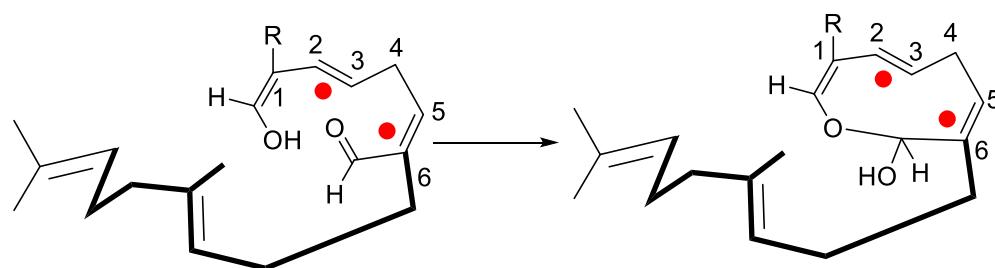
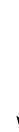
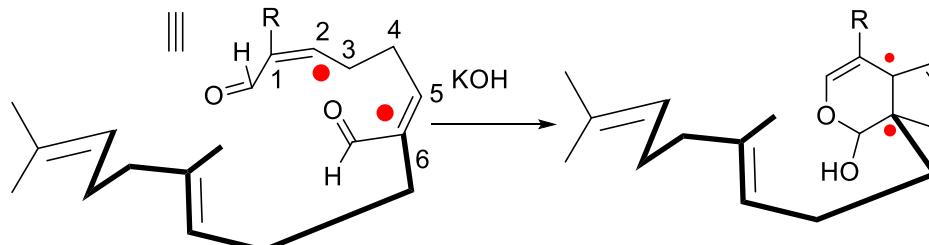
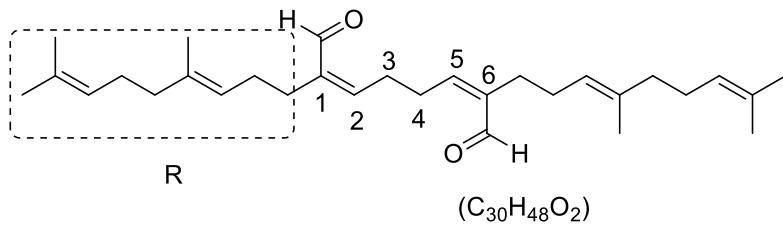


Chemical Formula: $C_{30}H_{48}O_2$



Chemical Formula: $C_{30}H_{47}N$

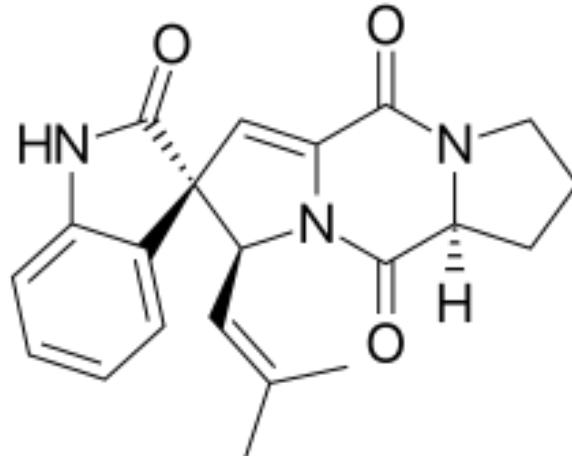




Total synthesis

The first total synthesis was accomplished in 2000 by the Danishefsky group at Columbia University,[3] with a number of other syntheses following shortly thereafter by Williams,[4] Ganesan,[5] Fuji,[6] Carreira,[7] Horne,[8] Overman,[9] and most recently Trost.[10]

From a synthetic point of view, the most challenging structural features of the molecule are the C3 spirocyclic ring juncture and the adjacent prenyl-substituted carbon. Approaches toward preparing the skeleton of spirotryprostatin B have varied considerably.

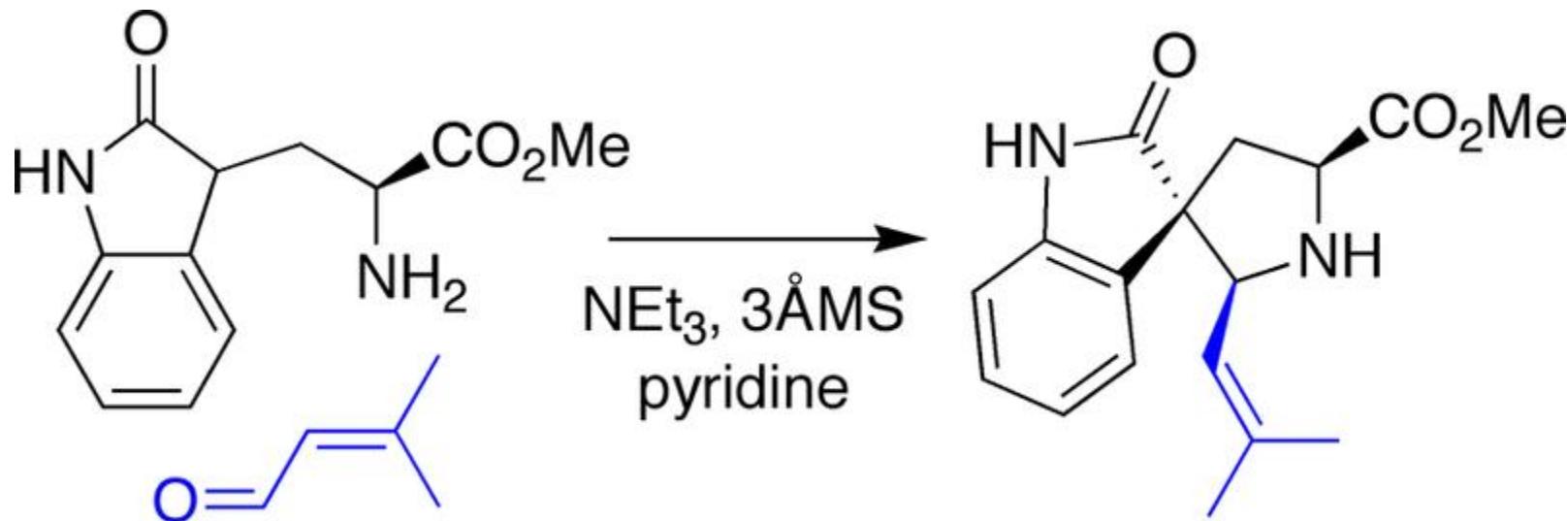


La espirotriprostatina B es un alcaloide indólico que se encuentra en el hongo *Aspergillus fumigatus* que pertenece a una clase de 2,5-dicetopiperazinas naturales. [1] Se ha encontrado que la espirotriprostatina B y varios otros alcaloides indólicos (incluida la espirotriprostatina A, así como otras triprostatinas y ciclotriprostatinas) tienen propiedades antimitóticas y, como tales, se han vuelto de gran interés como medicamentos contra el cáncer. [2] Debido a esto, la síntesis total de estos compuestos es una búsqueda importante de los químicos orgánicos, y se han publicado varias síntesis diferentes en la literatura química.

Síntesis de espirotryprostatina B de Danishefsky

En la síntesis de Danishefsky, una amina derivada del triptófano se condensó con un aldehído, lo que provocó una reacción de tipo Mannich en la que el oxindol presente actuaba como nucleófilo hacia el intermediario minio.

SEMINARIO

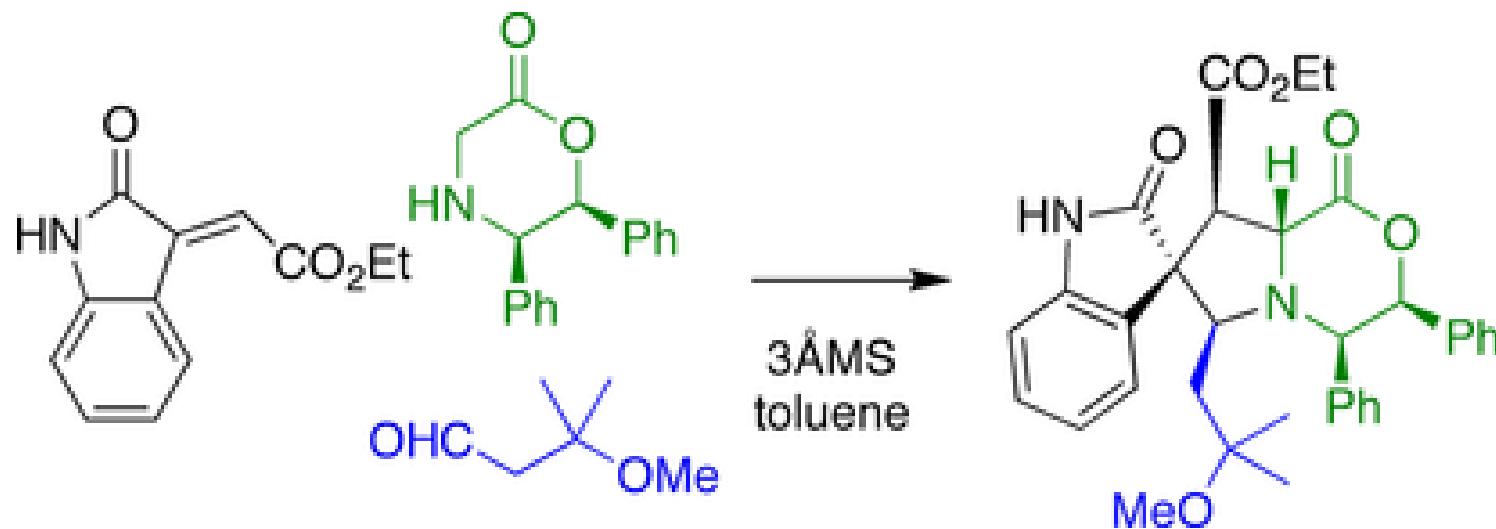


von Nussbaum, F; Danishefsky, SJ "A Rapid Total Synthesis of Spirotryprostatin B: Proof of Its Relative and Absolute Stereochemistry". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39 (12): 2175–2178

Síntesis de espirotryprostatina B de Williams

La síntesis del grupo Williams utilizó una reacción de acoplamiento de 3 componentes. Se combinó una amina secundaria con un aldehído para formar un iluro de azometina intermedio, que se sometió a una cicloadición 1,3-dipolar con un oxindol insaturado también presente en la mezcla de reacción.

SEMINARIO

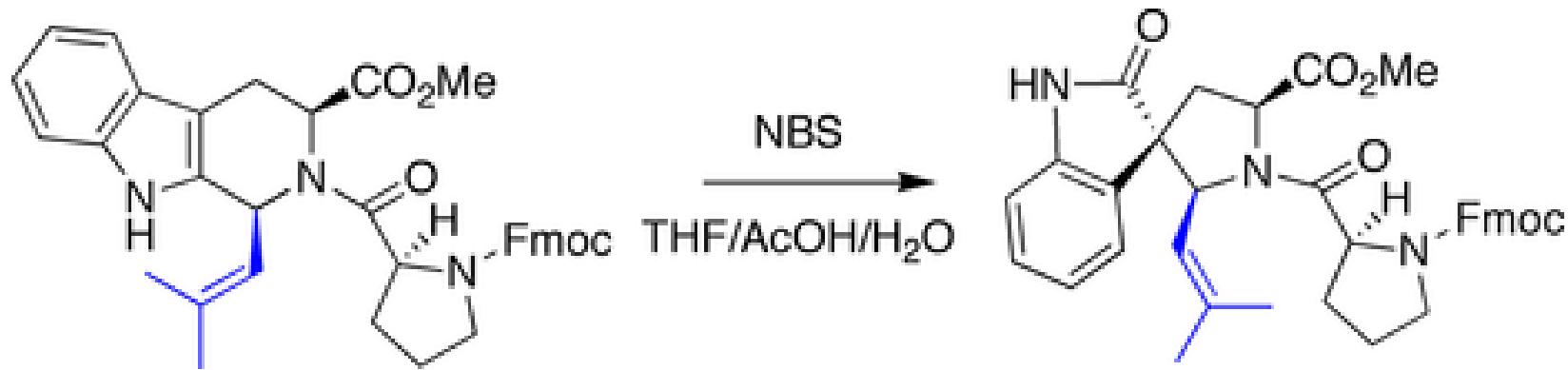


Sebahar, PR; Williams, RM "The Asymmetric Total Synthesis of (+)- and (-)-Spirotryprostatin B". *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (23): 5666–5667

Síntesis de espirotryprostatina B de Ganesan

Ganesan utilizó una estrategia biomimética en su síntesis de espirotryprostatina B. Se trató un indol con N-bromosuccinimida para desencadenar un reordenamiento oxidativo, formando el estereocentro cuaternario de manera diastereoselectiva

SEMINARIO

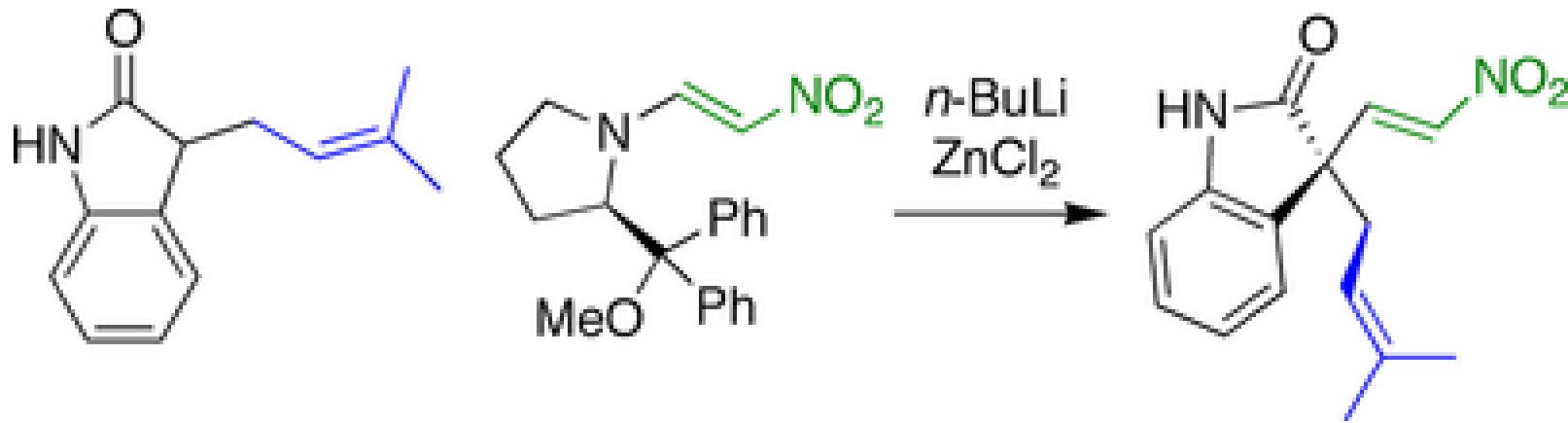


Wang, H; Ganesan, A "A Biomimetic Total Synthesis of (-)-Spirotryprostatin B and Related Studies". J. Org. Chem. **2000**. 65 (15): 4685–4693

Síntesis de espirotriprostatina B de Fuji

En la síntesis desarrollada por el grupo Fuji, la estereoquímica en el carbono espirocíclico se estableció mediante una reacción de nitroolefinación. Se hizo reaccionar un oxindol con un grupo prenilo colgante con una nitroolefina que llevaba un grupo saliente quiral.

SEMINARIO

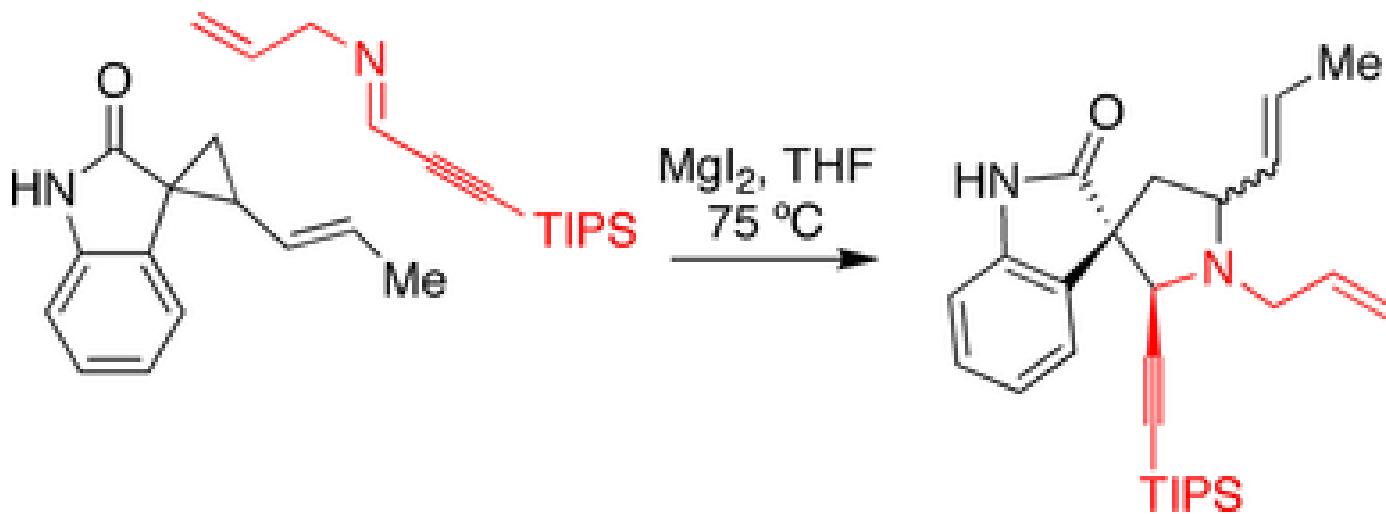


Bagul, TD; *et al.* "Total Synthesis of Spirotryprostatin B via Asymmetric Nitroolefination". *Org. Lett.* **2002**, 4 (2): 249-251

Síntesis de espirotryprostatina B de Carreira

El grupo de Carreira utilizó una reacción de anulación promovida por yoduro de magnesio en su enfoque hacia la espirotryprostatina B. Un oxindol que contenía ciclopropano se hizo reaccionar con una imina en presencia del yoduro de magnesio, lo que desencadenó la reacción de expansión del anillo.

SEMINARIO

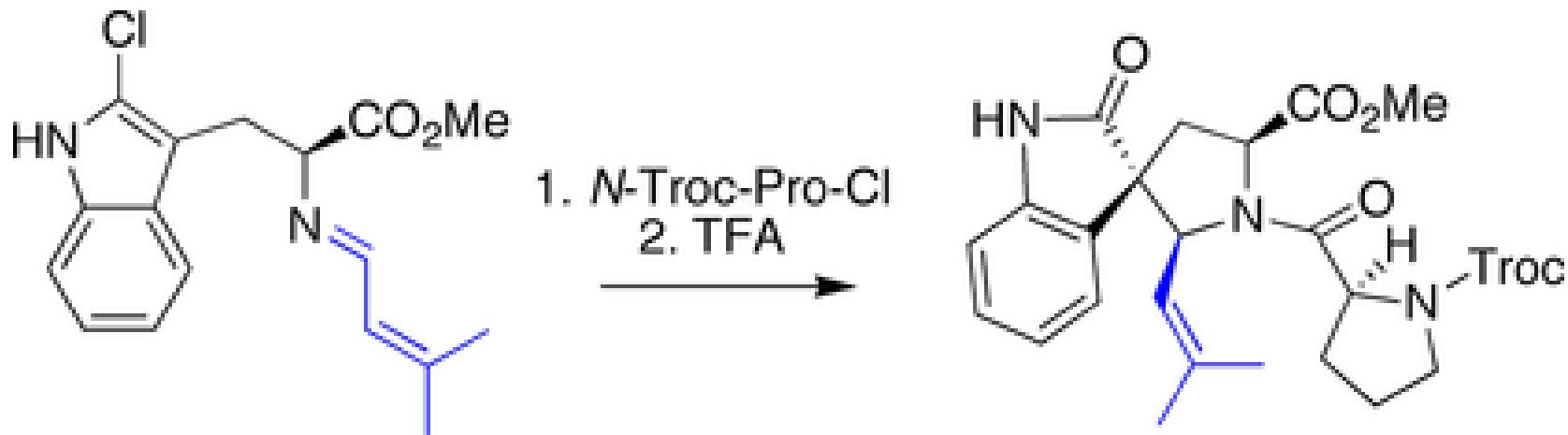


Meyers, C; Carreira, EM "Total Synthesis of (-)-Spirotryprostatin B". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42 (6): 694–696.

Síntesis de espirotryprostatina B en Horne

La síntesis de Horne de espirotryprostatina B también utilizó un proceso de tipo Mannich, en el que un cloroindol sirvió como pronucleófilo. La ciclación se desencadenó tratando la imina colgante con el cloruro de acilo derivado de la prolina. La especie de iminio resultante fue atacada por el cloroindol, formando el enlace espirocíclico.

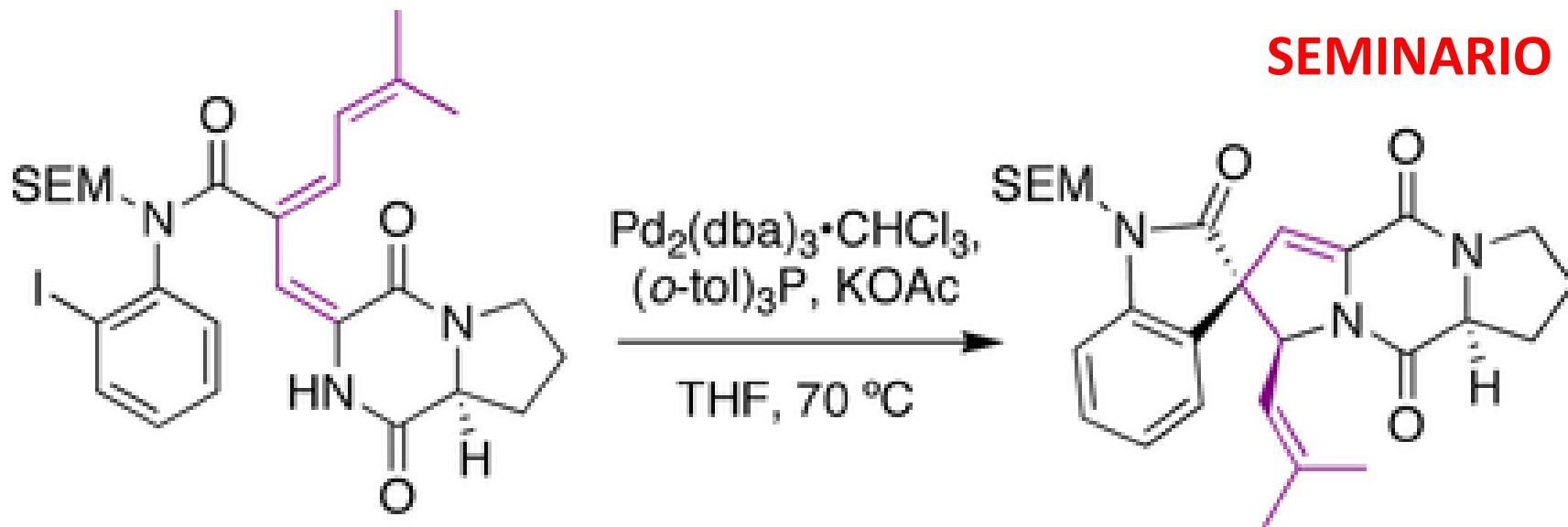
SEMINARIO



Miyake, FY; et al. "Preparation and Synthetic Applications of 2-Halotryptophan Methyl Esters: Synthesis of Spirotryprostatin B". *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43 (40): 5357–5360.

Síntesis de espirotryprostatina B de Overman

El grupo de Overman utilizó una reacción de Heck para preparar la molécula. Se sometió una yodoanilina con un alqueno atado a catálisis con paladio. La especie intermedia paladio-alilo fue interceptada por el nitrógeno amida colgante para generar el estereocentro prenilo en la misma reacción.

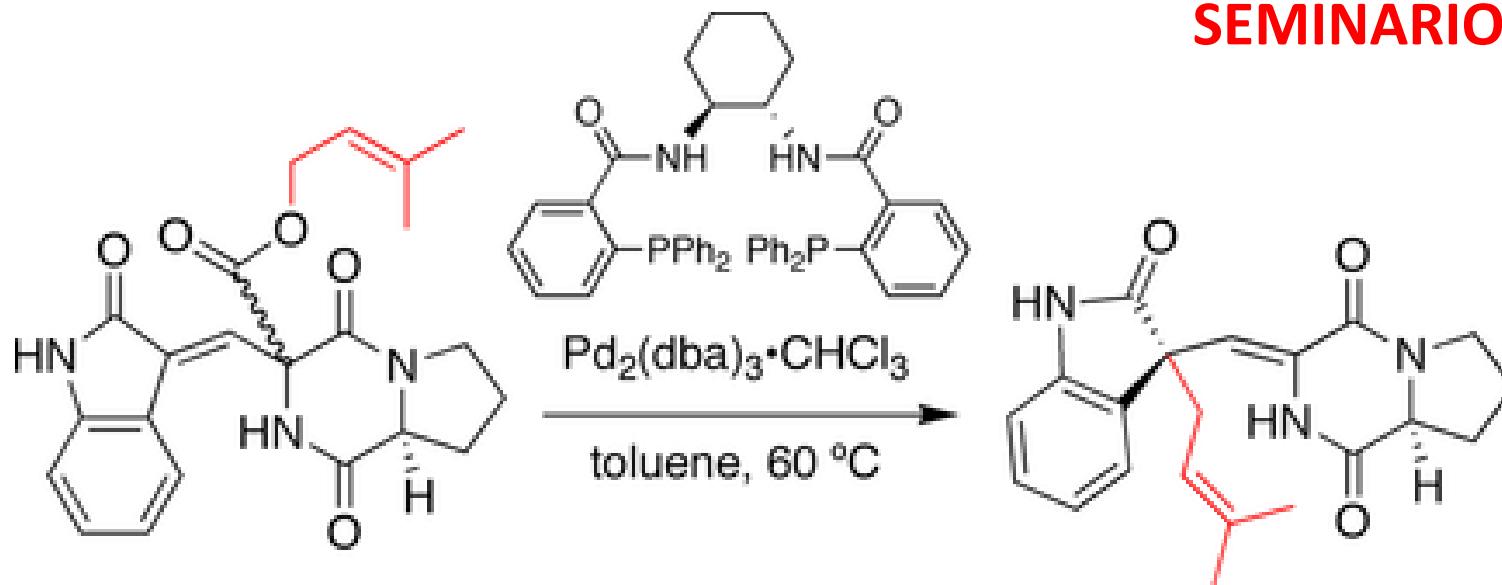


Overman, LE; Rosen, MD. "Total Synthesis of (-)-Spirotryprostatin B and Three Stereoisomers". *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39 (24): 4596–4599.

Síntesis de espirotryprostatina B de Trost

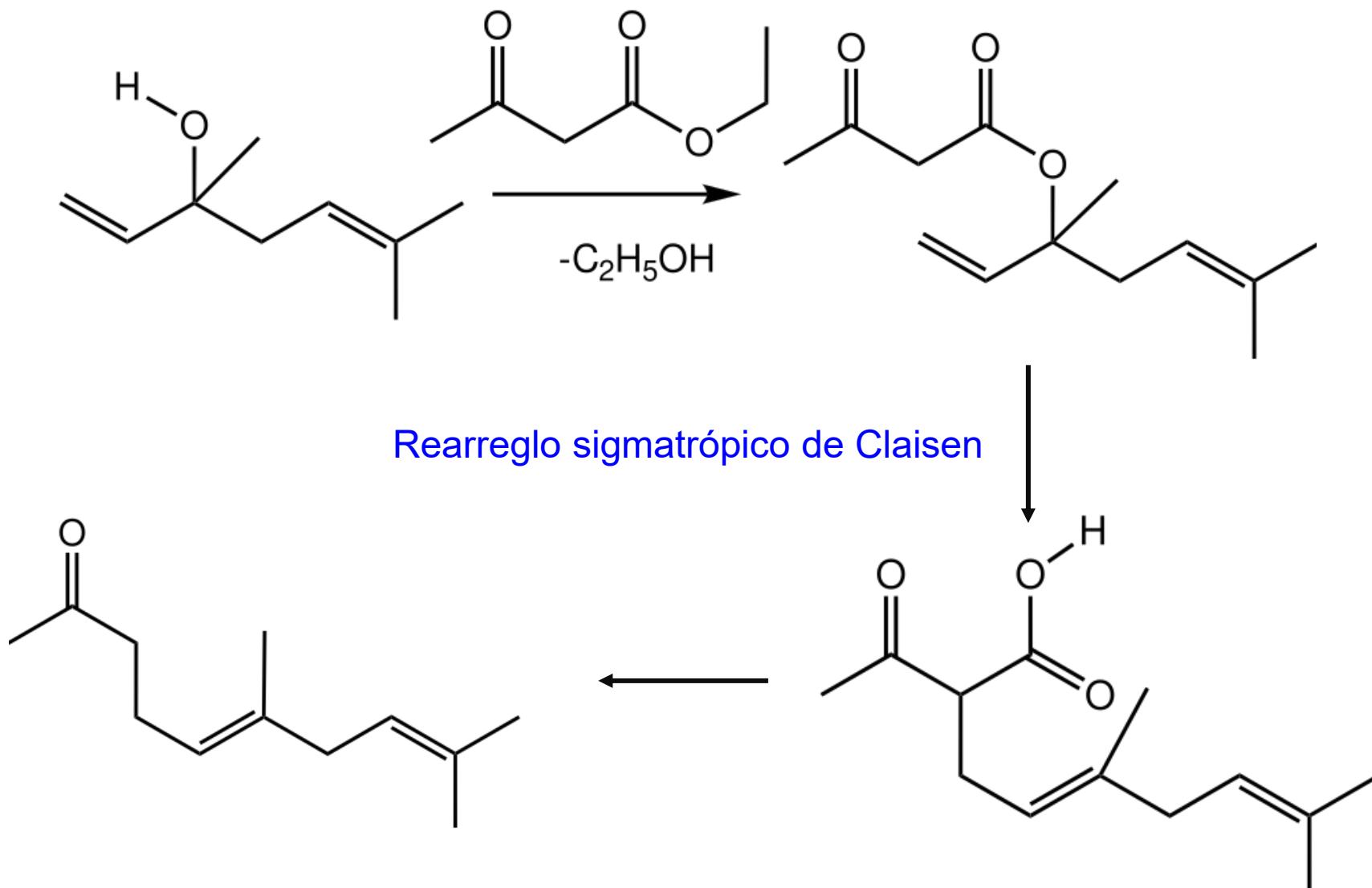
En la síntesis desarrollada por el grupo de Trost, la estereoquímica en la unión del anillo espirocíclico se establece mediante una secuencia de descarboxilación-prenilación, que recuerda a la reacción de Carroll. En este caso, un éster de prenilo actúa como precursor tanto del nucleófilo como del electrófilo. Tras el tratamiento con un catalizador quiral de paladio, el grupo prenilo se ioniza y descarboxila. El par de iones resultante se recombina posteriormente para generar el producto prenilado. En particular, se produce una migración de dobles enlaces y el grupo prenilo es atacado en el carbono del oxindol.

SEMINARIO



Trost, BM; Stiles, DT. "Total Synthesis of Spirotryprostatin B via Diastereoselective Prenylation". *Org. Lett.* 2007, 9 (15): 2763–2766.

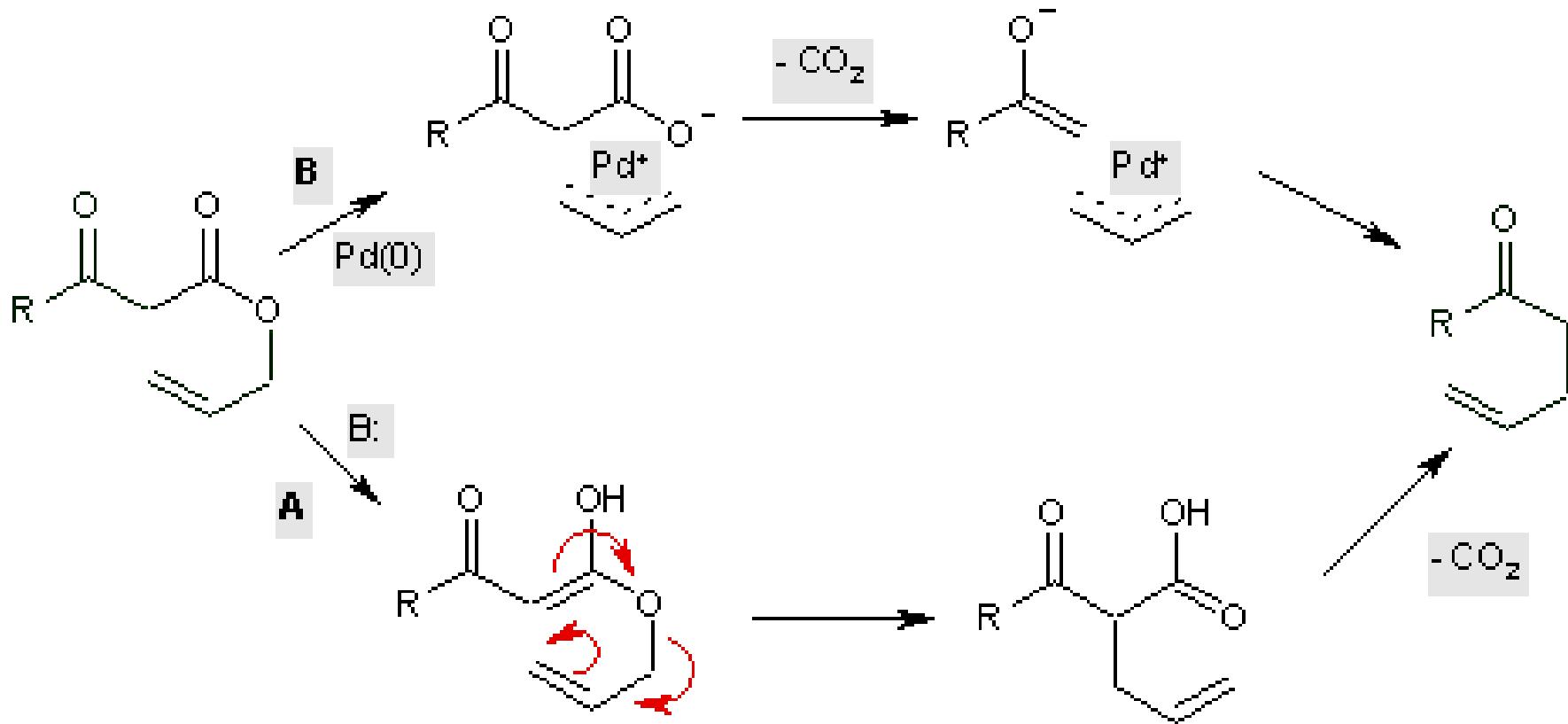
REARREGLO DE CARROLL



Carroll, M. F. "131. Addition of α,β -unsaturated alcohols to the active methylene group. Part I. The action of ethyl acetoacetate on linalool and geraniol". Journal of the Chemical Society **1940**, 704–706.

Procesos catalizados por paladio

Con paladio (0) como catalizador, la reacción (Tsuji, 1980) es mucho más suave (ruta B) con un complejo organometálico intermedio catión alilo/carboxilato.



Palladium-catalyzed rearrangement of allylic esters of acetoacetic acid to give γ,δ -unsaturated methyl ketones Tetrahedron Letters, **1980**, 21, 3199-3202 Isao Shimizu, Toshiro Yamada and Jiro Tsuji doi:10.1016/S0040-4039(00)77444-2