



March

高等有机化学

——反应、机理与结构

Michael B. Smith Jerry March 编著

李艳梅 译

March's Advanced
Organic Chemistry
Reactions, Mechanisms, and Structure

原著第五版(修订)



化学工业出版社

March

高等有机化学

——反应、机理与结构

原著第五版 (修订)

Michael B. Smith Jerry March 编著
李艳梅 译



化学工业出版社

· 北京 ·

本书是 Michael B Smith 教授和 Jerry March 教授编著的《March's Advanced Organic Chemistry》第五版的修订版,是高等有机化学的经典教材。该书内容全面,条理清晰,通过有机化学日益发展的新方法、新技术系统地讲述有机化学的基本理论、并讲述如何运用新理论、新方法来解释有机化学反应中的新现象。书中根据反应类型给出了大量的反应并收集了大量的文献。本书适合作为高年级和研究生有机化学教材,低年级基础有机化学课程的教师用书,以及有机化学工具书。

图书在版编目(CIP)数据

March 高等有机化学——反应、机理与结构/[美]史密斯(Smith, M. B.),马奇(March, J.)编著;李艳梅译.
—北京:化学工业出版社,2009.6

书名原文:March's Advanced Organic Chemistry

ISBN 978-7-122-05331-2

I. March… II. ①史…②马…③李… III. 有机化学
IV. 062

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 060279 号

March's Advanced Organic Chemistry, 5thed/by Michael B. Smith and Jerry March
ISBN 0-471-58589-0

Copyright©2001 by John Wiley & Sons. All rights reserved.

Authorized translation from the English language edition published by John Wiley & Sons.

本书中文简体字版由 John Wiley & Sons 授权化学工业出版社独家出版发行。
未经许可,不得以任何方式复制或抄袭本书的任何部分。

北京市版权局著作权合同登记号:01-2005-0875

责任编辑:李晓红 梁虹
责任校对:陶燕华

装帧设计:王晓宇

出版发行:化学工业出版社(北京市东城区青年湖南街13号 邮政编码100011)

印刷:化学工业出版社印刷厂

装订:三河市万龙印装有限公司

787mm×1092mm 1/16 印张56 $\frac{3}{4}$ 字数1631千字 2010年1月北京第1版第1次印刷

购书咨询:010-64518888(传真:010-64519686) 售后服务:010-64518899

网址: <http://www.cip.com.cn>

凡购买本书,如有缺损质量问题,本社销售中心负责调换。

定 价:168.00 元

版权所有 违者必究

译 序

翻译这本教材的想法始于3、4年前，其时《March 高等有机化学》这本书还只有第五版。在这段时间里，有机化学领域进展迅速，各种新的发现层出不穷。与此同时，这本教材也顺应学术界潮流推出了第六版，增补了大量的内容，整体结构也做了不少调整来反映新的发展。为了向读者更全面地展示新的内容和进展，我们的译本也在第六版的基础上做出了许多调整，也因此姗姗来迟。

正如本书原作者所言，本书注重有机化学学习中的三个基本方面：反应、机理和结构，旨在为学生提供现代有机化学领域的基础知识，并促使学生形成直接参考和理解文献的能力。而本书的结构也切实地反映了作者的想法，以反应类型来划分章节，意在以少量的化学原理来带动读者掌握大量的有机化学反应，形成符合现代化学研究思路的思维习惯和方法。而对于一些有机化学的特殊领域，本书只是略加叙述，希望进一步学习和了解的读者可以参考相关领域的专著和文献。

本书的内容，可以作为低年级研究生或者具有有机化学、物理化学基础知识的高年级本科生的教材，帮助他们比较全面地了解有机化学领域的知识和新近的发展，在本书的引导下一窥现代有机化学的门径；对于有经验的研究者，本书也可以作为一本系统归纳有机化学机理的参考书。

《March 高等有机化学》是一本经典的有机化学教材，她影响了几代人，能有幸翻译这本书是我的荣幸！在此，我要感谢我的学生和助理的帮助，尤其是陈媚莎、胡筋、陈光林、刘倩和许丽！还要感谢化学工业出版社编辑的鼓励和耐心！

最后，谨祝本书的读者能够在各自的学习和研究中取得更好的成绩。

译 者
2009 年 11 月

前 言

有机化学的知识在多个前沿领域不断地蓬勃发展。新的期刊不断涌现，老期刊则加快了发行频率或增加了刊登论文的数量。为了反映这一趋势，我们对这本书进行了彻底改编，对第四版中保留的每个专题都进行了更新，第五版全书的每一页都或多或少地进行了修改。同时还增补了2800余篇新参考文献，删去了少数相比较老的文献。对于主要作者相同的一系列工作的文献，我们只保留了较新的，更早的文献读者可以参阅本书中新文献的引文。第五版的结构与前面的版本基本上相同，在内容组织上作了少量的修改。第五版增加了41节新的内容，删去了54节旧的内容。被删除章节中的内容基本上被合并或者移到其它章节。新的章节反映了有机化学新的进展。典型的例子包括：**10-20**（硅烷的羟基化），**15-36**（自由基环化），**15-47**（芳环上的双羟基化），以及**19-15**（亚甲基氧化为OH，O₂CR或者OR）。有的原有章节被拆开以反映新的发展。例如：Diels-Alder反应被分为一般的反应（**15-58**）和杂原子Diels-Alder反应（**15-59**）；羟醛缩合反应被分为常规的羟醛缩合反应（**16-38**）和Mukaiyama羟醛缩合反应（**16-39**）；卤代烃与金属有机化合物的反应部分被拆分为卤代烃与第I族与II族金属组成的金属有机化合物试剂的反应（**10-94**），卤代烷与有机铜试剂的反应（**10-95**），卤代烷与其它金属有机化合物的反应（**10-96**）。与此前出版的四版一样，这一版本也定位为具有大学本科水平的有机化学与物理化学知识的学生选修的高等有机化学课程的教材。

与前几版的目的一致的是，本书仍将同时注重有机化学学习中的三个基本方面：反应、机理和结构。以本书为基础完成高等有机化学课程学习的学生应该具有现代基础有机化学的基础知识，从而具备直接参考文献的能力。对于有机化学的一些主要的特殊领域（如萜类、糖、蛋白质、许多金属有机试剂、组合化学、聚合反应与电化学反应、类固醇等），有些在本书中只作简单介绍，有些则未加赘述。我赞同March教授的观点，认为有关上述领域的课程应该在研究生一年级以后，在学生选修相关课程之后，或者直接在阅读其它优秀书籍或综述中，掌握了化学的基本原理的情况下开设。此外，这些领域所包含的内容十分丰富，已经超出本书的涵盖范围。

本书依据反应的类型来组织内容，以使得学生们能够通过少数的原理掌握数量庞大的有机化学反应。因此本书的反应机理部分（下篇）被分为十章（第10章至第19章），每章都介绍了一种不同类型的反应。在每一章的第一部分中，介绍反应活性和反应方向，以及基本的反应机理。第二部分则由数个小节组成，每个小节对应相应的反应，在每个小节中对每个反应的适用范围和反应机理加以讨论，各节的编号可用于替代反应名称。由于某些类别化合物（如醛，酮）的制备方法可能并不在同一处介绍，我们还在附录B中给出了一些种类的化合物合成方法索引。每一个反应后面都尽可能列出相应的*Organic Syntheses*中的参考文献。因此对于大多数反应而言，学生都能从*Organic Syntheses*中获取实际反应的例子。需要提醒读者的是，各版的反应编号并不相同，第五版的许多部分和第四版也并不完全对应。例如，第四版的硼氢化反应编号为**15-12**，而在第五版中为**15-16**。

上篇中，前五章主要讨论有机化合物的结构，为后面反应机理的理解提供了必要的基础知识，同时本身也是十分重要的部分。此后两章主要介绍反应机理概论，其中一章介绍常规化学反应机理，另一章介绍光化学反应机理。最后还利用另外两章的篇幅介绍了有关反应机理的更多背景知识。

除了对反应、机理和结构的学习，学生还应该对有机化学文献有一定的了解。在附录A中，用一章的篇幅对这一方面进行了介绍。当然，可能很多教师希望在课程开始的时候介绍这部分知识。

这本书包括了从第三版开始介绍的IUPAC有机转化命名法。由于第三版出版后，相应的命名法为了能够涵盖新的反应类型而有所扩展，我们在本版中更多地使用了新的命名法。此外，IUPAC发布了一个新的描述反应机理的命名系统，同时一些较简单的描述方法也被列出。

有机化学涉及基本结构、反应和反应机理，编写有机化学这样丰富内容的学科的教材，显然不可能在包罗万象的同时也做到内容深入。即使能够做到，恐怕也没有必要这样做。然而，学生经常希望自己对某一专题进行深究。因此我们也力图能让读者得以了解1965年以来各方面的综述文献或书籍。

出于这个目的，我们希望本书同时能够成为它所涵盖的领域内二级文献的（1965年以来）索引。而且，在研究生课程中，学生们也应该被鼓励去查阅一些原始文献。为此目的，本书共计引用了12000篇文章。

我们将这本书定位为具有研究生水平的学生为期一年的课程采用的教材。然而对于在至少修过一年的基础有机化学以及最好修过物理化学的高年级本科生中开设的高等有机化学课程，本书也是适用的。本书也可以省去其中大部分内容，缩为一个学期的课程。当然，即使对于一年的课程来说，本书所涵盖的内容仍多于讲授所需要的，忽略其中的一些章节不会丧失其连贯性。

读者会发现，本书包含了研究生一年级的有机化学和物理化学课程的资料。在大多数情况下本书更深入地加以讨论，并列出了相关的引用文献，这些是一年级教材中所没有的。根据我的经验，结束一年课程学习的学生对这些知识的印象难免变得模糊，而在另一体系之下对这些知识进行回顾往往使他们受益匪浅。笔者希望本书根据反应和机理对知识的组织能够为学生对知识的记忆和理解略尽绵力。在任何课程中，由于学生已经学习过相关领域，或者学生所选修的其它课程涵盖了本书的一部分，教师完全可以忽略本书中的一些章节。第1、4、7章属于这种类型。

尽管这是一本教科书，我们也希望它具有一定的参考价值。学生在准备资格考试或者进行有机化学实验过程中可能会发现，本书下篇中包括了反应机理相关材料的归纳，以及约580个反应的介绍。这些材料按照反应类型，以及反应中破坏和形成键的种类编号排列。本书具有参考价值的还包括前面提到的按照化合物种类编制的合成方法索引（附录B）以及每个反应的所有 *Organic Syntheses* 中的参考文献。

任何一位编写此类书的人都会面临如何选择单位制的问题，因为国际单位制往往和参考文献中习惯使用的不一致。其中两个情况就是能量的单位和键长的单位。IUPAC规定能量的单位为焦耳，这一单位也被广大期刊所接受。然而在美国期刊上，有些有机化学家发表论文时习惯使用卡路里作为单位，近期这一现象并没有改变的迹象。由于此书的前版在美国内外都被广泛使用，我决定采取两种单位并用的办法。键长的问题相对就比较容易了，虽然IUPAC并未推荐Å为长度单位，除了少数论文使用了pm作为键长长度单位，全世界无论是有机化学还是晶体学杂志中键长几乎都以Å为单位。本书于是仅使用Å作为单位。

在此谨向那些 March 教授在前四版中提到并致谢的化学家们做出的贡献表示感谢。

同时要特别感谢 John Wiley & Sons 出版社的 STM 部门、Darla Henderson 博士、Shirley Thomas 与 Jeannette Stiefel 以及 Wiley 公司的其他编辑，他们为在此书从初稿到最后成书的过程中付出了细致辛勤的劳动。我还要特别感谢曾与 March 教授合作的 Ted Hoffman 编辑，没有他的工作就不会有本书的第五版。同样感谢写信给 March 教授指出前面数版书中的谬误或者提出其它建议的读者。我们也非常欢迎这样的来信。

在此我衷心地希望本书的读者能够直接和我联系，指出本书中的谬误，对本书进行评论，以为下一版的编写做准备。我希望第五版将保持 March 教授从第一版开始就建立的传统风格。

我的电子邮箱是 smith@nucleus.chem.uconn.edu，主页是 <http://orgchem.chem.uconn.edu/home/mbs-home.html>。

最后，我还要感谢我的妻子 Sarah 和儿子 Steven，他们的耐心和理解使我得以完成此书。没有他们的支持，这项工作不可能完成。

Michael B. Smith
写于 Storrs, Connecticut

目 录

上 篇

第 1 章 定域化学键	2	第 3 章 比共价键弱的作用	47
1.1 共价成键	2	3.1 氢键	47
1.2 多价态	3	3.2 $\pi\pi$ 相互作用	49
1.3 杂化	3	3.3 加合化合物	49
1.4 多重键	4	3.3.1 电子供体-受体 (EDA) 复合物	50
1.5 光电子能谱	5	3.3.2 冠醚复合物和穴状化合物	51
1.6 分子的结构	6	3.3.3 包含化合物	52
1.7 电负性	7	3.3.4 环糊精	53
1.8 偶极矩	8	3.3.5 索烃和轮烷	54
1.9 诱导效应和场效应	9	3.3.6 葫芦 [n] 脲基陀螺烷	55
1.10 键长	10	参考文献	55
1.11 键角	11	第 4 章 立体化学	60
1.12 键能	11	4.1 光学活性与手性	60
参考文献	13	4.1.1 旋光度与测量条件的关系	61
第 2 章 离域化学键	16	4.1.2 什么样的分子具有光学活性?	61
2.1 离域键	17	4.1.3 手性中心的产生	65
2.1.1 含离域键化合物的键能和键长	17	4.1.4 Fischer 投影式	65
2.1.2 含有离域键分子的种类	18	4.1.5 绝对构型	66
2.1.3 交叉共轭	19	4.2 Cahn-Ingold-Prelog 体系	66
2.1.4 共振规则	20	4.3 测定构型的方法	67
2.1.5 共振效应	21	4.3.1 光学活性的产生	69
2.1.6 共振的位阻效应和张力的影响	21	4.3.2 含有不止一个手性中心的分子	70
2.1.7 $p\pi-d\pi$ 键: 内络盐	22	4.3.3 不对称合成	71
2.2 芳香性	23	4.3.4 拆分的方法	73
2.2.1 六元环	24	4.3.5 光学纯度	75
2.2.2 五元、七元和八元环	25	4.4 顺反异构	75
2.2.3 其它含有芳香六隅体的体系	27	4.4.1 由双键引起的顺反异构	76
2.2.4 交替的和非交替的烃	27	4.4.2 单环化合物的顺反异构	77
2.2.5 电子数不是六的芳香体系	28	4.4.3 稠环和桥环系的顺反异构	78
2.2.6 双电子体系	28	4.4.4 外-内异构	78
2.2.7 四电子体系: 反芳香性	29	4.4.5 对映异位和非对映异位的原子、基团和面	79
2.2.8 八电子体系	30	4.4.6 立体专一性和立体选择性合成	80
2.2.9 十电子体系	31	4.5 构象分析	80
2.2.10 超过十个电子的体系: $4n+2$ 电子	31	4.5.1 开链体系构象	81
2.2.11 超过十个电子的体系: $4n$ 电子	33	4.5.2 六元环构象	83
2.2.12 其它芳香化合物	35	4.5.3 含杂原子的六元环构象	85
2.3 超共轭	35	4.5.4 其它环构象	85
2.4 互变异构	36	4.6 分子力学	86
2.4.1 酮-烯醇互变异构	36	4.7 张力	87
2.4.2 其它质子迁移互变异构	37	4.7.1 小环中的张力	87
2.4.3 原子价互变异构	38	4.7.2 其它环中的张力	89
参考文献	38		

4.7.3 不饱和环	90	6.2.4 同位素标记	137
4.7.4 无法避免拥挤所导致的张力	91	6.2.5 立体化学证据	137
参考文献	93	6.2.6 动力学证据	137
第5章 碳正离子、碳负离子、自由基、卡宾和氮烯	104	6.2.7 同位素效应	140
5.1 碳正离子	104	参考文献	142
5.1.1 命名	104	第7章 有机化学中的辐射过程	145
5.1.2 稳定性和结构	104	7.1 光化学	145
5.1.3 非典型碳正离子	107	7.1.1 激发态和基态	145
5.1.4 碳正离子的产生和湮灭	107	7.1.2 单线态和三线态：“禁阻”跃迁	146
5.2 碳负离子	108	7.1.3 激发类型	146
5.2.1 稳定性和结构	108	7.1.4 激发态的命名和性质	147
5.2.2 金属有机化合物的结构	111	7.1.5 光解	148
5.2.3 碳负离子的产生和湮灭	113	7.1.6 激发态分子的猝灭：物理过程	148
5.3 自由基	114	7.1.7 激发态分子的猝灭：化学过程	150
5.3.1 稳定性和结构	114	7.1.8 光化学反应机理的确定	152
5.3.2 自由基的产生和湮灭	117	7.2 声化学	152
5.3.3 自由基离子	118	7.3 微波化学	153
5.4 卡宾	118	参考文献	154
5.4.1 稳定性和结构	118	第8章 酸和碱	158
5.4.2 卡宾的产生和湮灭	119	8.1 Brønsted 理论	158
5.5 氮烯	121	8.2 质子转移反应的机理	161
参考文献	121	8.3 溶剂酸性的测量	162
第6章 机理及其测定方法	130	8.4 酸碱催化	163
6.1 机理	130	8.5 Lewis 酸和碱：软硬酸碱理论	164
6.1.1 反应机理的类型	130	8.6 结构对酸碱强度的影响	165
6.1.2 反应类型	130	8.7 介质对酸碱强度的影响	169
6.1.3 反应的热力学要求	131	参考文献	170
6.1.4 反应的动力学要求	132	第9章 结构和介质对反应性的影响	175
6.1.5 关环反应的 Baldwin 规则	133	9.1 共振效应和场效应	175
6.1.6 动力学和热力学控制	134	9.2 位阻效应	176
6.1.7 Hammond 假说	134	9.3 结构对反应性影响的定量计算	177
6.1.8 微观可逆性	135	9.4 介质对反应性和反应速率的影响	181
6.1.9 Marcus 理论	135	9.4.1 高压	181
6.2 确定机理的方法	136	9.4.2 水溶液及其它非有机溶剂	181
6.2.1 产物的鉴定	136	9.4.3 离子溶剂	182
6.2.2 确定中间体的存在	136	9.4.4 无溶剂反应	182
6.2.3 催化的研究	137	参考文献	182

下 篇

1 对不同转化的 IUPAC 命名法	188	10.1.7 借助 π 键和 σ 键的邻基参与：非经典碳正离子	200
2 IUPAC 制定的表示机理的符号	189	10.1.8 S_Ni 机理	206
3 有机合成参考条目	190	10.1.9 烯丙位碳上的亲核取代：烯丙位重排	206
参考文献	190	10.1.10 三角形脂肪碳上的亲核取代：四面体机理	207
第10章 脂肪族亲核取代反应	191	10.1.11 在双键碳上的亲核取代	209
10.1 机理	191	10.2 反应性	211
10.1.1 S_N2 机理	191	10.2.1 底物结构的影响	211
10.1.2 S_N1 机理	193	10.2.2 亲核试剂的影响	215
10.1.3 S_N1 机理中的离子对	195	10.2.3 离去基团的影响	217
10.1.4 混合 S_N1 和 S_N2 机理	196		
10.1.5 SET 机理	197		
10.1.6 邻基参与机理	198		

10.2.4	反应介质的影响	220	10.3.2	硫亲核试剂	242
10.2.5	相转移催化	222	10-37	SH 进攻烷基碳: 硫醇的形成	242
10.2.6	影响反应性的外部手段	223	10-38	S 进攻烷基碳: 硫醚的形成	242
10.2.7	两可亲核试剂: 区域选择性	224	10-39	SH 或 SR 进攻酰基碳	243
10.2.8	两可底物	225	10-40	二硫化物的生成	243
10.3	反应	226	10-41	Bunte 盐的生成	244
10.3.1	氧亲核试剂	226	10-42	亚磺酸盐的烷基化	244
10.3.1.1	OH 进攻烷基碳	226	10-43	烷基硫氰酸酯的生成	244
10-1	卤代烷的水解	226	10.3.3	氮亲核试剂	244
10-2	偕二卤代物的水解	226	10.3.3.1	NH ₂ 、NHR 或 NR ₂ 进攻烷	
10-3	1,1,1-三卤化物的水解	226	基碳	244	
10-4	无机酸烷基酯的水解	227	10-44	胺的烷基化	244
10-5	重氮酮的水解	227	10-45	胺的 N-芳基化	245
10-6	缩醛、烯醇酯及类似化合物的水解	227	10-46	氨基取代烷基的反应	245
10-7	环氧化物的水解	229	10-47	转氨基反应	246
10.3.1.2	OH 进攻酰基碳	229	10-48	转酰胺反应	246
10-8	酰卤的水解	229	10-49	重氮化合物将胺烷基化	246
10-9	酸酐的水解	229	10-50	环氧化物的胺化	246
10-10	羧酸酯的水解	229	10-51	氧杂环丁烷的胺化	247
10-11	酰胺的水解	232	10-52	吡丙啉的胺化	247
10.3.1.3	OR 进攻烷基碳	234	10-53	烷烃的胺化	247
10-12	利用卤代烃的烷基化: Williamson 反应	234	10-54	异腈的合成	247
10-13	形成环氧化物(分子内 Williamson 醚合成)	234	10.3.3.2	酰基碳被 NH ₂ 、NHR 或 NR ₂ 进攻	247
10-14	使用无机酯的烷基化反应	234	10-55	酰卤对胺的酰基化	247
10-15	用重氮化合物烷基化	235	10-56	酰对胺的酰基化	248
10-16	醇的脱水	235	10-57	羧酸对胺的酰基化	248
10-17	醚交换反应	235	10-58	羧酸酯对胺的酰基化	249
10-18	环氧化物的醇解	236	10-59	用酰胺酰基化胺	250
10-19	使用氧鎓盐烷基化	236	10-60	用其它羧酸衍生物酰基化胺	250
10-20	硅烷的羟基化	236	10.3.3.3	NHCOR 进攻	250
10.3.1.4	OR 进攻酰基碳	236	10-61	酰胺及酰亚胺的 N-烷基化或 N-芳 基化	250
10-21	酰卤的醇解	236	10-62	酰胺和酰亚胺的 N-酰基化	251
10-22	酸酐的醇解	237	10.3.3.4	其它氮亲核试剂	251
10-23	羧酸的酯化	237	10-63	由环氧化物生成吡丙啉	251
10-24	羧酸酯的醇解: 酯交换反应	238	10-64	硝基化合物的生成	251
10-25	酰胺的醇解	239	10-65	叠氮化物的形成	252
10.3.1.5	OCOR 进攻烷基碳	239	10-66	异氰酸酯和异硫氰酸酯的形成	252
10-26	羧酸盐的烷基化	239	10-67	氧化偶氮化合物的形成	252
10-27	用酸酐裂解醚	240	10.3.4	卤素亲核试剂	252
10-28	用重氮化物烷基化羧酸	240	10.3.4.1	进攻烷基碳	252
10.3.1.6	OCOR 进攻羰基碳	240	10-68	卤素交换	252
10-29	用酰卤酰基化羧酸	240	10-69	由硫酸酯和磺酸酯生成卤代烷	253
10-30	用羧酸酰基化羧酸	240	10-70	由醇形成卤代烷	253
10.3.1.7	其它氧亲核试剂	241	10-71	由醚形成卤代烷	254
10-31	氧鎓盐的形成	241	10-72	环氧化物形成卤代醇	254
10-32	过氧化物和氢过氧化物的制备	241	10-73	碘化锂裂解羧酸酯	255
10-33	无机酯的制备	241	10-74	重氮酮到 α -卤代酮的转化	255
10-34	胺转化成醇	242	10-75	胺到卤化物的转化	255
10-35	有机无机酸混合酸酐的制备	242	10-76	三级胺到氰基胺的转化: von Braun 反应	255
10-36	肟的烷基化	242			

10.3.4.2 进攻羰基碳	255	衍生物	276
10-77 由羧酸形成酰卤	255	10.3.6.2 进攻酰基碳	277
10-78 由羧酸衍生物生成酰卤	255	10-114 有机金属化合物将酰卤转化为酮	277
10.3.5 氢亲核试剂	256	10-115 有机金属化合物将酸酐、羧酸酐或酰胺转化为酮	278
10.3.5.1 进攻羰基碳	256	10-116 酰卤的偶联	278
10-79 卤代烷的还原	256	10-117 含有活泼氢碳的酰化	278
10-80 甲基磺酸酯及类似化合物的还原	257	10-118 由羧酸酯酰化羧酸酯; Claisen 和 Dieckmann 缩合	279
10-81 醇的氢解	257	10-119 羧酸酯酰化酮和腈	280
10-82 酯的氢解 (Barton-McCombie 反应)	258	10-120 羧酸盐的酰化	280
10-83 腈的氢解	258	10-121 酰基氯的制备	280
10-84 氢取代烷氧基	258	10-122 重氮酮的制备	280
10-85 环氧化物的还原	258	10-123 脱羧成酮反应	280
10-86 羧酸酯的还原裂解	258	10.3.7 对磺酰基硫原子的亲核取代	281
10-87 C—N 键的还原	259	10-124 被 OH 进攻; 磺酸衍生物的水解	281
10-88 脱硫反应	259	10-125 被 OR 进攻; 磺酸酯的形成	281
10.3.5.2 进攻酰基碳	260	10-126 被氮进攻; 磺胺的形成	282
10-89 酰卤的还原	260	10-127 被卤素进攻; 磺酰卤的形成	282
10-90 将羧酸、酯和酐还原为醛	260	10-128 被氢进攻; 磺酰氯的还原	282
10-91 将酰胺还原为醛	260	10-129 被碳进攻; 砷的制备	282
10.3.6 碳亲核试剂	261	参考文献	282
10.3.6.1 进攻烷基碳	261	第 11 章 芳香亲电取代反应	322
10-92 与硅烷偶联	261	11.1 机理	322
10-93 卤代烷的偶联: Wurtz 反应	261	11.1.1 芳基正离子机理	322
10-94 卤代烷和磺酸酯与第 1 族 (I A) 和第 2 族 (II A) 有机金属试剂的反应	262	11.1.2 S _E 1 机理	325
10-95 卤代烷和磺酸酯与有机铜试剂的反应	263	11.2 定位和反应性	325
10-96 卤代烷和磺酸酯与其它金属有机试剂的反应	264	11.2.1 单取代苯环的定位效应和反应性	325
10-97 以卤化物为底物的烯丙基和炔丙基偶联	265	11.2.2 邻/对位产物比率	326
10-98 金属有机试剂与硫酸酯、磺酸、亚砷和砷的偶联	266	11.2.3 ipso 进攻	327
10-99 醇的偶联	266	11.2.4 多取代苯环的定位效应	327
10-100 金属有机试剂与羧酸酯的偶联	266	11.2.5 其它环体系的定位效应	328
10-101 金属有机试剂与含醚键化合物的偶联	267	11.2.6 底物反应性的定量处理	329
10-102 金属有机试剂与环氧化物的反应	267	11.2.7 亲电试剂反应性的定量处理; 选择性关系	330
10-103 金属有机化合物与吡啶的反应	268	11.2.8 离去基团的影响	331
10-104 有一个活泼 H 的 α -C 的烷基化	268	11.3 反应	332
10-105 酮、醛、腈和羧酸酯的烷基化	270	11.3.1 氢在简单取代反应中作为离去基团	332
10-106 羧酸盐的烷基化	272	11.3.1.1 氢作为亲电试剂	332
10-107 杂原子 α 位的烷基化: 1,3-二噻烷的烷基化	272	11-1 氢氧交换或氘代	332
10-108 二氢-1,3-噻的烷基化: 醛、酮和羧酸的 Meyers 合成	273	11.3.1.2 氮亲电试剂	332
10-109 用三烷基硼烷烷基化	274	11-2 硝化或脱氢硝化	332
10-110 炔基碳上的烷基化	274	11-3 亚硝基化或脱氢亚硝化	333
10-111 腈的制备	275	11-4 重氮盐偶联反应	334
10-112 卤代烷直接转化为醛酮	275	11-5 直接引入重氮基	334
10-113 卤代烷、醇、烷烃转化为羧酸及其		11-6 胺化或胺化脱氢	334
		11.3.1.3 硫亲电试剂	335
		11-7 硫化或脱氢硫化	335
		11-8 卤磺化或脱氢卤磺化	335
		11-9 硫化	336
		11-10 磺酰化	336

11.3.1.4 卤素亲电试剂	336	12.1 反应机理	361
11-11 卤化	336	12.1.1 双分子反应机理: S_E2 和 S_Ei	361
11.3.1.5 碳亲电试剂	338	12.1.2 S_Ei 机理	363
11-12 Friedel-Crafts 烷基化反应	338	12.1.3 伴随双键迁移的亲电取代	364
11-13 Friedel-Crafts 芳基化反应; Scholl 反应	340	12.1.4 其它机理	365
11-14 Friedel-Crafts 酰基化反应	340	12.2 反应性	365
11-15 用二取代甲酰胺甲酰化	341	12.3 反应	366
11-16 用氰化锌和 HCl 甲酰化; Gatterman 反应	342	12.3.1 氢作为离去基团	366
11-17 用氯仿甲酰化: Reimer-Tiemann 反应	342	12.3.1.1 氢作为亲电试剂	366
11-18 甲酰化反应	343	12-1 氢交换	366
11-19 用碳酸酯酰羧化	343	12-2 双键的迁移	366
11-20 用 CO_2 羧化; Kolbe-Schmitt 反应	343	12-3 酮-烯醇异构化	368
11-21 酰胺化	343	12.3.1.2 卤原子亲电试剂	369
11-22 羟烷基化或脱氢羟烷基化	344	12-4 醛和酮的卤代	369
11-23 含羰基化合物的成环脱水	344	12-5 羧酸和酰卤的卤代反应	370
11-24 卤烷基化或者脱氢卤烷基化	344	12-6 亚砷和砷的卤代反应	371
11-25 氢烷基化	345	12.3.1.3 氮亲电试剂	371
11-26 硫烷基化	345	12-7 脂肪重氮盐偶联反应	371
11-27 用腈酰基化; Hoesch 反应	345	12-8 含活泼氢碳上的亚硝化反应	371
11-28 氰化或脱氢氰化	345	12-9 重氮化合物的直接形成	372
11.3.1.6 氧亲电试剂	346	12-10 将酰胺转化为 α -叠氮酰胺	372
11-29 羟基化或脱氢羟基化	346	12-11 活化位点的直接胺化	372
11.3.1.7 金属亲电试剂	346	12-12 氮烯的插入反应	373
11.3.2 氢在重排反应中作为离去基团	346	12.3.1.4 硫亲电试剂	373
11.3.2.1 从氧离去的基团	346	12-13 酮和酯的亚磺酰化、磺化和硒化	373
11-30 Fries 重排	346	12.3.1.5 碳亲电试剂	374
11.3.2.2 从氮离去的基团	347	12-14 脂肪碳的酰化	374
11-31 硝基的迁移	347	12-15 将醛转化为 β -羰基酯或酮	374
11-32 亚硝基的迁移; Fischer-Hepp 重排	347	12-16 氰化作用	374
11-33 芳基偶氮基的迁移	348	12-17 烷烃的烷基化	375
11-34 卤原子的迁移; Orton 重排	348	12-18 Stork 烯胺反应	375
11-35 烷基的迁移	348	12-19 卡宾的插入反应	376
11.3.3 其它离去基团	348	12.3.1.6 金属亲电试剂	377
11.3.3.1 碳离去基团	348	12-20 利用有机金属化合物的金属化 作用	377
11-36 Friedel-Crafts 烷基化的逆反应	348	12-21 利用金属和强碱的金属化作用	378
11-37 芳醛的脱羰	349	12-22 从烯醇盐到烯醇硅醚的转化	379
11-38 芳酸的脱羧	349	12.3.2 金属作为离去基	379
11-39 Jacobsen 反应	350	12.3.2.1 氢作为亲电试剂	379
11.3.3.2 氧离去基团	350	12-23 金属被氢置换	379
11-40 脱氧	350	12.3.2.2 氧亲电试剂	379
11.3.3.3 硫离去基团	350	12-24 有机金属试剂与氧的反应	379
11-41 脱磺化或脱磺化氢化	350	12-25 有机金属试剂与过氧化物的反应	380
11.3.3.4 卤原子离去基	351	12-26 三烷基硼烷氧化为硼酸酯	380
11-42 脱卤化或者脱卤加氢	351	12.3.2.3 硫亲电试剂	380
11-43 有机金属化合物的形成	351	12-27 格氏试剂转变为硫化物	380
11.3.3.5 金属离去基团	351	12.3.2.4 卤素亲电试剂	380
11-44 有机金属化合物的水解	351	12-28 卤素去金属化	380
参考文献	351	12.3.2.5 氮亲电试剂	381
第 12 章 烷基、烯基和炔基的取代反应 (亲电的和金属有机的反应)	361	12-29 有机金属化合物转变为胺	381
		12.3.2.6 碳亲电试剂	382
		12-30 有机金属化合物转变为酮、醛、羧	

酸酯或酰胺	382	13-1 氢氧根取代卤原子	409
12-31 腈-去金属化	382	13-2 磺酸盐的碱熔融	410
12.3.2.7 金属亲电试剂	383	13-3 被 OR 或者 OAr 取代	410
12-32 金属置换金属	383	13.3.1.2 硫亲核试剂	410
12-33 用金属卤化物进行金属置换	383	13-4 被 SH 或 SR 取代	410
12-34 用有机金属化合物进行金属置换	383	13.3.1.3 氮亲核试剂	411
12.3.3 卤原子作为离去基团	384	13-5 被 NH ₂ 、NHR 或 NR ₂ 取代	411
12.3.3.1 氢作为亲电试剂	384	13-6 氨基取代羟基的反应	411
12-35 卤代烷的还原	384	13.3.1.4 卤素亲核试剂	412
12.3.3.2 金属亲电试剂	384	13-7 卤原子的引入	412
12-36 金属-去卤化	384	13.3.1.5 氢作为亲核试剂	412
12-37 金属有机化合物中的金属置换卤 原子	385	13-8 苯酚和其它苯基化合物的还原	412
12.3.4 碳离去基团	385	13-9 卤化物以及硝基化物的还原	412
12.3.4.1 碳碳键断裂的同时形成羰基	385	13.3.1.6 碳亲核试剂	412
12-38 脂肪酸的脱羧	386	13-10 Rosenmund-von Braun 反应	412
12-39 醇盐的裂解	387	13-11 金属有机化合物与芳基卤化物、芳基 醚以及羧酸酯的偶联反应	413
12-40 羧基被酰基的置换	387	13-12 含有活泼氢碳原子的芳基化	413
12.3.4.2 酰基断裂	387	13-13 芳基转化为羧酸、羧酸衍生物、醛 和酮	414
12-41 β-酮酸酯和 β-二酮的碱性断裂	387	13-14 Ullmann 反应	414
12-42 卤仿反应	388	13.3.2 氢作为离去基团	415
12-43 不能烯醇化的酮的断裂	388	13-15 烷基化和芳基化	415
12-44 Haller-Bauer 反应	388	13-16 含氮杂环化合物的胺化	415
12.3.4.3 其它断裂	388	13.3.3 氮作为离去基团	416
12-45 烷烃的断裂	388	13-17 羟基取代重氮基	416
12-46 脱氧化	388	13-18 被含硫基团取代	416
12.3.5 氮上的亲电取代反应	389	13-19 碘原子取代重氮基团	416
12-47 重氮化	389	13-20 Schiemann 反应	416
12-48 胍转化为叠氮化物	390	13-21 硝基的取代反应	417
12-49 N-亚硝基化	390	13.3.4 重排反应	417
12-50 胺转化为偶氮化合物	390	13-22 von Richter 重排	417
12-51 亚硝基化合物转化为氧化偶氮化 合物	390	13-23 Sommelet-Hauser 重排反应	418
12-52 N-卤化	391	13-24 芳基羟胺的重排	418
12-53 胺和 CO 或 CO ₂ 的反应	391	13-25 Smiles 重排	418
参考文献	391	参考文献	419
第 13 章 芳香族化合物的取代反应(亲核 的反应和金属有机的反应)	404	第 14 章 自由基取代	426
13.1 反应机理	404	14.1 机理	426
13.1.1 S _N Ar 机理	404	14.1.1 自由基机理概述	426
13.1.2 S _N 1 机理	405	14.1.2 自由基取代机理	427
13.1.3 苯炔机理	406	14.1.3 芳香底物取代的机理	427
13.1.4 S _{RN} 1 机理	407	14.1.4 自由基反应中的邻基促进	428
13.1.5 其它机理	407	14.2 反应性	428
13.2 反应活性	407	14.2.1 脂肪族底物的反应性	428
13.2.1 底物结构的影响	407	14.2.2 桥头碳的反应性	430
13.2.2 离去基团的影响	409	14.2.3 芳香底物的反应性	431
13.2.3 亲核试剂的影响	409	14.2.4 自由基的反应性	431
13.3 反应	409	14.2.5 溶剂对反应性的影响	432
13.3.1 所有离去基团(不包括氢 和 N ₂ ⁺)	409	14.3 反应	432
13.3.1.1 氧亲核试剂	409	14.3.1 氢作为离去基团	432
		14.3.1.1 被卤原子取代	432
		14-1 烷基碳上的卤代	432

14-2	烯丙位和苄位的卤代	434	参考文献	450
14-3	醛的卤代	435	第 15 章 不饱和碳-碳键的加成反应	461
14.3.1.2	被氧取代	435	15.1 反应机理	461
14-4	脂肪碳上羧基化	435	15.1.1 亲电加成反应	461
14-5	在芳香碳上羧基化	436	15.1.2 亲核加成反应	463
14-6	醛被氧化为羧酸	436	15.1.3 自由基加成反应	464
14-7	环醚的形成	437	15.1.4 环状机理	465
14-8	氢过氧化物的形成	438	15.1.5 共轭体系的加成反应	465
14-9	过氧化物的形成	439	15.2 定位与反应性	466
14-10	酰氧化	439	15.2.1 反应性	466
14.3.1.3	被硫取代	440	15.2.2 定位	468
14-11	氯磺化	440	15.2.3 立体化学取向	469
14.3.1.4	被氮取代	440	15.2.4 环丙烷的加成	470
14-12	烷烃的硝化	440	15.3 反应	471
14-13	醛直接转变为酰胺	440	15.3.1 双键和叁键的异构化	471
14-14	烷烃碳的酰胺化和胺化	440	15-1 异构化	471
14.3.1.5	被碳取代	440	15.3.2 氢加到一端的反应	471
14-15	在敏感位点的简单偶联	441	15.3.2.1 卤原子加到另一端	471
14-16	炔的偶联	441	15-2 卤化氢加成	471
14-17	用重氮盐芳基化芳香族化合物	442	15.3.2.2 氧加成到另一端	472
14-18	活化烯烃被重氮盐芳基化; Meerwein 芳基化	442	15-3 双键上的水合反应	472
14-19	有机钯化合物对烯烃的芳基化和烷 基化; Heck 反应	443	15-4 叁键上的水合反应	473
14-20	利用乙烯锡烷基化和芳基化烯烃; Stille 反应	443	15-5 加成醇和酚	474
14-21	过氧化物烷基化和芳基化芳香族 化合物	444	15-6 与羧酸加成形成酯	474
14-22	芳香族化合物的光化学芳基化	444	15.3.2.3 硫加到另一端	475
14-23	含氮杂环的烷基化、酰基化和烷 氧羰基化	444	15-7 加成 H ₂ S 和硫醇	475
14.3.2	N ₂ 作为离去基	445	15.3.2.4 氮或磷加成到另一端	475
14-24	重氮基被氢置换	445	15-8 加成氨、胺、膦及相应化合物	475
14-25	重氮基被氯或溴置换	445	15-9 加成酰胺	477
14-26	重氮基被硝基置换	446	15-10 加成叠氮酸	477
14-27	重氮基被含硫基团置换	446	15.3.2.5 氢加在两侧	477
14-28	重氮盐的芳基二聚	446	15-11 双键和叁键的氢化反应	477
14-29	重氮盐的甲基化、乙烯化和芳基化	446	15-12 双键和叁键的其它还原反应	480
14-30	重氮盐转变为醛、酮或羧酸	446	15-13 共轭双键和叁键的还原	480
14.3.3	金属作为离去基	446	15-14 芳环的氢化	481
14-31	Grignard 试剂的偶联	446	15-15 环丙烷的还原开链	483
14-32	硼烷的偶联	447	15.3.2.6 金属进攻另一侧	483
14-33	其它有机金属试剂的偶联	447	15-16 硼氢化反应	483
14.3.4	卤原子作为离去基	447	15-17 其它氢金属化反应	485
14.3.5	硫作为离去基	447	15.3.2.7 碳进攻另一侧	485
14-34	脱硫	447	15-18 加成烷烃	485
14-35	硫化物转变为有机锂化合物	448	15-19 烯烃和/或炔烃加成到烯烃和/或 炔烃	486
14.3.6	碳作为离去基	448	15-20 单烯加成	487
14-36	脱羧二聚; Kolbe 反应	448	15-21 Michael 反应	488
14-37	Hunsdiecker 反应	448	15-22 有机金属化合物和与羰基未共轭的 双键和叁键的加成	489
14-38	脱羧基烯丙基化作用	449	15-23 两个烷基加成到炔烃上	490
14-39	醛和酰卤的脱羰	449	15-24 金属有机化合物与活泼双键的 1,4-加 成反应	490
			15-25 硼烷与活泼双键的加成	492
			15-26 锡和汞的氢化物与活泼双键的加成	493

15-27	活泼双键和叁键的酰化反应	493	16.2	反应	563
15-28	加成醇、胺、羧酸酯和醛等	494	16.2.1	氢或金属离子加成到杂原子上的 反应	563
15-29	双键和叁键的羰基化反应	495	16.2.1.1	OH的进攻(加成H ₂ O)	563
15-30a	氢羧基化反应	496	16-1	水加成到醛和酮上:形成水合物	563
15-30b	氢甲酰化反应	497	16-2	碳-氮双键的水解	564
15-31	杂原子亲核试剂的共轭加成	498	16-3	脂肪族硝基化合物的水解	565
15-32	加成醛	498	16-4	腓的水解	565
15-33	加成HCN	499	16.2.1.2	OR的进攻(加成ROH)	566
15-34	加成硅烷	499	16-5	醇和硫醇加成到醛和酮上	566
15-35	自由基加成	499	16-6	醇的还原烷基化	567
15-36	自由基环化反应	500	16-7	醇加成到异氰酸酯	567
15.3.3	没有氢原子加成的反应	501	16-8	腓的醇解	567
15.3.3.1	卤原子加成在一侧或两侧	501	16-9	黄原酸盐的生成	567
15-37	双键和叁键的卤化(加成卤素)	501	16.2.1.3	硫亲核试剂	567
15-38	卤内酯化和卤内酰胺化	502	16-10	H ₂ S和硫醇加成到羰基化合物上	567
15-39	次卤酸和次卤酸盐的加成(加成卤 素、氧)	502	16-11	亚硫酸根加成产物的形成	568
15-40	加成硫化物(加成氢、硫)	503	16.2.1.4	被NH ₂ 、NHR或NR ₂ 进攻(加 成NH ₃ 、RNH ₂ 或R ₂ NH)	568
15-41	加成卤原子和氨基(加成卤 素、氮)	503	16-12	胺与醛、酮的加成	568
15-42	加成NOX和NO ₂ X(加成卤素、 氮)	503	16-13	酰胺与醛加成	569
15-43	加成XN ₃ (加成卤素、氮)	504	16-14	氨或胺的还原烷基化	569
15-44	加成烷基卤化物(加成卤素、碳)	504	16-15	Mannich反应	570
15-45	加成酰卤(加成卤素、碳)	504	16-16	胺与异氰酸酯的加成	571
15.3.3.2	氧、氮或硫加成在一侧或 两侧	505	16-17	氨或胺与腓的加成	571
15-46	羟基化(加成氧、氧)	505	16-18	胺与二硫化碳和二氧化碳的加成	571
15-47	芳香环的二羟基化	506	16.2.1.5	其它氮亲核试剂	571
15-48	环氧化(加成氧、氧)	506	16-19	胍衍生物与羰基化合物的加成	571
15-49	二烯烃的光氧化(加成氧、氧)	508	16-20	脞的形成	572
15-50	羟基亚磺酰化(加成氧、硫)	508	16-21	醛转化为腓	573
15-51	羟胺化(加成氧、氮)	508	16.2.1.6	卤素亲核试剂	573
15-52	二胺化(加成氮、氮)	509	16-22	从醛和酮形成偕二卤化物	573
15-53	生成氮丙啶(加成氮、氮)	509	16.2.1.7	被氢进攻	573
15-54	氨基亚磺酰基化(加成氮、硫)	510	16-23	醛和酮被还原为醇	573
15-55	酰基酰氧基化和酰基胺化(加成氧、 碳;或氮、碳)	510	16-24	碳-氮双键的还原	576
15-56	烯烃转化为γ-内酯(加成氧、碳)	510	16-25	腓还原成胺	577
15-57	1,3-偶极加成(加成氧、氮和碳)	510	16-26	腓还原成醛	577
15.3.3.3	碳原子加在两侧	512	16.2.1.8	碳被金属有机化合物进攻	577
15-58	Diels-Alder反应	512	16-27	Grignard试剂和有机锂试剂与醛和 酮的加成	577
15-59	含杂原子的Diels-Alder反应	518	16-28	其它有机金属与醛和酮的加成	579
15-60	全碳原子体系的[3+2]环加成 反应	518	16-29	三烷基烯丙基硅烷与醛和酮的加成	581
15-61	烯烃的二聚	519	16-30	共轭烯烃与醛的加成; Baylis-Hillman 反应	581
15-62	卡宾和类卡宾与双键和叁键的加成	522	16-31	Reformatsky反应	581
15-63	炔烃的三聚和四聚	525	16-32	有机金属化合物将羧酸盐转化为酮	582
15-64	其它环加成反应	526	16-33	Grignard试剂与羧酸衍生物的加成	582
参考文献		527	16-34	有机金属化合物与CO ₂ 和CS ₂ 的 加成	582
第16章	与碳-杂原子多重键的加成	562	16-35	有机金属化合物与含C=N键化合 物的加成	583
16.1	机理和反应性	562	16-36	卡宾和重氮烷与含C=N键化合物的	

加成	583	17.1.6 双键的定位(消去方向)	627
16-37 Grignard 试剂与腈和异氰酸酯的 加成	583	17.1.7 双键的空间定位	629
16.2.1.9 碳被含活性氢化合物进攻	584	17.2 反应性	629
16-38 羟醛缩合反应	584	17.2.1 底物结构的影响	629
16-39 Mukaiyama 羟醛反应及相关反应	586	17.2.2 进攻碱的影响	630
16-40 羧酸酯或酰胺与醛或酮之间的类羟 醛缩合反应	587	17.2.3 离去基的影响	630
16-41 Knoevenagel 反应	587	17.2.4 介质的影响	631
16-42 Peterson 烯化反应	589	17.3 热消去的机理和消去方向	631
16-43 活泼氢化合物与 CO ₂ 和 CS ₂ 的 加成	589	17.3.1 机理	631
16-44 Perkin 反应	590	17.3.2 热消去的定位(消去方向)	632
16-45 Darzens 缩水甘油酸酯缩合	590	17.3.3 1,4-共轭消去	633
16-46 Tollens 反应	590	17.4 反应	633
16-47 Wittig 反应	591	17.4.1 形成 C=C 和 C≡C 键的反应	633
16-48 Tebbe, Petasis 和交替的烯基化	594	17.4.1.1 从一侧移去氢的反应	633
16-49 Thorpe 反应	594	17-1 醇的脱水	633
16.2.1.10 其它碳亲核试剂	594	17-2 醚的裂解生成烯	634
16-50 硅烷的加成	594	17-3 羧酸和羧酸酯的热解	634
16-51 氰醇的生成	595	17-4 Chugaev 反应	634
16-52 HCN 与 C=N 和 C≡N 键的加成	595	17-5 其它酯的分解	635
16-53 Prins 反应	595	17-6 季铵碱的裂解	635
16-54 安息香缩合	596	17-7 用强碱使季铵盐裂解	636
16-55 自由基与 C=O、C=S、C≡N 化 合物的加成	597	17-8 氧化胺的裂解	636
16.2.2 碳加成到杂原子上的反应	597	17-9 酮-内鎗盐的热解	636
16.2.2.1 氧加成到碳上	597	17-10 对甲苯磺酰胺的分解	636
16-56 Ritter 反应	597	17-11 亚砷、硒氧化物和砷的裂解	637
16-57 醛和酮的酰化	597	17-12 卤代烷的脱卤化氢	637
16-58 醛与醛的加成	597	17-13 酰卤和磺酰卤的脱卤化氢	638
16.2.2.2 氮加成到碳上	598	17-14 硼烷的消去	638
16-59 异氰酸酯与异氰酸酯的加成(形成 碳二亚胺)	598	17-15 从烯烃到炔烃的转变	639
16-60 羧酸盐转化为腈	598	17-16 酰卤的脱羰	639
16.2.2.3 碳加成到碳上	598	17.4.1.2 非氢原子离去基的反应	639
16-61 从醛和酮形成环氧化物	598	17-17 邻二醇的脱羟基	639
16-62 环硫化物和环砷的形成	599	17-18 环硫代碳酸酯的裂解	639
16-63 β-内酯和环氧烷的形成	599	17-19 环氧化物和环硫化物转变为烯烃	639
16-64 β-内酰胺的形成	600	17-20 Ramberg-Bäcklund 反应	640
16.2.3 与异腈的加成	600	17-21 氮丙啶转变成烯烃	641
16-65 水与异腈的加成	600	17-22 邻二卤化物的脱卤反应	641
16-66 Passerini 和 Ugi 反应	600	17-23 α-卤代酰卤的脱卤反应	641
16-67 金属醛亚胺的形成	601	17-24 卤素和含杂原子基团的消去	641
参考文献	601	17.4.2 断链反应	642
第 17 章 消去反应	620	17-25 γ-氨基卤化物和 γ-羟基卤化物的断链 反应	642
17.1 机理和消去方向	620	17-26 1,3-二醇的断链反应	642
17.1.1 E2 机理	620	17-27 β-羟基酸和 β-内酯的脱羧	642
17.1.2 E1 的机理	623	17-28 α,β-环氧醇的开环反应	642
17.1.3 E1cB 机理	624	17-29 从桥二环化合物中消去 CO 和 CO ₂	643
17.1.4 E1-E2-E1cB 系列	626	17.4.3 形成 C≡N 或 C=N 键的反应	643
17.1.5 E2C 机理	626	17-30 醛肟及类似化合物的脱水	643
		17-31 酮肟转变成腈	643
		17-32 无取代酰胺的脱水	644
		17-33 N-烷基甲酰胺转变为异腈	644
		17.4.4 形成 C=O 键的反应	644

17-34 β -羟基烯烃的热解	644	18-24 硼烷转变为一级醇、醛或羧酸	680
17.4.5 形成 N=N 键的反应	645	18-25 烯丙基硼烷转变为烯烃	680
17-35 消去生成重氮烷	645	18-26 从硼烷和炔化物合成炔烃、烯烃 和酮	680
17.4.6 挤出反应	645	18.2.2 非-1,2-重排	681
17-36 从吡啶啉、吡啶和三唑啉中挤 出 N_2	645	18.2.2.1 电环化重排	681
17-37 CO 或 CO_2 的挤出	646	18-27 环丁烯和 1,3-环己二烯的电环化 重排	681
17-38 SO_2 的挤出	646	18-28 均二苯代乙烯转变成菲	685
17-39 Story 合成	646	18.2.2.2 σ 迁移重排	686
17-40 通过 Twofold 挤出反应合成烯	646	18-29 氢[1,j] σ 迁移	686
参考文献	647	18-30 碳[1,j] σ 迁移	688
第 18 章 重排反应	656	18-31 乙烯基环丙烷转变为环戊烷	689
18.1 机理	656	18-32 Cope 重排	689
18.1.1 亲核重排	656	18-33 Claisen 重排	692
18.1.2 迁移的本质	657	18-34 Fischer 吡啶合成	694
18.1.3 迁移能力	659	18-35 [2,3] σ 迁移重排	694
18.1.4 记忆效应	660	18-36 联苯胺重排	695
18.1.5 长程亲核重排	661	18.2.2.3 其它环状重排	696
18.1.6 自由基重排	662	18-37 烯烃复分解反应	696
18.1.7 卡宾(碳烯)重排	663	18-38 金属离子催化的 σ 键重排	697
18.1.8 亲电重排	663	18-39 二- π 甲烷和相关的重排	698
18.2 反应	663	18-40 Hofmann-Löffler 反应以及相关 反应	698
18.2.1 1,2-重排	664	18.2.2.4 非环重排	699
18.2.1.1 R、H 和 Ar 的碳-碳迁移	664	18-41 氢迁移	699
18-1 Wagner-Meerwein 以及相关反应	664	18-42 Chapman 重排	699
18-2 频哪醇重排	665	18-43 Wallach 重排	699
18-3 扩环和缩环反应	667	18-44 侧路重排	700
18-4 醛和酮的酸催化重排反应	668	参考文献	701
18-5 二烯酮-苯酚重排	668	第 19 章 氧化还原反应	717
18-6 偶苯酰-二苯乙醇酸重排	668	19.1 机理	717
18-7 Favorskii 重排	669	19.2 反应	718
18-8 Arndt-Eistert 合成反应	670	19.2.1 氧化	719
18-9 醛和酮的升级	671	19.2.1.1 消去氢	719
18.2.1.2 其它基团的碳-碳迁移	672	19-1 六元环的芳构化	719
18-10 卤素、羟基、氨基等的迁移	672	19-2 脱氢产生碳-碳双键	719
18-11 硼的迁移	672	19-3 醇氧化或脱氢生成醛和酮	720
18-12 Neber 重排	672	19-4 苯酚和芳胺被氧化成醌	722
18.2.1.3 R 和 Ar 的碳-氮迁移	673	19-5 胺的脱氢反应	723
18-13 Hofmann 重排	673	19-6 肼、胍和羟胺的氧化	723
18-14 Curtius 重排	674	19.2.1.2 导致 C—C 键断裂的氧化	723
18-15 Lossen 重排	674	19-7 邻二醇及相关化合物的氧化裂解	723
18-16 Schmidt 反应	674	19-8 酮、醛和醇的氧化裂解	724
18-17 Beckmann 重排	675	19-9 臭氧化	725
18-18 Stieglitz 重排及相关的重排	676	19-10 双键及芳环的氧化裂解	727
18.2.1.4 R 和 Ar 的碳-氧迁移	676	19-11 芳基侧链的氧化	727
18-19 Baeyer-Villiger 重排	676	19-12 氧化脱羧	728
18-20 氢过氧化物的重排	677	19-13 双脱羧反应	729
18.2.1.5 氮-碳, 氧-碳和硫-碳迁移	677	19.2.1.3 氢被氧置换的反应	729
18-21 Steven 重排	677	19-14 亚甲基被氧化成羰基	729
18-22 Wittig 重排	678	19-15 亚甲基氧化成 OH、 O_2CR 或 OR	730
18.2.1.6 硼-碳迁移	679		
18-23 硼烷转变为醇	679		

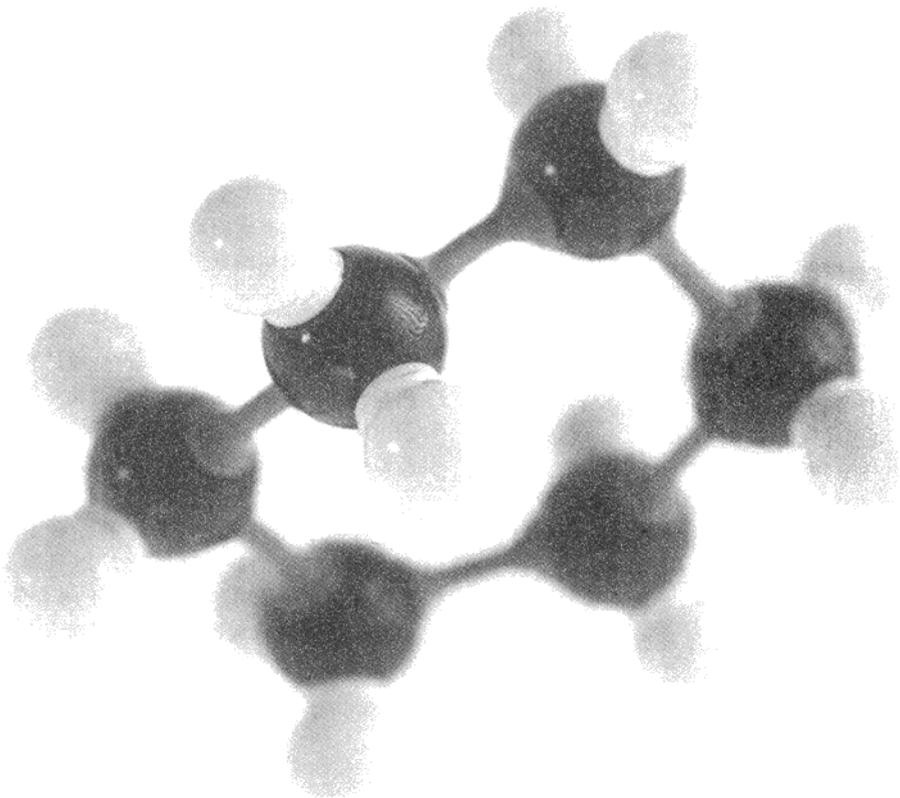
19-16	芳基甲烷的氧化	730	19-40	环氧化物的彻底还原	739
19-17	醚氧化成酯及其相关反应	731	19-41	硝基化合物还原成胺	740
19-18	芳烃氧化为醌	731	19-42	硝基化合物还原成羟胺	740
19-19	伯卤代烷和伯醇的酯被氧化成醛	731	19-43	亚硝基化合物和羟胺还原成胺	741
19-20	胺或硝基化合物氧化成醛、酮或二 卤化物	732	19-44	肟还原成一级胺或氮丙啶	741
19-21	伯醇氧化成羧酸或羧酸酯	732	19-45	叠氮化物还原成一级胺	741
19-22	烯烃氧化成醛或酮	732	19-46	各种含氮化合物的还原	741
19-23	胺氧化成亚硝基化合物和羟胺	733	19-47	磺酰卤和磺酸还原成磺醇	742
19-24	一级胺、肟、叠氮化物、异氰酸酯及 亚硝基化合物氧化成硝基化合物	733	19.2.2.2	从底物中除去氧的反应	742
19-25	硫醇及其它含硫化合物氧化成磺酸	733	19-48	氧化胺和氧化偶氮化合物的还原	742
19.2.1.4	氧与底物加成的反应	734	19-49	亚砷和砷的还原	742
19-26	炔烃氧化成 α -二酮	734	19-50	氢过氧化物和过氧化物的还原	742
19-27	三级胺氧化成氧化胺	734	19-51	脂肪族硝基化合物还原成肟或腈	742
19-28	硫醚氧化成亚砷和砷	734	19.2.2.3	裂解还原	743
19-29	羧酸氧化成过酸	734	19-52	胺和酰胺的脱烷基	743
19.2.1.5	氧化偶联反应	734	19-53	偶氮、氧化偶氮和氢化偶氮化合物 还原成胺	743
19-30	涉及碳负离子的偶联	734	19-54	二硫化物还原成硫醇	743
19-31	甲基烯醇醚或烯醇锂的二聚	735	19.2.2.4	还原偶联	743
19-32	硫醇氧化成二硫化物	735	19-55	醛和酮双分子还原成1,2-二醇	743
19.2.2	还原: 选择性	735	19-56	醛或酮双分子还原成烯	744
19.2.2.1	氧被氢取代的反应	737	19-57	酮醇缩合	744
19-33	醛和酮的羰基被还原成亚甲基	737	19-58	硝基化合物还原成氧化偶氮化合物	745
19-34	羧酸还原成醇	738	19-59	硝基化合物还原成偶氮化合物	745
19-35	酰胺还原成胺	738	19.2.3	底物既被氧化又被还原	745
19-36	羧酸酯还原成醚	738	19-60	Cannizzaro 反应	745
19-37	环酞还原成内酯, 羧酸衍生物还原 成醇	738	19-61	Tishchenko 反应	746
19-38	羧酸酯还原成醇	739	19-62	Pummerer 重排	746
19-39	羧酸或羧酸酯还原成烷烃	739	19-63	Willgerodt 反应	747
			参考文献	747	

附录 A

附录 B

主题索引

上篇



第 1 章

定域化学键

所谓定域化学键，是指成键电子属于两个核且仅为两个核所共有的化学键。在第 2 章中我们将讨论离域化学键，此类化学键上的电子至少同时为两个以上的原子核共享。

1.1 共价成键^[1]

波动力学的理论基础是电子具有波动性（例如电子可以被衍射），因此正如光波、声波等可以用波动方程描述一样，电子的运动也可以写出波动方程。描述电子数学模型的方程通称 Schrödinger 方程。在下式所表示的单电子体系 Schrödinger 方程中， m 为电子的质量， E 为电子的总能量， V 为电子的势能， h 为 Planck 常数。

$$\frac{\delta^2 \psi}{\delta x^2} + \frac{\delta^2 \psi}{\delta y^2} + \frac{\delta^2 \psi}{\delta z^2} + \frac{8\pi^2 m}{h^2} (E - V) \psi = 0$$

从物理意义上讲，函数 ψ 表示以原子核作原点，坐标分别为 x 、 y 和 z 所确定的任意点上发现电子的几率的平方根。对于包含不止一个电子的体系，其方程类似，但更复杂一些。

Schrödinger 方程是微分方程，因此它的解也是方程，只不过解方程本身不再是微分方程。解方程是可以做图的简单方程。根据解方程做出的三维图形代表着电子分布的概率密度，称之为轨道或者电子云。对于 s 轨道或 p 轨道的形状想必大家都很熟悉（如图 1.1）。每一个 p 轨道上都有一个节面——电子出现概率非常小的区域^[2]。从图 1.1 中还可以看到，p 轨道的不同“波瓣”上，有的标志为“+”号，有的标志为“-”号。这里的符号并不代表正或负电荷，因为两种“波瓣”上分布的都是电子，它们都应该带负电。这些符号代表的是波函数 ψ 的正负。当轨道被节面分为两部分时，两侧的波函数 ψ 的符号总是相反。根据 Pauli 不相容原理，同一轨道上排布的电子不能超过两个，且它们的自旋方向

相反。

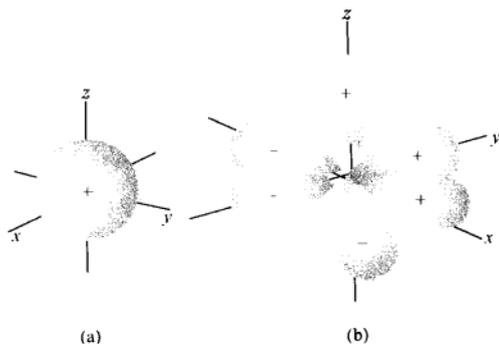


图 1.1 1s 轨道 (a) 和三个 2p 轨道 (b)

遗憾的是，只有单电子体系（如氢原子）的 Schrödinger 方程能得出精确解。假如能得出 Schrödinger 方程对于两个或两个以上电子体系的精确解^[3]，我们就可以得到每一个电子的轨道（尤其是重要的基态轨道）的准确形状和能量。由于不能得到准确的解，我们就必须进行较大的近似处理。常用的近似方法有两种：分子轨道法（molecular orbital, MO）和价键法（valence bond, VB）。

分子轨道法认为，化学键是通过原子轨道的相互叠加产生的。多少原子轨道相互叠加，就会产生相同数量的新轨道，即分子轨道。分子轨道与原子轨道的区别在于，分子轨道的电子云围绕在两个或两个以上的原子核周围，而原子轨道上的电子云只围绕着一个原子核。对于定域键来说，相互重叠的原子轨道数为 2（且每个原子轨道各带一个电子），从而产生了两个分子轨道。其中一个被称作成键轨道，它的能量比原来的两个原子轨道的能量都要低（否则就不能成键）；

另一个被称作反键轨道，它具有比原子轨道更高的能量。由于电子优先填充在能量较低的轨道上，且每个分子轨道可以容纳两个电子，因此来自不同原子轨道的两个电子可以同时排布在成键轨道上。基态时，反键轨道是空的。原子轨道重叠程度越大，所形成的化学键就越强，但是由于原子核的排斥作用，完全重叠是不可能的。图 1.2 展示了由两个 1s 电子的原子轨道相互叠加而成的成键和反键轨道。从图中可以看到，反键轨道被一个节面从两个原子核中间分开。由于节面处的电子密度几乎为零，因此可以想象反键轨道不可能充分成键。由两个原子轨道重叠形成分子轨道时，若其电子云密度中心在两个原子核的连线上时，则此分子轨道称为 σ 轨道，所成的键则为 σ 键；相应的反键轨道则称为 σ^* 轨道。 σ 轨道不只能由两个 s 轨道相互重叠形成，任何相同或不同的原子轨道 (s, p, d 或 f) 的相互重叠都可以形成 σ 轨道，但相互重叠的两个“波瓣”的符号必须相同。例如，符号为正的 s 轨道，可以与另一个符号为正的 s 轨道或者 p、d、f 轨道中符号为正的“波瓣”重叠形成分子轨道。无论是由哪些原子轨道重叠形成的 σ 轨道，其外形都近似为椭球体状。

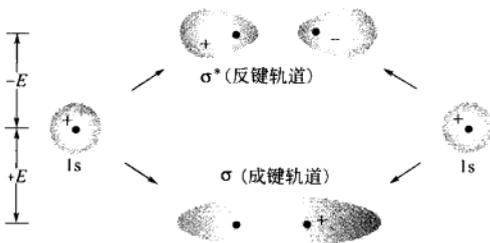


图 1.2 两个 1s 轨道的重叠产生一个 σ 轨道和一个 σ^* 轨道

通常根据对称性对轨道进行分类，例如氢分子的 σ 轨道经常被写作 ψ_g ，其中的字母“g”是 gerade(德语，意为“偶的”、“中心对称的”)的缩写。中心对称轨道相对于对称中心进行对称操作后，轨道的符号不变。而 σ^* 轨道则是中心反对称(ungerade，德语，意为“奇的”、“中心反对称的”)轨道(标作 ψ_u)，当以轨道的对称中心进行对称操作时，中心反对称轨道的符号会发生反转。

在分子轨道的计算中，波函数是由参与叠加的原子轨道波函数线性组合而得到的。这种方法通常被称为原子轨道线性组合(LCAO)。原子

轨道相加得到成键轨道(式 1.1)：

$$\psi = c_A \psi_A + c_B \psi_B \quad (1.1)$$

其中波函数 ψ_A 和 ψ_B 分别为参与成键的原子 A 和 B 的原子轨道函数，而 c_A 和 c_B 则分别是两个原子轨道的权重因子。原子轨道相减也是一种线性组合(式 1.2)，这样得到的则是反键轨道。

$$\psi = c_A \psi_A - c_B \psi_B \quad (1.2)$$

当采用价键理论法近似时，对于分子而言，每一种可能的电子结构(称之为“正则式”，canonical form)都用相应的轨道方程表示，最终的分子轨道方程则由以上各个方程线性组合而成(式 1.3)：

$$\psi = c_1 \psi_1 + c_2 \psi_2 + \dots \quad (1.3)$$

此方程与式(1.1)类似，只是此处每一个 ψ 代表一个虚构的正则式的波函数，而 c 则为各个正则式对总电子结构贡献的权重。举个简单的例子，对于氢分子的以下三种电子结构都可以写出相应的波函数^[1]：



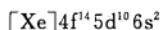
各种方法中参数 c 的求得是通过解各个不同 c 值的方程，最后获得能量最低的解。在实际操作中，两种方法对只含有定域电子的分子解出来的结果相差不大，并且能够与久为有机化学家所熟知的 Lewis 结构相符。离域体系将在第 2 章中讨论。

1.2 多价态

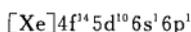
一价原子只能提供一个原子轨道用于成键，价态等于或大于 2 的原子则必须提供至少两个原子轨道用于成键。氧原子有两个半充满的原子轨道，因而其价态为 2。氧原子能以这两个原子轨道与其它两个原子的原子轨道重叠形成两根单键。由于这两个用于成键的轨道都是 p 轨道，彼此是垂直的，根据最大重叠原理，另外参与成键的两个原子核应当以氧原子为中心互成 90° 角。类似的，我们可以想象具有三个相互垂直的 p 轨道的氮原子，与其它原子形成三根单键之后也应该具有 90° 的键角。然而事实上在这些结构中并没有观察到 90° 的键角。水分子的键角^[2]为 $104^\circ 27'$ ，氨分子的键角为 $106^\circ 46'$ ，乙醇、乙醚的键角甚至更大。具体的讨论放在 1.11 节，但重要的是要注意到共价化合物是有确定的键角的。虽然原子一直处于振动之中，但对于给定的化合物，每个分子的平均位置是一样的。

1.3 杂化

以汞为例，汞原子的电子结构如下：



尽管没有半充满的轨道,但其价态为 2,所以参与形成两根共价键。可以设想 6s 轨道上的一个电子跃迁到空的 6p 轨道上,形成这样的激发态电子构型:



在这种状态中,汞原子有两个不等价的半充满轨道。如果通过这两个轨道与其它原子的原子轨道重叠成键,所得的两个共价键也将是不等价的。由 6p 轨道所成的键将比 6s 轨道所成的键更稳定,这是因为 6p 轨道与其它原子轨道的重叠比 6s 轨道的重叠大。另一个更稳定的成键方式是,在成键的过程中 6s 和 6p 轨道混合成两个等价的新轨道而后参与成键,如图 1.3 所示。

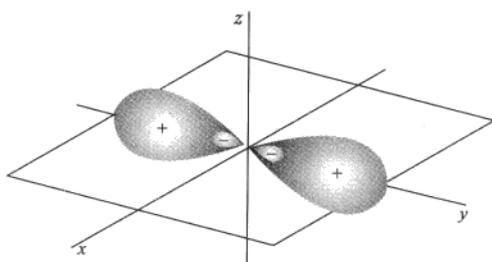


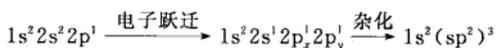
图 1.3 由汞形成的两个 sp 轨道

因为参与成键的这些新轨道是由两个不同的轨道混合而成的,所以称之为“杂化轨道”。每个杂化轨道被称为一个 sp 轨道,因为它们都是由一个 s 轨道和一个 p 轨道杂化而成的。sp 杂化轨道由一个大波瓣和一个非常小的波瓣组成,它们仍然是原子轨道,但只有在成键过程中才会形成;而在自由原子态中并不存在这样的电子结构。汞原子以如图 1.3 所示的两个 sp 轨道的大波瓣与外来的原子轨道重叠形成两个共价键。外来的轨道可以是前面所提到的任何原子轨道(包括 s, p, d 或 f),或者另一个杂化轨道。这些轨道在成键时同样要遵守一个原则——只有符号相同的轨道才能彼此重叠成键。以这种方式所形成的分子轨道都是 σ 轨道,因为它们都符合上文对 σ 轨道的定义。

一般来说,由于分子轨道之间的排斥作用,共价轨道会尽量彼此远离,因此两个 sp 轨道之间成 180° 角。这就意味着 HgCl_2 应该是一个直线形的分子(与水分子不同),实际上也的确如此。这样的杂化称为对角杂化(digonal hybridization)。sp 杂化轨道在空间上更充分地向外来原子轨道的方向伸展,能够达到更大程度的重

叠。故与相应的 s 轨道和 p 轨道相比, sp 杂化轨道能形成更强的共价键。尽管 sp 杂化过程中将一个电子从 6s 轨道激发到 6p 轨道需要消耗能量,但是额外的键能可以弥补这个能量差。

杂化可以有多种形式。硼原子的电子构型为 $1s^2 2s^2 2p^1$,但它的价态却是 3。同样,我们可以设想发生了电子跃迁和原子轨道的杂化:



这样就会产生 3 个等价的杂化轨道,都称之为 sp^2 (三角杂化, trigonal hybridization) 轨道。这样表示杂化轨道可能带来一些问题,因为非杂化的轨道仅用一个字母即可标识,因此必须记住 3 个杂化轨道中的任何一个都称为“ sp^2 ”轨道。 sp^2 轨道的示意图见图 1.4。图中所示的那 3 个轨道都在同一个平面上,并且指向等边三角形的 3 个角。这与已知的三氟化硼(BF_3)的分子结构一致,即键角为 120° 的平面型分子。

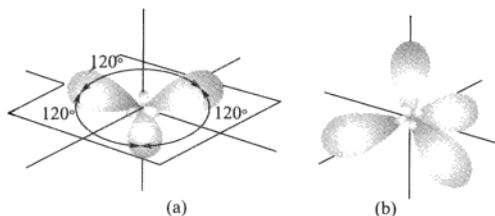
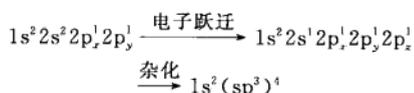


图 1.4 三个 sp^2 (a) 和四个 sp^3 轨道 (b)

形成四根键的碳原子的电子跃迁和轨道杂化的情况如下:



杂化产生四个等价的轨道,均被称为 sp^3 轨道,每个轨道都分别指向正四面体的一个角(如图 1.4)。因此可以设想甲烷(CH_4)的键角是 $109^\circ 28'$,而这正是正四面体每个顶点与重心连线所成的角。

虽然本节中所讨论的杂化轨道可以很好地解释相关分子的大多数物理和化学性质,但有必要指出的是,杂化轨道,例如 sp^3 轨道,只是 Schrödinger 方程的一个近似解。一个 s 轨道和三个 p 轨道可以有多种其它合理的组合方式。在 1.5 节(光电子能谱)中我们会看到,甲烷中的四个 C—H 键并不总是等价的。

1.4 多重键

如果利用前面讨论过的分子轨道(MO)概

念来观察乙烯分子 (C_2H_4), 就会发现每一个碳原子通过三个 sp^2 轨道与邻近的三个原子成键。这些 sp^2 轨道来自碳原子激发态的 $2s^1$ 、 $2p_x$ 和 $2p_y$ 轨道的杂化, 杂化方式如 1.3 节 (杂化) 所示。同时可以理解, 对于任何分子中的碳原子, 如果它只与三个其它原子成键, 则都应当是 sp^2 杂化的。乙烯分子中的每个碳原子都通过三根 σ 键与其它原子相连: 两个分别与氢原子相连, 余下的一个与另一个碳原子相连。这样, 每一个碳原子上还有一个电子处于与 sp^2 平面垂直的 $2p_z$ 轨道上。这两个相互平行的 p_z 轨道可以肩并肩地重叠形成两个分子轨道: 一个成键轨道和一个反键轨道 (如图 1.5 所示)。当然, 在基态时两个电子都排布在成键轨道中, 而反键轨道则是空的。若形成分子轨道的两个原子轨道的轴线相互平行, 这样所形成的成键轨道称为 π 轨道, 反键轨道则称为 π^* 轨道。

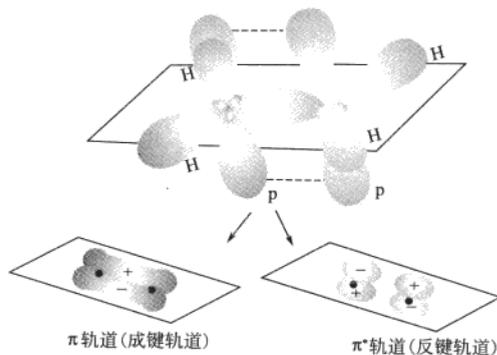


图 1.5 p 轨道重叠形成一个 π 和一个 π^* 轨道
为使图像保持清晰, 上图中的 σ 轨道在下图中没画出来

在乙烯分子轨道示意图中, 组成双键的两个分子轨道是不等价的^[8]。其中的 σ 轨道是椭圆形的, 并且呈 C—C 轴对称。 π 轨道的形状是两个椭圆形, 一个在 sp^2 轨道平面上, 另一个在平面下。这个平面就是 π 轨道的一个节面。为了让两个 p 轨道得到最大程度的重叠, 它们应该是互相平行的。也就是说, 双键不能自由旋转——如果两个 H—C—H 平面发生相对旋转, 两个 p 轨道的重叠程度就会降低。因此, 乙烯分子中的六个原子应当在同一个平面上, 且键角约为 120° 。双键的键长比单键略短, 这是因为两个 p 轨道最大限度重叠时分子最稳定。碳原子与氧原子或氮原子之间的双键也很相似, 都由一个 σ 轨道和一个 π 轨道组成。

在具有叁键的化合物 (例如乙炔) 中, 碳原子只与两个其它原子相连, 因此采用 sp 杂化, 也就是说, 乙炔中的四个原子在一条直线上 (如图 1.6)^[7]。每个碳原子形成 σ 键之后还有两个剩余的 p 轨道, 每个轨道上各有一个电子。这两个 p 轨道相互垂直, 并且都与 C—C 轴垂直。它们以如图 1.7 所示的方式相互重叠形成两个 π 轨道。因此, 叁键由一个 σ 轨道和两个 π 轨道组成。碳原子与氮原子之间的叁键与此类似。



图 1.6 乙炔的 σ 电子

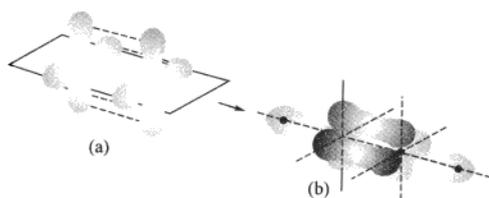


图 1.7 叁键中 p 轨道的重叠
为使图像清晰, (a) 没画出 σ 轨道, 但在 (b) 中可看出 σ 轨道

双键和叁键仅对第二周期元素, 如碳、氮、氧来说是重要的^[8]。至于第三周期的元素, 多重键比较少见, 且含有这些原子的多重键的分子通常稳定性较差^[9], 这主要是由于它们形成的 π 键强度较第二周期元素的弱^[10]。第三周期的元素形成的多重键中, 比较重要的也只有 C—S 双键, 而含有 C—S 键的分子的稳定性要远低于含有 C=O 键的分子 (参见 $p\pi-d\pi$ 键部分, 2.1.7 节)。具有稳定的 Si=C 键或者 Si=Si 键的化合物十分少见, 但也有报道^[11] 称他们发现了含有 Si=Si 键的顺反异构体^[12]。

1.5 光电子能谱

根据大多数物理或化学检测方法, 甲烷的四个键是等价的 [例如核磁共振 (NMR) 谱和红外 (IR) 光谱都不能区分出甲烷分子中各个 C—H 键的峰], 但有一种物理方法可以区分出甲烷中的 8 个价电子, 这就是光电子能谱^[13] (photoelectron spectroscopy)。该法利用真空紫外 (UV) 射线轰击分子或自由原子, 使电子射出。被射出电子的能量可以测量, 其与入射紫外线的能量之

差就是这个电子的电离能。含有多个不同能量电子的分子，只要电子的电离能低于辐射的能量，就可能失去这一个电子（一个分子只能失去一个电子，失去两个电子的情况几乎不可能）。因此，电子能谱由一系列谱线组成，每一条谱线代表一个能量不同的轨道。只要辐射的能量足够高，光电子能谱就能按能量给出各个轨道能量的直观实验值^[14]。通常情况下，光电子能谱中的宽峰对应于强键的电子，窄峰则对应于弱键或非键电子。图 1.8 为一个典型的 N_2 分子光电子能谱^[15]， N_2 分子的电子结构如图 1.9 所示。两个 $2s$ 轨道组合而成的两个轨道分别标记为 1（成键）和 2（反键），而六个 $2p$ 轨道则组合成六个分子轨道，其中有三个成键轨道（标记为 3, 4, 5），余下的三个反键轨道（在图 1.9 中未标示出来）是空轨道。在图 1.8 中没有找到轨道 1 的峰，这是因为此电子的电离能高于辐射的能量（当采用更高能量的辐射时可以看到此峰）。图 1.8 中的宽峰（宽峰中的精细结构缘于不同的振动能级，参见第 7 章）对应于轨道 3 和轨道 4 上的四个电子。因此， N_2 分子中的叁键由这两个轨道和轨道 1 组成。能谱中对应于轨道 2 和轨道 5 的峰很窄，因此这两个轨道对成键的贡献很小，氮分子（ $:N\equiv N:$ ）中的那两对孤对电子就排布在这两个轨道上。值得注意的是，实验结果与那种“轨道重叠成键”的简单设想所得出的结论是矛盾的。根据轨道重叠理论，两对孤对电子应该排布在 $2s$ 轨道上，即在轨道 1 和轨道 2 上，叁键则应该由轨道 3、轨道 4 和轨道 5 组成，即来自于 p 轨道的重叠。这个例子是光电子能谱学重要性的一个实例。

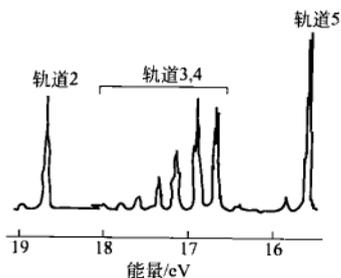


图 1.8 N_2 的光电子能谱^[15]

甲烷的光电子能谱^[16]上有两个峰^[17]，分别在大约 23 eV 和 14 eV 处，而不是我们由四个 C—H 键等价而设想的一个吸收峰。其原因是，普通的 sp^3 杂化理论不足以解释离子化的分子

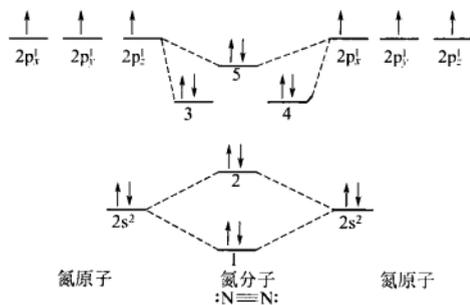


图 1.9 N_2 的电子结构（未画出内层电子）

（例如，甲烷失去一个电子后得到的自由基阳离子 CH_3^+ ）。要解释这些现象，就需要用到原子轨道的其它组合方式（参见 1.3 节）。23 eV 左右的峰来自两个处于较低能级的电子。此能级称为 σ_1 能级，由碳原子的 $2s$ 轨道与氢原子的 $1s$ 轨道适当组合而得。14 eV 左右的峰来自一个三重简并能级（ t_2 能级）上的 6 个能量较高的电子，相应地这三个轨道由碳的三个 $2p$ 轨道与氢原子的 $1s$ 轨道的组合而得。如前所述，大多数物理或化学过程不能区别这样的能级差别，但光电子能谱可以做到。至今已获得了许多其它有机分子的光电子能谱^[18]，例如单环烯烃，其能谱上小于 10 eV 的峰属于 π 轨道的离子化，而大于 10 eV 的峰则来自 s 轨道的离子化^[19]。

1.6 分子的电子结构

对于只具有定域电子的分子、离子，或者自由基，我们都可以画出一个用以表示各电子位置的电子结构式，称为 Lewis 结构式。Lewis 结构式中只标出价电子，价电子可以存在于两个原子之间的化学键中，也可能是未共用电子^[20]。同学们应该能够准确地写出电子结构式，因为在化学反应过程中可能发生电子转移，而在我们分析电子的转移方向之前，先要清楚每个电子的初始位置。书写电子结构式要遵循以下规则：

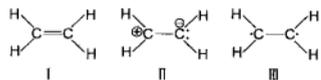
(1) 分子、离子或自由基中的价电子总数应当是所有原子的外层电子数之和，如果是离子，还要加上负电荷的绝对值或减去正电荷的值。因此，对于硫酸分子（ H_2SO_4 ）而言：

价电子总数 = $2(\text{每个氢原子各 } 1 \text{ 个}) + 6(\text{硫原子}) + 24(\text{每个氧原子各 } 6 \text{ 个}) = 32$

而硫酸根离子（ SO_4^{2-} ）的价电子总数亦为 32，因为其中每个原子贡献的价电子数都为 6，此外还要加上两个负电荷。

(2) 确定价电子总数之后，要进一步确定这

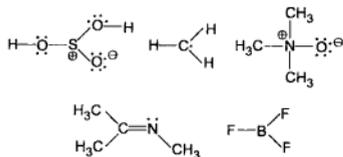
些价电子中哪些是参与形成共价键的电子, 哪些是未共用的电子。未被共用的电子(单电子或电子对)只围绕在一个原子核的外层, 而参与形成共价键的电子则围绕在相互键合的两个原子核外层。第二周期原子(如 B, C, N, O, F)周围最多可以容纳 8 个价电子, 并且在大多数情况下其价电子数就是 8, 只有少数情况下价电子数为 6 或 7。当一个分子的结构可能有两种写法, 其中一种写法使第二周期原子拥有 6 个或 7 个电子, 而另一种写法可使第二周期原子拥有 8 个电子, 则通常后者能量较低, 实际上也是该结构的真实存在形式。例如, 乙烯的分子结构为下式中的 I, 而不是 II 或 III。



但也有少数例外。例如在 O_2 分子中, $:\ddot{O}=\ddot{O}:$ 结构的能量比 $\ddot{O}::\ddot{O}:$ 要低。第二周期元素受到八电子规则的限制, 第三周期元素则不然, 它们可以容纳 10 个, 甚至 12 个价电子, 因为它们还可以利用空的 d 轨道^[21]。例如五氯化磷 (PCl_5) 和六氟化硫 (SF_6) 都是稳定的化合物。在 SF_6 中, s 轨道和 p 轨道上的电子从基态的 $3s^2 3p^4$ 激发到空的 d 轨道上, 形成 6 个 $sp^3 d^2$ 杂化轨道, 6 个杂化轨道分别指向正八面体的 6 个角。

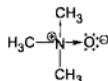
(3) 通常习惯上将形式电荷标注在某个原子上。在标注形式电荷时, 假定每一个原子完全拥有其外围的未共享电子, 同时只拥有共价键上电子的一半。将这个原子所“拥有”的所有电子与其“贡献”给整个分子的电子数相比较, 如果拥有的电子多于贡献的电子, 则其形式电荷为负; 反之则为正。所有原子的形式电荷之和与整个分子或离子带有的电荷相同。需要注意的是, 形式电荷的计算方法与价电子数的计算方法不同。尽管二者采用同样的方式统计未共享电子, 但是在计算形式电荷时, 共价键上的电子只按一半计算; 而计算价电子数时, 共价键上的所有电子都计入。

电子结构式的具体例子如下:



用箭头表示配位键, 配位键上的电子来自同

一个原子。也就是说, 这个键可以视为由一个带两个电子的轨道与一个空轨道重叠形成。因此氧化三甲胺可以这样表示:



对于配位键, 计算形式电荷的方法应当有所改动, 配位键上的两个电子只属于给体原子, 而不属于受体原子。因此, 在氧化三甲胺分子中, 氮原子和氧原子都没有形式电荷。尽管如此, 在很多情况下, 所画出的氧化胺的结构与上图所示一致, 我们所要做的, 就是在配位键形式和电荷分离形式之间做出选择。对于一些化合物(例如氧化胺), 必须在两种形式之间做出选择。电荷分离的处理方法看起来简单一些, 因为我们不需要考虑配位键的问题, 这种通过特殊途径形成的共价键, 其性质与一般共价键其实并无区别。

1.7 电负性

除非两个原子相同, 并且有完全相同的取代基, 否则成键的两个原子之间的电子云是不对称的(相对于两个原子之间等距离的等分平面来说)。电子云必然会偏向键的一侧或另一侧, 具体偏向哪一侧则取决于哪一侧的原子(包括原子核及其外层电子)对电子云有更大的吸引力。这种对电子的吸引能力称为电负性^[22]。在元素周期表中, 右上角的元素电负性最高, 左下角的元素电负性最低。因此如果氟和氯之间形成共价键的话, 成键电子云偏向氟, 电子出现在氟原子附近的概率要比出现在氯原子附近大得多。从而氟原子带部分负电荷, 氯原子带部分正电荷。

很多人尝试过将电负性量化成一张表格, 以预言任何一对原子之间电子云偏向的方向和程度。其中最常用的是 Pauling 根据双原子分子的键能(参见 1.12 节)做出的电负性表格。其假设的根据是, 若 A—B 分子中的键电子云是对称的, 则 A—B 分子的键能则应该是 A—A 键能和 B—B 键能的平均值, 因为在这些情况下电子云是无偏向的。如果 A—B 分子的实际键能大于该平均值(通常如此), 则是由于两个原子均带部分电荷, 这些所带的相反电荷相互吸引, 使键能增加。如果要破坏这种键, 就需要更多的能量。在处理数据时, 需要将某个元素的电负性指定为一个特定值(如: $F=4.0$)。然后, 其它元素的电负性通过如下公式计算:

$$x_A - x_B = \sqrt{\frac{\Delta}{23.06}}$$

其中 Δ 为 A—B 键的键能与 A—A 和 B—B 平均键能的差值, 而 x_A 和 x_B 分别为已知原子和未知原子的电负性, 23.06 为经验常数。从这种方法得到的部分原子的电负性如表 1.1 所示。

还有根据其它原理求取电负性的方法^[24]。如平均离子化能和电子亲和势法^[25], 基态游离原子价层电子层平均单电子能量法^[26], 以及原子的电子云“紧密度”法^[27]。在这些方法中, 不同价态的原子, 不同杂化方式的原子(例如, 碳原子电负性: sp 杂化 $>$ sp^2 杂化 $>$ sp^3 杂化)^[28], 甚至伯、仲、叔碳的电负性都可以求出。此外, 还可以求出基团的电负性(表 1.2)^[29]。

表 1.1 某些原子的 Pauling 电负性^①与 Sanderson 电负性^②

元素	Pauling 电负性	Sanderson 电负性	元素	Pauling 电负性	Sanderson 电负性
F	4.0	4.000	H	2.1	2.592
O	3.5	3.654	P	2.1	2.515
Cl	3.0	3.475	B	2.0	2.275
N	3.0	3.194	Si	1.8	2.138
Br	2.8	3.219	Mg	1.2	1.318
S	2.5	2.957	Na	0.9	0.835
I	2.5	2.778	Cs	0.7	0.220
C	2.5	2.746			

① 参见参考文献 [23]。

② 参见参考文献 [27]。

表 1.2 部分基团的电负性(以 H 的电负性 = 2.176 为参照)^[29]

基团	电负性	基团	电负性
CH ₃	2.472	CCl ₃	2.666
CH ₃ CH ₂	2.482	C ₆ H ₅	2.717
CH ₂ Cl	2.538	CF ₃	2.985
CBR ₃	2.561	C≡N	3.208
CHCl ₂	2.602	NO ₂	3.421

NMR 谱也可以反映电负性的大小。当不存在磁各向异性基团时^[30], ¹H 和 ¹³C 的化学位移与其原子周围的电子云密度成一定比例关系, 从而亦和与之相连的原子或基团的电负性相关。所连原子或基团的电负性越大, ¹H 或 ¹³C 核上的电子云密度越小, 化学位移越向低场移动。此相关性在以下一系列分子的芳环氢的化学位移中都有反映, 如甲苯、乙基苯、异丙基苯, 叔丁基苯, 虽然这些分子中存在磁各向异性基团, 但它们对这一系列分子的影响是恒定的。此系列分子中芳环氢核周围的电子云密度依次减小^[31,32]。当然,

这样的相关性从原理上来说并不严格, 因为进行核磁测量时分子被置于强磁场中, 而强磁场本身就会对电子云分布造成很大影响。研究还发现, —CH—CH—X 分子中两个 H 原子之间的偶合常数也受到 X 原子电负性的影响^[33]。

当键合的两个原子的电负性相差很大时, 电子云可能完全偏向电负性大的一侧, 而几乎不覆盖另一侧, 这就形成了离子键。此结论很容易从先前的讨论中得出, 离子键也是有机化合物中的一种化学键。大多数化学键可以认为介于离子键和共价键之间。当我们说到化学键的离子性程度时, 指的是两个原子之间电子云的偏移程度。从离子键到共价键之间有一个连续的过渡。

1.8 偶极矩

偶极矩是分子的一种性质, 起源于上文讨论过的电荷偏移。我们无法测量分子中单个化学键的偶极矩, 只能测量整个分子的偶极矩^[34]。整个分子的偶极矩是所有化学键偶极矩的矢量和, 而某一特定化学键的偶极矩在不同分子之间近似相等^[35]。从而我们根据甲苯和硝基苯的偶极矩(图 1.10)^[36]可以估算出 4-甲基硝基苯的偶极矩应为 4.36D。实际测量的偶极矩为 4.39D, 与估算值十分接近。但有时估算值与实际值差别很大, 例如甲基酚的偶极矩估算值为 1.11D, 其实际值为 1.57D。在一些情况下, 尽管分子中存在有偶极矩的化学键, 但整个分子的偶极矩却为 0, 这是因为分子整体的对称性使得各个键的偶极矩相互抵消。这样的例子包括 CCl₄, 反-1,2-二氯乙烯和对二硝基苯。

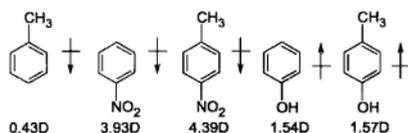
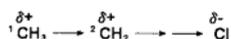


图 1.10 在苯溶液中测得的一些分子的偶极矩(单位为 D, 箭头指向分子中负电性大的方向)

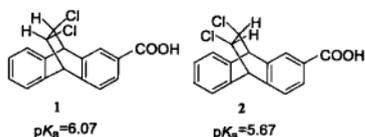
由于 C 和 H 的电负性的差别很小, 因此烷烃的偶极矩也很小, 甚至难以测量。例如异丁烷的偶极矩为 0.132D^[37], 丙烷的偶极矩为 0.085D^[38]。当然, 由于甲烷和乙烷分子的对称性, 它们没有偶极矩^[39]。几乎没有分子的偶极矩大于 7D。

1.9 诱导效应和场效应

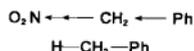
乙烷中的 C—C 键没有极性, 因为与它相连的是两个等价的原子。然而氯乙烷中的 C—C 键却有极性, 因为其中一个碳原子与电负性较大的氯原子相连。此化学键的极化实际上是由两个效应造成的。首先, C-1 原子的电子云被电负性大的氯吸走一部分之后, 会将 C—C 键上的电子云吸向自己, 而使得 C—C 键发生下列极化:



C-2 原子出现部分正电荷。由相邻化学键的极化导致的化学键极性变化, 称为诱导效应。该效应在相邻键上的作用最明显, 但也可以传递得更远, 例如在氯乙烷分子中甲基上的三个 C—H 键也会发生(轻度)的诱导极化。另外一种导致化学键极性变化的效应不通过化学键, 而直接通过空间或溶剂分子起作用, 这种因素被称为场效应^[40]。这两种效应通常很难区分, 但由于场效应主要决定于分子的几何结构, 而诱导效应主要决定于键的性质, 因此有些情况下也可以分辨二者。例如, 在异构体 1 和 2^[41]中, 氯原子对羧基的诱导效应应该是相等的, 因为氯原子和羧基之间所隔的化学键相同; 而场效应却是不相等的, 因为分子 1 中氯原子和羧基的距离比分子 2 要近。氯原子对羧基的影响越大, 后者的酸性就越大(参见第 8 章), 通过测量两个同分异构体酸性的不同, 就可以判断场效应是否真的存在。实验结果明确地证实, 场效应要比诱导效应重要得多^[42]。在大多数情况下, 这两种效应被放在一起考虑; 在本书中, 我们也并不想将它们分开考虑, 而将它们的作用统称为“场效应”^[43]。



以氢为参照, 可以将官能团分为吸电子基团(-I)和给电子基团(+I)。例如, NO₂ 是一个吸电子(-I)基团, 当处于分子中的相同位置时, NO₂ 的吸电子能力大于 H 原子。



因此, 在 α -硝基甲苯中, N—C 键上的电子离碳原子的距离要比甲苯上的 C—H 键上的电子离碳原子的距离远。类似的, 在 α -硝基甲苯中 C—Ph 键上的电子比甲苯中甲基的 C—H 键上的电子会更

多地偏向碳原子。场效应是一种相对的效应, 我们比较的是一个基团与另一个基团(通常是 H)的吸电子性和给电子性。一般来说, 与 H 相比, NO₂ 是吸电子基团, O⁻ 是给电子基团。实际上并没有真正发生电子的吸引或给出, 仅仅是该说法用起来很方便, 电子的位置也几乎没有因为 H 与 NO₂ 或 O⁻ 基团之间电负性的差异而发生改变。

表 1.3 列出了常见的吸电子基团和给电子基团^[44]。从表中可见, 与 H 相比, 大多数基团是吸电子的。给电子的通常都是带有形式负电荷的基团(但也并非都如此), 以及电负性小的原子, 例如 Si^[45]、Mg 等, 另外可能还包括烷基。以前烷基^[46]通常被认为是给电子基团, 但后来人们发现了许多现象, 这些现象只有假定烷基相对于 H 是吸电子的才能得到合理解释^[47]。与此说法吻合的是, 甲基的电负性为 2.472 (见表 1.2), 而 H 的电负性为 2.176。需要注意的是, 当烷基与不饱和碳或三价碳(或其它原子)相连时, 只有将其视为给电子基团, 它的行为才能更好地被解释(例子见第 105、109、169、327 页); 但当其与饱和碳原子相连时, 烷基有时表现为吸电子基团, 有时表现为给电子基团^[48](亦见第 169 页)。类似地, 当烷基与不饱和体系相连时, 其场效应强度顺序为: 三级 > 二级 > 一级 > CH₃; 而当烷基与饱和体系相连时却并不总是如此。与氢相比, 氘原子是给电子的^[49]。其它条件相同时, 以 sp 杂化轨道成键的原子的吸电子能力要大于以 sp² 杂化轨道成键的原子, 同时 sp² 又大于 sp³^[50]。例如, 芳基、乙烯基和炔基都是吸电子基团。场效应通常随距离的增大而很快减弱, 在大多数情况下(除非是一个特别强的给电子或吸电子基团), 当距离超过 4 根键时其影响已可以忽略。有研究表明, 场效应会受到溶剂的影响^[51]。

表 1.3 一些基团相对于氢的场效应^①

+I		-I	
O ⁻	NR ₃ ⁺	COOH	OR
COO ⁻	SR ₂ ⁺	F	COR
CR ₃	NH ₃ ⁺	Cl	SH
CHR ₂	NO ₂	Br	SR
CH ₂ R	SO ₂ R	I	OH
CH ₃	CN	OAr	C=CR
D	SO ₂ Ar	COOR	Ar, C=CR ₂

① 大致按照吸电子能力和给电子能力下降的顺序排列。

场效应对酸碱性和反应性的影响分别参见第 8 章和第 9 章。

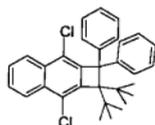
1.10 键长^[52]

分子中两个原子之间的距离是该分子的特征性质。比较相同化学键在不同分子中的键长,可以得到一些有用的信息。X射线衍射法(只用于固相)、电子衍射法(只用于气相)和光谱方法,尤其是微波光谱等,是测量键长和键角的主要方法。分子中化学键的长度并非固定的,因为键两端的原子一直处于振动之中,因此测量所得结果都是平均值,不同的测量方法会给出不同的结果^[53]。除非用于精细分析,一般不予特别关注。

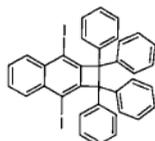
不同测量方法的精度不同,但相似的化学键在不同分子中的键长区别不大,其差别通常在1%以下,当然也有例外^[54]。表1.4列出了不同化合物中两个 sp^3 杂化的碳原子之间的键长。然而,对2000多种醚和羧酸酯(均为 sp^3 杂化的碳)的研究表明,C—OR键的键长随着R基团吸电子能力的增强而增长,同时随着一级碳、二级碳、三级碳、四级碳的顺序增长^[63]。对于这些分子,其平均键长从1.418Å至1.475Å不等。一些特定的取代基也影响键长。醚分子中C—O键 β 位上的硅烷基取代可以使C—O键增长而键强减弱^[64]。这可以解释为C—Si键和C—O键之间的 $\sigma-\sigma^*$ 作用导致的,在此间C—Si键的 σ 轨道为电子给体,C—O键的 σ^* 轨道为电子受体。

表 1.4 一些化合物分子中 sp^3 杂化的 C—C 键的键长

化合物	参考文献	键长/Å
金刚石	[55]	1.544
C ₂ H ₆	[56]	1.5324±0.0011
C ₂ H ₅ Cl	[57]	1.5495±0.0005
C ₃ H ₈	[58]	1.532±0.003
环己烷	[59]	1.540±0.015
叔丁基氯	[60]	1.532
正丁烷至正庚烷	[61]	1.531~1.534
异丁基	[62]	1.535±0.0001



3



4

虽然典型的C—C单键的键长约为1.54Å,但在一些分子中C—C单键却明显地更长^[65]。计算表明,不稳定的分子中碳碳单键键长较长;通过X射线衍射实验测得,[2.2]-四苯并对环芳烷

光学异构体(参见第2章)的C—C键长为1.77Å^[66]。稳定的分子中也观察到了较长的键长^[67]。在1,1-二叔丁基-2,2-二苯基-3,8-二氯环丁[b]萘(3)的键长为1.729Å^[68a]。对于这类化合物衍生物的X射线分析,可以肯定这种长键长的C—C键存在,在分子4中,键长为1.734Å^[68b]。

表 1.5 键长^①

键类型	键长/Å	典型分子		
C—C键				
sp^3-sp^3	1.53			
sp^3-sp^2	1.51	乙醛,甲苯,丙烯		
sp^3-sp	1.47	乙腈,丙炔		
sp^2-sp^2	1.48	丁二烯,乙二醛,联苯		
sp^2-sp	1.43	丙烯腈,乙烯基乙炔		
$sp-sp$	1.38	丙炔腈,丁二炔		
C=C键				
sp^2-sp^2	1.32	乙烯		
sp^2-sp	1.31	烯酮,乙烯酮		
$sp-sp^{[70]}$	1.28	丙二烯,二氧化三碳		
C≡C键 ^[71]				
$sp-sp$	1.18	乙炔		
C—H键 ^[72]				
sp^3-H	1.09	甲烷		
sp^2-H	1.08	苯,乙烯		
$sp-H^{[73]}$	1.08	HCN,乙炔		
C—O键				
sp^3-O	1.43	二甲醚,乙醇		
sp^2-O	1.34	甲酸		
C=O键				
sp^2-O	1.21	甲醛,甲酸		
$sp-O^{[59]}$	1.16	二氧化碳		
C—N键				
sp^2-N	1.47	甲胺		
sp^3-N	1.38	甲酰胺		
C=N键				
sp^2-N	1.28	脒,亚胺		
C≡N键				
$sp-N$	1.14	HCN		
C—S键				
sp^3-S	1.82	甲硫醇		
sp^2-S	1.75	二苯硫醚		
$sp-S$	1.68	CH ₃ SCN		
C=S键				
$sp-S$	1.67	二硫化碳		
C—卤素 ^[74]				
	F	Cl	Br	I
sp^3 -卤素	1.4	1.79	1.97	2.16
sp^2 -卤素	1.34	1.73	1.88	2.10
sp -卤素	1.27 ^[75]	1.63	1.79 ^[76]	1.99 ^[76]

① 所给键长为平均值,与列出的典型分子的键长并不完全相等(参见参考文献[69])。

一些重要类型化学键的键长如表1.5所示^[69]。从表中可知,碳原子杂化轨道中的s轨道成分越多,其键长越短。最常见的解释是,杂

化轨道中 s 轨道的成分越多, 它就越像 s 轨道, 与原子核的距离也越近, 键长也越短。然而, 也有一些人提出了其它的解释 (参见第 18 页), 而这一争论尚未结束。

C—D 键的键长比 C—H 键略短。电子衍射法测得 C_2H_6 的 C—H 键长为 $(1.1122 \pm 0.0012) \text{ \AA}$, 而 C_2D_6 中的 C—D 键长为 $(1.1071 \pm 0.0012) \text{ \AA}^{[56]}$ 。

1.11 键角

可以设想, 对于 sp^3 杂化的碳原子, 其分子应都是正四面体形, 键角为 $109^\circ 28'$; 但实际上, 只有当碳上的 4 个取代基都相同时 (例如甲烷、新戊烷、四氯化碳等) 这一结论才能成立。在大多数情况下, 键角略偏离构型为正四面体时的值。例如 2-溴丙烷中 C—C—Br 键角为 $114.2^\circ^{[77]}$ 。类似地, 通常的 sp^2 杂化和 sp 杂化的分子键角也会分别偏离 120° 和 180° 。这种分子变形是因为杂化轨道的轻微杂化差异, 也就是说, 与 4 个取代基相连的碳原子轨道是由 1 个 s 轨道和 3 个 p 轨道杂化而来的, 但 4 个杂化轨道并不等价, 并不都含有 25% 的 s 轨道成分和 75% 的 p 轨道成分。这是由于对于大多数此类分子来说, 4 个取代基的电负性不尽相同, 对电子的吸引能力也不尽相同^[78]。当所连的原子电负性比较大时, 与此原子成键所用的杂化轨道可能含有较多的 p 轨道成分。正如在氯甲烷中, 与氯原子成键的碳原子杂化轨道中 p 轨道的成分大于 75%, 当然其它杂化轨道中 p 轨道的成分会相应减少, 因为只有 3 个 p 轨道和 1 个 s 轨道可以用于形成 4 个杂化轨道^[79]。当然, 在结构拥挤的分子中, 键角会明显地偏离理想值 (参见第 87 页)。

对于氧和氮来说, 若通过 p^2 轨道成键, 则其键角理论上应为 90° 。然而如前所述 (参见 1.4 节), 水和氨分子的键角都远远大于 90° , 含有氧和氮的其它分子亦如此 (见表 1.6); 事实上, 比起 90° 来它们更加接近于正四面体的 $109^\circ 28'$ 。由此我们可以设想, 它们应该是通过 sp^3 杂化轨道成键。也就是说, 它们并不是通过两个或三个 p 轨道与氢原子的 1s 轨道相互重叠成键, 而是将 2s 轨道和 2p 轨道杂化成 sp^3 轨道, 再利用其中的两个或者三个轨道与氢键合, 其它轨道则由未共享的电子对 (亦称孤对电子) 填充。如果这一假设成立的话 (事实上它被今天的大多数化学家所接受^[85]), 就需要解释为什么这些分子

的实际键角并不是 $109^\circ 28'$, 而是比此略小。一种解释是孤对电子需要占据的空间比成键对电子要大, 因为没有其它原子核可以分散其电子云。然而大多数实验证据表明, 孤对电子需要占据的空间比成键电子要小^[86]。更受支持的解释是, 氧原子和氮原子并不采取纯粹的 sp^3 杂化。如前所述, 与电负性较高的原子成键的杂化轨道中 p 轨道的成分较大。孤对电子可以视为与电负性最小的“原子” (因为这个“原子”根本没有吸引电子的能力) 键合, 因而其占据的杂化轨道中 s 轨道的成分较大。从而成键的轨道中 p 轨道的成分比纯 sp^3 杂化轨道大, 与 p^2 轨道接近, 从而使键角减小。从表 1.6 可见, 氧、氮和硫的键角均随取代基电负性的减小而增大。需要注意的是, 这个假设并不能解释为什么有的结构中键角大于 $109^\circ 28'$ 。

表 1.6 一些含氧、硫、氮化合物的键角

键	键角	化合物	参考文献
H—O—H	$104^\circ 27'$	水	[5]
C—O—H	$107^\circ \sim 109^\circ$	甲醇	[59]
C—O—C	$111^\circ 43'$	二甲醚	[80]
C—O—C	$124^\circ \pm 5^\circ$	二苯醚	[81]
H—S—H	92.1°	硫化氢	[81]
C—S—H	99.4°	甲硫醇	[81]
C—S—C	99.1°	二甲硫醚	[82]
H—N—H	$106^\circ 46'$	氨	[5]
H—N—H	106°	甲胺	[83]
C—N—H	112°	甲胺	[82]
C—N—C	108.7°	三甲胺	[84]

1.12 键能^[87]

通常所说的“键的能量”包括两种, 其一称为“离解能” D , 是将化学键打开, 解离出组成原子形成自由基所吸收的能量。例如对于过程 $H_2O \rightarrow HO + H$, $D = 118 \text{ kcal/mol} (494 \text{ kJ/mol})$ 。然而这并不是水分子中 O—H 键的键能 (另一种形式的“键的能量”), 因为对于过程 $H—O \rightarrow H + O$, $D = 100 \text{ kcal/mol} (418 \text{ kJ/mol})$ 。这两个值的平均值 $109 \text{ kcal/mol} (456 \text{ kJ/mol})$, 就是键能 E 。在双原子分子中, 当然 $D = E$ 。

D 值的测量可能很容易也可能很困难, 可以通过许多方法获得^[88], 其意义也十分明确。而对于 E 值来说, 问题就没有那么简单。以甲烷为例, 在 0 K 时将 CH_4 分子完全转化为 $C + 4H$ 所需要的能量为 $393 \text{ kcal/mol} (1644 \text{ kJ/mol})^{[89]}$ 。因而在 0 K 时, C—H 键的 E 值应为 98 kcal/mol

(411kJ/mol)。实际上,比测量原子化热(即将化合物转变为相应原子所需的能量)更常用的方法是利用燃烧热计算键能。计算方法见图 1.11。

碳氢化合物的燃烧热已经准确知道^[90]。甲烷在 25℃ 的燃烧热是 212.8kcal/mol(890.4kJ/mol),由此求出原子化热为 398.0kcal/mol(1665kJ/mol),C—H 键在 25℃ 的 E 值为 99.5kcal/mol(416kJ/mol)。这样的计算方法对像甲烷这样所有键都等价的分子来说很合适,但对于更复杂的分子就必须做一些假设。因此,对于乙烷来说,25℃ 时的原子化能为 676.1kcal/mol(2829kJ/mol)(如图 1.11),此时我们必须区分,有多少能量属于 C—C 键,又有多少能量属于 C—H 键。任何假定都是主观做出的,因为并没有合适的方法求得其真实比例。事实上对这个问题的讨论是没有实际意义的。如果我们假设,乙烷中的 C—H 键能与甲烷中的相等(同为 99.5kcal/mol,即 416kcal/mol),那么 6×99.5 (或 416) = 597.0(或 2498),余下 79.1kcal/mol(331kJ/mol)即为 C—C 键能。然而同样的假定用于丙烷时得出的 C—C 键能却是 80.3kcal/mol(336kJ/mol),用于异丁烷则是 81.6kcal/mol(341kJ/mol)。采用同分异构体的原子化能进行计算也得出不同的结果:采用这样的假设,根据原子化能求出的 25℃ 时戊烷、异戊烷和新戊烷的 C—C 键能分别为 81.1、81.8 和 82.4kcal/mol(339、342、345kJ/mol),尽管它们同样都有 12 根 C—H 键和 4 根 C—C 键。

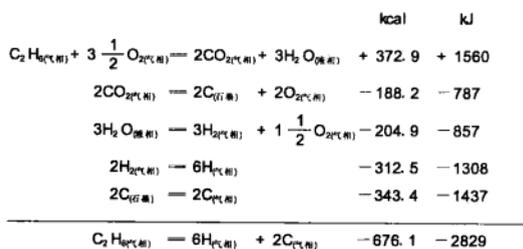


图 1.11 乙烷在 25℃ 下原子化热的计算方法

这些差异来自新引入的不同结构因素。异戊烷中有一个叔碳原子,它参与形成的 C—H 键中所含的 s 轨道成分与戊烷中的 C—H 键不同。同理,戊烷中仲碳参与形成的 C—H 键所含 s 轨道的成分也与甲烷不同。化学键的解离能(D 值)是可以测定的,而伯、仲、叔碳形成的 C—H 键的 D 值并不相等(参见表 5.2)。此外还有空间效应的影响。因此将所有 C—H 键的键能都假定为与甲烷一样的 99.5kcal/mol

(416kJ/mol)显然是错误的。人们提出了许多经验公式用以计算键能,当引入一些合适的参数(每个特征结构都有一个参数)时就可以求出总能量^[91]。当然,这些参数最初是通过一些已知的包含了这些特定结构分子的总能量计算而来的。

表 1.7^[92]给出了不同化学键的 E 值。这些值是从大量化合物的相关数据平均而来的。该数据考虑了杂化的因素(因此 sp^3 的 C—H 键能与 sp^2 的 C—H 键能不同)^[93]。其中键的解离能由计算得到,并且通过了实验的验证和修正。从中可以得到的改进的数据有:过氧化物中的 O—O 键能^[96];烷基胺中的 C—H 键能^[97];苯胺衍生物中的 N—H 键能^[98];质子化胺中的 N—H 键能^[99];苯酚中的 O—H 键能^[100];烯烃^[101]、胺、酮^[102]以及 CH_2X_2 和 CH_3X 类($X = COOR, C=O, SR, NO_2$ 等)^[103] 衍生物的 C—H 键能;醇和硫醇中的 O—H 和 S—H 键能^[104],以及芳香硅烷中的 C—Si 键能^[105]。溶剂对 E 值有影响。当苯酚上连有给电子基团时,在水溶液中的计算

表 1.7 25℃ 时一些重要类型化学键的键能值 (E)^{[92]①}

化学键	键 能	
	/(kcal/mol)	/(kJ/mol)
O—H	110~111	460~464
C—H	96~99	400~415
N—H	93	390
S—H	82	340
C—F		
C—H	96~99	400~415
C—O	85~91	355~380
C—C	83~85	345~355
C—Cl	79	330
C—N ^[94]	69~75	290~315
C—Br	66	275
C—S ^[93]	61	255
C—I	52	220
C≡C	199~200	835
C=C	146~151	610~630
C—C	83~85	345~355
C≡N	204	854
C=O	173~181	724~757
C=N ^[94]	143	598
O—O ^[95]	42.9	179.6 ± 4.5

① 每组的 E 值按键能由大到小的顺序排列。该值是一系列该类化合物的平均值。

结果表明, 由于与水分子形成了氢键, 导致键解离能的减小, 当苯酚上连有吸电子基团时, 键解离能会增大^[106]。

由表 1.7 中的数据可以总结出如下规律:

(1) 键能与键长有关。将表 1.5 与表 1.7 进行比较可以发现, 一般来说, 键长越短, 键能越大。由于轨道中 s 轨道的成分越大, 其键长越短 (参见表 1.5); 从而可推出, s 轨道的成分越大, 其键能也越大。计算结果表明, 环张力对于键解离能有显著影响, 尤其是对于烃中的 C—H 键, 因为它迫使分子采取一种非理想的杂化态^[107]。

(2) 元素在周期表中的位置越靠下, 所形成的键越弱, 从 C—O、C—S 及 4 种碳-卤键的强度变化趋势即可看出这个规律。这是第一条总结的合理

推论——元素在周期表中的位置越靠下, 原子内层电子也随之增加, 其键长必然越长。然而高阶分子轨道从头算的计算结果表明, 烷基取代基对 R—X 键解离能的影响与 X 的性质有关 (离子结构的稳定性影响按照 $\text{Me} < \text{Et} < i\text{-Pr} < t\text{-Bu}$ 的顺序增加, 说明随着 R—OCH₃、R—OH 和 R—F 分子中烷基化程度升高, R—X 键解离能也随之增大。此处 X 的影响可以被理解为由于负电性的 X 基团的取代, $\text{R}^+ \text{X}^-$ 离子结构贡献的增大)^[108]。

(3) 与相应的单键相比, 双键的键长更短, 键能更高。但是双键的键能小于单键键能的两倍, 这是因为 π 重叠的程度不如 σ 重叠。这意味着 σ 键比 π 键要强。双键与单键 (如: C—C 键) 键能的差值, 就是使双键旋转的最低能量^[109]。

参 考 文 献

- [1] The treatment of orbitals given here is necessarily simplified. For much fuller treatments of orbital theory as applied to organic chemistry, see Matthews, P. S. C. *Quantum Chemistry of Atoms and Molecules*; Cambridge University Press: Cambridge, 1986; Clark, T. A. *Handbook of Computational Chemistry*; Wiley: NY, 1985; Albright, T. A.; Burdett, J. K.; Whangbo, M. *Orbital Interactions in Chemistry*; Wiley: NY, 1985; MacWeeny, R. M. *Coulson's Valence*; Oxford University Press: Oxford, 1980; Murrell, J. N.; Kettle, S. F. A.; Tedder, J. M. *The Chemical Bond*; Wiley: NY, 1978; Dewar, M. J. S.; Dougherty, R. C. *The PMO Theory of Organic Chemistry*; Plenum: NY, 1975; Zimmerman, H. E. *Quantum Mechanics for Organic Chemists*; Academic Press: NY, 1975; Borden, W. T. *Modern Molecular Orbital Theory for Organic Chemists*; Prentice-Hall: Englewood Cliffs, NJ, 1975; Dewar, M. J. S. *The Molecular Orbital Theory of Organic Chemistry*; McGraw-Hill: NY, 1969; Liberies, A. *Introduction to Molecular Orbital Theory*; Holt, Rinehart, and Winston: NY, 1966.
- [2] When wave mechanical calculations are made according to the Schrödinger equation, the probability of finding the electron in a node is zero, but this treatment ignores relativistic considerations. When such considerations are applied, Dirac has shown that nodes do have a very small electron density. Powell, R. E. *J. Chem. Educ.*, 1968, 45, 558. See also Ellison, F. O. and Hollingsworth, C. A. *J. Chem. Educ.*, 1976, 53, 767; McKelvey, D. R. *J. Chem. Educ.*, 1983, 60, 112; Nelson, P. G. *J. Chem. Educ.*, 1990, 67, 643. For a review of relativistic effects on chemical structures in general, see Pyykko, P. *Chem. Rev.*, 1988, 88, 563.
- [3] For a number of simple systems containing two or more electrons, such as the H₂ molecule or the He atom, approximate solutions are available that are so accurate that for practical purposes they are as good as exact solutions. See, for example, Roothaan, C. C. J.; Weiss, A. W. *Rev. Mod. Phys.*, 1960, 32, 194; Kolos, W.; Roothaan, C. C. *J. Rev. Mod. Phys.*, 1960, 32, 219. For a review, see Clark, R. G.; Stewart, E. T. *Q. Rev., Chem. Soc.*, 1970, 24, 95.
- [4] In this book a pair of electrons, whether in a bond or unshared, is represented by a straight line.
- [5] Bent, H. A. *Chem. Rev.*, 1961, 61, 275.
- [6] The double bond can also be pictured as consisting of two equivalent orbitals, where the centers of electron density point away from the C—C axis. This is the bent-bond or banana-bond picture. Support for this view is found in Pauling, L. *Theoretical Organic Chemistry, The Kekulé Symposium*; Butterworth: London, 1959, p. 2; Palke, W. E. *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, 108, 6543. However, most of the literature of organic chemistry is written in terms of the σ - π picture, and in this book we will use it.
- [7] For reviews of triple bonds, see Simonetta, M.; Gavezzotti, A., in Patai *The Chemistry of the Carbon-Carbon Triple Bond*; Wiley: NY, 1978, p. 1; Dale, J., in Viehe, H. *Acetylenes*; Marcel Dekker: NY, 1969, p. 3.
- [8] This statement applies to the representative elements. Multiple bonding is also important for some transition elements. For a review of metal-metal multiple bonds, see Cotton, F. A. *J. Chem. Educ.*, 1983, 60, 713.
- [9] For a review of double bonds between carbon and elements other than C, N, S, or O, see Jutzi, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1975, 14, 232. For reviews of multiple bonds involving silicon and germanium, see Barrau, J.; Escudic, J.; Satge, J. *Chem. Rev.*, 1990, 90, 283 (Ge only); Raabe, G.; Michl, J., in Patai, S. and Rappoport, H. *The Chemistry of Organic Silicon Compounds*, pt. 2; Wiley: NY, 1989, p. 1015; *Chem. Rev.*, 1985, 85, 419 (Si only); Wiberg, N. *J. Organomet. Chem.*, 1984, 273, 141 (Si only); Guse'nikov, L. E.; Nametkin, N. S. *Chem. Rev.*, 1979, 79, 529 (Si only). For reviews of C=P and C=Se bonds, see Regitz, M. *Chem. Rev.*, 1990, 90, 191; Appel, R.; Knoll, F. *Adv. Inorg. Chem.*, 1989, 33, 259; Markovski, L. N.; Romanenko, V. D. *Tetrahedron*, 1989, 45, 6019. For reviews of other second-row double bonds, see West, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1987, 26, 1201 (Si=Si bonds); Brook, A. G.; Baines, K. M. *Adv. Organometal. Chem.*, 1986, 25, 1 (Si=C bonds); Kutney, G. W.; Turnbull, K. *Chem. Rev.*, 1982, 82, 333 (S=S bonds). For reviews of multiple bonds between heavier elements, see Cowley, A. H.; Norman, N. C. *Prog. Inorg. Chem.*, 1986, 34, 1; Cowley, A. H. *Polyhedron*, 1984, 3, 389; *Acc. Chem. Res.*, 1984, 17, 386. For a theoretical study of multiple bonds to silicon, see Gordon, M. S. *Mol. Struct. Energ.*, 1986, 1, 101.
- [10] For discussions, see Schmidt, M. W.; Truong, P. N.; Gordon, M. S. *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, 109, 5217; Schleyer, P. von R.; Kost, D. *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 2105.
- [11] For Si=C bonds, see Brook, A. G.; Nyburg, S. C.; Abdesaken, F.; Gutekunst, B.; Gutekunst, G.; Kallury, R. K. M. R.; Poon, Y. C.; Chang, Y.; Wong Ng, W. *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104, 5667; Schaefer III, H. F. *Acc. Chem. Res.*, 1982, 15, 283; Wiberg, N.; Wagner, G.; Riede, J.; Müller, G. *Organometallics*, 1987, 6, 32. For Si=Si bonds, see West, P.; Fink, M. J.; Michl, J. *Science*, 1981, 214, 1343; Boudjouk, P.; Han, B.; Anderson, K. R. *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104, 4992; Fink, M. J.; DeYoung, D. J.; West, R.; Michl, J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, 105, 1070; Fink, M. J.; Michalczuk, M. J.; Haller, K. J.; West, R.; Michl, J. *Organometallics*, 1984, 3, 793; West, R. *Pure Appl. Chem.*, 1984, 56, 163; Masamune, S.; Eriyama, Y.; Kawase, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1987, 26, 584; Shepherd, B. D.; Campaña, C. F.; West, R. *Heteroat. Chem.*, 1990, 1, 1. For an Si=N bond, see Wiberg, N.; Schurz, K.; Reber, G.; Müller, G. *J. Chem. Soc., Chem., Commun.*, 1986, 591.
- [12] Michalczuk, M. J.; West, R.; Michl, J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, 106, 821; *Organometallics*, 1985, 4, 826.

- [13] Only the briefest description of the subject of photoelectron spectroscopy is given here. For monographs, see Ballard, R. E. *Photoelectron Spectroscopy and Molecular Orbital Theory*; Wiley: NY, 1978; Rabalais, J. W. *Principles of Ultraviolet Photoelectron Spectroscopy*; Wiley: NY, 1977; Baker, A. D.; Betteridge, D. *Photoelectron Spectroscopy*; Pergamon: Elmsford, NY, 1972; Turner, D. W.; Baker, A. D.; Baker, C.; Brundle, C. R. *High Resolution Molecular Photoelectron Spectroscopy*; Wiley: NY, 1970. For reviews, see Westwood, N. P. C. *Chem. Soc. Rev.*, 1989, 18, 317; Carlson, T. A. *Annu. Rev. Phys. Chem.*, 1975, 26, 211; Baker, C.; Brundle, C. R.; Thompson, M. *Chem. Soc. Rev.*, 1972, 1, 355; Bock, H.; Mollre, P. D. *J. Chem. Educ.*, 1974, 51, 506; Bock, H.; Ramsey, B. G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1973, 12, 734; Turner, D. W. *Adv. Phys. Org. Chem.*, 1966, 4, 31. For the IUPAC descriptive classification of the electron spectroscopies, see Porter, H. Q.; Turner, D. W. *Pure Appl. Chem.*, 1987, 59, 1343.
- [14] The correlation is not perfect, but the limitations do not seriously detract from the usefulness of the method. The technique is not limited to vacuum UV radiation. Higher energy radiation can also be used.
- [15] From Brundle, C. R.; Robin, M. B., in Nachod; Zuckerman *Determination of Organic Structures by Physical Methods*, Vol. 3; Academic Press: NY, 1971, p. 18.
- [16] Brundle, C. R.; Robin, M. B.; Basch, H. *J. Chem. Phys.*, 1970, 53, 2196; Baker, A. D.; Betteridge, D.; Kemp, N. R.; Kirby, R. E. *J. Mol. Struct.*, 1971, 8, 75; Potts, A. W.; Price, W. C. *Proc. R. Soc. London, Ser. A*, 1972, 326, 165.
- [17] A third band, at 290 eV, caused by the 1s electrons of carbon, can also be found if radiation of sufficiently high energy is used.
- [18] See Robinson, J. W. *Practical Handbook of Spectroscopy*; CRC Press: Boca Raton, FL, 1991, p. 178.
- [19] Novak, I.; Potts, A. W. *Tetrahedron*, 1997, 53, 14713.
- [20] It has been argued that although the Lewis picture of two electrons making up a covalent bond may work well for organic compounds, it cannot be successfully applied to the majority of inorganic compounds; Jørgensen, C. K. *Top. Curr. Chem.*, 1984, 124, 1.
- [21] For a review concerning sulfur compounds with a valence shell > 8, see Salmond, W. G. Q. *Rev. Chem. Soc.*, 1968, 22, 235.
- [22] For a collection of articles on this topic, see Sen, K. D.; Jørgensen, C. K. *Electronegativity* (vol. 6 of *Structure and Bonding*); Springer: NY, 1987. For a review, see Batsanov, S. S. *Russ. Chem. Rev.*, 1968, 37, 332.
- [23] Taken from Pauling, L. *The Nature of the Chemical Bond*, 3rd ed.; Cornell University Press: Ithaca, NY, p. 93, except for the value for Na, which is from Ref. 27.
- [24] For several sets of electronegativity values, see Huheey, J. E. *Inorganic Chemistry*, 3rd ed.; Harper and Row: NY, 1983, p. 146; Mullay, J., in Sen and Jørgensen, Ref. 22, p. 9.
- [25] Mulliken, R. S. *J. Chem. Phys.*, 1934, 2, 782; Iczkowski, R. P.; Margrave, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, 1961, 83, 3547; Hinze, J.; Jaffé, H. H. *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, 84, 540.
- [26] Allen, L. C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 111, 9003.
- [27] See Sanderson, R. T. *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, 105, 2259; *J. Chem. Educ.*, 1988, 65, 112, 223.
- [28] Walsh, A. D. *Discuss. Faraday Soc.*, 1947, 2, 18; Bergmann, D.; Hinze, J., in Sen; Jørgensen, Ref. 22, p. 146.
- [29] Inamoto, N.; Masuda, S. *Chem. Lett.*, 1982, 1003. For a review of group electronegativities, see Wells, P. R. *Prog. Phys. Org. Chem.*, 1968, 6, 111. See also Bratsch, S. G. *J. Chem. Educ.*, 1988, 65, 223; Mullay, J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, 107, 7271; Zefirov, N. S.; Kirpichenko, M. A.; Izmailov, F. F.; Trofimov, M. I. *Dokl. Chem.*, 1987, 296, 440; Boyd, R. J.; Edgecombe, K. E. *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 4182.
- [30] A magnetically anisotropic group is one that is not equally magnetized along all three axes. The most common such groups are benzene rings (see p. 47) and triple bonds.
- [31] This order is opposite to that expected from the field effect (p. 16). It is an example of the Baker-Nathan order (p. 71).
- [32] Moodie, R. B.; Connor, T. M.; Stewart, R. *Can. J. Chem.*, 1960, 38, 626.
- [33] Williamson, K. L. *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 516; Laszlo, P.; Schleyer, P. von R. *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 2709; Niwa, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1967, 40, 2192.
- [34] For methods of determining dipole moments and discussions of their applications, see Exner, O. *Dipole Moments in Organic Chemistry*; Georg Thieme Publishers: Stuttgart, 1975. For tables of dipole moments, see McClellan, A. L. *Tables of Experimental Dipole Moments*, vol. 1; W. H. Freeman: San Francisco, 1963; vol. 2, Rahara Enterprises: El Cerrito, CA, 1974.
- [35] For example, see Koudelka, J.; Exner, O. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1985, 50, 188, 200.
- [36] The values for toluene, nitrobenzene, and *p*-nitrotoluene are from McClellan, A. L., Ref. 34. The values for phenol and *p*-cresol were determined by Goode, E. V.; Ibbitson, D. A. *J. Chem. Soc.*, 1960, 4265.
- [37] Maryott, A. A.; Bimbaum, G. *J. Chem. Phys.*, 1956, 24, 1022; Lide Jr., D. R.; Mann, D. E. *J. Chem. Phys.*, 1958, 29, 914.
- [38] Muentzer, J. S.; Laurie, V. W. *J. Chem. Phys.*, 1966, 45, 855.
- [39] Actually, symmetrical tetrahedral molecules like methane do have extremely small dipole moments, caused by centrifugal distortion effects; these moments are so small that they can be ignored for all practical purposes. For CH₄, μ is 5.4×10^{-4} D; Ozier, I. *Phys. Rev. Lett.*, 1971, 27, 1329; Rosenberg, A.; Ozier, I.; Kudian, A. K. *J. Chem. Phys.*, 1972, 57, 568.
- [40] Roberts, J. D.; Moreland Jr., W. T. *J. Am. Chem. Soc.*, 1953, 75, 2167.
- [41] This example is from Grubbs, E. J.; Fitzgerald, R.; Phillips, R. E.; Petty, R. *Tetrahedron*, 1971, 27, 935.
- [42] For example, see Dewar, M. J. S.; Grisdale, P. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, 84, 3548; Stock, L. M. *J. Chem. Educ.*, 1972, 49, 400; Golden, R.; Stock, L. M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, 94, 3080; Liotta, C.; Fisher, W. F.; Greene Jr., G. H.; Joyner, B. L. *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, 94, 4891; Wilcox, C. F.; Leung, C. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, 90, 336; Butler, A. R. *J. Chem. Soc. B*, 1970, 867; Rees, J. H.; Ridd, J. H.; Ricci, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1976, 294; Topsom, R. D. *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, 103, 39; Grob, C. A.; Kaiser, A.; Schweizer, T. *Helv. Chim. Acta*, 1977, 60, 391; Reynolds, W. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1980, 985; *Prog. Phys. Org. Chem.*, 1983, 14, 1, 165; Adcock, W.; Butt, G.; Kok, G. B.; Marriotti, S.; Topsom, R. D. *J. Org. Chem.*, 1985, 50, 2551; Schneider, H.; Becker, N. *J. Phys. Org. Chem.*, 1989, 2, 214; Bowden, K.; Ghadir, K. D. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1990, 1333. Inductive effects may be important in certain systems. See, for example, Exner, O.; Fiedler, P. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1980, 45, 1251; Li, Y.; Schuster, G. B. *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 3975.
- [43] There has been some question as to whether it is even meaningful to maintain the distinction between the two types of effect: see Grob, C. A. *Helv. Chim. Acta*, 1985, 68, 882; Lenoir, D.; Frank, R. M. *Chem. Ber.*, 1985, 118, 753; Sacher, E. *Tetrahedron, Lett.*, 1986, 27, 4683.
- [44] See also Ceppi, E.; Eckhardt, W.; Grob, C. A. *Tetrahedron, Lett.*, 1973, 3627.
- [45] For a review of field and other effects of silicon-containing groups, see Bassindale, A. R.; Taylor, P. G., in Patai and Rappoport, Ref. 9, p. 893.
- [46] For a review of the field effects of alkyl groups, see Levitt, L. S.; Widing, H. F. *Prog. Phys. Org. Chem.*, 1976, 12, 119.
- [47] See Sebastian, J. F. *J. Chem. Educ.*, 1971, 48, 97.
- [48] See, for example, Schleyer, P. von R.; Woodworth, C. W. *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, 90, 6528; Wahl Jr., G. H.; Peterson Jr., M. R. *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 7238. The situation may be even more complicated. See, for example, Minot, C.; Eisenstein, O.; Hiberty, P. C.; Anh, N. T. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1980, II-119.
- [49] Streitwieser Jr., A.; Klein, H. S. *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 2759.
- [50] Bent, H. A. *Chem. Rev.*, 1961, 61, 275.
- [51] See Laurence, C.; Berthelot, M.; Luccon, M.; Helbert, M.; Morris, D. G.; Gal, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1984, 705.
- [52] For tables of bond distances and angles, see Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Brammer, L.; Orpen, A. G.; Taylor, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1987, S1-S19 (follows p. 1914); Tables of Interatomic Distances and Configurations in Molecules and Ions *Chem. Soc. Spec. Publ. No. 11, 1958*; Interatomic Distances Supplement *Chem. Soc. Spec. Publ. No. 18, 1965*; Harmony, M. D.; Laurie, V. W.; Kuczkowski, R. L.; Schwende-man, R. H.; Ramsay, D. A.; Lovas, F. J.; Lafferty, W. J.; Maki, A. G. *J. Phys. Chem. Ref. Data*, 1979, 8, 619. For a review of molecular shapes and energies for many small organic molecules, radicals, and cations calculated by MO methods, see Lathan, W. A.; Curtiss, L. A.; Hehre, W. J.; Lisle, J. B.; Pople, J. A. *Prog. Phys. Org. Chem.*, 1974, 11, 175. For a discussion of substituent effects on bond distances, see Topsom, R. D. *Prog. Phys. Org. Chem.*, 1987, 16, 85.
- [53] Burkert, U.; Allinger, N. L. *Molecular Mechanics*; ACS Monograph 177, American Chemical Society: Washington, 1982, pp. 6; Whiffen, D. H. *Chem. Ber.*, 1971, 7, 57-61; Stals, J. *Rev. Pure Appl. Chem.*, 1970, 20, 1.
- [54] Schleyer, P. von R.; Bremer, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1989, 28, 1226.

- [55] Lonsdale, K. *Philos. Trans. R. Soc. London*, **1947**, A240, 219.
- [56] Bartell, L. S.; Higginbotham, H. K. *J. Chem. Phys.*, **1965**, 42, 851.
- [57] Wagner, R. S.; Dailey, B. P. *J. Chem. Phys.*, **1957**, 26, 1588.
- [58] Iijima, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1972**, 45, 1291.
- [59] Tables of Interatomic Distances, Ref. 52.
- [60] Momany, F. A.; Bonham, R. A.; Druelinger, M. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 3075; also see Lide Jr., D. R.; Jen, M. *J. Chem. Phys.*, **1963**, 38, 1504.
- [61] Bonham, R. A.; Bartell, L. S.; Kohl, D. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 4765.
- [62] Hilderbrandt, R. L.; Wieser, J. D. *J. Mol. Struct.*, **1973**, 15, 27.
- [63] Allen, F. H.; Kirby, A. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 6197; Jones, P. G.; Kirby, A. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 6207.
- [64] White, J. M.; Robertson, G. B. *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 4638.
- [65] Kaupp, G.; Boy, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, 36, 48.
- [66] Reference 65; Ehrenberg, M. *Acta Crystallogr.*, **1966**, 20, 182.
- [67] Toda, F.; Tanaka, K.; Stein, Z.; Goldberg, I. *Acta Crystallogr., Sec. C*, **1996**, 52, 177.
- [68] (a) Toda, F.; Tanaka, K.; Watanabe, M.; Taura, K.; Miyahara, I.; Nakai, T.; Hirotsu, K. *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 3102. (b) Tanaka, K.; Takamoto, N.; Tezuka, Y.; Kato, M.; Toda, F. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 3761.
- [69] Except where noted, values are from Allen, F. H. et al., Ref. 52. In this source, values are given to three significant figures.
- [70] Costain, C. C.; Stoiceff, B. P. *J. Chem. Phys.*, **1959**, 30, 777.
- [71] For a full discussion of alkyne bond distances, see Simonetta, M.; Gavezotti, A., Ref. 7.
- [72] For an accurate method of C-H bond distance determination, see Henry, B. R. *Acc. Chem. Res.*, **1987**, 20, 429.
- [73] Bartell, L. S.; Roth, E. A.; Hollowell, C. D.; Kuchitsu, K.; Young Jr., J. E. *J. Chem. Phys.*, **1965**, 42, 2683.
- [74] For reviews of carbon-halogen bonds, see Trotter, J., in Patai *The Chemistry of the Carbon-Halogen Bond*, pt. 1; Wiley: NY, **1973**, p. 49; Mikhailov, B. M. *Russ. Chem. Rev.*, **1971**, 40, 983.
- [75] Lide Jr., D. R. *Tetrahedron*, **1962**, 17, 125.
- [76] Rajput, A. S.; Chandra, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1966**, 39, 1854.
- [77] Schwendeman, R. H.; Tobiasson, F. L. *J. Chem. Phys.*, **1965**, 43, 201.
- [78] For a review of this concept, see Bingel, W. A.; Lüttke, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1981**, 20, 899.
- [79] This assumption has been challenged: see Pomerantz, M.; Lichman, J. F. *Tetrahedron, Lett.*, **1975**, 2385.
- [80] Blukis, V.; Kasai, P. H.; Myers, R. J. *J. Chem. Phys.*, **1963**, 38, 2753.
- [81] Abrahams, S. C. *Q. Rev., Chem. Soc.*, **1956**, 10, 407.
- [82] Jima, T.; Tsuchiya, S.; Kimura, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1977**, 50, 2564.
- [83] Lide Jr., D. R. *J. Chem. Phys.*, **1957**, 27, 343.
- [84] Lide Jr., D. R.; Mann, D. E. *J. Chem. Phys.*, **1958**, 28, 572.
- [85] An older theory holds that the bonding is indeed p^2 , and that the increased angles come from repulsion of the hydrogen or carbon atoms. See Laing, M. *J. Chem. Educ.*, **1987**, 64, 124.
- [86] See, for example, pumphrey, N. W. J.; Robinson, M. J. *T. Chem. Ind. (London)* **1963**; 1903; Allinger, N. L.; Carpenter, J. G. D.; Karkowski, F. M. *Tetrahedron, Lett.*, **1964**, 3345; Jones, R. A. Y.; Katritzky, A. R.; Richards, A. C.; Wyatt, R. J.; Bishop, R. J.; Sutton, L. E. *J. Chem. Soc. B*, **1970**, 127; Blackburne, I. D.; Katritzky, A. R.; Takeuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 682; *Acc. Chem. Res.*, **1975**, 8, 300; Aaron, H. S.; Ferguson, C. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 7013; Anet, F. A. L.; Yavari, I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 2794; Vierhapper, F. W.; Eliel, E. L. *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 1081; Gust, D.; Fagan, M. W. *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 2511. For other views, see Lambert, J. B.; Featherman, S. I. *Chem. Rev.*, **1975**, 75, 611; Crowley, P. J.; Morris, G. A.; Robinson, M. J. *Tetrahedron, Lett.*, **1976**, 3575; Breuker, K.; Kos, N. J.; van der Plas, H. C.; van Veldhuizen, B. *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 963.
- [87] For reviews including methods of determination, see Wayner, D. D. M.; Griller, D. *Adv. Free Radical Chem. (Greenwich, Conn.)* **1990**, 1, 159; Kerr, J. A. *Chem. Rev.*, **1966**, 66, 465; Benson, S. W. *J. Chem. Educ.*, **1965**, 42, 520; Wiberg, K. B., in Nachod; Zuckerman *Determination of Organic Structures by Physical Methods*, vol. 3; Academic Press: NY, **1971**, p. 207.
- [88] Cohen, N.; Benson, S. W. *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 2419; Korth, H.-G.; Sicking, W. *J. Chem. Soc. Perkin Trans., 2*, **1997**, 715.
- [89] For the four steps, D values are 101-102, 88, 124, and 80 kcal/mol (423-427, 368, 519, and 335 kJ/mol), respectively, though the middle values are much less reliable than the other two; Knox, B. E.; Palmer, H. B. *Chem. Rev.*, **1961**, 61, 247; Brewer, R. G.; Kester, F. L. *J. Chem. Phys.*, **1964**, 40, 812; Linevsky, M. J. *J. Chem. Phys.*, **1967**, 47, 3485.
- [90] For values of heats of combustion of large numbers of organic compounds; hydrocarbons and others, see Cox, J. D.; Pilcher, G. *Thermochemistry of Organic and Organometallic Compounds*; Academic Press: NY, **1970**; Domalski, E. S. *J. Phys. Chem. Ref. Data*, **1972**, 1, 221. For large numbers of heats of formation values (from which heats of combustion are easily calculated) see Stull, D. R.; Westrum Jr., E. F.; Sinke, G. C. *The Chemical Thermodynamics of Organic Compounds*, Wiley: NY, **1969**.
- [91] For a review, see Cox, J. D.; Pilcher, G. Ref. 90, p. 531. See also Gasteiger, J.; Jacob, p.; Strauss, U. *Tetrahedron*, **1979**, 35, 139.
- [92] These values, except where noted, are from Lovering, E. G.; Laidler, K. J. *Can. J. Chem.*, **1960**, 38, 2367; Levi, G. I.; Balandin, A. A. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1960**, 149.
- [93] Greibig, T.; Potter, B.; Seppelt, K. *Chem. Ber.*, **1987**, 120, 815.
- [94] Bedford, A. F.; Edmondson, P. B.; Mortimer, C. T. *J. Chem. Soc.*, **1962**, 2927.
- [95] Ref. 91; Cox, J. D. *Tetrahedron*, **1962**, 18, 1337.
- [96] Bach, R. D.; Ayala, P. Y.; Schlegel, H. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 12758.
- [97] Wayner, D. D. M.; Clark, K. B.; Rauk, A.; Yu, D.; Armstrong, D. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 8925.
- [98] Bordwell, F. G.; Zhang X.-M.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 6410.
- [99] Liu, W.-Z.; Bordwell, F. G. *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 4778.
- [100] Lucarini, M.; Pedrielli, P.; Pedulli, G. F.; Cabiddu, S.; Fattuoni, C. *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 9259.
- [101] Zhang, X.-M. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 1872.
- [102] Bordwell, F. G.; Zhang, X.-M.; Filler, R. *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 6067.
- [103] Brocks, J. J.; Beckhaus, H.-D.; Beckwith, A. L. J.; Rüdhardt, C. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 1935.
- [104] Hadad, C. M.; Rablen, P. R.; Wiberg, K. B. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 8668.
- [105] Cheng, Y.-H.; Zhao, X.; Song, K.-S.; Liu, L.; Guo, Q.-X. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 6638.
- [106] Guerra, M.; Amorati, R.; Pedulli, G. F. *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 5460.
- [107] Feng, Y.; Liu, L.; Wang, J.-T.; Zhao, S.-W.; Guo, Q. X. *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 3129; Song, K.-S.; Liu, L.; Guo, Q. X. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 9909.
- [108] Cote, M. L.; Pross, A.; Radom, L. *Org. Lett.*, **2003**, 5, 4689.
- [109] For a discussion of the different magnitudes of the bond energies of the two bonds in the double bond, see Miller, S. I. *J. Chem. Educ.*, **1978**, 55, 778.

第 2 章

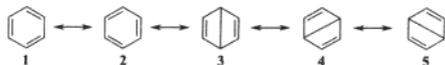
离域化学键

尽管许多化合物的成键情况可以用一个 Lewis 结构充分描述 (参见第 6 页), 但是 Lewis 结构对于许多其它化合物却不适用。这些化合物包含一个或多个不限于两个原子的成键轨道, 而是扩大到 3 个或更多的原子上, 这样的化学键称为离域键^[1]。本章中, 我们将看到什么类型的化合物需要用离域键来描述。

第一章中介绍的近似解波动方程的两种常用方法也适用于含有离域键的化合物^[2]。在价键理论中, 画出若干可能的 Lewis 结构 (称为正则式或极限式), 认为分子就是这些正则式的加权平均。第 1 章方程式 1.3 中:

$$\psi = c_1\psi_1 + c_2\psi_2 + \dots$$

其中每个 ψ 代表其中一个正则式。



像这样把分子真实结构看作两个或更多正则式加权平均的方法称为共振 (resonance)。苯的正则式是 1 和 2, 图中双箭头 (\leftrightarrow) 表示共振。解波动方程时, 可以发现采用结构 1 与结构 2 共振方式所得出的分子能量要比单独的结构 1 或结构 2 所得到的能量低。若同时考虑 3、4 和 5 (称为 Dewar 结构) 的贡献, 所得到的能量值更低。根据这种方法, 结构 1 和结构 2 对实际分子各自贡献 39%, 其它结构各贡献 7.3%^[3]。这样计算得到的碳碳键的键级是 1.463 (而不是只考虑 1 和 2 贡献所得出的 1.5)。在价键理论中, 给定化学键的键级由含双键的正则式权重再加上代表单键的 1 计算而得^[4]。于是, 根据这个结果, 苯环中的每根碳碳键并不是一根单键和一根双键的中间值, 而是稍低。真实分子的能量小于任何一个 Lewis 结构的能量, 否则真实结构就是这些 Lewis 结构中的一种。真实分子的能量与最低能量的 Lewis 结构之间的能量差值称为共振能。当然, Lewis 结构并非真实存在的, 所以它们的能量只能估算出。

共振式经常用来定性描述分子结构, 定量的价键理论计算会随着结构的复杂化而变得越来越困难 (例如: 萘、嘧啶等)。因此波动方程问题更多地用分子轨道法来解决^[5]。如果我们用分子轨道法 (定性地) 观察一下苯, 就会发现每个碳原子用 sp^2 轨道与另外 3 个原子相连, 形成 σ 键, 因此所有 12 个原子处于同一平面。每个碳还剩余一个 p 轨道 (各包含一个电子), 所有这些 p 轨道都与相邻的两个 p 轨道等性重叠。这 6 个 p 轨道的重叠 (见图 2.1) 形成 6 个新轨道, 其中有 3 个 (已示意在图中) 是成键轨道。这 3 个成键轨道 (称为 π 轨道) 占据的空间大致一致^[6]。这 3 个成键轨道中有一个能量低于其它两个, 其余两个是简并的。3 个分子轨道均以环所在平面为节面, 被分成两部分, 分别在环的上下。其中能量高的两个成键轨道还有一个另外的节面。像这样 6 个电子占据圆环状电子云的情况称为芳香六隅体 (aromatic sextet)。由分子轨道法得出的苯的碳碳键键级是 1.667^[7]。

对于平面不饱和分子以及芳香分子, 许多分子轨道计算采用将 σ 电子和 π 电子分别处理的方法, 它假定 σ 轨道可以当作定域键处理, 那么计算中只需要涉及 π 电子。首次以这种思想进行计算的是 Hückel, 因此这类计算通常称为 Hückel 分子轨道法 (HMO) 计算^[8]。由于在 HMO 方法中电子间的排斥作用被忽略或平均化, 人们又发明了自洽场法 (self-consistent field, SCF) 和 Hartree-Fock (HF) 法等计算方法^[9]。尽管通过这些方法对平面型不饱和分子及芳香分子的计算中得到了许多有用结果, 但在其它类型分子的应用上常常不成功。很明显, 如果在计算中能够把 σ 电子和 π 电子都加以考虑的话情况就会好得多。现代计算机技术的发展使其成为可能^[10]。利用许多方法已经做过这样的计算^[11], 这样的方法有 Hückel 法的推广 (EHMO)^[12] 和将自洽场法推广到所有价电子^[13]。

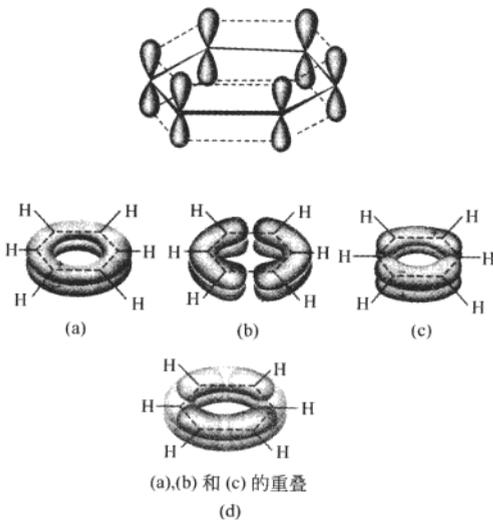


图 2.1 苯的 6 个 p 轨道重叠形成的
3 个成键轨道 (a)、(b) 和 (c)。
3 个轨道的重叠示于 (d) 中

一种包括所有电子的分子轨道计算方法称为从头计算法 (ab initio)^[14]。尽管有这样一个名称 (意为“来自第一定理”), 这种方法仍需要一些假设, 尽管所需的假设并不多。从头计算法需要花费大量计算机时, 尤其是对于含有 5 个或 6 个以上非氢原子的分子。对从头计算法进行一定简化假设 (但仍然包括全部电子) 的处理手法称为半经验法^[15]。其中最早提出的是全略微分重叠法 (complete neglect of differential overlap, CNDO)^[16], 但是随着计算机功能的日益强大, 它又被更现代的方法所取代, 如包括改进的间略微分重叠法 (modified intermediate neglect of differential overlap, MINDO/3)^[17]、改进的忽略双原子微分重叠法 (modified neglect of diatomic overlap, MNDO)^[17] 和 Austin 模型 1 (AM1), 这些方法都是由 Dewar 及其同事^[18]引入的。半经验计算的精度一般不如从头计算法^[19], 但是计算速度却快得多, 也经济得多。一些非常大的分子的计算只能使用半经验法^[20]。

分子轨道计算, 无论是用从头计算法还是半经验法, 都可以得到分子、离子或自由基的结构 (键长、键角)、能量 (例如生成热)、偶极矩、离子化能以及其它性质。它不仅可以用于计算稳定自由基的性质, 还可以计算一些很不稳定, 以致无法用实验获得的自由基的性质^[21]。许多这类计算方法都已应用于过渡态的研究 (参见第 132 页), 因为过渡态通常不能直接观测, 所以

计算是获得其性质的唯一途径。当然, 在不稳定分子和过渡态计算中得到的数据无法用实验检验, 因此如何检验分子轨道法计算的可靠性始终困扰着人们。但是如果不同分子轨道法都给出相似结果, 或者一种计算方法在可以被实验验证的体系计算中显示较好的精度, 我们就认为这种计算方法是较为可信的^[22]。

价键法和分子轨道法的计算结果都显示苯分子中包含离域键。例如, 它们都预测六根碳碳键有相同的键长, 与事实一致。由于针对特定目的, 每种方法都有其用途, 我们应当挑选合适的使用。近来的从头计算法和自洽场计算结果证实了离域效应对称的苯的影响具有重要作用, 这与经典的共振理论是一致的^[23]。

2.1 离域键

2.1.1 含离域键化合物的键能和键长

如果根据表 1.7 的数据将苯分子中全部化学键的键能加起来, 所得到的苯原子化能要比实际值小 (图 2.2)。实际值是 1323kcal/mol (5535kJ/mol)。如果用环己烯中 C=C 键的 E 值 (148.8kcal/mol; 622.6kJ/mol)、环己烷中 C—C 键的 E 值 (81.8kcal/mol; 342kJ/mol) 以及甲烷中 C—H 键的 E 值 (99.5kcal/mol; 416kJ/mol) 进行计算, 那么得到的结构 1 或结构 2 的总原子化能为 1289kcal/mol (5390kJ/mol)。根据这个计算结果, 共振能应为 34kcal/mol (145kJ/mol)。当然, 这是一个比较粗略的计算, 此外我们为了计算一个不存在的结构 (1) 的原子化热不得不采用缺乏确凿事实依据的 E 值。实际上苯在 300K 时的 C—H 键键能测量值为 (113.5±0.5)kcal/mol, 估算在 0K 时为 (112±0.6)kcal/mol^[24a]。共振能永远无法测量出, 而只能估算出, 因为尽管我们可以测量真实分子的原子化热, 但是却只能对最低能量的 Lewis 结构做出合理的估计。另一种经常用于估算共振能的方法是测量氢化热^[24b]。例如, 环己烯的氢化热是 28.6kcal/mol (120kJ/mol), 于是由此我们假设 1 或 2 这两个具有三根双键的假定结构的氢化热约为 85kcal/mol (360kJ/mol)。苯的真实氢化热是 49.8kcal/mol (208kJ/mol), 据此得到的共振能为 36kcal/mol (152kJ/mol)。无论根据何种计算方法, 真实分子都要比假想结构 1 或 2 稳定。

苯分子 6 个轨道的能量可以通过 HMO 法用 α 、 β 两个量算出。 α 是重叠之前孤立的 2p 轨道

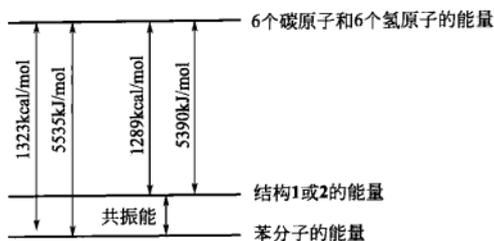


图 2.2 苯的共振能

拥有的能量，而 β (称为共振积分) 是用来表示 π 轨道重叠引起的稳定化程度的能量单位。负的 β 意味着更加稳定，所以 6 个轨道的能量为 (从低到高): $\alpha + 2\beta$, $\alpha + \beta$, $\alpha + \beta$, $\alpha - \beta$, $\alpha - \beta$ 和 $\alpha - 2\beta$ ^[25]。3 个被占据轨道的每个轨道上有两个电子，所以它们的总能量为 $6\alpha + 8\beta$ 。一个普通双键的能量为 $\alpha + \beta$ ，所以结构 1 或 2 的能量为 $6\alpha + 6\beta$ 。于是苯的共振能就是 2β 。遗憾的是分子轨道理论没有计算 β 的简单方法。一般认为 β 等于 18kcal/mol (76kJ/mol)，这一数值是通过燃烧热或氢化热计算出的共振能的一半。使用现代的从头计算法算出了很多除苯之外的芳香族化合物的共振能^[26a]。

等键反应和均键反应常被用于从能量的角度研究芳香性^[27]。然而，在实验或者计算中使用的反应能量仅可以反映苯的相对芳香性，而不是它的绝对芳香性。在 MP4(SDQ)/6-31G-(d,p) 水平研究了一类新的基于自由基体系的均键反应，结果显示，苯的绝对芳香性为 29.13kcal/mol (121.9kJ/mol)，环丁二烯的反芳香性为 40.28kcal/mol (168.5kJ/mol)^[28b]。

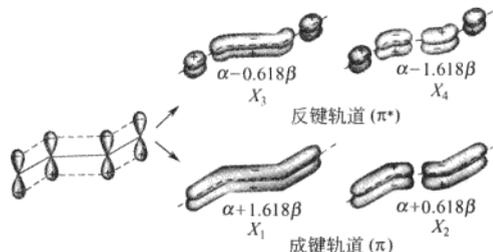
我们可以认为在具有离域性质的化合物中，键长介于表 1.5 所给数值之间。对于苯来说确实如此，因为苯的碳碳键长为 1.40Å ^[28]，介于 sp^2 - sp^2 的碳-碳单键键长的 1.48Å 与 sp^2 - sp^2 的碳-碳双键键长的 1.32Å 之间^[29]。

2.1.2 含有离域键分子的种类

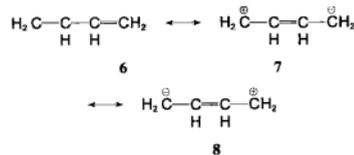
含有离域键的分子主要有三种类型：

(1) 共轭双键 (或叁键)^[30] 苯当然是一个例子，但是在非环的分子中，例如丁二烯，也存在共轭体系。在分子轨道图 (图 2.3) 中，4 个轨道的重叠产生了两个包含有 4 个电子的成键轨道和两个空的反键轨道。可以看到每一个轨道都比能量低一级的轨道多一个节面。这 4 个轨道的能量 (从低到高) 为: $\alpha + 1.618\beta$, $\alpha + 0.618\beta$, $\alpha - 0.618\beta$, $\alpha - 1.618\beta$; 因此，两个占有轨道的总能量是 $4\alpha + 4.472\beta$ 。由于两根孤立双键的能

量是 $4\alpha + 4\beta$ ，所以依此计算得到的共振能是 0.472β 。

图 2.3 由 4 个 p 轨道重叠而形成的丁二烯的 4 个 π 轨道

在共振描述中，下面的结构均做出贡献：



无论在 MO 或者 VB 的描述中，尽管结构中的三根键的电子云密度不等，但是中间键的键级都应该大于 1，其它碳碳键的键级小于 2。经计算，其分子轨道键级分别为 1.894 和 1.447^[31]。

丁二烯及类似分子中存在离域键这个观点受到了质疑。丁二烯中双键的键长是 1.34Å ，单键的键长为 1.48Å ^[32]。然而经典的不与不饱和基团相邻的单键键长是 1.53Å (见表 1.5)，人们认为丁二烯中单键的变短由共振所引起。这种单键键长变短的效应也可以用轨道杂化效应解释 (参见 1.10 节)，还有人提出了其它的一些解释^[33]。通过燃烧热或氢化热计算得到的丁二烯共振能只有约 4kcal/mol (17kJ/mol)，这个数值或许只认为是共振的贡献。通过原子化热数据计算得出的顺-1,3-戊二烯的共振能为 4.6kcal/mol (19kJ/mol)，1,4-戊二烯的共振能为 -0.2kcal/mol (-0.8kJ/mol)。这两个化合物各自含有两个 C=C 键、两个 C—C 单键以及 8 个 C—H 键，似乎可以用这两种化合物进行共轭与非共轭结构的比较，但是实际上它们并不是严格可比的。前者有 3 个 sp^3 杂化的 C—H 键，5 个 sp^2 杂化的 C—H 键，而后者分别有两个 sp^3 杂化的 C—H 键和 6 个 sp^2 杂化的 C—H 键。1,4-二烯的两个 C—C 键都是 sp^2 - sp^3 键，而 1,3-二烯的两个 C—C 键中一个是 sp^2 - sp^3 键，另一个是 sp^2 - sp^2 键。因此，可能这个已经很小的 4kcal/mol (17kJ/mol) 能量中有一部分不是共振能，而是由于化学键杂化方式不同而导致的能量变化^[34]。

虽然键长证明不了共振,而共振能又太低了,但是丁二烯为平面结构^[35a]的事实显示了某种程度离域的存在,虽然不像预想的那样强。在其它共轭体系(如: $C=C-C=O$ ^[35b]和 $C=C-N$)、在更长的含有叁键或多重键的共轭体系,以及芳香环共轭的双键或叁键体系中都发现了类似的离域。二炔烃,例如 1,3-丁二炔,是另一类共轭分子。基于计算的结果, Roger 等人报道 1,3-丁二炔的共轭稳定性是零^[36a]。之后的计算研究结果显示,若将超共轭效应考虑在内,可以获得精度更好的共轭稳定性计算结果^[36b]。当在计算中引入超共轭效应时,所研究的异构化和氢化反应的共轭能与共轭稳定性一致,即,共轭稳定性对二炔而言为 9.3 (共轭能 0.5kcal/mol),对二烯而言为 8.2 (共轭能 0.1kcal/mol)。

(2) 双(或叁)键与相邻 p 轨道共轭 当含有一个 p 轨道的原子与双键相邻时,这 3 个彼此平行的 p 轨道就会相互重叠。正如前面所提到的, n 个原子轨道叠加将形成 n 个分子轨道,因此一个 p 轨道与相邻的双键叠加将得到 3 个新的轨道(如图 2.4)。中间的轨道是键能为零的非键轨道,中间碳原子并不分享非键轨道。

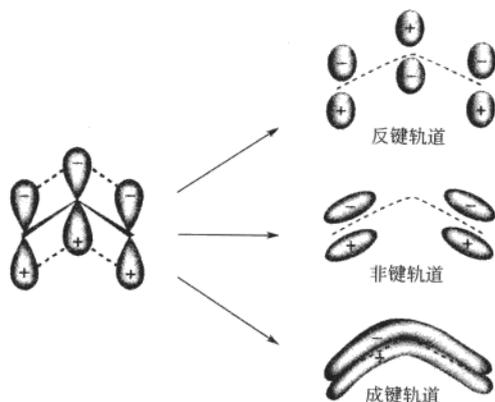
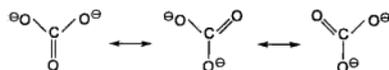


图 2.4 由 3 个 p 轨道重叠形成的
丙二烯体系的 3 个轨道

存在三种情况:原来的 p 轨道可能含有 2 个、1 个电子或根本没有电子。原来的双键提供 2 个电子,因此新轨道容纳的电子数分别为 4、3 或 2。第一种情况的经典例子是氯乙烯($CH_2=CH-Cl$)。虽然氯原子的 p 轨道是充满的,但是它仍然与双键发生叠加。这 4 个电子占据了能量最低的两个分子轨道。这是本书所提及的由未充满轨道与充满轨道叠加而共振的第一个例子。氯乙烯的正则式为:



只要体系中有一个包含孤电子对的原子并且该原子与一个多重键直接相连,那么该体系就会出现这类离域。另一个例子是碳酸根离子:



烯丙基碳负离子($CH_2=CH-CH_2^-$)的成键情况与此类似。

另两种情况是:原来的 p 轨道只含有 1 个或不合电子,这两种情况一般分别在自由基和正离子中出现。丙烯基自由基的非键轨道上填有一个电子;而丙烯基正离子的该轨道是空的,只有成键轨道被占据。所以烯丙基负离子、自由基和正离子的轨道结构的不同之处只是非键轨道是充满、半满或全空。由于非键轨道是一个零键能的轨道,因此这三种由于 p 轨道所带电子数目不同而形成的三类 π 键的能量是相同的。非键轨道上的电子对键能没有贡献^[37]。

根据共振描述,这三种情况可以分别视为一个孤电子对、一个未成对的单电子、一个空轨道与双键的共轭(参见第 5 章)。

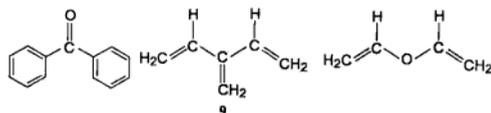


(3) 超共轭 离域的第 3 种情况称为超共轭(hyperconjugation),将在 2.3 节讨论。

此外,我们也会发现不严格属于以上三种类型之一的共轭。

2.1.3 交叉共轭^[38]

交叉共轭的化合物中包含 3 个可共轭基团,其中的两个基团彼此不共轭但都与第 3 个基团共轭。一些例子^[39]如下:



如果采用分子轨道法考察,我们会发现化合物 9 中 6 个 p 轨道的叠加产生了 6 个分子轨道,其中 3 个成键轨道及其能量如图 2.5 所示。值得注意的是,有两个碳原子未参与 $\alpha+\beta$ 轨道中。这 3 个占有轨道的总能量是 $6\alpha+6.900\beta$,所以共振能是 0.900β 。C-1 与 C-2 之间键的键级是 1.930; C-3 与 C-6 之间键的键级是 1.859; C-2 与 C-3 之间键的键级是 1.363^[38]。与丁二烯(参见 2.1.2 节)相比,可以看出 C-1 与 C-2 之间键的键级比丁二烯中的双

键具有更多的双键特征，而 C-3 与 C-6 之间键的键级比丁二烯的双键小。它们的共振结构支持这个结论，因为在共振的 5 个正则结构中，C-1 与 C-2 之间有 3 个是双键，而 C-3 与 C-6 之间只有一个双键。在多数情况下，使用分子轨道法处理交叉共轭分子问题要比价键法简便。

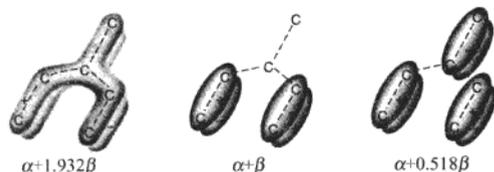
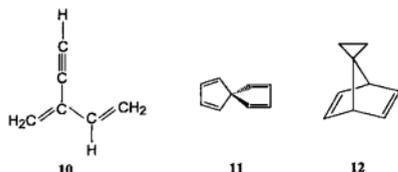


图 2.5 3-亚甲基-1,4-戊二烯 (9) 的 3 个成键轨道



这个现象的一个重要推论是交叉共轭体系中的双键键长要比非交叉共轭体系的相应键的键长更长一些。例如，在结构 10 中交叉共轭键就比非交叉共轭键约长 0.01\AA ^[40]。双键或叁键单元的共轭效应可测量，共轭烯烃上乙烯基取代的贡献为 4.2kcal/mol ，乙炔基取代的影响变化比较大，其贡献一般为 2.3kcal/mol ^[41]。

匀共轭 (homoconjugation) 现象中 C=C 键单元彼此接近却互不共轭，这一点与交叉共轭有相关之处。当两个互相垂直的 π 体系的交界处被螺环四面体碳原子连接起来时，会产生匀共轭效应^[42]。螺[4.4]壬四烯 (11)^[43] 就是一例，并且已经知道化合物 11 的最高占有轨道 (HOMO) (参见第 515 页) 能量上升至环戊二烯的水平，然而最低未占有分子轨道 (LUMO) 却未受影响^[44]。另一个例子是化合物 12，分子中由于不饱和双环单元与环丙基单元的电子相互作用导致键长变化^[45]，估计环丙基的匀共轭现象与这一现象有关。

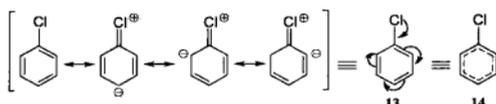
2.1.4 共振规则

我们看到，表示含有离域键分子实际结构的一种方法是画出若干种可能的结构，并假设实际分子是这些结构的杂化体。这些极限结构只存在于我们的想象之中，实际并不存在。真实分子并非在它们之间迅速转换，也并非不是这些极限结构的混合。所有该真实分子只有一个相同的结构，而且保持不变，它是所有极限结构的加权平均。在画极限结构并由此推及分子真实结构的时候，

应遵循以下规则：

(1) 所有的极限结构必须是典型的、规范的 Lewis 结构 (参见第 6 页)。例如，一个碳原子不能有五根键。

(2) 所有极限结构中原子的位置必须相同。也就是说在画不同的极限结构时，我们所能做的只是改变电子的分布。因此，表示共振的简便方法为：



氯和苯环的共振作用可以用 13、14 表示，一些文献也采用此描述方式以节省空间。然而，由于本书已采用弯曲箭头表示电子的转移，因此此书不采用 13 这种表示方法，而使用 14 这种表示方法或者写极限式。使用 14 这种虚线表示方法的惯例是：所有共振结构中都存在的化学键用实线表示，而并不是所有极限结构中都存在的键则用虚线表示。在大多数共振中并不涉及 σ 键的变化，只有 π 键和未共享电子以各种方式的转移。所以我们只要画出分子的一个极限式，在此基础上只移动 π 键和未共享电子就能得到其它极限式。

(3) 所有参加共振的，亦即被离域电子覆盖的原子，必须处于或近似处于同一平面 (参见第 21 页)。当然这并不适用于所有极限式中成键情况相同的原子。共平面是为了满足 p 轨道最大程度重叠的需要。

(4) 所有共振结构的未成对电子数量必须相同。例如 $\cdot\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\cdot$ 就不是丁二烯的极限式。

(5) 很明显，真实分子的能量比任何一个极限结构的能量都低。因此，离域是一个稳定化现象^[46]。

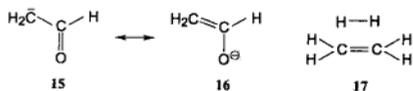
(6) 并不是所有极限结构对真实分子的贡献都一样。每种极限结构贡献的比例与它的稳定性有关，稳定性最高的贡献也就最大。如乙烯， $\cdot\text{CH}_2-\text{CH}_2$ 结构的能量比 $\text{CH}_2=\text{CH}_2$ 高得多，因此前者对真实分子结构基本没有贡献。我们已经看到了关于类似结构在丁二烯中贡献也为零的讨论^[34]。像 1、2 这样等价的极限结构，其贡献是一样的。能够写出的有意义的极限结构数量越多，而且它们之间越等价，那么共振能就越大。

有时很难判别假想结构的相对稳定性，化学家经常凭直觉进行判定^[17]。下面的这些规则有助于进行判定：

a. 包含共价键多的结构通常比包含共价键少的结构更稳定（如比较结构 6 和 7）。

b. 随着电荷分离程度的加大，稳定性降低。带有形式电荷的结构稳定性低于不带电的结构，有两个以上形式电荷的结构的贡献非常小，相邻原子带有相同电荷的结构尤其不稳定。

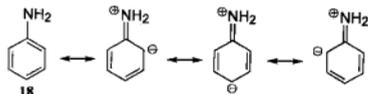
c. 负电荷位于电负性大的原子上的结构要比位于电负性小的原子上的结构稳定。因此，结构 16 比 15 稳定。类似地，正电荷最好在电负性小的原子上。



d. 键长、键角变形的结构不稳定，例如：乙烷的结构 17。

2.1.5 共振效应

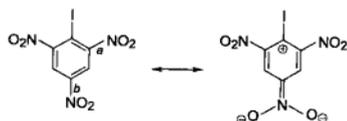
共振结构与没有共振的结构的电子密度不同。例如：如果认为结构 18 是苯胺的实际结构，那么氮的两个未共用电子应该完全属于氮原子。然而真实结构不是 18，而是包括如图所示的共振结构的杂化，未共用电子对并不只局限于氮原子而是离域到整个环。像这种电子云密度在某一处减少（相应地在别处增大）的现象称为共振或中介效应（mesomeric effect）。可以粗略的说，NH₂ 基团通过共振效应向苯环提供电子，尽管实际上并没有电子转移发生。产生这样的“效果”是由于电子分布与认为不共振时的情况不同造成的。在氨分子中没有共振效应，未共用电子对定域在氮原子上。当考虑场效应（参见第 9 页）时，我们将以一个分子（这种情况下是氨）作为底物，考察这个分子被取代之后电子云密度会发生什么变化：当氨分子中的一个氢原子被一个苯环取代，电子就会由于共振被“拉”走，就像甲基取代苯环上的一个氢时，甲基会因为场效应而贡献出电子。这种电子的偏移仅仅发生在比较两种非常接近的化合物时，或是真实分子与其极限结构的比较时。



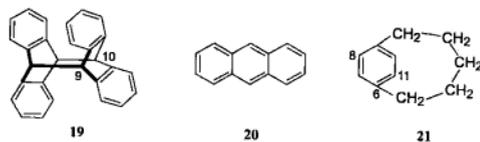
2.1.6 共振的位阻效应和张力影响

共振的第 3 条规则提到由离域电子覆盖的原子必须在同一平面或近似在同一平面上。很多例子证明当原子的共平面性被破坏时，共振效应会降低甚至消失。

碘代 2,4,6-三硝基苯的邻、对位的硝基的键长差异明显^[48]。a 键的长度为 1.45 Å，而 b 键的长度为 1.35 Å。显而易见，对位硝基的氧原子与芳环共平面并发生共振，所以 a 键具有部分双键性质，而邻位基团上的氧原子由于碘原子的位阻效应而无法与芳环共面。

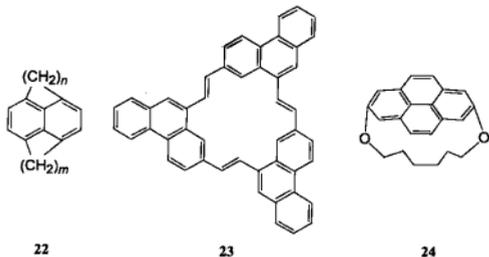


结构 19 中萘中心环的 Dewar 结构只有当 9、10 位的取代基阻止体系共平面的情况下才可能存在^[49]。尽管 Dewar 结构和诸如 20 之类的结构都对萘的真实结构具有贡献，但是 19 是一个分子的真实结构，它不与 20 发生共振。这是规则 2 的推论（参见上节内容）。为了使类似 20 的结构对结构 19 的共振做出贡献，两种结构的原子核必须在相同的位置。



即使是苯环，其共振平面也可能被破坏^[50]。在[5]对环芳烷^[51]（21）中短桥的存在（这是已知的对于苯环的最短对位桥）使苯环变为船式构象。结构 21 很不稳定，无法分离出。但紫外光谱数据显示此时苯环虽然发生变形，但仍然具有芳香性^[52]。化合物 21 的 8,11-二氯取代物是一个稳定的固体，X 射线衍射显示，苯环为船式结构，一端翘起与平面约成 27° 角，另一端成约 12° 角^[53]。UV 和 NMR 数据显示这个化合物也具有芳香性。[6]对环芳烷也是非平面的^[54]，而[7]对环芳烷的桥足够长，环平面只是略有弯曲。类似地，对于[n,m]对环芳烷（22），当 n 和 m 均小于或等于 3 时（目前制备出的最小的是[2,2]对环芳烷），会使苯环弯曲成船式构象。所有这些化合物的性质与典型的含苯化合物有很大不同。在“扭曲的”环芳烷（23）^[55a]中有 C₃ 对称轴，分子呈锥形结构而不是像[18]轮烯那样呈平面结构。1,8-二氧杂环[8]2,7-萘芳烷（24）^[55b]是另一种芳环严重变形的化合物，它下面的桥能够发生迅速的假旋转（参见第 86 页）。近期的研究显示，尽管碳原子的杂化形式发生显著变化，同时还导致萘芳环类分子（例如 24）的 σ 电子结构发生变化，但是体系的芳香性只是略微下

降, 并且随弯曲角 θ 从 0 变化到 109.2° 而有规律地变化^[56a]。含杂环的对环芳烷类似物已被制备, 例如已报道的 $[2, \pi](2,5)$ 吡啶环芳烷^[56b]。



22

23

24

分子中苯环共平面被破坏的例子有很多, 例如: 7-环烯 (25)^[57], 8,9-二苯基四苯并[*a,c,h,j*]蒽 (26)^[58] 和 27^[59] (另见第 92 页)。这些分子有时被称为扭曲芳香体系^[60]。芳香性 p -电子体系严重扭曲的最高“纪录”是 9,10,11,12,13,14,15,16-八苯基二苯并[*a,c*]并四苯 (28)^[61], 扭曲的两端呈 105° 角。这比前面提到的聚芳香烃还大 1.5 倍以上。文献中曾报道全氯苯并[9,10]菲分子结构严重扭曲, 但是近期的工作显示该分子实际上并未与同时生成的全氯萘-9-螺-2',5'-环己二烯分离开^[62]。

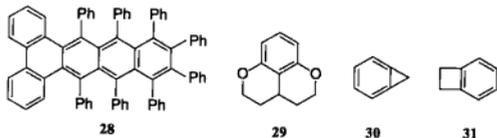


25

26

27

还可以在苯环上接有张力的环, 但这会使苯环的张力变得很大。在 29 中, 苯环被四氢吡喃单元的张力所压缩。在这种情况下, 29 中的苯环由于张力作用而被扭曲成船式构象^[63]。苯并环丙烯 (30) 和苯并环丁烯 (31) 也都是小环稠合后对苯环产生很大张力的分子。在这些情况下, 稠合的键 (两个环共用的键) 以及与之相邻的键都有张力。在 30 中稠合的键最短, 而在 31 中却是相邻的键最短^[64]。



28

29

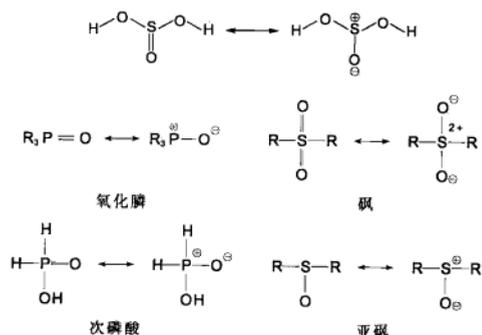
30

31

2.1.7 $p\pi-d\pi$ 键: 内络盐

在第 1 章已经讨论过 (参见 1.4 节), 一般

情况下元素周期表中第三周期的原子不能形成稳定的典型双键 (参见第 1 章: p 轨道平行重叠形成 π 键)。但是, 另外一种双键在第三周期的硫、磷等原子中特别常见。例如: 在 H_2SO_3 中就有这样的双键。和普通双键一样, 这样的双键含有一个 σ 轨道^①, 但另一个轨道不是常见的由半满 p 轨道相互重叠而成的 π 轨道, 而是由氧原子充满电子的 p 轨道和硫原子的空 d 轨道重叠而成的 $p\pi-d\pi$ 轨道^[65]。我们可以用两个极限式来描述这个分子, 尽管有共振, 键仍然是定域的。其它含 $p\pi-d\pi$ 键的例子如下:



氧化磷

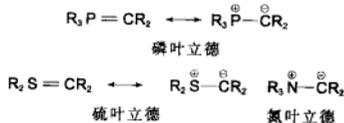
砷

次磷酸

亚砷

含氮化合物也有与含磷化合物类似的结构, 但是由于没有共振, 它们的稳定性较差。例如与氧化磷类似的氧化胺, 它只能写成 $R_3\overset{\oplus}{N}-\overset{\ominus}{O}$ 形式。在该分子中, 含 $p\pi-d\pi$ 的极限结构是不存在的, 因为氮外层电子达到了 8 电子稳定结构。

以上所有例子中都是氧原子提供电子对, 实际上氧也是常见的此类原子。但是在一类重要的称为叶立德 (ylid) 的内络盐化合物中, 提供电子的原子是碳^[66]。主要有三种叶立德: 磷叶立德^[67]、氮叶立德^[68]和硫叶立德^[69], 此外还有砷叶立德^[70]、硒叶立德等。叶立德可以被定义为周期表中 V A 或 VI A 族的原子带正电, 并与带未共用电子对的碳相连所形成的结构。由于 $p\pi-d\pi$ 键的关系, 磷和硫叶立德的极限式有两个而氮叶立德只有一个。磷叶立德比氮叶立德稳定得多。硫叶立德也很不稳定^[71]。



磷叶立德

硫叶立德

氮叶立德

在几乎所有含有 $p\pi-d\pi$ 键的化合物中, 中心原子都连着四个原子或者三个原子及一个未共用

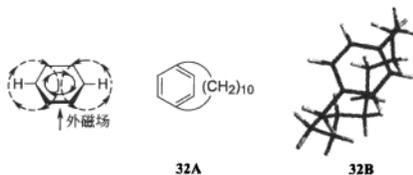
① 原文误为“s 轨道”。——译者注

电子对,使得成键的空间构型近似为四面体型。因此, $p\pi-d\pi$ 键与普通 π 键分子的几何构型一样,都是将中心原子从四面体型变为三角型。计算表明不稳定磷叶立德的内键碳具有非平面几何构型,而稳定叶立德的相应碳原子为平面型。

2.2 芳香性

早在十九世纪,人们就已经认识到芳香族化合物^[72]与不饱和脂肪族化合物有很大不同^[73],但是很多年来化学家都没能对芳香性给出令人满意的定义^[74]。从定性角度,人们已达成共识:通常认为芳香化合物是具有特殊的稳定性、发生取代反应比发生加成反应容易的一类化合物。但是根据这些特征来判断一个化合物是否有芳香性容易产生争议,同时也不适用于边界情况。1925年,Armit和Robinson^[75]发现苯环的芳香性质与闭合的电子环——芳香六隅体(aromatic sextet)有关,因此认为芳香族化合物是一类具有离域键的化合物。但是除了苯环,其它环是否具有这种闭合的环电子则不易判定。随着磁技术的发展,尤其是核磁共振(NMR)技术的出现,可以通过实验判定某个化合物是否有闭合的电子环。芳香性现在被定义为维持抗磁环电流的能力。拥有这种能力的化合物称为纬向(diatropic)分子。尽管这种定义依然有缺陷^[76],但却是现在被普遍接受的判断方法。有若干种判定化合物是否具有维持环电流的方法,最重要的还是基于NMR化学位移(δ 值)的方法^[77]。一般来说,NMR谱中质子(氢核)的化学位移取决于该质子周围的电子云密度,围绕或部分围绕质子的电子云密度越大,它的化学位移越向高场移动(δ 值更小)。但是这个规则也有例外,例如与芳环相邻的质子。当外加磁场作用在芳香环上时(正如在NMR仪器中),闭合感应磁场的芳环电子形成环电流,环电流产生了感应磁场。如右图所示,感应磁场的磁力线在质子所在区域与外加磁场平行,因此这些质子感受到的磁场要比没有芳环电子环流时强。与只考虑电子密度的影响相比,质子向低场移动得更多(更大的 δ 值)。普通的烯烃质子的化学位移约为5~6,而苯环上氢原子的化学位移在7~8左右。但是如果分子中有(氢核)位于环的上方或环中的质子,那么它将受到磁场被减弱的影响,而比普通 CH_2 基团有更低的化学位移值(CH_2 的常见化学位移值是1~2)。[10]对环芳烷(32A,32B)的NMR谱图显示它属于这种情况^[78],越靠近环中心的

CH_2 质子,其化学位移值越低。



32A

32B

因此,芳香性可利用NMR谱判定。如果连接在环上质子的化学位移值比普通烯烃的化学位移值更移向低场,就能确定该分子具有芳香性。此外,如果某个化合物在环上或在环中有质子(我们将在第34页看到一个例子),而且如果该化合物是纬向性的,那么它将向高场移动。该判定方法的缺点是不适用于在这些区域没有质子的体系。例如,方酸(squaric acid,二羟基环丁烯二酮)的二价阴离子(参见第35页)。遗憾的是, ^{13}C NMR无法应用于判断芳香性,因为它不能体现环电流的影响^[79]。

反芳香体系表现出顺磁环电流^[80a],产生的顺磁环电流导致环外质子的化学位移向高场移动,而环内的质子向低场移动,这与反磁环电流产生的影响恰好相反。可以产生顺磁环电流的化合物被称为“经向性的”(paratropic),这在四电子和八电子体系中很常见。与芳香性类似,我们推测当分子具有平面结构且键长相等时,反芳香性可以达到最大。与芳香和反芳香化合物相关的环电流反磁场和顺磁场效应(即,对原子核的屏蔽和去屏蔽效应)可以通过被称为“不依赖核的化学位移(nucleus independent chemical shift, NICS)”的简单、有效的方法测定^[80b]。芳香-反芳香环电流可以反映出化合物所受到的额外 π 效应。环丁二烯环中心的NICS值接近于零,这一特殊现象是由于大的、作用效果相反的各向异性成分相互抵消所导致的^[80c]。

目前至少有四种判断芳香性的理论模型。在最近的文献中,还对这些方法进行了比较和评价^[81]。Hess-Schaad模型^[82]可以预测苯型烃类(benzenoid hydrocarbon)化合物的芳香稳定性,但是不能预测其反应性。Herndon模型^[83a]也可以很好地预测芳香稳定性,但是对于苯系性质(benzenoidicity)的预测不可靠,而且不能预测反应性。共轭环模型(conjugated-circuit model)^[83b]可以很好地预测芳香稳定性,但是也不能预测反应性。Hardness模型^[84]是预测动力学稳定性的最好模型。 π 电子的离域能也被当作多环芳香烃芳香性的一项判断指标^[85]。曾经提出的

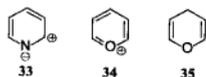
芳香性与能量、几何形状、磁性标准呈线性关系的观点则被证明在含不同杂原子数的杂环芳香体系的判断中是不准确的^[86]。

需要强调的是,芳香性的新旧定义并不是彼此一致的。如果一种化合物采用新定义判定具有芳香性,它就要比能量最低的极限结构稳定得多。但这并不意味着它对于空气、光以及反应试剂是稳定的,因为该稳定性不是由共振能决定的,而是由分子与反应过渡态之间自由能的差异决定的。即使共振能很大,该分子与过渡态之间能量的差异也可能会非常小。已经建立了一种将环电流、共振能、芳香特征统一起来的理论^[87]。需要注意的是,芳香性可能会在数量级上发生很大变化,有时完全随包括介质极性在内的分子环境的变化而变化^[88]。

大多数芳香化合物含有六电子的闭合环,这就是芳香六隅体,在此书中我们先讨论这些化合物^[89]。对于苯型多芳基烃类(benzenoid polyaromatic hydrocarbon)已经建立了“公式周期表”^[90]。

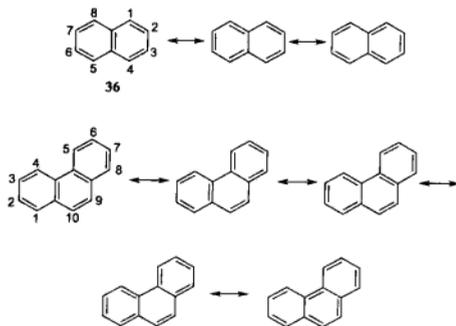
2.2.1 六元环

不仅苯环有芳香性,很多环中的碳原子被一个或多个杂原子取代的杂环化合物也有芳香性^[91]。当杂原子为N时,形成的六隅体环电流基本没有变化,并且N原子的孤电子对不参与芳香体系。因此,它们的衍生物如N-氧化产物、吡啶离子等仍具有芳香性。然而,含氮杂环与苯环相比,它明显地具有更多的有意义的共振式(例33)。当杂原子为O或S时,为了满足在此体系中出现的三价,杂原子就必须以离子的形式出现(如34)。由此可知,吡喃(35)没有芳香性,而吡喃离子(34⁺)却具有芳香性^[92]。在稠合的六元芳环体系中^[93],主要的共振式通常都不等价。结构式36的中间有一根双键,这与萘的另外两个相互等价的共振式不同^[94]。对萘而言,如果不考虑Dewar式和电荷分离情况的话,就只有这三种共振式^[95]。假设这三种共振式对萘结构的贡献相同,那么1、2之间的键就比2、



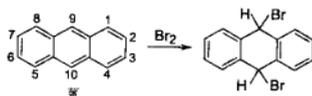
3之间的键具有更多的双键性质。分子轨道计算表明,它们的键级分别为1.724和1.603(苯的键级为1.667)。实验测得1、2和2、3之间的键

长分别为1.36Å和1.415Å^[96],这与计算结果相符,而且臭氧倾向于进攻1、2之间的键^[97]。这种被称作“键部分固定化”(partial-bond fixation)^[98]的键不等价性,在几乎所有的稠环芳烃体系都能发现。在非的五种共振式中,仅有一种表明9、10之间的键为单键,因此此时键固定现象就很极端,该键很容易被许多试剂进攻^[99]:



一般情况下,稠环芳烃的键长和键级存在良好的相关性。另一个稠环芳烃中与键级符合得很好的实验数据是成键的两个碳原子上的质子之间的NMR偶合常数^[100]。

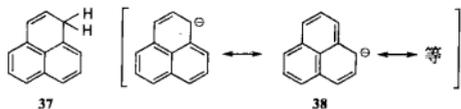
稠环体系的共振能随着主要共振式数目的增加而增大,这正如规则6(参见2.1.4节)^[101]指出的那样。对于苯、萘、蒽和菲来说,分别可以画出2、3、4、5个主要极限式;而从燃烧热数据可以算出,它们的共振能分别为36、61、84、92kcal/mol(152、255、351、385kJ/mol)^[102]。菲的总共振能为92kcal/mol(385kJ/mol),被臭氧、溴等试剂进攻时,9、10之间的双键被打开,产物中只剩下两个完整的苯环,而每个苯环的共振能为36kcal/mol(152kJ/mol)。这样的进攻方式比直接进攻苯环所损失的共振能小。若苯环受到类似的进攻,相应的共振能也会失去。蒽的9位和10位易发生多种反应,也可用类似方式解释。稠环体系的共振能可以通过计算极限式数目的方式来估算^[103]。



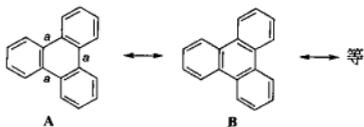
不是所有的稠环体系的整个分子都具有芳香性。就菲烯(phenalene)(37)而言,双键因无法恰当地分配,因而无法保证每个碳原子都有一根单键和一根双键^[104]。但是菲烯具有酸性,与

① 原文误为33。——译者注

甲醇钾发生反应生成相应的负离子(38),该负离子具有芳香性。相应的自由基和正离子也类似,它们的共振能相同(参见第27页)^[105]。



在稠环体系中,并不是每个环中的电子数目都是六^[106]。例如萘,如果一个环有六个电子,那么另一个环就只能有四个电子。萘的反应活性比苯高的一种解释就是认为萘中的一个环具有芳香性,而另一个环则可以视为是丁烯体系^[107]。这种效应可能很极端,就像苯并[9,10]菲的情况^[108]。该化合物有八个极限式与下图中A类似,A中标有a的三根键都不是双键,而至少有一个a键是双键的极限式只有一个,即(B)。这个分子中似乎18个电子分布在外围的三个环中,每个环都各自形成闭合的六电子环电流,而中间的环是“空”的。由于外围的环不需要与邻近的环共用电子,因而它们与苯一样稳定;因而苯并[9,10]菲不像大多数稠环芳烃,它不溶于浓硫酸,反应活性也很低^[109]。这种稠合体系中一些环把部分芳香性给了邻近环的现象,被称作“稠合作用”(annellation)。这种作用可用紫外光谱^[93]和反应活性来证实。

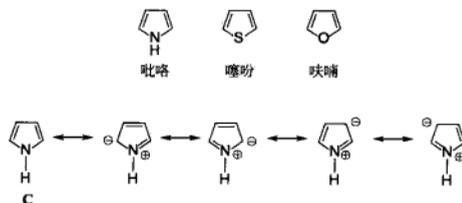


在本书中,我们在环内加一个圆圈来表示单芳环(例如在结构39中有此类表示),但对稠环化合物通常会画出共振式(如结构36)。如果在萘的结构中也画两个圈,可能会造成误解,因为通常两个圈暗示有12个芳环电子,但萘只有10个芳环电子^[110]。

2.2.2 五元、七元和八元环

芳香六隅体也可以在五元环和七元环中出现。如果一个五元环有两个双键,并且第五个原子含有一对未共用电子,那么这个环有五个p轨道,可叠加生成五个新轨道——三个成键轨道、两个反键轨道(图2.6)。这些轨道上有六个电子:四个双键上的p轨道各贡献一个电子,而那个充满电子的轨道贡献出另外两个。这六个电子占据了成键轨道,形成了芳香六隅体体系。杂环化合物吡咯、噻吩和呋喃是最重要的此类芳香化合物,其中呋喃的芳香性比另外两个差一些^[111]。

这三个化合物的共振能分别为21、29和16kcal/mol(88、121和67kJ/mol)^[112]。这类分子的芳香性也可用共振式来表示(以吡咯为例):



与吡啶不同,吡咯共振式C中的未共用电子对也参与芳香六隅体的形成。这就是吡咯的碱性比吡啶弱得多的原因。

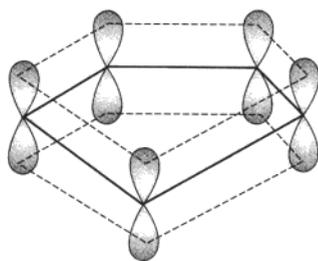
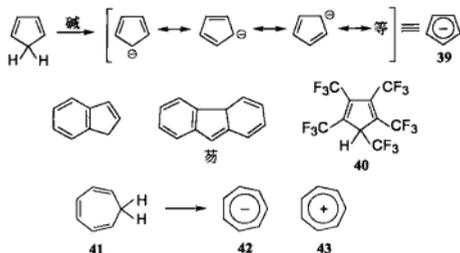


图2.6 吡咯、噻吩和环戊二烯负离子中的p轨道重叠

第五个原子也可以是含有未共用电子对的碳原子。环戊二烯显示出令人意外的酸性($pK_a \approx 16$),这是由于一旦它失去一个质子,生成的碳负离子本身尽管相当活泼,但却由于共振变得稳定多了。环戊二烯负离子通常以39方式表示。由于环中五个原子是等价的,该离子的共振效应要比吡咯、噻吩和呋喃中的共振要强得多,据估计39的共振能为24~27kcal/mol(100~113kJ/mol)^[113]。用¹⁴C标记起始化合物,在重新生成环戊二烯时,每个碳原子的位置都被等量的标记物标记,从而证明了五个碳原子是等价的^[114]。正如我们期待在芳香体系中发现的那样,环戊二烯负离子是纬向性的^[115],已经成功地在环上进行了芳香取代反应^[116]。平均键级可以作为表征这些环的芳香性的参数,但对非芳香体系和反芳香体系相关性太差^[117]。有人提出了一种通过适当的分子碎片来计算相对芳香性的模型^[118]。Bird给出了芳香性指数(I_A)^[119],该指数是对环键级范围的统计评价,现被用作芳香性的评价标准。通过对一系列芳香族和杂环芳香族化合物的分子碎片计算,表明绝对硬度(参见165页)与芳香性具有良好的线性相关性^[120]。茈和芴也有

酸性 (pK_a 分别约为 20 和 23), 但酸性不及环戊二烯, 这是由于耦合作用使电子不那么容易进入五元环。另一方面, 1,2,3,4,5-五(三氟甲基)环戊二烯 (40) 的酸性比硝酸强^[121], 这是由于三氟甲基具有强吸电子效应 (参见第 166~167 页)。

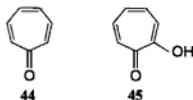


与环戊二烯截然不同, 环庚三烯 (41) 没有反常强度的酸性。这一点用芳香六隅体理论很容易解释, 从共振式或简单考虑轨道叠加, 42 应当与环戊二烯负离子 (39) 一样稳定。42 可在溶液中制备^[122], 但 42 不如 39 稳定, 而且稳定性也远低于 43 (由 41 失去一个氢负离子而不是质子而形成)。相当稳定的草镱离子 (tropylium ion, 43)^[123] 上的六个双键电子与第七个碳原子上的空轨道叠加, 形成了在七元碳环上的六电子体系。如果草镱溴中的溴原子能够有效地进攻碳环, 那么就on应该形成完全的共价碱, 而实际上该化合物是一种离子型化合物^[124]。为了研究这种体系的芳香性、结构和反应活性, 目前已经合成出许多种取代了的草镱离子^[125]。

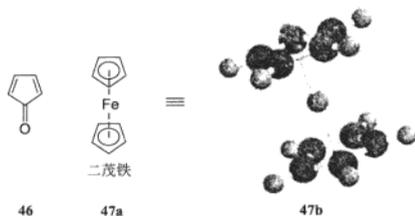


与 39 类似, 43 中碳原子的等价性也通过同位素标记的方法得到证明^[126]。

另一种表现出一定芳香特征的七元环化合物是环庚三烯酮 (44)。如果 C=O 键上的两个电子远离碳环, 位于电负性较大的氧原子附近时, 这个分子就有芳香六隅体结构。实际上, 环庚三烯酮是一类稳定的化合物, 在自然界中已发现环庚三烯酮 (45)^[127]。然而, 偶极矩、NMR 谱和 X 射线衍射的测量结果表明, 环庚三烯酮和环庚三烯酮中具有单双键交替出现的现象^[128]。尽管这些化合物具有一定的芳香性特征, 但它们还应该被认为是非芳香族化合物。环庚三烯酮



很容易发生芳香取代, 这表明芳香性的新旧定义不总是一致的。与 44 截然不同, 环戊二烯酮 (46) 只有在低于 38K 的 Ar 气氛中才能分离出来^[129]; 高于此温度, 则发生二聚。因此早期许多的制备尝试都未能成功^[130]。就如同 44, 电负性大的氧原子将电子拉向它自己, 结果碳环中只留下了四个电子, 导致了分子的不稳定。一些 46 的衍生物已经被合成出^[130]。



另一类五元环的芳香化合物是茂金属化合物 (metallocene, 也称作三明治夹心化合物) 在这些结构中, 两个环戊二烯负离子环夹着一个金属离子, 形成三明治结构。其中最常见的是二茂铁, 从 3D 模型 (47b), 可以看出两个环戊二烯与铁离子形成 η^5 配位。当然用 Co、Ni、Cr、Ti、V 和其它金属也能制成类似化合物^[131]。符号 η 代表与金属形成配位的 π 供体 (π -烯丙基体系表示为 η^3 , 苯环体系表示为 η^6), η^5 代表有 5 个 π 电子与 Fe 发生配位。二茂铁相当稳定, 高于 100℃ 才能升华, 加热到 400℃ 也不发生变化。同时, 上下两个环可自由旋转^[132]。茂金属化合物能够发生各种芳香取代反应^[133]。含有两个金属原子、三个环戊二烯负离子的茂金属化合物也已经制备出来了, 被称作三层三明治 (triple-decker sandwich)^[134]。甚至四层、五层、六层的三明治夹心类结构也有见报道^[135]。

二茂铁的成键情况可采用简化的分子轨道理论做出如下解释: 每个环戊二烯负离子环有五个分子轨道——三个充满的成键轨道、两个空的反键轨道 (参见第 25 页)^[136]。铁原子的外层有 9 个原子轨道, 它们分别是一个 4s、三个 4p 和五个 3d 轨道。两个环戊二烯负离子环上充满电子的六个轨道与铁原子的一个 s 轨道、三个 p 轨道以及 d 轨道中的两个叠加形成 12 个新轨道, 其中 6 个为成键轨道。这 6 个轨道形成两个环-金属的叁键。此外, 环上空的反键轨道与铁原子另外几个充满的 d 轨道也可相互叠加。总之, 9 个

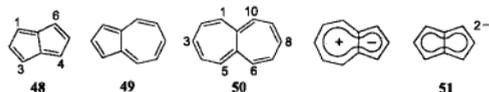
轨道上合计有 18 个电子 (10 个可认为来自环戊二烯负离子环, 8 个来自零价的铁)①; 9 个轨道中的 6 个是成键较强的轨道, 3 个轨道是成键较弱的或非键的。

草镱离子含有分散在七个碳原子上的芳香六隅体结构。一个类似环庚三烯的离子, 1,3,5,7-四甲基环辛四烯二价离子 (47), 它由八个碳原子共用六个电子, 它在 -50°C 的溶液中可稳定存在, 具有纬向性的近似平面结构, 高于 -30°C 时不稳定^[137]。



2.2.3 其它含有芳香六隅体的体系

简单共振理论认为, 并环戊二烯 (pentalene, 48)、茂并芳庚 (azulene, 又称“萸”, 49) 和庚间三烯并庚间三烯 (heptalene, 50) 应当具有芳香性, 虽然这些结构的非离子型极限式在环的连接处都没有双键。分子轨道计算表明, 茂并芳庚 (49) 是稳定的结构, 而另外两个结构却不稳定, 这已被实验证实。庚间三烯并庚间三烯 (50) 已被制备出来^[138], 它不仅很容易与氧、酸和溴反应, 也很容易发生氢化和聚合反应。NMR 分析表明, 该分子不是平面形的^[139]。50 的 3,8-二溴和 3,8-二甲氧酰基衍生物在室温下的空气中是稳定的, 但它们不具有纬向性^[140]。一些甲基化的庚间三烯并庚间三烯和 1,2-庚间三烯并庚间三烯二羧酸盐也已被制备出来, 它们都是稳定的非芳香性化合物^[141]。并环戊二烯 (48) 还未被制备出来^[142], 但它的六苯基衍生物^[143]和 1,3,5-三叔丁基衍生物^[144]已见报道。前者在溶液中对空气敏感; 后者较稳定, 但 X 射线衍射和光电子能谱数据表明它的结构中有单双键交替出现的现象^[145]。并环戊二烯 (48) 及其甲基、二甲基衍生物可在溶液中生成, 但在分离前它们就二聚了^[146]。其它制备这些化合物的尝试都失败了。

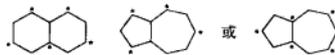


与 48 和 50 完全不同, 茂并芳庚 (49) 是一种蓝色固体, 相当稳定, 它的许多衍生物已被制备出^[147]。茂并芳庚 (49) 很容易发生芳香取代

反应。茂并芳庚 (49) 可认为是 39 与 43 的结合产物, 实际上, 它的偶极矩为 $0.8\text{D}^{[148]}$ 。有趣的是, 当在并环戊二烯 (48) 上加上两个电子, 就形成了一个稳定的二价阴离子 (51)^[149]。由此可以得出结论: 只有当参与共振的电子数为 10 时 (不是 8 个也不是 12 个), 这些电子可在两个环中流动, 相应的化合物具有芳香性。

2.2.4 交替的和非交替的烃

芳烃可分为两类: 交替的 (alternant hydrocarbon) 和非交替的 (nonalternant hydrocarbon)^[150]。在交替烃中, 共轭的碳原子可分成两组, 同一组的两个原子不直接相连。为了方便起见, 一组原子用星号标记。萘是一种交替的烃, 而茂并芳庚 (又称“萸”) 是一种非交替的烃:



在交替的烃中, 成键轨道与反键轨道成对出现; 就是说, 对每个能量为 $-E$ 的成键轨道, 就会有一个能量为 $+E$ 的反键轨道与之对应 (图 2.7^[151])。偶交替烃就是有偶数个共轭原子的交替烃, 就是说, 标有星号的原子与未标的原子数目相同。这些烃的所有成键轨道都是充满的, π 电子均匀地分布在饱和原子上。

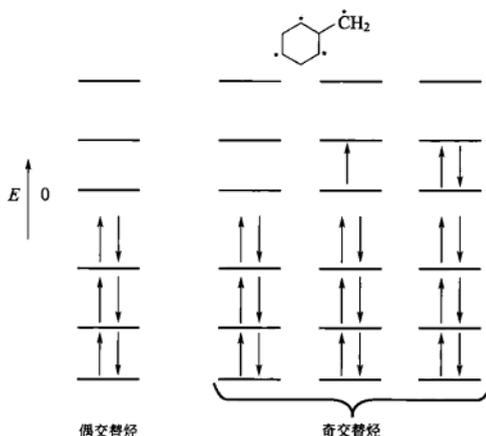


图 2.7 奇交替和偶交替烃的能级^[151]

箭头代表电子; 轨道具有不同的能量, 有些轨道可能是简并的

① 原文如此。但现在通常认为 12 个电子可认为来自环戊二烯负离子, 6 个电子来自二价的亚铁原子。——译者注

正如烯丙基体系一样,奇交替烃(必须是碳正离子、碳负离子或自由基)除了数量相等的成键和反键轨道,还有一个能量为零的非键轨道。当奇数个轨道叠加时,产生奇数个轨道。由于交替烃的轨道中能量为 $-E$ 和 $+E$ 的轨道是成对出现的,最后剩余一个轨道,它的能量只能为零。例如,在苯基体系中,阳离子有一个未被占用的非键轨道,自由基在该轨道上有一个电子,而阴离子在那里有两个电子(图 2.8)。苯基体系中,这三种结构具有同样的键能,整个分子上的电荷分布情况(或未成对电子的分布)也是一样的,可通过相对简单的方法计算得出^[150]。

对于非交替的烃,成键和反键轨道的能量不是大小相等符号相反的,阳离子、阴离子和自由基的电荷分布情况也不同。该体系的计算尽管很复杂,但已有文献报道^[152]。

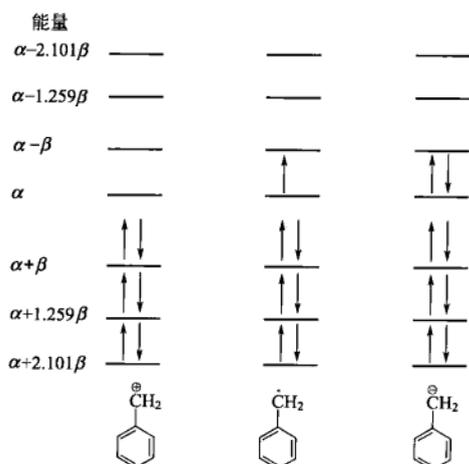


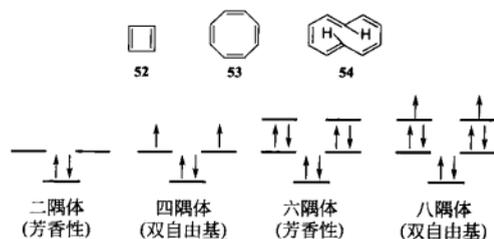
图 2.8 苯基阳离子、苯基自由基和苯基阴离子的能级图

其中 α 是 p 轨道的能量(见 2.1.1 节),
非键轨道的键能为 0

2.2.5 电子数不是六的芳香体系

自从发现苯的特殊稳定性,化学家就开始考虑同系列的分子,想知道这种稳定性是否存在于其它结构类似但大小不同的环中,如环丁二烯(52)、环辛四烯(53)、环癸五烯(54)^[153]等。这些化合物统称为轮烯(annulene),苯为[6]轮烯。如果简单地考虑共振式,这些轮烯以及更高级的轮烯应当有如同苯那样的芳香性。事实上,它们的性质难以捉摸。苯环在天然产物、煤炭和石油中普遍存在,它可由非环化合物在剧烈的反

应条件下生成。而除了环辛四烯,其它轮烯未曾在自然界中发现,实验合成也不容易。显然,数字 6 对环体系的电子数有某种特殊意义。



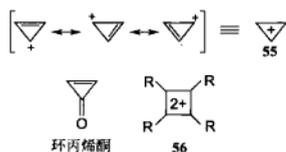
基于分子轨道计算^[154]的 Hückel 规则表明,如果成环的电子数为 $4n+2$,那么该环电子就组成了一个芳香体系,这里的 n 可取 0 或其它正整数;含有 $4n$ 个电子的体系被认为是非芳香性的。这个规则预测,含有 2、6、10、14 等数目电子的环具有芳香性;含有 4、8、12 等电子数的环则没有芳香性。这实际是 Hund 规则的必然结果:轮烯的第一对电子进入能量最低的 π 轨道,然后进入能量相同、成对出现的简并成键轨道。当共有四个电子时, Hund 规则表明,两个电子会进入最低的轨道,另外两个会变成未成对电子,因此,这个体系会以双自由基的形式出现,而不是两对电子。如果分子被扭曲,它的对称性会下降,轨道的简并也会消失。例如,假设 52 是矩形而不是正方形的,先前的简并轨道就会变成一个能量高、一个能量低,两个电子将会配对地占据能量低的轨道。当然,在这种情况下,双键之间是相互孤立的,分子也就没有芳香性。对称性破坏也出现在当一个或多个碳原子被杂原子取代时,或被其它方式干扰时^[155]。

接下来的几部分将会讨论含不同电子数的体系。当我们判断芳香性时,应该注意化合物的以下特性:①存在可产生感应磁场的环电流;②相等或近似相等的键长,除了体系的对称性被杂原子取代或被其它方式干扰的情况;③平面性;④化学性质稳定;⑤能发生芳香取代反应。

2.2.6 双电子体系^[156]

很明显,尽管一个双键也可被认为是简并的,但两个碳原子不能成环。但是,与草镱离子类似,带有一根双键且第 3 个原子上又带有一个正电荷的三元环(环丙烯正离子)是 $4n+2$ 体系,它应当具有芳香性。未取代的 55 已被制备^[157],55 的衍生物(如三氯代、二苯代、二丙基取代)也见报道。尽管环的内角只有 60° ,这些化合物却都是稳定的。事实上,三丙基环丙

烯^[156]、三环丙基环丙烯^[159]、氯代二丙基环丙烯^[160]和氯代二(二烷基氨基)环丙烯^[161]等正离子是已知的最稳定的几种碳正离子,它们甚至在水中也能稳定存在^[162]。此外,环丙烯酮和它的几个衍生物也是稳定的化合物^[163],它们与相应的环庚三烯酮的稳定性一致^[164]。**55**这种环体系是非交替的,相应的自由基和阴离子(它们没有芳香性的二电子环电流)在反键轨道上也有电子,因此它们的能量要高得多。像**39**和**43**一样,三苯基环丙烯正离子的三个碳原子的等价性也已通过¹³C的标记实验得到证实^[165]。令人感兴趣的二价阳离子**56**(其中R=Me或Ph)已被制备出^[166],它们也有二电子的芳香性^[167]。



2.2.7 四电子体系:反芳香性

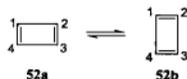
最常见的闭合的四电子环状化合物是环丁二烯(**52**)^[188]。Hückel规则表明,它没有芳香性,因为其电子数为4,不满足 $4n+2$ 的形式。很长时间以来,人们都试图合成这种化合物及其简单衍生物,而正如我们将看到的,人们的努力充分证实了Hückel的预言。环丁二烯不具备任何芳香性的特征。出人意料的是,这类有四个电子的闭合体系实际上是反芳香性的^[169]。对于这样的仅仅是缺乏芳香性的化合物,我们通常会认为它们的稳定性应当类似于非芳香化合物,但理论和实验都表明它比一般非芳香化合物要不稳定得多^[170]。反芳香性化合物可定义为由于具有闭合的电子环而变得更不稳定的化合物。

经过数年的努力,Pettit及其同事^[171]最终合成了环丁二烯。现在已经确定**52**和它的简单衍生物是极不稳定的化合物,存在寿命很短(它们会通过Diels-Alder反应生成二聚体),除非用某种方式稳定之,如在常温下嵌入在半坚果壳结构分子(hemicarcerand,又称“分子监狱”)的孔洞中^[172][坚果壳分子(carcerand)的结构参见第3章,分子式**34**],或者存在于很低温度(通常低于35K)的基质中。在这两种条件下,环丁二烯分子被相互分离,并且其它分子也不能接近。人们已采用低温基质技术研究了**52**和它的一些衍生物的结构^[173]。**52**及其氘代物的红外谱图表明**52**的基态结构是矩形的二烯(而不是双自由基)^[174],光电子能谱结果也证实了这一

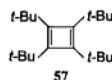
点^[175]。以上结论也在分子轨道计算中得到验证^[176]。这些结论也被一个设计精妙的实验所支持:实验中合成了1,2-二氘代环丁二烯。如果**52**是矩形二烯,则其氘代产物应有两种异构体:



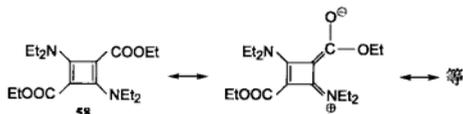
在合成的化合物中(仅仅是中间产物,并未分离),果然发现了两种异构体^[177]。环丁二烯即使在基质中也很不稳定。环丁二烯有两种异构体,这二者之间迅速相互转化^[178]。



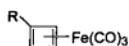
有一些环丁二烯的简单衍生物在室温下可稳定存在一段时间。这些稳定的衍生物结构中要么有大体积的取代基,要么有其它的使其稳定的取代基,如三叔丁基环丁二烯(**57**)^[179]。由于这些化合物如果发生二聚反应,则反应的空间位阻很大,因此显得相对稳定。**57**的NMR谱图结果表明,环上质子的化学位移(δ 5.38)与类似位置的非芳香性质子(例如环戊二烯)相比,是向高场位移的。正如第34页将提出的,这表明该化合物是反芳香性的。



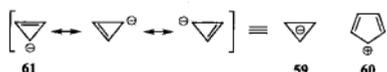
另一种稳定的环丁二烯含有两个给电子基和两个吸电子基的结构^[180],它们在水的条件下能稳定存在^[181],**58**就是一例。尽管光电子能谱研究表明二级键固定化更为重要^[182],一般认为这些化合物的稳定性源于如下的共振,这种共振稳定性称作推-拉效应(push-pull effect或captodative effect)^[182]。**58**的X射线晶体研究表明^[184],这是一个变形的正方形环,键长为1.46Å,键角为87°和93°。



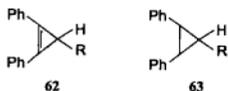
很明显,如果简单环丁二烯的平面化会导致结构的芳香稳定化,那么环丁二烯结构应该是一个平面正方形。但实际上却不是这样,它也不具有芳香性。这些化合物的高反应活性不仅仅是由于环张力,因为它的张力不会比简单的环丙烯更大。它的高反应性有可能是由反芳香性引起的^[185]。



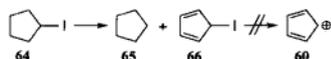
环丁二烯单体与金属形成配合物后变得较稳定^[186] (参见第3章), 因为在这种情况下, 电子云被金属吸引而远离环, 环上没有芳香性的四电子体系。实际上, 这样的环丁二烯-金属配合物可被认为含有芳香性的二电子体系。这个环是平面正方形结构^[187], 化合物可发生芳香取代反应^[188], 单取代的衍生物的 NMR 谱表明 C-2 和 C-4 上的质子是等价的^[188]。



另外两个研究过的可能具有芳香性或反芳香性的四电子体系是环丙烯阴离子 (59) 和环戊二烯阳离子 (60)^[189]。各种证据也都是支持这两个体系具有反芳香性而不是芳香性。与 59 相比, HMO 理论认为, 未共轭的 61 (即其中的一个正则式) 比共轭的 59 要稳定^[190], 也就是说 61 如果形成闭合的四电子环, 它的稳定性会大大下降。上述从 HMO 理论得出的结论已经被实验证实。同时, 62 (R=COPh) 的质子交换反应速度比 63 (R=COPh) 的交换反应速度慢约 6000 倍^[191]。如果 R=CN, 质子交换反应速度则变慢约 10000 倍^[192]。这表明 62 与 63 相比, 前者更不容易形成碳负离子 (即环丙烯碳负离子), 而 63 形成的是普通的碳负离子。因此 62 的碳负离子要比相应的普通碳负离子更不稳定。尽管环丙烯负离子的衍生物作为稍纵即逝的短暂中间体已被制备出来 (通过上述的交换反应), 但是到目前为止, 所有试图制备其稳定的离子或衍生物的尝试都以失败而告终^[193]。



至于 60, 该离子已被制备出, 并且正如 2.2.5 节中讨论所指出的那样^[195], 它的基态是双自由基^[194]。通过对 64 和 66 性质的研究, 表明 60 不仅是非芳香性的, 还是反芳香性的^[196]。当在丙酸中用高氯酸银处理 64 时, 分子迅速被溶剂解 (反应中生成了中间体 65; 见第 5 章)。在同样条件下, 66 根本不发生溶剂解反应; 就是说, 没有生成 60。如果 60 仅仅是非芳香性的, 那么它应当与 65 (65 显然没有共振稳定化效应) 的稳定性类似。不容易生成 60 的事实表明它不如 65 稳定。值得注意的是, 65 可以在某种特定条件下由溶剂解反应生成^[197]。



59 和 60 没有芳香性而环丙烯正离子 (55) 和环戊二烯负离子 (39) 有芳香性, 这些都有力地佐证了 Hückel 规则。而简单共振理论认为 59 与 55 及 60 与 39 没有区别 (59 和 55 可画出同样数目的等价共振式, 60 和 39 的情况也类似)。

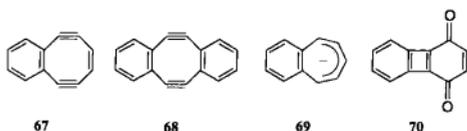
由平行的 p 轨道重叠形成闭合的 $4n+2$ 电子体系的化合物, 其分子被共振所稳定, 相应的环具有芳香性。而从前文给出的证据 (也包括下文即将给出的证据) 中也可以看出, 当闭合环含有 $4n$ 个电子时, 分子会由于共振变得不稳定。总之, 52、59、60 及其简单衍生物显然没有芳香性, 而且极有可能是反芳香性的。



2.2.8 八电子体系

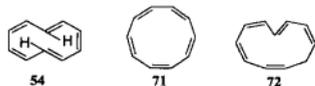
环辛四烯 (53)^[198] 不是平面的, 而是槽形的^[199a]。因此我们可以想到, 它既没有芳香性也没有反芳香性, 因为无论芳香性还是反芳香性都要求平行的 p 轨道重叠。分子缺乏平面性的原因是正八边形的内角应该为 135° , 而 sp^2 杂化轨道的夹角在 120° 时最稳定, 为了减小环张力, 分子采取了非平面的构象, 这样轨道的交迭就大大减弱了^[200]。53 中单、双键的键长分别为 1.46Å 和 1.33Å , 这正是具有四个独立双键的化合物应该具有的数值^[199a]。这类化合物反应活性也应该与链状多烯类似, 在溶液状态下可以生成活性中间体。例如在 -100°C 下溴代环辛四烯的脱氢卤酸反应已被报道, 并且采用快速电子转移法捕获反应中间体, 获得了稳定的 [8] 轮烯炔自由基负离子溶液^[199b]。

然而, 环辛二烯二炔 67、68 是平面的八电子共轭体系 (四个多余的叁键电子不参与成环), NMR 结果表明它们是反芳香性的^[201]。有证据表明, 53 缺乏平面性的部分原因是平面结构会导致反芳香性的产生^[202]。环庚三烯负离子 (42) 也有八个电子, 但它的性质表明它不像芳香体系^[121]。一系列含有环庚三烯负离子分子的键长数据已有文献报道^[203]。苯并环庚三烯负离子 (69) 的 NMR 谱表明, 与 57、67、68 类似, 69 也是反芳香性的^[204]。有人制备了一种新的反芳香性化合物: 1,4-亚联苯醌 (70)。由于不稳定, 它会迅速形成二聚体^[205]。

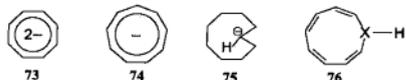


2.2.9 十电子体系^[206]

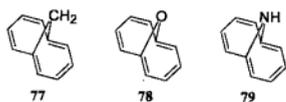
[10]轮烯有三种可能的几何异构体：全顺式(71)、单反式(72)和顺-反-顺-顺-反式(54)。如果应用 Hückel 规则分析这些化合物，它们应当是平面形的。由于形成平面结构需要克服相当大的张力，分子显然不会采用平面构象。正十边形(71)内角应当为 144° ，比 sp^2 杂化要求的 120° 大得多，因此 72 中也存在这样的张力。而 54 中由于所有的角都是 120° ，环张力消失了。然而，Mislow^[207] 指出 1、6 位的 H 会互相干扰，使分子失去平面性。



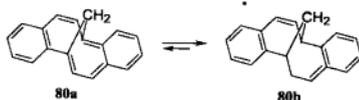
有人在 -80°C 制备了 71 和 72 的晶体^[208]。NMR 谱图数据表明，所有的氢都位于双键区，而且两种化合物都不具有芳香性。最近有人做了关于 72 的计算，结果却指出它可能有芳香性，而其它的异构体都没有^[209]。从 ^{13}C NMR 和 ^1H NMR 谱可以推出，它们都不是平面形的。然而，通过合成了几个键角很大但确定是平面性的十电子芳香体系，证明了角张力不是不可克服的。这些化合物包括二价负离子 73、负离子 74



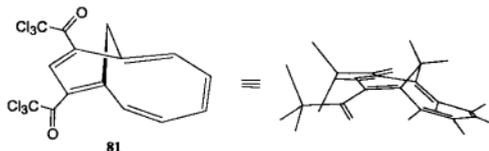
和 75 以及偶氮十 76^[210]。化合物 73^[211] 的键角约为 135° ，而 74^[212] 和 75^[213] 的键角约为 140° ，它们均与 144° 相差不大。75^[214] 是全顺式结构(74)的单反式异构体，其内部质子的化学位移大大移向高场 ($\delta-3.5$)。对 71 和 72 来说，达到平面结构需克服的张力能显然超过形成芳环带来的额外稳定性。为了说明这些因素之间微妙的平衡，我们给出下面的例子：76 的含氧类似物 ($X=\text{O}$ 、氧负离子) 和 76 ($X=\text{NH}$) 的 *N*-乙氧甲酰基衍生物是非芳香性的和非平面型的，而 76 ($X=\text{N}$) 是具有芳香性的平面型分子^[215]。



尽管有许多人尝试，54 至今未被合成出。有多种方法可避免内部两个 H 的相互干扰。最成功的方法是在 1、6 位之间搭桥^[216]。采用这个设计思想，1,6-亚甲基[10]癸烯(77)^[217] 及其含氧、含氮类似物 78^[218] 和 79^[219] 都被制备出来，它们是稳定的化合物，可发生芳香取代反应，并且是具有纬向性的分子^[220]。例如，77 分子周边质子的核磁共振化学位移 δ 值为 $6.9\sim 7.3$ ，而桥上质子的 δ 值为 -0.5 。77 的晶体结构表明周边的原子是非平面的，但是键长在 $1.37\sim 1.43\text{Å}$ 之间^[221]。由此表明闭合的十电子环体系是芳香体系，尽管一些分子严重变形而不能保证分子的共平面性，因而没有芳香性。相对小的变形(如 77)不会对芳香性产生很大影响，至少不会令芳香性完全丧失。其原因是 s 轨道自身会发生变形，以保证 p 轨道最大程度重叠，形成十电子的芳香体系^[222]。



77 与两个苯环耦合形成的 80a，它没有能写成两个苯环都含有六个电子形式的共振式。由于环合作用，它的芳香性下降，事实表明，这个分子会迅速转变为更稳定的 80b，80b 中两个苯环都具有充分的芳香性^[223a] (这与第 691 页所讨论的环庚三烯-降萘二烯的转化类似)。



一些分子尽管从结构上看与平面型结构差别较大，但却仍保持其芳香性。1,3-二(三氯乙酰基)高萘(81)从几何尺寸判据上看符合芳香性的标准，只不过与 [10]轮烯外周 C—C 键的键长略有差异^[223b]。X 射线晶体衍射分析表明分子中 1,5-桥键使 [10]轮烯的平面 π 体系发生扭曲(参见 3D 模型)，在桥头位置扭转角度可达 42.2° ，但是分子 81 仍具有芳香性。

2.2.10 超过十个电子的体系： $4n+2$ 电子^[224]

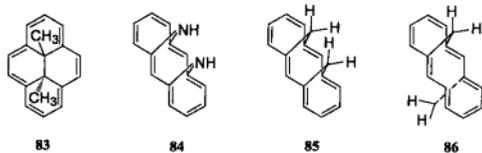
从 [10]轮烯的讨论外推，我们认为更大的 $4n+2$ 体系如果是平面结构，它应该具有芳香

① 原文误为 $X=\text{CH}$ 。——译者注

性。Mislow^[207] 预计, [14]轮烯 (**82**) 与 **54** 一样有内部 H 之间的相互干扰, 尽管程度会小一



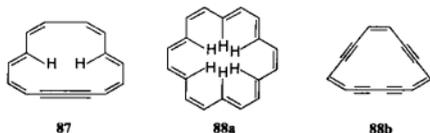
些。这一点已被实验证明。化合物 **82** 具有芳香性 (它是纬向性的: 内部质子化学位移为 0.00, 外部质子为 7.6)^[225], 但是 **82** 在一天内就会被空气和光完全破坏。X 射线衍射分析表明, 尽管没有交替的单双键, 但这个分子却不是平面型的^[226]。许多稳定的桥连 [14]轮烯仍然被成功地制备^[227], 例如, 反-15,16-二甲基二氢苝 (**83**)^[228], 顺-1,6 : 8,13-二亚氨基 [14]轮烯 (**84**)^[229], 及顺式与反式的 1,6 : 8,13-二亚甲基 [14]轮烯 (**85** 和 **86**)^[230]。二氢苝 (**83**, 及其二乙基、二丙基同系物) 无疑具有芳香性: 外周的 π 电子大致为平面型的^[231], 键长均为 1.39 ~ 1.40 Å, 可发生芳香取代反应^[228], 且分子为纬向性的^[232]: 分子外部质子的化学位移 δ 为 8.14 ~ 8.67, 而 CH₃ 中质子的 δ 为 -4.25。化合物 **84** 和 **85** 也是纬向性的^[233], 尽管 X 射线晶体分析指出, 至少对于 **84**, 外围的 π 电子并不分布在一个平面上^[234]。由于桥头位置的 p 轨道与邻近的 p 轨道的重叠因受其分子几何构型的影响而削弱了, **86** 明显地没有芳香性^[235], 这一点和 NMR 谱^[230] 和 X 射线晶体分析数据都吻合: **86** 分子中, 双键的键长为 1.33 ~ 1.36 Å, 单键的键长为 1.44 ~ 1.49 Å^[236]。与此相反, **84** 中所有的键长都约为 1.38 ~ 1.40 Å^[234]。



另一种消除 [14]轮烯内部 H 之间相互干扰的方法是在体系中引入一个或多个叁键, 例如脱氢 [14]轮烯 (**87**)^[237a]。所有五种已知的脱氢 [14]轮烯都是纬向性的。化合物 **87** 可被硝化或磺化^[237b]。叁键上额外的电子不参与形成芳香体系, 仅作为定域键存在。关于脱氢苯并轮烯中电子的离域化程度, 也曾有过争论^[238a]。但是有证据显示, 分子中环电流虽然微弱, 但却可以观测到^[238b]。例如 3,4,7,8,9,10,13,14-八氢 [14]轮烯 (**88b**) 已被制得, 有证据显示它具有芳香性^[238c]。这项研究表明, 随着化合物 **88b** 的苯并轮烯化程度增高, 芳香性却逐渐下降, 这是轮烯

体系产生竞争性环电流的结果。

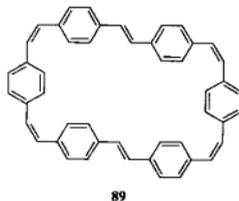
[18]轮烯 (**88a**) 是纬向性的^[239], 因为 12 个外部质子的化学位移约为 9, 6 个内部质子的



化学位移约为 -3。X 射线晶体衍射分析^[240] 表明, 该分子接近平面形, 这样大尺寸的轮烯中, 内部 H 之间的干扰已经很弱了。化合物 **88a** 相当稳定, 可由减压蒸馏制得, 并且可进行芳香取代反应^[241]。其环上 C—C 键的键长并不相同, 但不是交替的。其中有 12 个约为 1.38 Å 的内部键和 6 个约 1.42 Å 的外部键^[240]。据估计, 化合物 **88a** 的共振能约为 37 kcal/mol (155 kJ/mol), 与苯相近^[242]。

已知桥连的 [18]轮烯也都是纬向性的^[243], 这正如大部分已知的脱氢 [18]轮烯^[244]。桥连和未桥连的 [16]轮烯的二价阴离子^[245], 以及二苯并 [18]轮烯^[247] 也都是 18 电子的芳香体系^[248]。

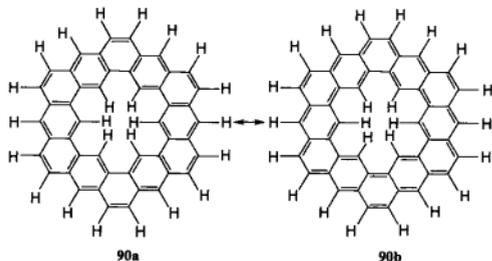
[22]轮烯^[246] 和脱氢 [22]轮烯^[249] 也都是纬向性的。有人制备了含八个碳碳叁键的脱氢苯并 [22]轮烯, 它是平面分子, 有微弱的感应环电流^[250]。后一个化合物中有 13 个化学位移为 6.25 ~ 8.45 的外部质子和 7 个化学位移为 0.70 ~ 3.45 的内部质子。一些芳香性的桥连 [22]轮烯也已见报道^[251]。[26]轮烯还未制备出来, 但几种脱氢 [26]轮烯是有芳香性的^[252]。此外, 1,3,7,9,13,15,19,21-八脱氢 [24]轮烯是另一个芳香性的 26 电子体系^[253]。Ojima 和他的同事制备了 [26]、[30]、[34]轮烯的桥连脱氢衍生物。这些化合物都是纬向性的。该研究组还制备了桥连的四脱氢 [38]轮烯^[254], 这种化合物中没有环电流。另一方面, 环芳 **89** 的二价阴离子有 38 个外围电子, 该化合物也是纬向性的^[255]。



现在毫无疑问, $4n+2$ 体系如果是平面的, 它就会呈现芳香性, 尽管 **71** 和 **86** 等证明不是所有这样的体系都具有足够的平面性以产生芳香性。**82** 和 **84** 的例子证明芳香性并不要求绝对平

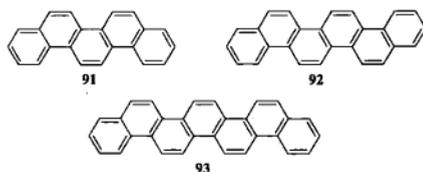
面,但芳香性随平面性增加而增大。

Kekule 烯 (kekulene) **90** 的 ^1H NMR 谱表明,如果电子既可以形成六电子体系,又可以形成更大的芳香体系,那么它更倾向于形成六电子体系^[256]。最初认为,**90** 可能会有超级芳香性 (superaromatic),就是说,它可能会有增强的芳香稳定性。近期的计算研究表明,在该结构中并没有增强的芳香稳定性^[257]。**90** 的 48 个 π 电子理论上倾向于形成结构 **90a**,此时每个环都是稠合的苯环;或者形成结构 **90b**,此时外层为一个 [30] 轮烯,并且内层是 [18] 轮烯。该化合物的 ^1H NMR 谱上有三个峰, $\delta = 7.94$ 、 8.37 和 10.45 , 比例为 $2:1:1$ 。从结构上看,**90** 有三组氢。化学位移为 7.94 的峰归属于 12 个互为邻位方式存在的质子,互为邻位方式存在的质子分为两组, δ 为 8.37 的峰归属于其中 6 个环外的质子,余下的峰由 6 个环内质子产生。如果分子倾向于 **90b** 结构,那么应当与 **88a** 的情况类似,环内质子的峰向高场移动,化学位移可能为负值。事实是这个峰在很低场的位置,表明电子更倾向于留在苯环中。我们在 **89** 的二价负离子中发现了不同的情况。在这个离子中更倾向于形成 36 \ominus 电子体系,尽管这样得从六个苯环中拿出 24 个电子,破坏了芳香六隅体。

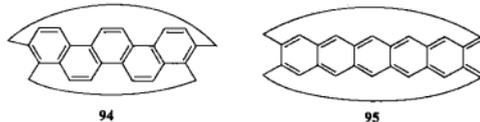


苯并苯 (phenacene) 是一类“色带” (graphite ribbon) 结构的分子,它们中的苯环是通过交替的方式稠合在一起的。菲是这一族化合物中最简单的成员,此外还有 22 电子体系的苈 (即二苯基并苯, picene, **91**), 26 电子体系的菲并菲 (fulminene, **92**) 及该族中较大的含七个环的成员, 30 电子体系的 [7] 苯并苯 (**93**)^[258a]。从苯到并七苯,尽管并苯每个 π 电子的共振能几乎保持不变,但反应活性却逐渐增高。“并苯”内环的反应性更高,计算结果显示这些环的芳香性比外环的芳香性强,甚至比苯的芳香性

还强^[258b]。

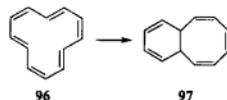


通过卷曲多并苯 (polyacene) 分子,将一边的苯环折叠到另一边,形成一个环,就制成了一个环分子。它们被称作环多并苯 (cyclo-polyacene 或 cyclacene)^[259]。虽然折线型的环六并苯 (**94**) 具有高度的芳香性 (它是 22 电子体系的实例),但直线型的环六并苯 (就如 24 电子体系的 **95**) 芳香性却弱得多^[260]。



2.2.11 超过十个电子的体系: $4n$ 电子^[224]

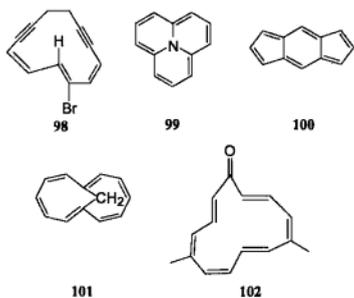
如前文所述 (参见 2.2.7 节),这样的体系将不仅是非芳香性的,实际上还是反芳香性的。判断轮烯中反芳香性的主要依据是顺磁性 (paramagnetic) 环电流的出现^[261],它会使环外的质子的化学位移移向高场,而环内质子的化学位移移向低场,这一点与抗磁性的环电流完全相反。有顺磁性环电流的化合物称为经向性的 (paratropic); 在某些四电子和八电子体系中已经发现了这种现象。就像芳香性一样,我们估计当分子为平面型且键长相等时,反芳香性也会达到最大。



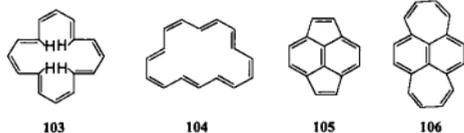
有人制备了 [12] 轮烯 (**96**)^[262]。这种分子在溶液中构象迅速翻转 (许多其它轮烯也是如此)^[263],在 -150°C 以上,所有质子都是磁等价的。然而,在 -170°C ,翻转速度大大下降,三个环内质子的化学位移值约为 8,而九个环外质子的化学位移值约为 6。轮烯 **96** 的环内 H 相互干扰,该分子显然应该是非平面的。轮烯 **96** 非常不稳定,在 -50°C 以上重排为 **97**。几种桥连的脱氢 [12] 轮烯已见报道,例如, 5-溴-1,9-二脱氢 [12] 轮烯 (**98**)^[264], 环 [3.3.3] 吡嗪 (**99**)^[265],

① 原文误为 38。——译者注

s-二环戊二烯并苯 (**100**)^[266] 和 1,7-亚甲基[12]轮烯 (**101**)^[267]。*s*-二环戊二烯并苯具有被两个交键扰乱的平面共轭体系, 研究表明低能量的构象有定域的双键。这些化合物既没有环内 H 之间的干扰, 又阻止了构象翻转。在 **99**、**100** 和 **101** 中, 桥键阻止了构象翻转, 而 **98** 中的 Br 原子体积太大, 不能进入环内部, 也阻止了构象翻转。NMR 谱表明这四种化合物都是经向性的, **98** 中的环内质子的化学位移为 16.4。**85**^[268] 的二价正离子和 **77**^[269] 的二价负离子都是 12 电子的经向性分子。最近报道了一种有趣的 12 电子体系——[13]轮烯酮。5,10-二甲基[13]轮烯酮 (**102**) 是第一种比托烷(萘苕烷)大的单环轮烯^[270]。



[16]轮烯的情况类似。有两种方法可以合成该化合物^[271], 它们都生成了 **103**, **103** 在溶液中与 **104** 形成平衡。高于 -50°C 会发生构象翻转, 导致所有的质子都是磁等价的; 但在 -130°C , 该化合物明显是经向性的; 有 4 个质子化学位移为 10.56, 另外 12 个的化学位移为 5.35。固态时, 化合物完全以 **103** 的形式存在, X 射线晶体分析^[272] 表明该分子是非平面的, 几乎完全是单双键交替出现, 单键键长 $1.44\sim 1.47\text{\AA}$, 双键键长 $1.31\sim 1.35\text{\AA}$ 。许多脱氢和桥连的 [16]轮烯也是经向性的^[273], [20]轮烯^[274] 和 [24]轮烯^[275] 也如此。但是, 有一种桥连的四脱氢[32]轮烯却是纬向性的^[254]。

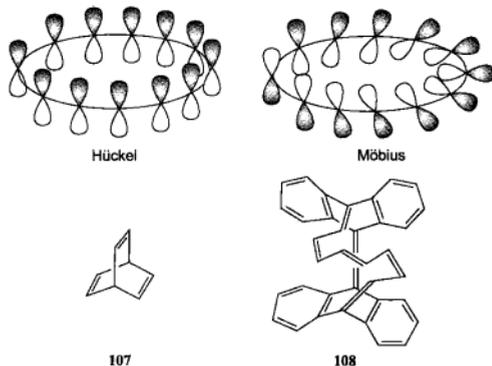


NMR 谱表明, 对环戊二烯并萘 (peracyclene, **105**)^[276] 和对二环庚二烯并萘 (dipleiadene, **106**)^[277] 都是经向性的, **105** 由于环张力只在溶液中是稳定的。人们本以为这些分子的性质会像连有外部桥的萘那样, 但结果却不是, 外部的 π 电子框架 (分别有 12、16 个电子) 形成

了有额外中心双键的反芳香性体系。

即使有些 $4n$ 体系可能是非平面的, 键长也可能不相同, 许多 $4n$ 体系仍是经向性的。这个事实表明, 如果平面性提高, 环电流会更大。**83**^[278] 的二价负离子 (及其二乙基、二丙基同系物)^[279] 的 NMR 谱有力地证明了这一点。我们还记得在 **83** 中, 外部质子的化学位移为 $8.14\sim 8.67$, 内部的甲基质子为 -4.25 。而 **83** 的双负离子, 有同样的近似平面的几何构型, 但却有 16 个电子, 该双负离子的外部质子化学位移移动到 -3 左右, 甲基质子化学位移移动到 21, 移动了大约 25! 反向位移的情况我们早已遇到: 当 [16]轮烯转化为 18 电子的双负离子时, 分子就从反芳香性转变为芳香性^[281]。这些例子中 NMR 化学位移的变化是非常显著的。燃烧热的测量结果也表明 [16]轮烯比它的二价负离子稳定性要差很多^[280]。

因此我们可以得出结论, 对 $4n$ 电子体系, 当分子被强制拉成一个平面时, 反芳香性达到最大 (如 **59** 和 **83** 的二价负离子)。因此只要有可能会发生变形, 破坏其平面性, 键长也不再相等, 以降低反芳香性。一些情况中, 如环辛四烯, 平面扭曲和单双键交替出现已经可以完全避免反芳香性。其它的情况 (如 **96** 或 **103**), 显然至少一些 p 轨道的重叠是无法避免的, 因此这些分子表现出具有顺磁环电流, 并有反芳香性的迹象, 尽管不如 **59** 和 **83** 的二价负离子那样显著。



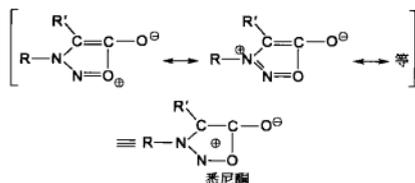
“Möbius 芳香性” (Möbius aromaticity) 的概念是 Helbronner 于 1964 年提出的^[282a], Helbronner 指出如果 π 轨道沿着 Möbius 环逐渐发生扭转, 则可以稳定大环[$4n$]轮烯。如上图所示, 标注为 Hückel 的结构是不稳定的[$4n$]体系, 与之对应的 Möbius 模型是稳定的[$4n$]体系^[282b]。Zimmerman 总结了 this 观点, 并将 “Hückel-

Möbius 概念”应用于基态体系,如桶烯(107)的分析中^[282c]。1998年计算的结果证实了已有的实验结果,证明(CH)₆⁺是具有 Möbius 芳香性的 4n 个 π 电子环状轮烯体系^[282d]。近期的计算研究预测了 [12]-、[16]-、[20]-轮烯结构中多个具有 Möbius 结构的局部极小值^[282e]。已经制得了扭曲的 [16]轮烯,计算结果显示它应该具有 Möbius 芳香性^[282f]。使用高效液相色谱(HPLC)对异构体进行了分离,得到化合物 108,研究人员认为它具有 Möbius 芳香性。

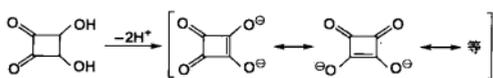
2.2.12 其它芳香化合物

我们将主要介绍四种其它类型的芳香化合物。

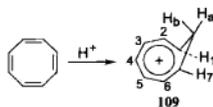
(1) 介离子化合物(mesoionic compound)^[281] 这类化合物不能很好地用无电荷分离形式的 Lewis 结构式表示。它们中的大部分都含有五元环。最常见的是悉尼酮(sydnone, 又称斯德酮),它是稳定的芳香化合物,当 R' 为 H 时可发生芳香取代反应。



(2) 方酸的双负离子^[283a] 方酸(二羟环丁烯二酮, squaric acid)^[283b]的 pK₁ 约为 1.5, pK₂ 约为 3.5^[284],即使是第二个质子也比乙酸的质子容易失去,这说明方酸的二价负离子是稳定的^[285]。类似的三元环^[286]、五元环、六元环化合物也有报道^[287]。

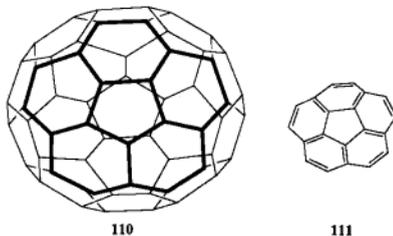


(3) 同芳香性化合物(homoaromatic compounds) 当环辛四烯溶于浓硫酸时,一个质子加到双键上,生成同草鎓离子(homotropylium ion, 109)^[288]。在 109 中,芳香性的六电子分布于七个碳原子上,与草鎓离子一样。第八个碳是 sp³ 杂化的碳,无法参与芳香性。NMR 谱表明存在纬向性的环电流: H₆ 的 δ = -0.3; H₄ 的 δ = 5.1; H₁ 和 H₇ 的 δ 为 6.4; H₂ ~ H₅ 的 δ 为 8.5。这个离子是同芳香化合物的例子,同芳香性化合物可定义为比共轭环状化合物多一个或多个^[289] sp³ 杂化碳原子的化合物^[290]。



为了使轨道最有效地重叠,以形成闭合环, sp³ 杂化的原子几乎垂直于芳香原子构成的平面^[291]。在 109 中, H₆ 恰好位于芳香性六隅体电子的上方,所以 NMR 中它向高场移动很多。迄今发现的同芳香性化合物都是离子,至于同芳香性特征能否存在于没有电荷的体系^[293],还是没有答案^[292]。含 2 个和 10 个电子的同芳香性离子也已见报道。

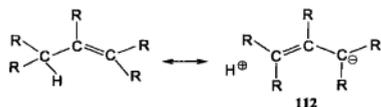
(4) 富勒烯 富勒烯是以布克敏斯特富勒烯(buckminsterfullerene, 110; C₆₀, 以发明者 Buckminster Fuller 的名字命名^[294]为母体的一类芳香烃,具有各种有趣的性质^[295]。分子轨道计算表明,富勒烯的“芳香性”取决于假想的卷曲的石墨球中平均每个碳原子 2kcal/mol 的共振能^[296]。另一类多核芳烃是巴基球(buckyball),它是组成 110 的基本碎片。环轮烯(corannulene, 111)^[297],也称作 5-环烯(5-circulene)是最简单的曲面烃(curved-surface hydrocarbon)^[293],它具有一个布克敏斯特富勒烯表面的碳结构特征,已被 Scott^[293]和其它几个组合成^[298]。环轮烯是柔性分子,有一个约为 10~11kcal/mol 的碗-碗翻转能垒^[299]。其它的半布克敏斯特富勒烯包括 C₂₆-C₃₀ H₁₂ 和 C₃-C₃₀ H₁₂^[297]。大一些的富勒烯包括 C₆₀ 和 C₈₀,富勒烯还可以含有内包的金属如 Sc,甚至是 Sc₃N^[300]。



2.3 超共轭

到目前为止,所有讨论的离域现象都是关于 π 电子的。另一种称为超共轭(hyperconjugation)的离域现象,是关于 σ 电子的^[301]。当连有至少一个氢的碳原子与一个不饱和原子或带有一对未共用电子的原子相连,就可以画出像 112 那样的正则式。在这样的正则式中, C 和 H 之间根本没有键。112 对真实分子结构的贡献体现在使 C-H 键上的电子离碳原子较近,当然这是相

对于认为 112 对真实分子的结构没有一点贡献而言的。



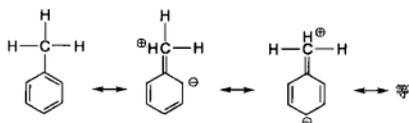
从上面的例子可以看出，超共轭可理解为 C—H 键的 σ 轨道与 C—C 键的 π 轨道的重叠，类似于前面所讨论的 π - π 轨道重叠。可以想象，那些不相信丁二烯中存在共振（参见 2.1.2 节）的人会同认为这种没有键的结构更加无稽。

超共轭的发现是由于烷基明显不规则的给电子能力顺序。只考虑场效应，连接在不饱和体系的简单烷基给电子序为：叔丁基 > 异丙基 > 乙基 > 甲基，在许多情况中可以观察到这种序列。并且，气相中 PhCH_3 、 PhC_2H_5 、 $\text{PhCH}(\text{CH}_3)_2$ 和 $\text{PhC}(\text{CH}_3)_3$ 的偶极矩分别为 0.37、0.58、0.65 和 0.70 D^[302]。

然而，Baker 和 Nathan^[303] 发现，当对位取代的苄基溴与吡啶反应时（见第 10 章反应 10-44），反应速率与仅根据场效应得到的预期给电子顺序相反。也就是说，甲基取代的化合物反应最快而叔丁基取代的反应最慢。

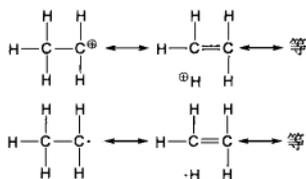


这被称为 Baker-Nathan 效应，此后在许多反应中都发现了这种效应。Baker 和 Nathan^[303] 认为，超共轭形式对甲苯的真实结构有贡献：

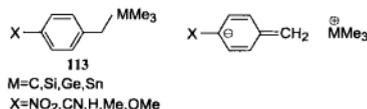


对其它烷基而言，由于 C—H 键数目减少，超共轭也相应减弱，叔丁基中根本没有这种效应；因此，从这一点考虑，甲基是最强的给电子体，而叔丁基则是最弱的。

然而，目前 Baker-Nathan 效应被认为不是由于超共轭引起，而是由不同的溶剂化引起的^[304]。因为在一些例子中，溶液里发现存在 Baker-Nathan 效应，但在气相中反应速率顺序完全相反^[305]。由于在分子从气相到溶液的过程中，结构没有发生变化，证明在这些情况下，Baker-Nathan 反应活性顺序不是由结构特征（超共轭）引起，而是由溶剂引起。即不同烷基有不同的溶剂化程度^[306]。



基态中性分子的性质中有大量对超共轭理论不利的证据^[307]。然而，最近的一项关于芳香体系 113 的单键偶合常数的研究似乎给出了第一个中性分子基态时存在超共轭的结构证据^[308]。Muller 和 Mulliken^[309] 称中性分子基态中的超共轭现象为牺牲超共轭（sacrificial hyperconjugation），它的共振式不仅包括没有键的极限式，还包括主要形式中没有的电荷分离极限式（见 113）。对碳正离子、自由基^[310] 和激发态的分子^[311]，有证据表明超共轭在其中起重要作用。在碳正离子和自由基中，它们的正则式并不比最稳定的形式有更多的电荷分离。Muller 和 Mulliken 称之为等价超共轭（isovalent hyperconjugation）；即使在这种情况下，主要形式还是比其它形式对真实结构的贡献大。

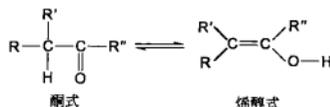


2.4 互变异构

在我们关于有机化合物的化学键的讨论中，还剩最后一个专题。对绝大多数化合物来说，无论是否可以用 Lewis 式恰当地表达，同种物质所有的分子都有同样的结构。但是对另外一些化合物而言，它们是由两个或更多个结构不同的化合物形成快速互变平衡的混合物。当存在这种被称为互变异构（tautomerism）^[312] 的现象时，分子之间迅速相互转变。大多数情况下，发生的是分子中的一个质子从一个原子迁移到另一个原子上。

2.4.1 酮-烯醇互变异构^[313]

含有 α -H 的羰基化合物与它的烯醇式的互变是非常常见的互变现象^[314]：



在简单的情况时（ $\text{R}'' = \text{H}$ 、烷基、OR 等），平衡倾向于左边（见表 2.1）。究其原因只要研

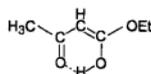
究一下表 1.7 的键能就明白了。酮式不同于烯醇式之处在于它有一个 C—H 键、一个 C—C 键和一个 C=O 键，而烯醇式有一个 C=C、一个 C—O 键和一个 O—H 键。前面三个键的键能合计大概为 359kcal/mol(1500kJ/mol)，后三个键的键能之和为 347kcal/mol(1452kJ/mol)。故酮式比烯醇式热力学稳定约 12kcal/mol(48kJ/mol)，因此烯醇式通常分离不出来^[325]。但在某些情况下，烯醇式含量会多一些，有时甚至是主要形式^[326]。有三种较稳定的烯醇式^[327]：

表 2.1 一些羰基化合物的烯醇式含量

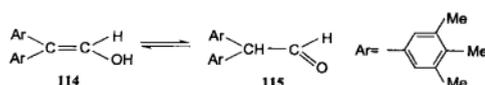
化合物	烯醇式含量/%	参考文献
丙酮	6×10^{-7}	[315]
PhCOCH ₃	1.1×10^{-6}	[316]
环戊酮	1×10^{-6}	[317]
CH ₃ CHO	6×10^{-5}	[318]
环己酮	4×10^{-5}	[317]
正丁醛	5.5×10^{-4}	[319]
(CH ₃) ₂ CHCHO	1.4×10^{-2}	[320]
Ph ₂ CHCHO	9.1	[321]
CH ₃ COOEt	未检出 ^①	[317]
CH ₃ COCH ₂ COOEt	8.4	[322]
CH ₃ COCH ₂ COCH ₃	80	[322]
PhCOCH ₂ COCH ₃	89.2	[317]
EtOOCCH ₂ COOEt	7.7×10^{-3}	[317]
N≡CCH ₂ COOEt	2.5×10^{-1}	[317]
1,2-二氢萘-1-酮	3.3×10^{-8}	[323]
丙二酰胺	未检出 ^①	[324]

① $< 1 \times 10^{-8}$ 。

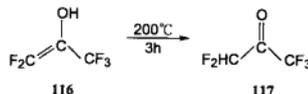
(1) 分子中烯醇的双键与另一个双键共轭。表 2.1 给出了一些例子，如表所示，羧酸酯比酮的烯醇式含量要小得多。而在如乙酰乙酸乙酯的分子中，烯醇式被分子内氢键稳定，得不到酮式：



(2) 分子中含有 2~3 个大体积芳基^[328]。例如 2,2-二(2,4,6-三甲基苯基)乙烯醇 (114)，达到平衡时，酮式结构只占 5%^[329]。此时，空间位阻 (参见第 91 页) 使得酮式结构不稳定。在 114 中，两个芳基夹角约为 120°，而在 115 中，它们必须靠近一些 (约为 109.5°)。这类化合物通常称为 Fuson 型烯醇^[330]。有一种含有大体积芳基的酰胺，N-甲基-二(2,4,6-三异丙基苯基)乙酰胺，它与其它大多数酰胺不同，有可检测量的烯醇^[331]。

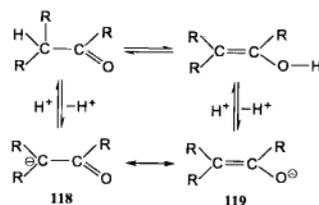


(3) 高度氟化的烯醇，例如 116^[332]。



在这种情况下，烯醇式并不比酮式 (117) 更稳定。烯醇式较不稳定，长时间加热会转化为酮式。但由于氟的吸电子能力很强，互变异构反应 (反应 12-3) 进行得很慢，烯醇式可以在室温下保持很长时间。

有时候，当烯醇式含量高时，两种形式的结构都能分离出来。纯的酮式乙酰乙酸乙酯在 -39℃ 凝固，而烯醇式在 -78℃ 仍是液态。如果将诸如酸、碱之类的催化剂完全除去，它们都能在室温下保存数日^[333]。即使是最简单的烯醇，乙烯醇 (CH₂=CHOH)，也已经在室温的气相中制备出，在此环境下它的半衰期约为 30min^[334]。烯醇 Me₂C=CHOH 在 -78℃ 的固态中非常稳定，在 25℃ 液态的半衰期约为 24h^[335]。当两种形式不能分离时，烯醇化的程度通常可由 NMR 测定^[336]。



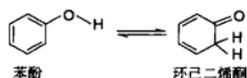
烯醇化程度^[337]受溶剂^[338]、浓度和温度的影响很大。例如，乙酰乙酸乙酯在水中含有 0.4% 的烯醇式，在甲苯中烯醇式占 19.8%^[339]。在这个例子中，由于水与羰基形成氢键，使羰基不能很好地形成分子内氢键，结果导致烯醇式的浓度下降。再举个温度影响的例子，2,4-戊二酮 (CH₃COCH₂COCH₃) 在 22℃、180℃、275℃ 时，烯醇式含量分别为 95%、68%、44%^[340]。加入强碱时，烯醇式和酮式都会失去一个质子。两种情况产生的负离子，烯醇盐负离子 (enolate ion)，是相同的。由于 118 和 119 只是电子位置的不同，它们不是互变异构体，而是共振式。烯醇离子的真实结构是 118 和 119 的杂化，但是由于 119 中的负电荷在电负性较大原子的上，因此它的贡献较大。

2.4.2 其它质子迁移互变异构

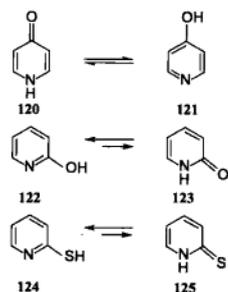
在所有这些情况下，由于共振，两个互变异

构体都失去一个质子时得到的负离子是一样的。这些例子是^[341]：

(1) 酚-酮互变异构^[342]



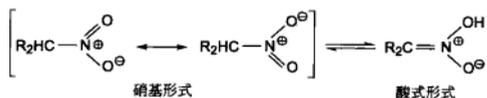
对于最简单的一些酚而言，平衡倾向于酚这边，因为酚具有芳香性。没有证据证明苯酚中存在酮式结构^[343]。但酮式在下列情况下会变得重要，甚至是主要的形式：①存在某些基团，如第二个OH或N=O取代基^[344]；②稠环芳烃体系^[345]；③杂环体系。许多在液态或溶液里的杂环化合物，酮式更稳定^[346]，而在气相中，平衡大多会向反方向移动^[347]。以4-吡啶酮(120)和4-羟基吡啶(121)的平衡为例，在乙醇溶液中只能检测到120，而气相中121是主要成分。其它的杂环化合物中，一般羟基形式是主要的。例如2-羟基吡啶(122)和2-巯基吡啶(124)分别与它们的互变异构体123、125形成平衡，两种情况都是含有羟基(巯基)的互变异构体122和124更稳定^[348]。



(2) 亚硝基-肟互变异构 这个平衡是大大偏向右侧的，因为通常没有H的亚硝基化合物才是稳定的。



(3) 脂肪族硝基化合物与酸式形式的平衡



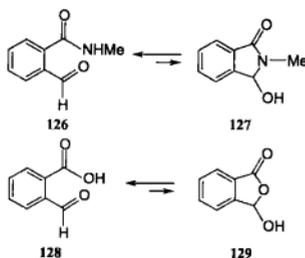
与亚硝基-肟的互变异构截然不同，硝基形

式比酸式要稳定得多，这无疑是因为硝基形式具有亚硝基所没有的共振。硝基化合物的酸式形式也被称为氮酸(nitronic acid或azinic acid)。

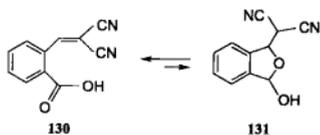
(4) 亚胺-烯胺互变异构^[349]



烯胺通常只有在氮上没有氢时才稳定($\text{R}_2\text{C}=\text{CR}-\text{NR}_2$)。否则，亚胺就是主要形式^[350]。多种亚胺-烯胺互变异构体的能量都有计算值报道^[351]。



(5) 环式-链式互变异构^[352] 发生在糖类化合物中(醛对吡喃糖或呋喃糖)。例如N-甲基邻甲酰基苯甲酰胺(127, benzamide carboxaldehyde), 其环式-链式互变异构体是126, 平衡偏向于环式结构(127)^[353]。类似的, 邻甲酰基苯甲酸(128)也主要以环式结构(129)存在^[354]。在后一种以及其它许多情况下, 这种互变异构现象影响化学反应活性。例如, 要将128酯化是很困难的, 因为大多数常规方法会得到129的OR衍生物而不是128的酯。还有许多其它高度专一性的质子迁移互变异构现象, 如2-(2,2-二氰基乙烯基)苯甲酸(130), 它在固态时大部分以开链的形式存在, 而不是它的互变异构体131, 而在溶液中随着溶剂极性的增大, 131的量则会增加^[355]。



2.4.3 原子价互变异构

这一类互变异构将在第691页讨论。

参 考 文 献

- [1] The classic work on delocalized bonding is Wheland, G. W. *Resonance in Organic Chemistry*; Wiley: NY, 1955.
- [2] There are other methods. For a discussion of the free-electron method, see Streitwieser Jr., A. *Molecular Orbital Theory for Organic Chemists*; Wiley: NY, 1961, p. 27. For the nonpairing method, in which benzene is represented as having three electrons between adjacent carbons, see Hirst, D. M.; Linnett, J. W. *J. Chem. Soc.*, 1962, 1035; Firestone, R. A. *J. Org. Chem.*, 1969, 34, 2621.
- [3] Pullman, A. *Prog. Org. Chem.*, 1958, 4, 31, p. 33.
- [4] For a more precise method of calculating valence bond orders, see Clarkson, D.; Coulson, C. A.; Goodwin, T. H. *Tetrahedron*, 1963, 19, 2153. See also, Herndon, W. C.; Párkányi, C. *J. Chem. Educ.*, 1976, 53, 689.

- [5] For a review of how MO theory explains localized and delocalized bonding, see Dewar, M. J. S. *Mol. Struct. Energ.*, **1988**, *5*, 1.
- [6] According to the explanation given here, the symmetrical hexagonal structure of benzene is caused by both the s bonds and the π orbitals. It has been contended, based on MO calculations, that this symmetry is caused by the s framework alone, and that the π system would favor three localized double bonds: Shaik, S. S.; Hiberty, P. C.; Lefour, J.; Ohanessian, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 363; Stanger, A.; Vollhardt, K. P. C. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 4889. See also, Cooper, D. L.; Wright, S. C.; Gerratt, J.; Raimondi, M. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1989**, 255, 263; Jug, K.; Koster, A. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 6772; Aihara, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1990**, *63*, 1956.
- [7] The MO method of calculating bond order is more complicated than the VB method. See Ref. 3, p. 36; Clarkson, D.; Coulson, C. A.; Goodwin, T. H., Ref. 4.
- [8] See Yates, K. *Hückel Molecular Orbital Theory*; Academic Press: NY, **1978**; Coulson, C. A.; O'Leary, B.; Mallion, R. B. *Hückel Theory for Organic Chemists*; Academic Press: NY, **1978**; Lowry, T. H.; Richardson, K. S. *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*, 3rd ed.; Harper and Row: NY, **1987**, p. 100.
- [9] Roothaan, C. C. J. *Rev. Mod. Phys.*, **1951**, *23*, 69; Pariser, R.; Parr, R. G. *J. Chem. Phys.*, **1952**, *21*, 466, 767; Pople, J. A. *Trans. Faraday Soc.*, **1953**, *49*, 1375; *J. Phys. Chem.*, **1955**, *61*, 6; Dewar, M. J. S. *The Molecular Orbital Theory of Organic Chemistry*; McGraw-Hill: NY, **1969**; Dewar, M. J. S., in *Aromaticity*, *Chem. Soc. Spec. Pub. no. 21*, 1967, p. 177.
- [10] For discussions of the progress made in quantum chemistry calculations, see Ramsden, C. A. *Chem. Ber.*, **1978**, *14*, 396; Hall, G. G. *Chem. Soc. Rev.*, **1973**, *2*, 21.
- [11] For a review of MO calculations on saturated organic compounds, see Herndon, W. C. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1972**, *9*, 99.
- [12] Hoffmann, R. *J. Chem. Phys.*, **1963**, *39*, 1397. See Yates, K. Ref. 8, p. 190.
- [13] Dewar, M. J. S. Ref. 9; Jaffé, H. H. *Acc. Chem. Res.*, **1969**, *2*, 136; Kutzelnigg, W.; Del Re, G.; Berthier, G. *Fortschr. Chem. Forsch.*, **1971**, *22*, 1.
- [14] Hehre, W. J.; Radom, L.; Schleyer, P. von R.; Pople, J. A. *Ab Initio Molecular Orbital Theory*; Wiley: NY, **1986**; Clark, T. A. *Handbook of Computational Chemistry*; Wiley: NY, **1985**, p. 233; Richards, W. G.; Cooper, D. L. *Ab Initio Molecular Orbital Calculations for Chemists*, 2nd ed., Oxford University Press: Oxford, **1983**.
- [15] For a review, see Thiel, W. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 7393.
- [16] Pople, J. A.; Santry, D. P.; Segal, G. A. *J. Chem. Phys.*, **1965**, *43*, S129; Pople, J. A.; Segal, G. A. *J. Chem. Phys.*, **1965**, *43*, S136; 1966, *44*, 3289; Pople, J. A.; Beveridge, D. L. *Approximate Molecular Orbital Theory*; McGraw Hill: NY, **1970**.
- [17] For a discussion of MNDO and MINDO/3, and a list of systems for which these methods have been used, with references, see Clark, T. Ref. 14, p. 93. For a review of MINDO/3, see Lewis, D. F. V. *Chem. Rev.*, **1986**, *86*, 1111.
- [18] First publications are, MINDO/3: Bingham, R. C.; Dewar, M. J. S.; Lo, D. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 1285; MNDO: Dewar, M. J. S.; Thiel, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 4899; AM1: Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 3902.
- [19] See, however, Dewar, M. J. S.; Storch, D. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 3898.
- [20] Clark, T. Ref. 14, p. 141.
- [21] Another method of calculating such properties is molecular mechanics (p. 178).
- [22] Dias, J. R. *Molecular Orbital Calculations Using Chemical Graph Theory*; Springer-Verlag: Berlin, **1993**.
- [23] Glendening, E. D.; Faust, R.; Streitwieser, A.; Vollhardt, K. P. C.; Weinhold, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 10952.
- [24] (a) Davico, G. E.; Bierbaum, V. M.; DePuy, C. H.; Ellison, G. B.; Squires, R. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 2590. (b) For a review of heats of hydrogenation, with tables of values, see Jensen, J. L. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1976**, *12*, 189.
- [25] For the method for calculating these and similar results given in this chapter, see Higasi, K.; Baba, H.; Rembaum, A. *Quantum Organic Chemistry*; Interscience: NY, **1965**. For values of calculated orbital energies and bond orders for many conjugated molecules, see Coulson, C. A.; Streitwieser Jr., A. *Dictionary of π Electron Calculations*; W. H. Freeman: San Francisco, **1965**.
- [26] (a) Aihara, J.-i. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1996**, 2185. (b) Suresh, C. H.; Koga, N. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 1965.
- [27] Hehre, W. J.; Ditchfield, R.; Radom, L.; Pople, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 4796; Hehre, W. J.; Radom, L.; Pople, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 289; George, P.; Trachtman, M.; Bock, C. W.; Brett, A. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1976**, 1222; George, P.; Trachtman, M.; Brett, A. M.; Bock, C. W. *Tetrahedron*, **1976**, *32*, 317; George, P.; Trachtman, M.; Brett, A. M.; Bock, C. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1977**, 1036.
- [28] Bastiansen, O.; Fernholt, L.; Seip, H. M.; Kambara, H.; Kuchitsu, K. *J. Mol. Struct.*, **1973**, *18*, 163; Tamagawa, K.; Iijima, T.; Kimura, M. *J. Mol. Struct.*, **1976**, *30*, 243.
- [29] The average C—C bond distance in aromatic rings is 1.38 Å: Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G.; Brammer, L.; Orpen, A. G.; Taylor, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1987**, p. S8.
- [30] For reviews of conjugation in open-chain hydrocarbons, see Simmons, H. E. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1970**, *7*, 1; Popov, E. M.; Kogan, G. A. *Russ. Chem. Rev.* **1968**, *37*, 119.
- [31] Coulson, C. A. *Proc. R. Soc. London, Ser. A*, **1939**, *169*, 413.
- [32] Marais, D. J.; Sheppard, N.; Stoicheff, B. P. *Tetrahedron* **1962**, *17*, 163.
- [33] Bartell, L. S. *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 2891; *J. Chem. Educ.*, **1968**, *45*, 754; Wilson, E. B. *Tetrahedron*, **1962**, *17*, 191; Hughes, D. O. *Tetrahedron*, **1968**, *24*, 6423; Politzer, P.; Harris, D. O. *Tetrahedron*, **1971**, *27*, 1567.
- [34] For negative views on delocalization in butadiene and similar molecules, see Dewar, M. J. S.; Gleicher, G. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 692; Brown, M. G. *Trans. Faraday Soc.*, **1959**, *55*, 694; Somayajulu, G. R. *J. Chem. Phys.*, **1959**, *31*, 919; Mikhailov, B. M. *J. Gen. Chem. USSR*, **1966**, *36*, 379. For positive views, see Miyazaki, T.; Shigetani, T.; Shinoda, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, *44*, 1491; Berry, R. S. *J. Chem. Phys.*, **1962**, *30*, 936; Kogan, G. A.; Popov, E. M. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1964**, 1306; Altmann, J. A.; Reynolds, W. F. *J. Mol. Struct.*, **1977**, *36*, 149. In general, the negative argument is that resonance involving excited structures, such as **7** and **8**, is unimportant. See rule 6 on page 41. An excellent discussion of the controversy is found in Popov, E. M.; Kogan, G. A. Ref. 30, p. 119.
- [35] (a) Reference 32; Fisher, J. J.; Michl, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 1056; Wiberg, K. B.; Rosenberg, R. E.; Rablen, P. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 2890. (b) For a treatise on C—C—O systems, see Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Enones*, two parts; Wiley: NY, **1989**.
- [36] (a) Roger, D. W.; Matsunaga, N.; Zavisas, A. A.; McLafferty, F. J.; Liebman, J. F. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 2373; Roger, D. W.; Matsunaga, N.; McLafferty, F. J.; Zavisas, A. A.; Liebman, J. F. *Org. Lett.*, **2004**, *69*, 7143. (b) Jarowski, P. D.; Wodrich, M. D.; Wannere, C. S.; Schleyer, P. v. R.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 15036.
- [37] It has been contended that here too, as with the benzene ring (Ref. 6), the geometry is forced upon allylic systems by the σ framework, and not the π system: Shaik, S. S.; Hiberty, P. C.; Ohanessian, G.; Lefour, J. *Nouv. J. Chim.*, **1985**, *9*, 385. It has also been suggested, on the basis of *ab initio* calculations, that while the allyl cation has significant resonance stabilization, the allyl anion has little stabilization: Wiberg, K. B.; Breneman, C. M.; LePage, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 61.
- [38] For a discussion, see Phelan, N. F.; Orchin, M. *J. Chem. Educ.*, **1968**, *45*, 633.
- [39] Compound **9** is the simplest of a family of cross-conjugated alkenes, called dendralenes. For a review of these compounds, see Hopf, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1984**, *23*, 948.
- [40] Trætteberg, M.; Hopf, H. *Acta Chem. Scand. B*, **1994**, *48*, 989.
- [41] Trætteberg, M.; Liebman, J. F.; Hulce, M.; Bohn, A. A.; Rogers, D. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 1925.
- [42] Simons, H. E.; Fukunaga, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 5208; Hoffmann, R.; Imamura, A.; Zeiss, G. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 5215; Durr, H.; Gleiter, R. *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.*, **1978**, *17*, 559.
- [43] For the synthesis of this molecule, see Semmelhack, M. E.; Foos, J. S.; Katz, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 7325.
- [44] Raman, J. V.; Nielsen, K. E.; Randall, L. H.; Burke, L. A.; Dmitrienko, G. I. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 5973.
- [45] Haumann, T.; Benet-Buchholz, J.; Klärner, F.-G.; Boese, R. *Liebigs Ann. Chem.*, **1997**, 1429.
- [46] It has been argued that resonance is not a stabilizing phenomenon in all systems, especially in acyclic ions: Wiberg, K. B. *Chemtracts: Org. Chem.*, **1989**, *2*, 85. See also Ref. 145 in Chapter 8.

- [47] A quantitative method for weighting canonical forms has been proposed by Gasteiger, J.; Sailer, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1985**, *24*, 687.
- [48] Wepster, B. M. *Prog. Stereochem.*, **1958**, *2*, 99, p. 125. For another example of this type of steric inhibition of resonance, see Exner, O.; Folli, U.; Marcciacoli, S.; Vivarelli, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1983**, 757.
- [49] Applequist, D. E.; Searle, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 1389.
- [50] For a review of planarity in aromatic systems, see Ferguson, G.; Robertson, J. M. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1963**, *1*, 203.
- [51] For a monograph, see Keehn, P. M.; Rosenfeld, S. M. *Cyclophanes*, 2 vols.; Academic Press: NY, **1983**. For reviews, see Bickelhaupt, F. *Pure Appl. Chem.*, **1990**, *62*, 373; Vogtle, F.; Hohner, G. *Top. Curr. Chem.*, **1978**, *74*, 1; Cram, D. J.; Cram, J. M. *Acc. Chem. Res.*, **1971**, *4*, 204; Vogtle, F.; Neumann, P. reviews in *Top. Curr. Chem.*, **1983**, *113*, 1; *Top. Curr. Chem.*, **115**, 1.
- [52] Jenneskens, L. W.; de Kanter, F. J. J.; Kraakman, P. A.; Turkenburg, L. A. M.; Koolhaas, W. E.; de Wolf, W. H.; Bickelhaupt, F.; Tobe, Y.; Kakiuchi, K.; Odaira, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 3716. See also, Tobe, Y.; Kaneda, T.; Kakiuchi, K.; Odaira, Y. *Chem. Lett.*, **1985**, 1301; Kostermans, G. B. M.; de Wolf, W. E.; Bickelhaupt, F. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 1095; van Zijl, P. C. M.; Jenneskens, L. W.; Bastiaan, E. W.; MacLean, C.; de Wolf, W. E.; Bickelhaupt, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 1415; Rice, J. E.; Lee, T. J.; Remington, R. B.; Allen, W. D.; Clabo Jr., D. A.; Schaefer III, H. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 2902.
- [53] Jenneskens, L. W.; Klamer, J. C.; de Boer, H. J. R.; de Wolf, W. H.; Bickelhaupt, F.; Stam, C. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1984**, *23*, 238.
- [54] See, for example, Liebe, J.; Wolff, C.; Krieger, C.; Weiss, J.; Tochtermann, W. *Chem. Ber.*, **1985**, *118*, 4144; Tobe, Y.; Ueda, K.; Kakiuchi, K.; Odaira, Y.; Kai, Y.; Kassi, N. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 1851.
- [55] (a) Meier, H.; Müller, K. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1995**, *34*, 1437. (b) Bodwell, G. J.; Bridson, J. N.; Houghton, T. J.; Kennedy, J. W. J.; Mannion, M. R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 1320.
- [56] (a) Bodwell, G. J.; Bridson, J. N.; Cyranski, M. K.; Kennedy, J. W. J.; Krygowski, T. M.; Mannion, M. R.; Miller, D. O. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 2089; Bodwell, G. J.; Miller, D. O.; Vermelj, R. *J. Org. Chem.*, **2001**, *3*, 2093. (b) Funaki, T.; Inokuma, S.; Ida, H.; Yonekura, T.; Nakamura, Y.; Nishimura, J. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 2393.
- [57] Yamamoto, K.; Harada, T.; Okamoto, Y.; Chikamatsu, H.; Nakazaki, M.; Kai, Y.; Nakao, T.; Tanaka, M.; Harada, S.; Kasai, N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 3578.
- [58] Pascal Jr., R. A.; McMillan, W. D.; Van Engen, D.; Enson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 4660.
- [59] Chance, J. M.; Kahr, B.; Buda, A. B.; Siegel, J. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 5940.
- [60] Pascal Jr., R. A. *Pure Appl. Chem.*, **1993**, *65*, 105.
- [61] Qiao, X.; Ho, D. M.; Pascal Jr., R. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 1531.
- [62] Campbell, M. S.; Humphries, R. E.; Munn, N. M. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 641.
- [63] Hall, G. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1993**, 1491.
- [64] Boese, R.; Bläser, D.; Billups, W. E.; Haley, M. M.; Maulitz, A. H.; Mohler, D. L.; Vollhardt, K. P. C. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1994**, *33*, 313. Also see Halton, B.; Kay, A. J.; Zha, Z.-m. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 2239 for the synthesis of 1H-cyclopropa[*h*]naphthalene-3,6-dione.
- [65] For a monograph, see Kwart, H.; King, K. *d-Orbitals in the Chemistry of Silicon, Phosphorus, and Sulfur*; Springer: NY, **1977**.
- [66] For a monograph, see Johnson, A. W. *Ylid Chemistry*; Academic Press: NY, **1966**. For reviews, see Morris, D. G., *Surv. Prog. Chem.*, **1983**, *10*, 189; Hudson, R. F. *Chem. Br.*, **1971**, *7*, 287; Lowe, R. A. *Chem. Ind. (London)*, **1970**, 1070. For a review on the formation of ylids from the reaction of carbenes and carbenoids with heteroatom lone pairs, see Padwa, A.; Hornbuckle, S. F. *Chem. Rev.*, **1991**, *91*, 263.
- [67] Although the phosphorus ylid shown has three R groups on the phosphorus atom, other phosphorus ylids are known where other atoms (e. g., oxygen) replace one or more of these R groups. When the three groups are all alkyl or aryl, the phosphorus ylid is also called a phosphorane.
- [68] For a review of nitrogen ylids, see Musker, W. K. *Fortschr. Chem. Forsch.*, **1970**, *14*, 295.
- [69] For a monograph on sulfur ylids, see Trost, B. M.; Melvin Jr., L. S. *Sulfur Ylids*; Academic Press: NY, **1975**. For reviews, see Fava, A. in Bernardi; Ciszmadia; Mangini *Organic Sulfur Chemistry*; Elsevier, NY, **1985**, p. 299; Belkin, Yu. V.; Polezhaeva, N. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1981**, *50*, 481; Block, E. in *Stirling The Chemistry of the Sulphonium Group*, part 2, Wiley: NY, **1981**, p. 680; Block, E. *Reactions of Organosulfur Compounds*; Academic Press: NY, **1978**, p. 91.
- [70] For reviews of arsenic ylids, see Lloyd, D.; Gosney, I.; Ormiston, R. A. *Chem. Soc. Rev.*, **1987**, *16*, 45; Yaozeng, H.; Yanchang, S. *Adv. Organomet. Chem.*, **1982**, *20*, 115.
- [71] Bachrach, S. M. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 4367.
- [72] For books on aromaticity, see Lloyd, D. *The Chemistry of Conjugated Cyclic Compounds*; Wiley: NY, **1989**; Lloyd, D. *Non-Benzeneoid Conjugated Carbocyclic Compounds*; Elsevier: NY, **1984**; Garratt, P. J. *Aromaticity*; Wiley: NY, **1986**; Balaban, A. T.; Banciu, M.; Cioba, V. *Annulenes, Benzo-, Hetero-, Homo-Derivatives and their Valence Isomers*, 3 vols.; CRC Press: Boca Raton, FL, **1987**; Badger, G. M. *Aromatic Character and Aromaticity*; Cambridge University Press: Cambridge, **1969**; Snyder, J. P. *Nonbenzenoid Aromatics*, 2 vols.; Academic Press: NY, **1969-1971**; Bergmann, E. D.; Pullman, B. *Aromaticity, Pseudo-Aromaticity, and Anti-Aromaticity*; Israel Academy of Sciences and Humanities: Jerusalem, **1971**; *Aromaticity*; *Chem. Soc. Spec. Pub. no. 21*, **1967**. For reviews, see Gorelik, M. V. *Russ. Chem. Rev.*, **1990**, *59*, 116; Stevenson, G. R. *Mol. Struct. Energ.*, **1986**, *3*, 57; Sondheimer, F. *Chimia*, **1974**, *28*, 163; Crespi, T. M.; Sargent, M. V. *Essays Chem.*, **1972**, *4*, 91; Figeys, H. P. *Top. Carbocyclic Chem.*, **1969**, *1*, 269; Garratt, P. J.; Sargent, M. V. papers in *Top. Curr. Chem.*, **1990**, 153 and *Pure Appl. Chem.*, **1980**, *52*, 1397.
- [73] For an account of the early history of aromaticity, see Snyder, J. P. in Snyder, Ref. 72, vol. 1, p. 1. See also Balaban, A. T. *Pure Appl. Chem.*, **1980**, *52*, 1409.
- [74] For a review of the criteria used to define aromatic character, see Jones, A. J. *Pure Appl. Chem.*, **1968**, *18*, 253. For methods of assigning aromaticity, see Jug, K.; Köster, A. M. *J. Phys. Org. Chem.*, **1991**, *4*, 163; Zhou, Z.; Parr, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 7371; Katritzky, A. R.; Barczynski, P.; Musumarra, G.; Pisano, D.; Szafran, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 7; Schaad, L. J.; Hess Jr., B. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 3068; *J. Chem. Educ.*, **1974**, *51*, 640. See also Ref. 111.
- [75] Armit, J. W.; Robinson, R. *J. Chem. Soc.*, **1925**, 127, 1604.
- [76] Jones, A. J., Ref. 74, p. 266; Mallion, R. B. *Pure Appl. Chem.*, **1980**, *52*, 1541. Also see Schleyer, P. v. R.; Jiao, H. *Pure Appl. Chem.*, **1996**, *68*, 209.
- [77] For a review of NMR and other magnetic properties with respect to aromaticity, see Haddon, R. C.; Haddon, V. R.; Jackman, L. M. *Fortschr. Chem. Forsch.*, **1971**, *16*, 103. For an example of a magnetic method other than NMR, see Dauben Jr., H. J.; Wilson, J. D.; Laity, J. L., in Snyder, Ref. 72, vol. 2, p. 167.
- [78] Waugh, J. S.; Fessenden, R. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 846. See also, Shapiro, B. L.; Gattuso, M. J.; Sullivan, G. R. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 223; Pascal Jr., R. A.; Winans, C. G.; Van Engen, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 3007.
- [79] For a review of ^{13}C NMR spectra of aromatic compounds, see Günther, H.; Schmickler, H. *Pure Appl. Chem.*, **1975**, *44*, 807.
- [80] (a) Pople, J. A.; Unich, K. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 4811; Longuet-Higgins, H. C. in Garratt, P. J. *Aromaticity*, Wiley, NY, **1986**, pp. 109-111. (b) Schleyer, P. v. R.; Maerker, C.; Dransfeld, A.; Jiao, H.; Hommes, M. J. R. v. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 6317. (c) Schleyer, P. v. R.; Manoharan, M.; Wang, Z.-X.; Kiran, B.; Jiao, H.; Puchta, R.; Hommes, M. J. R. v. E. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 2465.
- [81] Plavšić, D.; Babić, D.; Nikolić, S.; Trinajstić, N. *Gazz. Chim. Ital.*, **1993**, *123*, 243.
- [82] Hess Jr., B. A.; Schaad, L. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 305.
- [83] (a) Herndon, W. C. *Isr. J. Chem.*, **1980**, *20*, 270. (b) Randić, M. *Chem. Phys. Lett.*, **1976**, *38*, 68.
- [84] Zhou, Z.; Parr, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 7371; Zhou, Z.; Navangul, H. V. *J. Phys. Org. Chem.*, **1990**, *3*, 784.
- [85] Behrens, S.; Köster, A. M.; Jug, K. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 2546.
- [86] Katritzky, A. R.; Karelson, M.; Sild, S.; Krygowski, T. M.; Jug, K. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 5228.
- [87] Haddon, R. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 1722; Haddon, R. C.; Fukunaga, T. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 1191.
- [88] Katritzky, A. R.; Karelson, M.; Wells, A. P. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 1619.
- [89] Values of MO energies for many aromatic systems, calculated by the HMO method, are given in Coulson, C. A.; Streitwieser Jr., A., Ref. 26. Values calculated by a variation of the SCF method are given by Dewar, M. J. S.; Trinajstić, N. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1970**, *35*, 3136, 3484.

- [90] Dias, J. R. *Chem. Br.*, **1994**, 384.
- [91] For reviews of aromaticity of heterocycles, see Katritzky, A. R.; Kareison, M.; Malhotra, N. *Heterocycles*, **1991**, *32*, 127.
- [92] For a review of pyrylium salts, see Balaban, A. T.; Schroth, W.; Fischer, G. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1969**, *10*, 241.
- [93] For books on this subject, see Gutman, I.; Cyvin, S. J. *Introduction to the Theory of Benzenoid Hydrocarbons*; Springer: NY, **1989**; Dias, J. R. *Handbook of Polycyclic Hydrocarbons, Part A: Benzenoid Hydrocarbons*; Elsevier: NY, **1987**; Clar, E. *Polycyclic Hydrocarbons*, 2 vols.; Academic Press: NY, **1964**. For a "periodic table" that systematizes fused aromatic hydrocarbons, see Dias, J. R. *Acc. Chem. Res.*, **1985**, *18*, 241; *Top. Curr. Chem.*, **1990**, *253*, 123; *J. Phys. Org. Chem.*, **1990**, *3*, 765.
- [94] As the size of a given fused ring system increases, it becomes more difficult to draw all the canonical forms. For discussions of methods for doing this, see Herndon, W. C. *J. Chem. Educ.*, **1974**, *51*, 10; Cyvin, S. J.; Cyvin, B. N.; Brunvoll, J.; Chen, R. *Monatsh. Chem.*, **1989**, *120*, 833; Fujii, Z.; Xi-aofeng, G.; Rongsi, C. *Top. Curr. Chem.*, **1990**, *153*, 181; Wenchen, H.; Wenjie, H. *Top. Curr. Chem.*, **1990**, *153*, 195; Sheng, R. *Top. Curr. Chem.*, **1990**, *153*, 211; Rongsi, C.; Cyvin, S. J.; Cyvin, B. N.; Brunvoll, J.; Klein, D. J. *Top. Curr. Chem.*, **1990**, *153*, 227, and references cited therein. For a monograph, see Cyvin, S. J.; Gutman, I. *Kekulé Structures in Benzenoid Hydrocarbons*; Springer: NY, **1988**.
- [95] For a modern valence bond description of naphthalene, see Sironi, M.; Cooper, D. L.; Gerratt, J.; Raimondi, M. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 675.
- [96] Cruickshank, D. W. J. *Tetrahedron*, **1962**, *17*, 155.
- [97] Kooyman, E. C. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1947**, *66*, 201.
- [98] For a review, see Efros, L. S. *Russ. Chem. Rev.*, **1960**, *29*, 66.
- [99] See also Lai, Y. J. *Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 6678.
- [100] Jonathan, N.; Gordon, S.; Dailey, B. P. *J. Chem. Phys.*, **1962**, *36*, 2443; Cooper, M. A.; Manatt, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 6325.
- [101] See Herndon, W. C.; Ellzey Jr., M. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 6631.
- [102] Reference 1, p. 98.
- [103] Swinborne-Sheldrake, R.; Herndon, W. C. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 755.
- [104] For reviews of phenalenes, see Murata, I. *Top. Nonbenzenoid Aromat. Chem.*, **1973**, *1*, 159; Reid, D. H. *Q. Rev. Chem. Soc.*, **1965**, *19*, 274.
- [105] Pettit, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 1972.
- [106] For discussions of how the electrons in fused aromatic systems interact to form $4n+2$ systems, see Glidewell, C.; Lloyd, D. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 4455; *J. Chem. Educ.*, **1986**, *63*, 306; Hosoya, H. *Top. Curr. Chem.*, **1990**, *153*, 255.
- [107] Meredith, C. C.; Wright, G. F. *Can. J. Chem.*, **1960**, *38*, 1177.
- [108] For a review of triphenylenes, see Buess, C. M.; Lawson, D. D. *Chem. Rev.*, **1960**, *60*, 313.
- [109] Clar, E.; Zander, M. *J. Chem. Soc.*, **1958**, 1861.
- [110] See Belloli, R. *J. Chem. Educ.*, **1983**, *60*, 190.
- [111] The order of aromaticity of these compounds is benzene > thiophene > pyrrole > furan, as calculated by an aromaticity index based on bond-distance measurements. This index has been calculated for five- and six-membered monocyclic and bicyclic heterocycles: Bird, C. W. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 1409; **1986**, *42*, 89; **1987**, *43*, 4725.
- [112] Reference 1, p. 99. See also Calderbank, K. E.; Calvert, R. L.; Lukins, P. B.; Ritchie, G. L. D. *Aust. J. Chem.*, **1981**, *34*, 1835.
- [113] Bordwell, F. G.; Drucker, G. E.; Fried, H. E. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 632.
- [114] Tkachuk, R.; Lee, C. C. *Can. J. Chem.*, **1959**, *37*, 1644.
- [115] Bradamante, S.; Marchesini, A.; Pagani, G. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 4621.
- [116] Webster, O. W. *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 39; Rybinskaya, M. I.; Korneva, L. M. *Russ. Chem. Rev.*, **1971**, *40*, 247.
- [117] Jursic, B. S. *J. Heterocycl. Chem.*, **1997**, *34*, 1387.
- [118] Hosmane, R. S.; Liebman, J. F. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 2303.
- [119] Bird, C. W. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 1409; *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 335; *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 9945.
- [120] Bird, C. W. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 3319; *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 4641.
- [121] Laganis, E. D.; Lemal, D. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 6633.
- [122] Dauben Jr., H. J.; Rifi, M. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 3041; also see Breslow, R.; Chang, H. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 2200.
- [123] For reviews, see Pietra, F. *Chem. Rev.*, **1973**, *73*, 293; Bertelli, D. J. *Top. Nonbenzenoid Aromat. Chem.*, **1973**, *1*, 29; Kolomnikova, G. D.; Parnes, Z. N. *Russ. Chem. Rev.*, **1967**, *36*, 735; Harmon, K. H., in Olah; Schleyer, *Carbonium Ions*, vol. 4; Wiley: NY, 1973, p. 1579.
- [124] Doering, W. von E.; Knox, L. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 3203.
- [125] Pischel, U.; Abraham, W.; Schnabel, W.; Müller, U. *Chem. Commun.*, **1997**, 1383. See Komatsu, K.; Nishinaga, T.; Maekawa, N.; Kagayama, A.; Takeuchi, K. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 7316 for a tropylium dication.
- [126] Vol'pin, M. E.; Kursanov, D. N.; Shemyakin, M. M.; Maimind, V. I.; Neiman, L. A. *J. Gen. Chem. USSR*, **1959**, *29*, 3667.
- [127] For reviews of tropones and tropolones, see Pietra, F. *Acc. Chem. Res.*, **1979**, *12*, 132; Nozoe, T. *Pure Appl. Chem.*, **1971**, *28*, 239.
- [128] Bertelli, D. J.; Andrews Jr., T. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 5280; Bertelli, D. J.; Andrews Jr., T. G.; Crews, P. O. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 5286; Schaefer, J. P.; Reed, L. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 3902; Watkin, D. J.; Hamor, T. A. *J. Chem. Soc., B*, **1971**, 2167; Barrow, M. J.; Mills, O. S.; Filippini, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 66.
- [129] Maier, G.; Franz, L. H.; Hartan, H.; Lanz, K.; Reisenauer, H. P. *Chem. Ber.*, **1985**, *118*, 3196.
- [130] For a review of cyclopentadienone derivatives and of attempts to prepare the parent compound, see Ogliaruso, M. A.; Romanelli, M. G.; Becker, E. I. *Chem. Rev.*, **1965**, *65*, 261.
- [131] For a monograph on metallocenes, see Rosenblum, M. *Chemistry of the Iron Group Metallocenes*; Wiley: NY, **1965**. For reviews, see Lukehart, C. M. *Fundamental Transition Metal Organometallic Chemistry*; Brooks/Cole: Monterey, CA, **1985**, p. 85; Lemenovskii, D. A.; Fedin, V. P. *Russ. Chem. Rev.*, **1986**, *55*, 127; Sikora, D. J.; Macomber, D. W.; Rausch, M. D. *Adv. Organomet. Chem.*, **1986**, *25*, 317; Pauson, P. L. *Pure Appl. Chem.*, **1977**, *49*, 839; Nesmeyanov, A. N.; Kochetkova, N. S. *Russ. Chem. Rev.*, **1974**, *43*, 710; Shul'pin, G. B.; Rybinskaya, M. I. *Russ. Chem. Rev.*, **1974**, *43*, 716; Perevalova, E. G.; Nikitina, T. V. *Organomet. React.*, **1972**, *4*, 163; Bublitz, D. E.; Rinehart Jr., K. L. *Org. React.*, **1969**, *17*, 1; Leonova, E. V.; Kochetkova, N. S. *Russ. Chem. Rev.*, **1973**, *42*, 278; Rausch, M. D. *Pure Appl. Chem.*, **1972**, *30*, 523. For a bibliography of reviews on metallocenes, see Bruce, M. I. *Adv. Organomet. Chem.*, **1972**, *10*, 273. See pp. 322-325.
- [132] For a discussion of the molecular structure, see Hasland, A. *Acc. Chem. Res.*, **1979**, *12*, 415.
- [133] For a review on aromatic substitution on ferrocenes, see Plesske, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1962**, *1*, 312, 394.
- [134] For a review, see Werner, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1977**, *16*, 1.
- [135] See, for example, Siebert, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1985**, *24*, 943.
- [136] Rosenblum, M. Ref. 131, p. 13; Coates, G. E.; Green, M. L. H.; Wade, K. *Organometallic Compounds*, 3rd ed., vol. 2; Methuen: London, **1968**, p. 97; Grchenik, P.; Grinter, R.; Perutz, R. N. *Chem. Soc. Rev.*, **1988**, *17*, 453.
- [137] This and related ions were prepared by Olah, G. A.; Staral, J. S.; Liang, G.; Paquette, L. A.; Melega, W. P.; Carmody, M. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 3349. See also Radom, L.; Schaefer III, H. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 7522; Olah, G. A.; Liang, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 3033; Willmer, I.; Rabinovitz, M. *Nouv. J. Chim.*, **1982**, *6*, 129.
- [138] Dauben Jr., H. J.; Bertelli, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 4659; Vogel, E.; Königshofen, H.; Wassen, J.; Müllen, K.; Oth, J. F. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1974**, *13*, 732; Paquette, L. A.; Browne, A. R.; Chamot, E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1979**, *18*, 546. For a review of heptalenes, see Paquette, L. A. *Isr. J. Chem.*, **1980**, *20*, 233.
- [139] Bertelli, D. J., in Bergmann; Pullman, Ref. 72, p. 326. See also Stegemann, J.; Lindner, H. J. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 2515.
- [140] Vogel, E.; Ippen, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1974**, *13*, 734; Vogel, E.; Hogrefe, F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1974**, *13*, 735.
- [141] Hafner, K.; Knaup, G. L.; Lindner, H. J. *Bull. Soc. Chem. Jpn.*, **1988**, *61*, 155.

- [142] Metal complexes of pentalene have been prepared: Knox, S. A. R.; Stone, F. G. A. *Acc. Chem. Res.*, **1974**, *7*, 321.
- [143] LeGoff, E. J. *Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 3975. See also Hafner, K.; Bangert, K. F.; Orfanos, V. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1967**, *6*, 451; Hartke, K.; Matusch, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1972**, *11*, 50.
- [144] Hafner, K.; Süß, H. U. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1973**, *12*, 575. See also, Hafner, K.; Suda, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1976**, *15*, 314.
- [145] Kitschke, B.; Lindner, H. J. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 2511; Bischof, P.; Gleiter, R.; Hafner, K.; Knauer, K. H.; Spanget-Larsen, J.; Süß, H. U. *Chem. Ber.*, **1978**, *111*, 932.
- [146] Bloch, R.; Marty, R. A.; de Mayo, P. J. *Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 3071; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1972**, 2031; Hafner, K.; Donges, R.; Goedecke, E.; Kaiser, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1973**, *12*, 337.
- [147] For a review on azulene, see Mochalin, V. B.; Porshnev, Yu. N. *Russ. Chem. Rev.*, **1977**, *46*, 530.
- [148] Tobler, H. J.; Bauder, A.; Günthard, H. H. *J. Mol. Spectrosc.*, **1965**, *18*, 239.
- [149] Katz, T. J.; Rosenberger, M.; O'Hara, R. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 249. See also Willner, I.; Becker, J. Y.; Rabinovitz, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 395.
- [150] For discussions, see Jones, R. A. Y. *Physical and Mechanistic Organic Chemistry*, 2nd ed.; Cambridge University Press: Cambridge, **1984**, p. 122; Dewar, M. J. S. *Prog. Org. Chem.*, **1953**, *2*, 1.
- [151] Taken from Dewar, M. J. S., Ref. 150, p. 8.
- [152] Peters, D. J. *Chem. Soc.*, **1958**, 1023, 1028, 1039; Brown, R. D.; Burden, F. R.; Williams, G. R. *Aust. J. Chem.*, **1968**, *21*, 1939. For reviews, see Zahradnik, R. in Snyder, Ref. 72, vol. 2, p. 1; Zahradnik, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1965**, *4*, 1039.
- [153] The cyclodecapentene shown here is the cis-trans-cis-cis-trans form. For other stereoisomers, see page 62.
- [154] For reviews of MO calculations of nonbenzenoid cyclic conjugated hydrocarbons, see Nakajima, T. *Pure Appl. Chem.*, **1971**, *28*, 219; *Fortschr. Chem. Forsch.*, **1972**, *32*, 1.
- [155] For a discussion, see Hoffmann, R. *Chem. Commun.*, **1969**, 240.
- [156] For reviews, see Billups, W. E.; Moorehead, A. W. in Rappoport *The Chemistry of the Cyclopropyl Group*, pt. 2, Wiley: NY, **1987**, p. 1533; Potts, K. T.; Baum, J. S. *Chem. Rev.*, **1974**, *74*, 189; Yoshida, Z. *Top. Curr. Chem.*, **1973**, *40*, 47; D'yakonov, I. A.; Kostikov, R. R. *Russ. Chem. Rev.*, **1967**, *36*, 557; Closs, G. L. *Adv. Alicyclic Chem.*, **1966**, *1*, 53; see pp. 102-126; Krebs, A. W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1965**, *4*, 10.
- [157] Farnum, D. G.; Mehta, G.; Süßerman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 5048; Breslow, R.; Groves, J. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 984.
- [158] Breslow, R.; Höver, H.; Chang, H. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 3168.
- [159] Komatsu, K.; Tomioka, K.; Okamoto, K. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 947; Moos, R. A.; Shen, S.; Krogh-Jespersen, K.; Potenza, J. A.; Schugar, H. J.; Munjal, R. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 134.
- [160] Ito, S.; Morita, N.; Asao, T. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 3773.
- [161] Taylor, M. J.; Surman, P. W. J.; Clark, G. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 2517.
- [162] Ciabattini, J.; Nathan III, E. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 4495.
- [163] See, for example, Kursanov, D. N.; Vol'pin, M. E.; Koreshkov, Yu. D. *J. Gen. Chem. USSR*, **1960**, *30*, 2855; Breslow, R.; Oda, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 4787; Yoshida, Z.; Konishi, H.; Tawara, Y.; Ogoshi, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 3043; Ref. 162.
- [164] For a review of cyclopropenones, see Eicher, T.; Weber, J. L. *Top. Curr. Chem. Soc.*, **1975**, *57*, 1. For discussions of cyclopropenone structure, see Schäfer, W.; Schweig, A.; Maier, G.; Snyrac, T.; Crandall, J. K. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 1213; Tobey, S. W., in Bergmann; Pullman, Ref. 72, p. 351; Greenberg, A.; Tomkins, R. P. T.; Dobrovolny, M.; Liebman, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 6855.
- [165] D'yakonov, I. A.; Kostikov, R. R.; Molchanov, A. P. *J. Org. Chem. USSR*, **1969**, *5*, 171; **1970**, *6*, 304.
- [166] Freedman, H. H.; Young, A. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 734; Olah, G. A.; Staral, J. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 6290. See also Lambert, J. B.; Holcomb, A. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 2994; Seitz, G.; Schmiedel, R.; Mann, K. *Synthesis*, **1974**, 578.
- [167] See Pittman Jr., C. U.; Kress, A.; Kispert, L. D. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 378. See, however, Krogh-Jespersen, K.; Schleyer, P. von R.; Pople, J. A.; Cremer, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 4301.
- [168] For a monograph, see Cava, M. P.; Mitchell, M. J. *Cyclobutadiene and Related Compounds*; Academic Press: NY, **1967**. For reviews, see Maier, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1988**, *27*, 309; **1974**, *13*, 425; Bally, T.; Masamune, S. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 343; Vollhardt, K. P. C. *Top. Curr. Chem.*, **1975**, *59*, 113.
- [169] For reviews of antiaromaticity, see Glukhovtsev, M. N.; Simkin, B. Ya.; Minkin, V. I. *Russ. Chem. Rev.*, **1985**, *54*, 54; Breslow, R. *Pure Appl. Chem.*, **1971**, *28*, 111; *Acc. Chem. Res.*, **1973**, *6*, 393.
- [170] For a discussion, see Bauld, N. L.; Welsher, T. L.; Cessac, J.; Holloway, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 6920.
- [171] Watts, L.; Fitzpatrick, J. D.; Pettit, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 3253, **1966**, *88*, 623. See also Cookson, R. C.; Jones, D. W. *J. Chem. Soc.*, **1965**, 1881.
- [172] Cram, D. J.; Tanner, M. E.; Thomas, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1991**, *30*, 1024.
- [173] See, for example, Lin, C. Y.; Krantz, A. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 1111; Chapman, O. L.; McIntosh, C. L.; Pacansky, J. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 614; Maier, G.; Mende, U. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 3155. For a review, see Sheridan, R. S. *Org. Photochem.*, **1987**, *8*, 159. See pp. 167.
- [174] Masamune, S.; Souto-Bachiller, F. A.; Machiguchi, T.; Bertie, J. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 4889.
- [175] Kreile, J.; Münzel, N.; Schweig, A.; Specht, H. *Chem. Phys. Lett.*, **1986**, *124*, 140.
- [176] See, for example, Borden, W. T.; Davidson, E. R.; Hart, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 388; Kollmar, H.; Staemmler, V. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 4304; Jafri, J. A.; Newton, M. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 5012; Ermer, O.; Heilbronner, E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1983**, *22*, 402; Voter, A. F.; Goddard III, W. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 2830.
- [177] Whitman, D. W.; Carpenter, B. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 4272. See also Whitman, D. W.; Carpenter, B. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 6473.
- [178] Carpenter, B. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 1700; Huang, M.; Wolfsberg, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 4039; Dewar, M. J. S.; Merz Jr., K. M.; Stewart, J. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 4040; Orendt, A. M.; Arnold, B. R.; Radziszewski, J. G.; Facelli, J. C.; Malsch, K. D.; Strub, H.; Grant, D. M.; Michl, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 2648. See, however, Arnold, B. R.; Radziszewski, J. G.; Campion, A.; Perry, S. S.; Michl, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 692.
- [179] Masamune, S.; Nakamura, N.; Suda, M.; Ona, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 8481; Maier, G.; Alzérreca, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1973**, *12*, 1015. For a discussion, see Masamune, S. *Pure Appl. Chem.*, **1975**, *44*, 861.
- [180] The presence of electron-donating and electron-withdrawing groups on the same ring stabilizes $4n$ systems and destabilizes $4n+2$ systems. For a review of this concept, see Gompper, R.; Wagner, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1988**, *27*, 1437.
- [181] Neuschwander, M.; Niederhauser, A. *Chimia*, **1968**, *22*, 491, *Helv. Chim. Acta*, **1970**, *53*, 519; Gompper, R.; Kroner, J.; Seybold, G.; Wagner, H. *Tetrahedron*, **1976**, *32*, 629.
- [182] Manatt, S. L.; Roberts, J. D. *J. Org. Chem.*, **1959**, *24*, 1336; Breslow, R.; Kivelevich, D.; Mitchell, M. J.; Fabian, W.; Wendel, K. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 5132; Hess Jr., B. A.; Schaad, L. J. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 3058.
- [183] Gompper, R.; Holsboer, F.; Schmidt, W.; Seybold, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 8479.
- [184] Lindner, H. J.; von ross, B. *Chem. Ber.*, **1974**, *107*, 598.
- [185] For evidence, see Breslow, R.; Murayama, D. R.; Murahashi, S.; Grubbs, R. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 6688; Herr, M. L. *Tetrahedron*, **1976**, *32*, 2835.
- [186] For reviews, see Efraty, A. *Chem. Rev.*, **1977**, *77*, 691; Pettit, R. *Pure Appl. Chem.*, **1968**, *17*, 253; Maitlis, P. M. *Adv. Organomet. Chem.*, **1966**, *4*, 95; Maitlis, P. M.; Eberius, K. W., in Snyder, Ref. 72, vol. 2, p. 359.
- [187] Dodge, R. P.; Schomaker, V. *Acta Crystallogr.*, **1965**, *18*, 614; *Nature (London)*, **1960**, *186*, 798; Dunitz, J. D.; Mez, H. C.; Mills, O. S.; Shearer, H. M. *Helv. Chim. Acta*, **1962**, *45*, 647; Yannoni, C. S.; Ceasar, G. P.; Dailey, B. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 2833.

- [188] Fitzpatrick, J. D.; Watts, L.; Emerson, G. F.; Pettit, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 3255. For a discussion, see Pettit, R. *J. Organomet. Chem.*, **1975**, *100*, 205.
- [189] For a review of cyclopentadienyl cations, see Breslow, R. *Top. Nonbenzenoid Aromat. Chem.*, **1973**, *1*, 81.
- [190] Clark, D. T. *Chem. Commun.*, **1969**, 637; Ref. 169.
- [191] Breslow, R.; Brown, J.; Gajewski, J. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 4383.
- [192] Breslow, R.; Douek, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 2698.
- [193] See, for example, Breslow, R.; Cortés, D. A.; Juan, B.; Mitchell, R. D. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 795. A triphenylcyclopropyl anion has been prepared in the gas phase, with a lifetime of 1-2 ns: Bartmess, J. E.; Kester, J.; Borden, W. T.; Köser, H. G. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 5931.
- [194] Saunders, M.; Berger, R.; Jaffe, A.; McBride, J. M.; O'Neill, J.; Breslow, R.; Hoffman, Jr., J. M.; Perchonock, C.; Wasserman, E.; Hutton, R. S.; Kuck, V. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 3017.
- [195] Derivatives of **60** show similar behavior. Volz, H. *Tetrahedron Lett.*, **1964**, 1899; Breslow, R.; Chang, H. W.; Hill, R.; Wasserman, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 1112; Gompper, R.; Glöckner, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1984**, *23*, 53.
- [196] Breslow, R.; Mazur, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 584. For further evidence, see Lossing, F. P.; Treager, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 1579. See also Breslow, R.; Canary, J. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 3950.
- [197] Allen, A. D.; Sunojia, M.; Tidwell, T. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 2371.
- [198] For a monograph, see Fray, G. I.; Saxton, R. G. *The Chemistry of Cyclooctatetraene and its Derivatives*; Cambridge University Press: Cambridge, **1978**. For a review, see Paquette, L. A. *Tetrahedron*, **1975**, *31*, 2855. For reviews of heterocyclic 8π systems, see Kaim, W. *Rev. Chem. Interned.*, **1987**, *8*, 247; Schmidt, R. R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1975**, *14*, 581.
- [199] (a) Bastiansen, O.; Hedberg, L. *J. Chem. Phys.*, **1957**, *27*, 1311. (b) Peters, S. J.; Turk, M. R.; Kiesewetter, M. K.; Stevenson, C. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 11264.
- [200] The compound perfluorotetracyclobutatetracyclooctatetraene has been found to have a planar cyclooctatetraene ring, although the corresponding tetracyclo-pentene analog is nonplanar: Einstein, F. W. B.; Willis, A. C.; Cullen, W. R.; Soulen, R. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 526. See also Paquette, L. A.; Wang, T.; Cottrell, C. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 3730.
- [201] For a review, see Huang, N. Z.; Sondheimer, F. *Acc. Chem. Res.*, **1982**, *15*, 96. See also Dürr, H.; Klauk, G.; Peters, K.; von Schnering, H. G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1983**, *22*, 332; Chan, T.; Mak, T. C. W.; Poon, C.; Wong, H. N. C.; Jia, J. H.; Wang, L. L. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 655.
- [202] Figeys, H. P.; Dralants, A. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 3901; Buchanan, G. W. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 665.
- [203] Dietz, F.; Rabinowitz, M.; Tadjer, A.; Tyutyulkov, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1995**, 735.
- [204] Staley, S. W.; Orvedal, A. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 3382.
- [205] Kilic, H.; Balci, M. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 3434.
- [206] For reviews, see Kemp-Jones, A. V.; Masamune, S. *Top. Nonbenzenoid Aromat. Chem.*, **1973**, *1*, 121; Masamune, S.; Darby, N. *Acc. Chem. Res.*, **1972**, *5*, 272; Burkoth, T. L.; van Tamelen, E. E. in Snyder, Ref. 72, vol. 1, p. 63; Vogel, E., in *Aromaticity*, Ref. 72, p. 113.
- [207] Mislou, K. *J. Chem. Phys.*, **1952**, *20*, 1489.
- [208] Masamune, S.; Hojo, K.; Bigam, G.; Rabenstein, D. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 4966. [10] Annulenes had previously been prepared, but it was not known which ones: van Tamelen, E. E.; Greeley, R. H. *Chem. Commun.*, **1971**, 601; van Tamelen, E. E.; Burkoth, T. L.; Greeley, R. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 6120.
- [209] Sulzbach, H. M.; Schleyer, P. v. R.; Jiao, H.; Xie, Y.; Schaefer III, H. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 1369. Also see Sulzbach, H. M.; Schaefer III, H. F.; Klopfer, W.; Lüthi, H. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 3519 for a discussion of aromaticity calculations for [10]annulene.
- [210] For reviews of $76(X=N)$ and other nine-membered rings containing four double bonds and a hetero atom (heteronins), see Anastassiou, A. G. *Acc. Chem. Res.*, **1972**, *5*, 281. *Top. Nonbenzenoid Aromat. Chem.*, **1973**, *1*, 1. *Pure Appl. Chem.*, **1975**, *44*, 691. For a review of heteroannulenes in general, Anastassiou, A. G.; Kasmai, H. S. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1978**, *23*, 55.
- [211] Katz, T. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 3784, 3785; Goldstein, M. J.; Wenzel, T. T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 1654; Garkusha, O. G.; Garbuzova, I. A.; Lokshin, B. V.; Todres, Z. V. *J. Organomet. Chem.*, **1989**, *371*, 279. See also Noordijk, J. H.; van den Hark, T. E. M.; Mooij, J. J.; Klaassen, A. A. K. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **1974**, *30*, 833; Goldberg, S. Z.; Raymond, K. N.; Harmon, C. A.; Templeton, D. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 1348; Evans, W. J.; Wink, D. J.; Wayda, A. L.; Little, D. A. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 3925; Heinz, W.; Langensee, P.; Müllen, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 947.
- [212] Katz, T. J.; Garratt, P. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 5194; LaLancette, E. A.; Benson, R. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 1941; Simmons, H. E.; Chesnut, D. B.; LaLancette, E. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 982; Paquette, L. A.; Ley, S. V.; Meisinger, R. H.; Russell, R. K.; Oku, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 5806; Radlick, P.; Rosen, W. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 3461.
- [213] Anastassiou, A. G.; Gebrian, J. H. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 825.
- [214] Boche, G.; Weber, H.; Martens, D.; Bieberbach, A. *Chem. Ber.*, **1978**, *111*, 2480. See also Anastassiou, A. G.; Reichmanis, E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1974**, *13*, 728; Boche, G.; Bieberbach, A. *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 1021.
- [215] Anastassiou, A. G.; Gebrian, J. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 4011; Chiang, C. C.; Paul, I. C.; Anastassiou, A. G.; Eachus, S. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 1636.
- [216] For reviews of bridged [10], [14], and [18] annulenes, see Vogel, E. *Pure Appl. Chem.*, **1982**, *54*, 1015; *Isr. J. Chem.*, **1980**, *20*, 215; *Chimia*, **1968**, *22*, 21; Vogel, E.; Gunther, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1967**, *6*, 385.
- [217] Vogel, E.; Roth, H. D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1964**, *3*, 228; Vogel, E.; Böll, W. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1964**, *3*, 642; Vogel, E.; Böll, W. A.; Biskup, M. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 1569.
- [218] Vogel, E.; Biskup, M.; Pretzer, W.; Böll, W. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1964**, *3*, 642; Shani, A.; Sondheimer, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 6310; Bailey, N. A.; Mason, R. *Chem. Commun.*, **1967**, 1039.
- [219] Vogel, E.; Pretzer, W.; Böll, W. A. *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 3613. See also the first paper of Ref. 218.
- [220] For another type of bridged diatropic [10]annulene, see Lidert, Z.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 499; Gilchrist, T. L.; Rees, C. W.; Tuddenham, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1983**, 83; McCague, R.; Moody, C. J.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 165, 175; Gibbard, H. C.; Moody, C. J.; Rees, C. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**, 731, 735.
- [221] Bianchi, R.; Pilati, T.; Simonetta, M. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **1980**, *36*, 3146. See also Döbler, M.; Dunitz, J. D. *Helv. Chim. Acta*, **1965**, *48*, 1429.
- [222] For a discussion, see Haddon, R. C. *Acc. Chem. Res.*, **1988**, *21*, 243.
- [223] (a) Hill, R. K.; Giberson, C. B.; Silverton, J. V. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 497. See also McCague, R.; Moody, C. J.; Rees, C. W.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 909. (b) Scott, L. T.; Sumpter, C. A.; gantzel, P. K.; Maverick, E.; trueblood, K. N. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 3795.
- [224] For reviews of annulenes, with particular attention to their NMR spectra, see Sondheimer, F. *Acc. Chem. Res.*, **1972**, *5*, 81. *Pure Appl. Chem.*, **1971**, *28*, 331. *Proc. R. Soc. London, Ser. A*, **1967**, *297*, 173; Sondheimer, F.; Calder, I. C.; Elix, J. A.; Gaoni, Y.; Garratt, P. J.; Grohmann, K.; di Maio, G.; Mayer, J.; Sargent, M. V.; Wolovsky, R. in *Aromaticity*, Ref. 72, p. 75; Haddon, R. C.; Haddon, V. R.; Jackman, L. M. Ref. 77. For a review of annulenoannulenes (two annulene rings fused together), see Nakagawa, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1979**, *18*, 202. For a review of reduction and oxidation of annulenes; that is, formation of radical ions, dianions, and dication, see Müllen, K. *Chem. Rev.*, **1984**, *84*, 603. For a review of annulene anions, see Rabinovitz, M. *Top. Curr. Chem.*, **1988**, *146*, 99. Also see Cyvin, S. J.; Brunvoll, J.; Chen, R. S.; Cyvin, B. N.; Zhang, F. J. *Theory of Coronoid Hydrocarbons II*; Springer-Verlag: Berlin, **1994**.
- [225] Gaoni, Y.; Melera, A.; Sondheimer, F.; Wolovsky, R. *Proc. Chem. Soc.*, **1964**, 397.

- [226] Bregman, J. *Nature (London)*, **1962**, *194*, 679; Chiang, C. C.; Paul, I. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 4741. Another 14-electron system is the dianion of [12]annulene, which is also apparently aromatic though not planar: Oth, J. F. M.; Schröder, G. *J. Chem. Soc., B*, **1971**, 904. See also Garratt, P. J.; Rowland, N. E.; Sondheimer, F. *Tetrahedron*, **1971**, *27*, 3157; Oth, J. F. M.; Müllen, K.; Königshofen, H.; Mann, M.; Sakata, Y.; Vogel, E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1974**, *13*, 284. For some other 14-electron aromatic systems, see Anastassiou, A. G.; Elliott, R. L.; Reichmanis, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 7823; Wile, R. L.; Sondheimer, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 640; Ogawa, H.; Kubo, M.; Saikachi, H. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 4859; Oth, J. F. M.; Müllen, K.; Königshofen, H.; Wassen, J.; Vogel, E. *Helv. Chim. Acta*, **1974**, *57*, 2387; Willner, I.; Gutman, A. L.; Rabinovich, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 4167; Röttele, H.; Schröder, G. *Chem. Ber.*, **1982**, *115*, 248.
- [227] For a review, see Vogel, E. *Pure Appl. Chem.*, **1971**, *28*, 355.
- [228] Boekelheide, V.; Phillips, J. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 1695; Boekelheide, V.; Miyasaka, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 1709. For reviews of dihydropyrenes, see Mitchell, R. H. *Adv. Theor. Interesting Mol.*, **1989**, *1*, 135; Boekelheide, V. *Top. Nonbenzenoid Arom. Chem.*, **1973**, *1*, 47, *Pure Appl. Chem.*, **1975**, *44*, 807.
- [229] Vogel, E.; Kuebart, F.; Marco, J. A.; Andree, R.; Günther, H.; Aydin, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 6982; Destro, R.; Pilati, T.; Simonetta, M.; Vogel, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 3185, 3192. For the di-O-analog of **76**, see Vogel, A.; Biskup, M.; Vogel, E.; Günther, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1966**, *5*, 734.
- [230] Vogel, E.; Sombroek, J.; Wagemann, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1975**, *14*, 564.
- [231] Hanson, A. W. *Acta Crystallogr.*, **1965**, *18*, 599; **1967**, *23*, 476.
- [232] A number of annellated derivatives of **83** are less diatropic, as would be expected from the discussion on p. 50: Mitchell, R. H.; Williams, R. V.; Mahadevan, R.; Lai, Y. H.; Dingle, T. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 2571, and other papers in this series.
- [233] As are several other similarly bridged [14]annulenes; see, for example, Flitsch, W.; Peeters, H. *Chem. Ber.*, **1973**, *106*, 1731; Huber, W.; Lex, J.; Meul, T.; Müllen, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1981**, *20*, 391; Vogel, E.; Nitsche, R.; Krieg, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1981**, *20*, 811; Mitchell, R. H.; Anker, W. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 5139; Vogel, E.; Wieland, H.; Schmalstieg, L.; Lex, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1984**, *23*, 717; Neumann, G.; Müllen, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 4105.
- [234] Ganis, P.; Dunitz, J. D. *Helv. Chim. Acta*, **1967**, *50*, 2369.
- [235] For another such pair of molecules, see Vogel, E.; Nitsche, R.; Krieg, H. Ref. 233. See also Vogel, E.; Schieb, T.; Schulz, W. H.; Schmidt, K.; Schmickler, H.; Lex, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 723.
- [236] Gramaccioli, C. M.; Mimun, A.; Mugnoli, A.; Simonetta, M. *Chem. Commun.*, **1971**, 796. See also Destro, R.; Simonetta, M. *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 1443.
- [237] (a) For a review of dehydroannulenes, see Nakagawa, M. *Top. Nonbenzenoid Aromat. Chem.*, **1973**, *1*, 191. (b) Gaoni, Y.; Sondheimer, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 521.
- [238] (a) Balaban, A. T.; Banciu, M.; Ciorob, V. *Annulenes, Benzor-, Hetero-, Homo-Derivatives and their Valence Isomers*, Vols. 1-3, CRC Press, Boca Raton, FL, **1987**; Garratt, P. J. *Aromaticity*, Wiley, NY, **1986**; Minkin, V. I.; Glukhovtsev, M. N.; Simkin, B. Ya. *Aromaticity and Antiaromaticity*, Wiley, NY, **1994**. (b) Kimball, D. B.; Wan, W. B.; Haley, M. M. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 6795; Bell, M. L.; Chiechi, R. C.; Johnson, C. A.; Kimball, C. B.; Matzger, A. J.; Wan, W. B.; Weakley, T. J. R.; Haley, M. M. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 3507; Wan, W. B.; Chiechi, R. C.; Weakley, T. J. R.; Haley, M. M. *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 3485. (c) Bodyston, A. J.; Haley, M. M. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 3599; Bodyston, A. J.; Haley, M. M.; Williams, R. V.; Armantrout, J. R. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 8812.
- [239] Jackman, L. M.; Sondheimer, F.; Amiel, Y.; Ben-Efraim, D. A.; Gaoni, Y.; Wolovsky, R.; Bothner-By, A. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 4307; Gilles, J.; Oth, J. F. M.; Sondheimer, F.; Woo, E. P. *J. Chem. Soc., B*, **1971**, 2177. For a thorough discussion, see Baumann, H.; Oth, J. F. M. *Helv. Chim. Acta*, **1982**, *65*, 1885.
- [240] Bregman, J.; Hirshfeld, F. L.; Rabinovich, D.; Schmidt, G. M. *J. Acta Crystallogr.*, **1965**, *19*, 227; Hirshfeld, F. L.; Rabinovich, D. *Acta Crystallogr.*, **1965**, *19*, 235.
- [241] Sondheimer, F. *Tetrahedron*, **1970**, *26*, 3933.
- [242] Oth, J. F. M.; Bünzli, J.; de Julien de Zélicourt, Y. *Helv. Chim. Acta*, **1974**, *57*, 2276.
- [243] For some examples, see Du Vernet, R. B.; Wennerström, O.; Lawson, J.; Otsubo, T.; Boekelheide, V. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 2457; Ogawa, H.; Sadakari, N.; Imoto, T.; Miyamoto, I.; Kato, H.; Taniguchi, Y. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1983**, *22*, 417; Vogel, E.; Sicken, M.; Röhrig, P.; Schmickler, H.; Lex, J.; Ermer, O. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1988**, *27*, 411.
- [244] Okamura, W. H.; Sondheimer, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 5991; Ojima, J.; Ejiri, E.; Kato, T.; Nakamura, M.; Kuroda, S.; Hirooka, S.; Shibutani, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1987**, 831; Sondheimer, F. Ref. 224. For two that are not, see Endo, K.; Sakata, Y.; Misumi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, *44*, 2465.
- [245] For a review of this type of polycyclic ion, see Rabinovitz, M.; Willner, I.; Minsky, A. *Acc. Chem. Res.*, **1983**, *16*, 298.
- [246] Mitchell, R. H.; Boekelheide, V. *Chem. Commun.*, **1970**, 1557; Oth, J. F. M.; Baumann, H.; Gilles, J.; Schröder, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 3948. See also Brown, J. M.; Sondheimer, F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1974**, *13*, 337; Cresp, T. M.; Sargent, M. V. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 101; Schröder, G.; Plinke, G.; Smith, D. M.; Oth, J. F. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1973**, *12*, 325; Rabinovitz, M.; Minsky, A. *Pure Appl. Chem.*, **1982**, *54*, 1005.
- [247] Michels, H. P.; Nieger, M.; Vögtle, F. *Chem. Ber.*, **1994**, *127*, 1167.
- [248] McQuilkin, R. M.; Metcalf, B. W.; Sondheimer, F. *Chem. Commun.*, **1971**, 338.
- [249] McQuilkin, R. M.; Sondheimer, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 6341; Iyoda, M.; Nakagawa, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 1003. See also Akiyama, S.; Nomoto, T.; Iyoda, M.; Nakagawa, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1976**, *49*, 2579.
- [250] Wan, W. B.; Kimball, D. B.; Haley, M. M. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 6795.
- [251] For example see Broadhurst, M. J.; Grigg, R.; Johnson, A. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1972**, 2111; Ojima, J. et al., Ref. 244; Yamamoto, K.; Kuroda, S.; Shibutani, M.; Yoneyama, Y.; Ojima, J.; Fujita, S.; Ejiri, E.; Yanagihara, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 395.
- [252] Metcalf, B. W.; Sondheimer, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 5271; Iyoda, M.; Nakagawa, M. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 4253; Ojima, J.; Fujita, S.; Matsumoto, M.; Ejiri, E.; Kato, T.; Kuroda, S.; Nozawa, Y.; Hirooka, S.; Yoneyama, Y.; Tatemitsu, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 385.
- [253] McQuilkin, R. M.; Garratt, P. J.; Sondheimer, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 6682. See also Huber, W.; Müllen, K.; Wennerström, O. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1980**, *19*, 624.
- [254] Ojima, J. et al., Ref. 252.
- [255] Müllen, K.; Unterberg, H.; Huber, W.; Wennerström, O.; Norinder, U.; Tanner, D.; Thulin, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 7514.
- [256] Staab, H. A.; Diederich, F. *Chem. Ber.*, **1983**, *116*, 3487; Staab, H. A.; Diederich, F.; Krieger, C.; Schweitzer, D. *Chem. Ber.*, **1983**, *116*, 3504. For a similar molecule with 10 instead of 12 tings, see Funhoff, D. J. H.; Staab, H. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 742.
- [257] Jiao, H.; Schleyer, P. v. R. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1996**, *35*, 2383.
- [258] (a) Mallory, F. B.; Butler, K. E.; Evans, A. C.; Mallory, C. W. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 7173. (b) Schleyer, P. v. R.; Manoharan, M.; Jiao, H.; Stahl, F. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 3643.
- [259] Ashton, P. R.; Issacs, N. S.; Kohnke, F. H.; Slawin, A. M. Z.; Spencer, C. M.; Stoddart, J. F.; Williams, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1988**, *27*, 966; Ashton, P. R.; Brown, G. R.; Issacs, N. S.; Giuffrida, D.; Kohnke, F. H.; Mathias, J. P.; Slawin, A. M. Z.; Smith, D. R.; Stoddart, J. F.; Williams, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 6330; Ashton, P. R.; Girreser, U.; Giuffrida, D.; Kohnke, F. H.; Mathias, J. P.; Raymo, F. M.; Slawin, A. M. Z.; Stoddart, J. F.; Williams, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 5422.
- [260] Aihara, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1994**, 971.
- [261] Pople, J. A.; Untch, K. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 4811; Longuet-Higgins, H. C. in *Aromaticity*, Ref. 72, p. 109.
- [262] Oth, J. F. M.; Röttele, H.; Schröder, G. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, *61*; Oth, J. F. M.; Gilles, J.; Schröder, G. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, *67*.
- [263] For a review of conformational mobility in annulenes, see Oth, J. F. M. *Pure Appl. Chem.*, **1971**, *25*, 573.

- [264] Untch, K. G.; Wysocki, D. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 6386
- [265] Farquhar, D.; Leaver, D. *Chem. Commun.*, **1969**, 24. For a review, see Matsuda, Y.; Gotou, H. *Heterocycles*, **1987**, *26*, 2757.
- [266] Hertwig, R. H.; Holthausen, M. C.; Koch, W.; Maksic, Z. B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 1192.
- [267] Vogel, E.; Königshofen, H.; Müllen, K.; Oth, J. F. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1974**, *13*, 281. See also Mugnoli, A.; Simonetta, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1976**, 822; Scott, L. T.; Kirms, M. A.; Günther, H.; von Puttkamer, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 1372; Destro, R.; Ortolova, E.; Simonetta, M.; Todeschini, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1983**, 1227.
- [268] Müllen, K.; Meul, T.; Schade, P.; Schmickler, H.; Vogel, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 4992. This paper also reports a number of other bridged paratropic 12-, 16-, and 20- electron dianions and dication. See also Hafner, K.; Thiele, G. F. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 1445.
- [269] Schmalz, D.; Günther, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1988**, *27*, 1692.
- [270] Higuchi, H.; Hiraiwa, N.; Kondo, S.; Ojima, J.; Yamamoto, G. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 2601.
- [271] Schröder, G.; Oth, J. F. M. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 4083; Oth, J. F. M.; Gilles, J. *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 6259; Calder, I. C.; Gaoni, Y.; Sondheimer, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 4946. For monosubstituted [16] annulenes, see Schröder, G.; Kirsch, G.; Oth, J. F. M. *Chem. Ber.*, **1974**, *107*, 460.
- [272] Johnson, S. M.; Paul, I. C.; King, G. S. D. *J. Chem. Soc., B*, **1970**, 643.
- [273] For example, see Calder, I. C.; Garratt, P. J.; Sondheimer, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 4954; Murata, I.; Okazaki, M.; Nakazawa, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1971**, *10*, 576; Ogawa, H.; Kubo, M.; Tabushi, I. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 361; Nakatsuji, S.; Morigaki, M.; Akiyama, S.; Nakagawa, M. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 1233; Elix, J. A. *Aust. J. Chem.*, **1969**, *22*, 1951; Vogel, E.; Kürshner, U.; Schmickler, H.; Lex, J.; Wennerström, O.; Tanner, D.; Norinder, U.; Krüger, C. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 3087.
- [274] Metcalf, B. W.; Sondheimer, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 6675. See also Oth, J. F. M.; Woo, E. P.; Sondheimer, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 7337; Nakatsuji, S.; Nakagawa, M. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 3927; Wilcox Jr., C. F.; Farley, E. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 7195.
- [275] Calder, I. C.; Sondheimer, F. *Chem. Commun.*, **1966**, 904. See also Stöckel, K.; Sondheimer, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1972**, 355; Nakatsuji, S.; Akiyama, S.; Nakagawa, M. *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 2623; Yamamoto, K. et al., Ref. 251.
- [276] Trost, B. M.; Herdle, W. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 4080.
- [277] Vogel, E.; Neumann, B.; Klug, W.; Schmickler, H.; Lex, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1985**, *24*, 1046.
- [278] For a review of polycyclic dianions, see Rabinovitz, M.; Cohen, Y. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 6957.
- [279] Mitchell, R. H.; Klopfenstein, C. E.; Boekelheide, V. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 4931. For another example, see Deger, H. M.; Müllen, K.; Vogel, E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1978**, *17*, 957.
- [280] Stevenson, G. R.; Farch, B. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 5985.
- [281] For reviews, see Newton, C. G.; Ramsden, C. A. *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 2965; Ollis, W. D.; Ramsden, C. A. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1976**, *19*, 1; Ramsden, C. A. *Tetrahedron*, **1977**, *33*, 3203; Yashunskii, V. G.; Kholodov, L. E. *Russ. Chem. Rev.*, **1980**, *49*, 28; Ohta, M.; Kato, H. in Snyder, Ref. 72, vol. 1, p. 117.
- [282] (a) Heilbrommer, E. *Tetrahedron Lett.*, **1964**, 1923. (b) Kawase, R.; Oda, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 4396. (c) Zimmerman, H. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 1564; Zimmerman, H. E. *Acc. Chem. Res.*, **1972**, *4*, 272. (d) Mauksch, M.; gogonea, V.; Jiao, H.; Schleyer, P. v. R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 2395. (e) Castro, C.; Isborn, C. M.; Karney, W. L.; Mauksch, M.; Schleyer, P. v. R. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3431. (f) K.; Oeckler, O.; Simon, A.; Herges, R. *Nature (London)*, **2003**, *426*, 819.
- [283] (a) West, R.; Powell, D. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 2577; Ito, M.; West, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 2580. (b) For a review of squaric acid and other nonbenzenoid quinones, see Wong, H. N. C.; Chan, T.; Luh, T. in Patai; Rappoport *The Chemistry of the Quinonoid Compounds*, vol. 2, pt. 2; Wiley: NY, **1988**, p. 1501.
- [284] Ireland, D. T.; Walton, H. F. *J. Phys. Chem.*, **1967**, *71*, 751; MacDonald, D. J. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 4559.
- [285] There has been a controversy as to whether this dianion is in fact aromatic. See Aihara, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 1633.
- [286] Eggerding, D.; West, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 3641; Pericás, M. A.; Serratos, F. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 1437; Semmingsen, D.; Groth, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 7238.
- [287] For a monograph, see West, R. *Ozocarbons*; Academic Press: NY, **1980**. For reviews, see Serratos, F. *Acc. Chem. Res.*, **1983**, *16*, 170; Schmidt, A. H. *Synthesis*, **1980**, 961; West, R. *Isr. J. Chem.*, **1980**, *20*, 300; West, R.; Niu, J. in Snyder, Ref. 72, vol. 1, p. 311, and in Zabicky *The Chemistry of the Carbonyl Group*, vol. 2; Wiley: NY, **1970**, p. 241; Maahs, G.; Hegenberg, P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1966**, *5*, 888.
- [288] Rosenberg, J. L.; Mahler, J. E.; Pettit, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 2842; Keller, C. E.; Pettit, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 604, 606; Winstein, S.; Kreiter, C. G.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 2047; Haddon, R. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1108. See also Childs, R. F.; Mulholland, D. L.; Varadarajan, A.; Yeroushalmi, S. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 1431.
- [289] If a compound contains two such atoms it is bishomoaromatic; if three, trishomoaromatic, and so on. For examples, see Paquette, L. A. Ref. 290.
- [290] For reviews, see Childs, R. F. *Acc. Chem. Res.*, **1984**, *17*, 347; Paquette, L. A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1978**, *17*, 106; Winstein, S. *Q. Rev. Chem. Soc.*, **1969**, *23*, 141; Aromaticity, Ref. 72 p. 5; and in Olah, G. A.; Schleyer, P. v. R. *Carbonium Ions*; Wiley: NY, vol. 3, **1972**, the reviews by Story, P. R.; Clark Jr., B. C. 1007; Winstein, S. 965. (The latter is a reprint of the *Q. Rev. Chem. Soc.* review mentioned above.)
- [291] Calculations show that only ~60% of the chemical shift difference between H_a and H_b is the result of the aromatic ring current, and that even H_a is shielded; it would appear that $\delta \approx 5.5$ without the ring current: Childs, R. F.; McGlinchey, M. J.; Varadarajan, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 5974.
- [292] Houk, K. N.; Gandour, R. W.; Strozier, R. W.; Rondan, N. G.; Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 6797; Paquette, L. A.; Snow, R. A.; Muthard, J. L.; Cynkowski, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 6991. See, however, Liebman, J. F.; Paquette, L. A.; Peterson, J. R.; Rogers, D. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 8267.
- [293] Examples of uncharged homoantiaromatic compounds have been claimed: Wilcox Jr., C. F.; Blain, D. A.; Clardy, J.; Van Doyne, G.; Gleiter, R.; Eckert-Maksic, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 7693; Scott, L. T.; Cooney, M. J.; Rogers, D. W.; Dejiroongruang, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7244.
- [294] Billups, W. E.; Ciufolini, M. A. (Eds.) *Buckminsterfullerenes*. VCH, NY, **1993**; Taylor, R. (Ed.) *The Chemistry of Fullerenes*, World Scientific, River Edge, NJ, Singapore, **1995**; Aldersey-Williams, H. *The Most Beautiful Molecule: The Discovery of the Buckyball*; Wiley: NY, **1995**; Baggett, J. E. *Perfect Symmetry: the Accidental Discovery of Buckminsterfullerene*, Oxford University Press; Oxford: NY, **1994**. Also see Kroto, H. W.; Heath, J. R.; O'Brien, S. C.; Curl, R. F.; Smalley, R. E. *Nature (London)*, **1985**, *318*, 162.
- [295] Smalley, R. E. *Acc. Chem. Res.*, **1992**, *25*, 98; Diederich, F.; Whetten, R. L. *Acc. Chem. Res.*, **1992**, *25*, 119; Hawkins, J. M. *Acc. Chem. Res.*, **1992**, *25*, 150; Wudl, F. *Acc. Chem. Res.*, **1992**, *25*, 157; McElvany, S. W.; Ross, M. M.; Callahan, J. H. *Acc. Chem. Res.*, **1992**, *25*, 162; Johnson, R. D.; Bethune, D. S.; Yannoni, C. S. *Acc. Chem. Res.*, **1992**, *25*, 169.
- [296] Warner, P. M. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 7173.
- [297] Barth, W. E.; Lawton, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 1730; Scott, L. T.; Hashemi, M. M.; Meyer, D. T.; Warren, H. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 7082.
- [298] Borchardt, A.; Fuchiello, A.; Kilway, K. V.; Baldrige, K. K.; Siegel, J. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 1921; Liu, C. Z.; Rabideau, P. W. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 3437.
- [299] Rabideau, P. W.; Sygula, A. *Acc. Chem. Res.*, **1996**, *29*, 235; Mehta, G.; Panda, G. *Chem. Commun.*, **1997**, 2081; Rabideau, P. W.; Abdourazak, A. H.; Folsom, H. E.; Marciniow, Z.; Sygula, A.; Sygula, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 7891; Hagan, S.; Bratcher, M. S.; Erickson, M. S.; Zimmerman, E.; Scott, L. T. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, *36*, 406.
- [300] Stevenson, S.; Rice, G.; Glass, T.; Harich, K.; Cromer, F.; Jordan, M. R.; Craft, J.; Hadju, E.; Bible, R.; Olmstead, M. M.; Maitra, K.; Fisher, A. J.; Balch, A. L.; Dorn, H. C. *Nature (London)*, **1999**, *401*, 55.
- [301] For monographs, see Baker, J. W. *Hyperconjugation*; Oxford University Press: Oxford, **1952**; Dewar, M. J. S. *Hyperconjugation*; Ronald Press: NY, **1962**. For a review, see de la Mare, P. B. D. *Pure Appl. Chem.*, **1984**, *56*, 1755.

- [302] Baker, J. W.; Groves, L. G. *J. Chem. Soc.*, **1939**, 1144.
- [303] Baker, J. W.; Nathan, W. S. *J. Chem. Soc.*, **1935**, 1840, 1844.
- [304] This idea was first suggested by Schubert, W. M.; Sweeney, W. A. *J. Org. Chem.*, **1956**, 21, 119.
- [305] Hehre, W. J.; McIver Jr., R. T.; Pople, J. A.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 7162; Arnett, E. M.; Abboud, J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 3865; Glyde, E.; Taylor, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1977**, 678. See also Taylor, R. *J. Chem. Res. (S)*, **1985**, 318.
- [306] For an opposing view, see Cooney, B. T.; Happer, D. A. R. *Aust. J. Chem.*, **1987**, 40, 1537.
- [307] For some evidence in favor, see Laube, T.; Ha, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 5511.
- [308] Lambert, J. B.; Singer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 10246.
- [309] Muller, N.; Mulliken, R. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 3489.
- [310] Symons, M. C. R. *Tetrahedron*, **1962**, 18, 333.
- [311] Rao, C. N. R.; Goldman, G. K.; Balasubramanian, A. *Can. J. Chem.*, **1960**, 38, 2508.
- [312] For reviews, see Touleuc, J. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1982**, 18, 1; Kof'isov, A. I.; Kheifets, G. M. *Russ. Chem. Rev.*, **1971**, 40, 773; **1972**, 41, 452; Forsén, S.; Nilsson, M. in Zabicky, Ref. 287, vol. 2, p. 157.
- [313] The mechanism for conversion of one tautomer to another is discussed in Chapter 12 (Reaction 12-3).
- [314] For a treatise, see Rappoport, H. *The Chemistry of Enols*; Wiley, NY, **1990**.
- [315] Tapuhi, E.; Jencks, W. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 5758; Chiang, Y.; Kresge, A. J.; Tang, Y. S.; Wirz, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 460. See also Hine, J.; Arata, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1976**, 49, 3089; Guthrie, J. P. *Can. J. Chem.*, **1979**, 57, 797, 1177; Dubois, J. E.; El-Alsoui, M.; Touleuc, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 5393; Touleuc, J. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 4401; Chiang, Y.; Kresge, A. J.; Schepp, N. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 3977.
- [316] Keefle, J. R.; Kresge, A. R.; Touleuc, J. *Can. J. Chem.*, **1986**, 64, 1224.
- [317] Gero, A. *J. Org. Chem.*, **1954**, 19, 469, 1960; Keefle, J. R.; Kresge, A. J.; Schepp, N. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 4862; Iglesias, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 431. See these papers for values for other simple compounds.
- [318] Chiang, Y.; Hojatti, M.; Keefle, J. R.; Kresge, A. J.; Schepp, N. P.; Wirz, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 4000.
- [319] Bohne, C.; MacDonald, I. D.; Dunford, H. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 7867.
- [320] Chiang, Y.; Kresge, A. J.; Walsh, P. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 6314; Ref. 319.
- [321] Chiang, Y.; Kresge, A. J.; Krogh, E. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 2600.
- [322] Moriyasu, M.; Kato, A.; Hashimoto, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1986**, 515. For enolization of β -ketoamides, see Hynes, M. J.; Clarke, E. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1994**, 901.
- [323] Jefferson, E. A.; Keefle, J. R.; Kresge, A. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1995**, 2041.
- [324] Williams D. L. H.; Xia, L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 985.
- [325] For reviews on the generation of unstable enols, see Kresge, A. J. *Pure Appl. Chem.*, **1991**, 63, 213; Capon, B. in Rappoport, Ref. 314, p. 307.
- [326] For reviews of stable enols, see Kresge, A. J. *Acc. Chem. Res.*, **1990**, 23, 43; Hart, H.; Rappoport, Z.; Biali, S. E. in Rappoport, Ref. 314, p. 481; Hart, H. *Chem. Rev.*, **1979**, 79, 515; Hart, H.; Sasaoka, M. *J. Chem. Educ.*, **1980**, 57, 685.
- [327] For some examples of other types, see Pratt, D. V.; Hopkins, P. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 5553; Nadler, E. B.; Rappoport, Z.; Arad, D.; Apeloig, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 7873.
- [328] For a review, see Rappoport, Z.; Biali, S. E. *Acc. Chem. Res.*, **1988**, 21, 442. For a discussion of their structures, see Kafory, M.; Nugiel, D. A.; Biali, D. A.; Rappoport, Z. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 8181.
- [329] Biali, S. E.; Rappoport, Z. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 1007. See also Kafory, M.; Biali, S. E.; Rappoport, Z. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 1701; Nugiel, D. A.; Nadler, E. B.; Rappoport, Z. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 2112; O'Neill, P.; Hegarty, A. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 744; Becker, H.; Andersson, K. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 1323.
- [330] First synthesized by Fuson, R. C.; see, for example, Fuson, R. C.; Southwick, P. L.; Rowland, S. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1944**, 66, 1109.
- [331] Frey, J.; Rappoport, Z. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 3994.
- [332] For a review, see Bekker, R. A.; Knunyants, I. L. *Sov. Sci. Rev. Sect. B*, **1984**, 5, 145.
- [333] For an example of particularly stable enol and keto forms, which could be kept in the solid state for more than a year without significant interconversion, see Schulenberg, J. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 7008.
- [334] Saito, S. *Chem. Phys. Lett.*, **1976**, 42, 399. See also Capon, B.; Rycroft, D. S.; Watson, T. W.; Zucco, C. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 1761; Holmes, J. L.; Lossing, F. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 2648; McGarrity, J. E.; Cretton, A.; Pinkerton, A. A.; Schwarzenbach, D.; Flack, H. D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1983**, 22, 405; Rodler, M.; Blom, C. E.; Bauder, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 4029; Capon, B.; Guo, B.; Kwok, F. C.; Siddhanta, A. K.; Zucco, C. *Acc. Chem. Res.*, **1988**, 21, 135.
- [335] Chin, C. S.; Lee, S. Y.; Park, J.; Kim, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 8244.
- [336] Cravero, R. M.; González Sierra, M.; Olivieri, A. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1993**, 1067.
- [337] For a review of keto-enol equilibrium constants, see Touleuc, J. in Rappoport, Ref. 314, p. 323.
- [338] For an extensive study, see Mills, S. G.; Beak, P. *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 1216. For keto-enol tautomerism in aqueous alcohol solutions, see Blokzijl, W.; Engherts, J. B. F. N.; Blandamer, M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1994**, 455; For theoretical calculations of keto-enol tautomerism in aqueous solutions, see Karelson, M.; Maran, U.; Katritzky, A. R. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 11325.
- [339] Meyer, K. H. *Leibigs Ann. Chem.*, **1911**, 380, 212. See also Ref. 322.
- [340] Hush, N. S.; Livett, M. K.; Peel, J. B.; Willett, G. D. *Aust. J. Chem.*, **1987**, 40, 599.
- [341] For a review of the use of X-ray crystallography to determine tautomeric forms, see Furmanova, N. G. *Russ. Chem. Rev.*, **1981**, 50, 775.
- [342] For reviews, see Ershov, V. V.; Nikiforov, G. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1966**, 35, 817; Forén, S.; Nilsson, M. Ref. 312, p. 168.
- [343] Keto forms of phenol and some simple derivatives have been generated as intermediates with very short lives, but long enough for spectra to be taken at 77 K. Lasne, M.; Ripoll, J.; Denis, J. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 463. See also Capponi, M.; Gut, I.; Wirz, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1986**, 25, 344.
- [344] Ershov, V. V.; Nikiforov, G. A. Ref. 342. See also Highet, R. J.; Chou, F. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 3538.
- [345] See, for example, Majerski, Z.; Trinajstić, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1970**, 43, 2648.
- [346] For a monograph on tautomerism in heterocyclic compounds, see Elguero, J.; Marzin, C.; Katritzky, A. R.; Linda, P. *The Tautomerism of Heterocycles*; Academic Press: NY, **1976**. For reviews, see Katritzky, A. R.; Karelson, M.; Harris, P. A. *Heterocycles*, **1991**, 32, 329; Beak, P. *Acc. Chem. Res.*, **1977**, 10, 186; Katritzky, A. R. *Chimia*, **1970**, 24, 134.
- [347] Beak, P.; Fry Jr., F. S.; Lee, J.; Steele, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 171.
- [348] Parchment, O. G.; Burton, N. A.; Hillier, I. H.; Vincent, M. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1993**, 861.
- [349] For reviews, see Shainyan, B. A.; Mirskova, A. N. *Russ. Chem. Rev.*, **1979**, 48, 107; Mamaev, V. P.; Lapachev, V. V. *Sov. Sci. Rev. Sect. B*, **1985**, 7, 1. The second review also includes other closely related types of tautomerization.
- [350] For examples of the isolation of primary and secondary enamines, see Shin, C.; Masaki, M.; Ohta, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, 44, 1657; de Jeso, B.; Pommier, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 565.
- [351] Lammertsma, K.; Prasad, B. V. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 642.
- [352] For a monograph, see Valters, R. E.; Flitsch, W. *Ring-Chain Tautomerism*; Plenum: NY, **1985**. For reviews, see Valters, R. E. *Russ. Chem. Rev.*, **1973**, 42, 464; **1974**, 43, 665; Escalé, R.; Verducci, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1974**, 1203.
- [353] Bowden, K.; Hiscocks, S. P.; Perjéssy, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1998**, 291.
- [354] Ring-chain tautomer of benzoic acid 2-carboxaldehyde.
- [355] Kolsaker, P.; Arukwe, J.; Bercóczy, J.; Wiberg, A.; Fagerli, A. K. *Acta Chem. Scand. B*, **1998**, 52, 490.

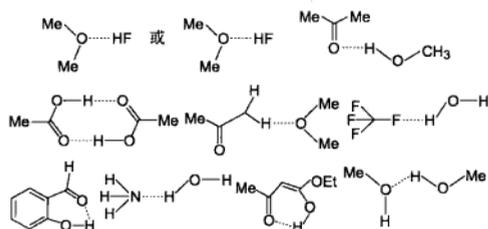
第 3 章

比共价键弱的作用

在前两章中，我们讨论了分子结构，这些分子是由原子通过能量为 50~100kcal/mol (200~400kJ/mol) 的键结合在一起、以特定的三维空间分布的聚集体。分子之间也存在很弱的吸引力，能量为十分之几千卡每摩尔量级。这些力是由于静电吸引，如偶极-偶极之间、诱导偶极和诱导偶极等之间吸引力引起的，称为范德华力。足够低的温度下的气体液化就是依靠这种作用力。在这章中讨论的结合作用具有 2~10kcal/mol (9~40kJ/mol) 量级的能量，介于化学键和范德华力这两个极端之间，是分子簇产生的驱动力。我们还将讨论一些化合物，其中分子中的一些部分之间根本没有任何吸引力，但却结合在一起。

3.1 氢键

氢键 (hydrogen bond) 是基团 A—H 与相同或不同分子中的一个原子或一组原子中的 B 原子之间的键^[1]。除了后面将介绍的特殊情况外，只有当 A 为氧、氮或氟而 B 为氧、氮或氟时，才能形成氢键。其中氧可以是单键或双键的，氮可以是单键、双键或叁键的。氢键通常用虚线表示，如下例所示：



氢键在固相、液相和溶液中都能存在^[2]。在后面章节中将讨论的许多有机反应能在水介质中完成^[3]，部分原因是由于水介质的氢键性质^[4]。形成特别强氢键的化合物甚至在气相时仍然缔合在一起^[5]。例如乙酸，除了在非常低的压力下外，在气相中以上图所示的二聚体形式存在^[6]。在溶液或液相中，氢键迅速地形成和破坏。

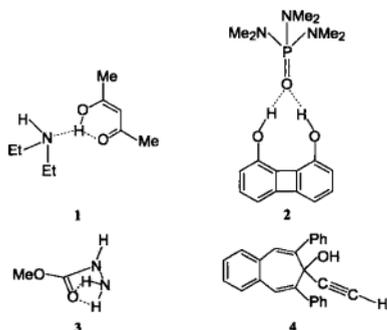
$\text{NH}_3 \cdots \text{H}_2\text{O}$ 氢键的平均寿命为 $2 \times 10^{-12} \text{ s}$ ^[7]。除了个别很强的氢键^[8]，如 $\text{FH} \cdots \text{F}^-$ 键，具有约 50kcal/mol (210kJ/mol) 的键能，最强的氢键是 $\text{FH} \cdots \text{F}$ 键和连接羧酸之间的键。这些键的能量在 6~8kcal/mol (25~30kJ/mol) 的范围内 (对羧酸，指的是每根键的能量)。一般而言，氟与 HO 或 NH 间的短氢键很少见^[9]。其它 $\text{OH} \cdots \text{O}$ 和 $\text{NH} \cdots \text{N}$ 氢键具有 3~kcal/mol (12~25kJ/mol) 的能量。羟胺分子中的分子内 $\text{O}-\text{H} \cdots \text{N}$ 氢键也相当强^[10]。氢键的强度大致随着 A—H 酸性和 B 碱性的增强而增强，但这种关系与真实值相差较大^[11]。现在已经有了定量测定氢键强度的方法，在这种方法中，使用参数 α 表示氢键供体的酸性，参数 β 表示氢键受体的碱性^[12]。使用参数 β ，同时使用其它参数 ξ ，这样就在氢键碱性与质子转移碱性 (pK 值) 之间建立了联系^[13]。剑桥结构数据库 (Cambridge Structural Database)^[14] 中已经创建了一个数据库，它包括所有可能的双分子环状氢键片段。同时，氢键溶剂的供体-受体和极性参数也被计算了^[15]。

相互之间能形成氢键的两种化合物溶于水后，两个分子之间的氢键常常被大大减弱或完全消除^[16]，因为这些分子一般更倾向于与水分子形成氢键而不是相互间形成氢键，更何况水分子是大量存在的。在酰胺中，氧原子是质子化或与水形成复合物的优先位点^[17]。尽管最近的研究表明在顺丁烯二酸和顺-1,2-环己二酸的丙酮水溶液 (水的摩尔分数 0.31) 中，二酸可以形成强的分子内氢键^[153]，但是争论仍然存在，有观点认为几乎没有证据可以证明水溶液中强的氢键的存在^[154]。

许多研究都涉及氢键的几何结构^[18]，研究证据表明，在大多数情况下 (即使不是全部情况)，氢是位于或接近 A 原子和 B 原子所形成的直线上^[19]。在固相 (固相样品可用 X 射线晶体结构和中子衍射法确定结构)^[20] 和溶液中都符合这一规律^[21]。很重要的是，如果形成分子内氢键后恰好

组成六元环(氢是六个原子中的一个),那么这样的分子内氢键最常见,此时氢键的线形结构在几何学上也有优势。然而对于五元环,由于三个原子的共线性通常是不利的,因此含氢键的五元环很少见(当然有时也会发现这种结构)。除了特殊的 $\text{FH}\cdots\text{F}^-$ 键(参见49页)之外,氢原子到A和B的距离并不相等。例如,在冰中 $\text{O}-\text{H}$ 距离是 0.97\AA ,而 $\text{H}\cdots\text{O}$ 距离是 1.79\AA ^[22]。在有机溶剂中,丙二醛烯醇的氢键也是不对称的,氢原子与碱性氧原子的距离更近^[23]。

在某些情况下,X射线晶体学研究表明,单个 $\text{H}-\text{A}$ 能同时与两个B原子形成氢键,即分叉氢键(bifurcated hydrogen bond)或三中心氢键(three-center hydrogen bond)。以2,4-戊二酮(以其烯醇形式,参见第36~37页)和二乙基胺形成的加合物(1)为例,其中, $\text{O}-\text{H}$ 的氢原子^[24]同时与一个O和一个N原子(与此同时 $\text{N}-\text{H}$ 的氢与另一个2,4-戊二酮分子的O形成氢键)形成氢键^[25]。另一方面,在由1,8-亚联苯二酮与六甲基磷酸胺(HMPA)形成的加合物(2)中,B原子(在此是氧原子)同时与两个 $\text{A}\cdots\text{H}$ 氢形成氢键^[26]。另外一个这样的例子是甲氧基甲醛脒(3)^[27]。除了 $\text{FH}\cdots\text{F}^-$ 键这种特殊情况(参见第47页),H原子与A原子和B原子的距离是不等的。例如冰中 $\text{O}-\text{H}$ 键长为 0.97\AA , $\text{H}\cdots\text{O}$ 键长为 1.79\AA ^[155]。对乙烯醇-乙烯醇体系的理论研究也发现氢键虽然很强,但也不是对称的^[156]。在有机溶剂中,丙二醛烯醇式结构中的氢键也是不对称的,H原子距离碱性的氧原子更近些^[157]。但是最近有证据表明,羧酸盐的对称氢键应当被认为是二中心的,而不是三中心的,因为通常用于判断三中心氢键的传统标准对羧酸盐是不充分的^[28]。6,8-二苯基-2-乙炔基-7H-苯并环庚二烯-7-醇(4)的晶体结构^[29]中存在一个协同氢键 $[\text{O}-\text{H}\cdots\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}\cdots\text{Ph}]$ 。



有多种检测氢键的方法,包括测量偶极矩、溶解行为、冰点降低和混合热,但最重要的方法是通过观察氢键对 IR ^[30]和其它光谱的影响。当基团如 $\text{O}-\text{H}$ 或 $\text{C}=\text{O}$ 形成氢键时,它们的红外吸收频率发生移动。对A-H和B基团来说氢键的形成总是导致吸收峰向低频移动,其中前者的移动要大些。例如,醇或酚的游离OH在约 $3590\sim 3650\text{cm}^{-1}$ 处有吸收,然而形成氢键后的OH的吸收要低约 $50\sim 100\text{cm}^{-1}$ ^[31]。通常在稀溶液中只有部分羟基形成氢键,也就是说,有些OH是游离的,而有些OH是形成氢键的,此时红外光谱上就会出现两个峰。红外光谱还能区别分子间和分子内氢键,因为分子间氢键的峰强度随浓度增加而增强,而分子内氢键的峰不受浓度影响。其它用来检测氢键的光谱方法包括Raman、电子谱^[32]和NMR^[33]。由于氢键中质子快速地从原子移动到另一个原子,因此NMR记录的是化学位移的平均值。由于氢键的形成通常使化学位移移向低场,因此能被检测到。氢键会随温度和浓度变化,因此比较不同条件下获得的光谱也可用于检测和测量氢键。正如IR一样,通过观察浓度变化时信号的变化情况,也能区分分子内和分子间氢键。

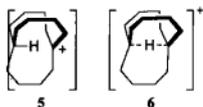
氢键由于影响化合物的性质而显得很重要,其主要影响有:

- (1) 分子间氢键使沸点升高,有时也使熔点升高。
- (2) 如果溶质与溶剂间能形成氢键,这将大大提高溶解性。有时候溶解度的提高程度是意想不到的,甚至达到任意比互溶。
- (3) 氢键使气体和溶液定律失去理想性。
- (4) 如前所述,氢键使光谱吸收峰位置发生改变。

(5) 氢键,尤其是分子内氢键,改变分子的许多化学性质。例如,在一些烯醇-酮的互变异构平衡中,分子内氢键使烯醇式能够大量存在(参见2.4.1节)。同样地,通过对分子构象的影响,氢键在决定反应速率方面通常也起到了重要作用^[34]。氢键在维持蛋白质和核酸分子的三维结构中也很重要。

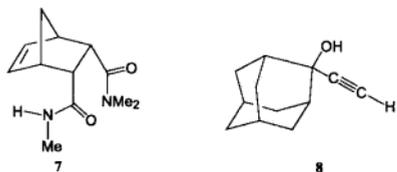
除了氧、氮和氟之外,有证据显示在其它体系中也存在较弱的氢键^[35]。尽管人们一直在找寻当A为碳时所形成的氢键^[36],但是目前只发现三类 $\text{C}-\text{H}$ 键的氢有足够的酸性以形成弱氢键。这三类体系为:端炔($\text{RC}\equiv\text{CH}$)^[37]、氯仿和一些卤代烷及HCN。没有空间位阻的 $\text{C}-\text{H}$

(CHCl_3 , CH_2Cl_2 , $\text{RC}\equiv\text{CH}$) 与羰基受体形成短的接触氢键, 此氢键优先在传统的羰基孤电子对方向形成^[38]。含有 S—H 键的化合物也可形成弱氢键^[39]。推测 B 原子可能还有一些其它可能性。有证据显示, Cl 能形成弱的氢键^[40], 而 Br 和 I 即使能形成氢键也只是非常弱的氢键^[41]。然而, Cl^- 、 Br^- 和 I^- 离子却形成比共价原子之间强得多的氢键^[42]。正如我们已经知道的, $\text{FH}\cdots\text{F}^-$ 是相当强的氢键。在这种情况下, 氢到两个氟原子的距离是相等的^[43]。类似地, 硫原子^[39]可以作为 B 成分形成弱氢键^[44], 但是 SH^- 离子却形成强得多的氢键^[45]。通过 NMR 和 IR 方法已经直接观察到了带负电荷的碳(参见碳负离子, 第5章)与同一分子中的 OH 之间的氢键^[46]。另一类分子, 异氰根离子 ($\text{R}-\text{N}^+ \equiv \text{C}^-$) 中的 B 成分也是碳原子, 它能形成相当强的氢键^[47]。有证据表明, 双键、叁键、芳香环^[48], 甚至是环丙烷^[49]也可以作为氢键的 B 成分, 但它们形成的氢键很弱。一个有趣的例子是内-二环[4.4.4]-1-十四烷基正离子 (5) (参见外-内异构, out-in isomerism, 见 78 页)。NMR 和 IR 光谱结果表明这个离子的真正结构是 6, 在这个结构中, 形成氢键的 A 和 B 成分都是碳^[50]。有时称这种结构为三中心两电子 C—H—C 键^[51]。



已报道在一类二吡咯烯酮化合物 [6] 半胆红素 ([6] semirubin) 中, 可以形成弱的 $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{C}$ 氢键 (约 1.5 kcal/mol), 这类氢键比较少见^[158]。有证据表明, 在末端带有吡啶基团的 α, β -不饱和酮的晶体结构中, 具有 $\text{C}-\text{H}\cdots\text{N}/\text{CH}\cdots\text{OH}$ 氢键^[159]。也有证据证明存在 $\text{R}_2\text{N}^+-\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{C}$ 氢键^[160]。

氟也能形成氢键。在有些体系中, 这种氢键似乎比相应的氢键强些, 而在有些体系中, 又弱一些^[52]。

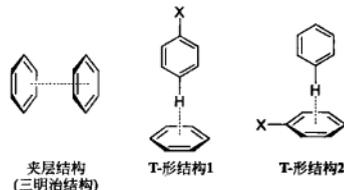


合适的氢与 π 键 (如与烯烃和芳香化合物) 之间也能形成弱的氢键。例如, 在浓度较低的二

氯甲烷溶液中, IR 数据表明, 双酰胺化合物 (7) 的主要构象包含 $\text{N}-\text{H}\cdots\pi$ 氢键, 该键含有 $\text{C}=\text{C}$ 单元^[53]。经估算, 在氯仿中 NH 与芳香环之间的分子内 π 面氢键的强度较低, 为 (-4.5 ± 0.5) kcal/mol^[54]。2-乙炔基金刚烷-2-醇 (8) 晶体的中子衍射研究显示: 分子中存在一个不常见的 $\text{O}-\text{H}\cdots\pi$ 氢键, 该键距离短, 呈线形, 就像较常见的 $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$ 和 $\text{C}-\text{H}\cdots\text{O}$ 氢键那样^[55]。

3.2 $\pi-\pi$ 相互作用

在很多超分子组装和识别过程中, $\pi-\pi$ 相互作用都起到关键作用^[161]。很多理论和实验研究都显示了 $\pi-\pi$ 相互作用的重要性^[162]。芳香 $\pi-\pi$ 相互作用最简单的例子可能就是苯二聚体^[163]。在苯二聚体这类二聚芳香体系中, $\pi-\pi$ 相互作用的可能形式为图中所示的夹层结构 (三明治结构) 和 T-形结构。所有带有取代基芳环的夹层结构二聚体比相应苯二聚体的结合要强, 但是在 T-形结构中, 结合能力大小与取代基种类有关^[164]。电子状态、分散体系、诱导效应和交换排斥作用等因素都会显著地影响总的结合能^[164]。



芳香环的 π 电子可以与带电荷的反应物种发生相互作用, 由于静电作用和极化效应产生强的正电- π 相互作用^[165]。芳环也可以与 CH 单元发生相互作用。无论是基于烷基的模型还是基于芳基的模型, 分散效应对 CH- π 相互作用都起到关键的作用, 同时静电子效应也有影响^[166]。

$\pi-\pi$ 相互作用的检测很大程度上依赖 NMR 技术, 这些技术包括化学位移的变化^[167]、核欧沃豪斯效应谱 (NOESY) 或旋转坐标系 NOE 谱 (ROESY)^[168]。扩散排序核磁共振谱 (Diffusion-ordered NMR spectroscopy, DOSY) 也被应用于检测 $\pi-\pi$ 相互作用^[169]。

3.3 加合化合物

当两个化合物反应的产物包含那两个反应物的所有物质时, 该产物就称为加合化合物 (addition compound)。有好几类加合化合物, 在本章的剩余部分我们将讨论加合化合物。在这些加

化合物中,起始原料的分子保持一定的完整性,通过弱键将两个或多个分子结合在一起。我们将它们分成以下四大类:电子供体-受体复合物,冠醚与类似化合物形成的复合物,包含化合物(inclusion compounds)和索烃(catenanes)。

3.3.1 电子供体-受体(EDA)复合物

在 EDA 复合物(EDA complexes)^[56,57]中,总是有一个供体分子和一个受体分子。供体提供一对未共用电子对(n 供体)或提供双键或芳香体系中 π 轨道上的一对电子(π 供体)。检测 EDA 复合物存在的方法是用电子光谱。这些复合物通常存在一个光谱(称为电荷转移光谱),它不同于原先两个独立分子光谱的叠加^[58]。由于这个复合物第一激发态的能量与基态相当接近,所以通常在可见或近紫外区有一个峰。EDA 复合物常常有颜色。许多 EDA 复合物不稳定,在溶液中与形成它们的单体分子处于平衡状态,但有些却是稳定的固体。大多数 EDA 复合物的供体和受体分子是呈整数比例的,经常是 1:1,但也存在非整数比的复合物。目前已发现好几种受体,我们将讨论由其中两种形成的复合物。

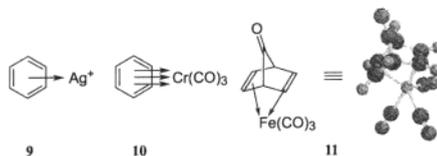
(1) 受体是金属离子,供体为烯烃或芳环电子的复合物。需要注意的是, n 供体并不与金属离子形成 EDA 复合物,而是形成共价键^[59]。许多金属离子与烯烃、二烯烃(通常是共轭的,但也不全是)、炔烃和芳环形成复合物,它们通常是稳定的固体。这些复合物普遍被人们接受的成键模式^[60]首次由 Dewar^[61]提出,如银离子与烯烃成键的复合物可表示为:



金属离子与烯烃形成两根键:一根是 σ 键,由烯烃充满电子的 π 轨道与银离子的 $5s$ 空轨道重叠而成,另一根是 π 键,由银离子充满电子的 $4d$ 轨道与烯烃空的反键轨道 π^* 重叠而成。这个键并不是从银离子到其中某个原子,而是到整个 π 轨道中心的。最终结果是一些电子云从烯烃转移到金属离子上^[62]。

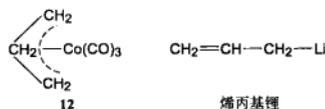
与银离子和其它金属离子形成复合物的化合物有苯^[63](代表性的如 9)和环辛四烯。当参与的金属离子配位数大于 1 时,则有多于 1 个的供体分子参与形成复合物。在许多情况下,这些额外的电子来自 CO,在这些化合物中称为羰基。因此苯-三羰基铬(10)是一个稳定的化合物^[64]。图中显示了三个箭头,因为所有三个芳环成键轨

道都向金属贡献了电子。茂金属化合物(参见第 26 页)可以认为是这类复合物的特殊例子,尽管茂金属化合物中的键强得多。

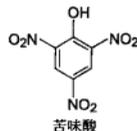


在许多情况下,一些由于稳定性差而难以分离的烯烃却可以以离子复合物的形式分离得到。例如降莜烯酮(norbornadienone)就以铁-三羰基复合物(11)的形式分离出来了^[65]。游离的二烯酮通常自动分解成一氧化碳和苯(参见反应 17-29)。

在这些复合物中给体(或配体)分子通过前缀 hapto^[66]和/或 η^n 分类(n 表示配体中与金属配位的原子数)^[67]。相同的供体可以以不同形式与金属离子结合。如:烯丙基锂中只有一个 σ 键将有机供体与金属离子相连;有机供体还可以以离子形式与金属离子相连,如 π 烯丙基复合物 12。



(2) 受体是有机分子的复合物。苦味酸(即 1,3,5-三硝基苯酚)以及类似的多硝基化合物,是组成这些复合物的最重要部分^[68]。苦味酸与许多芳烃、芳胺、脂肪胺和烯烃等化合物都能形成加合复合物。这些复合物通常是具有确定熔点的固体,因此常常用作制备未知化合物的衍生物。它们被称作苦味酸盐,但是它们并不是苦味酸的盐而是加合化合物。容易引起混乱的是,苦味酸的盐也被称作苦味酸盐。苯酚与苯醌间也能形成类似的化合物:醌氢醌(quinhydrone)^[69]。含有吸电子取代基的烯烃、四卤化碳^[70]以及某些酸酐也可以作为受体分子^[71],其中四氰基乙烯就是一个特别强的烯烃受体^[72]。

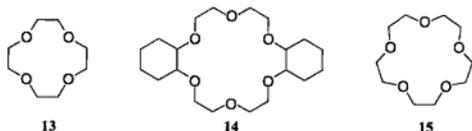


这些复合物中的键比前述的键更难以解释,实际上目前还没有令人满意的解释^[73]。困难在于,虽然供体有一对可以给出的电子(n 供体和 π 供体中都有这样的电子),但受体并没有一个

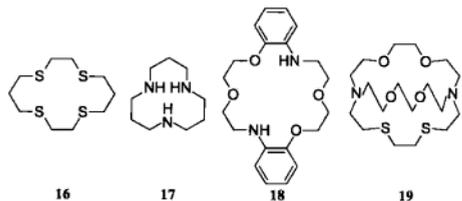
空轨道。偶极-诱导偶极型简单吸引能解释一些键^[74]，但这种作用太弱了，不能解释所有的成键情况^[75]。例如硝基甲烷，与硝基苯具有大致相同的偶极矩，却形成弱得多的复合物。显然在许多 EDA 复合物一定存在其它类型的成键方式。这类称为电荷转移成键 (charge-transfer bonding) 的成键方式的真正本质并没有被人们很好地认识，但是它可能存在于一些供体-受体相互作用中。

3.3.2 冠醚复合物和穴状化合物^[76]

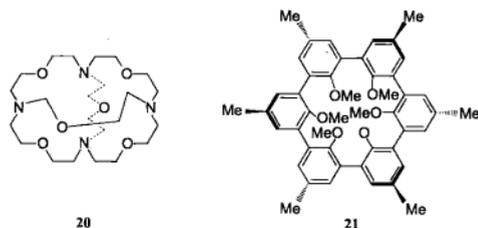
冠醚是包含多个氧原子的大环化合物，通常有规则的模式。例如：12-冠-4(13，其中12指环的大小，4代表环上可配位杂原子的个数，这里是氧)^[77]，二环己基-18-冠-6(14)和15-冠-5(15)。这些化合物具有与正离子^[78]形成复合物的性质，此时正离子通常为金属离子(但是通常不是过渡金属离子)或铵离子和取代铵离子^[79]。冠醚被称为主体，离子被称为客体。大多数情况下离子被紧紧地固定在空穴中心^[80]。不同冠醚与不同离子结合情况取决于空穴的尺寸。例如，13与Li⁺结合^[81]，而不与K⁺结合^[82]，14却与K⁺结合而不与Li⁺结合^[83]。类似地，14与Hg²⁺结合而不与Cd²⁺或Zn²⁺结合，与Sr²⁺结合而不与Ca²⁺结合^[84]。化合物18-冠-5与碱金属离子和铵离子的结合能力比18-冠-6弱1000多倍，这可能是因为较大的18-冠-6的空穴具有较多的氢键^[85]。这种复合物经常制备成具有特定精确熔点的固体。



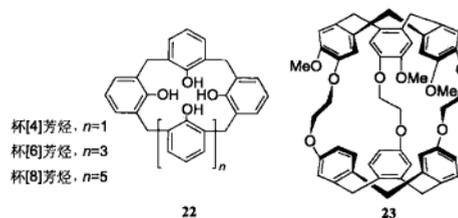
除了在分离正离子混合物方面的明显用途^[86]，冠醚在有机合成中也有广泛应用(具体讨论见第222页)。手性冠醚能用于拆分消旋混合物(参见第60页)。虽然冠醚最主要用于与正离子形成复合物，但它也能与胺、苯酚和其它中性分子复合^[87](也可以与负离子复合，参见第78页)^[88]。



含有氮或硫原子的大环化合物(如16^[89]和17)^[90]具有与冠醚相似的性质，含有多于一种杂原子的大环化合物也如此(如18^[91]、19^[92]或20^[93])。像19这样的双环分子能从三维立体角度将相应的离子包裹，它与离子的结合比单环冠醚更紧。双环或更多环的化合物^[94]称为穴状配体(cryptand)，形成的复合物称为穴状化合物(cryptate)(单环化合物有时也被称作穴状配体)。三环穴状配体20具有10个结合位点和球形的空腔^[93]。另一个具有球形空腔的分子21(但

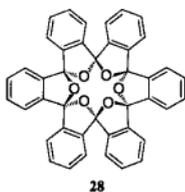
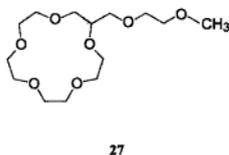
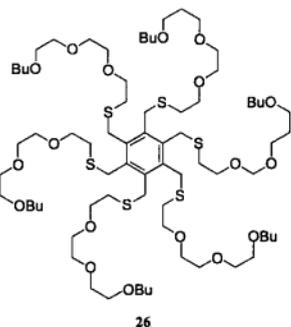
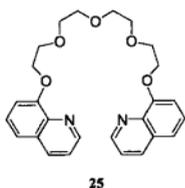
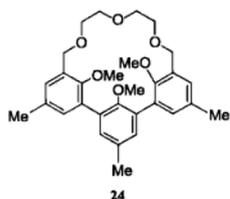


是它不是一个穴状配体)，能与Li⁺和Na⁺复合(更易与Na⁺复合)，但不与K⁺、Mg²⁺或Ca²⁺结合^[95]。像这些分子，它们的空腔只能被球形的实体占据，被称为球形配体(spherand)^[77]。其它的类型还有杯芳烃(calixarene)^[96](如22)^[97]。在杯[4]芳烃中，苯酚OH存在大量的氢键，但是随着杯芳烃环增大，空腔增大，氢键会消失^[98]。此外杯[4]芳烃^[99]存在构象异构体(参见第81页)的平衡(锥形互变)^[100]，有时可以将二者分离出来，如杯[8]芳烃^[101]和氮杂杯芳烃^[102]。应当指出的是，在未取代的间位加入取代基，可使杯[4]芳烃结构更固定，也可大大减少杯[8]芳烃的构象可变性(参见第85页)^[103]。人们已经知道有酰胺桥连的杯[4]芳烃^[170]、杯[4]萘^[171]和醚桥连的杯[4]芳烃^[172]，杯[4]芳烃二铵盐也被制得^[173]。对映体纯的杯[4]间苯二酚芳烃衍生物已有报道^[174]，水溶性的杯[4]芳烃也已被制备出^[175]。此外，还有各种各样的杯[n]冠醚^[104]，其中有些是穴状配体^[105]。



此外还有隐含配体(cryptophane，如23)^[106]，半球形配体(hemispherand，如24)^[107]

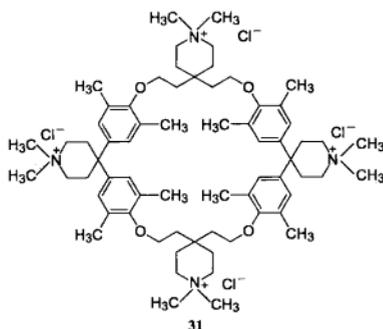
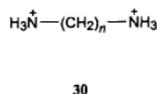
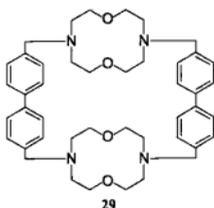
和荚醚配体 (podand)^[108]。最后一种配体是含有从中心结构伸展出来两个或两个以上的手臂的主体化合物, 例如 25^[109] 和 26^[110]。化合物 26 也称作章鱼分子 (octopus molecule), 它可与简单的正离子如 Na⁺, K⁺ 和 Ca²⁺ 结合。套索醚 (Lariat ether) 包含一个冠醚环和一个或多个侧链的化合物, 侧链也起配体的作用, 如 27^[111]。还有一种邻位环芳烷 (cyclophane) 也是冠醚 (如 28), 被称为星型配体 (starand)^[112]。



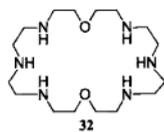
这些复合物中的成键是由于杂原子和正离子间离子-偶极作用的结果。有时可以通过 NMR 测量主客体之间相互作用的参数^[113]。

我们已经提到, 主体与客体之间的结合常常是非常专一的, 这通常与主体形成氢键的能力有关^[114], 这种性质使主体能从混合物中提取出一种分子或离子, 这被称为分子识别^[115]。一般来说, 穴状配体具有确定的三维空间腔体, 比单环冠醚及其衍生物更适合用于分子识别。例如主体化合物 29, 它选择性地结合双正离子 30 ($n=5$, $n=6$) 而不是 30 ($n=4$, $n=7$)^[116]。水溶性的主体化合物 31 与中性的芳烃如芘和蒽 (fluoranthene) 形成 1:1 的复合物, 甚至与联苯和萘 (尽管结合较弱) 结合, 因此能将它们运送通过水相^[117]。

当然, 人们很早就知道, 分子识别在生物化学中非常重要。酶和各种各样其它生物分子的作用极其专一, 就是因为这些分子也有主体空腔, 仅能识别一种或几种特定的客体分子。就在最近几年, 有机化学家已经合成出非天然的主体, 也能起粗略的 (相对于生物分子) 分子识别作用。大环化合物 32 已经用作催化剂, 催化乙酰磷酸酯的水解和焦磷酸酯的合成^[118]。



不管是什么类型的主体, 当主体与客体结合后导致主体的变形最小时, 此时发生的吸引是最强的^[119]。也就是说, 比起主体必须改变其分子形状以适应客体分子而进行结合, 一个固定结构的主体与客体的结合更强。



3.3.3 包含化合物

这种类型的加合化合物与前面讨论的 EDA 复合物或冠醚型复合物不同。这里, 主体化合物形成晶格, 具有足够大的空间容纳客体分子。除了范德华力, 在主体与客体之间没有成键。根据空间形状的不同, 主要有两类内含化合物^[120]。一种包含化合物 (inclusion compound) 中的空间呈长的隧道或通道形状; 而另一种通常被称为窗格型 (clathrate)^[121] 或笼型化合物 (cage compound), 它们所具有的空间是完全封闭的。对

于两种类型的包含化合物，客体分子必须适合其中的空间大小，潜在客体太大或太小都不能进入晶格，将不能形成加合化合物。

包含化合物中一个重要的主体分子是尿素^[122]。普通尿素晶体是四角形的，但当客体分子存在时，尿素晶体呈六角形晶格，将客体包含在长的通道中（如图 3.1）^[123]。只有当客体分子存在时尿素才能形成六角形晶格。这表明在主体与客体间有范德华力，这种作用力虽然比较小，但是对于结构的稳定是必需的。通道的直径是 5Å，什么分子能作为客体进入仅仅取决于它们的形状和大小，而不是任何电子或化学效应。例如，辛烷和 1-溴辛烷是尿素合适的客体，而 2-溴辛烷、2-甲基庚烷和 2-甲基辛烷都不是其合适的客体。此外，马来酸二丁酯和富马酸二丁酯都可以作为尿素的客体，而马来酸二乙酯和富马酸二乙酯却不能作为客体，富马酸二丙酯是客体，马来酸二丙酯却又不能作为客体^[124]。在这些复合物中，通常没有整数的摩尔比（即使偶然会遇到整数比的情况）。例如，辛烷/尿素比率是 1 : 6.73^[125]。对一个尿素复合物的重氢四极杆回波谱（deuterium quadrupole echo spectroscopy）的研究，表明尿素分子并不总是保持刚性不变的，在 30°C 时以大于每秒 10^6 次的速率沿着 C=O 轴 180° 翻转^[126]。

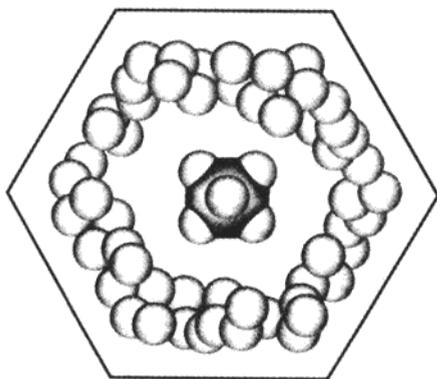


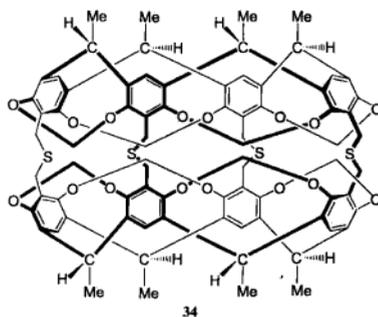
图 3.1 尿素晶格中的客体分子^[123]

复合物是固体，但作为衍生物并没有应用价值。因为复合物在尿素的熔点就熔化并分解。然而当采用其它方法难以分离一些异构体时，该复合物就很有用处。硫脲也能形成包含化合物，形成的通道具有较大的直径，因此正烷烃不能作为其客体，但是 2-溴辛烷、环己烷和氯仿等却是合适的客体。



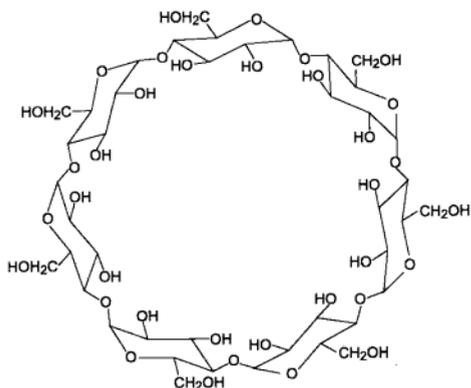
最重要的窗格型化合物（clathrate）主体是氢醌（对苯二酚）^[127]。三个分子通过氢键结合在一起，形成一个笼子，一个客体分子正好能够装入。典型的客体是甲醇（而不是乙醇）、SO₂、CO₂ 和氩气（而不是氮气）。这类复合物的一个重要的用途是通过形成复合物分离无水肼^[128]。无水肼具有高度的爆炸性，通过蒸馏水合肼溶液的方法制备无水肼很困难且危险。内含化合物很容易分离，反应在固相进行，例如与酯反应生成酰肼（反应 10-58）^[128]。与内含化合物相反，这里的晶格有部分的空间。另一个主体是水。通常六个水分子形成笼子，许多客体分子，其中有 Cl₂、C₃H₈ 和 MeI 等都能适应。水形成的窗格化合物是固体，只能存在于低温下，在室温下发生分解^[129]。另一个无机主体是氯化钠（和其它一些碱金属卤化物），它们能捕获有机分子，如苯、萘和二苯基甲烷^[130]。

包含化合物^[131]和/或窗格型化合物的其它主体分子是脱氧胆酸^[132]、胆酸^[133]、葱的衍生物如 33^[134]、二苯并-24-冠-8^[135]和被称作坚果分子或“分子监狱”（carcerand）的化合物 34^[136]。



3.3.4 环糊精

有一类主体分子既能形成通道又能形成笼形化合物。这种化合物称为环糊精（cyclodextrin）或环状淀粉（cycloamylose）^[137]。这个主体分子由六个、七个或八个葡萄糖单元连接形成一个大环，分别称为 α-、β-或 γ-环糊精（图 3.2 显示的

图 3.2 β -环糊精

是 β ，即七元环化合物)。三个分子都是中空的截锥形(如图 3.3)分子，在截锥形的窄口端分布着伯羟基，在宽口端分布着仲羟基。与糖分子一样，三种环糊精都溶于水，水分子通过氢键作用正常地填入空腔(α - β -或 γ -环糊精分别能容纳 6、12 和 17 个水分子)，但是截锥体里面的极性比外面的小，因此非极性的有机分子可以容易地取代其中的水分子。这样环糊精与许多客体形成 1:1 的笼形复合物，客体分子尺寸范围小到可以容纳惰性气体分子，大到有机分子。虽然已经发现许多稳定的复合物中，客体分子的一端可以从空腔中伸展出来(如图 3.4)，但是一个客体分子不能太大，否则它将不适合形成复合物。另一方面，客体分子如果太小，它将会从底面的孔中通过(虽然有些极性分子如甲醇确实形成了复合物，但在这些复合物的空腔中还包含有一些水分子)。由于三种环糊精空腔的尺寸不同(如

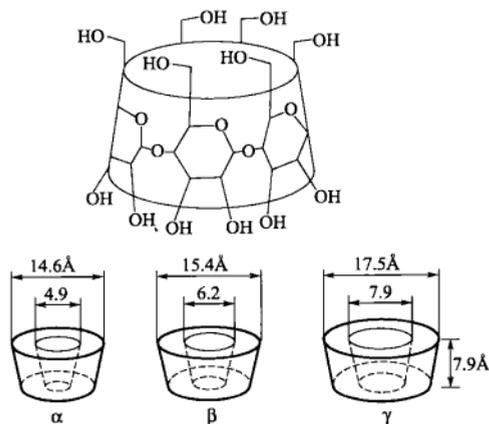
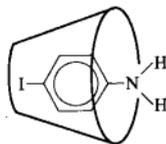
图 3.3 α 、 β 、和 γ 环糊精的形状和尺寸^[138]

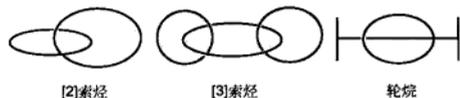
图 3.3 所示)，因此可以适应不同尺寸的分子。因为环糊精是无毒的(它们实际上是小淀粉分子)，因此现在工业上它们被用于包覆食品和药物^[140]。

图 3.4 β -环糊精与对碘苯胺形成复合物图解^[139]

环糊精也能形成通道型复合物，这个复合物中主体分子互相重叠堆积在一起，像一串硬币^[141]。例如， α -环糊精(环六淀粉)与乙酸、丙酸和丁酸形成笼形复合物，但与戊酸和更高级的酸却形成通道形复合物。

3.3.5 索烃和轮烷^[142]

这些化合物包含两个或两个以上独立的部分，它们不通过任何价键互相成键，但却连接在一起。索烃(catenane)由两个或两个以上的环连接在一起，像链中的一个链节。而轮烷(rotaxane)中，一个线性部分穿过一个环，由于线性部分两端存在庞大的基团而不易脱落分开。在很多大体积的结构单元中，卟啉结构以及 C_{60} 都被用于封堵轮烷^[176,177]。[2]轮烷和[2]索烃很常见，[3]索烃分子中存在很牢固的酰胺链接结构^[178]。更复杂的这类化合物也已经有报道，例如寡聚索烃^[179]、分子项链^[180](一类环状寡聚索烃，由若干小环串联在一个大环上)和环形菊花链^[181](一类交织的寡聚索烃，其中每个单体单元既作为一个螺旋连接的供体，又作为螺旋连接的受体)。环内有环的复合物也已有报道^[182]。分子线、分子带已被合成出^[183]。轮烷被作为分子开关的基本组成^[184]，已经有报道一种轮烷可以被用作分子光控装置^[185]。



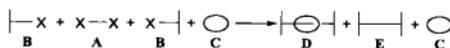
[2]轮烷可能有平移异构体(translational isomer)^[143]。索烃和轮烷可以通过统计学方法或直接合成方法来制备^[144]。索烃可以包含杂原子和杂环单元。在有些情况下，索烃与环非索烃结构存在平衡，在有些情况下，这个转换被认为是通过配体交换和 Möbius 带机理进行的^[145]。用统计学方法合成轮烷的一个例子是，在一个大环 C 的存在下化合物 A 的两个位点与另一个化

合物 B 发生成键反应。有些 A 分子在与两个 B 分子结合前有望随机穿过 C, 这样伴随着正常产物 E 的生成的同时就能形成一些轮烷 D^[146]。在直接合成中, 分子中的独立部分先由其它键连接在一起, 而后来被切开。参见反应 19-57, 轮烷的统计学和直接合成^[147]。

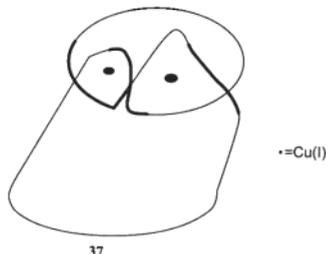
单一和双环相扣的 [2]索烃存在拓扑异构体(见第 70 页关于非对映异构体的讨论)。索烃 35 和 36 就是这样的立体异构体, 它们有相同的质谱质量。分析表明 35 分子有更大的张力, 在质谱离子化过程中不容易容忍过量的能量, 因此更易断裂。



轮烷也可以是包含化合物^[148]。这个分子具有庞大的端基或“塞子”, 如三异丙基硅烷基, $i\text{-Pr}_3\text{Si-}$, 和由一系列 $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{O}-$ 基以及两个苯基组成的链。围绕链的环或“珠”是一个包含两个苯环和四个吡啶环的大环, 该环倾向于与链中的一个苯环吸引。(苯部分作为“珠”的“站点”)。然而, 对称的链使两个站点等价, 因此“珠”就均衡地受它们吸引, 迅速地在两个“站点”之间来回移动, 这一点已被变温 NMR 结果所证实。这类分子被称为分子梭 (molecular shuttle)^[149]。一种以两个富勒烯(见第 35 页)为塞子并络合了一个铜(I)的轮烷已经制备得到^[150]。

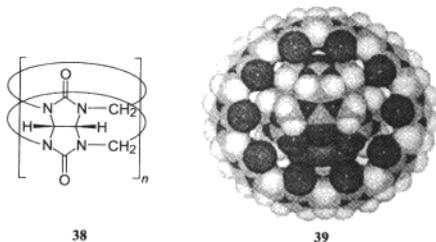


37 这样的分子结 (molecular knot) 是这些分子的另一变化形式。“·”代表金属 [这里指的是铜(I)]^[151]。这一点尤其令人感兴趣, 因为已有关于打结形式 DNA 的报道^[152]。



3.3.6 葫芦[n]脲基陀螺烷

有一类被称为陀螺烷的新分子已被合成, 人们认为陀螺烷是一类新的超分子形式^[186]。[n]-瓜环化合物(又称葫芦[n]脲, 缩写为 Q_n) (化合物 38) 是甘脲和甲醛聚合的产物^[187]。这类大环分子可以作为分子主体。之所以称之为“新的超分子形式”, 是因为在这类分子中, 由一个大环 Q_{10} 包裹一个小环 Q_6 组成, 在溶剂中二者很容易可以发生相对旋转 (化合物 39)^[187]。这种内外两层环可以各自自由转动看起来很像陀螺 (gyroscope), 这就是为什么这类超分子体系被称为陀螺烷 (gyroscane)。



参 考 文 献

- [1] For a treatise, see Schuster, P.; Zundel, G.; Sandorfy, C. *The Hydrogen Bond*; 3 vols., NorthHolland: Amsterdam, 1976. For a monograph, see Joesten, M. D.; Schaad, L. J. *Hydrogen Bonding*; Marcel Dekker; NY, 1974. For reviews, see Meot-Ner, M. *Mol. Struct. Energ.*, 1987, 4, 71; Deakne, C. A. *Mol. Struct. Energ.*, 1987, 4, 105; Joesten, M. D. *J. Chem. Educ.*, 1982, 59, 362; Gur'yanova, E. N.; Gol'dshtein, I. P.; Perepelkova, T. I. *Russ. Chem. Rev.*, 1976, 45, 792; Pimentel, G. C.; McClellan, A. L. *Annu. Rev. Phys. Chem.*, 1971, 22, 347; Kollman, P. A.; Allen, L. C. *Chem. Rev.*, 1972, 72, 283; Huggins, M. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1971, 10, 147; Rochester, C. H. in Patai *The Chemistry of the Hydroxyl Group*, pt. 1; Wiley: NY, 1971, 327, pp. 328-369. See also, Hamilton, W. C.; Ibers, J. A. *Hydrogen Bonding in Solids*; W. A. Benjamin: NY, 1968. Also see Chen, J.; McAllister, M. A.; Lee, J. K.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 4611 for a discussion of short, strong hydrogen bonds.
- [2] See Nakahara, M.; Wakai, C. *Chem. Lett.*, 1992, 809 for a discussion of monomeric and cluster states of water molecules in organic solvents due to hydrogen bonding.
- [3] Li, C.-J.; Chen, T.-H. *Organic Reactions in Aqueous Media*, Wiley, NY, 1997.
- [4] Li, C.-J. *Chem. Rev.*, 1993, 93, 2023.
- [5] For a review of energies of hydrogen bonds in the gas phase, see Curtiss, L. A.; Blander, M. *Chem. Rev.*, 1988, 88, 827.
- [6] For a review of hydrogen bonding in carboxylic acids and acid derivatives, see Hadzi, D.; Detoni, S. in Patai *The Chemistry of Acid Derivatives*, pt. 1; Wiley: NY, 1979, p. 213.
- [7] Emerson, M. T.; Grunwald, E.; Kaplan, M. L.; Kromhout, R. A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, 82, 6307.
- [8] For a review of very strong hydrogen bonding, see Emsley, J. *Chem. Soc. Rev.*, 1980, 9, 91.
- [9] Howard, J. A. K.; Hoy, V. J.; O'Hagan, D.; Smith, G. T. *Tetrahedron*, 1996, 52, 12613.

- [10] Grech, E.; Nowicka-Scheibe, J.; Olejnik, Z.; Lis, T.; Pawelka, Z.; Malarski, Z.; Sobczyk, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1996**, 343. See Steiner, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1995**, 1315 for a discussion of hydrogen bonding in the crystal structure of α -amino acids.
- [11] For reviews of the relationship between hydrogen bond strength and acid-base properties, see Pogorelyi, V. K.; Vishnyakova, T. B. *Russ. Chem. Rev.*, **1984**, 53, 1154; Epshtein, L. M. *Russ. Chem. Rev.*, **1979**, 48, 854.
- [12] For reviews, see Abraham, M. H.; Doherty, R. M.; Kamlet, M. J.; Taft, R. W. *Chem. Br.*, **1986**, 551; Kamlet, M. J.; Abboud, J. M.; Taft, R. W. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1981**, 13, 485. For a comprehensive table and α and β values, see Kamlet, M. J.; Abboud, J. M.; Abraham, M. H.; Taft, R. W. *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 2877. For a criticism of the β scale, see Laurence, C.; Nicolet, P.; Helbert, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1986**, 1081. See also Nicolet, P.; Laurence, C.; Luçon, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1987**, 483; Abboud, J. M.; Roussel, C.; Gentic, E.; Sraidi, K.; Lauransan, J.; Guiheneuf, G.; Kamlet, M. J.; Taft, R. W. *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 1545; Abraham, M. H.; Grelrier, P. L.; Prior, D. V.; Morris, J. J.; Taylor, P. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1990**, 521.
- [13] Kamlet, M. J.; Gal, J.; Marin, P.; Taft, R. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1985**, 1583.
- [14] Allen, F. H.; Raithby, P. R.; Shields, G. P.; Taylor, R. *Chem. Commun.*, **1998**, 1043.
- [15] Joerg, S.; Drago, R. S.; Adams, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 2431.
- [16] Stahl, N.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 4196.
- [17] Scheiner, S.; Wang, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 1958.
- [18] For reviews, see Etter, M. C. *Acc. Chem. Res.*, **1990**, 23, 120; Taylor, R.; Kennard, O. *Acc. Chem. Res.*, **1984**, 17, 320.
- [19] See Stewart, R. *The Proton: Applications to Organic Chemistry*; Academic Press: NY, **1985**, p. 148.
- [20] A statistical analysis of X-ray crystallographic data has shown that most hydrogen bonds in crystals are nonlinear by ~ 10 – 15° : Kroon, J.; Kanters, J. A.; van Duijneveldt-van de Rijdt, J. G. C. M.; van Duijneveldt, F. B.; Vliegthart, J. A. *J. Mol. Struct.*, **1975**, 24, 109. See also Ceccarelli, C.; Jeffrey, G. A.; Taylor, R. *J. Mol. Struct.*, **1981**, 70, 255; Taylor, R.; Kennard, O.; Versichel, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 5761; **1984**, 106, 244.
- [21] For reviews of a different aspect of hydrogen-bond geometry: the angle between $A \cdots H \cdots B$ and the rest of the molecule, see Legon, A. C.; Millen, D. *J. Chem. Soc. Rev.*, **1987**, 16, 467. *Acc. Chem. Res.*, **1987**, 20, 39.
- [22] Pimentel, G. C.; McClellan, A. L. *The Hydrogen Bond*; W. H. Freeman: San Francisco, **1960**, p. 260.
- [23] Perrin, C. L.; Kim, Y.-J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 12641.
- [24] Emsley, J.; Freeman, N. J.; Parker, R. J.; Dawes, H. M.; Hursthouse, M. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 471.
- [25] For some other three-center hydrogen bonds, see Taylor, R.; Kennard, O.; Versichel, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 244; Jeffrey, G. A.; Mitra, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 5546; Staab, H. A.; Elbl, K.; Krieger, C. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 5719.
- [26] Hine, J.; Hahn, S.; Miles, D. E. *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 577.
- [27] Caminati, W.; Fantoni, A. C.; Schäfer, L.; Siam, K.; Van Alsenoy, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 4364.
- [28] Görbitz, C. H.; Etter, M. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1992**, 131.
- [29] Steiner, T.; Tamm, M.; Lutz, B.; van der Maas, J. *Chem. Commun.*, **1996**, 1127.
- [30] For reviews of the use of IR spectra to detect hydrogen bonding, see Symons, M. C. R. *Chem. Soc. Rev.*, **1983**, 12, 1; Egorochkin, A. N.; Skobeleva, S. E. *Russ. Chem. Rev.*, **1979**, 48, 1198; Tichy, M. *Adv. Org. Chem.*, **1965**, 5, 115; Ratajczak, H.; Orville-Thomas, W. *J. J. Mol. Struct.*, **1968**, 1, 449. For a review of studies by IR of the shapes of intramolecular hydrogen-bonded compounds, see Aaron, H. S. *Top. Stereochem.*, **1979**, 11, 1. For a review of the use of rotational spectra to study hydrogen bonding, see Legon, A. C. *Chem. Soc. Rev.*, **1990**, 19, 197.
- [31] Tichy, M. Ref. 30, contains a lengthy table of free and intramolecularly hydrogen-bonding peaks.
- [32] For a discussion of the effect of hydrogen bonding on electronic spectra, see Lees, W. A.; Burawoy, A. *Tetrahedron*, **1963**, 19, 419.
- [33] For a review of the use of NMR to detect hydrogen bonding, see Davis Jr., J. C.; Deb, K. K. *Adv. Magn. Reson.*, **1970**, 4, 201. Also see Kumar, G. A.; McAllister, M. A. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 6968, which shows the relationship between ^1H NMR chemical shift and hydrogen bond-strength.
- [34] For reviews of the effect of hydrogen bonding on reactivity, see Hibbert, F.; Emsley, J. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1990**, 26, 255; Sadekov, I. D.; Minkov, V. I.; Lutskiy, A. E. *Russ. Chem. Rev.*, **1970**, 39, 179.
- [35] For a review, see Pogorelyi, V. K. *Russ. Chem. Rev.*, **1977**, 46, 316.
- [36] For a monograph on this subject, see Green, R. D. *Hydrogen Bonding by C—H Groups*; Wiley: NY, **1974**. See also, Taylor, R.; Kennard, O. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 5063; Harlow, R. L.; Li, C.; Sammes, M. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 547; Nakai, Y.; Inoue, K.; Yamamoto, G.; Ōki, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1989**, 62, 2923; Seiler, P.; Dumit, J. D. *Helv. Chim. Acta*, **1989**, 72, 1125.
- [37] For a review, see Hopkinson, A. C., in *Patai The Chemistry of the Carbon-Carbon Triple Bond*, pt. 1; Wiley: NY, **1978**, p. 75. See also DeLaat, A. M.; Ault, B. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 4232.
- [38] Streiner, T.; Kanters, J. A.; Kroon, J. *Chem. Commun.*, **1996**, 1277.
- [39] For reviews of hydrogen bonding in sulfur-containing compounds, see Zuika, I. V.; Bankovskii, Yu. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1973**, 42, 22; Crampton, M. R. in *Patai The Chemistry of the Thiol Group*, pt. 1; Wiley: NY, **1974**, p. 379; Ref. 35.
- [40] For a review of hydrogen bonding to halogens, see Smith, J. W. in *Patai The Chemistry of the Carbon-Halogen Bond*, pt. 1; Wiley: NY, **1973**, p. 265. See also Bastiansen, O.; Fernholt, L.; Hedberg, K.; Seip, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 7835.
- [41] West, R.; Powell, D. L.; Whatley, L. S.; Lee, M. K. T.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 3221; Fujimoto, E.; Takeoka, Y.; Kozima, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1970**, 43, 991; Azrak, R. G.; Wilson, E. B. *J. Chem. Phys.*, **1970**, 52, 5299.
- [42] Allerhand, A.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 1233; McDaniel, D. H.; Vallecé, R. E. *Inorg. Chem.*, **1963**, 2, 996; Fujiwara, F. Y.; Martin, J. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 7625; French, M. A.; Ikuta, S. Kebarle, P. *Can. J. Chem.*, **1982**, 60, 1907.
- [43] A few exceptions have been found, where the presence of an unsymmetrical cation causes the hydrogen to be closer to one fluorine than to the other: Williams, J. M.; Schneemeyer, L. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 5780.
- [44] Vogel, G. C.; Drago, R. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 5347; Mukherjee, S.; Palit, S. R.; De, S. K. *J. Phys. Chem.*, **1970**, 74, 1389; Schaefer, T.; McKinnon, D. M.; Sebastian, R.; Peeling, J.; Penner, G. H.; Veregin, R. P. *Can. J. Chem.*, **1987**, 65, 908; Marstokk, K.; Møllendal, H.; Uggerrud, E. *Acta Chem. Scand.*, **1989**, 43, 26.
- [45] McDaniel, D. H.; Evans, W. G. *Inorg. Chem.*, **1966**, 5, 2180; Sabin, J. R. *J. Chem. Phys.*, **1971**, 54, 4675.
- [46] Ahlberg, P.; Davidsson, O.; Johansson, B.; McEwen, I.; Rönnqvist, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1988**, 177.
- [47] Ferstandig, L. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 3553; Allerhand, A.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 866.
- [48] For example, see Bakke, J. M.; Chadwick, D. J. *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **1988**, 42, 223; Atwood, J. L.; Hamada, F.; Robinson, K. D.; Orr, G. W.; Vincent, R. L. *Nature (London)*, **1991**, 349, 683.
- [49] Joris, L.; Schleyer, P. v. R.; Gleiter, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 327; Yoshida, Z.; Ishibe, N.; Kusumoto, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 2279.
- [50] McMurry, J. E.; Lectka, T.; Hodge, C. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 8867. See also Sorensen, T. S.; Whitworth, S. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 8135.
- [51] McMurry, J. E.; Lectka, T. *Accs. Chem. Res.*, **1992**, 25, 47.
- [52] Dahlgren Jr., G.; Long, F. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 1303; Creswell, C. J.; Allred, A. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 3966; Singh, S.; Rao, C. N. R. *Can. J. Chem.*, **1966**, 44, 2611; Cummings, D. L.; Wood, J. L. *J. Mol. Struct.*, **1974**, 23, 103.
- [53] Gallo, E. A.; Gelman, S. H. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 7485.
- [54] Adams, H.; Harris, K. D. M.; Hembury, G. A.; Hunter, C. A.; Livingstone, D.; McCabe, J. F. *Chem. Commun.*, **1996**, 2531. See Steiner, T.; Starikov, E. B.; Tamm, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1996**, 67 for a related example with 5-ethynyl-5H-dibenzo[*a,d*]cyclohepten-5-ol.
- [55] Allen, F. H.; Howard, J. A. K.; Hoy, V. J.; Desiraju, G. R.; Reddy, D. S.; Wilson, C. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 4081.
- [56] For monographs, see Foster, R. *Organic Charge-Transfer Complexes*; Academic Press: NY, **1969**; Mulliken, R. S.; Person, W. B. *Molecular Complexes*; Wiley: NY, **1969**; Rose, J. *Molecular Complexes*; Pergamon: Elmsford, NY, **1967**. For reviews, see Poleschuk, O. Kh.; Maksyutin, Yu. K. *Russ. Chem. Rev.*, **1976**, 45, 1077; Banthorpe, D. V. *Chem. Rev.*, **1970**, 70, 295; Kosower, E. M. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1965**, 3, 81; Foster, R. *Chem. Br.*, **1976**, 12, 1823.

- [57] These have often been called *charge transfer complexes*, but this term implies that the bonding involves charge transfer, which is not always the case, so that the more neutral name EDA complex is preferable. See Ref. 75.
- [58] For examples of EDA complexes that do not show charge-transfer spectra, see Bentley, M. D.; Dewar, M. J. S. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 5043.
- [59] For monographs, see Collman, J. P.; Hegedus, L. S.; Norton, J. R.; Finke, R. G. *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, 2nd ed.; University Science Books: Mill Valley, CA, **1987**; Alper, H. *Transition Metal Organometallics in Organic Synthesis*, 2 vols.; Academic Press: NY, **1976**, 1978; King, R. B. *Transition Metal Organic Chemistry*; Academic Press: NY, **1969**; Green, M. L. H. *Organometallic Compounds*, vol. 2; Methuen: London, **1968**. For general reviews, see Churchill, M. R.; Mason, R. *Adv. Organomet. Chem.*, **1967**, 5, 93; Cais, M. in Patai *The Chemistry of Alkenes*, vol. 1; Wiley: NY, **1964**, p. 335. Among the many reviews limited to certain classes of complexes are transition metallocenes, Nakamura, A. *J. Organomet. Chem.*, **1990**, 400, 35; metals cycloalkynes and arynes, Bennett, M. A.; Schwemlein, H. P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1989**, 28, 1296; metals-pentadienyl ions, Powell, P. *Adv. Organomet. Chem.*, **1986**, 26, 125; complexes of main group metals, Jutz, P. *Adv. Organomet. Chem.*, **1986**, 26, 217; intramolecular complexes, Omac, I. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1982**, 21, 889; transition metals-olefins and acetylenes, Pettit, L. D.; Barnes, D. S. *Fortschr. Chem. Forsch.*, **1972**, 28, 85; Quinn, H. W.; Tsai, J. H. *Adv. Inorg. Chem. Radiochem.*, **1969**, 12, 217; Pd-olefins and acetylenes, Hartley, F. R. *Chem. Rev.*, **1969**, 69, 799; silver ion-olefins and aromatics, Beveridge, C. D. M.; van der Kerk, G. J. M.; Leusink, J.; Noltes, J. G. *Organomet. Chem. Rev., Sect. A*, **1970**, 5, 215; metal-substituted olefins, Jones, R. *Chem. Rev.*, **1968**, 68, 785; transition metals-allylic compounds, Clarke, H. L. *J. Organomet. Chem.*, **1974**, 80, 155; transition metals-arenes, Silverthorn, W. E. *Adv. Organomet. Chem.*, **1976**, 14, 47; metals-organosilicon compounds, Haiduc, I.; Popa, V. *Adv. Organomet. Chem.*, **1977**, 15, 113; metals-carbocations, Pettit, L. D.; Haynes, L. W. in Olah; Schleyer *Carbocation Ions*, vol. 5, Wiley: NY, **1976**, p. 2263; metals-sevenand eight-membered rings, Bennett, M. A. *Adv. Organomet. Chem.*, **1966**, 4, 353. For a list of review articles on this subject, see Bruce, M. I. *Adv. Organomet. Chem.*, **1972**, 10, 273, see p. 317.
- [60] For reviews, see Pearson, A. J. *Metallo-organic Chemistry*; Wiley: NY, **1985**; Irtel, S. D.; Ibers, J. A. *Adv. Organomet. Chem.*, **1976**, 14, 33; Hartley, F. R. *Chem. Rev.*, **1973**, 73, 163; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1972**, 11, 596.
- [61] Dewar, M. J. S. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1951**, 18, C79.
- [62] For a discussion of how the nature of the metal ion affects the stability of the complex, see page 342.
- [63] For a monograph, see Zeiss, H.; Wheatley, P. J.; Winkler, H. J. S. *Benzenoid-Metal Complexes*; Ronald Press: NY, **1966**.
- [64] Nicholls, B.; Whiting, M. C. *J. Chem. Soc.*, **1959**, 551. For reviews of aren-transition metal complexes, see Uemura, M. *Adv. Met.-Org. Chem.*, **1991**, 2, 195; Silverthorn, W. E. *Adv. Organomet. Chem.*, **1975**, 13, 47.
- [65] Landesberg, J. M.; Sieczkowski, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 972.
- [66] For a discussion of how this system originated, see Cotton, F. A. *J. Organomet. Chem.*, **1975**, 100, 29.
- [67] Another prefix used for complexes is $\mu(\text{mu})$, which indicates that the ligand bridges two metal atoms.
- [68] For a review, see Parini, V. P. *Russ. Chem. Rev.*, **1962**, 31, 408; for a review of complexes in which the acceptor is an organic cation, see Kampar, V. E. *Russ. Chem. Rev.*, **1982**, 51, 107; also see Ref. 56.
- [69] For a review of quinone complexes, see Foster, R.; Foreman, M. I. in Patai *The Chemistry of the Quinonoid Compounds*, pt. 1; Wiley: NY, **1974**, p. 257.
- [70] See Blackstock, S. C.; Lorand, J. P.; Kochi, J. K. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 1451.
- [71] For a review of anhydrides as acceptors, see Foster, R. in Patai, Ref. 6, p. 175.
- [72] For a review of complexes formed by tetracyanoethylene and other polycyano compounds, see Melby, L. R. in Rappoport *The Chemistry of the Cyano Group*, Wiley: NY, **1970**, p. 639. See also, Fatiadi, A. J. *Synthesis*, **1987**, 959.
- [73] For reviews, see Bender, C. J. *Chem. Soc. Rev.*, **1986**, 15, 475; Kampar, E.; Neilands, O. *Russ. Chem. Rev.*, **1986**, 55, 334; Bent, H. A. *Chem. Rev.*, **1968**, 68, 587.
- [74] See, for example, Le Fevre, R. J. W.; Radford, D. V.; Stiles, P. J. *J. Chem. Soc. B*, **1968**, 1297.
- [75] Mulliken, R. S.; Person, W. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 3409.
- [76] For a treatise, see Atwood, J. L.; Davies, J. E.; MacNicol, D. D. *Inclusion Compounds*, 3 vols.; Academic Press: NY, **1984**. For monographs, see Weber, E. et al. *Crown Ethers and Analogs*; Wiley: NY, **1989**; Vögtle, F. *Host Guest Complex Chemistry I, II, and III (Top. Curr. Chem. 98, 101, 121)*; Springer: Berlin, **1981**, **1982**, **1984**; Vögtle, F.; Weber, E. *Host Guest Complex Chemistry/Macrocycles*; Springer: Berlin, **1985** (this book contains nine articles from the *Top. Curr. Chem.* vols. just mentioned); Hiraoka, M. *Crown Compounds*; Elsevier: NY, **1982**; De Jong, F.; Reinhoudt, D. N. *Stability and Reactivity of Crown-Ether Complexes*; Academic Press: NY, **1981**; Izatt, R. M.; Christensen, J. J. *Synthetic Multidentate Macrocyclic Compounds*; Academic Press: NY, **1978**. For reviews, see McDaniel, C. W.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M. *Heterocycles*, **1990**, 30, 665; Sutherland, I. O. *Chem. Soc. Rev.*, **1986**, 15, 63; Sutherland, I. O. in Takeuchi; Marchand *Applications of NMR Spectroscopy to Problems in Stereochemistry and Conformational Analysis*; VCH: NY, **1986**; Franke, J.; Vögtle, F. *Top. Curr. Chem.*, **1986**, 132, 135; Cram, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1986**, 25, 1039; Gutsche, C. D. *Acc. Chem. Res.*, **1983**, 16, 161; Tabushi, I.; Yamamura, K. *Top. Curr. Chem.*, **1983**, 113, 145; Stoddart, J. F. *Prog. Macrocyclic Chem.*, **1981**, 2, 173; De Jong, F.; Reinhoudt, D. N. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1980**, 17, 279; Vögtle, E.; Weber, E. in Patai *The Chemistry of Functional Groups, Supplement E*; Wiley: NY, **1980**, p. 59; Poonia, N. S. *Prog. Macrocyclic Chem.*, **1979**, 1, 115; Reinhoudt, D. N.; De Jong, F. *Prog. Macrocyclic Chem.*, **1979**, 1, 157; Cram, D. J.; Cram, J. M. *Acc. Chem. Res.*, **1978**, 11, 8. *Science*, **1974**, 183, 803; Knipe, A. C. *J. Chem. Educ.*, **1976**, 53, 618; Gokel, G. W.; Durst, H. D. *Synthesis*, **1976**, 168; *Aldrichimica Acta*, **1976**, 9, 3; Lehn, J. M. *Struct. Bonding (Berlin)*, **1973**, 16, 1; Christensen, J. J.; Eatough, D. J.; Izatt, R. M. *Chem. Rev.*, **1974**, 74, 351; Pedersen, C. J.; Frensdorff, H. K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1972**, 11, 16. For a monograph on the synthesis of crown ethers, see Gokel, G. W.; Korzeniowski, S. H. *Macrocyclic Polyether Synthesis*; Springer: NY, **1982**. For reviews, see Krakowiak, K. E.; Bradshaw, J. S.; Zamecka-Krakowiak, D. J. *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 929; Jurczak, J.; Pietraszkiewicz, M. *Top. Curr. Chem.*, **1986**, 130, 183; Gokel, G. W.; Dishong, D. M.; Schultz, R. A.; Gatto, V. J. *Synthesis*, **1982**, 997; Bradshaw, J. S.; Stott, P. E. *Tetrahedron*, **1980**, 36, 461; Laidler, D. A.; Stoddart, J. F. in Patai *The Chemistry of Functional Groups, Supplement E*; Wiley: NY, **1980**, p. 3. For reviews of acyclic molecules with similar properties, see Vögtle, E. *Chimia*, **1979**, 33, 239; Vögtle, E.; Weber, E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1979**, 18, 753. For a review of cryptands that hold two positive ions, see Lehn, J. M. *Pure Appl. Chem.*, **1980**, 52, 2441. The 1987 Nobel prize in Chemistry was awarded to Charles J. Pedersen, Donald J. Cram, and Jean-Marie Lehn for their work in this area. The three Nobel lectures were published in two journals (respectively, CJP, DJC, J-ML); *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1988**, 27, 1021, 1009, 89; and *Chem. Scr.*, **1988**, 28, 229, 263, 237. See also the series *Advances in Supramolecular Chemistry*.
- [77] Cook, F. L.; Caruso, T. C.; Byrne, M. P.; Bowers, C. W.; Speck, D. H.; Liotta, C. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 4029.
- [78] Discovered by Pedersen, C. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 2495, 7017. For an account of the discovery, see Schroeder, H. E.; Petersen, C. J. *Pure Appl. Chem.*, **1988**, 60, 445.
- [79] For a monograph, see Inoue, Y.; Gokel, G. W. *Cation Binding by Macrocycles*; Marcel Dekker: NY, **1990**.
- [80] For reviews of thermodynamic and kinetic data for this type of interaction, see Izatt, R. M.; Bradshaw, J. S.; Nielsen, S. A.; Lamb, J. D.; Christensen, J. J.; Sen, D. *Chem. Rev.*, **1985**, 85, 271; Parsonage, N. G.; Staveley, L. A. K. in Atwood; Davies; MacNicol, Ref. 76, vol. 3, p. 1.
- [81] Anet, F. A. L.; Krane, J.; Dale, J.; Daasvatn, K.; Kristiansen, P. O. *Acta Chem. Scand.*, **1973**, 27, 3395.
- [82] Certain derivatives of 14-crown-4 and 12-crown-3 show very high selectivity for Li⁺ compared to the other alkali metal ions. See Bartsch, R. A.; Czech, B. P.; Kang, S. I.; Stewart, L. E.; Walkowiak, W.; Charewicz, W. A.; Heo, G. S.; Son, B. J. *Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 4997; Dale, J.; Eggestad, J.; Fredriksen, S. B.; Groth, P. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 1391; Dale, J.; Fredriksen, S. B. *Pure Appl. Chem.*, **1989**, 61, 1587.
- [83] Izatt, R. M.; Nelson, D. E.; Rytting, J. H.; Haymore, B. L.; Christensen, J. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 1619.
- [84] Kimura, Y.; Iwashima, K.; Ishimori, T.; Hamaguchi, H. *Chem. Lett.*, **1977**, 563.
- [85] Raevsky, O. A.; Solov'ev, P.; Solotnov, A. F.; Schneider, H.-J.; Rüdiger, V. J. *Org. Chem.*, **1996**, 61, 8113.
- [86] Crown ethers have been used to separate isotopes of cations, for example "Ca from "Ca. For a review, see Heumann, K. G. *Top. Curr. Chem.*, **1985**, 127, 77.
- [87] For reviews, see Vögtle, F.; Müller, W. M.; Watson, W. H. *Top. Curr. Chem.*, **1984**, 125, 131; Weber, E. *Prog. Macrocycl. Chem.*, **1987**, 3, 337; Diederich, F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1988**, 27, 362.

- [88] A neutral molecule (e.g., urea) and a metal ion (e.g., Li^+) were made to be joint guests in a macrocyclic host, with the metal ion acting as a bridge that induces a partial charge on the urea nitrogens: van Staveren, C. J.; van Eerden, J.; van Veggel, F. C. J. M.; Harkema, S.; Reinhoudt, D. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 4994. See also Rodrigue, A.; Bovenkamp, J. W.; Murchie, M. P.; Buchanan, G. W.; Fortier, S. *Can. J. Chem.*, **1987**, *65*, 2551; Fraser, M. E.; Fortier, S.; Markiewicz, M. K.; Rodrigue, A.; Bovenkamp, J. W. *Can. J. Chem.*, **1987**, *65*, 2558.
- [89] For reviews of sulfur-containing macroheterocycles, see Voronkov, M. G.; Knutov, V. I. *Sulfur Rep.*, **1986**, *6*, 137; *Russ. Chem. Rev.*, **1982**, *51*, 856. For a review of those containing S and N, see Reid, G.; Schröder, M. *Chem. Soc. Rev.*, **1990**, *19*, 239.
- [90] For a review of 17 and its derivatives, see Chaudhuri, P.; Wieghardt, K. *Prog. Inorg. Chem.*, **1987**, *35*, 329.
- [91] Gersch, B.; Lehn, J.-M.; Grell, E. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 2213.
- [92] Newcomb, M.; Gokel, G. W.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 6810.
- [93] Graf, E.; Lehn, J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 5022; Ragnathan, K. G.; Shukla, R.; Mishra, S.; Bharadwaj, P. K. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 5631.
- [94] For reviews, see Potvin, P. G.; Lehn, J. M. *Prog. Macrocycl. Chem.*, **1987**, *3*, 167; Kiggen, W.; Vögtle, F. *Prog. Macrocycl. Chem.*, **1987**, *3*, 309; Diederich, B. in Atwood; Davies; MacNicol, Ref. 76, vol. 2, p. 337; Parker, D. *Adv. Inorg. Radiochem.*, **1983**, *27*, 1; Lehn, J. M. *Acc. Chem. Res.*, **1978**, *11*, 49; *Pure Appl. Chem.*, **1977**, *49*, 857.
- [95] Cram, D. J.; Doxsee, K. M. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 5068; Cram, D. J. *CHEMTECH*, **1987**, *120*, *Chemtracts: Org. Chem.*, **1988**, *1*, 89; Brynary, J. A.; Ho, S. P.; Knobler, C. B.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 5837.
- [96] Shinkai, S. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 8933.
- [97] For monographs, see Vicens, J.; Böhmner, V. *Calixarenes: A Versatile Class of Macrocyclic Compounds*; Kluwer: Dordrecht, **1991**; Gutsche, C. D. *Calixarenes*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, **1989**. For reviews, see Gutsche, C. D. *Prog. Macrocycl. Chem.*, **1987**, *3*, 93; *Top. Curr. Chem.*, **1984**, *123*, 1. Also see Geraci, C.; Piatelli, M.; Neri, P. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 5429; Deng, G.; Sakaki, T.; Kawahara, Y.; Shinkai, S. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 2163; Zhong, Z.-L.; Chen, Y.-Y.; Lu, X.-R. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 6735; No, K.; Kim, J. E.; Kwon, K. M. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 8453.
- [98] Cerioni, G.; Biali, S. E.; Rapport, Z. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 5797.
- [99] Otsuka, H.; Araki, K.; Matsumoto, H.; Harada, T.; Shinkai, S. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 4862.
- [100] Neri, P.; Rocco, C.; Consoli, G. M. L.; Piatelli, M. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 6535; Kanamathareddy, S.; Gutsche, C. D. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 3871.
- [101] Cunsolo, F.; Consoli, G. M. L.; Piatelli, M.; Neri, P. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 715; Geraci, C.; Piatelli, M.; Neri, P. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 5429.
- [102] Khan, I. U.; Takemura, H.; Suenaga, M.; Shimoyozu, T.; Inazu, T. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 3158.
- [103] Mascall, M.; Naven, R. T.; Warmuth, R. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 9361.
- [104] Geraci, C.; Piatelli, M.; Neri, P. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 3899; Pappalardo, S.; Petringa, A.; Parisi, M. F.; Ferguson, G. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 3907.
- [105] Pulpoka, B.; Asfari, Z.; Vicens, J. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 6315.
- [106] For reviews, see Collet, A. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 5725, in Atwood; Davies; MacNicol, Ref. 76, vol. 1, p. 97.
- [107] Lein, G. M.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 448.
- [108] For reviews, see Kron, T. E.; Tsvetkov, E. N. *Russ. Chem. Rev.*, **1990**, *59*, 283; Menger, F. M. *Top. Curr. Chem.*, **1986**, *136*, 1.
- [109] Tümmler, B.; Maass, G.; Weber, E.; Wehner, W.; Vögtle, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 4683.
- [110] Vögtle, F.; Weber, E. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1974**, *13*, 814.
- [111] See Gatto, V. J.; Dishong, D. M.; Diamond, C. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 1053; Gatto, V. J.; Gokel, G. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 8240; Nakatsuji, Y.; Nakamura, T.; Yonetani, M.; Yuya, H.; Okahara, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 531.
- [112] Lee, W. Y.; Park, C. H. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 7149.
- [113] Wang, T.; Bradshaw, J. S.; Izatt, R. M. *J. Heterocyclic Chem.*, **1994**, *31*, 1097.
- [114] Fujimoto, T.; Yanagihara, R.; Kobayashi, K.; Aoyama, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1995**, *68*, 2113.
- [115] For reviews, see Rebek Jr., J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1990**, *29*, 245; *Acc. Chem. Res.*, **1990**, *23*, 399; *Top. Curr. Chem.*, **1988**, *149*, 189; Diederich, F. *J. Chem. Educ.*, **1990**, *67*, 813; Hamilton, A. D. *J. Chem. Educ.*, **1990**, *67*, 821; Raevskii, O. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1990**, *59*, 219.
- [116] Mageswaran, R.; Mageswaran, S.; Sutherland, I. O. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 722.
- [117] Diederich, F.; Dick, K. J. *Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 8024; Diederich, F.; Griebel, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 8037. See also Vögtle, F.; Müller, W. M.; Werner, U.; Losensky, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1987**, *26*, 901.
- [118] Hosseini, M. W.; Lehn, J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 7047. For a discussion, see Mertes, M. P.; Mertes, K. B. *Acc. Chem. Res.*, **1990**, *23*, 413.
- [119] See Cram, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 1039.
- [120] For a treatise that includes both types, see Atwood, J. L.; Davies, J. E.; MacNicol, D. D., Ref. 76. For reviews, see Weber, E. *Top. Curr. Chem.*, **1987**, *140*, 1; Gerdil, R. *Top. Curr. Chem.*, **1987**, *140*, 71; Mak, T. C. W.; Wong, H. N. C. *Top. Curr. Chem.*, **1987**, *140*, 141. For a review of channels with helical shapes, see Bishop, R.; Dance, I. G. *Top. Curr. Chem.*, **1988**, *149*, 137.
- [121] For reviews, see Goldberg, I. *Top. Curr. Chem.*, **1988**, *149*, 1; Weber, E.; Caugler, M. *Top. Curr. Chem.*, **1988**, *149*, 45; MacNicol, D. D.; Mc Kendrick, J. J.; Wilson, D. R. *Chem. Rev.*, **1978**, *7*, 65.
- [122] For a review of urea and thiourea inclusion compounds, see Takemoto, K.; Sonoda, N. in Atwood; Davies; MacNicol, Ref. 76, vol. 2, p. 47.
- [123] This picture is taken from a paper by Montel, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1955**, 1013.
- [124] Radell, J.; Connolly, J. W.; Cosgrove Jr., W. R. *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 2960.
- [125] Redlich, O.; Gable, C. M.; Dunlop, A. K.; Millar, R. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, *72*, 4153.
- [126] Heatom, N. J.; Vold, R. L.; Vold, R. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 3211.
- [127] For a review, see MacNicol, D. D. in Atwood; Davies; MacNicol, Ref. 76, vol. 2, p. 1.
- [128] Toda, F.; Hyoda, S.; Okada, K.; Hirotsu, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 1531.
- [129] For a monograph on water clathrates, see Berez, E.; Balla-Achs, M. *Gas Hydrates*; Elsevier: NY, **1983**. For reviews, see Jeffrey, G. A. in Atwood; Davies; MacNicol, Ref. 76, vol. 1, p. 135; Cady, G. H. *J. Chem. Educ.*, **1983**, *60*, 915; Byk, S. Sh.; Fomina, V. I. *Russ. Chem. Rev.*, **1968**, *37*, 469.
- [130] Kirkor, E.; Gebicki, J.; Phillips, D. R.; Michl, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 7106.
- [131] See also Toda, F. *Pure App. Chem.*, **1990**, *62*, 417; *Top. Curr. Chem.*, **1988**, *149*, 211; **1987**, *140*, 43; Davies, J. E.; Finocchiaro, P.; Herbstein, F. H. in Atwood; Davies; MacNicol, Ref. 76, vol. 2, p. 407.
- [132] For a review, see Giglio, E. in Atwood; Davies; MacNicol, Ref. 76, vol. 2, p. 207.
- [133] See Miki, K.; Masui, A.; Kasei, N.; Miyata, M.; Shibakami, M.; Takemoto, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 6594.
- [134] Barbour, L. J.; Caira, M. R.; Nassimbeni, L. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1993**, 2321. Also see Barbour, L. J.; Caira, M. R.; Nassimbeni, L. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1993**, 1413 for a dihydroanthracene derivative that enclathrates diethyl ether.
- [135] Lamsa, M.; Suorsa, T.; Pursiainen, J.; Huuskonen, J.; Rissanen, K. *Chem. Commun.*, **1996**, 1443.
- [136] Sherman, J. C.; Knobler, C. B.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 2194.
- [137] For a monograph, see Bender, M. L.; Komiya, M. *Cyclodextrin Chemistry*; Springer: NY, **1978**. For reviews, see in Atwood; Davies; MacNicol, Ref. 76, the reviews, by Saenger, W. vol. 2, 231; Bergeron, R. J. vol. 3, 391; Tabushi, I. Vol. 3, 445; Breslow, R. vol. 3, 473; Croft, A. P.; Bartsch, R. A. *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 1417; Tabushi, I.; Kuroda, Y. *Adv. Catal.*, **1983**, *32*, 417; Tabushi, I. *Acc. Chem. Res.*, **1982**, *15*, 66; Saenger, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1980**, *19*, 344; Bergeron, R. *J. Chem. Ed.*, **1977**, *54*, 204; Griffiths, D. W.; Bender, M. L. *Adv. Catal.*, **1973**, *23*, 209.
- [138] Szejtli, J. Ref. 140, p. 332; Nickon, A.; Silversmith, E. F. *The Name Game*; Pergamon: Elmsford, NY, p. 235.
- [139] Modified from Saenger, W.; Beyer, K.; Manor, P. C. *Acta Crystallogr. Sect. B*, **1976**, *32*, 120.
- [140] For reviews, see Pagington, J. S. *Chem. Br.*, **1987**, *23*, 455; Szejtli, J. in Atwood; Davies; MacNicol, Ref. 76, vol. 3, 331.
- [141] See Saenger, W. Ref. 137.
- [142] For a monograph, see Schill, G. *Catenanes, Rotaxanes, and Knots*; Academic Press: NY, **1971**. For a review, see Schill, G. in Chirudoglu *Conformational Analysis*; Academic Press: NY, **1971**, p. 229.

- [143] Amabilino, D. B.; Ashton, P. R.; Boyd, S. E.; Gómez-López, M.; Hayes, W.; Stoddart, J. F. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 3062.
- [144] For discussions, see Ref. 142; Walba, D. M. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3161.
- [145] Fujita, M.; Ibukuro, F.; Seki, H.; Kamo, O.; Imanari, M.; Ogura, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 899.
- [146] Schemes of this type were carried out by Harrison, I. T.; Harrison, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 5723; Ogino, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 1303. For a different kind of statistical synthesis of a rotaxane, see Harrison, I. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1974**, 301; Schill, G.; Beckmann, W.; Schweikert, N.; Fritz, H. *Chem. Ber.*, **1986**, *119*, 2647. See also Agam, G.; Graiver, D.; Zilkha, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 5206.
- [147] For a directed synthesis of a rotaxane, see Schill, G.; Zürcher, C.; Vetter, W. *Chem. Ber.*, **1973**, *106*, 228.
- [148] For an example, see Anelli, P. L.; Spencer, N.; Stoddart, J. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 5131.
- [149] Reference 148. For a review of the synthesis and properties of molecules of this type, see Philp, D.; Stoddart, J. F. *Synlett*, **1991**, 445.
- [150] Diederich, F.; Dietrich-Buchecker, C. O.; Nierengarten, S.-F.; Sauvage, J.-P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1995**, 781.
- [151] Dietrich-Buchecker, C. O.; Nierengarten, J.-F.; Sauvage, J.-P. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 3625. See Dietrich-Buchecker, C. O.; Sauvage, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.*, **1989**, *28*, 189 and Dietrich-Buchecker, C. O.; Guilhem, J.; Pascard, C.; Sauvage, J.-P. *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.*, **1990**, *29*, 1154 for the synthesis of other molecular knots.
- [152] Liu, L. F.; Depew, R. E.; Wang, J. C. *J. Mol. Biol.*, **1976**, *106*, 439.
- [153] Lin, J.; Frey, P. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 11258.
- [154] Perrin, C. L. *Annu. Rev. Phys. Org. Chem.*, **1997**, *48*, 511.
- [155] Pimental, G. C.; McClellan, A. L. *The Hydrogen Bond*. W. H. Freeman; San Francisco, **1960**, p. 260.
- [156] Chandra, A. K.; Zeegers-Huyskens, T. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 3618.
- [157] Perrin, C. L.; Kim, Y.-J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 12641.
- [158] Huggins, M. T.; Lightner, D. A. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 8402.
- [159] Mazik, M.; Bläser, D.; Boses, R. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 5791.
- [160] Cannizzaro, C. E.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 7163.
- [161] Meyer, E. A.; Castellano, R. K.; Diederich, R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 1210.
- [162] Tsuzuki, T.; Uchimaru, T.; Tanabe, K. *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* **1994**, *307*; Hobza, P.; Selze, H. L.; Schlag, E. W. *J. Phys. Chem.*, **1996**, *100*, 18790; Tsuzuki, S.; Lüthi, H. P. *J. Chem. Phys.*, **2001**, *114*, 3949; Steed, J. M.; Dixon, T. A.; Klemperer, W. *J. Chem. Phys.*, **1979**, *70*, 4940; Arunan, E.; Gutowsky, H. S. *J. Chem. Phys.*, **1993**, *98*, 4294; Law, K. S.; Schausser, M.; Bernstein, E. R. *J. Chem. Phys.*, **1984**, *81*, 4871; Felker, P. M.; Maxton, P. M.; Schaeffer, M. W. *Chem. Rev.*, **1994**, *94*, 1787; Ventura, V. A.; Felker, P. M. *J. Chem. Phys.*, **1993**, *99*, 748; Tsuzuki, S.; Honda, K.; Uchimaru, T.; Mikami, M.; Tanabe, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 104; Hobza, P.; Jurečka, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 15608.
- [163] Sinnokrot, M. O.; Valeev, E. F.; Sherrill, C. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 10887.
- [164] Sinnokrot, M. O.; Sherrill, C. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 7690.
- [165] Lindeman, S. V.; Kosynkin, D.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 13268; Ma, J. C.; Dougherty, D. A. *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 1303; Dougherty, D. A. *Science*, **1996**, *271*, 163; Cubero, E.; Luque, F. J.; Orozco, M. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **1998**, *95*, 3976.
- [166] Ribas, J.; Cubero, E.; Luque, F. J.; Orozco, M. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 7057.
- [167] Petersen, S. B.; Led, J. J.; Johnston, E. R.; Grant, D. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 5007.
- [168] Wakita, M.; Kuroda, Y.; Fujiwara, Y.; Nakagawa, T. *Chem. Phys. Lipids*, **1992**, *62*, 45.
- [169] Viel, S.; Mannina, L.; Segre, A. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 2515. See also, Ribas, J.; Cubero, E.; Luque, F. J.; Orozco, M. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 7057.
- [170] Wu, Y.; Shen, X.-p.; Duan, C.-y.; Liu, Y.-l.; Xu, Z. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 5749.
- [171] Colby, D. A.; Lash, T. D. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 1031.
- [172] Akine, S.; I Goto, K.; Kawashima, T. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 897.
- [173] Aeunghaitrepirom, W.; Hagege, A.; Asfari, Z.; Bennouna, L.; Vicens, J.; Leroy, M. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 6389.
- [174] Page, P. C. B.; Heaney, H.; Sampler, E. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 6751.
- [175] Shimizu, S.; Shirakawa, S.; Sasaki, Y.; Hirai, C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 1256.
- [176] Solladié, N.; Chambron, J.-C.; Sauvage, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 3684.
- [177] Sasabe, H.; Kihara, N.; Furusho, Y.; Mizuno, K.; Ofawa, A.; Takata, T. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3957.
- [178] safarowsky, O.; Vogel, E.; Vögtle, F. *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 499.
- [179] Amabilino, D. B.; Ashton, P. R.; Boyd, S. E.; Lee, J. Y.; Menzer, S.; Stoddart, J. F.; Williams, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, *36*, 2070; Amabilino, D. B.; Ashton, P. R.; Balzani, B.; Boyd, S. E.; Creolo, A.; Lee, J. Y.; Menzer, S.; Stoddart, J. F.; Venturi, M.; Williams, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 4295.
- [180] Chiu, S.-H.; Rowan, S. J.; Cantrill, S. J.; Ridvan, L.; Ashton, R. P.; Garrell, R. L.; Stoddart, J.-F. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 807; Whang, D.; Park, K.-M.; Heo, J.; Ashton, R. P.; Kim, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 4899; Roh, S.-G.; Park, K.-M.; Park, G.-J.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Kim, K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 638.
- [181] For example, see Ashton, P. R.; Baxter, I.; Cantrill, S. J.; Fyfe, M. C. T.; Glink, P. T.; Stoddart, J. F.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 1294; Hoshino, T.; Miyauchi, M.; Kawaguchi, Y.; Yamaguchi, H.; Harada, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 9876; Onagi, H.; Easton, C. J.; Lincoln, S. F. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 1041; cantrill, s. J.; Youn, G.-J.; Stoddart, J. F.; Williams, D. J. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 6857.
- [182] Chiu, S.-H.; Pease, A. R.; Stoddart, J. F.; White, A. J. P.; Williams, D. J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 270.
- [183] Schwierz, H.; Vogtle, F. *Synthesis*, **1999**, 295.
- [184] Jun, S. I.; Lee, J. W.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Kim, K. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 471; Elizarov, A. M.; Chiu, S.-H.; Stoddart, J.-F. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 9175.
- [185] MacLachlan, M. J.; Rose, A.; Swager, T. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 9180.
- [186] Day, A. I.; Blanch, R. J.; Arnold, A. P.; Lorenzo, S.; Lewis, G. R.; Dance, I. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 275.
- [187] Freeman, W. A.; Mock, W. L.; shih, N. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7367; cintas, P. *J. Inclusion Phenom.*, **1994**, *17*, 205; Mock, W. L. *Top. Curr. Chem.*, **1995**, *175*, 1; Mock, W. L., in *Comprehensive Supramolecular Chemistry*, Vol. 2, Atwood, J. L.; Davies, J. E. D.; Macnicol, D. D.; Vogtle, F. (Eds.), Pergamon, Oxford, **1996**, pp. 477-493; Day, A.; Arnold, A. P.; Blanch, R. J.; Snushall, B. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 8094; Kim, J.; Jung, I.-S.; Kim, S.-Y.; Lee, E.; Kang, J.-I.; Sakamoto, S.; Yamaguchi, K.; Kim, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 540.

第 4 章

立体化学

在前几章中，我们讨论了有机分子的电子分布情况。在这一章中我们将讨论有机化合物的立体结构^[1]。这种结构有可能是立体异构^[2]。所谓立体异构体就是这么一些化合物，它们具有相同的原子组成，并采用相同的键用相同的方式连接，但是三维空间取向不同，而且不能互变。这些三维立体结构被称为构型。

4.1 光学活性与手性

能使偏振光平面发生偏转的物质具有光学活性。如果一种纯化合物具有光学活性，该分子就不能与它的镜像重合；如果某个分子与它的镜像能重合，那么该化合物就不能使平面偏振光偏转，亦即无光学活性。物体不能与其镜像重合的性质被称为手性。不能与其镜像重合的化合物为手性化合物。如果物体能与它的镜像重合，它就是非手性的。光学活性与手性的关系是绝对对应的，还没有发现例外，目前已经发现了成千上万的与它相符的情况（但是，可参见第 62 页）。光学活性的最终判据就是手性（即与其镜像不能重合），这是一个充分必要条件^[3]。这个事实已经作为确定许多化合物结构的证据，历史上曾假设这个关系正确而推导出碳具有正四面体特性。

如果一个分子不能与它的镜像重合，那么其镜像所代表的就一定是另一个不同的分子，因为可重合性与同一性是一样的。对于每种具有光学活性的纯化合物，有两种且只有两种异构体，称为对映异构体（enantiomer），有时候也称为对映体（enantiomorph），对映异构体结构的不同仅在于其取向的左旋与右旋的区别（图 4.1）。除了下面两个重要的方面外，对映异构体的物理和化学性质完全一样^[4]：

(1) 对映异构体使平面偏振光偏转的方向相反，但是角度相同。使平面偏振光向左偏转（逆时针方向）的异构体叫 *l*-异构体（*levo isomer*），用（-）表示；使平面偏振光向右偏转（顺时针

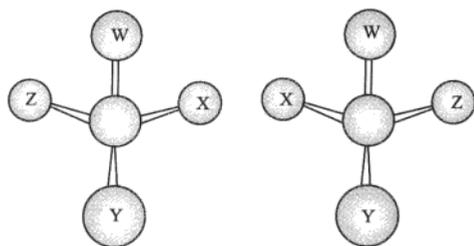


图 4.1 对映体

方向）的异构体叫 *d*-异构体（*dextro isomer*），用（+）表示。由于它们在该性质上的区别，它们通常被称为旋光对映体（optical antipode）。

(2) 对映异构体与手性化合物的反应速度不一样。它们的反应速度有时可能差别很小，以致使这种差异在实际应用上没有意义；也有可能相差非常大，以致于一个对映体以适当的速度反应，而另一对映体可能根本不反应。这就是为什么许多化合物具有生物学活性，而其对映异构体却没有。对映异构体与非手性化合物反应速度相同^[5]。

一般来说，在对称环境中对映异构体的性质完全一样，而在不对称环境里，对映异构体的性质可能不一样^[6]。除了前面提到的重要区别外，对映异构体在手性催化剂存在时与非手性分子反应速度可能不一样；在手性溶剂中对映异构体的溶解度也可能不同；它们在用圆偏振光检测时可能有不同的折光系数或吸收光谱等。在很多情况下，这些区别太小以至于无法应用，同时也可能大到无法测量。

虽然纯净手性化合物都是光学活性的，但是相同量的一对对映异构体组成的混合物却没有光学活性，因为对平面偏振光大小相同方向相反的偏转被互相抵消了。这样的混合物叫做外消旋混合物^[7]或外消旋体^[8]。外消旋体的性质与单个对映体未必相同。在气态、液态或者溶液中它们的性质常常是相同的，因为这样的混合物是近似理

想的。但是固态中的性质^[9]，如熔点、溶解度和熔化热却常常不一样。例如外消旋的酒石酸熔点是204~206℃，20℃时在水中的溶解度是206g/L，而对于(+)和(-)型对映体的相应数据分别为170℃和1390g/L。将一个外消旋混合物分离成两个光学活性的纯化化合物的过程叫做拆分(resolution)。光学活性的存在可以证明一个化合物具有手性，然而光学活性的不存在不能证明这个化合物是非手性的。一个没有光学活性的物质有可能是非手性的，也可能是外消旋混合物(参见第62页)。

4.1.1 旋光度与测量条件的关系

对于给定的对映异构体来说，旋光度(rotation) α 的数值不是一个常数。它与容器长度、温度、溶剂^[10]、浓度(对于溶液)、压力(对于气体)和测量光的波长有关^[11]。当然，同一个化合物在相同条件下所测得的旋光度值是一样的。容器长度和浓度或压力决定了光路上的分子数目，而 α 与分子数目是成正比的。因此定义了比旋光度 $[\alpha]$ ：

$$\text{对于溶液来说 } [\alpha] = \frac{\alpha}{lc}$$

$$\text{对于纯化合物来说 } [\alpha] = \frac{\alpha}{ld}$$

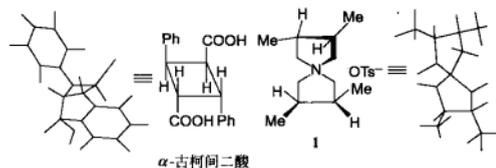
在这里， α 是观察到的旋光度， l 是用dm表示的样品池长度， c 是用g/mL表示的浓度，而 d 是相同单位表示的密度。比旋光度值经常与温度和波长数据一同给出，表示方式为： $[\alpha]_{D}^{25}$ 。当比较旋光度的时候，这些条件必须完全相同，因为还没有一个简单的公式可将这两个参数概括进去。 $[\alpha]_D$ 表示测量旋光度时采用的是钠(D)光源，也就是 $\lambda=589\text{nm}$ 的光测量的。摩尔旋光度 $[M]_D^l$ 等于比旋光度乘上分子量再除以100。

需要强调的是，虽然 α 的值随条件改变，但是分子结构是不变的，即使条件的改变不仅改变旋光度，甚至引起分子取向的改变时也是这样。例如，天冬氨酸一个对映体的水溶液，在20℃时 $[\alpha]_D=+4.36^\circ$ ，而90℃时 $[\alpha]_D=-1.86^\circ$ ，而在此温度变化过程中分子结构并没有发生改变。这种现象的一个结果是在某个特定温度(在本例中为75℃)时，对映异构体对偏振光不发生偏转。当然，天冬氨酸的另一个对映体呈现与之相反的行为。还有其它例子表明，当波长、溶剂甚至浓度改变时，光偏转的方向也会相反^[12]。从理论上而言，由于公式中已考虑到浓度，因此 $[\alpha]$ 应该不随浓度的变化而改变，但是缔合、解离和溶质-溶剂相互作用经常会引起非

线性行为。例如，(-)-2-甲基-2-乙基丁二酸在 CHCl_3 中 $c=16.5\text{g}/100\text{mL}$ (0.165g/mL)时， $[\alpha]_D^{25}=-5.0^\circ$ ； $c=10.6\text{g}/100\text{mL}$ 时 $[\alpha]_D^{25}=-0.7^\circ$ ； $c=8.5\text{g}/100\text{mL}$ 时 $[\alpha]_D^{25}=+1.7^\circ$ ， $c=2.2\text{g}/100\text{mL}$ 时 $[\alpha]_D^{25}=+18.9^\circ$ ^[13]。需要注意的是浓度有时候不是用标准的克/毫升(g/mL)而是用g/100mL(如上例)或g/10L(g/dL)表示的。我们应该随时检查并确认浓度的单位。

4.1.2 什么样的分子具有光学活性?

虽然光学活性的最终判据是分子是否与镜像重合(手性)，但是也可以使用其它比较简单而不是永远准确的检验方法。其中的一种方法就是观察是否存在对称面^[14]。对称面^[15](也叫镜面)是指一个穿过物体的平面，物体在它两侧的部分正好相互对映(平面起一个镜子的作用)。存在这种平面的化合物都没有光学活性，不过目前已知个别化合物没有这种平面但也没有光学活性。有些化合物中存在一个对称中心，如 α -古柯间二酸；有些化合物中存在一个像转轴(或称映轴，更迭对称轴)，如化合物1^[16]。对称中心^[15]是指物体中的一个点，由该物体中的任一部分或任一成分向该中心画出的直线，以等距离延长到另一侧时会遇到相同的部分或成分。 n 阶像转轴^[15]是一个这样的轴，当包含这个轴的物体绕该轴转动 $360^\circ/n$ 的角度，而后在垂直于该轴的截面上进行对映操作时，获得与原物体一模一样的新物体。没有像转轴的化合物是手性化合物。



只有一个手性碳原子——与四个不同基团相连的碳原子，又称为不对称碳或立体源碳(stereogenic carbon)——的化合物总是手性的，因而也具有光学活性^[17]。如图4.1所示，无论W、X、Y和Z是什么基团，只要都互不相同，这种分子就不存在对称面。可是，手性碳的存在对光学活性来说既不是必要的条件也不是充分的条件，因为没有手性原子的分子也可能有光学活性^[18]，而某些有两个或更多手性碳原子的分子由于可以与它们的镜像重合而没有光学活性。这些化合物的例子将在后面讨论。

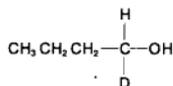
有光学活性的化合物可以分成以下几类。

(1) 有手性碳原子的化合物 如果分子中只

有一个手性碳原子, 这个分子必然具有光学活性。无论这四个基团的差别如何小。例如, 下面的化合物就具有光学活性:

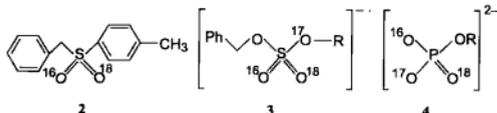


甚至像在 1-*d*-1-丁醇这样的化合物^[19], 其中一个基团是氢, 另一个是氘, 也被发现具有光学活性^[20]:



然而, 旋光度的大小很大程度上取决于四个基团的性质, 一般随这些基团的极化性差别的增大而增大。烷基之间的极化性非常相近^[21], 5-乙基-5-丙基十一烷的光学活性太低, 以至于采用 280~580nm 之间的任一波长都测量不到^[22]。

(2) 有其它四价手性原子的化合物^[23] 如果分子中含有这样的原子, 它不仅包含有指向正四面体的四个顶点的四根键, 并且这四个基团都互不相同, 那么该化合物就有光学活性。属于这类的原子有 Si^[24], Ge, Sn^[25], N (在季铵盐或 *N*-氧化物中)^[26]。在砷结构中与硫相连的键是四面体的, 但由于其中两个基团总是氧, 因此通常没有光学活性。然而, 其中一个氧是¹⁶O, 另一个氧是¹⁸O 的有光学活性的砷 2 的获得^[27], 说明了基团间细微的差别都足以产生光学活性。在更深入的研究中, 酯 3 的一对对映体也被制备出来了^[28]。同样, 有光学活性的手性磷酸盐 4 也已制备出来^[29]。

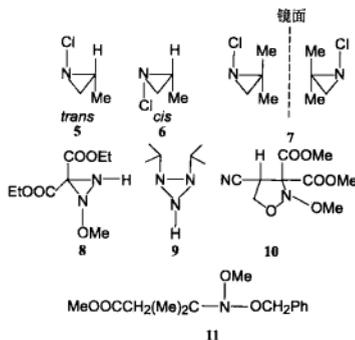


(3) 有三价手性原子的化合物 如果含锥形键^[30]的原子所连的三个基团互不相同, 那么推测该分子应有光学活性, 因为它的未共用电子对类似于第四个基团, 而且与其它基团有所区别。例如, X、Y 和 Z 互不相同的叔胺或伯胺是手性的, 从理论上来说应该可以拆分。人们作了许多尝试去拆分这些化合物, 但是到 1968 年他们全都失败了。这是因为棱锥形翻转, 即共用电子对在 XYZ 平面的两侧迅速振荡, 使分子变成它的

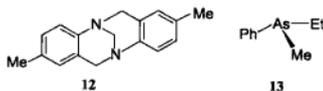


对映体^[31]。对于氮来说, 每秒钟会发生 2×10^7 次转化。取代氮衍生物^[32] (如: 胺、酰胺等) 的转化速度略慢。例如, *N*-甲基-2-氮杂二环 [2.2.1]庚烯中, 内型 (*endo*) 与外型 (*exo*) 甲

基的转化能垒为 0.3 kcal^[33]。此时形变张力和角张力都对转换能垒起作用。两类氮原子, 即三元环中的氮原子和与带未共用电子对的另一原子相连的氮原子, 其转换尤其慢。可是多年的研究表明, 即便是这些化合物, 锥形翻转还是太快, 以致不能拆分成单独的对映体。只有合成出兼有以上两种特征的化合物时才完成了拆分的任务^[26]; 即合成出氮原子在三元环中并且与带有未共用电子对的原子相连。例如, 2-甲基-1-氯吡丙啉的两个异构体 (5 和 6) 已经被分离出, 它们在室温下并不发生转化^[34]。在合适的条件下, 翻转能垒会导致化合物因三价手性氮原子的存在而具有光学活性。例如, 7 已经被拆分成单独的对映体^[35]。值得注意的是, 在这种情况下氮也是与带有未共用电子对的原子相连的。氧氮丙啉 (oxaziridines)^[36]、二氮丙啉 (diaziridine, 例如 8)^[37]、三氮丙啉 (triaziridines, 例如 9)^[38]、1,2-噁唑烷 (1,2-oxazolidine, 例如 10)^[39] 的构象稳定性已被证实, 尽管这些化合物中有些环是五元的。但是应注意, 在 10 中氮原子与两个氧原子相连。

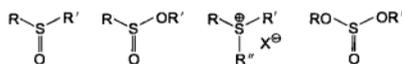


11 是氮原子与两个氧原子相连的化合物, 在该结构中根本没有环, 但是它也可以拆分成 (+) 和 (-) 对映体 ($[\alpha]_D^{20} \approx \pm 3^\circ$)^[40]。这个化合物以及在同一篇文献里报道的其它很多类似的化合物, 都是含有无环的三价手性氮原子的光学活性化合物的第一批例子。但是, 11 是光学不稳定的, 在 20°C 下可以发生外消旋化, 半衰期是 1.22h。一个类似的化合物 (在 11 中用 OEt 取代 OCH₂Ph) 有较长的半衰期, 在 20°C 下为 37.5h。

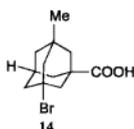


当氮原子存在于桥头时, 锥形的转化当然被阻止了。如果这些分子具有手性, 那么即使分子结构中没有上面所说的那两个特征也能拆分,

如,已经制备出具有光学活性的 **12** (Tröger碱)^[41]。磷的锥形翻转转化较慢,而砷更慢^[42]。具有光学活性的非桥头磷^[43]、砷和铋化合物已经被拆分出(例如 **13**)^[44]。亚砷、亚磺酸酯、铊盐和亚硫酸盐中的硫具有锥形键。这些化合物中的每一类都有被拆分的实例^[45]。一个有趣的例子是 (+)-Ph¹²CH₂SO¹³CH₂Ph, 尽管这个亚砷的两个烷基只有¹²C和¹³C的差异,但该化合物的 $[\alpha]_{280}$ 却为 $\pm 0.71^\circ$ ^[46]。



(4) 合适取代的金刚烷 在桥头有四个不同取代基的金刚烷是手性的,具有光学活性。例如, **14** 的光学异构体已经被拆分开^[47]。这类分子是一种推广的正四面体,其对称性也与任何四面体一样。



(5) 旋转受限产生的不对称垂直平面 有些化合物分子中并没有不对称碳原子,但是因为它们有如图 4.2 所示的结构,它们仍然是手性的。对于这些化合物,我们可以画出两个垂直面,但其中任何一个都不是分子的对称面。如果分子关于其中某个平面对称,那么该分子就能与它的镜像重合,而这样的平面就是该分子的对称面。这些要点可以举例说明。

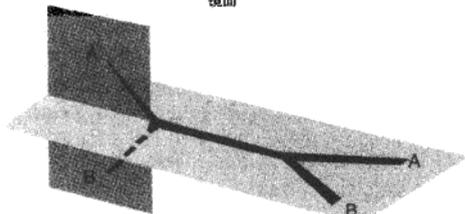
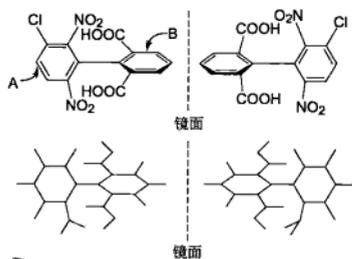
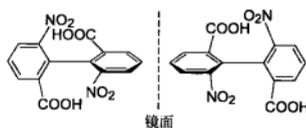


图 4.2 两个相互垂直的非对称面

邻位含有四个大基团的联苯,由于位阻的影响,分子不能围绕中心的键自由旋转^[48]。在这

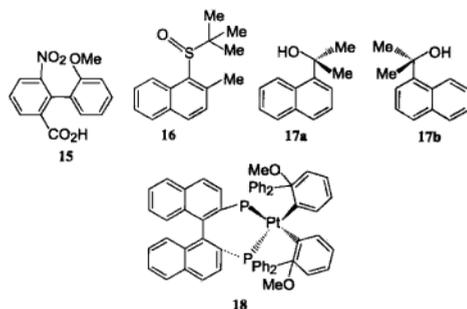
类化合物中,两个芳环处在相互垂直的两个平面上。如果某一个环上的取代基是对称的,那么该分子就有一个对称面。

例如,假设 B 环的取代是对称的,那么就存在一个与 B 环垂直的平面,该平面包含了 A 环上所有的原子和基团,同时将 B 环及环上的取代基对称地分成两部分。因此它就是该分子的一个对称面,这个化合物是非手性的。另一种情况:



该分子中没有对称面,是手性分子,很多这样的化合物已经被拆分开。要注意,对位的基团不会造成对称面的丢失。只因转动受阻或大大减慢而可以拆分的异构体叫做阻转异构体(atropisomers)^[49]。9,9'-二蒽也是旋转受阻的,是阻转异构体^[50]。

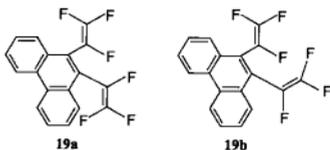
为了使旋转受阻,环上并不一定需要四个大的邻位基团。对于有三个甚至只有两个基团的化合物,如果基团足够大,也可以阻止旋转。如果取代基合适,还可以拆分开。联苯-2,2'-双磺酸就是一个例子^[51]。有时,那些取代基大到使旋转变慢,但不能完全阻止旋转。在这种情况下,某些制备出来的有光学活性的化合物在放置时可能缓慢发生外消旋化。例如, **15** 在 25℃ 乙醇中失去光学活性的半衰期是 9.4 min^[52]。旋转被更大程度阻碍的化合物,如果用较高的温度补偿必要的能量,以使得这些基团可以相互通过,往往也可以发生外消旋化^[53]。



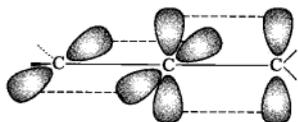
在其它体系中也有阻转异构体。例如,亚砷 **16**, 形成阻转异构体的转换能垒是 18~19 kcal/mol^[54]。受阻的 α -萘酚, 如 **17**, 存在 *sp*-阻转异构体 (**17a**) 和 *ap*-阻转异构体 (**17b**)^[55]。在金属有机化合物中也有阻转异构

体,例如,用2,2'-双(二苯基膦)-1,1'-联萘(R-BINAP,参见第576页)反应得到的双膦铂配合物**18**^[56]。

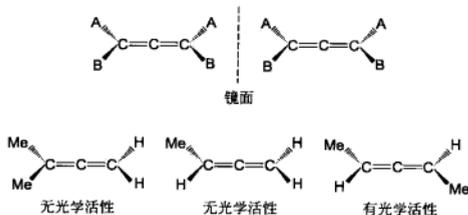
在一些情况下,由于旋转受限而可以分离出异构体。在9,10-双(三氟乙烯基)菲(**19**)中可以形成扭转的非对映异构体(参见第70页)。**19a**和**19b**转化的 K 值是0.48, $\Delta G^\ddagger = 15.1 \text{ kcal/mol}$ ^[57a]。阻转异构体的分离有赖于所分离的化合物与溶剂的相互作用,例如秋水仙碱的阻转异构体已被分离、鉴定出,并已研究了其二色性^[57b]。



丙二烯的中心碳采取 sp 杂化形式。余下的两个 p 轨道相互垂直,并各自与一个相邻碳原子的 p 轨道重叠,迫使与之相连的每个碳上剩余的两个键处在互相垂直的平面上。因而丙二烯的结构如图4.2所示。



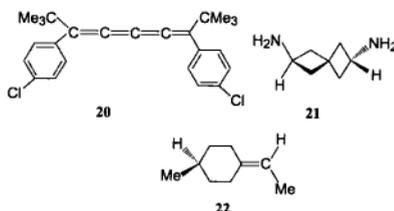
与联苯一样,丙二烯只有当两侧都是不对称取代时,才是手性的^[58]。例如:



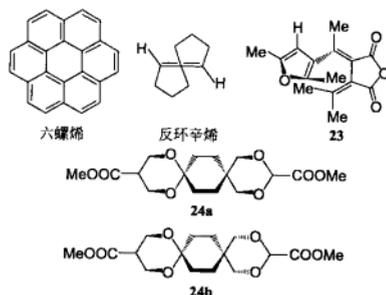
这种情况与基于双键的顺反异构完全不同(参见第76页)。如果是顺反异构,四个基团应在一个平面上,所形成的异构体不是对映异构体,也不具有手性。而丙二烯两侧的基团分别处在两个垂直面中,异构体是有光学活性的对映异构体。

当存在三、五或其它任意奇数个累积双键时,轨道重叠使两端的四个基团处于同一个平面,可以观察到顺反异构。当存在四、六或任意偶数个累积双键时,情况类似于丙二烯的,相应分子可能有光学活性。化合物**20**已经被拆分开^[59]。

类似性质的其它类型分子结构见图4.2,如果这些分子两侧都是非对称的,那么也同样是手性的,这类化合物包括螺环化合物(spirane,例如**21**),和有环外双键的化合物(例如**22**)。



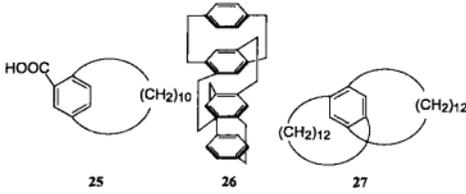
(6) 螺旋产生的手性^[60] 有些分子具有螺旋形状,其螺旋的方向可能是左手或右手方向,目前已经制备出几种具有这类结构特征的手性分子。整个分子可能不能构成完整的一圈螺旋,但这并不改变其左右手性质的存在。六螺烯^[61]就是这样的例子,因为基团之间的拥挤,六螺烯分子的一侧位于另一侧之上^[62]。庚间三烯并庚间三烯本身不是平面形分子(参见2.2.3节),它的扭转结构使其具有手性,但是对映异构体之间转化很快。螺旋烃的旋转异构能垒大约是 22.9 kcal/mol ,当有取代基存在时能垒会显著提高^[63],螺旋烃的二价负离子也保持其手性^[64]。1,16-二氮杂[6]螺烯已经被制备出来,有趣的是,它并没有起到质子海绵(proton sponge)的作用(参见第168页),因为螺旋结构使碱性的氮原子相距太远了^[65]。



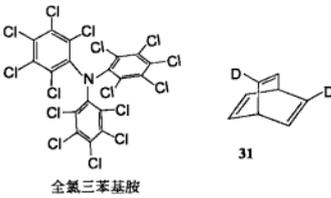
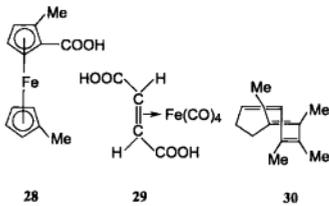
反式环辛烯(参见第76页)也显示螺旋手性,因为它的碳链必须位于双键的一侧之上另一侧之下^[66]。相似的螺旋手性也出现在俘精酸酐(**23**)^[67]和二螺-1,3-二噁烷(**24**)中,后者有两个对映异构体——**24a**和**24b**^[68]。

(7) 其它类型旋转受阻引起的光学活性取代的对环芳烷可能有光学活性,例如**25**,并已经被拆分开^[69]。此结构中手性的产生是因为苯环的旋转不能使羧基穿过脂链环。很

多手性的层状环芳烷（例如 **26**）已经被制备出^[70]。

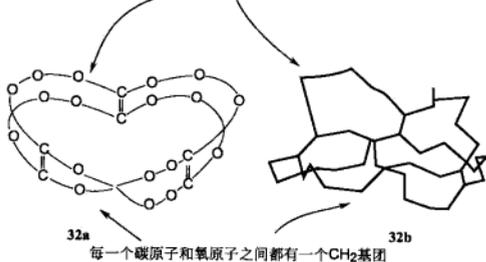


另一个有不同类型手性的环芳烷是 [12] 对环芳烷 (**27**)，手性的产生是由于两个与中心苯环相连的环的相对取向不同而引起的^[71]。在一个环上至少有两个不同取代基的茂金属化合物也具有手性^[72]。几百种这样的化合物已经被拆分开，例如 **28**。适当几何构型的其它金属络合物中也发现了手性^[73]。例如，反丁烯二酸四羰基铁 (**29**) 已经被拆分开^[74]。1,2,3,4-四甲基环辛四烯 (**30**) 也具有手性^[75]，这个盆状分子（见 2.2.5 节）中，既没有对称面也没有像转轴。另一个化合物是螺旋桨状的全氯三苯基胺，由于旋转受阻而具有手性，其对映体已经被拆分^[76]。桶烯的 2,5-二取代衍生物 **31** 是手性的，而其母体烃及其单取代衍生物却没有手性。化合物 **31** 的光学活性形式已经被制备出^[77]，这是另一个由同位素取代而产生手性的例子。化合物 **32** 的主分子链是一个 Möbius 带形式^[78]。



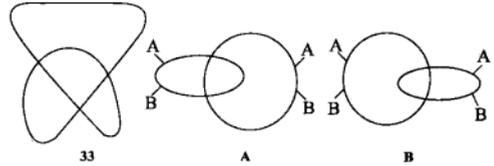
全氯三苯基胺

每两个氧原子之间有一个 CH_2-CH_2 基团



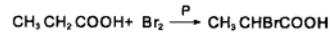
每一个碳原子和氧原子之间都有一个 CH_2 基团

这个分子中既没有手性碳也没有刚性的结构，但是它却既没有对称面又没有像转轴。化合物 **32** 已经被合成，而且实验证明该化合物具有手性^[79]。包含 50 个或 50 个以上碳原子的环，应该存在绳结一样的结构 (**33**，以及第 3 章结构 **37**)。这种绳结结构不能与它的镜像重合。杯芳烃^[80]、冠醚^[81]、索烃和轮烷（参见 3.3.5 节）如果取代合适的话，也可以是手性分子^[82]。例如，**A** 和 **B** 就是不能相互重合的实物与镜像。



4.1.3 手性中心的产生

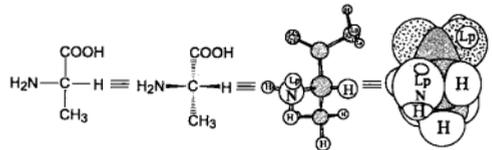
引起光学活性的分子中的任意结构特征都可以被称为手性中心。在许多反应中会产生新的手性中心，例如：



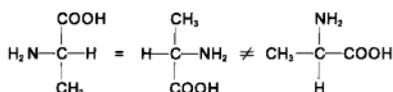
如果试剂和反应条件都是对称的，那么产物一定是外消旋混合物。如果起始物和反应条件都没有光学活性，那么就不可能产生有光学活性的物质^[83]。在采用外消旋混合物时，此说法也成立。于是外消旋的 2-丁醇用 HBr 处理时，必然产生外消旋的 2-溴丁烷。

4.1.4 Fischer 投影式

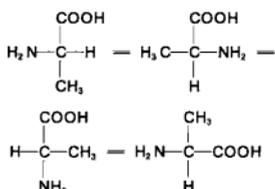
为了充分理解立体化学，观察分子模型（如图 4.1 所画的那些结构）是非常有用的。但是将分子模型写在纸上或画在黑板上并不方便。在 1981 年，Emil Fischer 提出的 Fischer 投影式，即在纸上描述正四面体的方法，对化学研究非常实用。按照规定，是这样拿模型的：指向纸前面的两根键处于水平方向，指向纸后面的两根键处于垂直方向。



为了从这种表示方法中获得正确的结果，必须记住这种表示法是投影，应采取与验证重合性的模型不同的处理方法。每一个平面都可以与它的镜像重合，因而对这些投影式必须加以限制，不能使它们离开黑板或纸面，也不能转动 90° ，但可以作 180° 的转动：



也可以固定某个基团，顺时针或逆时针转动其余三个基团（因为这一点用模型可以证明）：

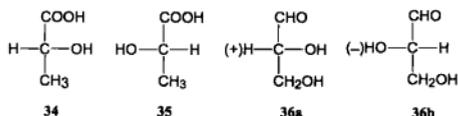


但是，任何两个基团的交换会使对映体变成它的镜像（这条原则既适用于模型也适用于 Fischer 投影式）。

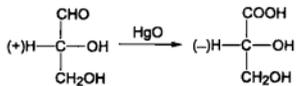
基于这些限制，可用 Fischer 投影式代替模型，讨论含不对称碳的分子是否能与它的镜像重合。但是，对于由除不对称原子之外的其它因素引起的手性分子来说，采用这种方法就不是那么方便，因此在纸上观察这些分子时必须使用立体图像，此时关于纸面的限制也就不存在了。

4.1.5 绝对构型

假定我们有两支试管，一支盛（-）-乳酸，另一支盛（+）-乳酸。而乳酸的结构为 **34** 或 **35**。我们如何知道哪支试管对应哪种乳酸呢？



在 20 世纪初化学家提出了这个问题，并且发现他们当时无法解决这个问题——无论是乳酸还是任何别的化合物。因而 Rosanoff 建议选择一个化合物作为标准，并人为指定它为某一构型。考虑到甘油醛与糖的关系，所以选择的化合物是甘油醛。指定（+）-甘油醛的构型为 **36a**，并被标记为 D。（-）-甘油醛被指定为 **36b**，用 L 标记。一旦选定了标准，就将其它化合物与甘油醛关联。例如，用氧化汞（HgO）氧化（+）-甘油醛，产生（-）-甘油酸：



由于反应时没有改变中心碳的构型，因此可以断定（-）-甘油酸具有和（+）-甘油醛一样的构型，因而（-）-甘油酸也是 D 型的。这个例子着重指出了构型一样的分子使平面偏振光偏转的方向不必相同。这个事实并不使我们感到意外，

因为我们已经知道同一化合物在不同条件下可能使平面偏振光偏转的方向不同。

甘油酸的构型一旦确定（从与甘油醛的关系而确定），其它化合物就能与甘油醛或甘油酸发生关联。关联新化合物之后，其余化合物又可与这些新化合物相关联。依照这种方法，现在已经将成千上万的化合物间接地与 D-或 L-甘油醛关联起来，而确定其它化合物构型的前提是指定使偏振光平面向左偏转的乳酸异构体 **34** 的构型为 D。甚至一些没有不对称原子的化合物，例如联苯和丙二烯，也已经纳入 D 系列或 L 系列了^[84]。当化合物纳入 D 系列或 L 系列时，它的绝对构型也就可以认为是知道了^[85]。

到 1951 年，已经有可能证明 Rosanoff 的主观指定是否正确。普通的 X 射线结晶学不能区分 D 或 L 异构体，但 Bijvoet 等^[86]使用一种特殊技术可以观察酒石酸钠铷的结构，并发现 Rosanoff 当初做出了正确的指定。第一个真正的绝对构型是从酒石酸盐的结构中获得，这或许是一个历史上的巧合，因为 Pasteur 对酒石酸的另一个盐也有过重大发现。

尽管前人普遍使用 D 和 L 表示绝对构型，但这方法不是没有缺点的。因为对映体标记为 D 或 L 常常依赖于与它关联的化合物。对映体可能通过五步或六步反应与已知的 D 型化合物建立联系，也可能通过另外五步或六步反应与同一已知 L 型化合物建立联系。在这种情况下，就必须对该化合物的绝对构型进行选择。因为这个以及其它缺陷，除了碳水化合物和氨基酸等化合物，DL 体系现在已不再使用。

4.2 Cahn-Ingold-Prelog 体系

替代 DL 体系的是 Cahn-Ingold-Prelog 体系。在该体系中，不对称碳上的四个基团按照一定顺序规则分出等级^[87]。为了研究方便，我们只规定了以下几条原则，这对大多数手性化合物而言已经足够了。

(1) 取代基依照与手性碳原子直接相连原子的原子序数减少的顺序排列。

(2) 如果分子中有两个或更多相同原子与不对称碳相连，则由第二个原子的原子序数确定顺序。例如，在 $\text{Me}_2\text{CH}-\text{CHBr}-\text{CH}_2\text{OH}$ 中，由于氧的原子序数高于碳的原子序数，所以 CH_2OH 基团放在 Me_2CH 基团之前。注意，尽管在 Me_2CH 中有两个碳而在 CH_2OH 中只有一个氧也是这种排列顺序。如果与第二个原子相连

的两个或更多的原子仍相同的话，则由第三个原子确定顺序，依次类推。

(3) 除氢以外的所有原子，形式上假定都是四价的。实际化合价较小的原子（如氧、氮或碳负离子）就用虚拟原子（phantom atoms）（用下标 0 标识）把化合价补充到 4。这些虚拟原子的原子序数被指定为 0，当然排在最低。于是基团 $-^+NHMe_2$ 就比 $-NMe_2$ 排的位次高些。

表 4.1 常见的四个基团在 Cahn-Ingold-Prelog 体系中的处理方法

基团	处理方法	基团	处理方法
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C}=\text{O} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{C}-\text{O}_{000}-\text{C}_{000} \\ \\ \text{O}_{000} \end{array}$	$\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$	$\begin{array}{c} \text{C}_{000} \text{ H} \\ \quad \\ \text{C}-\text{C}-\text{C}_{000} \\ \quad \\ \text{C}_{000} \text{ C}_{000} \end{array}$
$-\text{CH}=\text{CH}_2$	$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{H} \\ \quad \\ \text{C}-\text{C}-\text{C}_{000} \\ \quad \\ \text{C}_{000} \text{ H} \end{array}$	$-\text{C}_6\text{H}_5$	$\begin{array}{c} \text{C}_{000} \\ \\ \text{C}-\text{C} \\ \quad \\ \text{C}-\text{C}-\text{C}_{000} \\ \quad \\ \text{C}_{000} \text{ C}_{000} \end{array}$

(4) 氡排在氙的前面，而氙又排在氢的前面。任何质量较高的同位素（例如 ^{14}C ），同样比任何质量低的同位素在先。

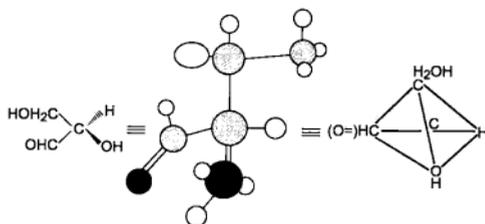
(5) 假定双键和叁键好像被分成两根或三根单键，例如表 4.1 中的例子（请留意对苯基的处理）。注意在 $\text{C}=\text{C}$ 双键中，将这两个碳原子的每个都视为与两个碳原子相连。

作为练习，我们将表 4.1 的四个基团比较一下： $-\text{CHO}$ ， $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ， $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 和 $-\text{C}_6\text{H}_5$ 。这四个基团的第一个原子分别连有（H，O，O）、（H，C，C）、（C，C，C）和（C，C，C）。这就足以证明 $-\text{CHO}$ 排在第一，而 $-\text{CH}=\text{CH}_2$ 排在最后，因为即使只有一个氧也排在三个碳之前，三个碳排在两个碳和氢之前。为了将剩下的基团分类，我们必须沿着链进一步观察。注意， $-\text{C}_6\text{H}_5$ 有两个（C，C，C）的碳与（C，C，H）相连，第三个是（ $_{000}$ ），而 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 只有一个（C，C，H）和两个（ $_{000}$ ），因此 $-\text{C}_6\text{H}_5$ 排在 $-\text{C}\equiv\text{CH}$ 前面。

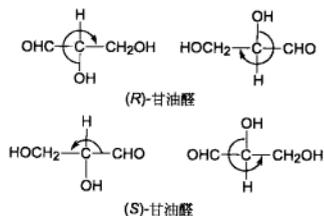
应用上面的规则，一些基团按递减顺序排列是： COOH 、 COPh 、 COMe 、 CHO 、 $\text{CH}(\text{OH})_2$ 、邻甲苯基、间甲苯基、对甲苯基、苯基、 $\text{C}\equiv\text{CH}$ 、叔丁基、环己基、乙烯基、异丙基、苄基、新戊基、烯丙基、正戊基、乙基、甲基、氘、氢。因而甘油醛的四个基团排列顺序是 OH 、

CHO 、 CH_2OH 、 H 。

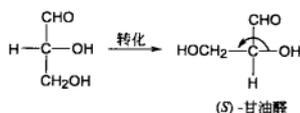
顺序确定后，即可以这种方式放置分子：将排序最低的基团远离观察者，其它基团按从大到小顺方向旋转，如果旋转的方向是顺时针的，那么该分子以（R）表示；如果是逆时针方向的，以（S）表示。对甘油醛来说，其（+）-对映体是（R）构型：



当化合物以 Fischer 投影式表示时，不用三维结构式也能容易地确定构型^[86]。如果排序最低的基团是在顶部或底部（因为这是两个远离观察者的位置），而其它三个基团的减小顺序是顺时针方向的，那么该分子就是（R）构型，例如：



如果排序最低的基团不在顶部或底部，可以与顶部或底部的基团进行简单交换，这样的得到的是原分子的对映异构体，例如：



因此，原来的化合物是（R）-甘油醛。

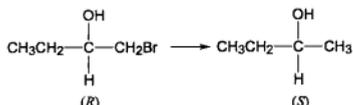
Cahn-Ingold-Prelog 体系相当明确，可以很方便地应用于大多数情况中。将一个对映体标记为（R）或（S）并不依赖于相互关系，当然在应用这种体系之前必须知道构型，构型的确定依赖于相互关联。Cahn-Ingold-Prelog 体系也已经推广到不含不对称原子的手性化合物中^[89]。一系列新的规则被提出用于明确解释一些不常见的情况，例如环芳烷和其它体系^[90]。

4.3 测定构型的方法^[91]

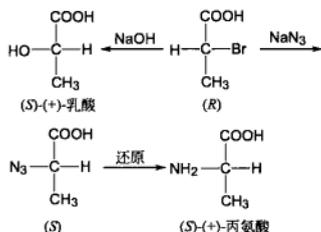
在所有方法中^[92]，都需要将未知构型的化合物与已知构型的另一化合物联系起来。这样做

的最重要的方法有：

(1) 在不干扰手性中心的前提下，将未知构型化合物转变为已知构型的化合物，或将已知构型的化合物转变未知构型化合物。可参见上述甘油醛-甘油酸的例子(4.1.5节)。既然手性中心未被干扰，那么显然未知物构型和已知物构型应当是一样的。当然这并不意味着，若已知物是(R)型，未知物也是(R)型。例如，当(R)-1-溴-2-丁醇在不干扰手性中心的条件下被还原成2-丁醇时，尽管构型没有改变，产物却是(S)异构体，因为 CH_3CH_2 排列位次比 BrCH_2 低，比 CH_3 高。



(2) 在已知机理的前提下令手性中心的构型翻转。例如， $\text{S}_{\text{N}}2$ 机理使不对称碳构型发生转化(参见第191页)。正是通过一系列这样的转化，将乳酸与丙氨酸关联起来：



也请参见第192页的讨论。

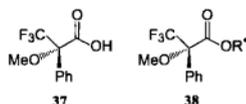
(3) 生物化学方法。在许多类似的化合物里，例如氨基酸和某些类型的甾类化合物，特定的酶通常会只进攻一种构型的分子。例如，如果某个酶只能进攻八种氨基酸的L型结构，那么对于未知的第九种氨基酸的进攻，也将是针对L型的。

(4) 光学比较法。有时能用旋光的符号和大小来确定哪个异构体具有哪种构型。在同系物中，旋光通常是沿着一个方向逐渐变化的。如果该系列已知构型的成员足够多，那么遗漏成员的构型可用类推法可以确定。此外某些基团对母体分子旋光的贡献或多或少地在一个固定范围内，尤其对于母体是甾族化合物这种刚性体系。

(5) Bijvoet的X射线方法可以直接给出结果，这一方法已经用于许多实例中^[86]。

(6) 测定对映异构体成分的最有用的方法是用一个手性非外消旋试剂来衍生醇，而后用气相色谱检查产物中非对映异构体的比例^[93]。这样

的衍生试剂有很多，不过用的最常用的是 α -甲基- α -三氟甲基苯乙酸(MTPA，或称 Mosher 酸，37)^[94]。该酸与一个手性非外消旋醇(R^*OH)反应得到的 Mosher 酯(38)，可以用 ^1H 或 ^{19}F NMR 以及色谱技术来分析非对映异构体的组成^[95]。



(7) 测定一些分子的绝对构型时，也会使用其它方法，例如旋光色散^[464]、圆二色谱^[455,456]和不对称合成(参见4.4.6节)。旋光色散(ORD)是检测比旋光度 $[\alpha]$ 与波长的函数关系^[457]。也可以测定比旋光度 $[\alpha]$ 或者摩尔旋光度 $[\phi]$ 随着波长的变化，比旋光度或摩尔旋光度与波长的曲线关系通常与所研究物质的手性有关。总体来说，旋光度的绝对值随着波长的减少而增加。CD的结果体现的是非外消旋样品在一定光谱范围内对左、右旋圆偏振光吸收的差异，在这个光谱范围内的吸收谱带是各向异性光谱或者可见电子光谱^[458]。ORD和CD最基本的用途是研究构型或构象^[459]。构型和构象的分析也常应用红外和振动圆二色谱(VCD)^[460]。

在很多应用这些技术的实例中有一个方法较为有效：在衍生化1,2-二醇的研究中，Snatzke和Frelek提出采用 $[\text{Mo}_2(\text{AcO}_4)]$ ^[461]，将生成的络合物暴露在空气中，在大多数情况下将产生很强的诱导圆二色谱(ICD)。这个方法可以备用于各种1,2-二醇^[462]。

(8) Kishi和他的同事^[463]开发了一个各种分子在手性溶剂中的NMR数据库，这个数据库可以用于指认相对和绝对的立体化学，而不需要衍生化或者降解。Kishi认为这个数据库是“通用的NMR数据库”^[464]。数据库中提供的二醇(39)的数据很好地说明了这个方法。图4.3中给出了化合物39(100MHz)碳谱化学位移平均值以及在DMBA(N, α -二甲基苯胺)中的化学位移值。实验记录了在两种对应异构体溶剂中的谱图，其中实心条带代表在(R)-DMBA中的信号，而阴影条带代表在(S)-DMBA中的信号。X轴和Y轴分别代表碳原子编号和化学位移差值 $\Delta\delta(\delta_{39a-h} - \delta_{\text{ave}})$ 。这张图就是从(R)、(S)-DMBA溶剂中“ ^{13}C NMR数据库”中获取的，这个图显示了某一给定的非对映异构体的每一个碳原子的化学位移与该碳原子平均化学位移的偏

差。在 (*R*)、(*S*)-DMBA 溶剂中，每一个非对映异构体的 NMR 图谱都基本一样，但是与其它非对映异构体的 NMR 谱图不同，这说明可以利用数据库中在 (*R*)-DMBA 和/或 (*S*)-DMBA 溶剂中的谱图预测结构单元最初形式的相对立体化学结构^[485]。

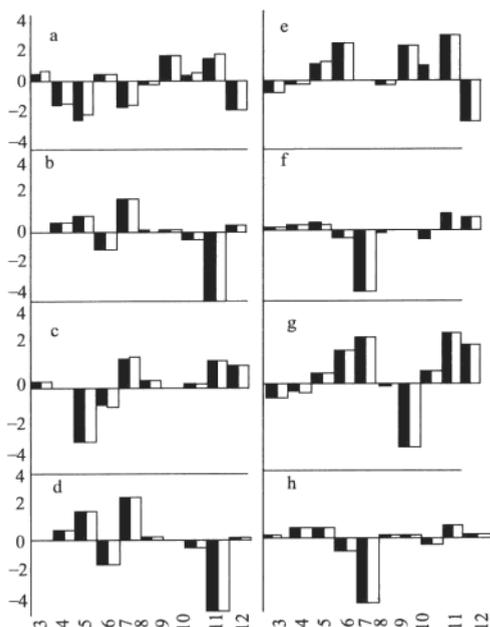
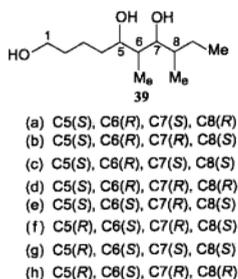
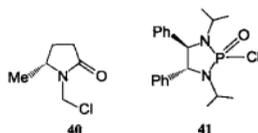


图 4.3 ¹H NMR 立体化学指认分析

¹H NMR 分析方法被用于研究 β -羟基酮的立体化学结构，这是通过对 β -羟基酮的 (*R*)- α -甲基单元 ABX 系统的可视化分析所完成的^[486]。由于 β -羟基酮可以通过羟醛缩合反应衍生而来，这个新的方法在有机合成中非常有用。另一种方法是利用 ¹³C NMR 来判断 2,3-二烷基戊烯酸的相对立体结构^[487]。

与铜系位移试剂形成配合物可使 MTPA 酯的信号被拆分开，从而确定对映异构体组成^[96]。这种方法和其它相关方法^[97]的效用已被评价，

并发现这是一个确定醇类 (*R*'OH) 绝对构型的好方法^[98]。还有许多可用来确定醇和胺的对映体纯度的其它试剂，其中的两个是 40 和 41。甲基氯内酰胺 (40) 和 *R*'OH 或 *R*'NHR (*R*'NH₂)^[99] 反应，形成的衍生物可以用 ¹H NMR 分析。41 与醇盐 (*R*'O⁻)^[100] 反应生成的衍生物可以用 ³¹P NMR 分析。关于检测光学纯度的更详细的讨论请阅读 4.3.5 节。



其它方法，例如旋光色散^[101]，圆二色谱 (CD)^[101] 和不对称合成 (见 4.3.3 节) 也已经得到应用。

4.3.1 光学活性的产生

或许要问，为什么只有手性分子能使平面偏振光偏转？理论上这个问题已经被探明，可以非常简单地解释如下^[102]：

当一束光遇上透明物质中的分子时，该光束由于与分子作用而减速。这种现象一般引起光的折射，光速的降低与物质的折射率成正比。相互作用的程度依赖于分子的极化性。平面偏振光可以被认为由两种圆偏振光组成。圆偏振光绕光轴方向呈螺旋状传播（也许仅仅可能是这样，如果我们能看见波的话），两种圆偏振光中一种是左手螺旋的，另一种是右手螺旋的。当平面偏振光通过对称区域时，这两种圆偏振光以同样速度前进。但是，手性分子有不同的极化性，这依赖于螺旋光是从左还是从右接近。假设一种圆偏振成分从左面接近分子，那么就与从右面接近时的极化性不同（因此一般来说有不同折射率），并以不同程度减慢。也就是说，左手和右手方向的圆偏振光成分以不同速率前进，因为它们各自减慢的程度不同。可是，对同一束光的两种成分以不同速度前进是不可能的，因此，实际上发生的情况是较快的成分“拉住”了较慢的成分，引起平面的偏转。根据分子中键的折射和基团的极化性，已经设计出推测旋光符号和大小的经验方法^[103]，并且这些方法在许多场合中给出相当满意的结果。

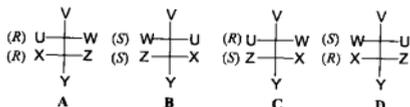
液体和气体分子的取向是随机的。有些分子因为有对称面而无光学活性，但这些分子采取使分子对称面与光的偏振面一致的取向的可能性很小。当分子采取这样的取向时，这些特殊分子不会使偏振面偏转，可是大多数的其余分子却并不

采取这种取向，因而会使偏振面发生偏转，尽管分子是非手性的。之所以没有出现对偏振光的净偏转是因为，大量存在的分子具有各种取向，在光路上总会再遇上一个与前一分子取向相反分子，从而将偏转的光又偏转回来。尽管几乎所有的分子都分别使偏振面偏转，但总旋光还是零。但是对手性分子而言（若不是外消旋混合物），不存在相反的取向，所以有净旋光。

在非手性溶剂中用 CD 测量手性分子溶液时，观察到了一个很有趣的现象：有时候手性溶剂对 CD 强度有 10%~20% 的贡献。显然，手性化合物可以诱导产生一个手性的溶剂化结构，即使溶剂分子本身是非手性的^[104]。

4.3.2 含有不止一个手性中心的分子

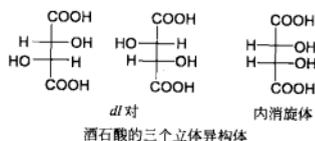
当分子具有两个手性中心时，每个中心都有它自己的构型。每个中心可用 Cahn-Ingold-Prelog 法确认为 (R) 或 (S) 构型。这样共有四个异构体，因为第一个手性中心可能是 (R) 或 (S)，所以第二个手性中心也可能是 (R) 或 (S)。既然一个分子只能有一个镜像，所以其余三个中只有一个是 A 的对映异构体，这就是 B [(R) 手性中心的镜像总是 (S) 手性中心]。化合物 C 和 D 是第二对对映异构体，C、D 与 A、B 是非对映异构体 (diastereomer) 的关系。非对映异构体可以定义为“不是对映异构体的立体异构体”。C 和 D 是对映异构体，必然有除了在 4.1 节提到的特殊性之外的完全相同的性质，A 和 B 也是如此。然而，A、B 的性质与 C、D 不一样。它们有不同的熔点、沸点、溶解度、反应性和一切其它物理、化学及光谱性质。这些性质通常很相似但不完全相同。其实，非对映异构体的比旋光度不同。的确，一个非对映异构体可能是手性的，能使平面偏振光偏转，而另一个非对映异构体可能是非手性的，完全不能使平面偏振光偏转（我们在下面可以看到这样的例子）。



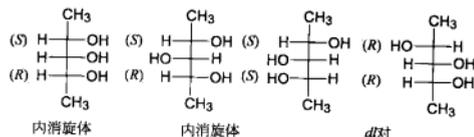
现在可以看出为什么 4.1 节中称，一对对映体与另一个手性分子的反应速率不同，而非手性分子反应速率一样。在后一种情况，由 (R) 对映体和另一分子形成的活化络合物就是由 (S) 对映体和同一分子形成的活化络合物的镜像。既然两个活化络合物是对映的，于是它们的能量一样，形成它们的反应的速率也必然一样

（参见第 6 章）。可是，当 (R) 对映体与 (R) 构型的手性分子反应时，该活化络合物的两个手性中心构型是 (R) 和 (S)，而由 (S) 对映体形成的活化络合物构型是 (S) 和 (R)。这两个活化络合物是非对映的，能量不同，因此形成的速率也就不同。

具有两个手性中心的化合物（没有不对称碳的手性化合物，或有一个不对称碳和另一类手性中心的手性化合物，也遵循这里所说的规则），虽然一般而言，最多可能异构体数目是 4，但某些化合物的异构体数目小于这个数。当一个不对称碳上的三个基团和另一个不对称碳上的三个基团相同时，其中一个异构体的分子中有一个对称面，因此即使该分子有两个不对称碳也没有光学活性，该异构体被称为内消旋体 (meso 式)，酒石酸就是一个实例。酒石酸只有三种异构体：一对对映体和一个没有光学活性的内消旋体。对于有两个手性原子的化合物，只有当一个手性原子上的四个基团和另一个手性原子上的一样时才有内消旋体。



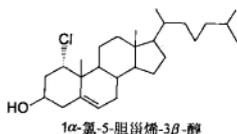
当分子中手性中心数目多于 2 时，异构体数可以用公式 2^n 计算，式中的 n 是手性中心数。有时异构体实际数目少于 2^n ，这是由于存在内消旋体的缘故^[105]。一个有趣的例子是 2,3,4-戊三醇（或其它类似分子）。当 C-2 和 C-4 均为 (R) 构型（或均为 (S) 构型）时，中间碳不是不对称碳，但当 C-2 或 C-4 其中一个为 (R) 构型另一个为 (S) 构型时，中间碳是不对称碳。这样的碳被称为假不对称碳 (pseudoasymmetric carbon)。在此例中存在四个异构体：两个内消旋体和一个 dl 对。学生们在这一部分需要掌握 Fischer 投影式变化的规则，这些异构体是不同的内消旋体与它的镜像重合，没有其它的立体异构体。只有一个手性中心的构型不同的两个非对映体叫差向异构体 (epimer)。



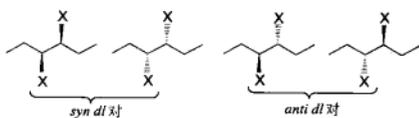
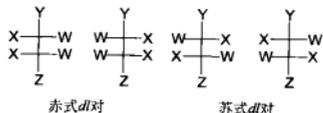
对于有两个或更多手性中心的化合物，每个手性中心的绝对构型必须分别测定。一般是采用

4.3节一开始所介绍的方法来确定一个中心的构型，而后再将此手性中心的构型与分子中其它手性中心关联。可采取的一种方法是X射线晶体学。但如前所述，X射线晶体学不能测定任一手性中心的绝对构型，只能指出分子中所有手性中心的相对构型，因此当一个手性中心的构型采用独立的方法确定后，同一分子的其它手性中心的构型才能确定。其它物理方法和化学方法也已用于测定绝对构型。

当有不止两个异构体时，化合物不同立体异构体的命名问题也就产生了^[2]。实际上，对映体应该叫同样的名字，以(R)和(S)，或D和L，或(+)和(-)来区分。在有机化学的初期，按习惯对每对对映体赋以不同名字，或至少缀以不同的前缀(例如，*epi-*，*peri-*等)。例如，己醛糖分别叫葡萄糖、甘露糖、艾杜糖等，尽管它们都是2,3,4,5,6-五羟基己醛的异构体(在它们的开链形式)。之所以这样命名，部分是由于缺乏异构体与构型对应关系的知识。目前异构体的命名已经习惯用(R)和(S)分别描述各个手性构型，当然在特殊情况下也用其它符号。例如就甾体而言，环系“平面”上方的基团以 β 表示，环系“平面”下方的基团以 α 表示。用实线描述 β 基团，虚线描述 α 基团。例如：



对许多开链化合物来说，有时使用从相应糖的名称所衍生的一些前缀，这些前缀是描述整个分子的而不是描述各个手性中心。常用的两个这样的字首为赤式(*erythro-*，又称赤藓式)和苏式(*threo-*，又称苏阿式)，这个两个前缀用来表示那些含两个不对称碳，且其中的两个基团相同而第三个基团不同的体系^[106]。当用Fischer投影式画出分子结构后，赤式指相同基团在同侧，此时若将Y变成Z就成为内消旋体；苏式指相同基团在异侧，此时若将Y变成Z，它还是*dl*对。在另一个用于指定立体异构体^[108]的系统^[107]中，使用符号*syn*和*anti*。分子的“主链”用通常的锯齿形画法，如果两个非氢取代基在主链所确定的平面的同一侧，则被定义为*syn*；否则为*anti*。

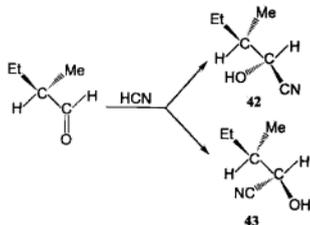


4.3.3 不对称合成

有机化学家通常希望能合成手性化合物的某一对映异构体或非对映异构体，而不是异构体的混合物。有两种方法可以实现这个想法^[109]：第一个方法比较常用，是从纯手性化合物开始，用一种不会影响手性中心的合成方法进行合成，如4.1.5节描述的甘油醛-甘油酸的例子。这种有光学活性的起始化合物可以通过前期的合成得到，或者拆分外消旋混合物获得(参见4.3.4节)。但是，更方便的方法是从自然界中得到。因为许多化合物，例如，氨基酸、糖和甾族化合物在自然界中是以单一对映体或非对映体的形式存在。这些化合物被认为是手性池，也就是能源不断地作为起始反应物的稳定化合物^[110]。

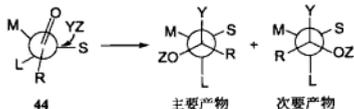
另一种基本的方法叫做不对称合成^[111]，或立体选择性合成。如前所述，光学活性的物质不能从没有光学活性的物质和反应条件下产生，因此真正的不对称合成是不可能的，除非采用前面提到的方法^[83]。但是，产生新手性中心时，如果存在不对称因素，两种可能构型的数量可能存在差异。我们分为以下四个标题讨论不对称合成。

(1) 活性底物(active substrate) 如果新手性中心产生于早已有光学活性的分子中，则形成的两个非对映体的数量不相等(偶然情况除外)。其理由是试剂进攻的方向由底物分子原有的基团确定。对于包含不对称 α -碳的酮的碳-氧双键的某些加成来说，Cram规则可以预测产物以哪个非对映体为主，即非对映选择性(*diastereoselectivity*)^[112]。

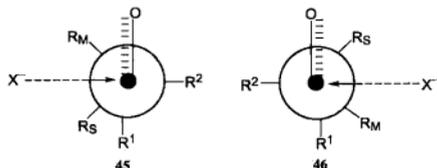


如果沿着分子轴观察，分子可以被描述成44所描述的那样(参见4.5.1节)，式中的S、M和L分别代表小、中、大基团。羰基氧位于小基团和中基团之间。该规则指出进攻基团优先进攻有小基团的那一侧平面。根据这个规则，可

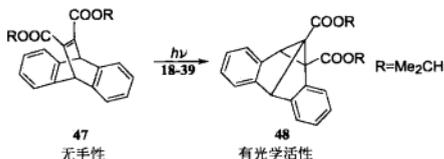
以推测生成 **43** 的量比生成 **42** 的量。



另一个用于推测非对映选择性的模型，是假设一个与反应物类似的过渡态，在此过渡态中进攻基团与 α -碳上负电性取代基的距离最远。过渡态模型 **45** 和 **46** 被用于推测非对映选择性，该模型被称为 Felkin-Anh 模型 (Felkin-Anh Model)^[113]。

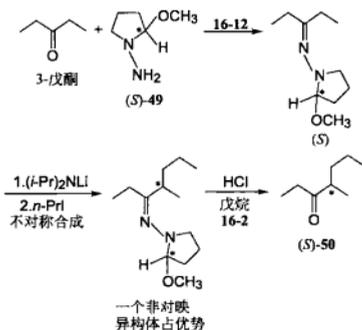


目前已经发现了许多属于这种类型的反应，其中某些反应的选择性接近 100% (例如反应 12-11 中的例子)^[114]。反应位置距离手性中心越远，原手性中心对新生成的手性中心的影响就越小，则生成的非对映体的数量差别也越小。

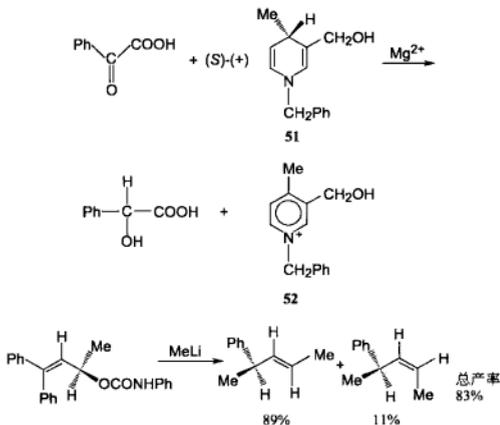


这种类型的不对称合成中有一个特殊例子，化合物 **47** 是一个非手性分子，但是形成的晶体有手性，紫外线照射会转化成单一手性的对映体 **48**^[115]。

通常可以通过①引入手性基团、②实施不对称合成和③已有手性基团的裂分等方法，将一个非手性化合物转化成手性化合物。例如，将非手性的 2-戊酮转化为手性的 4-甲基-3-庚酮 (**50**)^[116]。在此例中，>99% 的产物是 (S) 对映体。化合物 **49** 叫做手性助剂，因为它用于引入手性而后被除去。



(2) 活性试剂 一对对映体可以被与其中一个对映体反应快而与另一个对映体反应慢的活性试剂所分离 (这也是一种拆分的方法)。如果试剂的绝对构型已经知道，对映体的构型往往可以通过对机理的了解以及考察哪个非对映异构体形成得较多来确定^[117]。非光学活性分子中新手性中心的产生也可以用旋光试剂实现，但是选择性为 100% 的情况很少见。一个例子^[118] 是用光学活性的 4-甲基-N-苄基-3-羟甲基-1,4-二氢吡啶 (**51**) 还原苯甲酰基甲酸得到的苯基乙醇酸，产物中含有约 97.5% 的 (S)-(+)-异构体和 2.5% 的 (R)-(-) 异构体 (另一个例子见第 484 页)。要注意另一个产物 **52**，是非手性的。像这样的反应中，一个试剂 (此例中是 **51**) 它的手性给了另一个，此性质被称为自牺牲 (self-immolative)。在这个分子内反应的例子中，手性从一个原子转移给同一个分子上的另一个原子^[119]。

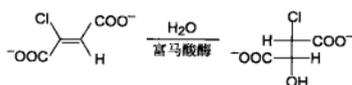


活性底物有选择地转化为两个对映异构体 其中一个的反应称为对映选择性 (enantioselective) 反应，该过程称为不对称诱导。这些术语常用于此类反应，以及下述的第 (3) 类与第 (4) 类反应。

当一个有光学活性的底物与一个有光学活性的试剂反应形成两个新的手性中心，有可能两个中心都会按照预期的方式构建。此类的过程称为双不对称合成 (double asymmetric synthesis)^[120] (参见第 586 页的例子)。

(3) 手性催化剂和溶剂^[121] 文献中有许多这样的例子，例如用氢和手性均相氢化催化剂，将酮和取代烯烃还原成具有光学活性 (可能不是光学纯) 的仲醇和取代的烷烃 (**16-23** 和 **15-11** 的反应)^[122]；在手性催化剂存在下醛和酮与有机金属化合物的反应 (参见 **16-27**)；在过氧化氢和

手性催化剂存在下, 烯烃转化为光学活性的环氧化物 (参见 15-48)。在某些例子中, 特别是均相催化剂催化下烯烃的氢化 (参见 15-11), 这种方法制备得到的对映体比率高达 98 : 2^[123]。使用手性催化剂或溶剂的其它例子还有: 在水和富马酸酶作用下, 将氯代富马酸 (它的双离子形式) 转化为氯代苹果酸双离子形式的 (一)-苏式异构体^[124]; 通过烯醇负离子与光学活性底物缩合制备光学活性的羟醛 (羟醛缩合, 见 16-39)^[125]。



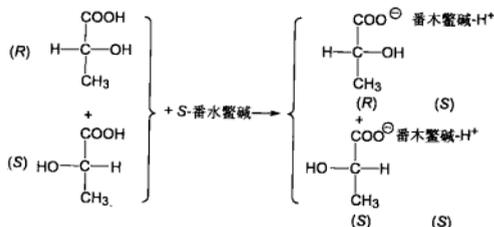
(一)-苏式异构体

(4) 在圆偏振光照射下的反应^[126] 如果引发非手性试剂光化学反应 (参见第7章) 的是圆偏振光, 那么在理论上有可能得到其中一种对映体较多的产物。但是, 该方法并不很有效。在某些例子中, 用左和右圆偏振光确实产生了旋光方向相反的产物^[127] (说明了该原理是合理的), 但是发展到现在, 产物中某一对映体过量的程度总是小于 1%。

4.3.4 拆分的方法^[128]

一对对映体可用几种方法拆分, 其中将对映异构体转变成非对映异构体再用分步结晶法分离, 是最常用的方法。采用这种方法或某些其它方法, 两个异构体都可以复原, 而有些方法却不免破坏其中一个异构体。

(1) 转变为非对映异构体 如果待拆分的外消旋体结构中具有羧基 (且没有强碱性基团), 就有可能与有光学活性的碱形成盐。如果所用的碱是 (S) 型的, 就会得到含有构型 (SS) 和 (RS) 的两种盐的混合物。虽然这些酸是对映体,



但所形成的盐却是非对映体, 性质也不同, 最常利用的特性是两种盐不同的溶解度。非对映异构体盐的混合物可以从合适的溶剂中结晶出来。既然溶解度不同, 那么最初形成的晶体中其中一种非对映异构体的含量就会多于另一种。此时过滤晶体, 会实现部分拆分。遗憾的是, 通常溶解度的差别并没有大到一次重结晶就实现彻底拆分。

为了达到彻底拆分, 通常必须使用分步结晶, 造成人力物力的很大浪费。所幸的是, 具有光学活性的天然存在的碱 (主要是生物碱) 可以较好地应用于这种方法。最常用的天然碱是番木鳖碱、麻黄碱、马钱子碱和吗啡。两个非对映体一经分离, 把盐再变回游离酸很容易, 复原的碱还可再次使用。

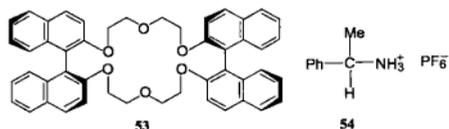
多数羧酸可采用上述方法拆分。当分子中没有羧基时, 在拆分之前往往先将其转化为羧酸。但是, 变成非对映异构体的策略并不局限于羧酸, 其它基团^[129] 也可与光学活性试剂连接起来^[130]。外消旋的碱与手性酸反应可以变成非对映异构体的盐。醇^[131] 可以变成非对映异构的酯, 醛变成非对映异构的腈等。甚至烷烃与尿素也可以变成非对映异构加合化合物^[132]。尽管尿素不是手性化合物, 但会形成笼形结构^[133]。手性冠醚通过形成非对映异构络合物^[134], 已经用于分离脂肪铵和芳铵离子的对映异构混合物 [参见下文(3)]。反环辛烯 [4.1.2 节(6)] 就是通过转变为包含光学活性胺的铂络合物而拆分的^[135]。

分步结晶是分离非对映异构体常用的最好方法。当使用该方法时, 非对映异构体盐的双相图可以用来计算光学拆分效率^[136]。但它的过程冗长并只限于固体, 促使人们寻求其它方法。分馏只给出有限的分离, 而气相色谱法^[137] 和制备液相色谱法^[138] 更加有用, 在许多场合已代替了分步结晶, 特别是待拆分的样品量很少的时候^[139]。

(2) 差别吸收 当外消旋混合物加载于色谱柱上时, 如果柱内填充的是手性物质, 原则上这些对映体将以不同速率沿柱往下流动, 因此无须变成非对映异构体就可以分离^[139]。纸、柱、薄层^[140] 和气相及液相色谱法^[141] 都已经成功地应用于拆分。例如, 用淀粉柱色谱可以将外消旋苯基乙醇酸 (苦杏仁酸) 完全拆分^[142]。很多人通过使用手性吸收剂填充的色谱柱, 用气相和液相色谱法实现了对映体分离^[143]。填充手性材料的色谱柱现在已经商品化, 可用于分离某些类型化合物的对映异构体^[144]。

(3) 手性识别 上面已经提到用手性主体分子来形成非对映体包含化合物。不过, 在某些情况下, 主体分子可能只与外消旋客体中的一个对映异构体形成复合物, 而不是与另外一个。这种效应就叫做手性识别。此时, 一个对映异构体适合主体的手性空穴, 而另一个却不。更常见的情况是, 两个非对映异构体复合物都能形成, 不过一个形成得比另一个快。所以当除去客体后, 这

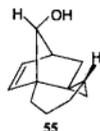
个问题就基本解决了 [这是动力学拆分的一种形式, 参见下文 (6)]。一个例子就是用手性冠醚 (53) 部分拆分一个外消旋的铵盐 (54)^[145]。当 54 的水溶液与具有光学活性的 53 氯仿溶液相混合后, 该体系会分层, 氯仿层含有 53 和 (R)-54 络合物的量是另一个非对映异构体络合物的量的两倍。许多其它手性冠醚与穴状配体也已应用到这个方面。例如, 环糊精^[146], 胆酸^[147]和其它类型的主体分子^[132]。当然, 酶的手性识别性能通常非常优异, 许多模拟酶活性的尝试已见报道。



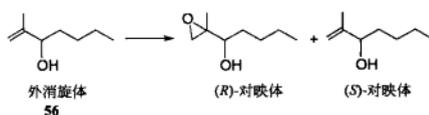
(4) 生物化学法^[148] 在生物体内可能存在与两个对映体反应速率不同的手性化合物。例如, 某种细菌可以消化这个而不是那个对映体。但这种方法的应用受到限制, 因为需要找到合适的生物, 此外在此过程中损失了另一个对映体。然而, 当找到合适的生物时, 这种方法可以极好地拆分对映体, 因为生物过程通常是有很好的立体选择性。

(5) 机械分离^[149] 这是 Pasteur 证明外消旋酒石酸其实是 (+) 和 (-) 酒石酸的混合物时使用过的方法^[150]。在外消旋酒石酸钠铵的体系中, 结晶时所有 (+) 分子形成一种晶体, 而所有 (-) 分子变成另一种晶体。由于形成的这两种晶体外形上不完全一样, 也不能相互重叠, 经过训练的结晶学家可以用镊子将它们分离^[151]。但是, 这种方法很少应用, 因为已知有这样结晶行为的化合物不多。即使酒石酸钠铵也只在低于 27°C 以下才采取这种方式结晶。这种方法的更有用的改进, 即在外消旋混合物溶液中加入只会使其中一种对映体结晶的某些物质^[152], 但是这个方法仍然不能普遍使用, 曾有过机械分离七螺烯的有趣例子报道。该化合物的一个对映体旋光度出奇的高, 其 $[\alpha]_D^{20} = \pm 6200^\circ$, 可以从苯里自动结晶出^[153]。在 1,1'-联萘的例子中, 有光学活性的晶体可以通过在 76~150°C 加热化合物的外消旋多晶样品来形成, 此时发生了从一个晶态到另一个晶态的相变^[154]。需要注意的是, 1,1'-联萘是可以利用 Pasteur 镊子法拆分的很少的化合物之一。在某些情况下, 可以通过加入手性诱导剂进行对映选择结晶的方法实现拆分^[155]。自拆分也已经可以通过升华的方法实现。在降冰片衍生物 55 的例子中, 当外消旋固体升华时,

(+) 分子凝固成一种晶体而 (-) 分子凝固成另一种^[156]。此时获得的晶体外形是可以重合的, 这与酒石酸钠铵的情形不同, 不过研究人员有办法去掉一个被证明有光学活性的单晶。

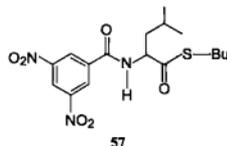


(6) 动力学拆分^[157] 既然对映体可以以不同的反应速率与手性化合物反应, 那么在反应完成前停止反应有时候可能会实现对映体的部分拆分。这个方法与第 71 页讨论的不对称合成很相似。一个只利用底物转化的扩展的方法被用于评估动力学拆分的对映体比率^[158]。这种方法的一个重要应用是用光学活性的二异松蒎基硼烷来拆分外消旋烯炔^[159], 因为烯炔在没有其它官能团存在下不容易转换为非对映体。另一个例子是拆分烯丙醇, 例如 56 与一个手性环氧化手性试剂的反应 (见 15-48)^[160]。在 56 的例子中, 差别非常显著: 一个对映体被转变为环氧化物, 另一个则没有, 二者比率 (即选择率) > 100。当然, 采用此法只得到了原外消旋混合物中的一个对映体。此外, 有至少两种得到另一个对映体的可能方法: ①用手性试剂的另一个对映体; ②通过保持构型的反应将产物转化为起始化合物。



外消旋烯丙基乙酸盐的动力学拆分^[161]已经通过不对称双羟基化 (参见 506 页) 实现了, 4-羰基四氢咪唑-4-羧酸盐被用来作为胺类化合物动力学拆分的新手性助剂^[162]。用酶催化的反应可以应用于此类拆分^[163]。

(7) 去外消旋 在这个过程中, 一个对映体被转化成另一个对映体, 于是一个外消旋混合物变成了一个纯的对映体, 或者富含某一对映体的混合物。虽然过程中也需要一个外加的光学活性物质, 但这个过程与上面提到的拆分有所不同。



例如, 外消旋的硫酯 57 和一个特定的手性胺共存 28 天后, 溶液里面含有 89% 的某一对映

体和 11% 的另一对映体^[164]。有两个因素影响去外消旋化：①对映体必须与手性底物的复合方式不同；②在实验条件下它们必须可以相互转化。此例中，碱 (Et_3N) 的存在对转化的发生是必需的。

4.3.5 光学纯度^[165]

假定用前面所述的某种方法拆分了外消旋混合物，我们怎样知道得到的这两个对映体是纯的呢？例如，我们怎么知道 (+)-异构体未被 20% (-)-异构体污染，或者 (-)-异构体未被 20% (+)-异构体所污染呢？若已知纯物质的 $[\alpha]$ 值 ($[\alpha]_{\text{最大}}$)，通过测定样品的旋光度就可以很容易地确定样品的纯度。例如，若 $[\alpha]_{\text{最大}} = +80^\circ$ ，而 (+)-对映体中有 20% (-)-异构体，则样品的 $[\alpha]$ 将变成 $+48^\circ$ ^[166]。我们规定光学纯度 (optical purity) 为

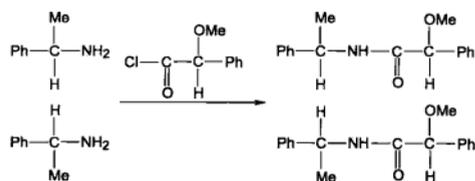
$$\text{光学纯度} = \frac{[\alpha]_{\text{obs}}}{[\alpha]_{\text{max}}} \times 100\%$$

假定 $[\alpha]$ 和浓度成线性关系，这对大多数情况来说是正确的，那么光学纯度等于一种对映体过量另一种对映体的百分数：

$$\begin{aligned} \text{光学纯度} &= \text{对映体过量百分数} \\ &= \frac{[R] - [S]}{[R] + [S]} \times 100\% \\ &= \% (R) - \% (S) \end{aligned}$$

可是，如何测定 $[\alpha]_{\text{最大}}$ 值呢？很明显，这里有两个相关联的问题，即两个样品的光学纯度是多少和 $[\alpha]_{\text{最大}}$ 值是多少，一个问题如果解决了，那么另一个问题也就解决了。已经有几种方法可以解决这一问题。

其中的一种方法是利用 NMR 技术^[167] (参见第 69 页)。假定有两个对映体的非外消旋混合物，想知道它们的比例。我们用光学纯的试剂将混合物变成非对映异构体的混合物，再观察所生成的混合物的 NMR 谱图，例如：



若观察起始混合物的 NMR 谱，只能找到一个甲基质子的峰 (被 C—H 键裂分成双重峰)，因为对映体给出完全一样的 NMR 谱^[168]。但所得到的两个酰胺不是对映体，每个甲基会给出其特有的双峰。由这两个峰的强度可以测定两个非对映异构体 (也是原对映体) 的相对比例。也可

以使用不裂分的 OMe 峰。用这种方法测定 1-苯基乙胺样品 (上文所举的例子)^[169] 及其它样品的光学纯度时得到较好的结果。不过，很明显，有时在非对映异构分子中，对应基团的 NMR 信号可能会距离太近而无法区分。在这样情况下，人们可求助于使用不同的光学纯试剂。¹³C NMR 可以以相同的方式用于测量两个非对映异构体的相对比例^[170]。通过比较非对映异构体的谱图和原始对映体的谱图，有可能测得原始对映体的绝对构型^[171]。从一系列已知构型的相关化合物的实验中，可以测得一个或多个 ¹H 或 ¹³C NMR 的峰受形成非对映异构体影响而向哪个方向移动。那么，可以假定未知构型的对映体也使峰峰向该方向移动。

一个不要求将对映体变成非对映异构体的相关方法，是依据对映体在手性试剂中显示不同 NMR 谱的事实 (至少在理论上)。有时这些峰的距离足够远，从这些峰的强度足以测定对映体的比例^[172]。另一种改进通常会获得更好的结果，采用此法时使用非手性溶剂，但需加入如三(3-三氟乙酰基-d-樟脑) 鎓类的手性鎓系位移试剂^[173]。鎓系位移试剂具有可以与醇、羰基化合物、胺等化合物形成配位化合物，从而分散 NMR 谱的特性。手性鎓系位移试剂使许多这样化合物的两个对映体峰以不同程度移动。

另一种方法是利用气相色谱^[174]，这一方法原理上类似于 NMR 法。待测对映体混合物通过光学纯试剂转变成两个非对映异构体的混合物，然后采用气相色谱 (GC, 参见第 73 页) 测定这些非对映异构体相应的峰面积，从而获得二者的比率，而非对映异构体的比率与原对映体的比率一样，因此可获得原对映体的比率。还可以使用高效液相色谱 (HPLC) 进行类似的测定。HPLC 的应用更广^[175]。在手性柱上用气相或液相色谱直接分离对映体也可用来测定光学纯度^[176]。

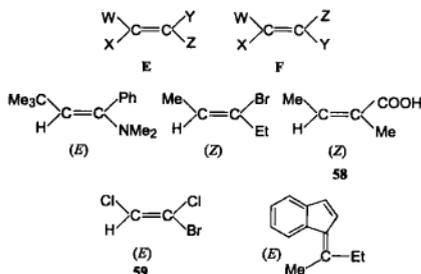
此外，还有同位素稀释法^[178]、动力学解析法^[179]、非对映异构体络合物的 ¹³C NMR 弛豫速率^[180]、发光圆偏振光法^[181] 和量热法等方法^[177]。

4.4 顺反异构

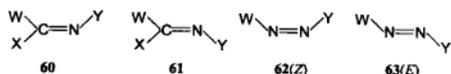
旋转受限的化合物可以出现顺反异构^[182]。这些化合物不会令平面偏振光偏转 (除非它们也碰巧是手性的)，这类异构体的性质不一样。两个最重要类型的顺反异构现象是由双键和环引起的异构。

4.4.1 由双键引起的顺反异构

前已述及(参见1.4节)C=C双键的两个碳原子以及与双键直接相连的四个原子在同一平面上,分子不能围绕双键转动。这意味着,在WXC=CYZ的情况下,当W≠X或Y≠Z时存在顺反异构。有两个而且只有两个异构体(E和F),二者都能与其镜像重叠,除非其中的一个基团碰巧具有手性中心。注意,按照4.3.2节给出的定义,E和F是非对映异构体。有两种方法命名这些异构体。按照旧的方法,一个异构体叫顺式(cis)、另一个异构体叫反式(trans)。当W=Y时,E是顺式,F是反式。遗憾的是,当四个基团互不相同用这种方法命名就很困难。较新的方法能用于所有情况,该法根据Cahn-Ingold-Prelog体系(参见第4.2节)将每个双键碳上的两个基团按顺序规则排列。于是两个排位较高的基团均位于双键的一侧的异构体叫(Z)(德文zusammen,意思是“相同的”)型;另一个叫(E)(德文entgegen,意思是“相反的”)型^[183]。以下给出了几个例子。注意(Z)异构体未必是旧法称为顺式的异构体(如58、59)。像顺和反一样,(E)和(Z)被用作前缀,例如59被命名为(E)-1,2-二氯-1-溴乙烯。

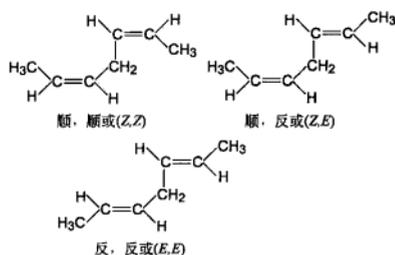


其它双键,例如,C=N^[184]、N=N甚至C=S^[185],尽管结构中只有两个或三个基团与双键原子相连,但是也可能出现这类异构。对于亚胺、肟和其它含C=N键的化合物来说,如果W=Y,那么60被称为syn,61被称为anti。有时这类结构也用(E)和(Z)标记。偶氮化合物相应结构的命名不易混淆:无论W和Y是什么基团,62总被称为顺式,或(Z),而63是(E)型。

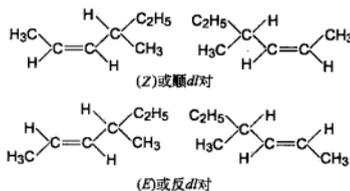


若在分子中有多个双键^[186],且每个双键中W≠X和Y≠Z,此时多数情况下异构体的数是2ⁿ,但是这个数会因为某些取代基相同而减少,

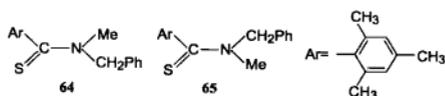
例如:



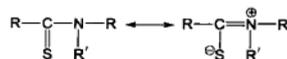
当分子包含双键和不对称碳时,存在四个异构体。顺式对映体一对,反式对映体一对:



小环中的双键由于受环的限制必须是顺式。从环丙烯(已知体系)到环庚烯,环中的双键不会是反式。但是环辛烯的环足够大,允许反式双键存在[参见4.1.2节(6)]。对于比十元或十一元更大的环来说,其反式异构体更稳定^[187](参见第90页)。

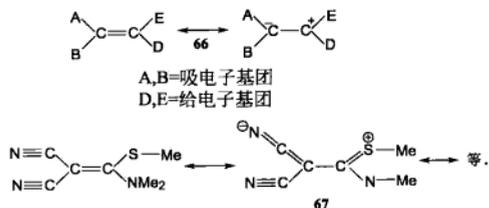


在少数情况下,单键的转动很慢,以至于尽管分子中并不存在双键,但却能分离出顺式和反式异构体^[188](参见第91页)。一个例子是N-甲基-N-苄基硫代2,4,6-三甲基苯基甲酰胺(64和65)^[189],该酰胺的各异构体在晶态时很稳定,但在50°C的CDCl₃中变化的半衰期约为25h^[190]。这类异构很少,主要是某些特定的酰胺和硫代酰胺。此类分子由于共振使单键具有某些双键性质而使转动变慢^[19](单键转动受限的另一些例子,见第91~92页)。



相反地,在某些化合物中具有形式上的双键,但分子可以围绕该键以近乎自由的方式转动。如这些具有推-拉效应的乙烯型化合物,在一个碳上有两个吸电子基团,另一个碳上有两个给电子基团(66)^[191]。图中所示的这类双离子形式极限式的贡献使得双键特性大大减弱,相应的转动变得更容易。例如,化合物67的转动能为13kcal/mol(55kJ/mol)^[192],而简单烯烃的典型转动能

垒值却约为 62~65kcal/mol(260~270kJ/mol)。



既然顺反异构体是非对映异构体，二者性质总是不同，这种差异可小可大。顺丁烯二酸（马来酸）的性质与反丁烯二酸（富马酸）的性质差别很大（表 4.2），以至于它们名称不一样也不令人感到奇怪。反式异构体的对称性通常高于顺式异构体，因此反式异构体通常具有较高的熔点，在惰性溶剂中溶解度较小。顺式异构体的燃烧热通常较高，这表明它们的热化学稳定性较低。其它显著不同的性质是密度、酸性强度、沸点和各种类型的光谱，这些内容太多，就不在此一一讨论。

表 4.2 顺丁烯二酸和反丁烯二酸的一些性质

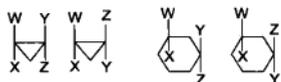
性质	顺丁烯二酸 	反丁烯二酸
熔点/°C	130	286
溶解度(25°C, H ₂ O)/(g/L)	788	7
K ₁ (25°C)	1.5 × 10 ⁻²	1 × 10 ⁻³
K ₂ (25°C)	2.6 × 10 ⁻⁷	3 × 10 ⁻⁵

同样很重要的是，由于空间位阻减少（参见第 92 页），反式烯烃通常比顺式稳定。不过也有例外。例如，我们知道，顺-1,2-二氯乙烯热力学上比反-1,2-二氯乙烯稳定。这是由于卤素孤电子对的离域作用和邻近反叠键的反叠作用(antiperiplanar effect)^[193]。

4.4.2 单环化合物的顺反异构

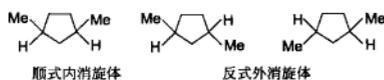
虽然四个碳以上的环一般不是平面形的（参见第 85 页），但是此章中可将这些环视为平面形，因为这样处理也可以获得异构体的正确数目^[194]，同时还更形象化（参见第 83 页）。

正如双键，环的存在限制了结构的转动。当环上的两个碳，分别被两个不同基团取代时，就有可能存在顺、反异构体。这两个碳不必相邻。例如：



在某些情况中，两个立体异构体可以互变。例如，在反式和顺式二取代环丙酮中，存在倾向于更稳定的顺式异构体的互变。这种易变的异构化作用是通过开环形成一个不可见的氧化烯丙基共价键异构体而发生的^[195]。

正如含双键的结构一样，如果存在顺、反异构，那么 W 可以与 Y 相同，X 可以等于 Z，此外，W 可能与 X 相同，Y 也可能与 Z 相同。与双键顺反异构的重要差别是：取代的碳原子是不对称的。这意味着，不只有两个异构体。在最常见的情况下，式中 W, X, Y 和 Z 互不相同，共有四个异构体，因为顺式异构体和反式异构体均与其镜像不能重叠。不管环大小或涉及哪些碳原子，这个推论都是对的，除了由偶数个原子构成的环，且 W, X, Y 和 Z 处于相对的位置，例如 68，此时分子没有手性。在这种情况下，取代碳原子不是手性碳原子，在这些化合物中存在对称面。当 W=Y 且 X=Z 时，顺式异构体与它的镜像能够重叠，是内消旋化合物，而反式异构体由一对对消旋体组成，当然除了上面所说的情况。同样，顺式异构体有对称面而反式异构体没有。

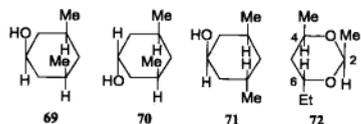


对含超过两个不同取代碳的环状化合物，可用类似原则讨论。有时，仅凭估计无法确定异构体的确切数目^[105]。对学生来说最好的方法是先计算不同取代的碳原子数 n （这些碳原子通常是不对称的。但有时也未必，例如 68），然后画出 2^n 个结构，划去能与其它结构重叠的结构（通常最容易的方法是找对称面）。用这种方法可以确定 1,2,3-环己三醇有两个内消旋体和一对对消旋体，也能确定 1,2,3,4,5,6-六氯环己烷有七个内消旋体和一对对消旋体，关于这些结构的画法给学生留作练习。

只要是包含两个不同取代碳（或其它环原子）的含杂原子的环状化合物，也可以用类似的原则分析。

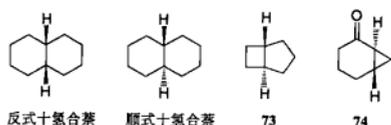
只含有两个不同取代碳的环状化合物的立体异构体，可以按前面所说的顺或反方式命名。对环状化合物不用 (Z), (E) 体系。但是，对超过两个不同取代碳原子的环状化合物，若只用前

缀“顺”和“反”命名是不够的。对于这些化合物，要使用一个参照系统，在该系统中，各个基团的构型都以参考基为基准。参考基就是具有顺反异构现象，并且与编号最小的原子相连的基团，以符号 r 表示。下面是三个通过这个体系命名的立体异构体：顺-3, 顺-5-二甲基环己- r -1-醇 (*cis*-3, *cis*-5-二甲基环己- r -1-醇, **69**)，反-3, 反-5-二甲基环己- r -1-醇 (*trans*-3, *trans*-5-二甲基环己- r -1-醇, **70**)，顺-3, 反-5-二甲基环己- r -1-醇 (*cis*-3, *trans*-5-二甲基环己- r -1-醇, **71**)。最后一个例子说明当沿环一圈有两种不同的方式编号时的规则：选择顺式基团为参考基之后的第一个取代基的编号方式。另一个例子是 r -2, 顺-4-二甲基-反-6-乙基-1,3-二氧六环 (r -2, *cis*-4-二甲基-*trans*-6-乙基-1,3-二氧六环, **72**)。



4.4.3 稠环和桥环系的顺反异构

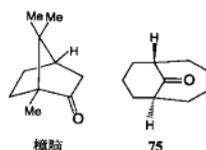
稠合双环系中两个环共用两个且仅仅共用两个原子。在这些体系异构的命名中，没有新的原则。稠合的方式可能是顺式，也可能是反式，例如顺式及反式十氢合萘。但是，当环很小时，不可能采取反式构型，两个环的连接处须成顺式。当一个环是四元环时，已经制备出的最小反式连接方式是四-五稠合：反式二环[3.2.0]庚烷 (**73**)^[196]。



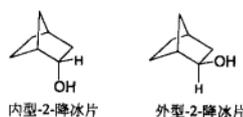
对于二环[2.2.0]体系（四-四稠合），只合成出顺式化合物。当一个环为三元环时，已知最小的反式连接是一个六-三稠合（二环[4.1.0]体系），例如 **74**^[197]。当一个环是三元环，另一个环是八元环（八-三稠合），反式稠合异构体比相应的顺式稠合异构体更稳定^[198]。

在桥环体系中，两个环共用多于两个原子。此时由于体系结构的特殊性，异构体数可能低于 2^n 。例如，虽然樟脑分子中有两个不对称碳，但却只有两个异构体（一对对映异构体）。在两个异构体中，甲基和氢成顺式。由于此分子中桥必须是顺式，因此在这种情况下，反式的对映体就不可能存在。至今为止，制备得到的反式桥中最

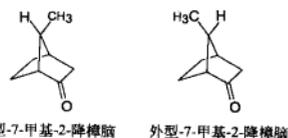
小桥环体系是 [4.3.1]体系；反式酮 **75** 已经被制备出来^[199]，此化合物有四个异构体，因为制备的反式和顺式异构体都有对映体。



当这些桥含有取代基时，就要考虑如何命名异构体。当无取代基的两个桥长度不等时，一般遵循的规则是，当取代基更接近于两个无取代基的较长桥时，使用前缀“内型”(*endo*)；而当取代基更接近于较短的桥时使用前缀“外型”(*exo*)；例如：

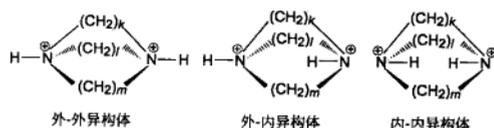


当两个无取代基的桥长度相同时，不能应用这种方法命名。不过在某些情况下还是能作出判断。例如，若两个等长桥中有一个含有官能团，则内型异构体就是取代基更接近于官能团的异构体。



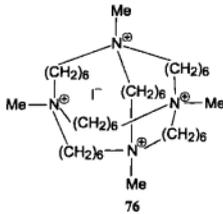
4.4.4 外-内异构

另一类立体异构现象是外内异构 (*out-in isomerism*)^[200]，是在桥头为氮原子的三环二胺的盐中发现的。如果式中 k 、 l 和 m 均大于 6，N—H 键可以处于分子空穴的内部或外部，产生三种异构体，如图所示。Simmons 和 Park^[201] 曾分离出几种这样的异构体，其 k 、 l 和 m 介于 6 至 10。在 (9,9,9) 化合物中，内-内异构体的空穴足够大，可以将氯离子容纳在空穴内，空穴内的氯离子与两个 N—H 以氢键结合。



这就形成了穴状化合物，但是这与第 51 页所讨论的穴状化合物不同，此类结构中包容的是负离子而不是正离子^[202]。甚至更小的结构（例如，(4,4,4) 化合物）也可以形成单内质子化离子^[203]。目前已制备出类似的全碳三环体系的外-

内和内-内异构体^[204]。



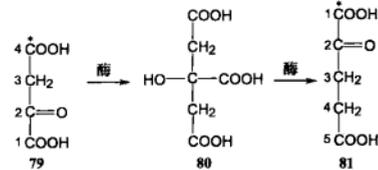
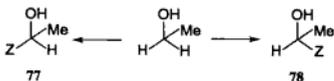
在化合物 76 中有四个季氮原子，一个卤离子在氮上没有氢的情况下被包裹^[205]，这个离子并没有显示出内-外异构的性质。

4.4.5 对映异位和非对映异位的原子、基团和面^[206]

许多分子中有似乎等价但细看却实际上不等价的原子或基团。我们可以用另一个原子或基团分别置换待研究的这两个原子，以察看其等价性。如果经这样的交换产生的新分子是相同的，那么原来的这两个原子就是等价的，否则就不等价。可以分为三种情况。

(1) 在丙二酸 $\text{CH}_2(\text{COOH})_2$ 、丙烷 CH_2Me_2 或具有通式 CH_2Y_2 的任一分子中^[207]，若以 Z 基团置换 CH_2 中的任何一个氢，将获得完全一样的化合物，因而这两个氢是等价的。当然，等价的原子和基团不必在同一碳原子上。例如，六氯化苯的所有氯原子和 1,3-二溴丙烷的两个溴原子分别是等价的。

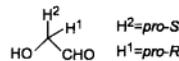
(2) 而对于乙醇(EtOH)分子，如果用 Z 基团置换 CH_2 中的一个氢，将得到化合物 ZCH-MeOH 的一个对映体 77，而置换另一个氢得到另一个对映体 78。既然用 Z 置换 H 得到两个不同的化合物 77 和 78，而且二者是对映异构体，所以这两个氢是不等价的。我们将采用第三个基团的置换后产生对映体的两个原子或基团定义为对映异位(enantiotopic)。在任何对称环境中这两个氢的行为是等价的，但在不对称环境中它们的行为不同。例如，在与手性试剂的反应中，遭到进攻的速率可能不同。这也是酶反应的最重要的结果^[208]，因为酶具有比普通的手性试剂更大的识别能力。在有机体的三羧酸循环(Krebs cycle)过程中有这么一个例子：草酰乙酸(79)通过一系列包括柠檬酸(80)作为中间体的过程转变成 α -氧代戊二酸(81)。



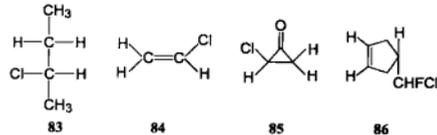
当 79 的 4 位用¹⁴C 标记后进行反应，这个标记的碳只在产物 81 的 C-1 上发现。尽管 80 是非手性的，但 80 的两个 CH_2COOH 基是对映异位的，酶可以很容易地区分它们^[209]。应当注意的是如果 W 和 Y 都是非手性的，通式 CX_2WY 分子的 X 原子或基团总是对映异位的。在其它结构中也可能找到对映异位的原子和基团，例如，在 3-氟-3-氯环丙烯(82)中的氢原子。在此分子中，如果 H 被 Z 基团取代，那么 C-3 原子就成为不对称碳，并且对 C-1 取代的产物是对 C-2 取代产物的对映体。



有两个对映异位的原子或基团的化合物或基团(例如 CX_2WY)被称为前手性的(又称“潜在手性的”，prochiral)^[210]。被取代后形成 R 构型化合物的 X 原子或基团被称为 pro-R。另一个 X 被称为 pro-S。例如，



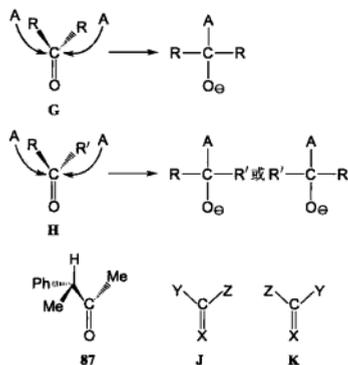
(3) 如果分子中的两个原子或基团处于这样的位置，当采用 Z 基团分别替换二者时得到非对映异构体，那么这两个原子或基团是非对映异位的(diastereotopic)。如 2-氯丁烷(83)，氯代乙烯(84)和氯代环丙酮(85)的 CH_2 基以及 86 的两个烯氢。



无论在手性或非手性环境中，非对映异位的原子和基团都不同。这些氢与非手性试剂的反应速率不同，但更重要的是在 NMR 谱中，非对映异位氢理论上显示不同的峰，二者又互相分裂。这与等价的或对映异位的氢显然不同，等价的和对映异位的氢在 NMR 谱里不能区分，除非使用手性溶剂。若使用手性溶剂的话，对映异位质子给出不同的峰(而等价质子却不改变)^[211]。对于

在 NMR 谱中不可区分的氢使用等频的 (isochronous) 这个概念^[212]。实际上, 非对映异位质子的 NMR 信号常常由于靠得很近而无法分开。理论上这是不同的信号, 在许多情况下也已经被分开。当这些信号重叠在一起时, 使用镧系位移试剂 (参见第 75 页), 或变换溶剂, 或改变浓度, 有可能使它们分开。注意通式 CX_2WY 中, 如果 W 或 Y 是手性基团, 那么 X 原子或基团则是非对映异位的。

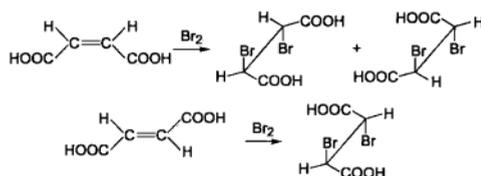
正如原子和基团具有对映异位的和非对映异位之别一样, 在三角形分子中, 还可以区分对映异位面和非对映异位面。这又可以分成三种情况: ①在甲醛或丙酮 (G) 中, 非手性试剂 A 从分子的两面进攻产生一样的过渡态和产物, 因此这两面是等价的。②在丁酮或乙醛 (H) 中, 非手性试剂 A 进攻这一面产生的过渡态和产物是进攻另一面的对映体, 这些面被称为对映异位的。如前所述 (参见第 65 页), 在这种情况下必然产生外消旋混合物。可是, 由手性试剂进攻对映异位面却产生非对映异构体, 形成两个异构体的量也不等。③在像 87 的情况中, 那两个面显然不等价, 被称为非对映异位面。对映的和非对映的异位面可用扩展的 Cahn-Ingold-Prelog 体系命名。假定根据顺序规则这三个基团的排列顺序为 $X > Y > Z$, 那么如果从某一面看过去, 将基团按这种顺序所画出的圈是顺时针方向的, 那么该面 (如 J) 就是 *Re* 面 (来自拉丁文 “*rectus*”, 右的意思), 而 K 显示出 *Si* 面 (来自拉丁文 “*sinister*”, 左的意思)。



4.4.6 立体专一性和立体选择性合成

只生成一种立体异构体或主要生成一种立体异构体的反应被称为立体选择性反应^[213]。当以耗费其它立体异构体为代价唯一地或主要形成两个或更多的立体异构体混合物时也可用此概念。在立体专一性反应中, 给定的异构体只生成一种

产物, 而另一个立体异构体在相同的反应中只生成构型相反的产物。所有立体专一性的反应当然是立体选择性的, 但反过来立体选择性反应不一定是立体专一性的。这些概念最好举例说明。例如, 若顺丁烯二酸用溴处理, 将生成 2,3-二溴丁二酸的一对 *dl* 异构体, 而反丁烯二酸与溴加成生成内消旋体 (这与真实情况一致)。这个反应是立体专一性的 (当然也是立体选择性的), 因为两个相反的反应物异构体产生两个相反的产物异构体:



但是, 如果顺-丁烯二酸和反-丁烯二酸都产生 *dl* 异构体或以 *dl* 异构体为主的混合物, 则该反应就是立体选择性的, 而不是立体专一性的。如果反应中产生的 *dl* 异构体和内消旋体的量大致相等, 则该反应基本上无立体选择性。这些分析的结果是, 如果采用没有立体异构体的化合物进行反应, 反应不会具有立体专一性, 至多是具有立体选择性。例如, 溴与甲基乙炔的加成, 将导致 (事实上也如此) 反-1,2-二溴丙烷优先形成, 但此反应只是立体选择性的, 而不是立体专一性的反应。

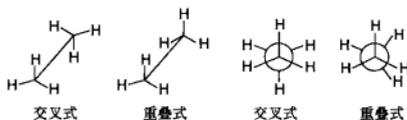
4.5 构象分析

如果分子中原子的两种不同空间分布仅通过键的自由转动即可互变, 那么这两种立体结构叫构象 (conformation)^[214]。若采取这种方式不能互变的叫构型 (configuration)^[215]。正如本章前一部分所讨论的一样, 不同构型之间是构型异构体的关系, 它们可以被分离; 不同构象之间是构象异构体 (conformer) 的关系, 构象异构体之间快速互变, 因而不能分离。常用“构象异构体” (conformational isomer) 和“旋转异构体” (rotamer) 这些术语^[216]代替“构象异构体” (conformer)。很多方法已经被用于测定构象^[217], 如 X 射线和电子衍射、红外光谱、紫外光谱、拉曼光谱、NMR^[218] 和微波光谱^[219]、光电子能谱^[220]、超声波分子喷射光谱^[221] 和光旋转色散 (ORD) 以及 CD^[222] 等。这些方法中有些方法只适于测量固体。必须记住的是, 分子的构象在固态中不一定与溶液中相同^[223]。分子构象

可以通过分子力学 (molecular mechanism) 方法计算 (参见第 86 页)。有一种新的方法可以表征六元环的构象, 这个方法将六元环的构象视为理想的基本构象的线性叠加^[468]。有一类分子, 它的一种构象没有光活性, 但是通过围绕 C (sp^3)-C (sp^3) 键的内部旋转可以得到另一个具有光学活性的构象。在描述这类分子时引入了绝对构象的概念^[469]。

4.5.1 开链体系构象^[224]

对于任何连接两个 sp^3 碳原子的开链单键, 可能有无穷多个构象, 其中每种构象伴有一定的能量。在实际情况下, 构象的数目要小很多。如果忽略对称性导致的重复, 可以估算出构象的数目应该大于 3^n , 其中 n 是分子内 C-C 键的数目。例如, n -戊烷有 11 种, n -己烷有 35 种, n -庚烷有 109 种, n -辛烷有 347 种, n -壬烷有 1101 种, n -癸烷有 3263 种构象^[225]。乙烷有两个极限构象: 即最高势能的构象和最低势能的构象。这些构象可用两种方法描述:



在右边的两个 Newman 投影式中, 观察者正对着 C-C 键的方向观看。从圆心连出的三条直线代表与观察者前面碳相连的化学键。

交叉式构象是乙烷势能最低的构象, 随着键的转动, 分子的能量逐渐增大到能量最大的重叠式构象, 继续转动能量又减小。图 4.4 描述了这

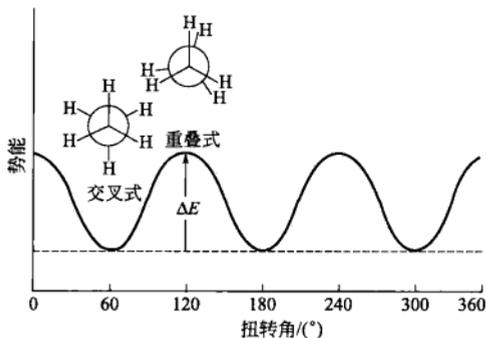
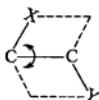


图 4.4 乙烷构象势能图

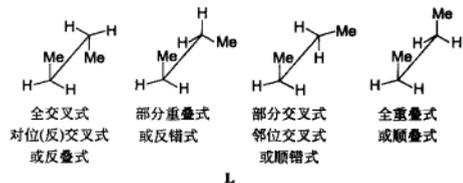
一过程。扭转角是 XCC 所在平面与 CCY 所在平面的二面角, 如下所示:



乙烷构象中, 能量最高的构象与最低的能差约为 2.9 kcal/mol (12 kJ/mol)^[226], 这个能差被称为能垒。因为单键转动时, 必须要有足够转动能量才能越过每次两个氢原子相重叠时的能垒。人们对产生这种能垒的原因进行了许多思考并提出多种解释^[227]。从分子轨道计算中已经得到结论, 认为这种能垒是由于分子轨道的重叠引起排斥而造成的^[228]。因此, 乙烷分子的交叉式构象之所以具有最低能量, 是因为在这种构象中, C-H 键轨道和邻近的 C-H 键轨道具有最小的重叠。

在通常的温度下, 乙烷分子具有足够的转动能使之能迅速旋转, 但是乙烷分子在大多数时候还是处于能量最低的构象或近似能量最低的构象。比氢大的基团会导致更高的能垒, 当能垒足够高时, 就如适当取代的联苯 (参见第 63 页) 或在第 82 页提及的二金刚烷化合物, 它们在室温下的转动完全受阻, 因此我们称之为构型关系, 而不是构象关系。甚至对于旋转能垒小的化合物, 如果将其降到很低的温度, 有可能使之没有足够的旋转能, 此时它们就不是构象异构体而是构型异构体。

比乙烷稍复杂的情况是 1,2-二取代的乙烷 ($\text{YCH}_2\text{-CH}_2\text{Y}$ 或 $\text{YCH}_2\text{-CH}_2\text{X}$)^[229]。例如正丁烷 (L), 它有四种极限构象: 一种全交叉式构象, 叫做全交叉式或对位 (反) 交叉式或反叠式; 另一种交叉式构象, 叫邻位交叉式 (*gauche*) 或顺错式 (*synclinal*); 以及两种重叠式构象, 分别被称为全重叠式或顺叠式 (*syn-periplanar*) 和部分重叠式或反错式 (*anticlinal*)。正丁烷体系各构象的能量关系见图 4.5。



尽管各基团围绕中心键在不断转动, 但是还是可以估计出在某一时刻每种构象所占的百分比。例如, 从偶极矩和极性化测量中可以推断, 在 25°C 的 CCl_4 溶液中, 1,2-二氯乙烷大约 70% 的分子为全反式构象, 大约 30% 为邻位交叉式构象^[230]; 相同条件下 1,2-二溴乙烷相应的数字为 89% 全反式和 11% 邻位交叉式^[231]。重叠式构象不常见, 只是作为从一种交叉式构象到另一种交叉式构象的中间过程。固态时通常只有一种构象异构体。

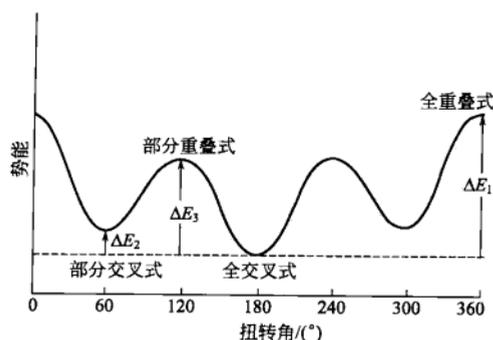


图 4.5 YCH_2-CH_2Y 或 YCH_2-CH_2X 型化合物各种构象的能量关系示意

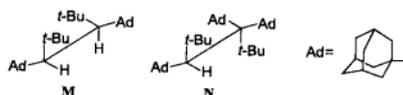
对于正丁烷, ΔE_1 , ΔE_2 , ΔE_3 分别为 4~6, 0.9, 3.4 kcal/mol (17~25, 3.8, 14 kJ/mol)

可以看出丁烷(L)或任何其它类似分子的邻位交叉式构象具有手性。这些化合物之所以没有旋光性,是因为L和它的镜像总是等量存在的,而且快速互变,无法分离。

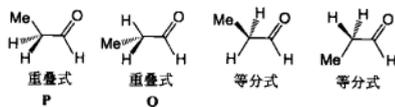
对于丁烷和其它大多数具有通式 YCH_2-CH_2Y 与 YCH_2-CH_2X 的分子来说,反式构象最稳定,不过也有例外。一类例外情况是含有强电负性的小原子,尤其氟和氧的分子。例如2-氟乙醇^[232]、1,2-二氟乙烷^[233]和三氯乙酸2-氟乙酯($FCH_2CH_2OCOCF_3$)^[234]等分子,几乎都以邻位交叉式形式存在,并且像2-氯乙醇和2-溴乙醇^[232]等化合物也倾向于采取邻位交叉式。人们猜测这些分子采取邻位交叉式构象是一个更普遍的现象中的一些例子,这个现象被称为邻位交叉效应,即相邻电子对或极性键之间最大限度的采取邻位交叉相互作用的趋势^[235]。人们曾认为2-氟乙醇倾向于采取邻位交叉构象是分子内氢键作用的结果,但这种说法对像三氯乙酸2-氟乙酯这些分子就不适合^[236],事实上对2-氟乙醇也排除了这种解释。人们研究了 $Y-C-C-OX$ 体系($Y=F$ 、 SiR_3)的 β 取代效应,发现 $C-OX$ 键有轻微的键长缩短效应,当 OX 是好离去基时键长缩短的效应最明显。在 β 甲基烷基取代时也观察到键增长现象^[237]。没有强电负性的小原子的分子中,有时也会出现类似的现象。例如,1,1,2,2-四氯乙烷和1,1,2,2-四溴乙烷这两个分子倾向于邻位交叉式构象^[238],而1,1,2,2-四氟乙烷却以全反式构象为主^[239]。同样地,2,3-二甲基丙烷和3,4-二甲基己烷也主要采取邻位交叉

式构象^[240],而2,3-二甲基丁烷却既不采取邻位交叉式构象也不采取全反式构象^[241]。此外,溶剂也会起到很重要的作用。例如,2,3-二甲基-2,3-二硝基丁烷在固态时全部以邻位交叉式构象形式存在,但在苯中,邻位交叉式/全反式为79:21;在四氯化碳中,全反式占优势(邻位交叉式/全反式为42:58)^[242]。在许多情况中,由于与溶剂的极性相互作用,分子(当 $X=Y=OMe$)在气态和液态中具有不同的构象^[243]。

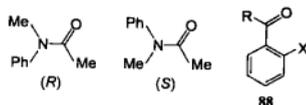
在一种情况下,一个单脂肪烃——3,4-二(1-金刚烷基)-2,2,5,5-四甲基己烷的两个构象异构体,被证明足够稳定,在室温下即可分离^[244]。已获得两个异构体M和N的晶体,其结构已被X射线晶体法证实(由于大基团间的相互排斥,实际二面角不是如图所示的 60°)。



至此所讨论的所有构象均涉及围绕 sp^3-sp^3 键的自由转动。含 sp^3-sp^2 键化合物的构象也被研究过^[245]。例如,丙醛(或其它类似分子)有四种极限构象,其中两种为重叠式(eclipsing),另两种为等分式(bisecting)。对于丙醛,其重叠式构象的能量低于等分式构象,而重叠式构象中P的能量比Q低约1 kcal/mol(4 kJ/mol)^[246]。如前所述(参见第76页),一些这样的化合物转动得很慢,足以形成顺反异构,但是对简单化合物而言,它们的转动却是很快的。例如,乙醛的转动能垒比乙烷低约1 kcal/mol(4 kJ/mol)^[247]。



其它羰基化合物显示出涉及 sp^3-sp^2 键的转动,包括酰胺。在N-甲基-N-乙酰基苯胺中,顺式构象(R)比反式(S)稳定3.5 kJ/mol^[248]。这是由于两个甲基立体位阻引起的(S)的去离域化作用和羰基孤电子对与扭曲了的苯环苯 π 电子之间的电子排斥作用所引起的^[248]。



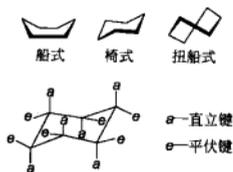
① 原文误为 sp^3-sp^3 。——译者注

类似的旋转分析也被应用到甲酰胺衍生物^[249]。已经知道,硫代甲酰胺的旋转能垒比甲酰胺高,这可以通过传统的氨基化合物的共振图解释:因为酰胺形式的共振极限式更适合于硫代甲酰胺^[250]。 α -羰基酰胺的扭转能垒也已有报道^[251]。同样也观察到,氨基甲酸酯(R_2NCO_2R')围绕C—N键的旋转没有被“溶剂摩擦”(solvent friction),即溶剂分子长链与氨基甲酸酯的R和/或R'基团长链的相互作用)阻碍,即使在十六烷和矿物油中也是这样^[252]。

在第63页已提到,邻位取代的联苯或某些特定芳香族化合物由于围绕C(sp³)—C(sp³)键的转动受阻,可能出现阻转异构现象。邻位取代基的存在也会影响某些基团的构象。在88中,当R是烷基时,如果X=F,那么羰基单元与芳环在同一平面,且反式C=O…F构象更稳定;如果X=CF₃,反式和顺式构象都是平面形的,且顺式是优势构象^[253]。当R为烷基时,存在一个羰基平面与芳环平面正交的构象,而当R为烷氧基时,存在两个可互变的非平面构象^[253]。在1,2-二酰基苯分子中,羰基倾向于扭式构象以减少立体位阻^[254]。

4.5.2 六元环构象^[255]

环己烷有两种所有键角是正四面体角的极限构象^[256],它们是船式构象和椅式构象。这两种构象的环可以认为是折叠环形式。椅式构象是刚性结构,而船式是柔韧的^[257],很容易经船式构象转变为较稳定的扭船式构象。扭船式比船式稳定约1.5kcal/mol(6.3kJ/mol),因为前者有较小的重叠相互作用(参见第90页)^[258]。椅式比扭船式稳定约5kcal/mol(21kJ/mol)^[259]。在大多数含有六元环的化合物中,其六元环几乎都以椅式构象形式存在,而船式或扭船式构象只是瞬时的过渡构象。观察椅式构象,可以看出它的其中六根键和另六根键的指向不同:



在每个碳上总有一根指向上方或下方的键,而另一根键或多或少处于环“平面”上。指向上方或下方的键叫直立键(axial, a),另一种叫平伏键(equatorial, e)。各个碳原子上直立键的指向上下交替。如果将单取代环己烷分子冻结在椅式构

象,那么就会出现异构现象。例如,会出现取代基在平伏键的甲基环己烷和取代基在直立键的甲基环己烷。但是,在室温下绝不可能将这些异构体分离开^[260]。这也证明了船式或扭船式构象的瞬时存在,因为如果这两类甲基环己烷无法分离,就必须发生从一种椅式变成另一种椅式的快速转变(转变过程中所有直立键转变为平伏键,所有平伏键转变为直立键),这个过程只有通过船式或扭船式构象才能完成。从一种椅式构象变成另一种椅式构象需要约10kcal/mol(42kJ/mol)的活化能^[261],在室温下这种转变非常快^[262]。Jensen和Bushweller^[263]通过在低温下操作,已获得氯代环己烷和三取代甲氧基环己烷的纯平伏构象异构体的固体和溶液。取代基处于平伏键的氯代环己烷在-160℃溶液中的半衰期是22年。

在有些分子中,实际上扭船式构象更有利^[264]。在所有的顺-2,5-二叔丁基-1,4-环己二醇中,氢键稳定了在没有氢键存在时被认为是高能态的构象^[265]。具有1,3-二氧六环结构的89主要以扭船式构象存在^[266]。当然,在某些二环化合物中的六元环被迫处于船式或扭船式构象,如降冰片烷(norbornane)或扭烷(twistane)。



在单取代的环己烷中,取代基通常占据平伏位,因为直立位的取代基会与3、5位的直立氢发生相互作用,但是取代基占据平伏位的程度很大程度上取决于取代基的性质:烷基比极性基团更倾向于占据平伏位,而烷基占据平伏位的趋势随烷基体积增大而增大。对极性基来说,取代基的大小似乎不太重要。据报道,大的HgBr基^[267]和HgCl基^[268]以及小的F原子,很少或根本没有构象倾向性(HgCl基实际上显示出轻微的直立位优势)。表4.3^[269]列出了各种不同基团由平伏位转变为直立位所需要的自由能近似值(被称为A值)。需是要记住的是,这些数值随物理状态、温度和溶剂改变而可能有所改变^[270]。

在二取代化合物中,如果取代基是烷基,那么一般原则是让尽可能多的基团处于平伏位。至于最多能有几个基团处于平伏位,则取决于分子本身的构型。在顺-1,2-二取代环己烷中,必须有一个取代基在直立键,另一个在平伏键。在反-1,2-二取代环己烷中,两个基团可以都占据平伏键或都占据直立键。1,4-二取代环己烷的情

况也是一样的,但1,3-二取代环己烷则与此相反:反式异构体必须采取 ae 构象,顺式异构体可以是 aa 或 ee 构象。对烷基而言, ee 构象比 aa 构象占优势。但对其它取代基而言未必这样。例如反-1,4-二溴环己烷和相应的二氯环己烷的 ee 和 aa 构象含量大致相等^[271],多数反-1,2-二卤环己烷主要以 aa 构象存在^[272]。注意,后一化合物中两个卤原子在 aa 构象里是反式,但在 ee 构象是邻位交叉式^[282]。

表 4.3 环己烷上平伏取代基和直立取代基的自由能差 (A 值)

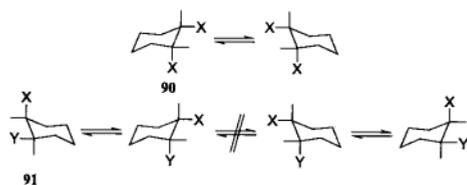
基团	$-\Delta G^\circ$ (近似值)	
	kcal/mol	kJ/mol
HgCl ^[268]	-0.25	-1.0
HgBr	0	0
D ^[273]	0.008	0.03
CN	0.15~0.25	0.6~1.0
F	0.25	1.0
C≡CH	0.41	1.7
I	0.46	1.9
Br	0.48~0.62	2.0~2.6
OTs	0.515	2.15
Cl	0.52	2.2
OAc	0.71	3.0
OMe ^[279]	0.75	3.1
OH	0.92~0.97	3.8~4.1
NO ₂	1.1	4.6
COOEt	1.1~1.2	4.6~5.0
COOMe	1.27~1.31	5.3~5.5
COOH	1.35~1.46	5.7~6.1
NH ₂ ^[274]	1.4	5.9
CH=CH ₂ ^[275]	1.7	7.1
CH ₃ ^[276]	1.74	7.28
C ₂ H ₅	≈1.75	≈7.3
<i>i</i> -Pr	≈2.15	≈9.0
C ₈ H ₁₁ ^[277]	2.15	9.0
SiMe ₃ ^[278]	2.4~2.6	10~11
C ₆ H ₅ ^[280]	2.7	11
<i>t</i> -Bu ^[281]	4.9	21

由于烷基取代基在平伏位的化合物一般较稳定,所以采取 ee 构象的反-1,2-化合物在热力学上比相应的必须以 ae 构象存在的顺-1,2-异构体更稳定。对1,2-二甲基环己烷来说,其稳定能差大约是2kcal/mol。同样地,采取 ee 构象的反-1,4-和顺-1,3-化合物也分别比它们相应的立体异构体更稳定。

一个有趣的反常现象是全反式-1,2,3,4,5,6-六异丙基环己烷,该分子中六个异

丙基处于直立位,而相应的六乙基化合物的六个乙基却占据平伏位^[283]。这些化合物中的烷基取代基当然可以全采取直立键或全采取平伏键,有些分子采取全直立位构象是因为其它构象中存在不可避免的张力。

顺便提一句,现在我们可以看出为什么在某些时候,即使许多环结构不是平面形的(参见第77页),我们通过假定这些环为平面形结构也可以得到立体异构体的正确数目。顺-1,2-XX-二取代的和顺-1,2-XY-二取代环己烷分子中都没有对称面,分子与其镜像不能相互重叠,但是,在前者(90)的情况中,该分子从一种椅式构象迅速转变为实际上是其镜像结构的另一种椅式构象;而在后者(91)的情况中,快速互变不产生其镜像结构,而只是将原取代基的直立键改变为平伏键,将原平伏键改变为直立键的构象异构体。因此90没有旋光性不是由于其分子中存在对称面,而是由于分子与其镜像快速互变。顺-1,3-二取代化合物的情况也类似。然而,顺-1,4-异构体(取代基为XX或XY)无旋光性是由于两种构象中都有对称面。所有反-1,2-和反-1,3-二取代环己烷均有手性(不论取代基是XX还是XY);而反-1,4-化合物(取代基为XX或XY)是无手性的,因为所有构象中都有对称面。平衡位置与溶剂和二取代环己烷的浓度都有很大的关系^[284]。



将一个大体积烷基(最常见的是叔丁基)引入到环上,由于这个大基团必须占据平伏位,这样可使环上某个基团的构象冻结在所期望的位置^[285]。已经知道反-1,4-和顺-1,4-二羟基环己烷的甲基衍生物、一些单甲基硅烷氧基环己烷和一些甲基烷基取代的糖,它们主要的构象为椅式构象,同时取代基处在 a 键^[470],这一点很不寻常。在1,2-二甲硅烷基环己烷的所有构象中,相邻的甲基硅烷基之间存在一种具有稳定化效应的相互作用,这就导致取代基处于 a 键的构象大大增加^[471]。

关于含有一个或两个三角结构原子的六元环的构象分析,例如,环己酮和环己烯^[286],所涉及的原理类似。计算得到的环己烷构象互变的能垒是8.4~12.1kcal/mol^[287]。环己酮衍生物也被

认为采取椅式构象。C-2位的取代基既可为直立键也可为平伏键，这取决于立体和电子因素的影响。2-位具有X取代基的环己酮中，X基团处于直立位的比例情况见表4.4^[288]。

表 4.4 CDCl₃ 中，2-位取代环己酮中取代基处于直立键构象的比例

X	取代基处于 α 键构象的含量/%
F	17±3
Cl	45±4
Br	71±4
I	88±5
MeO	28±4
MeS	85±7
MeSe	(92)
Me ₂ N	44±3
Me	(26)

4.5.3 含杂原子的六元环构象

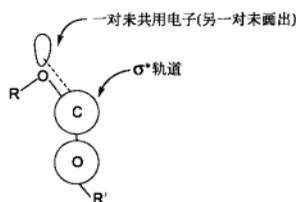
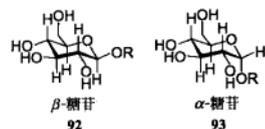
含杂原子六元环^[289]构象分析的基本原理是一样的，即有椅式、扭船式和船式构象，以及有直立键和平伏键等。例如，四氢吡啶的构象平衡已经被研究^[290]。在某些化合物中还有许多新现象，我们将只讨论其中的两种^[291]。

(1) 在5-烷基取代的1,3-二氧六环中，5-取代基为平伏键的倾向远低于其它相应的环己烷衍生物^[292]，A值也低得多。这表明氧的未共享电子对比相应环己烷衍生物中的C—H键有更小的空间位阻。在这些系统中有许多同异头作用(homoanomeric interaction)的证据^[293]。在1,3-二噻烷^[294]、2,3-二取代-1,4-二噻烷中也发现类似现象^[295]。对于某些非烷基取代基(例如F、NO₂、SOMe^[296]和NMe₃⁺)，实际上主要占据直立位^[297]。

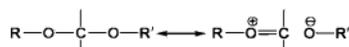


(2) 位于杂原子 α -碳上的烷基通常采取平伏位，这与人们希望的一样。但处于同样位置的极性基团却主要采取直立位。这种现象称为异头效应或端基异构效应(anomeric effect)^[298]，一个例子是 α -糖苷的稳定性大于 β -糖苷。异头效应形成的原因有多种解释^[299]，一种被广泛接受^[300]的解释^[300]是与碳原子相连的极性原子(如93中的一个氧原子)的一对未共用电子对可以通过与碳原子和其它极性原子之间的一个反键轨道的重叠

而稳定：



只有当轨道处于如图所示的位置时才能发生上述重叠。此情况也可以采用这种类型的超共轭效应表示(叫做负超共轭, negative hyperconjugation):



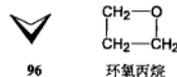
可能92中的平行偶极子间的简单排斥也会对93的稳定化起作用。已经知道水溶液的溶剂化效应减弱了许多体系的异头稳定性，特别是在四氢吡喃糖基中^[302]。



已知第二周期的杂原子具有取向异头效应^[303]。在2-氨基四氢吡喃中有反异头效应(reverse anomeric effect)的证据^[304]。但人们对反异头效应是否存在仍有异议^[305]。在94中，假设孤电子对采取一种直立构象，有异头效应^[306]。然而，在95中，孤电子对轨道沿着与直立和平伏 α -CH键成邻位交叉的方向延伸，没有异头效应^[306,307]。

4.5.4 其它环构象^[308]

饱和三元环一定是平面形的，但其它三元环具有一定的柔性。环丁烷^[309]不是平面形的，以96所示的形状存在，平面间夹角约35°^[310-312]。非平面性大概是因为如果采取平面式则会存在基团之间的重叠式构象(参见第82页)。环氧丙烷的重叠较少，是近似平面形的，平面间夹角约为10°^[313]。



由于正五边形的内角是108°，因此人们估计环戊烷是平面形的，但是它也因为重叠效应而不是平面形的^[314]。环戊烷有两种折叠环构象，即信封

式和半椅式。这两种构象的能量差别不大,许多五元环系还有介于二者之间的构象^[315]。虽然信封式构象里显示出一个碳在其余碳平面的上方,



但由于环的运动使五元环的每个碳迅速连续地出现在最高位置。沿着环的折叠转动被称为假旋转(pseudorotation)^[316-319]。在取代的环戊烷中和在至少有一个原子没有两个取代基(例如,四氢呋喃、环戊酮、C₃和C₇单及二取代己内酰胺^[320]、四氢噻吩S-氧化物^[321]等)的五元环中,有一个构象异构体会比其它构象异构体稳定。已报道到达平面形环戊烷的能垒是5.2kcal/mol(22kJ/mol)^[322]。与前面的报道不同,偕二烷氧羰基(例如COOR),取代基对三、四和五元环只有弱的稳定作用(<8kJ/mol)^[323]。

比六元环更大的环通常总是折叠型构象^[324,325],除非分子中有大量sp²杂化的原子(请看第90页中等环张力部分)。



例如,环氧辛烷97的构象是最丰富的^[326]。人们也研究了其它大环的构象,包括十一元环内酯^[327]、十元及十一元环酮^[328]和十一及十四元环内酰胺^[329]。需要注意的是,直立和平伏氢只出现在六元环的椅式构象中。在其它环中,氢指向的角度与六元环的情况不同,不能以这种方法分类^[330],虽然在某些情况下,可用术语“赝直立(pseudoaxial)”和“赝平伏(pseudoequatorial)”来区分其它环中的氢原子^[331]。

4.6 分子力学

分子力学(molecular mechanics)^[332]描述了分子的一种状态,即分子中各个成键原子由于非键的范德华力(空间的)和库仑力(电荷-电荷)的相互作用,而偏离某些理想的几何形状。分子力学的处理方式与分子轨道理论完全不同,分子轨道理论基于量子力学,而且不以任何化学键为参考。分子力学方法的成功应用有赖于是否能够很好地利用独特的共价结构来描述一个分子,有赖于可将键长键角变化从一个分子转移到另外一个分子的运动,也有赖于在局部原子环境中分子几何参数的可预测性。

一个分子的分子力学能量被定义为将分子从理想的键长(伸缩贡献)、键角(弯曲贡献)、扭转键角(扭转贡献)发生偏离时各个能量贡献以

及非键相互作用能量贡献的总合。这个能量通常指的是应变能,它体现的是一个真实分子相对于假象的理想形式的内在应变情况。

$$E^{\text{应变}} = E_{\text{A}}^{\text{伸缩}} + E_{\text{A}}^{\text{弯曲}} + E_{\text{A}}^{\text{扭转}} + E_{\text{A}}^{\text{非键}}$$

伸缩能和弯曲能可由下式简单表示(Hooke定律):

$$E^{\text{伸缩}}(r) = \frac{1}{2}k^{\text{伸缩}}(r - r^{\text{eq}})^2$$

$$E^{\text{弯曲}}(\alpha) = \frac{1}{2}k^{\text{弯曲}}(\alpha - \alpha^{\text{eq}})^2$$

式中, r 和 α 分别代表键长和键角, r^{eq} 和 α^{eq} 分别代表理想键长和键角。

扭转能必须正确反映某一给定键的内在周期性。例如,乙烷中C—C键的三倍周期性可以表示为下式的简单余弦形式。

$$E^{\text{扭转}}(\omega) = k^{\text{扭转}}[1 - \cos 3(\omega - \omega^{\text{eq}})]$$

式中, ω 代表扭转角, ω^{eq} 代表理想扭转角, $k^{\text{扭转}}$ 是常数。扭转能对于应变能的贡献也常常需要包括单倍和两倍周期的贡献。这个关系可以用下式表示:

$$E^{\text{扭转}}(\omega) = k^{\text{扭转}1}[1 - \cos(\omega - \omega^{\text{eq}})] + k^{\text{扭转}2}[1 - \cos 2(\omega - \omega^{\text{eq}})] + k^{\text{扭转}3}[1 - \cos 3(\omega - \omega^{\text{eq}})]$$

非键相互作用包括范德华(van der Waals,VDW)相互作用和静电相互作用。静电相互作用是电荷-电荷相互作用。VDW相互作用由两部分组成,一部分是相互靠近时非键原子的强排斥力,另一部分是弱的长程吸引力, r 代表非键距离。

$$E^{\text{非键相互作用}}(r) = E^{\text{VDW}}(r) + E^{\text{静电}}(r)$$

各种分子力学方法无论是从组成应变能的参数还是从表示它们的公式上都不相同。以往的方法,例如SYBYL^[333],形式较简单,引入的参数较少;而新的方法,例如MM3^[334]、MM4^[335]和MMFF^[336],形式较复杂,引入较多的参数。总的来说,表达应变能的形式越复杂,参数设置越广泛,则得到的结果越理想,当然这也意味着需要更多的(实验)数据。由于分子力学不是建立在“物理基础”上的,而基本上是修正公式。它的成功在于它的参数既可以使用实验结果也可以使用高质量的理论计算数据。也正是由于这个原因,使用分子力学计算“新”的分子时,可能不会得到好的结果,因为这些“新”的分子超出了参数的设置范围。

分子力学有两个比较重要的应用:一个是大大分子例如蛋白质的几何学计算,另一个是对分子量高达上百、上千甚至几万的分子进行构象分

析。因为在这些情况下，量子力学的方法就变得不好用了，至少在目前的情况下是这样。利用分子力学计算得到的分子平衡结构与实验结果吻合得很好，这一点并不令人惊讶，因为有充足的数据可用于参数设定和方法评估。然而，由于分子平衡构象和各个构象间能量差异的实验数据很少，应用分子力学方法计算这些性质时需要谨慎。在不久的将来，量子力学方法可以提供所需要的高质量数据，这将使参数设置（和评估）比现在更加精确。

分子力学的最大局限是它不能提供热化学的信息。这是因为力学应变能是某一给定分子所特有的（它给出的是一个分子与它的理想结构的差别有多大），不同的分子有不同的理想结构。例如丙酮和甲基乙烯基醚的键连方式不同，应当有不同的标准结构。唯一例外的情况是比较构象能的差别，或者在键连方式相同的情况下比较分子的能量，例如顺-和反-2-丁烯。

因为分子力学计算不能给出分子中电子云以及电荷分布的信息，同时也由于分子力学计算目前还不能设定参数以重现过渡态几何学信息，所以在描述化学反应活性和产物选择性方面有很大的局限性。然而，当反应活性和选择性与产物或者反应物的立体环境相关时，这时分子力学的结果会比较有意义。

由于分子力学和量子力学方法具有不同的优点和局限，目前通常将两种方法结合在一起使用。例如用分子力学方法建立构象模型（或者至少得到一系列合理的构象），然后使用量子力学方法评估能量差。

在实际应用中，对于拥有上千个原子的分子，使用分子力学计算更加简便。此外，分子力学计算可以满足对拥有上百个原子的大分子进行构象搜索。现代界面友好程序可以在桌面电脑上运行，这使得所有的化学家都能使用这种方法。

4.7 张力

当化学键被迫采取不正常的键角时，分子中存在着空间张力^[337]，这导致分子能量比没有键角变形时高。在有张力的有机分子中，NMR 的¹³C-H 偶合常数与键角及键力角有很好的相关性^[338]。导致空间非正常键角的结构特征通常有两种。一种发现于小环化合物，小环结构的键角必然小于正常轨道重叠所应有的键角^[339]。这种张力叫小角张力；另一种张力是由于分子的几何形状迫使一些非键连原子互相靠近而造成的，被

称为非成键相互作用。

存在张力的分子中有张力能，亦即在张力存在的条件下，它们势能的相应升高值^[340]。特定分子的张力能可以从原子化热和燃烧热数据中估算出。一个存在张力的分子与相应的假定无张力的结构相比，具有较低的原子化热（图 4.6）。与共振能类似（参见第 18 页），张力能不能够准确地获知，因为一个真实分子的能量可以测量，但是一个假设的无张力能分子的能量却无法测得。可以通过分子力学计算出分子的张力能，这种方法不仅适用于真实分子，也适用于那些假想的分子^[341]。

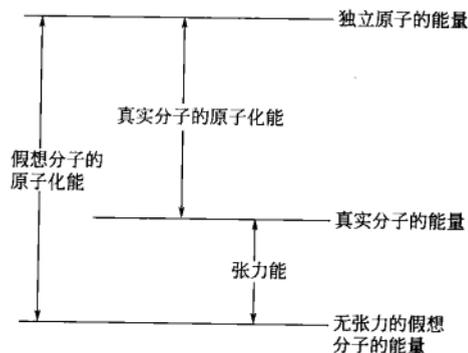


图 4.6 张力能的计算

4.7.1 小环中的张力

三元环有很大角张力，因为 60° 角与四面体的夹角差距很大。与其它醚相比，环氧乙烷十分活泼，能与许多试剂反应开环（参见第 167 页）。环打开后，张力自然就解除了^[342]。环丙烷^[343]的张力甚至比环氧乙烷还大^[344]，其键的断裂比相应的烷烃容易多了^[345]。例如，环丙烷在 $450 \sim 500^\circ\text{C}$ 热解转化成丙烯，与溴反应生成 1,3-二溴丙烷^[346]，还可被氢化生成丙烷（在高压下^[347]）。其它三元环也有类似的反应活性^[348]。

许多证据（主要来自 NMR 偶合常数）表明环丙烷的成键情况与无小角张力化合物的情况不一样^[349]。对通常的碳原子来说，一个 s 和三个 p 轨道杂化产生四个大致等价的 sp^3 轨道，各有约 25% 的 s 成分。但对环丙烷碳原子来说，这四个杂化轨道并不等价：指向键外面的两个轨道比通常的 sp^3 轨道的 s 成分多，而环上用于成键的两个轨道所含的 s 成分较少。这是因为它们所含的 p 成分越多，就越像正常的 p 轨道，而 p 轨道较适合的键角是 90° ，而不是 109.5° 。由于环丙烷的小角张力是杂化轨道形成的角度和实际角

度 60° 之差, 因此这个额外的 p 成分缓解了部分张力。向外轨道含有约 33% 的 s 成分, 所以大体上接近 sp^2 轨道, 而向内轨道含有约 17% 的 s 成分, 所以可近似称为 sp^3 轨道^[350]。因此, 环丙烷的三个 C—C 键都是由两个 sp^3 轨道重叠形成的。分子轨道的计算表明这些键没什么 s 成分。在正常的 C—C 键中, sp^3 轨道重叠后, 连接两个原子核的直线成为成键电子云对称分布的轴。但在环丙烷中, 电子云密集区却偏离三元环^[351]。图 4.7 显示了轨道重叠的方向^[352]。对环丙烷而言, θ 角为 21° 。环丁烷也有同样的现象, 不过偏离的程度小, θ 角为 7° ^[351, 352]。分子轨道计算表明 C—C 键最大电子云密度是弯离环的, 环丙烷的偏角是 9.4° , 环丁烷是 3.4° ^[353]。环丙烷中的这些键被称为弯曲键, 是介于 σ 和 π 之间的化学键, 因此环丙烷的行为在某些方面像含双键的化合物^[354]。有许多这方面证据 (主要来自紫外光谱^[355]), 表明环丙烷环与相邻的双键共轭, 并且当分子采取 a 构象时, 这种共轭效应最大; 而采取 b 构象时, 这种共轭效应最小或根本不存在 (图 4.8)。因为采取构象 a 时, 双键 π 轨道与环丙烷两个似 p 轨道的重叠最大。可是, 环丙烷环与双键的共轭程度小于两个双键的共轭^[356]。关于环丙烷与双键行为的其它类似例子请参见第 470 页。

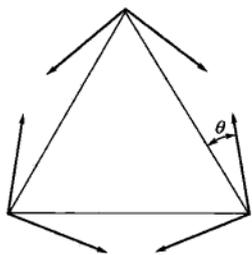


图 4.7 环丙烷中的轨道重叠 (箭头指向电子云密度的中心)

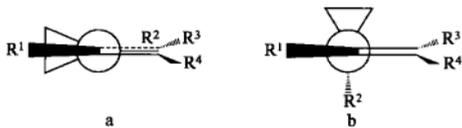


图 4.8 α -环丙基烯烃的构象
构象 a 导致最大程度的共轭,
构象 b 导致最小程度的共轭

四元环也表现出角张力, 但却小得多, 开环也较难。环丁烷比环丙烷难溴化, 尽管环丁烷在更剧烈的条件下也可以氢化生成丁烷。此外, 环

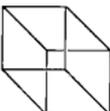
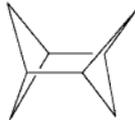
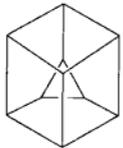
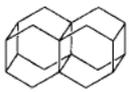
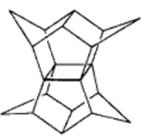
丁烷在 420°C 热解产生两分子乙烯。前已述及 (参见第 85 页) 环丁烷结构不是平面形的。

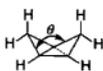
到目前为止, 已经制备了许多含稠合小环的具有很大张力的化合物^[357], 表明许多有机分子可以比简单环丙烷或环丁烷具有更大的张力^[358]。表 4.5 列出了部分这样的化合物^[359]。其中最吸引人的大概要算立方烷、棱柱烷和取代的四面体烷了, 因为人们为了制备这些环系曾作出许多努力。棱柱烷是四环 $[2.2.0.0^{2,6}.0^{3,5}]$ 己烷, 它的许多衍生物已被制备^[360], 包括双高六棱柱烷 (bishomohexaprismane) 衍生物^[361]。双环丁烷分子是弯曲的, 两个平面之间的夹角 θ 是 $126^\circ \pm 3^\circ$ ^[362]。上面介绍的环丙烷的再杂化效应 (rehybridization), 在双环丁烷中甚至更严重。计算表明中心键基本上是由两个 p 轨道的重叠而成的, 几乎没有 s 成分^[363]。螺旋烷是直接相连的两个碳也与其它三个桥相连的化合物。表中的 $[1.1.1]$ 螺旋烷是最小的螺旋烷^[364], 事实上此螺旋烷比大一些的 $[2.1.1]$ 螺旋烷和 $[2.2.1]$ 螺旋烷更稳定, 后两种螺旋烷只能于低温下在固体基质中分离出来^[365]。二环 $[1.1.1]$ 戊烷显然与螺旋烷很像, 除了没有中心连接键, 许多这类结构的衍生物也已经被发现^[366]。还有许多更复杂的体系也被发现^[367]。

表 4.5 已制备出的一些有张力的小环化合物

结构式	环系的系统命名	俗名 (如有的话)	参考文献
	二环 [1.1.0]丁烷	双环丁烷 (Bicyclobutane)	[369]
	$\Delta^{1,4}$ -二环 [2.2.0]己烯		[370]
	三环 [1.1.0.0^{2,4}] 丁烷	四面体烷, 四角烷 (Tetra- ahedrane)	[371]
	五环 [5.1.0.0^{2,4}. 0^{3,5}.0^{6,8}] 辛烷	八角烷 (Octabisvalene)	[372]

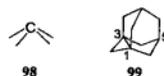
续表

结构式	环系的系统命名	俗名(如有的话)	参考文献
	三环 [1.1.1.0 ^{1,3}] 戊烷	螺桨烷 A [364] [1.1.1] (propellane)	
	四环 [2.2.0.0 ^{2,6} .0 ^{3,5}]己烷	棱柱烷 [373] (Prismane)	
	五环 [4.2.0.0 ^{2,5} .0 ^{3,8} .0 ^{4,7}]辛烷	立方烷 (Cubane) [374]	
	五环 [5.4.1.0 ^{3,1} .0 ^{5,9} .0 ^{8,11}]十二烷	四拱柱烷 (4 Peristylane) [375]	
	六环 [5.3.0.0 ^{2,6} .0 ^{3,10} .0 ^{4,9} .0 ^{5,8}]癸烷	五棱柱烷 [376] (Pentaprismane)	
	三环 [3.1.1.1 ^{2,4}]辛烷	重排甾烷 [377] (Diasterane)	
	六环 [4.4.0.0 ^{2,4} .0 ^{3,9} .0 ^{5,8} .0 ^{7,10}]癸烷	[378]	
	九环 [10.8.0 ^{2,11} .0 ^{4,9} .0 ^{4,19} .0 ^{6,17} .0 ^{7,16} .0 ^{9,14} .0 ^{14,19}]二十烷	双六棱柱烷 [379] (A double tetraerane)	
	十一环 [9.9.0.0 ^{1,5} .0 ^{2,12} .0 ^{2,18} .0 ^{3,7} .0 ^{6,10} .0 ^{8,12} .0 ^{11,15} .0 ^{13,17} .0 ^{16,20}]二十烷	(宝塔烷) [380] 庙宇烷 (Godane)	



在某些小环体系中, 包括小环螺桨烷, 一个

或多个碳原子的几何构型因受到很大限制, 使它们的四个价键指向平面的同一侧 (反四面体), 如 **98**^[368]。一个例子是 1,3-脱氢金刚烷 **99**, 它也是螺桨烷^[361]。**99** 的 5-氟基衍生物的 X 射线晶体学结果表明在 C-1 和 C-3 位置的四个碳原子价键全都指向分子内, 而没有指向外面的^[382]。化合物 **99** 反应性很强, 它在空气中不稳定, 可在 C₁-C₃ 键上加氢、水、溴、或醋酸等, 并且很容易聚合。当两个这样的原子通过一根键相连 (如 **99** 中), 这根键会非常长 (在 **99** 的 5-氟基衍生物中, C₁-C₃ 键长是 1.64 Å), 因为原子试图用这个方式来补偿它们被压迫的角度。**99** 中 C₁-C₃ 键的高反应性不仅是由张力引起的, 也是由于在试剂进攻的方向没有任何键 (例如 C-1 或 C-3 中的 C-H 键), 因此试剂分子很容易进攻。



4.7.2 其它环中的张力^[383]

大于四元环的环没有小角张力, 但有三种其它张力。而环己烷的椅式构象却没有这三种, 椅式结构中六根 C—C 键的每两个相连的碳处于邻位交叉式构象。然而, 在五元环以及含有七到十三个碳的环中, 所有键都处于邻位交叉的任何构象中都有跨环作用, 亦即 C-1 与 C-3、或 C-1 与 C-4 等这些碳上的取代基之间的相互作用。这些相互作用的发生是由于内部空间不够大, 无法使所有准直立 (quasi-axial) 氢原子不发生冲突。这些分子也可以采取另外一些能减小这种跨环张力 (transannular strain) 的构象, 但是此时某些 C—C 键必然采取重叠式或部分重叠式的构象。由重叠式构象导致的张力叫 Pitzer 张力。从三元到十三元的饱和环 (环己烷的椅式构象除外), 都无一例外的具有这两类张力小的至少一种。事实上各种环均采取尽可能使两种张力减小到最小的构象。对于环戊烷, 如像我们已经看到的一样 (参见第 86 页), 它的分子不是平面形的。在比九元更大的环中, Pitzer 张力似乎消失了, 但跨环张力仍然存在^[384]。对九元和十元环来说, 某些跨环张力和 Pitzer 张力可由于第三类张力, 即大角张力的存在而缓解。例如, X 射线衍射法发现环壬胺氢溴酸盐和 1,6-二氨基环癸烷二盐酸盐的 C—C—C 角为 115°~120°^[385]。



100

张力在分子中可以发挥其它影响。1-氮杂-2-金刚烷酮 (**100**) 是扭曲胺的一个极端情况^[386]。氮上的孤电子对无法与羰基 π 体系发生重叠^[386]。在化学反应中, **100** 的表现或多或少与酮类似, 如发生 Wittig 反应 (16-47) 以及生成缩酮 (16-6)。

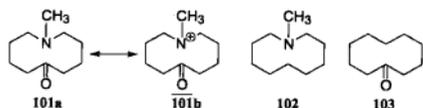
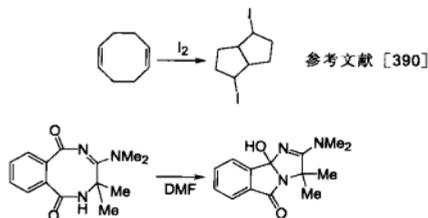


表 4.6^[387] 列举了平均到每个 CH_2 基的燃烧热值, 从该表可以知道环烷烃的张力情况, 从表中也可以看出大于十三元的环烷烃像环己烷一样, 结构中无张力。

表 4.6 气相中环烷烃平均到每个 CH_2 基团的燃烧热值

环大小	$-\Delta H_c(\text{g})$		环大小	$-\Delta H_c(\text{g})$	
	kcal/mol	kJ/mol		kcal/mol	kJ/mol
3	166.3	695.8	10	158.6	663.6
4	163.9	685.8	11	158.4	662.7
5	158.7	664.0	12	157.8	660.2
6	157.4	658.6	13	157.7	659.8
7	158.3	662.3	14	157.4	658.6
8	158.6	663.6	15	157.5	659.0
9	158.8	664.4	16	157.5	659.0

从八元到十一元甚至到更大的环都有跨环作用^[388]。这种作用可以通过光谱和偶极矩的测量来检测。例如, **101a** 的羰基受氮原子的影响 (**101b** 有可能是其另一种极限式), 可以通过光电光谱描述: 研究结果表明 **101** 中氮原子的 n 轨道和 $\text{C}=\text{O}$ 的 π 轨道的离子化势能与类似结构的 **102**、**103** 的相应值不同^[389]。很有意义的是, **101** 接受一个质子时, 该质子不是与氮而是和氧结合。已知许多跨环反应的例子, 包括:



参考文献 [391]

总之, 我们可以把饱和环分成四类, 其中的第一和第三类其余两类具有更大的张力^[392]。

(1) 小环 (三、四元) 以小角张力为主。

(2) 普通环 (五、六和七元) 大多数都是

无张力的。存在的张力几乎都是 Pitzer 张力。

(3) 中环 (八到十一元的) 张力相当大, 包括 Pitzer、跨环和大角张力。

(4) 大环 (十二元和更大的) 很少或根本没有张力^[393]。

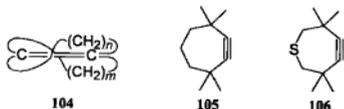
4.7.3 不饱和环^[394]

双键可以存在于任何大小的环中。正如所预料的那样, 张力最大的是三元环。小角张力在环丙烷中非常重要, 而在环丙烯中^[395], 因为角度的变化更多, 小角张力因此更大。在环丙烷中键角被迫采取 60° , 比四面体角小约 50° ; 但在环丙烯中, 键角也是 60° 左右, 却比理想键角 120° 小约 60° 。因此, 环丙烯的键角张力比环丙烷约大 10° 。但是, 这个额外的张力却被由另一因素引起的张力减小而抵消。环丙烯中少两个氢, 因此没有像环丙烷那样存在重叠张力。环丙烯已经被制备出^[396], 该化合物在液氮温度下可稳定存在, 在升温到 -80°C 才迅速聚合。许多其它环丙烯类化合物在室温或室温以上的条件下可稳定存在^[395]。环丙烯环与苯环稠合所形成的张力很大的苯并环丙烯^[397] 也已被制备出^[398], 它在室温可以稳定数星期, 但在常压蒸馏时会分解。



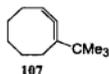
苯并环丙烯

如前所述, 存在于较小环中的双键必然是顺式的。虽然反环己烯和环庚烯能瞬时存在^[400], 但是第一个发现的环内稳定反式双键^[399] 出现在八元环中 (反环辛烯, 参见第 64 页)。在大约超过十一元的环中, 反式异构体比顺式异构体更稳定^[187]。已经证实可以制备反式双键被两个环烯共享的化合物 (例如 **104**)。这些化合物叫做 $[m, n]$ 夹烯 ($[m, n]$ betweenanene), m 和 n 值介于 $8 \sim 26$ 的许多化合物已被制备出^[401]。更小的夹烯的双键有可能因埋藏在桥中而导致反应性比相应的顺-顺异构体低得多。

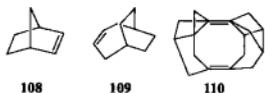


含叁键的最小的无张力环是环壬炔^[402]。环壬炔已被分离出^[403], 它的氢化热结果表明该结构中不具有相当大的张力。目前已分离得到含叁键的七元环。3,3,7,7-四甲基环庚炔 (**105**) 在室温下 1h 内即发生二聚^[404]。可是, 其含硫衍生物 **106** ($\text{C}-\text{S}$ 键比 **105** 中相应的 $\text{C}-\text{C}$ 键长) 即使在 140°C 还可长期稳定^[405]。环庚炔本身虽尚

未被分离,但是已有其瞬间存在的证据^[406]。环己炔^[407]及其 3,3,6,6-四甲基衍生物^[408]在 77K 以及在 18K 的氩气基质中被捕获到,并且也得到了它们的红外谱图。含有叁键的六元甚至五元环瞬间结构也已被证实^[409]。

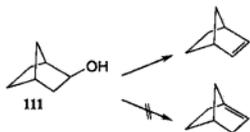


环戊炔的一个衍生物已在一种基质中被捕获到^[410]。虽然环庚炔和环己炔尚未在室温下被分离出,但这些化合物的 Pt(0) 络合物已经制备出来,而且能稳定存在^[411]。迄今为止分离出的最小环累积二烯^[412]是 1-叔丁基-1,2-环辛二烯 **107**^[413]。母体 1,2-环辛二烯没有被分离出来。它可瞬时出现,但迅速二聚^[414]。叔丁基的存在阻止了这个过程。1,2-环庚二烯的瞬时存在也被发现^[415],同时 1,2-环辛二烯和 1,2-环庚二烯的铂络合物也已被分离^[416]。1,2-环己二烯在低温下被捕获到,它的结构已被光谱研究证实^[417]。环丙二烯的张力通常没有它们相应的环炔类异构体大^[418]。环累积三烯炔 1,2,3-环壬三烯也已被合成出,该化合物在室温下隔绝空气可以稳定存在^[419]。



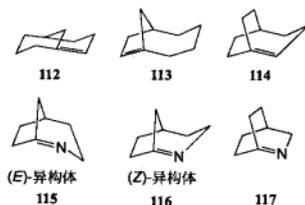
有许多多环分子和桥环分子中含有一个或多个双键的例子。这类环中包含 C=C 单元的部分是平面结构,这个性质对分子有重要的作用。降冰片烯(二环[2.2.1]庚-2-烯, **108**)是一个简单的例子,经过计算它含有一个变形的 π 面^[420]。双键可以远离桥头碳原子,如:在二环[4.2.2]癸-3-烯(**109**)中,分子的该部分是平的。在五环[8.2.1.1^{4,5}.1^{6,7}.1^{8,11}]十六烷-1,7-二烯(**110**)中, C=C 单元处在特定的位置,此时具有穿过分子的 π - π 相互作用^[421]。

在桥式二环化合物中,双键不可能出现在小环体系的桥头。这是 Bredt 规则的基础^[422],该规则认为,在像 **111** 这样的桥二环结构中,消去反应发生后产生的双键总是远离桥头。当环足够大时,该规则就不再适用了。



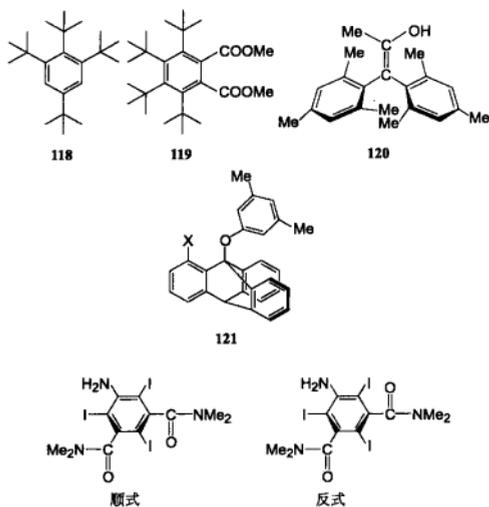
确定一个二环体系是否大到可以容纳桥头双

键,最可靠的判据是双键所在环的大小^[423]。例如,二环[3.3.1]壬-1-烯^[424]和二环[4.2.1]壬-1(8)-烯^[425](**113**)都是稳定的化合物^[426],它们都可以视为是已知化合物反环辛烯的衍生物。化合物 **112** 有和反环辛烯的同样数量级的张力能。而在二环[3.2.2]壬-1-烯(**114**)中,含有双键的最大环是反庚烯,后者到目前为止还未被合成出。人们试图合成化合物 **114**,但是在分离之前已发生二聚^[427]。甚至更小([3.2.1]和[2.2.2])的含有亚胺双键的体系(**115**~**117**),已在低温基质中得到^[428]。这些化合物在加热时即被破坏。化合物 **115** 和 **116** 是第一个报道的具有张力的桥头双键上存在 (E)-(Z) 异构的例子^[429]。

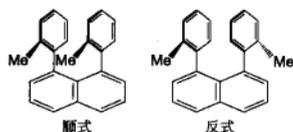


4.7.4 无法避免拥挤所导致的张力^[430]

有些分子中,大基团非常靠近,以至于没有足够的空间让相应基团处于正常键角所要求的位置。事实证明有可能制备带有很强的这类张力的化合物。例如,含邻叔丁基的苯环化合物的合成已取得成功。1,2,3-三叔丁基化合物 **118**^[431] 和 1,2,3,4-四叔丁基化合物 **119**^[432] 就是许多这样例子中的两个。UV 和 IR 光谱已证实这些分子具有张力,光谱结果表明 1,2,4-三叔丁基苯的环不是平面的。比较这个化合物与它的 1,3,5-异构体的反应热,可以看出 1,2,4-化合物的张力能比它的异构体高大约 22kcal/mol(92kJ/mol)^[433](参见第 684 页)。SiMe₃ 基团比 CMe₃ 大,已证明有可能制备 C₆(SiMe₃)₆。该化合物固态时呈椅式环结构,在溶液中是椅式和船式两种构象的混合物^[434]。就是较小的基团在邻位也有空间干扰。六异丙基苯分子中,这六个异丙基之间非常拥挤,以至于它们不能转动而是排在苯环的周围,全都指向同一方向^[435],这是齿轮分子(gear molecule)^[436]的一个例子。另一个例子是 **120**(一个稳定的烯醇)^[437],在这个例子中,每个环都可以绕着它的 C-芳基键旋转,但在旋转的同时迫使另一个环也旋转。

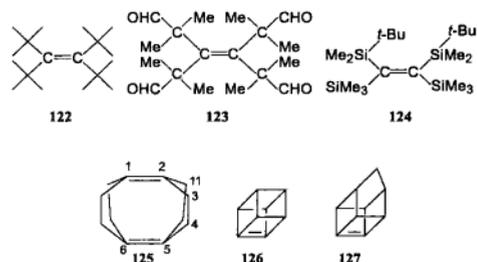


在三蝶烯 (tritycene) 衍生物中, 例如 **121**, 芳基绕着 O—芳基键做 360° 旋转要经历 3 个转动能垒: 一个是 C—X 键, 另两个是两个环顶部的 C—H 键。与我们想象的一样, 通过 C—X 键的能垒最高, 从 X=F 时的 10.3 kcal/mol (43.1 kJ/mol) 到 X=叔丁基时的 17.6 kcal/mol (73.6 kJ/mol)^[438]。在另一个类似的例子里, 证明了可制备 N,N,N',N'-四甲基-5-氨基-2,4,6-三碘间苯二酰胺的顺式和反式异构体。由于夹在两个大体积的碘原子中间, CONMe₂ 基团没有转动的空间^[439]。反式异构体是手性的, 已经被拆分, 而顺式异构体是内消旋式。因单键转动受限^[440]而产生顺、反异构体的另一个例子是 1,8-二邻甲苯基萘^[441] (参见第 76 页)。



由于分子内拥挤造成键角变形的例子还有许多。我们前面已经提到了六螺烯 (参见第 64 页) 和弯曲的苯环 (参见第 21 页)。三叔丁基胺和四叔丁基甲烷等化合物到现在还没有被制备出。对于后者, 结构中无法解除的张力, 这个化合物能否被合成还有疑问。三叔丁基胺中如果三个大基团处于一个平面, 而不是常见的棱锥构型, 其拥挤程度会有所减轻。在三叔丁基甲醇中, 三个叔丁基由于羟基的存在而无法共平面, 可是这个

化合物却仍然被制备出^[442]。三叔丁基胺位阻的张力应该比三叔丁基甲醇小, 因此应该有可能制备出^[443]。四叔丁基磷离子 (*t*-Bu)₄P⁺ 已经制备出^[444]。虽然在拥挤分子中立体效应不可叠加, 但 DeTar^[445] 提出了一个基于分子力学计算的定量测量方法, 即形式 (表观) 空间焓 (formal steric enthalpy, FSE)。目前已经计算出烷烃、烯烃、醇、醚和甲基酯的值。例如, 一些烷烃的 FSE 值如下: 丁烷, +0.00; 2,2,3,3-四甲基丁烷, 7.27; 2,2,4,4,5-五甲基己烷, 11.30; 三叔丁基甲烷, 38.53。



C=C 双键的两个碳原子以及与它们连接的四个基团通常在一个平面上, 但是如果基团足够大, 也会导致明显偏离平面^[446]。化合物四叔丁基乙烯 **122** 目前尚未制备出来^[447], 但是应该有着相同量张力的四醛基取代物 **123** 却已被制备出。X 射线晶体法显示 **123** 的平面扭曲了 28.6° ^[448]。此外, 其 C=C 键长是 1.357 Å, 比普通的 C=C 键的 1.32 Å 长 (表 1.5)。(Z)-1,2-二(叔丁基二甲基硅)-1,2-二(三甲基硅)乙烯 (**124**) 的扭曲更严重, 该化合物不能通过从 (E) 异构体的转化来制备, 这很有可能是因为基团太大, 不能互相越过^[449]。另一种类型的双键张力在三环 [4.2.2.2^{2,5}] 十二碳-1,5-二烯 (**125**)^[450]、立方烯 (**126**)^[451] 和高立方-4 (5)-烯 (**127**)^[452] 中发现。在这些分子中, 双键的四个基团被迫处于双键平面的一侧^[453]。在 **125** 中, C₁—C₂ 的延长线与 C-2、C-3 及 C-11 所在平面间的夹角是 27° 。一个附加张力的来源是两根双键在四个桥的作用下互相靠近。为了减轻这种张力, 桥键键长 (C₃—C₄) 为 1.595 Å, 比普通 sp³-sp³ C—C 键的 1.53 Å 长 (表 1.5)。化合物 **126** 和 **127** 还没有被分离出, 但可以作为其它化合物反应产生的中间体而捕获到^[451,452]。

参 考 文 献

- [1] For books on this subject, see Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley-Interscience, NY, 1994; Sokolov, V. I. *Introduction to Theoretical Stereochemistry*; Gordon and Breach: NY, 1991; Bassindale, A. *The Third Dimension in Organic Chemistry*; Wiley: NY, 1984; Nögrádi, M. *Stereochemistry*; Pergamon: Elmsford, NY, 1981; Kagan, H. *Organic Stereochemistry*; Wiley: NY, 1979; Testa, B. *Principles of Organic Stereochemistry*; Marcel Dekker: NY, 1979; Izumi, Y.; Tai, A. *Stereo-Differentiating Reactions*; Academic Press: NY, Kodansha Ltd.: Tokyo, 1977; Natta, G.; Farina, M. *Stereochemistry*; Harper and Row: NY, 1972; Eliel, E. L. *Elements of Stereochemistry*; Wiley: NY, 1969; Mislow, K. *Introduction to Stereochemistry*; W. A. Benjamin: NY, 1965. Two excellent treatments of stereochemistry that, though not recent, contain much that is valid and useful, are Wheland, G. W. *Advanced Organic Chemistry*, 3rd ed.; Wiley: NY, 1960, p. 195; Shriner, R. L.; Adams, R.; Marvel, C. S. in *Gilman Advanced Organic Chemistry*; vol. 1, 2nd ed.; Wiley: NY, 1943, p. 214. For a historical treatment, see Ramsay, O. B. *Stereochemistry*; Heyden & Son, Ltd.: London, 1981.
- [2] The IUPAC 1974 Recommendations, Section E, Fundamental Stereochemistry, give definitions for most of the terms used in this chapter, as well as for naming the various kinds of stereoisomers. They can be found in *Pure Appl. Chem* 1976, 45, 13 and in *Nomenclature of Organic Chemistry*; Pergamon: Elmsford, NY, 1979 (the Blue Book).
- [3] For a discussion of the conditions for optical activity in liquids and crystals, see O'Loane, J. K. *Chem. Rev.*, 1980, 80, 41. For a discussion of chirality as applied to molecules, see Quack, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1989, 28, 571.
- [4] Interactions between electrons, nucleons, and certain components of nucleons (e.g., bosons), called *weak interactions*, violate parity; that is, mirror-image interactions do not have the same energy. It has been contended that interactions of this sort cause one of a pair of enantiomers to be (slightly) more stable than the other. See Tranter, G. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1986, 60, and references cited therein. See also Ref. 14.
- [5] For a reported exception, see Hata, N. *Chem. Lett.*, 1991, 155.
- [6] For a review of discriminating interactions between chiral molecules, see Craig, D. P.; Mellor, D. P. *Top. Curr. Chem.*, 1976, 63, 1.
- [7] Strictly speaking, the term *racemic mixture* applies only when the mixture of molecules is present as separate solid phases, but in this book we shall use this expression to refer to any equimolar mixture of enantiomeric molecules, liquid, solid, gaseous, or in solution.
- [8] For a monograph on the properties of racemates and their resolution, see Jacques, J.; Collet, A.; Wilen, S. H. *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*; Wiley: NY, 1981.
- [9] For a discussion, see Wynberg, H.; Lorand, J. P. *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 2538 and references cited therein.
- [10] A good example is found in Kumata, Y.; Furukawa, J.; Fueno, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1970, 43, 3920.
- [11] For a review of polarimetry, see Lyle, G. G.; Lyle, R. E. in Morrison, Ref. 111, vol. 1, p. 13.
- [12] For examples, see Shriner, R. L.; Adams, R.; Marvel, C. S., Ref. 1, p. 291.
- [13] Krow, G.; Hill, R. K. *Chem. Commun.*, 1968, 430.
- [14] For a theoretical discussion of the relationship between symmetry and chirality, including parity violation (Ref. 4), see Barron, L. D. *Chem. Soc. Rev.*, 1986, 15, 189.
- [15] The definitions of plane, center, and alternating axis of symmetry are taken from Eliel, E. L. *Elements of Stereochemistry*, Ref. 1, p. 6. See also Lemiére, G. L.; Alderweireldt, F. C. *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 4175.
- [16] McCasland, G. E.; Proskow, S. *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 77, 4688.
- [17] For discussions of the relationship between a chiral carbon and chirality, see Mislow, K.; Siegel, J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, 106, 3319; Brand, D. J.; Fisher, J. *J. Chem. Educ.*, 1987, 64, 1035.
- [18] For a review of such molecules, see Nakazaki, M. *Top. Stereochem.*, 1984, 15, 199.
- [19] For reviews of compounds where chirality is due to the presence of deuterium or tritium, see Barth, G.; Djerassi, C. *Tetrahedron*, 1981, 24, 4123; Arigoni, D.; Eliel, E. L. *Top. Stereochem.*, 1969, 4, 127; Verbit, L. *Prog. Phys. Org. Chem.*, 1970, 7, 51. For a review of compounds containing chiral methyl groups, see Floss, H. G.; Tsai, M.; Woodard, R. W. *Top. Stereochem.*, 1984, 15, 253.
- [20] Streitwieser Jr., A.; Schaeffer, W. D. *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, 78, 5597.
- [21] For a discussion of optical activity in paraffins, see Brewster, J. H. *Tetrahedron*, 1974, 30, 1807.
- [22] Ten Hoeve, W.; Wynberg, H. *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 2754.
- [23] For reviews of compounds with asymmetric atoms other than carbon, see Aylett, B. J. *Prog. Stereochem.*, 1969, 4, 213; Belloli, R. *J. Chem. Educ.*, 1969, 46, 640; Sokolov, V. I.; Reutov, O. A. *Russ. Chem. Rev.*, 1965, 34, 1.
- [24] For reviews of stereochemistry of silicon, see Corriu, R. J. P.; Guérin, C.; Moreau, J. J. E. in Patai; Rappoport, H. *The Chemistry of Organic Silicon Compounds*; pt. 1; Wiley: NY, 1989, p. 305. *Top. Stereochem.*, 1984, 15, 43; Maryanoff, C. A.; Maryanoff, B. E. in Morrison, Ref. 111, vol. 4, p. 355.
- [25] For reviews of the stereochemistry of Sn and Ge compounds, see Gielen, M. *Top. Curr. Chem.*, 1982, 104, 57; *Top. Stereochem.*, 1981, 12, 217.
- [26] For a review, see Davis, F. A.; Jenkins Jr., R. H. in Morrison, Ref. 111, vol. 4, p. 313. The first resolution of a quaternary ammonium salt of this type was done by Pope, W. J.; Peachey, S. J. *J. Chem. Soc.*, 1899, 75, 1127.
- [27] Stirling, C. J. M. *J. Chem. Soc.*, 1963, 5741; Sabol, M. A.; Andersen, K. K. *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, 91, 3603; Annunziata, R.; Cinquini, M.; Colonna, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1972, 2057.
- [28] Lowe, G.; Parratt, M. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1985, 1075.
- [29] Abbott, S. J.; Jones, S. R.; Weinman, S. A.; Knowles, J. R. *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100, 2558; Cullis, P. M.; Lowe, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1978, 512. For a review, see Lowe, G. *Acc. Chem. Res.*, 1983, 16, 244.
- [30] For a review of the stereochemistry at trivalent nitrogen, see Raban, M.; Greenblatt, J. in Patai *The Chemistry of Functional Groups, Supplement F*, pt. 1, Wiley: NY, 1982, p. 53.
- [31] For reviews of the mechanism of, and the effect of structure on, pyramidal inversion, see Lambert, J. B. *Top. Stereochem.*, 1971, 6, 19; Rauk, A.; Allen, L. C.; Mislow, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1970, 9, 400; Lehn, J. M. *Fortschr. Chem. Forsch.*, 1970, 15, 311.
- [32] For example, see Stackhouse, J.; Baechler, R. D.; Mislow, K. *Tetrahedron Lett.*, 1971, 3437, 3441.
- [33] Forsyth, D. A.; Zhang, W.; Hanley, J. A. *J. Org. Chem.*, 1996, 61, 1284. Also see Adams, D. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1993, 567.
- [34] Brois, S. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, 90, 506, 508. See also Shustov, G. V.; Kadorkina, G. K.; Kostyanovsky, R. G.; Rauk, A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 1719; Lehn, J. M.; Wagner, J. *Chem. Commun.*, 1968, 148; Felix, D.; Eschenmoser, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1968, 7, 224; Kostyanovsky, R. G.; Samoilova, Z. E.; Chervin, I. I. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, 1968, 2705, *Tetrahedron Lett.*, 1969, 719. For a review, see Brois, S. J. *Trans. N. Y. Acad. Sci.*, 1969, 31, 931.
- [35] Schurig, V.; Leyrer, U. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1990, 1, 865.
- [36] Boyd, D. R. *Tetrahedron Lett.*, 1968, 4561; Boyd, D. R.; Spratt, R.; Jerina, D. M. *J. Chem. Soc., C*, 1969, 2650; Montanari, F.; Moretti, I.; Torre, G. *Chem. Commun.*, 1968, 1694; 1969, 1086; Bucciarelli, M.; Forni, A.; Moretti, I.; Torre, G.; Brückner, S.; Malpezzi, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1988, 1595. See also Mannscheck, A.; Lins, J.; Seitz, W. *Liebigs Ann. Chem.*, 1969, 727, 224; Forni, A.; Moretti, I.; Torre, G.; Brückner, S.; Malpezzi, L.; Di Silvestro, G. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1984, 791. For a review of oxaziridines, see Schmitz, E. *Adv. Helv. Helv. Chem.*, 1979, 24, 63.
- [37] Shustov, G. V.; Denisenko, S. N.; Chervin, I. I.; Asfendiarov, N. L.; Kostyanovsky, R. G. *Tetrahedron*, 1985, 41, 5719 and cited references. See also Mannscheck, A.; Radeglia, R.; Gründemann, E.; Ohme, R. *Chem. Ber.*, 1967, 100, 1778.
- [38] Hilpert, H.; Hoesch, L.; Dreiding, A. S. *Helv. Chim. Acta*, 1985, 68, 1691; 1978, 70, 381.
- [39] Müller, K.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta*, 1969, 52, 1823; Dobler, M.; Dunitz, J. D.; Hawley, D. M. *Helv. Chim. Acta*, 1969, 52, 1831.
- [40] Kostyanovsky, R. G.; Rudchenko, V. F.; Shtamburg, V. G.; Chervin, I. I.; Nasibov, S. S. *Tetrahedron*, 1981, 37, 4245; Kostyanovsky, R. G.; Rudchenko, V. F. *Dokl. Chem.*, 1982, 263, 121. See also Rudchenko, V. F.; Ignatov, S. M.; Chervin, I. I.; Kostyanovsky, R. G. *Tetrahedron*, 1988, 44, 2233.
- [41] Prelog, V.; Widland, P. *Helv. Chim. Acta*, 1944, 27, 1127.
- [42] For reviews, see Yambushev, F. D.; Savin, V. I. *Russ. Chem. Rev.*, 1979, 48, 582; Gallagher, M. J.; Jenkins, I. D. *Top. Stereochem.*, 1968, 3, 1; Kamai, G.; Usacheva, G. M. *Russ. Chem. Rev.*, 1966, 35, 601.

- [43] For a review of chiral phosphorus compounds, see Valentine Jr., D. J. in Morrison, Ref. 111, vol. 4, p. 263.
- [44] Horner, L.; Fuchs, H. *Tetrahedron Lett.*, **1962**, 203.
- [45] For reviews of chiral organosulfur compounds, see Andersen, K. K. in Patai; Rappoport; Stirling *The Chemistry of Sulphones and Sulphozides*; Wiley: NY, **1988**, p. 55; and in Stirling, C. J. M. *The Chemistry of the Sulphonium Group*, pt. 1, Wiley: NY, **1981**, p. 229; Barbachyn, M. R.; Johnson, C. R. in Morrison, Ref. 111, vol. 4, p. 227; Cingolani, M.; Cozzi, F.; Montanari, F. in Bernardi; Caizmadia; Mangini *Organic Sulfur Chemistry*; Elsevier: NY, **1985**, p. 355; Mikolajczyk, M.; Drabowicz, J. *Top. Stereochem.*, **1982**, **13**, 333.
- [46] Andersen, K. K.; Colonna, S.; Stirling, C. J. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 645.
- [47] Hamill, H.; McKeervey, M. A. *Chem. Commun.*, **1969**, 864; Applequist, J.; Rivers, P.; Applequist, D. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, **91**, 5705.
- [48] When the two rings of a biphenyl are connected by a bridge, rotation is of course impossible. For a review of such compounds, see Hall, D. M. *Porg. Stereochem.*, **1969**, **4**, 1.
- [49] For a review, see Ōki, M. *Top. Stereochem.*, **1983**, **14**, 1.
- [50] Becker, H.-D.; Langer, V.; Sieler, J.; Becker, H.-C. *J. Org. Chem.*, **1992**, **57**, 1883.
- [51] Patterson, W. I.; Adams, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1935**, **57**, 762.
- [52] Stoughton, R. W.; Adams, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1932**, **54**, 4426.
- [53] For a monograph on the detection and measurement of restricted rotations, see Ōki, M. *Applications of Dynamic NMR Spectroscopy to Organic Chemistry*; VCH, NY, **1985**.
- [54] Casarini, D.; Foresti, E.; Gasparini, F.; Lunazzi, L.; Macciantelli, D.; Misiti, D.; Villani, C. *J. Org. Chem.*, **1993**, **58**, 5674.
- [55] Casarini, D.; Lunazzi, L.; Mazzanti, A. *J. Org. Chem.*, **1997**, **62**, 3315.
- [56] Alcock, N. W.; Brown, J. M.; Pérez-Torrente, J. J. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, **33**, 389.
- [57] (a) Dolbier Jr., W. R.; Palmer, K. W. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, **33**, 1547. (b) Cavazza, M.; Zandomeneghi, M.; Pietra, F. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, **41**, 9129.
- [58] For reviews of allene chirality, see Runge, W. in Landor *The Chemistry of the Allenes*, vol. 3; Academic Press: NY, **1982**, p. 579, and in Patai *The Chemistry of Ketenes, Allenes, and Related Compounds*, pt. 1; Wiley: NY, **1980**, p. 99; Rossi, R.; Diversi, P. *Synthesis*, **1973**, 25.
- [59] Nakagawa, M.; Shingu, K.; Naemura, K. *Tetrahedron Lett.*, **1961**, 802.
- [60] For a review, see Meurer, K. P.; Vögtle, F. *Top. Curr. Chem.*, **1985**, **127**, 1. See also Ref. 62.
- [61] Newman, M. S.; Lednicer, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, **78**, 4765. Optically active heptahelicene has also been prepared, as have higher helicenes: Martin, R. H.; Baes, M. *Tetrahedron*, **1975**, **31**, 2135; Bernstein, W. J.; Calvin, M.; Buchardt, O. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, **94**, 494; **1973**, **95**, 527; Defay, N.; Martin, R. H. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1984**, **93**, 313. Even pentahelicene is crowded enough to be chiral: Goedicke, C.; Stegemeyer, H. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, **937**; Bestmann, H. J.; Roth, W. *Chem. Ber.*, **1974**, **107**, 2923.
- [62] For reviews of the helicenes, see Laarhoven, W. H.; Pffensen, W. J. *Top. Curr. Chem.*, **1984**, **125**, 63; Martin, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1974**, **13**, 649.
- [63] Janke, R. H.; Haufe, G.; Würthwein, E.-U.; Borkent, J. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, **118**, 6031.
- [64] Frim, R.; Goldblum, A.; Rabinovitz, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1992**, 267.
- [65] Staab, H. A.; Diehm, M.; Krieger, C. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, **35**, 8357.
- [66] Cope, A. C.; Ganelin, C. R.; Johnson Jr., H. W.; Van Auker, T. V.; Winkler, H. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, **85**, 3276. Also see Levin, C. C.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, **94**, 3446.
- [67] Yokoyama, Y.; Iwai, T.; Yokoyama, Y.; Kurita, Y. *Chem. Lett.*, **1994**, 225.
- [68] Grosu, I.; Mager, S.; Plé, G.; Mesaros, E. *Tetrahedron*, **1996**, **52**, 12783.
- [69] Blomquist, A. T.; Stahl, R. E.; Meinwald, Y. C.; Smith, B. H. *J. Org. Chem.*, **1961**, **26**, 1687. For a review of chiral cyclophanes and related molecules, see Schlögl, K. *Top. Curr. Chem.*, **1984**, **125**, 27.
- [70] Nakazaki, M.; Yamamoto, K.; Tanaka, S.; Kametani, H. *J. Org. Chem.*, **1977**, **42**, 287. Also see Pelter, A.; Crump, R. A. N. C.; Kidwell, H. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, **37**, 1273, for an example of a chiral[2.2]paracyclophane.
- [71] Chan, T.-L.; Hung, C.-W.; Man, T.-O.; Leung, M.-K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 1971.
- [72] For reviews on the stereochemistry of metallocenes, see Schlögl, K. *J. Organomet. Chem.*, **1986**, **300**, 219, *Top. Stereochem.*, **1967**, **1**, 39, *Pure Appl. Chem.*, **1970**, **23**, 413.
- [73] For reviews of such complexes, see Paiaro, G. *Organomet. Chem. Rev., Sect. A*, **1970**, **6**, 319.
- [74] paiaro, G.; Palumbo, R.; Musco, A.; Panunzi, A. *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 1067; also see Paiaro, G.; Panunzi, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, **86**, 5148.
- [75] Paquette, L. A.; Gardlik, J. M.; Johnson, L. K.; McCullough, K. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, **102**, 5026.
- [76] Okamoto, Y.; Yashima, E.; Hatada, K.; Mislou, K. *J. Org. Chem.*, **1984**, **49**, 557.
- [77] Lightner, D. A.; Paquette, L. A.; Chayangkoon, P.; Lin, H.; Peterson, J. R. *J. Org. Chem.*, **1988**, **53**, 1969.
- [78] For a review of chirality in Möbius-strip molecules catenanes, and knots, see Walba, D. M. *Tetrahedron*, **1985**, **41**, 3161.
- [79] Walba, D. M.; Richards, R. M.; Haltiwanger, R. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, **104**, 3219.
- [80] Iwanek, W.; Wolff, C.; Mattay, J. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, **36**, 8969.
- [81] de Vries, E. F. J.; Steenwinkel, P.; Brussee, J.; Kruse, C. G.; van der Gen, A. *J. Org. Chem.*, **1993**, **58**, 4315; Pappalardo, S.; Palrisi, M. F. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, **37**, 1493; Geraci, C.; Piatelli, M.; Neff, P. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, **37**, 7627.
- [82] For a discussion of the stereochemistry of these compounds, see Schill, G. *Catenanes, Rotaxanes, and Knots*; Academic Press: NY, **1971**, p. 11.
- [83] There is one exception to this statement. In a very few cases, racemic mixtures may crystallize from solution in such a way that all the (+) molecules go into one crystal and the (-) molecules into another. If one of the crystals crystallizes before the other, a rapid filtration results in optically active material. For a discussion, see Pincock, R. E.; Wilson, K. R. *J. Chem. Educ.*, **1973**, **50**, 455.
- [84] The use of small d and ℓ is now discouraged, since some authors used it for rotation, and some for configuration. However, a racemic mixture is still a dl mixture, since there is no ambiguity here.
- [85] For lists of absolute configurations of thousands of compounds, with references, mostly expressed as (*R*) or (*S*) rather than *D* or *L*, see Klyne, W.; Buckingham, J. *Atlas of Stereochemistry*, 2nd ed., 2 vols.; Oxford University Press: Oxford, **1978**; Jacques, J.; Gros, C.; Bourcier, S.; Brienne, M. J.; Toullec, J. *Absolute Configurations* (vol. 4 of *Kagan Stereochemistry*); Georg Thieme Publishers: Stuttgart, **1977**.
- [86] Bijvoet, J. M.; Peerdeman, A. F.; van Bommel, A. J. *Nature (London)*, **1951**, **168**, 271. For a list of organic structures whose absolute configurations have been determined by this method, see Neidle, S.; Rogers, D.; Allen, F. H. *J. Chem. Soc., C*, **1970**, 2340.
- [87] For descriptions of the system and sets of sequence rules, see Ref. 2; Cahn, R. S.; Ingold, C. K.; Prelog, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1966**, **5**, 385; Cahn, R. S. *J. Chem. Educ.*, **1964**, **41**, 116; Fernelius, W. C.; Loening, K.; Adams, R. M. *J. Chem. Educ.*, **1974**, **51**, 735. See also Prelog, V.; Helmchen, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, **21**, 567. Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley-Interscience, NY, **1994**, p. 101. Also see Smith, M. B. *Organic Synthesis*, McGraw-Hill, NY, **1994**, p. 21.
- [88] For a discussion of how to determine (*R*) or (*S*) from other types of formula, see Eliel, E. L. *J. Chem. Educ.*, **1985**, **62**, 223.
- [89] For a discussion of these rules, as well as for a review of methods for establishing configurations of chiral compounds not containing chiral atoms, see Krow, G. *Top. Stereochem.*, **1970**, **5**, 31.
- [90] Doziuk, H.; Mirovica, M. *Tetrahedron Asymmetry*, **1990**, **1**, 171; Mata, P.; Lobo, A. M.; Marshall, C.; Johnson, A. P. *Tetrahedron Asymmetry*, **1993**, **4**, 657; Perdiñ, M.; Razinger, M. *Tetrahedron Asymmetry*, **1994**, **5**, 835.
- [91] For a monograph, see Kagan, H. B. *Determination of Configuration by Chemical Methods* (vol. 3 of *Kagan, H. B. Stereochemistry*); Georg Thieme Publishers: Stuttgart, **1977**. For reviews, see Brewster, J. H. in Bentley; Kirby *Elucidation of Organic Structures by Physical and Chemical Methods*, 2nd ed. (vol. 4 of *Weissberger Techniques of Chemistry*), pt. 3; Wiley: NY, **1972**, p. 1; Klyne, W.; Scopes, P. M. *Prog. Stereochem.*, **1969**, **4**, 97; Schlenk Jr., W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1965**, **4**, 139. For a review of absolute configuration of molecules in the crystalline state, see Addadi, L.; Berkovitch-Yellin, Z.; Weissbuch, I.; Lahav, M.; Leiserowitz, L. *Top. Stereochem.*, **1986**, **16**, 1.
- [92] Except the X-ray method of Bijvoet.
- [93] Parker, D. *Chem. Rev.*, **1991**, **91**, 1441.

- [94] Dale, J. A.; Dull, D. L.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 2543; Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 512.
- [95] See Mori, K.; Akao, H. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 4127; Plummer, E. L.; Stewart, T. E.; Byrne, K.; Pearce, G. T.; Silverstein, R. M. *J. Chem. Ecol.*, **1976**, *2*, 307.
- [96] Yamaguchi, S.; Yasuhara, F.; Kabuto, K. *Tetrahedron*, **1976**, *32*, 1363; Yasuhara, F.; Yamaguchi, S. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 2827; Yamaguchi, S.; Yasuhara, F. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 89.
- [97] Latypov, S. K.; Ferreira, M. J.; Quinoá, E.; Riguera, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 4741; Latypov, S. K.; Seco, J. M.; Quinoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 1538.
- [98] Seco, J. M.; Latypov, S. K.; Quinoá, E.; Riguera, R. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 7569.
- [99] Smith, M. B.; Dembofsky, B. T.; Son, Y. C. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 1719; Latypov, S. K.; Riguera, R.; Smith, M. B.; Polivkova, J. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 8682.
- [100] Alexakis, A.; Mutti, S.; Mangeney, P. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 1224.
- [101] See Ref. 222 for books and reviews on optical rotatory dispersion.
- [102] For longer, nontheoretical discussions, see Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds*, Ref. 1, p. 398; Wheland, G. W. Ref. 1, p. 204. For theoretical discussions, see Caldwell, D. J.; Eyring, H. *The Theory of Optical Activity* Wiley: NY, **1971**; Buckingham, A. D.; Stiles, P. J. *Acc. Chem. Res.*, **1974**, *7*, 258; Mason, S. F. *Q. Rev., Chem. Soc.*, **1963**, *17*, 20.
- [103] Brewster, J. H. *Top. Stereochem.*, **1967**, *2*, 1, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 5475, 5483, 5493; Davis, D. D.; Jensen, F. R. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 3410; Jullien, F. R.; Requin, F.; Stalh-Larivière, H. *Nouv. J. Chim.*, **1979**, *3*, 91; Sathyanarayana, B. K.; Stevens, E. S. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 3170; Wroblewski, A. E.; Applegate, J.; Takaya, A.; Honzatkó, R.; Kim, S.; Jacobson, R. A.; Reitsma, B. H.; Yeung, E. S.; Verkade, J. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 4144.
- [104] Fidler, J.; Rodger, P. M.; Rodger, A. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1993**, 235.
- [105] For a method of generating all stereoisomers consistent with a given empirical formula, suitable for computer use, see Nourse, J. G.; Carhart, R. E.; Smith, D. H.; Djerassi, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 1216; **1980**, *102*, 6289.
- [106] For more general methods of designating diastereomers, see Carey, F. A.; Kuehne, M. E. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 3811; Boguslavskaya, L. S. *J. Org. Chem., USSR*, **1986**, *22*, 1412; Seebach, D.; Prelog, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, *21*, 654; Brewster, J. H. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 4751. See also Tavernier, D. *J. Chem. Educ.*, **1986**, *63*, 511; Brook, M. A. *J. Chem. Educ.*, **1987**, *64*, 218.
- [107] For still another system, see Seebach, D.; Prelog, V. Ref. 106.
- [108] Masamune, S.; Kaiho, T.; Garvey, D. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 5521.
- [109] For a monograph that covers both ways, including a list of commercially available optically active starting compounds, see Morrison, J. D.; Scott, J. W. *Asymmetric Synthesis*, vol. 4; Academic Press: NY, **1984**. For a monograph covering a more limited area, see Williams, R. M. *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*; Pergamon: Elmsford, NY, **1989**. For reviews on both ways, see Crosby, J. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 4789; Moil, K. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 3233.
- [110] For books on the synthesis of optically active compounds starting from natural products, see Coppola, G. M.; Schuster, H. F. *Asymmetric Synthesis*; Wiley: NY, **1987** (amino acids as starting compounds); Hanesian, S. *Total Synthesis, of Natural Products: The Chiron Approach*; Pergamon: Elmsford, NY, **1983** (mostly carbohydrates as starting compounds). For reviews, see Jurczak, J.; Pikul, S.; Bauer, T. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 447; Hanesian, S. *Aldrichimica Acta*, **1989**, *22*, 3; Jurczak, J.; Gotebiowski, A. *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 149.
- [111] For a treatise on this subject, see Morrison, J. D. *Asymmetric Synthesis*, 5 vols. [vol. 4 coedited by Scott, J. W.]; Academic Press: NY, **1983**—**1985**. For books, see Nográdi, M. *Stereoselective Synthesis*; VCH: NY, **1986**; Eliel, E. L.; Otsuka, S. *Asymmetric Reactions and Processes in Chemistry*; American Chemical Society: Washington, **1982**; Morrison, J. D.; Mosher, H. S. *Asymmetric Organic Reactions*; Prentice-Hall: Englewood Cliffs, NJ, **1971**, paperback reprint, American Chemical Society: Washington, **1976**; Izumi, Y.; Tai, A. Ref. 1. For reviews, see Ward, R. S. *Chem. Soc. Rev.*, **1990**, *19*, 1; Whitesell, J. K. *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1581; Fujita, E.; Nagao, Y. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1989**, *45*, 1; Kochetkov, K. A.; Belikov, V. M. *Russ. Chem. Rev.*, **1987**, *56*, 1045; Oppolzer, W. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 1969; Seebach, D.; Weber, T. *Mod. Synth. Methods*, **1986**, *4*, 125; ApSimon, J. W.; Collier, T. L. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 5157; Mukaiyama, T.; Asami, M. *Top. Curr. Chem.*, **1985**, *127*, 133; Martens, J. *Top. Curr. Chem.*, **1984**, *125*, 165; Duhamel, L.; Duhamel, P.; Launay, J.; Plaquevent, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1984**, II-421; Mosher, H. S.; Morrison, J. D. *Science*, **1983**, *221*, 1013; Schöllkopf, U. *Top. Curr. Chem.*, **1983**, *109*, 65; Quinkert, G.; Stark, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1983**, *22*, 637; Tramontini, M. *Synthesis*, **1982**, 605; Drauz, K.; Kleeman, A.; Martens, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, *21*, 584; Wynberg, H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1981**, *100*, 393; Bartlett, P. A. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 2; Valentine Jr., D.; Scott, J. W. *Synthesis*, **1978**, 329; Kagan, H. B.; Fiaud, J. C. *Top. Stereochem.*, **1978**, *10*, 175; ApSimon, J. in Bentley; Kirby, Ref. 91, p. 251; Boyd, D. R.; McKervey, M. A. *Q. Rev., Chem. Soc.*, **1968**, *22*, 95; Goldberg, S. I. *Sel. Org. Transform.*, **1970**, *1*, 363; Klabinovskii, E. I.; Levitina, E. S. *Russ. Chem. Rev.*, **1970**, *39*, 1035; Inch, T. D. *Synthesis*, **1970**, 466; Mathieu, J.; Weill-Raynal, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1968**, 1211; Amariglio, A.; Amariglio, H.; Duval, X. *Ann. Chim. (Paris)*, **1968**, *3*, 5; Praecejus, H. *Fortschr. Chem. Forsch.*, **1967**, *8*, 493; Velluz, L.; Valls, J.; Mathieu, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1967**, *6*, 778.
- [112] Leitereg, T. J.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 4019. For reviews, see Ref. 5 in Chapter 16. For discussions, see Salem, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 94; Anh, N. T. *Top. Curr. Chem.*, **1980**, *88*, 145; p. 151; Eliel, E. L. in Morrison, This reference, vol. 2, p. 125.
- [113] Chérest, M.; Felkin, H.; Prudent, N. *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 2199.
- [114] For other examples and references to earlier work, see Eliel, E. L., Ref. 112; Eliel, E. L.; Koskimies, J. K.; Lohri, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 1614; Still, W. C.; McDonald, J. H. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 1031; Still, W. C.; Schneider, J. A. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 1035.
- [115] Evans, S. V.; Garcia-Garibay, M.; Omkaram, N.; Scheffer, J. R.; Trotter, J.; Wireko, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 5648; Garcia-Garibay, M.; Scheffer, J. R.; Trotter, J.; Wireko, F. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 4789. For an earlier example, see Penzien, K.; Schmidt, G. M. *J. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1969**, *8*, 608.
- [116] Enders, D.; Eichenauer, H.; Baus, U.; Schubert, H.; Kremer, K. A. M. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 1345.
- [117] See, for example, Horeau, A. *Tetrahedron Lett.*, **1961**, 506; Marquet, A.; Horeau, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1967**, 124; Brockmann Jr., H.; Risch, N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1974**, *13*, 664; Potapov, V. M.; Gracheva, R. A.; Okulova, V. F. *J. Org. Chem., USSR*, **1989**, *25*, 311.
- [118] Meyers, A. I.; Oppenlander, T. J. *Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 1989. For reviews of asymmetric reduction, see Morrison, J. D. *Suru. Prog. Chem.*, **1966**, *3*, 147; Yamada, S.; Koga, K. *Sel. Org. Transform.*, **1970**, *1*, 1; Ref. 287 in Chapter 15. See also Morrison, J. D. Ref. 111, vol. 2.
- [119] Goering, H. L.; Kantner, S. S.; Tseng, C. C. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 715.
- [120] For a review, see Masamune, S.; Choy, W.; Petersen, J. S.; Sita, L. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1985**, *24*, 1.
- [121] For a monograph, see Morrison, J. D. *Asymmetric Synthesis*, vol. 5; Academic Press: NY, **1985**. For reviews, see Tomioka, K. *Synthesis*, **1990**, 541; Consiglio, G.; Waymouth, R. M. *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 257; Brunner, H. in Hartley *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, vol. 5; Wiley: NY, **1989**, p. 109; Noyori, R.; Kitamura, M. *Mod. Synth. Methods*, **1989**, *5*, 115; Pfaltz, A. *Mod. Synth. Methods*, **1989**, *5*, 199; Kagan, H. B. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1988**, 846; Brunner, H. *Synthesis*, **1988**, 645; Wynberg, H. *Top. Stereochem.*, **1986**, *16*, 87.
- [122] For reviews of these and related topics, see Zief, M.; Crane, L. J. *Chromatographic Separations*; Marcel Dekker: NY, **1988**; Brunner, H. *J. Organomet. Chem.*, **1986**, *300*, 39; Bosnich, B.; Fryzuk, M. D. *Top. Stereochem.*, **1981**, *12*, 119.
- [123] See Vineyard, B. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachman, G. L.; Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 5946; Fryzuk, M. D.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 5491.
- [124] Findeis, M. A.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 2838. For a monograph on enzymes as chiral catalysts, see Réty, J.; Robinson, J. A. *Stereospecificity in Organic Chemistry and Enzymology*; Verlag Chemie: Deerfield Beach, FL, **1982**. For reviews, see Klibanov, A. M. *Acc. Chem. Res.*, **1990**, *23*, 114; Jones, J. B. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 3351; Jones, J. B. in Morrison, Ref. 111, vol. 5, p. 309; Svedas, V.; Galaev, I. U. *Russ. Chem. Rev.*, **1983**, *52*, 1184. See also Simon, H.; Bader, J.; Günther, H.; Neumann, S.; Thanos, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1985**, *24*, 539.
- [125] Heathcock, C. H.; White, C. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 7076.
- [126] For a review, See Buchardt, O. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1974**, *13*, 179. For a discussion, see Barron, L. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 5539.
- [127] See, for example, Bernstein, W. J.; Calvin, M.; Buchardt, O. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 494; **1973**, *95*, 527, *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 2195; Nicoud, J. F.; Kagan, J. F. *Isr. J. Chem.*, **1977**, *15*, 78. See also Zandomeni, M.; Cavazza, M.; Pietra, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 7261.

- [128] For a monograph, see Ref. 8. For reviews, see Wilen, S. H.; Collet, A.; Jacques, J. *Tetrahedron*, **1977**, *33*, 2725; Wilen, S. H. *Top. Stereochem.*, **1971**, *6*, 107; Boyle, P. H. *Q. Rev., Chem. Soc.*, **1971**, *25*, 323; Buss, D. R.; Vermeulen, T. *Ind. Eng. Chem.*, **1968**, *60* (8), 12. Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley-Interscience, NY, **1994**, p. 297.
- [129] For summaries of methods used to resolve particular types of compounds, see Boyle, P. H. Ref. 105; Eliel, E. L. *Stereochemistry of Carbon Compounds*, Ref. 1, p. 49.
- [130] For an extensive list of reagents that have been used for this purpose and of compounds resolved, see Wilen, S. H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions*; University of Notre Dame Press: Notre Dame, IN, **1972**.
- [131] For a review of resolution of alcohols, see Klyashchitskii, B. A.; Shvets, V. I. *Russ. Chem. Rev.*, **1972**, *41*, 592.
- [132] For reviews of chiral inclusion compounds, including their use for resolution, see Prelog, V.; Kovacević, M.; Egli, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1989**, *28*, 1147; Worsch, D.; Vögtle, F. *Top. Curr. Chem.*, **1987**, *140*, 21; Toda, F. *Top. Curr. Chem.*, **1987**, *140*, 43; Stoddart, J. F. *Top. Stereochem.*, **1987**, *17*, 207; Sirlin, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1984**, II-5-40; Arad-Yellin, R.; Green, B. S.; Knossow, M.; Tsoucaris, G. in Atwood; Davies; MacNicol *Inclusion Compounds*, vol. 3; Academic Press: NY, **1984**, p. 263; Stoddart, J. F. *Prog. Macrocyclic Chem.*, **1981**, *2*, 173; Cram, D. J.; Helgeson, R. C.; Sousa, L. R.; Timko, J. M.; Newcomb, M.; Moresau, P.; Dejong, F.; Gokel, G. W.; Hoffman, D. H.; Domeier, L. A.; Peacock, S. C.; Madan, K.; Kaplan, L. *Pure Appl. Chem.*, **1975**, *43*, 327.
- [133] See Schlenk Jr., W. *Liebigs Ann. Chem.*, **1973**, 1145, 1156, 1179, 1195. Inclusion complexes of tri-*o*-thymotide can be used in a similar manner: see Arad-Yellin, R.; Green, B. S.; Knossow, M.; Tsoucaris, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 4561.
- [134] See, for example, Kyba, E. B.; Koga, K.; Sousa, L. R.; Siegel, M. G.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 2692; Slingenfelter, D. S.; Helgeson, R. C.; Cram, D. J. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 393; Pearson, D. P. J.; Leigh, S. J.; Sutherland, I. O. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 3113; Bussman, W.; Lehn, J. M.; Oesch, U.; Plummer, P.; Simon, W. *Helv. Chim. Acta*, **1981**, *64*, 657; Davidson, R. B.; Bradshaw, J. S.; Jones, B. A.; Dalley, N. K.; Christensen, J. J.; Izatt, R. M.; Morin, F. G.; Grant, D. M. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 353. See also Toda, F.; Tanaka, K.; Omata, T.; Nakamura, K.; Oshima, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 5151.
- [135] Reference 66. For a review, see Tsuji, J. *Adv. Org. Chem.*, **1969**, *6*, 109.
- [136] Amos, R. D.; Handy, N. C.; Jones, P. G.; Kirby, A. J.; Parker, J. K.; Percy, J. M.; Su, M. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1992**, 549.
- [137] See, for example, Casanova, J.; Corey, E. J. *Chem. Ind. (London)*, **1961**, 1664; Gil-Av, E.; Nurok, D. *Proc. Chem. Soc.*, **1962**, 146; Gault, Y.; Felkin, H. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1965**, 742; Vitt, S. V.; Saporovskaya, M. B.; Gudkova, I. P.; Belikov, V. M. *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 2575; Westley, J. W.; Halpern, B.; Karger, B. L. *Anal. Chem.*, **1968**, *40*, 2046; Kawa, H.; Yamaguchi, F.; Ishikawa, N. *Chem. Lett.*, **1982**, 745.
- [138] For example, see Pirkle, W. H.; Hausken, J. R. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 1839; Helmschek, G.; Nill, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1979**, *18*, 65; Meyers, A. L.; Slade, J.; Smith, R. K.; Mihelich, E. D.; Hershenson, F. M.; Liang, C. D. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 2247; Goldman, M.; Kustanovich, Z.; Weinstein, S.; Tishbee, A.; Gil-Av, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 1093.
- [139] For monographs on the use of liquid chromatography to effect resolutions, see Lough, W. J. *Chiral Liquid Chromatography*; Blackie and Sons: London, **1989**; Krstulović, A. M. *Chiral Separations by HPLC*; Ellis Horwood: Chichester, **1989**; Zief, M.; Crane, L. J. Ref. 122. For a review, see Karger, B. L. *Anal. Chem.*, **1967**, *39* (8), 24A.
- [140] Weinstein, S. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 985.
- [141] For monographs, see Allenmark, S. G. *Chromatographic Enantioseparation*; Ellis Horwood: Chichester, **1988**; König, W. A. *The Practice of Enantiomer Separation by Capillary Gas Chromatography*; Hüthig: Heidelberg, **1987**. For reviews, see Schurig, V.; Nowotny, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1990**, *29*, 939; Pirkle, W. H.; Pochapsky, T. C. *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 347. *Adv. Chromatogr.*, **1987**, *27*, 73; Okamoto, Y. *CHEMTECH*, **1987**, 176; Blaschke, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1980**, *19*, 13; Rogozhin, S. V.; Davankov, V. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1968**, *37*, 565. See also many articles in the journal *Chirality*.
- [142] Ohara, M.; Ohta, K.; Kwan, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1964**, *37*, 76. See also Blaschke, G.; Donow, F. *Chem. Ber.*, **1975**, *108*, 2792; Hess, H.; Burger, G.; Musso, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1978**, *17*, 612.
- [143] See, for example, Gil-Av, E.; Tishbee, A.; Hare, P. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 5115; Hesse, G.; Hagel, R. *Liebigs Ann. Chem.*, **1976**, 996; Schlögl, K.; Widhalm, M. *Chem. Ber.*, **1982**, *115*, 3042; Koppenhoefer, B.; Allmendinger, H.; Nicholson, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1985**, *24*, 48; Dobashi, Y.; Hara, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 3406; *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 2490; Konrad, G.; Musso, H. *Liebigs Ann. Chem.*, **1986**, 1956; Pirkle, W. H.; Pochapsky, T. C.; Mahler, G. S.; Corey, D. E.; Reno, D. S.; Alessi, D. M. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 4991; Okamoto, Y.; Aburatani, R.; Kaida, Y.; Hatada, K. *Chem. Lett.*, **1988**, 1125; Ehlers, J.; König, W. A.; Lutz, S.; Wenz, G.; tom Dieck, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1988**, *27*, 1556; Hyun, M. H.; Park, Y.; Baik, I. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 4735; Schurig, V.; Nowotny, H.; Schmalzing, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1989**, *28*, 736; Ōi, S.; Shijo, M.; Miyano, S. *Chem. Lett.*, **1990**, 59; Erlandsson, P.; Marie, I.; Hansson, L.; Isaksson, R.; Pettersson, C.; Pettersson, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 4573.
- [144] See, for example, Pirkle, W. H.; Welch, C. J. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 138.
- [145] Cram, D. J.; Cram, J. M. Ref. 132. See also Yamamoto, K.; Fukushima, H.; Okamoto, Y.; Hatada, K.; Nakazaki, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 1111; Kanoh, S.; Hongoh, Y.; Katoh, S.; Motoi, M.; Suda, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 405; Bradshaw, J. S.; Huszthy, P.; McDaniel, C. W.; Zhu, C. Y.; Dalley, N. K.; Izatt, R. M.; Lifson, S. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3129.
- [146] See, for example, Hamilton, J. A.; Chen, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 5833.
- [147] See Miyata, M.; Shibakana, M.; Takemoto, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 655.
- [148] For a review, see Sih, C. J.; Wu, S. *Top. Stereochem.*, **1989**, *19*, 63.
- [149] For reviews, see Collet, A.; Brienne, M.; Jacques, J. *J. Chem. Rev.*, **1980**, *80*, 215; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1972**, 127; **1977**, 494. For a discussion, see Curtin, D. Y.; Paul, I. C. *Chem. Rev.*, **1981**, *81*, 525.
- [150] Besides discovering this method of resolution, Pasteur also discovered the method of conversion to diastereomers and separation by fractional crystallization and the method of biochemical separation (and, by extension, kinetic resolution).
- [151] This is a case of optically active materials arising from inactive materials. However, it may be argued that an optically active investigator is required to use the tweezers. Perhaps a hypothetical human being constructed entirely of inactive molecules would be unable to tell the difference between left- and right-handed crystals.
- [152] For a review of the seeding method, see Secor, R. M. *Chem. Rev.*, **1963**, *63*, 297.
- [153] Martin, R. H. et al., Ref. 61. See also Wynberg, H.; Groen, M. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5339. For a discussion of other cases, see McBride, J. M.; Carter, R. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, *30*, 293.
- [154] Wilson, K. R.; Pincock, R. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 1474; Kress, R. B.; Duesler, E. N.; Etter, M. C.; Paul, I. C.; Curtin, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 7709. See also Lu, M. D.; Pincock, R. E. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 601; Gattarelli, G.; Spada, G. P. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 2096. For a discussion and other examples, see Agranat, I.; Perlmutter-Hayman, B.; Tapuhi, Y. *Novo J. Chem.*, **1978**, *2*, 183.
- [155] Addadi, L.; Weinstein, S.; Gati, E.; Weissbuch, I.; Lahav, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 4610. See also Weissbuch, I.; Addadi, L.; Berkovitch-Yellin, Z.; Gati, E.; Weinstein, S.; Lahav, M.; Leiserowitz, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 6615.
- [156] Paquette, L. A.; Lau, C. J. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 1634.
- [157] For reviews, see Kagan, H. B.; Fiaud, J. C. *Top. Stereochem.*, **1988**, *18*, 249; Brown, J. M. *Chem. Ind. (London)*, **1988**, 612; Ward, R. S. *Tetrahedron Asymmetry*, **1995**, *6*, 1475.
- [158] Lu, Y.; Zhao, X.; Chen, Z.-N. *Tetrahedron Asymmetry*, **1995**, *6*, 1093.
- [159] Brown, H. C.; Ayyangar, N. R.; Zweifel, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 397.
- [160] Martin, V. S.; Woodard, S. S.; Katsuki, T.; Yamada, Y.; Ikeda, M.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 6237. See also Kobayashi, Y.; Kusakabe, M.; Kitano, Y.; Sato, F. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 1586; Kitano, Y.; Matsumoto, T.; Sato, F. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 4073; Carlier, P. R.; Mungall, W. S.; Schröder, G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 2978; Discordia, R. P.; Dittmer, D. C. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1414. For other examples, see Miyano, S.; Lu, L. D.; Viti, S. M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 4350; Paquette, L. A.; DeRussy, D. T.; Cottrell, C. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 890; Weidert, P. J.; Geyer, E.; Horner, L. *Liebigs Ann. Chem.*, **1989**, *533*; Katamura, M.; Ohkuma, T.; Tokunaga, M.; Noyori, R. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1990**, *1*, 1; Hayashi, M.; Miwata, H.; Oguni, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1991**, 1167.
- [161] Lohray, B. B.; Bhushan, V. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3911.

- [162] Kubota, H.; Kubo, A.; Nunami, K. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 3107.
- [163] For example, see Nakamura, K.; Inoue, Y.; Ohno, A. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 4375; Mohr, P.; Rösslein, L.; Tamm, C. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 2513; Kallaukas, R. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 4953; Schwartz, A.; Madan, P.; Whitesell, J. K.; Lawrence, R. M. *Org. Synth.*, **69**, 1; Francalanci, F.; Cesti, P.; Cabri, W.; Bianchi, D.; Martinengo, T.; Foà, M. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 5079.
- [164] Pirkle, W. H.; Reno, D. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 7189. For another example, see Reider, P. J.; Davis, P.; Hughes, D. L.; Grabowski, E. J. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 955.
- [165] For a review, see Raban, M.; Mislow, K. *Top. Stereochem.*, **1967**, 2, 199.
- [166] If a sample contains 80% (+) and 20% (-) isomer, the (-) isomer cancels an equal amount of (+) isomer and the mixture behaves as if 60% of it were (+) and the other 40% inactive. Therefore the rotation is 60% of 80° or 48°. This type of calculation, however, is not valid for cases in which $[\alpha]$ is dependent on concentration (p. 127); see Horeau, A. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 3121.
- [167] Raban, M.; Mislow, K. *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 4249; **1966**, 3961; Jacobus, J.; Raban, M. *J. Chem. Educ.*, **1969**, 46, 351; Tokles, M.; Snyder, J. K. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 6063. For a review, see Yamaguchi, S. in Morrison, Ref. 111, vol. 1, p. 125. See also Ref. 165.
- [168] Though enantiomers give identical NMR spectra, the spectrum of a single enantiomer may be different from that of the racemic mixture, even in solution. See Williams, T.; Pitcher, R. G.; Bommer, P.; Gutzwiller, J.; Uskoković, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 1871.
- [169] Reference 165, p. 216.
- [170] For a method that relies on diastereomer formation without a chiral reagent, see Feringa, B. L.; Strijtveen, B.; Kellogg, R. M. *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 5484. See also Pasquier, M. L.; Marty, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1985**, 24, 315; Luchinat, C.; Roelens, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 4873.
- [171] See Dale, J. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 512; Rinaldi, P. L. *Prog. NMR Spectrosc.*, **1982**, 15, 291; Faghih, R.; Fontaine, C.; Horibe, I.; Imamura, P. M.; Lukacs, G.; Olesker, A.; Seo, S. *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 4918; Trost, B. M.; Belleire, J. L.; Godleski, S.; McDougal, P. G.; Balkovec, J. M.; Baldwin, J. J.; Christy, M. E.; Ponticello, G. S.; Varga, S. L.; Springer, J. P. *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 2370.
- [172] For reviews of NMR chiral solvating agents, see Weisman, G. R. in Morrison, Ref. 111, vol. 1, p. 153; Pirkle, W. H.; Hoover, D. J. *Top. Stereochem.*, **1982**, 13, 263. For literature references, see Sweeting, L. M.; Anet, F. A. L. *Org. Magn. Reson.*, **1984**, 22, 539. See also Pirkle, W. H.; Tsipouras, A. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 2989; Parker, D.; Taylor, R. J. *Tetrahedron*, **1987**, 43, 5451.
- [173] Sweeting, L. M.; Crans, D. C.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 2273. For a monograph on chiral lanthanide shift reagents, see Morrill, T. C. *Lanthanide Shift Reagents in Stereochemical Analysis*; VCH:NY, 1986. For reviews, see Fraser, R. R. in Morrison, Ref. 111, vol. 1, p. 173; Sullivan, G. R. *Top. Stereochem.*, **1978**, 10, 287.
- [174] Charles, R.; Fischer, G.; Gil-av, E. *Isr. J. Chem.*, **1963**, 1, 234; Halpern, B.; Westley, J. W. *Chem. Commun.*, **1965**, 246; Vitt, S. V.; Saporovskaya, M. B.; Gudkova, I. P.; Belikov, V. M. *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 2575; Guett, J.; Horeau, A. *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 3049; Westley, J. W.; Halpern, B. *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 3978.
- [175] For a review, see Pirkle, W. H.; Finn, J. in Morrison, Ref. 111, vol. 1, p. 87.
- [176] For reviews, see in Morrison, Ref. 111, vol. 1, the articles by Schurig, V. p. 59 and Pirkle, W. H.; Finn, J. p. 87.
- [177] See also Leitch, J. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 3589; Hill, H. W.; Zens, A. P.; Jacobus, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 7090; Matsumoto, M.; Yajima, H.; Endo, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, 60, 4139.
- [178] Berson, J. A.; Ben-Efraim, D. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 4083. For a review, see Andersen, K. K.; Gash, D. M.; Robertson, J. D. in Morrison, Ref. 111, vol. 1, p. 45.
- [179] Horeau, A.; Guetté, J.; Weidmann, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1966**, 3513. For a review, see Schoofs, A. R.; Guetté, J. in Morrison, Ref. 111, vol. 1, p. 29.
- [180] Hofer, E.; Keuper, R. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 5631.
- [181] Eaton, S. C. *Chem. Phys. Lett.*, **1971**, 8, 251; Schippers, P. H.; Dekkers, H. P. J. M. *Tetrahedron*, **1982**, 38, 2089.
- [182] Cis-trans isomerism was formerly called *geometrical isomerism*.
- [183] For a complete description of the system, see Ref. 2.
- [184] For reviews of isomerizations about C=N bonds, see, in Patai, S. *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*; Wiley:NY, **1970**, the articles by McCarty, 363 see pp. 364-408, and Wettermark, 565. See pp. 574-582.
- [185] King, J. F.; Durst, T. *Can. J. Chem.*, **1966**, 44, 819.
- [186] This rule does not apply to alkenes, which do not show cis-trans isomerism at all (see p. 134).
- [187] Cope, A. C.; Moore, P. T.; Moore, W. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 3153.
- [188] For a review, see Ref. 53, p. 41.
- [189] Mannschreck, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1965**, 4, 985. See also Toldy, L.; Radics, L. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 4753; Volter, H.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 1251; Walter, W.; Hühnerfuss, H. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 2147.
- [190] This is another example of atropisomerism (p. 131).
- [191] For reviews, see Sandström, J. *Top. Stereochem.*, **1983**, 14, 83; Ref. 53, p. 111.
- [192] Sandström, J.; Wennerbeck, I. *Acta Chem. Scand.*, Ser. B, **1978**, 32, 421.
- [193] Yamamoto, T.; Tomoda, S. *Chem. Lett.*, **1997**, 1069.
- [194] For a discussion of why this is so, see Leonard, J. E.; Hammond, G. S.; Simmons, H. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 5052.
- [195] Sorensen, T. S.; Sun, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1998**, 1053.
- [196] Meinwald, J.; Tufariello, J. J.; Hurst, J. J. *J. Org. Chem.*, **1964**, 29, 2914.
- [197] Paukstelis, J. V.; Kao, J. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 4783. For references to other examples, see Dixon, D. A.; Gassman, P. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 2309.
- [198] Corbally, R. P.; Perkins, M. J.; Carson, A. S.; Laye, P. G.; Steele, W. V. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 778.
- [199] Winkler, J. D.; Hey, J. P.; Williard, P. G. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 4691.
- [200] For reviews, see Alder, R. *Tetrahedron*, **1990**, 46, 683; *Acc. Chem. Res.*, **1983**, 16, 321.
- [201] Simmons, H. E.; Park, C. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 2428; Park, C. H.; Simmons, H. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 2429, 2431; Simmons, H. E.; Park, C. H.; Uyeda, R. T.; Habibi, M. F. *Trans. N. Y. Acad. Sci.*, **1970**, 32, 521. See also Dietrich, B.; Lehn, J. M.; Sauvage, J. P. *Tetrahedron*, **1973**, 29, 1647; Dietrich, B.; Lehn, J. M.; Sauvage, J. P.; Blanzat, J. *Tetrahedron*, **1973**, 29, 1629.
- [202] For reviews, see Schmidtchen, F. P.; Gleich, A.; Schummer, A. *Pure Appl. Chem.*, **1989**, 61, 1535; Pierre, J.; Baret, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1983**, II, 367. See also Hosseini, M. W.; Lehn, J. *Helv. Chim. Acta*, **1988**, 71, 749.
- [203] Alder, R. W.; Moss, R. E.; Sessions, R. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 997, 1000; Alder, R. W.; Orpen, A. G.; Sessions, R. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 999; Dietrich, B.; Lehn, J. M.; Guilhem, J.; Pascard, C. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 4125; Wallon, A.; Peter-Katalinic, J.; Werner, U.; Müller, W. M.; Vogtle, F. *Chem. Ber.*, **1990**, 123, 375.
- [204] Park, C. H.; Simmons, H. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 7184; Gassman, P. G.; Hoye, R. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 215; McMurry, J. E.; Hodge, C. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 6450; Winkler, J. D.; Hey, J. P.; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 6425.
- [205] Schmidtchen, F. P.; Müller, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 1115. See also Schmidtchen, F. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 8249; *Top. Curr. Chem.*, **1986**, 132, 101.
- [206] These terms were coined by Mislow. For lengthy discussions of this subject, see Eliel, E. L. *Top. Curr. Chem.*, **1982**, 105, 1, *J. Chem. Educ.*, **1980**, 57, 52; Mislow, K.; Raban, M. *Top. Stereochem.*, **1967**, 1, 1. See also Ault, A. *J. Chem. Educ.*, **1974**, 51, 729; Kaloustian, S. A.; Kaloustian, M. K. *J. Chem. Educ.*, **1975**, 52, 56; Jennings, W. B. *Chem. Rev.*, **1975**, 75, 307.
- [207] In the case where Y is itself a chiral group, this statement is only true when the two Y groups have the same configuration.
- [208] For a review, see Benner, S. A.; Glasfeld, A.; Piccirilli, J. A. *Top. Stereochem.*, **1989**, 19, 127. For a nonenzymatic example, see Job, R. C.; Bruce, T. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 809.
- [209] The experiments were carried out by Evans Jr., E. A.; Slotin, L. *J. Biol. Chem.*, **1941**, 141, 439; Wood, H. G.; Werkman, C. H.; Hemingway, A.; Nier, A. O. *J. Biol. Chem.*, **1942**, 142, 31. The correct interpretation was given by Ogston, A. G. *Nature (London)*, **1948**, 162, 963. For discussion, see Hirschmann, H. in Florkin; Storch *Comprehensive Biochemistry*, vol. 12, p. 236, Elsevier:NY, **1964**; Cornforth, J. W. *Tetrahedron*, **1974**, 30, 1515; Vennesland, B. *Top. Curr. Chem.*, **1974**, 48, 39; Eliel, E. L. *Top. Curr. Chem.*, Ref. 206, pp. 5, 45.

- [210] Hirschmann, H.; Hanson, K. R. *Tetrahedron*, **1974**, *30*, 3649.
- [211] Pirkle, W. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 1837; Burlingame, T. G.; Pirkle, W. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 4294; Pirkle, W. H.; Burlingame, T. G. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 4039.
- [212] For a review of isochronous and nonisochronous nuclei in the NMR, see van Gorkom, M.; Hall, G. E. *Q. Rev., Chem. Soc.*, **1968**, *22*, 14. For a discussion, see Silverstein, R. M.; LaLonde, R. T. *J. Chem. Educ.*, **1980**, *57*, 343.
- [213] For a further discussion of these terms and of stereoselective reactions in general, see Eliel, E. L. et al., *Stereochemistry of Carbon Compounds*, Ref. 1, p. 835.
- [214] For related discussions see Bonchev, D.; Rouvray, D. H. *Chemical Topology*, Gordon and Breach, Australia, **1999**.
- [215] For books on conformational analysis, see Dale, J. *Stereochemistry and Conformational Analysis*, Verlag Chemie: Deerfield Beach, FL, **1978**; Chirudoglu, G. *Conformational Analysis*; Academic Press: NY, **1971**; Eliel, E. L.; Allinger, N. L.; Angyal, S. J.; Morrison, G. A. *Conformational Analysis*; Wiley: NY, **1965**; Hanack, M. *Conformation Theory*; Academic Press: NY, **1965**. For reviews, see Dale, J. *Top. Stereochem.*, **1976**, *9*, 199; Truax, D. R.; Wieser, H. *Chem. Soc. Rev.*, **1976**, *5*, 411; Eliel, E. L. *J. Chem. Educ.*, **1975**, *52*, 762; Bastiansen, O.; Seip, H. M.; Boggs, J. E. *Perspect. Struct. Chem.*, **1971**, *4*, 60; Bushweller, C. H.; Gianni, M. H. in Patai *The Chemistry of Functional Groups, Supplement E*; Wiley: NY, **1980**, p. 215.
- [216] Ōki, M. *The Chemistry of Rotational Isomers*, Springer-Verlag, Berlin, **1993**.
- [217] For a review, see Eliel, E. L.; Allinger, N. L.; Angyal, S. J.; Morrison, G. A. Ref. 215, p. 129.
- [218] For monographs on the use of NMR to study conformational questions, see Ōki, M. Ref. 53; Marshall, J. L. *Carbon-Carbon and Carbon-Proton NMR Couplings*; VCH: NY, **1983**. For reviews, see Anet, F. A. L.; Anet, R. in Nachod; Zuckerman *Determination of Organic Structures by Physical Methods*, vol. 3; Academic Press: NY, **1971**, p. 343; Kessler, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1970**, *9*, 219; Ivanova, T. M.; Kugatova-Shemyakina, G. P. *Russ. Chem. Rev.*, **1970**, *39*, 510; Anderson, J. E. *Q. Rev. Chem. Soc.*, **1965**, *19*, 426; Franklin, N. C.; Felkamp, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1965**, *4*, 774; Johnson Jr., C. S. *Adv. Magn. Reson.*, **1965**, *1*, 33. See also Whitesell, J. K.; Minton, M. *Stereochemical Analysis of Allicyclic Compounds by C-13 NMR Spectroscopy*; Chapman and Hall: NY, **1987**.
- [219] For a review see Wilson, E. B. *Chem. Soc. Rev.*, **1972**, *1*, 293.
- [220] For a review, see Klessinger, M.; Rademacher, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1979**, *18*, 826.
- [221] Breen, P. J.; Warren, J. A.; Bernstein, E. R.; Seeman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 3453.
- [222] For monographs, see Kagan, H. B. *Determination of Configurations by Dipole Moments, CD, or ORD* (vol. 2 of Kagan, *Stereochemistry*); Georg Thieme Publishers: Stuttgart, **1977**; Crabbé, P. *ORD and CD in Chemistry and Biochemistry*; Academic Press: NY, **1972**; *Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry*; Holden-Day: San Francisco, **1965**; Sznatke, G. *Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry*; Sadtler Research Laboratories: Philadelphia, **1967**; Velluz, L.; Legrand, M.; Grosjean, M. *Optical Circular Dichroism*; Academic Press: NY, **1965**. For reviews, see Smith, H. E. *Chem. Rev.*, **1983**, *83*, 359; Hakansson, R. in Patai *The Chemistry of Acid Derivatives*, pt. 1; Wiley: NY, **1979**, p. 67; Hudec, J.; Kirk, D. N. *Tetrahedron*, **1976**, *32*, 2475; Schellman, J. A. *Chem. Rev.*, **1975**, *75*, 323; Velluz, L.; Legrand, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1970**, 1785; Barrett, G. C. in Bentley; Kirby, Ref. 91, pt. 1, 1972, p. 515; Sznatke, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1968**, *7*, 14; Crabbé, P. in Nachod; Zuckerman, Ref. 218, vol. 3, p. 133; Crabbé, P.; Klyne, W. *Tetrahedron*, **1967**, *23*, 3449; Crabbé, P. *Top. Stereochem.*, **1967**, *1*, 93; Eyring, H.; Liu, H.; Caldwell, D. *Chem. Rev.*, **1968**, *68*, 525.
- [223] See Kessler, H.; Zimmermann, G.; Förster, H.; Engel, J.; Oepen, G.; Sheldrick, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1981**, *20*, 1053.
- [224] For a review, see Berg, U.; Sandström, J. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1989**, *25*, 1. Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley-Interscience, NY, **1994**, p. 597. Also see Smith, M. B. *Organic Synthesis*, McGraw-Hill, NY, **1994**, p. 45.
- [225] Gotō, H.; Osawa, E.; Yamato, M. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 387.
- [226] Lide Jr., D. R. *J. Chem. Phys.*, **1958**, *29*, 1426; Weiss, S.; Leroy, G. E. *J. Chem. Phys.*, **1968**, *48*, 962; Hirota, E.; Saito, S.; Endo, Y. *J. Chem. Phys.*, **1979**, *71*, 1183.
- [227] For a review of methods of measuring barriers, of attempts to explain barriers, and of values of barriers, see Lowe, J. P. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1968**, *6*, 1. For other reviews of this subject, see Oosterhoff, L. J. *Pure Appl. Chem.*, **1971**, *25*, 563; Wyn-Jones, E.; Pethrick, R. A. *Top. Stereochem.*, **1970**, *5*, 205; Pethrick, R. A.; Wyn-Jones, E. *Q. Rev., Chem. Soc.*, **1969**, *23*, 301; Brier, P. N. *J. Mol. Struct.*, **1970**, *6*, 23; Lowe, J. P. *Science*, **1973**, *179*, 527.
- [228] See Pitzer, R. M. *Acc. Chem. Res.*, **1983**, *16*, 207. See, however, Bader, R. F. W.; Cheeseman, J. R.; Laidig, K. E.; Wiberg, K. B.; Breneman, C. J. *Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 6350.
- [229] For discussions of the conformational analysis of such systems, see Kingsbury, C. A. *J. Chem. Educ.*, **1979**, *56*, 431; Wiberg, K. B.; Murcko, M. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 8029; Allinger, N. L.; Grev, R. S.; Yates, B. F.; Schaefer III, H. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 114.
- [230] Aroney, M.; Izsak, D.; Le Fèvre, R. J. W. *J. Chem. Soc.*, **1962**, 1407; Le Fèvre, R. J. W.; Orr, B. J. *Aust. J. Chem.*, **1964**, *17*, 1098.
- [231] The anti form of butane itself is also more stable than the gauche form; Schrupf, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, *21*, 146.
- [232] Wyn-Jones, E.; Orville-Thomas, W. J. *J. Mol. Struct.*, **1967**, *1*, 79; Buckley, P.; Giguère, P. A.; Yamamoto, D. *Can. J. Chem.*, **1968**, *46*, 2917; Davenport, D.; Schwartz, M. J. *Mol. Struct.*, **1978**, *50*, 259; Huang, J.; Hedberg, K. J. *Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 6909.
- [233] Klaboe, P.; Nielsen, J. R. *J. Chem. Phys.*, **1960**, *33*, 1764; Abraham, R. J.; Kemp, R. H. *J. Chem. Soc. B*, **1971**, 1240; Bulthuis, J.; van den Berg, J.; MacLean, C. *J. Mol. Struct.*, **1973**, *16*, 11; van Schaick, E. J. M.; Geise, H. J.; Mijlhoff, F. C.; Renes, G. J. *Mol. Struct.*, **1973**, *16*, 23; Friesen, D.; Hedberg, K. J. *Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 3987; Fernholt, L.; Kveseth, K. *Acta Chem. Scand., Ser. A*, **1980**, *34*, 163.
- [234] Abraham, R. J.; Monasterios, J. R. *Org. Magn. Reson.*, **1973**, *5*, 305.
- [235] This effect is ascribed to nuclear electron attractive forces between the groups or unshared pairs: Wolfe, S.; Rauk, A.; Tel, L. M.; Cszimadia, I. G. *J. Chem. Soc. B*, **1971**, 136; Wolfe, S. *Acc. Chem. Res.*, **1972**, *5*, 102. See also Phillips, L.; Wray, V. J. *Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1973**, 90; Radom, L.; Hehre, W. J.; Pople, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 2371; Zefirov, N. S. *J. Org. Chem., USSR*, **1974**, *10*, 1147; Juaristi, E. *J. Chem. Educ.*, **1979**, *56*, 438.
- [236] Griffith, R. C.; Roberts, J. D. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 3499.
- [237] Reference 136.
- [238] Kagarise, R. E. *J. Chem. Phys.*, **1956**, *24*, 300.
- [239] Brown, D. E.; Beagley, B. J. *Mol. Struct.*, **1977**, *38*, 167.
- [240] Ritter, W.; Hull, W.; Cantow, H. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 3093.
- [241] Lunazzi, L.; Macciantelli, D.; Bernardi, F.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 4573.
- [242] Tan, B.; Chia, L. H. L.; Huang, H.; Kuok, M.; Tang, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1984**, 1407.
- [243] Smith, G. D.; Jaffe, R. L.; Yoon, D. Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 530. For an analysis of N,N-dimethylacetamide see Mack, H.-G.; Oberhammer, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 3567.
- [244] Flammter Meer; Beckhaus, H.; Peters, K.; von Schnering, H.; Fritz, H.; Rütchardt, C. *Chem. Ber.*, **1986**, *119*, 1492; Rütchardt, C.; Beckhaus, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1985**, *24*, 529.
- [245] For reviews, see Singevskaya, L. M.; Keiko, V. V.; Trofimov, B. A. *Sulfur Rep.*, **1987**, *7*, 337 (for enol ethers and thioethers); Karabatsos, G. J.; Fenoglio, D. J. *Top. Stereochem.*, **1970**, *5*, 167; Jones, G. I. L.; Owen, N. L. *J. Mol. Struct.*, **1973**, *18*, 1 (for carboxylic esters). See also Schweizer, W. B.; Dunitz, J. D. *Helv. Chim. Acta*, **1982**, *65*, 1547; Chakrabarti, P.; Dunitz, J. D. *Helv. Chim. Acta*, **1982**, *65*, 1555; Cossé-Barbi, A.; Massat, A.; Dubois, J. E. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1985**, *94*, 919; Dorigo, A. E.; Pratt, D. W.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 6591.
- [246] Butcher, S. S.; Wilson Jr., E. B. *J. Chem. Phys.*, **1964**, *40*, 1671; Allinger, N. L.; Hickey, M. J. *J. Mol. Struct.*, **1973**, *17*, 233; Gupta, V. P. *Can. J. Chem.*, **1985**, *63*, 984.
- [247] Davidson, R. B.; Allen, L. C. *J. Chem. Phys.*, **1971**, *54*, 2828.
- [248] Saito, S.; Toriumi, Y.; Tomioka, A.; Itai, A. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 4715.
- [249] Axe, F. U.; Renugopalakrishnan, V.; Hagler, A. T. *J. Chem. Res.*, **1998**, *1*. For an analysis of dimethylformamide (DMF) see Wiberg, K. B.; Rablen, P. R.; Rush, D. J.; Keith, T. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 4261.
- [250] Wiberg, K. B.; Rablen, P. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 2201.

- [251] Bach, R. D.; Mintcheva, I.; Kronenberg, W. J.; Schlegel, H. B. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 6135.
- [252] Menger, F. M.; Mounier, C. E. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 1655.
- [253] Abraham, R. J.; Angiolini, S.; Edgar, M.; Sancassan, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 41.
- [254] Casarini, D.; Lunazzi, L.; Mazzanti, A. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 7592.
- [255] For reviews, see Jensen, F. R.; Bushweller, C. H. *Adv. Alicyclic Chem.*, **1971**, *3*, 139; Robinson, D. L.; Theobald, D. W. *Q. Rev., Chem. Soc.*, **1967**, *21*, 314; Eliel, E. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1965**, *4*, 761; Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley-Interscience, NY, **1994**, p. 686. Also see Smith, M. B. *Organic Synthesis*, McGraw-Hill, NY, **1994**, p. 52.
- [256] The C—C—C angles in cyclohexane are actually 111.5° [Davis, M.; Hassel, O. *Acta Chem. Scand.*, **1963**, *17*, 1181; Geise, H. J.; Buys, H. R.; Mijlhoff, F. C. *J. Mol. Struct.*, **1971**, *9*, 447; Bastiansen, O.; Fernholt, L.; Seip, H. M.; Kambara, H.; Kuchitsu, K. *J. Mol. Struct.*, **1973**, *18*, 163], but this is within the normal tetrahedral range (see p. 19).
- [257] See Dunitz, J. D. *J. Chem. Educ.*, **1970**, *47*, 488.
- [258] For a review of nonchair forms, see Kellie, G. M.; Riddell, F. G. *Top. Stereochem.*, **1974**, *8*, 225.
- [259] Margrave, J. L.; Frisch, M. A.; Bautista, R. G.; Clarke, R. L.; Johnson, W. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 546; Squillacote, M.; Sheridan, R. S.; Chapman, O. L.; Anet, F. A. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 3244.
- [260] Wehle, D.; Fitjer, L. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 5843, have succeeded in producing two conformers that are indefinitely stable in solution at room temperature. However, the other five positions of the cyclohexane ring in this case are all spiro substituted with cyclobutane rings, greatly increasing the barrier to chair-chair interconversion.
- [261] Jensen, F. R.; Noyce, D. S.; Sederholm, C. H.; Berlin, A. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 386; Bovey, F. A.; Hood, F. P.; Anderson, E. W.; Korngay, R. L. *J. Chem. Phys.*, **1964**, *41*, 2041; Anet, F. A. L.; Bourn, A. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 760. See also Strauss, H. L. *J. Chem. Educ.*, **1971**, *48*, 221.
- [262] For reviews of chair-chair interconversions, see Oki, M. Ref. 53, p. 287; Anderson, J. E. *Top. Curr. Chem.*, **1974**, *45*, 139.
- [263] Jensen, F. R.; Bushweller, C. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 4279; Paquette, L. A.; Meehan, G. V.; Wise, L. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 3223.
- [264] Weiser, J.; Golan, O.; Fitjer, L.; Biali, S. E. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 8277.
- [265] Stolow, R. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 2170; Stolow, R. D.; McDonagh, P. M.; Bonavatura, M. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 2165. For some other examples, see Camps, P.; Iglesias, A.; Iglesias, L.; Scheuermann, H.; Klages, U.; Wehle, D.; Stephenson, D. S.; Binsch, G. *Chem. Ber.*, **1986**, *119*, 1144.
- [266] Rychnovsky, S. D.; Yang, G.; Powers, J. P. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 5251.
- [267] Jensen, F. R.; Gale, L. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 6337.
- [268] Anet, F. A. L.; Krane, J.; Kitching, W.; Dodderel, D.; Praeger, D. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 3255.
- [269] Except where otherwise indicated, these values are from Jensen, F. R.; Bushweller, C. H. Ref. 255. See also Ref. 279 and see Smith, M. B. *Organic Synthesis*, McGraw-Hill, NY, **1994**, p. 64.
- [270] See, for example, Ford, R. A.; Allinger, N. L. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 3178. For a critical review of the methods used to obtain these values, see Jensen, F. R.; Bushweller, C. H. Ref. 255.
- [271] Atkinson, V. A.; Hassel, O. *Acta Chem. Scand.*, **1959**, *13*, 1737; Abraham, R. J.; Rossetti, Z. L. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 4965; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1973**, 582. See also Hammarström, L.; Berg, U.; Liljefors, T. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 4883.
- [272] Hageman, H. J.; Havinga, E. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1969**, *88*, 97; Klæboe, P. *Acta Chem. Scand.*, **1971**, *25*, 695; Abraham, M. H.; Xodo, L. E.; Cook, M. J.; Cruz, R. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1982**, 1503; Samoshin, V. V.; Svyatkin, V. A.; Zefirov, N. S. *J. Org. Chem., USSR*, **1988**, *24*, 1080, and references cited in these papers, *trans*-1,2-Difluorocyclohexane exists predominantly in the *ee* conformation: see Zefirov, N. S.; Samoshin, V. V.; Subbotin, O. A.; Sergeev, N. M. *J. Org. Chem., USSR*, **1981**, *17*, 1301.
- [273] Anet, F. A. L.; O'Leary, D. J. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 1059.
- [274] Buchanan, G. W.; Webb, V. L. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 4519.
- [275] Eliel, E. L.; Manoharan, M. J. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 1959.
- [276] Booth, H.; Everett, J. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 278.
- [277] Hirsch, J. A. *Top. Stereochem.*, **1967**, *1*, 199.
- [278] Kitching, W.; Olszowy, H. A.; Drew, G. M.; Adcock, W. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 5153.
- [279] Schneider, H.; Hoppen, V. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 579.
- [280] Squillacote, M. E.; Neth, J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 198. Values of 2.59–2.92 kcal·mol⁻¹ were determined for 4-X-C₆H₄, substituents (X = NO₂, Cl, MeO), see Kirby, A. J.; Williams, N. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 1285, 1286.
- [281] Manoharan, M.; Eliel, E. L. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 3267.
- [282] For a case of a preferential diaxial conformation in 1,3 isomers, see Ochiai, M.; Iwaki, S.; Ukita, T.; Matsuura, Y.; Shiro, M.; Nagao, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 4606.
- [283] Golan, O.; Goren, Z.; Biali, S. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 9300.
- [284] Abraham, R. J.; Chambers, E. J.; Thomas, W. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1993**, 1061.
- [285] This idea was suggested by Winstein, S.; Holness, N. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 5561. There are a few known compounds in which a *tert*-butyl group is axial. See, for example, Vierhapper, F. W. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 5161.
- [286] For a monograph, see Rbideau, P. W. *The Conformational Analysis of Cyclohexenes, Cyclohexadienes, and Related Hydroaromatic Compounds*; VCH: NY, **1989**. For reviews, see Vereshchagin, A. N. *Russ. Chem. Rev.*, **1983**, *52*, 1081; Johnson, F. *Chem. Rev.*, **1968**, *68*, 375. See also Lambert, J. B.; Chikeman, R. R.; Taba, K. M.; Marko, D. E.; Bosch, R. J.; Xue, L. *Acc. Chem. Res.*, **1987**, *20*, 454; Ref. 215; Ref. 255.
- [287] Laane, J.; Choo, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 3889.
- [288] Basso, E. A.; Kaiser, C.; Rittner, R.; Lambert, J. B. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 7865.
- [289] For monographs, see Glass, R. S. *Conformational Analysis of Medium-Sized Heterocycles*; VCH: NY, **1988**; Riddell, F. G. *The Conformational Analysis of Heterocyclic Compounds*; Academic Press: NY, **1980**. For reviews, see Juaristi, E. *Acc. Chem. Res.*, **1989**, *22*, 357; Crabb, T. A.; Katritzky, A. R. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1984**, *36*, 1; Eliel, E. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1972**, *11*, 739; *Pure Appl. Chem.*, **1971**, *25*, 509; *Acc. Chem. Res.*, **1970**, *3*, 1; Lambert, J. B. *Acc. Chem. Res.*, **1971**, *4*, 87; Romers, C.; Altona, C.; Buys, H. R.; Havinga, E. *Top. Stereochem.*, **1969**, *4*, 39; Bushweller, C. H.; Gianni, M. H. Ref. 215, p. 232.
- [290] Bachrach, S. M.; Liu, M. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 6771.
- [291] These factors are discussed by Eliel, E. L. Ref. 289.
- [292] Riddell, F. G.; Robinson, M. J. T. *Tetrahedron*, **1967**, *23*, 3417; Eliel, E. L.; Knoeber, M. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 3444. See also Eliel, E. L.; Alcludia, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 1939. See Cieplak, P.; Howard, A. E.; Powers, J. P.; Rychnovsky, S. D.; Kollman, P. A. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3662 for conformational energy differences in 2,2,6-trimethyl-4-alkyl-1,3-dioxane.
- [293] Cai, J.; Davies, A. G.; Schiesser, C. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1994**, 1151.
- [294] Hutchins, R. O.; Eliel, E. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 2703.
- [295] Strelenko, Y. A.; Samoshin, V. V.; Troyansky, E. I.; Demchuk, D. V.; Dmitriev, D. E.; Nikishin, G. I.; Zefirov, N. S. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 10107.
- [296] Gordillo, B.; Juaristi, E.; Matinez, R.; Toscano, R. A.; White, P. S.; Eliel, E. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 2157.
- [297] Kaloustian, M. K.; Dennis, N.; Mager, S.; Evans, S. A.; Alcludia, F.; Eliel, E. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 956. See also Eliel, E. L.; Kandasamy, D.; Schreest, R. C. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 1533.
- [298] For books on this subject, see Kirby, A. J. *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*; Springer: NY, **1983**; Szaarek, W. A.; Horton, D. *Anomeric Effect*; American Chemical Society: Washington, **1979**. For reviews see Deslongchamps, P. *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*; Pergamon: Elmsford, NY, **1983**, p. 4; Zefirov, N. S. *Tetrahedron*, **1977**, *33*, 3193; Zefirov, N. S.; Shekhtman, N. M. *Russ. Chem. Rev.*, **1971**, *40*, 315; Lemieux, R. U. *Pure Appl. Chem.*, **1971**, *27*, 527; Angyal, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1969**, *8*, 157; Martin, J. *Ann. Chim. (Paris)*, [14], **1971**, *6*, 205.
- [299] Juaristi, E.; Cuevas, G. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 5019.

- [300] See Romers, C.; Altona, C.; Buys, H. R.; Havinga, E. *Top. Stereochem.* **1969**, *4*, 39; Wolfe, S.; Whangbo, M.; Mitchell, D. J. *Carbohydr. Res.*, **1979**, *69*, 1.
- [301] For some evidence for this explanation, see Fuchs, B.; Ellenweig, A.; Tartakovsky, E.; Aped, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 287; Praly, J.; Lemieux, R. U. *Can. J. Chem.*, **1987**, *65*, 213; Booth, H.; Khedhair, K. A.; Readshaw, S. A. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 4699. For evidence against it, see Box, V. G. S. *Heterocycles*, **1990**, *31*, 1157.
- [302] Cramer, C. J. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 7034; Booth, H.; Dixon, J. M.; Readshaw, S. A. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 6151.
- [303] Ref. 299; Juristi, E.; Tapia, J.; Mendez, R. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 1253; Zefirov, N. S.; Blagoveschenskii, V. S.; Kazimirehik, I. V.; Yakovleva, O. P. *J. Org. Chem., USSR*, **1971**, *7*, 599; Salzner, U.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 10231; Aggarwal, V. K.; Worrall, J. M.; Adams, H.; Alexander, R.; Taylor, B. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 21.
- [304] Salzner, U.; Schleyer, P. v. R. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 2138.
- [305] Perrin, C. L. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 11901.
- [306] Anderson, J. E.; Cai, J.; Davies, A. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 2633.
- [307] For some controversy concerning the anomeric effect in a related system see Perrin, C. L.; Armstrong, K. B.; Fabian, M. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 715 and Salzner, U. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 986.
- [308] Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. *Stereochemistry of Organic Compounds*; Wiley-Interscience: NY, **1994**, p. 675 and 754.
- [309] For reviews of the stereochemistry of four-membered rings, see Legon, A. C. *Chem. Rev.*, **1980**, *80*, 231; Moriarty, R. M. *Top. Stereochem.*, **1974**, *8*, 271; Cotton, F. A.; Frenz, B. A. *Tetrahedron*, **1974**, *30*, 1587.
- [310] Dows, D. A.; Rich, N. J. *J. Chem. Phys.*, **1967**, *47*, 333; Stone, J. M. R.; Mills, I. M. *Mol. Phys.*, **1970**, *18*, 531.
- [311] Miller, F. A.; Capwell, R. J.; Lord, R. C.; Rea, D. G. *Spectrochim. Acta, Part A*, **1972**, *28*, 603.
- [312] However, some cyclobutane derivatives are planar, at least in the solid state; for example, see Margulis, T. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 2193.
- [313] Luger, P.; Buschmann, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 7118.
- [314] For reviews of the conformational analysis of five-membered rings, see Fuchs, B. *Top. Stereochem.*, **1978**, *10*, 1; Legon, A. C. Ref. 308.
- [315] Willy, W. E.; Binsch, G.; Eliel, E. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 5394; Lipnick, R. L. *J. Mol. Struct.*, **1974**, *21*, 423.
- [316] Kilpatrick, J. E.; Pitzer, K. S.; Spitzer, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, *69*, 2438.
- [317] Pitzer, K. S.; Donath, W. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 3213; Durig, J. R.; Wertz, D. W. *J. Chem. Phys.*, **1968**, *49*, 2118.
- [318] Lipnick, R. L. *J. Mol. Struct.*, **1974**, *21*, 411; Poupko, R.; Luz, Z.; Zimmermann, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 5307; Riddell, F. G.
- [319] Cameron, K. S.; Holmes, S. A.; Strange, J. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 7555.
- [320] Matallana, A.; Kruger, A. W.; Kingsbury, C. A. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 3020.
- [321] Abraham, R. J.; Pollock, L.; Sancassan, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1994**, 2329.
- [322] Carreira, L. A.; Jiang, H. J.; Person, W. B.; Willis Jr., J. N. *J. Chem. Phys.*, **1972**, *56*, 1440.
- [323] Verevkin, S. P.; Kümmerlin, M.; Beckhaus, H.-D.; Galli, C.; Rüdhardt, C. *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 579.
- [324] For reviews of conformations in larger rings, see Arshinova, R. R. *Russ. Chem. Rev.*, **1988**, *57*, 1142; Ounsworth, J. P.; Weiler, L. *J. Chem. Educ.*, **1987**, *64*, 568; Oki, M. Ref. 53, p. 307; Casanova, J.; Waegell, B. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1975**, 911; Anet, F. A. L. *Top. Curr. Chem.*, **1974**, *45*, 169; Dunitz, J. D. *Pure Appl. Chem.*, **1971**, *25*, 495, *Perspect. Struct. Chem.*, **1968**, *2*, 1; Tochtermann, W. *Fortschr. Chem. Forsch.*, **1970**, *15*, 378; Dale, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1966**, *5*, 1000.
- [325] For a monograph, see Glass, R. S. *Conformational Analysis of Medium-Sized Heterocycles*; VCH: NY, **1988**. Also see the monographs by Hanack and Eliel; Allinger; Angyal; Morrison, Ref. 215.
- [326] Meyer, W. L.; Taylor, P. W.; Reed, S. A.; Leister, M. C.; Schneider, H.-J.; Schmidt, G.; Evans, F. E.; Levine, R. A. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 291.
- [327] Spracklin, D. K.; Weiler, L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 1347; Ogura, H.; Furuhata, K.; Harada, Y.; Iitaka, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 6733; Ounsworth, J. P.; Weiler, L. *J. Chem. Ed.*, **1987**, *64*, 568; Keller, T. H.; Neeland, E. G.; Rettig, S.; Trotter, J.; Weiler, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7858.
- [328] Pawar, D. M.; Smith, S. V.; Moody, E. M.; Noe, E. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 8241.
- [329] Borgen, G.; Dale, J.; Gundersen, L. L.; Krivokapic, A.; Rise, F.; Øverås, A. T. *Acta Chem. Scand. B*, **1998**, *52*, 1110.
- [330] For definitions of axial, equatorial, and related terms for rings of any size, see Anet, F. A. L. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 2125.
- [331] For a discussion of the angles of the ring positions, see Cremer, D. *Isr. J. Chem.*, **1980**, *20*, 12.
- [332] For a review, see Rappe, A. K.; Casewit, C. J. *Molecular Mechanics Across Chemistry*, University Science Books, Sausalito, CA, **1997**.
- [333] Clark, M.; Cramer III, R. D.; van Opdenbosch, N. J. *Computational Chem.*, **1989**, *10*, 982.
- [334] Allinger, N. L.; Li, F.; Yan, L. J. *Computational Chem.*, **1990**, *11*, 855, and later papers in this series.
- [335] Allinger, N. L.; Chen, K.; Lü, J.-H. *J. Computational Chem.*, **1996**, *17*, 642, and later papers in this series.
- [336] Halgren, T. A. *J. Computational Chem.*, **1996**, *17*, 490, and later papers in this series.
- [337] For a monograph, see Greenberg, A.; Liebman, J. F. *Strained Organic Molecules*; Academic Press: NY, **1978**. For reviews, see Wiberg, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 312; Greenberg, A.; Stevenson, T. A. *Mol. Struct. Energ.*, **1986**, *3*, 193; Liebman, J. F.; Greenberg, A. *Chem. Rev.*, **1976**, *76*, 311. For a review of the concept of strain, see Cremer, D.; Kraka, E. *Mol. Struct. Energ.*, **1988**, *7*, 65.
- [338] Zhao, C.-Y.; Duan, W.-S.; Zhang, Y.; You, X.-Z. *J. Chem. Res. (S)*, **1998**, 156.
- [339] Wiberg, K. B. *Acc. Chem. Res.*, **1996**, *29*, 229.
- [340] For discussions, see Wiberg, K. B.; Bader, R. F. W.; Lau, C. D. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 985, 1001.
- [341] For a review, see Ruchardt, C.; Beckhaus, K. Ref. 244. See also Burkert, U.; Allinger, N. L. Ref. 326, p. 169; Allinger, N. L. Ref. 326, p. 45.
- [342] For reviews of reactions of cyclopropanes and cyclobutanes, see Trost, B. M. *Top. Curr. Chem.*, **1986**, *133*, 3; Wong, H. N. C.; Lau, C. D. H.; Tam, K. *Top. Curr. Chem.*, **1986**, *133*, 83.
- [343] For a treatise, see Rappoport, Z. *The Chemistry of the Cyclopropyl Group*, 2 pts.; Wiley: NY, **1987**.
- [344] For reviews of strain in cyclopropanes, see, in Ref. 343, the papers by Wiberg, K. B. pt. 1., p. 1; Liebman, J. F.; Greenberg, A. pt. 2, p. 1083; Liebman, J. F.; Greenberg, A. *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1225.
- [345] For reviews of ring-opening reactions of cyclopropanes, see Wong, H. N. C.; Hon, M.; Ts, C. e.; Yip, Y.; Tanko, J.; Hudlicky, T. *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 165; Reissig, H. in Ref. 343, pt. 1, p. 375.
- [346] Ogg Jr., R. A.; Priest, W. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1938**, *60*, 217.
- [347] Shortridge, R. W.; Craig, R. A.; Greenlee, K. W.; Derier, J. M.; Board, C. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, *70*, 946.
- [348] For a review of the pyrolysis of three- and four-membered rings, see Frey, H. M. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1966**, *4*, 147.
- [349] For discussions of bonding in cyclopropanes, see Bennett, W. A. *J. Chem. Educ.*, **1967**, *44*, 17; de Meijere, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1979**, *18*, 809; Honegger, E.; Heilbronner, E.; Schmelzer, A. *Nouv. J. Chem.*, **1982**, *6*, 519; Cremer, D.; Kraka, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 3800, 3811; Slee, T. S. *Mol. Struct. Energ.*, **1988**, *5*, 63; Ref. 254.
- [350] Randić, M.; Maksić, Z. *Theor. Chim. Acta*, **1965**, *3*, 59; Foote, C. S. *Tetrahedron Lett.*, **1963**, 579; Weigert, F. J.; Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 5962.
- [351] Reference 339.
- [352] Coulson, C. A.; Goodwin, T. H. *J. Chem. Soc.*, **1962**, 2851; **1963**, 3161; Peters, D. *Tetrahedron*, **1963**, *19*, 1539; Hoffmann, R.; Davidson, R. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 5699.
- [353] Wiberg, K. B.; Bader, R. F. W.; Lau, C. D. H. Ref. 340; Cremer; Kraka, Ref. 349.
- [354] For reviews, see Tidwell, T. T. in Ref. 343, pt. 1, p. 565; Charton, M. in Zabicky *The Chemistry of Alkenes*, vol. 2, p. 511, Wiley: NY, **1970**.
- [355] See, for example, Cromwell, N. H.; Hudson, G. V. *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 872; Kosower, E. M.; Ito, M. *Proc. Chem. Soc.*, **1962**, 25; Deuben, W. G.; Berezin, G. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 3449; Jorgenson, M. J.; Leung, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 3769; Heathcock, C. H.; Poulter, S. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 3766; Tsuji, T.; Shibata, T.; Hienuki, Y.; Nishida, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 1806; Drumright, R. E.; Mas, R. H.; Merola, J. S.; Tanko, J. M. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 4098.
- [356] Staley, S. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 1532; Pews, R. G.; Ojha, N. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 5769. See, however, Noe, E. A.; Young, R. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 6218.

- [357] For reviews discussing the properties of some of these as well as related compounds, see the reviews in *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 975, and the following: Jelford, C. W. *J. Chem. Educ.*, **1976**, 53, 477; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1965**, 4, 121; Greenberg, A.; Liebman, J. F. Ref. 337, p. 210. For a review of bicyclo[n.m.0]alkanes, see Wiberg, K. B. *Adv. Alicyclic Chem.*, **1968**, 2, 185. Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley-Interscience, NY, **1994**, p. 771.
- [358] For a useful classification of strained polycyclic systems, see Gund, P.; Gund, T. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 4458.
- [359] For a computer program that generates IUPAC names for complex bridged systems, see Rucker, G.; Rucker, C. *Chimia*, **1990**, 44, 116.
- [360] Gleiter, R.; Treptow, B.; Irngartinger, H.; Oesser, T. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 2787; Gleiter, R.; Treptow, B. *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 7740.
- [361] Golobish, T. D.; Dailey, W. P. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 3239.
- [362] Hailer, I.; Srinivasan, R. *J. Chem. Phys.*, **1964**, 41, 2745.
- [363] Schulman, J. M.; Fisanick, G. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 6653; Newton, M. D.; Schulman, J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 767.
- [364] Wiberg, K. B.; Waddell, S. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 2194; Seiler, S. T. *Helv. Chim. Acta*, **1990**, 73, 1574; Bothe, H.; Schluter, A. *Chem. Ber.*, **1991**, 124, 587; Lynch, K. M.; Dailey, W. P. *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 4666. For reviews of small-ring propellanes, see Wiberg, K. B. *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 975; Ginsburg, D. in Ref. 343, pt. 2, p. 1193. For a discussion of the formation of propellanes, see Ginsburg, D. *Top. Curr. Chem.*, **1987**, 137, 1.
- [365] Wiberg, K. B.; Walker, F. H.; Pratt, W. E.; Michl, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 3638.
- [366] Della, E. W.; Taylor, D. K. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 2986.
- [367] See Kuck, D.; Krause, R. A.; Gestmann, D.; Posther, F.; Schuster, A. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 5247 for an example of a [5.5.5.5.5]centrohexacycline.
- [368] For a review, see Wiberg, K. B. *Acc. Chem. Res.*, **1984**, 17, 379.
- [369] Lemal, D. M.; Menger, F. M.; Clark, G. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 2529; Wiberg, K. B.; Lampman, G. M. *Tetrahedron Lett.*, **1963**, 2173. For reviews of preparations and reactions of this system, see Hoz, S. in Ref. 343, pt. 2, p. 1121; Wiberg, K. B.; Lampman, G. M.; Ciula, R. P.; Connor, D. S.; Schertler, P.; Lavanish, J. M. *Tetrahedron*, **1965**, 21, 2749; Wiberg, K. B. *Rec. Chem. Prog.*, **1965**, 26, 143; Wiberg, K. B. Ref. 357. For a review of [n. 1.] systems, see Meinwald, J.; Meinwald, Y. C. *Adv. Alicyclic Chem.*, **1966**, 1, 1.
- [370] Casanova, J.; Bragin, J.; Cottrell, F. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 2264.
- [371] Maier, G.; Pfiem, S.; Schäfer, U.; Malsch, K.; Matusch, R. *Chem. Ber.*, **1981**, 114, 3965; Maier, G.; Pfiem, S.; Malsch, K.; Kalinowski, H.; Dehnicke, K. *Chem. Ber.*, **1981**, 114, 3988; Irngartinger, H.; Goldmann, A.; Jahn, R.; Nixdorf, M.; Rodewald, H.; Maier, G.; Malsch, K.; Emrich, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, 23, 993; Maier, G.; Fleischer, F. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 57. For reviews of attempts to synthesize tetrahydronaphthalene, see Maier, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1988**, 27, 309; Zefirov, N. S.; Koz' min, A. S.; Abramenko, A. V. *Russ. Chem. Rev.*, **1978**, 47, 163. For a review of tetrahydronaphthalene and other cage molecules stabilized by steric hindrance, see Maier, G.; Rang, H.; Born, D. in *Olah Cage Hydrocarbons*; Wiley: NY, **1990**, p. 219. See also Maier, G.; Born, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1989**, 28, 1050.
- [372] Rucker, C.; Trupp, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 4828.
- [373] Katz, T. J.; Acton, N. J. *Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 2738. See also Viehe, H. G.; Merényi, R.; Orth, J. F. M.; Senders, J. R.; Valange, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1964**, 3, 755; Wilzbach, K. E.; Kaplan, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 4004.
- [374] Barborak, J. C.; Watts, L.; Pettit, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 1328; Hedberg, L.; Hedberg, K.; Eaton, P. E.; Nodari, N.; Robiette, A. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 1514. For a review of cubanes, see Griffin, G. W.; Marchand, A. P. *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 997.
- [375] Paquette, L. A.; Fischer, J. W.; Browne, A. R.; Doecke, C. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 105, 686.
- [376] Eaton, P. E.; Or, Y. S.; Branca, S. J.; Shankar, B. K. R. *Tetrahedron*, **1986**, 42, 1621. See also Dauben, W. G.; Cunningham Jr., A. F. *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 2842.
- [377] Otterbach, A.; Musso, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987**, 26, 554.
- [378] Allred, E. L.; Beck, B. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 2393.
- [379] Hoffmann, V. T.; Musso, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987**, 26, 1006.
- [380] Rihs, G. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 5857. See Mathew, T.; Keller, M.; Hunkler, D.; Prinzbach, H. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 4491 for the synthesis of azapagodanes (also called azadodecahedranes).
- [381] Scott, W. B.; Pincock, R. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 2040.
- [382] Gibbons, C. S.; Trotter, J. *Can. J. Chem.*, **1973**, 51, 87.
- [383] For reviews, see Gol'dfarb, Ya. L.; Belen'kii, L. I. *Russ. Chem. Rev.*, **1960**, 29, 214; Raphael, R. A. *Proc. Chem. Soc.*, **1962**, 97; Sicher, J. *Prog. Stereochem.*, **1962**, 3, 202.
- [384] Huber-Buser, E.; Dunitz, J. D. *Helv. Chim. Acta*, **1960**, 43, 760.
- [385] Dunitz, J. D.; Venkatesan, K. *Helv. Chim. Acta*, **1961**, 44, 2033.
- [386] Kirby, A. J.; Komarov, I. V.; Wothers, P. D.; Feeder, N. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 37, 785.
- [387] Gol'dfarb, Ya. L.; Belen'kii, L. I. Ref. 383, p. 218.
- [388] For a review, see Cope, A. C.; Martin, M. M.; McKervey, M. A. *Q. Rev. Chem. Soc.*, **1966**, 20, 119.
- [389] Spanka, G.; Rademacher, P. *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 592. See also Spanka, G.; Rademacher, P.; Duddeck, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1988**, 2119; Leonard, N. J.; Fox, R. C.; Ōki, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76, 5708.
- [390] Uemura, S.; Fukuzawa, S.; Toshimitsu, A.; Okano, M.; Tezuka, H.; Sawada, S. *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 270.
- [391] Schläpfer-Dähler, M.; Prewer, R.; Bieri, J. H.; Germain, G.; Heimgartner, H. *Chimia*, **1988**, 42, 25.
- [392] For a review on the influence of ring size on the properties of cyclic systems, see Granik, V. G. *Russ. Chem. Rev.*, **1982**, 51, 119.
- [393] An example is the calculated strain of 1.4 - 3.2 kcal mol⁻¹ in cyclotetradecane. See Chickos, J. S.; Hesse, D. G.; Panshin, S. y.; Rogers, D. W.; Saunders, M. J.; Uffer, P. M.; Liebman, J. F. *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 1897.
- [394] For a review of strained double bonds, see Zefirov, N. S.; Sokolov, V. I. *Russ. Chem. Rev.*, **1967**, 36, 87. For a review of double and triple bonds in rings, see Johnson, R. P. *Mol. Struct. Energ.*, **1986**, 3, 85.
- [395] For reviews of cyclopropenes, see Baird, M. S. *Top. Curr. Chem.*, **1988**, 144, 137; Halton, B.; Banwell, M. G. in Ref. 343, pt. 2, p. 1223; Closs, G. L. *Adv. Alicyclic Chem.*, **1966**, 1, 53; For a discussion of the bonding and hybridization, see Allen, F. H. *Tetrahedron*, **1982**, 38, 645.
- [396] Dem'yanov, N. Ya.; Doyarenko, M. N. *Bull. Acad. Sci. Russ.*, **1922**, 16, 297, *Ber.*, **1923**, 56, 2200; Schlatter, M. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1941**, 63, 1733; Wiberg, K. B.; Bartley, W. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 6375; Stigliani, W. M.; Laurie, V. W.; Li, J. C. *J. Chem. Phys.*, **1975**, 62, 1890.
- [397] For reviews of cyclopropenes, see Halton, B. *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 1161; **1973**, 73, 113; Billups, W. E.; Rodin, W. A.; Haley, M. M. *Tetrahedron*, **1988**, 44, 1305; Halton, B.; Stang, P. J. *Acc. Chem. Res.*, **1987**, 20, 443; Billups, W. E. *Acc. Chem. Res.*, **1978**, 11, 245.
- [398] Vogel, E.; Grimme, W.; Korte, S. *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 3625. Also see Anet, R.; Anet, F. A. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 526; Müller, P.; Bernardino, G.; Thi, H. C. *Chimia*, **1988**, 42, 261; Neidlein, R.; Christen, D.; Poignev, V.; Boese, R.; Bläser, D.; Gieren, A.; Ruiz-Pérez, C.; Hübner, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1988**, 27, 294.
- [399] For reviews of trans cycloalkenes, see Nakazaki, M.; Yamamoto, K.; Naemura, K. *Top. Curr. Chem.*, **1984**, 125, 1; Marshall, J. A. *Acc. Chem. Res.*, **1980**, 13, 213.
- [400] Bonneau, R.; Jousset-Dubien, J.; Salem, L.; Yarwood, A. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 98, 4329; Wallraff, G. M.; Michl, J. *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 1794; Squillacote, M.; Bergman, A.; De Felippis, J. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 6805.
- [401] Nakazaki, M.; Yamamoto, K.; Yanagi, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 147; Ceré, V.; Paolucci, C.; Pollicino, S.; Sandri, E.; Fava, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 755; Marshall, J. A.; Flynn, K. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 3360. For reviews, see Ref. 399. For a review of these and similar compounds, see Borden, W. T. *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 1095.
- [402] For reviews of triple bonds in rings, see Meier, H. *Adv. Strain Org. Chem.*, **1991**, 1, 215; Krebs, A.; Wilke, J. *Top. Curr. Chem.*, **1983**, 109, 189; Nakagawa, N. in Patai. *The Chemistry of the C≡C Triple Bond*, pt. 2; Wiley: NY, **1978**, p. 635; Krebs, A. in *Viehe Acetylenes*; Marcel Dekker: NY, **1969**, p. 987. For a list of strained cycloalkynes that also have double bonds, see Meier, H.; Hanold, N.; Molz, T.; Bissinger, H. J.; Kolshorn, H.; Zoumtsas, J. *Tetrahedron*, **1986**, 42, 1711.
- [403] Blomquist, A. T.; Liu, L. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, 2153. See also Bühl, H.; Gugel, H.; Kolshorn, H.; Meier, H. *Synthesis*, **1978**, 536.

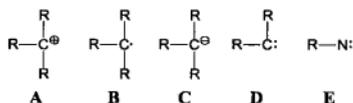
- [404] Krebs, A.; Kimling, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1971**, *10*, 509; Schmidt, H.; Schweig, A.; Krebs, A. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 1471.
- [405] Krebs, A.; Kimling, H. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 761.
- [406] Wittig, G.; Meske-Schüller, J. *Liebigs Ann. Chem.*, **1968**, *711*, 65; Krebs, A.; Kimling, H. Ref. 404; Bottini, A. T.; Frost II, K. A.; Anderson, B. R.; Dev, V. *Tetrahedron*, **1973**, *29*, 1975.
- [407] Wentrup, C.; Blanch, R.; Brielh, H.; Gross, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1874.
- [408] See, Sender, W.; Chapman, O. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*; **1988**, *27*, 398; Krebs, A.; Colcha, W.; Müller, M.; Eicher, T.; Pielartzik, H.; Schnöckel, H. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 5027.
- [409] See, for example, Wittig, G.; Mayer, U. *Chem. Ber.*, **1963**, *96*, 329, 342; Wittig, G.; Weinlich, J. *Chem. Ber.*, **1965**, *98*, 471; Bolster, J. M.; Kellogg, R. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 2868; Gilbert, J. C.; Baze, M. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 664.
- [410] Chapman, O. L.; Gano, J.; West, P. R.; Regitz, M.; Maas, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 7033.
- [411] Bennett, M. A.; Robertson, G. B.; Whimp, P. O.; Yoshida, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 3797.
- [412] For reviews of cyclic allenes, see Johnson, R. P. *Adv. Theor. Interesting Mol.*, **1989**, *1*, 401; *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1111; Thies, R. W. *Isr. J. Chem.*, **1985**, *26*, 191; Schuster, H. F.; Coppola, G. M. *Allenes in Organic Synthesis*; Wiley: NY, **1984**, p. 38.
- [413] Price, J. D.; Johnson, R. P. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 4679.
- [414] See Marquis, E. T.; Gardner, P. D. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 2793.
- [415] Wittig, G.; Dorsch, H.; Meske-Schüller, J. *Liebigs Ann. Chem.*, **1968**, *711*, 55.
- [416] Visser, J. P.; Ramakers, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 178.
- [417] Wentrup, C.; Gross, G.; Maquestiau, A.; Flammang, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1983**, *22*, 542. 1,2,3-Cyclohexatriene has also been trapped: Shakespeare, W. C.; Johnson, R. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 8578.
- [418] Moore, W. R.; Ward, H. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 86.
- [419] Angus Jr., R. O.; Johnson, R. P. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 2880.
- [420] Ohwada, T. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 7649.
- [421] Lange, H.; Schäfer, W.; Gleiter, R.; Camps, P.; Vázquez, S. J. *Org. Chem.*, **1998**, *63*, 3478.
- [422] For reviews, see Shea, K. J. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 1683; Buchanan, G. L. *Chem. Soc. Rev.*, **1974**, *3*, 41; Kóbrich, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1973**, *12*, 464; For reviews of bridgedhead alkenes, see Billups, W. E.; Haley, M. M.; Lee, G. *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1147; Warner, P. M. *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1067; Szeimies, G. *Reaci. Intermed. (Plenum)*, **1983**, *3*, 299; Keese, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1975**, *14*, 528. Also see Smith, M. B. *Organic Synthesis*; McGraw-Hill: NY, **1994**, p. 583.
- [423] For a discussion and predictions of stability in such compounds, see Maier, W. F.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 1891.
- [424] Marshall, J. A.; Faubl, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 5965, **1970**, *92*, 948; Wiseman, J. R.; Fletcher, W. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 956; Kim, M.; White, J. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 451; Becker, K. B. *Helv. Chim. Acta*, **1977**, *60*, 81. For the preparation of optically active **91**, see Nakazaki, M.; Naemura, K.; Nakahara, S. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 2438.
- [425] Wiseman, J. R.; Chan, H.; Ahola, C. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 2812; Carruthers, W.; Qureshi, M. I. *Chem. Commun.*, **1969**, 832; Becker, K. B. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2207.
- [426] Lesko, P. M.; Turner, R. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 6888; Burkert, U. *Chem. Ber.*, **1977**, *110*, 773.
- [427] Wiseman, J. R.; Chong, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 7775.
- [428] Sheridan, R. S.; Ganzer, G. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 6158; Ref. 429.
- [429] Radziszewski, J. G.; Downing, J. W.; Wentrup, C.; Kaszynski, P.; Jawdosiuik, M.; Kovacic, P.; Michl, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 2799.
- [430] For reviews, see Tidwell, T. T. *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 1855; Voronenkov, V. V.; Osokin, Yu. G. *Russ. Chem. Rev.*, **1972**, *41*, 616. For a review of early studies, see Mosher, H. S.; Tidwell, T. T. *J. Chem. Educ.*, **1990**, *67*, 9. For a review of van der Waals radii, see Zefirov, Yu. V.; Zorkii, P. M. *Russ. Chem. Rev.*, **1989**, *58*, 421.
- [431] Arnett, E. M.; Bollinger, J. M. *Tetrahedron Lett.*, **1964**, 3803.
- [432] Maier, G.; Schneider, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1980**, *19*, 1022. For another example, see Krebs, A.; Franken, E.; Müller, S. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 1675.
- [433] Arnett, E. M.; Sanda, J. C.; Bollinger, J. M.; Barber, M. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 5389; Krüerke, U.; Hoogzand, C.; Hübel, W. *Chem. Ber.*, **1961**, *94*, 2817; Dale, J. *Chem. Ber.*, **1961**, *94*, 2821. See also Barclay, L. R. C.; Brownstein, S.; Gabe, E. J.; Lee, F. L. *Can. J. Chem.*, **1984**, *62*, 1358.
- [434] Sakurai, H.; Ebata, K.; Kabuto, C.; Sekiguchi, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 1799.
- [435] Arnett, E. M.; Bollinger, J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 4730; Hopff, H.; Gati, A. *Helv. Chim. Acta*, **1965**, *48*, 509; Siegel, J.; Gutiérrez, A.; Schweizer, W. B.; Ermer, O.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 1569. For the similar structure of hexakis(dichloromethyl) benzene, see Kahr, B.; Biali, S. E.; Schaefer, W.; Buda, A. B.; Mislow, K. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 3713.
- [436] For reviews, see Iwamura, H.; Mislow, K. *Acc. Chem. Res.*, **1988**, *21*, 175; Mislow, K. *Chemtracts: Org. Chem.*, **1989**, *2*, 151; *Chimia*, **1986**, *40*, 395; Berg, U.; Liljefors, T.; Roussel, C.; Sandström, J. *Acc. Chem. Res.*, **1985**, *18*, 80.
- [437] Nugiel, D. A.; Biali, S. E.; Rappoport, Z. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 3357.
- [438] Yamamoto, G.; Ōki, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1986**, *59*, 3597. For reviews of similar cases, see Yamamoto, G. *Pure Appl. Chem.*, **1990**, *62*, 569; Ōki, M. Ref. 53, p. 269.
- [439] Ackerman, J. H.; Laidlaw, G. M.; Snyder, G. A. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 3879; Ackerman, J. H.; Laidlaw, G. M. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 4487. See also Cuyekeng, M. A.; Mannschreck, A. *Chem. Ber.*, **1987**, *120*, 803.
- [440] For a monograph on restricted rotation about single bonds, see Ōki, M. Ref. 53. For reviews, see Förster, H.; Vögtle, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1977**, *16*, 429; Ōki, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1976**, *15*, 87.
- [441] Clough, R. L.; Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 1018. For a study of rotational barriers in this system, see Cosmo, R.; Sternhell, S. *Aust. J. Chem.*, **1987**, *40*, 1107.
- [442] Bartlett, P. D.; Tidwell, T. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 4421.
- [443] For attempts to prepare tri-tert-butylamine, see Back, T. G.; Barton, D. H. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1977**, 924. For the preparation of di-tert-butylmethylamine and other sterically hindered amines, see Kopka, I. E.; Fatafah, Z. A.; Rathke, M. W. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 4616; Audeh, C. A.; Fuller, S. E.; Hutchinson, R. J.; Lindsay Smith, J. R. *J. Chem. Res. (S)*, **1979**, 270.
- [444] Schmidbaur, H.; Blaschke, G.; Zimmer-Gasser, B.; Schubert, U. *Chem. Ber.*, **1980**, *113*, 1612.
- [445] DeTar, D. F.; Binzet, S.; Darba, E. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2826, 5298, 5304.
- [446] For reviews, see Luef, W.; Keese, R. *Top. Stereochem.*, **1991**, *20*, 231; Sandström, J. Ref. 191, p. 160.
- [447] For a list of crowded alkenes that have been made, see Drake, C. A.; Rajjohn, N.; Tempesta, M. S.; Taylor, R. B. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 4555. See also Garratt, P. J.; Payne, D.; Tocher, D. A. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1909.
- [448] Krebs, A.; Nickel, W.; Tikwe, L.; Kopf, J. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 1639.
- [449] Sakurai, H.; Ebata, K.; Kabuto, C.; Nakadaira, Y. *Chem. Lett.*, **1987**, 301.
- [450] Wiberg, K. B.; Matturo, M. G.; Okarma, P. J.; Jason, M. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 2194; Wiberg, K. B.; Adams, R. D.; Okarma, P. J.; Matturo, M. G.; Segmuller, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 2200.
- [451] Eaton, P. E.; Maggini, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7230.
- [452] Hrovat, D. A.; Borden, W. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7229.
- [453] For a review of such molecules, see Borden, W. T. *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1095. See also Hrovat, D. A.; Borden, W. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 4710.
- [454] See Ref. 222 for books and reviews on optical rotatory dispersion and CD. For predictions about anomalous ORD, see Polavarapu, P. L.; Zhao, C. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 246.
- [455] Gawroński, J.; Grąjewski, J. *J. Org. Lett.*, **2003**, *5*, 3301. See Ref. 258.
- [456] For a determination of the absolute configuration of chiral sulfoxides by vibrational circular dichroism spectroscopy, see Stephens, P. J.; Aamouche, A.; Devlin, F. J.; Superchi, S.; Donnoli, M. I.; Rosini, C. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 3671.

- [457] Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, NY, **1994**, pp 1203, 999-1003.
- [458] Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, NY, **1994**, pp 1195, 1003-1007.
- [459] Eliel, E. L.; Wilen, S. H.; Mander, L. N. *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley, NY, 1994, pp 1007-1071; Nakanishi, K.; Berova, N.; Woody, R. W. *Circular Dichroism: Principles and Applications*, Wiley VCH, NY.; Purdie, N.; Brittain, H. G. *Analytical Applications of Circular Dichroism*, Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, **1994**.
- [460] Devlin, F. J.; Stephens, P. J.; Osterle, C.; Viberg, K. B.; Cheeseman, J. R.; Frisch, M. J. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 8090.
- [461] Frelek, J.; Geiger, M.; Voelter, W. *Curr. Org. Chem.*, **1993**, *3*, 117-146 and references cited therein.; Snatzke, G.; Wagner, U.; Wolff, H. P. *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 340; Frelek, J.; Snatzke, G. *Fresenius J. Anal. Chem.*, **1983**, *316*, 261; Frelek, J.; Pakulski, Z.; Zamojski, A. *Tetrahedron: asymmetry*, **1996**, *7*, 1363; Frelek, J.; Ikekawa, N.; Takatsuto, S.; Snatzke, G. *Chirality*, **1997**, *9*, 578.
- [462] Di Bari, L.; Pescitelli, G.; Pratelli, C.; Pini, D.; Salvadori, P. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 4819.
- [463] Kobayashi, Y.; Hayashi, N.; Tan, C.-H.; Kishi, Y. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 2245; Hayashi, Y. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 2253.
- [464] Kobayashi, Y.; Tan, C.-H.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 2076.
- [465] Kobayashi, Y.; Hayashi, N.; Tan, C.-H.; Kishi, Y. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 2254.
- [466] Roush, W. R.; Bannister, T. D.; Wendt, M. D.; VanNieuwenhze, M. S.; Gustin, D. J.; Dilley, G. J.; Lane, G. C.; Scheidt, K. A.; Smith III, W. J. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 4284.
- [467] Hong, S.-P.; McIntosh, M. C. *Tetrahedron*, **2002**, *57*, 5055.
- [468] Bérces, A.; Whitfield, D. M.; Nukada, T. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 477.
- [469] Ōki, M.; Toyota, S. *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 255.
- [470] This idea was suggested by Winstein, S.; Holness, N. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 5561, There are a few known compounds in which a tert-butyl group is axial. See, for example, Vierhapper, F. W. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 5161.
- [471] Marzabadi, C. H.; Anderson, J. E.; Gonzalez-Outeirino, J.; Gaffney, P. R. J.; White, C. G. H.; Tocher, D. A.; Todaro, L.J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 15163.

第 5 章

碳正离子、碳负离子、自由基、卡宾和氮烯

有四种结构的有机反应物种，其结构中一个碳原子只有 2 个或 3 个价键^[1]，它们通常寿命很短，大多数只以中间体形式存在，很快转化为更稳定的分子。然而，其中也有些较稳定的，这四个物种中已经制备得到相当稳定的三种。这四个物种是碳正离子 (A)、自由基 (B)、碳负离子 (C) 和卡宾 (D)。这四个物种中，只有碳负离子的碳具有完整的八隅体结构。此外还有其它的有机离子和自由基，它们的电荷和未成对电子不在碳原子上，此处我们只讨论氮烯 (nitrene, E)，卡宾的氮类似物。



这五种类型物种将在不同小节讨论，分别概述了它们的形成和反应性质，五种类型物种的产生和终止在本书下篇相应章节有更全面的介绍。

5.1 碳正离子^[2]

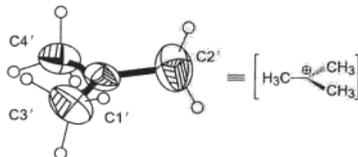
5.1.1 命名

首先，我们必须说一说关于 A 的名称来历。许多年来，这些物种被称为“带正电的碳离子” (carbonium ions)，早在 1902 年就有人提出^[3]这种命名是不合理的，因为词尾“-onium”通常指价键比中性原子高的情况。然而，带正电的碳离子这个名称还是被很好地接受，并没有产生什么误解^[4]，直到几年前，George Olah 和他的同事发现了另一种中间体存在的证据。该中间体有一个正电荷在碳原子上，其碳原子的正式价键是 5 而不是 3。最简单的例子是甲烷正离子 CH_5^+ (参见第 366 页)。Olah^[5] 因此提出，名称“带正电的碳离子”应该保留给五配位的正离子用，A 应

该被称为“碳正离子 (carbenium ions)”。他还提出用术语“碳正离子 (carbocation)”来包含上述两种类型的离子。国际纯粹与应用化学联合会 (IUPAC) 接受了这些定义^[6]。虽然有些作者仍然称 A 为带正电的碳离子 (carbonium ions)，有些称它们为碳正离子 (carbenium ions)，普遍的趋势是简单称它们为碳正离子 (carbocation)。我们将沿用这个惯例。五价的物种比 A 要少得多，用术语“碳正离子”命名 A 不会或很少会引起混淆。

5.1.2 稳定性和结构

碳正离子是许多反应的中间体。在溶液中已经制备得到了较稳定的碳正离子，有些甚至得到了固体盐，其中有些已经得到了 X 射线晶体结构^[7]。一个可分离的二氧稳定的戊二烯离子已经被分离，并被 ^1H NMR, ^{13}C NMR, MS 和 IR 确定了结构^[8]。利用激光闪光解法直接观察到了 β -氟代的 4-甲氧基-苯乙基正离子^[9]。在溶液中，碳正离子可能是游离的 (在极性溶剂中更有这种可能，因为它是溶剂化的) 或以离子对形式存在^[10]，即与一个负离子 (称为平衡离子或反离子) 紧密结合。在非极性溶剂中更可能以离子对形式存在。



简单烷基正离子^[11]的稳定性顺序是：三级 > 二级 > 一级。已知有许多一级或二级碳正离子在溶液或气相中重排为三级正离子的例子。烷基正离子在普通的强酸溶液 (如 H_2SO_4) 中不稳定，但是发现许多这类正离子在氟磺酸和五氟

化锑混合液中能保持稳定,这大大方便了对它们的研究。这些混合物通常溶解在 SO_2 或 SO_2ClF 中,这是已知最强的酸溶液,常常称为超酸^[12]。最初的实验是将氟代烷与 SbF_5 进行加成^[13]。

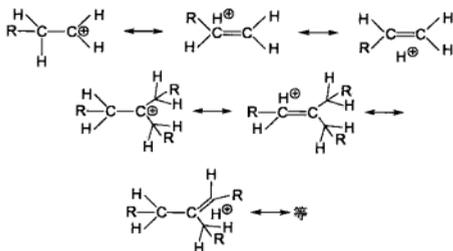


后来发现,在 -60°C 将醇溶于超酸 $-\text{SO}_2$ 中^[14],或在低温下将烯加入超酸或溶于 $\text{HF}-\text{SbF}_5$ 的 SO_2 或 SO_2ClF 溶液而质子化^[15],也可以产生同样的碳正离子。甚至烷烃在超酸中失去 H^- 也产生碳正离子。例如异丁烷产生叔丁基正离子^[16]。



无论碳正离子是如何形成的,对简单烷基碳正离子的研究为其稳定性顺序的确定提供了大量证据^[17]。两种氟丙烷都产生异丙基正离子,所有四种氟丁烷^[18]均产生叔丁基正离子,所有七个氟戊烷也给出叔戊基正离子。丁烷在超酸中仅产生叔丁基正离子。至今,还没有一级碳正离子的寿命长到可以被检测。氟甲烷和氟乙烷用 SbF_5 处理都不能产生相应的正离子。在低温下,氟甲烷主要产生甲基化的二氧化硫盐 $(\text{CH}_3\text{OSO})^+ \text{SbF}_6^-$ ^[19],而氟乙烷迅速形成叔丁基正离子和叔己基正离子,它们是由最初形成的乙基正离子与产生的乙烯分子加成得到的^[20]。在室温下,氟甲烷也会产生叔丁基正离子^[21]。与稳定性顺序一致,烷烃的叔碳最容易被强酸夺走氢负离子,而伯碳最不容易被夺走氢负离子。

碳正离子的稳定性顺序可以用超共轭和场效应予以解释^[22]。当采用超共轭理论比较一级碳正离子与三级碳正离子的稳定性时,可以看到后者具有更多的共振极限式:



在所举例子中,一级碳正离子只有两个超共轭式,而三级离子具有六个。根据规则(6)(参见第20页),极限式越多,共振稳定性越高。超共轭解释的证据是该反应的平衡常数 K 为 1.97,表明 **2** 比 **1** 稳定^[23]。这是一个 β -二级同位素效应, **1** 的超共轭比 **2** 少(参见第141页)^[24]。

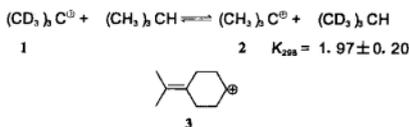


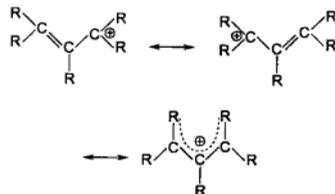
表 5.1 概括了几类离域结构^[25]。(2-甲基-1-乙烯基)环己基正离子(3)的稳定化就是一个双超共轭的例子^[26]。

表 5.1 离域结构的类型

价键结构	缩写	名称
	$\pi\pi$	简单共轭
	$\sigma\pi$	超共轭
	$\pi\sigma$	均共轭
	$\sigma\sigma$	均超共轭
	$\sigma\pi/\pi\pi$	超共轭/共轭
	$\sigma\pi/\sigma\pi$	双超共轭

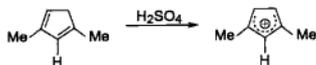
采用场效应理论可以解释为:烷基的供电子效应增加了带正电荷碳上的电子密度,从而减小了碳所带的净电荷,起到了将电荷分散到 α 碳上的作用。一般的原理是,电荷越集中,相应物种就越不稳定。

最稳定的烷基正离子是叔丁基正离子。甚至相对较稳定的叔戊基正离子和叔己基正离子在较高温度下也转变为叔丁基正离子,其它研究过的含有四个或更多碳原子的烷基正离子同样转变为叔丁基正离子^[26]。甲烷^[27]、乙烷和丙烷用超酸处理,产物也以叔丁基正离子为主(参见 2-17)。甚至石蜡和聚乙烯也会产生叔丁基正离子。叔丁基和叔戊基正离子的固体盐已经从强酸溶液中制备得到,它们在低于 -20°C 下可稳定存在^[28]。



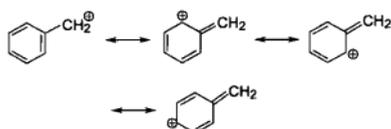
当带正电荷的碳与一个双键共轭时,其稳定性增加。这是因为共振增加了离域的程度,正电荷被分散在两个原子上而不是集中在一个原子上(参见第19页该结构的 MO 图)。两个原子中的每个原子都有约 1/2 的电荷(如果 R 基团相同的话,电荷正好为 1/2)。已经从共轭二烯的浓硫酸溶液中制备得到了稳定的烯丙基型正离

子^[29], 例如^[30]:



采用这种方式得到了环状和非环状的烯丙基型正离子。通过卤代烷、醇或烯(夺取氢负离子)与 SbF_5 (溶于 SO_2 或 SO_2ClF 中) 反应^[31], 也得到了稳定的烯丙基型正离子。二乙烯基甲基正离子^[32]比简单的烯丙基型正离子更稳定, 有些已经在浓硫酸中制备得到^[33]。芳基正离子(参见第 323 页)是这种类型的重要例子。炔丙基正离子($\text{RC}\equiv\text{CCR}^+$)也已经被制得^[34]。

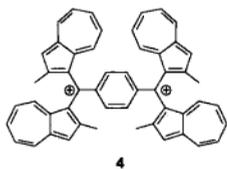
对苄基正离子可以画出类似的正则式^[35], 例如:



在溶液中也得到了许多以 SbF_6^- 盐的形式存在的苄基正离子^[36]。二芳基甲基和三芳基甲基正离子更加稳定。三苯基氯甲烷在不与其相应离子反应的极性溶剂, 如水中发生离子化。在 SO_2 中, 这个平衡:

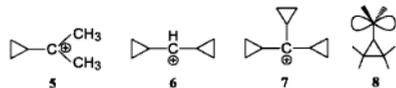


已经被人们知道多年。三苯基甲基正离子和二苯基甲基正离子都已经以固体盐形式分离出^[37], 事实上 $\text{Ph}_3\text{C}^+ \text{BF}_4^-$ 和相应的盐已经商品化了。芳基正离子如果在其邻位或对位具有供电子取代基, 其稳定性会进一步提高^[38]。双正离子^[39]和三正离子也有可能存在, 如特别稳定的双正离子(4), 它的每个正电荷的苄基碳被两个萘环稳定^[40]。另一个已知的相关三正离子, 其中每个苄基正离子也被两个萘环稳定^[41]。

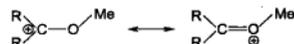


环丙基甲基正离子^[42]甚至比苄基型离子更稳定。化合物 7 在 96% 的 H_2SO_4 中通过相应的醇溶液制备得到^[43]。化合物 5, 6 和类似的离子通过在 $\text{FSO}_3\text{H}-\text{SO}_2-\text{SbF}_5$ 的醇溶液制备得到^[44]。这种特殊的稳定性随着环丙基数目的增加而提高, 这是由于环丙基环弯曲轨道(参见第 88 页)与碳正离子空 p 轨道之间共轭的结果(参见 8)。核磁共振和其它的研究表明, 空 p 轨道与环丙烷

环的 C-2、C-3 键平行而不是垂直^[45]。从这点看, 这种几何结构与环丙烷环和双键的共轭相似(参见第 88 页)。环丙基甲基正离子将在第 204~205 页做进一步讨论。刚才讨论的稳定化效应是环丙基所独有的。环丁基和较大的环状基团与普通烷基稳定碳正离子的效果差不多^[46]。



另一种提高碳正离子稳定性的结构特征是在紧邻正离子中心存在带有未共用电子对的杂原子^[47], 例如氧^[48]、氮^[49]或卤素^[50]。这样的离子由于共振而稳定:



甲氧基甲基正离子能得到稳定的固体 $\text{MeOCH}_2^+ \text{SbF}_6^-$ ^[51]。 α 、 β 或 γ 位有硅原子的碳正离子相对于没有硅原子的离子也更稳定^[52]。

简单的酰基正离子(RCO^+)在溶液中和固体状态都已制备得到^[53,54]。乙酰基正离子几乎与叔丁基正离子一样稳定(参见表 5.1)。2,4,6-三甲基苯甲酰基正离子和 2,3,4,5,6-五甲基苯甲酰基正离子都特别稳定(由于立体原因), 很容易在 96% 的 H_2SO_4 中形成^[55]。这些离子因含有叁键的一个极限形式(G)的贡献而稳定。但是从原理上讲, 正电荷在碳原子上时比较稳定^[56], 因此 F 的贡献比 G 大。



几乎所有其它碳正离子的稳定性也都可以归功于共振, 如在第 2 章中讨论的萘鎓离子、环丙烯离子和其它芳香性正离子。苯基(C_6H_5^+)、乙烯基正离子等这些离子中没有共振作用而稳定结构, 它们一旦形成, 通常也只是短暂存在^[57]。在溶液中还没有制得稳定的乙烯基^[58]和苯基正离子^[59]。

已经提出了各种各样的定量方法来表述碳正离子的相对稳定性^[60]。其中最常用的一种方法是根据下列方程式^[61]而得出的:

$$H_R = \text{p}K_R - \lg \frac{C_R}{C_{\text{ROH}}}$$

其中 $\text{p}K_R$ 是反应 $\text{R}^+ + 2\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{ROH} + \text{H}_3\text{O}^+$ 的 $\text{p}K$ 值, 它是碳正离子稳定性的量度。但是这个方法只是用于醇在酸性溶液中离子化成相对稳定的离子。参数 H_R 是很容易获得的溶剂酸性量值(参见第 162 页), 在低浓度时与酸的 pH 值

接近。为了得到正离子 R^+ 的 pK_R ，可将醇 ROH 溶解在已知 H_R 的酸性溶液中，采用光谱等方法得到 R^+ 和 ROH 的浓度，这样就容易计算出 pK_R 值^[62]。对于较不稳定的碳正离子，其稳定性用断裂反应 ($R-H \rightarrow R^+ + H^-$) 的解离能 $D(R^+ - H^-)$ 来度量，解离能可用光电子光谱或其它测量方法得到。表 5.2 显示了一些 $D(R^+ - H^-)$ 值^[65]。对于给定的一类离子，如一级、二级、烯丙基型和芳基型， D 值与 R^+ 中原子个数对数值成线性关系，离子越大越稳定^[64]。

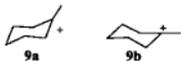
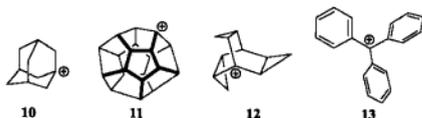


表 5.2 气相中 $R-H \rightarrow R^+ + H^-$ 异裂的解离能

离子	$D(R^+ - H^-)$		参考文献
	/(kcal/mol)	/(kJ/mol)	
CH_3^{\oplus}	314.6	1316	[63]
$C_2H_5^{\oplus}$	276.7	1158	[63]
$(CH_3)_2CH^{\oplus}$	249.2	1043	[63]
$(CH_3)_3C^{\oplus}$	231.9	970.3	[63]
$C_6H_5^{\oplus}$	294	1230	[64]
$H_2C=CH^{\oplus}$	287	1200	[64]
$H_2C=CH-CH_2^{\oplus}$	256	1070	[64]
环戊基正离子	246	1030	[64]
$C_6H_5CH_2^{\oplus}$	238	996	[64]
$CH_3C^{\oplus}O$	230	962	[64]

由于三配位碳正离子的中心碳只有三根键，并没有其它的价键电子，且键是 sp^2 杂化的，因此碳正离子应该是平面型的^[66]。Raman、IR、NMR 等波谱数据也证实简单烷基离子为平面型^[67]。甲基环己基正离子有两种椅式构象，其中带正电荷的碳是平面型的 (9a 和 9b)，数据表明超共轭的不同使得 9b 更稳定^[68]。其它的一些证据表明碳正离子很难在 [2.2.1] 体系的桥头原子上形成^[69]，因为在这种情况下该碳原子不能采取平面构象 (参见第 195 页)^[70]。然而，在 [2.1.1] 己烷^[71] 和立方烷碳正离子中，却发现存在桥头碳正离子^[72]。但是，较大的桥头碳正离子可以存在。例如，已合成出金刚烷正离子 (10) 的 SF_6^- 盐^[73]。在 $-78^\circ C$ 的超酸溶液中已制备得到其它的桥头碳正离子，如：十二面体型正离子 (11)^[74] 和 1-三高桶烷正离子 (1-trishomobarrelly, 12)^[75]。后者桥头碳正离子的不稳定性被与三个环丙基的共轭而抵消。



三芳基甲基正离子 (13)^[76] 呈螺旋桨型，只有中心碳原子和三个环中与之相连的碳原子共处同一平面^[77]。由于立体位阻的原因，三个苯环不能全部位于同一平面，虽然共平面会获得更多的共振能。

研究碳正离子结构的一个重要方法是测量带正电荷碳原子的 ^{13}C NMR 化学位移^[78]。化学位移与碳上的电子密度大致相关。表 5.3^[79] 给出了一些离子的 ^{13}C NMR 化学位移值。如表所示，用甲基取代乙基或用氢取代甲基，可使化学位移移向低场，表明中心碳原子携带更多的正电荷。另一方面，羟基或苯基的存在降低了中心碳上的正电荷量。 ^{13}C NMR 化学位移变化并不总是与用其它方法得到的碳正离子稳定性顺序完全一致。例如，虽然化学位移显示三苯基甲基正离子的中心碳比二苯基甲基正离子的中心碳具有更多的正电荷，但是前者还是比后者稳定。同样，2-环丙基丙基正离子和 2-苯基丙基正离子的化学位移分别为 -86.8 和 -61.1 ，但我们已经知道，根据其它判据，环丙基稳定碳正离子的效果比苯基好^[80]。出现这种差异的原因还没有得到很好的解释^[77,81]。

表 5.3 在 $SO_2ClF-SbF_5$, $SO_2-FSO_3H-SbF_6$ 或 SO_2-SbF_5 中某些碳正离子的带电碳原子的 ^{13}C 化学位移值 (以 $^{13}CS_2$ 为基准)

离子	化学位移	温度/ $^{\circ}C$
Et_2MeC^+	-139.4	-20
Me_2EtC^+	-139.2	-60
Me_3C^+	-135.4	-20
Me_2CH^+	-125.0	-20
Me_2COH^+	-55.7	-50
$MeC(OH)_2^{\oplus}$	-1.6	-30
$HC(OH)_2^{\oplus}$	+17.0	-30
$C(OH)_3^{\oplus}$	+28.0	-50
$PhMe_2C^+$	-61.1	-60
$PhMeCH^+$	-40 ^[80]	
Ph_2CH^+	-5.6	-60
Ph_3C^+	-18.1	-60
$Me_2(\triangle)C^+$	-86.8	-60

5.1.3 非典型碳正离子

这部分内容在第 200~208 页讨论。

5.1.4 碳正离子的产生和湮灭

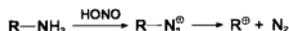
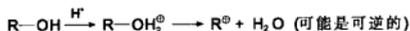
有多种方法可以产生碳正离子，稳定的或是不稳定的。

(1) 直接离子化 与碳原子相连的一个基团带着一对电子离去 (参见第 10、13、17、18

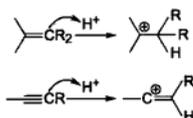
章), 这一过程可能是可逆的。



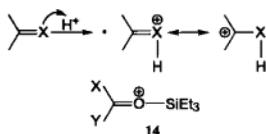
(2) 官能团通过离子化反应转变成离去基团, 例如醇羟基质子化形成氧鎓盐, 或者伯胺转变成重氮盐, 这两个反应都可以进一步形成相应的碳正离子。



(3) 质子或其它带正电的物种加成到不饱和体系的一个原子上, 使相邻的碳原子带正电荷 (参见第 11、15、16 章)。



(4) 质子或者其它电正性的离子加到 $C=X$ 键中的一个原子上, 这里的 X 通常是 O 、 S 、 N , 使得与其相连的 C 带正电 (参见第 16 章)。当 X 为 O 、 S 原子时, 相应的碳正离子通过共振可以很稳定地存在 (如下图所示)。当 X 为 NR 基团时, 可质子化形成亚胺离子, 电荷处于 N 原子上。硅烷化的羰基氧鎓离子已经有报道, 例如化合物 **14**^[337]。



用任一方法产生的碳正离子常常都是短暂存在的物种, 不用分离即进行下一步反应^[338]。碳正离子形成和反应的影响因素已经研究过^[82]。

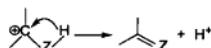
有两种主要途径可将碳正离子经反应生成稳定的产物, 它们是刚才描述过两个途径的逆过程。

(1) Lewis 酸-碱反应 碳正离子与带有电子对的反应物种结合 (Lewis 酸-碱反应, 参见第 8 章)。



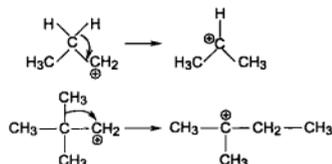
这个反应物种可以是 HO^- 、卤离子或其它任何负离子, 也可以是能提供一对电子的中性物种, 当然后一种情况下产物将带一个正电荷 (参见第 10、13、15、16 章)。这些反应非常迅速, 最近的一项研究测得的 k 值 (简单碳正离子的反应速率常数) 为 $3.5 \times 10^{12} \text{ s}^{-1}$ ^[83]。

(2) 失去一个质子 碳正离子从相邻原子上失去一个质子 (或失去另一个正离子, 这种情况比较少见, 参见第 11、17 章)。

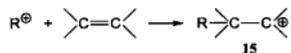


碳正离子也利用另外两种途径, 这两个途径的结果并不是形成稳定的产物, 而是转化为其它碳正离子。

(3) 重排 一个烷基、芳基或氢原子 (有时是其它一些基团) 带着一对电子迁移到正电中心, 使另一个碳带正电荷 (参见第 18 章)。



(4) 加成 碳正离子可以加成到双键上, 在新的位置上产生碳正离子 (参见第 11、15 章)。



无论是通过途径 (3) 或途径 (4), 新形成的碳正离子一般会通过途径 (1) 或途径 (2) 进一步反应, 来试图使自身稳定。如, **15** 可再加成一个烯烃分子上, 产生的产物再加成到另一个烯烃分子上, 如此重复。这就是烯烃聚合的机理之一。

5.2 碳负离子

5.2.1 稳定性和结构^[84]

金属有机化合物 (organometallic compound) 是含有碳-金属键的化合物。已经知道了许多这样的化合物, 金属有机化学是一个很广阔的领域, 属于有机和无机化学的交叉区域。许多碳-金属键 (如碳-汞键) 毫无疑问是共价的, 但是在碳与较活泼金属形成的键中, 电子对更偏向于碳原子。在一个给定键中, 电子所处的位置是否因靠近碳原子而可称该键为离子键, 且含碳部分可被认定为碳负离子 (carbanion), 这要取决于金属、含碳部分的结构和溶剂, 有时候还需要辩证地看待。在此部分, 我们将讨论碳负离子, 并少量涉及金属。在下一部分, 我们将讨论金属有机化合物的结构。

根据定义, 每个碳负离子都拥有一对未共用电子, 因此是一个碱。当碳负离子接受一个质子后, 就转化为其共轭酸 (参见第 8 章)。碳负离子的稳定性与共轭酸的强度直接相关。其共轭酸酸性越弱, 相应碱的碱性越强, 碳负离子的稳定性越低^[85]。这里的稳定性指的是对质子的供体的稳定性。碳负离子稳定性越低, 则更容易从质子给体中接受一个质子, 结束碳负离子形式。于

是, 确定某系列碳负离子稳定性的顺序就相当于确定共轭酸的强度顺序, 人们可以从表 8.1 的酸性强度得知碳负离子的稳定性。

遗憾的是, 简单未取代碳负离子的共轭酸这种很弱酸的强度不容易测定。这些碳负离子无疑在溶液中非常不稳定。与碳正离子的情况相反, 许多人试图制备以相对自由的状态存在的碳负离子, 如乙基碳负离子或异丙基碳负离子的溶液, 这样的尝试仍未成功。在气相中也未能获得这些碳负离子。实际上, 证据显示简单的碳负离子如乙基碳负离子和异丙基碳负离子不稳定, 趋向于失去一个电子而转化为自由基^[86]。尽管如此, 还是有好几种解决问题的方法。Applequist 和 O'Brien^[87] 研究过下列反应在醚和醚-戊烷体系中进行时的平衡位置:



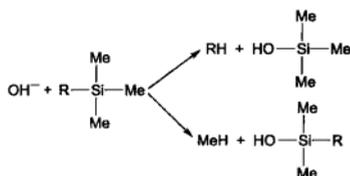
这些实验的根据是, 产生较稳定碳负离子的 R 基团更易与锂而不是与碘成键。该实验得出碳负离子的稳定性顺序: 乙烯基 > 苯基 > 环丙基 > 乙基 > 正丙基 > 异丁基 > 新戊基 > 环丁基 > 环戊基。用基本类似的方法, Dessy 等人^[88] 在四氢呋喃 (THF) 中将许多烷基镁化合物与许多烷基汞化合物反应, 建立了如下的平衡:



平衡时, 具有较高稳定性的碳负离子基团与镁连接。采用这种方法确定的碳负离子稳定性顺序为: 苯基 > 乙烯基 > 环丙基 > 甲基 > 乙基 > 异丙基。这两个稳定性顺序相当一致, 表明简单碳负离子的稳定性顺序为: 甲基 > 一级碳负离子 > 二级碳负离子。Dessy 和其同事的实验, 不能确定叔丁基碳负离子稳定性所处的位置, 但是似乎它无疑是更不稳定的。由于没有共振, 我们可以解释这种稳定性顺序仅仅是场效应影响的结果。异丙基上供电子的烷基使中心碳原子上的负电荷密度增加 (相对于甲基), 因此降低了其稳定性。Applequist 和 O'Brien 的研究结果表明, β 支链也降低碳负离子的稳定性。环丙基的稳定性处于明显反常的位置, 但这可能是由于负离子碳上大量 s 成分的缘故 (参见第 110 页)。

Shatenshtein 和 Shapiro 发展了一个以烷烃酸性来确定碳负离子稳定性的方法^[89], 他们用氘代氨基钾处理烷烃, 测量氢交换的速率。这个实验测量的不是热力学意义上的酸性, 因为测量的是速率而不是平衡的位置。他们测量的是动力学酸性, 即哪个化合物释放质子最快 (参见第 134 页热力学和动力学控制产物的区别)。测量

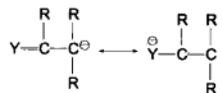
氢交换的速率使人们能够比较一系列酸相对于一个特定碱的酸性, 即使对一些因反应平衡离原料一侧太远而不能测定反应平衡位置的体系也能应用。在这种情况下, 由于酸太弱致使转化得到的共轭碱的量无法达到可以测量的程度。虽然热力学和动力学酸性之间的关系还很不理想^[90], 但是速率测量的结果也表明了碳负离子稳定性的顺序为: 甲基 > 一级碳负离子 > 二级碳负离子 > 三级碳负离子^[89]。



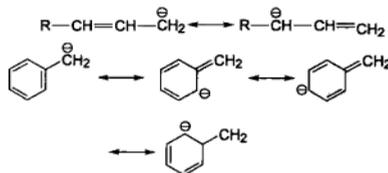
然而, 气相中的实验得到了不同的结果。在 OH^- 与烷基三甲硅烷的反应中, R 或 Me 都有可能断裂。由于 R 或 Me 以碳负离子或初始碳负离子形式出现, 产物 RH/MeH 比率可用于建立各种 R 基团的相对稳定性顺序。从这些实验中得到的稳定性顺序为: 新戊基 > 环丙基 > 叔丁基 > 正丙基 > 甲基 > 异丙基 > 乙基^[91]。另外, 在一个不同的气相实验中, Rraul 和 Squires^[92] 能观察到负离子 CH_3^- , 但不能观察到乙基、异丙基或叔丁基碳负离子。

许多碳负离子比上述简单离子要稳定得多。稳定性增加是由于某些结构因素。

(1) 未共用电子对与不饱和键的共轭



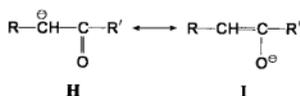
在碳负离子的 α 位有一根双键或叁键时, 离子由于共振而稳定, 其中未共用电子对与双键的 π 电子重叠。这个因素使烯丙基型^[93] 和苄基型^[94] 碳负离子稳定。



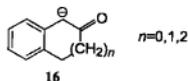
二苯基甲基和三苯基甲基负离子还要更稳定, 如果严格无水, 能长期保存在溶液中^[95]。与稠环芳烃稠合的环戊二烯负离子是已知的稳定碳负离子^[96]。已经得到了包裹在冠醚中 Ph_2CH^- 和 Ph_3C^- 的 X-射线晶体结构^[97]。

当碳负离子的碳与碳-氧或碳-氮多重

键(Y=O或N)共轭时,这些离子的稳定性高于三芳基甲基负离子,因为这些高电负性的原子比碳更易带负电荷。然而,有争议的是从本质上说这种离子是否可以称为碳负离子,因为像烯醇盐负离子这样的情况:

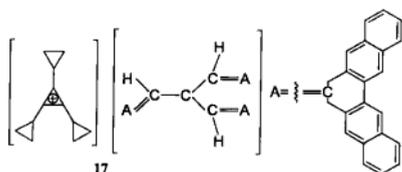


虽然烯醇盐负离子的反应更多地发生在碳原子而不是在氧原子上,但是,极限式I却对杂化体的贡献比极限式H大。对于苄基型烯醇盐负离子,如16,烯醇部分可以与芳香环共平面,但是如果扭力太大,也可以弯出平面^[98]。烯醇盐负离子也可以保存在稳定的溶液中。对于位于氨基 α 位的碳负离子,“烯醇盐”共振式是一个烯酮亚胺硝基负离子(ketene imine nitranion),但这个结构的存在已引起了怀疑^[99]。硝基在稳定邻位碳上负电荷方面特别有效,因此简单的硝基烷烃负离子能在水中存在。硝基甲烷的pK_a达到10.2,二硝基甲烷的酸性更强(pK_a=3.6)。



与环丙基甲基正离子的稳定性相反(参见第106页),环丙基对相邻的碳负离子仅有弱的稳定效应^[100]。

将非常稳定的碳负离子与非常稳定的碳正离子混合,Okamoto等人^[101]分离出了盐17以及几个类似的盐,它们是稳定的固体,完全由碳和氢组成。



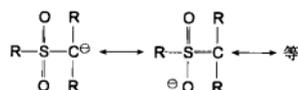
(2) 随着负离子碳s成分的增加,碳负离子的稳定性增加。于是,稳定性顺序为:



乙炔中的碳采取sp杂化,含有50%的s成分,比乙烯^[102](sp²杂化,含33%的s成分)的酸性要强得多,而乙烯又比乙烷的酸性强,乙烷的碳中含有25%的s成分。s成分的增加意味着电子云更接近原子核,因此能量更低。前面已提到,环丙基负离子比甲基负离子稳定,这是由于环应力造成环丙基具有较多的s成分(参见第87页)。

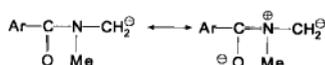
(3) 被硫^[103]或磷稳定 在碳负离子上连接

硫或磷原子可提高碳负离子的稳定性,尽管造成这个现象的原因还有争议。其中一个解释是,未共用电子对与空d轨道发生重叠^[104](p π -d π 成键,参见第22页)。例如,含有SO₂R基团的碳负离子可写成:



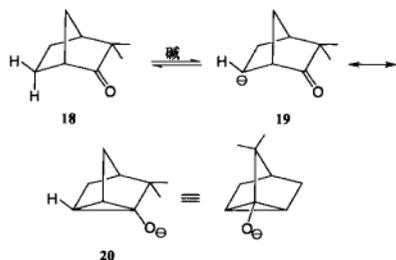
然而,有证据不支持d-轨道重叠,认为稳定效应是其它原因所引起的^[105]。对于PhS取代物,碳负离子的稳定被认为是由于基团的诱导效应和极化效应引起。而如果有d-p π 共振和负超共轭,也只起了很小的作用^[106]。 α 位的硅原子也可稳定碳负离子^[107]。

(4) 场效应 多数通过共振效应[如(1)和(3)所讨论的]稳定碳负离子的基团具有吸电子场效应,从而通过分散负电荷而使碳负离子稳定,尽管很难区别场效应和共振效应。然而,在氮叶立德R₃N⁺-CH⁻CR₂(参见第22页)中,带正电的氮与带负电荷的碳相邻,此时只有场效应起作用。叶立德比相应的简单碳负离子稳定。如果有杂原子(O、N或S)与负离子碳相连,且如果在至少一个重要的共振式中杂原子带正电荷,那么碳负离子则因场效应稳定^[108],例如:



(5) 被芳香环稳定 有些碳负离子比较稳定是因为它们具有芳香性(参见第26页环戊二烯负离子和第2章中的其它芳香性负离子)。

(6) 被非相邻 π 键稳定^[109] 与碳正离子的情况相反(参见第200~202页),很少有关于碳负离子由于与非相邻 π 键相互作用而稳定的报道。可能值得提及的是19,用具光学活性的茛尼酮(camphenilone, 18)与强碱(叔丁醇钾)反应得到^[110]。关于19形成的真实过程如下:①一个质子被夺取。普通的CH₂没有足够的酸性,不能被碱夺取质子。②再生的18发生消旋化。20是对称的,两面都能均等地被进攻。③当实验在氘代溶剂中进行时,氘被利用的速率与消旋化的速率相等。④如果19是唯一的离子,那么只能利用不超过两个氘原子,但再生的18每个分子中含有多达三个氘原子。这种类型离子的带负电荷的碳受两个碳原子以外的羰基所稳定,被称为高烯醇盐负离子。



总体来说, α 位官能团稳定碳负离子能力的顺序为: $\text{NO}_2 > \text{RCO} > \text{COOR} > \text{SO}_2 > \text{CN} \approx \text{CONH}_2 > \text{卤素} > \text{H} > \text{R}$ 。

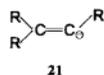
溶液中不大可能存在游离的碳负离子。而碳正离子通常可以以离子对形式存在,或被溶剂化^[111]。有人做了这样的实验:将 $\text{PhCOCHMe}^- \text{M}^+$ (其中 M^+ 是 Li^+ 、 Na^+ 或 K^+) 用碘乙烷处理,反应的半衰期^[112] 分别为: $\text{Li } 31 \times 10^{-6}$, $\text{Na } 0.39 \times 10^{-6}$, $\text{K } 0.0045 \times 10^{-6}$, 表明所涉及的负离子种类不完全一样。三苯甲基 ($\text{Ph}_3\text{C}^- \text{M}^+$) 锂^[114]、钠和铯的实验也得到了类似的结果^[113], 在此离子对并不重要, 因为负离子被溶剂化。Cram^[84]证实了在许多溶剂中碳负离子被溶剂化。碳负离子在自由状态下(如在气相中)与在溶液中的结构可能不同。在溶液中为了使对相反电性离子的静电吸引达到最大, 负电荷可能更加集中^[115]。

因为还没有分离得到简单未取代的碳负离子, 因此它们的结构并不确定, 但是似乎中心碳是 sp^3 杂化的, 未共用电子占据四面体的一个顶端。因此碳负离子具有与胺相似的锥形结构。

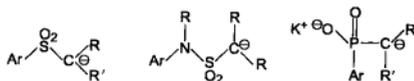


在气相中已观察到甲基负离子 (CH_3^-), 据报道具有锥形结构^[116]。如果这是碳负离子的共有结构的话, 那么其中三个 R 基团不同的任何碳负离子应具有手性, 以碳负离子为中间体的反应应保持构型不变。许多实验试图证实这一点但都没有成功^[117]。可能的解释是, 碳负离子就像胺一样可发生锥形翻转, 因而未共用电子对和中心碳迅速从平面的一面向另一面摆动。其它证据也证实了中心碳的 sp^3 性质和四面体结构。尽管桥头碳很难发生以碳正离子为中间体的反应, 但是以桥头碳负离子为中间体的反应却很容易发生。目前已经知道多个稳定的桥头碳负离子^[118]。同样, 在烯基碳上的反应也保持其构型^[119], 表明中间体 21 是 sp^2 杂化而不是 sp 杂化, 这与类

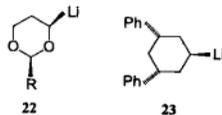
似的碳正离子的情况一样。环丙基负离子在反应中也保持其构型^[120]。



如果共振涉及未共用电子对轨道与多重键的 π 电子重叠, 则因共振而稳定的碳负离子必定为平面型, 这是共振平面性必要条件所要求的, 尽管不对称溶剂化或离子对效应在一定程度上会使其结构偏离真正的平面型^[121]。Cram 指出, 如果产生具有这种共振的手性碳负离子, 可引起构型保持、翻转或消旋化, 最终结果取决于所用的溶剂(参见第 363 页)。这个结果可用平面型或近平面型碳负离子的不对称溶剂化来解释。然而, 有些碳负离子, 如被邻近硫或磷原子稳定的碳负离子, 本身就具有手性, 如:



因为在产生碳负离子的位置观察到了构型保持, 甚至在能导致其它碳负离子消旋化和构型翻转的溶剂中也如此^[122]。已经知道在 THF 中, $\text{PhCH}(\text{Li})\text{Me}$ 是前手性的^[123], 并制备得到了光活性纯的 α -烷氧基锂试剂 22^[124]。环己基锂 23 显示出一定的构型稳定性, 且增加锂配位的强度和溶剂极性可减慢异构化过程^[125]。已知乙烯基负离子具有构型稳定性, 而乙烯基自由基却不稳定。这是由于自由负离子不稳定, 它是乙烯基锂从一个异构体转化为另一个异构体的中间体^[126]。至少某些 α -磺酰基碳负离子, 其负离子碳构型似乎是平面型的^[127], 其内在的手性是由于无法围绕 C—S 键旋转所引起的^[128]。



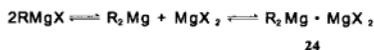
5.2.2 金属有机化合物的结构^[129]

碳-金属键是离子键还是极性共价键主要取决于金属的电负性和分子有机部分的结构。当与金属相连的碳所带负电荷受场效应共振而稳定时, 更可能形成离子键。因此乙酰乙酸乙酯的钠盐的碳-钠键的离子性比甲基钠更强。

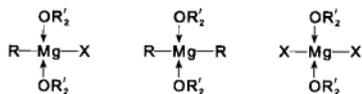
大多数金属有机化合物中的键是极性共价键。只有碱金属的电负性足够低时, 才能与碳原子形成离子键, 但即便如此, 烷基锂也表现出相当的共价键特性。简单烷基和芳基钠、钾、铷和铯^[130]是非挥发性固体^[131], 不溶于苯或其它有机

溶剂, 而烷基锂试剂却能溶解在有机溶剂中, 虽然它们通常也是非挥发性固体。烷基锂试剂在烃或醚溶剂中不以单体形式存在^[132]。凝固点降低研究表明, 在苯和环己烷中烷基锂试剂通常是六聚体, 由于立体相互作用较强时则主要以四聚体形式聚集存在^[133]。NMR 研究, 特别是¹³C-⁶Li 偶合常数的测定结果, 也表明烷基锂在烷烃溶剂中发生了聚集^[134]。沸点升高研究结果表明, 在醚溶液中烷基锂试剂存在二至五聚体^[135]。甚至在气相^[136]和固体时^[137], 烷基锂也以聚集形式存在。X 射线晶体结构表明, 甲基锂在固态时与在醚中一样具有四面体结构^[137]。然而, 叔丁基锂在 THF 中是单体, 而在醚中是二聚体, 在烷烃溶剂中是四聚体^[138]。新戊基锂在 THF 中以单体和二聚体混合物形式存在^[139]。

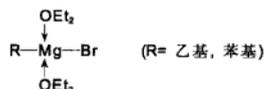
格氏试剂中的 C—Mg 键是共价键而非离子键。格氏试剂在溶液中的结构多年来一直众说纷纭^[140]。在 1929 年人们发现^[141]将二氧六环加到格氏试剂醚溶液中, 会沉淀出所有的卤化镁, 剩下 R₂Mg 的醚溶液。也就是说, 溶液中没有 RMgX, 因为已经没有卤离子了。下列平衡:



即 Schlenk 平衡, 指出了格氏试剂溶液的成分, 其中 24 是几个类型的复合体。许多研究证实, Schlenk 平衡确实存在, 且平衡的位置取决于 R 的性质、X 种类、溶剂、浓度和温度^[142]。多年来人们已经知道, 格氏试剂溶液中的镁原子, 无论它是以 RMgX、R₂Mg 或 MgX₂ 形式存在, 除了两根共价键外, 还能与两分子醚配位:



Rundle 及其同事^[143]对固体苯基溴化镁二醚盐和乙基溴化镁二醚盐进行了 X 射线衍射研究, 他们利用冷却普通的格氏试剂醚溶液直到结晶出晶体的方法获得固体。他们发现, 其结构是单一的:



这些固体中还含有乙醚。从溴甲烷、氯甲烷、溴乙烷和氯乙烷中制备出常见的格氏试剂乙醚溶液, 而后在真空下约 100℃蒸发溶剂, 这样余下的固体中就不含有醚, 用 X 射线衍射却发现其中没有 RMgX, 只有 R₂Mg 和 MgX₂ 的混合

物^[144]。这些结果表明, 在乙醚的存在下, 格氏试剂以 RMgX · 2Et₂O 形式存在, 而失去乙醚后使 Schlenk 平衡移向了 R₂Mg + MgX₂ 方向。然而, 从固体原料研究中得出的结论不一定适用于溶液中的结构。

沸点升高和凝固点降低测试显示, 从烷基溴和烷基碘制备的格氏试剂在 THF 中的所有浓度下和在醚中的低浓度下 (最大约 0.1mol/L) 均是单体, 亦即很少或没有带有两个镁原子的分子^[145]。因此, 此时 Schlenk 平衡只有这一部分:



而没有其余部分, 即没有测量到 24 的存在。THF 中乙基格氏试剂的²⁵Mg NMR 谱图支持了这个观点: 在谱图中有三个峰, 分别对应于 Et-MgBr、Et₂Mg 和 MgBr₂^[146]。Smith 和 Becker 将 0.1mol/L 的 Et₂Mg 醚溶液和 0.1mol/L 的 MgBr₂ 醚溶液混合, 发现发生了反应, 放出 3.6kcal/mol(15kJ/mol) 的热量, 且用沸点升高的方法研究发现产物是单体。由此他们证明了, 在醚中“乙基溴化镁”中 RMgX 与 R₂Mg 之间的平衡远远偏离左边^[147]。当将其中一种溶液逐渐加到另一种溶液中, 放出的热量与加入的溶液量成线性关系, 直到达到接近 1:1 的摩尔比。此后再加入任一过量的试剂都不再放出热量。这些结果表明, 至少在某些条件下, 格氏试剂大部分为 RMgX(与溶剂配位), 但是当蒸去所有的醚或加入二氧六环后, 平衡会移向 R₂Mg。

从有些芳基格氏试剂的 NMR 谱图中可能区分 ArMgX 和 Ar₂Mg 的化学位移^[148]。根据峰面积有可能计算出两种物质的浓度, 从而可以计算出 Schlenk 平衡的平衡常数。这些数据表明^[148], 平衡的位置主要取决于芳基和溶剂, 但常见的芳基格氏试剂在醚中主要以 ArMgX 形式存在, 而在 THF 中以 ArMgX 为主的情况较少, 而对有些芳基格氏试剂实际上却含有更多的 Ar₂Mg。在低温六甲基磷酸胺 (HMPA)^[149]和乙醚中, 也发现了芳基 RMgBr 和 R₂Mg 的化学位移值不同^[150]。在三乙胺中从溴代烷或氯代烷制得的格氏试剂主要是 RMgX^[151]。因此, 决定 Schlenk 平衡位置最重要的因素是溶剂。对于一级烷基, 上述反应的平衡常数在 Et₃N 中最小, 在醚中较大, 而在 THF 中则更大^[152]。

然而, 在醚中从溴代烷或碘代烷制备的较高浓度 (0.5~1mol/L) 的格氏试剂, 含有二聚体、三聚体和更高聚集体, 而在乙醚中从氯代烷制备的任何浓度的格氏试剂都是二聚的^[153]。所

以, 24 在溶液中可能与 RMgX 和 R_2Mg 存在平衡, 即完整的 Schlenk 平衡可能存在。

在乙醚中从 3,3-二甲基-1-氯戊烷制备的格氏试剂, 其与镁相连的碳的构型快速翻转 (通过 NMR 证实, 这个化合物没有手性)^[154]。翻转的机理还不清楚。因此, 在几乎所有的情况下, 在形成格氏试剂时, 手性碳的构型不可能保持。

有机锂 (RLi) 是有机化学中极其重要的试剂。近年来, 对其固态和溶液中的结构都有了许多的认识。X 射线分析正丁基锂与 N,N,N',N' -四甲基乙二胺 (TMEDA)、四氢呋喃以及 1,2-二甲氧基乙烷 (DME) 的复合物, 表明它们为二聚体和四聚体 [如 $(\text{BuLi} \cdot \text{DME})_2$]^[155]。X 射线分析表明异丙基锂为六聚体 [$(i\text{-PrLi})_6$]^[156], 未溶剂化的芳基锂是四聚体^[157]。 α -乙氧基乙烯基锂 [$\text{CH}_2 = \text{C}(\text{OEt})\text{Li}$] 是以四聚体为亚单元的多聚结构^[158]。

固体金属有机锂的二聚体、四聚体和六聚体结构在溶液中通常也能保持, 但这往往取决于溶剂的种类, 也取决于添加剂 (如果有的话)。在乙醚中, 苯基锂是四聚体和二聚体的混合物, 但如果加入化学计量的 THF、DME 或 TMEDA, 则导致产生二聚体^[159]。在 -90°C 的 THF 中, 乙烯基锂是四聚体/二聚体为 8:1 的混合物, 但如果加入 TMEDA, 在 -80°C 下, 四聚体/二聚体的比例变为 1:13^[160]。

烯醇盐负离子是一类重要的碳负离子, 它出现在各种各样重要的反应中, 包括羰基的 α 位烷基化、羟醛缩合 (16-38) 和 Claisen 缩合反应 (10-118)。醛、酮、酯和其它羧酸衍生物烯醇盐负离子的金属盐在醚溶剂中以聚集形式存在^[161], 有数据表明, 异丁酰苯 (异丙基苯基甲酮) 的烯醇锂在 THF 中是四聚体^[162], 而在 DME 中是二聚体^[163]。酮的烯醇盐负离子的 X 射线晶体结构表明, 它们以四聚体和六聚体形式存在^[164]。同时有证据表明, 在溶液中仍保持聚集结构, 所以这很可能就是真正的反应物种。酯的烯醇锂在固体时为二聚体^[165], 包含四个 THF 分子。目前已经获知, 烯醇盐负离子在烷基化和缩合反应中的反应活性受烯醇盐聚集状态的影响。同时, 烯醇盐负离子 (E) 构型和 (Z) 构型的相对比例也受溶剂化程度和聚集状态影响。向烯醇锂的 THF 溶液中加入溴化锂 (LiBr) 能抑制单体烯醇的浓度^[166]。从头算法研究确认了乙醛的聚集状态^[167]。也得知 α -氰基苯基锂

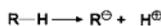
($\text{PhCH}(\text{Li})\text{CN}$) 在醚中与 TMEDA 以二聚体形式存在^[168]。将叔丁基锂聚集与叔丁醇钾聚集混合, 将形成六聚体^[169]。

应当指出的是, 对于含有较小极性键的金属有机化合物, 问题要简单得多。如, Et_2Hg 和 EtHgCl 都是结构确定的化合物, 前者为液体, 后者为固体。人们对于有机钙化合物也有不少了解, 它们是从烷基卤化物经过单电子转移机理 (single electron transfer, SET) 以自由基为中间体形成的^[170]。

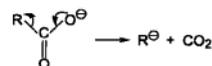
5.2.3 碳负离子的产生和湮灭

产生碳负离子有两个与产生碳正离子的方法平行的主要途径:

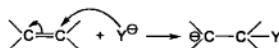
(1) 连接在碳上的基团不携带电子对离去



最为常见的离去基团是质子。这是一个简单的酸-碱反应, 需要碱来除去质子^[171]。然而, 也有其它离去基团 (参见第 12 章):

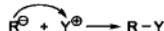


(2) 一个负离子加成到碳-碳双键或叁键上 (参见第 19 章)



负离子加成到碳-氧双键上并不产生碳负离子, 因为负电荷将位于氧上。

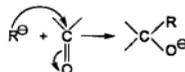
碳负离子最常见的反应是与带正电的物种结合, 通常是质子, 或与其它外电子层壳中具有空轨道的物种结合 (Lewis 酸-碱反应):



碳负离子可以与已经有四根键的碳成键, 取代四个基团其中之一 ($\text{S}_\text{N}2$ 反应, 参见第 10 章):



像碳正离子一样, 碳负离子也能采用转变成非中性物种的方式反应。它们可以加成到双键上 (通常为 $\text{C}=\text{O}$ 双键, 参见第 10、11 章):



或发生重排, 尽管碳负离子的重排很少 (参见第 18 章):



或被氧化成自由基^[172]。已经发现了这样的体系, 其中碳正离子 [$\text{Ph}(p\text{-Me}_2\text{NC}_6\text{H}_4)_2\text{C}^\oplus$] 可逆地氧化碳负离子 [$(p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4)_3\text{C}^\ominus$], 产生两个

自由基，因此四个物种共存于平衡中^[173]。

极性共价型（而非离子型）的金属有机化合物性质与离子型的非常相似，因而可发生相似的反应。

5.3 自由基

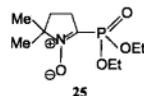
5.3.1 稳定性和结构^[174]

自由基（free radical，或简称为 radical）被定义为含有一个或多个未成对电子的物种。要注意的是这个定义包括某些稳定的无机分子，如 NO 和 NO₂，以及许多单个原子，如 Na 和 Cl。如同碳正离子和碳负离子一样，简单的烷基自由基非常活泼。在溶液中它们的寿命非常短，但冻结在其它分子的晶格中却能保存相对较长的时间^[175]。这种方式捕获的自由基可以用多种光谱测量方法^[176]来测定。在这样的条件下，甚至甲基自由基在 77K，甲醇晶格中降解的半衰期也能达到 10~15min^[177]。由于自由基的寿命不仅取决于其内在的稳定性，还取决于产生自由基的条件，术语“持久的（persistent）”和“稳定的（stable）”通常表示不同的意义。稳定的自由基具有内在的稳定性，持久的自由基在其产生的条件下具有相对较长的寿命，尽管它可能并不非常稳定。

与电子自旋相关的是磁矩，它可以用量子数 $+\frac{1}{2}$ 或 $-\frac{1}{2}$ 来表示。根据 Pauli 原理，位于同一轨道的两个电子自旋方向必须相反，因此对于所有电子都成对的物种，其总的磁矩为零。然而，自由基有一个或多个未成对电子，存在净的磁矩，因此它们是顺磁性的。自由基可以通过磁敏感的测量方式来测定，但这种技术需要较高浓度的自由基。一个更重要的技术是电子自旋共振（ESR），也称为电子顺磁共振（EPR）^[178]。ESR 的原理与 NMR 相似，只是 ESR 涉及的是电子自旋而不是核自旋。两种电子自旋状态（ $m_s = +\frac{1}{2}$ 和 $m_s = -\frac{1}{2}$ ）通常具有相等的能量，但在磁场中二者却具有不同的能量。与 NMR 类似，施加一个强的外加磁场，电子受适当无线电频率的信号作用后，从能量较低的状态跃迁到较高的状态。既然同一轨道上的两个成对电子自旋相反，相互抵消，因此 ESR 光谱仅仅由具有一个或多个未成对电子的物种即自由基产生。

由于只有自由基产生 ESR 光谱，因此这个方法可用于检测自由基的存在，并确定自由基的

浓度^[179]。此外，从 ESR 光谱裂分的模式（ESR 峰被邻近的质子裂分）可以得到有关自由基电子分布的信息，从而得知其结构^[180]。所幸的是（由于大多数自由基存在时间很短），对于自由基，它没有必要持久存在以获得相应的 ESR 光谱。对于寿命远低于 1s 的自由基，也得到了其电子自旋共振谱图。没有观察到 ESR 光谱并不证明自由基不存在，因为自由基浓度可能太低而不能直接观察到。在这种情况下，可以用自旋捕获技术^[181]。在该技术中，可加入一个化合物，它能与非常活泼的自由基结合产生比较持久的自由基，新产生的自由基可用 ESR 观察到。莫硝酮（azulenyl nitrones）已被发展为变色自旋捕获剂^[182]。最重要的自旋捕获化合物是亚硝基化合物，它与自由基反应，产生相当稳定的氮氧化物自由基^[183]： $RN=O + R' \cdot \rightarrow RR'N-O \cdot$ 。还发展了一种 N-氧化物自旋捕获化合物 25 [5,5-二甲基-2-(二甲基磷酯基)吡咯啉-N-氧化物]，当该化合物捕获到活泼自由基时，可以用 ³¹P NMR 鉴定^[184]。这种技术有效可行，短寿命的物种，如环氧甲基（oxiranylmethyl）自由基已通过自旋捕获技术检测到^[185]。还有其它可通过 SET 过程来研究自由基中间体的分子，它们被称为 SET 探针^[186]。



因为给定的未成对电子量子数为 $+\frac{1}{2}$ 或 $-\frac{1}{2}$ 的概率是相等的，因此在电子谱图中自由基出现两条线或两组线，因此有时称为“双线态（doublet）”。

另一种检测自由基的磁技术是利用普通的 NMR 仪器。人们发现^[187]，如果在反应过程中获取 NMR 谱图，某些信号可能会在正方向或在负方向上增强，其它信号可能会减弱。这种现象称为化学诱导动态核极化（chemical induced dynamic nuclear polarization, CIDNP）^[188]，如果在反应产物的 NMR 谱图中发现了此现象，这意味着至少一部分产物是通过自由基中间体形成的^[189]。例如，有人提出在碘乙烷与乙基锂的交换反应中，自由基是否为中间体（12-37）：



图 5.1(a)^[190]显示的是在反应过程中获取的 NMR 谱图。图 5.1(b) 是碘乙烷的标准谱图

(CH₃ 质子 $\delta=1.85$, CH₂ 质子 $\delta=3.2$)。注意在 (a) 图中, 有些碘乙烷的信号增强了, 其它信号却降至基线以下 (负增强, 也称为发射)。因此, 交换形成的碘乙烷表现出 CIDNP 现象, 从而该产物是通过自由基中间体形成的。当反应物分子中的质子从反应物移动到产物分子上时动态地与未共用电子偶合时, 即可产生 CIDNP 现象。虽然 CIDNP 现象的出现几乎总是意味着反应过程中含有自由基^[191], 但是未出现 CIDNP 现象并不说明自由基中间体一定不存在, 这是因为发生具有中间体的反应, 并不一定都能观察到 CIDNP 现象。同样, CIDNP 现象的出现并不意味着所有的产物都经自由基中间体形成, 只有某些时候所有的产物才都经自由基中间体形成。值得一提的是, 动态核极化 (dynamic nuclear polarization, DNP) 可增强固相和液相 NMR 谱的信号强度。在实时 DNP 实验中, 反磁样品和顺磁样品参杂在一起, 电子自旋的大的极化通过电子顺磁共振的微波辐射转移到核上^[330]。DNP 可以用于检测双自由基^[331]。

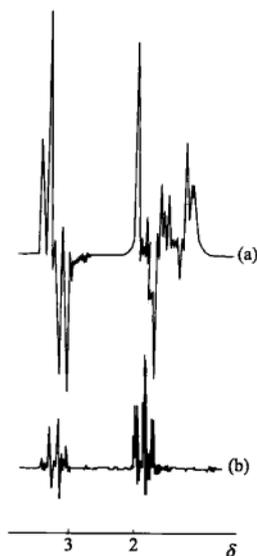
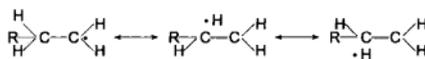
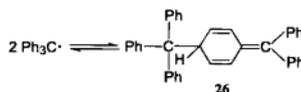


图 5.1 (a) 苯溶液中 EtI 与 EtLi 反应期间记录的 NMR 谱 ($\delta 0.5 \sim 3.5$ 之间的谱图放大为其余谱图的两倍)。 $\delta 1.0 \sim 1.6$ 的谱峰来源于丁烷, 在反应过程中也形成一些丁烷。(b) EtI 的参考谱图

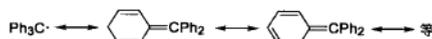
如同碳正离子, 自由基稳定性顺序为: 三级 > 二级 > 一级, 也可采用与碳正离子类似的超共轭效应解释 (参见第 105 页):



如果可能发生共振, 自由基的稳定性将增强^[192], 有些还能长期保存^[193]。苄基自由基和烯丙基自由基^[194]具有与相应的正离子 (参见第 105~106 页) 和负离子 (参见第 109 页) 相似的共振形式, 它们比简单的烷基自由基更稳定, 但在通常条件下也只能短暂地存在。然而, 三苯甲基自由基及类似自由基^[195]却有足够的稳定性, 尽管与二聚体之间存在平衡, 但室温下却能存在于溶液中。在室温下的苯溶液中, 三苯甲基自由基的浓度约为 2%。多年来, 人们推测 Ph₃C· 是第一个已知的稳定自由基^[196], 它们二聚成六苯基乙烷 (Ph₃C-CPh₃)^[197], 但 UV 和 NMR 研究结果表明, 其真实的结构为

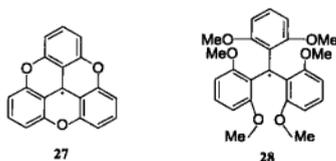


26^[198]。虽然三苯甲基型自由基可以因下述的共振而稳定:



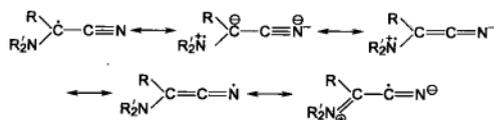
但其稳定性更重要的原因是由于立体位阻妨碍了其二聚, 而共振却不是它们稳定性的主要原因^[199]。通过制备自由基 27 和 28 证实了这一点^[200]。这些自由基在电子结构上非常相似, 但 27 由于是平面型的, 二聚时比 Ph₃C· 具有小得多的立体位阻; 而 28 的邻位有六个基团, 具有大得多的立体位阻。此外, 27 的平面性意味着它具有最大程度的共振稳定性, 而 28 则小得多, 因为它的平面程度比 Ph₃C· 还小, 它本身是螺旋桨型而不是平面型的。因此, 如果共振是 Ph₃C· 稳定性的主要原因, 那么应该二聚是 28 而不是 27; 但如果立体位阻是主要原因, 情况则相反。然而实验结果却发现^[200] 28 即使在固态时也没有二聚的证据, 而 27 却主要以二聚形式存在, 在溶液中只有少量解离^[201], 这表明二聚时立体位阻是三芳基甲基自由基稳定的主要原因。对于 (NC)₃C· 自由基, 也得出了类似的结论: 即使 (NC)₃C· 相当程度地被共振稳定, 但它却很容易二聚^[202]。然而, 共振仍然是自由基稳定的重要因素, 这表现在以下事实: ① 自由基 *t*-Bu(Ph)₂C· 比 Ph₃C· 更易二聚, 而 *p*-PhCOC₆H₄(Ph₂)C· 却较少二聚^[203]。后者比 Ph₃C· 具有更多的共振式, 但立体位阻大致相当 (对于进攻两环中的一个)。② 许多 (*p*-XC₆H₄)₃C· 类自由

基, 其中 X 为 F、Cl、NO₂、CN 等, 并不二聚, 但它们在动力学上是稳定的^[204]。完全氯代的三苯甲基自由基比未取代的相应自由基更稳定, 这很可能由于立体原因, 许多这样的自由基在溶液或固态时都十分惰性^[205]。



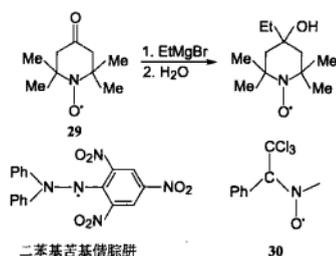
烯丙基自由基相对比较稳定, 戊二烯自由基尤其稳定。这些分子可以形成 (E,E)、(E,Z) 和 (Z,Z) 立体异构体。计算得出 (Z,Z)-戊二烯自由基比 (E,E)-戊二烯自由基稳定性差 5.6 kcal/mol^[206]。要指出的是, 乙烯基自由基也有 (E) 和 (Z) 两种构型, 从一种构型到另一种构型的翻转能垒随取代基电负性的增加而增加^[207]。烯醇盐自由基也是如此^[208]。

人们认为自由基的稳定性受自由基中心同时存在的给电子和拉电子基团而增强^[209]。这称为推-拉效应 (参见第 76 页)。这种效应是由于共振增加而产生的, 例如:



有些证据支持^[210]推-拉效应, 这些证据有的源自 ESR 研究结果^[211]。然而, 也有实验^[212]和理论^[213]证据不支持这种效应。有证据表明, 虽然 FCH₂· 和 F₂CH· 比 CH₃· 稳定, 但是 CF₃· 自由基却不如 CH₃· 稳定, 也就是说, 第三个 F 的存在使自由基变得不稳定^[214]。

某些未成对电子不在碳原子上的自由基也很稳定^[215]。二苯基苦基偕肼胍是固体, 能保存数年。我们已经提到了氮氧化物自由基, 化合物 29 是氮氧化物自由基, 很稳定, 以至于能进行反应而不影响未成对电子^[216] (上述的某些氯代三芳基甲基自由基也如此^[217])。α-三氯甲基苄基 (N-叔丁基) 氧化胺自由基 (30) 非常稳定^[218], 在水介质中, 能稳定存在 30 天以上, 在芳烃溶剂中能存放 90 天以上^[218]。虽然这些稳定的氮氧化物自由基具有封闭的 α 碳, 以阻止在 α 位形成自由基, 但是也发现过在 α 碳上有氢的稳定氮氧化物自由基^[219]。



二苯基苦基偕肼胍

30

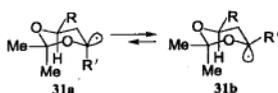
R—H 键的解离能 (D 值) 可用于衡量自由基 R 的相对内在稳定性^[220]。表 5.4^[221]列举了一些 D 值。D 值越高, 相应的自由基越不稳定。还有人报道了烯烃和二烯烃 C—H 键的键离解能^[222]、自由基前体 XYZ—H 中 C—H 键的离解能, 其中 X, Y 可以是氢原子、烷基、COOR、COR、SR、CN、NO₂ 等^[223]。

表 5.4 一些 R—H 键的 D₂₉₈ 值^①

R	D 值	
	kcal/mol	kJ/mol
Ph· ^[223]	111	464
CF ₃ ·	107	446
CH ₂ =CH·	106	444
环丙基 ^[224]	106	444
Me·	105	438
Et·	100	419
Me ₃ CCH ₂ ·	100	418
Pr·	100	417
Cl ₃ C·	96	401
Me ₂ CH·	96	401
Me ₃ C· ^[225]	95.8	401
环己基	95.5	400
PhCH ₂ ·	88	368
HCO·	87	364
CH ₂ =CH—CH ₂ ·	86	361

① 自由基的稳定性顺序正好相反。

简单烷基自由基有两种可能的结构^[226]: 它们可能采取 sp² 轨道成键, 此时结构为平面型, 奇电子在 p 轨道上; 或可能采取 sp³ 轨道成键, 此时结构为三角锥形, 奇电子位于 sp³ 轨道上。·CH₃ 和其它简单自由基的 ESR 光谱以及一些其它证据表明这些自由基具有平面型结构^[227]。这与已知的手性碳上产生自由基时会失去光学活性的事实是一致的^[228]。此外, 气相中 CH₃ 和 CD₃ 自由基 (通过快速光解方法产生) 的电子光谱结果明确证实, 在这样的条件下, 这些自由基是平面型或接近平面型的^[229]。在固体氩中捕获的 ·CH₃ 的 IR 光谱也得到类似结论^[230]。



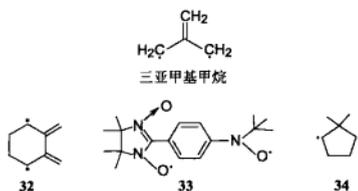
尽管上面已指出自由基通常会失去光学活性,但在有些情况下也能制备出不对称自由基。例如,已经知道有不对称氮氧化物自由基^[231]。也观察到了烷氧基自由基(31)的异构化效应,其中 31a/31b 的比例为 1 : 1.78^[232]。

对桥环化合物桥头碳的研究显示,虽然平面构型更稳定,但三角锥形结构并不是不可能的。与碳正离子的情况相反,自由基常常在桥头碳上产生,但是研究表明桥头碳自由基的形成比相应的开链自由基要慢^[233]。因此,现有的证据表明,虽然简单的烷基自由基优先选择平面或近平面型结构,但是平面型和三角锥形自由基的能量差别并不是很大的。然而,与高电负性原子相连的碳所形成的自由基(如: $\cdot\text{CF}_3$)^[234]倾向于采取三角锥形结构。随着电负性的增加,自由基的结构越偏离平面型^[235]。环丙基自由基也是三角锥形的^[236]。

具有共振的自由基必定是平面型的,而三苯基甲基型自由基是螺旋桨型的^[237],这与同类的碳正离子一样(参见第 107 页)。

因为简单的烷基自由基与自由基碳($\text{C}\cdot$)相连的基团具有 $\text{C}^{\text{sp}3}-\text{C}^{\text{sp}3}$ 键,这些键可以旋转。叔丁基自由基($\text{Me}_3\text{C}\cdot$)的内部旋转能垒估计约为 1.4kcal/mol (6kJ/mol)^[238]。

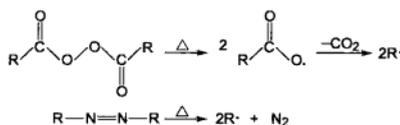
已经发现了许多双自由基(diradical 或 biradical)^[239]。当双自由基的未成对电子分离得很开时(如在 $\cdot\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\cdot$ 中),这个物种在谱图上表现为双线态。当它们距离足够近而发生相互作用或通过不饱和体系而相互作用(像在三亚甲基甲烷中)时^[240],由于每个电子的自旋量子数可以是 $+1/2$ 或 $-1/2$,因此它们的总自旋量子数为 $+1$, 0 或 -1 。光谱上称为三线态(triplet)^[241],因为分子中三种可能性的每一种都会出现,产生它们各自的光谱峰。在三线态分子中,两个未成对电子自旋方向相同。并不是所有的双自由基都有三线态基态的。在 2,3-二亚甲基环己烷-1,4-二自由基(32)中,发现单线态和三线态几乎消失^[242]。而有些双自由基,如 33,具有非常稳定的三线态^[243]。双自由基是短寿命的反应物种。经测量 34 的寿命短于 0.1ns,其它双自由基的寿命大约为 4~316ns^[244]。在同一碳上具有两个未成对电子的自由基将在卡宾中讨论。



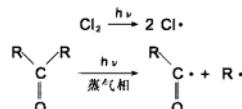
5.3.2 自由基的产生和湮灭^[245]

自由基的形成是由于分子断裂一根键,并且每个碎片都带一个电子^[246,247]。断裂键所需的能量以下列两种方式之一提供:

(1) 热断裂 任何有机分子在气相中升至足够高的温度都将形成自由基。当分子含有 D 值为 20~40kcal/mol (80~170kJ/mol) 的键时,在液相时就能断裂形成自由基。两个常见的例子是二酰基过氧化物^[248]和偶氮化合物的断裂^[249]:

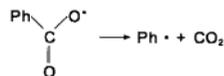


(2) 光化学断裂(参见第 148 页) 600~300nm 光的能量为 48~96kcal/mol (200~400kJ/mol),与共价键的能量处于相同数量级。典型的例子是在三乙胺存在下卤代烷的光化学断裂^[250];在氧化汞和碘^[251]、4-硝基苯亚磺酸烷基酯或氯的存在下醇的光化学断裂^[252];以及和酮的光化学断裂。



自由基和双自由基的光化学性质已经有综述^[253]。

自由基也能从其它的自由基形成:如通过自由基与一个分子的反应,必定产生另一个自由基,因为电子总数是奇数;或者通过自由基的断裂产生另外的自由基,例如:



自由基也可以通过氧化或还原,包括电解的方法形成。

自由基反应产生稳定的产物(终止反应),或生成其它的自由基,产生的自由基自身通常进一步反应(延续反应)。最常见的终止反应方式是相似的或不同自由基的简单结合:



另一种终止反应过程是歧化反应(disproportion-

ation)^[254]。



主要有下列四种延续反应的方式，其中前两种最常见：

(1) 夺取一个原子或基团，通常是氢原子

(参见第 14 章)



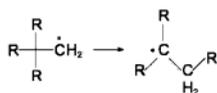
(2) 与多重键加成 (参见第 15 章)



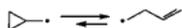
这里形成的自由基可以加成到另外的双键上，如此反复。这就是乙烯聚合反应的主要机理之一。

(3) 分解 如上述的苯甲酰自由基的分解反应。

(4) 重排



与碳正离子相比，自由基的重排比较少见，但确实发生过 (当 R 为烷基或氢原子时不发生，参见第 18 章)。或许最著名的重排是环丙基甲基自由基重排为丁烯自由基。利用皮秒自由基动力学方法，已经测量了某些功能化的环丙基甲基自由基的快速开环反应速率常数^[255]。人们还研究了取代基对取代的环丙基甲基自由基开环反应动力学的影响^[332]，发现“环丙基甲基自由基的一个重要应用是作为自由基时钟^[333]”。很多自由基反应可以通过比较直接与环丙基甲基自由基反应 (k_i) 以及该自由基开环形成 1-丁烯-4-基自由基 (k_r) (而后被捕获) 这两个过程的竞争情况而被计时。可以通过 4-X-1-丁烯和环丙基甲基产物与自由基捕获^[334] (X-Y) 浓度的函数关系确定相对速率 (k_i/k_r)。采用激光光解的方法已经测量出一些自由基在各种自由基捕获剂存在下的绝对速率常数^[335]。从这些绝对速率常数可以预测 k_i 合理的精确数值，利用相对速率 (k_i/k_r) 可以计算出 k_r 值。通过校正自由基时钟反应速率 k_r ，利用相对速率数据 (k_i/k_r) 可以得到其它竞争反应的速率 (k_i)^[336]。目前还发现了其它自由基时钟^[337]。

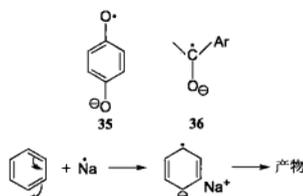


除了这些反应，自由基可以被氧化成碳正离子或还原成碳负离子^[256]。

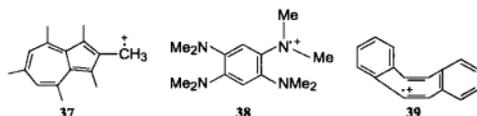
5.3.3 自由基离子^[257]

目前已发现好几种自由基负离子，它们的未成对电子或电荷或两者都在非碳原子上。重要的

例子是半醌 35^[258] 和羰基自由基 (ketyl) 36^[259]。碱金属为还原剂的反应通常会形成自由基负离子中间体 (如反应 15-14)：



目前也已经知道好几种自由基正离子^[260]。典型的例子包括烷基氨基自由基正离子 (37)^[261]、1,2-双(二烷基氨基)苯基自由基正离子 (38)^[262]、二甲砷自由基正离子 (Me_2SO^+)^[263]、N-烷基取代的亚胺自由基正离子 ($\text{Ph}_2\text{C}=\text{NEt}^+$)^[264]、二苯并 [a, e] 环辛烯自由基正离子 (39, 一个非平面型的自由基正离子)^[265] 和 [n, n] 对环芳烷自由基正离子^[266]。



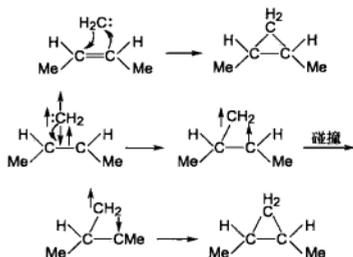
5.4 卡宾

5.4.1 稳定性和结构^[267]

卡宾是高度活泼的物质，实际上所有卡宾的寿命都大大低于 1s。除了下面指出的例外 (参见第 120 页)，卡宾只在低温 (77K 或更低)^[268] 下用基质捕获方法分离出来过。前体物质 CH_2 通常称为亚甲基，但是其衍生物更常常用卡宾命名法命名。因此尽管 CCl_2 也能被称为二氯亚甲基，但人们一般称之为二氯卡宾。

卡宾的两个未成键的电子可以是成对的，或者是未成对的。如果它们成对，这个物种在光谱上为单线态 (singlet)。而我们已经知道 (参见第 117 页)，两个未成对的电子表现为三线态。基于常见的卡宾与双键加成反应产生环丙烷衍生物 (15-50)，Skell 和 Woodworth^[269] 发展了区分两种卡宾的独特方法。如果单线态卡宾加成到顺-2-丁烯上，得到的环丙烷应为顺式异构体，因为两个电子的转移应该同时发生或一个反应迅速接着另一个。然而，如果受三线态卡宾进攻，两个未成对电子不能同时都马上形成新的共价键。因为根据 Hund's 规则，它们自旋方向互相平行。因此，其中一个未成对电子将与双键中自旋相反的电子成键，留下两个具有相同自旋的未成对电子，因此它们不能马上成键，而是要等到

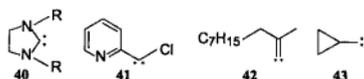
其中一个电子通过某些碰撞过程反转为它的相反自旋方向后才能成键。在这段时间中，C—C键发生自由旋转，结果产生了顺和反-1,2-二甲基环丙烷的混合物^[270]。



这类实验的结果表明，CH₂本身通常以单线态物种形式形成，它能衰减为三线态，因为三线态具有较低的能量（MO计算^[271]和实验测定显示单线态和三线态CH₂的能量差别约为8~10kcal/mol或33~42kJ/mol^[272]。然而，通过重氮甲烷的光敏降解，还是能够直接制备三线态CH₂^[273]。亚甲基（CH₂）很活泼^[274]，以至于通常在它衰减为三线态之前就以单线态形式发生反应^[275]。对于其它卡宾，有些以三线态反应，有些以单线态反应。以单线态或三线态反应取决于它们是如何产生的。然而，还是有产生持久三线态卡宾的分子^[276]。

用加成的立体专一性来判断单线态和三线态卡宾有局限性^[277]。通过光解方法产生的卡宾，通常具有高度激发的单线态。当它们与双键加成时，反应具有立体专一性，但是所形成的环丙烷带有过量的能量，即还是处于激发态。研究结果已经表明在某些条件下（如气相、低压条件下），激发态环丙烷在形成后能发生顺-反异构，因此虽然实际上是单线态卡宾参与了反应，而形式上看好像是三线态卡宾参与了反应^[278]。

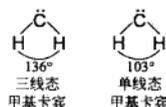
最常见的卡宾是：CH₂和： CCl_2 ^[279]，但也有关于其它许多卡宾的报道^[280]，如：**40**（受环几何结构立体张力而稳定）^[281]、吡啶-卤卡宾（**41**）^[282]、烷基烯卡宾（如**42**）^[283]、环丙基甲基卡宾（**43**）^[284]，此外还已制备出了手性类卡宾（carbenoid）^[285]。



对低温下在固态氦中捕获的 CCl_2 的IR光谱研究表明，这个物种的基态是单线态^[286]。

由于三线态甲基卡宾（CH₂）是双自由基，其几何构型可以通过ESR方法来研究^[287]。对在

很低温下在基质中被捕获的三线态CH₂进行ESR测定的结果表明，三线态CH₂是一个弯曲的分子，键角约为136°^[288]。对单线态卡宾不能用EPR测定，但从重氮甲烷快速光解形成的CH₂卡宾的电子光谱研究中可以得知，单线态的CH₂也是弯曲的，键角约为103°^[289]。单线态的 CCl_2 ^[286]和 CBr_2 ^[290]也是弯曲的，键角分别为100°和114°，而且很早就知道三线态芳基卡宾也是弯曲的^[291]。



CHBr₃的快速光解产生中间体CBr^[292]。

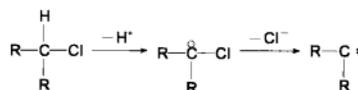


这是一个碳炔（carbyne）。类似地，从CH₂Br₂和CHClBr₂也分别形成了CF和CCl中间体。

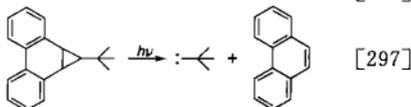
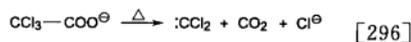
5.4.2 卡宾的产生和湮灭^[293]

卡宾主要通过下列两种途径形成，此外还有其它途径。

(1) 在 α 消除反应中，碳失去一个不带电子对的基团，通常是质子，然后失去一个带电子对的基团，通常是卤离子^[294]。



最常见的例子是用碱处理氯仿（见反应10-3）或用Me₃Sn⁻处理偕二卤代烷产生二氯卡宾^[295]。此外还有许多其它例子，如：

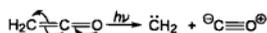


(2) 含有某种类型双键化合物的裂分：

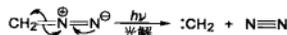


以CH₂为例，卡宾的形成有两个重要的途径：

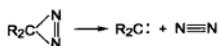
① 烯酮的光解



② 重氮甲烷的等电子分解^[298]



另外，二噁丙因（diazirines，与重氮烷异构）也会产生卡宾^[299]：

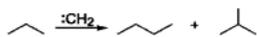


因为大多数卡宾很活泼，通常很难证实给定的反应中它们确实存在。在二氯甲烷中甲酰基卡宾 (formylcarbene) 的寿命通过瞬时吸收和瞬时烧结光谱 (transient absorption and transient grating spectroscopy) 测量的结果为 $0.15 \sim 0.73 \text{ ns}$ ^[300]。在许多显然是通过 α 消除或双键化合物的裂分而产生卡宾的情况下，却有证据表明反应中并没有游离的卡宾。在明确知道没有游离卡宾存在或不确定是否有游离卡宾存在的情况下，可用中性的术语类卡宾 (carbenoid) 来代替。 α -卤代金属有机化合物 (R_2CXM) 通常称作类卡宾，因为它们很容易发生消除反应 (例如，见 12-37)^[301]。

卡宾的反应比本章前面所讨论的各反应物种反应的变化要多一些。

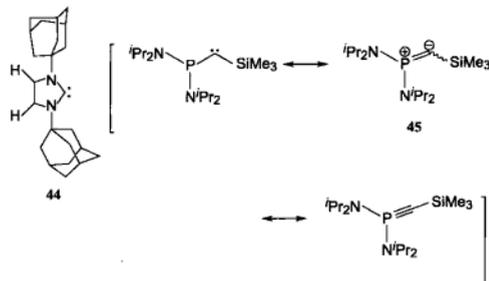
(1) 前面已经提到的与碳-碳双键的加成。卡宾也可加成到芳香体系中，但中间体产物会发生重排，通常导致环扩大 (参见 15-62)。也有报道卡宾可加成到其它双键如 $C=N$ 键 (16-61 和 16-62) 和叁键上。

(2) 卡宾的一个特殊反应是插入到 $C-H$ 键中，因此： CH_2 与甲烷反应生成乙烷，与丙烷反应生成正丁烷和异丁烷。在极性溶剂中，消除产生烯烃的反应是竞争性副反应，但是该反应在非极性溶剂中受到抑制^[302]。像这样的简单的烷基卡宾在合成上没有多大用途，但却正好解释了卡宾的极强反应性。然而，用铈催化降解重氮甲烷产生的类卡宾却很有用 (参见第 376 页)，已经用于各种各样的合成中。用重氮甲烷光解产生的卡宾处理液体烷烃，如戊烷，可产生三种产物，其比例与按照概率统计方法估算出的一致^[303]，表明卡宾反应没有选择性。多年来，人们普遍认为选择性越低反应活性越大，然而，这个原理现在不再是普遍适用的，因为已经发现许多例外^[304]。重氮甲烷光解产生的单线态 CH_2 可能是已知的最活泼的有机反应物种，三线态的 CH_2 活性稍差，其它卡宾的活性更差。下列卡宾活性降低是基于它们插入和加成反应的差别提出来的： $CH_2 > HCCOOR > PhCH > BrCH \approx ClCH$ ^[305]。二卤卡宾一般根本不发生插入反应。已经证实卡宾也能插入到其它键中，但是却没发现会插入到 $C-C$ 键中^[306]。

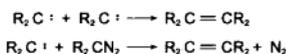


两个在室温稳定的卡宾已见报道^[307]，它们

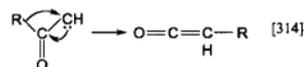
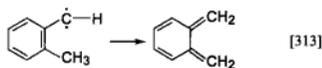
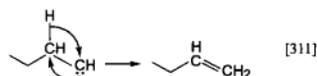
是 44 和 45。在无氧和无湿气条件下，44 以稳定的晶体形式存在，熔点为 $240 \sim 241^\circ C$ ^[308]，其结构已被 X-射线晶体实验证实。



(3) 二聚似乎应当是卡宾的重要反应，但实际上并非如此，这是因为卡宾的反应活性很大，以至于它们没有时间互相找到而反应，而且因为二聚体具有很高的能量因而又发生了解离。实验中观察到了形式上的二聚，但是可能在许多报道的“二聚”例子中，产物并不是源自真正两个卡宾的二聚，而是卡宾进攻一分子卡宾前体而产生的，例如：



(4) 烷基卡宾可发生烷基或氢迁移的重排^[309]。事实上重排反应通常很快^[310]，以至于对 CH_2 来说很常见的对多重键的加成以及插入反应，烷基或双烷基卡宾却很少发生。与本章前面提到的重排反应不同，卡宾的大多数重排反应直接产生稳定的分子。一些例子如下：



酰基卡宾重排生成烯酮的反应被称为 Wolff 重排 (18-8)。也有一些重排反应，其中卡宾重排为其它的卡宾^[315]。当然，新生成的卡宾必须以前面提到的方式之一稳定自己。

(5) 三线态卡宾能夺取氢或其它原子产生自由基，例如：



这个反应并不奇怪，因为三线态卡宾是自由基。但是单线态卡宾也能发生这个反应，只是在

这个反应中卡宾只夺取卤素而不是氢^[316]。

5.5 氮烯

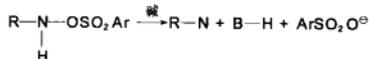
氮烯 (R-N)^[317] 是卡宾的氮类似物, 大多数我们所讲的关于卡宾的内容也都适用于氮烯。虽然从头算研究结果表明, 氮烯比卡宾稳定, 焓差为 25~26kcal/mol^[319], 但是氮烯太活泼, 在普通条件下不能分离^[318]。



烷基氮烯在 4K 时^[320], 在基质中被捕获后可分离出来; 而芳基氮烯由于较不活泼, 可在 77K 被捕获到^[321]。虽然氮烯均能以三线态和单线态产生, 但是 NH 的基态, 以及可能大多数氮烯的基态, 是三线态^[322]。在 EtOOC-N 对 C=C 双键的加成反应中, 含有两个反应物种, 一个以立体专一的方式加成, 另一个却不是。根据 Skell 关于卡宾研究建议的类推 (参见第 118 页), 它们被认为分别是单线态和三线态的物种^[323]。

产生氮烯的两种主要方式与卡宾类似:

(1) 消除 例如:



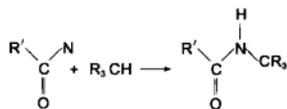
(2) 某些双键化合物的断裂 形成氮烯最常见的方法是叠氮化物的光解或热分解^[324], 未取代的氮烯 NH 可由 NH₃、N₂H₄ 或 HN₃ 光解或放电的方法产生。



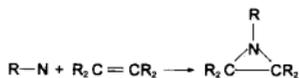
氮烯的反应也与卡宾相似^[325]。与卡宾的情况一样, 怀疑含有氮烯中间体的许多反应可能并不包含游离的氮烯。在任何给定的反应中, 通常很难得到游离氮烯是或不是反应中间体的证据。

(1) 插入 (参见 12-12) 氮烯, 尤其是酰基氮烯和砷基氮烯, 能插入到 C-H 和某些其它键

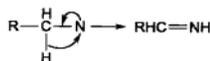
中, 例如:



(2) 与 C=C 键的加成 (参见 15-53)



(3) 重排^[309] 烷基氮烯通常不发生前两个反应, 因为重排反应更快, 例如:



这样的重排很快, 以至于通常很难排除游离氮烯根本不存在的可能性, 也就是说, 在氮烯形成的同时发生迁移过程 (参见第 674 页)^[326]。

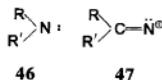
(4) 夺取反应 例如:



(5) 二聚 NH 的主要反应之一是二聚成二亚胺 (N₂H₂)。在芳基氮烯参与的反应中常常得到重氮苯^[327]。



看来似乎二聚对氮烯来说比卡宾更重要, 但是反过来人们并没有证实反应中确实存在游离的氮烯。



46

47

尽管在氮烯方面的研究工作比碳正离子少得多, 但是目前至少已发现有两种类型的氮烯正离子 (nitrenium ion), 碳正离子的氮类似物, 能以中间体形式存在。有一类氮烯 46, 氮与两个原子成键; 另一类氮烯 47, 氮只与一个原子成键^[328]。在 46 中, 当 R 为 H 时, 该物种为质子化的氮烯。如同卡宾和氮烯, 氮烯离子能以单线态或三线态形式存在^[329]。

参 考 文 献

- [1] For general references, see Isaacs, N. S. *Reactive Intermediates in Organic Chemistry*; Wiley: NY, 1974; McManus, S. R. *Organic Reactive Intermediates*; Academic Press: N. Y., 1973. Two serial publications devoted to review articles on this subject are *Reactive Intermediates (Wiley)* and *Reactive Intermediates (Plenum)*.
- [2] For a treatise, see Olah, G. A.; Schleyer, R. v. R. *Carbonium Ions*, 5 vols.; Wiley: NY, 1968-1976. For monographs, see Vogel, P. *Carbocation Chemistry*; Elsevier: NY, 1985; Bethell, D.; Gold, V. *Carbonium Ions*; Academic Press: NY, 1967. For reviews, see Saunders, M.; Jiménez-Vázquez, H. A. *Chem. Rev.*, 1991, 91, 375; Arnett, E. M.; Hofelich, T. C.; Schriver, G. W. *React. Intermed. (Wiley)*, 1987, 3, 189; Bethell, D.; Whittaker, D. *React. Intermed. (Wiley)*, 1981, 2, 211; Bethell, D. *React. Intermed. (Wiley)*, 1978, 1, 117; Olah, G. A. *Chem. Scr.*, 1981, 18, 97; *Top. Curr. Chem.*, 1979, 80, 19; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1973, 12, 173 (this review has been reprinted as Olah, G. A. *Carbocations and Electrophilic Reactions*; Wiley: NY, 1974); Isaacs, N. S. Ref. 1, p. 92; McManus, S. P.; Pittman Jr., C. U. in McManus, Ref. 1, p. 193; Buss, V.; Schleyer, P. v. R.; Allen, L. C. *Top. Stereochem.*, 1973, 7, 253; Olah, G. A.; Pittman Jr., C. U. *Adv. Phys. Org. Chem.*, 1966, 4, 305. For reviews of dicarbocations, see Lammertsma, K.; Schleyer, P. v. R.; Schwarz, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1989, 28, 1321; Pagni, R. M. *Tetrahedron*, 1984, 40, 4161; Prakash, G. K. S.; Rawdah, T. N.; Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1983, 22, 390. See also thesieres *Advances in Carbocation Chemistry*.
- [3] Gomberg, M. *Bereht*, 1902, 35, 2397.
- [4] For a history of the term "carbonium ion", see Traynham, J. G. *J. Chem. Educ.*, 1986, 63, 930.
- [5] Olah, G. A. *CHEMTECH*, 1971, 1, 566; *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, 94, 808.

- [6] Gold, V.; Loening, K. L.; McNaught, A. D.; Sehmi, P. *Compendium of Chemical Terminology: IUPAC Recommendations*; Blackwell Scientific Publications: Oxford, 1987.
- [7] Laube, T. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 399.
- [8] Luning, U.; Baumstark, R. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5059.
- [9] McClelland, R. A.; Cozens, F. L.; Steenken, S.; Amyes, T. L.; Richard, J. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1993**, 1717.
- [10] For a treatise, see Szwarc, M. *Ions and Ion Pairs in Organic Reactions*, 2 vols.; Wiley: NY, **1972-1974**.
- [11] For a review, see Olah, G. A.; Olah, J. A. in Olah; Schleyer, Ref. 2, vol. 2, p. 715. Also see Farcasiu, D.; Norton, S. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5374.
- [12] For a review of carbocations in super acid solutions, see Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Sommer, J. in *Superacids*; Wiley: NY, 1985, p. 65.
- [13] Olah, G. A.; Baker, E. B.; Evans, J. C.; Tolgyski, W. S.; McIntyre, J. S.; Bastien, I. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1360; Brouwer, D. M.; Mackor, E. L. *Proc. Chem. Soc.* **1964**, 147; Kramer, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 4819.
- [14] Olah, G. A.; Sommer, J.; Namanworth, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 3576.
- [15] Olah, G. A.; Halpern, Y. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 2354. See also Herlem, M. *Pure Appl. Chem.* **1977**, *49*, 107.
- [16] Olah, G. A.; Lukas, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4739.
- [17] See Amyes, T. L.; Stevens, I. W.; Richard, J. P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6057 for a recent study.
- [18] The *sec*-butyl cation has been prepared by slow addition of *sec*-butyl chloride to SbF₅/SO₂/ClF solution at 110°C (Saunders, M.; Hagen, E. L.; Rosenfeld, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6882) and by allowing molecular beams of the reagents to impinge on a very cold surface (Saunders, M.; Cox, D.; Lloyd, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6656; Myhre, P. C.; Yannoni, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2303).
- [19] Peterson, P. E.; Brockington, R.; Vidrine, D. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2660; Calves, J.; Gillespie, R. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 506; Olah, G. A.; Donovan, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5163.
- [20] See Olah in Reference 11, p. 722.
- [21] Olah, G. A.; DeMember, J. R.; Schlosberg, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2112; Bacon, J.; Gillespie, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *91*, 6914.
- [22] For a review of MO theory as applied to carbocations, see Radom, L.; Poppinger, D.; Haddon, R. C. in Olah; Schleyer, Ref. 2, vol. 5, p. 2303.
- [23] Meot-Ner, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7947.
- [24] If only the field effect were operating, **1** would be more stable than **2**, since deuterium is electron-donating with respect to hydrogen (p. 18), assuming that the field effect of deuterium could be felt two bonds away.
- [25] Lambert, J. B.; Ciro, S. M. *J. Org. Chem.* **1966**, *61*, 1940.
- [26] Reference 16; See Olah in Ref. 11, p. 750.
- [27] Olah, G. A.; Klopman, G.; Schlosberg, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 3261. See also Hogeveen, H.; Gaasbeek, C. J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1968**, *87*, 319.
- [28] Olah, G. A.; Svoboda, J. J.; Ku, A. T. *Synthesis*, **1973**, 492; Ref. 16.
- [29] For reviews, see Deno, N. C. in Olah; Schleyer, Ref. 2, vol. 2, p. 783; Richey Jr., H. G. in Zabicky *The Chemistry of Alkenes*, vol. 2, Wiley: NY, **1970**, p. 39.
- [30] Deno, N. C.; Richey Jr., H. G.; Friedman, N.; Hodge, J. D.; Houser, J. J.; Pittman Jr., C. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2991.
- [31] Olah, G. A.; Spear, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 1539 and references cited therein.
- [32] For a review of divinylmethyl and trivinylmethyl cations, see Sorensen, T. S. in Olah; Schleyer, Ref. 2, vol. 2, p. 807.
- [33] Deno, N. C.; Pittman Jr., C. U. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1871.
- [34] Pittman Jr., C. U.; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5632; Olah, G. A.; Spear, R. J.; Westerman, P. W.; Denis, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5855.
- [35] For a review of benzylic, diarylmethyl, and triarylmethyl cations, see Freedman, H. H. in Olah; Schleyer, Ref. 2, vol. 4, p. 1501.
- [36] Olah, G. A.; Porter, R. D.; Jewell, C. L.; White, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 2044.
- [37] Volz, H.; Schnell, H. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 873.
- [38] Goldacre, R. J.; Phillips, J. N. *J. Chem. Soc.* **1949**, 1724; Deno, N. C.; Schriesheim, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 3051.
- [39] Prakash, G. K. S. *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 2001.
- [40] Ito, S.; Morita, N.; Asao, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3773.
- [41] Ito, S.; Morita, N.; Asao, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 751.
- [42] For reviews, see in Olah, G. A.; Schleyer, P. v. R. in Carbanions ICWS, Ref. 2, vol. 3; Richey Jr., H. G. p. 1201; Wiberg, K. B.; Hess Jr., B. A.; Ashe III, A. H. p. 1295.
- [43] Deno, N. C.; Richey Jr., H. G.; Liu, J. S.; Hodge, J. D.; Houser, H. J.; Wisotsky, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 2016.
- [44] Pittman Jr., C. U.; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2998; Deno, N. C.; Liu, J. S.; Turner, J. O.; Lincoln, D. N.; Fruit Jr., R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3000.
- [45] For example, see Ree, B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 1660; Kabakoff, D. S.; Namanworth, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3234; Buss, V.; Gleiter, R.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3927; Poulter, C. D.; Spillner, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7591; Childs, R. F.; Kostyk, M. D.; Lock, C. J. L.; Mahendran, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8912; Ref. 43.
- [46] Sorensen, T. S.; Miller, I. J.; Ranganayakulu, K. *Aust. J. Chem.* **1973**, *26*, 311.
- [47] For a review, see Hevesi, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1990**, 697. For examples of stable solutions of such ions, see Kabus, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 675; Dimroth, K.; Heinrich, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 676; Tomalis, D. A.; Hart, H. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 3389; Ramsey, B.; Taft, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3058; Olah, G. A.; Liang, G.; Mo, Y. M. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2394; Borch, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5303; Rabinovitz, M.; Bruck, D. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 245.
- [48] For a review of ions of the form R₃C⁺-OR⁻, see Rakhmankulov, D. L.; Akhmatdinov, R. T.; Kantor, E. A. *Russ. Chem. Rev.* **1984**, *53*, 888. For a review of ions of the form R⁺C⁻ (OR), and C⁺ (OR), see Pindur, U.; Müller, J.; Flo, C.; Witzel, H. *Chem. Soc. Rev.* **1987**, *16*, 75.
- [49] For a review of such ions where nitrogen is the heteroatom, see Scott, F. L.; Butler, R. N. in Olah; Schleyer, Ref. 2, vol. 4, p. 1643.
- [50] For reviews of such ions where the heteroatom is halogen, see Allen, A. D.; Tidwell, T. T. *Adv. Carbocation Chem.* **1989**, *1*, 1; Olah, G. A.; Mo, Y. K. in Olah; Schleyer, Ref. 2, vol. 5, p. 2135; *Adv. Fluorine Chem.* **1973**, *7*, 69. For the preparation, in superacid solution, of the ions CX₃⁺ (X = Cl, Br, I), see Olah, G. A.; Heiliger, L.; Prakash, G. K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8020.
- [51] Olah, G. A.; Svoboda, J. J. *Synthesis*, **1973**, 52.
- [52] For a review and discussion of the causes, see Lambert, J. B. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 2677. See also Lambert, J. B.; Chelius, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 8120.
- [53] For reviews of acyl cations, see Al-Talib, M.; Tashtoush, H. *Org. Prep. Proced. Int.* **1990**, *22*, 1; Olah, G. A.; Germain, A.; White, A. M. in Olah; Schleyer, Ref. 2, vol. 5, p. 2049. For a review of the preparation of acyl cations from acyl halides and Lewis acids, see Lindner, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1970**, *9*, 114.
- [54] See, for example, Deno, N. C.; Pittman Jr., C. U.; Wisotsky, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 4370; Olah, G. A.; Dunne, K.; Mo, Y. K.; Szilagy, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4200; Olah, G. A.; Svoboda, J. *J. Synthesis*, **1972**, 306.
- [55] Hammett, L. P.; Deyrup, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 1900; Newman, M. S.; Deno, N. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 3651.
- [56] Boer, F. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6706; Le Carpentier, J.; Weiss, R. *Acta Crystallogr., Sect. B* **1972**, *1430*. See also Olah, G. A.; Westerman, P. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3706.
- [57] For a review of destabilized carbocations, see Tidwell, T. T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 20.
- [58] Solutions of aryl-substituted vinyl cations have been reported to be stable for at least a short time at low temperatures. The NMR spectra have been obtained: Abram, T. S.; Watts, W. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 857; Siehl, H.; Carnahan Jr., J. C.; Eckes, L.; Hanack, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 675. The 1-cyclobutenyl cation has been reported to be stable in the gas phase: Franke, W.; Schwarz, H.; Stahl, D. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3493. See also Siehl, H.; Koch, E. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 575.

- [59] For a monograph, see Stang, P. J.; Rappoport, Z.; Hanack, M.; Subramanian, L. R. *Vinyl Cations*, Academic Press: NY, 1979. For reviews of aryl and vinyl cations, see Hanack, M. *Pure Appl. Chem.*, **1984**, 56, 1819; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1978**, 17, 333; *Acc. Chem. Res.*, **1976**, 9, 364; Rappoport, Z. *Reactive Intermed. (Plenum)*, **1983**, 3, 427; Ambroz, H. B.; Kemp, T. J. *Chem. Soc. Rev.*, **1979**, 8, 353; Richey Jr., H. G.; Richey, J. M. in *Olah; Schleyer, Ref. 2*, vol. 2, p. 899; Richey Jr., H. G. *Ref. 2*, p. 42; Modena, G.; Tonellato, U. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1971**, 9, 185; Stang, P. J. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1973**, 10, 205. See also Charton, M. *Mol. Struct. Energ.*, **1987**, 4, 271.
- [60] For reviews, see Bagno, A.; Scorrano, G.; More O'Ferrall, R. A. *Rev. Chem. Intermed.*, **1987**, 7, 313; Bethell, D.; Gold, V. *Ref. 2*, p. 59.
- [61] Deno, N. C.; Berkheimer, H. E.; Evans, W. L.; Peterson, H. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 2344.
- [62] For a list of stabilities of 39 typical carbocations, see Arnett, E. M.; Hofelich, T. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 2889. See also Schade, C.; Mayr, H.; Arnett, E. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 567; Schade, C.; Mayr, H. *Tetrahedron*, **1988**, 44, 5761.
- [63] Schultz, J. C.; Houle, F. A.; Beauchamp, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 3917.
- [64] Lossing, F. P.; Holmes, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 6917.
- [65] References 55, 56. See also Staley, R. H.; Wieting, R. D.; Beauchamp, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 5964; Arnett, E. M.; Petro, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 5408; Arnett, E. M.; Pienta, N. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 3329.
- [66] For discussions of the stereochemistry of carbocations, see Henderson, J. W. *Chem. Soc. Rev.*, **1973**, 2, 397; Buss, V.; Schleyer, P. v. R.; Allen, L. C. *Ref. 2*; Schleyer, P. v. R. in *Chiriodoglu Conformational Analysis*; Academic Press: NY, **1971**, p. 241; Hehre, W. J. *Acc. Chem. Res.*, **1975**, 8, 369; *Ref. 35*, p. 1561.
- [67] Olah, G. A.; DeMember, J. R.; Commeyras, A.; Bribes, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 459; Olah, G. A. et al., *Ref. 13*; Yannoni, C. S.; Kendrick, R. D.; Myhre, P. C.; Behout, D. C.; Petersen, B. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 6440.
- [68] Rauk, A.; Sorensen, T. S.; Maerker, C.; de M. Carneiro, J. W.; Sieber, S.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 3761.
- [69] For a review of bridgehead carbocations, see Fort Jr., R. C. in *Olah; Schleyer, Ref. 2*, vol. 4, p. 1783.
- [70] Della, E. W.; Schiesser, C. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 417.
- [71] Åhman, J.; Somfai, P.; Tanner, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 2785.
- [72] Della, E. W.; Head, N. J.; Janowski, W. K.; Schiesser, C. H. *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 7876.
- [73] Schleyer, P. v. R.; Fort Jr., R. C.; Watts, W. E.; Comisarow, M. B.; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 4195; Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Shih, J. G.; Krishnamurthy, V. V.; Mateescu, G. D.; Liang, G.; Sipos, G.; Buss, V.; Gund, T. M.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 2764. See also Kruppa, G. H.; Beauchamp, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 2162; Laube, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, 25, 349.
- [74] Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Fessner, W.; Kobayashi, T.; Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 8599.
- [75] de Meijere, A.; Schallner, O. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1973**, 12, 399.
- [76] For a review of crystal-structure determinations of triarylmethyl cations and other carbocations that can be isolated in stable solids, see Sundaralingam, M.; Chwang, A. K. in *Olah; Schleyer, Ref. 2*, vol. 5, p. 2427.
- [77] Sharp, D. W. A.; Sheppard, N. J. *Chem. Soc.*, **1957**, 674; Gomes de Mesquita, A. H.; MacGillvary, C. H.; Eriks, K. *Acta Crystallogr.*, **1965**, 18, 437; Schuster, I. I.; Colter, A. K.; Kurland, R. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 4679.
- [78] For reviews of the NMR spectra of carbocations, see Young, R. N. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, **1979**, 12, 261; Farnum, D. G. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1975**, 11, 123.
- [79] Olah, G. A.; White, A. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 1884; **1969**, 91, 5801. For ¹³C NMR data for additional ions, see Olah, G. A.; Donovan, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 5026; Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Liang, G. *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 2666.
- [80] Olah, G. A.; Porter, R. D.; Kelly, D. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 464.
- [81] For discussions, see Brown, H. C.; Peters, E. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 2400; **1977**, 99, 1712; Olah, G. A.; Westerman, P. W.; Nishimura, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 3548; Wolf, J. F.; Harch, P. G.; Taft, R. W.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 2902; Fliszczár, S. *Can. J. Chem.*, **1976**, 54, 2839; Kitching, W.; Adcock, W.; Aldous, G. *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 2652. See also Larsen, J. W.; Bouis, P. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 4418; Volz, H.; Shin, J.; Streicher, H. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 1297; Larsen, J. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 330.
- [82] Richard, J. P.; Amyes, T. L.; Williams, K. B. *Pure Appl. Chem.*, **1998**, 70, 2007.
- [83] Toteva, M. M.; Richard, J. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 11434.
- [84] For monographs, see Buncl, E.; Durst, T. *Comprehensive Carbanion Chemistry*, pts. A, B, and C; Elsevier: NY, **1980**, **1984**, **1987**; Bates, R. B.; Ogle, C. A. *Carbanion Chemistry*; Springer: NY, **1983**; Stowell, J. C. *Carbanions in Organic Synthesis*; Wiley: NY, **1979**; Cram, D. J. *Fundamentals of Carbanion Chemistry*; Academic Press: NY, **1965**. For reviews, see Staley, S. W. *React. Intermed. (Wiley)*, **1985**, 3, 19; Staley, S. W.; Dustman, C. K. *React. Intermed. (Wiley)*, **1981**, 2, 15; le Noble, W. J. *React. Intermed. (Wiley)*, **1978**, 1, 27; Solov'yanov, A. A.; Beletskaya, I. P. *Russ. Chem. Rev.*, **1978**, 47, 425; Isaacs, N. S. *Ref. 1*, p. 234; Kaiser, E. M.; Slocum, D. W. in *McManus, Ref. 1*, p. 337; Ebel, H. F. *Fortschr. Chem. Forsch.*, **1969**, 12, 387; Cram, D. J. *Surv. Prog. Chem.*, **1968**, 4, 45; Reutov, O. A.; Beletskaya, I. P. *Reaction Mechanisms of Organometallic Compounds*; North-Holland Publishing Co.: Amsterdam, **1968**, p. 1; Streitwieser Jr., A.; Hammons, J. H. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1965**, 3, 41. For reviews of NMR spectra of carbanions, see Young, R. N. *Ref. 78*; O'Brien, D. H. in *Comprehensive Carbanion Chemistry*, pt. A, cited above, p. 271. For a review of di-carbanions, see Thompson, C. M.; Green, D. L. C. *Tetrahedron*, **1991**, 47, 4223.
- [85] For a monograph on hydrocarbon acidity, see Reutov, O. A.; Beletskaya, I. P.; Butin, K. P. *CH-Acids*; Pergamon: Elmsford, NY, **1978**. For a review, see Fischer, H.; Rewicki, D. *Prog. Org. Chem.*, **1968**, 7, 116.
- [86] See Graul, S. T.; Squires, R. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 607; Schleyer, P. v. R.; Spitznagel, G. W.; Chandrasekhar, J. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4411.
- [87] Applequist, D. E.; O'Brien, D. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 743.
- [88] Dessy, R. E.; Kitching, W.; Psarras, T.; Salinger, R.; Chen, A.; Chivers, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 460.
- [89] For reviews, see Jones, J. R. *Surv. Prog. Chem.*, **1973**, 6, 83; Shatenshtein, A. I.; Shapiro, I. O. *Russ. Chem. Rev.*, **1968**, 37, 845.
- [90] For example, see Bordwell, F. G.; Matthews, W. S.; Vanier, N. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 442.
- [91] DePuy, C. H.; Gronert, S.; Barlow, S. E.; Bierbaum, V. M.; Damrauer, R. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 1968. The same order (for *t*-Bu, Me, *i*-Pr, and Et) was found in gas-phase cleavages of alkoxides (12-39): Tumas, W.; Foster, R. F.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 4053.
- [92] Graul, S. T.; Squires, R. R. *Ref. 86*.
- [93] For a review of allylic anions, see Richey Jr., H. G. *Ref. 2*, p. 67.
- [94] Although benzylic carbanions are more stable than the simple alkyl type, they have not proved stable enough for isolation so far. The benzyl carbanion has been formed and studied in submicrosecond times; Bockrath, B.; Dorfman, L. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 5708.
- [95] For a review of spectrophotometric investigations of this type of carbanion, see Buncl, E.; Durst, T. *Ref. 84*, p. 97.
- [96] Kinoshita, T.; Fujita, M.; Kaneko, H.; Takeuchi, K.; Yoshizawa, K.; Yamabe, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1998**, 71, 1145.
- [97] Olmstead, M. M.; Power, P. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 2174.
- [98] Eldin, S.; Whalen, D. L.; Pollack, R. M. *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 3490.
- [99] Abbotto, A.; Bradamanti, S.; Pagani, G. A. *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 449.
- [100] Perkins, M. J.; Peynircioglu, N. B. *Tetrahedron*, **1985**, 41, 225.
- [101] Okamoto, K.; Kitagawa, T.; Takeuchi, K.; Komatsu, K.; Kinoshita, T.; Anouma, S.; Nagai, M.; Miyabo, A. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 996. See also Okamoto, K.; Kitagawa, T.; Takeuchi, K.; Komatsu, K.; Miyabo, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 923.
- [102] For a review of vinylic anions, see Richey Jr., H. G. *Ref. 2*, p. 49.
- [103] For reviews of sulfur-containing carbanions, see Oae, S.; Uchida, Y. in *Patai; Rappoport; Stirling The Chemistry of Sulphones and Sulphoxides*; Wiley: NY, **1988**, p. 583; Wolfe, S. in *Bernardi; Cozzimada; Mangini Organic Sulfur Chemistry*; Elsevier, NY, **1985**, p. 133; Block, E. *Reactions of Organosulfur Compounds*; Academic Press: NY, **1978**, p. 42; Durst, T.; Viau, R. *Intra-Sci. Chem. Rep.*, **1973**, 7(3), 63. For a review of selenium-stabilized carbanions, see Reich, H. J. in *Liotta Organoselenium Chemistry*; Wiley: NY, **1987**, p. 243.
- [104] For support for this theory, see Wolfe, S.; LaJohn, L. A.; Bernardi, F.; Mangini, A.; Tonachini, G. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 3789; Wolfe, S.; Stolow, A.; LaJohn, L. A. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 4071.

- [105] Bernardi, F.; Csizmadia, I. G.; Mangini, A.; Schlegel, H. B.; Whangbo, M.; Wolfe, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 2209; Lehn, J. M.; Wipfl, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 7498; Borden, W. T.; Davidson, E. R.; Andersen, N. H.; Denniston, A. D.; Epiotis, N. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 1604; Bernardi, F.; Bottoni, A.; Venturini, A.; Mangini, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 8171.
- [106] Bernasconi, C. F.; Kittredge, K. W. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 1944.
- [107] Wetzel, D. M.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 8333.
- [108] For a review of such carbanions, see Beak, P.; Reitz, D. B. *Chem. Rev.*, **1978**, *78*, 275. See also Rondan, N. G.; Houk, K. N.; Beak, P.; Zajdel, W. J.; Chandrasekhar, J.; Schleyer, P. v. R. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 4108.
- [109] For reviews, see Werstnik, N. H. *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 205-268; Hunter, D. H.; Stothers, J. B.; Warnhoff, E. W. in *de Mayo Rearrangements in Ground and Excited States*, vol. 1; Academic Press: NY, **1980**, p. 410.
- [110] Nickon, A.; Lambert, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 1905. Also see Brown, J. M.; Occolowitz, J. L. *Chem. Commun.*, **1965**, 376; Grutzner, J. B.; Weinstein, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 6562; Staley, S. W.; Reichard, D. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 3998; Miller, B. J. *Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 751; Werstnik, N. H.; Yeroushalmi, S.; Timmins, G. *Can. J. Chem.*, **1983**, *61*, 1945; Lee, R. E.; Squires, R. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 5078; Peiris, S.; Ragauskas, A. J.; Stothers, J. B. *Can. J. Chem.*, **1987**, *65*, 789; Shiner, C. S.; Berks, A. H.; Fisher, A. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 957.
- [111] For reviews of carbanion pairs, see Hogen-Esch, T. E. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1977**, *15*, 153; Jackman, L. M.; Lange, B. C. *Tetrahedron*, **1977**, *33*, 2737. See also Ref 7.
- [112] Zook, H. D.; Gumbly, W. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 1386.
- [113] Solov' yanov, A. A.; Karpuk, A. D.; Beletskaya, I. P.; Reutov, O. A. *J. Org. Chem. USSR*, **1981**, *17*, 381. See also Solov' yanov, A. A.; Beletskaya, I. P.; Reutov, O. A. *J. Org. Chem. USSR*, **1983**, *19*, 1964.
- [114] For other evidence for the existence of carbanionic pairs, see Hogen-Esch, T. E.; Smid, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 307, 318; **1969**, *91*, 4580; Abatjoglou, A. G.; Eliel, E. L.; Kuyper, L. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 8262; Solov' yanov, A. A.; Karpuk, A. D.; Beletskaya, I. P.; Reutov, V. M. *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **1977**, *237*, 668; DePalma, V. M.; Arnett, E. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 3514; Buncl, E.; Menon, B. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 317; O'Brien, D. H.; Russell, C. R.; Hart, A. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 633; Streitwieser Jr., A.; Shen, C. C. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *327*; Streitwieser Jr., A. *Acc. Chem. Res.*, **1984**, *17*, 353.
- [115] See Schade, C.; Schleyer, P. v. R.; Geissler, M.; Weiss, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, *21*, 902.
- [116] Ellison, G. B.; Engelking, P. C.; Lineberger, W. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 2556.
- [117] Retention of configuration has never been observed with simple carbanions. Cram has obtained retention with carbanions stabilized by resonance. However, these carbanions are known to be planar or nearly planar, and retention was caused by asymmetric solvation of the planar carbanions (see p. 764).
- [118] For other evidence that carbanions are pyramidal, see Streitwieser Jr., A.; Young, W. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 529; Peoples, P. R.; Grutzner, J. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 4709.
- [119] Curtin, D. Y.; Harris, E. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 2716, 4519; Braude, E. A.; Coles, J. A. *J. Chem. Soc.*, **1951**, 2078; Nesmeyanov, A. N.; Borisov, A. E. *Tetrahedron*, **1957**, *1*, 158. Also see Miller, S. I.; Lee, W. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 6313; Hunter, D. H. *Cram, D. J. J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 5478; Walborsky, H. M.; Turner, L. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 2273; Arnett, J. F.; Walborsky, H. M. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 3678; Feit, B.; Melamed, U.; Speer, H.; Schmidt, R. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 775; Chou, P. K.; Kass, S. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 4357.
- [120] Walborsky, H. M.; Motes, J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 2445; Motes, J. M.; Walborsky, H. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 3697; Boche, G.; Harms, K.; Marsch, M. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 6925. For a monograph on cyclopropyl anions, cations, and radicals, see Boche, G.; Walborsky, H. M. *Cyclopropane Derived Reactive Intermediates*; Wiley: NY, **1990**. For a review, see Boche, G.; Walborsky, H. M. in Rappoport *The Chemistry of the Cyclopropyl Group*, pt. 1; Wiley: NY, **1987**, p. 701 (the monograph includes and updates the review).
- [121] See the discussion in Cram, D. J. *Fundamentals of Carbanion Chemistry*; Academic Press: NY, **1965**, p. 85.
- [122] Cram, D. J.; Wingrove, A. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 1496; Goering, H. L.; Towns, D. L.; Dittmer, B. *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 736; Corey, E. J.; Lowry, T. H. *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 803; Bordwell, F. G.; Phillips, D. D.; Williams Jr., J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 426; Annunziata, R.; Cinquini, M.; Colonna, S.; Cozzi, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 1005; Chassaigne, G.; Marquet, A.; Corset, J.; Froment, F. *J. Organomet. Chem.*, **1982**, *232*, 293. For a discussion, see Ref. 121, p. 105. Also see Hirsch, R.; Hoffmann, R. W. *Chem. Ber.*, **1992**, *125*, 975.
- [123] Hoffmann, R. W.; Rühl, T.; Chemla, F.; Zahneisen, T. *Liebigs Anti. Chem.*, **1992**, 719.
- [124] Rychnovsky, S. D.; Plzak, K.; Pickering, D. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 6799.
- [125] Reich, H. J.; Medina, M. A.; Bowe, M. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 11003.
- [126] Jenkins, P. R.; Symons, M. C. R.; Booth, S. E.; Swain, C. J. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 3543.
- [127] Boche, G.; Marsch, M.; Harms, K.; Sheldrick, G. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1985**, *24*, 573; Gais, H.; Müller, J.; Vollhardt, J.; Lindner, H. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 4002. For a contrary view, see Trost, B. M.; Schmufl, N. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 396.
- [128] Grossert, J. S.; Hoyle, J.; Cameron, T. S.; Roe, S. P.; Vincent, B. R. *Can. J. Chem.*, **1987**, *65*, 1407.
- [129] For a monograph, see Elschenbroich, C.; Salzer, A. *Organometallics*; VCH: NY, **1989**. For reviews, see Oliver, J. P. in Hartley; Patai *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, vol. 2; Wiley: NY, **1985**, p. 789; Coates, G. E.; Green, M. L. H.; Wade, K. *Organometallic Compounds*, 3rd ed., vol. 1; Methuen: London, **1967**. For a review of the structures of organodialkyl compounds, see Grovenstein Jr., E. in *Bull. Durst. Ref. 84*, pt. C, p. 175.
- [130] For a review of X-ray crystallographic studies of organic compounds of the alkali metals, see Schade, C.; Schleyer, P. v. R. *Adv. Organomet. Chem.*, **1987**, *27*, 169.
- [131] X-ray crystallography of potassium, rubidium, and cesium methyls shows completely ionic crystal lattices: Weiss, E.; Sauermannt, G. *Chem. Ber.*, **1970**, *103*, 265; Weiss, E.; Köster, H. *Chem. Ber.*, **1977**, *110*, 717.
- [132] For reviews of the structure of alkyllithium compounds, see Setzer, W. N.; Schleyer, P. v. R. *Adv. Organomet. Chem.*, **1985**, *24*, 353; Schleyer, P. v. R. *Pure Appl. Chem.*, **1984**, *56*, 151; Brown, T. L. *Pure Appl. Chem.*, **1970**, *23*, 447. *Adv. Organomet. Chem.*, **1965**, *3*, 365; Kovrizhnykh, E. A.; Shtanshtein, A. I. *Russ. Chem. Rev.*, **1969**, *38*, 840. For reviews of the structures of lithium enolates and related compounds, see Boche, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1989**, *28*, 277; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1988**, *27*, 1624. For a review of the use of NMR to study these structures, see Günther, H.; Moskau, D.; Bast, P.; Schmalz, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987**, *26*, 1212. For monographs on organolithium compounds, see Wakefield, B. J. *Organolithium Methods*; Academic Press: NY, **1988**, *The Chemistry of Organolithium Compounds*; Pergamon: Elmsford, NY, **1974**.
- [133] Lewis, H. L.; Brown, T. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 4664; Brown, T. L.; Rogers, M. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 1859; Weiner, M. A.; Vogel, G.; West, R. *Inorg. Chem.*, **1962**, *1*, 654.
- [134] Fraenkel, G.; Henrichs, M.; Hewitt, M.; Su, B. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 255; Thomas, R. D.; Jensen, R. M.; Young, T. C. *Organometallics*, **1987**, *6*, 565. See also Kaufman, M. J.; Gronert, S.; Streitwieser Jr., A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 2829.
- [135] Wittig, G.; Meyer, F. J.; Lange, G. *Liebigs Ann. Chem.*, **1951**, *571*, 167. See also McGarrity, J. F.; Ogle, C. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 1805; Bates, T. F.; Clarke, M. T.; Thomas, R. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 5109.
- [136] Brown, T. L.; Dickerhoff, D. W.; Bafus, D. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 1371; Chinn Jr., J. W.; Lagow, R. L. *Organometallics*, **1984**, *3*, 75; Plavšić, D.; Sraic, D.; Klasanec, L. *J. Phys. Chem.*, **1986**, *90*, 2075.
- [137] Dietrich, H. *Acta Crystallogr.*, **1963**, *16*, 681; Weiss, E.; Lucken, E. A. C. *J. Organomet. Chem.*, **1964**, *2*, 197; Weiss, E.; Sauermannt, G.; Thirase, G. *Chem. Ber.*, **1983**, *116*, 74.
- [138] Bauer, W.; Winchester, W. R.; Schleyer, P. v. R. *Organometallics*, **1987**, *6*, 2371.
- [139] Fraenkel, G.; Chow, A.; Winchester, W. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 6190.
- [140] For reviews, see Ashby, E. C. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1972**, 2133, Q. *Rev. Chem. Soc.*, **1967**, *21*, 259; Wakefield, B. J. *Organomet. Chem. Rev.*, **1966**, *1*, 131; Bell, N. A. *Educ. Chem.*, **1973**, 143.
- [141] Schlenk, W.; Schlenk Jr., W. *Bericht. Chem.*, **1929**, *62B*, 920.
- [142] See Parris, G.; Ashby, E. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 1206; Salinger, R. M.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 1782; Kirrman, A.; Hamelin, R.; Hayes, S. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1963**, 1395.

- [143] Guggenberger, L. J.; Rundle, R. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5375; Stucky, G.; Rundle, R. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 4825.
- [144] Weiss, E. *Chem. Ber.*, **1965**, *98*, 2805.
- [145] Ashby, E. C.; Smith, M. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 4363; Vreugdenhil, A. D.; Blomberg, C. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1963**, *82*, 453, 461.
- [146] Benn, R.; Lehmkühl, H.; Mehler, K.; Rufinska, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, *23*, 534.
- [147] Smith, M. B.; Becker, W. E. *Tetrahedron*, **1966**, *22*, 3027.
- [148] Evans, D. F.; Fazakerley, V. *Chem. Commun.*, **1968**, 974.
- [149] Ducom, J. *Bull. Chem. Soc. Fr.*, **1971**, 3518, 3523, 3529.
- [150] Ashby, E. C.; Parris, G.; Walker, F. *Chem. Commun.*, **1969**, 1464; Parris, G.; Ashby, E. C. Ref. 142.
- [151] Ashby, E. C.; Walker, F. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 3821.
- [152] Parris, G.; Ashby, E. C. Ref. 142.
- [153] Ashby, E. C.; Smith, M. B. Ref. 145.
- [154] Whitesides, G. M.; Witanowski, M.; Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 2854; Whitesides, G. M.; Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 4878. Also see Witanowski, M.; Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 737; Fraenkel, G.; Cottrell, C. E.; Dix, D. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 1704; Pechhold, E.; Adams, D. G.; Fraenkel, G. *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 1368; Maercker, A.; Geuss, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1971**, *10*, 270.
- [155] Nichols, M. A.; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 1568.
- [156] Stiemeling, U.; Redecker, T.; Neumann, B.; Stammier, H.-G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 5507.
- [157] Ruhlandt-Senge, K.; Ellison, J. J.; Wehmschulte, R. J.; Pauer, F.; Power, P. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 11353.
- [158] Sorger, K.; Bauer, W.; Schleyer, P. v. R.; Stalke, D. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, *34*, 1594.
- [159] Reich, H. J.; Green, D. P.; Medina, M. A.; Goldenberg, W. S.; Gudmundsson, B. Ö.; Dykstra, R. R.; Phillips, N. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 7201.
- [160] Bauer, W.; Griesinger, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 10871.
- [161] Stork, G.; Hadrlik, P. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 4464; Bernstein, M. P.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 789; Bernstein, M. P.; Romesberg, F. E.; Fuller, D. J.; Harrison, A. T.; Collum, D. B.; Liu, Q. Y.; Williard, P. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 5100; Collum, D. B. *Acc. Chem. Res.*, **1992**, *25*, 448.
- [162] Jackman, L. M.; Szeverenyi, N. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 4954; Jackman, L. M.; Lange, B. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 4494.
- [163] Jackman, L. M.; Lange, B. C. *Tetrahedron*, **1977**, *33*, 2737.
- [164] Williard, P. G.; Carpenter, G. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 462; Williard, P. G.; Carpenter, G. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 3345; Amstutz, R.; Schweizer, W. B.; Seebach, D.; Dunitz, J. D. *Helv. Chim. Acta*, **1981**, *64*, 2617; Seebach, D.; Amstutz, D.; Dunitz, J. D. *Helv. Chim. Acta*, **1981**, *64*, 2622.
- [165] Seebach, D.; Amstutz, R.; Laube, T.; Schweizer, W. B.; Dunitz, J. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 5403.
- [166] Abu Hasanayn, F.; Streitwieser, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 8136.
- [167] Abbotto, A.; Streitwieser, A.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 11255.
- [168] Carlier, P. R.; Lucht, B. L.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 11602.
- [169] DeLong, G. T.; Pannell, D. K.; Clarke, M. T.; Thomas, R. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 7013.
- [170] Walborsky, H. M.; Hamdouchi, C. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 1187.
- [171] For a review of such reactions, see Durst, T. in Bunzel; Durst, Ref. 84, pt. B, p. 239.
- [172] For a review, see Guthrie, R. D. in Bunzel; Durst, Ref. 84, pt. A, p. 197.
- [173] Arnett, E. M.; Molter, K. E.; Marchot, E. C.; Donovan, W. H.; Smith, P. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 3788. See also Ref. 101.
- [174] For monographs, see Alfassi, Z. B. *N-Centered Radicals*, Wiley, Chichester, **1998**; Alfassi, Z. B. *Peroxy Radicals*, Wiley, Chichester, **1997**; Alfassi, Z. B. *Chemical Kinetics of Small Organic Radicals*, 4 vols.; CRC Press: Boca Raton, FL, **1988**; Nonhebel, D. C.; Tedder, J. M.; Walton, J. C. *Radicals*; Cambridge University Press: Cambridge, **1979**; Nonhebel, D. C.; Walton, J. C. *Free-Radical Chemistry*; Cambridge University Press: Cambridge, **1974**; Kochi, J. K. *Free Radicals*, 2 vols.; Wiley: NY, **1973**; Hay, J. M. *Reactive Free Radicals*; Academic Press: NY, **1974**; Pryor, W. A. *Free Radicals*; McGraw-Hill: NY, **1966**. For reviews, see Kaplan, L. *React. Intermed. (Wiley)*, **1985**, *3*, 227; **1981**, *2*, 251; **1978**, *1*, 163; Griller, D.; Ingold, K. U. *Acc. Chem. Res.*, **1976**, *9*, 13; Huyser, E. S. in McManus, Ref. 1, p. 1; Isaacs, Ref. 1, p. 294.
- [175] For a review of the use of matrices to study radicals and other unstable species, see Dunkin, I. R. *Chem. Rev.*, **1980**, *9*, 1; JACOX, M. E. *Rev. Chem. Intermed.*, **1978**, *2*, 1. For a review of the study of radicals at low temperatures, see Mile, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1968**, *7*, 507.
- [176] For a review of IR spectra of radicals trapped in matrices, see Andrews, L. *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **1971**, *22*, 109.
- [177] Sullivan, P. J.; Koski, W. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 384.
- [178] For monographs, see Wertz, J. E.; Bolton, J. R. *Electron Spin Resonance*; McGraw-Hill: NY, **1972** (reprinted by Chapman and Hall: NY, and Methuen: London, **1986**); Assenheim, H. M. *Introduction to Electron Spin Resonance*; Plenum: NY, **1967**; Bersohn, R.; Baird, J. C. *An Introduction to Electron Paramagnetic Resonance*; W. A. Benjamin: NY, **1966**. For reviews, see Bunce, N. J. *J. Chem. Educ.*, **1987**, *64*, 907; Hirota, N.; Ohya-Nishiguchi, H. in Bernasconi *Investigation of Rates and Mechanisms of Reactions*, 4th ed., pt. 2; Wiley: NY, **1986**, p. 605; Griller, D.; Ingold, K. U. *Acc. Chem. Res.*, **1980**, *13*, 193; Norman, R. O. C. *Chem. Rev.*, **1980**, *8*, 1; Fischer, H. in Kochi, Ref. 174, vol. 2, p. 435; Russell, G. A. in Nachod; Zuckerman *Determination of Organic Structures by Physical Methods*, vol. 3; Academic Press: NY, **1971**, p. 293; Raasat, A. *Pure Appl. Chem.*, **1971**, *25*, 623; Kevan, L. *Methods Free Radical Chem.*, **1969**, *1*, 1; Geske, D. H. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1967**, *4*, 125; Norman, R. O. C.; Gilbert, B. C. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1967**, *5*, 53; Schneider, F.; Möbius, K.; Plato, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1965**, *4*, 856. For a review on the application of ESR to photochemistry, see Wan, J. K. S. *Adv. Photochem.*, **1974**, *9*, 1. For a review of the related ENDOR method, see Kutreck, H.; Kirste, B.; Lubitz, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, *23*, 173. See also Poole Jr., C. P. *Electron Spin Resonance. A Comprehensive Treatise on Experimental Techniques*, 2nd ed.; Wiley: NY, **1983**.
- [179] Davies, A. G. *Chem. Soc. Rev.*, **1993**, *22*, 299.
- [180] For reviews of the use of ESR spectra to determine structures, see Walton, J. C. *Rev. Chem. Intermed.*, **1984**, *5*, 249; Kochi, J. K. *Adv. Free-Radical Chem.*, **1975**, *5*, 189. For ESR spectra of a large number of free radicals, see Bielski, B. H. J.; Gebicki, J. M. *Atlas of Electron Spin Resonance Spectra*; Academic Press: NY, **1967**.
- [181] For reviews, see Janzen, E. G.; Haire, D. L. *Adv. Free Radical Chem. (Greenwich, Conn.)*, **1990**, *1*, 253; Gasanov, R. G.; Freidlina, R. Kh. *Russ. Chem. Rev.*, **1987**, *56*, 264; Perkins, M. J. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1980**, *17*, 1; Zubarev, V. E.; Belevskii, V. N.; Bugaenko, L. T. *Russ. Chem. Rev.*, **1979**, *48*, 729; Evans, C. A. *Aldrichimica Acta*, **1979**, *12*, 23; Janzen, E. G. *Acc. Chem. Res.*, **1971**, *4*, 31. See also the collection of papers on this subject in *Can. J. Chem.*, **1982**, *60*, 1379.
- [182] Becker, D. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 905; Becker, D. A.; Natero, R.; Echegoyen, L.; Lawson, R. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1998**, 1289. Also see Klivenyi, P.; Matthews, R. T.; Wermer, M.; Yang, L.; MacGarvey, U.; Becker, D. A.; Natero, R.; Beal, M. F. *Exp. Neurobiol.*, **1998**, *152*, 163.
- [183] For a series of papers on nitroxide radicals, see *Pure Appl. Chem.*, **1990**, *62*, 177.
- [184] Janzen, E. G.; Zhang, Y.-K. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 5441.
- [185] Grossi, L.; Strazzari, S. *Chem. Commun.*, **1997**, 917.
- [186] Timberlake, J. W.; Chen, T. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 6043; Tanko, J. M.; Brammer Jr., L. E.; Hervas, M.; Campos, K. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1994**, 1407.
- [187] Ward, H. R.; Lawler, R. G.; Cooper, R. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 746; Bargon, J.; Fischer, H.; Johnsen, U. Z. *Naturforsch., Teil A*, **1967**, *22*, 1551; Bargon, J.; Fischer, H. Z. *Naturforsch., Teil A*, **1967**, *22*, 1556; Lepley, A. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 749; Lepley, A. R.; Landau, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 748.
- [188] For a monograph on CIDNP, see Lepley, R. L.; Closs, G. L. *Chemically Induced Magnetic Polarization*; Wiley: NY, **1973**. For reviews, see Adrian, F. J. *Rev. Chem. Intermed.*, **1986**, *7*, 173; Closs, G. L.; Miller, R. J.; Redwine, O. D. *Acc. Chem. Res.*, **1985**, *18*, 196; Lawler, R. G.; Ward, H. R. in Nachod; Zuckerman, Ref. 178, vol. 5, 1973, p. 99; Ward, H. R. in Kochi, Ref. 174, vol. 1, p. 239; *Acc. Chem. Res.*, **1972**, *5*, 18; Closs, G. L. *Adv. Magn. Reson.*, **1974**, *7*, 157; Lawler, R. G. *Acc. Chem. Res.*, **1972**, *5*, 25; Kaptain, R. *Adv. Free Radical Chem.*, **1975**, *5*, 319; Bethell, D.; Brinkman, M. R. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1973**, *10*, 53.

- [189] A related technique is called CIDEP. For a review, see Hore, P. J.; Joslin, C. G.; McLauchlan, K. A. *Chem. Soc. Rev.*, **1979**, 8, 29.
- [190] Ward, H. R.; Lawler, R. G.; Cooper, R. A. *Ref.* 187.
- [191] It has been shown that CIDNP can also arise in cases where para hydrogen (H_2 in which the nuclear spins are opposite) is present: Eisen Schmid, T. C.; Kirss, R. U.; Deutsch, P. P.; Hommeltoft, S. I.; Eisenberg, R.; Bargon, J.; Lawler, R. G.; Balch, A. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 8089.
- [192] For a discussion, see Robaugh, D. A.; Stein, S. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 3224.
- [193] For a monograph on stable radicals, including those in which the unpaired electron is not on a carbon atom, see Forrester, A. R.; Hay, J. M.; Thomson, R. H. *Organic Chemistry of Stable Free Radicals*; Academic Press: NY, **1968**.
- [194] For an electron diffraction study of the allyl radical, see Vajda, E.; Tremmel, J.; Rozsondai, B.; Hargittai, I.; Maltsev, A. K.; Kagramanov, N. D.; Nefedov, O. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 4352.
- [195] For a review, see Sholle, V. D.; Rozantsev, E. G. *Russ. Chem. Rev.*, **1973**, 42, 1011.
- [196] Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1900**, 22, 757; *Ber.*, **1900**, 33, 3150.
- [197] Hexaphenylethane has still not been prepared, but substituted compounds [hexakis(3,5-di-*tert*-butyl-4-biphenyl)ethane and hexakis(3,5-di-*tert*-butylphenyl)ethane] have been shown by X-ray crystallography to be nonbridged hexaarylethanes in the solid state: Stein, M.; Winter, W.; Rieker, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1978**, 17, 692; Yannoni, N.; Kahr, B.; Mislou, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 6670. In solution, both dissociate into free radicals.
- [198] Lankamp, H.; Nauta, W. T.; MacLean, C. *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 249; Staab, H. A.; Brettschneider, H.; Brunner, H. *Chem. Ber.*, **1970**, 103, 1101; Volz, H.; Lotsch, W.; Schnell, H. *Tetrahedron*, **1970**, 26, 5343; McBride, J. *Tetrahedron*, **1974**, 30, 2009. See also Guthrie, R. D.; Weisman, G. R. *Chem. Commun.*, **1969**, 1316; Takeuchi, H.; Nagai, T.; Tokura, N. *Bull. Chem. Soc., Jpn.*, **1971**, 44, 753. For an example where a secondary benilic radical undergoes this type of dimerization, see Peyman, A.; Peters, K.; von Schnering, H. G.; Rüdhardt, C. *Chem. Ber.*, **1990**, 123, 1899.
- [199] For a review of steric effects in free-radical chemistry, see Rüdhardt, C. *Top. Curr. Chem.*, **1980**, 88, 1.
- [200] Sabacky, M. J.; Johnson Jr., C. S.; Smith, R. G.; Gutowsky, H. S.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 2054.
- [201] Müller, E.; Moosmayer, A.; Rieker, A.; Scheffler, K. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 3877. See also Neugebauer, F. A.; Hellwinkel, D.; Aulmich, G. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 4871.
- [202] Kaba, R. A.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 523.
- [203] Zarkadis, A. K.; Neumann, W. P.; Marx, R.; Uzick, W. *Chem. Ber.*, **1985**, 118, 450; Zarkadis, A. K.; Neumann, W. P.; Uzick, W. *Chem. Ber.*, **1985**, 118, 1183.
- [204] Dünnebacke, D.; Neumann, W. P.; Penenory, A.; Stewen, U. *Chem. Ber.*, **1989**, 122, 533.
- [205] For reviews, see Ballester, M. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1989**, 25, 267; see pp. 354-405, *Acc. Chem. Res.*, **1985**, 18, 380. See also He garty, A. F.; O' Neill, P. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 901.
- [206] Fort Jr., R. C.; Hrovat, D. A.; Borden, W. T. *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 211.
- [207] Galli, C.; Guarneri, A.; Koch, H.; Mencarelli, P.; Rappoport, Z. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 4072.
- [208] Giese, B.; Damm, W.; Wetterich, F.; Zeltz, H.-G.; Rancourt, J.; Guindon, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 5885.
- [209] For reviews, see Sustmann, R.; Korth, H. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1990**, 26, 131; Viehe, H. G.; Janousek, Z.; Merényi, R.; Stella, L. *Acc. Chem. Res.*, **1985**, 18, 148.
- [200] For a summary of the evidence, see Pasto, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 8164. See also Ref. 209.
- [211] See, for example Korth, H.; Lommes, P.; Sustmann, R.; Sylvander, L.; Stella, L. *New J. Chem.*, **1987**, 11, 365; Sakurai, H.; Kyushin, S.; Nakadaira, Y.; Kira, M. *J. Phys. Org. Chem.*, **1988**, 1, 197; Rhodes, C. J.; Roduner, E. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 1437; Viehe, H. G.; Merényi, R.; Janousek, Z. *Pure Appl. Chem.*, **1988**, 60, 1635; Creary, X.; Sky, A. F.; Mehrsheikh-Mohammadi, M. E. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 6839; Bordwell, F. G.; Lynch, T. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 7558.
- [212] See, for example Beckhaus, H.; Rüdhardt, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987**, 26, 770; Neumann, W. P.; Penenory, A.; Stewen, U.; Lehnig, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 5845; Bordwell, F. G.; Bausch, M. J.; Cheng, J. P.; Cripe, T. H.; Lynch, T. Y.; Mueller, M. E. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 58; Bordwell, F. G.; Harrelson Jr., J. A. *Can. J. Chem.*, **1990**, 68, 1714.
- [213] See Pasto, D. J. *Ref.* 210.
- [214] Jiang, X.; Li, X.; Wang, K. *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 5648.
- [215] For reviews of radicals with the unpaired electron on atoms other than carbon, see, in Kochi, J. K. *Ref.* 174, vol. 2, the reviews by Nelson, S. F. p. 527 (N-centered); Bentrude, W. G. p. 595 (P-centered); Kochi, J. K. p. 665 (O-centered); Kice, J. L. p. 711 (S-centered); Sakurai, H. p. 741 (Si, Ge, Sn, and Pb-centered).
- [216] Neiman, M. B.; Rozantsev, E. G.; Mamedova, Yu. G. *Nature London*, **1963**, 200, 256. For reviews of such radicals, see Aurich, H. G. in Patai *The Chemistry of Functional Groups, Supplement F*, pt. 1; Wiley: NY, **1982**, p. 565 [This review has been reprinted, and new material added, in Breuer, E.; Aurich, H. G.; Nielsen, A. *Nitrones, Nitronates, and Nitroxides*; Wiley: NY, **1989**, p. 313]; Rozantsev, E. G.; Sholle, V. D. *Synthesis*, **1971**, 190, 401.
- [217] See Ballester, M.; Veciana, J.; Riera, J.; Castañer, J.; Armet, O.; Rovira, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 982.
- [218] Janzen, E. G.; Chen, G.; Bray, T. M.; Reinke, L. A.; Poyer, J. L.; McCay, P. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1993**, 1983.
- [219] Renzikov, V. A.; Volodarsky, L. B. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 2239.
- [220] It has been claimed that relative *D* values do not provide such a measure: Nicholas, A. M. de P.; Arnold, D. R. *Can. J. Chem.*, **1984**, 62, 1850, 1860.
- [221] Except where noted, these values are from Kerr, J. A. in *West Handbook of Chemistry and Physics*, 69th ed.; CRC Press: Boca Raton, FL, **1988**, p. F-183. For another list of *D* values, see McMillen, D. F.; Golden, D. M. *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **1982**, 33, 493. See also Tsang, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 2872; Holmes, J. L.; Lossing, F. P.; Maccoll, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 7339; Holmes, J. L.; Lossing, F. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 7343; Roginskii, V. A. *J. Org. Chem. USSR*, **1989**, 25, 403.
- [222] Zhang, X.-M. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 1872.
- [223] Brocks, J. J.; Beckhaus, H.-D.; Beckwith, A. L. J.; Rüdhardt, C. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 1935.
- [224] For a review of cyclopropyl radicals, see Walborsky, H. M. *Tetrahedron*, **1981**, 37, 1625. See also Boche, G.; Walborsky, H. M. *Ref.* 120.
- [225] This value is from Gutman, D. *Acc. Chem. Res.*, **1990**, 23, 375.
- [226] For a review, see Kaplan, L. in Kochi, *Ref.* 174, vol. 2, p. 361.
- [227] See, for example, Cole, T.; Pritchard, D. E.; Davidson, N.; McConnell, H. M. *Mol. Phys.*, **1958**, 1, 406; Fessenden, R. W.; Schuler, R. H. *J. Chem. Phys.*, **1963**, 39, 2147; Symons, M. C. R. *Nature (London)*, **1969**, 222, 1123; *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 207; Bonazzola, L.; Leray, E.; Roncin, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 8348; Giese, B.; Beckhaus, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1978**, 17, 594; *Ref.* 116. See, however, Paddon-Row, M. N.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 5047.
- [228] There are a few exceptions. See page 899.
- [229] Herzberg, G.; Shoosmith, J. *Can. J. Phys.*, **1956**, 34, 523; Herzberg, G. *Proc. R. Soc. London, Ser. A*, **1961**, 262, 291. See also Tan, L. Y.; Winer, A. M.; Pimentel, G. C. *J. Chem. Phys.*, **1972**, 57, 4028; Yamada, C.; Hirota, E.; Kawaguchi, K. *J. Chem. Phys.*, **1981**, 75, 5256.
- [230] Andrews, L.; Pimentel, G. C. *J. Chem. Phys.*, **1967**, 47, 3637; Milligan, D. E.; Jacox, M. E. *J. Chem. Phys.*, **1967**, 47, 5146.
- [231] Tamura, R.; Susuki, S.; Azuma, N.; Matsumoto, A.; Todda, F.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 6820.
- [232] Rychnovsky, S. D.; Powers, J. P.; LePage, T. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 8375.
- [233] Lorand, J. P.; Chodroff, S. D.; Wallace, R. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 5266; Humphrey, L. B.; Hodgson, B.; Pincock, R. E. *Can. J. Chem.*, **1968**, 46, 3099; Oberlinner, A.; Rüdhardt, C. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 4685; Danen, W. C.; Tipton, T. J.; Saunders, D. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 5186; Fort Jr., R. C.; Hiti, J. *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 3968; Lomas, J. S. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 2627.
- [234] Fessenden, R. W.; Schuler, R. H. *J. Chem. Phys.*, **1965**, 43, 2704; Rogers, M. T.; Kispert, L. D. *J. Chem. Phys.*, **1967**, 46, 3193; Pauling, L. *J. Chem. Phys.*, **1969**, 51, 2767.
- [235] For example, 1,1-dichloroalkyl radicals are closer to planarity than the corresponding 1,1-difluoro radicals, though still not planar: Chen, K. S.; Tang, D. Y. H.; Montgomery, L. K.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 2201. For a discussion, see Krusic, P. J.; Bingham, R. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 230.

- [236] See Deycard, S.; Hughes, L.; Luszyk, J.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 4954.
- [237] Adrian, F. J. *J. Chem. Phys.*, **1958**, *28*, 608; Andersen, P. *Acta Chem. Scand.*, **1965**, *19*, 629.
- [238] Kubota, S.; Matsushita, M.; Shida, T.; Abu-Ragab, A.; Symons, M. C. R.; Wyatt, J. L. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1995**, *68*, 140.
- [239] For a monograph, see Borden, W. T. *Diradicals*; Wiley: NY, **1982**. For reviews, see Johnston, L. J.; Scainio, J. C. *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 521; Doubleday Jr., C.; Turro, N. J.; Wang, J. *Acc. Chem. Res.*, **1989**, *22*, 199; Scheffer, J. R.; Trotter, J. *Rev. Chem. Intermed.*, **1988**, *9*, 271; Wilson, R. M. *Org. Photochem.*, **1985**, *7*, 339; Borden, W. T. *React. Intermed. (Wiley)*, **1985**, *3*, 151; **1981**, *2*, 175; Borden, W. T.; Davidson, E. R. *Acc. Chem. Res.*, **1981**, *14*, 69; Salem, L.; Rowland, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1972**, *11*, 92; Salem, L. *Pure Appl. Chem.*, **1973**, *33*, 317; Jones II, G. J. *Chem. Educ.*, **1974**, *51*, 175; Morozova, I. D.; Dyatkina, M. E. *Russ. Chem. Rev.*, **1968**, *37*, 376. See also Döhnert, D.; Koucky, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 1789. For a series of papers on diradicals, see *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 735.
- [240] For reviews of trimethylenemethane, see Borden, W. T.; Davidson, E. R. *Ann. Rev. Phys. Chem.*, **1979**, *30*, 125; Bergman, R. G. in Kochi, Ref. 174, vol. 1, p. 141.
- [241] For discussions of the triplet state, see Wagner, P. J.; Hammond, G. S. *Adv. Photochem.*, **1968**, *5*, 21; Turro, N. J. *J. Chem. Educ.*, **1969**, *46*, 2. For a discussion of ESR spectra of triplet states, see Wasserman, E.; Hutton, R. S. *Acc. Chem. Res.*, **1977**, *10*, 27. For the generation and observation of triplet 1,3-biradicals see Ichinose, N.; Mizuno, K.; Otsuji, Y.; Caldwell, R. A.; Helms, A. M. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 3176.
- [242] Matsuda, K.; Iwamura, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1998**, 1023. Also see Roth, W. R.; Wollweber, D.; Offerhaus, R.; Rekowski, V.; Lenmartz, H.-W.; Sustmann, R.; Müller, W. *Chem. Ber.*, **1993**, *126*, 2701.
- [243] Inoue, K.; Iwamura, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 927. Also see Ulrich, G.; Ziessel, R.; Luneau, D.; Rey, P. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 1211.
- [244] Engel, P. S.; Lowe, K. L. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 2267.
- [245] For a summary of methods of radical formation, see Giese, B. *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*; Pergamon: Elmsford, NY, **1986**, p. 267. For a review on formation of free radicals by thermal cleavage, see Brown, R. F. C. *Pyrolytic Methods in Organic Chemistry*; Academic Press: NY, **1980**, p. 44.
- [246] It is also possible for free radicals to be formed by the collision of two nonradical species. For a review, see Harmony, J. A. K. *Methods Free-Radical Chem.*, **1974**, *5*, 101.
- [247] For a review of homolytic cleavage of carbon-metal bonds, see Barker, P. J.; Winter, J. N. in Hartley; Patai, Ref. 129, p. 151.
- [248] For a review of free radical mechanisms involving peroxides in solution, see Howard, J. A. in Patai *The Chemistry of Peroxides*; Wiley: NY, **1983**, p. 235. For a review of pyrolysis of peroxides in the gas phase, see Batt, L.; Liu, M. T. H. in the same volume, p. 685. See also Chateaufneuf, J.; Luszyk, J.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 2877, 2886; Matsuyama, K.; Sugiura, T.; Minoshima, Y. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 5520; Ryzhkov, L. R. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 2801.
- [249] For a review of the cleavage of azoalkanes, see Engel, P. S. *Chem. Rev.*, **1980**, *80*, 99. For summaries of later work, see Adams, J. S.; Burton, K. A.; Andrews, B. K.; Weisman, R. B.; Engel, P. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 7935; Schmittel, M.; Richardt, C. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 2750. Cossy, J.; Ranaivosoa, J.-L.; Belosta, V. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 8161.
- [250] Courtneidge, J. L. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 3053.
- [251] Pasto, D. J.; Cottard, F. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 4303.
- [252] Johnston, L. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1993**, *93*, 251.
- [253] For reviews of termination reactions, see Pilling, M. J. *Int. J. Chem. Kinet.*, **1989**, *21*, 267; Khudiyakov, I. V.; Levin, P. P.; Kuz'min, V. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1980**, *49*, 982; Gibian, M. J.; Corley, R. C. *Chem. Rev.*, **1973**, *73*, 441.
- [254] LeTadic-Biadatti, M.-H.; Newcomb, M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1996**, 1467.
- [255] For a review of the oxidation and reduction of free radicals, see Khudiyakov, I. V.; Kuz'min, V. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1978**, *47*, 22.
- [256] For a monograph, see Kaiser, E. T.; Kevan, L. *Radical Ions*; Wiley: NY, **1968**. For reviews, see Gerson, F.; Huber, W. *Acc. Chem. Res.*, **1987**, *20*, 85; Todres, Z. V. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 2771; Russell, G. A.; Norris, R. K. in McManus, Ref. 1, p. 423; Holy, N. L.; Marcum, J. D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1971**, *10*, 115; Bilevitch, K. A.; Okhlobystin, O. Yu. *Russ. Chem. Rev.*, **1968**, *37*, 954; Szwarc, M. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1968**, *6*, 322. For a related review, see Chanon, M.; Rajzmann, M.; Chanon, F. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 6193. For a series of papers on this subject, see *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 6097.
- [258] For a review of semiquinones, see Depew, M. C.; Wan, J. K. S. in Patai; Rappoport *The Chemistry of the Quinonoid Compounds*, vol. 2, pt. 2; Wiley: NY, **1988**, p. 963.
- [259] For a review of ketyls, see Russell, G. A. in Patai; Rappoport *The Chemistry of Enones*, pt. 1; Wiley: NY, **1989**, p. 471. See Davies, A. G.; Neville, A. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1992**, 163, 171 for ketyl and thioketyl cation radicals.
- [260] For reviews, see Roth, H. D. *Acc. Chem. Res.*, **1987**, *20*, 343; Courtneidge, J. L.; Davies, A. G. *Acc. Chem. Res.*, **1987**, *20*, 90; Hammerich, O.; Parker, V. D. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1984**, *20*, 55; Symons, M. C. R. *Chem. Soc. Rev.*, **1984**, *13*, 393; Bard, A. J.; Ledwith, A.; Shine, H. J. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1976**, *13*, 155.
- [261] Gerson, F.; Scholz, M.; Hansen, H.-J.; Uebelhart, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1995**, 215.
- [262] Neugebauer, F. A.; Funk, B.; Staab, H. A. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 4755. See Stieckley, K. R.; Blackstock, S. C. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 1585 for a tris-diarylamino benzene cation radical.
- [263] Dauben, W. G.; Cogen, J. M.; Behar, V.; Schultz, A. G.; Geiss, W.; Taveras, A. G. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 1713.
- [264] Rhodes, C. J.; Agirbas, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1992**, 397.
- [265] Gerson, F.; Felder, P.; Schmidlin, R.; Wong, H. N. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 1659.
- [266] Wartini, A. R.; Valenzuela, J.; Staab, H. A.; Neugebauer, F. A. *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 139.
- [267] For monographs, see Jones Jr., M.; Moss, R. A. *Carbenes, 2 vols.*; Wiley: NY, **1973-1975**; Kirmse, W. *Carbene Chemistry*, 2nd ed.; Academic Press: NY, **1971**; Rees, C. W.; Gilchrist, T. L. *Carbenes, Nitrenes, and Arynes*; Nelson: London, **1969**. For reviews, see Minkin, V. I.; Simkin, B. Ya.; Glukhovtsev, M. N. *Russ. Chem. Rev.*, **1989**, *58*, 622; Moss, R. A.; Jones Jr., M. *React. Intermed. (Wiley)*, **1985**, *3*, 45; **1981**, *2*, 58; **1978**, *1*, 69; Isaacs, N. S. Ref. 1, p. 375; Bethell, D. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1969**, *7*, 153; Bethell, D. in McManus, Ref. 1, p. 61; Closs, G. L. *Top. Stereochem.*, **1968**, *3*, 193; Herold, B. J.; Gaspar, P. P. *Fortschr. Chem. Forsch.*, **1966**, *5*, 89; Rozantsev, G. G.; Fainzil'berg, A. A.; Novikov, S. S. *Russ. Chem. Rev.*, **1965**, *34*, 69. For a theoretical study, see Liebman, J. F.; Simons, J. *Mol. Struct. Energ.*, **1986**, *1*, 51.
- [268] For example, see Murray, R. W.; Trozzolo, A. M.; Wasserman, E.; Yager, W. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 3213; Brandon, R. W.; Closs, G. L.; Hutchison, C. A. *J. Chem. Phys.*, **1962**, *37*, 1878; Milligan, D. E.; Mann, D. E.; Jacox, M. E.; Mitsch, R. A. *J. Chem. Phys.*, **1964**, *41*, 1199; Nefedov, O. M.; Maltsev, A. K.; Mikaelyan, R. G. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 4125; Wright, B. B. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 1517. For reviews, see Zuev, P. S.; Nefedov, O. M. *Russ. Chem. Rev.*, **1989**, *58*, 636; Sheridan, R. S. *Org. Photochem.*, **1987**, *8*, 159. see pp. 196-216; Trozzolo, A. M. *Acc. Chem. Res.*, **1968**, *1*, 329.
- [269] Skell, P. S.; Woodworth, R. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 4496; Skell, P. S. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 1427.
- [270] These conclusions are generally accepted though the reasoning given here may be oversimplified. For discussions, see Closs, G. L. Ref. 267; see pp. 203-210; Bethell, D. *Adv. Phys. Org. Chem.*, Ref. 267, p. 194; Hoffmann, R. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 1475.
- [271] Richards Jr., C. A.; Kim, S.-J.; Yamaguchi, Y.; Schaefer III, H. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 10104.
- [272] See, for example, Hay, P. J.; Hunt, W. J.; Goddard III, W. A. *J. Chem. Phys. Lett.*, **1972**, *13*, 30; Dewar, M. J. S.; Haddon, R. C.; Weiner, P. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 253; Frey, H. M.; Kennedy, G. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 233; Lucchese, R. R.; Schaefer III, H. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 6765; Roos, B. O.; Siegbahn, P. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 7716; Lengel, R. K.; Zare, R. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 7495; Borden, W. T.; Davidson, E. R. *Ref.*, **240**, p. 128; Leopold, D. G.; Murray, K. K.; Lineberger, W. C. *J. Chem. Phys.*, **1984**, *81*, 1048.
- [273] Kopecky, K. R.; Hammond, G. S.; Leermakers, P. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 2397; **1962**, *84*, 1015; Duncan, F. J.; Cvetanovic, R. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 3593.
- [274] For a review of the kinetics of CH₂ reactions, see Laufer, A. H. *Rev. Chem. Intermed.*, **1981**, *4*, 225.
- [275] Decay of singlet and triplet CH₂ has been detected in solution, as well as in the gas phase: Turro, N. J.; Cha, Y.; Gould, I. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 2101.

- [276] Tomioka, H. *Acc. Chem. Res.*, **1997**, *30*, 315.
- [277] For other methods of distinguishing singlet from triplet carbenes, see Hendrick, M. E.; Jones Jr., M. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 4249; Creary, X. J. *Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 1611.
- [278] Rabinovitch, B. S.; Tschuikow-Roux, E.; Schlag, E. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 1081; Frey, H. M. *Proc. R. Soc. London, Ser. A*, **1959**, *251*, 575. It has been reported that a singlet carbene (CB₂) can add nonstereospecifically: Lambert, J. B.; Larson, E. G.; Bosch, R. J. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 3799.
- [279] For reviews of halocarbenes, see Burton, D. J.; Hahnfeld, J. L. *Fluorine Chem. Rev.*, **1977**, *8*, 119; Margrave, J. L.; Sharp, K. G.; Wilson, P. W. *Fortschr. Chem. Forsch.*, **1972**, *26*, 1, see pp. 3-13.
- [280] For reviews of unsaturated carbenes, see Stang, P. J. *Acc. Chem. Res.*, **1982**, *15*, 348; *Chem. Rev.*, **1978**, *78*, 383. For a review of carbalkoxy carbenes, see Marchand, A. P.; Brockway, N. M. *Chem. Rev.*, **1974**, *74*, 431. For a review of arylcarbenes, see Schuster, G. B. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1986**, *22*, 311. For a review of carbenes with neighboring heteroatoms, see Taylor, K. G. *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 2751.
- [281] Denk, M. K.; Thadani, A.; Hatano, K.; Lough, A. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 2607; Arduengo III, A. J.; Goedlich, J. R.; Marshall, W. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 11027.
- [282] Moss, R. A.; Jang, E. G.; Kim, H.-R.; Ho, G.-J.; Baird, M. S. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 1427.
- [283] Ohira, S.; Okai, K.; Moritani, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 721; Walsh, R.; Wolf, C.; Untiedt, S.; deMeijere, A. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 421, 422; Ohira, S.; Yamasaki, K.; Nozaki, H.; Yamato, M.; Nakayama, M. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 8843.
- [284] Thamattoor, D. M.; Jones Jr., M. P.; Pan, W.; Shevlin, P. B. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 8333.
- [285] Topolski, M.; Duraisamy, M.; Rachoň, J.; Gawronski, J.; Gawronska, K.; Goedken, V.; Walborsky, H. M. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 546.
- [286] Andrews, L. J. *Chem. Phys.*, **1968**, *48*, 979.
- [287] The technique of spin trapping (p. 239) has been applied to the detection of transient triplet carbenes: Forrester, A. R.; Sudd, J. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1982**, 1273.
- [288] Wasserman, E.; Kuck, V. J.; Hutton, R. S.; Anderson, E. D.; Yager, W. A. *J. Chem. Phys.*, **1971**, *54*, 4120; Bernheim, R. A.; Bernard, H. W.; Wang, P. S.; Wood, L. S.; Skell, P. S. *J. Chem. Phys.*, **1970**, *53*, 1280; **1971**, *54*, 3223.
- [289] Herzberg, G.; Johns, J. W. C. *Proc. R. Soc. London, Ser. A*, **1967**, *295*, 107; *J. Chem. Phys.*, **1971**, *54*, 2276 and cited references.
- [290] Ivey, R. C.; Schulz, P. D.; Leggett, T. L.; Kohl, D. A. *J. Chem. Phys.*, **1974**, *60*, 3174.
- [291] Trozolo, A. M.; Wasserman, E.; Yager, W. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 129; Senthilnathan, V. P.; Platz, M. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 5503; Gilbert, B. C.; Griller, D.; Nazran, A. S. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 4738.
- [292] Ruzsicka, B. P.; Jodhan, A.; Choi, H. K. J.; Strauss, O. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 2489.
- [293] For reviews, see Jones Jr., M. A. *Acc. Chem. Res.*, **1974**, *7*, 415; Kirmse, W. in Bamford; Tipper *Comprehensive Chemical Kinetics*, vol. 9; Elsevier: NY, **1973**, p. 373; Ref. 267. For a review of electrochemical methods of carbene generation, see Petrosyan, V. E.; Niyazyntbetov, M. E. *Russ. Chem. Rev.*, **1989**, *58*, 644.
- [294] For a review of formation of carbenes in this manner, see Kirmse, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1965**, *4*, 1.
- [295] Ashby, E. C.; Deshpande, A. K.; Doctorovich, F. J. *Org. Chem.*, **1993**, *58*, 4205.
- [296] Wagner, W. M. *Proc. Chem. Soc.*, **1959**, 229.
- [297] Glick, H. C.; Likhotovnik, I. R.; Jones Jr., M. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 5715; Ref. 280.
- [298] For a review, see Regitz, M.; Maas, G. *Diazo Compounds*; Academic Press: NY, **1986**, p. 170.
- [299] For a treatise, see Liu, M. T. H. *Chemistry of Diazirines*, 2 vols.; CRC Press: Boca Raton, FL, **1987**. For reviews, see Liu, M. T. H. *Chem. Soc. Rev.*, **1982**, *11*, 127; Frey, H. M. *Adv. Photochem.*, **1966**, *4*, 225.
- [300] Toscano, J. P.; Platz, M. S.; Nikolaev, V.; Cao, Y.; Zimmt, M. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 3527.
- [301] For a review, see Nefedov, O. M.; D'yachenko, A. I.; Prokof'ev, A. K. *Russ. Chem. Rev.*, **1977**, *46*, 941.
- [302] Ruck, R. T.; Jones Jr., M. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2277.
- [303] Doering, W. von E.; Buttery, R. G.; Laughlin, R. G.; Chaudhuri, N. J. *Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 3224; Richardson, D. B.; Simmons, M. C.; Dvoretzky, I. J. *Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 1934; Halberstadt, M. L.; McNesby, J. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 3417.
- [304] For reviews of this question, see Buncel, E.; Wilson, H. J. *Chem. Educ.*, **1987**, *64*, 475; Johnson, C. D. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 3461; *Chem. Rev.*, **1975**, *75*, 755; Giese, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1977**, *16*, 125; Pross, A. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1977**, *14*, 69. See also Ritchie, C. D.; Sawada, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 3754; Argile, A.; Ruasse, M. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 1327; Godfrey, M. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1981**, 645; Kurz, J. L.; El-Nasr, M. M. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 5823; Srinivasan, C.; Shunmugasundaram, A.; Arumugam, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1985**, 17; Bordwell, F. G.; Branca, J. C.; Cripe, T. A. *Isr. J. Chem.*, **1985**, *26*, 357; Formosinho, S. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1988**, 839; Johnson, C. D.; Stratton, B. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1988**, 1903. For a group of papers on this subject, see *Isr. J. Chem.*, **1985**, *26*, 303.
- [305] Closs, G. L.; Coyle, J. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 4270.
- [306] See, for example, Doering, W. von E.; Knox, L. H.; Jones Jr., M. *J. Org. Chem.*, **1959**, *24*, 136; Franzen, V. *Liebigs Ann. Chem.*, **1959**, *627*, 22; Bradley, J.; Ledwith, A. J. *Chem. Soc.*, **1961**, 1495; Frey, H. M.; Voisey, M. A. *Chem. Commun.*, **1966**, 454; Seyferth, D.; Damrauer, R.; Mui, J. Y.; Jula, T. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 2944; Tomioka, H.; Ozaki, Y.; Izawa, Y. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 4987; Frey, H. M.; Walsh, R.; Watts, I. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 284.
- [307] For a discussion, see Regitz, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, *30*, 874.
- [308] Arduengo III, A. J.; Harlow, R. L.; Klime, M. J. *Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 361.
- [309] For reviews of carbene and nitrene rearrangements, see Brown, R. F. C. Ref. 245, p. 115; Wentrup, C. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1981**, *28*, 231; *React. Intermed. (Plenum)*, **1980**, *1*, 263; *Top. Curr. Chem.*, **1976**, *62*, 173; Jones, W. M. in de Mayo, Ref. 109, vol. 1, p. 95; Schaefer III, H. F. *Acc. Chem. Res.*, **1979**, *12*, 288; Kirmse, W. Ref. 267, p. 457.
- [310] The activation energy for the 1,2-hydrogen shift has been estimated at 1.1 kcal mol⁻¹ (4.5 kJ mol⁻¹), an exceedingly low value: Stevens, I. D. R.; Liu, M. T. H.; Soundararajan, N.; Paik, N. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 481.
- [311] Kirmse, W.; Doering, W. von E. *Tetrahedron*, **1960**, *11*, 266. For kinetic studies of the rearrangement: Cl-C-CHR₂ → C≡C=CR₂, see Liu, M. T. H.; Bonneau, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 6873; Jackson, J. E.; Soundararajan, N.; White, W.; Liu, M. T. H.; Bonneau, R.; Platz, M. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 6874; Ho, G.; Krogh-Jespersen, K.; Moss, R. A.; Shen, S.; Sheridan, R. S.; Subramanian, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 6875; LaVilla, J. A.; Goodman, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 6877.
- [312] Friedman, L.; Shechter, H. J. *Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 1002.
- [313] McMahon, R. J.; Chapman, O. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 683.
- [314] Friedman, L.; Berger, J. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 492, 500.
- [315] For a review, see Jones, W. M. *Acc. Chem. Res.*, **1977**, *10*, 353.
- [316] Roth, H. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 1527, 4935. *Acc. Chem. Res.*, **1977**, *10*, 85.
- [317] For monographs, see Scriven, E. F. V. *Azides and Nitrenes*; Academic Press: NY, **1984**; Lwowski, W. *Nitrenes*; Wiley: NY, **1970**. For reviews, see Scriven, E. F. V. *React. Intermed. (Plenum)*, **1982**, *2*, 1; Lwowski, W. *React. Intermed. (Wiley)*, **1985**, *3*, 305; **1981**, *2*, 315; **1978**, *1*, 197; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1967**, *6*, 897; Abramovitch, R. A. in McManus, Ref. 1, p. 127; Hünig, S. *Helv. Chim. Acta*, **1971**, *54*, 1721; Belloli, R. *J. Chem. Educ.*, **1971**, *48*, 422; Kuznetsov, M. A.; Ioffe, B. V. *Russ. Chem. Rev.*, **1989**, *58*, 732 (N- and O-nitrenes); Meth-Cohn, O. *Acc. Chem. Res.*, **1987**, *20*, 18 (oxycarbonylnitrenes); Abramovitch, R. A.; Sutherland, R. G. *Fortschr. Chem. Forsch.*, **1970**, *16*, 1 (sulfonyl nitrenes); Ioffe, B. V.; Kuznetsov, M. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1972**, *41*, 131 (N-nitrenes).
- [318] McClelland, R. A. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 6823.
- [319] Kennitz, C. R.; Karney, W. L.; Borden, W. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 3499.
- [320] Wasserman, E.; Smolinsky, G.; Yager, W. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 3166. For the structure of CH₃-N, as determined in the gas phase, see Carrick, P. G.; Brazier, C. R.; Bernath, P. F.; Engelking, P. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 5100.
- [321] Smolinsky, G.; Wasserman, E.; Yager, W. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 3220. For a review, see Sheridan, R. S. Ref. 268, p. 159.

- [322] A few nitrenes have been shown to have singlet ground states. See Sigman, M. E.; Autrey, T.; Schuster, G. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 4297.
- [323] McConaghy Jr., J. S.; Lwowski, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 2357, 4450; Mishra, A.; Rice, S. N.; Lwowski, W. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 481.
- [324] For reviews, see Dyall, L. K. in Patai; Rappoport *The Chemistry of Functional Groups, Supplement D*, pt. 1; Wiley: NY, **1983**, p. 287; Dürr, H.; Kober, H. *Top. Curr. Chem.*, **1976**, *66*, 89; L'Abbe, G. *Chem. Rev.*, **1969**, *69*, 345.
- [325] For a discussion of nitrene reactivity, see Subbaraj, A.; Subba Rao, O.; Lwowski, W. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 3945.
- [326] For example, see Moriarty, R. M.; Reardon, R. C. *Tetrahedron*, **1970**, *26*, 1379; Abramovitch, R. A.; Kyba, E. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 1537.
- [327] See, for example, Leyva, E.; Platz, M. S.; Persy, G.; Wirz, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 3783.
- [328] For reviews of **46**, see Abramovitch, R. A.; Jayaraman, R. in *Scriven Azides and Nitrenes*, Ref. 317, p. 297; Gassman, P. G. *Acc. Chem. Res.*, **1970**, *3*, 26. For a review of **47**, see Lansbury, P. T. in *Lwowski Nitrenes*, Ref. 317, p. 405.
- [329] Gassman, P. G.; Cryberg, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 5176.
- [330] Wind, R. A.; Duijvestijn, M. J.; van der Lugt, C.; Manenschijn, A.; Vriend, J. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, **1985**, *17*, 33.
- [331] Hu, K.-N.; Yu, H.-h.; Swager, T. M.; Griffin, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 10844.
- [332] Halgren, T. A.; Roberts, J. D.; Horner, J. H.; Martinez, F. N.; Tronche, C.; Newcomb, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 2988.
- [333] Griller, D.; Ingold, K. U. *Acc. Chem. Res.*, **1980**, *13*, 317; Mewcomb, M.; Choi, S.-Y.; Toy, P. H. *Can. J. Chem.*, **1999**, *77*, 1123; Le Tadic-Biadatti, M.-H.; Newcomb, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1996**, 1467; Choi, S. Y.; Newcomb, M. *Tetrahedron* 1995, *51*, 657; Newcomb, M. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 1151; Newcomb, M.; Johnson, C.; Manek, M. B.; Varick, T. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 10915; Nevill, S. M.; Pincock, J. A. *Can. J. Chem.*, **1997**, *75*, 232.
- [334] for an alkyl radical trap in aqueous medium see barton, D. H. R.; Jacob, M.; Peralez, E. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 9201.
- [335] Choi, S.-Y.; horner, J. H.; Newcomb, M. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 4447; Engel, P. S.; He, S.-L.; Banks, J. T.; Ingold, K. U.; Luszyk, J. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 1210; Johnston, L. J.; Luszyk, J.; Wayner, D. D. M.; Abeywickreyma, A. N.; Beckwith, A. L. J.; Scaiano, J. J.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 4594; Onatgillaloglu, C.; Ingold, K. U.; Scaiano, J. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 7739.
- [336] LeTadic-Biadatti, M.-H.; Newcomb, M. *J. Chem. Soc. Perkin trans. 2*, **1996**, 1467. See also, Choi, S.-Y.; Horner, J. H.; Newcomb, M. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 4447. for determination of k for rearrangement and for and competing reactions. see Cooksy, A. L.; King, H. F.; Richardson, W. H. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 9441. For the ring opening of fluorinated cyclopropylcarbinyl systems see Tian, F.; Dolbier Jr., W. R. *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 835.
- [337] For example, see Leardini, R.; Lucarini, M.; Pedulli, G. F.; Valgimigli, L. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 3726.
- [338] Prakash, G. K. S.; Bae, C.; Rasul, G.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 1297.
- [339] Richard, J. P.; Amyes, T. L.; Williams, K. B. *Pure Appl. Chem.*, **1998**.

第 6 章

机理及其测定方法

6.1 机理

机理是反应发生的真实过程——哪些键断裂，反应级数为多少，反应包括多少步，每步反应的相对速率等。为了完全阐明一个反应机理，我们应当确定在反应过程的每一点上所有原子的位置，包括在溶剂分子中的原子，以及每一步变化中体系的能量。提出的机理必须与得到的所有事实相符。随着新现象的发现，机理经常要进行调整。通常的步骤是，首先要知道机理的总体特征，然后深入关注细节。其趋势通常是探索得更深入，得到更详细的描述。

如今对于大多数反应，即使能较确定地写出总的反应机理，但其反应机理却并不完全清楚。许多反应仍然还有不少细节令人迷惑，而且对于有些反应，甚至连总的反应机理还不明确。有些问题很难把握，因为反应机理有太多的变数。已经知道许多例子，其中的反应在不同条件下以不同的机理进行。在有些情况下，可以提出好几种机理，其中每种机理都能完全解释已经得到的数据。

6.1.1 反应机理的类型

在大多数有机化学反应中，都会有一根或多根共价键断裂。根据键断裂的方式，可以将有机反应机理分为三个基本类型。

(1) 如果一根键断裂后，两个成键电子都保留在其中一个碎片上，则该机理称为异裂。尽管这样的反应通常都含有离子型中间体，但是这并不是要求所有这样的机理均含有离子型中间体，重要的是电子都是配对的。对于多数反应，为了方便起见，通常称一个反应物为进攻试剂，另一个反应物为底物。在本书中，我们通常将给新键提供碳的分子指定为底物。当碳-碳键形成时，有必要判断哪一个是底物，哪一个是进攻试剂。在异裂反应中，进攻试剂一般给底物带来一对电子，或从底物带走一对电子。带来一对电子的试

剂称为亲核试剂，相应的反应称为亲核反应。带走一对电子的试剂称为亲电试剂，相应的反应称为亲电反应。在底物分子发生键的断裂反应中，分子中一部分（不含碳的部分）通常称为离去基团。带走一对电子的离去基团称为离核体（nucleofuge）。如果它离开时不带电子对，则称为离电体（electrofuge）。

(2) 如果键断裂后，每个碎片各得一个电子，则形成了自由基，这样反应称为发生了均裂或自由基机理。

(3) 似乎所有的键必须以前述两种方式之一断裂，然而还有第三种机理。在该类反应发生时，其中的电子（通常为 6 个，但有时为其它数目）在一个闭环中运动。该机理不涉及离子或自由基等中间体，也无法指明电子是成对还是未成对的。以这类机理进行的反应称为周环反应^[1]。所有这三种类型反应机理的例子将在下一部分给出。

6.1.2 反应类型

有机化学反应的数量和范围很大，使人感到迷惑，但实际上几乎所有的反应都能归为六类。在下列六类反应的描述中都给出了反应中间体，尽管在许多情况下，这些中间体继续与其它反应物种反应。所有的反应物种都没有标出电荷，因为不同电荷的反应物都能进行类似的变化。这里给出的描述完全是形式上的通式，目的是为了分类和比较。所有反应在本书的下篇将详细讨论。

(1) 取代 如果是异裂过程，可以分为亲核取代或亲电取代反应，究竟是哪一种机理则取决于哪个反应物被指定为底物，哪个反应物被指定为进攻试剂（Y 通常必须是通过之前的键断裂先形成）。

① 亲核取代（第 10, 13 章）



② 亲电取代（第 11, 12 章）。



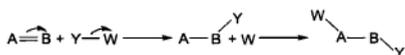
③ 自由基取代 (第14章)



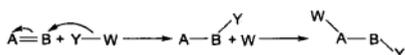
在自由基取代反应中, $Y\cdot$ 通常由前期的自由基断裂产生, $X\cdot$ 还可进一步发生反应。

(2) 与双键或叁键的加成 (第15, 16章) 这些反应都能通过所有三种可能的机理 (①~③) 之一发生。

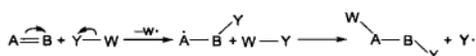
① 亲电加成 (异裂)



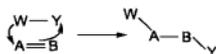
② 亲核加成 (异裂)



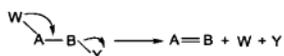
③ 自由基加成 (均裂)



④ 协同加成 (周环)



此例显示的是 Y 和 W 来自同一分子的情况, 但是它们常常 (除了协同加成) 来自不同的分子。而且, 此例显示 Y-W 键断裂与 Y 与 B 成键同时发生, 但通常情况下 (除了协同加成) 键断裂要早些发生。

(3) β 消除 (第17章)

这些反应可以通过异裂或周环机理发生。后者的例子列在第631页。自由基型 β 消除反应相当少见。在异裂消除中, W 和 Y 或许同时离去, 或许不同时; 或许互相结合, 或许不互相结合。

(4) 重排 (第18章) 许多重排反应涉及原子或基团从一个原子迁移至另一个原子。根据迁移原子或基团带有的电子数, 存在下列三种重排类型。

① 带着一对电子迁移 (亲核型)



② 带一个电子迁移 (自由基型)



③ 不带电子迁移 (亲电型, 较少)



图中所示的是 1,2-重排, 即迁移基团迁移至相邻的原子。这是最常见的迁移方式, 但是也有

可能发生更远距离的重排。也有一些重排反应根本不涉及简单的迁移 (参见第18章)。后一种重排中有些涉及周环机理。

(5) 氧化和还原 (第19章) 许多氧化和还原反应本质上属于上述四种反应类型之一, 但也有许多反应却不是。氧化-还原机理类型的描述见第717页。

(6) 上述反应的综合 常用箭头指示电子的运动。箭头总是跟随电子的运动, 而不是跟随核或者其它基团的运动 (可以理解为分子的其余部分跟随电子运动)。普通箭头 (双箭头) 表示电子对的运动, 单箭头表示未成对电子的运动。在周环反应中为方便起见也采用双箭头, 虽然在这些反应中, 我们并不真正了解电子怎样或朝什么方向运动。

6.1.3 反应的热力学要求

为了反应能自发发生, 产物的自由能必须比反应物的自由能低, 即 ΔG 必须是负的。当然, 反应也能向另一个方向进行, 但是这种情况只有在加入能量的条件下才会发生。像地球表面的水, 只向低处流而不向高处流 (虽然它可能被抬到或用泵压到高处), 分子总是寻找最低可能的势能。自由能由两部分组成, 焓 H 和熵 S 。其关系如下列方程所示:

$$\Delta G = \Delta H - T\Delta S$$

反应的焓变本质上是反应物和产物键能 (包括共振、张力和溶剂化能) 之差。焓变可以计算, 由所有断裂键的键能总和减去所有形成键的键能总和, 并加上共振、张力或溶剂化能的变化。熵变随着体系的无序性或随机度不同可能相差很大。体系越无序, 熵则越大。自然条件下, 低焓和高熵的系统比较稳定。在反应体系中, 焓自发降低, 而熵自发增大。

许多反应的熵效应很小, 而主要由焓决定反应能否自发发生。然而, 对于某些类型的反应, 熵很重要, 能支配焓。下面将举例说明:

(1) 一般来说, 液体的熵值比气体的低, 因为气体分子具有更多的自由度和随机度。当然固体的熵更低。因而, 任何反应, 如果其中反应物都是液体, 一个或多个产物是气体, 由于反应过程中熵增加, 因此该反应是热力学有利的。这个反应的平衡常数比没有这种情况的反应要大。类似的, 气态物质的熵比溶于溶剂的相同物质的熵要大。

(2) 对于产物分子数与反应物分子数相等的反应 (如, $A+B \longrightarrow C+D$), 熵效应通常较小。

但是如果反应中分子数增加（如 $A \rightarrow B+C$ ），则熵有一个大的增值，这是由于当更多分子存在时，将有更多可能的空间排布方式。因此一个分子断裂为两个或多个部分反应，由于熵是热力学上有利的。相反的，如果反应中产物分子数比反应物分子数少，那么表现为熵降低，在这种情况下，应当有相当量的焓减小，以克服熵变化造成的不利。

(3) 虽然分子断裂为两个或多个物质的反应在熵效应上是有利的，但是由于焓的大幅增加，许多潜在的断裂并不发生。例如乙烷断裂为两个甲基自由基的反应。在这种情况下，一个键能为 79 kcal/mol (330 kJ/mol) 的键发生断裂，但却没有新的键生成，以补偿焓的增加。然而，乙烷在很高的温度下可以断裂，这说明了当温度升高时熵变变得更重要的原理，这从方程 $\Delta G = \Delta H - T\Delta S$ 来看也是显而易见的。焓与温度无关，而熵与绝对温度成正比。

(4) 非环分子比相应的环状分子具有更大的熵，因为它们具有更多的构象（比较己烷和环己烷）。因此，开环意味着获得熵，关环意味着失去熵。

6.1.4 反应的动力学要求

仅仅由于反应具有负的 ΔG ，并不一定表示反应将在一段合理长度的时间内发生。负的 ΔG 是反应自发发生的必要而不是充分条件。例如， H_2 和 O_2 生成水的反应具有很大的负 ΔG 值，但是 H_2 和 O_2 的混合物在室温能共存数百年而不会有任何明显的反应。为了使得反应发生，必须增加活化自由能 ΔG^\ddagger ，如图 6.1 所示^[3]。图 6.1 是一个没有中间体的一步反应的能线图（energy profile）。在这种图示中，横坐标轴（反应进程，reaction coordinate）^[4] 指的是反应的进展情况，参数 ΔG^\ddagger 是正向反应的活化自由能。如果图 6.1 所示的反应是不可逆^①的，那么 ΔG^\ddagger 必须大于 G^\ddagger ，因为 ΔG^\ddagger 是 ΔG 和 ΔG^\ddagger 的和。

当两个或多个分子的反应进行到能线图曲线最高点时，这个位置的原子核和电子状态用术语过渡态来表述。过渡态具有确定的几何构型和电荷分布，但不能长时间存在，它只是一个反应体系所经历的过程。体系在这点上称为活化络合物（activated complex）^[5]。

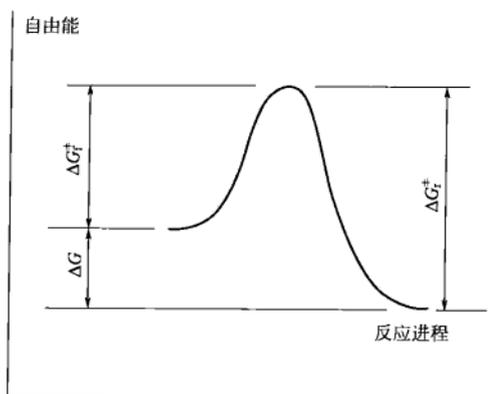


图 6.1 产物自由能低于反应物的没有中间体的反应的自由能曲线图

过渡态理论^[6]认为，起始原料和活化络合物处于平衡中，相应的平衡常数以 K^\ddagger 表示。根据这个理论，所有活化络合物以同样的反应速率生成产物（虽然乍看起来令人奇怪，但是当我们考虑到它们都“向低处走”时，也就觉得并不是没有道理），因此反应速率常数（参见第 137 页）仅取决于起始原料与活化络合物间平衡的位置，即 K^\ddagger 值。参数 ΔG^\ddagger 与 K^\ddagger 的关系为：

$$\Delta G^\ddagger = -2.3RT \lg K^\ddagger$$

因此， ΔG^\ddagger 值越高，速率常数越小。几乎所有反应的速率随着温度的升高而增大，因为以这种方式附加的能量可帮助分子克服活化能垒。有些反应根本没有活化自由能，意味着 K^\ddagger 值无限大，所有碰撞都会导致反应发生。这样的过程被称为扩散控制的反应^[7]。

如同 ΔG ， ΔG^\ddagger 也是由焓和熵组成：

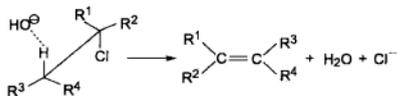
$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$$

活化焓 (ΔH^\ddagger)，是起始反应物与过渡态之间的键能差，包括张力、共振和溶剂化能。许多反应中，在到达过渡态之前键就已经断裂或部分断裂了，此过程所需的能量是 ΔH^\ddagger 。在形成新的键之前确实需要提供额外的能量，但如果这在过渡态之后发生，它只能影响 ΔH 而不影响 ΔH^\ddagger 。

活化熵 (ΔS^\ddagger)，是起始反应物与过渡态之间熵的差值，当两个反应分子为了发生反应必须以特定的取向互相接近时，活化熵才显得重要。例如，只有当反应物采取如图所示取向的过渡态时，简单非环状卤代烷与氢氧根负离子之间才发

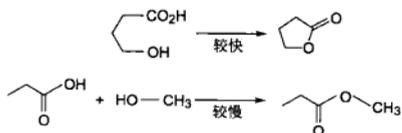
① 原文误为“可逆的”——译者注

生成烯烃的反应 (17-12)。



过渡态时不仅要求 OH^- 必须接近氢原子,而且氢原子必须与氯原子处于反式位置^[8]。当两个反应分子碰撞时,如果 OH^- 与氯原子靠近,或与 R^1 或 R^2 靠近,则不会发生反应。为了使反应能够发生,分子必须降低它们通常具有的可采用多种空间取向的自由度,仅采取一种能引起反应的排布方式。因而,会有大量熵的损失,即 ΔS^\ddagger 是负的。

活化熵也是形成大于六元环的关环反应^[9]存在困难的原因。我们来考虑一个关环反应,其中两个需要相互作用的基团位于十碳链两端。为了使反应发生,两个基团必须互相接近。但十个碳的碳链具有许多构象,其中仅在少数构象中链的两端是互相接近的。因此,形成过渡态需要损失很多熵^[10]。在关环形成六元环或更小环(除了三元环)的反应中,即使这种因素较小,但也是存在的,但是对于这些大小的环,反应中熵的损失比将两个单独的分子拉到一起发生反应所损失的熵要小。例如,同一分子中 OH 与 COOH 反应生成具有五元或六元的环内酯,要比一个含有 OH 基团的分子与另一个含有 COOH 基团的分子之间发生相同反应要快得多。这两种情况中,虽然 ΔH^\ddagger 大致相同,但成环反应的 ΔS^\ddagger 要小得多。然而,如果形成的是三元或四元环,那么将引入小角张力,有利于反应的 ΔS^\ddagger 可能不足以克服不利于反应的 ΔH^\ddagger 。表 6.1 给出了经过同一反应形成 3~23 元环的相对速率常数^[11]。过渡态比起始反应物更加无序的反应,如环丙烷热解转化为丙烯,具有正的 ΔS^\ddagger 值,因此从熵效应来看是有利的。



具有中间体的反应是两步(或多步)过程。这些反应有一个能“阱”。反应有两个过渡态,每个过渡态的能量都比中间体高(图 6.2)。能阱越深,相应的中间体越稳定。在图 6.2(a)中,第二个峰比第一峰高;图 6.2(b)显示的情况正好相反。要注意的是,在第二个峰比第一个峰高的反应中,反应的总 ΔG^\ddagger 小于两步 ΔG^\ddagger 值

的总和。自由能曲线图中间的最低点(中间体)对应于具有有限但通常是短暂寿命的真实物种。这些中间体可能是已在第 5 章中讨论过的碳正离子、碳负离子、自由基等,或所有原子具有正常价键的分子。无论哪一种情况,在反应条件下,它们不会长时间存在(因为 ΔG_2^\ddagger 值小),而是很快转化为产物。能线图中曲线最高点并不对应于真实的物种,而只对应于过渡态,在过渡态中发生键的部分断裂和/或键的部分形成。过渡态只是瞬间存在,实质上其寿命为零^[12]。

表 6.1 50°C 时的相对反应速率常数

$\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{-CO}_2^- \longrightarrow \text{Cycloalkene}(\text{CH}_2)_n$

环大小	相对速率
3	21.7
4	5.4×10^3
5	1.5×10^6
6	1.7×10^4
7	97.3
8	1.00
9	1.12
10	3.35
11	8.51
12	10.6
13	32.2
14	41.9
15	45.1
16	52.0
18	51.2
23	60.4

注:假设 8 元环速率为 1,其中 n 为环的大小。

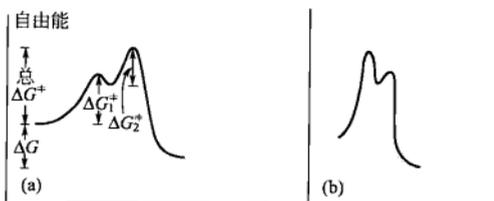
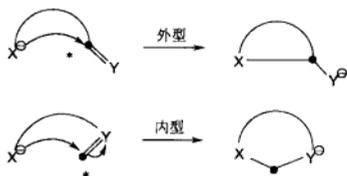


图 6.2 (a) 有中间体反应的自由能线图 (ΔG_1^\ddagger 和 ΔG_2^\ddagger 分别是第一、第二步的活化自由能); (b) 第一个峰高于第二个峰的有中间体的反应自由能线图

6.1.5 关环反应的 Baldwin 规则^[13]

在前面各节中,我们以通述的方式讨论了关

环反应的动力学和热力学问题。Baldwin 提出了一套针对关环形成 3~7 元环反应的更特殊的规则^[14]。这些规则区分两种类型的关环反应，分别称为外型 (*exo*) 和内型 (*endo*)，以及标'位置上的三类原子：Tet 表示 sp^3 、Trig 表示 sp^2 、Dig 表示 sp 。以下是适用于关环形成 3~7 元环反应的 Baldwin 规则：



规则 1. 四面体 (Tet) 体系

① 3~7 元环的外型-四面体体系都是有利的过程。

② 3~6 元环的内型-四面体体系是不利的。

规则 2. 三角形 (Trig) 体系

① 3~7 元环的外型-三角形体系是有利的。

② 3~5 元环的内型-三角形体系是不利的^[15]。

③ 6~7 元环的内型-三角形体系是有利的。

规则 3. 对角线 (Dig) 体系

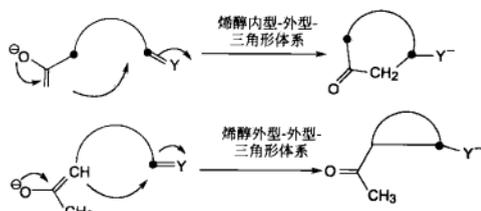
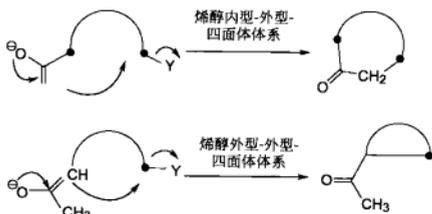
① 3~4 元环的外型-对角线体系是不利的。

② 5~7 元环的外型-对角线体系是有利的。

③ 3~7 元环的内型-对角线体系是有利的。

“不利的”并不意味着反应不能完成，仅仅指反应比有利的情况更难。这些规则是经验性的，具有立体化学基础。有利的途径是指在那些过程中，连接链的长度和性质使端基原子具有合适的几何构型而发生反应。不利的反应需要键角和键长的严重扭曲。文献中的许多例子与这些规则非常相符，这些规则在形成五元和六元环时很重要^[16]。

虽然 Baldwin 规则可以适用于酮的烯醇盐^[17]，但是需要加上附加的规则使表述更专一^[18]。为了确定接近的正确角度，必须考虑轨道接近反应中心的取向。解释烯醇盐规则的图示如下：



具体规则是：

① 6~7 元环烯醇内型-外型-四面体体系是有利的。

② 3~5 元环烯醇内型-外型-四面体体系是不利的。

③ 3~7 元环烯醇外型-外型-四面体体系是有利的。

④ 3~7 元环烯醇外型-外型-三角形体系是有利的。

⑤ 6~7 元环烯醇内型-外型-三角形体系是有利的。

⑥ 3~5 元环烯醇内型-外型-三角形体系是不利的。

6.1.6 动力学和热力学控制

有许多这样的情况，一个化合物在一个给定的反应条件下可以发生竞争性的反应，产生不同的产物。



图 6.3 所示的是一个反应的自由能线图，其中 B 比 C 在热力学上更稳定（更低的 ΔG ），但 C 形成得更快（更低的 ΔG^\ddagger ）。如果两个反应都不是可逆的，则 C 形成的数量将更多，因为它形成得更快。这个产物称为是动力学控制的产物。然而，如果反应是可逆的，情况就未必如此。如果这样一个过程在平衡建立之前被很好地中止了，那么反应将是动力学控制的，因为将有更多的较快形成的产物存在。然而，如果被允许到达平衡，主要的甚至绝对量的产物将是 B。在这样的条件下，首先形成的 C 逆向转化为 A，而更稳定的 B 向 A 的转化要比 C 少得多。此时我们称这个产物是热力学控制的^[19]。当然，图 6.3 并没有包括所有化合物 A 产生两个不同产物的反应的情况。在许多情况下，更稳定的产物也是较快形成的产物。此时该产物既是动力学控制也是热力学控制的产物。

6.1.7 Hammond 假说

由于过渡态的寿命为零，因此不可能直接观

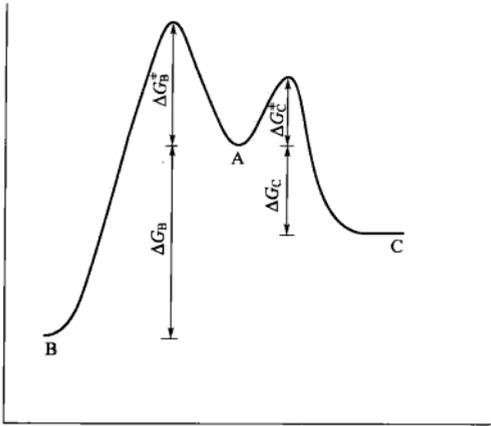


图 6.3 动力学控制和热力学控制
产物的自由能线图

起始反应物 A 反应既可生成 B, 也可以生成 C

察到它们, 其几何结构的信息必须通过推论的方法获得。有些情况下的推理很有道理。例如, 在 CH_3I 与 I^- 的 $\text{S}_\text{N}2$ 反应 (参见第 191 页) 中 (这是一个产物与起始反应物相同的反应), 反应过渡态应当是完全对称的。然而, 在多数情况下, 我们不能如此容易地得出结论, 我们要很大程度上依赖 Hammond 假说 (Hammond postulate)^[20]。该假说指出, 对于任何单个反应步骤, 其过渡态几何构型同自由能与其接近的一侧化合物结构相似。因而, 对于如图 6.1 所示的放热反应, 过渡态的结构更像反应物而不是产物。由于两边都有相当大的 ΔG^\ddagger , 因此像反应物还是像产物的差别不大。这个假说在涉及到有中间体的反应时最有用。在图 6.2(a) 所示的反应中, 与反应物相比, 第一过渡态在能量上更接近于中间体, 因此可以预计过渡态的几何构型更像中间体, 而不是反应物。同样, 比起产物来说, 第二过渡态的自由能也更接近于中间体, 因而两个过渡态比起反应物或产物来说都与中间体相像。在包含非常活泼中间体的反应中, 这种情况很普遍。由于我们通常对中间体的结构比过渡态的结构知道得更多, 因此我们常常用中间体的知识来得出关于过渡态的结论 (例如, 参见第 211, 468 页)。

6.1.8 微观可逆性

在反应过程的每一点上, 核和电子采取的位置对应于该点可能的最低自由能。如果反应是可逆的, 那么在逆过程中这些位置也应该是相同的。这意味着正反应和逆反应 (在同样的条件

下) 应该以同样的机理进行, 这称为微观可逆性原理 (*principle of microscopic reversibility*)。例如, 如果在反应 $\text{A} \rightarrow \text{B}$ 中有一个中间体 C, 那么 C 必定也是反应 $\text{B} \rightarrow \text{A}$ 的中间体。这是很有用的原理, 因为这使我们能知道平衡远远倾向于某一边的反应的机理。可逆的光化学反应是个例外, 因为被光化学方法激发的分子不必以同样的方式失去其能量 (参见第 7 章)。

6.1.9 Marcus 理论

比较一个化合物与相似化合物的反应活性通常很有用。我们希望弄清当一个反应物分子被一个相似的分子替代时, 反应进程 (尤其是反应过渡态) 如何变化。Marcus 理论是达到这个方法^[21]。

在这个理论中, 活化能 ΔG^\ddagger 被认为由两部分组成:

- (1) 内在的活化自由能, 当反应物和产物具有相同的 ΔG° 时存在^[22]。这是动力学部分, 称为内在能垒 (*intrinsic barrier*) $\Delta G^\ddagger_\text{int}$ 。
- (2) 热力学部分, 起因于反应的 ΔG° 而产生。

Marcus 方程表明一步反应的总 ΔG^\ddagger 为^[23]:

$$\Delta G^\ddagger = \Delta G^\ddagger_\text{int} + \frac{1}{2} \Delta G^\Delta + \frac{(\Delta G^\Delta)^2}{16(\Delta G^\ddagger_\text{int} - w^R)}$$

ΔG^Δ 代表

$$\Delta G^\Delta = \Delta G^\circ - w^R + w^P$$

其中, w^R 是功, 是将反应物结合到一起所需的自由能; w^P 是从产物形成后续构型所需的功。

对于 $\text{AX} + \text{B} \rightarrow \text{BX}$ 类型的反应, 内在能垒^[24] $\Delta G^\ddagger_\text{int}$ 被认为是两个对称反应平均的 ΔG^\ddagger :



因此

$$\Delta G^\ddagger_\text{int} = \frac{1}{2} (\Delta G^\ddagger_{\text{A,A}} + \Delta G^\ddagger_{\text{B,B}})$$

能成功使用 Marcus 方程的一类过程是 $\text{S}_\text{N}2$ 机理 (参见第 191 页)。



当 R 为 CH_3 时, 该过程称为甲基转移^[25]。对于这样的反应, 功 w^R 和 w^P 与 ΔG° 相比是很小的, 可以忽略不计, 因此 Marcus 方程可简化为:

$$\Delta G^\ddagger = \Delta G^\ddagger_\text{int} + \frac{1}{2} \Delta G^\circ + \frac{(\Delta G^\circ)^2}{16 \Delta G^\ddagger_\text{int}}$$

Marcus 方程允许反应 $\text{RX} + \text{Y} \longrightarrow \text{RY} + \text{X}$

的 ΔG^\ddagger 从两个对称反应 $RX + X \longrightarrow RX + X$ 和 $RY + Y \longrightarrow RY + Y$ 的能垒计算得到。这样计算得到的结果与 Hammond 假说通常是一致的。

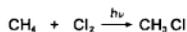
Marcus 理论适用于任何单步骤过程, 在这个过程中, 有些东西从一个粒子转移到另一个粒子。这个理论最初来自电子转移^[26], 然后扩展到 H^+ (参见第 162 页)、 H^- ^[27] 和 $H\cdot$ ^[28] 的转移, 还有甲基转移。

6.2 确定机理的方法

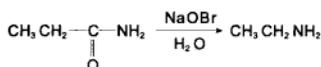
有许多常用的方法可确定反应机理^[29]。多数情况下, 一种方法是不够的, 需要多方面解决问题。

6.2.1 产物的鉴定

显然任何提出的反应机理必须解释得到的所有产物及它们的相对比例, 还包括副反应的产物。Von Richter 反应 (13-21) 错误的反应机理多年来被人们接受, 因为当时一直没有意识到氮气是主要产物。如果提出的反应机理不能预测产物的大致表现比例, 那也是不对的。例如, 下列反应中:



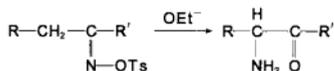
针对该反应的任何机理, 如果不能解释少量乙烷的形成, 那么就是不对的 (参见 14-1)。Hofmann 重排中, 所提出的任何机理必须能够解释以 CO_2 形式失去碳的事实。



6.2.2 确定中间体的存在

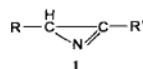
许多机理都假设有中间体。有好几种方法可以用来研究中间体是否存在, 以及如果存在中间体, 则再如何获知其结构, 但是没有一种方法是十分可靠的^[30]。

(1) 分离中间体 有时, 在反应开始较短时间后将反应中止, 或采用非常温和的条件, 有可能从反应混合物中分离出中间体。例如, Neber 重排 (18-12):

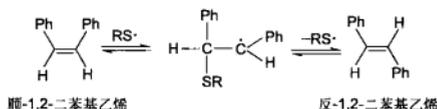


中间体 1 (一个环氮乙烯)^[31] 已被分离出来。如果能证明分离出来的中间体在反应条件下产生相同的产物, 而且不比起始反应物生成同样的产物慢, 那么这就构成了反应中包含该中间体的强有力证据。但是这还不能定论, 因为那个中间体化合物可能由其它的途径产生, 正好也产生相同的

产物。



(2) 检测中间体 在许多情况下, 中间体不能被分离出来, 但可以用 IR、NMR 或其它谱学方法^[32] 检测到。用 Raman 光谱检测到 NO_2^+ 的存在, 这被认为是苯硝化反应中间体的有力证据 (参见 11-2)。自由基和三线态中间体通常可用 ESR 和 CIDNP (参见第 5 章) 检测。自由基 (以及自由基离子和 EDA 复合物) 也可以用不依靠光谱的方法检测。这个方法是将含双键的化合物加到反应混合物中, 并且跟踪检测该化合物的状态^[33]。一个可能的结果是发生顺-反构型转化。例如, 在 $RS\cdot$ 自由基存在下, 顺-1,2-二苯基乙烯异构化为反式异构体, 其机理是:



由于反式异构体比顺式稳定, 反应不会逆向进行, 因此检测到异构化产物证明了 $RS\cdot$ 自由基的存在。

(3) 捕获中间体 在有些情况下, 疑似中间体是一个能与某些化合物以特定方式反应的物质。此时该中间体可通过与该化合物发生反应而被捕获到。例如, 苯炔 (参见第 406 页) 与二烯的 Diels-Alder 反应 (15-58)。任何怀疑苯炔为中间体的反应, 如果加入二烯后检测到 Diels-Alder 反应产物, 那么就证明可能存在苯炔。

(4) 对疑似中间体的加成 如果怀疑有某一中间体, 而且能用其它的方法得到该中间体, 那么在相同的反应条件下, 它应当产生相同的产物。这种实验可以提供结论性的反证: 如果没有得到正确的产物, 则可疑的化合物就不是该反应的中间体。然而, 如果得到正确的产物, 却不能下定论, 认为这就是该反应的中间体, 因为它们可能是由于巧合而产生的。von Richter 反应 (13-21) 提供了一个很好的例子。多年来, 人们一直认为芳基氟化物是该反应的中间体, 因为氟化物很容易水解生成羧酸 (16-4)。实际上, 在 1954 年已经发现对氯苯乙腈在正常的 von Richter 反应条件下产生对氯苯甲酸^[34]。然而, 当用 1-氟基萘重复这个实验时, 没有得到 1-萘甲酸, 而在相同条件下, 2-硝基萘产生 13% 的 1-萘甲酸^[35]。这说明 2-硝基萘必定是通过不包含 1-氟基萘的反应途径转化为 1-萘甲酸的。这同时

也表明, 在间硝基氯苯转化为对氯苯甲酸的反应中, 对氯苯乙腈为中间体的结论甚至也是可疑的, 因为从萘到苯体系, 反应机理不可能发生根本的变化。

6.2.3 催化的研究^[36]

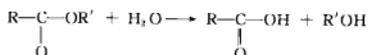
哪些物质催化某一反应、哪些物质抑制该反应、哪些物质既不催化也不抑制该反应, 通过这些研究人们从中可以获得很多反应机理的信息。当然, 就如同反应机理必须与产物相一致一样, 它也必须与催化的情况相一致。通常, 催化剂通过使反应采取另外一个反应途径而起作用, 该途径的 ΔG^\ddagger 比没有催化剂时要小。催化剂并不改变 ΔG 。

6.2.4 同位素标记^[37]

通过使用同位素标记的分子, 并且用同位素跟踪反应过程, 可以得到许多有用的信息。例如在下列反应中, 产物的 CN 基团是否来自 BrCN 中的 CN 呢?



利用 ^{14}C 给出了答案, 因为 $R^{14}CO_2^-$ 反应生成了放射性的 $RCN^{[38]}$ 。这个令人吃惊的结果节省了许多工作, 因为它排除了 CO_2 被 CN 取代的机理 (参见 16-60)。其它具有放射性的同位素也常常用作跟踪物质, 但是通常只用稳定的同位素。酯的水解是个例子:



其中酯的哪个键断裂: 是酰-氧键还是烷-氧键呢? 用 $H_2^{18}O$ 进行机理研究找到了答案。如果发生酰-氧键断裂, 则标记的氧将出现在酸中, 否则它将出现在醇中 (参见 10-10)。虽然两种可能产物都没有放射性, 但是利用质谱 (MS) 可以测定含有 ^{18}O 的化合物。类似地, 氘可以用作氢的标记。此时, 可不使用质谱 (MS), 因为当氘取代氢后, 可以用 IR 和 NMR 谱图测定。碳-13 也是非放射性的, 也可以用 ^{13}C NMR 进行研究^[39]。

同位素标记研究技术通常不必使用完全标记的化合物, 部分标记的原料通常就足够了。

6.2.5 立体化学证据^[40]

如果反应产物存在多个立体异构体, 那么对最终形成产物构型的形成研究可以提供反应机理信息。例如, Walden^[41] 发现, 用 PCl_5 处理 (+)-马来酸产生 (-)-氯琥珀酸, 而当用 $SOCl_2$ 处理时则产生 (+)-氯琥珀酸异构体, 表明这些表面上相似的反应, 其机理不是相同的 (参见第

192、206 页)。利用这种实验已经得到了很多关于亲核取代、消除、重排和加成反应的有用信息。反应中产生的异构体不必是对映异构体。于是, 顺-2-丁烯用 $KMnO_4$ 处理后产生内消旋的 2,3-丁二醇, 而不是外消旋混合物的事实, 证明两个 OH 基团从同一面进攻双键 (参见反应 15-46)。

6.2.6 动力学证据^[42]

均相反应的速率^[43] 就是反应物消失或产物出现的速率。反应速率基本上总是随着时间而改变的, 因为反应速率通常与浓度成正比, 而反应物浓度随时间而减小。然而, 反应速率并不总是与所有反应物浓度成正比的。在有些情况下, 反应物浓度的变化根本不会令反应速率发生改变, 而有些情况下, 反应速率与一个反应物种 (催化剂) 的浓度成正比, 而那个反应物种甚至可能不出现在化学定量方程中。研究哪个反应物影响反应速率常常可以得到大量关于反应机理的信息。

如果反应速率仅仅与一个反应物 (A) 浓度的变化成正比, 那么, 速率定律 A 浓度随时间 t 变化的速度) 为:

$$\text{反应速率} = -\frac{d[A]}{dt} = k[A]$$

其中 k 是反应速率常数^[44]。因为 A 的浓度随时间减小, 所以该数值有一个负号。遵循这样速率定律的反应称为一级反应。一级反应速率常数 k 的单位为秒的倒数 (s^{-1})。二级反应的速率与两个反应物的浓度或与一个反应物浓度的平方成正比:

$$\text{反应速率} = -\frac{d[A]}{dt} = k[A][B]$$

$$\text{或} \quad \text{反应速率} = -\frac{d[A]}{dt} = k[A^2]$$

二级反应速率常数 k 的单位为升每摩尔每秒 $[L/(mol \cdot s)]$ 或其它单位, 表示为单位时间间隔内的浓度或压力的倒数。

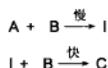
三级反应也可写成类似的表达式。反应速率与 $[A]$ 和 $[B]$ 成正比的反应, 被认为对于 A 和对于 B 都是一级的, 总的反应级数为二级。反应速率可以根据任何反应物或产物来测定, 但这样测定的速率不一定相同。例如, 如果反应的计量式为 $2A + B \longrightarrow C + D$, 那么按摩尔计, A 消耗的速度应该比 B 快一倍, 因而 $-d[A]/dt$ 和 $-d[B]/dt$ 并不相等, 而是前者为后者的两倍。

反应速率定律是实验测定的事实。从这个事实我们试图知道反应分子数 (molecularity), 反

应分子数被定义为碰撞到一起形成活化络合物的分子数。显然,如果我们知道有多少个分子以及哪些分子参与形成活化络合物,那么我们就知道很多关于反应机理的信息了。实验测定的反应速率不一定与反应分子数一样。任何反应,不管包含多少步,仅仅只有一个速率定律,但反应机理的每步都有自身的反应分子数。对于一步反应(没有中间体的反应),反应级数与反应分子数一样。一个一级的一步反应总是单分子的,对于A的二级一步反应总是包含两个A分子;如果对A和B都是一级的,那么则发生一分子A与一分子B的反应,依此类推。对于多步反应,每步反应的级数与那一步反应的反应分子数是一样的。这个事实使我们能预测任何机理的速率定律,尽管计算时间会很很长^[45]。如果反应机理中的任何一步比所有其它步骤都要明显慢(这是常见的情况),那么总反应的速率与慢步骤速率基本是一样的,这个慢步骤被称为决速步^[46]。

对于两步或多步反应,要区分以下两类情况。

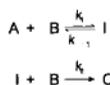
(1) 当第一步比后续的任何步骤都要慢时,亦即是决速步时。在这种情况下,速率定律通常只简单地包括参与慢步骤中的反应物。例如,如果反应 $A + 2B \rightarrow C$ 的反应机理为:



其中I为中间体,那么反应是二级的,速率定律为:

$$\text{反应速率} = \frac{-d[A]}{dt} = k_1[A][B]$$

(2) 如果第一步不是决速步,确定速率定律通常要复杂得多,例如,反应机理:



其中第一步很快达到平衡,接着是慢反应产生C。A消耗的速率为:

$$\text{反应速率} = \frac{-d[A]}{dt} = k_1[A][B] - k_{-1}[I]$$

两种情况都要考虑,因为A可以通过逆反应形成,又可以通过正反应被消耗的。这个方程对我们的用处很小,因为我们不能测量中间体的浓度。然而I形成和消耗的混合速率定律为:

$$\begin{aligned} \text{反应速率} = \\ \frac{-d[A]}{dt} = k_1[A][B] - k_{-1}[I] - k_2[I][B] \end{aligned}$$

乍一看我们好像对方程没有什么改进,但我

们可以假设I的浓度不随时间变化,因为它是中间体,其消耗(生成A+B或生成C)的速率与形成的速率一样快。这个假设称为稳态假设^[47],这样我们可以将 $d[I]/dt$ 设为零,因而[I]就可以根据[A]和[B]的测定量来计算:

$$[I] = \frac{k_1[A][B]}{k_2[B] + k_{-1}}$$

现在我们将[I]值代入到原来的速率表达式中,得到:

$$\frac{-d[A]}{dt} = \frac{k_1 k_2 [A][B]^2}{k_2[B] + k_{-1}}$$

注意,无论 k_1 、 k_{-1} 和 k_2 为何值,这个速率定律都是有效的。然而,我们原来的假设是第一步比第二步快,或者

$$k_1[A][B] \gg k_2[I][B]$$

因为第一步是一个平衡:

$$k_1[A][B] = k_{-1}[I]$$

因此就有:

$$k_{-1}[I] \gg k_2[I][B]$$

消去[I],得到:

$$k_{-1} \gg k_2[B]$$

因此与 k_{-1} 相比,我们可以忽略 $k_2[B]$,得到

$$\frac{-d[A]}{dt} = \frac{k_1 k_2}{k_{-1}} [A][B]^2$$

因而总反应速率为三级:对A是一级,对B是二级。当然,如果第一步为决速步(像前一段中所描述的情况),那么:

$$k_2[B] \gg k_{-1} \text{ 并且 } \frac{-d[A]}{dt} = k_1[A][B]$$

这与我们假设第一步为决速步的规则中推导出来的速率定律相同,速率定律包括了参与决速步的反应物。

有可能一个反应只有[A]出现在速率定律中,但是反应的决速步却包含A和B。当B大大过量时会出现这种情况,如B的摩尔数为A的100倍。在这种情况下,A完全反应时只消耗了1mol B,余下99mol没有参与反应。这种情况下不容易测量B浓度随时间的变化,人们也很少尝试这样做,尤其是当B作为溶剂时。由于在实际操作中,B的浓度并不随时间变化,因此即使A和B都包含在决速步中,对于A反应也表现为一级。这种情况通常称为假一级反应(pseudo-first-order reaction)。当一个反应物为催化剂,由于它再生与消耗的速率一样快,因此其浓度不随时间变化时,以及反应在一种使反应物浓度恒定的媒介中进行时,例如在 H^+ 或

OH^- 为反应物的缓冲溶液中,也能发生假一级反应。假一级条件经常用在动力学研究中,以便于实验和计算。

真正测量的是产物或反应物浓度随时间的变化。许多方法可用于这方面的测量^[48]。具体选择哪一种方法取决于方法的方便性和在所研究反应中的应用性。其中最常见的方法有:

(1) 周期或连续地读取光谱数据 许多情况下,反应可以在测量仪器的样品池中进行。然后所需做的是周期地或连续地读取仪器数据,所用的方法有 IR 光谱、UV 光谱、极谱、NMR 和 ESR^[49]。

(2) 淬灭和分析 可以建立一系列反应,这些反应经过不同的时间后以某种方式(也许通过突然降低温度或加入抑制剂)将其中止。然后将所得到的物质用光谱读取、滴定、色谱、极谱以及任何其它方法进行分析。

(3) 以一定时间间隔取等份反应液 然后每等份反应液用方法(2)中的方法分析。

(4) 对于气相反应,测量总压力的变化^[50]。

(5) 量热方法 以一定时间间隔测量放出和吸收的热量。

对于非常快的反应的动力学测定可以利用特殊的方法^[51]。

任何情况下,通常得到的是一个显示浓度如何随时间变化的图形。要得到速率定律和 k 值,必须对图形进行拟合^[52]。如果反应遵循简单的一级或二级动力学,图形的拟合一般不难。例如,如果起始浓度为 A_0 ,则一级反应速率定律为:

$$\frac{-d[A]}{dt} = k[A] \text{ 或 } \frac{-d[A]}{[A]} = k dt$$

在 $t=0$ 和 $t=t$ 间积分,得到

$$-\ln \frac{[A]}{A_0} = kt \text{ 或 } \ln[A] = -kt + \ln A_0$$

因此,如果 $\ln[A]$ 对 t 作图得一直线,那么反应是一级的, k 可以从直线斜率得到。对于一级反应,通常不仅可以用速率常数 k ,还可用半衰期(即任何给定量的反应物消耗一半所需的时间)来表示速率。由于半衰期 $t_{1/2}$ 是 $[A]$ 到达 $A_0/2$ 所需的时间,我们可以得到:

$$\ln \frac{A_0}{2} = kt_{1/2} + \ln A_0$$

因而

$$t_{1/2} = \frac{\ln \left(\frac{A_0}{A_0/2} \right)}{k} = \frac{\ln 2}{k} = \frac{0.693}{k}$$

对于 A 和 B 均为一级反应、总反应为二级反应的一般情况,积分复杂,但如果采用了等摩尔量的 A 和 B,即 $A=B$,则积分可以简化。这种情况下:

$$\frac{-d[A]}{dt} = k[A][B]$$

相当于

$$\frac{-d[A]}{dt} = k[A^2] \text{ 或 } \frac{-d[A]}{[A]^2} = k dt$$

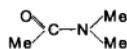
和前面同样积分得到

$$\frac{1}{[A]} - \frac{1}{A_0} = kt$$

因此,在等摩尔量的条件下,如果 $1/[A]$ 对 t 作图得一直线,那么反应是二级的,斜率为 k 。显然对于 A 为二级的反应,这种关系也同样成立^[53]。

虽然许多反应速率研究得到了直线,因此能简单地解释,但是许多其它研究的结果并不如此简单。有些情况下反应在低浓度时可能是一级的,而在较高浓度时可能是二级的。在有些情况下,会得到分数级数或负级数。对复杂动力学的解释通常需要许多技巧和努力。甚至相对简单的动力学,通常在解释数据时也有困难,因为很难获得足够精确的测量值^[54]。

NMR 光谱能以完全不同于第 139 页中提到的方式得到动力学信息。这个方法,包括研究 NMR 的谱峰特征^[55],根据 NMR 光谱具有一个固有时间因子的事实;如果质子改变其环境的速率小于约 10^3 次/s, NMR 谱图将显示质子采取的不同位置的分离峰。例如,如果 *N,N*-二甲基乙酰胺围绕 C-N 键转动的速率小于 10^3 转/s,那么两个 *N*-甲基的每个甲基都有不同的化学位移,因为它们是不等价的,其中一个与氧处于顺式,另一个处于反式。然而,如果质子环境变化速率快于约 10^3 次/s,那么在 NMR 谱图上只会出现一条谱线,其化学位移是两个独立位置化学位移的加权平均。在许多情况下,在低温下出现两条或多条线,但随着温度的升高,这些线慢慢合并,因为随着温度的升高质子转变的速率也加快,超过了 10^3 次/s 这个界限。通过对峰形随温度改变性质的研究,常常能够计算反应和构象改变的速率。这个方法不只局限于质子 NMR 谱峰的变化,也适用于能产生 NMR 光谱和 ESR 光谱的其它原子。



从动力学研究可以获得多种机理信息:

(1) 就反应级数而言, 可以获知哪些分子和多少分子参与决速步反应的信息。这些信息非常有用, 在阐述机理时通常是必需的。对于任何为指定反应提出的机理, 采用第 137~139 页讨论的方法可以计算出相应的速率定律。如果实验得到的速率定律与计算得到的不符, 那么提出的机理就是错误的。然而, 将反应级数与机理联系起来, 特别是当反应级数为分数或负数时, 通常很难。此外, 也经常出现两个或多个提出的反应机理在动力学上不可区分, 即它们预测出同样的速率定律。

(2) 动力学上获得的最有用数据可能还是速率常数本身。它们很重要, 能告诉我们反应物结构(参见第 9 章)、溶剂、离子强度、催化剂等对反应速率的影响。

(3) 如果在不同温度下测定反应速率, 那么在多数情况下, $\ln k$ 对 $1/T$ (T 代表绝对温度) 作图得到的曲线接近直线^[56], 具有一个负的斜率, 符合方程:

$$\ln k = \frac{-E_A}{RT} + \ln A$$

其中, R 是气体常数; A 是一个常数, 称为频率因子。通过这个方程就能计算 E_A , E_A 是反应的 Arrhenius 活化能。参数 ΔH^\ddagger 可以通过以下方程得到:

$$E_A = \Delta H^\ddagger + RT$$

有可能利用这些数据通过下列公式计算 ΔS^\ddagger , 能量单位为卡 (cal)^[57]。

$$\frac{\Delta S^\ddagger}{4.576} = \lg k - 10.753 - \lg T + \frac{E_A}{4.576T}$$

能量单位为焦耳 (J) 时, 公式为:

$$\frac{\Delta S^\ddagger}{19.15} = \lg k - 10.753 - \lg T + \frac{E_A}{19.15T}$$

然后从 $\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T\Delta S^\ddagger$ 得到 ΔG^\ddagger 。

6.2.7 同位素效应

当反应物分子中的氢被氘取代后, 常常会导致反应速率的变化。这样的变化就是所谓的氘同位素效应^[58], 用 k_H/k_D 来表示。一个键的基态振动能(也称为零点振动能)取决于原子的质量, 当原子的折合质量较高时基态振动能较低^[59]。因此 D—C、D—O、D—N 等键比相应的 H—C、H—O、H—N 等键在基态时具有较低的能量。因此在相同的环境下, 含氘键的完全解离需要比相应的含氢键需要更多的能量(图 6.4)。如果 H—C、H—O 或 H—N 键在反应中根本没有断裂, 或者这些键在非决速步中断裂, 那么用

氘取代氢不会引起反应速率的改变(可参见下面阐述的关于这个说法的例外), 但是如果该键的断裂在决速步发生, 那么反应速率必定因氘代而减慢。

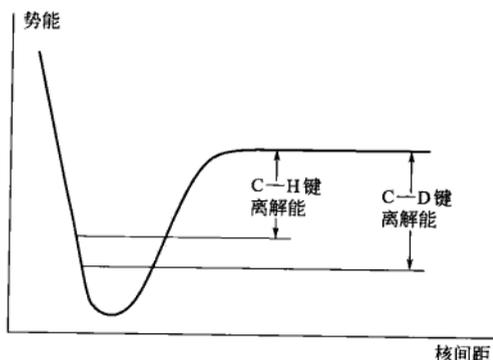
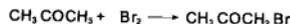
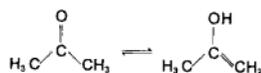


图 6.4 C—D 键比相应的 C—H 键零点能更低, 因而解离能更高

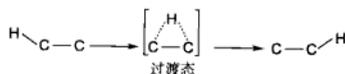
这提供了确定反应机理很有价值的判断工具。例如, 在丙酮的溴化反应(12-4)中:



反应速率与溴的浓度无关, 这一事实使人们假设决速步是丙酮的互变异构化。



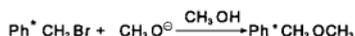
反之, 互变异构化决速步包含了 C—H 键的断裂(参见 12-3)。因此如果氘代丙酮被溴化, 将会有明显的同位素效应。实际上, 发现 k_H/k_D 的比例约为 7^[60]。氘同位素效应通常范围是从 1(根本没有同位素效应)到大约 7 或 8, 在少数情况下, 有更大^[61]或更小值的报道^[62]。 k_H/k_D 的值小于 1 的情况被称为逆同位素效应。当在过渡态中氢与将与之进行交换的原子对称成键时, 具有最大的同位素效应^[63]。同时, 计算表明在过渡态中当氢处于将与之进行交换的两个原子所形成的直线上时, 同位素效应最大。相当非线性的构型, 同位素效应降至 $k_H/k_D = 1 \sim 2$ ^[64]。当然, 在开放体系中, 过渡态的非线性构型是不合理的, 但是在许多分子内反应机理中, 情况就不同了, 例如氢的 1,2-迁移:



为了测量同位素效应, 没有必要总是制备富含氘的起始反应物。通过利用高场 NMR 仪^[65]

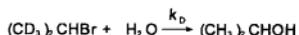
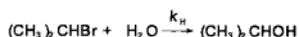
测量含天然丰度氘的化合物与反应产物间特定位置氘浓度的变化,也能测量同位素效应。

用氘取代氢将产生更大的同位素效应。也观察到了其它元素的同位素效应,但是它们小得多,同位素效应参数约为 1.02~1.10。例如,反应:



的 $k_{12\text{C}}/k_{13\text{C}}$ 为 1.053^[66]。尽管这些值不大,但重原子同位素效应能十分精确地测量,所以常常很有用^[67]。

甚至在反应中 C—H 键根本没有断裂的情况下也发现了氘同位素效应。这样的效应称为二级同位素效应^[68],一级同位素效应就是前面讨论的类型。二级同位素效应可以分为 α 和 β 效应。在 β 二级同位素效应中,键断裂位置的 β 位氢被氘取代后将减慢反应。例如异丙基溴的溶剂解:



其 $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ 的比为 1.34^[69]。 β 同位素效应的成因是一个有诸多争论的问题,但是最可能的原因是过渡态中的超共轭效应。当过渡态具有相当的碳正离子特征时,这种效应最大^[70]。尽管 C—H 键在过渡态中并不断裂,但是碳正离子却因含有这根键的超共轭效应而稳定。由于超共轭效应,过渡态中 C—H 键和 C—D 键的共振能差别比基态时小,因此反应由于氘取代了氢而减慢。

当 D 处于离去基团的反式位置时同位素效应最大(由于要求所有在一个共振体系中的原子应当是共平面的, D—C—X 体系的平面性将最大程度地增加超共轭^[71],而且二级同位素效应可以通过不饱和体系传递^[72],这样的事实支持了 β 同位素效应的主要原因为超共轭效应。虽然有证据表明至少某些 β 同位素效应是由于立体原因(如 CD_3 基团比 CH_3 基团具有更小的立体要求)^[73],也有建议用场效应解释 β 同位素效应(CD_3 显然是比 CH_3 更好的电子供体)^[74],但是在多数情况下超共轭是最可能的原因^[75]。解释这些效应很困难,部分原因是因为它们的数值并不大,仅仅只有约 1.5^[76]。另一个复杂的因素是它们随温度变化。有一个例子^[77],在 0℃ 时 $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ 是 1.00 ± 0.01 ,在 25℃ 时为 0.90 ± 0.01 ,在 65℃ 时为 1.15 ± 0.09 。不管什么原因,在 β 二级

同位素效应与过渡态中碳正离子特征之间似乎具有良好的关联,因此它们是探索反应机理的有用工具。

另一类二级同位素效应是由于在含有离去基团的碳上的氢被氘取代的结果。这些效应(称为二级同位素效应)是变化的,至今报道^[78]的数值范围在 0.87~1.26^[79]。这些效应也与碳正离子特征关联。亲核取代反应不经过碳正离子中间体($\text{S}_{\text{N}}2$ 反应),具有近乎统一的同位素效应^[80]。那些含有碳正离子的反应($\text{S}_{\text{N}}1$ 反应)具有较高的 α 同位素效应,其大小取决于离去基团的性质^[81]。公认的同位素效应的解释是, C—H 键的其中一个弯曲振动模式在过渡态中受 D 取代 H 的影响,比在基态时更强或更弱^[82]。具体结果取决于过渡态的性质,这种影响可能增加也可能减小反应速率。 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应的 α 同位素效应可随浓度变化^[83],这是由于从一个自由亲核试剂转化为离子对中的一部分所产生的效应(参见第 217 页)^[84]。这说明了二级同位素效应可作为研究过渡态结构的方法。 γ 二级同位素效应也有报道^[85]。

另一类同位素效应是溶剂同位素效应^[86],当溶剂从 H_2O 改变为 D_2O 或从 ROH 改变为 ROD 时,反应速率也常常发生变化。这些变化可能是由于以下三个因素中的某一个或所有三个因素的综合影响:

(1) 溶剂可能是反应物 如果溶剂分子的 O—H 键在决速步中断裂,那么将会有一级同位素效应。如果所研究的分子有 D_2O 或 D_3O^+ ,那么还将有二级同位素效应,它是由没有断裂的 O—D 键引起的。

(2) 底物分子与氘经过快速氢交换而被标记,然后新标记的分子在决速步中相应键发生断裂。

(3) 溶剂-溶质相互作用的程度和性质在氘代和非氘代溶剂中可能不同。这可能改变过渡态的能量,从而改变反应的活化能。这些效应是二级同位素效应。已经建立了这第三个因素的两个物理模型^[87]。

显然在许多情况下,至少第一个和第三个因素,常常还有第二个因素是同时起作用的。已经做了很多尝试将它们分开^[88]。

在本章中描述的方法不是确定反应机理仅有的手段。在阐述一个机理时,研究者只会受到其才智的限制。

参 考 文 献

- [1] For a classification of pericyclic reactions, see Hendrickson, J. B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1974**, *13*, 47. Also see Fleming, I. *Pericyclic Reactions*; Oxford University Press: Oxford, **1999**.
- [2] For mixtures of H₂ and O₂, this can be done by striking a match.
- [3] Strictly speaking, this is an energy profile for a reaction of the type XY + Z → X + YZ. However, it may be applied, in an approximate way, to other reactions.
- [4] For a review of reaction coordinates and structure-energy relationships, see Grunwald, E. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1990**, *17*, 55.
- [5] For a discussion of transition states, see Laidler, K. J. *J. Chem. Educ.*, **1988**, *65*, 540.
- [6] For fuller discussions, see Kreevoy, M. M.; Truhlar, D. G. in Bernasconi, Ref. 29, pt. 1, p. 13; Moore, J. W.; Pearson, R. G. *Kinetics and Mechanism*, 3rd ed.; Wiley: NY, **1981**, p. 1371; Klumpp, G. W. *Reactivity in Organic Chemistry*; Wiley: NY, **1982**; p. 227.
- [7] For a monograph on diffusion-controlled reactions, see Rice, S. A. *Comprehensive Chemical Kinetics*, Vol. 25 (edited by Bamford; Tipper; Compton); Elsevier: NY, **1985**.
- [8] As we shall see in Chapter 17, with some molecules elimination is also possible if the hydrogen is oriented syn, instead of anti, to the chlorine atom. Of course, this orientation also requires a considerable loss of entropy.
- [9] For discussions of the entropy and enthalpy of ring-closing reactions, see De Tar, D. F.; Luthra, N. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 4505; Mandolini, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1988**, 173. For a related discussion, see Menger, F. M. *Acc. Chem. Res.*, **1985**, *18*, 128.
- [10] For reviews of the cyclization of acyclic molecules, see Nakagaki, R.; Sakuragi, H.; Mutai, K. *J. Phys. Org. Chem.*, **1989**, *2*, 187; Mandolini, L. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1986**, *22*, 1. For a review of the cyclization and conformation of hydrocarbon chains, see Winnik, M. A. *Chem. Rev.*, **1981**, *81*, 491. For a review of steric and electronic effects in heterolytic ring closures, see Valters, R. *Russ. Chem. Rev.*, **1982**, *51*, 788.
- [11] The values for ring sizes 4, 5, and 6 are from Mandolini, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 550; the others are from Galli, C.; Illuminati, G.; Mandolini, L.; Tamborra, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 2591. See also Illuminati, G.; Mandolini, L. *Acc. Chem. Res.*, **1981**, *14*, 95. See, however, van der Kerck, S. M.; Verhoeven, J. W.; Stirling, C. J. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1985**, 1355; Benedetti, F.; Stirling, C. J. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1986**, 605.
- [12] Despite their transient existences, it is possible to study transition states of certain reactions in the gas phase with a technique called laser femtochemistry: Zewall, A. H.; Bernstein, R. B. *Chem. Eng. News*, **1988**, *66*, No. 45 (Nov. 7), 24. For another method, see Collings, B. A.; Polanyi, J. C.; Smith, M. A.; Stolor, A.; Tarr, A. W. *Phys. Rev. Lett.*, **1987**, *59*, 2551.
- [13] See Smith, M. B. *Organic Synthesis*, McGraw-Hill NY, **1994**, p. 601.
- [14] Baldwin, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 734; Baldwin, J. E. in *Further Perspectives in Organic Chemistry (Ciba Foundation Symposium 53)*; Elsevier North Holland: Amsterdam, **1979**, p. 85. See also Baldwin, J. E.; Thomas, R. C.; Kruse, L. I.; Silberman, L. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 3846; Baldwin, J. E.; Lusch, M. J. *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 2939; Anselme, J. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 3615; Fountain, K. R.; Gerhardt, G. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 3985.
- [15] For some exceptions to the rule in this case, see Trost, B. M.; Bonk, P. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 1778; Auvray, P.; Knochel, P.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 4455; Torres, L. E.; Larson, G. L. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 2223.
- [16] Johnson, C. D. *Acc. Chem. Res.*, **1997**, *26*, 476.
- [17] Baldwin, J. E.; Kruse, L. I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 233.
- [18] Baldwin, J. E.; Lusch, M. J. *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 2939.
- [19] For a discussion of thermodynamic versus kinetic control, see Klumpp, G. W. Ref. 6, p. 36.
- [20] Hammond, G. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 334. For a discussion, see Fărcasiu, D. *J. Chem. Educ.*, **1975**, *52*, 76.
- [21] For reviews, see Albery, W. J. *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **1980**, *31*, 227; Kreevoy, M. M.; Truhlar, D. G. in Bernasconi, Ref. 29, pt. 1, p. 13.
- [22] The standard free energy is ΔG^\ddagger ; that is, ΔG at atmospheric pressure.
- [23] Albery, W. J.; Kreevoy, M. M. Ref. 25, p. 98.
- [24] For discussions of intrinsic barriers, see Lee, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1989**, 943; *Chem. Soc. Rev.*, **1990**, *19*, 133.
- [25] For a review of Marcus theory applied to methyl transfer, see Albery, W. J.; Kreevoy, M. M. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1978**, *16*, 87. See also Ref. 24; Lewis, E. S.; Kukes, S.; Slater, C. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 1619; Lewis, E. S.; Hu, D. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 3292; Lewis, E. S.; McLaughlin, M. L.; Douglas, T. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 6668; Lewis, E. S. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1988**, 259.
- [26] Marcus, R. A. *J. Phys. Chem.*, **1963**, *67*, 853; *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **1964**, *15*, 155; Ebersson, L. *Electron Transfer Reactions in Organic Chemistry*; Springer: NY, **1987**.
- [27] Kim, D.; Lee, I. H.; Kreevoy, M. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 1889 and cited references.
- [28] See for example Dneprovskii, A. S.; Eliseenkova, E. V. *J. Org. Chem. USSR*, **1988**, *24*, 243.
- [29] For a treatise on this subject, see Bernasconi, C. F. *Investigation of Rates and Mechanisms of Reactions*, 4th ed. (vol. 6 of Weissberger *Techniques of Chemistry*), 2 pts.; Wiley: NY, **1986**. For a monograph, see Carpenter, B. K. *Determination of Organic Reaction Mechanisms*; Wiley: NY, **1984**.
- [30] For a discussion, see Martin, R. B. *J. Chem. Educ.*, **1985**, *62*, 789.
- [31] See Gentilucci, L.; Grijsen, Y.; Thijs, L.; Zwannenburg, B. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 4665 for the synthesis of an azirene derivative.
- [32] For a review on the use of electrochemical methods to detect intermediates, see Parker, V. D. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1983**, *19*, 131. For a review of the study of intermediates trapped in matrices, see Sheridan, R. S. *Org. Photochem.*, **1987**, *8*, 159.
- [33] For a review, see Todres, Z. V. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 3839.
- [34] Bunnnett, J. F.; Rauhut, M. M.; Knutson, D.; Bussell, G. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 5755.
- [35] Bunnnett, J. F.; Rauhut, M. M. *J. Org. Chem.*, **1956**, *21*, 944.
- [36] For treatises, see Jencks, W. P. *Catalysis in Chemistry and Enzymology*; McGraw-Hill: NY, **1969**; Bender, M. L. *Mechanisms of Homogeneous Catalysis from Protons to Proteins*; Wiley: NY, **1971**. For reviews, see Coenen, J. W. E. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1983**, *102*, 57; and in Bernasconi, C. F. Ref. 29, pt. 1, the articles by Keeffe, J. R.; Kresge, A. J. p. 747; Hailer, G. L.; Delgass, W. N. p. 951.
- [37] For reviews see Wentrup, C. in Bernasconi, Ref. 29, pt. 1, p. 613; Collins, C. J. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1964**, *2*, 3. See also the series *Isotopes in Organic Chemistry*.
- [38] Douglas, D. E.; Burditt, A. M. *Can. J. Chem.*, **1958**, *36*, 1256.
- [39] For a review, see Hinton, J.; Oka, M.; Fry, A. *Isot. Org. Chem.*, **1977**, *3*, 41.
- [40] For lengthy treatments of the relationship between stereochemistry and mechanism, see Billups, W. E.; Houk, K. N.; Stevens, R. V. in Bernasconi, Ref. 29, pt. 1, p. 663; Eliel, E. L. *Stereochemistry of Carbon Compounds*; McGraw-Hill: NY, **1962**; Newman, M. S. *Steric Effects in Organic Chemistry*; Wiley: NY, **1956**.
- [41] Walden, P. *Ber.*, **1896**, *29*, 136; **1897**, *30*, 3149; **1899**, *32*, 1833.
- [42] For the use of kinetics in determining mechanisms, see Connors, K. A. *Chemical Kinetics*; VCH: NY, **1990**; Zuman, P.; Patel, R. C. *Techniques in Organic Reaction Kinetics*; Wiley: NY, **1984**; Drenth, W.; Kwart, H. *Kinetics Applied to Organic Reactions*; Marcel Dekker: NY, **1980**; Hammett, L. P. *Physical Organic Chemistry*, 2nd ed.; McGraw-Hill: NY, **1970**, p. 53; Gardiner Jr., W. C. *Rates and Mechanisms of Chemical Reactions*; W. A. Benjamin: NY, **1969**; Leffler, J. E.; Grunwald, E. *Rates and Equilibria of Organic Reactions*; Wiley: NY, **1963**; Jencks, W. P. Ref. 36, p. 555; Refs. 6 and 25.

- [43] A homogeneous reaction occurs in one phase. Heterogeneous kinetics have been studied much less.
- [44] Collins, C. C.; Cronin, M. F.; Moynihan, H. A.; McCarthy, D. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1977**, 1267 for the use of Marcus theory to predict rate constants in organic reactions.
- [45] For a discussion of how order is related to molecularity in many complex situations, see Szabó, Z. G. in Bamford; Tipper *Comprehensive Chemical Kinetics*, vol. 2; Elsevier: NY, **1969**, p. 1.
- [46] Many chemists prefer to use the term *rate-limiting step* or *rate-controlling step* for the slow step, rather than *rate-determining step*. See the definitions in Gold, V.; Loening, K. L.; McNaught, A. D.; Sehmi, P. *IUPAC Compendium of Chemical Terminology*; Blackwell Scientific Publications: Oxford, **1987**, p. 337. For a discussion of rate determining steps, see Laidler, K. J. *J. Chem. Educ.*, **1988**, 65, 250.
- [47] For a discussion, see Raines, R. T.; Hansen, D. E. *J. Chem. Educ.*, **1988**, 65, 757.
- [48] For a monograph on methods of interpreting kinetic data, see Zuman, P.; Patel, R. C. Ref. 42. For a review of methods of obtaining kinetic data, see Batt, L. in Bamford; Tipper, Ref. 45, vol. 1, 1969, p. 1.
- [49] For a review of ESR to measure kinetics, see Norman, R. O. C. *Chem. Soc. Rev.*, **1979**, 8, 1.
- [50] For a review of the kinetics of reactions in solution at high pressures, see le Noble, W. J. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1967**, 5, 207. For reviews of synthetic reactions under high pressure, see Matsumoto, K.; Sera, A.; Uchida, T. *Synthesis*, **1985**, 1; Matsumoto, K.; Sera, A. *Synthesis*, **1985**, 999.
- [51] For reviews, see Connors, K. A. Ref. 42, p. 133; Zuman, P.; Patel, R. C. Ref. 42, p. 247; Krüger, H. *Chem. Soc. Rev.*, **1982**, 11, 227; Hague, D. N. in Bamford; Tipper, Ref. 45, vol. 1, p. 112; Bernasconi, C. F. Ref. 29, pt. 2. See also Bamford, C. H.; Tipper, C. E. H. Ref. 45, vol. 24, 1983.
- [52] For discussions, much fuller than that given here, of methods for interpreting kinetic data, see Connors, K. A. Ref. 42, p. 17; Ritchie, C. D. *Physical Organic Chemistry*, 2nd ed.; Marcel Dekker: NY, **1990**, p. 1; Zuman, P.; Patel, R. C. Ref. 42; Margerison, D. in Bamford; Tipper, Ref. 45, vol. 1, p. 343, **1969**; Moore, J. W.; Pearson, R. G. Ref. 6, p. 12; in Bernasconi, C. F. Ref. 29, pt. 1, the articles by Bunnett, J. F. p. 251; Noyes, p. 373; Bernasconi, C. F. p. 425; Wiberg, p. 981.
- [53] We have given the integrated equations for simple first- and second-order kinetics. For integrated equations for a large number of kinetic types, see Margerison, D. Ref. 52, p. 361.
- [54] See Hammett, L. P. Ref. 42, p. 62.
- [55] For a monograph, see Ōki, M. *Applications of Dynamic NMR Spectroscopy to Organic Chemistry*; VCH: NY, **1985**. For reviews, see Fraenkel, G. in Bernasconi, Ref. 29, pt. 2, p. 547; Aganov, A. V.; Klochkov, V. V.; Samitov, Yu. Yu. *Russ. Chem. Rev.*, **1985**, 54, 931; Roberts, J. D. *Pure Appl. Chem.*, **1979**, 51, 1037; Binsch, G. *Top. Stereochem.*, **1968**, 3, 97; Johnson Jr., C. S. *Adv. Magn. Reson.*, **1965**, 1, 33.
- [56] For a review of cases where such a plot is nonlinear, see Blandamer, M. J.; Burgess, J.; Robertson, R. E.; Scott, J. M. W. *Chem. Rev.*, **1982**, 82, 259.
- [57] For a derivation of this equation, see Bunnett, J. F. in Bernasconi, Ref. 29, pt. 1, p. 287.
- [58] For a monograph, see Melander, L.; Saunders Jr., W. H. *Reaction Rates of Isotopic Molecules*; Wiley: NY, **1980**. For reviews, see Isaacs, N. S. *Physical Organic Chemistry*; Longman Scientific and Technical: Essex, **1987**, p. 255; Lewis, E. S. *Top. Curr. Chem.*, **1978**, 74, 31; Saunders Jr., W. H. in Bernasconi, Ref. 29, p. 565; Bell, R. P. *The Proton in Chemistry*, 2nd ed.; Cornell University Press: Ithaca, NY, **1973**, p. 226; *Chem. Soc. Rev.*, **1974**, 3, 513; Bigeleisen, J.; Lee, M. W.; Mandel, F. *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **1973**, 24, 407; Wolfsberg, M. *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **1969**, 20, 449; Saunders Jr., W. H. *Surv. Prog. Chem.*, **1966**, 3, 109; Simon, H.; Palm, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1966**, 5, 920; Jencks, W. P. Ref. 36, p. 243. For a review of temperature dependence of primary isotope effects as a mechanistic criterion, see Kwart, H. *Acc. Chem. Res.*, **1982**, 15, 401. For a review of the effect of pressure on isotope effects, see Isaacs, E. S. *Isot. Org. Chem.*, **1984**, 6, 67. For a review of isotope effects in the study of reactions in which there is branching from a common intermediate, see Thibblin, A.; Ahlberg, P. *Chem. Soc. Rev.*, **1989**, 18, 209. See also the series *Isotopes in Organic Chemistry*.
- [59] The reduced mass μ of two atoms connected by a covalent bond is $\mu = m_1 m_2 / (m_1 + m_2)$.
- [60] Reitz, O.; Kopp, J. Z. *Phys. Chem., Abt. A*, **1939**, 184, 429.
- [61] For an example of a reaction with a deuterium isotope effect of 24. 2, see Lewis, E. S.; Funderburk, L. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 2322. The high isotope effect in this case has been ascribed to tunneling of the proton: Because it is so small a hydrogen atom can sometimes get through a thin potential barrier without going over the top, that is., without obtaining the usually necessary activation energy. A deuterium, with a larger mass, is less able to do this. The phenomenon of tunneling is a consequence of the uncertainty principle. k_H/k_D for the same reaction is 79: Lewis, E. S.; Robinson, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 4337. An even larger deuterium isotope effect (≈ 50) has been reported for the oxidation of benzyl alcohol. This has also been ascribed to tunneling: Roecker, L.; Meyer, T. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 746. For discussions of high isotope effects, see Kresge, A. J.; Powell, M. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 201; Caldin, E. F.; Mateo, S.; Warrick, P. J. *Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 202. For arguments that high isotope effects can be caused by factors other than tunneling, see McLennan, D. J. *Aust. J. Chem.*, **1979**, 32, 1883; Thibblin, A. *J. Phys. Org. Chem.*, **1988**, 1, 161; Kresge, A. J.; Powell, M. F. *J. Phys. Org. Chem.*, **1990**, 3, 55.
- [62] For a review of a method for calculating the magnitude of isotope effects, see Sims, L. B.; Lewis, D. E. *Isot. Org. Chem.*, **1984**, 6, 161.
- [63] Kwart, H.; Latimore, M. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 3770; Pryor, W. A.; Kneipp, K. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 5584; Bell, R. F.; Cox, B. G. *J. Chem. Soc., B*, **1971**, 783; Bethell, D.; Hare, G. J.; Kearney, P. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1981**, 684, and references cited in these papers. See, however, Motell, E. L.; Boone, A. W.; Fink, W. H. *Tetrahedron*, **1978**, 34, 1619.
- [64] More O'Ferrall, R. A. *J. Chem. Soc., B*, **1970**, 785, and references cited therein.
- [65] Pascal, R. A.; Baum, M. W.; Wagner, C. K.; Rodgers, L. R.; Huang, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 6477.
- [66] Stothers, J. B.; Bourns, A. N. *Can. J. Chem.*, **1962**, 40, 2007. See also Ando, T.; Yamataka, H.; Tamura, S.; Hanafusa, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 5493.
- [67] For a review of carbon isotope effects, see Willi, A. V. *Isot. Org. Chem.*, **1977**, 3, 237.
- [68] For reviews, see Westaway, K. C. *Isot. Org. Chem.*, **1987**, 7, 275; Sunko, D. E.; Hehre, W. J. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1983**, 14, 205; Shiner Jr., V. J. in Collins; Bowman *Isotope Effects in Chemical Reactions*; Van Nostrand-Reinhold: Princeton, **1970**, p. 90; Laslo, P.; Welvert, Z. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1966**, 2412; Halevi, E. A. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1963**, 1, 109. For a review of model calculations of secondary isotope effects, see McLennan, D. J. *Isot. Org. Chem.*, **1987**, 7, 393, and see also Ref. 62.
- [69] Leffek, K. T.; Llewellyn, J. A.; Robertson, R. E. *Can. J. Chem.*, **1960**, 38, 2171.
- [70] Bender, M. L.; Feng, M. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 6318; Jones, J. M.; Bender, M. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 6322.
- [71] Shiner Jr., V. J.; Jewett, J. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 945; DeFrees, D. J.; Hehre, W. J.; Sunko, D. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 2323. See also Siehl, H.; Walter, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 76.
- [72] Shiner Jr., V. J.; Kriz Jr., G. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 2643.
- [73] Bartell, L. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 3567; Brown, H. C.; Azzaro, M. E.; Koelling, J. G.; McDonald, G. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 2520; Kaplan, E. D.; Thornton, E. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 6644; Carter, R. E.; Dahlgren, L. *Acta Chem. Scand.*, **1970**, 24, 633; Leffek, K. T.; Matheson, A. F. *Can. J. Chem.*, **1971**, 49, 439; Sherrod, S. A.; Boekelheide, V. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 5513.
- [74] Halevi, E. A.; Nussim, M.; Ron, M. *J. Chem. Soc.*, **1963**, 866H; Halevi, E. A.; Nussim, M. *J. Chem. Soc.*, **1963**, 876.
- [75] Karabatsos, G. J.; Sonnichsen, G.; Papaionnou, C. G.; Scheppele, S. E.; Shone, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 463; Kresge, A. J.; Preto, R. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 5510; Jewett, J. G.; Dunlap, R. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 809; Sunko, D. E.; Saele, I.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 5000; Kluger, R.; Brandl, M. *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 3964.
- [76] Halevi, E. A.; Margolin, Z. *Proc. Chem. Soc.*, **1964**, 174. A value for k_{CH_3}/k_{CD_3} of 2.13 was reported for one case: Liu, K.; Wu, Y. W. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 3623.
- [77] Halevi, E. A.; Margolin, Z. *Proc. Chem. Soc.*, **1964**, 174.

- [78] A value of 2.0 has been reported in one case, for a cis-trans isomerization, rather than a nucleophilic substitution: Caldwell, R. A.; Misawa, H.; Healy, E. F.; Dewar, M. J. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 6869.
- [79] Shiner Jr., V. J.; Buddenbaum, W. E.; Murr, B. L.; Lamaty, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 418; Harris, J. M.; Hall, R. E.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 2551.
- [80] For reported exceptions, see Tanaka, N.; Kaji, A.; Hayami, J. *Chem. Lett.*, **1972**, 1223; Westaway, K. C. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4229.
- [81] Willi, A. V.; Ho, C.; Ghanbarpour, A. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 1185; Shiner Jr., V. J.; Neumann, A.; Fisher, R. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 354; and references cited in these papers.
- [82] Streitwieser A. Jr.; Jagow, R. H.; Fabey, R. C.; Suzuki, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 2326.
- [83] Westaway, K. C.; Waszczylo, Z.; Smith, P. J.; Rangappa, K. S. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 25.
- [84] Westaway, K. C.; Lai, Z. *Can. J. Chem.*, **1988**, *66*, 1263.
- [85] Leffek, K. T.; Llewellyn, J. A.; Robertson, R. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 6315; *Chem. Ind. (London)*, **1960**, 588; Werstiuk, N. H.; Timmins, G.; Cappelli, F. P. *Can. J. Chem.*, **1980**, *58*, 1738.
- [86] For reviews, see Alvarez, F. J.; Schowen, R. L. *Isot. Org. Chem.*, **1987**, *7*, 1; Kresge, A. J.; More O'Ferrall, R. A.; Powell, M. F. *Isot. Org. Chem.*, **1987**, *7*, 177; Schowen, R. L. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1972**, *9*, 275; Gold, V. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1969**, *7*, 259; Laughton, P. M.; Robertson, R. E. in Coetzee; *Solute-Solvent Interactions*; Marcel Dekker: NY, **1969**, p. 399. For a review of the effect of isotopic changes in the solvent on the properties of nonreacting solutes, see Arnett, E. M.; McKelvey, D. R. in Coetzee; *Solute-Solvent Interactions*, cited above, p. 343.
- [87] Bunton, C. A.; Shiner Jr., V. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 42, 3207, 3214; Swain, C. G.; Thornton, E. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 3884, 3890. See also Mitton, C. G.; Gresser, M.; Schowen, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 2045.
- [88] More O'Ferrall, R. A.; Koepl, G. W.; Kresge, A. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 9.

第 7 章

有机化学中的辐射过程

大部分有机化学反应都是发生在电子处于基态的若干分子之间。但是在光化学反应^[1]中,反应分子首先要吸收光能到达激发态。处于激发态的分子必须以特定的方式失去一定的能量,因为它不能长期处于激发态。然而,化学反应并不是释放多余能量的唯一途径。在本章中,我们首先讨论电子激发态和达到电子激发态的过程,然后讨论激发态分子释放能量的途径:物理的和化学的途径。电子光谱的主题与光化学关系密切。另外两种方法可以促进化学反应进行:声化学和微波化学。尽管这其中涉及的物理过程并不是必需的,但是采用光化学方法或超声辐射、微波辐射可以观察到相同的激发过程,这些过程对化学反应活性有很大影响。基于这个原因,在这一章中也涵盖了声化学和微波化学两方面的内容。

7.1 光化学

7.1.1 激发态和基态

如果外界提供足够的能量,电子可以从分子的基态跃迁到更高能态(如一个未被占据的更高能级的轨道)。在光化学反应中,这种能量来源于光能。不同波长的光对应不同的能量,可以通过公式 $E=h\nu$ 计算得到,在这里 ν 表示波的频率,即光速 c 除以波长 λ 的商, h 是 Planck 常数。由于分子的能级是量子化的,所以将一个分子中的电子激发到更高能级所需要的能量是固定的,只有与固定能量相匹配的特定波长的光波才能将电子激发到更高能级。如果一束其它波长的光(频率更高或更低)照射在样品上,光将不受任何损失地通过样品,因为样品不吸收这种光。然而,如果一束频率合适的光照射在样品上时,样品分子将吸收光的能量来激发电子,通过样品的光波强度将降低或者干脆消失。分光光度计是一种将特定波长的光通过样品而后(利用光电

管)测量透过的(即未被吸收的)光的强度的仪器。光度计比较的是透过光和入射光的强度。自动化的仪器可缓慢持续地改变光的频率,同时自动记录仪以频率或波长为横坐标,记录光的吸收情况。

电子迁移的能量对应于光谱的可见、紫外、远紫外区域(图 7.1),吸收区域通常是以波长为单位,如纳米(nm)^[2]。如果一个化合物吸收了可见光就会显现出颜色,所显现出的颜色与被吸收光的颜色互补^[3]。如果一个化合物吸收了紫色光就会显黄色。在有机化学中利用远紫外光的研究比可见光和普通紫外光少,因为氧气和氮气会吸收这段区域的光波,因此研究时需要特殊的真空设备。

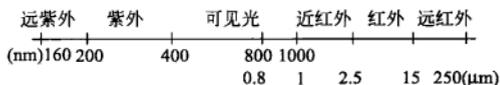


图 7.1 光谱的紫外、可见和红外区域

出于这些考虑,电子光谱似乎应该包含一个或者多个尖峰,每个峰都对应电子从一个能级到另一个能级的迁移。但是通常情况下,这些峰形很少是尖锐的。为了研究其原因,我们必须意识到分子都是不断地进行能量为量化的振动和转动。任何时候的分子,除了处于特定的电子能级,也会处于特定的振动和转动能级。两个相邻的振动能级之间的能量差异与两个相邻的电子能级之间的能量差异要小得多,两个相邻的转动能级之间的能量差更小。典型的情况见图 7.2。当电子从一个电子能级跃迁到另一个能级时,它同时也从该电子能级的振动和转动能级跃迁到另一个电子能级的振动和转动能级。一个给定样品含有大量分子,即使它们都处于基态,它们也仍处于不同的振动和转动能级(尽管绝大多数分子处于基态振动能级 V_0)。这就意味着并非只有特定波长的光被吸收,而是波

长相近的一段光波被吸收,使得最大跃迁方式对应的峰最强。但是在一个分子中会有若干个原子,有很多可能的跃迁情况,由于它们所吸收光波的波长相邻得很近,所以可能会出现一个相对较宽的谱带。峰高取决于跃迁的分子数目,与 $\lg \epsilon$ 成正比例, ϵ 是消光系数。消光系数可用下式表示: $\epsilon = E/cl$, 其中 c 是浓度(以每升摩尔为单位), l 是以厘米为单位表示的样品池长度, $E = \lg I_0/I$, I_0 是入射光的强度, I 是透射光的强度。波长通常用 λ_{\max} 表示,指的是峰最高点的波长。纯粹的振动(如 E_1 能级中,从 V_0 到 V_1 的跃迁)需要的能量要小得多,可以在红外区域观测到,可以利用红外光谱研究。纯粹的振动光谱可以在远红外区域和微波区域(超远红外区域)观测到。

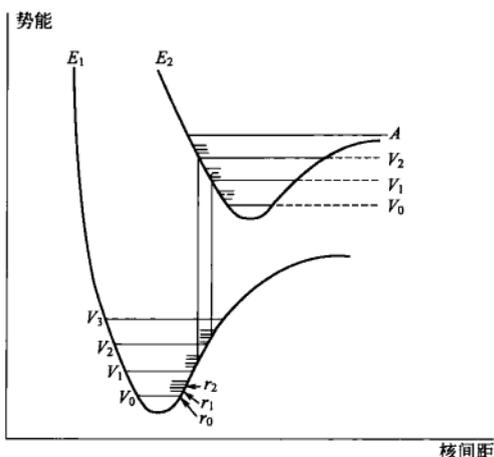


图 7.2 双原子分子能量曲线

图中显出两个可能的跃迁。当电子被激发到标注为 A 的点时,分子内的键会断裂(参见第 148 页)

紫外可见吸收峰起因于电子从一个轨道(往往是基态)到另一个较高能级的跃迁。跃迁所需的能量取决于两个能级之间的差值,而很少取决于分子的其它部分。也就是说,一个简单的基团如 C=C 双键引起的吸收总是在相同的区域。能引起吸收的基团称为发色团。

7.1.2 单线态和三线态:“禁阻”跃迁

大部分的有机分子中,所有处于基态的电子都是成对出现的,根据 Pauli 原理,这些成对的电子的自旋方向是相反的。当成对电子中的一个跃迁到另一个更高能级的轨道时,这两个电子不能再共享同一个电子轨道。通

常地,跃迁的电子可以与它原先配对的电子自旋方向相同或者相反。我们在第 5 章中说过,有两个自旋相同的未共用电子的分子称为三线态^[4],而电子自旋都成对的分子称为单线态。于是,至少从原则上说,每一个活化的单线态都有一个对应的三线态。依据 Hund 定律,在大多数情况下三线态的能量比单线态小。因此将一个电子从基态(通常都是单线态)激发到单线态和到相应的三线态所需的能量不同,所需的光的波长也不同。

似乎一个分子内的电子跃迁到单线态或三线态激发态取决于所吸收的能量的大小,然而,事实并非如此,因为各能级之间的跃迁是遵循选择定律的,即部分跃迁是受到“禁阻”的。有很多类型的跃迁“禁阻”,其中最重要的是以下两种:

(1) 自旋禁阻跃迁 这类跃迁中,电子的自旋是不能改变的。因为电子的自旋改变会导致角动量的改变,而这个改变将违背角动量守恒定律。于是,单线态—三线态和三线态—单线态的跃迁将是“禁阻”的,然而单线态—单线态和三线态—三线态的跃迁是允许的。

(2) 对称禁阻跃迁 在这一类跃迁中,跃迁的分子有一个对称中心, $g \rightarrow g$ 和 $u \rightarrow u$ 跃迁(参见第 3 页)是“禁阻”的,而 $g \rightarrow u$ 和 $u \rightarrow g$ 跃迁是允许的。

这里“禁阻”一词使用了引号的,因为实际上这些跃迁并非完全禁止而只是极为困难。在大多数情况下,从单线态到三线态的跃迁非常困难以至于无法观测到,可以说,在大多数分子中,只发生单线态→单线态的跃迁。然而,在某些特定的情况下,这个规律是不成立的。最常见的情况是分子中存在重原子(例如碘原子)时,光谱显示可发生单线态→三线态跃迁^[5]。对称禁阻的跃迁有时也可频繁观测到,尽管通常强度很低。

7.1.3 激发类型

当分子中的一个电子被激发时(通常一个分子中只有一个电子被激发),它通常进入最低的可用空轨道,尽管到更高轨道的跃迁也是可能的。对于大多数的有机分子而言,通常有四种电子激发类型:

① $\sigma \rightarrow \sigma^*$: 烷烃,没有 n 或者 π 电子,只能以这种方式激发^[6]。

② $n \rightarrow \sigma^*$: 醇、胺^[7]、醚等,也可以这种方式激发。

③ $\pi \rightarrow \pi^*$: 烯烃、醛、羧酸酯等会发生这种

跃迁。

④ $n \rightarrow \pi^*$: 对于醛、酮、羧酸酯等而言,除了上述三种方式外还可以有这种跃迁方式。

上述四种激发类型是按照正常能量降低的次序列出的。因此, $\sigma \rightarrow \sigma^*$ 类型的激发需要拥有最高能量的光波(在远紫外光区域), 而 $n \rightarrow \pi^*$ 类型的跃迁能够被普通的紫外光激发。然而, 在某些溶剂中, 这个顺序有时候是会改变的。

在1,3-丁二烯(以及其它含有共轭双键的化合物)中, 有两个 π 和两个 π^* 轨道(参见第18页)。较高能量的 $\pi(\chi_2)$ 和较低能量的 $\pi^*(\chi_3)$ 轨道之间的能量差异比乙烯中 π 与 π^* 轨道间的差别小。因此, 在激发一个电子时, 1,3-丁二烯比乙烯需要更少的能量, 即更长波长的光。这是一个普遍的现象, 通常, 一个分子中的共轭越多, 所吸收的光波波长越长(见表7.1)^[8]。一个发色团吸收特定波长的光, 如果一个基团取代另一个基团导致所吸收的光波波长增长, 那么我们就说发生了红移(bathochromic shift)。相反的变化称为蓝移(hypsochromic shift)。

表 7.1 不同 n 值的化合物
 $\text{CH}_3(\text{CH}=\text{CH})_n\text{CH}_3$ 的等外吸收

n	λ/nm
2	227
3	263
6	352
9	413

在上面列出的四种激发方式中, 对有机光化学而言, $\pi \rightarrow \pi^*$ 和 $n \rightarrow \pi^*$ 两种方式比其它两种方式重要得多。含有 $\text{C}=\text{O}$ 双键的化合物可以以这两种方式激发, 在紫外光谱中至少出现两个峰。

正如我们已经知道的, 发色团是引起分子吸收光的一个基团。对于可见或紫外光来说, 发色团可以是 $\text{C}=\text{O}$, $\text{N}=\text{N}^{[9]}$, Ph 以及 NO_2 。远紫外光区域(大于 200nm)的发色团有 $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}\equiv\text{C}$, Cl 和 OH 。助色团是改变(通过共振)并且通常加强同一个分子中的发色团光吸收的基团。例如, Cl , OH 以及 NH_2 等基团通常被认为是助色团, 因为它们可以改变(通常是导致红移) Ph 或 $\text{C}=\text{O}$ 之类发色团的红外和可见光谱的谱峰(见表7.2)^[10]。由于助色团本身也是发色团(主要在远紫外区域), 有时很难判断分子中的哪个基团是助色团哪个基团是发色团。例如, 在苯乙酮分子中, 发色团是 Ph 还是 $\text{C}=\text{O}$? 此时如果要刻意区分就显得毫无意义。

表 7.2 取代基在水或含少量甲醇(为增加溶解性)的水中的一些 UV 峰^①

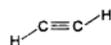
	带 II		带 III	
	$\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$	ϵ_{max}	$\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$	ϵ_{max}
PhH	203.5	7400	254	204
PhCl	209.5	7400	263.5	190
PhOH	210.5	6200	270	1450
PhOMe	217	6400	269	1480
PhCN	224	13000	271	1000
PhCOOH	230	11600	273	970
PhNH ₂	230	8600	280	1430
PhO	235	9400	287	2600
PhAc	245.5	9800		
PhCHO	249.5	11400		
PhNO ₂	268.5	7800		

① 请关注助色团是如何改变并通常增强峰强^[10]。

7.1.4 激发态的命名和性质

激发态的分子可以认为是不同的化学物种, 它既不同于同一分子的基态也与该分子的其它激发态不同。很明显, 我们需要一种命名激发态的方法。然而不幸的是现在使用的命名规则有好几种, 这些命名规则都主要基于研究的关注, 如基于光化学、光谱学或分子轨道理论^[11]。一种最常用的方法是简单地指明原始轨道和新占据轨道有时用上标来表明单线态或者三线态, 有时也不用。因此乙烯分子从 π 到 π^* 轨道跃迁产生的单线态可以写成 $^1(\pi, \pi^*)$ 或者 π, π^* 单线态。另外一个常用的方法也可以应用在不明确哪条轨道被占据的情况: 最低能量的单线态激发态称为 S_1 , 下一个能量高一些的激发态称为 S_2 , 以此类推; 三线态被简单标记为 T_1 、 T_2 、 T_3 等。在这种方法中, 基态被标记为 S_0 。还有其它的方法, 但是本书中我们仅采用上述两种类型表示。

由于激发态存在时间很短、浓度很低, 因此其性质很难检测, 不过现在已经有很多工作可以帮我们知道它们与基态相比在几何形状、偶极矩和酸碱性强度上的差异^[12]。例如在基态表现为线性的乙炔分子在激发态下为反式构象, $^1(\pi, \pi^*)$ 态具有类似 sp^2 碳原子的结构^[13]。



同样, 乙烯分子的 $^1(\pi, \pi^*)$ 和 $^3(\pi, \pi^*)$ 处于相互垂直的而不是平面的构型^[14], 而甲醛分子的 $^1(n, \pi^*)$ 和 $^3(n, \pi^*)$ 构型是金字塔形的^[15]。三线态分子通过自身结构变形扭曲而使得未成对电子之间的作用减小, 分子得以稳定。显然, 如果分子构型不同, 偶极矩往往也不相同, 而且构型和

电子排布的不同往往会导致酸碱性强度的变化^[16]。例如, 2-萘酚的 S_1 态分子的酸性 ($pK=3.1$) 比相同分子基态的酸性 ($pK=9.5$) 强^[17]。

7.1.5 光解

我们已经说过当分子吸收一定量的光, 就被活化到激发态。实际上, 这并非是唯一可能的过程。由于可见和紫外光区域的光的能量与共价键的能量相当, 处于同一数量级 (表 7.3), 所以另外一种可能就是分子分解成两部分, 这个过程即是所谓的光解 (photolysis) 过程。有三种情况可导致光解:

表 7.3 一些共价单键 (参见表 1.7) 的典型键能及其相应的近似吸收波长

键	E		λ/nm
	kcal/mol	kJ/mol	
C-H	95	397	300
C-O	88	368	325
C-C	83	347	345
Cl-Cl	58	243	495
C-O	35	146	820

(1) 光的能量把分子提高到足够高的振动能级, 使得其高于 E_2 曲线的右半部分 (图 7.2 中的 A 线)。在这种情况下, 激发态的分子在第一振动上分解。

(2) 即使激发到了一个较低的振动能级, 在 E_2 曲线的内部 (如 V_1 或 V_2 位置) 分子也可以

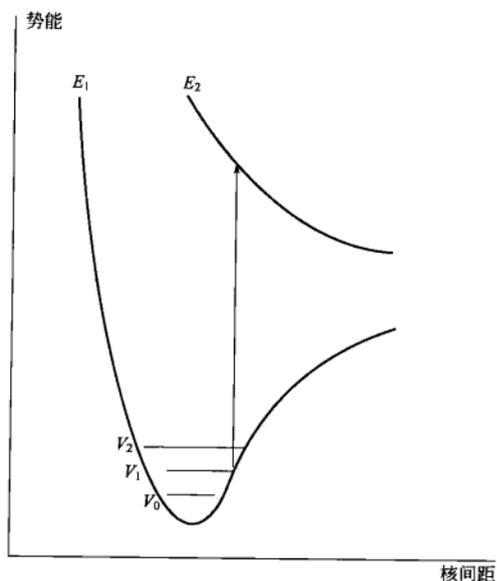


图 7.3 跃迁至解离状态导致键断裂

分解, 如图 7.2 所示, 激发态的平衡距离比基态的要大。Franck-Condon 原理则表明电子的跃迁速度比振动的速度快很多 (跃迁需要约 10^{-15} s, 振动需要约 10^{-12} s)。于是, 当一个电子被突然激发而跃迁, 即使是到一个较低的振动能级, 原子之间的距离也基本上不变, 但是此时该键就像一个被压缩的弹簧, 这种情况只有用一种足以使键破坏的向外的振动才可解除。

(3) 有些情况下激发态是全解离的 (如图 7.3), 也就是说, 原子之间的距离使得吸引不再大于排斥, 于是共价键就会断裂。例如, 氢气分子的 $\sigma \rightarrow \sigma^*$ 类型跃迁总是导致氢键断裂。

光解可以将分子分解成两个小分子或者两个自由基 (参见第 114 页)。尽管存在把分子分解成两个小的离子的可能, 但是这种情况却很少见。一旦光解产生了自由基, 除了由于它们处于激发态而导致的差异之外, 这样产生的自由基的性质和通过其它途径得到的自由基 (参见第 5 章) 是一样的。

7.1.6 激发态分子的猝灭: 物理过程

当一个分子被光化学方法激发到一个激发态, 它不可能保持很长时间。很多激发都是从 S_0 到 S_1 态, 如我们所说, 从 S_0 到三线态的激发是被“禁阻”的, 到 S_2 和更高能级单线态的跃迁是允许的, 但是在液体和固体中这些处于更

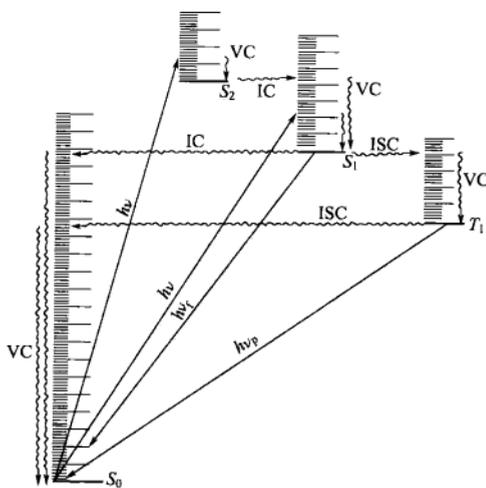


图 7.4 说明激发态和基态之间跃迁的修正 Jablonski 图

辐射过程用直线表示; 无辐射过程用波形线表示;

IC—内部转换; ISC—系间窜越;

VC—能量跌落 (能量延缓);

$h\nu_f$ —荧光; $h\nu_p$ —磷光

高能级的分子常常迅速降低到 S_1 态 (约 $10^{-13} \sim 10^{-12}$ s)。分子从 S_2 和更高能级降低到 S_1 所损失的能量在与相邻分子的碰撞中以一个小的增量释放到环境中, 该过程被称为能量的跌落或能量的松缓 (energy cascade)。以类似的方式, 起始的激发态以及从较高能级单线态衰减下的分子还占据 S_1 态的较高振动能级, 也要发生能量的跌落, 降至 S_1 态的最低振动能级。大多情况下, S_1 的最低振动能级是唯一的激发态单线态能级^[18]。这个状态可以经历很多物理、化学过程, 下面将列举介绍处于 S_1 和激发的三线态分子可能的物理途径, 这些途径在修正的 Jablonski 图 (图 7.4) 和表 7.4 中都有表述。

表 7.4 激发分子经历的物理过程^①

$S_0 + h\nu \rightarrow S_1^v$	激发
$S_1^v \rightsquigarrow S_1 + \Delta$	振动弛豫
$S_1 \rightarrow S_0 + h\nu$	荧光
$S_1 \rightsquigarrow S_0 + \Delta$	内转换
$S_1 \rightsquigarrow T_1^v$	系间窜越
$T_1^v \rightsquigarrow T_1 + \Delta$	振动弛豫
$T_1 \rightarrow S_0 + h\nu$	磷光
$T_1 \rightsquigarrow S_0 + \Delta$	系间窜越
$S_1 + A(S_0) \rightarrow S_0 + A(S_1)$	单线态—单线态跃迁(光敏化)
$T_1 + A(S_0) \rightarrow S_0 + A(T_1)$	三线态—三线态跃迁(光敏化)

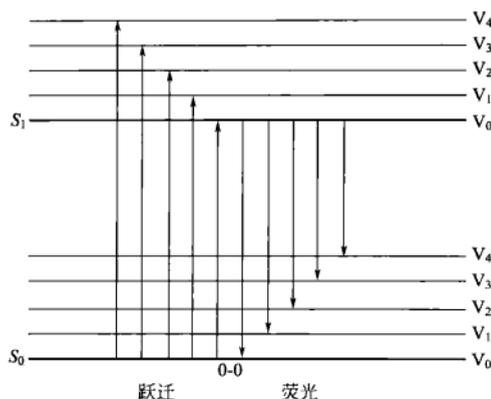
① 上标 v 表示振动激发态。表中略去了高于 S_1 或 T_1 的激发态。

(1) 处于 S_1 态的分子通过 S_0 态的振动能级然后跌落到基态, 能量跌落以一个小的增量将能量释放到周围环境中。但是因为总能量很大, 所以这种过程很缓慢。该过程被称为内转换 (Internal conversion, IC)。由于这个过程很缓慢, 所以大多数处于 S_1 态的分子都选择其它途径^[19]。

(2) 处于 S_1 态的分子可以以光的形式一次释放所有能量而回落到 S_0 态的低振动能级。该过程通常在 10^{-9} s 内完成, 被称为荧光。该过程也不常见 (因为这个途径相对很慢), 但一些分子 (双原子分子和刚性分子) 除外, 如芳香族化合物。对于大多数化合物来说, 荧光很弱或很难监测到, 对于可发射荧光的分子来说, 它们的发射光谱通常近似是它们吸收光谱的镜像。这个现象的原因是这些荧光分子都是从 S_1 态最低的振动能级回落到 S_0 态的各个振动能级, 而激发是从 S_0 态的最低振动能级跃迁到 S_1 态的各个振动能级 (图 7.5)。这里的共同的峰 (称为 0-0 峰) 来源于两个状态下的最低振动能级之间的跃迁。

在溶液中, 0-0 峰可能不叠合, 因为这两种状态的溶剂化情况不一样。荧光通常来源于 $S_1 \rightarrow S_0$ 的跃迁, 可是萘 (参见第 27 页) 及其普通衍生物却例外^[20], 它们的发射荧光源自 $S_2 \rightarrow S_0$ 跃迁。

因为有荧光辐射的可能性, 所以 S_1 态的任何化学反应必须发生得很快, 否则在化学反应之前将发生荧光辐射。

图 7.5 S_1 和 S_0 态之间的跃迁和荧光

(3) S_1 态的大多数分子 (不是全部) 可经系间窜越 (intersystem crossing, ICS) 到达最低的三线态 T_1 ^[21]。一个重要例子是二苯甲酮, 该化合物中激发到 S_1 态的分子大约 100% 窜越变成 T_1 ^[22]。从单线态到三线态的系间窜越是一个“禁阻”的过程, 因为这里必须考虑角动量问题 (参见第 146 页), 但是由于体系中从其它地方获得的补偿使得这种窜越往往可以发生。系间窜越不损失能量, 由于一个单线态能量通常高于相应的三线态, 这意味着必须放出部分能量。发生这种窜越的一种方式是在 S_1 态分子先窜越至 T_1 态的高振动能级, 而再跌落到 T_1 态的最低振动能级 (图 7.4)。这种跌落很快 (10^{-12} s)。当分子处于 T_2 态或者较高的能态时, 它们也迅速跌落到 T_1 态的最低振动能级上。

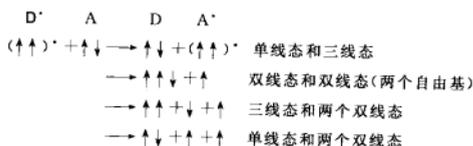
(4) T_1 态分子通过放热 (系间窜越) 或者发光 (被称为磷光) 回到 S_0 态^[23]。当时在这里存在角动量问题, 所以系间窜越和磷光这两种方式的速度都很慢 (约 $10^{-3} \sim 10^1$ s)。这意味着 T_1 态比 S_1 态的寿命更长。当它们存在于同一分子中时, 发出磷光的概率比荧光低 (这是因为 S_1 和 S_0 的能差比 T_1 和 S_0 的能差更大), 存在的时间更长 (因为 T_1 态寿命较长)。

(5) 如果激发态 (S_1 或 T_1 态) 分子起初没

有发生其它变化, 这些分子则可能把它过剩的能量全部转移到环境中的另一个分子, 这个过程叫做光敏化作用 (photosensitization)^[24]。激发态分子 (我们将能量给体记为 D) 因而降到 S_0 态而另一个分子 (A, 意为受体) 则被激发了:

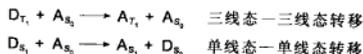


于是将一个分子变成激发态有两种方式: 通过光量子的吸收和已激发分子的能量转移^[25]。给体 D 也叫做光敏剂。这种能量转移遵从 Wigner 自旋守恒规则, 该规则其实是我们先前讨论过的动量守恒定律的一种特殊情况。根据 Wigner 自旋守恒规则, 总电子自旋在能量转移后不变。例如, 当三线态物种和单线态物种相互作用时, 可能产生以下几种允许的结果^[26]。



所有这些情况下的产物都是三个电子自旋“向上”, 而第四个电子“向下”(与起始分子一样)。但是, 比如说形成两个三线态 ($\uparrow\uparrow + \downarrow\downarrow$) 或两个单线态 ($\uparrow\downarrow + \uparrow\downarrow$), 无论是基态的还是激发态的, 都违背这一规则的。

最重要的两类光敏化作用都与 Wigner 自旋守恒规则一致: 激发的三线态产生另一个三线态, 单线态产生单线态:



对于较长的距离, 例如 40\AA , 也可以发生单线态-单线态转移, 但是三线态之间的转移要求分子之间发生碰撞^[27]。当激发态难于用直接照射法实现时, 可用上述两种光敏化作用来产生激发态。所以当分子通过直接吸收光的方法无法产生所需要的激发态时, 光敏化作用是实现光化学反应的重要方法。三线态-三线态转移尤为重要, 因为用直接照射法制备三线态比制备单线态 (往往不可能) 更加困难, 同时又因为三线态比单线态多、存在的时间更长, 比单线态更容易被光敏化获得能量。光敏化作用也可以通过电子转移来实现^[28]。选择光敏剂时, 要避免选择与受体在同一区域吸收光谱的化合物, 因为后者会竞争吸收光能^[29]。关于利用光敏化作用完成反应的例子参见 15-49, 15-61。

(6) 处于激发态的反应物种可以猝灭。猝灭过程是处于激发态的反应物种受外界环境的影响

(例如猝灭剂) 而发生分子间去活化过程或者受某一取代基的影响通过非辐射方式发生分子内去活化过程^[30]。当外界环境 (如猝灭剂) 干扰了已经形成的激发态反应物种的性质时, 该过程被称为动态猝灭。常见的动态猝灭机理有: 能量转移、电荷转移等。当外界环境的影响阻止了激发态的形成, 这个过程被称为静态猝灭。猝灭剂指的是可以使另一个处于激发态的分子去活化 (猝灭) 的一类分子, 它可以通过能量转移、电子转移或者化学过程来实现^[30]。

一个广为人知的例子是在胺的作用下芳香酮三线态发生快速猝灭^[31]。烷基和芳基硫醇以及硫醚也可在上述体系中用作猝灭剂^[32]。在后面这些情况下, 电子从硫原子转移到三线态酮, 理论计算证实了这个机理^[33]。芳香酮三线态还可以被苯酚猝灭, 但是芳香酮和苯酚之间的光化学反应只有在酸催化下才能有效地进行^[34]。间接的证据证明在这个反应中形成了通过氢键连接的三线态激基复合物 (exciplex), 因此可以发生电子转移^[35]。

7.1.7 激发态分子的猝灭: 化学过程

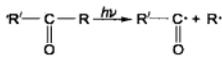
尽管激发的单线态和三线态都可以发生化学反应, 但是三线态的反应更常见, 这是因为三线态的寿命更长。多数情况下, 激发单线态寿命不足 10^{-10}s , 它们在发生化学反应之前会经历前面讨论过的某一种物理过程。因此, 光化学主要是三线态化学^[36]。表 7.5^[37]列出了一些激发分子可能采取的化学途径^[38]。其中前四种是单分子反应, 其余的是双分子反应。在双分子反应中, 很少发生两个激发态分子之间的反应 (因为在任何时候激发态分子的浓度通常都很低); 反应发生在一对相同或不同的激发态分子和非激发态分子之间。表 7.5 列出的反应许多都是初级过程。次级反应往往随之发生, 因为初级反应产物常常是自由基或者卡宾; 即使它们是普通的分子, 却往往处于较高的振动能级, 拥有过剩能量, 因此也容易发生次级反应。在几乎所有的情况中, 光化学反应的初级产物处于基态, 但是也有例外^[39]。表 7.5 列出的反应中, 最常见的是 (1) 裂分为自由基, (2) 分解为分子, 以及 (7) (在一种合适的受体分子存在下) 光敏化作用, 对于 (7) 我们已经讨论过了。下面是反应 (1) 到 (6) 类的一些具体例子, 其余例子在本书的第二部分讨论^[40]。

表 7.5 激发态分子 A—B—C 的初级光化学反应^①

反应	反应类型及编号
$(A-B-C) \rightarrow A-B \cdot + C \cdot$	简单断裂为自由基 ^[40] (1)
$(A-B-C) \rightarrow E+F$	分解成分子 (2)
$(A-B-C) \rightarrow A-C-B$	分子内重排 (3)
$(A-B-C) \rightarrow A-B-C'$	光异构化 (4)
$(A-B-C) \xrightarrow{RH} A-B-C-H+R \cdot$	夺取氢原子 (5)
$(A-B-C) \rightarrow (ABC)_2$	光二聚 (6)
$(A-B-C) \xrightarrow{A} ABC+A \cdot$	光敏化 (7)

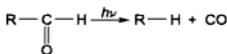
① 正文中给出了相应的例子；最常见的是 (1)、(2) 和在合适受体分子存在时的 (7)。

(1) 简单断裂为自由基^[41] 醛酮可吸收在 230~330nm 区域的光波。这是源于 n→π* 单线态-单线态跃迁。激发态的醛酮可以发生分裂^[42]：

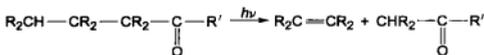


如果发生反应的是酮，就被称为 Norrish I 型裂解反应，通常简称 I 型裂解。在次级程中，酰基自由基 R'-CO· 可以失去 CO 产生自由基 R'·。另一个例子是 Cl₂ 裂解成两个 Cl 原子。容易光解的其它键包括过氧化物中的 O—O 键和脂肪族偶氮化合物 R—N=N—R 的 C—N 键^[43]。后者是自由基 R· 的重要来源，因为同时产生的另一个产物 N₂ 很稳定。

(2) 分解成分子 醛（一般通常不是酮）也可以这样分解：



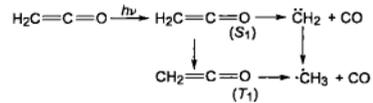
这是一个挤出反应（参见第 17 章）。在另一种情况中，有 γ 氢的醛、酮还能发生另一种形式的反应（一种 β 消去反应，参见第 17 章）



这个反应通常被称为 Norrish II 型裂解反应^[44]。该反应包括夺取分子内 γ 氢，而后分裂产生双自由基（次级反应）^[45]，形成烯醇而后互变异构成为醛或酮^[46]。

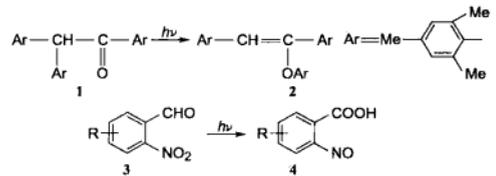


单线态和三线态的 n, π* 态都会发生这个反应^[47]。双自由基中间体也能环化生成环丁醇，即反应的副产物。酯、酸酐及其它羰基化合物也能发生这个反应^[48]。烯酮光解生成 CH₂（参见第 120 页）也是第 2 类反应的一个例子。反应可产生单线态和三线态这两种 CH₂，后者以两种方式产生：

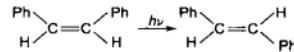


这是 Norrish I 型裂解反应与 Norrish II 型裂解反应的竞争，取代基以及底物的性质将决定主要产物是什么^[49]。

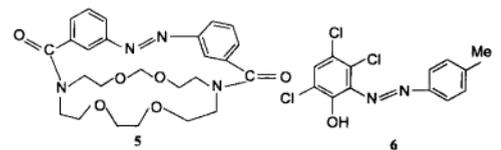
(3) 分子内重排 这一类的例子是有三(2,4,6-三甲苯基)化合物 (1) 转位重排成为烯醇醚 (2)^[50]，邻硝基苯甲醛 (3) 被照射生成邻亚硝基苯甲酸 (4)^[51]。



(4) 光异构化 这类反应中最普遍最常见的反应的是光化学异构^[52]。例如，顺式二苯基乙烯能变成它的反式异构体^[53]：

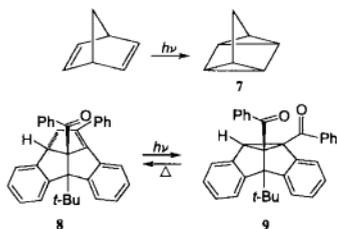


异构化的产生原因是因为许多烯烃的 S₁ 和 T₂ 激发态有一个相互垂直的而不是平面型的构型（参见第 147 页），激发时顺反异构消失了。当激发态分子回落到 S₀ 态时，可以形成两种异构体。一个有用的例子是顺-环辛烯光化学转变成更不稳定的反式异构体^[54]。另一个有趣的异构化例子是含氮的冠醚。冠醚 5 中，N=N 键为 anti 构型，容易与 NH₄⁺、Li⁺ 和 Na⁺ 离子结合，而该冠醚的 syn 构型结构则可以与 K⁺、Rb⁺ 等离子结合（参见第 51 页）。于是，通过开关照射在溶液上的光源就可以选择性地结合或者释放特定的离子^[55]。



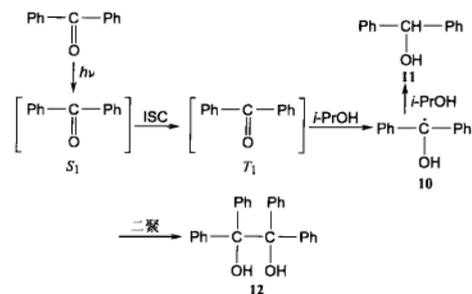
另外一个例子是，反式的含氮化合物 6 在光的照

射下可转变成顺式结构。在这一例子中^[56]，顺式结构的酸性比反式结构强。反式异构体溶解在含有碱的体系中，溶液体系被液膜分隔为两部分，一部分暴露在光源下而另一部分保持黑暗。暴露在光源下的部分，光线将反式异构体转变成顺式异构体。由于顺式异构体是一个强酸，可将质子提供给环境中的碱，而与此同时顺式 ArOH 转变成顺式 ArO⁻。离子迁移到溶液黑暗的部分，迅速与需要质子的反式构象结合。在这样的循环中，在光亮的区域生成一个 H₃O⁺ 而在黑暗的区域生成一个 OH⁻。该过程与正常的反应正好相反，在正常的反应中这些离子会相互中和^[57]。于是光的能量被用来做化学功^[58]。另一个该类反应的例子是二环[2.2.1]庚-2,5-二烯转变成化合物 7 的反应^[59]。人们已经发现二苯半瞬烯 (9) 可以热异构化，定量地生成相应的二苯二氢并环戊二烯咪唑 (8)^[60]，目前又有报道说明通过光化学反应可以将化合物 8 异构化成化合物 9^[61]，这又是一个第 4 类反应的例子。



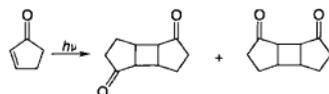
这些例子说明利用光化学反应可以容易地获得以其它方法难以得到的化合物。类似的反应将在 15-61 中讨论。

(5) 夺取氢原子吸引 当二苯基甲酮在异丙醇中被照射时，起初最初生成的 S₁ 态横移窜越到 T₁ 态，T₁ 态提取夺取溶剂中的氢原子产生游离的自由基 10，10 又夺取另外一个氢原子生成二苯基甲醇 (11) 或者二聚成苯频哪醇 (12)。



分子内夺取的另一个例子参见第 104 页。

(6) 光二聚 一个例子是环戊烯酮的二聚^[62]。



对于这样的和类似反应的讨论参见 15-61。

7.1.8 光化学反应机理的确定^[63]

用于测定光化学反应机理的方法大多与一般测定有机化学反应机理的方法一样 (参见第 6 章): 鉴定产物、同位素示踪法、监测和捕捉中间体法以及动力学法。但是对于光化学反应有一些新的因素: ①在光化学反应中, 一般生成许多产物, 多达 10 或 15 种; ②测定动力学方面时会出现很多可变的因素, 我们可以研究光的强度或者波长对反应速率的影响; ③检测中间体时, 可以用闪光光解 (Flash photolysis) 技术。闪光光解技术能检测到寿命非常短的中间体。

除此之外, 还有下列两种其它技术。

(1) 采用发射 (荧光和磷光) 以及吸收光谱的方法 利用这些光谱常常可以计算出激发的三线态和单线态的存在以及能量和寿命。

(2) 研究量子产率 量子产率是可产生特定结果的吸收光的分数。有几类量子产率, 特定过程的初级量子产率是发生该过程时吸收光分子的分数。例如, 如果激发到 S₁ 态的所有分子的 10% 窜越到 T₁ 态, 则该过程的初级量子产率是 0.10。可是初级量子产率往往难以测定, 起始激发态分子 A 发生光反应生成产物 P, 该过程的产物量子产率通常用 Φ 表示) 可以表示为:

$$\Phi = \frac{\text{产物 P 形成的分子数}}{\text{分子 A 吸收光量子的数目}}$$

产物量子产率比较容易测定。已知一种被称为光能测定仪 (actinometer) 的仪器可以测定吸收的量子数, 光能测定仪实际上是一种已知量子产率的标准光化学体系。由量子产率可以获得的信息示例见下文。如果产物的量子产率是一定的, 而且不随实验条件而改变, 则产物可能是在原决速步的过程中形成的。另一个例子: 在有些反应中, 发现产物量子产率比 1 大得多 (可能高达 1000)。这些发现表明发生了链反应 (对于链反应的讨论见第 426 页)。

7.2 声化学

声化学 (因为暴露在超声环境中而诱发的化学事件) 在有机化学中十分重要^[64]。很多年来, 人们广泛研究了水溶液中高强度超声的化学效

率^[65]，但是在有机溶液中的研究才刚刚开始。声化学是利用声学的气穴现象原理，即在声场作用下溶液中气体空泡的形成、成长以及内破裂塌陷。高强度的超声就是通过声学气穴现象导致溶液中气泡的产生、振动和内爆^[66]。被高能量超声辐射的液体可以发生化学分解和发光反应^[67]。这些现象发生在气泡接近内爆的时候，此时气泡的体积比它们在平衡时候大很多倍。化学反应（声化学）、发光（声学发光）和气穴噪声通常伴随声学气穴现象一同发生^[68]。

气泡的内爆产生了瞬时的热点，这些点的局部温度可以达到几千开，压力可以达到几百个大气压。一个形成的声化学热点在气态反应和液态反应中分别具有 5200K 和 1900K 的有效温度^[69]。在气泡准绝热内爆过程中产生的高温和高压导致了化学反应的发生以及发光，这主要是分子处于激发态以及分子重整的结果^[70]。值得注意的是，通常人们认为气泡是被饱和气体充满的，但是这与压缩率的实际预测不一致，这方面的研究正在开展中^[71]。另一个观点认为气泡中大量的过饱和溶剂气体统一被加热到几千开（具体温度依情况而定），这一观点与声化学速率和产物结果一致^[72]。

在声化学和声致发光测量之间有一定联系，但这通常没有被观察到。声致发光是一种结果，氧化性物种的声化学反应产物（反应在空气中进行时）和发光反映了各种各样的初级声化学过程，而不同的初级声化学过程是由于“活性”气泡数量的变化所导致^[73]。高频率（>1MHz）脉冲超声被广泛应用于医学诊断，浸入式钛角产生的频率为 20kHz 的脉冲超声的影响研究也已经有报道^[74]。

超声的化学效果已经被研究了 50 余年^[75]，并在 20 世纪 40 年代被应用到胶体化学中^[76]。现在超声既被应用于均相体系^[77]也被应用于非均相体系^[78]。有机溶剂，例如烷烃，可以形成声学气穴效应并发生声化学反应，这将导致 C—C 键的断裂和自由基的重排，空穴中可到达的最高温度受溶剂的蒸汽压控制^[79]。

一般来说不同实验室得到的声化学反应的结果都很难比较（声化学中的重现性问题）^[80]。不同仪器为声化学反应体系提供的能量可能不同。有很多种方法可以估测超声反应体系中超声的能量^[80]，最常见的是量热法。这个方法测量的是当一个体系受到超声辐射时导致温度升高时的最初速率。研究结果表明量热法与 Weissler 反应

相结合，可作为标准测量各种超声仪的超声能量^[81]。

声化学已经被用于帮助或促进许多有机化学反应^[82]，同时也被应用于其它领域^[83]。很多声化学反应不在本书的讨论之列，但是下面会介绍一些典型反应的例子：超声已经被用于促进有机化合物的锂化反应^[84]、卡宾的产生^[85]以及金属羰基化合物的反应（在此过程中已观察到声化学导致的配体解离，在这个过程中常生成多 CO 取代的产物^[86]）。人们还研究了超声对相转移催化硫酸合成的影响^[87]。

声化学被用于加速 Reformatsky 反应^[88]、Diels-Alder 反应^[89]、活泼亚甲基化合物的芳基化反应^[90]、卤代芳烃的亲核芳香取代反应^[91]以及锡氢化反应和氢化锡还原反应^[92]。其它的声化学应用还包括氯苯和硝基苯的反应^[93]、室温下液氨中的 $S_{RN}1$ 反应^[94]和芳香醛的 Knoevenagel 缩合反应^[95]。声化学可以加速脂肪烃的碘代反应^[96]，用超声的方法可以从 α, α' -二碘酮化合物制备烯丙氧基正离子^[97]。声化学已被应用于制备碳水化合物^[98]。如果声化学反应对于第 10~19 章中所提到的某个有机反应十分重要时，本书会予以注明。

7.3 微波化学

1986 年 Gedye 及其同事^[99]与 Giguere 和 Majetich^[100]分别独立报道了微波辐射有利于有机合成这一事实。Gedye 描述了所研究的四类反应，其中包括苯甲酰胺在酸性条件下水解生成苯甲酸。与相同条件下进行回流相比，所有这些反应的反应速率显著提高^[101]。Giguere 和 Majetich 报道了微波可促进 Diels-Alder 反应、Claisen 反应以及烯烃反应的速率。从那时起，有超过 2000 篇的出版物描述了微波可促进化学合成^[102]，这其中包括很多综述性文章^[103]和著作^[104]。

微波是电磁波（参见第 159 页），具有电场和磁场的成分。在电场的作用下带电粒子开始迁移或旋转^[105]，这导致极性分子进一步极化。由于微波中电场和磁场产生的共同作用力快速改变方向（ $2.4 \times 10^9 \text{ s}^{-1}$ ），因此导致发热^[105]。总的来说，微波介电加热中^[106]最常使用的频率是 918MHz 和 2.45GHz^[107]（波长分别是 33.3cm 和 12.2cm），该波长在电磁波谱中位于红外和无线电波之间。对于微波辐照下的化学反应，通常可以观察到快速的加热，如果反应中使用溶剂，

那么就会观察到溶剂过热现象^[106]。在微波化学研究的早期,反应常常在开放的容器中进行,但也有在封闭的聚四氟乙烯和玻璃烧瓶中进行,反应中仅使用未改装的家用微波炉^[108]。介电加热是直接的,所以如果反应基质具有足够大的介电损耗角正切(dielectric loss tangent),并且含有具有偶极矩的分子,那么可以不使用溶剂。无溶剂的微波化学反应目前很普遍^[109]。

微波介电加热最开始被分为热效应和非热效应两类^[110]。“热效应”是由于微波介电加热而产生的不同温度区域所导致的。“非热效应”是指那些由微波的内特性所引起,而不是不同的温度区域所产生的效应^[111, 105]。有人声称微波化学中具有其它一些特殊效应^[112],例如降低活化过程的吉布斯自由能,但是在后来的研究中发现严格控制温度后没有特殊的速率效应^[113]。使用传统的微波炉很难实现温度控制,尤其是当反应在一个密闭的烧瓶中进行时。微波介电加热可加速反应的主要原因似乎是热效应。热效应可能是由于更快的起始加热速率或者是局部区域的高温所导致的^[105]。

现在传统的微波炉很少应用在化学反应中。用于化学合成的微波反应器现在已经商业化,并在科研和商业中广泛应用。这些仪器有内置的磁力搅拌装置、反应混合物的直接温度监控装置、保护的电热偶或者红外传感器,同时还可以通过控制微波输出功率调节温度和压力。

微波在有机化学中有很多应用,无法一一列举。本书中会给出一些代表性例子来说明微波化学所覆盖的领域和用途。微波化学被广泛应用在合成中^[114]。这些例子包括 Heck 反应(反应 13-10)^[115], Suzuki 反应(反应 13-12)^[116], Sonogashira 反应(反应 13-13)^[117], Ullman 类偶合反应(反应 13-3)^[118], 环加成反应(反应 15-58~15-66)^[119], 二羟基化反应(反应 15-48)^[120], Mitsunobu 反应(反应 10-23)^[121]。早期的文献中许多将微波化学应用到多类型化学反应的实例,这些工作都可以在所引用的综述文章中找到。如果微波化学反应对于第 10~19 章中所提到的某个有机反应十分重要时,本书会予以注明。

参 考 文 献

- [1] There are many books on photochemistry. Some recent ones are Michl, J.; Bonačić-Koutecký, V. *Electronic Aspects of Organic Photochemistry*; Wiley: NY, 1990; Sciano, J. C. *Handbook of Organic Photochemistry*, 2 vols.; CRC Press: Boca Raton, FL, 1989; Coxon, J. M.; Halton, B. *Organic Photochemistry*, 2nd ed.; Cambridge University Press: Cambridge, 1987; Coyle, J. D. *Photochemistry in Organic Synthesis*; Royal Society of Chemistry: London, 1986; *Introduction to Organic Photochemistry*; Wiley: NY, 1986; Horspool, W. M. *Synthetic Organic Photochemistry*; Plenum: NY, 1984; Margaretha, P. *Preparative Organic Photochemistry*, *Top. Curr. Chem.*, 1982, 103; Turro, N. J. *Modern Molecular Photochemistry*; W. A. Benjamin: NY, 1978; Rohatgi-Mukherjee, K. K. *Fundamentals of Photochemistry*; Wiley: NY, 1978; Barltrop, J. A.; Coyle, J. D. *Principles of Photochemistry*; Wiley: NY, 1978. For a comprehensive older treatise, see Calvert, J. G.; Pitts Jr., J. N. *Photochemistry*; Wiley: NY, 1966. For a review of the photochemistry of radicals and carbenes, see Sciano, J.; Johnston, L. J. *Org. Photochem.*, 1989, 10, 309. For a history of photochemistry, see Roth, H. D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1989, 28, 1193. For a glossary of terms used in photochemistry, see Braslavsky, S. E.; Houk, K. N. *Pure Appl. Chem.*, 1988, 60, 1055. See also the series, *Advances in Photochemistry, Organic Photochemistry, and Excited States*.
- [2] Formerly, millimicrons (m μ) were frequently used; numerically they are the same as nanometers.
- [3] For monographs, see Zollinger, H. *Color Chemistry*; VCH: NY, 1987; Gordon, P. F.; Gregory, R. *Organic Chemistry in Colour*; Springer: NY, 1983; Griffiths, J. *Colour and Constitution of Organic Molecules*; Academic Press: NY, 1976. See also Fabian, J.; Zahradník, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1989, 28, 6777.
- [4] See Kurreck, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1993, 32, 1409 for a brief discussion of the triplet state in organic chemistry.
- [5] For a review of photochemical heavy-atom effects, see Koziar, J. C.; Cowan, D. O. *Acc. Chem. Res.*, 1978, 11, 334.
- [6] An n electron is one in an unshared pair.
- [7] For a review of the photochemistry of amines, see Malkin, Yu. N.; Kuz'min, V. A. *Russ. Chem. Rev.*, 1985, 54, 1041.
- [8] Bohlmann, F.; Mannhardt, H. *Chem. Ber.*, 1956, 89, 1307.
- [9] For a review of the azo group as a chromophore, see Rau, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1973, 12, 224.
- [10] These values are from Jaffé, H. H.; Orchin, M. *Theory and Applications of Ultraviolet Spectroscopy*; Wiley: NY, 1962, p. 257.
- [11] For discussions of excited-state notation and other terms in photochemistry, see Pitts Jr., J. N.; Wilkinson, F.; Hammond, G. S. *Adv. Photochem.*, 1963, 1, 1; Porter, G. B.; Balzani, V.; Moggi, L. *Adv. Photochem.*, 1974, 9, 147. See also Braslavsky, S. E.; Houk, K. N. Ref. 1.
- [12] For reviews of the structures of excited states, see Zink, J. I.; Shin, K. K. *Adv. Photochem.*, 1991, 16, 119; Innes, K. K. *Excited States*, 1975, 2, 1; Hirakawa, A. Y.; Masamichi, T. *Vib. Spectra Struct.*, 1983, 12, 145.
- [13] Ingold, C. K.; King, G. W. *J. Chem. Soc.*, 1953, 2702, 2704, 2708, 2725, 2745. For a review of acetylene photochemistry, see Coyle, J. D. *Org. Photochem.*, 1985, 7, 1.
- [14] Merer, A. J.; Mulliken, R. S. *Chem. Rev.*, 1969, 69, 639.
- [15] Robinson, G. W.; Di Giorgio, V. E. *Can. J. Chem.*, 1958, 36, 31; Buenker, R. J.; Peyerimhoff, S. D. *J. Chem. Phys.*, 1970, 53, 1368; Garrison, B. J.; Schaefer III, H. F.; Lester Jr., W. A. *J. Chem. Phys.*, 1974, 61, 3039; Streitwieser Jr., A.; Kohler, B. *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 3769. For reviews of excited states of formaldehyde, see Buck, H. M. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1982, 101, 193, 225; Moule, D. C.; Walsh, A. D. *Chem. Rev.*, 1975, 75, 67.
- [16] For a review of acid-base properties of excited states, see Ireland, J. F.; Wyatt, P. A. H. *Adv. Phys. Org. Chem.*, 1976, 12, 131.
- [17] Weller, A. *Z. Phys. Chem. (Frankfurt am Main)*, 1955, 3, 238; *Discuss. Faraday Soc.*, 1959, 27, 28.
- [18] For a review of physical and chemical processes undergone by higher states, see Turro, N. J.; Ramamurthy, V.; Cherry, W.; Farneth, W. *Chem. Rev.*, 1978, 78, 125.
- [19] For a monograph on radiationless transitions, see Lin, S. H. *Radiationless Transitions*; Academic Press: NY, 1980. For reviews, see Kommandeur, J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1983, 102, 421; Freed, K. F. *Acc. Chem. Res.*, 1978, 11, 74.
- [20] For other exceptions, see Gregory, T. A.; Hirayama, F.; Lipsky, S. J. *J. Chem. Phys.*, 1973, 58, 4697; Sugihara, Y.; Wakabayashi, S.; Murata, I.; Jinguji, M.; Nakazawa, T.; Persy, G.; Wirz, J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, 107, 5894, and references cited in these papers. See also Ref. 18, p. 126.

- [21] Intersystem crossing from S_0 to T_1 and higher triplet states has also been reported in some aromatic molecules: Li, R.; Lim, E. C. *Chem. Phys.*, **1972**, *57*, 605; Sharf, B.; Silbey, R. *Chem. Phys. Lett.*, **1970**, *5*, 314. See also Schlag, E. W.; Schneider, S.; Fischer, S. F. *Annu. Rev. Phys. Chem.* **1971**, *22*, 465, p. 490. There is evidence that ISC can also occur from the S_2 state of some molecules: Samanta, A. J. *Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 7427. Also see Tanaka, R.; Kuriyama, Y.; Itoh, H.; Sakuragi, H.; Tokumaru, K. *Chem. Lett.*, **1993**, 1447; Ohzaku, M.; Koga, N.; Morokuma, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1993**, 71.
- [22] Moore, W. M.; Hammond, G. S.; Foss, R. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 2789.
- [23] For a review of physical processes of triplet states, see Lower, S. K.; El Sayed, M. A. *Chem. Rev.*, **1966**, *66*, 199. For a review of physical and chemical processes of triplet states, see Wagner, P. J.; Hammond, G. S. *Adv. Photochem.*, **1968**, *5*, 21.
- [24] For reviews, see Albini, A. *Synthesis*, **1981**, 249; Turro, N. J.; Dalton, J. C.; Weiss, D. S. *Org. Photochem.*, **1969**, *2*, 1.
- [25] There is also a third way: in certain cases excited states can be produced directly in ordinary reactions. For a review, see White, E. H.; Miano, J. D.; Watkins, C. J.; Breaux, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1974**, *13*, 229.
- [26] For another table of this kind, see Calvert, J. G.; Pitts Jr., J. N. Ref. 1, p. 89.
- [27] Long range triplet-triplet transfer has been observed in a few cases: Bennett, R. G.; Schwenker, R. P.; Kellogg, R. E. *J. Chem. Phys.*, **1964**, *41*, 3040; Ermolaev, V. I.; Sveshnikova, E. B. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Fiz.*, **1962**, *26*, 29 [C. A. **1962**, *57*, 1688]; *Opt. Spectrosc. (USSR)*, **1964**, *16*, 320.
- [28] For a review, see Kavarno, G. J.; Turro, N. J. *Chem. Rev.*, **1986**, *86*, 401. See also Mariano, P. S. Ref. 36.
- [29] For a review of other complications that can take place in photosensitized reactions, see Engel, P. S.; Monroe, B. M. *Adv. Photochem.*, **1971**, *8*, 245-313.
- [30] Verhoeven, J. W. *Pure Appl. Chem.*, **1996**, *58*, 2233.
- [31] See Aspari, P.; Ighoneim, M.; Haselbach, E.; von Raumer, M.; Suppan, P.; vauthey, E. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, **1996**, *92*, 1689; Cohen, S. G.; Parola, A.; Parsons, Jr., G. H. *Chem. Rev.*, **1973**, *73*, 141; Inbar, S.; Linschitz, H.; Cohen, S. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 1048; Peters, K. S.; Lee, J. J. *Phys. Chem.*, **1993**, *97*, 3761; von Raumer, M.; Suppan, P.; Haselbach, E. *Helv. Chim. Acta*, **1997**, *80*, 719.
- [32] Guttenplan, J. B.; Cohen, S. G. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 2001; Inbar, S.; Linschitz, H.; Cohen, S. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 1679; Bobrowski, K.; Marciniak, B.; Hug, G. L. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, **1994**, *81*, 159; Wakasa, M.; Hayashi, H. *J. Phys. Chem.*, **1996**, *100*, 15640.
- [33] Marciniak, B.; Bobrowski, K.; Hug, G. L. *J. Phys. Chem.*, **1993**, *97*, 11937.
- [34] Becker, H.-D. *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 2115; *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 2124; *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 2140.
- [35] Lathioir, E. C.; Leigh, W. J.; St. Pierre, M. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 11984.
- [36] For a review of the chemical reactions of triplet states, see Wagner, P. J.; Hammond, G. S. Ref. 23. For other reviews of triplet states, see *Top. Curr. Chem.*, **1975**, vols. 54 and 55.
- [37] Adapted from Calvert, J. G.; Pitts Jr., J. N. Ref. 1, p. 367.
- [38] For a different kind of classification of photochemical reactions, see Dauben, W. G.; Salem, L.; Turro, N. J. *Acc. Chem. Res.*, **1975**, *8*, 41. For reviews of photochemical reactions where the molecules are geometrically constrained, see Ramamurthy, V. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 5753; Ramamurthy, V.; Eaton, D. F. *Acc. Chem. Res.*, **1988**, *21*, 300; Turro, N. J.; Cox, G. S.; Paczkowski, M. A. *Top. Curr. Chem.*, **1985**, *129*, 57.
- [39] Turro, N. J.; Lechtken, P.; Lyons, A.; Hautala, R. T.; Carnahan, E.; Katz, T. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 2035.
- [40] For monographs on the use of photochemistry for synthesis, see Ninomiya, I.; Naito, T. *Photochemical Synthesis*; Academic Press: NY, **1989**; Coyle, J. D. *Photochemistry in Organic Synthesis*; Royal Society of Chemistry: London, **1986**; Schönberg, A. *Preparative Organic Photochemistry*; Springer: Berlin, **1968**.
- [41] For reviews, see Jackson, W. M.; Okabe, H. *Adv. Photochem.*, **1986**, *13*, 1; Kresin, V. Z.; Lester Jr., W. A. *Adv. Photochem.*, **1986**, *13*, 95.
- [42] For full discussions of aldehyde and ketone photochemistry, see Formosinho, S. J.; Arnaut, L. G. *Adv. Photochem.*, **1991**, *16*, 67; Newton, R. F. in Coyle, Ref. 34, p. 39; Lee, E. K. C.; Lewis, R. S. *Adv. Photochem.*, **1980**, *12*, 1; Calvert, J. G.; Pitts Jr., J. N. Ref. 1, p. 368; Coyle, J. D.; Carless, H. A. *J. Chem. Soc. Rev.*, **1972**, *1*, 465; Pitts Jr., J. N.; Wan, J. K. S. in Patai, *The Chemistry of the Carbonyl Group*; Wiley: NY, **1966**, p. 823; Dalton, J. C.; Turro, N. J. *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **1970**, *21*, 499; Béces, T. in Bamford; Tipper *Comprehensive Chemical Kinetics*, vol. 5, Elsevier: NY, **1972**, p. 277; Turro, N. J.; Dalton, J. C.; Dawes, K.; Farrington, G.; Hautala, R.; Morton, D.; Niemczyk, M.; Shore, N. *Acc. Chem. Res.*, **1972**, *5*, 92; Wagner, P. J. *Top. Curr. Chem.*, **1976**, *66*, 1; Wagner, P. J.; Hammond, G. S. Ref. 30, p. 87. For reviews of the photochemistry of cyclic ketones, see Weiss, D. S. *Org. Photochem.*, **1981**, *5*, 347; Chapman, O. L.; Weiss, D. S. *Org. Photochem.*, **1973**, *3*, 197; Morton, B. M.; Turro, N. J. *Adv. Photochem.*, **1974**, *9*, 197. For reviews of the photochemistry of α -diketones, see Rubin, M. B. *Top. Curr. Chem.*, **1985**, *129*, 1, **1969**, *13*, 251; Monroe, B. M. *Adv. Photochem.*, **1971**, *8*, 77. For a review of the photochemistry of protonated unsaturated carbonyl compounds, see Childs, R. F. *Rev. Chem. Intermed.*, **1980**, *3*, 285. For reviews of the photochemistry of C=S compounds, see Coyle, J. D. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 5393; Ramamurthy, V. *Org. Photochem.*, **1985**, *7*, 231. For a review of the chemistry of C=N compounds, see Mariano, P. S. *Org. Photochem.*, **1987**, *9*, 1.
- [43] For reviews of the photochemistry of azo compounds, see Adam, W.; Oppenländer, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 661; Dürr, H.; Ruge, B. *Top. Curr. Chem.*, **1976**, *66*, 53; Drewler, R. J. in Patai *The Chemistry of the Hydrazo, Azo, and Azoxy Groups*, pt. 2; Wiley: NY, **1975**, p. 935.
- [44] For thorough discussions of the mechanism, see Wagner, P. J. in *de Mayo Rearrangements in Ground and Excited States*, vol. 3; Academic Press: NY, **1980**, p. 381; *Acc. Chem. Res.*, **1971**, *4*, 168; Dalton, J. C.; Turro, N. J. Ref. 36, p. 526. See Niu, Y.; Christophy, E.; Hossenlopp, J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 4188 for a new view of Norrish Type II elimination.
- [45] For reviews of the diradicals produced in this reaction, see Wilson, R. M. *Org. Photochem.*, **1985**, *7*, 339; Scaino, J. C.; Lissi, E. A.; Encina, M. V. *Rev. Chem. Intermed.*, **1978**, *2*, 139. For a review of a similar process, where δ hydrogens are abstracted, see Wagner, P. J. *Acc. Chem. Res.*, **1989**, *22*, 83.
- [46] This mechanism was proposed by Yang, N. C.; Yang, D. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 2913. Among the evidence for this mechanism is the fact that the diradical intermediate has been trapped: Wagner, P. J.; Zepp, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 287; Wagner, P. J.; Kelso, P. A.; Zepp, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 7480; Adam, W.; Grabowski, S.; Wilson, R. M. *Chem. Ber.*, **1989**, *122*, 561. See also Caldwell, R. A.; Dhawan, S. N.; Moore, D. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 5163.
- [47] Wagner, P. J.; Hammond, G. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 4009; Dougherty, T. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 4011; Ausloos, P.; Rebert, R. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 4512; Casey, C. P.; Boggs, R. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 6457.
- [48] For a review of the photochemistry of carboxylic acids and acid derivatives, see Givens, R. S.; Levi, N. in Patai, *The Chemistry of Acid Derivatives*, pt. 1; Wiley: NY, **1979**, p. 641.
- [49] See Hwu, J. R.; Chen, B.-L.; Huang, L. W.; Yang, T.-H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 299 for an example.
- [50] Hart, H.; Lin, L. W. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 575; Wagner, P. J.; Zhou, B. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 611.
- [51] For a review of this and closely related reactions, see Morrison, H. A. in *Fuerr. The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups*, pt. 1; Wiley: NY, **1969**, p. 165. For a review of photochemical rearrangements of benzene derivatives, see Kaupp, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1980**, *19*, 243. See also Yip, R. W.; Sharma, D. K. *Res. Chem. Intermed.*, **1989**, *11*, 109.
- [52] For reviews of cis-trans isomerizations, see Sonnet, P. E. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 557; Schulte-Frohlinde, D.; Görner, H. *Pure Appl. Chem.*, **1979**, *51*, 279; Saliel, L. W. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 575; Wagner, P. J.; Chang, D. W. L.; Megarity, E. D.; Rousseau, A. D.; Shannon, P. T.; Thomas, B.; Uriarte, A. K. *Pure Appl. Chem.*, **1975**, *41*, 559; Saliel, J.; D'Agostino, J.; Megarity, E. D.; Metts, L.; Neuberger, K. R.; Wrighton, M.; Zafriou, O. C. *Org. Photochem.*, **1979**, *3*, 1. For reviews of the photochemistry of alkenes, see Leigh, W. J.; Srinivasan, R. *Acc. Chem. Res.*, **1987**, *20*, 107; Steinmetz, M. G. *Org. Photochem.*, **1987**, *8*, 67; Adam, W.; Oppenländer, T. Ref. 37; Mattes, S. L.; Farid, S. *Org. Photochem.*, **1984**, *6*, 233; Kropp, P. J. *Org. Photochem.*, **1979**, *4*, 1; Morrison, H. *Org. Photochem.*, **1979**, *4*, 143; Kaupp, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1978**, *17*, 150. For a review of the photochemistry of allenes and cumulenes, see Johnson, R. P. *Org. Photochem.*, **1985**, *7*, 75.
- [53] For a review of the photoisomerization of stilbenes, see Waldeck, D. H. *Chem. Rev.*, **1991**, *91*, 415.
- [54] Deyrup, J. A.; Betkouski, M. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 3561.
- [55] Shinkai, S.; Nakaji, T.; Nishida, Y.; Ogawa, T.; Manabe, O. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 5860. See also Irie, M.; Kato, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 1024; Akabori, S.; Kumagai, T.; Habata, Y.; Sato, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 1497; Shinkai, S.; Yoshioka, A.; Nakayama, H.; Manabe, O. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1990**, 1905. For a review, see Shinkai, S.; Manabe, O. *Top. Curr. Chem.*, **1984**, *121*, 67.
- [56] Haberfield, P. J. *Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 6177.

- [57] Haberfield, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 6178.
- [58] For a review of instances where macrocycles change in response to changes in light, pH, temperature, and so on, see Beer, P. D. *Chem. Soc. Rev.*, **1989**, *18*, 409. For an example not involving a macrocycle, see Feringa, B. L.; Jager, W. F.; de Lange, B.; Meijer, E. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 5468.
- [59] For reviews of *cis-trans* isomerizations, see Sonnet, P. E. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 557d; Schulte-Frohlinde, D.; Görner, H. *Pure Appl. Chem.*, **1979**, *51*, 279; Saliel, J.; Charlton, J. L., in de Mayo, P. Rearrangements in Ground and Excited States, Vol. 3, Academic Press, NY, **1980**, pp. 25-89; Saliel, J.; Chang, D. W. L.; Megarity, E. D.; Rousseau, A. D.; Shannon, P. T.; Thomas, B.; Uriarte, A. K. *Pure Appl. Chem.*, **1975**, *41*, 559; Saliel, J.; D'Agostino, J.; Megarity, E. D.; Metts, L.; Neuberger, K. R.; Wrighton, M.; Zafiriou, O. C. *Org. Photochem.*, **1979**, *3*, 1. For reviews of the photochemistry of alkenes, see Leigh, W. J.; Srinivasan, R. *Acc. Chem. Res.*, **1987**, *20*, 107; Steinmetz, M. G. *Org. Photochem.*, **1987**, *8*, 67; Adam, W.; Oppenländer, T. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1986**, *25*, 661; Mattes, S. L.; Farid, S. *Org. Photochem.*, **1984**, *6*, 233; Kropp, P. *J. Org. Photochem.*, **1979**, *4*, 1; Morrison, H. *Org. Photochem.*, **1979**, *4*, 143; Kaupp, G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1978**, *17*, 150. For a review of the photochemistry of alkenes and cumulenes, see Johnson, R. P. *Org. Photochem.*, **1985**, *7*, 75.
- [60] Sajimon, M. C.; Ramaiah, D.; Muneer, M.; Ajithkumar, E. S.; Rath, N. P.; George, M. V. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 6347; Sajimon, M. C.; Ramaiah, D.; Muneer, M.; Rath, N. P.; George, M. V. *J. Photochem. Photobiol., A. Chem.*, **2000**, *136*, 209.
- [61] Sajimon, M. C.; Ramaiah, D.; Thomas, K. G.; George, M. V. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 3182.
- [62] Eaton, P. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 2344, 2454; *Acc. Chem. Res.*, **1968**, *1*, 50. For a review of the photochemistry of α,β -unsaturated ketones, see Schuster, D. I. in Patai; Rappoport *The Chemistry of Enones*, pt. 2; Wiley: NY, **1989**, p. 623.
- [63] For a review, see Calvert, J. G.; Pitts Jr., J. N. Ref. 1, p. 580.
- [64] Mason, T. J., Ed. *Advances in Sonochemistry*; JAI Press, NY, **1990-1994**; Vols. 1-3; Price, G. J., Ed. *Current Trends in Sonochemistry*, Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, **1992**; Suslick, K. S. *Science*, **1990**, *247*, 1439; Suslick, K. S. *Ultrasound: Its Chemical, Physical, and Biological Effects*, VCH, NY, **1988**; Knapp, R. T.; Daily, J. W.; Hammit, F. G. *Cavitation*, McGraw-Hill, NY, **1970**; Young, F. R. *Cavitation*, McGraw-Hill, NY, **1989**; Brennen, C. E. *Cavitation and Bubble Dynamics*, Oxford University Press, Oxford, UK, **1995**; Anbar, M. M. *Science*, **1968**, *161*, 1343.
- [65] Apfel, R. E., in Edmonds, P. *Methods in Experimental Physics*, Academic Press: New York, **1981**; Vol. 19; Margulis, M. A. *Russ. J. Phys. Chem.*, **1976**, *50*, 1; Chendke, P. K.; Fogler, H. S. *Chem. Eng. J.*, **1974**, *8*, 165; Makino, K.; Mossobe, M. M.; Riesz, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 3537.
- [66] Stottlemeyer, T. R.; Apfel, R. E. *J. Acoust. Soc. Am.*, **1997**, *102*, 1413.
- [67] Suslick, K. S.; Crum, L. A., in *Sonochemistry and sonoluminescence*, Handbook of Acoustics; Crocker, M. J.; Ed., Wiley, NY, **1998**, Chapt. 23; Leighton, T. G. *The Acoustic Bubble*, Academic Press, London, **1994**, Chapt. 4; Brennen, C. E. *Cavitation and Bubble Dynamics*, Oxford University Press, **1995**; Chaps. 1-4. (4) Hua, I.; Hoffmann, M. R. *Environ. Sci. Technol.*, **1997**, *31*, 2237.
- [68] Suslick, K. S.; Didenko, Y. T.; Fang, M. M.; Hyeon, T.; Kolbeck, K. J.; McNamara, III, W. B.; Mdelene, M. M.; Wong, M. *Philos. Trans. R. Soc. London A*, **1999**, *357*, 335. For problems of sonochemistry and cavitation, see Margulis, M. A. *Ultrasounds Sonochemistry*, **1994**, *1*, S87.
- [69] Suslick, K. S.; Hammerton, D. A.; Cline Jr., R. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 5641.
- [70] Didenko, Y. T.; McNamara III, W. B.; Suslick, K. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 5817.
- [71] Colussi, A. J.; Hoffmann, M. R. *J. Phys. Chem. A*, **1999**, *103*, 11336.
- [72] Colussi, A. J.; Weavers, L. K.; Hoffmann, M. R. *J. Phys. Chem. A*, **1998**, *102*, 6927; Hart, E. J.; Henglein, A. J. *Phys. Chem.*, **1985**, *89*, 4342.
- [73] Segebarth, N.; Eulaerts, O.; Reisse, J.; Crum, L. A.; Matula, T. J. *J. Phys. Chem. B*, **2002**, *106*, 9181.
- [74] Dekerkcheer, C.; Bartik, K.; Lecomete, J.-P.; Reisse, J. *J. Phys. Chem. A*, **1998**, *102*, 9177.
- [75] Elpiner, I. E. *Ultrasound: Physical, Chemical, and Biological Effects*, Consultants Bureau, NY, **1964**.
- [76] Sollner, K. *Chem. Rev.*, **1944**, *34*, 371.
- [77] Suslick, K. S.; Schubert, P. F.; Goodale, J. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 7342; Lorimer, J. P.; Mason, T. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 1135; Margulis, M. A. *Khim. Zh.*, **1981**, *57*; Nishikawa, S.; Ohii, U.; Mashima, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1977**, *50*, 1716; Yu, T. J.; Sutherland, R. G.; Verrall, R. E. *Can. J. Chem.*, **1980**, *58*, 1909; Sehgal, C.; Sutherland, R. G.; Verrall, R. E. *J. Phys. Chem.*, **1980**, *84*, 2820; Sehgal, C.; Yu, T. J.; Sutherland, R. G.; Verrall, R. E. *J. Phys. Chem.*, **1982**, *86*, 2982; Sehgal, C. M.; Wang, S. Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 6606; Staas, W. H.; Spurluck, L. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1975**, 1675.
- [78] Han, B.-H.; Boudjouk, P. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 5030; Boudjouk, P.; Han, B.-H. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 3813; Han, B.-H.; Boudjouk, P. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 751; Boudjouk, P.; Han, B.-H.; Anderson, K. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 4002; Boudjouk, P.; Han, B.-H. *J. Catal.*, **1983**, *79*, 489; Fry, A. J.; Ginsburg, G. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 3927; Kitazume, T.; Ishikawa, N. *Chem. Lett.*, **1981**, *167*; Kristof, D. S.; Klots, H.; Parker, R. C. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 907; Lintner, W.; Hanesian, D. *Ultrasonics*, **1977**, *15*, 21; Luche, J.-L.; Damiano, J. J. *Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 7926; Moon, S.; Duchin, L.; Cooney, J. V. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 3917; Racher, S.; Klein, P. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 3558; Regen, S. L.; Singh, A. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 1587; Kegelaers, Y.; Eulaerts, O.; Reisse, J.; Segebarth, N. *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 3683.
- [79] Suslick, K. S.; Gawniowski, J. J.; Schubert, P. F.; Wang, H. H. *J. Phys. Chem.*, **1983**, *87*, 2299.
- [80] Mason, T. J. *Practical Sonochemistry: User's Guide to Applications in Chemistry and Chemical Engineering*, Ellis Horwood, West Sussex, **1991**, pp. 43-46; Broeckaert, L.; Caulier, T.; Fabre, O.; Maerschalk, C.; Reisse, J.; Vandercammen, J.; Yang, D. H.; Lepoint, T.; Müllie, F. *Current Trends in Sonochemistry*, Price, G. J., Ed., Royal Society of Chemistry, Cambridge, **1992**, p. 8; Mason, T. J.; Lorimer, J. P.; Bates, D. M.; Zhao, Y. *Ultrasonics Sonochemistry*, **1994**, *1*, S91; Mason, T. J.; Lorimer, J. P.; Bates, D. M. *Ultrasonics*, **1992**, *30*, 40.
- [81] Kimura, T.; Sakamoto, T.; Leveque, J.-M.; Sohmiya, H.; Fujita, M.; Ikeda, S.; Ando, T. *Ultrasonics Sonochemistry*, **1996**, *3*, S157.
- [82] *Synthetic Organic Sonochemistry*, Luche, J.-L. (University of Savoie, France), Plenum Press, NY, **1998**; Luche, J.-L.; *Ultrasonics Sonochemistry*, **1996**, *3*, S215; Bremner, D. H. *Ultrasonics Sonochemistry*, **1994**, *1*, S119.
- [83] Thompson, L. H.; Doraiswamy, L. K. *Ind. Eng. Chem. Res.*, **1999**, *38*, 1215; Adewuyi, Y. G. *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2001**, *41*, 4681.
- [84] Boudjouk, P.; Sooriyakumaran, R.; Han, B. H. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 2818, and Ref. 1 therein.
- [85] Rean, S. L.; Singh, A. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 1587.
- [86] Sustick, K. S.; Goodale, J. W.; Schubert, P. F.; Wang, H. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 5781.
- [87] Wang, M.-L.; Rajendran, V. *J. Mol. Catalysis A: Chemical*, **2005**, *244*, 237.
- [88] Han, B. H.; Boudjouk, P. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 5030.
- [89] Neboid, P.; Bouaziz, Z.; Fillion, J.; Moeni, L.; Piquet, M. A. J.; Luche, J.-L.; Riera, A.; Moyano, A.; Pericás, M. A. *Ultrasonics Sonochemistry*, **1996**, *3*, 7.
- [90] Mečiarová, M.; Kiripolský, M.; Toma, Š. *Ultrasonics Sonochemistry*, **2005**, *2*, 401.
- [91] Mečiarová, M.; Toma, Š.; Magdolen, P. *Ultrasonics Sonochemistry*, **2003**, *10*, 265.
- [92] Nakamura, E.; Machii, D.; Inubushi, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 6849.
- [93] Vinatoru, M.; Stavrescu, R.; Milcoveanu, A. B.; Toma, M.; Mason, T. J. *Ultrasonics Sonochemistry*, **2002**, *9*, 245.
- [94] Manzo, P. G.; Palacios, S. M.; Alonso, R. A. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 677.
- [95] McNulty, J.; Steere, J. A.; Wolf, S. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 8013.
- [96] Kimura, T.; Fujita, M.; Sohmiya, H.; Ando, T. *Ultrasonics Sonochemistry*, **2002**, *9*, 205.
- [97] Montaña, A. M.; Grima, P. M. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 7809.
- [98] Kardos, N.; Luche, J.-L. *Carbohydrate Res.*, **2001**, *332*, 115.
- [99] Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldiser, L. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 279; Gedye, R. N.; Smith, F. E.; Westaway, K. C. *Can. J. Chem.*, **1987**, *66*, 17.
- [100] Giguere, R. J.; Bray, T.; Duncan, S. M.; Majetich, G. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 4945.
- [101] Taken from Horeis, G.; Pichler, S.; Stadler, A.; Gössler, W.; Kappe, C. O. *Microwave-Assisted Organic Synthesis-Back to the Roots*, Fifth International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry (ECSOC-5), **2001** (<http://www.mdpi.org/ecsoc-5.htm>)
- [102] Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 6250.

- [103] Majetich, G.; Karen, W. in Kingston, H. M.; Haswell, S. J. *Microwave-Enhanced Chemistry: Fundamentals, Sample Preparation, and Applications*. American Chemical Society, Washington, DC, **1997**, p772; Giguere, R. J. *Org. Synth.: Theory Appl.*, **1989**, *1*, 103; Mingos, D. M. P.; Baghurst, D. R. *Chem. Soc. Rev.*, **1991**, *20*, 1; Abramovitch, R. A. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1991**, *23*, 683; Bose, A. K.; Manhas, M. S.; Banik, B. K.; Robb, E. W. *Res. Chem. Intermed.*, **1994**, *20*, 1; Majetich, G.; Hichs, R. *Res. Chem. Intermed.*, **1994**, *20*, 61; Strauss, C. R.; Trainor, R. W. *Aust. J. Chem.*, **1995**, *48*, 1665; Caddick, S. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 10403; Mingos, D. M. P. *Res. Chem. Intermed.*, **1994**, *20*, 85; Berlan, J. *Rad. Phys. Chem.*, **1995**, *45*, 581; Fini, A.; Breccia, A. *Pure Appl. Chem.*, **1999**, *71*, 573.
- [104] Kingston, H. M.; Haswell, S. J. *Microwave-Enhanced Chemistry: Fundamentals, Sample Preparation, and Applications*, American Chemical Society, **1997**; Loupy, A. *Microwaves in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**; Hayes, B. L. *Microwave Synthesis: Chemistry at the Speed of Light*, CEM Publishing, Matthews, NC, **2002**; Lidström, P.; Tierney, J. P. *Microwave-Assisted Organic Synthesis*, Blackwell Scientific, **2005**; Kappe, C. O.; Stadler, A. *Microwaves in Organic and Medicinal Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [105] Galema, S. A. *Chem. Soc. Rev.*, **1997**, *26*, 233.
- [106] Gabriel, C.; Gabriel, S.; Grant, E. H.; Halstead, B. S. J.; Mingos, D. M. P. *Chem. Soc. Rev.*, **1998**, 1213; Varma, R. S. *Green Chem.*, **1999**, *43*; Kidawi, M. *Pure Appl. Chem.*, **2001**, *73*, 147; Varma, R. S. *Pure Appl. Chem.*, **2001**, *73*, 193.
- [107] This frequency is usually applied in domestic microwave ovens.
- [108] Caddick, S. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 10403.
- [109] Loupy, A.; Petit, A.; Hamelin, J.; Texier-Boulet, F.; Jacquault, P.; Mathé, D. *Synthesis*, **1998**, 1213; Varma, R. S. *Green Chem.*, **1999**, *43*; Kidawi, M. *Pure Appl. Chem.*, **2001**, *73*, 147; Varma, R. S. *Pure Appl. Chem.*, **2001**, *73*, 193.
- [110] Langa, F.; De la Cruz, P.; de la Hoz, A.; Díez-Barra, E. *Contemp. Org. Synth.*, **1997**, *4*, 373.
- [111] See Kuhnert, N. *angew Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1863.
- [112] Laurent, R.; Laporterie, A.; Dubac, J.; Berlan, J.; Lefevre, S.; Audhuy, M. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 7099, and references cited therein.
- [113] Baner, K. D.; Strauss, C. R.; Vyskoc, F.; Mokbel, L. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 950, and references cited therein.
- [114] Abramovitch, R. A. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1991**, *23*, 685; Caddick, S. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 10503; Strauss, C. R.; Trainor, R. W. *Aust. J. Chem.*, **1995**, *48*, 1665; Bose, A. K.; Banik, B. K.; Lavlinskaia, N.; Jayaraman, M.; Manhas, M. S.; *Chemtech.*, **1997**, *27*, 18; Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 9225; Larhed, M.; Moberg, C.; Hallberg, A. *Acc. Chem. Res.*, **2002**, *35*, 717; Nüchter, M.; Ondruschka, B.; Bonrath, W.; Gum, A. *Green Chem.*, **2004**, *6*, 128; Hayes, B. L. *Aldrichim. Acta.*, **2004**, *37*, 66.
- [115] Larhed, M.; Moberg, C.; Hallberg, A. *Acc. Chem. Res.*, **2002**, *35*, 717; Olofsson, K.; Larhed, M. in Lidström, P.; Tierney, J. P. *Microwave-Assisted Organic Synthesis*, Blackwell, Oxford, **2004**, Chapt. 2; Andappan, M. M. S.; Nilsson, P.; Larhed, M. *Mol. Diversity*, **2003**, *7*, 97.
- [116] Nuteberg, D.; Schaal, W.; Hamelink, E.; Vrang, L.; Larhed, M. *J. Comb. Chem.*, **2003**, *5*, 456; Miller, S. P.; Morgan, J. B.; Nepveux, F. J.; Morken, J. P. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 131; Kaval, N.; Bisztray, K.; Dehaen, W.; Kappe, C. O.; Van der Eycken, E. *Mol. Diversity*, **2003**, *7*, 125; Gong, Y.; He, W. *Heterocycles*, **2004**, *62*, 851; Organ, M. G.; Mayer, S.; Lepifre, F.; N'Zemba, B.; Khatri, J. *Mol. Diversity*, **2003**, *7*, 211; Luo, G.; Chen, L.; Pointdexter, G. S. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 5739; Wu, T. Y. H.; Schultz, P. G.; Ding, S. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 3587; Han, J. W.; Castro, J. C.; Burgess, K. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 9359; Leadbeater, N. E.; Marco, M. M. *Org. Chem.*, **2003**, *68*, 888; Bai, L.; Wang, J.-X.; Zhang, Y. *Green Chem.*, **2003**, *5*, 615; Leadbeater, N. E.; Marco, M. J. *Org. Chem.*, **2003**, *68*, 5660.
- [117] Kaval, N.; Bisztray, K.; Dehaen, W.; Kappe, C. O.; Van der Eycken, E. *Mol. Diversity*, **2003**, *7*, 125; Gong, Y.; He, W. *Heterocycles*, **2004**, *62*, 851; Miljani, O. S.; Vollhardt, K. P. C.; Whitener, G. D. *Synlett*, **2003**, 29; Petricci, E.; Radi, M.; Corelli, F.; Botta, M. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 9181; Leadbeater, N. E.; Marco, M.; Tomlinack, B. J. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 3919; Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Van der Eycken, E. *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 4713.
- [118] Wu, Y.-J.; He, H.; L'Heureux, A. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 4217; Lange, J. H. M.; Hofmeyer, L. J. F.; Hout, F. A. S.; Osnabrug, S. J. M.; Verveer, P. C.; Kruse, C. G.; Feenstra, R. W. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 1101.
- [119] For example, see de la Hoz, A.; D'az-Ortiz, A.; Moreno, A.; Langa, F. *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 3659; Van der Eycken, E.; Appukkuttan, P.; De Borggraeve, W.; Dehaen, W.; Dallinger, D.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 7904; Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Almeida, L. M. P. M.; Carrillo, J. R.; D'az-Ortiz, A.; de la Hoz, A.; Cavaleiro, J. A. S. *Synlett*, **2003**, 1415.
- [120] Dupau, P.; Epple, R.; Thomas, A. A.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Adv. Synth. Catal.*, **2002**, *344*, 421.
- [121] Iampariello, L. R.; Piras, D.; Rodriguez, M.; taddei, M. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 7893; Raheem, I. T.; Goodman, S. N.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 706.

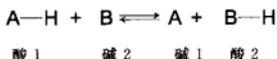
第 8 章

酸和碱

当今的有机化学中常用到两种酸碱理论,即 Brønsted 理论和 Lewis 理论^[1]。这两种理论互为补充,并在不同情况下使用^[2]。

8.1 Brønsted 理论

根据 Brønsted 理论,酸是质子的供体^[3],而碱是质子的受体。碱必须有一对可用于与质子共用的电子,这通常是孤对电子,但有时是 π 电子。一个酸碱反应简单地说,就是一个质子从酸转移到碱(溶液中并不存在游离的质子,质子必须与一对电子对连接)。当酸给出一个质子时,余下的部分仍保留有原先与质子相连的电子对。因此,给出质子后的新物种,至少从理论上讲可以重新获得一个质子,所以是一种碱,即是该酸的共轭碱。所有酸都有一个共轭碱,同样地,所有碱也都有共轭酸,所有酸-碱反应都遵循如下方程:



在此方程式中未标示电荷,但每一种酸都比其共轭碱多一个单位的正电荷。

酸强度可以定义为给出一个质子的能力,碱强度可以定义为接受一个质子的能力。酸碱反应之所以会发生,是因为酸的强度并不相等。如果一种酸(例如 HCl)与一种更弱的酸的共轭碱(如乙酸根离子)接触,将会发生质子转移。因为 HCl 失去质子的能力比乙酸强,也就是说,下面的反应平衡会偏向右侧。



反之,乙酸与 Cl^- 的接触基本上不会发生反应,因为较弱的酸(乙酸)已经结合了质子。

对于任意的两种酸都可以通过测量反应平衡的位置来确定酸和碱的相对强弱^[4]。当然,如果被考察的两种酸在强度上相当,朝两个方向都会发生可测量得到的反应,但是表观上平衡位置仍偏向更弱的酸(除非在实验的极限内,两种酸的

酸性相当)。利用这种方法,可以列出酸性强弱的顺序表(表 8.1)^[5]。在表 8.1 中,每个酸相邻一栏列出的物种称为其共轭碱。从表中可以明显看出,如果酸按酸性强度降低的顺序排列,那么其共轭碱就是按碱性强度增加的顺序排列。因为如果一个酸的酸性越强,则其共轭碱就越弱。在表 8.1 中,处于表中间部分的 $\text{p}K_a$ 值最为准确。因为对于非常强和非常弱的酸,其 $\text{p}K_a$ 值都难以测量^[6],这些值仅能作为近似值。可以定性地判定出 HClO_4 比 H_2SO_4 的酸性强,因为在 4-甲基-2-戊酮中的 HClO_4 与 H_2SO_4 混合物可以不受 H_2SO_4 的干扰而被滴定达到 HClO_4 终点^[7];同样, HClO_4 显示出比 HNO_3 或 HCl 更强的酸性。然而,这些结果都不是定量的,表中的 $\text{p}K_a = -10$ 值仅仅来源于一些合理的猜测; RNO_2H^+ 、 ArNO_2H^+ 、 HI 、 RCNH^+ 和 RSH_2^+ 的 $\text{p}K_a$ 值也有很大的猜测成分^[8]。即使是简单碱的共轭酸的 $\text{p}K_a$ 值,不同研究报道的数值也有非常大的差别,如丙酮 ($-0.24 \sim -7.2$)^[9],乙醚 ($-0.30 \sim -6.2$),乙醇 ($-0.33 \sim -4.8$),甲醇 ($-0.34 \sim -4.9$) 和 2-丙醇 ($-0.35 \sim -5.2$), $\text{p}K_a$ 值依赖于所选取的测量方法^[10]。只有酸性比 H_3O^+ 弱并且比水更强的酸的 $\text{p}K_a$ 值才能获得非常准确的数据。

已经开发出了一种量度酸性的晶体结构谱,晶体结构中 $\text{C-H}\cdots\text{O}$ 的平均距离与常规的 $\text{p}K_a$ (DMSO 中) 值吻合得很好^[11]。从头计算研究可以将具有张力的碳氢化合物的环张力与氢键酸性相关联^[12]。

靠近表 8.1 的底部,是非常弱的酸 ($\text{p}K_a \geq 17$)^[13]。绝大部分这些酸的质子是从碳原子上失去的,即所谓的含碳酸(carbon acid)。这些弱酸的 $\text{p}K_a$ 值往往难以测量,所得到的也是近似值。测定这些酸的相对平衡位置的方法已在第 5 章中讨论过^[14]。含碳酸的酸性与其碳负离子(即共轭碱)的稳定性成正比。

在表 8.1 的顶端部分是非常强的酸, 即超酸 (superacid)^[15] (参见第 105 页)。在 $\text{FSO}_3\text{H}\cdot\text{SbF}_5$ 混合物中真实存在的物种可能是 $\text{H}[\text{SbF}_5\text{-(SO}_3\text{F)}]$ 和 $\text{H}[\text{SbF}_2(\text{SP}_3\text{F})_4]$ ^[16]。加入 SO_3 会生成更强的酸: $\text{H}[\text{SbF}_4(\text{SO}_3\text{F})_2]$ 、 $\text{H}[\text{SbF}_3\text{-(SO}_3\text{F)}_3]$ 和 $\text{H}[(\text{SbF}_5)_2(\text{SO}_3\text{F})]$ ^[16]。

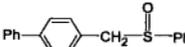
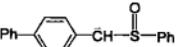
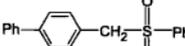
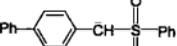
表 8.1 几种酸的 $\text{p}K_a$ 值^①

酸	碱	近似 $\text{p}K_a$ 值 (相对于水)	参考文献
超酸			
$\text{HF}\cdot\text{SbF}_5$	SbF_6^-		[19]
$\text{FSO}_3\text{H}\cdot\text{SbF}_5\text{-SO}_3$			[16]
$\text{FSO}_3\text{H}\cdot\text{SbF}_5$			[16, 19]
FSO_3H	FSO_3^-		[16]
RNO_2H^+	RNO_2	-12	[20]
ArNO_2H^+	ArNO_2	-11	[20]
HClO_4	ClO_4^-	-10	[21]
HI	I^-	-10	[21]
RCNH^+	RCN	-10	[22]
$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$ +OH	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$	-10	[23]
H_2SO_4	HSO_4^-		
HBr	Br^-	-9	[21]
$\text{Ar}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}^{[24]}$ +OH	$\text{Ar}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}$	-7.4	[20]
HCl	Cl^-	-7	[21]
RSH_2^+	RSH	-7	[20]
$\text{Ar}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}^{[24]}$ +OH	$\text{Ar}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$	-7	[25]
$\text{Ar}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$ +OH	$\text{Ar}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$	-7	[26]
$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}$ OH ⁺	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}$	-7	[9, 22, 27]
ArSO_3H	ArSO_3^-	-6.5	[28]
$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}^{[24]}$ +OH	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OR}$	-6.5	[20]
ArOH_2^+	ArOH	-6.4	[29]

续表

酸	碱	近似 $\text{p}K_a$ 值 (相对于水)	参考文献
$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}^{[24]}$ +OH	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OH}$	-6	[20]
$\text{Ar}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}$ +OH	$\text{Ar}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}$	-6	[26, 30]
$\text{Ar}-\overset{\text{O}^+}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}$ H	$\text{Ar}-\text{O}-\text{R}$	-6	[29, 31]
$\text{CH}(\text{CN})_3$	$^-\text{C}(\text{CN})_3$	-5	[32]
Ar_3NH^+	Ar_3N	-5	[33]
$\text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$ +OH	$\text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{H}$	-4	[34]
$\text{R}-\overset{\text{O}^+}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}$ H	$\text{R}-\text{O}-\text{R}$	-3.5	[22, 31, 35]
R_3COH_2^+	R_3COH	-2	[35]
$\text{R}_2\text{CHOH}_2^+$	R_2CHOH	-2	[35, 36]
$\text{RCH}_2\text{OH}_2^+$	RCH_2OH	-2	[22, 35, 36]
H_3O^+	H_2O	-1.74	[37]
$\text{Ar}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2^{[24]}$ +OH	$\text{Ar}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$	-1.5	[38]
HNO_3	NO_3^-	-1.4	[21]
$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2^{[24]}$ +OH	$\text{R}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}_2$	-0.5	[38]
Ar_2NH_2^+	Ar_2NH	1	[33]
HSO_4^-	SO_4^{2-}	1.99	[39]
HF	F^-	3.17	[39]
HONO	NO_2^-	3.29	[39]
ArNH_3^+	ArNH_2	3~5	[40]
ArNR_2H^+	ArNR_2	3~5	[40]
RCOOH	RCOO^-	4~5	[40]
HCOCH_2CHO	$\text{HCO}^-\text{CH}_2\text{CHO}$	5	[41]
$\text{H}_2\text{CO}_3^{[42]}$	HCO_3^-	6.35	[39]
H_2S	HS^-	7.00	[39]
ArSH	ArS^-	6~8	[43]
$\text{CH}_3\text{COCH}_2\text{COCH}_3^{[44]}$	$\text{CH}_3\text{CO}^-\text{CH}_2\text{COCH}_3$	9	[41]
HCN	CN^-	9.2	[45]
NH_4^+	NH_3	9.24	[39]
ArOH	ArO^-	8~11	[46]
RCH_2NO_2	RC^-HNO_2	10	[47]
R_3NH^+	R_3N	10~	[40]
		11	

续表

酸	碱	近似 pK _a 值 (相对 于水)	参 考 文 献
RNH ₃ ⁺	RNH ₂	10~	[40]
HCO ₃ ⁻	CO ₃ ²⁻	10.33	[39]
RSH	RS ⁻	10~	[43]
R ₂ NH ₂ ⁺	R ₂ NH	11	[40]
N≡CCH ₂ C≡N	N≡C ⁻ CHC≡N	11	[41, 48]
CH ₃ COCH ₂ COOR	CH ₃ CO ⁻ CHCOOR	11	[41]
CH ₃ SO ₂ CH ₂ SO ₂ CH ₃	CH ₃ SO ₂ ⁻ CHSO ₂ CH ₃	12.5	[49]
EtOOCCH ₂ COOEt	EtOOC ⁻ CHCOOEt	13	[41]
MeOH	MeO ⁻	15.2	[50, 51]
H ₂ O	OH ⁻	15.74	[52]
		16	[53]
RCH ₂ OH	RCH ₂ O ⁻	16	[50]
RCH ₂ CHO	R ⁻ CHCHO	16	[54]
R ₂ CHOH	R ₂ CHO ⁻	16.5	[50]
R ₃ COH	R ₃ CO ⁻	17	[50]
RCONH ₂	RCONH ⁻	17	[55]
RCOCH ₂ R	RCO ⁻ CHR	19~	[57]
		20	[58, 59]
		20.08 [Ⓞ]	[60]
		18.91 [Ⓞ]	[60]
		23	[58, 59]
ROOCCH ₂ R	ROOC ⁻ CHR	24.5	[41]
RCH ₂ C≡N	R ⁻ CHC≡N	25	[41, 61]
HC≡CH	HC≡C ⁻	25	[62]
Ph ₂ NH	Rh ₂ N ⁻	24.95 [Ⓞ]	[56]
EtOCOCH ₃	EtOCOCH ₂ ⁻	25.6	[63]
PhNH ₂	PhNH ⁻	30.6 [Ⓞ]	[56]
Ar ₃ CH	Ar ₃ C ⁻	31.5	[58, 64]
Ar ₂ CH ₂	Ar ₂ CH ⁻	33.5	[58, 64]
H ₂	H ⁻	35	[65]

续表

酸	碱	近似 pK _a 值 (相对 于水)	参 考 文 献
NH ₃	NH ₂ ⁻	38	[66]
PhCH ₃	PhCH ₂ ⁻	40	[67]
CH ₂ =CHCH ₃	[H ₂ C=CH=CH ₂] ⁻	43	[68]
PhH	Ph ⁻	43	[69]
CH ₂ =CH ₂	CH ₂ =CH ⁻	44	[70]
环-C ₃ H ₆	环-C ₃ H ₅ ⁻	46	[71]
CH ₄ ^[72]	CH ₃ ⁻	48	[73]
C ₂ H ₆	C ₂ H ₅ ⁻	50	[74]
(CH ₃) ₂ CH ₂ ^[72]	(CH ₃) ₂ CH ⁻	51	[74]
(CH ₃) ₃ CH ^[72]	(CH ₃) ₃ C ⁻		[75]

① 用黑体注明的数据是精确值, 其它都是近似值, 尤其是大于 18 和小于 -2 的数据^[18]。

② THF 中的 pK_a 值。

③ 在二甲亚砜 (DMSO) 中的 pK_a 值。

利用表 8.1, 我们就能够判断给定的酸与碱是否能发生反应。因为表 8.1 中酸是按酸性递减顺序排列, 所以表中任何酸都会与排在其之后的任何碱, 而不是排在其之前的碱发生反应^[17]。需要强调的是, 表 8.1 中酸的强弱顺序, 是指特定的酸与碱在没有溶剂或在水溶液中反应的情况。在其它溶剂中酸性顺序可能有很大的不同 (参见第 169 页)。在气相时, 溶剂化效应完全不存在或者说几乎完全不存在, 酸性顺序也可能与表 8.1 中有很大的不同^[76]。例如, 气相中, 甲苯的酸性比水强, 而叔丁氧基负离子的碱性是比甲氧基负离子弱^[77] (参见第 169~170 页)。酸性顺序也可能随温度改变而改变。例如, 当高于 50℃ 时, 碱性的顺序是: BuOH > H₂O > Bu₂O; 而在 1~50℃ 时, 其顺序是: BuOH > Bu₂O > H₂O; 当低于 1℃ 时, 其顺序又变为: Bu₂O > BuOH > H₂O^[78]。

一种表达氢键碱性强弱的方法已经研究出来, 可以用来判定分子的相对碱性强弱。表 8.2 给出了一些含杂原子分子的 pK_{HB} 值, pK_{HB} 值可以通过考察碱的质子化形式 (共轭酸) 来获得。pK_{HB} 值越大, 该化合物的碱性就越强。

表 8.2 几种类型碱的 pK_{HB} 值

碱名称	近似 pK_{HB} 值	参考文献
N-甲基-2-哌啶酮	2.60	[79]
Et ₂ NCONEt ₂	2.43	[79]
N-甲基-2-吡咯烷酮	2.38	[79]
PhCONMe ₂	2.23	[79]
HCONMe ₂	2.10	[79]
PhCONHMe	2.03	[79]
18-冠-6	1.98	[80]
HCONHMe	1.96	[79]
15-冠-5	1.82	[80]
12-冠-4	1.73	[80]
PhOCONMe ₂	1.70	[79]
Et ₂ N-CN	1.63	[81]
Me ₂ N-CN	1.56	[81]
δ-戊内酯	1.43	[82]
氧杂环丁烷	1.36	[80]
γ-丁内酯	1.32	[82]
THF	1.28	[80]
环戊酮	1.27	[83]
<i>t</i> -BuOMe	1.19	[80]
丙酮	1.18	[83]
MeCO ₂ Et	1.07	[82]
1,4-二氧六环	1.03	[80]
Et ₂ O	1.01	[80]
1,3-二氧六环	0.93	[80]
1-甲基环氧乙烷	0.97	[80]
PhCO ₂ Me	0.89	[82]
MeOCO ₂ Me	0.82	[82]
PhCHO	0.78	[83]
Bu ₂ O	0.75	[80]
HCO ₂ Et	0.66	[82]
MeCHO	0.65	[83]
EtNO ₂	0.41	[84]
MeNO ₂	0.27	[84]
PhNO ₂	0.30	[84]
吡喃	-0.40	[80]

8.2 质子转移反应的机理

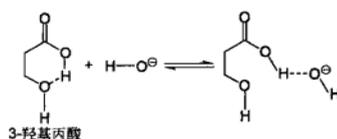
含氧原子和氮原子的酸与碱之间的质子转移通常是非常快的^[85]。在有利于热力学的反应方向，它们通常受扩散控制^[86]。事实上，一个正酸（normal acid）被定义为^[87]其质子转移反应完全受扩散控制，除非碱的共轭酸的 pK 值非常相近（差别小于 2 个 pK 单位）。一个标准的酸-碱反应机理由如下三步组成：



真正的质子转移过程发生在第 2 步，第 1 步

是形成氢键络合物，第 2 步的产物也是另外一种氢键络合物，它会在第 3 步中解离。

然而，并不是所有的质子转移都是扩散控制的。例如，当分子中有一个分子内氢键时，它将与外部酸或碱反应时经常会很慢^[88a]。例如：



只有当分子内氢键断裂时，离子 OH^- 才能与分子中的酸性氢原子形成一根氢键。因此，只有一些 OH^- 与 3-羟基丙酸分子的碰撞会引发质子转移。在许多碰撞中， OH^- 将无功而返，结果是造成较低的反应速率。注意，这仅仅是影响反应速率而不是平衡。其它体系能形成氢键，例如 1,2-二醇。在 1,2-环己二醇中，氢键、离子-偶极相互作用、可极化性以及立体化学等因素决定了酸性^[88b]。卤原子，如氯原子，可能导致氢键效应^[88c]。降低反应速率的另一个因素是分子结构，酸的质子氢被分子空腔保护起来（如第 78 页酸的内-内和外-内异构体）。质子海绵在第 168 页上有介绍。如果酸性和碱性的基团离得太远，那么它们之间的质子转移也会很慢。这种情况下，就必须有溶剂分子的参与。

在绝大多数情况下，从碳原子上转移出质子或质子转移到碳原子上的反应^[89]比严格地在氧原子或氮原子上转移的反应要慢许多。造成这种情况至少有三个因素^[90]，但并不是所有情况下这三种因素都存在。

(1) 氢键非常弱，或者对碳原子来说不存在氢键（参见第 3 章）。

(2) 许多含碳酸，如果失去质子，会形成通过共振而稳定的碳负离子。此时可能发生结构上的重新排列（分子内原子运动到不同的位置上）。但氯仿、HCN 和 1-炔烃不会形成共振稳定的碳负离子^[91]，它们的动力学行为更像正酸^[92]。有文献报道，碳硼烷，例如 $\text{H}(\text{CHB}_{11}\text{H}_5\text{Cl}_6)$ ，是已知的最强的 Brønsted 酸^[93a]。

(3) 对比其它中性分子，离子周围溶剂分子的重排会更多^[93b]。

结合因素 (2) 和 (3)，可以推论^[90]：任何能够稳定产物的因素（如共振或溶剂化），如果它在反应进程的晚期起作用，那么它将降低速率常数；但是如果它在反应进程的早期起作用，将增加速率常数。这就是不完全同步原理（principle of imperfect synchronization）。

质子转移的机理已用于研究许多化合物,包括酸与内酰胺的反应^[94],酰胺与各种碱的反应^[95],以及胺与烷氧基负离子碱的反应^[96]。

8.3 溶剂酸性的测量^[97]

当一种溶液加到另一种酸性溶剂中时,溶液可能会被溶剂质子化。这个效应可以增强酸性,例如在乙酸中比在甲醇中溶液酸性会增强^[98a]。人们已经建立了测量离子液体酸性的方法(参见第203页关于离子液体的解离)^[98b],采用IR方法也测定了离子液体的Lewis酸度^[98c]。如果溶剂是水并且溶液的浓度不太大,则溶液的pH值将是溶剂给予质子能力的很好的量度方法。然而,不幸的是,在浓溶液中这种方法就不再成立,因为活度系数不再是一致的。必须测量浓溶液的溶剂酸性,并应用于混合溶剂。Hammett酸度函数^[99]可以量度高介电常数的酸性溶剂^[99]。对于任何溶剂,包括混合溶剂(混合物的比例必须是一定的), H_0 值被定义为:

$$H_0 = pK_{BH^+} - \lg[BH^+]/[B]$$

其中 H_0 可通过指示剂来测量。指示剂是弱碱(B),在酸性溶剂中,部分地转化成共轭酸 BH^+ 。典型的指示剂有邻硝基苯胺离子(水中 $pK = -0.29$)和2,4-二硝基苯胺离子(水中 $pK = -4.53$)。对于给定的溶剂可以用一种指示剂来测量 $[BH^+]/[B]$,通常是利用光谱法。然后,利用已知的水中 $pK(pK_{BH^+})$ 值作为指示剂的相应值,就可以计算出该溶剂体系的 H_0 值。在实际应用中,经常用到几种指示剂,然后取平均值。对于给定的溶剂体系,一旦 H_0 值已知,就可以计算出任何其它酸碱对的 pK_s 值。

符号 h_0 定义为:

$$h_0 = a_{H^+} f_1 / f_{H^+}$$

其中, a_{H^+} 是质子活度, f_1 、 f_{H^+} 分别是指示剂及其共轭酸的活度系数^[100]。参数 H_0 与 h_0 的关系为:

$$H_0 = -\lg h_0$$

参数 H_0 类似于pH,而 h_0 类似于 $[H^+]$,并且在稀的水溶液中, $H_0 = pH$ 。

参数 H_0 反映了溶剂体系给出质子的能力,但是它仅能用于高介电常数的酸性溶液以及水与大部分酸(如 HNO_3 、 H_2SO_4 、 $HClO_4$ 等)的混合物。很明显,只有当 f_1/f_{H^+} 与碱(指示剂)的性质无关时, H_0 值才有效。因为只有当碱在结构上相似时,这个关系才适用,因此 H_0 是受限的。即使相似的碱也发现有许多偏差^[101]。也建立起了其它的酸度尺度^[102],其中 H_- 适用于

带-1价电荷的碱, H_R 适用于芳基甲醇^[103], H_C 适用于质子在碳原子的碱^[104]。 H_A 适用于未取代的酰胺^[105],现在已清楚地知道,没有任何一个酸度尺度能够不受所使用碱的影响而适用于一系列溶剂混合物^[106]。

虽然绝大多数酸度函数仅能应用于酸性溶液,但是有些研究已应用于强碱性溶液^[107]。当碱带一个单位负电荷时,可用于高酸性溶液的 H_- 函数,也可用于强碱性溶剂,此时它量度的是这些溶剂从中性酸BH中夺取质子的能力^[108]。当溶剂质子化后,所得到的共轭酸即为溶剂正离子(lyonium ion)。

Bunnett和Olsen^[109]提出了另外一种处理酸度函数问题的办法。它来源于方程:

$$\lg([SH^+]/[S]) + H_0 = \phi(H_0 + \lg[H^+]) + pK_{SH^+}$$

其中S是被酸性溶剂质子化了的碱。于是 $\lg([SH^+]/[S]) + H_0$ 对 $H_0 + \lg[H^+]$ 函数的斜率即为参数 ϕ ,而截距就是溶剂正离子 SH^+ (指水中的无限稀溶液)的 pK_s 值。 ϕ 值表达了平衡 $S + H^+ \rightleftharpoons SH^+$ 随酸浓度的变化,负的 ϕ 值表示随着酸浓度的增大, $\lg([SH^+]/[S]) + H_0$ 中 $[SH^+]/[S]$ 增加比 $-H_0$ 增加得快;正的 ϕ 值表示相反的情况。以上给出的Bunnett-Olsen方程(参见第179页)是包含酸碱平衡的线性自由能关系。应用于动力学数据的相应方程为:

$$\lg K_{\psi} + H_0 = \phi(H_0 + \lg[H^+]) + \lg K_2^{\circ}$$

其中, K_{ψ} 是弱碱物质在酸性溶液发生反应的准一级速率常数, K_2° 是在无限稀的水溶液中的二级速率常数。此时, ϕ 值表示反应速率随溶剂酸浓度改变的情况。Bunnett-Olsen方法也已被应用于碱性介质中,即在浓NaOMe溶液中的一组9个反应。在反应速率和 H_- 函数或化学计量的碱浓度之间并未发现有联系,但是反应速率与线性自由能方程之间有类似于上述情况的关系^[110]。

Bagno、Scorrano和More-O'Ferrall^[111]方法部分地基于Bunnett-Olsen方法,它根据酸碱平衡调节介质的影响(如溶剂的酸度变化)。这种方法选择一个恰当的平衡方程作为对照,其它反应对酸的依赖情况再利用线性自由能方程与对照方程进行比较:

$$\lg(K'/K_0') = m^* \cdot \lg(K/K_0)$$

式中 K ——在任何特定介质中被研究反应的平衡常数;

K' ——在相同介质中对照反应的平衡常数;

K_0 ——在对照溶剂中被研究反应的平衡

常数；

K'_0 ——在相同对照溶剂中对照反应的平衡常数；

m^* ——关系式中的斜率 [相当于 Bunnett-Olsen 方法中的 $(1-\phi)$]。

这个方程也已用于许多酸碱反应中。

另外, Bunnett^[112]为中等浓度的酸溶液设计了另外一种分类体系。 $\lg K_{\Psi} + H_0$ 对 $\lg \alpha_{H_2O}$ 作图, 其中 K_{Ψ} 是被质子化物种的准一级速率常数, α_{H_2O} 是水的活度。在绝大多数情况下该图形是线性的或几乎是线性的。根据 Bunnett 的理论, 该图的斜率反映了机理的一些情况。当 $\omega = -2.5 \sim 0$ 时, 在决速步中就没有水参与; 当 $\omega = 1.2 \sim 3.3$ 时, 在决速步中水是亲核试剂; 当 $\omega = 3.3 \sim 7$ 时, 水就是给出质子的试剂。这些规则适用于质子与氧或氮原子相连的酸。

新近开发出一种基于溶于大体积溶剂的 *N*-甲基-咪唑和 *N*-甲基吡咯的热测量基础上的酸度函数^[113]。这种方法的逆向应用有时能够给出更好的结果^[114]。溶剂酸性的另外一种表示方法是基于在 DMSO 水溶液中氢键给体的研究^[115]。

8.4 酸碱催化^[116]

许多反应都被酸、碱或二者催化。在这种情况下, 催化剂在机理中起到根本性的作用。这类反应的第一步几乎总是催化剂与反应物之间的质子转移。

被酸或碱所催化的反应有两种不同方式, 分别是一般催化 (general catalysis) 和特殊催化 (specific catalysis)。如果在溶剂 S 中酸催化反应速率正比于 $[SH^+]$ 浓度, 则该反应被称为专一酸催化, SH^+ , 被称为溶剂正离子。加到溶剂中的酸可能比 SH^+ 强, 也可能比 SH^+ 弱, 但其速率仅与 $[SH^+]$ 成正比, 这是因为 $[SH^+]$ 是溶液中真实存在的反应物种 (来自于 $S + \overset{HA}{\rightleftharpoons} SH^+ + A^-$), HA 的种类只会影响平衡的位置以及 $[SH^+]$ 的大小, 除此之外没有其它差别绝大多数测量在水中进行, 此时 SH^+ 即为 H_3O^+ 。

一般酸催化, 其速率不仅仅随着 $[SH^+]$ 的增加而增大, 也随着其它酸 (如水中的苯酚或羧酸) 浓度的增加而增大。即使 $[SH^+]$ 维持恒定, 其它酸浓度的增加也可增大反应速率。对于这种催化反应, 酸性越强催化效果越好。结果是, 在上面的例子中, 苯酚浓度增加对催化反应速率的增大不如 $[H_3O^+]$ 增加的效果好。这种催化剂酸

性与催化能力的关系可用 Brønsted 催化方程表示^[117]:

$$\lg k = \alpha \lg K_a + C$$

式中, k 是离子化常数为 K_a 的酸催化反应的速率常数。根据该方程, 当用一系列酸催化一特定反应时, 将所得数据 $\lg k$ 对 $\lg K_a$ 作图应得一直线, 直线的斜率和截距分别为 α 、 C 。虽然在许多情况下得到了直线, 但也有例外。当比较不同类型的酸时, 此关系式通常不成立。例如, 它适用于一组取代的苯酚, 而对于既有苯酚又有羧酸的一组酸却不适用。Brønsted 方程是另外一种线性自由能关系式 (参见第 179 页)。

同样, 也有一般碱催化反应和特殊碱催化反应 (来源于酸性溶剂 SH 的 S^-)。碱的 Brønsted 方程如下:

$$\lg k = \beta \lg K_b + C$$

Brønsted 方程将速率常数 k 与一个平衡常数 K_b 相关联。在第 6 章中, 我们已经知道 Marcus 方程也将速率项 (即 ΔG^\ddagger) 与一个平衡项 ΔG° 相关联。当 Marcus 方法应用于碳原子和氧原子 (或氮原子) 之间的质子转移时^[118], 简化方程^[119]如下 (参见第 135 页):

$$\Delta G^\ddagger \Delta G_{in}^\ddagger + 1/2 \Delta G^\circ + (\Delta G^\circ)^2 / (16 \Delta G_{in}^\ddagger)$$

这里, $\Delta G_{in}^\ddagger = 1/2 (\Delta G_{O,O}^\ddagger + \Delta G_{C,C}^\ddagger)$

ΔG_{in}^\ddagger 可进一步简化, 因为氧原子与氧原子 (或氮原子与氮原子) 之间的质子转移速度要比碳原子与碳原子之间的质子转移快许多, $\Delta G_{O,O}^\ddagger$ 比 $\Delta G_{C,C}^\ddagger$ 小许多, 于是^[120]:

$$\Delta G^\ddagger = 1/2 \Delta G_{C,C}^\ddagger + 1/2 \Delta G^\circ + (\Delta G^\circ)^2 / (8 \Delta G_{C,C}^\ddagger)$$

因此, 如果反应的碳部分保持恒定, 而仅仅 HA 的 A 部分改变 (此时 A 是氧原子或氮原子部分), 此时 ΔG^\ddagger 仅仅依赖于 ΔG° 。对方程微分就得到 Brønsted 参数 α :

$$d\Delta G^\ddagger / d\Delta G^\circ = \alpha = 1/2 (1 + \Delta G^\circ / 2 \Delta G_{C,C}^\ddagger)$$

所以说 Brønsted 规律是 Marcus 方程的特例。

一个反应是一般酸催化反应还是特殊酸催化反应可提供机理方面的信息。对于任何酸催化反应我们都能够写成:



如果反应仅仅被特殊的酸 SH^+ 催化, 则第 1 步是快速的, 而第 2 步是速率控制步骤。因为 A 和溶液中存在的最强酸即 SH^+ (因为 SH^+ 是 S 中存在的最强酸) 之间快速建立平衡; 另一方面, 如果第 2 步更快就没有时间建立平衡, 因此

决速步骤是第 1 步。这一步受存在的所有酸的影响，并且速率反映了每种酸（一般酸催化）影响的总和。如果速率慢的步骤是氢键络合物 $A \cdots HB$ 的反应，则也可观察到一般酸催化，因为每一种络合物与碱反应的速率都不同。一种可比较的讨论可以用于一般碱催化和特殊碱催化^[121]。进一步的信息可以从 Brønsted 催化方程中的 α 和 β 值获得，因为这些值可以近似度量过渡态时质子转移程度， α 和 β 通常在 1~0 之间。 α 或 β 接近 0 时通常认为过渡态的结构类似于反应物，也就是说当达到过渡态时，质子转移得非常少。而 α 或 β 接近 1 时，情况就恰恰相反，亦即，在过渡态时，质子几乎已经完全被转移。然而已经知道的事实证明，这些规律并不是完全通用^[122]，并且它们的理论基础已受到挑战^[123]。总的来说，在过渡态时，质子更靠近较弱的碱。

8.5 Lewis 酸和碱：软硬酸碱理论

几乎在 Brønsted 提出他的酸碱理论的同时，Lewis 提出了一个更广泛的理论。Lewis 理论中的碱与 Brønsted 理论中的碱一样，即有可利用的电子对（未成对电子或 π 轨道）的化合物。然而，Lewis 酸是任何有空轨道的物种^[124]。在 Lewis 酸碱反应中，碱的未成对电子与酸的空轨道形成共价键，反应通式可表述为：



式中未标注电荷，因为它们可能有不同电荷。请看一个具体的例子：

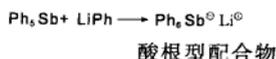
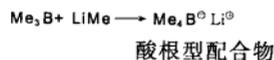


在 Brønsted 理论中，酸是质子给体；但是在 Lewis 理论中，质子本身就是一种酸，因为它有一个空轨道。在 Lewis 理论中，Brønsted 酸就不再是真正严格意义的酸了。Lewis 理论的优点在于：它使更多过程的行为相关。例如： $AlCl_3$ 和 BF_3 是 Lewis 酸，因为在它们的外层仅有 6 个电子，而原子外层有可容 8 个电子的轨道。 $SnCl_4$ 和 SO_3 的外层有 8 个电子，但它们的中心元素不在元素周期表的第二周期，它们的外电子层有可容 10 或 12 个电子的轨道。其它的 Lewis 酸都是简单正离子，如 Ag^+ 。简单反应 $A+B \rightarrow A-B$ 在有机化学中并不常见，但是 Lewis 理论的范围更广阔。因为如下类型的反应在有机化学中非常常见，它们也是 Lewis 酸碱反应。

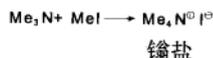


事实上，只要一个反应物种的填充电子的轨道与另一反应物种的空轨道相互作用而形成共价键的反应都被认为是 Lewis 酸碱反应，从头计算法可以确定 Lewis 与 Lowry-Brønsted 酸性/碱性^[125]。

当一种 Lewis 酸与一种碱结合时，会产生一个负离子，该负离子的中心原子比正常价态高，生成的盐被称作酸根型配合物（ate complex）^[126]。例如：



酸根型配合物类似于当 Lewis 碱增高价态时所形成的镧盐，例如：



与 Brønsted 酸碱理论相比，在 Lewis 酸碱理论中，很少采用定量的方法测定酸碱度^[127]。基于一些定量测量方法（如表 8.1 给出的 Brønsted 酸）给出 Lewis 酸强度的方法就不可行，因为 Lewis 酸的酸性依赖于碱以及可作为碱的溶剂的性质。定性的说， MX_n 型 Lewis 酸的酸性强度近似顺序为： $BX_3 > AlX_3 > FeX_3 > GaX_3 > SbX_3 > SnX_4 > AsX_3 > ZnX_2 > HgX_2$ ，其中 X 为卤原子或无机离子。

一个酸碱反应发生的难易程度当然依赖于酸和碱的强弱，但它也在很大程度上依赖于酸或碱的另一个性质，即硬度（hardness）或软度（softness）^[128]。软硬酸碱有如下特性：

软碱：给体原子电负性低、可极化性大，并容易被氧化，它们对价电子的束缚松散。

硬碱：给体原子电负性高、可极化性小，并很难于氧化，它们对价电子的束缚牢固。

软酸：受体原子较大，有较少正电荷，在它们的价电子层包含未成对电子（p 或 d 电子）有高可极化性和低电负性。

硬酸：受体原子较小，有较多正电荷，在它们的价电子层无未成对电子，有低的可极化性和高电负性。

部分酸和碱的硬度定性排列示于表 8.3^[129]，这种处理也可以量化^[130]，遵循如下运算式：

$$\eta = (I - A) / 2$$

在此方程中， η 代表绝对硬度，是离子势 I 与电子亲和力 A 之差的一半。软度 σ ，是绝对硬度 η 的倒数。一些分子和离子的 η 值列于表 8.4 中^[131]。需要注意的是，参与所有 Brønsted 酸碱

反应的质子是所有列出的酸中的最硬酸, 其 $\eta = \infty$ (它无离子势)。上述方程不能应用于负离子, 因为无法测量它们的电子亲和力。相反, 可以假定负离子 X^- 的 η 值与自由基 X 的 η 值一样。也需要其它方法用于处理多原子正离子^[132]。

表 8.3 硬软酸碱

硬 碱	软 碱	交界部分
H ₂ O	OH ⁻ , F ⁻	RsS, RSH, RS ⁻ ArNH ₂ , C ₅ H ₅ N
AcO ⁻	SO ₄ ²⁻	Cl ⁻ I ⁻ R ₃ P (RO) ₃ P
	N ₃ ⁻	Br
CO ₃ ²⁻	NO ₃ ⁻	ROH CN ⁻ RCN CO NO ₂ ⁻
RO ⁻	R ₂ O	NH ₃ C ₂ H ₄ C ₆ H ₆
RNH ₂	H ⁻	R ⁻

硬 酸	弱 酸	交界部分
H ⁺	Li ⁺	Na ⁺ Cu ⁺ Ag ⁺ Pd ²⁺ Fe ²⁺
	Co ²⁺	Cu ²⁺
K ⁺	Mg ²⁺	Ca ²⁺ Pt ²⁺ Hg ²⁺ BH ₃ Zn ²⁺
	Sn ²⁺	Sb ³⁺
Al ³⁺	Cr ²⁺	Fe ³⁺ GaCl ₃ I ₂ Br ₂ Bi ³⁺
	BMe ₃	SO ₂
BF ₃	B(OR) ₃	AlMe ₃ CH ₂ Carbenes
	R ₃ C ⁺	NO ⁺ GaH ₃
AlCl ₃	AlH ₃	SO ₃ C ₆ H ₅ ⁺
RCO ⁺	CO ₂	
HX(形成氢键分子)		

表 8.4 部分绝对硬度值^[31] 单位: eV

正离子		分子		负离子 ^①	
离子	η	化合物	η	离子	η
H ⁺	∞	HF	11.0	F ⁻	7.0
Al ³⁺	45.8	CH ₄	10.3	H ⁻	6.4
Li ⁺	35.1	BF ₃	9.7	OH ⁻	5.7
Mg ²⁺	32.6	H ₂ O	9.5	NH ₂ ⁻	5.3
Na ⁺	21.1	NH ₃	8.2	CN ⁻	5.1
Ca ²⁺	19.5	HCN	8.0	CH ₃ ⁻	4.9
K ⁺	13.6	(CH ₃) ₂ O	8.0	Cl ⁻	4.7
Zn ²⁺	10.9	CO	7.9	CH ₃ CH ₂ ⁻	4.4
Cr ³⁺	9.1	C ₂ H ₂	7.0	Br ⁻	4.2
Cu ²⁺	8.3	(CH ₃) ₃ N	6.3	C ₆ H ₅ ⁻	4.1
Pt ²⁺	8.0	H ₂ S	6.2	SH	4.1
Sn ²⁺	7.9	C ₂ H ₄	6.2	(CH ₃) ₂ CH ⁻	4.0
Hg ²⁺	7.7	(CH ₃) ₂ S	6.0	I ⁻	3.7
Fe ²⁺	7.2	(CH ₃) ₃ P	5.9	(CH ₃) ₃ C ⁻	3.6
Pd ²⁺	6.8	CH ₃ COCH ₃	5.6		
Cu ⁺	6.3	C ₆ H ₆	5.3		
		HI	5.3		
		C ₅ H ₅ N	5.0		
		PhOH	4.8		
		CH ₂ ^②	4.7		
		PhSH	4.6		
		Cl ₂	4.6		
		PhNH ₂	4.4		
		Br ₂	4.0		
		I ₂	3.4		

① 该值与相应的自由基一样。

② 单线态。

一旦酸和碱被划分为软硬酸碱之后, 就可以给出如下简单规则: 硬酸倾向于与硬碱反应, 软酸倾向于与软碱反应 (即 HSAB 理论)^[133]。该规则与酸或碱的强度无关, 只是说明如果 A 和 B 都是硬的或者都是软的, 那么产物 A—B 将非常稳定。另一规则说明一种软 Lewis 酸与一种软 Lewis 碱反应倾向于形成共价键, 而硬 Lewis 酸与硬 Lewis 碱反应倾向于形成离子键。

上述第一个规则的一个应用是链烯烃或芳香族化合物与金属离子形成的络合物 (参见第 50 页)。烯烃和芳环都是软碱, 倾向于络合软酸。因此, 与 Ag⁺、Pt²⁺ 和 Hg²⁺ 的络合就很常见, 而与 Na⁺、Mg²⁺ 或 Al³⁺ 的络合就很少见。络合物也很常见, 但在这些络合物中铬是处于低价或者 0 价态, 此时为软酸或者与其它软配体相连。其它的应用可以观察如下反应:

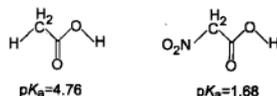


HSAB 理论预言, 该平衡应该偏向右侧, 因为硬酸 CH₃CO⁺ 与硬碱 RO⁻ 的亲和力比它与软碱 RS⁻ 的亲和力更大。事实上也发现硫酯很容易被 OR⁻ 断裂或被稀碱 (OH⁻ 也是硬碱) 所水解^[134]。该规则的另一个应用将在第 216 页中讨论^[135]。HSAB 理论已经应用于分析酮与烯醇酯的反应^[136a], 以及反应的催化选择性^[136b]。

8.6 结构对酸碱强度的影响^[137]

一个分子的结构可能在许多方面影响它的酸性或碱性。不幸的是, 绝大多数分子都有两种或两种以上的效应共同作用 (此外还有溶剂的影响)。通常很难或者说不能弄清楚每种影响因素对酸性或碱性强度的贡献^[138]。相似分子间酸性或碱性强度的细小差别很难解释清楚。将酸性或碱性强度差异归功于任何特定效应的影响时都必须非常谨慎。

(1) 场效应 场效应在第 9 页已讨论过了, 作为场效应对酸性强度影响的一个例子, 我们可以比较乙酸和硝基乙酸的酸性:



这两个分子结构上的仅有差别是: NO₂ 取代了 H, 由于 NO₂ 是一个强吸电子基团, 在硝基乙酸负离子中 (与乙酸的负离子相比较) 会吸引带负电的 COO⁻ 基团的电子云, 正如 pK_a 值所显示的那样, 硝基乙酸的酸性比乙酸大约强

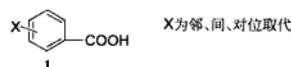
1000 倍^[139]。任何可以从带负电的中心吸引电子的影响都可以起稳定作用，因为它可以分散电荷。因此， $-I$ 基团增加了不带电荷的酸（如乙酸）的酸性。因为它们会分散负离子的负电荷。然而， $-I$ 基团也会增强任何酸的酸性，无论它带何种电荷。例如：如果一种酸带 $+1$ 的电荷（它的共轭碱就不再带电）， $-I$ 基团使得酸的正电荷中心不稳定（通过增加和集中正电荷）。当失去质子后，不稳定化作用将消失。总的说来，我们可以得出结论：吸电子基团通过场效应将会增加酸性和减小碱性；而给电子基团的作用恰好与此相反。此外 $(C_6F_5)_3CH$ 分子中，它有 3 个强吸电子基团 C_6F_5 ，其 pK_a 值为 $16^{[140]}$ ，与 Ph_3CH ($pK_a=31.5$ ，表 8.1) 相比，其酸性增强约 10^{15} 倍。表 8.5^[40] 列出了一些酸的 pK_a 值。从这个表可以获得场效应影响的大体状况。在氯丁酸的例子中，可以看出随着距离的增加，场效应的影响在减小。然而，必须记住，场效应并不是酸性差异的唯一原因。实际上，在许多例子中（参见第 169~170 页）^[141]，溶剂化效应的影响可能更重要。各种取代乙酸的酸性已经计算出^[142a]，对于像苯酚和苯甲醇类的弱酸，其取代基效应也有讨论^[142b]。

表 8.5 部分酸的 pK 值

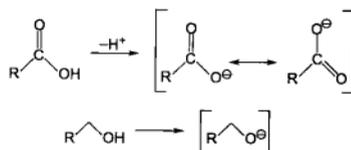
酸	pK	酸	pK
HCOOH	3.77	$ClCH_2COOH$	2.86
CH_3COOH	4.76	$Cl_2CHCOOH$	1.29
CH_3CH_2COOH	4.88	Cl_3COOH	0.65
$CH_3(CH_2)_nCOOH$	4.82~	O_2NCH_2COOH	1.68
($n=2\sim7$)	4.95	$(CH_3)_3N^+CH_2COOH$	1.83
$(CH_3)_2CHCOOH$	4.86	$HOOCCH_2COOH$	2.83
$(CH_3)_3CCOOH$	5.05	$PhCH_2COOH$	4.31
FCH_2COOH	2.66	$^-OOCCH_2COOH$	5.69
$ClCH_2COOH$	2.86	$^-O_3SCH_2COOH$	4.05
$BrCH_2COOH$	2.86	$HOCH_2COOH$	3.83
ICH_2COOH	3.12	$H_2C=CHCH_2COOH$	4.35
$ClCH_2CH_2CH_2COOH$	4.52	$CH_3CHClCH_2COOH$	4.06
$CH_3CHClCH_2COOH$	4.06	$CH_3CH_2CHClCOOH$	2.84
$CH_3CH_2CHClCOOH$	2.84		

在苯甲酸衍生物中，场效应的影响非常重要，酸的 pK_a 值会随着取代基 X 的不同及在化合物 1 中的位置不同而改变。例如在 50% 甲酸水溶液中，当 $X=H$ 时，化合物 1 的 $pK_a=5.67$ ，但是 3-甲氧基苯甲酸的 $pK_a=5.55$ ，4-甲氧基苯甲酸的 $pK_a=6.02^{[143]}$ 。而当 $X=4-NO_2$

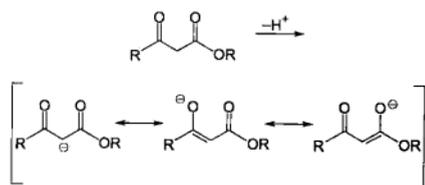
时， $pK_a=4.76$ ；当 $X=4-Br$ 时， $pK_a=5.36^{[135]}$ ；2,6-二苯基苯甲酸的 $pK_a=6.39^{[144]}$ 。



(2) 共振效应 使碱而非其共轭酸稳定的共振效应，可以使酸有更高的酸性，反过来也成立。一个例子是羧酸比伯醇具有更强的酸性。

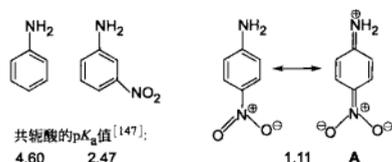


$RCOO^-$ 离子被共振所稳定，而 RCH_2O^- 离子（或者说是 $RCOOH$ ）却没有共振稳定^[145]。注意到 $RCOO^-$ 不仅被两个等价的共振式所稳定，而且负电荷被分散到两个氧原子，因此比 RCH_2O^- 有更小的电荷密度。在含有 $C=O$ 或 $C=N$ 基团的其它化合物中也发现了类似的共振效应。因此，酰胺 ($RCONH_2$) 的酸性比胺 (RCH_2NH_2) 强，酯 (RCH_2COOR') 的酸性比醚 (RCH_2CH_2COR') 强，酮 (RCH_2COR') 的酸性比烷烃 (RCH_2CH_2R') 强 (表 8.1)。当两个羰基连在同一碳原子上（因为附加的共振和电荷分散），其共振效应也会加强。例如， β 酮酸酯比简单的酮或羧酸酯的酸性强 (表 8.1)。共振效应的极端例子是三氰基甲烷，即 $(NC)_3CH$ ，其 pK_a 值为 -5 (表 8.1)。而 2-二氰基亚甲基-1,1,3,3-四氰基丙烯 $[(NC)_2C=C[CH(CN)_2]]$ 的第一级电离的 pK_a 小于 -8.5 ，第二级电离的 $pK_a=-2.5$ 。



在芳胺类化合物中共振效应也非常重要。间硝基苯胺的碱性比苯胺弱，实际上它可能是由于 NO_2 基的 $-I$ 效应。但是对硝基苯胺的碱性更弱，尽管由于吸电子基的距离变远而导致 $-I$ 效应减少。我们可以考虑用极限式 A 来解释这一结果。由于极限式 A 对共振杂化的贡献^[146]，在对硝基苯胺中未共享电子的电子云密度比间硝基苯胺更低，而间硝基苯胺根本无法形成极限式 A。两个原因导致对位化合物的碱性较小：① 未成对电子不易受到质子进攻；② 形成共轭酸后，

A 的共振稳定化作用就消失了, 因为先前的未共享电子此时正被质子所共享。酚的酸性受取代基影响情况类似。



总之, 共振效应与场效应产生相同的效果。也就是说, 吸电子基团使酸性增强而使碱性减小; 给电子基团的作用恰恰相反。作为共振效应和场效应的共同作用, 电荷分散会导致更强的稳定性。

(3) 与元素周期表的关系 当比较元素周期表中不同位置的 Brøsted 酸和碱时, 有如下规律。

① 周期表中同一行, 从左到右, 酸性增强, 碱性减弱。因此, 酸增强的顺序为: $CH_4 < NH_3 < H_2O < HF$; 碱性减弱的顺序为: $CH_3^- > NH_2^- > OH^- > F^-$ 。这种行为可以解释为: “周期表从左至右电负性增加。”这种效应导致了羧酸、酰胺和酮之间的酸性差异很大: $RCOOH \gg RCONH_2 \gg RCOCH_3$ 。

② 周期表中同一列, 从上到下, 尽管电负性逐渐减小, 但酸性逐渐增强, 碱性逐渐减弱。因此酸性增强的顺序为: $HF < HCl < HBr < HI$ 以及 $H_2O < H_2S$; 碱性减弱的顺序为: $NH_3 > PH_3 > AsH_3$ 。这种情况与相关原子的大小有关。例如, F^- 比 I^- 小许多, 由于 F^- 的负电荷分布在更小体积内, 拥有更大的电子云密度 (注意 F^- 也比 I^- 硬, 更容易吸引硬的质子。参见第 165 页) 因此它吸引一个质子就更容易。这一规律对于带正电的酸就不一定总是适用。因此, 虽然 VI A 族的氢化物酸性顺序为: $H_2O < H_2S < H_2Se$; 但是带正电离子的酸性顺序却为: $H_3O^+ < H_3S^+ < H_3Se^+$ ^[118]。Lewis 酸的酸性也受周期表因素的影响, 对比 MX_n 型 Lewis 酸的酸性, 有如下规律:

③ 仅需一对电子就能填满外层的酸比需要两对电子才能填满外层的酸的酸性更强。因此, $GaCl_3$ 比 $ZnCl_2$ 的酸性更强。其原因在于: 仅仅获得一对电子所需能量相对较小, 而如果需填充两对电子时, 一对电子就不能完全填满外层, 但两对电子进入后就必须考虑负电荷的排布问题。

④ 如果其它条件相同, 元素周期表中同一

列从上到下, MX_n 型酸的酸性会逐渐减弱。这是因为从上到下, 分子的大小会逐渐增加, 带正电的核与进入的电子对的吸引作用变弱, 因此 BCl_3 的酸性强于 $AlCl_3$ ^[149]。

(4) 统计效应 在对称的二元酸中, 一级解离常数是预期的二倍, 因为存在两个等价的可离子化的氢原子; 而二级解离常数仅仅是预期值的一半。因为共轭碱在两个等价的位置都可接受一个质子, 所以, K_1/K_2 应是 4。在两个羧基间隔很远, 而不会相互影响的二元酸中几乎都有这个规律。含有两个等价的碱基团的分子中也有类似的情况^[150]。

(5) 氢键作用 分子内氢键可以显著地影响分子的酸性或碱性。例如, 邻羟基苯甲酸的 pK_a 为 2.98, 而其对位异构体的 pK_a 为 4.58。邻位异构体共轭碱的 OH^- 与 COO^- 形成的分子内氢键使共轭碱更稳定, 因此酸性更强。

(6) 空间效应 (立体效应) 质子本身非常小, 在质子转移过程中, 很少遇到直接的空间位阻。但 Lewis 酸碱反应中空间效应就很常见, 尤其是使用体积较大的酸时。已证实随着酸分子大小的改变, 与之反应的碱的碱性顺序发生显著变化。表 8.6 列出了部分简单胺与不同尺寸酸反应时的碱性顺序^[151]。对比各种大小的酸可以看到, 当使用一种足够大的酸时, 胺的碱性顺序 (以质子为参考酸) 可能会完全改变。当参与反应的两个原子都携带有三个大基团时, 会因共价键的形成而引起张力, 这种张力被称为面张力 (face strain) 或 F 张力 (F strain)。

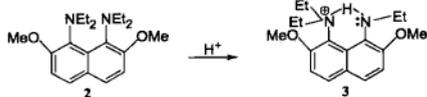
表 8.6 以特定酸为参比, 碱性增强的顺序

碱性强度增强的顺序 ^①	参 比 酸			
	H^+ 或 BMe_3	BMe_3	$B(CMe_3)_3$	
↓	NH_3	Et_3N	Me_3N	Et_3N
	Me_3N	NH_3	Me_2NH	Et_2NH
	$MeNH_2$	Et_2NH	NH_3	$EtNH_2$
	Me_2NH	$EtNH_2$	$MeNH_2$	NH_3

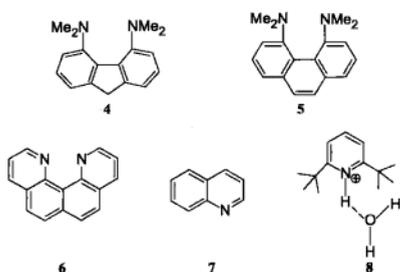
① 当参比酸是硼烷时, 碱性强度顺序通过测量解离压而获得。

空间效应也可能通过影响共振来间接影响酸性或碱性 (参见第 21 页)。例如, 邻叔丁基苯甲酸的酸性比其对位异构体强约 10 倍, 这是因为羧基被叔丁基挤出了分子平面。实际上, 无论环上的基团是给电子基还是吸电子基, 所有邻位取

代苯甲酸的酸性都比相应对位异构体强。

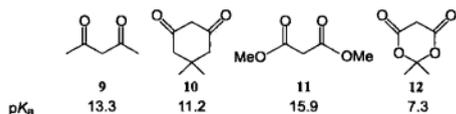


空间效应也可能由其它类型张力引起。1,8-二(二乙氨基)-2,7-二甲氧基萘(2)是一种叔胺,碱性非常强(其共轭酸的 $pK_a = 16.3$, 而 *N,N*-二甲基苯胺,其共轭酸的 $pK_a = 5.1$)。但是该分子中 N 原子上得失质子的过程异常缓慢,可用 UV 光谱跟踪^[152]。化合物 2 分子中具有很大张力,因为它的两对孤电子对被迫彼此靠近^[153]。质子化会释放张力,因为此时一对孤电子与一个 H 原子相连,而该 H 原子又与另一对未共享电子形成一根氢键,(见 3)。在 4,5-二(二甲基氨基)萘(4)^[154]和 4,5-二(二甲基氨基)菲(5)^[155]中也发现了相同的效应。化合物 2、4、5 被称为质子海绵^[156]。其它类型的质子海绵还有喹啉并[7,8-*h*]喹啉(6)^[157]。这类分子的质子化也会生成类似于结构 3 的一种单质子化离子。同时化合物 2、4、5 中的空间位阻也消除了。因此化合物 6 的碱性比喹啉(7)强(化合物 6 的共轭酸 pK_a 值为 12.8, 而化合物 7 的共轭酸的 pK_a 为 4.9),但是质子转移过程不再异常慢了。

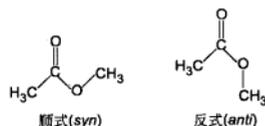


另外一种类型的空间效应是熵的影响。2,6-二叔丁基吡啶是比吡啶或 2,6-二甲基吡啶更弱的碱^[158]。其原因是 2,6-二叔丁基吡啶的共轭酸(8)不如上述其它两种无空间位阻吡啶的共轭酸稳定。在上述几个例子中,共轭酸都与水分子形成氢键,但在化合物 8 中,大体积的叔丁基限制了水分子的旋转,降低了熵值^[159]。

分子的构象也能影响其酸性,例如下列化合物的 pK_a 值^[160]:



由于酮的酸性比羧酸酯强(表 8.1),所以说化合物 9 的酸性比 11 强就不足为奇了。9 关环生成 10 仅增加 2.1 个 pK 单位,而从 11 关环成为 12 却增加了 8.6 个 pK 单位。事实上,早已知化合物 12(即 Meldrum 酸)是一种酸性异常强的 1,3-二酯。以乙酸甲酯及其烯醇盐负离子的两种构象为模型,采用分子轨道计算法解释了关环产生的强大影响^[161]。研究发现酯的顺式构象比反式构象容易失去质子,其能量低约 5kcal/mol(21kJ/mol)。对于像化合物 11 这样的非环分子,主要以反式构象形式存在,而对于 Meldrum 酸(12),两侧构象受限呈顺式。

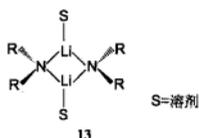


当 Lewis 酸与碱络合时,生成的络合物具有可影响反应活性的构象特征。例如: $SnCl_4$ 与醛或酯的络合会形成络合物,即由 $C=O \cdots SnCl_4$ 单元与羰基上的取代基的相互作用所决定的构象^[162]。

(7) 杂化作用 s 轨道的能量比 p 轨道低,因而含 s 轨道成分越多的杂化轨道的能量就越低。因此, sp 杂化碳所形成的碳负离子就比相应 sp^2 杂化的碳负离子更稳定。于是对于 $HC \equiv C^-$, 它的未共享电子对比 $CH_2=CH^-$ 或 $CH_3CH_2^-$ 含有更多的 s 轨道成分(它们分别是 sp 、 sp^2 、 sp^3 杂化),因此它是更弱的碱。这也可以解释为什么乙炔与 HCN 具有相对较高的酸性。另一个例子就是醇和含氧醚,它们的未共享电子对采取 sp^3 杂化,比羰基氧(未共用电子对采取 sp^2 杂化)的碱性强许多(表 8.1)。

近期对碱反应活性的研究集中在溶液和晶体状态下的结构研究。由于二烷基酰胺类碱的重要性,因此成为 Williard 和 Collum^[163] 研究工作的重要部分,他们试图解析这些活泼分子的结构。研究发现,很显然它们是聚集的。二异丙基氨基锂可以从四氢呋喃(THF)溶液中分离出来, X 射线晶体法研究发现其在固体状态时具有二聚体结构(结构 13, R 为异丙基, S 为 THF)^[163]。在 THF 溶液^[164]和/或 HMPA 中,许多衍生物(13, R 为异丙基, S 为 THF, HMPA)^[165]也是二聚体。在 HMPA 存在下,化合物 13 的许多衍生物倾向于形成混合聚集体^[166]。而具有非常大位阻的 $LiNR_2$ (R=2-金刚烷基)在任何条件下均为单体^[167]。在烃类溶剂中,四甲基哌啶锂

[LTM 或 $RR'NLi$ ，其中 $RR' = -CMe_2(CH_2)_3C(Me_2)-$] 形成环状三聚或四聚分子，其中四聚体为多数^[168]。在 THF 中，六甲基二硅基氨基锂 [LHMDS 或 $(Me_3Si)_2NLi$] 会形成一种四溶剂五配位的结构： $(Me_3Si)_2NLi(thf)_4$ ^[169]。但在乙醚中，存在单体与二聚体的混合平衡^[170]。有综述讨论了胺类碱 $LiNR_2$ 的溶液结构^[171]。手性氨基锂碱已广为知晓，并且它们在溶液中显示出了类似的行为^[172]。



对于其它碱，可以获得相似的信息。苯酚锂 ($LiOPh$) 在 THF 中是四聚体^[173]，3,5-二甲苯酚锂在乙醚中也是四聚体，但是加入 HMPA 后导致它们解离成为单体^[174]。

8.7 介质对酸碱强度的影响

结构特征并不是影响酸性或碱性的唯一因素。当条件发生改变时，同一种化合物的酸性或碱性会发生改变，温度的影响已在前面（参见第 152 页）讨论过。溶剂的影响更重要，不同的溶剂化可能对酸碱强度产生极大影响^[175]。如果一种碱的溶剂化程度比它的共轭酸更好，那么它的稳定性相对于共轭酸会增加。例如表 8.6 列出的例子，在不考虑空间效应的情况下，甲胺的碱性比氨强，而二甲胺的碱性比甲胺强^[176]。如果假定甲基是给电子基团，这些结果就容易解释。然而，根据这个思路三甲胺应该是三种胺中最强的，但是事实上它的碱性比二甲胺或甲胺更弱。这种表现的行为可以用不同的水合作用来解释^[177]：由于 NH_4^+ 带正电荷，因此比 NH_3 更易水合（通过氢键与溶剂水分子结合）^[178]。据估计，这种影响对氨碱性的贡献可以达到约 11 个 pK 单位^[179]。当甲基取代 H 原子后，这种水合作用的差别会减小^[180]，三甲胺对碱性的贡献仅为约 6 个 pK 单位^[179]。这两种作用效果相反：随着甲基数目的增加，场效应会增加并导致碱性增强；而与此同时水合作用会导致碱性减弱。当两种影响因素相叠加时，最强的碱就是二甲胺，最弱的碱为氨。如果烷基是给电子基，可以预想在溶剂化效应不存在的气相时^[181]，胺类化合物结合质子能力的碱性顺序为： $R_3N > R_2NH > RNH_2 > NH_3$ ，对于 $R = Me, Et$ 和 Pr

的体系这个顺序已经得到了实验证实^[182]。在气相中，苯胺比 NH_3 的碱性强^[183]，但在水溶液中它的碱性会比 NH_3 弱许多（水相中 $PhNH_4^+$ 的 $pK_a = 4.60$ ，而水相中 NH_4^+ 的 $pK_a = 9.24$ ），其原因也是类似的溶剂化作用，而不是苯基的共振和吸电子场效应。同样，在水溶液中吡啶^[184]和吡咯^[185]的碱性都不及 NH_3 （水溶液中吡啶为中性^[186]）；但在气相时，它们的碱性比 NH_3 强。这些特定的例子说明：将酸性或碱性的相对强弱归因于任何特别的效应时必须小心谨慎。溶剂对 Hammett 反应常数（参见第 134 页）有特别大的影响，它会影响到取代苯甲酸的酸性^[187]。

对 Lewis 酸，质子化溶剂，如水或醇，能强烈地影响它们的反应活性，使之经过一条与预期的不同的路径，或甚至导致分解。近来，稀土金属的三氟化物被开发为耐水的 Lewis 酸，可被应用于许多有机反应^[188]。

对简单的醇而言，气相时的酸性顺序与水溶液中酸性顺序完全相反。在水溶液中，酸性顺序为： $H_2O > MeCH_2OH > Me_2CHOH > Me_3COH$ ；但在气相中，其顺序恰恰相反^[189]。我们可再次运用溶剂化效应来解释其差异。比较两个极端： H_2O 和 Me_3COH 。 OH^- 可被非常好地溶剂化，而大体积的 Me_3CO^- 就难于被溶剂化，因为水分子难以靠近氧原子。因此溶液中 H_2O 更容易放出质子。然而，当溶剂化效应不存在时，内在酸性强度就体现出来： Me_3COH 的酸性则比 H_2O 强。该结果表明简单烷基不能被简单地认为是给电子基。如果甲基是给电子基，那么 Me_3COH 的酸性就应该比 H_2O 弱，然而事实上它比水的酸性更强。在对羧酸的研究中也发现了相似的行为：在气相时，简单的脂肪族羧酸如丙酸的酸性就比乙酸强^[190]，而在水溶液中丙酸的酸性反而弱（表 8.5）。此类和另外的一些事实^[191]表明：当烷基连在不饱和体系上时，是给电子基团；但是当其连在其它体系时，可能没有电子效应也可能成为吸电子基。在解释气相中醇的酸性顺序和胺的碱性顺序时，由于烷基的可极化性，因此可以分散正电荷和负电荷^[192]。计算表明，即使在醇分子中，烷基的场效应也只是正常起作用，但是这种贡献会被更强的可极化作用效果所掩盖^[193]。可极化作用是气相酸碱反应中负离子中心的主要影响因素^[194]。

表 8.7 25°C 时乙酸和氯代乙酸在水中离子化的热力学数据

酸	pK _a	ΔG		ΔH		TΔS	
		①	②	①	②	①	②
CH ₃ COOH	4.76	+6.5	+27	-0.1	-0.4	-6.6	-28
ClCH ₂ COOH	2.86	+3.9	+16	-1.1	-4.6	-5.0	-21
Cl ₂ CCOOH	0.65	+0.9	+3.8	+1.5	+6.3	+0.6	+2.5

① kcal/mol; ② kJ/mol.

有证据表明(通过在气相时被溶剂化的离子的反应),即使被溶剂的一个分子溶剂化就能实质性地影响碱性强度顺序^[195]。

溶剂化效应的一个重要方面是当酸或碱转换成它们的共轭碱(或酸)时对溶剂分子的定向作用。例如,考虑到在水溶液中酸 RCOOH 转换成 RCOO⁻ 离子。溶剂分子通过氢键在 COO⁻ 基周围的排列比它们在 COOH 周围的排列更有序(因为它们更强烈地吸引负电荷)。这代表着自由度的大量损失以及熵的减小。热力学测量表明,室温水溶液中,简单脂肪酸和卤代脂肪酸,熵(TΔS)对总自由能变化(ΔG)的贡献通常比焓ΔH的贡献大^[196],表 8.7 列出了两个例子^[197]。官能团的共振和场效应会以两种截然不同的方式影响 RCOOH 的酸性:它们会影响焓(吸电子基团通过分散电荷来稳定 RCOO⁻,从

而增强酸性),同时它们也影响熵(通过降低 RCOO⁻ 基团的电荷和改变 COOH 基团上的电子密度,吸电子基团会改变酸和相应离子周围的溶剂定向行为,从而改变熵)。

从质子到非质子溶剂的改变也可能影响酸性或碱性。因为质子溶剂与非质子溶剂对负离子的溶剂化存在差异^[198],质子溶剂能形成氢键。这种影响可能非常极端:在 DMF 中,苦味酸的酸性比 HBr 强^[199],而在水中,HBr 的酸性比苦味酸强许多。这个特别的结果可能归因于分子体积大小。也就是说,大离子(O₂N)₃C₆H₂O⁻比小离子 Br⁻可以更好地被 DMF 质子化^[200]。溶剂的离子强度也影响酸性或碱性,因为它会影响活度系数。

总之,溶剂化作用可能强烈影响酸性和碱性。在气相时,前部分讨论过的效应,尤其是共振效应和场效应,不受溶剂分子阻碍。正如我们以前所讨论,吸电子基总的说来增强酸性(并减小碱性),给电子基的作用恰恰相反。在溶液中,尤其是水溶液中,这些影响仍起作用。这就是为什么表 8.5 中 pK_a 值与共振效应和场效应具有很好的相关性,但总的说来这些效应被削弱了,有时会导致相反的结果^[141]。

参 考 文 献

- [1] For monographs on acids and bases, see Stewart, R. *The Proton: Applications to Organic Chemistry*; Academic Press: NY, 1985; Bell, R. P. *The Proton in Chemistry*, 2nd ed.; Cornell University Press: Ithaca, NY, 1973; Finston, H. L.; Rychtmann, A. C. *A New View of Current Acid-Base Theories*; Wiley: NY, 1982.
- [2] For discussion of the historical development of acid-base theory, see Bell, R. P. *Q. Rev., Chem. Soc.*, 1947, 1, 113; Bell, R. P. *The Proton in Chemistry*, 1st ed.; Cornell University Press: Ithaca, NY, 1959, p. 7.
- [3] According to IUPAC terminology (Bunnett, J. F.; Jones, R. A. Y. *Pure Appl. Chem.*, 1988, 60, 1115), an acid is a *hydron* donor. The IUPAC recommends that the term *proton* be restricted to the nucleus of the hydrogen isotope of mass 1, while the nucleus of the naturally occurring element, which contains ~0.015% deuterium, be called the *hydron* (the nucleus of mass 2 has always been known as the *deuteron*). This accords with the naturally occurring negative ion, which has long been called the *hydride* ion. In this book, however, we will continue to use *proton* for the naturally occurring form, because most of the literature uses this term.
- [4] Although equilibrium is reached in most acid-base reactions extremely rapidly (see p. 333), some are slow (especially those in which the proton is given up by a carbon) and in these cases time must be allowed for the system to come to equilibrium.
- [5] Table 8.1 is a thermodynamic acidity scale and applies only to positions of equilibria. For the distinction between thermodynamic and kinetic acidity, see p. 228.
- [6] For a review of methods of determining pK_a values, see Cookson, R. F. *Chem. Rev.*, 1974, 74, 5.
- [7] Kolthoff, I. M.; Bruckenstein, S. in Kolthoff, Elving *Treatise on Analytical Chemistry*, vol. 1, pt. 1; Wiley: NY, 1959, p. 475.
- [8] For reviews of organic compounds protonated at O, N, or S, see Olah, G. A.; White, A. M.; O'Brien, D. H. *Chem. Rev.*, 1970, 70, 561; Olah, G. A.; White, A. M.; O'Brien, D. H. in Olah; Schleyer *Carbanion Ions*, vol. 4; Wiley: NY, 1973, p. 1697.
- [9] For discussions of pK_a determinations for the conjugate acids of ketones, see Bagno, A.; Lucchini, V.; Scorrano, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1987, 563; Toule, J. *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29, 5541.
- [10] Rochester, C. H. *Acidity Functions*; Academic Press: NY, 1970. For discussion of the basicity of such compounds, see Liler, M. *Reaction Mechanisms in Sulfuric Acid*; Academic Press: NY, 1971, p. 118.
- [11] Pedireddi, V. R.; Desiraju, G. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1992, 988.
- [12] Alkorta, I.; Campillo, N.; Rozas, I.; Elguero, J. *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 7759.
- [13] For a monograph on very weak acids, see Reutov, O. A.; Beletskaya, I. P.; Butin, K. P. *CH-Acids*; Pergamon: NY, 1978. For other discussions, see Cram, D. J. *Fundamentals of Carbanion Chemistry*; Academic Press: NY, 1965, p. 1; Streitwieser Jr., A.; Hammons, J. H. *Prog. Phys. Org. Chem.*, 1965, 3, 41.
- [14] For reviews of methods used to measure the acidity of carbon acids, see Jones, J. R. *Q. Rev., Chem. Soc.*, 1971, 25, 365; Fischer, H.; Rewicki, D. *Prog. Org. Chem.*, 1968, 7, 116; Reutov, O. A.; Beletskaya, I. P.; Butin, K. P. Ref. 13, Chapter 1 (an earlier version of this chapter appeared in *Russ. Chem. Rev.*, 1974, 43, 17); Ref. 6. For reviews on acidities of carbon acids, see Gau, G.; Assadourian, L.; Veracini, S. *Prog. Phys. Org. Chem.*, 1987, 16, 237; in Bunel, E.; Durst, T. *Comprehensive Carbanion Chemistry*, pt. A; Elsevier: NY, 1980. See the reviews by Pellerite, M. J.; Brauman, J. I. p. 55 (gas-phase acidities); and Streitwieser Jr., A.; Juaristi, E.; Nebenzahl, L. P. 323.
- [15] For a monograph, see Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Sommer, J. *Superacids*; Wiley: NY, 1985. For a review, see Gillespie, R. J.; Peel, T. E. *Adv. Phys. Org. Chem.*, 1971, 9, 1. For a review of solid superacids, see Arata, K. *Adv. Catal.*, 1990, 37, 165. For a review of methods of measuring superacidity, see Jost, R.; Sommer, J. *Rev. Chem. Interned.*, 1988, 9, 171.

- [16] Gillespie, R. J. *Acc. Chem. Res.*, **1968**, *1*, 202.
- [17] These reactions are equilibria. What the rule actually says is that the position of equilibrium will be such that the weaker acid predominates. However, this needs to be taken into account only when the acid and base are close to each other in the table (within ~ 2 pK units).
- [18] In this table, we do not give pK values for individual compounds (with a few exceptions), only average values for functional groups. Extensive tables of pK values for many carboxylic and other acids and amines are given in Ref. 40. Values for more than 5500 organic acids are given in Serjeant, E. P.; Dempsey, B. *Ionisation Constants of Organic Acids in Aqueous Solution*; Pergamon: Elmsford, NY, **1979**; Kortüm, G.; Vogel, W.; Andrussov, K. *Dissociation Constants of Organic Acids in Aqueous Solution*; Butterworth: London, **1961**. The index in the 1979 volume covers both volumes. Kortüm, G.; Vogel, W.; Andrussov, K. *Pure Appl. Chem.*, **1960**, *1*, 190 give values for 631 carboxylic acids and 110 phenols. Reference 20 gives hundreds of values for very strong acids (very weak bases). Perrin, D. D. *Dissociation Constants of Organic Bases in Aqueous Solution*; Butterworth: London, **1965**, and Supplement, 1972 list pK values for >7000 amines and other bases. Collumeau, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1968**, 5087 gives pK values for ~ 800 acids and bases. Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.*, **1988**, *21*, 456 gives values for more than 300 acids in DMSO. For inorganic acids and bases, see Perrin, D. D. Ref. 45; *Pure Appl. Chem.*, **1969**, *20*, 133.
- [19] Brouwer, D. M.; van Doorn, J. A. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1972**, *91*, 895; Gold, V.; Laali, K.; Morris, K. P.; Zdunek, L. Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 769; Sommer, J.; Canivet, P.; Schwartz, S.; Rimmelin, P. *Nouv. J. Chim.*, **1981**, *5*, 45.
- [20] Arnett, E. M. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1963**, *1*, 223.
- [21] Bell, R. P. Ref. 1.
- [22] Deno, N. C.; Gaugler, R. W.; Wisotsky, M. J. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 1967.
- [23] Levy, G. C.; Cargioli, J. D.; Raela, W. J. *Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 6238. See, however, Brouwer, D. M.; van Doorn, J. A. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1971**, *90*, 1010.
- [24] Carboxylic acids, esters, and amides are shown in this table to be protonated on the carbonyl oxygen. There has been some controversy on this point, but the weight of evidence is in that direction. See, for example, Katritzky, A. R.; Jones, R. A. *Y. Chem. Ind. (London)*, **1961**, 1272; Ottenheim, J. H.; van Raayen, W.; Smidt, J.; Groenewege, M. P.; Veerkamp, T. A. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1961**, *80*, 1211; Stewart, R.; Muenster, L. J. *Can. J. Chem.*, **1961**, *39*, 401; Smith, C. R.; Yates, K. *Can. J. Chem.*, **1972**, *50*, 771; Benedetti, E.; Di Blasio, B.; Baine, P. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1980**, 500; Ref. 8; Homer, R. B.; Johnson, C. D. in Zabicky *The Chemistry of Amides*; Wiley: NY, **1970**, p. 188. It has been shown that some amides protonate at nitrogen: see Perrin, C. L. *Acc. Chem. Res.*, **1989**, *22*, 268. For a review of alternative proton sites, see Liler, M. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1975**, *11*, 267.
- [25] Stewart, R.; Granger, M. R. *Can. J. Chem.*, **1961**, *39*, 2508.
- [26] Yates, K.; Stewart, R. *Can. J. Chem.*, **1959**, *37*, 664; Stewart, R.; Yates, K. J. *Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 6355.
- [27] Lee, D. G. *Can. J. Chem.*, **1970**, *48*, 1919.
- [28] Cerfontain, H.; Koeberg Telder, A.; Kruk, C. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 3639.
- [29] Arnett, E. M.; Wu, C. Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 5660; Koeberg-Telder, A.; Lambrechts, H. J. A.; Cerfontain, H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1983**, *102*, 293.
- [30] Fischer, A.; Grigor, B. A.; Packer, J.; Vaughan, J. J. *Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 4208.
- [31] Arnett, E. M.; Wu, C. Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 4999.
- [32] Boyd, R. H. *J. Phys. Chem.*, **1963**, *67*, 737.
- [33] Arnett, E. M.; Quirk, R. P.; Burke, J. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 1260.
- [34] McTigue, P. T.; Sime, J. M. *Aust. J. Chem.*, **1963**, *16*, 592.
- [35] Deno, N. C.; Turner, J. O. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 1969.
- [36] Lee, D. G.; Demchuk, K. J. *Can. J. Chem.*, **1987**, *65*, 1769; Chandler, W. D.; Lee, D. G. *Can. J. Chem.*, **1990**, *68*, 1757.
- [37] For a discussion, see Campbell, M. L.; Waite, B. A. *J. Chem. Educ.*, **1990**, *67*, 386.
- [38] Cox, R. A.; Druet, L. M.; Klausner, A. E.; Modro, T. A.; Wan, P.; Yates, K. *Can. J. Chem.*, **1981**, *59*, 1568; Grant, H. M.; McTigue, P.; Ward, D. G. *Aust. J. Chem.*, **1983**, *36*, 2211.
- [39] Bruckenstein, S.; Kolthoff, I. M. in Kolthoff; Elving *Treatise on Analytical Chemistry*, vol. 1, pt. 1; Wiley: NY, **1959**, p. 432.
- [40] Brown, H. C.; McDaniel, D. H.; Häflinger, O. in Braude; *Determination of Organic Structures by Physical Methods*, vol. 1; Academic Press: NY, **1955**, p. 567.
- [41] Pearson, R. G.; Dillon, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 2439.
- [42] This value includes the CO_2 usually present. The value for H_2CO_3 alone is 3.9 (Ref. 21).
- [43] Crampton, M. R. in Patai *The Chemistry of the Thiol Group*, pt. 1; Wiley: NY, **1974**, p. 396.
- [44] See Bunting, J. W.; Kanter, J. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 11705 for pK values of several β -ketone esters and amides.
- [45] Perrin, D. D. *Ionisation Constants of Inorganic Acids and Bases in Aqueous Solution*, 2nd ed.; Pergamon: Elmsford, NY, **1982**.
- [46] Rochester, C. H. in Patai *The Chemistry of the Hydroxyl Group*, pt. 1; Wiley: NY, **1971**, p. 374.
- [47] Cram, D. J. *Chem. Eng. News*, **1963**, *41* (No. 33, Aug. 19), 94.
- [48] Bowden, K.; Stewart, R. *Tetrahedron*, **1965**, *21*, 261.
- [49] Hine, J.; Phillips, J. C.; Maxwell, J. I. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 3943. See also Ang, K. P.; Lee, T. W. S. *Aust. J. Chem.*, **1977**, *30*, 521.
- [50] Reeve, W.; Erikson, C. M.; Aluotto, P. E. *Can. J. Chem.*, **1979**, *57*, 2747.
- [51] See also Mackay, G. I.; Bohme, D. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 327; Olmstead, W. N.; Margolin, Z.; Bordwell, F. G. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 3295.
- [52] Harned, H. S.; Robinson, R. A. *Trans. Faraday Soc.*, **1940**, *36*, 973.
- [53] Streitwieser Jr., A.; Nebenzahl, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 2188.
- [54] Guthrie, J. P.; Cossar, J. *Can. J. Chem.*, **1986**, *64*, 2470.
- [55] Homer, R. B.; Johnson, C. D. Ref. 24, p. 238.
- [56] The pK of acetone in DMSO is reported to be 26.5. See Bordwell, F. G.; Zhang, X.-M. *Acc. Chem. Res.*, **1997**, *26*, 510.
- [57] Tapuhi, E.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 5758; Guthrie, J. P.; Cossar, J.; Klym, A. J. *Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 1351; Chiang, Y.; Kresge, A. J.; Tang, Y. S.; Wirz, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 460.
- [58] Streitwieser Jr., A.; Ciuffarin, E.; Hammons, J. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 63.
- [59] Streitwieser Jr., A.; Hollyhead, W. B.; Pudjattmaka, H.; Owens, P. H.; Kruger, T. L.; Rubenstein, P. A.; MacQuarrie, R. A.; Brokaw, M. L.; Chu, W. K. C.; Niemeyer, H. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 5088.
- [60] Streitwieser, A.; Wang, G. P.; Bors, D. A. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 10103.
- [61] For a review of the acidity of cyano compounds, see Hibbert, F. in Patai; *Rapport The Chemistry of Triple-bonded Functional Groups*, pt. 1; Wiley: NY, **1983**, p. 699.
- [62] Cram, D. J. Ref. 13, p. 19. See also Dessy, R. E.; Kitching, W.; Psarras, T.; Salinger, R.; Chen, A.; Chivers, T. J. *Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 460.
- [63] Amys, T. L.; Richard, J. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 3129.
- [64] Streitwieser Jr., A.; Hollyhead, W. B.; Sonnichsen, G.; Pudjattmaka, H.; Chang, C. J.; Kruger, T. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 5096.
- [65] Bunce, E.; Menon, B. J. *Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 4457.
- [66] Bunce, E.; Menon, B. J. *Organomet. Chem.*, **1977**, *141*, 1.
- [67] Streitwieser Jr., A.; Ni, J. X. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 6317; Albrecht, H.; Schneider, G. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 4729.
- [68] Boerth, D. W.; Streitwieser Jr., A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 6443.
- [69] Streitwieser Jr., A.; Scannon, P. J.; Niemeyer, H. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 7936.
- [70] Streitwieser Jr., A.; Boerth, D. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 755.
- [71] This value is calculated from results given in Streitwieser Jr., A.; Caldwell, R. A.; Young, W. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 529. For a review of acidity and basicity of cyclopropanes, see Battiste, M. A.; Coxon, J. M. in *Rapport The Chemistry of the Cyclopropyl Group*, pt. 1; Wiley: NY, **1987**, p. 255.

- [72] See Daasbjerg, K. *Acta Chem. Scand. B*, **1995**, 49, 878 for pK_a values of various hydrocarbons in DMF.
- [73] This value is calculated from results given in Streitwieser Jr., A.; Taylor, D. R. *J. Chem. Soc., D*, **1970**, 1248.
- [74] These values are based on those given in Ref. 47 but are corrected to the newer scale of Streitwieser, A.; Refs. 69 and 70.
- [75] Breslow, R. and co-workers report a value of 71 (Breslow, R.; Grant, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 7745), but this was obtained by a different method, and is not comparable to the other values in Table 8.1. A more comparable value is ~53. See also Juan, B.; Schwarz, J.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 5741.
- [76] For a review of acidity and basicity scales in the gas phase and in solution, see Gal, J.; Maria, P. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1990**, 17, 159.
- [77] Brauman, J. I.; Blair, L. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 5986; Bohme, D. K.; Lee-Ruff, E.; Young, L. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 4608, 5153.
- [78] Gerrard, W.; Macklen, E. D. *Chem. Rev.*, **1959**, 59, 1105. For other examples, see Calder, G. V.; Barton, T. J. *J. Chem. Educ.*, **1971**, 48, 338; Hamblly, A. N. *Rev. Pure Appl. Chem.*, **1965**, 15, 87.
- [79] Le Questel, J.-Y.; Laurence, C.; Lachkar, A.; Helbert, M.; Berthelot, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1992**, 2091.
- [80] Berthelot, M.; Besseau, F.; Laurence, C. *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 925.
- [81] Berthelot, M.; Helbert, M.; Laurence, C.; LeQuestel, J.-Y.; Anvia, F.; Taft, R. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1993**, 625.
- [82] Besseau, F.; Laurence, C.; Berthelot, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1994**, 485.
- [83] Besseau, F.; LuCon, M.; Laurence, C.; Berthelot, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1998**, 101.
- [84] Laurence, C.; Berthelot, M.; LuCon, M.; Morris, D. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1994**, 491.
- [85] For reviews of such proton transfers, see Hibbert, F. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1986**, 22, 113; Crooks, J. E. in Bamford; Tipper *Chemical Kinetics*, vol. 8; Elsevier: NY, **1977**, p. 197.
- [86] Kinetic studies of these very fast reactions were first carried out by Eigen. See Eigen, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1964**, 3, 1.
- [87] See, for example, Hojatti, M.; Kresge, A. J.; Wang, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 4023.
- [88] (a) For an example of a slow proton transfer from F₃CCOOH to (PhCH₂)₃N, see Ritchie, C. D.; Lu, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 8542. (b) Chen, X.; Walthall, D. A.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 12614. (c) Abraham, M. H.; Enomoto, K.; Clarke, E. D.; Sexton, G. J. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 4782.
- [89] For reviews of proton transfers to and from carbon, see Hibbert, E. in Bamford; Tipper, Ref. 85, p. 97; Kreevoy, M. M. *Isot. Org. Chem.*, **1976**, 2, 1; Lefek, K. T. *Isot. Org. Chem.*, **1976**, 2, 89.
- [90] See Bernasconi, C. F. *Tetrahedron*, **1985**, 41, 3219.
- [91] Bednar, R. A.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 7117, 7126, 7135; Kresge, A. J.; Powell, M. F. *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 822; Formosinho, S. J.; Gal, V. M. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1987**, 1655.
- [92] Not all 1-alkynes behave as normal acids; see Aroella, T.; Arrowsmith, C. H.; Hojatti, M.; Kresge, A. J.; Powell, M. F.; Tang, Y. S.; Wang, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 7198.
- [93] (a) Juhasz, M.; Hoffmann, S.; Stoyanov, E.; Kim, K.-C.; Reed, C. A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43, 5352. (b) See Bernasconi, C. F.; Terrier, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 7115; Kurz, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 8631.
- [94] Wang, W.; Cheng, P.; Huang, C.; Jong, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1992**, 65, 562.
- [95] Wang, W.-h.; Cheng, C.-c. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1994**, 67, 1054.
- [96] Lambert, C.; Hampel, F.; Schleyer, P. v. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1992**, 31, 1209.
- [97] For fuller treatments, see Hammett, L. P. *Physical Organic Chemistry*, 2nd ed.; McGraw-Hill: NY, **1970**, p. 263; Jones, R. A. Y. *Physical and Mechanistic Organic Chemistry*, 2nd ed.; Cambridge University Press: Cambridge, **1984**, p. 97; Arnett, E. M.; Scorrano, G. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1976**, 13, 83.
- [98] (a) Holt, J.; Karty, J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 2797; (b) Thomazeau, C.; Olivier-Bourbigou, H.; Magna, L.; Luts, S.; Gilbert, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 5264. (c) Yang, Y.-I.; Kou, Y. *Chem. Commun.*, **2004**, 226. (d) Hammett, L. P.; Deyrup, A. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1932**, 54, 2721.
- [99] For a monograph on acidity functions, see Rochester, C. H. Ref. 10. For reviews, see Ref. 97; Cox, R. A.; Yates, K. *Can. J. Chem.*, **1983**, 61, 2225; Boyd, R. H. in Coetzee; *Ritchie Solute-Solvent Interactions*; Marcel Dekker: NY, **1969**, p. 97; Vinnik, M. I. *Russ. Chem. Rev.*, **1966**, 35, 802; Liler, M. Ref. 10, p. 26.
- [100] For a review of activity coefficient behavior of indicators in acid solutions, see Yates, K.; McClelland, R. A. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1974**, 11, 323.
- [101] For example, see Kresge, A. J.; Barry, G. W.; Charles, K. R.; Chiang, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 4343; Katritzky, A. R.; Waring, A. J.; Yates, K. *Tetrahedron*, **1963**, 19, 465; Arnett, E. M.; Mach, G. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 2671; Jorgenson, M. J.; Hartter, D. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 878; Kreevoy, M. M.; Baughman, E. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 8178; Garcia, B.; Leal, J. M.; Herrero, L. A.; Palacios, J. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1988**, 1759; Ref. 33.
- [102] For lengthy tables of many acidity scales, with references, see Cox, R. A.; Yates, K. Ref. 99. For an equation that is said to combine the vast majority of acidity functions, see Zalewski, R. I.; Sarkice, A. Y.; Geltz, Z. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1983**, 1059.
- [103] Deno, N. C.; Berkheimer, H. E.; Evans, W. L.; Peterson, H. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 2344.
- [104] Reagan, M. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 5506.
- [105] Yates, K.; Stevens, J. B.; Katritzky, A. R. *Can. J. Chem.*, **1964**, 42, 1957; Yates, K.; Riordan, J. D. *Can. J. Chem.*, **1965**, 43, 2328; Edward, J. T.; Wong, S. C. *Can. J. Chem.*, **1977**, 55, 2492; Liler, M.; Marković, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1982**, 577.
- [106] Hammett, L. P. Ref. 97, p. 278; Rochester, Ref. 10, p. 21.
- [107] For another approach to solvent basicity scales, see Catalán, J.; Gómez, J.; Couto, A.; Laynez, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 1678.
- [108] For reviews, see Rochester, C. H. *Q. Rev. Chem. Soc.*, **1966**, 20, 511; Rochester, C. H. Ref. 10, p. 234; Bowden, K. *Chem. Rev.*, **1966**, 66, 119 (the last review is reprinted in Coetzee and Ritchie, Ref. 99, p. 186).
- [109] Bunnett, J. F.; McDonald, R. L.; Olsen, F. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 2855.
- [110] More O'Ferrall, R. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1972**, 976.
- [111] Bagno, A.; Scorrano, G.; More O'Ferrall, R. A. *Rev. Chem. Intermed.*, **1987**, 7, 313. See also Sampoli, M.; De Santis, A.; Marziano, N. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 110; Cox, R. A. *Acc. Chem. Res.*, **1987**, 20, 27.
- [112] Bunnett, J. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 4956, 4968, 4973, 4978.
- [113] Catalán, J.; Couto, A.; Gómez, J.; Saiz, J. L.; Laynez, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1992**, 1181.
- [114] Abraham, M. H.; Taft, R. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1993**, 305.
- [115] Liu, P. C.; Hoz, S.; Buncel, E. *Gazz. Chim. Ital.*, **1996**, 126, 31.
- [116] For reviews, see Stewart, R. Ref. 1, p. 251; Hammett, L. P. Ref. 97, p. 315; Willi, A. V. in Bamford; Tipper, Ref. 89, p. 1; Jones, R. A. Y. Ref. 97, p. 72; Bell, R. P. Ref. 1, p. 159; Jencks, W. P. *Catalysis in Chemistry and Enzymology*; McGraw-Hill: NY, **1969**, p. 163; Bender, M. L. *Mechanisms of Homogeneous Catalysis from Protons to Proteins*; Wiley: NY, **1971**, p. 19.
- [117] For reviews, see Klumpp, G. W. *Reactivity in Organic Chemistry*; Wiley: NY, **1982**, p. 167; Bell, R. P. in Chapman; *Shorter Correlation Analysis in Chemistry: Recent Advances*; Plenum Press: **1978**, p. 55; Kresge, A. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 2, 475.
- [118] For applications of Marcus theory to proton transfers, see Marcus, R. A. *J. Phys. Chem.*, **1968**, 72, 891; Kreevoy, M. M.; Konasewich, D. E. *Adv. Chem. Phys.*, **1971**, 21, 243; Kresge, A. J. *J. Chem. Soc.*, **1973**, 2, 475.
- [119] Omitting the work terms.
- [120] Albery, W. J. *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **1980**, 31, 227.
- [121] For discussions of when to expect general or specific acid or base catalysis, see Jencks, W. P. *Acc. Chem. Res.*, **1976**, 9, 425; Stewart, R.; Srinivasan, R. *Acc. Chem. Res.*, **1978**, 11, 271; Guthrie, J. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 5286.
- [122] See, for example, Bordwell, F. G.; Boyle Jr., W. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 3907; Davies, M. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1974**, 1018; Agmon, N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 2164; Murray, C. J.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 7561.
- [123] Pross, A.; Shaik, S. S. *New J. Chem.*, **1989**, 13, 427; Lewis, E. S. *J. Phys. Org. Chem.*, **1990**, 3, 1.
- [124] For a monograph on Lewis acid-base theory, see Jensen, W. B. *The Lewis Acid-Base Concept*; Wiley: NY, **1980**. For a discussion of the definitions of Lewis acid and base, see Jensen, W. B. *Chem. Rev.*, **1978**, 78, 1.

- [125] Rauk, A.; Hunt, I. R.; Keay, B. A. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 6808.
- [126] For a review of ate complexes, see Wittig, G. *Q. Rev., Chem. Soc.*, **1966**, *20*, 191.
- [127] For reviews of the quantitative aspects of Lewis acidity, see Satchell, D. P. N.; Satchell, R. S. *Q. Rev., Chem. Soc.*, **1971**, *25*, 171; *Chem. Rev.*, **1969**, *69*, 251. See also Maria, P.; Gal, J. *J. Phys. Chem.*, **1985**, *89*, 1296; Larson, J. W.; Szeulejko, J. E.; McMahon, T. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7604; Sandström, M.; Persson, I.; Persson, P. *Acta Chem. Scand.*, **1990**, *44*, 653; Laszlo, P.; Teston-Henry, M. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 3837.
- [128] Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 3533; *Science*, **1966**, *151*, 172; Pearson, R. G.; Songstad, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 1827. For a monograph on the concept, see Ho, T. *Hard and Soft Acids and Bases Principle in Organic Chemistry*; Academic Press: NY, **1977**. For reviews, see Pearson, R. G. *J. Chem. Educ.*, **1987**, *64*, 561; Ho, T. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 1, *J. Chem. Educ.*, **1978**, *55*, 355; *Chem. Rev.*, **1975**, *75*, 1; Pearson, R. G. in Chapman; *Shorter Advances in Linear Free-Energy Relationships*; Plenum Press: NY, **1972**, p. 281; Pearson, R. G. *Surv. Prog. Chem.*, **1969**, *5*, 1 (portions of this article slightly modified also appear in Pearson, R. G. *J. Chem. Educ.*, **1968**, *45*, 581, 643); Garnovskii, A. D.; Osipov, O. A.; Bulgarevich, S. B. *Russ. Chem. Rev.*, **1972**, *41*, 341; Seyden-Penne, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1968**, 3871. For a collection of papers, see Pearson, R. G. *Hard and Soft Acids and Bases*; Dowden, Hutchinson, and Ross: Stroudsburg, PA, **1973**.
- [129] Taken from larger listings in works by Pearson, R. G. Ref. 128.
- [130] Pearson, R. G. *Inorg. Chem.*, **1988**, *27*, 734; *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1423. See also Orsky, A. R.; Whitehead, M. A. *Can. J. Chem.*, **1987**, *65*, 1970.
- [131] Note that there is not always a strict correlation between the values in Table 8.4 and the categories of Table 8.3.
- [132] Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7684.
- [133] For proofs of this principle, see Chatteraj, P. K.; Lee, H.; Parr, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 1855.
- [134] Wolman, Y. in Patai *The Chemistry of the Thiol Group*, pt. 2; Wiley: NY, **1974**, p. 677; Maskill, H. *The Physical Basis of Organic Chemistry*; Oxford University Press: Oxford, **1985**, p. 159.
- [135] See also Bochkov, A. F. *J. Org. Chem., USSR*, **1986**, *22*, 1830, 1837.
- [136] (a) Méndez, F.; Gázquez, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 9298. (b) Woodward, S. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 1017.
- [137] For a monograph, see Hine, J. *Structural Effects on Equilibria in Organic Chemistry*; Wiley: NY, **1975**. For reviews, see Taft, R. W. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1983**, *14*, 247; Petrov, E. S. *Russ. Chem. Rev.*, **1983**, *52*, 1144 (NH acids); Bell, R. P. Ref. 1, p. 86; Barlin, G. B.; Perrin, D. D. in Bentley; Kirby *Elucidation of Organic Structures by Physical and Chemical Methods*, 2nd ed. (vol. 4 of Weissberger *Techniques of Chemistry*), pt. 1; Wiley: NY, **1972**, p. 611. For discussions, see Bolton, P. D.; Hepler, L. G. *Q. Rev., Chem. Soc.*, **1971**, *25*, 521; Barlin, G. B.; Perrin, D. D. *Q. Rev., Chem. Soc.*, **1966**, *20*, 75; Thiriot, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1967**, 3559; Liler, M. Ref. 10, p. 59. For a monograph on methods of estimating pK values by analogy, extrapolation, and so on, see Perrin, D. D.; Dempsey, B.; Serjeant, E. P. *pK, Prediction for Organic Acids and Bases*; Chapman and Hall: NY, **1981**.
- [138] The varying degrees by which the different factors that affect gas-phase acidities of 25 acids has been calculated: Taft, R. W.; Koppel, I. A.; Topsom, R. D.; Anvia, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 2047.
- [139] For a review of the enhancement of acidity by NO₂, see Lewis, E. S. in Patai *The Chemistry of Functional Groups, Supplement F*, pt. 2; Wiley: NY, **1982**, p. 715.
- [140] Filler, R.; Wang, C. *Chem. Commun.*, **1968**, 287.
- [141] For discussions, see Edward, J. T. *J. Chem. Educ.*, **1982**, *59*, 354; Schwartz, L. M. *J. Chem. Educ.*, **1981**, *58*, 778.
- [142] (a) Headley, A. D.; McMurry, M. E.; Stames, S. D. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 1863. (b) Wiberg, K. B. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 875.
- [143] DeMaría, P.; Fontana, A.; Spinelli, D.; Dell'Erba, C.; Novi, M.; Petrillo, G.; Sancassan, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1993**, 649.
- [144] Chen, C.-T.; Siegel, J. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 5959. Several 2,6-diaryl derivatives are also reported. Also see Sotomatsu, T.; Shigemura, M.; Murata, Y.; Fujita, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1992**, *65*, 3157.
- [145] It has been contended that resonance delocalization plays only a minor role in the increased strength of carboxylic acids compared to alcohols, and the "... higher acidity of acids arises principally because the electrostatic potential of the acidic hydrogens is more positive in the neutral acid molecule..." Siggel, M. R.; Streitwieser, Jr., A.; Thomas, T. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 8022; Thomas, T. D.; Carroll, T. X.; Siggel, M. R. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 1812. For contrary views, see Exner, O. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 1810; Dewar, M. J. S.; Krull, K. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 333; Perrin, D. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 2865. See also Godfrey, M. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 5181.
- [146] See, however, Lipkowitz, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 2647; Krygowski, T. M.; Maurin, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1989**, 695.
- [147] Smith, J. W. in Patai *The Chemistry of the Amino Group*; Wiley: NY, **1968**, p. 161.
- [148] Taft, R. W. Ref. 137, p. 250.
- [149] Note that Lewis acidity decreases, whereas Brønsted acidity increases, going down the table. There is no contradiction here when we remember that in the Lewis picture the actual acid in all Brønsted acids is the same, namely, the proton. In comparing, say, HI and HE we are not comparing different Lewis acids but only how easily F⁻ and I⁻ give up the proton.
- [150] The effect discussed here is an example of a symmetry factor. For an extended discussion, see Ebersson, L. in Patai *The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters*; Wiley: NY, **1969**, p. 211.
- [151] Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, *67*, 378, 1452; *Boranes in Organic Chemistry*; Cornell University Press: Ithaca, NY, **1972**, p. 53. See also Brown, H. C.; Krishnamurthy, S.; Hubbard, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 3343.
- [152] Barnett, G. H.; Hibbert, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 2080; Hibbert, F.; Simpson, G. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **1987**, 243, 613.
- [153] For a review of the effect of strain on amine basicities, see Alder, R. W. *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1215.
- [154] Staab, H. A.; Saube, T.; Krieger, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1983**, *22*, 731.
- [155] Saube, T.; Krieger, C.; Staab, H. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 451.
- [156] For a review, see Staab, H. A.; Saube, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1988**, *27*, 865.
- [157] Krieger, C.; Newsom, I.; Zirnstein, M. A.; Staab, H. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1989**, *28*, 84. See also Schwesinger, R.; Missfeldt, M.; Peters, K.; Schnering, H. G. von *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987**, *26*, 1165; Alder, R. W.; Eastment, P.; Hext, N. M.; Moss, R. E.; Orpen, A. G.; White, J. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 1528; Staab, H. A.; Zirnstein, M. A.; Krieger, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1989**, *28*, 86.
- [158] Brown, H. C.; Kanner, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 3865; **1966**, *88*, 986.
- [159] Hopkins Jr., H. P.; Jahagirdar, D. V.; Moulik, P. S.; Aue, D. H.; Webb, H. M.; Davidson, W. R.; Pedley, M. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 4341; Meot-Ner, M.; Smith, S. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 862, and references cited in these papers. See also Benoit, R. L.; Fréchet, M.; Lefebvre, D. *Can. J. Chem.*, **1988**, *66*, 1159.
- [160] Arnett, E. M.; Harrelson Jr., J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 809.
- [161] Wang, X.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1870; Wiberg, K. B.; Laidig, K. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1872.
- [162] Gung, B. W.; Yanik, M. M. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 947.
- [163] Williard, P. G.; Salvino, J. M. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 1.
- [164] Ito, H.; Nakamura, T.; Taguchi, T.; Hanzawa, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 3769.
- [165] Aubrecht, K. B.; Collum, D. B. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 8674.
- [166] Romesberg, F. E.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 9198, 9187.
- [167] Sakuma, K.; Gilchrist, J. H.; Romesberg, F. E.; Cajthami, C. E.; Collum, D. B. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 5213.
- [168] Lucht, B. L.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 7949.
- [169] Lucht, B. L.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 9863. Also see Lucht, B. L.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 2217, 3529. See Romesberg, F. E.; Bernstein, M. P.; Gilchrist, J. H.; Harrison, A. T.; Fuller, D. J.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 3475 for the structure in HMPA.
- [170] Lucht, B. L.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 6009.
- [171] Collum, D. B. *Acc. Chem. Res.*, **1993**, *26*, 227.
- [172] Hilmerston, G.; Davidson, Ö. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 7660. Also see O'Brien, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1439.
- [173] Jackman, L. M.; Çizmeciyan, D.; Williard, P. G.; Nichols, M. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 6262.
- [174] Jackman, L. M.; Chen, X. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 403.

- [175] For reviews of the effects of solvent, see Epshtein, L. M.; Iogansen, A. V. *Russ. Chem. Rev.*, **1990**, *59*, 134; Dyumaev, K. M.; Korolev, B. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1980**, *49*, 1021. For a review of the effects of the solvent DMSO, see Taft, R. W.; Bordwell, E. G. *Acc. Chem. Res.*, **1988**, *21*, 463.
- [176] For a review of the basicity of amines, see Ref. 147.
- [177] Trotman-Dickenson, A. F. *J. Chem. Soc.*, **1949**, 1293; Pearson, R. G.; Williams, E. V. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 258; Hall Jr., H. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 5441; Arnett, E. M.; Jones III, E. M.; Taagepera, M.; Henderson, W. G.; Beauchamp, J. L.; Holtz, D.; Taft, R. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 4724; Auc, D. H.; Webb, H. M.; Bowers, M. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 4726; **1976**, *98*, 311, 318; Mucci, A.; Domain, R.; Benoit, R. L. *Can. J. Chem.*, **1980**, *58*, 953. See also Drago, R. S.; Cundari, T. R.; Ferris, D. C. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1042.
- [178] For discussions of the solvation of ammonia and amines, see Jones III, F. M.; Arnett, E. M. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1974**, *11*, 263; Grunwald, E.; Ralph, E. K. *Acc. Chem. Res.*, **1971**, *4*, 107.
- [179] Condon, F. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 4481, 4485.
- [180] For two reasons: (1) the alkyl groups are poorly solvated by the water molecules, and (2) the strength of the hydrogen bonds of the BH^+ ions decreases as the basicity of B increases: Lau, Y. K.; Kebarle, P. *Can. J. Chem.*, **1981**, *59*, 151.
- [181] For reviews of acidities and basicities in the gas phase, see Liebman, J. F. *Mol. Struct. Energ.*, **1987**, *4*, 49; Dixon, D. A.; Lias, S. G. *Mol. Struct. Energ.*, **1987**, *2*, 269; Bohme, D. K. in Patai, Ref. 139, p. 731; Bartmess, J. E.; Melver Jr., R. T. in *Bowers Gas Phase Ion Chemistry*, vol. 2; Academic Press: NY, **1979**, p. 88; Kabachnik, M. I. *Russ. Chem. Rev.*, **1979**, *48*, 814; Kebarle, P. *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **1977**, *28*, 445; Arnett, E. M. *Acc. Chem. Res.*, **1973**, *6*, 404. For a comprehensive table of gas-phase basicities, see Lias, S. G.; Liebman, J. F.; Levin, R. D. *J. Phys. Chem., Ref. Data*, **1984**, *13*, 695. See also the tables of gas-phase acidities and basicities in Meot-Ner, M.; Kafafi, S. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 6297; Headley, A. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 2347; McMahon, T. B.; Kebarle, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 2612; **1977**, *99*, 2222, 3399; Wolf, J. F.; Staley, R. H.; Koppel, I.; Taagepera, M.; Melver Jr., R. T.; Beauchamp, J. L.; Taft, R. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 5417; Cumming, J. B.; Kebarle, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 5818; **1978**, *100*, 1835; *Can. J. Chem.*, **1978**, *56*, 1; Bartmess, J. E.; Scott, J. A.; Melver Jr., R. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 6046; Fujio, M.; Melver Jr., R. T.; Taft, R. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 4017; Lau, Y. K.; Nishizawa, K.; Tse, A.; Brown, R. S.; Kebarle, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 6291.
- [182] Munson, M. S. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 2332; Brauman, J. I.; Riveros, J. M.; Blair, L. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 3914; Briggs, J. P.; Yamdagni, R.; Kebarle, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 5128; Auc, D. H.; Webb, H. M.; Bowers, M. T. Ref. 177.
- [183] Briggs, J. P.; Yamdagni, R.; Kebarle, P. Ref. 182; Daidic, I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 8333; Ikuta, S.; Kebarle, P. *Can. J. Chem.*, **1983**, *61*, 97.
- [184] Taft, R. W.; Taagepera, M.; Summerhays, K. D.; Mitsky, J. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 3811; Briggs, J. P.; Yamdagni, R.; Kebarle, P. Ref. 182.
- [185] Yamdagni, R.; Kebarle, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 3504.
- [186] For a review of the basicity and acidity of pyrroles, see Catalan, J.; Abboud, J. L. M.; Elguero, J. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1987**, *41*, 187.
- [187] Bartnicka, H.; Bojanowska, I.; Kalinowski, M. K. *Aust. J. Chem.*, **1993**, *46*, 31.
- [188] Kobayashi, S. *Synlett*, **1994**, 689.
- [189] Baird, N. C. *Can. J. Chem.*, **1969**, *47*, 2306; Arnett, E. M.; Small, L. E.; Melver Jr., R. T.; Miller, J. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 5638; Blair, L. K.; Isolani, P. C.; Riveros, J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 1057; Melver Jr., R. T.; Scott, J. A.; Riveros, J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 2706. The alkythiols behave similarly; gas-phase acidity increases with increasing group size while solution (aqueous) acidity decreases: Bartmess, J. E.; Melver Jr., R. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 4163.
- [190] For a table of gas-phase acidities of 47 simple carboxylic acids, see Caldwell, G.; Renneboog, R.; Kebarle, P. *Can. J. Chem.*, **1989**, *67*, 611.
- [191] Brauman, J. I.; Blair, L. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 4315; Kwart, H.; Takeshita, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 1161; Fort Jr., R. C.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 4194; Holtz, H. D.; Stock, L. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 2404; Laurie, V. W.; Muentzer, J. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 2883.
- [192] Brauman, J. I.; Blair, L. K. Ref. 77; Munson, Ref. 182; Brauman, J. I.; Riveros, J. M.; Blair, L. K. Ref. 182; Hubeey, J. E. *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 204; Radom, L. *Aust. J. Chem.*, **1975**, *28*, 1; Aitken, E. J.; Bahl, M. K.; Bomben, K. D.; Gimzewski, J. K.; Nolan, G. S.; Thomas, T. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 4873.
- [193] Taft, R. W.; Taagepera, M.; Abboud, J. M.; Wolf, J. F.; DeFrees, D. J.; Hehre, W. J.; Bartmess, J. E.; Melver Jr., R. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 7765. For a scale of polarizability parameters, see Hehre, W. J.; Pau, C.; Headley, A. D.; Taft, R. W.; Topsom, R. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 1711.
- [194] Bartmess, J. E.; Scott, J. A.; Melver Jr., R. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 6056.
- [195] Bohme, D. K.; Rakshit, A. B.; Mackay, G. I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 1100.
- [196] Bolton, P. D.; Hepler, L. G. Ref. 137; Ref. 78. See also Wilson, B.; Georgiadis, R.; Bartmess, J. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 1762.
- [197] Bolton, P. D.; Hepler, L. G. Ref. 137, p. 529; Hambly, Ref. 78, p. 92.
- [198] For a review, see Parker, A. J. *Q. Rev., Chem. Soc.*, **1962**, *16*, 163.
- [199] Sears, P. G.; Wolford, R. K.; Dawson, L. R. *J. Electrochem. Soc.*, **1956**, *103*, 633.
- [200] Miller, J.; Parker, A. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 117.

第 9 章

结构和介质对反应性的影响

当我们在写反应方程式的时候通常将一些化合物,如羧酸写成 RCOOH 形式,用以表示所有羧酸都能发生这样的反应。由于那些带有给定官能团的化合物或多或少的都会发生相同的反应,因此这种表达方式非常有用,而且在本书中也这样使用。它可以大量的孤立反应归类到一起,提供一个良好的记忆和理解的方法。如果没有符号 R,有机化学就像是一个巨大的、由毫无关联的事实构成的沼泽。然而必须记住的是,给定的官能团并不总是以相同的方式发生反应,因为这些官能团仅仅是化合物的一部分而已。分子的其它部分影响着官能团的反应。这种影响有可能大到完全抑制反应的进行,或者引起一个全然不同的反应。甚至,当两个具有相同官能团的化合物发生相同的反应时,反应的速率和/或平衡的位置通常是不同的。这种差别有时微小,有时却很大,这完全取决于这些化合物的结构。当引入新的官能团时,可能会导致性质的极大差异。

结构对反应的影响可被分为三种主要类型:场效应、共振效应(或中介效应)和位阻效应^[1]。通常情况下,它们中的两种或者三种都存在,因此很难回答这三种影响各自会对速率增大(或减小)产生多大影响。

9.1 共振效应和场效应

通常很难区分共振效应和场效应:在电子效应^[2]中它们常常被归为一类。场效应已在第 9~10 页中进行了阐述。表 1.3 列出了一些 +I 和 -I 基团。而对于共振效应,在第 21 页中也指出了苯胺分子中电子密度分布与假设在环和 NH₂ 之间不存在共振作用时为什么不一样。很多含有孤电子对且与不饱和体系相连的基团也表现出相似的影响,即该基团上电子密度比预计的要少,而不饱和体系上的电子密度却增加了。在共振效应下,这些基团被称为给电子基(+M 基团)。烷基虽然没有孤电子对,但也许是因为超共振效

应,它们依然属于 +M 基团。

另一方面,直接连接到不饱和体系上的具有多重键的大电负性原子是 -M 基。在这种情况下,我们可以画出将电子从不饱和体系引入该基团的极限式,例如:

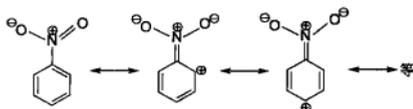


表 9.1 列出了一些 +M 和 -M 的基团。

表 9.1 部分具有 +M、-M 效应的基团
(未按照影响大小排列)

+M		-M	
O ⁻	SR	NO ₂	CHO
S ⁻	SH	CN	COR
NR ₂	Br	COOH	SO ₂ R
NHR	I	COOR	SO ₂ OR
NH ₂	Cl	CONH ₂	NO
NHCOR	F	CONHR	Ar [Ⓛ]
OR	R	CONR ₂	
OH	Ar [Ⓛ]		
OCOR			

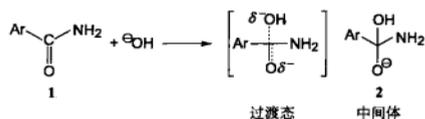
① 因为 Ar 可有两种效应,所以在两组中都出现。

一个基团的共振效应,不论是 +M 还是 -M,只有在该基团与不饱和体系直接相连时才起作用。因此,例如在解释分子 CH₃OCH₂CH₂COOH 中 CH₃O 基团对 COOH 反应性的影响时,则只需要考虑 CH₃O 的场效应。这是区分两种影响的一种方法。在对甲氧基苯甲酸中,两种效应都需要考虑。场效应通过空间、溶剂分子或体系的 σ 键起作用,而共振效应则通过 π 电子起作用。

必须再次强调的是,无论是共振效应还是场效应都没有事实上的电子给出或获得,之所以使用这些术语,是因为它们很方便(而且我们也必须用到它)。作为这两种影响的一个结果,电子

密度的分布与不存在这些影响时是不同的(参见第 10、21 页)。一个使研究影响化合物反应性因素复杂化的问题是, 给定基团对过渡态的影响可能与对未反应分子的影响差别很大。

电子效应(共振效应和场效应)对反应性的影响可由下面的例子看出: 在芳香酰胺的碱性水解(10-11)中, 决速步是氢氧根负离子进攻羰基碳。



反应过渡态的结构介于反应物胺(1)和中间体(2)之间, 此时羰基碳上的电子密度增加了。因此, 芳香环上的吸电子基(-I 或 -M)将降低过渡态的自由能(通过分散负电荷)。这些基团对 1 的自由能只有很小的影响。既然过渡态的 G^\ddagger 降低了, 而 1 的 G 却降低得很少, 因此 ΔG^\ddagger 值降低而反应速度增加(参见第 6 章)。反之, 给电子基(+I 或 +M)将会降低反应的速率。当然, 很多基团具有 -I 和 +M 反应, 对于这些基团通常很难推断哪种影响占主导地位。

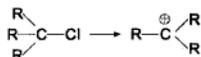
9.2 位阻效应

通常会出现这样的情况: 反应速率比仅考虑电子效应时所预计的要快得多或者慢得多。这种情况下, 通常意味着位阻效应在影响着反应速率。例如, 表 9.2^[3]列出了给定卤代烃 S_N2 乙醇解的相对速率(参见第 191 页)。所有这些化合物都是一级溴化物, 支链都在第二个碳上, 因此场效应的影响就变得非常小。如表 9.2 所示, 反应速率随着 β 侧链数目的增加而降低, 在新戊烷基溴时达到了一个非常低的值。这个反应是通过在溴原子的反面进攻而实现的(参见第 191 页)。这种反应速率的巨大降低被归因于空间位阻, 对于亲核试剂的进攻来说是一个严峻的空间阻碍。另一个位阻效应的例子是 2,6-二取代苯甲酸, 不论 2 位和 6 位上的取代基的共振效应和场效应的情况如何, 它们都很难发生酯化反应。相应的, 一旦 2,6-二取代苯甲酸被酯化, 那么这些酯将很难被水解。

表 9.2 RBr 与乙醇反应的相对速率

R	相对速率
CH ₃	17.6
CH ₃ CH ₂	1
CH ₃ CH ₂ CH ₂	0.28
(CH ₃) ₂ CHCH ₂	0.030
(CH ₃) ₃ CCH ₂	4.2 × 10 ⁻⁶

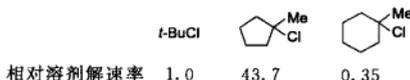
并非所有的位阻效应都降低反应的速率。在 RCl 以 S_N1 机理水解时(参见第 193 页), 决速的第一步中氯代烷将会电离变成碳正离子:



在氯代烷中的碳采取 sp^3 杂化, 键角约为 109.5° , 但是当它形成碳正离子的时候, 杂化情况就变成了 sp^2 而且夹角也变成了 120° 。如果是三级氯代烷, 而且这三个烷基足够大的话, 它们将会因为较小的四面角而堆到一起, 产生张力(参见第 91 页)。这种张力被称为 B 张力, 即背张力(back strain)^[4], 它可以因为电离产生碳正离子而消除^[5]。

因此, 存在 B 张力的分子的离子化速率(以及溶剂解速率)要比那些没有 B 张力的分子快得多。表 9.3^[6]所列的数据也证实了这样的结论。叔丁基氯中的甲基被乙基取代并不产生 B 张力; 反应速率的增加是相当小的, 它随着乙基数量的增加而缓慢增大。这种增大是缘于普通的场效应和共振效应(超共轭效应)。一个异丙基的取代也没有产生什么大的变化。但是当引入第二个异丙基后因足够拥挤而产生 B 张力, 导致反应速率增大了 10 倍。第三个异丙基的取代将会使它的反应速率增大得更多。另一个 B 张力导致溶剂解速率加快的例子是, 在三叔丁基甲醇、二叔丁基新戊基甲醇、叔丁基二新戊基甲醇和三新戊基甲醇等高度拥挤的溶剂中, 对硝基苯甲酸酯的溶剂化速率比叔丁基苯甲酸酯分别快 13000、19000、68000 和 560 倍^[7]。

另一种影响环状化合物反应速率的张力被称为 I 张力, 即内部张力(internal strain)^[8]。这种张力是由从四面体碳变成三角碳的改变或者相反过程而导致的环张力改变所引起的。例如, 上面所述的卤代烃的 S_N1 溶剂解就是中心碳原子的键角由约 109.5° 到约 120° 的一个变化。这种变化对 1-氯-1-甲基环戊烷的反应非常有利, 因为这一过程消除了重叠式的扭转张力(参见第 89 页)。因此, 该化合物在 25°C 下 80% 的乙醇中溶剂解的速率要比相应的叔丁基氯快 43.7 倍^[9]。



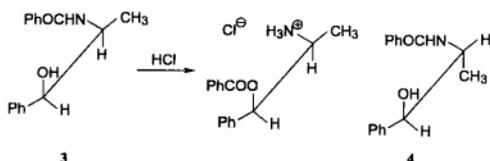
在与之相应的环己基化合物中, 这种现象却没有出现, 因为环己烷结构中没有重叠式扭转张力(参见第 89 页), 因此该化合物发生这种反应

的速率大约只有叔丁基氯的三分之一。但是这种速率微弱降低的原因并不清楚。这类现象在从一个三角形碳转变为四面体碳的过程中也被发现。因此环己酮发生加成反应的速率要快于环戊酮。相似的观点也适用于大环化合物。7~13元的碳环具有重叠式扭转张力和跨环张力；在这些结构中从四面体碳转变为三角形碳的反应比那些开链体系的反应速率要快^[10]。I张力也在其它反应中起作用^[11]。

表 9.3 25℃时在80%乙醇水溶液中
三级氯代烷的水解速率

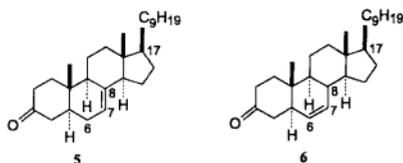
卤化物	反应速率	卤化物	反应速率
Me ₃ CCl	0.033	Et ₃ CCl	0.099
Me ₂ EtCCl	0.055	Me ₂ (i-Pr)CCl	0.029
MeEt ₂ CCl	0.086	Me(i-Pr) ₂ CCl	0.45

构象对反应性的影响也是位阻效应^[12]，但是在这种情况下，我们考虑的不是X基团和X'基团对反应点Y的影响，而是分子构象的影响。对于许多反应来说，如果分子没有采取合适的构象，那么该反应将无法进行。一个例子是N-苯甲酰基苯丙醇胺的重排，该化合物的两种异构体在HCl的乙醇溶液中表现差异非常大。一种异构体可以发生氮氧迁移，而另外一个异构体则完全不发生变化^[13]。



为了发生重排，氮原子必须靠近氧原子（与氧原子处于邻位交叉式）。当3采取这种构象时，甲基和苯基处在互为反式的位置，这种位置有利于反应；但是当4中的氮原子与氧原子处于邻位交叉的位置时，甲基与苯基只好也处于邻位交叉式，这种位置对反应不利，因此反应不会发生。另一个例子是C=C键的亲电加成反应（参见第461页）和E2消除反应（参见第620页）。同样，还有很多例子说明关于直立和平伏基团在反应中的表现不同^[14]。

在甾体和其它刚性分子中，分子中某部分的一个官能团可以通过改变整个分子骨架的构象而极大地改变了同一分子中距离很远的基团的反应性。



这种被称为构象传递效应的一个典型例子：当7-麦角甾烯-3-酮(5)和6-麦角甾烯-3-酮(6)与苯甲醛反应时，6的速率是5的15倍^[15]。反应的位点都是羰基，而反应速率增大是因为将双键从7位转移到6位引起羰基构象的变化（C-17侧链上的取代基差异不会影响速率）。

9.3 结构对反应性影响的定量计算^[16]

假设反应的一个基本分子可以被表示为XGY，其中Y是反应位点，X是一个可变的基团，G是连接X和Y的骨架基团，而如果将X基团从H变到CH₃会导致速率的增大，如增大10倍。我们希望知道这种增加的哪一部分归因于前面提到的哪一种影响。解决这样一个问题的好的方法是尝试着去找出化合物中缺少哪一种或哪两种影响因素或者某些影响因素可以被忽略。但是这种方法并不容易被接受，因为这些因素对于一个研究者来说认为可以忽略但是另外一个研究者却不见得会认同。第一个尝试着给出数值的是Hammett^[17]。对于m-和p-XC₆H₄Y，Hammett建立了方程：

$$\lg \frac{k}{k_0} = \sigma\rho$$

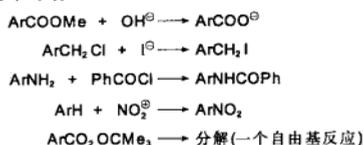
其中， k_0 是X=H的速率常数或平衡常数， k 是基团X的相应常数， ρ 对于特定条件下给定反应来说是一个常数， σ 是X基团的特性常数。这个方程被称为Hammett方程。

将25℃时使水溶液中的XC₆H₄CO₂H离子化时的 ρ 值设定为1.00。从而，各种基团的 σ_m 和 σ_p 参数都可以计算出（当基团X在间位和对位时， σ 值是不同的）。一旦获得一组 σ 值，如果这些X基团的 σ 值已知， ρ 值可由两个X取代化化合物的其它反应速率得到（实际上，因为实验的误差和数据处理的不精确，至少需要四个适当分布的值去计算 ρ ）。因此，如果算出 ρ 值并知道其它基团的 σ 值，那么那些没有被进行过的实验的反应速率就可以估算了。

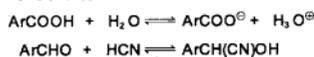
σ 值是基团X进攻苯环反应的总电子效应（共振效应加上场效应）的总和。但这种处理对于邻位取代的化合物通常是不成功的。

Hammett 方程适用于许多反应和官能团，也与极其大量的实验数据吻合得很好。Jaffé 在综述^[17]中列出了 204 个反应的 ρ 值^[18]，而其中很多是不同条件下的不同的 ρ 值。其中包括像下面这样根本不同的反应：

关于速率常数



关于平衡常数



Hammett 方程也适用于许多物理量的测定，包括 IR 频率和 NMR 化学位移等^[19]。无论底物是被亲电试剂、亲核试剂或者自由基试剂进攻，这种处理都相当成功，重要的是在给定的反应系列内反应机理不变。

但是，有很多反应不适合这种计算。这类反应包括：直接进攻环的反应以及在过渡态时 X 基团可直接与反应位点直接发生共振作用（亦即，底物是 XY 而不是 XGY）。对于这些情况，分别提出了两套新的 σ 值： σ^+ 值（由 H. C. Brown 提出），适用于在过渡态中一个给电子基团与正在形成的正电荷相互作用的情况，它包括重要的芳香环亲电取代（参见第 11 章）； σ 值，适用于一个吸电子基团与正在形成的负电荷相互作用的情况。表 9.4^[20]列出了一些常见 X 基团的 σ 、 σ^+ 和 σ^- 值。如表中所示，对于大多数吸电子基， σ 值与 σ^+ 值并没有明显区别。 σ^- 未列在表中，因为它在本质上与 σ_m 值是相同的。

一个正的 σ 值表明是吸电子基，而负的值则表明是给电子基^[21]。常数 ρ 反映了反应性受电子效应的影响程度^[22]。 ρ 为正值的反应由吸电子基参予反应，反之亦然。下面这些羧酸化合物离子化的 ρ 值说明了这一点^[23]：

$\text{XC}_6\text{H}_4-\text{CO}_2\text{H}$	1.00
$\text{XC}_6\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{H}$	0.47
$\text{XC}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$	0.49
$\text{XC}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{CO}_2\text{H}$	0.21

这个例子说明分子中插入 CH_2 和 $\text{CH}=\text{CH}$ 基团，对该区域电子效应的降低程度相同，但插入 CH_2CH_2 基团将会使之降低得更多。 $\rho > 1$ 表明该反应比 $\text{XC}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$ ($\rho = 1.00$) 离子化反应对电子效应更敏感。

表 9.4 部分常见官能团的 σ 、 σ^+ 和 σ^- 值

基团	σ_p	σ_m	σ_p^+
O^-	-0.81 ^[24]	-0.47 ^[24]	-4.27 ^[25]
NMe_2	-0.63	10.10	-1.7
NH_2	-0.57	-0.09	-1.3
OH	-0.38 ^[26]	0.13 ^[26]	-0.92 ^[27]
OMe	-0.28 ^[26]	0.10	-0.78
CMe_3	-0.15	-0.09	-0.26
Me	-0.14	-0.06	-0.31
H	0	0	0
Ph	0.05 ^[29]	0.05	-0.18
COO^-	0.11 ^[24]	0.02 ^[24]	-0.41 ^[25]
F	0.15	0.34	-0.07
Cl	0.24	0.37	0.11
Br	0.26	0.37	0.15
I	0.28 ^[29]	0.34	0.14
$\text{N}=\text{NPh}^{[30]}$	0.34	0.28	0.17
$\text{COOH}^{[31]}$	0.44	0.35	0.42
COOR	0.44	0.35	0.48
COMe	0.47	0.36	
CF_3	0.53	0.46	
NH_3^+	0.60 ^[25]	0.86 ^[25]	
$\text{CN}^{[32]}$	0.70	0.62	0.66
SO_2Me	0.73	0.64	
NO_2	0.81	0.71	0.79
NMe_3^+	0.82 ^[33]	0.88 ^[33]	0.41
N_2^+	1.93 ^[34]	1.65 ^[34]	1.88 ^[34]

基团	σ_m^+	σ_p^-
O^-	-1.15 ^[25]	
NMe_2		
NH_2	-0.16	
OH		
OMe	0.05	
CMe_3	-0.06	
Me	-0.10 ^[28]	
H	0	0
Ph	0 ^[29]	
COO^-	-0.10 ^[25]	
F	0.35	
Cl	0.40	
Br	0.41	
I	0.36	
$\text{N}=\text{NPh}^{[30]}$		
$\text{COOH}^{[31]}$	0.32	0.73
COOR	0.37	0.68
COMe		0.87
CF_3	0.57 ^[28]	
NH_3^+		
$\text{CN}^{[32]}$	0.56	1.00
SO_2Me		
NO_2	0.73 ^[28]	1.27
NMe_3^+	0.36	
N_2^+		3 ^[35]

针对环上含有 X 和 X' 两个基团的化合物进行了类似的计算, 此时 σ 值有时可以相加^[36], 诸如萘^[37]、杂环化合物^[38]等环体系; 而有时却不能简单相加, 如乙烯类、乙炔类体系^[39]。

Hammett 方程是一个线性的自由能关系式 (linear free energy relation, LFER)。可以通过下面平衡常数的情况得以验证 (对于速率常数也有着相似的验证, 只不过是使用 ΔG^\ddagger 代替 ΔG)。对于任一反应, X 可以是各种基团:

$$\Delta G = -RT \ln K$$

对于未取代的情况

$$\Delta G_0 = -RT \ln K_0$$

从而 Hammett 方程可以被表示成

$$\lg K - \lg K_0 = \sigma \rho$$

所以

$$\frac{-\Delta G}{2.3RT} + \frac{-\Delta G_0}{2.3RT} = \sigma \rho$$

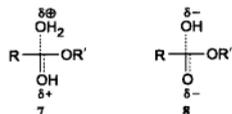
和

$$-\Delta G = 2.3\sigma\rho RT - \Delta G_0$$

对于给定条件下的特定反应, σ 、R、T 和 ΔG_0 都是常数, 则 σ 与 ΔG 成线性关系。

Hammett 方程不是唯一的线性自由能关系式^[40]。有些关系式与 Hammett 方程类似, 与反应物结构相关联, 但是 Grunwald-Winstein 关系式 (参见第 221 页) 与溶剂的变化相关联, 而 Brønsted 关系式 (参见第 163 页) 将酸度和催化过程相关联。Taft 方程是一个仅仅与场效应相关联的结构-反应性的方程^[41]。

在 Ingold 之后^[42], Taft 发现在羧酸酯的水解反应中, 不论水解是通过酸还是碱催化, 位阻效应和共轭效应都是一致的 (参见酯水解反应机理的讨论, 反应 10-10)。反应速率的不同仅仅是由于 RCOOR' 中 R 和 R' 的场效应不同所导致的。也许这是一个实现这个目标的很好的体系, 因为与反应物酯相比, 酸催化水解的过渡态 7 有较高的正电荷 (因此 -I 取代基使反应过渡态变得不稳定, 而 +I 取代基可稳定过渡态), 而碱催化水解的过渡态 8 比起反应物酯有着较高的负



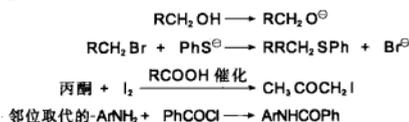
电荷。因此, 当 R' 固定时, 通过测定一系列 XCH₂COOR'^[43] 的酸、碱催化水解反应的速率, 就可以获得取代基 X 的场效应^[38]。通过这些速率常数, σ_f 值就可以通过以下方程确定^[44]:

$$\sigma_f = 0.181 \left[\lg \left(\frac{k}{k_0} \right)_B - \lg \left(\frac{k}{k_0} \right)_A \right]$$

在这个方程中, $(k/k_0)_B$ 是碱催化时 XCH₂COOR' 的速率常数与 CH₃COOR' 的速率常数之比, $(k/k_0)_A$ 则是酸催化下的相应速率常数之比, 0.181 是个特定的常数。当 X 基团取代在一个饱和碳原子上, 参数 σ_f 是一个常数, 只反映场效应的影响^[45]。一旦获得一组 σ_f 数值, 那么就可以发现方程:

$$\sigma_f = 0.181 \left[\lg \left(\frac{k}{k_0} \right)_B - \lg \left(\frac{k}{k_0} \right)_A \right]$$

适用于大量反应, 如^[46]:



同 Hammett 方程一样, 在给定条件下给定反应的 σ_f 是一个常数。对于体积较大的基团来说, 因为存在不固定的位阻效应, 该关系式可能不成立。此外, 如果 X 基团在反应起始态和过渡态时与反应中心发生不同程度的共振, 那么该方程也是不成立的。表 9.5^[47] 中列出了一些 σ_f 值。 σ_f 值与我们考虑纯的场效应值所估计的值相近, 而且 (参见第 9 页) 是可以叠加的, 就与我们所设想的场效应 (不是共轭效应也不是位阻效应) 应该具有的性质一样。因此, 如果将官能团在主链上向下移一个碳的话, 该因子将降低 2.8 ± 0.5 (参见表 9.5 中当 R=Ph 和 CH₃CO 时 R 和 RCH₂ 的相应数值)。仔细观察表 9.5, 我们可以发现很多基团的 σ_f 值与 σ_m (表 9.4) 值是非常相似。这并不奇怪, 因为 σ_m 值基本上全部来自场效应的贡献, 共振效应的贡献很小。

表 9.5 一些官能团的 σ_f 和 σ_R^\ominus 值^[47]

基团	σ_f	σ_R^\ominus	基团	σ_f	σ_R^\ominus
CMe ₃	-0.07	-0.17	OMe	0.27	-0.42
Me	-0.05	-0.13	OH	0.27	-0.44
H	0	0	I	0.39	-0.12
PhCH ₂	0.04		CF ₃	0.42	0.08
NMe ₂ ^[48]	0.06	-0.55	Br	0.44	-0.16
Ph	0.10	-0.10	Cl	0.46	-0.18
CH ₃ COCH ₂	0.10		F	0.50	-0.31
NH ₂	0.12	-0.50	CN	0.56	0.08
CH ₃ CO	0.20	0.16	SO ₂ Me	0.60	0.12
COOEt	0.20	0.16	NO ₂	0.65	0.15
NHAc	0.26	-0.22	NMe ₃ ^[49]	0.86	

σ_p 值表示共振效应和场效应的总和, 它可

以写成场效应和共振效应的贡献之和^[50]。如果用 σ_i 来表示场效应的那一部分, 共振效应的贡献 σ_R ^[51] 被定义为:

$$\sigma_R = \sigma_p - \sigma_i$$

虽然我们设定了这样一个量, 但这个方程却不是非常有用。因为只有给定基团的 σ_R 值是常数, 方程才有意义, 然而它们通常不是常数而是取决于反应的本质^[52]。基于这种考虑, 使用 σ_i 值更方便。虽然有时候 σ_i 随着溶剂的改变而变化, 但是它对于大量反应体系来说基本不变。当然, 也可以通过测量离域的 π 电子进入或者脱离稳定的或“中性的”苯环而获取的一系列特殊的 σ_R 值来解决 σ_R 值多变的影响^[53], 这一系列数值称为 σ_R^o ^[54]。很多 σ_R^o 标度都已有所报道; 其中最令人满意的值是通过取代苯的¹³C 化学位移所获得的^[55]。表 9.5 列出了一些 σ_R^o 值, 其中大多数值就是通过这种方法得到的^[56]。

以下方程将共轭效应和场效应区分开来, 被称为双取代参数方程^[57]。

$$\lg \frac{k}{k_0} = \rho_i \sigma_i + \rho_R \sigma_R^o$$

表 9.5 中所列出的 σ_i 数据中的负值基团是甲基和叔丁基。关于这一点现在还有很多争论^[58]。有一种观点是, σ_i 值随着甲基、乙基、异丙基、叔丁基的序列降低 (分别为: -0.046、-0.057、-0.065、-0.074)^[59]。但是, 另一种证据使人们相信, 所有的烷基具有相近的场效应, σ_i 值作为烷基内场效应的度量是无效的^[60]。

表 9.6 部分官能团的 F 和 R 值^[63]

基团	F	R	基团	F	R
COO ⁻	-0.27	0.4	OMe	0.54	-1.68
Me ₃ C	-0.11	-0.29	CF ₃	0.64	0.76
Et	-0.02	-0.44	I	0.65	-0.12
Me	-0.01	-0.41	Br	0.72	-0.18
H	0	0	Cl	0.72	-0.24
Ph	0.25	-0.37	F	0.74	-0.60
NH ₂	0.38	-2.52	NHCOCH ₃	0.77	-1.43
COOH	0.44	0.66	CN	0.90	0.71
OH	0.46	-1.89	NMe ₃ ⁺	1.54	
COOEt	0.47	0.67	N ₂ ⁺	2.36	2.81
COCH ₃	0.50	0.90			

另一个尝试将 σ 值分成场效应的贡献和共振效应的贡献^[61]的是 Swain 和 Lupton, 他们指出大量的 σ 值 (σ_m 、 σ_p 、 σ_p^- 、 σ_p^+ 、 σ_i 、 σ_R^o 等, 以及其它很多我们并未提及的) 并非是完全孤立的,

而是两个新的参数 F(表示场效应贡献) 和 R(表示共轭效应贡献) 的线性组合^[62]。每套数值可以表示为:

$$\sigma = fF + rR$$

其中 f 和 r 是权重因子。表 9.6 列出了一些常见基团的 F 和 R 值^[63]。Swain 和 Lupton 从 f 和 r 的计算值, 算出了共振效应的重要性, %R, 对于 σ_m 是 20%, σ_p 是 38%, σ_p^+ 是 62%^[64]。这是另一种双取代参数方法。

Taft 方法也可以将位阻效应进行分离^[65]。对于在丙酮水溶液中酯的酸催化水解, $\lg(k/k_0)$ 不受极性影响^[66]。在无共振效应的情况下, 此值仅仅与位阻效应成正比 (还包括场效应和共轭效应之外的其它效应^[67])。方程式是

$$\lg \frac{k}{k_0} = E_s$$

表 9.7 列出了一些以氢为零基准^[69]的 E_s 值^[68]。这种处理方法比前面所讨论的处理方法限制要大, 因为它是基于更多的假设, 但是 E_s 值的变化与官能团的尺寸变化较为吻合。Charton 指出 CH₂X、CHX₂ 和 CX₃ 这类取代的 E_s 值与该基团的范德华 (van der Waals) 半径成线性关系^[70]。两个其它位阻参数不依赖于任何动力学数据。Charton 的 v 值由范德华半径^[71]得到, Meyer 的 V^* 值是由距反应中心 0.3nm 以内那部分取代基的体积确定的^[72]。通过基于分子结构的分子机理计算可以获得 V^* 值。表 9.7 给出了一些官能团的 v 和 V^* 值^[73]。从表中可以看到, E_s 、 v 、 V^* 值之间有一个清晰的但不是绝对的关联^[73]。目前其它一些位阻效应数值^[73]也被提出 (如: E'_s ^[74]、 E'_s ^[75]、 Ω_s ^[76] 和 σ_f ^[77])。

由于 Hammett 方程被成功地应用于处理间、对位取代基的影响, 人们对邻位取代基的影响也尝试进行了研究^[78]。邻位取代基对反应速率和平衡常数的影响被称为邻位效应^[79]。尽管有大量的工作试图量化邻位效应, 但是时至今日还是没有哪套数据得到普遍认同。但是, 当反应以这样的方式进行, 即基团 Y 从 o -XC₆H₄Y 的环系上离去时, Hammett 方程处理得很成功。例如, o -XC₆H₄OCH₂COOH 的离子化常数吻合得很好^[80]。

从线性自由能关系中获得反应机理的信息。如果 $\lg(k/k_0)$ 和相应的 σ 值线性相关, 那么该系列反应很可能具有相同的机理。如果不是这样, 那么平滑的曲线表示机理是逐渐变化的, 而用交叉的直线表示机理发生突变^[81], 但是非

线性的图段也可以源自其它情况,例如副反应导致反应复杂化等。如果一个反应系列用 σ^- 或 σ^+ 比用 σ 描述更贴近的话,就表明在过渡态时有很强的共振作用^[82]。

表 9.7 一些官能团的 E_S 、 ν 和 V^* 值^[68]

基团	E_S	ν	$V^* \times 10^2$
H	0	0	
F	-0.46	0.27	1.22
CN	-0.51		
OH	-0.55		
OMe	-0.55		3.39
NH ₂	-0.61		
Cl	-0.97	0.55	2.54
Me	-1.24	0.52	2.84
Et	-1.31	0.56	4.31
I	-1.4	0.78	4.08
Pr	-1.6	0.68	4.78
<i>i</i> -Pr	-1.71	0.76	5.74
环己基	-2.03	0.87	6.25
<i>i</i> -Bu	-2.17	0.98	5.26
<i>s</i> -Bu	-2.37	1.02	6.21
CF ₃	-2.4	0.91	3.54
<i>t</i> -Bu	-2.78	1.24	7.16
NMe ₃ ⁺	-2.84		
新戊基	-2.98	1.34	5.75
CCl ₃	-3.3	1.38	6.43
CBr ₃	-3.67	1.56	7.29
(Me ₃ CCH) ₂ CH	-4.42	2.03	
Et ₃ C	-5.04	2.38	
Ph ₃ C	-5.92	2.92	

从 ρ 值的大小和符号也可以获得相关信息。例如,一个很大的负的 ρ 值表明反应中心有很强的电子需求,这说明反应中心是一个很强的缺电子中心,它可能是一个起始碳正离子。反之,一个正的 ρ 值意味着在过渡态时生成一个负电荷^[83]。 $\sigma\rho$ 关系甚至可以适用于自由基反应,因为自由基也具有一定极性(参见第427页),尽管这些 ρ 值无论是正还是负,其值都很小(一般小于1.5)。涉及环状过渡态(参见第130页)的反应也表现出很小的 ρ 值。

9.4 介质对反应性和反应速率的影响

毋庸置疑,在化学反应过程中,溶剂的选择对于一个给定的反应有很大影响。质子溶剂与非质子溶剂,以及极性溶剂与非极性溶剂,都会对溶解度、溶剂辅助的离子化以及过渡态的稳定性等产生不同的影响。化学反应可以在只有一种反应物、在气相或者固相载体上以及固相条件下进行。环境友好化学(绿色化学)变得越来越重

要,在无污染的溶剂(常常是非有机溶剂)中的化学反应受到特别的关注^[84]。这一部分将讨论可对化学反应产生影响的各种不同反应介质及其与其相关影响因素。

9.4.1 高压

有些化学反应在高压时反应速率可能增大^[85,86]。对于特定的反应,根据溶液的热力学性质可以预测这种影响有多大。一个反应的速率可以用含有活化体积(ΔV^\ddagger)的公式表示:

$$\frac{\delta \ln k}{\delta p} = \frac{\Delta V^\ddagger}{RT}$$

因此速率常数随压力变化而变化^[86]。“活化体积^[87]是过渡态和初始态偏摩尔体积的差值。从合成的角度讲,它可以利用摩尔体积进行估算^[86]。”如果活化体积是负值,那么反应速率随压力增大而增快。随着压力增大到大于10kbar(1bar = 0.986924atm = 1.1019716kg/cm²)时, ΔV^\ddagger 值降低,体系不再严格遵守该公式。如果反应过渡态涉及键的生成、电荷的集中或者离子化过程,活化体积通常是负值。如果反应过渡态涉及键的断裂、电荷的分散或者过渡态电中性以及扩散控制等情况,活化体积通常是正值。Matsumoto总结了增大压强可以提高反应速率的以下反应类型^[88]:

(1) 从反应起始物到产物,反应分子数(分子的个数)降低的反应,例如环加成反应和缩合反应。

(2) 经过环状过渡态的反应。

(3) 经过偶极过渡态的反应。

(4) 具有空间位阻的反应。

许多高压反应不需要溶剂即可反应。但是如果使用溶剂,压力对溶剂的影响就十分重要。随着压强的增高,熔点也逐渐升高,与此同时溶剂的黏度也受到影响(压力每增高1kbar,黏度增加大约两倍)。控制反应物在介质中的扩散速率也十分重要,这就是高压对反应性产生影响的另一个方面^[86,88]。在多数反应中,首先在室温下进行加压(5~20kbar),然后开始升温直到反应开始进行。降温减压后可以分离产物。

9.4.2 水溶液及其它非有机溶剂

有机反应通常需要在有机溶剂中进行,例如烃、醚、二氯甲烷等。除了带有极性官能团的低分子量分子、多官能团分子或者盐,有机化合物通常在水中的溶解度很低。在1939年,Hopff和Rautenstrauch^[89]的一份专利中第一次阐述了水溶液可加速某一反应的进行,这份报告报道洗

溶剂的水溶液可以加快 Diels-Alder 反应 (15-58) 的速度。在早期的一项研究中, Berson 发现对于环戊二烯和丙烯酸酯的 Diels-Alder 反应, 溶剂极性与内型/外型产物的产率有关系^[90]。Breslow 发现在环戊二烯与甲基乙烯基酮的分子间 Diels-Alder 反应中, 疏水相互作用会加速反应进行^[91]。很明显, 对于一些化学反应, 水溶液具有加速反应的作用, 这在有机化学中有很重要的意义^[92]。

当非极性化合物悬浮在水中, 相对弱的溶解性使它们之间产生相互集结作用, 减小了水-烃界面的面积 (疏水作用)。这种相互集结作用在水中比在甲醇中更强, 它使反应物的距离更近, 从而加快了反应速度。任何可以增加疏水作用的添加剂都可以增大反应速率^[91]。

加压的二氧化碳 (超临界二氧化碳, ScCO_2) 可以用作反应溶剂。二氧化碳无毒、廉价、储量丰富, 并且易于循环使用。这些特性使它成为理想的萃取溶剂^[93]。 CO_2 的临界温度 (T_c) 很低 (31.1°C), 这保证了 ScCO_2 可以被安全地应用于许多领域^[94]。溶解度的结果显示 ScCO_2 是极性很大的溶剂^[95]。例如, 许多烷烃类化合物不易溶于 CO_2 ^[96]。在反应中有时也会使用水/二氧化碳乳剂^[97]。

超临界二氧化碳在很多反应中的应用已被研究过, 例如催化反应^[98,99]。其它应用还包括导电高分子^[100] 和高度交联聚合物^[101] 在 ScCO_2 中的电化学合成、棕榈酸辛酯的合成^[102]、脂肪碳酸甲酯的合成^[103] 以及氨基甲酸甲酯的合成^[104]。在 P 物质拮抗剂的合成过程中, 关键性成分, 三取代的环戊烷及环己烷的羰基化反应就是在 ScCO_2 中完成的^[105]。已经在 ScCO_2 中实现了连续酸催化醇脱水反应^[106]。超临界流体在有机合成中正起着越来越重要的作用^[107]。

其它超临界流体也能被用于化学反应中, 例如超临界氨已被用于标记胍的合成^[108]。

9.4.3 离子溶剂

环境友好溶剂, 例如离子液体 (ionic liquid), 已引起人们的极大兴趣。研究发现一些分子形成的离子液体可作为适合化学反应的介质^[109]。离子液体是一种盐, 这种盐中离子间作

用力很弱, 导致该物质在低于 100°C, 有时甚至在室温下即为液态。在这类离子化合物中, 至少有一种离子的电荷是离域的, 而另一成分通常是有机离子。这种组合阻止稳定晶格结构的形成。甲基咪唑盐和吡啶盐是有机化学中最常见的离子液体的主要组成部分。3-甲基-1-丁基咪唑的六氟磷酸盐 (Bmim PF_6) 是最常见的离子溶剂之一^[110]。又例如, 据报道氢基丁基咪唑的四氟硼酸盐 (HBuIm) 和 1,3-二丁基咪唑的四氟硼酸盐可以促进 Diels-Alder 反应 (15-58)^[111,112]。基于吡啶盐的离子液体, 例如乙基吡啶的四氟硼酸盐也已被应用^[113]。



离子溶剂可以使很多反应变得更容易进行, 这些反应包括 Heck 反应 (13-9)^[114]、醇被高价碘试剂氧化的反应 (19-3)^[115] 以及在可循环使用的铁盐/配体催化下的烯烃不对称二羟基化反应 (15-48)^[116]。离子液体中的反应是有机化学一个快速发展的领域, 包括离子溶剂在微波合成中 (参见第 154 页) 的应用^[117]。离子溶剂的发展和应用是有机化学的一个迅速发展的领域^[118]。

9.4.4 无溶剂反应

在有些情况下, 化学反应并不需要溶剂。微波辐射下的无介质反应是目前研究的一个重要领域 (参见第 153 页)^[119]。无溶剂反应有很多优势: ①有可能直接生成高纯度的产物; ②有可能形成连续反应; ③反应快速; ④低耗能; ⑤最大限度减少形成盐或金属-类金属配合物; ⑥简单并且设备成本低; ⑦不需要官能团的保护与去保护^[120]。但是在非溶剂反应中可能存在一些问题, 例如反应中可能存在局部过热部位, 也可能发生失控反应, 同时无溶剂反应很难处理固体和高黏性的反应物^[121]。这类反应的一个例子是羟醛缩合, 反应中羟醛化合物是唯一的产物, 产率很高^[122], 3-羧基香豆素就可以通过无溶剂羟醛缩合和反应制得^[120]。

参 考 文 献

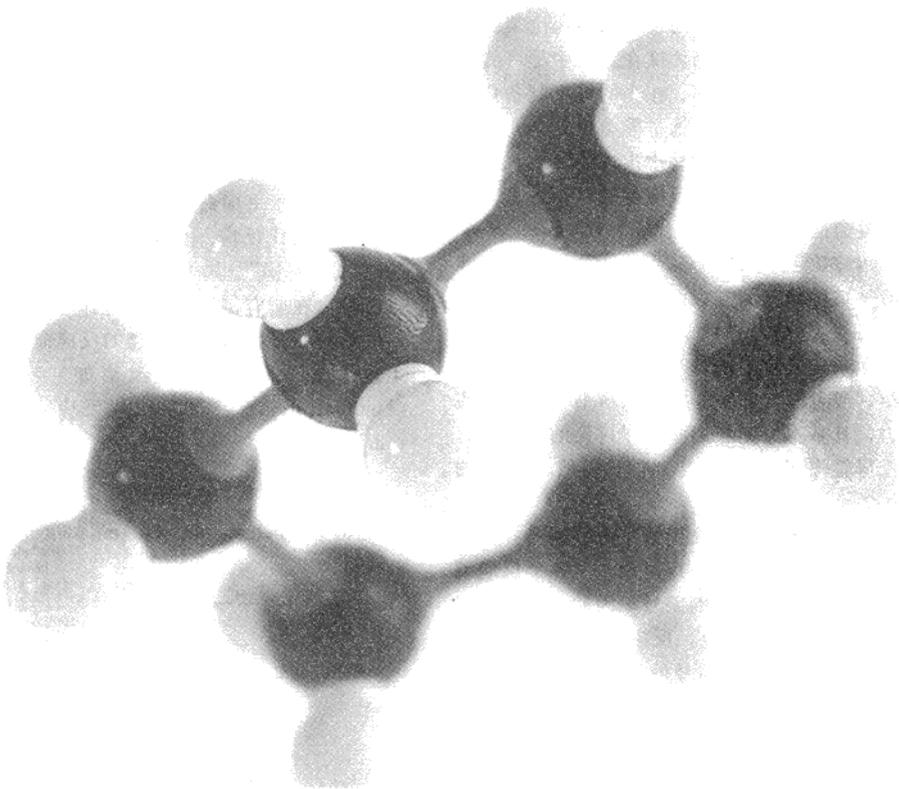
[1] For a monograph, see Klumpp, G. W. *Reactivity in Organic Chemistry*; Wiley: NY, 1982. For a general theoretical approach to organic reactivity, see Pross, A. *Adv. Phys. Org. Chem.*, 1985, 21, 99.

- [2] For reviews of the study of electrical effects by *ab initio* MO methods, see Topsom, R. D. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1987**, *16*, 125; *Mol. Struct. Energ.*, **1987**, *4*, 235.
- [3] Hughes, E. D. *Q. Rev. Chem. Soc.*, **1948**, *2*, 107.
- [4] For a discussion, see Brown, H. C. *Boranes in Organic Chemistry*; Cornell University Press: Ithaca, NY, **1972**, p. 114.
- [5] For reviews of the effects of strain on reactivity, see Stirling, C. J. M. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 1613; *Pure Appl. Chem.*, **1984**, *56*, 1781.
- [6] Brown, H. C.; Fletcher, R. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, *71*, 1845.
- [7] Bartlett, P. D.; Tidwell, T. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 4421.
- [8] For a discussion, see Ref. 4, pp. 105, 126.
- [9] Brown, H. C.; Borkowski, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 1894. See also Brown, H. C.; Ravindranathan, M.; Peters, E. N.; Rao, C. G.; Rho, M. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 5373.
- [10] See, for example, Schneider, H.; Thomas, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 1424.
- [11] Sands, R. D. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 468.
- [12] For reviews of conformational effects, see Green, B. S.; Arad-Yellin, R.; Cohen, M. D. *Top. Stereochem.*, **1986**, *16*, 131; Öki, M. *Acc. Chem. Res.*, **1984**, *17*, 154; Seeman, J. I. *Chem. Rev.*, **1983**, *83*, 83. See also Ōki, M.; Tsukahara, J.; Moriyama, K.; Nakamura, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, *60*, 223, and other papers in this series.
- [13] Fodor, G.; Bruckner, V.; Kiss, J.; Óhegyi, G. *J. Org. Chem.*, **1949**, *14*, 337.
- [14] For a discussion, see Eliel, E. L. *Stereochemistry of Carbon Compounds*; McGraw-Hill: NY, **1962**, p. 219.
- [15] Barton, D. H. R.; McCapra, F.; May, P. J.; Thudium, F. *J. Chem. Soc.*, **1960**, 1297.
- [16] For monographs, see Exner, O. *Correlation Analysis of Chemical Data*; Plenum: NY, **1988**; Johnson, C. D. *The Hammett Equation*; Cambridge University Press: Cambridge, **1973**; Shorter, J. *Correlation Analysis of Organic Reactivity*; Wiley: NY, **1982**; *Correlation Analysis in Organic Chemistry*; Clarendon, N. B. Press: Oxford, **1973**; Chapman, N. B.; Shorter, J. *Correlation Analysis in Chemistry: Recent Advances*; Plenum: NY, **1978**; *Advances in Linear Free Energy Relationships*; Plenum: NY, **1972**; Wells, P. R. *Linear Free Energy Relationships*; Academic Press: NY, **1968**. For reviews, see Connors, K. A. *Chemical Kinetics*; VCH: NY, **1990**, p. 311; Lewis, E. S. in *Bernasconi Investigation of Rates and Mechanisms of Reactions* (vol. 6 of *Weissberger Techniques of Chemistry*), 4th ed.; Wiley: NY, **1986**, p. 871; Jones, R. A. Y. *Physical and Mechanistic Organic Chemistry*, 2nd ed.; Cambridge University Press: Cambridge, **1984**, p. 38; Charton, M. *CHEMTECH*, **1974**, 502; **1975**, 245; Hine, J. *Structural Effects in Organic Chemistry*; Wiley: NY, **1975**, p. 55; Afanas'ev, I. B. *Russ. Chem. Rev.*, **1971**, *40*, 216; Laurence, C.; Wojtkowiak, B. *Ann. Chim. (Paris)*, **1970**, [14] 5, 163. For a historical perspective, see Grunwald, E. *CHEMTECH*, **1984**, 698.
- [17] For a review, see Jaffé, H. H. *Chem. Rev.*, **1953**, *53*, 191.
- [18] Additional ρ values are given in Wells, P. R. *Chem. Rev.*, **1963**, *63*, 171; van Bekkum, H.; Verkade, P. E.; Wepster, B. M. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1959**, *78*, 821.
- [19] For a review of Hammett treatment of NMR chemical shifts, see Ewing, D. F. in Chapman, N. B.; Shorter, J. *Correlation Analysis in Chemistry: Recent Advances*, Plenum, NY, **1978**, p. 357.
- [20] Unless otherwise noted, σ values are from Exner, O. in Chapman; Shorter, Ref. 19, p. 439, and σ' values from Okamoto, Y.; Inukai, T.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 4969 and Brown, H. C.; Okamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 4979. The σ' values, except as noted, are from Jaffé, H. H. Ref. 17. Exner, O. Chapman; Shorter, Ref. 19, p. 439, has extensive tables giving values for more than 500 groups, as well as σ^+ , σ^- , σ_p^+ , and E values for many of these groups. Other large tables of the various sigma values are found in Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R. W. *Chem. Rev.*, **1991**, *91*, 165. For tables of σ_x , σ_x^+ , σ_x^- , and σ_x^0 values of many groups containing Si, Ge, Sn, and Pb atoms, see Egorochkin, A. N.; Razuvaev, G. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1987**, *56*, 846. For values for heteroaromatic groups, see Mamaev, V. P.; Shkurko, O. P.; Baram, S. G. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1987**, *42*, 1.
- [21] For discussions of the precise significance of σ , see Dubois, J. E.; Ruasse, M.; Argile, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 4840; Ruasse, M.; Argile, A.; Dubois, J. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 4846; Lee, I.; Shim, C. S.; Chung, S. Y.; Kim, H. Y.; Lee, H. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1988**, 1919.
- [22] Hine, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 4877.
- [23] Binev, I. G.; Kuzmanova, R. B.; Kaneti, J.; Juchnovski, I. N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1982**, 1533.
- [24] Hine, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 4877; Jones, R. A. Y. Ref. 16, p. 42.
- [25] See Ref. 23.
- [26] Matsui, T.; Ko, H. C.; Hepler, L. G. *Can. J. Chem.*, **1974**, *52*, 2906.
- [27] de la Mare, P. B. D.; Newman, P. A. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 1305 give this value as -1.6 .
- [28] Amin, H. B.; Taylor, R. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 267.
- [29] Sjöström, M.; Wold, S. *Chem. Scr.*, **1976**, *9*, 200.
- [30] Byrne, C. J.; Happer, D. A. R.; Hartshorn, M. P.; Powell, H. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1987**, 1649.
- [31] For a review of directing and activating effects of C=O, C=C, C=N, and C=S groups, see Charton, M. in Patai *The Chemistry of Double-Bonded Functional Groups*, vol. 2, pt. 1; Wiley: NY, **1989**, p. 239.
- [32] For a review of directing and activating effects of C=N and C=C groups, see Charton, M. in Patai; Rappoport. *The Chemistry of Functional Groups, Supplement C*, pt. 1; Wiley: NY, **1983**, p. 269.
- [33] McDaniel, D. H.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.*, **1958**, *23*, 420.
- [34] Ustynuk, Yu. A.; Subbotin, O. A.; Buchneva, L. M.; Gruzdeva, V. N.; Kazitsyna, L. A. *Doklad. Chem.*, **1976**, *227*, 175.
- [35] Lewis, E. S.; Johnson, M. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 2070.
- [36] Stone, R. M.; Pearson, D. E. *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 257.
- [37] Berliner, E.; Winiok, E. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 1630; see also, Brownlee, R. T. C.; Taft, R. W. Ref. 51.
- [38] For reviews, see Charton, M. in Chapman; Shorter, Ref. 19, p. 175; Tomasiak, P.; Johnson, C. D. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1976**, *20*, 1.
- [39] For reviews of the application of the Hammett treatment to unsaturated systems, see Ford, G. P.; Katritzky, A. R.; Topsom, R. D. in Chapman; Shorter, Ref. 19, p. 269; Charton, M. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1973**, *10*, 81.
- [40] For a discussion of physicochemical preconditions for LFERs, see Exner, O. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1990**, *18*, 129.
- [41] For reviews of the separation of resonance and field effects, see Charton, M. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1981**, *13*, 119; Shorter, J. *Q. Rev. Chem. Soc.*, **1970**, *24*, 433; *Chem. Br.*, **1969**, *5*, 269; For a review of field and inductive effects, see Reynolds, W. F. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1983**, *14*, 165. For a review of field effects on reactivity, see Grob, C. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1976**, *15*, 569.
- [42] Ingold, C. K. *J. Chem. Soc.*, **1930**, 1032.
- [43] For another set of field-effect constants, based on a different premise, see Draffehn, J.; Ponsold, K. *J. Prakt. Chem.*, **1978**, *320*, 249.
- [44] The symbol σ_f is also used in the literature; sometimes in place of σ_x , and sometimes to indicate only the field (not the inductive) portion of the total effect (p. 17).
- [45] There is another set of values (called σ^* values) that are also used to correlate field effects. These are related to σ_x values by $\sigma_x(X) = 0.45\sigma^*$. We discuss only σ_f , and not σ^* values.
- [46] Wells, P. R. Ref. 18, p. 196.

- [47] These values are from Bromilow, J.; Brownlee, R. T. C.; Lopez, V. O.; Taft, R. W. Ref. 55, except that the values for NHAc, OH, and I are from Ehrenson, S. Brownlee, R. T. C.; Taft, R. W. Ref. 51, the values for Ph and NMe₂ are from Ref. 54 and Taft, R. W.; Deno, N. C.; Skell, P. S. Ref. 50, and the value for CMe₃ is from Seth-Paul, W. A.; de Meyer-van Duse, A.; Tollenaere, J. P. *J. Mol. Struct.*, **1973**, *19*, 811. The values for the CH₃, Ph and CH₂COCH₃ groups were calculated from σ' values by the formula given in Ref. 42. For much larger tables of σ_i and σ_p values, see Charton, M. Ref. 41. See also Ref. 20 and Taylor, P. J.; Wait, A. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1986**, 1765.
- [48] For σ'_p values for some other NR₂ groups, see Korzhenevskaya, N. G.; Titov, E. V.; Chotii, K. Yu.; Chekhuta, V. G. *J. Org. Chem. USSR*, **1987**, *28*, 1109.
- [49] Although we give a σ_i value for NMe₂⁺ (and F values for three charged groups in Table 9.6), it has been shown that charged groups (called polar substituents) cannot be included with uncharged groups (dipolar substituents) in one general scale of electrical substituent effects: Marriott, S.; Reynolds, J. D.; Topsom, R. D. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 741.
- [50] Roberts, J. D.; Moreland Jr., W. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 2167; Taft, R. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 1045; *J. Phys. Chem.*, **1960**, *64*, 1805; Taft, R. W.; Lewis, I. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 2436; Taft, R. W.; Deno, N. C.; Skell, P. S. *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **1958**, *9*, 287. See pp. 290-293.
- [51] For reviews of the σ_i and σ_p concept as applied to benzenes and naphthalenes, respectively, see Ehrenson, S.; Brownlee, R. T. C.; Taft, R. W. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1973**, *10*, 1. See also Taft, R. W.; Topsom, R. D. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1987**, *16*, 1; Charton, M. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1987**, *16*, 287.
- [52] Taft, R. W.; Lewis, I. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 5343; Reynolds, W. F.; Dais, P.; MacIntyre, D. W.; Topsom, R. D.; Marriott, S.; von Nagy-Felsobuki, E.; Taft, R. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 378.
- [53] For a different way of overcoming this problem, see Happer, D. A. R.; Wright, G. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1979**, 694.
- [54] Taft, R. W.; Ehrenson, S.; Lewis, I. C.; Glick, R. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 5352.
- [55] Bromilow, J.; Brownlee, R. T. C.; Lopez, V. O.; Taft, R. W. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 4766. See also Marriott, S.; Topsom, R. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1985**, 1045.
- [56] For a set of σ_p values for use in XY⁺ systems, see Charton, M. *Mol. Struct. Energ.*, **1987**, *4*, 271.
- [57] There are also three-parameter equations. See, for example, de Ligny, C. L.; van Houwelingen, H. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1987**, 559.
- [58] For a discussion, see Shorter, J. in Chapman; Shorter *Advances in Linear Free Energy Relationships*, Ref. 16, p. 98.
- [59] For support for this point of view, see Levitt, L. S.; Widing, H. F. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1976**, *12*, 119; Taft, R. W.; Levitt, L. S. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 916; MacPhee, J. A.; Dubois, J. E. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 2225; Screttas, C. G. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 3332; Hanson, P. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1984**, 101.
- [60] For support for this point of view, see, for example, Ritchie, C. D. *J. Phys. Chem.*, **1961**, *65*, 2091; Bordwell, F. G.; Drucker, G. E.; McCollum, G. J. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 2786; Bordwell, F. G.; Fried, H. E. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 1121; Charton, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 5687; *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 903; Adcock, W.; Khor, T. J. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 1272; DeTar, D. F. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 5166; *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 7988.
- [61] Yukawa and Tsuno have still another approach, also involving dual parameters: Yukawa, Y.; Tsuno, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1959**, *32*, 971. For a review and critique of this method, see Shorter, J. in Chapman; Shorter, Ref. 19, p. 119. This article also discusses the Swain-Lupton and Taft σ_i , σ_p approaches. For yet other approaches, see Afanas'ev, I. B. *J. Org. Chem. USSR*, **1981**, *17*, 373; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1984**, 1589; Ponec, R. *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **1983**, *48*, 1564.
- [62] Swain, C. G.; Unger, S. H.; Rosenquist, N. R.; Swain, M. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 492 and cited references.
- [63] Taken from a much longer list in Swain, C. G.; Unger, S. H.; Rosenquist, N. R.; Swain, M. S. Ref. 62. Long tables of R and F values are also given in Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R. W. Ref. 20.
- [64] The Swain-Lupton treatment has been criticized by Reynolds, W. F.; Topsom, R. D. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 1989; Hoefnagel, A. J.; Oosterbeek, W.; Wepster, B. M. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 1993; and Charton, M. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 1997. For a reply to these criticisms, see Swain, C. G. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 2005. A study of the rates of deaization reactions (13-19) was more in accord with the Charton (Ref. 41) σ_i and σ_p values than with the Swain-Lupton F and R values: Nakazumi, H.; Kitao, T.; Zollinger, H. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 2825.
- [65] For reviews of quantitative treatments of steric effects, see Gallo, R.; Roussel, C.; Berg, U. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1988**, *43*, 173; Gallo, R. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1983**, *14*, 115; Unger, S. H.; Hansch, C. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1976**, *12*, 91.
- [66] Another reaction used for the quantitative measurement of steric effects is the aminolysis of esters (10-58); De Tar, D. F.; Delahunty, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 2734.
- [67] It has been shown that E_s values include solvation effects: McClelland, R. A.; Steenken, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 5860.
- [68] The E_s, v, and V' values are taken from longer tables in respectively, Ref. 65; Charton, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 1552; *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 2217; and Ref. 72.
- [69] In Taft's original work, Me was given the value 0. The E_s values in Table 9.7 can be converted to the original values by adding 1.24.
- [70] Charton, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 615.
- [71] Charton, M. Ref. 68. See also Charton, M. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 3995; Idoux, J. P.; Schreck, J. O. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 4002.
- [72] Meyer, A. Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1986**, 1567.
- [73] For a discussion of the various steric parameters, see DeTar, D. F. Ref. 60.
- [74] MacPhee, J. A.; Panaye, A.; Dubois, J. E. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 1164; Dubois, J. E.; MacPhee, J. A.; Panaye, A. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 919. See also Datta, D.; Sharma, G. T. *J. Chem. Res. (S)*, **1987**, 422.
- [75] Fellous, R.; Luft, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 5593.
- [76] Komatsuzaki, T.; Sakakibara, K.; Hirota, M. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 3309; *Chem. Lett.*, **1990**, 1913.
- [77] Beckhaus, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1978**, *17*, 593.
- [78] For reviews, see Fujita, T.; Nishioka, T. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1976**, *12*, 49; Charton, M. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1971**, *8*, 235; Shorter, J. Ref. 58, p. 103. See also Segura, P. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 1045; Robinson, C. N.; Horton, J. L.; Foshee, D. O.; Jones, J. W.; Hanissian, S. H.; Slater, C. D. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 3535.
- [79] This is not the same as the ortho effect discussed on page 688.
- [80] Charton, M. *Can. J. Chem.*, **1960**, *38*, 2493.
- [81] For a discussion, see Schreck, J. O. *J. Chem. Educ.*, **1971**, *48*, 103.
- [82] See, however, Gawley, R. E. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 4595.
- [83] For another method of determining transition state charge, see Williams, A. *Acc. Chem. Res.*, **1984**, *17*, 425.
- [84] For example, see Clark, J. H. *Green Chem.*, **1999**, *1*, 1; Cave, G. W. V.; Raston, C. L.; Scott, J. L. *Chem. Commun.*, **2001**, 2159.
- [85] Jenner, G. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 5185; Matsumoto, K.; Morris, A. R. *Organic Synthesis at High Pressure*, Wiley, New York, **1991**.
- [86] Matsumoto, K.; Sera, A.; Uchida, T. *Synthesis*, **1985**, *1*; Matsumoto, K.; Sera, A. *Synthesis*, **1985**, 999.
- [87] See le Noble, W. J. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1967**, *5*, 207; Isaacs, N. S. *Liquid Phase High Pressure Chemistry*, Wiley, Chichester, 1981; Asano, T.; le Noble, W. J. *Chem. Rev.*, **1978**, 407.
- [88] Firestone, R. A.; Vitale, M. A. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2160.
- [89] Hopff, H.; Rautenstrauch, C. W. U. S. Patent 2,262,002, 1939 [Chem. Abstr. 36:10469, 1942].

- [90] Berson, J. A.; Hamlet, Z.; Mueller, W. A. J. *Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 297.
- [91] Rideout, D.; Breslow, R. J. *Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 7816.
- [92] Engberts, J. B. F. N.; Hlandamer, M. J. *Chem. Commun.*, **2001**, 1701; Lindström, U. M. *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 2751; Ribe, S.; Wipf, P. *Chem. Commun.*, **2001**, 299.
- [93] See Raynie, D. E.; *Anal. Chem.*, **2004**, *76*, 4659.
- [94] Subramaniam, B.; Rajewski, R. A.; Snavelly, K. J. *Pharm. Sci.*, **1997**, *86*, 885.
- [95] Raveendran, P.; Ikushima, Y.; Wallen, S. L. *Acc. Chem. Res.*, **2005**, *38*, 478.
- [96] Consani, K. A.; Smith, R. D. J. *Supercrit. Fluids*, **1990**, *3*, 51.
- [97] Jacobson, G. B.; Lee Jr., C. T.; da Rocha, S. R. P.; Johnston, K. P. J. *Org. Chem.*, **1999**, *64*, 1207; Jacobson, G. B.; Lee, Jr., C. T.; Johnston, K. P. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 1201.
- [98] Gopalan, A. D.; Wai, C. M.; Jacobs, H. K. *Supercritical Carbon Dioxide: Separations and Processes*, American Chemical Society (distributed by Oxford University Press), Washington, DC, **2003**; Beckman, E. J. *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2003**, *42*, 1598; Wang, S.; Kienzie, F. *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2000**, *39*, 4487.
- [99] Leitner, W. *Acc. Chem. Res.*, **2002**, *35*, 746.
- [100] Anderson, P. E.; Badlani, R. N.; Mayer, J.; Mabrouk, P. A. J. *Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 10284.
- [101] Cooper, A. I.; Hems, W. P.; Holmes, A. B. *Macromolecules*, **1999**, *32*, 2156.
- [102] Madras, G.; Kumar, R.; Modak, J. *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2004**, *43*, 7697, 1568.
- [103] Doll, K. M.; Erhan, S. Z. *J. Agric. Food Chem.*, **2005**, *53*, 9608.
- [104] Selva, M.; Tundo, P.; Perosa, A.; Dall'Acqua, F. M. *Org. Chem.*, **2005**, *70*, 2771.
- [105] Kuethe, J. T.; Wong, a.; Wu, J.; Davies, I. W.; Dormer, P. G.; Welch, C. J.; Hillier, M. C.; Hughes, D. L.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 5993.
- [106] Gray, W. K.; Smail, F. R.; Hitzler, M. G.; Ross, S. K.; Poliakkoff, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 10711.
- [107] Oakes, R. S.; Clifford, A. A.; Rayner, C. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 917; Prajapati, d.; Gohain, M. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 815.
- [108] Jacobson, G. B.; Westerberg, G.; Markids, K. E.; Langstrom, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 6868.
- [109] Wasserscheid, P.; Keim, W. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 3772; Earle, M. J.; Seddon, K. R. *Pure Appl. Chem.*, **2000**, *72*, 1391; Wasserscheid, P.; Welton, T. *Ionic Liquids in Synthesis*, Wiley-VCH, NY, **2002**; Adams, D. J.; Dyson, P. J.; Taverner, S. J. *chemistry in Alternative Reaction Media*, Wiley, NY, **2003**.
- [110] Dupont, J.; Consorti, C. S.; Suarez, P. A. Z.; de Souza, R. F. *Org. Synth. Coll. Vol. X*, 184.
- [111] For discussion of HBulM, see Harlow, K. J.; Hill, A. F.; Welton, T. *Synthesis*, **1006**, 697; Holbrey, J. D.; Seddon, K. R. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1999**, 2133; Larsen, A. S.; Holbrey, J. D.; Tham, F. S.; Reed, C. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 7264.
- [112] Jaegar, D. A.; Tucker, C. E. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 1785.
- [113] See Xiao, Y.; Malhotra, S. V. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 8339.
- [114] Handy, S. T.; Okello, M.; Dickenson, G. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 2513.
- [115] Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Basak, A. K.; Narsaiah, A. V. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2131.
- [116] Branco, L. C.; Afonso, C. A. M. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 4381.
- [117] See Leadbeater, N. E.; Torenius, H. M. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 3145.
- [118] For studies to expand the polarity range of ionic solvents see Dzyuba, S. V.; Bartsch, R. A. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 4657.
- [119] Kidwai, M. *Pure Appl. Chem.*, **2001**, *73*, 147.
- [120] Cave, G. W. V.; Raston, C. L.; Scott, J. L. *Chem. Commun.*, **2001**, 2159; Toda, F.; Tanaka, K. *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 1025.
- [121] Raston, C. L. *Chemistry in Australia*, **2004**, 10.
- [122] Toda, E.; Tanaka, K.; Hamai, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 3207.

下篇



本书的下篇,我们将直接关注有机化学反应及其机理。化学反应按照取代反应、多重键的加成反应、消去反应、重排反应和氧化还原反应等反应类型分十章介绍。其中五章专门讨论取代反应,根据反应底物和反应机理对它们进行分类。第10章和第13章将分别介绍脂肪族化合物和芳香族化合物的亲核取代反应。第12章和第11章将分别介绍脂肪族化合物和芳香族化合物的亲电取代反应。所有自由基取代反应将在第14章讨论。多重键的加成反应根据多重键的类型分类,而不是根据其机理来分类。碳-碳多重键上的加成反应将在第15章进行阐述;其它多重键上的加成反应则将在第16章说明。其余三种反应将在余下的各章中分别介绍,其中第17章介绍消去反应,第18章介绍重排反应,第19章介绍氧化还原反应。最后这一章只介绍其它的氧化还原反应(不包括氧化消去反应),这些反应不能简单地按照上述分类进行划分。

下篇的每章都包含两个主要内容。在每章(除第19章外)的第一部分将介绍反应机理及反应活性。对于每类反应,将依次讨论不同的机理,尤其将深入探讨证实各种机理的证据,并将讨论导致反应按照此机理进行的因素。之后,每章都将对反应活性加以介绍,在涉及反应方向性及其影响因素时,本书也会对此做相应的介绍。

各章下篇主要内容是具体介绍本章中涉及的所有类型反应。虽然在本书中不可能讨论某种类型的全部反应,但我们仍尝试在此书中尽可能多地涵盖那些以可观的产率、相当的纯度制备化合物的有机化学重要反应。为了能给出更全面的认识,以及讨论那些常在教材中出现的反应,很多并不符合上述分类标准的反应也被包括进来。就本书的覆盖面而言,《有机合成》(*Organic Syntheses*)中90%以上的制备反应在本书中都有涉及。但是某些特殊的方面,例如电化学和聚合反应及杂环化合物、糖类、甾体和含有磷、硅、砷、溴和汞化合物的制备与反应等,本书只做简略介绍,或者不做介绍。当然,本书在介绍这些领域时,其基本原则与那些详尽讨论的部分没有差别。尽管作了这些省略,本书仍然讨论了约580个反应。

每章中对各个反应采用数字连续编号,各个反应将在其各自的部分进行讨论^[1]。各个反应编号的第一个数字为各章的编号。因此,反应16-1是第16章的第一个反应,反应13-18是第13章的第18个反应。反应编号的第二个数字并没什

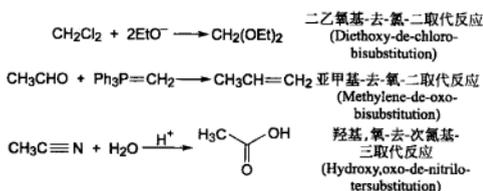
么其它意义。反应排列的次序并不是随意的,而是按照反应类型所决定的。通过在反应和反应之间设置明确的分界线,对反应进行编号,希望能达到便于记忆和理解的目的。这些分界线并不是随意的,而是为了表明某反应和其它反应之间的关系。在各部分中都讨论了反应的适用范围和用途,也给出了相关综述文章的参考文献。如果某些反应拥有特殊的机理,那么这些机理也将会在这一部分进行讨论,而不是在第一部分。第一部分一般讨论较为普遍适用的机理。

1 对不同转化的IUPAC命名法

我们一直非常需要一种命名反应的方法。正如大多数学生所知,很多反应用其发现者或者是普及者的名字命名(例如:Claisen、Diels-Alder、Stille、Wittig、Cope、Dess-Martin反应等)。这种方法一直很有用,但是必须要分别记忆各个名字,而且还有很多反应并没有像这样的名字。IUPAC的物理有机化学分会制定了一个命名系统,该命名系统不针对某个反应而是针对某种转化(一个反应包括所有的反应物;一种转化则只涉及底物和产物,不包括反应试剂)。系统命名法的优点是显而易见的。一旦体系已知,则不需要额外的记忆;其名称可以直接由方程得出。此系统包括命名八种转化的规则:取代、加成、消去、结合和分解、简单重排、偶联和解偶联、插入和排出(insertions and extrusions)、开环和闭环。本书仅针对上述反应中的前三种反应,对其最基本的规则(但也是普遍适用于其它转化命名的规则)进行介绍^[2]。完整的规则针对书写和检索可能给出了不同名称。在本书中,我们只给出了书面命名。

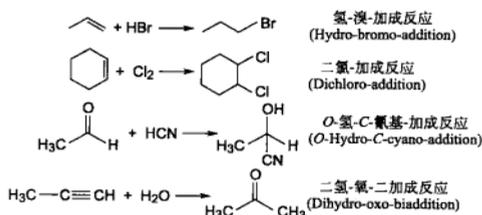
(1) 取代反应 命名方式为“进入基团-去(de)-离去基团”。如果离去基团是氢原子,则可以省略(在所有例子中,底物都写在左侧)。

而对于多价取代化合物的反应命名时,则在上述体系进行修改,加上诸如“二取代反应(bisubstitution)”、“三取代反应(tersubstitution)”等后缀。

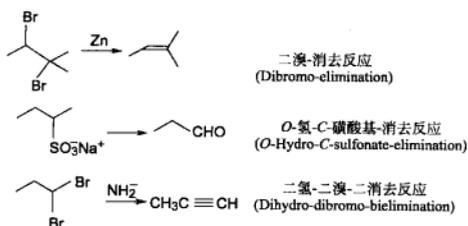


(注:此处次氮基指≡N)。

(2) 加成反应 对于简单的 1,2-加成, 在其加成的两个基团后跟后缀“加成反应 (addition)”。加成基团的命名顺序采用先前的 Cahn-Ingold-Prelog 系统 (参见第 66 页), 小的取代基团写在前面。多加成用“二加成反应 (biaddition)”等方式表示。



(3) 消去反应 除了用“消除反应 (elimination)”代替“加成反应 (addition)”之外, 其命名方式与加成反应相同。



在本书介绍化学反应的部分, 我们将给出大多数转化的 IUPAC 命名 (这些命名的字体与上述一样), 包括介绍所有八种类型反应时使用的例子^[3]。为了表示得更加直观, 很多转化在命名时需要遵守更多的规则^[2]。但是, 我们也希望采用更简易而且直观的体系。

另外值得注意的两点是: ①很多转化可以用两种反应物中的任一种作为底物来命名。例如, 上述的转化亚甲基-代-氧-二取代反应也可以被命名为亚乙基-代-三苯基膦基-二取代 (ethylidene-triphenylphosphorane-diyl-bisubstitution)。除非另有注释, 在本书中将只给出反应底物涉及所在章标题的反应的命名。因此, 对于反应 11-12 ($\text{ArH} + \text{RCl} \rightarrow \text{ArR}$) 本书采用的命名是烷基-代-氢-取代反应 (alkyl-de-hydrogenation), 而不是芳基-代-氯-取代反应 (aryl-de-chlorination), 但是后一种命名在 IUPAC 系统中也是被广泛接受的。②由于很多复杂转化很难符合 IUPAC 系统命名规则, 所以本书也包括了一系列复杂转化的命名, 这些命名虽然不是系统命名, 但都为 IUPAC 所承认, 例如反应 12-42、18-34。

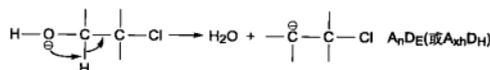
2 IUPAC 制定的表示机理的符号

除制定了命名转化的规则以外, IUPAC 的

物理有机化学分会还制定了一个描述机理的体系^[4]。正如我们将在第二部分中看到的, 很多机理 (尽管并非所有的机理) 普遍采用诸如 $\text{S}_{\text{N}}2$ 、 $\text{A}_{\text{AC}}2$ 、 $\text{E}_{1\text{CB}}$ 、 $\text{S}_{\text{RN}}1$ 等符号表示, 其中很多是由 C. K. Ingold 及其同事给出的。虽然这些标记都很有用 (我们在本书中也将沿用), 但是这类纯粹的数字容易搞混, 尤其是当这些符号不能直观地体现反应如何进行时。例如, 仅从 $\text{S}_{\text{N}}2'$ 与 $\text{S}_{\text{N}}2$ 的符号上, 无法直接判断它们之间的关系 (参见第 191 页)。IUPAC 命名系统基于非常简单的化学键变化^[5]。字母 A 描述键的形成 (结合); D 是键的断裂 (解离)。这些都是基本的变化。机理的基本描述包括一些字母, 字母的下标表示电子的去向。在机理中, 核心原子 (core atom) 被定义为: (a) 发生加成反应的多重键的两个原子; (b) 发生消除反应后产生多重键的那两个原子; (c) 发生取代反应的那个原子。

作为这个体系的一个例子, 下面将介绍 $\text{E}_{1\text{CB}}$ 机理 (参见第 624 页):

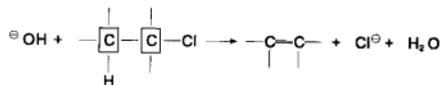
第 1 步:



第 2 步:

总表示方式: $\text{A}_{\text{N}}\text{D}_{\text{E}} + \text{D}_{\text{N}}$ (或者 $\text{A}_{\text{h}}\text{D}_{\text{H}} + \text{D}_{\text{N}}$)

这种情况下, 总反应为:



核心原子为加方框的两个碳原子。

第 1 步——第一个符号 O 和 H 之间将形成一根键。键的形成用 A 表示。对于这个特定情况, 系统给出了两种下标。在任何过程中, 如果核心原子与亲核试剂形成一根键 (A_{N}) 或者与离核试剂之间的一根键断裂 (D_{N}), 则其下标为 N。如果在一个非核心原子上发生了相同的反应, 将采用小写字母 n 为下标。由于 H 和 O 是非核心原子, 所以使用小写字母 n, 则 O—H 键的形成用 A_{n} 表示。但是, 由于有机化学机理中经常出现 H^+ , 所以规则允许另一种选择: 可以用下标 H 和 h 代替 N 和 n。符号 xh 表示 H^+ 来自或转到某一非专一载体原子 X。因此, A_{nh} 的含义为是 H (未带电子转移) 与外部原子 (该例子中是 O) 之间形成一根键。如果外部原子是任何其它的亲核原子, 诸如 N 或 S, 也可以使用相同的角标 xh。

第1步——第二个符号 C 和 H 之间的键断裂被标记为 D。在任何过程中，如果核心原子与亲电试剂之间形成一根键 (A_E) 或者与离电试剂之间的键发生断裂 (D_E)，则其下标为 E。由于 C 是核心原子，其标记则为 D_E 。此外，也可以标记为 D_H 。如果亲电体或者离电试剂是 H^+ 的话，规则允许使用 A_H 和 D_H 代替 A_E 和 D_E 。由于在此过程中涉及核心原子，因此下标中的 H 是大写的。

第1步——标记的组合 在第一步中两根键的变化同时发生。在这样的情况下，它们被写在一起，其间没有空格和符号：



第2步 在这一步只有一根键断裂而没有新键形成（只有一对孤电子对移入 C—C 单键，形成双键，这类过程没有任何可用于标记的符号。在这个系统中，键多重度的变化很容易理解，因而不必专门指出），因此被标记为 D。断裂的键在核心原子 (C) 和离核体 (Cl) 之间，所以被表示为 D_N 。

总表示方式 它既可以表示为 $A_n D_E + D_N$ 也可以表示为 $A_m D_H + D_N$ 。符号“+”表明它有两步反应。如果需要的话，决速步也可以通过这个标记表现出来。在该例中，如果第一步是慢的一步 [旧的表示为 $(E1_{CB})_1$]，则其表示为 $A_n D_E + D_N$ 或者 $A_m D_H + D_N$ 。

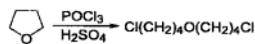
对于绝大多数机理（重排除外），只要使用两个加下标的 A 或者 D 符号表示就可以了，看这些符号即可马上知道了反应的本质。如果两个都是 A，则是加成反应；如果两个都是 D（例如 $A_n D_E + D_N$ ）就是消除反应。如果一个是 A 另一个是 D，则是取代反应。

在此我们仅仅给出此体系的一个简单描述。其它的 IUPAC 表示方式将在第二部分适当章节

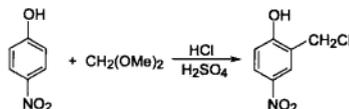
介绍。更多的细节、深层次的例子和详细的标记，请参照参考文献 [4]。

3 有机合成参考条目

在每一节的最后都会列出一个有机合成 (Organic Syntheses) 参考条目 (缩写为 OS)。除了那些极其常见反应 (12-3、12-21、12-23 和 12-36) 外，列表包括各反应的所有 OS 参考条目。OS 条目涉及累积卷 I ~ VIII 和单卷 70 ~ 76。当在一个部分的最后没有列出 OS 参考条目，那么就是直到 76 卷还没有关于该反应的 OS 报道。于是这样的列表就组成了一个对 OS 的索引^[5]。这些列表的排列遵守一定规则：如果某个分子的两部分在一个反应中能够同时发生各自独立的反应，则该反应在两个反应类型中都被列出来。同样，如果两个反应连续快速的发生（或者可能发生）而无法分离中间体的话，那么该反应也将会在两处同时列出。例如在 OS IV, 266 为：



这个反应可以视为在反应 10-71 之后，发生反应 10-16，所以该反应在这两处都被列出。但是，一些不重要的反应并未列出。在 OS III, 468 的反应就是这样一个典型的例子：



这是一个氯甲基化反应，因此被列入 11-24。但是，在反应过程中甲醛是由缩醛产生的。这个反应并没有在 10-6 (缩醛的分解) 中列出，因为它不是一个真正的醛的制备方法。

参 考 文 献

- [1] The classification of reactions into sections is, of course, to some degree arbitrary. Each individual reaction (e.g., $\text{CH}_3\text{Cl} + \text{CN}^- \rightarrow \text{CH}_3\text{CN}$ and $\text{C}_2\text{H}_5\text{Cl} + \text{CN}^- \rightarrow \text{C}_2\text{H}_5\text{CN}$) is different, and custom generally decides how we group them together. Individual preferences also play a part. Some chemists would say that $\text{C}_2\text{H}_5\text{N}_3^+ + \text{CuCN} \rightarrow \text{C}_2\text{H}_5\text{CN}$ and $\text{C}_2\text{H}_5\text{N}_3^+ + \text{CuCl} \rightarrow \text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$ are examples of the "same" reaction. Others would say that they are not, but that $\text{C}_2\text{H}_5\text{N}_3^+ + \text{CuCl} \rightarrow \text{C}_2\text{H}_5\text{Cl}$ and $\text{C}_2\text{H}_5\text{N}_3^+ + \text{CuBr} \rightarrow \text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$ are examples of the "same" reaction. NO claim is made that the classification system used in this book is more valid than any other. For another way of classifying reactions, see Fujita, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1988, 597.
- [2] For the complete rules, as so far published, see Jones, R. A. Y.; Bunnett, J. F. *Pure Appl. Chem.*, 1989, 61, 725.
- [3] For some examples, see: attachments (18-27, 19-27), detachments (19-49), simple rearrangements (18-7, 18-29), coupling (10-93, 19-32), uncoupling (19-9, 19-54), insertions (12-19, 18-9), extrusions (17-37, 17-40), ring opening (10-18, 10-50), ring closing (10-13, 15-58).
- [4] Guthrie, R. D. *Pure Appl. Chem.*, 1989, 61, 23. For a briefer description, see Guthrie, R. D.; Jencks, W. P. *Acc Chem Res.*, 1989, 22, 343.
- [5] There are actually two IUPAC systems. The one we use in this book (Ref. 4) is intended for general use. A more detailed system, which describes every conceivable change happening in a system, and which is designed mostly for computer handling and storage, is given by Littler, J. S. *Pure Appl. Chem.*, 1989, 61, 57. The two systems are compatible; the Littler system uses the same symbols as the Guthrie system, but has additional symbols.
- [6] Two indexes to *Organic Syntheses* have been published as part of the series. One of these, Liotta, D. C.; Volmer, M. *Organic Syntheses Reaction Guide*; Wiley: NY, 1991, which covers the series through volume 68, is described on page 1626. There are two others. One covers the series through Collective Volume V; Shriner, R. L.; Shriner, R. H. *Organic Syntheses Collective Volumes I-V, Cumulative Indices*; Wiley: NY, 1976. An updated version covers through Collective Volume VIII; W. H. Freeman, J. P. *Organic Syntheses Collective Volumes I - VIII, Cumulative Indices*; Wiley: NY, 1995. For an older index to *Organic Syntheses* (through volume 45), see Sugawara, S.; Nakai, S. *Reaction Index of Organic Syntheses*; Wiley: NY, 1967.

第 10 章

脂肪族亲核取代反应

在亲核取代反应中,进攻试剂(亲核试剂)携带一对电子接近底物,利用这对电子形成新的化学键,离去基团(离核体)带着一对电子离去:



上述方程并没有表示电荷。而 Y 分子可以是电中性的或者带负电;RX 可以是电中性或者带正电;因此,亲核取代有如下四种形式:



无论哪种情况, Y 都必须有一对未共用电子,也就是说所有的亲核试剂都是 Lewis 碱。若 Y 是反应的溶剂,那么此类反应又称为溶剂解反应(solvolysis)。芳香族的亲核取代反应将在第 13 章中讨论。

发生在烷基碳上的亲核取代反应叫做亲核试剂的烷基化反应(alkylate)。例如,上面 RI 和 NMe₃ 之间的反应就是三甲基胺的烷基化反应。类似地,发生在酰基碳上的亲核取代反应可称为亲核试剂的酰基化反应(acylation)。

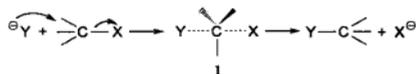
10.1 机理

亲核取代反应有多种可能的机理,取决于反应底物、亲核试剂、离去基团以及反应条件。无论是何种机理,进攻试剂总是携带着电子对,所以各种机理彼此之间相似之处更多一些。人们最先研究的是饱和碳原子上反应的机理^[1],目前最常见的是 S_N1 和 S_N2 机理。

10.1.1 S_N2 机理

S_N2 指的是双分子亲核取代。IUPAC (参见第 188 页)推荐名称为 A_ND_N。这是一种从背面进攻的机理:亲核试剂沿着与离去基团成 180° 的方向接近底物。该过程是一步反应,没有中间体(参见第 138~139 页及 197 页)。C—Y 键形成的

同时 C—X 键断裂:



断开 C—X 键所需的能量由形成 C—Y 键所形成的能量提供。活化自由能曲线顶端时各原子的空间位置见结构 1。当然,这只是一个过渡态,反应并不会在此处停止。由于碳原子不可能同时拥有超过 8 个最外层电子,所以在 Y 基团进入分子的同时 X 基团必须离去。当反应到达过渡态时,中心碳原子的杂化态由原先的 sp³ 变成 sp², 并出现一个与杂化轨道平面近似垂直的 p 轨道。这个 p 轨道的一个波瓣与亲核试剂轨道重叠而另一个波瓣与离去基团轨道重叠。这正是没有观察到从正面进攻的 S_N2 反应的原因。可以假设一个从正面进攻的过渡态,如果这样的话亲核试剂和离去基团的轨道就不得不与上述 p 轨道的同一个波瓣重叠。背面进攻能在整个反应过程中实现轨道最大重叠。在过渡态中,三个不参与反应的基团与中心碳原子近似共平面,如果进攻基团和离去的基团相同,那么三个不参与反应的基团及中心碳原子就完全共面。

有大量证据支持 S_N2 机理。首先是动力学上的证据。由于亲核试剂和底物都参与了决速步(事实上反应只有这一步),那么对每种反应物,都是一级反应,总反应为二级反应,满足如下速率方程:

$$\text{反应速率} = k[\text{RX}][\text{Y}] \quad (10.1)$$

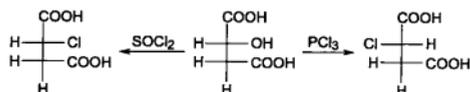
这一速率方程已经被证实。已经提到 S_N2 中的 2 代表双分子反应。要注意的是,表观上反应级数并不总是二级(参见第 138 页)。如果亲核试剂大大过量,例如作为溶剂,此时反应机理可能仍然是双分子反应,但实验测得的动力学数据将显示是一级反应:

$$\text{反应速率} = k[\text{RX}] \quad (10.2)$$

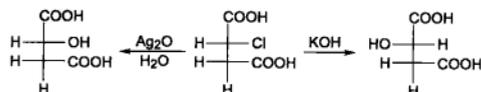
正如前面已经指出(参见第 138 页)的,这样的反应动力学称作准一级反应。

动力学的证据很必要但却不是充分条件，我们会遇到也能符合这样数据的其它机理。下面的事实提供了更令人信服的证据： S_N2 机理预测当取代发生在手性碳上时，手性碳的构型将会翻转，而这一现象已经被多次观察到。这种构型的翻转（参见第 55 页）被称为 Walden 翻转，这在 Hughes 和 Ingold 建立 S_N2 机理之前就已经观察到^[2]。

至此，我们很想了解在反应机理确定以前，是如何证明一个取代反应伴随着构型的翻转。Walden 给出了许多例子^[3]，在这些例子中构型必定发生了翻转。例如，(+)-苹果酸在氯化亚砷的作用下生成 (+)-氯代琥珀酸以及在五氯化磷的作用下生成 (-)-氯代琥珀酸：

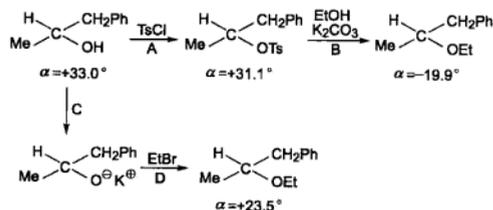


这两个过程中必然有一个构型发生了翻转而另一个保持了构型，但究竟是哪一个呢？旋光方向在此没有任何帮助，因为我们已经知道（参见第 66 页），旋光值与构型并没有绝对的关联。Walden 发现的另一个例子是：



同上，有且只有一个反应发生了构型翻转，是哪一个^[4]？同时引起我们注意的是有可能将一个光学活性的化合物转化成其对应异构体^[5]。

Phillips、Kenyon 及其合作者设计了一系列实验用来解决到底是哪一个过程发生了构型翻转这一问题^[7]。1923 年，Phillips 实现了如下循环^[6]：

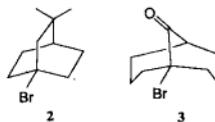


在这个循环中，(+)-1-苯基-2-丙醇分别通过两条路线生成它的乙基醚，路线 A、B 得到 (-)-醚，而路线 C、D 得到了 (+)-醚。因此，在这四步中至少有一步发生了构型翻转。在 A、C 和 D 中发生翻转的可能性极小，因为在这些步骤中 C—O 键都没有断裂，且键中的氧原子也不可能来自其它试剂。因此 A、C 和 D 很可能保持

了构型，那么就应该是余下的 B 发生了翻转。他们又尝试了许多其它的类似循环，都给出了不矛盾的结果^[7]。这些实验不仅显示了在一些特定的反应中发生了构型翻转，还确定了许多化合物的构型。

在带有离去基团并且同时连有氘原子和氢原子的手性伯碳原子上^[8]，也观察到了 Walden 翻转。构型的翻转还能在气相 S_N2 反应中观察到^[9]。高压质谱被用来探测气相 S_N2 反应的能量曲面，这种反应有两个过渡态（一种“松散”的过渡态和一种“紧密”的过渡态）^[10]。

另一种支持 S_N2 机理的证据来自在桥头碳原子上带有潜在离去基团的化合物。如果 S_N2 机理是正确的，这些化合物就不能通过这一机理发生反应，因为亲核试剂无法从背面接近。已知众多试图在桥头碳上通过 S_N2 条件^[11]进行的反应都失败了，例如用乙醇盐离子处理 [2.2.2] 体系 2^[12] 以及在丙酮中用碘化钠处理 [3.3.1] 体系 3^[13]。在同样的条件下，开链的类似化合物却能



很容易的发生反应。下面的反应可以作为 S_N2 机理证据的最后一例，即光活性的 2-碘辛烷与放射性碘离子的反应：



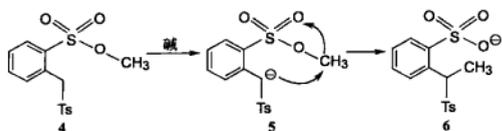
我们希望反应会出现外消旋化，因为如果我们最初使用纯的 (R) 异构体，一开始每次同位素交换都会生成一个 (S) 异构体，但是随着 (S) 异构体浓度的增大，它必将与 (R) 异构体竞争与 I^- 的反应，最后生成外消旋混合物。人们已经比较了构型翻转速率与放射性 $^*\text{I}^-$ 交换的速率，发现^[14]在实验误差范围内两个速率相等：

$$\text{构型翻转的速率: } 2.88 \pm 0.03 \times 10^{-5}$$

$$\text{同位素交换的速率: } 3.00 \pm 0.25 \times 10^{-5}$$

实验中实际测量的是外消旋的速率，它是构型翻转速率的两倍，因为每次翻转都伴随着两种异构体此消彼长。这一结果的意义在于它表明每一次同位素交换都是一次构型翻转。

Eschenmoser 及其合作者^[15]给出强有力的证据表明 S_N2 反应的过渡态是线形的。他们设计了用碱处理邻 (1-甲苯磺酰基甲基) 苯磺酸甲酯 (4) 的反应，希望得到邻 (1-甲苯磺酰基乙基) 苯磺酸根离子 (6)。



碱在其中的作用是夺去质子产生离子 5。可以假设反应经过一个分子内的 S_N2 过程, 此反应 5 中带负电荷的碳原子进攻甲基, 然而事实并非如此。交叉实验^[15] (参见第 347 页) 表明带负电荷的碳原子更容易进攻另一个分子上的甲基, 而不是同一分子上的邻近的甲基, 也就是说, 尽管从熵的角度看 (参见第 133 页) 分子内的反应更容易一些, 但实际上却是发生了分子间反应。结论显而易见, 由于分子内的进攻无法形成完全的线性过渡态, 所以反应根本不能进行。这一现象与下述事实截然不符 (参见第 198 页): 如果离去基团不受约束的话, 分子间的 S_N2 反应相对容易进行。

实验和理论的证据表明, 至少在一些气相的 I 型 S_N2 反应中, 即带负电的亲核试剂离子进攻中性底物的反应中, 存在着中间体。在反应进程图中, 过渡态前后各出现一个能量极小值 (图 10.1)^[16]。人们研究了 S_N2 的 Menshutkin 反应 (参见第 244 页) 的能量曲面, 发现溶剂促进了电荷分离^[17]。通过从头算的方法得出了在一级碳和二级碳上发生反应的能垒 (在过渡态处)^[18]。那些极小值对应着不对称的离子-偶极复合物^[19]。在特定溶剂 (如: DMF) 中的理论计算亦能得到这样的极小值, 不过水溶液中并没

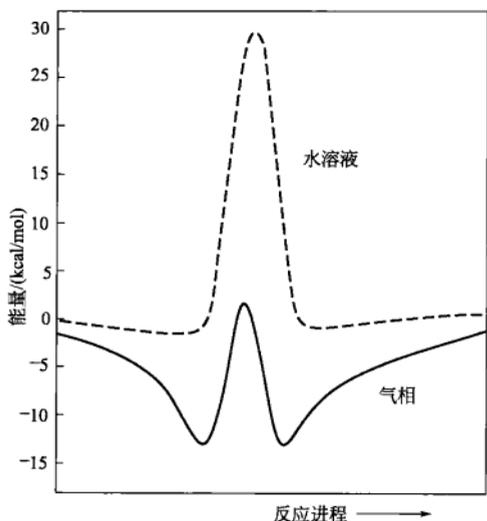


图 10.1 根据分子轨道计算, CH_3Cl 和 Cl^- 之间的气相和水溶液的 S_N2 反应自由能曲线

有这种现象^[20]。

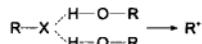
表 10.7 列出了一些重要的 S_N2 反应。

10.1.2 S_N1 机理

最理想的 S_N1 (单分子亲核取代) 机理由两步组成 (同样, 底物和亲核试剂可能携带的电荷没有表示出来):



第 1 步是底物缓慢的离子化过程, 这是决速步骤。第 2 步是碳正离子中间体与亲核试剂之间快速的反应。离子化过程通常是在溶剂的协助下进行的^[21], 因为断键所需的能量大部分被 R^+ 和 X^- 的溶剂化所补偿。例如, 在气相中, 没有溶剂存在下将 $t\text{-BuCl}$ 离子化成 $t\text{-Bu}^+$ 和 Cl^- , 需要 150kcal/mol (630kJ/mol) 的能量, 因此在无溶剂存在时, 只有在高温下这一过程才能进行。而在水中, 上述离子化过程只需要 20kcal/mol (84kJ/mol) 的能量。其中的差值就是溶剂化能。如果溶剂分子的作用只是在离去基团的正面协助其离开, 并没有在背面的进攻 (S_N2), 这样的机理称为极限 S_N1 (limiting S_N1)。下列包括动力学和其它方面的证据^[22], 表明在 X 离开 RX 的过程中, 两分子的质子溶剂与 X 形成微弱的氢键。



在 IUPAC 命名系统中, S_N1 称为 $D_N + A_N$ 或者 $D_N^{\ddagger} + A_N$ (其中 \ddagger 表示决速步)。IUPAC 关于 S_N1 和 S_N2 命名清楚地显示出两者本质上的区别: $A_N D_N$ 指断键与成键同时发生; $D_N + A_N$ 指断键先进行。

在寻找 S_N1 机理的证据时, 首先想到的是反应应该是一级, 遵循下面速率方程:

$$\text{反应速率} = k[\text{RX}] \quad (10.3)$$

由于较慢的一步只涉及到一种底物, 所以速率应该只与其浓度有关。尽管溶剂在离子化过程中的辅助作用必不可少, 但是由于其总是大大过量, 所以在速率方程中并不出现。然而, 形如式 (10.3) 的速率方程并不能有效地概括所有实验结果。一些情况下, 反应遵循纯一级动力学, 而很多其它情况下, 反应却表现出复杂的动力学过程。为了解释这一现象, 我们注意到了第 1 步是一个可逆反应。这一步中形成的 X 又要同 Y 竞争与正离子结合的机会, 所以速率方程应该修正为如下形式 (参见第 6 章):





$$\text{反应速率} = \frac{k_1 k_2 [RX][Y]}{k_{-1}[X] + k_2 [Y]}$$

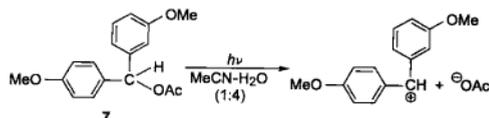
在反应初期, X 的浓度很小, $k_{-1}[X]$ 与 $k_2[Y]$ 相比可以忽略, 则速率方程就简化成式 (10.3)。事实上, S_N1 反应在初期一般都表现为动力学一级。绝大多数 S_N1 反应的动力学研究结果都属于这一范畴。在 S_N1 溶剂解反应的稍后阶段, 伴随着 $[X]$ 的增大, 从式 (10.4) 可以看出反应速率会下降。在二芳基甲基卤化物的反应中有这种现象^[23], 而叔丁基卤化物的反应则不然, 后者的整个反应都遵从式 (10.3) 所示的方程^[24]。对此差异的一种解释是, 叔丁基正离子与比较稳定的二芳基甲基正离子相比, 其选择性较差 (参见第 106 页)。尽管卤离子是比水强得多的亲核试剂, 但是作为溶剂, 可供反应的水却比卤离子多得多^[25]。选择性强的二芳基甲基正离子在与溶剂分子多次碰撞后还能保留下来, 直到与活泼的卤离子结合; 而选择性差的叔丁基正离子来不及等到与活泼却罕见的卤离子反应就早地与溶剂分子结合了。

如果生成的 X 能降低速率, 那么至少能在某些情况下, 外加 X 也能够以同样的机制降低反应速率。这种因加入 X 而对反应速率产生的抑制称为同离子效应或质量定律效应。同上, 加入卤离子可以降低二苯基甲基卤化物的反应速率但对叔丁基卤代物却没有影响。

另一个使动力学过程变得复杂的因素是盐效应。增加溶液的离子强度通常会增大 S_N1 反应的速率 (参见第 221 页)。但是若反应的电荷是 II 型的, 即 Y 和 RX 都是电中性的, 而 X 带负电 (大部分溶剂解反应均属此类), 随着反应的进行体系的离子强度不断增大, 也就使得反应的速率增大。在进行动力学研究的时候必须把这一效应考虑在内。附带说明一下, 加入离子使大多数 S_N1 反应速率增大这一事实使得同离子的减速效应格外引人注目。

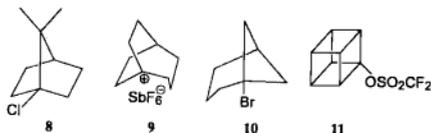
应该提到的是, 过量 Y [式 (10.2)] 存在下的 S_N2 反应是一个准一级反应, 其速率定律在形式上与通常的 S_N1 反应 [式 (10.3)] 没有区别。所以简单的动力学测量不可能分辨出两者, 但是我们可以通过上面提到的同离子效应加以区分。对于 S_N2 反应, 加入同离子与加入其它的离子所引起的效应并无差别。然而不幸的是, 不是所有的 S_N1 反应都具有同离子效应, 对于叔丁基及类似的化合物, 这种测试就难以奏效。

动力学研究还为 S_N1 反应提供了其它一些证据。有一种技术是利用 ^{19}F NMR 跟踪三氟乙酸酯的溶剂解^[26]。如果反应本质上是按照第 193 页所描述的进行的话, 那么对于给定条件下的同一种底物, 无论用何种类型和浓度的亲核试剂, 反应速率都应该不变。分别用几种浓度的氟离子、吡啶、三甲基胺作为亲核试剂, 在 SO_2 中与二苯基甲基氯 (Ph_2CHCl) 反应^[27], 实验结果证实了这一点。上述实验中各种情况下校正过盐效应的起始速率近似相等。许多其它类似体系中的反应也有相同的现象, 甚至在亲核试剂的亲核性相差很远的时候亦如此 (参见第 214 页), 如 H_2O 和 OH^- 。



通常不可能直接检测 S_N1 反应中的碳正离子中间体, 因为其寿命非常短。不过, 若将 3,4'-二甲氧基二苯基乙酸酯 (7) 或其它一些特定的底物溶解在极性溶剂中, 反应就能被光引发, 在此条件下能得到中间体碳正离子的 UV 光谱^[28]。这可作为 S_N1 反应的另一个证据。

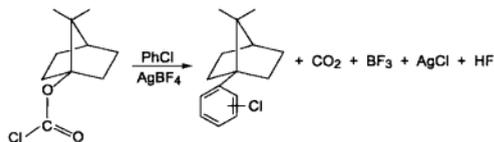
S_N1 机理更进一步的证据是当试图在 [2.2.1] 降冰片烷基体系 (如 1-氯阿朴茨烷, 8) 的桥头碳原子上^[10] 进行的取代反应时总是不能发生或者反应发生得很慢^[29]。



如果了解 S_N1 反应必须通过碳正离子中间体而碳正离子又必须是平面或者是近似平面型, 那么 1-降冰片位的桥头碳原子难以形成平面构型, 因而不能成为碳正离子的位点的事实就不难理解了。例如 8, 在含 30% KOH 的 80% 乙醇中煮沸 21h, 或者与 AgNO_3 的乙醇-水溶液共沸 48h, 均不发生反应^[30], 而其开链化合物的相应反应却能轻易地发生。根据这一理论, 在更大的环中可能发生 S_N1 反应, 因为此时有可能存在近似平面的碳正离子。事实的确如此。例如, 在 S_N1 反应的条件下, [2.2.2] 二环体系反应速度远远大于较小的二环体系, 当然此速度尚不能与开链体系相比^[31]。在更大环的体系中, [3.2.2] 桥头碳正离子 9 甚至能够稳定地存在于低于 -50°C 的 $\text{SbF}_5\text{SO}_2\text{ClF}$ 溶液中^[32]。另外一些可在 S_N1 条件

下反应的小环体系有：[3.1.1]（如 **10**）^[33] 和立方烷（如 **11**）^[34] 体系。从头算结果显示，虽然立方烷正离子不可能是平面构型，但是生成该碳正离子的能量却比 1-降冰片正离子低^[35]。还有一些反应，其中的正离子碳不与共轭的取代基（如苯基）共面，这样的碳正离子很难形成，而反应却依然能够发生^[36]。

如果反应中所用的离去基团不是亲核试剂，一旦离去就不能再与进攻试剂竞争反应底物，那么一些特定的亲核取代反应尽管涉及到形成碳正离子，也还是能在降冰片基桥头碳上发生（但是目前还不能确定是否在所有这些反应中都有碳正离子）^[37]。例如：

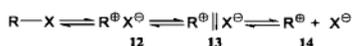


在此例中^[38]，氯苯作为亲核试剂（参见 11-12）。

另一个 S_N1 机理的证据是专门针对碳正离子中间体的：卤代烃在乙醇中的溶剂解速率与超强酸溶液（参见第 105 页）中通过离子化热的测量确定的碳正离子稳定性，两者趋势相同^[39]。有必要指出的是，一些溶剂解反应是按照 S_N2 机理进行的^[40]。

10.1.3 S_N1 机理中的离子对^[41]

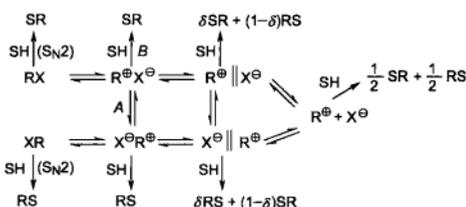
如同动力学证据一样，S_N1 机理的立体化学证据也不像 S_N2 反应的那样掷地有声。如果存在一个游离的碳正离子，那亲核试剂（参见第 107 页）从碳正离子平面两侧进攻的机会应该均等，得到完全外消旋化的产物。一些一级取代反应确实得到完全外消旋的产物，但许多其它反应都并非如此。通常大约有 5%~20% 产物发生了构型翻转。而在另一些情况下还发现了少量构型保持的例子。通过这些实验事实能得出结论：在许多 S_N1 反应中，至少有一些产物是通过离子对而不是游离的碳正离子形成的。根据这一概念^[42]，认为 S_N1 反应按下面的方式进行：



其中 **12** 是亲密的、接触的或者称紧密的离子对；**13** 是松散的或者称被溶剂分隔的离子对；**14** 是解离的离子（或称自由的离子，各自被溶剂分子所包围）^[43]。如果紧密离子对相互结合再次生成最初的底物，这样的过程称为内返（internal re-

turn）。亲核试剂在任何一个阶段都可以进攻而得到产物。在紧密离子对 **12** 中，R⁺ 的行为不像自由离子 **14** 那样，此时在 R⁺ 和 X⁻ 之间可能还有有效的键合作用，原有的构型可能还保持着^[44]。X⁻ 离子在与碳正离子分开的那侧“溶剂化”了碳正离子，而 **12** 附近溶剂分子的溶剂化只能在 X⁻ 离子的对面进行。亲核试剂在溶剂分子的方向进攻 **12**，从而导致了构型的翻转。

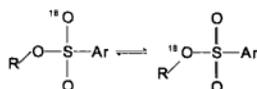
下面是在 SH 溶剂中进行的溶剂解反应的完整图示，描绘了所有的可能性（忽略了消去反应和重排反应的可能，参见第 17、18 章）^[45]。当然，在特殊的条件下这些反应也可能不全都发生。



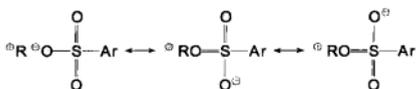
图中，RS 和 SR 表示一对对映体，其余依此类推； δ 表示一部分。下面列出这些可能性：（1）SH 直接进攻 RX 生成 SR（构型完全翻转），直接的 S_N2 过程。（2）如果形成了紧密离子对 R⁺X⁻，溶剂可以在此阶段进攻。若 A 反应没有发生，结果将会导致产物的构型完全翻转；若 A、B 之间存在竞争，结果将会得到部分翻转和部分外消旋的混合产物。（3）如果形成了松散的离子对，SH 也可在此时进攻。立体化学的保持已被削弱，可望出现大部分（可能是全部）的外消旋化。（4）最后，如果游离的 R⁺ 离子形成，它是平面型的，SH 进攻将给出完全外消旋化的产物。

离子对的概念能够解释为何 S_N1 反应既可能出现外消旋化也可能出现部分构型翻转。事实证明这种情况是很普遍的，也就是说大部分 S_N1 都涉及到了离子对。下面还有一些关于离子对的证据^[46]：

（1）用 ¹⁸O 标记对溴苯磺酸辛基酯的磺氧原子，进行溶剂解。在溶剂解的各个阶段取出未反应的对溴苯磺酸酯，发现有相当一部分（尽管并非全部）尚未反应的对溴苯磺酸酯上的 ¹⁸O 发生了移位^[47]。



在紧密离子对中，三个氧原子变得等价：



在其它一些硫酸酯中也得到了类似的结果^[48]。这种现象可能可以这样解释：一个 $\text{RO}-\text{SO}_2\text{Ar}$ 分子离子化成 R^+ 和 ArSO_2O^- 的过程导致了同位素位置的改变，紧接着， ArSO_2O^- 进攻另一个碳正离子，或者通过 $\text{S}_{\text{N}}2$ 过程进攻一个 ROSO_2Ar 分子。然而，这种猜测已经被推翻。通过在标记的 HOSO_2Ar 存在下溶剂解未标记的 ROSO_2Ar 的实验，发现确实存在一些分子之间的交换（3%~20%），但是其数值与最初实验的结果相距甚远。在溶剂解标记过的羧酸酯 $\text{R}-^{18}\text{O}-\text{COR}'$ 时也有类似的同位素原子改变位置的现象出现，此时离去基团是 $\text{R}'\text{COO}^-$ ^[49]。在这种情况下，再加入 RCOO^- 也没有观察到明显的交换。不过，有人推测这种同位素位置的改变是通过协同过程进行的，并不涉及到离子对，并且已经找到一些证据支持这一观点^[50]。

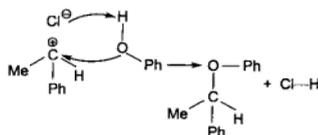
(2) 特殊盐效应 (special salt effect)。在一些甲苯磺酸酯乙酰解的反应中加入 LiClO_4 或者 LiBr ，则开始时反应速率快速上升，然后降到正常的线性加速过程（由普通的盐效应引起的）^[51]。这个现象可作如下解释： ClO_4^- （或者 Br^- ）捕获了溶剂分离的离子对，形成 $\text{R}^+\text{P} \parallel \text{ClO}_4^-$ ，后者在这样的条件下不稳定，迅速转化为产物。因此，溶剂分离的离子对再度生成初始原料的可能性减少了，总反应的速率也就随之增大。这种特殊的盐效应已经用皮秒吸收光谱直接观测到了^[52]。

(3) 之前我们已经讨论过溶剂解反应产物 RS 可能外消旋化和构型翻转。但是，离子对的生成及后来的内返现象也能够影响底物分子 RX 的立体化学。已经发现内返过程导致原有光活性的 RX 外消旋化的实例，其中一个例子是在丙酮水溶液中溶剂解对硝基苯甲酸 α -对甲氧基苯基乙酯^[53]；而其它情况下总是得到部分或者全部构型翻转的产物，如丙酮水溶液中溶剂解对硝基苯甲酸对氯二苯甲酯^[54]。据推测 RX 的外消旋化可能通过下述途径： $\text{RX} \rightleftharpoons \text{R}^+\text{X}^- \rightleftharpoons \text{X}^-\text{R}^+ \rightleftharpoons \text{XR}$ 。离子对存在的证据在于，在一些内返导致外消旋化的情况下，发现内消旋化的速率快于溶剂解的速率。例如，光活性的对氯二苯基甲基氯外消旋化的速率比在乙酸中溶剂解的速率大 30 倍^[55]。

叔丁基氯的分子轨道计算^[56]显示，紧密离

子对中 $\text{C}-\text{Cl}$ 间的距离为 2.9\AA ，刚开始溶剂分隔时的离子对间距为约 5.5\AA （与此相比， $\text{C}-\text{Cl}$ 键长为 1.8\AA ）。

在个别时候， $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应也能观察到部分（20%~50%）构型保持，人们援引了离子对理论来解释其中的一些现象^[57]。例如，光活性的 α -苯乙基氯与苯酚反应得到完全构型保持的醚，据推测是经历了一个四中心机理：



这一论断已经得到事实的支持：只有在离去基团是氯离子及其它中性基团时，这一体系才能够得到部分构型保持的产物；若离去基团带正电，则不易与溶剂形成氢键，就不能保持构型^[58]。如果加入乙腈、丙酮、苯胺等，在离子对的背面将其屏蔽，也能得到部分构型保持的产物^[59]。

$\text{S}_{\text{N}}1$ 和 $\text{S}_{\text{N}}2$ 机理的区别在于各步骤发生的先后。对于 $\text{S}_{\text{N}}1$ 机理，首先 X 离去，而后 Y 进攻；对于 $\text{S}_{\text{N}}2$ 机理，这两步同时进行。当然我们也能想像出第三种可能，这就是首先 Y 进攻，而后是 X 离去。但这在饱和碳上不可能发生的，因为这将使碳原子的最外层电子数大于 8。不过，这种机理在其它底物的反应中是可能的，而且也确实存在的（参见第 208 页，第 13 章）。

10.1.4 混合 $\text{S}_{\text{N}}1$ 和 $\text{S}_{\text{N}}2$ 机理

一些给定了底物和条件的反应，会表现出 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应全部特征；而一些其它的反应，则将会按 $\text{S}_{\text{N}}1$ 机理进行，但是还有些情况却不这么容易界定。它们似乎在两者之间，处于两种机理的“边界”地带^[60]。至少有两种广义的理论试图对这些现象进行解释。一种理论认为，这种中间的行为是由一种既非“纯” $\text{S}_{\text{N}}1$ 、又非“纯” $\text{S}_{\text{N}}2$ 的“中间”类型的机理所致。而第二种理论认为，根本不存在什么中间机理，这种边界的行为不过是在同一个烧杯中同时发生 $\text{S}_{\text{N}}1$ 和 $\text{S}_{\text{N}}2$ 这两类机理；也就是说一些分子遵循 $\text{S}_{\text{N}}1$ 机理反应，另一些分子遵循 $\text{S}_{\text{N}}2$ 机理反应。

Sneen 等人构建了一种中间机理^[61]。其构架非常宽泛，不仅可以应用于这种中间行为，还适用于在饱和碳原子上发生的所有其它亲核取代反应^[62]。根据 Sneen 的理论，所有的 $\text{S}_{\text{N}}1$ 和 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应都能用一个基本的机理（离子对机理）来概

括：底物分子首先离子化成一个中间体离子对，然后再转化成产物：



S_N1 和 S_N2 机理的区别在于 S_N1 机理中离子对的形成 (k_1) 是决速步，而 S_N2 机理中离子对的破坏 (k_2) 是决速步骤^[63]。当离子对形成的速率和解的速率在同一数量级时，此时出现中间行为^[63]。不过很多研究人员宣称这些结果也能通过其它方式解释^[64]。

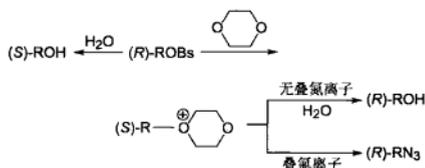
有一些 Sneen 过程的证据，其中的离去基团是带正电荷的。在这种情况下出现的是阳离子-分子对 ($RX^+ \rightarrow R^+ X$)^[65]，而不是离子对。Katzky 等人发现^[66]，此类反应如在不同压力的高压下进行，反应速率常数对压力作图会出现一个极小值点。这种极小值点通常意味着反应机理的改变，他们的解释是，在此较高压力下发生正常的 S_N2 反应，而在较低压力下按照阳离子-分子对机理发生反应。

另一种偏向于中间体机理的观点是 Schleyer 及其同事提出的^[67]，他们坚信问题的关键在于亲核性的溶剂对于离子对形成的辅助作用程度不同。他们也提出了一个 S_N (中间体) 机理^[68]。

在众多实验中，被用于证实中间行为是同时发生 S_N1 和 S_N2 机理这一观点的是在 70% 的丙酮水溶液中 4-甲氧基氯苯的行为^[69]。在这一溶剂中，水解反应（如：转化成 4-甲氧基苯乙醇）按照 S_N1 机理进行的。在加入叠氮离子后，依然会生成醇，但是还生成了另一种产物：4-甲氧基叠氮苯。加入叠氮离子加速了离子化过程（通过盐效应），降低了水解反应的速率。如果生成的碳正离子较多而转化为产物醇的又较少，那么必将有一些碳正离子发生 S_N1 反应生成叠氮化合物。但是，离子化的速率总是小于总的反应速率，故而一些叠氮化合物一定是通过 S_N2 机理形成的^[69]。由此可以得出结论， S_N1 反应和 S_N2 机理是同时进行的^[70]。

一些亲核取代反应貌似涉及到“边界”机理，而事实上却并无瓜葛。因此，有一条判据就是：如果发生一个“边界”机理反应，那么产物必将部分外消旋且部分构型翻转。然而，Weiner 和 Sneen^[71]证实了此种立体化学行为在严格的 S_N2 反应中也非常普遍。他们研究了光活性的对溴苯磺酸 2-辛酯在 75% 的 1,4-二氧六环水溶液中的反应，在此条件下，得到了光学纯度为 77% 的构型翻转的 2-辛醇。若加入叠氮化钠，在得到 2-辛醇的同时也得到了 2-叠氮辛烷，但是

得到的 2-辛醇的构型 100% 翻转了。显然，在不加入叠氮化钠的情况下，2-辛醇是通过两种过程生成的：一种是 S_N2 反应，生成构型翻转的产物；而另一个机理中的某种中间体导致外消旋化或者构型保持。一旦加入了叠氮离子，它们就清除了这种中间体，致使后一种过程只能生成叠氮化物；与此同时 S_N2 反应并没有受到加入的叠氮离子的影响，仍然得到构型翻转的 2-辛醇。那么后一种过程的中间体到底是什么呢？开始很容易想到它是一个碳正离子，那么这将又是一个 S_N1 与 S_N2 同时进行的反应。然而在纯的乙醇中醇解对溴苯磺酸 2-辛酯或者在纯水中水解甲基苯磺酸 2-辛酯的实验中，如果没有叠氮离子，就会分别得到 100% 构型翻转的 2-辛醇或 2-辛醇，这表明在这些溶剂中发生的是纯粹的 S_N2 反应。由于乙醇和水的极性大于 75% 的 1,4-二氧六环水溶液，同时也已经知道极性的增大能促进 S_N1 反应而对 S_N2 反应不利（参见第 219 页），因此 75% 的 1,4-二氧六环水溶液中发生 S_N1 反应的可能性不大。因此，后一种过程的中间体并不是碳正离子。已经得到证明的是，在不加入叠氮离子的时候，构型翻转的 2-辛醇量随着溶液中 1,4-二氧六环浓度的增大而减少。因此，中间体应该是 1,4-二氧六环通过 S_N2 进攻生成的氧鎓离子。该离子不稳定，与水发生另一个 S_N2 反应得到构型保持的 2-辛醇。整个过程如下图所示：



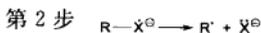
因此，最初的反应中构型保持的产物^[72]是源于两个连续的 S_N2 反应，而不是任何“边界”行为^[73]。

10.1.5 SET 机理

一些显然是亲核取代的反应中，确有证据显示其中涉及到了自由基和/或自由基离子^[74]。该过程的第一步是一个电子从亲核试剂上转移到底物分子上，形成一个自由基负离子：



以这种方式开始的机理称作 SET 机理（参见第 118 页）^[75]。自由基离子一旦形成，就发生断裂：



以这种方式形成的自由基能与第一种生成的

Y·或者最初的亲核试剂 Y⁻ 继续反应得到产物，其中加成的一步是必要的：

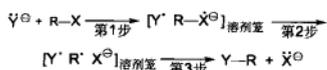


或



在后一种情况中，自由基离子 R-Y[·] 由第 4 步和第 1 步同时产生，故而发生了链式反应（参见第 426 页）。

SET 机理的一类证据是发现了一些外消旋化过程。一个完全游离的自由基当然会生成完全外消旋化的产物 RY，但是有人认为^[76] 在一些 SET 过程中也能发生构型翻转。他们的看法是在第 1 步中，尽管接下来不会发生正常的 S_N2 机理，Y⁻ 依然会从背面接近，自由基 R· 一旦形成，会逗留在溶剂笼中，此时 Y· 在 X⁻ 的对面。因此，第 1、2、3 步就能导致构型翻转。

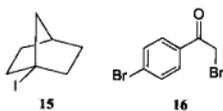


典型 SET 机理的产物尽管不是 100% 构型翻转，但构型翻转的转化产物却仍是占优势。

支持 SET 机理而引用的其它证据^[77] 有：利用 ESR^[78] 或 CIDNP 检测到了自由基或自由基离子中间体；发现了能在 1-降冰片基桥头碳上发生取代反应^[79]；5,6 位含双键的底物可反应得到环化副产物（这样的底物被称为自由基探针）。



在这种位置上带有双键的自由基是很容易成环（参见第 465 页）^[80]。



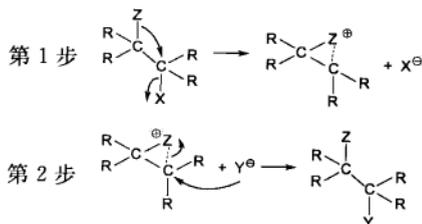
目前发现的 SET 机理主要限于 X 为 I 或者 NO₂ 基团等情况（见 10-104）。一种与之密切相关的机理是发生在芳香底物上的 S_{RN}1 机理（参见第 13 章）^[81]。在这种机理中，开始发起进攻的是一个电子给体，而不是亲核试剂。烯醇离子与 2-碘二环[4.1.0]庚烷的反应就是 S_{RN}1 机理^[82]。其中一个例子是 1-碘二环[2.2.1]庚烷（15）与 NaSnMe₃ 或者 LiPPh₂ 以及其它亲核试剂反应生成取代产物^[83]。另一个例子是在异丙

苯中 4-溴苯基溴甲基甲酮（16）与 Bu₄NBr 的反应^[84]。对于 S_N2 和 SET 这两种机理，人们已经作了比较^[85]。另外还有同时具有自由基、碳正离子、卡宾机理的反应的报道^[86]。

至少从理论上到目前为止我们所提到的机理都能发生在各种类型的饱和底物上（或一些不饱和体系）。以下其它机理的应用范围比较局限。

10.1.6 邻基参与机理^[87]

有时候某些底物会有如下性质：（1）反应速率大于预计值；（2）手性碳的构型保持，没有发生构型翻转或者外消旋化。在这些情况下，通常会有一个带有未共用电子对的基团位于离去基团的 β 位（有时也距离较远）。这种情况下的机理被称为邻基参与机理，主要由两步 S_N2 取代构成，每一步都导致构型翻转，所以净结果是构型保持^[88]。在该机理的第 1 步，邻位基团扮演亲核试剂的角色，在离去基团离去时，邻位基团本身仍然键合在分子上。第 2 步中，外来的亲核试剂从背面进攻，取代了邻基的位置。



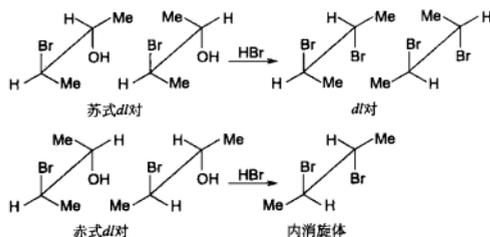
这样的反应肯定要比 Y 直接进攻要快，因为如果 Y 直接进攻比较快的话，该反应就会直接发生。邻基 Z 在这里起到了邻位促进作用。以邻基参与机理发生的反应的速率方程是形如式 (10.2) 或式 (10.3) 的一级反应；也就是说，Y 并不参与决速步骤。

Z 进攻比 Y 进攻要快的原因是 Z 更方便发生反应。Y 若要发生反应，必须要与底物碰撞，而 Z 的位置得天独厚，可以直接反应。由于反应物在过渡态时的混乱程度大不如前，底物与 Y 之间的反应会导致活化熵 (ΔS[‡]) 的锐减。而 Z 参与的反应导致的熵减 ΔS[‡] 就小得多（参见第 133 页）^[89]。

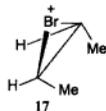
想确定反应速率是否因为邻基邻位促进作用而增大并不总是容易的。要想确定，就有必要知道没有邻基参与时的反应速率。解决这一问题的就是比较有邻基存在时的反应速率。例如，比较 HOCH₂CH₂Br 与 CH₃CH₂Br 的反应速度。但

是该方法很难精确得出邻基参与的程度, 因为 OH 基团与 H 基团的空间效应和场效应是不同的。此外, 无论采用何种溶剂, 在极性的、含活泼质子的 OH 基团周围的溶剂层与在非极性的 H 原子周围的溶剂层肯定差别很大。考虑到这些原因, 即使没有邻基参与对速率的贡献, 该反应的速率也有望增加 50 倍以上。

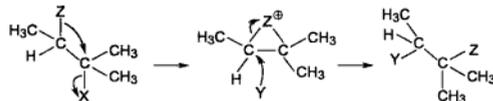
这一机理最重要的证据就是适当取代的底物反应后能保持构型。用 HBr 处理苏式 3-溴-2-丁醇的 *dl* 对时得到 *dl*-2,3-二溴丁烷, 但是若采用赤式的 *dl* 对将得到内消旋体^[90]:



这说明发生构型保持。由于所有的产物都没有光学活性的, 因此不能从旋光的差异来分辨。内消旋体和 *dl*-二溴代物的沸点和折射率不同, 可以依此将其鉴别。更有说服力的证据是单独一种赤式的异构体反应并非得到其中一个对映体, 而是得到 *dl* 对。其原因是邻基进攻后的中间体 (17) 是对称的, 所以外来的亲核试剂 Br^- 可以进攻等价的任何一个碳原子。中间体 17 是一个溴鎓离子, 其存在已在几类反应中得到证实。



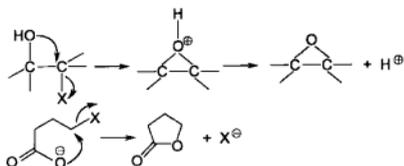
尽管 17 的结构是对称的, 其它反应的中间体却不一定如此, 因此这些反应很可能不只生成简单取代的产物, 还将发生重排。当 Y 没有进攻 X 所离开的那个碳原子, 转而进攻 Z 本来所连的碳原子时, 这种情况就会发生:



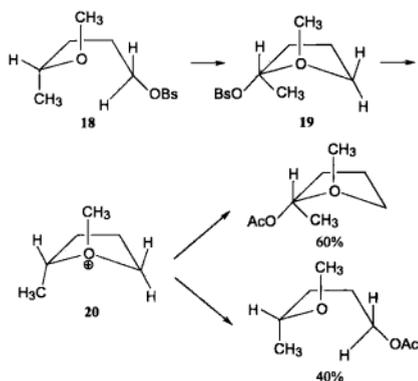
在这种情况下, 取代产物和重排产物往往同时存在。关于重排的讨论可参见第 18 章。

还有一种可能性是中间体较稳定或者通过某种途径稳定了中间体。这时, Y 难以发生进攻, 产物是一个环状化合物。简单的分子内 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应

就是如此。以下是两个生成环氧化物和内酯的例子:



对溴磺酸 4-甲氧基-1-戊酯 (18) 和对溴磺酸 5-甲氧基-2 戊酯 (19) 的乙酸解反应得到相同的混合物, 这是邻基参与反应的证据^[91]。此时, 两种底物都生成中间体 20。

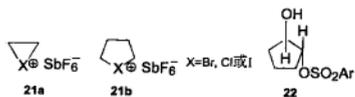


邻基参与机理只有在环的大小与 Z 基团吻合的时候才能进行。例如, 对于 $\text{MeO}-(\text{CH}_2)_n\text{OBs}$, 当 $n=4$ 或 5 (相应的中间体是五元环或六元环) 时邻基参与过程比较重要, 而 $n=2, 3$ 或 6^[92] 时则不然。但是, 即使 Z 基团相同, 对不同的反应最合适的环大小也不同。一般说来, 大部分速度较快的反应总是邻基参与后生成三元、五元或者六元环结构, 具体是哪一种, 则取决于反应类型。邻位基团的 α 或 β 位若有烷基取代, 邻基参与生成四元环反应的倾向增大^[93]。

下面是重要的邻位基团: COO^- (而不是 COOH)、 COOR 、 COAr 、 OCOR ^[94]、 OR 、 OH 、 O^- ^[95]、 NH_2 、 NHR 、 NR_2 、 NHCOR 、 SH 、 SR 、 S^- ^[96]、 I 、 Br 和 Cl 。卤素中, 邻基参与效应的强度如下: $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$ ^[97]。氯是非常弱的邻位基团, 只有在溶剂不参与的情况下才能够显现出邻基参与的性质。例如, 甲基磺酸-5-氯-2-己酯在乙酸中发生溶剂解反应, Cl 几乎不参与反应, 但是如果将溶剂换成亲核性较弱的三氟乙酸, Cl 的邻基参与过程则成了反应的主要途径^[98]。因此, Cl 只有在需要的时候才作为一个参与反应的邻位基团出现。其它电子需求增加

原理的例子见下文(参见第201页)。

很多卤素邻基参与生成的中间体(卤鎓离子,如**21a**和**21b**)^[99]已经在 $\text{SbF}_5\text{-SO}_2$ 或 $\text{SbF}_5\text{-SO}_2\text{ClF}$ 中制备出,它们是稳定的盐^[100]。



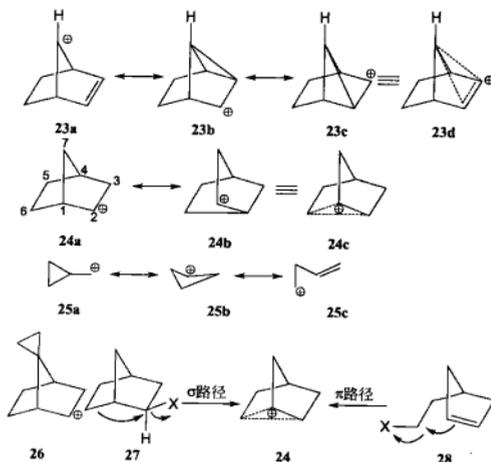
其中一些已经得到晶体^[101]。**21a**、**21b**的四元环同系物没有制备成功。没有证据表明F也能作为邻基参与反应的基团^[97]。

邻基参与从而促进反应的效果与需要这种帮助的需求成正比。根据这个原理,可以区别不同离去基团的离去能力。例如, $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{O}$ (对硝基苯磺酰基)的离去能力比 $p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{O}$ (对甲基苯磺酰基)强。实验证实芳基磺酸反-2-羟基环戊酯分子(**22**)中,当离去基团为对甲基苯磺酰基时,OH基团参与反应。而当邻基换成对硝基苯磺酰基时OH就不再作为邻基参与反应,显然这是因为对硝基苯磺酰基离去得很快,不需要辅助^[102]。

10.1.7 借助 π 键和 σ 键的邻基参与:非经典碳正离子^[103]

对于前一部分中列出的所有邻基,亲核进攻都是由一个带有未共用电子对的原子所完成的。在这一部分中,我们将研究 $\text{C}=\text{C}$ π 键、 $\text{C}-\text{C}$ 和 $\text{C}-\text{H}$ σ 键的邻基参与。关于这些键能否作为参与反应的邻基以及其中间体是否存在、结构如何等问题已经引起了广泛的争论。这些中间体被称为非经典或者桥碳正离子。在经典碳正离子(参见第5章)中,正电荷定域在一个碳原子上,或者通过与邻近未共用电子对的原子、 α 位的双键、叁键的共振而离域。而在非经典碳正离子中,正电荷离域在非烯丙位的双键或叁键上,甚至在单键上。7-降冰片烯正离子(**23**)就是一例,降冰片正离子(**24**)^[104]和环丙基甲基正离子(**25**)也具有类似的情况。环丙基可以稳定降冰片正离子(如**26**中的)并抑制这种重排^[105]。正离子**23**被称为高烯丙基(homoallyl)碳正离子,因为在**23a**中,带正电的碳原子与双键之间有一个碳原子。只要底物选择合适,这些碳正离子可以通过不止一种的途径获得。例如,**24**可以通过在**27**或者**28**上离去一个离去基团而得到^[106]。前一个路径被称为得到非经典碳正离子的 σ 路径^[107],因为其中涉及到 σ 键的参与。后一个路径被称为 π 路径^[107]。非经典碳正离子是否存在的基本点在于,结构**23a**、**23b**、**23c**(或

者**24a**、**24b**等)并非极限式,它们是真实存在的一些结构,而且它们之间存在快速平衡。

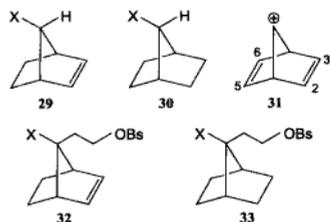


在讨论非经典碳正离子时,我们必须注意区分邻基参与和非经典碳正离子^[108]。如果一个反应中存在非经典碳正离子,那么如上例所示的电子离域的离子就是一个分立的中间体。若碳碳单键或者双键参与了离去基团的离去,并形成了碳正离子,那么就有可能涉及到了非经典碳正离子,但是应该注意这其中没有必然的联系。在任何给定的反应,其中一种或两种情况都可能会出现。

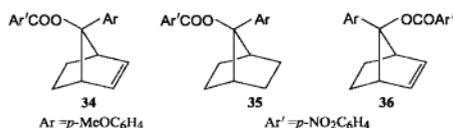
在以下的篇幅中,我们将讨论关于 π 键和 σ 键的邻基参与的证据以及非经典碳正离子存在性的证据^[109],但是完整的讨论已经超出本书的范围^[89]。

(1) $\text{C}=\text{C}$ 作为邻基^[110] $\text{C}=\text{C}$ 能作为邻基的最有力证据是**29-OTs**的乙酸解速率比**30-OTs**乙酸解速率快 10^{11} 倍,且反应中构型保持^[111],此处 $\text{OTs} = \text{-OSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{-4-Me}$ 。速率的数据并不足以证明**29-OTs**的乙酸解反应中存在非经典碳正离子(**23d**),但是显然这是 $\text{C}=\text{C}$ 协助 OTs 离去的有力证据。对相对稳定的降冰片二烯碳正离子(**31**)的NMR研究表明,**23**中确实是一个非经典碳正离子。核磁图谱显示,2、3位的质子与5、6位的质子不等价^[112]。因此带电荷的碳原子与一个双键之间有相互作用,这就是**23d**存在的证据^[113]。在**29**中,双键恰好处在一个带离去基团的碳原子的很容易被背面进攻的几何位置上(所以大大加快了速率),不过还有更进一步的证据,其它高烯丙位的双键^[114],以及位置离得较远的双键^[115]也有邻位促进效应,但是速率增大的倍数低得

多。对溴苯磺酸 β -7-降冰片基酯 (32) 就是一例, 在 25°C 时乙酸解反应的速率比类似的饱和化合物 33 要大约 140000 倍^[116]。叁键^[117]和丙二烯^[118]也可作为邻位基团。



我们看到, 如果加入的亲核试剂比可能的邻位基团能够更有效地进攻中心碳原子 (参见第 199 页), 或者分子中存在足够好的离去基团 (参见第 199 页), 邻位基团的参与就会被削弱甚至消除。电子需求增加原理的另一个例子是 Gassman 等人给出的^[119], 他们的研究表明如果可能的碳正离子的稳定性增大, 邻基参与效应也会被削弱。他们发现化合物 29 和 30 的 7 位上对茴香基的存在对两者速率的差异有显著的拉平效应。因此, 85°C 下在水-丙酮中的溶剂解反应, 34 只比相应的饱和化合物 35 快约 2.5 倍。

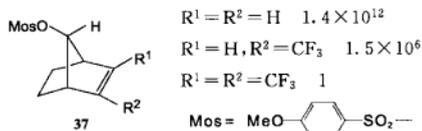


此外, 34 和它的立体异构体 36 反应后得到相同的溶剂解产物, 表明在此反应中并没有体现 29 溶剂解时显示出的立体选择性。34 和 29 的区别在于, 34 的过渡态中, 7 位上形成的正电荷可被茴香基有效地稳定。显然, *p*-茴香基的稳定化作用非常显著, 以至于 C=C 键参与所带来的进一步稳定化已经不需要了^[120]。用苯基代替 *p*-茴香基也能减少双键的参与^[121]。这些结果再次肯定了前面的结论: 邻位基团的邻位促进作用只有在足够必要的情况下才会出现^[122]。

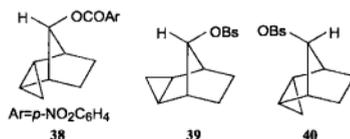
C=C 作为邻位基团的能力取决于双键上的电子密度。若在 37 的双键上连接一个强吸电子基团 CF_3 , 溶剂解的速率将降低约 10^6 倍^[123]。引入第二个 CF_3 能再起到同样显著的效果。此时, 双键上有两个 CF_3 取代基大大降低 C=C 上的电子密度, 导致 37 ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CF}_3$) 的溶剂解速率几乎与饱和底物 30 ($\text{X} = \text{OMos}$) 的速率相同 (事实上慢了 17 倍)。因此, 两个 CF_3 基团能使 C=C 完全丧失作为邻

基参与反应的能力。

相对反应速率:

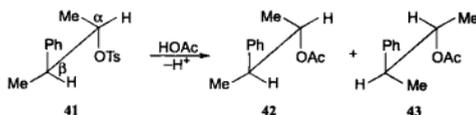


(2) 环丙基^[124]作为邻基^[125]。在第 87 页, 我们已经知道环丙基的性质在某种意义上类似于双键。所以, 一个位置适合的环丙基也能作为邻基这一点就一点儿也不意外。



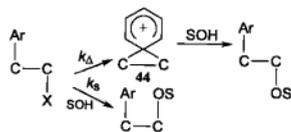
因此, 对硝基苯磺酸内型-反-三环 [3.2.1.0^{2,4}] 辛烷-8-醇酯 (38) 的溶剂解速率可能比 30-OH 的对硝基苯甲酸酯快约 10^{14} 倍^[126]。显然, 一个位置适合的环丙烷是比双键更有效^[127]的邻基^[128]。下述事实强调了位置合适的重要性: 40 的溶剂解速率只比 30-OBs 快 5 倍^[129], 而 39 溶剂解反应速率比 30-OBs 慢 3 倍^[130]。在 38 和其它环丙基提供可观的邻基参与效应的例子中, 碳正离子中形成的 p 轨道与环丁烷环的参与键垂直。人们设计了一个实验, 用于验证平行于参与键的碳正离子形成中的 p 轨道也受到了该键的作用, 结果显示没有速率增长作用^[131]。这与环丙基直接和带正电的碳原子相连时的行为相反, 此时 p 轨道与环的平面平行 (参见第 106 页, 第 204 页)。也有人报道, 位置合适的环丁基也有增大速率的作用, 但是这种作用很微弱^[132]。

(3) 芳环作为邻基^[133] 许多事实证明 β 位的芳环能作为邻基^[134]。在乙酸中溶剂解 L-对甲基苯磺酸-3-苯基-2-丁酯 (41) 给出了立体化学的证据^[135]。



在酰基化的产物中, 96% 是苏式的而只有 4% 是赤式的。此外, 生成的苏式 (+) 和 (-) 异构体 (42 和 43) 的量近似相等 (外消旋混合物)。若溶剂解反应在甲酸中进行, 得到的赤式异构体就更少了。这一结果与 3-溴-2-丁

醇与氯化氢的反应结果相似(参见第198页)。可以得出结论,构型保持是因为苯基发挥邻基效应的缘故。但是,速率研究获得的证据却不那么简单。如果 β 芳基协助离去基团的离开,那么溶剂解的速率应该增大。然而通常这些反应并不是这样。在研究2-芳基乙基体系时,一级体系和二级体系存在两种不同的反应途径^[136],这无疑使问题复杂化。途径之一(标记着 k_{Δ} 的)芳基作为邻基,使离去基团离去而得到的桥离子,苯鎓离子(phenonium ion, **44**),接着芳基又被溶剂SOH排挤开,所以取代的净结果是构型保持(或者当**44**从另一侧开环时,发生重排)。另一个途径(k_s)是溶剂简单地以 S_N2 途径进攻带离去基团的碳原子。此时取代的净结果是构型翻转,没有重排的可能。如果离去基团是在一级或者二级碳原子上,那么这两个途径并没有交叉,是完全独立的^[137](如果离去基团在一个三级碳上, k_{Δ} 和 k_s 都无足轻重的,因为此时的机理将是 S_N1 ,中间体是开链的碳正离子 $ArCH_2CR_2^+$ 。此途径标记为 k_c)。在一个给定反应中,上述两种路径(k_{Δ} 和 k_s)究竟哪种占主导地位取决于溶剂和芳基的性质。我们料想,就像前面已经得到的关于Cl作为邻基的结果一样(参见第200页),弱亲核性溶剂对芳基的竞争能力很弱,将导致 k_{Δ}/k_s 值达到最大。对于一些常见的溶剂, k_{Δ}/k_s 的值按照 $EtOH < MeCOOH < HCOOH < CF_3COOH$ 的顺序递增^[138]。实验结果与这个顺序一致,甲基苯磺酸-1-苯基-2-丙酯在50°C时的不同溶剂中溶剂解得到构型保持产物的百分比如下:EtOH 7%, MeCOOH 35%, HCOOH 85%^[138]。这表明, k_s 途径在EtOH中占主导地位(苯基略微参与反应),而在HCOOH中是 k_{Δ} 途径占主导地位。三氟乙酸是亲核性相当弱的溶剂,在此溶剂中,反应完全通过 k_{Δ} 途径进行^[139];氘标记的实验显示产物100%构型保持^[140]。而下例充分证明苯基发挥了邻位促进导致速率增强的作用:PhCH₂CH₂OTs在CF₃COOH中75°C下的溶剂解速率比CH₂CH₂OTs大3040倍^[139]。



对芳环来说, k_{Δ} 途径是芳香亲电取代过程

(参见第11章)。我们预测,芳环上的能活化亲电取代(参见第325页)的基团也能增大 k_{Δ} 途径的反应速率;而钝化亲电取代反应的基团会减小 k_{Δ} 途径的反应速率。这一推论是通过一些研究得出的。化合物**41**的对硝基衍生物溶剂解的速率比化合物**41**慢190倍,构型保持产物也大大减少;生成的乙酸酯产物只有7%为苏式,与此同时却得到93%的赤式产物^[141]。90°C时 $p-ZC_6H_4CH_2CH_2OTs$ 乙酸解的速率如表10.1所示^[142]。因为只受到较远处Z的场效应的影响,这一系列结构中的 k_s 几乎为常数。但Z从活化基团变到钝化基团的过程中 k_{Δ} 发生明显变化。所以很明显的是,芳基的参与很大程度上取决于这些基团的性质。对于一些基团(如对硝基苯基),在一些溶剂中(如乙酸)基本上没有邻基参与作用^[143],而对其它一些基团(如对甲基苯基)邻基参与作用很明显。溶剂和结构的共同作用见表10.2,其中的数据得自三种不同实验方法^[144]。芳环被吸电子取代基取代造成的邻基效应减弱与被CF₃取代后对C=C的邻基参与效应的影响类似(参见第201页)。

表 10.1 $p-ZC_6H_4CH_2CH_2OTs$ 在 90°C 下
乙酸解的 k_{Δ}/k_s 近似值

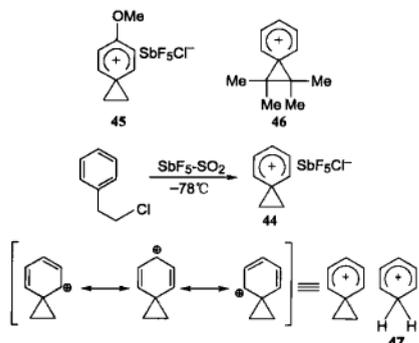
Z	k_{Δ}/k_s
MeO	30
Me	11
H	1.3
Cl	0.3

表 10.2 $p-ZC_6H_4CH_2CH_2OTs$ 溶剂解
过程中由 k_{Δ} 路径生成的产物的比例

Z	溶剂	k_{Δ} 途径产物的比例/%
H	CH ₃ COOH	35~38
H	HCOOH	72~79
MeO	CH ₃ COOH	91~93
MeO	HCOOH	99

已经在溶液中获得一些苯鎓基的稳定离子,且能用NMR法进行研究,其中一些离子是**45**^[145]、**46**^[146]和未被取代的**44**^[147]。它们的制备方法^[148]与**44**相同:用SbF₅-SO₂在低温下处理相应的 β -芳基氯乙烷。该条件比前面提到的在CF₃COOH中的溶剂解更为极端。由于不存在任何亲核试剂,这不仅会消除 k_s 途径还会消除亲核试剂对**44**的亲核进攻。虽然**44**并不与开链的离子PhCH₂CH₂(一级离子,因此不稳定)构成

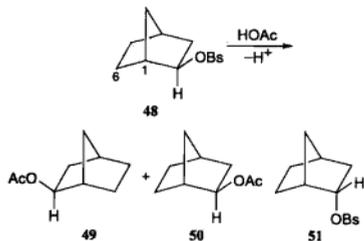
平衡,但是 46 却可以与相应的开链三级离子 $\text{PhCMe}_2\text{C}^+\text{Me}_2$ 和 $\text{PhCMe}_2\text{C}^+\text{Me}_3$ 处于平衡中;尽管在适当的浓度下只存在 46 这种形式。一维核磁氢谱和碳谱显示 44、45 和 46 是经典碳正离子,唯一的共振在六元环上。三元环是一个正常的环丙烷,只在较小的程度上受到相邻环上的正电荷的影响。NMR 谱显示,六元环没有芳香性,但在结构上与芳基正离子类似,例如 47,是芳香亲电取代反应的中间体(参见第 11 章)。也有人报道很多芳基鎓离子,包括 44,在气相中也能够存在。其存在的证据是由产物和 ^{13}C 标记推断得出的^[149]。



因此, β -芳基能起到邻基的功能已经很清楚了^[150]。芳基距离去基团较远的情况研究得很少,但有证据表明,这时芳基也能起到邻助作用^[151]。

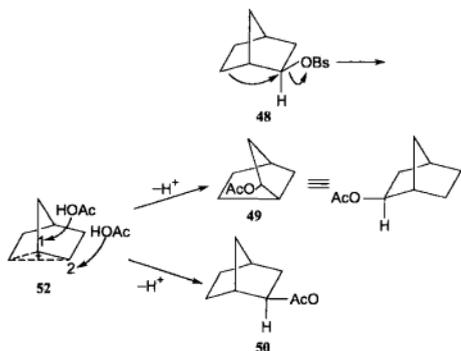
(4) 碳-碳单键作为邻基^[152]。

① 2-冰片基体系 目前关于 $\text{C}-\text{C}\sigma$ 键能否作为邻位参与基团的研究最主要集中在 2-降冰片基体系上^[153]。Winstein 和 Trifan 发现,光活性的外型对溴苯磺酸 2-降冰片酯 (48) 在乙酸中的水解得到两种外型酯的外消旋混合物,没有发现生成内型异构体^[154]:



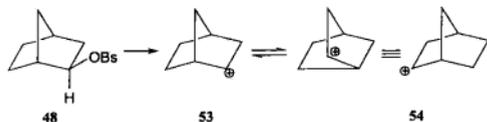
此外, 48 溶剂解速率比它的内型异构体 51 快约 350 倍。许多其它 [2.2.1] 体系也能得到类似的内型/外型比。Winstein 和 Trifan 解释了这两个结果——①溶剂解光活性的外型异构体得到外消旋的外型异构体;②高的外型/内型反应速率值。他们认为上述结果显示 1,6 键协助离去

基团的离开,这其中涉及到了非经典中间体 (52)。他们把内型异构体 51 的溶剂解没有得到 1,6 键的协助归结为其位置不利于背面进攻,所以 51 的溶剂解以“正常”的速率进行。因此, 48 快于一般溶剂解速率一定是由邻基辅助作用造成。产物的立体化学也能由中间体 52 解释,因为在 52 中 1 位和 2 位是等价的,亲核试剂进攻的概率相等,但是无论进攻哪个碳亲核试剂都是从外型方向进攻。顺便提及, 51 的乙酸解反应也专一生成外型的酯 (49 和 50), Winstein 假设此时首先生成经典的离子 53,然后转化为更稳定的 52。该解释的证据是 51 的溶剂解产物并非外消旋混合物,而是生成的 50 的量略多于 49 (相当于有 3%~13% 构型翻转,该比例有赖于溶剂性质)^[154],这表明 53 形成后,部分中间体在转化成 52 之前就反应生成 50 了。



Brown 对 σ 参与和非经典碳正离子的概念提出质疑^[109],他认为上面两个结果也能这样解释:假设 48 溶剂解时并没有通过 1,6 键参与,直接生成经典离子 53,而 53 处于与 54 的快速互变平衡中。这种快速的内转化类似于挡风玻璃擦的运动^[155]。显然,在从 53 到 54 的互变过程中,肯定存在 52,但是 Brown 的观点认为 52 只是一个过渡态而非中间体。Brown 关于立体化学结果的解释是:完全的外型进攻是任何 2-降冰片基体系的特点,这不仅适用于正离子反应产生的结果,不涉及正离子的反应也会产生这种产物,究其原因是因为立体构型阻碍了内型一侧的进攻。大量的数据显示,降冰片体系中许多反应普遍经过外型进攻历程。如果 53 和 54 的量相同,则得到外消旋产物,因为两种对映体 50 和 49 分别由外型进攻 53 和 54 得到。为解释很高的外型/内型反应速率比, Brown 认为这并不是因为内型的速率正常、外型的速率非常高,而是因为外型的速率正常、内型的速率非常低,因为在这个方向

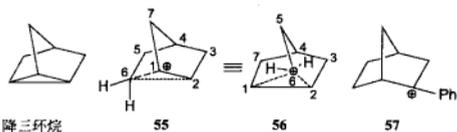
上离去基团的离去因空间位阻变得困难^[156]。



为了确定是否有 1,6 键的参与, 52 是否为中间体, 人们针对 2-降冰片基体系的溶剂解作了大量工作^[157]。大部分化学家^[158], 尽管不是所有的^[159], 已经认为 52 是中间体。

除了关于 2-降冰片基类化合物的溶剂解的工作以外, 人们还对低温下 2-降冰片基正离子作了广泛的研究; 有相当多的证据显示在这些条件下该离子明显是非经典的。Olah 及其同事^[161]在 -150°C 以下 $\text{SbF}_5\text{-SO}_2$ 和 $\text{FSO}_3\text{H-SbF}_5\text{-SO}_2$ 的溶液中制备出了 2-降冰片基正离子, 其结构是静态的, 不存在负离子的迁移^[160]。利用 ^1H 及 ^{13}C NMR、激光拉曼光谱和 X 射线电子能谱的研究得出结论^[161]: 在这样的条件下该离子是非经典的^[162]。据报道, 对在 77K 甚至 5K 下固相中的 2-降冰片基正离子的研究也给出同样的结果, ^{13}C NMR 没能证明由低温稳定的某个经典碳正离子的存在^[163]。

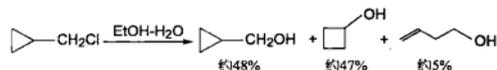
Olah 及其同事把这种非经典的结构描绘为角质子化的降三环烷 (55)。56 的画法更易观察出对称性。几乎所有的正电荷都分布在 C-1 和 C-2 上, 极少一部分在桥头碳 C-6 上。其它关于 2-降冰片基正离子在稳定的溶液中具有非经典正离子性质的证据来自反应热, 测量发现 2-降冰片基正离子, 比我们所预测的没有桥的结构时的稳定程度更大 (约 $6\sim 10\text{kcal/mol}$ 或 $25\sim 40\text{kJ/mol}$)^[164]。采用红外方法研究气相中 2-降冰片基正离子也获得了其非经典结构的证据^[165]。从头算计算结果显示非经典结构对应一个能量极小值^[166]。



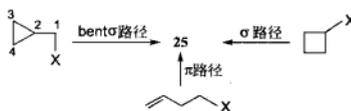
人们还研究了低温下其它降冰片基正离子的光谱。三级的 2-甲基-和 2-乙基降冰片基正离子的光谱显示其离域较弱^[167], 2-苯基降冰片基正离子 (57) 基本上是经典的^[168], 2-甲氧基^[169]和 2-氯降冰片基正离子亦如此^[170]。如前面所提到的 (参见第 106 页), 甲氧基和卤原子也能稳定正电荷。 ^{13}C NMR 的数据显示, 在 57 的苯环上引入吸电子基团能减少该离子的经典性, 而给电

子基却能增强离子的经典性^[171]。

② 环丙基甲基体系 除 2-降冰片基体系以外, 人们也把寻找 C—C 参与的精力很大地投入到环丙基甲基体系中^[172]。长久以来人们已经发现含环丙基甲基底物的溶剂解速率非常快, 产物不仅有未重排的环丙基甲基化合物, 还有环丁基和高烯丙基化合物。例如^[173]: 含环丁基底物的



溶剂解速率也异常地快, 并且生成类似的产物。此外, 当标记的底物进行反应时, 能观察到相当一部分但并非全部的同位素原子位置发生了变化。究其原因, 据信是在这些情况下存在共同的中间体 (某种类型的非经典中间体, 例如第 200 页的 25)。这种非经典碳正离子中间体可以通过三种途径得到:



近些年人们针对该体系做了大量的研究工作, 发现事情似乎并不是那么简单。尽管现在还有许多问题不能完全理解, 但是还是能得出一些结论。

a. 在一些简单的一级环丙基甲基体系中, 速率的增大是由于环上 σ 键的参与^[174]。最开始形成的离子是未重排的环丙基甲基正离子^[175], 它是对称地被稳定化的, 也就是说 2,3 位和 2,4 位 σ 键都协助稳定正电荷。我们已经知道 (参见第 106 页) 环丙基对相邻正电荷的稳定化作用比苯基还要好。58 是描绘该离子的一种方式。

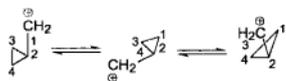


58 是对称离子的证据是: 在 3,4 位上一个或多个甲基取代能使 3,5-二硝基苯甲酸环丙基甲酯的溶剂解速率增大, 每个甲基大约可使反应速率增大 10 倍^[176]。如果只有一根 σ 键 (假设 2,3 键) 稳定了正离子, 那么 3 位的甲基取代可以使反应速率增大, 并且 3 位的第二个甲基取代还可以再起作用, 但是第二个取代基如果在 4 位, 那么取代后其影响就收效甚微^[177]。

b. 简单环丙基甲基正离子最稳定的几何构型如第 106 页所示。很多证据表明, 不可能得到此几何构型的体系, 其溶剂解反应速率大大减慢^[178]。

c. 环丙基甲基正离子一旦形成, 就能重排

成另外两种环丙基甲基正离子。这种重排是完全立体专一的，是同位素原子位置发生改变的原因^[179]。



重排可能是通过非平面型的环丁基正离子中间体或过渡态而进行的。由环丙基甲基正离子生成的环丁基和高烯丙基产物的过程也是完全立体专一的。这些产物可能是亲核试剂直接进攻 **58** 或者环丁基正离子中间体而生成的^[165]。平面型的环丁基正离子可通过下述事实排除：它是对称的并且立体选择性会丧失。

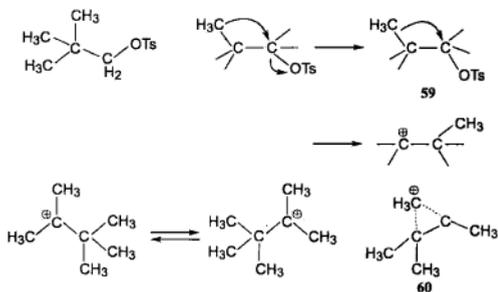
d. 二级环丁基底物溶剂解反应的速率增大可能是直接导致生成 **58** 的那根键的参与所造成的，这说明了为什么环丁基和环丙基甲基基底物溶剂解得到相似的产物混合物。在大多数二级环丁基体系中，并没有需要环丁基正离子作中间体的证据，尽管三级环丁基正离子能作为溶剂解的中间体。



e. 未取代的环丙基甲基正离子可在低温下的超酸溶液中制备，¹³C NMR 谱数据指出，它是 **25** 和与其处于平衡的环丙基甲基正离子 (**58**) 的混合物^[180]。分子轨道计算显示，这两种物种都处于能量极小值，两者能量几乎相同^[181]。

③ 甲基作为邻基 2-降冰片基和环丙基甲基体系都有一个几何上被限制在邻基反应最有利位置上的 σ 键。有很多人研究了像甲基苯磺酸新戊酯这样的简单开链化合物中的 C—C 键能否起到邻基促进作用。在溶剂解反应中，新戊基几乎发生一个脱去重排过程，**59** 必然存在于反应途径中。但是出现了两个问题：(1) 离去基团的离开是否与 $\text{CH}_3\cdots\text{C}$ 键的形成协同（即，甲基是否参与反应）？(2) **59** 是一个中间体还是仅仅是一个过渡态？考虑第一个问题，有一个主要来自同位素效应的实验证据，证明在新戊基体系中的甲基确实参与了反应^[182]，尽管它可能没有显著增大速率。对于第 2 个问题，**59** 是一个中间体的证据是在这些反应中能分离出少量（10% ~ 15%）的环丙烷^[183]。化合物 **59** 是一个质子化的环丙烷，可以失去一个质子生成环丙烷^[184]。为了分离出含有 **59** 结构的物种，在低温超酸体系中试图制备 2,3,3-三甲基-2-丁基正离子^[185]。但是，¹H 和 ¹³C NMR 以及拉曼光谱显示得到的产

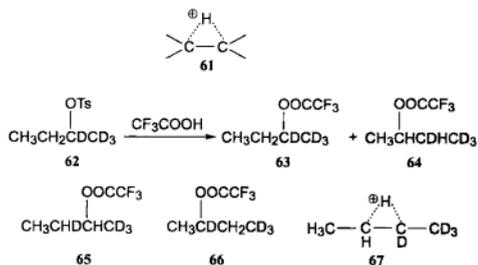
物是一对快速平衡的开链离子。



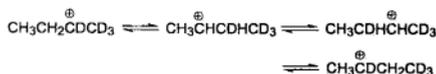
当然，**60** 肯定会在上述两种开链离子相互转化的反应中存在，不过其显然是过渡态而非中间体。然而，来自 X 射线光电子能谱 (ESCA) 的证据却显示 2-丁基正离子实际上含有甲基桥^[186]。

④ 甲硅烷基作为邻基 当分子中连接离去基团的碳原子的 β 位上有甲硅烷基或甲硅芳基，其溶剂解速率增大。这得益于形成了含硅的环状过渡态^[187]。

(5) 氢作为邻基 氢的问题与甲基的问题相似。氢可以迁移，但是有两个问题需要回答：(1) 氢是否参与了离去基团的离去？(2) **61** 是中间体还是过渡态？一些实验表明 β -氢能参与反应^[188]。**61** 是溶剂解的中间体的证据来自于三氟乙酸中甲基苯磺酸异丁酯 (**62**) 的溶剂解研究。在这一亲核能力很弱的溶剂中，产物是 **63** 和 **64** 的等量混合物^[189]，但是没有发现 **65** 和 **66**。如果反应一点也没有涉及到邻位氢（纯 $\text{S}_{\text{N}}2$ 或



$\text{S}_{\text{N}}1$), 产物将只有 **63**。另一方面，如果氢确实迁移了，但是只涉及到开链正离子，那么将会有下面四个离子之间的平衡：

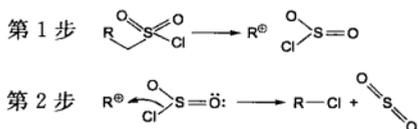


只能得到 **63** 和 **64**，^[193] 而不是 **65** 和 **66**。这个结果与以桥离子 **67** 为中间体得出的结论非常吻合，溶剂可以进攻该中间体的 2 位和 3 位。试图在低温超酸体系中制备 **61** 的稳定离子的尝试没有

成功^[188]。

10.1.8 S_Ni 机理

在一些反应中,不可能有邻基参与效应的亲核取代反应结果却保持了构型。在 S_Ni(内部亲核取代反应, substitution nucleophilic internal) 机理中离去基团的一部分能进攻底物,使其与离去基团的其它部分分离。IUPAC 命名该机理为 D_N+A_NDe。第 1 步与 S_N1 机理的第 1 步相同,分子断裂成紧密离子对^[190]。但是在第 2 步,离去基团的一部分从前面进攻,这是必须的,因为它不可能到达分子的背面。这样导致了构型的保持:



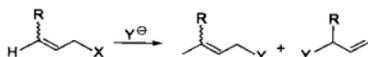
上例是目前发现的通过该机理进行的最重要的反应,因为醇与氯化亚砷反应生成卤代烷的反应通常以此方式进行,此反应的第 1 步为: $\text{ROH} + \text{SOCl}_2 \longrightarrow \text{ROSOCl}$ (该烷基亚硫酰氯可以被分离出)。

这一机理的证据如下:在醇与氯化亚砷的混合物中加入吡啶将得到构型翻转的转卤代烷。构型翻转的原因是因为在其它反应发生前,吡啶先与 ROSOCl 反应生成 ROSONC₂H₅。此过程中,解离下来的 Cl⁻,从背面进攻。醇与氯化亚砷的反应是二级的,这与该机理的预测相同,但是单纯 ROSOCl 的热分解过程是一级反应。

S_Ni 机理的例子相对较少^[191]。另一例是 ROCOCl(烷基甲酰氯)分解成 RCl 和 CO₂ 的过程^[192]。

10.1.9 烯丙位碳上的亲核取代: 烯丙位重排

烯丙位类底物的亲核取代反应相当快(参见第 212 页),但是我们将其单独分在一个部分中讨论,是因为这些反应经常伴随着一种重排,称作烯丙位重排^[193]。当烯丙位类底物在 S_N1 条件下发生反应,通常能得到两种产物:正常的产物和重排的产物。



生成这两种产物的原因是烯丙基类型的碳正离子能发生共振,所以 C-1 和 C-3 位都带部分正电荷,均能被 Y 进攻。当然,烯丙位重排在对称的烯丙基正离子中是观察不到的,就如上例中

R=H 的情况,除非使用同位素标记。这种机理被称为 S_N1' 机理。IUPAC 命名为 1/D_N+3/A_N, 数字 1 和 3 代表亲核试剂进攻和离去基团离去的相对位置。

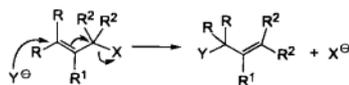


与其它 S_N1 反应一样,有充分的证据表明 S_N1' 机理也涉及到离子对。如果亲核试剂进攻的中间体是一个完全自由的碳正离子,那么,其与卤离子反应时将得到等量的醇的混合物,这是因为每种碳正离子的含量都是相同的。当用 0.8 mol/L NaOH 水溶液处理 68 时,会得到 60% 的 CH₃CH=CHCH₂OH 和 40% 的 CH₃CHOHCH=CH₂,但是与 69 反应时得到的相应产物含量分别是 38% 和 62%^[194]。这种现象被称为产物分布(product spread)。在此例及其它大多数情况下,产物分布取决于起始化合物。溶剂极性的增大能减少产物分布,在一些情况下甚至使该差异完全消失。这证明在这些例子中极性大的溶剂稳定了完全自由的碳正离子。还有其它证据也表明在很多此类反应中有离子对的参与。当用乙酸处理 H₂C=CHCMe₂Cl 时得到了两种乙酸酯,此外还有一些 ClCH₂CH=CMe₂^[195],而且异构化反应快于生成乙酸酯的反应。该现象的产生不可能是完全自由的 Cl⁻又回到了碳原子上,因为重排的氯化物的生成速度不受外加氯离子的影响。以上所有事实都表明这些反应的第 1 步生成了一种不对称的紧密离子对,其中有相当一部分发生了内返。在这个过程中,抗衡离子还停留在它所离开的碳原子附近。所以,以 68 和 69 为例,它们生成两种不同的紧密离子对。阴离子的静电场极化了烯丙基正离子,使得邻近的碳原子亲电性更强,所以被亲核试剂进攻的可能性更大^[196]。



在烯丙基碳上的亲核取代反应也能通过 S_N2 机理进行,此时通常不发生烯丙位重排。然而,在 S_N2 条件下烯丙位重排也能通过如下机理发生:亲核试剂进攻 γ 位而非通常的 α 位^[197]:

S_N2' 机理

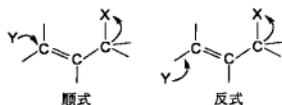


IUPAC 命名法将此反应历程命名为 3/1/A_ND_N,这是一种烯丙位重排的二级反应;它通常发生在 S_N2 反应条件下,但是又有空间位阻阻

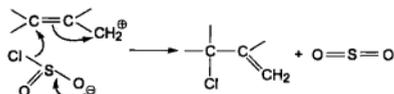
碍了反应按正常的 S_N2 机理进行。因此在 $C=C-CH_2X$ 类底物上很少发现 S_N2' 机理的例子, $C=C-CR_2X$ 类化合物一旦发生双分子反应, 几乎就只发生 S_N2' 重排^[198]。增大亲核试剂的体积可增加 S_N2' 重排的比例, 而不利于 S_N2 过程。在某些情况下, 离去基团对重排的发生也有影响。所以, 当 X 为 Br 或 Cl 时, 用 $LiAlH_4$ 处理 $PhCH=CHCH_2X$, 发生 100% 的 S_N2 反应 (没有重排), 但是当 X 为 $PPh_3^+ Br^-$ 时, 发生 100% 的 S_N2' 反应^[199]。

如上所示的 S_N2' 机理包含三对电子的同时转移。然而, Bordwell 及其同事认为, 并没有实验事实说明这一成键和断键必然同时发生^[200], 目前所提出的 S_N2' 机理只是一个推测。关于这种观点支持^[201]和反对的证据^[202]并存, 关于 S_N2' 反应还有一篇综述^[203]。

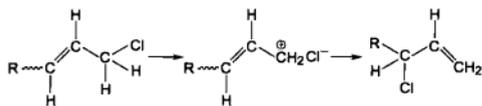
人们已经研究了 S_N2' 反应的立体化学。发现顺式过程^[204] (亲核试剂的进攻和离去基团的离开在同一侧) 和反式过程^[205] 都能发生, 具体采用哪一种方式取决于 X 和 Y 的性质^[206], 不过在大多数情况下主要发生顺式反应途径。



当分子在烯丙位有一个能进行 S_Ni 反应的离去基团, 则亲核试剂有可能放弃 α 位转而进攻 γ 位, 这被称为 S_Ni' 机理。该机理在 2-丁烯-1-醇和 3-丁烯-2-醇的反应中已经观察到了, 在醚中用氯化亚砷处理两者时都得到 100% 的烯丙位重排产物^[207]。

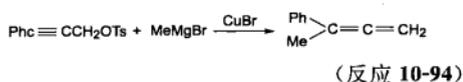


这两种结构在通常的烯丙位重排 (S_N1') 或 S_N2' 机理下都不能得到 100% 重排^[207]。上例中, 亲核试剂只是离去基团的一部分, 而并非全部。但是可能存在一些反应, 其中简单的离去基团 (例如 Cl) 脱落形成离子对后并没有内返到它原来的位置而是进攻烯丙位:

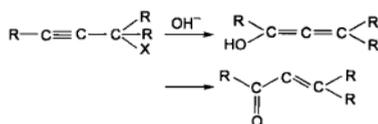


大部分 S_N1' 反应属于这种类型。

烯丙位重排也存在于炔丙基体系, 例如^[208]:

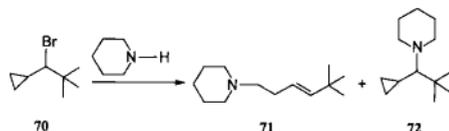


此例中的产物是一个累积二烯^[209]。不过这样的重排也能生成叁键化合物, 如果 $Y=OH$, 还可能得到烯醇, 并互变异构成 α, β -不饱和醛或酮。



当 X 为 OH 时, 这种由炔醇到不饱和醛酮的转变被称 Meyer-Schuster 重排^[210]。炔丙基重排还能以另一种方式进行, 即用有机铜化合物处理 1-卤代炔烃得到炔^[211]。

S_N2' 反应途径在铜酸盐与甲磺酸烯丙酯 (10-94) 的反应中很常见^[212], 在 1-氯杂环丙烷的开环反应中亦如此^[213]。一个相关的反应是环丙基甲基卤代烷在有机铜化合物的作用下开环, 此时环丙烷的环与烯炔中的双键类似反应, 生成高烯丙位取代的产物^[214]。后一个反应很有趣, 因为 70 与哌啶反应生成约 87% 产率的 S_N2' 产物 (71), 而直接取代反应产物 72 的产率只约 8%。这是因为连有溴原子的碳位阻很大, 在此条件下不太容易生成 72。正如 Bordwell 认为 (见上) 的那样, 这可能也不是一个真正的 S_N2' 过程。

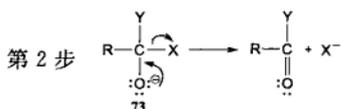
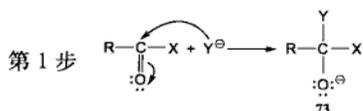


10.1.10 三角形脂肪碳上的亲核取代: 四面体机理

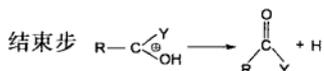
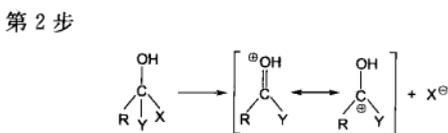
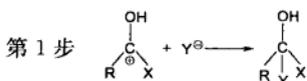
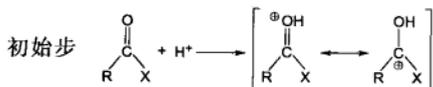
到目前为止, 所有讨论的机理都发生在饱和碳原子上。发生在三角形 (sp^2 杂化) 碳上的亲核取代反应也很重要, 尤其是碳原子与氧、硫或氮形成双键的时候。乙烯位碳上的亲核取代反应将在下一个部分, 以及第 13 章芳香环碳上的亲核取代反应中讨论。

一个羰基 (或者相应的含硫、氮的类似化合物) 上的亲核取代反应通常按二级反应机理进行, 本书中称为四面体^[215]机理^[216]。此机理的 IUPAC 命名为 $A_N + D_N$ 。涉及到碳正离子的 S_N1 机理有时也能在这类底物中发现, 这主要是那些离子型的底物, 例如 $RCO^+ BF_4^-$; 有证据表明在某些情况下可发生简单的 S_N2 机理, 尤其是含有诸如 Cl^- 之类的好的离去基团时^[217], 此外 SET

机理也有报道^[218]。不过是目前为止，四面体机理是最常见的。虽然这一机理在动力学上表现出是二级的，但是它与前面讨论过的 S_N2 机理有所不同：首先 Y 进攻得到同时带有 X 和 Y 的中间体 73，而后 X 离去。这一过程在饱和碳原子上不可能发生，而在不饱和碳原子上却是可行的，因为中心碳原子能将一对电子转移给氧原子从而保持八隅体结构：



当反应在酸性溶液中进行时，还可能分别有一个初始和结束步骤：



氢离子是催化剂。反应速率之所以增大是因为羰基的中心碳上电子密度减小有利于亲核试剂的进攻^[219]。

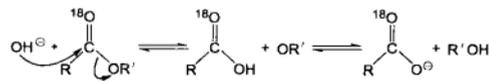
四面体机理的存在证据如下^[220]：

(1) 反应对于亲核试剂和底物都是一级，与此机理相符。

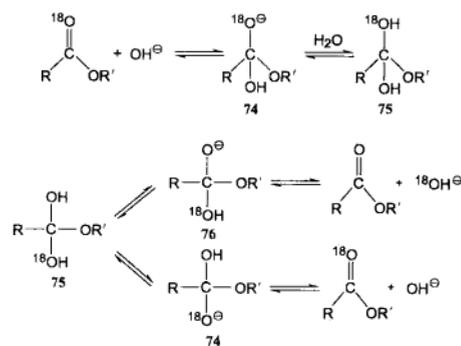
(2) 此外还有其它与四面体中间体机理一致的动力学证据。例如，乙酰胺和羟胺之间的反应“速率常数”并非定值，而是随着羟胺浓度的增大而减小^[221]。这种减小不是平滑的，而是在曲线上有一个突然的转折。在羟胺为低浓度时是一条直线，为高浓度时是另一条直线。这说明决速步的性质改变了。显然，如果反应只有一个基元步，这种情况是不可能发生的。反应一定是存在两步，所以有一个中间体。在其它例子中也发现了类似的动力学行为^[222]，值得一提的是，速率

对 pH 作图一般是钟形的。

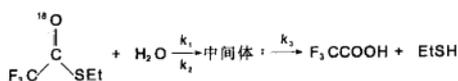
(3) 利用在羧酸酯的羰基氧上标记了¹⁸O 的化合物进行水解反应^[223]。如果反应以通常的 S_N2 机理进行，¹⁸O 应该仍然保留在羰基上，即使其中一部分产物羧酸又通过平衡过程返回到起始原料，情况也应该如此：



反之，如果按照四面体机理发生反应，中间体 74 得到一个质子，转化成为对称的中间体 75。在这个中间体中，两个 OH 基团是等价的，丢失一个质子的能力是相同的（忽略¹⁸O/¹⁶O 的细微影响）：



中间体 74 和 76 此时均能失去 OR' 生成羧（没有在上图中表示出），或者失去 OH 再次生成羧酸酯。如果 74 发生逆反应回到原料，酯仍然是同位素标记过的；但如果是 76 逆回到酯，¹⁸O 就丢失了。检验这两种机理的方法是在反应完成前终止反应，分析回收的酯中的¹⁸O。Bender 完成了这一工作，他发现碱催化水解苯甲酸甲酯、乙酯、异丙酯，其中的酯都丢失了¹⁸O。类似地，酸催化苯甲酸乙酯的水解也有¹⁸O 丢失现象。但是，碱催化水解苯甲酸苯酯没有观察到¹⁸O 丢失^[224]。这一结果并不能证明此例中一定不涉及四面体机理。如果 74 和 76 没有转化成酯，而是全部变成酸，那么即便反应通过四面体机理也不会有¹⁸O 的丢失。在苯甲酸苯酯的例子中，上述情况很可能发生，因为此时生成的酸能缓解空间拥挤。另一种可能性是 74 在质子化成 75 之前就失去了 OR'^[225]。其实观察到¹⁸O 丢失的实验也不能证实四面体中间体的存在，因为¹⁸O 可能通过某种独立的、并不导致酯水解的过程失去。为证实这一可能性，Bender 和 Heck^[226]测量了三氟硫代乙酸-¹⁸O-乙酯的水解速率：

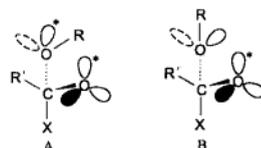


这一反应已经被第 208 页中提到的动力学方法实验证实涉及到四面体中间体^[227]。Bender 和 Heck 指出,¹⁸O 丢失的速率以及氧交换技术所确定的分配系数 k_2/k_3 与前面的动力学方法确定的值完全吻合。所以,最初的¹⁸O 交换测量显示尽管在反应途径中不是必须的,但反应中存在四面体反应物种;动力学测量显示存在中间体,尽管不一定是四面体。Bender 和 Heck 的结果指出存在四面体中间体,且出现在反应途径中。

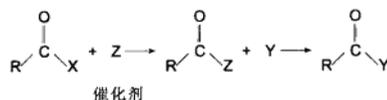
(4) 在一些情况下,四面体中间体已经被分离^[228]或被光谱检测到^[229]。

人们还对亲核试剂接近的方向性作了一些研究^[230]。Menger^[230]曾假设对于一般的反应,尤其是对那些通过四面体机理进行的反应,不存在单一的明确优势过渡态,而是反应位点附近存在一定的“锥形”反应活性区域。所有从这个锥形空间接近的亲核试剂都能以可观的速率反应;只有从锥形空间的外面接近,反应速率才骤降。

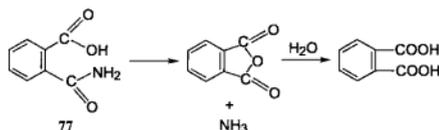
第 2 步反应的方向性也被研究过。一旦形成了四面体中间体 (73),它既能失去 Y (得到产物) 又能失去 X (返回起始化合物)。Deslongchamps^[232]认为影响上述选择的一个因素是中间体的构象;尤其是孤对电子的位置。根据这一观点,只有中心碳上另外两个原子存在与 C—X 或 C—Y 键反式共平面的轨道时,离去基团 X 或 Y 才能够离去。例如,考虑 OR⁻进攻底物 R'COX 所形成的中间体。从构象 A 出发能发生 C—X 键的断裂, X 的离去。因为两个标以^{*}的孤对电子轨道与 C—X 是反式共平面的;但是在构象 B 中,只有 O⁻才有这样的轨道。如果中间体的构象为 B,则离去的是 OR (如果 X 在合适位置有孤对电子轨道) 而不是 X。这一因素被称为立体电子控制 (stereoelectronic control)^[231]。当然,对脂肪族中间体而言,自由旋转使大量的构象都可能,但是有一些是优势的,且断键的反应可能比旋转过快,因此立体电子控制在某些情况下也能成为一个影响因素。这一概念得到大量证据的支持^[231]。更通用的术语“空间电子效应” (stereoelectronic effects) 指任何因轨道位置的要求影响到反应进程的情况。S_N2 机理的背面进攻就是立体电子效应一例。



一些羰基碳上的亲核取代受亲核试剂的催化^[233]。这是通过两步四面体机理发生的反应:



(例子见 10-9) 当此催化发生在分子内时,我们称这是发生在羰基上的邻基参与机理^[234]。例如,邻甲酰胺苯甲酸的水解过程如下进行:



其证据来自于反应速率的比较研究^[235],在相同的氢离子浓度下苯甲酰胺 (PhCONH₂) 比 77 的水解反应速度快约 10⁵ 倍。这种速率的增大不是由共振或者 COOH (吸电子基团) 的场效应造成的,因为邻硝基苯甲酰胺和对甲酰胺苯甲酸 (77 的对位异构体) 的水解速率都远远小于苯甲酰胺。还有其它多例关于羰基碳的邻基参与反应的报道^[236]。此外酶催化酯的水解很可能也涉及亲核催化。

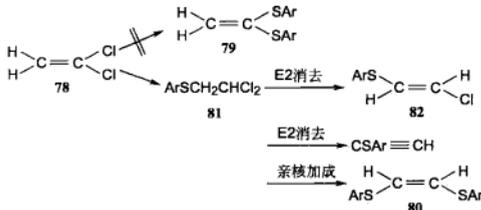
亲核试剂在羰基碳上的进攻可能导致取代或者加成两种反应 (参见第 16 章), 尽管两种反应的第 1 步相同。决定最终发生哪一种反应的最主要因素是 RCOX 中基团 X 的性质。当 X 为烷基或者氢时,通常发生加成反应。当 X 是卤素、OH、OCOR、NH₂ 等时,通常发生取代反应。

更多通过四面体机理发生的重要反应见表 10.8。

10.1.11 在双键碳上的亲核取代

发生在双键碳上的亲核取代^[237]较困难 (参见第 212 页), 但是也有不少例子。最常见的是四面体机理和与之密切相关的加成-消除机理, 而这两种机理在饱和底物上都是不可能发生的。加成-消除机理在 EtO⁻ 催化 1,1-二氯乙烯 (78) 与 ArS⁻ 的反应中被证明^[238]。反应产物并非 1,1-二苯硫基化合物 (79), 而是“重排”化合物 (80)。81 和 82 的分离获得显示确实发生了加成-消除机理。第 1 步中, ArSH 加成到双键上 (亲核加成, 参见第 463 页) 得到饱和化合物 81。第 2 步是一个 E2 消去反应 (参见第 620 页)

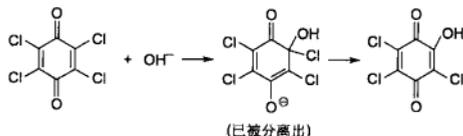
得到烯烃 82。进一步消除并加成得到 80。



此处的四面体机理，通常称作加成-消除机理 (Ad_N-E)，比起发生在羰基碳上的相应反应能力要差得多，这是因为中间体的负电荷只能由碳原子携带，而碳比氧、硫、氮的电负性小：



这样的中间体能与与带正电的反应物种结合而变得稳定。这种反应历程是亲核试剂加成到双键上 (参见第 15 章)。乙烯基底物的加成反应与取代反应相互竞争的情况并不少见。对于氯代酮，由于电荷被共振分散，所以可以分离得到四面体中间体^[239]：

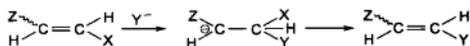


在 $\text{Ph}(\text{MeO})\text{C}=\text{C}(\text{NO}_2)\text{Ph} + \text{RS}^-$ 的反应中，中间体的寿命足够长，可以被 UV 光谱检测到^[240]。

四面体机理和加成-消除机理以相同的方式开始，所以很难将其区分，通常人们也不去做这种尝试。关于加成-消除类机理最可信的证据是“重排”的发生。但是当然，即使没发现重排此机理仍然能发生。在某些情况下发生了四面体或者加成-消除机理的证据^[241]是：(与 S_N1 、 S_N2 反应情况相反) 离去基团从 Br 变化到 Cl 以及 F 时，反应速率增大 (这称作元素效应)^[242]。这清楚地表明，碳卤键在上述机理的决速步中没有断裂 (而在 S_N1 、 S_N2 反应的决速步中却发生这样的断裂)，因为无论是在 S_N1 还是在 S_N2 反应中氟原子都是卤素中最差的离去基团 (参见第 218 页)。上例中含氟化合物的反应速率较快是因为氟具有超强的吸电子能力，导致 C—F 键中的 C 更显正电性而易受到亲核试剂的进攻。

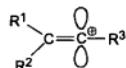
一般的乙烯基化合物如果完全按照上面的机理进行反应则反应性很差，但是如果反应底物为 $\text{ZCH}=\text{CHX}$ 类型，其中 Z 是吸电子基团，例如 HCO 、 RCO ^[243]、 EtOOC 、 ArSO_2 、 NC 、F 等，

那么取代反应活性就大大提高，这时因为这些 β 位的基团对碳负离子具有稳定化作用：



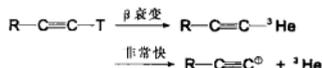
这样的例子有很多。经过立体化学研究，大部分例子发生构型保持^[244]，但是也发现立体结构在反应中趋于一致的现象 [(*E*) 和 (*Z*) 式底物生成相同的产物混合物]^[245]，这是在碳负离子带有两个吸电子基的时候发现的。无法直接地说明为什么四面体机理能导致构型保持，但是在分子轨道计算的基础上，这一行为可归结于碳负离子的电子对与邻近碳上的取代基发生了超共轭^[246]。

通常，乙烯基底物很难进行 S_N1 反应，但是有两种方法能使其发生此种反应^[247]：(1) 使用能稳定乙烯基正离子的基团。例如， α -芳基卤代烯 $\text{ArCBr}=\text{CR}'_2$ 经常发生 S_N1 反应^[248]。 S_N1 反应也能在存在其它稳定基团：环丙基^[249]、乙烯基^[250]、炔基^[251]及累积双键 ($\text{R}_2\text{C}=\text{C}=\text{CR}'\text{X}$) 的底物中发生^[252]。(2) 如果没有稳定化作用，还可使用非常好的离去基团，如 OSO_2CF_3 (三氟甲磺酰基)^[253]。在乙烯基上 S_N1 反应的立体化学结果通常是很随机的^[254]，就是说顺式和反式底物都给出 1:1 的顺反产物混合物，这表明乙烯基正离子是线型的。另一个证实烯基正离子为线型的事实是环烯化合物体系的反应性随着环的缩小而降低^[255]。但是，线型的乙烯正离子并不一定给出随机的产物^[256]。结构中空的 p 轨道在双键平面的两侧：



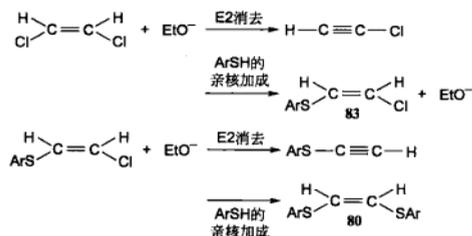
所以亲核试剂的进攻可能会，通常也确实会受到 R^1 和 R^2 相对大小的影响。必须强调的是^[257]，即使乙烯基底物确实发生了 S_N1 反应，其反应速率也要比相应的饱和化合物低很多。

炔基正离子不稳定，即使有很好的离去基团，它们也难以生成。但是有一种方法能通过氟代的底物生成炔基正离子。



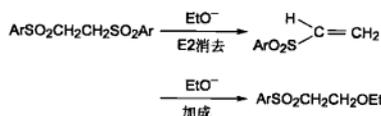
当氟衰变 (半衰期 12.26 年) 时，它转化成氦-3 同位素。显然，氟不能形成共价键，所以就立刻离去，剩下炔基正离子。这一过程在苯的存在下进行，可分离得到 $\text{RC}\equiv\text{CC}_6\text{H}_5$ ^[258]。氟衰变技术也用于制备烯基和芳基正离子^[259]。

除了已经讨论过的机理之外,在乙烯基体系中还观察到了另一种包含一个消去-加成系列反应的机理(芳香底物上也由类似机理)。涉及到此机理的反应实例是 1,2-二氯乙烯与 ArS^- 和 EtO^- 反应生成 **80** 的反应。这一机理可用下式表示:



反应的步骤与加成-消去机理相同,只是颠倒了顺序。这一过程的证据^[260]如下:(1)没有乙氧基离子存在时反应就不进行,且反应速率取决于乙氧基离子的浓度而不是 ArS^- 的浓度。(2)在同样的反应条件下,氯乙炔反应生成 **83** 和 **80**。(3)用 ArS^- 处理化合物 **83** 不发生反应,但是加入 EtO^- 就能得到 **80**。有趣的是,消去-加成机理已被证实能发生在五元或六元环体系中,此时叁键的张力很大^[261]。注意,上面给出的加成-消去和消去-加成过程都会导致完全的构型保持,因为无论加成还是消去,都是反式过程。

在某些饱和底物上也发现消去-加成过程,(如 $\text{ArSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{Ar}$)^[262]。用乙醇盐处理该底物的过程如下:



$\text{RCOCH}_2\text{CH}_2$ 类 Mannich 碱(参见反应 16-15)也是通过类似的消去-加成机理发生亲核取代反应^[263]。亲核试剂取代 NR_2 基团。

简单的 $\text{S}_{\text{N}}2$ 机理尚未在乙烯基底物的反应中被确认^[264]。

在某些情况下,卤代乙烯能通过 $\text{S}_{\text{RN}}1$ 机理反应(参见第 407 页)。例如, FeCl_2 催化下的 1-溴-2-苯基乙烯与频哪酮($t\text{-BuCOCH}_2$)的烯醇盐离子的反应,得到低产率的取代产物以及炔^[265]。

10.2 反应性

这方面人们已经做了大量的工作。尽管对此已经有了不少认识,但是对很多现象仍很缺乏了解,并且好多结果都是反常的,难以解释。在这

一部分中,我们只能尝试着做近似的概括。这里讨论的工作以及得出的结论适用于在溶液中发生的反应,还有一些研究在气相中进行^[266]。

10.2.1 底物结构的影响

底物结构改变对反应性的影响取决于反应机理。

(1)在 α 和 β 碳上有支链 对于 $\text{S}_{\text{N}}2$ 机理,在 α 和 β 碳存在支链均会降低反应速率。三级碳的体系^[267]很少通过 $\text{S}_{\text{N}}2$ 机理反应,而新戊基体系反应得太慢,一般没有合成价值^[268]。表 10.3^[269]给出一些烷基底物的相对反应速率。几乎可以肯定,导致反应速率降低的原因是空间位阻^[270]。大基团接近中心碳原子的底物在过渡态 **1** 时比较拥挤。

表 10.3 一些烷基底物 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应的平均相对速率

R	相对速率	R	相对速率
甲基	30	异丁基	0.03
乙基	1	新戊基	10^{-5}
丙基	0.4	烯丙基	40
丁基	0.4	苄基	120
异丙基	0.025		

同理,对于羰基碳上取代的四面体机理,在 α 和 β 碳上有支链时同样能因相同的原因而降低速率甚至完全阻止反应的进行。在这些体系中的溶剂解与 B 张力的释放有关联,然而随着空间位阻的增加溶剂的参与使得这一点不那么明显^[271]。强烈的空间张力能导致碳正离子中间体结构平面的扭曲^[272],尽管这似乎并没有使其丧失共振稳定化的能力^[273]。在这些分子中加入给电子的取代基,能提高正离子的共平面性^[274]。例如, $\text{R}_3\text{CCOOR}'$ 类型酯通常不能通过四面体机理水解^[275](参见反应 10-10), R_3CCOOH 类型的酸也不能轻易地被酯化^[275]。这一事实在合成上很有用处,如当一个分子中含有两个酯基时,只有空间位阻小的那个酯基才能被水解。



对于 $\text{S}_{\text{N}}1$ 机理,分子的支链数增加能增大反应速率,如表 10.4 所示^[276]。我们可以通过烷基碳正离子的稳定性顺序来解释此现象(三级 > 二级 > 一级)。当然,反应速率实际上并不是完全依赖于离子的稳定性,而是与过渡态和起始化合物之间的自由能差有关。我们根据 Hammond 假设(参见第 134 页),过渡态结构类似于正离子

的结构,并且能降低正离子的自由能(如支链数目)的因素亦能降低过渡态的自由能。对于简单的烷基,只有在三级底物上, S_N1 机理才是在任何条件下都是最重要的反应^[277]。如前所示(参见第197页),二级底物通常通过 S_N2 机理反应^[278],只有在极性高的溶剂中反应时,才有可能发生 S_N1 机理。

表 10.4 RBr 在两种溶剂中溶剂解的相对速率

RBr 底物	相对速率	
	55°C, 60%乙醇	50°C, 水
MeBr	2.08	1.05
EtBr	1.00	1.00
<i>i</i> -PrBr	1.78	11.6
<i>t</i> -BuBr	2.41×10^4	1.2×10^6

表 10.4 指出,异丙基溴在相对非极性的溶剂 60%乙醇中,其反应速率只是不到溴乙烷的两倍(相比之下,叔丁基溴的反应速率却是溴乙烷的 10^4 倍,叔丁基溴的机理已确定是 S_N1);但是在极性较大的水中,二者反应速率比为 11.6。2-金刚烷基体系是一个例外,它是二级烷基体系,但是由于空间位阻关系,试剂从背面进攻被屏蔽^[279],因此采用 S_N1 机理发生反应^[279]。由于无法发生 S_N2 反应,所以可用于比较该体系二级和三级底物的纯 S_N1 反应的反应性。研究发现,用甲基取代 2-金刚烷基底物上的氢(从二级烷基变成三级烷基),能使溶剂解速率增大约 10^6 倍^[280]。简单的一级底物通过 S_N2 机理反应(或是通过邻位上烷基或氢的参与),即使采用亲核性很弱(如三氟乙酸或三氟乙醇)的溶剂进行溶剂解^[281],或是存在很好的离去基团(如 OSO_2F)^[282](参见第 221 页)也不按照 S_N1 机理反应。

对于一些三级底物,如果形成碳正离子可以缓解 B 张力,那么 S_N1 反应的速率就会大大提高(参见第 176 页)。除非是涉及到 B 张力的情况, β 位支链对 S_N1 机理影响甚微,除非 β 位支链容易发生重排。当然,异丁基和新戊基是一级底物,正因为如此,它们通过 S_N1 机理反应的速率虽然很慢,但是与相应的乙基和丙基化合物相比,差距并不太大。

综上所述,一级和二级底物通常通过 S_N2 机理反应,而三级底物通过 S_N1 机理反应。但是,三级底物很少发生亲核取代。消除反应总是亲核取代反应可能的副反应(存在 β 氢时),而对于

三级底物消去反应通常是主反应。除少数例外之外,三级碳的亲核取代反应没有什么制备价值。但是,许多亲核试剂能与三级底物通过 SET 机理反应(如 $p\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CMe}_2\text{Cl}$),生成取代产物反应的产率很高^[283]。

(2) 不饱和 α 碳 烯类、炔类^[284]和芳基底物不易发生亲核取代反应。这些体系中的 S_N1 和 S_N2 机理的反应都很慢或者根本不发生的一个原因是由于 sp^2 (以及更极端的 sp)杂化的碳比 sp^3 杂化碳的电负性强,对化学键上电子的吸引作用更强。正如我们所看到的(参见第 168 页), $sp-H$ 键的酸性比 sp^3-H 键的酸性强, sp^2-H 键的酸性居中。这是合理的:由于碳失去质子后保留了电子, sp 碳吸引电子的能力最强,所以最易失去质子。但是在亲核取代反应中,离去基团需要带走电子对,所以情况相反: sp^3 碳最容易失去离去基团和电子对。如前面所提到的(参见第 10 页),随着杂化轨道中 s 成分的增加键长缩短。所以烯基或者芳基的 $C-Cl$ 键长为 1.73\AA ,而饱和碳上的 $C-Cl$ 键长为 1.78\AA 。在其它因素相同的情况下,键长越短键的强度越大。

当然,我们已经知道(参见第 210 页),烯基底物上的 α 取代基能稳定正离子,促进 S_N1 反应,四面体机理的反应能被可稳定碳负离子的 β 位取代基促进。当然,在一些情况下,烯基底物上的反应也通过加成-消除或消除-加成过程来进行(参见第 210, 211 页)。

与这样的体系相反,RCOX 类底物比相应的 RCH_2X 的反应活性高很多。当然,此时的反应几乎全是四面体机理。RCOX 反应性增强的原因有三个:(1)羰基的碳上有相当量的部分正电荷,这对亲核试剂很有吸引力。(2) S_N2 反应的决速步中需要断裂 σ 键,这比在四面体机理中移动一对 π 电子所需要的能量大。(3) sp^2 杂化的碳的空间位阻比四面体碳小。

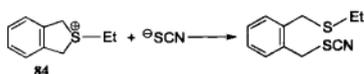
芳香体系中的反应性,见第 13 章。

(3) 不饱和 β 碳 当 β 位有双键时, S_N1 反应速率增大,因此烯丙型和苯甲型底物反应很快(表 10.5)^[285]。其原因是烯丙基(参见第 105 页)和苯甲基(参见第 106 页)正离子由于共振而稳定。如表 10.5 所示,引入第二个和第三个苯基还能再增大反应速率,这是因为相应的碳正离子更加稳定。但是应该注意的是烯丙基体系中有可能会发生烯丙基重排。

表 10.5 25°C ROTs 与乙醇发生
S_N1 反应的相对速率

基团	相对速率
Et	0.26
<i>i</i> -Pr	0.69
CH ₂ =CHCH ₂	8.6
PhCH ₂	100
Ph ₂ CH	≈10 ⁵
Ph ₃ C	≈10 ¹⁰

一般来说,在烯丙基底物上的 S_N1 反应速率,能被 1 位或 3 位上存在任何可通过共轭和超共轭效应稳定碳正离子的取代基所增大^[286],这些基团包括炔基、芳基和卤原子。



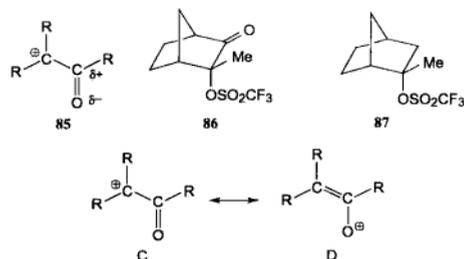
烯丙基和苯甲基体系中的 S_N2 反应速率也有所增加,这可能是由于过渡态发生了共振。这一点的证据是在苯甲基体系中,84 的反应速率比 (PhCH₂)₂SEt⁺ 的反应速率慢 8000 倍^[287]。化合物 84 的环状几何结构使之在过渡态时无法形成共轭体系。

β 位的叁键(炔丙基体系)与双键的效果相同^[288]。其中烯丙基底物 3 位上的炔基、芳基、卤原子和氨基增大了 S_N2 反应的速率,这是由于这些基团增强了过渡态的共振,但是 1 位上的烷基和卤原子由于空间位阻而减低了反应速率。

(4) α 取代 ZCH₂X 类的化合物(其中 Z=RO,RS 或者 R₂N)发生 S_N1 反应时速率很快^[289],这是因为碳正离子的共振被增强了。这些基团在直接与带正电碳原子相连的原子上含有未共用电子对,可以稳定碳正离子(参见第 111 页)。这些基团的场效应应该是降低速率[参见影响因素(6),第 213 页],由此可见此处共振效应远远比场效应重要。

当 ZCH₂X 中的 Z 是 RCO^[290]、ROCO、NH₂CO、NC 和 F₃C 时^[291],发生 S_N1 反应的速率比相应的 CH₃X 慢,这是这些基团的吸电子场效应的结果。此外,α 位带有 CO 或 CN 的碳正离子^[292]非常不稳定,这是因为邻近的碳(85)上带有部分正电荷。在这些化合物上进行了 S_N1 反应时^[293],反应速率非常低。例如,比较 86 和 87 的溶剂解反应速率,C=O 造成了减速效应,使速率降低了 10⁷³ 倍^[294]。然而,另一对反应比较的结果却完全不同:比较 RCOCR'₂X 与 HCR'₂X(其中 X 是离去基团)的反应性时发现,

RCO 只有一个很小的、可忽略的减速效应,这表明,这一基团引入所产生的不稳定诱导效应^[295]已经被共振稳定化作用所抵消^[296]。



CN 基团的情况也是这样,反应速率的降低效应被共振效应所减弱^[297]。含有 COR 基团的碳正离子已经被分离出来^[298]。

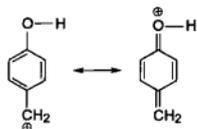
当在这些底物发生 S_N2 反应时,某些亲核试剂会使反应速率有很大的提高(例如,卤离子和类卤离子),但是其它亲核试剂也有可能使反应速率下降或者基本保持不变^[299]。例如,α-氯代苯乙酮(PhCOCH₂Cl)于 75°C 的丙酮中与 KI 的反应速率比 1-氯丁烷的反应速率高大约 32000 倍^[300],然而 α-溴代苯乙酮与亲核试剂三乙胺的反应速率仅为碘甲烷的 0.14 倍^[299]。这一多变的反应性的机制尚不明朗,但是对于涉及“紧密”过渡态(也就是在这一过渡态中键的生成和键的断裂程度相似)的反应而言,反应速率更可能上升^[301]。

当 Z 为 SOR 或者 SO₂R 时(例如,α-卤代的亚砷或砷),亲核取代反应受到阻碍^[302]。S_N1 机制的反应因 SOR 或 SO₂R 的吸电子效应而减慢^[303],S_N2 反应也由于空间位阻而不利。

(5) β 取代 对于 ZCH₂CH₂X 类化合物,其中 Z 为前一节中列出的任意一种基团,以及卤原子或者苯基而言,S_N1 反应速率比未被取代的底物低。这是由于一些结构中不存在影响因素(4)中提到的共振效应,而场效应却仍然存在,虽然比前面弱。除非能够作为邻位基团并起到邻位促进作用而促进反应,否则 β 位上的基团对于 S_N2 机制没有太大影响^[304],当然也有可能由于它们的空间位阻使得反应难于进行^[305]。

(6) 给电子和吸电子基团的影响 如果 *p*-ZC₆H₄CH₂X 类系列化合物的取代反应速率能够被测量,我们就可以研究 Z 基团的电子性质对反应的影响。Z 基团的空间位阻效应在这里很弱甚至不存在^[306],因为 Z 基团与反应位点的距离很远。对于 S_N1 反应途径而言,Z 为吸电子基团时使反应速率降低,而为给电子基团时使反应速率

升高。这是因为给电子基能够通过分散正电荷而降低过渡态（以及碳正离子）的能量，例如：

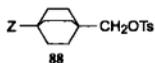


而吸电子基使得正电荷更加集中。Hammett 的 $\sigma\rho$ 关系（参见第 177 页）可以很好地解释许多此类反应的速率问题（采用 σ^+ 而非 σ ），对于过渡态中产生一个负电荷的情况， ρ 的数值通常为 -4 。

对于 S_N2 反应而言，没有发现这样简单的关系式^[307]。在这一反应途径中，旧键的断裂和新键的形成的重要程度几乎相同，而这两个过程都受到取代基的影响，但影响方向不同。未被取代的氯苯和溴苯的溶剂解是通过 S_N2 途径发生的。

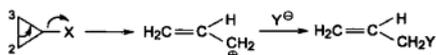
对于 Z 基团为烷基的情况，Baker-Nathan 顺序（Baker-Nathan order，参见第 36 页）通常在 S_N1 和 S_N2 反应途径之中都有体现。

在对位取代的苯环系统之中，空间位阻效应不存在，但是共振与场效应仍然发挥作用。然而，Holtz 与 Stock^[308] 研究了一个既无空间位阻效应，又无共振效应的体系。这就是 4 位取代的环[2.2.2]辛甲基对甲基苯磺酸酯（88）。在这一结构中，由于分子的刚性，空间位阻效应完全不存在，仅有场效应还发挥作用。利用这一结构，Holtz 与 Stock 验证了吸电子基团可以增加 S_N2 反应速率。这一点可以解释为由于吸电子作用，使电子云密度降低，导致过渡态更加稳定。



对于一些遵循四面体机制的底物而言，吸电子基团使反应速率上升而给电子基团使反应速率下降。

(7) 环底物 环丙基底物不易被亲核进攻^[309]。例如，在 60℃ 时对甲基苯磺酸环丙酯在乙酸中的溶剂解反应比对甲基苯磺酸环丁酯慢约 10^6 倍^[310]。如果亲核进攻确实发生，那么其结果往往不是正常的取代反应（尽管也有例外^[311]，尤其是存在诸如芳基或者烷氧基等稳定化基团）而是开环反应^[310]：



有很多证据证实开环通常是与离去基团的离开协同进行的^[312]（环丁基底物的情况也类似，参见第 205 页），从中我们能够推断出，如果没有环丙烷基环上 2,3 位之间单键的辅助作用，反应速率应该更小。据估计^[313]，若没有这种辅助作用，这些速率已经很慢的反应将可能再减慢 10^{12} 倍。关于开环反应的立体化学的讨论请见第 685 页。对于更大的环，我们已经知道（参见第 162 页），由于存在 I 张力，环己基底物溶剂解比相应的离去基团在五元、七元或十一元环上的化合物来得慢。

(8) 桥头碳上的亲核取代^[11] 大多数的桥头化合物中不可能发生的 S_N2 反应（参见第 193 页）。不过^[314]，已有报道在 [1.1.1] 螺桨烷上的亲核进攻。一般来说，对于 S_N1 反应而言要求环相对较大（参见第 194 页）^[315]。据称 1-碘二环 [1.1.1] 戊烷可经过二环 [1.1.1] 戊基正离子发生 S_N1 反应^[316]，但是这种观点已受到怀疑，计算发现，二环 [1.1.0] 丁基甲基正离子才是真正的中间体^[317]。在桥头位置上的溶剂解反应性相差很大，例如从 89 的 $k = 4 \times 10^{-17} \text{ s}^{-1}$ （非常慢）到 [3.3.3] 化合物 90 的 3×10^6 （非常快）^[318]，二者的反应有 22 个数量级的差异。分子力学计算表明桥头碳发生 S_N1 反应的反应性由底物和碳正离子中间体的张力变化所决定^[319]。



(9) 氘代 α 和 β 二级同位素效应通过不同方式影响反应速率（参见第 141 页）。测量二级同位素效应提供了一种区分 S_N1 和 S_N2 机理的方法，因为对于 S_N2 反应，每一个 α -D 的取值范围为 0.95~1.06；而 S_N1 反应相应的值要更大一些^[320]。这种方法非常好，因为它给被研究体系带来的干扰最小；将 H 置换成 D 几乎不影响反应，而其它探针，如置换一个取代基或者改变溶剂的极性，有可能带来更复杂的影响。

表 10.6 近似列出各基团 S_N1 和 S_N2 反应性的顺序。表 10.7 给出以 S_N2 机理进行的主要反应（当 R 为一级烷基以及当 R 为二级烷基，后者更为常见）；表 10.8 给出以四面体机理进行的主要反应。

表 10.6 在 S_N1 和 S_N2 反应中基团的
反应性的近似顺序表^①

S_N1 反应	S_N2 反应
Ar_3CX	Ar_3CX
Ar_2CHX	Ar_2CHX
$ROCH_2X, RSCH_2X, R_2NCH_2X$	$ArCH_2X$
R_3CX	ZCH_2X
$ArCH_2X$	>C=C-CH_2X
>C=C-CH_2X	$RCH_2X \approx RCHDX \approx RCHDCH_2X$
R_2CHX	R_2CHX
$RCH_2X \approx R_3CCH_2X$	R_3CX
$RCHDX$	ZCH_2CH_2X
$RCHDCH_2X$	R_3CCH_2X
>C=C-X	>C=C-X
ZCH_2X	
ZCH_2CH_2X	ArX
ArX	桥头碳-X

[2.2.1] 桥头碳-X

① 以上的 Z 指的是类似于 RCO 、 HCO 、 $ROCO$ 、 MH_2CO 、 NC 及其类似基团。

表 10.7 第 10 章中出现的合成上
重要的 S_N2 反应^①

10-1	$RX + OH^- \rightarrow ROH$
10-12	$RX + OR' \rightarrow ROR'$
10-13	
10-14	$R-OSO_2OR' + OR' \rightarrow ROR'$
10-16	$2 ROH \rightarrow ROR$
10-18	
10-19	$R_3O^+ + R'OH \rightarrow ROR'$
10-26	$RX + R'COO^- \rightarrow R'COOR$
10-32	$RX + OOH^- \rightarrow ROOH$
10-37	$RX + SH^- \rightarrow RSH$
10-38	$RX + R'S^- \rightarrow RSH$
10-40	$RX + S_2^{2-} \rightarrow RSSR$
10-43	$RX + SCN^- \rightarrow RSCN$
10-44	$RX + R'_2NH \rightarrow RR'_2N$
10-44	$RX + R'_3N \rightarrow RR'_3N + X^-$
10-50	
10-61	$RX + R'CONH^- \rightarrow RNHCOR'$
10-64	$RX + NO_2^- \rightarrow RNO_2 + RONO$
10-65	$RX + N_3^- \rightarrow RN_3$
10-66	$RX + NCO^- \rightarrow RNCO$
10-66	$RX + NCS^- \rightarrow RNCS$
10-68	$RX + X' \rightarrow RX'$
10-69	$ROSO_2OR' + X^- \rightarrow RX$
10-70	$ROH + PCl_5 \rightarrow RCl$
10-71	$ROR' + 2 HI \rightarrow RI + R'I$
10-72	

续表

10-73	$R-O-COR' + LiI \rightarrow RI + R'COO$
10-79	$RX + LiAlH_4 \rightarrow RH$
10-80	$R-OSO_2R' + LiAlH_4 \rightarrow RH$
10-85	
10-94	$RX + R'_2CuLi \rightarrow RR'$
10-102	
10-104	$RX + H^{\ominus}C(CO_2R')_2 \rightarrow RCH(CO_2R')_2$
10-105	$RX + R''^{\ominus}CH-COR' \rightarrow RCR''-COR'$
10-106	$RX + R'^{\ominus}CH-COO^- \rightarrow RR'CHCOO^-$
10-107	
10-110	$RX + R'C \equiv C^- \rightarrow R'C \equiv CR'$
10-111	$RX + CN^- \rightarrow RCN$

① 没有标出催化剂。

注：1. 此处 R 为一级烷基，以及大部分二级烷基。

2. 此仅为示意图。其中的某些反应也可能通过其它机理进行，并且其范围可能非常广泛。详细信息见具体的反应讨论。

表 10.8 第 10 章中出现的四面体机理
的重要合成反应^{①, [352]}

10-8	$RCOX + H_2O \rightarrow RCOOH$
10-9	$RCOOCOR' + H_2O \rightarrow RCOOH + R'COOH$
10-10	$RCOOR' + H_2O \rightarrow RCOOH + R'OH$
10-11	$RCONR'_2 + H_2O \rightarrow RCOOH + R'_2NH$ ($R' = H, \text{烷基, 芳基}$)
10-21	$RCOX + R'OH \rightarrow RCO_2R'$
10-22	$RCOOCOR + R'OH \rightarrow RCO_2R'$
10-23	$RCOOH + R'OH \rightarrow RCO_2R'$
10-24	$RCO_2R' + R'OH \rightarrow RCO_2R'' + R'OH$
10-29	$RCOX + R'COO^- \rightarrow RCOOCOR'$
10-32	$RCOX + H_2O_2 \rightarrow RCO_3H$
10-39	$RCOX + R'SH \rightarrow RCO_2SR'$
10-55	$RCOX + NHR'_2 \rightarrow RCONR'_2$ ($R' = H, \text{烷基, 芳基}$)
10-56	$RCOOCOR + NHR'_2 \rightarrow RCONR'_2$ ($R' = H, \text{烷基, 芳基}$)
10-57	$RCOOH + NHR'_2 \xrightarrow{\text{偶合试剂}} RCONR'_2$ ($R' = H, \text{烷基, 芳基}$)
10-58	$RCO_2R' + NHR'_2 \rightarrow RCONR'_2$ ($R' = H, \text{烷基, 芳基}$)
10-77	$RCOOH + SOCl_2 \rightarrow RCOCl$
10-89	$RCOX + LiAlH(O-t-Bu)_3 \rightarrow RCHO$
10-91	$RCONR'_2 + LiAlH_4 \rightarrow RCHO$
10-114	$RCOX + R_2CuLi \rightarrow RCO_2R'$
10-118	$2 RCH_2CO_2R' \rightarrow RCH_2COCHRCO_2R'$

① 未标出催化剂。

10.2.2 亲核试剂的影响^[321]

任何带有未共用电子对的反应物种（也就是

任何 Lewis 碱), 不论它是中性的还是带负电, 都可以作为亲核试剂。S_N1 反应不受亲核试剂强弱的影响, 因为亲核试剂不出现在决速步中^[322]。这可由下面的数据说明: 分别对一级和三级底物, 将亲核试剂从 H₂O 变成 OH⁻。对于通过 S_N2 机理反应的溴甲烷, 当亲核试剂变成较强的 OH⁻后, 反应速率增大了 5000 倍以上; 对于通过 S_N1 机理反应的溴代叔丁烷, 速率没有受到影响^[323]。但是, 亲核试剂的改变能改变 S_N1 反应的产物。因此, 在甲醇中溶剂解对甲基苯磺酸苯酯得到苯乙醚(亲核试剂是溶剂甲醇)。如果加入更强的亲核试剂 Br⁻, 反应速率没有改变, 但是产物成了溴苯。

对于溶液中的 S_N2 反应, 有四个主要因素决定着亲核试剂对反应速率的影响, 虽然亲核试剂亲核性的顺序不变, 但其还是受到底物、溶剂、离去基团等的影响。

(1) 带有负电荷的亲核试剂通常是比其共轭酸更强的亲核试剂(假设后者也是一个亲核试剂)。所以, OH⁻ 比 H₂O 强, NH₂⁻ 比 NH₃ 强, 等等。

(2) 如果不同的亲核试剂的进攻原子处在元素周期表的同一行时, 亲核试剂亲核性的顺序基本上与其碱性顺序一致, 尽管碱性是热力学控制的性质而亲核性是动力学控制。所以亲核性的近似顺序是 NH₂⁻ > RO⁻ > OH⁻ > R₂NH > ArO⁻ > NH₃ > 吡啶 > F⁻ > H₂O > ClO₄⁻, 以及 R₃C⁻ > R₂N⁻ > RO⁻ > F⁻(见表 8.1)。当亲核试剂的结构相似时这类规律的关联性最好, 例如一系列取代的酚盐。在这一系列中, 反应速率通常能与 pK 值建立起线性关系^[324]。

(3) 元素周期表中越靠下的原子亲核性越强, 而碱性却越弱。因此一般来说, 卤素的亲核性顺序是 I⁻ > Br⁻ > Cl⁻ > F⁻(但是下面我们将会看到这一顺序是随溶剂的变化而变化的)。类似的, 硫亲核试剂比相应的氧亲核试剂亲核性强, 磷和氮亲核试剂也有类似的规律。碱性和亲核试剂强度顺序差别的主要原因是: 较小的带负电荷的亲核试剂被常用的极性质子溶剂溶剂化程度较高, 也就是说, 由于 Cl⁻ 上的负电荷密度比 I⁻ 上的大, 前者被一层溶剂分子紧紧包围, 在亲核试剂与底物之间形成一种隔层。在使用那些能与小的亲核试剂形成氢键的质子极性溶剂时这一点非常重要。上述观点的证据是: 许多小的、带负电的亲核试剂的亲核取代反应在非质子溶剂中要比在质子溶剂中快得多^[325], 例如在 DMF, 一

种非质子溶剂中, 亲核性的顺序是 Cl⁻ > Br⁻ > I⁻^[326]。另一个实验是在丙酮中用 Bu₄N⁺X⁻ 和 LiX 作亲核试剂, 其中 X⁻ 是卤离子。卤离子在 Bu₄N⁺X⁻ 中比在 LiX 中的缔合程度小得多。LiX 的相对反应速率: Cl⁻, 1; Br⁻, 5.7; I⁻, 6.2, 这是正常的顺序; 但是在 Bu₄N⁺X⁻ 中, X⁻ 比较自由, 相对速率是: Cl⁻, 68; Br⁻, 18; I⁻, 3.7^[327]。在更进一步的实验中, 让卤离子在 180℃ 没有溶剂的情况下与熔融的盐 (n-C₆H₁₁)₄N⁺X⁻ 反应^[328]。在此条件下, 离子没有被溶剂化, 也没有缔合, 相对反应速率为: Cl⁻, 620; Br⁻, 7.7; I⁻, 1。在气相中没有溶剂, 近似的亲核性顺序为: OH⁻ > F⁻ ≈ MeO > MeS⁻ >> Cl⁻ > CN⁻ > Br⁻^[329], 这更进一步证明溶剂的影响是溶剂化效应造成的。

但是, 溶剂化作用并不是完整的答案, 因为即使对于不带电荷的亲核试剂, 亲核性也随着在周期表同一列中位置的下降而增大。这些亲核试剂没有被很好地溶剂化, 溶剂的改变不会对它们的亲核性产生很大影响^[330]。我们可以应用软硬酸碱原理来解释这些事实(参见第 163 页)^[341]。质子是硬酸, 但是如果将烷基底物视为 Lewis 酸, 同时亲核试剂视为碱, 那么这种酸就是非常软的酸。根据第 164 页给出的原理, 我们可以预言, 与质子相比, 烷基倾向于选择软的亲核试剂。所以体积较大的、易极化的(较软的)亲核试剂对烷基的亲合力(相对)大于与质子的亲合力。

(4) 亲核试剂越自由, 反应速率就越大^[327]。我们已经见过一个这样的例子^[327]。另一例子是在苯中 (EtOOC)₂CBu⁻Na⁺ 的进攻速率能通过加入一些特殊的底物(如 1,2-二甲氧基乙烷, 己二酰二胺)而增大, 这些底物能溶剂化 Na⁺, 使余下的负离子更加自由^[333]。在像苯这样的非极性溶剂中, 像 (EtOOC)₂CBu⁻Na⁺ 这样的盐通常会以离子对聚集形式存在, 聚集体的分子量很大^[334]。类似地, C₆H₅COCH₂Et 与溴乙烷的反应半衰期依赖于正离子: K⁺, 4.5 × 10⁻³; Na⁺, 3.9 × 10⁻⁵; Li⁺, 3.1 × 10⁻⁷^[335]。推测起来, 钾离子能使负离子最自由, 其进攻就最快。更进一步的证据来自于气相中反应^[336], 在气相中亲核试剂离子是完全自由的, 不存在溶剂和离子对, 此时的反应速率比在溶液中的同一个反应快几个数量级^[329]。甚至可以在气相中测量 OH⁻ 分别处在没有溶剂化、被一个、两个、三个水分子溶剂化的情况下与溴乙烷反应的反应速率^[337]。

此反应的速率为 (括号中的数字表示水分子的个数): (0) 1.0×10^{-9} ; (1) 6.3×10^{-10} ; (2) 2×10^{-12} ; (3) $2 \times 10^{-13} \text{ cm}^3 \text{ 分子}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 。这直观的证明了亲核试剂的溶剂化降低了反应速率。这一反应在水溶液中的速率为 $2.3 \times 10^{-25} \text{ cm}^3 / (\text{分子} \cdot \text{s})$ 。其它亲核试剂和其它溶剂也有类似现象^[338]。人们也已经研究了在溶液中特定数目水分子溶剂化亲核试剂的效果。当 $(n\text{-C}_8\text{H}_{17})_4\text{N}^+\text{F}^-$ 盐与甲磺酸正辛酯反应时, 相对反应速率从没有溶剂化的 822 下降到被 1.5 个水分子溶剂化的 96; 而被 6 个水分子溶剂化时, 其相对反应速率值为 1^[339]。

在第 3 章中, 我们知道穴状配体对 KF、KOAc 等盐中的碱金属离子具有特殊的溶剂化作用。这一特点能够为合成带来便利, 它能使负离子更自由, 从而增大亲核取代或其它反应的速率 (参见第 223 页)。

但是, 上面给出的四条规则并不是永远适用。其中一个原因就是空间效应通常影响这一过程。例如, 叔丁氧基负离子 (Me_3CO^-) 的碱性比 OH^- 和 OEt^- 更强, 但是其亲核性却弱得多, 这是因为其庞大的体积阻碍了与底物的接近。

Edwards 和 Pearson 给出了 $\text{S}_{\text{N}}2$ 机理中的亲核性顺序 (在质子溶剂中)^[340]: $\text{RS}^- \gg \text{ArS}^- > \text{I}^- > \text{CN}^- > \text{OH}^- > \text{N}_3^- > \text{Br}^- > \text{ArO}^- > \text{Cl}^- > \text{吡啶} > \text{AcO}^- > \text{H}_2\text{O}$ 。同时得到了一个类似于第 9 章^[342] 中线性自由能方程的定量关系式^[341] (Swain-Scott 方程):

$$\lg \frac{k}{k_0} = sn$$

其中 n 是给定亲核试剂的亲核性, s 是底物对亲核试剂进攻的敏感度, k_0 是 H_2O 反应的速率, 这一反应被作为标准, 也就是水对应的 n 值为零。溴甲烷的 s 参数规定为 1.0。表 10.9^[343] 给出一些常见亲核试剂的 n 值。其顺序与 Edwards 和 Pearson 给出的结果类似。Swain-Scott 方程可以从 Marcus 理论导出^[344]。

表 10.9 一些常见试剂的亲核性

亲核试剂	n	亲核试剂	n
SH^-	5.1	Br^-	3.5
CN^-	5.1	PhO^-	3.5
I^-	5.0	AcO^-	2.7
PhNH_2	4.5	Cl^-	2.7
OH^-	4.2	F^-	2.0
N_3^-	4.0	NO_3^-	1.0
吡啶	3.6	H_2O	0.0

现在已经清楚, 亲核性或离去基团离去能力

的绝对顺序^[345]是不存在的, 即使是没有溶剂化作为影响因素的气相中也不存在, 因为它们彼此之间会互相影响。当亲核试剂和离去基团都是硬或都是软的时, 反应速率相对较高; 当一硬一软时, 反应速率则下降^[346]。尽管这种影响比上面第 1 段和第 4 段中提到的影响要弱, 但其仍然在相当程度上限制了亲核性和离去能力。关于降低一系列亲核试剂的反应性是否会导致反应选择性增加的论点尚在争论之中, 正反论点均有证据支持^[347]。

对于在羰基碳上的取代反应, 亲核性的顺序与在饱和碳上的不同。但是其与碱性的顺序更接近。这可能是由于羰基碳带有部分正电荷, 与饱和碳原子相比更类似于质子。也就是说, 羰基碳是比饱和碳更硬的酸。针对这类底物的亲核试剂亲核性顺序如下^[348]: $\text{Me}_2\text{C}=\text{NO}^- > \text{EtO}^- > \text{MeO}^- > \text{OH}^- > \text{OAr}^- > \text{N}_3^- > \text{F}^- > \text{H}_2\text{O} > \text{Br}^- \approx \text{I}^-$ 。软碱对羰基碳进攻的效果很差^[349]。被一分子醇 $\text{R}'\text{OH}$ 溶剂化的烷氧基亲核试剂 RO^- 在气相中进行反应, 结果发现 RO^- 和 $\text{R}'\text{O}^-$ 进攻底物 HCOOR'' 的概率几乎相同, 而在没有溶剂化的情况下, 碱性较强的烷氧基负离子是更好的亲核试剂^[350]。在这一研究中, 产物 $\text{R}''\text{O}^-$ 离子也被一分子的 ROH 或 $\text{R}'\text{OH}$ 溶剂化。

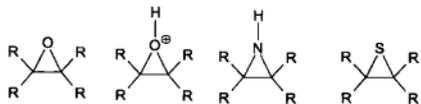
如果在亲核试剂的进攻原子的邻位有一个带有一对或多对未共用电子的原子, 那么亲核试剂的亲核性就会增强。这样的亲核试剂的例子有 HO_2^- 、 $\text{Me}_2\text{C}=\text{NO}^-$ 、 NH_2NH_2 等。这被称作 α 效应^[351], 其原因尚未完全明了。目前有一些可能的解释^[352], 其中一种解释认为亲核试剂在基态时由于相邻孤对电子间的排斥作用而不稳定^[353]; 另一种解释认为反应过渡态可被额外的电子对稳定^[354]; 还有人认为相邻的电子对减少了亲核试剂的溶剂化效果^[355]。支持第三种解释的证据是, 在气相中发生的 HO_2^- 与甲酸甲酯的反应没有 α 效应^[356], 而在溶液中反应, HO_2^- 显示了很强的 α 效应。 α 效应广泛存在于在羰基或其它不饱和碳、一些无机原子上的取代反应中^[357], 以及以碳正离子历程的亲核反应中^[358], 但是在饱和碳上的取代反应中基本没有该效应, 或者只有很小的效应^[359]。

10.2.3 离去基团的影响

(1) 在饱和碳上 离去基团作为独立的实体存在时稳定性越大, 其越容易离去。该能力通常与它的碱性相反, 所以最好的离去基团是最弱的碱。因此碘是卤素中最好的离去基团而氟是最差

的。由于XH的碱性通常比 X^- 弱，因此在底物 RXH^+ 上发生的亲核取代反应比在RX上容易。这一效应的例子是：在一般的醇和醚中，OH和OR都不能作为离去基团，但是当它们被质子化后，亦即转化成了 ROH_2^+ 或 $RORH^+$ 后即能离去^[360]。离去基团只有在质子化后才能离去的反应被称为 S_N1cA 或 S_N2cA ，具体采用哪个名称则取决于质子化后的反应是 S_N1 过程还是 S_N2 过程（这两个机理的名称常省略成A1和A2）。cA代表共轭酸，因为取代发生在底物的共轭酸上。这两个机理的IUPAC命名分别为 $A_b + D_N + A_N$ 和 $A_b + A_N D_N$ ，也就是在 S_N1 和 S_N2 前面加一个 A_b 作为预备步骤。若另外一个亲电试剂扮演了质子的角色，就用符号 A_e 代替。离子 ROH_2^+ 和 $RORH^+$ 在低温超酸体系中可作为稳定的反应物种而被观察到^[361]。在高温下， ROH_2^+ 和 $RORH^+$ 断裂生成碳正离子。

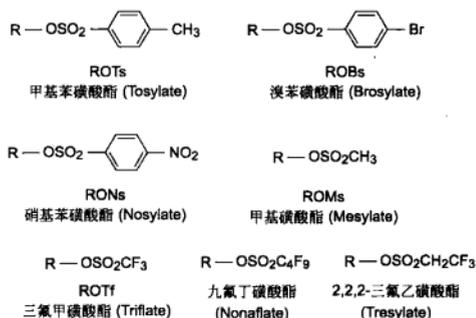
显然最好的亲核试剂（如 NH_2^- 、 OH^- ）不能参加 S_N1cA 或 S_N2cA 反应，因为它们在酸性条件下（质子化离去基团的必要条件）就转化成它们的共轭酸了^[362]。由于 S_N1 反应不要求强的亲核试剂而是需要好的离去基团，所以大多数 S_N1 反应发生在酸性条件下。与之相反， S_N2 反应需要强的亲核试剂，这些亲核试剂一般是强碱，所以 S_N2 反应一般发生在碱性或中性条件下。



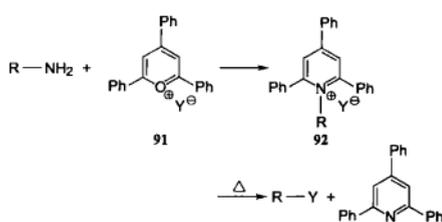
另一个影响离去基团能力的因素是环的张力。通常醚不会发生醚键断裂，质子化的醚只有在激烈的条件下才能发生反应，但是环氧化物^[363]都很容易断裂，质子化环氧化物的断键反应更容易发生。1-氮杂环丙烷^[364]和环硫化物分别含有氮和硫的三元环化合物，也很容易断裂（参见第224页）^[365]。

尽管在合成上卤素原子常作为亲核取代反应的离去基团，但是使用卤代烷不如使用醇方便。因为一般醇中的OH不会离去，必须将其转化为能够离去的基团。让OH离去的一种方法是上面提到的质子化，另一种方法是转化为活泼酯，通常是磺酸酯。甲基苯磺酸酯（ROT_s）、溴苯磺酸酯（ROB_s）、硝基苯磺酸酯（RON_s）以及甲基磺酸酯（ROM_s）等磺酸酯基都是比卤素好的离去基团，经常被使用^[366]。还有一些更好的离去基团，含有这些离去基团的化合物都是

很好的烷基化试剂。例如含有氧鎓离子（ ROR_2^+ ）^[367]的化合物，以及氟化物如三氟甲磺酸酯^[368]、九氟丁磺酸酯。2,2,2-三氟乙磺酸酯的反应性比三氟甲磺酸酯差大约400倍，但是还是比甲基苯磺酸酯强大约100倍^[369]。在超酸溶液（参见第105页）中可制备卤鎓离子（ $RCIR^+$ 、 $RBrR^+$ 、 RIR^+ ），而且已经分离出固体 SbF_6^- 盐，它们在亲核取代中的反应性也非常高^[370]。上述各种化合物，在有机合成中最重要的是甲基苯磺酸酯、甲基磺酸酯、氧鎓离子和三氟甲磺酸酯。其它化合物一般用于机理研究。



NH_2 、 NHR 和 NR_2 是非常差的离去基团^[371]，但是如果将一级胺 RNH_2 转化成二甲基磺酰胺 $RNTS_2$ 后， NH_2 的离去能力大大提高^[372]。 NTS_2 基团能够成功地被许多亲核试剂所取代。Katritzky及其同事^[373]发展了另外一种将 NH_2 转化成为好的离去基团的方法。



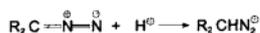
在该方法中，胺首先与吡喃鎓盐（通常是2,4,6-三苯基吡喃鎓盐，91）反应转化成为吡啶盐（92）^[374]。当加热这种盐时，平衡离子则会作为亲核试剂发生反应。有时候会采用非亲核性的离子如 BF_4^- 作为91→92转化过程中的平衡离子，反应结束后再向92中加入 Y^- 。能有效地进行此类反应的亲核试剂有 I^- 、 Br^- 、 Cl^- 、 F^- 、 OAc^- 、 N_3^- 、 NHR_2 和 H^- 。通常，当底物是Mannich碱（ $RCOCH_2CH_2NR_2$ 类型的化合物，见反应16-15）时， NR_2 基团是好的离去基团^[375]。此时的反应机理为消去-加成机理。

最好的离去基团可能是 NR_2^+ 中的 N_2 ， RN_2^+

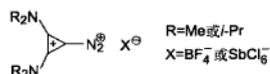
能通过许多途径制得^[376]，其中最重要的两条途径是：一级胺与亚硝酸的反应（此反应见第 389 页）



以及重氯化物的质子化^[377]。

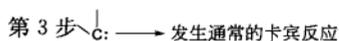
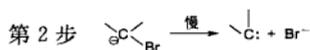
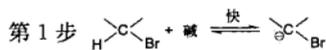


无论采用什么方法，所获得的 RN_2^+ 总是非常不稳定，难以分离^[378]，推测可通过 $\text{S}_{\text{N}}1$ 或 $\text{S}_{\text{N}}2$ 机理转化为其它化合物^[379]。事实上人们对其机理尚存疑问，因为速率方程、立体化学和产物的规律都很难解释^[380]。如果存在自由的碳正离子，那么取代、消除和重排等反应产物之间的比例就应该与其它 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应中碳正离子的相应产物比例相同，但是事实上通常并非如此。据推测，“活泼”碳正离子（未被溶剂化和/或化学反应活性高）在离子对中可能保持构型^[381]，在离子对平衡离子为 OH^- （或 Ac^- ，取决于重氮离子是如何生成的）^[382]。一类已经分离出多个稳定化合物的脂肪族重氮盐是环丙烯离子基重氮盐^[383]：



通过普通的脂肪族一级胺制备得到的重氮化合物在合成上没有应用价值，因为它们不仅会与体系中存在的任何亲核试剂反应，而且如果底物许可还会发生消除和重排反应，得到各种产物的混合物。例如正丁胺的重氮化反应，得到 25% 的 1-丁醇，5.2% 的 1-氯丁烷，13.2% 的 2-丁醇，36.5% 的丁烯（含 71% 的 1-丁烯，20% 的反-2-丁烯和 9% 的顺-2-丁烯）以及少量的硝基丁烷^[384]。

$\text{S}_{\text{N}}1\text{cA}$ 和 $\text{S}_{\text{N}}2\text{cA}$ 机理（参见第 218 页）中，在通常的 $\text{S}_{\text{N}}1$ 或 $\text{S}_{\text{N}}2$ 过程发生前，有一个质子化的预备步骤。而在另一些反应中预备步骤是失去质子。在这些反应中存在卡宾中间体：



一旦通过这样的过程生成了卡宾，接下来就能发生通常的卡宾反应（参见第 119 页）。如果总的结果是取代反应，则这样的机理被称为 $\text{S}_{\text{N}}1\text{cB}$ （代表共轭碱）机理^[385]。尽管慢的一步是一个 $\text{S}_{\text{N}}1$ 过程，但总反应仍然是二级：对于底物是一级的，对于碱也是一级的。

表 10.10 列出一些离去基团离去能力的大致顺序。 $\text{S}_{\text{N}}1$ 和 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应中离去基团的离去能力顺序基本相同。

表 10.10 离去基团的近似离去能力顺序（降序）^①

底物 RX	常见的离去基团	
	在饱和碳上	在羰基碳上
RN_2^+	×	
ROR'_2^+		
$\text{ROSO}_2\text{C}_4\text{F}_9$		
ROSO_2CF_3	×	
ROSO_2F		
ROT_3 , 等 ^②	×	
RI	×	
RBr	×	
ROH_2^+	×(醇的共轭酸)	
RCl	×	×(酰卤)
RORH^+	×(醚的共轭酸)	
RONO_2 , 等 ^②		
RSR'_2^+ ^[390]		
RNR'_3^+	×	
RF		
ROCOR' ^[391]	×	×(酸酐)
RNH_3^+		
ROAr ^[392]		×(芳基酯)
ROH		×(羧酸)
ROR		×(烷基酯)
RH		
RNH_2		×(酰胺)
RAr		
RR		

① 此表列出了饱和碳和羰基碳上常见的离去基团。

② 含有硫酸酯和磺酸酯结构的化合物 ROTs，例如 ROSO_2OH ， ROSO_2OR ， ROSO_2R ，以及 RONO_2 类化合物，包括含有无机酯的离去基团，如 $\text{ROPO}(\text{OH})_2$ ， $\text{ROB}(\text{OH})_2$ 。

(2) 在羰基碳上 在 $\text{S}_{\text{N}}1$ 和 $\text{S}_{\text{N}}2$ 机理中，离去基团都是在决速步中离开，因此直接影响到速率。在羰基碳的四面体机理中，底物与离去基团之间的键在决速步时仍然是完整的。但是即便如此，离去基团的性质还是通过下面两种方式影响反应性：①通过改变羰基碳上的电子密度，从而影响反应速率。X 基团吸电子能力越强，C 上带的部分正电荷就越多，亲核试剂进攻的速率也就越快。②离去基团的性质影响到平衡的位置。在中间体 **73** 中（参见第 208 页），存在 X 和 Y 哪一个基团离去的竞争。如果 X 的离去能力比 Y 差，那么 Y 就先离去，**73** 又回到了起始化合物。

所以在 73 生成产物 (失去 X) 和返回起始化合物 (失去 Y) 这两种反应途径之间有一个分配因子。综合这两个因素的影响可以得到反应性的顺序为: $\text{RCOCl} > \text{RCOOCOR}' > \text{RCOOAr} > \text{RCO-OR}' > \text{RCONH}_2 > \text{RCONR}'_2 > \text{RCOO}^-$ [386]。注意, 这一顺序几乎就是离去基团负离子稳定性下降的顺序。如果离去基团的体积很大, 则会由于空间效应而减缓反应速率。

10.2.4 反应介质的影响 [387]

溶剂的极性 [388] 对 $\text{S}_\text{N}1$ 反应速率的影响取决于底物是中性的还是带正电的 [389]。当底物为中性分子时, 大多数情况下底物都是中性的, 此时溶剂极性越大, 反应速率越快。这是因为过渡态比原料 (表 10.11 [393]) 所带的电荷多, 过渡态离子的能量因被极性溶剂的溶剂化而降低较多。但是当底物带正电时, 过渡态电荷的分散程度比原料离子大, 所以增大溶剂的极性会减缓反应。即使溶剂的极性基本相同时, 质子和非质子溶剂之间也有差别 [394]。非离子底物的 $\text{S}_\text{N}1$ 反应在质子溶剂中比较快, 这是因为溶剂能与离去基团形成氢键。典型的质子溶剂是水、醇和羧酸, 而常见的极性非质子溶剂有 DMF、DMSO [395]、乙腈、丙酮、二氧化硫以及六甲基磷酰胺 [(Me₂N)₃PO, 即 HMPA] [396]。现在已经发展了一种算法用于精确计算溶液中的介电屏蔽效应 [397]。

对于 $\text{S}_\text{N}2$ 反应, 溶剂效应取决于反应属于四种类型中的哪一种 (参见第 191 页)。在 I 型和 IV 型反应中, 初始的电荷在过渡态中得到分散, 所以极性溶剂会阻碍反应。在 III 型反应中, 初始的电荷在过渡态时减少了, 所以极性溶剂的阻碍作用更加显著。只有在 II 型中, 反应物不带电而过渡态时产生了一个电荷, 极性溶剂则辅助了这一过程。上述这些效应总结于表 10.11 [393]。Westaway [398] 提出了 $\text{S}_\text{N}2$ 反应的“溶剂规则”, 其内容是改变溶剂不会影响 I 型反应的过渡态结构, 但是会改变 II 型反应的过渡态结构。同样, $\text{S}_\text{N}2$ 反应也要考虑质子和非质子溶剂的差别 [399]。对 I 型和 III 型反应, 其过渡态在极性非质子溶剂中的溶剂化程度要比在质子溶剂中高 [400], 而与此同时 (如第 215 页所示) 最初带电的亲核试剂在非质子溶剂中溶剂化的程度较低 [401] (第二个因素通常比第一个重要得多) [402]。所以如果把溶剂从甲醇换成 DMSO 则能显著增大反应速率。例如, 碘甲烷与 Cl^- 反应的相对速率分别如下 [325]: 在 MeOH 中, 1; 在 HCONH₂ (尽管酸性较弱, 但也是质子溶剂) 中, 12.5; 在

HCONHMe 中, 45.3; 在 HCONMe₂ 中, 1.2×10^6 。从质子溶剂到非质子溶剂变化时, 反应速率的改变还与进攻离子的体积有关。小的离子在质子溶剂中溶剂化得较好, 因为氢键对其尤其重要; 大的离子在非质子溶剂中溶剂化的较好 (质子溶剂通过氢键形成高度严密的结构, 而非质子溶剂的结构就松散得多, 更易容纳大的负离子)。所以对小的负离子的进攻, 当溶剂从质子型变为非质子型时, 其速率通常增大很多, 这在合成上有意义。引用的文献 164 是一篇相关综述, 列举了一些带电荷类型为 I 型和 III 型的反应, 这些反应在换用极性非质子溶剂时, 产率提高, 反应时间减少。而 II 型和 IV 型反应不易受到质子和非质子溶剂之间差异的影响。

表 10.11 带电荷和不带电荷底物的 $\text{S}_\text{N}1$ 反应以及四种 $\text{S}_\text{N}2$ 反应的过渡态 [393]

反应物与过渡态	过渡态与起始原料电荷之间的比较	增大溶剂极性对反应速率的影响
I 型 $\text{RX} + \text{Y}^- \rightarrow \text{Y}^\delta^- \cdots \text{R} \cdots \text{X}^\delta^-$	分散	略增大
II 型 $\text{RX} + \text{Y}^- \rightarrow \text{Y}^{\delta+} \cdots \text{R} \cdots \text{X}^\delta^-$	增加	显著增大
III 型 $\text{RX} + \text{Y}^- \rightarrow \text{Y}^\delta^- \cdots \text{R} \cdots \text{X}^{\delta+}$	降低	显著降低
IV 型 $\text{RX} + \text{Y}^- \rightarrow \text{Y}^\delta^- \cdots \text{R} \cdots \text{X}^{\delta+}$	分散	略降低
$\text{RX}^- \rightarrow \text{R}^{\delta+} \cdots \text{X}^{\delta-}$	增加	显著增大
$\text{S}_\text{N}1$ $\text{RX}^- \rightarrow \text{R}^{\delta+} \cdots \text{X}^\delta$	分散	略降低

增大溶剂的极性, 大多数 $\text{S}_\text{N}1$ 反应的速率上升, $\text{S}_\text{N}2$ 反应的速率下降, 所以很有可能同一个反应在一种溶剂中是 $\text{S}_\text{N}1$ 机理而在另一种溶剂中却是 $\text{S}_\text{N}2$ 机理。表 10.12 [403] 列出了溶剂离子化强度顺序, 排在前面的溶剂是 $\text{S}_\text{N}1$ 反应的良好溶剂。Smith、Fainberg 和 Winstein 没有研究三氟乙酸, 事实上三氟乙酸的离子化能力 [404] 比表 10.12 中的任何一种物质都强。由于其亲核性很弱, 所以是 $\text{S}_\text{N}1$ 反应优良的溶剂。其它类似的溶剂还有 1,1,1-三氟乙醇 ($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$) 和 1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇 [(F₃C)₂CHOH] [405]。

我们已经了解了溶剂极性如何影响 $\text{S}_\text{N}1$ 和 $\text{S}_\text{N}2$ 反应的速率, 介质的离子强度也有类似的作用。一般来说, 额外加入的盐对 $\text{S}_\text{N}1$ 和 $\text{S}_\text{N}2$ 反应所起到的效果与增大溶剂极性的效果相同, 只是程度不同, 同时不同盐的影响也不同 [406]。不过也有一些例外: 尽管加入盐通常能增大 $\text{S}_\text{N}1$ 反应的速率 (这称为盐效应), 但是加入与离去基团相同的离子通常却降低反应速率 (同离子效应),

参见第 194 页)。此外还有在第 196 页提到的 LiClO_4 的特殊盐效应。除了上述效应之外, 如果存在对排出离去基团有特殊帮助的离子, $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应的速率也会大大增加^[407]。这些离子中特别重要的是 Ag^+ 、 Hg^{2+} 和 Hg_2^+ , 而 H^+ 有助于 F 的离去(氢键)^[408]。在金属离子的协助下, 即使一级卤代烷也会发生 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应。但是, 这并不意味着只要有金属离子的存在, 反应就一定按照 $\text{S}_{\text{N}}1$ 机理进行^[409]。据报道, 卤代烷能够与 AgNO_3 或 AgNO_2 反应, 反应采取 $\text{S}_{\text{N}}1$ 还是 $\text{S}_{\text{N}}2$ 机理则取决于反应条件^[410]。

表 10.12 对甲基苯磺酸新苯基酯在不同溶剂中离子化的相对速率^[403]

溶剂	相对速率	溶剂	相对速率
HCOOH	153	Ac_2O	0.0200
H_2O	39	吡啶	0.013
80% $\text{EtOH-H}_2\text{O}$	1.85	丙酮	0.0051
AcOH	1.00	EtOAc	6.7×10^{-4}
MeOH	0.947	THF	5.0×10^{-4}
EtOH	0.370	Et_2O	3×10^{-5}
Me_2SO	0.108	$\left. \begin{array}{l} \text{CHCl}_3 \\ \text{苯} \\ \text{烷烃} \end{array} \right\}$ 仍很低	
辛酸	0.043		
MeCN	0.036		
HCONMe_2	0.029		

可以采用线性自由能关系来定量处理(对于 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应, 此时溶剂帮助离去基团离去)溶剂效应^[411]。

$$\lg \frac{k}{k_0} = mY$$

其中 m 是底物的特征值(规定氯代叔丁烷的 m 值为 1.00), 通常是一个固定值。 Y 是溶剂的特征值, 表征其“离子化能力”。 k_0 是在标准溶剂, 也就是 25℃ 下 80% 乙醇水溶液中的反应速率。这就是 Grunwald-Winstein 方程(参见第 179 页), 其应用的限制很少。当然也能够测量混合溶剂的 Y 值。这正是这种处理的优势所在, 因为除此之外, 很难主观地给混合溶剂制定一个极性值^[412]。对于给定一对溶剂的不同配比情况下, 这一处理的结果非常令人满意。但是在更大范围进行比较, 虽然 Y 值确实给出了一个合理的溶剂化能力数值, 此处理的定量性仍不甚好^[413]。表 10.13^[414] 中列出一些 Y 值。

严格地说, Y 仅仅刻画了溶剂离子化的能力, 并不反映任何关于溶剂分子发动背后进攻, 辅助离核体离去的事实(亲核辅助, k_s , 参见 202 页)。实际上, 有证据表明很多亲核溶剂都

有亲核辅助作用^[415], 甚至在三级底物上^[416]。因此有人建议更好地测量“离子化强度”的标准物质应该是 2-金刚烷甲基磺酸酯, 而不是叔丁基磺酸酯, 因为金刚烷甲基磺酸酯完全消除了背后的亲核辅助(参见第 212 页)的可能。人们建立了相应的体系^[417], 由此测量得到的数值称为 Y_{OTs} , 此时 2-金刚烷甲基磺酸酯的 m 值规定为 1.00, 一些 Y_{OTs} 值列于表 10.13 中。这些值事实上是基于 1-和 2-金刚烷甲基磺酸酯体系的(两者都杜绝了亲核辅助作用, 而且对离子化能力的响应几乎相同^[418])。它们之所以被称为 Y_{OTs} , 是因为它们只适用于甲基磺酸酯。人们还发现, 溶剂的离子化能力与离去基团有关, 因此分别对 OTf ^[420]、 Cl ^[399]、 Br ^[421]、 I ^[422] 及其它离去基团^[423], 建立了基于相应金刚烷衍生物的独立标度^[419]。此外还有一个基于苄溴的 Y 值^[424], 建立该参数的部分原因是, 苄基甲基磺酸酯与 2-金刚烷甲基的 Y_{OTs} 参数没有线性关系^[425]。这与底物有关, 因为甲基磺酸 2,2-二甲基-1-苯基-1-丙醇酯的溶剂解过程没有发现任何亲核性溶剂参与^[426]。

为了建立一个比上述处理方式能包含更多溶剂的体系, 使得任何溶剂的 Y 值都可以方便的得以测量, 人们作了其它尝试来拟合溶剂的极性^[427]。Kosower 发现复合物 93 的 UV 光谱曲线中, I^- 离子与 1-甲基或 1-乙基-4-甲氧基吡啶盐离子之间电荷转移峰的位置与溶剂极性有关^[428]。这些峰非常易于测量, 从这些峰中, Kosower 计算出了过渡能量, 他将其称为 Z 值。因此 Z 值与 Y 值类似, 是表征溶剂极性的参数。还有一种标度基于 N -苯基苯酚-苯基吡啶铵内盐(94) 在不同溶剂中电子光谱峰的位置^[429]。溶剂极性的这种标度值被称为 $E_{\text{T}}(30)$ 值^[430]。 $E_{\text{T}}(30)$ 值与 Z 值之间有如下关系^[431]:

$$Z = 1.41E_{\text{T}}(30) + 6.92$$

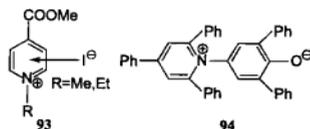


表 10.13 显示 Z 和 $E_{\text{T}}(30)$ 值的变化趋势大致与 Y 值相同。其它的度量标准, 如 π^* ^[432]、 π^*_{ano} ^[433] 和 Py^* ^[434] 也建立在光谱方法基础上^[435]。

高压下二氧化碳能够液化(超临界二氧化碳)。一些反应可在超临界二氧化碳为溶剂的体系中进行, 但需要特殊的设备。这种介质有很多优点^[436], 也有一些缺点, 但是这是一个诱人的新研究领域。

表 10.13 一些溶剂的 Y , Y_{OTs} 和 $E_T(30)$ 值^[414]

溶剂	Y	Y_{OTs}	Z	$E_T(30)$
CF ₃ COOH		4.57		
H ₂ O	3.5	4.1	94.6	63.1
(CF ₃) ₂ CHOH		3.82		65.3
HCOOH	2.1	3.04		
H ₂ O-EtOH(1:1)	1.7	1.29	90	55.6
CF ₃ CH ₂ OH	1.0	1.77		59.8
HCONH ₂	0.6		83.3	56.6
80% EtOH	0.0	0.0	84.8	53.7
MeOH	-1.1	-0.92	83.6	55.4
AcOH	-1.6	-0.9	79.2	51.7
EtOH	-2.0	-1.96	79.6	51.9
90% 二氧六环	-2.0	-2.41	76.7	46.7
<i>i</i> -PrOH	-2.7	-2.83	76.3	48.4
95% 丙酮	-2.8	-2.95	72.9	48.3
<i>t</i> -BuOH	-3.3	-3.74	71.3	43.9
MeCN		-3.21	71.3	45.6
Me ₂ SO			71.1	45.1
HCONMe ₂	-4.14		68.5	43.8
丙酮			65.7	42.2
HMPA				40.9
CH ₂ Cl ₂				40.7
吡啶			64.0	40.5
CHCl ₃			63.2	39.1
PhCl				37.5
THF				37.4
二氧六环				36.0
Et ₂ O				34.5
C ₆ H ₆			54	34.3
PhMe				33.9
CCL ₄				32.4
<i>n</i> -辛烷				31.1
<i>n</i> -己烷				31.0
环己烷				30.9

溶剂对亲核性的影响已经讨论过了(参见第 214~217 页)。

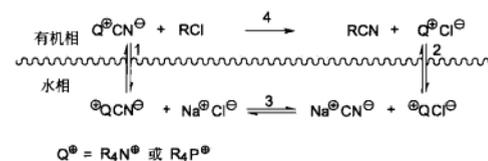
10.2.5 相转移催化

进行亲核取代实验时有时会遇到一个困难,这就是反应物之间不能混合。一个反应要发生,反应分子之间必须相互碰撞。在亲核取代反应中,底物一般不溶于水或其它极性溶剂,而亲核试剂通常是负离子,在水中可溶,在底物或其它有机溶剂中难溶。因此,当两种反应物混合时,在某一相中,总有一种反应物浓度太低,难以达到合适的速率。一种克服的方法是采用均能溶解这两种物质的溶剂。正如我们在第 220 页所看到的,使用极性非质子溶剂能达到此目的。另外一种常用的方法就是相转移催化^[437]。

在这种方法中,催化剂用来将亲核试剂从水相带到有机相中。例如,简单的加热搅拌 1-氯辛烷与 NaCN 水溶液的两相混合物,数天后基本没有生成 1-辛腈。但是如果加入少量适当的季铵盐后,产物在约两小时内即定量地生成^[438]。主

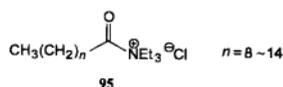
要有两种相转移催化剂,尽管这两种相转移催化行为略有不同,但是效果都一样。它们都将负离子带入有机相并且令其相对自由地与底物反应。

(1) 季铵盐或季磷盐 在上面提到的 NaCN 一例中,未经催化的反应根本不进行,这是因为除了极少数之外,绝大部分 CN⁻ 不能穿过两相的界面。其原因是 Na⁺ 在水中被溶剂化,而在有机相中却没有这种溶剂化能。CN⁻ 不能弃 Na⁺ 不顾独自穿过界面,这样会破坏每一相的电中性。与 Na⁺ 相反,季铵离子(R₄N⁺)和磷离子(R₄P⁺)^[439] 具有足够大的 R 基团,在水中溶剂化程度差反而更适合于有机溶剂。若加入少量的这种盐,就会建立起三个平衡:



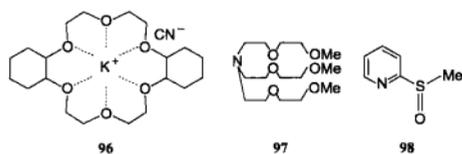
Na⁺ 离子保留在水相中,它们不能穿越相界面。Q⁺ 离子携带着负离子穿过界面。反应初期存在的主要负离子是 CN⁻, 它被带到有机相中(平衡 1), 并与 RCl 反应生成 RCN 和 Cl⁻。Cl⁻ 又被带回到水相(平衡 2)。平衡 3 完全发生在水相中,使得 Q⁺CN⁻ 再度生成。一般所有的平衡过程达到平衡的速率比实际反应(4)速率要快得多,所以反应(4)是快速步骤。

在一些情况下, Q⁺ 离子在水中的溶解性较差,主要是停留在有机相中^[440]。此时,离子交换(平衡 3)跨越界面进行。此外还有另外一个机理(界面机理),通过这一机理, OH⁻ 能从有机相中夺取一个质子^[441]。在此机理中, OH⁻ 停留在水相,底物存在于有机相,去质子过程在界面处发生^[442]。季铵盐的热力学稳定性不好,这也限制了一些催化剂的应用。而卤化三烷基胺基铵 95 热力学稳定性好,反应温度高时依然稳定^[443]。据报道,有人利用熔融的季铵盐作为取代反应的离子反应介质^[444]。



(2) 冠醚和其它穴状配体^[445] 在第 3 章中我们已经知道,特定的穴状配体能匹配特定的正离子。在此作用下,像 KCN 这样的盐就能被二环己基并-18-冠-6(96)转化成新的盐,其负离子不变,但是正离子的体积增大了很多,正电荷

分散在了更大的体积上, 电荷密度显著下降。相比起 K^+ , 这种大的络合正离子在水中溶解性较差, 但对有机相的亲合力却较好。虽然 KCN 不溶于有机溶剂, 但是穴状配体的盐在许多有机溶剂中都可溶。这样, 我们只需要把这种盐加入到有机相中, 而根本不需要水相。合适的穴状配体能显著增大以 F^- 、 Br^- 、 I^- 、 OAc^- 和 CN^- 作为亲核试剂的反应的速率^[446]。一些其它化合物也能起到穴状配体的作用, 例如三(3,6-二氧戊基)胺(97), 亦称 TDA-1^[447]。此外, 还有与冠醚没有关系的化合物吡啶基亚砜 98^[448]。



上面提到的催化剂都是将负离子带到有机相中, 但是还有另外一个影响因素。有证据表明, 钾和钠的许多种盐即使能溶于有机溶剂, 发生的反应也很慢(极性非质子溶剂除外), 这是因为在溶剂中负离子以与 K^+ 和 Na^+ 形成离子对形式存在, 不能自由地进攻底物(参见第 216 页)。幸运的是, 能与季离子以及穴状配体正离子形成离子对的离子很少, 所以在这种情况下负离子能够自由的进攻。有时称这样的负离子为“裸”负离子。

并不是所有的季盐和穴状配合物在任何条件下都起相同的作用。许多实验都必须用合适的催化剂。

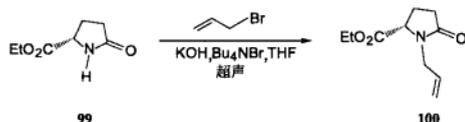
尽管相转移催化剂在亲核取代反应中广泛使用, 但并未仅限于这些反应。任何需要在有机溶剂中溶解不溶的负离子的反应都能通过加入合适的相转移催化剂而增大其速率。在后几章中我们会看到很多例子。实际上, 从理论上说, 这种方法不仅限于传递负离子, 事实上还有少量工作集中在传递正离子^[449]、自由基和分子^[450]。反类型相转移催化剂已有报道: 即将在有机溶剂中可溶的反应物带到水相中^[451]。

上面提到的催化剂都是可溶的。某些交联的聚苯乙烯树脂、氧化铝^[452]、硅胶, 被用于充当不可溶的相转移催化剂。这些催化剂被称作三相催化剂^[453], 它们在简化产物处理工作、定量回收催化剂方面有其优势, 因为催化剂很容易通过过滤与产物分离。

10.2.6 影响反应性的外部手段

在有些情况下反应很慢, 有时是因为混合不

良或者一种或多种产物的聚集态不适合于反应。一种提高反应速率的有力手段是就超声^[454]。运用这一技术, 反应混合物一般置于 20kHz 或者更高的高能声波下(20kHz 的频率几乎是人类听觉的上限)。当声波穿过混合物时形成了小的气泡(空化作用)。这些小的气泡在破碎时产生强震荡波, 显著提高了周围微小区域内的温度和压强, 导致反应速率增大^[455]。一般情况下, 当金属作为反应物或者催化剂与液相接触时, 超声还能起到另外一个作用, 就是金属表面能被其清洁或者腐蚀, 使得液相的分子能与金属原子更充分接触。超声的优点在于它能增大产率, 抑制副反应, 降低反应所需温度和压力。吡咯烷酮(99)与溴代烷在相转移催化的条件下反应, N-烷基化产物 100 的产率小于 10%。在其它的条件相同之下, 使体系暴露在超声中(在超声浴中), 100 的产率提高到 78%^[456]。据推测, 超声在自由基反应、或者至少是部分通过自由基的反应中效果最佳^[457]。



常用的微波炉也被应用到实验室中。使用特制的聚四氟乙烯容器, 反应物混合以后密封放置到微波炉中进行反应。很多反应都能通过这种方法提高反应速率。通常需要几个小时回流的反应, 在微波炉中只需要几分钟。例如, 苯甲醇转化成溴甲基苯的反应, 使用 650W 的微波炉在掺杂的 K-10 高岭土存在下只需 9min 即可完成^[458]。这是一个非常有用并且在发展中的技术。

很多反应速率能通过增大压力来提高^[459]。在溶液中, 反应速率可以写成活化体积 ΔV^\ddagger 的表达式^[460]。

$$\frac{\partial \ln k}{\partial p} = \frac{\Delta V^\ddagger}{RT}$$

活化体积 ΔV^\ddagger 是指过渡态的偏摩尔体积与初始态之差, 可近似为摩尔体积之差。增大压强能增大 ΔV^\ddagger 值, 如果 ΔV^\ddagger 是负的, 那么反应速率就随着压强的增大而增大。在 10kbar 以上, 这个方程并不严格成立。如果反应的过渡态中存在化学键的生成、电荷的集中或者离子化, 那么一般会产生负的活化体积。断键、电荷的分散、过渡态中性化以及扩散控制都会产生正的活化体积。增大压强时速率提高的反应包括^[460]:

(1) 原料转化成产物的过程中, 分子数减少

的反应：环加成如 Diels-Alder 反应 (15-58)，缩合如 Knoevenagel 缩合 (16-41)。

(2) 通过环过渡态进行的反应：Claisen (18-33) 和 Cope 重排 (18-32)。

(3) 通过偶极过渡态进行的反应：Menschutkin 反应 (10-44)，芳香亲电取代。

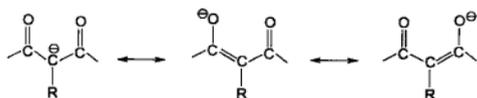
(4) 具有空间位阻的反应。

许多高压反应都不需要溶剂，但是如果使用了溶剂，那压强对溶剂的影响就很重要。高压下熔点一般会升高，这会影响到介质的黏度（压强每升高 1kbar，液体的黏度大约增大为原来的 2 倍）。控制反应物在介质中的扩散速度也十分重要^[461]。大多数反应都是先在室温下加压（5~20kbar），然后升高温度直至反应发生。

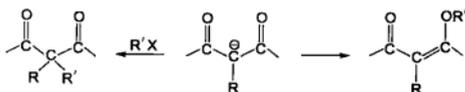
10.2.7 两可亲核试剂：区域选择性

一些亲核试剂上含有两个或者多个带有一对未共用电子的原子，或者能画出两个或者多个原子带未共用电子对的极限形式。在这些情况下，亲核试剂可能有两种或多种进攻方式，生成不同的产物。这些试剂称为两可亲核试剂 (Ambident Nucleophile)^[462]。大多数时候，一个有两种可能进攻原子的亲核试剂能以任意一个位点进攻（这取决于具体条件），并且通常会生成混合物。但也不是所有的情况都如此。例如，亲核试剂 NCO^- 通常生成异氰酸 (RNCO)，而不生成共异构体氰酸 (ROCN)^[463]。当反应有可能生成两种或多种结构异构体（如 RNCO 和 ROCN ），而事实上只生成其中一种时，则称这一反应具有区域选择性（请比较立体选择性的定义，第 80 页；对映选择性的定义，第 73 页）^[464]。一些重要的两可亲核试剂有：

(1) $-\text{CO}-\overset{\ominus}{\text{C}}\text{R}-\text{CO}-$ 型离子 这些离子是通过从丙二酸酯、 β -酮酯、 β -二酮等失去一个质子生成，它们的共振杂化体如下：

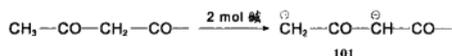


它能通过碳原子 (C-烷基化) 或者氧原子 (O-烷基化) 进攻饱和碳：

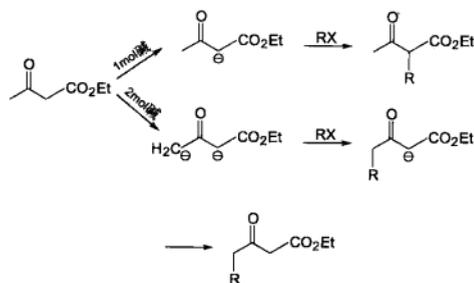


对于不对称离子，则可能生成三种产物，因为两个氧都能进攻。该离子亦能与羰基底物进行类似的 C-或 O-烷基化。

(2) $-\text{CH}_3\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CO}-$ 型化合物 这些化合物在 2mol 足够强的强碱的处理下，能失去两个质子，生成双碳负离子：



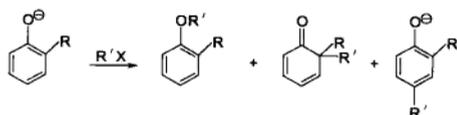
这些离子是两可亲核试剂，因为除了氧原子进攻的可能性以外，还有两个碳原子也可能进攻。事实上，发生进攻的通常是碱性更强的碳^[465]。由于与两个羰基相连的碳上的氢比与一个羰基相连的碳上的氢酸性要强（参见第 8 章），故 101 中的 CH 基团的碱性比 CH_2 弱，主要是后者进攻底物。这给我们揭示了一个很有用的一般规律：如果想在分子中某一个位置上去掉一个质子使其成为亲核试剂，而分子中又存在酸性更强的质子，这时不妨先将这两个质子都去掉，此时，进攻的往往是想要的位置，因为它是较弱酸的离子。另一方面，如果想用酸性强的位置进攻，那么只需要去掉一个质子即可^[466]。例如，乙酰乙酸乙酯能在甲基或亚甲基上烷基化 (10-104)：



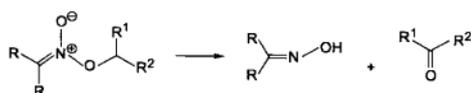
(3) CN^- 离子 此亲核试剂能生成腈 (RCN) (10-111) 或异腈 ($\text{RN}\equiv\text{C}$)。

(4) 亚硝酸根离子 此离子能生成亚硝酸酯 ($\text{R}-\text{O}-\text{N}=\text{O}$) (10-33) 或硝基化合物 (RNO_2) (10-64)，硝基化合物不是酯。

(5) 苯氧基离子 这种离子类似于烯醇盐离子，能发生 C-和 O-烷基化：



(6) 硝基负离子 从脂肪族硝基化合物上去掉一个质子后生成的碳负离子，能在氧上或碳上烷基化^[467]。O-烷基化生成氮酸酯，通常情况下氮酸酯对热不稳定，能分解成肟和醛或酮。



此外还有很多其它的两可亲核试剂。

如果有一个普遍的规则，能决定给定的底物在给定的条件下，两可亲核试剂将利用哪一个原子进攻，那将是非常有用的^[468]。遗憾的是，变数太多导致情况十分复杂。一般认为电负性大的原子将进攻，但事实也不尽如此。若产物是热力学控制的（参见第 134 页），主产物一般是碱性大的原子进攻得到的产物（即 $C > N > O > S$ ）^[469]。但是，大多数的反应是动力学控制的，事情就不那么简单了。不过，在承认存在例外和难以解释的结果的同时，我们还是可以作出下面的概括。如讨论一般的亲核性一样（参见第 215 页），这里主要有两个影响因素：亲核试剂的极化能力（软硬性）和溶剂效应。

(1) 软硬酸碱原理指的是硬酸倾向于与硬碱反应，软酸倾向于与软碱反应（参见第 164 页）。在 S_N1 机理中，亲核试剂进攻碳正离子，其中碳正离子是硬酸。在 S_N2 机理中，亲核试剂进攻分子中的碳原子，这是较软的酸。两可亲核试剂中电负性较大的原子较电负性较小的原子来说是硬碱。所以我们能叙述如下：当某一反应的反应特性从类似 S_N1 向类似 S_N2 变化时，两可亲核试剂越来越倾向于用电负性较小的原子进攻^[470]。因此，将 S_N1 条件变成 S_N2 条件，有利于 CN^- 的 C 进攻， NO_2^- 的 N 进攻，烯醇和酚氧基离子的 C 进攻等。例如， CH_3COCH_2COOEt 的负离子（在质子溶剂中）以 C 原子进攻一级卤代烷；而以 S_N1 机理进攻 α -氯醚时，就是用 O 原子进攻的。但是这并不意味着在所有 S_N2 反应中都以电负性较小的原子进攻，而在 S_N1 反应中都以电负性较大的原子进攻。进攻的位置也依赖于亲核试剂的性质、溶剂、离去基团及其它条件。这一规则可总结为增强过渡态的 S_N2 特征有利于电负性较小的原子的进攻。

(2) 所有带负电的亲核试剂必然存在带正电的平衡离子。如果该离子是 Ag^+ （或者其它特别能协助离去基团离开的离子，参见第 221 页），而不是通常的 Na^+ 和 K^+ ，反应过渡态就更类似于 S_N1 。因此使用 Ag^+ 能促进电负性大的原子进攻。例如，用 $NaCN$ 处理卤代烷，生成的大部分都是 RCN ，而使用 $AgCN$ 就能提高异腈（RNC）的产率^[471]。

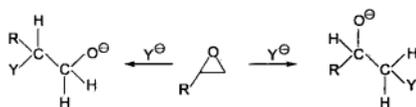
(3) 在很多情况下，溶剂能影响进攻的位置。亲核试剂越自由，就越有可能利用电负性大的原子进攻；但是这种原子受到溶剂或者平衡离子的限制却越大，亲核试剂反而更有可能通过电

负性较小的原子进攻。在质子溶剂中，电负性大的原子由于氢键的作用，溶剂化程度比电负性小的原子高。在极性非质子溶剂中，亲核试剂上这两种原子都没有被显著溶剂化，而对正离子的溶剂化作用却很显著。所以在极性非质子溶剂中，亲核试剂上电负性大的一端受到的溶剂和正离子的纠缠就越小，所以当溶剂从质子溶剂向极性非质子溶剂变化时，通常会促进电负性大的原子的进攻。例如， β -萘酚钠进攻溴甲苯的反应，在 DMSO 中有 95% 的 O-烷基化，而在 2,2,2-三氟乙醇中有 85% 的 C-烷基化^[472]。将正离子从 Li^+ 变成 Na^+ 、 K^+ （非极性溶剂中），O-烷基化仍然占优势^[473]，其原因与前面的类似（与 Li^+ 相比， K^+ 使得亲核试剂更自由），使用冠醚的效果相同，因为冠醚能很好地溶剂化正离子（参见第 51 页）^[474]。在气相中烷基化环己酮烯醇盐离子，此时亲核试剂完全自由，只发生了 O-烷基化而没有 C-烷基化^[475]。

(4) 在极端的条件下，立体效应也能控制反应的区域选择性^[476]。

10.2.8 两可底物

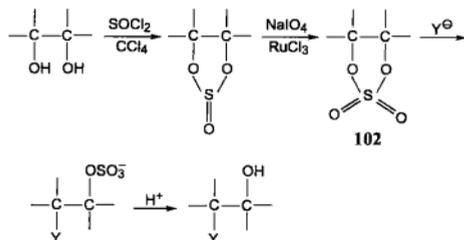
一些底物（如 1,3-二氯丁烷）能在两个或多个位置上被进攻。我们称之为两可底物（Ambident Substrate）。在下面给出的例子中，分子中恰好有两个离去基团，但是有两类底物本质上也是两可的（除非分子是对称的）。一种是烯丙基型，这种类型已经讨论过了（参见第 206 页）。另一种是环氧化物（或类似的氮杂环丙烷^[477]及环硫化物）^[478]。



未结合质子的环氧化物的取代，一般发生在中性或碱性条件下，反应是 S_N2 机理。由于一级底物比二级底物更容易发生 S_N2 反应，中性或碱性条件下不对称环氧化物会在含取代基较少的碳上受到进攻，反应具有立体选择性：受进攻的碳构型发生翻转。在酸性条件下，发生反应的是质子化的环氧化物。在此条件下，反应既可能是 S_N1 也可能是 S_N2 机理。在 S_N1 机理中，三级碳是有利的，此时进攻的位置应该是取代基较多的碳，事实也的确如此。但是即使质子化的环氧化物发生 S_N2 反应，进攻仍然发生在取代基较多的碳上^[479]。因此，一般可以将反应体系从酸性变为碱性，或从碱性变为酸性，来改变环氧化物

的开环方向。在 2,3-环氧醇的开环中, $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$ 的存在能增大反应速率和区域选择性, 使进攻一般发生在 C-3 位, 而不是 C-2 位^[480]。当环氧环与六元环稠合时, $\text{S}_{\text{N}}2$ 开环总是生成两个 a 键的开环产物而不是两个 e 键的^[481]。

环硫酸酯 (102) 一般由 1,2-二醇制得, 其反应在一些方面类似于环氧化物, 但是反应更迅速^[482]:



10.3 反应

本章中的反应按照亲核试剂的进攻原子分类, 顺序为: O, S, N, 卤素, H, C。对于给定的亲核试剂, 反应按照底物和离去基团分类, 烷基底物通常在酰基底物之前讨论。最后讨论硫上的亲核取代。

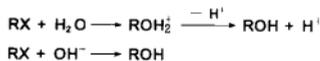
本章中的反应并非都是亲核取代。有些情况下尚有足够的证据确定进攻通过亲核试剂、亲电体还是自由基。另一些情况下 (如 10-79), 换一种反应物, 能产生以上三种机理中的两种甚至三种, 具体机理取决于试剂和反应条件。不过, 本章中绝大多数反应都符合前面讨论过的一个或几个亲核机理。对于烷基化反应, 只要 R 是一级或二级烷基, 目前最常见的机理就是 $\text{S}_{\text{N}}2$ 。对于酰基化反应, 四面体机理最普遍。

10.3.1 氧亲核试剂

10.3.1.1 OH 进攻烷基碳

10-1 卤代烷的水解

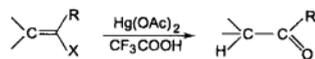
羟基-去-卤反应



卤代烷能水解生成醇。但是此反应中通常需要氢氧根离子, 除非非常活泼的底物, 如烯丙型或者苯甲型底物可直接用水水解。如果溶剂是 HMPA 或者 *N*-甲基-2-吡咯烷酮^[484], 一般的卤代烷也能直接水解^[483]。与大部分饱和碳上的亲核取代反应不同, 此反应能在三级碳上进行而不伴有明显的消除副反应。在乙腈水溶液中, 三级烷基的 α -卤代羰基化合物能被氧化银转化成相应

的醇^[485]。这一反应在合成上不常用, 因为通常卤代烷就是由醇制得的^[486]。

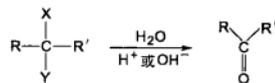
乙烯型卤代烷反应性不高 (参见第 211, 212 页), 但是它们在三氟乙酸汞盐的催化下, 室温下就能水解成酮, 该反应也可在溶于三氟乙酸或乙酸/三氟化硼乙醚混合物中的乙酸汞存在下发生^[486]。在银盐的存在下, 用氧化二(三丁基锡) ($\text{Bu}_3\text{Sn}-\text{O}-\text{SnBu}_3$) 处理一级溴代物或碘代物, 能生成醇^[487]。



OS I, 408; II, 434; IV, 128; VI, 142, 1037.

10-2 偕二卤代物的水解

氧-去-二卤-二取代反应

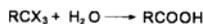


偕二卤代物能在酸或碱的催化下水解为生成醛或酮^[488]。从形式上看该反应可以认为是首先生成 $\text{R}'-\text{C}(\text{OH})\text{XR}'$, 这种结构不稳定, 易失去 HX 生成羰基化合物。对醛来说不能使用强碱, 否则产物会发生醇醛缩合反应 (16-38) 或 Cannizzaro 反应 (19-60), 通常碳酸钙和乙酸钠的混合物作为反应中的碱就足够了^[489]。在 DM-SO 中加热到 100℃ 也能给出好的产率^[2058]。在 Zn 和 H_2O 存在下加热 1,1-二卤代烯烃 ($\text{C}=\text{CX}_2$) 可以得到相应的甲基酮^[2059]。

OS I, 95; II, 89, 133, 244, 549; III, 538, 788; IV, 110, 423, 807。另见 OS III, 737.

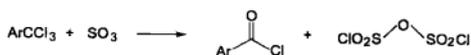
10-3 1,1,1-三卤化物的水解

羟基, 氧-去-三卤-三取代反应



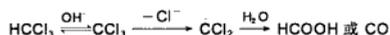
此反应与前者类似。本方法的应用受到三卤化物难以获取的限制, 不过这种化合物能通过 CCl_4 及类似化合物与双键的加成 (15-44), 或者芳香环上甲基的自由基卤代反应 (14-2) 得到。若水解时存在醇, 则直接生成羧酸酯^[490]。1,1-二氯烯经用 H_2SO_4 处理也能水解生成羧酸, 一般来说, 1,1,1-三氟代物不发生这样的反应^[491], 但也有例外^[492]。

用三氧化硫处理芳基 1,1,1-三卤甲烷也能得到酰卤^[493]。



氯仿在碱的作用下的水解比二氯甲烷和四氯

化碳要快得多, 反应不仅生成甲酸, 还有一氧化碳^[494]。Hine^[495]指出, 氯仿的水解机理与二氯甲烷和四氯化碳的水解机理差别很大, 尽管表面上看, 这三个反应很类似。氯仿水解的第 1 步是失去一个质子, 形成 CCl_3^- , 其后又失去 Cl^- 生成二氯卡宾 CCl_2 , 二氯卡宾水解成甲酸或一氧化碳。



这是一个 $\text{S}_{\text{N}}1\text{cB}$ 机理的例子 (参见第 219 页)。另外两个化合物通过正常的机理反应。与之相比, 四氯化碳无质子可失去, 而二氯甲烷的酸性不够强。

OS III, 270; V, 93; 另见 OS I, 327.

10-4 无机酸烷基酯的水解

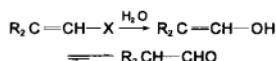
羟基-去-磺酰氧-取代反应, 等



$\text{X} = \text{OSO}_2\text{R}', \text{OSO}_2\text{OH}, \text{OSO}_2\text{OR}, \text{OSO}_2\text{R}', \text{OSOR}'$

$= \text{ONO}_2, \text{ONO}, \text{OPO}(\text{OH})_2, \text{OPO}(\text{OR}')_2, \text{OB}(\text{OH})_2$, 及其它

无机酸酯, 包括上面给出的以及其它类似化合物, 都能水解生成醇。强酸酯的反应尤其有效, 但若是弱酸酯, 则需使用氢氧根离子 (更强的亲核试剂) 或者在酸性条件下反应 (有助于离去基团的离去)。乙烯基型底物水解的, 产物是醛或酮。

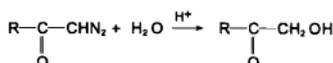


一般认为这些反应在同一位置发生, 因为从表面上看这些反应很相似。但是, 其中一些过程涉及到 $\text{R}-\text{O}$ 键断裂, 因此属于饱和碳上的亲核取代反应; 另一些涉及到无机原子和氧原子之间键的断裂, 是硫、氮等上的亲核取代反应。甚至还有一些酯, 随反应条件不同, 在这两个位置都有可能断裂。例如对甲苯磺酸二苯基甲酯, 在 HClO_4 溶液中发生 $\text{C}-\text{O}$ 断裂, 而在碱性介质中发生 $\text{S}-\text{O}$ 断裂^[496]。一般来说, 相应的酸越弱, $\text{C}-\text{O}$ 断裂的可能性就越小。所以, 磺酸酯 ($\text{ROSO}_2\text{R}'$) 通常发生 $\text{C}-\text{O}$ 断裂^[497], 而亚硝酸酯 (RONO) 通常发生 $\text{N}-\text{O}$ 断裂^[498]。发生水解的常见磺酸酯已经在第 218 页列出, 此外磺酸酯的水解另见 10-124。

OS VI, 852; 另见 VII, 50.

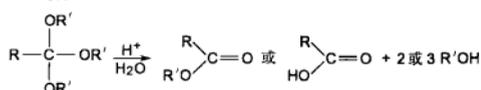
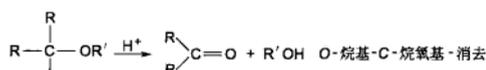
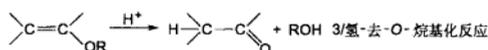
10-5 重氮酮的水解

氢, 羟基-去-重氮-二取代



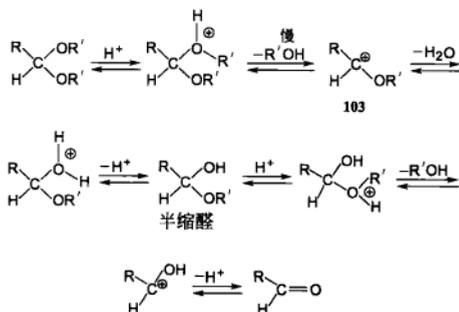
重氮酮比较容易制备 (参见反应 10-122)。当重氮酮与酸作用时, 能加上一个质子生成 α -重氮酮盐, 再通过 $\text{S}_{\text{N}}1$ 或 $\text{S}_{\text{N}}2$ 机理水解成醇^[499]。用这种方法制备 α -羟基酮产率很高, 这是因为此处的重氮盐或多或少地被羰基所稳定, 这也使得 N_2 的离去变得不利, 因为 N_2 一旦离去, 会生成很不稳定的 α -羰基碳正离子。

10-6 缩醛、烯醇酯及类似化合物的水解^[500]



烷氧基 OR 并不能作为离去基团, 所以这些化合物在水解之前, 必须先转换成它们的共轭酸。尽管 100% 的硫酸和其它浓的强酸很容易使简单的酯分解^[501], 但是能用于上述目的酸只有 HBr 和 HI (10-71)。不过, 缩醛、缩酮及原酸酯^[502] 很容易被稀酸分解。这些化合物很容易水

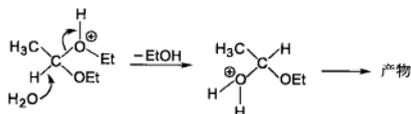
解, 因为 $\text{RO}-\overset{\oplus}{\text{C}}$ 型的碳正离子可被共振作用所稳定 (参见第 106 页)。因此, 这些反应是通过 $\text{S}_{\text{N}}1$ 机理反应的^[503], 下面是缩醛的例子:



此机理 ($\text{S}_{\text{N}}1\text{cA}$ 或 A1) 是醛和醇反应生成缩醛反应 (16-5) 的逆过程。支持这一机理的事实如下^[505]: ① 反应是特殊 H_3O^+ 催化的 (参见第 163 页)。② 在 D_2O 中的反应要快一些。③ 光活性的 ROH 不发生外消旋化。④ ^{18}O 标记显示, 即使是叔丁基醇的 $\text{R}-\text{O}$ 键也没有断裂^[506]。⑤ 在苯乙酮的反应中, 相应的中间体 103 [$\text{ArCMe}(\text{OR})_2$] 能被亚硫酸根离子 (SO_3^{2-}) 所捕捉^[507]。⑥ 捕捉这一离子并不影响水解反应速率, 所以决速步一定在此步之前。⑦ 在 1,1-二烷

氧基烷烃的反应中,相应的中间体 **103** 在 -75°C 下的超酸体系中已经以稳定的盐的形式分离得到,人们可以研究其光谱性质^[508]。⑧以 $\text{CH}_2\text{-(OR}')_2 < \text{RCH(OR}')_2 < \text{R}_2\text{C(OR}')_2 < \text{RC(OR}')_3$ 的顺序,水解速率显著增大,此现象与碳正离子中间体的推测相一致。生成 **103** 的过程通常是决速步骤,不过有证据表明,至少在一些情况下,这一步反应速率是快的,决速步是质子化半缩醛失 $\text{R}'\text{OH}$ 的过程^[509]。另据报道 **103** 加水的步骤也能成为决速步^[510]。

如上所示的 A1 机理发生在大多数的缩醛水解反应中,但也已发现另外两种机理在合适的底物上也能发生^[511]。其中的一种机理中,其第 2 步和第 3 步与上面的机理相同,故此机理为 $\text{S}_\text{N}2\text{cA}$ (或 A2)。此类反应已被发现,如,在 1,1-二乙氧基乙烷上,通过同位素效应研究得出^[512]:



第二种机理,第 1 步和第 2 步与上一种机理是相同的。2-(对硝基苯氧基)四氢吡喃的水解是一般酸催化的^[513],这表明质子化是在决速步中(参见第 163 页)。底物的质子化在决速步的反应被称为 $\text{A-S}_\text{N}2$ 反应^[514]。但是,如果质子化是决速步中的唯一过程,那么在过渡态中,质子应该在较弱的碱附近(参见第 163 页)。由于底物的碱性比水弱很多,所以质子应该发生转移。而事实上发现 Brønsted 系数只有 0.5,即质子只有约一半转移了。这可解释为底物的碱性由于 C-O 键的部分断裂而增强。以上的事实说明第 1 步、第 2 步是相同的。大部分情况下原酸酯的水解也属于一般酸催化^[515]。

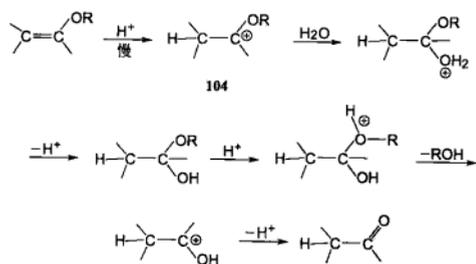
缩醛和原酸酯的水解受到前面讨论过的空间电子效应的制约(参见第 209 页的 A 和 B)^[516],尽管这一效应通常出现在构象变化受到限制的体系,尤其是环体系。有证据表明在缩醛的水解过程中存在共平面的立体选择性^[517]。Lewis 酸介导的手性缩醛的水解机理也已获知^[518]。

用于缩醛水解的非常方便的试剂是湿硅胶^[519]和 Amberlyst-15(一种带磺酸基的聚苯乙烯正离子交换树脂)^[520]。环状和非环状缩醛及缩酮在无水条件下用 K-10 蒙脱土处理都能转化成醛或酮^[521],此转化能在多种溶剂中进行,反应需要 Lewis 酸,如氯仿中的 $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ^[522]、二氯甲烷中的 $\text{SnCl}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ^[523]、乙腈中的 $\text{CeCl}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ ^[524]、 CH_2Cl_2 或 CHCl_3 中的 Me_3SiI ^[525]。

这些缩醛还能被含水 MeCN 中的 LiBF_4 ^[526]、 CBR_4 ^[527] 和 DDQ ^[528] 水解。

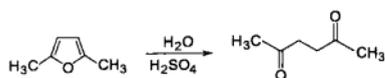
尽管缩醛、缩酮和原酸酯很容易被酸水解,但是它们对碱很稳定。所以若要保护醛和酮不受碱的进攻,可以将其转化成为缩醛或缩酮(**16-5**),反应后再用酸分解。硫缩醛、硫缩酮、偕二胺以及其它在一个碳原子上带有下述基团中的两个 OR、OCOR、 NR_2 、 NHCOR 、SR 以及卤原子的化合物都能水解成醛或酮,反应一般是在酸的作用下。一些 ArCH(OAc)_2 的衍生物用 K-10 蒙脱土处理^[529]、氧化铝处理并辅以微波^[530]、吸附在硅胶上的硝酸铈铵处理^[531]或与 FeSO_4 共热^[532],均能水解成醛。在这些化合物中,硫缩醛 $\text{RCH(SR}')_2$ 和硫缩酮 $\text{R}_2\text{C(SR}')_2$ 对酸最稳定^[533]。由于转化成上述化合物(**16-10**)是保护醛酮的重要手段,所以人们发展了很多方法用于将其再度转化成原来的羰基化合物。达到这一目的所能使用的试剂^[534]有: HgCl_2 ^[535], 吸附在硅胶上的硝酸铁^[536], $t\text{-BuBr-Me}_2\text{SO}$ ^[537], $\text{Me}_2\text{SO-HCl}$ -二氧六环^[538], CH_2Cl_2 中的间氯过氧苯甲酸和三氟乙酸^[539], Clayfen 上的硝酸铵^[540], 湿氧化铝上的 Oxone[®]^[541], 硝酸银和碘^[542], 光解条件下乙腈中的 DDQ ^[543], 二(三氟乙酰氧基)碘苯, $(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2\text{IPh}$ ^[544]。此外还可使用电化学方法^[545]。

烯醇醚容易被酸水解,决速步是底物的质子化^[546]。但是质子化并不发生在氧原子上,而是在 β -碳上^[547],因为这样能生成稳定的碳正离子 **104**^[548]。此后的过程就与上面缩醛水解的 A1 机理类似。



支持上述机理 ($\text{A-S}_\text{N}2$ 机理,因为底物质子化在决速步中)的事实有:① ^{18}O 标记显示,在 $\text{ROCH}=\text{CH}_2$ 中断裂的是烯氧键而不是 RO 键^[549];②反应属于一般酸催化^[550];③当使用 D_2O 时有溶剂同位素效应^[550]。烯胺也能被酸水解(参见 **16-2**),反应机理类似。烯酮缩二硫醚 $\text{R}_2\text{C}=\text{C(SR}')_2$ 也通过类似的机理水解,只不过最初质子化的一步部分可逆^[551]。呋喃是一种特殊的烯醇醚,酸催化水解得

到 1,4-二酮^[552], 于是:

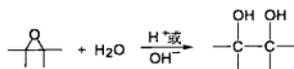


氧鎓离子水解生成醇和醚。

OS I, 67, 205; II, 302, 305, 323; III, 37, 127, 465, 470, 536, 541, 641, 701, 731, 800; IV, 302, 499, 660, 816, 903; V, 91, 292, 294, 703, 716, 937, 967, 1088; VI, 64, 109, 312, 316, 361, 448, 496, 683, 869, 893, 905, 996; VII, 12, 162, 241, 249, 251, 263, 271, 287, 381, 495; VIII, 19, 155, 241, 353, 373.

10-7 环氧化物的水解

(3)OC-二级-羟基-去-烷氧基-取代



环氧化物的水解是制备邻二醇的方便的方法。反应酸碱催化均可(参见第 224 页讨论机理部分)。在酸催化中,高氯酸发生少量的副反应^[523], 10% Bu₄NHSO₄ 水溶液最有效^[2060]。在 β-环糊精存在下水和环氧化物反应生成相应的二醇^[2061]。二甲基亚砜是碱催化环氧化物水解的很好的溶剂^[554]。水在 10kbar、60°C 下能使环氧化物开环, 反应立体选择性很高^[555], 而白僵菌 *B. sulfurescens* (*Beauveria sulfurescens*) 中的酶动力学拆分外消旋的环氧化物, 生成对映过量的二醇^[556]。Salen 钴催化剂在水的存在下, 能使环氧化物高立体选择性地开环^[557]。

OS V, 414.

10.3.1.2 OH 进攻酰基碳

10-8 酰卤的水解

羟基-去-卤素反应



酰卤非常活泼, 极易水解^[558]。事实上, 大部分简单酰卤都必须在无水条件下贮存, 否则会与水反应。因此, 此反应中水是足够强的亲核试剂, 但是在一些困难情况下还需要氢氧根离子。这一反应在合成上几乎没有价值, 因为酰卤通常是由酸制得的。酰卤反应活性的顺序是 $\text{F} < \text{Cl} < \text{Br} < \text{I}$ ^[559]。如果羧酸作为亲核试剂, 会发生交换反应(参见 10-77)。水解的机理^[559]可以是 S_N1 或者四面体机理, 前者在高极性溶剂、且没有强亲核试剂的情况下发生^[560]。亦有证据表明一些反应为 S_N2 机理^[561]。

酰卤的水解一般不用酸催化, 但是酰氟例

外, 此时用酸可通过氢键作用促进 F 的离去^[562]。还可以用一些其它方法水解酰氟^[563]。

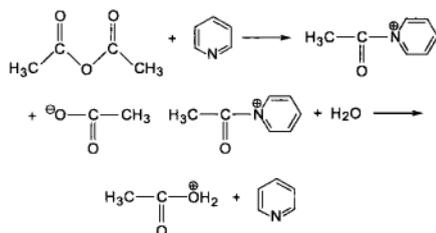
OS II, 74.

10-9 酸酐的水解

羟基-去-酰氧基-取代



酸酐比酰卤难水解, 但是水依然是足够强的亲核试剂。反应通常是四面体机理^[564]。只有在极少数酸催化的情况下, 才会发生 S_N1 机理^[565]。酸酐的水解亦能被碱催化。当然, OH⁻ 比水更容易进攻, 不过其它的碱也能催化反应。这种现象被称为亲核催化(参见第 209 页), 是两个连续四面体机理的结果。例如, 吡啶催化的乙酸酐水解就是这样的过程^[566]。

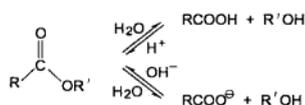


其它亲核试剂也能类似地催化反应的进行。

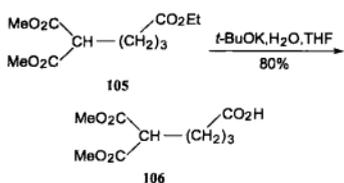
OS I, 408; II, 140, 368, 382; IV, 766; V, 8, 813.

10-10 羧酸酯的水解

羟基-去-烷氧基反应



酯的水解通常在酸和碱中进行。由于 OR 的离去能力比卤原子和 OCOR 差得多, 所以只有水的时候大部分酯不能被水解。当碱催化时, 进攻的是亲核性较强的 OH⁻, 生成这种酸的盐。此反应被称皂化反应(saponification)。酸催化反应使得羰基碳电性更正, 从而更容易受到亲核试剂进攻。这两个反应都是平衡过程, 只有使平衡向右移动时水解反应才能比较实用。而生成盐刚好起到了此种作用, 故一般用于制备目的的水解反应都是在碱溶液中进行的, 除非其中有对碱敏感的化合物。即使是在 105 的情况中, 选择性地碱性条件下水解掉乙基酯生成酸-二甲酯(106)的反应产率为 80%^[567]。

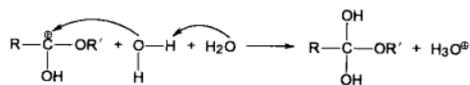


酯水解反应^[568]也能被金属离子、环糊精^[569]、酶以及亲核试剂^[570]（参见 10-9）所催化^[216]。用于催化酯水解的其它化合物有 Dowex-50^[571]、 Me_3SiI ^[572] 和 KOSiMe_3 ^[573]。苯酚酯也可以发生类似的断裂，事实上此类化合物水解反应速度很快^[574]。在微波辐射^[575]及氧化铝催化下，即使存在烷基酯，苯酚酯也能够选择性地被水解。在 -78°C 、 Sm/I_2 的催化下^[576]也有同样的反应。内酯能发生同样的反应^[577]（如果是五元或六元内酯，则生成的羧酸通常会自发地再形成内酯），硫醇酯（ RCOSR' ）能生成 $\text{R}'\text{SH}$ ^[578]。空间位阻大的酯很难水解（参见第 212 页），不过在室温下可以通过与“无水氢氧化物”，即 $2\text{mol } t\text{-BuOK}$ 与 $1\text{mol H}_2\text{O}$ 反应生成的产物反应来实现^[579]。位阻大的酯也能被正丙基锂^[580]和微波辐照下时的氧化铝所分解^[581]。对于不溶于水的酯，微波能大大提高其皂化反应的速率^[582]。也可使用相转移技术水解这一类酯^[583]。猪肝酯酶催化的二酯水解，能生成羟基酯^[584]。

Ingold^[585]将酸催化和碱催化的酯水解（以及酯的形成，因为水解反应是可逆的，因此具有相同的机理）归纳成八种可能的机理（表 10.14）^[586]，其标准如下：①酸催化还是碱催化；②单分子过程还是双分子过程；③酰基断裂还是烷基断裂^[587]。这八种机理都属于 $\text{S}_\text{N}1$ 、 $\text{S}_\text{N}2$ 或四面体机理。酸催化机理用可逆箭头表示。这些反应机理不仅是可逆的，还是对称的。就是说酯的形成与水解的机理完全相同，只将用 H 替换 R 。分子内的质子传递，如表 10.14 中 **B** 和 **C** 所示，可能并非直接发生，而是通过溶剂进行的。有大量证据证明最初的质子化发生在羰基上而不是在烷氧基上（第 8 章，文献 [17]）。不过我们已经指出，在 $\text{A}_{\text{AC}}1$ 机理中，水解是通过将醚质子化的中间体 **A** 进行的，因为此处我们很难将 OR' 想像成离去基团。当然对于一个反应，即使中间体的浓度极小，还是有可能经过这一中间体发生反应。 $\text{A}_{\text{AC}}1$ 等都是 Ingold 所命名的符号。 $\text{A}_{\text{AC}}2$ 和 $\text{A}_{\text{AC}}1$ 又可分别称为 A_2 和 A_1 。值得注意的是，在这种类型的底物上， $\text{A}_{\text{AC}}1$ 实际上与 $\text{S}_{\text{N}}1\text{cA}$ 相同，而 $\text{A}_{\text{AL}}2$ 与 $\text{S}_{\text{N}}2\text{cA}$ 类似。一些作者

用 A_1 和 A_2 表示离去基团先获得质子的所有各类亲核取代反应。碱催化的反应不使用可逆箭头，因为它们只在理论上有可能，实际上不能发生。中性条件下发生的水解归为 **B** 机理。

上述八种机理，实际上在羧酸酯水解反应中已经观察到了七种，尚未观察到的是 $\text{B}_{\text{AC}}1$ 机理^[588]。最常见的碱催化机理是 $\text{B}_{\text{AC}}2$ ，最常见的酸催化机理是 $\text{A}_{\text{AC}}2$ ^[589]。亦即两种四面体机理，两者均为酰氧键断裂。证据如下：①用 H_2^{18}O 水解， ^{18}O 出现于酸中而非醇中^[590]；②具有手性 R' 基的酯生成的醇保持构型^[591]；③烯丙基 R' 不发生烯丙基重排^[592]；④新戊基 R' 不发生重排^[593]。上述事实都表明 $\text{O}-\text{R}'$ 键没有断裂。根据机理， $\text{A}_{\text{AC}}2$ 机理的反应中需要两分子的水。



如果是这样的话，由于 ω 值约为 5（参见第 162 页），**B** 和 **C** 的质子化衍生物根本不会出现。这说明水既是质子给体，又是亲核试剂^[594]。三分子的反应很少见，但是在此情况下两分子水之间已有氢键相连接。（有一种被称为 $\text{B}_{\text{AC}}3$ 的相似机理，亦涉及两分子水，该机理存在于一些酯的无催化剂的水解中^[595]。这些酯的 R 上往往带有卤原子。）

另外一个包含酰氧断裂的是 $\text{A}_{\text{AC}}1$ 机理。此机理也很少见，仅见于 R 非常庞大以至于双分子进攻受到阻碍的情况下，而且只出现于离子化溶剂的情况下。此机理在 2,4,6-三甲基苯甲酸酯的反应中有所体现。这种酸能使硫酸的凝固点降低，其数值比通过分子量推测出的值大 4 倍，可见存在以下平衡：



对比含苯甲酸的溶液，凝固点下降仅为预测值的两倍，这意味着此时只有通常的酸碱反应。将 2,4,6-三甲基苯甲酸甲酯的硫酸溶液倒入水中，能生成 2,4,6-三甲基苯甲酸，而类似的苯甲酸甲酯溶液同样处理却无此结果^[596]。 $\text{A}_{\text{AC}}2$ 机理亦可发生于苯酚或一级醇的醋酸酯在浓硫酸（90%以上的）中水解（稀酸条件下反应的机理通常是常见的 $\text{A}_{\text{AC}}2$ ）^[597]。

涉及烷氧断裂的机理就是普通的 $\text{S}_{\text{N}}1$ 或 $\text{S}_{\text{N}}2$ 机理，此时 OCOR 或其共轭酸作为离去基团。这三种机理中的两种， $\text{B}_{\text{AL}}1$ 及 $\text{A}_{\text{AL}}1$ 机理，一般在 R' 能以稳定碳正离子形式离去的时候容易发

表 10.14 酯水解和生成的八种机理的分类

名称		反应示例	
Ingold 命名法	IUPAC 命名法 ^[586]	类型	
A _{AC} 1	A _b + D _N + A _N + D _b	S _N 1	$ \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{OR}' \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \xrightarrow{\text{H}^+} \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{OR}' \\ \parallel \\ \text{OH}^+ \end{array} \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}} \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{OH}_2^+ \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}} \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{OH} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \xrightarrow{\text{H}^+} \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{OH} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} $
A _{AC} 2	A _b + A _N + A _b D _b + D _b	四面体	$ \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{OR}' \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \xrightarrow{\text{H}^+} \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{OR}' \\ \parallel \\ \text{OH}^+ \end{array} \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}} \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{OR}' \\ \parallel \\ \text{OH} \end{array} \xrightarrow{\text{H}^+} \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{OH} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} $
A _{AL} 1	A _b + D _N + A _N + D _b	S _N 1	$ \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{OR}' \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \xrightarrow{\text{H}^+} \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{OR}' \\ \parallel \\ \text{OH}^+ \end{array} \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}} \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{OR}' \\ \parallel \\ \text{OH} \end{array} \xrightarrow{\text{H}^+} \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{OH} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} $
A _{AL} 2	A _b + A _N D _N + D _b	S _N 2	$ \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{OR}' \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \xrightarrow{\text{H}^+} \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{OR}' \\ \parallel \\ \text{OH}^+ \end{array} \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}} \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{OR}' \\ \parallel \\ \text{OH} \end{array} \xrightarrow{\text{H}^+} \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{OH} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} $
B _{AC} 1	D _N + A _N + A _{ab} D _b	S _N 1	$ \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{OR}' \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \xrightarrow{\text{OH}^-} \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{OR}' \\ \parallel \\ \text{O}^- \end{array} \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}} \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{OH} + \text{OR}'^- \end{array} \xrightarrow{\text{H}^+} \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{OH} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} + \text{R}'\text{OH} $
B _{AC} 2	A _N + D _N + A _{ab} D _b	四面体	$ \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{OR}' \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \xrightarrow{\text{OH}^-} \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{OR}' \\ \parallel \\ \text{O}^- \end{array} \xrightarrow{\text{H}_2\text{O}} \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{OH} + \text{OR}'^- \end{array} \xrightarrow{\text{H}^+} \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{OH} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} + \text{R}'\text{OH} $
B _{AL} 1	D _N + A _N + A _{ab} D _b	S _N 1	$ \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{OR}' \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \xrightarrow{\text{OH}^-} \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{O}^- + \text{R}'\text{OH} \end{array} $
B _{AL} 2	A _N D _N	S _N 2	$ \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{OR}' \\ \parallel \\ \text{O} \end{array} \xrightarrow{\text{OH}^-} \begin{array}{c} \text{R}-\text{C}-\text{O}^- + \text{R}'\text{OH} \end{array} $

生,也就是R'是三级烷基、烯丙基或苯甲基等的时候。对于酸催化的反应,大部分含此类烷基(尤其是三级烷基)的酯都依本机理发生断裂。不过即使对于这些底物,B_M1机理也只能在中性或弱碱性溶液中发生。因为这时OH⁻的进攻速率已经很低,以至于本来较慢(相比较而言)的单分子断裂能够进行。这两种机理是建立在动力学、¹⁸O标记、R'的异构化等研究证据的基础上提出的^[598]。在稀H₂SO₄溶液中,二级醇的酯和苯甲酯都依A_{AC}2机理水解,而在浓溶液中,则通过A_{AL}1机理水解^[597]。B_{AL}1机理事实上是毋须催化的,故略显名不副实(未知的B_{MC}1机理亦如此)。

其余的两种机理,B_{AL}2和A_{AL}2,极其少见。B_{AL}2要求OH⁻在羰基存在下而进攻烷基^[599],A_{AL}2则要求水在S_N2过程中充当亲核试剂。尽管如此,这两种机理还是被观察到了。B_{AL}2见于β内酯在中性条件下水解(因为C—O断裂形成的中间体打开了四元环,释放了张力)^[600],亦见于2,4,6-三叔丁基苯甲酸丁酯的碱性水解^[601]和如下的反常反应^[602]:

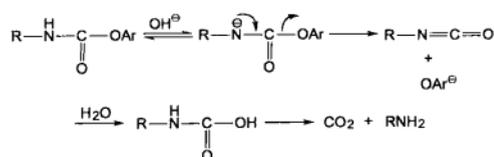


一旦发生B_{AL}2反应,则是很容易检测到,因为它是唯一一个导致R'基团构型翻转的碱催化机理。但是上例中,反应机理的证据来自产物的结构信息,其它途径不可能生成这种醚。据报道A_{AL}2机理见于酸催化断裂γ内酯的反应^[603]。

现在总结一下酸催化机理。A_{AC}2和A_{AL}1是常见的机理,后者在R'能给出稳定碳正离子时发生,其余的情况都归于前者。A_{AC}1机理比较少见,几乎仅见于强酸存在下且R有空间位阻的情况。A_{AL}2机理更少见。对于碱催化机理,B_{AC}2是最普遍的;B_{AL}1仅在在中性或弱碱性溶液中且R'能生成稳定碳正离子的情况下出现;B_{AL}2十分罕见,而B_{AC}1从未被观察到。

上述结论只适用于溶液中的反应。气相反应^[604]可能出现不同的结果:如羧酸酯与MeO⁻的反应,在气相中,此反应仅依B_{AL}2机理进行^[605],即使芳香酯亦如此^[606],这说明芳香底物发生了S_N2机理。但是如果改变芳香酯与MeO⁻离子的气相反应的条件,使这两种化合物分别与一分子MeOH或H₂O发生溶剂化作用,则机理就变为B_{AC}2^[606]。

N取代的氨基甲酸酯在碱水解时有一种特殊情况,这是另一种机理^[607],机理包含加成-消去过程^[608]:



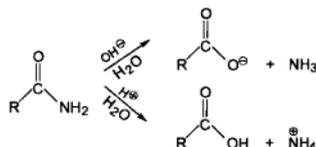
这一机理不适用于无N-取代或者N,N-二取代的氨基甲酸酯,这两类化合物仍然按照一般的机理水解。在α位上有吸电子基(如CN或COOEt)的羧酸酯亦通过类似机理水解,中间体系为烯酮^[609]。此类加成-消去机理通常被称为E1cB机理,此为本机理中消去部分的名字(参见第624页)。

酸催化烯醇酯(RCOOCR'—CR)的水解既能依一般的A_{AC}2机理进行,也能通过先对双键的质子化机理来完成,这与10-6中烯醇醚的水解类似^[610],具体过程取决于反应条件^[611]。无论何种情况,产物都是羧酸RCOOH和醛或酮R₂CHCOR'。

OS I, 351, 360, 366, 379, 391, 418, 523; II, 1, 5, 53, 93, 194, 214, 258, 299, 416, 422, 474, 531, 549; III, 3, 33, 101, 209, 213, 234, 267, 272, 281, 300, 495, 510, 526, 531, 615, 637, 652, 705, 737, 774, 785, 809 (见 OS V, 1050), 833, 835; IV, 15, 55, 169, 317, 417, 444, 532, 549, 555, 582, 590, 608, 616, 628, 630, 633, 635, 804; V, 8, 445, 509, 687, 762, 887, 985, 1031; VI, 75, 121, 560, 690, 824, 913, 1024; VII, 4, 190, 210, 297, 319, 323, 356, 411; VIII, 43, 141, 219, 247, 258, 263, 298, 486, 516, 527。伴随脱羧的羧酸酯水解见反应12-38。

10-11 酰胺的水解

羟基-去-胺化



无取代的酰胺(RCONH₂)能在酸或碱催化条件下水解,产物分别是游离的酸和铵根离子或羧酸盐和氨。N-取代(RCONHR¹)和N,N-二取代(RCONR₂²)酰胺也能类似地水解,得到的不是氨而是一种或二级胺(或它们的盐)。内酰胺、酰亚胺、环酰亚胺和脒等都能进行反应。仅仅用水难以水解绝大多数酰胺,这是因为

OS I, 14, 111, 194, 201, 286; II, 19, 25, 28, 49, 76, 208, 330, 374, 384, 457, 462, 491, 503, 519, 612; III, 66, 88, 154, 256, 410, 456, 586, 591, 661, 735, 768, 813; IV, 39, 42, 55, 58, 420, 441, 496, 664; V, 27, 96, 341, 471, 612, 627; VI, 56, 252, 507, 951, 967; VII, 4, 287; VIII, 26, 204, 241, 339, 451.

醛氧化成羧酸的反应能通过亲核机理进行, 但不常见。这一类反应在第 14 章 (14-6) 讨论。 β -羰基酯的碱催化断裂以及卤仿反应本应在此讨论, 然而因其亦为亲电取代, 故在第 12 章 (12-41, 12-42) 讲解。

10.3.1.3 OR 进攻烷基碳

10-12 利用卤代烃的烷基化: Williamson 反应

烷氧基-去-卤化反应



Williamson 反应发现于 1850 年, 直至今日仍然是制备不对称醚以及对称醚的最普遍方法^[633]。这一反应亦能发生于芳基 R' 上, 不过有的时候会发生 C-烷基化的副反应 (参见第 224 页)^[634]。一般的方法是用由醇或酚生成的烷氧基负离子或酚基负离子来处理卤化物, 但也可以将卤化物和醇或酚与 Cs₂CO₃ 在乙腈中直接混合^[635], 或者将卤化物和醇或酚投入 KOH 固体的 Me₂SO 溶液之中^[636]。这一反应可在干的介质中进行^[637], 也可不用溶剂^[638]微波参与。三级 R 难以发生此反应 (由于会发生消去反应), 二级 R 的产率不高。分子中存在的许多其它官能团一般不参与反应。带一个三级烷基的醚能通过卤代烷或硫酸酯 (10-14) 与三级烷氧基负离子 R'O⁻ 反应制得。二叔丁基醚可通过 *t*-BuOH 直接进攻叔丁基正离子制得 (在 -80°C 下 SO₂ClF 中), 反应产率很高^[639]。一般来说, 二叔烷基醚很难制取, 不过可以用 Ag₂CO₃ 或 Ag₂O 处理三级卤化物制得, 产率中等至偏低^[640]。此外诸如 Ar₃CX 等活泼卤化物能直接与醇反应, 不需要亲核性强的烷氧基负离子^[641]。通过此方法, 三级卤代烷也能转化成醚而不参与消去反应^[642], 有位阻的醇亦能反应^[643]。三级卤代物 (R₃C-Cl) 与乙酸锌在超声的作用下发生类似的反应, 生成相应的酯 (R₃C-OAc)^[644]。这些反应的机理显然是 S_N1。用酚和一种胺, 如吡啶, 来处理叔丁基卤化物能得到叔丁基醚^[645]。芳基烷基醚可通过卤代烷与芳香酯 (而不是酚) 在 K₂CO₃ 和冠醚存在下反应而制得的^[646]。用一种锡的络

合物能选择性地烷基化二醇 HOCH₂CHR(OH) 上的一级羟基^[647]。有可能氢化醛或酮 (16-23), 并用醇捕获中间体得到醚^[648]。

偕二卤代物与烷氧化物反应生成缩醛, 1,1,1-三卤代物则生成原酸酯^[649]。无论是烷基芳基醚还是二烷基醚都能通过相转移催化 (参见第 223 页)^[650] 和胶束催化以较好的产率制得^[651]。

羟基化合物的盐与氯甲基甲醚反应^[652] 可用于保护羟基。



此保护基团称甲氧基甲基 (MOM), 生成的化合物称甲氧基甲基醚 (MOM 醚)。生成的缩醛对碱稳定, 但在酸性介质中, 即使是在温和条件下也很容易水解 (10-6)。另一种保护基团 2-甲氧基乙氧基甲基 (MEM) 的形成方式类似。MOM 和 MEM 都能在二烷基或二酰基硼化合物如 Me₂BBr 作用下分解^[653]。

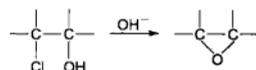
芳基氰酸酯^[654] 可以通过碱性条件下酚与卤化氰的反应来制备: ArO⁻ + ClCN \longrightarrow ArOCN + Cl⁻^[655]。某些烷基氰酸酯也可通过此法制得^[656]。

尽管大部分 Williamson 反应是通过 S_N2 机理进行的, 但是也有证据表明 (参见第 198 页) 某些情况下也会发生 SET 机理, 特别是对于一些碘代烷^[657]。

OS I, 75, 205, 258, 296, 435; II, 260; III, 127, 140, 209, 418, 432, 544; IV, 427, 457, 558, 590, 836; V, 251, 258, 266, 403, 424, 684; VI, 301, 361, 395, 683; VII, 34, 386, 435; VIII, 26, 161, 155, 373; 80, 227.

10-13 形成环氧化物 (分子内 Williamson 醚合成)

(3) OC-环-烷氧基-去-卤化反应

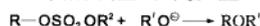


这是 10-12 的一个特例。碱夺取 OH 的一个质子, 形成的烷氧基负离子通过分子内 S_N2 进攻生成环氧化物^[658]。此方法已用于制备多种环氧化物^[659]。反应的过程受邻基效应的影响^[660]。本方法亦可用于制备较大的环醚: 如五元环或六元环^[661]。环氧化物再用碱处理能得到邻二醇 (10-7)。

OS I, 185, 233; II, 256; III, 835; IV, 560; V, 164, 356; VIII, 434.

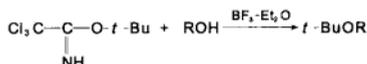
10-14 使用无机酯的烷基化反应

烷氧基-去-磺酰氧基-取代反应



烷基硫酸酯与烷氧基负离子的反应在机理和反应范围上与 10-12 类似。其它无机酯也能发生这样的反应。此类反应的一个最主要的应用就是通过烷氧基负离子或酚基负离子与硫酸甲酯的反应来制备醇或酚的甲醚。在环己烷中,用硫酸二甲酯和氧化铝处理醇或酚能实现醇或酚的直接甲基化^[662]。有时羧酸酯与烷氧基负离子反应也能生成醚(B_{AL}2 机理,参见第 232 页),反应过程十分类似(另见反应 10-24)。

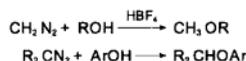
叔丁基醚能通过在三氟化硼乙醚中,由醇或酚与 2,2,2-三氯亚氨代乙酰基叔丁酯反应得到^[663]。叔丁基醚能被酸催化水解^[664]。



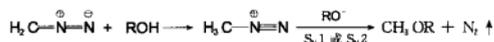
OS I, 58, 537; II, 387, 619; III, 127, 564, 800; IV, 588; VI, 737, 859; VII, 41. 另见 OS V, 431.

10-15 用重氮化合物烷基化

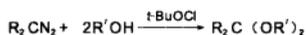
氢, 烷氧基-去-重氮基-二取代



重氮化合物与醇的反应较常见,但主要是用于与重氮甲烷反应制备甲醚,或者用重氮酮反应制备 α -羰基醚,因为这些重氮化合物大多很容易获得的。重氮甲烷^[665]价格昂贵,并且使用要十分小心。故此方法主要用于昂贵的或者微量的醇及酚的烷基化,反应具有条件温和,产率高的优点。羟基化合物的酸性越强,反应性就越高,而通常的醇若无诸如 HBF₄^[666]或硅胶^[667]等催化剂的作用就难以反应。酸性较强的酚则无需催化剂即可顺利反应。脞和酮实际上含有烯醇式的成分,因此发生 O-烷基化分别生成 O-烷基脞和烯醇醚。反应机理^[668]如 10-5:



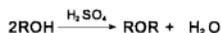
重氮烷也能在醇的存在下,通过热或光引发与醇反应生成醚。此为卡宾或类卡宾反应^[669]。重氮烷在 *t*-BuOCl 存在下与醇生成缩醛的反应也有类似的中间体^[670]。



OS V, 245; 另见 OS V, 1099.

10-16 醇的脱水

烷氧基-去-烷氧基化反应



醇脱水成醚的反应^[671]与 10-12 和 10-14 类似,但是后者离去基团是 ROH₂⁺或 ROSO₂OH。

前者是直接用硫酸处理醇,经另一分子醇进攻直接生成醚,反应可能通过 S_N1 或 S_N2 机理进行。此外,还有可能是通过 S_N1 或 S_N2 机理,被亲核试剂 HSO₄⁻进攻,将醇转化成 ROSO₂OH,然后再被另一分子醇进攻生成 ROR。一般会有消去的副反应存在,而如底物是三级烷基,则消去是主反应。加热二芳基甲醇与 TsOH 的固相反应能以较高的产率得到醚,ArAr'CHOH → (ArAr'CH)₂O^[672]。

制备的醚是对称的。但是如果采用一种三级醇和另一种一级或二级醇则能制备出混合醚,因为后者难以与前者竞争生成碳正离子,而同时三级醇的亲核性很差^[673]。如果反应物中没有三级醇,则混合两种醇会得到三种可能的醚。由两种不同的苯甲醇生成的不对称醚已通过其与 MeReO₃ 作用而制得^[674]。二醇能转化成环醚^[675],反应在五元环时最易进行,但五元、六元、七元环醚都被制得^[676]。因此,1,6-己二醇可生成 2-乙基四氢呋喃。此反应是用蔗糖制备糠醛的重要反应,反应同时发生消去。

苯酚和一级醇与二环己基碳二亚胺(DCC,见 10-23)共热能形成醚^[677]。1,2-二醇能转化成环氧乙烷,反应试剂包括 *N,N*-二甲基甲酰胺二甲基缩醛 [(MeO)₂CHNMe₂]^[678]、偶氮二碳酸乙酯 [EtOOCN=NCOOEt] 和 Ph₃P^[679]、二烷氧基三苯基膦^[680]或 TsCl-NaOH-PhCH₂NEt₃⁺Cl⁻^[681]。

OS I, 280; II, 126; IV, 25, 72, 266, 350, 393, 534; V, 539, 1024; VI, 887; VII, 116; 另见 OS V, 721.

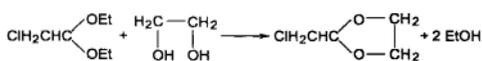
10-17 醚交换反应

羟基-去-烷氧基化反应

烷氧基-去-羟基化反应

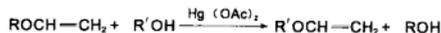


醚的烷氧基发生交换反应是很少见的,不过对于含有活泼的 R 基团,如二苯基甲基的醚在对甲苯磺酸的催化下^[682],可与烷基或芳基醚及烷氧基负离子反应实现交换:ROAr + R'O⁻ → ROR' + ArO⁻^[683]。3-(2-苯甲氧基乙基)-3-甲基氧杂环丁烷在 BF₃·OEt₂ 的催化下可转化成 3-苯甲氧基乙基-3-甲基四氢呋喃,这是一个分子内醚交换反应^[684]。然而,缩醛和邻二醇很容易发生醚交换反应^[685],例如^[686]:



因为我们可以看到(10-6),缩醛分子中离

去一个基团得到的碳正离子十分稳定。也有可能在黏土上,二甲基缩酮与1,4-二硫醇反应直接生成二噻烷^[687]。这些是平衡反应,通常可通过蒸出低沸点的醇使平衡移动。烯醇醚能通过醇与烯醇酯或另一种烯醇醚的反应制得,乙酸汞常用作催化剂^[688],例如:



用烷氧基三甲硅烷(ROSiMe_3)处理1,2-二酮,能将其转化成 α -羰基烯醇醚^[689]。

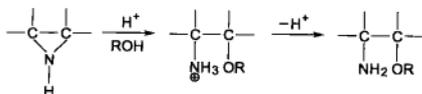
OS VI, 298, 491, 584, 606, 869; VII, 334; VIII, 155, 173; 另见 OS V, 1080, 1096.

10-18 环氧化物的醇解

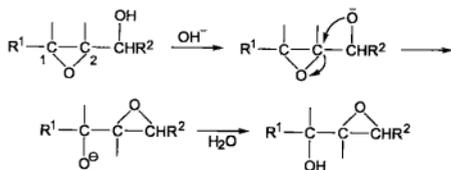
(3)OC-二级-烷氧基-去-烷氧基化反应



此反应与10-7类似。可以被酸(包括Lewis酸)^[690]、碱或氧化铝^[691]催化,亦可通过电解^[692]进行,这一过程可能是 $\text{S}_{\text{N}}1$ 或 $\text{S}_{\text{N}}2$ 机理。此法制备的许多 β -羟基醚都是重要的溶剂,如二乙烯基乙二醇、纤维素溶剂等。与硫醇的反应可生成羟基硫醚^[693]。氮丙啶可通过类似的反应转化成 β -氨基醚^[694]。



在Payne重排过程中,在碱溶液的作用下,2,3-环氧醇可转化成其异构体^[695]:



该反应导致C-2构型翻转。当然,反应产物也能通过同样的途径转化回初始原料,所以通常得到混合的环氧醇。

10-19 使用氧鎓盐烷基化

烷氧基-去-羟基化反应

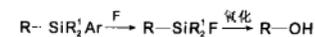


氧鎓离子是极好的烷基化试剂,它们与醇或酚反应,很容易制得醚^[696]。有时四级铵盐也可以发生这一反应^[697]。

OS VII, 536.

10-20 硅烷的羟基化

羟基-去-硅烷基化反应

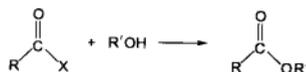


硅烷能被氧化,反应中硅烷基被转化成羟基。当硅原子上只连有一个芳基^[698]或另一个硅烷基^[699]时,反应才能发生。用氟化试剂,如氟化四丁基胺或 CsF 处理硅烷,可使 Ar 或 SiR'_3 被 F 取代,产物再用过氧化氢或过氧酸氧化可生成醇。这一系列反应被称为Tamao-Fleming氧化^[698]。反应底物能有一些变化,允许最初连在硅烷部分上的基团多样化^[700]。

10.3.1.4 OR进攻酰基碳

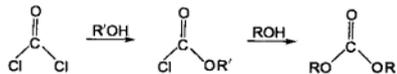
10-21 酰卤的醇解

烷氧基-去-卤代反应



酰卤和醇或酚的反应是制备羧酸酯最常用的方法。人们认为反应是通过 $\text{S}_{\text{N}}2$ 机理进行的^[701]。同10-8一样,机理也可能为 $\text{S}_{\text{N}}1$ 或四面体机理^[569]。吡啶能采取亲核催化路线(见10-9)催化此反应。此反应范围很广,很多官能团都不影响反应。通常加碱来中和生成的 HX 。若使用碱的水溶液,该反应则称Schotten-Baumann过程,但反应中也经常使用吡啶。 R 和 R' 可以是一级、二级、三级的烷基或芳基。采用这种方法也可以制备烯醇酯,但是C-酰基化反应会与之竞争。在较难进行反应的情况下,尤其是酸的位阻大或有三级的 R' 时,可用烷氧基负离子代替醇^[702]。对于三级 R' ,亦可使用活化的氧化铝作催化剂^[703]。酚的铯盐制备酚酯的产率很高^[704]。对于位阻大的酚的反应可使用相转移催化剂^[705]。锌已被用于酰氯和醇的反应^[706]。在某些情况下还可以实现选择性酰化^[707]。

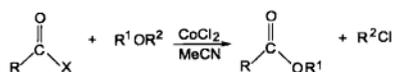
如用光气作为酰氯进行反应,则生成氯甲酸酯或碳酸酯。



著名的一例实验即是由苄醇和光气制备苯甲氧甲酰氯的反应。这一化合物在合成多肽的过程中常被用作保护氨基(见10-55)。

在锌的存在下,酰卤与硫醇反应能生成相应的硫酯^[708]。

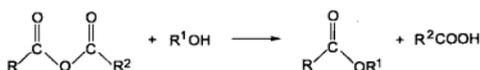
在氯化钴(II)存在下,如果用醚代替醇在 MeCN 中反应,酰卤能转化成羧酸^[709]。这是断裂醚的一种方法(另见10-71)。



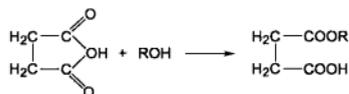
OS I, 12; II, 142, 144, 167, 187, 623, 714; IV, 84, 263, 478, 479, 608, 616, 788; V, 1, 166, 168, 171; VI, 199, 259, 312, 824; VII, 190; VIII, 257, 516.

10-22 酸酐的醇解

烷氧基-去-酰氧基-取代



此反应的范围与 10-21 类似。虽然酸酐的反应活性略逊于酰卤，但是亦常被用于制备羧酸酯。酸、Lewis 酸和碱都可催化该反应，最常用的是吡啶^[710]。吡啶催化的反应一般是亲核型的（参见 10-9）。4-(N,N-二甲基氨基)吡啶是比吡啶更好的催化剂，可在吡啶不起作用时使用^[711]。非碱性催化可用氯化钴(II)^[712]或 TaCl₅·SiO₂^[713]。甲酸酐不稳定，但是能通过醇^[714]或酚^[715]与甲酸酐的反应制备甲酸酯。环酸酐反应给出单酯化的二酸，例如：

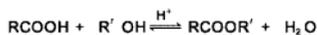


醇也能被无机-有机混合酸酐酰化，如乙酸磷酸酐 [MeCOOPO(OH)₂]（见 10-35）^[716]。

OS I, 285, 418; II, 69, 124; III, 11, 127, 141, 169, 237, 281, 428, 432, 690, 833; IV, 15, 242, 304; V, 8, 459, 591, 887; VI, 121, 245, 560, 692, 486; VII, 141, 258.

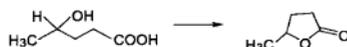
10-23 羧酸的酯化

烷氧基-去-羟基反应



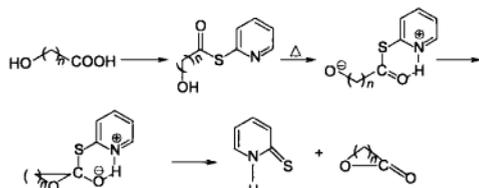
酸和醇的酯化反应^[717]是 10-10 反应的逆过程，只有通过某种手段使平衡向右移动时反应才有意义^[718]。可采用的方法很多，包括：①加入过量的一种反应物，通常是醇；②蒸馏除去生成的水或者酯；③通过共沸蒸馏法蒸出水；④加入吸水剂除去水，如硅胶^[719]或分子筛。当 R' 是甲基，则移动平衡最常用的方法就是加过量的甲醇；当 R' 是乙基时，则最好共沸蒸馏法蒸出水^[720]。常用的催化剂是 H₂SO₄ 和 TsOH，不过一些活泼的酸（例如甲酸^[721]，三氟乙酸^[722]）则不需催化。除了甲基和乙基，R' 还可以是一级

或二级烷基，但是三级醇通常生成碳正离子，从而发生消除。苯酚有的时候可用来制酚酯，但产率一般很低。将酸和醇与对甲苯磺酸（无水）混合，微波照射 3min 就能得到酯^[723]。

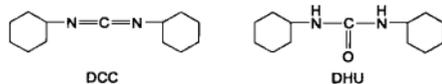


γ-和 δ-羟基酸在酸的作用下很容易内酯化，有时放置过程中即可形成内酯，但是更大的或更小的内酯环却难以生成，因为此时更容易形成聚酯^[724]。通常羧基的 γ 和 δ 位上的基团如羰基或卤素被转化成羟基时，反应的结果是直接生成内酯，这是因为环化反应非常快，从而无法分离出含羟基的产物。在吡啶中、0~5℃ 下用苯磺酰氯处理 β-羟基酸，能生成 β-内酯^[725]。ε-内酯（七元环）已经通过在极稀的溶液中环化 ε-羟基酸而制得^[726]。大环内酯^[727]可间接制得：先将羟基酸转化成 2-吡啶酯，然后在二甲苯中回流，反应产率很高^[728]。

另一种与此非常相近的方法得到大环内酯的产率更高，此方法用 1-甲基或 1-苯基-2-卤吡啶鎓盐，特别是用 1-甲基-2-氯吡啶碘化盐（Mukaiyama 试剂）^[729]来处理羟基酸。还有其它的方法，使用的是有机锡氧化物^[730]、TiCl₄/AgClO₄^[731]和 TiCl₂(OSO₂CF₃)₂^[732]。



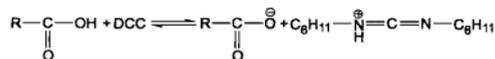
酸催化（非碱）的酯化反应按照第 230 页讨论的路线进行^[587]。机理通常是 A_{AC}2，但也发现有 A_{AC}1 和 A_{AL}1^[733]。某些酸，如 2,6-二邻取代苯甲酸，因立体位阻的缘故，不能通过 A_{AC}2 机理酯化（参见第 12 页）。此时，酯化反应可通过下面方法实现：把酸溶解在 100% 的 H₂SO₄ 中（形成 RCO⁺），然后把此溶液倒入醇中（A_{AC}1 机理）。位阻大的酸不能发生通常的 A_{AC}2 机理，这一性质有时具有其优势，如一个分子中有两个羧基，只有位阻小的羟基能被酯化。无位阻的羧酸上发生 A_{AC}1 机理。



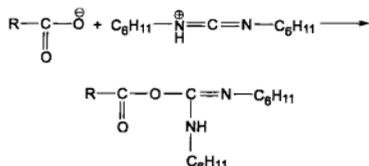
另一种酯化羧酸的方法是在醇中加入脱水剂^[718]。一种脱水剂是 DCC，在反应过程中转化

成二环己基脲 (DHU)。此机理^[734]大致与亲核催化的机理相同, 酸转化成一种带更好离去基团的化合物。但是, 此转化不是通过四面体机理(如同在亲核催化中)进行的, 因为 C—O 键在反应过程中始终存在:

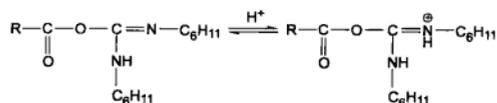
第 1 步



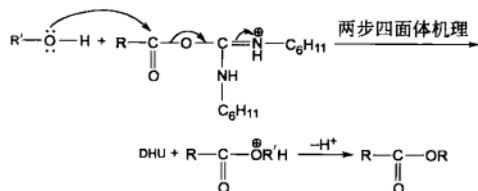
第 2 步



第 3 步

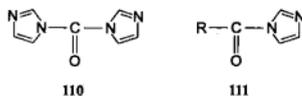


第 4 步



支持此机理的证据有: 制备了与 109 类似的化合物 *O*-酰基脲; 发现在酸催化下它们能与醇反应生成酯^[735]。

但是, 使用 DCC 有其局限性: 产率不稳定, 且有副产物 *N*-酰基脲。亦可使用其它的脱水剂^[736], 如 DCC 与氨基吡啶的混合物^[737], 大孔树脂-15^[738], 偶氮二甲酸二乙酯 $\text{EtOOCN}=\text{NCOEt}$ 和 $\text{Ph}_3\text{P}^{[739]}$ (使用这些试剂的反应被称为 Mitsunobu 酯化反应^[740])。现已发展出新的 Mitsunobu 催化剂^[741]。据报道含其它官能团的化合物, 包括氯化物, 也能通过醇的 Mitsunobu 反应得到。其它脱水剂还包括氯硅烷^[742], $\text{MeSO}_2\text{Cl}-\text{Et}_3\text{N}^{[743]}$, 和 *N,N'*-甲酰二咪唑 (110)^[744]。



在最后一种情况中, 易于醇解的咪唑衍生物 (111) 是中间体。三氟化硼能将酸转化成 $\text{RCO}^+-\text{BF}_3\text{OH}^-$, 可促进酯化反应, 此时酯化反应的机

理是 $\text{A}_{\text{AC}1}$ 型。三氟化硼-乙醚的使用很方便, 产率也很高^[745]。羧酸酯也能通过羧酸与叔丁酯在酸的催化下反应制得^[746]。

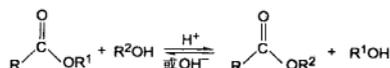


羧酸转化成羧酸叔丁酯可通过与 2,2,2-三氟亚氮代乙酰基叔丁酯 (见 10-14) 和三氟化硼-乙醚的反应来实现的^[663]。用碘乙烷和 Cs_2CO_3 ^[747] 或 CsF-C 盐^[748] 处理羧酸可得到乙酯。在微波辐射下, 己酸与苄溴在固态氯化苯基三丁基铵上反应能生成酯^[749]。

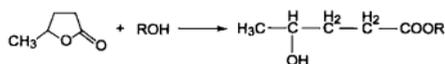
OS I, 42, 138, 237, 241, 246, 254, 261, 451; II, 260, 264, 276, 292, 365, 414, 526; III, 46, 203, 237, 381, 413, 526, 531, 610; IV, 169, 178, 302, 329, 390, 398, 427, 506, 532, 635, 677; V, 80, 762, 946; VI, 471, 797; VII, 93, 99, 210, 319, 356, 386, 470; VIII, 141, 251, 597; IX, 24, 58; 75, 116; 75, 129; 另见 OS III, 536, 742。

10-24 羧酸酯的醇解: 酯交换反应

烷氧基-去-烷氧基化反应

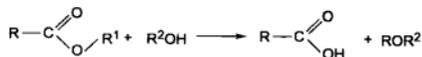


酯交换反应^[750]的催化剂^[751]可以是酸或碱^[752], 亦可在中性条件下进行^[753]。这是一个平衡反应, 所以需使其向需要的方向移动。在很多情况下, 低沸点的酯能转化成高沸点的酯, 只需在过程中把新生成的低沸点的醇立刻蒸出。能催化酯交换反应的试剂有 In/I_2 ^[754], K-10 蒙脱土^[755], $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ ^[756], $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ ^[758]。其中 $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ 对于酯的一级醇有选择性^[757]。此反应用于在存在二级 OH 的条件下选择性地酰基化一级 OH^[759]。酶 (脂肪酶) 作催化剂也能实现区域选择性^[760]。内酯与醇反应^[761]很容易开环, 生成开链羟基酯:



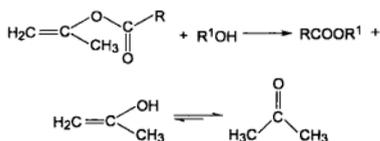
酯交换反应可在相转移催化存在下进行, 不需再加溶剂^[762]。在另一个反应中, 用醇 R^2OH 和 *n*-BuLi 处理酯 RCOOR^1 , 能将其转化成 RCOOR^2 , 同时醇 R^2OH 转化成 R^2OLi ^[763]。

酯交换反应的机理^[764]与酯的水解机理相同——只是用 ROH 替代 HOH——也就是说酰氧断裂机理。若发生了烷氧断裂, 产物就成了酸和醚:

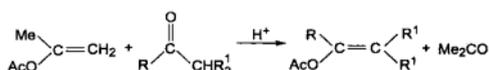


因此,若 R^1 是三级烷基,酯交换反应往往无法进行,因为此类底物一般发生烷氧断裂。此时,反应属于 $OCOR$ 作为离去基团的 Williamson 型反应(见 10-12)。

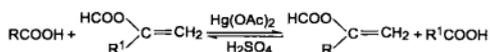
对于烯醇酯,游离的醇是酮的烯醇式结构,所以这些酯很容易反应。



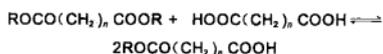
因此烯醇酯,如乙酸异丙烯酯,是醇的好的酰基化试剂^[765]。乙酸异丁烯酯也能通过交换反应将其它的酮转化成相应的乙酸烯醇酯^[766]:



烯醇酯也可以通过交换反应的反向反应制备,反应需要乙酸汞^[767]或氯化钡(II)催化^[768],例如:



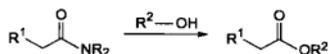
与之关系密切的一个反应是二酸和其二酯生成单酯的平衡:



OS II, 5, 122, 360; III, 123, 146, 165, 231, 281, 581, 605; IV, 10, 549, 630, 977; V, 155, 545, 863; VI, 278; VII, 4, 164, 411; VIII, 155, 201, 235, 263, 350, 444, 528; 另见 OS VII, 87; VIII, 71。

10-25 酰胺的醇解

烷基基-去-氮反应



酰胺可被醇解^[769],但反应通常较困难。咪唑型的酰胺(形如 111)最常发生此反应。对于其它的酰胺,有必要使用活化试剂来协助醇取代 NR_2 。在吡啶的存在下用三氟甲磺酸酐($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{OSO}_2\text{CF}_3$)处理酰胺,然后再用过量的醇反应可能得到酯^[770];而用 $\text{Me}_2\text{NCH}(\text{OMe})_2$ 处理后再加醇,也能达到相同效果^[771]。三甲氧基硼四氯化硼化可将一级酰胺转化成甲酯^[772]。酰肼(RCONHNH_2)能与高价碘化合物及醇反应生成酯^[773],而甲氧基酰胺(RCONHOMe)能被 TiCl_4/ROH 转化成酯^[774]。

10.3.1.5 OCOR 进攻烷基碳

10-26 羧酸盐的烷基化

酰氧基-去-卤素反应



羧酸的钠盐,包括位阻大的酸如 2,4,6-三甲基苯甲酸,在室温下、质子型溶剂中,尤其是在 HMPA 中,都能很快地与一级和二级溴化物或碘化物反应生成羧酸酯,且产率很高^[775],机理是 $\text{S}_\text{N}2$ 。另一种方法是使用相转移催化^[776],这种方法能以较高的产率得到一级、二级、苯甲基、烯丙基和苯甲酰卤的酯^[777]。在另一个适用于长链一级卤代烷的反应中,将干的羧酸盐和卤化物混入作为载体的氧化铝中,在市售的微波炉中微波照射就可以反应^[778]。此外,在 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳烯(DBU,参见第 638 页)的存在下,一级或二级卤代烷与羧酸在苯中也能发生酯化反应^[779]。对于大多酯,通常只有上述方法中的一种能有较好的产率。在质子溶剂中,如无相转移催化剂,则只有含相当活泼 R 的底物才会反应,如苯甲基、烯丙基等($\text{S}_\text{N}1$ 反应),三级烷基不反应,因为三级烷基会发生消去反应^[780]。最常使用的是钠盐,但也可用钾盐、银盐、铯盐^[781]以及取代的铵盐。内酯可以通过碱处理卤代酸制得(见 10-23)。此方法一般用于制 γ -和 δ -内酯,大环内酯(例如 11~17 元环)亦能由此法制备^[782]。一个有趣的改进是,先用高价碘化合物接着用 $\text{I}_2/h\nu$ 处理 2-乙基苯甲酸,能够得到五元环内酯^[783]。

羧酸亚铜(I)可与一级(包括新戊基,不发生重排)、二级、三级烷基,烯丙基及乙烯基卤化物反应生成酯^[784]。很显然这一反应并非通过 S_N 机理。乙烯基卤化物在氯化钡(II)的存在下与乙酸钠反应能转化成乙酸乙烯酯^[785]。

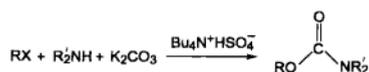
如果有 F^- 的存在,羧酸(而非羧酸盐)亦能作为亲核试剂^[786]。甲磺酰容易被取代,例如被苯甲酸/CsF 取代^[787]。二卤化物可通过这种方法转化成二酯^[786]。COOH 基团可以很方便地通过其离子与苯甲酰溴甲酯(ArCOCH_2Br)的反应而得以保护^[788],生成的酯在需要的时候可很容易被锌和乙酸分解。碳酸二烷基酯可在干燥的 KHCO_3 和 K_2CO_3 存在下与一级卤代烷在相转移催化的条件下反应制得,反应不需使用光气(见 10-21)^[789]。

其它的离去基团也能被 $OCOR$ 取代。氯代亚硫酸烷基酯(ROSOCI)及其它硫酸、磺酸、无机酸的衍生物能与羧酸根离子反应生成相应的酯。草酰氯也能被羧酸盐取代^[790]。使用硫酸二甲酯^[791]或磷酸三甲酯^[792]能将位阻大的 COOH 基团甲基化。对特定的底物,羧酸已是反应所需

要的足够强的亲核试剂。此类底物还有：三烷基亚磷酸酯 $P(OR)_3$ ^[793] 和 DMF 的乙缩醛^[794]。



这是一个 S_N2 过程，因为观察到了 R 构型的翻转。另外一个好的离去基团是 NTs_2 ，二甲基苯磺酰亚胺在极性非质子溶剂中与乙酸根离子反应得很好^[795]： $RNTs_2 + OAc^- \rightarrow ROAc$ 。一般的一级胺可以通过 Katritzky 吡喃鎓-吡啶鎓方法（参见第 218 页）转化成乙酸酯和苯甲酸酯^[796]。季铵盐与 AcO^- 在非质子溶剂中共热即能分解^[797]。氧鎓离子也能充当底物^[798]： $R_3O^+ + R'COO^- \rightarrow R'COOR + R_2O$ 。作为这一反应的改进，卤代烷在二级胺、 K_2CO_3 及相转移催化的作用下能转化成氨基甲酸酯^[799]：



OS II, 5; III, 650; IV, 582; V, 580; VI, 273, 576, 698.

10-27 用酸酐裂解醚

酰氧基-去-烷氧基反应



在乙酸酐中用无水三氯化铁^[800]、或在乙酸酐中用 Me_3SiOTf ^[801] 处理二烷基醚，能使其裂解。反应中两个 R 基团都转化成乙酸酯，产率从中等到较高不等。醚也能在羧酸磺酸混合酐作用下分解^[802]：



用羧酸或羧酸盐及合适的催化剂处理环氧化物，能得到羧酸 β 烷烃基酯^[803]。四氢呋喃在苯甲酰氯和 SmI_2 的作用下，开环得到 O-苯甲酰 4-碘-1-丁醇^[804]。

OS VII, 13.

10-28 用重氮化物烷基化羧酸

氢，酰氧基-去-重氮基-二取代



羧酸能与重氮化物反应转化成酯，反应与 10-15 基本类似。与醇相反，羧酸在室温下就能很好地发生此反应，这是因为反应物的活性随着酸性的增大而增大。此反应用于对产率要求很高或酸对高温敏感的场所。考虑到实用性，常用的重氮化物是重氮甲烷（对甲酯而言）^[865] 和重氮酮。机理见 10-15。

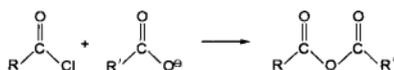


OS V, 797.

10.3.1.6 OCOR 进攻羰基碳

10-29 用酰卤酰基化羧酸

酰氧基-去-卤素反应



对称和不对称的酸酐通常都是由酰卤与羧酸盐的反应制得，化合物 $CoCl_2$ 通常用作催化剂^[805]。如用金属盐，则常见的正离子是 Na^+ 、 K^+ 或 Ag^+ ，但更常用的方法是将吡啶或其它三级胺加到游离的酸中，生成的盐再与酰卤反应。甲酸的混合酸酐就是通过使用固态的吡啶-1-氧化物共聚物，由甲酸钠与酰卤反应制得的^[806]。对称的酸酐可由酰卤与 $NaOH$ 或 $NaHCO_3$ 在相转移条件下反应得到^[807]，或酰卤与碳酸氢钠在超声作用下反应制得^[808]。

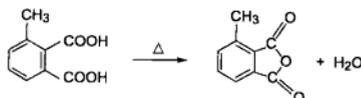
OS III, 28, 422, 488; IV, 285; VI, 8, 910; VII, 132; 另见 OS VI, 418.

10-30 用羧酸酰基化羧酸

酰氧基-去-羟基反应



两分子普通的羧酸只有在脱水剂的存在下才能形成酸酐，因为此时平衡才会向右移动。常用的脱水剂^[809]有乙酸酐、三氟乙酸酐、 DCC ^[810]和 P_2O_5 。此方法不能用于制备混合酸酐，因为混合酸酐受热时通常倾向于歧化成两种简单的酸酐。如果可以形成五元、六元或七元环，那么简单加热二羧酸能生成环酐，例如：

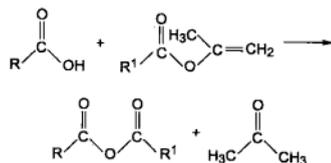


丙二酸及其衍生物，加热本应能生成五元环酐，但事实并非如此，而是发生脱羧反应（12-38）。

羧酸能与酰胺和酯发生交换反应，因此若能将平衡移动，这些反应有时也可用于制酸酐，例如，



烯醇酯很适合于此反应，因为生成的酮能使平衡向右移动。



KF 与 2-酰氧基丙烯的组合在微波辐照的条

件下很有效^[811]。羧酸也能与酸酐发生交换,事实上,这正是乙酸酐在反应中能作脱水剂的原因。

某些羧酸的盐也能形成酸酐,例如,用光气处理羧酸的三乙基铵盐^[812]:



或用氯化亚砷处理羧酸的铯(I)盐^[704],以及用 CCl_4 在 CuCl 或 FeCl_2 的催化下处理羧酸钠^[813]。

OS I, 91, 410; II, 194, 368, 560; III, 164, 449; IV, 242, 630, 790; V, 8, 822; VI, 151; 另见 OS VII, 757; VIII, 506。

10.3.1.7 其它氧核试剂

10-31 氧鎓盐的形成

二烷基氧鎓基-去-卤化



卤代烷能被醚或酮烷基化,得到氧鎓盐,反应需一个较弱的、负电性的亲核试剂作平衡离子,还需一个 Lewis 酸来结合 X^- ^[814]。一个典型的过程就是在 AgBF_4 或 AgSbF_6 的存在下,卤代烷与醚或酮反应。 Ag^+ 用于除去 X^- , 而 BF_4^- 和 SbF_6^- 作为平衡离子。另一种方法是用有机化合物与 Lewis 酸形成的复合物,如, $\text{R}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3 + \text{RX} \rightarrow \text{R}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ 处理卤代烷。但是这种方法最适用于氧原子和卤原子在同一分子中,以便形成环状氧鎓离子的反应。醚和氧鎓离子也能发生交换反应:



OS V, 1080, 1096, 1099; VI, 1019。

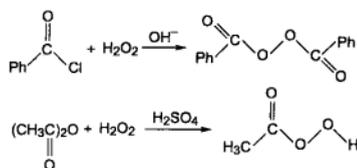
10-32 过氧化物和氢过氧化物的制备

氢过氧基-去-卤素反应

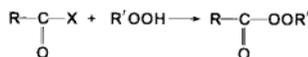


氢过氧化物可用过氧化氢在碱溶液中与卤代烷、硫酸酯、磺酸酯或醇反应得到,实际上的反应物是 HO_2^- ^[815]。类似地,过氧化钠也被用于制备二烷基过氧化物 ($\text{RX} + \text{Na}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{ROOR}$)。另一种方法是在三氟乙酸银存在下用过氧化氢或过氧化物处理卤代烷,能得到一级、二级或三级氢过氧化物及过氧化物^[816]。过氧化物还能通过如下方法制得^[817]: 在冠醚的存在下超氧化钾 (KO_2) 与溴代烷或甲基苯磺酸酯反应(醇可能是副产物^[818]),或者通过过氧化锡或过氧化锗与三氟甲磺酸酯反应^[819]。但是,若在碘化四丁基铵或冠醚的存在下,有机锡氧化物与氟离子反应原位生成的氧离子可将卤代烷转化成对称的醚^[820]。

二酰基过氧化物及酰基氢过氧化物^[821]能类似地由酰卤和酸酐或者羧酸制得^[822]。



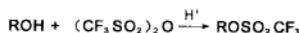
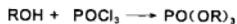
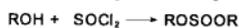
二酰基过氧化物可通过羧酸与过氧化氢在 DCC ^[823]、 H_2SO_4 、甲磺酸或其它脱水剂的存在下反应得到。混合的烷基-酰基过氧化物(过酯)可通过酰卤与氢过氧化物反应制得。



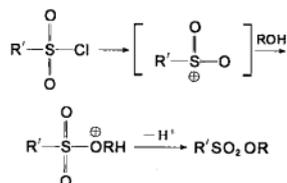
OS III, 619, 649; V, 805, 904; VI, 276。

10-33 无机酯的制备

硝酰氧基-去-羟基反应, 等



上面的转换表明许多无机酸酯能通过其酸或者更好的,通过酸的卤化物或酸酐进攻醇而得到^[824]。尽管为了方便起见,将上面类似的反应放在一起,但事实上这些反应并不都是 R 上的亲核取代反应,还可能是发生在无机中心原子上的亲核取代^[825]:



或相应的 $\text{S}_\text{N}2$ 过程(参见第 281 页)。在这些情况下,则并不发生烷氧断裂。硫酸单酯(烷基硫酸)在工业上很重要,因为其盐可作为洗涤剂,这种酯能通过醇与 SO_3 、 H_2SO_4 、 ClSO_2OH 或 SO_3 复合物反应而制得^[826]。出于保护或其它合成的目的,醇经常被转化成硅醚: $\text{ROH} + \text{Me}_3\text{C}-\text{SiCl} \rightarrow \text{ROSiMe}_3$ ^[827]。烷基磺酸酯^[828]可方便地通过交换反应得到: $\text{ROH} + \text{R}'\text{ONO} \rightarrow \text{RONO} + \text{R}'\text{OH}$, 其中 $\text{R} = t\text{-Bu}$ ^[829]。在过量脲碱的存在下,一级胺与 N_2O_4 在 -78°C 反应,可转化成硝酸酯 ($\text{RNH}_2 \rightarrow \text{RONO}_2$)^[830]。

卤代烷一般代替醇作为反应底物。此时常用无机酸的盐,机理为碳原子上的亲核取代反应。一个重要的例子就是用硝酸银处理卤代烷得到硝

酸酯，此反应已用于检验卤代烷。一些情况下存在中心原子的竞争。硝酸根离子是一个两可亲核试剂，能生成硝酸酯和硝基化合物（见 10-64）^[831]。二烷基或芳基烷基醚能被无水磺酸分解^[832]：



R^2 可以是烷基或酰基。对于二烷基醚，反应不会停留在上述的步骤，生成的 $R'OH$ 迅速地被磺酸转化成 $R'OR'$ （反应 10-16），之后又转化成 $R'OSO_2R^2$ ，因此产物是两种磺酸酯的混合物。对于烷基芳基醚，断裂反应通常生成酚，在这样的条件下不能继续转化为芳基醚。醚还能以类似的方式被磺酸混合酸酐^[833]（由 10-35 制得）断裂。 β -羟烷基的高氯酸酯^[834]和硫酸酯可通过环氧化物得到^[835]。环氧化物及氧杂环烷与 N_2O_5 反应生成 α, ω -二硝酸酯^[836]。氮杂环丙烷和氮杂环丁烷也可发生类似的反应，得到硝酸酯；例如，*N*-丁基氮杂环丙烷反应生成 $NO_2OCH_2CH_2CH_2N(Bu)NO_2$ ^[836]。

OS II, 106, 108, 109, 112, 204, 412; III, 148, 471; IV, 955; V, 839; VIII, 46, 50, 616; 另见 OS II, 111.

10-34 胺转化成醇

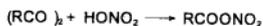
羟基-去-氨基反应



此转化反应比较少见。*S*-苯乙基胺与 1,2-苯二磺酸的二酰氯作用，再用 KNO_2 和 18-冠-6 醚处理，可得到 *R*-苯乙醇，产率为 70%，*ee* 值为 40%^[837]。

10-35 有机无机酸混合酸酐的制备

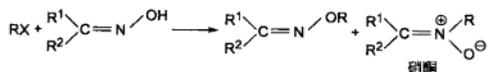
硝酰氧基-去-酰氧基-取代



有机无机混合酸酐通常是无机酸衍生物催化下酰基化反应的中间体，但很少能分离得到。硫酸、高氯酸、磷酸及其它酸能形成简单的酸酐，但是这些酸酐大多不稳定，反应平衡倾向于另一个方向，因此难以分离得到。这些中间体可从酰胺、羧酸、酯以及酸酐形成。磷酸的有机酸酐最稳定，例如， $RCOOPO(OH)_2$ 能以其盐的形式制得^[838]。羧酸与磺酸的混合酸酐可由磺酸与酰卤或酸酐（不常用）反应得到，产率很高^[839]。

OS I, 495; VI, 207; VII, 81.

10-36 脞的烷基化



脞可以被卤代烷或硫酸酯烷基化。*N*-烷基

化是副反应，生成硝脞^[840]。生成硝脞或脞醚的相对产率取决于反应物的性质，如脞的构型以及反应条件^[841]。例如，反式苯甲脞反应生成硝脞，而顺式的异构体则生成脞醚^[842]。

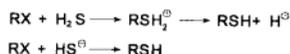
OS III, 172; V, 1031; 另见 OS V, 269; VI, 199.

10.3.2 硫亲核试剂

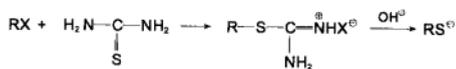
含硫化物^[843]是比相应的氧化合物（参见第 215 页）更好的亲核试剂，所以大部分情况下反应都比相应的氧亲核试剂快而且平稳。有证据表明一些反应是通过 SET 机理进行的^[844]。

10-37 SH 进攻烷基碳：硫醇的形成^[845]

巯基-去-卤素反应



在与卤代烷反应生成硫醇（巯基化合物）的过程中，硫氢化钠（ $NaSH$ ）是比 H_2S 更好的反应试剂，而且更常用。硫氢化钠很容易制得，只需将 H_2S 鼓入碱溶液中即可。此反应通常用于一级卤代烷，二级底物反应产率不高，而三级底物则根本不反应，因为消除反应占主要地位。硫酸酯和磺酸酯能用来代替卤代物。此反应的副反应产生硫醚^[846]。该转化还可通过在中性条件下用 F^- 和硫锡化合物如 $Ph_3SnSnPh_3$ 处理一级卤代^[847]。从卤代物到硫醇的转化还有一种间接的方法：用硫脲与卤代物反应，生成异硫脲鎓盐，再与碱或大分子量的胺作用，断裂得到硫醇：



其它间接的方法有用甲硅烷硫醇和 KH 与卤代物反应，而后用氟离子和水处理^[848]，还可以通过水解 Bunte 盐来制备（见 10-41）。

硫醇也可由醇制备。一种方法是用 H_2S 在催化剂如 Al_2O_3 作用下与醇反应^[849]，但此反应仅限于一级醇。另一种方法是用 Lawesson 试剂（见 16-10）^[850]。环氧化物作底物时能得到 β -羟基硫醇^[851]。三级的硝基化合物先与硫和硫化钠反应，而后用铝汞齐处理，可得到硫醇（ $RNO_2 \rightarrow RSH$ ）^[852]。

OS III, 363, 440; IV, 401, 491; V, 1046; VIII, 582. 另见 OS II, 345, 411, 573; IV, 232; V, 223; VI, 620.

10-38 S 进攻烷基碳：硫醚的形成

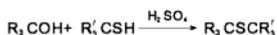
巯基-去-卤素反应



硫醚可通过卤代烷与硫醇盐（羟巯基负离

子) 反应得到^[853]。R' 可以是烷基或芳基, 有机锂(碱) 能将硫醇去质子化^[854]。同反应 10-37 一样, RX 不能为三级卤化物, 硫酸酯或磺酸酯能用于代替卤化物。就像在 Williamson 反应(10-12) 中一样, 使用相转移催化剂能提高产率^[855]。在苯中且有 DBU (参见第 638 页) 的存在下, 硫醇能直接代替 RS⁻ 参与反应^[856]。在光照下, 新戊基溴在 -33°C 的液态 NH₃ 中可与 PhS⁻ 反应生成 Me₃CCH₂SPh, 反应产率较高^[857]。此过程可能是 S_{RN}1 机理(参见第 407 页)。乙烯基的硫醚可通过溴乙烯与 PhS⁻ 在镍配合物的存在下反应^[858], 以及 R₃SnSPh^[859] 或在 Pd(PPh₃)₄ 存在下与 PhSL^[860] 反应而制得。

如果醇作底物, 那么 R 基团可为三级烷基, 例如^[861],



这一反应与 10-16 类似。在苯中用 Bu₃P 和 N-(芳硫基) 琥珀酰亚胺处理一级或二级醇, 能将其转化成烷基芳基硫醚 (ROH → RSAr), 反应产率较高^[862]。醇 ROH 和卤代烷 R'Cl 依次与四甲基硫脲 Me₂N(C=S)NMe₂ 和 NaH 反应, 也能制得硫醚 RSR'^[863]。

烷硫基负离子在某些醚^[864]、酯、胺以及季铵盐的去甲基化反应中很有用。在极性非质子溶剂 DMF 中将芳甲醚^[865] 与 EtS⁻ 共热, 能使其分解: ROAr + EtS⁻ → ArO⁻ + EtSR^[866]。羧酸酯和内酯(内酯反应生成 ω-烷硫基羧酸) 在硫醇和 ArCl₃ 或 ArBr₃ 的作用下也能裂解^[867]。酯和内酯类似地以较高的产率在苯硒离子 PhSe⁻ 存在下裂解^[868]。烯丙基硫醚已经通过碳酸烯丙酯 ROCOOMe (R=烯丙基) 与硫醇在 Pd(0) 的催化下反应制得^[869]。一种使季铵盐去甲基化的好方法是使其与 PhS⁻ 在丁酮中回流^[870]:



甲基比其它简单的烷基(如乙基) 更容易脱落, 其它烷基的断裂会与之竞争。苯甲基和烯丙基更容易断裂, 因此此反应也是从季铵盐上脱去苯甲基和烯丙基的有用方法, 甚至即使甲基的存在也不产生影响^[871]。

对称的硫醚可由卤代烷与硫化钠反应制得^[872], 也可通过 S(MgBr)₂ 与烯丙基卤化物反应得到^[873]。

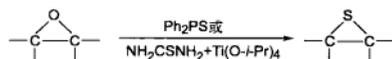


这一反应能在分子内进行, 硫离子与 1,4-、1,5-、1,6-二卤化物反应, 可制备五元、六元和七元含硫杂环^[874]。某些更大的环体系也能通过

这种方法关环^[875]。

偕二卤代物能转化成缩硫醚 RCH(SR')₂^[876], 缩硫醚能转化成单硫缩硫醚 R₂C(OR¹)(SR²)^[877] 或二缩硫醚^[878]。

硒醚和碲醚可通过类似的方法制备^[879], 硒在硼氢化物交换树脂上与卤化物反应得到硒醚^[880]。环氧化物作底物时^[881], 能以与 10-37 类似的方式生成 β-烷基硫醚, Ph₃SeSnBu₃/BF₃·OEt₂ 也能进行此转化^[882]。先与 Ph₃SiSH 反应, 再与 Bu₄NF 反应, 环氧化物亦能转化为烷基硫醇^[883]。环氧化物能直接转化成环硫化物^[884], 反应试剂为硫磷化合物, 如 Ph₃PS^[885]、硫脲和四异丙醇钛^[886]、NH₄SCN 和 TiO(tfa)₂, 其中 tfa=三氟乙酰基^[887]。

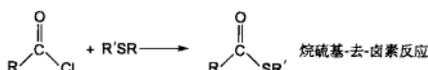
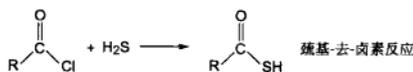


用硫醚处理卤代烷能得到硫盐^[888]。其它离去基团也可用于此目的^[889]。



OS II, 31, 345, 547, 576; III, 332, 751, 763; IV, 396, 667, 892, 967; V, 562, 780, 1046; VI, 5, 31, 268, 364, 403, 482, 556, 601, 683, 704, 737, 833, 859; VII, 453; VIII, 592; 另见 VI, 776。

10-39 SH 或 SR 进攻酰基碳^[890]



硫羧酸和硫羧酸酯^[891] 可以由类似于 10-8 和 10-24 的方法制备。酸酐^[892] 和芳基酯 (RCOOAr)^[893] 也可以用作底物, 但进攻试剂通常为 SH⁻ 和 SR⁻。硫羧酸酯也可通过羧酸与 P₄S₁₀-Ph₃SbO 反应制备^[894], 或与硫醇 (RSH) 和多聚磷酸酯和苯基二氯磷酸酯 (PhOPOCl₂)^[895] 两者之一反应而制得^[896]。酯 (RCOOR¹) 与三甲基硅基硫醚 (Me₃SiSR²) 和 AlCl₃ 反应, 可转化为硫羧酸酯 (RCOSR¹)^[897]。

醇与硫羧酸和碘化锌反应, 生成硫羧酸酯 (R'COSR)^[897]。

OS II, 116, 599; IV, 924, 928; VII, 81; VIII, 71。

10-40 二硫化物的生成

二硫-去-二卤-聚-取代反应

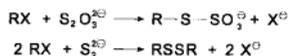


二硫化物可由卤代烷与二硫化物负离子反应制备, 或者间接地由 Bunte 盐 (见 10-41) 与碘化物的酸溶液、硫氰酸酯或硫脲反应^[898], 或由高温分解或与过氧化氢反应制备。卤代烷与硫和 NaOH 回流亦可生成二硫化物^[899], 与连四硫钨酸哌啶或连四硫钼酸哌啶回流也会生成二硫化物^[900]。

OS 中没有相关参考资料, 类似的硫化物的制备见 OS IV, 295。

10-41 Bunte 盐的生成

硫代硫酸-去-卤素反应



伯卤代烷和仲卤代烷可以与硫代硫酸根离子反应方便地转化为 Bunte 盐 (RSSO_3^-), 而叔卤代烷却不行^[901]。Bunte 盐用酸水解, 可生成相应的硫醇^[902], 或转化为二硫化物、连四硫化物或连五硫化物^[903]。

OS VI, 235。

10-42 亚磺酸盐的烷基化

烷基磺基-去-卤素反应



卤代烷或烷基硫酸酯与亚磺酸盐反应, 生成磺^[904]。在手性络合物存在下的钨催化反应中, 可生成磺, 反应具有中等的不对称诱导性^[905]。烷基亚磺酸酯 ($\text{R}'\text{SO}-\text{OR}$) 可能是反应的副产物^[906]。如果使用 DBU (参见第 638 页), 磺酸本身也可用于反应^[907]。磺也可由卤代烷与甲苯磺酰肼反应制得^[908]。

乙烯基磺由乙烯基碘盐 $\text{C}=\text{C}-\text{I}^+ \text{PhBF}_4^-$ 与 PhSO_2Na 反应制得^[909]。

OS IV, 674; IX, 497; 另见 OS VI, 1016。

10-43 烷基硫氰酸酯的生成

硫氰基-去-卤素反应



卤代烷或硫酸酯、磺酸酯与硫氰酸钠或硫氰酸钾共热, 反应生成烷基硫氰酸酯^[910], 但是类似的氰基离子 (10-66) 的进攻只得到 *N*-烷基化的产物。伯胺可由 Katritzky 吡喃鎓-吡啶盐方法转化为硫氰酸酯 (参见第 218 页, 240 页)^[911]。

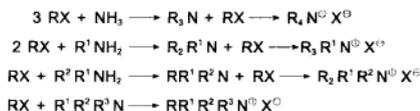
OS II, 366。

10.3.3 氮亲核试剂

10.3.3.1 NH_2 、 NHR 或 NR_2 进攻烷基碘

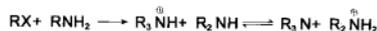
10-44 胺的烷基化

氨基-去-卤素 (烷基) 反应



卤代烷与氨或伯胺的反应通常不能用来制备伯胺或仲胺, 因为生成的胺的碱性比氨强, 会更容易进攻底物。然而, 这个反应是制备叔胺^[912]和季铵盐的好方法。如果氨作为亲核试剂^[913], 则产物氮原子上的三个或四个烷基是相同的。如果用伯、仲、叔胺, 则可在同一个氮原子上连接不同的烷基。将叔胺转化为季铵盐的反应被称为 Menshutkin 反应^[914]。使用大大过量的氨, 有时有可能制备伯胺; 使用大大过量的伯胺, 有时有可能制备仲胺。这种方法的极限在 90% 的乙醇中的氨饱和溶液与溴乙烷的反应中体现, 该反应中, 胺与卤代烷的摩尔比为 16:1, 伯胺的收率为 34.2% (摩尔比为 1:1 时收率为 11.3%)^[915]。烷基胺可以是一种以不错的产率生成伯胺的底物 (如果使用大过量的 NH_3), 而 α -卤代酸则可转化为氨基酸。*N*-氯甲基内酰胺也可与胺反应, 生成 *N*-氨基甲基内酰胺, 反应产率很好^[916]。伯胺可由卤代烷通过反应 10-65, 然后由叠氮化物还原 (19-46) 制备, 或由 Gabriel 合成法合成 (10-61)。

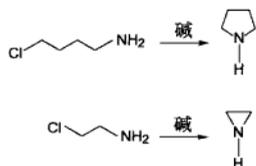
反应首先生成的是质子化的胺, 但它很快通过一个平衡过程将质子传递给另一分子的氨或胺, 例如:



当需要将伯胺或仲胺直接转化为季铵盐时 (彻底烷基化), 可通过加入非亲核性的强碱, 从 RR^1NH_2^+ 或 $\text{RR}^1\text{R}^2\text{NH}^+$ 中夺去质子, 从而使反应速率提高, 也释放出胺来进攻另一分子 RX ^[917]。

氨、伯胺和仲胺的共轭碱 (NH^- 、 RNH^- 、 R_2N^-) 有时也用作亲核试剂^[918], 此外还有有机锂试剂和胺反应生成的氨基碱 (R_2NLi)^[919], 但大多数情况下这些碱相对于氨或胺并没有优势, 因为氨或胺的碱性足够强了。这与类似的方法 10-1、10-12、10-37 和 10-38 形成对比。伯烷基、烯丙基和苄基的溴化物、碘化物和甲苯磺酰基化合物与二 (三甲基硅烷基) 氨基钠反应, 生成的衍生物很容易水解为胺, 反应总产率很高^[920]。伯芳胺很容易烷基化, 二芳基和三芳基胺的亲核性却很差。但二芳基胺也能发生反应^[921]。硫酸酯和磺酸酯可替代卤代烷发生反应。也可在分子内发生该反应得到环胺, 其中三元、五元和六元

环(四元环却除外)很容易制备。于是, 4-氯-1-氨基丁烷与碱反应生成吡咯烷, 而 2-氯乙胺反应生成吡丙啶(与 10-13 类似)^[922]:



N-(3-溴丙基)亚胺还原原位产生溴胺, 后者能环化为吡丙啶^[923]。五元环的胺(吡咯烷), 可由烯基胺先与 N-氯代琥珀酰亚胺(NCS), 然后与 Bu₃SnH 反应制得^[924]。胺在 Pd(PPh₃)₄ 的催化下, 可分子内加成到烯丙基乙酸酯上, 通过 S_N2' 反应生成环状产物^[925]。非环状的胺可用类似的以 Pd 为催化剂的反应制备^[926]。三元环的胺(吡丙啶)可由手性的共轭氨基化合物通过溴化而后与胺反应制备^[927]。四元环的胺(吡丁啶)则由另外一种不同的方法制备^[928]:

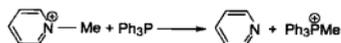


该反应也用于形成五、六和七元环。

与其它反应类似, 三级碳的底物一般根本不发生取代反应, 而会发生消除反应。但是, 叔卤代烷(而非伯、仲卤代烷) R₃CCl 可与 NCl₃ 和 AlCl₃ 反应而转化为伯胺 R₃CNH₂^[929], 该反应与 10-53 相关。

胺与醇在密封管中被微波辐照^[930], 或与醇在 RuCl₂(PPh₃)₂ 存在下反应^[931], 或在胺、SnCl₂ 和 Pd(PPh₃)₄ 的处理下^[932], 都可发生 N-烷基化。氯化二乙基铝(Et₂AlCl)与一种 Cu(II) 催化剂可制备 N-乙基化的苯胺衍生物^[933]。叔丁胺可由异丁烯、HBr 和胺在密封管中加热制备^[934]。

膦的反应类似, R₃P 和 R₃P⁺X⁻ 型化合物可类似制备。三苯基膦与含氮杂环的季盐在非质子溶剂中反应, 可能是杂环化合物去烷基的最好方法, 如^[935]:



卤代烷与六亚甲基四胺(乌洛托品)反应^[936], 然后用 HCl 的乙醇溶液裂解生成的盐可得到伯胺。这种被称为 Delépine 反应。该方法对如烯丙基和苄基卤代物等活泼卤代物和 α-卤代酮的反应非常成功。

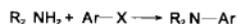
获得仲胺而不混杂生成伯胺和叔胺的简便方法是将卤代烷与氨基 NH₂-CN 的钠盐或钙盐反

应, 生成二取代的氨基, 后者能水解并脱羧为仲胺。使用相转移催化剂时反应产率很高^[937]。R 基可以是伯烷基、仲烷基、烯丙基和苄基。1,ω-二卤代物生成环状的仲胺。

OS I, 23, 48, 102, 300, 488; II, 85, 183, 290, 328, 374, 397, 419, 563; III, 50, 148, 254, 256, 495, 504, 523, 705, 753, 774, 813, 848; IV, 84, 98, 383, 433, 466, 582, 585, 980; V, 88, 124, 306, 316, 434, 499, 541, 555, 608, 736, 751, 758, 769, 825, 883, 985, 989, 1018, 1085, 1145; VI, 56, 75, 104, 106, 175, 552, 652, 704, 818, 967; VII, 9, 152, 231, 358; 另见 OS II, 395; IV, 950; OS V, 121; OS I, 203。

10-45 胺的 N-芳基化

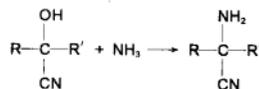
氨基-去-卤素(芳基)反应



胺与卤代芳烃的反应在绝大多数情况下都需要催化剂引发反应。有几种方法可以合成 N-芳基胺: 环己胺与 p-MeC₆H₄B(OH)₂ 和 Cu(OAc)₂ 反应, 生成 N-芳基胺的产率为 63%^[938]。卤代芳烃与胺在 Pd 催化剂^[939] 或 Ni 催化剂^[940] 的作用下也生成 N-芳基胺。氟代芳烃在 DMSO 体系中可与 KF-氧化铝和 18-冠-6 反应^[941]。氨基锂可与卤代芳烃直接反应^[942]。胺在 Pd 催化剂的作用下与 PH₂I⁺BF₄⁻ 反应生成 N-苯基胺^[943]。

10-46 氨基取代羟基的反应

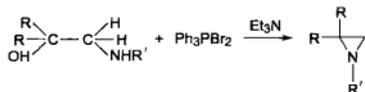
氨基-去-羟基反应



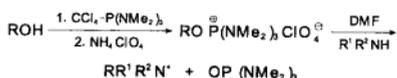
氰醇与氨反应可转化为胺。用伯胺和仲胺代替氨, 则分别生成仲氰胺和叔氰胺。更普遍的做法是将醛或酮直接转化为氰胺, 不经过分离氰醇这一步(见 16-51)。α-羟基酮(偶姻和苯偶姻)的反应类似^[944]。将仲醇与叠氮酸(HN₃)、偶氮二甲酸异丙酯(i-Pr-OOCN=NCOO-i-Pr) 和过量的 Ph₃P 在 THF 中反应, 然后用水或酸溶液处理, 可将伯醇或仲醇转化为胺 ROH → RNH₂^[945]。这是 Mitsunobu 反应(见 10-23)的一种。其它的醇到胺的 Mitsunobu 反应也曾见报道^[946]。伯醇和仲醇(但甲醇不行)与仲胺 R'²NH 和 (t-BuO)₃Al 在 Raney 镍催化下反应^[948], 可转化为叔胺 R'₂NR^[947]。由苯胺可生成仲胺 PhNHR。烯丙醇 ROH 与伯胺(R'NH₂) 或仲胺(R'₂NH) 在 Pt 或 Pd 络合物的作用下, 生成烯丙基仲胺(RNHR') 或烯丙基叔胺

(RNR'_2)^[949]。

β -氨基醇与二溴化三苯基磷在三乙胺的作用下反应,生成吡丙啉^[950]。连有OH的碳发生构型翻转,表明是 $\text{S}_{\text{N}}2$ 机理,其中 OPPh_3 是离去基团:



醇也可以通过间接的途径转化为胺^[951]。醇可先转化为高氯酸烷氧基磷,后者在DMF中不仅可将仲胺单烷基化,而且也能将伯胺单烷基化^[952]。



于是,仲胺和叔胺可通过这种方法高产率地制备。

N-甲基苯胺钠盐的HMPA溶液可用于将芳甲醚中的甲基断裂^[953]: $\text{ArOMe} + \text{PhNMe}^- \rightarrow \text{ArO}^- + \text{PhNMe}_2$ 。这种试剂也可使苄基断裂。在一个类似的反应中,芳甲醚中的甲基可在二苯基磷锂(Ph_2PLi)作用下裂解下来^[954]。这种反应对甲基醚非常有效,在同时存在乙基醚时显示了对甲基醚的高选择性。

OS II, 29, 231; IV, 91, 283; VI, 567, 788; VII, 501; 另见 OS I, 473; III, 272, 471。

10-47 转氨基反应

烷基氨基-去-氨基反应



当亲核试剂是伯胺的共轭碱时, NH_2^- 可作为离去基团。这种方法被用来制备仲胺^[955]。另一种方法是通过伯胺在Raney镍催化下^[957]于二甲苯中回流,可将伯胺转化为两个R基相同的仲胺($2 \text{RNH}_2 \rightarrow \text{R}_2\text{NH} + \text{NH}_3$ ^[956])。季铵盐与乙醇胺反应,可发生脱烷基化反应^[958]。



在该反应中,甲基相对于其它饱和烷基更容易脱落。Mannich碱(见16-15)和仲胺也会发生类似的反应,该反应的机理是消去-加成机理。另见19-5。

OS V, 1018。

10-48 转酰胺反应

烷基氨基-去-酰胺反应



有时需要将一个酰胺基替换为另一个酰胺

基,尤其是当连在N上的基团是用作保护基时^[658]。例如,*N*-Boc-2-苯乙胺(Boc是叔丁氧基羰基)与 $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ 和苄醇反应,生成的是*N*-Cbz(Cbz是苄氧羰基)衍生物^[959]。*N*-氨基甲酰胺与乙酐、 Bu_3SnH 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 反应,可被转化为*N*-乙酰胺^[960]。

在与此相关的反应中,乙酰胺与胺和氯化铝反应,生成*N*-乙酰胺^[961]。

10-49 重氮化合物将胺烷基化

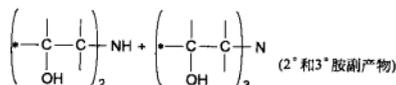
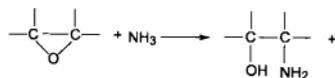
氢,二烷基氨基-去-重氮基-二取代反应



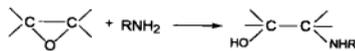
重氮化合物与胺的反应类似于10-15^[962]。胺的酸性不够强,因此反应需要催化剂。 BF_3 能将胺转化为 $\text{F}_3\text{B-NHR}'_2$ 络合物,从而使反应能够进行。氰化亚铜也可用作催化剂^[963]。最常用的底物是重氮甲烷^[655],这是一种将胺甲基化的方法。氨也可像胺一样发生这一反应,但与10-44的情况一样,得到的是伯、仲和叔胺的混合物。脂肪族伯胺生成的是仲胺和叔胺的混合物,而仲胺也可成功地被烷基化。伯芳胺也可发生此反应,但二芳基胺和芳基烷基胺的反应性很差。

10-50 环氧化物的胺化

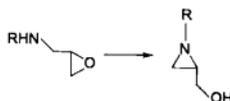
(3) OC-仲胺基-去-烷氧基反应



环氧化物与氨的反应是一种常规有用的制备 β -羟胺的方法^[964]。如果使用氨,主要生成的是伯胺,但也会生成一些仲胺和叔胺。一种非常有用的溶剂,乙醇胺,就是通过该方法制备的。另一种实现这种转化的方法见10-54。该反应在 α -BINOL的作用下,可被 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 催化,1,1'-二-2-萘酚衍生物可生成有高度不对称因素的氨基醇^[965]。一个改进方法是在10kbar的压力^[966]或1atm下^[967]使用 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 催化反应。也可以使用三氟甲基磺酸锂催化这一反应^[968]。伯胺与仲胺反应分别生成仲胺和叔胺^[969],例如:



有多种方法可将氨基甲基环氧化物转化为羟基甲吡丙啉^[970]:



环硫化物是一种可由多种方法原位生成的化合物,与环氧化物发生类似的反应生成 β -氨基硫醇^[971],而与吡丙啉反应生成1,2-二胺^[972]。三苯基膦与环氧化物类似地反应,生成的中间体可发生消除反应,最后得到的是烯炔(见 Wittig 反应,16-47)。

无 OS 参考资料,相关反应见 OS VI, 652.

10-51 氧杂环丁烷的胺化

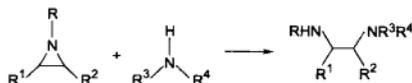
(4) OC-高仲胺基-去-烷氧基反应



由于环张力较小,氧杂环丁烷与亲核试剂的活性很差。但在某些条件下,胺可以打开氧杂环丁烷生成氨基醇。叔丁胺与氧杂环丁烷在 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 的作用下反应,生成3-羟基胺^[973]。四氟硼酸锂也可以用于这样的反应^[974]。

10-52 吡丙啉的胺化

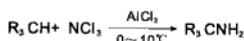
(3) NC-仲胺基-去-氨基烷基反应



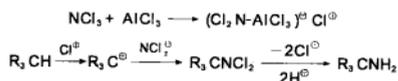
与环氧化物被胺开环生成羟胺一样,一些吡丙啉也能开环生成二胺。在 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 的作用下,胺与 N -甲苯磺酰基吡丙啉反应,生成相应的二胺^[975]。

10-53 烷烃的胺化

氨基-去-氯化反应或氯化反应



烷烃、芳基烷烃和环烷烃可被胺化,但只能在叔碳的位置上,这是通过与三氯化氮和氯化铝在 $0 \sim 10^\circ\text{C}$ 下反应实现的^[976]。例如, $p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{CHMe}_2$ 反应生成 $p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{CMe}_2\text{NH}_2$,甲基环戊烷反应生成1-甲基-1-氨基环戊烷,金刚烷反应生成1-氨基金刚烷,所有的反应产率都很好。由于没有很多其它的方法可制备叔烷基胺,这是一个非常有用的反应。合理的机理是 $\text{S}_\text{N}1$, H^- 是离去基团^[976]:

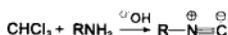


另见 12-11。

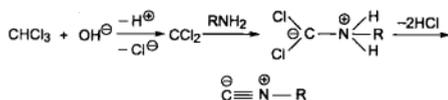
OS V, 35.

10-54 异腈的合成

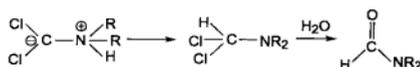
卤仿-异腈-转化反应



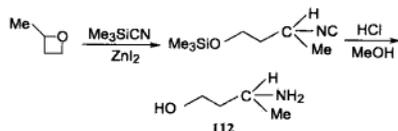
在碱性条件下与氯仿反应是检测脂肪族和芳香族伯胺的一种常用的方法,因为生成的异腈具有很强的恶臭。反应可能是 $\text{S}_\text{N}1\text{cB}$ 机理,二氯卡宾是反应中间体:



该反应也能用于制备异腈,但产率一般不高^[977]。有人改进了反应^[978]。当使用的是仲胺时,生成的加合物不能失去2mol的HCl,而是水解为 N,N -二取代的甲酰胺^[979]:



一种完全不同的制备异腈的方法是将环氧化物或氧杂环丁烷与氰基三甲基硅和碘化锌反应,例如^[980]:



产物可水解为羟胺(例如,112)。

OS VI, 232.

10.3.3.2 酰基碳被 NH_2 、 NHR 或 NR_2 进攻^[981]

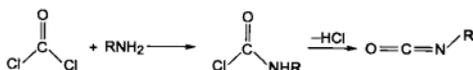
10-55 酰卤对胺的酰基化

氨基-去-卤素反应

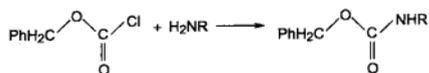


酰卤与氨或胺的反应是制备酰胺的非常常规的方法^[982]。该反应放热剧烈,必须小心控制,一般是通过冷却或稀释来完成。氨反应生成无取代的酰胺,伯胺反应生成 N -取代的酰胺,而仲胺反应生成 N,N -二取代的酰胺。芳胺可类似地酰化。有时加入碱溶液去结合释放出的HCl。与10-21中一样,这个过程被称为Schotten-Baumann方法。当使用的是有位阻的胺和/或酰氯时,活化的锌可以加快酰胺的形成^[983]。

胍和羟胺也可与酰卤反应,分别生成酰胍(RCONHNH_2)^[984]和羟氨酸(RCONHOH)^[985],这些化合物通常就是由这种方法制备的。当酰卤是光气时,脂肪的和芳香的伯胺都生成氯甲酰胺 ClCONHR ,它能失去HCl生成异氰酸酯 RN-CO ^[986]。



这是制备异氰酸酯最常用的方法之一^[987]。硫光气^[988]也可类似地反应,生成异硫氰酸酯。这个反应中可用更安全的三氯甲基氯甲酸酯(CCl_3OCOC)来替代光气^[989]。氯甲酸酯(ROCOCl)与伯胺反应,得到的是氨基甲酸酯($\text{ROCONHR}'$)^[990]。这种反应的一个例子是用苄基氯甲酸酯保护氨基酸和肽的氨基:



PhCH_2OCO 被称为苄氧羰基,常简称为Cbz或Z。还有一个有类似作用的重要基团是叔丁氧羰基 Me_3COCO ,可简称为*t*-Boc。它的氯化物 Me_3COCOC 是不稳定的,可以使用酸酐 $(\text{Me}_3\text{COCO})_2\text{O}$ 替代它,例如10-56中的一个反应。氨基通常通过转化为酰胺而得到保护。酰卤与氮化锂反应,生成*N,N*-二酰基酰胺(三酰基胺)^[991]:



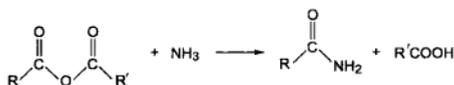
该反应通过四面体机理进行^[992]。

这个反应的一个新颖的改进是使用氮气作为酰胺中的氮源。苯甲酰氯与 TiCl_4/Li , $\text{Me}_3\text{SiCl}/\text{CsF}$ 和 N_2 反应,生成苯甲酰胺,产率77%^[993]。

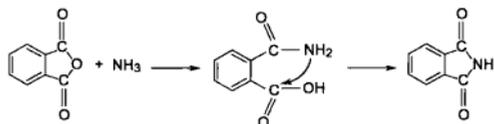
OS I, 99, 165; II, 76, 208, 278, 328, 453; III, 167, 375, 415, 488, 490, 613; IV, 339, 411, 521, 620, 780; V, 201, 336; VI, 382, 715; VII, 56, 287, 307; VIII, 16, 339; K, 559。另见 OS VI, 302。

10-56 酐对胺的酰基化

氨基-去-酰氧基-取代反应



这个反应的应用范围和反应机理^[994]与10-55类似,氨或伯胺、仲胺都能发生该反应^[995]。氨基酸用乙酸酐在超声下反应,可被*N*-酰基化^[996]。氨和伯胺也能生成酰亚胺,其中的两个酰基连在同一个*N*原子上。环酐尤其容易发生这样的反应,生成环酰亚胺^[997]。有时为了生成酰亚胺,需要严格控制温度^[998]。



该反应的第2步是酰胺氮进攻羧酸碳,要比第1步慢得多。有人使用无取代的酰胺和*N*-取代的酰胺来代替氨,也能发生反应。由于该反应

的另一个产物是 RCOOH ,这是一种在无水条件下“水解”酰胺的方法^[999]。

尽管甲酸酐不是稳定的化合物(参见第341页),胺也可以用甲酸和乙酸的混酐(HCOOCOMe)^[1000]或甲酸和乙酸酐的混合物甲酰化。用这些试剂不会生成乙酰胺。在仲胺和伯胺的混合物中,也可以只酰基化仲胺,这需要将它们转化为相应的盐,还须添加18-冠-6^[1001]。冠醚络合伯胺的盐,使其不能被酰基化,而仲胺盐不容易进入冠醚的空腔中,很容易就被酰基化了。

酐与芳基叠氮化合物在 Me_3SiCl 和 NaI 作用下反应,生成*N*-芳基酰亚胺^[1002]。

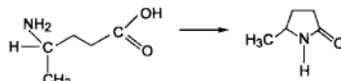
OS I, 457; II, 11; III, 151, 456, 661, 813; III, 5, 42, 106, 657; V, 27, 373, 650, 944, 973; VI, 1; VII, 4, 70; VIII, 132; 76, 123。

10-57 羧酸对胺的酰基化

氨基-去-羟基反应

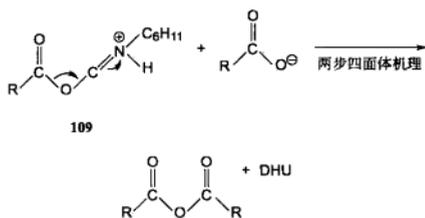


羧酸与氨或胺反应得到的是盐。氨、伯胺或仲胺的盐可高温分解为酰胺^[1003],但这种方法不如10-55、10-56和10-58方便,几乎没有合成价值^[1004]。内酰胺很容易由 γ -或 δ -氨基酸制备^[1005],例如:



这种内酰胺化的过程可被胰脂肪酶催化^[1006]。还原 ω -叠氮基羧酸可生成大环内酰胺^[1007]。

尽管羧酸与胺反应并不直接生成酰胺,但在体系中加入偶联试剂能使反应在室温或稍高于室温的条件下进行得到酰胺^[1008],反应产率很好,偶联试剂中最重要的是DCC。这种反应应用起来非常方便^[1009],在多肽合成中大量使用^[1010]。该反应的机理可能与10-23一样,形成了109。该中间体而后被另一分子 RCOO^- 进攻,生成酸酐 $(\text{RCO})_2\text{O}$,酸酐是与胺反应的实际物种:

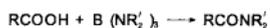


已从反应混合物中分离出了酸酐,分离出来

后还可用于酰基化胺^[1011]。其它的促进剂^[1012]还有 $\text{ArB}(\text{OH})_2$ 试剂^[1013]、 $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$ (TMS 是四甲基硅烷)^[1014]、 N,N' -羰基二咪唑 (110) (参见第 238 页), 它们的作用与反应 10-23 中的 POCl_3 ^[1015]、 TiCl_4 ^[1016]、分子筛^[1017]、Lawesson 试剂 (参见第 568 页)^[1018] 和 $(\text{MeO})_2\text{POCl}$ ^[1019] 差不多。某些二羧酸与芳香伯胺很容易反应, 生成酰胺。该反应中, 中间体是环酐, 胺实际上进攻的就是环酐^[1020]。羧酸能够与羧酸的酰胺 (交换反应)^[1021]、磺酸酰胺或磷酸的酰胺反应, 也可生成酰胺。例如^[1022]:



或者与三(烷基氨基)硼烷 $[\text{B}(\text{NHR}')_3]$ 或三(二烷基氨基)硼烷 $[\text{B}(\text{NR}'_2)_3]$ 反应^[1023], 或者与二(二有机氨基)镁试剂 $[(\text{R}_2\text{N})_2\text{Mg}]$ 反应^[1024], 亦可生成酰胺。



Merrifield 于 1963 年^[1025] 发现了一项重要的, 且之后用于多种多肽合成的技术^[1026], 这种技术称为固相合成或聚合物载体合成 (polymer-supported synthesis)^[1027]。采用的反应与普通的反应是一样的, 但其中一种反应物是固定于固相聚合物上的。例如, 要偶联两个氨基酸 (生成二肽), 可选用带 CH_2Cl 侧链的聚苯乙烯作为固相载体。其中一种氨基酸先用 tBoc 保护, 然后可以连到固相载体的侧链上。然后在 CH_2Cl_2 中用三氟乙酸将 Boc 基团水解掉, 第二种氨基酸就能在 DCC 或其它偶联试剂的作用下连到第一个氨基酸上。除掉第二个 Boc 基团后, 得到的就是固定在聚合物上的二肽。如果这种二肽就是所需的产物, 则可以使用多种方法将它从聚合物上切下来^[1028], 其中一种方法是与 HF 反应。如果需要得到更长的肽链, 通过重复前面所述的必须步骤, 可连接其它氨基酸。

聚合物载体技术的基本优势在于聚合物 (包括连在上面的所有链) 很容易从其它试剂中分离出来, 这是因为聚合物不溶于所使用的溶剂。过量的试剂、其它反应产物 (如 DHU)、副产物和溶剂本身很快就能被洗掉。聚合物 (如 104, 105 和 106) 的纯化很快, 也很完全。这个过程甚至可以自动完成^[1029], 在一天中可将六个或更多氨基酸连到肽链上。目前已经可买到商业化的多肽自动合成仪^[1030]。

虽然固相合成技术最初是用来合成肽链的, 目前大多也应用于此, 但它也能用于多糖和聚核苷酸的合成; 对于后者, 固相合成也几乎完全取

代了液相合成^[1031]。这种技术较少用于仅将两个分子连到一起的反应 (非重复性的合成), 但也有一些这方面的报道^[1032]。

OS I, 3, 82, 111, 172, 327; II, 65, 562; III, 95, 328, 475, 590, 646, 656, 768; IV, 6, 62, 513; V, 670, 1070; VIII, 241。另见 III, 360; VI, 263; VII, 68。

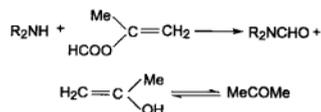
10-58 羧酸酯对胺的酰基化

氨基-去-烷氧基反应



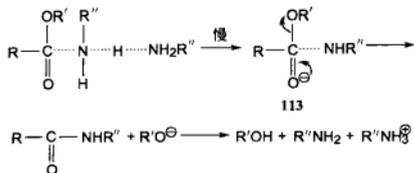
将羧酸酯转化为酰胺的反应非常有用, 使用适当的胺, 可制得无取代的、 N -取代的或 N,N -二取代的酰胺^[1033]。R 和 R' 可以是烷基或芳基。对硝基苯基是非常好的离去基团。三氟乙酸乙酯可选择性地与伯胺反应, 生成相应的三氟乙酰胺^[1034]。许多简单酯 (R = Me、Et 等) 的反应活性不高, 需要使用强碱性的催化剂^[1035], 也可用氟离子催化^[1036] 及高压^[1037]。氨基锂也用于将酯转化为酰胺^[1038]。 β -酮酯尤其容易发生该反应^[1039]。另一种方法中, 酯与氨基二甲基铝 ($\text{Me}_2\text{AlNRR}'$) 反应, 在温和的条件下生成酰胺, 反应产率很高^[1040]。这种试剂很容易由 Me_3Al 和 NH_3 或伯胺或仲胺或其盐反应制得。当分子中某个位置有活泼性取代基, 如伯卤代物时, 反应特别有效^[1041]。在胺存在下, 锡试剂如 $\text{Sn}[\text{N}(\text{TMS})_2]_2$ 也能将酯转化为酰胺^[1042]。该试剂也可将 β -氨基酯转化为 β -内酰胺^[1043]。通过电化学方法也能实现酯到酰胺的转变, 这需要在阴极室中通电^[1044]。

与 10-55 中一样, 酰肼和异羟肟酸可分别由羧酸酯与肼和羟胺反应制备。肼和羟胺的反应都要比氨和伯胺快得多 (α 效应), 参见第 217 页。亚氨酸酯 $\text{RC}(=\text{NH})\text{OR}'$ 生成脒 $\text{RC}(=\text{NH})\text{NH}_2$; 内酯与氨或伯胺反应生成内酰胺。内酰胺也可由 γ -和 δ -氨基酯分子内反应产生。甲酸异丙烯酯是伯胺和仲胺甲酰化反应中非常重要的化合物^[1045]。

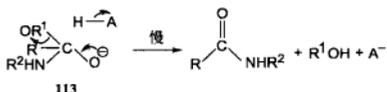


尽管相对于其它试剂, 用羧酸酯将胺酰基化的机理研究得更多, 但反应的详细机理仍不完全清楚^[1046]。大致上讲, 机理本质上似乎是 $\text{B}_{\text{AC}}2$ ^[1047]。在一般的碱性条件下, 反应通常是碱催化的^[1048], 研究表明质子在决速步被夺去, 反

应涉及两分子的胺^[1049]。

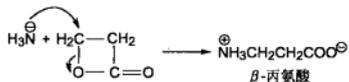


其它的碱, 如 H_2O 或 OH^- 可替代第二分子的胺。对于某些底物以及某些条件下, 尤其是 pH 值较低时, 113 的分解成了决速步^[1050]。该反应也能在酸性条件下进行, 此时反应就是酸催化的, 因此 113 的分解是决速步骤, 反应过程如下^[1051]:



HA 可以是 R^3NH_3^+ 或其它酸。化合物 113 上的 N 可以也可不必进一步质子化。即使是在碱性条件下, 也需要质子给体帮助离去基团离去。关于这一点的证据是, 在液氨中与 NR_2^- 的反应速率要比在水中与 NHR_2 的反应速率小, 显然这是因为在液氨中缺乏能将离去的氧原子质子化的酸^[1052]。

对于 β -内酯类的特殊例子, 分子中的小角张力是很重要的因素, 可以检测到烷-氧断裂的产物 ($\text{B}_{\text{AL}2}$ 机理, 与 β -内酯水解的情况类似, 10-10), 最终产物不是酰胺, 而是 β -氨基酸:



某些有空间位阻的酯也会得到类似的结果^[1053]。这类反应与 10-44 类似, 其中 OCOR 作为离去基团。

OS I, 153, 179; II, 65, 85; III, 10, 96, 108, 404, 440, 516, 536, 751, 765; IV, 80, 357, 441, 486, 532, 566, 819; V, 168, 301, 645; VI, 203, 492, 620, 936; VII, 4, 30, 41, 411; VIII, 26, 204, 528。另见 OS I, 5; V, 582; VII, 75。

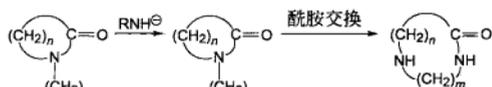
10-59 用酰胺酰基化胺

酰氨基-去-氨化



这是一个交换反应, 通常用铵盐进行反应^[1054]。离去基团一般是 NH_2 而不是 NHR 或 NR_2 , 故一级胺 (以其盐的形式) 是最常用的试剂。加入三氟化硼使之与离去的铵离子络合。有时中性的胺也能发生反应, 生成新的酰胺^[1055]。

此反应经常用于将尿素转化成取代的尿素^[1056]: $\text{NH}_2\text{CONH}_2 + \text{RNH}_3^+ \rightarrow \text{NH}_2\text{CONHR} + \text{NH}_4^+$ 。将 NR 取代的酰胺转化成 NR' 取代的胺路线如下: 首先与 N_2O 反应得到 N -亚硝基化合物, 然后再与伯胺 $\text{R}'\text{NH}_2$ 反应^[1057]。若在 N 上有一个含氨基的侧链, 则内酰胺能扩环成较大的内酰胺。强碱能将 NH_2 转化成 NH^- , 后者作为亲核试剂进攻, 通过酰胺交换扩环^[1058]。此反应的发现者称该反应为 Zip 反应, 因其行为与拉链 (zipper) 类似^[1059]。



在 10kbar 的压力下, 内酰胺能与胺反应生成 ω -氨基酰胺^[1060]。

OS I, 302 (但还要参见 V, 589), 450, 453; II, 461; III, 151, 404; IV, 52, 361; 另见 OS VII, 573。

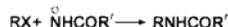
10-60 用其它羧酸衍生物酰基化胺

包括硫代羧酸 (RCOSH)、硫代羧酸酯 (RCOSR)^[1061]、酰氧基磷酸酯 [$\text{RCO}(\text{OR}')_2$]^[1062]、原硅酸酯 [$(\text{RCOO})_4\text{Si}$]、1,1,1-三卤代酮 (RCOX_3)^[1063]、 α -羰基腈、酰基重氮化物和烯醇化的酮 (见 Haller-Bauer 反应, 12-44) 在内的羧酸衍生物都能转化成酰胺。负载在高分子上的酰基衍生物能被三丁基乙烯基锡、三氟乙酸、 AsPh_3 和钨催化剂转化成酰胺^[1064]。可以发生这一反应的高分子——氨基树脂自身就是胺的来源。

OS III, 394; IV, 6, 569; V, 160, 166; VI, 1004。

10.3.3.3 NHCOR 进攻

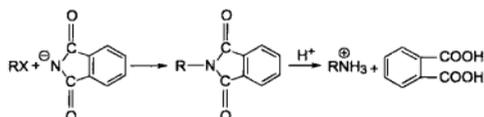
10-61 酰胺及酰亚胺的 N -烷基化或 N -芳基化 酰氨基-去-卤素反应



酰胺是很弱的亲核试剂^[1065], 远不足以进攻卤代烷, 所以必须先将其转化成共轭碱。通过这种方法, 无取代的酰胺能转化成 N -取代的酰胺, N -取代的酰胺能转化成 N,N -二取代的酰胺^[1066]。硫酸酯和磺酸酯也能作底物。三级底物通常发生消去反应。O-烷基化有时是副反应^[1067]。酰胺和磺酰胺都已在相转移催化条件下烷基化^[1068]。内酰胺能以类似的过程烷基化。焦

谷氨酸乙酯 (5-乙氧羰基-2-吡咯烷酮) 和相应的内酰胺先与 NaH 反应 (短间接接触), 然后再与卤化物作用, 就能转化成 *N*-烷基衍生物^[1066]。2-吡咯烷酮的衍生物也能通过类似的过程烷基化^[1070]。用醛在催化氢化的条件下能将内酰胺还原烷基化^[1071]。*N*-芳基内酰胺能用 Ph_3Bi 和 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 制得^[1072]。

将卤化物转化成一级胺的 Gabriel 合成法^[1073]就是基于此类反应: 用邻苯二甲酰亚胺钾处理卤化物, 然后将产物水解 (10-11):



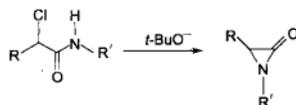
很显然这样得到的一级胺不会受到二级和三级胺的污染 (不像反应 10-44)。反应通常相当慢, 但可通过使用极性非质子溶剂如 DMF^[1074] 或冠醚^[1075] 等方法方便地使其加速。邻苯二甲酰亚胺的水解, 无论是在酸催化还是在碱催化条件下 (反应更常用酸催化) 都很缓慢, 故一般采用其它更好的过程。常见的是 Ing-Manske 过程^[1076], 即邻苯二甲酰亚胺与胍共热, 发生交换反应^[1077]。此外也有其它的方法, 如在 THF 或丙酮溶液中使用 Na_2S ^[1078], NaBH_4 -2-丙醇处理后再加乙酸^[1079], 以及用 40% 的甲胺水溶液均可^[1080]。*N*-芳基酰亚胺能用 $\text{ArPb}(\text{OAc})_3$ 和 NaH 制得^[1081]。

N-烷基酰胺或酰亚胺也能从醇开始制备, 用等摩尔量的酰胺或酰亚胺、 Ph_3P 、偶氮二甲酸二乙酯 ($\text{EtOOCN}=\text{NCOOEt}$) 在室温下与醇反应即可 (Mitsunobu 反应, 参见第 238 页)^[1082]。类似的反应是将醇与 $\text{ClCH}=\text{NMe}_2^+\text{Cl}^-$ 反应, 然后依次用邻苯二甲酰亚胺钾和胍处理, 得到胺^[1083]。

Gabriel 反应还有另一种改进, 该反应中卤化物转化成一级胺的产率较高, 其过程是用强碱胍处理卤化物, 然后碱性水解^[1084]。除此之外还有许多其它的过程^[1085]。

酰胺能被偶氮化合物烷基化, 如同 10-49 一样。磺酰胺盐 (ArSO_2NH^-) 可用来进攻卤化物制备 *N*-烷基磺酰胺 (ArSO_2NHR), 此物质能进一步烷基化成 $\text{ArSO}_2\text{NRR}'$ 。后者的水解是制备二级胺的好方法。二级胺还可以通过在冠醚的协助下, 先烷基化 F_3CCONHR (其中 R 是烷基或芳基), 再将得到的 $\text{F}_3\text{CCONR}'$ 水解来制备^[1086]。

分子内 *N*-烷基化已被用于制备高张力的 α -内酰胺^[1087]。



OS I, 119, 203, 271; II, 25, 83, 208; III, 151; IV, 810; V, 1064; VI, 951; VII, 501.

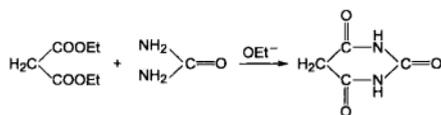
10-62 酰胺和酰亚胺的 *N*-酰基化

酰氨基-去-卤化反应



酰亚胺可通过酰胺或其盐进攻酰卤、酸酐和羧酸或羧酸酯而制得^[1088]。制备非环酰亚胺最好的方法是酰胺在 H_2SO_4 的催化下与酸酐在 100°C 下反应^[1089]。在低温及吡啶的存在下, 酰氯与酰胺以 2:1 的摩尔比混合, 产物是 *N,N*-二酰基酰胺 [$(\text{RCO})_2\text{N}$]^[1090]。

本反应经常用于制备尿素的衍生物, 一个重要的例子是巴比妥酸的制备^[1091]:



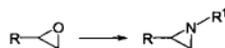
当底物是草酰氯而另一种试剂是无取代的酰胺时, 则能生成酰基异氰酸酯。“正常”的产物 (RCONHCOCOCl) 却没有出现, 或者一旦形成就迅速脱去 CO 和 HCl ^[1092]。

OS II, 60, 79, 422; III, 763; IV, 245, 247, 496, 566, 638, 662, 744; V, 204, 944.

10.3.3.4 其它氮亲核试剂

10-63 由环氧化物生成吖丙啶

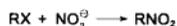
氨基-去-烷氧基反应



从相应的环氧化物能直接得到在合成很重要的吖丙啶。在 ZnCl_2 的存在下, 环氧化物与 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{NPh}$ 反应得到 *N*-苯基吖丙啶^[1093]。

10-64 硝基化合物的生成^[1094]

硝基-去-卤素反应

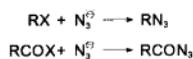


亚硝酸钠可用于与一级或二级溴化物或碘化物反应制备硝基化合物, 但这一反应的应用范围狭窄。亚硝酸银只能与一级溴化物或碘化物反应生成硝基化合物。在所有这些反应 (10-33) 中, 都会生成亚硝酸酯这一重要副产物, 如果二级或三级卤代物与亚硝酸银反应, 则亚硝酸酯就成了主产物 (通过 $\text{S}_{\text{N}}1$ 途径)。

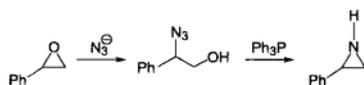
OS I, 410; IV, 368, 454, 724.

10-65 叠氮化物的形成

叠氮-去-卤素反应



烷基叠氮化物可由合适的卤代物与叠氮离子反应得到^[1095]。亦有使用相转移催化^[1096]、超声促进反应^[1097]和使用活化的黏土^[1098]作为载体。也有使用其它离去基团的^[1099]，如 OH^[1100]、OMs、OTs^[1101]和 OAc^[1102]。环氧化物与 NaN₃、SnCl₂/Mg 及 NaN₃^[1103]、TMSN₃ 和 Ph₃SbOH^[1104]或 SmI₂^[1105]、或 (*i*-Bu)₂AlHN₃Li^[1106]反应生成 β-叠氮醇，此化合物很容易转化成吡丙啶^[1107]，例如：



该转化是由光活性的 1,2-二醇 (由 15-46 制得) 制备光活性的吡丙啶的关键步骤^[1108]。这一过程中甚至连氢都可以作为离去基团。在 DDQ (参见第 719 页) 的存在下，苯甲基卤化物与 HN₃ 在 CHCl₃ 中反应，卤原子能被取代^[1109]。

三级烷基叠氮化物可通过在 CS₂^[1110] 中混合搅拌三级氯代烷和 NaN₃ 和 ZnCl₂ 制得，还可用 NaN₃ 和 CF₃COOH^[1111] 或 HN₃ 和 TiCl₄^[1112] 或 BF₃^[1113] 处理三级醇来制备。酰基叠氮化合物，可用于 Curtius 反应 (见 18-14)，能简单地通过酰卤、酸酐^[1114]、酯^[1115] 或其它羧酸衍生物通过类似反应制得^[1116]。酰基叠氮化合物也能用 SiCl₄/NaN₃/MnO₂^[1117] 或 TMSN₃/CrO₃ 处理酸酐制得^[1118]。

OS III, 846; IV, 715; V, 273, 586; VI, 95, 207, 210, 910; VII, 433; VIII, 116; IX, 220; X, 378; 另见 OS VI, 206.

10-66 异氰酸酯和异硫氰酸酯的形成

异氰酸基-去-卤素反应

异硫氰酸基-去-卤素反应



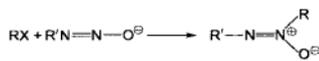
若试剂是硫氰酸根离子，则 S-烷基化就是重要的副反应 (10-43)，不过氰酸根离子事实上只进行 N-烷基化^[492]。用硝基氨基钠 (NaN₂CN) 和间氯苯甲酸处理一级卤代烷，然后再加热其产物 RN(NO₂)CN，可将卤代烷转化成异氰酸酯^[1119]。卤代烷在乙醇的存在下与 NCO⁻ 反应，可直接生成氨基甲酸酯 (参见

16-7)^[1120]。酰卤能生成相应的酰基异氰酸酯和异硫氰酸酯^[1121]。关于异氰化物的形成见 10-111。

OS III, 735.

10-67 氧化偶氮化合物的形成

烷基-NNO-氧化偶氮基-去-卤素反应



114

卤代烷和烷基重氮酸盐^[1141] 的反应能生成烷基氧化偶氮化合物^[1122]。R 和 R' 可以相同，也可以不同，但是却不能是芳基或三级烷基。反应具有区域选择性，只能得到图示的异构体。

10.3.4 卤素亲核试剂^[1123]

10.3.4.1 进攻烷基碳

10-68 卤素交换

卤素-去-卤素反应



卤素交换反应，有时称 Finkelstein 反应，是一个平衡过程，但通常可以使平衡移动^[1124]。此反应常用于制备碘化物和氟化物。碘化物可通过溴化物和氯化物制备，这有赖于除了碘化钠以外，溴化钠和氯化钠都不溶于丙酮这一优势，但那个氯代烷或溴代烷与碘化钠的丙酮溶液反应时，由于溴化钠和氯化钠的析出可使平衡移动。由于反应是 S_N2 机理，所以一级卤代烷的反应比二级三级要成功得多，碘化钠的丙酮溶液可用于检测氯化物和溴化物。在 ZnCl₂ 的催化下，用过量的 NaI 的 CS₂ 溶液处理三级氯代烷，能使其转化成碘化物^[1125]。用 KI 和溴化镍-锌催化剂^[1126] 处理溴乙烯能得到构型保持的碘乙烯，用 KI 和 CuI 在热 HMPA 中也能进行此反应^[1127]。

氟化物^[1128] 的制备是通过其它卤化物与众多氟化试剂中的任意一种反应^[1129]，其中包括无水 HF (仅适用于活性高的苯甲基或烯丙基底物)、AgF、KF、HgF₂、Et₃N · 2HF^[1130]。上述反应的平衡之所以移动，是因为氟代烷一旦生成，由于离去基团氟的离去能力很弱，所以逆反应的趋势极小。相转移催化剂在利用交换反应制备氟化物和碘化物时十分有效^[1131]。

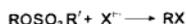
一级氯代烷能转化成溴化物，其试剂可为溴乙烷、N-甲基-2-吡咯烷酮和催化量的 NaBr^[1132]、相转移催化条件和 LiBr^[1133]、Bu₄N⁺ Br⁻^[1134]。一级溴代物在热的 DMF 中与 TMSCl/咪唑反应能转化成氟化物^[1135]。对二级和三级氯代烷，在 CH₂Cl₂ 中与过量的气态 HBr 和无水 FeBr₃ 催化

剂反应, 产率很高(此过程也成功应用在氯化物-碘化物的转化中)^[1136]。氯代烷或溴代烷能由碘代烷在硝酸存在下与 HCl 或 HBr 反应得到, 硝酸的作用是离去的 I⁻氧化成 I₂^[1137]。用 PCl₅ 在 POCl₃ 中处理一级碘代烷, 能得到溴氯化物^[1138]。氯代烷和氯代烷与相应的过量的 HX 共热, 即能转化成溴化物和碘化物(氯代烷也可以转化为氯代烷)^[1139]。

OS II, 476; IV, 84, 525; VII, 486; K, 502.

10-69 由硫酸酯和磺酸酯生成卤代烷

卤素-去磺酰氧基-取代, 等

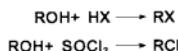


硫酸酯、甲基苯磺酸酯及其它硫酸酯和磺酸酯可被任何一种卤素离子转化成卤代烷^[1140]。在 HMPA 中, 甲基苯磺酸新戊酯能与 Cl⁻、Br⁻ 或 I⁻ 反应而不发生重排^[1141]。类似地, 在同样的溶剂中, 甲基苯磺酸烯丙酯与 LiCl 反应, 能转化成氯化物而无烯丙基重排^[1142]。无机酯是醇与 SOCl₂、PCl₅、PCl₃ 等反应生成卤代烷过程中的中间体(10-70), 但很可能分离得到。

OS I, 25; II, 111, 404; IV, 597, 753; V, 545.

10-70 由醇形成卤代烷

卤素-去-羟基反应



醇能在几种试剂的作用下转化成卤代烷^[1143], 其中最常用的是氢卤酸 HX 和无机酸卤化物, 如 SOCl₂^[1144]、PCl₅、PCl₃、POCl₃ 等^[1145]。氢溴酸用于制溴代烷^[1146], 氢碘酸用于制碘代烷。这些试剂通常是通过卤离子和一种酸如磷酸或硫酸原位反应制得。使用 HI 有时会导致碘代烷被还原成烷烃(10-79), 并且如果底物是不饱和的, 则可能连双键一并还原^[1147]。此反应可用于制备一级、二级、三级卤代烷, 但是异丁醇或新戊醇这样类型的醇会生成大量的重排产物。三级氯化物很容易由浓 HCl 制得, 但是一级和二级醇与 HCl 反应缓慢, 故需催化剂, 通常用氯化锌^[1148]。在 HMPA 中用 HCl 处理一级醇能得到氯化物, 反应产率很高^[1149]。反应使用无机酸氯化物, 如 SOCl₂、PCl₃ 等, 生成一级、二级、三级卤代烷时观察到的重排产物比用 HCl 时少得多。简单地将醇与碘共热即能得到碘化物^[1150]。

类似的溴化物和碘化物, 特别是 PBr₃, 也被用于该反应。但是它们较昂贵, 故使用得不如

HBr 和 HI 广泛, 不过其中一些试剂也可原位制得(如, PBr₃ 可由磷和溴原位反应制得)。溴化物能由与在掺杂的 K-10 高岭土上的 NaBr 反应^[1151]制得, 碘化物通过与在 KSF-黏土上的 NaI 反应得到^[1152], 以上反应均需要微波辐照。如果分子中还有另一个可被进攻的仲碳原子, 则二级醇即使与 PBr₃、PBr₅ 和 SOBr₂ 作用, 还是会生成重排的溴代物; 于是 3-戊醇会生成 2-溴戊烷和 3-溴戊烷。这种重排能通过转化成磺酸酯, 而后采用 10-69 中提到的方法避免即转化成磺酸酯^[1153], 或使用相转移催化剂^[1154]。三级醇在 0°C 下与 BBr₃ 反应, 可转化成溴化物^[1155]。氢氟酸通常不用于将醇转化成氟代烷^[1156], 获得氟代烷的最重要的试剂就是市售的二乙基氨基三氟化硫(Et₂NSF₃)(DAST)^[1157], 它能在温和的条件下将一级、二级、三级、烯丙基以及苯甲基醇转化成氟化物, 反应产率很高^[1158]。氟化物也能通过醇与 SF₄^[1159]、SeF₄^[1160]、TsF₃^[1161] 反应制得, 也能间接地将醇先转化成硫酸酯或甲基苯磺酸酯, 再进行其它反应(10-69)。

一级、二级、三级醇在多氟化氢-吡啶溶液中与合适的 NaX、KX、NH₄X 反应, 能被转化成四种卤化物中的任何一种^[1162]。此方法甚至还适用于卤代新戊烷。一种能将新戊醇转化成新戊基氯的试剂是 PPh₃-CCl₃CN, 反应产率高达 95%^[1163]。

还有其它可用的试剂^[1164], 如: (RO)₃PRX^[1165] 和 R₃PX₂(由 R₃P 和 X₂ 反应制得)^[1166], 对一级(包括新戊基)、二级、三级卤化物制备的产率很高, 反应没有重排^[1167]; MeSiCl 和 BiCl₃^[1168]; 或者简单地将 Me₃SiCl 溶于 DMSO^[1169]; Me₂SBr₂^[1170](由 Me₂S 和 Br₂ 反应制得); 以及 PPh₃ 和 CCl₄^[1171](或 CBr₄) 的混合物^[1172]。



最后一种方法能将烯丙醇^[1173]转化成相应的卤化物, 而没有烯丙基重排^[1174], 并且能将环丙基甲醇转化成卤化物而不开环^[1175]。一种针对苯甲醇和烯丙醇的简单方法(不导致烯丙基重排)是采用 NCS 或 NBS 及甲硫醇^[1176]。此方法的独特之处在于, (Z)-HOCH₂CH₂CM₂=CHCH₂OH 反应得到 (Z)-HOCH₂CH₂CM₂=CHCH₂Cl 的转化产率为 87%。只有烯丙位的 OH 参与反应。烯丙醇和苯甲醇也可与 Na-BF₃ 乙醚络合物^[1177] 反应转化成溴化物或碘化物, 或与 AlI₃ 反应转化成碘化物^[1178]。

当反应试剂是 HX 时, 其机理是 S_N1cA 或 S_N2cA ; 也就是说, 离去基团并非 OH^- , 而是 OH_2 (参见第 218 页)。在其它试剂的作用下的离去基团亦非 OH^- , 因为此时醇首先被转化成无机酸酯, 例如与 $SOCl_2$ 反应形成 $ROSOCI$ (10-33), 故离去基团是 $OSOCI^-$ 或类似的基团 (10-69)。反应机理可能是 S_N1 或 S_N2 , 在 $ROSOCI$ 情况下, 反应机理是 S_N1 (参见第 206 页)^[1179]。

OS I, 25, 36, 131, 142, 144, 292, 294, 533; II, 91, 136, 159, 246, 308, 322, 358, 399, 476; III, 11, 227, 370, 446, 698, 793, 841; IV, 106, 169, 323, 333, 576, 681; V, 1, 249, 608; VI, 75, 628, 634, 638, 781, 830, 835; VII, 210, 319, 356; VIII, 451。另见 OS III, 818; IV, 278, 383, 597。

10-71 由醚形成卤代烷

卤素-去-烷氧基反应



醚与浓 HI 或 HBr 共热就会发生醚键断裂^[1180]。使用 HCl 的尝试很少能成功^[1181], 用 HBr 的反应比用 HI 慢得多, 不过 HBr 仍然是极好的试剂, 因为副反应较少。也有人使用相转移催化技术^[1182]。二烷基醚以及烷基芳基醚都能够断裂, 其中后者是烷-氧键断裂。如 10-70, 实际的离去基团不是 OR'^- , 而是 HOR' 。烷基芳基醚断裂通常得到卤代烷和酚, 但是二烷基醚没有类似的一般规则。通常两侧都会断裂, 得到两种醇和两种卤代物的混合物。但是甲基醚通常断裂生成碘甲烷或溴甲烷。过量的 HI 或 HBr 可将生成的醇也转化成卤代烷, 所以二烷基醚 (不包括烷基芳基醚) 可转化成 2mol 卤代烷。此过程经常发生, 所以得到的产物是两种化合物而并非四种。环醚 (一般是 THF 的衍生物) 可类似地断裂 (见 10-72, 环氧化物)。用乙酰氯和 $ZnCl_2$ 处理 2-甲基四氢呋喃, 通常能得到 *O*-乙酰基-4-氯-1-戊醇^[1183]。醚亦可被 Lewis 酸所断裂, 如 BF_3 、 BCl_3 、 Me_2BBr ^[1184]、 BBr_3 ^[1185] 或 $AlCl_3$ ^[1186]。此时, OR 的离去得到 Lewis 酸的协助, 其中生成的复合物如下:



Lewis 酸也可与酰卤联用。NaI- BF_3 乙醚络合物对醚的断裂具有选择性: 苯基醚 > 烷基甲基醚 > 芳基甲基醚^[1187]。

二烷基醚和烷基芳基醚能被三甲基碘硅烷分解^[1188]: $ROR' + Me_3SiI \rightarrow RI + Me_3SiOR'$ ^[1189]。另一种得到同样产物、但较方便和便宜的方法是

用三甲基氯硅烷和 NaI 的混合物^[1190]。烷基芳基醚还能与 LiI 反应, 生成碘代烷和酚盐^[1191], 反应与 10-73 类似。二溴三苯基膦烷 (Ph_3PBr_2) 可将二烷基醚分解成 2mol 溴代烷^[1192]。

与此有密切联系的反应是氧鎓盐的断裂。



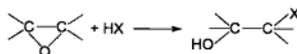
对这些底物, 无需 HX, X 可为四种卤离子中的任意一种。

用 Ph_3PBr_2 ^[1193]、 Ph_3P-CBr_4 ^[1194] 或 BBr_3 ^[1195] 处理叔丁基二甲基硅醚 ($ROSiMe_2CMe_3$) 能将其转化成溴化物 (RBr)。将醇转化成此类硅醚可用于保护羟基^[1196]。

OS I, 150; II, 571; III, 187, 432, 586, 692, 753, 774, 813; IV, 266, 321; V, 412; VI, 353。另见 OS III, 161, 556。

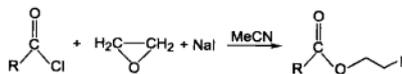
10-72 环氧化物形成卤代醇

(3) OC-二级-卤素-去-烷氧基反应



这是 10-71 的特例, 常用于制备卤代醇。与开链醚以及大环醚的情况不同, 许多环氧乙烷与四种卤氢酸均能反应, 不过简单的脂肪族和环烷基环氧化物与 HF ^[1197] 的反应不甚成功^[1198]。氢氟酸能与刚性的环氧化物反应, 如类固醇体系中的环氧。若反应试剂是多氟化氢-吡啶, 则上述反应对简单环氧化物^[1199] 也能进行。环氧化物到氟代醇的转化也能通过与 SiF_4 和叔胺反应实现^[1200]。氯代、溴代、碘代醇^[1201] 能通过环氧化物与 Ph_3P 和 X_2 ^[1202]、与 $SnCl_2/Mg$ ^[1203]、与大孔树脂-15 上的 $LiBr$ ^[1204]、与 $TiCl_4-LiCl$ ^[1205]、与 $SiCl_4$ 和 $HM-PA$ ^[1206]、以及与三甲基氯硅烷和磷杂二茂铁的反应制得^[1207]。环氧化物与在硅胶上的 LiI 反应, 可制碘代醇^[1208]。用 $SOCl_2$ 和吡啶^[1209], 或 Ph_3P 和 CCl_4 ^[1210] 处理环氧化物, 能直接得到 1,2-二氯化物。此反应分为两步: 首先生成卤代醇, 之后卤代醇又被卤化试剂转化成二卤代物 (10-70)。两个碳原子上均发现构型翻转, 与预测相符。用手性试剂 *B*-卤代二松莪烷基硼烷 (见 15-16) 与内消旋的环氧化物反应能对映选择性地开环, 其中卤素可为 Cl、Br 或 I ^[1211]。

酰氯在 NaI 的存在下, 与乙烯氧化物反应, 生成 2-碘乙醇酯^[1212]。



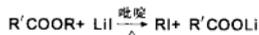
酰氯在 $Eu(dpm)_3$ ^[1213] 或 YCp_2Cl ^[1214] (Cp 是

环戊二烯基)的催化下与环氧化物反应,生成氯代酯。与此相关的是环硫化物生成 2-氯硫酯的反应^[1215]。氮杂环丙烷能被 $MgBr_2$ 开环,生成 2-卤代胺,反应类似^[1216]。

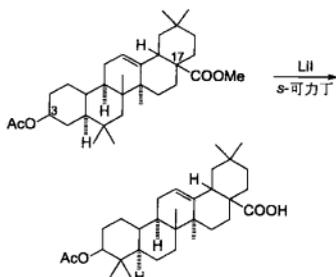
OS I, 117; VI, 424; IX, 220.

10-73 碘化锂裂解羧酸酯

碘-去-酰氧基-取代



当 R 是甲基或乙基时,羧酸酯与碘化锂在吡啶或更高沸点的胺中回流就能被裂解^[1217]。此反应很有价值,可用于对酸或碱敏感的分子(因此无法使用反应 10-10),或在分子中有两个及更多酯基而欲选择性地断裂其中之一的情况。例如, O-乙酰基石竹素甲酯与 LiI 在 *s*-可力丁(*s*-2,4,6-三甲基吡啶)中回流,只有 17-酰甲基基断裂, 3-乙酰基不受影响^[1218]。酯 $RCOOR'$ 和内酯都能在 Me_3SiCl 和 NaI 混合物作用下断裂,生成 $R'I$ 和 $RCOOH$ ^[1219]。



10-74 重氮酮到 α -卤代酮的转化

氢, 卤素-去-重氮基-二取代



用 HCl 或 HBr 处理重氮酮时,能得到 α -卤代酮,但是 HI 不发生此反应,因其将产物还原成甲基酮(10-87)。 α -氟代酮能通过多氟化氢-吡啶中加入重氮酮而制得^[1220]。此方法对重氮烷亦可。

在上述溶剂中, α -氨基酸在室温下被重氮化得到 α -氟代羧酸^[1221]。如果反应在过量 KCl 或 KBr 存在下进行,相应地得到的却是 α -氟代或 α -溴代酸^[1222]。

OS III, 119.

10-75 胺到卤化物的转化

卤素-去-氨基化



一级脂肪胺转化^[1223]成卤代烷可通过:(1)先转化成 $RNTs_2$ (参见第 218 页),再在 DMF 中

用 I^- 或 Br^- 处理^[372],或先转化成 $N(Ts)-NH_2$ 衍生物,再用 NBS 在光解条件下处理^[1224];(2)用亚硝酸叔丁基酯和金属卤化物如 $TiCl_4$ 在 DMF 中重氮化^[1225];或(3)Katritzky 吡啶鎓-吡啶盐方法(参见第 218, 240 页)^[1226]。用 HBr 处理二级和三级芳胺,烷基会脱落,与 10-71 类似,例如^[1227],



三级脂肪胺也能被 HI 分解,但是很少得到有用的产物。三级醇能与氯甲酸苯酯反应^[1228]: $R_3N + ClCOOPh \rightarrow RCl + R_2NCOOPh$ 。氯甲酸 α -氯乙醇酯能发生类似反应^[1229]。加热季铵盐有可能生成卤代烷: $R_4N^+X^- \rightarrow R_3N + RX$ ^[1230]。

OS VII, 119; 另见 OS I, 428.

10-76 三级胺到氰基胺的转化: von Braun 反应

溴-去-二烷基氨基-取代



von Braun 反应包括三级胺在溴化氰的作用下断裂,生成溴代烷和二取代的氰脒,这一反应可应用于多种三级胺^[1231]。通常脱落的 R 基团是能生成最活泼卤代烷的那个基团(如苯甲基或烯丙基)。对于简单的烷基,最小的基团最易离去。胺上的一、两个基团可以是芳基,但芳基不会脱去。环胺通常可发生这一反应。二级胺也能进行此过程,但是结果通常不好^[1232]。

本反应机理是由两个连续的亲核取代反应组成,三级胺作为第一个亲核试剂,释放出的溴离子是第二个亲核试剂:



现已捕捉到中间体 *N*-氰基溴化铵,其结构已由化学、分析和光谱数据所确定^[1233]。反应中的 $BrCN$ 被称为反扑试剂(counterattack reagent),即一种试剂在一个烧杯中实现所需的两种转化,生成产物^[1234]。

OS III, 608.

10.3.4.2 进攻羰基碳

10-77 由羧酸形成酰卤

卤素-去-羟基反应



能将醇转化成卤代烷(10-70)的无机酸卤化物亦能将羧酸转化成酰卤^[1235]。这一反应是制备酰氯的最好也是最常用的方法。溴化物和碘化物^[1236]也能由此方法制得,但不常见。酰溴可用 BBr_3 于氧化铝上制得^[1237]。氯化亚砷^[1144]是最好

的氯化试剂, 因为生成的另一种产物是气体, 所以酰氯很容易分离, 不过 PX_3 和 PX_5 也较常用^[1238]。卤化氢不能发生此反应。有一种非常温和的过程与 10-70 类似: 酸与 Ph_3P 在 CCl_4 中反应得到酰氯, 此时没有酸性副产物生成^[1239]。酰氯可由羧酸与氰尿酸酰氯反应制得^[1240]。有时羧酸盐也能用作底物。酰卤也能参与交换反应:



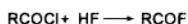
反应中间体可能是酸酐。这是一个平衡反应, 必须使其向所需的方向移动。草酰氯和草酰溴一般用作酰卤化试剂, 这是因为草酸可分解成 CO 和 CO_2 , 平衡则向生成另一种酰卤的方向移动。

OS I, 12, 147, 394; II, 74, 156, 169, 569; III, 169, 490, 547, 555, 613, 623, 712, 714; IV, 34, 88, 154, 263, 339, 348, 554, 608, 616, 620, 715, 739, 900; V, 171, 258, 887; VI, 95, 190, 549, 715; VII, 467; VIII, 441, 486, 498.

10-78 由羧酸衍生物生成酰卤

卤素-去-酰氧基-取代

卤素-去-卤素反应



这些反应是制备酰氯的最重要的反应^[1241]。与多氟酸-吡啶溶液^[1162]或 $-10^\circ C$ 的液态 HF 反应, 能使酰氯和酸酐转化成酰氯^[1242]。甲酰氯是一种稳定的化合物, 就是通过后一种过程用甲酸和乙酸的混合酸酐制得的^[1243]。酰氯在乙酸中与 KF 反应^[1244] 或与 $DAST$ 反应也能得到酰氯^[1245]。酯和酸酐能与 10-77 中提到的无机酸氧化物反应生成酰卤, 但这一反应对酰氯不适用。 Ph_3PX_2 ($X=Cl$ 或 Br) 也能发生这一反应^[1246], 但是很少用。卤素交换能以类似的方式进行。卤代烃的卤素交换反应中, 总是使用酰氯制备酰溴和酰碘, 因为酰氯比后两者远远容易得到^[1247]。

OS II, 528; III, 422; V, 66, 1103; IX, 13; 另见 OS IV, 307.

10.3.5 氢亲核试剂

这部分的反应 (10-79 ~ 10-91) 是还原反应, 本应在第 19 章中讨论。之所以在此讨论, 是因为这些反应都涉及到氢取代一个离去基团, 并且通常进攻的亲核试剂是氢负离子。当然, 此部分中的反应并非都是真正的亲核取代, 其中一些反应包括不止一种机理, 这取决于试剂和反应条件。若碳-杂原子键由于催化氢化而断裂, 则反应称氢解反应 (hydrogenolysis)。

10.3.5.1 进攻羰基碳

10-79 卤代烷的还原

氢-去-卤素反应 或 脱卤反应



这种反应的还原剂很多^[1248], 最常用的是氢化铝锂 ($LiAlH_4$)^[1249]。这种试剂能将几乎所有的卤代烷还原, 包括乙烯基的、桥头碳上的和环丙基的^[1250]。使用氧化铝锂还原, 能在有机化合物中引入氘。另一种更强的还原剂, 据报道是已知最强的 S_N2 亲核试剂, 是三乙基硼氢化锂 ($LiEt_3BH$)。此试剂能很快地还原一级、二级、烯丙基、苯甲基以及新戊基的卤化物, 但不能还原三级 (发生消去反应) 和芳基卤代烷^[1251]。另一种强还原剂是三甲基氢化铝锂, $[LiAlH(OMe)_3]$ 和 CuI 的混合物, 它能还原一级、二级、三级、烯丙基、乙烯基、芳基及新戊基卤代物^[1252]。 $NaBH_4$ 是一种温和的还原剂, 它在极性非质子溶剂, 如 Me_2SO 、 DMF 或环丁砜中使用^[1253], 在室温或更高的温度下, 它能还原一级、二级及部分三级^[1254] 卤代烷, 产率较高, 且不影响分子中的其它基团, 如 $COOH$ 、 $COOR$ 、 CN 等^[1255], 而这些基团都能被 $LiAlH_4$ 还原。在金属催化剂如 $Ni(OAc)_2$ 存在下, 硼氢交换树脂也是一种有效的还原剂^[1256]。其它的还原剂^[1257] 包括: 锌 (与酸或碱共同作用); $SnCl_2$; 三(三甲基硅烷基)硅烷、 $(Me_3Si)_3SiH-NaBH_4$ ^[1258]; $SmI_2-THF-HMPA$ ^[1259], 以及 $AlCl_3$ 存在下的 Et_3SiH ^[1260]。后两种方法很适用于一级、二级和三级卤代烷。磷酸二乙酯- Et_3N ^[1261]、三(二甲基氨基)膦 $[(Me_2N)_3P]$ ^[1262]、金属羰基化合物如 $Fe(CO)_5$ 和一种氢的给体^[1263], 或有机锡的氢化物 R_nSnH_{4-n} ^[1264] (主要是 Bu_3SnH)^[1265] 可用于还原偕二卤代物或 1,1,1-三卤代物的一个卤原子^[1266]。有机锡氢化物 $(MeOCH_2CH_2OCH_2CH_2CH_2)_3SnH$ 能还原卤代烷, 且与 Bu_3SnH 不同, 该有机锡氢化物是水溶性的^[1267]。卤代物的还原, 尤其是溴化物和碘化物的还原, 也能通过催化氢化^[1268] 和电化学过程实现^[1269]。溶解于 THF 的锂^[1270] 或钠^[1271] 和 $t-BuOH$ 是一种能从多卤化物 (包括乙烯基、烯丙基、偕卤代物以至于桥头位的卤原子) 上去掉全部卤原子的优良试剂。炔丙基卤化物的还原通常伴随烯丙基重排, 得到累积双烯^[1272]。



还原剂的选择性通常有赖于底物中存在着何

种其它基团。每种还原剂都能还原特定的官能团,而不影响其它官能团。这种选择性被称为化学选择性(chemoselectivity)。具有化学选择性的试剂与一个官能团(如卤素)反应而不和另外一个(如C=O)反应。例如,有些试剂仅还原 α -卤代酮的卤原子,而羰基却完好无损^[1273]。这些试剂包括聚合物负载的三苯基膦^[1274]、HI溶液^[1275]、THF水溶液中的Bi^[1276]、酸溶液-THF中的NaI^[1277]、*i*-Bu₂AlH-SnCl₂^[1278]、以及MeSiCl₃-NaI^[515]。NaBH₃CN-SnCl₂^[1279]及正丁基锂盐同*B*-*n*-丁基-9-BBN(见483页)^[1280]的络合物(参见第163页)都能还原三级烷基、苯甲基和烯丙基卤代物,但是不与一级、二级烷基以及芳基卤代物反应。另一种对一级和二级碘和溴具有高选择性的试剂是HMPA中的氨基硼氢化钠NaBH₃CN^[1281]。上面提及的大多数还原剂都能还原氯化物、溴化物和碘化物,有机锡氢化物亦能还原氟化物^[1282]。还原反应的选择性见第735页的讨论。

对于LiAlH₄及其它金属氢化物,机理通常是简单的亲核取代,进攻的是完全自由或非完全自由的氢负离子。因为发现一级卤代烷的反应性要好于二级和三级(三级卤代烷一般生成烯烃或者根本不反应),并且观察到了Walden翻转,可以判断机理是S_N2而不是S_N1。但是在用LiAlH₄还原二环甲基苯磺酸酯时发现了重排,这表明S_N1机理也可能发生^[1283]。有证据表明LiAlH₄和其它金属氢化物也能以SET机理^[1284]还原卤代烷,特别是那些如乙烯基^[1285]、环丙烯基^[1286]和桥头位的卤代物,这些卤代物一般难以发生亲核取代反应。NaBH₄在80%的二甘醇二甲醚溶液中^[1287],或BH₃在硝基甲烷中^[1288]能通过S_N1机理还原卤代烷。硼氢化钠在环丁酮中还原三级卤代烷的反应是一个涉及到 β -H的消去-加成^[1289]。

其它还原剂的反应机理不一定是亲核取代。例如,有机锡氢化物的还原反应^[1290]一般通过自由基机理^[1291],Fe(CO)₅亦如此。卤代烷,包括氟化物和多卤化物,能被镁和二级或三级醇(通常用2-丙醇)还原^[1292]。实际上这是下面系列反应一步完成的实例^[1292]:



更常见的是分别进行这两步反应。(12-36和12-23)。

OS I, 357, 358, 548; II, 320, 393; V, 424; VI, 142, 376, 731; VIII, 82; 另见 OS VIII, 583。

10-80 甲基磺酸酯及类似化合物的还原

氢-去-磺酰基-取代

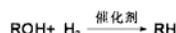


甲基磺酸酯及其它的磺酸酯可被还原^[1293],还原剂可为LiAlH₄^[1294]、极性质子溶剂中的NaBH₄^[1295]、LiEt₃BH、*i*-Bu₂AlH(DIBAL-H, 二异丁基氢化铝)^[1296]或Bu₃SnH-NaI^[1297]。反应的大致范围与10-79类似。用LiAlH₄还原时,若溶剂是Et₂O,甲基苯磺酸酯的反应比碘化物和溴化物快,而若溶剂是二甘醇二甲醚时,反应速度顺序则相反^[1298]。由于反应性相差很大,以至于在卤原子的存在下,可以只还原甲基苯磺酰基,反之亦然。三级甲基苯磺酸烯丙基-环丙基酯能被BuZnCl和钨催化剂还原^[1299]。

OS VI, 376, 762; VIII, 126; 另见 OS VII, 66。

10-81 醇的氢解^[1300]

氢-去-羟基反应或去羟基化



大部分醇的羟基都难以经催化氢化而脱去,所以醇通常作为其它化合物催化氢化的溶剂。但是苯甲型的醇却能发生此反应,一般容易被还原^[1301]。类似的,二芳基和三芳基甲醇亦容易被还原,可通过与LiAlH₄-AlCl₃体系作用^[1302]、与NaBH₄在F₃CCOOH中反应^[1303]以及与碘、水和红磷(OS I, 224)的反应来实现。也可用一些其它的试剂^[1304],包括PPh₃/二甲基-偶氮-乙二酸酯和芳磺酰胺^[1305],电解条件下的PPh₃^[1306],MeSiCl-MeI-MeCN^[1307],Et₃SiH-BF₃^[1308],SmI₂-THF-HMPA^[1309],锡和HCl混合物等。1,3-二醇特别容易被氢解。三级醇能在Raney镍的催化下被氢解还原^[1310]。烯丙醇(以及醚和酯)能被锌汞齐和HCl还原(常伴有烯丙基重排)而氢解,此反应也能在某些其它试剂作用下发生^[1311]。在CF₃COOH中用NaBH₄还原 α -炔醇的钴羰基络合物可以得到相应的炔^[1312]。能还原 α -羟基酮的OH而不影响C=O基的试剂有:二苯基膦锂(Ph₂PLi)^[1313],红磷-碘^[1314],以及Me₃SiI^[1315]。

醇也能被间接还原,先转化成磺酸酯,而后再将所得到的酯还原(10-80)。这两个反应能连续进行,毋须分离,先在THF中用吡啶-SO₃处理醇,然后加入LiAlH₄^[1316]。另一种间接还原的方法能一步完成,即用NaI、Zn和Me₃SiCl处理醇(一级、二级或苯甲醇)^[1317]。在此过程中,醇首先转化成碘化物,而后被还原。此外10-86亦为间接还原OH的方法。

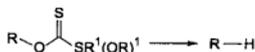
大部分还原醇反应的机理都不很清楚^[1318]。

苯甲醇的还原既能给出构型保持的产物又能给出构型翻转的产物,具体产物取决于催化剂^[1319]。

OS I, 224; IV, 25, 218, 482; V, 339; VI, 769.

10-82 酯的氢解 (Barton-McCombie 反应)

氢-去-硫代乙酰基反应



醇可容易被转化成碳酸酯或硫代碳酸酯衍生物^[1320]。在自由基反应条件下,碳酸酯和硫代碳酸酯都能被偶氮二异丁腈 (AIBN) 和 Bu_3SnH 还原,酯基被氢取代。总的过程是 ROH 被还原成为 RH, 此反应被称为 Barton-McCombie 反应^[1321]。例如,当 R 是环十二烷 (OCSOR) 时,反应生成环十二烷的产率为 76%^[1322]。当 R = 环十二烷 (OCSSMe₃), 用 $\text{Bu}_3\text{P=O}$ 和 AIBN 处理,得到烷烃的产率为 94%^[1323]。 $\text{PhSiH}_3/\text{AIBN}$ ^[1324] 和 $\text{PhSiH}_2\text{-BEt}_3\cdot\text{O}_2$ 均可使用^[1325]。这一反应能由 Bu_3SnH 催化^[1326]。该反应的改进包括使用 $\text{Ph}_3\text{SiH}/\text{BEt}_3$ 还原 ROCSNHPH 的衍生物^[1327]。

10-83 腈的氢解

氢-去-氰基反应



此反应不常见,但是在有机化学的范畴内使得腈得以改变,故有潜在的应用。在汞化合物的作用下,三级腈能被氨基硼氢化钠还原成碳氢化合物^[1328]。借二腈能被 SmI_2 还原成相应的单腈^[1329]。

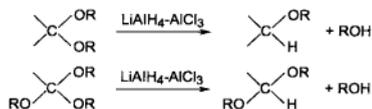
10-84 氢取代烷氧基

氢-去-烷氧基反应或脱烷氧基化



R, R¹ = 烯丙基、苄基、乙烯基、芳基

简单的醚在还原剂作用下难以裂解,不过亦有相关报道^[1330][如 THF 在 $\text{LiAlH}_4\text{-AlCl}_3$ ^[1331] 或 LiAlH(O-t-Bu)_3 和 Et_3B ^[1332] 作用下得到 1-丁醇;后一种试剂还能还原甲基烷基醚^[1333]。某些典型的醚很容易被还原试剂裂解^[1334]。其中包括烯丙基芳基醚^[1335], 烯基芳基醚^[1336], 苯甲基醚^[1301,1337], 和茴香醚(对于环氧化物,见 10-85)^[1338]。7-氧二环[2.2.1]庚烷能被 DIBAL 和镍催化剂还原裂解^[1339]。 α -甲氧基酮能被 SmI_2 脱去甲氧基 ($\text{O=C-COMe} \rightarrow \text{O=C-CH}$)^[1340]。缩醛和缩酮对 LiAlH_4 及类似氢化物很稳定,所以保护羰基时一般将其转化成缩醛或缩酮。但是 LiAlH_4 和 AlCl_3 ^[1341] 的复合物能还原缩醛或缩酮,脱去其中一个基团,方程式如下所示^[1342]。

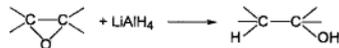


此例中的实际还原剂主要是氯化铝 (AlH_2Cl) 和二氯化铝 (AlHCl_2), 它们由反应试剂生成^[1343]。上述转化也能通过 DIBAL-H^[1344] 以及其它试剂实现^[1345]。原酸酯很容易被 LiAlH_4 单独还原成缩醛,简单地将生成的缩醛水解 (10-6), 就提供了一条转化成醛的路线。混合缩酮 [R(OMe)OR^1] 在 AIBN 的存在下,能被 $\text{Bn}_3\text{SnCl}/\text{NaCHBH}_3$ 去甲氧基化 (生成 RHOR^1)^[1346]。

OS III, 693; IV, 798; V, 303; 另见 OS III, 742; VI, 386.

10-85 环氧化物的还原

(3) OC-二级-氢-去-烷氧基反应



环氧化物的还原是 10-84 的特例,很容易进行^[1347]。最常用的试剂是 LiAlH_4 ^[1348]。反应是 $\text{S}_{\text{N}}2$ 过程,构型翻转。在一个取代的环己烷上的环氧化物的开环方向是:倾向于得到处于直立键的醇。据 $\text{S}_{\text{N}}2$ 机理推断,如有可能,断裂后会生成三级醇,如不可行,则倾向于生成二级醇。但是对于一些底物,在 $\text{NaBH}_4\text{-ZrCl}_4$ ^[1349], Pd/C 和 HCOONH_4 ^[1350], $\text{SiO}_2\text{-Zn(BH}_3)_2$ ^[1351], Cp_2TiCl_2 ^[1352] 或 THF 中的 BH_3 ^[1353] 的还原下,能以另外的方式开环。在其它试剂作用或条件下反应也能进行,如采用乙醇中的钠汞齐,乙烯二胺中的 Li ^[1354], $\text{Bu}_3\text{SnH-NaI}$ ^[1355] 以及催化氢解^[1356]。化学选择和区域选择性的开环(如:烯丙基环氧化物,以及酮或酯的环氧化物)已经由 SmI_2 ^[1357]、二(2-甲氧基乙氧基)氯化铝 (Red-Al)^[1358]、 H_2 和 Pd-膦催化剂等试剂实现^[1359]。位阻大的环氧化物可被三乙基硼氢化锂方便地还原,而且不会发生重排^[1360]。

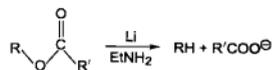
环硫化物在 BEt_3 的存在下,被 Bu_3SnH 还原得到烯^[1361]。

环氧化物能被 $\text{MeSiCl-NaX-(Me}_2\text{SiH)}_2\text{O}$ 还原卤化(产物是溴代烷或碘代烷,而不是醇)^[1362]。

环氧化物的另一种还原方式参见 19-40。

10-86 羧酸酯的还原裂解

氢-去-酰氧基反应或脱酰氧基反应



某些羧酸酯的 R 基能被转化成 RH^[1363], 这

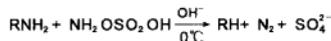
一过程需在乙胺中用锂来还原^[1364]。R 是三级烷基或者位阻大的二级烷基时, 反应能顺利进行。此反应可能是自由基反应^[1365]。据报道, HMPA-*t*-BuOH 也能以自由基机理进行相似的还原^[1366]。后者中, 三级 R 生成 RH 的产率很高, 但是一级和二级 R 则转化成 RH 和 ROH 的混合物。这两种方法都提供了间接实现三级 R 的 10-81 反应的方法^[1367]。一级和二级 R 的反应可通过用三正丙基硅烷在叔丁基过氧化物的存在下^[1368]处理氯甲酸烷基酯, 或用 Ph_3SiH_2 ^[1369] 或 Ph_3SiH ^[1370] 以及自由基引发剂处理硫代酯 $\text{ROC}(\text{=S})\text{W}$ (其中 W 可为 OAr 或其它基团) 来实现。乙酸烯丙基酯能被 NaBH_4 和钨催化剂^[1371], 或 $\text{SmI}_2\text{-Pd}(0)$ 还原^[1372]。后一种试剂能将乙酸烯丙基酯转化成累积双烯: $\text{R}^1\text{C}\equiv\text{C}-\text{CR}^2\text{R}^3\text{OAc}\rightarrow\text{R}^1\text{HC}=\text{C}=\text{CR}^2\text{R}^3$ ^[1362]。有关于其它羧酸酯的还原参见 19-36、19-38 和 19-39。

需要指出的是酰氯能用 $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}/\text{AIBN}$ 还原 ($\text{R}-\text{COCl}\rightarrow\text{R}-\text{H}$)^[1373]。

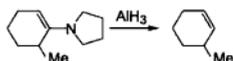
OSⅥ, 139.

10-87 C—N 键的还原

氢-去-氨基反应或去氨基反应



伯胺与羟胺-O-磺酸及 NaOH 水溶液反应, 可被还原为 RH^[1374]。推测 $\text{R}-\text{N}=\text{N}-\text{H}$ 是分解成碳正离子的中间体。与二氟氨 (HNF_2) 的反应也能生成 RH^[1375]; 这个反应的中间体被认为与上例相同。苯胺与 20 倍摩尔量的 NO 反应生成苯^[1376]。将伯胺转化为磺酰胺 ($\text{RNH}-\text{SO}_2\text{R}'$) (10-126), 而后与 $\text{NH}_2\text{OSO}_2\text{OH}$ ^[1377] 或 NaOH 反应, 再与 NH_2Cl 反应, 这是一种间接的将伯胺变为 RH 的方法^[1378]。其它间接的转变方法有: *N,N*-二甲基苯磺酰胺 (参见第 218 页) 于 HMPA 中被 NaBH_4 还原^[1379]; 改进的 Katritzky 吡喃鎓-吡啶盐方法^[1380]。烯丙基和苄基胺^[1301]可由催化氢化还原。吡丙啶可被 SmI_2 ^[1381] 或 Bu_3SnH 和 AIBN^[1382] 还原开环。烯胺可被铝烷 (AlH_3) 裂解为烯烃^[1383], 例如:



烯胺与 9-BBN (参见第 483 页) 或硫化甲基砷烷 (BMS) 反应, 也会类似地裂解^[1384]。由于烯胺可由酮制备 (16-12), 因此这是一种将酮转化为烯烃的方法。在后一种情况中, BMS 生成构型保持的产物 [*E*] 型异构体生成 (*E*) 型产物,

而 9-BBN 则生成另一种异构体。重氮酮可由 HI 还原为甲基酮: $\text{RCOCHN}_2 + \text{HI} \rightarrow \text{RCOCH}_3$ ^[1385]。

季铵盐可被 LiAlH_4 裂解, 季磷盐 R_4P^+ 亦如此。



也可以使用其它还原剂, 如三乙基硼氢化锂 (它倾向于使甲基脱去)^[1386] 以及 Na 的液氨溶液。季盐被钠汞齐在水中还原, 这个反应被称为 Emde 还原。但是这个试剂不能用于含有四个饱和烷基的季铵盐的裂解。当然, 吡丙啶^[1387] 可按环氧化物一样的方法 (10-85) 被还原。

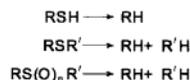
硝基化合物 RNO_2 与甲硫醇钠 (CH_3SNa) 在非质子溶剂中反应^[1388], 或与 Bu_3SnH 反应^[1389], 可被还原为 RH。两个反应都是自由基机理^[1390]。三级硝基化合物可被 NaHTe 还原为 RH ^[1391]。化合物 Bu_3SnH 也可以将异腈 (RNC , 可由 RNH_2 的甲酰化, 而后发生 17-33 反应制备) 还原为 RH ^[1392], 这个反应也可以通过与 Li 或 Na 的液氨溶液反应实现^[1393], 或与 K 和冠醚于甲苯中反应实现^[1394]。 α -硝基酮与 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4\text{-Et}_3\text{SiH}$ 于 HMPA- H_2O 中反应, 可被还原为酮^[1395]。

据报道, 硝基化合物与 Pt 催化剂在气相中可被氢解还原; 伯胺和仲胺也可发生类似的反应^[1396]。

OSⅢ, 148; Ⅳ, 508; Ⅶ, 152.

10-88 脱硫反应

氢-去-硫-取代反应等

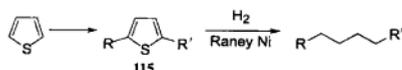


烷基和芳基的硫醇^[1397]、硫醚可以用 Raney 镍氢解脱硫^[1398]。由于 Raney 镍上已经含有足够的氢, 反应中不需要再外加氢。其它含硫化物也可类似地脱硫, 这些硫化物包括二硫化物、硫代酯^[1399]、硫代酰胺、亚砷和缩硫醛。缩硫醛的还原是一种间接地将羰基还原为亚甲基的方法 (见 19-33), 如果存在 α -H, 还可生成烯烃^[1400]。在给出的大部分例子中, R 也可以是芳基。也可以使用其它试剂^[1401] 完成这一反应^[1402]。

氢化铝锂通过使 C—S 键断裂, 可将包括硫醇在内的大部分含硫化物还原^[1403]。硫酯可被 Ni_2B (来自 $\text{NiBr}_2/\text{NaBH}_4$) 还原^[1404]。 β -酮砷可被 $\text{TiCl}_4\text{-Zn}$ ^[1405]、 $\text{TiCl}_4\text{-Sm}$ ^[1406] 或 $\text{Bu}_3\text{SnCl-NaC-NBH}_3/\text{AIBN}$ ^[1407] 还原。

一个重要的 RSR 还原的特例是噻吩衍生物

的脱硫。这个反应伴随着双键的还原。许多化合物就是通过先烷基化噻吩、再还原而制备的：



噻吩也可以脱硫成烯烃（由 115 得到 $\text{RCH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{R}'$ ），反应的催化剂是由氯化镍（II）和 NaBH_4 在甲醇中生成的硼化镍^[1408]。缩二硫醛与硼烷-吡啶在三氟乙酸或含有 AlCl_3 的 CH_2Cl_2 中反应，可以只还原一个 SR 基^[1409]。苯基硒醚 RSePh 与 Ph_3SnH ^[1410] 或者硼化镍反应都可被还原为 RH ^[1411]。用 SmI_2 也可以使 C—Se 键断裂^[1412]。

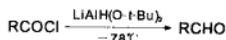
Raney 镍反应的确切机理目前仍然不很清楚，只能大概知道是自由基类型的^[1413]。有证据表明噻吩的还原过程中经过了二烯和二烯中间体，没有经过 1-丁硫醇或其它含硫化合物中间体，就是说，在双键被还原前硫就脱去了。这一点已经被分离出的烯烃及未分离出过任何可能的含硫中间体的实验所证明^[1414]。

OSⅣ, 638; V, 419; VI, 109, 581, 601; 另见 OSⅤ, 124, 476。

10.3.5.2 进攻酰基碳

10-89 酰卤的还原

氢-去-卤素反应或去卤素反应



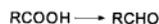
酰卤与三叔丁氧基铝锂于一78℃在二甘醇二甲醚中反应^[1415]，可被还原为醛^[1416]。R 基团可以是烷基和芳基，并且可以含多种取代基，包括 NO_2 、 CN 和 EtOOC 。由于在这些反应条件下，空间位阻会阻碍进一步的还原，因此反应停留在生成醛的这一步。酰卤可以被氢解为醛，催化剂是沉积在硫酸钡上的 Pd 催化剂，该反应被称为 Rosenmund 还原^[1417]。一种更为方便的氢解过程是用钨炭作为催化剂，释放出的 HCl 被乙基二异丙基胺吸收，反应中丙酮作为溶剂^[1418]。酰卤也可以被以下试剂还原为醛^[1419]： Bu_3SnH ^[1420]、DMF 与 THF 混合溶剂中的 NaBH_4 ^[1421]、甲酸/ NH_4OH ^[1422]。如果酰卤用吡啶预处理过，那么还可以与 $\text{NaEt}_2\text{AlH}_2$ 反应^[1423]。在一些例子中，反应是自由基机理。有多种将酰卤间接转化为醛的方法，这些方法中大部分都要先将酰卤转化为某种酰胺（参见 10-91）。还有一种方法可将 COOH 替换为一个完全不同的 CHO (10-120)。

OSⅢ, 551, 627; VI, 529, 1007; 另见 OSⅢ,

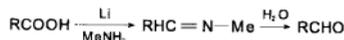
818; VI, 312。

10-90 将羧酸、酯和酐还原为醛^[1424]

氢-去-羟基或去羟基反应（总过程）



大部分还原试剂通常将羧酸还原为伯醇 (19-34)，通常无法分离出醛。但是简单的直链羧酸可被还原为醛^[1255]，使用的方法有底物与 Li 在 MeNH_2 或 NH_3 中反应，再将生成的亚胺水解^[1426]；或先与硼烷- Me_2S 反应、再与氯铬酸吡



啶盐反应^[1427]；或与 (1,1-二甲基基) 氯 (或溴) 硼烷- Me_2S (1,1-二甲基基，又称 thexyl 基见 15-16) 反应^[1428]；与吡啶中的 $\text{Me}_2\text{N}=\text{CHCl}+\text{Cl}^-$ 反应^[1429] 或与氢化二氨基铝反应^[1430]。己酸和异戊酸与 DIBAL-H ($i\text{-Bu}_2\text{AlH}$) 于一75℃到-70℃反应^[1431]，被还原为醛的产率等于或大于 50%。在微波辐射下，羧酸可在黏土- H_2O_2 上直接还原^[1432]。

羧酸酯可在下列条件下还原为醛：与 DIBALH 在一70℃反应；与氢化二氨基铝反应^[1430]；与 $\text{LiAlH}_4\text{-Et}_2\text{NH}$ 反应^[1433]；与 NaAlH_4 在一65~-45℃反应；对酯酐与 $\text{LiAlH}(\text{O}-i\text{-Bu})_3$ 在 0℃反应^[1434]。乙硫酯 RCOSEt 被 Et_3SiH 及 Pd-C 催化剂还原，也可以生成醛^[1435]。先用 Me_3SiCl 预处理酸，而后用 DIBAL-H 还原，同样也可生成醛^[1436]。硫酯与金属锂在一78℃的 THF 中反应，而后用甲醇终止反应，同样也被还原成了醛^[1437]。

脂肪族和芳香族的酸酐以及羧酸和碳酸的混酐可被四羰基合铁二钠 $\text{Na}_2\text{Fe}(\text{CO})_4$ 还原为醛，反应产率中等^[1438]。将羧酸加热可以形成酐，而后被 Na/EtOH 还原生成醛^[1439]。

酰氯可被 Bu_3SnH 和 $\text{Ni}(\text{dppe})\text{Cl}_2$ [$\text{dppe} = 1,2\text{-二(二苯基膦)乙烷}$]^[1440] 还原为醛。另见 19-36 和 19-38。

OSⅤ, 312; VI, 241, 498。

10-91 将酰胺还原为醛

氢-去-二烷基氨基-取代反应

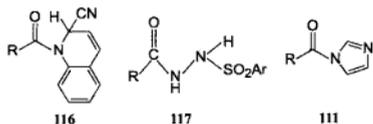


N,N -二取代酰胺可被 LiAlH_4 还原为胺 (参见 19-35)，但它也能被还原为醛^[1441]。保持酰胺过量即可使产物是醛而不是胺。有时不能阻止进一步的还原，得到的产物则是伯醇^[1442]。其它用于将酰胺还原成醛且产率很好的试剂有： DIBAL-H ^[1443]、 $\text{LiAlH}(\text{O}-t\text{-Bu})_3$ 、氢化二氨基

铝^[1444]、1,2-二甲基丙基硼烷 (1,2-二甲基丙基又称 disiamyl 基, 参见 15-16)^[1445] 和 $\text{Ph}_2\text{SiH}_2\text{-Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_2$ ^[1446]。

羧酸或酰卤先转化为某种易还原的酰胺, 然后就可以还原生成醛。下面是一些例子^[1447]:

(1) Reissert 化合物^[1448] (116) 是由酰卤与喹啉和氧离子反应生成的。将 116 与硫酸反应可得到相应的醛。



(2) 酰基胍基胍 (117) 可被碱裂解为醛。这个反应被称为 McFadyen-Stevens 还原, 只能用于芳醛或没有 $\alpha\text{-H}$ 的脂肪醛^[1449]。RCON—NH (参见 10-87) 被认为是该反应的中间体^[1450]。

(3) 咪唑类化合物 (111)^[744] 可被 LiAlH_4 还原为醛。

(4) 另见 Sonn-Müller 方法 (16-26)。

OSVIII, 68; Reissert 化合物的制备见 OSIV, 641; VI, 115。

10.3.6 碳亲核试剂

在许多生成新碳碳键的异裂反应中^[1451], 一个碳原子作为亲核试剂进攻, 另一个碳原子作为亲电试剂。一个给定反应被定义为亲核的还是亲电的是个惯例问题, 通常是基于类比。尽管没有在本章讨论, 对于一个反应物来说, 反应 11-12~11-28 和 12-14~12-19 是亲核取代反应, 但按照惯例, 我们根据另一种反应物给这些反应分类。类似地, 如果将试剂视为底物, 这一部分的反应 (10-93~10-123) 也可以被称为亲电取代反应 (芳香族的或脂肪族的)。

10.3.6.1 进攻烷基碳

在 10-93~10-102 中, 亲核试剂是金属有机化合物的“碳负离子”部分, 一般是格氏试剂。关于这些反应的机理, 还有许多不清楚的地方, 而且其中许多反应根本就不是亲核取代反应。在那些是亲核取代的反应中, 无论是否真正存在自由的碳负离子, 进攻的碳原子都携带一对电子, 用以形成新的 C—C 键。两个烷基或芳基的连接被称为“偶联”。反应 10-93~10-102 包括了对称和非对称的偶联反应。后者又称为“交叉偶联反应”。其它偶联反应在第 13, 14, 15, 16 和 19 章中讨论。

10-92 与硅烷偶联

去-硅烷基-偶联



有机硅烷 (RSiMe_3 或 RSiMe_2F , 其中 R 可为乙烯基、烯丙基或炔基) 在某些催化剂的作用下, 与乙烯基、烯丙基或芳基溴代物、碘代物 $\text{R}'\text{X}$ 反应, 高产率地生成 RR' ^[1452]。过渡金属催化硅烷的偶联, 尤其是烯丙基硅烷, 是在分子中引入烷基的一种相对新颖、温和的方法。化合物 PhSiMe_2Cl 在 CuI 和 Bu_4NF 存在下偶联生成联苯^[1453], 乙烯基硅烷也可类似地反应生成二烯^[1454]。在一个典型的反应中, 乙烯基硅烷与烯丙基碳酸酯反应, 在 Pd 催化剂作用下生成偶联产物^[1455]。高烯丙基硅烷与在 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 作用下的 Ph_3BiF_2 偶联生成苯基偶联产物^[1456]。

α -硅氧基甲氧基衍生物 $\text{RCH}(\text{OMe})\text{OSiR}'_3$ 与烯丙基三甲基硅烷 $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 在 TiX_4 衍生物的作用下反应生成 OMe 被置换的产物 $\text{RCH}(\text{OSiR}'_3)\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ^[1457]。而在 ZnCl_2 的催化下则生成叔硅氧基被烯丙基置换的产物^[1458]。将烯丙基三甲基硅烷与 $\text{RCH}(\text{OMe})\text{SPh}$ 电解, 可生成 $\text{RCH}(\text{OMe})\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ^[1459]。与缩醛发生类似反应则生成烯丙基硅烷^[1460]。烯丙基乙酸酯与 $\text{Me}_3\text{SiSiMe}_3$ 和 LiCl 在 Pd 催化剂催化下, 反应生成烯丙基硅烷^[1461]。 RSiF_3 试剂也可用于卤代芳烃的偶联反应^[1462]。

烯丙基硅烷在 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下与环氧化物反应, 生成 2-烯丙基醇^[1463]。 α -溴代内酯与 $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Si}(\text{SiMe}_3)_3$ 及 AIBN 反应, 得到 α -烯丙基内酯^[1464]。苄基硅烷与烯丙基硅烷在 $\text{VO}(\text{OEt})\text{Cl}_2$ ^[1465] 的存在下偶联为 $\text{ArCH}_2\text{-R}$, 烯丙基锡化合物与烯丙基硅烷可在 SnCl_4 存在下反应^[1466]。烯丙基硅烷在光解条件下可与胺的 α -碳偶联^[1467]。

10-93 卤代烷的偶联: Wurtz 反应

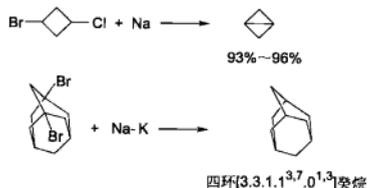
去-卤素-偶联



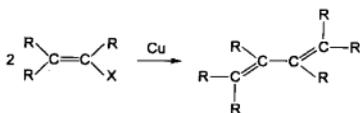
卤代烷与 Na 反应生成对称的产物, 该偶联反应被称为 Wurtz 反应。因为副反应太多 (消除和重排), 这个反应很少实际应用。而两种不同卤代烷的混合 Wurtz 反应, 由于得到的产物数目非常多, 实际应用更加不可行。稍有些用处的反应 (但仍然不是很好) 是卤代烷与卤代芳烃的混合物与 Na 反应生成烷基芳烃化合物 (Wurtz-Fittig 反应)^[1468]。但是用 Na 将两种卤代芳烃偶联是不实际的 (另见 13-14)。其它金属也被用于影响 Wurtz 反应^[1469], 主要有 Ag 、 Zn ^[1470]、 Fe ^[1471]、活化的 Cu ^[1472]、 In ^[1473] 和 Mn /

CuCl_2 [1474]。Li 在超声的作用下，用于烷基、芳基和苄基卤代物的偶联 [1475]。由卤化镍被 Li 还原制得的金属镍可以使卤苄二聚为 $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$ [1476]。也可通过电化学 [1477] 和光化学方法使卤代烷偶联 [1478]。在一个相近的反应中，格氏试剂 (12-36) 在三氟磺酸酐的作用下发生偶联 [1479]。

一种相当有用的 Wurtz 反应是关小环的反应，尤其是三元环 [1480]。例如，在 Zn 和 NaI 催化下，1,3-二溴丙烷可转化为环丙烷 [1481]。两种张力非常大的分子就是通过这种方法合成的，它们是双环丁烷 [1482] 和四环 [3.3.1.1^{3,7}.0^{1,3}] 癸烷 [1483]。三元环和四元环也可由一些其它试剂用这种方法合成 [1484]，可以使用的试剂或方法有：苯甲酰过氧化物 [1485]、叔丁基锂 [1486] 和锂汞齐 [1487] 与电化学方法 [1488]。



卤代乙烯在活化的铜粉作用下，偶联为 1,3-丁二烯，此反应与 Ullmann 反应 (13-14) 类似 [1489]。这个反应具有立体专一性，两个碳的构型都得到保持。



卤代乙烯 [1490] 也可在 Zn-NiCl_2 [1491]、或乙烯基锡试剂，及 Pd 催化剂 [1492]，或正丁基锂乙醚溶液与 MnCl_2 的作用下偶联 [1493]。

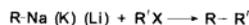
在一个相关的偶联反应中，2,7-壬二烯-1,9-二酸乙酯与 Mg/MeOH 反应，能通过偶联一个自由基中间体生成五元环 [1494]。在 HMPA 中，共轭的酮与 SmI_2 反应能通过 Wurtz 型偶合反应生成偶合的二酮 [1495]。

Wurtz 反应的机理很可能包含两个基本步骤。第 1 步是卤素-金属交换，生成金属有机化合物 ($\text{RX} + \text{M} \rightarrow \text{RM}$)，在许多反应中这种化合物可被分离出来 (12-36)。接下来，金属有机化合物与第二分子的卤代烷反应生成产物 ($\text{RX} + \text{RM} \rightarrow \text{RR}$)。这个反应及其机理将在下一部分 (10-94) 讨论。

OS III, 157; V, 328, 1058; VI, 133, 153.

10-94 卤代烷和磺酸酯与第 1 族 (IA) 和第 2 族 (IIA) 有机金属试剂的反应 [1496]

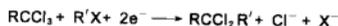
烷基-去-卤素反应



有多种金属有机化合物 [1497] 已被用于与卤代烷的偶联 [1498]。有机钠和有机钾化合物比格氏试剂活性大得多，能与活性较差的卤代烷偶联 [1499]。有机锂试剂能与溶剂醚反应，它在这样的溶剂中的半衰期可以查到。存在的问题是难以将它们事先制备出来，并保存足够长的时间直至用于与卤代烷的反应。烯烃可由乙烯基锂化合物与伯卤代烷 [1500] 或乙烯基卤化物与烷基锂试剂在 Pd 或 Ru 催化剂催化下制得 [1501]。由汞盐存在下形成的炔丙基锂可以与卤代物偶联 [1502]。在 (-)-鹰爪豆碱催化下，由 Li-H 交换形成的有机锂试剂可以与卤代烷偶联，反应具有高度不对称诱导性 [1503]。这些有机锂化合物也会与卤代烷 [1504] 或卤代芳烃 [1505] 偶联。

格氏试剂在某些催化剂的作用下，可用于与卤代烷偶联，反应产率很好 [1506]，这种反应还可以进行立体控制 [1507]。可用的催化剂有 Cu(I) 盐 (见 10-95)，它能让格氏试剂与伯卤代烷高产率地偶联 (中间体可能是有机铜盐) [1508]；还有 Fe(III) [1509] 或钨 [1510] 络合物，它们可催化格氏试剂与乙烯基卤代物偶联。乙烯基卤代物也可在催化量的 Fe(acac)_3 作用下与烷基格氏试剂偶联 (这里的 acac 是指乙酰丙酮 [1511]) 乙烯基三氟甲基磺酸酯与 CuI [1512] 或乙烯基卤代物与 Co 催化剂 [1513] 也有相同的作用。由伯烷基、仲烷基 [1514] 或芳基卤代物制备的格氏试剂可在 Ni(II) 催化剂 [1515] 作用下与乙烯基或芳基卤代物偶联，反应收率很好。如果使用的是手性的 Ni(II) 催化剂，由非手性试剂可得到具有光学活性的烷烃 [1516]。新戊基碘也可在 Ni(II) 催化剂作用下与芳基格氏试剂偶联 [1517]。

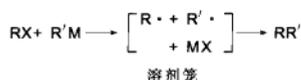
偕二氯化物可由卤代烷与 RCCl_3 化合物在一个非隔离电池中以牺牲阳极的电化学方法合成 [1518]：



R' 也可以是 Cl。若如此，产物就含有 CCl_3 基团 [1519]。

很多人致力于该反应机理的研究 [1520]，但仍然缺乏确定的结论，部分是因为机理随金属、R 基和催化剂变化而变化，有时反应条件也会影响机理。可以想到的有两种基本途径：亲核取代过程 (可能是 $\text{S}_\text{N}1$ 或 $\text{S}_\text{N}2$) 和自由基机理。可能是

SET 途径或其它产生了自由基的途径。不管哪种情况,两个自由基 $R\cdot$ 和 $R'\cdot$ 都存在于溶剂笼中:



必须假定有那么一个溶剂笼,因为如果自由基是完全自由的,那么产物就会有 50% 的 RR' 、25% 的 RR 和 25% 的 $R'R'$,而一般情况不是这样的;大部分反应中, RR' 是主产物甚至是唯一的产物^[1521]。烯丙基或苄基锂试剂与仲卤代烷的反应被证实是 S_N2 机理(发现了 R 构型翻转)^[1522]。而有时这些反应也成功地运用于芳基和乙烯基底物,这表明简单的 S_N 不可能是仅有的机理。一种可能性是试剂先发生交换反应: $ArX + RM \rightarrow RX + ArM$, 然后才发生亲核取代。另一方面,大量证据表明,许多金属有机试剂与简单烷基的偶联反应是按自由基机理发生的。其中的证据^[1523]有:卤代烷与简单有机锂试剂^[1524]反应中观测到 CIDNP(参见第 114 页); ESR 谱监测到自由基(参见第 117 页)^[1525]以及在异丙基苯的反应中 2,3-二甲基-2,3-二苯基丁烷的产生(这个产物是由异丙基苯失去一个 H 生成 $PhCMe_2$ 自由基,而后再二聚形成的)^[1526]。在卤代烷与简单有机钠化合物(Wurtz)^[1527]、与格氏试剂^[1528]、与二烷基铜锂试剂(参见 10-95)的反应中也找到了支持自由基机理的证据^[1529]。金属离子催化的卤代烷和卤代芳烃与格氏试剂的反应中也证明存在自由基^[1530]。

卤代烷与格氏试剂的反应是个更古老的反应^[1531]。格氏试剂比相应的 R'_2CuLi (见 10-95)易于制备,但它的使用范围较小。格氏试剂只与活泼的卤代物反应:如烯丙基(但经常发生烯丙基重排)和苄基卤化物。它也能与叔卤化物反应,但产率很低或中等^[1532]。这些反应中,芳基格氏试剂的产率通常比烷基格氏试剂高。芳基三氟甲基磺酸酯在 Pd 催化剂的作用下与芳基卤化镁偶联^[1533],在 $Pd^{[1534]}$ 或 Ni 催化剂作用下,乙烯基卤化物也会与 $RMgX$ 反应^[1535]。炔基卤化镁与碘代芳烃在 Pd 催化下也会反应^[1536]。一种二氧化硅负载的磷-Pd(0) 介质已用于芳基卤化镁与碘代芳烃的偶联^[1537]。芳基格氏试剂在 $ZnCl_2$ 及 Ni 催化剂作用下可以与新戊基碘等偶联^[1538]。

由于格氏试剂能与 $C=O$ 基反应(16-27, 16-33),因此它不能用于含酮、COOR 或酰胺官

能团的卤代物的偶联。虽然格氏试剂与普通卤代烷的偶联一般没有太大的合成意义,但当格氏试剂制备出来后,可得到小量的对称偶联产物。

关于有机金属试剂的对称偶联($2RM \rightarrow RR$),参见 14-31~14-33。

OS I, 186; III, 121; IV, 748; VI, 407; VII, 77, 172, 326, 485; VIII, 226, 396; IX, 530; X, 332, 396; 76, 221.

10-95 卤代烷和磺酸酯与有机铜试剂的反应

烷基-去-卤素反应



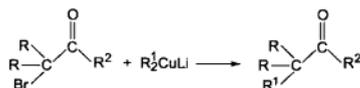
二烷基铜锂试剂^[1539](二烷基铜盐,也称作 Gilman 试剂)^[1540]在醚或 THF 中与溴代烷、氯代烷和碘代烷反应,生成交叉偶联的产物,产率很高^[1541]。这种试剂是由有机锂试剂与 CuI 或 $CuBr$ 反应制备的(见 12-33),大部分 $Cu(I)$ 化合物都可用于制备该试剂。由于许多二烷基铜盐的稳定性较差,它们一般在 $0^\circ C$ 以下合成。多种卤代物都可用于该反应^[1542]。R 基可以是伯烷基、烯丙基、苄基、芳基、乙烯基或丙二烯基,而且可以含羰基、COOH、COOR 或 $CONR_2$ 等官能团。在 2-溴丁烷与 Ph_2CuLi 的反应中发生了构型翻转^[1543](但据报道,2-碘丁烷相同反应的产物却是外消旋的^[1543])。乙烯基底物的反应具有立体专一性,产物的构型保持^[1544]。如果底物和试剂都是乙烯基型的,那么反应产率会很低。但使用 $ZnBr_2$ 和 $Pd(0)$ 络合物催化,反应会在特定的位置发生,而且产率很高^[1545]。许多偕二卤代物不发生此反应,但如果两个卤原子在一个芳环的 α 碳上^[1546]或在环丙烷环上^[1547],那么两个卤原子都可被 R 取代。例如, $PhCHCl_2 \rightarrow PhCHMe_2$ 。然而,1,2-二溴代物只生成消除的产物(17-22)^[1548]。 R'_2CuLi 中的 R' 可以是伯烷基、乙烯基、烯丙基或芳基。因此,该反应中的 R 及 R' 既不能是伯烷基,也不能是叔烷基。但是,使用 $R'_2CuLi \cdot PBu_3$ 可实现仲烷基和叔烷基(与伯卤代物)的偶联(这个方法会给操作带来问题)^[1549]。而使用 $PhS(R')CuLi$ 也有类似的效果^[1550],它能选择性地使仲烷基或叔烷基 R' 与伯碘代烷 RI 偶联,生成 RR' ^[1551]。

从另一个角度看,一个仲烷基 R 可以与 $R'_2Cu(CN)Li_2$ 反应^[1552],产率很高,这里的 R' 是伯烷基或乙烯基(不能是芳基)^[1552],这种 Cu 试剂被称为高级复铜盐(higher order mixed cuprate)。试剂 $RCu(PPh_2)Li$ 、 $RCu(NR'_2)Li$ 和 $RCu(PR'_2)Li$ (R' = 环己基)比 R_2CuLi 稳定,

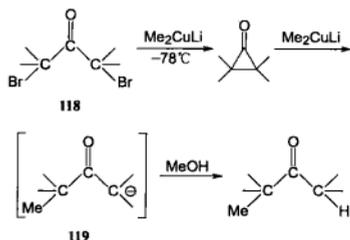
可在较高的温度下使用^[1554]，它们的反应性很好。RCH(OTf)₂ 中的两个 OTf 单元都可以在与 Me₂(CN)CuLi 的反应中被取代^[1555]。对于丙二烯类底物，与 R(CN)CuLi 的反应可发生普通的取代（构型保持）^[1556] 或发生 S_N2' 反应生成烯炔^[1557]。在后一种情况中，手性的丙二烯生成手性的炔。Bertz 认为这些“高级复铜盐”的结构有问题^[1558]，他认为该试剂在 THF 中实际上是以 R₂CuLi·LiCN 形式存在^[1559]。这与 Lipshutz 的看法矛盾^[1560]。

另一类铜试剂由 RZnI/CuCN 制备，它主要用于卤代烯烃的偶联^[1561]。

R₂CuLi 不与酮反应，因此该试剂可用于酮的烷基化（另见 10-105 和 10-109）^[1562]，但是会发生卤素-金属交换（12-37）的副反应，而且该副反应还可能成为主反应^[1563]。



当 α,α'-二溴代酮在乙醚中于 -78°C 与 Me₂CuLi 反应时，而后在混合物中加入甲醇以结束反应，结果只发生了单甲基化（未发现双甲基化）产物^[1564]。有迹象表明这个反应有一个环化（10-93）为环丙酮的过程，而后被亲核进攻，生成烯醇离子 118，该烯醇离子随后再被甲醇质子化。如果加入的是碘甲烷而不是甲醇，生成的就是 α,α'-二甲基酮，可能是碘甲烷被 118 S_N2 进攻（10-105）所产生的。只有对 S_N2 反应活性很高的卤化物（如甲基、苄基卤化物）才能与 118 很好地反应。118 的伯、仲、叔单烷基化的产物可以通过与叔丁氧基（烷基）铜锂试剂反应^[1565]而不是与 Me₂CuLi 反应制得。例如，2,6-二溴环己酮与叔丁氧基（叔丁基）铜锂试剂反应，生成 66% 的 2-叔丁基环己酮。这是少有的几个在羰基 α 位引入叔烷基的方法之一。



当二烷基铜试剂 R₂CuZnCl 与烯丙基卤化物偶联时^[1566]，几乎全部发生了烯丙基重排（S_N2'）。如果烯丙基卤化物在 δ 位含有一个烷氧基，那么

反应具有非对映选择性^[1566]。如果烯丙基卤化物与有机铜试剂和 Lewis 酸（如 *n*-BuCu·BF₃）反应，生成的几乎全是烯丙基重排的产物，反应结果与烯丙基两端的取代程度无关^[1567]。

OSX, 502.

10-96 卤代烷和磺酸酯与其它金属有机试剂的反应

烷基-去-卤素反应



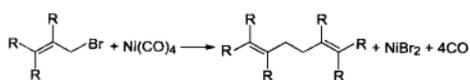
芳基钯盐“ArPdX”由芳基汞化合物和氯化钯反应制得，ArPdX 可与烯丙基氯偶联，产率中等，但是会发生烯丙基重排反应^[1568]。该反应的优势在于芳环上可以有硝基、酯基或醛基等，而这些基团是不能出现在格氏试剂中的。在 Pd(OAc)₂ 催化下^[1569]，芳基碘偶联为对称的联苯；而在钼络合物催化下，芳基三氟甲基磺酸酯在电解条件下发生自偶联反应^[1570]。烯丙基、苄基、乙烯基和芳基卤化物在一个钼络合物催化的反应中与有机锡试剂偶联^[1571]。像 COOR、CN、OH 和 CHO 这样的官能团在两种试剂中都可以存在，但底物的 β 位不能有连于 sp³ 杂化碳原子的 H，因为那会导致消除反应。乙烯基三氟甲基磺酸酯与芳基锡试剂在钼催化剂催化下偶联^[1572]。芳基三氟甲基磺酸酯与 ArZnCl 试剂在镍催化剂催化下偶联^[1573]。乙烯基卤化物与乙烯基锡试剂在 CuI 存在下偶联^[1574]，而芳基锡化合物与芳基碘在钼催化剂存在下偶联^[1575]。叔卤代烷也可在 AIBN 催化下与烯丙基锡试剂偶联^[1576]。卤代烷先与 Sm₂I 反应，再与 CuBr 反应，可生成活泼的反应物种，而后与其它卤代烷偶联^[1577]。芳基磺酰氯与烯丙基卤化物在钼催化下偶联生成烯丙基-芳基化合物^[1578]。芳基和烷基卤化物与 ArMnCl 或 RMnCl 在钼催化剂催化下偶联^[1579]，而乙烯基碘在铁催化剂催化下与 RMnCl 偶联^[1580]。α-卤代酮在镍催化剂催化下与芳基卤化物偶联^[1581]。芳基锌试剂（由芳基卤化物与活化的 Zn 反应制得）在钼催化剂催化下与芳基卤化物偶联^[1582]。

烯基硼烷（R'₂C=CHBZ₂，Z=多种基团）与乙烯基、炔基、芳基、苄基和烯丙基卤化物在四(三苯基磷)钯 [Pd(PPh₃)₄] 和碱存在下发生偶联，生成 R'₂C—CHR^[1583]。9-烷基-9BBN 化合物（参见第 483 页）既可与乙烯基和芳基卤化物偶联^[1584]，又可与 α-卤代酮、腈和酯反应^[1585]。芳基卤化物在钼催化剂催化下与 ArB(OR'₂) 偶联^[1586]。

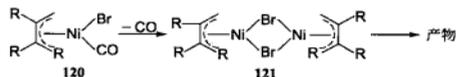
有机铝化合物与叔烷基（生成的产物中含有一个季碳）和苄基卤化物在 -78°C 偶联得很好^[1587]。该反应也可应用于烯丙基、仲烷基和某些伯烷基卤化物，但需要在室温下反应几天（另见 10-99）。含有一个季碳的产物也可由叔卤化物与二烷基或二芳基锌试剂在 CH_2Cl_2 中^[1588]，而与 Me_2Si 和 AlCl_3 ^[1589]，或与烷基钛试剂 RTiCl_3 和 R_2TiCl_2 反应制得^[1590]。钛试剂方法也适用于仲卤化物（ $\text{R}_2\text{CHCl} \rightarrow \text{R}_2\text{CHMe}$ ）、叔醚（ $\text{R}_3\text{COR}' \rightarrow \text{R}_3\text{CMe}$ ）和偕二卤代烷（ $\text{R}_2\text{CCl}_2 \rightarrow \text{R}_2\text{CMe}_2$ ）^[1591]。乙烯基铝化合物（在适当的过渡金属催化剂催化下）与烯丙基卤化物、乙酸酯以及醇的衍生物偶联生成 1,4-二烯^[1592]，与乙烯基和苄基卤化物反应分别生成 1,3-二烯和烯丙基芳烃^[1593]。

OS VI, 245; VII, 295; X, 391.

10-97 以卤化物为底物的烯丙基和炔丙基偶联去-卤素-偶联

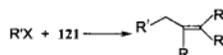


由于在许多天然存在的化合物中存在 1,5-二烯，很多人致力于研究将烯丙基偶联^[1594]的方法^[1595]。其中一种方法是将烯丙基卤化物、甲苯磺酸酯和乙酸酯室温下在羰基镍存在下反应^[1596]，溶剂为 THF 或 DMF，它们会发生对称地偶联，生成 1,5-二烯^[1597]。卤化物的反应活性顺序为 $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$ 。对于非对称的烯丙基底物，偶联基本上都发生在取代较少的一端。该反应可用于分子内反应；通过使用高度稀释的方法，制备大环（11~20 元环）的收率可以很好（60%~80%）^[1598]。反应机理很可能包含烯丙基化合物与 $\text{Ni}(\text{CO})_4$ 反应，生成一种或多种 π -烯丙基络合物的步骤。其中的一种络合物可能是 120，它能失去 CO 而生成溴化 π -烯丙基镍（121），121 可以进一步反应，可能是与 CO，生成产物。络合物 120 可从溶液中分离出来，结晶为稳定的固体。



非对称的偶联可由卤代烷直接与 121 于极性非质子溶剂中反应而实现^[1599]。在这种情况下，非对称烯丙基的偶联也发生在取代较少的一端。该反应的机理不可能是简单的亲核取代，因为芳基和乙烯基卤化物的反应活性不比伯溴代烷的反

应活性差，有时甚至更好。有证据表明反应中出现了自由基^[1600]。卤代烷中的羟基和羰基不会影响反应。当 121 与烯丙基卤化物反应时，得到的是三种产物的混合物，这是由于发生了卤素-金属交换。例如，烯丙基溴与由（2-甲基）烯丙基溴制备 121 的反应，生成的是近似符合统计规律比例的 1,5-己二烯、2-甲基-1,5-己二烯和 2,5-二甲基-1,5-己二烯的混合物^[1601]。

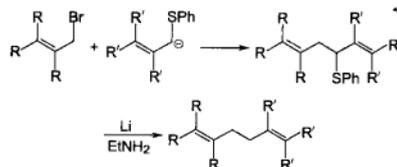


伯和仲卤代烷与烯丙基三丁基锡的反应提供了另一种非对称偶联的方法，即^[1602]

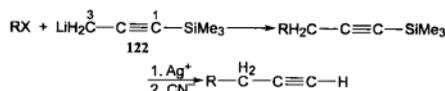


烯丙基卤化物的对称偶联也可通过在醚中与镁共热而实现^[1603]，反应需要碘化亚铜-二烷基胺络合物催化^[1604]，或者是电化学方法^[1605]。两个不同烯丙基的偶联可通过让烯丙基溴与烯丙基格氏试剂在含 HMPA 的 THF 中反应制备^[1606]，或与烯丙基锡试剂反应^[1607]。通过将烯丙基卤化物与烯丙基硼盐络合物反应，可以实现底物几乎不发生烯丙基重排（但试剂几乎完全发生烯丙基重排）的偶联^[1608]。

在另一种不同烯丙基偶联的方法中^[1609]，采用一种由 β, γ -不饱和和硫醚衍生的碳负离子与烯丙基卤化物偶联^[1610]。除去产物中的 SPh 基（与 Li 在乙胺中反应）后得到 1,5-二烯。这个反应的优势在于它保持了两个双键的原始位置和构型，不会发生烯丙基重排，这与前面所述的方法不同。



炔丙基卤代烷而不发生烯丙基重排的方法是：将卤代烷与锂-1-三甲基硅基丙炔（122）反应，其中，锂化合物被 SiMe_3 基保护^[1611]。锂化合物如果被两可亲核试剂进攻 1 位，那么就生成丙二烯。但是这样的反应由于大的 SiMe_3 基团的阻碍而很难发生。反应完成之后先用 Ag^+ 而后用 CN^- ，很容易除去 SiMe_3 。



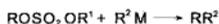
化合物 122 由炔丙基锂与 Me_3SiCl 反应生成 $\text{MeC}\equiv\text{CSiMe}_3$ ，再与 BuLi 反应失去一个质子即

可得到。R 可以是伯烷基或烯丙基^[1612]。另一方面，炔丙基卤化物也可以发生本质上完全烯丙基重排的烷基化生成丙二烯，这可通过与格氏试剂和金属盐反应^[1613]，或与二烷基铜 (R_2Cu) 反应实现^[1614]。

OS III, 121; IV, 748; VI, 722.

10-98 金属有机试剂与硫酸酯、磺酸、亚砷和砷的偶联

烷基-去-磺酰氧基-取代反应等



二烷基铜锂能与甲苯磺酸酯偶联^[1615]。与一级的甲苯磺酸酯反应的产率很高；二级甲苯磺酸酯反应的产率较低^[1616]；芳基甲苯磺酸酯不反应。与乙烯基三氟甲磺酸酯^[1617]偶联生成烯烃的反应进行得很好^[1618]，乙烯基三氟甲磺酸酯也能与烯丙基铜酸酯发生偶联，生成 1,4-二烯^[1619]。甲苯磺酸酯以及其它磺酸酯、硫酸酯也能与格氏试剂偶联^[1620]，这些格氏试剂大多由芳基或苄基卤化物制得^[1621]。与相应的卤化物相比，烷基磺酸酯和磺酸酯是与格氏试剂反应更好的底物(10-94)。这种方法对伯和仲烷基 R 很有用。烯丙基甲苯磺酸酯与 $Ni(CO)_4$ 反应，可发生对称的偶联(参见 10-97)。炔丙基甲苯磺酸酯与乙烯基铜试剂偶联生成乙烯基丙二烯^[1622]。乙烯基三氟甲基磺酸酯在 $Pd(Ph_3P)_4$ 和 LiCl 的存在下，可以与有机锡化合物 $R'SnMe_3$ 偶联 (R' 可以是烷基、烯丙基、乙烯基或炔基)^[1623]。该反应用于分子内反应，可制备大环内酯^[1624]。

磷酸酯 $ROPO(OR)_2$ 与烯丙基格氏试剂反应，生成偶联产物^[1625]。

叔丁基砷与有机锂试剂在催化量的铁络合物存在下反应，发生偶联^[1626]。该反应中， $t-BuSO_2$ 单元成为“离去基团”。一个在 C-4 位有亚砷单元的羧酸，当它发生环化反应时，亚砷就是“离去基团”。双三氟乙酸酯与碘苯反应生成五元环的内酯^[1627]。

OS I, 471; II, 47, 360; VI, 351; VII, 97, 471.

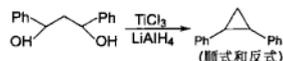
10-99 醇的偶联

去-羟基-偶联

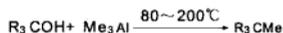


烯丙基或苄基醇与甲基锂和三氯化钛于 $-78^\circ C$ 反应^[1629]，或与 $TiCl_3$ 和 $LiAlH_4$ 回流^[1630]，可对称地偶联^[1628]。当底物是烯丙醇时，反应产物是普通的偶联和烯丙基重排产物的混合物，反应没有区域选择性。该反应以自由基机理

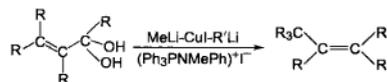
进行^[1631]。如果分子中存在至少一个苯基， $TiCl_3-LiAlH_4$ 试剂也可以将 1,3-二醇转化为环丙烷^[1632]，例如：



叔醇和三甲基铝于 $80 \sim 200^\circ C$ 反应，生成甲基化产物^[1633]。发现消除反应和重排反应的副产物以及反应缺乏立体专一性^[1634]，这都表明反应是 S_N1 机理。



如果伯醇或仲醇的 α 位含有芳基，它们也可发生这样的反应。更高级的三烷基铝非常不适用于该反应，因为还原反应会与烷基化反应竞争(另见 Me_3Al 与酮的反应 16-28、与羧酸的反应 16-34)。化合物 Me_2TiCl_2 与叔醇也会发生同样的反应^[1635]。烯丙基醇与一种由 $MeLi$ 、 CuI 和 $R'Li$ 制成的试剂在 $(Ph_3PNMePh)^+I^-$ 中反应，生成经过烯丙基重排的烯烃^[1636]，例如：

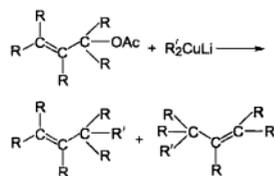


用伯醇、仲醇和叔醇与烷基和芳基锂试剂的反应产率都很高^[1637]。烯丙基醇也可与某些格氏试剂^[1638]在镍络合物催化下偶联，生成通常的产物和烯丙基重排的产物。

丙二烯与烯丙基铜试剂于 $140^\circ C$ 偶联，生成产物烯丙醇^[1639]。类似地， ω -羟基内酯也与有机铜试剂偶联^[1640]。

10-100 金属有机试剂与羧酸酯的偶联

烷基-去-酰氧基-取代反应



二烷基铜锂与烯丙基乙酸酯偶联，生成常见的偶联产物还是烯丙基重排产物取决于底物^[1641]。有人提出了一个含有 σ -烯丙基铜(III)络合物的机理^[1642]。甲基磺基铜酸酯也可与安息香酸酯反应，生成烯丙基砷烷^[1643]。用炔丙基作底物，产物是丙二烯^[1644]。

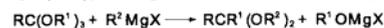


丙二烯也可由炔丙基乙酸酯与甲基碘化镁反应制得^[1645]。二烷基铜锂试剂与 β -二羰基化合物

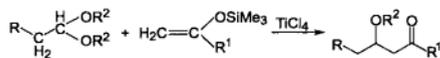
的烯醇乙酸酯反应, 也可生成常见的偶联产物^[1666]。如果使用催化量的亚铜盐, 烯丙基乙酸酯也可能和格氏试剂偶联^[1647]。采用这种方法的产率高, 可通过选择适当的亚铜盐来控制区域选择性。烯丙基、苄基和环丙基甲基乙酸酯可与三烷基铝偶联^[1648]; 烯丙基乙酸酯在钨络合物催化下, 与芳基和乙烯基有机锡试剂偶联^[1649]。烯丙基乙酸酯可对称地偶联, 这需要 $\text{Ni}(\text{CO})_4$ (反应 10-97) 或 Zn 和 Pd 络合物的催化^[1650]。烯丙基乙酸酯也可转化为非对称的 1,5-二烯, 这需要在 Pd 络合物的催化下与烯丙基锡烷 ($\text{R}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{SnR}_3$) 反应^[1651]。

10-101 金属有机试剂与含醚键化合物的偶联^[1652]

烷基-去-烷氧基-取代反应



缩醛^[1653]、缩酮和原酸酯^[1654]与格氏试剂反应, 分别生成醚和缩醛(或缩酮)。后者可水解为醛或酮(10-6)。这个过程是将卤代烷 (R^2X) 转化为醛 (R^2CHO) 的一种方法, 其中 R^2 可以是烷基、芳基、乙烯基或炔基, 反应结果将碳链增加一个碳原子(另见 10-112)。该反应用于合成酮, 但产率比较低。缩醛(包括烯丙基缩醛)与有机铜化合物和 BF_3 也发生这样的反应^[1655]。二氢吡喃在镍催化剂的作用下可与格氏试剂反应^[1656]。缩醛也会与甲硅基烯醇醚或烯丙基硅烷在 Lewis 酸催化下发生取代反应^[1657], 例如:

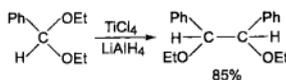


ω -乙氧基内酰胺与格氏试剂反应, 生成 ω 位取代的内酰胺^[1658]。叔胺可由氨基醚与格氏试剂反应制备^[1659] ($\text{R}_2\text{NCH}_2\text{-OR}' + \text{R}'\text{MgX} \rightarrow \text{R}_2\text{NCH}_2\text{-R}'$), 或与二烷基铜锂试剂反应制备^[1660]。

醚一般不会被格氏试剂裂解(事实上, 乙醚和四氢呋喃是格氏试剂最常用的溶剂), 但是更活泼的金属有机化合物却会使醚分解^[1661]。氧杂环丁烷在 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 中可被有机锂试剂开环^[1662]。在 CuBr 存在下, 烯丙基醚在 THF 中可被格氏试剂分解^[1663]。该反应可能发生烯丙基重排, 也可能不发生^[1664]。炔丙基醚反应生成丙二烯^[1665]。乙烯基醚也可被格氏试剂裂解, 这里使用的催化剂是镍络合物^[1666]。甲硅基烯醇醚 $\text{R}_2\text{C}=\text{CROSiMe}_3$ 的反应类似^[1667]。

某些缩醛和缩酮在 $\text{TiCl}_4\text{-LiAlH}_4$ 中会发生

类似 10-93 的反应而二聚, 例如^[1668]:

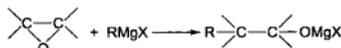


另见 10-102。

OS II, 323; III, 701; 另见 OS V, 431。

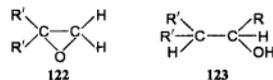
10-102 金属有机试剂与环氧化物的反应

3(OC)-仲烷基-去-烷氧基-取代反应

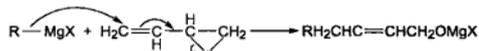


格氏试剂或有机锂试剂与环氧化物的反应很有价值, 经常用来使碳链增加两个碳原子^[1669]。格氏试剂可以是芳香族的, 也可是脂肪族的, 但叔基格氏试剂的产率很低。根据 $\text{S}_{\text{N}}2$ 机理可以推测进攻发生在取代较少的碳上。有机锂试剂^[1670]在 (-)-金雀花碱和 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下反应, 生成 2-位取代的醇, 反应 ee 值很好^[1671]。与手性席夫碱的类似反应生成同样类型的产物, ee 值极佳^[1672]。二烷基铜锂试剂也能发生这样的反应^[1673], 高级的铜酸盐亦如此^[1674], 其产率也更高。它们还有额外的优势——不与酯、酮或羧基反应, 这样, 环氧化物、酮和羧酸可被选择性地进攻, 一般是以区域选择性的方式发生反应^[1675]。使用 BF_3 可增加 R_2CuLi 的反应性, 使它能与热不稳定的环氧化物反应^[1676]。二氨基氨基铜酸锂也曾被用过^[1677]。

其它金属有机化合物也会发生这样的反应, 如 Li 和 Al^[1678]。也可使用有机钡和有机铟^[1679]试剂^[1680]。



借二取代的环氧化物(122)与格氏试剂(有时是其它环氧化物)反应, 产物可能是 123。也就是说, 新的烷基可能出现在 OH 所连的碳上。在这种情况下, 环氧化物在与格氏试剂反应前已被异构化为醛或酮。通常卤化氢是副产物。



当底物是乙烯基环氧化物时^[1681], 与格氏试剂反应的产物是混合物, 除了通常的产物, 还有烯丙基重排的产物。后者经常是主产物^[1682]。如果使用的是 R_2CuLi ^[1683], 非环底物大部分生成的是烯丙基重排产物^[1681]。如果底物是环状的, “乙烯基”环氧化物的双键可以成为烯醇离子的一部分。这时, 使用 R_2CuLi 只生成烯丙基重排

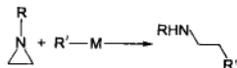
产物 (S_N2')，而格氏试剂和有机锂试剂生成通常的取代产物，例如^[1684]：



硅烷 (如 Me_3SiH) 和一氧化碳及催化剂八羰基合二钴可作为金属有机化合物的等价物，用于环氧化物的开环^[1685]。有机硅烷的其它偶联反应见 10-92。

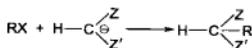
OS I, 306; VII, 501; VIII, 33, 516; 76, 101; X, 297.

10-103 金属有机化合物与吖丙啶的反应



吖丙啶可被金属有机试剂开环，生成胺^[1686]。虽然吖丙啶比环氧化物活性低，还是可能用金属有机试剂开环^[1687]。异丙基氯化镁与 *N*-甲苯磺酰基-2-苯基吖丙啶反应生成 *N*-甲苯磺酰胺^[1688]。*N*-甲苯磺酰基吖丙啶也可用烯醇离子开环，生成吡咯啉衍生物^[1689]。而与 $\text{Me}_2\text{S}=\text{CHCO}_2\text{Et}$ (见 16-61) 反应生成 *N*-甲苯磺酰基吖丁啶^[1690]。

10-104 有一个活泼 H 的 α -C 的烷基化 二(乙氧基羰基)甲基-去-卤素反应等

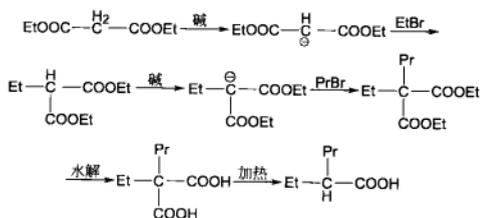


一个碳原子上有两个 (也有可能是三个，但很少见) 强吸电子基的化合物的酸性要比没有这样的基团的化合物强得多 (参见第 166 页)，而且很容易转化为它们相应的烯醇离子 (参见第 37 页)。这些烯醇离子可进攻卤代烷，导致被烷基化^[1691]。Z 和 Z' 可以是 COOR' 、 CHO 、 COR' 、 CONR'_2 、 COO^- 、 $\text{CN}^{[1692]}$ 、 NO_2 、 SOR' 、 $\text{SO}_2\text{R}'^{[1693]}$ 、 $\text{SO}_2\text{OR}'$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}'_2$ 或类似的基团^[1694]。如果一个碳原子连有任意两个这样的 (相同或不同的) 基团，它就会被适当的碱夺取一个质子 (如果有质子的话)。常用的碱有乙醇钠和叔丁醇钾，它们都分别以相应的醇作溶剂。对于酸性特别强的化合物 (如 β -二酮；Z, Z' = COR')，氢氧化钠的水溶液、乙醇溶液或丙酮溶液^[1695]，甚至碳酸钠的碱性都足以发生反应。如果至少有一个 Z 是 COOR' ，可能会发生副反应皂化反应。除了上面列举的基团，Z 还可能是苯基，但如果同一个碳上有两个苯基，酸性

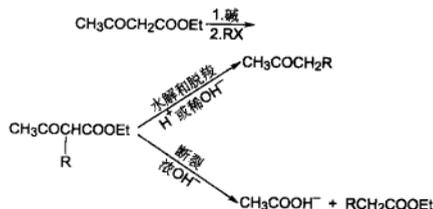
就会比其它情况要弱，就需要使用更强的碱。然而，以 NaNH_2 作为碱，二苯基甲烷的反应相当成功^[1696]。反应中使用的溶剂酸性要很弱，弱到不能质子化烯醇离子或碱，因此大多数情况不能用水。使用非极性质子溶剂 (如 DMF 或 Me_2SO) 会显著提高烷基化的速率^[1697]，但也会使烷基化更多发生在氧上、而不是碳上 (参见第 224 页)。也有人使用过相转移催化剂^[1698]。

通常反应都发生在连有两个 Z 基的 CH_2 上。在这种情况下就可能发生两次烷基化：先用碱夺去一个质子，用 RX 烷基化；然后从 ZCHRZ' 上夺去一个质子，生成的烯醇离子用相同的或不同的 RX 再次烷基化。反应使用伯或仲烷基、烯丙基 (可能会发生烯丙基重排) 和苄基 RX 都很成功，但叔卤代烷不行，因为在反应条件下会发生消去。只要对碱不敏感， RX 可带多种官能团。可能的副反应是前面提到过的 *O*-烷基化竞争反应、消去反应 (如果烯醇离子碱性足够强) 和二烷基化。

该反应一个重要的例子是“丙二酸酯合成法”，此时两个 Z 都是 COOEt 。产物可水解、脱羧 (12-38) 为羧酸。下面是由丙二酸酯合成 2-乙基戊酸的图示：

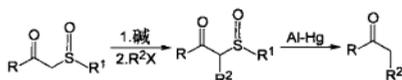


显然，许多形为 RCH_2COOH 和 $\text{RR}'\text{-CHCOOH}$ 的羧酸可用这种方法合成 (其它制备这样的酸的方法见 10-106、10-108 和 10-109)。另一个重要的例子是“乙酰乙酸乙酯合成法”，此时 Z 是 COOEt 、Z' 是 COCH_3 。这种情况下，产物可以在酸或稀碱中脱羧 (12-38) 生成酮，或在浓碱中裂解 (12-41) 为羧酸酯和乙酸盐：



另一种制备酮的方法^[1699]是 β -酮亚砷^[1700]或 β -酮砷的烷基化^[1701]，该反应的产物很容易用铝汞齐或电解法高产率地还原为酮^[1702]。 β -酮亚砷

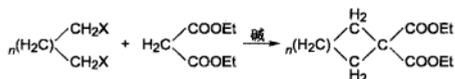
或 β -酮砜很容易制备 (10-119)。该反应的其它例子还有“氰基乙酸酯合成法”，此时，Z 是 COOEt、Z' 是 CN(与丙二酸酯合成法一样，这个反应的产物也能被水解、脱羧)；Sorensen 氨基酸合成法应用于 *N*-乙酰基氨基丙二酸酯 [(EtOOC)₂CHNHCOCH₃]，产物水解、脱羧后生成 α -氨基酸。氨基也常通过转化为苯二甲酰亚氨基而得到保护。



反应也不仅局限于 Z-CH₂-Z' 型的化合物。其它酸性 CH 上的 H，包括如 α 氨基吡啶的甲基 H、CH₃C≡NR₂ 形式炔胺的甲基 H(此反应的产物可水解为酰胺 RCH₂CH₂CONR₂)^[1703]，环戊二烯及其衍生物(参见第 26 页)的 CH₂ 中的 H、连在叁键 (10-110) 和 HCN(10-111) 上的 H 也可被碱夺去，生成的离子可被烷基化(另见 10-105~10-108)。 α -亚氨基酯在钛催化剂催化下与强碱反应，然后与醛反应，结果生成羟氨酯^[1704]。

烷基化发生在试剂分子中酸性最强的位置；例如，乙酰乙酸乙酯 (CH₃COCH₂COOEt) 是在亚甲基而不是甲基上烷基化，因为前者的酸性要比后者强，所以它的质子被碱夺去。但是，当使用 2mol 碱，被夺去的就不只是酸性最强的质子，酸性第二强的质子也被夺去。这样的二价阴离子的烷基化就发生在酸性较弱的位置(参见第 224 页)。这种技术已用来烷基化许多化合物酸性第二强的位置^[1705]。

如果使用 ω, ω' -二卤化物，那么可能发生关环反应^[1706]：



该方法用于关环形成三元 ($n=0$) 至七元环，其中形成五元环的产率最高。另一种关环的方法是分子内烷基化^[1707]：

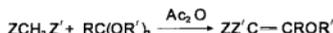


这种方法适用于中等环的合成 (10~14 元环)，不需要使用高度稀释的技术^[1708]。

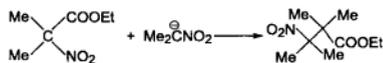
这些反应的机理一般是 S_N2，伴随着手性 RX 的构型翻转，但是有充分的证据^[1710]表明有些反应为 SET^[1709]机理，尤其是当亲核试剂是 α -硝基碳负离子^[1711]和/或底物含有硝基或氰基时^[1712]。可以通过 S_N1 机理引入叔烷基，具体方法为 ZCH₂Z' 化合物(不是其烯醇离子)与叔碳

正离子反应，而且反应中所用的叔碳正离子是醇或卤代烷与 BF₃ 或 AlCl₃ 原位反应制得的^[1713]，或者由高氯酸叔烷基酯原位制得的^[1714]。

也可使用其它离去基团，硫酸酯、磺酸酯和环氧化物的反应有很好的效果。缩醛可作为底物，一个 OR 在与 10-101 类似的反应中被 ZCHZ' 取代^[1715]。原酸酯的反应类似，但产物失去 R'OH 生成烯醇醚^[1716]。

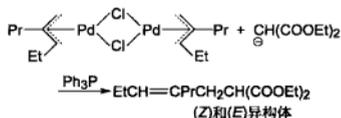


如果存在 Pd(0) 络合物，烯丙基砜的 SO₂Ph 基可以作为离去基团^[1717]。Mannich 碱，如 RCOCH₂CH₂NR₂ 中的 NR₂ 基在这个反应中也可作为离去基团(消去-加成机理，参见第 210 页)。 α -硝基酯、酮、腈和 α, α -二硝基化合物^[1719]，甚至是简单的 R₃CNO₂^[1720] 或 ArR₂CNO₂ 形式^[1721]的叔硝基化合物的硝基都可以被硝基烷基盐取代^[1718]，如：



这些反应遵循 SET 机理^[1722]。但是对于 α -硝基砜，被取代的是砜基而不是硝基^[1723]。在 Mo(CO)₆ 的催化下，烯丙基砜的 SO₂R 基可以被 CHZZ' 取代 (C=CCH₂-SO₂R → C=CCH₂-CHZZ')^[1724]。硝基 α 位的烷基化可通过 Katritzky 吡喃鎓-吡啶盐试剂(参见第 218 页)实现^[1725]。这个反应可能是自由基机理^[1726]。

如果底物是 π -烯丙基钯络合物 (η^3 -络合物)，Pd 可以是离去原子。ZCHZ'/化合物的离子^[1727]可与这样的络合物在三苯基膦中反应^[1728]，如：



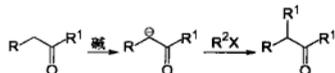
当 Pd 带有手性配体时，该反应具有对映选择性^[1729]。 π -烯丙基钯化合物有类似的性质^[1730]。由于 Pd 化合物的价格昂贵，使用更少量催化剂的催化合成方法已被发展出来。像烯丙基乙酸酯^[1731]、碳酸酯^[1732]、醇、胺或硝基化合物^[1733]与亲核试剂反应，只需加入催化量的钯盐， π -烯丙基钯络合物是原位生成的。也可使用烯-钯络合物(在乙烯基碳而不是烯丙基碳上引入亲核试剂)^[1734]。

OS I, 248, 250; II, 262, 279, 384, 474; III, 213, 219, 397, 405, 495, 705; IV, 10, 55, 288, 291,

623, 641, 962; V, 76, 187, 514, 523, 559, 743, 767, 785, 848, 1013; VI, 223, 320, 361, 482, 503, 587, 781, 991; VII, 339, 411; VIII, 5, 312, 381; 另见 VIII, 235.

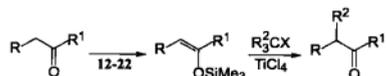
10-105 酮、醛、腈和羧酸酯的烷基化

α -酰基烷基-去-卤素反应等



酮^[1735]、腈^[1736]和羧酸酯^[1737]可经类似于 10-104 的反应在 α 位烷基化^[1800]，但由于只有一个活化的基团，因此需要使用更强的碱。内酯和内酰胺都可类似地烷基化^[1738]。最常用的碱^[1739]是 Et_2NLi 、LDA，这里 LDA = 二异丙氨基锂 [$(i\text{-Pr})_2\text{NLi}$]、 $t\text{-BuOK}$ 、 NaNH_2 和 KH 。先加入 $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ 而后加 MnBr_2 ，这种方法对酮的烷基化也有效^[1740]。 N -异丙基- N -环己基氨基锂对羧酸酯^[1741]和腈尤其有效^[1742]。分散于 Me_2SO 中的固体 KOH 可用于酮的甲基化，反应产率很高^[1743]。这些碱中的一部分碱性非常强，可以将酮、腈或酯完全转化为它的烯醇离子共轭碱，而其它的碱（尤其是 $t\text{-BuOK}$ ）只转化其中一部分分子。在后一种情况，可能发生醛醇缩合反应 (16-38) 或 Claisen 缩合 (10-118) 等副反应，这是由于反应中自由分子和它的共轭碱同时存在。因此，使用足够强的碱将起始化合物完全转化是非常重要的。质子溶剂一般不适用于这种反应，因为它们会将碱质子化（当然，对 $t\text{-BuOK}/t\text{-BuOH}$ 这样的共轭对是没问题的）。常用的溶剂有 1,2-二甲氧基乙烷、THF、DMF 和液氨。许多腈、酯和酮也使用相转移催化剂来烷基化^[1744]。

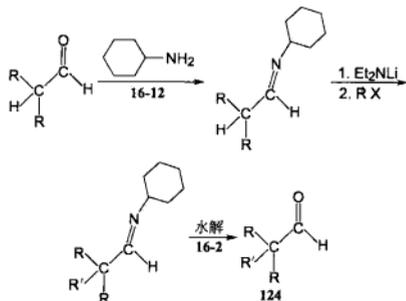
与 10-104 一样，卤代烷可以是伯的或仲的。叔卤代烷会发生消除反应。如果烯醇离子的碱性足够强（例如 Me_3CCOMe 形成的烯醇离子），即使是伯和仲卤代烷也会主要发生消除反应^[1745]。如果是与酮、醛或酯的甲硅基烯醇醚^[1746]及 Lewis 酸催化剂反应，叔卤代烷和其它一般发生 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应的基团也可以被引入^[1747]。



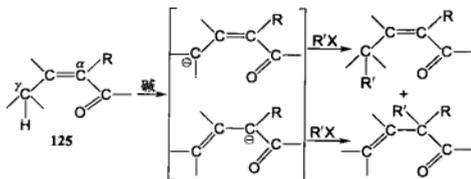
乙烯基和芳基卤化物可通过 NiBr_2 的催化而乙烯基化或芳基化羧酸酯（但不能乙烯基化或芳基化酮）^[1748]。酮可由其烯醇乙酸酯与乙烯基溴在 Pd 化合物催化下实现乙烯基化^[1749]。与 10-

104 一样，该反应也可用于关环^[1750]。二烷基丁二酸酯的双负离子与 $1,\omega$ -二卤化物或二甲基苯磺酸酯反应即可实现关环^[1751]。这已被用于合成三、四、五、六元环。当连上的是手性基团时，产物的 ee 值可大于 90%^[1750]。

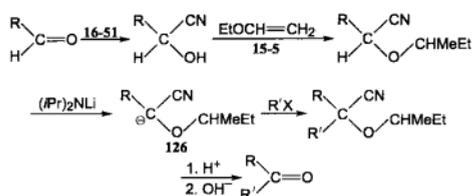
有人报道了对映选择性的烷基化^[1752]。还可通过用手性碱形成烯醇盐而实现对映选择性烷基化^[1753]。



该反应还可间接地用于醛，即烷基化醛的亚胺衍生物^[1754]。这种衍生物很容易制备 (16-12)，产物也很容易水解为醛 (16-2)。两个 R 可以有一个是 H ，也可以两个都是 H ，因此单、二、三取代乙醛都可以通过这种方法来制备。 R^1 可以是伯烷基、烯丙基或苄基。醛的直接烷基化一般不可行，因为醛与碱反应通常很快就发生醛醇缩合反应 (16-38)。但是只有一个 $\alpha\text{-H}$ 的醛与碱 KH 反应生成的烯醇钾盐^[1755]，可以被烯丙基和苄基卤化物烷基化，反应产率很好；或者是使用相转移催化剂，反应产率中等^[1756]。脞和其它含 $\text{C}=\text{N}$ 键的化合物也可类似地烷基化^[1753]。使用手性亚胺或手性脞^[1757]（然后水解烷基化了的亚胺，16-2），可以生成立体选择性很好的手性烷基化酮（例如，参见第 72 页）^[1758]。



在 α,β -不饱和酮、腈和酯（如：125）中，羰基 $\gamma\text{-H}$ 的酸性一般与 $\alpha\text{-H}$ 的酸性相当，尤其是当 R 不是 H 而不能与之竞争时。这个被称为烯基作用（vinylogy）的原理是由于共振效应通过双键传递而造成的。然而，由于共振， α 位的烷基化与 γ 位的烷基化相互竞争（通过烯丙基重排）， α 位的烷基化一般占主导地位。



α -羟基腈(氰醇)通过与乙基乙烯基醚反应(15-5)生成缩醛而得到保护,然后可以非常容易地用伯或仲烷基或烯丙基卤化物烷基化^[1759]。R基可以是芳基、饱和烷基或不饱和烷基。由于氰醇^[1760]可以由醛(16-51)方便地制得,产物也很容易水解成酮,因此这是一种将醛(RCHO)转化为酮(RCOR')的方法^[1761](其它方法见10-112、10-115和18-9)^[1762]。在此过程中,羰基碳的反应模式与一般情况相反。醛分子的C原子一般是亲电性的,受亲核试剂的进攻(第16章)。但转化为受保护的氰醇后,该C原子表现为一个亲核试剂^[1763]。德语单词 *umpolung*^[1764]用于描述这样的转变(10-112中有另一个例子)。由于离子126作为不可得到的阴离子 $\text{R}-\text{C}=\text{O}$ 的替代物,它通常称为“拟” $\text{R}-\text{C}=\text{O}$ 离子。该方法不适用于甲醛(R=H),但其它拟甲醛可成功地应用于反应^[1765]。

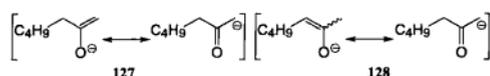
当被烷基化的是非对称的酮时,就会出现哪一侧烷基化的问题。如果羰基的某一侧有苯基或乙烯基,那么烷基化主要发生在这一侧。如果只有烷基的话,反应通常没有选择性,得到的是混合物,有时支链多的一侧烷基化是主产物,有时支链少的一侧烷基化为主产物。哪种产物产率高取决于底物、碱^[1766]、阳离子和溶剂的性质。无论如何,通常都会发生二取代和三取代^[1767],停留在只引入一个烷基的阶段通常很困难^[1768]。

有几种方法可以使烷基化选择性地发生在酮指定的一侧^[1769]。其中包括:

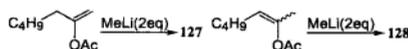
(1) 在酮的某一侧引入一个可以脱去的基团。烷基化就在另一侧发生;然后再脱除保护基。通常是采用甲酸乙酯甲酰化(10-119)来达到此目的;这一般会使位阻小的一侧不被烷基化。甲酰基可以通过碱性水解(12-41)方便地除去。

(2) 在一侧引入活化基团,烷基化就在该侧发生(10-104);然后脱去活化基团。

(3) 制备两种可能的烯醇离子中所需要的一种^[1770]。这两种离子,例如2-庚酮的127和128,只有在母体酮或更强的酸存在时才会迅速地相互转化^[1771]。

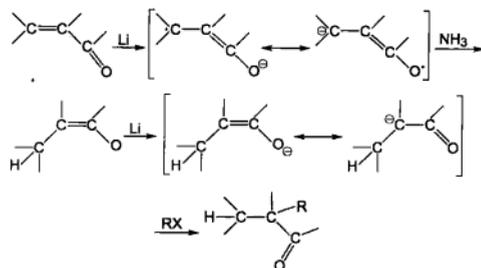


如果没有这样的酸,则有可能只制备127或128中的某一个,然后就可以在酮的某一侧选择性地烷基化^[1772]。想得到的烯醇离子可通过相应的烯醇乙酸酯与两倍量的甲基锂在1,2-二甲氧基乙烷中反应获得。每种烯醇乙酸酯都生成相应的烯醇离子,例如:



而烯醇乙酸酯可以通过母体酮和适当的试剂反应制备^[1488]。这样的反应一般得到的是两种烯醇乙酸酯的混合物,哪一种是主产物取决于所使用的试剂。这种混合物很容易分离^[1771]。还有一种方法是将甲硅基烯醇醚(见12-22)^[1773]或二烷基硼基烯醇醚(烯醇硼酸酯,参见第274页)^[1774]转化为相应的烯醇离子。如果想得到的是位阻较小的烯醇离子(例如,127),则可由酮和二异丙基氨基锂在THF或1,2-二甲氧基乙烷中于-78℃反应而直接获得^[1775]。

(4) 如果不从酮本身,而是从 α,β -不饱和酮开始反应,而且希望烷基化反应在含有双键的一侧。那么可以通过在液氨中用锂处理这种酮,将其还原为烯醇离子。如果此时加入卤代烷,就会在烯醇离子含双键的一侧反应^[1776]。当然,这个方法实际上并不是烷基化酮的方法,而是烷基化 α,β -不饱和酮的方法,但是反应结果就好像在饱和酮的特定位置烷基化。

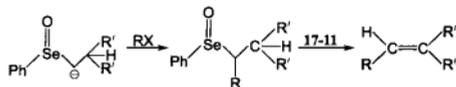


酮的两边可以用不同的烷基烷基化,一种方法是用N,N-二甲基脞的丙酮溶液与正丁基锂反应,接着加入伯烷基、苄基或烯丙基溴或碘;然后加入另一摩尔正丁基锂和第二种卤化物,最后将脞水解^[1777]。

其它制备烷基化酮的方法有:(1)Stork烯胺反应(12-18);(2)乙酰乙酸乙酯合成法(10-104);(3) β 酮酮或亚酮的烷基化(10-104);(4) CH_3SOCH_2 的酰基化,然后还原裂解(10-

119); (5) α -卤代酮与二烷基铜锂试剂反应 (10-94) 和 (6) α -卤代酮与三烷基硼烷反应 (10-109)。

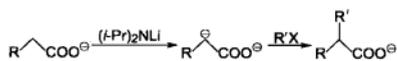
如果使用强碱的话, 砷^[1778]和磺酸酯也能在 α 位被烷基化^[1779]。硒亚砷 (selenoxide) α 位的烷基化会生成烯烃, 这是因为硒亚砷基很容易发生消去反应 (17-11)^[1780]。



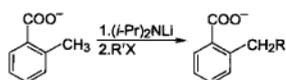
OS III, 44, 219, 221, 223, 397; IV, 278, 597, 641, 962; V, 187, 514, 559, 848; VI, 51, 115, 121, 401, 818, 897, 958, 991; VII, 153, 208, 241, 424; VIII, 141, 173, 241, 403, 460, 479, 486; X, 59, 460; 76, 169, 239; 80, 31.

10-106 羧酸盐的烷基化

α -羧基烷基-去-卤素反应



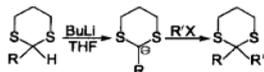
羧酸与像 LDA 这样的强碱反应, 会由它们的盐转化为二价阴离子 [它实际上是烯醇结构 $RC=C(O^-)_2$ ^[1781]] 从而在 α 位烷基化^[1782]。使用 Li^+ 作为平衡离子这一点很重要, 因为它能增加二价离子的溶解性。该反应^[1783]已被用于伯烷基、烯丙基和苄基卤化物以及 RCH_2COOH 和 $RR^2CHCOOH$ 形式的羧酸^[1784]。这种在二价阴离子亲核性较强的位置烷基化的方法 (参见第 224 页) 可以替代丙二酸酯法 (10-104) 合成羧酸, 而且有可制备 RR^1R^2COOH 形式羧酸的优势。在一个相关的反应中, 甲基化的芳香酸可通过相似的途径在甲基上烷基化^[1784]。



OS V, 526; VI, 517; VIII, 249; 另见 OS VII, 164.

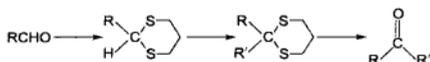
10-107 杂原子 α 位的烷基化: 1,3-二噻烷的烷基化

2-(2-烷基-1,3-二噻烷基)-去-卤素反应

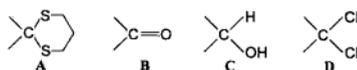


如果在 THF 中用了基锂将 1,3-二噻烷^[1785]的一个质子夺去, 那么就可以将 1,3-二噻烷烷基化^[1786]。由于 1,3-二噻烷可由醛或其缩醛 (见 OS VI, 556) 与 1,3-丙二硫醇反应 (16-10) 制

得, 而且它还可以水解成酮 (16-10), 因此这是一种由醛转化为酮的方法 (另见 10-105, 10-115 和 18-9)^[1787]:



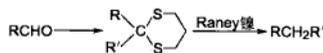
这是极性反转 (见 10-105) 的另一个例子^[1787]; 将一般情况下亲电的醛碳原子转化为表现出亲核性。这个反应可用于无取代的二噻烷 ($R=H$), 也可引入一个或两个烷基, 因此从甲醛开始可以制备一大类醛和酮^[1788]。 R' 基团可以是伯或仲烷基, 也可以是苄基。用碘化物可得到最好的结果。该反应也用于关环^[1789]。类似的醛合成方法可以用乙基 (乙基硫甲基) 亚砷 ($EtS-OCH_2SeEt$) 作为起始原料^[1790]。



由于在分子中引入 A 基团, 实际上就是一种间接引入 B 基团的方法, 因此基团 A 可认为是羰基 B 的结构等价物。Corey 在分子中引入了合成子的概念^[1791], 合成子是分子内可通过已知或可能的合成操作, 形成及 (或) 组装的结构单元。合成子的提出为化学研究提供了便利。有许多其它等价于 A 和 B 的合成子, 例如 C (通过反应 16-23 和 19-3) 和 D (通过反应 10-2 和 16-22)^[1792]。

由 1,3-二噻烷产生的碳负离子也可以与环氧化物反应^[1793]生成预期的产物。

这个反应另一个应用是基于二噻烷可以用 Raney 镍脱硫 (14-34) 的事实。这样醛就变成了增长碳链的烃^[1794]:



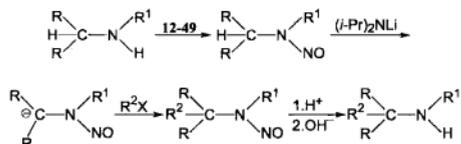
其它硫缩醛以及一个碳上有三个硫醚基的化合物也会发生类似的反应^[1795]。

由 1,3-二噻烷生成的碳负离子会被两个硫醚基稳定。如果使用足够强的碱, 有可能在只有一个这样的活化基团的 α -位烷基化。例如, 苄基和烯丙基硫醚 ($RSCH_2Ar$ 和 $RSCH_2CH=CH_2$) 及 $RSCH_3$ 形式的硫醚 ($R=$ 四氢吡喃基或 2-四氢吡喃基)^[1796] 已在硫原子邻近的碳原子上成功地进行了烷基化^[1797]。被一个硫醚基稳定的情况也用于伯卤化物同系物的制备^[1798]。苯甲硫醚用 $BuLi$ 处理^[1799], 生成相应的阴离子, 该阴离子与卤化物反应得到硫醚, 然后将硫醚与碘甲烷和碘化钠的混合物在 DMF 中回流, 最终产物为碘

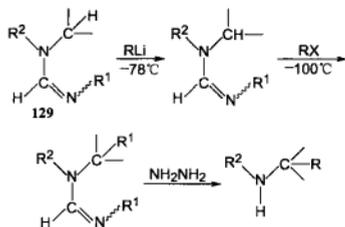
代烷(通过铯盐中间体)。通过这种途径, 卤代烷 RX 由两步实验室反应转化成了它的同系物 RCH_2X (另见 10-101)。

含有一个氢原子的乙烯基硫化物也可被卤代烷和环氧化物烷基化^[1800]。这是一种将卤代烷 RX 转化为 α, β 不饱和醛的方法, 而 α, β 不饱和醛是未知的 $H\bar{C}=CH-CHO$ 离子的合成等价物^[1801]。即便是简单的烷基芳基硫化物 RCH_2SAr 和 $RR'CHSAr$ 也可被 α -烷基化^[1802]。

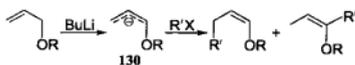
在某些化合物中, 烷基化也可发生在其它杂原子的 α 位^[1803], 例如在叔胺氮原子的 α 位^[1804]。伯胺和仲胺的 α 位通常不易烷基化, 这是因为 NH 的 H 的酸性一般要比 CH 中 H 的酸性强。有人制备了 α 位锂代的 N-Boc 胺, 在钨催化剂存在的条件下, 它们可与卤化物反应^[1805]。 α -甲氧基酰胺也可与烯丙基卤化物和金属铯反应, 通过取代 OMe 得到烷基化产物^[1806]。也有人通过用其它可离去的基团取代 NH 中的 H, 来实现烷基化^[1807]。在一个例子中, 仲胺转化为它的 N-亚硝基衍生物 (12-49)^[1808]。N-亚硝基产物很容易水解得到胺 (19-46)^[1809]。



仲胺和伯胺的烷基化也可通过十几种其它保护基来实现, 包括将胺转化为酰胺、氨基甲酸酯^[1810]、甲脒^[1811]和磷酰胺^[1805]。在甲脒 (129) 的情况下, 用手性的 R^1 可得到手性胺, 即使 R 不是手性时, 反应的 ee 值也很高^[1812]。

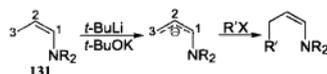


在 -70°C 左右用烷基锂处理烯丙基醚, 可使烯丙基失去一个质子 [温度高些会发生 Wittig 重排反应 (18-22)] 生成离子 130, 130 与卤代烷反应可得到图示的两种产物^[1813]。



类似的反应^[1814]也会发生在烯丙基^[1815]和乙烷基叔胺上。在后一种情况下, 用强碱处理烯胺

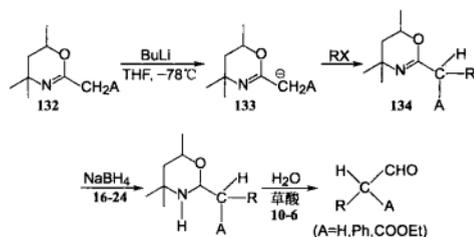
(131), 烯胺先转化为负离子, 然后通常在 C-3 位发生烷基化^[1816] (烯胺 C-2 位直接烷基化反应参见 12-18)。



也可以烷基化芳酯 ArCOOR ($\text{Ar} = 2, 4, 6$ -三烷基苯基) 的甲基、乙基及其它伯烷基。由于酯可以水解为醇, 这是一种间接烷基化伯醇的方法^[1817]。甲醇也可通过转化为 ${}^{\ominus}\text{CH}_2\text{O}^{\ominus}$ 而烷基化^[1818]。

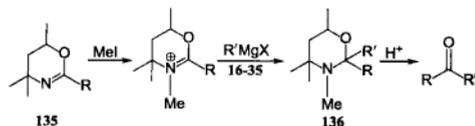
OSVI, 316, 364, 542, 704, 869; VII, 573.

10-108 二氢-1,3-嗪的烷基化: 醛、酮和羧酸的 Meyers 合成



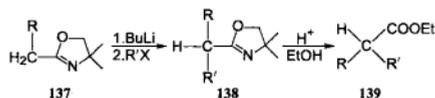
Meyers^[1820]发展了一种以市售二氢-1,3-嗪衍生物 132 (A=H, Ph 或 COOEt) 为原料的醛合成^[1819]方法^[1821]。尽管由 132 制得的离子 (133) 是两可的, 但与多种溴代烷和碘代烷反应, 烷基化区域选择性地发生在碳原子上。R 可以是伯或仲烷基、烯丙基或苄基, 也可以带另一个卤原子或 CN 基^[1822]。得到的烷基化的嗪 (134) 再还原、水解, 生成比起始原料 RX 多两个碳的醛。这个方法丰富了反应 10-107, 在反应 10-107 中可将 RX 转变为含一个碳原子的醛。由于 A 可以是 H, 这种方法能合成单取代或二取代的乙醛。

离子 133 也可与环氧化物反应, 经还原、水解后形成 γ -羟基醛^[1823], 也可与醛、酮反应 (16-41)。类似的醛合成也已经用噻唑^[1824]和噻唑啉 (1, 3 位为 N、S 的五元环) 成功实现了^[1825]。



该反应也扩展到酮的制备^[1826]: 二氢-1,3-嗪 (134) 用碘甲烷处理, 得到亚胺盐 135 (10-44), 它与格氏试剂或有机锂化合物反应 (16-35) 生成 136, 136 能水解成酮。R 可以是烷基、环

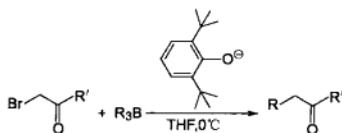
基、芳基、苄基等, R' 可以是烷基、芳基、苄基或烯丙基。132、134 和 135 本身不会与格氏试剂反应。另一个反应中, 2-唑啉^[1827] (137) 可被烷基化为 138^[1828], 138 在 5%~7% 的硫酸乙醇溶液中加热, 很容易直接转化为酯 139。



因此化合物 137 和 138 就是羧酸的合成子, 这也是另一种羧酸 α -烷基化的间接方法^[1829], 这在丙二酸酯合成法 (10-104) 以及 10-106 和 10-109 之外提供了一种新的选择。该方法也适用于制备光学活性的羧酸, 反应需要使用手性试剂^[1830]。值得注意的是, 与 132 不同, 137 中即使 R 是烷基, 它也能被烷基化。但是, 137 和 138 中的 C=N 键不能被有效地还原, 所以该方法不适合于合成醛^[1831]。

OSVI, 905.

10-109 用三烷基硼烷烷基化 烷基-去-卤素反应



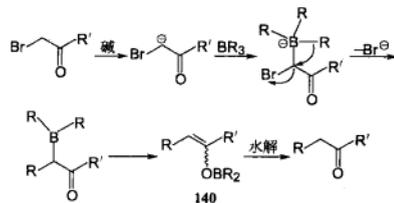
三烷基硼烷与 α -卤代酮^[1832]、 α -卤代酯^[1833]、 α -卤代腈^[1834]和 α -卤代磺酰衍生物 (砜、磺酸酯、磺胺)^[1835] 迅速反应, 在碱存在下分别生成烷基化的酮、酯、腈和磺酰衍生物, 反应产率很高^[1836]。叔丁醇钾通常是合适的碱, 但 2,6-二叔丁基酚钾 0°C 时在 THF 中反应, 大多数情况下会有更好的结果, 这可能是因为两个大体积的叔丁基阻碍了碱与 R_3B 配位^[1837]。三烷基硼烷是通过 3mol 烯烃与 1mol BH_3 反应制得 (15-16)^[1838]。用适当的硼烷, 转移到 α -卤代酮、腈、酯的 R 基团可以是乙烯基^[1839]或 (对 α -卤代酮和酯) 芳基^[1840]。

该反应可推广至 α, α -二卤代酯^[1841]和 α, α -二卤代腈^[1842]。有可能只取代一个卤原子, 也有可能两个都取代。当两个都取代时, 两个烷基可以是相同的, 也可以是不同的。当二卤代腈被二烷基化时, 两个烷基可以是伯烷基或仲烷基, 但是当底物是二卤代酯时, 二烷基化反应只能在 R 是伯烷基的时候发生。该反应的另一个推广是硼烷 (BR_3) 和 γ -卤代- α, β -不饱和酯的反应^[1843]。烷基化发生在 γ 位, 但双键迁移出与 $COOEt$ 共

轭的位置 [$BrCH_2CH=CHCOOEt \rightarrow RCH=CHCH_2COOEt$]。这时, 双键迁移是有用的反应, 因为非共轭的 β, γ -不饱和酯通常要比它们的 α, β -不饱和异构体难制备得多。

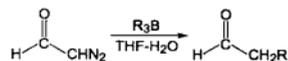
活泼卤化物的烷基化是 Brown 发展的几个三烷基硼的反应 (见 15-16, 15-25, 18-31~18-40 等) 之一^[1844]。这些化合物用处非常大, 可用于多种化合物的制备。例如该反应中, 烯炔 (BR_3 由它制得) 可结合到酮、腈、羧酸酯或磺酰衍生物上。值得注意的是, 这是另一个间接烷基化酮 (见 10-105) 或羧酸 (见 10-106) 的方法, 它提供了丙二酸酯合成法和乙酰乙酸酯合成法 (10-104) 的替代方法。

表面上, 这个反应像 10-94, 但它们的机理却大相径庭, 它有一个 R 基从硼迁移到碳的过程 (见 18-23~18-26)。该机理并不很明确^[1845], 但可暂时表示如下 (以 α -卤代酮为例说明):



第 1 步是被碱夺去酸性质子生成烯醇离子, 烯醇离子与硼烷结合 (Lewis 酸碱反应)。然后, 一个 R 基团迁移, 取代离去基团卤离子^[1846]。接着发生下一个迁移, BR_2 从碳迁移到氧上, 得到烯醇硼醚 140^[1847], 最后发生水解。反应中 R 的构型保持^[1848]。

该反应也被用于有其它离去基团的化合物。重氮基酮、重氮酯、重氮腈及重氮醛均可与三烷基硼^[1849]发生类似的反应, 例如,



机理可能也类似。由于碳原子已经有可用的电子对, 因此就不需要碱。重氮醛的反应^[1850]尤其值得注意, 因为 α -卤代醛不能发生这样的反应^[1851]。

OSVI, 919; IX, 107.

10-110 炔基碳上的烷基化 炔基-去-卤素反应



卤代烷和炔基离子的反应很有用, 但应用范围有限^[1852]。只有 β 位没有支链的伯卤代烷反应产率较好。如果存在 CuI , 也可使用烯丙基卤化

物^[1853]。如果是乙炔发生反应,可以相继连上两个不同的基团。硫酸盐、磺酸盐和环氧化物^[1854]有时也作为底物。炔基离子通常是由强碱如 NaNH_2 处理炔得到的。炔化镁(乙炔基格氏试剂;制备如 12-20)也很常用,尽管它只与像烯丙基、苄基和炔丙基卤这样的活泼底物反应,不与伯烷基卤代烷反应。此外卤代烷可以与炔化锂-乙二胺络合物反应^[1855]。如果用 2mol 非常强的碱,烷基化可以发生在端叁键的 α -碳原子上: $\text{RCH}_2\text{C}\equiv\text{CH} + 2\text{BuLi} \longrightarrow \text{RCHC}\equiv\text{C}^\ominus + \text{R}'\text{Br} \longrightarrow \text{RR}'\text{CHC}\equiv\text{C}^\ominus$ ^[1856]。另一个炔基碳的烷基化方法见 18-26。

1-卤代炔 ($\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{X}$) 与 ArSnBu_3 和 CuI 反应,生成 $\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ar}$ ^[1857]。乙炔与两倍量的碘苯在钯催化剂和 CuI 存在时反应,生成 1,2-二苯基乙炔^[1858]。1-三烷基硅基炔与 1-卤代炔在 CuCl 催化下反应,生成二炔^[1859];与芳基三氟甲磺酸酯反应生成 1-芳基炔^[1860]。炔在 SmI_2/Sm 存在下会与卤代烷偶联^[1861]。炔与高价碘化合物^[1862]和活泼的烷烃,如金刚烷,在 AIBN 存在下也可以反应^[1863]。

OS IV, 117; VI, 273, 564, 595; VIII, 415; IX, 117, 477, 688; 76, 263; 另见 OS IV, 801; VI, 925。

10-111 腈的制备

氰基-去-卤素反应



氰离子(与 $\text{HC}\equiv\text{C}^-$ 等电且几何结构相似)与卤代烷的反应是制备腈的方便方法^[1864]。伯烷基、苄基和烯丙基卤化物生成腈的产率很好;仲烷基卤化物的产率一般;叔烷基卤化物不发生这样的反应,而发生消去反应。分子中的一些其它基团不影响反应。尽管多种溶剂已被使用过,但研究表明 DMSO 是该反应非常理想的溶剂,使用该溶剂反应产率高、时间短^[1865]。在温和条件下获得高产率的其它方法是使用相转移催化剂^[1866]或超声^[1867]。由于腈很容易水解成羧酸(16-4),因此这是在碳链上增加一个碳原子的重要途径。

氰离子是两可亲核试剂,因此可能会有副产物异腈。如果想得到异腈,可以通过添加氰化银或氰化亚铜(I)(参见第 224 页)使异腈成为主产物^[1868]。溴乙烯在 CuCN 催化下会转化为丙烯腈^[1869],在 KCN 、冠醚、 $\text{Pd}(0)$ 络合物^[1870]或 KCN 、 $\text{Ni}(0)$ 催化剂体系中也会有同样的产物^[1871]。卤化物在催化量的 SnCl_4 存在下,与三甲基氰硅烷反应,可生成相应的腈: $\text{R}_3\text{CCl} +$



氰亲核试剂还可与含有其它离去基团的化合物反应。磺酸酯和磺酸的行为与卤化物相似。乙烯基三氟甲磺酸酯与 LiCN 、冠醚和钯催化剂反应,生成丙烯腈^[1873]。与环氧化物反应生成 β -羟基腈。伯、仲、叔醇与 NaCN 、 Me_3SiCl 和催化量的 NaI 在 $\text{DMF}-\text{MeCN}$ 中反应,生成腈的产率很好^[1874]。乙缩醛与 Me_3SiCN 、催化剂^[1875]或 $t\text{-BuNC}$ 、 TiCl_4 反应,它的一个烷氧基会被 CN 取代: $\text{R}_2\text{C}(\text{OR}')_2 \longrightarrow \text{R}_2\text{C}(\text{OR}')\text{CN}$ ^[1876]。氰醇与卤代烷反应,有时也能得到腈^[1877]。HMPA 中,氰化钠在乙酸乙酯存在下选择性地与甲酯反应: $\text{RCOOMe} + \text{CN}^- \longrightarrow \text{MeCN} + \text{RCOO}^-$ ^[1878]。

OS I, 46, 107, 156, 181, 254, 256, 536; II, 292, 376; III, 174, 372, 557; IV, 438, 496, 576; V, 578, 614。

10-112 卤代烷直接转化为醛酮

甲酰-去-卤素反应



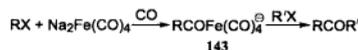
溴代烷可以直接转化为醛,同时碳链上增加一个碳^[1879],这是通过在三苯基膦存在下与四羰基合铁(-2)钠(Collman 试剂)^[1880]反应,然后加入乙酸与 141 反应实现的。试剂 $\text{Na}_2\text{Fe}(\text{CO})_4$ 可以通过五羰基合铁 $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$ 与钠汞齐在 THF 中反应制得。伯烷基溴的收率很好;仲烷基溴收率低一些。苄溴的反应不佳。 RX 和 $\text{Na}_2\text{Fe}(\text{CO})_4$ 反应最先生成的是 $\text{RFe}(\text{CO})_4^-$ 离子(142)(可被分离出)^[1881];然后它与 Ph_3P 反应生成 141^[1882]。

这种合成方法可以扩展为六种制备酮的不同方法^[1883]。

(1) 不用乙酸与 141 反应,而是加入另一个卤代烷以生成酮: $141 + \text{R}'\text{X} \rightarrow \text{RCOR}'$ 。

(2) $\text{Na}_2\text{Fe}(\text{CO})_4$ 与卤代烷反应,不加三苯基膦,得到 142 的溶液。加入另一个卤代烷,可生成酮: $142 + \text{R}'\text{X} \rightarrow \text{RCOR}'$ 。

(3) $\text{Na}_2\text{Fe}(\text{CO})_4$ 与卤代烷在 CO 存在下反应,得到可分离的酰基铁络合物(143)^[1880]。再加入另一个卤代烷,可生成酮。



(4) $\text{Na}_2\text{Fe}(\text{CO})_4$ 与酰卤反应生成 143,或加入卤代烷得到酮,加入环氧化物得到 α,β -不饱和酮^[1884]。

(5) 卤代烷和甲苯磺酸酯与 $\text{Na}_2\text{Fe}(\text{CO})_4$ 在

乙烯中反应得到烷基乙基酮^[1885]。较高级的烯烃不发生该反应，除了当一个分子中既存在双键又存在甲苯磺酰基时，可形成五元或六元环^[1886]。

(6) 如果 $\text{Na}_2\text{Fe}(\text{CO})_4$ 与 1,4-二卤化物反应，可得到五元环的酮^[1887]。

电解氯代烷、 $\text{Fe}(\text{CO})_5$ 和镍催化剂，可直接一步生成酮^[1888]。方法 (1)、(2)、(3) 的第 1 步，可使用伯烷基溴化物、碘化物和甲苯磺酸酯和仲烷基的甲苯磺酸酯。前四种方法的第 2 步需要比较活泼的底物，如碘代伯烷、甲苯磺酸酯或卤苄。方法 (5) 可使用伯、仲的底物。

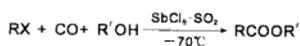
芳基、苄基、乙烯基和烯丙基卤化物与 CO 和 Bu_3SnH 在 Pd(0) 催化下反应，可生成醛^[1889]。分子中的许多其它基团一般不影响反应。对称的酮 R_2CO 可由伯烷基或苄基卤化物与 $\text{Fe}(\text{CO})_5$ 和相转移催化剂反应制得^[1890]，也可由卤化物 RX (R = 伯烷基、芳基、烯丙基或苄基) 与 CO 通过电化学方法获得，电化学方法要加入镍络合物^[1891]。好几种制备酮的方法由钨络合物催化，包括：碘代芳烃、碘代烷烃、Zn-Cu 混合物与 CO 的加成反应 ($\text{ArI} + \text{RI} + \text{CO} \rightarrow \text{RCOAr}$)^[1892]，反应得到烷基芳基酮，收率很好^[1892]；卤代乙烯和乙烯基锡试剂在 CO 存在下反应，得到非对称的二乙烯基酮^[1893]；芳基、乙烯基和苄基卤化物与 (α -乙氧基乙烯基) 三丁基锡 [$\text{Bu}_3\text{SnC}(\text{OEt})=\text{CH}_2$] 反应生成甲基酮^[1894]。化合物 SmI_2 可以在 50atm 的 CO 存在下将氯代烷转化为酮^[1895]。羰基化也可在 Zn/CuI 体系^[1896]、先 Zn 后 CoBr_2 体系^[1897] 或 AIBN 和 $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$ 体系中实现^[1898]。

卤代烷也可以间接转化为醛、酮 (见 10-108)。另见 12-30。

OSVI, 807.

10-113 卤代烷、醇、烷烃转化为羧酸及其衍生物

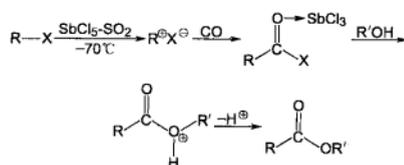
烷氧羰基-去-卤素反应



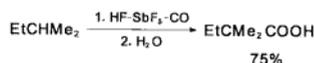
制备羧酸的直接方法是卤代烷与 NaNO_2 在乙酸和 DMSO 中反应^[1899]。卤代烷与 $\text{ClCO-CO}_2\text{Me}$ 、 $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2$ 在光化学条件下反应，生成相应的甲酯^[1900]。

几种基于 CO 或金属羰基化合物的合成方法已经被用来将卤代烷转化为链上增加了一个碳的羧酸或羧酸衍生物^[1901]。当卤代烷在 -70°C 下与 $\text{SbCl}_5\text{-SO}_2$ 反应，它解离为相应的碳正离子 (参

见第 104 页)。如果存在 CO 和醇，羧酸酯就会按下面的路线形成^[1902]：



这也可以通过与被 CO 饱和的浓 H_2SO_4 反应实现^[1903]。很显然，只有叔卤代烷的反应结果很好；仲卤代烷主要产生重排产物。含有叔氢的烷烃会发生类似反应，例如^[1904]：



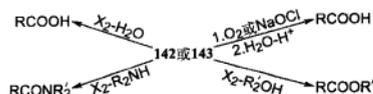
产物为羧酸或酯，这取决于反应混合物被水解还是醇解。多于七个碳的醇在此反应中会裂解成小碎片^[1905]。类似地，叔醇^[1906]与 H_2SO_4 和 CO 反应，其中 CO 是由 HCOOH 和 H_2SO_4 在溶液中反应产生的，生成三取代乙酸，该反应被称为 Koch-Haaf 反应 (另见 15-30)^[1907]。如果底物是伯醇或仲醇，形成的碳正离子在与 CO 反应前会先重排成叔碳离子。如果用三氟甲磺酸 ($\text{F}_3\text{CSO}_2\text{OH}$) 代替 H_2SO_4 ，反应结果会更好^[1908]。



另一种^[1909]将卤代烷转化为羧酸酯的方法是在醇及其共轭碱中，让卤化物与羰基镍 [$\text{Ni}(\text{CO})_4$] 反应^[1910]。当 R' 是伯烷基时， RX 只能是乙烯基或芳基卤化物；反应中乙烯基 R 的构型得到保持。因此，反应中没有生成碳正离子中间体。当 R' 是叔烷基时， R 不仅可以是乙烯基或芳基，还可是伯烷基。这是少有的几个合成叔醇酯的方法之一。碘代烷反应最有利，溴代烷其次。如果存在胺，至少在某些情况下可以直接分离出酰胺。

还有一种使用 $\text{Na}_2\text{Fe}(\text{CO})_4$ 将卤化物转化为羧酸酯的方法。如 10-112 所述，伯、仲烷基卤化物和甲苯磺酸酯与该试剂反应得到 $\text{RFe}(\text{CO})_4^-$ 离子 (142)；如果有 CO，则生成 $\text{RCOFe}(\text{CO})_4^-$ (143)。用氧气或次氯酸钠氧化 142 或 143，水解后可得羧酸^[1911]。此外，142 或 143 与卤素 (如 I_2) 在醇中反应，可生成羧酸酯^[1912]；或在仲胺或水中反应，分别得到相应的酰胺和羧酸。由伯烷基 R 制得的 142 和 143 的反应产率很好。至于仲烷基 R ，由甲苯磺酸仲烷基酯制得的 143 在 THF 中得到的反应结果最好。 R 结构中可以有酯基或

酮基, 它们不影响反应。羧酸酯 $\text{RCO}_2\text{R}'$ 已经通过伯烷基卤化物 RX 与醇盐 $\text{R}'\text{O}^-$ 在 $\text{Fe}(\text{CO})_5$ 存在下反应制得^[1913]。化合物 **143** 被认为是中间体。



钡络合物也催化卤化物的羰基化^[1914]。芳基(见 **13-13**)、乙烯基^[1915]、苄基和烯丙基卤化物(尤其是碘化物)通过与 CO 、醇或醇盐与钡络合物反应可转化为羧酸酯^[1916]。乙烯基三氟甲磺酸酯也被报道有类似的反应性^[1917]。用胺代替醇或醇盐可以得到酰胺^[1918]。与胺、AIBN、 CO 和四烷基锡催化剂反应也生成酰胺^[1919]。用醇进行类似的反应, 在 Xe 灯的照射下会得到酯^[1920]。苄基和烯丙基卤化物与 CO 、钴亚胺络合物可被电催化为羧酸^[1921]。乙烯基卤化物类似地与 CO 、氧化镍在相转移体系中反应, 转化为羧酸^[1922]。

铈催化剂也被用于这类反应。在铈络合物存在下, 苄卤与 CO 反应生成羧酸酯。这里, R' 可能来自醚 $\text{R}'_2\text{O}$ ^[1923]、硼酸酯 $\text{B}(\text{OR}')_3$ ^[1924] 或 Al 、 Ti 、 Zr 的醇盐^[1925]。 α, ω -二碘化物、 Bu_4NF 和 $\text{Mo}(\text{CO})_6$ 反应得到相应的内酯^[1926]。

卤代烷与 $(\text{MeS})_3\text{C-Li}$ 反应, 然后用 HBF_4 水溶液处理, 产生硫酸酯^[1927]。

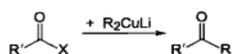
许多双羰基化的例子也已见报道。这些反应中, 产物中结合了两分子的 CO , 生成 α -酮酸或其衍生物^[1928]。当催化剂是钡络合物时, 生成 α -酮酰胺的反应结果最好^[1929]。 R 基一般为芳基或乙烯基^[1930]。 α -酮酸^[1931]、酯^[1932] 的形成需要更剧烈的条件。 α -羟基酸可通过碘代芳烃的反应制得, 该反应在醇中进行, 反应中醇作为还原剂^[1933]。也可以使用钴催化剂, 此时需要的 CO 压力较低^[1928]。

OSV, 20, 739.

10.3.6.2 进攻酰基碳^[1934]

10-114 有机金属化合物将酰卤转化为酮^[1935]

烷基-去-卤素反应



酰卤与二烷基铜锂^[1936] 的反应完全, 条件温和, 产物酮的收率很高^[1937]。 R' 基可以是伯、仲、叔烷基或芳基, 也可含有碘、酮、酯、硝基或氰基等基团。易于发生反应的 R 基有甲基、伯烷基和乙烯基。仲、叔烷基的引入可通过用 $\text{PHS}(\text{R})\text{CuLi}$ (参见第 263 页) 代替 R_2CuLi ^[1938], 或使用混合的铜酸盐

$(\text{R}'\text{SO}_2\text{CH}_2\text{CuR})^- \text{Li}^+$ ^[1939], 或使用二烷基铜镁试剂 “ RMeCuMgX ”^[1940]。仲烷基也可通过铜锌试剂 $\text{RCu}(\text{CN})\text{ZnI}$ 引入^[1941]。 R 也可以是炔基, 这时反应试剂是炔化亚铜 ($\text{R}'\text{C}\equiv\text{CCu}$)^[1942]。由高活性的含有氨基、氯和酯这样官能团的铜原位产生的有机铜试剂, 与酰卤反应生成酮^[1943]。

另一类可与酰卤反应^[1944] 得到高产率酮的有机金属试剂是有机镉试剂 R_2Cd (由格氏试剂制得, **12-20**)。这里, R 可以是芳基或伯烷基。仲、叔烷基镉试剂通常不适合这类反应^[1945]。酯基可以存在于 $\text{R}'\text{COX}$ 或 R_2Cd 中^[1946]。直接将酰氯与卤代烷、金属镉反应, 有时会生成酮^[1946]。有机锌试剂性质类似, 但不常用^[1947]。如果存在 Pd 络合物, 有机锡试剂 R_4Sn 与酰卤反应, 生成酮的产率很高^[1948]。烯丙基卤化物及金属铜与酰氯反应生成酮^[1949]。在酰卤分子中可以存在许多基团, 如氨基、酯基和醛基, 它们不会影响反应。其它试剂还有有机锰化合物 (R 可以是伯、仲、叔烷基、乙烯基、炔基或芳基)^[1950]、有机铟^[1951]、有机铊化合物 (R 可为伯烷基或芳基)^[1952]。 α -卤代酮与酰氯在 SmI_2 催化下反应, 生成 β -二酮^[1953]。

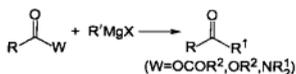
当金属有机化合物是格氏试剂时^[1954], 一般得不到酮, 因为一旦生成酮, 就与第二分子 RMgX 反应, 产生叔醇盐 (**16-33**)。用这种方法也可以制备酮, 但需要低温、改变加料方式(例如: 将格氏试剂加到酰卤中, 而不是往格氏试剂中加酰卤)、酰卤过量等, 但产率通常很低, 只有在 -78°C 的 THF 的反应中报道过高产率^[1955]。先用三烷基膦预处理, 再与格氏试剂反应, 可用于酮的制备^[1956]。用格氏试剂和 CuBr ^[1957] 或镍催化剂^[1958] 也可制备酮^[1959]。有些酮由于位阻或其它原因与格氏试剂不发生反应; 这些酮可以用这种方法制备^[1951]。还有其它方法, 如在 Me_3SiCl 存在下反应^[1960], 它会与最初生成的加合物 **67** 以四面体机理反应(参见第 208 页); 格氏试剂-二乙基氨基锂联合试剂也可用于该反应^[1961]。此外, 某些金属卤化物, 特别是卤化铁和卤化铜, 是以叔醇为代价的提高酮产率的催化剂^[1962]。对这些催化剂的反应, 既有自由基机理, 又有离子机理^[1963]。 R_2CuLi 、 R_2Cd 和铈络合物的反应很成功, 因为这些化合物一般不与酮反应。

格氏试剂与乙基氯甲酸酯反应生成羧酸酯, $\text{EtOCOC}l + \text{RMgX} \longrightarrow \text{EtOCOR}$ 。酰卤也可以先与 $\text{Na}_2\text{Fe}(\text{CO})_4$ 反应, 然后与 $\text{R}'\text{X}$ 反应, 结果生成酮 (**10-112**, 方法 4)。

OS II, 198; III, 601; IV, 708; VI, 248, 991; VII, 226, 334; VIII, 268, 274, 371, 441, 486.

10-115 有机金属化合物将酸酐、羧酸酯或酰胺转化为酮^[1964]

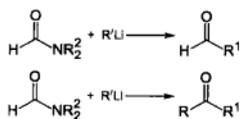
烷基-去-酰氧基-取代



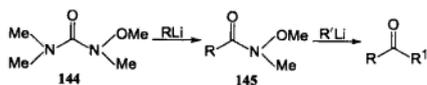
这是酰卤(10-114)、酸酐和羧酸酯与格氏试剂反应生成叔醇(16-33)的例子。低温^[1965]、使用溶剂 HMPA^[1966]和改变加料顺序, 这些措施都被用来提高酮的产率^[1967]。酰胺在室温下生成酮的收率较好, 但也不很高^[1968]。硫醇酯(RCOSR')与二烷基铜锂试剂, R₂CuLi(R²=伯、仲烷基或芳基)反应, 生成酮的产率很好^[1969]。酮也可以通过硫酰胺与有机锂化合物(烷基或芳基)反应制得^[1970]。有机镉试剂与这些底物不如与酰卤的反应(10-114)成功。甲酸酯、二烷基甲酰胺^[1971]和甲酸锂或甲酸钠与格氏试剂反应, 生成醛的产率很好。

三甲基铝在 *N,N'*-二甲基乙二胺中与酯反应生成酮^[1972]。

烷基锂化合物已用于从羧酸酯制备酮。该反应必须在高沸点的溶剂, 如甲苯中进行, 这是因为在低温下该反应生成叔醇^[1973]。烷基锂试剂与 *N,N*-二取代酰胺反应, 生成羰基化合物的收率也很好^[1974]。二烷基甲酰胺反应生成醛, 其它二取代酰胺反应生成酮。其它羧酸衍生物也曾用于此反应^[1975]。



N,N-二取代酰胺与炔基硼烷反应生成炔基酮: $\text{RCO}\text{NR}_2 + (\text{R}'\text{C}\equiv\text{C})_3\text{B} \longrightarrow \text{RCOC}\equiv\text{CR}'$ ^[1976]。*N,N*-二取代氨基甲酸酯(R₂NCOX, X=OR²)与氨基甲酰氯(X=Cl)及 2mol 烷基或芳基锂或格氏试剂反应生成对称的酮, 这个酮中的两个 R 基都来自金属有机化合物: $\text{R}_2\text{NCOX} + 2\text{RMgX} \longrightarrow \text{R}_2\text{CO}$ ^[1977]。*N,N*-二取代酰胺与烷基镧三氟甲磺酸酯, RLa(OTf)₂ 反应生成酮, 反应产率高^[1978]。



通过使用化合物 *N*-甲氧基-*N,N',N'*-三甲

基脲(144), 可能在羰基上添加两个相同或不同的 R 基。两个反应可在一个容器中完成而不需要分离出 145^[1978]。

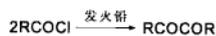
羧酸酯先与 Br₂CHLi 反应, 然后在 -90°C 下用 BuLi 处理, 可生成它的同系物(RCOOEt → RCH₂COOEt)。炔醇盐 RC≡COLi 是反应中间体^[1980]。如果炔醇盐与 1,3-环己二烯反应, 而后用 NaBH₄ 还原, 最终产物是醇 RCH₂CH₂OH^[1981]。

酮也可以通过羧酸的锂盐与烷基锂试剂反应(16-31)制得。将羧酸酯转化为酮的间接方法, 见 16-33。

OS II, 282; 72, 32; III, 353; IV, 285; VI, 611; VII, 323, 451; 81, 14.

10-116 酰卤的偶联

去-卤素-偶联

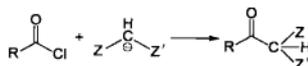


酰卤与发火铅发生 Wurtz 型反应, 会偶联生成对称的 α-二酮^[1982]。R=Me 和 Ph 的反应已经实现。碘化钐(SmI₂)^[1983]会导致同样的反应。将苯甲酰氯于超声环境下与锂丝反应, 会偶联为苯偶酰: 2 PhCOCl + Li → PhCOCOPh^[1975]。

不对称的 α-二酮 RCOCOR' 可以通过酰卤 RCOCl 与酰基锡试剂 R'COSnBu₃ 反应制得, 该反应用铈络合物作为催化剂^[1984]。

10-117 含有活泼氢碳的酰化

二(乙氧基羰基)甲基-去-卤素反应, 等



该反应与 10-104 类似, 但报道的实例不多^[1985]。Z 和 Z' 都可以是 10-104 列出的任何一个基团^[1986]。酸酐的反应类似, 但不常用。由于 RCO 是一个 Z 类基团 (RCO 也包含于 10-104 中), 因此产物中就含有 3 个 Z 基团。它们中的一或两个可被脱去 (12-38, 12-41)。这样, 化合物 ZCH₂Z' 就转化为 ZCH₂Z² 或酰基 RCOCl 就转化为甲基酮 RCOCH₃。O-酰化有时是副反应^[1987]。如果使用 ZCH₂Z' 的铈 (I) 盐, 有可能实现 C 位或 O 位的区域选择性酰化。例如, 将 MeCOCH₂COMe 的铈 (I) 盐与乙酰氯在 -78°C 反应, 90% 以上是 O-酰基化产物; 而与乙酰氯在室温下反应, 95% 以上是 C-酰基化产物^[1988]。使用烷基氯甲酸酯可得到三酯^[1989]。

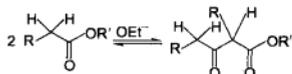
将该反应用于简单的酮时 (与 10-105 类似), 需要强碱^[1734], 如 NaNH₂ 或 Ph₃CNa, 而

且反应通常由于 O-酰化而变得复杂。由于一般 O 位发生酰化较快,它在许多情况时是反应的主要方式。通过在低温下加入过量的 (2~3 倍量) 烯醇离子 (将烯醇盐加到底物中,而不是相反); 或者使用相对无极性的溶剂和金属离子 (如 Mg^{2+}), 金属离子会与烯醇氧紧密结合^[1990]; 或者使用酰卤而不是酸酐^[1990]; 或者在低温下反应^[1991], 这些办法可能能提高 C-酰化产物的比例。使用过量的烯醇可实现 C-酰化, 这是因为先发生 O-酰化, 生成的 O-酰化产物 (烯醇酯) 然后被 C-酰化。简单酮的酰基化也可通过它们的甲硅基烯醇基醚与酰氯在 $ZnCl_2$ 或 $SbCl_5$ 催化下实现^[1992]。酮可在 BF_3 催化下被酸酐酸化, 得到 β -二酮^[1993]。简单的酯 RCH_2COOEt 可以在 C 上发生酰化 ($-78^\circ C$), 这需要像 *N*-异丙基环己基氨基锂这样的强碱来脱除质子^[1994]。

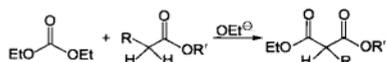
OS II, 266, 268, 594, 596; III, 16, 390, 637; IV, 285, 415, 708; V, 384, 937; VI, 245; VII, 213, 359; VIII, 71, 326, 467; 另见 OS VI, 620.

10-118 由羧酸酯酰化羧酸酯: Claisen 和 Dieckmann 缩合

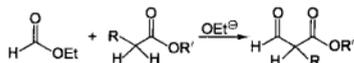
烷氧基羰基烷基-去-烷氧基-取代反应



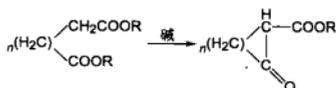
当含有一个 α -H 的羧酸酯与强碱如乙醇钠反应, 就会发生缩合反应, 生成 β -酮酯。这个反应被称为 Claisen 缩合反应。如果是两种不同的酯发生缩合, 而且每种酯都含有 α -H, 那么通常会得到四种产物的混合物, 这种反应几乎没有合成价值^[1995]。但是, 如果只有一种酯含 α -H, 该交叉反应还是有用的。这里使用的没有 α -H 的酯 (因此用作底物) 包括芳香羧酸的酯、碳酸乙酯和草酸乙酯。碳酸乙酯发生这一反应生成丙二酸酯。



甲酸乙酯常用于引入甲酰基:

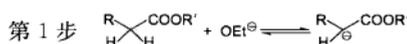


当发生缩合的两个酯基在同一个分子中, 产物就是 β -酮环酯, 相应反应被称为 Dieckmann 缩合^[1996]。

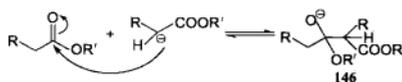


Dieckmann 缩合最适用于合成 5~7 元环。合成 9~12 元环的产率非常低, 甚至根本不反应; 大环可以通过高度稀释的技术关环。高度稀释有助于大环的关环, 这是因为此时一个分子的一端更容易找到同一分子的另一端, 而不是另一个分子。有人报道了在固体叔丁醇钾上的无溶剂 Dieckmann 缩合反应^[1997]。非对称底物的 Dieckmann 缩合在固相负载上可以实现区域选择性 (单向性的) 反应^[1998]。

Claisen 和 Dieckmann 反应机理一般是四面体机理^[1999], 一分子酯在碱的作用下变为亲核试剂, 另一分子酯作为底物。

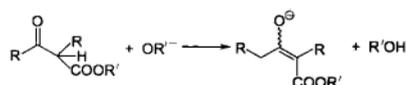


第 2 步



这个反应详细说明了羧酸酯和醛酮反应行为的显著区别。当碳负离子如烯醇离子加成到醛或酮的羰基上时 (16-41), H 或 R 并不离去, 因为它们相对于 OR 而言, 是差的离去基团。它会在类似于 146 的中间体的 O 上加一个质子, 最后生成羟基化合物。

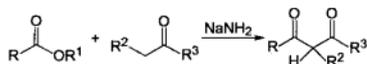
与 10-104 不同, 一般酯的反应也很好。也就是说, 两个 Z 基团不是必需的。酸性稍低也可以得到令人满意的结果, 这是因为没必要将进攻的酯全都变成离子。第 1 步是很偏向于左边的平衡, 但生成的少量烯醇离子已经足够进攻容易已经靠近的底物酯。所有的步骤都是平衡反应。但由于体系中的碱将产物变成它的共轭碱, 因此反应得以进行 (就是说, β -酮酯的酸性比醇强):



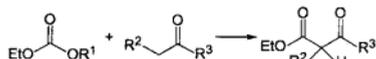
使用更强的碱, 如 NaNH_2 、 NaH 或 $\text{KH}^{[2000]}$, 通常可增加产率。对于某些酯, 乙醇钠无效, 必须使用更强的碱。这些酯包括 $\text{R}_2\text{CHCOOEt}$ 类的酯, 它的产物 ($\text{R}_2\text{CHCOOEt}$) 没有酸性的 H, 所以不能被乙醇钠转变为烯醇离子^[2001]。Dieckmann 缩合也可用 $\text{TiCl}_3/\text{NBu}_3$ 反应, 这时采用 TMSOTf 作为催化剂^[2002]。

OS I, 235; II, 116, 194, 272, 288; III, 231, 300, 379, 510; IV, 141; V, 288, 687, 989; VIII, 112.

10-119 羧酸酯酰化酮和脒

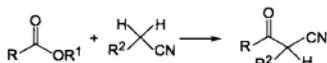
 α -酰基烷基-去-烷氧基-取代反应

羧酸酯与酮反应生成 β -二酮, 该反应本质上与 10-118 相同。这个反应与 10-118 很相似, 有时它也被称作 Claisen 缩合反应, 但是这种叫法不太合适。该反应需要相当强的碱, 如氨基钠、氯化钠。加入冠醚催化能提高产率^[2003]。甲酸酯($\text{R}=\text{H}$)反应生成 β -酮醛。碳酸乙酯反应生成 β -酮酯。

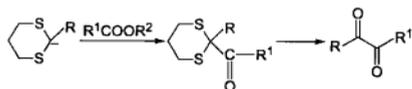


β -酮酯也可以通过酮的烯醇锂与氰基甲酸甲酯 MeOCOCN 反应制得(这里 CN 作为离去基团)^[2004], 或者酮与 KH 和二碳酸二乙酯 $(\text{EtOCO})_2\text{O}$ 反应制得^[2005]。

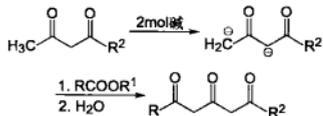
对于非对称的酮, 进攻通常发生在取代程度较少的一边, 因此 CH_3 要比 CH_2R 活泼, 而 R_2H 很少被进攻。像 10-118 一样, 这个反应也被用来成环, 尤其是制备五、六元环。酮有时也可以用脒来代替, 产物就是 β -酮脒。



其它碳负离子基团, 如乙炔负离子、 α -甲基吡啶衍生的离子, 也可用作亲核试剂。甲亚磺酰基碳负离子 $(\text{CH}_3\text{SOCH}_2^-)$ ^[2006], DMSO 的共轭碱, 是一种特别有用的亲核试剂, 因为生成的 β -酮亚砜很容易被还原为甲基酮(参见第 268 页)。二甲砜基碳负离子 $(\text{CH}_3\text{SO}_2\text{CH}_2^-)$, 二甲砜基的共轭碱, 可发生类似反应^[2007], 产物也可以被类似的还原。某些羧酸酯、酰卤和 DMF 可酰化 1,3-二噻烷(见 10-107)^[2008], 产物用 NBS 或 NCS 氧化水解, 可生成 α -酮醛或 α -二酮^[535]。例如:



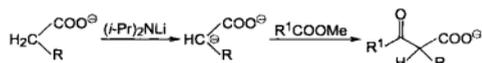
与 10-104 一样, 如果使用 2mol 的碱, 酮可用酸性第二强的位置进攻。这样, β -二酮就转化为 1,3,5-三酮^[2009]。



副反应是酮的自身缩合(16-38)、酯的自身缩合(10-118)以及酮与提供 α 位的酯的反应(16-40)。此反应机理与 10-118 一样^[2010]。

OS I, 238; II, 126, 200, 287, 487, 531; III, 17, 251, 291, 387, 829; IV, 174, 210, 461, 536; V, 187, 198, 439, 567, 718, 747; VI, 774; VII, 351.

10-120 羧酸盐的酰化

 α -羧基烷基-去-烷氧基取代反应

我们前面见过(10-106)羧酸的二价负离子可以在 α 位烷基化。这些离子也可以通过与羧酸酯反应^[2011]而酰基化, 生成 β -酮酸盐。与 10-106 一样, 羧酸可以是 RCH_2COOH 或 RR^2CHCOOH 。由于 β -酮酸很容易转化为酮(12-38), 因此这也是制备酮 $\text{R}^1\text{COCH}_2\text{R}$ 和 $\text{R}^1\text{COCHRR}^1$ 的方法, 这里 R^1 可以是伯、仲、叔烷基或芳基。如果酯是甲酸乙酯, 那么形成的是 α -甲酸基羧酸盐($\text{R}^1=\text{H}$), 它酸化后会自发脱羧生成醛^[2012]。这是一个将羧酸转化为醛的方法 $\text{RCH}_2\text{COOH} \rightarrow \text{RCH}_2\text{CHO}$, 它是 10-89 的还原反应的替代方法之一。当羧酸为 RR^2CHCOOH 时, 用酰卤酰化的产率要比酯高^[2013]。

10-121 酰基脒的制备

脒基-去-卤素反应

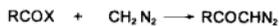


酰基脒^[2014]可通过酰卤与氰化铜反应制得。反应机理尚不清楚, 可能是自由基或亲核取代反应。这类反应也能通过与氰化铈(II)^[2015]、与 Me_3SiCN 和 SnCl_4 催化剂^[2016] 以及与 Bu_3SnCN ^[2017] 反应实现, 但只适用于 R 为芳基或叔烷基时。在超声^[2018]下使用氰化钾或者相转移催化剂配合 NaCN , 这些方法也都很有效^[2019]。

OS III, 119.

10-122 重氮酮的制备

重氮甲基-去-卤素反应

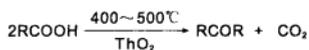


酰卤和重氮甲烷的反应应用面很广, 是制备重氮酮的最好方法^[2020]。反应中重氮甲烷必须过量, 否则产生的 HX 会与重氮酮反应(10-74)。该反应是 Arndt-Eistert 合成的第 1 步(18-8)。重氮酮也可直接由羧酸与重氮甲烷或重氮乙烷在二环己基二酰亚胺中反应生成^[2021]。

OS III, 119; VI, 386, 613; VIII, 196.

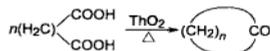
10-123 脱羧成酮反应^[2022]

烷基-去-羟基反应



羧酸在氧化钍催化下高温裂解, 会生成对称的酮。在混合酸的反应中, 甲酸与其它酸在氧化钍中共热会得到醛。烷基芳基混酮可通过与亚铁盐混合加热制得^[2125]。当 R 基较大时, 可由其甲酯而不是用羧酸在氧化钍中脱羧甲氧基, 得到对称的酮。

该反应已应用于二酸, 可得到环酮:



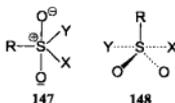
这个过程被称为 Ruzicka 环化反应, 是合成六、七元环的好方法, 制备 C_8 和 $\text{C}_{2n} \sim \text{C}_{30}$ 环酮的产率较低^[2024]。

该反应机理方面的研究很少。但有人通过对副产物的深入研究, 提出了自由基机理^[2025]。

OS I, 192; II, 389; IV, 854; V, 589; 另见 OS IV, 55, 560。

10.3.7 对磺酰基硫原子的亲核取代^[2026]

RSO_2X 上的亲核取代与 RCOX 的类似。尽管磺酰卤的反应活性要比羧酸的卤化物差, 但它们的许多反应本质上是一样的^[2027]。它们的反应机理^[2028]不一样, 在这里, “四面体” 中间体 (148) 的中心原子上会有五个基团。尽管有可能存在这种结构 (由于硫原子的价层可容纳 12 个电子), 但反应机理更像 $\text{S}_\text{N}2$ 机理, 过渡态为三角双锥结构 (148)。两个主要的实验结果可得出这个结论:

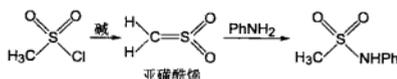


(1) 该反应的立体选择性要比饱和碳上的亲核取代难确定得多, 饱和碳的手性化合物相对容易合成; 但我们知道 (参见第 62 页), 对于 RSO_2X 形式的化合物, 如果一个氧原子为 ^{16}O , 另一个为 ^{18}O , 它也会有光学活性。当有这种手性的磺酸酯与格氏试剂反应生成砜 (10-129), 它会发生构型翻转^[2029]。这与由 147 这样的中间体得出的结论不一致, 但与从背面进攻的 $\text{S}_\text{N}2$ 机理相当符合。

(2) 更直接的不利于 147 的证据 (虽然尚未最后确定) 是芳基磺酸芳酯的酸性和碱性水解实验, 该水解反应在用 ^{18}O 标记了的水中进行。由于在反应结束前终止反应, 发现生成的酯中不含有 ^{18}O , 这表明如 147 那样的中间体没有可逆地生成^[2030]。

其它的支持类 $\text{S}_\text{N}2$ 机理的证据来自动力学和取代效应^[2031]。然而, 支持 147 的证据是改变离去基团而反应速率并没有太大变化^[2032]; 以及 ρ 值很大, 表明过渡态中形成负电荷^[2033]。

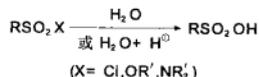
在某些底物含有 $\alpha\text{-H}$ 的例子中, 有强有力的证据^[2034] 表明至少其中的部分反应遵循消去-加成机理 (E1cB, 类似与第 232 页所示), 经过亚磺酰烯 (sulfene) 中间体^[2035]。例如, 甲磺酰氯与苯胺的反应。



在一些磺酸酯 $\text{RSO}_2\text{OR}'$ 的亲核取代的特例中 (这里的 R' 是烷基), $\text{R}'-\text{O}$ 要比 $\text{S}-\text{O}$ 键更容易断裂, 因为 OSO_2R 是个非常好的离去基团 (另见第 218 页)^[2036]。许多这样的反应都在前面讨论过了 (如 10-4 或 10-14), 此时亲核取代发生在烷基碳原子上, 而不是在硫原子上。然而, 当 R' 是芳基时, 由于芳基作为底物发生亲核取代的倾向很小, 因此 $\text{S}-\text{O}$ 键就更容易断裂^[2037]。

据报道, 对磺酰基硫的亲核性顺序为: $\text{OH}^- > \text{RNH}_2 > \text{N}_3^- > \text{F}^- > \text{AcO}^- > \text{Cl}^- > \text{H}_2\text{O} > \text{I}^-$ ^[2038]。这个顺序与羰基碳上的类似。与较软的饱和碳相比, 这些底物都可认为是相对硬的酸, 有不同的亲核性顺序 (参见第 217 页)。

10-124 被 OH 进攻: 磺酸衍生物的水解 S-烷基-去-氯化反应, 等



磺酰氯及磺酸的酯、酰胺可水解为相应的酸。磺酰氯可在无酸或无碱的情况下在水或醇中水解。也可以使用碱性催化剂, 但产物就是盐。酯在水或稀碱中很容易水解。这一反应与 10-4 一样, 通常是 $\text{R}'-\text{O}$ 断裂 (除了 R' 是芳基的情况)。但有时烷基 R' 的构型也会保持, 表明此时发生了 $\text{S}-\text{O}$ 断裂^[2039]。磺酰胺不会被碱水解, 甚至是热的浓碱。但酸却能水解之, 尽管要比水解磺酰卤和磺酸酯困难一些。当然, 氨或胺是以盐的形式出现。然而, 如果溶剂是 HMPA, 磺酰胺也能被碱水解^[2040]。甲醇中的镁已用于将磺酸酯转化为醇^[2041]。

OS I, 14; II, 471; III, 262; IV, 34; V, 406; VI, 652, 727。另见 OS V, 673; VI, 1016。

10-125 被 OR 进攻: 磺酸酯的形成 S-烷氧基-去-氯化反应, 等





磺酸酯最常见的制备方法是由相应的卤化物在碱催化下与醇反应。这个方法常用于将醇转化为甲苯磺酸酯、溴苯磺酸酯和类似的磺酸酯。R 和 R' 都可以是烷基或芳基。碱一般是吡啶，它作为亲核催化剂^[2042]，与在羧酸酰卤的醇解(10-21)反应中的作用类似。伯醇反应最快，这使得可以在分子中存在其它仲、叔羟基时选择性地磺化一个伯羟基。磺酰胺的反应不常用，而且用到的仅限于 N,N-二取代磺酰胺；就是说，R² 不能是 H。然而，尽管有许多局限，它是个有用的反应。反应的亲核试剂实际上是 R¹O⁻。然而，如果亲核试剂是苯酚，R² 也可以是 H(或烷基)，产物就是 RSO₂OAr。这时也可使用酸性催化剂^[2043]。磺酸与三甲基或三乙基原碳酸酯 HC(OR)₃ 反应，可直接生成磺酸酯，反应不需要催化剂或溶剂^[2044]；也可与亚磷酸三烷酯 [P(OR)₃] 反应^[2045]。

OS I, 145; III, 366; IV, 753; VI, 56, 482, 587, 652; VII, 117; 66, 1; 68, 188; 另见 OS IV, 529; VI, 324, 757; VII, 495; VIII, 568.

10-126 被氮进攻：磺胺的形成

S-氨基-去-卤化反应



用磺酰氯与氨或胺反应，是制备磺酰胺的常用方法。伯胺反应生成 N-烷基磺酰胺，仲胺反应生成 N,N-二烷基磺酰胺。这个反应是 Hinsberg 法区分伯、仲、叔胺的基础。N-烷基磺酰胺有一个酸性的 H，因此在碱中可溶；而 N,N-二烷基磺酰胺却不溶于碱。同时叔胺通常不发生反应，伯、仲、叔胺就以这种方式得以区分。然而，由于至少有两个原因，这种测试是有局限的^[2046]：(1) 许多含有 6 个及 6 个以上碳的烷基的 N-烷基磺酰胺，尽管有酸性的 H，它还是可溶于碱^[2047]，结果伯胺看起来像是仲胺。(2) 如果反应条件不仔细控制，叔胺可能无法按原形回收^[2045]。

伯胺或仲胺可通过与苯甲酰甲基磺酰氯 (PhCOCH₂SO₂Cl) 反应生成磺酰胺 (RNH-SO₂CH₂COPh 或 R₂NSO₂CH₂COPh) 而在反应

中得到保护^[2048]。需要时，保护基可用锌和乙酸脱去。磺酰氯与叠氮离子反应生成磺酰叠氮 RSO₂N₃^[2049]。

OS IV, 34, 943; V, 39, 179, 1055; VI, 78, 652; VII, 501; VIII, 104; 另见 OS VI, 788.

10-127 被卤素进攻：磺酰卤的形成

S-卤-去-羟化反应



这个反应与 10-77 类似，是制备磺酰卤的标准方法。也可用 PCl₃ 和 SOCl₂，底物也可以是磺酸盐。磺酰溴和磺酰碘可通过磺酰肼 (ArSO₂NHNH₂，由 10-126 制备) 与溴和碘反应制备^[2050]。磺酰氟一般由磺酰氯通过卤素交换反应制备^[2051]。

OS I, 84; IV, 571, 693, 846, 937; V, 196; 另见 VII, 495.

10-128 被氢进攻：磺酰氯的还原

S-氢-去-氯化反应或 S-去氯化反应



亚磺酸可由磺酰氯还原制备。虽然主要是芳基磺酰氯的反应，但这个反应也用于烷基化合物。除了锌，亚硫酸钠、肼、硫化钠以及其它还原剂也可用于此反应。将磺酰氯还原为硫醇的反应，见 19-45。

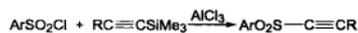
OS I, 7, 492; IV, 674.

10-129 被碳进攻：砜的制备

S-芳基-去-氯化反应



格氏试剂可将芳基磺酰氯或芳基磺酸酯转化为砜。有机锂试剂与磺酰氯在 -78°C 反应，生成相应的砜^[2052]。芳香磺酸酯可以与有机锂化合物^[2053]反应，或与芳基锡化合物^[2054]，或与卤代烷及金属锌反应，均可生成砜^[2055]。乙烯基和烯丙基砜可通过磺酰氯与乙烯基或烯丙基锡烷及钨络合物催化剂反应制得^[2056]。炔基砜可由磺酰氯与三甲基硅基炔在 AlCl₃ 催化下反应制得^[2057]。



OS VIII, 281.

参 考 文 献

- [1] For a monograph on this subject, see Hartshorn, S. R. *Aliphatic Nucleophilic Substitution*; Cambridge University Press: Cambridge, 1973. For reviews, see Katritzky, A. R.; Brycki, B. E. *Chem. Soc. Rev.*, 1990, 19, 83; Richard, J. P. *Adv. Carbocation Chem.*, 1989, 1, 121; de la Mare, P. B. D.; Swedlund, B. E. in Patai, S. *The Chemistry of the Carbon-Halogen Bond*, pt. 1; Wiley: NY, 1973, p. 409. Streitwieser, A. *Solvolytic Displacement Reaction*, McGraw-Hill, NY, 1962.

- [2] Cowdrey, W. A.; Hughes, E. D.; Ingold, C. K.; Masterman, S.; Scott, A. D. *J. Chem. Soc.*, **1937**, 1252. The idea that the addition of one group and removal of the other are simultaneous was first suggested by Lewis, G. N. in *Valence and the Structure of Atoms and Molecules*; Chemical Catalog Company: NY, **1923**, p. 113. The idea that a one-step substitution leads to inversion was proposed by Olsen, A. R. *J. Chem. Phys.*, **1933**, 1, 418.
- [3] Walden, P. *Ber.*, **1893**, 26, 210; **1896**, 29, 133; **1899**, 32, 1855.
- [4] For a discussion of these cycles, see Kryger, L.; Rasmussen, S. E. *Acta Chem. Scand.*, **1972**, 26, 2349.
- [5] The student may wonder just what the mechanism is in cases where retention of configuration is involved since it certainly is not simple S_N2 . As we shall see later, the reaction between malic acid and thionyl chloride is an S_Ni process (p. 420), while a neighboring-group mechanism (p. 404) is involved in the treatment of chlorosuccinic acid with silver oxide.
- [6] Phillips, H. *J. Chem. Soc.*, **1923**, 123, 44. For analyses of such cycles and general descriptions of more complex ones, see Garwood, D. C.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 4575; Cram, D. J.; Cram, J. M. *Fortschr. Chem. Forsch.*, **1972**, 31, 1.
- [7] See Kenyon, J.; Phillips, H.; Shutt, G. R. *J. Chem. Soc.*, **1935**, 1663 and cited references.
- [8] Streitwieser Jr., A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, 5014.
- [9] Lieder, C. A.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 4028; Speranza, M.; Angelini, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 3115. For a review of nucleophilic displacements in the gas phase, see Riveros, J. M.; José, S. M.; Takashima, K. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1985**, 21, 197.
- [10] Li, C.; Ross, P.; Sulejko, J. E.; McMahon, T. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 9360.
- [11] For a review of bridgehead reactivity in nucleophilic substitution reactions, see Müller, P.; Mareda, J. in Olah, G. *Cage Hydrocarbons*; Wiley: NY, **1990**, p. 189. For a review of reactions at bridgehead carbons, see Fort Jr., R. C.; Schleyer, P. v. R. *Adv. Alicyclic Chem.*, **1966**, 1, 283.
- [12] Doering, W. von E.; Levitz, M.; Sayigh, A.; Sprecher, M.; Whelan Jr., W. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, 1008. Actually, a slow substitution was observed in this case, but not by an S_N2 mechanism.
- [13] Cope, A. C.; Synerholm, M. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, 72, 5228.
- [14] Hughes, E. D.; Juliusburger, F.; Masterman, S.; Topley, B.; Weiss, J. *J. Chem. Soc.*, **1935**, 1525.
- [15] Tenu, L.; Faraog, S.; Seibl, J.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta*, **1970**, 53, 2059. See also King, J. F.; McGarrity, M. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 1140.
- [16] Taken from Chandrasekhar, J.; Smith, S. F.; Jorgensen, W. L. Ref. 19.
- [17] Gao, J.; Xia, X. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 9667.
- [18] Lee, I.; Kim, C. K.; Chung, D. S.; Lee, B.-S. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 4490.
- [19] Pellerite, M. J.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 5993; Wolfe, S.; Mitchell, D. J.; Schlegel, H. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 7692; Evansck, J. D.; Blake, J. F.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 2349; Kozaki, T.; Morihashi, K.; Kikuchi, O. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 1547; Jorgensen, W. L. *Acc. Chem. Res.*, **1989**, 22, 184.
- [20] Chandrasekhar, J.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 2974.
- [21] For reviews of solvolysis, see Okamoto, K. *Adv. Carboation Chem.*, **1989**, 1, 171; Blandamer, M. J.; Scott, J. M. W.; Robertson, R. E. *Rog. Phys. Org. Chem.*, **1985**, 15, 149; Robertson, R. E. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1967**, 4, 213. For a review of the solvolytic cleavage of *tert*-butyl substrates, see Dvorko, G. F.; Ponomareva, E. A.; Kulik, N. I. *Russ. Chem. Rev.*, **1984**, 53, 547.
- [22] Blandamer, M. J.; Burgess, J.; Duce, P. P.; Symons, M. C. R.; Robertson, R. E.; Scott, J. M. W. *J. Chem. Res. (S)*, **1982**, 130.
- [23] Benfey, O. T.; Hughes, E. D.; Ingold, C. K. *J. Chem. Soc.*, **1952**, 2488.
- [24] Bateman, L. C.; Hughes, E. D.; Ingold, C. K. *J. Chem. Soc.*, **1940**, 960.
- [25] In the experiments mentioned, the solvent was actually "70% or 80%" aqueous acetone. The "80%" aqueous acetone consists of 4 vol of dry acetone and 1 vol of water.
- [26] Creary, X.; Wang, Y.-X. *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 4761. Also see Fărcăciu, D.; Marino, G.; Harris, J. M.; Hovanes, B. A.; Hsu, C. S. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 154.
- [27] Bateman, L. C.; Hughes, E. D.; Ingold, C. K. *J. Chem. Soc.*, **1940**, 1011.
- [28] McClelland, R. A.; Kanagasabapathy, V. M.; Steenken, S. J. *Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 6913.
- [29] For a review, see Fort Jr., R. C. in Olah; Schleyer *Carbonium Ions*, vol. 4; Wiley: NY, **1973**, p. 1783.
- [30] Bartlett, P. D.; Knox, L. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1939**, 61, 3184.
- [31] For synthetic examples, see Kraus, G. A.; Hon, Y. *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 4605.
- [32] Olah, G. A.; Liang, G.; Wiseman, J. R.; Chong, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 74, 4927.
- [33] Della, E. W.; Pigou, P. E.; Tsanaktsidis, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 833.
- [34] Eaton, P. E.; Yang, C.; Xiong, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 3225; Moriarty, R. M.; Tuladhar, S. M.; Penmasta, R.; Awasthi, A. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 3228.
- [35] Hrovat, D. A.; Borden, W. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 3227.
- [36] Lee, I.; Kim, N. D.; Kim, C. K. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 7881.
- [37] Reference: 30; Clive, D. L. J.; Denyer, C. V. *Chem. Commun.*, **1971**, 1112; White, E. H.; McGirk, R. H.; Aufdermarsh Jr., C. A.; Tiwari, H. P.; Todd, M. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 8107; Beak, P.; Harris, B. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 6363.
- [38] For a review of reactions with the OCOCl leaving group, see Beak, P. *Acc. Chem. Res.*, **1976**, 9, 230.
- [39] Arnett, E. M.; Petro, C.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 522; Arnett, E. M.; Pienta, N. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 3329; Arnett, E. M.; Molter, K. E. *Acc. Chem. Res.*, **1985**, 18, 339.
- [40] Lee, I.; Lee, Y. S.; Lee, B.-S.; Lee, H. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1993**, 1441.
- [41] For reviews of ion pairs in S_N reactions, see Beletskaya, I. P. *Russ. Chem. Rev.*, **1975**, 44, 1067; Harris, J. M. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1974**, 11, 89; Raber, D. J.; Harris, J. M.; Schleyer, P. v. R. in *Szwarcz Ions and Ion Pairs in Organic Reactions*, vol. 2; Wiley: NY, **1974**, p. 247.
- [42] Proposed by Winstein, S.; Clippinger, E.; Fainberg, A. H.; Heck, R.; Robinson, G. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 328.
- [43] For a review of the energy factors involved in the recombination of ion pairs, see Kessler, H.; Feigel, M. *Acc. Chem. Res.*, **1982**, 15, 2.
- [44] Fry, J. L.; Lancelot, C. J.; Lam, L. K. M.; Harris, J. M.; Bingham, R. C.; Raber, D. J.; Hall, R. E.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 2538.
- [45] Shiner Jr., V. J.; Fisher, R. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 2553.
- [46] For further evidence beyond that given here, see Winstein, S.; Baker, R.; Smith, S. J. *Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 2072; Streitwieser Jr., A.; Walsh, T. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 3686; Sommer, L. H.; Carey, F. A. *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 800, 2473; Kwart, H.; Irvine, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 5541; Harris, J. M.; Becker, A.; Fagan, J. P.; Walden, F. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 4484; Bunton, C. A.; Huang, S. K.; Paik, C. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 6262; Humski, K.; Sendjarevc, V.; Shiner Jr., V. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 2865; Maskill, H.; Thompson, J. T.; Wilson, A. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 1239; McManus, S. P.; Safavy, K. K.; Roberts, F. E. *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 4388; Ref. 41; McLennan, D. J.; Stein, A. R.; Dobson, B. *Can. J. Chem.*, **1986**, 64, 1201; Kinoshita, T.; Komatsu, K.; Ikai, K.; Kashimura, K.; Tanikawa, S.; Hatanaka, A.; Okamoto, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1988**, 1875; Ronco, G.; Petit, J.; Guyon, R.; Villa, P. *Helv. Chim. Acta*, **1988**, 71, 648; Kevill, D. N.; Kyong, J. B.; Weill, F. L. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 4304.
- [47] Diaz, A. F.; Lazzins, I.; Winstein, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 1904.
- [48] Goering, H. L.; Jones, B. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 1628; Yukawa, Y.; Morisaki, H.; Tsuji, K.; Kim, S.; Ando, T. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 5187; Chang, S.; le Noble, W. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 3708; Paradisi, C.; Bunnett, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 8223; Fujio, M.; Sanematsu, F.; Tsuno, Y.; Sawada, M.; Takai, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 93.
- [49] Goering, H. L.; Hopf, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 1224 and cited references.

- [50] Dietze, P. E.; Wojciechowski, M. J. *Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 5240.
- [51] Reference 42; Winstein, S.; Klinedinst Jr., P. E.; Clippinger, E. J. *Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 4986; Cristol, S. J.; Noreen, A. L.; Nachtigall, G. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 2187.
- [52] Simon, J. D.; Peters, K. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 6142.
- [53] Goering, H. L.; Briody, R. G.; Sandrock, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 7401.
- [54] Goering, H. L.; Briody, R. G.; Levy, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 3059.
- [55] Winstein, S.; Gall, J. S.; Hojo, M.; Smith, S. J. *Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 1010. See also Shiner Jr., V. J.; Hartshorn, S. R.; Vogel, P. C. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 3604.
- [56] Jorgensen, W. I.; Buckner, J. K.; Huston, S. E.; Rosicky, P. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 1891.
- [57] Okamoto, K. *Pure Appl. Chem.*, **1984**, *56*, 1797. For a similar mechanism with amine nucleophiles, see Lee, I.; Kim, H. Y.; Kang, H. K.; Lee, H. W. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 2678; Lee, I.; Kim, H. Y.; Lee, H. W.; Kim, I. C. *J. Phys. Org. Chem.*, **1989**, *2*, 35.
- [58] Okamoto, K.; Kinoshita, T.; Shingu, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1970**, *43*, 1545.
- [59] Okamoto, K.; Nitta, I.; Dohi, M.; Shingu, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, *44*, 3220; Kinoshita, T.; Ueno, T.; Ikai, K.; Fujiwara, M.; Okamoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988**, *61*, 3273; Kinoshita, T. et al., Ref. 46.
- [60] For an essay on borderline mechanisms in general, see Jencks, W. P. *Chem. Soc. Rev.*, **1982**, *10*, 345.
- [61] Snee, R. A.; Felt, G. R.; Dickason, W. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 638 and cited references; Snee, R. A. *Acc. Chem. Res.*, **1973**, *6*, 46.
- [62] Including substitution at an allylic carbon; see Snee, R. A.; Bradley, W. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 6973; Snee, R. A.; Carter, J. V. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 6990; Bordwell, F. G.; Mecca, T. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 123, 127; Bordwell, F. G.; Wiley, P. F.; Mecca, T. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 132; Kevill, D. N.; Degenhardt, C. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 1465.
- [63] For evidence for this point of view, see Ref. 61; Snee, R. A.; Carter, J. V.; Kay, P. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 2594; Snee, R. A.; Robbins, H. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 7868; Graczyk, D. G.; Taylor, J. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 3255; Peeters, H. L.; Antonius, M. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 312; Pross, A.; Aronovitch, H.; Koren, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1978**, *197*; Blandamer, M. J.; Robertson, R. E.; Scott, J. M. W.; Vriclink, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 2585; Stein, A. R. *Can. J. Chem.*, **1987**, *65*, 363.
- [64] See, for example, Gregory, B. J.; Kohnstam, G.; Queen, A.; Reid, D. J. *Chem. Commun.*, **1971**, 797; Kurz, J. L.; Harris, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 4117; Raber, D. J.; Harris, J. C.; Hall, R. E.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 4821; McLennan, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1972**, 1577, 1974, 481, *Acc. Chem. Res.*, **1976**, *9*, 281, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4689; McLennan, D. J.; Martin, P. L. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 4215; Ransen, V. F.; Juhlke, T.; Brown, F. J.; Collins, C. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 5928; Gregoriou, G. A. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 233, **1976**, 4605, 4767; Queen, A.; Matts, T. C. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 1503; Stein, A. R. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 519; Stephan, E. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1977**, 779; Katritzky, A. R.; Musumarra, G.; Sakizadeh, K. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 3831. For a reply to some of these objections, see Snee, R. A.; Robbins, H. M. Ref. 63. For a discussion, see Klump, G. W. *Reactivity in Organic Chemistry*; Wiley: NY, **1982**, p. 442.
- [65] For ion-molecule pairs in other solvolysis reactions, see Thibblin, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1987**, 1629.
- [66] Katritzky, A. R.; Sakizadeh, K.; Gabrielsen, B.; le Noble, W. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 1879.
- [67] Bentley, T. W.; Bowen, C. T.; Morten, D. H.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 5466.
- [68] For additional evidence for this view, see Laureillard, J.; Casadevall, A.; Casadevall, E. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 4921; *Helv. Chim. Acta*, **1984**, *67*, 352; McLennan, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1981**, 1316. For evidence against the S_N2 (intermediate) mechanism, see Allen, A. D.; Kanagasabapathy, V. M.; Tidwell, T. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 4513; Farcasiu, D.; Jähme, J.; Rüdhardt, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 5717; Dietze, P. E.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 4549; Dietze, P. E.; Hariri, R.; Khattak, J. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 3317; Coles, C. J.; Maskill, H. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1987**, 1083; Richard, J. P.; Amyes, T. L.; Vontor, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 5871.
- [69] Kohnstam, G.; Queen, A.; Shillaker, B. *Proc. Chem. Soc.*, **1959**, 157; Amyes, T. L.; Richard, J. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 9507. For other evidence supporting the concept of simultaneous mechanisms, see Pocker, Y. *J. Chem. Soc.*, **1959**, 3939, 3944; Casapieri, P.; Swart, E. R. *J. Chem. Soc.*, **1961**, 4342; **1963**, 1254; Cecon, A.; Papa, I.; Fava, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 4643; Okamoto, K.; Uchida, N.; Saitō, S.; Shingu, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1966**, *39*, 307; Guinot, A.; Lamaty, G. *Chem. Commun.*, **1967**, 960; Queen, A. *Can. J. Chem.*, **1979**, *57*, 2646; Richard, J. P.; Rothenberg, M. E.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 1361; Richard, J. P.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 1373, 1383; Katritzky, A. R.; Brycki, B. E. *J. Phys. Org. Chem.*, **1988**, *1*, 1; Stein, A. R. *Can. J. Chem.*, **1989**, *67*, 297.
- [70] These data have also been explained as being in accord with the ion-pair mechanism: Snee, R. A.; Larsen, J. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 6031.
- [71] Weiner, H.; Snee, R. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 287.
- [72] According to this scheme, the configuration of the isolated RN₃ should be retained. It was, however, largely inverted, owing to a competing S_N2 reaction where N₃ directly attacks ROBr.
- [73] For other examples, see Streitwieser Jr., A.; Walsh, T. D.; Wolfe Jr., J. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 3682; Streitwieser Jr., A.; Walsh, T. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 3686; Beronius, P.; Nilsson, A.; Holmgren, A. *Acta Chem. Scand.*, **1972**, *26*, 3173. See also Knier, B. L.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 6789.
- [74] Kerber, R. C.; Urry, G. W.; Kornblum, N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 4520; Kornblum, N.; Michel, R. E.; Kerber, R. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 5660, 5662; Russell, G. A.; Danen, W. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 5663; Bank, S.; Noyd, D. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 8203; Ashby, E. C.; Goel, A. B.; Park, W. S. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 4209. For discussions of the relationship between S_N2 and SET mechanisms, see Lewis, E. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 7576; Shaik, S. S. *Acta Chem. Scand.*, **1990**, *44*, 205.
- [75] For reviews, see Savéant, J. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1990**, *26*, 1; Rossi, R. A.; Palacios, S. M. *J. Chem. Educ.*, **1989**, *66*, 720; Ashby, E. C. *Acc. Chem. Res.*, **1988**, *21*, 414; Chanon, M.; Tohe, M. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, *21*, 1. See also Pross, A. *Acc. Chem. Res.*, **1985**, *18*, 212; Chanon, M. *Acc. Chem. Res.*, **1987**, *20*, 214.
- [76] Ashby, E. C.; Pham, T. N. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 3183; Daasbjerg, K.; Lund, T.; Lund, H. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 493.
- [77] See also Chanon, M.; Tohe, M. L. Ref. 75; Fuhlendorff, R.; Lund, T.; Lund, H.; Pedersen, J. A. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 5335.
- [78] See, for example Russell, J. A.; Pecoraro, J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 3331.
- [79] Santiago, A. N.; Morris, D. G.; Rossi, R. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 220.
- [80] For criticisms of this method for demonstrating SET mechanisms, see Newcomb, M.; Kaplan, J. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 3449; Newcomb, M.; Curran, D. P. *Acc. Chem. Res.*, **1988**, *21*, 206; Newcomb, M. *Acta Chem. Scand.*, **1990**, *44*, 299. For replies to the criticism, see Ashby, E. C. *Acc. Chem. Res.*, **1988**, *21*, 414; Ashby, E. C.; Pham, T. N.; Amrollah-Madjdabadi, A. A. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 1596.
- [81] In this book, we make the above distinction between the SET and S_{N1} mechanisms. However, many workers use the designation SET to refer to the S_{N1} , the chain version of the SET, or both.
- [82] Nazareno, M. A.; Rossi, R. A. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 9267; Nazareno, M. A.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 1645.
- [83] Ashby, E. C.; Sun, X.; Duff, J. L. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 1270.
- [84] Haberfeld, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 3314.
- [85] Shaik, S. S. *Acta Chem. Scand.*, **1990**, *44*, 205.
- [86] Ashby, E. C.; Park, B.; Patel, G. S.; Gadru, K.; Gurumurthy, R. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 424.
- [87] For a monograph, see Capon, B.; McManus, S. *Neighboring Group Participation*, vol. 1: Plenum: NY, **1976**.
- [88] There is evidence that this kind of process can happen intermolecularly (e.g., $RX + Z^- \rightarrow RZ + Y^-$). In this case Z⁻ acts as a catalyst for the reaction $RX + Y^- \rightarrow RY$: McCortney, B. A.; Jacobson, B. M.; Vreعه, M.; Lewis, E. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 3554.
- [89] For a review of the energetics of neighboring-group participation, see Page, M. I. *Chem. Soc. Rev.*, **1973**, *2*, 295.

- [90] Winstein, S.; Lucas, H. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1939**, *61*, 1576, 2845.
- [91] Allred, E. L.; Winstein, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 3991, 3998.
- [92] Allred, E. L.; Winstein, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 4012.
- [93] Eliel, E. L.; Clawson, L.; Knox, D. E. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2707; Eliel, E. L.; Knox, D. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 2946.
- [94] For an example of OCOR as a neighboring group where the ring size is seven-membered, see Wilen, S. H.; Delguzo, L.; Saferstein, R. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 5089.
- [95] For a review of oxygen functions as neighboring groups, see Perst, H. *Oxonium Ions in Organic Chemistry*; Verlag Chemie: Deerfield Beach, FL, **1971**, p. 100. There is evidence that the oxygen in an epoxy group can also act as a neighboring group: Francl, M. M.; Hansell, G.; Patel, B. P.; Swindell, C. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 3535.
- [96] For a review of sulfur-containing neighboring groups, see Block, E. *Reactions of Organosulfur Compounds*; Academic Press: NY, **1978**, p. 141.
- [97] Peterson, P. E. *Acc. Chem. Res.*, **1971**, *4*, 407, and references cited therein.
- [98] Peterson, P. E.; Bopp, R. J.; Chevli, D. M.; Curran, E. L.; Dillard, D. E.; Kamat, R. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 5902. See also Reich, I. L.; Reich, H. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 2654.
- [99] For a monograph, see Olah, G. A. *Halonium Ions*; Wiley: NY, **1975**. For a review, see Koster, G. F. in Patai; Rappoport *The Chemistry of Functional Groups, Supplement D*, pt. 2; Wiley: NY, **1983**, p. 1265.
- [100] See, for example Olah, G. A.; Peterson, P. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 4675; Henrichs, P. M.; Peterson, P. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 7449; *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 362; Olah, G. A.; Liang, G.; Staral, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 8112; Vancik, H.; Percat, K.; Sunko, D. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 807.
- [101] Olah, G. A.; Bollinger, J. M.; Mo, Y. K.; Brinich, J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 1164.
- [102] Haupt, F. C.; Smith, M. R. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 4141.
- [103] For monographs, see Olah, G. A.; Schleyer, P. v. R. *Carbonium Ions*, vol. 3; Wiley: NY, **1972**; Bartlett, P. D. *Nonclassical Ions*; W. A. Benjamin: NY, **1965**. For reviews, see Berkash, V. A. *Top. Curr. Chem.*, **1984**, *116/117*, 1; Kirmse, W. *Top. Curr. Chem.*, **1979**, *80*, 125; see pp. 196-288; McManus, S. P.; Pittman Jr., C. U. in *McManus Organic Reactive Intermediates*; Academic Press: NY, **1973**, p. 302; Bethell, D.; Gold, V. *Carbonium Ions*; Academic Press: NY, **1967**; p. 222. For a related review, see Prakash, G. K. S.; Iyer, P. S. *Rev. Chem. Intermed.*, **1988**, *9*, 65.
- [104] Sieber, S.; Schleyer, P. v. R.; Vancik, H.; Mesic, M.; Sunko, D. E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1993**, *32*, 1604; Schleyer, P. v. R.; Sieber, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1993**, *32*, 1606.
- [105] Herrmann, R.; Kirmse, W. *Liebigs Ann. Chem.*, **1995**, 703.
- [106] Lawton, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 2399; Bartlett, P. D.; Bank, S.; Crawford, R. J.; Schmid, G. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *88*, 1288.
- [107] Winstein, S.; Carter, P. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 4485.
- [108] This was pointed out by Crain, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 3767.
- [109] The arguments against nonclassical ions are summed up in Brown, H. C. *The Nonclassical Ion Problem*; Plenum: NY, **1977**. This book also includes rebuttals by Schleyer, P. v. R. See also Brown, H. C. *Pure Appl. Chem.*, **1982**, *54*, 1783.
- [110] For reviews, see Story, P. R.; Clark Jr., B. C. in Olah; Schleyer, P. v. R., Ref. 103, vol. 3, 1972, p. 1007; Richey Jr., H. G. in Zabicky *The Chemistry of Alkenes*, vol. 2; Wiley: NY, **1970**, p. 77.
- [111] Winstein, S.; Shatavsky, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 592.
- [112] Story, P. R.; Snyder, L. C.; Douglass, D. C.; Anderson, E. W.; Kornegay, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 3630. For a discussion, see Story, P. R.; Clark Jr., B. C. Ref. 110, p. 1028. See also Lustgarten, R. K.; Brookhart, M.; Winstein, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 2347.
- [113] For further evidence for the nonclassical nature of **23**, see Brookhart, M.; Diaz, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 5657; Brown, H. C.; Peters, E. N.; Lustgarten, R. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 3136; Gassman, P. G.; Doherty, M. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 3742 and cited references; Laube, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 9224.
- [114] For examples, see Shoppee, C. W. *J. Chem. Soc.*, **1946**, 1147; LeBel, N. A.; Huber, J. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 3193; Closson, W. D.; Kwiatkowski, G. T. *Tetrahedron*, **1965**, *21*, 2779; Cristol, S. J.; Nachtigall, G. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 7132; Masamune, S.; Takada, S.; Nakatsuka, N.; Vukov, R.; Cain, E. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 4322; Hess Jr., B. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 5657; Brown, H. C.; Peters, E. N.; Ravindranathan, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 7449; Lambert, J. B.; Finzel, R. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 1954; Schleyer, P. v. R.; Bentley, T. W.; Koch, W.; Kos, A. J.; Schwarz, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 6953.
- [115] For examples, see LeNy, G. C. R. *Acc. Chem. Sci.*, **1960**, *251*, 1526; Goering, H. L.; Closson, W. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 3511; Bartlett, P. D.; Trahanovsky, W. S.; Bolen, D. A.; Schmid, G. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 1314; Bly, R. S.; Swindell, R. T. *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 10; Marvel, E. N.; Sturmer, D.; Knutson, R. S. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 2991; Cogdell, T. J. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 2541; Ferber, P. H.; Gream, G. E. *Aust. J. Chem.*, **1981**, *34*, 1051; Orlovic, M.; Bortic, S.; Humski, K.; Kronja, O.; Imper, V.; Polla, E.; Shiner, Jr., V. J. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 1874; Ref. 107.
- [116] Bly, R. S.; Bly, R. K.; Bedenbaugh, A. O.; Vail, O. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 880.
- [117] See, for example, Closson, W. D.; Roman, S. A. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 6015; Hanack, M.; Herterich, I.; Vott, V. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 3871; Lambert, J. B.; Papay, J. J.; Mark, H. W. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 633; Peterson, P. E.; Vidrine, D. W. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 891. For a review of participation by triple bonds and allylic groups, see Rappoport, Z. *React. Intermed. (Plenum)*, **1983**, *3*, 440.
- [118] Bly, R. S.; Koocck, S. U. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 3292, 3299; Von Lehman, T.; Macomber, R. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 1531.
- [119] Gassman, P. G.; Zeller, J.; Lamb, J. T. *Chem. Commun.*, **1968**, 69.
- [120] Nevertheless, there is evidence from ¹³C NMR spectra that some π participation is present, even in the cation derived from **31**: Olah, G. A.; Berrier, A. L.; Arvanaghi, M.; Prakash, G. K. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 1122.
- [121] Gassman, P. G.; Fentiman Jr., A. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 1545; **1970**, *92*, 2549.
- [122] For a discussion of the use of the tool of increasing electron demand to probe neighboring-group activity by double bonds, sigma bonds, and aryl rings, see Lambert, J. B.; Mark, H. W.; Holcomb, A. G.; Magyar, E. S. *Acc. Chem. Res.*, **1979**, *12*, 317.
- [123] Gassman, P. G.; Hall, J. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 4267.
- [124] In this section, we consider systems in which at least one carbon separates the cyclopropyl ring from the carbon bearing the leaving group. For a discussion of systems in which the cyclopropyl group is directly attached to the leaving-group carbon, see page 417.
- [125] For a review, see Haywood-Farmer, J. *Chem. Rev.*, **1974**, *74*, 315.
- [126] Taniai, H.; Tsuji, T.; Irie, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 1953; Battiste, M. A.; Deyrup, C. L.; Pincock, R. E.; Haywood-Farmer, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 1954.
- [127] For a competitive study of cyclopropyl versus double-bond participation, see Lambert, J. B.; Jovanovich, A. P.; Hamersma, J. W.; Koeng, F. R.; Oliver, S. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 1570.
- [128] For other evidence for anchimeric assistance by cyclopropyl, see Sargent, G. D.; Lowry, N.; Reich, S. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 5985; Battiste, M. A.; Haywood-Farmer, J.; Malkus, H.; Seidl, P.; Winstein, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 2144; Coates, R. M.; Yano, K. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 2289; Masamune, S.; Vukov, R.; Bennett, M. J.; Purdham, J. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 8239; Gassman, P. G.; Creary, X. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 2729; Costanza, A.; Geneste, P.; Lamaty, G.; Roque, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1975**, 2358; Takakis, I. M.; Rhodes, Y. E. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 4959.
- [129] Battiste, M. A.; Deyrup, C. L.; Pincock, R. E.; Haywood-Farmer, J., Ref. 126; Haywood-Farmer, J.; Pincock, R. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 3020.
- [130] Haywood-Farmer, J.; Pincock, R. E.; Wells, J. I. *Tetrahedron*, **1966**, *22*, 2007; Haywood-Farmer, J.; Pincock, R. E. Ref. 129. For some other cases where there was little or no rate enhancement by cyclopropyl, see Wiberg, K. B.; Wenzinger, G. R. *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 2278; Sargent, G. D.; Taylor, R. L.; Demisch, W. H. *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 2275; Rhodes, Y. E.; Takino, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 4469; Hanack, M.; Krause, P. *Liebigs Ann. Chem.*, **1972**, 760, 17.
- [131] Gassman, P. G.; Seter, J.; Williams, F. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 1673. For a discussion, see Haywood-Farmer, J.; Pincock, R. E., Ref. 129. See also Chenier, P. J.; Jensen, T. M.; Wulff, W. D. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 770.

- [132] For example, see Sakai, M.; Diaz, A.; Winstein, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 4452; Battiste, M. A.; Nebyzdoski, J. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 4450; Schipper, P.; Driessen, P. B. J.; de Haan, J. W.; Buck, H. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 4706; Ohkata, K.; Doecke, C. W.; Klein, G.; Paquette, L. A. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 3253.
- [133] For a review, see Lancelot, L. A.; Cram, D. J.; Schleyer, P. v. R. in *Olah; Schleyer, Ref. 103*, vol. 3, 1972, p. 1347.
- [134] Kevill, D. N.; D'Souza, M. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. P*, **1977**, 257; Fujio, M.; Goto, N.; Dairokuno, T.; Goto, M.; Saeki, Y.; Okusako, Y.; Tsuno, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1992**, *65*, 3072.
- [135] Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, *71*, 3863; **1952**, *74*, 2129.
- [136] Brookhart, M.; Anet, F. A. L.; Cram, D. J.; Winstein, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 5659; Lee, C. C.; Unger, D.; Vassie, S. *Can. J. Chem.*, **1972**, *50*, 1371.
- [137] Brown, H. C.; Kim, C. J.; Lancelot, C. J.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 5244; Brown, H. C.; Kim, C. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 5765.
- [138] Diaz, A.; Winstein, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 4300. See also Schadt, F. L.; Lancelot, C. J.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 228.
- [139] Nordlander, J. E.; Kelly, W. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 996.
- [140] Jablonski, R. J.; Snyder, E. I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 4445.
- [141] Thompson, J. A.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 1778. See also Tanida, H.; Tsuji, T.; Ishitobi, H.; Irie, T. *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 1086; Kingsbury, C. A.; Best, D. C. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1972**, *45*, 3440.
- [142] Coke, J. L.; McFarlane, F. E.; Mourning, M. C.; Jones, M. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 1154; Jones, M. G.; Coke, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 4284. See also Ref. 137.
- [143] The k_a pathway is important for *p*-nitrophenyl in CF₃COOH; Ando, T.; Shimizu, N.; Kim, S.; Tsuno, Y.; Yukawa, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 117.
- [144] Lancelot, C. J.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 4291, 4296; Lancelot, C. J.; Harper, J. J.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 4294; Schleyer, P. v. R.; Lancelot, C. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 4297.
- [145] Olah, G. A.; Comisarow, M. B.; Namanworth, E.; Ramsey, B. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 5259; Ramsey, B.; Cook Jr., J. A.; Manner, J. A. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 3310.
- [146] Olah, G. A.; Comisarow, M. B.; Kim, C. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 1458. See, however, Ramsey, B.; Cook Jr., J. A.; Manner, J. A. Ref. 145.
- [147] Olah, G. A.; Spear, R. J.; Forsyth, D. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 6284.
- [148] For some others, see Olah, G. A.; Singh, B. P.; Liang, G. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 2922; Olah, G. A.; Singh, B. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 3265.
- [149] Fornarini, S.; Muraglia, V. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 873; Mishima, M.; Tsuno, Y.; Fujio, M. *Chem. Lett.*, **1990**, 2277.
- [150] For additional evidence, see Tanida, H. *Acc. Chem. Res.*, **1968**, *1*, 239; Kingsbury, C. A.; Best, D. C. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 1499; Braddon, D. V.; Wiley, G. A.; Dirlam, J.; Winstein, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 1901; Tanida, H.; Ishitobi, H.; Irie, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 2688; Brown, H. C.; Tritle, G. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 2689; Bentley, M. D.; Dewar, M. J. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 3996; Raber, D. J.; Harris, J. M.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 4829; Shiner Jr., V. J.; Seib, R. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 862; Fain, D.; Dubois, J. E. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 791; Yukawa, Y.; Ando, T.; Token, K.; Kawada, M.; Matsuda, K.; Kim, S.; Yamataka, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1981**, *54*, 3536; Ferber, P. H.; Gream, G. E. *Aust. J. Chem.*, **1981**, *34*, 2217; Fujio, M.; Goto, M.; Seki, Y.; Mishima, M.; Tsuno, Y.; Sawada, M.; Takai, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, *60*, 1097. For a discussion of evidence obtained from isotope effects, see Scheppele, S. E. *Chem. Rev.*, **1972**, *72*, 511.
- [151] Heck, R.; Winstein, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 3105; Muneyuki, R.; Tanida, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 656; Ouellette, R. J.; Papa, R.; Attea, M.; Levin, C. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 4893; Jackman, L. M.; Haddon, V. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 5130; Gates, M.; Frank, D. L.; von Felten, W. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 5138; Ando, T.; Yamawaki, J.; Saito, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1978**, *51*, 219.
- [152] For a review pertaining to studies of this topic at low temperatures, see Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1973**, *12*, 173; see pp. 192-198.
- [153] For reviews, see Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Williams, R. E. *Hypercarbon Chemistry*; Wiley: NY, **1987**, p. 157; Grob, C. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, *21*, 87; Sargent, G. D. in *Olah; Schleyer, Ref. 103*, vol. 3, **1972**, p. 1099; Sargent, G. D. *Q. Rev. Chem. Soc.*, **1966**, *20*, 301; Gream, G. E. *Rev. Pure Appl. Chem.*, **1966**, *16*, 25; Ref. 103. For a closely related review, see Kirmse, W. *Acc. Chem. Res.*, **1986**, *19*, 36. See also Ref. 157.
- [154] Winstein, S.; Clippinger, E.; Howe, R.; Vogelinger, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 376.
- [155] Another view is somewhere in between: There are two interconverting ions, but each is asymmetrically bridged; Biemann, R.; Fuso, F.; Grob, C. A. *Helv. Chim. Acta*, **1988**, *71*, 312; Flury, P.; Grob, C. A.; Wang, G. Y.; Lennartz, H.; Roth, W. R. *Helv. Chim. Acta*, **1988**, *71*, 1017.
- [156] For evidence against steric hindrance as the only cause of this effect, see Menger, F. M.; Perinis, M.; Jerkunica, J. M.; Glass, L. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 1503.
- [157] For thorough discussions, see Lenoir, D.; Apeloig, Y.; Arad, D.; Schleyer, P. v. R. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 661; Grob, C. A. *Acc. Chem. Res.*, **1983**, *16*, 426; Brown, H. C. *Acc. Chem. Res.*, **1983**, *16*, 432; Walling, C. *Acc. Chem. Res.*, **1983**, *16*, 448; Refs. 92, 96, and 139. For commentary on the controversy, see Arnett, E. M.; Hofelich, T. C.; Schriver, G. W. *React. Intermed. (Wiley)*, **1985**, *3*, 189; see pp. 193-202.
- [158] For some recent evidence in favor of a nonclassical **52**, see Arnett, E. M.; Petro, C.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 522; Albano, C.; Wold, S. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. F*, **1980**, 1447; Wilcox, C. F.; Tuszynski, W. J. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 3119; Kirmse, W.; Siegfried, R. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 950; Creary, X.; Geiger, C. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 7123; Chang, S.; le Noble, W. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 810; Kirmse, W.; Brandt, S. *Chem. Ber.*, **1984**, *117*, 2510; Wilcox, C. F.; Brungardt, B. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 3403; Lajunen, M. *Acc. Chem. Res.*, **1985**, *18*, 254; Sharma, R. B.; Sen Sharma, D. K.; Hiraoka, K.; Kebarle, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 3747; Servis, K. L.; Domenick, R. L.; Forsyth, D. A.; Pan, Y. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 7263; Lenoir, D. et al. Ref. 157.
- [159] For some recent evidence against a nonclassical **52**, see Dewar, M. J. S.; Haddon, R. C.; Komornicki, A.; Rzepa, H. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 377; Lambert, J. B.; Mark, H. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 2501; Christol, H.; Coste, J.; Pietrasanta, F.; Plénat, F.; Renard, G. *J. Chem. Soc. (S)*, **1978**, *62*; Brown, H. C.; Rao, C. G. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 133, 3536; **1980**, *45*, 2113; Liu, K.; Yen, C.; Hwang, H. J. *J. Am. Chem. Soc. (S)*, **1980**, 152; Werstik, N. H.; Dhanoa, D.; Timmins, G. *Can. J. Chem.*, **1983**, *61*, 2403; Brown, H. C.; Ikegami, S.; Vander Jagt, D. L. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 1165; Nickon, A.; Swartz, T. D.; Sainsbury, D. M.; Toth, B. R. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 3736. See also Brown, H. C. *Top. Curr. Chem.*, **1979**, *80*, 1. The presence of hydride shifts (p. 1394) under solvolysis conditions has complicated the interpretation of the data.
- [160] Olah, G. A. *Acc. Chem. Res.*, **1976**, *9*, 41; Olah, G. A.; Liang, G.; Mateescu, G. D.; Riemschneider, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 8698; Saunders, M.; Kates, M. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 6867; **1983**, *105*, 3571; Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Saunders, M. *Acc. Chem. Res.*, **1983**, *16*, 440. See also Schleyer, P. v. R.; Lenoir, D.; Mison, P.; Liang, G.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 683; Johnson, S. A.; Clark, D. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 4112.
- [162] This conclusion has been challenged: Fong, F. K. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 7638; Kramer, G. M. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1975**, *11*, 177; Brown, H. C.; Periasamy, M.; Kelly, D. P.; Gianircusa, J. J. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 2089; Kramer, G. M.; Scouten, C. G. *Adv. Carbocation Chem.*, **1989**, *1*, 93. See, however, Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Farnum, D. G.; Clausen, T. P. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 2146.
- [163] Yannoni, C. S.; Macho, V.; Myhre, P. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 907, 7380; *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1982**, *91*, 422; Myhre, P. C.; Webb, G. G.; Yannoni, C. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 8991.
- [164] For some examples, see Hogeveen, H.; Gasbeek, C. J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1969**, *88*, 719; Hogeveen, H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1970**, *89*, 74; Solomon, J. J.; Field, F. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 1567; Staley, R. H.; Wieting, R. D.; Beauchamp, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 5964; Arnett, E. M.; Pienta, N.; Petro, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 398; Saluja, P. S.; Kebarle, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 1084; Schleyer, P. v. R.; Chandrasekhar, J. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 225; Lossing, F. P.; Holmes, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 6917.
- [165] Koch, W.; Liu, B.; DeFrees, D. J.; Sunko, D. E.; Vantik, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1990**, *29*, 183.
- [166] See, for example Kech, W.; Liu, B.; DeFrees, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 1527.
- [167] Olah, G. A.; DeMember, J. R.; Lui, C. Y.; White, A. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 3958. See also Laube, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987**, *26*, 560; Forsyth, D. A.; Panyachotipun, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 1564.
- [168] Olah, G.; Liang, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 195; Olah, G. A. Ref. 161; Farnum, D. G.; Mehta, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 3256; Ref. 167. See also Schleyer, P. v. R.; Kleinfelder, D. C.; Richey Jr., H. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 479; Farnum, D. G.; Wolf, A. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 5166.

- [169] Nickon, A.; Lin, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 6861. See also Montgomery, L. K.; Grendze, M. P.; Huffman, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 4749.
- [170] Fry, A. J.; Farnham, W. B. *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 2314.
- [171] Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Liang, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 5683; Farnum, W. B.; Botto, R. E.; Chambers, W. T.; Lam, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 3847. See also Olah, G. A.; Berrier, A. L.; Prakash, G. K. S. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 3903.
- [172] For reviews, see in Olah, G. A.; Schleyer, P. v. R. Ref. 103, vol. 3, 1972, the articles by Richey Jr., H. G. p. 1201, and by Wiberg, K. B.; Hess Jr. B. A.; Ashe III, A. J. p. 1295; Hanack, M.; Schneider, H. *Fortschr. Chem. Forsch.*, **1967**, *8*, 554; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1967**, *6*, 666; Sarel, S.; Yovell, J.; Sarel-Imber, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1968**, *7*, 577.
- [173] Roberts, D. D.; Mazur, R. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 2509.
- [174] See, for example, Roberts, D. D.; Snyder Jr., R. C. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 2860, and references cited therein.
- [175] Wiberg, K. B.; Ashe III, A. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 63.
- [176] Schleyer, P. v. R.; Van Dine, G. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 2321.
- [177] For a summary of additional evidence for the symmetrical nature of cyclopropylmethyl cations, see Wiberg, K. B.; Hess Jr., B. A.; Ashe III, A. J. Ref. 172, p. 1300.
- [178] For example, see Ree, B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 1660; Rhodes, Y. E.; DiFate, V. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 7582. See, however, Brown, H. C.; Peters, E. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 1927.
- [179] Wiberg, K. B.; Szeimies, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 4195; **1970**, *92*, 571; Majerski, Z.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 665.
- [180] Staral, J. S.; Vavari, I.; Roberts, J. D.; Prakash, G. K. S.; Donovan, D. J.; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 8016. See also Olah, G. A.; Spear, R. J.; Hiberty, P. C.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 7470; Saunders, M.; Siehl, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 6868; Brittain, W. J.; Squillacote, M. E.; Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 7280; Siehl, H.; Koch, E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 496; Prakash, G. K. S.; Arvanaghi, M.; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 6017; Myhre, P. C.; Webb, G. G.; Yannoni, C. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 8992.
- [181] Koch, W.; Liu, B.; DeFrees, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7325; Saunders, M.; Laidig, K. E.; Wiberg, K. B.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7652.
- [182] For example, see Dauben, W. G.; Chitwood, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 6876; Ando, T.; Morisaki, H. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 121; Shiner, V. J.; Tai, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 436; Yamataka, H.; Aado, T.; Nagase, S.; Hanamura, M.; Morokuma, K. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 631. For an opposing view, see Zamashchikov, V. V.; Rudakov, E. S.; Bezbozhnaya, T. V.; Matveev, A. A. *J. Org. Chem. USSR*, **1984**, *20*, 11.
- [183] Skell, P. S.; Starer, I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 2971; Silver, M. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 2971; Friedman, L.; Bayless, H. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 1790; Friedman, L.; Jurewicz, A. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 1800, 1803; Dupuy, W. E.; Hudson, H. R.; Karam, P. A. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 3193; Silver, M. S.; Meek, A. G. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 3579; Dupuy, W. E.; Hudson, H. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1972**, 1715.
- [184] For further discussions of protonated cyclopropanes, see pages 989, 1382.
- [185] Olah, G. A.; DeMember, J. R.; Commeyras, A.; Bribes, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 459.
- [186] Johnson, S. A.; Clark, D. T. Ref. 161. See also Carneiro, J. W.; Schleyer, P. v. R.; Koch, W.; Raghavachari, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 4064.
- [187] Fujiyama, R.; Munechika, T. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 5907.
- [188] See, for example, Shiner, Jr., V. J.; Jewett, J. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 1382; Tichy, M.; Hapala, J.; Sicher, J. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 3739; Myhre, P. C.; Evans, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 5641; Inomoto, Y.; Robertson, R. E.; Sarkis, G. *Can. J. Chem.*, **1969**, *47*, 4599; Shiner, V. J.; Stoffer, J. O. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 3191; Krapcho, A. P.; Johanson, R. G. *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 146; Chuit, C.; Felkin, H.; Le Ny, G.; Li-on, C.; Prunier, L. *Tetrahedron*, **1972**, *28*, 4787; Stéhelin, L.; Kanellias, L.; Ourisson, G. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 847, 851; Hirs-Štaršević, S.; Majerski, Z.; Sunko, D. E. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 3388; Buzek, P.; Schleyer, P. v. R.; Sieber, S.; Koch, W.; Carneiro, J. W. de M.; Vančik, H.; Sunko, D. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 671; Imhoff, M. A.; Ragani, R. M.; Moore, K.; Shiner, V. J. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 3542.
- [189] Dannenberg, J. J.; Goldberg, B. J.; Barton, J. K.; Dill, K.; Weinwurz, D. H.; Longas, M. O. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 7764. See also Dannenberg, J. J.; Barton, J. K.; Bunch, B.; Goldberg, B. J.; Kowalski, T. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4524; Allen, A. D.; Ambidge, I. C.; Tidwell, T. T. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4527.
- [190] Lee, C. C.; Finlayson, A. J. *Can. J. Chem.*, **1961**, *39*, 280; Lee, C. C.; Clayton, J. W.; Lee, C. C.; Finlayson, A. J. *Tetrahedron*, **1962**, *18*, 1395.
- [191] Lewis, E. S.; Booser, C. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 308.
- [192] Lewis, E. S.; Herndon, W. C.; Duffey, D. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 1959; Lewis, E. S.; Witte, K. *J. Chem. Soc., B*, **1968**, 1198. For other examples, see Hart, H.; Elia, R. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 985; Stevens, C. L.; Dittmer, H.; Kovacs, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 3394; Kice, J. L.; Hanson, G. C. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 1410; Cohen, T.; Solash, J. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 2513; Verrinder, D. J.; Hourigan, M. J.; Prokripak, J. M. *Can. J. Chem.*, **1978**, *56*, 2582.
- [193] For a review, see DeWolfe, R. H. in Bamford; Tipper *Comprehensive Chemical Kinetics*, vol. 9; Elsevier: NY, **1973**, p. 417. For comprehensive older reviews, see DeWolfe, R. H.; Young, W. G. *Chem. Rev.*, **1956**, *56*, 753; in Patai *The Chemistry of Alkenes*; Wiley: NY, **1964**, the sections by Mackenzie, K. p. 436 and DeWolfe, R. H.; Young, W. G. p. 681.
- [194] DeWolfe, R. H.; Young, W. G. *Chem. Rev.*, Ref. 193, give several dozen such examples.
- [195] Young, W. G.; Winstein, S.; Goering, H. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 1958.
- [196] For additional evidence for the involvement of ion pairs in S_N1' reactions, see Goering, H. L.; Linsay, E. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 7435; d'Incan, E.; Viout, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1971**, 3312; Astin, K. B.; Whiting, M. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1976**, 1157; Kantner, S. S.; Humski, K.; Goering, H. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 1693; Thibblin, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1986**, 313; Ref. 62.
- [197] For a review of the S_N2' mechanism, see Magid, R. M. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 1901 see pp. 1901-1910.
- [198] Bordwell, F. G.; Clemens, A. H.; Cheng, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 1773.
- [199] Hirab, T.; Nojima, M.; Kusabayashi, S. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 4084.
- [200] Bordwell, F. G.; Mecca, T. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 5829; Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.*, **1970**, *3*, 281. See also de la Mare, P. B. D.; Ver-non, C. A. *J. Chem. Soc. B*, **1971**, 1699; Dewar, M. J. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 209.
- [201] See Uebel, J. J.; Milaszewski, R. F.; Arlt, R. E. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 585.
- [202] See Fry, A. *Pure Appl. Chem.*, **1964**, *8*, 409; Georgoulis, C.; Ville, G. *J. Chem. Res. (S)*, **1978**, 248; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1985**, 485; Meislich, H.; Jasne, S. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 2517.
- [203] Paquette, L. A.; Stirling, C. J. M. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 7383.
- [204] See, for example, Stork, G.; White, W. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 4609; Jefford, C. W.; Sweeney, A.; Delay, F. *Helv. Chim. Acta*, **1972**, *55*, 2214; Kirmse, W.; Scheidt, F.; Vater, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 3945; Gallina, C.; Ciattini, P. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 1035; Magid, R. M.; Fruchey, O. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 2107; Bäckvall, J. E.; Vågberg, J. O.; Genét, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 159.
- [205] See, for example, Borden, W. T.; Corey, E. J. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 313; Takahashi, T. T.; Satoh, J. Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1975**, *48*, 69; Staroscik, J.; Rickborn, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 3046; See also Liotta, C. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 523; Stork, G.; Schoofs, A. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 5081.
- [206] Stork, G.; Kreft III, A. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 3850, 3851; Oritani, T.; Overton, K. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 454; Bach, R. D.; Wolber, G. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 1352. See also Chapple, C. B.; Finch, M. A. W.; Roberts, S. M.; Woolley, G. T.; Newton, R. F.; Selby, D. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1980**, 1847; Stohrer, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1983**, *22*, 613.
- [207] Young, W. G. *J. Chem. Educ.*, **1962**, *39*, 456. For other examples, see Pegolotti, J. A.; Young, W. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 3251; Mark, V. *Tetrahedron Lett.*, **1962**, 281; Czernecki, S.; Georgoulis, C.; Labertrande, J.; Prévost, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1969**, 3568; Lewis, E. S.; Witte, K. Ref. 192; Corey, E. J.; Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 3055.
- [208] Vermeer, P.; Meijer, J.; Brandsma, L. *Recl. Trav. Chim. Pays Bas*, **1975**, *94*, 112.
- [209] For reviews of such rearrangements, see Schuster, H. F.; Coppola, G. M. *Allenes in Organic Synthesis*; Wiley: NY, **1984**, pp. 12, 26; Taylor, D. R. *Chem. Rev.*, **1967**, *67*, 317; see pp. 324-328.

- [210] For a review, see Swaminathan, S.; Narayanan, K. V. *Chem. Rev.*, **1971**, *71*, 429. For discussions of the mechanism, see Edens, M.; Boerner, D.; Chase, C. R.; Nass, D.; Schiavelli, M. D. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 3403; Andres, J.; Cardenas, R.; Silla, E.; Tapi, O. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 666.
- [211] Corey, E. J.; Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 3059, 3063.
- [212] Ihuka, T.; Taga, T.; Habashita, H.; Nakai, K.; Tamamura, H.; Fujii, N.; Chounan, Y.; Nemoto, H.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 1207.
- [213] Wipf, P.; Fritch, P. C. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 4875.
- [214] Smith, M. B.; Hrubiec, R. T. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 1457; Hrubiec, R. T.; Smith, M. B. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 385; Hrubiec, R. T.; Smith, M. B. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 5031.
- [215] This mechanism has also been called the "addition-elimination mechanism," but in this book we limit this term to the type of mechanism shown on page 428.
- [216] For reviews of this mechanism, see Talbot, R. J. E. in Bamford; Tipper, Ref. 193, vol. 10, **1972**; Jencks, W. P. *Catalysis in Chemistry and Enzymology*; McGraw-Hill: NY, **1969**, p. 463; Satchell, D. P. N.; Satchell, R. S. in Patai *The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters*; Wiley: NY, **1969**, p. 375; Johnson, S. L. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1967**, *5*, 237.
- [217] For a review, see Williams, A. *Acc. Chem. Res.*, **1989**, *22*, 387. For examples, see Kevill, D. N.; Foss, F. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 5054; Haberfield, P.; Trattner, R. B. *Chem. Commun.*, **1971**, 1481; Shpan'ko, I. V.; Goncharov, A. N.; Litvinenko, L. M. *J. Org. Chem. USSR*, **1979**, *15*, 1472, 1478; De Tar, D. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 7205; Shpan'ko, I. V.; Goncharov, A. N. *J. Org. Chem. USSR*, **1987**, *23*, 2287; Guthrie, J. P.; Pike, D. C. *Can. J. Chem.*, **1987**, *65*, 1951; Kevill, D. N.; Kim, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1988**, 383; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1988**, 1353; Bentley, T. W.; Koo, I. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1989**, 1385. See, however, Buncel, E.; Um, I. H.; Hoz, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 971.
- [218] Bacaloglu, R.; Blaskó, A.; Bunton, C. A.; Ortega, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 9336.
- [219] For discussions of general acid and base catalysis of reactions at a carbonyl group, see Jencks, W. P. *Acc. Chem. Res.*, **1976**, *9*, 425; *Chem. Rev.*, **1972**, *72*, 705.
- [220] For additional evidence, see Guthrie, J. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 5892; Kluger, R.; Chin, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 7382; O'Leary, M. H.; Marlier, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 3300.
- [221] Jencks, W. P.; Gilchrist, M. J. *Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 5616.
- [222] Hand, E. S.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 3505; Johnson, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 3819; Fedor, L. R.; Bruce, T. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 5697; **1965**, *87*, 4138; Kevill, D. N.; Johnson, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 928; Leinhardt, G. E.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 3855; Schowen, R. L.; Jayaraman, H.; Kershner, L. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 3373.
- [223] Bender, M. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 1626; Bender, M. L.; Thomas, R. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 4183, 4189.
- [224] Bender, M. L.; Matsui, H.; Thomas, R. J.; Tobey, S. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 4193. See also Shain, S. A.; Kirsch, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5848.
- [225] For evidence for this possibility, see McClelland, R. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 7579.
- [226] Bender, M. L.; Heck, H. d' A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 1211.
- [227] Fedor, L. R.; Bruce, T. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 4138.
- [228] Rogers, G. A.; Bruce, T. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 2481; Khouri, F. F.; Kaloustian, M. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 6683.
- [229] For reviews, see Capon, B.; Dosunmu, M. I.; Sanchez, M. de N. de M. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1985**, *21*, 37; McClelland, R. A.; Santry, L. J. *Acc. Chem. Res.*, **1983**, *16*, 394; Capon, B.; Ghosh, A. K.; Grievé, D. M. A. *Acc. Chem. Res.*, **1981**, *14*, 306. See also Lobo, A. M.; Marques, M. M.; Prabhakar, S.; Rzepa, H. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 1113; van der Wel, H.; Nibbering, N. M. M. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1988**, *107*, 479, 491.
- [230] For discussions, see Menger, F. M. *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 1013; Liotta, C. L.; Burgess, E. M.; Eberhardt, W. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 4849.
- [231] It has also been called the "antiperiplanar lone-pair hypothesis (ALPH)." For a reinterpretation of this factor in terms of the principle of least nuclear motion (see 15-10), see Hosie, L.; Marshall, P. J.; Sinnott, M. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1984**, 1121; Sinnott, M. L. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1988**, *24*, 113.
- [232] For monographs, see Kirby, A. J. *The Anomeric Effect and Related Stereoelectronic Effects at Oxygen*; Springer: NY, **1983**; Deslongchamps, P. *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*; Pergamon: NY, **1983**. For lengthy treatments, see Sinnott, Ref. 231; Gorenstein, D. G. *Chem. Rev.*, **1987**, *87*, 1047; Deslongchamps, P. *Heterocycles*, **1977**, *7*, 1271; *Tetrahedron*, **1975**, *31*, 2463. For additional evidence, see Deslongchamps, P.; Barlet, R.; Taillefer, R. J. *Can. J. Chem.*, **1980**, *58*, 2167; Perrin, C. L.; Arrhenius, G. M. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 2839; Briggs, A. J.; Evans, C. M.; Glenn, R.; Kirby, A. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1983**, 1637; Ndibwami, A.; Deslongchamps, P. *Can. J. Chem.*, **1986**, *64*, 1788; Hegarty, A. F.; Mullane, M. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1986**, 995. For evidence against the theory, see Perrin, C. L.; Nuñez, O. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 5997; **1987**, *109*, 522.
- [233] For reviews of nucleophilic catalysis, see Bender, M. L. *Mechanisms of Homogeneous Catalysis from Protons to Proteins*; Wiley: NY, **1971**, p. 147; Jencks, Ref. 216, p. 67; Johnson, Ref. 216, p. 271. For a review where Z = a tertiary amine (the most common case), see Cherkasova, E. M.; Bogatkov, S. V.; Golovina, Z. P. *Russ. Chem. Rev.*, **1977**, *46*, 246.
- [234] For reviews, see Kirby, A. J.; Fersht, A. R. *Prog. Bioorg. Chem.*, **1971**, *1*, 1; Capon, B. *Essays Chem.*, **1972**, *3*, 127.
- [235] Bender, M. L.; Chow, Y.; Chloupek, F. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 5380.
- [236] For examples, see Bruce, T. C.; Pandit, U. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 5858; Kluger, R.; Lam, C. J. *Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 2191; Page, M. I.; Render, D.; Bernáth, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1986**, 867.
- [237] For reviews, see Rappoport, Z. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1986**, *104*, 309; *React. Intermed. (Plenum)*, **1983**, *3*, 427; *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1969**, *7*, 1; Shainyan, B. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1986**, *55*, 511; Modena, G. *Acc. Chem. Res.*, **1971**, *4*, 73.
- [238] Truce, W. E.; Boudakian, M. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 2748.
- [239] Hancock, J. W.; Morrell, C. E.; Rhom, D. *Tetrahedron Lett.*, **1962**, 987.
- [240] Bernasconi, C. F.; Fassberg, J.; Killion Jr., R. B.; Rappoport, Z. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *112*, 3169; *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 4568.
- [241] Additional evidence comes from the pattern of catalysis by amines, similar to that discussed for aromatic substrates on page 852. See Rappoport, Z.; Peled, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 2682, and references cited therein.
- [242] Beltrame, P.; Favini, G.; Cattania, M. G.; Guella, F. *Gazz. Chim. Ital.*, **1968**, *98*, 380. See also Solov'yanov, A. A.; Shtern, M. M.; Beletskaya, I. P.; Reutov, O. A. *J. Org. Chem. USSR*, **1983**, *19*, 1945; Avramovitch, B.; Weyerstahl, P.; Rappoport, Z. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 6687.
- [243] For a review, see Rybinskaya, M. I.; Nesmeyanov, A. N.; Kochetkov, N. K. *Russ. Chem. Rev.*, **1969**, *38*, 433.
- [244] Rappoport, Z. *Adv. Phys. Org. Chem.*, Ref. 237, p. 31; Shainyan, B. A. Ref. 237, p. 516. See also Rappoport, Z.; Gazit, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 6698.
- [245] See Rappoport, Z.; Gazit, A. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 3184; *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *51*, 4112; Park, K. P.; Ha, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1990**, *63*, 3006.
- [246] Apeloig, Y.; Rappoport, Z. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 5095.
- [247] For reviews of the S_N1 mechanism at a vinylic substrate, see Stang, P. J.; Rappoport, Z.; Hanack, H.; Subramanian, L. R. *Vinyl Cations*, Chapter 5; Academic Press: NY, **1979**; Stang, P. J. *Acc. Chem. Res.*, **1978**, *11*, 107; *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1973**, *10*, 205; Rappoport, Z. *Acc. Chem. Res.*, **1976**, *9*, 265; Subramanian, L. R.; Hanack, M. J. *Chem. Educ.*, **1975**, *52*, 80; Hanack, M. *Acc. Chem. Res.*, **1970**, *3*, 209; Modena, G.; Tonellato, U. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1971**, *9*, 185; Grob, C. A. *Chimia*, **1971**, *25*, 87; Rappoport, Z.; Bässler, T.; Hanack, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 4985.
- [248] For a review, see Stang, P. J.; Rappoport, Z.; Hanack, M.; Subramanian, L. R. Ref. 247, Chapter 6.
- [249] Kelsey, D. R.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 238; **1971**, *93*, 1941; Hanack, M.; Bässler, T.; Eymann, W.; Heyd, W. E.; Kopp, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 6686.
- [250] Grob, C. A.; Spaar, R. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 1439; *Helv. Chim. Acta*, **1970**, *53*, 2119.
- [251] Hassdenteufel, J. R.; Hanack, M. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 503. See also Kobayashi, S.; Nishi, T.; Koyama, I.; Taniguchi, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 103.

- [252] Schiavelli, M. D.; Gilbert, R. P.; Boynton, W. A.; Boswell, C. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 5061.
- [253] See, for example, Clarke, T. C.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 3627; **1974**, *96*, 7934; Summerville, R. H.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 3529; **1974**, *96*, 1110; Hanack, M.; Märkl, R.; Martinez, A. G. *Chem. Ber.*, **1982**, *115*, 772.
- [254] Rappoport, Z.; Apelwig, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 6734; Kelsey, D. R.; Bergman, R. G. Ref. 249.
- [255] Pfeifer, W. D.; Bahn, C. A.; Schleyer, P. v. R.; Bocher, S.; Harding, C. E.; Hummel, K.; Hanack, M.; Stang, P. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 1513.
- [256] For examples of inversion, see Clarke, T. C.; Bergman, R. G. Ref. 253; Summerville, R. H.; Schleyer, P. v. R. Ref. 253.
- [257] Maroni, R.; Melloni, G.; Modena, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 857.
- [258] Angelini, G.; Hanack, M.; Vermehren, J.; Speranza, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1298.
- [259] For a review, see Caecae, F. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1970**, *8*, 79. See also Fornarini, S.; Speranza, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 5358.
- [260] Flynn Jr., J.; Badiger, V. V.; Truce, W. E. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 2298. See also Shaiyban, B. A.; Mirkova, A. N. *J. Org. Chem. USSR*, **1984**, *20*, 885; **1985**, *21*, 283.
- [261] Montgomery, L. K.; Clouse, A. O.; Crelier, A. M.; Applegate, L. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 3453; Caubere, P.; Brunet, J. *Tetrahedron*, **1971**, *27*, 3515; Bottini, A. T.; Corson, F. P.; Fitzgerald, R.; Frost II, K. A. *Tetrahedron*, **1972**, *28*, 4883.
- [262] Kader, A. T.; Stirling, C. J. *M. J. Chem. Soc.*, **1962**, 3686. For another example, see Popov, A. F.; Piskunova, Z.; Matvienko, V. N. *J. Org. Chem. USSR*, **1986**, *22*, 1299.
- [263] For an example, see Andrisano, R.; Angeloni, A. S.; De Maria, P.; Tramontini, M. *J. Chem. Soc. C*, **1967**, 2307.
- [264] For discussions, see Miller, S. I. *Tetrahedron*, **1977**, *33*, 1211; Texier, F.; Henri-Rousseau, O.; Bourgois, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1979**, ||-1186; Rappoport, Z. *Acc. Chem. Res.*, **1981**, *14*, 7; Rappoport, Z.; Avramovitch, B. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 1397.
- [265] Galli, C.; Gentili, P.; Rappoport, Z. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 6786; Galli, C.; Gentili, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 570.
- [266] See, for example DePuy, C. H.; Gronert, S.; Mullin, A.; Bierbaum, V. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 8650.
- [267] For a reported example, see Edwards, O. E.; Grieco, C. *Can. J. Chem.*, **1974**, *52*, 3561.
- [268] The S_N2 reactions on neopentyl tosylates have been conveniently carried out in the solvents HMPA and Me₂SO; Lewis, R. G.; Gustafson, D. H.; Erman, W. F. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 401; Paquette, L. A.; Philips, J. C. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 4645; Anderson, P. H.; Stephenson, B.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 3171.
- [269] This table is from Streitwieser Jr., A. Ref. 1, p. 13. Also see Table 9.2.
- [270] For evidence, see Caldwell, G.; Magnera, T. F.; Kebarle, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 959.
- [271] Liu, K.-T.; Hou, S.-J.; Tsao, K.-J. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 1360.
- [272] Fujio, M.; Nomura, H.; Nakata, K.; Saeki, Y.; Mishima, M.; Kobayashi, S.; Matsushita, T.; Nishimoto, K.; Tsuno, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 5005.
- [273] Fujio, M.; Nakata, K.; Kuwamura, T.; Nakamura, H.; Saeki, Y.; Mishima, M.; Kobayashi, S.; Tsuno, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *34*, 8309.
- [274] Liu, K. T.; Tsao, M.-L.; Chao, I. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 4173.
- [275] For a molecular mechanics study of this phenomenon, see DeTar, D. F.; Binzet, S.; Darba, P. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 2074.
- [276] These values are from Streitwieser Jr., A. Ref. 1, p. 43, where values are also given for other conditions. Methyl bromide reacts faster than ethyl bromide (and in the case of 60% ethanol, isopropyl bromide) because most of it (probably all) reacts by the S_N2 mechanism.
- [277] For a report of an S_N1 mechanism at a primary carbon, see Zamashchikov, V. V.; Bezbozhnaya, T. V.; Chanysheva, I. R. *J. Org. Chem. USSR*, **1986**, *22*, 1029.
- [278] See Raber, D. J.; Harris, J. M. *J. Chem. Educ.*, **1972**, *49*, 60; Lambert, J. B.; Putz, G. J.; Mixan, C. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 5132; Nordland, E. J.; McCrary Jr., T. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 5133; Ref. 44; Dietze, P. E.; Jencks, W. P. Ref. 68; Dietze, P. E.; Hariri, R.; Klustak, J. Ref. 68.
- [279] Fry, J. L.; Harris, J. M.; Bingham, R. C.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 2540; Schleyer, P. v. R.; Fry, J. L.; Lam, I. K. M.; Lancelot, C. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 2542. See also Pritt, J. R.; Whiting, M. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1975**, 1458. For an *ab initio* MO study of the 2-adamantyl cation, see Dutler, R.; Rauk, A.; Sorensen, T. S.; Whitworth, S. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 9024.
- [280] Fry, J. L.; Engler, E. M.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 4628. See also Gassman, P. G.; Pascone, J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 7801.
- [281] Dalforn, G. A.; Streitwieser Jr., A. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 3159.
- [282] Cafferata, L. F. R.; Desvard, O. E.; Sicre, J. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1981**, 940.
- [283] Kornblum, N.; Cheng, L.; Davies, T. M.; Earl, G. W.; Holy, N. L.; Kerber, R. C.; Kestner, M. M.; Manthey, J. W.; Musser, M. T.; Pinnick, H. W.; Snow, D. H.; Stuehal, F. W.; Swiger, R. T. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 196.
- [284] For a discussion of S_N3 reactions at acetylenic substrates, see Miller, S. I.; Diekstein, J. I. *Acc. Chem. Res.*, **1976**, *9*, 358.
- [285] Streitwieser Jr., A. Ref. 1, p. 75. Actually, the figures for Ph₃CHOTs and Ph₃COTs are estimated from the general reactivity of these substrates.
- [286] For a discussion of the relative reactivities of different allylic substrates, see DeWolfe, R. H.; Young, W. G. in Patai, Ref. 193, pp. 683, 695.
- [287] King, J. F.; Tsang, G. T. Y.; Abdel-Malik, M. M.; Payne, N. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 3224.
- [288] Hatch, L. F.; Chiola, V. *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 360; Jacobs, T. L.; Brill, W. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 1314.
- [289] For a review of the reactions of α-haloamines, sulfides, and ethers, see Gross, H.; Höft, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1967**, *6*, 335.
- [290] For a review of α-halo ketones, including reactivity, see Verhè, R.; De Kimpe, N. in Patai; Rappoport, Ref. 99, pt. 1, p. 813. This review has been reprinted, and new material added, in De Kimpe, N.; Verhè, R. *The Chemistry of α-Halo ketones, α-Haloaldehydes, and α-Haloamines*; Wiley: NY, **1988**, p. 225.
- [291] Liu, K.; Kuo, M.; Shu, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 211; Gassman, P. G.; Harrington, C. K. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 2258; Allen, A. D.; Girdhar, R.; Jansen, M. P.; Mayo, J. D.; Tidwell, T. T. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 1324; Allen, A. D.; Kanagasabapathy, V. M.; Tidwell, T. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 3470; Richard, J. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 1455.
- [292] For reviews of such carbocations, see Bégué, J.; Charpentier-Morize, M. *Acc. Chem. Res.*, **1980**, *13*, 207; Charpentier-Morize, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1974**, 343.
- [293] For reviews, see Creary, X. *Acc. Chem. Res.*, **1985**, *18*, 3; Creary, X.; Hopkinson, A. C.; Lee-Ruff, E. *Adv. Carbocation Chem.*, **1989**, *1*, 45; Charpentier-Morize, M.; Bonnet, D.; Delpon, D. *Adv. Carbocation Chem.*, **1989**, *1*, 219.
- [294] Creary, X. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 3938.
- [295] Compound **D**, which has the positive charge on the more electronegative atom, is less stable than **C**, according to rule c on page 42, but it nevertheless seems to be contributing in this case.
- [296] Creary, X. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 5568. See, however, Takeuchi, K.; Yoshida, M.; Ohgwa, Y.; Tsugenno, A.; Kitagawa, T. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 6063.
- [297] Gassman, P. G.; Saito, K.; Talley, J. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 7613.
- [298] Takeuchi, K.; Kitagawa, T.; Okamoto, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 7. See also Dao, L. H.; Maleki, M.; Hopkinson, A. C.; Lee-Ruff, E. J. *Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 5237.
- [299] Halvorsen, A.; Songstad, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 327.
- [300] Bordwell, F. G.; Brannen Jr., W. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 4645. For some other examples, see Conant, J. B.; Kirner, W. R.; Hussey, R. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1925**, *47*, 488; Sisti, A. J.; Lowell, S. *Can. J. Chem.*, **1964**, *42*, 1896.
- [301] For discussions of possible reasons, see McLennan, D. J.; Pross, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1984**, 981; Yousaf, T. I.; Lewis, E. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 6137; Lee, I.; Shim, C. S.; Chung, S. Y.; Lee, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1988**, 975; Yoh, S.; Lee, H. W. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 4431.
- [302] Bordwell, F. G.; Jarvis, B. B. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 1182; Loepky, R. N.; Chang, D. C. K. *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 5414; Cinquini, M.; Colonna, S.; Landini, D.; Maia, A. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1976**, 996.
- [303] See, for example Creary, X.; Mehrsheikh-Mohammadi, M. E.; Eggers, M. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 2435.

- [304] For example, substrates of the type $RSCH_2CH_2X$ are so prone to the neighboring-group mechanism that ordinary S_N2 reactions have only recently been observed: Sedaghat Herati, M. R.; McManus, S. P.; Harris, J. M. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 2539.
- [305] See, for example, Okamoto, K.; Kita, T.; Araki, K.; Shingu, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1967**, *40*, 1913.
- [306] Jorge, J. A. L.; Kiyari, N. Z.; Miyata, Y.; Miller, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1981**, 100; Vitullo, V. P.; Grabowski, J.; Sridharan, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 737.
- [307] See Sugden, S.; Willis, J. B. *J. Chem. Soc.*, **1951**, 1360; Baker, J. W.; Nathan, W. S. *J. Chem. Soc.*, **1935**, 1840; Hayami, J.; Tanaka, N.; Kurabayashi, S.; Kotani, Y.; Kaji, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, *44*, 3091; Westaway, K. C.; Waszczylo, Z. *Can. J. Chem.*, **1982**, *60*, 2500; Lee, I.; Sohn, S. C.; Oh, Y. J.; Lee, B. C. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 4713.
- [308] Holtz, H. D.; Stock, L. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 2404.
- [309] For reviews, see Friedrich, E. C. in *Rapporto The Chemistry of the Cyclopropyl Group*, pt. 1; Wiley: NY, **1987**, p. 633; Aksenov, V. S.; Terent'eva, G. A.; Savinykh, Yu. V. *Russ. Chem. Rev.*, **1980**, *49*, 549.
- [310] Roberts, J. D.; Chambers, V. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 5034.
- [311] For example, see Kirmse, W.; Schütte, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 1284; Landgrebe, J. A.; Becker, L. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 2505; Howell, B. A.; Jewett, J. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 798; van der Vecht, J. R.; Steinberg, H.; de Boer, T. J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1978**, *96*, 313; Engbert, T.; Kirmse, W. *Liebigs Ann. Chem.*, **1980**, 1689; Turkenburg, L. A. M.; de Wolf, W. H.; Bickelhaupt, F.; Stam, C. H.; Konijn, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 3471; Banert, K. *Chem. Ber.*, **1985**, *118*, 1564; Vilsmaier, E.; Weber, S.; Weidner, J. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4921.
- [312] For example, see Schleyer, P. v. R.; Van Dine, G. W.; Schöllkopf, U.; Paust, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 2868; DePuy, C. H.; Schnack, L. G.; Hausser, J. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 3343; Jefford, C. W.; Wojnarowski, W. *Tetrahedron*, **1969**, *25*, 2089; Hausser, J. W.; Uchic, J. T. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 4087.
- [313] Sliwinski, W. F.; Su, T. M.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 133; Brown, H. C.; Rao, C. G.; Ravindranathan, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 7946.
- [314] Sella, A.; Basch, H.; Hoz, S. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 5573.
- [315] For a review of organic synthesis, using bridgehead carbocations, see Kraus, G. A.; Hon, Y.; Thomas, P. J.; Laramay, S.; Liras, S.; Hanson, J. *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1591.
- [316] Adcock, J. L.; Gakh, A. A. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 4875.
- [317] Wiberg, K. B.; McMurdie, N. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 5603.
- [318] Bentley, T. W.; Roberts, K. *J. Org. Chem.*, **1988**, *50*, 5852.
- [319] Bingham, R. C.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 3189; Müller, P.; Blanc, J.; Mareda, J. *Chimia*, **1987**, *41*, 399; Müller, P.; Mareda, J. *Helv. Chim. Acta*, **1987**, *70*, 1017; Ref. 318.
- [320] Reference 45. For a review of secondary isotope effects in S_N2 reactions, see Westaway, K. C. *Isot. Org. Chem.*, **1987**, *7*, 275.
- [321] For a monograph, see Harris, J. M.; McManus, S. P. *Nucleophilicity*; American Chemical Society: Washington, **1987**. For reviews, see Klumpp, G. W. *Reactivity in Organic Chemistry*; Wiley: NY, **1982**, pp. 145, 181; Hudson, R. F. in *Klopman Chemical Reactivity and Reaction Paths*; Wiley: NY, **1974**, p. 167.
- [322] It is, however, possible to measure the rates of reaction of nucleophiles with fairly stable carbocations: see Ritchie, C. D. *Acc. Chem. Res.*, **1972**, *5*, 348; Ritchie, C. D.; Minasz, R. J.; Kamego, A. A.; Sawada, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 3747; McClelland, R. A.; Banait, N.; Steenken, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 7023.
- [323] Bateman, L. C.; Cooper, K. A.; Hughes, E. D.; Ingold, C. K. *J. Chem. Soc.*, **1940**, 925.
- [324] See, for example, Jokinen, S.; Luukkonen, E.; Ruostesuo, J.; Virtanen, J.; Koskikallio, J. *Acta Chem. Scand.*, **1971**, *25*, 3367; Bordwell, F. G.; Hughes, D. L. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 2206; *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 3234.
- [325] Parker, A. J. *J. Chem. Soc.*, **1961**, 1328 has a list of ~ 20 such reactions.
- [326] Weaver, W. M.; Hutchison, J. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 261; See also Fuchs, R.; Mahendran, K. *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 730; Müller, P.; Siegfried, B. *Helv. Chim. Acta*, **1971**, *54*, 2675; Liotta, C.; Grisdale, E. E.; Hopkins Jr., H. P. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4205; Bordwell, F. G.; Hughes, D. L. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 3570. For a contrary result in liquid SO_2 , see Lichtin, N. N.; Puar, M. S.; Wasserman, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 6677.
- [327] Winstein, S.; Savedoff, L. G.; Smith, S. G.; Stevens, I. D. R.; Gall, J. S. *Tetrahedron Lett.*, **1960**, no. 9, 24.
- [328] Gordon, J. E.; Varughese, P. *Chem. Commun.*, **1971**, 1160. See also Ford, W. T.; Hauri, R. J.; Smith, S. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 4316.
- [329] Olmstead, W. N.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 4219. See also Tanaka, K.; Mackay, G. I.; Payzant, J. D.; Bohme, D. K. *Can. J. Chem.*, **1976**, *54*, 1643.
- [330] Parker, A. J. *J. Chem. Soc.*, **1961**, 4398.
- [331] Pearson, R. G. *Surv. Prog. Chem.*, **1969**, *5*, 1; see pp. 21-38.
- [332] For a review of the effect of nucleophile association on nucleophilicity, see Guibe, F.; Bram, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1975**, 933.
- [333] Zaugg, H. E.; Leonard, J. E. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 2253. See also Solov'yanov, A. A.; Ahmed, E. A. A.; Beletskaya, I. P.; Reutov, O. A. *J. Org. Chem. USSR*, **1987**, *23*, 1243; Jackman, L. M.; Lange, B. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 4494.
- [334] See, for example, Williard, P. G.; Carpenter, G. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 462.
- [335] Zook, H. D.; Gumby, W. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 1386. See also Cacciapaglia, R.; Mandolini, L. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 2579.
- [336] For some other measurements of rates of S_N2 reactions in the gas phase, see Barlow, S. E.; Van Doren, J. M.; Bierbaum, V. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7240; Merkel, A.; Havlas, Z.; Zahradnik, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 8355.
- [337] Bohme, D. K.; Raksit, A. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 3447. See also Hierl, P. M.; Ahrens, A. F.; Henchman, M.; Viggiano, A. A.; Paulson, J. F.; Clary, D. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 3142.
- [338] Bohme, D. K.; Raksit, A. B. *Can. J. Chem.*, **1985**, *63*, 3007.
- [339] Landini, D.; Maia, A.; Rampoldi, A. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 328.
- [340] Edwards, J. O.; Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 16.
- [341] Swain, C. G.; Scott, C. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 141.
- [342] This is not the only equation that has been devised in an attempt to correlate nucleophilic reactivity. For reviews of attempts to express nucleophilic power quantitatively, see Ritchie, C. D. *Pure Appl. Chem.*, **1978**, *50*, 1281; Duboc, C. in Chapman; *Shorter Correlation Analysis in Chemistry: Recent Advances*; Plenum: NY, **1978**, p. 313; Ibne-Rasa, K. M. *J. Chem. Educ.*, **1967**, *44*, 89. See also Hoz, S.; Speizman, D. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 2904; Kawazoe, Y.; Ninomiya, S.; Kohda, K.; Kimoto, H. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 2897; Kevill, D. N.; Fujimoto, E. K. *J. Chem. Res. (S)*, **1988**, 408.
- [343] From Wells, P. R. *Chem. Rev.*, **1963**, *63*, 171. See also Koskikallio, J. *Acta Chem. Scand.*, **1969**, *23*, 1477, 1490.
- [344] Albery, W. J.; Kreevoy, M. M. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1978**, *16*, 87; see pp. 113-115.
- [345] However, for a general model of intrinsic nucleophilicity in the gas phase, see Pellerite, M. J.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 2672.
- [346] Olmstead, W. N.; Brauman, J. I., Ref. 329.
- [347] For discussions, see Dietze, P.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 5880.
- [348] Hudson, R. F.; Green, M. J. *Chem. Soc.*, **1962**, 1055; Bender, M. L.; Glasson, W. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 1590; Jencks, W. P.; Gilchrist, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 2622.
- [349] For theoretical treatments of nucleophilicity at a carbonyl carbon, see Buncl, E.; Shaik, S. S.; Um, I.; Wolfe, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1275, and references cited therein.
- [350] Baer, S.; Stoutland, P. O.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 4097.
- [351] For reviews, see Grekov, A. P.; Veselov, V. Ya. *Russ. Chem. Rev.*, **1978**, *47*, 631; Fina, N. J.; Edwards, J. O. *Int. J. Chem. Kinet.*, **1973**, *5*, 1.
- [352] For discussions, see Wolfe, S.; Mitchell, D. J.; Schlegel, H. B.; Minot, C.; Eisenstein, O. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 615; Ho, S.; Buncl, E. *Isr. J. Chem.*, **1985**, *26*, 313.
- [353] Buncl, E.; Hoz, S. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 4777. For evidence that this is not the sole cause, see Oae, S.; Kadoma, Y. *Can. J. Chem.*, **1986**, *64*, 1184.

- [354] See Hoz, S. *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 3545; Laloi-Diard, M.; Verchere, J.; Gosselin, P.; Terrier, F. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 1267.
- [355] For other explanations, see Hudson, R. F.; Hansell, D. P.; Wolfe, S.; Mitchell, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 1406; Shustov, G. V. *Doklady Akad. Nauk SSSR*, **1985**, 280, 80. For a discussion, see Herschlag, D.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 1951.
- [356] DePuy, C. H.; Della, E. W.; Filley, J.; Grabowski, J. J.; Bierbaum, V. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 2481; Buncel, E.; Um, I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 595; Terrier, F.; Degorre, F.; Kiffer, D.; Laloi, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1988**, 415. For some evidence against this explanation, see Moss, R. A.; Swarup, S.; Ganguli, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 860.
- [357] For example, see Kice, J. L.; Legan, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 3912.
- [358] Dixon, J. E.; Bruce, T. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 3248, 6592.
- [359] Gregory, M. J.; Bruce, T. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 4400; Oae, S.; Kadoma, Y.; Yano, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1969**, 42, 1110; McIsaac, Jr., J. E.; Subbaraman, L. R.; Subbaraman, J.; Mulhausen, H. A.; Behrman, E. J. *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 1037. See, however, Beale, J. H. *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 3871; Buncel, E.; Wilson, H.; Chuaqui, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 4896; *Int. J. Chem. Kinet.*, **1982**, 14, 823.
- [360] For a review of ORH⁺ as a leaving group, see Staud, E.; Patat, F. in *Patai The Chemistry of the Ether Linkage*; Wiley: NY, **1967**, p. 22.
- [361] Olah, G. A.; O'Brien, D. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 1725; Olah, G. A.; Sommer, J.; Namanworth, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 3576; Olah, J. A.; Olah, G. A. in *Olah; Schleyer*, Ref. 103, vol. 3, **1970**, p. 743.
- [362] Even in the gas phase, NH₃ takes a proton from CH₃OH₂⁺ rather than acting as a nucleophile; Okada, S.; Abe, Y.; Taniguchi, S.; Yamabe, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 610.
- [363] For a review of the reactions of epoxides, see Smith, J. G. *Synthesis*, **1984**, 629. For a review of their synthesis and reactions, see Bartók, M.; Láng, K. L. in *Patai The Chemistry of Functional Groups, Supplement F*; Wiley: NY, **1980**, p. 609.
- [364] For a review of aziridine cleavages in the synthesis of natural products, see Kametani, T.; Honda, T. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1986**, 39, 181.
- [365] There is evidence that relief of ring strain is not the only factor responsible for the high rates of ring-opening of three-membered rings: Di Vona, M. L.; Illuminati, G.; Lillocci, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1985**, 1943; Bury, A.; Earl, H. A.; Stirling, C. J. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 393.
- [366] Bentley, T. W.; Christl, M.; Kemmer, R.; Llewellyn, G.; Oakley, J. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1994**, 2531.
- [367] For a monograph, see Perst, H. Ref. 95. For reviews, see Perst, H. in *Olah, G.; Schleyer, P. v. R.* Ref. 103, vol. 5, 1976, p. 1961; Granik, V. G.; Pyatin, B. M.; Glushkov, R. G. *Russ. Chem. Rev.*, **1971**, 40, 747. For a discussion of their use, see Curphey, T. J. *Org. Synth. W.*, 1021.
- [368] For reviews of triflates, nonflates, and other fluorinated ester leaving groups, see Stang, P. J.; Hanack, M.; Subramanian, L. R. *Synthesis*, **1982**, 85; Howells, R. D.; McCown, J. D. *Chem. Rev.*, **1977**, 77, 69; see pp. 85-87.
- [369] Crossland, R. K.; Wells, W. E.; Shiner, Jr., V. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 4217.
- [370] Peterson, P. E.; Clifford, P. R.; Slama, F. J. Ref. 100; Peterson, P. E.; Waller, F. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 5024; Olah, G. A.; Mo, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 3560.
- [371] For a review of the deamination of amines, see Baumgarten, R. J.; Curtis, V. A. in *Patai The Chemistry of Functional Groups, Supplement F*, pt. 2; Wiley: NY, **1982**, p. 929.
- [372] For references, see Müller, P.; Thi, M. P. N. *Helv. Chim. Acta*, **1980**, 63, 2168; Curtis, V. A.; Knutson, F. J.; Baumgarten, R. J. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 199.
- [373] For reviews, see Katritzky, A. R.; Marson, C. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, 23, 420; Katritzky, A. R. *Tetrahedron*, **1980**, 36, 679. For reviews of the use of such leaving groups to study mechanistic questions, see Katritzky, A. R.; Sakizadeh, K.; Musumarra, G. *Heterocycles*, **1985**, 23, 1765; Katritzky, A. R.; Musumarra, G. *Chem. Soc. Rev.*, **1984**, 13, 47.
- [374] For discussions of the mechanism, see Katritzky, A. R.; Brycki, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 7295, and other papers in this series.
- [375] For a review of Mannich bases, see Tramontini, M. *Synthesis*, **1973**, 703.
- [376] For reviews, see Kirmse, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1976**, 15, 251; Collins, C. J. *Acc. Chem. Res.*, **1971**, 4, 315; Moss, R. A. *Chem. Eng. News*, **1971**, 49, 28 (No. 48, Nov. 22).
- [377] For a treatise, see Regitz, M.; Maas, G. *Diazo Compounds*; Academic Press: NY, **1986**. For reviews of the reactions of aliphatic diazo compounds with acids, see Hegarty, A. F. in *Patai The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*, pt. 2, Wiley: NY, 1978, p. 511; see pp. 571-575. More O'Ferrall, R. A. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1967**, 5, 331. For review of the structures of these compounds, see Studzinski, O. P.; Korobitsyna, I. K. *Russ. Chem. Rev.*, **1970**, 39, 834.
- [378] Aromatic diazonium salts can, of course, be isolated (see Chapter 13), but only a few aliphatic diazonium salts have been prepared (see also Ref. 383). For reviews see Laali, K.; Olah, G. A. *Rev. Chem. Intermed.*, **1985**, 6, 237; Bott, K. in *Patai: Rappoport The Chemistry of Functional Groups, Supplement C*, pt. 1; Wiley: NY, **1983**, p. 671; Bott, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1979**, 18, 259. The simplest aliphatic diazonium ion CH₃N₂⁺ has been prepared at -120°C in superacid solution, where it lived long enough for an nmr spectrum to be taken; Berner, D.; McGarrity, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 3135.
- [379] For an example of a diazonium ion reacting by an S_N2 mechanism, see Mohrig, J. R.; Keegstra, K.; Maverick, A.; Roberts, R.; Wells, S. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 780.
- [380] For reviews of the mechanism, see Manulov, A. V.; Barkhash, V. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1990**, 59, 179; Saunders Jr., W. H.; Cockerill, A. F. *Mechanisms of Elimination Reactions*; Wiley: NY, **1973**, p. 280; in *Olah; Schleyer*, Ref. 103, vol. 2, **1970**, the articles by Keating, J. T.; Skell, P. S. p. 573; and by Friedman, L. p. 655; White, E. H.; Woodcock, D. J. in *Patai The Chemistry of the Amino Group*; Wiley: NY, **1968**, p. 440; Ref. 376.
- [381] Semenow, D.; Shih, C.; Young, W. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 5472. For a review of "hot" or "free" carbocations, see Keating, J. T.; Skell, P. S., Ref. 380.
- [382] Collins, C. J. Ref. 376; Collins, C. J.; Benjamin, B. M. *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 4358; White, E. H.; Field, K. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 2148; Cohen, T.; Daniewski, A. R.; Solash, J. *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 2847; Maskill, H.; Thompson, J. T.; Wilson, A. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1984**, 1693; Connor, J. K.; Maskill, H. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1988**, 342.
- [383] Weiss, R.; Wagner, K.; Priesner, C.; Macheleid, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 4491.
- [384] Whitmore, F. C.; Langlois, D. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1932**, 54, 3441; Streitwieser Jr., A.; Schaeffer, W. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 2888.
- [385] Pearson, R. G.; Edgington, D. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 4607.
- [386] The acid RCOOH would belong in this sequence just after RCOOAr, but it fails to undergo many reactions for a special reason. Many nucleophiles, instead of attacking the C=O group, are basic enough to take a proton from the acid, converting it to the unreactive RCOO⁻.
- [387] For a monograph, see Reichardt, C. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 2nd ed.; VCH: NY, **1988**. For reviews, see Klumpp, G. W. Ref. 321, p. 186; Bentley, T. W.; Schleyer, P. v. R. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1977**, 14, 1.
- [388] Mu, L.; Drago, R. S.; Richardson, D. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1998**, 159; Drago, R. S.; Hirsch, M. S.; Ferris, D. C.; Chronister, C. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1994**, 219; Fujio, M.; Saeki, Y.; Nakamoto, K.; Kim, S. H.; Rappoport, Z.; Tsuno, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1996**, 69, 751.
- [389] Mitsuhashi, T.; Hirota, H.; Yamamoto, G. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1994**, 67, 824; Bentley, T. W.; Llewellyn, G.; Ryu, Z. H. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 4654.
- [390] For a review of the reactions of sulfonium salts, see Knipe, A. C. in *Stirling The Chemistry of the Sulphonium Group*, pt. 1; Wiley: NY, **1981**, p. 313. See also Badet, B.; Julia, M.; Lefebvre, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1984**, II-431.
- [391] For a review of S_N2 reactions of carboxylic esters, where the leaving group is OCOR', see McMurry, J. E. *Org. React.*, **1976**, 24, 187.
- [392] Nitro substitution increases the leaving-group ability of ArO groups, and alkyl picrates [2,4,6-ROC₆H₃(NO₂)₃] react at rates comparable to tosylates; Sinnott, M. L.; Whiting, M. C. *J. Chem. Soc. B*, **1971**, 965. See also Page, I. D.; Pritt, J. R.; Whiting, M. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1972**, 906.
- [393] This analysis is due to Ingold, C. K. *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, 2d ed.; Cornell University Press: Ithaca, NY, **1969**, p. 457.
- [394] See, for example Ponomareva, E. A.; Dvorko, G. F.; Kulik, N. I.; Evtushenko, N. Yu. *Doklady Akad. Nauk SSSR*, **1983**, 272, 291.
- [395] For reviews of reactions in DMSO, see Buncel, E.; Wilson, H. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1977**, 14, 133; Martin, D.; Weise, A.; Niclas, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1967**, 6, 318.

- [396] For reviews of HMPA, see Normant, H. *Russ. Chem. Rev.*, **1970**, 39, 457; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1968**, 791; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1967**, 6, 1046.
- [397] Klamt, A.; Schürmann, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1993**, 799.
- [398] Westaway, K. C. *Can. J. Chem.*, **1978**, 56, 2691; Westaway, K. C.; Lai, Z. *Can. J. Chem.*, **1989**, 67, 345.
- [399] For reviews of the effects of protic and aprotic solvents, see Parker, A. J. *J. Chem. Rev.*, **1969**, 69, 1; *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1967**, 5, 173; *Adv. Org. Chem.*, **1965**, 5, 1; Madoule-Aubry, F. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1966**, 1456.
- [400] However, even in aprotic solvents, the transition state is less solvated than the charged nucleophile: Magnera, T. F.; Caldwell, G.; Sunner, J.; Ikuta, S.; Kebarle, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 6140.
- [401] See, for example, Fuchs, R.; Cole, L. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 3194.
- [402] See, however, Haberfeld, P.; Clayman, L.; Cooper, J. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 787.
- [403] Smith, S. G.; Fainberg, A. H.; Winstein, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 618.
- [404] References 87, 125; Streitwieser Jr., A.; Dafforn, G. A. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 1263.
- [405] Schadt, F. L.; Schleyer, P. v. R.; Bentley, T. W. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 2335.
- [406] See, for example, Duynstee, E. F. J.; Grunwald, E.; Kaplan, M. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 5654; Bunton, C. A.; Robinson, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 5965.
- [407] For a review, see Kevill, D. N. in *Patai; Rappoport*, Ref. 99, p. 2, p. 933.
- [408] For a review of assistance by metallic ions, see Rudakov, E. S.; Kozhevnikov, I. V.; Zamashchikov, V. V. *Russ. Chem. Rev.*, **1974**, 43, 305. For an example of assistance in removal of F by H⁺, see Coverdale, A. K.; Kohntam, G. *J. Chem. Soc.*, **1960**, 3906.
- [409] Zamashchikov, V. V.; Rudakov, E. S.; Bezbozhnaya, T. V.; Matveev, A. A. *J. Org. Chem. USSR*, **1984**, 20, 424. See, however, Kevill, D. N.; Fujimoto, E. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 1149.
- [410] Kornblum, N.; Jones, W. J.; Hardies, D. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 1704; Kornblum, N.; Hardies, D. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 1707.
- [411] Grunwald, E.; Winstein, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70, 846.
- [412] For reviews of polarity scales of solvent mixtures, see Reichardt, C. Ref. 387, p. 339; Langhals, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, 21, 724.
- [413] For a criticism of the Y scale, see Abraham, M. H.; Doherty, R. M.; Kamlet, M. J.; Harris, J. M.; Taft, R. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1987**, 1097.
- [414] The Y values are from Fainberg, A. H.; Winstein, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 2770, except for the value for CF₃CH₂OH, which is from Shiner Jr., V. J.; Dowd, W.; Fisher, R. D.; Hartshorn, S. R.; Kessick, M. A.; Milakofsky, L.; Rapp, M. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 4838. The Y_{OT}s values are from Bentley, T. W.; Llewellyn, G. Ref. 419, p. 143. The Z values are from Ref. 428, F. (30) values are from Reichardt, C.; Dimroth, K. *Fortschr. Chem. Forsch.*, **1969**, 11, 1; Reichardt, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1979**, 18, 98; Laurence, C.; Nicolet, P.; Reichardt, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1987**, 125; Laurence, C.; Nicolet, P.; Lucon, M.; Reichardt, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1987**, 1001; Reichardt, C.; Eschner, M.; Schäfer, G. *Liebigs Ann. Chem.*, **1990**, 57. Values for many additional solvents are given in the last five papers. Many values from all of these scales are given in Reichardt, C. Ref. 387.
- [415] A scale of solvent nucleophilicity (as opposed to ionizing power), called the N₇ scale, has been developed: Kevill, D. N.; Anderson, S. W. *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 1845.
- [416] For discussions, with references, see Kevill, D. N.; Anderson, S. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 1579; McManus, S. P.; Neamati; Mazreah, N.; Karaman, R.; Harris, J. M. *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 4876; Abraham, M. H.; Doherty, R. M.; Kamlet, M. J.; Harris, J. M.; Taft, R. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1987**, 913.
- [417] Schadt, F. L.; Bentley, T. W.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 7667.
- [418] Bentley, T. W.; Carter, G. E. *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 579.
- [419] For a review of these scales, see Bentley, T. W.; Llewellyn, G. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1990**, 17, 121.
- [420] Kevill, D. N.; Anderson, S. W. *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 3330. See also Creary, X.; McDonald, S. R. *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 474.
- [421] Bentley, T. W.; Carter, G. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 5741. See also Liu, K.; Sheu, H. *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 3021.
- [422] Bentley, T. W.; Carter, G. E.; Roberts, K. *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 5183.
- [423] See Bentley, T. W.; Roberts, K. *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 4821; Takeuchi, K.; Ikai, K.; Shibata, T.; Tsugeno, A. *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 2852; Kevill, D. N.; Hawkinson, D. C. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 5394 and cited references.
- [424] Fujio, M.; Saeiki, Y.; Nakamoto, K.; Yatsugi, K.; Goto, N.; Kim, S. H.; Tsuji, Y.; Rappoport, Z.; Tsuno, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1995**, 68, 2603; Liu, K.-T.; Chin, C.-P.; Lin, Y.-S.; Tsao, M.-L. *J. Chem. Res. (S)*, **1997**, 18.
- [425] Fujio, M.; Susuki, T.; Goto, M.; Tsuji, Y.; Yatsugi, K.; Saeiki, Y.; Kim, S. H.; Tsuno, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1994**, 67, 2233.
- [426] Tsuji, Y.; Fujio, M.; Tsuno, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 349.
- [427] For reviews of solvent polarity scales, see Abraham, M. H.; Grellier, P. L.; Abboud, J. M.; Doherty, R. M.; Taft, R. W. *Can. J. Chem.*, **1988**, 66, 2673; Kamlet, M. J.; Abboud, J. M.; Taft, R. W. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1981**, 13, 485; Shorter, J. *Correlation Analysis of Organic Reactivity*; Wiley: NY, **1982**, p. 127; Reichardt, C. Ref. 414; Reichardt, C.; Dimroth, K. Ref. 414; Abraham, M. H. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1974**, 11, 1; Koppel, I. A.; Palm, V. A. in Chapman; Shorter *Advances in Linear Free Energy Relationships*; Plenum: NY, **1972**, p. 203; Ref. 412. See also Chastrette, M.; Rajzmann, M.; Chanon, M.; Purcell, K. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 1.
- [428] Kosower, E. M.; Wu, G.; Sorensen, T. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 3147. See also Larsen, J. W.; Edwards, A. G.; Dobi, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 6780.
- [429] Dimroth, K.; Reichardt, C. *Liebigs Ann. Chem.*, **1969**, 727, 93. See also Haak, J. R.; Engberts, J. B. F. *N. Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1986**, 105, 307.
- [430] The symbol E_T comes from *energy, transition*. The (30) is used because the ion 94 bore this number in the first paper of Ref. 429. Values based on other ions have also been reported: See, for example Reichardt, C.; Harbusch-Görnert, E.; Schäfer, G. *Liebigs Ann. Chem.*, **1988**, 839.
- [431] Reichardt, C.; Dimroth, K. Ref. 414, p. 32.
- [432] Kamlet, M. J.; Abboud, J. M.; Taft, R. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 6027; Doherty, R. M.; Abraham, M. H.; Harris, J. M.; Taft, R. W.; Kamlet, M. J. *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 4872; Kamlet, M. J.; Doherty, R. M.; Abboud, J. M.; Abraham, M. H.; Taft, R. W. *CHEMTECH*, **1986**, 566, and other papers in this series. See also Doan, P. E.; Drago, R. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 4524; Kamlet, M. J.; Abboud, J. M.; Taft, R. W. Ref. 427; Bekäek, V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1986**, 1425; Abe, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1990**, 63, 2328.
- [433] Buncl, E.; Rajagopal, S. *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 798.
- [434] Dong, D. C.; Winnik, M. A. *Can. J. Chem.*, **1984**, 62, 2560.
- [435] For a review of such scales, see Buncl, E.; Rajagopal, S. *Acc. Chem. Res.*, **1990**, 23, 226.
- [436] Kaupp, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, 33, 1452.
- [437] For monographs, see Dehmlo, E. V.; Dehmlo, S. S. *Phase Transfer Catalysis*, 2nd ed.; Verlag Chemie: Deerfield Beach, FL, **1983**; Starks, C. M.; Liotta, C. *Phase Transfer Catalysis*; Academic Press: NY, **1978**; Weber, W. P.; Gokel, G. W. *Phase Transfer Catalysis in Organic Synthesis*; Springer: NY, **1977**. For reviews, see Makosza, M.; Fedorynski, M. *Adv. Catal.*, **1987**, 35, 375; Gallo, R. J.; Makosza, M.; Dou, H. J.; Hassanaly, P. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1984**, 36, 175; Montanari, F.; Landini, D.; Rolla, F. *Top. Curr. Chem.*, **1982**, 101, 147; Alper, H. *Adv. Organomet. Chem.*, **1981**, 19, 183; Gallo, R. J.; Dou, H. J.; Hassanaly, P. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1981**, 90, 849; Dehmlo, E. V. *Chimia*, **1980**, 34, 12; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1977**, 16, 493; **1974**, 13, 170; Makosza, M. *Surv. Prog. Chem.*, **1980**, 9, 1; Starks, C. M. *CHEMTECH*, **1980**, 110; Sjöberg, K. *Aldrichimica Acta*, **1980**, 13, 55; McLintosh, J. M. *J. Chem. Educ.*, **1978**, 55, 235; Gokel, G. W.; Weber, W. P. *J. Chem. Educ.*, **1978**, 55, 350; Weber, W. P.; Gokel, G. W. *J. Chem. Educ.*, **1978**, 55, 429; Liotta, C. in Izatt; Christensen *Synthetic Multidentate Macrocyclic Compounds*; Academic Press: NY, **1978**, p. 111; Brändström, A. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1977**, 15, 267; Jones, R. A. *Aldrichimica Acta*, **1976**, 9, 35; Doekx, J. *Synthesis*, **1973**, 441.
- [438] Starks, C. M.; Liotta, C. Ref. 437, p. 2.
- [439] Bis-quaternary ammonium salts have also been used: Lissel, M.; Feldman, D.; Nir, M.; Rabinovitz, M. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 1683.
- [440] Landini, D.; Maia, A.; Montanari, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 112; *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 2796.

- [441] For a review, see Rabinovitz, M.; Cohen, Y.; Halpern, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 960.
- [442] This mechanism was proposed by Makosza, M. *Pure Appl. Chem.*, **1975**, *43*, 439. See also Dehmlow, E. V.; Thieser, R.; Sasson, Y.; Pross, E. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 2927; Mason, D.; Magdassi, S.; Sasson, Y. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 2714.
- [443] Bhalerao, U. T.; Mathur, S. N.; Rao, S. N. *Synth. Commun.*, **1992**, *22*, 1645.
- [444] Badri, M.; Brunet, J.-J.; Perron, R. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 4435.
- [445] For a review of this type of phase-transfer catalysis, see Liotta, C. in Patai, Ref. 363, p. 157.
- [446] See, for example, Liotta, C.; Harris, H. P.; McDermott, M.; Gonzalez, T.; Smith, K. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 2417; Sam, D. J.; Simmons, H. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 2252; Durst, H. D. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 2421.
- [447] Soula, G. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 3717.
- [448] Furukawa, N.; Ogawa, S.; Kawai, T.; Oae, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 1833. See also Fujihara, H.; Imaoka, K.; Furukawa, N.; Oae, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 333.
- [449] See Armstrong, D. W.; Godat, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 2489; Iwamoto, H.; Yoshimura, M.; Sonoda, T.; Kobayashi, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1983**, *56*, 796.
- [450] See, for example, Dehmlow, E. V.; Slopianka, M. *Chem. Ber.*, **1979**, *112*, 2765.
- [451] Mathias, L. J.; Vaidya, R. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 1093; Fife, W. K.; Xin, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 1278.
- [452] Quici, S.; Regen, S. L. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 3436.
- [453] For reviews, see Regen, S. L. *Nouv. J. Chim.*, **1982**, *6*, 629; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1979**, *18*, 421. See also Molinari, H.; Montanari, F.; Quici, S.; Tundo, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 3920; Bogatskii, A. V.; Luk'yanenko, N. G.; Pastushok, V. N.; Parfenova, M. N. *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **1985**, *283*, 210; Pugia, M. J.; Cech, B. P.; Cech, B. P.; Bartsch, R. A. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 2945.
- [454] For monographs, see Ley, S. V.; Low, C. M. R. *Ultrasound in Synthesis*; Springer: NY, **1989**; Mason, T. J.; Lorimer, J. P. *Sonochemistry*; Wiley: NY, **1988**; Suslick, K. S. *Ultrasound*; VCH: NY, **1988**. For reviews, see Giguere, R. *J. Org. Synth. Theory Appl.*, **1989**, *1*, 103; Abdulla, R. F. *Aldrichimica Acta*, **1988**, *21*, 31; Lorimer, J. P.; Mason, T. J. *J. Chem. Soc. Rev.*, **1987**, *16*, 239; Lindley, J.; Mason, T. J. *J. Chem. Soc. Rev.*, **1987**, *16*, 275; Boudjouk, P. *J. Chem. Educ.*, **1986**, *63*, 427. See also the series *Advances in Sonochemistry*.
- [455] Reaction rates can also be increased by running reactions in a microwave oven. For reviews, see Mingos, D. M. P.; Baghurst, D. R. *J. Chem. Soc. Rev.*, **1991**, *20*, 1; Giguere, R. J. Ref. 454.
- [456] Keusenkothen, P. F.; Smith, M. B. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 3369.
- [457] See Einhorn, C.; Einhorn, J.; Dickens, M. J.; Luche, J. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 4129.
- [458] Kad, G.-L.; Singh, V.; Kuar, K. P.; Singh, J. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 1079.
- [459] Matsumoto, K.; Morris, A. R. *Organic Synthesis at High Pressure*, Wiley, NY, **1991**; Matsumoto, K.; Sera, A.; Uchida, T. *Synthesis*, **1985**, *1*; Matsumoto, K.; Sera, A. *Synthesis*, **1985**, 999.
- [460] le Noble, W. J. *Progr. Phys. Org. Chem.*, **1967**, *5*, 207; Isaacs, N. S. *Liquid Phase High Pressure Chemistry*, Wiley, Chichester, **1981**; Asano, T.; le Noble, W. J. *J. Chem. Rev.*, **1978**, *78*, 407.
- [461] Firestone, R. A.; Vitale, M. A. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2160.
- [462] For a monograph, see Reutov, O. A.; Beletskaya, I. P.; Kurts, A. L. *Ambident Anions*; Plenum: NY, **1983**. For a review, see Black, T. H. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1989**, *21*, 179.
- [463] Both cyanates and isocyanates have been isolated in treatment of secondary alkyl iodides with NCO^- : Holm, A.; Wentrup, C. *Acta Chem. Scand.*, **1966**, *20*, 2123.
- [464] This term was introduced by Hassner, A. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 2684.
- [465] For an exception, see Trimitsis, G. B.; Hinkley, J. M.; TenBrink, R.; Faburada, A. L.; Anderson, R.; Poli, M.; Christian, B.; Gustafson, G.; Erdman, J.; Rop, D. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 2957.
- [466] The use of this principle was first reported by Hauser, C. R.; Harris, C. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 6360. It has since been applied many times. For reviews, see Thompson, C. M.; Green, D. L. C. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 4223; Kaiser, E. M.; Petty, J. D.; Knutson, P. L. A. *Synthesis*, **1977**, 509; Harris, T. M.; Harris, C. M. *Org. React.*, **1969**, *17*, 15.
- [467] For a review, see Erashko, V. I.; Shevlev, S. A.; Fainzil'berg, A. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1966**, *35*, 719.
- [468] For reviews, see Jackman, L. M.; Lange, B. C. *Tetrahedron*, **1977**, *33*, 2737; Reutov, O. A.; Kurts, A. L. *Russ. Chem. Rev.*, **1977**, *46*, 1040; Gompfer, R.; Wagner, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1976**, *15*, 321.
- [469] For an example, see Bégué, J.; Charpentier-Morize, M.; Née, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 83.
- [470] This principle, sometimes called Kornblum's rule, was first stated by Kornblum, N.; Smiley, R. A.; Blackwood, R. K.; Ifland, D. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 6269.
- [471] Actually, this reaction is more complicated than it seems on the surface; see Austad, T.; Songstad, J.; Stangeland, L. J. *Acta Chem. Scand.*, **1971**, *25*, 2327; Carretero, J. C.; Garcia Ruano, J. L. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 3381.
- [472] Kornblum, N.; Berrigan, P. J.; le Noble, W. J. *J. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 1141; Kornblum, N.; Seltzer, R.; Haberfield, P. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 1148. For other examples, see le Noble, W. J.; Puerta, J. E. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 1087; Brieger, G.; Pelletier, W. M. *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 3555; Heiszwolf, G. J.; Kloosterziel, H. *Recl Trav. Chim. Pays-Bas*, **1970**, *89*, 1153, 1217; Kurts, A. L.; Masias, A.; Beletskaya, I. P.; Reutov, O. A. *J. Org. Chem. USSR*, **1971**, *7*, 2323; Schick, H.; Schwarz, H.; Finger, A.; Schwarz, S. *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 1279.
- [473] Kornblum, N.; Seltzer, R.; Haberfield, P.; Ref. 472; Kurts, A. L.; Beletskaya, I. P.; Masias, A.; Reutov, O. A. *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 3679. See, however, Sarthou, P.; Bram, G.; Guibe, F. *Can. J. Chem.*, **1980**, *58*, 786.
- [474] Smith, S. G.; Hanson, M. P. *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 1931; Kurts, A. L.; Dem'yanov, P. I.; Beletskaya, I. P.; Reutov, O. A. *J. Org. Chem. USSR*, **1973**, *9*, 1341; Cambillau, C.; Sarthou, P.; Bram, G. *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 281; Akabori, S.; Tuji, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1978**, *51*, 1197. See also Zook, H. D.; Russo, T. J.; Ferrand, E. F.; Stutz, D. S. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 2222; le Noble, W. J.; Palit, S. K. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 493.
- [475] Jones, M. E.; Kass, S. R.; Filley, J.; Barkley, R. M.; Ellison, G. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 109.
- [476] See, for example O'Neill, P.; Hegarty, A. F. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 2113.
- [477] Chechik, V. O.; Bobylev, V. A. *Acta Chem. Scand. B*, **1994**, *48*, 837.
- [478] For reviews of $\text{S}_\text{N}2$ reactions at such substrates, see Rao, A. S.; Paknikar, S. K.; Kirtane, J. G. *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 2323; Behrens, C. H.; Sharpless, K. B. *Aldrichimica Acta*, **1983**, *16*, 67; Enikolopyan, N. S. *Pure Appl. Chem.*, **1976**, *48*, 317; Fokin, A. V.; Kolomiets, A. F. *Russ. Chem. Rev.*, **1976**, *45*, 25; Dermer, O. C.; Ham, G. E. *Ethyleneimine and Other Aziridines*; Academic Press: NY, **1969**, p. 206; Akhrem, A. A.; Moiseyenko, A. M.; Dobrynin, V. N. *Russ. Chem. Rev.*, **1968**, *37*, 448; Gritter, R. J. in Patai, Ref. 360, p. 390.
- [479] Addy, J. K.; Parker, R. E. *J. Chem. Soc.*, **1963**, 915; Biggs, J.; Chapman, N. B.; Finch, A. F.; Wray, V. J. *J. Chem. Soc. B*, **1971**, 55.
- [480] Caron, M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 1557. See also Chong, J. M. Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 1560; Behrens, C. H.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 5696.
- [481] Murphy, D. K.; Alumbaugh, R. L.; Rickborn, B. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 2649. For a method of overriding this preference, see McKittrick, B. A.; Ganem, B. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 5897.
- [482] Gao, Y.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7538; Kim, B. M.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 655.
- [483] It has been proposed that the mechanism of the reaction of primary halides with water is not the ordinary $\text{S}_\text{N}2$ mechanism, but that the rate-determining process involves a fluctuation of solvent configuration: Kurz, J. L.; Kurz, L. C. *Isr. J. Chem.*, **1985**, *26*, 339; Kurz, J. L.; Lee, J.; Love, M. E.; Rhodes, S. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 2960.
- [484] Hutchins, R. O.; Taffer, I. M. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 1360.
- [485] Caviechioni, G. *Synth. Commun.*, **1994**, *24*, 2233.
- [486] Martin, S. F.; Chou, T. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 1943; Yoshioka, H.; Takasaki, K.; Kobayashi, M.; Matsumoto, T. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 3489.
- [487] Gingras, M.; Chan, T. H. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 279.
- [488] For a review, see Salomaa, P. in Patai *The Chemistry of the Carbonyl Group*, vol. 1; Wiley: NY, **1966**, p. 177.
- [489] Mataka, S.; Liu, G.-B.; Sawada, T.; Tori, A.; Tashiro, M. *J. Chem. Res. (S)*, **1995**, 410.

- [490] See, for example, Le Fave, G. M.; Scheurer, P. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, *72*, 2464.
- [491] Sheppard, W. A.; Sharts, C. M. *Organic Fluorine Chemistry*; W. A. Benjamin: NY, **1969**, p. 410; Hudlicky, M. *Chemistry of Organic Fluorine Compounds*, 2nd ed.; Ellis Horwood: Chichester, **1976**, p. 273.
- [492] See, for example, Kobayashi, Y.; Kumadaki, I. *Acc. Chem. Res.*, **1978**, *11*, 197.
- [493] Rondstedt Jr., C. S. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 3569, 3574, 3576. For another method, see Nakano, T.; Ohkawa, K.; Matsumoto, H.; Nagai, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 808.
- [494] For a review, see Kirmse, W. *Carbene Chemistry*, 2nd ed.; Academic Press: NY, **1971**, p. 129.
- [495] Hine, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, *72*, 2438. Also see le Noble, W. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 2434.
- [496] Bunton, C. A.; Henty, B. N. *J. Chem. Soc.*, **1963**, 627. For another example, see Batts, B. D. *J. Chem. Soc. B*, **1966**, 551.
- [497] Bernard, P. W. C.; Robertson, R. E. *Can. J. Chem.*, **1961**, *39*, 881. See also Drabicky, M. J.; Myhre, P. C.; Reich, C. J.; Schmittou, E. R. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 1472.
- [498] For a discussion of the mechanism of hydrolysis of alkyl nitrites, see Williams, D. L. *H. Nitrosation*; Cambridge University Press: Cambridge, **1988**, p. 162.
- [499] Dahn, H.; Gold, H. *Helv. Chim. Acta*, **1963**, *46*, 983; Thomas, C. W.; Leveson, L. L. *Int. J. Chem. Kinet.*, **1983**, *15*, 25. For a review of the acid-promoted decomposition of diazo ketones, see Smith III, A. B.; Dieter, R. K. *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 2407.
- [500] For reviews, see Bergstrom, R. G. in Patai, Ref. 363, p. 881; Cockerill, A. F.; Harrison, R. G. in Patai *The Chemistry of Functional Groups, Supplement A*, pt. 1; Wiley: NY, **1977**, p. 149; Cordes, E. H.; Bull, H. G. *Chem. Rev.*, **1974**, *74*, 581; Cordes, E. H. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1967**, *4*, 1; Salomaa, P. Ref. 488, p. 184; Pindur, U.; Müller, J.; Flo, C.; Witzel, H. *Chem. Soc. Rev.*, **1987**, *16*, 75 (ortho esters); Cordes, E. H. in Patai, Ref. 216, p. 632 (ortho esters); DeWolfe, R. H. *Carboxylic Ortho Acid Derivatives*; Academic Press: NY, **1970**, p. 134 (ortho esters); Rekasheva, A. F. *Russ. Chem. Rev.*, **1968**, *37*, 1009 (enol esters).
- [501] Jaques, D.; Leisten, J. A. *J. Chem. Soc.*, **1964**, 2683. See also Olah, G. A.; O'Brien, D. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 1725.
- [502] For a review of the reactions of ortho esters, see Pavlova, L. A.; Davidovich, Yu. A.; Rogozhin, S. V. *Russ. Chem. Rev.*, **1986**, *55*, 1026.
- [503] For a review of the mechanisms of hydrolysis of acetals and thioacetals, see Satchell, D. P. N.; Satchell, R. S. *Chem. Soc. Rev.*, **1990**, *19*, 55.
- [504] Kreevoy, M. M.; Taft, R. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 3146, 5590.
- [505] For a discussion of these, and of other evidence, see Cordes, E. H. *Prog. Phys. Org. Chem. Ref.* **500**.
- [506] Cawley, J. J.; Westheimer, F. H. *Chem. Ind. (London)*, **1960**, 656.
- [507] Young, P. R.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 8238. See also Jencks, W. P. *Acc. Chem. Res.*, **1980**, *13*, 161; McClelland, R. A.; Ahmad, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 7027, 7031; Young, P. R.; Bogseth, R. C.; Rietz, E. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 6268. However, in the case of simple aliphatic acetals, 103 could not be trapped: Amyes, T. L.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 3677.
- [508] See White, A. M.; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 2943; Akhmatdinov, R. T.; Kantor, E. A.; Imashev, U. B.; Yasman, Ya. B.; Rakhmankulov, D. L. *J. Org. Chem. USSR*, **1981**, *17*, 626.
- [509] Jensen, J. L.; Lenz, P. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 1291; Finley, R. L.; Kubler, D. G.; McClelland, R. A. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 644; Przystas, T. J.; Fife, T. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 4884; Chiang, Y.; Kresge, A. J. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 5038; Fife, T. H.; Natarajan, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 2425, 8050; McClelland, R. A.; Sørensen, P. E. *Acta Chem. Scand.*, **1990**, *44*, 1082.
- [510] Toullec, J.; El-Alaoui, M. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 4928; Fife, T. H.; Natarajan, R. Ref. 509.
- [511] For a review, see Fife, T. H. *Acc. Chem. Res.*, **1972**, *5*, 264. For a discussion, see Wann, S. R.; Kreevoy, M. M. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 419.
- [512] Kresge, A. J.; Weeks, D. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 7140. See also Fife, T. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 3228; Craze, G.; Kirby, A. J.; Osborne, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1978**, 357; Amyes, T. L.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 7888, 7900.
- [513] Fife, T. H.; Brod, L. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 1681. For other examples, see Kankaanperä, A.; Lahti, M. *Acta Chem. Scand.*, **1969**, *23*, 2465; Moil, A. L.; Schaalger, L. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 5039; Capon, B.; Nimmo, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1975**, 1113; Eliason, R.; Kreevoy, M. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 7037; Jensen, J. L.; Herold, L. R.; Lenz, P. A.; Trusty, S.; Sergi, V.; Bell, K.; Rogers, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 4672.
- [514] For a review of A-S₂ reactions, see Williams Jr., J. M.; Kreevoy, M. M. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1968**, *6*, 63.
- [515] Chiang, Y.; Kresge, A. J.; Lahti, M. O.; Weeks, D. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 6852 and cited references; Santry, L. J.; McClelland, R. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 6138; Fife, T. H.; Przystas, T. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1987**, 143.
- [516] See, for example, Kirby, A. J. *Acc. Chem. Res.*, **1984**, *17*, 305; Bouab, O.; Lamaty, G.; Moreau, C. *Can. J. Chem.*, **1985**, *63*, 816. See, however, Ratcliffe, A. J.; Mootoo, D. R.; Andrews, C. W.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 7661.
- [517] Li, S.; Kirby, A. J.; Deslongchamps, P. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 7757.
- [518] Sammakia, T.; Smith, R. S. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 2997.
- [519] Huet, F.; Lechevallier, A.; Pellet, M.; Conia, J. M. *Synthesis*, **1978**, 63. See Caballero, G. M.; Gros, E. G. *Synth. Commun.*, **1995**, *25*, 395 for hydrolysis of hindered ketals with CuSO₄ on silica gel.
- [520] Coppola, G. M. *Synthesis*, **1984**, 1021.
- [521] Li, T.-S.; Li, S.-H. *Synth. Commun.*, **1997**, *27*, 2299; Li, T.-S.; Li, S.-H.; Li, J.-T.; Li, H.-Z. *J. Chem. Res. (S)*, **1997**, 26; Gautier, E. C. L.; Graham, A. E.; McKillop, A.; Standen, S. T.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 1881.
- [522] Sen, S. E.; Roach, S. L.; Boggs, J. K.; Ewing, G. J.; Magrath, J. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 6684.
- [523] Ford, K. L.; Roskamp, E. J. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 1135.
- [524] Marcantoni, E.; Nobili, F.; Bartoli, G.; Bosco, M.; Sambri, L. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 4183.
- [525] Jung, M. E.; Andrus, W. A.; Omstein, P. L. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 4175. See also Balme, G.; Goré, J. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 3336.
- [526] Lipshutz, B. H.; Harvey, D. F. *Synth. Commun.*, **1982**, *12*, 267.
- [527] Lee, A. S.-Y.; Cheng, C.-L. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 14255.
- [528] Tanemura, K.; Suzuki, T.; Horaguchi, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 979.
- [529] Li, T.-S.; Zhang, Z.-H.; Fu, C.-G. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 3285.
- [530] Varma, R. S.; Chatterjee, A. K.; Varma, M. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3207.
- [531] Cotellet, P.; Catteau, J.-P. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 3855.
- [532] Jin, T.-S.; Ma, Y.-R.; Zhang, Z.-H.; Li, T.-S. *Org. Prep. Proceed. Int.*, **1998**, 30, 463.
- [533] Ali, M.; Satchell, D. P. N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1992**, 219; **1993**, 1825; Ali, M.; Satchell, D. P. N.; Le, V. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1993**, 917.
- [534] For references to other reagents, see Gröbel, B.; Seebach, D. *Synthesis*, **1977**, 357; see pp. 359-367, Cussans, N. J.; Ley, S. V.; Barton, D. H. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1980**, 1654.
- [535] Corey, E. J.; Erickson, B. W. *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 3553. For a mechanistic study, see Satchell, D. P. N.; Satchell, R. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1987**, 513.
- [536] Hirano, M.; Ukawa, K.; Yakabe, S.; Morimoto, T. *Org. Prep. Proceed. Int.*, **1997**, *29*, 480.
- [537] Olah, G. A.; Mehrotra, A. K.; Narang, S. C. *Synthesis*, **1982**, 151.
- [538] Prato, M.; Quintily, U.; Scorrano, G.; Sturaro, A. *Synthesis*, **1982**, 679.
- [539] Cossy, J. *Synthesis*, **1987**, 1113.
- [540] Meshram, H. M.; Reddy, G. S.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 8891.
- [541] Ceccherelli, P.; Curini, M.; Marcotullio, M. C.; Epifano, F.; Rosati, O. *Synlett*, **1996**, 767.
- [542] Nishide, K.; Yokota, K.; Nakamura, D.; Sumiya, T.; Node, M.; Ueda, M.; Fujii, K. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3425.
- [543] Mathew, L.; Sankaraman, S. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 7576.
- [544] Stork, G.; Zhao, K. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 287.
- [545] See Schulz-von Litter, N.; Steckhan, E. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 2475; Suda, K.; Watanabe, J.; Takanami, T. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 1355.
- [546] Jones, J.; Kresge, A. J. *Can. J. Chem.*, **1993**, *71*, 38.

- [547] Jones, D. M.; Wood, N. F. *J. Chem. Soc.*, **1964**, 5400; Okuyama, T.; Fueno, T.; Furukawa, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1970**, *43*, 3256; Kresvov, M. M.; Eliason, R. J. *Phys. Chem.*, **1969**, *72*, 1313; Lienhard, G.; Wang, T. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 1146; Burt, R. A.; Chiang, Y.; Kresge, A. J.; Szilagyi, S. *Can. J. Chem.*, **1984**, *62*, 74.
- [548] See Chwang, W. K.; Kresge, A. J.; Wiseman, J. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 6972.
- [549] Kiprianova, L. A.; Rekasheva, A. F. *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **1962**, *142*, 589.
- [550] Fife, T. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 1084; Salomas, P.; Kankaanperä, A.; Lajunen, M. *Acta Chem. Scand.*, **1966**, *20*, 1790; Kresge, A. J.; Yin, Y. *Can. J. Chem.*, **1987**, *65*, 1753.
- [551] For a review, see Okuyama, T. *Acc. Chem. Res.*, **1986**, *19*, 370.
- [552] Enzymatic hydrolysis of 2,5-dimethylfuran gave hex-3-en-2,5-dione. See Finlay, J.; McKervery, M. A.; Gunaratne, H. Q. N. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 5651.
- [553] Fieser, L. F.; Fieser, M. *Reagents for Organic Synthesis*, vol. 1; Wiley: NY, **1967**, p. 796.
- [554] Berti, G.; Macchia, B.; Macchia, F. *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 3421.
- [555] Kotsuki, H.; Kataoka, M.; Nishizawa, H. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 4031.
- [556] Pedragosa-Moreau, S.; Archelas, A.; Furstoss, R. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 3319.
- [557] Furrow, M. E.; Schaus, S. E.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 6776.
- [558] See Bentley, T. W.; Shim, C. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1993**, 1659 for a discussion on the solvolysis of acyl chlorides.
- [559] For a review, see Talbot, R. J. E. Ref. 216, p. 226. For a review of the mechanisms of reactions of acyl halides with water, alcohols, and amines, see Kivinen, A. in Patai *The Chemistry of Acyl Halides*; Wiley: NY, **1972**, p. 177.
- [560] Bender, M. L.; Chen, M. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 30. See also Song, B. D.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 8470; Bentley, T. W.; Koo, I. S.; Norman, S. J. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 1604.
- [561] Bentley, T. W.; Carter, G. E.; Harris, H. C. Ref. 217; Guthrie, J. P.; Pike, D. C. Ref. 217. See also Lee, I.; Sung, D. D.; Uhm, T. S.; Ryu, Z. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1989**, 1697.
- [562] Bevan, C. W. L.; Hudson, R. F. *J. Chem. Soc.*, **1953**, 2187; Satchell, D. P. N. *J. Chem. Soc.*, **1963**, 555.
- [563] Motie, R. E.; Satchell, D. P. N.; Wassef, W. N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1992**, 859; **1993**, 1087.
- [564] The kinetics of the acid hydrolysis has been determined. See Satchell, D. P. N.; Wassef, W. N.; Bhatti, Z. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1993**, 2373.
- [565] Satchell, D. P. N. *Q. Rev. Chem. Soc.*, **1963**, *17*, 160. See pp. 172-173. For a review of the mechanism, see Talbot, R. J. E. Ref. 216, p. 280.
- [566] Butler, A. R.; Gold, V. *J. Chem. Soc.*, **1961**, 4362; Fersht, A. R.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 5432, 5442; Deady, L. W.; Finlayson, W. L. *Aust. J. Chem.*, **1983**, *36*, 1951.
- [567] Wilk, B. K. *Synth. Commun.*, **1996**, *26*, 3859.
- [568] For a list of catalysts and reagents that have been used to convert carboxylic esters to acids, with references, see Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*; VCH: NY, **1989**, p. 981.
- [569] See Bender, M. L.; Komiyama, M. *Cyclodextrin Chemistry*; Springer: NY, **1978**, p. 34. The mechanism is shown in Saenger, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1980**, *19*, 344.
- [570] For reviews of ester hydrolysis catalyzed by pig liver esterase, see Zhu, L.; Tedford, M. C. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 6587; Ohno, M.; Otsuka, M. *Org. React.*, **1989**, *37*, 1. For reviews of enzymes as catalysts in synthetic organic chemistry, see Wong, C. *Chemtracts: Org. Chem.*, **1990**, *3*, 91; *Science*, **1989**, *244*, 1145; Whitesides, G. M.; Wong, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1985**, *24*, 617. Addition of crown ethers can enhance the rate of hydrolysis, see Itoh, T.; Hiayama, Y.; Betchaku, A.; Tsukube, H. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 2617.
- [571] Basu, M. K.; Sarkar, D. C.; Ranu, B. C. *Synth. Commun.*, **1989**, *19*, 627.
- [572] Ho, T.; Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1976**, *15*, 774; Jung, M. E.; Lyster, M. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 968. For a review of this reagent, see Olah, G. A.; Narang, S. C. *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 2225. Also see Olah, G. A.; Husain, A.; Singh, B. P.; Mehrotra, A. K. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 3667.
- [573] Laganis, E. D.; Chenard, B. L. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 5831.
- [574] For a method of hydrolyzing phenolic esters in the presence of other esters, see Blay, G.; Cardona, L.; Garcia, B.; Pedro, J. R. *Synthesis*, **1989**, 438.
- [575] Varma, R. S.; Varma, M.; Chatterjee, A. K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 999.
- [576] Yamada, R.; Negoro, N.; Bessho, K.; Yanada, K. *Synlett*, **1995**, 1261.
- [577] For a review of the mechanisms of lactone hydrolysis, see Kaiser, E. T.; Kézdy, F. J. *Prog. Bioorg. Chem.*, **1976**, *4*, 239. See pp. 254-265.
- [578] See Wallace, O. B.; Springer, D. M. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2693 for cleavage of thiol esters to thiols with NaSMe in methanol and Choi, J.; Yoon, N. M. *Synth. Commun.*, **1995**, *25*, 2655 for borohydride exchange resin-Pd(OAc)₂; reductive cleavage of thiol esters to thiols.
- [579] Gassman, P. G.; Schenk, W. N. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 918.
- [580] Lion, C.; Dubois, J. E.; MacPhee, J. A.; Bonzoogou, Y. *Tetrahedron*, **1979**, *35*, 2077.
- [581] Ley, S. V.; Mynett, D. M. *Synlett*, **1993**, 793. Also see Varma, R. S.; Chatterjee, A. K.; Varma, M. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 4603 for the hydrolysis of bezilyc esters.
- [582] Moon, S.; Duchin, L.; Cooney, J. V. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 3917.
- [583] Dehmow, E. V.; Naranjo, S. B. *J. Chem. Res. (S)*, **1979**, 238; Loupy, A.; Pedoussaut, M.; Sansoulet, J. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 740.
- [584] Houille, O.; Schmittberger, T.; Uguen, D. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 625.
- [585] Ingold, C. K. Ref. 393, p. 1129.
- [586] See the IUPAC rules; Guthrie, R. D. *Pure Appl. Chem.*, **1989**, *61*, 23. As given here, the IUPAC designations for B_w 1 and B_w 1 are the same, but Rule A. 2 adds further symbols so that they can be distinguished: Su-AL for B_w 1 and Su-AC for B_w 1.
- [587] For reviews of the mechanisms of ester hydrolysis and formation, see Kirby, A. J. in Bamford; Tipper, Ref. 193, vol. 10, 1972, p. 57; Euranto, E. K. in Patai, Ref. 216, p. 505.
- [588] This is an S_N1 mechanism with OR' as leaving group, which does not happen.
- [589] For a discussion of this mechanism with specific attention to the proton transfers involved, see Zimmermann, H.; Rudolph, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1965**, *4*, 40.
- [590] For one of several examples, see Polanyi, M.; Szabo, A. L. *Trans. Faraday Soc.*, **1934**, *30*, 508.
- [591] Holmberg, B. *Ber.*, **1912**, *45*, 2997.
- [592] Ingold, C. K.; Ingold, E. H. *J. Chem. Soc.*, **1932**, 758.
- [593] Norton, H. M.; Quayle, O. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1940**, *62*, 1170.
- [594] Martin, R. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 4130. See also Lane, C. A.; Cheung, M. F.; Dorsey, G. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 6492; Yates, K. *Acc. Chem. Res.*, **1971**, *6*, 136; Huskey, W. P.; Warren, C. T.; Hogg, J. L. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 59.
- [595] Euranto, E. K.; Kanerva, L. T.; Cleve, N. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1984**, 2085; Neuvonen, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1986**, 1141; Euranto, E. K.; Kanerva, L. T. *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **1988**, *42*, 717.
- [596] Treffers, H. P.; Hammett, L. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1937**, *59*, 1708. For other evidence for this mechanism, see Bender, M. L.; Chen, M. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 37.
- [597] Yates, K. Ref. 594; Al-Shalchi, W.; Selwood, T.; Tillet, J. G. *J. Chem. Res. (S)*, **1985**, 10.
- [598] For discussions, see Kirby, A. J. Ref. 587, p. 86; Ingold, C. K. Ref. 393, p. 1137, 1157.
- [599] Douglas, J. E.; Campbell, G.; Wigfield, D. C. *Can. J. Chem.*, **1993**, *71*, 1841.
- [600] Cowdrey, W. A.; Hughes, E. D.; Ingold, C. K.; Masterman, S.; Scott, A. D. *J. Chem. Soc.*, **1937**, 1264; Long, F. A.; Purchase, M. J. *Am. Chem. Soc.*, **1950**, *73*, 3267.
- [601] Barclay, L. R. C.; Hall, N. D.; Cooke, G. A. *Can. J. Chem.*, **1962**, *40*, 1981.
- [602] Breen, R. A.; Rosenberg, A. M. *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 2099. See also Müller, P.; Siegfried, B. *Helv. Chim. Acta*, **1974**, *57*, 987.
- [603] Moore, J. A.; Schwab, J. W. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 2331.

- [604] Takashima, K.; José, S. M.; do Amaral, A. T.; Riveros, J. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 1255.
- [605] Comisarow, M. *Can. J. Chem.*, **1977**, *55*, 171.
- [606] Fukuda, E. K.; Melver Jr., R. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 2498.
- [607] For a review of elimination-adiation mechanisms at a carbonyl carbon, see Williams, A.; Douglas, K. T. *Chem. Rev.*, **1975**, *75*, 627.
- [608] Bender, M. L.; Homer, R. B. *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 3975; Williams, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1972**, 808; **1973**, 1244; Hegarty, A. F.; Frost, L. N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1973**, 1719; Menger, F. M.; Glass, L. E. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 2469; Sartoré, G.; Bergon, M.; Calmon, J. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1977**, 650; Moravcová, J.; Večeta, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1977**, *42*, 3048; Broxton, T. J.; Chung, R. P. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 3112.
- [609] Casanova, J.; Werner, N. D.; Kiefer, H. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 2411; Holmquist, B.; Bruce, T. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 2993, 3003; Campbell, D. S.; Lawrie, C. W. *Chem. Commun.*, **1971**, 355; Kirby, A. J.; Lloyd, G. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1976**, 1762; Broxton, T. J.; Duddy, N. W. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 1186; Inoue, T. C.; Bruce, T. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 1644; *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 3559; **1986**, *51*, 959; Alborz, M.; Douglas, K. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1982**, 331; Thea, S.; Cevasco, G.; Guanti, G.; Kashefi-Naini, N.; Williams, A. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 1867; Isaacs, N. S.; Najem, T. S. *Can. J. Chem.*, **1986**, *64*, 1140; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1988**, 557.
- [610] Alkynyl esters also hydrolyze by this mechanism; see Allen, A. D.; Kitamura, T.; Roberts, K. A.; Stang, P. J.; Tidwell, T. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 622.
- [611] See, for example, Noyce, D. S.; Pollack, R. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 119, 7158; Monthéard, J.; Camps, M.; Chatzopoulos, M.; Benzaid, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1984**, II-109. For a discussion, see Euranto, E. K. *Pure Appl. Chem.*, **1977**, *49*, 1009.
- [612] The very low rate of amide hydrolysis by water alone has been measured: Kahne, D.; Still, W. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7529.
- [613] For a list of catalysts and reagents that have been used to hydrolyze amides, witt references, see Ref. 568, p. 988. Also see Bagno, A.; Lovato, G.; Scorrano, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1993**, 1091.
- [614] Kim, Y. H.; Kim, K.; Park, Y. J. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 3893.
- [615] N-Substituted amides can be converted to N-nitrosoamides, which are more easily hydrolyzable than the original amide. For example, see Rull, M.; Serratos, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 4549. For another method of hydrolyzing N-substituted amides, see Flynn, D. L.; Zelle, R. E.; Grieco, P. A. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 2424.
- [616] Ladenheim, H.; Bender, M. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 1895.
- [617] Vaughan, H. L.; Robbins, M. D. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 1187.
- [618] Gassman, P. G.; Hodgson, P. K. G.; Balchunis, R. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 1275.
- [619] Hibbert, F.; Malana, M. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1992**, 755.
- [620] For reviews, see O'Connor, C. Q. *Rev. Chem. Soc.*, **1970**, *24*, 553; Talbot, R. J. E. Ref. 216, p. 257; Challis, B. C.; Challis, J. C. in Zabicky *The Chemistry of Amides*; Wiley: NY, **1970**, p. 731.
- [621] For a comprehensive list of references, see DeWolfe, R. H.; Newcomb, R. C. *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 3870.
- [622] Hori, K.; Kamimura, A.; Ando, K.; Mizumura, M.; Ihara, Y. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 4317.
- [623] Biechler, S. S.; Taft, R. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 4927. For evidence that a similar intermediate can arise in base-catalyzed ester hydrolysis, see Khan, M. N.; Olagbemiro, T. O. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 3695.
- [624] Eriksson, S. O. *Acta Chem. Scand.*, **1968**, *22*, 892; *Acta Pharm. Suec.*, **1969**, *6*, 139.
- [625] Pollack, R. M.; Bender, M. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 7190; Schowen, R. L.; Hopper, C. R.; Bazikian, C. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 3095. See also Ref. 621; Gani, V.; Viout, P. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 5241; Menger, F. M.; Donohue, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 432; Pollack, R. M.; Dumsha, T. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 4463; Kijima, A.; Sekiguchi, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1987**, 1203.
- [626] Schowen, R. L.; Jayaraman, H.; Kershner, L. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 3373. See also Gani, V.; Viout, P. *Tetrahedron*, **1976**, *32*, 1669, 2883; Bowden, K.; Bromley, K. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1990**, 2103.
- [627] McClelland, R. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 5281; Bennet, A. J.; Šlebocka-Tilk, H.; Brown, R. S.; Guthrie, J. P.; Jodhan, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 8497.
- [628] Bender, M. L. Ref. 625; Bunton, C. A.; Nayak, B.; O'Connor, C. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 572; Šlebocka-Tilk, H.; Bennet, A. J.; Hogg, H. J.; Brown, R. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 1288; Ref. 627.
- [629] Moodie, R. B.; Wale, P. D.; Whaitke, K. J. *J. Chem. Soc.*, **1963**, 4273; Yates, K.; Stevens, J. B. *Can. J. Chem.*, **1965**, *43*, 529; Yates, K.; Riordan, J. C. *Can. J. Chem.*, **1965**, *43*, 2328.
- [630] Lacey, R. N. *J. Chem. Soc.*, **1960**, 1633; Druet, L. M.; Yates, K. *Can. J. Chem.*, **1984**, *62*, 2401.
- [631] Stodola, F. H. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 178.
- [632] Duffy, J. A.; Leisten, J. A. *J. Chem. Soc.*, **1960**, 545, 853; Barnett, J. W.; O'Connor, C. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 525; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1972**, 2378.
- [633] For a review, see Feuer, H.; Hooz, J. in Patai, Ref. 360, pp. 446, 460.
- [634] For a list of reagents used to convert alcohols and phenols to ethers, see Ref. 568, p. 446.
- [635] Lee, J. C.; Yuk, J. Y.; Cho, S. H. *Synth. Commun.*, **1995**, *25*, 1367.
- [636] Benedict, D. A.; Bianchi, T. A.; Cate, L. A. *Synthesis*, **1979**, 428; Johnstone, R. A. W.; Rose, M. E. *Tetrahedron*, **1979**, *35*, 2169. See also Loupy, A.; Sansoulet, J.; Vaziri-Zand, F. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1987**, 1027.
- [637] Bogdal, D.; Pelichowski, J.; Jaskot, K. *Org. Prep. Proceed. Int.*, **1998**, *30*, 427.
- [638] Yuncheng, Y.; Yulin, J.; Jun, P.; Xiaohui, Z.; Conggui, Y. *Gazz. Chim. Ital.*, **1993**, *123*, 519.
- [639] Olah, G. A.; Halpern, Y.; Lin, H. C. *Synthesis*, **1975**, 315. For another synthesis of di-*tert*-butyl ether, see Masada, H.; Yonemitsu, T.; Hirota, K. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 1315.
- [640] Masada, H.; Sakajiri, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1978**, *51*, 866.
- [641] For a review of reactions in which alcohols serve as nucleophiles, see Salomaa, P.; Kankaanperä, A.; Pihlaja, K. in Patai *The Chemistry of the Hydroxyl Group*, pt. 1; Wiley: NY, **1971**, p. 454.
- [642] Biorci, J.; Moelwyn-Hughes, E. A. *J. Chem. Soc.*, **1962**, 4291.
- [643] Aspinall, H. C.; Greeves, N.; Lee, W. M.; Melver, E. G.; Smith, P. M. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 4679.
- [644] Jayasree, J.; Rao, J. M. *Synth. Commun.*, **1996**, *26*, 1103.
- [645] Masada, H.; Oishi, Y. *Chem. Lett.*, **1978**, 57. For another method, see Camps, F.; Coil, J.; Moretó, J. M. *Synthesis*, **1982**, 186.
- [646] Banerjee, S. K.; Gupta, B. D.; Singh, K. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 815.
- [647] Boons, G. -J.; Castle, G. H.; Clase, J. A.; Grice, P.; Ley, S. V.; Pinel, C. *Synlett*, **1993**, 913.
- [648] Bethmont, V.; Fache, F.; LeMaire, M. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 4235.
- [649] For a review of the formation of ortho esters by this method, see DeWolfe, R. H. Ref. 500, p. 12.
- [650] For reviews, see Starks, C. M.; Liotta, C. R. Ref. 437, p. 128; Weber, W. P.; Gokel, G. W. *Phase Transfer Catalysis in Organic Synthesis*, Ref. 437, p. 73. For the use of phase-transfer catalysis to convert, selectively, one OH group of a diol or triol to an ether, see de la Zorda, J.; Barak, G.; Sasson, Y. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 1533.
- [651] Jursić, B. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 6677.
- [652] For other protecting groups for OH, see Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Protective Groups in Organic Synthesis, Vol. II*, Wiley, NY, **1991**, p. 15; Greene, T. W. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley: NY, **1981**, p. 10; Corey, E. J.; Gras, J.; Ulrich, P. *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 809 and references cited therein.
- [653] Guindon, Y.; Yoakim, C.; Morton, H. E. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 3912. For other methods, see Williams, D. R.; Sakdarat, S. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 3965; Hanessian, S.; Delorme, D.; Dufresne, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 2515; Rigby, J. H.; Wilson, J. Z. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 1429.
- [654] For reviews of alkyl and aryl cyanates, see Jensen, K. A.; Holm, A. in Patai *The Chemistry of Cyanates and Their Thio Derivatives*, pt. 1; Wiley: NY, **1977**, p. 569; Grigat, E.; Pütter, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1967**, *6*, 206.

- [655] Grigat, E.; Pütter, R. *Chem. Ber.*, **1964**, *97*, 3012; Martin, D.; Bauer, M. *Org. Synth.*, **43**, 435.
- [656] Kauer, J. C.; Henderson, W. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 4732.
- [657] Ashby, E. C.; Bae, D.; Park, W.; Depriest, R. N.; Su, W. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 5107.
- [658] See, for example, Swain, C. G.; Ketley, A. D.; Bader, R. F. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 2353; Knipe, A. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1973**, 589.
- [659] For a review, see Berti, G. *Top. Stereochem.*, **1973**, *7*, 93. See pp. 187-209.
- [660] Lang, F.; Kassab, D. J.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 5903.
- [661] See Kim, K. M.; Jeon, D. J.; Ryu, E. K. *Synthesis*, **1998**, 835 for cyclization to an alkene in the presence of a catalytic amount of iodine. See Marek, I.; Lefrançois, J.-M.; Normant, J.-F. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 1747 for a related reaction.
- [662] Ogawa, H.; Ichimura, Y.; Chihara, T.; Teratani, S.; Taya, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1986**, *59*, 2481.
- [663] Armstrong, A.; Brackenridge, I.; Jackson, R. F. W.; Kirk, J. M. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 2483.
- [664] Lajunen, M.; Ianskanen-Lehti, K. *Acta Chem. Scand. B*, **1994**, *48*, 861.
- [665] For a review of diazomethane, see Pizey, J. S. *Synthetic Reagents*, vol. 2; Wiley: NY, **1974**, p. 65.
- [666] Neeman, M.; Caserio, M. C.; Roberts, J. D.; Johnson, W. S. *Tetrahedron*, **1959**, *6*, 36.
- [667] Ohno, K.; Nishiyama, H.; Nagase, H. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4405; Ogawa, H.; Hagiwara, H.; Chihara, T.; Teratani, S.; Taya, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, *60*, 627.
- [668] Kreevoy, M. M.; Thomas, S. J. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 3979. See also McGarrity, J. F.; Smyth, T. J. *Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 7303.
- [669] Bethell, D.; Newall, A. R.; Whittaker, D. J. *Chem. Soc. B*, **1971**, 23; Noels, A. F.; Démonceau, A.; Petiniot, N.; Hubert, A. J.; Teysié, P. *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 2733.
- [670] Baganz, H.; May, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1966**, *5*, 420.
- [671] For a review, see Ref. 633, p. 457, 468.
- [672] Toda, F.; Takumi, H.; Akchi, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1990**, 1270.
- [673] See, for example, Jenner, G. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 2445.
- [674] Zhu, Z.; Espenson, J. H. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 324.
- [675] For a list of reagents, with references, see Ref. 568, p. 449.
- [676] For an example, see Olah, G. A.; Fung, A. P.; Malhotra, R. *Synthesis*, **1981**, 474.
- [677] Vowinkel, E. *Chem. Ber.*, **1962**, *95*, 2997; **1963**, *96*, 1702; **1966**, *99*, 42.
- [678] Neumann, H. *Chimia*, **1969**, *23*, 267.
- [679] Guthrie, R. D.; Jenkins, I. D.; Yamasaki, R.; Skelton, B. W.; White, A. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 2328 and references cited therein. For a review of diethyl acodicarboxylate-Ph₃P, see Mitsunobu, O. *Synthesis*, **1981**, 1.
- [680] Kelly, J. W.; Evans Jr., S. A. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 5490. See also Hendrickson, J. B.; Hussoin, M. S. *Synlett*, **1990**, 423.
- [681] Seija, W. *Synthesis*, **1985**, 983.
- [682] Pratt, E. F.; Draper, J. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, *71*, 2846.
- [683] Zoltewicz, J. A.; Sale, A. A. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 3462.
- [684] Itoh, A.; Hirose, Y.; Kashiwagi, H.; Masaki, Y. *Heterocycles*, **1994**, *38*, 2165.
- [685] For reviews, see Ref. 641, p. 458; DeWolfe, R. H. Ref. 500, pp. 18, 146.
- [686] McElvain, S. M.; Curry, M. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, *70*, 3781.
- [687] Jnaneshwara, G. K.; Barahate, N. B.; Sudalai, A.; Deshpande, V. H.; Wakharkar, R. D.; Gajare, A. S.; Shingare, M. S.; Sukumar, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 965.
- [688] Watanabe, W. H.; Conlon, L. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 2828; Büchi, G.; White, J. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 2884. For a review, see Shostakovskii, M. F.; Trofimov, B. A. Atavin, A. S.; Lavrov, V. I. *Russ. Chem. Rev.*, **1968**, *37*, 907. For a discussion of th, mechanism, see Gareev, G. A. *J. Org. Chem. USSR*, **1982**, *18*, 36.
- [689] Ponnaras, A. A.; Meah, M. Y. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 4953.
- [690] Iranpoor, N.; Tarrin, T.; Movahedi, Z. *Synthesis*, **1996**, 1473; Iranpoor, N.; Salehi, P. *Synthesis*, **1994**, 1152. See Moberg, C.; Råkos, L.; Tottie, L. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 2191 for an example that generates a hydroxy ether with high % ee. Also see Chini, M.; Crotti, P.; Gardelli, C.; Macchia, F. *Synlett*, **1992**, 673.
- [691] See Posner, G. H.; Rogers, D. Z. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 8208, 8214.
- [692] Safari, A.; Iranpoor, N.; Fotubi, L. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1995**, *68*, 2591.
- [693] Wu, J.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X.; Xia, J.-J.; Tang, M.-H. *Tetrahedron Asymmetry*, **1998**, *9*, 3431; Iida, T.; Yamamoto, N.; Sasaki, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 4783.
- [694] For a review, see Dermer, O. C.; Ham, G. E. Ref. 478, p. 224, 256.
- [695] Payne, G. B. *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 3819; Behrens, C. H.; Ko, S. Y.; Sharpless, K. B.; Walker, F. J. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 5687.
- [696] Granik, V. G.; Pyatin, B. M.; Glushkov, R. G. Ref. 367, p. 749.
- [697] For an example, see Vogel, D. E.; Büchi, G. H. *Org. Synth.*, **66**, 29.
- [698] Kumada, M.; Tamao, K.; Yoshida, J. I. *J. Organomet. Chem.*, **1982**, *239*, 115; Tamao, K.; Kakui, T.; Akita, M.; Iwabara, T.; Kanatani, R.; Yoshida, J.; Kumada, M. *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 983; Fleming, I.; Henning, R.; Plaut, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 29. For the protodesilylation step see Häbich, D.; Effenberger, F. *Synthesis*, **1979**, 841. For the peroxyacid reaction see Buncl. E.; Davies, A. G. *J. Chem. Soc.*, **1958**, 1550.
- [699] Suginoe, M.; Matsunaga, S.; Ito, Y. *Synlett*, **1995**, 941.
- [700] For examples see Matsumoto, Y.; Hayashi, T.; Ito, Y. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 335; Uozumi, Y.; Kitayama, K.; Hayashi, T.; Yanagi, K.; Fukuyo, E. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1995**, *68*, 713.
- [701] Bentley, T. W.; Llewellyn, G.; McAlister, J. A. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 7927; Kevill, D. N.; Knauss, D. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1993**, 307; Fleming, I.; Winter, S. B. D. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 7287.
- [702] For an example, see Kaiser, E. M.; Woodruff, R. A. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 1198.
- [703] Nagasawa, K.; Yoshitake, S.; Amiya, T.; Ito, K. *Synth. Commun.*, **1990**, *20*, 2033.
- [704] Taylor, E. C.; McLay, G. W.; McKillop, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 2422.
- [705] Illi, V. O. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 2431. For another method, see Nekhoroshev, M. V.; Ivakhnenko, E. P.; Okhlobystin, O. Yu. *J. Org. Chem. USSR*, **1977**, *13*, 608.
- [706] Yadav, J. S.; Reddy, G. S.; Srinivas, D.; Himabindu, K. *Synth. Commun.*, **1998**, *28*, 2337.
- [707] Srivastava, V.; Tandon, A.; Ray, S. *Synth. Commun.*, **1992**, *22*, 2703.
- [708] Meshram, H. M.; Reddy, G. S.; Bindu, K. H.; Yadav, J. S. *Synlett*, **1998**, 877.
- [709] See Ahmad, S.; Iqbal, J. *Chem. Lett.*, **1987**, 953, and references cited therein.
- [710] For a list of catalysts, with references, see Ref. 568, p. 980.
- [711] For reviews, see Scriven, E. F. V. *Chem. Soc. Rev.*, **1983**, *12*, 129; Höfle, G.; Steglich, W.; Vorbrüggen, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1978**, *17*, 569.
- [712] Ahmad, S.; Iqbal, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 114.
- [713] Chandrasekhar, S.; Ramachander, T.; Takhi, M. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 3263.
- [714] For example, see Stevens, W. van Es, A. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1964**, *83*, 1287; van Es, A.; Stevens, W. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1965**, *84*, 704.
- [715] For example, see Stevens, W.; van Es, A. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1964**, *83*, 1294; Sofuku, S.; Muramatsu, I.; Hagitani, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1967**, *40*, 2942.
- [716] Fatiadi, A. J. *Carbohydr. Res.*, **1968**, *6*, 237.
- [717] For a review of some methods, see Haslam, E. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 2409.

- [718] For a list of reagents, with references, see Ref. 568, p. 966.
- [719] Nascimento, M. de G.; Zanotto, S. P.; Scremin, M.; Rezende, M. C. *Synth. Commun.*, **1996**, *26*, 2715.
- [720] Newman, M. S. *An Advanced Organic Laboratory Course*; Macmillan: NY, **1972**, p. 8.
- [721] Formates can be prepared if diisopropyl ether is used to remove water by azeotropic distillation: Werner, W. *J. Chem. Res. (S)*, **1980**, 196.
- [722] Johnston, B. H.; Knipe, A. C.; Watts, W. E. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4225.
- [723] Loupy, A.; Petit, A.; Ramdan, M.; Yvaneaff, C.; Majdoub, M.; Labiad, B.; Villemin, D. *Can. J. Chem.*, **1993**, *71*, 90.
- [724] For a review of the synthesis of lactones and lactams, see Wolfe, J. F.; Oglaruso, M. A. in *Patai The Chemistry of Acid Derivatives*, pt. 2; Wiley: NY, **1979**, p. 1062. For a list of methods for converting hydroxy acids to lactones, with references, see Ref. 568, p. 941.
- [725] Adam, W.; Baeza, J.; Liu, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 2000. For other methods of converting β -hydroxy acids to β -lactones, see Merger, F. *Chem. Ber.*, **1968**, *101*, 2413; Blume, R. C. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 1047.
- [726] Lardelli, G.; Lamberti, V.; Weller, W. T.; de Jonge, A. P. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1967**, *86*, 481.
- [727] For reviews on the synthesis of macrocyclic lactones, see Nicolaou, K. C. *Tetrahedron*, **1977**, *33*, 683; Back, T. G. *Tetrahedron*, **1977**, *33*, 3041; Masamune, S.; Bates, G. S.; Corcoran, J. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1977**, *16*, 585.
- [728] Corey, E. J.; Nicolaou, K. C.; Melvin Jr., L. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 653, 655; Corey, E. J.; Brunelle, D. J.; Stork, P. J. *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 3405; Corey, E. J.; Brunelle, D. J.; *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 3409; Wollenberg, R. H.; Nimitz, J. S.; Gokcek, D. Y. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 2791; Thalmann, A.; Oertle, K.; Gerlach, H. *Org. Synth.*, **1978**, *470*. See also Schmidt, U.; Heermann, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1979**, *18*, 308.
- [729] For a review of reactions with this and related methods, see Mukaiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1979**, *18*, 707.
- [730] Steliou, K.; Szczygielska-Nowosielska, A.; Favre, A.; Poupart, M. A.; Hanessian, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 7578; Steliou, K.; Poupart, M. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 7130. For some other methods, see Masamune, S.; Kamata, S.; Schilling, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 3515; Scott, L. T.; Naples, J. O. *Synthesis*, **1976**, 738; Kurihara, T.; Nakajima, Y.; Mitsunobu, O. *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 2455; Corey, E. J.; Brunelle, D. J.; Nicolaou, K. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 7359; Vorbrüggen, H.; Krolkiewicz, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1977**, *16*, 876; Nimitz, J. S.; Wollenberg, R. H. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 3523; Inanaga, J.; Hirata, K.; Saeiki, H.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1979**, *52*, 1989; Venkataraman, K.; Wagie, D. R. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 1893; Schmidt, U.; Dietsche, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1981**, *20*, 771; Taniguchi, N.; Kinoshita, H.; Inomata, K.; Kotake, H. *Chem. Lett.*, **1984**, 1347; Cossy, J.; Pete, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1988**, 989.
- [731] Shiina, I.; Miyoshi, S.; Miyashita, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.*, **1994**, 515; Mukaiyama, T.; Izumi, J.; Miyashita, M.; Shiina, I. *Chem. Lett.*, **1993**, 907.
- [732] Hojo, M.; Nagayoshi, M.; Fujii, A.; Yanagi, T.; Ishibashi, N.; Miura, K.; Hosomi, A. *Chem. Lett.*, **1994**, 719.
- [733] For a review of aspects of the mechanism, see Ref. 641, p. 466.
- [734] Smith, M.; Moffatt, J. G.; Khorana, H. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 6204; Balcom, B. J.; Petersen, N. O. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1922.
- [735] Doleschall, G.; Lempert, K. *Tetrahedron Lett.*, **1963**, 1195.
- [736] For a list of many of these with references, see Arrieta, A.; Garcia, T.; Lago, J. M.; Palomo, C. *Synth. Commun.*, **1983**, *13*, 471.
- [737] Hassner, A.; Alexanian, V. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 4475; Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1978**, *17*, 522; Boden, E. P.; Keck, G. E. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2394.
- [738] Petriani, M.; Ballini, R.; Marcantoni, E.; Rosini, G. *Synth. Commun.*, **1988**, *18*, 847.
- [739] Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1967**, *40*, 2380; Camp, D.; Jenkins, I. D. *Aust. J. Chem.*, **1988**, *41*, 1835.
- [740] For discussions of the mechanism, see Varasi, M.; Walker, K. A. M.; Maddox, M. L. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4235; Hughes, D. L.; Reamer, R. A.; Bergan, J. J.; Grabowski, E. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 6487; Crich, D.; Dyker, H.; Harris, R. J. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 257; Camp, D.; Jenkins, I. D. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 3045, 3049; Dodge, J. A.; Trujillo, J. L.; Presnell, M. J. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 234. See Hughes, D. L. *Org. Prep. Proceed. Int.*, **1996**, *28*, 127 for progress in the Mitsunobu reaction and Richter, L. S.; Gadek, T. R. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 4705 for a solid phase variation.
- [741] See Tsunoda, T.; Yamamiya, Y.; Kawamura, Y.; Itō, S. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 2529; Tsunoda, T.; Nagaku, M.; Nagino, C.; Kawamura, Y.; Ozaki, F.; Hioki, H.; Itō, S. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 2531 for a new azsarcoboxylates that are used with sterically hindered alcohols; Walker, M. A. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 665. See Tsunoda, T.; Ozaki, F.; Itō, S. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 5081 for the use of $\text{Bu}_4\text{P}=\text{CHCN}$.
- [742] Nakao, R.; Oka, K.; Fukumoto, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1981**, *54*, 1267; Brook, M. A.; Chan, T. H. *Synthesis*, **1983**, 201.
- [743] Chandrasekaran, S.; Turner, J. V. *Synth. Commun.*, **1982**, *12*, 727.
- [744] For a review, see Staab, H. A.; Rohr, W. *Newer Methods Prep. Org. Chem.*, **1968**, *5*, 61. See also Morton, R. C.; Mangroo, D.; Gerber, G. E. *Can. J. Chem.*, **1988**, *66*, 1701.
- [745] For examples, see Marshall, J. L.; Erickson, K. C.; Folsom, T. K. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 4011; Kadaba, P. K. *Synthesis*, **1972**, 628; *Synth. Commun.*, **1974**, *4*, 167.
- [746] Derevitskaya, V. A.; Klimov, E. M.; Kochetkov, N. K. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 4269. See also Mohacsi, E. *Synth. Commun.*, **1982**, *12*, 453.
- [747] Lee, J. C.; Oh, Y. S.; Cho, S. H.; Lee, J. I. *Org. Prep. Proceed. Int.*, **1996**, *28*, 480.
- [748] Lee, J. C.; Choi, Y. *Synth. Commun.*, **1998**, *28*, 2021. Also see Sato, T.; Otera, J.; Nozaki, H. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 2166.
- [749] Yuncheng, Y.; Yulin, J.; Dabin, G. *Synth. Commun.*, **1992**, *22*, 3109.
- [750] Otera, J. *Chem. Rev.*, **1993**, *93*, 1449.
- [751] For a list of catalysts, with references, see Ref. 568, p. 985.
- [752] Stanton, M. G.; Gagné, M. R. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 8240.
- [753] For some methods of transesterification under neutral conditions, see Bittner, S.; Barneis, Z.; Felix, S. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 3871; Hashimoto, S.; Furukawa, I.; Kuroda, T. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 2857; Olah, G. A.; Narang, S. C.; Salem, G. F.; Gupta, B. G. B. *Synthesis*, **1981**, 142; Otera, J.; Yano, T.; Kawabata, A.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 2383; Imwinkelried, R.; Schiess, M.; Seebach, D. *Org. Synth.*, **1985**, *65*, 230.
- [754] Ranu, B. C.; Dutta, P.; Sarkar, A. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 6027.
- [755] Ponde, D. E.; Deshpande, V. H.; Bulbule, V. J.; Sudaloi, A.; Gajare, A. S. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 1058.
- [756] Krasik, P. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 4223.
- [757] Iranpoor, N.; Firozabadi, H.; Zolfogol, M. A. *Synth. Commun.*, **1998**, *28*, 1923.
- [758] Mukaiyama, T.; Shiina, I.; Miyashita, M. *Chem. Lett.*, **1992**, 625.
- [759] Yamada, S. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 2171; Posner, G. H.; Oda, M. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 5003; Rana, S. S.; Barlow, J. J.; Maita, K. L. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 5007. See also Costa, A.; Riego, J. M. *Can. J. Chem.*, **1987**, *65*, 2327.
- [760] Therisod, M.; Khibanov, A. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 3977. See also Wang, Y.; Lalonde, J. J.; Momongan, M.; Bergbreiter, D. E.; Wong, C. J. *Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7200; Sibi, M. P.; Gaboury, J. A. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 5681; Morgan, B.; Oehlschlager, A. C.; Stokes, T. M. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 3231.
- [761] Anand, R. C.; Sevlapalam, N. *Synth. Commun.*, **1994**, *24*, 2743.
- [762] Barry, J., Bram, G.; Petit, A. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 4567. See also Nishiguchi, T.; Taya, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 172.
- [763] Meth-Cohn, O. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 695.
- [764] For a review, see Koskikallio, E. A. in *Patai*, Ref. 216, p. 103.
- [765] Jeffery, E. A.; Satchell, D. P. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 1906; Rothman, E. S.; Hecht, S. S.; Pfeffer, P. E.; Silbert, L. S. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 3551.
- [766] For examples, see Deghenghi, R.; Engel, C. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 3201; House, H. O.; Trost, B. M. *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 2502.
- [767] For example, see Hopff, H.; Osman, M. A. *Tetrahedron*, **1968**, *24*, 2205, 3887; Mondal, M. A. S.; van der Meer, R.; German, A. L.; Heikens, D. *Tetrahedron*, **1974**, *30*, 4205.
- [768] Henry, P. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 3853; *Acc. Chem. Res.*, **1973**, *6*, 16.
- [769] For example, see Czarink, A. W. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 4875. For a list of references, see Ref. 568, p. 989.
- [770] Charette, A. B.; Chua, P. *Synlett*, **1998**, 163.
- [771] Anelli, P. L.; Brocchetta, M.; Palano, D.; Visigalli, M. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 2367.
- [772] Kiessling, A. J.; McClure, C. K. *Synth. Commun.*, **1997**, *27*, 923.

- [773] Prakash, O.; Sharma, V.; Sadana, A. *J. Chem. Res. (S)*, **1996**, 100.
- [774] Fisher, L. E.; Caroon, J. M.; Stabler, S. R.; Lundberg, S.; Zaidi, S.; Sorensen, C. M.; Sparacino, M. L.; Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.*, **1994**, *72*, 142.
- [775] Parker, A. J. *Adv. Org. Chem.*, **1965**, *5*, 1, p. 37; Alvarez, F. S.; Watt, A. N. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 2143; Mehta, G. *Synthesis*, **1972**, 262; Shaw, J. E.; Kunerth, D. C. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1968; Larock, R. C. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 3721; Pfeffer, P. E.; Silbert, L. S. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 1373.
- [776] For reviews of phase-transfer catalysis of this reaction, see Starks, C. M.; Liotta, C. Ref. 437, p. 140; Weber, W. P.; Gokel, G. W. *Phase Transfer Catalysis in Organic Synthesis*, Ref. 437, p. 85.
- [777] For an alternative method for phenacyl halides, see Clark, J. H.; Miller, J. M. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 599.
- [778] Bram, G.; Loupy, A.; Majdoub, M.; Gutierrez, E.; Ruiz-Hitaky, E. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 5167. See also Barry, J.; Bram, G.; Decodts, G.; Loupy, A.; Orange, C.; Petit, A.; Sansoulet, J. *Synthesis*, **1985**, 40; Arrad, O.; Sasson, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 185; Dakka, J.; Sasson, Y.; Khawaled, K.; Bram, G.; Loupy, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 853.
- [779] Ono, N.; Yamada, T.; Saito, T.; Tanaka, K.; Kaji, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1978**, *51*, 2401; Mal, D. *Synth. Commun.*, **1986**, *16*, 331.
- [780] See, however, Moore, G. G.; Foglia, T. A.; McGahan, T. J. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 2425.
- [781] See Dijkstra, G.; Kruizinga, W. H.; Kellogg, R. M. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4230.
- [782] For example, see Galli, C.; Mandolini, L. *Org. Synth.*, **VI**, 698; Kruizinga, W. H.; Kellogg, R. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 286; *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 5183; Kimura, Y.; Regen, S. L. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 1533.
- [783] Togo, H.; Muraki, T.; Yokoyama, M. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 7089.
- [784] Lewin, A. H.; Goldberg, N. L. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 491; Klumpp, G. W.; Bos, H.; Schakel, M.; Schmitz, R. F.; Vrieling, J. J. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 3429.
- [785] Kohl, C. F.; van Helden, R. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1968**, *87*, 481; Volger, H. C. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1968**, *87*, 501; Yamaji, M.; Fujiwara, Y.; Asano, R.; Teranishi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1973**, *46*, 90.
- [786] Clark, J. H.; Emsley, J.; Hoyte, O. P. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1977**, 1091. See also Barluenga, J.; Alonso-Cires, L.; Campos, P. J.; Asensio, G. *Synthesis*, **1983**, 649.
- [787] Sato, T.; Otera, J. *Synlett*, **1995**, 336.
- [788] Hendrickson, J. B.; Kandall, L. C. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 343.
- [789] Lissel, M.; Dehmow, E. V. *Chem. Ber.*, **1981**, *114*, 1210.
- [790] Barrett, A. G. M.; Braddock, D. C.; James, R. A.; Koike, N.; Procopiou, P. A. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 6273.
- [791] Grundy, J.; James, B. G.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 757.
- [792] Harris, M. M.; Patel, P. K. *Chem. Ind. (London)*, **1973**, 1002.
- [793] Szamuskovicz, J. *Org. Prep. Proceed. Int.*, **1972**, *4*, 51.
- [794] Vorbrüggen, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1963**, *2*, 211; Brechbühler, H.; Büchi, H.; Hatz, E.; Schreiber, J.; Eschenmoser, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1963**, *2*, 212.
- [795] Andersen, N. H.; Uh, H. *Synth. Commun.*, **1972**, *2*, 297; Curtis, V. A.; Schwartz, H. S.; Hartman, A. F.; Pick, R. M.; Kolar, L. W.; Baumgarten, R. J. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 1969.
- [796] See Katritzky, A. R.; Gruntz, U.; Kenny, D. H.; Rezende, M. C.; Sheikh, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 430.
- [797] Wilson, N. D. V.; Joule, J. A. *Tetrahedron*, **1968**, *24*, 5493.
- [798] Rober, D. J.; Gariano Jr., P.; Brod, A. O.; Gariano, A.; Guida, W. C.; Guida, A. R.; Herbst, M. D. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 1149.
- [799] Gómez-Parra, V.; Sánchez, F.; Torres, T. *Synthesis*, **1985**, 282; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1987**, 695. For another method, with lower yields, see Yoshida, Y.; Ishii, S.; Yamashita, T. *Chem. Lett.*, **1984**, 1571.
- [800] Ganem, B.; Small Jr., V. M. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 3728.
- [801] Procopiou, P. A.; Baugh, S. P. D.; Flack, S. S.; Inglis, G. G. A. *Chem. Commun.*, **1996**, 2625.
- [802] Karger, M. H.; Mazur, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 3878. See also Coffi-Nketsia, S.; Kergomard, A.; Tautou, H. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1967**, 2788.
- [803] See Otera, J.; Matsuzaki, S. *Synthesis*, **1986**, 1019; Deardorff, D. R.; Myles, D. C. *Org. Synth.*, **67**, 114.
- [804] Yu, Y.; Zhang, Y.; Ling, R. *Synth. Commun.*, **1993**, *23*, 1973.
- [805] Srivastava, R. R.; Kabalka, G. W. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 593.
- [806] Fife, W. K.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 3744. See also Fife, W. K.; Zhang, Z. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 4933, 4937. For a review of acetic formic anhydride see Strazzolini, P.; Giumannini, A. G.; Caucci, S. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 1081.
- [807] Plusquellec, D.; Rouleau, F.; Lefevre, M.; Brown, E. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 2471; Wang, J.; Hu, Y.; Cui, W. *J. Chem. Res. (S)*, **1990**, 84.
- [808] Hu, Y.; Wang, J.; X.; Li, S. *Synth. Commun.*, **1997**, *27*, 243.
- [809] For lists of other dehydrating agents with references, see Ref. 568, p. 965; Ogliaruso, M. A.; Wolfe, J. F. in Patai, Ref. 724, pt. 1, p. 437.
- [810] For example, see Schüssler, H.; Zahn, H. *Chem. Ber.*, **1962**, *95*, 1076; Rammler, D. H.; Khorana, H. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 1997. See also Hata, T.; Tajima, K.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1968**, *41*, 2746.
- [811] Villemin, D.; Labiad, B.; Loupy, A. *Synth. Commun.*, **1993**, *23*, 419.
- [812] Rindlerknecht, H.; Ma, V. *Helv. Chim. Acta*, **1964**, *47*, 152. See also Nangia, A.; Chandrasekaran, S. *J. Chem. Res. (S)*, **1984**, 100.
- [813] Weiss, J.; Havelka, F.; Nefedov, B. K. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1978**, *27*, 193.
- [814] Meerwein, H.; Hederich, V.; Wunderlich, K. *Arch. Pharm.*, **1958**, *291/63*, 541. For a review, see Perst, H. Ref. 95, p. 22.
- [815] For a review, see Hiatt, R. in *Swern Organic Peroxides*, vol. 2, Wiley: NY, **1971**, p. 1. For a review of hydrogen peroxide, see Pandiarajan, K. in Pizey, Ref. 665, vol. 6, 1985, p. 60.
- [816] Cookson, P. G.; Davies, A. G.; Roberts, B. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 1022. For another preparation of unsymmetrical peroxides, see Bourgeois, M.; Montaudon, E.; Maillard, B. *Synthesis*, **1989**, 700.
- [817] Johnson, R. A.; Nidy, E. G.; Merritt, M. V. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 7960.
- [818] Alcohols have also been reported to be the main products: San Filippo Jr., J.; Chern, C.; Valentine, J. S. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 1678; Corey, E. J.; Nicolaou, K. C.; Shibasaki, M.; Machida, Y.; Shiner, C. S. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 3183.
- [819] Salomon, M. F.; Salomon, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 4290.
- [820] Harpp, D. N.; Gingras, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7737.
- [821] For a review of the synthesis and reactions of acyl peroxides and preesters, see Bouillon, G.; Lick, C.; Schank, K. in Patai, *The Chemistry of Peroxides*; Wiley: NY, **1983**, p. 279. For a review of the synthesis of acyl peroxides, see Hiatt, R. Ref. 815, vol. 2, p. 799.
- [822] See Silbert, L. S.; Siegel, E.; Swern, D. *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 1336.
- [823] Greene, F. D.; Kazan, J. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 2168.
- [824] For a review, see Ref. 641, p. 481.
- [825] For an example involving nitrite formation, see Aldred, S. E.; Williams, D. L. H.; Garley, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1982**, 777.
- [826] For a review, see Sandier, S. R.; Karo, W. *Organic Functional Group Preparations*, 2nd ed., vol. 3; Academic Press: NY, **1989**, p. 129.
- [827] For a review, see Lalonde, M.; Chan, T. H. *Synthesis*, **1985**, 817.
- [828] For a review of alkyl nitrites, see Williams, D. L. H. *Nitrosation*; Cambridge University Press: Cambridge, **1988**, p. 150.
- [829] Doyle, M. P.; Terpstra, J. W.; Pickering, R. A.; LePoire, D. M. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 3379. For a review of the nitrosation of alcohols, see Ref. 828, p. 150.
- [830] Barton, D. H. R.; Narang, S. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1977**, 1114.
- [831] For a review of formation of nitrates from alkyl halides, see Boguslavskaya, L. S.; Chuvatkin, N. N.; Kartashov, A. V. *Russ. Chem. Rev.*, **1988**, *57*, 760.
- [832] Klamann, D.; Weyerstahl, P. *Chem. Ber.*, **1965**, *98*, 2070.
- [833] Karger, M. H.; Mazur, Y. *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 532, 540.

- [834] For a review of the synthesis and reactions of organic perchlorates, see Zefirov, N. S.; Zhdankin, V. V.; Koz'min, A. S. *Russ. Chem. Rev.*, **1988**, *57*, 1041.
- [835] Zefirov, N. S.; Kirin, V. N.; Yur'eva, N. M.; Zhdankin, V. V.; Kozmin, A. S. *J. Org. Chem. USSR*, **1987**, *23*, 1264.
- [836] Golding, P.; Millar, R. W.; Paul, N. C.; Richards, D. H. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 2731, 2735.
- [837] Sorbye, K.; Tautermann, C.; Carlsen, P.; Fiksdahl, A. *Tetrahedron Asymmetry*, **1998**, *9*, 681.
- [838] Avison, A. W. D. *J. Chem. Soc.*, **1955**, 732.
- [839] Karger, M. H.; Mazur, Y. *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 528.
- [840] For a review of nitrones, see Torssell, K. B. G. *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis*; VCH: NY, **1988**, p. 75.
- [841] For a review, see Reutov, O. A.; Beletskaya, I. P.; Kurts, A. L. Ref. 462, p. 262.
- [842] Buehler, E. *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 261.
- [843] For monographs on sulfur compounds, see Bernardi, F.; Csizmadia, I. G.; Mangini, A. *Organic Sulfur Chemistry*; Elsevier: NY, **1985**; Oae, S. *Organic Chemistry of Sulfur*; Plenum: NY, **1977**. For monographs on selenium compounds, see Krief, A.; Hevesi, L. *Organoselenium Chemistry I*; Springer: NY, **1988**; Liotta, D. *Organoselenium Chemistry*; Wiley: NY, **1987**.
- [844] See Ashby, E. C.; Park, W. S.; Goel, A. B.; Su, W. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 5184.
- [845] For a review, see Wardell, J. L. in Patai. *The Chemistry of the Thiol Group*, pt. 1; Wiley: NY, **1974**, p. 179.
- [846] For a method of avoiding thioether formation, see Vasil'isov, A. M.; Trofimov, B. A.; Amosova, S. V. *J. Org. Chem. USSR*, **1983**, *19*, 1197.
- [847] Gingras, M.; Harpp, D. N. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 1397.
- [848] Miranda, E. I.; Diaz, M. J.; Rosado, I.; Soderquist, J. A. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 3221; Rane, A. M.; Miranda, E. I.; Soderquist, J. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 3225.
- [849] Lucien, J.; Barrault, J.; Guisnet, M.; Maurel, R. *Nouv. J. Chim.*, **1979**, *3*, 15.
- [850] Nishio, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 205; Nishio, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 1113.
- [851] For a review, see Ref. 845, p. 246.
- [852] Kornblum, N.; Widmer, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 7086.
- [853] For a review, see Peach, M. E. in Patai, Ref. 845, pt. 2, p. 721.
- [854] Yin, J.; Pidgeon, C. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 5953.
- [855] For a review of the use of phase-transfer catalysis to prepare sulfur-containing compounds, see Weber, W. P.; Gokel, G. W. *Phase Transfer Catalysis in Organic Synthesis*, Ref. 437, p. 221.
- [856] Ono, N.; Miyake, H.; Saito, T.; Kaji, A. *Synthesis*, **1980**, 952. See also Ferreira, J. T. B.; Comassetto, J. V.; Braga, A. L. *Synth. Commun.*, **1982**, *12*, 595; Ando, W.; Furuhashi, T.; Tsunaki, H.; Sekiguchi, A. *Synth. Commun.*, **1982**, *12*, 627.
- [857] Pierini, A. B.; Penéroy, A. B.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2739.
- [858] Cristau, H. J.; Chabaud, B.; Labaudiniere, R.; Christol, H. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 875.
- [859] Carpita, A.; Rossi, R.; Scamuzzi, B. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 2699. For another method, see Ogawa, T.; Hayami, K.; Suzuki, H. *Chem. Lett.*, **1989**, 769.
- [860] Martínez, A. G.; Barcina, J. O.; Cerezo, A. de F.; Subramanian, L. R. *Synlett*, **1994**, 561.
- [861] Fehnel, E. A.; Carmack, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, *71*, 84; Cain, M. E.; Evans, M. B.; Lee, D. F. *J. Chem. Soc.*, **1962**, 1694.
- [862] Walker, K. A. M. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 4475. See the references in this paper for other methods of converting alcohols to sulfides. See also Cleary, D. G. *Synth. Commun.*, **1989**, *19*, 737.
- [863] Fujisaki, S.; Fujiwara, I.; Norisue, Y.; Kajigaeshi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1985**, *58*, 2429.
- [864] For a review, see Evers, M. *Chem. Scr.*, **1986**, *26*, 585.
- [865] Certain other sulfur-containing reagents also cleave methyl and other ethers: see Hanes-sian, S.; Guindon, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 2305; Williard, P. G.; Fryhle, C. B. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 3731; Node, M.; Nishide, K.; Fuji, K.; Fujita, E. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 4275. For cleavage with selenium-containing reagents, see Evers, M.; Christiaens, L. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 377. For a review of the cleavage of aryl alkyl ethers, see Tiecco, M. *Synthesis*, **1988**, 749.
- [866] Feutrill, G. I.; Mirrington, R. N. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 1327; *Aust. J. Chem.*, **1972**, *25*, 1719, 1731.
- [867] Node, M.; Nishide, K.; Ochiai, M.; Fuji, K.; Fujita, E. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 5163.
- [868] Scarborough Jr., R. M.; Smith III, A. B. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 4361; Liotta, D.; Sunay, U.; Santicesteban, H.; Markiewicz, W. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2605; Kong, F.; Chen, J.; Zhou, X. *Synth. Commun.*, **1988**, *18*, 801.
- [869] Trost, B. M.; Scanlan, T. S. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 4141; Goux, C.; Lhoste, P.; Sinou, D. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 8099; *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 10321.
- [870] Shanma, M.; Deno, N. C.; Remar, J. F. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 1375. For alternative procedures, see Hutchins, R. O.; Dux, F. J. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 1961; Posner, G. H.; Ting, J. *Synth. Commun.*, **1974**, *4*, 355.
- [871] Kametani, T.; Kigasawa, T.; Hiragi, M.; Wagatsuma, N.; Wakisaka, K. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 635.
- [872] For another reagent, see Harpp, D. N.; Gingras, M.; Aida, T.; Chan, T. H. *Synthesis*, **1987**, 1122.
- [873] Nedugov, A. N.; Pavlova, N. N. *Zhur. Org. Khim.*, **1992**, *28*, 1401 (Engl. 1103).
- [874] Tan, L. C.; Pagni, R. M.; Kabalka, G. W.; Hillmyer, M.; Woosley, J. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 7709.
- [875] See Hammerschmidt, E.; Bieber, W.; Vogtle, F. *Chem. Ber.*, **1978**, *111*, 2445; Singh, A.; Mehrotra, A.; Regen, S. L. *Synth. Commun.*, **1981**, *11*, 409.
- [876] See, for example Wähala, K.; Ojanperä, I.; Häyri, L.; Hase, T. A. *Synth. Commun.*, **1987**, *17*, 137.
- [877] Masaki, Y.; Serizawa, Y.; Kaji, K. *Chem. Lett.*, **1985**, 1933; Sato, T.; Kobayashi, T.; Gojo, T.; Yoshida, E.; Otera, J.; Nozaki, H. *Chem. Lett.*, **1987**, 1661.
- [878] Park, J. H.; Kim, S. *Chem. Lett.*, **1989**, 629.
- [879] Brandsma, L.; Wijers, H. E. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1963**, *82*, 68; Clarenbeau, M.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 3625. For a review of nucleophilic selenium, see Monahan, R.; Brown, D.; Waykole, L.; Liotta, D. in Liotta, Ref. 843, p. 207.
- [880] Yanada, K.; Fujita, T.; Yanada, R. *Synlett*, **1998**, 971.
- [881] Chini, M.; Crotti, P.; Giovani, E.; Macchia, F.; Pineschi, M. *Synlett*, **1992**, 303.
- [882] Nishiyama, Y.; Ohashi, H.; Itoh, K.; Sonoda, N. *Chem. Lett.*, **1998**, 159.
- [883] Brittain, J.; Gareau, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3363.
- [884] For a review of episuifide information, see Fokin, A. V.; Kolomoiti, A. F. *Russ. Chem. Rev.*, **1975**, *44*, 138.
- [885] Chan, T. H.; Finkenbine, J. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 2880.
- [886] Gao, Y.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 4114. For other methods, see Caló, V.; Lopez, L.; Marchese, L.; Pesce, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 621; Takido, T.; Kobayashi, Y.; Itabashi, K. *Synthesis*, **1986**, 779; Bouda, H.; Borredon, M. E.; Delmas, M.; Gaset, A. *Synth. Commun.*, **1987**, *17*, 943; **1989**, *19*, 491.
- [887] Iranpoor, N.; Zeynizadeh, B. *Synth. Commun.*, **1998**, *28*, 3913.
- [888] For a review of the synthesis of sulfonium salts, see Lowe, P. A. in Stirling, Ref. 386, p. 267.
- [889] See Badet, B.; Jacob, L.; Julia, M. *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 887; Badet, B.; Julia, M. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 1101, and references cited in the latter paper.
- [890] For a review, see Satchell, D. P. N. *Q. Rev., Chem. Soc.*, **1963**, *17*, 160. See pp. 182-184.
- [891] For a review of these compounds, see Scheithauer, S.; Mayer, R. *Top. Sulfur Chem.*, **1979**, *4*, 1.
- [892] Ahmad, S.; Iqbal, J. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 3791.
- [893] Hirabayashi, Y.; Mizuta, M.; Mazume, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1965**, *38*, 320.
- [894] Nomura, R.; Miyazaki, S.; Nakano, T.; Matsuda, H. *Chem. Ber.*, **1990**, *123*, 2081.
- [895] Imamoto, T.; Koda, M.; Yokoyama, M. *Synthesis*, **1982**, 134; Liu, H.; Sabesan, S. I. *Can. J. Chem.*, **1980**, *58*, 2645. For other methods of converting carboxylic acids to thiol esters, see the references given in these papers. See also Dellaria Jr., F. F.; Nordeen, C.; Swett, L. R. *Synth. Commun.*, **1986**, *16*, 1043.

- [896] Mukaiyama, T.; Takeda, T.; Atsumi, K. *Chem. Lett.*, **1974**, 187. See also Hatch, R. P.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 3960; Cohen, T.; Gapinski, R. E. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 4319.
- [897] Gauthier, J. Y.; Bourdon, F.; Young, R. N. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 15.
- [898] Milligan, B.; Swan, J. M. *J. Chem. Soc.*, **1962**, 2712.
- [899] Chorbadjev, S.; Roumian, C.; Markov, P. *J. Prakt. Chem.*, **1977**, 319, 1036.
- [900] Dhar, R.; Chandrasekaran, S. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 2998.
- [901] For a review of Bunte salts, see Distler, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1967**, *6*, 544.
- [902] Kice, J. L. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 957.
- [903] Milligan, B.; Saville, B.; Swan, J. M. *J. Chem. Soc.*, **1963**, 3608.
- [904] For a review, see Schank, K. in Patai; Rappoport; Stirling, *The Chemistry of Sulphones and Sulphoxides*; Wiley: NY, **1988**, pp. 165.
- [905] Eichelmann, H.; Gais, H.-J. *Tetrahedron Asymmetry*, **1995**, *6*, 643.
- [906] See, for example Meek, J. S.; Fowler, J. S. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 3422; Kielbasinski, P.; Zurawinski, R.; Drabowicz, J.; Mikołajczyk, M. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 6687.
- [907] Biswas, G.; Mal, D. *J. Chem. Res. (S)*, **1988**, 308.
- [908] Ballini, R.; Marcantoni, E.; Petri, M. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 6791.
- [909] Ochiai, M.; Oshima, K.; Masaki, Y.; Kunishima, M.; Tani, S. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 4829.
- [910] For a review of thiocyanates, see Guy, R. G. in Patai; *The Chemistry of Cyanates and Their Thio Derivatives*, pt. 2; p. 819, Wiley: NY, **1977**, p. 819.
- [911] Katritzky, A. R.; Gruntz, U.; Mongelli, N.; Rezend, M. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 1953. For the conversion of primary alcohols to thiocyanates, see Tamura, Y.; Kawasaki, T.; Adachi, M.; Tanio, M.; Kita, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 4417.
- [912] For reviews of this reaction, see Gibson, M. S. in Patai, Ref. 380, p. 45; Spialter, L.; Pappalardo, J. A. *The Acrylic Aliphatic Tertiary Amines*; Macmillan: NY, **1965**, p. 14.
- [913] For a review of ammonia as a synthetic reagent, see Jayaraman, R. in Pizey, Ref. 665, vol. 5, **1983**, p. 9.
- [914] Lim, C.; Kim, S. H.; Yoh, S.-D.; Fujio, M.; Tsuno, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 3243. For a review of stereoselectivity in this reaction, especially where the tertiary nitrogen is included in a ring, see Bottini, A. T. *Sel. Org. Transform.* **1970**, *1*, 89. For a discussion of steric effects, see Pearson, J.; Berg, U.; Mattson, O. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 5037. For a review of quaternization of heteroaromatic rings, see Zoltewicz, J. A.; Deady, L. W. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1978**, *22*, 71-121. See Shaik, S.; Ioffe, A.; Reddy, A. C.; Pross, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 262 for a discussion of the transition state for this reaction.
- [915] Werner, E. A. *J. Chem. Soc.*, **1918**, 113, 899.
- [916] Chen, P.; Suh, D. J.; Smith, M. B. *J. Org. Chem.*, **1995**, 1317; Deskus, J.; Fan, D.-p.; Smith, M. B. *Synth. Commun.*, **1998**, *28*, 1649.
- [917] Sommer, H. Z.; Jackson, L. L. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 1558; Sommer, H. Z.; Lipp, H. I.; Jackson, L. L. *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 824.
- [918] For a discussion of the mechanism of the reaction between a primary halide and PH_2NLi , see DePue, J. S.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 5524.
- [919] Vitale, A. A.; Chioceconi, A. A. *J. Chem. Res. (S)*, **1996**, 336.
- [920] Bestmann, H. J.; Wolfel, G. *Chem. Ber.*, **1984**, *117*, 1250.
- [921] Patai, S.; Weiss, S. *J. Chem. Soc.*, **1959**, 1035.
- [922] For a review of aziridine formation by this method, see Dermer, O. C.; Ham, G. E. Ref. 478, p. 1.
- [923] DeKimpe, N.; DeMaële, D. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 8023. Also see De Kimpe, N.; Boelens, M.; Piqueur, J.; Baele, J. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 1925.
- [924] Tokuda, M.; Fujita, H.; Suginome, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 777.
- [925] Grellier, M.; Pfeffer, M.; van Koten, G. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 2877.
- [926] Constantieux, T.; Brunel, J.-M.; Labande, A.; Buono, G. *Synlett*, **1998**, 49; Sirisoma, N. S.; Woster, P. M. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 1489.
- [927] Garner, P.; Dogan, O.; Pillai, S. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 1653.
- [928] Juaristi, E.; Madrigal, D. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 629.
- [929] Strand, J. W.; Kovacic, M. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 2977.
- [930] Jiang, Y.-L.; Hu, Y.-Q.; Feng, S.-Q.; Wu, J.-S.; Wu, Z.-W.; Yuan, Y.-C.; Liu, J.-M.; Hao, Q.-S.; Li, D.-P. *Synth. Commun.*, **1996**, *26*, 161.
- [931] Watanabe, Y.; Morisaki, Y.; Kondo, T.; Mitsudo, T. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 4214.
- [932] Masuyama, Y.; Kagawa, M.; Kuru, Y. *J. Chem. Lett.*, **1995**, 1121.
- [933] Barton, D. H. R.; Doris, E. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 3295.
- [934] Gage, J. R.; Wagner, J. M. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 2613.
- [935] For example, see Deady, L. W.; Finlayson, W. L.; Korytsky, O. L. *Aust. J. Chem.*, **1979**, *32*, 1735.
- [936] For a review of the reactions of this reagent, see Blažević, N.; Kolbah, D.; Belin, B.; Šunjić, V.; Kajfež, F. *Synthesis*, **1979**, 161.
- [937] Jonezyk, A.; Ochal, Z.; Makosza, M. *Synthesis*, **1978**, 882.
- [938] Chan, D. M. T.; Monaco, K. L.; Wang, R.-P.; Winters, M. P. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2933.
- [939] Reddy, N. P.; Tanaka, M. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 4807; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 1133; Sadighi, J. P.; Harris, M. C.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 5327.
- [940] Brenner, E.; Fort, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 5359.
- [941] Smith III, W. J.; Sawyer, J. S. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 299.
- [942] Kanth, J. V. B.; Periasamy, M. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 3156.
- [943] Kang, S.-K.; Lee, H.-W.; Choi, W.-K.; Hong, R.-K.; Kim, J.-S. *Synth. Commun.*, **1996**, *26*, 4219.
- [944] For example, see Klemmensen, P.; Schroll, G.; Lawesson, S. *Ark. Kemi*, **1968**, *28*, 405.
- [945] Fabiano, E.; Golding, B. T.; Sadeghi, M. M. *Synthesis*, **1987**, 190.
- [946] See, for example, Henry, J. R.; Marcin, L. R.; McIntosh, M. C.; Scola, P. M.; Harris Jr., G. D.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 5709; Edwards, M. L.; Stemerick, D. M.; McCarthy, J. R. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 3417.
- [947] For other methods of converting certain alcohols to secondary and tertiary amines, see Murahashi, S.; Kondo, K.; Hakata, T. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 229; Baiker, A.; Richarz, W. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 1937; *Helv. Chim. Acta*, **1978**, *61*, 1169; *Synth. Commun.*, **1978**, *8*, 27; Grigg, R.; Mitchell, T. R. B.; Suthivaiyakit, S.; Tongpenyai, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 611; Arcelli, A.; Bui-The-Khai; Porzi, G. *J. Organomet. Chem.*, **1982**, *235*, 93; Kelly, J. W.; Eskew, N. L.; Evans Jr., S. A. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 95; Huh, K.; Tsuji, Y.; Kobayashi, M.; Okuda, F.; Watanabe, Y. *Chem. Lett.*, **1988**, 449.
- [948] Botta, M.; De Angelis, F.; Nicoletti, R. *Synthesis*, **1977**, 722.
- [949] Atkins, K. E.; Walker, W. E.; Manyik, R. M. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 3821; Tsuji, Y.; Takeuchi, R.; Ogawa, H.; Watanabe, Y. *Chem. Lett.*, **1986**, 293.
- [950] Okada, I.; Ichimura, K.; Sudo, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1970**, *43*, 1185. See also Pfister, J. R. *Synthesis*, **1984**, 969; Suzuki, H.; Tani, H. *Chem. Lett.*, **1984**, 2129; Marsella, J. A. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 467.
- [951] For some other indirect methods, see White, E. H.; Ellinger, C. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 5261; Burgess, E. M.; Penton Jr., H. R.; Taylor, E. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 5224; Hendrickson, J. B.; Joffe, I. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 4083; Trost, B. M.; Keinan, E. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 3451; Kozizara, A.; Osowska-Pacewiczka, K.; Zawadzki, S.; Zwierzak, A. *Synthesis*, **1985**, 202; **1987**, 487.
- [952] Castro, B.; Selve, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1971**, 4368. For a similar method, see Tanigawa, Y.; Murahashi, S.; Moritani, I. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 471.
- [953] Loubinoux, B.; Coudert, G.; Guillaumet, G. *Synthesis*, **1980**, 638.
- [954] Ireland, R. E.; Walba, D. M. *Org. Synth.*, **VI**, 567.
- [955] Baltzy, R.; Blackman, S. W. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 1158.
- [956] In a similar manner, a mixture of primary amines can be converted to a mixed secondary amine. For a review of the mechanism, see Geller, B. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1978**, *47*, 297.

- [957] De Angelis, F.; Grgurina, I.; Nicoletti, R. *Synthesis*, **1979**, 70; See also Ballantine, J. A.; Purnell, H.; Rayanakorn, M.; Thomas, J. M.; Williams, K. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 9; Arcelli, A.; Bu-The-Khai; Porzi, G. *J. Organomet. Chem.*, **1982**, 231, C31; Jung, C. W.; Fellmann, J. D.; Garrou, P. E. *Organometallics*, **1983**, 2, 1042; Tsuji, Y.; Shida, J.; Takeuchi, R.; Watanabe, Y. *Chem. Lett.*, **1984**, 889; Bank, S.; Jewett, R. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 303.
- [958] Hünig, S.; Baron, W. *Chem. Ber.*, **1957**, 90, 395, 403.
- [959] Shapiro, G.; Marzi, M. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 7096.
- [960] Roos, E. C.; Bernabé, P.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N.; Kaptein, B.; Boesten, W. H. J. *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 1733.
- [961] Bon, E.; Bigg, D. C. H.; Bertrand, G. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 4035.
- [962] Müller, E.; Huber-Emden, H.; Rundel, W. *Liebigs Ann. Chem.*, **1959**, 623, 34.
- [963] Saegusa, T.; Ito, Y.; Kobayashi, S.; Hirota, K.; Shimizu, T. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 6131.
- [964] For an example, see McManus, S. P.; Larson, C. A.; Hearn, R. A. *Synth. Commun.*, **1973**, 3, 177.
- [965] Hou, X.-L.; Wu, J.; Dai, L.-X.; Xia, L.-J.; Tang, M.-H. *Tetrahedron Asymmetry*, **1998**, 9, 1747.
- [966] Meguro, M.; Asao, N.; Yamamoto, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 2597.
- [967] Chini, M.; Crotti, P.; Favero, L.; Macchia, F.; Pineschi, M. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 433.
- [968] Augé, J.; Leroy, F. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 7715.
- [969] For improved methods, see Carre, M. C.; Houmonou, J. P.; Caubere, P. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 3107; Fujiwara, M.; Imada, M.; Baba, A.; Matsuda, H. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 739; Yamada, J.; Yumoto, M.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 4255; Chini, M.; Crotti, P.; Macchia, F. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 4661.
- [970] Najme, R.; Pilard, S.; Vautier, M. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 5351; Moulines, J.; Bats, J.-P.; Hautefoy, P.; Nuhrich, A.; Lamidey, A.-M. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 2315; Moulines, J.; Charpentier, P.; Bats, J.-P.; Nuhrich, A.; Lamidey, A.-M. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 487.
- [971] Reynolds, D. D.; Massad, M. K.; Fields, D. L.; Johnson, D. L. *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 5109; Reynolds, D. D.; Fields, D. L.; Johnson, D. L. *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 5111, 5116, 5119, 5125; Wineman, R. J.; Gollis, M. H.; James, J. C.; Pomponi, A. M. *J. Org. Chem.*, **1962**, 27, 4222.
- [972] For a review, see Dermer, O. C.; Ham, G. E. Ref. 478, p. 262.
- [973] Crotti, P.; Favero, L.; Macchia, F.; Pineschi, M. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 7089.
- [974] Chini, M.; Crotti, P.; Favero, L.; Macchia, F. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 761.
- [975] Meguro, M.; Yamamoto, Y. *Heterocycles*, **1996**, 43, 2473; Meguro, M.; Asao, N.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 7395.
- [976] Kovacic, P.; Chaudhary, S. S. *Tetrahedron*, **1967**, 23, 3563; Ref. 929; Wnuk, T. A.; Chaudhary, S. S.; Kovacic, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 5678, and references cited in these papers.
- [977] For a review of isocyanides, see Periasamy, M. R.; Walborsky, H. M. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1979**, 11, 293.
- [978] Weber, W. P.; Gokel, G. W. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 1637; Weber, W. P.; Gokel, G. W.; Ugli, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1972**, 11, 530.
- [979] Saunders, M.; Murray, R. W. *Tetrahedron*, **1959**, 6, 88; Frankel, M. B.; Feuer, H.; Bank, J. *Tetrahedron Lett.*, **1959**, no. 7, 5.
- [980] Gassman, P. G.; Haberman, L. M. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 4971, and references cited therein.
- [981] For a review, see Challis, M. S.; Butler, A. R. in Patai, Ref. 380, p. 279.
- [982] For a review, see Beckwith, A. L. J. in Zabicky, Ref. 620, p. 73. See Jedrzejczak, M.; Motie, R. E.; Satchell, D. P. N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1993**, 599 for a discussion of the kinetics of this reaction.
- [983] Meshram, H. M.; Reddy, G. S.; Reddy, M. M.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 4103.
- [984] For a review of hydrazides, see Paulsen, H.; Stoye, D. in Zabicky, Ref. 620, p. 515.
- [985] For an improved method, see Ando, W.; Tsumaki, H. *Synth. Commun.*, **1983**, 13, 1053.
- [986] For reviews of the preparation and reactions of isocyanates and isothiocyanates, see, respectively, in Patai. *The Chemistry of Cyanates and Their Thio Derivatives*, pt. 2; Wiley: NY, **1977**, the articles by Richter, R.; Ulrich, H. P. and Drobnica, L.; Kristián, P.; Augustín, J. p. 1003.
- [987] For examples, see Ozaki, S. *Chem. Rev.*, **1972**, 72, 457, p. 457. For a review of the industrial preparation of isocyanates by this reaction, see Twitchett, H. *J. Chem. Soc. Rev.*, **1974**, 3, 209.
- [988] For a review of thiophosgene, see Sharma, S. *Sulfur Rep.*, **1986**, 5, 1.
- [989] Kurita, K.; Iwakura, Y. *Org. Synth.*, **1971**, 47, 715.
- [990] For an improved procedure, see Raucher, S.; Jones, D. S. *Synth. Commun.*, **1985**, 15, 1025.
- [991] Baldwin, F. R.; Blanchard, E. J.; Koenig, P. E. *J. Org. Chem.*, **1965**, 30, 671.
- [992] Kivinen, A. Ref. 559; Bender, M. L.; Jones, J. M. *J. Org. Chem.*, **1962**, 27, 3771. See also Song, B. D.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 8479.
- [993] Kawaguchi, M.; Hamaoka, S.; Mori, M. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 6907.
- [994] For a discussion of the mechanism, see Kluger, R.; Hunt, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 3325.
- [995] For a review, see Beckwith, A. L. J. in Zabicky, Ref. 620, p. 86.
- [996] Anuradha, M. V.; Ravindranath, B. *Tetrahedron*, **1997**, 53, 1123.
- [997] For reviews of imides, see Wheeler, O. H.; Rosado, O. in Zabicky, Ref. 620, p. 335; Hargreaves, M. K.; Pritchard, J. G.; Dave, H. R. *Chem. Rev.*, **1970**, 70, 439 (cyclic imides).
- [998] Tsubouchi, H.; Tsuji, K.; Ishikawa, H. *Synlett*, **1994**, 63.
- [999] Eaton, J. T.; Rounds, W. D.; Urbanowicz, J. H.; Gribble, G. W. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 6553.
- [1000] For the formylation of amines with the mixed anhydride of formic and trimethylacetic acid, see Vlietstra, E. J.; Zwikker, J. W.; Nolte, R. J. M.; Drenth, W. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1982**, 101, 460.
- [1001] Barrett, A. G. M.; Lana, J. C. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 471.
- [1002] Kamal, A.; Laxman, E.; Laxman, N.; Rao, N. V. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 8733.
- [1003] For example, see Mitchell, J. A.; Reid, E. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1931**, 53, 1879. Also see Jurisic, B. S.; Zdravkovski, Z. *Synth. Commun.*, **1993**, 23, 2761.
- [1004] For a review of amide formation from carboxylic acids, see Beckwith, A. L. J. in Zabicky, Ref. 620, p. 105.
- [1005] See, for example, Bladé-Font, A. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 2443. See Wei, Z.-Y.; Knaus, E. E. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 4439 for a variation of this reaction.
- [1006] Gutman, A. L.; Meyer, E.; Yue, X.; Abell, C. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 3943.
- [1007] Bosch, I.; Romea, P.; Urpi, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 4671. See Bai, D.; Shi, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 943 for the preparation of lactam units in para-cyclophanes.
- [1008] For a review of peptide synthesis with dicyclohexylcarbodiimide and other coupling agents, see Klausner, Y. S.; Bodansky, M. *Synthesis*, **1972**, 453.
- [1009] It was first used this way by Sheehan, J. C.; Hess, G. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 1067.
- [1010] For a treatise on peptide synthesis, see Gross, E.; Meienhofer, J. *The Peptides*, 3 vols.; Academic Press: NY, **1979-1981**. For a monograph, see Bodansky, M.; Bodanszky, A. *The Practice of Peptide Synthesis*; Springer: NY, **1984**.
- [1011] Schüssler, H.; Zahn, H. *Chem. Ber.*, **1962**, 95, 1076; Rebek, J.; Feitler, D. J. *Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 1606. There is evidence that some of the **109** is converted to products by another mechanism. See Rebek, J.; Feitler, D. J. *Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 4052.
- [1012] For a list of reagents, with references, see Ref. 568, p. 972.
- [1013] Ishihara, K.; Ohara, S.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 4196.
- [1014] Burnell-Curty, C.; Roskamp, E. J. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 5193.
- [1015] Klossa, J. *J. Prakt. Chem.*, **1963**, [4] 19, 45.
- [1016] Wilson, J. D.; Weingarten, H. *Can. J. Chem.*, **1970**, 48, 983.
- [1017] Cossy, J.; Pale-Grosdemange, C. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 2771.
- [1018] Thorsen, M.; Andersen, T. P.; Pedersen, U.; Yde, B.; Lawesson, S. *Tetrahedron*, **1985**, 41, 5633.
- [1019] Jászay, Z. M.; Petneházy, I.; Tóke, L. *Synth. Commun.*, **1998**, 28, 2761.

- [1020] Higuchi, T.; Miki, T.; Shah, A. C.; Herd, A. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 3655.
- [1021] For example, see Schindbauer, H. *Monatsh. Chem.*, **1968**, *99*, 1799.
- [1022] Zhmurova, I. N.; Voisekhovskaya, I. Yu.; Kirsanov, A. V. *J. Gen. Chem. USSR*, **1959**, *29*, 2052. See also Kopecky, J.; Smejkal, J. *Chem. Ind. (London)*, **1966**, 1529; Liu, H.; Chan, W. H.; Lee, S. P. *Synth. Commun.*, **1979**, *9*, 31.
- [1023] Pelter, A.; Levitt, T. E.; Nelson, P. *Tetrahedron*, **1970**, *26*, 1539; Pelter, A.; Levitt, T. E. *Tetrahedron*, **1970**, *26*, 1545, 1899.
- [1024] Sanchez, R.; Vest, G.; Despres, L. *Synth. Commun.*, **1989**, *19*, 2909.
- [1025] Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 2149.
- [1026] For a monograph on solid-state peptide synthesis, see Birr, C. *Aspects of the Merrifield Peptide Synthesis*; Springer: NY, **1978**. For reviews, see Bayer, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, *30*, 113; Kaiser, E. T. *Acc. Chem. Res.*, **1989**, *22*, 47; Jacquier, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1989**, 220; Barany, G.; Kneib-Cordonier, N.; Mullen, D. G. *Int. J. Pept. Protein Res.*, **1987**, *30*, 705; Andreev, S. M.; Samoilova, N. A.; Davidovich, Yu. A.; Rogozhin, S. V. *Russ. Chem. Rev.*, **1987**, *56*, 366; in vol. 2 of Ref. 1010. *The Peptides* the articles by Barany, G.; Merrifield, R. B. p. 1. Fridkin, M. p. 333; Erickson, B. W.; Merrifield, R. B. in Neurath; Hill; Boeder. *The Proteins*, 3rd ed., vol. 2; Academic Press: NY, **1976**, p. 255. For R. B. Merrifield's Nobel prize lecture, see Merrifield, R. B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1985**, *24*, 799; *Chem. Scr.*, **1985**, *25*, 121.
- [1027] For monographs on solid-phase synthesis in general, see Laszlo, P. *Preparative Organic Chemistry Using Supported Reagents*; Academic Press: NY, **1987**; Mathur, N. K.; Narang, C. K.; Williams, R. E. *Polymers as Aids in Organic Chemistry*; Academic Press: NY, **1980**; Hodge, P.; Sherrington, D. C. *Polymer-supported Reactions in Organic Synthesis*; Wiley: NY, **1980**. For reviews, see Sheppard, R. C. *Chem. Br.*, **1983**, 402; Pillai, V. N. R.; Mutter, M. *Top. Curr. Chem.*, **1982**, *106*, 119; Akelah, A.; Sherrington, D. C. *Chem. Rev.*, **1981**, *81*, 557; Akelah, A. *Synthesis*, **1981**, 413; Rebek, J. *Tetrahedron*, **1979**, *35*, 723; McKillop, A.; Young, D. W. *Synthesis*, **1979**, 401, 481; Neckers, D. C. *CHEMTECH*, **1978** (Feb.), 108; Crowley, J. I.; Rappoport, H. *Acc. Chem. Res.*, **1976**, *9*, 135; Patchornik, A.; Kraus, M. A. *Pure Appl. Chem.*, **1975**, *43*, 503.
- [1028] For some of these methods, see Whitney, D. B.; Tam, J. P.; Merrifield, R. B. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 4237.
- [1029] This was first reported by Merrifield, R. B.; Stewart, J. M.; Jernberg, N. *Anal. Chem.*, **1966**, *38*, 1905.
- [1030] For a discussion of automated organic synthesis, see Frisbee, A. R.; Nantz, M. H.; Kramer, G. W.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 7143. For an improved method, see Schnorrenberg, G.; Gerhardt, H. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 7759.
- [1031] For a review, see Bannwarth, W. *Chimia*, **1987**, *41*, 302.
- [1032] For reviews, see Fréchet, J. M. J. *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 663; Fréchet, J. M. J. in Hodge; Sherrington, Ref. 1027, p. 293; Leonoff, C. C. *Acc. Chem. Res.*, **1978**, *11*, 327; *Chem. Soc. Rev.*, **1974**, *3*, 64.
- [1033] For a review, see Ref. 995, p. 96. For a list of reagents, with references, see Ref. 568, p. 987.
- [1034] Xu, D.; Prasad, K.; Repic, O.; Blacklock, T. J. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 7357.
- [1035] For references, see Ref. 1037.
- [1036] Högberg, T.; Ström, P.; Ebner, M.; Råmsby, S. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 2033.
- [1037] Matsumoto, K.; Hashimoto, S.; Uchida, T.; Okamoto, T.; Otani, S. *Chem. Ber.*, **1989**, *122*, 1357.
- [1038] Rivière-Baudet, M.; Morère, A.; Dias, M. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 6453.
- [1039] Labelle, M.; Gravel, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 105.
- [1040] Basha, A.; Lipton, M.; Weinreb, S. M. *Org. Synth. II*, **1992**, *492*; Levin, J. I.; Turos, E.; Weinreb, S. M. *Synth. Commun.*, **1982**, *12*, 989; Barrett, A. G. M.; Dhanak, D. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 3327. For the extension of this method to the formation of hydrazides, see Belderly, A.; Stavchansky, S. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 739.
- [1041] Shimizu, T.; Osako, K.; Nakata, T. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 2685.
- [1042] Smith, L. A.; Wang, W.-B.; Burnell-Curty, C.; Roskamp, E. J. *Synlett*, **1993**, 850; Wang, W.-B.; Roskamp, E. J. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 6101.
- [1043] Wang, W.-B.; Roskamp, E. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 9417.
- [1044] Arai, K.; Shaw, C.; Nozawa, K.; Kawai, K.; Nakajima, S. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 441.
- [1045] van Melick, J. E. W.; Wolters, E. T. M. *Synth. Commun.*, **1972**, *2*, 83.
- [1046] For a discussion of the mechanism, see Satchell, D. P. N.; Satchell, R. S. Ref. 216, p. 410.
- [1047] Bunnett, J. F.; Davis, G. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 665; Bruice, T. C.; Donzel, A.; Huffman, R. W.; Butler, A. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 2106.
- [1048] Bunnett, J. F.; Davis, G. T. Ref. 1047, Jencks, W. P.; Carriuolo, J. J. *Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 675; Bruice, T. C.; Mayahi, M. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 3067.
- [1049] Blackburn, G. M.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 2638; Bruice, T. C.; Felton, S. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 2799; Felton, S. M.; Bruice, T. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 6721; Nagy, O. B.; Reuliaux, V.; Bertrand, N.; Van Der Mensbrugge, A.; Leseul, J.; Nagy, J. B. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1985**, *94*, 1055.
- [1050] Hansen, B. *Acta Chem. Scand.*, **1963**, *17*, 1307; Jencks, W. P. Ref. 1049; Gresser, M. J.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 6963, 6970. See also Yang, C. C.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 2972.
- [1051] Blackburn, G. M.; Jencks, W. P. Ref. 1049.
- [1052] Bunnett, J. F.; Davis, G. T. Ref. 1047.
- [1053] Zaugg, H. E.; Helgren, P. F.; Schaefer, A. D. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 2617. See also Weintraub, L.; Terrell, R. *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 2470; Harada, R.; Kinoshita, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1967**, *40*, 2706.
- [1054] For a list of procedures, with references, see Ref. 568, p. 990.
- [1055] Murakami, Y.; Kondo, K.; Miki, K.; Akiyama, Y.; Watanabe, T.; Yokoyama, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 3751.
- [1056] For a discussion of the mechanism, see Chimishkyan, A. L.; Snagovskii, Yu. S.; Gulyaev, N. D.; Leonova, T. V.; Kusakin, M. S. *J. Org. Chem. USSR*, **1985**, *21*, 1955.
- [1057] Garcia, J.; Vilarassa, J. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 1127.
- [1058] Kramer, U.; Guggisberg, A.; Hesse, M.; Schmid, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1977**, *16*, 861. *Helv. Chim. Acta*, **1978**, *61*, 1342; Askitoglu, E.; Guggisberg, A.; Hesse, M. *Helv. Chim. Acta*, **1985**, *68*, 750. For a carbon analog, see Nakashita, Y.; Hesse, M. *Helv. Chim. Acta*, **1983**, *66*, 845; Süssle, M.; Hájteck, J.; Hesse, M. *Helv. Chim. Acta*, **1985**, *68*, 1986.
- [1059] For a review of this reaction, and of other ring expansions to form macrocyclic rings, see Stach, H.; Hesse, M. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 1573.
- [1060] Kotsuki, H.; Iwasaki, M.; Nishizawa, H. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 4945.
- [1061] For a discussion of the mechanism, see Douglas, K. T. *Acc. Chem. Res.*, **1986**, *19*, 186.
- [1062] The best results are obtained when the acyloxyboranes are made from a carboxylic acid and catecholborane (p. 798): Collum, D. B.; Chen, S.; Ganem, B. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 4393.
- [1063] See, for example Salim, J. R.; Nome, F.; Rezendes, M. C. *Synth. Commun.*, **1989**, *19*, 1181; Druzian, J.; Zucco, C.; Rezendes, M. C.; Nome, F. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 4767.
- [1064] Deshpande, M. S. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 5613.
- [1065] Brace, N. O. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 1804.
- [1066] For procedures, see Zawadzki, S.; Zwierzak, A. *Synthesis*, **1979**, 549; Yamawaki, J.; Ando, T.; Hanafusa, T. *Chem. Lett.*, **1981**, 1143; Sukata, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1985**, *58*, 838.
- [1067] For a review of alkylation of amides, see Challis, B. C.; Challis, J. A., Ref. 620, p. 734.
- [1068] Gajda, T.; Zwierzak, A. *Synthesis*, **1981**, 1005; Burke, P. O.; Spillane, W. J. *Synthesis*, **1985**, 935; Loupy, A.; Sansoulet, J.; Diez-Barra, E.; Carrillo, J. R. *Synth. Commun.*, **1992**, *22*, 1661.
- [1069] Simandan, T.; Smith, M. B. *Synth. Commun.*, **1996**, *26*, 1827; Keusenkothen, P. F.; Smith, M. B. *Synth. Commun.*, **1992**, *22*, 2935.
- [1070] Liu, H.; Ko, S.-B.; Josien, H.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 8917.
- [1071] Fache, F.; Jacquot, L.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 3313.
- [1072] Chan, D. M. T. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 9013.
- [1073] For a review, see Gibson, M. S.; Bradshaw, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1968**, *7*, 919.

- [1074] For example, see Sheehan, J. C.; Bolhofer, W. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, *72*, 2786. See also Landini, D.; Rolla, F. *Synthesis*, **1976**, 389.
- [1075] Soai, K.; Oikawa, A.; Kato, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1982**, *55*, 1671.
- [1076] Ing, H. R.; Manske, R. H. F. *J. Chem. Soc.*, **1926**, 2348.
- [1077] See Khan, M. N. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 4536 for the kinetics of hydrazinolysis of phthalimides.
- [1078] Kukulja, S.; Lammert, S. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 5582.
- [1079] Osby, J. O.; Martin, M. G.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 2093.
- [1080] Wolfe, S.; Hasan, S. K. *Can. J. Chem.*, **1970**, *48*, 3572.
- [1081] López-Alvarado, P.; Avendano, C.; Menéndez, J. C. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 6875.
- [1082] Mitsuonobu, O.; Wada, M.; Sano, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 679; Grunewald, G. L.; Paradar, V. M.; Pazhenchevsky, B.; Pleiss, M. A.; Sail, D. J.; Seibel, W. L.; Reitz, T. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 2321; Slusarska, E.; Zwierzak, A. *Liebigs Ann. Chem.*, **1986**, 402; Kolassa, T.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4978; Sannes, P. G.; Thetford, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 655.
- [1083] Barrett, A. G. M.; Braddock, D. C.; James, R. A.; Procopiou, P. A. *Chem. Commun.*, **1997**, 433.
- [1084] Hebrard, P.; Olomucki, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1970**, 1938.
- [1085] For other methods, see Mukaiyama, T.; Taguchi, T.; Nishi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, *44*, 2797; Hendrickson, J. B.; Bergeron, R.; Sternbach, D. D. *Tetrahedron*, **1975**, *31*, 2517; Clarke, C. T.; Elliott, J. D.; Jones, J. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1978**, 1088; Mukaiyama, T.; Tsuji, T.; Watanabe, Y. *Chem. Lett.*, **1978**, 1057; Zwierzak, A.; Pili-chowska, S. *Synthesis*, **1982**, 922; Calverley, M. J. *Synth. Commun.*, **1983**, *13*, 601; Harland, P. A.; Hodge, P.; Maughan, W.; Wildsmith, E. *Synthesis*, **1984**, 941; Grehn, L.; Ragnarsson, U. *Synthesis*, **1987**, 275; Dalla Croce, P.; La Rosa, C.; Ritieni, A. *J. Chem. Res. (S)*, **1988**, 346; Yinglin, H.; Hongwen, H. *Synthesis*, **1990**, 122.
- [1086] Nordlander, J. E.; Catalane, D. B.; Eberlein, T. H.; Farkas, L. V.; Howe, R. S.; Stevens, R. M.; Tripoulas, N. A. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 4987. For other methods, see Zwierzak, A.; Brylikowska-Piotrowicz, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1977**, *16*, 107; Briggs, E. M.; Brown, G. W.; Jiricny, J.; Meidine, M. F. *Synthesis*, **1980**, 295; Zwierzak, A.; Brylikowska-Piotrowicz, J. *Ref.* 1085.
- [1087] Baumgarten, H. E.; Fuerholzer, J. F.; Clark, R. D.; Thompson, R. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 3303; Quast, H.; Leybach, H. *Chem. Ber.*, **1991**, *124*, 849. For a review of α -lactams, see Lengyel, I.; Sheehan, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1968**, *7*, 25.
- [1088] For a review, see Challis, B. C.; Challis, J. A. *Ref.* 620, p. 759.
- [1089] Bahurao, K.; Costello, A. M.; Peterson, R. C.; Sander, G. E. *J. Chem. Soc. C*, **1968**, 2779; Davidson, D.; Skovronek, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 376.
- [1090] For example, see LaLonde, R. T.; Davis, C. B. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 771.
- [1091] For a review of barbituric acid, see Bojarski, J. T.; Mokrosz, J. L.; Bartoń, H. J.; Palu-chowska, M. H. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1985**, *38*, 229.
- [1092] Speziale, A. J.; Smith, L. R.; Fedder, J. E. *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 4306.
- [1093] Kühnau, D.; Thomsen, I.; Jørgensen, K. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 1167.
- [1094] For reviews, see Larson, H. O. in Feuer. *The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups*, pt. 1; Wiley: NY, **1969**, p. 325; Kornblum, N. *Org. React.*, **1962**, *12*, 101.
- [1095] For reviews, see Scriven, E. F. V.; Turnbull, K. *Chem. Rev.*, **1988**, *88*, 297; Biffin, M. E. C.; Müller, J.; Paul, D. B. in Patai. *The Chemistry of the Azido Group*; Wiley: NY, **1971**, p. 57; Alvarez, S. G.; Alvarez, M. T. *Synthesis*, **1997**, 413.
- [1096] See Reeves, W. P.; Bahr, M. L. *Synthesis*, **1979**, 823; Nakajima, Y.; Oda, J.; Inouye, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 3107; Marti, M. J.; Rico, I.; Ader, J. C.; de Saignac, A.; Lattes, A. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 1245.
- [1097] Priebe, H. *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **1984**, *38*, 895.
- [1098] Varma, R. S.; Naicker, K. P. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2915.
- [1099] See, for example, Hojo, K.; Kobayashi, S.; Soai, K.; Ikeda, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.*, **1977**, 635; Murahashi, T.; Tanigawa, Y.; Imada, Y.; Taniguchi, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 227.
- [1100] See, for example, Viaud, M. C.; Rollin, P. *Synthesis*, **1990**, 130.
- [1101] Scriven, E. F. V.; Turnbull, K. *Ref.* 1095, p. 306.
- [1102] Murahashi, S.; Taniguchi, Y.; Imada, Y.; Tanigawa, Y. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 3292.
- [1103] Sarangi, C.; Das, N. B.; Nanda, B.; Nayak, A.; Sharma, R. P. *J. Chem. Res. (S)*, **1997**, 378.
- [1104] Fujiwara, M.; Tanaka, M.; Baba, A.; Ando, H.; Souma, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 4849.
- [1105] Van de Weghe, P.; Collin, J. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 1649.
- [1106] Youn, Y. S.; Cho, I. S.; Chung, B. Y. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 4337.
- [1107] See, for example, Itah, Y.; Sasson, Y.; Shahak, I.; Tsaroom, S.; Blum, J. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 4271. For the mechanism of the conversion to aziridines, see Pöchlauer, P.; Müller, E. P.; Peringer, P. *Helv. Chim. Acta*, **1984**, *67*, 1238.
- [1108] Lohray, B. B.; Gao, Y.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 2623.
- [1109] Guy, A.; Lemor, A.; Doussot, J.; Lemaire, M. *Synthesis*, **1988**, 900.
- [1110] Miller, J. A. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2959. See also Koziara, A.; Zwierzak, A. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 6513.
- [1111] Balderman, D.; Kalir, A. *Synthesis*, **1978**, 24.
- [1112] Hassner, A.; Fibiger, R.; Andisik, D. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 4237.
- [1113] See, for example, Adam, G.; Andrieux, J.; Plat, M. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 399.
- [1114] For a review of acyl azides, see Lwowski, W. in Patai, *Ref.* 1095, p. 503.
- [1115] Rawal, V. H.; Zhong, H. M. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 4947.
- [1116] Affandi, H.; Bayquen, A. V.; Read, R. W. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 2729.
- [1117] Elmorsy, S. S. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 1341.
- [1118] Lee, J. G.; Kwak, K. H. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 3165.
- [1119] Manimaran, T.; Wolford, L. T.; Boyer, J. H. *J. Chem. Res. (S)*, **1989**, 331.
- [1120] Argabright, P. A.; Rider, H. D.; Sieck, R. *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 3317; Effenberger, F.; Drauz, K.; Forster, S.; Müller, W. *Chem. Ber.*, **1981**, *114*, 173.
- [1121] For reviews of acyl isocyanates, see Tsuge, O. in Patai, *Ref.* 654, pt. 1, p. 445; Nuridzhanyan, K. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1970**, *39*, 130; Lozinskii, M. O.; Pel'kis, P. S. *Russ. Chem. Rev.*, **1968**, *37*, 363.
- [1122] For reviews, see Yandovskii, V. N.; Gidaspov, B. V.; Tselinskii, I. V. *Russ. Chem. Rev.*, **1980**, *49*, 237; Moss, R. A. *Acc. Chem. Res.*, **1974**, *7*, 421.
- [1123] For a review of the formation of carbon-halogen bonds, see Hudlicky, M.; Hudlicky, T. in Patai; Rappoport, *Ref.* 99, pt. 2, p. 1021.
- [1124] For a list of reagents for alkyl halide interconversion, see *Ref.* 568, p. 337.
- [1125] Miller, J. A.; Nunn, M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1976**, 416.
- [1126] Takagi, K.; Hayama, N.; Inokawa, S. *Chem. Lett.*, **1978**, 1435.
- [1127] Suzuki, H.; Aihara, M.; Yamamoto, H.; Takamoto, Y.; Ogawa, T. *Synthesis*, **1988**, 236.
- [1128] For reviews of the introduction of fluorine into organic compounds, see Mann, J. *Chem. Soc. Rev.*, **1987**, *16*, 381; Rozen, S.; Filler, R. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 1111; Hudlicky, M. *Ref.* 491, p. 24; Sheppard, W. A.; Sharts, C. M., *Ref.* 491, pp. 52, 409.
- [1129] For reviews of the use of halogen exchange to prepare alkyl fluorides, see Sharts, C. M.; Sheppard, W. A. *Org. React.*, **1974**, *21*, 125; Hudlicky, M. *Ref.* 491, p. 91.
- [1130] Giudicelli, M. B.; Picq, D.; Veyron, B. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 6527.
- [1131] For reviews, see Starks, C. M.; Liotta, C. *Ref.* 437, p. 112; Weber, W. P.; Gokel, G. W. *Phase Transfer Catalysis in Organic Synthesis*. *Ref.* 437, p. 117. See also Clark, J. H.; Mac-quarrie, D. J. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 111; Bram, G.; Loupy, A.; Pigeon, P. *Synth. Commun.*, **1988**, *18*, 1661.
- [1132] Willy, W. E.; McKean, D. R.; Garcia, B. A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1976**, *49*, 1989. See also Babler, J. H.; Spina, K. P. *Synth. Commun.*, **1984**, *14*, 1313.
- [1133] Loupy, A.; Pardo, C. *Synth. Commun.*, **1988**, *18*, 1275.
- [1134] Bidd, I.; Whiting, M. C. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 5949.

- [1135] Peyrat, J.-F.; Figadère, B.; Cavé, A. *Synth. Commun.*, **1996**, *26*, 4563.
- [1136] Yoon, K. B.; Kochi, J. K. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 3028.
- [1137] Svetlakov, N. V.; Moisek, I. E.; Averko-Antonovich, I. G. *J. Org. Chem. USSR*, **1969**, *5*, 971.
- [1138] Bartley, J. P.; Carman, R. M.; Russell-Maynard, J. K. L. *Aust. J. Chem.*, **1985**, *38*, 1879.
- [1139] Namavari, M.; Satyamurthy, N.; Phelps, M. E.; Barrio, J. R. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 4973.
- [1140] For a list of reagents, with references, see Ref. 568, p. 360.
- [1141] Stephenson, B.; Solladié, G.; Mosher, H. S. Ref. 268.
- [1142] Stork, G.; Grieco, P. A.; Gregson, M. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 1393.
- [1143] For a list of reagents, with references, see Ref. 568, p. 353.
- [1144] For a review of thionyl chloride SOCl_2 , see Pizey, J. S. Ref. 665, vol. 1, 1974, p. 321. See Mohanzadeh, F.; Momeni, A. R. *Org. Prep. Proceed. Int.*, **1996**, *28*, 492 for the use of SOCl_2 on silica gel.
- [1145] For a review, see Brown, G. W. in Patai, Ref. 641, pt. 1, p. 595.
- [1146] Mas, J.-M.; Metivier, P. *Synth. Commun.*, **1992**, *22*, 2187.
- [1147] Jones, R.; Pattison, J. B. *J. Chem. Soc. C*, **1969**, 1046.
- [1148] Phase-transfer catalysts have been used instead of ZnCl_2 ; Landini, D.; Montanari, F.; Rolla, F. *Synthesis*, **1974**, 37.
- [1149] Fuchs, R.; Cole, L. L. *Can. J. Chem.*, **1975**, *53*, 3620.
- [1150] Joseph, R.; Pallan, P. S.; Sudalai, A.; Ravindranathan, T. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 609.
- [1151] Kad, G. L.; Singh, V.; Kaur, K. P.; Singh, J. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 1079.
- [1152] Kad, G. L.; Kaur, J.; Bansal, P.; Singh, J. *J. Chem. Res. (S)*, **1996**, 188.
- [1153] Cason, J.; Correia, J. S. *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 3645.
- [1154] Dakka, G.; Sasson, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 1223.
- [1155] Pelletier, J. D.; Poirier, D. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 1051.
- [1156] For an exception, see Hanack, M.; Eggensperger, H.; Hähle, R. *Liebigs Ann. Chem.*, **1962**, 652, 96; See also Poltanskii, S. F.; Ivanyk, G. D.; Sarancha, V. N.; Shevchuk, V. U. *J. Org. Chem. USSR*, **1974**, *10*, 697.
- [1157] For a review of this reagent, see Hudlicky, M. *Org. React.*, **1988**, *35*, 513.
- [1158] Middleton, W. J. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 574.
- [1159] For reviews, see Wang, C. J. *Org. React.*, **1985**, *34*, 319; Kollonitsch, J. *Isr. J. Chem.*, **1978**, *17*, 53; Boswell Jr., G. A.; Ripka, W. C.; Scribner, R. M.; Tullock, C. W. *Org. React.*, **1974**, *21*, 1.
- [1160] Olah, G. A.; Nojima, M.; Kerekes, I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 925.
- [1161] Shimizu, M.; Nakahara, Y.; Yoshioka, H. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 4207. For another method, see Olah, G. A.; Li, X. *Synlett*, **1990**, 267.
- [1162] Olah, G. A.; Welch, J.; Vankar, Y. D.; Nojima, M.; Kerekes, I.; Olah, J. A. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 3872; Alverne, G.; Lacombe, S.; Laurent, A.; Rousset, C. *J. Chem. Res. (S)*, **1983**, 246.
- [1163] Matveeva, E. D.; Yalovskaya, A. I.; Cherepanov, I. A.; Kurts, A. L.; Bundel', Yu. G. *J. Org. Chem. USSR*, **1989**, *25*, 587.
- [1164] For some other reagents, not listed here, see Echigo, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.*, **1978**, 465; Barton, D. H. R.; Stick, R. V.; Subramanian, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1976**, 2112; Savell'yanov, V. P.; Nazarov, V. N.; Savell'yanova, R. T.; Suchkov, V. V. *J. Org. Chem. USSR*, **1977**, *13*, 604; Jung, M. E.; Hatfield, G. L. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 4483; Sevrin, M.; Krief, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 656; Olah, G. A.; Gupta, B. G. B.; Malhotra, R.; Narang, S. C. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 1638; Hanessian, S.; Leblanc, Y.; Lavalée, P. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 4411; Cristol, S. J.; Seapy, D. G. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 132; Richter, R.; Tucker, B. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 2625; Imamoto, T.; Matsumoto, T.; Kusumoto, T.; Yokoyama, M. *Synthesis*, **1983**, 460; Olah, G. A.; Husain, A.; Singh, B. P.; Mehrotra, A. K. Ref. 572; Tota, S. D.; Doi, J. T. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4999; Camps, F.; Gasol, V.; Guerrero, A. *Synthesis*, **1987**, 511; Schmidt, S. P.; Brooks, D. W. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 767; Collingwood, S. P.; Davies, A. P.; Golding, B. T. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 4445; Kozikowski, A. P.; Lee, J. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 3053; Classon, B.; Liu, Z.; Samuelsson, B. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 6126; Munyemana, F.; Frisue, H.; Hesbain, A.; Devos, A.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 3077; Ernst, B.; Winkler, T. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 3081.
- [1165] Rydon, H. N. *Org. Synth. W*, **1930**, 830.
- [1166] Wiley, G. A.; Hershkovitz, R. L.; Rein, B. M.; Chung, B. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 964; Wiley, G. A.; Rein, B. M.; Hershkovitz, R. L. *Tetrahedron Lett.*, **1964**, 2509; Schaefer, J. P.; Weinberg, D. S. *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 2635; Kaplan, L. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 3454; Weiss, R. G.; Snyder, E. I. *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 403; Garegg, P. J.; Johansson, B.; Samuelsson, B. *Synthesis*, **1984**, 168; Sandri, J.; Viala, J. *Synth. Commun.*, **1992**, *22*, 2945.
- [1167] For reviews of reactions with these reagents, see Castro, B. R. *Org. React.*, **1983**, *29*, 1; Mackie, R. K. in *Cadogan Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis*; Academic Press: NY, **1979**, p. 433.
- [1168] Labrouillère, M.; LeRoux, C.; Ouissaid, A.; Gaspard-loughmane, H.; Dubac, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1995**, 132, 522.
- [1169] Snyder, D. C. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 2638.
- [1170] Furuikawa, N.; Inoue, T.; Aida, T.; Oae, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 212.
- [1171] For a review, see Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1975**, *14*, 801. For a general review of this and related reagents, see Appel, R.; Halstenberg, M. in *Cadogan*, Ref. 1167, p. 387. For a discussion of the mechanism, see Slagle, J. D.; Huang, T. T.; Franzus, B. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 3526.
- [1172] Katritzky, A. R.; Nowak-Wydra, B.; Marson, C. M. *Chem. Scr.*, **1987**, *27*, 477; Wagner, A.; Heitz, M.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 557. Also see Léonel, E.; Paugam, J. P.; Nédélec, J. Y. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 7061.
- [1173] For a review of the conversion of allylic alcohols to allylic halides, see Magid, R. M. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 1901. See pp. 1924-1926.
- [1174] Snyder, E. I. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 1466; Axelrod, E. H.; Milne, G. M.; van Tamelen, E. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *92*, 2139.
- [1175] Hrubiec, R. T.; Smith, M. B. *Synth. Commun.*, **1983**, *13*, 593.
- [1176] Corey, E. J.; Kim, C. U.; Takeda, M. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 4339.
- [1177] Vankar, Y. D.; Rao, C. T. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 2717; Mandal, A. K.; Mahajan, S. W. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 3863.
- [1178] Sarmah, P.; Barua, N. C. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 3569.
- [1179] Schreiner, P. R.; Schleyer, P. v. R.; Hill, R. K. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 2822.
- [1180] For reviews of ether cleavage in general, see Bhatt, M. V.; Kulkarni, S. U. *Synthesis*, **1983**, 249; Ref. 360. For a review of cleavage of aryl alkyl ethers, see Tiecco, M. Ref. 865.
- [1181] Cleavage with HCl has been accomplished in the presence of surfactants; Jursić, B. *J. Chem. Res. (S)*, **1989**, 284.
- [1182] Landini, D.; Montanari, F.; Rolla, F. *Synthesis*, **1978**, 771.
- [1183] Mimero, P.; Saluzzo, C.; Amouroux, R. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 1553.
- [1184] Guindon, Y.; Yoakim, C.; Morton, H. E. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 2969; Guindon, Y.; Bernstein, M. A.; Anderson, P. C. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 2225; Guindon, Y.; Therien, M.; Girard, Y.; Yoakim, C. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 1680.
- [1185] Manson, D. L.; Musgrave, O. C. *J. Chem. Soc.*, **1963**, 1011; McOmie, J. F. W.; Watts, M. L.; West, D. E. *Tetrahedron*, **1968**, *24*, 2289; Egly, J.; Pousse, A.; Brini, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1972**, 1357; Press, J. B. *Synth. Commun.*, **1979**, *9*, 407; Niwa, H.; Hida, T.; Yamada, K. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 4239.
- [1186] For a review, see Johnson, F. in *Olah Friedel-Crafts and Related Reactions*, vol. 4; Wiley: NY, **1965**, p. 1.
- [1187] Vankar, Y. D.; Rao, C. T. *J. Chem. Res. (S)*, **1985**, 232. See also Mandal, A. K.; Soni, N. R.; Ratnam, K. R. *Synthesis*, **1985**, 274.
- [1188] For a review of this reagent, see Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Krishnamurti, R. *Adv. Silicon Chem.*, **1991**, *1*, 1.
- [1189] Jung, M. E.; Lyster, M. A. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 3761; *Org. Synth.*, **1977**, *53*, 353.
- [1190] Morita, T.; Okamoto, Y.; Sakurai, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 874; Olah, G. A.; Narang, S. C.; Gupta, B. G. B.; Malhotra, R. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 1247; Amouroux, R.; Jatezak, M.; Chastrette, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1987**, 505.
- [1191] Harrison, I. T. *Chem. Commun.*, **1969**, 616.

- [1192] Anderson Jr., A. G.; Freenor, F. J. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 626.
- [1193] Aizpurua, J. M.; Cossio, F. P.; Palomo, C. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 4941.
- [1194] Mattes, H.; Benezra, C. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 1697.
- [1195] Kim, S.; Park, J. H. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 3111.
- [1196] See Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 6190.
- [1197] For a review of reactions HF with epoxides, see Sharts, C. M.; Sheppard, W. A. Ref. 1128. For a related review, see Yoneda, N. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 5329.
- [1198] Shahak, I.; Manor, S.; Bergmann, E. D. *J. Chem. Soc. C*, **1968**, 2129.
- [1199] Olah, G. A.; Meidar, D. *Isr. J. Chem.*, **1978**, *17*, 148.
- [1200] Shimizu, M.; Yoshioka, H. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 4101. For other methods, see Muehlbacher, M.; Poulter, C. D. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 1026; Ichihara, J.; Hanafusa, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 1848.
- [1201] Einhorn, C.; Luche, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 1368; Ciaccio, J. A.; Address, K. J.; Bell, T. W. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 3697; Spawn, C.; Drtina, G. J.; Wiemer, D. F. *Synthesis*, **1986**, 315. For reviews see Bonini, C.; Righi, G. *Synthesis*, **1994**, 225; Chini, M.; Crotti, P.; Gardelli, C.; Macchia, F. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 3805.
- [1202] Palumbo, G.; Ferreri, C.; Caputo, R. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 1307.
- [1203] Sarangi, C.; Das, N. B.; Nanda, B.; Nayak, A.; Sharma, R. P. *J. Chem. Res. (S)*, **1997**, 180.
- [1204] Bonini, C.; Giuliano, C.; Righi, G.; Rossi, L. *Synth. Commun.*, **1992**, *22*, 1863.
- [1205] Shimizu, M.; Yoshida, A.; Fujisawa, T. *Synlett*, **1992**, 204.
- [1206] Denmark, S. E.; Barsanti, P. A.; Wong, K.-T.; Stavenger, R. J. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2428.
- [1207] Garrett, C. E.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 4534.
- [1208] Kotsuki, H.; Shimanouchi, T. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 1845.
- [1209] Campbell, J. R.; Jones, J. K. N.; Wolfe, S. *Can. J. Chem.*, **1966**, *44*, 2339.
- [1210] Isaccs, N. S.; Kirkpatrick, D. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 3869.
- [1211] Srebnik, M.; Joshi, N. N.; Brown, H. C. *Isr. J. Chem.*, **1989**, *29*, 229.
- [1212] Belsner, K.; Hoffmann, H. M. R. *Synthesis*, **1982**, 239. See also Roloff, A. *Chimia*, **1985**, *39*, 392; Iqbal, J.; Khan, M. A.; Srivastava, R. R. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 4985.
- [1213] Taniguchi, Y.; Tanaka, S.; Kitamura, T.; Fujiwara, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 4559.
- [1214] Qian, C.; Zhu, D. *Synth. Commun.*, **1994**, *24*, 2203.
- [1215] Kameyama, A.; Kiyota, M.; Nishikubo, T. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 4571.
- [1216] Righi, G.; D'Achille, R.; Bonini, C. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 6893.
- [1217] Taschner, E.; Liberek, B. *Racc. Chem.*, **1956**, *30*, 323 [*Chem. Abstr.*, **1957**, *51*, 1039]. For a review, see Ref. 387.
- [1218] Elsing, F.; Schreiber, J.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta*, **1960**, *43*, 113.
- [1219] Olah, G. A.; Narang, S. C.; Gupta, B. G. B.; Malhotra, R. Ref. 1190. See also Kolb, M.; Barth, J. *Synth. Commun.*, **1981**, *11*, 763.
- [1220] Olah, G. A.; Welch, J. *Synthesis*, **1974**, 896; Olah, G. A.; Welch, J.; Vankar, Y. D.; Nojima, M.; Kerekes, I.; Olah, J. A. Ref. 1162.
- [1221] Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Chao, Y. L. *Helv. Chim. Acta*, **1981**, *64*, 2528; Faustini, F.; De Munary, S.; Panzeri, A.; Villa, V.; Gandolfi, C. A. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 4533; Barber, J.; Keck, R.; Rétey, J. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 1549.
- [1222] Olah, G. A.; Shih, J.; Prakash, G. K. S. *Helv. Chim. Acta*, **1983**, *66*, 1028.
- [1223] For another method, see Lorenzo, A.; Molina, P.; Vilaplana, M. *J. Synthesis*, **1980**, 853.
- [1224] Collazo, L. R.; Guziac Jr., F. S.; Hu, W.-X.; Pankayatselvan, R. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 7911.
- [1225] Doyle, M. P.; Bosch, R. J.; Seites, P. G. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 4120.
- [1226] Katritzky, A. R.; Chermprapai, A.; Patel, R. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1980**, 2901.
- [1227] Chambers, R. A.; Pearson, D. E. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 3144.
- [1228] Hobson, J. D.; McCluskey, J. G. *J. Chem. Soc. C*, **1967**, 2015. For a review, see Cooley, J. H.; Evain, E. *J. Synthesis*, **1989**, 1.
- [1229] Olofson, R. A.; Martz, J. T.; Senet, J.; Piteau, M.; Malroot, T. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 2081; Olofson, R. A.; Abbott, D. E. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 2795. See also Campbell, A. L.; Pilipauskas, D. R.; Khanna, I. K.; Rhodes, R. A. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 2331.
- [1230] For examples, see Ko, E. C. F.; Lefek, K. T. *Can. J. Chem.*, **1970**, *48*, 1865; **1971**, *49*, 129; Deady, L. W.; Korytsky, O. L. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 451.
- [1231] For a review, see Cooley, J. H.; Evain, E. *J. Ref. 1228*.
- [1232] For a detailed discussion of the scope of the reaction and of the ease of cleavage of different groups, see Hageman, H. A. *Org. React.*, **1953**, p. 205.
- [1233] Fodor, G.; Abidi, S. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 1369; Fodor, G.; Abidi, S.; Carpenter, T. C. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1507. See also Paukstelis, J. V.; Kim, M. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1494.
- [1234] For a review of counterattack reagents, see Hwu, J. R.; Gilbert, B. A. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 1233.
- [1235] For a review, see Ansell, M. F. in Patai, Ref. 559, p. 35.
- [1236] Carboxylic acids and some of their derivatives react with diiodosilane (SiH₂I₂) to give good yields of acyl iodides: Keinan, E.; Sahai, M. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3922.
- [1237] Bains, S.; Green, J.; Tan, L. C.; Pagni, R. M.; Kabalka, G. W. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 7475.
- [1238] For a list of reagents, with references, see Ref. 568, p. 963.
- [1239] Lee, J. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 3440. For other methods of preparing acyl chlorides, see Venkataraman, K.; Wagie, D. R. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 3037; Devos, A.; Remion, J.; Frisque-Hesbain, A.; Colens, A.; Ghosez, L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 1180.
- [1240] Olah, G. A.; Nojima, M.; Kerekes, I. *Synthesis*, **1973**, 487. For other methods of preparing acyl fluorides, see Mukaiyama, T.; Tanaka, T. *Chem. Lett.*, **1976**, 303; Ishikawa, N.; Sasaki, S. *Chem. Lett.*, **1976**, 1407.
- [1241] For lists of reagents converting acid derivatives to acyl halides, see Ref. 568, pp. 977, 980, 985.
- [1242] Olah, G. A.; Kuhn, S. J. *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 237.
- [1243] Olah, G. A.; Kuhn, S. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 2380.
- [1244] Emsley, J.; Gold, V.; Hibbert, F.; Szeto, W. T. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1988**, 923.
- [1245] Markovski, L. N.; Pashinnik, V. E. *Synthesis*, **1975**, 801.
- [1246] Burton, D. J.; Koppes, W. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 425; *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 3026; Anderson Jr., A. G.; Kono, D. H. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 5121.
- [1247] For methods of converting acyl chlorides to bromides or iodides, see Schmidt, A. H.; Russ, M.; Grosse, D. *Synthesis*, **1981**, 216; Hoffmann, H. M. R.; Haase, K. *Synthesis*, **1981**, 715.
- [1248] For reviews, see Hudlicky, M. *Reductions in Organic Chemistry*; Ellis Horwood: Chichester, **1984**, p. 62, 181; Pinder, A. R. *Synthesis*, **1980**, 425. For a list of reagents, see Ref. 568, p. 18.
- [1249] For a review of LiAlH₄, see Pizey, J. S. Ref. 665, vol. 1, 1974, p. 101. For monographs on complex metal hydrides, see Seyden-Penne, J. *Reductions by the Aluminio- and Borohydrides*; VCH: NY, **1991**; Hajos, A. *Complex Hydrides*; Elsevier: NY, **1979**.
- [1250] Jefford, C. W.; Kirkpatrick, D.; Delay, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 8905; Krishna-murthy, S.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 276.
- [1251] Krishnamurthy, S.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 849; **1983**, *48*, 3085.
- [1252] Masamune, S.; Rossy, P. A.; Bates, G. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 6452; Masamune, S.; Bates, G. S.; Georgiou, P. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 3686.
- [1253] Bell, H. M.; Vanderslice, C. W.; Spehar, A. *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 3923; Hutchins, R. O.; Hoke, D.; Keogh, J.; Koharski, D. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 3495; Vol'pin, M. E.; Dvolaitzky, M.; Levin, I. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1970**, 1526; Hutchins, R. O.; Kandasamy, D.; Dux III, F.; Maryanoff, C. A.; Rotstein, D.; Goldsmith, B.; Burgoyne, W.; Cistone, F.; Dalessandro, J.; Puglis, J. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2259.
- [1254] Hutchins, R. O.; Bertsch, R. J.; Hoke, D. *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 1568.

- [1255] For the use of NaBH₄ under phase-transfer conditions, see Bergbreiter, D. E.; Blanton, J. R. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 472.
- [1256] Yoon, N. M.; Lee, H. J.; Ahn, J. H.; Choi, J. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 4687.
- [1257] For some other reducing agents, not mentioned here, see Akiba, K.; Shimizu, A.; Ohnari, H.; Ohkata, K. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 3211; Kim, S.; Yi, K. Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1985**, *58*, 789; Cole, S. J.; Kirwan, J. N.; Roberts, B. P.; Willis, C. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, 103; and Ref. 1248.
- [1258] Lesage, M.; Chatgililoglu, C.; Griller, D. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 2733. See also Ballestri, M.; Chatgililoglu, C.; Clark, K. B.; Griller, D.; Giese, B.; Kopping, B. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 678.
- [1259] See Curran, D. P.; Fevig, T. L.; Jasperse, C. P.; Totleben, M. J. *Synlett*, **1992**, 943 for a review of mechanisms related to SmI₂ reduction of halides. Inanaga, J.; Ishikawa, M.; Yamaguchi, M. *Chem. Lett.*, **1987**, 1485. See also Molander, G. A.; Hahn, G. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 1135. For reviews of SmI₂, see Soderquist, J. A. *Aldrichimica Acta*, **1991**, *24*, 15; Kagan, H. B. *New J. Chem.*, **1990**, *14*, 453. See Ogawa, A.; Ohya, S.; Hirao, T. *Chem. Lett.*, **1997**, 275 for reduction with SmI₂/hv.
- [1260] Doyle, M. P.; McOsker, C. C.; West, C. T. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 1393; Parnes, Z. N.; Romanova, V. S.; Vol'pin, M. E. *J. Org. Chem. USSR*, **1988**, *24*, 254.
- [1261] Hirao, T.; Kohno, S.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1983**, *56*, 1881.
- [1262] Downie, I. M.; Lee, J. B. *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 4951.
- [1263] For reviews, see Freidlina, R. Kh.; Gasanov, R. G.; Kuz'mina, N. A.; Chukovskaya, E. Ts. *Russ. Chem. Rev.*, **1985**, *54*, 662; Chukovskaya, E. Ts.; Freidlina, R. Kh.; Kuz'mina, N. A. *Synthesis*, **1983**, 773.
- [1264] Seyferth, D.; Yamaazaki, H.; Alleston, D. L. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 703.
- [1265] For reviews of organotin hydrides, see Neumann, W. P. *Synthesis*, **1987**, 665; Kuivila, H. G. *Synthesis*, **1970**, 499. *Acc. Chem. Res.*, **1968**, *1*, 299. Tributyltin hydride also reduces vinyl halides in the presence of a palladium catalyst. See Uenishi, J.; Kawahama, R.; Shiga, Y.; Yonemitsu, O.; Tsujii, J. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 8759.
- [1266] See, for example Chukovskaya, E. C.; Freidlina, R. Kh.; Kuz'mina, N. A. Ref. 1263.
- [1267] Light, J.; Breslow, R. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 2957.
- [1268] For a discussion, see Rylander, P. N. *Hydrogenation Methods*; Academic Press: NY, **1985**.
- [1269] For reviews, see Fry, A. J. *Synthetic Organic Electrochemistry*, 2nd ed.; Wiley: NY, **1989**, p. 136; Feoktistov, L. G. in Baizer; *Lund Organic Electrochemistry*; Marcel Dekker: NY, **1983**, p. 259.
- [1270] For example, see Bruck, P.; Thompson, D.; Winstein, S. *Chem. Ind. (London)*, **1960**, 405; Gassman, P. G.; Pape, P. G. *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 160; Fieser, L. F.; Sachs, D. H. *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 1113; Nazar, M. Z. *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 1737; Berkowitz, D. B. *Synthesis*, **1990**, 649.
- [1271] For example, see Gassman, P. G.; Aue, D. H.; Patton, D. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 7271; Gassman, P. G.; Marshall, J. L. *Org. Synth. V*, 424.
- [1272] For examples, see Crandall, J. K.; Keyton, D. J.; Kohne, J. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 3655; Claesson, A.; Olsson, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 7302.
- [1273] For a review of reductive dehalogenation of polyhalo ketones, see Noyori, R.; Hayakawa, Y. *Org. React.*, **1983**, *29*, 163.
- [1274] Dhuru, S. P.; Padiya, K. J.; Salunkhe, M. M. *J. Chem. Res. (S)*, **1998**, 56.
- [1275] Penso, M.; Mottadelli, S.; Albanese, D. *Synth. Commun.*, **1993**, *23*, 1385.
- [1276] Ren, P.; Hin, Q. -H.; Yao, Z. -P. *Synth. Commun.*, **1997**, 27, 2577.
- [1277] Gemal, A. L.; Luche, J. L. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 3195. See also Olah, G. A.; Arvanaghi, M.; Vankar, Y. D. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 3531; Ho, T. *Synth. Commun.*, **1981**, *11*, 101; Ono, A.; Kamimura, J.; Suzuki, N. *Synthesis*, **1987**, 406.
- [1278] Oriyama, T.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.*, **1984**, 2069.
- [1279] Kim, S.; Ko, J. S. *Synth. Commun.*, **1985**, *15*, 603.
- [1280] Toi, H.; Yamamoto, Y.; Sonoda, A.; Murahashi, S. *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 2261.
- [1281] Hutchins, R. O.; Kandasamy, D.; Maryanoff, C. A.; Masilamani, D.; Maryanoff, B. E. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 82.
- [1282] Fluorides can also be reduced by a solution of K and dicyclohexano-18-Crown-6 in toluene or diglyme: Ohsawa, T.; Takagaki, T.; Haneda, A.; Oishi, T. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 2583. See also Brandänge, S.; Dahlman, O.; Ölund, J. *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **1983**, *37*, 141.
- [1283] Appleton, R. A.; Faillie, J. C.; McCrindle, R. *Chem. Commun.*, **1967**, 690; Kraus, W.; Chassin, C. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 1443.
- [1284] Singh, P. R.; Khurana, J. M.; Nigam, A. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 2901; Srivastava, S.; le Noble, W. J. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 4871; Ashby, E. C.; Pham, T. N. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 3598; Hatem, J.; Meslem, J. M.; Waegell, B. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 3723; Ashby, E. C.; Deshpande, A. K. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 3798; Ashby, E. C.; Welder, C. Doctorovich, F. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 7235. See, however, Hirabe, T.; Takagi, M.; Muraoka, K.; Nojima, M.; Kusabayashi, S. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 1797; Park, S.; Chung, S.; Newcomb, M. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 3275.
- [1285] Chung, S. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 3513.
- [1286] McKinney, M. A.; Anderson, S. W.; Keyes, M.; Schmidt, R. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 3443; Hatem, J.; Waegell, B. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 2789.
- [1287] Bell, H. M.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 1473.
- [1288] Matsumura, S.; Tokura, N. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 363.
- [1289] Jacobus, J. *Chem. Commun.*, **1970**, 338; Ref. 1254.
- [1290] For an exception, see Carey, F. A.; Trampler, H. S. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 1645.
- [1291] Menapace, L. W.; Kuivila, H. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 3047; Tanner, D. D.; Singh, H. K. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 5182.
- [1292] Bryce, -Smith, D.; Wakefield, B. J.; Blues, E. T. *Proc. Chem. Soc.*, **1963**, 219.
- [1293] For a list of substrate types and reagents, with references, see Ref. 568, p. 28.
- [1294] For examples, see Rapoport, H.; Bonner, R. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 2872; Eschenmoser, A.; Frey, A. *Helv. Chim. Acta*, **1952**, *35*, 1660; Dimitriadis, E.; Massy Westropp, R. A. *Aust. J. Chem.*, **1982**, *35*, 1895.
- [1295] Hutchins, R. O.; Hoke, D.; Keogh, J.; Koharski, D. Ref. 1253.
- [1296] Janssen, C. G. M.; Hendriks, A. H. M.; Godefroi, E. F. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1984**, *103*, 220.
- [1297] Ueno, Y.; Tanaka, C.; Okawara, M. *Chem. Lett.*, **1983**, 795.
- [1298] Krishnamurthy, S. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 2550.
- [1299] Ollivier, J.; Piras, P. P.; Stolle, A.; Aufranc, P.; de Meijere, A.; Salaün, J. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 3307.
- [1300] For a review, see Müller, P. in Patat. *The Chemistry of Functional Groups, Supplement E*, pt. 1; Wiley: NY, **1980**, p. 515.
- [1301] For reviews, see Rylander, P. N. Ref. 1268, p. 157, *Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals*; Academic Press: NY, **1967**, p. 449. For a review of the stereochemistry of hydrogenolysis, see Klabunovskii, E. I. *Russ. Chem. Rev.*, **1966**, *35*, 546.
- [1302] Blackwell, J.; Hickinbottom, W. J. *J. Chem. Soc.*, **1961**, 1405; Avendano, C.; de Diego, C.; Elguero, J. *Monatsh. Chem.*, **1990**, *121*, 649.
- [1303] For a review, see Gribble, G. W.; Nutaitis, C. F. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1985**, *17*, 317. Also see Nutaitis, C. F.; Bernardo, J. E. *Synth. Commun.*, **1990**, *20*, 487.
- [1304] For a list of reagents, with references, see Ref. 568, p. 27.
- [1305] Myers, A. G.; Movassaghi, M.; Zheng, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 8572.
- [1306] Maeda, H.; Maki, T.; Eguchi, K.; Koide, T.; Ohmori, H. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 4129.
- [1307] Sakai, T.; Miyata, K.; Utaka, M.; Takeda, A. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 3817.
- [1308] Orfanopoulos, M.; Smonou, I. *Synth. Commun.*, **1988**, *18*, 833; Smonou, I.; Orfanopoulos, M. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 5793. See Wustrow, D. J.; Smith III, W. J.; Wise, L. D. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 61 for reduction with Et₃SiH/LiClO₄.
- [1309] Kusuda, K.; Inanaga, J.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 2945.
- [1310] Krafft, M. E.; Crooks III, W. J. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 432. For another catalyst, see Parnes, Z. N.; Shaapuni, D. Kh.; Kalinkin, M. I.; Kursanov, D. N. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1974**, *23*, 1592.
- [1311] For discussion, see Elphimoff-Felkin, I.; Sarda, P. *Org. Synth. V*, 769; *Tetrahedron*, **1977**, *33*, 511. For another reagent, see Lee, J.; Alper, H. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 4101.

- [1312] Nicholas, K. M.; Siegel, J. J. *Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 4999.
- [1313] Leone-Bay, A. J. *Org. Chem.*, **1986**, *51*, 2378.
- [1314] Ho, T. L.; Wong, C. M. *Synthesis*, **1975**, 161.
- [1315] Ho, T. L. *Synth. Commun.*, **1979**, *9*, 665.
- [1316] Corey, E. J.; Achiwa, K. J. *Org. Chem.*, **1969**, *34*, 3667.
- [1317] Morita, T.; Okamoto, Y.; Sakurai, H. *Synthesis*, **1981**, 32.
- [1318] For discussions of the mechanisms of the hydrogenolysis of benzyl alcohols, see Khan, A. M.; McQuillin, F. J.; Jardine, I. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 2649; *J. Chem. Soc. C*, **1967**, 136; Garbisch, Jr., E. W.; Schreuder, L.; Frankel, J. J. *Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 4233; Mitsui, S.; Imaizumi, S.; Esashi, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1970**, *43*, 2143.
- [1319] Mitsui, S.; Kudo, Y.; Kobayashi, M. *Tetrahedron*, **1969**, *25*, 1921; Mitsui, S.; Imaizumi, S.; Esashi, Y. Ref. 1318.
- [1320] Barton, D. H. R.; Jaszberenyi, J. Cs.; Tang, D. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3381.
- [1321] Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1975**, 1574; Robins, M. J.; Wilson, J. S.; Hansske, F. J. *Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 4059.
- [1322] Jang, D. O.; Cho, D. H.; Kim, J. *Synth. Commun.*, **1998**, *28*, 3559. Also see Gimisis, T.; Ballestri, M.; Ferreri, C.; Chatgililoglu, C.; Boukherroub, R.; Manuel, G. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 3897; Crimmins, M. T.; Dudek, C. M.; Cheung, A. W. H. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 181.
- [1323] Jang, D. O.; Cho, D. H.; Barton, D. H. R. *Synlett*, **1998**, 39; Barton, D. H. R.; Parekh, S. I.; Tse, C.-L. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 2733.
- [1324] Barton, D. H. R.; Jang, D. O.; Jaszberenyi, J. Cs. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 2793.
- [1325] Barton, D. H. R.; Jang, D. O.; Jaszberenyi, J. Cs. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 7193.
- [1326] Lopez, R. M.; Hays, D. S.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 6949.
- [1327] Oba, M.; Nishiyama, K. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 10193.
- [1328] Sassaman, M. B. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 10835.
- [1329] Kang, H.-Y.; Hong, W. S.; Cho, Y. S.; Koh, H. Y. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 7661.
- [1330] Ranu, B. C.; Bhar, S. *Org. Prep. Proceed Int.*, **1996**, *28*, 371.
- [1331] Bailey, W. J.; Marktscheffel, F. J. *Org. Chem.*, **1960**, *25*, 1797.
- [1332] Krishnamurthy, S.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 3678.
- [1333] For a review of ether reduction, see Muller, P. Ref. 1300, p. 522.
- [1334] For a list of reagents, with references, see Ref. 568, p. 501.
- [1335] Tweedie, V. L.; Cuscurida, M. J. *Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 5463; Beugelmans, R.; Bourdet, S.; Bigot, A.; Zhu, J. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 4349; Tankguchi, T.; Ogasawara, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, *37*, 1136.
- [1336] Tweedie, V. L.; Barron, B. G. *J. Org. Chem.*, **1960**, *25*, 2023. See also Hutchins, R. O.; Learn, K. J. *Org. Chem.*, **1982**, *47*, 4380.
- [1337] Bouzide, A.; Sauvé, G. *Synlett*, **1997**, 1153; Thomas, R. M.; Mohan, G. H.; Iyengar, D. S. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 4721. Also see Olivero, S.; Dunach, E. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 6193.
- [1338] Majetic, G.; Zhang, Y.; Wheelless, K. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 8727.
- [1339] Lautens, M.; Chiu, P.; Ma, S.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 532.
- [1340] Mikami, K.; Yamaoka, M.; Yoshida, A. *Synlett*, **1998**, 607.
- [1341] For a review of reductions by metal hydride-Lewis acid combinations, see Rerick, M. N. in *Augustine Reduction*; Marcel Dekker: NY, **1968**, p. 1.
- [1342] Eliel, E. L.; Badding, V. G.; Rerick, M. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 2371.
- [1343] Ashby, E. C.; Prather, J. J. *Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 729; Diner, U. E.; Davis, H. A.; Brown, R. K. *Can. J. Chem.*, **1967**, *45*, 207.
- [1344] See, for example, Zakharkin, L. I.; Khorlina, I. M. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1959**, 2156; Takano, S.; Akiyama, M.; Sato, S.; Ogasawara, K. *Chem. Lett.*, **1983**, 1593.
- [1345] For lists of other reagents that accomplish this conversion, with references, see Tsunoda, T.; Suzuki, M.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4679; Kotsuki, H.; Ushio, Y.; Yoshimura, N.; Ochi, M. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 2594; Ref. 568, p. 463.
- [1346] Srikrishna, A.; Viswajanani, R. *Synlett*, **1995**, 95.
- [1347] For a list of reagents, with references, see Ref. 568, p. 505.
- [1348] See Healy, E. F.; Lewis, J. D.; Minniear, A. B. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 6647 for a discussion of the LiAlH₄ reduction of unsaturated cyclic epoxides.
- [1349] Laxmi, Y. R. S.; Iyengar, D. S. *Synth. Commun.*, **1997**, *27*, 1731 (addition of L-proline to this reaction leads to moderate asymmetric induction).
- [1350] Dragovich, P. S.; Prins, T. J.; Zhou, R. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 4922.
- [1351] Ranu, B. C.; Das, A. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1992**, 1881.
- [1352] Yadav, J. S.; Srinivas, D. *Chem. Lett.*, **1997**, 905; Yadav, J. S.; Shekharam, T.; Srinivas, D. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 7973.
- [1353] For a review of epoxide reduction with BH₃, see Cragg, G. M. L. *Organoboranes in Organic Synthesis*; Marcel Dekker: NY, **1973**, p. 345. See also Yamamoto, Y.; Toi, H.; Sonoda, A.; Murahashi, S. *J. Chem. Soc., Organ. Commun.*, **1976**, 672.
- [1354] Brown, H. C.; Ikegami, S.; Kawakami, J. H. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 3243.
- [1355] Bonini, C.; Di Fabio, R. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 819.
- [1356] For a review, see Rylander, P. N. *Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals*, Ref. 1301, p. 478.
- [1357] Molander, G. A.; Ja Belle, B. E.; Hahn, G. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 5259; Otsubo, K.; Inanaga, J.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 4437. See also Miyashita, M.; Hoshino, M.; Suzuki, T.; Yoshikoshi, A. *Chem. Lett.*, **1988**, 507.
- [1358] Gao, Y.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 4081.
- [1359] Oshima, M.; Yamaaki, H.; Shimizu, I.; Nizar, M.; Tsuji, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 6280.
- [1360] Krishnamurthy, S.; Schubert, R. M.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 8486.
- [1361] Uenishi, J.; Kubo, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 6697.
- [1362] Aizpurua, J. M.; Palomo, C. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 3123.
- [1363] For a review of some of the reactions in this section and some others, see Hartwig, W. *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 2609.
- [1364] Barrett, A. G. M.; Godfrey, C. R. A.; Hollinshead, D. M.; Prokopiou, P. A.; Barton, D. H. R.; Boar, R. B.; Joukhadar, L.; McGhie, J. F.; Misra, S. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 1501.
- [1365] Barrett, A. G. M.; Prokopiou, P. A.; Barton, D. H. R.; Boar, R. B.; McGhie, J. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 1173.
- [1366] Deshayes, H.; Pete, J. *Can. J. Chem.*, **1984**, *62*, 2063.
- [1367] Also see Barton, D. H. R.; Crich, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 1603.
- [1368] Jackson, R. A.; Malek, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1980**, 1207.
- [1369] See Barton, D. H. R.; Jang, D. O.; Jaszberenyi, J. C. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 4681 and references cited therein. For similar methods, see Nozaki, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1990**, *63*, 2578; Kirwan, J. N.; Roberts, B. P.; Willis, C. R. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 5093.
- [1370] Oba, M.; Nishiyama, K. *Synthesis*, **1994**, 624.
- [1371] Hutchins, R. O.; Learn, K.; Fulton, R. P. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 27. See also Ipaktschi, J. *Chem. Ber.*, **1984**, *117*, 3320.
- [1372] Tabuchi, T.; Inanaga, J.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 601, 5237. See also Ref. 1309.
- [1373] Ballestri, M.; Chatgililoglu, C.; Cardi, N.; Sommazzi, A. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 1787.
- [1374] Doldouras, G. A.; Kollonitsch, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 341.
- [1375] Bumgardner, C. L.; Martin, K. J.; Freeman, J. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 97.
- [1376] Itoh, T.; Matsuya, Y.; Nagata, K.; Ohsawa, A. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 4165.
- [1377] Nickon, A.; Hill, R. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 1152.
- [1378] Guziec, Jr., F. S.; Wei, D. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 3772.
- [1379] Hutchins, R. O.; Cistone, F.; Goldsmith, B.; Heuman, P. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 2018.
- [1380] See Katritzky, A. R.; Bravo-Borja, S.; El-Mowafy, A. M.; Lopez-Rodriguez, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 1671.

- [1381] Molander, G. A.; Stengel, P. J. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 8887.
- [1382] Schwan, A. L.; Refvik, M. D. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 4901.
- [1383] Coulter, J. M.; Lewis, J. W.; Lynch, P. P. *Tetrahedron*, **1968**, *24*, 4489.
- [1384] Singaram, B.; Goralski, C. T.; Rangaiashenvi, M. V.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 384.
- [1385] For example, see Pojer, P. M.; Ritchie, E.; Taylor, W. C. *Aust. J. Chem.*, **1968**, *21*, 1375.
- [1386] Cooke Jr., M. P.; Parلمان, R. M. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 531.
- [1387] For a method of reducing allylic nitro groups, see Ono, N.; Hamamoto, I.; Kamimura, A.; Kaji, A. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 3734.
- [1388] Kornblum, N.; Carlson, S. C.; Smith, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 647; Kornblum, N.; Widmer, J.; Carlson, S. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 658.
- [1389] For reviews, see Ono, N. in Feuer; Nielsen *Nitro Compounds; Recent Advances in Synthesis and Chemistry*; VCH: NY, **1990**, p. 1; Rosini, G.; Ballini, R. *Synthesis*, **1988**, 833, p. 835; Ono, N.; Kaji, A. *Synthesis*, **1986**, 693. For discussions of the mechanism, see Korth, H.; Sustmann, R.; Dupuis, J.; Geise, B. *Chem. Ber.*, **1987**, *120*, 1197; Kamimura, A.; Ono, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988**, *61*, 3629.
- [1390] For a discussion of the mechanism with Bu₃SnH, see Tanner, D. D.; Harrison, D. J.; Chen, J.; Kharrat, A.; Wayner, D. D. M.; Griller, D.; McPhee, D. J. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3321. If an α substituent is present, it may be reduced instead of the NO₂. For a mechanistic discussion, see Bowman, W. R.; Crosby, D.; Westlake, P. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1991**, 73.
- [1391] Suzuki, H.; Takaoka, K.; Osuka, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1985**, *58*, 1067.
- [1392] Barton, D. H. R.; Bringmann, G.; Motherwell, W. B. *Synthesis*, **1980**, 68.
- [1393] See Niznik, G. E.; Walborsky, H. M. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2396; Yadav, J. S.; Reddy, P. S.; Joshi, B. V. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *44*, 7243.
- [1394] Ohsawa, T.; Mitsuda, N.; Nezu, J.; Oishi, T. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 845.
- [1395] Kamimura, A.; Kurata, K.; Ono, N. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 4819.
- [1396] Guttieri, M. J.; Maier, W. F. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 2875.
- [1397] For a review of the reduction of thioethers, see Block, E. in Patai. *The Chemistry of Functional Groups, Supplement E*, pt. 1; Wiley: NY, **1980**, p. 585.
- [1398] For reviews, see Belen'kii, L. I. in Belen'kii *Chemistry of Organosulfur Compounds*; Ellis Horwood: Chichester, **1990**, p. 193; Pettit, G. R.; van Tamelen, E. E. *Org. React.*, **1962**, *12*, 356; Hauptmann, H.; Walter, W. F. *Chem. Rev.*, **1962**, *62*, 347. See Node, M.; Nishide, K.; Shigetani, Y.; Obata, K.; Shiraki, H.; Kunishige, H. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 12883.
- [1399] See Baxter, S. L.; Bradshaw, J. S. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 831.
- [1400] Fishman, J.; Toriogo, M.; Guzik, H. J. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 1443.
- [1401] For lists of reagents, with references, see Ref. 568, p. 31. For a review with respect to transition metal reagents, see Luh, T.; Ni, Z. *Synthesis*, **1990**, 89. For some very efficient nickel-containing reagents, see Becker, S.; Fort, Y.; Vandresse, R.; Caubère, P. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 4848.
- [1402] For example, diphosphorus tetraiodide by Suzuki, H.; Tani, H.; Takeuchi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1985**, *58*, 2421; Shigemasa, Y.; Ogawa, M.; Sashiwa, H.; Saimoto, H. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 1277; NiBR₂-Ph₃P-LiAlH₄ by Ho, K. M.; Lam, C. H.; Luh, T. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 4474.
- [1403] Smith, M. B.; Wolinsky, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1998**, 1431.
- [1404] Back, T. G.; Baron, D. L.; Yang, K. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 2407.
- [1405] Guo, H.; Ye, S.; Wang, J.; Zhang, Y. *J. Chem. Res. (S)*, **1997**, 114.
- [1406] Wang, J.; Zhang, Y. *Synth. Commun.*, **1996**, *26*, 1931.
- [1407] Giovannini, R.; Petriani, M. *Synlett*, **1995**, 973.
- [1408] Schut, J.; Engberts, J. B. F. N.; Wynberg, H. *Synth. Commun.*, **1972**, *2*, 415.
- [1409] Kikugawa, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 609.
- [1410] Clive, D. L. J.; Chittattu, G.; Wong, C. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 41.
- [1411] Back, T. G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 1417.
- [1412] Ogawa, A.; Ohya, S.; Doi, M.; Sumino, Y.; Sonoda, N.; Hirao, T. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 6341.
- [1413] For a review, see Bonner, W. A.; Grimm, R. A. in Kharasch; Meyers. *The Chemistry of Organic Sulfur Compounds*, vol. 2; Pergamon: NY, **1966**, pp. 35, 410. For a review of the mechanism of desulfurization on molybdenum surfaces, see Friend, C. M.; Roberts, J. T. *Acc. Chem. Res.*, **1988**, *21*, 394.
- [1414] Owens, P. J.; Ahmberg, C. H. *Can. J. Chem.*, **1962**, *40*, 941.
- [1415] For a review of the formation of aldehydes from acid derivatives, see Fuson, R. C. in Patai, Ref. 488, p. 211. For a review of the reduction of acyl halides, see Wheeler, O. H. in Patai, Ref. 559, p. 231.
- [1416] Cha, J. S.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 4732 and cited references.
- [1417] For a review, see Ref. 1356, p. 398. For a discussion of the Pt catalyst, see Maier, W. F.; Chettle, S. J.; Rai, R. S.; Thomas, G. J. *Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 2608.
- [1418] Peters, J. A.; van Bekkum, H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1971**, *90*, 1323; **1981**, *100*, 21. See also Burgstahler, A. W.; Weigel, L. O.; Shaefer, C. G. *Synthesis*, **1976**, 767.
- [1419] For some other methods, see Wagenknecht, J. H. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 1513; Smith, D. G.; Smith, D. J. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 459; Leblanc, J. C.; Moise, C.; Tiroulet, J. *J. Organomet. Chem.*, **1985**, *292*, 225; Corriu, R. J. P.; Lanneau, G. F.; Perrot, M. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 1271. For a list of reagents, with references, see Ref. 568, p. 620.
- [1420] Kuivila, H. G. *J. Org. Chem.*, **1960**, *25*, 284; Walsh Jr., E. J.; Stoneberg, R. L.; Yorke, M.; Kuivila, H. G. *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 1156; Four, P.; Guibe, F. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 4439; Luszyk, J.; Luszyk, E.; Maillard, B.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 2923.
- [1421] Babler, J. H. *Synth. Commun.*, **1982**, *12*, 839. For the use of NaBH₄ and metal ions, see Entwistle, I. D.; Boehm, P.; Johnstone, R. A. W.; Telford, R. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1980**, 27.
- [1422] Shamsuddin, K. M.; Zubairi, Md. O.; Musharraf, M. A. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 8153.
- [1423] Yoon, N. M.; Choi, K. I.; Gyoung, Y. S.; Jun, W. S. *Synth. Commun.*, **1993**, *23*, 1775.
- [1424] For a review, see Cha, J. S. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1989**, *21*, 451.
- [1425] For other reagents, see Hubert, T. D.; Eymann, D. P.; Wiemer, D. F. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 2279; Corriu, R. J. P.; Lanneau, G. F.; Perrot, M. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 3941; Cha, J. S.; Kim, J. E.; Yoon, M. S.; Kim, Y. S. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 6231. See also the lists in Ref. 568, p. 619.
- [1426] Bedenbaugh, A. O.; Bedenbaugh, J. H.; Bergin, W. A.; Adkins, J. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 5774; Burgstahler, A. W.; Worden, I. R.; Lewis, T. B. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 2918.
- [1427] Brown, H. C.; Rao, C. G.; Kulkarni, S. U. *Synthesis*, **1979**, 704.
- [1428] Chloro, see Brown, H. C.; Cha, J. S.; Yoon, N. M.; Nazer, B. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 5400; Bromo, see Cha, J. S.; Kim, J. E.; Lee, K. W. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 5030.
- [1429] Fujisawa, T.; Mori, T.; Tsuge, S.; Sato, T. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 1543.
- [1430] Muraki, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.*, **1974**, 1447; **1975**, 215; Cha, J. S.; Kim, J. M.; Jeoung, M. K.; Kwon, O. O.; Kim, E. *J. Org. Prep. Proced. Int.*, **1995**, *27*, 95.
- [1431] Zakharkin, L. I.; Sorokina, L. P. *J. Gen. Chem. USSR*, **1967**, *37*, 525.
- [1432] Varma, R. S.; Dahiya, R. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 1307.
- [1433] Cha, J. S.; Kwon, S. S. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 5486.
- [1434] Zakharkin, L. I.; Khorlina, I. M. *Tetrahedron Lett.*, **1962**, 619, *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1963**, 288; **1964**, 435; Zakharkin, L. I.; Gavrilenko, V. V.; Maslin, D. N.; Khorlina, I. M. *Tetrahedron Lett.*, **1963**, 2087; Zakharkin, L. I.; Gavrilenko, V. V.; Maslin, D. N. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1964**, 867; Weissman, P. M.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 283.
- [1435] Fukuyama, T.; Lin, S. L.; L. J. *Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 7050.

- [1436] Chandrasekhar, S.; Kumar, M. S.; Muralidhar, B. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 909.
- [1437] Penn, J. H.; Owens, W. H. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 3737.
- [1438] Watanabe, Y.; Yamashita, M.; Mitsudo, T.; Igami, M.; Takegami, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1975**, 48, 2490; Watanabe, Y.; Yamashita, M.; Mitsudo, T.; Igami, M.; Tomi, K.; Takegami, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 1063.
- [1439] Shi, Z.; Gu, H. *Synth. Commun.*, **1997**, 27, 2701.
- [1440] Malanga, C.; Mannucci, S.; Lardicci, L. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 8093.
- [1441] For a review, see Fuson, R. C. in Patai, Ref. 488, p. 220.
- [1442] For a list of reagents, with references, see Ref. 568, p. 623.
- [1443] Zakharkin, L. I.; Khorlina, I. M. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1959**, 2046.
- [1444] Muraki, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.*, **1975**, 875.
- [1445] Godjoian, G.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 1717.
- [1446] Bower, S.; Kreutzer, K. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, 35, 1515.
- [1447] For other examples, see Brown, H. C.; Tsukamoto, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 4549; Doleschall, G. *Tetrahedron*, **1976**, 32, 2549; Attar-Rahman; Basha, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 594; Izawa, T.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1979**, 52, 555; Craig, J. C.; Ekwurieb, N. N.; Fu, C. C.; Walker, K. A. *M. Synthesis*, **1981**, 303.
- [1448] For reviews of Reissert compounds, see Popp, F. D.; Uff, B. C. *Heterocycles*, **1985**, 23, 731; Popp, F. D. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1981**, 90, 609; *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1979**, 24, 187; **1968**, 9, 1. See Bridge, A. W.; Hursthouse, M. B.; Lehmann, C. W.; Lythgoe, D. J.; Newton, C. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 1839 for isoquinoline Reissert salts.
- [1449] Babad, H.; Herbert, W.; Stiles, A. W. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 2927; Dudman, C. C.; Gilce, P.; Reese, C. B. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 4645.
- [1450] For discussions, see Cacchi, S.; Paolucci, G. *Gazz. Chem. Ital.*, **1974**, 104, 221; Matin, S. B.; Craig, J. C.; Chart, R. P. K. *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 2285.
- [1451] For a monograph that discusses most of the reactions in this section, see Stowell, J. C. *Carbanions in Organic Synthesis*; Wiley: NY, **1979**. For a review, see Noyori, R. in Alper *Transition Metal Organometallics, in Organic Synthesis*, vol. 1; Academic Press: NY, **1976**, p. 83.
- [1452] Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 918; **1989**, 54, 268.
- [1453] Kang, S.; Kim, T. H.; Pyun, S.-J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 797.
- [1454] Ikegashira, K.; Nishihara, Y.; Hirabayashi, K.; Mōri, A.; Hiyama, T. *Chem. Commun.*, **1997**, 1039; Matsuhashi, H.; Hatanaka, Y.; Kuroboshi, M.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 1539.
- [1455] Matsuhashi, H.; Asai, S.; Hirabayashi, K.; Hatanaka, Y.; Mori, A.; Hiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1997**, 70, 1943.
- [1456] Matano, Y.; Yoshimune, M.; Suzuki, H. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 7475.
- [1457] Maeda, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 6429.
- [1458] Yokozawa, T.; Furuhashi, K.; Natsume, H. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 5243.
- [1459] Yoshida, J.; Sugawara, M.; Kise, N. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 3157.
- [1460] Fujiwara, T.; Takamori, M.; Takeda, T. *Chem. Commun.*, **1998**, 51.
- [1461] Tsuji, Y.; Funato, M.; Ozawa, M.; Ogiyama, H.; Kajita, S.; Kawamura, T. *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 5779.
- [1462] Hatanaka, Y.; Goda, K.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 6511; Matsuhashi, H.; Kuroboshi, M.; Hatanaka, Y.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 6507.
- [1463] Burgess, L. E.; Gross, E. K. M.; Jurks, J. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 3255.
- [1464] Chatgililoglu, C.; Ferreri, C.; Ballestri, M.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 6387; Chatgililoglu, C.; Alberti, A.; Ballestri, M.; Macciantelli, D.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 6391.
- [1465] Hirao, T.; Fujii, T.; Ohshiro, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 8005.
- [1466] Takeda, T.; Takagi, Y.; Takano, H.; Fujiwara, T. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 5381.
- [1467] Pandey, G.; Rani, K. S.; Lakshminiah, G. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 5107. See GelasMihal, Y.; Gramain, J.-C.; Louvet, A.; Remuson, R. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 73 for an internal coupling reaction of an allyl silane and an α -hydroxy lactam.
- [1468] For an example, see Kwa, T. L.; Boelhouwer, C. *Tetrahedron*, **1970**, 25, 5771.
- [1469] For a list of reagents, including metals and other reagents, with references, see Ref. 568, p. 47.
- [1470] See, for example, Nosek, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1964**, 29, 597.
- [1471] Nozaki, H.; Noyori, R. *Tetrahedron*, **1966**, 22, 2163; Onsager, O. *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **1978**, 32, 15.
- [1472] Ginah, F. O.; Donovan, T. A.; Suchan, S. D.; Pfennig, D. R.; Ebert, G. W. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 584.
- [1473] Ranu, B. C.; Dutta, P.; Sarkar, A. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 9557.
- [1474] Ma, J.; Chan, T.-H. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 2499.
- [1475] Han, B. H.; Boudjouk, P. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 2757.
- [1476] Inaba, S.; Matsumoto, H.; Ricke, R. D. *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 2093. For some other reagents that accomplish this, see Sayles, D. C.; Kharasch, M. S. *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 4210; Cooper, T. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 4158; Ho, T.; Olah, G. A. *Synthesis*, **1977**, 170; Ballatore, A.; Crozet, M. P.; Surzur, J. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 3073; Yamada, Y.; Momose, D. *Chem. Lett.*, **1981**, 1277; Iyoda, M.; Sakaitani, M.; Otsuka, H.; Oda, M. *Chem. Lett.*, **1985**, 127.
- [1477] Folest, J. C.; Nedelec, J. Y.; Perichon, J. *J. Chem. Res. (S)*, **1989**, 394.
- [1478] Ouchi, A.; Yabe, A. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 5359.
- [1479] Nishiyama, T.; Seshita, T.; Shodai, H.; Aoki, K.; Kameyama, H.; Komura, K. *Chem. Lett.*, **1996**, 549.
- [1480] For a review, see Freidina, R. Kh.; Kamyshova, A. A.; Chukovskaya, E. Ts. *Russ. Chem. Rev.*, **1982**, 51, 368. For reviews of methods of synthesizing cyclopropane rings, see, in Rappoport. *The Chemistry of the Cyclopropyl Group*, pt. 1; Wiley: NY, **1987**, the reviews by Tsuji, T.; Nishida, S. p. 307, and Verh e, R.; De Kimppe, N. p. 445.
- [1481] For a discussion of the mechanism, see Applequist, D. E.; Pfohl, W. F. *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 867.
- [1482] Wiberg, K. B.; Lampman, G. M. *Tetrahedron Lett.*, **1963**, 2173; Lampman, G. M.; Aumiller, J. C. *Org. Synth. Coll. Vol. VI*, 133.
- [1483] Pincock, R. E.; Schmidt, J.; Scott, W. B.; Torupka, E. J. *Can. J. Chem.*, **1972**, 50, 3958.
- [1484] For a list of reagents, with references, see Ref. 568, p. 87.
- [1485] Kaplan, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 1753; *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 4059.
- [1486] Bailey, W. F.; Gagnier, R. P. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 5123.
- [1487] Connor, D. S.; Wilson, E. R. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 4925.
- [1488] Rifi, M. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 4442; *Org. Synth. Coll. Vol. VII*, 153.
- [1489] Cohen, T.; Poeth, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 4363.
- [1490] For some other methods, see Jones, F. N. *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 1667; Sermmelhack, M. F.; Helquist, P. M.; Gorzynski, J. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 9234; Wellmann, J.; Steckhan, E. *Synthesis*, **1978**, 901; Miyahara, Y.; Shiraiishi, T.; Inazu, T.; Yoshino, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1979**, 52, 953; Grigg, R.; Stevenson, P.; Worakun, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 971; Vanderresse, R.; Fort, Y.; Becker, S.; Caubere, P. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 3517.
- [1491] Takagi, K.; Mimura, H.; Inokawa, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1984**, 57, 3517.
- [1492] Paley, R. S.; de Dios, A.; de la Pradilla, R. F. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 2429.
- [1493] Cahiez, G.; Bernard, D.; Normant, J. F. *J. Organomet. Chem.*, **1976**, 113, 99.
- [1494] Chavan, S. P.; Ethiraj, K. S. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 2281.
- [1495] Cabrera, A.; Rosas, N.; Sharma, P.; LeLagade, R.; Velasco, L.; Salm n, M. *Synth. Commun.*, **1998**, 28, 1103.
- [1496] For a review of the reactions in this section, see Naso, F.; Marchese, G. in Patai; Rappoport, Ref. 99, pt. 2, p. 1353.
- [1497] For lists of reagents and substrates, with references, see Ref. 568, p. 57.

- [1498] For a review of the coupling of organic halides with organotin, mercury, and copper compounds catalyzed by palladium complexes, see Beletskaya, I. P. *J. Organomet. Chem.*, **1983**, *250*, 551. For a review of palladium-assisted coupling, see Larock, R. C. *Organomercury Compounds in Organic Synthesis*; Springer: NY, **1985**, p. 249.
- [1499] Stanetty, P.; Mihovilovic, M. D. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 1514.
- [1500] Millon, J.; Lorne, R.; Linstrumelle, G. *Synthesis*, **1975**, 434; Duhamel, L.; Poirier, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 8356.
- [1501] Murahashi, S.; Yamamura, M.; Yanagisawa, K.; Mita, N.; Kondo, K. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 2408.
- [1502] Ma, S.; Wang, L. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 1117.
- [1503] Basu, A.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 1375; Wu, S.; Lee, S.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 715; Dieter, R. K.; Sharma, R. R. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 5937.
- [1504] S.; Ieckus, V.; Rogers, V. M.; Beak, P.; Lee, W. K.; Yum, E. K.; Freskos, J. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 4067.
- [1505] Dieter, R. K.; Li, S. J. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 7726; Dieter, R. K.; Dieter, J. W.; Alexander, C. W.; Bhandarwala, N. S. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 2930. Also see Beak, P.; Du, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 2516; Beak, P.; Wu, S.; Yum, E. K.; Jun, Y. M. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 276.
- [1506] For reviews, see Erdik, E. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 641; Kochi, J. K. *Organometallic Mechanisms and Catalysis*, Academic Press, NY, **1978**, p. 374.
- [1507] Bäckvall, J.-E.; Persson, E. S. M.; Bombrun, A. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 4126.
- [1508] Tamura, M.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 1485; *Synthesis*, **1971**, 303. *J. Organomet. Chem.*, **1972**, *42*, 205; Onuma, K.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1972**, *45*, 2582; Derguini-Boumechal, F.; Linstrumelle, G. *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 3225; Mirviss, S. B. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1948.
- [1509] Smith, R. S.; Kochi, J. K. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 502; Walborsky, H. M.; Banks, R. B. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 5074; Molander, G. A.; Rahn, B. J.; Shubert, D. C.; Bonde, S. E. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 5449.
- [1510] Ratovelomanana, V.; Linstrumelle, G.; Normant, J. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 2575; Rossi, R.; Carpita, A. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 2529; Minato, A.; Suzuki, K.; Tamao, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 1257; Fiandrese, V.; Marchese, G.; Mascolo, G.; Naso, F.; Ronzini, L. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 3705. For other references, see Ref. 568, p. 201.
- [1511] Cahiez, G.; Avedissian, H. *Synthesis*, **1998**, 1199.
- [1512] Karlstrom, A. S. E.; Ronn, M.; Thorarensen, A.; Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2517.
- [1513] Cahiez, G.; Avedissian, H. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 6159.
- [1514] Hayashi, T.; Konishi, M.; Kobori, Y.; Kumada, M.; Higuchi, T.; Hirotsu, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 158.
- [1515] Corriu, R. J. P.; Masse, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 144; Tamao, K.; Sumitani, K.; Kumada, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 4374. For a review, see Kumada, M. *Pure Appl. Chem.*, **1980**, *52*, 669.
- [1516] For a review, see Hayashi, T.; Kumada, M. in *Morrison Asymmetric Synthesis*, vol. 5; Academic Press: NY, **1985**, p. 147. See also Cross, G. A.; Kellogg, R. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 1746; Iida, A.; Yamashita, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988**, *61*, 2365.
- [1517] Yuan, K.; Scott, W. J. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 189.
- [1518] Nédélec, J.; Ait Haddou Mouloud, H.; Folest, J.; Périchon, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *53*, 4720.
- [1519] For the transformation $RX \rightarrow RCF_3$, see Chen, Q.; Wu, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 705.
- [1520] For a review, see Beletskaya, I. P.; Artamkina, G. A.; Reutov, O. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1976**, *45*, 330.
- [1521] When a symmetrical distribution of products is found, this is evidence for a free-radical mechanism: the solvent cage is not efficient and breaks down.
- [1522] Sauer, J.; Braig, W. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 4275; Sommer, L. H.; Korte, W. D. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 22; Korte, W. D.; Kinner, L.; Kaska, W. C. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 603. See also Schlosser, M.; Fouquet, G. *Chem. Ber.*, **1974**, *107*, 1162, 1171.
- [1523] For other evidence, see Muraoka, K.; Nojima, M.; Kusabayashi, S.; Nagase, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1986**, 761.
- [1524] Ward, H. R.; Lawler, R. G.; Cooper, R. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 746; Lepley, A. R.; Landau, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 748; Podoplelov, A. V.; Leshina, T. V.; Sagdeev, R. Z.; Kamkha, M. A.; Shein, S. M. *J. Org. Chem., USSR*, **1976**, *12*, 488. For a review, see Ward, H. R.; Lawler, R. G.; Cooper, R. A. in *Lepley: Closs Chemically Induced Magnetic Polarization*; Wiley: NY, **1973**, p. 281.
- [1525] Russell, G. A.; Lamson, D. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 3967.
- [1526] Bryce-Smith, D. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1963**, 1418.
- [1527] Garst, J. F.; Cox, R. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 6389; Kasukhin, L. F.; Gragerov, I. P. *J. Org. Chem. USSR*, **1971**, *7*, 2087; Garst, J. F.; Hart, P. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 215.
- [1528] Gough, R. G.; Dixon, J. A. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 2148; Ward, H. R.; Lawler, R. G.; Marzilli, T. A. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 521; Kasukhin, L. F.; Ponomarchuk, M. P.; Buteiko, Zh. F. *J. Org. Chem. USSR*, **1972**, *8*, 673; Singh, P. R.; Tayal, S. R.; Nigam, A. J. *Organomet. Chem.*, **1972**, *42*, C9.
- [1529] Ashby, E. C.; Coleman, D. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4554; Bertz, S. H.; Dabbagh, G.; Mujsee, A. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 631.
- [1530] Norman, R. O. C.; Waters, W. A. *J. Chem. Soc.*, **1957**, 950; Frey Jr., F. W. *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 5187; Slauch, L. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 2734; Davies, D. I.; Done, J. N.; Hey, D. H. *J. Chem. Soc.*, **1969**, 1392, 2021, 2056; Abraham, M. H.; Hogarth, M. J. *J. Organomet. Chem.*, **1968**, *12*, 1, 497; Tamura, M.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 1483, 1485, 1487; *J. Organomet. Chem.*, **1971**, *31*, 289; **1972**, *42*, 205; Lehr, G. F.; Lawler, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *106*, 4048.
- [1531] For reviews, see Raston, C. L.; Salem, G. in *Hartley. The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, vol. 4; Wiley: NY, **1987**, pp. 161, 269; Kharasch, M. S.; Reinmuth, O. *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*; Prentice-Hall: Englewood Cliffs, NJ, **1954**, p. 1046.
- [1532] See, for example, Ohno, M.; Shimizu, K.; Ishizaki, K.; Sasaki, T.; Eguchi, S. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 729.
- [1533] Kamikawa, T.; Hayashi, T. *Synlett*, **1997**, 163.
- [1534] Hoffmann, R. W.; Gieson, V.; Fuest, M. *Liebigs Ann. Chem.*, **1993**, 629.
- [1535] Babudri, F.; Fiandrese, V.; Mazzone, L.; Naso, F. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 8847.
- [1536] Negishi, E.; Kotora, M.; Xu, C. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 8957.
- [1537] Cai, M.-Z.; Song, C.-S.; Huang, X. *J. Chem. Res. (S)*, **1998**, 264.
- [1538] Kondo, S.; Ohira, M.; Kawasoe, S.; Kunisada, H.; Yuki, Y. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 5003.
- [1539] For the structure of Me₂CuLi (a cyclic dimer), see Pearson, R. G.; Gregory, C. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 4098. See also Lipshutz, B. H.; Kozłowski, J. A.; Breman, C. M. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 5911. For a review of the structure and reactions of organocupro compounds, see Collman, J. P.; Hegedus, L. S.; Norton, J. R.; Finke, R. G. *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, 2nd ed.; University Science Books: Mill Valley, CA, **1987**, p. 682.
- [1540] See Stemmler, T. L.; Barnhart, T. M.; Penner-Hahn, J. E.; Tucker, C. E.; Knochel, P.; Böhme, M.; Frenking, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 12489 for a discussion concerning the structure of organocuprate reagents. Solution compositions of Gilman reagents have also been studied. See Lipshutz, B. H.; Kayser, F.; Siegmann, K. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 6693.
- [1541] Corey, E. J.; Posner, G. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 3911; **1968**, *90*, 5615; Bergbreiter, D. E.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 779. See Bertz, S. H.; Eriksson, M.; Miao, G.; Snyder, J. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *118*, 10906 for the reactivity of β -silyl organocuprates.
- [1542] For a review of this reaction, see Posner, G. H. *Org. React.*, **1975**, *22*, 253. For a review of organocuprate reagents, see Normant, J. F. *Synthesis*, **1972**, 63; Lipshutz, B. H. *Acc. Chem. Res.*, **1997**, *30*, 277. For examples of the use of this reaction in the synthesis of natural products, see Posner, G. H. *An Introduction to Synthesis, Using Organocuprate Reagents*; Wiley: NY, **1980**, p. 68. For lists of substrates and reagents, with references, see Ref. 568, pp. 206, 304, 788.
- [1543] Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Nugent, S. T.; Little, R. D.; Baizer, M. M. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 3306.
- [1544] Corey, E. J.; Posner, G. H. *Ref. 1541*; Klein, J.; Levene, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 2520.
- [1545] Jabri, N.; Alexakis, A.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 959; **1982**, *23*, 1589; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1983**, II-321, II-332.
- [1546] Posner, G. H.; Brunelle, D. J. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 959; **1982**, *23*, 1589; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1983**, II-321, II-332.
- [1547] See, for example, Kitatani, K.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1977**, *50*, 1600.
- [1548] Posner, G. H.; Ting, J. *Synth. Commun.*, **1973**, *3*, 281.

- [1549] Whitesides, G. M.; Fischer Jr., W. F.; San Filippo Jr., J.; Bashe, R. W.; House, H. O. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 4871.
- [1550] Prepared as in Ref. 1565 or treatment of PhSCu with RLi; Posner, G. H.; Brunelle, D. J.; Sinoway, L. *Synthesis*, **1974**, 662.
- [1551] Posner, G. H.; Whitten, C. E.; Sterling, J. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 7788; Posner, G. H.; Whitten, C. E. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 1815.
- [1552] For reviews of these and other "higher order" organocuprates, see Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Kozlowski, J. A. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 5005; Lipshutz, B. H. *Synthesis*, **1987**, 325; *Synlett*, **1990**, 119. See also Bertz, S. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 4031; Lipshutz, B. H.; Sharma, S.; Ellsworth, E. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 4032.
- [1553] Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Floyd, D. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 7672.
- [1554] Bertz, S. H.; Dabagh, G.; Villacorta, G. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 5824; Bertz, S. H.; Dabagh, G. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 1119.
- [1555] Martinez, A. G.; Barcina, J. O.; Ditez, B. R.; Subramanian, L. R. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 13231.
- [1556] Mooiweer, H. H.; Elsevier, C. J.; Wijkens, P.; Vermeer, P. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 65.
- [1557] Corey, E. J.; Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 3059, 3063. For the reaction of these reagents with haloalkynes, see Yeh, M. C. P.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 4799.
- [1558] Bertz, S. H.; Miso, G.; Eriksson, M. *Chem. Commun.*, **1996**, 815; Snyder, J. P.; Bertz, S. H. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 4312. Also see Snyder, J. P.; Tipsword, G. E.; Spangler, D. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 1507.
- [1559] Bertz, S. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 4031.
- [1560] Lipshutz, B. H.; James, B. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 7585; Lipshutz, B. H.; Sharma, S.; Ellsworth, E. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 4032.
- [1561] Marquis, S.; Cahiez, G.; Knochel, P. *Synlett*, **1994**, 849.
- [1562] Dubois, J. E.; Lion, C.; Moulineau, C. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 177; Dubois, J. E.; Fournier, P.; Lion, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1976**, 1871.
- [1563] See Corey, E. J.; Posner, G. H. Ref. 1541; Wakselman, C.; Mondon, M. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 4285.
- [1564] Posner, G. H.; Sterling, J. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 3076. See also Posner, G. H.; Sterling, J. J.; Whitten, C. E.; Lentz, C. M.; Brunelle, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 107; Lion, C.; Dubois, J. E. *Tetrahedron*, **1975**, *31*, 1223. The Ph₃CuLi compound behaves similarly; see Lei, X.; Doubleday Jr., C.; Turro, N. J. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4671.
- [1565] Prepared by treating CuI with *t*-BuOLi in THF at 0°C and adding RLi to this solution.
- [1566] Nakamura, E.; Sekiya, K.; Arai, M.; Aoki, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 3091.
- [1567] Yamamoto, Y.; Yamamoto, S.; Yatagai, H.; Maruyama, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 2318. See also Lipshutz, B. H.; Ellsworth, E. L.; Dimock, S. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 5869.
- [1568] Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5531. For a review of palladium-assisted coupling, see Heck, R. F. *Palladium Reagents in Organic Synthesis*; Academic Press: NY, **1985**, p. 208, 242.
- [1569] Penalva, V.; Hassan, J.; Lavenot, L.; Gozzi, C.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 2559.
- [1570] Jutand, A.; Négri, S.; Mosleh, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 1729.
- [1571] For a review, see Stille, J. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 508. See also Stille, J. K.; Simpson, J. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 2138; Bumagin, N. A.; Andryukhova, N. P.; Beletskaya, I. P. *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **1989**, *307*, 211; Stork, G.; Isaacs, R. C. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 7399; Laborde, E.; Lesheski, L. E.; Kiely, J. S. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 1837. For a review of the mechanism, see Bumagin, N. A.; Beletskaya, I. P. *Russ. Chem. Rev.*, **1990**, *59*, 1174.
- [1572] Fouquet, E.; Rodriguez, A. L. *Synlett*, **1998**, 1323; Lipshutz, B. H.; Alami, M. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 1433.
- [1573] Quesnelle, C. A.; Familoni, O. B.; Snieckus, V. *Synlett*, **1994**, 349. Also see Jutand, A.; Mosleh, A. *Synlett*, **1993**, 568.
- [1574] Kang, S.-K.; Kim, J.-S.; Choi, S.-C. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 4208.
- [1575] Wang, J.; Scott, A. I. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 3247; Roshchin, A. I.; Bumagin, N. A.; Beletskaya, I. P. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 125; Saà, J. M.; Martorell, G.; Garcia-Raso, A. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 678.
- [1576] Kraus, G. A.; Anerssh, B.; Su, Q.; Shi, J. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 1741.
- [1577] Berkowitz, W. F.; Wu, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 3171.
- [1578] Baruah, M.; Boruah, A.; Prajapati, D.; Sandu, J. S. *Synlett*, **1998**, 1083.
- [1579] Riquet, E.; Alami, M.; Cahiez, G. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 4397; Cahiez, G.; Marquis, S. *Synlett*, **1993**, 45.
- [1580] Cahiez, G.; Marquis, S. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 1773.
- [1581] Durandetti, M.; Sibille, S.; Nédélec, J.-Y.; Périchon, J. *Synth. Commun.*, **1994**, *24*, 145.
- [1582] Sakamoto, T.; Kondo, Y.; Murata, N.; Yamanaka, H. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 5373.
- [1583] Brown, H. C.; Molander, G. A. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 645; Miyaura, N.; Yamada, K.; Suginome, H.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 972; Sato, M.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Lett.*, **1989**, 1405; Rivera, I.; Soderquist, J. A. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 2311; and references cited in these papers. For a review, see Matteson, D. S. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 1859.
- [1584] Miyaura, N.; Ishiyama, T.; Sasaki, H.; Ishikawa, M.; Satoh, M.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 314. See also Soderquist, J. A.; Santiago, B. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 5541.
- [1585] Ishiyama, T.; Abe, S.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Lett.*, **1992**, 691; Brown, H. C.; Joshi, N. N.; Pyun, C.; Singaram, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 1754. For another such coupling, see Matteson, D. S.; Tripathy, P. B.; Sarkar, A.; Sadhu, K. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 4399.
- [1586] Bumagin, N. A.; Tsarev, D. A. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 8155; Shen, W. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 5575.
- [1587] Miller, D. B. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 908; Kennedy, J. P. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 532. See also Kennedy, J. P.; Sivaram, S. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 2262; Sato, F.; Kodama, H.; Sato, M. *J. Organomet. Chem.*, **1978**, *157*, C30.
- [1588] Reetz, M. T.; Wenderoth, B.; Peter, R.; Steinbach, R.; Westermann, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 1202. See also Klingstedt, T.; Frejd, T. *Organometallics*, **1983**, *2*, 598.
- [1589] Bolestova, G. I.; Parnes, Z. N.; Latypova, F. M.; Kursanov, D. N. *J. Org. Chem. USSR*, **1981**, *17*, 1203.
- [1590] Reetz, M. T.; Westermann, J.; Steinbach, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1980**, *19*, 900, 901.
- [1591] Reetz, M. T.; Steinbach, R.; Wenderoth, B. *Synth. Commun.*, **1982**, *11*, 261.
- [1592] Lynd, R. A.; Zweifel, G. *Synthesis*, **1974**, 658; Matsushita, H.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 2882; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 160. For similar reactions with other metals, see Larock, R. C.; Bernhardt, J. C.; Driggs, R. J. *J. Organomet. Chem.*, **1978**, *156*, 45; Yoshida, J.; Tamao, K.; Takahashi, M.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 2161; Brown, H. C.; Campbell Jr., J. B. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 550; Bæckström, P.; Björklund, F.; Högberg, H.; Norin, T. *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **1984**, *38*, 779.
- [1593] Negishi, E.; Takahashi, T.; Baba, S.; Van Horn, D. E.; Okukado, N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 2393; Negishi, E.; Takahashi, T.; Baba, S. *Org. Synth.*, **66**, 60.
- [1594] For a review of some allylic coupling reactions, see Magid, R. M. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 1901.
- [1595] In this section are discussed methods in which one molecule is a halide. For other allylic coupling reactions, see **10-94**, **10-99**, and **10-100**.
- [1596] For a review of the use of organonickel compounds in organic synthesis, see Tamao, K.; Kumada, M. in Hartley, R. F. *Synthesis*, **1981**, p. 819.
- [1597] For reviews, see Collman, J. P. et al., Ref. 1539, p. 739; Billington, D. C. *Chem. Soc. Rev.*, **1985**, *14*, 93; Semmelhack, M. F. *Org. React.*, **1972**, *19*, 115, p. 162; Baker, R. *Chem. Rev.*, **1973**, *73*, 487; See pp. 512-517. Heimbach, P.; Jolly, P. W.; Wilke, G. *Adv. Organomet. Chem.*, **1970**, *8*, 29. See pp. 30-39.
- [1598] Corey, E. J.; Wat, E. K. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 2757. See also Corey, E. J.; Helquist, P. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4091; Reijnders, P. J. M.; Blankert, J. F.; Buck, H. M. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1978**, *97*, 30.
- [1599] Corey, E. J.; Semmelhack, M. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 2755. For a review, see Semmelhack, M. F. Ref. 1597, p. 147. For a discussion of the preparation and handling of π -allylnickel halides, see Semmelhack, M. F. Ref. 1597, p. 144.
- [1600] Hegedus, L. S.; Thompson, D. H. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 5663.
- [1601] Corey, E. J.; Semmelhack, M. F.; Hegedus, L. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 2416.
- [1602] See Keck, G. E.; Yates, J. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 5829; Migita, T.; Nagai, K.; Kosugi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1983**, *56*, 2480.
- [1603] Turk, A.; Chanan, H. *Org. Synth.*, **11**, 121.
- [1604] Kitagawa, Y.; Oshima, K.; Yamamoto, H.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 1859.

- [1605] Tokuda, M.; Endate, K.; Suginome, H. *Chem. Lett.*, **1988**, 945.
- [1606] Stork, G.; Grieco, P. A.; Gregson, M. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 1393; Grieco, P. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 5660.
- [1607] Godschalk, J.; Stille, J. K. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 2599; **1983**, 24, 1905; Hosomi, A.; Imai, T.; Endo, M.; Sakurai, H. *J. Organomet. Chem.*, **1985**, 285, 95. See also Yanagisawa, A.; Norikate, Y.; Yamamoto, H. *Chem. Lett.*, **1988**, 1899.
- [1608] Yamamoto, Y.; Yatagai, H.; Maruyama, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 1969.
- [1609] For other procedures, see Axelrod, E. H.; Milne, G. M.; van Tamelen, E. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 2139; Morizawa, Y.; Kanemoto, S.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 2953.
- [1610] Biellmann, J. F.; Ducepp, J. B. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 3707.
- [1611] Corey, E. J.; Kirst, H. A.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 6314.
- [1612] For an alternative procedure, see Ireland, R. E.; Dawson, M. I.; Lipinski, C. A. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 2247.
- [1613] Pasto, D. J.; Chou, S.; Waterhouse, A.; Shults, R. H.; Hennion, G. F. *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 1385; Jeffery-Luong, T.; Linstrumelle, G. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 5019.
- [1614] Pasto, D. J.; Chou, S.; Fritzen, E.; Shults, R. H.; Waterhouse, A.; Hennion, G. F. *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 1389. See also Tanigawa, Y.; Murahashi, S. *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 4536.
- [1615] Johnson, C. R.; Dutra, G. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 7777, 7783. For examples, see Posner, G. H. *An Introduction to Synthesis, Using Organocupper Reagents*, Ref. 1542, p. 85.
- [1616] Secondary tosylates give higher yields when they contain an O or S atom: Hanessian, S.; Thavonekham, B.; DeHoff, B. *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 5831.
- [1617] For a review of coupling reactions of vinylic triflates, see Scott, W. J.; McMurry, J. E. *Acc. Chem. Res.*, **1988**, 21, 47.
- [1618] McMurry, J. E.; Scott, W. J. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 4313; Tsushima, K.; Araki, K.; Murai, A. *Chem. Lett.*, **1989**, 1313.
- [1619] Lipshutz, B. H.; Elworthy, T. R. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 1695.
- [1620] For a review, see Kharasch, M. S.; Reinmuth, O. Ref. 1531, p. 1277.
- [1621] For an example involving an allylic rearrangement (conversion of a silylalkyne to a silyllallene), see Danheiser, R. L.; Tsai, Y.; Fink, D. M. *Org. Synth.*, **65**, 1.
- [1622] Baudouy, R.; Goré, J. *J. Chem. Res. (S)*, **1981**, 278. See also Elsevier, C. J.; Vermeer, P. *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 3726.
- [1623] Kwon, H. B.; McKee, B. H.; Stille, J. K. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 3114. For discussions of the mechanism, see Stang, E. J.; Kowalski, M. H.; Schiavelli, M. D.; Longford, D. J. *Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 3347; Stang, P. J.; Kowalski, M. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 3356.
- [1624] Stille, J. K.; Tanaka, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 3785.
- [1625] Yanagisawa, A.; Hibino, H.; Nomura, N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 5879.
- [1626] Jin, L.; Julia, M.; Verpeaux, J. N. *Synlett*, **1994**, 215.
- [1627] Casey, M.; Manage, A. C.; Murphy, P. J. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 965.
- [1628] For a review, see Lai, Y. *Org. Prep. Proceed. Int.*, **1980**, 12, 363. See pp. 377-388.
- [1629] Sharpless, K. B.; Handlik, R. P.; van Tamelen, E. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 209.
- [1630] McMurry, J. E.; Silvestri, M. G.; Fleming, M. P.; Hoz, T.; Grayston, M. W. *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 3249. For another method, see Nakanishi, S.; Shundo, T.; Nishibuchi, T.; Otsuji, Y. *Chem. Lett.*, **1979**, 955.
- [1631] van Tamelen, E. E.; Åkermark, B.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 1552.
- [1632] Baumstark, A. L.; McCloskey, C. J.; Tolson, T. J.; Syriopoulos, G. T. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 3003; Walborsky, H. M.; Murati, M. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 426.
- [1633] Meisters, A.; Mole, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 595; Hamey, D. W.; Meisters, A.; Mole, T. *Aust. J. Chem.*, **1974**, 27, 1639.
- [1634] Salomon, R. G.; Kochi, J. K. *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 3715.
- [1635] Reetz, M. T.; Westermann, J.; Steinbach, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 237.
- [1636] Tanigawa, Y.; Ohta, H.; Sonoda, A.; Murahashi, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 4610; Goering, H. L.; Tseng, C. C. *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 1597. For another procedure, see Yamamoto, Y.; Maruyama, K. *J. Organomet. Chem.*, **1978**, 156, C9.
- [1637] For the allylation of benzylic alcohols, see Celia, J. A. *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 2125.
- [1638] Buckwalter, B. L.; Burfitt, I. R.; Felkin, H.; Joly-Goudket, M.; Naemura, K.; Salomon, M. F.; Wenkert, E.; Wovkulich, P. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 6445; Felkin, H.; Joly-Goudket, M.; Davies, S. G. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 1157; Consiglio, G.; Morandini, F.; Piccolo, O. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 1846, and references cited in these papers. For a review, see Felkin, H.; Swierczewski, G. *Tetrahedron*, **1975**, 31, 2735. For other procedures, see Mukaiyama, T.; Inaoka, M.; Izawa, T. *Chem. Lett.*, **1977**, 1257; Fujisawa, T.; Iida, S.; Yukizaki, H.; Sato, T. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 5745.
- [1639] Araki, S.; Usui, H.; Kato, M.; Butsugan, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 4699.
- [1640] Bernardelli, P.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 8284.
- [1641] Rona, P.; Tökes, L.; Tremble, J.; Crabbé, P. *Chem. Commun.*, **1969**, 43; Anderson, R. J.; Henrick, C. A.; Siddall, J. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 735; Goering, H. L.; Singleton Jr., V. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 7854; Gallina, C.; Ciattini, P. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 1035; Goering, H. L.; Kantner, S. S. *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 422. For examples of the use of this reaction with allylic and propargyl substrates, see Posner, G. H. Ref. 1615, p. 91.
- [1642] Goering, H. L.; Kantner, S. S.; Seitz Jr., E. P. *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 5495.
- [1643] Fleming, I.; Higgins, D.; Lawrence, N. J.; Thomas, A. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1992**, 3331.
- [1644] Crabbé, P.; Barreiro, E.; Dollat, J.; Luche, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 183, and references cited therein.
- [1645] Roumestant, M.; Gore, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1972**, 591, 598.
- [1646] Casey, C. P.; Marten, D. F. *Synth. Commun.*, **1973**, 3, 321, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 925. See also Posner, G. H.; Brunelle, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 907; Kobayashi, S.; Takei, H.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.*, **1973**, 1097.
- [1647] Tseng, C. C.; Paisley, S. D.; Goering, H. L. *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 2884; Tseng, C. C.; Yen, S.; Goering, H. L. *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 2892; Underiner, T. L.; Paisley, S. D.; Schmitter, J.; Lesheski, L.; Goering, H. L. *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 2369; Backvall, J.; Sellén, M.; Grant, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 5615. See also Hiyama, T.; Wakasa, N. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 3259.
- [1648] Itoh, A.; Oshima, K.; Sasaki, S.; Yamamoto, H.; Hiyama, T.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4751; Gallina, C. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 519; Tolstikov, G. A.; Dzhemilev, U. M. *J. Organomet. Chem.*, **1985**, 292, 133; van Klaveren, M.; Persson, E. S. M.; del Villar, A.; Grove, D. M.; Backvall, J.-E.; van Koten, G. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 3059.
- [1649] Del Valle, L.; Stille, J. K.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 1001. For another method, see Legros, J.; Fiaud, J. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 7453.
- [1650] Sasaoka, S.; Yamamoto, T.; Kinoshita, H.; Inomata, K.; Kotake, H. *Chem. Lett.*, **1985**, 315.
- [1651] Trost, B. M.; Keinan, E. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 2595.
- [1652] For a review, see Trofimov, B. A.; Korostova, S. E. *Russ. Chem. Rev.*, **1975**, 44, 41.
- [1653] For a review of coupling reactions of acetals, see Mukaiyama, T.; Murakami, M. *Synthesis*, **1987**, 1043. For a discussion of the mechanism, see Abell, A. D.; Massy-Westropp, R. A. *Aust. J. Chem.*, **1985**, 38, 1031. For a list of substrates and reagents, with references, see Ref. 568, p. 404.
- [1654] For a review of the reaction with ortho esters, see DeWolfe, R. H. Ref. 500, pp. 44, 224.
- [1655] Normant, J. F.; Alexakis, A.; Ghribi, A.; Mangency, P. *Tetrahedron*, **1989**, 45, 507; Alexakis, A.; Mangency, P.; Ghribi, A.; Marek, I.; Sedrani, R.; Guir, C.; Normant, J. F. *Pure Appl. Chem.*, **1988**, 60, 49.
- [1656] Ducoux, J.-P.; LeMénéz, P.; Kunesch, N.; Wenkert, E. *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 1290.
- [1657] See Moil, I.; Ishihara, K.; Flippen, L. A.; Nozaki, K.; Yamamoto, H.; Bartlett, P. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 6107, and references cited therein.
- [1658] Wei, Z. Y.; Knaus, E. E. *Org. Prep. Proceed. Int.*, **1993**, 25, 255.

- [1659] For example, see Miginiac, L.; Mauzé, B. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1968**, 2544; Eisele, G.; Simchen, G. *Synthesis*, **1978**, 757; Kapnang, H.; Charles, G. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 24, 1597; Morimoto, T.; Takahashi, T.; Sekiya, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 794; Mesnard, D.; Miginiac, L. *J. Organomet. Chem.*, **1989**, 373, 1. See also Bourhis, M.; Bosc, J.; Golse, R. *J. Organomet. Chem.*, **1983**, 255, 193.
- [1660] Germon, C.; Alexakis, A.; Normant, J. F. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1984**, II-377.
- [1661] For a review of the reactions of ethers with Grignard Reagents, see Kharasch, M. S.; Reinmuth, O. Ref. 1531, p. 1013.
- [1662] Bach, T.; Eilers, F. *Eur. J. Org. Chem.*, **1990**, 2161.
- [1663] Commercon, A.; Bourgain, M.; Delaumeny, M.; Normant, J. F.; Villieras, J. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 3837; Claesson, A.; Olsson, L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 621.
- [1664] Normant, J. F.; Commercon, A.; Gendreau, Y.; Bourgain, M.; Villieras, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1979**, II-309; Gendreau, Y.; Normant, J. F. *Tetrahedron*, **1979**, 35, 1517; Calo, V.; Lopez, L.; Pesce, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 1301. See also Valverde, S.; Bernabé, M.; García-Ochoa, S.; Gómez, A. M. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 2294.
- [1665] Alexakis, A.; Marek, I.; Mangeney, P.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 2387; *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 8042.
- [1666] Wenkert, E.; Michelotti, E. L.; Swindell, C. S.; Tingoli, M. J. *Org. Chem.*, **1984**, 49, 4894; Kociński, P.; Dixon, N. J.; Wadman, S. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 2353.
- [1667] Hayashi, T.; Katsuro, Y.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 3915.
- [1668] Ishikawa, H.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1978**, 51, 2059.
- [1669] For a review, see Kharasch, M. S.; Reinmuth, O. Ref. 1531, p. 961. For a thorough discussion, see Schaaap, A.; Arens, J. F. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1968**, 87, 1249. For improved procedures, see Huynh, C.; Derguini-Boumechal, F.; Linstrumelle, G. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 1503; Schruppf, G.; Grätz, W.; Meinecke, A.; Fellenberger, K. *J. Chem. Res. (S)*, **1982**, 162.
- [1670] See Harder, S.; van Lenthe, J. H.; van Eikema Hommes, N. J. R.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 2508.
- [1671] Alexakis, A.; Vrancken, E.; Mangeney, P. *Synlett*, **1998**, 1165.
- [1672] Oguni, N.; Miyagi, Y.; Itoh, K. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 9023.
- [1673] For examples of the use of this reaction, see Posner, G. H. Ref. 1615, p. 103. See also Lipshutz, B. H.; Kozlowski, J.; Wilhelm, R. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 2305; Blanchot-Courtois, V.; Hanna, J. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 8087.
- [1674] Chauvet, D. C.; Chong, J. M. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 3695.
- [1675] Johnson, C. R.; Herr, R. W.; Wieland, D. M. *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 4263; Hartman, B. C.; Livinghouse, T.; Rickborn, B. *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 4346; Hudrlík, P. F.; Peterson, D.; Rona, R. *J. Org. Chem.*, **1975**, 40, 2263; Chong, J. M.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 4683; Chong, J. M.; Cyr, D. R.; Mar, E. K. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 5009; Larchevêque, M.; Petit, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 1993.
- [1676] See, for example, Alexakis, A.; Jachiet, D.; Normant, J. F. *Tetrahedron*, **1986**, 42, 5607.
- [1677] Yamamoto, Y.; Asso, N.; Meguro, M.; Tsukada, N.; Nemoto, H.; Sadayori, N.; Wilson, J. G.; Nakamura, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 1201.
- [1678] For lists of organometallic reagents that react with epoxides, see Wardell, J. L.; Paterson, E. S. in Hartley; Patai. *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, vol. 2; Wiley: NY, **1985**, p. 307; Ref. 568, p. 512.
- [1679] Yasue, K.; Yanagisawa, A.; Yamamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1997**, 70, 493.
- [1680] Tang, J.; Yoritatsu, H.; Kakiya, H.; Inoue, R.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 9019.
- [1681] For a list of organometallic reagents that react with vinylic epoxides, with references, see Ref. 568, p. 123.
- [1682] Anderson, R. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 4978; Johnson, C. R.; Herr, R. W.; Wieland, D. M. Ref. 1675; Marshall, J. A.; Trometer, J. D.; Cleary, D. G. *Tetrahedron*, **1989**, 45, 391.
- [1683] For a review of the reactions of vinylic epoxides with organocopper reagents, see Marshall, J. A. *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 1503.
- [1684] Wender, P. A.; Erhardt, J. M.; Letendre, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 2114.
- [1685] Murai, T.; Kato, S.; Murai, T.; Toki, T.; Suzuki, S.; Sonoda, N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 6093.
- [1686] See, for example Eis, M. J.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 1153; Onistchenko, A.; Buchholz, B.; Stamm, H. *Tetrahedron*, **1987**, 43, 565.
- [1687] Crotti, P.; Favero, L.; Gardelli, C.; Macchia, F.; Pineschi, M. *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 2514.
- [1688] Toshimitsu, A.; Abe, H.; Hirotsawa, C.; Tamao, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 3465.
- [1689] Lygo, B. *Synlett*, **1993**, 764.
- [1690] Nadir, U. K.; Arora, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 2605.
- [1691] For discussions of reactions 10-104 and 10-105, see House, H. O. *Modern Synthetic Reactions*, 2nd ed.; W. A. Benjamin: NY, **1972**, pp. 492, 586; Carruthers, W. *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3rd ed.; Cambridge University Press: Cambridge, **1986**, p. 1.
- [1692] For reviews of the reactions of malononitrile CH₂(CN)₂, see Fatiadi, A. J. *Synthesis*, **1978**, 165, 241; Freeman, F. *Chem. Rev.*, **1969**, 69, 591.
- [1693] For a review of compounds with two SO₂ R groups on the same carbon (*gem*-disulfones), see Neplyuev, V. M.; Bazarova, I. M.; Lozinskii, M. O. *Russ. Chem. Rev.*, **1986**, 55, 883.
- [1694] For lists of examples, with references, see Ref. 568, p. 764, ff. 894.
- [1695] See, for example, Fedoryfiski, M.; Wojciechowski, K.; Matacz, Z.; Makosza, M. *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 4682.
- [1696] Murphy, W. S.; Hamrick Jr., P. J.; Hauser, C. R. *Org. Synth. Coll. Vol V* 523.
- [1697] Zaugg, H. E.; Horrom, B.; Borgwardt, S. Ref. 333; Zaugg, H. E.; Dunnigan, D. A.; Michaels, R. J.; Sweet, L. R.; Wang, T. S.; Sommers, A. H.; DeNet, R. W. *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 644; Johnstone, R. A. W.; Tuli, D.; Rose, M. E. *J. Chem. Res. (C/S)*, **1980**, 283.
- [1698] See Sukhanov, N. N.; Trappel', L. N.; Chetverikov, V. P.; Yanovskaya, L. A. *J. Org. Chem. USSR*, **1985**, 21, 2288; Tundo, P.; Venturello, P.; Angeletti, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1987**, 2159.
- [1699] For a review of the synthetic uses of β-keto sulfoxides, sulfones, and sulfides, see Trost, B. M. *Chem. Rev.*, **1978**, 78, 363. For a review of asymmetric Synthesis with chiral sulfoxides, see Salladié, G. *Synthesis*, **1981**, 185.
- [1700] Gassman, P. G.; Richmond, G. D. *J. Org. Chem.*, **1966**, 31, 3255. Such sulfoxides can be alkylated on the other side of the C=O group by the use of two moles of base; Kuwajima, I.; Iwasawa, H. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 107.
- [1701] House, H. O.; Larson, J. K. *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 61; Kurth, M. J.; O'Brien, M. J. *J. Org. Chem.*, **1985**, 3846.
- [1702] Lamm, B.; Samuelsson, B. *Acta Chem. Scand.*, **1969**, 23, 691.
- [1703] Corey, E. J.; Cane, D. E. *J. Org. Chem.*, **1970**, 35, 3405.
- [1704] Kanemasa, S.; Mori, T.; Wada, E.; Tatsukawa, A. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 677. See Kotha, S.; Kuki, A. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 1565 for a related reaction.
- [1705] For a list of references, see Ref. 568, p. 772. See also Ref. 466. Also see Lu, Y.-Q.; Li, C.-J. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 471.
- [1706] Zeflrov, N. S.; Kuznetsova, T. S.; Kozhushkov, S. I.; Surmina, L. S.; Rashchupkina, Z. A. *J. Org. Chem. USSR*, **1983**, 19, 474.
- [1707] For example, see Knipe, A. C.; Stirling, C. J. M. *J. Chem. Soc. B*, **1968**, 67; Gosselek, J.; Winkler, A. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 2437; Walborsky, H. M.; Murai, M. P. *Can. J. Chem.*, **1984**, 62, 2464. For a review of this method as applied to the Synthesis of β-lactams, see Bose, A. K.; Manhas, M. S.; Chatterjee, B. G.; Abdulla, R. F. *Synth. Commun.*, **1971**, 1, 51. For a list of examples, see Ref. 568, pp. 81, 83.
- [1708] Deslongchamps, P.; Lamothe, S.; Lin, H. *Can. J. Chem.*, **1984**, 62, 2395; **1987**, 65, 1298; Brillou, D.; Deslongchamps, P. *Can. J. Chem.*, **1987**, 65, 43, 56.
- [1709] These SET mechanisms are often called S_N1 mechanisms. See also Ref. 81.
- [1710] Kornblum, N.; Michel, R. E.; Kerber, R. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 5660, 5662; Russell, G. A.; Ross, E. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 2506; Ashby, E. C.; Argyropoulos, J. N. *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 3274; Bordwell, F. G.; Harrelson Jr., J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 1052.
- [1711] For a review of mechanisms with these nucleophiles, see Bowman, W. R. *Chem. Soc. Rev.*, **1988**, 17, 283.
- [1712] Kornblum, N.; Fifolt, M. *Tetrahedron*, **1989**, 45, 1311.
- [1713] For example, see Boldt, P.; Miltzer, H. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 3599; Crimmins, T. F.; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 2615; Boldt, P.; Miltzer, H.; Thelecke, W.; Schulz, L. *Liebigs Ann. Chem.*, **1968**, 718, 101.
- [1714] Boldt, P.; Ludwig, A.; Miltzer, H. *Chem. Ber.*, **1970**, 103, 1312.

- [1715] Yufit, S. S.; Krasnaya, Zh. A.; Levchenko, T. S.; Kucherov, V. F. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1967**, 123; Aleskerov, M. A.; Yufit, S. S.; Kucherov, V. F. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1972**, 21, 2279.
- [1716] For a review, see DeWolfe, R. H. Ref. 500, p. 231.
- [1717] Zrost, B. M.; Schmuft, N. R.; Miller, M. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 5979.
- [1718] For reviews, see Kornblum, N. in Patai, J. F., Ed. *Chem. Rev.*, **1971**, pt. 1, p. 361; Kornblum, N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1975**, 14, 734. For reviews of aliphatic S_N reactions in which NO_2 is a leaving group, see Tamura, R.; Kamimura, A.; Ono, N. *Synthesis*, **1991**, 423; Kornblum, N. in Feuer; Nielsen, Ref. 1389, p. 46.
- [1719] Kornblum, N.; Kelly, W. J.; Kestner, M. M. *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 4720.
- [1720] Kornblum, N.; Erickson, A. S. *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 1037.
- [1721] Kornblum, N.; Carlson, S. C.; Widmer, J.; Fifolt, M. J.; Newton, B. N.; Smith, R. G. *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 1394.
- [1722] For a review of the mechanism, see Beletskaya, I. P.; Drozd, V. N. *Russ. Chem. Rev.*, **1979**, 48, 431. See also Kornblum, N.; Wade, P. A. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 5301; Ref. 1711; Ref. 1718.
- [1723] Kornblum, N.; Boyd, S. D.; Ono, N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 2580.
- [1724] Trost, B. M.; Merlic, C. A. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 1127.
- [1725] Katritzky, A. R.; Kashmiri, M. A.; Wittmann, D. K. *Tetrahedron*, **1984**, 40, 1501.
- [1726] Katritzky, A. R.; Chen, J.; Marson, C. M.; Maia, A.; Kashmiri, M. A. *Tetrahedron*, **1986**, 42, 101.
- [1727] For a review of the use of η^3 -allylpalladium complexes to form C—C bonds, see Tsuji, J. in Hartley; Patai, Ref. 1678, vol. 3, **1985**, p. 163.
- [1728] For reviews, see Trost, B. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1989**, 28, 1173; *Chemtracts: Org. Chem.*, **1988**, 1, 415; *Aldrichimica Acta*, **1981**, 14, 43; *Acc. Chem. Res.*, **1980**, 13, 385; *Tetrahedron*, **1977**, 33, 2615; Tsuji, J.; Minami, I. *Acc. Chem. Res.*, **1987**, 20, 140; Tsuji, J. *Tetrahedron*, **1986**, 42, 4361; *Organic Synthesis with Palladium Compounds*; Springer: Berlin, **1981**, pp. 45, 125; Heck, R. F. *Palladium Reagents in Organic Synthesis*; Academic Press: NY, **1985**, p. 130; Hegedus, L. S. in Buncl; Durst *Comprehensive Carbanion Chemistry*, vol. 5, pt. B; Elsevier: NY, **1984**, p. 30.
- [1729] For a review, see Consiglio, G.; Waymouth, R. M. *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 257.
- [1730] Trost, B. M.; Lautens, M. *Tetrahedron*, **1987**, 43, 4817; *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 1469.
- [1731] Kubota, H.; Nakajima, M.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 8135; Sano, S.; Yokoyama, K.; Fukushima, M.; Yagi, T.; Nagao, Y. *Chem. Commun.*, **1997**, 559. See Janssen, J. P.; Helmchen, G. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 8025 for this reaction with an iridium catalyst.
- [1732] Kling, R.; Sinou, D.; Pozzi, G.; Choplin, A.; Quignard, F.; Busch, S.; Kainz, S.; Koch, D.; Leitner, W. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 9439.
- [1733] Tamura, R.; Kai, Y.; Kakihana, M.; Hayashi, K.; Tsuji, M.; Nakamura, T.; Oda, D. *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 4375.
- [1734] Hegedus, L. S.; Williams, R. E.; McGuire, M. A.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 4973; Hegedus, L. S. Ref. 1728, p. 9.
- [1735] For a review of the alkylation and acylation of ketones and aldehydes, see Caine, D. in *Augustine Carbon-Carbon Bond Formation*, vol. 1; Marcel Dekker: NY, **1979**, p. 85.
- [1736] For a review, see Arseniyadis, S.; Kyler, K. S.; Watt, D. S. *Org. React.*, **1984**, 31, 1. For a list of references, see Ref. 568, p. 910. See Taber, D. F.; Kong, S. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 8575.
- [1737] For a review, see Petragnani, N.; Yonashiro, M. *Synthesis*, **1982**, 521. For a list of references, see Ref. 568, p. 873ff.
- [1738] Matsuo, J.; Kobayashi, S.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 9723.
- [1739] For a list of some bases, with references, see Ref. 568, p. 738.
- [1740] Reetz, M. T.; Haning, H. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 7395.
- [1741] Rathke, M. W.; Lindert, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 2319; Bos, W.; Pabon, H. J. *J. Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1980**, 99, 141. See also Cregge, R. J.; Herrmann, J. L.; Lee, C. S.; Richman, J. E.; Schlessinger, R. H. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 2425.
- [1742] Watt, D. S. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 707.
- [1743] Langhals, E.; Langhals, H. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 859.
- [1744] For reviews, see Makosza, M. *Russ. Chem. Rev.*, **1977**, 46, 1151; *Pure Appl. Chem.*, **1975**, 43, 439; Starks, C. M.; Liotta, C. Ref. 437, p. 170; Weber, W. P.; Gokel, G. W. *Phase Transfer Catalysis in Organic Synthesis*, Ref. 437, p. 136.
- [1745] Zook, H. D.; Kelly, W. L.; Posey, I. Y. *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 3477.
- [1746] For a list of alkylations of silyl enol ethers, see Ref. 568, p. 750.
- [1747] Chan, T. H.; Paterson, I.; Pinsonnault, J. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 4183; Reetz, M. T.; Schwellnus, K.; Hübner, F.; Massa, W.; Schmidt, R. E. *Chem. Ber.*, **1983**, 116, 3708; Lion, C.; Dubois, J. E. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1982**, II-375; Reetz, M. T.; Sauerwald, M. *J. Organomet. Chem.*, **1990**, 382, 121; Reetz, M. T.; Chatziosifidis, I.; Hübner, F.; Heimbach, H. *Org. Synth. Coll. Vol. VII*, 424. For a review, see Reetz, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, 21, 96.
- [1748] Millard, A. A.; Rathke, M. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 4833.
- [1749] Kosugi, M.; Hagiwara, I.; Migita, T. *Chem. Lett.*, **1983**, 839. For other methods, see Negishi, E.; Akiyoshi, K. *Chem. Lett.*, **1987**, 1007; Chang, T. C. T.; Rosenblum, M.; Simms, N. *Org. Synth.*, 66, 95.
- [1750] For example, see Etheredge, S. J. *J. Org. Chem.*, **1966**, 31, 1990; Wilcox, C. F.; Whitney, G. C. *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 2933; Bird, R.; Stirling, C. J. M. *J. Chem. Soc. B*, **1968**, 111; Stork, G.; Boeckman Jr., R. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 2016; Stork, G.; Cohen, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 5270. In the last case, the substrate moiety is an epoxide function.
- [1751] Misumi, A.; Iwanaga, K.; Furuta, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 3343; Furuta, K.; Iwanaga, K.; Yamamoto, H. *Org. Synth.*, 67, 76.
- [1752] For reviews of stereoselective alkylation of enolates, see Nögrádi, M. *Stereoselective Synthesis*; VCH: NY, **1986**, p. 236; Evans, D. A. in Morrison *Asymmetric Synthesis*, vol. 3; Academic Press: NY, **1984**, p. 1.
- [1753] For example, see Murakata, M.; Nakajima, N.; Koga, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 1657. For a review, see Cox, P. J.; Simpkins, N. S. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, 2, 1, p. 6.
- [1754] Cuvigny, T.; Normant, H. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1970**, 3976. For reviews, see Fraser, R. R. in Buncl; Durst, Ref. 1728, p. 65; Whitesell, J. K.; Whitesell, M. A. *Synthesis*, **1983**, 517. For a list of references, see Ref. 568, p. 758. For a method in which the metalated imine is prepared from a nitrile, see Goering, H. L.; Tseng, C. C. *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 5250.
- [1755] Groenewegen, F.; Kallenberg, H.; van der Gen, A. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 491; Artaud, I.; Torossian, G.; Viout, P. *Tetrahedron*, **1985**, 41, 5031.
- [1756] Diel, H. K.; Brannock, K. C. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 1273; Purohit, V. G.; Subramanian, R. *Chem. Ind. (London)*, **1978**, 731; Buschmann, E.; Zeeb, B. *Liebigs Ann. Chem.*, **1979**, 1585.
- [1757] For a review of the alkylation of chiral hydrazones, see Enders, D. in Morrison, Ref. 1752, p. 275.
- [1758] Meyers, A. I.; Williams, D. R.; Erickson, G. W.; White, S.; Druelinger, M. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 3081; Meyers, A. I.; Williams, D. R.; White, S.; Erickson, G. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 3088; Enders, D.; Bockstiegel, B. *Synthesis*, **1989**, 493; Enders, D.; Kipphardt, H.; Fey, P. *Org. Synth.*, 65, 183.
- [1759] Stork, G.; Maldonado, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 5286; Stork, G.; Depeyay, J. C.; D'Angelo, J. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 389. See also Rasmussen, J. K.; Heilmann, S. M. *Synthesis*, **1978**, 219; Ahlbrecht, H.; Raab, W.; Vonderheid, C. *Synthesis*, **1979**, 127; Hünig, S.; Marschner, C.; Peters, K.; von Schnering, H. G. *Chem. Ber.*, **1989**, 122, 2131, and other papers in this series.
- [1760] For a review of 125, see Albright, J. D. *Tetrahedron*, **1983**, 39, 3207.
- [1761] For similar methods, see Stetter, H.; Schmitz, P. H.; Schreckenberg, M. *Chem. Ber.*, **1977**, 110, 1971; Hünig, S. *Chimia*, **1982**, 36, 1.
- [1762] For a review of methods of synthesis of aldehydes, ketones and carboxylic acids by coupling reactions, see Martin, S. F. *Synthesis*, **1979**, 633.
- [1763] For reviews of such reversals of carbonyl group reactivity, see Block, E. *Reactions of Organosulfur Compounds*; Academic Press: NY, **1978**, p. 56; Gröbel, B.; Seebach, D. *Synthesis*, **1977**, 357; Lever Jr., O. W. *Tetrahedron*, **1976**, 32, 1943; Seebach, D.; Kolb, M. *Chem. Ind. (London)*, **1974**, 687; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1969**, 8, 639. For a compilation of references to masked acyl and formyl anions, see Hase, T. A.; Koskimies, J. K. *Aldrichimica Acta*, **1981**, 14, 73. For tables of masked reagents, see Hase, T. A. Ref. 1764, pp. xiii, 7, 219. For lists of references, see Ref. 568, p. 709.

- [1764] For a monograph, see Hase, T. A. *Unpoled Synthetics*; Wiley: NY, 1987. For a review see Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1979, 18, 239.
- [1765] possel, O.; van Leusen, A. M. *Tetrahedron Lett.*, 1977, 4229; Stork, G.; Ozorio, A. A.; Leong, A. Y. W. *Tetrahedron Lett.*, 1978, 5175.
- [1766] Sterically hindered bases may greatly favor one enolate over the other. See, for example, Prieto, J. A.; Suarez, J.; Larson, G. L. *Synth. Commun.*, 1988, 18, 253; Gaudemar, M.; Bellassoued, M. *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 2779.
- [1767] For a procedure for completely methylating the positions of a ketone, see Lissel, M.; Neumann, B.; Schmidt, S. *Liebigs Ann. Chem.*, 1987, 263.
- [1768] For some methods of reducing dialkylation, see Hooz, J.; Oudenes, J. *Synth. Commun.*, 1980, 10, 139; Morita, J.; Suzuki, M.; Noyori, R. *J. Org. Chem.*, 1989, 54, 1785.
- [1769] For a review, see House, H. O. *Rec. Chem. Prog.*, 1968, 28, 99. For a review with respect to cyclohexenones, see Podraza, K. F. *Org. Prep. Proced. Int.*, 1991, 23, 217.
- [1770] For reviews, see d'Angelo, J. *Tetrahedron*, 1976, 32, 2979; Stork, G. *Pure Appl. Chem.*, 1975, 43, 553.
- [1771] House, H. O.; Trost, B. M. *J. Org. Chem.*, 1965, 30, 1341.
- [1772] Whitlock Jr., H. W.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.*, 1969, 34, 1962; House, H. O.; Gall, M.; Olmstead, H. D. *J. Org. Chem.*, 1971, 36, 2361. For an improved procedure, see Liotta, C. L.; Caruso, T. C. *Tetrahedron Lett.*, 1985, 26, 1599.
- [1773] Stork, G.; Hudrik, P. F. *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, 90, 4462, 4464. For reviews, see Kuwajima, I.; Nakamura, E. *Acc. Chem. Res.*, 1985, 18, 181; Fleming, I. *Chimia*, 1980, 34, 265; Rasmussen, J. K. *Synthesis*, 1977, 91.
- [1774] Pasto, D. J.; Wojtkowski, P. W. *J. Org. Chem.*, 1971, 36, 1790.
- [1775] House, H. O.; Gall, M.; Olmstead, H. D. Ref. 1772. See also Corey, E. J.; Gross, A. W. *Tetrahedron Lett.*, 1984, 25, 495.
- [1776] Stork, G.; Rosen, P.; Goldman, N.; Coombs, R. V.; Tsuji, J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, 87, 275. For a review, see Caine, D. *Org. React.*, 1976, 23, 1. For similar approaches, see Coates, R. M.; Sowerby, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 93, 1027; Naif, F.; Decorzant, R. *Helv. Chim. Acta*, 1974, 57, 1317; Wender, P. A.; Eissenstat, M. A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100, 292.
- [1777] Yamashita, M.; Matsuyama, K.; Tanabe, M.; Suemitsu, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1985, 58, 407.
- [1778] For a review, see Magnus, P. D. *Tetrahedron*, 1977, 33, 2019. See pp. 2022-225. For alkylation of sulfones containing the F,CSO, group, see Hendrickson, J. B.; Sternbach, D. D.; Bair, K. W. *Acc. Chem. Res.*, 1977, 10, 306.
- [1779] For examples, see Truce, W. E.; Hollister, K. R.; Lindy, L. B.; Parr, J. E. *J. Org. Chem.*, 1968, 33, 43; Julia, M.; Arnould, D. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1973, 743, 746; Bird, R.; Stirling, C. J. M. Ref. 1750.
- [1780] Reich, H. J.; Shah, S. K. *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, 97, 3250.
- [1781] Mladenova, M.; Blagoev, B.; Gaudemar, M.; Dardoize, F.; Lallemand, J. Y. *Tetrahedron*, 1981, 37, 2153.
- [1782] Gregar, P. L. *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, 89, 2500; 1970, 92, 1397; Pfeffer, P. E.; Silbert, L. S.; Chirinko Jr., J. M. *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 451.
- [1783] For lists of reagents, with references, see Ref. 568, p. 867 ff.
- [1784] Gregar, P. L. *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 1396.
- [1785] Seebach, D.; Corey, E. J. *J. Org. Chem.*, 1975, 40, 231. For reviews, see Page, P. C. B.; van Niel, M. B.; Prodder, J. C. *Tetrahedron*, 1989, 45, 7643; Ager, D. J. in Hase, Ref. 1764, p. 19; Seebach, D. *Synthesis*, 1969, 17, especially p. 24; Olsen, R. K.; Currier Jr., Y. O. in Patai, Ref. 845, pt. 2, pp. 536.
- [1786] For an improved method of removing the proton, see Lipshutz, B. H.; Garcia, E. *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31, 7261.
- [1787] For examples of the use of this reaction, with references, see Ref. 568, p. 721.
- [1788] For a direct conversion of RX to RCHO, with references, see 10-112.
- [1789] For example, see Seebach, D.; Jones, N. R.; Corey, E. J. *J. Org. Chem.*, 1968, 33, 300; Hylton, T.; Boekelheide, V. J. *Am. Chem. Soc.*, 1968, 90, 6887; Ogura, K.; Yamashita, M.; Suzuki, M.; Tsuchihashi, G. *Tetrahedron Lett.*, 1974, 3653.
- [1790] Richman, J. E.; Herrmann, J. L.; Schlessinger, R. H. *Tetrahedron Lett.*, 1973, 3267. See also Ogura, K.; Tsuchihashi, G. *Tetrahedron Lett.*, 1971, 3151; Schill, G.; Jones, P. R. *Synthesis*, 1974, 117; Hori, I.; Hayashi, T.; Midorikawa, H. *Synthesis*, 1974, 705.
- [1791] Corey, E. J. *Pure Appl. Chem.*, 1967, 14, 19. See pp. 20-23.
- [1792] For a long list of synthons for RCO, with references, see Hase, T. A.; Koskimies, J. K. *Aldrichimica Acta*, 1982, 15, 35.
- [1793] For example, see Corey, E. J.; Seebach, D. Ref. 1785; Jones, J. B.; Grayshan, R. *Chem. Commun.*, 1970, 141, 741.
- [1794] For examples, see Hylton, T.; Boekelheide, V. Ref. 1789; Jones, J. B.; Grayshan, R. Ref. 1793.
- [1795] For example, see Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1967, 6, 442; Olsson, K. *Acta Chem. Scand.*, 1968, 22, 2390; Mori, K.; Hashimoto, H.; Takenaka, Y.; Takigawa, T. *Synthesis*, 1975, 720; Lissel, M. *Liebigs Ann. Chem.*, 1982, 1589.
- [1796] Block, E.; Aslam, M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, 107, 6729.
- [1797] Biellmann, J. F.; Ducep, J. B. *Tetrahedron Lett.*, 1968, 5629; 1969, 3707; *Tetrahedron*, 1971, 27, 5861. See also Narasaka, K.; Hayashi, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.*, 1972, 259.
- [1798] Corey, E. J.; Jautelat, M. *Tetrahedron Lett.*, 1968, 5787.
- [1799] Corey, E. J.; Seebach, D. *J. Org. Chem.*, 1966, 31, 4097.
- [1800] Oshima, K.; Shimoi, K.; Takahashi, H.; Yamamoto, H.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95, 2694.
- [1801] For references to other synthetic equivalents of this ion, see Funk, R. L.; Bolton, G. L. *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 1290.
- [1802] Dolak, T. M.; Bryson, T. A. *Tetrahedron Lett.*, 1977, 1961.
- [1803] For a review of anions α to a selenium atom on small rings, see Krief, A. *Top. Curr. Chem.*, 1987, 135, 1. For alkylation α to boron, see Pelter, A.; Smith, K.; Brown, H. C. *Borane Reagents*; Academic Press: NY, 1988, p. 336.
- [1804] Lepley, A. R.; Khan, W. A. *J. Org. Chem.*, 1966, 31, 2061, 2064; *Chem. Commun.*, 1967, 1198; Lepley, A. R.; Giumanini, A. G. *J. Org. Chem.*, 1966, 31, 2055; Ahlbrecht, H.; Dollinger, H. *Tetrahedron Lett.*, 1984, 25, 1353.
- [1805] Dieter, R. K.; Li, S. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 3613.
- [1806] Kise, N.; Yamazaki, H.; Mabuchi, T.; Shono, T. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 1561.
- [1807] For a review, see Beak, P.; Zajdel, W. J.; Reitz, D. B. *Chem. Rev.*, 1984, 84, 471.
- [1808] Seebach, D.; Enders, D.; Renger, B. *Chem. Ber.*, 1977, 110, 1852; Renger, B.; Kalinowski, H.; Seebach, D. *Chem. Ber.*, 1977, 110, 1866. For a review, see Seebach, D.; Enders, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1975, 14, 15.
- [1809] Fridman, A. L.; Mukhametshin, F. M.; Novikov, S. S. *Russ. Chem. Rev.*, 1971, 40, 34. See pp. 41-42.
- [1810] For the use of *tert*-butyl carbamates, see Beak, P.; Lee, W. *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 1197.
- [1811] For a review, see Meyers, A. I. *Aldrichimica Acta*, 1985, 18, 59.
- [1812] Gawley, R. E.; Hart, G.; Goicoechea-Pappas, M.; Smith, A. L. *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 3076; Gawley, R. E. *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, 109, 1265; Meyers, A. I.; Miller, D. B.; White, F. J. *Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 4778; Gonzalez, M. A.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 43, 47 and cited references.
- [1813] Evans, D. A.; Andrews, G. C.; Buckwalter, B. J. *Am. Chem. Soc.*, 1974, 96, 5560; Still, W. C.; Macdonald, T. L. *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, 96, 5561; Ref. 1801. For a similar reaction with triple-bond compounds, see Hommes, H.; Verkruisje, H. D.; Brandsma, L. *Recl. Trav. Chim. Pays Bas*, 1980, 99, 113, and references cited therein.
- [1814] For a review of allylic and benzylic carbanions substituted by heteroatoms, see Biellmann, J. F.; Ducep, J. *Org. React.*, 1982, 27, 1.
- [1815] Martin, S. P.; DuPriest, M. T. *Tetrahedron Lett.*, 1977, 3925 and references cited therein.
- [1816] For a review, see Ahlbrecht, H. *Chimia*, 1977, 31, 391.
- [1817] Beak, P.; Carter, L. G. *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 2363.
- [1818] Seebach, D.; Meyer, N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1976, 15, 438.
- [1819] For examples of the preparation of aldehydes and ketones by the reactions in this section, see Ref. 568, p. 729.
- [1820] Meyers, A. I.; Nabeya, A.; Adickes, H. W.; Politzer, I. R.; Malone, G. R.; Kovelesky, A. C.; Nolen, R. L.; Portnoy, R. C. *J. Org. Chem.*, 1973, 38, 36.
- [1821] For reviews of the preparation and reactions of 130 see Schmidt, R. R. *Synthesis*, 1972, 333; Collington, E. W. *Chem. Ind. (London)*, 1973, 987.
- [1822] Meyers, A. I.; Malone, G. R.; Adickes, H. W. *Tetrahedron Lett.*, 1970, 3715.

- [1823] Adicks, H. W.; Politzer, I. R.; Meyers, A. I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 2155.
- [1824] Altman, I. J.; Richheimer, S. L. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 4709.
- [1825] Meyers, A. I.; Durandetta, J. L. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 2021.
- [1826] Meyers, A. I.; Smith, E. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 1084; *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 4289.
- [1827] For a review, see Meyers, A. I.; Mihelich, E. D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1976**, *15*, 270.
- [1828] Meyers, A. I.; Temple Jr., D. L.; Nolen, R. L.; Mihelich, E. D. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 2778; Meyers, A. I.; Mihelich, E. D.; Nolen, R. L. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 2783; Meyers, A. I.; Mihelich, E. D.; Kamata, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 768.
- [1829] For reviews, see Meyers, A. I. *Pure Appl. Chem.*, **1979**, *51*, 1255; *Acc. Chem. Res.*, **1978**, *11*, 375. See also Hoobler, M. A.; Bergbreiter, D. E.; Newcomb, M. J. *Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 8182; Meyers, A. I.; Snyder, E. S.; Ackerman, J. J. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 8186.
- [1830] For a review of asymmetric synthesis via chiral oxazolines, see Lutomski, K. A.; Meyers, A. I. in Morrison, Ref. 1752, p. 213.
- [1831] Meyers, A. I.; Temple Jr., D. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 6644, 6646.
- [1832] Brown, H. C.; Rogic, M. M.; Rathke, M. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 6218.
- [1833] Brown, H. C.; Rogic, M. M.; Rathke, M. W.; Kabalka, G. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 818.
- [1834] Brown, H. C.; Nambu, H.; Rogic, M. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 6854.
- [1835] Truce, W. E.; Mura, L. A.; Smith, P. J.; Young, F. J. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1449.
- [1836] For reviews, see Negishi, E.; Idacavage, M. J. *Org. React.*, **1985**, *33*, 1, pp. 42, 143; Weill-Raynal, J. *Synthesis*, **1976**, 633; Brown, H. C.; Rogic, M. M. *Organomet. Chem. Synth.*, **1972**, *1*, 305; Rogic, M. M. *Intra-Sci. Chem. Rep.*, **1973**, *7* (2), 155; Brown, H. C. *Boranes in Organic Chemistry*; Cornell University Press: Ithaca, NY, **1972**, pp. 372, 404; Cragg, Ref. 1353, pp. 275, 283.
- [1837] Brown, H. C.; Nambu, H.; Rogic, M. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 6852, 6854, 6855.
- [1838] For an improved procedure, with B-R-9-BBN (see p. 1013), see Brown, H. C.; Rogic, M. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 2146; Brown, H. C.; Rogic, M. M.; Nambu, H.; Rathke, M. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 2147; Katz, J.; Dubois, J. E.; Lion, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1977**, 683.
- [1839] Brown, H. C.; Bhat, N. G.; Campbell Jr., J. B. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 3398.
- [1840] Brown, H. C.; Rogic, M. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 4304.
- [1841] Brown, H. C.; Rogic, M. M.; Rathke, M. W.; Kabalka, G. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 1911.
- [1842] Nambu, H.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 5790.
- [1843] Brown, H. C.; Nambu, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 1761.
- [1844] Brown, H. C. *Organic Syntheses via Boranes*; Wiley: NY, **1975**; *Hydroboration*; W. A. Benjamin: NY, **1962**; *Boranes in Organic Chemistry*, Ref. 1836; Pelter, A.; Smith, K.; Brown, H. C. Ref. 1803.
- [1845] See Prager, R. H.; Reece, P. A. *Aust. J. Chem.*, **1975**, *28*, 1775.
- [1846] It has been shown that this migration occurs stereospecifically with inversion in the absence of a solvent, but nonstereospecifically in the presence of a solvent such as THF or dimethyl sulfide: Midland, M. M.; Zolopa, A. R.; Halterman, R. I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 248. See also Midland, M. M.; Preston, S. B. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 747.
- [1847] Pasto, D. J.; Wojtkowski, P. W. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 215; Ref. 1774.
- [1848] Brown, H. C.; Rogic, M. M.; Rathke, M. W.; Kabalka, G. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 2150.
- [1849] Hooz, J.; Gunn, D. M.; Kono, H. *Can. J. Chem.*, **1971**, *49*, 2371; Mikhailov, B. M.; Gurskii, M. E. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1973**, *22*, 2588.
- [1850] Hooz, J.; Morrison, G. F. *Can. J. Chem.*, **1970**, *48*, 868.
- [1851] For an improved procedure, see Hooz, J.; Bridson, J. N.; Calzada, J. G.; Brown, H. C.; Midland, M. M.; Levy, A. B. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 2574.
- [1852] For reviews, see Ben-Efraim, D. A. in Patai *The Chemistry of the Carbon-Carbon Triple Bond*; Wiley: NY, **1978**, p. 790; Ziegenbein, W. in *Viehe Acetylenes*; Marcel Dekker: NY, **1969**, pp. 185, 241. For a discussion of the best ways of preparing various types of alkyne, see Bernadou, F.; Mesnard, D.; Migoniac, L. *J. Chem. Res. (S)*, **1978**, 106; **1979**, 190.
- [1853] Bourgain, M.; Normant, J. F. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1973**, 1777; Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 2225.
- [1854] For example, see Friedl, J.; Lin, C.; Ford, S. H. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 1379; Krause, N.; Seebach, D. *Chem. Ber.*, **1988**, *121*, 1315.
- [1855] Smith, W. N.; Beumel Jr., O. F. *Synthesis*, **1974**, 441.
- [1856] Bhanu, S.; Scheinmann, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 1218; Quillinan, A. J.; Scheinmann, F. *Org. Synth.*, **1979**, *59*, 595.
- [1857] Kang, S.-K.; Kim, W.-Y.; Jiao, X. *Synthesis*, **1988**, 1252.
- [1858] Pal, M.; Kundu, N. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 449. Also see Nguéack, J.-F.; Bolitt, V.; Sinou, D. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 5527.
- [1859] Nishihara, Y.; Ikegashira, K.; Mori, A.; Hiayama, T. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 4075.
- [1860] Bumagin, N. A.; Sukhmoilova, L. I.; Luznikova, E. V.; Tolstaya, T. P.; Beletskaya, I. P. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 897; Powell, N. A.; Rychnovskiy, S. D. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 7901; Nishihara, Y.; Ikegashira, K.; Mori, A.; Hiayama, T. *Chem. Lett.*, **1997**, 1233.
- [1861] Murakami, M.; Hayashi, M.; Ito, Y. *Synlett*, **1994**, 179.
- [1862] Kang, S.-K.; Lim, K.-H.; Ho, P.-S.; Kim, W.-Y. *Synthesis*, **1997**, 874.
- [1863] Xiang, J.; Jiang, W.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 6635.
- [1864] For reviews, see, in Patai: Rappoport, Ref. 378, the articles by Fatadi, A. J. pt. 2, p. 1057, and Friedrich, pt. 2, p. 1343; Friedrich, K.; Wallenfels, K. in Rappoport *The Chemistry of the Cyano Group*; Wiley: NY, **1970**, p. 77.
- [1865] Smiley, R. A.; Arnold, C. J. *J. Org. Chem.*, **1960**, *25*, 257; Friedman, L.; Shechter, H. *J. Org. Chem.*, **1960**, *25*, 877.
- [1866] For reviews, see Starks, C. M.; Liotta, C. Ref. 437, p. 94; Weber, W. P.; Gokel, G. W. *Phase Transfer Catalysis in Organic Synthesis*, Ref. 437, p. 96. See also Bram, G.; Loupy, A.; Pedoussaut, M. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 4171; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1986**, 124.
- [1867] Ando, T.; Kawate, T.; Ichihara, J.; Hanafusa, T. *Chem. Lett.*, **1984**, 725.
- [1868] For an example, see Jackson, H. L.; McKusick, B. C. *Org. Synth. Coll. Vol. IV*, 438.
- [1869] For example, see Koelsch, C. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1936**, *58*, 1328; Newman, M. S.; Boden, H. J. *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 2525; Lapouyade, R.; Daney, M.; Lapenue, M.; Bouas-Laurent, H. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1973**, 720.
- [1870] Yamamura, K.; Murahashi, S. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 4429.
- [1871] Sakakibara, Y.; Yadani, N.; Ibuki, I.; Sakai, M.; Uchino, N. *Chem. Lett.*, **1982**, 1565; Procházka, M.; Siroky, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1983**, *48*, 1765.
- [1872] Reetz, M. T.; Chatziotisifidis, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1981**, *20*, 1017; Zieger, H. E.; Wo, S. J. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 3838. See Tsuji, Y.; Yamada, N.; Tanaka, S. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 16 for a similar reaction with allylic acetates. See Hayashi, M.; Tamura, M.; Oguni, N. *Synlett*, **1992**, 663 for a similar reaction with epoxides using a titanium catalyst.
- [1873] Piers, E.; Fleming, F. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 756.
- [1874] Davis, R.; Untch, K. G. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2985. See also Mizuno, A.; Hamada, Y.; Shioiri, T. *Synthesis*, **1980**, 1007; Mann, S.; Falck, J. R.; Mioskowski, C. *Synth. Commun.*, **1985**, *15*, 663; Camps, F.; Gasol, V.; Guerrero, A. *Synth. Commun.*, **1988**, *18*, 445.
- [1875] Torii, S.; Inokuchi, T.; Kobayashi, T. *Chem. Lett.*, **1984**, 897; Soga, T.; Takenoshita, H.; Yamada, M.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1990**, *63*, 3122.
- [1876] Ito, Y.; Imai, H.; Segoe, K.; Saegusa, T. *Chem. Lett.*, **1984**, 937.
- [1877] Dowd, P.; Wilk, B. K.; Wlostowski, M. *Synth. Commun.*, **1993**, *23*, 2323; Wilk, B. K. *Synth. Commun.*, **1993**, *23*, 2481 and see Ohno, H.; Mori, A.; Inoue, S. *Chem. Lett.*, **1993**, 975 and Mitchell, D.; Koenig, T. M. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 3281 for similar reactions with epoxides.
- [1878] Müller, P.; Siegfried, B. *Helv. Chim. Acta*, **1974**, *57*, 987.
- [1879] Cooke Jr., M. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 6080.
- [1880] For a review of this reagent, see Collman, J. P. *Acc. Chem. Res.*, **1975**, *8*, 342. For a review of the related tetracarbonylhydrideferates MHF₂ (CO)₂, see Brunet, J. *Chem. Rev.*, **1990**, *90*, 1041.
- [1881] Siegl, W. O.; Collman, J. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 2516.
- [1882] For the mechanism of the conversion **141** → **140**, see Collman, J. P.; Finke, R. G.; Cawse, J. N.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 2515; **1978**, *100*, 4766.

- [1883] For the first four of these methods, see Collman, J. P.; Winter, S. R.; Clark, D. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 1788; Collman, J. P.; Hoffman, N. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 2689.
- [1884] Yamashita, M.; Yamamura, S.; Kurimoto, M.; Suemitsu, R. *Chem. Lett.*, **1979**, 1067.
- [1885] Cooke Jr., M. P.; Parلمان, R. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 6863.
- [1886] McMurry, J. E.; Andrus, A. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 4687, and references cited therein.
- [1887] Yamashita, M.; Uchida, M.; Tashika, H.; Suemitsu, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1989**, *62*, 2728.
- [1888] Dolhem, E.; Ocafrain, M.; Nédélec, J. Y.; Troupel, M. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 17089; Yoshida, K.; Kobayashi, M.; Amano, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1992**, 1127.
- [1889] Baillargeon, V. P.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 452. See also Kasahara, A.; Izumi, T.; Yanai, H. *Chem. Ind. (London)*, **1983**, 898; Pri-Bar, I.; Buchman, O. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 4009; Takeuchi, R.; Tsuji, Y.; Watanabe, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 351; Ben-David, Y.; Portnoy, M.; Milstein, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 1816.
- [1890] Kimura, Y.; Tomita, Y.; Nakanishi, S.; Otsuji, Y. *Chem. Lett.*, **1979**, 321; des Abbayes, H.; Clément, J.; Laurent, P.; Tanguy, G.; Thilmont, N. *Organometallics*, **1988**, *7*, 2293.
- [1891] Garnier, L.; Rollin, Y.; Périchon, J. *J. Organomet. Chem.*, **1989**, *357*, 347.
- [1892] Tamaru, Y.; Ochiai, H.; Yamada, Y.; Yoshida, Z. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 3869.
- [1893] Goure, W. F.; Wright, M. E.; Davis, P. D.; Labadie, S. S.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 6417. For a similar preparation of diallyl ketones, see Merrifield, J. H.; Godschalk, J. P.; Stille, J. K. *Organometallics*, **1984**, *3*, 1108.
- [1894] Kosugi, M.; Sumiya, T.; Obara, Y.; Suzuki, M.; Sano, H.; Migita, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, *60*, 767.
- [1895] Ogawa, A.; Sumino, Y.; Nanke, T.; Ohya, S.; Sonoda, N.; Hirao, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 2745.
- [1896] Tsunoi, S.; Ryu, I.; Fukushima, H.; Tanaka, M.; Komatsu, M.; Sonoda, N. *Synlett*, **1995**, 1249.
- [1897] Devasagayaj, A.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 8411.
- [1898] Ryu, I.; Hasegawa, M.; Kurihara, A.; Ogawa, A.; Tsunoi, S.; Sonoda, N. *Synlett*, **1993**, 143.
- [1899] Matt, C.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 234.
- [1900] Kim, S.; Jon, S. Y. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 7317.
- [1901] For discussions of most of the reactions in this section, see Colquhoun, H. M.; Holton, J.; Thompson, D. J.; Twigg, M. V. *New Pathways for Organic Synthesis*; Plenum: NY, **1984**, pp. 199, 212, 234. For lists of reagents, with references, see Ref. 568, pp. 850, 855, 859.
- [1902] Yoshimura, M.; Nojima, M.; Tokura, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1973**, *46*, 2164; Puzitskii, K. V.; Pirozhkov, S. D.; Ryabova, K. G.; Mysheknova, T. N.; Eidus, Ya. T. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1974**, *23*, 192.
- [1903] Takahashi, Y.; Yoneda, N. *Synth. Commun.*, **1989**, *19*, 1945.
- [1904] Paatz, R.; Weisgerber, G. *Chem. Ber.*, **1967**, *100*, 984.
- [1905] Yoneda, N.; Takahashi, Y.; Fukuhara, T.; Suzuki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1986**, *59*, 2819.
- [1906] For reviews of other carbonylation reactions of alcohols and other saturated oxygenated compounds, see Bahrman, H.; Cornils, B. in *Falbe New Syntheses with Carbon Monoxide*; Springer: NY, **1980**, p. 226; Piacenti, F.; Bianchi, M. in *Wender, Pino Organic Syntheses via Metal Carbonyls*, vol. 2; Wiley: NY, **1977**, p. 1.
- [1907] For a review, see Bahrman, H. in *Falbe*, Ref. **1906**, p. 372.
- [1908] Booth, B. L.; El-Fekky, T. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 2441.
- [1909] For reviews of methods involving transition metals, see Collman, J. P. et al., Ref. 1539, p. 749; Anderson, G. K.; Davies, J. A. in *Hartley; Patat*, Ref. 1678, vol. 3, p. 335; Heck, R. F. *Adv. Catal.*, **1977**, *26*, 323; Cassar, L.; Chiusoli, G. P.; Guerrieri, F. *Synthesis*, **1973**, 509.
- [1910] Corey, E. J.; Hegedus, L. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 1233. See also Crandall, J. K.; Michael, W. J. *J. Organomet. Chem.*, **1973**, *51*, 375.
- [1911] Collman, J. P.; Winter, S. R.; Komoto, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 249.
- [1912] Reference 1911; Masada, H.; Mizuno, M.; Suga, S.; Watanabe, Y.; Takegami, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1970**, *43*, 3824.
- [1913] Yamashita, M.; Mizushima, K.; Watanabe, Y.; Mitsudo, T.; Takegami, Y. *Chem. Lett.*, **1977**, 1355. See also Tanguy, G.; Weinberger, B.; des Abbayes, H. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 4005.
- [1914] For reviews, see Gulevich, Yu. V.; Bumagin, N. A.; Beletskaya, I. P. *Russ. Chem. Rev.*, **1988**, *57*, 299, p. 303; Heck, R. F. *Palladium Reagents in Organic Synthesis*, Ref. 1568, pp. 348, 366.
- [1915] For conversion of vinylic triflates to carboxylic esters and amides, see Cacchi, S.; Morera, E.; Ortari, G. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 1109.
- [1916] Tsuji, J.; Kishi, J.; Imamura, S.; Morikawa, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 4350; Schoenberg, A.; Bartolotti, I.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 3318; Adapa, S. R.; Prasad, C. S. N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 1706; Kiji, J.; Okano, T.; Higashimae, Y.; Kukui, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1996**, *69*, 1029; Okano, T.; Okabe, N.; Kiji, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1992**, *65*, 2589.
- [1917] Jutand, A.; Négri, S. *Synlett*, **1997**, 719.
- [1918] Schoenberg, A.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 3327. See also Lindsay, L. M.; Widdowson, D. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 569; Cai, M. -Z.; Song, C. -S.; Huang, X. *Synth. Commun.*, **1997**, *27*, 361. For a review of some methods of amide formation that involve transition metals, see Screttas, C. G.; Steele, B. R. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1990**, *22*, 271. See Satoh, T.; Ikeda, M.; Kushino, Y.; Miura, M.; Nomura, M. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 2662 for the carbonylation of an alcohol to give the corresponding ester by a similar method.
- [1919] Ryu, I.; Nagahara, K.; Kambe, N.; Sonoda, N.; Kreimerman, S.; Komatsu, M. *Chem. Commun.*, **1998**, 1953.
- [1920] Nagahara, K.; Ryu, Y.; Komatsu, M.; Sonoda, N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 5465.
- [1921] Folest, J.; Duprilot, J.; Perichon, J.; Robin, Y.; Devynck, J. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 2633. For other procedures involving a cobalt catalyst, see Francalanci, A.; Gardano, A.; Foà, M. *J. Organomet. Chem.*, **1985**, *282*, 277; Satyanarayana, N.; Periasamy, M. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 2633; Miura, M.; Okuro, K.; Hattori, A.; Nomura, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 73; Urata, H.; Goto, D.; Fuchikami, T. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 3091.
- [1922] Alper, H.; Amer, I.; Vasapollo, G. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 2615. See also Amer, I.; Alper, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 927.
- [1923] Buchan, C.; Hamel, N.; Woell, J. B.; Alper, H. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 5743.
- [1924] Alper, H.; Hamel, N.; Smith, D. J. H.; Woell, J. B. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 2273.
- [1925] Woell, J. B.; Fergusson, S. B.; Alper, H. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2134.
- [1926] Imbeaux, M.; Mestdagh, H.; Moughamir, K.; Rolando, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 1678.
- [1927] Barbero, M.; Cadamuro, S.; Degani, I.; Dughera, S.; Fochi, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 2075.
- [1928] For a review, see Collin, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1988**, 976.
- [1929] Kobayashi, T.; Tanaka, M. *J. Organomet. Chem.*, **1982**, *233*, C64; Ozawa, E.; Sugimoto, T.; Yuasa, Y.; Santra, M.; Yamamoto, T.; Yamamoto, A. *Organometallics*, **1984**, *3*, 683.
- [1930] Son, T.; Yanagihara, H.; Ozawa, F.; Yamamoto, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988**, *61*, 1251.
- [1931] Tanaka, M.; Kobayashi, T.; Sakakura, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 837.
- [1932] See Ozawa, F.; Kawasaki, N.; Okamoto, H.; Yamamoto, T.; Yamamoto, A. *Organometallics*, **1987**, *6*, 1640.
- [1933] Kobayashi, T.; Sakakura, T.; Tanaka, M. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 2721.
- [1934] For a discussion of many of the reactions in this section, see House, H. O. Ref. 1691, pp. 691, 734.
- [1935] For a review, see Cais, M.; Mandelbaum, A. in *Patat*, Ref. 488, vol. 1, p. 303.
- [1936] For examples of the use of this reaction in the synthesis of natural products, see Posner, G. H. Ref. 1615, p. 81. See also Ref. 1542.
- [1937] Wig, O. P.; Sharma, S. D.; Kapur, J. C. *J. Indian Chem. Soc.*, **1969**, *46*, 167; Jukes, A. E.; Dua, S. S.; Gilman, H. *J. Organomet. Chem.*, **1970**, *21*, 241; Posner, G. H.; Whitten, C. E.; McFarland, P. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 5106; Luong-Thi, N.; Rivière, H. *J. Organomet. Chem.*, **1974**, *77*, C52.
- [1938] Reference 1551; Bennett, G. B.; Nadelson, J.; Alden, L.; Jani, A. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1976**, *8*, 13.
- [1939] Johnson, C. R.; Dhanoa, D. S. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 1885.
- [1940] Bergbreiter, D. E.; Killough, J. M. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 2750.

- [1941] Knochel, P.; Yeh, M. C. P.; Berk, S. C.; Talbert, J. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 2390.
- [1942] Castro, C. E.; Havlin, R.; Honwad, V. K.; Malte, A.; Moje, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 6464. For methods of preparing acetylenic ketones, see Verkruijse, H. D.; Heus-Kloos, Y. A.; Brandsma, L. *J. Organomet. Chem.*, **1988**, *338*, 269.
- [1943] Wehmeyer, R. M.; Rieke, R. D. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 4513; Stack, D. E.; Dawson, B. T.; Rieke, R. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 5110.
- [1944] For a list of reagents, with references, see Ref. 568, p. 686.
- [1945] Cason, J.; Fessenden, R. *J. Org. Chem.*, **1960**, *25*, 477.
- [1946] Baruah, B.; Boruah, A.; Prajapati, D.; Sandhu, J. S. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 9087.
- [1947] For examples, see Grey, R. A. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 2288; Tamaru, Y.; Ochiai, H.; Nakamura, T.; Yoshida, Z. *Org. Synth.*, *67*, 98.
- [1948] Kosugi, M.; Shimizu, Y.; Migita, T. *Chem. Lett.*, **1977**, 1423; Labadie, J. W.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 669, 6129; Labadie, J. W.; Tuetting, D.; Stille, J. K. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4634. For the use of R,Pb see Yamada, J.; Yamamoto, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 1302. See also Verhaac, J.; Quintard, J. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 2361.
- [1949] Yadav, J. S.; Srinivas, D.; Reddy, G. S.; Bindu, K. H. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 8745. Also see Bryan, V. J.; Chan, T.-H. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 6493 for a similar reaction with an acyl imidazole.
- [1950] Friour, G.; Cahiez, G.; Normant, J. F. *Synthesis*, **1985**, 50; Cahiez, G.; Laboue, B. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 7369; Kim, S.-H.; Rieke, R. D. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 6766; Cahiez, G.; Chavant, P.-Y.; Metais, E. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 5245; Cahiez, G.; Laboue, B. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 4439.
- [1951] Rannu, B. C.; Majee, A.; Das, A. R. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 1109; Hanson, M. V.; Brown, J. D.; Rieke, R. D.; Niu, Q. J. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 7205.
- [1952] Markó, I. E.; Southern, J. M. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3368.
- [1953] Ying, T.; Bao, W.; Zhang, Y.; Xu, W. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 3885.
- [1954] For a review, see Kharasch, M. S.; Reinmuth, O. Ref. 1531, p. 712.
- [1955] Sato, M.; Inoue, M.; Oguro, K.; Sato, M. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4303; Eberle, M. K.; Kahle, G. G. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 2303; Föhlich, B.; Flogaus, R. *Synthesis*, **1984**, 734.
- [1956] Maeda, H.; Okamoto, J.; Ohmori, H. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 5381.
- [1957] Babudri, F.; Fiandanese, V.; Marchese, G.; Punzi, A. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 13513; *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 7305.
- [1958] Malanga, C.; Aronica, L. A.; Lardicci, L. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 9185.
- [1959] For example, see Lion, C.; Dubois, J. E.; Bonzougou, Y. *J. Chem. Res. (S)*, **1978**, 46; Dubois, J. E.; Lion, C.; Arouisse, A. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1984**, *93*, 1083.
- [1960] Cooke Jr., M. P. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 951.
- [1961] Fehr, C.; Galindo, J.; Perret, R. *Helv. Chim. Acta*, **1987**, *70*, 1745.
- [1962] For examples, see Cason, J.; Kraus, K. W. *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 1768, 1772; MacPhee, J. A.; Dubois, J. E. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 467; Cardellicchio, C.; Fiandanese, V.; Marchese, G.; Ronzini, L. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 2053; Fujisawa, T.; Sato, T. *Org. Synth.*, *66*, 116; Babudri, F.; D'Ettole, A.; Fiandanese, V.; Marchese, G.; Naso, F. *J. Organomet. Chem.*, **1991**, *405*, 53.
- [1963] For example, see Dubois, J. E.; Boussu, M. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 2523; *Tetrahedron*, **1973**, *29*, 3943; MacPhee, J. A.; Boussu, M.; Dubois, J. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1974**, 1525.
- [1964] For a review, see Kharasch, M. S.; Reinmuth, O. Ref. 1531, pp. 561, 846.
- [1965] See, for example, Newman, M. S.; Smith, A. S. *J. Org. Chem.*, **1948**, *13*, 592; Edwards Jr., W. R.; Kammann Jr., K. P. *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 913; Araki, M.; Sakat, S.; Takei, H.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.*, **1974**, 687.
- [1966] Huet, F.; Pellet, M.; Conia, J. M. *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 3579.
- [1967] For a list of preparations of ketones by the reaction of organometallic compounds with carboxylic esters, salts, anhydrides, or amides, with references, see Ref. 568, pp. 685, 693.
- [1968] For an improved procedure with amides, see Olah, G. S.; Prakash, G. K. S.; Arvanaghi, M. *Synthesis*, **1984**, 228. See Martin, R.; Romen, P.; Tey, C.; Urpi, F.; Vilarrasa, J. *Synlett*, **1997**, 1414 for reaction with an amide derived from morpholine and Grignard reagents, which gives the ketone in good yield. See Kashima, C.; Kita, I.; Takahashi, K.; Hosomi, A. *J. Heterocyclic Chem.*, **1995**, *32*, 25 for a related reaction.
- [1969] Anderson, R. J.; Henrick, C. A.; Rosenblum, L. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 3654. See also Kim, S.; Lee, J. I. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 2608.
- [1970] Tominaqa, Y.; Kohra, S.; Hosomi, A. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 1529.
- [1971] Bogavac, M.; Arsenijević, L.; Pavlov, S.; Arsenijević, V. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 1843.
- [1972] Chung, E.-A.; Cho, C.-W.; Ahn, K. H. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 7590.
- [1973] Petrov, A. D.; Kaplan, E. P.; Tsir, Ya. J. *Gen. Chem. USSR*, **1962**, *32*, 691.
- [1974] Evans, E. A. *J. Chem. Soc.*, **1956**, 4691. For a review, see Wakelield, B. J. *Organolithium Methods*; Academic Press: NY, **1988**, p. 82.
- [1975] Mueller-Westerhoff, U. T.; Zhou, M. *Synlett*, **1994**, 975.
- [1976] Yamaguchi, M.; Waseda, T.; Hirao, I. *Chem. Lett.*, **1983**, 35.
- [1977] Michael, U.; Hörnfeldt, A. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 5219; Scilly, N. F. *Synthesis*, **1973**, 160.
- [1978] Collins, S.; Hong, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 4391.
- [1979] Hlasta, D. J.; Court, J. J. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 1773. See also Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 3815.
- [1980] Kowalski, C. J.; Haque, M. S.; Fields, K. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 1429; Kowalski, C. J.; Haque, M. S. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 5140.
- [1981] Kowalski, C. J.; Haque, M. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 1325.
- [1982] Mészáros, L. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 4951.
- [1983] Souppe, J.; Namy, J.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 2869. See also Collin, J.; Namy, J.; Dallemer, F.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 3118.
- [1984] Verhaac, J.; Chanson, E.; Jousseume, B.; Quintard, J. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 6075. For another procedure, see Olah, G. A.; Wu, A. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 902.
- [1985] For examples of reactions in this section, with references, see Ref. 568, pp. 742, 764.
- [1986] For an improved procedure, see Rathke, M. W.; Cowan, P. J. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2622.
- [1987] When phase-transfer catalysts are used, O-acylation becomes the main reaction: Jones, R. A.; Nokkeo, S.; Singh, S. *Synth. Commun.*, **1977**, *7*, 195.
- [1988] Taylor, E. C.; Hawks III, G. H.; McKillop, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 2421.
- [1989] See, for example, Skarzewski, J. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 4593. For a review of triesters, see Newkome, G. R.; Baker, G. R. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1986**, *19*, 117.
- [1990] See House, H. O. Ref. 1691, p. 762; House, H. O.; Auerbach, R. A.; Gall, M.; Peet, N. P. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 514.
- [1991] Seebach, D.; Weller, T.; Protschuk, G.; Beck, A. K.; Hoekstra, M. S. *Helv. Chim. Acta*, **1981**, *64*, 716.
- [1992] Tirpak, R. E.; Rathke, M. W. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 5099.
- [1993] For a review, see Hauser, C. R.; Swamer, F. W.; Adams, J. T. *Org. React.*, **1954**, *8*, 59, p. 98.
- [1994] For example, see Rathke, M. W.; Deitch, J. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 2953; Logue, M. W. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 3455; Couffignal, R.; Moreau, J. *J. Organomet. Chem.*, **1977**, *127*, C65; Ohta, S.; Shimabayashi, A.; Hayakawa, S.; Sumino, M.; Okamoto, M. *Synthesis*, **1985**, *45*; Hayden, W.; Pucher, R.; Griengl, H. *Monatsh. Chem.*, **1987**, *118*, 415.
- [1995] For a method of allowing certain crossed-Claisen reactions to proceed with good yields, see Tanabe, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1989**, *62*, 1917.
- [1996] For a review, see Schaefer, J. P.; Bloomfield, J. *J. Org. React.*, **1967**, *15*, 1.
- [1997] Toda, F.; Suzuki, T.; Higa, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 3521.
- [1998] Crowley, J. I.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 3215. For another method, see Yamada, Y.; Ishii, T.; Kimura, M.; Hosaka, K. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 1353.
- [1999] There is evidence that, at least some cases, an SET mechanism is involved: Ashby, E. C.; Park, W. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 1667. The transition structures have also been examined by Nishimura, T.; Sunagawa, M.; Okajima, T.; Fukazawa, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 7063.

- [2000] Brown, C. A. *Synthesis*, **1975**, 326.
- [2001] For a discussion, see Garst, J. F. *J. Chem. Educ.*, **1979**, 56, 721.
- [2002] Yoshida, Y.; Hayashi, R.; Sumihara, H.; Tanabe, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 8727.
- [2003] Popik, V. V.; Nikolaev, V. A. *J. Org. Chem. USSR*, **1989**, 25, 1636.
- [2004] Mander, L. N.; Sethi, P. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 5425.
- [2005] Hellou, J.; Kingston, J. F.; Fallis, A. G. *Synthesis*, **1984**, 1014.
- [2006] Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 1639; Russell, G. A.; Sabourin, E. T.; Hamprecht, G. *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 2339. For a review, see Durst, T. *Adv. Org. Chem.*, **1969**, 6, 285.
- [2007] Becker, H.; Russell, G. A. *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 1896; Schank, K.; Hasenfratz, H. Weber, A. *Chem. Ber.*, **1973**, 106, 1107; House, H. O.; Larson, J. K. Ref. 1701.
- [2008] Seebach, D.; Corey, E. J. Ref. 1785.
- [2009] Miles, M. L.; Harris, T. M.; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.*, **1965**, 30, 1007.
- [2010] Hill, D. G.; Burkus, T.; Hauser, C. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 602.
- [2011] Kuo, Y.; Yahner, J. A.; Ainsworth, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 6321; Angelo, B. C. R. *Seances Acad. Sci., Ser. C*, **1973**, 276, 293.
- [2012] Pfeffer, P. E.; Silbert, L. S. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 699; Koch, G. K.; Kop, J. M. M. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 603.
- [2013] Krapcho, A. P.; Kashdan, D. S.; Jahngren Jr., E. G. E.; Lovey, A. J. *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 1189; Lion, C.; Dubois, J. E. *J. Chem. Res. (S)*, **1980**, 44.
- [2014] For a review of acyl cyanides, see Hüning, S.; Schaller, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, 21, 36.
- [2015] Taylor, E. C.; Andrade, J. G.; John, K. C.; McKillop, A. *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 2280.
- [2016] Olah, G. A.; Arvanaghi, M.; Prakash, G. K. S. *Synthesis*, **1983**, 636.
- [2017] Tanaka, M. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 2959. See also Tanaka, M.; Koyanagi, M. *Synthesis*, **1981**, 973.
- [2018] Ando, T.; Kawate, T.; Yamawaki, J.; Hanafusa, T. *Synthesis*, **1983**, 637.
- [2019] Koenig, K. E.; Weber, W. P. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 2275. See also Sukata, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, 60, 1085.
- [2020] For reviews, see Fridman, A. L.; Ismagilova, G. S.; Zalesov, V. S.; Novikov, S. S. *Russ. Chem. Rev.*, **1972**, 41, 371; Ried, W.; Mengler, H. *Fortschr. Chem. Forsch.*, **1965**, 5, 1.
- [2021] Hodson, D.; Holt, G.; Wall, D. K. *J. Chem. Soc. C*, **1970**, 971.
- [2022] For a review, see Kwart, H.; King, K. in Patai, Ref. 216, p. 362.
- [2023] Granito, C.; Schultz, H. P. *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 879.
- [2024] See, for example, Ruzicka, L.; Stoll, M.; Schinz, H. *Helv. Chim. Acta*, **1926**, 9, 249; **1928**, 11, 1174; Ruzicka, L.; Brugger, W.; Seidel, C. F.; Schinz, H. *Helv. Chim. Acta*, **1928**, 11, 496.
- [2025] Hites, R. A.; Biemann, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 5772. See also Bouchoule, C.; Blanchard, M.; Thomassin, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1973**, 1773.
- [2026] For a review of mechanisms of nucleophilic substitutions at di-, tri-, and tetracoordinated sulfur atoms, see Ciuffarin, E.; Fava, A. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1968**, 6, 81.
- [2027] For a comparative reactivity study, see Hirata, R.; Kiyan, N. Z.; Miller, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1988**, 694.
- [2028] For a review of mechanisms of nucleophilic substitution at a sulfonyl sulfur, see Gordon, I. M.; Maskill, H.; Ruasse, M. *Chem. Soc. Rev.*, **1989**, 18, 123.
- [2029] Sabol, M. A.; Andersen, K. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 3603. See also Jones, M. R. Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 2183.
- [2030] Christman, D. R.; Oae, S. *Chem. Ind. (London)*, **1959**, 1251; Oae, S.; Fukumoto, T.; Kiritani, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1963**, 36, 346; Kaiser, E. T.; Zaborsky, O. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 4626.
- [2031] See, for example, Robertson, R. E.; Rossall, B. *Can. J. Chem.*, **1971**, 49, 1441; Rogne, O. *J. Chem. Soc. B*, **1971**, 1855; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1972**, 489; Gnedin, B. G.; Ivanov, S. N.; Spryskov, A. A. *J. Org. Chem. USSR*, **1976**, 12, 1894; Banjoko, O. Okwuwe, R. *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 4966; Ballistreri, F. P.; Cantone, A.; Maccaroni, E.; Tomaselli, G. A.; Tripolone, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1981**, 438; Suttle, N. A.; Williams, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1983**, 1563; D'Rosario, P.; Smyth, R. L.; Williams, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 5027; Lee, I.; Kang, H. K.; Lee, H. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 2472; Arcoria, A.; Ballistreri, F. P.; Spina, E.; Tomaselli, G. A.; Maccaroni, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1988**, 1793; Gnedin, B. G.; Ivanov, S. N.; Shchukina, M. V. *J. Org. Chem. USSR*, **1988**, 24, 731.
- [2032] Ciuffarin, E.; Senatore, L.; Isola, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1972**, 468.
- [2033] Ciuffarin, E.; Senatore, L. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 1635.
- [2034] For a review, see Opitz, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1967**, 6, 107. See also King, J. F. Lee, T. W. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 6524; Skrypnik, Yu. G.; Bezrodnyi, V. P. *Dokl. Acad. Sci. USSR*, **1982**, 266, 341; Fargn, L. O.; Kice, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 1137; Thea, S.; Guanti, G.; Hopkins, A.; Williams, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 1128; *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 5592; Bezrodnyi, V. P.; Skrypnik, Yu. G. *J. Org. Chem. USSR*, **1984**, 20, 1660, 2349; King, J. F.; Skonieczny, S. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 5001; Pregel, M. J.; Buncel, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1991**, 307.
- [2035] For reviews of sulfenes, see King, J. F. *Acc. Chem. Res.*, **1975**, 8, 10; Nagai, T.; Tokura, N. *Int. J. Sulfur Chem., Part B*, **1972**, 207; Truce, W. E.; Liu, L. K. *Mech. React. Sulfur Compd.*, **1969**, 4, 145; Opitz, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1967**, 6, 107; Wallace, T. J. *Q. Rev. Chem. Soc.*, **1966**, 20, 67.
- [2036] A number of sulfonates in which R contains a branching, for example $\text{Ph}_2\text{C}(\text{CF}_3)\text{SO}_2\text{OR}'$, can be used to ensure that there will be no $\text{S}=\text{O}$ cleavage; Netscher, T.; Prinzbach, H. *Synthesis*, **1987**, 683.
- [2037] See Tagaki, W.; Kuruo, T.; Oae, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1969**, 42, 2894.
- [2038] Kice, J. L.; Kasperck, G. J.; Patterson, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 5516; Rogne, O. *J. Chem. Soc. B*, **1970**, 1056; Ref. 357.
- [2039] Chang, F. C. *Tetrahedron Lett.*, **1964**, 305.
- [2040] Cuvigny, T.; Larchevêque, M. *J. Organomet. Chem.*, **1974**, 64, 315.
- [2041] Sridhar, M.; Kumar, B. A.; Narender, R. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 2847.
- [2042] Rogne, O. *J. Chem. Soc. B*, **1971**, 1334. See also Litvinenko, M.; Shatskaya, V. A.; Savelova, V. A. *Dokl. Chem.*, **1982**, 265, 199.
- [2043] Klamann, D.; Fabienke, E. *Chem. Ber.*, **1960**, 93, 252.
- [2044] Padmapriya, A. A.; Just, G.; Lewis, N. G. *Synth. Commun.*, **1985**, 15, 1057.
- [2045] Karaman, R.; Leader, H.; Goldblum, A.; Breuer, E. *Chem. Ind. (London)*, **1987**, 857.
- [2046] For directions for performing and interpreting the Hinsberg test, see Gambill, C. R.; Roberts, T. D.; Shechter, H. *J. Chem. Educ.*, **1972**, 49, 287.
- [2047] Fanta, P. E.; Wang, C. S. *J. Chem. Educ.*, **1964**, 41, 280.
- [2048] Hendrickson, J. B.; Bergeron, R. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 345.
- [2049] For an example, see Regitz, M.; Hocker, J.; Liedhegener, A. *Org. Synth. Coll. Vol V*, 179.
- [2050] Poshkus, A. C.; Herweh, J. E.; Magnotta, F. A. *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 2766; Litvinenko, L. M.; Dadali, V. A.; Savelova, V. A.; Krichevtsova, T. I. *J. Gen. Chem. USSR*, **1964**, 34, 3780.
- [2051] See Bianchi, T. A.; Cate, L. A. *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 2031, and references cited therein.
- [2052] Frye, L. L.; Sullivan, E. L.; Cusack, K. P.; Funaro, J. M. *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 697.
- [2053] Beardschers, W. H. *Can. J. Chem.*, **1976**, 54, 3056.
- [2054] Neumann, W. P.; Wicenc, C. *Chem. Ber.*, **1993**, 126, 763.
- [2055] Sun, X.; Wang, L.; Zhang, Y. *Synth. Commun.*, **1998**, 28, 1785.
- [2056] Labadie, S. S. *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 2496.

- [2057] See Waykole, L.; Paquette, L. A. *Org. Synth.*, **1989**, *67*, 149.
- [2058] Li, W.; Li, J.; De Vincentis, D.; Masour, T. S. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 1071.
- [2059] Wang, L.; Li, P.; Yan, J.; Wu, Z. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 4685.
- [2060] Fan, R.-H.; Hou, X.-L. *Org. Biomol. Chem.*, **2003**, *1*, 1565.
- [2061] Reddy, M. A.; Reddy, L. R.; Bhanumthi, N.; Rao, K. R. *Org. Prep. Proceed. Int.*, **2002**, *34*, 537.

第 11 章

芳香亲电取代反应

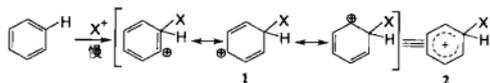
脂肪碳链上发生的大多数取代反应为亲核取代；而在芳香体系中情况相反，因为在芳香环中的高电子密度使其具有 Lewis 碱或者 Brønsted-Lowry 碱的活性，具有 Lewis 碱还是 Brønsted-Lowry 碱的活性是由电正性部分决定的。在亲电取代反应中进攻试剂是正离子，或者是偶极或诱导偶极的带正电荷的一端，离去基离去时必然不带其电子对。在亲核取代反应中，主要离去基是最易携带未共享电子对的那些基团，如 Br^- 、 H_2O 、 OTs^- 等，即最弱的碱；而在亲电取代反应中，最重要的离去基是那些不需要电子对填充外电子层而能最稳定存在的基团，即最弱的 Lewis 酸。

11.1 机理

亲电芳香取代与亲核取代反应不同。对于底物而言，亲电芳香取代反应大多只以一种机理进行^[1]。即芳基正离子机理 (arenium ion mechanism)：第 1 步为亲电试剂进攻，产生带正电荷的中间体 (芳基正离子)，第 2 步是离去基离去，因而该机理类似于第 10 章的四面体机理但是所带电荷相反。IUPAC 命名此机理为 $\text{A}_\text{E} + \text{D}_\text{E}$ 。另一种机理很少见，它的行为与上述机理相反：离去基在亲电试剂进攻之前就离开了。这种机理即 $\text{S}_\text{E}1$ 机理，相应于亲核取代的 $\text{S}_\text{N}1$ 机理。亲核试剂进攻和离去基团离去同时发生的机理 (对应于 $\text{S}_\text{N}2$) 根本未被发现。在某些情况下又提出了加成-消去机理 (参见 11-6)。

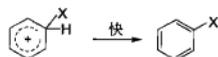
11.1.1 芳基正离子机理^[2]

在芳基正离子机理中，进攻试剂产生的方法各异，但在所有情况中，在芳环上发生的反应基本一致。因而，研究这个机理的注意力集中在进攻实体本身以及它是怎样产生的。



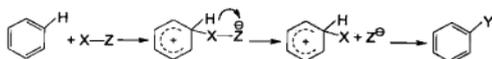
亲电试剂可以是正离子或具有正性偶极子的分子。如果亲电试剂是正离子，它进攻芳环，从芳基六隅体上夺去一对电子对，产生碳正离子。该碳正离子是一共振杂化体，如 1 所示，但时常被描述为 2 的形式。为了方便起见，在 1 中画出了被 X 基团取代的 H 原子。这类离子被称为 Wheland 中间体^[3]、 σ 络合物或芳基正离子^[4]。在苯型体系中，它们就是环己二烯正离子。容易看出，在 1 中与芳香稳定性密切相关的芳香六隅体不再存在，但该离子通过共振而稳定。因此，芳基正离子中间体通常是非常活泼的中间体，尽管有几例已经被分离出来 (参见 323 页)。

碳正离子可以用各种各样的方法稳定自己 (参见第 108 页)，但对这种类型的离子最可能稳定自己的方式^[5] 则是失去 X^+ 或 H^+ ；然后第二步失去质子，恢复芳香六隅体。



第二步几乎总是比第一步快，所以第一步是决速步骤，反应是二级反应 (除非进攻离子形成得更慢，在这种情况下反应速率式中不包含芳香化合物)。如果失去的是 X^+ ，则没有净反应发生，但是如果失去的是 H^+ ，则发生芳香取代反应，这时需要用碱 (通常是亲电试剂的平衡离子，有时溶剂也可担当此任) 除去它。

如果进攻的试剂不是离子而是偶极子，那么产物必然带有负电荷，除非在反应过程中偶极子的一部分携带电子对断键离去。例如：

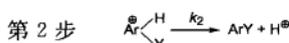
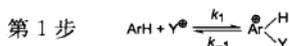


在每种情况下是什么样的进攻实体，以及它是如何形成的，这些问题就是本章反应部分中每一个反应所要讨论的内容。

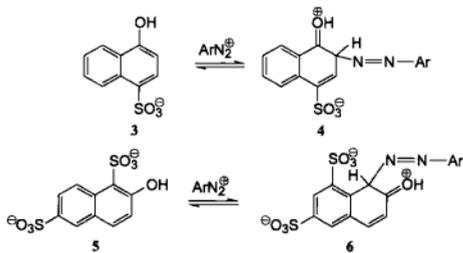
支持芳基正离子机理的证据主要有以下两类：

(1) 同位素效应 如果氢离子在亲电试剂到达前离开 (S_E1 机理) 或如果亲电试剂到达和氢离子离开是同时的, 那么就应该有同位素效应 (即氘代底物的取代反应比非氘代底物慢)。这是因为在上述的每种情况下, C—H 键都是在决速步中断裂的。但是, 在芳基正离子的机理中, C—H 键不在决速步中断裂, 因此应当没有同位素效应。已经进行了许多这样的研究, 并发现在大多数情况下, 尤其在硝化过程中, 没有同位素效应^[6]。该结果与 S_E1 机理和同步反应机理均不相符。

然而, 在许多例子中还是发现了同位素效应。由于这些数值一般比我们根据 S_E1 机理或同步反应机理所预期的值低得多 (例如, k_H/k_D 值是 1~3, 而不是预期的 6~7), 所以必须寻找其它解释。对反应中氢离子是离去基的情况, 芳基正离子机理可以概括:



第 1 步因分配效应 (partitioning effect) 而具有可逆性时, 容易监测到小的同位素效应^[7]。由于 Ar—H 键不发生断裂, 由 ArHY^+ 转变为 ArH 的速率与由 ArDY^+ (或 ArTY^+) 变为 ArD (或 ArT) 的速率应当基本一样。可是, ArHY^+ 转变成 ArY 要比 ArDY^+ 或 ArTY^+ 的相应转变都应当快些, 因为在这个步骤中发生了 Ar—H 键的断裂。若 $k_2 \gg k_{-1}$, 则没有问题: 因为大多数中间体变成产物了, 其转变速率只由慢的步骤 ($k_1[\text{ArH}][\text{Y}^+]$) 决定, 因此没有同位素效应。但是, 若 $k_2 \leq k_{-1}$ 则转变成起始物的过程就重要了。若 ArDY (或 ArTY^+) 的 k_2 小于 ArHY 的 k_2 , 而 k_{-1} 一样, 则 ArDY^+ 转变成起始化合物的比例就更大, 亦即 ArDY^+ 的 k_2/k_{-1} (分配因数) 小于 ArHY^+ 的。因此, ArD 的反应比 ArH 的慢, 于是可以看到同位素效应。



影响 k_2/k_{-1} 比值的一种因素是空间位阻。因

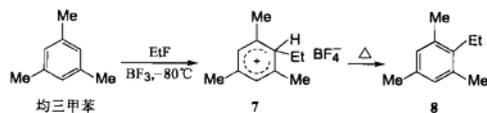
此, 3 与重氮盐的偶联反应没有同位素效应。而 5 的偶联反应其 k_H/k_D 比值是 6.55^[8]。因为空间位阻原因, 6 (不容易被碱接近) 比 4 难失质子, 所以后者的 k_2 值更大。由于除去 ArN_2^+ 时不需要碱, 因为 k_{-1} 不位阻因素影响^[9], 并且对每个反应来说都大致相同, 因而 4 和 5 的分配系数 k_2/k_{-1} 差别很大, 结果 5 显示出大的同位素效应, 而 3 却没有^[10]。碱催化也会影响分配系数, 因为随着碱浓度加大, 可使中间体转变成产物的速率增加, 但不影响它复原成起始物的速率。有些情况下, 高浓度碱会使同位素效应减小或消除。

其它同位素效应实验也提供了芳基正离子机理的证据, 包括这类取代反应:

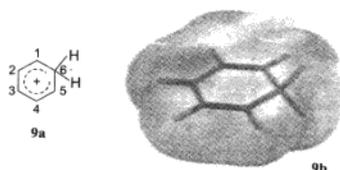


其中 M 代表 Si、Ge、Sn 或 Pb, R 代表甲基或乙基。在这些反应中, 质子为亲电试剂。当发生芳基正离子机理时, D_3O^+ 会导致同位素效应, 因为在决速步骤中需要断裂 D—O 键。结果得到的同位素效应为 1.55~3.05^[11], 与芳基正离子机理一致。

(2) 芳基正离子中间体的分离 对芳基正离子机理有说服力的证据是在许多例子中分离出了芳基正离子^[12]。例如, 用氟乙烷和催化剂 BF_3 处理均三甲苯后可以在 -80°C 得到 7 的固体, 其熔点为 -15°C 。加热 7 可得到正常的取代产物 8^[13]。



甚至最简单的这种离子即苯基正离子 (9a), 在 -134°C 时可在 $\text{HF-SbF}_5\text{-SO}_2\text{ClF-SO}_2\text{F}_2$ 中制备出来, 并可对其进行光谱研究^[14]。苯基正离子^[15]和五甲基苯基正离子^[16]的 ^{13}C NMR 谱研究结果给出了结构 1 电荷分布的直观证据 (参见芳基正离子的电子云密度图, 9b)。根据这个研究可以得出结论, 1,3,5 位上的碳原子每个均带有 $+1/3$ 的电荷 (值得注意的是 C-1、C-3、C-5 的颜色较浅, 意味电子密度较低, 而 C-2、C-4 颜色较深, 意味着电子密度较高), 在 NMR 中化学位移值应大于位于 2,4 位上不带电荷的碳原子。光谱学研究证实了这一点。如化合物 9 的 ^{13}C NMR 谱中化学位移值分别为: C-3, 178.1; C-1 和 C-5, 186.6; C-2 和 C-4, 136.9; C-6, 52.2^[15]。



第3章提到过正离子可与 π 体系形成加成络合物。由于亲电取代最初的一步是正离子进攻芳环,因此被认为^[17]先生成 π 络合物(表示为10),然后转变成芳基正离子11。可以形成各种芳基正离子或 π 络合物(例如,利用 Br_2 、 I_2 、苦味酸、 Ag^+ 或 HCl)的稳定溶液。例如,仅采用 HCl 处理芳香族化合物时形成 π 络合物,但是如果采用 HCl 加Lewis酸(例如 AlCl_3)则产生芳基正离子。这两类溶液性质有很大不同。例如,芳基正离子的溶液有颜色,而且能导电(表明有正、负离子存在),而由 HCl 和苯形成的 π 络合物没有颜色也不导电。此外采用 DCl 形成的 π 络合物,不发生重氢交换反应(因为亲电试剂与环之间没有形成共价键),而采用 DCl 和 AlCl_3 处理后所形成的芳基正离子则有重氢交换。一些甲基化的芳基正离子和 π 络合物的相对稳定性列于表11.1。这里所列的芳基正离子的稳定性是利用底物相对 HF 的相对碱性来确定的^[18], π 络合物的稳定性是利用芳烃与 HCl 之间反应的相对平衡常数来确定的^[19]。如表11.1所示,两类反应物种的相对稳定性差别很大, π 络合物稳定性受甲基取代的影响很小,但芳基正离子稳定性所受的影响很大。

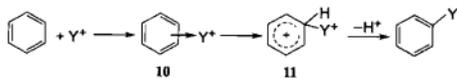


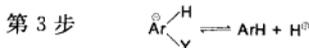
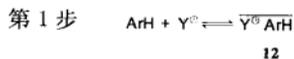
表 11.1 芳基正离子以及 π 络合物的相对稳定性和氯化与硝化的相对反应速率^①

取代基	芳基正离子的相对稳定性 ^[18]	π 络合物的相对稳定性 ^[18]	氯化反应的速率 ^[19]	硝化反应的速率 ^[23]
无取代基(苯)	0.09	0.61	0.0005	0.51
甲基	0.63	0.92	0.157	0.85
对二甲基	1.00	1.00	1.00	1.00
邻二甲基	1.1	1.13	2.1	0.89
间二甲基	26	1.26	200	0.84
1,2,4-三甲基	63	1.36	340	
1,2,3-三甲基	69	1.46	400	
1,2,3,4-四甲基	400	1.63	2000	
1,2,3,5-四甲基	16000	1.67	240000	
五甲基	29900		360000	

① 在每种情况下,对二甲基取代的反应速率为1.00。

我们如何判定反应过程中是否有10呢?如果出现的话,有两种可能性:①10的形成是决速步(由10转变成11的过程很快),或②10的形成很快,而10转变成11是决速步。判断某一反应的决速步是形成哪种中间体的一种方法,是使用表11.1中那些稳定性数据。我们测量表11.1所列的一系列化合物与某一给定的亲电试剂反应的相对速率。如果测出的相对速率与芳基正离子的稳定性一致,那么我们就可以得出结论,在慢步骤中形成芳基正离子;但若相对速率大小和 π 络合物稳定性相似,那么在慢步骤中形成的则是 π 络合物^[20]。大多数情况下反应的相对速率类似于芳基正离子,而与 π 络合物的稳定性规律相差较大。例如,表11.1列出了氯代反应速率^[19]。在室温的乙酸中用溴发生溴代反应^[21]和用 $\text{CH}_3\text{CO}^+\text{SbF}_6^-$ 酰基化反应也有类似结果^[22]。很明显,在这些情况下,可能根本不存在 π 络合物,或者即便形成了,它的形成也不是决速步(可惜,很难区别这两种可能性)。

另一方面,用很强的亲电试剂 NO_2^+ (以 $\text{NO}_2^+\text{BF}_4^-$ 形式)进行硝化反应的相对速率,与 π 络合物稳定性的规律一致性,超过与芳基正离子稳定性的一致性程度(表11.1)^[23],用 Br_2 和 FeCl_3 在硝基甲烷中发生溴代反应也获得类似结果。这些结果表明^[24],在这些情况下, π 络合物的形成是决定反应速率的。但是,对 NO_2^+ 反应数据的图示分析表明硝化反应速率与 π 络合物的稳定性不成线性关系^[25],这又使人们对这些例子中 π 络合物的形成是决速步的观点产生怀疑^[26]。从定位选择性考虑,有其它证据表明苯基正离子形成之前有一些其它中间体出现,采用强的亲核试剂时,这些中间体的形成是决速步。目前对这些中间体知之甚少,通常称之为遭遇络合物(encounter complex),一般表示为12,芳基离子络合物机理一般写作^[27]:

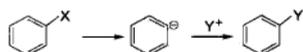


基于上述以及其它原因,遭遇络合物不太可能为 π 络合物。除了推测它们是位于一个溶剂笼中(参见第331页)之外,我们并不知道遭遇络合物 Y^+ 和 ArH 之间究竟是一种什么样的吸引力。有证据(从烷基的异构化和其它实验结果)

表明, 烷基苯气相质子化时 π 络合物存在于从底物到苯基正离子的过程中。

11.1.2 S_E1 机理

S_E1 机理 (单分子亲电取代) 很少发生, 只有在碳是离去原子^[28] (参见 11-37, 11-38) 或当有强碱存在时 (参见 11-1, 11-11 和 11-42)^[29] 才被发现。 S_E1 机理包括两步反应, 经过碳负离子中间体。IUPAC 命名此机理为 $D_E + A_E$ 。



当用于芳基底物时, 反应 12-39、12-43 和 12-44 也遵从这个机理。

11.2 定位和反应性

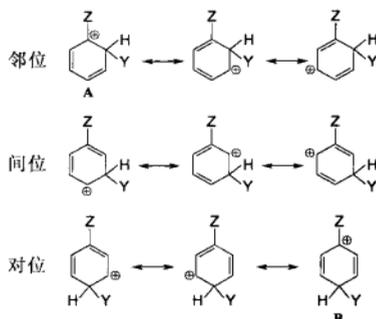
11.2.1 单取代苯环的定位效应和反应性^[30]

当亲电取代反应发生在单取代苯上时, 新基团可能被导入邻、间或对位, 而取代反应可能与苯的反应慢或快。苯环上的已有基团决定新取代基团的进入位置和反应的快慢。可增快反应速率的那些基团叫活化基团, 减慢反应速率的那些基团叫钝化基团。有些基团主要是间位定位的, 这些基团全是钝化基团。邻对位定位基团, 有些是钝化基团, 但大多数是活化基团。定位基团的含义是占优势的, 而不是排它的。例如, 硝基苯的硝化反应生成 93% 间位、6% 邻位和 1% 对位二硝基苯。

每个基团的定位效应和反应性效应, 可采用共振效应和场效应对中间体芳基正离子的稳定性进行解释。为了理解我们为什么可以采用这种解释方法, 有必要明确在这些反应中产物通常是受动力学而不是受热力学控制的 (参见第 134 页)。其中有些反应是不可逆的, 而其它反应在到达平衡前通常就中止了。所以, 形成三种可能的中间体中的哪一个, 不取决于产物的热力学稳定性, 而是由形成这些中间体所需的活化能来决定。很难预言这三种活化能哪个最低, 但我们假设自由能变化曲线应该像第 133 页图 6.2(a) 或图 6.2(b)。无论哪种情况, 过渡态的能量更接近于中间体芳基正离子, 而不是起始化合物。利用 Hammond 假设 (参见第 135 页), 我们认为过渡态的几何结构也和中间体的相似, 并且任何导致中间体稳定性增加的因素也会令到达中间体所必需的活化能降低。由于中间体一旦形成就迅速转变成产物, 我们可利用这三种中间体的相对稳定性来预测主要形成哪种产物。当然, 如果可逆反应能够到达平衡点, 那么可能得到完全不同的产物比。例如: 萘在 80°C 时磺化, 反应不会达

到平衡, 主要产物是 α -萘磺酸^[31]; 而在 160°C, 反应达到平衡, 则产物以 β -萘磺酸为主 (由于 SO_3H 基与 8 位上氢原子有空间位阻的相互作用, α -异构体在热力学上不稳定)^[32]。

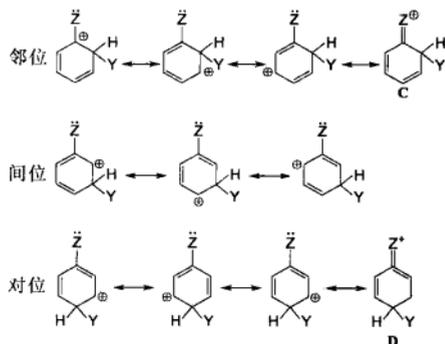
以下是三种可能的离子:



每种离子的环上有一个正电荷, 因此我们可以预言具有给电子场效应 (+I) 的 Z 基团, 可以稳定所有三种离子 (相对于 1); 而吸电子基团却增加了环上正电荷, 使环不稳定。利用场效应我们还可以进一步推测。场效应随距离加大而减小, 因而与 Z 基团直接相连的碳受场效应影响最强。对于这三种芳基正离子, 只有邻、对位取代时在此位置有正电荷。间位离子的极限式中没有一个在此位有正电荷, 因而杂化体在此位也没有正电荷。因此, +I 基团可稳定三种离子, 但主要稳定邻对位离子。因此, +I 基团不仅活化苯环, 而且具有邻对位定位性质。另一方面, -I 基团, 由于降低了芳环的电子密度, 使三种离子均不稳定, 但主要影响的是邻对位, 因此 -I 基团不仅钝化苯环, 而且具有间位定位性质。

这些结论通常是正确的, 但并非在所有情况下都能得出正确结果。有时 Z 和苯环之间会出现共振作用, 这也影响相对稳定性, 有时这种作用与场效应方向一致, 而有时却不同。

有些基团具有可贡献给苯环的一对电子 (通常是未共用电子), 那么此时三种芳基正离子如下所示:



对每种离子，可以画出和之前相同的三种极限式，然而对邻、对位离子还可以画出第四种形式。第四种极限式导致邻、对位离子的稳定性增大，这不仅是因为又多了一个极限式，而且是因为它比其它形式更稳定，对杂化体贡献更大。在这些极限式中（C和D），每一个原子（当然氢除外）都有完整的八隅体结构，而其它极限式都有一个六隅体的碳原子。间位异构体不能画出类似的极限式。杂化体里这个极限式能量之所以较低，不只是因为规则6（参见第60页），也因为它使正电荷分散到更广的区域——远到Z基团。可以预言，在没有场效应时，可贡献电子对的基团，不仅具有邻、对位定位能力，而且也活化邻、对位的亲电取代反应。

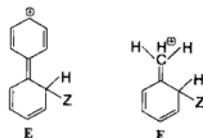
基于这些讨论，我们可以划分出以下三类基团：

(1) 与环相连的原子上含有未共用电子对的基团 属于这类的有 O^- 、 NR_2 、 NHR 、 NH_2 ^[33]、 OH 、 OR 、 $NHCOR$ 、 $OCOR$ 、 SR 以及四种卤原子^[34]。对于取代反应，卤原子钝化芳环的取代反应（反应速率比苯环慢），这种效应可能源于卤原子孤对电子轨道独特能级，这些轨道的能级比相邻苯环的 π 分子轨道 (π_1) 高^[35]。然而对于这个现象更普遍的解释是卤素有 $-I$ 效应。 SH 基应该也属于这一类，但是硫酚被亲电试剂进攻时，通常是硫原子被进攻，而不是芳环，这些底物的芳环不易发生取代反应^[36]。共振论预言了所有这些基团应当是邻对位定位的，事实上也如此，虽然除了 O^- 之外的基团具有吸电子场效应（参见第9页）。因此，对这些基团而言，共振效应比场效应更重要。这对 NR_2 、 NHR 、 NH_2 及 OH 基团尤其正确，因为它们是强活化基团，如同 O^- 。其余的基团是中等活化基团，但卤素除外，卤素是钝化基团。氟原子的钝化能力最弱，因此氟苯通常显示与苯差不多的活化性。其它三种卤原子钝化能力大致相同。为了说明为什么尽管氯、溴和碘原子是邻、对位定位基，但它们确是钝化基团，我们必须假定极限式 C 和 D 对各自的杂化体贡献如此大，以至于使得邻和对位的芳基正离子比间位更稳定，尽管卤原子的 $-I$ 效应充分吸引环的电子密度使苯环钝化。这三种卤原子使邻、对位离子比间位的更稳定，但这些邻、对位离子都不如未取代的苯基正离子 **1** 稳定。其它含有未共用电子对的基团，其邻、对位离子比间位离子以及未取代的离子都稳定。对于此类中的大多数基团，其

间位离子也比 **1** 更稳定，因此 NH_2 、 OH 等基团也同时活化间位，只不过不如对邻、对位的活化那样显著（参见第329~330页的讨论）。

(2) 与环相连的原子上没有未共用电子对且具有一 I 效应的基团 属于这类的基团按照钝化能力减小的近似顺序可列出为： NR_3^+ 、 NO_2 、 CN 、 SO_3H 、 CHO 、 COR 、 $COOH$ 、 $COOR$ 、 $CONH_2$ 、 CCl_3 和 NH_3^+ 。所有直接与环相连的原子上带有一个正电荷（如 SR_2^+ 、 PR_3^+ 等）^[37] 的基团和许多在离环较远的原子上带有正电荷的基团，也属于这一类，因为这些基团通常具有强的 $-I$ 效应，利用场效应理论可以预言，这些基团应当是间位定位基，且钝化苯环（除了 NH_3^+ ），事实上也确实如此。 NH_3^+ 基团比较异常，因为此基团的对位定位能力与其间位定位能力差不多或略强些^[38]。 NH_2Me^+ 、 $NHMe_2^+$ 和 NMe_3^+ 基团的间位定位能力超过对位定位能力，其对位产物的百分比随甲基数目的增加而减少^[39]。

(3) 与环相连的原子上没有共用电子对且又是邻对位定位的基团 属于这类的基团是烷基、芳基和 COO^- 基^[40]，它们都活化苯环。我们将分别对它们进行讨论。芳基是 $-I$ 基团，看起来或许应该属于 (2) 类，但它们仍然是邻对位定位的活化基团。这可以用解释第 (1) 类的方式来解释，由于芳环六隅体的电子对可起到未共用电子对所起的部分作用，因此可以得到极限式 E。场效应可以容易地解释像 COO^- 那样带负电荷基团的效应（带负电荷的基团当然是给电子基团），此处基团和环之间没有共振作用。烷基的作用可用同样方式解释，此外，即使没有未共用电子对，我们也能画出类似的极限式，也就是像 F 一样的超共轭式。与场效应一样，这种效应也导致邻、对位定位和活化作用，因此无法获知每种效应对反应结果的贡献。对于既有场效应又有超共轭效应的烷基 ($Z=R$)，邻、对位芳基正离子更稳定，因为它们各有一个叔碳正离子的极限式 (A 和 B)，而间位取代和 **1** 的所有极限式都是仲碳正离子。就活化能力而言，烷基一般遵循 Baker-Nathan 规律（参见第36页），但也有例外^[41]。



11.2.2 邻/对位产物比率^[42]

当苯环上有邻对位定位基时，通常难以预言

有多少产物是邻位异构体，又有多少是对位异构体。这些比例很大程度上由反应条件决定。例如，甲苯氯代反应产物的邻/对位比率一般为从 62/38 到 34/66^[43]。尽管如此，化学家还是能大致作出预测。据纯统计学计算结果看，应有 67% 邻位产物和 33% 对位产物，这是因为邻位有两个，而对位只有一个。然而，苯质子化产生的芳基正离子 (9) 的电荷近似分布情况如下所



示^[43]。如果我们将其作为芳香取代反应中芳基正离子的一种模型，那么对位取代基对相邻原子的稳定效应大于邻位取代基。若没有其它效应的影响，将会发现对位取代产物超过 33%，邻位取代产物要低于 67%。在没有其它效应的氢交换反应里 (反应 11-1)，发现许多取代基在邻对位的分速率因子的对数平均比 (分速率因子的定义参见第 329 页) 接近 0.865^[43]，这与由 9 电荷密度比值推测出的结果相差不多。这个电子分布图也被间位基团的反应事实进一步证实，间位基团使正电荷不稳定，邻/对位比率也大于 67/33 (当含有这些基团发生反应时，其邻对位取代产物的总数很小，但其比率一般都大于 67/33)^[46]。影响产物邻/对位比率的另一重要因素是位阻效应。如果环上取代基团或进攻基团的体积很大，位阻效应将会抑制邻位产物的形成，因此增加了对位异构体的数量。例如：甲苯和 1-叔丁苯的硝化反应。前者产生 58% 的邻位产物和 37% 的对位产物，而大的叔丁基取代基导致生成 16% 邻位产物和 73% 的对位产物^[47]。有些基团因体积过大而导致几乎全部是对位产物。

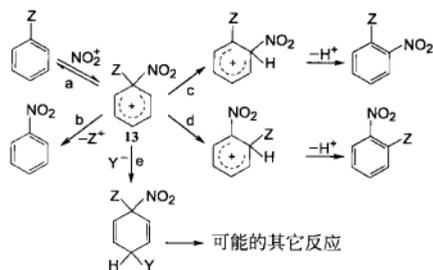
当邻对位定位基团带有未共用电子对时 (这是邻对位定位基团最常见的情况)，则还会有一种导致邻位产物减少而对位产物增多的效应。比较反应所涉及的中间体 (参见第 325 页) 可以看出，C 是邻醌型的极限式，而 D 是对醌型结构。我们已经知道对苯醌比邻苯醌更稳定，因此可以推知 D 比 C 更稳定，D 对杂化体的贡献更大，与邻位中间体比较它的稳定性更大。

已经证明，通过采用一定的穴状化合物将底物封闭住，使之只暴露出对位，则有可能发生被迫的对位专一性取代反应。苯甲醚在含有环糊精的溶液中进行氯代反应，此时苯甲醚几乎全部被环糊精封住 (参见第 54 页图 3.4)。当环糊精的浓度足够大时，邻/对位比率可能达到 21.6 (没有

环糊精存在时只有 1.48)^[48]。这是酶催化反应区域选择性的一个反应模型。

11.2.3 ipso 进攻

我们已经充分讨论了单取代苯的邻位、间位和对位定位效应，但是对于进攻连有取代基的位置 (称为 ipso 位^[49]) 也很重要。硝化反应的 ipso 进攻已经被详细研究^[50]。当 NO_2^+ 进攻 ipso 位置时，产生的芳基正离子 13 至少有五种可能的反应途径：



途径 a: 芳基正离子失去 NO_2^+ 变为起始化合物。该结果不是净反应因此常无法检测。

途径 b: 芳基正离子失去 Z^- ，这是非氢基团作为离去基团的简单芳香取代过程 (参见 11-36~11-44)。

途径 c: 亲电基团 (在此例中为 NO_2^+) 经历一个 1,2-迁移，之后失去质子。在这种情况下产物与 NO_2^+ 直接进攻 PhZ 的邻位所生成的产物相同。虽然有证据表明此途径产生的产物的比例相对比较可观，但区别邻位取代产物中有多少是通过此途径生成的并不容易^[51]。由于这种可能性，许多被报道的有关邻、间和对位的相对反应性的结论被人们质疑。因为有些产物可能不是直接邻位取代所产生的，而是来自伴随着重排的 ipso 进攻^[52]。

途径 d: ipso 取代基 (Z) 也可以经历 1,2-迁移，生成邻位取代产物 (如果有其它取代基存在时，重排比较明显)。实验证据显示这个途径发生的可能性很小，至少在亲电试剂是 NO_2^+ 的情况下是这样的^[53]。

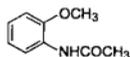
途径 e: 亲核进攻发生在 13 上。在有些情况下，这种进攻的产物 (环己二烯) 可被分离 (即与芳香环的 1,4-加成)^[54]，但是也可能发生进一步的反应。

11.2.4 多取代苯环的定位效应^[55]

在这些情况下常常有可能准确预测产物主要是哪种异构体。许多情况下环上已有基团的作用是相互增强的，例如，1,3-二甲基取代发生在 4

位(因为4位处于一个甲基的邻位,另一个甲基的对位),但不在5位(5位均处于两个甲基的间位)。同样地对氯苯甲酸的新引入基团,则进入氯的邻位和羧基的间位。

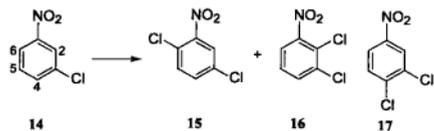
当基团定位作用彼此相反的时候则比较难预言。当两个基团定位能力基本相同但所定位的位置却互相矛盾时,可以预料所有四种产物,但难以预言产物的比例,除了因位阻原因可能导致乙酰氨基邻位取代产物的减少,尤其对大体积的亲电试剂。在这些情况下经常得到比例大约相等的混合物。然而,即使环上的定位基团的作用效果彼此相反,也有一些规律可循:



(1) 如果一个强活化基团与较弱的活化基团或与钝化的基团竞争时,前者起主导作用。因此邻甲基酚取代反应主要发生在羧基的邻、对位而不是甲基的邻、对位。因此,我们可以按照如下顺序排列基团: NH_2 、 OH 、 NR_2 、 $\text{O}^- > \text{OR}$ 、 OCOR 、 $\text{NHCOR} > \text{RAr} > \text{卤原子} > \text{间位定位基}$ 。

(2) 所有其它条件都相同时,引入的第三个基团很难进入位于间位关系的两个基团之间的位置。这是位阻效应的结果,并且随着环上基团体积的增大和进攻基团体积的增大,而显得更加重要^[56]。

(3) 当间位定位基团与邻对位定位基团互处于间位时,新进入基团主要是进入间位定位基团的邻位而不是其对位。例如,14的氯代反应的主要产物为15。虽然16违背了前面所提到的规则,但是仍然有少量16生成,而17却一点都没有生成,这个事实强调了此效应的重要性。这个效应被称作邻位效应^[57],而且目前已经知道许多这样的例子^[58]。另一个例子是对溴甲苯的硝化反应生成2,3-二硝基-4-溴甲苯。在这种情况下,第一个硝基一旦引入,就决定了第二个硝基将进入其邻位而不是对位,尽管这意味着该基团要进入互为间位的两基团之间。对于邻位效应目前还没有满意的解释,虽然可能有间位基团的分子内协助。



有趣的是,14的氯代反应过程可以用于说明上述的三个规则。四个位置都对亲电试

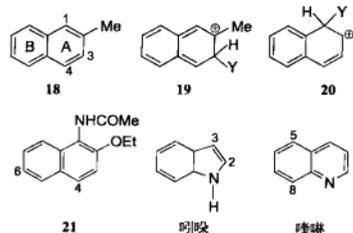
剂开放,5位违背规则(1),2位违背规则(2),4位违反规则(3),因而主要的进攻位点是6位。

11.2.5 其它环体系的定位效应^[59]

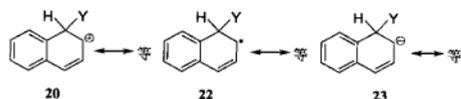
在稠环体系中环上的各个位置是不等价的,因为在未取代的稠环上也常有所得到的芳基正离子定位效应。预言这个优先的取代位置就像预言苯环的情况一样:因为进攻萘的 α 位所得到的芳基正离子比进攻 β 位所得到的芳基正离子所能画出的极限式数目更多,而且 α 位是优先进攻的位置^[60];但是正如前面所提到的(参见第325页),如果反应是可逆的而且达到平衡的话,在 β 位取代形成的异构体在热力学上更稳定。由于在相应的芳基正离子中电荷的离域范围更广,因此萘比苯更活泼,而且在两个位置上的取代反应都很快。类似地,蒽、菲和其它稠环芳烃的取代也比苯快。

杂环化合物环上各个位置也不等价,对于机理和反应速率数据已知的情況中^[62],其定位规律原理是类似的^[61]:咪唑、噻吩和吡咯主要发生2位取代,而且所有取代反应都比苯更快^[63]。其中吡咯尤其活泼,其反应性近似于苯胺或酚盐负离子。对于吡啶^[64],被进攻的不是游离碱,而是它的共轭酸即吡啶鎓离子^[65]。其中3位最活泼,但在这种情况下反应性比苯小多了,而与硝基苯的反应性类似。可是,通过在相应的N-氧化吡啶上进行反应,可以把某些基团间接引入到吡啶环的4位^[66]。

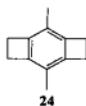
当稠环体系上有取代基时,结合以上的一些原理常能作出成功的预测。例如:2-甲基萘(18)的A环由于存在甲基而被活化;B环没有被活化(尽管在稠环体系中取代基的存在会影响整个环^[67],但是这种影响一般对与取代基直接相连的环最大)。因此,我们可以预言取代反应发生在A环上。甲基活化它的邻位(1位和3位),而不活化4位(4位与甲基成间位)。可是在3位上取代产生的芳基正离子不可能写出B环有完整方向六隅体的低能极限式,我们只能写出像19一样的极限式,式中芳香六隅体不再是完整的。与之相反,在1位上取代可产生更稳定的芳基正离子,对它可以写出B环是苯环的两个极限式(其中一个为20)。因而我们预测取代反应主要在C-1上,这与通常的实验事实是一致的^[68]。但是有时候就难以进行预测。例如,21的氯代或硝化反应主要产生4-位衍生物,而溴化反应主要产生6-位衍生物^[69]。



对于稠杂环体系，根据上面的原理我们也常能预测，但也有许多例外。例如，喹啉的取代反应主要发生在吡咯环上（在 3 位上），反应比苯快；而喹啉一般在苯环的 5 位和 8 位上反应，反应比苯较慢，但比吡啶快。



在更迭烃中（参见第 27 页），给定位置的亲电取代、与亲核取代和自由基取代的反应性是相似的，因为三类中间体中都有相同类型的共振（比较 20、22 和 23）。进攻后可以最佳地离域正电荷的那个位置，也能够最佳地离域负电荷或未配对电子。许多实验结果都与推测一致。例如， NO_2^+ 、 NH_2^+ 和 Ph^+ 都主要进攻萘的 1 位，且反应总是比苯容易。



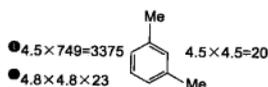
当分子中的一个环因与芳环耦合产生的张力导致该环失去平面性，那么该分子更易发生芳环亲电取代反应^[70]。这个现象被解释为 sp^2 杂化碳键的缩短导致该位置张力的增加，该效应称作 Mills-Nixon 效应^[71]。3,6-二甲基-1,2,4,5-四氢萘双环丁烯 (24) 的电子顺磁共振谱 (EPR) 证据支持了 Mills-Nixon 效应^[72]，并且理论研究也支持这一点^[73]。但是，三个苯环耦合形成的稠环芳烃的从头算的研究结果并不支持 Mills-Nixon 效应，并且提出了新的苯环的交替键图形^[74]。因此，有争议认为 Mills-Nixon 效应并不真实存在^[75]。

11.2.6 底物反应性的定量处理

芳环上通常有几个可离去的氢原子，所以使得研究芳香取代的定量速率具有难度，因此无法像亲核取代反应那样可以给出所有反应速率比的完整结果；而当亲核取代反应中所

比较的分子只有一个可能离去的基团，做这样的比较并不困难。在研究芳香取代反应时，需要比较的不是甲苯与苯的乙酰化反应的总速率，而是在每个位置的反应速率比。假如反应是动力学控制的（事实上这些反应通常也是动力学控制的），那么这些反应速率比可由总速率和仔细测量所获得的各种异构体比例而计算出。这样我们可以将给定基团和给定反应的分速率因子（partial rate factor）定义为该化合物在某个位置上相对于苯的相同位置发生取代反应的反应速率。例如，甲苯乙酰化反应的分速率因子为：邻位的 $o_f^{\text{Me}} = 4.5$ ，间位的 $m_f^{\text{Me}} = 4.8$ ，对位的 $p_f^{\text{Me}} = 7.9$ ^[76]。这意味着甲苯发生乙酰化反应时，在邻位反应的反应速率是苯的相应位置的 4.5 倍，是苯发生乙酰化反应总速率的 0.75 倍。某个给定位置的分速率因子大于 1，意味着芳环上的取代基可活化该给定位置的某一给定反应。不同反应的分速率因子不同，甚至同一反应在不同条件下的反应的分速率因子可能也不同，尽管这种情况很少见。

如果假定各取代基的效应互不影响，那么一旦知道分速率因子数值，我们就可以预测含有两个或多个取代的芳环发生反应时所得到的各异构体的比例。例如，若间二甲苯分子中的两个甲基分别具有与甲苯分子中的甲基相同的效应时，那么我们可以通过将从甲苯相应位置上得到的数据乘以甲苯的那些数，从而计算出每个位置上的理论分速率因子，结果为：



由此可以计算出间二甲苯相对于苯的乙酰化反应的总的理论速率比，因为这个数值为分速率因子（在此例中是 1130）之和的 1/6，并且如果该反应是动力学控制的反应，则还可以计算出异

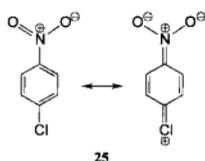
表 11.2 间二甲苯乙酰化反应中异构体分配数的计算值和实验值

位 置	异构体分配数/%	
	计算值	实验值
2	0.3	0
4	9.36	97.5
5	0.34	2.5

① 原著如此，疑为 $4.5 \times 7.9 = 35.55$ 之误。—编者注

② 原著如此，疑为 $4.8 \times 4.8 = 23$ 之误。—编者注

构体分配数。实际上总速率比是 347^[77]，计算值和实验观测到的异构体分布情况见表 11.2^[76]。在此例中，同时也在许多反应中，计算值与实验值相符得比较好。但是目前也已知许多情况下这些效应是不可加和的^[78]。例如，



25

对 1,2,3-三甲苯进行类似分析，预测有 35% 的 5 位取代和 65% 的 4 位取代，但乙酰化反应的结果却得到 79% 的 5 位取代和 21% 的 4 位取代异构体。这种分析方法没有考虑空间效应，如前所提及的空间效应（参见第 327 页），也没有考虑 ipso 进攻的产物（参见第 327 页），更没有考虑基团之间的共振作用（如 25），该分析方法只是将各基团的影响进行简单加和，这就必然造成这样的结局。

避免因同一分子中存在竞争性离去基团而带来麻烦的又一途径，是使用只有一个离去基团的底物。利用非氢的离去基团是最容易采用的方法。采用这种方法可以测量特殊位置的总速率比^[79]。这种方法^[80]得到的反应性顺序与以氢作为离去基团得到的结果相当吻合。

基于软硬概念（参见第 164 页），芳香环底物（稠环、杂环和取代环）反应性的定量规则已经被制定出来^[81]。根据分子轨道理论可以计算出芳香环上每个位置上被称为活化硬度（activation hardness）的定量数值。活化硬度值越小，进攻此位置的反应速度越快，因而这种处理方法可以预测进攻基团的最有可能的进入位置。

11.2.7 亲电试剂反应性的定量处理：选择性关系

并非所有的亲电试剂都具有相同的反应活性。硝鎓离子不但可以进攻苯环，也可以进攻含有强钝化基团的芳环。与之相反，重氮盐离子只与含有强活化基团的芳环偶合。人们已经努力研究并修正了取代基对进攻基团进攻能力影响的相互关系。其中最简单易行的方法是利用 Hammett 方程（参见第 170 页）：

$$\lg \frac{k}{k_0} = \rho\sigma$$

对于芳香取代， k_0 除以 6；间位取代， k_0 除以 2。这种方法只对一个位置进行比较（因此，对位上甲基的 k/k_0 值与分速率因子 p_f^{Me} 值相

同）。但是不久后发现，这个方程对于吸电子基团相当成功，而对于给电子基团体系则失败了。但是，如果修改该方程，将 Brown σ^+ 代入，而不是将 Hammett σ 值代入（因为在过渡态时正电荷增加了），那么即使是应用于给电子基团体系也会获得满意的关系^[82]。 σ_p^+ 或 σ_m^+ 为负值的基团说明对该位置具有活化作用；而为正值基团具有钝化作用。 ρ 值与反应对 Z 基团的稳定化或去稳定化作用的敏感性相对应，也与亲电试剂的反应性相对应。 ρ 值不仅随亲电试剂的变化而变化，也随反应条件变化而改变。大的负 ρ 值意味着亲电试剂反应性比较低。当然，这个方程对邻位取代完全不适用，因为 Hammett 方程不用于那个位置。

Brown 提出的对 Hammett 方程修正的一种方法被称为选择性关系（selectivity relationship）^[83]，它是根据反应试剂的反应性变化趋势与选择性变化趋势相反的原理提出来的。表 11.3^[84]列出了亲电试剂根据两个因数所测得的选择性顺序的排列，这两个因数分别是：①它们在进攻甲苯不是进攻苯方面的选择性；②它们在甲苯的间位和对位之间的选择性。如同该表所显示的，亲电试剂在一种比较方式中选择性强，那么在另一种比较方式中选择性也强。在大多数情况下更稳定的亲电试剂（因而反应性较小）具有较高的选择性，这与我们预测的一致。例如，叔丁基正离子比异丙基正离子稳定，选择性也大（参见第 105 页），而 Br_2 的选择性比 Br^+ 大。但是也有不符合这种相互关系的^[85]。选择性不仅取决于亲电试剂的性质，也取决于温度。通常随着温度的升高，选择性则降低。

表 11.3 甲苯和苯的一些亲电取代反应的相对速率和产物分配数^[84]

反 应	相对速率 $k_{\text{甲苯}}/k_{\text{苯}}$	异构体分布/%	
		间 位	对 位
溴化	605	0.3	66.8
氯化	350	0.5	39.7
苯甲酰化	110	1.5	89.3
硝化	23	2.8	33.9
汞化	7.9	9.5	69.5
异丙基化	1.8	25.9	46.2

Brown 假定选择性的较好衡量方法是计算甲苯对位和间位的分速率因子比，他定义反应的选择性 S_f 为

$$S_f = \lg \frac{p_f^{Me}}{m_f}$$

即进攻试剂越活泼，与进攻间位相比较，它进攻

对位的选择就更小。如果我们将 Hammett-Brown $\sigma^+ \rho$ 关系与 $\lg S_f$ 和 $\lg p_f^{\text{Me}}$ 之间与 $\lg S_f$ 和 $\lg m_f^{\text{Me}}$ 之间的线性关系结合起来, 就能推出下面的式子:

$$\lg p_f^{\text{Me}} = \frac{\sigma_p^+}{\sigma_p^+ - \sigma_m^+} S_f$$

$$\lg m_f^{\text{Me}} = \frac{\sigma_m^+}{\sigma_p^+ - \sigma_m^+} S_f$$

S_f 与 ρ 的关系为: $S_f = \rho(\sigma_p^+ - \sigma_m^+)$

甲苯的芳香取代反应的许多实验事实证明了这些方程通常是有效的, 由这些方程获得的一些反应的数据列于表 11.4^[86]。其它像甲基一样可令人满意地应用这些方程的基团也都是可极化性不太大的基团。可极化性较大的那些基团在使用这种关系时, 其结果有时令人满意而有时却不, 这可能是因为在过渡态时每个亲电试剂对取代基的电子有不同要求。

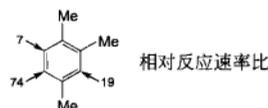
表 11.4 甲苯三个反应的 m_f^{Me} 、 p_f^{Me} 和 S_f 值

反 应	m_f^{Me}	p_f^{Me}	S_f	ρ
$\text{PhMe} + \text{EtBr} \xrightarrow[\text{苯, 25}^\circ\text{C}]{\text{GaBr}_3}$	1.56	6.02	0.587	-2.66
$\text{PhMe} + \text{HNO}_3 \xrightarrow[45^\circ\text{C}]{90\% \text{ HOAc}}$	2.5	58	1.366	-6.04
$\text{PhMe} + \text{BR}_2 \xrightarrow[25^\circ\text{C}]{85\% \text{ HOAc}}$	5.5	2420	2.644	-11.40

这些关系式不仅对一些底物不适应, 而且对非常强的亲电试剂也不适用。这就是为什么我们在第 324 页提到遭遇络合物。例如, 对二甲苯、1,2,4-三甲苯和 1,2,3,5-四甲苯的硝化反应相对速率分别是 1.0、3.7 和 6.4^[87], 尽管额外的甲基可以增长反应速率(如对二甲苯的反应速度为苯的 295 倍), 但这些底物的反应速率差别却并不大。对此的解释是: 在强亲电试剂作用下, 反应进行得如此迅速^[89](实际上在亲电试剂与底物分子的每一次碰撞时即发生了^[88]), 以至于活化基团的附加作用对增加反应速率的贡献很小^[90]。

在这种情况下(在不同底物分子之间的选择性很小), 根据选择关系预测其位置选择性也将非常小。但是事实并非如此。例如, 对二甲苯和 1,2,4-三甲苯的硝化反应速度基本相同的条件下, 但后者的不同位置发生反应时却有一定的选择性^[91]。尽管立体效应对 5 位和 6 位的影响几乎相同, 但 5-硝基产物是 6-硝基产物的 10 倍多。显然此时选择性关系不再适用, 因此有必要解释为什么这样极快发生的反应在发生时具有位置选

择性。目前所得到的解释是该反应的决速步是遭遇络合物(12, 参见第 324 页)的形成^[92]。也因为在决速步中进攻的位置并没有确定, 5:6 的比例与反应速率无关。较早的时候因为同样的原因(在有些情况下, 选择性关系不成立)而提出基本相同的概念^[93], 但是早期解释所描述的络合物为 π 络合物, 现在我们已经看到有证据违反这一点(参见第 324 页)。



一个有趣的提议^[94]是遭遇络合物是一个电

子转移 (SET) 所形成的自由基对 $\text{NO}_2 \cdot \text{Ar}^\cdot$, 这就解释了为什么亲电试剂一旦形成遭遇络合物就具有选择性, 而 NO_2^+ 却没有选择性(这个提议并不认为所有的芳香取代反应中都存在自由基, 自由基对只存在于不遵从选择性关系的芳香化合物中)。自由基对随后转变为芳基正离子。对于该提议^[96]有支持的也有反对的证据^[95]。

11.2.8 离去基团的影响

在大多数芳香亲电取代反应里离去基团是 H^+ (确实是最好的一个), 关于其它离去基团的相对离去能力研究的并不多。通常认为离去基团的离去能力具有如下顺序^[97]: ①对不需要协助即可离去的离去基团 (S_N1 过程中的离去基团), 如 $\text{NO}_2^+ \ll i\text{-Pr}^+ \approx \text{SO}_3 \ll t\text{-Bu}^+ \approx \text{ArN}_2^+ \ll \text{ArCHOH}^+ \ll \text{NO}^+ \ll \text{CO}_2$; ②在外来亲核试剂协助下离去的离去基团 (S_N2 过程): 如 $\text{Me}^+ \ll \text{Cl}^+ \ll \text{Br}^+ \ll \text{D}^+ \approx \text{RCO}^+ \ll \text{H}^+ \approx \text{I}^+ \ll \text{Me}_3\text{Si}^+$ 。我们可利用该顺序预测在一旦形成芳基正离子 1 后, 哪个基团 (X 还是 Y) 将离去, 从而获知将发生哪个亲电取代反应。但是, 一个可能的离去基团也会以另一种方式影响反应: 影响原亲电试剂直接进攻 ipso 位置的反应速率。在非氢基团所取代的位置上发生亲电进攻反应的分速率因子叫 ipso 分速率因子 (i_f^X)^[49]。对卤苯甲醛硝化反应的因子数值是: 对碘苯甲醛 (0.18); 对溴苯甲醛 (0.08); 对氯苯甲醛 (0.06)^[99]。这意味着, 亲电试剂进攻 4-碘苯甲醛的 4-位反应速率为苯的单个位置反应的 0.18 倍。这比同一试剂进攻苯甲醛的 4-位的反应慢多了, 因为碘的存在很大程度上使该位置的反应变慢。类似的实验研究结果表明对甲基苯酚的甲基发生 ipso 进攻时, 其反应速度比进攻苯酚的对位慢 6.8 倍^[100]。因此, 在这些例子中, 碘原子和甲基都钝化 ipso 位^[101]。

11.3 反应

本章的反应按离去基团分类：首先讨论氢交换反应；然后讨论重排，在重排中，进攻试剂首先与分子的另一部分分离（在这种情况下氢也是离去基团）；最后讨论的是其它离去基团的置换。

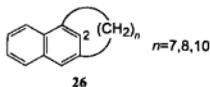
11.3.1 氢在简单取代反应中作为离去基团

11.3.1.1 氢作为亲电试剂

11-1 氢交换或氘代



用酸处理芳香化合物时可发生氢交换反应，这个反应主要用于研究反应机理（包括取代基效应）^[102]，但也可用于选择性地重氢化（加³H）或氘化（加²H）芳环。例如，用 D₂O 处理酚，加热时发生慢交换反应，反应时只有邻、对位氢被交换^[103]。强酸当然与芳香族底物交换得更快，而且在研究酸催化的任何芳香取代反应的机理时必须加以考虑。有许多证据表明交换反应是以常见的芳基正离子的机理发生的。证据之一是上面所说的定位效应，另一个证据是发现此反应是一般酸催化的，这意味着质子是在慢步骤中迁移的（参见第 163 页）^[104]。此外，许多由质子进攻芳环形成芳基正离子稳定溶液的例子已被报道^[4]。在 D₂O 和 BF₃ 溶液中，可以将简单的芳香族化合物方便地深度重氢化^[105]。例如化合物 26 可以很容易地在 2 位发生氘交换，尽管这个位置存在桥链的空间位阻。这个反应的反应速度与 1,3-二甲基萘的反应速度差别并不大^[106]。



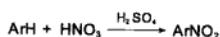
氢交换受强碱^[107]，例如 NH₂⁻ 所影响。在碱性条件下，慢反应步骤是质子的转移：



该反应是 S_E1 机理，而不是平常的芳基正离子机理^[108]。在三氯化铈(IV)^[109]或铂^[110]催化下，用 D₂O 处理芳环，或用 C₆D₆ 和二氯烷铝催化剂^[111]处理芳环，均能使芳环氘代，虽然在后一种方法中可能发生重排。用 T₂O 和二氯烷铝催化剂^[111]处理芳环，也可以在芳环上引入氚（³H，缩写为 T）。在 T₂ 气体和多微孔磷酸铝作用下，可以在芳环的特定位置（例如，甲苯中 > 90% 在对位）发生氚代反应^[112]。

11.3.1.2 氮亲电试剂

11-2 硝化或脱氮硝化



大多数芳香族化合物，无论反应性高的还是低的都可以被硝化，因为有很多种硝化试剂可供使用^[113]。对于苯、简单的烷基苯以及不太活泼的芳香族化合物来说，最常用的硝化剂是浓硝酸和硫酸的混合物；而对活泼的底物来说，只需要使用硝酸或在水、乙酸、乙酸酐中即可发生硝化。事实上活泼的化合物，如苯胺、苯酚和吡咯等都需要温和的反应条件，因为硝酸和硫酸混合物可能会氧化这些底物。对活泼的底物，如苯胺、苯酚，在稀的亚硝酸和硝酸混合物的氧化条件下完成硝化反应^[123]。也可以使用 NO₂/O₂Fe(acac)₃ 混合物，其中 acac = 乙酰丙酮酸根^[114]。如果需要在无水条件下反应，那么可以在 P₂O₅ 的存在下，在 CCl₄ 中用 N₂O₅^[115] 进行硝化反应，使用 P₂O₅ 的目的是除去反应中形成的水^[116]。在碱性条件下进行硝化反应可以利用硝酸乙酯 (EtONO₂) 这样的硝酸酯进行反应。这些试剂也可以与质子酸或 Lewis 酸催化剂一起使用。其它硝化剂还有 NaNO₂/三氟乙酸^[117]，N₂O₄（与多环烃一同使用可以有好的产率^[118]），VO(NO₃)₃^[119]，以及硝鎓盐^[120] 如 NO₂⁺BF₄⁻、NO₂⁺PF₆⁻ 和 NO₂⁺CF₃SO₃⁻。最后提及的硝鎓盐在低温下即可获得很高的反应产率^[121]。在酸性的 β-沸石上的 HNO₃/乙酸酐混合物具有很好的对位硝化反应选择性^[122]。用黏土吸附的硝酸铜 (Claycop) 或 KSF-Bi(NO₃)₃ 可用于硝化芳香环^[123,124]。苯乙烯的硝化反应会产生一个问题，即在 C=C 单元上会发生加成反应从而生成 1-硝基乙苯^[125]。吡啶等杂环可用 N₂O₅ 和 SO₂ 硝化^[127]。NO₂/O₃ 混合物可硝化缺电子的芳香族化合物，如乙基苯甲酸^[128]，富含电子的芳烃如 o-乙酰基苯酚^[129]。

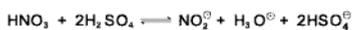
苯胺在强酸条件下发生硝化反应时，一般会得到间位产物，这是因为发生硝化反应的实际上是苯胺的共轭酸。在酸性较弱的条件下，被硝化的是游离的苯胺，得到邻、对位产物。此时尽管游离碱的量比共轭酸要少很多，但游离的苯胺更易发生芳香取代反应（参见第 326 页）。因为这些原因以及它们对硝酸氧化性很敏感，伯芳胺在硝化反应前一般都用乙酰氯 (10-55) 或者乙酐 (10-56) 进行保护处理，生成的乙酰苯胺衍生物的硝化反应避免了上述的所有问题。有证据表明当游离苯胺发生反应时，被进攻的是 N 原子，先生成一个 N-硝基化合物 Ar-NH-NO₂，后者迅速重排（参见 11-31）生成产物^[130]。

由于硝基是钝化基团，因而当在芳环上引入

一个基团后反应通常很容易停止,但是需要的时候也可以引入第二个和第三个基团,尤其是还存在活化基团的情况下。在剧烈的条件下,甚至间二硝基苯也可以被硝化,例如 150°C 下,在 FSO_3H 中使用 $\text{NO}_2^+\text{BF}_4^-$ 即可完成该反应^[131]。

上面所提到的大多数试剂,其进攻物种都是硝鎓离子: NO_2^+ 。该离子形成的途径是:

(1) 在浓硫酸中发生酸碱反应,其中硝酸为碱:



离子化反应一般很彻底。

(2) 仅有浓硝酸时^[132]可发生相似的酸碱反应,其中一分子硝酸是酸,另一分子是碱:



这个方程的平衡偏左(大约 4% 离子化),但所形成的 NO_2^+ 足以发生硝化反应。

(3) 甚至在有机溶剂中上述平衡也会少量发生。

(4) N_2O_5 在 CCl_4 中会发生自发分解:



不过这种情况下也有证据表明某些硝化反应是以未离解的 N_2O_5 为亲电试剂发生的。

(5) 当使用硝鎓盐时,当然存在 NO_2^+ , 并且由此开始反应,硝酸的酯和酰卤解离产生 NO_2^+ 。硝化环己二烯酮可转化为 NO_2^+ 和相应的苯酚^[115]。

有大量证据表明,硝鎓离子存在于大多数硝化反应中而且是进攻实体^[133],例如:

① 硝酸在拉曼光谱中有吸收峰。当硝酸溶于浓硫酸时该峰消失,出现了两个新峰:一个在 1400cm^{-1} , 来源于 NO_2^+ ; 一个在 1050cm^{-1} , 来源于 HSO_4^- ^[134]。

② 加入硝酸后,硫酸的凝固点是没有发生分解时的预期值的 $\frac{1}{4}$ ^[135]。这就意味着每加入一分子硝酸就产生了四个质子,这是支持上述的硫酸与硝酸之间分解反应的强有力的证据。

③ 硝鎓盐中的硝鎓离子(用 X-射线研究确定)硝化芳香族化合物的反应事实表明该离子的确进攻芳环。

④ 大多数试剂的反应速率与 NO_2^+ 的浓度成正比,而不与其它反应物种的浓度成正比^[136]。当试剂产生该离子的量很小时进攻就慢,只有活泼的底物才能被硝化。在浓的无机酸溶液中,反应动力学是二级的:对芳香底物和硝酸均为一级(除非用纯硝酸,此时是假一级动力学)。但在硝

基甲烷、乙酸和 CCl_4 等有机溶剂中,动力学只对硝酸是一级的,对芳香底物是零级的,因为此时反应决速步骤是 NO_2^+ 的形成,而底物不参与 NO_2^+ 的形成。

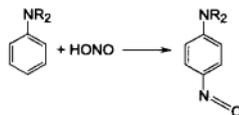
一个有趣的途径是用溴苯制备硝基苯。与丁基锂反应生成苯酚锂,苯酚锂再与过量的 N_2O_5 反应也可以生成硝基苯^[137]。

在少数情况下,有证据表明在一些底物和溶剂条件下芳基正离子不是直接形成的,而是通过自由基对中间体(参见第 331 页)^[138]:



OS I, 372, 396, 408 (另见 SO 53, 129); II, 254, 434, 438, 447, 449, 459, 466; III, 337, 644, 653, 658, 661, 837; IV, 42, 364, 654, 711, 722, 735; V, 346, 480, 829, 1029, 1067。

11-3 亚硝基化或脱氢亚硝化



利用亚硝酸对芳环进行环亚硝基化^[139]一般只有在像苯胺和苯酚这样活泼的底物上才可以实现。但是,用亚硝酸处理伯芳胺会产生重氮离子(12-47)^[140],仲胺倾向于产生 N-亚硝基化合物而不是 C-亚硝基化合物(12-49),因此这个反应一般局限于苯酚和三级芳胺。但是仲芳胺可以有两种方式被 C-亚硝基化:先获得 N-亚硝基化合物,再异构化为 C-亚硝基化合物(11-32);或者用另外 1mol 亚硝酸处理,生成 N,C-二亚硝基化合物。此外,也有人报道苯甲醚在 $\text{CF}_3\text{COOH}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 溶剂中成功地被亚硝基化^[141]。

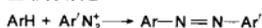
对于此反应机理所做的研究远少于对上述硝化机理做的研究^[142]。有的反应中进攻实体是: NO^+ , 但在其它情况下显然是 NO^+ 的载体,如 NOCl , NOBr , N_2O_5 等。 NOCl 和 NOBr 是在用 HCl 或 HBr 处理亚硝酸钠产生亚硝酸的常规过程中形成的。亚硝基化反应需要活泼的底物,因为 NO^+ 的反应活性比 NO_2^+ 低很多。动力学研究表明 NO^+ 比 NO_2^+ 的活泼性小 10^{14} 倍^[143], NO^+ 如此稳定的一个结果是这种正离子容易从芳基正离子中脱离出来,所以 k_{-1} 和 k_2 的数值相近(参见第 323 页),并且也发现存在同位素效应^[144]。如果用苯酚进行反应,有证据表明亚硝基化首先发生在 OH 基团,此后亚硝酸酯重排形成 C-亚硝基产物^[145]。邻位有取代基的叔芳胺一般不与

HONO 反应, 这可能是因为邻位取代基破坏了二烷基氨基的平面性, 导致芳环无法被氨基活化。这是空间效应抑制共振的一个例子 (参见第 21 页)。

OS I, 214, 411, 511; II, 223; IV, 247.

11-4 重氮盐偶联反应

脱氢芳基偶氮化



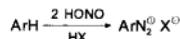
芳香重氮盐离子一般只与苯胺和苯酚等活泼的底物偶合^[146]。这个反应的许多产物被用作染料 (偶氮染料)^[147]。可能是因为进攻试剂的体积较大, 使得取代反应主要发生在活化基团的对位, 如果对位已被占据, 那么就发生邻位取代。溶液的 pH 值对苯酚和苯胺的偶氮化反应都很重要。对苯胺来说, 溶液必须是弱酸性或中性的。苯胺生成邻、对位产物的事实说明了即使在弱酸性溶液中, 苯胺仍是以非离解的形式参与反应。如果酸性太强, 那么游离苯胺的浓度就太小以至于无法发生反应。苯酚必须在弱碱性溶液中反应, 此时苯酚变成更活泼的酚盐负离子, 因为苯酚自身反应的活性不足以参与反应。但是, 无论苯酚还是苯胺在强碱中都不反应, 因为此时重氮盐离子变成了重氮氢氧化物 $\text{Ar}-\text{N}=\text{N}-\text{OH}$ 。伯胺和仲胺面临着进攻氮原子反应的竞争^[148]。但是, 生成的 *N*-偶氮化合物 (芳基三氮烯) 可异构化为 *C*-偶氮化合物 (11-33)。至少在有些情况下, 甚至是 *C*-偶氮化合物可被分离出来的情况下, 它也是由起初的 *N*-偶氮化合物经异构化形成的。因而在实验室中, 有可能通过进一步反应直接合成 *C*-偶氮化合物^[149]。酰基化的苯胺以及苯酚的醚与酯, 通常不够活泼, 不能发生上述反应, 尽管有时有可能将它们 (以及 1,3,5-三甲基苯和五甲基苯这样的多烷基苯底物) 与对位有吸电子基团的重氮盐离子偶合, 因为这些吸电子基团增大了正电荷的密度, 从而增强了 ArN_2^+ 的亲电性。某些非常慢的偶联反应 (在偶联位点拥挤的情况下) 可采用吡啶来催化, 其原因已在第 323 页讨论过了。相转移催化也被采用过^[150]。一些脂肪族重氮化合物与芳环的偶联反应也已经报道。目前所有报道的例子包括环丙烯重氮盐离子和桥头重氮盐离子, 在这些例子中, 失去 N_2 可导致不稳定碳正离子的形成^[151]。

$\text{Ar}-\text{N}=\text{N}-\text{Ar}$ 体系的 (*Z/E*) 异构化反应机理也已被研究^[152]。

OS I, 49, 374; II, 35, 39, 145.

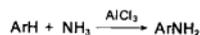
11-5 直接引入重氮基

重氮化或脱氢重氮化



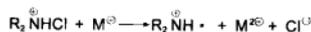
重氮盐可以不经氨基, 而是通过对芳香氢的置换而直接制备^[153]。反应基本限于活泼的底物 (苯胺和苯酚), 如果采用别的底物则产率很差。该反应的试剂和底物与反应 11-3 一样, 因此形成的第一个产物是亚硝基化合物。在过量亚硝酸作用下, 它转变成重氮离子^[154]。试剂 $\text{Me}_2\text{N}=\text{C}(\text{Cl})\text{N}_3\text{Cl}^-$ 也可以将重氮离子引入苯酚中^[155]。现在已经能够合成固体氯化芳基重氮盐了^[156]。

11-6 胺化或胺化脱氢^[157]



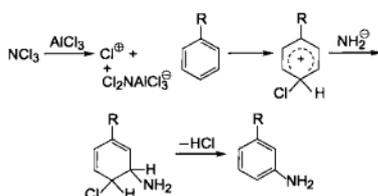
在 AlCl_3 或 H_2SO_4 存在下, 用叠氮酸 (HN_3) 处理时, 可将芳香族化合物转化为伯芳胺^[158], 产率在 10%~65%。用三甲基硅烷叠氮化合物 (Me_3SiN_3) 和三氟甲磺酸 ($\text{F}_3\text{CSO}_2\text{OH}$) 可以得到更高的产率 (>90%)^[159]。用 *N*-氯二烷基胺处理芳烃, 在 96% 硫酸中加热或在硝酸胺溶液用 AlCl_3 或 FeCl_3 处理, 或者光照^[160], 可以得到相对高产率 (约 50%~90%) 的三级胺。用胺和钨催化剂处理卤代芳烃可以得到苯胺衍生物^[161]。

在硫酸和金属离子 (例如 Fe^{2+} , Ti^{3+} , Cu^+ , Cr^{2+}) 的情况下, 可将 *N*-氯代二烷基胺 (或 *N*-氯代烷基胺) 胺化, 以中等至高的产率制备芳叔胺 (以及芳仲胺)^[162]。在这种情况下, 进攻实体是由下列反应形成的自由基离子 $\text{R}_2\text{NH} \cdot^+$ ^[163]。



因为进攻的是带正电荷的反应物种 (尽管它是一个自由基), 定位与其它的亲电取代反应类似 (例如, 苯酚和乙酰苯胺得到邻对位取代产物, 其中主要是对位产物)。当有烷基存在时, 则有进攻苯位和环取代的竞争。只有间位定位基团的芳香环完全不反应。稠环体系的反应性更好^[164]。

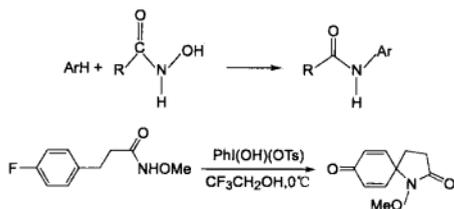
在 AlCl_3 存在下用卤代胺和 NCl_3 进行胺化反应出现异常定位的情况已有报道, 例如, 甲苯在此条件下主要是间位胺化^[165]。人们认为最初的进攻是由 Cl^+ 完成, 而后氮亲核试剂 (我们不知道它们的结构, 但是在这里为了简化起见, 将其表述为 NH_2^-) 与产生的芳基正离子加成, 结果引起的反应是与碳-碳双键加成, 而后消去 HCl ^[166];



根据这种说法, 亲电进攻发生在对位 (或者邻位, 这也会导致相同的产物), 而后间接产生氨基的间位定位。该机理被称为 σ 取代机理。

没有间位定位基的芳香族化合物, -60°C 在酚的存在下用叠氮芳基化合物处理可以转化为二芳基胺^[167]: $\text{ArH} + \text{Ar}'\text{N}_3 \longrightarrow \text{ArNHAr}'$ 。在 F_3CCOOH 存在下用芳香族化合物 (苯, 甲苯, 苯甲醚) 与 *N*-芳基羟胺反应也可以得到二芳基胺^[168]: $\text{ArH} + \text{Ar}'\text{NHOH} \longrightarrow \text{ArNHAr}'$ 。

在多聚磷酸中将芳香族化合物和异羟肟酸混合加热, 可以发生直接酰胺化反应 (amidation), 但是此反应只限于苯酚醚内^[169]。



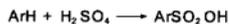
在微波辐射条件下, 芳香族化合物在 $\text{InCl}_3\text{-SiO}_2$ 存在时与 DEAD (偶氮二甲酸二乙酯) 加成, 生成 *N*-芳基二胺化合物 $[\text{ArN}(\text{CO}_2\text{Et})\text{NH}-\text{CO}_2\text{Et}]$ ^[511]。

在烷基化反应中一个有趣的变化是在 *N*-甲基-*N*-苯胍与苯的反应中使用五倍量的氯化铝制备 *N*-甲基-4-苯基苯胺^[512]。

同时参见 13-16

11.3.1.3 硫亲电试剂

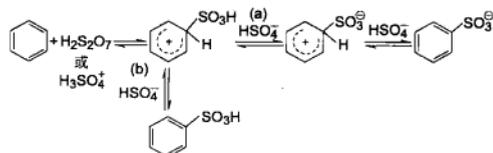
11-7 硫化或脱氢硫化



磺化反应范围非常广, 许多芳烃 (包括稠环体系)、卤苯类化合物、醚、羧酸、胺^[170]、酰胺、酮、硝基化合物和磺酸等都可以被磺化^[171]。苯酚也可以被磺化, 但是进攻氧的反应可能会与其竞争^[172]。磺化反应通常用浓硫酸, 但也可以用发烟硫酸、 SO_3 、 ClSO_2OH 或其它试剂。正如硝化反应 (11-2) 一样, 不同活性的试剂可分别适用于各种活泼的和很不活泼的底物。由于这是一个可逆反应 (参见反应 11-41), 因此有必要采取一定的办法促使反应完全。然而在低温下逆

反应发生得很慢, 正反应实际上可以是不可逆的^[173]。 SO_3 的反应比硫酸快多了, 它与苯的反应几乎是瞬间的。磺往往是磺化反应的副产物。将含有四个或五个烷基和/或卤原子的苯环磺化时, 往往会发生重排反应 (参见 11-39)。

人们在机理方面做了许多工作, 这其中主要是 Cerfontain 和他的同事的贡献^[174]。由于溶液的复杂性使得机理研究比较困难。有研究指出, 虽然在所有反应的亲电试剂中都有 SO_3 , 但它可能是游离的或者与载体结合。在 H_2SO_4 的水溶液中, 当硫酸浓度低于 $80\% \sim 85\%$ 时, 亲电试剂被认为是 H_3SO_4^+ (或与 H_2SO_4 和 H_2O^- 结合), 对浓度高于该值时^[175] (转变点随底物而改变^[176]), 亲电试剂被认为是 $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_7$ (或与 H_2SO_4 和 SO_3 结合)。亲电试剂改变的证据是在稀的或浓的溶液中, 反应的速率分别与 H_3SO_4^+ 和 $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_7$ 的活度成正比。进一步的证据是, 用甲苯作底物分别与稀的和浓的溶液进行反应, 得到产物给出的邻/对位比例不一样。两种亲电试剂的机理基本一样, 可示意如下^[175]:



第一步反应的另一个产物是分别来自 $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_7$ 和 H_3SO_4^+ 的 HSO_4^- 和 H_2O 。路径 (a) 通常是主要的路线, 只有在很高的 H_2SO_4 浓度时路径 (b) 才变得重要。采用 H_3SO_4^+ 进行反应时, 在所有条件下第一步都是决速步; 但是当采用 $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_7$ 进行反应时, 只有当 H_2SO_4 的浓度未达到 96% 时, 第一步才是慢步骤; 而当 H_2SO_4 的浓度超过 96% 时, 一个后续的质子转移过程变得具有部分决速性质^[177]。 $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_7$ 的反应性高于 H_3SO_4^+ , 在高至 104% 的发烟硫酸中 (含过量 SO_3 的硫酸), 人们认为 $\text{H}_3\text{S}_2\text{O}_7^+$ (质子化的 $\text{H}_3\text{S}_2\text{O}_7$) 是亲电试剂; 超过这个浓度时亲电试剂则是 $\text{H}_3\text{S}_4\text{O}_{13}$ ($\text{H}_2\text{SO}_4 + 3 \text{SO}_3$)^[178]。最后, 当在非质子溶剂中使用 SO_3 作试剂时, SO_3 本身是实际的亲电试剂^[179]。游离的 SO_3 是所有这些进攻实体中最活泼的, 所以在这种情况下进攻过程一般比较快, 随后的步骤常是决速的, 至少在有些试剂中情况是这样的。

OS II, 42, 97, 482, 539; III, 288, 824; IV, 364; VI, 976.

11-8 卤磺化或脱氢卤磺化

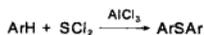


用氯代硫酸处理芳环可以直接制备芳磺酰氯^[180]。由于磺酸也能用同样的试剂制备(11-7),因此芳磺酸可能是过量氯代硫酸转变成卤化物的反应中间体^[181]。反应用溴和氟代硫酸也能实现该过程。

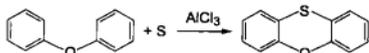
OS I, 8, 85.

11-9 硫化

烷基硫化 或 脱氢烷基硫化

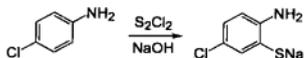


用 SCl_2 和 Friedel-Crafts 催化剂处理芳香化合物可以制备二芳基硫醚。还有一些试剂可以产生同样结果,它们是: S_2Cl_2 、亚磺酰氯、甚至硫单质。未必所有的反应都需要催化剂。该反应已被用来关环:



使用亚磺酰氯时,主要得到二芳基亚砷^[182]。在少量铁粉的存在下,用芳硫基氯(ArSCl)处理芳香族化合物可以得到不对称的二芳基硫醚^[183]。用烷基二硫和 Lewis 酸作催化剂,芳胺和苯酚可以被烷基二硫化合物烷基化(主要得到邻位取代产物)^[184]。

对于某些底物(主要是对位有氯原子或不能被氯原子置换的基团的伯胺),用 S_2Cl_2 和 NaOH 处理产生硫酚盐:

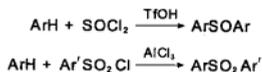


这个反应被称为 Herz 反应^[185]。

OS II, 242, 485. 另见 OS I, 574; III, 76.

11-10 磺酰化

烷基磺酰化或脱氢烷基磺酰化



用芳基磺酰氯和 Friedel-Crafts 催化剂处理芳香族化合物可以形成二芳基砜^[186]。这个反应类似于用羧酸酰卤进行 Friedel-Crafts 酰基化反应(11-14)。在更好的步骤中,可用芳基磺酸和 P_2O_5 在聚磷酸溶液中处理芳香化合物^[187]。此外仍有另外的方法,如在不需要催化剂的情况下,使用芳基磺酸三氟甲烷磺酸酐($\text{ArSO}_2\text{OSO}_2\text{CF}_3$) (由 ArSO_2Br 和 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Ag}$ 反应原位生成)^[188]。

这个反应可以推广到利用磺酰氟制备烷基芳基砜^[189]。

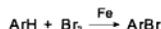
使用 Nafion-H 可以由苯磺酸和苯直接生成

二芳基砜^[524]

OS X, 147.

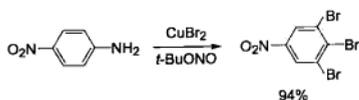
11.3.1.4 卤素亲电试剂

11-11 卤化^[190]



(1) 氯和溴 在催化剂(最常见是铁)的存在下,用溴或氯处理芳香族化合物可以使其溴化或氯化。但是,真正的催化剂不是铁本身,而是铁和试剂之间反应形成的少量的溴化铁或氯化铁。氯化铁以及其它 Lewis 酸,往往直接用作催化剂,碘也如此。 NaY 型沸石氯化物的溴化反应具有很高的对位选择性^[191]。当用乙酸铈(III)作为催化剂,可以溴化许多底物,对于含有邻、对位定位基团的底物,反应主要发生在对位^[192]。对许多活泼的底物,如苯胺、苯酚、萘以及 1,3,5-三甲基苯及异杜烯(偏四甲苯)之类的多烷基苯等,就不需要使用催化剂^[193]。 $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ 和乙酰氯混合物在超声条件下,可以高选择性地氯化苯甲醚^[194]。 N -溴代琥珀酰亚胺和 HBH_4 可用于高选择性地在对位溴代苯酚^[195],对溴化物也有类似的反应选择性^[196],乙酸中的 NBS 在超声波作用下也很有效^[197]。的确,苯胺和苯酚发生此类反应的速度很快,在室温下用稀的 Br_2 或 Cl_2 水溶液,或者用 DMSO 中的 HBr 水溶液^[198],反应即可进行。在液态 NO_2 中的碘化钠可以用于碘化苯胺的衍生物^[199]以及叔丁基次氯酸氯化苯胺的衍生物^[200]。即使这样,在苯胺的邻、对位全部被取代之前,是无法让反应停止的,这是因为最初形成的卤代胺的碱性比原来更弱,因而不大可能放出 HX 质子^[201]。因此如果需要单取代苯胺,通常将伯胺转变为相应的酰苯胺。对于苯酚而言有可能在引入一个基团后停止反应^[202]。苯胺和苯酚室温下的快速反应常用于检验苯胺和苯酚。氯比溴活泼。在大约 -70°C 。在叔丁胺或三亚乙基二胺(使放出的 HBr 以铵盐形式沉淀出^[203])的存在下用溴处理,可将苯酚专一性地邻位溴化(苯酚的二基取代产物是 2,6-二溴苯酚)。用氯代的环己二烯^[205]处理苯酚可以主要获得邻位氯化的产物^[204],而苯酚、苯酚醚、苯和苯胺的对位氯化可以利用 N -氯代胺^[206]和 N -氯代二甲基氯化铈($\text{Me}_2\text{S}^+\text{ClCl}^-$)^[207]。后一个方法也可成功地用于溴化反应。此外,在超酸 $\text{SbF}_5\text{-HF}$ ^[208]溶液用溴可以在间位溴化某些烷基化的苯酚^[208]。发生间位溴化的原因可能是,后者因带正电而有间位定位性质。在实验室中可用 CuBr 和叔丁基亚硝酸处理

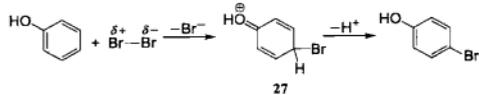
芳香伯胺，一步反应完成溴化和 Sandmeyer 反应 (14-25)。例如^[209]：



还可以使用其它试剂，如 HOCl^[210]、HOBr、*N*-氯代酰胺和 *N*-溴代酰胺（尤其是 NBS 和多卤化四烷基季铵盐^[211]）。除了最后一类试剂，其它试剂的反应都是被酸催化的。H₂SO₄ 中的二溴异氰尿酸对于含有强钝化基团的底物来说^[218]是一种很好的溴化剂^[212]。如果底物有烷基取代基，那么所提到的包括氯和溴在内的大多数试剂，都可能发生侧链卤化。由于侧链卤化反应可被光催化，因此反应要在尽可能避光的地方进行。

对于含钝化基团的芳香衍生物，如硝基苯，BrF₃ 和 Br₂ 是有效的试剂，可生成间位取代的溴化物^[214]。

没有催化剂的反应中，进攻实体仅仅是被芳环极化的 Br₂ 或 Cl₂^[215]。



在这些情况下氯或溴分子作进攻试剂的证据是：加入酸、碱或其它离子，尤其是氯离子后，对反应速度的提高程度大致相同；但是如果氯分子离解成 Cl⁻ 和 Cl⁺，那么在反应体系中加入氯将减小反应速率，加入酸将增大反应速率。在苯酚的溴化反应溶液中已经用光谱法检测到化合物 27^[216]。

当 Lewis 酸催化剂与氯或溴共同使用时，进攻实体可能是 Cl⁺ 或 Br⁺，它们形成的过程为 FeCl₃ + Br₂ → FeCl₃Br⁻ + Br⁺，它们也可能是被催化剂极化的 Cl₂ 或 Br₂。用其它试剂时，溴化反应中进攻实体可能是 Br⁺，或类似于 H₂OBr⁺ (HOBr 的共轭酸) 的反应物种，其中 H₂O 是 Br⁺ 的载体^[217]。水溶液中的 HOCl 参加反应时，亲电试剂可能是 Cl₂O、Cl₂ 或 H₂OCl⁺；乙酸溶液中的 HOCl 的亲电试剂一般是 AcOCl。所有这些反应物种的反应性都比 HOCl 自身更大^[218]。人们对采用 HOCl 氯化时 Cl⁺ 是主要的亲电试剂的观点仍存在疑问^[218]。实验已经证明了在 *N*-甲苯苯胺与次氯酸钙的反应中，含氯的进攻实体可能进攻氮生成 *N*-甲基-*N*-氯代苯胺，后者再重排（如同反应 11-34）生成以邻位异构体为主的芳环氯代的 *N*-甲基苯胺的混合物^[219]。

当在高温下进行氯化或溴化（例如，300~400℃），邻、对位定位基团导致生成间位取代产物，而间位定位基团导致生成邻对位取代产物^[220]。在此条件下发生的反应机理不同，目前人们尚未完全搞清其机理。其中溴化反应可能以 S_N1 机理发生（例如，叔丁基钾催化的 1,3,5-三溴苯的溴化反应）^[221]。

(2) 碘 碘是卤素中最不容易发生芳香取代反应的元素^[222]。除了活泼的底物外，通常需要利用氧化剂先将 I₂ 氧化成更好的亲电试剂^[223]。这些氧化剂包括：HNO₃、HIO₃、SO₃、过氧乙酸和 H₂O₂^[224]。此外 ICl 是比碘本身更好的碘化剂^[225]。还可使用的其它试剂是 IF（直接由元素合成）^[226] 和苯基三甲基二氯碘化铵（它可以碘代苯酚、芳香胺、*N*-酰化芳香胺和非保护的苯胺衍生物）^[227]。在铜盐^[228]、Al₂O₃^[229] 和 PhI (OCOCF₃)₂ 与碘的存在下处理底物也可以完成碘化反应^[230]，碘化反应也可以在 NCl 与硫酸^[513]、NIS 与三氟乙酸^[514]、KI/KIO₃ 的甲醇水溶液^[515] 的存在下发生，或者在铜盐或 Al₂O₃ 存在下与 I₂ 反应，也可在铁催化剂存在下用 NaI 进行碘化^[516]。高碘酸钠和碘被用于 β-咪啉的碘化反应^[517]，液态 NO₂ 中的碘化钠可用于苯胺衍生物的碘化反应^[518]。采用 NaCl₂ 和 *N*-溴代铵盐可实现无溶剂的碘化反应^[519]，另一种不使用溶剂的碘化反应是使用碘以及吸附在硅胶上的 Bi(NO₃)₃^[520]。碘与 Selectfluor (Selectfluor 为一种获得专利的源自 F₂ 的亲电子氟化剂) 也可以完成芳香化合物的碘化反应^[521]。

对碘代反应实际进攻实体的了解远不如溴或氯代反应的清楚。碘自身太不活泼，一般只与苯酚那些活泼的底物反应，有很好的证据显示在此类反应中碘是进攻的实体^[231]。有证据表明当采用过氧乙酸作为催化剂时^[232]，AcOI 可能是进攻的实体，当采用 SO₃ 或 HIO₃ 作为氧化剂时^[233]，I₃⁺ 是进攻实体。在某些情况下进攻的实体有可能性是 I⁺^[234]。芳香族化合物间接碘化的方法参见反应 12-28。

(3) 氟 F₂ 的反应性极强，在室温下不可能直接用于氟化芳环^[235]。在低温下（例如，-70~-20℃，具体反应温度取决于底物）已经实现了氟化反应^[236]，但该反应没有制备价值。已经报道可用乙酰次氟酸 (CH₃COOF，可用 F₂ 与乙酸钠反应制备)^[237]、用 XeFe₂^[238] 或 *N*-氟代全氟烷基磺酰胺（如 CF₃SO₂)₂NF^[239]。但是，这些方法似乎都不能代替 Schiemann 反应 (13-

20) 作为将氟原子引入芳环的最常见方法。

在芳香取代反应中, 试剂总的有效性顺序为 $\text{Cl}_2 > \text{BrCl} > \text{Br}_2 > \text{ICl} > \text{I}_2$ 。

OS I, 111, 121, 123, 128, 207, 323; II, 95, 97, 100, 173, 196, 343, 347, 349, 357, 592; III, 132, 134, 138, 262, 267, 575, 796; IV, 114, 166, 256, 545, 547, 872, 947; V, 117, 147, 206, 346; VI, 181, 700; VII, 167; IX 121, 356; 另见 OS II, 128。

11.3.1.5 碳亲电试剂

在这部分反应中将形成新的碳-碳键。就芳环而言是亲电取代反应, 因为发生了带正电荷的反应物种进攻芳环过程。我们之所以这样处理, 主要是根据惯例。但是就亲电试剂而言, 这些反应的大多数是亲核取代反应, 第 10 章中所描述的那些反应与它们有关。

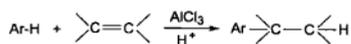
11-12 Friedel-Crafts 烷基化反应

烷基化或脱氢烷基化



芳环的烷基化, 被称为 Friedel-Crafts 烷基化反应, 是一个范围很广的反应^[210]。最重要的反应试剂是卤代烷、烯烃和醇, 此外还可以采用其它各类试剂^[240]。当使用卤代烷时, 反应性顺序是 $\text{F} > \text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$ ^[241]。例如, 当催化剂是 BCl_3 时, $\text{FCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ 与苯反应生成 $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ ^[242]。通过使用这个催化剂, 则可能将卤烷基引入芳环 (参见反应 11-24)^[243]。采用二卤化物和三卤化物作为反应试剂, 当卤原子相同时, 反应试剂则通常与不只一分子的芳香族化合物反应, 通常不可能使反应较早停止^[244]。例如, 苯与 CH_2Cl_2 反应并不生成 PhCH_2Cl 而是 Ph_2CH_2 ; 苯与 CHCl_3 的产物是 Ph_3CH 。但是对于 CCl_4 , 反应在只有三个环被取代就停止了, 生成的产物是 Ph_3CCl 。

烯烃是特别好的烷基化试剂。对于这一类试剂, 所发生的反应是 ArH 加成到碳-碳双键 ($\text{C}=\text{C}$) 上:



乙炔与 2mol 芳香族化合物反应生成 1, 1-二芳基乙烷, 但其它炔的反应性却比较差。醇的反应性比卤代烷强, 但是如果使用 Lewis 酸催化剂, 则需要更多的催化剂, 因为酸催化剂会与 OH 基结合。但是质子酸, 尤其是 H_2SO_4 , 常用来催化醇的烷基化反应。当采用酯作为反应试剂时, 存在烷基化和酰基化反应 (反应 11-14) 之间的竞争。虽然选择催化剂常能控制这种竞争,

但是通常反应是有利于烷基化。在 Friedel-Crafts 反应中不常用酯。其它烷基化试剂还有醚、硫醇、硫酸酯、磺酸酯^[245]、硝基化合物甚至烷烃和环烷烃。在一定条件下, 这些化合物会转变成碳正离子。其中值得注意的是环氧乙烷和环丙烷^[246]单元, 环氧乙烷可将 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ 基团连接到芳环上。各类试剂反应活性顺序是烯丙基 \approx 苄基 $>$ 叔 $>$ 仲 $>$ 伯。

不管采用哪种试剂, 通常总是需要催化剂^[247]。最常见的催化剂是 AlCl_3 和 BF_3 , 许多其它 Lewis 酸也已被使用, HF 和 H_2SO_4 那样的质子酸也已被使用^[248]。对于活泼的卤化物底物采用少量不大活泼的催化剂 (例如 ZnCl_2) 就足够了。对于不活泼卤化物, 例如氯甲烷, 需要用较强的催化剂 (例如 AlCl_3), 并且使用量更大。某些情况下, 尤其是采用烯烃进行反应时, 只有当少量提供质子的助催化剂存在时, Lewis 酸催化剂才能引起反应。催化剂的总反应性顺序为: $\text{AlBr}_3 > \text{AlCl}_3 > \text{GaCl}_3 > \text{FeCl}_3 > \text{SbCl}_5$ ^[249] $> \text{ZrCl}_4, \text{SnCl}_4 > \text{BCl}_3, \text{BF}_3, \text{SbCl}_5$ ^[250], 但是特定情况下的反应性顺序取决于底物、试剂和反应条件。在 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ^[251] 存在下, 烷基甲磺酰化合物与苯环发生烷基化反应, 采用 $\text{Mo}(\text{CO})_6$ ^[252] 可使烯丙基乙酸发生烷基化反应; 在 $\text{ZnCl}_2/\text{SiO}_2$ 存在下, 烯丙基氯也可发生烷基化反应^[253]。蒙脱土 (K10) 是烷基化反应有效的反应介质^[254]。Nafion-H, 一种超酸全氟树脂磺酸, 是采用卤代烷、醇^[255]和烯烃^[256]进行气相烷基化反应的很好的催化剂。含有环氧化物侧链单元的苯环用 Nafion-H 处理后可产生带有一个 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 单元的双环化合物^[257]。

在常见的芳香取代反应中, Friedel-Crafts 烷基化反应比较特别, 因为引入的是活化基团, 因此常有二个和多个烷基化。可是简单烷基 (如乙基、异丙基) 的活化效应使得被这些基团取代的芳环在 Friedel-Crafts 烷基化反应中受到进攻的速度大约是苯的 1.5~3 倍^[258], 所以常常有可能高产率得到烷基一取代的产物^[259]。事实上, 常得到二烷基和多烷基衍生物的原因, 不是由于反应性的微小差别, 而是烷基苯更易溶于发生反应的催化剂层^[260]。可以利用合适的溶剂、高温或高速搅拌以避免该因素的影响。

另一个异常的现象是: OH、OR、 NH_2 等基团并不促进反应的进行, 因为催化剂会与这些碱性的基团配位。虽然苯酚可以发生正常的 Friedel-Crafts 反应, 且反应发生在邻、对位,

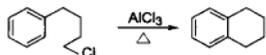
但是苯胺的反应性很差。可是若以烯烃作为烷基化试剂,以苯胺铝作为催化剂^[261],苯胺也能发生烷基化反应。在这个方法中,催化剂是通过用 0.33mol AlCl₃ 处理待烷基化的苯胺而制备的。苯酚也可以用相似的过程完成反应,不过此时反应的催化剂是 Al(OAr)₂^[262]。伯芳胺(和苯酚)用间接的方法(参见反应 11-26)可在邻位区域选择性地发生甲基化。

萘和其它稠环芳香族化合物由于太活泼,可与催化剂反应,因此其 Friedel-Crafts 反应的产率一般很低。杂环一般也不易发生此反应。虽然一些咪唑和噻吩已被烷基化,但吡啶和喹啉还未真正被烷基化^[263],不过吡啶和其它含氮杂环的烷基化反应可以以自由基反应(14-23)或亲核反应(13-15)等方式发生反应。

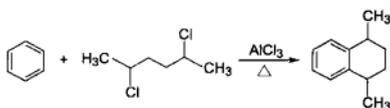
在大多数情况下,间位定位的基团使环钝化,不易发生烷基化反应。硝基苯也不能被烷基化,当芳环上有吸电子基时,只有很少的成功的 Friedel-Crafts 烷基化反应的报道^[264]。这不是因为进攻试剂的进攻能力不够强,事实上烷基正离子是最强的亲电试剂之一,反应的困难在于反应底物太不活泼,亲电试剂在进攻芳环之前就发生了降解和聚合。但是如果芳环上既有活化基团又有钝化基团,那么就可以发生 Friedel-Crafts 烷基化反应^[265]。芳香族硝基化合物能以亲核机理甲基化(13-15)。

Friedel-Crafts 烷基化反应应用在合成中的一个重要限制是底物时常发生重排。例如,苯用正丙基溴处理主要生成异丙基苯(枯烯),产物正丙苯的量却很少。通常重排的顺序是:伯烷基→仲烷基→叔烷基,重排主要是通过 H-以及 R-的迁移完成的(参见第 18 章关于重排机理的讨论)。因而不能利用 Friedel-Crafts 烷基化反应将一个伯烷基(甲基和乙基除外)引入到芳环上。因为会发生这些重排反应,制备正烷基苯常采用酰基化(11-14)再还原(反应 19-33)的方法。

Friedel-Crafts 烷基化反应的一个重要用途是完成闭环过程^[266]。最常用的方法是采用氯化铝与在合适位置上有卤素、羟基或烯基的芳香化合物加热,例如,1,2,3,4-四氢合萘的制备:

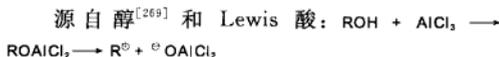


通过 Friedel-Crafts 烷基化反应实现闭环的另一种方法是利用有两个官能团的试剂,例如:



这些反应可用于环制备含五元和六元环的化合物,但是制备六元环化合物是最成功的^[267]。其它 Friedel-Crafts 闭环反应的实例可参见 11-13, 11-14, 11-23。

从到目前为止所讨论的反应来看,显然在 Friedel-Crafts 烷基化反应中亲电试剂为碳正离子,至少在大部分情况下如此^[268]。这与人们所知道的碳正离子重排方向为伯、仲、叔的事实一致(参见第 18 章)。在每个反应中,碳正离子是由进攻试剂和催化剂反应而形成的。对这三种最重要的试剂类型反应如下。



源自烯烃(通常需要提供质子):



来自 IR 和 NMR 的直接证据表明叔丁基氯与 AlCl₃ 在无水液态 HCl 中反应^[270]可以定量形成叔丁基正离子。如果是烯烃的话,反应遵循 Markovnikov 规则(参见第 468 页)。由于相应碳正离子的稳定性,某些试剂特别容易形成碳正离子。三苯基甲基氯^[271]和 1-氯代金刚烷^[272]在不用催化剂或溶剂的情况下即可烷基化活化芳环(例如苯酚、苯胺)。这些稳定离子的反应性不及其它碳正离子,通常只进攻活泼的反应底物。例如,草鎓离子上能烷基化苯甲醛而不烷基化苯^[273]。在第 210 页中曾指出由某些乙烯基化合物可以产生相对稳定的乙基正离子,这已被用来将一些乙烯基团引入芳环底物^[274]。Lewis 酸,如 BF₃^[275]或 AlEt₃^[276],可用于将烯烃单元引入芳环。

不过,有许多证据表明许多 Friedel-Crafts 烷基化反应,尤其是利用一级的烷基化试剂时,反应并不通过一个完全游离的碳正离子。该离子可能以紧密离子对形式存在,如以 AlCl₄⁻ 为平衡离子,或以络合物形式存在。其中的证据是用溴甲烷和碘甲烷对甲苯进行甲基化产生的产物具有不同的邻/对/间比^[277],而如果在每种情况下进攻的实体都一样时,应该得到相同的比率。另一个证据是,在有些情况下反应动力学为三级反应:对芳香底物、进攻试剂和催化剂均分别为—

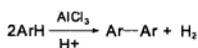
级反应^[278]。在这些例子中,碳正离子较慢地形成。然后很快地攻芳环,这种机理被排除了,因为如果按照这样的机理发生反应,那么在速率表达式中不应该出现底物。既然知道游离的碳正离子一旦形成就很快进攻芳环,那么此时就不应该有游离的碳正离子。另一种可能性(对卤代烷)是一些烷基化反应以 S_N2 机理发生(相对于卤化物),在这种情况下根本不涉及碳正离子。不过,彻底的 S_N2 机理需要发生构型转化。对于 Friedel-Crafts 反应的许多立体化学研究都发现,即使是最可能发生 S_N2 机理的情况下,产物也是全外消旋化,或充其量只有百分之几的构型转化。发现少数例外^[279],最显著的例子是当试剂为具有旋光的氧化丙烯时,已报道发现 100% 构型转化^[280]。

即使是非碳正离子机理,也可能发生重排。在对芳环发生进攻之前就可能发生重排。已有研究表明,在没有任何芳香化合物的情况下,用 $AlBr_3$ 处理 $CH_3^{14}CH_2Br$, 可产生起始物和 $^{14}CH_3CH_2Br$ 的混合物^[281]。用 $PhCH_2^{14}CH_2Br$ 进行研究得到类似的结果,在这种情况下重排非常快,以致于只有在低于 $-70^\circ C$ 时才能测定速率^[282]。重排也可以发生在产物形成之后,因为烷基化反应是可逆的(11-36)^[283]。

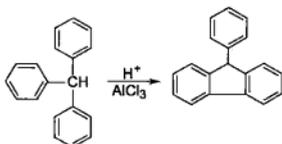
自由烷基化反应参见反应 14-21 和 14-23。

OS I, 95, 548; II, 151, 229, 232, 236, 248; III, 343, 347, 504, 842; IV, 47, 520, 620, 665, 702, 898, 960; V, 130, 654; VI, 109, 744。

11-13 Friedel-Crafts 芳基化反应: Scholl 反应 脱氢偶联



用 Lewis 酸和质子酸处理实现两个芳环分子偶联的反应被称为 Scholl 反应^[284]。此反应的产率很低因而很少应用于合成。反应需要高温和强酸催化剂,因而对于在这些条件下易被破坏的底物来说就不适用。但是对于大的稠环体系的反应却变得很重要,因为在这些体系中普通的 Friedel-Crafts 反应很少见。例如,在 Friedel-Crafts 条件下,萘可产生联萘。加入作为氧化剂的盐,如 $CuCl_2$ 或 $FeCl_3$ 可以增加产率^[285]。铈催化剂也被使用^[286]。

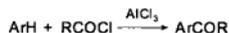


分子内 Scholl 反应,例如上图,比分子间的反应要成功得多。机理尚不清楚,不过很可能包含被一个质子进攻而产生的类型(9)的芳基正离子(参见第 323 页),该芳基正离子可作为亲电试剂进攻其它芳环^[287]。用特别活泼的芳卤,尤其是氟代芳烃,来处理芳环底物有时可以实现芳环化反应。自由基芳基化反应参见反应 14-17 至 14-22。

OS IV, 482, X, 359; 另见 OS V, 102, 952。

11-14 Friedel-Crafts 酰基化反应

酰化或脱氢酰化



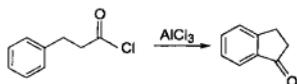
制备芳酮的最重要方法是 Friedel-Crafts 酰基化反应^[288]。该反应范围很广。所用的试剂^[289]不仅有酰卤还有羧酸^[290]、酸酐和烯酮。乙酰氯可以用来产生二芳基-1,2-二酮^[291]。酯常主要发生烷基化反应(参见 11-12), R 基团既可以是烷基也可以是芳基。Friedel-Crafts 酰基化反应没有烷基化反应的主要缺点。Friedel-Crafts 酰基化反应中从未发现 R 基团的重排;由于 RCO 基是钝化基团,引进一个 RCO 基之后反应便停下来。所有四种芳卤都可以被使用,不过最常用的是氯化物。反应性的顺序通常是: $I > Br > Cl > F$ ^[292], 但也不一定总是如此。催化剂是 Lewis 酸,与反应 11-12 所用的那些催化剂类似,但在酰基化反应中,每摩尔试剂需要的催化剂量略多于 1mol,因为第 1mol 的催化剂与试剂中的氧配位(如 $R(Cl)C=O^+ - AlCl_3$)^[293]。人们还发现了可以重复利用的催化剂, $Ln(OTf)_3 - LiClO_4$ ^[294]。HY-沸石化合物也被用来促进乙酸酐的反应^[295]。当酰化试剂为羧酸时可利用质子酸作为催化剂。羧酸磺酸混酐($RCOOSO_2CF_3$)是非常活泼的酰化剂,不用催化剂即可将苯平稳地酰基化^[296]。对于活泼的底物(如芳醚、稠环芳香族化合物、噻吩),只需用少量,常常只是微量,有时甚至不需要催化剂就能完成 Friedel-Crafts 酰基化反应。当以这种方式进行反应时,三氯化铁、碘、氯化锌和铁是最常见的催化剂^[297]。

该反应对许多类型的底物都相当成功,包括稠环体系在内,稠环体系在反应 11-12 中的结果并不好。含有邻对位定位基(包括烷基、羟基、烷氧基、卤原子和乙酰氨基在内)的许多芳香族化合物容易被酰基化。由于酰基体积比较大,大都主要或者专一给出对位产物。然而,芳胺的反应结果不好。对苯胺和苯酚,可能发生与 N-或

O-酰基化反应的竞争；但是，O-酰基化产物可通过 Fries 重排 (11-30) 转变成 C-酰基化苯酚。含有间位定位基的芳香族化合物不发生 Friedel-Crafts 反应，实际上硝基苯常作为该反应的溶剂。许多杂环体系，包括咪唑、噻吩、吡喃和吡咯，其酰基化反应产率很好（但是吡啶和喹啉通过自由基机理发生酰基化反应，见反应 14-23），而吡啶和喹啉相应反应的效果却不好。Gore 在参考文献 [288] 中（参见第 18~48 页，以及第 51~152 页的表），详尽概述了可发生这些反应的底物。

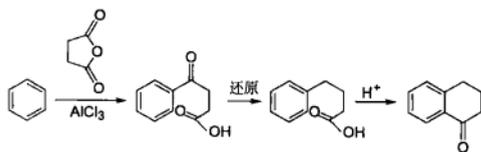
当试剂是混酐 RCOOCOR' 时，可能得到两种产物：ArCOR 和 ArCOR'。哪种产物为主产物取决于两个因素：若 R 基团含有吸电子基时，主要形成 ArCOR'；但如果 R 和 R' 的吸电子能力大致相同时，则优先形成含有较大 R 基团的酐 [298]。这意味着采用甲酸的混酐 HCOOCOR 不能将芳环甲酰化。

Friedel-Crafts 酰基化反应的一个重要用途是实现闭环 [299]。如果酰卤、酸酐或羧酸基团的位置适当，即可实现闭环。一个例子是：



该反应主要用于闭合六元环，但对于较难形成的五元环和七元环也用。用高度稀释技术甚至能闭合更大的环 [300]。用环上含有一个酰基的底物常能制备三元或更大的环体系。许多稠环系就是用这种方法制备的。如桥头基团是 CO，则产物就是苯醌 [301]。分子内 Friedel-Crafts 酰基化反应最常见的催化剂之一是聚磷酸 [302]（由于它的高效率），不过也可以采用 AlCl₃、H₂SO₄ 以及其它 Lewis 酸与质子酸，但是用酰卤进行酰基化反应一般不用质子酸催化。

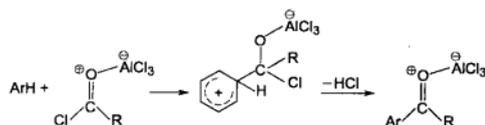
Friedel-Crafts 酰基化反应也可以使用环酐 [303]，在这种情况下产物的侧链上有一羧基。当使用丁二酸酐时，产物是 ArCOCH₂CH₂COOH。它可以被还原成 ArCH₂CH₂CH₂COOH (19-33)，然后通过分子内 Friedel-Crafts 酰基化反应实现环化。整个过程被称为 Haworth 反应 [304]：



Friedel-Crafts 酰基化反应的机理尚不完全清楚 [305]，但是根据反应条件，至少可能有两种机理在起作用 [306]。大多数情况下进攻实体是酰基正离子，它可以以游离的形式或离子对的形式进攻。酰基正离子通过如下反应形成 [307]：



若 R 是叔烷基，那么 RCO⁺ 可能失去 CO 生成 R⁺，因此烷基芳烃 ArH 常常是副产物，有时甚至是主要产物。这种分裂对比较不活泼底物的反应更容易发生，此时酰基正离子有足够的时间分裂。例如，新戊基酰氯 Me₃CCOCl 在苯甲醚中生成正常的酰基化产物。但是在苯中却得到烷基化产物 Me₃CPh。在另一个机理中并没有形成酰基正离子，而是 1:1 的络合物直接进攻 [308]。



对有立体位阻的 R 来说，更可能发生自由离子的进攻 [309]。在极性溶剂（如硝基苯）中的乙酰氯和三氯化铝液态络合物中离子 CH₃CO⁺ 已被检测到（用红外光谱），但在非极性溶剂中，如三氯甲烷中，只存在络合物而不存在游离的离子 [310]。无论哪种情况，反应结束时肯定有 1mol 催化剂与产物结合。当采用 RCO⁺ SbF₆⁻ 进行反应时不需要催化剂，此时进攻实体 [312] 无疑是自由的离子（而不是离子对） [311]。

OS I, 109, 353, 476, 517; II 3, 8, 15, 81, 156, 169, 304, 520, 569; III, 6, 14, 23, 53, 109, 183, 248, 272, 593, 637, 761, 798; IV, 8, 34, 88, 898, 900; V, 111; VI, 34, 618, 625; X, 125.

反应 11-15~11-18 是环的直接甲酰化 [313]。反应 11-14 不能用于甲酰化反应，因为甲酸酐和甲酰氯在室温下不稳定。甲酰氯在 -60℃ 氯仿溶液中能稳定存在 1h [314]，但在这种条件下无法使芳环甲酰化。在溶液中已制备了甲酸酐，但尚未分离出来 [315]。可以获得 [316] 甲酸和其它酸的混酐，这些混酐可用于甲酰化胺（参见反应 10-56）和醇，但却不能甲酰化芳环。芳环的甲酰化反应参见 13-15 的亲核方法。

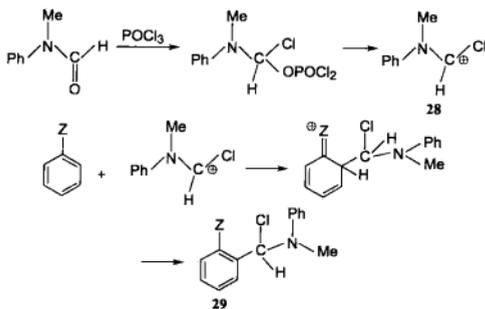
11-15 用二取代甲酰胺甲酰化

甲酰化或脱氢甲酰化



利用二取代的甲酰胺与三氯氧磷进行甲酰化的反应被称为 Vilsmeier 反应或 Vilsmeier-Haack

反应^[317]，它是芳环甲酰化的最常见方法^[318]，可是它只能用于如苯胺和苯酚等活泼的底物。也可以采用分子内转化的方法^[319]。芳烃和杂环也可以被甲酰化，但是要求它们比苯更活泼（例如茂并芳庚、二茂铁）。虽然 *N*-苯基-*N*-甲基甲酰胺是常用的试剂，但也可以用其它芳烷基酰胺和二烷基酰胺^[320]。光气 (COCl₂) 已经被用来代替 POCl₃。与其它酰胺反应生成酞的反应也完成了（实际上是 11-14 的一个具体反应实例），但是不常用。此时反应进攻物种^[321]是 **28**^[322]，其反应机理可能为：



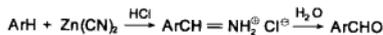
化合物 **29** 不稳定，易水解成产物。**28** 的形成以及 **28** 与底物的反应都可能是决速步，这取决于底物的反应性^[323]。

如果用 (CF₃SO₂)₂O 替代 POCl₃，该反应可应用到一些比较不活泼的化合物，如萘和菲^[324]。

OS I, 217; III, 98; IV, 331, 539, 831, 915.

11-16 用氰化锌和 HCl 甲酰化：Gatterman 反应

甲酰化或脱氢甲酰化

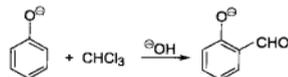


用 Zn(CN)₂ 和 HCl 进行甲酰化的反应被称为 Gatterman 反应^[325]。该反应可成功地应用于烷基苯、苯酚及其醚以及许多杂环化合物，但是此反应不能应用于芳胺。这个反应早先的做法是将底物用 HCN、HCl 和 ZnCl₂ 处理，但采用 Zn(CN)₂ 和 HCl（在原位产生 HCN 和 ZnCl₂）可使反应方便进行，同时也不影响产率。Gatterman 反应的机理研究不多，但是该反应中有一个含氮的初产物，该产物一般无法分离出，但却能水解生成醛。假定上述的结构被认为是这个产物。当在超酸 (F₃CSO₂OH-SbF₅) 条件下用 NaCN 处理苯，产物的产率则很高。这样可以得出结论在这种情况下亲核试剂是 H⁺C=N⁺H₂^[326]。Gatterman 反应可以认为是反应 11-27 的一个特例。

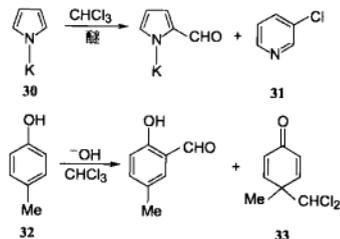
另一种将芳环甲酰化的方法是在 AlCl₃ 和 CuCl₂ 的存在下用 CO 和 HCl 进行甲酰化的反应 (Gatterman-Koch 反应)^[327]该方法只适用于苯和烷基苯^[328]。

OS II, 583; III, 549.

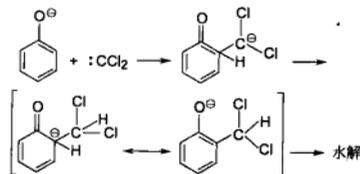
11-17 用氯仿甲酰化：Reimer-Tiemann 反应 甲酰化或脱氢甲酰化



在 Reimer-Tiemann 反应中，采用氯仿和 OH⁻ 离子甲酰化芳环^[329]。此方法仅适用于苯酚和吡咯与咪唑这样的杂环化合物。与以前所讲的甲酰化方法 (11-15 和 11-16) 不同，该反应在碱性溶液中反应产率一般很低，很少超过 50%^[330]。进入的基团将被引入邻位，如果两个邻位基团全被占据，此时新基团进入对位^[331]。有些底物在反应时只生成了异常的产物，或除了正常的产物之外还有异常的产物。例如，**30** 和 **32** 分别产生 **31** 和 **33**，以及正常的产物。根据试



剂的性质以及得到的异常产物结构，可以很清楚地看出这个反应的进攻反应物种是二氯卡宾 (CCl₂)^[332]。人们已经知道这是用碱处理氯仿所产生的（参见第 227 页）；它是一种亲电试剂，可使芳环的环扩大（参见反应 15-62），生成了如 **30** 那样的产物。通常反应的机理大致为^[333]：



在 **32** 的情况下，**33** 的形成可以通过 CCl₂ 对 CH₃ 基团的 ipso 进攻得到解释。由于该位置没有氢原子，不会像通常的情况那样失去质子，且当 CCl₂ 得到一个质子时反应将终止。

与 Reimer-Tiemann 反应密切相关的方法是 Duff 反应，在 Duff 反应中用六次甲基四胺 [(CH₂)₆N₄] 代替氯仿。这个反应只能用于苯酚

和苯胺；一般观察到的是发生邻位取代，产率比较低。提出的机理^[334]包括初始的氨基烷基化(11-25)生成 ArCH_2NH_2 ，而后发生脱氢反应生成 $\text{ArCH}=\text{NH}$ ，该产物可水解生成产物醛。当同时使用 $(\text{CH}_3)_3\text{N}_4$ 与 F_3CCOOH 时，反应还可应用于简单的烷基苯；产率更高，并且发现专一性的对位取代^[335]。在这种情况下亚胺也可能是一个中间体。

OS III, 463; IV, 866.

11-18 甲酰化反应

甲酰化或脱氢甲酰化



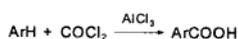
除了 11-15 至 11-17 的反应之外，还有其它几种甲酰化方法^[336]。其中一种是在 Friedel-Crafts 催化剂存在下，二氯甲基甲基醚将苯环甲酰化^[337]。化合物 ArCHClOMe 可能是一个中间产物。已经实现了邻位甲酰化^[338]。采用甲酰氟 HCOF 和 BF_3 也可以使苯环甲酰化^[339]。甲酰氟不如甲酰氯稳定，不适合用作甲酰化试剂。苯、烷基苯、 PhCl 、 PhBr 和萘易发生此类反应。在 SnCl_4 和叔胺的存在下，在非质子溶剂中用两当量的低聚甲醛^[340]处理苯酚，可以高收率地在邻位发生专一性的甲酰化反应。已经实现苯酚的间接甲酰化^[341]。间接方法可参见 11-26。

OS VII, 49; IV, 162.

反应 11-19 和 11-20 可使苯环^[342]直接羧基化^[343]。

11-19 用碳酸酐卤羧化

羧化或脱氢羧化



在 Friedel-Crafts 催化剂的存在下光气可以羧化芳环。这一过程与反应 11-14 类似，但起初形成的 ArCOCl 会水解成羧酸。但是，在大多数情况下反应并不沿着这条路线，而是 ArCOCl 进攻另一个环，产生芳酮 ArCOAr 。可以利用许多其它试剂来解决这个难题，这些试剂包括草酰氯、尿素盐酸盐、三氯乙醛 (Cl_3CCHO)^[344]、氨基甲酰氯 (NH_2COCl) 和 N,N -二乙基氨基甲酰氯^[345]。与氨基甲酰氯的反应被称为 Gatterman 酰胺合成法，反应产物是酰胺。苯、烷基苯和稠环芳香体系可以用这些试剂中的某一种羧化^[346]。

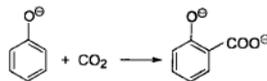
其它方法虽然机理不同，但也可以将芳香族化合物转化为芳香羧酸。在钼催化下，芳香族化合物与甲酸反应生成安息香酸的衍生物^[322]。在

DMF 中以钼为催化剂，二芳基碘氟硼酸盐 ($\text{Ph}_2\text{I}^+\text{BF}_4^-$) 与 CO 反应，可生成二苯甲酮^[323]。

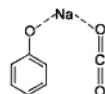
OS V, 706; VII, 420.

11-20 用 CO_2 羧化：Kolbe-Schmitt 反应

羧化或脱氢羧化



苯酚钠可以被二氧化碳羧化，反应主要发生在邻位 (Kolbe-Schmitt 反应)。反应机理尚不清楚，但是显然在反应物之间形成了一种络合物^[347]，使得二氧化碳的碳电性正，且处于易攻击环的位置。苯酚钾，由于不大可能形成这样的络合物^[348]，因此主要进攻对位^[349]。在 Reimer-Tiemann 反应 (11-17) 的条件下，四氯化碳可以用于代替 CO_2 。用碳酸钠或碳酸钾和一氧化碳处理苯酚钠或苯酚钾，可以选择性地在其对位发生羧化反应，反应具有高的产率^[350]。C-14 标记实验表明产物对羟基苯甲酸中的碳来自碳酸盐^[351]。 CO 转变成了甲酸钠或甲酸钾。用钼化合物作为催化剂，一氧化碳也可用于羧化芳环^[352]。此外，钼催化的反应也被用于直接制备酰氟 $\text{ArH} \rightarrow \text{ACOF}^{\text{[353]}}$ 。



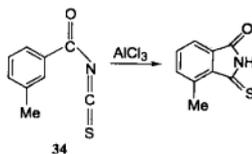
OS II, 557.

11-21 酰胺化

脱氢 N -烷基甲酰化



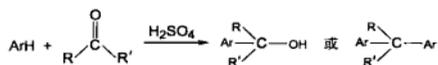
异氰酸酯直接进攻芳环可以制备 N -取代的酰胺^[354]。 R 基团可以是烷基或芳基，但若是芳基，有可能得到二聚体和三聚体。异硫氰酸酯也可以类似地产生硫代酰胺^[355]。与芳烷基异硫氰酸酯和酰基异硫氰酸酯的反应都是分子内反应^[356]。对于后一种情况产物很容易水解成二元羧酸，这是将一个羧基引入到与已有羧基的邻位的一种方法 (34 是用异氰酸铅处理酰卤制备的)。对 $\text{ArCH}_2\text{CONCS}$ 类底物，反应产率更好，此时形成的是六元环。



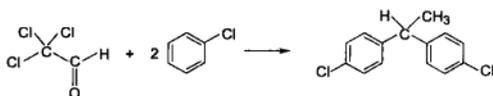
OS V, 1051; VII, 465.

反应 11-22~11-26 涉及引入 CH_2Z 基团, Z 为卤素、羟基、氨基或烷硫基。它们都是醛和酮的 Friedel-Crafts 反应, 就羰基化合物而言是对 $\text{C}=\text{O}$ 双键的加成。它们遵循第 16 章所讨论的机理。

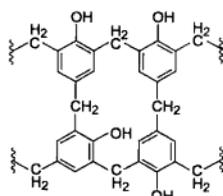
11-22 羟烷基化或脱氢羟烷基化



芳环与醛或酮的缩合反应被称为羟烷基化反应^[357]。尽管起初产生的醇通常会与另一分子芳香族化合物发生反应(反应 11-12)生成二芳化产物, 但是该反应仍可用于制备醇^[358]。由于这一点, 这个反应相当有用。一个例子即为 1,1,1-三氯-2,2-二(对氯苯)乙烷(DDT)的制备:



用苯酚进行的二芳基化反应尤为常见(此处的二芳基化产物被称为双酚)。反应通常在碱性溶液中以酚离子的形式发生^[359]。采用甲醛对苯酚进行的羟甲基化被称为 Lederer-Manasse 反应。该反应必须小心控制反应条件^[360], 因为对位和邻位也可能发生取代, 而后其中的某个产物又会发生芳化反应而生成了聚合结构:



不过, 这些聚合物属于 Bakelite 类型(酚醛树脂), 具有重要的商业意义。

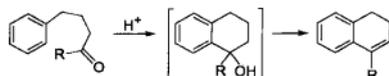
反应中进攻实体是由醛或酮与催化剂酸形成的碳正离子 $[\text{R}_2(\text{OH})\text{C}^+]$ 。在碱性溶液中进行的情况与此不同。

当用 $(\text{EtOOC})_2\text{C}=\text{O}$ 处理芳环时, 产物是芳基丙二酸的衍生物, $\text{ArC}(\text{OH})(\text{COOEt})_2$, 后者可以转化为芳基丙二酸, $\text{ArCH}(\text{COOEt})_2$ ^[361]。因而这是一个将丙二酸酯合成法应用到芳基上的情况(参见 13-12)。当然, 此时发生的是相反的机理: 芳香性反应物种是亲核试剂。

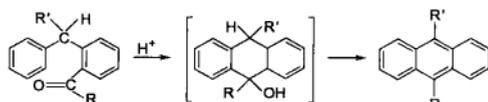
两种利用硼试剂的方法已经被用于苯酚和芳香胺的选择性邻位羟甲基化^[362]。

OS III, 326; V, 422; VI, 471, 856; VIII 75, 77, 80; 另见 OS I, 214。

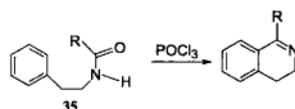
11-23 含羰基化合物的成环脱水



正如 11-22 所述, 含有羰基的官能团与质子酸或者 Lewis 酸反应生成被氧稳定的碳正离子。当有芳环存在时生成这种碳正离子, 那么就会发生 Friedel-Crafts 烷基化反应, 生成醇; 如果在反应条件下发生脱水反应, 则生成烯烃。当芳香族化合物在有利于形成六元环的合适位置含有醛或者酮官能团时, 则用酸处理可发生成环脱水反应。该反应是 11-22 的特殊情况, 但在这种情况下脱水的结果几乎总产生与芳环共轭的双键^[363]。这方法很普遍, 且已经广泛用于闭环形成碳环和杂环两种环^[364]。反应中常用的是聚磷酸, 不过也可以用其它酸。该反应的一个改变形式为 Bradsher 反应^[365], 在该反应中邻位含有羰基的二芳基甲烷可被环化成意的衍生物。在这种情况下, 至少在形式上发生 1,4-脱水。



成环脱水反应常应用在形成杂环体系, 其中一个反应是 Bischler-Napieralski 反应^[366]。在这个反应中, 酰胺 35 可以在三氯氧磷作用下环化:



若起始化合物的 α 位有羟基, 则发生加成脱水反应, 形成的产物是异喹啉^[367]。如果先用 PCl_5 处理酰胺, 分离出产生的亚胺氯 $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{N}=\text{CRCl}$, 经加热环化^[368], 可以获得更高的产率。该过程的中间体是次氮基离子 $\text{ArCH}_2\text{CH}_2^+\text{N}=\text{CR}$ 。

OS I, 360, 478; II, 62, 194; III, 281, 300, 329, 568, 580, 581; IV, 590; V, 550; VI, 1; 另见 OS I, 54。

11-24 卤烷化或者脱氢卤烷化



当用甲醛和 HCl 处理某些芳香族化合物时, 可将 CH_2Cl 基团引入到芳环, 该反应即为氯甲基化反应(chloromethylation)。用其它的醛与 HBr 和 HI 也能进行类似反应, 可以用更通用的名称“卤烷化反应”(haloalkylation)来概括此类反应^[369]。此类反应已成功应用于苯、烷基

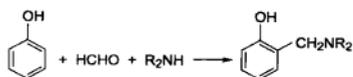
苯、烷氧基苯和卤苯。含有间位定位基的芳香族化合物不易发生此反应，这些底物反应的产率很低，或根本不反应。苯胺和苯酚太活泼通常生成聚合物，除非在环上也存在钝化基团。但是酚醚和酯基可以顺利发生这个反应。反应活性较小的化合物常可以被氯甲基甲醚 (ClCH₂OMe)，或者甲氧基乙酰氯 (MeOCH₂COCl) 等试剂氯甲基化^[370]。氯化锌是最常用的催化剂，但是也可以用其它 Friedel-Crafts 催化剂。由于与反应 11-22 同样的原因，反应的一个重要副产物是 Ar₂CH₂ (来自甲醛)。

显然，反应的初始步骤包括芳香化合物与醛反应形成羟烷基化合物，正如 11-22，而后 HCl 将此中间产物转化为氯烷基化合物^[371]。ZnCl₂ 可加速反应的原因在于它提高了反应介质的酸性^[372]，导致 HOCH₂⁺ 离子浓度的增加。

OS III, 195, 197, 468, 557; IV, 980.

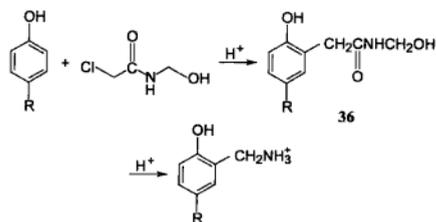
11-25 氮烷基化

二烷基氮烷基化或脱氢二烷基氮烷基化



用甲醛和仲胺处理苯酚、仲和叔芳胺^[373]、吡咯和吡啶，可以使其氮甲基化。有时也用其它醛。氮烷基化反应是 Mannich 反应 (16-15) 的一种特殊情况^[374]。

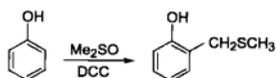
当用 *N*-羟甲基氯乙酰胺处理苯酚和其它活化的芳基化合物时，可发生酰胺烷基化反应生成产物 36，36 通常在反应体系中水解生成氮烷基化的产物。其它 *N*-羟基烷基和 *N*-氯化化合物亦可用于此反应。



OS I, 381; IV, 626; V, 434; VI, 965; VII, 162.

11-26 硫烷基化

烷基硫烷基化或脱氢烷基硫烷基化



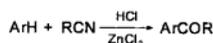
在 DMSO 和 DCC 的条件下加热苯酚，可在苯酚的邻位插入甲基硫甲基。可以用其它试剂代替 DCC^[375]，如 SOCl₂^[376] 和乙酸酐^[377]。另一种

方法，可用二甲硫醚和 NCS 处理苯酚，之后再用三乙胺处理^[378]。在 CH₂Cl₂ 中，用 *t*-BuOCl, Me₂S 和 NaOMe 处理苯胺，可发生类似反应生成 *o*-NH₂C₆H₄CH₂SMe^[379]。还可以用 α -氯甲基硫基乙酸乙酯 ClCH₂SCH₂COOEt (生成 ArCH₂SCH₂COOEt)^[380]，用甲基(甲硫基甲基)亚砷 MeSCH₂SOMe 或者 (甲硫基甲基)对甲苯磺酸酯，MeSCH₂SO₂C₆H₄Me (生成 ArCH₂SMe) 将烷基芳香族化合物硫烷基化^[381]，在这些反应都需要 Lewis 酸作催化剂。

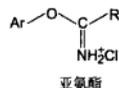
OS V, 581, 601.

11-27 用腈酰基化: Hoesch 反应

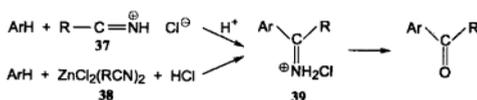
酰基化或脱氢酰基化



利用腈和 HCl 的 Friedel-Crafts 酰基化反应被称为 Hoesch 反应或 Houben-Hoesch 反应^[382]。在大多数情况下，Lewis 酸是必需的，最常用的是氯化锌。该反应通常只适用于苯酚、苯酚醚和一些活泼的杂环化合物 (例如吡咯)，但是如果使用 BCl₃ 则可将该反应用于芳香胺^[383]。在苯胺的情况下，酰基化反应区域选择性地发生在邻位。但是一元羟基苯酚一般不生成酮，此时试剂进攻氧生成亚氨酸酯^[384]。许多腈均能用于此反应。如果芳酯先用 HCl 和 ZnCl₂ 处理，再在 0°C 下与底物反应的话，甚至芳基腈的反应也有较高的产率^[385]。事实上，这个方法应用于任何腈都可以大大提高产率。若用硫氰酸酯 (RSCN)，可以得到硫代酯 ArCOSR。Gatterman 反应 (11-16) 是 Hoesch 合成法的一种特殊情形。



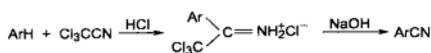
反应机理很复杂，而且没有完全弄清楚^[386]。反应的第一阶段为腈和 HCl (以及 Lewis 酸，如果存在的话) 所形成的反应物种对底物的进攻，产生亚胺的盐 (39)。其中可能的进攻实体是 37 和 38。在反应的第二阶段中，盐水解生成产物：



在 F₃CSO₂OH 存在下，用腈处理苯酚或苯酚醚也可以得到酮^[387]。在这种情况下反应机理是不同的。

OS II, 522.

11-28 氰化或脱氢氰化



芳烃(包括苯)、苯酚和苯酚醚可用三氯乙腈、BrCN 或雷酸汞 $\text{Hg}(\text{ONC})_2$ 氧化^[388]。在使用 Cl_3CCN 的情况下,实际的进攻实体可能是质子与氰基氮加成形成的 $\text{Cl}_3\text{C}^+\text{C}=\text{NH}$ 。在 Cl_3CCN 和 BCl_3 存在的条件下,可以将仲芳胺(ArNHR)以及苯酚的邻位氰化^[389]。

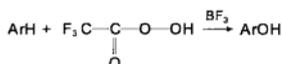
已有研究表明,可用 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 和钨催化剂将三氟甲基磺酸芳基酯转化为芳腈^[390]。

OS III, 293.

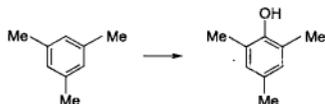
11.3.1.6 氧亲电试剂

氧亲电试剂很不常见,因为氧不容易带正电荷。但是有一个反应需要介绍。

11-29 羟基化或脱氢羟基化



经过亲电过程直接发生羟基化反应^[391]的报道很少(见 14-5)^[392]。通常反应的结果不好,其部分原因是引入的 OH 基使环活化,引起进一步的进攻,通常形成醌。但是像 1,3,5-三甲基苯这样的烷基取代苯,利用三氟过乙酸和三氟化硼可使其羟基化^[393],产率较好。对于 1,3,5-三甲基苯,其产物不会受到进一步的进攻:



在相关的过程中,甚至苯或者取代苯(如 PhMe、PhCl 或二甲苯)在过硼酸钠作用下,可以高产率地转化为酚^[394]。芳胺、N-酰基芳胺和苯酚在 $\text{SbF}_5\text{-HF}$ 中^[395]用 H_2O_2 处理可以被羟基化。在 -75°C 下,用乙酰次氟酸 AcOF 可以高产率地将吡啶和喹啉转化为它们的 2-乙酰氧基衍生物^[396]。

另外一个羟基化反应是 Elbs 反应^[397],即在碱溶液中用 $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$ 将苯酚氧化为对二酚^[398]。伯芳胺、仲芳胺和叔芳胺主要或者全部生成邻位取代物,除非两个邻位已有取代基,在这种情况下,则生成对位取代化合物。与胺的反应被称为 Boyland-Sims 氧化反应。无论是胺还是酚,其反应产率都比较低,一般都低于 50%。反应机理不是很清楚^[399],但对 Boyland-Sims 氧化反应来说,有证据表明是 $\text{S}_2\text{O}_8^{2-}$ 离子进攻 ipso 位,而后再发生迁移^[400]。

在三氟乙酸和三乙胺存在下电解苯可获得苯

酚,产率为 73%^[401]。

11.3.1.7 金属亲电试剂

金属置换芳环氢的反应将与第 12 章中脂肪化化合物的相应反应一并讨论(12-20 和 12-21)。

11.3.2 氢在重排反应中作为离去基团

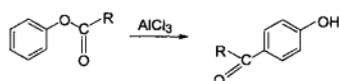
在这些反应中,一个基团首先从侧链离去后再进攻环,可是从另一个角度来看它们又与本章里早已讲到的那些反应类似^[402]。由于基团在同一分子的一处迁到另外一处,因而属于重排反应。在这些反应中,问题是从某个分子脱离出的基团是进攻同一个分子还是进攻另外一个分子,即反应是分子内反应还是分子间反应?对于分子间反应,其机理与普通的芳香取代一样,但对分子内反应的机理,迁移基团肯定不是完全游离的,否则它将能进攻另一个分子。既然分子内重排的迁移基团距离分离它的那个原子仍然很近,有人提出分子内反应比分子间反应更可能产生邻位化合物。利用这种特性,有助于判断给定的重排反应是分子间的还是分子内的,尽管有证据表明在有些情况下,分子间机理仍可以导致很大程度的邻位迁移^[403]。

Claisen 重排(18-33)和联苯胺重排(18-36),从表面上看像这一部分的反应,实际上机理并不相同,将放在第 18 章里。

11.3.2.1 从氧离去的基团

11-30 Fries 重排

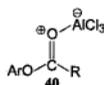
1/C-氢, 5/O-酰基交换^[404]



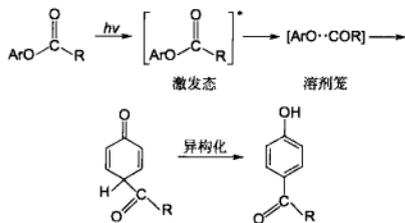
酚醚在 Friedel-Crafts 催化剂的作用下,加热时能重排,这是具有合成意义的反应,被称为 Fries 重排^[405]。邻位和对位芳基酚都可能产生,有可能通过选择条件使其中一个产物为主。邻/对位比率取决于温度、溶剂和所用的催化剂量。低温一般有利于对位产物,高温则有利于邻位产物,但也有例外。R 基团可以是脂肪族的或芳香族的。环上的任何间位取代基都不利于反应,这与 Friedel-Crafts 反应的规律一致。在用 $\text{F}_3\text{CSO}_2\text{OH}$ 处理芳基苯甲酸酯时,Fries 重排是可逆的,并且可达到平衡^[406]。过渡金属催化的 Fries 重排也已有报道^[407]。

Fries 重排确切的机理并不完全清楚^[408]。提出的观点包括完全分子间的^[409]、完全分子内的^[410]以及部分分子间和部分分子内的^[411]。判断是分子间还是分子内过程的一种方法是,在另一

种芳香化合物如甲苯的存在下,使酚醚进行反应。若某些甲苯被酰基化了,于是反应必然是,至少部分是分子间的。如甲苯不被酰基化,则可以推测反应是分子内的。尽管这还不能完全肯定,因为有可能是由于甲苯不如另一底物活泼而不被进攻。已经做过许多这样的实验(被称为交叉实验);而有时有交叉产物,有时没有。对于反应 11-14,起始的络合物(40)是在底物和催化剂之间形成的,所以需要的催化剂/底物的摩尔比至少要 1:1。



在没有催化剂的情况下,利用紫外光照射,也可以发生 Fries 重排^[112],该反应被称为光-Fries 重排^[113],主要是分子内的自由基过程。邻位和对位两种迁移都被观察到^[114]。与 Lewis 酸催化的 Fries 重排不同,当环上有间位定位基团时,光-Fries 重排反应仍可以进行,尽管产率常常很低。关于光-Fries 重排^[116],已有的证据强烈表明下列机理的发生^[115](以对位进攻来说明):



苯酚 ArOH 是常见的一种副产物,是由溶剂笼中漏出来的某些 ArO· 夺取邻近分子中的一个氢原子产生的。当乙酸苯酯在气相中发生反应时,由于气相中没有溶剂分子形成的笼(但存在的异丁烷可作为氢的来源),酚是主要的产物,实际上没有发现邻羟苯乙酮或对羟苯乙酮^[117]。对这个机理的其它证据^[118]是,在反应过程中发现 CIDNP 现象^[119];用闪光分解^[120]和纳秒时间分辨的拉曼光谱检测到自由基 ArO·^[121]。

OS II, 543; III, 280, 282.

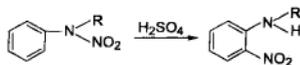
11.3.2.2 从氮离去的基团^[122]

PhNH₂D 可重排生成邻-和对-重氮苯胺^[123]。

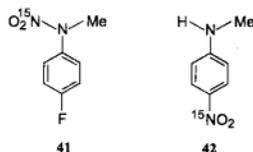
OH 的迁移,从形式上看类似于反应 11-31 至 11-35,但实际上是一个亲核取代反应,这些反应将在第 13 章中讨论(13-23)。

11-31 硝基的迁移

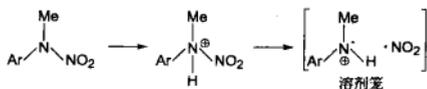
1/C-氢, 3/N-硝基交换



用酸处理 N-硝基芳胺,将重排生成邻位和对位硝基苯胺,其中以邻位产物为主^[124]。这除了可表明该反应是分子内反应过程,还有研究事实表明实际上在这个反应中不产生间位异构体^[125],尽管对芳胺的直接硝化反应一般得到相当数量的间位产物。因而认为反应机理是由环中分离出的 NO₂⁺ 再进攻另一个分子。进一步的研究结果表明该分子内过程是在 K¹⁵NO₂ 的存在下几种底物的重排生成不含¹⁵N 的产物^[126]。PhNH¹⁵NO₂ 和未标记的 *p*-MeC₆H₄NHNO₂ 混合物的重排反应,生成不含¹⁵N 的产物 2-硝基-4-甲基苯胺^[127]。另一方面,在无标记的 PhNMeNO₂ 存在下,41 的重排生成带有标记的 42,而 42 的产生不是由于



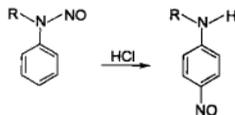
F 的置换^[128]。R 基团可以是氢或烷基。人们已经提出了两个主要的机理,一个机理是硝基离去之前,硝基中的氧原子在邻位发生环进攻^[129];另一个机理是分裂生成的自由基和自由基离子都共处于溶剂笼中^[130]。支持后一观点的证据^[131]是:



取代基对反应速率的影响^[132]; ¹⁵N 和 ¹⁴C 动力学同位素效应具有非协同性^[133];以及除了正常的产物 *o*-和 *p*-硝基-N-甲基苯胺外,还生成了足够的 N-甲基苯胺和亚硝酸的实验事实^[134]。这些副产物是自由基从溶剂笼里逸出时形成的。

11-32 亚硝基的迁移: Fischer-Hepp 重排

1/C-氢-5/N-亚硝基交换

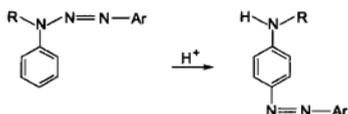


亚硝基迁移的反应,形式上与反应 11-31 类似,该反应之所以重要是因为对亚硝基仲芳胺一般不能采用仲芳胺直接 C-亚硝化法制备(参见反应 12-49)。被称为 Fischer-Hepp 重排的反应^[135],是用 HCl 处理 N-亚硝基仲芳胺而发生

反应的。其它酸反应的结果很差或根本不反应。对于苯系化合物,形成的全是对位产物^[436]。该重排的机理未完全弄清。在大量尿素^[437]情况下发生反应的事实表明反应是分子内的^[438],这是因为,如果溶液中存在游离的 NO^+ 、 NOCl 或类似的反应实体,则会被尿素所俘获,从而阻止重排。

11-33 芳基偶氮基的迁移

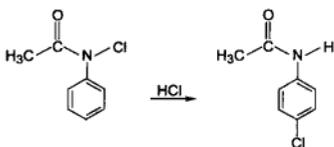
1/C-氮-5/N-芳基偶氮基交换



芳三氮烯的重排可用于制备伯和仲芳胺的偶氮衍生物^[439]。在这些反应中首先是氨基被重氮化(参见 11-4)生成三氮烯,后用酸处理重排形成产物的。重排结果总是生成对位异构体,除非对位被占据。

11-34 卤原子的迁移: Orton 重排

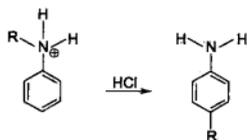
1/C-氮-5/N-卤素交换



在 HCl 作用下,卤原子从含氮侧链迁移到环上的过程被称为 Orton 重排^[440]。其主要产物是对位异构体,但也可能有一些邻位产物。最常见的是 N-氯代胺和 N-溴代胺, N-碘代胺的反应比较少见。胺必须是酰基化的,但是 PhNCl_2 除外,它反应生成 2,4-二氯苯胺。反应常在水或乙酸中进行。有许多证据(交叉卤化、标记等)表明这是一个分子间反应过程^[441],HCl 先与起始物反应生成 ArNHCOCH_3 和 Cl_2 ;而后像反应 11-11 一样,氯气使芳环卤化。这个机理的证据之一是已经从反应混合物中分离出氯。Orton 重排反应也可在光照下进行^[442],或在过氧化苯甲酰基存在下加热发生反应^[443]。这些反应都是自由基过程。

11-35 烷基的迁移^[444]

1/C-氮-5/N-烷基交换



将芳烷胺的 HCl 盐加热至约 200~300℃,

可发生烷基迁移,这就是 Hofmann-Martius 反应。这是一个分子间反应,因为发现了交叉产物。例如,溴化甲苯铵盐不仅产生正常的产物邻-和对-苯胺,还有苯胺和二甲基苯胺及三甲基苯胺^[445]。同时也正如分子间机理可推测的,当 R 是伯烷基时可发生异构。

对于伯烷基,反应可能经过最初在 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应中形成的卤代烷:



支持这种说法的证据是,卤代烷已从反应混合物中分离出来,而且 Br^- 、 Cl^- 和 I^- 等不同离子导致产物的邻/对比不同,这表明反应过程与卤素有关^[445]。进一步的证据是,分离出的卤代烷并未发生重排(这与 $\text{S}_{\text{N}}2$ 机理所能得出的结论一致),尽管环上的烷基发生了重排。卤代烷一旦形成,便通过正常的 Friedel-Crafts 烷基化过程与底物反应(11-12),这样就可以解释重排。当 R 是仲或叔烷基时,可以直接形成碳正离子,因此反应不通过卤代烷^[446]。

将胺(而不是盐)与诸如 CoCl_2 、 CdCl_2 、 ZnCl_2 这样的金属卤化物加热至 200~350℃,也可能发生相应的反应。这样的反应被称为 Reilly-Hickinbottom 重排。大于乙基的伯烷基可生成重排和不重排的两种产物^[447]。该反应一般不应用于仲和叔烷基,因为这些基团在该条件下一般分解成烯烃。

当酰基化的芳胺光解时,酰基迁移的过程^[448]类似于光-Fries 反应(11-30)。

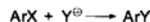
11.3.3 其它离去基团

此部分讨论以下三类反应。

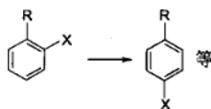
(1) 氢置换另一个离去基团的反应:



(2) 除氢外的亲电试剂置换另一个离去基团的反应:



(3) 基团(除氢外)在环上从一个位置迁移到另一个位置的反应。这些迁移可以是分子间的或分子内的。

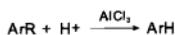


这三类不再分别论述,但反应可以根据离去基团进行分类。

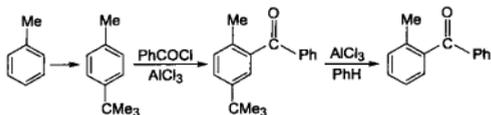
11.3.3.1 碳离去基团

11-36 Friedel-Crafts 烷基化的逆反应

脱烷基氢化或脱烷基化

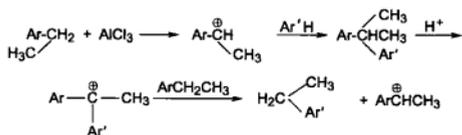


在质子酸或(和) Lewis 酸的作用下, 烷基可与芳环分离。叔烷基最容易分离; 正因为如此, 有时叔丁基被暂时引入芳环, 用于定向导入另一个基团, 然后再离去^[448]。例如^[450]:



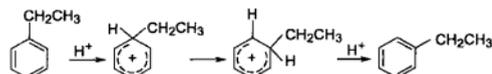
仲烷基离去较难, 伯烷基更难。由于这一点, 在对含有烷基的芳香族化合物用 Friedel-Crafts 催化剂时(Lewis 酸或质子酸)必须加以小心。真正的断裂, 即烷基 R 转化为烯烃, 只有在高温(>400°C)才发生^[451]。在通常的温度下, R 基团进攻另一个环, 因而大量的产物可能是去烷基化的, 但还残存许多烷基化的原料。因此基团由环上一处迁到另一处, 或迁移到不同环上的异构化反应, 比真正的断裂更重要。在这些反应中, 间位异构体一般是二烷基苯中最多的产物, 而 1,3,5-三烷基苯是三烷基苯之中最多的, 因为这些化合物的热力学稳定性最高。烷基迁移可以是分子间的或分子内的, 具体过程由反应条件和 R 基团决定。可以引用下面的实验: 在 HF 和 BF₃ 的作用下, 乙苯几乎全部生成苯和二乙苯(完全是分子间反应)^[452]; β 位标记的丙基苯反应会生成苯、丙基苯和二-与三丙苯, 但所形成的丙基苯在 α 位上有部分标记, γ 位上未发现标记(既有分子内的又有分子间的)^[453]; 邻二甲苯在 HBr 和 AlBr₃ 作用下生成邻位和间位二甲苯的混合物, 但没有对二甲苯, 而对二甲苯反应给出对位和间位产物, 但没有邻二甲苯, 并且在这些实验中分离不出三甲基化合物(绝对是分子内重排)^[454]。显然, 甲基只是分子内迁移, 而其它基团可能发生分子内或分子间过程^[455]。

分子间重排的机理^[456]中可以有自由的碳正离子, 不过有许多实例表明未必一定需要这种情况。例如, 许多反应中烷基并不发生重排。对于分子间重排过程, 已经提出了如下不涉及从环上分离的碳正离子的机理^[457]:



支持这一机理的证据是:¹⁴C 标记芳环的旋

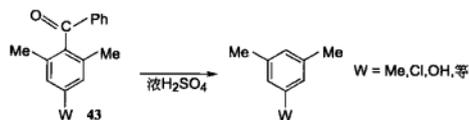
光性 PhCHDCH₃, 在苯的存在下用 GaBr₃ 处理可产生乙苯, 该乙苯不含重氢原子或含两个重氢原子, 而且放射性降低的速率约等于旋光性降低的速率^[457]。分子内重排的机理不是很清楚。已提出的机理是 1,2-迁移^[458]:



¹⁴C 标记的实验证据支持了分子内迁移只以 1,2-迁移方式进行^[459]。任何 1,3-或 1,4-迁移都是通过两次或更多次的 1,2-迁移而发生的。

也发现苯基能迁移。例如在与 AlCl₃-H₂O 一同加热的情况下, 邻-三联苯产生 7% 的邻-、70% 的间-和 23% 的对-三联苯混合物^[460]。烷基也可以被除氢以外的烷基团置换(如: 硝基)。

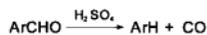
与烷基化反应不同, Friedel-Crafts 酰基化反应通常是不可逆的, 但是许多离电体芳基结构已被报道^[461], 尤其是有两个邻位取代基的芳环, 例如 43 的脱苯甲酰氢化过程^[462]。



OS V, 332; 另见 OS III, 282, 653; V, 598

11-37 芳醛的脱羧

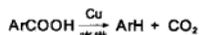
氢化脱甲酰化或脱甲酰化



在硫酸作用下^[463]芳醛的脱羧基化反应是 Gatterman-Koch 反应(11-16)的逆反应。三烷基苯甲醛和三烷氧基苯甲醛可发生这个反应。反应以常见的芳镳正离子的机理发生: 进攻实体是 H⁺, 离去基团是 HCO⁺。HCO⁺ 能失去一个质子生成 CO, 或与溶剂水中的 OH⁻ 结合生成甲酸^[464]。在碱性催化剂的作用下, 芳醛也可以发生脱羧基化反应^[465]。使用碱性催化剂时, 机理可能类似于反应 11-38 的 S_E1 过程。也可参见反应 14-39。

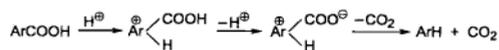
11-38 芳酸的脱羧

氢化脱羧基或脱羧基

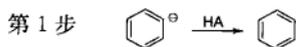
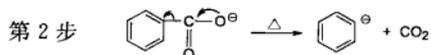


把芳酸与铜及喹啉一同加热脱羧是最常进行的反应。但是对某些底物还可用其它两种方法。一种方法是加热羧酸盐(ArCOO⁻); 另一种方法是将羧酸与强酸, 通常是 H₂SO₄, 一同加热。后一种方法中, 邻、对位有给电子基的结构可使反应速度加快, 邻位基团的位阻效应也可使反应

加速；在苯系化合物中，反应通常局限于含有这些基团的底物。在这种方法里，脱羧反应以芳镧离子的机理发生^[466]，其中 H^+ 作为亲电试剂， CO_2 作为离去基团^[467]。显然，离电体离去的能力顺序是 $CO_2 > H^+ > COOH^+$ ，因而通常 $COOH$ 在离去之前必然先失去质子，至少在大多数情况下是这样的。



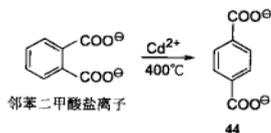
羧酸盐离子脱羧的机理完全不同，属于 S_E1 机理。支持这一机理的证据是：反应是一级的，而且可以稳定碳负离子的吸电子基的存在有利于反应发生^[468]。



尽管这类反应具有重要的合成意义，但是铜-喹啉方法的机理研究却很少，目前已发现实际的催化剂是亚铜离子^[469]。事实上，如果在喹啉中加热酸，同时用氧化亚铜代替铜，只要绝对排除空气中的氧，则反应进行得更快。对此已提出如下机理：实际上发生脱羧化的是羧酸的亚铜盐^[469]。研究结果已经表明羧酸的亚铜盐在喹啉中加热容易脱羧^[470]，而且有时候芳铜化合物是可被分离的中间体^[471]。如果用金属银代替铜，可以获得更高的产率^[472]。

在某些情况下，羧基可以被除氢之外的亲电试剂所置换（例如， NO ^[472]， I ^[473]， Br ^[474] 或 Hg ^[475]）。

也可能发生重排。例如，将邻苯二甲酸盐离子与催化量的镉离子一同加热，可产生对苯二甲酸盐离子 (44)^[476]：



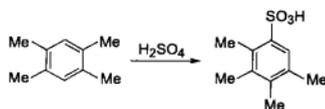
在类似的过程中，苯甲酸钾与镉盐一同加热，歧化为苯和 44。此类重排被命名为 Henkel 反应（源自获得该过程专利的公司名称）^[477]。已经提出一个 S_E1 机理^[478]。对苯二甲酸盐是主要产物，因为它从可反应混合物中结晶出来，使平衡向生成对苯二甲酸盐的方向移动^[479]。

脂肪族化合物脱羧反应见 12-38。

OS I, 274, 455, 541; II, 100, 214, 217, 341;

III, 267, 272, 471, 637; IV, 590, 628; V, 635, 813, 982, 985; 另见 OS I, 56.

11-39 Jacobsen 反应



在硫酸的作用下，多烷基或多卤代苯环可被磺化，同时也发生重排。该反应被称为 Jacobsen 反应，它只局限于至少有四个取代基的苯环，这些取代基可以是烷基和卤原子的任何组合，而烷基可以是乙基或甲基，卤原子可以是碘、氯或溴。当芳环上存在异丙基或叔丁基时，这些基团会断裂产生烯烃。由于磺酸基而后可以被脱去 (11-41)，Jacobsen 反应常被作为重排多烷基苯的一种方法。重排的结果总是使烷基或卤原子比起始状态靠得更近。在这种情况下，上面所提到的副产物是五甲基苯磺酸、2,4,5-三甲基苯磺酸等，表明反应是分子间的，至少部分是分子间的。

Jacobsen 反应的机理尚未确立^[480]，但是有证据表明，至少对多烷基苯来说，重排属于分子间反应，而且甲基迁移反应的终点是多烷基苯，而不是磺酸。磺化反应发生在迁移反应之后^[481]。用标记法研究表明乙基的迁移不导致内部重排^[482]。

11.3.3.2 氧离去基团

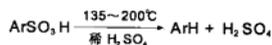
11-40 脱氧



在少数情况下，有可能从芳环上直接移去含氧取代基。例如，在 DMF 溶液中用镍催化剂处理芳基甲磺酰基醚 (ArOMs)，可导致脱氧产物 $Ar-H$ 的产生^[483]。

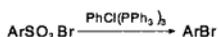
11.3.3.3 硫离去基团

11-41 脱磺化或脱磺化氢化



将磺酸基从芳环中脱去是反应 11-7 的逆反应^[484]。根据微观可逆性的原理，反应机理也是可逆的^[485]。反应一般使用稀 H_2SO_4 ，因为磺化反应的可逆性随 H_2SO_4 浓度的增大而减小。该反应使得磺基可作为阻碍基团并引导间位定位，反应后再加以除去。磺酸基也可以被硝基和卤原子置换。与 Raney 镍的碱溶液一同加热，也可以将磺酸基从环上除去^[486]。在另一个催化过程中，芳基磺酰溴或芳磺基酰氯与氯三(三苯膦)铑 (I) 共同加热，将分别转变成芳基溴或芳基

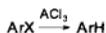
氯^[487]。这个反应类似于 14-39 中里提到的芳酰卤的脱羰基反应。



OS I, 388; II, 97; III, 262; IV, 364. 另见 OS I, 519; II, 128; V, 1070.

11.3.3.4 卤原子离去基

11-42 脱卤化或者脱卤加氢



在 Friedel-Crafts 催化剂的作用下, 芳卤可以脱卤。碘是最容易离去的。脱氯反应较少发生, 而脱氟反应显然不可能发生。当存在一种还原剂, 如 Br⁻ 或 I⁻, 与脱离下来的 I⁺ 或 Br⁺ 结合时, 反应最易发生^[488]。除了脱碘, 该反应极少用于制备。也发现有卤原子的迁移^[489], 分子内^[490]和分子间^[491]均有。机理可能是 11-11 的逆反应^[492]。

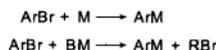
很强的碱也能催化多卤苯的重排; 例如, 用 PhNHK 处理 1,2,4-三溴苯可将其转化为 1,3,5-三溴苯^[493]。这个反应过程中有芳基碳负离子中间体 (S_E1 机理), 称作卤原子跳动 (halogen dance)^[494]。

从芳环上除去卤原子也可以通过利用各种各样的还原剂来实现, 如: Bu₃SnH^[495], 催化加氢^[496], 催化转移加氢^[497], Fe(CO)₅^[498], 液氨中的钠汞齐 (Na-Hg)^[499], LiAlH₄^[500], LiAlH₄ 辅以光照^[501] 或者超声^[502], NaBH₄ 和催化剂^[503], NaH^[504], Pd/C 与 HCOOH^[505] 以及碱溶液中的 Raney 镍^[506], 后一方法对氟以及其它卤素均有效。在 KHF₆(CO)₄ 作为催化剂的条件下, 一氧化碳可以专一还原芳基碘化物^[507]。不

是所有的这些试剂都按亲电取代机理进行。有些是亲核取代, 有些是自由基取代, 同时还可以采用光化学还原^[508] 和电化学还原^[509] 方法。将卤化物转化为格氏试剂 (12-36), 之后再水解 (11-44), 也可以间接地从芳环上除去卤原子。

OS III, 132, 475, 519; V, 149, 346, 998; VI, 82, 821.

11-43 有机金属化合物的形成



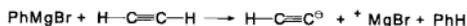
这些反应将与它们相应的脂肪化合物的反应 (12-36 和 12-37) 一同讨论。

11.3.3.5 金属离去基团

11-44 有机金属化合物的水解



在酸的作用下, 金属有机化合物可以水解。对活泼金属, 如 Mg、Li 等, 水的酸性足够强。该反应最重要的例子是格氏试剂的水解, 但 M 可以是许多其它的金属或类金属。例如: SiR₃、HgR、Na 和 B(OH)₂。由于芳基格氏试剂和芳基锂化合物很容易制备, 所以常用它们制备弱酸的盐, 例如炔盐:



上式中金属和芳环之间的键为共价键, 反应机理中有常见的芳基正离子^[510]。当这些键具有离子性时, 就属于简单的酸碱反应。对于脂肪族化合物相应的类似反应, 参见反应 12-23。

芳香有机金属化合物的其它反应, 与它们的脂肪类似物的反应一并讨论; 见反应 12-24 至 12-34。

参 考 文 献

- [1] For monographs, see Taylor, R. *Electrophilic Aromatic Substitution*; Wiley: NY, 1990; Katritzky, A. R.; Taylor, R. *Electrophilic Substitution of Heterocycles: Quantitative Aspects* (Vol. 47 of *Adv. Heterocycl. Chem.*); Academic Press: NY, 1990. For a review, see Taylor, R. in Bamford; Tipper *Comprehensive Chemical Kinetics*, vol. 13; Elsevier: NY, 1972, p. 1.
- [2] This mechanism is sometimes called the S_E2 mechanism because it is bimolecular, but in this book we reserve that name for aliphatic substrates (see Chapter 12).
- [3] General agreement on what to call these ions has not yet been reached. The term *σ* complex is a holdover from the time when much less was known about the structure of carbocations and it was thought they might be complexes of the type discussed in Chapter 3. Other names have also been used. We will call them arenium ions, following the suggestion of Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 94, 808.
- [4] For reviews of arenium ions formed by addition of a proton to an aromatic ring, see Brouwer, D. M.; Mackor, E. L.; MacLean, C. in Olah; Schleyer *Carbocation Ions*, vol. 2; Wiley: NY, 1970, p. 837; Perkampos, H. *Adv. Phys. Org. Chem.*, 1966, 4, 195.
- [5] For a discussion of cases in which 1 stabilizes itself in other ways, see de le Mare, P. B. D. *Acc. Chem. Res.*, 1974, 7, 361.
- [6] The pioneering studies were by Melander, L. *Ark. Kemi*, 1950, 2, 213; Berglund-Larsson, U.; Melander, L. *Ark. Kemi*, 1953, 6, 219. See also Zollinger, H. *Adv. Phys. Org. Chem.*, 1964, 2, 163.
- [7] For a discussion, see Hammett, L. P. *Physical Organic Chemistry*, 2nd ed.; McGraw-Hill: NY, 1970, p. 172.
- [8] Zollinger, H. *Helv. Chim. Acta*, 1955, 38, 1597, 1617, 1623.
- [9] Snyckers, E.; Zollinger, H. *Helv. Chim. Acta*, 1970, 53, 1294.
- [10] For some other examples of isotope effects caused by steric factors, see Helgstrand, E. *Acta Chem. Scand.*, 1965, 19, 1583; Nilsson, A. *Acta Chem. Scand.*, 1967, 21, 2423; Baciocchi, E.; Illuminati, G.; Sleiter, G.; Stegel, F. *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, 89, 125; Myhre, P. C.; Beug, M.; James, L. L. *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, 90, 2105; Dubois, J. E.; Uzan, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1968, 3534; Mårton, J. *Acta Chem. Scand.*, 1969, 23, 3321, 3329.
- [11] Bott, R. W.; Eaborn, C.; Greasley, P. M. *J. Chem. Soc.*, 1964, 4803.
- [12] For reviews, see Koptuyg, V. A. *Top. Curr. Chem.*, 1984, 122, 1; *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, 1974, 23, 1031. For a review of polyfluorinated arenium ions, see Shteingarts, V. D. *Russ. Chem. Rev.*, 1981, 50, 735. For a review of the protonation of benzene and simple alkylbenzenes, see Fărcăsiu, D. *Acc. Chem. Res.*, 1982, 15, 46.

- [13] Olah, G. A.; Kuhn, S. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 6541. For some other examples, see Ershov, V. V.; Volod'kin, A. A. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1962**, 680; Farrell, P. G.; Newton, J.; White, R. F. M. *J. Chem. Soc. B*, **1967**, 637; Kamshii, L. P.; Koptiyug, V. A. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1974**, 23, 232; Olah, G. A.; Spear, R. J.; Messina, G.; Westerman, P. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 4051; Nambu, N.; Hiraoka, N.; Shigemura, K.; Hamanaka, S.; Ogawa, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1976**, *49*, 3637; Chikinev, A. V.; Bushmelev, V. A.; Shkirov, M.; Shubin, V. G. *J. Org. Chem. USSR*, **1986**, *22*, 1311; Knoche, W.; Schoeller, W. W.; Schomäcker, R.; Vogel, S. J. *Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7484; Effenberger, F. *Acc. Chem. Res.*, **1989**, *22*, 27.
- [14] Olah, G. A.; Schlosberg, R. H.; Porter, R. D.; Mo, Y. K.; Kelly, D. P.; Mateescu, G. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 2034.
- [15] Olah, G. A.; Staral, J. S.; Asencio, G.; Liang, G.; Forsyth, G. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 6299.
- [16] Lyerla, J. R.; Yannoni, C. S.; Bruck, D.; Fyfe, C. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 4770.
- [17] Dewar, M. J. S. *Electronic Theory of Organic Chemistry*; Clarendon Press: Oxford, **1949**.
- [18] Kilpatrick, M.; Luborsky, F. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 577.
- [19] Brown, H. C.; Brady, J. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 3570.
- [20] Condon, F. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 2528.
- [21] Brown, H. C.; Stock, L. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 1421.
- [22] Olah, G. A.; Kuhn, S. J.; Flood, S. H.; Hardie, B. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 2203.
- [23] Olah, G. A.; Kuhn, S. J.; Flood, S. H.; Hardie, B. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 4571, 4581.
- [24] Olah, G. A.; Kuhn, S. J.; Flood, S. H.; Hardie, B. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 1039, 1044; Ref. 23.
- [25] Rys, P.; Skrabal, P.; Zollinger, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1972**, *11*, 874. See also DeHaan, F. P.; Covey, W. D.; Delker, G. L.; Baker, N. J.; Feigon, J. E.; Miller, K. D.; Stelter, E. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 1336; Santiago, C.; Houk, K. N.; Perrin, C. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 1337.
- [26] For other evidence against π complexes, see Tolgyesi, W. S. *Can. J. Chem.*, **1965**, *43*, 343; Caille, S. Y.; Corriu, R. J. P. *Tetrahedron*, **1969**, *25*, 2005; Coombes, R. G.; Moodie, R. B.; Schofield, K. J. *Chem. Soc. B*, **1968**, 800; Hoggett, J. G.; Moodie, R. B.; Schofield, K. J. *Chem. Soc. B*, **1969**, *1*; Christy, P. F.; Ridd, J. H.; Stears, N. D. *J. Chem. Soc. B*, **1970**, 797; Ridd, J. H. *Acc. Chem. Res.*, **1971**, *4*, 248; Taylor, R.; Tewson, T. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 836; Naidenov, S. V.; Guk, Yu. V.; Golod, E. L. *J. Org. Chem. USSR*, **1982**, *18*, 1731. For further support for π complexes, see Olah, G. A. *Acc. Chem. Res.*, **1971**, *4*, 240; Olah, G. A.; Lin, H. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 2892; Koptiyug, V. A.; Rogozhnikova, O. Yu.; Detsina, A. N. *J. Org. Chem. USSR*, **1983**, *19*, 1007; El-Dsouqui, O. M. E.; Mahmud, K. A. M.; Sulfab, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 2417; Sedaghat-Herati, M. R.; Sharifi, T. J. *Organomet. Chem.*, **1989**, *363*, 39. For an excellent discussion of the whole question, see Banthorpe, D. V. *Chem. Rev.*, **1970**, *70*, 295, especially Sections VI and IX.
- [27] For discussions, see Stock, L. M. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1976**, *12*, 21; Ridd, J. H. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1978**, *16*, 1.
- [28] Holman, R. W.; Gross, M. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 3560.
- [29] It has also been found with a metal(SnMe₂) as electrofuge: Eaborn, C.; Hornfeld, H. L.; Walton, D. R. M. *J. Chem. Soc. B*, **1967**, 1036.
- [30] For a review of orientation and reactivity in benzene and other aromatic rings, see Hoggett, J. G.; Moodie, R. B.; Penton, J. R.; Schofield, K. *Nitration and Aromatic Reactivity*; Cambridge University Press: Cambridge, **1971**, pp. 122, 163.
- [31] Fierz, H. E.; Weissenbach, P. *Helv. Chim. Acta*, **1920**, *3*, 312.
- [32] Witt, O. N. *Ber.*, **1915**, *48*, 743.
- [33] It must be remembered that in acid solution amines are converted to their conjugate acids, which for the most part are meta directing (type 2). Therefore in acid (which is the most common medium for electrophilic substitutions) amino groups may direct meta. However, unless the solution is highly acidic, there will be a small amount of free amine present, and since amino groups are activating and the conjugate acids deactivating, ortho-para direction is often found even under acidic conditions.
- [34] For a review of the directing and orienting effects of amino groups, see Chuchani, G. in Patai *The Chemistry of the Amino Group*; Wiley: NY, **1968**, p. 250; for other groups see Kohnstam, G.; Williams, D. L. H. in Patai *The Chemistry of the Ether Linkage*; Wiley: NY, **1967**, p. 132.
- [35] Tomoda, S.; Takamatsu, K.; Iwaoaka, M. *Chem. Lett.*, **1998**, 581.
- [36] Tarbell, D. S.; Herz, A. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 4657. Ring substitution is possible if the SH group is protected. For a method of doing this, see Walker, D. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 835.
- [37] For discussions, see Gastaminza, A.; Ridd, J. H.; Roy, F. *J. Chem. Soc. B*, **1969**, 684; Gilow, H. M.; De Shazo, M.; Van Cleave, W. C. *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 1745; Hoggett, J. G.; Moodie, R. B.; Penton, J. R.; Schofield, K. Ref. 30, p. 167.
- [38] Hartshorn, S. R.; Ridd, J. H. *J. Chem. Soc. B*, **1968**, 1063. For a discussion, see Ridd, J. H. in *Aromaticity*, *Chem. Soc. Spec. Publ.*, no. 21, **1967**, p. 149.
- [39] Brickman, M.; Utley, J. H. P.; Ridd, J. H. *J. Chem. Soc.*, **1965**, 6851.
- [40] Spryskov, A. A.; Golubkin, L. N. *J. Gen. Chem. USSR*, **1961**, *31*, 833. Since the COO⁻ group is present only in alkaline solution, where electrophilic substitution is not often done, it is seldom met with.
- [41] For examples of situations where the Baker-Nathan order is not followed, see Eaborn, C.; Taylor, R. *J. Chem. Soc.*, **1961**, 247; Utley, J. H. P.; Vaughan, T. A. *J. Chem. Soc. B*, **1968**, 196; Schubert, W. M.; Gurka, D. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 1443; Himoe, A.; Stock, L. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 1452.
- [42] For a discussion, see Pearson, D. E.; Buehler, C. A. *Synthesis*, **1971**, 455.
- [43] Stock, L. M.; Himoe, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 4605.
- [44] Olah, G. A. *Acc. Chem. Res.*, **1970**, *4*, 240.
- [45] Ansell, H. V.; Le Guen, J.; Taylor, R. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 13.
- [46] Hoggett, J. G.; Moodie, R. B.; Penton, J. R.; Schofield, K. Ref. 30, p. 176.
- [47] Nelson, K. L.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 5605. For product ratios in the nitration of many monoalkylbenzenes, see Baus, J. M. A.; Westper, B. M. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1971**, *90*, 1081, 1089; **1972**, *91*, 285, 517, 831.
- [48] Breslow, R.; Campbell, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 3085; *Bioorg. Chem.*, **1971**, *1*, 140. See also Chen, N. Y.; Kaeding, W. W.; Dwyer, F. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 6783; Konishi, H.; Yokota, K.; Ichihashi, Y.; Okano, T.; Kiji, J. *Chem. Lett.*, **1980**, 1423; Komiya, M.; Hirai, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 2018; **1984**, *106*, 174; Chénevert, R.; Ampleman, G. *Can. J. Chem.*, **1987**, *65*, 307; Komiya, M. *Polym. J. (Tokyo)*, **1988**, *20*, 439.
- [49] Perrin, C. L.; Skinner, G. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 3389. For a review of ipso substitution, see Traynham, J. G. *J. Chem. Educ.*, **1983**, *60*, 937.
- [50] For a review, see Moodie, R. B.; Schofield, K. *Acc. Chem. Res.*, **1976**, *9*, 287. See also Fischer, A.; Henderson, G. N.; RayMahasay, S. *Can. J. Chem.*, **1987**, *65*, 1233, and other papers in this series.
- [51] For methods of doing so, see Gibbs, H. W.; Moodie, R. B.; Schofield, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1978**, 1145.
- [52] This was first pointed out by Myhre, P. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 7921.
- [53] For examples of such migration, where Z = Me, see Hartshorn, M. P.; Readman, J. M.; Robinson, W. T.; Sies, C. W.; Wright, G. J. *Aust. J. Chem.*, **1988**, *41*, 373.
- [54] For examples, see Banwell, T.; Morse, C. S.; Myhre, P. C.; Vollmar, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 3042; Fischer, A.; Greig, C. C. *Can. J. Chem.*, **1978**, *56*, 1063.
- [55] For a quantitative discussion, see pages 690-691.
- [56] In some cases, an electrophile preferentially attacks the position between two groups in the meta relationship. For a list of some of these cases and a theory to explain them, see Kruse, L. I.; Cha, J. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 1333.
- [57] This is not the same as the ortho effect mentioned on page 375.
- [58] See Hammond, G. S.; Hawthorne, M. F. in *Newman Steric Effects in Organic Chemistry*; Wiley: NY, **1956**, p. 164.
- [59] For a review of substitution on nonbenzenoid aromatic systems, see Hafner, H.; Moritz, K. L. in *Olah Friedel-Crafts and Related Reactions*, vol. 4; Wiley: NY, **1965**, p. 127. For a review of aromatic substitution on ferrocenes, see Blublitz, D. E.; Rinehart Jr., K. L. *Org. React.*, **1969**, *17*, 1.
- [60] For a discussion on the preferred site of attack for many ring systems, see de la Mare, P. B. D.; Ridd, J. H. *Aromatic Substitution Nitration and Halogenation*; Academic Press: NY, **1959**, p. 169.

- [61] For a monograph, see Katritzky, A. R.; Taylor, R. Ref. 1.
- [62] Katritzky, A. R.; Fan, W.-Q. *Heterocycles*, **1992**, *34*, 2179.
- [63] For a review of electrophilic substitution on five-membered aromatic heterocycles, see Marino, G. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1971**, *13*, 235.
- [64] For reviews of substitution on pyridines and other six-membered nitrogen-containing aromatic rings, see Comins, D. L.; O'Connor, S. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1988**, *44*, 199; Akse^orod, Zh. I.; Berezoavskii, V. M. *Russ. Chem. Rev.*, **1970**, *39*, 627; Katritzky, A. R.; Johnson, C. D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1967**, *6*, 608; Abramovitch, R. A.; Saha, J. G. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1966**, *6*, 229. For a review of methods of synthesizing 3-substituted pyrroles, see Anderson, H. J.; Loader, C. E. *Synthesiis*, **1985**, 353.
- [65] Olah, G. A.; Olah, J. A.; Overchuk, N. A. *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 3373; Katritzky, A. R.; Kingsland, M. J. *Chem. Soc. B*, **1968**, 862.
- [66] Jaffé, H. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 3527.
- [67] See, for example, Ansell, H. V.; Sheppard, P. J.; Simpson, C. F.; Stroud, M. A.; Taylor, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1979**, 381.
- [68] For example, see Alcorn, P. G. E.; Wells, P. R. *Aust. J. Chem.*, **1965**, *18*, 1377, 1391; Eaborn, C.; Golborn, P.; Spillett, R. E.; Taylor, R. *J. Chem. Soc. B*, **1968**, 1112; Kim, J. B.; Chen, C.; Krieger, J. K.; Judd, K. R.; Simpson, C. C.; Berliner, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 910. For discussions, see Taylor, R. *Chimia*, **1968**, *22*, 1; Gore, P. H.; Siddiquei, A. S.; Thorburn, S. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1972**, 1781.
- [69] Bell, F. *J. Chem. Soc.*, **1959**, 519.
- [70] Taylor, R. *Electrophilic Aromatic Substitution*, Wiley, Chichester, **1990**, p. 53.
- [71] Mills, W. H.; Nixon, I. G. *J. Chem. Soc.*, **1930**, 2510.
- [72] Davies, A. G.; Ng, K. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1992**, 1857.
- [73] Eckert-Maksić, M.; Maksić, Z. B.; Klessinger, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1994**, 285; Eckert-Maksić, Lesar, A.; M.; Maksić, Z. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1992**, 993.
- [74] Baldrige, K. K.; Siegel, J. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 9583.
- [75] Siegel, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 1721.
- [76] Brown, H. C.; Marino, G.; Stock, L. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 3310.
- [77] Marino, G.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 5929.
- [78] For some examples where additivity fails, see Fischer, A.; Vaughan, J.; Wright, G. J. *J. Chem. Soc. B*, **1967**, 368; Coombes, R. G.; Crout, D. H. G.; Hoggett, J. G.; Moodie, R. B.; Schofield, K. *J. Chem. Soc. B*, **1970**, 347; Richards, K. E.; Wilkinson, A. L.; Wright, G. J. *Aust. J. Chem.*, **1972**, *25*, 2369; Cook, R. S.; Phillips, R.; Ridd, J. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1974**, 1166. For a theoretical treatment of why additivity fails, see Godfrey, M. *J. Chem. Soc. B*, **1971**, 1545.
- [79] For a review of aryl-silicon and related cleavages, see Eaborn, C. *J. Organomet. Chem.*, **1975**, *100*, 43.
- [80] See, for example, Deans, F. B.; Eaborn, C. *J. Chem. Soc.*, **1959**, 2299; Eaborn, C.; Jackson, P. M. *J. Chem. Soc. B*, **1969**, 21.
- [81] Zhou, Z.; Parr, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 5720.
- [82] For a discussion of the limitations of the Hammett equation approach, see Kopytug, V. A.; Salakhutdinov, N. F.; Detsina, A. N. *J. Org. Chem. USSR*, **1984**, *20*, 1039.
- [83] Stock, L. M.; Brown, H. C. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1963**, *1*, 35.
- [84] Reference 83, page 45.
- [85] At least some of these may arise from migration of groups already on the ring; see Olah, G. A.; Olah, J. A.; Ohya, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 5284.
- [86] Stock, L. M.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 3323. Reference 83 presents many tables of these kinds of data. See also DeHsan, F. P.; Chan, W. H.; Chang, J.; Ferrara, D. M.; Wainschel, L. A. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 1591, and other papers in this series.
- [87] Olah, G. A., Ref. 26.
- [88] See Coombes, R. G.; Moodie, R. B.; Schofield, K. Ref. 26; Moodie, R. B.; Schofield, K.; Thomas, P. N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1978**, 318.
- [89] For a review of diffusion control in electrophilic aromatic substitution, see Ridd, J. H. Ref. 27.
- [90] Coombes, R. G.; Moodie, R. B.; Schofield, K. Ref. 26; Hoggett, J. G.; Moodie, R. B.; Schofield, K. Ref. 26; Manglik, A. K.; Moodie, R. B.; Schofield, K.; Dedeoglu, E.; Dutly, A.; Rys, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1981**, 1358.
- [91] Barnett, J. W.; Moodie, R. B.; Schofield, K.; Taylor, P. G.; Weston, J. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1979**, 747.
- [92] For kinetic evidence in favor of encounter complexes, see Sheats, G. F.; Strachan, A. N. *Can. J. Chem.*, **1978**, *56*, 1280. For evidence for such complexes in the gas phase, see Attiná, M.; Cacace, F.; de Petris, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987**, *26*, 1177.
- [93] Olah, G. A. Ref. 26.
- [94] Perrin, C. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 5516.
- [95] For evidence in favor of the proposal, see Reents Jr., W. D.; Freiser, B. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 271; Morkovnik, A. S.; Dobeva, N. M.; Panov, V. B.; Okhlobystin, O. Yu. *Doklad. Chem.*, **1980**, *251*, 116; Sankararaman, S.; Haney, W. A.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 5235; Keuni, T.; Hamanaka, K.; Hasegawa, K.; Minamide, N.; Inoue, Y.; Kitajima, H. *Chem. Lett.*, **1988**, 1285; Johnston, J. F.; Ridd, J. H.; Sandall, J. P. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 244. For evidence against it, see Barnes, C. E.; Myhre, P. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 975; Ebersson, L.; Radner, F. *Acc. Chem. Res.*, **1987**, *20*, 53; Baciocchi, E.; Mandolini, L. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 4035.
- [96] For a review, see Morkovnik, A. S. *Russ. Chem. Rev.*, **1988**, *57*, 144.
- [97] Perrin, C. L. *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 420.
- [98] For examples where NO₂⁺ is a leaving group (in a migration), see Bullen, J. V.; Ridd, J. H.; Sabek, O. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1990**, 1681, and other papers in this series.
- [99] Reference 49. See also Fischer, P. B.; Zollinger, H. *Helv. Chim. Acta*, **1972**, *55*, 2139.
- [100] Tee, O.; Iyengar, N. R.; Bennett, J. M. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 2585.
- [101] For other work on ipso reactivity, see Baciocchi, E.; Illuminati, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 4017; Berwin, H. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 237; Galley, M. W.; Hahn, R. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 4337; Clemens, A. H.; Hartshorn, M. P.; Richards, K. E.; Wright, G. J. *Aust. J. Chem.*, **1977**, *30*, 103, 113.
- [102] For a review, see Taylor, R. in Bamford; Tipper, Ref. 1, p. 194.
- [103] Small, P. A.; Wolfenden, J. H. *J. Chem. Soc.*, **1936**, 1811.
- [104] For example, see Challis, B. C.; Long, F. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 2524; Batts, B. D.; Gold, V. J. *J. Chem. Soc.*, **1964**, 4284; Kresge, A. J.; Chiang, Y.; Sato, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 4418; Gruen, L. C.; Long, F. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 1287; Butler, A. B.; Hendry, J. B. *J. Chem. Soc. B*, **1970**, 852.
- [105] Larsen, J. W.; Chang, L. W. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 3602.
- [106] Laws, A. P.; Neary, A. P.; Taylor, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1987**, 1033.
- [107] For a review of base-catalyzed hydrogen exchange on heterocycles, see Elvidge, J. A.; Jones, J. R.; O'Brien, C.; Evans, E. A.; Sheppard, H. C. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1974**, *16*, 1.
- [108] Shtenshtein, A. I. *Tetrahedron*, **1962**, *18*, 95.
- [109] Lockley, W. J. S. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 3819; *J. Chem. Res. (S)*, **1985**, 178.
- [110] See, for example, Leitch, L. C. *Can. J. Chem.*, **1954**, *32*, 813; Fraser, R. R.; Renaud, R. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 4365; Fischer, G.; Puza, M. *Synthesis*, **1973**, 218; Blake, M. R.; Garnett, J. L.; Gregor, I. K.; Hannan, W.; Hoa, K.; Long, M. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 930. See also Parshall, G. W. *Acc. Chem. Res.*, **1975**, *8*, 113.
- [111] Long, M. A.; Garnett, J. L.; West, J. C. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 4171.
- [112] Garnett, J. L.; Kennedy, E. M.; Long, M. A.; Than, C.; Watson, A. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 763.
- [113] For monographs, see Olah, G. A.; Malhotra, R.; Narang, S. C. *Nitration: Methods and Mechanisms*; VCH: NY, **1989**; Schofield, K. *Aromatic Nitration*; Cambridge University Press: Cambridge, **1980**; Hoggett, J. H.; Moodie, R. B.; Penton, J. R.; Schofield, K. Ref. 30. For reviews, see Weaver, W. M. in *Feuer Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups*, pt. 2; Wiley: NY, **1970**, p. 1; de la Mare, P. B. D.; Ridd, J. H. Ref. 60, p. 48. See also Ref. 1. For a review of side reactions, see Suzuki, H. *Synthesis*, **1977**, 217. Also see Bosch, E.; Kochi, J. K. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 3314; Olah, G. A.; Wang, Q.; Li, X.; Bucsi, I. *Synthesis*, **1992**, 1085; Olah, G. A.; Reddy, V. P.; Prakash, G. K. S. *Synthesis*, **1992**, 1087.

- [114] Suzuki, H.; Yonezawa, S.; Nonoyama, N.; Moil, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 2385.
- [115] For a review of N₂O, see Fischer, J. W. in Feuer; Nielsen *Nitro Compounds, Recent Advances in synthesis, and Chemistry*; VCH: NY, **1990**, p. 267.
- [116] For another method, see Olah, G. A.; Krishnamurthy, V. V.; Narang, S. C. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 596.
- [117] Uemura, S.; Toshimitsu, A.; Okano, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1978**, 1076.
- [118] Radner, F. *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **1983**, *37*, 65.
- [119] Dove, M. F. A.; Manz, B.; Montgomery, J.; Pattenden, G.; Wood, S. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1589.
- [120] Olah, G. A.; Kuhn, S. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 3684. These have also been used together with crown ethers: Masci, B. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 4081. For a review of nitronium salts in organic chemistry, see Guk, Yu. V.; Ilyushin, M. A.; Golod, E. L.; Gidaspov, B. V. *Russ. Chem. Rev.*, **1983**, *52*, 284.
- [121] Coon, C. L.; Blucher, W. G.; Hill, M. E. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 4243; Effenberger, F.; Geke, J. *Synthesis*, **1975**, 40.
- [122] Smith, K.; Bahzad, D. *Chem. Commun.*, **1996**, 467; Smith, K.; Musson, A.; DeBoos, G. A. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 8448.
- [123] For reviews of clay-supported nitrates, see Cornélis, A.; Laszlo, P. *Synthesis*, **1985**, 909; Laszlo, P. *Acc. Chem. Res.*, **1986**, *19*, 121; Laszlo, P.; Cornélis, A. *Aldrichimica Acta*, **1988**, *21*, 97.
- [124] Laszlo, P.; Pennetreau, P. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 2407; Cornélis, A.; Delaude, L.; Gerstmans, A.; Laszlo, P. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 5657; Cornélis, A.; Gerstmans, A.; Laszlo, P. *Chem. Lett.*, **1988**, 1839; Laszlo, P.; Vandormael, J. *Chem. Lett.*, **1988**, 1843. See also Smith, K.; Fry, K.; Butters, M.; Nay, B. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 5333. For similar nitrations of phenols, see Cornélis, A.; Laszlo, P.; Pennetreau, P. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1984**, *93*, 961; Poirier, J.; Vottero, C. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 1415. For a method of nitrating phenols in the ortho position, see Pervez, H.; Onyiriuka, S. O.; Rees, L.; Rooney, J. R.; Suckling, C. J. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 4555.
- [125] For discussions of the mechanism in this case, see Giffney, J. C.; Ridd, J. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1979**, 618; Bazanova, G. V.; Stotskiy, A. A. *J. Org. Chem. USSR*, **1980**, *16*, 2070, 2075; Ross, D. S.; Moran, K. D.; Malhotra, R. J. *Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 2118; Dix, L. R.; Moodie, R. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1986**, 1097; Leis, J. R.; Peña, M. E.; Ridd, J. H. *Can. J. Chem.*, **1989**, *67*, 1677. For a review, see Ridd, J. H. Ref. 138.
- [126] Lewis, R. J.; Moodie, R. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 563.
- [127] Arnestad, B.; Bakke, J. M.; Hegbom, I.; Ranes, E. *Acta Chem. Scand. B*, **1996**, *50*, 556.
- [128] Suzuki, H.; Tomaru, J.; Murashima, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 2413; Suzuki, H.; Murashima, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 903.
- [129] Suzuki, H.; Tatsumi, A.; Ishibashi, T.; Moil, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 339; Suzuki, H.; Mori, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 291.
- [130] Ridd, J. H.; Scriven, E. F. V. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 641. See also Helsby, P.; Ridd, J. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1983**, 1191.
- [131] Olah, G. A.; Lin, H. C. *Synthesis*, **1974**, 444.
- [132] See Belson, D. J.; Strachan, A. N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1989**, 15.
- [133] For an exhaustive study of this reaction, see Hughes, E. D.; Ingold, C. K. in a series of several papers with several different co-workers, see *J. Chem. Soc.*, **1950**, 2400.
- [134] Ingold, C. K.; Millen, D. J.; Poole, H. G. *J. Chem. Soc.*, **1950**, 2576.
- [135] Gillespie, R. J.; Graham, J.; Hughes, E. D.; Ingold, C. K.; Peeling, E. R. A. *J. Chem. Soc.*, **1950**, 2504.
- [136] This is not always strictly true. See Ross, D. S.; Kuhlmann, K. F.; Malhotra, R. J. *Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 4299.
- [137] Tani, K.; Lukin, K.; Eaton, P. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 1476.
- [138] For a review of radical processes in aromatic nitration, see Ridd, J. H. *Chem. Soc. Rev.*, **1991**, *20*, 149. For a review of aromatic substitutions involving radical cations, see Kochi, J. K. *Adv. Free Radical Chem. (Greenwich, Conn.)*, **1990**, *1*, 53.
- [139] For a review, see Williams, D. L. H. *Nitrosation*; Cambridge University Press: Cambridge, **1988**, p. 58. Also see Atherton, J. H.; Moodie, R. B.; Noble, D. R.; O'Sullivan, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 663.
- [140] For examples of formation of C-nitroso compounds from primary and secondary amines, see Hoefnagel, M. A.; Wepster, B. M. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1989**, *108*, 97.
- [141] Radner, F.; Wall, A.; Loncar, M. *Acta Chem. Scand.*, **1990**, *44*, 152.
- [142] For a review of nitrosation mechanisms at C and other atoms, see Williams, D. L. H. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1983**, *19*, 381. See also Ref. 139.
- [143] Challis, B. C.; Higgins, R. J.; Lawson, A. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1972**, 1831; Challis, B. C.; Higgins, R. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1972**, 2365.
- [144] Challis, B. C.; Higgins, R. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1973**, 1597.
- [145] Gosney, A. P.; Page, M. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1980**, 1783.
- [146] For reviews, see Szele, I.; Zollinger, H. *Top. Curr. Chem.*, **1983**, *112*, 1; Hegarty, A. F. in Patai *The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*, pt. 2; Wiley: NY, **1978**, p. 545.
- [147] For reviews of azo dyes, see Zollinger, H. *Color Chemistry*; VCH: NY, **1987**, p. 85; Gordon, P. F.; Gregory, P. *Organic Chemistry in Colour*; Springer: NY, **1983**, p. 95.
- [148] See Penton, J. R.; Zollinger, H. *Helv. Chim. Acta*, **1981**, *64*, 1717, 1728.
- [149] Kelly, R. P.; Penton, J. R.; Zollinger, H. *Helv. Chim. Acta*, **1982**, *65*, 122.
- [150] Hashida, Y.; Kubota, K.; Sekiguchi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988**, *61*, 905.
- [151] See Szele, I.; Zollinger, H. Ref. 146, p. 3.
- [152] Asano, T.; Furuta, H.; Hofmann, H.-J.; Cimiriaglia, R.; Tsuno, Y.; Fujio, M. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 4418.
- [153] Tedder, J. M. *J. Chem. Soc.*, **1957**, 4003.
- [154] Tedder, J. M.; Theaker, G. *Tetrahedron*, **1959**, *5*, 288; Kamalova, F. R.; Nazarova, N. E.; Solodova, K. V.; Yaskova, M. S. *J. Org. Chem. USSR*, **1988**, *24*, 1004.
- [155] Kokel, B.; Viehe, H. G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1980**, *19*, 716.
- [156] Mohamed, S. K.; Goma, M. A.-M.; El-Din, A. M. N. *J. Chem. Res. (S)*, **1997**, 166.
- [157] For a review, see Kovacic, P. in Olah, Ref. 59, vol. 3, **1964**, p. 1493.
- [158] Kovacic, P.; Russell, R. L.; Bennett, R. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 1588.
- [159] Olah, G. A.; Ernst, T. D. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1203.
- [160] Bock, H.; Kompa, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1965**, *4*, 783; *Chem. Ber.*, **1966**, *99*, 1347, 1357, 1361.
- [161] Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 1348.
- [162] For reviews, see Minisci, F. *Top. Curr. Chem.*, **1976**, *62*, 1, see pp. 6-16; *Synthesis*, **1973**, *1*; see pp. 2-12; Sosnovsky, G.; Rawlinson, D. J. *Adv. Free-Radical Chem.*, **1972**, *4*, 203, see pp. 213-238.
- [163] For a review of aminium radical ions, see Chow, Y. L. *React. Intermed. (Plenum)*, **1980**, *1*, 151.
- [164] The reaction has been extended to the formation of primary aromatic amines, but the scope is narrow: Citterio, A.; Gentile, A.; Minisci, F.; Navarrini, V.; Serravalle, M.; Ventura, S. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 4479.
- [165] See Strand, J. W.; Kovacic, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 2977 and cited references.
- [166] Kovacic, P.; Levisky, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 1000.
- [167] Nakamura, K.; Ohno, A.; Oka, S. *Synthesis*, **1974**, 882. See also Takeuchi, H.; Takano, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 611.
- [168] Shudo, K.; Ohta, T.; Okamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 645.
- [169] Wassmundt, F. W.; Padegimas, S. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 7131; March, J.; Engenito Jr., J. S. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 4304. Also see C-blewski, T.; Gurr, P. A.; Rander, K. D.; Strauss, C. R. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 5814.
- [170] See Khelevin, R. N. *J. Org. Chem. USSR*, **1987**, *23*, 1709; **1988**, *24*, 535 and cited references.
- [171] For reviews, see Nelson, K. L. in Olah, Ref. 59, vol. 3, **1964**, p. 1355; Gilbert, E. E. *Sulfonation and Related Reactions*; Wiley: NY, **1965**, p. 62, 87.
- [172] See, for example de Wit, P.; Wolthuis, A. F.; Cerfontain, H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1988**, *107*, 668.

- [173] Spryskov, A. A. *J. Gen. Chem. USSR*, **1960**, *30*, 2433.
- [174] For a monograph, see Cerfontain, H. *Mechanistic Aspects in Aromatic Sulfonation and Desulfonation*; Wiley: NY, **1968**. For reviews, see Cerfontain, H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1985**, *104*, 153; Cerfontain, H.; Kort, C. W. F. *Int. J. Sulfur Chem. C*, **1971**, *6*, 123; Taylor, R. in Bamford; Tipper, Ref. 1, p. 56.
- [175] Cerfontain, H.; Lambrechts, H. J. A.; Schaasberg-Nienhuis, Z. R. H.; Coombes, R. G.; Hadjigeorgiou, P.; Tucker, G. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1985**, 659 and cited references.
- [176] See, for example, Kaandorp, A. W.; Cerfontain, H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1969**, *88*, 725.
- [177] Kort, C. W. F.; Cerfontain, H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1967**, *86*, 865.
- [178] Koeberg-Telder, A.; Cerfontain, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1973**, 633.
- [179] Lammerstma, K.; Cerfontain, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1980**, 28 and cited references.
- [180] For a review, see Gilbert, E. E. Ref. 171, p. 84.
- [181] For a discussion of the mechanism with this reagent, see van Albada, M. P.; Cerfontain, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1977**, 1548, 1557.
- [182] Nikolenko, L. N.; Krizhechkovskaya, N. I. *J. Gen. Chem. USSR*, **1963**, *33*, 3664; Oae, S.; Zalut, C. J. *Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 5359.
- [183] Fujisaw T.; Kobori, T.; Ohtsuka, N.; Tsuchihashi, G. *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 5071.
- [184] Ranken, P. F.; McKinnie, B. G. *Synthesis*, **1984**, 117; *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 2985.
- [185] For a review, see Warburton, W. K. *Chem. Rev.*, **1957**, *57*, 1011.
- [186] For reviews, see Taylor, R. in Bamford; Tipper, Ref. 1, p. 77; Jensen, F. R.; Goldman, G. in Olah, Ref. 59, vol. 3, 1964, p. 1319.
- [187] Graybill, B. M. *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 2931; Sipe Jr., H. J.; Clary, D. W.; White, S. B. *Synthesis*, **1984**, 283. See also Ueda, M.; Uchiyama, K.; Kanono, T. *Synthesis*, **1984**, 323.
- [188] Effenberger, F.; Huthmacher, K. *Chem. Ber.*, **1976**, *109*, 2315. For similar methods, see Hancock, R. A.; Tyobeka, T. E.; Weigel, H. J. *Chem. Res. (S)*, **1980**, 270; Ono, M.; Nakamura, Y.; Sato, S.; Itoh, I. *Chem. Lett.*, **1988**, 395.
- [189] Hyatt, J. A.; White, A. W. *Synthesis*, **1984**, 214.
- [190] For a monograph, see de la Mare, P. B. D. *Electrophilic Halogenation*; Cambridge University Press: Cambridge, **1976**. For reviews, see Buehler, C. A.; Pearson, D. E. *Survey of Organic Synthesis*; Wiley: NY, **1970**, p. 392; Braendlin, H. P.; McBee, E. T. in Olah, Ref. 59, vol. 3, **1964**, p. 1517. For a review of the halogenation of heterocyclic compounds, see Eisch, J. J. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1966**, *7*, 1. For a list of reagents, with references, see Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*; VCH: NY, **1989**, p. 315.
- [191] See Ref. 122. Also see Paul, V.; Sudalai, A.; Daniel, T.; Srinivasan, K. V. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 7055.
- [192] McKillop, A.; Bromley, D.; Taylor, E. C. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 88.
- [193] For a review of aromatic substitution on polycyclicbenzenes, see Baciocchi, E.; Illuminati, G. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1967**, *5*, 1.
- [194] Prokes, I.; Toma, S.; Luche, J.-L. *J. Chem. Res. (S)*, **1996**, 164.
- [195] Oberhauser, T. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 4504.
- [196] Reeves, W. P.; Lu, C. V.; Schulmeier, B.; Jonas, L.; Hatlevik, O. *Synth. Commun.*, **1998**, *28*, 499; Reeves, W. P.; King II, R. M. *Synth. Commun.*, **1993**, *23*, 855. Also see Bisarya, S. C.; Rao, R. *Synth. Commun.*, **1993**, *23*, 779.
- [197] Paul, V.; Sudalai, A.; Daniel, T.; Srinivasan, K. V. *Synth. Commun.*, **1995**, *25*, 2401.
- [198] Srivastava, S. K.; Chauhan, P. M. S.; Bhaduri, A. P. *Chem. Commun.*, **1996**, 2679.
- [199] Suzuki, H.; Nonoyama, N. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 4533.
- [200] Lengyel, I.; Cesare, V.; Stephan, R. *Synth. Commun.*, **1998**, *28*, 1891.
- [201] Monobromination (para) of aromatic amines has been achieved with tetrabutylammonium tribromide: Berthelot, J.; Guette, C.; Desbène, P.; Basselier, J.; Chaquin, P.; Masure, D. *Can. J. Chem.*, **1989**, *67*, 2061. For another procedure, see Onaka, M.; Izumi, Y. *Chem. Lett.*, **1984**, 2007.
- [202] For a review of the halogenation of phenols, see Brittain, J. M.; de la Mare, P. B. D. in Patai; Rappoport *The Chemistry of Functional Groups. Supplement D*, pt. 1; Wiley: NY, **1983**, p. 522.
- [203] Pearson, D. E.; Wysong, R. D.; Breder, C. V. *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 2358.
- [204] For other methods of regioselective chlorination or bromination, see Kodomari, M.; Takahashi, S.; Yoshitomi, S. *Chem. Lett.*, **1987**, **1901**; Kamigata, N.; Satoh, T.; Yoshida, M.; Matsuyama, H.; Kameyama, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988**, *61*, 2226; de la Vega, F.; Sasson, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 653.
- [205] Lemaire, M.; Guy, A.; Guette, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1985**, 477.
- [206] Lindsey Smith, J. R.; McKeer, L. C.; Taylor, J. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1989**, 1529, 1537. See also Minisci, F.; Vismara, E.; Fontana, F.; Platone, E.; Faraci, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1989**, 123.
- [207] Olah, G. A.; Ohannessian, L.; Arvanaghi, M. *Synthesis*, **1986**, 868.
- [208] Jaquesy, J.; Jouannetaud, M.; Makni, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 110.
- [209] Doyle, M. P.; Van Lente, M. A.; Mowat, R.; Fohare, W. F. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 2570.
- [210] For the use of calcium hypochlorite, see Nwaakwa, S. O.; Keehn, P. M. *Synth. Commun.*, **1989**, *19*, 799.
- [211] See Kajigaeshi, S.; Moriwaki, M.; Tanaka, T.; Fujisaki, S.; Kakinami, T.; Okamoto, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 897, and other papers in this series.
- [212] Nitrobenzene is pentabrominated in 1 min with this reagent in 15% oleum at room temperature.
- [213] Gottardi, W. *Monatsh. Chem.*, **1968**, *99*, 815; **1969**, *100*, 42.
- [214] Rozen, S.; Lerman, O. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 239.
- [215] For reviews of the mechanism of halogenation, see de la Mare, P. B. D., Ref. 190; de la Mare, P. B. D.; Swedlund, B. E. in Patai *The Chemistry of the Carbon-Halogen Bond*, pt. 1; Wiley: NY, **1973**, p. 490; Taylor, R. in Bamford; Tipper, Ref. 1, p. 83; Berliner, E. *J. Chem. Educ.*, **1966**, *43*, 124. See also Schubert, W. M.; Dial, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 3877; Keefer, R. M.; Andrews, L. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 5693; Briggs, N. H.; de la Mare, P. B. D.; Hall, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1977**, 106; Tee, O. S.; Paventi, M.; Bennett, J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 2233.
- [216] Tee, O. S.; Iyengar, N. R.; Paventi, M. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 759. See also Tee, O. S.; Iyengar, N. R. *Can. J. Chem.*, **1990**, *68*, 1769.
- [217] For discussions, see Gilow, H. M.; Ridd, J. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1973**, 1321; Rao, T. S.; Mali, S. I.; Dangat, V. T. *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 205.
- [218] Swain, C. G.; Crist, D. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 3195.
- [219] Gassman, P. G.; Campbell, G. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 3891; Paul, D. F.; Haberfeld, P. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 3170.
- [220] For a review of this type of reaction, see Kooynam, E. C. *Pure. Appl. Chem.*, **1963**, *7*, 193.
- [221] Mach, M. H.; Bunnett, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 936.
- [222] For reviews of I₂ as an electrophilic reagent, see Pizey, J. S. in *Pizey Synthetic Reagents*, vol. 3; Wiley: NY, **1977**, p. 227. For a review of aromatic iodination, see Merkushev, E. B. *Synthesis*, **1988**, 923; *Russ. Chem. Rev.*, **1984**, *53*, 343.
- [223] Butler, A. R. *J. Chem. Educ.*, **1971**, *48*, 508.
- [224] For a discussion, see Makhon'kov, D. I.; Cheprakov, A. V.; Beletskaya, I. P. *J. Org. Chem. USSR*, **1989**, *24*, 2029.
- [225] For a review of ICl, see McClelland, C. W. in Pizey, Ref. 222, vol. 5, **1983**, p. 85.
- [226] Rozen, S.; Zamir, D. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3552.
- [227] See Kajigaeshi, S.; Kakinami, T.; Watanabe, F.; Okamoto, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1989**, *62*, 1349, and references cited therein.
- [228] Baird Jr., W. C.; Surridge, J. H. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 3436; Horiuchi, C. A.; Satoh, J. Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1984**, *57*, 2691; Makhon'kov, D. I.; Cheprakov, A. V.; Rodkin, M. A.; Beletskaya, I. P. *J. Org. Chem. USSR*, **1986**, *22*, 1003.
- [229] Pagni, R. M.; Kabalka, G. W.; Boothe, R.; Gaetano, K.; Stewart, L. J.; Conaway, R.; Dial, C.; Gray, D.; Larson, S.; Luidhart, T. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 4477.
- [230] D'Auria, M.; Mauriello, G. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 4883.
- [231] Grovenstein Jr., E.; Aprahamian, N. S.; Bryan, C. J.; Gnanaprasagam, N. S.; Kilby, D. C.; McKelvey Jr., J. M.; Sullivan, R. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 4261.

- [232] Ogata, Y.; Urasaki, I. *J. Chem. Soc. C*, **1970**, 1689.
- [233] Arotksy, J.; Butler, R.; Darby, A. C. *J. Chem. Soc. C*, **1970**, 1480.
- [234] Galli, C. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 3238.
- [235] For a monograph on fluorinating agents, see German, L.; Zemskov, S. *New Fluorinating Agents in Organic Synthesis*; Springer, NY, **1989**. For reviews of F_2 in organic synthesis, see Purrington, S. T.; Kagen, B. S.; Patrick, T. B. *Chem. Rev.*, **1986**, *86*, 997; Grakauskas, V. *Intra-Sci. Chem. Rep.*, **1971**, *5*, 85. For a review of fluoroaromatic compounds, see Hewitt, C. D.; Silvester, M. J. *Aldrichimica Acta*, **1988**, *21*, 3.
- [236] Grakauskas, V. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 723; Caccace, F.; Giacomello, P.; Wolf, A. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 3511; Stavber, S.; Zupan, M. *J. Org. Chem.*, **1993**, *48*, 2223. See also Purrington, S. T.; Woodard, D. L. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 142.
- [237] See Hebel, D.; Lerman, O.; Rozen, S. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1986**, 861; Visser, G. W. M.; Bakker, C. N. M.; van Halteren, B. W.; Herscheid, J. D. M.; Brinkman, G. A.; Hoekstra, A. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 1886.
- [238] Shaw, M. J.; Hyman, H. H.; Filler, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 6498; *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 2917; Mackenzie, D. R.; Fajer, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 4994; Filler, R. *Isr. J. Chem.*, **1978**, *17*, 71.
- [239] Singh, S.; DesMariseau, D. D.; Zuberi, S. S.; Witz, M.; Huang, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 7194.
- [240] For a monograph, see Roberts, R. M.; Khalaf, A. A. *Friedel-Crafts Alkylation Chemistry*; Marcel Dekker: NY, **1984**. For a treatise on Friedel-Crafts reactions in general, see Olah, G. A. *Friedel-Crafts and Related Reactions*; Wiley: NY, **1963-1965**. Volume 1 covers general aspects, such as catalytic activity, intermediate complexes, and so on. Volume 2 covers alkylation and related reactions. In this volume the various reagents are treated by the indicated authors as follows: alkenes and alkanes, Patinkin, S. H.; Friedman, B. S. p. 1; dienes and substituted alkenes, Koncos, R.; Friedman, B. S. p. 289; alkynes, Franzen, V. p. 413; allyl halides, Drahowzal, F. A. p. 417; alcohols and ethers, Schriesheim, A. p. 477; sulfonates and inorganic esters, Drahowzal, F. A. p. 641. For a monograph in which five chapters of the above treatise are reprinted and more recent material added, see Olah, G. A. *Friedel-Crafts Chemistry*; Wiley: NY, **1973**.
- [241] For example, see Calloway, N. O. *J. Am. Chem. Soc.*, **1937**, *59*, 1474; Brown, H. C.; Jungk, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 5584.
- [242] Olah, G. A.; Kuhn, S. J. *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 2317.
- [243] For a review of selectivity in this reaction, that is, which group preferentially attacks when the reagent contains two or more, see Olah, G. A. in Olah, Ref. 240, vol. 1, p. 881. This review also covers the case of alkylation vs. acylation.
- [244] It has proven possible in some cases. Thus, arenes ArH have been converted to ArCCL₂ with CCl₄ and excess AlCl₃; Raabe, D.; Hérhold, H. *J. Prakt. Chem.*, **1987**, *329*, 1131; Belen'kii, L. I.; Brokhovetsky, D. B.; Krayushkin, M. M. *Chem. Scr.*, **1989**, *29*, 81.
- [245] Bonvino, V.; Casini, G.; Ferappi, M.; Cingolani, G. M.; Pietroni, B. R. *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 615.
- [246] Patra, P. K.; Patro, B.; Ila, H.; Junjappa, H. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3951.
- [247] There are a few exceptions. Certain alkyl and vinylic triflates alkylate aromatic rings without a catalyst; see Gramstad, T.; Haszeldine, R. N. *J. Chem. Soc.*, **1957**, 4069; Olah, G. A.; Nishimura, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 2214; Stang, P. J.; Anderson, A. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 1520.
- [248] For a review of catalysts and solvents in Friedel-Crafts reactions, see Olah, G. A. in Olah, Ref. 240, vol. 1, pp. 201, 853.
- [249] For a review of SbCl₅ as a Friedel-Crafts catalyst, see Yakobson, G. G.; Furin, G. G. *Synthesis*, **1980**, 345.
- [250] Russell, G. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 4834.
- [251] Kotsuki, H.; Oshisi, T.; Inoue, M. *Synlett*, **1998**, 255.
- [252] Shimizu, I.; Sakamoto, T.; Kawaragi, S.; Maruyama, Y.; Yamamoto, A. *Chem. Lett.*, **1997**, 137.
- [253] Kodomari, M.; Nawa, S.; Miyoshi, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 1895.
- [254] Sieskind, O.; Albrecht, P. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 1197.
- [255] Alekskiuk, O.; Biali, S. E. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 4857.
- [256] For a review of Naffion-H in organic synthesis, see Olah, G. A.; Iyer, P. S.; Prakash, G. K. S. *Synthesis*, **1986**, 513.
- [257] Taylor, S. K.; Dickinson, M. G.; May, S. A.; Picketing, D. A.; Sadek, P. C. *Synthesis*, **1998**, 1133.
- [258] Condon, F. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, *70*, 2265; Olah, G. A.; Kuhn, S. J.; Flood, S. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 1688.
- [259] See Davister, M.; Laszlo, P. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 533 for examples of paradoxical selectivity in Friedel-Crafts alkylation.
- [260] Francis, A. W. *Chem. Rev.*, **1948**, *43*, 257.
- [261] For a review, see Stroth, R.; Ebersberger, J.; Haberland, H.; Hahn, W. *Newer Methods Prep. Org. Chem.*, **1963**, *2*, 227. This article also appeared in *Angew. Chem.*, **1957**, *69*, 124.
- [262] Koshchii, V. A.; Kozlikovskii, Ya. B.; Matyusha, A. A. *J. Org. Chem. USSR*, **1988**, *24*, 1358; Laan, J. A. M.; Giesen, F. L. L.; Ward, J. P. *Chem. Ind. (London)*, **1989**, 354. For a review, see Stroth, R.; Seydel, R.; Hahn, W. *Newer Methods Prep. Org. Chem.*, **1963**, *2*, 337. This article also appeared in *Angew. Chem.*, **1957**, *69*, 669.
- [263] Drahowzal, F. A. in Olah, Ref. 240, vol. 2, p. 433.
- [264] Campbell Jr., B. N.; Spaeth, E. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 5933; Yoneda, N.; Fukuhara, T.; Takahashi, Y.; Suzuki, A. *Chem. Lett.*, **1979**, 1003; Shen, Y.; Liu, H.; Chen, Y. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3961.
- [265] Olah, G. A. in Olah, Ref. 240, vol. 1, p. 34.
- [266] For a review, see Barclay, L. R. C. in Olah, Ref. 240, vol. 2, p. 785.
- [267] See Khalaf, A. A.; Roberts, R. M. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 89.
- [268] For a discussion of the mechanism see Taylor, R. *Electrophilic Aromatic Substitution*, Ref. 1, p. 188.
- [269] See Bijoy, P.; Subba Rao, G. S. R. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 3341 for a double Friedel-Crafts alkylation involving a diol.
- [270] Kalchschmid, F.; Mayer, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1976**, *15*, 773.
- [271] See, for example, Hart, H.; Cassis, F. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 1634; Hickinbottom, W. J. *J. Chem. Soc.*, **1934**, 1700; Chuchani, G.; Zabicky, J. *J. Chem. Soc. C*, **1966**, 297.
- [272] Takaku, M.; Taniguchi, M.; Inamoto, Y. *Synth. Commun.*, **1971**, *1*, 141.
- [273] Bryce-Smith, D.; Perkins, N. A. *J. Chem. Soc.*, **1962**, 5295.
- [274] Kitamura, T.; Kobayashi, S.; Taniguchi, H.; Rappoport, Z. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 5503.
- [275] Majetich, G.; Liu, S.; Siesel, D. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 4749; Majetich, G.; Zhang, Y.; Feltman, T. L.; Belfoure, V. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 441; Majetich, G.; Zhang, Y.; Feltman, T. L.; Duncan Jr., S. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 445.
- [276] Majetich, G.; Zhang, Y.; Liu, S. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 4887.
- [277] Brown, H. C.; Jungk, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 2182.
- [278] For examples, see Choi, S. U.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 2596.
- [279] Some instances of retention of configuration have been reported; a neighboring-group mechanism is likely in these cases; see Masuda, S.; Nakaiim, T.; Suga, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1983**, *56*, 1089; Effenberger, F.; Weber, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987**, *26*, 142.
- [280] Nakajima, T.; Suga, S.; Sugita, T.; Ichikawa, K. K. *Tetrahedron*, **1969**, *25*, 1807. For cases of almost complete inversion, with acyclic reagents, see Piccolo, O.; Azzena, U.; Melloni, G.; Delogo, G.; Valoti, E. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 183.
- [281] Adema, E. H.; Sixma, F. L. *J. Recl. Trav. Chem. Pays-Bas*, **1962**, *81*, 323, 336.
- [282] For a review of the use of isotopic labeling to study Friedel-Crafts reactions, see Roberts, R. M.; Gibson, T. L. *Isot. Org. Chem.*, **1980**, *5*, 103.
- [283] For an example, see Lee, C. C.; Hamblin, M. C.; Uthe, J. F. *Can. J. Chem.*, **1964**, *42*, 1771.
- [284] For reviews, see Kovacic, P.; Jones, M. B. *Chem. Rev.*, **1987**, *87*, 357; Balaban, A. T.; Nenitzescu, C. D. in Olah, Ref. 240, vol. 2, p. 979.
- [285] Kovacic, P.; Koch Jr., F. W. *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 3176; Kovacic, P.; Wu, C. *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 759, 762. For examples, with references, see Larock, R. Ref. 190, p. 45; Sartori, G.; Maggi, R.; Bigli, F.; Grandi, M. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 7271.
- [286] Barrett, A. G. M.; Itoh, T.; Wallace, E. M. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 2233.
- [287] For a discussion, see Clowes, G. A. *J. Chem. Soc. C*, **1968**, 2519.
- [288] For reviews of Friedel-Crafts acylation, see Olah, G. A. *Friedel-Crafts and Related Reactions*; Wiley: NY, **1963-1964**, as follows: Vol. 1, Olah, G. A. p. 91; vol. 3, Gore, P. H. p. 1; Peto, A. G. p. 535; Sethna, S. p. 911; Jensen, F. R.; Goldman, G. p. 1003. For another review, see Gore, P. H. *Chem. Ind. (London)*, **1974**, 727.

- [289] For a list of reagents, with references, see Larock, R. Ref. **190**, p. 703.
- [290] Ranu, B. C.; Ghosh, K.; Jana, U. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 9546.
- [291] Mohr, B.; Enkelmann, V.; Wegner, G. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 635.
- [292] Yamase, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1961**, *34*, 480; Corriu, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1965**, 821.
- [293] The crystal structures of several of these complexes have been reported: Rasmussen, S. E.; Broch, N. C. *Acta Chem. Scand.*, **1966**, *20*, 1351; Chevrier, B.; Le Carpentier, J.; Weiss, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 5718. For a review of these complexes, see Chevrier, B.; Weiss, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1974**, *13*, 1.
- [294] Kawada, A.; Mitamura, S.; Kobayashi, S. *Chem. Commun.*, **1996**, 183. See Kawada, A.; Mitamura, S.; Kobayashi, S. *Synlett*, **1994**, 545 for the use of Sc(OTf)₃ with acetic anhydride and Hachiya, I.; Moriwaki, M.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 409 for the use of Hf(OTf)₃.
- [295] Sreekumar, R.; Padmukumar, R. *Synth. Commun.*, **1997**, *27*, 777. See Paul, V.; Sudalai, A.; Daniel, T.; Srinivasan, K. V. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 2601 for the use of an acidic zeolite.
- [296] Effenberger, F.; Sohn, E.; Epple, G. *Chem. Ber.*, **1983**, *116*, 1195. See also Keumi, T.; Yoshimura, K.; Shimada, M.; Kitajima, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988**, *44*, 455.
- [297] For a review, see Pearson, D. E.; Buehler, C. A. *Synthesis*, **1972**, 533.
- [298] Edwards Jr., W. R.; Sibelle, E. C. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 874.
- [299] For a review, see Sethna, S. Ref. 289. For examples, with references, see Larock, R. C. Ref. 190, p. 704.
- [300] For example, see Schubert, W. M.; Sweeney, K. A.; Latourette, H. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 5462.
- [301] For discussions, see Naruta, Y.; Maruyama, K. in Patai; Rappoport *The Chemistry of the Quinonoid Compounds*, vol. 2, pt. 1; Wiley: NY, **1988**, p. 325; Thomson, R. H. in Patai *The Chemistry of the Quinonoid Compounds*, vol. 1, pt. 1; Wiley: NY, **1974**, p. 136.
- [302] For a review of polyphosphoric acid, see Rowlands, D. A. in Pizey, Ref. 222, vol. 6, **1985**, p. 156.
- [303] For a review see Peto, A. G. Ref. 288.
- [304] See Agranat, I.; Shih, Y. *J. Chem. Educ.*, **1976**, *53*, 488.
- [305] See Effenberger, F.; Eberhard, J. K.; Maier, A. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 12572 for first evidence of the reacting electrophile.
- [306] For a review of the mechanism see Taylor, R. *Electrophilic Aromatic Substitution*, Ref. 1, p. 222.
- [307] After 2 min, exchange between PhCOCl and Al(Ph₂Cl)₃ is complete: Oulevey, G.; Susz, P. B. *Helv. Chim. Acta*, **1964**, *47*, 1828.
- [308] For example, see Corriu, R.; Dore, M.; Thomassin, R. *Tetrahedron*, **1971**, *27*, 5601, 5819; Tan, L. K.; Brownstein, S. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 302.
- [309] Yamase, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1961**, *34*, 484; Gore, P. H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1962**, *35*, 1627; Satchell, D. P. N. *J. Chem. Soc.*, **1961**, 5404.
- [310] Cook, D. *Can. J. Chem.*, **1959**, *37*, 48; Cassimatis, D.; Bonnin, J. P.; Theophanides, T. *Can. J. Chem.*, **1970**, *48*, 3860.
- [311] Crystal structures of solid RCO⁺ SbF₆⁻ salts have been reported: Boer, F. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 6706; Chevrier, B.; Le Carpentier, J.; Weiss, R. *Acta Crystallogr., Sect. B*, **1972**, *28*, 2673; *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 5718.
- [312] Olah, G. A.; Lin, H. C.; Germain, A. *Synthesis*, **1974**, 895. For a review of acylium salts in organic synthesis, see Al-Talib, M.; Tashtoush, H. *Org. Prep. Proceed. Int.*, **1990**, *22*, 1.
- [313] For a review, see Olah, G. A.; Kuhn, S. J. in Olah, Ref. 289, vol. 3, **1964**, p. 1153. For a review of formylating agents, see Olah, G. A.; Ohannesian, L.; Arvanaghi, M. *Chem. Rev.*, **1987**, *87*, 671. For a list of reagents, with references, see Larock, R. C. Ref. 190, p. 702.
- [314] Staab, H. A.; Datta, A. P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1964**, *3*, 132.
- [315] Olah, G. A.; Vankar, Y. D.; Arvanaghi, M.; Sommer, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1979**, *18*, 614; Schif, R.; Scheeren, J. W.; van Es, A.; Stevens, W. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1965**, *84*, 594.
- [316] Stevens, W.; van Es, A. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1964**, *83*, 863.
- [317] See Blaser, D.; Calmes, M.; Daunis, J.; Natt, F.; Tardy-Delassus, A.; Jacquier, R. *Org. Prep. Proceed. Int.*, **1993**, *25*, 338 for improvements in this reaction.
- [318] For a review, see Jutz, C. *Adv. Org. Chem.*, **1976**, *9*, pt. 1, 225.
- [319] Meth-Cohn, O.; Goon, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 85.
- [320] For a review of dimethylformamide, see Pizey, J. S. Ref. 222, vol. 1, **1974**, p. 1.
- [321] For a review of such species, see Kantlehner, W. *Adv. Org. Chem.*, **1979**, *9*, pt. 2, 5.
- [322] See Arnold, Z.; Holy, A. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1962**, *27*, 2886; Fritz, H.; Oehl, R. *Liebigs Ann. Chem.*, **1971**, *749*, 159; Jugie, G.; Smith, J. A. S.; Martin, G. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1975**, 925.
- [323] Alunni, S.; Linda, P.; Marino, G.; Santini, S.; Savelli, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1972**, 2070.
- [324] Martinez, A. G.; Alvarez, R. M.; Barcina, J. O.; Cerero, S. de la M.; Vilar, E. T.; Fraile, A. G.; Hanack, M.; Subramanian, L. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 1571.
- [325] For a review, see Truce, W. E. *Org. React.*, **1957**, *9*, 37. See Tanaka, M.; Fujiwara, M.; Ando, H. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 2106 for rate studies.
- [326] Yato, M.; Ohwada, T.; Shudo, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 691.
- [327] The CuCl is not always necessary: see Toniolo, L.; Graziani, M. *J. Organomet. Chem.*, **1980**, *194*, 221.
- [328] For a review, see Crouse, N. N. *Org. React.*, **1949**, *5*, 290.
- [329] For a review, see Wynberg, H.; Meijer, E. W. *Org. React.*, **1982**, *28*, 1.
- [330] For improved procedures, see Theor, A.; Denis, G.; Delmas, M.; Gaset, A. *Synth. Commun.*, **1988**, *18*, 2095; Cochran, J. C.; Melville, M. G. *Synth. Commun.*, **1990**, *20*, 609.
- [331] Increased para selectivity has been achieved by the use of polyethylene glycol: Neumann, R.; Sasson, Y. *Synthesis*, **1986**, 569.
- [332] For a review of carbene methods for introducing formyl and acyl groups into organic molecules, see Kulinkovich, O. G. *Russ. Chem. Rev.*, **1989**, *58*, 711.
- [333] Robinson, E. A. *J. Chem. Soc.*, **1961**, 1663; Hine, J.; van der Veen, J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 6446. See also Langlois, B. R. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 3691.
- [334] Ogata, Y.; Kawasaki, A.; Sugiura, F. *Tetrahedron*, **1968**, *24*, 5001.
- [335] Smith, W. E. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 3972.
- [336] For methods other than those described here, see Smith, R. A. J.; Manas, A. R. B. *Synthesis*, **1984**, 166; Olah, G. A.; Laali, K.; Farooq, O. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 1483; Nishino, H.; Tsunoda, K.; Kurosawa, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1989**, *62*, 545.
- [337] Rieche, A.; Gross, H.; Hof, E. *Chem. Ber.*, **1960**, *93*, 88; Lewin, A. H.; Parker, S. R.; Fleming, N. B.; Carroll, F. I. *Org. Prep. Proceed. Int.*, **1978**, *10*, 201.
- [338] Gross, H.; Rieche, A.; Matthey, G. *Chem. Ber.*, **1963**, *96*, 308.
- [339] Olah, G. A.; Kuhn, S. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 2380.
- [340] Casiraghi, G.; Casnati, G.; Puglia, G.; Sartori, G.; Terenghi, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1980**, 1862.
- [341] Hardesty, I. R.; Quayle, P.; Ward, E. L. M. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 1747.
- [342] For other carboxylation methods, one of which leads to the anhydride, see Sakakibara, T.; Odaira, M. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 2049; Fujiwara, Y.; Kawata, I.; Kawauchi, T.; Taniguchi, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 132.
- [343] For a review, see Olah, G. A.; Olah, J. A. in Olah, Ref. 289, vol. 3, **1964**, p. 1257.
- [344] Menegheli, P.; Rezende, M. C.; Zucco, C. *Synth. Commun.*, **1987**, *17*, 457.
- [345] Numov, Yu. A.; Isakova, A. P.; Kost, A. N.; Zakharov, V. P.; Zvolinskii, V. P.; Moiseikina, N. F.; Nikeryasova, S. V. *J. Org. Chem. USSR*, **1975**, *11*, 362.
- [346] For the use of phosgene to carboxylate phenols, see Sartori, G.; Casnati, G.; Bigi, F.; Bonini, G. *Synthesis*, **1988**, 763.
- [347] Hales, J. L.; Jones, J. I.; Lindsey, A. S. *J. Chem. Soc.*, **1954**, 3145.
- [348] There is evidence that, in the complex formed from potassium salts, the bonding is between the aromatic compound and the carbon atom of CO₂: Hirao, I.; Kito, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1973**, *46*, 3470.

- [349] Actually, the reaction seems to be more complicated than this. At least part of the potassium *p*-hydroxybenzoate that forms comes from a rearrangement of initially formed potassium salicylate. Sodium salicylate does not rearrange. See Shine, H. J. Ref. 402, p. 344. See also Ota, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1974**, *47*, 2343.
- [350] Yasuhara, Y.; Nogi, T. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 4512; *Chem. Ind. (London)*, **1969**, 77.
- [351] Yasuhara, Y.; Nogi, T.; Saisho *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1969**, *42*, 2070.
- [352] See Sakakibara, T.; Odaira, Y. Ref. 342; Jintoku, T.; Taniguchi, H.; Fujiwara, Y. *Chem. Lett.*, **1987**, 1159; Ugo, R.; Chiesa, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1987**, 2625.
- [353] Sakakura, T.; Chaisupakitsin, M.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *J. Organomet. Chem.*, **1987**, *334*, 205.
- [354] Effenberger, F.; Gleiter, R.; Heider, L.; Niess, R. *Chem. Ber.*, **1968**, *101*, 502; Piccolo, O.; Filippini, L.; Tinucci, L.; Valoti, E.; Citterio, A. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 885.
- [355] Jagodziński, T. *Synthesis*, **1988**, 717.
- [356] Smith, P. A. S.; Kan, R. O. *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 2261.
- [357] For a review, see Hofmann, J. E.; Schriesheim, A. in *Olah*, Ref. 289, vol. 2, p. 597.
- [358] See, for example, Casiraghi, G.; Casnati, G.; Puglia, G.; Sartori, G. *Synthesis*, **1980**, 124.
- [359] For a review, see Schnell, H.; Krimm, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1963**, *2*, 373.
- [360] See, for example, Casiraghi, G.; Casnati, G.; Pochini, A.; Puglia, G.; Ungaro, R.; Sartori, G. *Synthesis*, **1981**, 143.
- [361] Ghosh, S.; Pardo, S. N.; Salomon, R. G. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 4692.
- [362] Sugasawa, T.; Toyoda, T.; Adachi, M.; Sasakura, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 4842; Nagata, W.; Okada, K.; Aoki, T. *Synthesis*, **1979**, 365.
- [363] For examples where the hydroxy compound was the principal product (with R=CF₃), see Fung, S.; Abraham, N. A.; Bellini, F.; Sestari, K. *Can. J. Chem.*, **1983**, *61*, 368; Bonnet-Delpon, D.; Charpentier-Morize, M.; Jacquot, R. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 759.
- [364] For a review, see Bradsher, C. K. *Chem. Rev.*, **1987**, *87*, 1277.
- [365] For examples, see Bradsher, C. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1940**, *62*, 486; Saraf, S. D.; Vingiello, F. A. *Synthesis*, **1970**, 655; Ref. 364, p. 1287.
- [366] For a review of the mechanism, see Fodor, G.; Nagubandi, S. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 1279.
- [367] Wang, X.-j.; Tan, J.; Grozinger, K. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 6609.
- [368] Fodor, G.; Gal, G.; Phillips, B. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1972**, *11*, 919.
- [369] For reviews, see Belen-kii, L. I.; Volkenshtein, Yu. B.; Karmanova, I. B. *Russ. Chem. Rev.*, **1977**, *46*, 891; Olah, G. A.; Tolgyesi, W. S. in *Olah*, Ref. 289, vol. 2, p. 659.
- [370] McKillop, A.; Madjadabadi, F. A.; Long, D. A. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 1933.
- [371] Ziegler, E.; Hontschik, I.; Milowiz, L. *Monatsh. Chem.*, **1948**, *79*, 142; Ogata, Y.; Okano, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 5423. See also Olah, G. A.; Yu, S. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 2293.
- [372] Lyushin, M. M.; Mekhtiev, S. D.; Guseinova, S. N. *J. Org. Chem. USSR*, **1970**, *6*, 1445.
- [373] MIOCQUE, M.; Vierfond, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1970**, 1896, 1901, 1907.
- [374] For a review, see Zaugg, H. E. *Synthesis*, **1984**, 85.
- [375] Burdon, M. G.; Moffatt, J. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 5855, **1967**, *89*, 4725; Olofinso, R. A.; Marino, J. P. *Tetrahedron*, **1971**, *27*, 4195.
- [376] Sato, K.; Inoue, S.; Ozawa, K.; Tazaki, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 2715.
- [377] Hayashi, Y.; Oda, R. *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 457; Pettit, G. H.; Brown, T. H. *Can. J. Chem.*, **1967**, *45*, 1306; Claus, P. *Monatsh. Chem.*, **1968**, *99*, 1034.
- [378] Gassman, P. G.; Amick, D. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 7611.
- [379] Gassman, P. G.; Gruetzmacher, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 588; Gassman, P. G.; van Bergen, T. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 590, 591.
- [380] Tamura, Y.; Tsugoshi, T.; Annoura, H.; Ishibashi, H. *Synthesis*, **1984**, 326.
- [381] Torisawa, Y.; Satoh, A.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 1729.
- [382] For a review, see Ruske, W. in *Olah*, Ref. 289, vol. 3, **1964**, p. 383.
- [383] Sugasawa, T.; Toyoda, T.; Adachi, M.; Sasakura, K. Ref. 362; Sugasawa, T.; Adachi, M.; Sasakura, K.; Kitagawa, A. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 578.
- [384] For an exception, see Toyoda, T.; Sasakura, K.; Sugasawa, T. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 189.
- [385] Zilberman, E. N.; Rybakova, N. A. *J. Gen. Chem. USSR*, **1960**, *30*, 1972.
- [386] For discussions, see Ref. 382 and Jeffery, E. A.; Satchell, D. P. N. *J. Chem. Soc. B*, **1966**, 579.
- [387] Amer, M. I.; Booth, B. L.; Noori, G. F. M.; Proenca, M. F. J. R. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1983**, 1075.
- [388] Olah, G. A. in *Olah*, Ref. 240, vol. 1, **1963**, p. 119.
- [389] Adachi, M.; Sugasawa, T. *Synth. Commun.*, **1990**, *20*, 71.
- [390] Kubota, H.; Rice, K. C. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2907.
- [391] For a list of hydroxylation reagents, with references, see Larock, R. C. Ref. 190, p. 485.
- [392] For reviews of electrophilic hydroxylation, see Jacquesy, J.; Gesson, J.; Joannetaud, M. *Rev. Chem. Interned.*, **1988**, *9*, 1, p. 5; Haines, A. H. *Methods for the Oxidation of Organic Compounds*; Academic Press: NY, **1985**, pp. 173, 347.
- [393] Hart, H.; Buehler, C. A. *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 2397. See also Hart, H. *Acc. Chem. Res.*, **1971**, *4*, 337.
- [394] Prakash, G. K. S.; Krass, N.; Wang, Q.; Olah, G. A. *Synlett*, **1991**, 39.
- [395] Berrier, C.; Carreyre, H.; Jacquesy, J.; Joannetaud, M. *New J. Chem.*, **1990**, *14*, 283, and cited references.
- [396] Rozen, S.; Hebel, D.; Zamir, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 3789.
- [397] For a review of the Elbs and Boyland-Sims reactions, see Behrman, E. J. *Org. React.*, **1988**, *35*, 421.
- [398] For a method for the ortho hydroxylation of phenols, see Capdevielle, P.; Maumy, M. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 1573, 1577.
- [399] Behrman, E. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 2424; Ogata, Y.; Akada, T. *Tetrahedron*, **1970**, *26*, 5945; Walling, C.; Camaioni, D. M.; Kim, S. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 4814.
- [400] Srinivasan, C.; Perumal, S.; Arumugam, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1985**, 1855.
- [401] Fujimoto, K.; Tokuda, Y.; Maekawa, H.; Matsubara, Y.; Mizuno, T.; Nishiguchi, I. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 3889; Fujimoto, K.; Maekawa, H.; Tokuda, Y.; Matsubara, Y.; Mizuno, T.; Nishiguchi, I. *Synlett*, **1995**, 661.
- [402] For a monograph, see Shine, H. J. *Aromatic Rearrangements*; Elsevier: NY, **1967**. For reviews, see Williams, D. L. H.; Buncl, I. M. *Isot. Org. Chem.*, **1980**, *5*, 147; Williams, D. L. H. in Bamford; Tipper, Ref. 1, p. 433.
- [403] See Dawson, I. M.; Hart, L. S.; Littler, J. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1985**, 1601.
- [404] This is the name for the para migration. For the ortho migration, the name is 1/C-hydro, 3/O-acyl-interchange.
- [405] For reviews, see Shine, H. J. Ref. 402, pp. 72, 365; Gerecs, A. in *Olah*, Ref. 289, vol. 3, **1964**, p. 499. For a list of references, see Larock, R. C. Ref. **190**, p. 642.
- [406] Effenberger, F.; Gutmann, R. *Chem. Ber.*, **1982**, *115*, 1089.
- [407] With Sc(OTf)₃, see Kobayashi, S.; Moriwaki, M.; Hachiya, I. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 4183; with ZrCl₄, see Harrowen, D. C.; Dainty, R. F. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 7659; with Hf(OTf)₃, see Kobayashi, S.; Moriwaki, M.; Hachiya, I. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 2053. Also see Kobayashi, S.; Moriwaki, M.; Hachiya, I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 1527.
- [408] For the mechanism in polyphosphoric acid, see Sharghi, H.; Eshghi, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1993**, *66*, 135.
- [409] Martin, R.; Gavard, J.; Delilly, M.; Demerseman, P.; Tromelin, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1986**, 659 and cited references.
- [410] Ogata, Y.; Tabuchi, H. *Tetrahedron*, **1964**, *20*, 1661.
- [411] Munavilli, S. *Chem. Ind. (London)*, **1972**, 293; Warshawsky, A.; Kalir, R.; Patchornik, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 4544; Ref. 403.
- [412] Kobsa, H. *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 2293; Anderson, J. C.; Reese, C. B. *J. Chem. Soc.*, **1963**, 1781; Finnegan, R. A.; Matic, J. J. *Tetrahedron*, **1965**, *21*, 1015.
- [413] For reviews, see Bellu, D. *Adv. Photochem.*, **1971**, *8*, 109; Bellu, D.; Hrdlovic, P. *Chem. Rev.*, **1967**, *67*, 599; Stenberg, V. I. *Org. Photochem.*, **1967**, *1*, 127. See Cui, C.; Wang, X.; Weiss, R. G. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 1962.

- [414] The migration can be made almost entirely ortho by cyclodextrin encapsulation (see p. 113): Syamala, M. S.; Rao, B. N.; Ramamurthy, V. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 7234. See also Veglia, A. V.; Sanchez, A. M.; de Rossi, R. H. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 4083.
- [415] Proposed by Kobsa, H. Ref. 412.
- [416] It has been suggested that a second mechanism, involving a four-center transition state, is also possible: Bellus, D.; Schaffner, K.; Hoigné, J. *Helv. Chim. Acta*, **1968**, *51*, 1980; Sander, M. R.; Hedaya, E.; Trecker, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 7249; Bellus, D. Ref. 413.
- [417] Meyer, J. W.; Hammond, G. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 2219.
- [418] For evidence from isotope effect studies, see Shine, H. J.; Subotkowski, W. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 3815.
- [419] Adam, W.; Arce de Sanabria, J.; Fischer, H. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 2571; Adam, W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 289.
- [420] Kalmus, C. E.; Hercules, D. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 449.
- [421] Beck, S. M.; Brus, L. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 1805.
- [422] For a review, see Stevens, T. S.; Watts, W. E. *Selected Molecular Rearrangements*; Van Nostrand Reinhold: Princeton, **1973**, p. 192.
- [423] Okazaki, N.; Okumura, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1961**, *34*, 989.
- [424] For reviews, see Williams, D. L. H. in Patai *The Chemistry of Functional Groups, Supplement F*, pt. 1; Wiley: NY, **1982**, p. 127; White, W. N. *Mech. Mol. Migr.*, **1971**, *3*, 109; Shine, Ref. 402, p. 235.
- [425] Hughes, E. D.; Jones, G. T. *J. Chem. Soc.*, **1950**, 2678.
- [426] Brownstein, S.; Bunton, C. A.; Hughes, E. D. *J. Chem. Soc.*, **1958**, 4354; Banthorpe, D. V.; Thomas, J. A.; Williams, D. L. H. *J. Chem. Soc.*, **1965**, 6135.
- [427] Geller, B. A.; Dubrova, L. N. *J. Gen. Chem. USSR*, **1960**, *30*, 2627.
- [428] White, W. N.; Golden, J. T. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 2759.
- [429] Banthorpe, D. V.; Thomas, J. A. *J. Chem. Soc.*, **1965**, 7149, 7158. Also see Ref. 426.
- [430] White, W. N.; White, H. S.; Fentiman, A. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 3166.
- [431] For additional evidence, see White, W. N.; Klink, J. R. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 166; Ridd, J. H.; Sandall, J. P. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 261.
- [432] White, W. N.; Klink, J. R. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 965.
- [433] Shine, H. J.; Zygmunt, J.; Brownawell, M. L.; San Filippo Jr., J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 3610.
- [434] White, W. N.; White, H. S. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 1803.
- [435] For reviews, see Williams, D. L. H. Ref. 139, p. 113; Williams, D. L. H. Ref. 424; Shine, H. J. Ref. 402, p. 231.
- [436] For a report of formation of about 15% ortho product in the case of N, N-diaryl-N-nitroso amides, see Titova, S. P.; Arinich, A. K.; Gorelik, M. V. *J. Org. Chem. USSR*, **1986**, *22*, 1407.
- [437] Aslapovskaya, T. I.; Belyaev, E. Yu.; Kumarev, V. P.; Porai-Koshits, B. A. *Org. React. USSR*, **1968**, *5*, 189; Morgan, T. D. B.; Williams, D. L. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1972**, 74.
- [438] See also Belyaev, E. Yu.; Nikulicheva, T. I. *Org. React. USSR*, **1971**, *7*, 165; Williams, D. L. H. *Tetrahedron*, **1975**, *31*, 1343; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1982**, 801.
- [439] For a review, see Shine, H. J. Ref. 402, p. 212.
- [440] For reviews, see Shine, H. J. Ref. 402, pp. 221, 362; Bieron, J. F.; Dinan, F. J. in Zabicky *The Chemistry of Amides*; Wiley: NY, **1970**, p. 263.
- [441] The reaction has been found to be intramolecular in aprotic solvents: Golding, P. D.; Reddy, S.; Scott, J. M. W.; White, V. A.; Winter, J. G. *Can. J. Chem.*, **1981**, *59*, 839.
- [442] For example, see Hodges, F. W. *J. Chem. Soc.*, **1933**, 240.
- [443] For example, Ayad, K. N.; Beard, C.; Garwood, R. F.; Hickinbottom, W. J. *J. Chem. Soc.*, **1957**, 2981; Coulson, J.; Williams, G. H.; Johnston, K. M. *J. Chem. Soc. B*, **1967**, 174.
- [444] For reviews, see Grillot, G. F. *Mech. Mol. Migr.*, **1971**, *3*, 237; Shine, H. J. Ref. 402, p. 249.
- [445] Ogata, Y.; Tabuchi, H.; Yoshida, K. *Tetrahedron*, **1964**, *20*, 2717.
- [446] Hart, H.; Kosak, J. R. *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 116.
- [447] For example, see Birchal, J. M.; Clark, M. T.; Goldwhite, H.; Thorpe, D. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1972**, 2579.
- [448] For examples, see Elad, D.; Rao, D. V.; Stenberg, V. I. *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 3252; Shizuka, H.; Tanaka, I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1968**, *41*, 2343; **1969**, *42*, 909; Fischer, M. *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 4295; Hageman, H. J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1972**, *91*, 1447; Chênevert, R.; Planete, R. *Can. J. Chem.*, **1983**, *61*, 1092; Abdel-Malik, M. M.; de Mayo, P. *Can. J. Chem.*, **1984**, *62*, 1275; Nassetta, M.; de Rossi, R. H.; Cosa, J. J. *Can. J. Chem.*, **1988**, *66*, 2794.
- [449] For reviews of such reactions, where the blocking group is *tert*-butyl, benzyl, or a halogen, see Tashiro, M. *Synthesis*, **1979**, 921; Tashiro, M.; Fukata, G. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1976**, *8*, 51.
- [450] Hofman, P. S.; Reiding, D. J.; Nauta, W. T. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1960**, *79*, 790.
- [451] Olah, G. A. in Olah, Ref. 289, vol. 1, **1963**, p. 36.
- [452] McCaulay, D. A.; Lien, A. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 2407. For similar results, see Roberts, R. M.; Roengsumran, S. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 3689; Bakoss, H. J.; Roberts, R. M. G.; Sadri, A. R. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 4053.
- [453] Roberts, R. M. G.; Douglass, J. E. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 1225.
- [454] Brown, H. C.; Jungk, H. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 5579; Allen, R. H.; Yats, L. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 5289.
- [455] Allen, R. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 4856.
- [456] For a review of the mechanism of this and closely related reactions, see Shine, H. J. Ref. 402, p. 1.
- [457] Streitwieser Jr., A.; Reif, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 1988.
- [458] Olah, G. A.; Meyer, M. W.; Overchuk, N. A. *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 2313.
- [459] See, for example, Steinberg, H.; Sixmas, F. L. *J. Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1962**, *81*, 185; Koptyug, V. A.; Isaev, I. S.; Vorozhtsov Jr., N. N. *Doklad. Akad. Nauk SSSR*, **1963**, *149*, 100.
- [460] Olah, G. A.; Meyer, M. W. *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 3682.
- [461] For some other examples, see Agranat, I.; Bentor, Y.; Shih, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 7068; Bokova, A. I.; Buchina, I. K. *J. Org. Chem. USSR*, **1984**, *20*, 1199; Benedikt, G. M.; Traynor, L. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 763; Gore, P. H.; Moonga, B. S.; Short, E. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1988**, 485; Keumi, T.; Morita, T.; Ozawa, Y.; Kitajima, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1989**, *62*, 599; Giordano, C.; Villa, M.; Annunziata, R. *Synth. Commun.*, **1990**, *20*, 383.
- [462] Al-Ka'bi, J.; Ferooqi, J. A.; Gore, P. H.; Moonga, B. S.; Waters, D. N. *J. Chem. Res. (S)*, **1989**, 80.
- [463] For reviews of the mechanism, see Taylor, R. in Bamford; Tipper, Ref. 1, p. 316; Schubert, W. M.; Kintner, R. R. in Patai *The Chemistry of the Carbonyl Group*, vol. 1; Wiley: NY, **1966**, p. 695.
- [464] Burkett, H.; Schubert, W. M.; Schultz, F.; Murphy, R. B.; Talbott, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 3923.
- [465] Bunnett, J. F.; Miles, J. H.; Nahabedian, K. V. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 2512; Forbes, E. J.; Gregory, M. J. *J. Chem. Soc. B*, **1968**, 205.
- [466] For a review, see Taylor, R. in Bamford; Tipper, Ref. 1, p. 303. For a review of isotope effect studies of this reaction, see Willi, A. V. *Isot. Org. Chem.*, **1977**, *3*, 257.
- [467] See, for example, Los, J. M.; Rekker, R. F.; Tonsbeek, C. H. T. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1967**, *86*, 622; Huang, H. H.; Long, F. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 2872; Willi, A. V.; Cho, M. H.; Won, C. M. *Helv. Chim. Acta*, **1970**, *53*, 663.
- [468] See, for example, Segura, P.; Bunnett, J. F.; Villanova, L. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 1041.
- [469] Cohen, T.; Schambach, R. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 3189. See also Aalten, H. L.; van Koten, G.; Tromp, J.; Stam, C. H.; Goubitz, K.; Mak, A. N. S. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1989**, *108*, 295.
- [470] Cairncross, A.; Roland, J. R.; Henderson, R. M.; Sheppard, W. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 3187; Cohen, T.; Berninger, R. W.; Wood, J. T. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 37.
- [471] For example, see Ibne-Rasa, K. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 4962; Tedder, J. M.; Theaker, G. *J. Chem. Soc.*, **1959**, 257.

- [472] Chodowska-Palicka, J.; Nilsson, M. *Acta Chem. Scand.*, **1970**, *24*, 3353.
- [473] Singh, R.; Just, G. *Synth. Commun.*, **1988**, *18*, 1327.
- [474] For example, see Grovenstein Jr., E.; Ropp, G. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 2560.
- [475] For a review, see Larock, R. C. *Organomercury Compounds in Organic Synthesis*; Springer: NY, **1985**, p. 101.
- [476] Raecke, B. *Angew. Chem.*, **1958**, *70*, 1; Riedel, O.; Kienitz, H. *Angew. Chem.*, **1960**, *72*, 738; McNelis, E. *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 1209; Ogata, Y.; Nakajima, K. *Tetrahedron*, **1965**, *21*, 2393; Ratusky, J.; Sorm, F. *Chem. Ind. (London)*, **1966**, 1798.
- [477] For a review, see Ratusky, J. in Patai *The Chemistry of Acid Derivatives*, pt. 1; Wiley: NY, **1979**, p. 915.
- [478] See Ratusky, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1973**, *38*, 74, 87 and cited references.
- [479] Ratusky, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1968**, *33*, 2346.
- [480] For discussions, see Suzuki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1963**, *36*, 1642; Koeberg-Telder, A.; Cerfontain, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1977**, 717; Cerfontain, H. *Mechanistic Aspects in Aromatic Sulfonation and Desulfonation*. Ref. 174, p. 214; Taylor, R. in Bamford; Tipper, Ref. 1, pp. 22, 48.
- [481] Koeberg-Telder, A.; Cerfontain, H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1987**, *106*, 85; Cerfontain, H.; Koeberg-Telder, A. *Can. J. Chem.*, **1988**, *66*, 162.
- [482] Marvell, E. N.; Webb, D. J. *Org. Chem.*, **1962**, *27*, 4408.
- [483] Sasaki, K.; Kubo, T.; Sakai, M.; Kuroda, Y. *Chem. Lett.*, **1997**, 617.
- [484] For reviews, see Cerfontain, H. Ref. 480, p. 185; Taylor, R. in Bamford; Tipper, Ref. 1, p. 349; Gilbert, E. E. Ref. 171, p. 427. See also Krylov, E. N. *J. Org. Chem. USSR*, **1988**, *24*, 709.
- [485] For a discussion, see Kozlov, V. A.; Bagrovskaya, N. A. *J. Org. Chem. USSR*, **1989**, *25*, 1152.
- [486] Feigl, F. *Angew. Chem.*, **1961**, *73*, 113.
- [487] Blum, J.; Scharf, G. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 1895.
- [488] Pettit, G. R.; Piatak, D. M. *J. Org. Chem.*, **1960**, *25*, 721.
- [489] Olah, G. A.; Tolgyesi, W. S.; Dear, R. E. A. *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 3441, 3449, 3455; De Valois, P. J.; Van Albada, M. P.; Veenland, J. U. *Tetrahedron*, **1968**, *24*, 1835; Olah, G. A.; Meidar, D.; Olah, J. A. *Nouv. J. Chim.*, **1979**, *3*, 275.
- [490] Koptuyg, V. A.; Ishev, I. S.; Gershtein, N. A.; Berezovskii, G. A. *J. Gen. Chem. USSR*, **1964**, *34*, 3830; Erykalov, Yu. G.; Becker, H.; Belokurova, A. P. *J. Org. Chem. USSR*, **1968**, *4*, 2054; Jacquesy, J.; Jouannetaud, M. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 1673.
- [491] Augustijn, G. J. P.; Kooyma, E. C.; Louw, R. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1963**, *82*, 965.
- [492] Choguill, H. S.; Ridd, J. H. *J. Chem. Soc.*, **1961**, 822; Ref. 456; Ref. 489.
- [493] Moyer Jr., C. E.; Bunnett, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 1891.
- [494] Bunnett, J. F. *Acc. Chem. Res.*, **1972**, *5*, 139; Mach, M. H.; Bunnett, J. F. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 4660; Sauter, F.; Fröhlich, H.; Kalt, W. *Synthesis*, **1989**, 771.
- [495] Maitra, U.; Sarma, K. D. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 7861.
- [496] For example, see Subba Rao, Y. V.; Mukkanti, K.; Choudary, B. M. *J. Organomet. Chem.*, **1989**, *367*, C29.
- [497] Anwer, M. K.; Spatola, A. F. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 1381.
- [498] Brunet, J. J.; El Zaizi, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1996**, 133, 75.
- [499] Austin, E.; Alonso, R. A.; Rossi, R. A. *J. Chem. Res. (S)*, **1990**, 190.
- [500] Karabatsos, G. J.; Shone, R. L. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 619; Brown, H. C.; Chung, S.; Chung, F. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 2473. Evidence for a free-radical mechanism has been found in this reaction; see Chung, F.; Filmore, K. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 358; Beckwith, A. L. J.; Goh, S. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 905.
- [501] Beckwith, A. L. J.; Goh, S. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 907.
- [502] Han, B. H.; Baudjouk, P. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 1643.
- [503] Egli, R. A. *Helv. Chim. Acta*, **1968**, *51*, 2090; Bosin, T. R.; Raymond, M. G.; Buckpitt, A. R. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 4699; Lin, S.; Roth, J. A. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 309; Narisada, M.; Horibe, I.; Watanabe, F.; Takeda, K. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 5308. See also Epling, G. A.; Florio, E. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 703.
- [504] Nelson, R. B.; Gribble, G. W. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1425.
- [505] Barren, J. P.; Baghel, S. S.; McCloskey, P. J. *Synth. Commun.*, **1993**, *23*, 1601.
- [506] Buu-Hoi, N. P.; Xuong, N. D.; van Bac, N. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1963**, 2442; de Koning, A. *J. Org. Prep. Proced. Int.*, **1975**, *7*, 31.
- [507] Brunet, J.; Taillefer, M. *J. Organomet. Chem.*, **1988**, *348*, C5.
- [508] See, for example, Pinhey, J. T.; Rigby, R. D. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 1267, 1271; Barltrop, J. A.; Bradbury, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 5085.
- [509] See Fry, A. J. *Synthetic Organic Electrochemistry*, 2nd ed.; Wiley: NY, **1989**, p. 142. Also see Bhuvanewari, N.; Venkatachalam, C. S.; Balasubramanian, K. K. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 1499.
- [510] For a discussion of the mechanism, see Taylor, R. in Bamford; Tipper, Ref. 1, pp. 278, 324.
- [511] Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Kumar, G. M.; Madan, C. *Synlett* **2001**, 1781.
- [512] Ohwada, A.; Nara, S.; Sakamoto, T.; Kikugawa, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 3064.
- [513] Chaikovskii, V. K.; Shorokhodov, V. I.; Filimonov, V. D. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, *37*, 1503.
- [514] Castanet, A. S.; Colobert, F.; Broutin, P.-E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5047.
- [515] Adimurthy, S.; Ramachandraiah, G.; Ghosh, P. K.; Bedekar, A. V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5099.
- [516] Firouzabadi, H.; Iranpoor, N.; Shiri, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8781.
- [517] Bonesi, S. M.; Erra-Balsells, R. *J. Heterocyclic Chem.* **2001**, *38*, 77.
- [518] Suzuki, H.; Nonoyama, N. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4533.
- [519] Hajipour, A. R.; Ruoho, A. E. *Org. Prep. Proced. Int.* **2002**, *34*, 647.
- [520] Alexander, V. M.; Khandekar, A. C.; Samant, S. D. *Synlett* **2003**, 1895.
- [521] Stavber, S.; Kralj, P.; Zupa, M. *Synlett* **2002**, 598.
- [522] Shibahara, F.; Kinoshita, S.; Nozaki, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2437.
- [523] Zhou, T.; Chen, Z. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3431.
- [524] Olah, G. A.; Mathew, T.; Prakash, G. K. S. *Chem. Commun.* **2001**, 1696.

第 12 章

烷基、烯基和炔基的取代反应 (亲电的和金属有机的反应)

在第 11 章中, 我们曾指出在亲电取代反应中, 大多数离去基团都是在缺电子状态下能稳定存在的基团。对于芳环体系, 质子是最常见的离去基团。对于脂肪族化合物, 质子也是一个离去基团, 但是其反应活性与其酸度有关。饱和烷烃上的质子反应活性很低, 但是亲电取代反应很容易地发生在一些酸性位点, 例如: 羰基的 α 位或炔基氢。由于金属离子很容易带正电荷, 因此我们可以推测金属有机化合物很容易发生亲电取代反应, 事实上也如此^[1]。另一类重要的亲电取代反应是阴离子断裂 (anionic cleavage) 反应, 反应涉及 C—C 键的断裂; 在这些反应中存在含碳离去基团 (12-38~12-44)。一系列的氮原子上的亲电取代反应将在本章未讨论。

碳负离子可以由从碳原子上失去一个正离子而得到, 碳负离子的结构与稳定性 (参见第 5 章) 不可避免地与本章内容有关。同样, 本章还会涉及非常弱的酸和非常强的碱 (参见第 8 章), 因为最弱的酸就是这些连在碳上的氢。

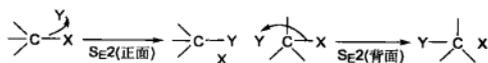
12.1 反应机理

亲电取代反应至少可以分为四种主要的反应机理^[2]: S_E1 , S_E2 (正面), S_E2 (背面) 和 S_Ei 。其中 S_E1 是单分子反应机理, 其它都是双分子反应机理。值得注意的是“ S_EAr ”代表芳香族亲电取代反应, “ S_E2 ”表示可能具有立体选择性的亲电取代反应。为了表述可能具有立体选择性的脂肪族取代反应, 在英文命名时使用前缀“ret”和“inv”来分别表示“构型保持”和“构型翻转”。

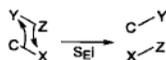
12.1.1 双分子反应机理: S_E2 和 S_Ei

在键的形成和断裂方面, 双分子亲电取代反应机理与 S_N2 机理很类似。但是, 在 S_N2 机理

中, 进攻的基团带有一对孤对电子, 只有当离去基团将它的一对电子带走时, 进攻基团的轨道才能与中心碳原子的相应轨道重叠, 否则中心碳原子最外层将会超过 8 个电子。由于电子云的排斥作用, 进攻基团将会在离去基团的背面, 即与离去基团成 180° 角的位置进攻, 结果导致分子构型翻转。当进攻基团是一个带有空轨道的亲电试剂时, 我们就很难预见亲电试剂会从哪一侧进攻了。因此, 对于 S_E2 反应, 我们可以大致分为两种主要的进攻类型: 从正面进攻就叫做 S_E2 (正面), 从离去基团的背面进攻就叫做 S_E2 (背面)。两种进攻的类型如下图 (没有标注电荷):



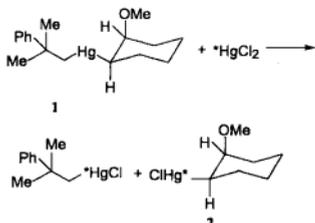
两种类型: S_E2 (正面) 和 S_E2 (背面), 在 IUPAC 命名中都被称为 D_EA_E 。当中心碳原子上有取代基时, 我们就可以很容易地区分这两种反应类型, 前者导致分子构型不变, 而后者导致分子构型翻转。以硅烷与金刚烷氯和 $TiCl_4$ 的反应为例, 该反应通过 S_N2' 过程主要得到反式产物^[3]。当亲电进攻发生在正面时, 还有第三种可能: 亲电试剂的某个部分可能在离去基团的离去中起辅助作用, 它在 C—Y 键生成的同时会与离去基团形成一根化学键。



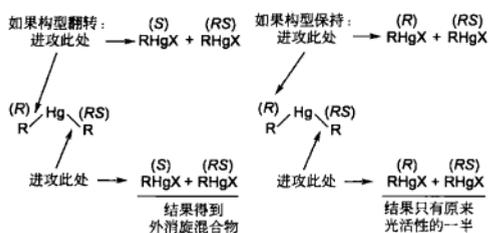
我们通常称这个机理为 S_Ei 机理 (IUPAC 命名为环- $D_EA_E D_n A_n$ 机理)^[4], 反应后分子构型也保持不变^[5]。通常, 含有此类分子内辅助的二级机理中, 背面进攻是不可能的。

显然, 这三种机理有时很难区分。所有这三种反应在动力学上表现为二级反应, 其中两个机理导致构型保持不变^[6]。事实上, 尽管在此方面

已经做了大量的工作,但是只有很少数的例子中我们才能非常肯定该反应采取的是其中的某一个机理而不是另外的两个机理。

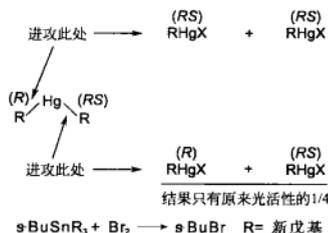


很明显,对反应立体化学的研究可以帮助我们区分反应是按照 S_E2 (正面)、 S_E2 (背面) 还是 S_Ei 机理进行的。在这方面做了大量的研究。在绝大多数二级亲电取代反应中,如果分子构型保持不变则暗示反应是按照 S_E2 (正面) 或 S_Ei 机理进行的。例如反式结构的 **1** 与带有标记的氯化汞反应得到的产物 **2** 全部是反式的。**1** 中汞与环相连的键一定要断裂,因为两种产物中都含有大约一半的标记的汞^[7]。这说明从正面进攻的二级亲电取代反应在桥头碳上很容易进行^[8]。此外新戊烷作为底物的反应也能说明一些问题。新戊烷发生 S_N2 反应时速率非常慢(参见第 211 页),因为从背面进攻时有很大的空间位阻。但是新戊烷类结构的亲电取代反应的反应速率只比乙基类结构慢一点点,这个事实说明反应实际上是一个从前方进攻的机理^[9]。我们可以按照下面的方案进行实验:



化合物二仲丁基汞可以通过一分子具有光学活性的仲丁基和一分子外消旋的仲丁基制备得到^[10]。这可以通过光学活性的仲丁基溴化汞和外消旋的仲丁基溴化镁反应来完成。二仲丁基化合物随后再与溴化汞反应生成 2 分子的仲丁基溴化汞。假定与汞相连的两个 $Hg-C$ 键各有一半的机会断裂,那么反应的空间立体过程可以通过下面的分析来预测。最初的光活性来自于制备二烷基化合物的光学活性的仲丁基溴化汞。实际结果是,在各种不同的条件下,有一半的产物保持了原有的光学活性,这说明反应构型是保持不变的。

但是,在某些情况下也观察到了构型翻转,这说明 S_E2 (背面) 的机理也能发生。例如,光学活性的仲丁基三新戊基锡与单质溴反应(12-28)生成构型翻转的仲丁基溴化物^[11]。当与卤素单质反应时,许多其它金属有机化合物也会在反应中发生构型翻转^[12],但是其它一些反应不会发生这样的情况^[13]。到目前为止,有机汞底物的反应现在仍有背面进攻的实例^[14]。由于难以制备金属和碳之间具有稳定构型的化合物,因此我们检测不到这种进攻方式。一些手性化合物中,由于与金属相连的碳是一个不对称碳^[15],很难分离得到,即使分离得到了也很容易发生外消旋。金属汞化合物经常被顺利拆分^[16],对这些底物也进行了大量立体化学研究。目前只制备出极少数有光学活性的格氏试剂(亦即其中不对称中心碳是与金属相连的)^[17]。因此, $C-Mg$ 上发生的亲电取代的立体过程研究得很少。但是内型和外型 2-降冰片格氏试剂与溴化汞反应时(生成了 2-降冰片溴化汞)构型保持不变^[18]。因此构型翻转的情况很可能只有满足下面的条件才能发生,即空间因素阻止了从正面进攻并且亲电试剂不带有正基团(参见 362 页)。



如果反应中发生了构型翻转,我们就能确定反应是一个 S_E2 (背面) 的机理,但是立体化学的研究并不能区分 S_E2 (正面) 和 S_Ei 机理,而且在大多数情况下,很难制备得到构型稳定的底物,此时对立体化学的研究对我们区分这三种二级反应机理没有什么帮助。更不幸的是我们很难找到其它方法来分析得到确定的结果。目前用来区分 S_Ei 和 S_E2 机理的一个方法就是研究盐效应对反应速率的影响。首先我们来回忆一下这个基本的原理(参见第 220 页),如果中性分子参与的反应在过渡态时带有电荷,那么增加盐的浓度就能提高反应速率。因此 S_Ei 机理基本不受盐效应的影响而 S_E2 机理就不同了。以这一点为基础,Abraham 和 Johnston^[19] 研究指出反应 $R_4Sn + HgX_2 \rightarrow RHgX + R_3SnX$ ($X = Cl$ 或 I) 是以 S_E2 机理进行反应而不是 S_Ei 机理。相似的研究还有探讨溶剂极性对反应的影响(参见第 366

页)^[20]。在下面的反应中 ($R=R'=i\text{-Pr}$; $R=i\text{-Pr}$, $R'=\text{新戊基}$), 极性溶剂主要导致生成构型翻转的产物而非极性溶剂主要导致生成构型保持的产物^[21]。



以对反应活性的研究为基础, 人们提出^[22]: 在下面的反应中如果基团 Z 在 X 离去之前就相互连在一起了, 那么该反应很可能是一个 $S_{\text{E}}\text{i}$ 机理:

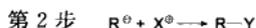
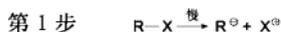


这个过程被称为 $S_{\text{E}}\text{C}^{[22]}$ 或 $S_{\text{E}}2(\text{co-ord})^{[23]}$ 机理 (IUPAC 命名为 $A_{\text{n}}+\text{环-D}_{\text{E}}A_{\text{E}}D_{\text{n}}$)。

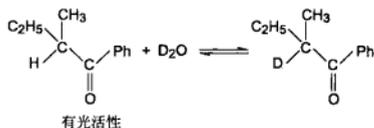
研究发现, 在某些情况下 (例如, $\text{Me}_3\text{Sn} + \text{I}_2$), 反应物混合以后发生 $S_{\text{E}}2$ 反应, 可以看到一个瞬时的电荷转移光谱 (参见第 50 页), 表明形成了一个电子供体-受体复合物 (EDA)^[24]。在这些情况下这个复合物就是反应的一个中间体。

12.1.2 $S_{\text{E}}1$ 机理

$S_{\text{E}}1$ 反应机理与 $S_{\text{N}}1$ 类似。它包括两步: 第 1 步是慢的解离; 第 2 步是快的结合过程。



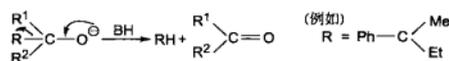
IUPAC 命名这个反应为 $D_{\text{E}}+A_{\text{E}}$ 。反应在动力学上表现为一级, 也发现了许多这样的例子。在研究碱催化下的互变异构反应时得到 $S_{\text{E}}1$ 反应的其它证据。如下面的例子, 氘试剂交换的速率与外消旋的速率是一致的^[25], 并且还存在着同位素效应^[26]。



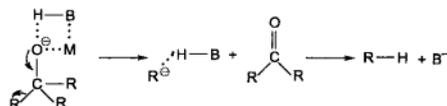
在[2.2.1]双环体系的桥头不能发生 $S_{\text{N}}1$ 反应 (参见第 193 页), 因为桥头碳不能形成平面型的碳正离子。但是碳负离子不能通过共振而稳定说明碳负离子可能是一个非平面结构。因此这种底物可以发生 $S_{\text{E}}1$ 反应, 事实上也如此。另一方面, 碳负离子的结构还与 $S_{\text{E}}1$ 反应产物的立体化学有关。如果它是一个平面结构, 那么会得到外消旋的产物; 如果它是一个四面体结构并能保持构型, 那么得到构型保持的产物。同时, 如果碳负离子的四面体构型不稳定, 那么也会得到外消旋的产物, 因为即使是四面体的结构也会像

胺类一样发生构型的翻转 (参见第 62 页)。不幸的是, 只有通过共振而稳定的这部分碳负离子才容易研究, 共振使它们变成了平面型结构 (参见第 111 页)。对于简单的烷基碳负离子, 研究其结构的主要途径是研究 $S_{\text{E}}1$ 反应的立体化学, 而不是其它的途径。研究的结果得到的几乎全部是外消旋产物, 但人们并不知道这究竟是由平面型的碳负离子还是由锥形振荡改变构型的四面体型的碳负离子引起的。无论碳负离子是游离的还是被对称地溶剂化的都会发生外消旋化。

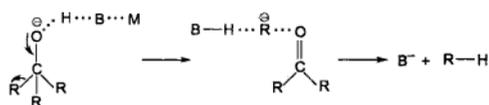
但是, 有时即使是平面型的碳负离子也不一定得到外消旋产物。Cram^[27] 发现在醇盐的裂解反应中有构型保持和甚至构型翻转 (12-39):



这是一个一级 $S_{\text{E}}1$ 反应, 反应过程中涉及共振稳定平面型碳负离子 (这里指 R^{\ominus})^[27]。通过改变溶剂, Cram 得到的产物构型不同, 其变化范围从 99% 的构型保持到 60% 的构型翻转, 同时还包括全部外消旋化的产物。这些结果可以解释为碳负离子不是完全的游离形式而是被溶剂化的。在非解离的非极性溶剂中, 如苯或二氧六环, 醇盐以离子对形式存在, 并被 BH 溶剂解。在裂解过程中, 溶剂的质子会溶剂解新形成的碳负离子。



很容易看出来由于溶剂分子处于碳负离子的正面, 因此这个过程将是一个不对称的。当质子与碳负离子成键之后, 得到的产物还将保持原始的构型。在质子溶剂, 如二甘醇中可以看到大量的构型翻转。因为在这些溶剂中离去基团首先溶剂化碳负离子, 因此溶剂只能从背面进攻:



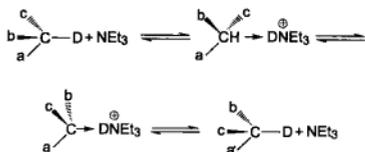
溶剂分离的离子对

一旦发生 C-H 键形成过程时, 结果就不同了。在极性非质子溶剂如 DMSO 中发生外消旋化。在这些溶剂中, 碳负离子的寿命比较长 (由于没有质子供体), 可以对称地被溶剂化。

相似的过程发生在碱催化的氢原子交换反应中 (反应 12-1)^[28]:



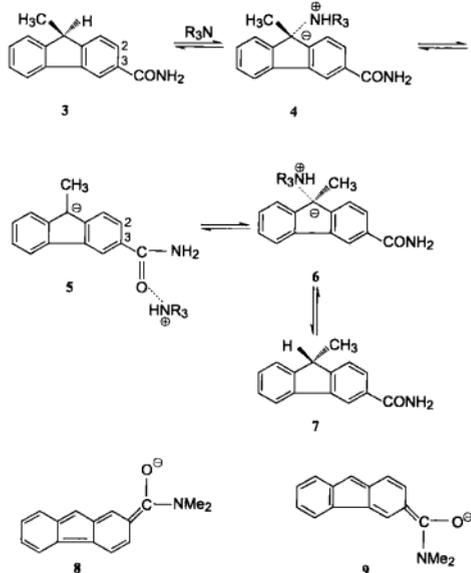
在这种情况下, 我们可以通过比较 k_i (同位素交换的速率常数) 和 k_e (外消旋的速率常数) 的比值来得到有用的信息。如果 k_i/k_e 的比值大于 1, 那么将得到构型保持的产物, 因为许多单个的同位素交换不会导致构型的变化; 如果这个比值约等于 1, 那么就意味着会出现外消旋化, 有一半的化合物构型发生翻转 (参见第 193 页)。所有三种类型的立体化学行为都发现过, 具体哪种占优势与 R 基团、碱以及溶剂的种类有关。对于醇盐的裂解反应来说, 在低介电常数的溶剂中得到构型保持的产物, 而在极性非质子溶剂中得到外消旋产物, 在质子溶剂中得到构型翻转的产物。但是在质子交换反应中, 还会出现第四种立体化学行为。在非质子溶剂中, 当存在非质子碱如三乙胺时, 上述 k_i/k_e 比值小于 0.5, 这说明外消旋化过程要快于同位素交换过程 (称为同位素外消旋化反应)。在这种情况下, 胺的共轭酸与碳负离子之间形成一对离子对。有时候这个离子对分离的时间足够长以使得碳负离子发生翻转并且重新捕获质子:



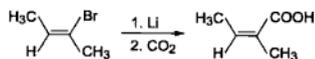
这样就发生了构型的翻转 (而外消旋化反应通过重复的构型翻转而产生) 而没有发生交换反应。这种只发生翻转而没有交换的反应被称为等翻转 (isoinversion)。

等翻转还可以通过另外一条途径发生: 在分子中一个带正电的部分, 由一个亲核中心一步一步地迁移到另一个亲核中心。例如在 3-氨基甲酰基-9-甲基芴 (3) 与 R_3N 在叔丁醇中反应, 胺从 3 的 C-9 位移走一个质子, 而后携带这个质子沿着分子转移到 C=O 上的 O 上 (5)。而后又从离子的背面回到 C-9。最后经过 6 得到产物 7。当然 5 也可能回到 3。但是经过一个总的过程 3 → 4 → 5 → 6 → 7 后得到了构型翻转的产物并且过程中没有发生交换。这个途径被称为传导旅行机理 (conducted tour mechanism)^[29], 这个机理的证据是 3 的 2-氨基甲酰基异构体并不发生外消旋化。在这种情况下, 负离子的氧原子上带的负电荷与 5 相比较少, 因为极限式中 O 原子需要一

个完整的负电荷 (8), 这将会破坏两个苯环的六电子体系 (而作为对比, 9 的一个苯环保持完整)。总之, 等消旋过程究竟是一个传导旅行机理还是一个简单的非结构接触的离子对机理取决于底物的性质 (传导旅行机理需要一个合适的官能团) 和所用的碱^[30]。



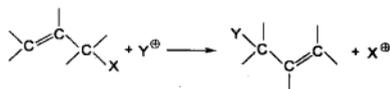
已知乙烯基碳负离子能保持构型, 因此通过 S_E1 反应将会得到构型保持的产物。这已经被发现是一个事实。例如: 反式 2-溴-2-丁烯转化为当归酸, 转化率为 64%~74%^[31]。



上面的反应中仅仅得到约 5% 的顺式异构体, 惕各酸 (*E*-2-甲基-2-丁烯酸)。此外, 某些通过 d 轨道的重叠来分散负电荷而稳定的碳负离子也能维持构型不变 (参见第 111 页), 因此具有这种碳负离子的 S_E1 反应同样会得到构型保持的产物。

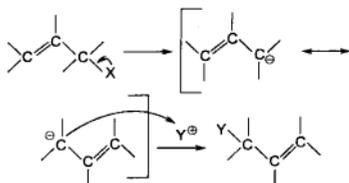
12.1.3 伴随双键迁移的亲电取代

当亲电取代反应发生在烯丙型衍生物上时, 可能会得到如下所示重排产物:

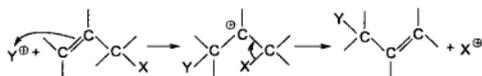


这类反应与我们在第 10 章讨论的烯丙型亲核重排类似 (参见第 206 页)。一共有两个基本的途径, 第一个类似于 S_E1 机理, 离去基团首先离去, 得到共振稳定的烯丙基碳负离子, 随后亲

电试剂进攻。

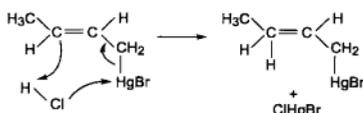


在第二条途径, Y 基团首先进攻生成碳正离子, 随后离解 X 得到产物:

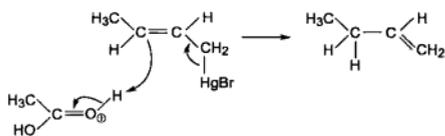


这些机理在 12-2 中有更详细的讨论。

大多数烯丙基亲电重排涉及 H 原子作为离去基团, 但是也观察到了一些金属离子作为离去基团的例子^[32]。Sleazer 等发现 2-丁烯基溴化汞与 HCl 反应的速率比正丁基溴化汞快大约 10⁷ 倍, 并且 99% 以上的产物是 1-丁烯^[33]。这些事实证实了 S_Ei' 机理 (IUPAC 命名为环-1/3 D_EA_RD_nA_n):



相同化合物与乙酸-高氯酸经过一个被称为 S_E2' 的机理 (IUPAC 命名为 1/3D_EA_RE)^[33]:



烯丙基亲电重排的立体化学研究得不是很多 (其亲核反应的例子, 参见第 206 页), 但是在大多数情况下重排结果主要得到反式产物^[34], 尽管在某些情况下也能得到顺式产物^[35]。当使用亲电的 H⁺ 以及 SnMe₃ 作为离去基团时, 可以得到顺式或反式产物, 这取决于反应物是顺式的还是反式的^[36]。

12.1.4 其它机理

其它的机理还有加成-消除机理 (12-14) 和环化反应机理 (12-38)。

与亲核取代反应相比, 对脂肪族化合物的亲电取代反应研究得比较少, 这一章里的许多反应机理还在争议之中。因为对于它们之中的大多数而言, 没有足够的研究工作可以帮助我们判断反应的实际机理, 即使有些反应确实就是按照我们讨论的机理进行的。此外还有其它一些亲电取代机理。在这一章里的有些反应可能甚至根本就不

是亲电取代反应。

12.2 反应性

与脂肪族的亲核取代反应和芳香族的亲电取代反应相比, 对脂肪族亲电反应研究得很少。我们只能粗略地得到一些结论^[37]。

(1) 底物的影响 对于 S_E1 反应, 给电子基降低反应速率而吸电子基增大反应速率。如果一个反应的决速步骤与质子从酸上的离解过程类似, 那么就可以得出这个结论。对于 S_E2 (背面) 机理, Jensen 和 Davis 指出烷基的反应活性顺序与 S_N2 反应相同 (如: Me > Et > Pr > i-Pr > 新戊基), 这与我们预料的一样, 因为两者都是从背后进攻, 也都同样会受到空间位阻的影响。实际上, 当立体化学研究行不通时这种类型的反应活性也可以视为 S_E2 (背面) 机理的有力证据^[38]。对于构型不变的 S_E2 反应也有一些研究, 但是结果不一致, 反应过程取决于具体的反应^[39]。如下面这样一个反应: RHgBr + Br₂ → RBr 在 Br 的催化下得到如表 12.1 所示结果^[40]。从表 12.1 看到 α 位取代基增大反应速率, 而 β 位取代基降低反应速率。Sayre 和 Jensen^[40] 认为速率降低是受空间位阻的影响, 尽管进攻位点是正面, 而速率增加是因为烷基给电子效应的影响, 因为这样可以稳定缺电子的过渡态^[41]。当然支链基团的存在也会有空间位阻作用, 因此研究人员得出了结论, 认为如果没有这种影响, 那么反应速率会更大。亲电试剂 Br 是一个比较大的基团, 因此, 如果用较小的基团作为亲电试剂, 那么空间位阻也会减小。当取代基吸电子能力增加时, 一些有机锡化合物的二级反应速率增大。这个现象被解释为离子对形式的 S_E2 机理^[42], 类似于 Sneed 提出的亲核取代的离子对机理 (参见第 197 页)。在水中溶剂解 2-溴-1,1,1-三氟-2-(对甲氧基苯基) 乙烷, 反应经历一个游离的碳正离子中间体, 但是有溴离子存在时离子对会影响反应^[43]。

表 12.1 RHgBr 与 Br₂ 和 Br⁻ 反应的相对速率^[40]

R	相对速率	R	相对速率
Me	1	Et	10.8
Et	10.8	i-Bu	1.24
i-Pr	780	新戊基	0.173
t-Bu	3370		

(2) 离去基团的影响 对于 S_E1 和二级机理, C-X 的极性越大, 离电体越容易断裂离去。

对于价键数高于1的金属离去基团,与金属相连的其它基团对反应有着影响。例如有机汞试剂 RHgY , 由于电负性较高的 Y 原子降低了 C-Hg 键的极性, 从而导致 HgY^+ 的稳定性降低, 最终使得 Y 电负性升高的同时, HgY 的离电能力降低。因此, RHgR' 中的 HgR' 比 RHgCl 中的 HgCl 更易离去。由于高度分支化的烷基有助于正电荷的分散, 对于 R_2Hg 的乙酰解反应^[41], 可按离去能力的高低将离去基团排序如下: $\text{Hg-}t\text{-Bu} > \text{Hg-}i\text{-Pr} > \text{HgEt} > \text{HgMe}$, 排序结果与前面的结论一致。由此人们推测, 当金属是离去基团时, 反应倾向于将按 $\text{S}_{\text{E}}1$ 机理进行, 而反应中碳是离去基团时, 反应将按二级反应机理进行。但是, 目前相关报道发现实际结果与预测的相反: 对于碳离去基团, 反应机理通常是 $\text{S}_{\text{E}}1$; 而对于金属离去基团, 反应机理几乎总是 $\text{S}_{\text{E}}2$ 或 $\text{S}_{\text{E}}i$ 。许多金属离去基团相关的 $\text{S}_{\text{E}}1$ 反应研究报道相继出现^[44], 但反应机理仍很难被证实, 而且这些报道结果还存在争议^[45]。Reutov 及其合作者^[44] 提出, 在该类反应中存在一种亲核试剂, 这种试剂也可以是溶剂, 在反应中协助离电体的离开, 这种反应进程被命名为 $\text{S}_{\text{E}}1(\text{N})$ 反应机理。

(3) 溶剂效应^[46] 根据前面提到的内容 (参见第363页), 发现溶剂除了对某些 $\text{S}_{\text{E}}1$ 反应有影响外, 还能影响优先采用的反应机理。对于亲核取代反应 (参见第219页), 溶剂极性的增大, 提高了发生离子化机理的可能性, 然而 $\text{S}_{\text{E}}1$ 过程与二级反应机理不同, 它不含有离子。正如前面所提到的 (参见第363页), 溶剂还能影响 $\text{S}_{\text{E}}2$ (正面或背面) 和 $\text{S}_{\text{E}}i$ 机理; 随着溶剂极性增加, $\text{S}_{\text{E}}2$ 反应速率提高, 而 $\text{S}_{\text{E}}i$ 反应却不怎么受影响。

12.3 反应

本章的反应按离去基团的顺序来排列: 氢、金属、卤素和碳, 最后还涉及氮原子上的亲电取代反应。

12.3.1 氢作为离去基团

12.3.1.1 氢作为亲电试剂

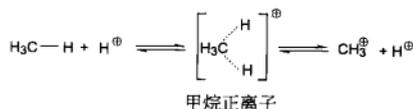
12-1 氢交换

氘-去-氢化或氘化反应

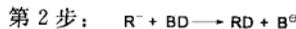
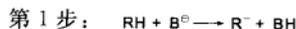


氢交换反应可在酸或碱溶液中完成, 如 11-1, 交换反应通常用于研究相对酸度等机理问题, 此外, 它还能被用于制备氘代或氘代分子。当使用一般的强酸如硫酸时, 只能交换像乙炔和烯丙

基这样的酸性质子 (例如乙炔基和烯丙基)。而烷烃的伯、仲和叔氢可通过与超酸 (参见第328页) 反应而被交换^[47]。氢反应活性顺序为: 三级 (叔) > 次级 (仲) > 初级 (伯)。存在的 C-C 键也可能发生断裂 (12-45)。交换机理为: H^+ 进攻 C-H 键, 形成五价甲烷正离子, 再脱去一个 H_2 , 最终得到三价碳正离子。其中的五价甲烷正离子 CH_5^+ (methanonium ion) 拥有一个三中心两电子键^[48]。目前还不知道甲烷离子是一个反应过渡态还是一个真实存在的中间体, 但是已经在质谱中发现了 CH_5^+ 离子^[50], 已经在气相中检测到乙烷离子 C_2H_7^+ 的红外光谱^[51]。需要注意的是该三中心两电子键中的两个电子可向三个方向运动, 这与该类结构的三重对称性一致。这些电子还可运动结合两个氢, 使得 CH_5^+ 自由离去 (正向反应); 这些电子也可将 CH_3 与两个氢中的任意一个结合, 使得另外一个氢以 H^+ 形式离去 (逆向反应)。事实上, 甲基正离子在这些情况下均不稳定, 它可通过已知反应路线 (导致 H^+ 发生交换) 复原成 CH_4 ; 甲基正离子也可与其它 CH_4 分子反应最终生成叔丁基正离子 (12-17), 这种正离子在超酸溶剂中能稳定存在。通过与纯 SbF_5 在无何 H^+ 源环境中作用, 氢离子还可从烷烃上离去 (生成三价碳正离子)^[52]。通过与稀的 $\text{DCl}/\text{D}_2\text{O}$ 在密封的派热克斯耐热玻璃试管中加热至 $165 \sim 280^\circ\text{C}$ ^[53], 可合成出环状烷烃的完全或几乎完全氘代分子。



碱性条件下交换反应为 $\text{S}_{\text{E}}1$ 机理:



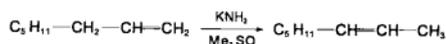
当然, 对于一般的酸性质子, 如羰基的 α 位质子, 这些交换反应均可顺利发生。如果碱性够强, 更弱的酸性质子也能发生交换反应 (参见第109页)。

无论是高分子量还是低分子量的烷烃和环烷烃, 它们均可与 D_2 气在 Rh 、 Pt 或 Pd 的催化下反应, 从而实现完全氘代^[54]。

OS VI, 432.

12-2 双键的迁移

3/氢-去-氢化

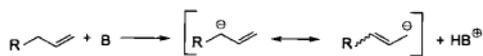


许多不饱和化合物中的双键在与强碱^[56]作

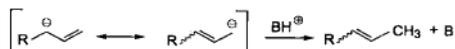
用下会发生迁移^[55]。在大多数情况下得到平衡混合物,其中热力学稳定的产物为主^[57]。因此,如果一个新的双键可与已存在的双键或芳香环共轭,那么反应就容易生成这种产物^[58];如果反应既可能发生在环内又可能发生在环外(尤其是六元环),那么双键迁移现象通常发生在环外;如果这些前提条件都不满足,便可运用 Zaitsev 规则(参见第 627 页),这时候双键将迁移向含氢数目较少的碳。如果将上述的一切都考虑在内,我们可以预测末端烯烃可被异构化为非末端烯烃,非共轭烯烃可被异构化为共轭烯烃,环外烯烃可被异构化为环内烯烃等,而不是选择其它的可能形式。事实上这也是最常见的现象。

对于这种反应,有时被称为“质子转移重排”,是亲电取代反应并伴随烯丙基重排的一个实例。该类反应中,在碱的作用下产生一个共振稳定的碳负离子,这个负碳离子的适当位置再与一个质子结合,从而形成更稳定的烯烃^[59]。

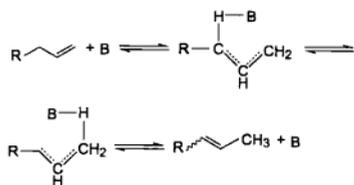
第 1 步:



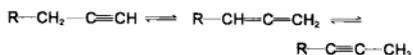
第 2 步:



这个反应机理与前面提到的亲核取代烯丙基重排反应过程类似(参见第 206 页)。当溶解于含 NH_2^- 的溶液中时,烯丙基苯和 1-丙烯基苯的紫外吸收光谱完全相同,这表明在两种化合物中负碳离子的结构是一样的,这也正是本机理所必需的^[60]。酸 BH^+ 可将特定位点质子化,从而使产物更稳定,而且两种可能产物的比率由 BH^+ 的性质决定^[61]。目前已有研究证实,在碱催化下发生的双键转移反应部分发生在分子内,至少在某些情况下是这样的^[62]。这种发生在分子内的过程被称为传导旅行机理(参见第 364 页),在该机理中,碱将引导质子从一个负碳离子位点迁移到另一个位点^[63]:



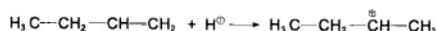
在碱性环境中,叁键也可发生迁移^[64],但是其中间产物是一种丙二烯类结构^[65]:



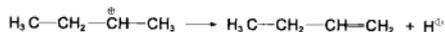
一般情况下, $NaNH_2$ 这样的强碱可将非端炔转变为端炔,有这种功能的一种特别好的碱是 $NH_2CH_2CH_2CH_2NHK$ (3-氨基丙氨基钾)^[66],由于形成炔化物可使平衡发生移动。当碱性较弱时,例如使用 $NaOH$,由于碱性太弱而不能移去乙炔的质子,因而化合物主要以在热力学上更稳定的非端炔形式存在。在某些情况下,反应也可能停留在丙二烯阶段,因此,该类反应也可被用来制备丙二烯类化合物^[67]。炔丙醇与甲苯磺酰肼、 PPh_3 及偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)反应也可制备丙二烯类化合物^[68]。

在酸性条件下也可发生双键重排反应,质子和 Lewis 酸^[69]对该类反应均有效。质子酸催化下发生的反应机理是前面提到机理相反的逆过程:烯烃首先获得一个质子,形成碳正离子,接着另一个质子也失去:

第 1 步:

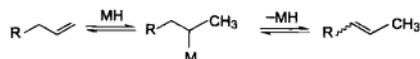


第 2 步:

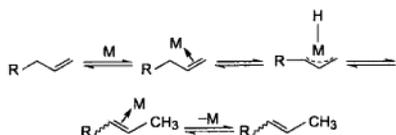


在碱催化下发生的反应中,热力学最稳定的烯烃是主产物。然而,在酸催化下发生的反应中,由于碳正离子会发生许多副反应,因此很少将该反应运用于合成中。如果底物具有多个可形成双键的位置,那么通常获得所有可能异构体的混合物。以 1-癸烯的异构化为例来说明,由于碳正离子的重排可获得包含众多癸烯异构体的混合物,这种混合物不仅有 1-癸烯、顺-和反-2-癸烯,还含有顺-和反-3-、4-、5-癸烯以及其它一些带支链的癸烯。的确稳定性最高的癸烯是主要产物,但是许多这些癸烯的稳定性都很接近。如果采用很强的酸(如 $HF-PF_5$),可发生酸催化的叁键迁移(中间体是丙二烯)^[70]。如果反应机理与双键迁移反应机理一样,那么中间体就是乙烯基正离子。

双键异构化反应还可以其它方式进行。亲核烯丙基重排反应已在第 10 章讨论过(参见第 206 页)。电环化反应和 σ 重排反应将在 18-27 ~ 18-35 中介绍。双键迁移还可在光化学条件下发生^[71],也可在金属离子(大多是含有 Pt , Rh 或 Ru 的复合离子)或金属羰基催化剂作用下发生^[72]。在后一个反应案例中,至少有两个以上的可能机理,其中一种机理由于需要外部氢的参与,因此被称为金属氢化物加成-消去机理:



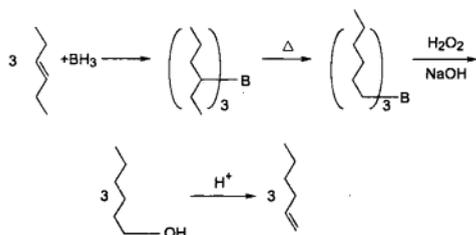
另一种机理是 π -烯丙基络合物机理, 这种机理不需要外部氢的参与:



这两种机理之间的另一个差异在于: 前者是 1,2-迁移, 后者是 3,4-迁移。金属铈 (I) 催化的 1-丁烯的异构化反应是金属氢化物机理的例子^[75], 而 π -烯丙基络合物机理的一个例子是 $\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}$ 催化的 3-乙基-1-戊烯异构化反应^[74]。另外还可将醋酸钨或钨络合物应用到将炔酮 $\text{RCOC}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{R}'$ 转化为 2,4-烷基二烯-1-酮化合物 $\text{RCOCH}=\text{CHCH}=\text{CHR}'$ 的反应中^[75]。

金属催化的方法已被运用于制备简单的烯醇, 例如烯丙醇的异构化^[76]。这些烯醇很稳定可被分离出 (参见第 37 页), 但会缓慢地异构化为醛或酮, 半衰期从 40min、50min 到几天^[76]。

不管双键迁移反应以哪种亲电方式进行, 在大多数反应中, 尽管有少量异常化合物产生, 大量生成的化合物还是热力学最稳定的烯烃。然而, 还存在另一种双键异构的方法, 此时双键可以向另一个方向迁移。这种方法是将烯烃转变为硼烷 (15-16), 而后硼烷发生重排 (18-11), 新生成的硼烷被氧化和水解转变为乙醇 (12-28), 最后乙醇脱水 (17-1):



由于迁移方向一般都指向链的末端, 因此端烯可通过非端烯制备得到, 这种迁移方式的方向与其它方法正好相反。如果将硼烷与一种比生成的烯烃分子量更大的烯烃一同加热, 重排得到的硼烷可直接转变成烯烃 (17-14)。光化学异构化反应也可导致生成热力学稳定性较低的异构体^[77]。

如果化合物链上有羟基, 那么它可失去一个质子, 生成相应的酮, 例如^[78]:



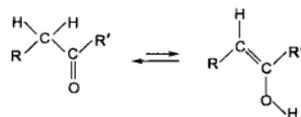
类似地, α -羟基叁键化合物可生成 α, β -不饱和酮^[79]。

与双键迁移或异构化相关的反应参见 15-1。

OS II, 140; III, 207; IV, 189, 192, 195, 234, 398, 683; VI, 68, 87, 815, 925; VII, 249; VIII, 146, 196, 251, 396, 553; X, 156, 165; 76, 178, 199; 81, 147.

12-3 酮-烯醇异构化

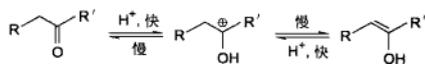
3/O-氢-去-氢化作用



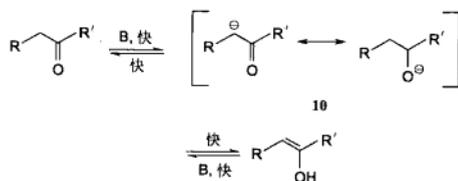
尽管一些酮可以通过异构反应制备, 但烯醇、酮或醛的互变过程一般不用于制备 (关于互变异构的讨论详见第 37 页)。尽管酮、醛和烯醇之间存在平衡, 而且醛和酮通常是通过它们的烯醇形式来反应的, 但是在通常情况下, 只有羰基形式可被检测出。

如果没有微量的酸或碱的存在, 正向或反向的反应都不可能发生^[80], 因此氢不能从碳直接转移到氧上, 反之亦然。该反应机理与 12-2 中提到的机理一样^[81]:

酸催化:



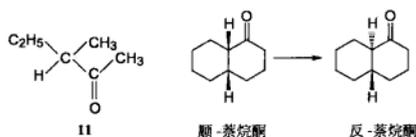
碱催化^[82]:



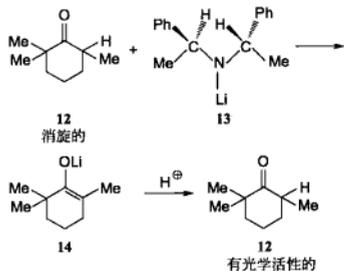
对于各种不同的催化剂, 一个方向的反机理正好是另一个方向的逆反应, 这正好符合微观可逆原理^[83]。正如反应机理所预测的, C-H 键在快速步发生断裂, RCD_2COR 类底物在碱^[84]和酸^[85]催化过程中均有氘同位素效应 (大约等于 5)。

尽管从醛或酮到相应烯醇异构体的转化一般不用于合成, 但该类反应依然拥有它们的制备功效。例如, 在每摩尔的酮中加入一摩尔的碱, 可合成并分离出烯醇盐离子 (10)^[86] (例如参见 10-105)^[87]。当烯醇醚或酯被水解时, 所生成的烯醇迅速异构化为醛或酮。此外, 所有的反应过程 (正向和反向反应) 常被运用于平衡的目的。对于一种具有光学活性的化合物, 该化合物的手性源自于羰基边上的不对称 α -碳, 如化合物 11, 如果将该化合物用酸或碱处理, 则会发生外消

旋^[88]。如果在分子结构中还存在另一个不对称中心,那么采取这种方式可将稳定性较差的差向异构体转化为更稳定的异构体,这种转化是很常用的。例如,顺-萘烷酮可与其反式异构体处于平衡状态。一个醛或酮类的某个位置也会以类似的方式发生同位素交换反应。关于添加剂如 $ZnCl_2$ 在不对称烯醇化反应中的作用已经被研究过^[89]。在酸催化的反应过程中,只有当羰基化合物完全被转化为烯醇而且再逆回来,那么交换或平衡反应便可发生;然而在碱催化的反应中,只要当第一步反应即转化为烯醇离子后,交换或平衡反应即可发生。这两种情况的差别通常只是理论上的。对于环状化合物,顺反异构化均可通过烯醇来完成^[90]。



以酮 12 为例,用手性碱 13 处理时,可将外消旋混合物转变为一种具有光学活性的混合物(光学产率为 46%)^[91]。这个过程之所以能发生,是因为化合物 13 与化合物 12 的一个对映体的反应速率要比与另一个对映体的快(动力学拆分的一个例子)。烯醇盐 14 必须保持与手性胺配位,这个胺使化合物 14 重新质子化,而不是一个外加的质子提供者。



当将样品通过一个氘代(或含¹⁸O)的气相色谱柱,烯醇的氢可被氘交换(或¹⁸O被¹⁶O交换)^[92]。

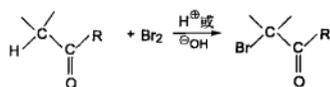
在《有机合成》(OS)中有许多酮-烯醇相互转化反应和烯醇离子被酸化为酮形式的反应,这里没有将这些反应一一列举出来。

12.3.1.2 卤原子亲电试剂

不活泼的碳氢化合物的卤代反应将在 14-1 中讨论。

12-4 醛和酮的卤代

卤代或卤代-去-氢化作用

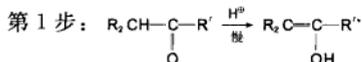


醛和酮可在 α -位被溴、氯或碘取代^[93],而该反应对于氟不是很有效^[94]。化合物 1-氟-4-羟基-1,4-重氮二环[2.2.2]辛烷双四氟硼酸盐,可应用于酮类分子的单氟代反应^[95],正如混合物 $KI-KIO_3-H_2SO_4$ 的作用^[96]。活性化合物,如 β -酮酸酯和 β -二酮,在与 N -氟代- N -烷基磺酰胺化合物^[97](如果使用具有旋光活性的 N -氟代- N -烷基磺酰胺,就可发生对映选择性的氟代反应^[98])或与 $F_2/N_2-HCOOH$ 作用^[99]或与乙酰次氟酸^[100]作用后可被氟化。后一种试剂也可将简单酮的烯醇锂氟化^[101]。甲硅烯醇在 $-78^\circ C$,以 $FCCl_3$ 为溶剂,与 $XeF_2^{[102]}$ 或与含 5% 氟气的氮气反应,也可被氟代^[103]。此外还有一些电化学氟化反应的报道^[104]。磺酰氯^[105]、 $NaClO_2/Mn(acac)_3^{[106]}$ 、 $Me_3SiCl-Me_2SO^{[107]}$ 、 $Me_3SiCl-MnO_2^{[108]}$ 、 $TiCl_4^{[109]}$ 和氯化铜^[110]可作为氯化试剂;NBC(参见 14-2)、 $t-BuBr-Me_2SO^{[111]}$ 、 $Me_3SiBr-Me_2SO^{[112]}$ 、四丁基三溴化铵^[113]、 $Br_2 \cdot$ 二氧六环负载于硅胶上微波辐射可作为溴化试剂,而碘化反应可通过与 $I_2-HgCl_2^{[114]}$ 或与 I_2 -硝酸铈(IV) 铵反应而发生^[115]。

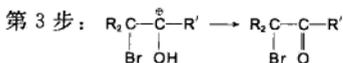
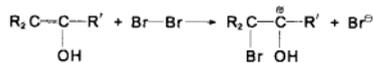
对于非对称酮,卤代反应最易发生在 CH 基团,其次是 CH_2 基团,最后是 CH_3 基团^[116],但是经常出现混合物。对于醛来说,有时醛基的氢也会被卤代(参见 14-3)。有时也可能得到二卤化物或多卤化物。当反应中加入碱性催化剂,酮的某个位点会在另一个位点被攻击前被完全卤化,而且直到这个碳上的氢被完全取代后,反应才停止(详见如下)。如果其中一个基团是甲基,那么将会发生卤仿反应(12-42)。当用酸做催化剂时,在一个卤原子进入后,反应便可容易地停止。只有使用过量的试剂,第二个卤原子才能被引入。在氯化反应中,第二个卤原子一般出现在与第一个卤原子相同的位点;而在溴化反应中,反应物通常为 α, α' -二溴化物^[118]。实际上,两种卤素首先形成的都是 α, α' -二卤化酮,但是对于溴化反应,该产物在反应条件下异构化为 α, α' -异构体^[117]。 α, α' -二氯化酮可通过甲基酮与过量 $CuCl_2$ 和 $LiCl$ 在 DMF 中反应^[619]或与 HCl 和 H_2O_2 的甲醇溶液反应^[620]形成。芳基甲基酮可被三溴化苯基三甲胺高产率地双溴化($ArCOCH_3 \rightarrow ArCOCHBr_2$)^[119]。

被卤化的化合物并不是醛或酮本身,而是它

们相应的烯醇或烯醇离子。使用催化剂的目的是产生少量的烯醇或烯醇离子。该类反应可以在没有酸或碱的情况下发生,但是实际上反应体系中通常有微量的酸或碱,这些微量的酸或碱足以催化使其形成烯醇或烯醇离子。酸催化的反应机理如下:

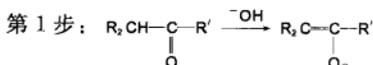


第 2 步:

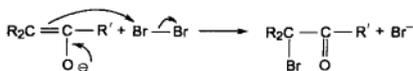


第 1 步反应,正如我们已讨论过的(12-3),实际上该步反应包括两个步骤。第 2 步反应,与第一步非常类似,需要在双键上进行亲电子加成(参见第 461 页)。有许多证据支持该反应机理:①反应速率对底物是一级的;②溴根本不出现在反应速率表达式中^[120],这与决速步是第 1 步的机理相一致^[121];③对于相同条件下发生的溴化、氯化 and 碘化反应来说,反应速率都是一样的^[122];④反应表现出同位素效应;⑤从第 2 步和第 3 步反应速率分别被测量出(以烯醇为反应起始物),发现反应速率很快^[123]。

对于用碱做催化剂的反应,其机理可能和上面提到的机理一样,因为碱也可以催化形成烯醇。但是这类反应也可能通过直接形成烯醇离子发生,而不需要生成烯醇:



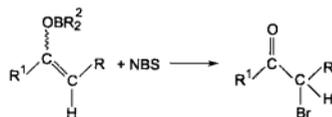
第 2 步:



这两种可能性很难被区分开。上面已提到过,在碱催化的反应中,如果底物在 C=O 基团的一侧含有可被两个或三个卤原子取代的氢,那么在第一个卤原子进入后,反应不可能停止,其原因是反应受到进入的卤原子场效应的影响,使得余下氢的酸性增大,即 CHX 基团的酸性比 CH₂ 基团的酸性强,因此新形成的卤代酮被转化为相应的烯醇离子(进而被卤代)的速度比原底物快。

对于非对称酮,可通过用 NBS 或 NCS 处理酮的适当烯醇硼烷而实现区域选择性卤代。生成目标卤代酮产物很高^[124]。通过另一个方法同样

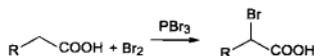
可获得同样的结果,即在低温下溴代相应的烯醇锂(对于烯醇离子的区域选择性形成过程详见第 271 页)^[125]。采用与之相似的反应过程,α-卤代醛可通过三甲基硅烯醇醚(R₂C=CHOSiMe₃)与 Br₂ 或 Cl₂^[126],与硫酰氯(SO₂Cl₂)^[127];或者与 I₂ 和乙酸银反应而高产率地得到^[128]。通过与 I₂ 和醋酸铊(I)^[129]或醋酸铜(II)反应^[130],烯醇可将 α,β-不饱和酮区域选择性地碘化。溴代或氯代苯基硒 α-卤原子-α,β-不饱和酮^[131];而利用 HOCl 进行两相处理,可将 α,β-不饱和酮转化为 α-卤原子-β,γ-不饱和酮^[132]。



OS I, 127; II, 87, 88, 244, 480; III, 188, 343, 538; IV, 110, 162, 590; V, 514; VI, 175, 193, 368, 401, 12, 520, 711, 991; VII, 271; VIII, 286; 另见 OS VI, 1033; VIII, 192。

12-5 羧酸和酰卤的卤代反应

卤化作用或卤-去-氢化卤代作用



以卤化磷作催化剂,羧酸的 α-氢可被溴或氯原子取代^[133]。该反应被称为 Hell-Volhard-Zelinskii 反应,它不适用于碘和氟。如果有两个 α-氢,可以是一个氢原子被取代,也可以是两个氢原子都被取代,但是反应很难停止在一个氢原子被置换的状态。反应实际上是羧酸和催化剂反应生成酰卤。酸自身是没有活性的,除非那些有相对较高烯醇含量的酸,例如丙二酸。对于每摩尔底物,只需要加入不到 1mol 的催化剂,因为在羧酸和酰卤之间存在交换反应(参见 10-77)。每个羧酸分子都在酰卤阶段被 α-卤代。催化剂上的卤原子不会进入到 α-位,例如,使用 Cl₂ 和 PBr₃ 可发生 α-氯化反应,而不使溴代。正如前面所叙述的,酰卤可在无催化剂的情况下发生卤化反应。酸酐以及许多容易烯醇化的化合物(例如,丙二酸酯和脂肪族硝基化合物)也可在无催化剂的条件下被卤代。该反应的机理通常被认为是通过在 12-4 中提到的烯醇来进行的^[134]。如果以氯磺酸(ClSO₂OH)为催化剂^[135],羧酸除了可被氯代和溴代外^[136]还可被 α-碘化^[135]。磺酸-三氟乙酸混合物中的 N-溴代琥珀酰亚胺可将简单的羧酸单溴代^[137]。

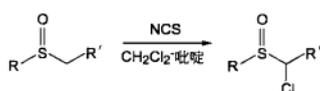
此外还有许多其它方法可将羧酸或它们的衍

生物卤化^[138]：通过使用 NBS 或 NCS 以及 HBr 或 HCl，可将酰卤溴代或氯代^[139]。后者是离子型而不是自由基型的卤代反应（详见 14-2）；通过与 HOAc 中的 I₂-醋酸铜（II）反应^[140]，可实现羧酸的直接碘代；酰氯可通过与 I₂ 和微量的 HI 反应而被碘代；羧酸酯也可以被卤代，主要是先用 *N*-异丙基环己基甲酰胺锂的 THF 溶液将其转化为烯醇离子，而后在 -78℃ 用 I₂^[141] 或 CCl₄^[142] 处理该溶液即可；羧酸、酯和酰胺在 -78℃ 与被 N₂ 稀释的 F₂ 反应，生成 α-氟化产物^[143]；采用碘和 *s*-三甲基吡啶（可力丁），可使酰胺发生 α-碘代反应^[144]。

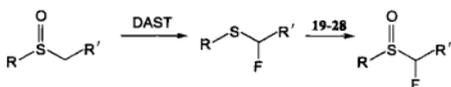
OS I, 115, 245; II, 74, 93; III, 347, 381, 495, 523, 623, 705, 848; IV, 254, 348, 398, 608, 616; V, 255; VI, 90, 190, 403; VII, 526; 另见 OS IV, 877; VI, 427.

12-6 亚砷和砷的卤代反应

卤代作用或卤-去-氢化作用



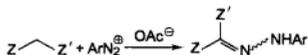
通过与 Cl₂^[146] 或 NCS^[147] 在吡啶存在下反应，可将亚砷的 α-位^[145] 氯化。这些方法均要求碱性反应条件。该反应也可在没有碱的情况下与 CH₂Cl₂ 中的 SO₂Cl₂^[148] 反应，或者与 TsNCl₂ 反应^[149]。采用 Br₂^[150] 或采用 NBS-Br₂^[151] 进行亚砷的溴代反应已有报道。用不同溶剂，如：SO₂Cl₂、CCl₄^[152]、NCS^[153] 和六氯乙烷^[154] 处理砷的共轭碱 RSO₂⁻CHR'，可使砷发生氯代反应。亚砷的 α-氟化反应也可以通过两步反应完成。通过与三氟化（二乙基氨基）硫（DAST）反应可得到 α-氟代硫醚，该反应通常产率很高。用 *m*-氯化过苯甲酸氧化该化合物可制得亚砷^[155]。



12.3.1.3 氮亲电试剂

12-7 脂肪重氮盐偶联反应

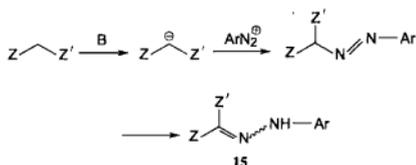
芳香亚肼-去-二氢-二取代反应



如果 C—H 键的酸性足够强，那么在碱性条件下它可与重氮盐发生偶联作用，最常用的碱是醋酸钠水溶液^[156]。该反应中所用的反应物通常是 Z—CH₂—Z' 形式的化合物，这里 Z 和 Z' 的

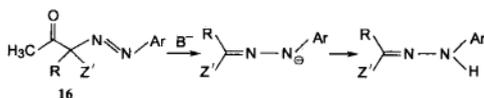
定义见第 268 页，例如，β-酮酸酯，β-酮酰胺，丙二酸酯。

反应机理可能是简单的 S_E1 型机理：

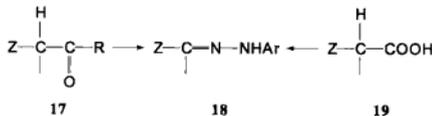


对于脂肪族偶氮化合物，如果与偶氮基团直接相连的碳原子上连有氢原子，那么该类化合物不稳定，容易发生异构化反应，生成异构体 15，即反应的最终产物。

当该反应的起始化合物是 Z—CHR—Z' 型结构的化合物时，那么生成的偶氮化合物就不含有异构化所需的氢。但是如果其中至少一个 Z 是酰基或羧基，那么该基团通常会从反应物上断裂：

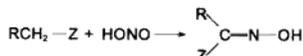


因此本例子中的产物同样是脞，而不再是偶氮化合物。实际上，化合物 16 这类结构很少能从反应中分离出来，尽管也有少量该类化合物被分离出^[157]。所示的断裂步骤是 12-41 的一个例子，如果断裂的是一个羧基，则参见 12-38。反应过程被称为 Happ-Klingemann 反应^[158]，此反应涉及到从酮 17 或羧酸 19 到脞 18 的转化。当反应底物中既含有一个酰基又含有一个羧基，离去基团的离去能力顺序为 MeCO > COOH > PhCO^[159]。如果化合物不含任何酰基或羧基，则脂肪族偶氮化合物则可稳定存在。

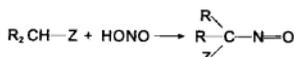


12-8 含活泼氢碳上的亚硝化反应

羟基氨基-去-二氢-二取代反应

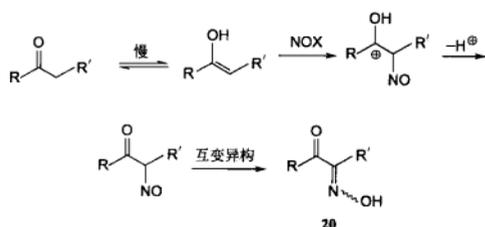


亚硝化反应或亚硝化-去-氢化反应



采用亚硝酸或烷基亚硝酸盐，可将与 Z 基团（在第 268 页有所定义）相邻的碳原子亚硝化^[160]。最初的反应产物是 C-亚硝基化合物，但

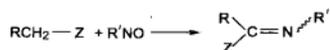
这些产物只有在没有异构所需的氢的情况下才能稳定存在。如果有异构氢的存在,那产物将是稳定性更高的脞。这种情况类似于偶氮化合物和脞(12-7)。反应机理与 12-7 相似^[161]: $R-H \rightarrow R + ^+N=O \rightarrow R-N=O$ 。进攻基团是 NO^+ 或是携带 NO^+ 的一个基团。如果反应底物是一种简单的酮,则反应通过烯醇机理(见 12-4 中的卤代反应):



该反应的证据是,在 X^- (Br^- 、 Cl^- 或 SCN^-) 存在时,反应对于酮和 H^+ 均为一级,但是对 HNO_2 和 X^- 均为零级^[162]。此外,亚硝化反应的速率与相应的酮的烯醇化速率一样。化合物 NOX 是通过反应 $HONO + X^- + H^+ \rightarrow HOX + H_2O$ 而形成的,在 $F_3CCOCH_2COCF_3$ 和丙二腈的反应中,亚硝化反应直接通过烯醇离子,而不是通过烯醇^[163]。

与 Japp-Klingemann 反应一样,当 Z 是一个酰基或一个羧基(以 R_2CH-Z 的结构形式)时,它可被断裂。由于脞和亚硝基化合物能被还原为伯胺,该反应通常被用来作为制备氨基酸的一个反应路线。正如 12-4 中所列举的例子,脞的甲硅基烯醇醚形式可用于替代酮本身^[164]。用叔丁基硫代硝酸盐处理脞,可高产率地获得 α -脞(基)酮(20)^[165]。

类似地用亚硝基化合物处理含活泼氢的化合物可合成亚胺:

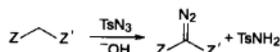


烷烃可通过光化学反应被亚硝基化,该反应需要 $NOCl$ 的参与,还需要紫外光的照射^[166]。对于活泼碳的亚硝化反应参见 14-12。

OS II, 202, 204, 223, 363; III, 191, 513; V, 32, 373; VI, 199, 840; 另见 OS V, 650。

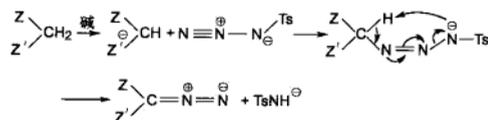
12-9 重氮化合物的直接形成

重氮-去-二氢-二取代反应

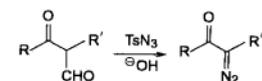


含有与两个 Z 基团(其定义详见第 268 页)键合的 CH_2 基团的化合物,当与甲基苯磺酰叠

氮化物在碱的存在下反应,可被转化为重氮化合物^[167]。采用相转移催化剂可提高该方法的简便性^[168]。 p -十二烷基苯磺酰叠氮化物^[169]、甲磺酰叠氮化物^[170]和 p -乙酰苯磺酰叠氮化物^[171]也可用于该类反应,该反应被称为重氮转移反应,该反应还可被运用于其它反应位点,例如,环戊二烯的 5 位^[172]。该反应的可能机理如下:



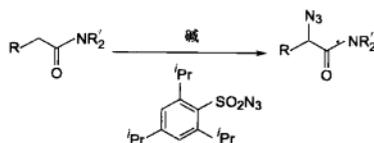
首先将酮转化为一个 α -甲酰基酮(10-118),而后用甲基苯磺酰叠氮化合物处理,可间接地将重氮基引入到单个羰基的邻位上,接着再将其与甲基苯磺酰基叠氮化物一起反应。与 12-7 和 12-8 的情况类似,在反应中甲酰基会断裂^[173]:



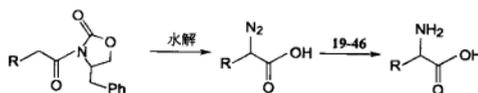
OS V, 179; VI, 389, 414。

12-10 将酰胺转化为 α -叠氮酰胺

叠氮化反应或叠氮-去-氢化反应

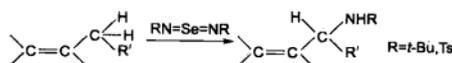


在反应 12-9 中, $Z-CH_2-Z'$ 与甲基苯磺酰叠氮化物反应可导致重氮基发生转移。当含单个 Z 基团的化合物发生该类反应时,叠氮化物的生成是一个竞争过程^[174]。影响倾向于形成叠氮化物而不是发生重氮基转移过程的因素有:以 K^+ 为烯醇盐的平衡离子而不是以 Na^+ 或 Li^+ , 采用 2,4,6-三异丙基苯磺酰叠氮化物而不是 TsN_3 。当将该反应应用到含一个手性 R' 的酰胺化合物时,反应具有高度立体选择性,而且产物可被转化为一个具有光学活性的氨基酸^[174]。

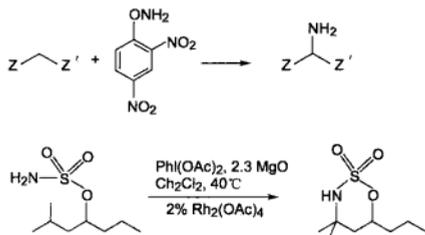


12-11 活化位点的直接胺化

烷基氨基-去-氢化反应等



通过与亚胺硒化合物 $R-N=Se=N-R$ 溶液反应^[176], 烯烃可在烯丙位被胺化^[175]。该反应与采用 SeO_2 氧化烯烃烯丙位的反应 (见 14-4) 类似, 当 R 基团为 *t*-Bu 和 Ts 时, 已实现了该反应。亚胺硒化合物 $TsN-S=N-Ts$ 可被用于该反应^[177], 此外还可采用 $PhNHOH-FeCl_2/FeCl_3$ ^[178]。在催化量 $Cu(OTf)_2$ 存在下, *t*-BuOOCNHTs 可将苯甲位胺化。在另一个反应中, 含有一个活泼氢的化合物被 *O*-(2,4-二硝基苯) 羟胺处理后, 可被转化为伯胺, 反应产率中等^[180]。

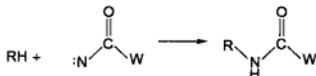


在一个间接的胺化反应过程中, 酰卤可被转化为氨基酸^[181]。酰卤与手性噁唑烷酮的反应导致手性胺的产生, 后者再与二烷基偶氮二羧酸酯 ($R^2O_2C-N=N-CO_2R^1$) 中的 $N=N$ 结构单元反应。经过水解和催化氢化后获得高立体选择性的氨基酸^[179]。

另见 10-53。

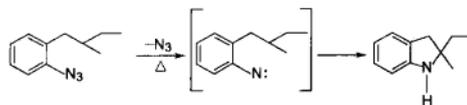
12-12 氮烯的插入反应

CH-[酰胺]-插入反应等



羰基氮烯 $NCOW$ ($W=R'$, Ar 或 OR') 是非常活泼的反应物种 (参见第 121 页), 它能插入到烷烃的 C-H 键; 当 W 基团是 R' 或 Ar 时, 反应生成酰胺; 当 W 基团是 OR' 时, 反应产物则为氨基甲酸酯^[182]。氮烯的合成已经在第 121 页有所探讨。烷烃 C-H 键的反应活性顺序如下: 叔 > 仲 > 伯^[183]。这说明一般发生插入反应的只是单线态, 而不是三线态氮烯^[184]。反应中手性碳的构型保持。该反应机理大致与卡宾插入反应的简单一步反应机理 (12-19) 类似。其它氮烯, 如氰氮烯 (NCN)^[186] 和芳基氮烯 (NAr)^[187], 也可插入 C-H 键, 但烷基氮烯一般先发生重排反应, 而后才与烷烃发生反应。插入反应一般不被运用于合成, 因为这些反应一般生成很多副产物, 当然也有例外^[188], 实例主要出现在环化反应中^[189]。例如, 加热 2-(2-甲基丁基) 苯基叠氮化物可生成 2-乙基-2-甲基吡

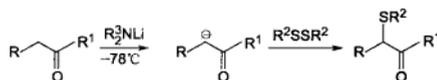
啉^[185], 它的产率约为 60%。



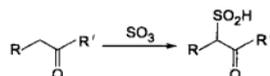
12.3.1.4 硫亲电试剂

12-13 酮和酯的亚磺酰化、磺化和硒化

烷硫基-去-氢化反应等

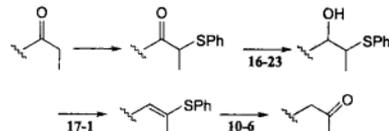


磺化或硫-去-氢化反应



酮、酯 (包括内酯)^[190] 和酰胺 (包括内酰胺)^[191] 在碱 (如 *N*-异丙基环己基锂) 的作用下可转化为烯醇负离子, 用二硫化物^[192] 处理该烯醇负离子, 可在其 α -位的亚磺酰化^[192]。上述反应中酮的反应情况, 涉及硫上的亲核取代反应。与之类似, α -苯硒酮、 $RCH(SePh)COR'$ 和 α -苯硒酯 $RCH(SePh)COOR'$ 的制备^[193], 可通过用 $PhSeBr$ ^[194]、 $PhSeSePh$ ^[195] 或苯硒酐 $PhSe(O)OSe(O)Ph$ 等^[196] 试剂处理相应的烯醇负离子而完成。另一种在酮的某一位置引入苯硒基团的方法是简单地在室温下将酮与 $PhSeCl$ (而不是 $PhSeBr$) 在乙酸乙酯溶液中进行化学反应^[197]。这个反应成功地用于醛类化合物, 但是对羧酸酯类化合物则都不适用。已有报道 *N*-苯硒基苯邻二甲酰亚胺可被用于将酮转化为 α - $PhSe$ 衍生物^[198]。还有另外一种不使用 $PhSeX$ 试剂的方法, 反应中将酮的烯醇化合物与金属硒反应生成 $R'COCHRSe^-$ 离子, 用 MeI 处理后者, 得到 α -甲基硒酮 $R'COCHRSeMe$ ^[199]。此方法同样适用于羧酸酯类化合物。

通过该反应生成的 α -硒代和 α -亚磺酰代羰基化合物可被转化为 α, β -不饱和羰基化合物 (17-11), 亚磺酰化反应也已经被作为^[200] 将羰基移位到相邻碳原子上的串联反应中的关键一步^[201]。



OS VI, 23, 109; 68, 8.

三氧化硫可使含 α -氢的醛、酮和羧酸发生磺化反应^[202]。该反应的机理被认为与 12-4 提到的部分机理一样。磺化作用还可发生在乙烯氢

位置。

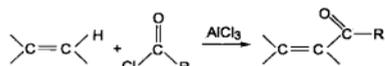
OS VI, 23, 109; VII, 550; 另见 OS IV, 846, 862.

12.3.1.5 碳亲电试剂

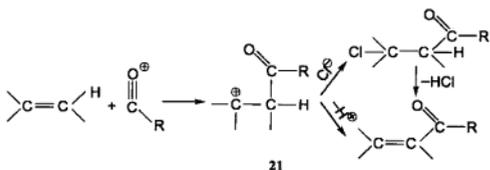
如果着眼于进攻分子, 那么这些反应都是亲核取代反应。

12-14 脂肪碳的酰化

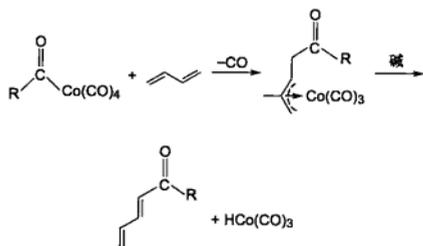
酰化作用或酰化-去-氢化反应



烯烃可在酰卤和 Lewis 酸催化剂的作用下被酰基化, 该反应可视为脂肪碳原子上的 Friedel-Crafts 反应^[203]。产物可通过两个途径生成。最初是酰基正离子 RCO⁺ (或游离的或被酰卤复合, 参见 11-14) 进攻烯烃的双键, 生成一个碳正离子:



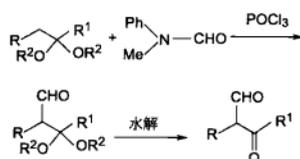
离子 **21** 可失去一个质子或与一个氯离子结合。如果离子 **21** 失去一个质子, 那么产物便是一个不饱和酮; 反应机理与第 10 章中提到的四面体机理类似, 只是所带电荷相反而已。如果离子 **21** 与氯离子结合, 反应产物则为 β 卤代酮, 该化合物能分离得到, 反应结果是形成对双键加成的产物 (见 15-45)。此外, β 卤代酮可在反应条件下失去一分子 HCl 形成不饱和酮, 该反应机理是加成-消去机理。对于不对称的烯烃来说, 进攻离子倾向于选择含氢原子数较多的位点, 这符合 Markovnikov 规则 (参见第 468 页)。酸酐和羧酸有时也被用于替代酰卤, 对于羧酸常需要质子酸, 如无水 HF、H₂SO₄ 或多聚磷酸作为催化剂。对于某些底物和催化剂, 可能会导致发生双键迁移, 例如, 当 1-甲基环己烯被乙酸酐和氯化锌酰化时, 反应的主要产物是 6-乙酰基-1-甲基环己烯^[204]。



通过与酰基或烷基四羰基钴反应, 共轭二烯

烃可被酰基化, 生成的 π -烯丙基羰基衍生物被碱催化断裂^[205]。这是一种很常见的反应。对于不对称二烯烃, 酰基基团一般最容易在顺式双键发生取代, 其次是在末端烯烃处取代, 最难发生的取代位置则是反式双键处。对于该反应, 最有效的碱是碱性强、有空间位阻的胺, 如二环己基乙胺。如果采用烷基四羰基钴, 反应产物则与上面提到的一致。通过与芳香族酰氯、一种碱以及钼催化剂进行反应, 可将乙烯醚酰基化: ROHC=CH₂ → ROHC=CHCOAr^[206]。

烯烃的甲酰化反应可通过与 *N*-二取代甲酰胺和 POCl₃ 反应而实现^[207]。这个反应是一种脂肪族的 Vilsmeier 反应 (参见 11-15)。由于 Vilsmeier 甲酰化反应也能发生在缩醛和缩酮的 α 位, 因此反应产物的水解将导致生成酮醛或二醛化合物^[208]:

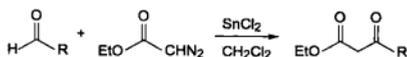


缩醛和缩酮的乙酰化作用可通过与乙酸酐和 BF₃ 醚溶液反应而实现^[209]。缩醛和缩酮反应的机理涉及对烯碳的进攻, 因为反应的中间体是烯醇醚^[209]。用 CO 和强碱处理, 可将酮的 α 位甲酰化^[210]。

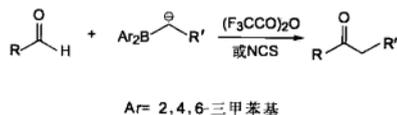
OS IV, 555, 560; VI, 744. 另见 OS VI, 28.

12-15 将醛转化为 β -羰基酯或酮

烷氧羰基烷基化或烷氧羰基烷基-去-氢化作用



用重氮基乙酸乙酯和催化量 Lewis 酸 (如 SnCl₂、BF₃ 或 GeCl₂^[211]) 处理醛, 可以中等或高产率地制备 β -羰基酯。该反应既适用于脂肪族醛, 也适用于芳香族醛, 但是对于前者而言反应更快, 二者反应速率的差别足够大, 使得该反应具有足够的反应选择性。在与之类似的反应过程中, 醛在 (F₃CCO)₂O 或 NCS 的存在下, 与某些被硼所稳定的碳负离子反应, 得到产物酮^[212]。



12-16 氰化作用

氰基-去-氯化作用



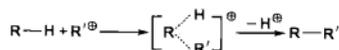
在一些反应中 C—H 键被 C—CN 键所取代。事实上在所有的情况下,被杂原子或官能团所取代的通常是 α 碳上的氢原子。下面就是几个例子。在 THF 中用二异丙基氨基锂 (LDA) 先制得烯醇盐,而后在 -78°C 下将该溶液加入到 *p*-TsCN 中,便可将氰基引入到酮分子羰基的 α 位上^[213]。该反应的产率中等或高,但却不适用于甲基酮。将 $\text{TMSCH}_2\text{N}(\text{Me})\text{C}=\text{Nt-Bu}$ 与仲丁基锂以及 $\text{R}_2\text{C}=\text{O}$ 反应,而后再与碘甲烷和 NaOMe 反应,最终合成出腈 $\text{R}_2\text{CH}-\text{CN}$ ^[214]。在另一个不同的反应中,硝基化合物与 CN^- 和 $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ 反应,其 α -位被氰基化^[215]。反应机理很可能是自由基离子机理。而在另外一个反应中,通过与苯基亚硒酸酐和 NaCN 或 Me_3SiCN 反应^[216],可使二级胺转化为 α -氰基胺。化合物 Me_3SiCN 还可用于苯甲基位氰化^[217]。

12-17 烷烃的烷基化

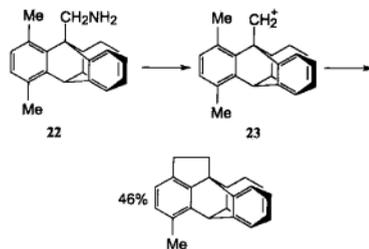
烷基化或烷基-去-氯化作用



通过与稳定的碳正离子溶液(参见第 104 页)反应^[218],可将烷烃烷基化,但是这个反应一般并不用于合成,反应通常得到混合物。举个典型的例子:用异丙基氟锑酸盐 ($\text{Me}_2\text{C}^-\text{SbF}_6^-$) 处理丙烷,得到的产物是 26% 的 2,3-二甲基丁烷,28% 的 2-甲基戊烷,14% 的 3-甲基戊烷和 32% 的正己烷,此处还有一些丁烷、戊烷(通过 12-45 中提到的机理形成),以及更高级的烷烃。之所以生成这么多产物,部分是因分子间的氢交换反应 ($\text{RH} + \text{R}^+ \rightleftharpoons \text{R}^+ + \text{R}'\text{H}$) 比烷基化反应要快很多,因此新的产物还会生成烷基化产物,在交换反应中还会生成碳正离子。此外,碳正离子还有重排作用(参见第 18 章),导致了新碳正离子的形成。在反应体系中所有碳氢化合物和碳正离子都会生成产物,这些化合物最终导致反应产物的多样化。根据它们的相对稳定性可以推测,二级烷基正离子比三级烷基正离子更容易烷基化烷烃(叔丁基正离子不能烷基化甲烷或乙烷)。稳定的一级烷基正离子,可以利用与 CH_3F 或 $\text{C}_2\text{H}_5\text{F}$ 和 SbF_5 形成的复合物而完成烷基化反应^[219]。烷基化作用的机理可阐述如下(该反应机理与 12-1 中提到的与超酸的氢交换反应机理类似):

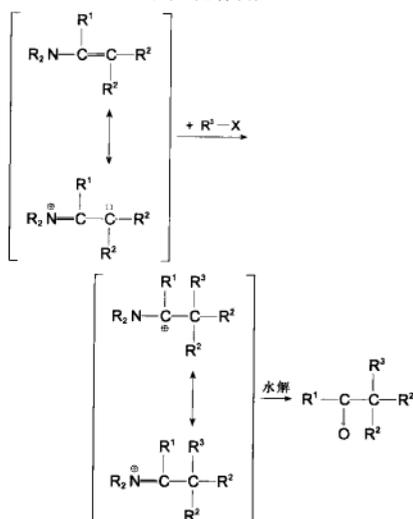


正是通过这些连续的反应,简单的烷烃如甲烷、乙烷,能在超酸溶液中生成叔丁基碳正离子(详见第 105 页)^[220]。



分子内插入反应有研究报道。如 triptycene 的重氮盐 22 产生的碳正离子 23 上带正电的碳原子与离得比较近的 CH_3 基团发生反应^[221]。

12-18 Stork 烯胺反应

 α -酰基化-去-氯化作用^[222]

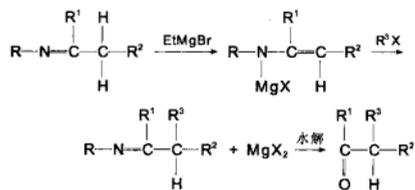
用卤代烷处理烯胺,将发生烷基化反应,这与 12-14 中提到的第一步反应相似。水解亚胺盐将生成酮。因为烯胺一般从酮转化而来(见 10-12),反应的净结果便是在酮的 α -位发生烷基化反应。该反应也被称为 Stork 烯胺反应^[223],它可以替代 10-105 中提到的酮烷基化反应。Stork 反应有一个优点,即通过该反应一般可使酮只发生专一的单烷基化反应,然而在 10-105 中提到的反应方法中,很难将酮的烷基化作用控制在只生成一个烷基那一步。烷基化反应通常发生在酮的含取代基比较少的那一侧。最常使用的胺有环状胺,如吡啶、吗啉和吡咯烷。

该反应很适用于活性很高的卤代烷,如烯丙型、苯甲型和炔丙型卤化物,以及 α -卤代醚和酯等,但是对一般的一级或二级卤化物则不太适

用。三级卤化物基本不发生此反应,对于该类卤化物来说,一般是亲核取代和消除反应为主。该类反应还可适用于活化的芳基卤化物(如:2,4-二硝基氯苯,参见第13章)、环氧化物^[224]以及活泼的烯烃(如丙烯腈)等。后者是Michael型反应(详见第464页)。

通过与酰卤^[225]或酸酐反应,同样可以实现酰化。将获得的亚胺盐水解可得到1,3-二酮。如果用氯甲酸乙酯(CICOOEt)处理烯胺^[226],可在分子中引入COOEt基团;用氯化氰(而不是溴化氰或碘化氰,这两种试剂将导致烯胺发生卤化作用)处理,可引入CN基团^[227];用甲酸乙酸酐^[228]或DMF和光气^[228]处理,可引入CHO基团;用腈鎓盐(RC≡N⁺R')处理,可引入C(R)=NR'基团^[229]。烯胺的酰化反应可以采取与烷基化反应一样的机理,但是如果酰卤分子中含有一个氢原子,而且如果反应体系中有一个三级胺(用于中和生成的HX),则还可能存在另外一种反应机理。在这种反应机理中,酰卤在三级胺的作用下脱卤化氢,生成一个烯酮(17-13),该烯酮分子与烯胺加成,生成环丁酮(15-61)。该化合物可在溶液中断裂,同样生成酰化亚胺盐。这种盐可通过更直接的反应过程合成,它可被分离出来(在烯胺是从醛制备而来的情况下),这种化合物还可以其它的方式发生断键过程^[230]。

一级和二级卤代烷一般在反应中效果不好,原因很可能是此时N-烷基化反应变为主反应,尤其是对于从醛衍生而来的烯胺。还有一个替代反应,可利用一级和二级卤代烷高产率地发生烷基化反应,即烯胺盐的烷基化反应。烯胺盐可通过将亚胺与乙基溴化镁在THF中反应而制得^[231]。

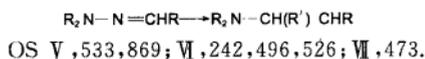


亚胺可通过16-12中的反应合成。烯胺盐方法还可被用于 α,β -不饱和酮的单 α -烷基化反应,反应产率很高^[232]。用醛和丁基丁基胺反应制得的烯胺可被简单的一级卤代烷烷基化,该反应的产率也很高^[233]。由于空间位阻的影响,在该反应条件下不发生N-烷基化。

当底物分子的氮原子含有一个手性R基团

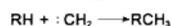
时,无论是采用Stork烯胺合成法还是烯胺盐方法,均可实现对映选择性合成^[234]。

虽然不属于严格意义上的烯胺合成方法,但还是可利用烯胺与溴乙酸甲酯在金属铜存在下反应,完成 α -烷基化反应的发生^[235]:

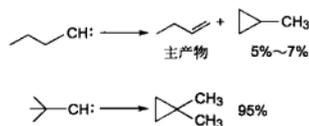


12-19 卡宾的插入反应

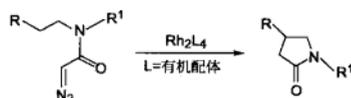
CH-亚甲基-插入反应



反应活性极高的亚甲基卡宾可插入到C—H键中^[236],C—H键可以源自脂肪族化合物或芳香族化合物^[237],但是芳香类化合物的反应有可能导致环扩张(参见15-62)。该反应因为没有选择性而不适用于合成制备(参见第119页)。金属卡宾的插入反应与其相反,金属卡宾的反应具有高度的选择性,在合成上很有用^[238]。烷基卡宾更容易发生重排反应,而不是插入反应(参见第119页)。但是当不能重排时,一般发生的是分子内^[239]而不是分子间插入反应^[240]。从液态CH₂N₂中光分解而得到的CH₂在反应中没有差别,与不用键的反应性相同,反应没有任何选择性(参见第119页)。CH₂还可用其它反应制备,用其它方法制备的卡宾的反应活性较低,它们发生插入反应的活性顺序如下:三级>二级>一级^[241]。卡宾还可在超声的条件下生成^[242]。虽然目前已有许多反应实例被报道,但通常来说一卤代卡宾较不容易发生插入反应^[243]。插入反应已经被有效地运用于合成中^[244]。此外,卡宾还可从很多其它的方法中获得,这些方法已在第5章中讨论(详见第118页)。对于氮烯发生的类似的插入反应见12-12。



金属卡宾的插入反应已经有大量实例,这些反应通常需要催化剂^[245]。金属卡宾对C—H键的插入反应具有高度选择性^[246],分子内插入反应运用面很广泛,而且适用于各种官能团^[247]。以下便是一个典型例子^[248]:

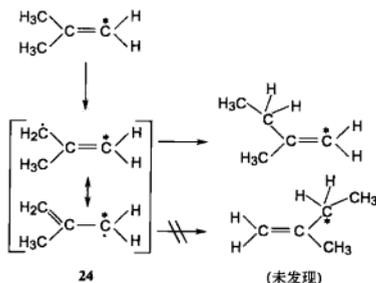


目前插入反应的机理^[249]并不太清楚,但似乎至少有以下两种可能的反应途径:

(1) 简单的一步反应 该反应涉及一个三中心环状过渡态:

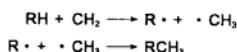


该机理最有力的证据是: 在异丁烯-1-¹⁴C 和卡宾的反应中, 产物 2-甲基-1-丁烯只在 1 位上有同位素标记^[250]。这排除了自由基或其它中间体如碳正离子或碳负离子。如果 **24** (或一个相应的离子) 是反应中间体, 共振效应将确保有一些卡宾进攻 1 位:

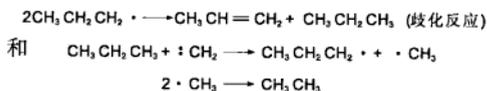


该机理的其它证据便是构型的保持, 这符合本反应机制, 而且在很多反应实例中均发生该现象^[251]。在 CH_2 与烯丙醇发生的反应中, 捕获到叶立德中间体^[252]。

(2) 自由基机理 在该机理中卡宾直接从底物夺取一个氢, 从而产生一对自由基;



支持这一说法的证据是, 在丙烷和 CH_2 (由重氮甲烷或乙烯酮光解制得) 反应中, 生成的产物是丙烯和乙烷 (除丁烷和异丁烷之外)^[253], 这两种产物可分别通过以下过程产生:



该反应机理在适当条件下可以发生, 并被同位素标记^[254]和其它方法^[255]所证实。然而, 歧化或二聚产物的生成并不总是意味着发生自由基反应。在一些反应体系中, 这些产物可以以其它方式生成^[256]。我们都知道, 在一个卡宾和一个分子反应得到的产物有着过剩的能量 (参见第 119 页)。因此对于底物和卡宾来说, 可能通过机理 (1) (直接插入反应), 而过剩的能量可使生成的化合物裂解成自由基。当发生这种机理时, 自由基将在实际插入反应之后形成。

人们已经讨论过环丙基卡宾的反应机理^[257]。有人认为单线态卡宾插入反应时采用一步直接插入机理, 而三线态卡宾 (作为游离自由基, 更倾

向于吸收氢原子) 反应则是通过自由基过程来完成^[258]。CIDNP 信号^[259] (参见第 115 页) 正是这种说法的有力证据, 它出现在由甲苯和三线态 CH_2 反应而得的产物乙苯中, 但是同样的反应, 只是采用了单线态 CH_2 ^[260], 则不能从中发现 DIDNP 信号。类卡宾 (如 R_2CMCl 类化合物, 参见 12-37) 可通过不同的机理插入到 C—H 键中, 该反应机理与途径 (2) 相似, 不同的是该机理涉及的是吸收一个氢负离子而不是一个氢原子^[261]。

在醛转化为甲基酮的反应中: $\text{RCHO} + \text{CH}_2\text{N}_2 \longrightarrow \text{RCOCH}_3$, 我们所讨论的过程从表面上看很相近, 但是反应中并没有自由的卡宾中间体。关于这个反应机理在第 18 章 (18-9) 讨论。

OS VII, 200.

12.3.1.6 金属亲电试剂

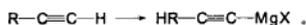
12-20 利用有机金属化合物的金属化作用

金属化作用或金属-去-氢化作用



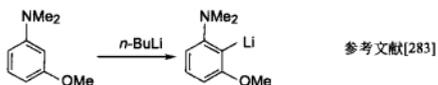
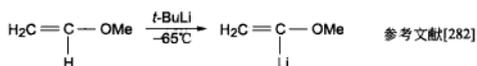
许多有机化合物都能被有机金属化合物金属化^[262]。由于该反应涉及一个质子的转移, 反应平衡点位于弱酸的一侧^[263]。例如, 苄与丁基锂反应, 生成的产物是丁烷和 9-苄化锂。由于芳香族化合物一般比脂肪族化合物的酸性强, 所以反应中 R 一般都是芳基。对于该反应, 最常见的试剂是丁基锂^[264]。一般来说, 只有活泼的芳香环可与丁基锂反应。苯本身反应活性不高, 但是苯可在 *t*-BuOK^[265] 存在下或与不同二胺^[266] 配位后被丁基锂金属化。当反应体系中的碳负离子可被共振稳定 (烯丙基、苯甲基或炔丙基^[267] 等), 或者当负电荷在 sp 碳原子上 (在叁键上) 时, 脂肪族 RH 也可以有效地发生此类反应。对于烯丙基底物的金属化反应来说有一些很好的试剂, 如三甲基硅甲基钾 ($\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{K}$)^[268]、有机锂化合物与大体积醇盐 (LICKOR 超碱) 的复合物等^[269]。前一种试剂也适用于苯甲基位的反应。同时使用 BuLi、*t*-BuOK 和四甲基乙烯基二胺可将乙烯转化为乙炔钾^[270]。在某些反应中, 可合成借二碱性金属或 1,1,1-三碱金属化合物^[271]。例如与过量丁基锂反应, 可将苯乙腈转化为 1,1-二锂苯乙腈 (PhCLi_2CN)^[272], 还可将丙炔转化为四锂丙炔 ($\text{Li}_3\text{CC}\equiv\text{CLi}$)^[273]。还可利用这个反应来研究各种非常弱的弱酸的相对酸性, 比较过程中可让两个含 R—H 键的化合物竞争同一个 $\text{R}'\text{M}$, 以此来判断哪个质子酸性更强^[274]。

一般来说,只有含活性金属(例如锂、钠和钾等)的有机金属化合物才能发生这些反应,但格氏试剂可以从一个酸性足够强的C—H键上夺取质子,如:

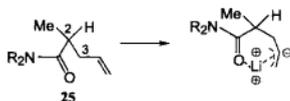


这个反应是合成炔基格氏试剂的最佳反应^[275]。

当含有芳环或双键的分子中有杂原子,如N、O、S^[276],或卤原子^[277]等,锂化反应通常具有很高的立体选择性^[278]。锂一般与离杂原子最近的sp²杂化碳原子键合,原因很可能是进攻物种与杂原子配位^[279]。这些与苯甲醚类化合物的反应通常都称为直接金属化作用^[280]。对于芳香环来说,反应一般进攻的是邻位^[281]。以下是两个典型的例子:



在第二个例子中,锂进入到2位,这样便能与两个取代基都相邻^[284]。这种反应立体选择性对于合成来说有着重要的价值。对于 γ,δ -不饱和二取代胺(25),锂不会进入到最邻近的位置,由于与氧配位导致了反应的区域选择性控制了反应^[285]。位点2比位点3的酸性强(表8.1),但是在C-3上的负电荷处于一个很容易被Li⁺所稳定的位置。邻位锂化作用可通过与(R₂N)₂Mg类型的碱反应而实现^[286]。

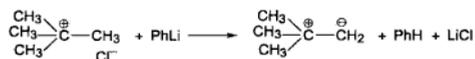


该反应的机理涉及到R⁻(或一个极性R⁻)对氢原子的亲核进攻^[287]。有证据表明,R上取代基的共振作用会导致反应有些许差异。当R是芳基时,OMe和CF₃均导向邻位,而异丙基则导向间位或/和对位(大多数情况下是间位)^[288]。这些结果均是纯的场效应的推测,此时没有共振效应的影响。因为如果共振效应起作用,那么意味着反应进攻将发生在氢原子上,而不是R上。决速步牵涉到H的其它证据是大量的同位素效应数据^[289]。R⁻本身对反应速率也有所影响。在三苯甲烷与R⁻Li的反应中,反应速率从高到低顺序如下:R⁻=烯丙基>丁基>苯基>乙烯基>甲基,该顺序会随R⁻Li的浓度不同而有所改变,因为浓度不同R⁻Li聚集的程度

也不一样^[290]。

就反应试剂而言,该反应是12-23的一个特例。

一个与之相关的反应是从季铵转化为氮叶立德的过程(详见17-7):



磷盐也有类似的反应(详见16-47)。

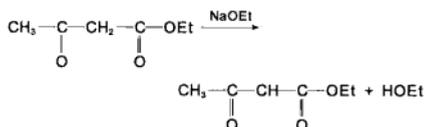
OS II, 198; III, 413, 757; IV, 792; V, 751; VI, 436, 478, 737, 979; VII, 172, 334, 456, 524; VIII, 19, 391, 396, 606.

12-21 利用金属和强碱的金属化作用

金属化作用或金属-去-氢化作用



有机化合物上的适当酸性位点可被活性金属和强碱金属化^[291],这个反应已经被应用于研究非常弱的弱酸的酸性(参见第109页),将末端炔转化为炔基负离子也是该反应的一个重要应用^[292]。在合成中,该反应最重要的用途是将醛、酮^[293]和羧酸酯,以及类似的化合物转化为它们的烯醇形式^[294],例如,在亲核取代反应中的应用(10-104, 10-105和13-12),以及在多重键加成上的应用(15-21和16-52)。已有研究表明采用氨基锂化合物发生的锂化反应也具有区域选择性(见12-20)^[295]。烯醇锂在溶液中以聚集体的形式存在^[296]。对于非常弱的酸,最常用的适用于合成的就是锂的胺化物,尤其是LDA,其结构式是(*i*-Pr)₂NLi^[297]。这个去质子的反应机理^[298]以及去质子化的速率^[299]已被研究讨论过。



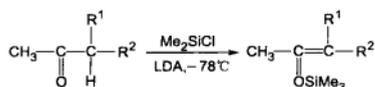
芳香族化合物^[300]的金属化作用可通过与汞盐反应而实现,最常用的是利用Hg(OAc)₂^[301]获得ArHgOAc。这是一种普通的芳香亲电取代反应,它是通过苯鎓离子机理(参见第322页)^[302]。通过在三氟乙酸^[304]中与三氟乙酸铊(III)^[303]反应,芳香族化合物可转化为芳基铊二(三氟乙酸)盐,ArTi(OOCCF₃)₂。这些芳基铊化合物可被转化为苯酚、芳香碘化物、 α -氟化物(12-28)、芳香族氟化物(12-31)、芳香族硝基化合物^[305]或芳基酯(12-30)。铊化反应的机理很复杂,因为反应中既有亲电机理,又有电子迁移机理^[306]。

OS I, 70, 161, 490; IV, 473; VI, 468, 542, 611, 683, 709; VII, 229, 339.

未列出从酮或酯到烯醇盐的反应。

12-22 从烯醇盐到烯醇硅醚的转化

3/O-三甲基硅烷基-去-氢化作用



烯醇硅醚^[307], 作为具有多种合成用途 (例如 10-105, 12-4, 15-21, 15-62, 16-40) 的重要试剂, 可以通过用碱处理酮 (将其转化为烯醇式) 继而加入三烷基氯硅烷来制备。常用的还有一些其它硅烷化试剂^[308]。强碱 (如 LDA) 和弱碱 (如 Et₃N) 都可以用于该过程。在一些情况下, 碱和硅烷化试剂可以同时使用^[309]。其它方式制备的烯醇盐 (例如第 264 页中 118 所示) 同样可以用于该反应^[310]。在使用碱 KH 的 1,2-二甲氧基乙烷溶液的情况下, 该反应也可用于醛^[311]。一个将酮和醛转变为烯醇硅醚的特别温和的方法是使用 Me₃SiBr 和碱二(三甲基硅基)胺 (Me₃Si)₂NH^[312]。环酮在非环状酮存在下, 可被 Me₃SiBr、四苯基溴化铯和氮丙啶转化为烯醇硅醚^[313]。

不对称酮可在取代基较多的一侧被硅醚化 (热力学控制) 或在取代基较少的一侧被硅醚化 (动力学控制)。在醚溶剂和低温下用 LiNR₂ 制备的烯醇化物通常是后者, 与硅烷化试剂反应得到动力学控制的产物。在高温下质子溶剂中与烷氧基负离子碱反应得到的烯醇负离子是热力学控制的产物, 该烯醇盐可被硅烷化试剂捕获。在 DMF 中与 Me₃SiCl/KI 的反应同样得到热力学控制的烯醇硅醚^[314]。

OS VI, 327, 445; VII, 282, 312, 424, 512; VIII, 1, 286, 460; IX, 573; 另见 OS VII, 66, 266; 关于酮转化为乙烯基三氟甲磺酸盐^[315] 亦可参见 OS VIII, 97, 126。

12.3.2 金属作为离去基

12.3.2.1 氢作为亲电试剂

12-23 金属被氢置换

氢-去金属化或去金属化



有机金属化合物, 包括烯醇化物, 与酸发生反应时, 金属原子可被氢原子替换^[316], 其中 R 可以是芳基 (参见 11-44)。这个反应通常用于将汞或氟引入敏感的位置。对于格氏试剂来说, 通常水已经是足够强的酸, 但也可用更强的酸。一个重要的还原卤代烷的方法就是: $\text{RX} \rightarrow \text{RMgX} \rightarrow \text{RH}$ 。

其它可以被水水解的有机金属化合物是在电

动势顺序表中位置靠上的一些金属所形成的金属有机化合物, 如钠、钾、锂、铯等。锂的烯醇化物^[317]和环丙基锂化合物^[318]可以被对映选择性地质子化。当金属不那么活泼时, 则需要较强的酸。例如, R₂Zn 型化合物与水发生爆炸性反应, R₂Cd 的反应比较慢, 而 R₂Hg 则完全不反应, 但是后者可以被浓盐酸分解。然而, 这个总的规律还有很多例外, 其中一些现象难以解释。例如, BR₃ 化合物与水完全不反应, GaR₃ 在室温下只断裂一个 R 基团, 但 AlR₃ 与水剧烈反应。不过, BR₃ 可以被羧酸转化为 RH^[319]。对于不太活泼的金属, 往往能从多价金属中只断裂一个 R 基。例如,



不太活泼的有机金属和类金属化合物, 如硅^[320]、锑、铋等, 完全不与水反应。有机汞化合物 (RHgX 或 R₂Hg) 可以被 H₂、NaBH₄ 或其它还原剂还原为 RH^[321]。利用 NaBH₄ 的还原反应为自由机理^[322]。烷基-硅键可以被 H₂SO₄ 切断, 例如^[323],



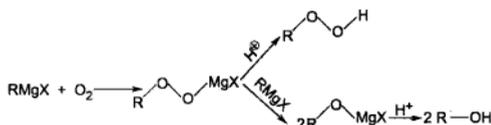
当 HA 上的氢与碳相连时, 这个反应与 12-20 相同。

在《有机合成》中有许多烯醇钠盐或烯醇钾盐水解的反应, 此处我们不一一列举, 相关反应可在《有机合成》中查到。格氏试剂水解生成烷烃的反应可查阅 OS II, 478; 乙烯基锡化合物的还原反应可查阅 OS VIII, 381; 炔基硅烷的还原反应查阅 OS VIII, 281。

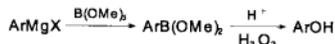
12.3.2.2 氧亲电试剂

12-24 有机金属试剂与氧的反应^[324]

氢过氧-去-金属化; 氢氧-去-金属化



氧与格氏试剂反应生成氢过氧化物或醇。该反应可用于将卤代烷转变为醇并且无副反应。芳基格氏试剂反应的产率较低且只得到酚, 而不是氢过氧化物。正是因为有发生这个反应的可能性, 当格氏试剂欲用作其它目的时反应体系必须除去氧。芳基格氏试剂转变为酚的一个更好方法是使用硼酸三甲酯, 然后在乙酸中用 H₂O₂ 氧化 (见 12-28)^[325]。



多数其它有机金属化合物也会与氧反应。用氧处理芳基锂试剂可将其转变为酚^[326]。三烷基硼烷和烷基二氯硼烷(RBCl₂)用氧处理进而水解可以方便地转变为氢过氧化物^[327]。羧酸二锂化物(见 10-106)与氧反应而后水解得到 α -羟基羧酸^[328]。有证据表明格氏试剂与氧的反应为自由基机理^[329]。

1,1-二金属化物, [R₂C(SnMe₃)ZnBr], 在 Me₃SiCl 存在的情况下可被 -10~0°C 的干燥空气氧化为醛或酮, (R₂C=O)^[330]。

在一个相关的间接方法中, 双(三氟乙酸基)芳基铈(以 12-21 的方法制备)用四乙酸基铅、三苯膦和稀 NaOH 依次处理可以转变为酚^[331]。三氟乙酸二芳基铈也可以发生同样的反应^[332]。

OS V, 918; 另见 OS VIII, 315.

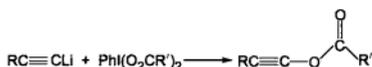
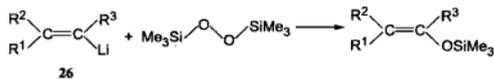
12-25 有机金属试剂与过氧化物的反应

叔丁氧基-去-金属化



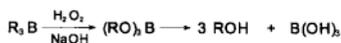
一种制备叔丁醚的便利方法是用叔丁酰基过氧化物处理格氏试剂^[333]。该反应对烷基和芳基格氏试剂都适用。对于由环丙基卤化物制备的格氏试剂来说, 这个反应可使环丙基卤化物转变为环丙醇的叔丁醚^[334], 进而可以容易地水解为环丙醇。通过反应 10-1, 无法将环丙基卤化物直接转变为环丙醇, 因为环丙基卤化物一般很难保证只发生亲核取代反应而不开环。

烯基锂试剂 26 与二(三甲硅基)过氧化物反应可以高产率地得到构型保持的烯醇硅醚^[335]。由于从烯基卤制备 26 的过程(12-37)同样保持构型, 因此总的反应结果是一个立体专一性的从烯基卤到烯醇硅醚的转化。在一个相关反应中, 炔基酯可以由炔基锂和碘代苯(III)二羧酸酯反应制备^[336]。



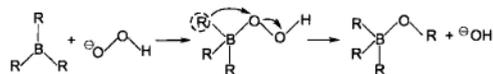
OS V, 642, 924.

12-26 三烷基硼烷氧化为硼酸酯



用碱性 H₂O₂ 处理可将三烷基硼烷氧化为硼酸酯^[337]。这个反应不影响双键或叁键、醛、酮、

卤化物或腈, R 基团也不发生重排。这个反应是将烯转变为醇的硼氢化法(15-16)中的一个步骤。反应机理涉及从硼到氧的重排^[337]:



该机理为: 最初过氧化氢负离子进攻亲电的硼原子, 形成盐复合物, 而后烷基从 B 原子重排迁移至 O 原子^[618], 如上所示, 形成 B—O—R 结构。

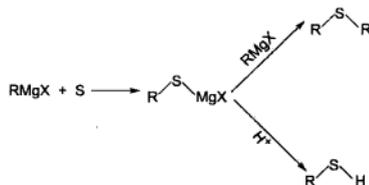
另外两个 R 基团也会同样发生迁移。在迁移时 R 基团的构型保持。硼烷也可高产率地被氧^[338]、过硼酸钠(NaBO₃)^[339]和氧化三甲胺氧化为硼酸酯, 这些试剂可以是无水的^[340], 或者是二水合物形式^[341]。与氧的反应实质上是自由基型反应^[342]。

OS V, 918; VI, 719, 852, 919.

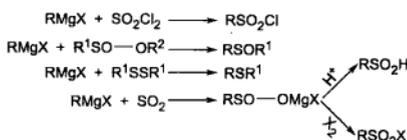
12.3.2.3 硫亲电试剂

12-27 格氏试剂转变为硫化化合物

硫-去金属-聚集-取代



巯基-去金属化



硫醇和硫化物有时可通过用硫处理格氏试剂来制备^[343]。硒和碲也有类似的反应。格氏试剂及其它有机金属化合物^[344]与硫酰氯反应得到磺酰氯^[345], 与亚磺酸酯反应得到(立体特异的)亚砷^[346], 与二硫化物反应得到硫化物^[347], 与 SO₂ 反应得到亚磺酸盐^[348], 后者可以被水解为亚磺酸或者用卤素处理得到磺酰卤^[349]。

OS III, 771; IV 667; VI, 533, 979.

12.3.2.4 卤素亲电试剂

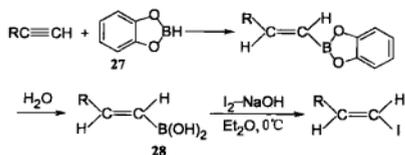
12-28 卤素去金属化



格氏试剂与卤素反应得到卤代烷。这个反应可用于从相应的氯代烷和溴代烷制备碘代烷。该反应不可用于制备氯代烷, 因为试剂 RMgBr 和 RMgI 与 Cl₂ 反应主要分别产生 RBr 和 RI^[350]。

大多数有机金属化合物, 不论是烷基取代的还是芳基取代的, 也和卤素反应生成烷基或者芳基卤^[351]。这个反应可用于将乙炔负离子转化为 1-卤炔^[351]。由于乙炔负离子易于从炔制备 (12-21), 这就提供了一个完成 $\text{RC}\equiv\text{CH} \rightarrow \text{RC}\equiv\text{CX}$ 转化的方法^[352]。在 NaOMe 的甲醇溶液中, 三烷基硼烷快速与 I_2 ^[353] 或 Br_2 ^[354] 反应, 或者与 FeCl_3 或其它试剂^[355] 反应, 分别生成碘代烷、溴代烷或者氯代烷。结合硼氢化反应 (15-16), 这就是一个在双键上以反马氏方式加成 HBr、HI 或 HCl 的间接方法 (参见 15-1)。三烷基硼烷也可以用烯丙基碘和空气处理转化为碘代烷, 反应为自由基过程^[356]。

由端炔与邻苯二氧硼烷 (27)^[357] (15-16) 硼氢化反应继而水解制备的反-1-烯基硼酸 (28), 在 0°C, NaOH 乙醚溶液中, 与碘反应生成反式乙烯基碘^[358]。与 ICl 反应同样得到乙烯基碘^[359]。这是一个实现 HI 反马氏加成到末端叁键的间接方法。这个反应不能用于由非端炔制备的烯基硼酸。然而, 无论是由非端炔还是端炔制备的烯基硼酸与溴反应 (必须使用 2mol Br_2) 继用碱处理, 都可以得到相应的乙烯基溴, 但是在这种情况下会发生构型改变, 因此产物是顺乙烯基溴^[360]。烯基硼酸用温和的氧化剂及 NaBr 或 NaI 处理后, 也分别得到乙烯基溴或乙烯基碘^[361]。用 Cl_2 处理 28 (由端炔制备) 得到构型改变的乙烯基氯^[362]。乙烯基卤还可以由乙烯基硅烷^[363] 或乙烯基铜试剂制备。后者与碘反应将得到碘化物^[364], 在 -45°C 与 NCS 或者 NBS 反应得到氯化物或溴化物^[365]。用 *N*-碘代琥珀酰亚胺处理 $\text{PhB}(\text{OH})_2$ 将得到碘苯^[366]。



芳基碘^[367] 和芳基氟可以从双(三氟乙酸)芳基铈制备 (见 12-21)。间接实现了 $\text{ArH} \rightarrow \text{ArI}$ 和 $\text{ArH} \rightarrow \text{ArF}$ 的转变。双(三氟乙酸)与 KI 反应高产率生成 ArI ^[368]。三乙酸芳基铅, $[\text{ArPb}(\text{OAc})_3]$, 被三氟化硼-乙醚处理后可以转化为芳基氟^[369]。

关于酯的烯醇锂化合物与 I_2 或 CX_4 的反应, 参见 12-25。

不可能用一种机理把有机金属化合物到卤代烷的所有转变都概括进来^[370]。在许多情况下,

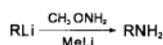
反应发生构型转变 (参见第 762 页), 表明是 $\text{S}_{\text{E}}2$ (背面) 机理; 然而在其它一些情况下则表现出构型保持^[371], 说明是 $\text{S}_{\text{E}}2$ (正面) 或者 $\text{S}_{\text{E}}\text{i}$ 机理。还有另外一些情况, 完全失去构型以及其它证据已经证明自由基机理的存在^[372]。

OS I, 125, 325, 326; III, 774, 813; V, 921; VI, 709; VII, 290; VIII, 586; IX, 573; 另见 OS II, 150。

12.3.2.5 氮亲电试剂

12-29 有机金属化合物转变为胺

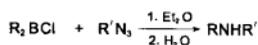
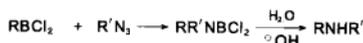
氨基-去金属化



有几个方法可以将烷基或芳基锂化合物转变为伯胺^[373]。最重要的两个方法是与羟胺衍生物或特定叠氮化物反应^[374]。在第一个方法中, RLi 在 -78°C 下的乙醚中用甲氧胺和 MeLi 处理得到 RNH_2 ^[375], 格氏试剂的反应产率较低。然而, 芳基卤化镁与烯丙基叠氮 ($\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{N}_3$) 反应, 而后水解可以得到相应的苯胺衍生物^[376]。使用 *N*-取代甲氧胺 ($\text{CH}_3\text{ONHR}'$) 可将该反应扩展到制备仲胺^[377]。有证据^[378]表明反应机理包括了 R 直接置换中间体 $\text{CH}_2\text{ONR}'^- (\text{CH}_3\text{ONR}'^- \text{Li}^+ + \text{RLi} \rightarrow \text{CH}_3\text{OLi} + \text{RNR}'^- \text{Li}^+)$ 。最有用的叠氮化物是甲苯磺酰基叠氮 (TsN_3)^[379]。反应中最初的产物通常是 RN_3 , RN_3 很容易被还原成胺 (19-46)。对于一些叠氮化物, 如叠氮甲基苯基硫化物 (PhSCH_2N_3), 在 N_3 上连接的基团是不太好的离去基团, 因此初产物是三氮烯 (在这种情况下由 ArMgX 得到 $\text{ArNHN}=\text{NCH}_2\text{SPh}$), 三氮烯可被水解为胺^[380]。



有机硼烷与氨水和 NaOCl 的混合物反应生成伯胺^[381]。反应中似乎真正的反应物是氯化胺 NH_2Cl ^[382], 二甲醚中的羟胺-O-磺酸^[383] 以及三甲基硅基叠氮^[384] 也会发生这个反应。由于硼烷可以由烯炔的硼氢化制备 (15-16), 这是在双键上反马氏加成 NH_3 的一个间接方法。仲胺可以用烷基或芳基叠氮化物处理烷基或芳基二氯硼烷或二烷基氯硼烷而制备^[385]。

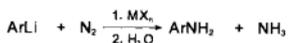


使用光学活性的 $\text{R}^* \text{BCl}_2$ (R^* 是具有手性的取代基), 可以制备基本上 100% 光学纯的仲

胺^[385]。三乙酸芳基铅 $[\text{ArPb}(\text{OAc})_3]$ 与伯芳胺 $(\text{Ar}'\text{NH}_2)$ 和 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 反应后,可生成仲胺 ArNHAr' ^[387]。

采用二烷基铜锂试剂可以将仲胺转变为叔胺: $\text{R}_2\text{CuLi} + \text{NHR} \rightarrow \text{RNR}_2$ ^[388]。这个反应也用于将伯胺转化为仲胺,但是产率相对较低一些^[387]。然而,伯芳胺可以在 $\text{Ph}_3\text{Bi}(\text{OAc})_2$ ^[389]和铜粉催化剂作用下转变为二芳基胺^[390]。

氮气分子(N_2)在钛、钼、铬、钒(例如 TiCl_4)这样的过渡金属化合物存在下,与芳基锂化合物反应,水解后得到伯芳胺^[391]。

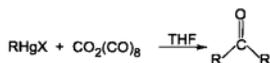


OS VI, 943.

12.3.2.6 碳亲电试剂

12-30 有机金属化合物转变为酮、醛、羧酸酯或酰胺

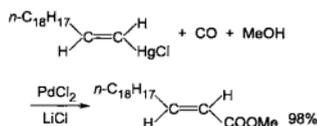
酰基-去金属化等



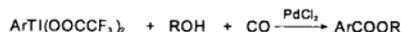
卤化有机汞^[392]通过在 THF 中与八羰基二钴的反应^[394],或者在 DMF 或其它特定溶剂中与羰基镍反应^[395],可以高产率制备对称酮^[392]。其中 R 基团可以是芳基或烷基。然而,当 R 是烷基时, $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ 的反应中可能会发生重排,而 $\text{Ni}(\text{CO})_4$ 的反应似乎可避免这种重排^[395]。用 CO 和铈催化剂处理烯基卤代汞可高产率制备二烯基酮^[396]。在 $\text{Ar}'\text{I}$ 存在下用羰基镍处理芳基卤代汞,可以获得非对称二芳基酮^[395]。一个更加通用的合成非对称酮的方法是用卤代烷 $\text{R}'\text{X}$ ($\text{R}' = \text{芳基、烯基、苄基}$)、CO 及 Pd 复合催化剂处理四烷基锡(R_4Sn)^[397]。使用格氏试剂、 $\text{Fe}(\text{CO})_5$ 及卤代烷也可以发生同样的反应^[398]。在 AlCl_3 存在下,芳基三甲基硅烷 ArSiMe_3 与酰氯反应可制备芳基酮^[399]。

格氏试剂与甲酸反应可高产率得到醛。反应需要 2mol 的 RMgX :第一摩尔 RMgX 将 HCOOH 转化为 HCOO^- ,后者与第二摩尔 RMgX 反应生成 RCHO ^[400]。芳基锂试剂或格氏试剂与五羰基铁反应生成醛 ArCHO ^[401],而烷基锂试剂与 CO 反应生成对称酮^[402]。CO 与芳基锂试剂的反应可能是由电子转移产生的^[403]。一个有趣的变化是将 CO_2 与一种有机锂化合物反应,然后再用另一种不同的有机锂试剂处理将得到非对称酮^[404]。在 -0°C 下二氯甲基甲基醚和 TiCl_4 与烯基硅烷反应可以制备 α, β -不饱和

醛^[405]。用 CO、 PdCl_2 和 NaOAc 的 MeOH 溶液处理硼酸酯(27)可以制备 α, β -不饱和酯^[406]。 α, β -不饱和酯的合成还可以用 CO 在 1atm 和 Pd 催化剂存在下,以乙醇为溶剂,处理烯基氯化汞来实现,例如^[407]:

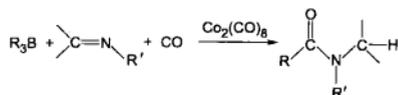


双(三氟乙酸)芳基铈(参见 12-21)可以在 CO、醇和 PdCl_2 催化剂作用下引入羰基生成酯^[408]:



有机汞化合物可以发生类似的反应^[409]。烷基和芳基格氏试剂可以被 $\text{Fe}(\text{CO})_5$ 而不是 CO 转化为羧酸酯^[410]。

用 CO 和一个亚胺在催化量的羰基钴存在下处理三烷基或三芳基硼烷可以制备酰胺^[411]:



在另一个 $\text{RM} \rightarrow \text{RCONR}'$ 的转变中,用甲酰胺(HCONR'_2)处理格氏试剂和有机锂试剂得到中间产物 $\text{RCH}(\text{OM})\text{NR}'_2$,该中间产物不经分离,直接与 PhCHO 或 Ph_2CO 反应即可得到产物 RCONR'_2 ^[412]。

一个硅基钯试剂已经被用于在 CO 和丁醇存在下将碘苯转化为丁基苯的反应中^[413]。芳基碘与 $\text{PhB}(\text{OH})_2$ 在 CO 和钯催化剂存在下可制备二芳基酮^[414]。

亦可参见反应 10-112、15-27 和 18-23 ~ 18-24。

OS VIII, 97.

12-31 腈-去金属化



双(三氟乙酸)芳基铈(参见 12-21)可以用氰化铜(I)在乙腈中处理转变为芳香腈^[415]。另一个反应中使用过量 KCN 水溶液,而后在过量 KCN 存在下,光解生成的络离子 $\text{ArTi}(\text{CN})_5$ 进行反应^[332]。也可以选择乙酸芳基铈与 $\text{Cu}(\text{CN})_2$ 或 CuCN 反应生成芳香腈^[416]。这个反应的产率是不同的,其范围从 0 到 90% 或 100%。

烯基铜试剂与 ClCN 反应生成烯基腈,而与 BrCN 和 ICN 的反应却生成烯基卤^[417]。烯基腈也可以由烯基锂化合物和苯基氰酸盐 PhOCN 反应制

备^[418]；采用 NaCN 和四乙酸铅处理三烷基氨基硼酸酯^[419]；烯基溴在镍络合物和金属锌存在下与 KCN 反应生成烯基腈^[420]；烯基三氟甲磺酸在钨催化剂存在与 LiCN 反应，生成烯基腈^[421]。

更多 RM → RC 型的亲电取代反应，参见 10-93~10-117，即第 10 章亲核取代反应中的讨论。亦参见 16-67。

OS K, 548.

12.3.2.7 金属亲电试剂

12-32 金属置换金属

金属-去金属化



很多金属有机化合物可以通过这个反应很好地制备得到，反应涉及一种金属对金属有机化合物中金属的置换。只有当金属 M' 在电力顺序中位于 M 上面时，化合物 RM' 才能被成功制备，否则就需一些可使平衡移动的方法。也就是说，RM 通常是一个不活泼的化合物，而 M' 是一个比 M 活泼的金属。最常见的情况是，RM 是 R₂Hg，这是因为烷基汞^[393]容易制备，而且汞又位于电力顺序的下方^[422]。烷基 Li、Na、K、Be、Mg、Al、Ga、Zn、Cd、Te、Sn 等化合物都已经通过该方法制备。这个方法与 12-36 相比的一个重要优点是它在制备有机金属化合物时不需要任何卤化物。这个反应可被用来分离固体钠和烷基钾^[423]。如果两种金属在电力表中靠得太近，则可能无法移动反应平衡。例如，不能采用这种方法从烷基汞化合物制备烷基铷化合物。

OS V, 1116.

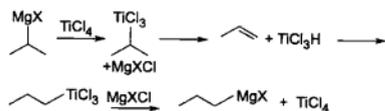
12-33 用金属卤化物进行金属置换

金属-去金属化



与 12-32 相反，只有当电动序 M' 在 M 下面时，一个有机金属化合物和一个金属卤化物之间的反应才能成功^[424]。因此将这两个反应综合在一起考虑，就构成了制备各种有机金属化合物的强有力方法。在这个反应中，最通常的底物是格氏试剂和有机锂化合物^[425]。

格氏试剂^[426]中的 MgX 在少量 TiCl₄ 存在下可以迁移到烷基链的末端位置^[427]。推测的机理为金属交换 (12-33)，消除-加成和金属交换：



加成的步骤与 15-16 或 15-17 类似，并且遵

循马氏规则，因此带正电荷的钛加到末端碳上。

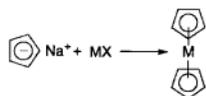
在其它情况下，烷基化 Be、Zn^[428]、Cd、Hg、Al、Sn、Pb、Co、Pt 和 Au 可用适当的卤化物与格氏试剂反应得到^[429]。这个反应已经被用于制备几乎所有的烷基非过渡金属甚至一些烷基过渡金属。烷基金属和烷基非金属，包括 Si、B^[430]、Ge、P、As、Sb 和 Bi，也可以用这种方法制备^[431]。除了烷基碱金属和格氏试剂，RM 和 M'X 之间的反应是用来制备有机金属化合物的最常用的方法^[432]。

二烷基铜锂试剂可以由 2mol RLi 和 1mol CuX 低温下在醚中混合后制备得到^[433]：



另一个方法是将烷基铜化合物溶解到一个烷基锂溶液中。高序铜和非盐铜试剂一样也可以被制备^[434]。

茂金属化合物 (参见第 26 页) 通常用这种方法制备：



Sc、Ti、V、Cr、Mn、Fe、Co 和 Ni 的茂金属化合物也可以用这种方法制备^[435]。

金属硝酸盐有时被用来替代卤化物。

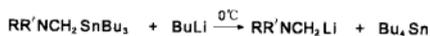
OS I, 231, 550; III, 601; IV, 258, 473, 881; V, 211, 496, 727, 918, 1001; VI, 776, 875, 1033; VII, 236, 290, 524; VIII, 23, 57, 268, 474, 586, 606, 609. 另见 OS IV, 476.

12-34 用有机金属化合物进行金属置换

金属-去金属化

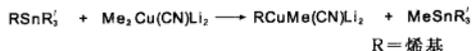


这种类型的金属交换反应不如 12-32 和 12-33 常用。这是一个平衡反应，只有平衡位于所需要的方向时才是有用的。通常目标是制备采用其它方法不容易制备的锂化合物^[436]，例如，烯基或烯丙基锂通常可由有机锡化合物制备得到。相应的实例是由苯基锂和四乙基锡制备乙烯锂，以及由相应的有机锡化合物制备 α-二烷基氨基有机锂化合物^[437]。

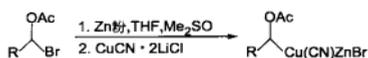


这个反应也用于从相应的汞化物制备 1,3-二锂丙烷^[438]和 1,1-二锂亚甲基环己烷^[439]。一般来说，平衡点位于较强电正性的金属与更稳定的烷基或芳基碳负离子 (参见第 109 页) 结合所形成的化合物一侧。反应结果构型保持^[440]，可能是一个 S_Ei 机理^[441]。

“高序”铜酸盐 (见第 10 章中参考文献 [1277]) 已经采用该反应由烯基锡化合物制得^[442]:



这些化合物不必分离, 直接原位用于共轭加成反应 (15-24)。另一个制备这些试剂 (但是以 Zn 替代 Li) 的方法是从 α -乙酰基卤化物制得^[443]:



OS V, 452; VII, 815; VIII, 97.

12.3.3 卤原子作为离去基团

12.3.3.1 氢作为亲电试剂

12-35 卤代烷的还原

尽管这个反应可以通过亲电取代机理进行, 但是它被放在第 10 章讨论 (10-79)。

12.3.3.2 金属亲电试剂

12-36 金属-去卤化



卤代烷与特定的金属直接反应生成金属有机化合物^[444]。最常用的金属是镁, 当然这是至今最常用的制备格氏试剂的方法^[445]。卤化物的反应性顺序是 $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$ 。这个反应可以被用于卤代烷: 一级、二级、三级卤代烷和芳基卤, 但是芳基氯需要使用 THF 或其它沸点较高的溶剂代替通常用的乙醚, 或者用特殊的雾沫夹带法制备^[446]。芳基碘和芳基溴可以用通常的方法处理。烯丙基格氏试剂也可以用通常的方法制备 (或者在 THF 中)^[447], 然而在过量卤化物存在的情况下, 有可能得到 Wurtz 偶联反应产物 (见 10-93)^[448]。像芳基氯一样, 烯基卤也需要较高沸点的溶剂 (参见 OS IV, 258)。一个很适用于苯基和烯丙基卤的方法是使用蒽基镁 (由 Mg 和蒽在 THF 中制备)^[449] 代替通常用的镁^[450], 但同样也可以使用活化的镁屑^[451]。炔基格氏试剂通常根本不用这个方法制备。这些格氏试剂的制备可使用反应 12-20。

如果二卤化物^[452]的两个卤原子不相同而且至少间隔三个碳原子^[452], 那么也可以被转变为格氏试剂。如果两个卤原子相同, 则可能得到二镁化合物, 例如, $\text{BrMg}(\text{CH}_2)_4\text{MgBr}$ ^[453]。1,2-二卤化物会发生消去反应 (17-22)^[454] 而不是生成格氏试剂。这个反应很少能够成功用于 1,1-二卤化物, 尽管偕二取代的化合物如 $\text{CH}_2(\text{MgBr})_2$ 可以从这些底物成功制备^[455]。 α -卤代格氏试剂

和 α -卤代锂试剂可以用 12-37 中给出的方法制备^[456]。氟代烷基镁可以由氟代烷和 Mg 在合适的催化剂 (如 I_2 或 EtBr) 存在下, 在 THF 中回流几天来制备^[457]。

卤代烷中其它官能团的存在通常影响格氏试剂的制备。含有活泼氢 (定义为任何会与格氏试剂反应的氢) 的基团, 如 OH、 NH_2 和 COOH, 只有当它们被转化为盐的形式 (分别是 O^- 、 NH^+ 、 COO^-) 才可以保留在分子中。可与格氏试剂反应的基团, 如 $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{C}\equiv\text{N}$ 、 NO_2 、COOR 等, 完全抑制格氏试剂的形成。总的来说, 唯一可以在卤代烷分子中存在而一点都不干扰格氏试剂的基团只有双键和叁键 (除了末端叁键) 以及 OR 和 NR_2 基团。然而, β -卤代醚用镁处理时通常发生 β -消去反应 (参见 17-24); 而从 α -卤代醚^[458] 制备的格氏试剂只能低温下在 THF 或二甲氧基甲烷中制备, 例如^[459]:



因为这些试剂在室温乙醚溶液中迅速发生消除反应 (12-37)。

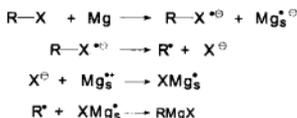
由于格氏试剂可与水 (12-23) 和氧 (12-24) 反应, 所以通常最好在无水氮气保护下制备它们。格氏试剂一般既不能分离又不能储存, 格氏试剂溶液直接用于所需的合成。格氏试剂也可以在苯或者甲苯中制备, 如果加入一个叔胺使之与 RMgX 络合^[460], 可以减少乙醚溶剂的使用量。对于特定的伯卤代烷甚至可以在无有机碱的烃溶剂中制备烷基镁化合物^[461]。也可能得到粉末形态的格氏试剂, 只要将它们与螯合剂 $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_3$ [三(3,6-二氧庚基)胺] 络合^[462]。

除了生成格氏试剂, 这个反应另一个最重要的应用是将烷基和芳基卤化物转变为有机锂化合物^[463], 该反应也用于其它很多金属 (如: Na、Be、Zn、Hg、As、Sb 和 Sn)。对于钠来说, Wurtz 反应 (10-93) 是一个很重要的副反应。在有些情况下, 当卤化物和金属之间的反应太慢时, 该金属与钾或者钠的合金可以被用来替代单纯的金属。最重要的一个例子是从溴乙烷和 Pb-Na 合金制备四乙基铅。

采用金属的粉末^[464]或蒸气^[465]形态进行反应通常可以提高反应的效率。这种技术已经使得一些用常规方法不能制备的有机金属化合物被制备出。在活化形态下进行反应的金属有 Mg ^[466]、 Ca ^[467]、 Zn ^[468]、Al、Sn、Cd^[469]、Ni、Fe、Ti、

Cu^[470]、Pd 和 Pt^[471]。

格氏试剂形成的机理涉及自由基^[472]，有许多来自 CIDNP (参见第 115 页)^[473] 和立体化学、反应速率及产物的研究证据证明了这一点^[474]。进一步的证据是已经捕获了自由基^[475]，研究在镁单晶表面的 MeBr 内在反应性的实验表明格氏试剂的形成不是一个一步插入机理^[476]。人们提出了如下 SET 机理^[473]：



R-X⁻ 和 Mg⁺ 是自由基离子^[477]。下标“s”表示该反应物种与镁表面结合。已经知道这是一个表面反应^[476]。有人推测一些 R[·] 自由基从镁的表面扩散到溶液中而后返回到表面与 XMg[·] 反应。对于这个推测，既有支持的证据^[479]，又有反对的证据^[480]。另一个推测是第 4 步并不是上式所显示的那样，而是 R[·] 被 Mg⁺ 还原为 R⁻，而后 R⁻ 与 MgX⁺ 结合生成 RMgX^[481]。

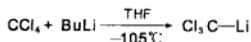
在《有机合成》中有太多的格氏试剂制备方法可供我们列在这里。制备其它有机金属化合物的反应可以在 OS I, 228; II, 184, 517, 607; III, 413, 757; VI, 240; VII, 346; VIII, 505 中找到。非溶剂化的丁基溴化镁的制备在 OS V, 1141 中描述。高反应性(粉末状态)镁的制备在 OS VI, 845 中给出。

12-37 金属有机化合物中的金属置换卤原子

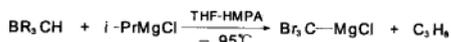
金属-去卤素化



卤化物和有机金属化合物的交换反应几乎全部局限在当 M 是锂并且 X 是溴或碘的情况下^[482]，镁有时也会发生这个反应^[483]。R' 基团通常是(但不是总是)烷基而且常常是丁基；R 通常是芳基^[484]。烯基卤代烷一般反应性不够高，而烯丙基和苄基卤通常发生 Wurtz 偶联反应。当然，与卤原子结合的 R 是 RH 中酸性较弱的那一个。烯基卤在反应中构型保持^[485]。这个反应可以被用来制备 α-卤代有机锂和 α-卤代有机镁化合物^[486]，例如^[487]：



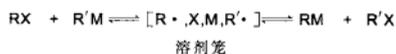
这类化合物也可以由氢-金属交换反应来制备，例如^[488]：



这是 12-20 的一个例子。然而，这些 α-卤代有机金属化合物只有在低温下(约 -100°C)并且只有在 THF 或者 THF 与其它溶剂(如 HMPA)

的混合溶剂中才能稳定存在(这也包括构型的稳定^[489])。在通常的温度下它们失去 MX(α-消除)生成卡宾(后者进一步发生反应)或者发生类卡宾反应。α-氯-α-镁碲 [ArSO₂CH(Cl)MgBr]，是一个例外，它在室温甚至回流下仍然稳定^[490]。一个卤原子和一个过渡金属原子在同一个碳上的化合物可以比那些只有锂的化合物更稳定^[491]。

有证据表明烷基锂化合物与烷基或芳基碘的反应^[492]机理为自由基型^[493]。



在众多证据中有如下事实，偶合和歧化产物来自于 R[·] 和 R'[·]，这已被 CIDNP 观察到^[494]。然而，在 PhI 和 PhLi 之间的降级交换中，已经发现盐络合物 Ph₂I⁻Li⁺ 是一个中间体^[495]，但是也有其它证据表明这个反应并不是所有情况下都是自由基反应^[496]。

在一种完全不同的过程中，卤代烷可以与有机金属盐离子反应而转变成特定的有机金属化合物，例如，



大多数的证据一致认为这是一个包含电子转移的自由基机理，而在一些条件下一个 S_N2 机理可能会与之竞争^[497]。

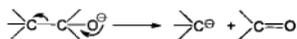
OS VI, 82; VII, 271, 326, 495; VIII, 430. 另见 OS VII, 512; VIII, 479.

12.3.4 碳离去基团

在这些反应(12-38~12-46)中，发生了碳-碳键断裂。我们将保留电子对的反应物视为底物；这样这个反应就被认为是亲电取代反应。除了一个反应(12-40)外，所有反应的进入基团都是氢。A 和 B 类中的反应有时被称为负离子分裂^[498]，尽管它们并不总是以游离碳负离子的机理(S_E1)发生的。如果它们以碳负离子机理进行时，提高碳负离子的稳定性有利于反应进行。

12.3.4.1 碳碳键断裂的同时形成羰基

这些反应以如下方式进行



离去基团被稳定是因为缺电子状况被氧的一对电子所缓和。对离去基团来说，这个反应是形成一个 C=O 键的消去反应。醇醛缩合反应(16-38)的逆反应和氰醇的分裂(16-51)都属于这一类，但是这些反应都在第 17 章它们更重要的逆反应的章节中讨论。其它形成 C=O 键的消去反应在第 17 章中讨论(17-34)。

12-38 脂肪酸的脱羧



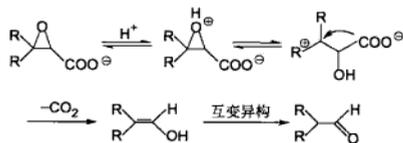
很多羧酸可以被成功地脱羧, 无论是以游离酸的形式还是以盐的形式, 但普通的脂肪酸却不容易脱羧^[499]。一个例外是乙酸, 乙酸可以以乙酸盐的形式与碱一起加热, 得到高产率的甲烷。

表 12.2 较容易脱羧的一些脂肪酸^①

酸的类型	脱羧产物
丙二酸	
α -氰基酸	
α -硝基酸	
α -芳基酸	
α, α, α -三卤代酸	
β -羧基酸	
β, γ -不饱和酸	

① 其它反应见教材中的描述。

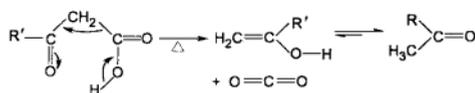
可以成功脱羧的脂肪酸通常在 α 位或 β 位有特定的官能团或有双键或叁键。其中一些结构列于表 12.2。芳香酸的脱羧参见 11-38。 α -氰基酸脱羧得到腈或羧酸, 因为氰基在反应过程中可能水解也可能不水解。除了表 12.2 中列出的化合物, α, β -烯酸及 α, β -炔酸也能发生脱羧反应。 α, β -不饱和酸也能与铜和喹啉以 11-38 中讨论过的相似方式脱羧。环氧丙酸脱羧得到醛。人们已提出下面的机理^[500]:



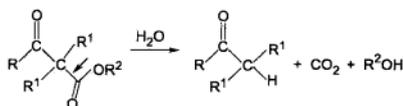
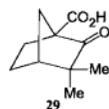
直接产物是一个烯醇, 而后互变异构为醛^[501]。这通常是 Darzens 反应 (16-45) 的最后一步。

脱羧反应可以视为碳负离子加成到二氧化碳反应 (16-33) 的逆过程, 但是反应中并不一定存在游离的碳负离子^[502]。羧酸盐离子脱羧时, 其机理不是 $\text{S}_{\text{E}}1$ 就是 $\text{S}_{\text{E}}2$ 。对于 $\text{S}_{\text{E}}1$ 机理, 存在可稳定碳负离子的吸电子基当然有利于反应的进行^[503]。加入合适的冠醚可以有效地驱除金属离

子, 加速羧酸盐离子的脱羧化^[504]。没有金属离子的反应也已经在气相中成功进行^[505]。但是有些酸可以直接脱羧, 并且在大多数情况下, 反应经过一个六中心环状机理:



这里也有一个可互变异构到产物的烯醇。该机理可以以 β 酮酸为例来说明^[506], 但是似乎丙二酸、 α -氰酸、 α -硝基酸和 β, γ -不饱和酸^[507] 也有类似的行为, 因为它们也可以画出类似的六元环过渡态。一些 α, β -不饱和酸也以这个机理脱羧, 在它们真正脱羧以前先异构成 β, γ -异构体^[508]。证据是 29 以及类似的二环 β 酮酸不会脱羧^[509]。在这些化合物中, 由于位阻原因不能形成六元环过渡态; 如果可以形成的话, 烯醇中间体的形成会违反 Bredt 的规则^[510]。一些不能形成六元环过渡态的羧酸仍然可以脱羧, 这些反应大概是 $\text{S}_{\text{E}}1$ 或 $\text{S}_{\text{E}}2$ 机理^[511]。支持环状机理的进一步证据是当溶剂从非极性变成极性 (甚至是苯到水^[512]) 时, 反应速率变化非常小, 并且不受酸催化的影响^[513]。当在 β, γ -不饱和酸分子中引入一个 β -甲氧基, 它的脱羧反应速率会提高 $10^5 \sim 10^6$ 倍, 这说明环状过渡态具有偶极性^[514]。



β 酮酸^[515]很容易脱羧, 但是这类酸通常由 β 酮酸酯制备, 并且酯本身在水解过程中不需要分离出酸即可很容易地发生脱羧^[516]。这个 β 酮酸酯的脱羧包括了取代的亚甲基在羧基一侧断裂 (箭头所指), 该反应可在酸性、中性或弱碱性条件下进行, 反应生成酮。在强碱性条件下, 断裂发生在 CR_2 基团的另一侧 (12-41)。 β 酮酸酯在 150°C 下与酸酐 B_2O_3 反应, 不经过游离酸状态即可脱羧酯基^[517]。酯的烷基部分 (R') 被转变为烯基; 如果烷基部分没有 β -氢, 则会转变为醚 $\text{R}'\text{OR}'$ 。另一个 β 酮酸酯、丙二酸酯和 α -氰酸酯脱羧酯基的方法是将底物在含有 NaCl 、 Na_3PO_4 或其它一些简单盐的湿 DMSO 中加热^[518]。在这个方法中, 游离酸也可能不是中间体, 但是此处底物的烷基部分被转变为相应的醇。不含有活化

基团的普通羧酸, 可以先被转化为 *N*-羧基吡啶-2-硫酮的酯, 而后与 Bu_3SnH 反应以完成脱羧^[519]。该反应似乎是一个自由基过程。采用催化量的 2-环己烯酮处理 α -氨基酸可将其脱羧^[520]。特定的脱羧反应也可以通过光化学过程完成^[521]。亦可参见 14-39 中提到的酰卤的脱羧。在一些情况下, 脱羧可以得到有机金属化合物: $\text{RCOOM} \rightarrow \text{RM} + \text{CO}_2$ ^[522]。

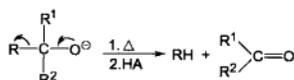
在《有机合成》中所列举的一些脱羧反应, 在反应过程中伴随着酯或腈的水解, 其它的是单纯的脱羧。

伴随酯或腈的水解: OS I, 290, 451, 523; II, 200, 391; III, 281, 286, 313, 326, 510, 513, 591; IV, 55, 93, 176, 441, 664, 708, 790, 804; V, 76, 288, 572, 687, 989; VI, 615, 781, 873, 932; VII, 50, 210, 319; VIII, 263。

单纯的脱羧: OS I, 351, 401, 440, 473, 475; II, 21, 61, 93, 229, 302, 333, 368, 416, 474, 512, 523; III, 213, 425, 495, 705, 733, 783; IV, 234, 254, 278, 337, 555, 560, 597, 630, 731, 857; V, 251, 585; VI, 271, 965; VII, 249, 359; VIII, 235, 444, 536; 75, 195。另见 OS IV, 633。

12-39 醇盐的裂解

氢-去(α -烷氧基)-取代



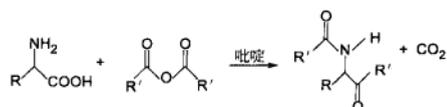
叔醇盐可以以一个基本上是碳负离子与酮加成反应 (16-27) 的逆反应方式断裂^[523]。当 R 基团是简单的无支链烷基 (如三乙基甲醇盐) 时不易发生该反应。含支链的醇盐, 如二异丙基新戊基甲醇盐或者三叔丁基甲醇盐, 可以很容易地发生此类断裂反应^[524]。烯丙基^[525]、苄基^[526]和芳基也可以断裂。例如, 三苯基甲醇盐断裂生成苯和二苯甲酮。在气相中的研究表明断裂是一个简单反应, 在一步反应中生成碳负离子和酮^[527]。然而, 对于溶液中的某些底物, 产物中可以发现大量的 R-R 二聚体, 提示是一个自由基过程^[528]。位阻较大的醇 (不是醇盐) 也可以断裂失去一个 R 基团, 该反应也是通过一个自由基过程^[529]。

这个反应已经被广泛用于机理研究 (参见第 363 页)。

OS VI, 268。

12-40 羧基被酰基的置换

酰基-去羧基化

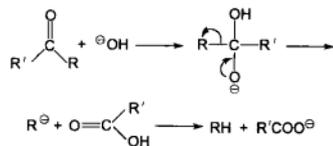


当 α -氨基酸在吡啶存在下与酸酐反应时, 羧基可被酰基置换并且 NH_2 被酰基化, 这就是 Dakin-West 反应^[330]。反应机理中有噁唑酮的形成^[331]。这个反应有时甚至发生在没有氨基的羧酸上。很多 *N*-取代氨基酸 [$\text{RCH}(\text{NHR}')\text{COOH}$] 反应后生成相应的 *N*-酰基化产物。

OS IV, 5; V, 27。

12.3.4.2 酰基断裂

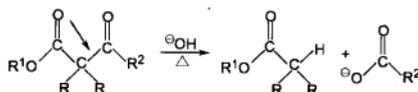
在这些反应中 (21-41 ~ 12-44), 羧基被羧基负离子 (或者酰胺负离子) 进攻生成一个中间体, 该中间体断裂生成羧酸 (或酰胺)。就离去基团而言, 这是一个羧基上的亲核取代反应, 其机理是第 10 章讨论过的四面体机理。



就 R 而言这当然是一个亲电取代反应, 反应机理通常是 $\text{S}_{\text{E}}1$ 。

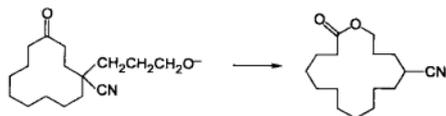
12-41 β -酮酸酯和 β -二酮的碱性断裂

氢-去酰基化



当 β -酮酸酯与浓碱反应时, 会发生键的断裂, 但是此时键的断裂方式与在第 386 页提到的酸断裂方式相反, 碱性条件下键的断裂发生在 CR_2 基团 (箭头所指) 酮的一侧。产物是羧酸酯和酸的盐。

然而, 这个反应在应用时有一定局限性, 因为在碱性条件下会发生脱羧副反应。 β -二酮以相同的方式反应得到酮和羧酸盐。无论是 β -酮酸酯还是 β -二酮, 可以用 OEt^- 来代替 OH^- , 在这种情况下, 得到相应酸的乙酯而不是盐。对于 β -酮酸酯来说, 这是 Claisen 缩合反应 (10-118) 的逆反应。环 α -氰基酮的类似断裂反应以分子内方式进行, 已被用于实现一种大环内酯的合成, 例如^[532]:

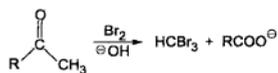


活化的 F^- (来自 KF 和冠醚) 已经被用于断裂

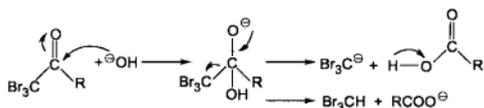
α -氟基酮的碱^[533]。

OS II, 266, 531; III, 379; IV, 415, 957; V, 179, 187, 277, 533, 747, 767.

12-42 卤仿反应



在卤仿反应中, 甲基酮 (以及唯一的甲基醛, 乙醛) 被卤素和碱断裂^[534]。卤素可以是溴、氯或者碘。实际发生的是两个反应。第一个是反应 12-4 的一个例子, 反应中, 碱性条件下, 甲基被三卤代。然后所得的三卤代酮被氢氧根负离子进攻^[535]:

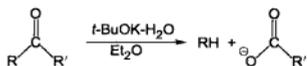


伯或仲甲基醇也会发生这个反应, 因为它们可以在反应条件下可被氧化为羰基化合物。对于反应 12-4, 决速步是甲基酮的初始烯醇化^[536]。该反应的一个副反应是非甲基 R 基团的 α 卤代。有时这些基团也会被断裂^[537]。这个反应不能应用于 F_2 , 但是 RCOCF_3 (R=烷基或芳基) 形式的酮用碱处理时也会得到氟仿和 RCOO^- ^[538]。X₃CCOPh (X=F, Cl, Br) 的断裂速率常数比为 $1 : 5.3 \times 10^{10} : 2.2 \times 10^{13}$, 表明 F_3C^- 基团比其它基团断裂速度要慢很多^[539]。卤仿反应经常被用于检验甲基醇和甲基酮。碘是最常用的检验试剂, 因为碘仿是一个容易辨认的黄色固体。这个反应也经常被用于合成。甲基酮 (RCOCH_3) 可以用一个电化学反应直接转化为甲基酯 (RCOOCH_3)^[540]。三氟甲基酮可以通过在 DMF 水溶液中用 NaH 处理继而与溴乙烷反应被转化为乙基酯^[541]。

OS I, 526; II, 428; III, 302; IV, 345; V; 8; 另见 OS VI, 618.

12-43 不能烯醇化的酮的断裂

氢-去酰基化



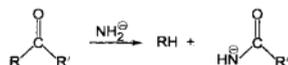
普通的酮通常比三卤代酮或者 β -二酮难断裂得多, 因为在后面这些结构中碳负离子中间体比普通的碳负离子更稳定。然而, 不能烯醇化的酮可以用 10 : 3 的 $t\text{-BuOK-H}_2\text{O}$ 的混合物在非质子溶剂, 如乙醚、二甲亚砜、1,2-二甲氧基乙烷 (甘醇二甲醚) 等溶剂中处理^[542], 或者是用无溶剂的固体 $t\text{-BuOK}$ 处理^[543], 从而发生断裂反应。当这个反应应用于单取代的二芳基酮时, 使碳负

离子更稳定的芳基优先断裂。但是邻位有取代基的芳基更易断裂, 这是由于空间位阻 (释放张力) 的原因^[544]。在特定情况下, 环酮可以被碱处理而断裂, 即使它们是可以被烯醇化的^[545]。

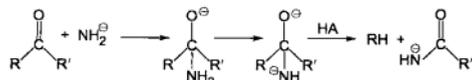
OS VI, 625. 另见 OS VII, 297.

12-44 Haller-Bauer 反应

氢-去酰基化



酮与氨基钠的断裂反应称为 Haller-Bauer 反应^[546]。与 12-43 情况的类似, 这个反应通常只能应用于不能烯醇化的酮, 最常用的是 ArCOCR_3 形式的酮, 这种酮的反应产物 R_3CCONH_2 用别的方法不容易获得。该反应已被应用于很多其它酮, 但是二苯甲酮不发生此反应。反应中具有光学活性的烷基 (R) 的构型得到保持^[547]。NH₂ 在 R 基团断裂之前失去它的质子^[548]:

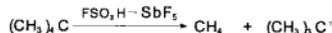


OS V, 384, 1074.

12.3.4.3 其它断裂

12-45 烷烃的断裂

氢-去叔丁基化, 及其它

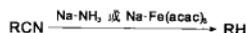


烷烃的 C—C 键可被超酸^[47] (参见第 105 页) 处理可以被裂解。例如, 新戊烷在 $\text{FSO}_3\text{H-SbF}_5$ 中可以断裂生成甲烷和叔丁基正离子。C—H 键断裂 (见 12-1) 是其竞争反应, 例如, 新戊烷可以通过这条途径生成 H_2 和叔戊基正离子 (通过新生成的新戊基正离子重排形成)。总的来说, 反应性顺序是: 叔 C—H > C—C > 仲 C—H >> 伯 C—H, 但是立体化学因素在如三叔丁基甲烷这样的大位阻化合物中造成了有利于 C—C 键断裂的迁移。该反应机理与 12-1 和 12-17 中所示的类似, 反应中 H^+ 对 C—C 键进攻, 生成五价的正离子。

催化氢化通常无法断裂未活化的 C—C 键 (例如, $\text{R-R}' + \text{H}_2 \rightarrow \text{RH} + \text{R}'\text{H}$), 但是甲基和乙基可以被 $\text{Ni-Al}_2\text{O}_3$ 催化剂在大约 250°C 条件下从取代的金刚烷上裂解下来^[549]。一些特定的 C—C 键可被碱金属断裂^[550]。

12-46 脱氰化

氢-去酰基化

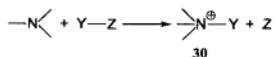


烷基脒可以与液氨^[552]中的金属钠^[551], 或者与三(乙酰丙酮)铁(III), 亦即 $\text{Fe}(\text{acac})_3$ 反应^[553], 或者与亚钛茂(产率较低)反应而除去氧基。这两个过程是互相补充的。尽管两种方法都可用于将许多脒脱氧, 但是当 R 基团为三苯甲基、苄基、苯基和叔烷基时, Na-NH_3 方法的产率较高; 但是当 R 为伯或者仲烷基时产率较低(约 30%~50%)。从另一方面来说, 伯烷基和仲烷基脒通过 $\text{Na-Fe}(\text{acac})_3$ 方法可以高产率地脱氧。液氨中的 Na 是一种溶剂化的电子源, 反应可能通过自由基 R· 机理进行, 自由基而后被还原成碳负离子 R^- , 碳负离子最后从溶剂中获得一个氢生成 RH 。这与 $\text{Fe}(\text{acac})_3$ 的反应机理是不同的。另一个过程^[554], 对于 R 为伯、仲或叔烷基来说是成功的, 反应中需要使用金属钾和冠醚(二环己基-18-冠-6)^[555]。

α -氨基脒 ($\text{RCH}(\text{CN})\text{NR}'_2$) 和 α -酰氨基脒 [$\text{RCH}(\text{CN})\text{NHCOR}'$], 可以用 NaBH_4 处理, 高产率地脱氧^[556]。

12.3.5 氮上的亲电取代反应

在本节的几乎所有反应中, 都是亲电试剂与氮原子上的未共用电子对结合。亲电试剂可以是游离的正离子或者一个附着在载体上的正离子, 该正离子在进攻过程中或进攻后不久即脱落下来:

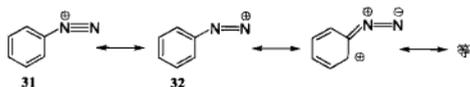


30 的进一步反应取决于 Y 以及氮上连接的其它基团的性质。

12-47 重氮化



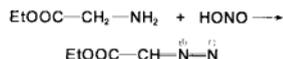
伯芳胺与亚硝酸反应生成重氮盐^[557]。这个反应也可以发生在脂肪族伯胺上, 但是脂肪族重氮离子极其不稳定, 即使是在溶液中也如此(参见第 219 页)。芳香重氮离子则稳定多了, 这是因为氮和芳环之间有共振作用:



顺便提一句, 31 对杂化体的贡献比 32 大, 正如键长测量所显示的^[558]。在氯化重氮苯中, C—N 键长约等于 1.42 Å, N—N 键长约等于 1.08 Å^[559], 这两个值更接近于一根单键和一根叁键而不是两根双键(见表 1.5)。芳香重氮盐只有在低温下才能稳定存在, 通常温度只能低于 5°C。只有比较稳定的重氮盐, 如从对氨基苯磺

酸制备的重氮盐, 直到 10°C 或 15°C 还能稳定存在。重氮盐通常在水溶液中制备, 不经分离就被使用^[560], 如果需要的话也可以制备固体重氮盐(参见 13-20)。芳基重氮盐可以通过与冠醚络合而提高稳定性^[561]。

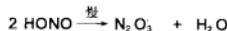
对于芳香胺, 这个反应非常常见。卤素、硝基、烷基、醛基、磺酸基等基团不干扰反应。因为脂肪胺在 $\text{pH} \approx 3$ 以下不与亚硝酸反应, 甚至有可能在 $\text{pH} \approx 1$ 条件下将芳香胺重氮化而不影响同一个分子上的脂肪氨基^[562]。



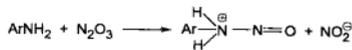
如果一个脂肪氨基连接在 COOR 、 CN 、 CHO 、 COR 等基团上, 并且该碳原子上连有一个氢时, 用亚硝酸处理不生成重氮盐, 而是重氮化合物^[563]。这种重氮化合物常常可以用亚硝酸异戊酯和少量的酸处理而更方便地制备^[564]。特定的杂环胺也生成重氮化合物而不是重氮盐^[565]。

尽管在酸性溶液中可发生重氮化反应, 但实际进攻的实体却不是胺的盐而是少量存在的游离胺^[566]。由于脂肪胺的碱性比芳香胺强, 在 pH 值低于 3 的情况下, 前者由于没有足够的游离胺存在而无法发生重氮化反应, 而后者仍然可以发生反应。在稀酸中实际进攻的反应物种是 N_2O_3 , 它作为 NO^+ 的载体。其证据是在亚硝酸中的反应是二级反应, 而且在足够低的酸度下, 速率表达式中没有胺^[567]。在这些条件下的反应机理如下

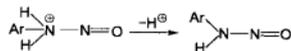
第 1 步



第 2 步



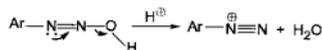
第 3 步



第 4 步



第 5 步



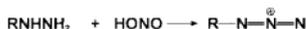
还存在其它证据支持这个机理^[568]。其它进攻试剂可以是 NOCl 、 H_2NO_2^+ 以及高酸度下的 NO^+ 。亲核试剂(如 Cl^- 、 SCN^- ; 硫脲)通过将 HONO 转化为一个更好的亲电试剂而催化这

个反应 (如 $\text{HNO}_2 + \text{Cl}^- + \text{H}^+ \longrightarrow \text{NOCl} + \text{H}_2\text{O}$)^[569]。

在《有机合成》中列举了很多重氮盐的制备方法,但是它们经常是为了在其它反应中的应用而制备的。因而本书此处没有罗列,而是把它们列在被应用的反应下。脂肪族重氮化合物的制备可以在下述文献中找到: OS III, 392; IV, 424; 另见 OS VI, 840。

12-48 胍转化为叠氮化物

胍-叠氮化物转化



单取代的胍用亚硝酸处理后,通过一个与 12-47 中提到的脂肪族重氮化合物制备反应完全类似的反应得到叠氮化物。其它可用于这个转化的试剂有 N_2O_4 ^[570] 和亚硝基四氟化硼 (NOBF_4)^[571]。

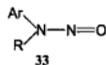
OS III, 710; IV, 819; V, 157.

12-49 N-亚硝基化

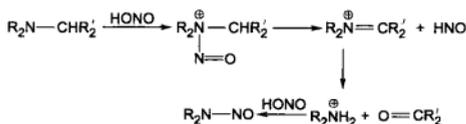
N-亚硝基-去氢化



当用亚硝酸处理仲胺时,可以生成 N-亚硝基化合物 (也叫亚硝酸胺)^[572]。该反应适用于二烷基胺、二芳基胺或烷基芳基胺,甚至 N-单取代酰胺也可以发生此反应: $\text{RCONHR}' + \text{HONO} \longrightarrow \text{RCON}(\text{NO})\text{R}'$ ^[573]。叔胺也可以被亚硝基化,但是此时 N 上一个基团离去,因此产物是一种仲胺的亚硝基衍生物^[574]。断裂的基团生成醛或酮。还可以采用其它试剂,如 NOCl , 可应用于在酸性水溶液中不溶的胺或酰胺,或者当 N-亚硝基化合物的反应性很高时。N-亚硝基化合物可以在碱性溶液中用仲胺与气态的 N_2O_3 、 N_2O_4 ^[575] 或亚硝基烷烃^[576] 反应,或者在水或有机溶剂中与 BrCH_2NO_2 反应而制备^[577]。



亚硝基化的机理实质上与 12-47 中提到的 33 形成机理一样。由于这个产物不能失去质子,它是稳定的,因此反应在此处结束。进攻的实体可以是 12-47 中提到的任何一种。以下是人们提出的叔胺反应的机理^[578]:



支持这个机理的证据有:人们发现其中一个

产物是一氧化氮 (通过 $2\text{HNO} \longrightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{N}_2\text{O}$ 形成)。同时,在对奎宁环的研究中也得出一些结论:奎宁环上的氮原子在桥头位置时不能消去,所以不发生反应。叔胺也可以用 Ac_2O 中的硝酸^[579] 或用 N_2O_4 转化为亚硝酸^[580]。

胺和酰胺可以用硝酸^[582], 或 NO_2^+ ^[583] N-亚硝基化^[581]; 芳香胺可以用重氮盐转化为三氮烯。如果重氮盐含有吸电子基团,脂肪族伯胺也可以被转化为三氮烯^[584]。C-亚硝基化在 11-3 和 12-8 中讨论。

OS I, 177, 399, 417; II, 163, 211, 290, 460, 461, 462, 464 (另见 V, 842); III, 106, 244; IV, 718, 780, 943; V, 336, 650, 797, 839, 962; VI, 542, 981; 另见 OS III, 711.

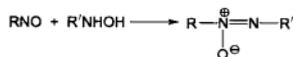
12-50 胺转化为偶氮化合物

N-芳基亚胺-去二氢-二取代

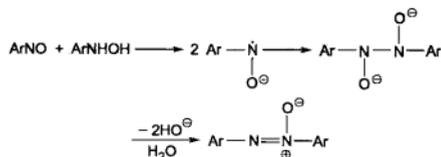


芳香亚硝基化合物与伯芳胺在冰醋酸中偶联生成对称的或不对称的偶氮化合物 (Mills 反应)^[585]。两个芳基可以是各种形式的结构。非对称偶氮化合物可以由芳香硝基化合物 ArNO_2 与 N-酰基芳香胺 $\text{Ar}'\text{NHAc}$ 反应制备^[586]。使用相转移催化可以提高产率。

12-51 亚硝基化合物转化为氧化偶氮化合物



在与 12-50 相似的反应中,亚硝基化合物与羟胺可以缩合制备氧化偶氮化合物^[587]。最终产物中氧的位置由 R 基团的性质决定,而不是由该 R 基团来自哪个起始化合物决定。R 和 R' 都可以是烷基或芳基,但是当两个芳基不同时,将得到氧化偶氮化合物的混合物 (ArNONAr 、 $\text{ArNONAr}'$ 和 $\text{Ar}'\text{NONAr}'$)^[588], 其中非对称产物 ($\text{ArNONAr}'$) 的量通常最小。这种行为可能是由实际反应之前起始化合物之间的平衡引起的 ($\text{ArNO} + \text{Ar}'\text{NHOH} \longrightarrow \text{Ar}'\text{NO} + \text{ArNHOH}$)^[589]。已经在碱存在下研究了该机理^[590]。在这些条件下两个反应物都转化为自由基负离子,而后偶合:



这些自由基负离子已经被 ESR 检测到^[591]。

这个机理与以下结果相一致: 当亚硝基苯与苯基羟胺偶合时, ^{18}O 和 ^{15}N 标记研究表明两个氮原子和两个氧原子变得等价^[592]。非对称氧化偶氮化合物可以由亚硝基化合物与 N,N -二溴代胺反应制备^[593]。芳香族亚硝基化合物与芳香亚胺二镁试剂 $\text{ArN}(\text{MgBr})_2$ 反应, 可制备对称和非对称的偶氮和氧化偶氮化合物^[594]。

12-52 N-卤化

N-卤-去-氢化



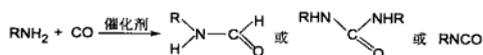
用次氯酸钠或次溴酸钠处理伯胺可将其转化为 N -卤代胺或 N,N -二卤代胺。仲胺可以被转化成 N -卤代仲胺。类似的反应可以在无取代的和 N -取代的酰胺及磺酰胺上发生。对于未取代的酰胺, 很少能分离出 N -卤代产物, N -卤代物通常发生重排 (参见 18-13); 然而, N -卤代- N -烷基酰胺和 N -卤代酰亚胺十分稳定。重要试剂 NBS 就是用这种方法制备的。 N -卤代反应已经成功地用其它试剂完成了, 如亚溴酸钠 NaBrO_2 ^[595]、三溴化苯基三甲基铵 ($\text{PhCH}_2\text{NMe}_3^+\text{Br}_3^-$)^[596] 和 NCS ^[597]。这些反应的机理^[598] 包括了卤素正离子的进攻, 机理可能与 12-47 和 12-49 类似^[599]。用 F_2 直接处理胺^[600] 或者酰胺^[601] 可以发生 N -氟代反应。 N -烷基- N -氟代酰胺的氟化反应导致键断裂生成 N,N -二氟胺^[602]。



OS III, 159; IV, 104, 157; V, 208, 663, 909; VI, 968; VII, 223; VIII, 167, 427.

12-53 胺和 CO 或 CO_2 的反应

N -甲酰化或 N -甲酰-去氢化, 等



胺与一氧化碳的反应可以得到三类产物, 具体是哪一类产物取决于催化剂。①伯胺和仲胺在各种催化剂 (如 $\text{Cu}(\text{CN})_2$ 、 $\text{Me}_3\text{N}-\text{H}_2\text{Se}$ 、铈或钕的络合物) 存在下与 CO 反应分别生成 N -取代和 N,N -二取代甲酰胺^[603]。叔胺与 CO 及钡催化剂反应生成酰胺^[604]。②在硒^[605] 或硫^[606] 存在下用 CO 与伯胺 (或者氨) 反应可以制备对称取代的脲。其中 R 基团可以是烷基或芳基。使用 $\text{Pd}(\text{OAc})_2-\text{I}_2-\text{K}_2\text{CO}_3$ 体系可使仲胺发生类似反应^[607]。③当以 PdCl_2 为催化剂时, 伯胺可生成异氰酸酯^[608]。异氰酸酯也可以由叠氮化物与 CO 反应获得: $\text{RN}_3 + \text{CO} \rightarrow \text{RNCO}$ ^[609], 或者用芳烃亚硝基或硝基化合物和铈络合物催化剂与反应而获得^[610]。

第四类产物, 氨基甲酸酯 $\text{RNHCOOR}'$, 可以通过伯胺或仲胺在催化剂存在下与 CO、 O_2 和醇 $\text{R}'\text{OH}$ 反应而获得^[611]。氨基甲酸酯也可以由亚硝基化合物通过与 CO、 $\text{R}'\text{OH}$ 、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 和 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 的反应得到^[612]。从硝基化合物也能制备氨基甲酸酯^[613]。当烯丙基胺 $\text{R}_2\text{C}=\text{CHRCHNR}'_1$ 与 CO 和钡-磷化氢催化剂反应时, CO 插入到反应物中, 以很高的产率生成 β, γ -不饱和酰胺 ($\text{R}_2\text{C}=\text{CHRCHCONR}'_2$)^[614]。用相似的反应可以从环胺获得环扩展的内酰胺^[615]。可参见 16-18。

二氧化碳在电解条件下与胺 (ArNH_2) 和碘乙烷反应, 生成相应的氨基甲酸酯 ($\text{ArNH}-\text{CO}_2\text{Et}$)^[616]。脲衍生物可以从胺与 CO_2 和铈催化剂反应获得^[617]。

参 考 文 献

- [1] For books on the preparation and reactions of organometallic compounds, see Hartley, F. R.; Patai, S. *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, 5 vols.; Wiley: NY, 1984-1990; Haiduc, I.; Zuckerman, J. J. *Basic Organometallic Chemistry*; Walter de Gruyter: NY, 1985; Negishi, E. *Organometallics in Organic Synthesis*; Wiley: NY, 1980; Aylett, B. J. *Organometallic Compounds*, 4th ed., vol. 1, pt. 2; Chapman and Hall: NY, 1979; Coates, G. E.; Green, M. L. H.; Wade, K. *Organometallic Compounds*, 3rd ed., 2 vols.; Methuen: London, 1967-1968; Eisch, J. J. *The Chemistry of Organometallic Compounds*; Macmillan: NY, 1967. For reviews, see Maslowsky Jr., E. *Chem. Soc. Rev.*, 1980, 9, 25, and in Tsutsui *Characterization of Organometallic Compounds*; Wiley: NY, 1969-1971, the articles by Cartledge, F. K.; Gilman, H. pt. 1, p. 1, and by Reichle, W. T. pt. 2, p. 653.
- [2] For monographs, see Abraham, M. H. *Comprehensive Chemical Kinetics*, Bamford; Tipper, Eds., vol. 12; Elsevier: NY, 1973; Jensen, F. R.; Rickborn, B. *Electrophilic Substitution of Organomercurials*; McGraw-Hill: NY, 1968; Reutov, O. A.; Beletskaya, I. P. *Reaction Mechanisms of Organometallic Compounds*; North-Holland Publishing Company: Amsterdam, 1968. For reviews, see Abraham, M. H.; Grellier, P. L. in Hartley, Patai, Ref. 1, vol. 2, p. 25; Beletskaya, I. P. *Sov. Sci. Rev., Sect. B*, 1979, 1, 119; Reutov, O. A. *Pure Appl. Chem.*, 1978, 50, 717; 1968, 17, 79; *Tetrahedron*, 1978, 34, 2827; *J. Organomet. Chem.*, 1975, 100, 219; *Russ. Chem. Rev.*, 1967, 36, 163; *Fortsschr. Chem. Forsch.*, 1967, 8, 61; Matteson, D. S. *Organomet. Chem. Rev., Sect. A*, 1969, 4, 263; Dessy, R. E.; Kitching, W. *Adv. Organomet. Chem.*, 1966, 4, 267.
- [3] Buckle, M. J. C.; Fleming, I.; Gil, S. *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 4479.
- [4] The names for these mechanisms vary throughout the literature. For example, the $\text{S}_{\text{E}}\text{i}$ mechanism has also been called the $\text{S}_{\text{E}}2$, the $\text{S}_{\text{E}}2(\text{closed})$, and the $\text{S}_{\text{E}}2(\text{cyclic})$ mechanism. The original designations, $\text{S}_{\text{E}}1$, $\text{S}_{\text{E}}2$, and so on, were devised by the Hughes-Ingold school.
- [5] It has been contended that the $\text{S}_{\text{E}}\text{i}$ mechanism violates the principle of conservation of orbital symmetry (p. 1068), and that the $\text{S}_{\text{E}}2(\text{back})$ mechanism partially violates it; Slack, D. A.; Baird, M. C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, 98, 5539.
- [6] For a review of the stereochemistry of reactions in which a carbon-transition metal σ bond is formed or broken, see Flood, T. C. *Top. Stereochem.*, 1981, 12, 37. See also Ref. 11.

- [7] Winstein, S.; Traylor, T. G.; Garner, C. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 3741.
- [8] Winstein, S.; Traylor, T. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 2597; Schöllkopf, U. *Angew. Chem.*, **1960**, *72*, 147. For a discussion, see Fort Jr., R. C.; Schleyer, P. v. R. *Adv. Alicyclic Chem.*, **1966**, *1*, 283.
- [9] Hughes, E. D.; Volger, H. C. *J. Chem. Soc.*, **1961**, 2359.
- [10] Jensen, F. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 2469; Ingold, C. K. *Helv. Chim. Acta.*, **1964**, *47*, 1191.
- [11] Jensen, F. R.; Davis, D. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 4048. For a review of the stereochemistry of S_N2 reactions with organotin substrates, see Fukuto, J. M.; Jensen, F. R. *Acc. Chem. Res.*, **1983**, *16*, 177.
- [12] For example, see Applequist, D. E.; Chmurny, G. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 875; Glaze, W. H.; Selman, C. M.; Ball Jr., A. L.; Bray, L. E. *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 641; Brown, H. C.; Lane, C. F. *Chem. Commun.*, **1971**, 521; Jensen, F. R.; Madan, V.; Buchanan, D. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 5283; Espenson, J. H.; Williams, D. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 1008; Bock, P. L.; Boschetto, D. J.; Rasmussen, J. R.; Demers, J. P.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 2814; Magnuso, R. H.; Halpern, J.; Levitin, I. Ya.; Vol'pin, M. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 44.
- [13] See, for example, Rahm, A.; Pereyre, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 1672; McGahey, L. F.; Jensen, F. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 4397. Electrophilic bromination of certain organotin compounds was found to proceed with inversion favored for equatorial and retention for axial C-Sn bonds: Olaszowy, H. A.; Kitching, W. *Organometallics*, **1984**, *3*, 1676. For a similar result, see Rahm, A.; Grimeau, J.; Pereyre, M. *J. Organomet. Chem.*, **1985**, *286*, 305.
- [14] Cases of inversion involving replacement of a metal by a metal have been reported. See Tada, M.; Ogawa, H. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 2639; Fritz, H. L.; Espenson, J. H.; Williams, D. A.; Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 2378; Gielen, M.; Posty, R. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1974**, *83*, 333; Bergbreiter, D. E.; Rainville, D. P. *J. Organomet. Chem.*, **1976**, *121*, 19.
- [15] For a monograph, see Sokolov, V. I. *Chirality and Optical Activity in Organometallic Compounds*; Gordon and Breach: NY, **1990**.
- [16] Organomercury compounds were first resolved by three groups: Jensen, F. R.; Whipple, L. D.; Wedegartner, D. K.; Landgrebe, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 1262; Charman, H. B.; Hughes, E. D.; Ingold, C. K. *J. Chem. Soc.*, **1959**, 2523, 2530; Reutov, O. A.; Uglova, E. V. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1959**, 735.
- [17] This was done first by Walborsky, H. M.; Young, A. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 3288.
- [18] Jensen, F. R.; Nakamaye, K. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 3437.
- [19] Abraham, M. H.; Johnston, G. F. *J. Chem. Soc. A*, **1970**, 188.
- [20] See, for example, Abraham, M. H.; Dorrell, F. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1973**, 444.
- [21] Fukuto, J. M.; Newman, D. A.; Jensen, F. R. *Organometallics*, **1987**, *6*, 415.
- [22] Abraham, M. H.; Hill, J. A. *J. Organomet. Chem.*, **1967**, *7*, 11.
- [23] Abraham, M. H. Ref. 2, p. 85.
- [24] Fukuzumi, S.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 2141, 7290.
- [25] Hsu, S. K.; Ingold, C. K.; Wilson, C. L. *J. Chem. Soc.*, **1938**, 78.
- [26] Wilson, C. L. *J. Chem. Soc.*, **1936**, 1550.
- [27] See Cram, D. J.; Langemann, A.; Allinger, J.; Kopecky, K. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 5740; Hoffman, T. D.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 1009. For a discussion, see Cram, D. J. *Fundamentals of Carbanion Chemistry*; Academic Press: NY, **1965**, p. 138.
- [28] See Roitman, J. N.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 2225, 2231 and cited references; Cram, J. M.; Cram, D. J. *Intra-Sci. Chem. Rep.*, **1973**, *7* (3), 1. For a discussion, see Cram, D. J. Ref. 27, p. 85.
- [29] Cram, D. J.; Ford, W. T.; Gosser, L. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 2598; Ford, W. T.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 2605, 2612. See also Wong, S. M.; Fischer, H. P.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 2235; Buchholz, S.; Harms, K.; Massa, W.; Boche, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1989**, *28*, 73.
- [30] Almy, J.; Hoffman, D. H.; Chu, K. C.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 1185.
- [31] Dreiding, A. S.; Pratt, R. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 1902. See also Walborsky, H. M.; Turner, L. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 2273.
- [32] For a review of reactions of allylic organometallic compounds, see Courtois, G.; Miginiac, L. *J. Organomet. Chem.*, **1974**, *59*, 1-44.
- [33] Sleezer, P. D.; Winstein, S.; Young, W. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 1890. See also Cunningham, I. M.; Overton, K. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1975**, 2140; Kashin, A. N.; Bakunin, V. N.; Khutoryanskii, V. A.; Beletskaya, I. P.; Reutov, O. A. *J. Org. Chem. USSR*, **1979**, *15*, 12; *J. Organomet. Chem.*, **1979**, *171*, 309.
- [34] Hayashi, T.; Ito, H.; Kumada, M. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 4605; Wetter, H.; Scherer, P. *Helv. Chim. Acta.*, **1983**, *66*, 118; Wickham, G.; Kitching, W. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 612; Fleming, I.; Kindon, N. D.; Sarkar, A. K. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 5921; Hayashi, T.; Matsumoto, Y.; Ito, Y. *Chem. Lett.*, **1987**, 2037; *Organometallics*, **1987**, *6*, 885; Matassa, V. G.; Jenkins, P. R.; Kumin, A.; Damm, L.; Schreiber, J.; Felix, D.; Zass, E.; Eschenmoser, A. *Isr. J. Chem.*, **1989**, *29*, 321.
- [35] Wetter, H.; Scherer, P.; Schweizer, W. B. *Helv. Chim. Acta.*, **1979**, *62*, 1985; Young, D.; Kitching, W. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 614; *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 5793.
- [36] Kashin, A. N.; Bakunin, V. N.; Beletskaya, I. P.; Reutov, O. A. *J. Org. Chem. USSR*, **1982**, *18*, 1973. See also Wickham, G.; Young, D.; Kitching, W. *Organometallics*, **1988**, *7*, 1187.
- [37] For a discussion, see Abraham, M. H. Ref. 2, p. 211.
- [38] Another method involves measurement of the susceptibility of the rate to increased pressure: See Isaacs, N. S.; Javadi, K. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 3073; Isaacs, N. S.; Laila, A. H. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 2407.
- [39] For some of these, see Abraham, M. H.; Grellier, P. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1973**, 1132; Dessy, R. E.; Reynolds, G. F.; Kim, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 2683; Minato, H.; Ware, J. C.; Traylor, T. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 3024; Boué S.; Gielen, M.; Nasielski, J. *J. Organomet. Chem.*, **1967**, *9*, 443; Abraham, M. H.; Broadhurst, A. T.; Clark, I. D.; Koenigsberger, R. U.; Dadjour, D. F. *J. Organomet. Chem.*, **1981**, *209*, 37.
- [40] Sayre, L. M.; Jensen, F. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 6001.
- [41] A similar conclusion, that steric and electronic effects are both present, was reached for a different system by Nugent, W. A.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 5979.
- [42] Reutov, O. A. *J. Organomet. Chem.*, **1983**, *250*, 145. See also Butin, K. P.; Magdesieva, T. V. *J. Organomet. Chem.*, **1985**, *292*, 47; Beletskaya, I. P. Ref. 2.
- [43] Richard, J. P. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 625.
- [44] For discussions, see Reutov, O. A. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1980**, *29*, 1461; Beletskaya, I. P.; Butin, K. P.; Reutov, O. A. *Organomet. Chem. Rev. Sect. A*, **1971**, *7*, 51. See also Deacon, G. B.; Smith, R. N. M. *J. Org. Chem. USSR*, **1982**, *18*, 1584; Dembech, P.; Eaborn, C.; Seconi, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 1289.
- [45] For a discussion, see Kitching, W. *Rev. Pure Appl. Chem.*, **1969**, *19*, 1.
- [46] For a discussion of solvent effects on organotin alkyl exchange reactions, see Petrosyan, V. S. *J. Organomet. Chem.*, **1983**, *250*, 157.
- [47] For reviews, see Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Sommer, J. *Supercarids*; Wiley: NY, **1985**, p. 244; Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1973**, *12*, 173; *CHEMTECH*, **1971**, *1*, 566; Brouwer, D. M.; Hogeveen, H. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1972**, *9*, 179. See pp. 180-203.
- [48] The mechanism may not be this simple in all cases. For discussions, see McMurry, J. E.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 869; Culmann, J.; Sommer, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 4057.
- [49] For a monograph on this type of species, see Olah, G. A.; Prakash, G. K. S.; Williams, R. E.; Field, L. D.; Wade, K. *Hypercarbon Chemistry*; Wiley: NY, **1987**.
- [50] See, for example, Sefcik, M. D.; Henis, J. M. S.; Gaspar, P. P. *J. Chem. Phys.*, **1974**, *61*, 4321.
- [51] Yeh, L. I.; Pric, J. M.; Lee, Y. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 5597.
- [52] Lukas, J.; Kramer, P. A.; Kouwenhoven, A. P. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1973**, *92*, 44.
- [53] Werstiuk, N. H.; Timmins, G. *Can. J. Chem.*, **1985**, *63*, 530; **1986**, *64*, 1564.
- [54] See, for example, Atkinson, J. G.; Luke, M. O.; Stuart, R. S. *Can. J. Chem.*, **1967**, *45*, 1511.

- [55] For a list of methods used to shift double and triple bonds, with references, see Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*; VCH: NY, 1989, p. 110, 287.
- [56] For reviews of double-bond migrations, see Pines, H.; Stalick, W. M. *Base-Catalyzed Reactions of Hydrocarbons and Related Compounds*; Academic Press: NY, 1977, p. 25; DeWolfe, R. H. in Bamford; Tipper *Comprehensive Chemical Kinetics*, vol. 9; Elsevier, NY, 1973, p. 437; Yanovskaya, L. A.; Shakhidayatov, Kh. *Russ. Chem. Rev.*, 1970, 39, 859; Hubert, A. J.; Reimlinger, H. *Synthesis*, 1969, 97; 1970, 405; Mackenzie, K. in *The Chemistry of Alkenes*, vol. 1, Patai, Ed., p. 416, vol. 2, Zabicky, Ed., p. 132; Wiley: NY, 1964, 1970; Broddus, C. D. *Acc. Chem. Res.*, 1968, 1, 231; Cram, D. J. *Ref. 27*, p. 175.
- [57] For lists of which double bonds are more stable in conversions of $XCH_2CH=CHY$ to $XCH=CHCH_2Y$, see Hine, J.; Skoglund, M. J. *J. Org. Chem.*, 1982, 47, 4766. See also Hine, J.; Linden, S. J. *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 584.
- [58] For a review of conversions of β , γ enones to α , β enones, see Pollack, R. M.; Bounds, P. L.; Bevins, C. L. in Patai; Rappoport *The Chemistry of Enones*, pt. 1; Wiley: NY, 1989, p. 559.
- [59] See, for example, Hassan, M.; Nour, A. R. O. A.; Satti, A. M.; Kirolos, K. S. *Int. J. Chem. Kinet.*, 1982, 14, 351; Pollack, R. M.; Mack, J. P. G.; Eldin, S. J. *Am. Chem. Soc.*, 1987, 109, 5048.
- [60] Rabinovich, E. A.; Astafev, I. V.; Shatenshtein, A. I. *J. Gen. Chem. USSR*, 1962, 32, 746.
- [61] Hünig, S.; Klauzner, N.; Schlund, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1987, 26, 1281.
- [62] See, for example, Cram, D. J.; Uyeda, R. T. *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, 86, 5466; Bank, S.; Rowe Jr., C. A.; Schriesheim, A. J. *Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 2115; Doering, W. von E.; Gaspar, P. P. *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 3043; Ohlsson, L.; Wold, S.; Bergson, G. *Ark. Kemi.*, 1968, 29, 351.
- [63] Almy, J.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, 91, 4459; Hussénus, A.; Matsson, O.; Bergson, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1989, 851.
- [64] For reviews, see Pines, H.; Stalick, W. M. *Ref. 56*, p. 124; Théron, F.; Verny, M.; Vessière, R. in Patai *The Chemistry of Carbon-Carbon Triple Bond*, pt. 1; Wiley: NY, 1978, p. 381; Bushby, R. J. *Q. Rev. Chem. Soc.*, 1970, 24, 585; Iwai, I. *Mech. Mol. Migr.*, 1969, 2, 73; Wotiz, J. H. in *Vielche Acetylenes*; Marcel Dekker: NY, 1969, p. 365; Vartanyan, S. A.; Babanyan, Sh. O. *Russ. Chem. Rev.*, 1967, 36, 870.
- [65] For a review of rearrangements involving allenes, see Huntsman, W. D. in Patai *The Chemistry of Ketenes, Allenes, and Related Compounds*, pt. 2; Wiley: NY, 1980, p. 521.
- [66] Brown, C. A.; Yamashita, A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, 97, 891; Macaulay, S. R. J. *Org. Chem.*, 1980, 45, 734; Abrams, S. R. *Can. J. Chem.*, 1984, 62, 1333.
- [67] For example, see Enomoto, M.; Katsuki, T.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.*, 1986, 27, 4599.
- [68] Myers, A. G.; Zheng, B. J. *Am. Chem. Soc.*, 1996, 118, 4492. See Moghaddam, F. M.; Emami, R. *Synth. Commun.*, 1997, 27, 4073 for the formation of alkoxy allenes from propargyl ethers.
- [69] For an example of a Lewis acid catalyzed rearrangement, see Cameron, G. S.; Stimson, V. R. *Aust. J. Chem.*, 1977, 30, 923.
- [70] Barry, B. J.; Beale, W. J.; Carr, M. D.; Hei, S.; Reid, I. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1973, 177.
- [71] Schönberg, A. *Preparative Organic Photochemistry*; Springer: NY, 1968, p. 22.
- [72] For reviews, see Rodriguez, J.; Brun, P.; Waegell, B. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1989, 799; Jardine, F. R. in Harley; Patai, Ref. 1, vol. 4, p. 733; Otsuka, S.; Tani, K. in Morrison *Asymmetric Synthesis*, vol. 5; Academic Press: NY, 1985, p. 171 (enantioselective); Colquhoun, H. M.; Holton, J.; Thompson, D. J.; Twigg, M. V. *New Pathways for Organic Synthesis*; Plenum: NY, 1984, p. 173; Khan, M. M. T.; Martell, A. E. *Homogeneous Catalysis by Metal Complexes*; Academic Press: NY, 1974, p. 9; Heck, R. F. *Organotransition Metal Chemistry*; Academic Press: NY, 1974, p. 76; Jira, R.; Freisleben, W. *Organomet. React.*, 1972, 3, 1, see pp. 133-149; Biellmann, J. F.; Hemmer, H.; Levisalles, J. in Zabicky, Ref. 56, vol. 2, p. 224; Bird, C. W. *Transition Metal Intermediates in Organic Synthesis*; Academic Press: NY, 1967, p. 69; Davies, N. R. *Rev. Pure Appl. Chem.*, 1967, 17, 83; Oishi, M. *Adv. Catal.*, 1966, 16, 1.
- [73] Cramer, R. J. *Am. Chem. Soc.*, 1966, 88, 2272.
- [74] Casey, C. P.; Cyr, C. R. *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95, 2248.
- [75] Trust, B. M.; Schmidt, T. *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 2301.
- [76] Bergens, S. H.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 958.
- [77] For example, see Kropp, P. J.; Krauss, H. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, 89, 5199; Reardon Jr., E. J.; Krauss, H. J. *Am. Chem. Soc.*, 1971, 93, 5593; Duhaime, R. M.; Lombardo, D. A.; Skinner, I. A.; Weedon, A. C. *J. Org. Chem.*, 1985, 50, 873.
- [78] Colonge, J.; Brunie, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1963, 1799. For an example with basic catalysis, see Hoffmann, H. M. R.; Köver, A.; Pauluth, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1985, 812. For an example with a ruthenium-complex catalyst, see Trust, B. M.; Kulawiec, R. J. *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32, 3039.
- [79] For example, see Chabardès, P. *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29, 6253.
- [80] In the case of the "uncatalyzed" ketonization of $CH_2=C(Ph)OH$, it was shown that water functions as the basic catalyst; Chiang, Y.; Kresge, A. J.; Santaballa, J. A.; Wirz, J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 5506.
- [81] For reviews of the mechanism, see Keefe, J. R.; Kresge, A. J. in Rappoport *The Chemistry of Enols*; Wiley: NY, 1990, p. 399; Toullec, J. *Adv. Phys. Org. Chem.*, 1982, 18, 1; Lamaty, G. *Isot. Org. Chem.*, 1976, 2, 33. For discussions, see Ingold, C. K. *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, 2nd ed.; Cornell University Press: Ithaca, NY, 1969, p. 794; Bell, R. P. *The Proton in Chemistry*, 2nd ed.; Cornell University Press: Ithaca, NY, 1973, p. 171; Bruce, P. Y.; Bruce, T. C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, 98, 844; Shelly, K. P.; Venimadhavan, S.; Nagarajan, K.; Stewart, R. *Can. J. Chem.*, 1989, 67, 1274. For a review of stereoelectronic control in this mechanism, see Pollack, R. M. *Tetrahedron*, 1989, 45, 4913.
- [82] Another mechanism for base-catalyzed enolization has been reported when the base is a tertiary amine; see Bruce, P. Y. *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, 105, 4982; 1989, 111, 962; 1990, 112, 7361.
- [83] It has been proposed that the acid-catalyzed ketonization of simple enols is concerted; that is, both of the processes shown in the equation take place simultaneously. This would mean that in these cases the forward reaction is also concerted. For evidence in favor of this proposal, see Capon, B.; Sidhanta, A. K.; Zucco, C. *J. Org. Chem.*, 1985, 50, 3580. For evidence against it, see Chiang, Y.; Hojatti, M.; Keefe, J. R.; Kresge, A. J.; Schepp, N. P.; Wirz, J. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1987, 109, 4000 and cited references.
- [84] Riley, T.; Long, F. A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, 84, 522; Xie, L.; Saunders Jr., W. H. *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 3123.
- [85] Swain, C. G.; Stivers, E. C.; Reuter Jr., J. F.; Schaad, L. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, 80, 5885; Lienhard, G. E.; Wang, T. *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, 91, 1146. See also Toullec, J.; Dubois, J. E. *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, 96, 3524.
- [86] For NMR studies of the Li enolate of acetaldehyde in solution, see Wen, J. Q.; Grutzner, J. B. *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 4220.
- [87] For a review of the preparation and uses of enolates, see d'Angelo, J. *Tetrahedron*, 1976, 32, 2979.
- [88] For an exception, see Guthrie, R. D.; Nicolas, E. C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, 103, 4637.
- [89] Coggins, P.; Gaur, S.; Simpkins, N. S. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 1545.
- [90] Dechoux, L.; Doris, E. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 2017.
- [91] Eleveld, M. B.; Hogeveen, H. *Tetrahedron Lett.*, 1986, 27, 631. See also Shirai, R.; Tanaka, M.; Koga, K. *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, 108, 543; Cain, C. M.; Cousins, R. P. C.; Coumbarides, G.; Simpkins, N. S. *Tetrahedron*, 1990, 46, 523.
- [92] Senn, M.; Richter, W. J.; Buflingame, A. L. *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, 87, 680; Richter, W. J.; Senn, M.; Buflingame, A. L. *Tetrahedron Lett.*, 1965, 1235.
- [93] For a review, see House, H. O. *Modern Synthetic Reactions*, 2nd ed.; W. A. Benjamin: NY, 1972, p. 459. For lists of reagents, with references, see Ref. 55, p. 369. For a monograph, see De Kimpe, N.; Verhé, R. *The Chemistry of a Haloketenes, α -Haloaldehydes, and α -Haloumines*; Wiley: NY, 1988.
- [94] For a review of the preparation of a fluoro carbonyl compounds, see Rozen, S.; Filler, R. *Tetrahedron*, 1985, 41, 1111. For a monograph, see German, L.; Zemskov, S. *New Fluorinating Agents in Organic Chemistry*; Springer: NY, 1989.
- [95] Stavber, S.; Zupan, M. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 3591.
- [96] Okamoto, T.; Kakinami, T.; Nishimura, T.; Hermawan, I.; Kajigaeshi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1992, 65, 1731.
- [97] Barnette, W. E. *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, 106, 452.
- [98] Differding, E.; Lang, R. W. *Tetrahedron*, 1988, 29, 6087.

- [99] Chambers, R. D.; Greenhall, M. P.; Hutchinson, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 21.
- [100] Lerman, O.; Rozen, S. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 724. See also Purrington, S. T.; Jones, W. A. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 761.
- [101] Rozen, S.; Brand, M. *Synthesis*, **1985**, 665. For another reagent, see Davis, F. A.; Han, W. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 1631.
- [102] Tsushima, T.; Kawada, K.; Tsuji, T. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 1165.
- [103] Purrington, S. T.; Bumgardner, C. L.; Lazaridis, N. V.; Singh, P. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4307.
- [104] Laurent, E.; Marquet, B.; Tardivel, R. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 4431.
- [105] For a review of sulfonyl chloride, see Tabushi, I.; Kitaguchi, H. in *Pizey Synthetic Reagents*, vol. 4; Wiley: NY, **1981**, p. 336.
- [106] Yakabe, S.; Hirano, M.; Morimoto, T. *Synth. Commun.*, **1998**, *28*, 131.
- [107] Bellesia, F.; Ghelfi, F.; Grandi, R.; Pagnoni, U. M. *J. Chem. Res. (S)*, **1986**, 426; Fraser, R. R.; Kong, F. *Synth. Commun.*, **1988**, *18*, 1071.
- [108] Bellesia, F.; Ghelfi, F.; Pagnoni, U. M.; Pinetti, A. *J. Chem. Res. (S)*, **1990**, 188.
- [109] Glaser, J.; Toth, I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 1336.
- [110] For a review, see Nigh, W. G. in *Tranhanovsky Oxidation in Organic Chemistry*, pt. B; Academic Press: NY, **1973**, p. 67. Cupric chloride has been used to chlorinate α,β -unsaturated aldehydes and ketones in the γ position; Dietl, H. K.; Normark, J. R.; Payne, D. A.; Thweatt, J. G.; Young, D. A. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 1719.
- [111] Armani, E.; Dossena, A.; Marchelli, R.; Casnati, G. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 2035.
- [112] Bellesia, F.; Ghelfi, F.; Grandi, R.; Pagnoni, U. M. *J. Chem. Res. (S)*, **1986**, 428.
- [113] Kajjageshi, S.; Kakinami, T.; Okamoto, T.; Fujisaki, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, *60*, 1159.
- [114] Barluenga, J.; Martinez-Gallo, J. M.; Najera, C.; Yus, M. *Synthesis*, **1986**, 678.
- [115] Horiuchi, C. A.; Kiji, S. *Chem. Lett.*, **1988**, 31; Horiuchi, C. A.; Kiji, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1997**, *70*, 421; Horiuchi, C. A.; Takahashi, E. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1994**, *67*, 271. For another reagent, see Sket, B.; Zupet, P.; Zupan, M.; Dolenc, D. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1989**, *62*, 3406.
- [116] For chlorination this is reversed if the solvent is methanol; Gallucci, R. R.; Going, R. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2532.
- [117] Rappe, C. *Ark. Kemi*, **1965**, *24*, 321. But see also Teo, K. E.; Warnhoff, E. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 2728.
- [118] Rappe, C.; Schotte, L. *Acta Chem. Scand.*, **1962**, *16*, 2060; Rappe, C. *Ark. Kemi*, **1964**, *21*, 503; Garbisch Jr., E. W. *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 2109.
- [119] Kajjageshi, S.; Kakinami, T.; Tokiyama, H.; Hirakawa, T.; Okamoto, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, *60*, 2667.
- [120] When the halogenating species is at low concentration or has a low reactivity, it can appear in the rate expression. The reaction becomes first order in the halogenating species. See, for example, Tapuhi, E.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 5758. For a case in which the reaction is first order in bromine, even at relatively high Br₂ concentration, see Pinkus, A. G.; Gopalan, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 2630. For a study of the kinetics of iodination, see Pinkus, A. G.; Gopalan, R. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 3411.
- [121] Under some conditions it is possible for step 2 to be rate-determining; Deno, N. C.; Fishbein, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 7445.
- [122] Bell, R. P.; Yates, K. *J. Chem. Soc.*, **1962**, 1927.
- [123] Hochstrasser, R.; Kresge, A. J.; Schepp, N. P.; Wirz, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7875.
- [124] Hooz, J.; Bridson, J. N. *Can. J. Chem.*, **1972**, *50*, 2387.
- [125] Stotter, P. L.; Hill, K. A. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 2576.
- [126] Reuss, R. H.; Hassner, A. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1785; Bianco, L.; Amice, P.; Conia, J. M. *Synthesis*, **1976**, 194.
- [127] Olah, G. A.; Ohannesian, L.; Arvanaghi, M.; Prakash, G. K. S. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 2032.
- [128] Rubottom, G. M.; Mott, R. C. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 1731.
- [129] Cambie, R. C.; Hayward, R. C.; Jurlina, J. L.; Rutledge, P. S.; Woodgate, P. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1978**, 126.
- [130] Horiuchi, C. A.; Satoh, J. Y. *Synthesis*, **1981**, 312.
- [131] Ley, S. V.; Whittle, A. J. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 3301.
- [132] Hegde, S. G.; Wolinsky, J. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 5019.
- [133] For a review, see Harwood, H. *J. Chem. Rev.*, **1962**, *62*, 99. See pp. 102-103.
- [134] See, however, Kwart, H.; Scalzi, F. V. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 5496.
- [135] Ogata, Y.; Watanabe, S. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 2768; **1980**, *45*, 2831.
- [136] Ogata, Y.; Adachi, K. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 1182.
- [137] Zhang, L. H.; Duan, J.; Xu, Y.; Dolbier Jr., W. R. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 9621.
- [138] For a list of reagents, with references, see Ref. 55, p. 378.
- [139] Harpp, D. N.; Bao, L. Q.; Black, C. J.; Gleason, J. G.; Smith, R. A. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 3420.
- [140] Horiuchi, C. A.; Satoh, J. Y. *Chem. Lett.*, **1984**, 1509.
- [141] Rathke, M. W.; Lindert, A. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 3995.
- [142] Arnold, R. T.; Kulenovic, S. T. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 3687.
- [143] Purrington, S. T.; Woodard, D. L. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3423.
- [144] Kitagawa, O.; Hanano, T.; Hirata, T.; Inoue, T.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 1299.
- [145] For a review, see Venier, C. G.; Barager III, H. J. *Org. Prep. Proc. Int.*, **1974**, *6*, 77-102. See pp. 81-84.
- [146] Tsuchihashi, G.; Iriuchijima, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1970**, *43*, 2271.
- [147] Ogura, K.; Imaizumi, J.; Iida, H.; Tsuchihashi, G. *Chem. Lett.*, **1980**, 1587.
- [148] Tin, K.; Durst, T. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 4643.
- [149] Kim, Y. H.; Lim, S. C.; Kim, H. R.; Yoon, D. C. *Chem. Lett.*, **1990**, 79.
- [150] Cinquini, M.; Colonna, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1972**, 1883. See also Cinquini, M.; Colonna, S. *Synthesis*, **1972**, 259.
- [151] Iriuchijima, S.; Tsuchihashi, G. *Synthesis*, **1970**, 588.
- [152] Regis, R. R.; Doweiko, A. M. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 2539.
- [153] Paquette, L. A.; Houser, R. W. *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 1015.
- [154] Kattenberg, J.; de Waard, E. R.; Huisman, H. O. *Tetrahedron*, **1973**, *29*, 4149; **1974**, *30*, 463.
- [155] McCarthy, J. R.; Pee, N. P.; LeTourneau, M. E.; Inbasekaran, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 735. See also Umemoto, T.; Tomizawa, G. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1986**, *59*, 3625.
- [156] For a review, see Parmeter, S. M. *Org. React.*, **1959**, *10*, 1.
- [157] See, for example, Yao, H. C.; Resnick, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 3514.
- [158] For a review, see Phillips, R. R. *Org. React.*, **1959**, *10*, 143.
- [159] Neplyuev, V. M.; Bazarova, I. M.; Lozinskii, M. O. *J. Org. Chem. USSR*, **1989**, *25*, 2011. This paper also includes a sequence of leaving group ability for other Z groups.
- [160] For a review, see Williams, D. L. H. *Nitrosation*; Cambridge University Press: Cambridge, **1988**, p. 1.
- [161] For a review, see Williams, D. L. H. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1983**, *19*, 381. See also Ref. 160.
- [162] Leis, J. R.; Peña, M. E.; Williams, D. L. H.; Mawson, S. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1988**, 157.
- [163] Iglesias, E.; Williams, D. L. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1989**, 343; Crookes, M. J.; Roy, P.; Williams, D. L. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1989**, 1015. See also Graham, A.; Williams, D. L. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 407.
- [164] Rasmussen, J. K.; Hassner, A. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 2558.
- [165] Kim, Y. H.; Park, Y. J.; Kim, K. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 2833.
- [166] For a review, see Pape, M. *Fortschr. Chem. Forsch.*, **1967**, *7*, 559.
- [167] For reviews, see Regitz, M.; Maas, G. *Diazo Compounds*; Academic Press: NY, **1986**, p. 326; Regitz, M. *Synthesis*, **1972**, 351; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1967**, *6*, 733; *Newer Methods Prep. Org. Chem.*, **1971**, *6*, 81. See also Hünic, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1968**, *7*, 335; Koskinen, A. M. P.; Muñoz, L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 652.
- [168] Ledon, H. *Synthesis*, **1974**, *347*, *Org. Synth. W*, 414. For another convenient method, see Ghosh, S.; Datta, I. *Synth. Commun.*, **1991**, *21*, 191.
- [169] Hazen, G. G.; Weinstock, L. M.; Connell, R.; Bollinger, F. W. *Synth. Commun.*, **1981**, *11*, 947.

- [170] Taber, D. F.; Ruckle Jr., R. E.; Hennessy, M. J. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 4077.
- [171] Baum, J. S.; Shook, D. A.; Davies, H. M. L.; Smith, H. D. *Synth. Commun.*, **1987**, *17*, 1709.
- [172] Doering, W. von E.; DePuy, C. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 5955.
- [173] For a similar approach, see Danheiser, R. L.; Miller, R. F.; Brisbois, R. G.; Park, S. Z. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1959.
- [174] Evans, D. A.; Britton, T. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 6881, and references cited therein.
- [175] For a review of direct aminations, see Sheradsky, T. in Patai *The Chemistry of Functional Groups, Supplement F*, pt. 1; Wiley: NY, **1982**, p. 395.
- [176] Sharpless, K. B.; Hori, T.; Truesdale, L. K.; Dietrich, C. O. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 269. For another method, see Kresze, G.; Münsterer, H. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 3561. For a review, see Cheikh, R. B.; Chaabouni, R.; Laurent, A.; Mison, P.; Nafti, A. *Synthesis*, **1983**, 685-700. See pp. 691-696.
- [177] Sharpless, K. B.; Hori, T. *J. Org. Chem.*, **1979**, *41*, 176; Singer, S. P.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 1448. For other reagents, see Mahy, J. P.; Bedi, G.; Battioni, P.; Mansuy, D. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 1927; Tsushima, S.; Yamada, Y.; Onami, T.; Oshima, K.; Chaney, M. O.; Jones, N. D.; Swartzendruber, J. K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1989**, *62*, 1167.
- [178] Srivastava, R. S.; Nicholas, K. M. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 8739.
- [179] Kohmura, Y.; Kawasaki, K.; Katsuki, T. *Synlett*, **1997**, 1456.
- [180] Sheradsky, T.; Selemnick, G.; Nir, Z. *Tetrahedron*, **1972**, *28*, 3833; Radhakrishna, A.; Loudon, G. M.; Miller, M. J. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 4836.
- [181] Trimble, L. A.; Vederas, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 6397; Evans, D. A.; Britton, T. C.; Dorow, R. L.; Dellaria, J. F. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 5525; Gennari, C.; Colombo, L.; Bertolini, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 6394; Oppolzer, W.; Moretti, R. *Helv. Chim. Acta*, **1986**, *69*, 1923; *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 5521; Guanti, G.; Banff, L.; Narisano, E. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 5523.
- [182] For a review, see Lwowski, W. in *Lwowski Nitrenes*; Wiley: NY, **1970**, p. 199.
- [183] For example, see Maslak, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 8201. Nitrenes are much more selective (and less reactive) in this reaction than carbenes (**12-20**). For a discussion, see Alewood, P. F.; Kazmaier, P. M.; Rauk, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 5466.
- [184] For example, see Simson, J. M.; Lwowski, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 5107; Inagaki, M.; Shingaki, T.; Nagai, T. *Chem. Lett.*, **1981**, 1419.
- [185] Smolinsky, G.; Feuer, B. I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 3085.
- [186] For a review of cyanonitrenes, see Anastassiou, A. G.; Shepelavy, J. N.; Simmons, H. E.; Marsh, F. D. in *Lwowski*, Ref. 182, p. 305.
- [187] For a review of aryl nitrenes, see Scriven, E. F. V. *Azides and Nitrenes*; Academic Press: NY, **1984**, p. 95.
- [188] For a synthetically useful noncyclization example, see Meinwald, J.; Aue, D. H. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 2317.
- [189] For a list of examples, with references, see Ref. 55 p. 564.
- [190] Trost, B. M.; Salzman, T. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 6840; Seebach, D.; Teschner, M. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 5113. For discussions, see Trost, B. M. *Pure Appl. Chem.*, **1975**, *43*, 563. See 572-578; Caine, D. in *Augustine Carbon-Carbon Bond Formation*, vol. 1; Marcel Dekker: NY, **1979**, p. 278.
- [191] Zoretic, P. A.; Soja, P. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 3587; Gassman, P. G.; Balchunis, R. J. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 3236.
- [192] For another reagent, see Scholz, D. *Synthesis*, **1983**, 944.
- [193] For reviews of selenylations, see Back, T. G. in *Liotta Organoselenium Chemistry*; Wiley: NY, **1987**, p. 1; Paulmier, C. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*; Pergamon: Elmsford, NY, **1986**, p. 95.
- [194] Reich, H. J.; Reich, I. J.; Rengas, J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 5813; Clive, D. L. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 695; Brocksom, T. J.; Petraganni, N.; Rodrigues, R. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 2114; Schwartz, J.; Hayasi, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 1497. See also Liotta, D. *Acc. Chem. Res.*, **1984**, *17*, 28.
- [195] Grieco, P. A.; Miyashita, M. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 120. α -Phenylselenation can also be accomplished with PhSeSePh, Se(O), and an acid catalyst: Miyoshi, N.; Yamamoto, T.; Kambe, N.; Murai, S.; Sonoda, N. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 4813.
- [196] Barton, D. H. R.; Morzycki, J. W.; Motherwell, W. B.; Ley, S. V. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 1044.
- [197] Sharpless, K. B.; Lauer, R. F.; Teranishi, A. Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 6137.
- [198] Cassy, J.; Furet, N. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 7755.
- [199] Saindane, M.; Barnum, C.; Ensley, H.; Balakrishnan, P. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 3043; Liotta, D. Ref. 194.
- [200] Trost, B. M.; Hiroi, K.; Kurozumi, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 438.
- [201] There are numerous other ways of achieving this conversion. For reviews, see Morris, D. G. *Chem. Soc. Rev.*, **1982**, *11*, 397; Kane, V. V.; Singh, V.; Martin, A.; Doyle, D. L. *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 345.
- [202] For a review, see Gilbert, E. E. *Sulfonation and Related Reactions*; Wiley: NY, **1965**, p. 33.
- [203] For reviews, see Groves, E. E. *Chem. Soc. Rev.*, **1972**, *1*, 73; Satchell, D. P. N.; Satchell, R. S. in Patai *The Chemistry of the Carbonyl Group*, vol. 1; Wiley: NY, **1966**, p. 259, 270; Nenitzescu, C. D.; Balaban, A. T. in *Olah Friedel-Crafts and Related Reactions*, vol. 3; Wiley: NY, **1964**, p. 1033.
- [204] Deno, N. C.; Chafetz, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 3940. For other examples, see Beak, P.; Berger, K. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 3848; Dubois, J. E.; Saumtally, I.; Lion, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1984**, II-133; Grignon-Dubois, M.; Cazaux, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1986**, 332.
- [205] For a review, see Heck, R. F. in *Wender; Pino Organic Syntheses via Metal Carbonyls*, vol. 1; Wiley: NY, **1968**, p. 388.
- [206] Andersson, C.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 4257.
- [207] For reviews, see Burn, D. *Chem. Ind. (London)*, **1973**, 870; Satchell, D. P. N.; Satchell, R. S. Ref. 203, p. 281.
- [208] Youssefyeh, R. D. *Tetrahedron Lett.*, **1964**, 2161.
- [209] Youssefyeh, R. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 3901.
- [210] See, for example, van der Zeeuw, A. J.; Gersmann, H. R. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1965**, *84*, 1535.
- [211] Holmquist, C. R.; Roskamp, E. J. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 3258.
- [212] Pelter, A.; Smith, K.; Elgandy, S.; Rowlands, M. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 5643.
- [213] Kahne, D.; Collum, D. B. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 5011.
- [214] Santiago, B.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 5839.
- [215] Matacz, Z.; Piotrowska, H.; Urbanski, T. *Pol. J. Chem.*, **1979**, *53*, 187; Kornblum, N.; Singh, N. K.; Kelly, W. J. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 332.
- [216] Barton, D. H. R.; Billon, A.; Boivin, J. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 1229.
- [217] Lemaire, M.; Doussot, J.; Guy, A. *Chem. Lett.*, **1988**, 1581. See also Hayashi, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.*, **1987**, 1811.
- [218] Olah, G. A.; Mo, Y. K.; Olah, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 4939. For reviews, see Olah, G. A.; Farooq, O.; Prakash, G. K. S. in *Hill Activation and Functionalization of Alkanes*; Wiley: NY, **1989**, p. 27; Ref. 47. For a review of the thermodynamic behavior of alkanes in superacid media, see Fabre, P.; Devynck, J.; Trémillon, B. *Chem. Rev.*, **1982**, *82*, 591. See also Ref. 49.
- [219] Olah, G. A.; DeMember, J. R.; Shen, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 4952. See also Sommer, J.; Müller, M.; Laali, K. *Nouv. J. Chim.*, **1982**, *6*, 3.
- [220] For example, see Hogeveen, H.; Roobeek, C. F. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1972**, *91*, 137.
- [221] Yamamoto, G.; Ōki, M. *Chem. Lett.*, **1987**, 1163.
- [222] This is the IUPAC name with respect to the halide as substrate.
- [223] Stork, G.; Brizzolara, A.; Landesman, H.; Szmuszkovicz, J.; Terrell, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 207. For general reviews of enamines, see Hickmott, P. W. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 2989; **1982**, *38*, 1975, 3363; Granik, V. G. *Russ. Chem. Rev.*, **1984**, *53*, 383. For reviews of this reaction, see in Cook, A. G. *Enamines*, 2nd ed.; Marcel Dekker: NY, **1988**, the articles by Alt, G. H.; Cook, A. G. p. 181, and Gadamasetti, G.; Kuehne, M. E. p. 531; Whitesell, J. K.; Whitesell, M. A. *Synthesis*, **1983**, 517; Kuehne, M. E. *Synthesis*, **1970**, 510; House, H. O. Ref. 93, p. 570, 766; Bláha, K.; Červinka, O. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1966**, *6*, 147.
- [224] Britten, A. Z.; Owen, W. S.; Went, C. W. *Tetrahedron*, **1969**, *25*, 3157.
- [225] For reviews, see Hickmott, P. W. *Chem. Ind. (London)*, **1974**, 731; Hünig, S.; Hoch, H. *Fortschr. Chem. Forsch.*, **1970**, *14*, 235.
- [226] Stork, G.; Brizzolara, A.; Landesman, H.; Szmuszkovicz, J.; Terrell, R. Ref. 223.
- [227] Kuehne, M. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 5400.
- [228] Ziegenbein, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1965**, *4*, 358.
- [229] Baudoux, D.; Fuks, R. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1984**, *93*, 1009.

- [230] See Alt, G. H.; Cook, A. G. *Ref.* 213, p. 204.
- [231] Stork, G.; Dowd, S. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 2178.
- [232] Stork, G.; Benaim, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 5938.
- [233] Curphey, T. J.; Hung, J. C.; Chu, C. C. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 607. See also Ho, T.; Wong, C. M. *Synth. Commun.*, **1974**, *4*, 147.
- [234] For reviews, see Nögrádi, M. *Stereoselective Synthesis*; VCH:NY, **1986**, p. 248; Whitesell, J. K. *Acc. Chem. Res.*, **1985**, *18*, 280; Bergbreiter, D. E.; Newcomb, M. in Morrison, *Ref. 72*, vol. 2, 1983, p. 243.
- [235] Bossard, F.; Dambrin, V.; Lintanf, V.; Beuchet, P.; Mosset, P. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 6055.
- [236] First reported by Meerwein, H.; Rathjen, H.; Werner, H. *Bericht.*, **1942**, *75*, 1610. For reviews, see Bethell, D. in McManus *Organic Reactive Intermediates*; Academic Press:NY, **1973**, p. 92; Kirmse, W. *Carbene Chemistry*, 2nd ed.; Academic Press:NY, **1971**, p. 209.
- [237] Terao, T.; Shida, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1964**, *37*, 687.
- [238] Ye, T.; McKervery, M. A. *Chem. Rev.*, **1994**, *94*, 1091.
- [239] Kirmse, W.; Doering, W. von E. *Tetrahedron*, **1960**, *11*, 266; Friedman, L.; Berger, J. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 492, 500. See Padwa, A.; Krumpe, K. E. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 5385.
- [240] For a review of the intramolecular insertions of carbenes or carbenoids generated from diazocarbonyl compounds, see Burke, S. D.; Grieco, P. A. *Org. React.*, **1979**, *26*, 361.
- [241] Doering, W. von E.; Knox, L. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 1989.
- [242] Bertram, A. K.; Liu, M. T. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 467.
- [243] For example, see Parham, W. E.; Koncos, R. J. *Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 4034; Fields, E. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *82*, 1744; Anderson, J. C.; Lindsay, D. G.; Reese, C. B. *J. Chem. Soc.*, **1964**, 4874; Seyferth, D.; Cheng, Y. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 6763; *Synthesis*, **1974**, 114; Steinbeck, K. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 1103; Boev, V. I. *J. Org. Chem. USSR*, **1981**, *17*, 1190.
- [244] For some examples of intramolecular carbene insertions used synthetically, see Gilbert, J. C.; Giamalva, D. H.; Weerasooriya, U. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 5251; Taber, D. F.; Ruckle Jr., R. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 7686; Paquette, L. A.; Kobayashi, T.; Gallucci, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1305; Adams, J.; Poupart, M.; Grenier, L.; Schaller, C.; Oumet, N.; Frenette, R. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 1749; Doyle, M. P.; Bagheri, V.; Pearson, M. M.; Edwards, J. D. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 7001.
- [245] Doyle, M. P. *Pure Appl. Chem.*, **1998**, *70*, 1123. See Taber, D. F.; Malcolm, S. C. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 3717 for a discussion of transition state geometry in rhodium mediated C-H insertion.
- [246] Sulikowski, G. A.; Cha, K. L.; Sulikowski, M. M. *Tetrahedron Asymmetry*, **1998**, *9*, 3145; Taber, D. F.; Meagley, R. P. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 7909.
- [247] For examples, see Müller, P.; Polleux, P. *Helv. Chim. Acta*, **1994**, *77*, 645; Doyle, M. P.; Kalinin, A. V. *Synlett*, **1995**, 1075; Watanabe, N.; Ohtake, Y.; Hashimoto, S.; Shiro, M.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 1491; Maruoka, K.; Concepcion, A. B.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 4725; Hashimoto, S.; Watanabe, N.; Sato, T.; Shiro, M.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 5109; Spero, D. M.; Adams, J. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 1143; Hashimoto, S.; Watanabe, N.; Ikegami, S. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 2709.
- [248] Doyle, M. P.; Protopopova, M. N.; Winchester, W. R.; Daniel, K. L. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 7819.
- [249] For a discussion, see Bethell, D. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1969**, *7*, 153-209, see pp. 190-194.
- [250] Doering, W. von E.; Prinzbach, H. *Tetrahedron*, **1959**, *6*, 24.
- [251] See, for example, Kirmse, W.; Buschhoff, M. *Chem. Ber.*, **1969**, *102*, 1098; Seyferth, D.; Cheng, Y. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 4072.
- [252] Sobery, W.; DeLuca, J. P. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 3315.
- [253] Frey, H. M. *Proc. Chem. Soc.*, **1959**, 318.
- [254] Halberstadt, M. L.; McNesby, J. R. *J. Chem. Phys.*, **1966**, *45*, 1666; McNesby, J. R.; Kelly, R. V. *Int. J. Chem. Kinet.*, **1971**, *3*, 293.
- [255] Ring, D. F.; Rabinovitch, B. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 4285; *Can. J. Chem.*, **1968**, *46*, 2435.
- [256] Bell, J. A. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1964**, *2*, 1-61, see pp. 30-43.
- [257] Cummins, J. M.; Porter, T. A.; Jones Jr., M. J. *Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 6473.
- [258] Richardson, D. B.; Simmons, M. C.; Dvoretzky, I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 1934.
- [259] For a review of the use of CIDNP to study carbene mechanisms, see Roth, H. D. *Acc. Chem. Res.*, **1977**, *10*, 85.
- [260] Roth, H. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 1761. See also Closs, G. L.; Closs, L. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 4549; Bethell, D.; McDonald, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1977**, 671.
- [261] See Harada, T.; Nozaki, Y.; Yamaura, Y.; Oku, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 2189; Oku, A.; Yamaura, Y.; Harada, T. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 3730; Ritter, R. H.; Cohen, T. J. *Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 3718.
- [262] For reviews, see Wardell, J. L. in *Zuckerman Inorganic Reactions and Methods*, vol. 11; VCH:NY, **1988**, p. 44; Wardell, J. L. in Hartley, Patai, *Ref. 1*, vol. 4, pp. 1-157, see pp. 27-71; Narasimhan, M. S.; Mali, R. S. *Synthesis*, **1983**, 957; Biellmann, J. F.; Ducep, J. *Org. React.*, **1982**, *27*, 1; Gschwend, H. W.; Rodriguez, H. R. *Org. React.*, **1979**, *26*, 1; Mallan, J. M.; Bebb, R. L. *Chem. Rev.*, **1969**, *69*, 693.
- [263] See Sak, J. M.; Martorell, G.; Frontera, A. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 5194 for a discussion of the mechanism of lithiation of aromatic species.
- [264] For a review, see Durst, T. in Buncl; *Durst Comprehensive Carbanion Chemistry*, vol. 5, pt. B; Elsevier:NY, **1984**, pp. 239-291. See pp. 265-279. For an article on the safe handling of RLi compounds, see Anderson, R. *Chem. Ind. (London)*, **1984**, 205.
- [265] Schlosser, M. *J. Organomet. Chem.*, **1967**, *8*, 9. See also Schlosser, M.; Katsoulos, G.; Takagishi, S. *Synlett*, **1990**, 747.
- [266] Eberhardt, G. G.; Butte, W. A. *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 2928; Langer Jr., A. W. *Trans. N. Y. Acad. Sci.*, **1965**, *27*, 741; Eastham, J. F.; Screttas, C. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 3276; Rausch, M. D.; Ciappinelli, D. J. *J. Organomet. Chem.*, **1967**, *10*, 127.
- [267] For a review of directive effects in allylic and benzylic metalation, see Klein, J. *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 2733-2759. For a review of propargylic metalation, see Klein, J. in Patai *The Chemistry of the Carbon-Carbon Triple Bond*, pt. 1; Wiley:NY, **1978**, p. 343.
- [268] Hartmann, J.; Schlosser, M. *Helv. Chim. Acta*, **1976**, *59*, 453.
- [269] Schlosser, M. *Pure Appl. Chem.*, **1988**, *60*, 1627. For sodium analogs, see Schlosser, M.; Hartmann, J.; Stähle, M.; Kramat, J.; Walde, A.; Mordini, A. *Chimia*, **1986**, *40*, 306.
- [270] Brandsma, L.; Verkruijsse, H. D.; Schade, C.; Schleyer, P. v. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 260.
- [271] For a review of di and polyolithium compounds, see Maercker, A.; Theis, M. *Top. Curr. Chem.*, **1987**, *138*, 1.
- [272] Kaiser, E. M.; Solter, L. E.; Schwartz, R. A.; Beard, R. D.; Hauser, C. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 4237. See also Kowalski, C. J.; O'Dowd, M. L.; Burke, M. C.; Fields, K. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 5411.
- [273] Priestner, W.; West, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 8421, 8426 and references cited therein.
- [274] For examples, see Broadus, C. D.; Logan, T. J.; Flaunt, T. J. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 1174; Finnegan, R. A.; McNees, R. S. *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 3234; Shirley, D. A.; Hendrix, J. P. *J. Organomet. Chem.*, **1968**, *11*, 217.
- [275] For a review of the synthetic applications of metalation by Grignard reagents at positions other than at triple bonds, see Blagoev, B.; Ivanov, D. *Synthesis*, **1970**, 615.
- [276] For example, see Figuly, G. D.; Loop, C. K.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 654; Block, E.; Eswarakrishnan, V.; Gernon, M.; Ofori-Okai, G.; Saha, C.; Tang, K.; Zubieta, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 658; Smith, K.; Lindsay, C. M.; Pritchard, G. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 665.
- [277] Fluorine is an especially powerful ortho director in lithiation of aromatic systems; Gilday, J. P.; Negri, J. T.; Widdowson, D. A. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 4605.
- [278] For a review of regioselective lithiation of heterocycles, see Katritzky, A. R.; Lam, J. N.; Sengupta, S. *Prog. Heterocycl. Chem.*, **1989**, *1*, 1.
- [279] For many examples with references, see Ref. 262; Beak, P.; Meyers, A. I. *Acc. Chem. Res.*, **1986**, *19*, 356; Beak, P.; Snieckus, V. *Acc. Chem. Res.*, **1982**, *15*, 306-312; Snieckus, V. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1988**, 67; Narasimhan, N. S.; Mali, R. S. *Top. Curr. Chem.*, **1987**, *138*, 63; Reuman, M.; Meyers, A. I. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 837; and the papers in *Tetrahedron*, **1983**, 39, 1955.
- [280] Slocum, D. W.; Moon, R.; Thompson, J.; Coffey, D. S.; Li, J. D.; Slocum, M. G.; Siegel, A.; Gayton-García, R. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 385; Slocum, D. W.; Coffey, D. S.; Siegel, A.; Grimes, P. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 389.
- [281] For reviews of ortho metalation, see Snieckus, V. *Chem. Rev.*, **1990**, *90*, 879; *Pure Appl. Chem.*, **1990**, *62*, 2047. For a discussion of the mechanism, see Bauer, W.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 7191.

- [282] Baldwin, J. E.; Höfle, G. A.; Lever Jr., O. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 7125.
- [283] Slocum, D. W.; Jennings, C. A. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 3653.
- [284] However, the regioselectivity can depend on reaction conditions: See Meyers, A. I.; Avila, W. B. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 3335.
- [285] Beak, P.; Hunter, J. E.; Jun, Y. M.; Wallin, A. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 5403. See also Stork, G.; Polt, R. L.; Li, Y.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 8360; Barluenga, J.; Foubelo, F.; Fanañas, F. J.; Yus, M. *J. Chem. Res. (S)*, **1989**, 200.
- [286] Eaton, P. E.; Lee, C.; Xiong, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 8016.
- [287] Benkeser, R. A.; Trevillyan, E. A.; Hooz, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 4971.
- [288] Bryce-Smith, D. *J. Chem. Soc.*, **1963**, 5983; Benkeser, R. A.; Hooz, J.; Liston, T. V.; Trevillyan, E. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 3984.
- [289] Bryce-Smith, D.; Gold, V.; Satchell, D. P. N. *J. Chem. Soc.*, **1954**, 2743; Pocker, Y.; Exner, J. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 6764.
- [290] West, P.; Waack, R.; Purnort, J. I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 840.
- [291] For a review, see Durst, T. in Bunzel, Durst Ref. 264, p. 239. For reviews with respect to lithium, see Wardell, J. L. Ref. 262; Wakefield, B. *J. Organolithium Methods*; Academic Press: NY, **1988**, p. 32.
- [292] For a review, see Ziegenbein, W. in *Viehe Acetylenes*; Marcel Dekker: NY, **1969**, p. 170. For an improved method, see Fisch, A.; Coisne, J. M.; Figeys, H. P. *Synthesis*, **1982**, 211.
- [293] Hegarty, A. F.; Dowling, J. P.; Eustace, S. J.; McGarraghy, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 2290.
- [294] For a review, see Caine, D. Ref. 190, vol. 1, p. 95, 284.
- [295] For example, see Comins, D. L.; Killpack, M. O. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 104. See Xie, L.; Isenberger, K. M.; Held, G.; Dahl, M. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 7516 for steric versus electronic effects in kinetic enolate formation.
- [296] Abu-Hasanayn, F.; Stratakis, M.; Streitwieser, A. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 4688; Jackman, L. M.; Szevevényi, N. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 4954; Jackman, L. M.; Lange, B. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 4494; House, H. O.; Gall, M.; Olmstead, H. D. *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 2361; Zook, H. D.; Kelly, W. L.; Posey, I. Y. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 3477; Stork, G.; Hudrik, P. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 4464.
- [297] The alkali metal hydrides, LiH, NH, and KH, when prepared in a special way, are very rapid metalation agents; Klusener, P. A. A.; Brandsma, L.; Verkruisje, H. D.; Schleyer, P. v. R.; Friedl, T.; Pi, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 465.
- [298] Romesberg, F. E.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 2166; Sun, X.; Kenkre, S. L.; Remenar, J. F.; Gilchrist, J. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 4765.
- [299] Majewski, M.; Nowak, P. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 1661.
- [300] For reviews, see Larock, R. C. *Organomercury Compounds in Organic Synthesis*; Springer: NY, **1985**, p. 60; Wardell, J. L. in Zuckerman, Ref. 262, p. 308.
- [301] For a review of mercuric acetate, see Butler, R. N. in Pizey, Ref. 105, vol. 4, 1981, p. 1.
- [302] For a review, see Taylor, R. in Bamford; Tipper, Ref. 56, vol. 13, 1972, p. 186. An alternative mechanism, involving radical cations, has been reported: Courtneidge, J. L.; Davies, A. G.; McGuchan, D. C.; Yazdi, S. N. *J. Organomet. Chem.*, **1988**, *341*, 63.
- [303] For a review of this reagent, see Uemura, S. in Pizey, Ref. 105, vol. 5, 1983, p. 165.
- [304] Taylor, E. C.; Kienzie, F.; McKillop, A. *Org. Synth.*, **1982**, *57*, 826; Taylor, E. C.; Katz, A. H.; Alvarado, S. I.; McKillop, A. *J. Organomet. Chem.*, **1985**, *285*, C9. For reviews, see Usyatinskii, A. Ya.; Bregadze, V. I. *Russ. Chem. Rev.*, **1988**, *57*, 1054; Uemura, S. in Hartley; Patai, Ref. 1, vol. 4, p. 473.
- [305] Uemura, S.; Toshimitsu, A.; Okano, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1976**, *49*, 2582.
- [306] Lau, W.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 7100; **1986**, *108*, 6720.
- [307] For reviews of these compounds, see Poirier, *J. Org. Prep. Proced. Int.*, **1988**, *20*, 319; Brownbridge, P. *Synthesis*, **1983**, *1*, 85; Rasmussen, J. K. *Synthesis*, **1977**, 91. For monographs on silicon reagents in organic synthesis, see Colvin, E. W. *Silicon Reagents in Organic Synthesis*; Academic Press: NY, **1988**. For reviews, see Colvin, E. W. in Hartley; Patai, Ref. 1, vol. 4, p. 539; Ager, D. J. *Chem. Soc. Rev.*, **1982**, *11*, 493; Colvin, E. W. *Chem. Soc. Rev.*, **1978**, *7*, 15-64, see pp. 43-50.
- [308] For a review of silylating agents, see Mizhiritskii, M. D.; Yuzhevskii, Yu. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1987**, *56*, 355. For a list, with references, see Ref. 55, p. 746.
- [309] Corey, E. J.; Gross, A. W. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 495. See Lipshutz, B. H.; Wood, M. R.; Lindsley, C. W. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 4385 for a discussion of the role of Me₂SiCl in deprotonations with LiNR₂.
- [310] See Cahiez, G.; Figadère, B.; Cléry, P. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 6295.
- [311] Ladjama, D.; Riehl, J. *Synthesis*, **1979**, 504. This base has also been used for ketones: See Orban, J.; Turner, J. V.; Twitchin, B. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 5099.
- [312] Miller, R. D.; McKean, D. R. *Synthesis*, **1979**, 730. *Synth. Commun.*, **1982**, *12*, 319. See also Cazeau, P.; Duboudin, F.; Moulines, F.; Babot, O.; Dunogues, J. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 2075, 2089; Ahmad, S.; Khan, M. A.; Iqbal, J. *Synth. Commun.*, **1988**, *18*, 1679.
- [313] Fujiwara, M.; Baba, A.; Matsuda, H. *Chem. Lett.*, **1989**, 1247.
- [314] Lin, J.-M.; Liu, B.-S. *Synth. Commun.*, **1997**, *27*, 739.
- [315] Comins, D. L.; Dehghani, A. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 6299.
- [316] For reviews, see Abraham, M. H.; Grellier, P. L. in Hartley; Patai, Ref. 1, vol. 2, pp. 25-149, see pp. 105-136; Abraham, M. H. Ref. 2, p. 107; Jensen, F. R.; Rickborn, B. Ref. 2, p. 45; Schlosser, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1964**, *3*, 287, 362; *Newer Methods Prep. Org. Chem.*, **1968**, *5*, 238.
- [317] Fehr, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 2567.
- [318] Walborsky, H. M.; Ollman, J.; Hamdouchi, C.; Toploski, M. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 761.
- [319] Brown, H. C.; Murray, K. J. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 5497; Pelter, A.; Smith, K.; Brown, H. C. *Borane Reagents*; Academic Press: NY, **1988**, p. 242.
- [320] For a review of hydro-de-silylation of allylic and vinylic silanes, see Fleming, I.; Dunogues, J.; Smithers, R. *Org. React.*, **1989**, *37*, 57, pp. 89-97, see 194-243. Also see 10-20.
- [321] For a review, see Makarova, L. G. *Organomet. React.*, **1970**, *1*, 119, pp. 251-270, see 275-300.
- [322] For a review of this and other free-radical reactions of organomercury compounds, see Barluenga, J.; Yus, M. *Chem. Rev.*, **1988**, *88*, 487.
- [323] Sommer, L. H.; Marans, N. S.; Goldberg, G. M.; Rockett, J.; Pioch, R. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 882. See also Abraham, M. H.; Grellier, P. L. Ref. 316, p. 117.
- [324] For a monograph, see Brilkina, T. G.; Shushunov, V. A. *Reactions of Organometallic Compounds with Oxygen and Peroxides*; CRC Press: Boca Raton, FL, **1969**. For a review, see Wardell, J. L.; Paterson, E. S. in Hartley; Patai, Ref. 1, vol. 2, 1985, pp. 219-338, see pp. 311-316.
- [325] Hawthorne, M. F. *J. Org. Chem.*, **1957**, *22*, 1001. For other procedures, see Lewis, N. J.; Gabhe, S. Y. *Aust. J. Chem.*, **1978**, *31*, 2091; Hoffmann, R. W.; Ditrich, K. *Synthesis*, **1983**, 107.
- [326] Parker, K. A.; Koziski, K. A. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 674. For other reagents, see Taddei, M.; Ricci, A. *Synthesis*, **1986**, 633; Einhorn, J.; Luche, J.; Demerseman, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 1350.
- [327] Brown, H. C.; Midland, M. M. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 4059.
- [328] Moersch, G. W.; Zwiesler, M. L. *Synthesis*, **1971**, 647; Adam, W.; Cueto, O. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 38.
- [329] Davies, A. G.; Roberts, B. P. *J. Chem. Soc. B*, **1969**, 317; Walling, C.; Cioffari, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 6609; Garst, J. F.; Smith, C. D.; Farraz, A. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 7707. For a review, see Davies, A. G. *J. Organomet. Chem.*, **1980**, *200*, 87.
- [330] Knochel, P.; Xiao, C.; Yeh, M. C. P. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 6697.
- [331] Taylor, E. C.; Altland, H. W.; Danforth, R. H.; McGilivray, G.; McKillop, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 3520.
- [332] Taylor, E. C.; Altland, H. W.; McKillop, A. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 2351.
- [333] Lawesson, S.; Frisell, C.; Denney, D. B.; Denney, D. Z. *Tetrahedron*, **1963**, *19*, 1229. For a monograph on the reactions of organometallic compounds with peroxides, see Ref. 324. For a review, see Razuvaev, G. A.; Shushunov, V. A.; Dodonov, V. A.; Brilkina, T. G. in Swern *Organic Peroxides*, vol. 3; Wiley: NY, **1972**, p. 141.
- [334] Longone, D. T.; Miller, A. H. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 4941.
- [335] Davis, F. A.; Lal, G. S.; Wei, J. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 4269.
- [336] Stang, P. J.; Boehshar, M.; Wingert, H.; Kitamura, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 3272.

- [337] For reviews, see Pelter, A.; Smith, K.; Brown, H. C. Ref. 319, p. 244; Brown, H. C. *Boranes in Organic Chemistry*; Cornell University Press: Ithaca, NY, 1972, p. 321; Matteson, D. S. in Hartley; Patai, Ref. 1, vol. 4, pp. 307, 337. See also Brown, H. C.; Snyder, C.; Subba Rao, B. C.; Zweifel, G. *Tetrahedron*, 1986, 42, 5505.
- [338] Brown, H. C.; Midland, M. M.; Kabalka, G. W. *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 93, 1024; *Tetrahedron*, 1986, 42, 5523.
- [339] Kabalka, G. W.; Shoup, T. M.; Goudgaon, N. M. *J. Org. Chem.*, 1989, 54, 5930.
- [340] Köster, R.; Arora, S.; Binger, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1969, 8, 205.
- [341] Kabalka, G. W.; Hedgecock Jr., H. C. *J. Chem. Educ.*, 1975, 52, 745; Kabalka, G. W.; Slayden, S. W. *J. Organomet. Chem.*, 1977, 125, 273.
- [342] Miriviss, S. B. *J. Am. Chem. Soc.*, 1961, 83, 3051; *J. Org. Chem.*, 1967, 32, 1713; Davies, A. G.; Roberts, B. P. *Chem. Commun.*, 1966, 298; Midland, M. M.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 93, 1506.
- [343] For reviews of the reactions in this section, see Wardell, J. L.; Paterson, E. S. Ref. 324, p. 316; Wardell, J. L. in Patai *The Chemistry of the Thiol Group*, pt. 1; Wiley: NY, 1974, p. 211; Wakefield, Ref. 291, p. 135.
- [344] For a discussion of conversions of organomercury compounds to sulfur-containing compounds, see Larock, R. C. Ref. 300, p. 210.
- [345] Bhattacharya, S. N.; Eaborn, C.; Walton, D. R. M. *J. Chem. Soc. C*, 1968, 1265. For similar reactions with organolithiums, see Quast, H.; Kees, F. *Synthesis*, 1974, 489; Hamada, T.; Yonemitsu, O. *Synthesis*, 1986, 852.
- [346] Harpp, D. N.; Vines, S. M.; Montllier, J. P.; Chan, T. H. *J. Org. Chem.*, 1976, 41, 3987.
- [347] For a discussion, see Negishi, E. Ref. 1, p. 243.
- [348] For a review of the reactions of organometallic compounds with SO_2 , see Kitching, W.; Pong, C. W. *Organomet. Chem. Rev., Sect. A*, 1970, 5, 281.
- [349] Asinger, F.; Laue, P.; Fell, B.; Gubelt, C. *Chem. Ber.*, 1967, 100, 1696.
- [350] Zakharkin, L. I.; Gavrilenko, V. V.; Paley, B. A. *J. Organomet. Chem.*, 1970, 21, 269.
- [351] For a review, see Abraham, M. H.; Grellier, P. L. Ref. 316, p. 72. For reviews with respect to organomercury compounds, see Larock, R. C. Ref. 300, p. 158; Makarova, L. G. Ref. 321, p. 325.
- [352] For a review, see Delavarenne, S. Y.; Viehe, H. G. in Viehe, Ref. 292, p. 665. For a list of reagents, with references, see Ref. 55, p. 333. For an improved procedure, see Brandsma, L.; Verkruijse, H. D. *Synthesis*, 1990, 984.
- [353] Brown, H. C.; Rathke, M. W.; Rogić, M. M.; De Lue, N. R. *Tetrahedron*, 1988, 44, 2751.
- [354] Brown, H. C.; Lane, C. F. *Tetrahedron*, 1988, 44, 2763; Brown, H. C.; Lane, C. F.; De Lue, N. R. *Tetrahedron*, 1988, 44, 2273. For another reagent, see Nelson, D. J.; Soundararajan, R. *J. Org. Chem.*, 1989, 54, 340.
- [355] Nelson, D. J.; Soundararajan, R. *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 5664. For other reagents, see Jigajini, V. B.; Paget, W. E.; Smith, K. *J. Chem. Res. (S)*, 1981, 376; Brown, H. C.; De Lue, N. R. *Tetrahedron*, 1988, 44, 2785.
- [356] Suzuki, A.; Nozawa, S.; Harada, M.; Itoh, M.; Brown, H. C.; Midland, M. M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 93, 1508. For reviews, see Brown, H. C.; Midland, M. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1972, 11, 692-700, see pp. 699-700. Brown, H. C. Ref. 337, p. 442.
- [357] For a review of this reagent, see Kabalka, G. W. *Org. Prep. Proced. Int.*, 1977, 9, 131.
- [358] Brown, H. C.; Hamaoka, T.; Ravindran, N.; Subrahmanyam, C.; Somayaji, V.; Bhat, N. G. *J. Org. Chem.*, 1989, 54, 6075. See also Kabalka, G. W.; Gooch, E. E.; Hsu, H. C. *Synth. Commun.*, 1981, 11, 247.
- [359] Stewart, S. K.; Whiting, A. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 3929.
- [360] Brown, H. C.; Hamaoka, T.; Ravindran, N. *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95, 6456. See also Brown, H. C.; Bhat, N. G. *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29, 21.
- [361] See Kabalka, G. W.; Sastry, K. A. R.; Knapp, F. F.; Srivastava, P. C. *Synth. Commun.*, 1983, 13, 1027.
- [362] Kunda, S. A.; Smith, T. L.; Hylarides, M. D.; Kabalka, G. W. *Tetrahedron Lett.*, 1985, 26, 279.
- [363] See, for example Chou, S. P.; Kuo, H.; Wang, C.; Tsai, C.; Sun, C. *J. Org. Chem.*, 1989, 54, 868.
- [364] Normant, J. F.; Chaiez, G.; Chuit, C.; Villieras, J. *J. Organomet. Chem.*, 1974, 77, 269; *Synthesis*, 1974, 803.
- [365] Westmijze, H.; Meijer, J.; Vermeer, P. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1977, 96, 168; Levy, A. B.; Talley, P.; Dunford, J. A. *Tetrahedron Lett.*, 1977, 3545.
- [366] Thiebcs, C.; Prakash, G. K. S.; Petasis, N. A.; Olah, G. A. *Synlett*, 1998, 141.
- [367] For reviews of the synthesis of aryl iodides, see Merkushev, E. B. *Synthesis*, 1988, 923; *Russ. Chem. Rev.*, 1984, 53, 343.
- [368] Reference 304. See also Ishikawa, N.; Sekiya, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1974, 47, 1680 and Ref. 332.
- [369] De Meio, G. V.; Pinhey, J. T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1990, 1065.
- [370] For reviews of the mechanisms, see Abraham, M. H.; Grellier, P. L. Ref. 351; Abraham, M. H. Ref. 2, p. 135; Jensen, F. R.; Rickborn, B. Ref. 2, p. 75.
- [371] For example, see Jensen, F. R.; Gale, L. H. *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, 82, 148.
- [372] See, for example, Ref. 371; Beletskaya, I. P.; Reutov, O. A.; Gur'yanova, T. P. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, 1961, 1483; Beletskaya, I. P.; Ermanson, A. V.; Reutov, O. A. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, 1965, 218; de Ryck, P. H.; Verdonck, L.; Van der Kelen, G. P. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 1985, 94, 621.
- [373] For a review of methods for achieving the conversion $\text{RM} \rightarrow \text{RNH}_2$, see Erdik, E.; Ay, M. *Chem. Rev.*, 1989, 89, 1947.
- [374] For some other methods of converting organolithium or Grignard reagents to primary amines, see Alverne, G.; Laurent, A. *Tetrahedron Lett.*, 1972, 1007; Hagopian, R. A.; Therien, M. J.; Murdoch, J. R. *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, 106, 5753; Genet, J. P.; Mallart, S.; Greck, C.; Piveteau, E. *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32, 2359.
- [375] Beak, P.; Kokko, B. J. *J. Org. Chem.*, 1982, 47, 2822. For other hydroxylamine derivatives, see Colvin, E. W.; Kirby, G. W.; Wilson, A. C. *Tetrahedron Lett.*, 1982, 23, 3835; Boche, G.; Bernheim, M.; Schrott, W. *Tetrahedron Lett.*, 1982, 23, 5399; Boche, G.; Schrott, W. *Tetrahedron Lett.*, 1982, 23, 5403.
- [376] Kabalka, G. W.; Li, G. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 5777.
- [377] KoKko, B. J.; Beak, P. *Tetrahedron Lett.*, 1983, 24, 561.
- [378] Beak, P.; Basha, A.; Kokko, B.; Loo, D. *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, 108, 6016.
- [379] See, for example, Spagnolo, P.; Zanirato, P.; Gronowitz, S. *J. Org. Chem.*, 1982, 47, 3177; Reed, J. N.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.*, 1983, 24, 3795. For other azides, see Hassner, A.; Munger, P.; Belinka Jr., B. A. *Tetrahedron Lett.*, 1982, 23, 699; Mori, S.; Aoyama, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.*, 1984, 25, 429.
- [380] Trost, B. M.; Pearson, W. H. *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, 103, 2483; 1983, 105, 1054.
- [381] Kabalka, G. W.; Wang, Z.; Goudgaon, N. M. *Synth. Commun.*, 1989, 19, 2409. For the extension of this reaction to the preparation of secondary amines, see Kabalka, G. W.; Wang, Z. *Organometallics*, 1989, 8, 1093; *Synth. Commun.*, 1990, 20, 231.
- [382] Brown, H. C.; Heydkamp, W. R.; Breuer, E.; Murphy, W. S. *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, 86, 3565.
- [383] Brown, H. C.; Kim, K.; Srebnik, M.; Singaram, B. *Tetrahedron*, 1987, 43, 4071. For a method of using this reaction to prepare optically pure chiral amines, see Brown, H. C.; Kim, K.; Cole, T. E.; Singaram, B. *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, 106, 6761.
- [384] Kabalka, G. W.; Goudgaon, N. M.; Liang, Y. *Synth. Commun.*, 1988, 18, 1363.
- [385] Brown, H. C.; Midland, M. M.; Levy, A. B.; Suzuki, A.; Sono, S.; Itoh, M. *Tetrahedron*, 1987, 43, 4079; Carboni, B.; Vaultier, M.; Courgeon, T.; Carrié, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1989, 844.
- [386] Brown, H. C.; Salunkhe, A. M.; Singaram, B. *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 1170.
- [387] Barton, D. H. R.; Donnelly, D. M. X.; Finet, J.; Guiry, P. J. *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 1377.
- [388] Yamamoto, H.; Maruoka, K. *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 2739.
- [389] For a review of arylations with bismuth reagents, see Finet, J. *Chem. Rev.*, 1989, 89, 1487.
- [390] Dodonov, V. A.; Gushchin, A. V.; Brilkina, T. G. *Zh. Obshch. Khim.*, 1985, 55, 466 [*Chem. Abstr.*, 103, 22218z]; Barton, D. H. R.; Yadav Bhatnagar, N.; Finet, J.; Khamsi, J. *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28, 3111.
- [391] Vol'pin, M. E. *Pure Appl. Chem.*, 1972, 30, 607.
- [392] For reviews of the reactions in this section, and related reactions, see Narayana, C.; Periasamy, M. *Synthesis*, 1985, 253; Gulevich, Yu. V.; Bumagin, N. A.; Beletskaya, I. P. *Russ. Chem. Rev.*, 1988, 57, 299.

- [393] For a monograph on the synthetic uses of organomercury compounds, see Larock, R. C. Ref. 300. For reviews, see Larock, R. C. *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 1713; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1978**, *17*, 27.
- [394] Seyferth, D.; Spohn, R. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 3037.
- [395] Ryu, I.; Ryang, M.; Rhee, I.; Omura, H.; Murai, S.; Sonoda, N. *Synth. Commun.*, **1984**, *14*, 1175 and cited references. For another method, see Hatanaka, Y.; Hiayama, T. *Chem. Lett.*, **1989**, 2049.
- [396] Larock, R. C.; Hershberger, S. S. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 3840.
- [397] Tanaka, M. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 2601.
- [398] Yamashita, M.; Suemitsu, R. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 761. See also Vitale, A. A.; Doctorovich, F.; Nudelman, N. S. *J. Organomet. Chem.*, **1987**, *332*, 9.
- [399] Dey, K.; Eaborn, C.; Walton, D. R. M. *Organomet. Chem. Synth.*, **1971**, *1*, 151.
- [400] Sato, F.; Oguro, K.; Watanabe, H.; Sato, M. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 2869. For another method of converting RMgX to RCHO, see Meyers, A. I.; Comins, D. L. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 5179; Comins, D. L.; Meyers, A. I. *Synthesis*, **1978**, 403; Amaratunga, W.; Fréchet, J. M. J. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 1143.
- [401] Ryang, M.; Rhee, I.; Tsutsumi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1964**, *37*, 341; Giam, C.; Ueno, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 3166; Yamashita, M.; Miyoshi, K.; Nakazono, Y.; Suemitsu, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1982**, *55*, 1663. For another method, see Gupton, J. T.; Polk, D. E. *Synth. Commun.*, **1981**, *11*, 571.
- [402] Ryang, M.; Sawa, Y.; Hasimoto, T.; Tsutsumi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1964**, *37*, 1704; Trzupke, L. S.; Newirth, T. L.; Kelly, E. G.; Sbarbati, N. E.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 8118.
- [403] Nudelman, N. S.; Doctorovich, F. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 4651.
- [404] Zadel, G.; Breitmaier, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1992**, *31*, 1035.
- [405] Yamamoto, K.; Yohitake, J.; Qui, N. T.; Tsuji, J. *Chem. Lett.*, **1978**, 859.
- [406] Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Lett.*, **1981**, 879. See also Yamashina, N.; Hyuga, S.; Hara, S.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 6555.
- [407] Larock, R. C. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 3237.
- [408] Larock, R. C.; Fellows, C. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 1900.
- [409] Baird Jr., W. C.; Hartgerink, R. L.; Surridge, J. H. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 4601.
- [410] Yamashita, M.; Suemitsu, R. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 1477.
- [411] Alper, H.; Amaratunga, S. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 3593.
- [412] Secrettas, C. G.; Steele, B. R. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 5151.
- [413] Cai, M.-Z.; Song, C.-S.; Huang, X. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 2273.
- [414] Ishiyama, T.; Kizaki, H.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 7595.
- [415] Taylor, E. C.; Katz, A. H.; McKillop, A. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 5473.
- [416] Uemura, S.; Ikeda, Y.; Ichikawa, K. *Tetrahedron*, **1972**, *28*, 3025.
- [417] Westmijze, H.; Vermeer, P. *Synthesis*, **1977**, 784.
- [418] Murray, R. E.; Zweifel, G. *Synthesis*, **1980**, 150.
- [419] Masuda, Y.; Hoshi, M.; Yamada, T.; Arase, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 398.
- [420] Sakakibara, Y.; Enami, H.; Ogawa, H.; Fujimoto, S.; Kato, H.; Kunitake, K.; Sasaki, K.; Sakai, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1995**, *68*, 3137.
- [421] Piers, E.; Fleming, F. F. *Can. J. Chem.*, **1993**, *71*, 1867.
- [422] For a review of the reaction when M is Hg, see Makarova, L. G. Ref. 321, p. 190. For a review where M' is Li, see Wardell, J. L. in Zuckerman, Ref. 262, p. 31.
- [423] Both BuNa and BuK have also been prepared by exchange of BuLi with *t*-BuONa or *t*-AmOK; Pi, R.; Bauer, W.; Brix, B.; Schade, C.; Schleyer, P. v. R. *J. Organomet. Chem.*, **1986**, *306*, C1.
- [424] For reviews of the mechanism, see Abraham, M. H.; Grellier, P. L. Ref. 316, p. 25; Abraham, M. H. Ref. 2, p. 39; Jensen, F. R.; Rickborn, B. Ref. 2, p. 100. Also see Schlosser, M. Ref. 316.
- [425] For monographs on organolithium compounds, see Wakefield, B. J. Ref. 291; Wakefield, B. J. *The Chemistry of Organolithium Compounds*; Pergamon: Elmsford, NY, **1974**.
- [426] For reviews of rearrangements in organomagnesium chemistry, see Hill, E. A. *Adv. Organomet. Chem.*, **1977**, *16*, 131; *J. Organomet. Chem.*, **1975**, *91*, 123.
- [427] Cooper, G. D.; Finkbeiner, H. L. *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 1493; Fell, B.; Asinger, F.; Sulzbach, R. A. *Chem. Ber.*, **1970**, *103*, 3830. See also Ashby, E. C.; Ainslie, R. D. *J. Organomet. Chem.*, **1983**, *250*, 1.
- [428] For a review of the use of activated zinc, see Erdik, E. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 2203.
- [429] For a review, see Noltes, J. G. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1972**, 2151.
- [430] For a method of preparing organoboranes from RMgX and BF₃, where the RMgX is present only in situ, see Brown, H. C.; Rachler, U. S. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 4311.
- [431] For reviews as applied to Si, B, and P, see Wakefield, Ref. 291, p. 149; Kharasch, M. S.; Reinmuth, O. *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*; Prentice-Hall: Englewood Cliffs, NJ, **1954**, p. 1306.
- [432] For a review with respect to Al, see Mole, T. *Organomet. React.*, **1970**, *1*, 1-54, see pp. 31-43; to Hg, see Larock, R. C. Ref. 300, p. 9; Makarova, L. G. Ref. 321, pp. 129, 227; to Cu, Ag, or Au, see van Koten, G. in Zuckerman, Ref. 262, p. 219; to Zn, Cd, or Hg, see Wardell, J. L. in Zuckerman, Ref. 262, p. 248.
- [433] House, H. O.; Chu, C.; Wilkins, J. M.; Urnen, M. J. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 1460. But see also Lipshutz, B. H.; Whitney, S.; Kozlowski, J. A.; Brene-man, C. M. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 4273; Bertz, S. H.; Dabbagh, G. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 425.
- [434] Stack, D. E.; Klein, W. R.; Rieke, R. D. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3063.
- [435] For reviews of the preparation of metallocenes, see Bublitz, D. E.; Rinehart Jr., K. L. *Org. React.*, **1969**, *17*, 1; Birmingham, J. M. *Adv. Organomet. Chem.*, **1965**, *2*, 365-413, see pp. 375-382.
- [436] For reviews, see Wardell, J. L. in Hartley; Patai, Ref. 1, vol. 4, pp. 1-157, see pp. 81-89; Kauffmann, T. *Top. Curr. Chem.*, **1980**, *92*, 109-147, see pp. 130-136.
- [437] Peterson, D. J.; Ward, J. F. *J. Organomet. Chem.*, **1974**, *66*, 209; Pearson, W. H.; Lindbeck, A. C. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 5651.
- [438] Seetz, J. W. F. L.; Schat, G.; Akkerman, O. S.; Bickelhaupt, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 6848.
- [439] Maercker, A.; Dujardin, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, *23*, 224.
- [440] Seyferth, D.; Vaughan, L. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 883; Sawyer, J. S.; Kucerovy, A.; Macdonald, T. L.; McGarvey, G. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 842.
- [441] Dessy, R. E.; Kaplan, F.; Coe, G. R.; Salinger, R. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 1191.
- [442] Behling, J. R.; Babiak, K. A.; Ng, J. S.; Campbell, A. L.; Moretti, R.; Koerner, M.; Lipshutz, B. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 2641.
- [443] Chou, T.; Knochel, P. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 4791.
- [444] For reviews, see Massey, F. G.; Humphries, R. E. *Aldrichimica Acta*, **1989**, *22*, 31; Negishi, E. Ref. 1, p. 30; Rochow, E. G. *J. Chem. Educ.*, **1966**, *43*, 58.
- [445] For reviews, see Raston, C. L.; Salem, G. in Hartley; Patai, Ref. 1, vol. 4, p. 159-306, see pp. 162-175; Kharasch, M. S.; Reinmuth, O. Ref. 431, p. 5.
- [446] Pearson, D. E.; Cowan, D.; Beckler, J. D. *J. Org. Chem.*, **1959**, *24*, 504.
- [447] For a review of allyl and crotyl Grignard reagents, see Benkeser, R. A. *Synthesis*, **1971**, 347.
- [448] For a method of reducing coupling in the formation of allylic Grignard reagents, see Oppolzer, W.; Schneider, P. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 3305.
- [449] Freeman, P. K.; Hutchinson, L. L. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 879; Bogdanovič, B.; Janke, N.; Kinzelmann, H. *Chem. Ber.*, **1990**, *123*, 1507, and other papers in this series.
- [450] Gallagher, M. J.; Harvey, S.; Raston, C. L.; Sue, R. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 289.

- [451] Baker, K. V.; Brown, J. M.; Hughes, N.; Skarnulis, A. J.; Sexton, A. J. *Org. Chem.*, **1991**, *56*, 698. For a review of the use of activated magnesium, see Lai, Y. *Synthesis*, **1981**, 585.
- [452] For reviews of the preparation of Grignard reagents from dihalides, see Raston, C. L.; Salem, G. Ref. 445, p. 187; Heaney, H. *Organomet. Chem. Rev.*, **1966**, *1*, 27. For a review of di-Grignard reagents, see Bickelhaupt, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987**, *26*, 990.
- [453] For example, see Denise, B.; Ducom, J.; Fauvarque, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1972**, 990; Seetz, J. W. F. L.; Hartog, F. A.; Bohm, H. P.; Blomberg, C.; Akkerman, O. S.; Bickelhaupt, F. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 1497.
- [454] For formation of 1,2-dilithio compounds and 1,2-di-Grignard reagents, but not by this method, see van Eikkema Hommes, N. J. R.; Bickelhaupt, F.; Klumpp, G. W. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1988**, *107*, 393; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1988**, *27*, 1083.
- [455] For example, see Bertini, F.; Grasselli, P.; Zubiani, G.; Cainelli, G. *Tetrahedron*, **1970**, *26*, 1281; Bruin, J. W.; Schat, G.; Akkerman, O. S.; Bickelhaupt, F. *J. Organomet. Chem.*, **1985**, *288*, 13. For the synthesis gem-dilithio and 1,1,1-trilithio compounds, see Baran Jr., J. R.; Lagow, R. J. *Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 9415.
- [456] For a review of compounds containing both carbon-halogen and carbon-metal bonds, see Chivers, T. *Organomet. Chem. Rev. Sect. A*, **1970**, *6*, 1.
- [457] Yu, S. H.; Ashby, E. C. *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 2123.
- [458] For a review of organometallic compounds containing a hetero atom (N, O, R, S, or Si), see Peterson, D. J. *Organomet. Chem. Rev., Sect. A*, **1972**, *7*, 295.
- [459] For example, see Normant, H.; Castro, B. C. R. *Acad. Sci.*, **1963**, *257*, 2115; **1964**, *259*, 830; Castro, B. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1967**, 1533, 1540, 1547; Taeger, E.; Kahler, E.; Walter, H. *J. Prakt. Chem.*, **1965**, [4] 28, 13.
- [460] Ashby, E. C.; Reed, R. D. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 971; Giltz, M. H.; Considine, W. J. *J. Organomet. Chem.*, **1970**, *23*, 291.
- [461] Smith Jr., W. N. *J. Organomet. Chem.*, **1974**, *64*, 25.
- [462] Boudin, A.; Cerveau, G.; Chuit, C.; Corriu, R. J. P.; Reye, C. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 171.
- [463] For reviews, see Wakefield, B. J. Ref. 291, p. 21; Wardell, J. L. in Hartley; Patai, vol. 4, p. 1, 5; Newcomb, M. E. in Zuckerman, Ref. 262, p. 3.
- [464] For a review, see Rieke, R. D. *Science*, **1989**, *246*, 1260.
- [465] For reviews, see Klabunde, K. *J. React. Intermed. (Plenum)*, **1980**, *1*, 37; *Acc. Chem. Res.*, **1975**, *8*, 393; Skell, P. S.; Havel, J. J.; McGlinchey, M. J. *Acc. Chem. Res.*, **1973**, *6*, 97; Timms, P. L. *Adv. Inorg. Radiochem.*, **1972**, *14*, 121.
- [466] Ebert, G. W.; Rieke, R. D. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 4482. See also Ref. 451.
- [467] Wu, T.; Xiong, H.; Rieke, R. D. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 5045.
- [468] Rieke, R. D.; Li, P. T.; Burns, T. P.; Uhm, S. T. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 4323. See also Grondin, J.; Sebban, M.; Vottero, G. P.; Blancou, H.; Commeyras, A. *J. Organomet. Chem.*, **1989**, *362*, 237; Berk, S. C.; Yeh, M. C. P.; Jeong, N.; Knochel, P. *Organometallics*, **1990**, *9*, 3053; Zhu, L.; Wehmeyer, R. M.; Rieke, R. D. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 1445.
- [469] Burkhardt, E. R.; Rieke, R. D. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 416.
- [470] Stack, D. E.; Dawson, B. T.; Rieke, R. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 4672, and references cited therein.
- [471] For reviews, see Lai, Y. Ref. 451; Rieke, R. D. *Acc. Chem. Res.*, **1977**, *10*, 301; *Top. Curr. Chem.*, **1975**, *59*, 1.
- [472] For a review, see Blomberg, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1972**, 2143.
- [473] Bodewitz, H. W. H. J.; Blomberg, C.; Bickelhaupt, F. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2003; *Tetrahedron*, **1975**, *31*, 1053. See also Lawler, R. G.; Livant, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 3710; Schaart, B. J.; Blomberg, C.; Akkerman, O. S.; Bickelhaupt, F. *Can. J. Chem.*, **1980**, *58*, 932.
- [474] See, for example, Walborsky, H. M.; Aronoff, M. S. *J. Organomet. Chem.*, **1973**, *51*, 31; Czerniecki, S.; Georgoulis, C.; Gross, B.; Prevost, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1968**, 3720; Rogers, H. R.; Hill, C. L.; Fujiwara, Y.; Rogers, R. J.; Mitchell, H. L.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 217; Barber, J. J.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 239.
- [475] Root, K. S.; Hill, C. L.; Lawrence, L. M.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 5405.
- [476] Nuzzo, R. G.; Dubois, L. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 2881.
- [477] For additional evidence for this mechanism, see Vogler, E. A.; Stein, R. L.; Hayes, J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 3163; Sergeev, G. B.; Zagorsky, V. V.; Badaev, F. Z. *J. Organomet. Chem.*, **1983**, *243*, 123. However, there is evidence that the mechanism may be more complicated: de Souza-Barboza, J. C.; Luche, J.; Pétrier, C. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 2013.
- [478] Walborsky, H. M.; Toploski, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 3455; Walborsky, H. M.; Zimmermann, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 4996; Walborsky, H. M. *Acc. Chem. Res.*, **1990**, *23*, 286.
- [479] Garst, J. F.; Deutch, J. E.; Whitesides, G. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 2490; Ashby, E. C.; Oswald, J. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 6068; Garst, J. F. *Acc. Chem. Res.*, **1991**, *24*, 95; Garst, J. F.; Ungváry, F.; Batlaw, R.; Lawrence, K. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 5392.
- [480] Walborsky, H. M.; Rachon, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 1896; Rachon, J.; Walborsky, H. M. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 7345; Walborsky, H. M. *Acc. Chem. Res.*, **1990**, *23*, 286.
- [481] de Boer, H. J. R.; Akkerman, O. S.; Bickelhaupt, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1988**, *27*, 687.
- [482] For reviews, see Wardell, J. L. in Zuckerman, Ref. 262, p. 107; Parham, W. E.; Bradsher, C. K. *Acc. Chem. Res.*, **1982**, *15*, 300.
- [483] See, for example, Zakharkin, I. I.; Okhlobystin, O. Yu.; Bilevitch, K. A. *J. Organomet. Chem.*, **1964**, *2*, 309; Tamborski, C.; Moore, G. J. *J. Organomet. Chem.*, **1971**, *26*, 153.
- [484] For the preparation of primary alkylolithiums by this reaction, see Bailey, W. F.; Punzalan, E. R. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 5404; Negishi, E.; Swanson, D. R.; Rousset, C. J. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 5406.
- [485] For examples of exchange where R = vinylic, see Neumann, H.; Seebach, D. *Chem. Ber.*, **1978**, *111*, 2785; Miller, R. B.; McGarvey, G. *Synth. Commun.*, **1979**, *9*, 831; Sugita, T.; Sakabe, Y.; Sasahara, T.; Tsukuda, M.; Ichikawa, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1984**, *57*, 2319.
- [486] For reviews of such compounds, see Siegel, H. *Top. Curr. Chem.*, **1982**, *106*, 55; Negishi, E. Ref. 1, p. 136; Köbrich, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1972**, *11*, 473; **1967**, *6*, 41; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1969**, 2712; Villieras, J. *Organomet. Chem. Rev., Sect. A*, **1971**, *7*, 81. For related reviews, see Krief, A. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 2531; Normant, H. *J. Organomet. Chem.*, **1975**, *100*, 189; Zhil'tsov, S. F.; Druzhkov, O. N. *Russ. Chem. Rev.*, **1971**, *40*, 126.
- [487] Hoeg, D. F.; Lusk, D. I.; Crumbliss, A. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 4147. See also Villieras, J.; Tarhouni, R.; Kirschleger, B.; Rambaud, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1985**, 825.
- [488] Villieras, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1967**, 1520.
- [489] Schmidt, A.; Köbrich, G.; Hoffmann, R. W. *Chem. Ber.*, **1991**, *124*, 1253; Hoffmann, R. W.; Bewersdorf, M. *Chem. Ber.*, **1991**, *124*, 1259.
- [490] Stetter, H.; Steinbeck, K. *Liebigs Ann. Chem.*, **1972**, *766*, 89.
- [491] Kauffmann, T.; Fobker, R.; Wensing, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1988**, *27*, 943.
- [492] For reviews of the mechanism, see Bailey, W. F.; Patricia, J. J. *J. Organomet. Chem.*, **1988**, *352*, 1; Beletskaya, I. P.; Artamkina, G. A.; Reutov, O. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1976**, *45*, 330.
- [493] Ward, H. R.; Lawler, R. G.; Cooper, R. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 746; Lepley, A. R.; Landau, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 748; Ashby, E. C.; Pham, T. N. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 1291. See also Bailey, W. F.; Patricia, J. J.; Nurni, T. T.; Wang, W. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 1861.
- [494] Ward, H. R.; Lawler, R. G.; Loken, H. Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 7359; Reich, 493.
- [495] See Farnham, W. B.; Calabrese, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 2449; Reich, H. J.; Green, D. P.; Phillips, N. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 3444.
- [496] Rogers, H. R.; Houk, J. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 522; Benk, P.; Allen, D. J.; Lee, W. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 1629.
- [497] See San Filippo Jr., J.; Silbermann, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 2831; Ashby, E. C.; Su, W.; Pham, T. N. *Organometallics*, **1985**, *4*, 1493; Alnajjar, M. S.; Kuivila, H. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 416.
- [498] For a review, see Artamkina, G. A.; Beletskaya, I. P. *Russ. Chem. Rev.*, **1987**, *56*, 983.
- [499] March, J. *J. Chem. Educ.*, **1963**, *40*, 212.
- [500] Singh, S. P.; Kagan, J. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 2203.
- [501] Shiner Jr., V. J.; Martin, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 4824.

- [502] For reviews of the mechanism, see Richardson, W. H.; O'Neal, H. E. in Bamford; Tipper, Ref. 56, vol. 5, 1972, p. 447; Clark, L. W. in Patai *The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters*; Wiley: NY, 1969, p. 589. For a review of carbon isotope effect studies, see Dunn, G. E. *Isot. Org. Chem.*, 1977, 3, 1.
- [503] See, for example, Oae, S.; Tagaki, W.; Uneyama, K.; Minamide, I. *Tetrahedron*, 1968, 24, 5283; Buncel, E.; Venkatchalam, T. K.; Menon, B. C. J. *Org. Chem.*, 1984, 49, 413.
- [504] Hunter, D. H.; Patel, V.; Perry, R. A. *Can. J. Chem.*, 1980, 58, 2271, and references cited therein.
- [505] Graul, S. T.; Squires, R. R. *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 607.
- [506] For a review of the mechanism of the decarboxylation of β -keto acids, see Jencks, W. P. *Catalysis in Chemistry and Enzymology*; McGraw-Hill: NY, 1969, p. 116.
- [507] Bigley, D. B.; Clarke, M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1982, 1, and references cited therein. For a review, see Smith, G. G.; Kelly, F. W. *Prog. Phys. Org. Chem.*, 1971, 8, 75-234, see pp. 150-153.
- [508] Bigley, D. B. *J. Chem. Soc.*, 1964, 3897.
- [509] Wasserman, H. H. in Newman *Steric Effects in Organic Chemistry*; Wiley: NY, 1956, p. 352. See also Buchanan, G. L.; Kean, N. B.; Taylor, R. *Tetrahedron*, 1975, 31, 1583.
- [510] Sterically hindered β -keto acids decarboxylate more slowly: Meier, H.; Wengenroth, H.; Lauer, W.; Krause, V. *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 5253.
- [511] For example, see Ferris, J. P.; Miller, N. C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1966, 88, 3522.
- [512] Westheimer, F. H.; Jones, W. A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1941, 63, 3283; Swain, C. G.; Bader, R. F. W.; Esteve Jr., R. M.; Griffin, R. N. *J. Am. Chem. Soc.*, 1961, 83, 1951.
- [513] Pedersen, K. J. *Acta Chem. Scand.*, 1961, 15, 1718; Noyce, D. S.; Metescu, M. A. *J. Org. Chem.*, 1967, 32, 3243.
- [514] Bigley, D. B.; Al-Borno, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1982, 15.
- [515] For a review of β -keto acids, see Oshry, L.; Rosenfeld, S. M. *Org. Prep. Proced. Int.*, 1982, 14, 249.
- [516] For a list of examples, with references, see Ref. 55, p. 774.
- [517] Lalancette, J. M.; Lachance, A. *Tetrahedron Lett.*, 1970, 3903.
- [518] For a review of the synthetic applications of this method, see Krapcho, A. P. *Synthesis*, 1982, 805, 893. For other methods, see Aneja, R.; Hollis, W. M.; Davies, A. P.; Eaton, G. *Tetrahedron Lett.*, 1983, 24, 4641; Brown, R. T.; Jones, M. F. *J. Chem. Res. (S)*, 1984, 332; Dehmlow, E. V.; Kunesch, E. *Synthesis*, 1985, 320; Taber, D. F.; Arnedo Jr., J. C.; Gulino, F. *J. Org. Chem.*, 1989, 54, 3474.
- [519] Barton, D. H. R.; Crich, D.; Motherwell, W. B. *Tetrahedron*, 1985, 41, 3901; Della, E. W.; Tsanaktsidis, J. *Aust. J. Chem.*, 1987, 39, 2061. For another method of more limited scope, see Maier, W. F.; Roth, W.; Thies, I.; Schleyer, P. v. R. *Chem. Ber.*, 1982, 115, 808.
- [520] Hashimoto, M.; Eda, Y.; Osanai, Y.; Iwai, T.; Aoki, S. *Chem. Lett.*, 1986, 893.
- [521] See Davidson, R. S.; Steiner, P. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1972, 1357; Kraeutler, B.; Bard, A. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100, 5985; Hasebe, M.; Tsuchiya, T. *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28, 6207; Okada, K.; Okubo, K.; Oda, M. *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 6733.
- [522] For reviews, see Deacon, G. B. *Organomet. Chem. Rev. A*, 1970, 355; Deacon, G. B.; Faulks, S. J.; Pain, G. N. *Adv. Organomet. Chem.*, 1986, 25, 237.
- [523] Zook, H. D.; March, J.; Smith, D. F. *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, 81, 1617; Barbot, E.; Migoniac, P. *J. Organomet. Chem.*, 1977, 132, 445; Benkeser, R. A.; Siklowski, M. P.; Mozdzen, E. C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100, 2134.
- [524] Arnett, E. M.; Small, L. E.; Melver Jr., R. T.; Miller, J. S. *J. Org. Chem.*, 1978, 43, 815. See also Lomas, J. S.; Dubois, J. E. *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 2067.
- [525] See Snowden, R. I.; Linder, S. M.; Muller, B. L.; Schulte-Elte, K. H. *Helv. Chim. Acta*, 1987, 70, 1858, 1879.
- [526] Partington, S. M.; Watt, C. I. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1988, 983.
- [527] Tumas, W.; Foster, R. F.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 2714; Ibrahim, S.; Watt, C. I. F.; Wilson, J. M.; Moore, C. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989, 161.
- [528] Paquette, L. A.; Gilday, J. P.; Maynard, G. D. *J. Org. Chem.*, 1989, 54, 5044; Paquette, L. A.; Maynard, G. D. *J. Org. Chem.*, 1989, 54, 5054.
- [529] See Lomas, J. S.; Fain, D.; Briand, S. *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 1052, and references cited therein.
- [530] For a review, see Buchanan, G. L. *Chem. Soc. Rev.*, 1988, 17, 91.
- [531] Allinger, N. L.; Wang, G. L.; Dewhurst, B. B. *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 1730.
- [532] Milenkovic, B.; Hesse, M. *Helv. Chim. Acta*, 1987, 70, 308. For a similar preparation of lactam, see W. Ichli, R.; Bienz, S.; Hesse, M. *Helv. Chim. Acta*, 1985, 68, 484.
- [533] Beletskaya, I. P.; Gulyukina, N. S.; Borodkin, V. S.; Solov'yanov, A. A.; Reutov, O. A. *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, 1984, 276, 202. See also Mignani, G.; Morel, D.; Grass, F. *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28, 5505.
- [534] For a review of this and related reactions, see Chakrabarty, S. K. in *Trahanovsky Oxidation in Organic Chemistry*, pt. C; Academic Press: NY, 1978, p. 343.
- [535] For a complete kinetic analysis of the chlorination of acetone, see Guthrie, J. P.; Cossar, J. *Can. J. Chem.*, 1986, 64, 1250. For a discussion of the mechanism of the cleavage step, see Zucco, C.; Lima, C. F.; Rezende, M. C.; Vianna, J. F.; Nome, F. *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 5356.
- [536] Pocker, Y. *Chem. Ind. (London)*, 1959, 1383.
- [537] Levine, R.; Stephens, J. R. *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, 72, 1642.
- [538] See Hudlicky, M. *Chemistry of Organic Fluorine Compounds*, 2nd ed.; Ellis Horwood: Chichester, 1976, p. 276.
- [539] Guthrie, J. P.; Cossar, J. *Can. J. Chem.*, 1990, 68, 1640.
- [540] Nikishin, G. I.; Elinson, M. N.; Makhova, I. V. *Tetrahedron*, 1991, 47, 895.
- [541] Delgado, A.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 2789.
- [542] Swan, G. A. *J. Chem. Soc.*, 1948, 1408; Gassman, P. G.; Lumb, J. T.; Zalar, F. V. *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, 89, 946.
- [543] March, J.; Plankl, W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1977, 460.
- [544] Davies, D. G.; Derenberg, M.; Hodge, P. *J. Chem. Soc. C*, 1971, 455; Ref. 543.
- [545] For example, see Swaminathan, S.; Newman, M. S. *Tetrahedron*, 1958, 2, 88; Hoffman, T. D.; Cram, D. J. *Ref. 27*.
- [546] For a review, see Gilday, J. P.; Paquette, L. A. *Org. Prep. Proced. Int.*, 1990, 22, 167. For an improved procedure, see Kaiser, E. M.; Warner, C. D. *Synthesis*, 1975, 395.
- [547] Impastato, F. J.; Walborsky, H. M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, 84, 4838; Paquette, L. A.; Gilday, J. P. *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 4972; Paquette, L. A.; Ra, C. S. *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 4978.
- [548] Bunnett, J. F.; Hrutford, B. F. *J. Org. Chem.*, 1962, 27, 4152.
- [549] Grubmüller, P.; Schleyer, P. v. R.; McKervey, M. A. *Tetrahedron Lett.*, 1979, 181.
- [550] For examples and references, see Grovenstein Jr., E.; Bhatti, A. M.; Quest, D. E.; Sengupta, D.; VanDerveer, D. *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, 105, 6290.
- [551] For a list of procedures, with references, see Ref. 55, p. 42.
- [552] Büchner, W.; Dufaux, R. *Helv. Chim. Acta*, 1966, 49, 1145; Arapakos, P. G.; Scott, M. K.; Huber Jr., F. E. *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, 91, 2059; Birch, A. J.; Hutchinson, E. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1972, 1546; Yamada, S.; Tomioka, K.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.*, 1976, 61.
- [553] Van Tamelen, E. E.; Rudler, H.; Bjorklund, C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 93, 7113.
- [554] For other procedures, see Cuvigny, T.; Larcheveque, M.; Normant, H. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1973, 1174; Berkoff, C. E.; Rivard, D. E.; Kirkpatrick, D.; Ives, J. L. *Synth. Commun.*, 1980, 10, 939; Savoia, D.; Tagliavini, E.; Trombini, C.; Umami-Ronchi, A. *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 3227; Ozawa, F.; Iri, K.; Yamamoto, A. *Chem. Lett.*, 1982, 1707.
- [555] Ohsawa, T.; Kobayashi, T.; Mizuguchi, Y.; Saitoh, T.; Oishi, T. *Tetrahedron Lett.*, 1985, 26, 6103.
- [556] Yamada, S.; Akimoto, H. *Tetrahedron Lett.*, 1969, 3105; Fabre, C.; Hadj Ali Salem, M.; Welvert, Z. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1975, 178. See also Ogura, K.; Shimamura, Y.; Fujita, M. *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 2920.
- [557] For reviews, see in Patai, S. *The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*; Wiley: NY, 1978, the articles by Hegarty, A. F. pt. 2, p. 511, and Schank, K. pt. 2, p. 645; Godovikova, T. I.; Rikitin, O. A.; Khmel'nitskii, L. I. *Russ. Chem. Rev.*, 1983, 52, 440; Challis, B. C.; Butler, A. R. in Patai *The Chemistry of the Amino Group*; Wiley: NY, 1968, p. 305. For a review with respect to heterocyclic amines, see Butler, A. R. *Chem. Rev.*, 1975, 75, 241.

- [558] For a review of diazonium salt structures, see Sorriso, S. in Patai *The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*, pt. 1, Ref. 557, p. 95.
- [559] Rønning, C. *Acta Chem. Scand.*, **1959**, *13*, 1260; **1963**, *17*, 1444; Sorriso, S. Ref. 558, p. 98; Ball, R. G.; Elofson, R. M. *Can. J. Chem.*, **1985**, *63*, 332.
- [560] For a review of reactions of diazonium salts, see Wulfsberg, D. S. in Patai, Ref. 558, pt. 1, p. 247.
- [561] Korzeniewski, S. H.; Leopold, A.; Beadle, J. R.; Ahem, M. F.; Sheppard, W. A.; Khanna, R. K.; Gokel, G. W. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2153, and references cited therein. For reviews, see Bartsch, R. A. in Patai; Rappoport *The Chemistry of Functional Groups, Supplement C*, pt. 1; Wiley: NY, **1983**, p. 889; Bartsch, R. A. *Prog. Macrocyclic Chem.*, **1981**, *2*, 1.
- [562] Kornblum, N.; Ifland, D. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, *71*, 2137.
- [563] For a monograph on diazo compounds, see Regitz, M.; Mans, G. Ref. 167. For reviews, see in Patai, S. Ref. 558, the articles by Regitz, M. pt. 2, pp. 659, 751, and Wulfsberg, D. S.; Linstromelle, G.; Cooper, C. F. pt. 2, p. 821.
- [564] Takamura, N.; Mizoguchi, T.; Koga, K.; Yamada, S. *Tetrahedron*, **1975**, *31*, 227.
- [565] Butler, R. N. Ref. 557.
- [566] Challis, B. C.; Ridd, J. H. *J. Chem. Soc.*, **1962**, 5197, 5208; Challis, B. C.; Larkworthy, L. F.; Ridd, J. H. *J. Chem. Soc.*, **1962**, 5203.
- [567] Hughes, E. D.; Ingold, C. K.; Ridd, J. H. *J. Chem. Soc.*, **1958**, *58*, 65, 77, 88; Hughes, E. D.; Ridd, J. H. *J. Chem. Soc.*, **1958**, *70*, 82.
- [568] For discussions, see Ref. 160, p. 95; Ridd, J. H. Ref. 572, p. 422.
- [569] Reference 160, p. 84.
- [570] Kim, Y. H.; Kim, K.; Shim, S. B. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 4749.
- [571] Pozsgay, V.; Jennings, H. J. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 5091.
- [572] For reviews, see Williams, D. L. H. Ref. 160, p. 95; Kostyukovskii, Ya. L.; Melamed, D. B. *Russ. Chem. Rev.*, **1988**, *57*, 350; Saavedra, J. E. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1987**, *19*, 83; Ref. 161; Challis, B. C.; Challis, J. A. in Patai; Rappoport, Ref. 175, pt. 2, p. 1151; Ridd, J. H. *Q. Rev. Chem. Soc.*, **1961**, *15*, 418. For a review of the chemistry of aliphatic N-nitroso compounds, including methods of synthesis, see Fridman, A. L.; Mukhametshin, F. M.; Novikov, S. S. *Russ. Chem. Rev.*, **1941**, *40*, 34.
- [573] For a discussion of the mechanism with amides, see Castro, A.; Iglesias, E.; Leis, J. R.; Peña, M. E.; Tato, J. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1986**, 1725.
- [574] Hein, G. E. *J. Chem. Educ.*, **1963**, *40*, 181. See also Verardo, G.; Giumanini, A. G.; Strazzolini, P. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 4303.
- [575] Challis, B. C.; Kyrtopoulos, S. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 299.
- [576] Casado, J.; Castro, A.; Lorenzo, F. M.; Meijide, F. *Monatsh. Chem.*, **1986**, *117*, 335.
- [577] Challis, B. C.; Yousaf, T. I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 1598.
- [578] Smith, P. A. S.; Loeppky, R. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 1147; Smith, P. A. S.; Pars, H. G. *J. Org. Chem.*, **1959**, *24*, 1324; Gowenlock, B. G.; Hutchison, R. J.; Little, J.; Pfab, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1979**, 1110. See also Loeppky, R. N.; Outram, J. R.; Tomasiak, W.; Faulconer, J. M. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 4271.
- [579] Boyer, J. H.; Pillai, T. P.; Ramakrishnan, V. T. *Synthesis*, **1985**, 677.
- [580] Boyer, J. H.; Kumar, G.; Pillai, T. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 1751.
- [581] For other reagents, see Mayants, A. G.; Pyreseva, K. G.; Gordeichuk, S. S. *J. Org. Chem. USSR*, **1986**, *22*, 1900; Bottaro, J. C.; Schmitt, R. J.; Bedford, C. D. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 2292; Suri, S. C.; Chapman, R. D. *Synthesis*, **1988**, 743; Carvalho, E.; Hey, J.; Norberto, F.; Rosa, E. *J. Chem. Res. (S)*, **1989**, 260.
- [582] Cherednichenko, L. V.; Dmitrieva, L. G.; Kuznetsov, L. L.; Gidasov, B. V. *J. Org. Chem. USSR*, **1976**, *12*, 2101, 2105.
- [583] Ilyushin, M. A.; Golod, E. L.; Gidasov, B. V. *J. Org. Chem. USSR*, **1977**, *13*, 8; Andreev, S. A.; Lededev, B. A.; Tselinskii, I. V. *J. Org. Chem. USSR*, **1980**, *16*, 1166, 1170, 1175, 1179.
- [584] For a review of alkyl traizenes, see Vaughan, K.; Stevens, M. F. G. *Chem. Soc. Rev.*, **1978**, *7*, 377.
- [585] For a review, see Boyer, J. H. in Feuer *The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups*, pt. 1; Wiley: NY, **1969**, p. 278.
- [586] Ayyangar, N. R.; Naik, S. N.; Srinivasan, K. V. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 7253.
- [587] Boyer, J. H. Ref. 585.
- [588] See, for example, Ogata, Y.; Tsuchida, M.; Takagi, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 3397.
- [589] Knight, G. T.; Saville, B. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1973**, 1550.
- [590] For discussions of the mechanism in the absence of base, see Darchen, A.; Moinet, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1976**, 812; Becker, A. R.; Sternson, L. A. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 1708. See also Pizzolatti, M. G.; Yunes, R. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 759.
- [591] Russell, G. A.; Geels, E. J.; Smentowski, F. J.; Chang, K.; Reynolds, J.; Kaupp, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 3821.
- [592] Shemyakin, M. M.; Maimind, V. I.; Vaichunaitė, B. K. *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, **1957**, 1260; Oae, S.; Fukumoto, T.; Yamagami, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1963**, *36*, 728.
- [593] Zawalski, R. C.; Kovacic, P. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 2130. For another method, see Moriarty, R. M.; Hopkins, T. E.; Prakash, I.; Vaid, B. K.; Vaid, R. K. *Synth. Commun.*, **1990**, *20*, 2353.
- [594] Okubo, M.; Matsuo, K.; Yamauchi, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1989**, *62*, 915, and other papers in this series.
- [595] Kajigaeshi, S.; Nakagawa, T.; Fujisaki, S. *Chem. Lett.*, **1984**, 2045.
- [596] Kajigaeshi, S.; Murakawa, K.; Asano, K.; Fujisaki, S.; Kakinami, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 1702.
- [597] See Deno, N. C.; Fishbein, R.; Wyckoff, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 2065; Guillemin, J.; Denis, J. N. *Synthesis*, **1985**, 1131.
- [598] For a study of the mechanism, see Matte, D.; Solastiouk, B.; Merlin, A.; Deglise, X. *Can. J. Chem.*, **1989**, *67*, 786.
- [599] For studies of reactivity in this reaction, see Thomm, E. W. C. W.; Wayman, M. *Can. J. Chem.*, **1969**, *47*, 3289; Higuchi, T.; Hussain, A.; Pitman, I. H. *J. Chem. Soc. B*, **1969**, 626.
- [600] Sharts, C. M. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 1008.
- [601] Grakauskas, V.; Baum, K. *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 2840; **1970**, *35*, 1545.
- [602] Reference 601. See also Wiesboeck, R.; Ruff, J. K. *Tetrahedron*, **1970**, *26*, 837; Barton, D. H. R.; Hesse, R. H.; Klose, T. R.; Pechet, M. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 97.
- [603] See Tsuji, J.; Iwamoto, N. *Chem. Commun.*, **1966**, 380; Durand, D.; Lassau, C. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 2329; Saegusa, T.; Kobayashi, S.; Hirota, K.; Ito, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1969**, *42*, 2610; Nefedov, B. K.; Sergeeva, N. S.; idus, Ya. T. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1973**, *22*, 784; Kondo, K.; Sonoda, N.; Sakurai, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 853; Yoshida, Y.; Asano, S.; Inoue, S. *Chem. Lett.*, **1984**, 1073; Bitsi, G.; Jenner, G. *J. Organomet. Chem.*, **1987**, *330*, 429.
- [604] Murahashi, S.-I.; Imada, Y.; Nishimura, K. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 453.
- [605] Sonoda, N.; Yasuhara, T.; Kondo, K.; Ikeda, T.; Tsutsumi, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 6344.
- [606] Franz, R. A.; Applegath, F.; Morriss, F. V.; Baiocchi, F.; Bolze, C. *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 3309.
- [607] Pri-Bar, I.; Alper, H. *Can. J. Chem.*, **1990**, *68*, 1544.
- [608] Stern, E. W.; Spector, M. L. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 596.
- [609] Bennett, R. P.; Hardy, W. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 3295.
- [610] Unverferth, K.; Rieger, C.; Schwetlick, K. *J. Prakt. Chem.*, **1977**, *319*, 841; Unverferth, K.; Tietz, H.; Schwetlick, K. *J. Prakt. Chem.*, **1985**, *327*, 932. See also Braunstein, P.; Bender, R.; Kervennal, J. *Organometallics*, **1982**, *1*, 1236; Kunin, A. J.; Noirot, M. D.; Gladfelder, W. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 2739.
- [611] Fukuoka, S.; Chono, M.; Kohno, M. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 1458; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 399. See also Alper, H.; Vasapollo, G.; Hartstock, F. W.; Mlekuz, M.; Smith, D. J. H.; Morris, G. E. *Organometallics*, **1987**, *6*, 2391.
- [612] Alper, H.; Vasapollo, G. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 6411.
- [613] Cenni, S.; Crotti, C.; Pizzotti, M.; Porta, F. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 1243; Reddy, N. P.; Masdeu, A. M.; El Ali, B.; Alper, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 863.
- [614] Murahashi, S.; Imada, Y.; Nishimura, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 1578.

- [615] Wang, M. D.; Alper, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 7018.
- [616] Casadei, M. A.; Inesi, A.; Moracci, F. M.; Rossi, L. *Chem. Commun.*, **1996**, 2575.
- [617] Nomura, R.; Hasegawa, Y.; Ishimoto, M.; Toyosaki, T.; Matsuda, H. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 7339.
- [618] For reviews, see Pelter, A.; Smith, K.; Brown, H. C. *Borane Reagents*, Academic Press, NY, **1988**, pp. 244-249; brown, H. C. *Boranes in Organic Chemistry*; Cornell University Press, Ithaca, NY, **1972**, pp. 321-325; Matteson, D. S., in Hartley, F. R.; Patai, S. *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, Vol. 4, Wiley, NY, pp. 307-409, 337-340. See also, brown, H. C.; Snyder, C.; Subba Rao, B. C.; Zweifel, G. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 5505.
- [619] Nobrega, J. A.; Goncalves, S. M. C.; Reppe, C. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3711.
- [620] Terent'ev, A. O.; Khodykin, S. V.; Troitskii, N. A.; Ogibin, Y. N.; Nikishin, G. I. *Synthesis*, **2004**, 2845.

第 13 章

芳香族化合物的取代反应（亲核的反应和金属有机的反应）

本书第 212 页已经指出，芳香环碳上的亲核取代反应进行得非常缓慢，第 10 章提到的亲核取代反应对于芳香底物都不可行。然而，还是存在一些例外，正是这些例外情况构成了本章的主要内容^[1]。在芳香底物上能顺利进行的反应主要可以分为以下几种情况：

(1) 离去基团的邻位和对位上存在吸电子基团，反应因此被活化；

(2) 反应被强碱催化而且经过芳炔中间体；

(3) 给电子体引发的反应；

(4) 重氮盐被亲核试剂取代的反应。

然而，并不是本章讨论的所有反应都属于以上几类。过渡金属催化的偶联反应也列于本章，因为它们涉及到芳香环上离去基团的置换。

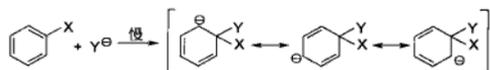
13.1 反应机理

芳香环的亲核取代反应主要有四种机理^[2]。其中，每一种机制都与第 10 章中讨论的脂肪族化合物亲核取代反应的机理相似。

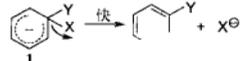
13.1.1 S_NAr 机理

到目前为止，芳香环亲核取代反应的最重要机理包括以下两步：

第 1 步



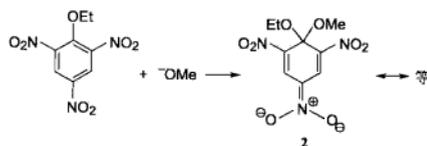
第 2 步



第 1 步，通常是决速步，但也有例外。可以发现，这一机理与第 10 章讨论的四面体碳反应机理很相似，与芳香族化合物亲电取代的芳基正离子机理也很相似。在这三种情况中，进攻试剂都与底物成键形成中间体，如 1，然后离去基团离去。我们将这种机理称为 S_NAr 机

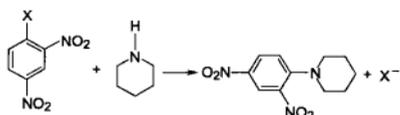
理^[3]。IUPAC 的定义是 $A_N + D_N$ （与四面体碳机理一样；此外， $A_E + D_E$ 代表芳基正离子机理）。该机理通常出现在环上有活化基团时（参见第 407 页）。

这一机理有着大量的证据，我们仅仅只能讨论其中的一些^[2]。最有说服力的证据应该是，早在 1902 年，2,4,6-三硝基苯乙醚与甲氧基负离子反应的中间体 2 就被分离出^[4]。这类中间体是稳定的盐类，被称为 Meisenheimer 盐或者 Meisenheimer-Jackson 盐。从 1902 年至今，已经有很多这类中间体被分离出^[5]。其中一些中间体的

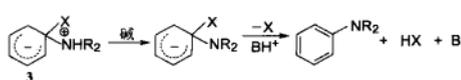
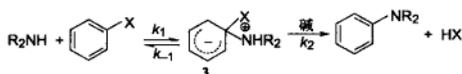


结构已经被 NMR^[6] 和 X 射线晶体衍射^[7] 所证实。进一步的证据来源于离去基团对反应影响的研究。如果这一反应机理与第 10 章提到的 S_N1 和 S_N2 机理相似的话，那么 $Ar-X$ 键应该在决速步断裂。但是在 S_NAr 机理中，该键是在决速步之后才断裂的（例如：如果第一步是决速步）。还有一些证据表明在这一过程中，出现了电子转移^[8]。从这些事实中我们预测，如果发生的是 S_NAr 机理，则离去基团的变化对反应速率没有太大影响。在这一类反应中，当 X 分别是 Cl、Br、I、SOPh、 SO_2Ph 或对硝基苯甲氧基时，速率因子差别仅仅大约是 $5^{[9]}$ 。在那些决速步中存在 $Ar-X$ 键断裂的反应中，这种情况是不可能出现的。当然，我们也并不期望所有的反应速率都一样，因为 X 的性质会影响 Y 的进攻速率。随着 X 的电负性增加，被进攻位点的电子密度也将降低，从而导致亲核试剂的进攻速度加快。因此，对于上面提及的反应，当 $X=F$ 时，相对反应速率为 3300（与 $I=1$ 比较）。与其它的卤原

子相比较, 氟在大部分芳香亲核取代中是最好的离去基团, 这一事实有力地证明了该机理区别于 S_N1 和 S_N2 机理。因为在 S_N1 和 S_N2 中, 氟是卤原子中最差的离去基团。这也是元素效应的一个例子 (参见第 210 页)。



碱对那些以胺作为亲核试剂的反应的催化方式, 为该反应机理提供了另一证据。这些反应只在当离去基团离去能力相对较弱 (如: OR, 而不是 Cl 或 Br) 或相对体积较大的胺作为亲核试剂的时候, 被碱催化^[10]。碱不能催化第 1 步, 但是如果胺是亲核试剂, 碱能催化第 2 步。碱仅严格催化氨基容易离去而 X 不易离去的那些反应, 因此 k_{-1} 很大, 而且第 2 步是决速步。这也是 S_NAr 机理的又一证据, 因为它意味着反应有两步。此外, 在碱催化的例子中, 碱只在低浓度的情况下进行催化: 反应速率与碱浓度的相关图表明, 当碱浓度较低时, 碱的含量增加能迅速加快反应速率, 但是当碱的浓度到达一个数值时, 再增加碱的浓度对反应速度就没有显著影响了。这一基于分配效应的现象 (参见 323 页), 是 S_NAr 机理的又一证据。当碱的浓度较低时, 碱浓度的增加伴随着第 2 步反应速率的增加, 从而使更多反应中间体转化为产物而不是返回为原料。当碱的浓度很高时, 这一过程则完全完成了: 基本上没有向反应物方向的转化, 决速步骤变为了第 1 步。人们进一步研究了碱是如何催化第 2 步的。对于质子型溶剂, 人们提出了两种假设。第一种假设是第 2 步包括两步, 即决速步是 **3** 的去质子化以及紧接着的 X 的迅速离去。碱通过加快去质子化步骤的速率来催化该反应^[11]。而另一种假设中, BH^+ 协助 X 的离去是决速步^[12]。两种机理都是基于动力学证据提出来的, 它们也被推广到非质子溶剂, 如: 苯。两种假设中, 反应都是按照一般的 S_NAr 机理进行。但是, 一种假说中, 需要两分子的胺作为进攻试剂 (二聚体机理)^[13], 而另一种假说中存在一个环状过渡态^[14]。 S_NAr 机理的进一步证据来自于 $^{18}O/^{16}O$ 和 $^{15}N/^{14}N$ 的同位素效应^[15]。



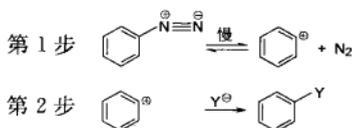
2,4,6-三硝基氯苯 (以及其它的底物) 与 OH^- 离子反应 (13-1) 的 S_NAr 机理的第 1 步已被研究过了, 两种中间体的光谱证据已有报道^[16], 一种是 π 络合物 (参见第 324 页), 另一种是自由基离子-自由基对:



对于酰基碳的四面体机理, 一些以酰基化合物为底物的亲核催化 (参见第 209 页) 反应已被阐明^[17]。

13.1.2 S_N1 机理

对于芳基卤化物以及芳基磺化物, 甚至一些活泼化合物, 单分子 S_N1 机理 (IUPAC 命名: $D_N + A_N$) 非常少见; 仅仅当三氟甲基磺酸芳基酯的两个邻位存在体积较大的基团 (如: 叔丁基或者 SiR_3) 时, 可观测到 S_N1 机理^[18]。在与重氯化物的反应中^[19], S_N1 机理非常重要^[20]:



芳基正离子作为中间体^[22]的 S_N1 机理^[21]的证据如下^[23]:

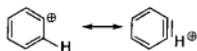
(1) 反应速率对于重氯化物浓度是一级的, 而与 Y 的浓度无关。

(2) 当加入高浓度的卤化物时, 产物是芳基卤化物, 但是反应速率与所加卤化物的浓度无关。

(3) 环上取代物对反应速率的影响与单分子决速断裂的反应一致^[24]。

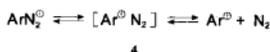
(4) 当邻位被氘代的底物进行反应时, 同位素效应大约是 1.22^[25]。如果采取的是其它的机制, 则很难解释如此高的二级同位素效应, 除非一个初始的苯基正离子被超共轭稳定^[26], 而当氘原子取代氢原子后, 削弱了这

一稳定性。



(5) 当 $\text{Ar}^{15}\text{N}\equiv\text{N}$ 作为反应物时, 回收的起始物不仅包含 $\text{Ar}^{15}\text{N}\equiv\text{N}$ 还有 $\text{Ar}\overset{\ominus}{\text{N}}\equiv^{15}\text{N}$ [28], 这证明了第一步是可逆反应 [27]。这只能是氮从环上断裂, 而后又重新连接上所导致的。将 $\text{Ph}\overset{\oplus}{\text{N}}\equiv^{15}\text{N}$ 与未标记的 N_2 在不同的压力下作用的研究结果, 提供了该机理的又一证据。在 300atm, 回收的产物缺失了大约 3% 的标记氮, 这表明 PhN_2^+ 与大气中的 N_2 交换了 [29]。

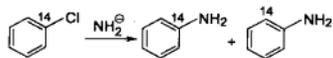
另外, 一些动力学以及其它的证据表明 [30], 第一步还要更为复杂, 它包括两步, 而且都可逆:



中间体 4, 可能是某种紧密的离子-分子对, 已经利用一氧化碳捕获到了 [31]。

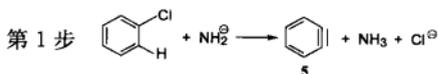
13.1.3 苯炔机理 [32]

一些芳香族化合物亲核取代反应的性质与 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 机理 (或者 $\text{S}_{\text{N}}1$ 机理) 完全不同, 它们具有以下特征: 主要出现在没有活化基团的芳基卤化物上; 所需要的碱比一般的芳香化合物的亲核取代反应中所用的碱强; 最有趣的是, 进入基团并不总是占据离去基团空出的位置。最后一特征可以从 $1\text{-}^{14}\text{C}$ -氯苯与氨基钾的反应中得到证明:



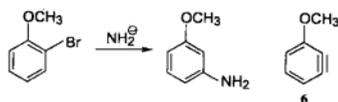
产物包含几乎等量的分别在 1 位和 2 位标记了的苯胺 [33]。

能解释所有这些事实的反应机理包括消除和随后的加成步骤。在第 1 步反应中, 碱夺取邻位的氢原子, 随后 (或者同时) 氯原子 (作为离去基团) 离去, 生成对称的中间体 5 [295], 即苯炔 (benzyne) [296]。在第 2 步反应中, NH_2 进攻苯炔两位点中的任何一个位点, 这解释了为什么同位素标记的氯苯有一半转化为 2 位标记了的苯胺。1 位和 2 位产物并不完全等量标记是由于微小的同位素效应导致的。该机制的其它证据如下:



(1) 如果芳基卤化物含有两个邻位取代基, 则反应无法进行。这是已经得到确证的事实 [31]。

(2) 很多年前人们已经知道, 芳香化合物的亲核取代反应偶尔也能出现在不同位点上。这被称为 cine 取代, 例如邻溴苯甲醚向间氨基苯甲醚的转化反应 [34]。在这个特殊的例子中, 只形成间位异构体。并未出现 1:1 的混合物的原因是中间体 6 并不是对称的, 甲氧基导致了进入基团定位于间位而不是邻位 (参见第 408 页)。然而, 并不是所有的 cine 取代都是通过这类机理进行的 (参见 13-21)。

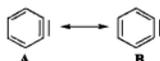


(3) 卤化物的反应活性顺序是: $\text{Br} > \text{I} > \text{Cl} > \text{F}$ (当与液氨中的 KNH_2 进行反应时), 这表明 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 机理并不适用于此类反应 [35]。

底物转化为 6 的过程中, 无论是质子的离去还是接下来的卤原子的离去都可能是决速步。事实上, 前面提及的离去基团的非正常活性顺序 ($\text{Br} > \text{I} > \text{Cl}$) 是由于决速步的改变所导致的。当离去基团是 Br 或 I 时, 质子离去是决速步, 且这一步的速率顺序是 $\text{F} > \text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$ 。当 Cl 或 F 是离去基团时, C-X 键的断裂是决速步, 且该步的速率顺序是 $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$ 。后一速率顺序的证实来自于一个直接的竞争性实验研究: 不同卤原子取代的间二卤苯分别与 NH_2^- 作用 [35]。在这些化合物中, 酸性最强的氢位于两个卤原子之间; 当它离去后, 产生的负离子化合物很容易失去其中一个卤原子。因而, 对哪个卤原子先离去的研究能直接测出离去基团的离去能力。最后发现的顺序是: $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$ [35]。

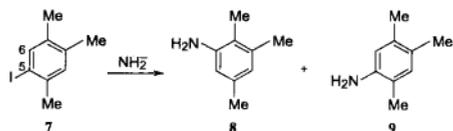
如 5 和 6 一类的反应物种被称为苯炔 (有时称为脱氢苯), 更宽泛的名称是芳炔。这一机理被称为苯炔机理。苯炔的活性很高。到目前为止, 无论苯炔还是其它的芳基炔都没有在正常的条件下分离获得 [36]。但是在 8K 下的氨基质中能分离出苯炔 [37], 且能观测到其红外光谱。此外, 苯炔能被捕获到: 例如, 当它们进行 Diels-Alder 反应时 (参见 15-58)。应该注意到多余的一对电子并不影响其芳香性。原来的芳香六隅体电子结构仍然作为一个闭环行使功能, 另外两个电子位于仅仅覆盖两个碳原子的

π 轨道上。苯炔不含一个标准的叁键，因为两个共振式 (A 和 B) 都对杂化体有贡献。前面提到的红外光谱研究表明 A 的贡献比 B 大。不仅苯环，而且其它的芳香环^[38]，甚至一些非芳香环 (参见第 211 页)，也能通过这类中间体进行反应。当然，非芳香环反应的中间体确实带有一个标准的叁键。

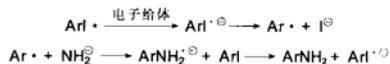


13.1.4 $S_{RN}1$ 机理

在液氨中用 KNH_2 处理 5-碘-1,2,4-三甲基苯 (7)，得到的产物 8 和 9 的比例是 0.63 : 1。从我们已经研究的结果来看，非活泼底物、强碱以及伴随取代出现的 cine 取代现象都是苯炔机理的明显证据。但是，如果是按照这样的推测，7 的 6-碘代异构体应该产生同比率的 8 和 9 (因为两种异构体应该生成同样的苯炔中间体)，但是实际上 6-碘代异构体得到的 8 和 9 的比率是 5.9 : 1 (氯代以及溴代类似物给出相同的比率，1.46 : 1，这表明该情况下采取的是苯炔机理)。



为了解释碘代物的反应结果，提出了一种假设^[39]，即除了苯炔反应机制外，还存在自由基机理：



最后是终止步骤。

该机理被称为 $S_{RN}1$ 反应机理^[40]，很多已知的反应均采用该机理 (参见 13-3, 13-4, 13-6, 13-12)。IUPAC 将其定义为： $T + D_N + A_N$ ^[41]。请注意，该机理的最后一步生成的是 ArI^{\ominus} 自由基离子，所以这一过程是链反应机制 (参见第 426 页)^[42]，反应需要电子给体引发。上面所举例子中，电子给体是 NH_3 中 KNH_2 提供的溶剂化电子，证据是：当加入金属钾 (在氨中能有效提供溶剂化电子) 时，完全抑制了 cine 取代。 $S_{RN}1$ 反应机理的进一步证据是，加入自由基淬灭剂 (这将抑制自由基机理) 能导致产物 8 和 9 的比率接近 1.46 : 1。目前，已经有大量关于由溶剂化电子引发反应而且被自由基淬灭剂抑制 $S_{RN}1$ 反应的报

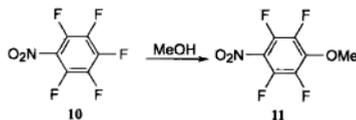
道^[43]。上面所举例子采取 $S_{RN}1$ 反应机理的另一证据是产物中发现了一些 1,2,4-三甲基苯。当 Ar^{\cdot} 从溶剂 NH_3 中夺取一个 H 时，很容易生成 1,2,4-三甲基苯。除了可被溶剂化电子引发反应外^[44]， $S_{RN}1$ 反应还能被光化学引发^[45]、电化学引发^[46]，甚至热引发^[47]。

$S_{RN}1$ 机理反应的范围很广。反应的效率与取代产物中自由基负离子的能级有关^[48]，采取 $S_{RN}1$ 机理的反应对于活性基团和强碱都没有要求，但是在 DMSO 中，卤代芳烃的活性下降，这是由于负离子的稳定性增加了^[49]。这一反应还可以在液氨中利用超声进行 (参见第 223 页)^[50]，亚铁离子可以作为催化剂^[51]。 Me_2N 、 O^- 以及 NO_2 基团干扰该反应，但是烷基、烷氧基、芳基以及 COO^- 基都不干扰反应的发生。没有发现 Cine 取代。

13.1.5 其它机理

目前还没有清晰的证据能证明芳环取代中存在一步的 S_N2 机理，尽管该机理在饱和碳的取代反应中具有重要地位，甚至在一些芳香底物上也可能发生 S_N2 机理。假设的芳香族 S_N2 过程有时被称为一阶段机理，这是为了区别两阶段 $S_N\text{Ar}$ 机理。化合物 10 在甲醇中转变为 11 的反应被报道是 $S_{RN}2$ 反应的一个“清晰”的例子^[52]。有关 $S_{RN}1$ 和 $S_{RN}2$ 的反应已经有综述性报道^[53]。

本章中还有一些反应采取了其它的机制，其中有一种被称为加成-消去机制 (参见 13-15)。这是已经报道了的一个关于芳香族化学新的机制：活性被削弱的“极性”亲核芳环取代^[54]。酚盐与对二硝基苯在 DMF 中的反应表现出自由基的特征，但是并不能归类于自由基负离子反应，因此该反应不是 $S_{RN}2$ 机理。因此，人们提出了新的机理来解释这些结果。



13.2 反应活性

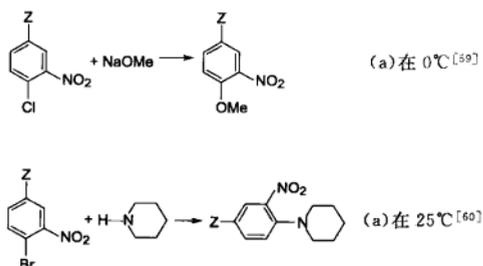
13.2.1 底物结构的影响

在芳香亲电取代反应的讨论中 (第 11 章)，底物结构对反应活性 (活化或者钝化) 的影响以及取代位置的选择引起了大家同等的关注。取代

位置的选择非常重要,因为在典型的取代反应中,一般存在4个或者5个氢可作为离去基团。但是对于芳香亲核取代反应来说,这个问题的重要性不大。因为大部分情况下,一个分子中仅仅只有一个潜在的离去基团。因此,人们的注意力主要集中在分子之间的活性比较,而不是同一分子不同位置的活性比较。

(1) S_NAr 机理 吸电子基团能加速这些取代反应,尤其是离去基团邻位和对位的吸电子基团^[55];而给电子基团却阻碍这些反应。显然,这与亲电取代中这些基团的影响是相反的,原因与第11章(参见第323页)讨论的相似。表13.1^[60]列出了根据近似活化程度排列的基团。氮杂原子有着很强的活化能力(尤其对 α 和 γ 位置),而且季铵化后作用更加强^[57]。因此,2-,和4-氯吡啶经常作为反应底物。杂环N-氧化物的2位和4位很容易被亲核试剂进攻,但是在反应中经常失去氧^[58]。活化能力最强的基团, N_2^+ , 很少被用于活化反应,但是有时也有例外:在一些化合物,如对硝基苯胺或者对氯苯胺的重氮化反应中,重氮基团的对位可被溶剂中 OH^- 或者 $ArN_2^+ X^-$ 中的X取代。这让那些努力想取代重氮基团但又不想触及其对位基团的研究者们很惊讶,也很懊恼。目前,最常用的活化基团是硝基,最常用的底物是2,4-二硝基卤苯以及2,4,6-三硝基卤苯(又称为苦基卤)^[61]。多氟苯如 C_6F_6 ^[62], 也很容易发生芳环的亲核取代反应^[63]。对于 S_NAr 机理来说,缺少活化基团的苯环是无用的底物,因为1中两个多余的电子位于反键轨道(参见第16页)。活化基团能通过吸电子效应稳定中间体以及产生中间体的过渡态。当芳香环与过渡金属(例如第3章中的7)配位后,能加速 S_NAr 机理的反应^[64]。

表 13.1 S_NAr 机制中取代基团活化能力顺序^①



续表

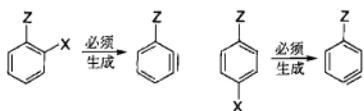
说明 ^②	基团 Z	相对反应速率	
		(a) ^[57]	(b) ^[58]
		H=1	NH ₂ =1
室温下活化卤素交换反应	N_2^+		
室温下活化与强亲核试剂的反应	$\text{>N}^{\oplus}-R$ (杂环的)		
80~100°C 下强亲核试剂的活化反应	NO NO ₂ >N (杂环的)	5.22×10^6 6.73×10^5	非常快
存在硝基, 室温下活化与强亲核试剂的反应	SO ₂ Me NMe ₃ ⁺ CF ₃ CN CHO	3.81×10^4 2.02×10^4	
存在硝基, 40~60°C 下催化与强亲核试剂的反应	COR COOH SO ₃ ⁻ Br Cl I COO ⁻ H F CMe ₃ Me OMe NMe ₂ OH NH ₂	6.31×10^4 4.50×10^4 4.36×10^4 2.02×10^4 8.06×10^3 2.10×10^3 1.37×10^3 1.17×10^3 145 9.77 4.70 1	

① 对于反应 (a), 速率是相对 H 原子的; 而对于反应 (b), 速率是相对 NH₂ 基团的。

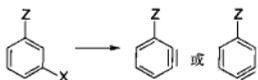
② 左列中的说明引自 Bunnett 和 Zahler, 见第 7 章参考文献 33。

正如芳香亲电取代反应或多或少遵循 Hammett 关系(用 σ^+ 代替 σ ; 参见第 330 页), 亲核取代反应也一样, 只是对于吸电子基团, 可用 σ^- 代替 $\sigma^{[65]}$ 。

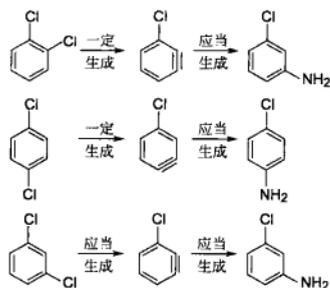
(2) 苯炔机理 两个因素影响引入基团的位置, 第一是芳炔形成的方向^[66]。当离去基团的邻位或者对位被占据时, 则没有选择:



但是当存在间位取代基团时，能形成两种不同的芳炔：



在这些例子中，酸性最强的氢脱去。因为酸性与 Z 的场效应相关，所以预计当吸电子基团 Z 有利于邻位氢的离去，而给电子基团 Z 有利于对位氢的离去。第二个因素是芳炔一旦形成，则有两个可被进攻的位点，能导致形成最稳定碳负离子中间体的位点是亲核进攻的最佳位点。反过来，这也依赖 Z 的场效应。对于 -I 基团，负电荷最接近取代基团的那一个碳负离子最稳定。这些原理可以通过下面三个二氯苯与碱金属胺化物的反应得到很好的阐明。预测的产物如下：



每个例子中的的预测产物都是唯一的主要产物^[67]。在第 407 页提及观测到了间氨基苯甲醚，这与这些预测结果也是一致的。

13.2.2 离去基团的影响^[68]

在脂肪族亲核取代反应（卤化物、硫酸化物、磺化物、 NR_3^+ 等等）中常见的离去基团也是芳香亲核取代反应中常见的离去基团。但是，一些在脂肪烃体系中一般不易离去的基团，如： NO_2 、OR、OAr、 SO_2R ^[69] 和 SR，一旦连接到芳香环上则成为可离去基团。令人吃惊的是， NO_2 是一个很好的离去基团^[70]。离去基团的离去能力大致顺序为^[71]： $\text{F} > \text{NO}_2 > \text{OTs} > \text{SOPh} > \text{Cl}, \text{Br}, \text{I} > \text{N}_3 > \text{NR}_3^+ > \text{OAr}, \text{OR}, \text{SR}, \text{NH}_2$ 。然而，离去基团的离去能力很大程度上依赖于亲核试剂的特性， $\text{C}_6\text{Cl}_5\text{OCH}_3$ 与 NH_2^- 反应的大部分产物是 $\text{C}_6\text{Cl}_5\text{NH}_2$ 的事实能说明这一点：甲氧基比其它五个原子更容易被取代^[72]。一般来说，OH 如果被转换为无机酯则能作为离去基团。一

般来说，氟原子是强于其它卤素的离去基团，其它卤原子的离去能力非常相近，其顺序一般是 $\text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$ ，但也有例外^[73]。在这里，离去基团的离去能力顺序与 $\text{S}_{\text{N}}1$ 或者 $\text{S}_{\text{N}}2$ 机理差别很大。最可能的解释是， $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 机理的第一步经常是决速步，而且具有很强的 -I 效应的基团有利于这一步反应。这也可以解释为什么当采用这一机理时，氟原子和硝基都是很好的离去基团。如果 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 机理中的第二步是决速步或者采用苯炔机理时，氟原子则成为卤素中最弱的离去基团。四种卤原子，以及 SPh 、 NMe_3^+ 和 $\text{OPO}(\text{OEt})_2$ 在 $\text{S}_{\text{RN}}1$ 机理中也能成为离去基团。 $\text{S}_{\text{N}}1$ 机理中唯一重要的离去基团是 N_2^+ 。

13.2.3 亲核试剂的影响^[74]

由于不同底物和不同反应条件能导致不同的亲核性，因此不可能构建一个确切的亲核性顺序表，但是总的来说大致的顺序是： $\text{NH}_2^- > \text{Ph}_3\text{C}^- > \text{PhNH}_2^-$ （芳炔机理） $> \text{ArS}^- > \text{RO}^- > \text{R}_2\text{NH} > \text{ArO}^- > \text{OH}^- > \text{ArNH}_2 > \text{NH}_3 > \text{I}^- > \text{Br}^- > \text{Cl}^- > \text{H}_2\text{O} > \text{ROH}$ ^[75]。正如脂肪族的亲核取代反应，亲核性一般依赖于碱性的强度，当进攻原子处于周期表下方位置时，亲核性增加。但是也有一些令人吃惊的例外（如 OH^- 的碱性强于 ArO^- ，但亲核性却比 ArO^- 弱）^[76]。在一系列相似的亲核试剂中，如取代苯胺，其亲核性与碱性强度一致。奇怪的是，氰基离子对于芳香族化合物体系竟然不是亲核试剂，除非是与硫酸盐反应并且在 von Richter (13-27) 以及 Rosenmund-von Braun (13-10) 反应中，这些反应是特殊的例子。

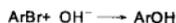
13.3 反应

在这一节的第一部分将根据进攻试剂的种类将反应进行分类，一并考虑所有的离去基团，而氢原子和 N_2^+ 将随后讨论。最后讨论一些重排反应。

13.3.1 所有离去基团（不包括氢和 N_2^+ ）

13.3.1.1 氧亲核试剂

13-1 氢氧根取代卤原子



只有当存在活化基团或者采用激烈反应条件时，芳基卤化物才能够转化为酚^[77]。其它离去基团，如硝基^[78]、叠氮基、 NR_3^+ 等，也能被 OH 基团取代。当反应在高温下进行，能观察到 cine 取代，这表明采取的是苯炔机理^[79]。当不活泼的芳基卤化物与硼烷以及锂等金属作用，

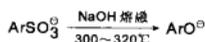
而后被碱性双氧水氧化时,也能生成酚^[80]。

一个有些相关的反应是萘胺的氨基能在亚硫酸氢盐的水溶液中被羟基取代^[81]。这个反应的应用范围很有限,氨基(可以是NH₂或者NHR)必须在萘环上,基本上没有例外。反应是可逆的(参见13-6),正向和逆向反应都被称为Bucherer反应。

OS I, 455; II, 451; V, 632。另见 OS V, 918。

13-2 磺酸盐的碱熔融

氧负离子-去-磺酸基-取代



芳基磺酸盐能在碱熔融条件下转化为酚。尽管反应需要比较极端的条件,但是反应产率很高,除非底物含有在熔融温度下可被碱进攻的其它基团。当底物含有活化基团时,可采用温和的条件,但是惰性基团会阻碍这个反应。这个反应的机理很奇特,但是通过苯炔中间体的机理可以被排除,因为没有发现 cine 取代的产物^[82]。

OS I, 175; III, 288。

13-3 被 OR 或者 OAr 取代

烷氧负离子-去-卤素-取代

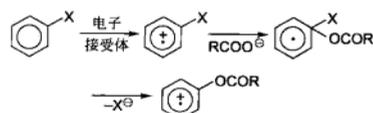


这个反应与13-1相似,一般也需要活化的底物^[77]。当采用非活化底物时,副反应占据了主要地位,但是也有例外:芳甲醚就是利用非活化的氯化物与HMPA中的MeO⁻反应而制备的^[83]。这个反应比13-1的产率高,而且使用更频繁。这个反应最好的溶剂是液氨。化合物NaOMe与邻氯苯或对氯苯在-70℃的液氨中反应时,反应速率是在甲醇中的大约10⁹倍^[84]。相转移催化剂也被用于该反应^[85]。4-碘甲苯与3,4-二甲苯基酚在铜以及碳酸铯的催化下,可生成二芳基醚(Ar-O-Ar')^[86]。醇与芳基氯化物在钼催化下反应,生成醚Ar-O-R^[87]。镍催化剂也被用于此类反应^[88]。在微波辐射下,酚与芳基氯化物在K₂CO₃/DMSO存在下^[297]或者与芳基氯化物在KOH存在下^[298]反应生成二芳基醚。芳基碳酸盐与芳基氧化物可以发生反应^[299]。酚的化合物与芳基氯化物在LiOH的DMSO溶液中反应,生成二芳基醚^[300]。芳基碘化物在K₂CO₃、CuI和Naney镍合金的存在下可与酚发生反应^[301]。

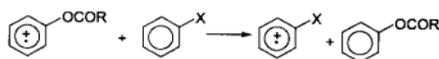
除了卤化物,离去基团还可以是硝基、NR₃⁺以及OR基团等,甚至OH也可以作为离去基团^[89]。羧酸盐,如RCOO⁻,有时也作为亲

核试剂。芳基氯化物与二甘醇二甲醚或者二甲苯中的苯甲酸亚铜反应,反应温度控制在140~160℃,能生成产率很高的苯甲酸芳基酯^[90]。在氧化条件下非活性底物能以较低或者中等的产率转化为羧酸酯^[91]。人们提出了以下的链式反应机理^[91],即S_{ON}2机理^[92]:

链引发



链增长

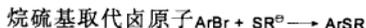


对于芳基负离子作为亲核试剂的反应,能被铜盐促进^[94],而且分子中不需要活化基团。这种制备二芳基醚的方法被称为Ullmann醚合成法^[94],注意不要与Ullmann二芳基合成法混淆(13-14)。尽管存在铜盐,反应活性顺序还是典型的亲核取代反应顺序^[95]。因为芳氧基亚铜试剂ArOCu能与芳基氯化物反应生成醚,因此它们是Ullmann醚合成反应的中间体^[96]。事实上,ROCu或者ArOCu与芳基氯化物反应可高产率地生成醚^[97]。非活化底物也能在液态NH₃-Me₂SO存在下,电化学催化与苯氧基负离子的反应生成二芳基醚,该反应被推测为S_{RN}1机理^[98]。二芳基醚也能通过活化的芳基氯化物与三芳基磷酸酯(ArO)₃PO反应制得^[99]。

OS I, 219; II, 445; III, 293, 566; V, 926; VI, 150; X, 418。

13.3.1.2 硫亲核试剂

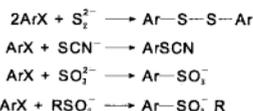
13-4 被 SH 或 SR 取代



硫酚以及芳基硫醚能通过类似13-1和13-3的反应制备^[100]。活化的芳基氯化物一般反应性较好,但是副反应有时也值得引起重视。一些试剂能直接生成硫酚。4-溴硝基苯能与Na₃SPO₃在甲醇中回流生成4-硝基硫酚^[101]。二芳基硫化物能利用SAr⁻制备。如果使用非质子溶剂,如:DMF^[102]、Me₂SO^[103]、1-甲基-2-吡咯烷酮^[104]或HMPA^[105],即使是不活泼的芳基氯化物也能与SAr⁻反应。反应机理仍然主要是亲核取代。2-碘代噻吩能直接与硫酚反应生成2-苯硫基噻吩^[106]。非活化芳基氯化物在催化剂量(Ph₃P)₄Pd的催化下与SAr⁻或SR⁻反应也能较

高产率地生成硫化物^[107]。铜催化剂也被用于该类反应^[108]。非活化芳基碘在液氨中与 ArS⁻ 反应, 经光照能生成二芳基硫化物, 反应产率很高^[109]。这个例子的反应机理很可能是 S_{RN}1。这个(与非活化卤化物的)反应也可以在镍配合物的催化下利用电解进行^[110]。

其它硫亲核试剂也能与活化的芳基卤化物反应:



亚硫酸盐与芳基碘化物以及 CuI 反应可以制备芳基磺^[111]。非活化的硫氰化反应也能在活性炭上的硫氰化亚铜作用下完成^[112]。

OS I, 220; III, 86, 239, 667; V, 107, 474; VI, 558, 824. 另见 OS V, 977.

13.3.1.3 氮亲核试剂

13-5 被 NH₂、NHR 或 NR₂ 取代

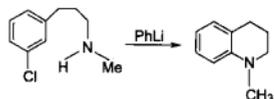
氨基取代卤原子



活化的芳基卤化物能与氨以及伯胺、仲胺很好地反应生成相应的芳胺。伯胺和仲胺的反应性比氨好, 与吡啶的反应尤其好。苦基氯(2,4,6-三硝基氯苯)经常用于合成胺的衍生物。2,4-二硝基氟苯也被用于标记多肽或者蛋白质的氨基末端。这类反应中其它可能的离去基团是 NO₂、N₃、OSO₂R、OR、SR、N=NAr (其中 Ar 含有吸电子基团)^[113] 以及 NR₂^[114]。活化的卤化物能通过 HMPA 反应而转化为二甲基胺类化合物^[115]: ArX → ArNMe₂。

镍催化剂已被用于芳基卤化物与 N-烷基苯胺衍生物之间的反应^[116], 钯催化剂能使二级胺转变为相应的三级胺^[117]。钯催化剂还能应用于苯胺、芳基氯^[118] 或三氟甲基磺酸衍生物^[119] 转化成仲胺的反应。芳基卤化物 (Ar-X) 能通过亚胺的卤化物及钯催化剂反应, 而后水解后生成苯胺衍生物 (Ar-NH₂)^[120]。

利用 NaNH₂、NaNHR 或 NaNR₂ 可将不活泼的芳基卤化物转化为胺类化合物^[121]。使用这些试剂时一般采用苯炔反应机理, 因为反应中经常发现 cine 取代产物。此类型的反应能影响环的闭合^[122], 如:



可以用这种方式闭合较大的环: 八元环甚至十二元环。ArI, 甚至不活泼的 ArI 与 Ar'₂NLi 反应都能以相似的方式生成三芳基胺^[123]。在 Goldberg 反应中, 芳基溴化物在 K₂CO₃ 和 CuI 的参与下可以与乙酰苯胺反应生成 N-乙酰基二芳基胺, 后者能继续水解为二芳基胺: ArBr + Ar'NHAc → ArAr'NAC^[124]。芳基氟化物在 KF-氧化铝和 18-冠-6 的 DMSO 溶液中也可以发生反应^[302]。氨基锂可以直接和芳基卤化物发生反应^[303]。芳基氟化物在碳酸钾/DMSO 中可与氨反应^[304], 与氨基氯化物在微波辐射下在碱性铝酸盐表面也可以发生反应^[305]。2-氯硝基苯也可以在微波辐射的条件下与苯胺直接发生反应^[306]。2-氟吡啶与 R₂NBH₃Li 反应生成 2-氨基烷基吡啶^[307]。

这类与氨或胺的反应无疑是 S_NAr 机理, 反应需要铜盐^[93, 125] 或镍盐^[126] 催化。虽然这些催化剂一般仅仅用于不活泼的卤化物^[127]。利用相转移催化剂, 这个反应已经被用来合成三芳基胺^[128]。铜离子催化剂 (尤其是氧化亚铜或碘化亚铜) 也可以使 Gabriel 合成 (10-61) 应用于芳香底物。芳基溴化物或者碘化物在二甲基乙酰胺中的 Cu₂O 或 CuI 存在下与邻苯二甲酰亚胺钾一同回流可以生成 N-芳基邻苯二甲酰亚胺, 后者可以水解为一级芳胺^[129]。

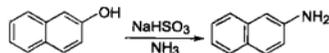
在某些情况下反应采用 S_{RN}1 机制 (参见第 407 页)。如果底物是含氮的杂环芳香族化合物, 则采取另一种不同的机理: S_N(ANRORC) 机理。该机理包括芳环的开环和闭环^[130]。

在强碱的作用下, 活泼的芳香化合物能被胺直接胺化^[131]。所需条件很温和, 产率很高。

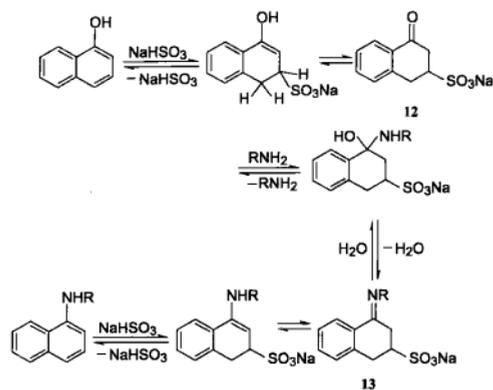
OS I, 544; II, 15, 221, 228; III, 53, 307, 573; IV, 336, 364; V, 816, 1067; VI, 15; 另见 OS III, 664; X, 423.

13-6 氨基取代羟基的反应

氨基-去-羟基化反应



萘酚与氨和亚硫酸氢钠^[81] 的反应被称为 Bucherer 反应。可以用伯胺替代氨, 这种情况下获得的产物是 N-取代萘胺。此外, 一级萘胺能够通过氨基交换反应转化成为二级胺: (ArNH₂ + RNH₂ + NaSO₃ → ArNHR) Bucherer 反应的机理总的来说是一种加成-消去机理^[132]:



任何一个方向反应的第 1 步都是 NaHSO_3 加成到环上的一个双键, 从而生成烯醇 (或者烯胺), 而后互变异构为酮 (或者亚胺) 的形式。12 向 13 的转化 (反之亦然) 是 16-12 (或 16-2) 的一个例子。该机理的证据是已分离得到 12^[133]。同时研究发现, 当 β -萘酚与氨或者 HSO_3^- 反应时, 反应的速率只取决于底物和 HSO_3^- , 这表明氨并未参与决速步^[134]。如果起始化合物是 β -萘酚, 那么反应中间体是 2-氧代-4-磺酸类化合物, 因此在任何一个情况下亚硫酸氢盐中的硫都进攻 OH 或 NH_2 的间位^[135]。

如果苯环上的羟基可以先被转化为芳基二乙基磷酸酯, 则能被 NH_2 取代。这些化合物与 KNH_2 和液氨中的金属钾作用, 则能生成相应的芳香伯胺^[136]。第二步的反应机理是 $\text{S}_{\text{RN}}1$ 过程^[137]。

OS III, 78.

13.3.1.4 卤素亲核试剂

13-7 卤原子的引入

卤素-去-卤化, 等



如果是活化的芳香环, 那么环上的卤原子有可能被另一个卤原子取代^[138]。这是一个平衡过程, 但是通常能通过加入过量的卤离子来使平衡朝着期望的方向移动^[139]。另一个常见的离去基团是硝基, 使用 NH_4Cl 、 PCl_5 、 SOCl_2 、 HCl 、 Cl_2 或者 CCl_4 能使硝基被氯原子取代。这些试剂中一部分只能在高温下反应, 而且反应机理并不全是亲核取代。利用 F^- 能将活化的芳香族硝基化合物转化为氟化物^[140]。

利用 PCl_5 或 POCl_3 , 活化的酚羟基能被氯原子取代。不活泼的酚与 POCl_3 作用只能生成磷酸酯: $3\text{ArOH} + \text{POCl}_3 \rightarrow (\text{ArO})_3\text{PO}$ 。如果与 Ph_3PBr_2 反应, 即使是不活泼的酚也能转化

为芳基溴化物 (参见 10-69)^[141], 如果与 PhPCl_2 作用则转化为芳基氯化物^[142]。

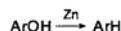
卤素交换反应在将氟原子引入芳环方面特别有用, 这是由于与其它卤素相比, 引入氟原子的方法要少得多。活化了的芳基氯化物与 DMF、 Me_2SO 或二甲基亚砷中的 KF 反应生成相应的氟化物^[143]。芳基氯化物与 $\text{Bu}_4\text{PF}/\text{HF}$ 的反应也是有效的氟/卤素交换方法^[144]。卤素交换反应也能通过卤化铜完成。因为在这类反应中离去基团的离去能力顺序是 $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$ (这就意味着不能利用这种方法制备碘化物), 所以此类反应很可能并不采用 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反应机理^[145]。然而, 芳基碘化物可以在活性炭或 Al_2O_3 上的 Cu 的催化下, 从溴化物转化而来^[146]; 也可以通过过量的 KI 在镍催化剂的作用下制得^[147]。

OS III, 194, 272, 475; V, 142, 478; VII, 57; 81, 98.

13.3.1.5 氢作为亲核试剂

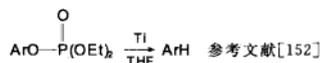
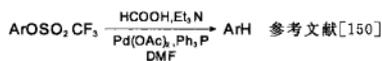
13-8 苯酚和其它苯环化合物的还原^[148]

氢取代氢氧根等



苯酚的还原可通过在锌粉存在下回流实现, 也可以与 HI 和红磷反应而还原。但是这些方法产率都很低, 基本上不可行。催化氢化也已试过, 但是会产生副产物环己醇 (参见 15-14)^[149]。

先将苯酚转化为酯或者醚, 然后再进行还原, 能得到较好的结果。



OS VI, 150. 另见 OS VII, 476.

13-9 卤化物以及硝基化合物的还原

反应 $\text{ArX} \rightarrow \text{ArH}$ 已经在第 11 章提及 (反应 11-42), 反应依赖于反应试剂和反应条件, 它可以通过亲核、亲电或自由基取代而实现。

芳香族硝基化合物的硝基能被硼氢化钠脱去^[153]。这个反应机理为加成-消去机理。

13.3.1.6 碳亲核试剂^[154]

一些由芳基底物生成新的芳基-碳键的反应已在第 10 章提及 (见 10-94, 10-105, 10-112, 10-113)。

13-10 Rosenmund-von Braun 反应

腈基取代卤原子

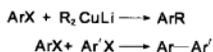


芳基卤化物与氰化亚铜的反应被称为 Rosenmund-von Braun 反应^[155]。反应的活性顺序是： $I > Br > Cl > F$ ，这表明这类反应并不采取 S_NAr 机理^[156]。其它氰化物（如，KCN 和 NaCN）不与芳基卤化物反应，即便是与活泼的芳基卤化物也不反应。然而，在 Pd(II) 盐^[158]或铜^[159]、镍^[160]络合物的作用下，碱金属氰化物能在极性非质子溶剂中将芳香卤化物转变为腈^[157]。镍的络合物也能催化三氟甲基磺酸芳基酯与 KCN 的反应，生成芳基腈^[161]。芳香酯 ArOR^[162] 也可以通过光化学方法转化为 ArCN^[162]。

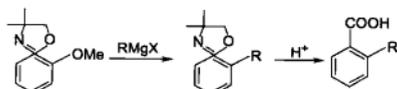
OS III, 212, 631.

13-11 金属有机化合物与芳基卤化物、芳基醚以及羧酸酯的偶联反应

烷基取代卤原子



芳基碘化物不需活化就能与二烷基铜锂试剂偶联。这个反应在 10-94 中讨论过。芳基卤化物即使在活化后，一般也不能与格氏试剂偶联，尽管一些过渡金属催化剂能在一定的范围内影响这个反应的产率^[163]。当 OR 作为离去基团时，与格氏试剂的反应能更好地进行，但前提是环上有活化基团。噁唑啉基团能活化邻位的甲氧基和氟原子，使其与格氏试剂或有机锂试剂反应，偶联后的产物能被水解（参见 10-108）^[164]：



不活泼的芳基卤化物在 THF 中与烷基锂试剂偶联^[165]，或在钡络合物^[166]催化下与有机锡化合物反应生成烷基芳烃，产率在中等水平以上。不活泼三氟甲基磺酸芳基酯^[167] ArOSO₂CF₃ 与 R₂Cu(CN)Li₂^[168]、R₃Al^[169] 或 R₃SnR 及 Pd 络合物^[170] 催化下反应生成 ArR，产率很高。芳基卤化物在 Pd 催化剂的作用下与烯烃的偶合反应见 14-19。

不活泼的芳基卤化物能与乙炔铜反应生成芳基乙炔（Steffens-Castro 偶联反应），产率很高^[171]。



R 可以是烷基，也可以是芳基。多种芳基碘化物已经被用于该反应，它具有重要的合成意义。

大量由钡络合物催化的方法已经用于制备非

对称二芳基化合物（参见 13-14）。在这些方法中，芳基溴化物或碘化物分别与芳基格氏试剂^[172]、芳基锡 ArSnR₃^[173] 以及芳基汞反应^[174]。三氟甲基磺酸芳基酯能与芳基硼酸 ArB(OH)₂^[175] 或有机硼烷^[176] 在钡催化剂的作用下反应，生成芳烃，这个反应被称为 Suzuki 偶联反应^[177]。环丙烷基可以通过这类反应连接到芳环上^[178]。甚至有位阻的硼酸也能给出较高产率的偶联产物^[179]。

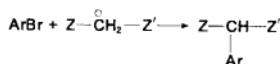


在光化学的引发下，碘萘与萘氨基负离子能以 S_{RN}1 机理反应，生成不对称的二萘^[180]。利用镍催化剂，氯乙酸甲酯在电解条件下能与芳基碘偶联^[181]。格氏试剂也可以在没有钡催化剂的条件下以苯炔机理与芳基卤化物反应^[182]。芳基格氏试剂在铁催化剂作用下与苯基烯丙基亚砷偶联，生成 ArCH₂CH=CH₂^[183]。芳基碘与芳基格氏试剂在镍催化剂的作用下可以以相似的方式进行偶联反应^[184]。

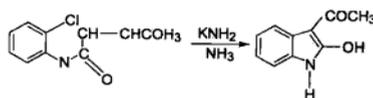
OS VI, 916; VIII, 430, 586; 75, 53, 61 (Suzuki 偶联反应)。

13-12 含有活泼氢碳原子的芳基化

双(乙氧基羰基)甲基-脱卤化等

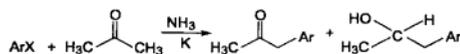


ZCH₂Z' 类化合物的芳基化反应与 10-104 类似，Z 基团的定义也一样。活泼的芳基卤化物一般能有较好的反应结果^[185]。如果有强碱如 NaNH₂^[186] 或 LDA 存在，即使不活泼的芳基卤化物也能发生此类反应。ZCH₂Z' 形式的化合物，甚至简单的酮^[187] 和羧酸酯，都能以这种方式芳基化。不活泼的芳基卤化物以芳炔反应机理进行该反应，这个反应可以视为将丙二酸酯（及类似的）合成法扩展到芳环体系。碱在这里起到了两个作用：脱去 ZCH₂Z' 上一个质子和催化反应以苯炔机理进行。这个反应能用于闭环^[188]：

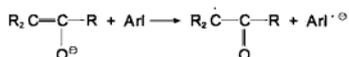


不活泼卤化物的此类反应能在卤化铜催化剂^[189] (Hurtley 反应)^[189] 或钡络合物催化剂的作用下进行^[190]。

CH₃Z 形式的化合物能在含金属 Na 或 K 的液氨里被芳基卤化物芳基化，例如^[191]：



如果在反应中不加 Na 和 K, 而改用近紫外光引发反应, 也能得到同样的产物 (但是产物比例可能不同)^[192]。在这两种反应条件下可以用其它离去基团 (如: NR_3^+ , SAr) 代替卤原子, 所采用的机理是 $\text{S}_{\text{RN}}1$ 机理。二价铁盐也可以引发此类反应^[193]。在不加引发剂的情况下, 这类反应也能发生: 酮的烯醇离子与 PhI 在黑暗的条件下即可反应^[194]。在这个例子中, 人们推测反应是这样被引发的^[167]:

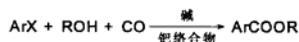


该反应是 SET 机理 (参见第 197 页)。光激发反应也能用于环的闭合^[195]。在某些分子间反应中有证据表明, 离去基团对产物比率有一定的影响, 即便在产物选择性发生之前离去基团已离去, 这些离去基团也会产生影响^[196]。丙二酸酯和 β -酮酸酯能被芳基铅三羧酸盐以较高的产率芳基化: $\text{RCOCHR}'\text{COOEt} + \text{ArPb}(\text{OAc})_3 \longrightarrow \text{RCOArR}'\text{COOEt}$ ^[197]; 同时, 它与三苯基铋碳酸盐 (Ph_3BiCO_3)^[198] 或者其它的铋试剂^[199] 反应, 也能被芳基化。在一个相关反应过程中, 乙酸锰 (III) 能将 ArH 和 $\text{ZCH}_2\text{Z}'$ 转化为 ArCHZZ' ^[200]。

OS V, 12, 263; VI, 36, 873, 928; VII, 229.

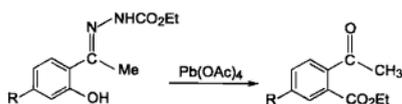
13-13 芳基转化为羧酸、羧酸衍生物、醛和酮^[201]

烷氧羰基-去-卤原子等



芳基溴化物和碘化物与一氧化碳、醇 ROH、碱和钯催化剂作用, 可以生成羧酸酯。即使是空间位阻很大的醇盐也可以用于生成相应的酯^[202]。用 H_2O 、 RNH_2 、碱金属或碳酸钙^[203] 代替 ROH 可以分别生成相应的羧酸^[204]、胺^[205] 或者混合酸酐^[206]。利用某些钯催化剂, 芳基卤化物^[207] 和三氟甲基磺酸芳基酯^[208] 也能作为该类反应的底物。八羰基二钴 $[\text{Co}_2(\text{CO})_8]$ 可以用来代替 CO ^[209]。利用电化学合成方法^[210], 可以将芳基氯化物转化为羧酸; 而芳基碘化物与 CO 、 Bu_3SnH 和 $\text{NCCMe}_2\text{N}=\text{NCMe}_2\text{CN}$ (AIBN) 作用生成相应的醛^[211]。

四乙酸铅能将邻位存在胺基团的酚转化为羧酸酯^[212], 例如:

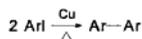


在反应过程中胺被水解 (16-2)。该反应的产率很高。与芳基氯化汞以及羰基镍作用, 芳基碘化物能转化为不对称的二芳基酮^[213]:



13-14 Ullmann 反应

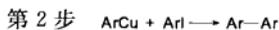
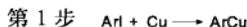
脱卤原子偶联



芳基卤化物与铜的反应称为 Ullmann 反应^[214]。这个反应的适用范围很广, 已经被用来制备许多对称和非对称的二芳基化合物^[215]。当两种不同的芳基卤化物混合在一起时, 有三种可能的产物, 但是一般只能得到一种产物。如: 均三硝基氯苯与碘苯反应只生成 2,4,6-三硝基联苯^[216]。在这类反应中, 最佳的离去基团是碘原子, 因此经常使用芳基碘化物, 但溴化物、氯化物甚至硫酸盐也可以用于此类反应。

环上其它基团的影响与一般情况不同。硝基具有强的活化作用, 但只在邻位 (而不是间位或者对位) 才如此^[217]。而 R 和 OR 基团在任何位置都有活化作用。不仅 OH、 NH_2 、 NHR 和 NHCOR 这些不利于芳环亲核取代反应的基团能抑制该反应, 而且 COOH (不包括 COOR)、 SO_2NH_2 以及相似基团也能导致该反应无法进行。这些基团是通过导致副反应来抑制偶联反应。

该反应的反应机理还不很清楚。但是很可能通过两步进行, 与 Wurtz 反应有些类似 (10-93)。反应机理可以图解如下:



有机铜化合物可以通过配位作用被有机碱捕获^[218]。而且芳基铜已经被单独制备出来, 并能与芳基碘化物作用生成二芳基化合物 (ArAr')^[219]。类似的反应已被用于环的闭合^[220]。

替代 Ullmann 方法的一个反应是利用镍络合物^[221]。该方法也被用于分子内的反应^[222]。芳基卤化物 ArX 分别与活化了了的金属镍^[224] 或 Zn 和镍复合物^[225], 或甲酸钠碱性水溶液、Pd-C 和相转移催化剂^[226], 或在镍络合物催化下进行电化学反应^[227], 都能生成相应的 $\text{Ar}-\text{Ar}$ ^[223]。

目前已有关于非对称 Ullmann 反应的报道^[228]。

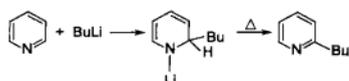
有关芳香环偶联的其它方法, 参见 13-11、13-15、14-17、14-21 和 14-22。

OS III, 339; V, 1120.

13.3.2 氢作为离去基团^[229]

13-15 烷基化和芳基化

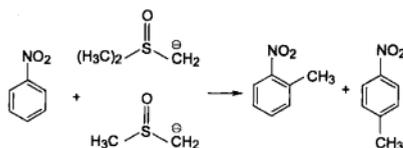
烷基化或烷基脱氢化等



用烷基锂试剂烷基化含氮杂环化合物^[230]的反应被称为 Ziegler 烷基化反应。芳基锂试剂能进行芳基化反应。这个反应是以加成-消去机理进行的，加成产物已经被分离出^[231]。加热加成产物将消除 LiH 得到烷基化产物。就 2 位碳而言，反应第一步与 S_NAr 反应机理一样。不同之处是氮上的孤对电子与锂结合，因此环上多余的一对电子有了去处：这对电子成为氮上的孤对电子。

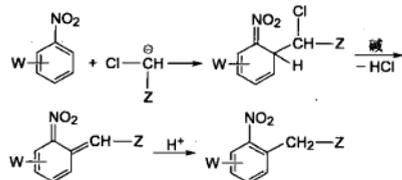
这类反应已经被应用于非杂环芳香化合物，如苯、萘和非能被烷基锂试剂烷基化，尽管一般来说，与这些试剂通常发生 12-20 所示的反应^[232]。格氏试剂也能烷基化萘^[233]。这些反应显然也采取加成-消去机理。保护的苯甲醛（苯亚胺）的邻位能被丁基锂以相似的方式烷基化^[234]。

芳香族化合物能被二甲基氧代硫甲基负离子^[235]或甲亚磺酰甲基负离子（由 DMSO 与强碱反应制备）甲基化^[236]：



后一种试剂也能甲基化一些特定的杂环化合物（如：喹啉）以及某些稠环芳香族化合物（如：葱、菲）^[237]。这类利用含硫碳负离子的反应很有用，因为这些底物都无法利用 Friedel-Crafts 反应（11-12）甲基化。芳香族硝基化合物与烷基锂化合物（或格氏试剂，产率低）作用，而后加入氧化试剂，如：溴或 DDQ（参见 719 页），则硝基的邻位和对位不仅不能被甲基化，还能被其它烷基和取代烷基烷基化^[238]。

芳香族硝基衍生物的另一烷基化方式是利用碳负离子亲核试剂，这类碳负离子的碳上含有氯原子。反应过程如下^[239]：



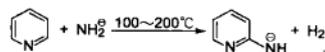
这类反应过程被称为氢的代理亲核取代（vicarious nucleophilic substitution of hydrogen）^[240]。其中 Z 基团是吸电子基，能稳定负电荷，如 SO_2R 、 SO_2OR 、 SO_2NR_2 、 $COOR$ 或 CN 。碳负离子进攻活泼芳环硝基的邻位或对位。氢负离子（ H^- ）一般不作为离去基团，但是在该情况下，相邻 Cl 的存在促使氢很容易被取代。因而，Cl 被称为“代理”离去基团。虽然该反应可以使用其它离去基团（如：OMe、SPh），但是 Cl 是最佳选择。在邻位、间位和对位的 W 基团一般不影响这个反应。该反应可以成功地应用于一些二硝基和三硝基化合物、硝基萘^[241]以及许多硝基杂环化合物。反应中还可以使用 $Z-CH_2-Cl$ ^[242]。当 Br_3C^- 或 Cl_3C^- 作为亲核试剂时，产物是 $ArCHX_2$ ，后者很容易水解为 $ArCHO$ ^[243]。因此，它是一种间接甲酰化含一个或两个硝基芳环的方法。对于含一个或两个硝基的苯环，第 11 章提及的甲酰化方法（11-1~11-8）都不可行。

将 CH_2SR 基团引入酚的方法，参见 11-26。另见 14-23。

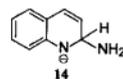
OS II, 517.

13-16 含氮杂环化合物的胺化

胺化或氨基取代氢原子



吡啉和它的含氮杂环化合物能被碱金属胺化物胺化，这个反应被称为 Chichibabin 反应^[244]。进攻位点总是在 2 位，除非两个 2 位都被占据，这种情况下的进攻位点为 4 位。取代的碱金属胺化物（如： RNH^- 和 R_2N^- ）也可用于该反应。这个反应的反应机理可能与 13-15 反应相似。如 14 的中间体离子（来自喹啉）。已经被 NMR 谱图鉴定^[245]。根据以下的几个观察结果，可以排除吡啉呋喃形式中间体的存在：3-乙基吡啉能通过该反应生成 2-氨基-3-乙基吡啉^[246]；不能形成芳类的某些杂环化合物仍然能成功被胺化。硝基化合物不发生该反应^[247]，但是它们能通过代理取代方式（见 13-15）胺化，其中 4-氨基或 4-烷基氨基-1,2,4-三唑可作为亲核试剂^[248]。这时，代理离去基团是三唑环。



酰肼离子（ R_2NNH^- ）可发生类似的反应^[249]。 NO_2 、 O_3 和过量 $NaHSO_3$ 的混合物可将

吡啶转化为 3-氨基吡啶^[250]。其它胺化芳环的方法参见 11-6。

该反应没有《有机合成》方面的参考资料,但相关反应请见 OS V, 977。

13.3.3 氮作为离去基团

重氮离子基团能被许多的其它基团取代^[251]。这些取代反应中的一些是以 S_N1 机理 (参见第 405 页) 进行的亲核取代反应,但是其它的是自由基反应,这些反应将在第 14 章讨论。这些反应一般都在水溶液中进行。使用其它不同的溶剂进行该反应时可以发现,低亲核性的溶剂有利于采取 S_N1 机理,而高亲核性的溶剂有利于采取自由基机理^[252] (重氮离子的制备,参见 12-47)。通过亲核机理 (参见 OS IV, 182), N₂⁺ 可被 Cl⁻、Br⁻ 和 CN⁻ 取代,但是此时 Sandmeyer 反应更有应用价值 (14-25)。但是正如第 408 页所描述,必须记住的是 N₂⁺ 同时也能激活芳环上其它基团的离去。

13-17 羟基取代重氮基

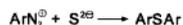


无论什么时候制备重氮盐都需要水,但是在这样的温度下 (0~5℃) 反应进行得非常缓慢。当需要 OH 取代重氮基团时,过量的亚硝酸需被破坏掉,而且溶液一般均需煮沸。一些重氮盐需要更为剧烈的条件,例如与硫酸的水溶液或与含三氟乙酸钾的三氟乙酸溶液共沸^[253]。该反应能在任何重氮盐的溶液中进行,但是硫酸氢盐要比卤化物或硝酸盐更好,因为在后两种溶液中存在来自亲核性 Cl⁻ 和 NO₃⁻ 的竞争。一种更快、无副反应、室温下进行而且产率更高的方法是:将 Cu₂O 加入到含有过量硝酸铜 [Cu(NO₃)₂] 的稀重氮盐溶液中^[254]。当采用这种方法时,芳基自由基是反应中间体。研究表明,当常见的羟基取代重氮基的反应在弱碱水溶液中进行时,芳基自由基至少部分参与了该反应^[255]。在三氟甲基磺酸中四氟硼酸芳香重氮盐解离可直接生成三氟甲基磺酸芳基酯,反应产率很高^[256]。

OS I, 404; III, 130, 453, 564; V, 1130。

13-18 被含硫基团取代

巯基取代重氮基等



这些反应都是将含硫基团引入芳环的便利方法。当使用 Ar'S 时,苯并噻二唑 Ar-N=N-N-

S-Ar' 是反应中间体^[257],在有些情况下可分离出这些中间体^[258]。硫酚可以通过上述的方法制备,但多数情况是将重氮离子与 EtO-CSS⁻ 或 S₂²⁻ 反应,这样可以获得预期的产物,这些产物很容易转变为硫酚。通过先与 NaST(P5) 和钨催化剂作用,而后加入氟化四丁基铵,可将三氟甲基磺酸芳基酯转化为芳基硫^[259]。参见 14-27。

OS II, 580; III, 809 (参见 OS V, 1050); 另见 OS II, 238。

13-19 碘原子取代重氮基团



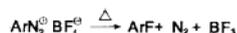
将碘引入芳环的最佳方案是利用芳基重氮盐与碘离子的反应。氯离子、溴离子和氟离子类似反应的结果很糟,人们更倾向于利用 14-25 和 13-20 的反应来制备芳基氯化物、溴化物和氟化物。然而,当其它重氮盐在这些离子存在下进行反应时,常常会生成副产物卤化物。苯胺与 *t*-BuONO 和 SiF₄ 作用,而后加热可转变为氟苯^[260]。PhN=N-NC₄H₉ 与碘之间的反应可生成碘苯^[261]。

在仅有 I⁻ 的情况下,实际的进攻物可能不仅仅是碘离子。碘离子很容易被氧化为碘 (被重氮离子、亚硝酸或其它氧化试剂氧化),这样单质碘与溶液中碘离子进一步结合生成 I₃⁻,这才是真正的进攻试剂,或至少部分情况如此。这一点可通过分离得到 ArN₂⁺I₃⁻ 盐而证实,该盐进一步反应生成 ArI^[262]。因此,从这儿可以推断出,其它的卤离子不易进行该反应的原因并不是它们的亲核性差,而是它们是弱的还原剂 (与碘离子比较)。目前,还有以自由基机理进行反应的证据^[263]。

OS II, 351, 355, 604; V, 1120。

13-20 Schiemann 反应

氟原子取代重氮基



加热芳基重氮四氟硼酸盐 (Schiemann 或 Balz-Schiemann 反应) 是到目前为止将氟引入芳环的最佳方案^[264]。最常见的制备四氟硼酸盐的程序是:先利用亚硝酸和盐酸进行重氮化,而后加入冷的 NaBF₄、HBF₄ 或 NH₄BF₄ 水溶液。有沉淀物形成后干燥这些沉淀,而后在干燥状态下加热这些盐。这些重氮盐很稳定,反应一般很成功。一般来说,任何能被重氮化的芳胺都能以较高的产率形成 BF₄⁻ 盐。四氟硼酸芳基重氮盐也可以通过芳香伯胺与亚硝酸叔丁酯和 BF₃-乙醚溶液反应制备^[265]。ArN₂⁺PF₆⁻、ArN₂⁺SbF₆⁻ 以

及 $\text{ArN}_2^+ \text{AsF}_6^-$ 也能进行该反应, 而且大多数情况下产率都比较高^[266]。制备芳基氯化物和芳基溴化物的常用方法是利用 Sandmeyer 反应 (14-25)。另一种制备芳基氟化物的方法是: 利用 $\text{Ar}-\text{N}=\text{N}-\text{NR}_2$ 与含 70% HF 的吡啶溶液反应, 得到芳基氟化物^[267]。

反应机理是 $\text{S}_{\text{N}}1$ 。芳基正离子是中间体, 这在下面的实验中得到体现^[268]: 氯化芳基重氮盐能通过自由基机制芳基化其它芳环 (参见 14-17)。在自由芳基化反应中, 其它芳环上是否含有吸电子基团或给电子基团都无关紧要; 由于不是被带电荷的反应物种进攻, 所以任何一种情况下都是获得异构体混合物。如果 Schiemann 反应的中间体是芳基自由基, 而且反应是在存在其它芳环的情况下进行, 那么其它芳环上取代基的种类对反应就不会产生影响: 各种情况下都能得到二芳基混合物; 但是, 如果 Schiemann 反应中间体是芳基正离子, 那么含有间位定位基团的反应底物, 也就是含亲电取代中的间位定位基团的底物, 将在间位被芳基化; 而那些含有邻-对位定位基团的反应底物则应该是在邻位和对位芳基化, 这主要是由于这时的芳基正离子在反应中作为亲电试剂 (参见第 11 章)。实验^[269]已经观察到这种定位效应, 这表明 Schiemann 反应中存在带正电荷的中间体。至少在一些例子中, 进攻试剂是 BF_4^- , 而不是 F^- ^[270]。

OS II, 188, 295, 299; V, 133.

13-21 硝基的取代反应

烷基-去-硝化反应、羟基和烷氧基-去-硝化反应、卤素-去-硝化反应



在某些情况下, 芳香族硝基化合物的含氮部分可被烷基取代。例如 1,4-二硝基苯在 BEt_3 的存在下和叔丁醇反应生成 4-乙基硝基苯^[308]。

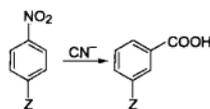
其它亲核试剂也可以取代含氮基团。羟基化合物和 $\text{Ar}-\text{Y}$ ($\text{Y} =$ 硝基、叠氮化合物、 NR_3^+ 等)^[309] 反应, 生成相应的酚。后面的这个反应与醇盐亲核试剂反应生成相应的芳基醚。若使用 NH_4Cl 、 PCl_3 、 HCl 、 Cl_2 或 CCl_4 , 硝基可被氯取代。有些试剂只在温度较高时发挥作用, 机理也不都是亲核取代历程。被活化的芳香族硝基化合物可与氟离子发生反应生成氟化物^[310]。

有报道称在 BEt_3 作用下, 将烯基硝基化合物 ($\text{C}=\text{C}-\text{NO}_2$) 与芳基碘化物暴露在空气中, 可反应生成苯乙烯化合物 ($\text{C}=\text{C}-\text{Ar}$)^[311]。

13.3.4 重排反应

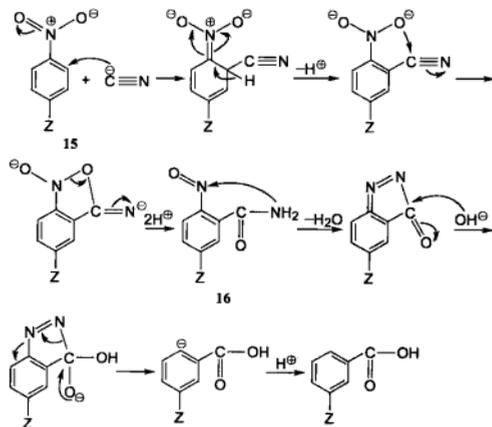
13-22 von Richter 重排

硝基被氢原子 cine 取代



当芳香族硝基化合物与氟离子反应时, 硝基能被羧酸根 cine 取代 (参见第 406 页), 发生 cine 取代的位置通常是硝基的邻位 (间位和对位不发生取代)。这个被称为 von Richter 重排反应的应用范围是多变的^[271]。与其它芳香亲核取代反应一样, 当邻位或对位存在吸电子基时, 该反应的结果最好, 但是反应产率很低, 一般都小于 20%, 决不会大于 50%。

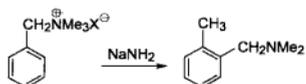
由于氟化物是反应试剂而且腈在反应条件下可以水解生成羧酸 (16-4), 因此人们曾一度认为腈 ArCN 是该反应的中间体。然而, 大量的实验结果证明这种观点是错误的。Bunnnett 和 Rauhut 阐明了^[272] β -硝基萘可以发生 von Richter 重排反应生成 α -萘甲酸, 但是在同样的条件下 α -萘腈却不能水解成为 α -萘甲酸。这也证明腈不是该反应的中间体。接下来的研究表明 N_2 是该反应的主要产物^[273]。而以前认为反应中所有的氮都转化为氨, 这是为了与腈是反应中间体的说法匹配, 因为氨是腈水解的产物之一。同时研究还发现 NO_2^- 不是主要产物。氮气的发现表明在这个反应过程中一定有 $\text{N}-\text{N}$ 键的形成。根据研究事实, Roseblum 提出了如下反应机制^[273]:



需要注意 16 是稳定的化合物, 因此可能独立地制备它们, 而后根据 von Richter 重排反应的条件使之继续反应。这些工作已经完成, 而且已经获得正确的产物^[274]。进一步的证据是当 15

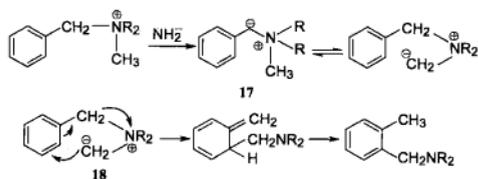
(Z=Cl 或 Br) 与 $H_2^{18}O$ 中的氰化物反应时, 产物中一半的氧被标记, 这说明羧基中的一个氧来自自硝基, 另一个来自溶剂。这与该机制描述的一致^[275]。

13-23 Sommelet-Hauser 重排反应

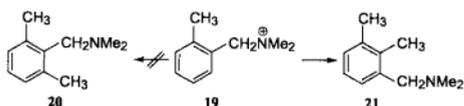


苄基季铵盐在碱金属氨基化合物作用下会发生重排反应, 这就是 Sommelet-Hauser 重排^[276]。因为产物是苄基叔胺, 所以可以进一步烷基化, 而烷基化产物还可以再次发生重排反应。该过程可以沿着芳环不断进行, 直到遇到邻位被占据的情况^[277]。

该重排反应产率很高, 而且环上的各种取代基都不影响反应的进行^[278]。氮上含三个甲基的化合物最易发生此反应, 而氮上含有其它基团的化合物也可以发生该反应, 但是如果存在 β -氢时, Hofmann 重排 (17-6) 会与之竞争。此外, Stevens 重排反应 (18-21) 也是该反应的竞争反应^[279]。当两种重排反应都可能发生时, 高温有利于 Stevens 重排, 而低温有利于 Sommelet-Hauser 重排^[280]。反应机理是:



苄基的酸性最强, 因此首先脱去一个质子形成叶立德 17。然而, 虽然只有少量的 18 存在, 但是正是它能进行重排反应, 促使反应平衡朝着正方向移动。这一反应机理是 [2,3] σ 迁移重排反应的一个例子 (参见 18-35)。人们还提出来了另一种可能的机理: 甲基从氮原子上断裂下来 (以某种形式), 然后连接到苯环上。但是对产物的研究发现反应实际上并不非如此^[281]。如果第二种机理是正确的, 那么 19 应该生成 20, 而根据第一种反应机理应该生成 21。事实上, 得到的产物是 21^[282]。



根据我们所描述的反应机理, 应该只生成邻位产物。然而, 在某些情况下也检测到少量的对位产物^[283]。为了解释对位产物的生成, 人们提

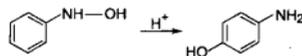
出了另一种机理^[284], 即反应中发生了 $ArC-N$ 键的解离 (与 Stevens 重排反应的离子对机理相似, 参见第 677 页)。

含有苄基的硫叶立德 (18 的类似物) 也能发生类似的重排反应^[285]。

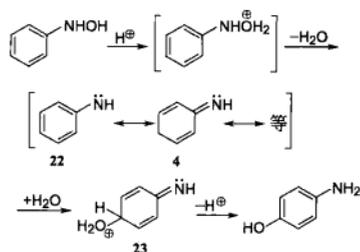
OS IV, 585.

13-24 芳基羟胺的重排

1/C-氧-5/N-氧氧交换



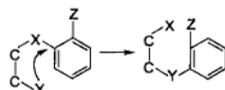
芳基羟胺与酸作用能重排生成氨基苯酚^[286]。虽然该反应 (Bamberger 重排反应) 表面上与 11-31~11-35 相似, 但是对苯环的进攻不是亲电进攻而是亲核进攻。该重排反应是分子间重排, 机理如下:



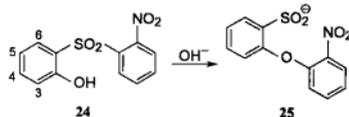
该反应机理的证据是^[287]: 当反应过程中存在其它竞争性亲核试剂时, 能生成其它的产物, 如: 当乙醇存在时, 会生成对乙氧苯胺。当对位被封闭时, 可分离到与 23 类似的化合物。对于 2,6-二甲基苯基羟胺来说, 氮镱离子中间体 22 可被捕获, 而且它在溶液中的寿命也被测量出^[288]。已发现, 22 与水的反应是扩散控制的^[288]。

OS IV, 148.

13-25 Smiles 重排



Smiles 重排反应实际上包括一组重排反应, 重排方式如上所示^[289]。一个特殊的例子是 24 重排生成 25。

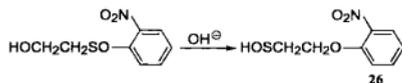


Smiles 重排反应是简单的分子内亲核取代反应。在所示例子中, SO_2Ar 是离去基团,

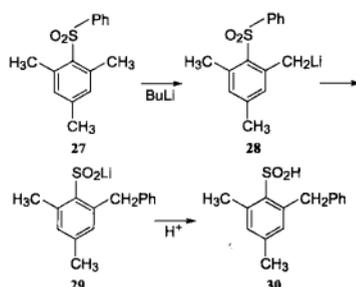
ArO^- 是亲核试剂, 硝基起着活化邻位的作用。环上发生取代反应的位置基本上都是被活化的, 通常是被邻位或对位硝基所活化。X 基团一般是 S、SO、 SO_2 ^[290]、O 或 COO。Y 基团一般是 OH、 NH_2 、NHR 或 SH 的共轭碱。甚至 $\text{Y}=\text{CH}_2^-$ 时也能进行这一反应 (所用的碱是苯基锂)^[291]。

进攻芳环上的 6 位有取代基时反应速率大大提高, 这主要是由于立体效应。如, 化合物 24 的 6 位被甲基、氯或溴基团取代后, 其反应速率是其 4 位被同一基团取代的反应速率大约 10^5 倍^[292], 尽管这些取代位置上的电子效应相似。速率提高的原因是, 这个分子由于 6 位取代基位阻因素所采取的最佳构象正是重排反应所需要的构象。因此所需的活化焓下降。

虽然 Smiles 重排反应一般发生在含有两个芳环的化合物上, 但也并不总是如此, 例如^[293]:



在这种情况下所得到的次磺酸 (26) 很不稳定^[294], 实际上分离出来的产物是相应的亚磺酸 (RSO_2H) 和二硫化物 (R_2S_2)。



在 Smiles 重排中, 多数亲核试剂 Y 为 SH、 SO_2NHR 、 SO_2NH_2 、 NH_2 、NHR、OH 以及 OR 的共轭碱。Y 为碳负离子的例子很少, 较普遍的例子可能是 Truce-Smiles 重排, 在这个反应中 $\text{L}-\text{YH}$ 是邻苯甲基基团^[312]。典型的 Truce-Smiles 重排需要强碱, 以形成可以发生重排的苄基碳负离子。例如当砜 (27) 与丁基锂作用, 去质子化生成苄基锂化物 (28)。经 Truce-Smiles 重排得到化合物 29, 继而水化生成亚磺酸 (30)^[312]。稳定的苄基碳负离子的 Truce-Smiles 重排^[313] 已经被人们所了解, 普通碳负离子的重排就属于这一类^[314]。但是这方面的报道却相对较少^[315]。已经有报道, 砜的 Truce-Smiles 重排经历六元环过渡态^[216]。另一个例子是活化的芳基氟化物被邻羟基苯乙酮取代, 生成在酮基邻位碳上芳基化的产物^[317]。

参 考 文 献

- [1] For a review of aromatic nucleophilic substitution, see Zoltewicz, J. A. *Top. Curr. Chem.*, **1975**, 59, 33.
- [2] For a monograph on aromatic nucleophilic substitution mechanisms, see Miller, J. *Aromatic Nucleophilic Substitution*; Elsevier: NY, **1968**. For reviews, see Bernasconi, C. F. *Chimia*, **1980**, 34, 1; *Acc. Chem. Res.*, **1978**, 11, 147; Bunnett, J. F. *J. Chem. Educ.*, **1974**, 51, 312; Ross, S. D. in Bamford; Tipper *Comprehensive Chemical Kinetics*, vol. 13; Elsevier: NY, **1972**, p. 407; Buck, P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1969**, 8, 120; Bunce, E.; Norris, A. R.; Russell, K. E. *Q. Rev. Chem. Soc.*, **1968**, 22, 123; Bunnett, J. F. *Tetrahedron*, **1993**, 49, 4477; Ref. 1.
- [3] The mechanism has also been called by other names, including the $\text{S}_{\text{N}}2\text{Ar}$, the addition-elimination, and the intermediate complex mechanism.
- [4] Meisenheimer, J. *Liebigs Ann. Chem.*, **1902**, 323, 205. Similar salts were isolated even earlier by Jackson; see Jackson, C. L.; Gazzolo, F. H. *Am. Chem. J.*, **1900**, 23, 376; Jackson, C. L.; Earle, R. B. *Am. Chem. J.*, **1903**, 29, 89.
- [5] For a monograph on Meisenheimer salts and on this mechanism, see Bunce, E.; Crampton, M. R.; Strauss, M. J.; Terrier, F. *Electron Deficient Aromatic and Heteroaromatic-Base Interactions*; Elsevier: NY, **1984**. For reviews of structural and other studies, see Illuminati, G.; Stegel, F. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1983**, 34, 305; Artamkina, G. A.; Egorov, M. P.; Beletskaya, I. P. *Chem. Rev.*, **1982**, 82, 427; Terrier, F. *Chem. Rev.*, **1982**, 82, 77; Strauss, M. J. *Chem. Rev.*, **1970**, 70, 667; *Acc. Chem. Res.*, **1974**, 7, 181; Hall, T. N.; Poranski Jr., C. F. in *Feuer The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups*, pt. 2; Wiley: NY, **1970**, p. 329; Crampton, M. R. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1969**, 7, 211; Foster, R.; Fyfe, C. A. *Rev. Pure Appl. Chem.*, **1966**, 16, 61.
- [6] First done by Crampton, M. R.; Gold, V. *J. Chem. Soc. B*, **1966**, 893. A good review of spectral studies is found in Bunce, E.; Crampton, M. R.; Strauss, M. J.; Terrier, F. *Ref. 5*, p. 15.
- [7] Destro, R.; Gramaccioni, C. M.; Simonetta, M. *Acta Crystallogr.*, **1968**, 24, 1369; Ueda, H.; Sakabe, M.; Tanaka, J.; Furusaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1968**, 41, 2865; Messmer, G. G.; Palenik, G. J. *Chem. Commun.*, **1969**, 470.
- [8] Grossi, L. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 5645.
- [9] Bunnett, J. F.; Garbisch Jr., E. W.; Pruitt, K. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 385. See Gandler, J. R.; Setiarahardjo, I. U.; Tufon, C.; Chen, C. *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 4169 for a more recent example.
- [10] Kirby, A. J.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 3217; Bunnett, J. F.; Bernasconi, C. F. *J. Org. Chem.*, **1970**, 35, 70; Bernasconi, C. F.; Schmid, P. *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 2953; Bernasconi, C. F.; Zollinger, H. *Helv. Chim. Acta.*, **1966**, 49, 103; **1967**, 50, 1; Pietra, F.; Vitali, D. *J. Chem. Soc. B*, **1968**, 1200; Chiacchiera, S. M.; Singh, J. O.; Anunziata, J. D.; Silber, J. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1987**, 987.
- [11] Bernasconi, C. F.; de Rossi, R. H.; Schmid, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 4090, and references cited therein.
- [12] Bunnett, J. F.; Sekiguchi, S.; Smith, L. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 4865, and references cited therein.
- [13] For a review of this mechanism, see Nudelman, N. S. *J. Phys. Org. Chem.*, **1989**, 2, 1. See also Nudelman, N. S.; Montserrat, J. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1990**, 1073.
- [14] Banjoko, O.; Bayeroju, I. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1988**, 1853; Jain, A. K.; Gupta, V. K.; Kumar, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1990**, 11.
- [15] Hart, C. R.; Bourns, A. N. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 2995; Ayrey, G.; Wylie, W. A. *J. Chem. Soc. B*, **1970**, 738.

- [16] Bacaloglu, R.; Blaskó, A.; Bunton, C. A.; Darwin, E.; Ortega, F.; Zucco, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 238, and references cited therein. For earlier reports, based on kinetic data, of complexes with amine nucleophiles, see Forlani, L. *J. Chem. Res.* (S), **1984**, 260; Hayami, J.; Otani, S.; Yamaguchi, F.; Nishikawa, Y. *Chem. Lett.*, **1987**, 739; Crampton, M. R.; Davis, A. B.; Greenhalgh, C.; Stevens, J. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1989**, 675.
- [17] See Muscio Jr., O. J.; Rutherford, D. R. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 5194.
- [18] Himeshima, Y.; Kobayashi, H.; Sonoda, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 5286.
- [19] See Glaser, R.; Horan, C. J.; Nelson, E. D.; Hall, M. K. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 215 for the influence of neighboring group interactions on the electronic structure of diazonium ions.
- [20] Aryl iodonium salts Ar_2I^+ also undergo substitutions by this mechanism (and by a free radical mechanism).
- [21] For additional evidence, see Lorand, J. P. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 7337.
- [22] For a review of aryl cations, see Ambroz, H. B.; Kemp, T. J. *Chem. Soc. Rev.*, **1979**, *8*, 353. Also see Ref. 59 in Chapter 5.
- [23] For a review, see Zollinger, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1978**, *17*, 141. For discussions, see Swain, C. G.; Sheats, J. E.; Harbison, K. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 783, 796; Burri, P.; Wahl Jr., G. H.; Zollinger, H. *Helv. Chim. Acta*, **1974**, *57*, 2099; Richey Jr., H. G.; Richey, J. M. in Olah; Schleyer Carbonium Ions, vol. 2; Wiley: NY, **1970**, p. 922; Zollinger, H. *Azo and Diazo Chemistry*; Wiley: NY, **1961**, p. 138; Miller, J. Ref. 2, p. 29.
- [24] Lewis, E. S.; Miller, E. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 429.
- [25] Swain, C. G.; Sheats, J. E.; Gorenstein, D. G.; Harbison, K. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 791.
- [26] See Apeloig, Y.; Arad, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 5285.
- [27] For discussions, see Williams, D. L. H.; Bunzel, E. *Isot. Org. Chem.*, **1980**, 147; See pp. 212-221; Zollinger, H. *Pure Appl. Chem.*, **1983**, *55*, 401.
- [28] Lewis, E. S.; Kotcher, P. G. *Tetrahedron*, **1969**, *25*, 4873; Lewis, E. S.; Holliday, R. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 426; Ref. 29; Tröndlin, F.; Medina, R.; Rüchardt, C. *Chem. Ber.*, **1979**, *112*, 1835.
- [29] Bergstrom, R. G.; Landell, R. G. M.; Wahl Jr., G. H.; Zollinger, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 3301.
- [30] Saele, I.; Zollinger, H. *Helv. Chim. Acta*, **1981**, *64*, 2728.
- [31] Ravenscroft, M. D.; Skrabal, P.; Weiss, B.; Zollinger, H. *Helv. Chim. Acta*, **1988**, *71*, 515.
- [32] For a monograph, see Hoffmann, R. W. *Dehydrobenzene and Cycloalkynes*; Academic Press: NY, **1967**. For reviews, see Gilchrist, T. L. in Patai; Rappoport *The Chemistry of Functional Groups, Supplement C*, pt. 1; Wiley: NY, **1983**, p. 383; Bryce, M. R.; Vernon, J. M. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1981**, *28*, 183; Levin, R. H. *React. Intermed. (Wiley)*, **1985**, *3*, 1; **1981**, *2*, 1; **1978**, *1*, 1; Nefedov, O. M.; D'yachenko, A. I.; Prokof'ev, A. K. *Russ. Chem. Rev.*, **1977**, *46*, 941; Fields, E. K. in McManus *Organic Reactive Intermediates*; Academic Press: NY, **1973**, p. 449; Heaney, H. *Fortschr. Chem. Forsch.*, **1970**, *16*, 35; *Essays Chem.*, **1970**, *1*, 95; Hoffmann, R. W. in Viehe *Acetylenes*; Marcel Dekker: NY, **1969**, p. 1063; Fields, E. K.; Meyerson, S. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1968**, *6*, 1; Wittig, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1965**, *4*, 731.
- [33] Roberts, J. D.; Semenov, D. A.; Simmons, H. E.; Carlsmith, L. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *78*, 601.
- [34] This example is from Gilman, H.; Avakian, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, *67*, 349. For a table of many such examples, see Bunnett, J. F.; Zahler, R. E. *Chem. Rev.*, **1951**, *49*, 273, see pp. 385-386.
- [35] Bunnett, J. F.; Kearley Jr., F. J. *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 184.
- [36] For the measurement of aryl lifetimes in solution, see Gavira, F.; Luis, S. V.; Costero, A. M.; Gil, P. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 155. Chapman, O. L.; Mattes, K.; McIntosh, C. L.; Pacansky, J.; Calder, G. V.; Orr, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 6134. For the IR spectrum of pyridine trapped in a matrix, see Nam, H.; Leroy, G. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 4096. For spectra of transient arynes, see Berry, R. S.; Spokes, G. N.; Stiles, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 3570; Brown, R. D.; Godfrey, P. D.; Rodler, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 1296.
- [38] For reviews of *hetarynes* benzyne intermediates in heterocyclic rings, see van der Plas, H. C.; Roeterdink, F. in Patai; Rappoport, Ref. 32, pt. 1, p. 421; Reinecke, M. G. *React. Intermed. (Plenum)*, **1982**, *2*, 367; *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 427; den Hertog, H. J.; van der Plas, H. C. in Viehe, Ref. 32, p. 1149; *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1971**, *40*, 121; Kauffmann, T.; Wirthwein, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1971**, *10*, 20; Kauffmann, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1965**, *4*, 543; Hoffmann, R. W. *Dehydrobenzene and Cycloalkynes* Ref. 32, p. 275.
- [39] Kim, J. K.; Bunnett, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 7463, 7464.
- [40] For a monograph, see Rossi, R. A.; de Rossi, R. H. *Aromatic Substitution by the S_N1 Mechanism*; American Chemical Society: Washington, 1983. For reviews, see Savéant, J. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1990**, *26*, 1; Russell, G. A. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1987**, *23*, 271; Norris, R. K. in Patai; Rappoport *The Chemistry of Functional Groups, Supplement D*, pt. 1; Wiley: NY, **1983**, p. 681; Chanon, M.; Tobe, M. L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1982**, *21*, 1; Rossi, R. A. *Acc. Chem. Res.*, **1982**, *15*, 164; Beletskaya, I. P.; Droid, V. N. *Russ. Chem. Rev.*, **1979**, *48*, 431; Bunnett, J. F. *Acc. Chem. Res.*, **1978**, *11*, 413; Wolfe, J. F.; Carver, D. R. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1978**, *10*, 225. For a review of this mechanism with aliphatic substrates, see Rossi, R. A.; Pierini, A. B.; Palacios, S. M. *Adv. Free Radical Chem. (Greenwich, Conn.)*, **1990**, *1*, 193.
- [41] The symbol T is used for electron transfer.
- [42] For a discussion, see Amatore, C.; Pinson, J.; Savéant, J.; Thiébaud, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 6930.
- [43] Bunnett, J. F. Ref. 40.
- [44] Savéant, J.-M. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 10117.
- [45] For reviews of photochemical aromatic nucleophilic substitutions, see Cornelisse, J.; de Gunst, G. P.; Havinga, E. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1975**, *11*, 225; Cornelisse, J. *Pure Appl. Chem.*, **1975**, *41*, 433; Pietra, F. Q. *Rev. Chem. Soc.*, **1969**, *23*, 504, see pp. 519-521.
- [46] For a review, see Savéant, J. *Acc. Chem. Res.*, **1980**, *13*, 323. See also Alam, N.; Amatore, C.; Combellas, C.; Thiébaud, A.; Verpeaux, J. N. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 6347.
- [47] Swartz, J. E.; Bunnett, J. F. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 340, and references cited therein.
- [48] Galli, C.; Gentilli, P.; Guarnieri, A. *Gazz. Chim. Ital.*, **1995**, *125*, 409.
- [49] Borosky, G. L.; Pierini, A. B.; Rossi, R. A. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 247.
- [50] Manzo, P. G.; Palacios, S. M.; Alonso, R. A. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 677.
- [51] Galli, C.; Gentilli, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1993**, 1135.
- [52] Marquet, J.; Jiang, Z.; Gallardo, I.; Batlle, A.; Cayón, E. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 2801. Also see Keegstra, M. A. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 2681.
- [53] Rossi, R. A.; Palacios, S. M. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 4485.
- [54] Marquet, J.; Casado, F.; Cervera, M.; Espin, M.; Gallardo, I.; Mir, M.; Niat, M. *Pure Appl. Chem.*, **1995**, *67*, 703.
- [55] The effect of meta substituents has been studied much less, but it has been reported that here too, electron-withdrawing groups increase the rate: See Nurgatin, V. V.; Sharnin, G. P.; Ginzburg, B. M. *J. Org. Chem., USSR*, **1983**, *19*, 343.
- [56] For additional tables of this kind, see Miller, J. Ref. 2, p. 61.
- [57] Miller, J.; Parker, A. *J. Aust. J. Chem.*, **1958**, *11*, 302.
- [58] Berliner, E.; Monack, L. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 1574.
- [59] For reviews of reactivity of nitrogen-containing heterocycles, see Illuminati, G. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1964**, *3*, 285; Shepherd, R. G.; Fedrick, J. L. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1965**, *4*, 145.
- [60] For reviews, see Albini, A.; Pietra, S. *Heterocyclic N-Oxides*; CRC Press: Boca Raton, FL, **1991**, p. 142; Katritzky, A. R.; Lagowski, J. M. *Chemistry of the Heterocyclic N-Oxides*; Academic Press: NY, **1971**, p. 258, 550.
- [61] For a review of the activating effect of nitro groups, see de Boer, T. J.; Dirkx, I. P. in Feuer, Ref. 5, pt. 1, p. 487.
- [62] Fluorine significantly activates ortho and meta positions, and slightly deactivates (see Table 13.1) para positions: Chambers, R. D.; Seabury, N. J.; Williams, D. L. H.; Hughes, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 255.
- [63] For reviews, see Yakobson, G. G.; Vlasov, V. M. *Synthesis*, **1976**, 652; Kobrina, L. S. *Fluorine Chem. Rev.*, **1974**, *7*, 1.
- [64] For a review, see Balas, L.; Ihurru, D.; Latagague, L.; Grelier, S.; Morel, Y.; Hamdani, M.; Ardoin, N.; Astruc, D. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1990**, 401.
- [65] For a discussion of linear free energy relationships in this reaction, see Bartoli, G.; Todesco, P. E. *Acc. Chem. Res.*, **1977**, *10*, 125. For a list of σ^- values, see Table 9.4.
- [66] This analysis is from Roberts, J. D.; Vaughan, C. W.; Carlsmith, L. A.; Semenov, D. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 611. For a discussion, see Hoffmann, R. W. *Dehydrobenzene and Cycloalkynes*, Ref. 32, p. 134.

- [67] Wotiz, J. H.; Huba, F. *J. Org. Chem.*, **1959**, *24*, 595. Eighteen other reactions also gave products predicted by these principles. See also Caubere, P.; Laloz, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1974**, 1983, 1989, 1996; Biehl, E. R.; Razzuk, A.; Jovanovic, M. V.; Khanapure, S. P. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 5157.
- [68] For a review, see Miller, J. Ref. 2, p. 137.
- [69] See, for example, Furukawa, N.; Ogawa, S.; Kawai, T.; Oae, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 1839.
- [70] For a review, see Beck, J. R. *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 2057. See also Effenberger, F.; Koch, M.; Streicher, W. *Chem. Ber.*, **1991**, *24*, 163.
- [71] Loudon, J. D.; Shulman, N. *J. Chem. Soc.*, **1941**, 772; Suhr, H. *Chem. Ber.*, **1963**, *97*, 3268.
- [72] Kobrina, L. S.; Yakobson, G. G. *J. Gen. Chem. USSR*, **1963**, *33*, 3238.
- [73] Reinheimer, J. D.; Taylor, R. C.; Rohrbaugh, P. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 835; Russ, S. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 2113; Bunnnett, J. F.; Garbisch Jr., E. W.; Pruitt, K. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 385; Parker, R. E.; Rend, T. O. *J. Chem. Soc.*, **1962**, *9*, 3149; Litvinenko, L. M.; Shpan'ko, L. V.; Korostylev, A. P. *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **1982**, *266*, 309.
- [74] For a review, see Miller, J. Ref. 2, p. 180.
- [75] This list is compiled from data in Bunnnett, J. F.; Zahler, R. E. Ref. 34, p. 340; Bunnnett, J. F. *Q. Rev. Chem. Soc.*, **1958**, *12*, 1-16. see p. 13; Sauer, J.; Huisgen, R. *Angew. Chem.*, **1960**, *72*, 294; see p. 311; Bunnnett, J. F. *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **1963**, *14*, 271.
- [76] For studies of nucleophilicity in the S_N2 mechanism, see Amatore, C.; Combellas, C.; Robveille, S.; Savéant, J.; Thiébaud, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 4754, and references cited therein.
- [77] For a review of OH^- and OR^- as nucleophiles in aromatic substitution, see Fyfe, C. A. in Patai *The Chemistry of the Hydroxyl Group*, pt. 1; Wiley: NY, **1971**, p. 83.
- [78] For a convenient way of achieving this conversion, see Knudsen, R. D.; Snyder, H. R. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 3343.
- [79] The benzyne mechanism for this reaction is also supported by ^{14}C labeling experiments: Bottini, A. T.; Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 1458; Dalman, G. W.; Neumann, F. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 1601.
- [80] Pickles, G. M.; Thorpe, F. G. *J. Organomet. Chem.*, **1974**, *76*, C23.
- [81] For reviews, see Seeboth, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1967**, *6*, 307; Gilbert, E. E. *Sulfonation and Related Reactions*; Wiley: NY, **1965**, p. 166.
- [82] Buzbee, L. R. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 3289; Oae, S.; Furukawa, N.; Kise, M.; Kawanishi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1966**, *39*, 1212.
- [83] Shaw, J. E.; Kunerth, D. C.; Swanson, S. B. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 732; Testaferri, L.; Tiecco, M.; Tingoli, M.; Chianelli, D.; Montanucci, M. *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 193.
- [84] Kizner, T. A.; Shteingarts, V. D. *J. Org. Chem., USSR*, **1984**, *20*, 991.
- [85] Artamanova, N. N.; Seragina, V. F.; Shner, V. F.; Salov, B. V.; Kokhlova, V. M.; Zhdamarova, V. N. *J. Org. Chem., USSR*, **1989**, *25*, 554.
- [86] Marcoux, J. -F.; Doye, S.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 10539.
- [87] palucki, M.; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 3395.
- [88] Mann, G.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 5413.
- [89] Oae, S.; Kiritani, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1964**, *37*, 770; **1966**, *39*, 611.
- [90] Cohen, T.; Wood, J.; Dietz Jr., A. G. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 3555.
- [91] jönsson, L.; Wistrand, L. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 3340.
- [92] First proposed by Alder, R. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 1184.
- [93] For a review of copper-assisted aromatic nucleophilic substitution, see Lindley, J. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 1433.
- [94] For a review of the Ullmann ether synthesis, see Moroz, A. A.; Shvartsberg, M. S. *Russ. Chem. Rev.*, **1974**, *43*, 679.
- [95] Weingarten, H. *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 977, 3624.
- [96] Kawaki, T.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1972**, *45*, 1499.
- [97] Whitesides, G. M.; Sadowski, J. S.; Lilburn, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 2829.
- [98] Alam, N.; Amatore, C.; Combellas, C.; Pinson, J.; Savéant, J.; Thiébaud, A.; Verpeaux, J. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 1496.
- [99] Ohta, A.; Iwasaki, Y.; Akita, Y. *Synthesis*, **1982**, 828. For other procedures, see Bates, R. B.; Janda, K. D. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 4374; Sammes, P. G.; Thetford, D.; Voyle, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 3229.
- [100] For a review of sulfur nucleophiles in aromatic substitution, see Peach, M. E. in Patai *The Chemistry of the Thiol Group*, pt. 2; Wiley: NY, **1974**, p. 735.
- [101] Bieniarz, C.; Cornwell, M. J. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 939.
- [102] Campbell, J. R. *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 1830; Testaferri, L.; Tiecco, M.; Tingoli, M.; Chianelli, D.; Montanucci, M. *Synthesis*, **1983**, 751. For the extension of this to selenides, see Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Chianelli, D.; Montanucci, M. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4289.
- [103] Bradshaw, J. S.; South, J. A.; Hales, R. H. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 2381.
- [104] Caruso, A. J.; Colley, A. M.; Bryant, G. L. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 862; Shaw, J. E. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 3728.
- [105] Cogolli, P.; Maiolo, F.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Tiecco, M. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 2642. See also Testaferri, L.; Tingoli, M.; Tiecco, M. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 3099; Suzuki, H.; Abe, H.; Osuka, A. *Chem. Lett.*, **1980**, 1363.
- [106] Lee, S. B.; Hong, J. -I. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 8439.
- [107] Migita, T.; Shimizu, T.; Asami, Y.; Shiohara, J.; Kato, Y.; Kosugi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1980**, *53*, 1385.
- [108] Bowman, W. R.; Heaney, H.; Smith, P. H. G. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 5821; Yamamoto, T.; Sekine, Y. *Can. J. Chem.*, **1984**, *62*, 1544. For other catalysts, see Cristau, H. J.; Chabaud, B.; Chêne, A.; Christol, H. *Synthesis*, **1981**, 892; Takagi, K. *Chem. Lett.*, **1987**, 2221.
- [109] Bunnnett, J. F.; Creary, X. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 3173, 3611.
- [110] Meyer, G.; Troupel, M. *J. Organomet. Chem.*, **1988**, *354*, 249.
- [111] Suzuki, H.; Abe, H. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 6239.
- [112] Clark, J. H.; Jones, C. W.; Duke, C. V. A.; Miller, J. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 81.
- [113] Kazankov, M. V.; Giondman, L. G. *J. Org. Chem., USSR*, **1975**, *11*, 451.
- [114] Sekiguchi, S.; Horie, T.; Suzuki, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 698.
- [115] See, for example, Gupton, J. T.; Idoux, J. P.; Baker, G.; Colon, C.; Crews, A. D.; Jurss, C. D.; Rampi, R. C. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 2933.
- [116] Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 6054.
- [117] Gurman, A. S.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 7901; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 6066; Marcoux, J. -F.; Wagaw, S.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 1568; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 6359; Beller, M.; Riermeier, T. H.; Reisinger, C. -P.; Herrmann, W. A. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 2073.
- [118] Driver, M. S.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 7217.
- [119] Louie, J.; Driver, M. S.; Hamann, B. C.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 1268; Wolfe, J. P.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 1264; Åhman, J.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 6363.
- [120] Wolfe, J. P.; Åhman, J.; Sadighi, J. P.; Singer, R. A.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 6367.
- [121] For a review, see Heaney, H. *Chem. Rev.*, **1962**, *62*, 81. see pp. 83-89.
- [122] Huisgen, R.; König, H.; Lepley, A. R. *Chem. Ber.*, **1960**, *93*, 1496; Bunnnett, J. F.; Hrtutford, B. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 1691. For a review of ring closures by the benzyne mechanism, see Hoffmann, R. W. *Dehydrobenzene and Cycloalkynes*, Ref. 32, p. 150.
- [123] Neunhoeffer, O.; Heitmann, P. *Chem. Ber.*, **1961**, *94*, 2511.
- [124] See Freeman, H. S.; Butler, J. R.; Freedman, L. D. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 4975; Renger, B. *Synthesis*, **1985**, 856.
- [125] See Pellón, R. F.; Carrasco, R.; Márquez, T.; Mamposo, T. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 5107.
- [126] See Cramer, R.; Coulson, D. R. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 2267.
- [127] For discussions of the mechanism, see Bethell, D.; Jenkins, I. L.; Quan, P. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**, 1789; Tuong, T. D.; Hida, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1974**, 676; Kondratov, S. A.; Shein, S. M. *J. Org. Chem., USSR*, **1979**, *15*, 2160; Paine, A. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 1496.
- [128] Gauthier, S.; Fréchet, J. M. J. *Synthesis*, **1987**, 383.

- [129] Bacon, R. G. R.; Karim, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 272, 278; Sato, M.; Ebine, S.; Akabori, S. *Synthesis*, **1981**, 472. See also Yamamoto, T.; Kurata, Y. *Can. J. Chem.*, **1983**, 61, 86.
- [130] For reviews, see van der Plas, H. C. *Tetrahedron*, **1985**, 41, 237; *Acc. Chem. Res.*, **1978**, 11, 462.
- [131] See Chupakhin, O. N.; Postovskii, I. Ya. *Ref. 229*, p. 456.
- [132] Rieche, A.; Seeboth, H. *Liebigs Ann. Chem.*, **1960**, 638, 66.
- [133] Rieche, A.; Seeboth, H. *Liebigs Ann. Chem.*, **1960**, 638, 43, 57.
- [134] Kozlov, V. V.; Veselovskaia, I. K. *J. Gen. Chem. USSR*, **1958**, 28, 3359.
- [135] Rieche, A.; Seeboth, H. *Liebigs Ann. Chem.*, **1960**, 638, 76.
- [136] Rossi, R. A.; Bunnett, J. F. *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 3570.
- [137] For another method of converting phenols to amines, see Scherrer, R. A.; Beatty, H. R. *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 1681.
- [138] For a list of reagents, with references, see Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*; VCH: NY, **1989**, p. 340.
- [139] Sauer, J.; Huisgen, R. *Angew. Chem.*, **1960**, 72, 294. See p. 297.
- [140] Attinà, M.; Cacace, F.; Wolf, A. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 108; Clark, J. H.; Smith, D. K. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 2233; Suzuki, H.; Yazawa, N.; Yoshida, Y.; Furusawa, O.; Kimura, O. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1990**, 63, 2010; Effenberger, F.; Streicher, W. *Chem. Ber.*, **1991**, 124, 157.
- [141] Wiley, G. A.; Hershkovitz, R. L.; Rein, B. M.; Chung, B. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 964; Wiley, G. A.; Rein, B. M.; Hershkovitz, R. L. *Tetrahedron Lett.*, **1964**, 2509; Schaefer, J. P.; Higgins, J. *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 1607.
- [142] Bay, E.; Bak, D. A.; Timony, P. E.; Leone-Bay, A. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 3415.
- [143] Kimura, Y.; Suzuki, H. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 1271. For the use of phase-transfer catalysis in this reaction, see Yoshida, Y.; Kimura, Y. *Chem. Lett.*, **1988**, 1355. For a review of the preparation of aryl fluorides by halogen exchange, see Dolby-Glover, L. *Chem. Ind. (London)*, **1986**, 518.
- [144] Uchibori, Y.; Umeno, M.; Seto, H.; Qian, Z.; Yoshioka, H. *Synlett*, **1992**, 345.
- [145] Bacon, R. G. R.; Hill, H. A. O. *J. Chem. Soc.*, **1964**, 1097, 1108. See also Nefedov, V. A.; Tarygina, L. K.; Kryuchkova, L. V.; Ryabokobylko, Yu. S. *J. Org. Chem. USSR*, **1981**, 17, 487; Suzuki, H.; Kondo, A.; Ogawa, T. *Chem. Lett.*, **1985**, 411; Liedholm, B.; Nilsson, M. *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **1988**, 42, 289; Clark, J. H.; Jones, C. W.; Duke, C. V. A.; Millet, J. M. *J. Chem. Res. (S)*, **1989**, 238.
- [146] Clark, J. H.; Jones, C. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 1409.
- [147] Yang, S. H.; Li, C. S.; Cheng, C. H. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 691.
- [148] For a list of reagents, with references, see Ref. 138, p. 27ff.
- [149] Shukin, N. I.; Erivanskaya, L. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1960**, 29, 309. See p. 313. See also Bagnell, L. J.; Jeffery, E. A. *Aust. J. Chem.*, **1981**, 34, 697.
- [150] Cacchi, S.; Ciattini, P. G.; Morera, E.; Ortar, G. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 5541. See also Peterson, G. A.; Kung, F.; McCallum, J. S.; Wulff, W. D. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 1381; Chen, Q.; He, Y. *Synthesis*, **1988**, 896; Cabri, W.; De Bernardinis, S.; Francalanci, F.; Penco, S. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 350.
- [151] Wang, F.; Chiba, K.; Tada, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1992**, 1897.
- [152] Welch, S. C.; Waiters, M. E. *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 4797. See also Rossi, R. A.; Bunnett, J. F. *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 2314.
- [153] Severin, T.; Schmitz, R.; Temme, H. *Chem. Ber.*, **1963**, 96, 2499; Knief, P. *Helv. Chim. Acta*, **1968**, 51, 371. For another method, see Ono, N.; Tamura, R.; Kaji, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 4017.
- [154] For a review of many of these reactions, see Artamkina, G. A.; Kovalenko, S. V.; Beletskaya, I. P.; Reutov, O. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1990**, 59, 750.
- [155] For a review of cyano-dehalogenation, see Ellis, G. P.; Romney-Alexander, T. M. *Chem. Rev.*, **1987**, 77, 779.
- [156] For discussions of the mechanism, see Couture, C.; Paine, A. J. *Can. J. Chem.*, **1985**, 63, 111; Connor, J. A.; Leeming, S. W.; Price, R. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 1127.
- [157] For a list of reagents that convert aryl halides to cyanides, with references, see Ref. 138, p. 861.
- [158] Takagi, K.; Okamoto, T.; Sakakibara, Y.; Ohno, A.; Oka, S.; Hayama, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1975**, 48, 3298; **1976**, 49, 3177. See also Sekiya, A.; Ishikawa, N. *Chem. Lett.*, **1975**, 277; Takagi, K.; Sasaki, K.; Sakakibara, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1991**, 64, 1118.
- [159] Connor, J. A.; Gibson, D.; Price, R. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1987**, 619.
- [160] Cassar, L.; Foà, M.; Montanari, F.; Marinelli, G. P. *J. Organomet. Chem.*, **1979**, 173, 335; Sakakibara, Y.; Okuda, F.; Shimobayashi, A.; Kirino, K.; Sekai, M.; Uchino, N.; Takagi, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988**, 61, 1985.
- [161] Chambers, M. R. I.; Widdowson, D. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 1365; Takagi, K.; Sakakibara, Y. *Chem. Lett.*, **1989**, 1957.
- [162] Letsinger, R. L.; Colb, A. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 3665.
- [163] See, for example, Sekiya, A.; Ishikawa, N. *J. Organomet. Chem.*, **1976**, 118, 349; **1977**, 125, 281; Negishi, E.; Matsushita, H.; Kobayashi, M.; Rand, C. L. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 3823; Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Chianelli, D.; Wenkert, E. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 4629; Eapen, K. C.; Dua, S. S.; Tamborski, C. J. *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 478; Bell, T. W.; Hu, L.; Patel, S. V. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 3847; Bumagin, N. A.; Andryukhova, N. L.; Beletskaya, I. P. *Doklad. Chem.*, **1987**, 297, 524; Ozawa, F.; Kurihara, K.; Fujimori, M.; Hidaka, T.; Toyoshima, T.; Yamamoto, A. *J. Organometallics*, **1989**, 8, 180.
- [164] For a review of oxazolines in aromatic substitutions, see Reuman, M.; Meyers, A. I. *Tetrahedron*, **1985**, 41, 837. For the similar use of oxazoles, see Cram, D. J.; Bryant, J. A.; Doxsee, K. M. *Chem. Lett.*, **1987**, 19.
- [165] Merrill, R. E.; Negishi, E. *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 3452. For another method, see Hallberg, A.; Westerlund, C. *Chem. Lett.*, **1982**, 1993.
- [166] Bumagin, N. A.; Ponomarev, A. B.; Beletskaya, I. P. *J. Org. Chem. USSR*, **1987**, 23, 1215, 1222; Kosugi, M.; Sumiya, T.; Ohhashi, K.; Sano, H.; Migita, T. *Chem. Lett.*, **1985**, 997; McKean, D. R.; Parrinello, G.; Renaldo, A. F.; Stille, J. K. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 422.
- [167] For another coupling reaction of aryl triflates, see Aoki, S.; Fujimura, T.; Nakamura, E.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 3296.
- [168] McMurry, J. E.; Mohanraj, S. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 2729.
- [169] Hirota, K.; Isobe, Y.; Maki, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 2513.
- [170] Echevarren, E. M.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 5478. For a similar reaction with aryl fluorosulfonates, see Roth, G. P.; Fuller, C. E. *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 3493.
- [171] Castro, C. E.; Stephens, R. D. *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 2163; Stephens, R. D.; Castro, C. E. *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 3313; Sladkov, A. M.; Ukhin, L. Yu.; Korshak, V. V. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1963**, 2043. For a review, see Sladkov, A. M.; Golding, I. R. *Russ. Chem. Rev.*, **1979**, 48, 868. For an improved procedure, see Bumagin, N. A.; Kalinovskii, I. O.; Ponomarev, A. B.; Beletskaya, I. P. *Doklad. Chem.*, **1982**, 265, 262.
- [172] Widdowson, D. A.; Zhang, Y. *Tetrahedron*, **1986**, 42, 2111. See also Ikoma, Y.; Taya, F.; Ozaki, E.; Higuchi, S.; Naoi, Y.; Fuji-i, K. *Synthesis*, **1990**, 147.
- [173] Bailey, T. R. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 4407; Saà, J. M.; Martorell, G. *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 1963.
- [174] Bumagin, N. A.; More, P. G.; Beletskaya, I. P. *J. Organomet. Chem.*, **1989**, 364, 231.
- [175] Miyauro, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synth. Commun.*, **1981**, 11, 513; Cheng, W.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 5097; Badone, D.; Baroni, M.; Cardomone, R.; Ielmini, A.; Guzzi, U. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 7170.
- [176] Fürstner, A.; Seidel, G. *Synlett*, **1998**, 161.
- [177] Miyauro, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2457. See Farinola, G. M.; Fiananese, V.; Mazzone, L.; Naso, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 2523 and Genêt, J. P.; Linquist, A.; Blart, E.; Mouries, V.; Savignac, M.; Vaultier, M. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 1443 for a cross coupling reaction with vinyl reagents.
- [178] Wang, X.-Z.; Deng, M.-Z. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 2663.
- [179] Watanabe, T.; Miyauro, N.; Suzuki, A. *Synlett*, **1992**, 207.
- [180] Beugelmanns, R.; Bois-Choussy, M.; Tang, Q. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 1705. For other preparations of biaryls via $S_{N}1$ processes, see Alam, N.; Amatore, C.; Combellas, C.; Thiébault, A.; Verpeux, J. N. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 6171; Pierini, A. B.; Baumgartner, M. T.; Rossi, R. A. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 3429.
- [181] Durandetti, M.; Nédélec, J.-Y.; Périchon, J. *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 1748.

- [182] Du, C. F.; Hart, H.; Ng, K. D. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 3162.
- [183] Gai, Y.; Julia, M.; Verpeaux, J.-N. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1996**, 133, 805.
- [184] Clayden, J.; Cooney, J. J. A.; Julia, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 7.
- [185] There is evidence for both S_NAr (see Leffek, K. T.; Matinopoulos-Scordou, A. E. *Can. J. Chem.*, **1977**, *55*, 2656, 2664) and S_N1 (see Zhang, X.; Yang, D.; Liu, Y.; Chen, W.; Cheng, J. *Res. Chem. Intermed.*, **1989**, *11*, 281) mechanisms.
- [186] Leake, W. W.; Levine, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 1169, 1627.
- [187] For example, see Caubere, P.; Guillaumet, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1972**, 4643, 4649.
- [188] Bunnnett, J. F.; Kato, T.; Flynn, R.; Skorz, J. A. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 1. For reviews, see Biehl, E. R.; Khanapure, S. P. *Acc. Chem. Res.*, **1989**, *22*, 275; Hoffmann, R. W. Ref. 122, p. 150. See also Kessar, S. V. *Acc. Chem. Res.*, **1978**, *11*, 283.
- [189] For discussions and procedures, see Bruggink, A.; McKillop, A. *Tetrahedron*, **1975**, *31*, 2607; McKillop, A.; Rao, D. P. *Synthesis*, **1977**, 759; Set-sune, J.; Matsukawa, K.; Wakemoto, K.; Kitao, T. *Chem. Lett.*, **1981**, 367; Osuka, A.; Kobayashi, T.; Suzuki, H. *Synthesis*, **1983**, 67; Suzuki, H.; Kobayashi, T.; Yoshida, Y.; Osuka, A. *Chem. Lett.*, **1983**, 193; Aalten, H. L.; van Koten, G.; Vrieze, K.; van der Kerck-van Hoof, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1990**, 109, 46.
- [190] Uno, M.; Seto, K.; Ueda, W.; Masuda, M.; Takahashi, S. *Synthesis*, **1985**, 506.
- [191] Rossi, R. A.; Bunnnett, J. F. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 3020; Bunnnett, J. F.; Gloor, B. F. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 4156; **1974**, *39*, 382.
- [192] Hay, J. V.; Hudlicky, T.; Wolfe, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 374; Bunnnett, J. F.; Sundberg, J. E. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 1702; Rajan, S.; Mur-ralimohan, K. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 483; Rossi, R. A.; de Rossi, R. H.; Pierini, A. B. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 2662; Rossi, R. A.; Alonso, R. A. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 1239; Beugelmans, R. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1984**, 93, 547.
- [193] Galli, C.; Bunnnett, J. F. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 3041.
- [194] Seamehorn, R. G.; Hardacre, J. M.; Lukanich, J. M.; Sharpe, L. R. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 4881.
- [195] See Semmelhack, M. F.; Bargar, T. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 7765; Bard, R. R.; Bunnnett, J. F. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 1546.
- [196] Bard, R. R.; Bunnnett, J. F.; Creary, X.; Tremelling, M. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 2852; Tremelling, M. J.; Bunnnett, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 7375.
- [197] Kopinski, R. P.; Pinhey, J. T.; Rowe, B. A. *Aust. J. Chem.*, **1984**, *37*, 1245; Kozyrod, R. P.; Morgan, J.; Pinhey, J. T. *Aust. J. Chem.*, **1991**, *44*, 369.
- [198] For a review of these and related reactions, see Abramovitch, R. A.; Barton, D. H. R.; Finet, J. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 3039.
- [199] Barton, D. H. R.; Blazejewski, J.; Charpiot, B.; Finet, J.; Motherwell, W. B.; Papoula, M. T. B.; Stanforth, S. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**, 2667; O'Donnell, M. J.; Bennett, W. D.; Jacobsen, W. N.; Ma, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 3913.
- [200] Citterio, A.; Santì, R.; Fiorani, T.; Stroligo, S. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 2703; Citterio, A.; Fancelli, D.; Finzi, C.; Pesce, L.; Santì, R. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 2713.
- [201] For a review, see Weil, T. A.; Cassar, L. I.; Foà, M. in *Wender; Pino Organic Synthesis Via Metal Carbonyls*, vol. 2; Wiley: NY, **1977**, p. 517.
- [202] Kubota, Y.; Hanaoka, T.; Takeuchi, K.; Sugi, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 1553.
- [203] Pri-Bar, I.; Alper, H. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 36.
- [204] For example, see Bumagin, N. A.; Nikitin, K. V.; Beletskaya, I. P. *Doklad. Chem.*, **1990**, 312, 149.
- [205] For another reagent that also gives amides, see Bumagin, N. A.; Gulevich, Yu. V.; Beletskaya, I. P. *J. Organomet. Chem.*, **1985**, 285, 415.
- [206] For a review, see Heck, R. F. *Palladium Reagents in Organic Synthesis*; Academic Press: NY, **1985**, p. 348.
- [207] Ben-David, Y.; Portnoy, M.; Milstein, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 8742.
- [208] Cacchi, S.; Ciattini, P. G.; Morera, E.; Ortari, G. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 3931; Kubota, Y.; Nakada, S.; Sugi, Y. *Synlett*, **1998**, 183.
- [209] Brunet, J.; Sidot, C.; Caubere, P. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 1166. See also Foà, M.; Francalanci, F.; Bencini, E.; Gardano, A. *J. Organomet. Chem.*, **1985**, 285, 293; Kudo, K.; Shibata, T.; Kashimura, T.; Mori, S.; Sugita, N. *Chem. Lett.*, **1987**, 577.
- [210] Heintz, M.; Sock, O.; Sabourenou, C.; Périchon, J. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 1631.
- [211] Ryu, I.; Kusano, K.; Masumi, N.; Yamazaki, H.; Ogawa, A.; Sonoda, N. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 6887.
- [212] Katritzky, A. R.; Kotal, A. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 6781.
- [213] Rhee, I.; Ryang, M.; Watanabe, T.; Omura, H.; Murai, S.; Sonoda, N. *Synthesis*, **1977**, 776. For other acylation reactions, see Tanaka, M. *Synthesis*, **1981**, 47; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1981**, *54*, 637; Bumagin, N. A.; Ponomarov, A. B.; Beletskaya, I. P. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 4819; Koga, T.; Makinouchi, S.; Okukado, N. *Chem. Lett.*, **1988**, 1141; Echavarren, A. M.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1557.
- [214] For reviews, see Fanta, P. E. *Synthesis*, **1974**, 9; Goshav, M.; Otroschenko, O. S.; Sadykov, A. S. *Russ. Chem. Rev.*, **1972**, *41*, 1046.
- [215] For reviews of methods of aryl-aryl bond formation, see Bringmann, G.; Walter, R.; Weirich, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1990**, *29*, 977; Sainsbury, M. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 3327. Also see Meyers, A. I.; Price, A. J. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 412.
- [216] Rule, H. G.; Smith, F. R. *J. Chem. Soc.*, **1937**, 1096.
- [217] Forrest, J. J. *J. Chem. Soc.*, **1960**, 592.
- [218] Lewin, A. H.; Cohen, T. *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 4531.
- [219] For examples, see Nilsson, M. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 675; Cairncross, A.; Sheppard, W. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 2186; Ullenius, C. *Acta Chem. Scand.*, **1972**, *26*, 3383; Mack, A. G.; Suschitzky, H.; Wakefield, B. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1980**, 1682.
- [220] Saifeld, J. C.; Baume, E. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 3365; Lothrop, W. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1941**, *63*, 1187.
- [221] See, for example, Semmelhack, M. F.; Helquist, P. M.; Jones, L. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 5908; Clark, F. R. S.; Norman, R. O. C.; Thomas, C. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1975**, 121; Tsou, T. T.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 7547; Colon, I.; Kelsey, D. R. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 2627; Lourak, M.; Vanderesse, R.; Fort, Y.; Caubere, P. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 4840, 4844; Iyoda, M.; Otsuka, H.; Sato, K.; Nisato, N.; Oda, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1990**, *63*, 80. For a review of the mechanism, see Amatore, C.; Jutand, A. *Acta Chem. Scand.*, **1990**, *44*, 755.
- [222] See, for example, Karimpour, M.; Semones, A. M.; Asleson, G. L.; Heldrich, F. J. *Synlett*, **1990**, 525.
- [223] For a list of reagents, with references, see Ref. 138, p. 46.
- [224] Inaba, S.; Matsumoto, H.; Riecke, R. D. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 4215; Matsumoto, H.; Inaba, S.; Riecke, R. D. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 840; Chao, C. S.; Cheng, C. H.; Chang, C. T. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4904.
- [225] Takagi, K.; Hayama, N.; Saseki, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1984**, *57*, 1887.
- [226] Bamfield, P.; Quan, P. M. *Synthesis*, **1978**, 537.
- [227] Meyer, G.; Rollin, Y.; Périchon, J. *J. Organomet. Chem.*, **1987**, *333*, 263.
- [228] Nelson, T. D.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 2655; Nelson, T. D.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 3259.
- [229] For a review, see Chupakhin, O. N.; Postovskii, I. Ya. *Russ. Chem. Rev.*, **1976**, *45*, 454. For a review of reactivity and mechanism in these cases, see Chupakhin, O. N.; Charushin, V. N.; van der Plas, H. C. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 1.
- [230] For a review of substitution by carbon groups on a nitrogen heterocycle, see Vorbrüggen, H.; Maas, M. *Heterocycles*, **1988**, *27*, 2659. For a related review, see Comins, D. L.; O'Connor, S. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1988**, *44*, 199.
- [231] See, for example, Armstrong, D. R.; Mulvey, R. E.; Barr, D.; Sneath, R.; Reed, D. *J. Organomet. Chem.*, **1988**, *350*, 191.
- [232] Eppley, R. L.; Dixon, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 1606.
- [233] Bryce-Smith, D.; Wakefield, B. J. *Tetrahedron Lett.*, **1964**, 3295.
- [234] Flippin, L. A.; Carter, D. S.; Dubree, N. J. P. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3255.
- [235] Traynelis, V. J.; McSweeney, J. V. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 243.
- [236] Russell, G. A.; Weiner, S. A. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 248.
- [237] Reference 236; Argbright, P. A.; Hofmann, J. E.; Schriesheim, A. *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 3233; Trost, B. M. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 5761; Yamamoto, Y.; Nisimura, T.; Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, *44*, 541.
- [238] Kienzle, F. *Helv. Chim. Acta*, **1978**, *61*, 449.
- [239] In some cases, the intermediate bearing the CHCl(Z) unit has been isolated: Stahly, G. P.; Stahly, B. C.; Maloney, J. R. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 690.
- [240] Goliński, J.; Małoszka, M. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 3495. For reviews, see Małoszka, M. *Synthesis*, **1991**, 103; *Russ. Chem. Rev.*, **1989**, *58*, 747; Małoszka, M.; Winiarski, J. *Acc. Chem. Res.*, **1987**, *20*, 282.

- [241] Małkowska, M.; Danikiewicz, W.; Wojciechowski, K. *Liebigs Ann. Chem.*, **1987**, 711.
- [242] See Mudryk, B.; Małkowska, M. *J. Org. Chem.*, **1988**, 44, 209.
- [243] Małkowska, M.; Owczarczyk, Z. *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 5094. See also Małkowska, M.; Winiarski, J. *Chem. Lett.*, **1984**, 1623.
- [244] For reviews, see Vorbrüggen, H. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1990**, 49, 117; McGill, C. K.; Rappa, A. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1988**, 44, 1; Pozharskii, A. F.; Simonov, A. M.; Doron'kin, V. N. *Russ. Chem. Rev.*, **1978**, 47, 1042.
- [245] Zoltewicz, J. A.; Helmick, L. S.; Oestreich, T. M.; King, R. W.; Kandetzi, P. E. *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 1947; Woźniak, M.; Barański, A.; Nowak, K.; van der Plas, H. C. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 5643.
- [246] Ban, Y.; Wakamatsu, T. *Chem. Ind. (London)*, **1964**, 710.
- [247] See, for example, Levitt, L. S.; Levitt, B. W. *Chem. Ind. (London)*, **1975**, 520.
- [248] Katritzky, A. R.; Laurenzo, K. S. *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 5039; **1988**, 53, 3978.
- [249] Kauffmann, T.; Hansen, J.; Kosel, C.; Schoeneck, W. *Liebigs Ann. Chem.*, **1962**, 656, 103.
- [250] Suzuki, H.; Iwaya, M.; Mori, T. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 5647.
- [251] For a review of such reactions, see Wulffman, D. S. in *Patai The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*, pt. 1; Wiley: NY, **1978**, p. 286.
- [252] Szele, I.; Zollinger, H. *Helv. Chim. Acta.*, **1978**, 61, 1721.
- [253] Horning, D. E.; Ross, D. A.; Muchowski, J. M. *Can. J. Chem.*, **1973**, 51, 2347.
- [254] Cohen, T.; Dietz Jr., A. G.; Miser, J. R. *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 2053.
- [255] Dreher, E.; Niederer, P.; Rieker, A.; Schwarz, W.; Zollinger, H. *Helv. Chim. Acta.*, **1981**, 64, 488.
- [256] Yoneda, N.; Fukuhara, T.; Mizokami, T.; Suzuki, A. *Chem. Lett.*, **1991**, 459.
- [257] Abeywickrema, A. N.; Beckwith, A. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 8227, and references cited therein.
- [258] See, for example, Price, C. C.; Tsunawaki, S. *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 1867.
- [259] Arnould, J. C.; Didelot, M.; Cadilhac, C.; Pasquet, M. *J. Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 4523.
- [260] Tamura, M.; Shibakami, M.; Sekiya, A. *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 725.
- [261] Wu, Z.; Moore, J. S. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 5539.
- [262] Carey, J. G.; Millar, I. T. *Chem. Ind. (London)*, **1960**, 97.
- [263] Singh, P. R.; Kumar, R. *Aust. J. Chem.*, **1972**, 25, 2133; Kumar, R.; Singh, P. R. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 613; Meyer, G.; Rössler, K.; Stöcklin, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 3121; Packer, J. E.; Taylor, R. E. *R. Aust. J. Chem.*, **1985**, 38, 991; Abeywickrema, A. N.; Beckwith, A. L. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 2568.
- [264] For a review, see Suschitzky, H. *Adv. Fluorine Chem.*, **1965**, 4, 1.
- [265] Doyle, M. P.; Bryker, W. J. *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 1572.
- [266] Rutherford, K. G.; Redmond, W.; Rigamonti, J. *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 5149; Seuers, C.; Suschitzky, H. *J. Chem. Soc. C*, **1968**, 2317.
- [267] Rosenfeld, M. N.; Widdowson, D. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 914. For another alternative procedure, see Yoneda, N.; Fukuhara, T.; Kikuchi, T.; Suzuki, A. *Synth. Commun.*, **1989**, 19, 865.
- [268] See also Swain, C. G.; Sheats, J. E.; Harbison, K. G. Ref. 25; Becker, H. G. O.; Israel, G. *J. Prakt. Chem.*, **1979**, 321, 579.
- [269] Makarova, L. G.; Matveeva, M. K. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1958**, 548; Makarova, L. G.; Matveeva, M. K.; Gribchenko, E. A. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1958**, 1399.
- [270] Swain, C. G.; Rogers, R. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 799.
- [271] For a review, see Shine, H. J. *Aromatic Rearrangements*; Elsevier: NY, **1967**, p. 326.
- [272] Bunnett, J. F.; Rauhut, M. M. *J. Org. Chem.*, **1956**, 21, 934, 944.
- [273] Rosenblum, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 3796.
- [274] Ibne-Rasa, K. M.; Koubek, E. *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 3240.
- [275] Samuel, D. J. *Chem. Soc.*, **1960**, 1318. For other evidence, see Cullen, E.; L'Ecuyer, P. *Can. J. Chem.*, **1961**, 39, 144, 155, 382; Ullman, E. F.; Bartkus, E. A. *Chem. Ind. (London)*, **1962**, 93.
- [276] For reviews, see Pine, S. H. *Org. React.*, **1970**, 18, 403; Lepley, A. R.; Giannini, A. G. *Mech. Mol. Migr.*, **1971**, 3, 297; Wittig, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1971**, 1921; Stevens, T. S.; Watts, W. E. *Selected Molecular Rearrangements*; Van Nostrand-Reinhold: Princeton, **1973**, p. 81; Shine, H. J. Ref. 271, p. 316. Also see Klunder, J. M. *J. Heterocyclic Chem.*, **1995**, 32, 1687.
- [277] Beard, W. Q.; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.*, **1960**, 25, 334.
- [278] Jones, G. C.; Beard, W. Q.; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 199.
- [279] For a method that uses nonbasic conditions, and gives high yields of the Sommelet-Hauser product, with little or no Stevens rearrangement, see Nakano, M.; Sato, Y. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 1844; Shirai, N.; Sato, Y. *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 194.
- [280] Wittig, G.; Streib, H. *Liebigs Ann. Chem.*, **1953**, 584, 1.
- [281] For other evidence for the mechanism given, see Hauser, C. R.; Van Eenam, D. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 5512; Jones, F. N.; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 2979; Putterbaugh, W. H.; Hauser, C. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 1105; Pine, S. H.; Sanchez, B. L. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 1319; Shirai, N.; Watanabe, Y.; Sato, Y. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 2767.
- [282] Kantor, S. W.; Hauser, C. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 4122.
- [283] Pine, S. H. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 3393; Pine, S. H. Ref. 276, p. 418.
- [284] Bumgardner, C. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 73.
- [285] See Block, E. *Reactions of Organosulfur Compounds*; Academic Press: NY, **1978**, p. 118.
- [286] For a review, see Ref. 271, p. 182.
- [287] For additional evidence, see Sone, T.; Hamamoto, K.; Seiji, Y.; Shinkai, S.; Manabe, O. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1981**, 1596; Kohnstam, G.; Petch, W. A.; Williams, D. L. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1984**, 423; Sternon, L. A.; Chandrasakar, R. *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 4295, and references cited in these papers.
- [288] Fishbein, J. C.; McClelland, R. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 2824.
- [289] For reviews, see Truce, W. E.; Kreider, E. M.; Brand, W. W. *Org. React.*, **1971**, 18, 99; Shine, H. J. Ref. 271, p. 307; Stevens, T. S.; Watts, W. E. Ref. 276, p. 120.
- [290] For a review for the case of X=SO₂, see Cerfontain, H. *Mechanistic Aspects in Aromatic Sulfonation and Desulfonation*; Wiley: NY, **1968**, p. 262.
- [291] Truce, W. E.; Robbins, C. R.; Kreider, E. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 4027; Drozd, V. N.; Nikonova, L. A. *J. Org. Chem. USSR*, **1969**, 5, 313.
- [292] Bunnett, J. F.; Okamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 5363.
- [293] Kent, B. A.; Smiles, S. *J. Chem. Soc.*, **1934**, 422.
- [294] For a stable sulfenic acid, see Nakamura, N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 7172.
- [295] For a discussion of the structure of *m*- and *p*-benzynes, see Hess, Jr. B. A. *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 2185.
- [296] For other methods to generate benzyne, see Kitamura, T.; Meng, Z.; Fujiwara, Y. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 6611, and references cited therein; Kawabata, H.; Nishino, T.; Nishiyama, Y.; Sonoda, N. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 43, 4911, and references cited therein.
- [297] Li, F.; Wang, Q.; Ding, Z.; Tao, F. *Org. Lett.*, **2003**, 5, 2169.
- [298] Chaouchi, M.; Loupy, A.; Marquet, S.; Petit, A. *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 1278.
- [299] Castro, E. A.; Pavex, P.; Santos, J. G. *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 3129.
- [300] Ankala, S. V.; Fenteany, G. *Synlett* **2003**, 825.
- [301] Xu, L.-W.; Xia, C.-G.; Li, J.-W.; Hu, X.-X. *Synlett*, **2003**, 2071.
- [302] Smith III, W. J.; Sawyer, J. S. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 299.
- [303] Kanth, J. V. B.; Periasamy, M. *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 3156.
- [304] Magdolen, P.; Meciarova, M.; Toma, S. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 4781.
- [305] Kidwai, M.; Sapa, P.; Dave, B. *Synth. Commun.*, **2000**, 30, 4479.
- [306] Xu, Z.-B.; Lu, Y.; Guo, Z.-R. *Synlett*, **2003**, 564. See Li, W.; Yun, L.; Wang, H. *Synth. Commun.*, **2002**, 32, 2657.

- [307] Thomas, S.; Roberts, S.; Pasumansky, L.; Gamsey, S.; Singaram, B. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 3867.
- [308] Palani, N.; Jaysprakash, K.; Hoz, S. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 4338.
- [309] For a convenient way of achieving this conversion, see Knudsen, R. D.; Snyder, H. R. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 3343.
- [310] Attinà, M.; Cacace, F.; Wolf, A. P. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 108; Clark, J. H.; Smith, D. K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2233; Suzuki, H.; Yazawa, N.; Yoshida, Y.; Furusawa, O.; Kimura, O. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1990**, *63*, 2010; Effenberger, F.; Streicher, W. *Chem. Ber.*, **1992**, *124*, 157.
- [311] Liu, J.-T.; Jang, Y.-J.; Shin, Y.-K.; Hu, S.-R.; Chu, C.-M.; Yao, C.-F. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 6021.
- [312] Truce, W. E.; Ray Jr., W. J.; Norman, O. L.; Eickemeyer, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3625.
- [313] Erickson, W. R.; McKennon, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4541.
- [314] Fukazawa, Y.; Kato, N.; Itô, S. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 437.
- [315] Hirota, T.; Tomita, K.; Sasaki, K.; Okuda, K.; Yoshida, M.; Kashino, S. *Heterocycles* **2001**, *55*, 741; Bayne, D. W.; Nicol, A. J.; Tennant, G. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1975**, 782; Hoffman, R. V.; Jankowski, B. C.; Carr, C. S.; Duesler, E. N. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 130.
- [316] Truce, W. E.; Hampton, D. C. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2276.
- [317] Mitchell, L. H.; Barvian, N. C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5669.

第 14 章

自由基取代

14.1 机理

14.1.1 自由基机理概述^[1]

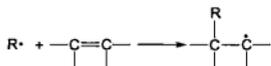
自由基反应过程至少由两步组成。第 1 步通常是化学键均裂，即每个碎片保留一个电子的断裂，形成自由基：



这个步骤被称为引发步骤。根据不同键的类型，它可以自发地发生，或者用热或光诱导发生（参见第 117 页的讨论）。过氧化物，包括过氧化氢、二烷基、二酰基、烷苯酰基过氧化物以及超酸，都是最常见的自发诱导或者加热诱导自由基源，但其它含有低能键的有机化合物，例如偶氮化合物也常用这种方式产生自由基。通过光分裂的最常见的分子是氯、溴和各种酮（参见第 7 章）。自由基也可以通过另一个途径——单电子转移（失去或得到）形成，例如， $A^+ + e^- \rightarrow A \cdot$ 。单电子转移过程中通常有有机离子或经历电化学过程。第 2 个必要的步骤是自由基的湮灭，该步与第 1 步的过程相反，即两个相同或者不同的自由基结合形成新键^[2]：



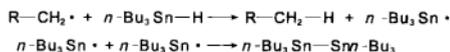
这类步骤被称为终止，就这些特殊的自由基而言，该步骤意味着反应的结束^[3]。然而，终止过程往往不是紧随引发过程之后。因为大多数自由基非常活泼，会与它们第一个接触到的反应物种发生反应。一般情况下，如果自由基浓度低，那么自由基成为分子的可能性比成为一个新自由基可能性大。当自由基（含有奇数个电子）与分子（含有偶数个电子）反应时，所生成产物的电子总数必然是奇数。按照这种特殊的步骤，如果只有一个产物，例如：



在这种情况下，产物必定是另一个自由基；如果有两个产物，例如：



那么此时，一种产物必定是分子，另一种产物是自由基。无论在那种情况下都会产生新的自由基。该步骤被称为增长，由于新形成的自由基还能与另外的分子反应，并产生新的自由基，依此类推，直到两个自由基相遇终止该过程为止。此时我们所描述的过程称为链式反应^[4]，在引发和终止之间可能有数百或数千的增长步骤。其余两类增长反应并不只涉及一个分子：它们是：（1）自由基断裂成一个自由基和一个分子；（2）一种自由基重排成另一种自由基（参见第 18 章）。当自由基的反应性很高时，例如烷基自由基，反应的链会很长，因为它可以与许多分子发生反应；但反应性低的自由基，例如芳基自由基，该自由基直到与另一自由基相遇才发生反应，因此反应的链很短，或者该反应也可能是非链式过程。在任何链式过程里，通常有多种多样的增长和终止步骤。因此这些反应导致许多产物，而且从动力学上研究也往往困难^[5]。



一类有用的链增长和终止反应由两个过程组成。一个烷基自由基 ($R \cdot$) 生成时，如果存在氢化三丁基锡 ($n-Bu_3SnH$)，一个氢原子会转移到自由基上，形成 $R-H$ 和一个新的自由基 $n-Bu_3Sn \cdot$ 。锡自由基和另一个锡自由基反应，形成 $n-Bu_3Sn-Sn-Bu_3$ 。最终结果是烷基自由基被还原成所需产物，而锡二聚物可以从反应体系中除去。氢化锡在链增长过程中转移了一个氢原子，生成了一个新的自由基，但是终止了烷基自由基的反应过程。锡自由基的二聚又终止了自由基过程。硅烷，例如三甲基硅烷 (Et_3SiH)，也可以用作一个有效的自由基还原试剂^[6]。氢化三丁基锡以及 $(Me_3Si)_3SiH$ 与酰基自由基反应的速率常数已经被测定，硅烷湮灭自由基的速度比氢化锡快^[7]。二(三丁基甲锡)苯基频哪醇盐也

被作为 $n\text{-Bu}_3\text{Sn}$ 的热源, 用于调控自由基反应^[8]。

下面是自由基反应的一些通性^[9]:

(1) 不论是气相还是液相中发生的反应都十分相似, 但溶液中自由基的溶剂化可能会导致某些差异^[10]。

(2) 反应大都不受酸、碱或溶剂极性改变的影响, 但有时非极性溶剂能抑制竞争的离子型反应。

(3) 反应被典型的自由基源 (例如过氧化物), 或者被光引发或加速。在用光引发或加速的情况下, 常常使用量子产率的概念 (参见第 152 页)。若每个量子导致长的链反应, 量子产率可以相当高, 例如可达 1000, 而在非链式过程中量子产率就很低。

(4) 反应的速率会被可清除自由基的物质 (例如氧化氮、分子氧或苯醌) 所减小或反应被完全抑制。这些物质被称为自由基抑制剂 (inhibitors)^[11]。

本章讨论自由基取代反应。自由基对不饱和化合物的加成以及重排反应分别在第 15 章和第 18 章讨论。此外, 在第 19 章里讨论的许多氧化还原反应也涉及自由基机理。几类重要的自由基反应通常由于不能以合理的产率生成足够量的纯产物, 因此本书一般不做论述。这其中包括聚合作用和高温热解。

14.1.2 自由基取代机理^[12]

在一个自由基取代反应中



首先必须发生底物 RX 的键断裂, 产生自由基 $\text{R}\cdot$ 。这可以通过自发断裂产生:



或者由光或热产生, 或更常出现的是不发生实际的断裂, 而是通过夺取反应产生 $\text{R}\cdot$:



$\text{W}\cdot$ 是通过加入的化合物产生的, 例如能自发产生自由基的过氧化物。这样的化合物叫引发剂 (initiator)。 $\text{R}\cdot$ 一旦形成, 能以两种方式形成产物, 一种是被另一个原子夺取, 诸如 A-B 与 $\text{R}\cdot$ 反应生成 R-A 和一个新的自由基 $\text{B}\cdot$:



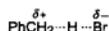
另一种方式是与另一个自由基偶合而形成新的中性产物 R-Y :



在中等长度的链反应中, 夺取反应 (14.4) 生成的产物比偶合反应 (14.5) 生成的多。(14.2) 这样的分裂步骤被称为 $\text{S}_{\text{H}1}$ (H 表示均

裂), (14.3) 和 (14.4) 这样的夺取步骤被称为 $\text{S}_{\text{H}2}$, 根据由 RX 是通过 (14.2) 还是通过 (14.3) 转变成 $\text{R}\cdot$, 可以将反应分成为 $\text{S}_{\text{H}1}$ 或 $\text{S}_{\text{H}2}$ ^[13]。大多数链式取代反应依照 (14.3), (14.4), (14.3), (14.4) ……的模式使链变长, 如果 (14.3) 和 (14.4) 两步交替进行在能量上有利的话, 反应会很顺利地进行 (如果只是轻微地吸热, 反应也可以进行, 参见 429, 433 页)。IUPAC 将遵循 (14.3), (14.4) ……的链反应标记为 $\text{ArD}_{\text{R}} + \text{A}_{\text{R}}\text{Dr}$ (R 表示自由基)。

某些自由基在提取反应的过渡态时有一定极性。例如溴原子从甲苯的甲基夺取氢的过程, 由于溴电负性大于碳, 因此可以有理由假定在过渡态时出现电荷分离, 卤原子上带部分负电荷, 碳上带部分正电荷。



支持过渡态极化的证据是: 在甲苯对位的吸电子基团 (该取代基使负电荷不稳定) 减小用溴夺取氢的速率, 而给电子基团则提高该过程的速率^[14]。然而, 正如我们所预料的, 与含有完全离子中间体的反应相比, 例如 $\text{S}_{\text{N}1}$ 机理 (参见第 193 页), 此处取代基的影响较小 ($\rho \approx -1.4$)。自由基夺取反应中极性过渡态的其它证据在第 430 页中会提到。对由像甲基或苯基自由基这样的自由基所引起的夺取反应, 极性效应很小或完全没有。例如, 从取代的甲苯上用甲基自由基夺取氢的反应速率, 基本不受给电子或吸电子取代基存在的影响^[15]。那些倾向于夺取富含电子的氢原子的自由基 (例如 $\text{Br}\cdot$), 被称作亲电自由基 (electrophilic radical)。

当反应 $\text{R-X} \rightarrow \text{R}\cdot$ 发生在手性碳上时, 几乎总可以观察到外消旋, 因为自由基并不能保持构型。但是也有例外, 如环丙基的取代反应, 既发现过构型翻转^[16], 也发现过构型保持^[17], 这些反应列于第 428 页。

14.1.3 芳香底物取代的机理^[18]

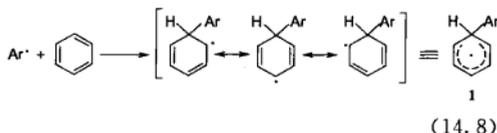
在反应 (14.1) 中当 R 是芳基时, 可能存在刚讨论过的简单夺取机理, 尤其是在气相反应中。但是这类机理不能解释芳香底物的所有反应。在像下列这些过程中 (见反应 14-17、14-21 和 14-22):



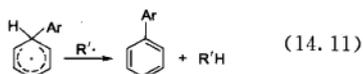
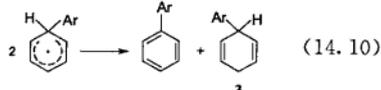
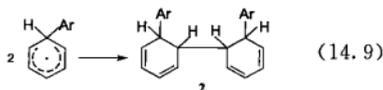
这些反应发生在溶液里, 两个环的偶合不能用简单的夺取过程来解释:



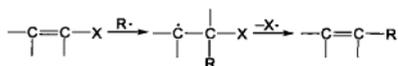
因为根据第 429 页所讨论的, 像苯基这样的基团整个地被自由基夺取是非常不可能的。所以这些产物只能以类似于亲电和亲核芳香取代的机理解释。第 1 步, 自由基将以与亲电或亲核试剂大致一样的方式进攻苯环:



由于共振, 该中间体是比较稳定的。该反应能以三种方式终止: 简单偶合 (14.9), 或者歧化 (14.10), 或者, 如果存在可夺取氢的自由基 ($\text{R}' \cdot$), 通过夺取 (14.11)^[19],



2 是部分氢化的联四苯。当然, 偶联不必是邻位-邻位, 也可以形成其它异构体。步骤 (14.9) 和 (14.10) 的证据之一是化合物 2 和 3^[20] 的分离, 但是在反应条件下, 通常像 3 一样的二氢联苯易被氧化成相应的联苯。对于这个机理的其它证据是, 用 CIDNP^[21] 检出中间体 1 以及没有发现同位素效应, 如果决速步是含有 Ar-H 键断裂的 (14.7), 则应该有同位素效应在刚给出的机理中, 决速步 (14.8) 不涉及失去氢。芳环与 $\cdot\text{OH}$ 自由基的反应机理也类似。在某些乙烯型和乙炔型底物上的反应也有类似的机理, 例如^[22]:

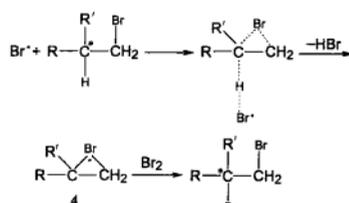


这个暗示了在乙烯碳上的一个四面体亲核机理 (参见第 429 页)。

14.1.4 自由基反应中的邻基促进

在一些反应中可以发现, 键断裂步骤 (14.2) 和夺取步骤 (14.3) 可被邻基的存在所加速。光引发的卤代反应 (反应 14-1) 是常见的可导致许多混合产物的一个过程。但是含一个溴原子碳链的溴化反应表现很高的区域选择性: 溴代烷分子的溴代反应 84%~94% 发生在分子中

含有溴原子的邻位碳上^[23]。这个结果尤其意外, 因为我们将会看到 (参见第 429 页) 由于溴或类似的极性基团会由于吸电子效应而令相邻的位置钝化。这种异常的区域选择性可以通过相邻溴原子协助的夺取机理来解释^[24]:



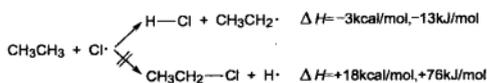
在通常的机理中, $\text{Br}\cdot$ 夺取 RH 中的一个氢而留下 $\text{R}\cdot$ 。但是当合适位置上有溴时, 溴原子可以通过形成环中间体 (桥自由基, 4) 而协助这个过程^[25]。在最后一步中 (类似于 $\text{R}\cdot + \text{Br}\cdot \rightarrow \text{RBr} + \text{Br}\cdot$), 环破裂。如果这个机理正确, 被取代碳原子 (标记*) 的构型应当保持。这一点已被证实: 光活性的 1-溴-2-甲基丁烷反应得到构型保持的 1,2-二溴-2-甲基丁烷^[24]。此外, 当这个反应在 DBr 存在下进行, 可以发现这时“恢复的”1-溴-2-甲基丁烷在 2 位上被重氢化, 而且它的构型保持^[26]。该反应事实与假设存在某些 4 并且从 DBr 夺取 D 的机理得出的结论一致。Cl 原子也能形成桥式基^[27] 的证据来自 ESR 谱, ESR 谱显示该桥可以是不对称的^[28]。据同位素效应和其它研究结果已经得到以 Br 作为桥的更多证据^[29]。但是 CIDNP 的证据显示 β -溴乙基自由基的亚甲基的质子是不等价的, 至少当该自由基在溶剂笼内以自由基形式 $[\text{PhCOO}\cdot\cdot\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}]$ 存在时^[30]。这个证据表明, 在这些条件下 $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\cdot$ 不是对称的桥自由基, 而是不对称桥基。当溴自由基处于适当位置时, 在 Hunsdiecker 反应中 (14-37)^[31] 以及用苯基夺取碘原子的反应中^[32] 也存在桥中间体。其它邻基 (例如 SR , SiR_3 , SnR_3) 参与的反应也有被报道^[33]。

14.2 反应性

14.2.1 脂肪族底物的反应性^[34]

在链式反应中, 决定产物的步骤通常是夺取步骤。被自由基夺取的原子, 几乎都不是四价^[35]或三价^[36]的原子 (除了有张力的体系中, 参见第 447 页)^[37], 而且二价原子被夺取的情况也不常见^[38]。被自由基夺取的原子几乎都是一价的。因此, 对有机化合物来说, 这种原子就是

氢原子或者卤原子。例如，氯原子和乙烷的反应产生乙基自由基，而不是氢原子：



造成这种现象的主要原因是位阻因素。一价原子比高价原子更暴露更易遭受外来自由基的进攻。另一个原因是在许多情况下夺取一价原子在能量上更有利。例如，在上面所举的反应中，无论采用哪条路径 $\text{C}_2\text{H}_5-\text{H}$ 键都要断裂 ($D = 100\text{kcal/mol}$, 419kJ/mol , 引自表 5.3)，但在前一种情况下形成的是 $\text{H}-\text{Cl}$ 键 ($D = 103\text{kcal/mol}$, 432kJ/mol)，而在后一种情况下形成的是 $\text{C}_2\text{H}_5-\text{Cl}$ 键 ($D = 82\text{kcal/mol}$, 343kJ/mol)。第一个反应有利，因为它放热 3kcal/mol (13kJ/mol)，而后一个反应吸热 18kcal/mol (76kJ/mol)^[39]。可是，位阻因素显然更重要，因为即使这几种可能性的 ΔH 没有很大差别，但是反应的结果还是选择一价原子^[40]。从头算研究得到了自由基氢夺取的过渡态结构^[41]。

对脂肪族化合物反应性的大多数研究，主要集中在氢作为被置换的原子、而氯作为夺取原子的情况^[42]。在这些反应中，底物中的每一个氢都可以被置换，所以常得到混合物。但是，发生夺取反应的自由基不是全无选择的，分子中某些位置比别的位置更容易失去氢原子。人们用从头算方法研究了控制自由基夺取氢的因素^[43]。对于用叔丁氧基自由基 ($t\text{-BuO}\cdot$) 夺取氢的过程，影响速率的因素按照重要性排序是：自由基结构 > 取代效应 > 溶剂效应^[44]。下面我们分几点讨论进攻的位置^[45]：

(1) 烷烃 烷烃的叔氢是几乎被任何自由基优先夺取的原子，其次是仲氢。这个顺序与这些类型 C—H 键的 D 值 (参见表 5.3) 顺序相同。选择的程度依赖于夺取自由基的选择性和温度。

表 14.1 在 100°C 和 600°C 气相中， $\text{Cl}\cdot$ 进攻伯、仲和叔碳的相对灵敏性

温度/ $^\circ\text{C}$	伯碳	仲碳	叔碳
100	1	4.3	7.0
600	1	2.1	2.6

表 14.1^[46] 表明高温选择性减小，这与所预料的一样^[47]。从比较氟原子与溴原子的选择性，可以看到自由基选择性效应。对于氟原子，对伯氢与叔氢夺取的比率是 1 : 1.4 (夺取氢)；而活性较低的溴原子，该比率是 1 : 1600。对于大体积

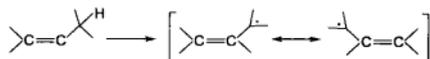
的自由基由于空间位阻的影响，可能导致反应选择性的改变。例如，在 H_2SO_4 中，异戊烷和 N -氯-二叔丁基胺与 N -氯-叔丁基叔戊基胺的光化学氯代反应，伯氢被夺取的速度是叔氢的 1.7 倍^[48]。在这种情况下，进攻的自由基 (该自由基离子是 $\text{R}_2\text{NH}^+\cdot$ ，参见第 433 页) 的体积很大，使得位阻成为主要因素。



环丙基甲基自由基 (5) 是烷基自由基，不过它们可以快速开环，得到了烯基自由基^[49]。这个过程速率已经通过皮秒自由基动力学技术测量得到，其范围从母体的 $10^7\text{L}/(\text{mol}\cdot\text{s})$ ^[50] 到取代衍生物的 $10^{10}\text{L}/(\text{mol}\cdot\text{s})$ ^[51]。环丁基甲基自由基可以经过环丁基甲基而转变为 4-戊烯基自由基^[528]，但是此类过程通常限于母体结构和苯基取代的衍生物^[529]。4-戊烯基自由基的环化常发生在能形成稳定自由基的体系中^[530, 531]。人们研究过此类反应中的取代基效应^[532]，该过程已在二环 [4.1.0] 庚-4-酮的反应中观察到^[52]。

化合物 5 及其它化合物的开环反应速率^[533] 已经通过快速自由基反应校正^[534] 这种间接方法得到，该方法适用于寿命仅为 1ps ^[535] 的自由基。这种“自由基钟 (radical clock)”^[536] 的方法也称为 Barton 方法，即以吡啶-2-硫酮- N -氧羰基酯作为前体并通过高活性的硫酚和苯酚来捕获自由基^[537]。目前已经知道许多种可作为自由基钟的化合物^[538]。其它自由基钟过程有：具有手性构象的自由基外旋体系^[539]、环戊酮的增加一个碳的环扩张^[540]、降冰片和螺 [2.5] 辛烷^[541] 以及 α -和 β -苄酮自由基的重排^[542]、环丙基甲基自由基或含具有稳定作用取代基的烷氧基羰基自由基^[543]。

(2) 烯烃 当底物分子中含有双键时，用氯或溴处理通常导致加成反应，而不是取代。可是对于其它自由基 (甚至对于氯或溴原子，当它们的确夺取氢时)，它们进攻的位置完全清楚。乙烯基实际上不能被夺取，烯丙基氢比分子其它位置的氢都容易被夺取。从环状烯烃的烯丙位夺取氢的反应快于从链状烯烃的烯丙位夺取氢^[54]。烯丙位的氢原子之所以易被夺取，这主要是因为产生的烯丙基因共振而稳定^[54]。可以预计在这些情况下常发生烯丙基重排 (参见第 206 页)^[55]。



(3) 芳环的烷基侧链 进攻侧链的优势位置常是与芳环相邻的位置 (α 位)。无论是像氯和苯自由基这样活泼的自由基, 还是诸如溴这样活泼性较小的自由基, 对与环相邻 α 位的进攻都比对伯碳的进攻更快。但是对于活泼自由基来说, 进攻苯甲基 (苄基) 位的反应速率慢于进攻叔碳位置; 而对于不活泼的自由基来说, 进攻苯甲基位的反应速率反而快于进攻叔碳位置。正如从共振效应所能推测的, 碳原子上两个或三个芳基使该碳上的氢更加活泼。通过下面的夺取比率可以说明这些事实^[56]:

	Me—H	MeCH ₂ —H	Me ₂ CH—H	Me ₃ C—H
Br	0.0007	1	220	19,400
Cl	0.004	1	4.5	6.0
	PhCH ₂ —H	Ph ₂ CH—H	Ph ₃ C—H	
Br	64,000	1.1 × 10 ⁶	6.4 × 10 ⁶	
Cl	1.3	2.6	9.5	

然而, 也有许多关于这些底物的反常结果报道。苯甲基位未必总是最有利的。有一点可以确定, 如果有脂肪氢与之竞争的话, 芳环上的氢原子几乎不被夺取 (注意, 从表 5.3 可见, Ph—H 的 D 值高于任何烷基—H 键的 D 值)。对于苄基自由基来说, 已有几个 σ · 标度^[57] (与第 9 章讨论的 σ , σ^+ 和 σ^- 类似)。

(4) 含吸电子取代基的化合物 在卤代反应中, 化合物中的吸电子基团大多数钝化该基团的邻位。对于 Z—CH₂—CH₃ 型化合物, 当 Z 是 COOH、COCl、COOR、SO₂Cl 或 CX₃ 时, 卤原子主要或唯一地进攻 β 位; 而像乙酸和乙酰氯这些化合物完全不被卤原子进攻。这与亲电卤代反应 (12-4~12-6) 完全相反, 亲电卤代反应只发生在 α 位。 α 位的这种钝化程度也随产生的自由基稳定性的不同而改变, 因为那些自由基可以由类似对烯丙基和苄基的共振而稳定, 这种行为是第 427 页讨论过的极性过渡态的必然结果。卤原子是亲电自由基, 要寻找电子密度高的位置进攻。邻近吸电子基团的位置电子云密度低 (因为 Z 的场效应), 所以卤原子进攻时将避开这些位置。非亲电性的那些自由基没有这种性质。例如, 甲基自由基基本上是非极性的, 不回避邻近吸电子基团的位置; 在丙酸的 α 和 β 碳上发生夺取反应的相对比率是^[58]:

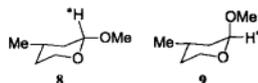
	CH ₃ —CH ₂ —COOH	
Me·	1	7.8
Cl·	1	0.02

有可能得到与吸电子基团相邻的自由基。自由基 6 可以得到, 它可以发生选择性很低的偶联反应。然而当得到自由基 7 时, 它很快就发生歧化反应, 得到相应的烯烃和烷烃而不发生偶联^[59]。这样的自由基存在优势构象, 倾向含单电子的轨道。在这种情况下, 夺取氢的反应有很好的选择性^[60]。



某些自由基 (如: 叔丁基^[61]、苄基^[62]和环丙基^[63]), 都是亲核自由基 (它们倾向于夺取缺电子的氢原子)。苯基似乎也有很小的亲核性^[64]。对较长的碳链来说, 场效应会延续, β 位也对卤原子的进攻不敏感, 但是 β 位的不敏感程度不及 α 位那样显著。从取代的甲苯中夺取 α -H 的反应可用 Hammett 方程描述 (参见第 427 页)。

(5) 立体电子效应 在第 209 页中, 我们看到了一个立体电子效应的例子。它表明了这种效应在从与 C—O 或 C—N 键相邻的 C 原子上夺取氢的反应中很重要。在这种情况下, 与 O 原子或 N 原子未共用电子对所占轨道之间的二面角较小 ($\approx 30^\circ$) 的 C—H 键上的氢, 比二面角较大 ($\approx 90^\circ$) 的 C—H 键上的氢更容易被夺取。例如, 8 中标有星号的氢原子被夺取的速度比 9 中标有星号的氢原子快 8 倍^[65]。

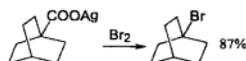


自由基的 β 位有 OR 或 SiR₃ 取代基时, 可加快卤原子夺取反应的速率^[66]。

夺取卤原子的反应研究得很少^[67], 但是已发现其选择性的顺序是 RI > RBr > RCl >> RF。现在已经发现许多过渡金属加速自由基反应的例子^[68]。

14.2.2 桥头碳的反应性^[69]

已经有许多桥头碳上的自由基反应实例 (例如 14-37)^[70], 这说明自由基不必是平面的。用磺酰氯和过氧化苯甲酸处理降冰片烷, 尽管桥头碳是叔碳, 得到的几乎全部是 2-氯降冰片烷^[71]。因此, 有可能获得桥头碳自由基, 但是由于存在张力^[72], 桥头碳自由基的获得并不占优势。



14.2.3 芳香底物的反应性

在芳环碳上的自由基取代反应很少以夺取氢原子产生芳基自由基的机理进行。此时，反应性的考虑类似于第 11 章和第 13 章，即我们要知道环上哪个位置会受到进攻从而产生如下中间体。



要获得这个信息的显而易见的方法，是与含有不同 Z 基团的芳环进行反应，并分析产物中邻、间和对位异构体所占的比例，即像对亲电取代反应所采取的研究方法一样。可是，这种方法对自由基取代反应来说不太精确，因为存在许多副反应。例如，在某些结构中邻位或许比对位更活泼，但是进攻对位得到的中间体，或许会继续发生反应得到产物，而进攻邻位得到的中间体如果发生其它反应则得到副产物。在这种情况下，分析三种产物将不会给出进攻哪个位置最敏感的真实结论。虽然还有许多争论，但是我们还是能得到下面的一些通性^[73]：

(1) 所有在邻位或对位的取代基都会增大苯的反应性。给电子基和吸电子基团之间的差别不大。

(2) 间位的反应性通常类似于苯，也许稍高或稍低。这个事实，并结合上一条所提到的现象，可以归纳为：所有取代基都是活化的，而且是邻对位定位的；没有钝化取代基，也没有（主要地）间位定位基团。

(3) 邻位的反应性通常或多或少大于对位的反应性，除非因大基团的位阻效应而减小邻位反应性。

(4) 在直接竞争反应中，吸电子基团施加的影响或多或少大于给电子基团。对位二取代的化合物 $\text{XC}_6\text{H}_4\text{Y}$ 的芳基化反应表明，随着 X 吸电子性增大（Y 保持不变）取代反应越来越倾向于发生在 X 的邻位^[74]。这种变化可能与 X 的 Hammett σ_p 值有关。

(5) 自由基取代反应中取代基对反应的影响远小于在亲电取代或亲核取代中的影响；因此分速率因子（参见第 329 页）也不大^[75]。一些基团的分速率因子值列于表 14.2^[76]。

(6) 虽然在大多数自由基芳基取代反应中氢原子是离去基团，但在一些反应中观察到 ipso 进攻（参见第 327 页）和 ipso 的取代（例如，Br, NO_2 或 CH_3CO 作为离去基团）^[77]。

表 14.2 以由 Bz_2O_2 产生的苯自由基进攻取代苯（反应 14-21）的分速率因子

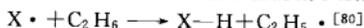
Z	分速率因子		
	<i>o</i>	<i>m</i>	<i>p</i>
H	1	1	1
NO_2	5.50	0.86	4.90
CH_3	4.70	1.24	3.55
CMe_3	0.70	1.64	1.81
Cl	3.90	1.65	2.12
Br	3.05	1.70	1.92
MeO	5.6	1.23	2.31

14.2.4 自由基的反应性^[78]

我们已经发现有些自由基有更大的选择性（参见第 429 页）。溴原子选择性很大，以至于当底物分子中只有伯氢时，例如在新戊烷或叔丁苯的情况下，反应进行得很慢或不发生反应；异丁烷能被高产率地选择性溴化生成叔丁基溴。甲苯与溴迅速反应。其它烷基苯的溴化，例如乙苯和异丙苯的溴化反应唯一地发生在 α 位^[79]，这充分体现了 $\text{Br}\cdot$ 的选择性。C—H 键的离解能 D 对低反应性自由基的影响比对高反应性自由基的影响更大，因为过渡态时键断裂需要的能量更大。于是溴进攻吸电子基团 α 位的倾向大于氯，因为在 α 位 C—H 键的键能低于分子中其它 C—H 键能。

某些自由基（例如，三苯甲基自由基）非常不活泼，以致它们夺取氢的反应即使可能发生也不显著。表 14.3 列有一些常见自由基反应性的大致顺序^[80]。

表 14.3 一些常见自由基活性的减小顺序^①



自由基	E	
	kcal/mol	kJ/mol
$\text{F}\cdot$	0.3	1.3
$\text{Cl}\cdot$	1.0	4.2
$\text{MeO}\cdot$	7.1	30
$\text{CF}_3\cdot$	7.5	31
$\text{H}\cdot$	9.0	38
$\text{Me}\cdot$	11.8	49.4
$\text{Br}\cdot$	13.2	55.2

① E 值代表反应的活化能。i-Pr· 活性小于 $\text{Me}\cdot$ ，t-Bu· 活性更小^[81]。

前已述及某些自由基是亲电的（例如氯原子），而另一些是亲核的（例如叔丁基自由基）。必须记住，这些倾向与正离子的亲电性或负离子的亲核性相比是很微弱的，无论自由基有轻微

亲电倾向，还是轻微的亲核倾向，总的来说自由基的主要特性是中性的。

14.2.5 溶剂对反应性的影响^[82]

正如早些时候已经注意到的，与离子型取代反应相比，溶剂效应对自由基型取代反应的影响通常很小：的确，溶液中的自由基取代反应性质与没有溶剂时的气相反应类似。然而在某些情况下，溶剂会引起一定的差异。例如，2,3-二甲基丁烷在脂肪族溶剂中的氯代反应得到大约60% $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{Cl}$ 和40% $(\text{CH}_3)_2\text{CHCCl}(\text{CH}_3)_2$ ，而在芳香族溶剂中两种产物的比率大约为10:90^[83]。这是由于芳香族溶剂和氯原子形成了络合物10，从而提高氯的反应选择性^[84]。但是如果可夺取性差异是由吸电子基团的场效应引起的，那么就没有这种溶剂效应（参见第430页）。在这些情况下，芳香族溶剂影响的差异很小^[85]。在脉冲射解 CCl_4 苯溶液^[87]时观察到10的可见光谱，发现络合物10^[86]是寿命很短的自由基。由溶剂引起的其它自由基反应性差异也有报道^[88]。在芳香族化合物侧链的氯代反应中（参见第430页）得到的一些反常产物，也可用这类络合来解释。在该类反应中，氯原子不是与溶剂而是与反应的自由基络合^[89]。在2,3-二甲基丁烷的氯代反应中，当溶剂从烷烃变为 CCl_4 时，已经发现有更小的，但是真实存在的选择性差异^[90]。然而这些差异不是由 $\text{Cl}\cdot$ 与溶剂的络合引起的，而是由于捕捉自由基的反应速率依赖于溶剂的极性，尤其是在水中^[91]。



14.3 反应

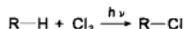
本章的反应按离去基团分类。最常见的离去基团是氢和氮（由重氮盐离子产生），因此将先论述这些。

14.3.1 氢作为离去基团

14.3.1.1 被卤原子取代

14-1 烷基碳上的卤代^[92]

卤代或卤代去氢



烷烃在可见光或紫外光的照射下，被氯或溴氯代或溴代^[93]。这个反应也适用于含各种官能团的烷基链。此反应通常不用于制备，因为普遍情况是：实际上取代不仅发生在分子中某一个烷基碳上，而且几乎肯定会发生二卤和多卤取代，

即使底物与卤素的摩尔比很大。当存在官能团时，其原则就是第430页简述的那些：有利的位置是芳环的 α 位，而吸电子基团的 α 位一般很少发生取代反应；叔碳最容易被进攻，伯碳最不容易被进攻；OR基团的 α 位很容易被进攻。然而无论如何，通常总是得到混合物。这与亲电卤代反应（12-4~12-6）的特性可能相反，亲电卤代反应总是发生在烷基的 α 位（除了用 AgSbF_6 催化的反应，见下）。当然，如果需要的是卤化物的混合物，这个反应通常还是相当令人满意的。如果要获得纯化合物，氯代反应基本上限于只有一类可置换氢的底物（例如乙烷、环己烷和新戊烷）。最常见的是甲苯或在芳环上有甲基的底物，因为很少在芳环上发生卤原子取代反应^[94]。然而，当存在可形成正离子的催化剂时会发生芳环上的取代反应（11-11）。除了生成各种卤代烷的混合物，取代反应还生成其它微量产物。这些产物包括氢气、烯烃、较高级烷烃、较低级烷烃及其卤代衍生物。溶剂在这个过程中起重要作用^[95]。

溴原子的选择性比氯原子大得多。正如第931页所指出的，通常有可能选择性地叔碳位或苯甲位溴代。如果有邻基机理（第428页），可能会发生高区域选择性反应。

正如前已述及的，卤代反应可用氯或溴完成。也可以用氟^[96]，不过很少使用。因为氟太活泼而且难以控制^[97]，它常使碳链断裂成较小的单位，有时氯代反应也有这类十分麻烦的副反应。氟代反应^[98]已经成功地用三氟化氯（ ClF_3 ）在 -75°C 下反应实现^[99]。例如，与环己烷反应可生成41%氟代环己烷，甲基环己烷给出47%的1-氟-1-甲基环己烷。氟氧三氟甲烷（ CF_3OF ）可以高区域选择性地氟代某些分子的叔碳位，反应产率很高^[100]。例如，金刚烷给出75% 1-氟代金刚烷。在 -70°C 用 N_2 稀释的氟气（ F_2 ）^[101]以及 $25\sim 35^\circ\text{C}$ 的三氟化溴^[102]，对叔碳位也有高的区域选择性。这些反应大概是亲电机理^[103]，而不是自由基机理。事实上， F_2 反应的成功有赖于对自由基途径的抑制，如在惰性气体中稀释、在低温下进行、或使用自由基清除剂。

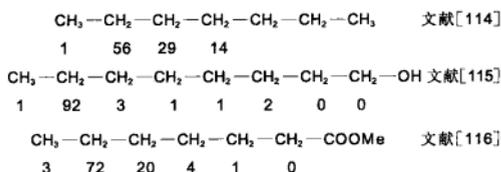
如果激发光的波长为184.9nm，也能用碘进行反应^[104]。但是人们很少尝试碘代反应，这主要是因为形成的HI能还原碘代烷。

许多别的卤化剂也被使用过，其中最常见的是氯化亚砷（ SO_2Cl_2 ）^[105]。 Br_2 和 HgO 的混合物是比纯溴更活泼的溴化剂^[106]。在这种情况下，

实际的溴化剂被认为是一氧化溴 (Br₂O)。其它曾用过的试剂是 NBS (见 14-2)、CCl₄^[107]、BrCCl₃^[108]、PCl₅^[109]，还有 *N*-卤代胺和硫酸^[110]。使用这些试剂时，需要链引发催化剂，通常是过氧化物或紫外光。

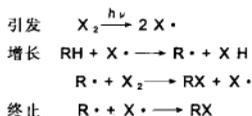
一个由碱引发的溴代反应已被报道。2-甲基丁烷在相转移催化剂存在下与 50% NaOH 和 CBr₄ 反应，得到中等产率的 2-溴-2-甲基丁烷^[111]。

当采用 *N*-卤代胺和硫酸 (被紫外光或金属离子所催化) 进行氯代反应时，其反应选择性比用其它试剂大得多^[110]。特别地，烷烃链在接近于链端 ($\omega-1$ 位) 的位置氯化反应区域选择性高^[112]。一些典型的选择性数值是^[113]：

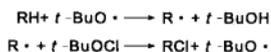


而且很少发生二氯代和多氯代。采用这个过程二羧酸主要在链的中部发生氯化反应^[117]，金刚烷和二环[2.2.2]辛烷主要在桥头氯代^[118]。在 $\omega-1$ 位高选择性地发生反应的原因尚不清楚^[119]。溴代烷用 PCl₅ 处理，能区域性地选择氯代距离溴一个碳原子的那个碳 (得到连溴氯化物)^[120]。氯代烷用 MoCl₅ 处理可以生成连二氯化物^[121]。在戊硅沸石上吸附底物，可以提高正烷烃链末端的反应选择性^[122]。在另一个区域选择性的氯代反应中，利用过硫酸钠 (Na₂S₂O₈) 和 CuCl₂，可将烷基磺酰胺 RCH₂CH₂CH₂SO₂NHR' 主要转变为 RCHClCH₂CH₂SO₂NHR'^[123]。关于在卤核的某些位置上区域选择性地氯代，参见 19-2。

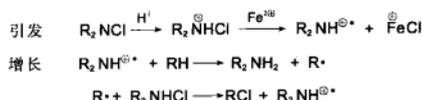
在几乎所有情况下，这个反应为自由基链式反应机理：



当反应试剂是卤素时，引发过程以上面表示的方式出现^[124]。当采用另一些反应试剂时，将发生类似的链断裂过程 (光催化，更常见的是用过氧化物催化)，而后直接发生链增长反应，而不需要经过被卤原子夺取氢的过程。例如，用 *t*-BuOCl 进行氯代反应的增长步骤是^[125]：



当采用 *N*-卤代胺进行反应时，发生夺取反应的自由基是胺基自由基的正离子 R₂NH⁺· (参见第 334 页)，其机理如下 (在 Fe²⁺ 引发的情况下)^[110]：



这个机理类似于 Hofmann-Löffler 反应的机理 (18-40)。

上述 X₂ 的两个链增长过程是直接导致主要产物 (RX 和 HX) 的步骤，但是还可能有许多其它增长步骤，而且事实上许多这些反应也发生了。同样，上式显示的唯一终止步骤是生成 RX 的步骤，但任何两个自由基都能结合 (如 H·, ·CH₃, ·Cl, ·CH₂CH₃)。因此，诸如 H₂、较高级的烷烃和较高级卤代烷等产物，也可以通过类似的步骤生成。当甲烷是底物时，决速步是：



因为在 0°C 时观察到的同位素效应是 12.1^[126]。对于氯代反应，反应链很长，在终止步骤发生之前，典型地有 10⁴~10⁸ 次增长。

卤素反应性的顺序可以从能量角度来解释。对于底物甲烷，两个主要的增长步骤的 ΔH 值是：

反 应	F ₂ Cl ₂ Br ₂ I ₂			
	$\Delta H / (\text{kcal/mol})$			
CH ₄ + X· → ·CH ₃ + HX	-31	+2	+17	+34
CH ₄ + X ₂ → CH ₃ X + X·	-70	-26	-24	-21
$\Delta H / (\text{kJ/mol})$				
CH ₄ + X· → ·CH ₃ + HX	-132	+6	+72	+140
CH ₄ + X ₂ → CH ₃ X + X·	-293	-113	-100	-87

在每个例子中，CH₃-H 的 *D* 值是 105kcal/mol (438kJ/mol)，其它键的 *D* 值见表 14.4^[127]。F₂ 非常活泼^[128]，以至于不需要紫外光 and 任何其它引发 (总 $\Delta H = -101\text{kcal/mol}$; -425kJ/mol)^[129]；而溴和碘基本上不与甲烷反应。在所有四个反应中第二步都是放热的，但它不可能发生在第一步之前。而第一步对于 Br₂ 和 I₂，正是非常不利的一步。很明显，导致卤素反应性的顺序是 F₂>Cl₂>Br₂>I₂ 的一个最重要因素是，HX 键的强度依 HF>HCl>HBr>HI 顺序减小。仲位和叔位反应性较大，这与 R-H 的 *D* 值以伯>仲>叔位顺序减小一致 (表 5.3)。注意：除甲烷外，实际上所有底物氯代反应第一

步都是放热的, 因为大多数的其它脂肪族 C—H 键弱于 CH₄ 的 C—H 键。

表 14.4 一些 D 值^[127]

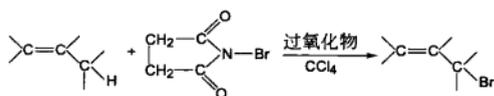
键	D	
	kcal/mol	kJ/mol
H—F	136	570
H—Cl	103	432
H—Br	88	366
H—I	71	298
F—F	38	159
Cl—Cl	59	243
Br—Br	46	193
I—I	36	151
CH ₃ —F	108	452
CH ₃ —Cl	85	356
CH ₃ —Br	70	293
CH ₃ —I	57	238

如果以 AgSbF₆ 为催化剂, 烷烃和环烷烃的溴代和氯代反应也能通过亲电机理完成^[130], 利用苯基亚硒酰氯 [PhSe(O)Cl] 和 AlCl₃ 或 AlBr₃, 可以通过亲电机理将乙烯位氯代。然而, 某些烯烃能得到高产率的氯代产物, 而其它烯烃 (例如苯乙烯) 却是将 Cl₂ 加成到双键上 (15-37)^[131]。亲电氯代反应参见第 433 页。

OS II 89, 133, 443, 549; III, 737, 788; IV, 807, 921, 984; V, 145, 221, 328, 504, 635, 825; VI, 271, 404, 715; VII, 491; VIII, 161.

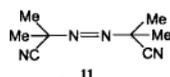
14-2 烯丙位和苄位的卤代

卤代或卤代去氢

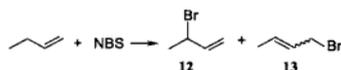


这个反应实际上是反应 14-1 的一种特殊情况, 但它很重要, 所以单独论述^[132]。烯烃的烯丙位可被许多试剂卤代, 苄位亦如此, 其中 NBS^[133] 是目前最常用的试剂。使用这个试剂时, 反应被称为 Wohl-Ziegler 溴化。反应需要使用非极性溶剂, 最常用的是 CCl₄, 但也可在离子液体中有反应^[544]。NBS 和 5% Yb(OTf)₃ 以及 5% ClSiMe₃^[545], 其它 N-溴代酰胺也已用过。采用 NCS、叔丁基次氯酸^[134] 或 CeCl₃ · 7H₂O/NaClO^[546] 实现了烯丙位的氯代。对任一试剂都需要引发剂, 引发剂通常是过氧化物, 如二叔丁基过氧或苯甲酰过氧, 另一种不常用的方法是利用紫外光。一个非常有用的自由基引发剂是

AIBN^[135], 2,2'-偶氮-二(2,4-二甲基-4-甲氧基戊腈) (11)^[136]。



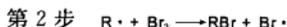
通常这个反应相当专一地发生在烯丙位, 反应产率也很高。但是, 如果烯丙基自由基中间体不对称时, 会发生烯丙基自由基重排, 结果获得两种可能产物的混合物 12 和 13。



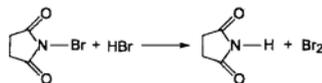
当双键有两个不同的烯丙位时 (例如 CH₃CH=CHCH₂CH₃), 取代仲位比伯位更容易。叔位氢的相对反应性尚不清楚, 但是目前已经实现了许多烯丙叔位上的取代反应^[137]。有可能溴代双键的两侧^[138]。由于溴的吸电子性, 使得第二个溴的取代发生在双键的另一侧而不是在第一个溴的 α 位上。有苄基氢的分子, 例如甲苯, 可以很快地反应生成 α-溴代甲苯 (例如: PhCH₃ → PhCH₂Br)。

N-溴代琥珀酰亚胺是其它位置的高度专一性的溴化剂, 这些位置包括羰基、C≡C 叁键和芳环的 α 位。当分子中既有双键又有叁键时, 反应通常发生在叁键的 α 位^[139]。

Dauben 和 McCoy 证实了烯丙位溴代的机理是自由基理^[140], 他们证明了该反应对自由基引发剂和抑制剂十分敏感, 如果反应开始时不用微量引发剂, 那么反应就的确不发生。其后的工作表明, 实际上夺取底物中氢的反应物种是溴原子。该反应被少量 Br· 引发, Br· 一旦形成, 主要的增长步骤便是:



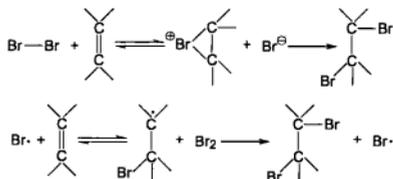
Br₂ 的来源是 NBS 和第 1 步中释放的 HBr 之间的快速离子反应:



因为 NBS 的作用是提供低的稳态浓度的 Br₂ 源, 并且消耗在第 1 步中放出的 HBr^[141]。支持这个机理的主要证据是 NBS 和 Br₂ 表现出类似的选择性^[142], 而且各种 N-溴代酰胺也表现出类似的选择性^[143], 这些都符合各种情况下同一种反应物中发生夺取过程的假说^[144]。

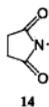
人们有可能会问, 既然 Br₂ 是反应物种, 为什么 Br₂ 不以离子的或自由基的机理 (见 15-37)

加成到双键上呢？显然是因为 Br_2 浓度太低。在双键的溴代反应中，不论是亲电加成还是自由基加成进攻的溴分子中只有一个溴原子与底物相连：



另一个溴原子来自于另一个含有溴的分子或离子。在苯基的反应中不存在这个问题，因为苯环不容易发生这种加成反应。如果浓度很低，中间体一旦形成，合适的反应物种正好出现在附近的概率也很低。在这两种情况中，中间体会变回初始物，使得烯丙位取代反应可以竞争成功。若果真如此，那么，如果使用的溴浓度很低，而且一旦形成 HBr 就马上除去，使之不与加成过程竞争，则有可能只溴化烯丙的烯丙位而不发生加成反应。即使在缺少 NBS 或类似的化合物时，也不能发生加成步骤。已经证明的确如此^[148]。

当 NBS 被用于溴化非烯丙底物例如烷烃时，会发生另一个机理，即琥珀酰亚胺基自由基 **14** 夺取底物中的氢^[146,147]。易溶解 NBS 的溶剂（如 CH_2Cl_2 、 CHCl_3 或 MeCN ）以及少量的无烯丙位氢的烯丙（例如乙烯）有利于该反应的进行。烷烃被用于清除任何形成的 $\text{Br}\cdot$ 。含有 **14** 的机理的证据是夺取反应的选择性与 $\text{Cl}\cdot$ 原子类似以及分离出 **14** 开环形成的 β -溴代丙酰异氰酸盐（ $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{CONCO}$ ）。



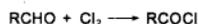
烯丙位的氯代可在 NCS 以及氯化芳基硒（ ArSeCl ）、芳基二硒（ ArSeSeAr ）或 TsNSO 作为催化剂下发生^[148]。使用硒催化剂几乎全部生成高产率的烯丙基重排的氯化物。在 TsNSO 存在下，可以获得没有重排的氯化物，但是反应产率很低。氧化二氯（ Cl_2O ）在没有催化剂时，也可反应得到高产率的烯丙基重排氯化物^[149]。这些反应似乎不采用自由基机理。

烯丙基硅烷和有氯化物配体的过渡金属反应生成烯丙基氯化物，反应中氯原子置换了 Me_3Si 单元^[150]。

OSIV , 108; V , 825; VI , 462; IX , 191

14-3 醛的卤代

卤代或卤代去氢



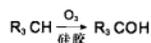
醛用氯处理能直接转变酰氯；但是，这个反应只有当醛没有 α -氢时才能发生，但是，即使在这种情况下反应的用处也不大。当有 α -氢时，则发生 α -卤代（**12-4**）。也曾使用其它的氯源，如： SO_2Cl_2 ^[151] 和 $t\text{-BuOC}$ ^[152]。反应机理可能是自由基型的。 N -溴代琥珀酸亚胺，以 AIBN （参见第 434 页）作为催化剂，被用于将醛转化成酰溴^[153]。

OSI , 155.

14.3.1.2 被氧取代

14-4 脂肪碳上羧基化

卤代或卤代去氢

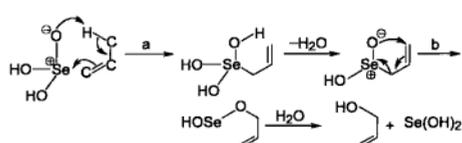


包含敏感 C-H 键的化合物可被氧化为醇^[154]。被氧化的 C-H 键几乎总是叔位的，所以产物通常是叔醇。其部分原因是叔 C-H 键比伯和仲 C-H 键对自由基的进攻更敏感，另一部分原因是所用的试剂会进一步氧化伯醇和仲醇。最好的方法是将底物吸附在硅胶上，用臭氧来氧化^[155]，这个方法产率可以高达 99%。其它试剂有铬酸^[156]、过硫酸氢钾（ KHSO_5 ）^[157]、四氧化铷（ RuO_4 ）^[158]、2,6-二氧吡啶 N -氧化物和铷催化剂^[159]、醋酸铈^[160]、亚氯酸钠（ NaClO_2 ）和金属卟啉催化剂^[161]，以及某些过氧苯甲酸^[162]。在 30% H_2O_2 和三氟乙酸中，烷烃和环烷烃可在仲碳位上被氧化，得到醇和三氟乙酸酯的混合物^[163]。这些试剂没有将醇进一步氧化，因此产物中未发现酮。在使用 N -卤代胺和硫酸（见 **14-1**）的氯代过程中， $\omega-1$ 位是最有利的。另一个氧化仲位的试剂^[164]是亚碘酰苯，同时用 Fe^{III} -卟啉作催化剂^[165]。用有旋光性的 Fe^{III} -卟啉可以得到对映选择性的氧化产物，对映体过量百分比中等^[166]。

当使用铬酸时，反应机理可能为： Cr^{6+} 夺取氢产生的 $\text{R}_3\text{C}\cdot$ 被保存在靠近新生成的 Cr^{5+} 的溶剂笼里。于是，这两种反应物种结合产生 $\text{R}_3\text{COCr}^{4+}$ ，后者被水解成醇。这个机理预示反应结果将构型保持，事实上已大量观察到构型保持的现象^[167]。高锰酸盐的氧化也是以获得构型保持的产物为主，反应也有类似的机理^[168]。

用二氧化硒处理含双键的化合物，可将 OH 基团引入烯丙位（见 **19-15**）^[169]。在某些

情况下, 这个反应也会生成共轭醛^[170]。烯丙重排是一种普遍现象。有证据表明, 该机理不涉及自由基, 而是包括两个环化步骤 (a 和 b)^[171]:

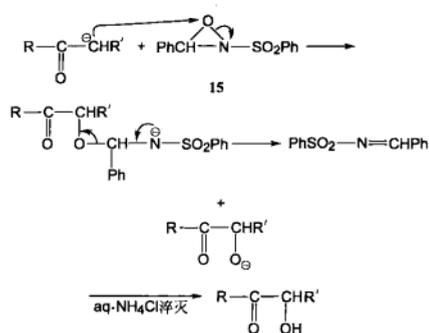


步骤 a 类似于烯的合成 (15-20)。的步骤 b 是 [2,3] σ 重排 (见 18-35)。如果存在催化量的 SeO_2 , 叔丁基过氧化氢也能发生这个反应 (Sharpless 法)^[172]。 SeO_2 是实际参与反应的物种; 过氧化物再氧化 $\text{Se}(\text{OH})_2$ ^[173]。这个方法操作更简单, 不过有一定量的环内双键副产物^[174]。快通常得到 α, α' -二羟基化合物^[175]。

酮和羧基酯也能 α -羟基化, 即通过在一 -70°C 的四氢呋喃-己烷中, 用过氧化钼试剂 (MoO_5 -吡啶-HMPA) 处理它们的烯醇盐 (将酮或酯加到二异丙基氨基锂中制备) 即可完成反应^[176]。酰胺和酯的烯醇盐^[177]以及酮的烯胺衍生物^[178]可以通过与分子氧的反应将它们转变为 α -羟基衍生物。 MoO_5 法也能应用于某些腈^[179]。通过用 *m*-氯代过氧化苯甲酸^[179] 或某些特定的氧化剂^[180] 处理酮的相应硅醚, 可将酮 α -羟基化。在三甲基硅基三氟甲磺酸盐存在下, 用亚碘酰苯处理硅醚, 可得到 α -氧代三氟甲磺酸^[181]。

采用高价的碘试剂^[182] α -亚碘酰苯甲酸^[183] 或在 NaOH 甲醇溶液中的苯基碘醋酸盐 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ ^[184], 可以高产率地将酮 α -羟基化, 而不需要将其转换成烯醇盐。后一个试剂也可用于羟基化酯^[185]。如果反应的位点是叔位, 双氧和一个手性相转移催化剂可以得到对映选择性的产物^[186]。用叔丁基过氧化氢^[187] 或二甲基二氧杂环丙烷^[188] 氧化烯醇钛盐, 而后用氟化铵水溶液水解, 可以得到 α -羟基酮。二甲基二氧杂环丙烷对 1,3-二羰基化合物的羟基化很有效^[189]。硝酸铯铵已被用作羟基化二苄基丙二酸的 C-2 位^[190]。采用 $\text{Me}_3\text{SiOOR-Bu}$ 已将 α -磺基锂羟基化^[191]。

将酮转变为 α -羟基酮的另一个方法是用 2-磺氧杂氮丙啶 (例如 15) 与烯醇盐反应^[192]。该反应不是一个自由基过程, 可能的机理如下:



这个方法被成功地用于酯^[192] 和 *N,N*-二取代胺^[193], 并且通过使用手性的氧杂氮丙啶可以实现对映选择性反应^[194]。二甲基二氧杂环丙烷可以将酮 (通过它们的烯醇式) 氧化为 α -羟基酮^[195]。



二甲基二氧杂环丙烷

在水中电解四氢呋喃, 可将其转化成 2-羟基四氢呋喃半缩醛 (在使用条件下比较稳定)^[196]。

OSIV, 23; VI, 43, 946; VII, 263, 277, 282.

14-5 在芳香碳上羟基化^[197]

羟化或羟化去氢



过氧化氢和硫酸亚铁的混合物^[198] 称为 Fenton 试剂^[199], 可用于羟基化芳环, 但是反应产率通常不高^[200], 联芳是常见的副产物^[201]。其它使用过的试剂有: H_2O_2 和亚钛离子; O_2 和 CuO (I)^[202] 或 $\text{Fe}(\text{III})$ ^[203]; 亚铁离子、氧、抗坏血酸和乙烯四胺四乙酸 (Udenfriend 试剂) 的混合物^[204]; 液氮中的 O_2 和 KOH ^[205]; 以及过酸, 如过亚硝酸与三氟过乙酸等。

人们对 Fenton 试剂的反应机理已经做了许多研究, 已知游离的芳基自由基 (由类似于 $\text{HO}\cdot + \text{ArH} \rightarrow \text{Ar}\cdot + \text{H}_2\text{O}$ 这样的过程形成) 不是反应中间体。这个机理基本上是如第 428 页中概述过的机理, 以 $\text{HO}\cdot$ 作为进攻的自由基^[206], 该自由基形成的反应是

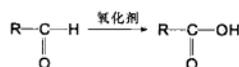


决速步是 $\text{HO}\cdot$ 的形成, 而不是它与芳香底物的反应。

另见 11-29。

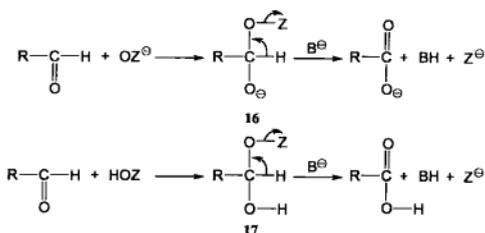
14-6 醛被氧化为羧酸

羟化或羟化去氢

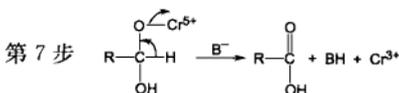
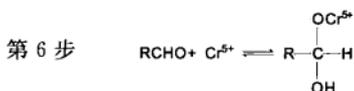
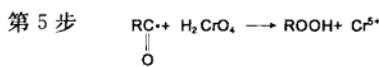
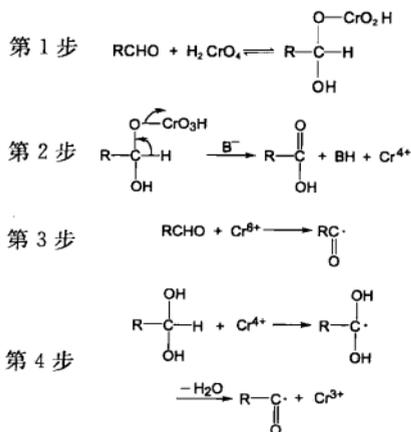


醛氧化为羧酸是有机化学中最常见的氧化反应之一^[207]，许多氧化剂均可用于该反应，其中最通用的氧化剂是酸性、碱性或中性溶液中的高锰酸钾^[208]。此外铬酸^[209]、溴以及 Oxone[®]（过硫酸氢钾制剂）^[210]也是常用的氧化剂。氧化银是一种针对醛的相当特殊的氧化剂，它不会进攻其它基团。Benedict 溶液和 Fehling 溶液只氧化醛^[211]，而且可以根据这些反应来鉴别醛，但是这个方法很少用于制备。这两种试剂与芳醛反应的产率都很低。 α, β -不饱和醛可被亚氯酸钠氧化，反应不影响双键^[212]。醛可被空气中的氧氧化生成羧酸，但在这种情况下实际的直接氧化产物是过酸 RCO_3H ^[213]，过酸与另一分子醛发生歧化反应生成两分子酸（见 14-8）^[214]。

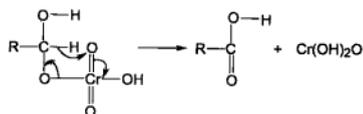
醛氧化^[215]的机理还没有完全确定，但至少有两个主要的类型——自由基机理和离子型机理。在自由基过程中，醛的氢被夺取后余下酰基自由基，该自由基从氧化剂获得 OH。而在离子过程中，第一步是离子 OZ^- 与羰基加成，在碱性溶液中得到 16，在酸性或中性溶液中得到 17；而后 16 或 17 的醛上的氢作为质子失去而与碱结合，留下带电子对的 Z。



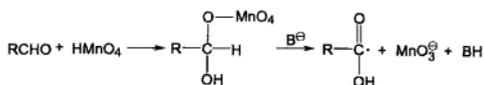
采用酸性重铬酸盐进行氧化，其反应过程似乎相当复杂，反应机理中含有两种类型的许多过程^[216]：



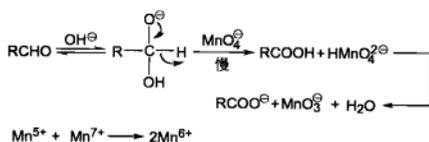
第 1 步和第 2 步是描述以离子途径被 Cr^{6+} 氧化，第 6 步和第 7 步是类似的 Cr^{5+} 氧化过程，其中 Cr^{5+} 是通过电子转移过程产生的。 Cr^{6+} （第 3 步）或 Cr^{4+} （第 4 步） $[\text{Cr}^{4+}$ 由第 2 步产生] 都可以夺取氢，产生的酰基自由基在第 5 步被转化成羧酸。于是，铬以三种氧化态作为氧化醛的媒介。此外还有人提出了铬酸酯分解的又一可能过程^[217]：



对高锰酸盐的氧化机理知道得并不多，但是一般认为中性和酸性条件下高锰酸盐氧化反应采用离子型机理^[218]，类似于重铬酸盐反应的第 1 步和第 2 步：



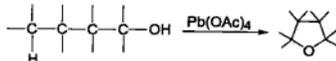
对碱性条件下高锰酸盐的反应，人们提出了如下机理^[219]：



OS I, 166; II, 302, 315, 538; III, 745; IV, 302, 493, 499, 919, 972, 974.

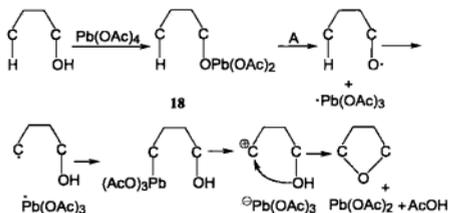
14-7 环醚的形成

(5) OC-环-烷氧-去氢取代



δ 位有氢的醇，用四乙酸铅处理后可以成环^[220]。这个反应常在约 80°C 左右进行（最常见的是在苯中回流），但如果用紫外光照射反应混合物，也能在室温下反应，生成四氢呋喃的产率很高。即使有 γ -H 和 ϵ -H 存在时，也几乎不会得到四元和六元的环醚（分别是环氧丙烷和四氢

吡喃)。这个反应还可以利用卤素 (Br_2 或 I_2) 和银或汞的氧化物或盐 (尤其是 HgO 和 AgOAc)^[221], 还有亚碘酰苯二醋酸盐和 I_2 ^[222], 以及硝酸铈铵 (CAN)^[223]。下面的机理可以解释四乙酸铅的反应^[224], 尽管 **18** 从未被分离出:



步骤 A 是 1,5-分子内氢的夺取反应。这种夺取反应很著名 (参见第 698 页), 比 1,4-或 1,6-夺取反应更为有利 (少量形成的四氢吡喃源于 1,6-夺取反应)^[225]。

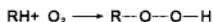
有时氧化为醛或酸 (**19-3** 和 **19-21**) 以及底物的断裂是这个反应的竞争反应。当羟基出现在不小于七元的环上时, 有可能形成跨环产物^[226], 例如,



在《有机合成》中没有相应的参考内容, 但是可参见 OS V, 692; VI, 958 中的相关反应。

14-8 氢过氧化物的形成

氢过氧-去氢



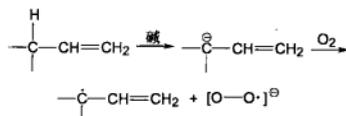
在空气中, C—H 键缓慢地 (慢, 即意味着不燃烧) 氧化为 C—O—O—H 的过程称为自动氧化 (autooxidation)^[228]。当化合物放置在空气中并被光催化时, 就会发生这种反应。所以如果将化合物保存在暗处, 不希望发生的自动氧化反应大都可以变慢。产生的氢过氧化物常进一步发生反应, 生成醇、酮和更复杂的产物, 因此该反应通常不用于制备, 虽然有时可以采用这种方法以高的产率制备氢过氧化物^[229]。正是因为自动氧化, 使食物、橡胶、油漆和润滑油等在空气中暴露一段时间后容易变坏。另一方面, 自动氧化的有益用途是油漆和漆清在大气中的干燥。与 C—H 键的其它自由基反应一样, 反应中进攻某些键比进攻其它键更容易^[230]。在前面我们已经论述过这些事实 (参见第 429~430 页), 但是在高温和气相状态下这种选择性很低。该反应在烷

基的叔位 (或更小范围的仲位)、苄位^[231]和烯丙位 (烯丙位很容易重排) 上都可以进行^[232]。例如, 2-苯基丙烷可以与氧气反应得到 PhMe_2COOH 。还有一个反应的敏感位置是醛的 C—H 键, 但是采用这种方法产生的过酸不容易分离^[213], 因为它们会变成相应的羧酸 (**14-6**)。醚的 α 位也容易被氧进攻 ($\text{RO}-\text{C}-\text{H} \rightarrow \text{RO}-\text{C}-\text{OOH}$), 生成的氢过氧化物几乎从未被分离出。但是, 这个反应导致醚储存的危险性, 因为这些存在于醚中的氢过氧化物及其重排产物具有潜在的自动爆炸性^[233]。

氧 (双自由基) 本身不太活泼, 实际上不会夺取氢。但若通过某些引发过程产生微量自由基 (例如 $\text{R}^1\cdot$), 这些自由基便会与氧反应^[234]生成 $\text{R}^1-\text{O}-\text{O}\cdot$; 因为这种类型的自由基可以夺取氢, 该链式反应为

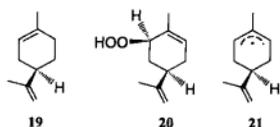


至少在某些情况下 (在碱性介质中)^[235], 自由基 $\text{R}^1\cdot$ 可以通过形成碳负离子而后氧化 (用 O_2) 生成自由基的方法来产生, 例如^[236]:

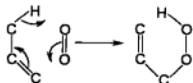


在碱性介质中, 自动氧化也能以另一机理进行: $\text{R}-\text{H} + \text{碱} \rightarrow \text{R}^- + \text{O}_2 \rightarrow \text{ROO}^-$ ^[237]。

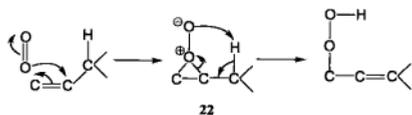
用光敏化的氧处理烯烃时 (参见第 150 页), 烯烃的烯丙位能被 OOH 取代, 这是一个合成上有用的反应^[238]。这个反应虽然表面上看类似于自动氧化, 但实际上总是 100% 发生烯丙重排, 所以该反应的机理与自动氧化显然不同。此时反应试剂不是基态氧 (三线态) 而是激发的单线态氧 (单线态所有电子都配对)^[239], 光敏作用是将氧激发到这个单线态。单线态氧也能以非光化学法产生^[240], 例如可用 H_2O_2 与 NaOCl ^[241] 或铝酸钠反应^[242]; 或用臭氧和三苯基膦反应^[243]。以光化学或以非光化学法产生的氧与烯烃的反应方式相同^[244], 这也是光化学反应中的反应物种是单线态氧而不是人们以前提出的三线态氧与光敏剂形成假设的复合物的证据。100% 发生烯丙重排的事实也与自由基机理不相符, 反应中不涉及自由基的进一步证据来自用单线态氧处理旋光性苧烯 (**19**), 其它产物之一是旋光性的氢过氧化物 **20**。



如果 21 是反应中间体, 它有一个对称面^[245], 那么就不会生成旋光产物。相反, 19 的自动氧化可生成无旋光的 20 (四种非对映体的混合物。这四个异构体组成两对对映异构体, 从而形成外消旋混合物)。如同这个例子所显示的, 单线态氧与取代基较多的烯烃的反应比与取代少的快些, 烯烃反应性顺序为四取代的 > 三取代的 > 二取代的。吸电子取代基钝化烯烃^[246]。对于简单的三取代烯烃, 在双键的更拥挤的一端脱氢更有利^[247]。对于式为 $RCH=CHR'$ 的顺式烯烃, 通常在含有大的 R 基团一端脱去氢^[248]。烯丙基上的许多官能团都会导致在该侧而不是另一侧脱去氢 (偕位选择性)^[249]。同样的, 在烷基取代的烯烃中, 双键上大取代基偕位上的氢较易脱去^[250]。



人们已经提出了几种与单线氧反应的机理^[251]。其中之一是周环机理, 这个机理类似于烯合成 (15-20) 的机理, 也类似于链烯与 SeO_2 反应 (14-4) 的第一步。然而, 有很有力的证据反对这个机理^[252]。更为可能的一个机理是: 单线态氧与双键加成生成过氧环氧乙烷 (22)^[253], 而后是分子内质子迁移^[254]。

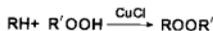


此外还有涉及双自由基或偶极中间体的其它的机理^[255]。

OS IV, 895.

14-9 过氧化物的形成

烷氧-去-氢化

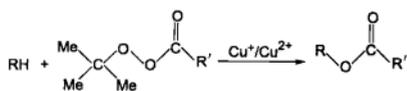


在氯化亚铜或其它催化剂 (例如钴盐和锰盐) 存在下, 用氢过氧化物处理, 能将过氧基团 (ROO) 引入敏感的有机分子^[256], 反应产率很高。置换氢的反应类型类似于与 NBS 反应的类型 (14-2), 亦即主要是苄位、烯丙位和叔位的氢。因此, 该机理是自由基型, 涉及由 ROOH 和金属离子形成的 $ROO\cdot$ 。这个反应可用于将 R_2NCH_3 类型叔胺脱甲基, 因为产物

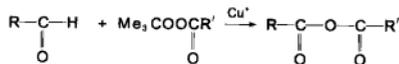
R_2NHCH_2OOR' 可以很容易地在酸中水解得到 R_2NH ^[257]。

14-10 酰氧化

酰氧-去-氢化



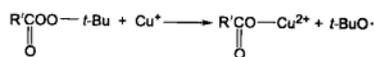
有机化合物的敏感位点可以被过酸叔丁酯直接酰氧化^[258], 最常用的是乙酸和苯甲酸的过酸叔丁酯 ($R' = Me$ 或 Ph)^[259]。这个反应需要催化剂 (实际的催化剂是亚铜离子, 但只需要微量的亚铜离子, 这种微量的亚铜离子通常存在于铜的化合物中, 所以经常直接用铜化合物), 没有催化剂就没有选择性。反应敏感位点类似于 14-7 中的那些: 苄位、烯丙位, 还有醚和硫醚的 α 位。端烯的取代反应几乎完全发生在 3 位, 只有少量烯丙重排, 但非端烯一般得到含有大量烯丙迁移产物的混合物。如果与烯烃的反应是在过量的另一种酸 $R''COOH$ 存在下进行, 则生成的就是该酸的酯 $ROCOR''$ 。醛生成酸酐:



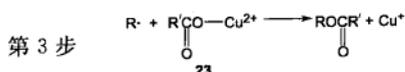
采用像四乙酸铅^[260]、乙酸汞^[261]和乙酸钡 (II)^[262]这些金属乙酸盐也能实现酰氧化反应。在采用乙酸铅和乙酸汞的情况下, 反应不仅发生在烯丙位和苄位以及 OR 或 SR 基的 α 位上, 而且还发生在醛、酮或酯羰基的 α 位上, 以及在两个羰基 (ZCH_2Z') 的 α 位上。在后面的情况中, 这个反应可能是以这些底物的烯醇式发生的。酮可以通过用金属乙酸盐处理它们的多种烯醇衍生物而间接地 α -酰氧化, 例如, 用羧基化银处理烯醇硅醚^[263]、用四乙酸铅处理烯醇硫醚^[264]、用四乙酸铅^[266]或三乙酸铊^[267]处理烯胺^[265]。 α, β -不饱和酮可以用三乙酸锰^[268]处理得到产率不错的 α' -酰氧化产物。乙酸钡可将烯转变为乙酸乙酯和/或乙酸烯丙酯^[269]。四乙酸铅甚至能够以比较慢的速度 (10 天至 2 周) 酰氧化烷烃, 反应中叔位和仲位比伯位有利得多^[270], 此反应产率可以高达 50%。已报道称利用乙酸钡 (II) 可将某些烷烃酰氧化^[271]。

对亚铜催化反应的机理研究表明, 最常见的机理是^[272]:

第 1 步



第 2 步 $RH + t-BuO\cdot \longrightarrow R\cdot + t-BuOH$



这个机理涉及一个自由基 ($R \cdot$)，它与实验发现的烯丙迁移结果一致^[273]。研究发现用¹⁸O 标记羰基氧的过酸叔丁酯，反应后给出在每个氧上有 50% 标记的酯^[274]，这与 $R \cdot$ 和中间体 23 结合的描述一致，因为在 23 中的铜以离子键与之相连，所以两个氧实质上是等价的。又一个证据是叔丁氧基自由基已经被二烯捕获^[275]。但是与金属乙酸盐的反应机理，人们仍所知甚少^[276]。

芳香底物^[277]的自由基酰氧化反应已通过采用许多试剂完成了，这些试剂包括乙酸铜(II)^[278]，过氧化苯酰基磺^[279]，银配合物(II)^[280]和三氟乙酸钴(III)^[281]。

OS III, 3; V, 70, 151; VII, 137.

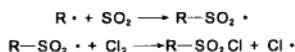
14.3.1.3 被硫取代

14-11 氯磺化

氯磺基-去-氢化



有机分子被氯和二氧化硫的氯磺化反应被称为 Reed 反应^[282]。从可获得产物的范围和限度看，这个反应类似于 14-1。反应机理也类似，除了有两个额外的主要增长步骤：

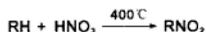


通过用 SO_2 和紫外光处理也能完成氯磺化反应^[283]： $RH + SO_2 \xrightarrow{h\nu} RSO_2Cl$ 。

14.3.1.4 被氮取代

14-12 烷烃的硝化

硝化或硝基-去-氢化



烷烃的硝化^[284]可在约 400°C 的气相中或在液相中进行。除了甲烷以外，这个反应对制备任何烷烃的纯产物都是不实用的。对于其它烷烃，这个反应不仅在每个位置上都可以发生，得到一、二和多硝基烷烃的混合物，而且还会发生广泛的链断裂^[285]。反应为自由基机理^[286]。

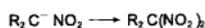
活化位点(例如 ZCH_2Z' 化合物)的硝化可用发烟硝酸-乙酸、乙酰硝酸和酸催化剂^[287]、或在碱性条件下用烷基硝酸酯法^[288]。对于最后一种方式实际上硝化的是底物的碳负离子形式。在



碱性条件下分离出来的是硝基化合物的共轭碱，产率不高。在这种情况下的机理，当然不是自由

基型的，而是对于这个碳的亲电取代(类似于 12-7 和 12-8 的机理)。只被一个吸电子基团活化的位置(例如，简单的酮、腈、砜或 N,N -二烷酰胺的 α 位)，如果用很强的碱(例如 t -BuOK 或 $NaNH_2$)将底物变成负碳离子的形式，则可用烷基硝酸酯硝化^[289]。用硝鎓盐(例如 $NO_2^+PF_6^-$ 及其与 $HNO_3-H_2SO_4$ 的混合物)可以实现烷烃的亲电硝化，但是会得到硝化和断裂产物的混合物，产率一般很低^[290]。

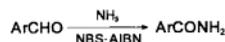
用 NO_2^- 和 $K_3Fe(CN)_6$ 处理脂肪族硝基化合物的共轭碱 $RCNO_2^-$ 可将它们硝化^[291]：



OS I, 390; II, 440, 512.

14-13 醛直接转变为酰胺

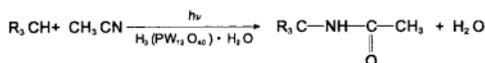
胺化或氨基-去-氢化



脂肪族或芳香族醛可以被氨、伯或仲胺，以及 NBS 和催化量的 AIBN (参见第 434 页) 转变为相应的酰胺^[292]。在一个更小范围内的反应中，可以用干燥的氨气和过氧化镍处理芳醛或 α, β -不饱和醛而得到酰胺^[293]。在 $-25 \sim -20^\circ C$ ，反应产率最高(80% 至 90%)。在 $0^\circ C$ 的异丙醇中，与 MnO_2 和 $NaCN$ 以及氨或胺一同反应^[294]，或者与一个仲胺及一个乙酸钡催化剂反应^[295]，也能实现上述过程。在过氧化镍的反应中，相应的醇($ArCH_2OH$)也曾被用作底物。一个将醛转变成酰胺的间接途径参见 12-30。硫代酰胺($RCSNR'_2$)也以较高的产率由硫醛(由膦烷和硫原位制备)和仲胺反应制备^[296]。

14-14 烷烃碳的酰胺化和胺化

酰氨基-去-氢化



含有叔氢的烷烃在含有杂多钨酸的乙腈中，在紫外光照射下会被酰胺化^[297]。产物中的氧来自钨酸。当底物有两个相邻的叔氢时，则形成烯炔(通过失去两个氢)而不形成酰胺(19-2)。

Shono 等报道了一个胺化的电化学方法^[298]：含有一个 N -甲苯磺酰基的丙二酸酯衍生物通过阳极氧化以高产率环化：



三元、四元和五元环可用该方法合成。

14.3.1.5 被碳取代

在这些反应中形成了新的碳-碳键,因此被称为偶联反应(coupling reactions)。在这些反应中,都产生烷基或芳基自由基,然后与另一个自由基结合(终止过程),或者进攻芳环或烯烃从而得到给出偶联产物^[299]。

14-15 在敏感位点的简单偶联

去氢偶联



过氧化物裂解产生的自由基可以从烷烃及烷基底物 RH 中夺取一个氢而产生自由基 R·,该自由基可以发生二聚。二烷基过氧化物、二乙酰基过氧化物和 Fenton 试剂已被用于此类反应。尽管在特定的情况下可以获得较满意的产率,但该反应并不常用。易发生反应的敏感位点通常是:叔碳位^[547],芳环(尤其是还存在 α-烷基或 α-氯原子时)^[548]、醚基^[549]、羰基^[550]、氰基^[551]、二烷基氨基^[552]或酯基的 α 位,对于酯基来说,其 α 位既可以在酸的这一侧,也可以在醇的这一侧^[553]。在某些情况下可能发生交叉偶联。当体系中存在二叔丁基过氧化物时,加热甲苯和烯丙基溴可以定量生成 4-苯基-1-丁烯^[554]。

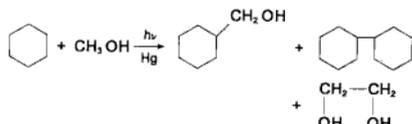
加入具有适当立体选择性的手性添加剂和过量的碘化钐,可使共轭酰胺通过 γ-碳偶联,产物二聚体的产率很高^[555]。



在一个合成上很有用的过程中,烷烃可以被蒸汽态汞光敏化二聚^[300]。最容易发生的是在叔位上的偶联,但是没有叔氢的化合物(例如环己烷)也可以得到不错的产率。正烷烃的二聚得到仲-仲偶联产物,其产物分布几乎与统计学分布一致,而伯位基本上不发生反应。醇和醚在氧的 α 位二聚,例如:



当采用混合物进行反应时,则按统计学规律发生异二聚和同二聚,例如:



即使反应产率受到产物统计学分布的限制,交叉二聚在反应物之一是烷烃时仍然很有用,因为产物很容易分离,而且能将烷烃官能团化的方法太少。烷基与三噁烷的交叉二聚特别有价值,因为产物水解(10-6)得到醛,这样就实现了 $\text{RH} \rightarrow \text{RCHO}$ 的转化。反应的机理可能是激发态 Hg 原子对 H 的夺取,产生的自由基相互偶联。

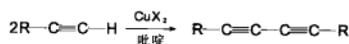
在 H_2 存在下,该反应被扩展到了酮、羧酸和酯(所有偶联都发生在 C=O 基团的 α 位),以及胺(偶联发生在氮的 α 位)^[301]。在这些条件下,很可能是激发态的 Hg 从 H_2 中夺取 $\text{H}\cdot$,而余下的 $\text{H}\cdot$ 从底物中夺取 H。在苜位上也能产生自由基,而后与环氧化物偶联得到醇^[302]。

在一个比较古老的反应中,过氧化物分解给出可夺取 RH 中的氢的自由基产生 R·,而后该自由基二聚。反应中曾使用过二烷基过氧和二乙酰基过氧,以及 Fenton 试剂(参见第 436 页)。这个反应很不普遍,虽然在某些情况下已获得相当好的产率。反应的敏感位置除了叔位外^[303],还有苯基(尤其是如果也有 α-烷基或 α-氯原子时)^[304]、醚基^[305]、羰基^[306]、氰基^[307]、二烷基氨基^[308]、羧酸酯基(羧酸一侧或醇一侧)^[309]的 α 位。

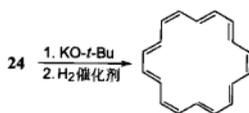
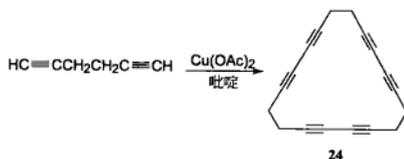
OS IV, 367; V, 1026; VIII, 482.

14-16 炔的偶联

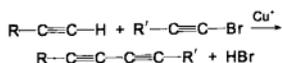
去氢偶联



端炔与化学计量的铜盐在吡啶或类似的碱中加热,可以发生偶联。这个反应被称为 Eglinton 反应^[310],反应能生成对称的二炔,产率很高。通过利用端双炔的 Eglinton 偶联制备得到的环多炔^[311]的重排和氢化,制备了 Sondheimer 等大环轮烯(参见第 33 页)^[312],例如,24 是 1,5-己二炔的环三聚体^[312]。相应的四聚体(C_{24})、五聚体(C_{30})和六聚体(C_{36})也可以形成。



Eglinton 反应应用范围很广,炔分子中可以同时存在多种官能团。叁键氢的氧化反应通常是相当专一的。另一个常用的方法是,在氨或氯化铵的存在下,使用催化量的亚铜盐(这一方法被称为 Glaser 反应)。在后一种方法中,需要空气中的氧或像高锰酸盐或过氧化氢等其它氧化剂。这种方法的成环偶联结果不令人很满意。不对称二炔可以用 Cadiot-Chodkiewicz 偶联反应^[313]来制备:

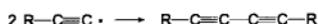


这个反应可以视为是反应 10-110 的一种变化,但机理完全不同,因为卤化炔可发生反应而常见的卤代烷却不发生反应,这与亲核机理很不一致。这个反应机理还没有完全弄清楚。这个反应的一个用法是将溴化炔连到聚合物上,在固态相变后,二炔就从聚合物中释放出来^[314]。炔烃也可以在 CuI 和钼催化剂下进行偶联^[315]。炔丙基卤也可以发生该反应^[316]。Cadiot-Chodkiewicz 法的一种变化是,用乙炔铜 (RC≡CCu) 处理卤代炔 (R'C=CX)^[317]。利用 BrC≡CSiEt₃, 继而将 SiEt₃ 基团断裂, Cadiot-Chodkiewicz 法可以适用于 R'-H 的双炔的制备^[318]。在 Eglinton 或 Glaser 法中,也可用 SiEt₃ 作为保护基团^[319]。

Eglinton 和 Glaser 反应的机理,可能从失去质子开始:



由于有碱存在,炔的质子显示出酸性。最后一步可能是两个自由基的偶联:



但是碳负离子怎样被氧化为自由基,亚铜离子起什么作用(而不是形成炔盐),这些都是需要考虑的问题^[320],而且这些因素还取决于氧化剂。当然,已知亚铜离子能与叁键形成络合物。

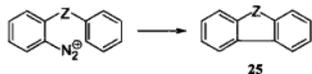
OS V, 517; VI, 68, 925; VII, 63.

14-17 用重氮盐芳基化芳香族化合物

芳基化或芳基-去-氢化



当将常见的重氮盐酸性溶液碱化后,重氮盐的芳基部分能与另一芳环偶联。这个反应被称为 Gomberg 反应或 Gomberg-Bachmann 反应^[321],这个反应已成功应用于几种类型的芳环和醌。由于重氮盐可发生许多副反应,所以反应产率并不高(常在 40% 以下),但是在相转移条件下可获得较高产率^[322]。也曾使用过 Meerwein 反应(14-18)条件,即在溶液中加入铜离子催化剂,或在 Me₂SO 中加入亚硝酸钠(氟硼酸苯重氮盐溶于 Me₂SO)^[323]。

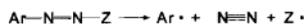


当 Gomberg-Bachmann 反应在分子内进行并形成 25,那么无论反应在碱性条件下或采用铜离子催化,均被称为 Pschorr 闭环法^[324],其产率通常比 Gomberg-Bachmann 反应高。通过电化

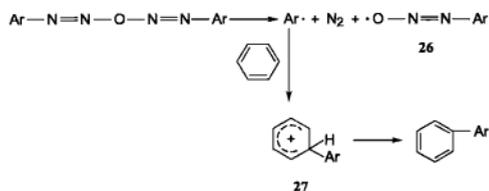
学方式进行 Pschorr 反应,可以获得更高的产率^[325]。Pschorr 反应已经成功地应用于 Z 是 CH=CH、CH₂CH₂、NH、C=O、CH₂ 以及少数其它基团的情况。一个快速便捷的 Pschorr 合成的例子是:在碘化钠的存在下,用异丙基亚硝酸酯重氮化底物胺,一步合成闭环产物^[326]。

已经使用含氮-氮键的其它化合物代替重氮盐。其中包含 N-亚硝基酰胺 [ArN(NO)COR]、三氮烯^[327]和偶氮化合物。此外还有其它方法,如以芳香族底物为溶剂,直接用烷基亚硝酸酯处理芳香伯胺^[328]。

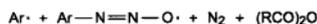
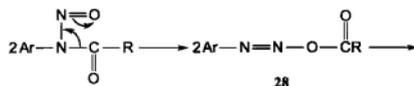
在每种情况下,反应机理均涉及从共价的偶氮化合物产生芳基自由基。在酸性溶液中,重氮盐以离子形式存在的,反应是极性的,当分子发生断裂时生成芳基正离子(参见第 405 页)。但是,在中性或碱性溶液中,重氮盐离子转变为共价化合物,当分子断裂时生成自由基 (Ar· 和 Z·):



在 Gomberg-Bachmann 反应条件下,发生断裂的反应物种是酸酐^[329]:



生成的芳基自由基进攻底物得到中间体 27,中间体 27 被自由基 26 夺取氢得到产物。N-亚硝基酰胺可能重排生成 N-酰氧基化合物 28,28 断裂生成芳基自由基^[330]。有证据表明与烷基亚硝酸酯的反应也涉及了芳基自由基的进攻^[331]。

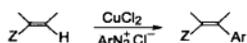


Pschorr 反应能以两种不同的机理发生,具体机理取决于反应条件:(1)被芳基自由基进攻(与 Gomberg-Bachmann 反应一样)或(2)被芳基正离子进攻(类似于第 405 页讨论的 S_N1 机理)^[332]。在某些特定条件下,通常的 Gomberg-Bachmann 反应也可以有芳基正离子进攻^[333]。

OS I, 113; IV, 718.

14-18 活化烯烃被重氮盐芳基化: Meerwein 芳基化

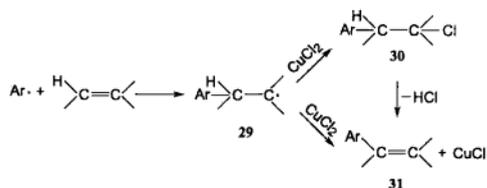
芳基化或芳基-去-氢化



被吸电子基团 (Z 可以是 C=C、卤素、C=O、Ar、CN 等) 活化的烯烃, 用重氮盐和氯化铜催化剂^[334]处理可以被芳基化, 这个反应被称为 Meerwein 芳基化反应^[335]。ArCl 与双键

的加成 $\left[\text{生成} \begin{array}{c} \text{Z}-\text{C}-\text{C}-\text{Ar} \\ | \quad | \\ \text{Cl} \quad \text{H} \end{array} \right]$ 是副反应 (15-44)。

在一个改进的方法中, 在烯烃存在下用烷基亚硝酸酯和卤化铜 (II) 处理芳胺 (原位生成 ArN_2^+ ^[336])。反应机理可能是自由基型的, $\text{AR}\cdot$ 的形成与 14-25 一样, 然后卤素迁移生成化合物 30 或者消除生成化合物 31^[337]。



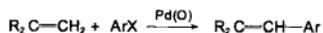
自由基 29 可以通过两条途径和氯化铜反应, 一种是发生加成反应, 另一种是发生取代反应。即便是发生了加成反应, 也会有取代产物生成, 这是由于取代产物会进一步发生消除反应。

该反应也可以在高岭土表面用钯-铜作催化剂催化反应。在 Pd-Cu-高岭土 K10 的催化下, 苯胺和甲基丙烯酸酯在乙酸中反应, 生成^[556]:



OS IV, 15.

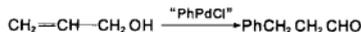
14-19 有机钯化合物对烯烃的芳基化和烷基化: Heck 反应



“芳基钯”试剂可将烯烃芳基化^[338]。“芳基钯”试剂可以通过下述几种方法^[339]原位产生: (1) 用钯-三芳基膦络合物处理芳基溴 ($\text{ArBr} \rightarrow$ “ArPdBr”)^[340]; (2) 在诸如三丁胺或乙酸钾这样的碱存在下, 用乙酸钯^[342]处理芳基碘 ($\text{ArI} \rightarrow$ “ArPdI”)^[343]; (3) 用 LiPdCl_3 (有时也使用其它贵金属盐) 处理芳汞化合物 (Ar_2Hg 或 ArHgX) ($\text{ArHgX} \rightarrow$ “ArPdX”)^[344]; 或 (4) 通过芳香化合物在乙酸中与乙酸钯或金属钯和乙酸银的反应 [在这种情况下, 芳基氢原子被置换了 ($\text{ArH} \rightarrow$ “ArPdOAc”)]^[345]。不论使用哪种方法, 这些反应都被称为 Heck 反应。Heck 反应还应用于杂环化合物, 如: 3-三氟甲磺酰基吡啶^[346]。此反应并不限于芳基卤化物, 乙烯基卤

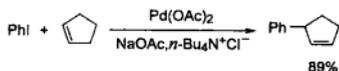
可以与烯烃偶联形成二烯^[347]。

与 14-18 不同, Heck 反应并不限于活化的底物。反应底物可以是简单烯烃, 或含有各种官能团, 例如酯、醚^[348,349]、羧基、酚或氰基^[350]的烯烃, 也可以是二烯^[351]。一级和二级烯丙醇 (甚至含非烯丙基的不饱和醇^[352]) 反应得到的产物是发生双键迁移的醛或酮^[353], 例如,



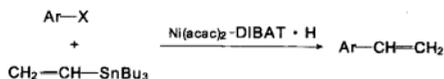
乙烯是最活泼的烯烃。增加取代基会降低反应活性。因此, 取代发生在含取代基较少的双键一侧^[354]。也可以实现烷基化, 但烷基上不能有 β -氢; 例如, 可以很成功地引入甲基、苄基和新戊基^[355]。在 100~150°C, 三烷基胺和催化量的乙酸钯及三芳基膦的存在下, 通过烯烃与卤乙烯的反应已经成功地将乙烯基, 甚至那些含有 β -氢的烯烃, 引入 (生成 1,3-二烯)^[356]。已经实现无膦催化剂的 Heck 反应^[357], 无卤素参与的反应也已经实现了^[358]。Heck 反应也可以在水中进行^[359]。一个以蒙脱土 K10 黏土作为介质的反应也被报道了^[360], 玻璃珠也可以作为反应介质^[361], 而且微波已被用于引发反应^[362]。这个反应也可以以端炔为底物进行^[363]。

在许多情况下, 实验证据与加成-消去机理一致 (ArPdX 的加成, 随后消去 HPdX)^[364]。反应是立体专一的, 产物通过顺式加成和随后的顺式消去得到^[365]。因为产物是在消去步骤形成, 所以当采用合适的底物, 双键可以向另一个方向迁移, 得到烯丙基重排产物, 例如^[366]:



Heck 反应也可以发生在分子内^[367]。偶合乙烯基溴和 C=C 单元的分子内的反应, 得到了一个环状化合物^[368]。非对称 Heck 反应也有报道^[369], 而且高压的影响也被研究^[370]。

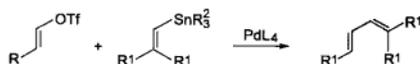
在一个相关的反应中, 在镍催化剂存在下, 芳基卤和乙烯锡偶联形成苯乙烯衍生物, 例如^[371]:



OS VI, 815; VII, 361; 81, 42, 54, 63, 263.

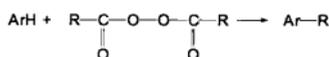
14-20 利用乙烯锡烷基化和芳基化烯烃: Stille 反应

烷基化或烷基-去-氢磺化等



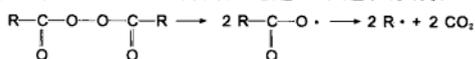
乙烯基三氟甲磺酸 (C=C-OSO₂CF₃) 与乙烯锡衍生物在钼催化剂存在下反应。生成二烯, 该反应被称为 Stille 偶联^[372]。乙烯基三氟甲磺酸可以用烯醇化物与 *N*-苯基三氟甲基磺酰亚胺反应制备^[373]。这个反应具有高度立体选择性。在这个反应中有 *cine* 取代, 而且它的机理已经被研究^[374]。已经可以将杂环的三氟甲磺酸乙烯化^[375]。通过使用 ArSnCl₃ 衍生物, Stille 偶联反应可以在 KOH 水溶液中进行^[376]。一个相关的反应是在钼催化剂存在下, 将反应物与 C=C-I⁺ Ph 试剂偶联^[377]。使用钼催化剂可以将芳卤与试剂偶联^[378]。还可以使用乙烯基卤^[379]、丙二烯锡化合物^[380]。

14-21 过氧化物烷基化和芳基化芳香族化合物 烷基化或烷基-去-氢



用 R=芳基的过氧化物进行芳基化是最常用的, 所以最终产物与 14-17 一样, 虽然所用试剂不同^[381]。这个反应比 14-17 用得少, 不过应用范围类似。当 R=烷基时, 范围更受限制^[382]。只有某些芳香族化合物, 尤其是含有两个或多个硝基的苯环以及稠环体系, 才能用这种方法烷基化。1,4-苯醌可用二酰基过氧或用四乙酸铅(用这个试剂发生甲基化)烷基化。

反应机理在请见第 428 页 (CIDNP 已经观察到该机理^[383])。自由基通过以下过程形成:



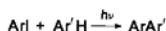
因为在这种情况下没有比较稳定的自由基(例如 14-17 中的 26), 大多数产物产生于二聚和歧化^[384]。加入少量硝基苯可增大芳基化产物的产率, 这是因为硝基苯变成的二苯基氧化氮会夺取 27 的氢, 减少副反应的程度^[385]。



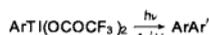
芳香族化合物也能用三羧酸芳基铅芳基化^[386]。当底物含有烷基时反应的产率最好(约 70% 到 85%); 反应可能是亲电机理。苯酚可以用二氯三苯基铋或其它特定的 Bi(V) 试剂在 OH 基团的邻位芳基化(烯醇化物被芳基化)^[387]。O-芳基化可能是一个副反应。采用三羧酸芳基铅的芳基化反应, 不像是自由基机理^[388]。

OS V, 51; 另见 OS V, 952; VI, 890.

14-22 芳香族化合物的光化学芳基化 芳基化或芳基去氢

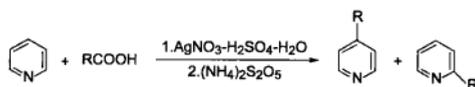


另一个自由芳基化的方法是在芳香族溶剂中对芳基碘的光解^[389]。该反应产率一般高于 14-17 或 14-21。芳基碘可以含有 OH 或 COOH 基。反应机理类似于 14-17 的机理。芳基自由基由光解分裂 ArI→AR·+I·产生。这个反应已用于分子内的芳基化(类似于 Pschorr 反应)^[390]。类似的反应是在芳香族溶剂中双(三氟乙酸)芳基碘的光解(12-21)。这个反应也以较好产率生成不对称联芳^[391]。

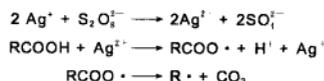


反应中, 正是 C-TI 键断裂产生芳基自由基。

14-23 含氮杂环的烷基化、酰基化和烷氧羰基化^[392] 烷基化或烷基去氢

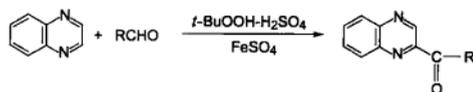


利用羧酸、硝酸银、硫酸和过二硫酸铵可将质子化的含氮杂环(例如吡啶、喹啉)烷基化^[393]。R 基团可以是伯、仲或叔烷基团。形成进攻自由基 R·的过程是^[394]:



可以通过这个方法的各种变化方法将羟甲基引入(ArH→ArCH₂OH)^[395]。这些底物的烷基化也可以用其它生成烷基自由基的方法完成: 源自氢过氧化物和 FeSO₄^[396]、源自烷基碘和 H₂O₂-Fe^{II}^[397]、源自羧酸和四乙酸铅, 或源自二乙酸亚碘酰苯的光化学诱导羧酸脱羧^[398]。

通过用醛、叔丁基氢过氧化物、硫酸和硫酸亚铁处理, 可以将质子化的氮杂环酰基化, 例如^[399]:



在 Ph₂Se(O₂CCH₂H₁₁)₂ 存在的条件下^[400], 质子化的喹啉可发生光化学烷基化。

其它带正电的杂环也会发生反应。用丙酮的烯醇盐处理 *N*-氟代吡啶三氟甲磺酸时, 可以得到中等产率的 2-(2-氧丙基)吡啶^[401]。

这些烷烃化和酰基化反应非常重要, 因为 Friedel-Crafts 烷烃化和酰基反应(11-12, 11-14)无法应用于大多数含氮杂环。另见 13-15。

质子化的含氮杂环也可以用 α-羧酸和

大的优点是不需要冷却到 0°C。Me₃SiCl 和 NaNO₂ 的混合物在一个相关的反应中将苯胺转化为氯苯^[425]。

由重氮盐制备芳基氟和芳基碘的反应参见 13-24 和 13-23。

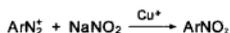


要注意 CuCN 与芳基重氮盐反应得到苯腈衍生物的反应, 也叫做 Sandmeyer 反应。它通常在中性溶液中进行, 以防止释放出 HCN。

OS I, 135, 136, 162, 170; II, 130; III, 185; IV, 160; 另见 OS III, 136; IV, 182。与 CuCN 的反应见 OS I, 514。

14-26 重氮基被硝基置换

硝化-去-重氮化



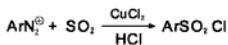
用亚硝酸钠在亚铜离子的催化下处理重氮盐, 可以高产率地生成硝基化合物。此反应只发生在中性或碱性溶液中。这个反应通常不叫 Sandmeyer 反应, 虽然该反应与 14-25 类似, 都是 Sandmeyer 发现的。为了避免氯离子的竞争, 通常用 BF₄⁻ 作为负离子。反应机理可能类似于 14-25 的机理^[426]。若存在吸电子基团, 那么反应就不需要催化剂; 仅使用 NaNO₂ 就可以高产率地获得硝基化合物^[427]。

另一个可选的方法是使用电解方法, 在 60% 的 HNO₃ 中可将 1-氨基萘转变为硝基萘^[428]。

OS II, 225; III, 341。

14-27 重氮基被含硫基团置换

氯硫-去-重氮化

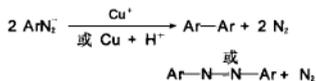


在氯化铜存在下, 用二氧化硫处理重氮盐可将其转变成磺酰氯^[429]。利用 FeSO₄ 和金属铜代替 CuCl₂ 可以获得亚磺酸 (ArSO₂H)^[430]。另请见 13-18。

OS V, 60; VII, 508。

14-28 重氮盐的芳基二聚

去-重氮-偶联; 烷基重氮-去-重氮-取代

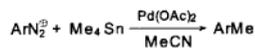


用亚铜离子 (或用铜和酸, 在此情况下, 该反应被称为 Gatterman 法) 处理重氮盐时, 可能产生两种产物。如果环上有吸电子基团, 那么主产物是联芳, 但是如果分子中存在给电子基团, 那么主要得到偶氮化合物。这个反应不同于反应 14-17 (也不同于反应 11-4), 该反应中产物的两

个芳基来自于 ArN₂⁺, 也就是说氢不是这个反应中的离去基团。该反应机理中大概有自由基^[431]。

OS I, 222; IV, 872; 另见 OS IV, 273。

14-29 重氮盐的甲基化、乙基化和芳基化 甲基-去-重氮等



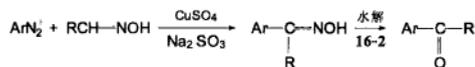
可以通过用四甲基锡和乙酸钯作为催化剂, 将甲基引入芳环中^[432]。这个反应已成功用于将 Me、Cl、Br 和 NO₂ 引入芳环。使用 CH₂=CHSnBu₃ 可以引入乙烯基。当芳胺与叔丁基次硝酸和溴化丙烯反应时, 氧被取代生成芳基丙烯酸化合物^[557]。

在一个类 Heck 反应 (14-19) 中, 芳基重氮盐可以与烯烃偶联^[433]。在钯催化剂存在时其它活泼的芳香族反应物, 可以与芳基重氮盐反应^[434]。类似 Suzuki 反应的偶联反应也已见报道, 反应中通常使用芳基硼酸、芳基重氮盐和钯催化剂^[435]。

在钯催化剂的催化下, 芳基三氟硼酸化物与芳基偶氮盐反应生成相应的二芳基化合物^[558]。使用钯催化剂, 芳基硼酸酯也可发生反应, 并且芳基偶氮比芳基卤化物的反应更快^[559]。

14-30 重氮盐转变为醛、酮或羧酸

酰基-去-重氮, 等



重氮盐与肟反应生成芳基肟, 芳基肟容易水解成醛 (R=H) 或酮^[436]。反应中硫酸铜-亚硫酸钠催化剂是必要的。在大多数情况下, 醛反应的产率高于酮反应的产率 (40%~60%)。在另一个实现 ArN₂⁺→ArCOR 转化的方法^[437]中, 可以用 R₃Sn 和 CO 处理重氮盐, 同时乙酸钯作为催化剂^[438]。在另一个不同的反应中, 芳基肟的烯醇甲硅醚 Ar¹C(OSiMe₃)=CHR 与固态氟硼酸重氮盐 ArN₂⁺F₄⁻ 反应得到酮 ArCHR-COAr²^[439]。实际上, 这是芳基肟的芳基化反应。

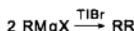
通过用一氧化碳和乙酸钯^[440]或氯化铜 (II)^[441]与氟硼酸重氮盐反应, 可以中等至高产率地制备羧酸。混合酸酐 ArCOOCOMe 是反应中间体, 可以被分离出来。用其它盐替代乙酸钯可以制备其它混合酸酐^[442], 反应中芳基钯很可能是中间体^[442]。

OS V, 139。

14.3.3 金属作为离去基

14-31 Grignard 试剂的偶联

去-金属-偶联



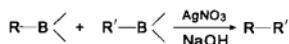
用溴化铊 (I)^[444], 或用 CrCl_2 、 CrCl_3 、 CoCl_2 、 CoBr_2 或 CuCl_2 ^[445] 这些过渡金属卤化物处理 Grignard 试剂, 可使其偶联成对称的二聚物^[443]。金属卤化物是氧化剂, 在反应中被还原。芳基和烷基的 Grignard 试剂能用两种方法中的任一种二聚, 但 TlBr 法不能用于 R = 伯烷基或有邻位取代基的芳基。芳基 Grignard 试剂也可以用 1,4-二氯-2-丁烯、1,4-二氯-2-丁炔或 2,3-二氯丙烯处理而二聚^[446]。乙烯基和乙炔基 Grignard 试剂, 通过用亚磺酰氯处理也可以偶联 (分别得到 1,3-二烯和 1,3-二炔)^[447]。伯烷基、乙烯基、芳基和苄基 Grignard 试剂, 在像硝酸锂、硝酸甲酯或 NO_2 这样的含氮氧化剂存在下, 用银 (I) 盐 (例如 AgNO_3 , AgBr , AgClO_4) 处理时, 可以产率高地 (约 90%) 得到对称二聚物^[448]。这个方法已用于四、五、六元环的闭环^[449]。

与金属卤化物反应的机理, 至少在某些情况下, 很可能是 RMgX 先变成相应的 RM (12-33), 随后 RM 分解成自由基^[450]。

OS IV, 488.

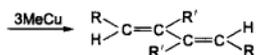
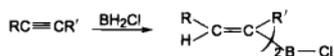
14-32 硼烷的偶联

烷基-去-二烷基硼化



用硝酸银和碱处理可以使烷基硼烷偶联^[451]。由于烷基硼烷可以容易地从链烯制备 (15-16), 所以这个反应实际上是偶联还原烯烃的一种方法; 事实上, 烯烃能在同一烧瓶内进行硼氢化和偶联。对称偶联 ($\text{R}=\text{R}'$) 的产率, 对于端烯来说为 60%~80%, 对于非端烯来说为 35%~50%。不对称偶联也已实现^[452], 不过反应产率较低。芳硼烷的反应类似, 可产生联芳^[453]。反应机理可能是自由基型。

通过用甲基铜处理二乙烯基氯硼烷 (用 BH_2Cl 与炔加成制备的; 见 15-16) 可以实现乙烯基二聚, 以很高的产率制备出 (E,E)-1,3-二烯^[454]。

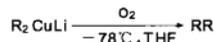


按照类似的反应, 对称的共轭二炔 $\text{RC}\equiv$

$\text{C}\equiv\text{CR}$, 可以通过二烷基二炔基硼化锂 $\text{Li}^+[\text{R}'_2\text{B}(\text{C}\equiv\text{CR})_2]^-$ 与碘的反应来制备^[455]。

14-33 其它有机金属试剂的偶联^[388]

去-金属-偶联



在 -78°C 下四氢呋喃中, 用 O_2 可以将二烷基铜锂试剂氧化成对称二聚物^[456]。这个反应对 R = 伯和仲烷基、乙烯基以及芳基均很成功。可以用其它氧化剂 (例如硝基苯) 来代替 O_2 。乙烯基铜试剂用氧气处理, 或仅在 0°C 静置几天, 或在 25°C 静置几小时就会发生二聚, 生成 1,3-二烯^[457]。这个反应构型保持不变, 证明反应过程中没有自由基中间体。用 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 处理有机铝锂 LiAlR_4 , 可使其二聚为 RR ^[458]。端乙烯基铝烷 (由 15-17 反应制备) 在 THF 中与 CuCl 反应能二聚成 1,3-二烯^[459]。用 LiCl 和铈催化剂处理乙烯基氯化汞^[460,461], 或用钨催化剂处理乙烯基锡^[462] 化合物均可以得到对称的 1,3-二烯。芳基汞盐用铜和催化量的 PdCl_2 处理, 可以转变成联芳^[463]。乙烯基、炔基和芳基锡化合物用 $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ 处理后可以二聚^[464]。烷基锂和芳基锂化合物, 通过类似 14-31 的过程与过渡金属卤化物反应可以二聚^[465]。三芳基铋化合物 Ar_3Bi 与钡 (0) 络合物反应得到联芳 ArAr ^[466]。二乙基锌与 $\text{Ph}_2\text{I}^+ \text{BF}_4^-$ 在乙酸钡存在下反应可以得到联苯^[467]。

乙烯基、炔基和芳基汞化合物可以通过与烷基和乙烯基二烷基铜试剂反应, 以中等到不错的产率发生不对称偶联 (例如, $\text{PhCH}=\text{CHHgCl} + \text{Me}_2\text{CuLi} \rightarrow \text{PhCH}=\text{CHMe}$)^[468]。用芳基锂 $\text{Ar}'\text{Li}$ 处理氰基铜酸盐 $\text{ArCu}(\text{CN})\text{Li}$ (用 ArLi 和 CuCN 反应制备) 可以制备不对称联芳^[469]。

14.3.4 卤原子作为离去基

由 RX 转变成 RH 的反应可按照自由基的机理发生, 这些内容已在 10-79 中论述过了。

14.3.5 硫作为离去基

14-34 脱硫

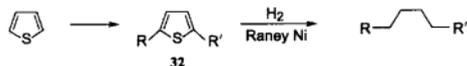
氢化-去-硫-取代等



用 Raney 镍氢解^[471] 可以使烷基和芳基的硫醇与硫醚^[470] 脱硫。反应中通常不再外加氢气, 因为 Raney 镍已经含有足够发生反应的氢。其它含硫化合物也可以类似地脱硫, 这些含硫化合物有二硫化物 (RSSR)、硫代酯 ($\text{RC-SOR}'$)^[472]、硫代酰胺 (RCSNHR')、硫代亚砷

和缩硫醛。缩硫醛的反应是将羰基还原到亚甲基的间接方法(参见 19-33), 如果结构中有 α -氢, 也能得到烯烃^[473]。在给出的大多数例子中, R 也可能是芳基。其它一些试剂^[474]也曾用过^[475]。

RSR 还原的一个重要特例是噻吩衍生物的脱硫。这个方法伴随双键的还原。许多化合物可以通过噻吩的烷基化, 再还原而制备:



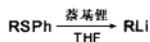
在甲醇中用由氯化镍(II)和 NaBH₄ 制备的硼化镍催化剂, 也能使噻吩脱硫生成烯烃(从 32 得到 RCH₂CH=CHCH₂R')^[476]。在 AlCl₃ 存在下, 用三氟乙酸或 CH₂Cl₂ 中的硼酸吡啶处理, 有可能只还原缩硫醛的一个 SR 基团^[477]。用 Ph₃SnH^[478] 和溴化镍可以将苯基硒化物(RSePh)还原成 RH^[479]。

Raney 镍反应的机理还存在许多未解决的问题, 但反应可能是自由基型的^[480]。已经证明, 噻吩的还原过程经过了二烯和丁烯, 而不经 1-丁硫醇或其它含硫化合物。也就是说, 硫是在双键被还原之前除去的。这个说法被已经分离出烯烃, 但是却无法分离出任何含硫中间体的事实所证明^[481]。

OS IV, 638; V, 419; VI, 109, 581, 601; 另见 OS VII, 124, 476。

14-35 硫化物转变为有机锂化合物

锂-去-苯基硫-取代

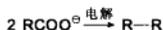


在 THF 中用锂或萘基锂^[483]与硫化物反应, 可使硫化物发生断裂, 其中的苯硫基被锂取代^[482]。当 R=伯、仲、叔烷基, 或烯丙基^[484]或含有双键或卤原子等基团时, 反应产率很高。二锂化物可以从含有两个分离的 SPh 基团的化合物制备, 但是如果化合物在同一个碳上含有两个这种基团, 那么也可以只取代其中一个 SPh, 得到 α -硫代锂^[485]。 α -锂醚和 α -有机锂醚也可以用这个反应制备^[482]。对于这些化合物, 1-(二甲基氨基)-萘锂的反应效果比 Li 或萘锂更好^[486]。人们推测这个反应的机理是自由基类型。

14.3.6 碳作为离去基

14-36 脱羧二聚: Kolbe 反应

去-羧基-偶合



电解羧酸盐使之脱羧, 生成的自由基互相结合, 这个反应被称为 Kolbe 反应或 Kolbe 电

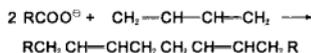
解^[487]。此反应可用于制备对称的 RR, 式中 R 是直链的或支链的, 但是某些支链化合物几乎不发生反应或产率很低。当 R 是芳基时不能成功进行反应。许多官能团不影响反应, 但有许多其它官能团会抑制反应^[487]。偶联羧酸盐的混合物可以制备不对称的 RR'。

反应是自由基机理:



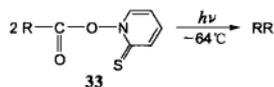
有很多证据支持自由基机理^[488], 包括获得具有自由基中间体特性的副产物(RH、烯烃); 在苯乙烯存在下电解乙酸盐离子会导致某些苯乙烯聚合成聚苯乙烯(这种聚合反应由自由基引发, 参见第 465 页)。有时候也发现其它副产物(ROH、RCOOR); 这些产物源于自由基 R·的进一步氧化成碳正离子 R⁺^[489]。

当反应在 1,3-二烯存在下进行, 可以发生加成二聚^[490]:



自由基 R·与共轭体系加成, 生成 RCH₂CH=CHCH₂·, 后者发生二聚。另一个可能的产物是由两种自由基偶联的结果 RCH₂CH=CHCH₂R^[491]。

在一个非电解的反应中(只限制在 R=伯烷基的情况下), 在 -64°C 氩气保护下, 光照硫代异羟肟酸酯 33, 会使其二聚^[492]。

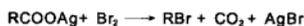


在另一个非电解过程中, 过硫酸钠(Na₂S₂O₈)和催化量的 AgNO₃^[493]与芳基乙酸反应, 将其转化成 vic-二芳基化合物(2 ArCR₂COOH → ArCR₂CR₂Ar)^[493]。这些反应都涉及自由基的二聚。在另一个过程中, 通过用二硅化物 R₃SiSiR₃ 和钨催化剂与^[494]缺电子的芳基酰氯反应, 使其二聚成联芳(2 ArCOCl → ArAr)。

OS III, 401; V, 445, 463; VII, 181。

14-37 Hunsdiecker 反应

溴化-脱羧



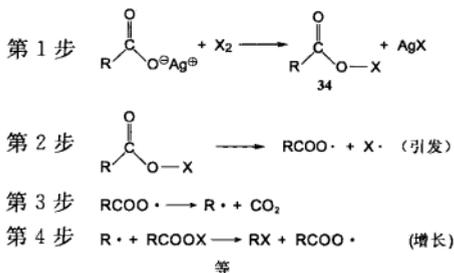
羧酸银盐与溴的反应被称为 Hunsdiecker 反应^[495], 这是使碳链减少一个碳原子的方法^[496]。该反应应用范围很广, 对 2~18 个碳的正烷基来说, 反应结果很好, 对许多有支链的 R 也能生成伯、仲和叔溴化物。不在 α 位的取代基不会影

响反应。R 也可能是芳基。可是，如果 R 基团中含有不饱和基团，反应结果一般不好。溴是最常用的卤素，但氯和碘也曾被用过。

当碘作试剂时，反应物间的比例很重要，它能够决定产物的生成。当使用的羧酸盐与碘之比是 1:1 时，产物是卤代烷。可是，当羧酸盐与碘之比是 2:1 时，产物是酯 RCOOR。这是 Simonini 反应，有时用这个反应制备羧酸酯。Simonini 反应也可以用羧酸的铅盐^[497]。完成 Hunsdiecker 反应的更方便方法是，利用羧酸和氧化汞的混合物代替银盐，因为反应中银盐必须很纯并且干燥，而这样的纯银盐通常不易制备^[498]。

完成 RCOOH → RX 这个转化的其它方法还有^[499]：(1) 用溴^[501]处理羧酸银 (I)^[500]；(2) 用四乙酸铅和卤离子 (Cl⁻, Br⁻ 或 I⁻) 处理羧酸^[502]；(3) 羧酸与四乙酸铅和 NCS 反应，生成叔和仲卤化物，反应产率较好，但对 R=伯烷基或苯基时的产率不好^[503]；(4) 在自由基引发剂存在下，用 CCl₄、BrCCl₃ (用于溴化)、CHI₃ 或 CH₂I₂ 处理硫代异羟肟酸酯^[504]；(5) 在 CCl₄ 中光解羧酸的二苯甲酮肟酯 (RCO—CPh₂ → RCl)^[505]。通过用 XeF₂ 处理羧酸 RCOOH 可以制备氟代烷，反应产率中等或好^[506]。当 R=伯或叔烷基以及苄基时，这个方法效果最好；而 R 为芳香基和乙烯基时不发生此反应。

Hunsdiecker 反应的机理被认为是：



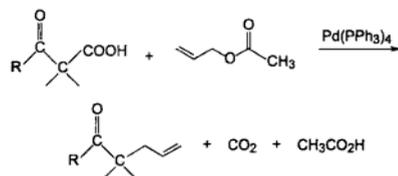
第 1 步不是自由基过程，它的实际机理还不知道^[507]。化合物 34 是酰基次卤酸，被认为是反应中间体，但是它从未从反应混合物中分离出来。支持这一机理的证据是在 R 的旋光性消失 (当邻位存在溴原子时除外，参见第 428 页)；如果 R 是新戊基，则不发生重排，而重排对碳正离子肯定发生；副产物 RR，显然与自由基机理一致。有证据表明 Simonini 反应和 Hunsdiecker 反应具有同样的机理，只是形成的卤代烷与过量的 RCOOAg 发生反应 (10-26) 生成酯^[508]。也参见 19-12。

一个相关的反应是，烷基磺酸的钠盐与亚硫酸酐在 100℃ 时反应，得到氯代烷^[509]。

OS III, 578; V, 126; VI, 179; 75, 124; 另见 OS VI, 403.

14-38 脱羧基烯丙基化作用

烯丙基-脱羧



与烯丙基乙酸酯和钯催化剂在室温下反应，β-酮酸的 COOH 基团可以被烯丙基取代^[510]。对于许多种取代的烯丙基，反应也可以成功进行。烯丙基含取代基的一端形成新的键。因此，产物 CH₂=CHCHMeOAc 和 MeCH=CH₂OAc 都能得到。

14-39 醛和酰卤的脱羰

除羰基

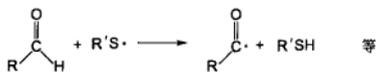
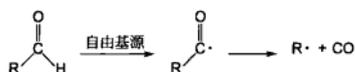


醛，包括脂肪族醛和芳香族醛，与三(三苯膦)氯化铑^[512]一同加热，或用铑^[513]之类的催化剂可以被脱羰基^[511]。RhCl(Ph₃P)₃ 常被称为 Wilkinson 催化剂^[514]。在旧的反应里，脂肪族 (但不是芳香族的) 醛与二叔丁基过氧或其它过氧化物加热脱羰基^[515]，反应常在含有氢给体的溶液中进行，例如硫醇。这个反应可以用光引发，也可以利用加热到 500℃ 左右的热引发 (不用引发剂)。

也曾报道过 Wilkinson 催化剂在 180℃ 下能使芳香酰卤脱羰 (ArCOX → ArX)^[516]。已经用酰碘^[517]、酰溴和酰氯完成了这个反应。没有 α-氢的脂肪族酰卤也可以进行这个反应^[518]，但是如果存在 α-氢则发生消去反应 (17-16)。芳酰氯生成芳腈 (ArCOCl → ArCN)^[519]。芳酰氯和酰氯也可以用铑催化剂脱羰^[520]。

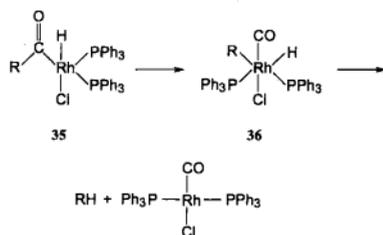
也可以用另一种方法使酰卤脱羰得到烷烃 (RCOCl → RH)。这是通过在叔丁基过氧化物存在下，将底物与三丙基硅烷 (Pr₃SiH) 一同加热完成的^[521]。当 R=伯或叔烷基时反应产率比较好；但是当 R=叔烷基或苄基时产率较差；R=芳基时不发生反应 (另见 14-36 中提到的脱羰反应 ArCOCl → ArAr)。

通过过氧化物或光诱导的反应机理可能如下所示 (在硫醇的存在下)^[522]：



醛与 Wilkinson 催化剂的反应经过 35 和 36 这两个络合物, 这些络合物已经被捕捉到^[523]。已经证明该过程中使手性 R· 时仍保持构型^[524]; 重氢标记实验证实该过程是分子内反应: RCOD

生成 RD^[525]。反应不是自由基机理^[526]。酰肼的反应机理看起来更复杂^[527]。



亲电机理的醛脱羰过程; 参见 11-37。

参考文献

- [1] For books on free-radical mechanisms, see Nonhebel, D. C.; Tedder, J. M.; Walton, J. C. *Radicals*; Cambridge University Press: Cambridge, 1979; Nonhebel, D. C.; Walton, J. C. *Free-Radical Chemistry*; Cambridge University Press: London, 1974; Huyser, E. S. *Free-Radical Chain Reactions*; Wiley: NY, 1970; Pryor, W. A. *Free Radicals*; McGraw-Hill: NY, 1966; For reviews, see Huyser, E. S. in *McManus Organic Reactive Intermediates*; Academic Press: NY, 1973, p. 1; Lloyd, W. G. *CHEMTECH*, 1971, 176, 371, 687; 1972, 182. For monographs on the use of free-radical reactions in synthesis, see Giese, B. *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*; Pergamon: Elmsford, NY, 1986; Davies, D. I.; Parrott, M. J. *Free Radicals in Organic Synthesis*; Springer: NY, 1978. For reviews, see Curran, D. P. *Synthesis*, 1988, 417, 489; Ramaiah, M. *Tetrahedron*, 1987, 43, 3541.
- [2] For a review of the stereochemistry of this type of combination reaction, see Porter, N. A.; Krebs, P. J. *Top. Stereochem.* 1988, 18, 97.
- [3] Another type of termination is disproportionation (see p. 246).
- [4] For a discussion of radical chain reactions from a synthetic point of view, see Walling, C. *Tetrahedron*, 1985, 41, 3887.
- [5] For a discussion of the kinetic aspects of radical chain reactions, see Huyser, E. S. *Free-Radical Chain Reactions*, Ref. 1, p. 39.
- [6] Chatgililoglu, C.; Ferreri, C.; Lucarini, M. *J. Org. Chem.*, 1993, 58, 249.
- [7] Chatgililoglu, C.; Lucarini, M. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 1299.
- [8] Hart, D. J.; Krishnamurthy, R.; Pook, L. M.; Seely, F. L. *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 7819.
- [9] See Beckwith, A. L. *J. Chem. Soc. Rev.*, 1993, 22, 143 for a discussion of selectivity in radical reactions.
- [10] For a discussion, see Mayo, F. R. *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, 89, 2654.
- [11] For a review of the action of inhibitors, see Denisov, E. T.; Khudyakov, I. V. *Chem. Rev.*, 1987, 87, 1313.
- [12] For a review, see Poutsma, M. L., in Kochi, J. K. *Free Radicals*, vol. 2; Wiley: NY, 1973, p. 113.
- [13] Elie, E. L. in *Newman Steric Effects in Organic Chemistry*; Wiley: NY, 1956, p. 142.
- [14] For example, see Pearson, R.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 354, 3142; Kim, S. S.; Choi, S. Y.; Kang, C. H. *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, 107, 4234.
- [15] For example, see Kalatzis, E.; Williams, G. H. *J. Chem. Soc. B*, 1966, 1112; Pryor, W. A.; Tonellato, U.; Fuller, D. L.; Jumonville, S. *J. Org. Chem.*, 1969, 34, 2018.
- [16] Altman, L. J.; Nelson, B. W. *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, 91, 5163.
- [17] Jacobus, J.; Pensak, D. *Chem. Commun.*, 1969, 400.
- [18] For reviews, see Kobrina, L. S. *Russ. Chem. Rev.*, 1977, 46, 348; Perkins, M. J. in Kochi, Ref. 12, vol. 2, 231; Bolton, R.; Williams, G. H. *Adv. Free-Radical Chem.*, 1975, 5, 1; Nonhebel, D. C.; Walton, J. C. Ref. 1, p. 417; Minisci, F.; Porta, O. *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1974, 16, 123; Bass, K. C.; Nababing, P. *Adv. Free-Radical Chem.*, 1972, 4, 1; Hey, D. H. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1968, 1591.
- [19] Compound 1 can also be oxidized to the arene ArPh by atmospheric O₂. For a discussion of the mechanism of this oxidation, see Narita, N.; Tezuka, T. *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104, 7316.
- [20] De Tar, D. F.; Long, R. A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, 80, 4742. See also Ref. 384.
- [21] Fahrenholtz, S. R.; Trozzolo, A. M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, 94, 282.
- [22] Russell, G. A.; Ngovitchai, P. *Tetrahedron Lett.*, 1986, 27, 3479, and references cited therein.
- [23] Thaler, W. A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 2607. See also Traynham, J. G.; Hines, W. G. *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, 90, 5208; Ucciani, E.; Pierri, F.; Naudet, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1970, 791; Hargis, J. H. *J. Org. Chem.*, 1973, 38, 346.
- [24] Skell, P. S.; Tuleen, D. L.; Readio, P. D. *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 2849. For other stereochemical evidence, see Huyser, E. S.; Feng, R. H. C. *J. Org. Chem.*, 1971, 36, 731. For another explanation, see Lloyd, R. V.; Wood, D. E. *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, 97, 5986. Also see Cope, A. C.; Fenton, S. W. *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, 73, 1668.
- [25] For a monograph, see Kaplan, L. *Bridged Free Radicals*; Marcel Dekker: NY, 1972. For reviews, see Skell, P. S.; Traynham, J. G. *Acc. Chem. Res.*, 1984, 17, 160; Skell, P. S.; Shea, K. J. in Kochi, Ref. 12, vol. 2, p. 809.
- [26] Shea, K. J.; Skell, P. S. *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95, 283.
- [27] Everly, C. R.; Schwinsberg, F.; Traynham, J. G. *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100, 1200; Wells, P. R.; Franke, F. P. *Tetrahedron Lett.*, 1979, 4681.
- [28] Bowles, A. J.; Hudson, A.; Jackson, R. A. *Chem. Phys. Lett.*, 1970, 5, 552; Cooper, J.; Hudson, A.; Jackson, R. A. *Tetrahedron Lett.*, 1973, 831; Chen, K. S.; Elson, I. H.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95, 5341.
- [29] Skell, P. S.; Pavlis, R. R.; Lewis, D. C.; Shea, K. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95, 6735; Juneja, P. S.; Hodnett, E. M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, 89, 5685; Lewis, E. S.; Kozuka, S. *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95, 282; Cain, E. N.; Solly, R. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1974, 148; Chenier, J. H. B.; Tremblay, J. P.; Howard, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, 97, 1618; Howard, J. A.; Chenier, J. H. B.; Holden, D. A. *Can. J. Chem.*, 1977, 55, 1463. See, however, Tanner, D. D.; Blackburn, E. V.; Kosugi, Y.; Ruo, T. C. S. *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, 99, 2714.
- [30] Hargis, J. H.; Shevlin, P. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1973, 179.
- [31] Applequist, D. E.; Werner, N. D. *J. Org. Chem.*, 1963, 28, 48.
- [32] Danen, W. C.; Winter, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 93, 716.
- [33] Tuleen, D. L.; Benitude, W. G.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 1938; Fisher, T. H.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1966, 88, 3382; Jackson, R. A.; Ingold, K. U.; Griller, D.; Nazran, A. S. *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, 107, 208. For a review of neighboring group participation in cleavage reactions, especially those involving SiR, as a neighboring group, see Reetz, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1979, 18, 173.

- [34] For a review of the factors involved in reactivity and regioselectivity in free-radical substitutions and additions, see Tedder, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, *21*, 401.
- [35] Abstraction of a tetraavalent carbon has been seen in the gas phase in abstraction by F· of R from RCl: Firouzbakht, M. L.; Ferrieri, R. A.; Wolf, A. P.; Rack, E. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 2213.
- [36] See, for example, Back, R. A. *Can. J. Chem.*, **1983**, *61*, 916.
- [37] For an example of an abstraction occurring to a small extent at an unstrained carbon atom, see Jackson, R. A.; Townson, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1980**, 1452. See also Johnson, M. D. *Acc. Chem. Res.*, **1983**, *16*, 343.
- [38] For a monograph on abstractions of divalent and higher valent atoms, see Ingold, K. U.; Roberts, B. P. *Free-Radical Substitution Reactions*; Wiley: NY, **1971**.
- [39] The parameter ΔH for a free-radical abstraction reaction can be regarded simply as the difference in D values for the bond being broken and the one formed.
- [40] Giese, B.; Hartung, J. *Chem. Ber.*, **1992**, *125*, 1777.
- [41] Eksterowicz, J. E.; Houk, K. N. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 427; Damm, W.; Dickhaut, J.; Wetterich, F.; Giese, B. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 431.
- [42] For a review that lists many rate constants for abstraction of hydrogen at various positions of many molecules, see Hendry, D. G.; Mill, T.; Piszkiwicz, L.; Howard, J. A.; Eigenmann, H. K. *J. Phys. Chem. Ref. Data*, **1974**, *3*, 937; Roberts, B. P.; Steel, A. J. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 5167. See Tanko, J. M.; Blackert, J. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1996**, 1775 for the absolute rate constants for abstraction of chlorine by alkyl radicals.
- [43] Zavitsas, A. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1998**, 499; Roberts, B. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1996**, 2719.
- [44] Kim, S. S.; Kim, S. Y.; Ryou, S. S.; Lee, C. S.; Yoo, K. H. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 192.
- [45] For reviews, see Tedder, J. M. *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 313; Kerr, J. A. in Bamford; Tipper *Comprehensive Chemical Kinetics*, vol. 18; Elsevier: NY, **1976**, p. 39; Russell, G. A. in Kochi, R. F. *Acc. Chem. Res.*, **1970**, *3*, 275; Rüchardt, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1970**, *9*, 830; Poutsma, M. L. *Methods Free-Radical Chem.*, **1969**, *1*, 79; Davidson, R. S. *Q. Rev. Chem. Soc.*, **1967**, *21*, 249; Pryor, W. A.; Fuller, D. L.; Stanley, J. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 1632.
- [46] Hass, H. B.; McBee, E. T.; Weber, P. *Ind. Eng. Chem.*, **1936**, *28*, 333.
- [47] For a similar result with phenyl radicals, see Kopinke, F.; Zimmermann, G.; Anders, K. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 3571.
- [48] Deno, N. C.; Fishbein, R.; Wyckoff, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 2065. Similar steric effects, though not a reversal of primary-tertiary reactivity, were found by Dneprovskii, A. N.; Mil'tsov, S. A. *J. Org. Chem. USSR*, **1988**, *24*, 1836.
- [49] Nonhebel, D. C. *Chem. Soc. Rev.*, **1993**, *22*, 347.
- [50] Engel, P. S.; He, S.-L.; Banks, J. T.; Ingold, K. U.; Luszyk, J. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 1210.
- [51] Choi, S.-Y.; Newcomb, M. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 657; Choi, S.-Y.; Toy, P. H.; Newcomb, M. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 8609. See Martinez, F. N.; Schlegel, H. B.; Newcomb, M. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 8547; **1998**, *63*, 3618 for *ab initio* studies to determine rate constants.
- [52] Kirschberg, T.; Mattay, J. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 7217.
- [53] Rothenberg, G.; Sasson, Y. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 5417.
- [54] See, however, Kwart, H.; Brechbiel, M.; Miles, W.; Kwart, L. D. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 4524.
- [55] For reviews, see Wilt, J. W. in Kochi, R. F. *Acc. Chem. Res.*, **1970**, *3*, 458.
- [56] Russell, G. A. *Ref. 45*, p. 289.
- [57] See, for example, Dinçtürk, S.; Jackson, R. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1981**, 1127; Dust, J. M.; Arnold, D. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 1221, 6531; Creary, X.; Mehrsheikh-Mohammadi, M. E.; McDonald, S. J. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 3254; **1989**, *54*, 2904; Fisher, T. H.; Dershem, S. M.; Prewitt, M. L. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1040.
- [58] Russell, G. A. *Ref. 45*, p. 311.
- [59] Porter, N. A.; Rosenstein, I. J. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 7865.
- [60] Giese, B.; Damm, W.; Wetterich, F.; Zeitz, H.-G. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 1863.
- [61] Pryor, W. A.; Tang, F. Y.; Tang, R. H.; Church, D. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 2885; Dütsch, H. R.; Fischer, H. *Int. J. Chem. Kinet.*, **1982**, *14*, 195.
- [62] Clerici, A.; Minisci, F.; Porta, O. *Tetrahedron*, **1973**, *29*, 2775.
- [63] Stefani, A.; Chuang, L.; Todd, H. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 4168.
- [64] Suehiro, T.; Suzuki, A.; Tsuchida, Y.; Yamazaki, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1977**, *50*, 3324.
- [65] Hayday, K.; McKelvey, R. D. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 2222. For additional examples, see Malatesta, V.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 609; Beckwith, A. L. J.; Easton, C. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 615; Beckwith, A. L. J.; Westwood, S. W. *Aust. J. Chem.*, **1983**, *36*, 2123; Griller, D.; Howard, J. A.; Marriott, P. R.; Scaino, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 619. For a stereoselective abstraction step, see Dneprovskii, A. S.; Pertsikov, B. Z.; Temnikova, T. I. *J. Org. Chem. USSR*, **1982**, *18*, 1951. See also Bunce, N. J.; Cheung, H. K. Y.; Langshaw, J. J. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 5421.
- [66] Roberts, B. P.; Steel, A. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1994**, 2411.
- [67] For a review, see Danen, W. C. *Methods Free-Radical Chem.*, **1974**, *5*, 1-99.
- [68] Iqbal, J.; Bhatia, B.; Nayyar, N. K. *Chem. Rev.*, **1994**, *94*, 519. See Hasegawa, E.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 1717 for the rate of reaction for a primary alkyl radical in the presence of SmI₂.
- [69] For reviews, see Bingham, R. C.; Schleyer, P. v. R. *Fortschr. Chem. Forsch.*, **1971**, *18*, 1; p. 79; Fort Jr., R. C.; Schleyer, P. v. R. *Adv. Alicyclic Chem.*, **1966**, *1*, 283. See p. 337.
- [70] Grob, C. A.; Ohta, M.; Renk, E.; Weiss, A. *Helv. Chim. Acta*, **1958**, *41*, 1191.
- [71] Roberts, J. D.; Urbanek, L.; Armstrong, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, *71*, 3049. See also Kooymann, E. C.; Vegter, G. C. *Tetrahedron*, **1958**, *4*, 382; Walling, C.; Mayahi, M. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 1485.
- [72] See, for example, Koch, V. R.; Gleicher, G. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 1657.
- [73] De Tar, D. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 1014 (book review); Dickerman, S. C.; Vermont, G. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 4150; Morrison, R. T.; Cazes, J.; Samkoff, N.; Howe, C. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 4152; Ohta, H.; Tokumaru, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, *44*, 3218; Vidal, S.; Court, J.; Bonnier, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1973**, 2071; Tezuka, T.; Ichikawa, K.; Marusawa, H.; Narita, N. *Chem. Lett.*, **1983**, 1013.
- [74] Davies, D. I.; Hey, D. H.; Summers, B. J. *Chem. Soc. C*, **1970**, 2653.
- [75] For a quantitative treatment, see Charton, M.; Charton, B. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1988**, 199.
- [76] Davies, D. I.; Hey, D. H.; Summers, B. J. *Chem. Soc. C*, **1971**, 2681.
- [77] For reviews, see Traynham, J. G. *J. Chem. Educ.*, **1983**, *60*, 937; *Chem. Rev.*, **1979**, *79*, 323; Tiecco, M. *Acc. Chem. Res.*, **1980**, *13*, 51; *Pure Appl. Chem.*, **1981**, *53*, 239.
- [78] For reviews with respect to CH₃· and CF₃·, see Trotman-Dickenson, A. F. *Adv. Free-Radical Chem.*, **1965**, *1*, 1; Spirin, Yu. L. *Russ. Chem. Rev.*, **1969**, *38*, 529; Gray, P.; Herod, A. A.; Jones, A. *Chem. Rev.*, **1971**, *71*, 247.
- [79] Huyser, E. S. *Free-Radical Chain Reactions*, Ref. 1, p. 97.
- [80] Trotman-Dickenson, A. F. Ref. 78.
- [81] Kharasch, M. S.; Hambling, J. K.; Rudy, T. P. *J. Org. Chem.*, **1959**, *24*, 303.
- [82] For reviews, see Reichardt, C. *Solvent Effects in Organic Chemistry*; Verlag Chemie: Deerfield Beach, FL, **1979**, p. 110; Martin, J. C. in Kochi, Ref. 12, vol. 2, p. 493; Huyser, E. S. *Adv. Free-Radical Chem.*, **1965**, *1*, 77.
- [83] Russell, G. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 4987, 4997, 5002; *J. Org. Chem.*, **1959**, *24*, 300.
- [84] See also Soumilleu, J. P.; Bruylants, A. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1969**, *78*, 425; Potter, A.; Tedder, J. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1982**, 1689; Averb'yanov, V. A.; Ruban, S. G.; Shvets, V. F. *J. Org. Chem. USSR*, **1987**, *23*, 782; Averb'yanov, V. A.; Ruban, S. G. *J. Org. Chem. USSR*, **1987**, *23*, 1119; Raner, K. D.; Luszyk, J.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 3652; Ingold, K. U.; Luszyk, J.; Raner, K. D. *Acc. Chem. Res.*, **1990**, *23*, 219.

- [85] Russell, G. A. *Tetrahedron*, **1960**, *8*, 101; Nagai, T.; Horikawa, Y.; Ryang, H. S.; Tokura, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, *44*, 2771.
- [86] It has been contended that another species, a chlorocyclohexadienyl radical (the structure of which is the same as **1**, except that Cl replaces Ar), can also be attacking when the solvent is benzene: Skell, P. S.; Baxter, H. N.; Taylor, C. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 120; Skell, P. S.; Baxter III, H. N.; Tanko, J. M.; Cheblou, V. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 6300. For arguments against this proposal, see Bunce, N. J.; Ingold, K. U.; Landers, J. P.; Luszyk, J.; Sciaiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 5464; Walling, C. J. *Org. Chem.*, **1988**, *53*, 305; Averyanov, V. A.; Shvets, V. F.; Semenov, A. O. *J. Org. Chem. USSR*, **1990**, *26*, 1261.
- [87] Bühler, R. E. *Helv. Chim. Acta*, **1968**, *51*, 1558. For other spectral observations, see Raner, K. D.; Luszyk, J.; Ingold, K. U. *J. Phys. Chem.*, **1989**, *93*, 564.
- [88] Walling, C.; Azar, J. C. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 3885; Ito, O.; Matsuda, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 568; Minisci, F.; Vismara, E.; Fontana, F.; Morini, G.; Serravalle, M.; Giordano, C. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 730.
- [89] Russell, G. A.; Ito, O.; Hendry, D. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 2976; Corbiau, J. L.; Bruylants, A. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1970**, *79*, 203, 211; Newkirk, D. D.; Gleicher, G. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 3543.
- [90] See Raner, K. D.; Luszyk, J.; Ingold, K. U. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 5220.
- [91] Tronche, C.; Martinez, F. N.; Horner, J. H.; Newcomb, M.; Senn, M.; Giese, B. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 5845.
- [92] For lists of reagents, with references, see Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*; VCH: NY, **1989**, p. 311.
- [93] For reviews, see Poutsma, M. L. in Kochi, J. K. Ref. 12, vol. 2, p. 159; Huyser, E. S. in Patai *The Chemistry of the Carbon-Halogen Bond*, pt. 1; Wiley: NY, **1973**, p. 549; Poutsma, M. L. Ref. 45 (chlorination); Thaler, W. A. *Methods Free-Radical Chem.*, **1969**, *2*, 121 (bromination).
- [94] Dermer, O. C.; Edmison, M. T. *Chem. Rev.*, **1957**, *57*, 77. See p. 110. An example of free-radical ring halogenation can be found in Engelsma, J. W.; Kooyman, E. C. *Revl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1961**, *80*, 526, 537. For a review of aromatic halogenation in the gas phase, see Kooyman, E. C. *Adv. Free-Radical Chem.*, **1965**, *1*, 137.
- [95] Dneprovskii, A. S.; Kuznetsov, D. V.; Eliseenkov, E. V.; Fletcher, B.; Tanko, J. M. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 8860.
- [96] Rozen, S. *Acc. Chem. Res.*, **1988**, *21*, 307; Purrinton, S. T.; Kagen, B. S.; Patrick, T. B. *Chem. Rev.*, **1986**, *86*, 997; see p. 1003; Gerstenberger, M. R. C.; Haas, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1981**, *20*, 647; Hudlicky, M. *The Chemistry of Organic Fluorine Compounds*, 2nd ed.; Ellis Horwood: Chichester, **1976**, p. 67. For descriptions of the apparatus necessary for handling F_2 , see Vypel, H. *Chimia*, **1985**, *39*, 305.
- [97] However, there are several methods by which all the C-H bonds in a molecule can be converted to C-F bonds. For reviews, see Rozhkov, I. N. in Baizer, Lund *Organic Electrochemistry*; Marcel Dekker: NY, **1983**, p. 805; Lagow, R. J.; Margrave, J. L. *Prog. Inorg. Chem.*, **1979**, *26*, 161. See also Adcock, J. L.; Horita, K.; Renk, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 6937; Adcock, J. L.; Evans, W. D. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 2719; Huang, H.; Lagow, R. J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1986**, 993.
- [98] For a monograph on fluorinating agents, see German, L.; Zemskov, S. *New Fluorinating Agents in Organic Synthesis*; Springer: NY, **1989**.
- [99] Brower, K. R. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 798.
- [100] Alker, D.; Barton, D. H. R.; Hesse, R. H.; Lister-James, J.; Markwell, R. E.; Peclat, M. M.; Rozen, S.; Takeshita, T.; Toh, H. T. *Nouv. J. Chim.*, **1980**, *4*, 239.
- [101] Rozen, S.; Ben-Shushan, G. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 3522; Rozen, S.; Gal, C. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4928; **1988**, *53*, 2803; Ref. 100.
- [102] Boguslavskaya, L. S.; Kartashov, A. V.; Chuvatkin, N. N. *J. Org. Chem. USSR*, **1989**, *25*, 1835.
- [103] See, for example, Rozen, S.; Gal, C. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 2769.
- [104] Gover, T. A.; Willard, J. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 3816.
- [105] For a review of this reagent, see Tabushi, I.; Kitaguchi, H. in *Pizey Synthetic Reagents*, vol. 4; Wiley: NY, **1981**, p. 336.
- [106] Bunce, N. J. *Can. J. Chem.*, **1972**, *50*, 3109.
- [107] For a discussion of the mechanism with this reagent, see Hawari, J. A.; Davis, S.; Engel, P. S.; Gilbert, B. C.; Griller, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 4721.
- [108] Huyser, E. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 391; Baldwin, S. W.; O'Neill, T. H. *Synth. Commun.*, **1976**, *6*, 109.
- [109] Wyman, D. P.; Wang, J. Y. C.; Freeman, W. R. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 3173.
- [110] For reviews, see Minisci, F. *Synthesis*, **1973**, 1-24; Deno, N. C. *Methods Free-Radical Chem.*, **1972**, *3*, 135; Sosnovsky, G.; Rawlinson, D. *J. Adv. Free-Radical Chem.*, **1972**, *4*, 203.
- [111] Schreiner, P. R.; Lauenstein, O.; Kolomitsyn, I. V.; Nadi, S.; Kokin, A. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, *37*, 1895.
- [112] The ω -1 regioselectivity diminishes when the chains are longer than 10 carbons; see Deno, N. C.; Jedziniak, E. J. *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 1259; Konen, D. A.; Maxwell, R. J.; Silbert, L. S. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 3594.
- [113] The ω -1 selectivity values shown here may actually be lower than the true values because of selective solvolysis of the ω -1 chlorides in concentrated H_2SO_4 ; see Deno, N. C.; Pohl, D. G. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 380.
- [114] Bernardi, R.; Galli, R.; Minisci, F. *J. Chem. Soc. B*, **1968**, 324. See also Deno, N. C.; Gladfelder, E. J.; Pohl, D. G. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 3728; Fuller, S. E.; Lindsay Smith, J. R.; Norman, R. O. C.; Higgins, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1981**, 545.
- [115] Deno, N. C.; Billups, W. E.; Fishbein, R.; Pierson, C.; Whalen, R.; Wyckoff, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 438.
- [116] Minisci, F.; Gardini, G. P.; Bertini, F. *Can. J. Chem.*, **1970**, *48*, 544.
- [117] Kämper, F.; Schäfer, H. J.; Luftmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1976**, *15*, 306.
- [118] Smith, C. V.; Billups, W. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 4307.
- [119] It has been reported that the selectivity in one case is in accord with a pure electrostatic (field effect) explanation: Dneprovskii, A. S.; Mil'tsov, S. A.; Arbuov, P. V. *J. Org. Chem. USSR*, **1988**, *24*, 1826. See also Tanner, D. D.; Arhart, R.; Meintzer, C. P. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 4261; Ref. 113.
- [120] Luche, J. L.; Bertin, J.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 759.
- [121] San Filippo Jr., J.; Sowinski, A. F.; Romano, L. J. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 3463.
- [122] Turro, N. J.; Fehner, J. R.; Hessler, D. P.; Welsh, K. M.; Ruderman, W.; Firnberg, D.; Braun, A. M. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 3731.
- [123] Nikishin, G. I.; Troyansky, E. I.; Lazareva, M. I. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 3743.
- [124] There is evidence (unusually high amounts of multiply chlorinated products) that under certain conditions in the reaction of RH with Cl_2 , the products of the second propagation step ($RX + X\cdot$) are enclosed within a solvent cage. See Skell, P. S.; Baxter III, H. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 2823; Raner, K. D.; Luszyk, J.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 3519; Tanko, J. M.; Anderson III, F. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 3525.
- [125] Carlsson, D. J.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 4885, 4891; Walling, C.; McGuinness, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 2053. See also Zhulin, V. M.; Rubinshtein, B. I. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1977**, *26*, 2082.
- [126] Wiberg, K. B.; Motell, E. L. *Tetrahedron*, **1963**, *19*, 2009.
- [127] Kerr, J. A. in *Weast Handbook of Chemistry and Physics*, 69th ed.; CRC Press: Boca Raton, FL, **1988**, p. F174.
- [128] It has been reported that the reaction of F atoms with CH_4 at 25 K takes place with practically zero activation energy: Johnson, G. L.; Andrews, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 7336.
- [129] For F_2 , the following initiation step is possible: $F_2 + RH \rightarrow R\cdot + F\cdot + HF$ (first demonstrated by Miller, Jr., W. T.; Koch Jr., S. D.; McLafferty, F. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 4992). The parameter ΔH for this reaction is equal to the small positive value of 5 kcal mol⁻¹ (21 kJ mol⁻¹). The possibility of this reaction (which does not require an initiator) explains why fluorination can take place without UV light (which would otherwise be needed to furnish the 38 kcal mol⁻¹ (159 kJ mol⁻¹) necessary to break the F-F bond). Once the reaction has been initiated, the large amount of energy given off by the propagation steps is ample to cleave additional F_2 molecules. Indeed, it is the magnitude of this energy that is responsible for the cleavage of carbon chains by F_2 .
- [130] Olah, G. A.; Renner, R.; Schilling, P.; Mo, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 7686. See also Olah, G. A.; Wu, A.; Farooq, O. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1463.
- [131] Kamigata, N.; Satoh, T.; Yoshida, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988**, *44*, 449.
- [132] For a review, see Nechvatal, A. *Adv. Free-Radical Chem.*, **1972**, *4*, 175.
- [133] For a review of this reagent, see Pizey, J. S. Ref. 105, vol. 2, p. 1.

- [134] Walling, C.; Thaler, W. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 3877.
- [135] Yoshino, K.; Ohkatsu, J.; Tsuruta, T. *Polym. J.*, **1977**, *9*, 275; Hinz, J.; Oberlinner, A.; Rüdhardt, C. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 1975.
- [136] Kita, Y.; Sano, A.; Yamaguchi, T.; Oka, M.; Gotanda, K.; Matsugi, M. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 3549.
- [137] Dauben Jr., H. J.; McCoy, L. L. *J. Org. Chem.*, **1959**, *24*, 1577.
- [138] Ucciani, E.; Naudet, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1962**, 871.
- [139] Peiffer, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1963**, 537.
- [140] Dauben Jr., H. J.; McCoy, L. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 4863.
- [141] This mechanism was originally suggested by Adam, J.; Gosselain, P. A.; Goldfinger, P. *Nature (London)*, **1953**, *171*, 704; *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1956**, *65*, 533.
- [142] Walling, C.; Rieger, A. L.; Tanner, D. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 3129; Russell, G. A.; Desmond, K. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 3139; Russell, G. A.; DeBoer, C. D.; Desmond, K. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 365; Pearson, R.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 3142; Skell, P. S.; Tuleen, D. L.; Readio, P. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 2850.
- [143] Walling, C.; Rieger, A. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 3134; Pearson, R.; Martin, J. C. Ref. 142; Incremona, J. H.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 627.
- [144] For other evidence, see Day, J. C.; Lindstrom, M. J.; Skell, P. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 5616.
- [145] McGrath, B. P.; Tedder, J. M. *Proc. Chem. Soc.*, **1961**, 80.
- [146] For a review of this radical, see Chow, Y. L.; Naguib, Y. M. A. *Rev. Chem. Intermed.*, **1984**, *5*, 325.
- [147] Skell, P. S.; Day, J. C. *Acc. Chem. Res.*, **1978**, *11*, 381; Tanner, D. D.; Reed, D. W.; Tan, S. L.; Meintzer, C. P.; Walling, C.; Sopchik, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 6576; Lüning, U.; Seshadri, S.; Skell, P. S. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 2071; Zhang, Y.; Dong, M.; Jiang, X.; Chow, Y. L. *Can. J. Chem.*, **1990**, *68*, 1668.
- [148] Hori, T.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 4204.
- [149] Torii, S.; Tanaka, H.; Tada, N.; Nagao, S.; Sasaoka, M. *Chem. Lett.*, **1984**, 877.
- [150] Fujii, T.; Hirao, Y.; Ohshiro, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 5601.
- [151] Arai, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1964**, *37*, 1280; **1965**, *38*, 252.
- [152] Walling, C.; Mintz, M. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 1515.
- [153] Mark6, I. E.; Mekhafia, A. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 7237. For a related procedure, see Cheung, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 3809.
- [154] For reviews, see Chinn, L. J. *Selection of Oxidants in Synthesis*; Marcel Dekker: NY, **1971**, p. 7; Lee, D. G. in *Augustine Oxidation*, vol. 1; Marcel Dekker: NY, **1969**, p. 2. For a monograph on all types of alkane activation, see Hill, C. L. *Activation and Functionalization of Alkanes*; Wiley: NY, **1989**.
- [155] Cohen, Z.; Keinan, E.; Mazur, Y.; Varkony, T. H. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 2141; *Org. Synth.* VI, 43; Keinan, E.; Mazur, Y. *Synthesis*, **1976**, 523; McKillop, A.; Young, D. W. *Synthesis*, **1979**, 401-422, see p. 418.
- [156] For a review, see Cainelli, G.; Cardillo, G. *Chromium Oxidations in Organic Chemistry*; Springer: NY, **1984**, p. 8.
- [157] De Poorter, B.; Ricci, M.; Meunier, B. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 4459.
- [158] Tenaglia, A.; Terranova, E.; Waegell, B. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 5271; Bakke, J. M.; Braenden, J. E. *Acta Chem. Scand.*, **1991**, *45*, 418.
- [159] Ohtake, H.; Higuchi, T.; Hirobe, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 10660.
- [160] Lee, J. C.; Park, C.; Choi, Y. *Synth. Commun.*, **1997**, *27*, 4079.
- [161] Collman, J. P.; Tanaka, H.; Hembre, R. T.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 3689.
- [162] Schneider, H.; Müller, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, *21*, 146; *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 4609; Takaishi, N.; Fujikura, Y.; Inamoto, Y. *Synthesis*, **1983**, 293; Tori, M.; Sono, M.; Asakawa, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1985**, *58*, 2669. See also Querci, C.; Ricci, M. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 1779.
- [163] Deno, N. C.; Jedziniak, E. J.; Messer, L. A.; Meyer, M. D.; Stroud, S. G.; Tomesko, E. S. *Tetrahedron*, **1977**, *33*, 2503.
- [164] For other procedures, see Sharma, S. N.; Sonawane, H. R.; Dev, S. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 2483; Nam, W.; Valentine, J. S. *New J. Chem.*, **1989**, *13*, 677.
- [165] See Groves, J. T.; Nemo, T. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 6243.
- [166] Groves, J. T.; Viski, P. J. *Org. Chem. Res.*, **1990**, *55*, 3628.
- [167] Wiberg, K. B.; Eisenthal, R. *Tetrahedron*, **1964**, *20*, 1151.
- [168] Wiberg, K. B.; Fox, A. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 3487; Brauman, J. I.; Pandell, A. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 329; Stewart, R.; Spitzer, U. A. *Can. J. Chem.*, **1978**, *56*, 1273.
- [169] For reviews, see Rajohn, N. *Org. React.*, **1976**, *24*, 261; Jerussi, R. A. *Sel. Org. Transform.*, **1970**, *1*, 301; Trachtenberg, E. N. in *Augustine*, Ref. 154, p. 123.
- [170] Singh, J.; Sharma, M.; Kad, G. L.; Chhabra, B. R. *J. Chem. Res. (S)*, **1997**, 264.
- [171] Arigoni, D.; Vassella, A.; Sharpless, K. B.; Jensen, H. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 7917; Woggon, W.; Ruther, F.; Egli, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 706. For other mechanistic proposals, see Schaefer, J. P.; Horvath, B.; Klein, H. P. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 2647; Trachtenberg, E. N.; Nelson, C. H.; Carver, J. R. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 1653; Bhalerao, U. T.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 4835; Stephenson, L. M.; Speth, D. R. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 4683.
- [172] Umbreit, M. A.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 5526. See also Uemura, S.; Fukuzawa, S.; Toshimitsu, A.; Okano, M. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 87; Singh, J.; Sabharwal, A.; Sayal, P. K.; Chhabra, B. R. *Chem. Ind. (London)*, **1989**, 533.
- [173] For the use of the peroxide with O₂ instead of SeO₂, see Sabol, M. R.; Wigglesworth, C.; Watt, D. S. *Synth. Commun.*, **1988**, *18*, 1.
- [174] Warpehoski, M. A.; Chabaud, B.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 2897.
- [175] Chabaud, B.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 4202.
- [176] Vedejs, E.; Telschow, J. E. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 740; Vedejs, E.; Larsen, S. *Org. Synth.* **VI**, 277; Gamboni, R.; Tamm, C. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 3999; *Helv. Chim. Acta*, **1986**, *69*, 615. See also Anderson, J. C.; Smith, S. C. *Synlett*, **1990**, 107.
- [177] Wasserman, H. H.; Lipshutz, B. H. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 1731. For another method, see Pohmakotr, M.; Winotai, C. *Synth. Commun.*, **1988**, *18*, 2141.
- [178] Cuvigny, T.; Valette, G.; Larcheveque, M.; Normant, H. *J. Organomet. Chem.*, **1978**, *155*, 147.
- [179] Rubottom, G. M.; Gruber, J. M. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 1599; Hassner, A.; Reuss, R. H.; Pinnick, H. W. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 3427; Andriamialisoa, R. Z.; Langlois, N.; Langlois, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 3563; Rubottom, G. M.; Gruber, J. M.; Juve Jr., H. D.; Charlesson, D. A. *Org. Synth. Coll. Vol. II*, 282. See also Horiguchi, Y.; Nakamura, E.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 3323.
- [180] McCormick, J. P.; Tomasiak, W.; Johnson, M. W. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 607; Moriarty, R. M.; Prakash, O.; Duncan, M. P. *Synthesis*, **1985**, 943; Iwata, C.; Takemoto, Y.; Nakamura, A.; Imanishi, T. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 3227; Davis, F. A.; Sheppard, A. C. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 954; Takai, T.; Yamada, T.; Rhode, O.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.*, **1991**, 281.
- [181] Moriarty, R. M.; Epa, W. R.; Penmasta, R.; Awasthi, A. K. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 667.
- [182] For a review, see Moriarty, R. M.; Prakash, O. *Acc. Chem. Res.*, **1986**, *19*, 244. Also see Reddy, D. R.; Thornton, E. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 172.
- [183] Moriarty, R. M.; Hou, K. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 691; Moriarty, R. M.; Hou, K.; Prakash, O.; Arora, S. K. *Org. Synth.* **VI**, 263.
- [184] Moriarty, R. M.; Hu, H.; Gupta, S. C. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 1283. See Moriarty, R. M.; Berglund, B. A.; Penmasta, R. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 6065 for reactions with PhI(O₂CCF₃).
- [185] Moriarty, R. M.; Hu, H. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 2747.
- [186] Masui, M.; Ando, A.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 2835.
- [187] Schulz, M.; Kluge, R.; Schübler, M.; Hoffmann, F. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 3175.
- [188] Adam, W.; Müller, M.; Precht, F. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 23 58.

- [189] Adam, W.; Smerz, A. K. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 5799. See Hull, L. A.; Budhai, L. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 5039 for a discussion of the thermal decomposition of dimethyl dioxirane. See Murray, R. W.; Singh, M.; Jeyaraman, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 1346 for the preparation of new dioxiranes.
- [190] Nair, V.; Nair, L. G.; Mathew, J. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2801.
- [191] Chemla, F.; Julia, M.; Uguen, D. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1993**, *130*, 547; **1994**, *131*, 639.
- [192] Davis, F. A.; Vishwakarma, L. C.; Billmers, J. M.; Finn, J. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 3241.
- [193] Davis, F. A.; Vishwakarma, L. C. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 3539.
- [194] Evans, D. A.; Morrissey, M. M.; Dorow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 4346; Enders, D.; Bhushan, V. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 2437; Davis, F. A.; Sheppard, A. C.; Chen, B.; Haque, M. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 6679; Davis, F. A.; Weismiller, M. C. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3715.
- [195] Guertin, K. R.; Chan, T. H. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 715.
- [196] Wermeckes, B.; Beck, F.; Schulz, H. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 577.
- [197] For reviews, see Vysotskaya, N. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1973**, *42*, 851; Sangster, D. F. in Patai *The Chemistry of the Hydroxyl Group*, pt. 1; Wiley: NY, **1971**, p. 133; Metelitsa, D. I. *Russ. Chem. Rev.*, **1971**, *40*, 563; Enisov, E. T.; Metelitsa, D. I. *Russ. Chem. Rev.*, **1968**, *37*, 656; Loudon, J. D. *Prog. Org. Chem.*, **1961**, *5*, 47.
- [198] For a review of reactions of H₂O₂ and metal ions with all kinds of organic compounds, including aromatic rings, see Sosnovsky, G.; Rawlinson, D. J. in *Swern Organic Peroxides*, vol. 2; Wiley: NY, **1970**, p. 269. See also Sheldon, R. A.; Kochi, J. K. *Metal-Catalyzed Oxidations of Organic Compounds*; Academic Press: NY, **1981**.
- [199] For a discussion of Fenton's reagent, see Walling, C. *Acc. Chem. Res.*, **1975**, *8*, 125.
- [200] Yields can be improved with phase-transfer catalysis: Karakhanov, E. A.; Narin, S. Yu.; Filippova, T. Yu.; Dedov, A. G. *Doklad. Chem.*, **1987**, *292*, 81.
- [201] See the discussion of the aromatic free-radical substitution mechanism on pages 897-899.
- [202] See Karlin, K. D.; Hayes, J. C.; Gultneih, Y.; Cruse, R. W.; McKown, J. W.; Hutchinson, J. P.; Zubieta, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 2121; Cruse, R. W.; Kaderli, S.; Meyer, C. J.; Zuberbühler, A. D.; Karlin, K. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 5020; Ito, S.; Kunai, A.; Okada, H.; Sasaki, K. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 296.
- [203] Funabiki, T.; Tsujimoto, M.; Ozawa, S.; Yoshida, S. *Chem. Lett.*, **1989**, 1267.
- [204] Udenfriend, S.; Clark, C. T.; Axelrod, J.; Brodie, B. B. *J. Biol. Chem.*, **1954**, *208*, 731; Brodie, B. B.; Shore, P. A.; Udenfriend, S. *J. Biol. Chem.*, **1954**, *208*, 741. See also Tamagaki, S.; Suzuki, K.; Tagaki, W. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1989**, *62*, 148, 153, 159.
- [205] Malykhin, E. V.; Kolesnichenko, G. A.; Shteingarts, V. D. *J. Org. Chem. USSR*, **1986**, *22*, 720.
- [206] Jefcoate, C. R. E.; Lindsay Smith, J. R.; Norman, R. O. C. *J. Chem. Soc. B*, **1969**, 1013; Brook, M. A.; Castle, L.; Lindsay Smith, J. R.; Higgins, R.; Morris, K. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1982**, 687; Lai, C.; Piette, L. H. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 775; Kunai, A.; Hata, S.; Ito, S.; Sasaki, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 6012.
- [207] For reviews, see Haines, A. H. *Methods for the Oxidation of Organic Compounds*; Academic Press: NY, **1988**, p. 241, 423; Chinn, L. J. *Ref. 154*, p. 63; Lee, D. G. *Ref. 154*, p. 81.
- [208] For lists of some of the oxidizing agents used, with references, see Hudlicky, M. *Oxidations in Organic Chemistry*; American Chemical Society: Washington, **1990**, p. 174; *Ref. 92*, p. 838; Srivastava, R. G.; Venkataramani, P. S. *Synth. Commun.*, **1988**, *18*, 2193. See also Haines, A. H. *Ref. 207*.
- [209] For a review, see Cainelli, G.; Cardillo, G. *Ref. 156*, p. 217.
- [210] Webb, K. S.; Ruzskey, S. J. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 401.
- [211] For a review, see Nigh, W. G. in *Trahanovsky Oxidation in Organic Chemistry*, pt. B; Academic Press: NY, **1973**, p. 31.
- [212] Bal, B. S.; Childers Jr., W. E.; Pinnick, H. W. *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 2091; Dalcanale, E.; Montanari, F. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 567. See also Bayle, J. P.; Perez, F.; Courteiu, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1990**, 565.
- [213] For a review of the preparation of peroxy acids by this and other methods, see Swern, D. in *Swern*, *Ref. 198*, vol. 1, p. 313.
- [214] For reviews of the autoxidation of aldehydes, see Vardanyan, I. A.; Nalbandyan, A. B. *Russ. Chem. Rev.*, **1985**, *54*, 532 (gas phase); Sajus, L.; Séré de Roch, in Bamford; Tipper, *Ref. 45*, vol. 16, 1980, p. 89 (liquid phase); Maslov, S. A.; Blyumberg, E. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1976**, *45*, 155 (liquid phase). For a review of photochemical oxidation of aldehydes by O₂, see Niclaue, M.; Lemaire, J.; Letort, M. *Adv. Photochem.*, **1966**, *4*, 25. For a discussion of the mechanism of catalyzed atmospheric oxidation of aldehydes, see Larkin, D. R. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1563.
- [215] For a review, see Rotek, J., in Patai *The Chemistry of the Carbonyl Group*, vol. 1; Wiley: NY, **1966**, p. 461.
- [216] Wiberg, K. B.; Szeimies, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 1889. See also Rotek, J.; Ng, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 1522, 2840; Sen Gupta, S.; Dey, S.; Sen Gupta, K. K. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 2431.
- [217] See Rotek, J.; Ng, C. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 3348.
- [218] See, for example, Freeman, F.; Lin, D. K.; Moore, G. R. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 56; Jain, A. L.; Banerji, K. K. *J. Chem. Res. (S)*, **1983**, 60.
- [219] Freeman, F.; Brant, J. B.; Hester, N. B.; Kamego, A. A.; Kasner, M. L.; McLaughlin, T. G.; Paull, E. W. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 982.
- [220] For reviews, see Mihailović, M. Lj.; Partch, R. *Sel. Org. Transform.*, **1972**, *2*, 97; Mihailović, M. Lj.; Čeković, Z. *Synthesis*, **1970**, 209. For a review of the chemistry of lead tetraacetate, see Butler, R. N. in Pizey, *Ref. 105*, vol. 3, p. 277.
- [221] Akhtar, M.; Barton, D. H. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 1528; Snee, R. A.; Matheny, N. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 3905, 5503; Roscher, N. M.; Shaffer, D. K. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 2643. For a review, see Kalvoda, J.; Heusler, K. *Synthesis*, **1971**, 501. For a list of references, see *Ref. 92*, p. 445.
- [222] Concepción, J. I.; Francisco, C. G.; Hernández, R.; Salazar, J. A.; Suárez, E. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 1953; Furuta, K.; Nagata, T.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 2215.
- [223] See, for example, Trahanovsky, W. S.; Young, M. G.; Nave, P. M. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 2501; Doyle, M. P.; Zuidema, L. J.; Bade, T. R. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 1454.
- [224] Mihailović, M. Lj.; Čeković, Z.; Maksimović, Z.; Jeremić, D.; Lorenc, Lj.; Mamuzić, R. I. *Tetrahedron*, **1965**, *21*, 2799.
- [225] Mihailović, M. Lj.; Čeković, Z.; Jeremić, D. *Tetrahedron*, **1965**, *21*, 2813.
- [226] Cope, A. C.; Gordon, M.; Moon, S.; Park, C. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 3119; Moriarty, R. M.; Walsh, H. G. *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 465; Mihailović, M. Lj.; Čeković, Z.; Andrejević, V.; Matić, R.; Jeremić, D. *Tetrahedron*, **1968**, *24*, 4947.
- [227] Furuta, K.; Nagata, T.; Yamamoto, H. *Ref. 222*.
- [228] The term autoxidation actually applies to any slow oxidation with atmospheric oxygen. See Goosen, A.; Morgan, D. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1994**, 557. For reviews, see Sheldon, R. A.; Kochi, J. K. *Adv. Catal.*, **1976**, *25*, 272; Howard, W. G. in Kochi, *Ref. 12*, vol. 2, p. 3; Lloyd, W. G. *Methods Free-Radical Chem.*, **1973**, *4*, 1; Betts, J. Q. *Rev. Chem. Soc.*, **1971**, *25*, 265; Huyser, E. S. *Free Radical Chain Reactions*, *Ref. 1*, p. 306; Chinn, L. J. *Ref. 154*, p. 29; Ingold, K. U. *Acc. Chem. Res.*, **1969**, *2*, 1; Mayo, F. R. *Acc. Chem. Res.*, **1968**, *1*, 193. For monographs on these and similar reactions, see Bamford; Tipper, *Ref. 45*, Vol. 16, 1980; Sheldon; Kochi, *Ref. 198*.
- [229] For a review of the synthesis of alkyl peroxides and hydroperoxides, see Sheldon, R. A. in Patai *The Chemistry of Peroxides*; Wiley: NY, **1983**, p. 161.
- [230] For a discussion, see Korcek, S.; Chenier, J. H. B.; Howard, J. A.; Ingold, K. U. *Can. J. Chem.*, **1972**, *50*, 2285, and other papers in this series.
- [231] For a method that gives good yields at benzylic positions, see Santamaria, J.; Roundi, R.; Rigaudy, J. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 4677.
- [232] For a review of autoxidation at allylic and benzylic positions, see Voronenkov, V. V.; Vinogradov, A. N.; Belyaev, V. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1970**, *39*, 944.
- [233] For methods of detection and removal of peroxides from ether solvents, see Gordon, A. J.; Ford, R. A. *The Chemist's Companion*; Wiley: NY, **1972**, p. 437; Burfield, D. R. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 3821.
- [234] See, for example Schwetlick, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1988**, 2007.

- [235] For a review of base-catalyzed autoxidations in general, see Sosnovsky, G.; Zaret, E. H. in Swern, Ref. 198, vol. 1, p. 517.
- [236] Barton, D. H. R.; Jones, D. W. *J. Chem. Soc.*, **1965**, 3563; Russell, G. A.; Bemis, A. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 5491.
- [237] Gersmann, H. R.; Bickel, A. F. *J. Chem. Soc. B*, **1971**, 2230.
- [238] For reviews, see Frimer, A. A.; Stephenson, L. M. in Frimer, Ref. 239, vol. 2, p. 67; Wasserman, H. H.; Ives, J. L. *Tetrahedron*, **1981**, 37, 1825; Gollnick, K.; Kuhn, H. J. in Wasserman, H. H.; Murray, R. W. Ref. 239, p. 287; Denny, R. W.; Nickon, A. *Org. React.*, **1973**, 20, 133; Adams, W. R. in Augustine, Ref. 154, vol. 2, p. 65.
- [239] For books on singlet oxygen, see Frimer, A. A. *Singlet O₂*, 4 vols.; CRC Press: Boca Raton, FL, **1985**; Wasserman, H. H.; Murray, R. W. *Singlet Oxygen*; Academic Press: NY, **1979**. For reviews, see Frimer, A. A. in Patai, Ref. 229, p. 201; Gorman, A. A.; Rodgers, M. A. *J. Chem. Soc. Rev.*, **1981**, 10, 205; Shinkarenko, N. V.; Aleskovskii, V. B. *Russ. Chem. Rev.*, **1981**, 50, 220; Shlyapintokh, V. Ya.; Ivanov, V. B. *Russ. Chem. Rev.*, **1976**, 45, 99; Ohloff, G. *Pure Appl. Chem.*, **1975**, 47, 481; Kearns, D. R. *Chem. Rev.*, **1971**, 71, 395; Wayne, R. P. *Adv. Photochem.*, **1969**, 7, 311.
- [240] For reviews, see Turro, N. J.; Ramamurthy, V. in *de Mayo Rearrangements in Ground and Excited States*, vol. 3; Academic Press: NY, **1980**, p. 1; Murray, R. W. in Wasserman; Murray, Ref. 239, p. 59. For a general monograph, see Adam, W.; Cilento, G. *Chemical and Biological Generation of Excited States*; Academic Press: NY, **1982**.
- [241] Foote, C. S.; Wexler, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 3879.
- [242] Aubry, J. M.; Cazin, B.; Duprat, F. *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 726.
- [243] Murray, R. W.; Kaplan, M. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 5358; Bartlett, P. D.; Mendenhall, G. D.; Durham, D. L. *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 4269.
- [244] Foote, C. S.; Wexler, S.; Ando, W.; Higgins, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 975. See also McKeown, E.; Waters, W. A. *J. Chem. Soc. B*, **1966**, 1040.
- [245] Schenck, G. O.; Gollnick, K.; Buchwald, G.; Schroeter, S.; Ohloff, G. *Liebigs Ann. Chem.*, **1964**, 674, 93; Schenck, G. O.; Neumüller, O.; Ohloff, G.; Schroeter, S. *Liebigs Ann. Chem.*, **1965**, 687, 26.
- [246] For example, see Foote, C. S.; Denny, R. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 5162.
- [247] Orfanopoulos, M.; Grdina, M. J.; Stephenson, L. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 275; Rautenstrauch, V.; Thommen, W.; Schulte-Elte, K. H. *Helv. Chim. Acta*, **1986**, 69, 1638 and cited references.
- [248] Orfanopoulos, M.; Stratakis, M.; Elemes, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 4875.
- [249] Clennan, E. L.; Chen, X.; Koola, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 5193, and references cited therein.
- [250] Orfanopoulos, M.; Stratakis, M.; Elemes, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 6417.
- [251] For reviews of the mechanism, see Frimer, A. A.; Stephenson, L. M. Ref. 238, p. 80; Stephenson, L. M.; Grdina, M. J.; Orfanopoulos, M. *Acc. Chem. Res.*, **1980**, 13, 419; Gollnick, K.; Kuhn, H. J. Ref. 238, p. 288; Frimer, A. A. *Chem. Rev.*, **1979**, 79, 359; Foote, C. S. *Acc. Chem. Res.*, **1968**, 1, 104; *Pure Appl. Chem.*, **1971**, 27, 635; Gollnick, K. *Adv. Photochem.*, **1968**, 6, 1; Kearns, D. R. Ref. 239.
- [252] Asveld, E. W. H.; Kellogg, R. M. *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 1250.
- [253] For a review of peroxides as intermediates in organic reactions, see Mitchell, J. C. *Chem. Soc. Rev.*, **1985**, 14, 399. See pp. 401-406.
- [254] For evidence in favor of this mechanism, at least with some kinds of substrates, see Jefford, C. W.; Rimbault, C. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 6437; Okada, K.; Mukai, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 100, 6509; Paquette, L. A.; Hertel, L. W.; Gleiter, R.; Bohm, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 6510; Wilson, S. L.; Schuster, G. B. *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 2056; Davies, A. G.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 7099; Orfanopoulos, M.; Smonou, I.; Foote, C. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 3607.
- [255] See, for example, Jefford, C. W. *Helv. Chim. Acta*, **1981**, 64, 2534.
- [256] For a review, see Sosnovsky, G.; Rawlinson, D. J. Ref. 198, p. 153. See also Murahashi, S.; Naota, T.; Kuwabara, T.; Saito, T.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 7820; Ref. 229.
- [257] See Murahashi, S.; Naota, T.; Yonemura, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 8256.
- [258] For a list of reagents, with references, see Ref. 92, p. 823ff, 841.
- [259] For reviews, see Rawlinson, D. J.; Sosnovsky, G. *Synthesis*, **1972**, 1; Sosnovsky, G.; Rawlinson, D. J. in Swern, Ref. 198, vol. 1, p. 585; Doumaux Jr., A. R. in Augustine, Ref. 154, vol. 2, p. 141.
- [260] For a review of lead tetraacetate, see Butler, R. N. Ref. 220.
- [261] For reviews, see Larock, R. C. *Organomercury Compounds in Organic Synthesis*; Springer: NY, **1985**, p. 190; Rawlinson, D. J.; Sosnovsky, G. *Synthesis*, **1973**, 567.
- [262] Hansson, S.; Heumann, A.; Rein, T.; Åkermark, B. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 975; Byström, S. E.; Larsson, E. M.; Åkermark, B. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 5674.
- [263] Rubottom, G. M.; Mott, R. C.; Juve Jr., H. D. *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 2717.
- [264] Trost, B. M.; Tanigawa, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 4413.
- [265] For a review, see Cook, A. G. in *Cook Enamines*, 2nd ed.; Marcel Dekker: NY, **1988**, p. 251.
- [266] See Butler, R. N. *Chem. Ind. (London)*, **1976**, 499.
- [267] Kuehne, M. E.; Giacobbe, T. J. *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 3359.
- [268] Demir, A. S.; Sayrac, T.; Watt, D. S. *Synthesis*, **1990**, 1119.
- [269] For reviews, see Rylander, P. N. *Organic Synthesis with Noble Metal Catalysts*; Academic Press: NY, **1973**, p. 80-87; Jira, R.; Freisleben, W. *Organomet. React.*, **1972**, 3, 1, p. 44; Heck, R. F. *Portsch. Chem. Forsch.*, **1971**, 16, 221; See p. 231-237; Tsuji, J. *Adv. Org. Chem.*, **1969**, 6, 109-255. See p. 132-143.
- [270] Bestre, R. D.; Cole, E. OR.; Crank, G. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 3891; Mosher, M. W.; Cox, J. L. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 3753.
- [271] This was done in trifluoroacetic acid, and the products were trifluoroacetates: Sen, A.; Gretz, E.; Oliver, T. F.; Jiang, Z. *New J. Chem.*, **1989**, 13, 755.
- [272] Kharasch, M. S.; Sosnovsky, G.; Yang, N. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 5819; Kochi, J. K.; Mains, H. E. *J. Org. Chem.*, **1965**, 30, 1862. See also Beckwith, A. L. J.; Zavitsas, A. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 8230.
- [273] Goering, H. L.; Mayer, U. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 3753; Denney, D. B.; Appelbaum, A.; Denney, D. Z. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 4969.
- [274] Denney, D. B.; Denney, D. Z.; Feig, G. *Tetrahedron Lett.*, **1959**, no. 15, p. 19.
- [275] Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 2785, 3271; Story, P. R. *Tetrahedron Lett.*, **1962**, 401.
- [276] See, for example, Jones, S. R.; Mellor, J. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1977**, 511.
- [277] For a review, see Haines, A. H. *Methods for the Oxidation of Organic Compounds*; Academic Press: NY, **1984**, pp. 177, 351.
- [278] Takizawa, Y.; Tateishi, A.; Sugiyama, J.; Yoshida, H.; Yoshihara, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 105. See also Kaeding, W. W.; Kerlinger, H. O.; Collins, G. R. *J. Org. Chem.*, **1965**, 30, 3754.
- [279] For example, see Kovacic, P.; Reid, C. G.; Brittain, T. J. *J. Org. Chem.*, **1970**, 35, 2152.
- [280] Nyberg, K.; Wistrand, L. G. *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 2613.
- [281] Kochi, J. K.; Tank, R. T.; Bernath, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 7114; DiCosimo, R.; Szabo, H. *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 1365.
- [282] For a review, see Gilbert, E. E. *Sulfonation and Related Reactions*; Wiley: NY, **1965**, p. 126.
- [283] Müller, E.; Schmidt, E. W. *Chem. Ber.*, **1963**, 96, 3050; **1964**, 97, 2614. For a review of the formation and reactions of sulfonyl halides, see Kühle, E. *Synthesis*, **1970**, 561; **1971**, 563, 617.
- [284] For reviews, see Olah, G. A.; Malhotra, R.; Narang, S. C. *Nitration*; VCH: NY, **1989**, p. 219; Ogata, Y. in Trahanovsky, Ref. 234, part C, p. 295; Ballod, A. P.; Shtern, V. Ya. *Russ. Chem. Rev.*, **1976**, 45, 721.
- [285] For a discussion of the mechanism of this cleavage, see Matsuda, C.; Hass, H. B. *Can. J. Chem.*, **1971**, 49, 1284.
- [286] Titov, A. I. *Tetrahedron*, **1963**, 19, 557.
- [287] Sifniades, S. *J. Org. Chem.*, **1975**, 40, 3562.
- [288] For a review, see Larson, H. O. in Feuer *The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups*, vol. 1; Wiley: NY, **1969**, p. 310.

- [289] For examples, see Truce, W. E.; Christensen, L. W. *Tetrahedron*, **1969**, *25*, 181; Pfeffer, P. E.; Silbert, L. S. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 699; Feuer, H.; Spinicelli, L. F. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 2981; Feuer, H.; Van Buren II, W. D.; Grutzner, J. B. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 4676.
- [290] Olah, G. A.; Lin, H. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *93*, 1259. See also Bach, R. D.; Holubka, J. W.; Badger, R. C.; Rajan, S. J. *Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 4416.
- [291] Matacz, Z.; Piotrowska, H.; Urbanski, T. *Pol. J. Chem.*, **1979**, *53*, 187; Kornblum, N.; Singh, H. K.; Kelly, W. J. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 332; Garver, L. C.; Grakauskas, V.; Baum, K. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 1699.
- [292] Markó, I. E.; Mekhalifa, A. Ref. 153.
- [293] Nakagawa, K.; Onoue, H.; Minami, K. *Chem. Commun.*, **1966**, 17.
- [294] Gilman, N. W. *Chem. Commun.*, **1971**, 733.
- [295] Tamaru, Y.; Yamada, Y.; Yoshida, Z. *Synthesis*, **1983**, 474.
- [296] Okuma, K.; Komiya, Y.; Ohta, H. *Chem. Lett.*, **1988**, 1145.
- [297] Renneke, R. F.; Hill, C. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 3528.
- [298] Shono, T.; Matsumura, Y.; Katoh, S.; Ohshita, J. *Chem. Lett.*, **1988**, 1065.
- [299] For a monograph on the formation of C-C bonds by radical reactions, see Giese, B. Ref. 1. For a review of arylation at carbon, see Abramovitch, R. A.; Barton, D. H. R.; Finet, J. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 3039. For a review of aryl-aryl coupling, see Sainsbury, M. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 3327.
- [300] Brown, S. H.; Crabtree, R. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 2935, 2946; *J. Chem. Educ.*, **1988**, *65*, 290.
- [301] Boojamra, C. G.; Crabtree, R. H.; Ferguson, R. R.; Muedas, C. A. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 5583.
- [302] Rawal, V. H.; Krishnamurthy, V.; Fabre, A. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 2899.
- [303] Meshcheryakov, A. A.; P.; Erzyutova, E. I. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1966**, 94.
- [304] McBay, H. C.; Tucker, O.; Groves, P. T. *J. Org. Chem.*, **1959**, *24*, 536; Johnston, K. M.; Williams, G. H. *J. Chem. Soc.*, **1960**, 1168.
- [305] Pfordte, K.; Leuschner, G. *Liebigs Ann. Chem.*, **1961**, 643, 1.
- [306] Kharasch, M. S.; McBay, H. C.; Urry, W. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, *70*, 1269; Leffingwell, J. C. *Chem. Commun.*, **1970**, 357; Hawkins, E. G. E.; Large, R. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1974**, 280.
- [307] Kharasch, M. S.; Sosnovsky, G. *Tetrahedron*, **1958**, *3*, 97.
- [308] Schwetlick, K.; Jentsch, J.; Karl, R.; Wolter, D. *J. Prakt. Chem.*, **1964**, [4] 25, 95.
- [309] Boguslavskaya, L. S.; Razuvayev, G. A. *J. Gen. Chem. USSR*, **1963**, *33*, 1967.
- [310] For reviews, see Simándi, L. I. in Patai; Rappoport *The Chemistry of Functional Groups, Supplement C*, pt. 1; Wiley: NY, **1983**, p. 529; Cadiot, P.; Chodkiewicz, W. in *Viehe Acetylenes*; Marcel Dekker: NY, **1969**, p. 597.
- [311] For a review of cyclic alkynes, see Nakagawa, M. in Patai *The Chemistry of the Carbon-Carbon Triple Bond*, pt. 2; Wiley: NY, **1978**, p. 635.
- [312] Sondheimer, F.; Wolovsky, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 260; Sondheimer, F.; Wolovsky, R.; Amiel, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 274.
- [313] Chodkiewicz, W. *Ann. Chim. (Paris)*, **1957**, [13] 2, 819.
- [314] Montierth, J. M.; DeMario, D. R.; Kurth, M. J.; Schore, N. E. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 11741.
- [315] Liu, Q.; Burton, D. J. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 4371.
- [316] Sevin, A.; Chodkiewicz, W.; Cadiot, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1974**, 913.
- [317] Curtis, R. F.; Taylor, J. A. *J. Chem. Soc. C*, **1971**, 186.
- [318] Eastmond, R.; Walton, D. R. M. *Tetrahedron*, **1972**, *28*, 4591; Ghose, B. N.; Walton, D. R. M. *Synthesis*, **1974**, 890.
- [319] Johnson, TR.; Walton, D. R. M. *Tetrahedron*, **1972**, *28*, 5221.
- [320] See; Fedenok, L. G.; Berdnikov, V. M.; Shvartsberg, M. S. *J. Org. Chem. USSR*, **1973**, *9*, 1806; Clifford, A. A.; Waters, W. A. *J. Chem. Soc.*, **1963**, 3056.
- [321] For reviews, see Bolton, R.; Williams, G. H. *Chem. Soc. Rev.*, **1986**, *15*, 261; Hey, D. H. *Adv. Free-Radical Chem.*, **1966**, *2*, 47. For a review applied to heterocyclic substrates, see Vernin, G.; Dou, H. J.; Metzger, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1972**, 1173.
- [322] Beadle, J. R.; Korzeniowski, S. H.; Rosenberg, D. E.; Garcia-Slanga, B. J.; Gokel, G. W. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 1594.
- [323] Kamigata, N.; Kurihara, T.; Minato, H.; Kobayashi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, *44*, 3152.
- [324] For a review, see Abramovitch, R. A. *Adv. Free-Radical Chem.*, **1966**, *2*, 87.
- [325] Elofson, R. M.; Gadallah, F. F. *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 1769.
- [326] Chaunby, B.; Gellert, E. *Aust. J. Chem.*, **1969**, *22*, 993. See also Duclos Jr., R. I.; Tung, J. S.; Rappoport, H. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 5243.
- [327] See, for example, Patrick, T. B.; Willaredt, R. P.; DeGonia, D. J. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2232; Butler, R. N.; O'Shea, P. D.; Shelly, D. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1987**, 1039.
- [328] Cadogan, J. I. G. *J. Chem. Soc.*, **1962**, 4257; Fillipi, G.; Vernin, G.; Dou, H. J.; Metzger, J.; Perkins, M. J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1974**, 1075.
- [329] Ruchardt, C.; Merz, E. *Tetrahedron Lett.*, **1964**, 2431; Eliel, E. L.; Saha, J. G.; Meyerson, S. J. *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 2451.
- [330] Cadogan, J. I. G.; Murray, C. D.; Sharp, J. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1976**, 583, and references cited therein.
- [331] Gragerov, I. P.; Levit, A. F. *J. Org. Chem. USSR*, **1968**, *4*, 7.
- [332] For an alternative to the second mechanism, see Gadallah, F. F.; Cantu, A. A.; Elofson, R. M. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 2386.
- [333] For examples; see Kobori, N.; Kobayashi, M.; Minato, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1970**, *43*, 223; Cooper, R. M.; Perkins, M. J. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 2477; Burri, P.; Zollinger, H. *Helv. Chim. Acta*, **1973**, *56*, 2204; Eustathopoulos, H.; Rinaudo, J.; Bonnier, J. M. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1974**, 2911. For a discussion, see Zollinger, H. *Acc. Chem. Res.*, **1973**, *6*, 335-341, see pp. 338-339.
- [334] FeCl₂ is also effective; Ganushchak, N. I.; Obushak, N. D.; Luka, G. Ya. *J. Org. Chem. USSR*, **1981**, *17*, 765.
- [335] For reviews, see Dombrovskii, A. V. *Russ. Chem. Rev.*, **1984**, *53*, 943; Rondstedt Jr., C. S. *Org. React.*, **1976**, *24*, 225.
- [336] Doyle, M. P.; Siegfried, B.; Elliott, R. C.; Dellaria Jr., J. F. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 2431.
- [337] Dickerman, S. C.; Vermont, G. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 4150; Morrison, R. T.; Cazes, J.; Samkoff, N.; Howe, C. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 4152.
- [338] For reviews of this and related reactions, see Heck, R. F. *Palladium Reagents in Organic Syntheses*; Academic Press: NY, **1985**, p. 179; Ryabov, A. D. *Synthesis*, **1985**, 233; Heck, R. F. *Org. React.*, **1982**, *27*, 345; Moritani, I.; Fujiwara, Y. *Synthesis*, **1973**, 524. See Cabri, W.; Candiani, I. *Acc. Chem. Res.*, **1995**, *28*, 2 for recent developments and new perspectives.
- [339] For other methods, see Tsuji, J.; Nagashima, H. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 2699; Kikukawa, K.; Naritomi, M.; He, G.; Wada, F.; Matsuda, T. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 299; Chen, Q.; Yang, Z. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 1171; Kasahara, A.; Izumi, T.; Miyamoto, K.; Sakai, T. *Chem. Ind. (London)*, **1989**, 192; Miura, M.; Hashimoto, H.; Itoh, K.; Nomura, M. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 975.
- [340] For reviews, see Heck, R. F. *Acc. Chem. Res.*, **1979**, *12*, 146; *Pure Appl. Chem.*, **1978**, *50*, 691. See also Bender, D. D.; Stakem, F. G.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 1278; Spencer, A. J. *Organomet. Chem.*, **1983**, *258*, 101.
- [341] For a method that uses an aryl chloride, but converts it to an aryl iodide *in situ*, see Bozell, J. J.; Vogt, C. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 2655.
- [342] For a more efficient palladium reagent, see Andersson, C.; Karabelas, K.; Hallberg, A.; Andersson, C. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 3891. See also MERIC, C. A.; Semmelhack, M. F. *J. Organomet. Chem.*, **1990**, *391*, C23.
- [343] Mori, K.; Mizoroki, T.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1973**, *46*, 1505; Ziegler Jr., C. B.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2941; Hiraio, T.; Enda, J.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *Chem. Lett.*, **1981**, 403; Jeffery, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 1287; Bumagin, N. A.; More, P. G.; Beletskaya, I. P. *J. Organomet. Chem.*, **1989**, *371*, 397; Larock, R. C.; Johnson, P. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 1368.
- [344] Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5518, 5526, 5535. For a review, see Larock, R. C. Ref. 261, p. 273.
- [345] See, for example, Fujiwara, Y.; Moritani, I.; Matsuda, M. *Tetrahedron*, **1968**, *24*, 4819; Fujiwara, Y.; Maruyama, O.; Yoshidomi, M.; Taniguchi, H. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 851. For a review, see Kozhevnikov, I. V. *Russ. Chem. Rev.*, **1983**, *52*, 138.
- [346] Draper, T. L.; Bailey, T. R. *Synlett*, **1995**, 157.
- [347] Voigt, K.; Schick, U.; Meyer, F. E.; de Meijere, A. *Synlett*, **1994**, 189.
- [348] For a review pertaining to enol ethers, see Daves Jr., G. D. *Adv. Met.-Org. Chem.*, **1991**, *2*, 59.
- [349] Larhead, M.; Hallberg, A. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 9582.

- [350] For a review of cases where the alkene contains an heteroatom, see Daves Jr., G. D.; Hallberg, A. *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1433.
- [351] Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 1989.
- [352] Larock, R. C.; Leung, W.; Stolz-Dunn, S. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 6629.
- [353] See, for example, Melpolder, J. P.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 265; Chalk, A. J. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 273, 1206.
- [354] Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 6707; **1971**, *93*, 6896.
- [355] Heck, R. F. *J. Organomet. Chem.*, **1972**, *37*, 389; Heck, R. F.; Nolley Jr., J. P. Ref. 343.
- [356] Kim, J. I.; Patel, B. A.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 1067; Heck, R. F. *Pure Appl. Chem.*, **1981**, *53*, 2323. See also Luong-Thi, N.; Riviere, H. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4657; Jeffery, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 324; Scott, W. J.; Peña, M. R.; Sward, K.; Stoessel, S. J.; Stille, J. K. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2302; Larock, R. C.; Gong, W. H. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 2047.
- [357] Reetz, M. T.; Westermann, E.; Lohmer, R.; Lohmer, G. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 8449.
- [358] Hirabayashi, K.; Nishihara, Y.; Mori, A.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 7893.
- [359] Jeffery, T. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 3051.
- [360] Ramchandani, R. K.; Uphade, B. S.; Vinod, M. P.; Wakharkar, R. D.; Choudhary, V. R.; Sudalai, A. *Chem. Commun.*, **1997**, 2071.
- [361] Tonks, L.; Anson, M. S.; Helgardt, K.; Mirza, A. R.; Thompson, D. F.; Williams, J. M. J. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 4319.
- [362] Li, J.; Mau, A. W.-H.; Struass, C. R. *Chem. Commun.*, **1997**, 1275; Diaz-Ortiz, A.; Prieto, P.; Vázquez, E. *Synlett*, **1997**, 269.
- [363] Cassar, L. J. *J. Organomet. Chem.*, **1975**, *93*, 253; Dieck, H. A.; Heck, R. F. *J. Organomet. Chem.*, **1975**, *93*, 259; Kundu, N. G.; Pal, M.; Mahanty, J. S.; Dasgupta, S. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 41. See also Heck, R. F. *Palladium Reagents in Organic Syntheses*, Ref. 338, p. 299.
- [364] Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 6707; Shue, R. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 7116; Heck, R. F.; Nolley Jr., J. P. Ref. 344.
- [365] Heck, R. F. Ref. 364; Moritani, I.; Danno, S.; Fujiwara, Y.; Teranishi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, *44*, 578.
- [366] Larock, R. C.; Baker, B. E. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 905. Also see Larock, R. C.; Gong, W. H.; Baker, B. E. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 2603.
- [367] See, for example, Abelman, M. M.; Oh, T.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4130; Negishi, E.; Zhang, Y.; O'Connor, B. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 2915; Larock, R. C.; Song, H.; Baker, B. E.; Gong, W. H. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 2919. Also see Jin, Z.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 5205; Lee, S. W.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 5209.
- [368] Lemaire-Audoire, S.; Savignac, M.; Dupuis, C.; Genêt, J.-P. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 2003.
- [369] Shibasaki, M.; Boden, D. J.; Kojima, A. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 7371; Kondo, K.; Sodeoka, M.; Mori, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 4219.
- [370] Sugihara, T.; Yakebayashi, M.; Kaneko, C. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 5547.
- [371] Shirakawa, E.; Yamasaki, K.; Hiyama, T. *Synthesis*, **1998**, 1544; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 2449.
- [372] Scott, W. J.; Crisp, G. T.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 4630. See Roth, G. P.; Farina, V.; Liebeskind, L. S.; Peña-Cabrera, E. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 2191 for an optimized version of this reaction.
- [373] McMurry, J. E.; Scott, W. J. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 979.
- [374] Farina, V.; Hossain, M. A. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 6997.
- [375] Bernabé, P.; Rutjes, P. J. T.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 3561.
- [376] Rai, R.; Aubrecht, K. B.; Collum, D. B. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 3111.
- [377] Moriarty, R. M.; Epa, W. R. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 4095.
- [378] Corriu, R. J. P.; Geng, B.; Moreau, J. J. E. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 1443; Levin, J. I. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 6211.
- [379] Johnson, C. R.; Adams, J. P.; Braun, M. P.; Senanayake, C. B. W. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 919.
- [380] Badone, D.; Cardamone, R.; Guzzi, U. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 5477.
- [381] For reviews, see Ref. 321.
- [382] For reviews of the free-radical alkylation of aromatic compounds, see Tiecco, M.; Testaferri, L. *React. Intermed. (Plenum)*, **1983**, *3*, 61; Dou, H. J.; Vernin, G.; Metzger, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1971**, 4593.
- [383] Kaptein, R.; Freeman, R.; Hill, H. D. W.; Bargon, J. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 953.
- [384] We have given the main steps that lead to biphenyls. The mechanism is actually more complicated than this and includes more than 100 elementary steps resulting in many side products, including those mentioned on page 898: DeTar, D. F.; Long, R. A. J.; Rendleman, J.; Bradley, J.; Duncan, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 4051; DeTar, D. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 4058. See also Jandu, K. S.; Nicolopoulou, M.; Perkins, M. J. *J. Chem. Res. (S)*, **1985**, 88.
- [385] Chalfont, G. R.; Hey, D. H.; Liang, K. S. Y. *Perkins, M. J. J. Chem. Soc. B*, **1971**, 233.
- [386] Bell, H. C.; Kalman, J. R.; May, G. L.; Finhey, J. T.; Sternhell, S. *Aust. J. Chem.*, **1979**, *32*, 1531.
- [387] For a review, see Abramovitch, R. A.; Barton, D. H. R.; Finet, J. Ref. 299, p. 3040.
- [388] Barton, D. H. R.; Finet, J.; Giannotti, C.; Halley, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1987**, 241.
- [389] Wolf, W.; Kharasch, N. *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 2493. For a review, see Sharma, R. K.; Kharasch, N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1968**, *7*, 36.
- [390] See, for example, Kupchan, S. M.; Wormser, H. C. *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 3792; Jeffs, P. W.; Hansen, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 2798; Thyagarajan, B. S.; Kharasch, N.; Lewis, H. B.; Wolf, W. *Chem. Commun.*, **1967**, 614.
- [391] Taylor, E. C.; Kienzle, F.; McKillop, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 6088.
- [392] For reviews, see Heinisch, G. *Heterocycles*, **1987**, *26*, 481; Minisci, F.; Vismara, E.; Fontana, F. *Heterocycles*, **1989**, *28*, 489; Minisci, F. *Top. Curr. Chem.*, **1976**, *62*, 1-48, see pp. 17-46; *Synthesis*, **1973**, *1-24*, see pp. 12-19. For a review of substitution of carbon groups on nitrogen heterocycles, see Vorbrüggen, H.; Maas, M. *Heterocycles*, **1988**, *27*, 2659.
- [393] Fontana, F.; Minisci, F.; Barbosa, M. C. N.; Vismara, E. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 2525.
- [394] Anderson, J. M.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 1651.
- [395] See Citterio, A.; Gentile, A.; Minisci, F.; Serravalle, M.; Ventura, S. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 617; Katz, R. B.; Mistry, J.; Mitchell, M. B. *Synth. Commun.*, **1989**, *19*, 317.
- [396] Minisci, F.; Selva, A.; Porta, O.; Barilli, P.; Gardini, G. P. *Tetrahedron*, **1972**, *28*, 2415.
- [397] Fontana, F.; Minisci, F.; Barbosa, M. C. N.; Vismara, E. *Acta Chem. Scand.*, **1989**, *43*, 995.
- [398] Minisci, F.; Vismara, E.; Fontana, F.; Barbosa, M. C. N. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 4569.
- [399] Caronna, T.; Gardini, G. P.; Minisci, F. *Chem. Commun.*, **1969**, 201; Arnoldi, A.; Bellati, M.; Caronna, T.; Citterio, A.; Minisci, F.; Porta, O.; Sesana, G. *Gazz. Chim. Ital.*, **1977**, *107*, 491.
- [400] Togo, H.; Miyagawa, N.; Yokoyama, M. *Chem. Lett.*, **1992**, 1677.
- [401] Kiselyov, A. S.; Strelkowski, L. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 4476.
- [402] Bernardi, R.; Caronna, T.; Galli, R.; Minisci, F.; Perchinunno, M. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, *645*; Heinisch, G.; Lötsch, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1985**, *24*, 692.
- [403] Minisci, F.; Citterio, A.; Vismara, E.; Giordano, C. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 4157.
- [404] For a review, see Wulfsberg, D. S. in Patai, *The Chemistry of Diazonium and Diazo Groups*, pt. 1; Wiley: NY, **1978**, p. 286.
- [405] For reviews, see Galli, C. *Chem. Rev.*, **1988**, *88*, 765; Zollinger, H. *Acc. Chem. Res.*, **1973**, *6*, 355, p. 339.
- [406] For a review, see Zollinger, H. in Patai; Rappoport, Ref. 310, p. 603.
- [407] For lists of some of these, with references, see Ref. 92, p. 25; Tröndlin, F.; Ruchardt, C. *Chem. Ber.*, **1977**, *110*, 2494.
- [408] Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K. *Chem. Lett.*, **1979**, 1051.
- [409] For a list of some of these, with references, see Korzeniowski, S. H.; Blum, L.; Gokel, G. W. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 1469.
- [410] Nakayama, J.; Yoshida, M.; Simamura, O. *Tetrahedron*, **1970**, *26*, 4609.
- [411] Hendrickson, J. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 1251. See also Threadgill, M. D.; Gledhill, A. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 873.
- [412] Doyle, M. P.; Dellaria, Jr., J. F.; Siegfried, B.; Bishop, S. W. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 3494.
- [413] Cadogan, J. I. G.; Molina, G. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 541.

- [414] For examples, see DeTar, D. F.; Kosuge, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 6072; Lewis, E. S.; Chambers, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 3267; Broxton, T. J.; Bunnnett, J. F.; Paik, C. H. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 643.
- [415] See, for example, Kornblum, N.; Cooper, G. D.; Taylor, J. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, *72*, 3013; Beckwith, A. L. *J. Aust. J. Chem.*, **1972**, *25*, 1887; Levit, A. F.; Kiprianova, L. A.; Gragerov, I. P. *J. Org. Chem. USSR*, **1975**, *11*, 2395.
- [416] König, E.; Musso, H.; Záhorsky, U. *I. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1972**, *11*, 45; McKenna, C. E.; Traylor, T. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 2313.
- [417] Huang, P. C.; Kosower, E. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 2354, 2362, 2367; Smith III, M. R.; Hillhouse, G. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 4066.
- [418] Rieker, A.; Niederer, P.; Leibfritz, D. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 4287; Kosower, E. M.; Huang, P. C.; Tsuji, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 2325; König, E.; Musso, H.; Záhorsky, U. I. Ref. 416; Broxton, T. J.; McLeish, M. *J. Aust. J. Chem.*, **1983**, *36*, 1031.
- [419] Shinkai, S.; Mori, S.; Araki, K.; Manabe, O. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, *60*, 3679.
- [420] Rate constants for this reaction have been determined. See Hanson, P.; Hammond, R. C.; Goodacre, P. R.; Purcell, J.; Timms, A. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1994**, 691.
- [421] Dickerman, S. C.; Weiss, K.; Ingberman, A. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 1904; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 2942; Dickerman, S. C.; DeSouza, D. J.; Jacobson, N. J. *Org. Chem.*, **1969**, *34*, 710; Galli, C. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1981**, 1459; **1982**, 1139; **1984**, 897. See also Hanson, P.; Jones, J. R.; Gilbert; Timms, A. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1991**, 1009.
- [422] For other procedures, see Brackman, W.; Smit, P. *J. Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1966**, *85*, 857; Cadogan, J. I. G.; Roy, D. A.; Smith, D. M. *J. Chem. Soc. C*, **1966**, 1249.
- [423] Doyle, M. P.; Siegfried, B.; Dellaria Jr., J. F. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 2426.
- [424] Oae, S.; Shinjima, K.; Kim, Y. H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1980**, *53*, 1065.
- [425] Lee, J. G.; Cha, H. T. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 3167.
- [426] For discussions, see Oppenorth, H.; Richardt, C. *Liebigs Ann. Chem.*, **1974**, 1333; Singh, P. R.; Kumar, R.; Khanna, R. K. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 5191.
- [427] Bagal, L. I.; Pevzner, M. S.; Frolov, A. N. *J. Org. Chem. USSR*, **1969**, *5*, 1767.
- [428] Torii, S.; Okumoto, H.; Satoh, H.; Minoshima, T.; Kurozumi, S. *Synlett*, **1995**, 439.
- [429] Gilbert, E. E. *Synthesis*, **1969**, *1*, p. 6.
- [430] Wittig, G.; Hoffmann, R. W. *Org. Synth.* **V**, 60.
- [431] See Cohen, T.; Lewarchik, R. J.; Tarino, J. Z. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 7753.
- [432] Kikukawa, K.; Kono, K.; Wada, F.; Matsuda, T. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 1333.
- [433] Sengupta, S.; Bhattacharya, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 1943.
- [434] Darses, S.; Genêt, J.-P.; Brayer, J.-L.; Demoute, J.-P. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 4393.
- [435] Darses, S.; Jeffery, T.; Genêt, J.-P.; Brayer, J.-L.; Demoute, J.-P. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 3857.
- [436] Beech, W. F. *J. Chem. Soc.*, **1954**, 1297.
- [437] For still another method, see Citterio, A.; Serravalle, M.; Vimara, E. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 1831.
- [438] Kikukawa, K.; Idemoto, T.; Katsuyama, A.; Kono, K.; Wada, F.; Matsuda, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1987**, 1511.
- [439] Sakakura, T.; Hara, M.; Tanaka, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 1545.
- [440] Nagira, K.; Kikukawa, K.; Wada, F.; Matsuda, T. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 2365.
- [441] Olah, G. A.; Wu, A.; Bagno, A.; Prakash, G. K. S. *Synlett*, **1990**, 596.
- [442] Kikukawa, K.; Kono, K.; Nagira, K.; Wada, F.; Matsuda, T. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 4413.
- [443] For a list of reagents, with references, see Ref. 92, p. 48.
- [444] McKillop, A.; Elsom, L. F.; Taylor, E. C. *Tetrahedron*, **1970**, *26*, 4041.
- [445] For reviews, see Kauffmann, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1974**, *13*, 291; Elsom, L. F.; Hunt, J. D.; McKillop, A. *Organomet. Chem. Rev., Sect. A*, **1972**, *8*, 135.
- [446] Taylor, S. K.; Bennett, S. G.; Heinz, K. J.; Lashley, L. K. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2194; Cheng, J.; Luo, F. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 1293.
- [447] Uchida, A.; Nakazawa, T.; Kondo, I.; Iwata, N.; Matsuda, S. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 3749.
- [448] Tamura, M.; Kochi, J. K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1972**, *45*, 1120.
- [449] Whitesides, G. M.; Gutowski, F. D. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 2882.
- [450] For a review of the mechanism, see Kashin, A. N.; Beletskaya, I. P. *Russ. Chem. Rev.*, **1982**, *51*, 503.
- [451] Pelter, A.; Smith, K.; Brown, H. C. *Borane Reagents*; Academic Press: NY, **1988**, p. 306.
- [452] Brown, H. C.; Verbrugge, C.; Snyder, C. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 1001.
- [453] Breuer, S. W.; Broster, F. A. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 2193.
- [454] Yamamoto, Y.; Yatagai, H.; Masuyama, K.; Sonoda, A.; Murahashi, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 5652; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1977**, *50*, 3427. For other methods of dimerizing vinyl boron compounds, see Rao, V. V. R.; Kumar, C. V.; Devaprabhakara, D. *J. Organomet. Chem.*, **1979**, *179*, C7; Campbell Jr., J. B.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 549.
- [455] Pelter, A.; Smith, K.; Tabata, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 857. For extensions to unsymmetrical conjugated diynes, see Pelter, A.; Hughes, R.; Smith, K.; Tabata, M. *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 4385; Sinclair, J. A.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 1078.
- [456] Whitesides, G. M.; San Filippo Jr., J.; Casey, C. P.; Panek, E. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 5302. See also Kauffmann, T.; Kuhlmann, D.; Sahm, W.; Schrecken, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1968**, *7*, 541; Bertz, S. H.; Gibson, C. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 8286.
- [457] Whitesides, G. M.; Casey, C. P.; Krieger, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 1379; Walborsky, H. M.; Banks, R. B.; Banks, M. L. A.; Duraisamy, M. *Organometallics*, **1982**, *1*, 667; Rao, S. A.; Periasamy, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 495. See also Lambert, G. J.; Duffley, R. P.; Dalzell, H. C.; Razdan, R. K. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 3350.
- [458] Sato, F.; Mori, Y.; Sato, M. *Chem. Lett.*, **1978**, 1337.
- [459] Zweifel, G.; Miller, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 6678.
- [460] For reviews of coupling with organomercury compounds, see Russell, G. A. *Acc. Chem. Res.*, **1989**, *22*, 1; Larock, R. C. Ref. 261, p. 240.
- [461] Larock, R. C.; Bernhardt, J. C. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 1680. For extension to unsymmetrical 1,3-dienes, see Larock, R. C.; Rieffing, B. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 1468.
- [462] Tolstikov, G. A.; Miftakhov, M. S.; Danilova, N. A.; Vel'der, Ya. L.; Spirikhin, L. V. *Synthesis*, **1989**, 633.
- [463] Kretschmer, R. A.; Glowinski, R. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 2661. See also Bumagin, N. A.; Kalinowski, I. O.; Beletskaya, I. P. *J. Org. Chem. USSR*, **1982**, *18*, 1151; Larock, R. C.; Bernhardt, J. C. Ref. 461.
- [464] Ghosal, S.; Luke, G. P.; Kyler, K. S. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4296.
- [465] Morizur, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1964**, 1331.
- [466] Barton, D. H. R.; Orbalik, N.; Ramesh, M. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 5661.
- [467] Kang, S.-K.; Hong, R.-K.; Kim, T.-H.; Pyun, S.-J. *Synth. Commun.*, **1997**, *27*, 2351.
- [468] Larock, R. C.; Leach, D. R. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 3435; *Organometallics*, **1982**, *1*, 74. For another method, see Larock, R. C.; Hershberger, S. S. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 2443.
- [469] Lipshutz, B. H.; Siegmund, K.; Garcia, E. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 8161.
- [470] For a review of the reduction of thioethers, see Block, E. in Patai. *The Chemistry of Functional Groups, Supplement E*, pt. 1; Wiley: NY, **1980**, p. 585.
- [471] For reviews, see Belen'kii, L. I. in *Belen'kii Chemistry of Organosulfur Compounds*; Ellis Horwood: Chichester, **1990**, p. 193; Pettit, G. R.; van Tamelen, E. E. *Org. React.*, **1962**, *12*, 356; Hauptmann, H.; Walter, W. F. *Chem. Rev.*, **1962**, *62*, 347.
- [472] See Baxter, S. L.; Bradshaw, J. S. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 831.
- [473] Fishman, J.; Torigoe, M.; Guzik, H. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 1443.

- [474] For lists of reagents, with references, see Ref. 92, p. 31. For a review with respect to transition metal reagents, see Luh, T.; Ni, Z. *Synthesis*, **1990**, 89. For some very efficient nickel-containing reagents, see Becker, S.; Fort, Y.; Vanderesse, R.; Caubère, P. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 4848.
- [475] For example, diphosphorus tetrachloride by Suzuki, H.; Tani, H.; Takeuchi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1985**, *58*, 2421; Shigemasa, Y.; Ogawa, M.; Sashiwa, H.; Saimoto, H. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 1277; NiBr₂-Ph₃P-LiAlH₄ by Ho, K. M.; Lam, C. H.; Luh, T. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 4474.
- [476] Schut, J.; Engberts, J. B. F. N.; Wynberg, H. *Synth. Commun.*, **1972**, *2*, 415.
- [477] Kikugawa, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 609.
- [478] Clive, D. L. J.; Chittattur, G.; Wong, C. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 41.
- [479] Back, T. G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 1417.
- [480] For a review, see Bonner, W. A.; Grimm, R. A. in Kharasch; Meyers. *The Chemistry of Organic Sulfur Compounds*, vol. 2; Pergamon: NY, **1966**, pp. 35, 410. For a review of the mechanism of desulfurization on molybdenum surfaces, see Friend, C. M.; Roberts, J. T. *Acc. Chem. Res.*, **1988**, *21*, 394.
- [481] Owens, P. J.; Ahmberg, C. H. *Can. J. Chem.*, **1962**, *40*, 941.
- [482] For a review, see Cohen, T.; Bhupathy, M. *Acc. Chem. Res.*, **1989**, *22*, 152.
- [483] Screttas, C. G.; Michas-Screttas, M. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 1064; **1979**, *44*, 713.
- [484] See Cohen, T.; Guo, B. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 2803.
- [485] See, for example, Cohen, T.; Sherbine, J. P.; Matz, J. R.; Hutchins, R. R.; McHenry, B. M.; Willey, P. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 3245; Ager, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 183; Ref. 483.
- [486] See Cohen, T.; Matz, J. R. *Synth. Commun.*, **1980**, *10*, 311.
- [487] For reviews, see Nuding, G.; Vogtle, F.; Danielmeier, K.; Steckhan, E. *Synthesis*, **1996**, 71; Schäfer, H. J. *Top. Curr. Chem.*, **1990**, *152*, 91; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1981**, *20*, 911; Fry, A. J. *Synthetic Organic Electrochemistry*, 2nd ed.; Wiley: NY, **1989**, p. 238; Ebersson, L.; Utley, J. H. P. in Baizer; Lund *Organic Electrochemistry*; Marcel Dekker: NY, **1983**, p. 435; Gilde, H. *Methods Free-Radical Chem.*, **1972**, *3*, 1; Ebersson, L. in Patai. *The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters*; Wiley: NY, **1969**, p. 53; Vijn, A. K.; Conway, B. E. *Chem. Rev.*, **1967**, *67*, 623.
- [488] For other evidence, see Kraeutler, B.; Jaeger, C. D.; Bard, A. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 4903.
- [489] See Corey, E. J.; Bauld, N. L.; La Londe, R. T.; Casanova Jr., J.; Kaiser, E. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 2645.
- [490] Lindsey Jr., R. V.; Peterson, M. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 2073; Khrizolitova, M. A.; Mirkind, L. A.; Fioshin, M. Ya. *J. Org. Chem. USSR*, **1968**, *4*, 1640; Bruno, F.; Dubois, J. E. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1973**, 2270.
- [491] Smith, W. B.; Gilde, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 5325; **1961**, *83*, 1355; Schäfer, H.; Pistorius, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1972**, *11*, 841.
- [492] Barton, D. H. R.; Bridon, D.; Fernandez-Picot, I.; Zard, S. Z. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 2733.
- [493] Fristad, W. E.; Klang, J. A. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 2219.
- [494] Kraft, T. E.; Rich, J. D.; McDermott, P. J. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 5430.
- [495] This reaction was first reported by the Russian composer-chemist Alexander Borodin: *Liebigs Ann. Chem.*, **1861**, *119*, 121.
- [496] For reviews, see Wilson, C. V. *Org. React.*, **1957**, *9*, 332; Johnson, R. G.; Ingham, R. K. *Chem. Rev.*, **1956**, *56*, 219. Also see Naskar, D.; Chowdhury, S.; Roy, S. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 699.
- [497] Bachman, G. B.; Kite, G. F.; Tuccarbasu, S.; Tullman, G. M. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 3167.
- [498] Cristol, S. J.; Firth, W. C. *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 280. See also Meyers, A. I.; Fleming, M. P. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 3405, and references cited therein.
- [499] For a list of reagents, with references, see Ref. 92, pp. 381.
- [500] These salts are easy to prepare and purify; see Ref. 501.
- [501] McKillop, A.; Bromley, D.; Taylor, E. C. *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 1172; Cambie, R. C.; Hayward, R. C.; Jurlina, J. L.; Rutledge, P. S.; Woodgate, P. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 2608.
- [502] Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 2500; *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 3265. For a review, see Sheldon, R. A.; Kochi, J. K. *Org. React.*, **1972**, *19*, 279-421, see pp. 326-334, 390-399.
- [503] Becker, K. B.; Geisel, M.; Grob, C. A.; Kuhnen, F. *Synthesis*, **1973**, 493.
- [504] Barton, D. H. R.; Lacher, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 4321; Stofer, E.; Lion, C. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1987**, *96*, 623; Della, E. W.; Tsanaktsidis, J. *Aust. J. Chem.*, **1989**, *42*, 61.
- [505] Hasebe, M.; Tsuchiya, T. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 6287.
- [506] Patrick, T. B.; Johri, K. K.; White, D. H.; Bertrand, W. S.; Mokhtar, R.; Kilbourn, M. R.; Welch, M. J. *Can. J. Chem.*, **1986**, *64*, 138. For another method, see Grakauskas, V. *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 2446.
- [507] When Br₂ reacts with aryl R, at low temperature in inert solvents, it is possible to isolate a complex containing both Br₂ and the silver carboxylate: see Bryce-Smith, D.; Isaacs, N. S.; Tumi, S. O. *Chem. Lett.*, **1984**, 1471.
- [508] Oae, S.; Kashiwagi, T.; Kozuka, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1966**, *39*, 2441; Bunce, N. J.; Murray, N. G. *Tetrahedron*, **1971**, *27*, 5323.
- [509] Carlsen, P. H. J.; Rist, Ø.; Lund, T.; Helland, I. *Acta Chem. Scand. B*, **1995**, *49*, 701.
- [510] Tsuda, T.; Okada, M.; Nishi, S.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 421.
- [511] For reviews, see Collman, J. P.; Hegedus, L. S.; Norton, J. R.; Finke, R. G. *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*; University Science Books: Mill Valley, CA, **1987**, p. 768; Baird, M. C. in Patai. *The Chemistry of Functional Groups, Supplement B*, pt. 2; Wiley: NY, **1979**, p. 825; Tsuji, J. in Wender; Pino *Organic Syntheses Via Metal Carbonyls*, vol. 2; Wiley: NY, **1977**, p. 595; Tsuji, J.; Ohno, K. *Synthesis*, **1969**, 157; Bird, C. W. *Transition Metal Intermediates in Organic Synthesis*; Academic Press: NY, **1967**, p. 239.
- [512] Ohno, K.; Tsuji, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 99; Baird, C. W.; Nyman, C. J.; Wilkinson, G. J. *Chem. Soc. A*, **1968**, 348.
- [513] For a review, see Rylander, P. N. Ref. 269, p. 260.
- [514] For a review of this catalyst, see Jardine, F. H. *Prog. Inorg. Chem.*, **1981**, *28*, 63.
- [515] For reviews of free-radical aldehyde decarbonylations, see Vinogradov, M. G.; Nikishin, G. I. *Russ. Chem. Rev.*, **1971**, *40*, 916; Schubert, W. M.; Kintner, R. R. in Patai, Ref. 215, p. 711.
- [516] Kampmeier, J. A.; Rodehorst, R.; Philip Jr., J. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 1847; Oppenheimer, E.; Bergmann, E. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 2338.
- [517] Blum, J.; Rosenman, H.; Bergmann, E. D. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 1928.
- [518] Tsuji, J.; Ohno, K. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 4713; *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 3452.
- [519] Blum, J.; Oppenheimer, E.; Bergmann, E. D. Ref. 516.
- [520] Verbiely Jr., J. W.; Dellacolla, B. A.; Williams, L. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 371; Murahashi, S.; Naota, T.; Nakajima, N. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 898.
- [521] Billingham, N. C.; Jackson, R. A.; Malek, F. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 1137.
- [522] Slaugh, L. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 2262; Berman, J. D.; Stanley, J. H.; Sherman, V. W.; Cohen, S. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 4010.
- [523] Suggs, J. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 640; Kampmeier, J. A.; Harris, S. H.; Mergelsberg, I. J. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 621.
- [524] Walborsky, H. M.; Allen, L. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 5465. See also Tsuji, J.; Ohno, K. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 2173.
- [525] Prince, R. H.; Raspin, K. A. *J. Chem. Soc. A*, **1969**, 612; Walborsky, H. M.; Allen, L. E. Ref. 524. See, however, Baldwin, J. E.; Bardenm, T. C.; Pugh, R. L.; Widdison, W. C. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 3303.
- [526] Kampmeier, J. A.; Harris, S. H.; Wedegaertner, D. K. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 315.
- [527] Kampmeier, J. A.; Liu, T. *Organometallics*, **1989**, *8*, 2742.
- [528] For a triplet radical in electron transfer cycloreversion of a cyclobutane, see Miranda, M. A.; Izquierdo, M. A.; Galindo, F. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 4138.

- [529] Beelwith, A. L. J.; Moad, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1980**, 1083; Ingold, K. U.; Maillard, B.; Walton, J. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1981**, 970; Walton, J. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1989**, 173; Chi, S.-Y.; Horner, J. H.; Newcomb, M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4447; Newcomb, M.; Horner, J. H.; Emanuel, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 7147.
- [530] Clak, A. J.; Peacock, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1265; Cerreti, A.; D'Annibale, A.; Trogolo, C.; Umani, F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3261.
- [531] Ishibashi, H.; Higuchi, M.; Ohba, M.; Ikeda, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 75; Ishibashi, H.; Nakamura, N.; Sato, S.; Takeuchi, M.; Ikeda, M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1725; Ogura, K.; Sumitani, N.; Kayano, A.; Iguchi, H.; Fujita, M. *Chem. Lett.* **1992**, 1487.
- [532] Baker, J. M.; Dolbier Jr, W. R. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 2662.
- [533] Mathew, L.; Warkentin, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 7981; For an article clocking tertiary cyclopropylcarbinyl radical rearrangements, see Engel, P. S.; He, S.-L.; Banks, J. T.; Ingold, K. U.; Luszyk, J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1212, 5656.
- [534] See Hollis, R.; Hughes, L.; Bowty, V. W.; Ingold, K. U.; *J. Org. Chem.* **1992**, 52, 4284.
- [535] Newcomb M.; Toy, P. H. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 449. See Horn, A. H. C.; Clak, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2809.
- [536] For a review, see Griller, D.; Ingold, K. U. *Acc. Chem. Res.* **1980**, 13, 317.
- [537] Newcomb M.; Park, S.-U. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 4132; Newcomb M.; Glenn, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 275; Newcomb M.; Johnson, C. C.; Manek, M. B.; Varick, T. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 10915; Newcomb M.; Varick, T. R.; Ha, C.; Manek, M. B.; Yue, X. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 8158.
- [538] See Kumar, D.; de Visser, S. P.; Sharma, P. K.; Cohen, S.; Shaik, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 1907.
- [539] Buckmelter, A. J.; Kim, A. I.; Rychnovsky, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9386; Hata, T.; Kim, A. L.; Buckmelter, A. *J. Org. Lett.* **2001**, 3, 807.
- [540] Chatgililoglu, C.; Timokhin, V. L.; Ballestri, M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1327.
- [541] For an application and leading references, see Auclair, K.; Hu, Z.; Little, D. M.; Ortiz de Montellano, P. R.; Groves, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6020.
- [542] He, X.; Ortiz de Montellano, P. R. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5684.
- [543] Beckwith, A. L. J.; Bowry, V. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 2710. See Cooksy, A. L.; King, H. F.; Richardson, W. H. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9441.
- [544] In *bim* PF₆, 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate; Togo, H.; Hirai, T. *Synlett*, **2003**, 702.
- [545] Yamana, M.; Arisawa, M.; Nishida, A.; Nakagawa, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2403.
- [546] Moreno-Dorado, F. J.; Guerra, F. M.; Manzano, F. L.; Aladro, F. J.; Jorge, Z. S.; Massanet, G. M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6691.
- [547] Meshcheryakov, A. P.; Erzyuitva, E. I. *Bull. acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1996**, 94.
- [548] McBey, H. C.; Tucker, O.; Groves, P. T. *J. Org. Chem.* **1959**, 24, 536; Johnston, K. M.; Williams, G. H. *J. Chem. Soc.* **1960**, 1168.
- [549] Pfordte, K.; Leuschner, G. *Liebigs Ann. Chem.* **1961**, 643.
- [550] Kharasch, M. S.; McBey, H. C.; Urry, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 1269; Leffingwell, J. C. *Chem. Commun.* **1970**, 357; Hawlins, E. G. E.; Large, R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1974**, 280.
- [551] Kharasch, M. S.; Sosnovsky, G. *Tetrahedron* **1958**, 3, 97.
- [552] Schwellick, K.; Jentsch, J.; Karl, R.; Wolter, D. *J. Prakt. Chem.* **1964**, [4] 25, 95.
- [553] Bogusjanskaya, L. S.; Razuvaev, G. A. *J. Gen. Chem. USSR* **1963**, 33, 1967.
- [554] Tanko, J. M.; Sadeghipour, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 159.
- [555] Kikukawa, T.; Hanamoto, T.; Inanaga, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7497.
- [556] Waterlot, C.; Couturier, D.; Rigo, B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 317.
- [557] ER, F.; Wistrand, L.-G.; Frejd, T. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1911.
- [558] Darses, S.; Michaud, G.; Genet, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 1875.
- [559] Willis, D. M.; Strongin, R. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 6271.

第 15 章

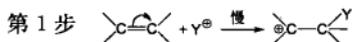
不饱和碳-碳键的加成反应

双键或叁键发生加成反应有四种基本的反应方式。这其中的三种是两步反应：第 1 步都是被亲核试剂、亲电试剂或自由基所进攻。第 2 步反应则是前面生成的反应中间体与带正电的、带负电的或是中性的反应物种结合。在第四种反应方式中，对叁键或双键的两个碳原子的进攻则是协同的。某个具体反应采用哪种机制取决于反应底物、反应试剂和反应条件。本章中的某些反应能够以这四种机制中的任何一种发生反应。

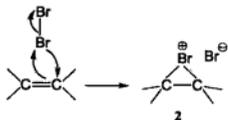
15.1 反应机理

15.1.1 亲电加成反应^[1]

在这种机理中，一个带正电的反应物种进攻双键或叁键，并在第 1 步反应中通过将一对 π 原子转变为一对 σ 原子，从而成键。



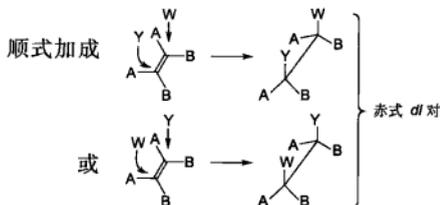
IUPAC 将此机理命名为 $A_E + A_N$ (或 $A_H + A_N$, 如果 $\text{Y}^+ = \text{H}^+$)。正如亲电取代反应 (参见第 322 页) 一样, Y 不必是一个正离子。它可以是偶极或诱导偶极的带正电的一端, 它的负电部分可在第 1 步反应中或稍后失去。第 2 步反应是 **1** 与一个带有电子对或者通常是带有负电荷的物种结合。这一步反应与 S_N1 反应的第二步反应很相似。并非所有的亲电加成都遵照以上的简单反应机理。在许多溴化反应中的确生成了 **1**, 但它又很快转化为环溴鎓离子 (**2**):



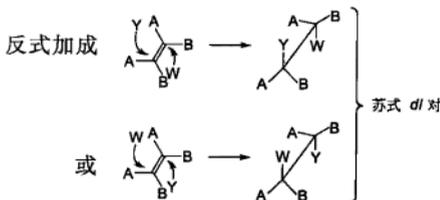
这种反应中间体与邻基参与亲核取代反应 (参见第 198 页) 中产生的中间体相似。W 对 **2**

这样的中间体的进攻是一个 S_N2 过程。无论中间体是 **1** 还是 **2**, 这种机理都被称为 A_{E2} (双分子亲电加成)。

在对双键加成反应机理的研究中, 最有用的信息应该是反应的立体化学性质^[2]。双键的两个碳原子以及四个和它们直接相连的原子都在同一平面内 (参见第 5 页); 这样, 反应就有三种可能: Y 和 W 可能都从此平面的同一侧进攻, 这是一个立体专一性的顺式加成; 如果它们从不同的两侧进攻, 则是一个立体专一性的反式加成; 还另有一种可能就是反应不具有立体专一性。为了判断某个给定反应会发生哪种情况, 我们经常做以下类型的实验: YW 对 $\text{ABC}=\text{CBA}$ 类烯烃的顺反异构体进行加成。我们以顺式烯烃为例, 如果是顺式加成, 产物将是赤式的, 因为每个碳有 50% 的可能性被 Y 进攻:



另一方面, 如果是反式加成, 产物将是苏式外消旋的:



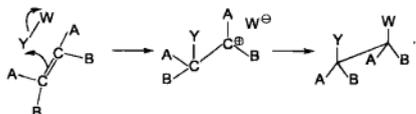
当然, 反式的异构体将会给出相反的结果: 若是顺式加成就产生苏式, 若是反式加成则生成赤式。苏式与赤式异构体具有不同的物理性质。当 $\text{Y}=\text{W}$ 时, 是一种特殊的情况 (就像溴的加成), “赤式对”的产物是内消旋化合物。在对

AC≡CA 类型的叁键化合物加成反应中, 顺式加成生成一个顺式的烯烃, 反式加成会生成一个反式的异构体。第 80 页的定义中写道叁键的加成不具有立体专一性, 但是可能并且经常是有立体选择性的。

显而易见, 在能形成像 **2** 这样环状中间体的反应, 加成一定是反式的。因为第 2 步反应是一个 S_N2 步骤, 必须在另一侧发生。对于能形成 **1** 的反应, 却没那么容易预言反应的立体化学性质。如果 **1** 具有足够长的寿命, 那么加成应当不具有立体选择性, 因为单键可以自由旋转。但从另一方面来说, 可能存在能够维持该中间体构型的某些因素, 在这种情况下, W 将从与 Y 相同的一侧或相反的一侧进攻, 具体采取哪一种方式完全取决于反应条件。例如, 正电荷可能由于 Y 的吸引而变得稳定, 此时带正电荷的原子与 Y 原子之间并不是一根完整的键 (见 **3**):

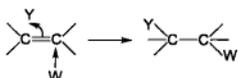


而后, 第二个基团就将从背面进攻。若在 Y 加成后形成了离子对, 那么更易发生顺式加成^[3]:



因为 W 已经存在于 Y 的同侧, 离子对的碰撞将导致顺式加成。

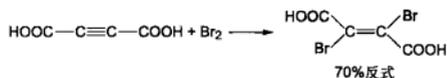
反式加成的另一种可能性, 至少在某些情况下, 是由于 W 和 Y 同时从相反的方向进攻:



这种反应机制被称为 Ad_E3 机制 (三分子加成, IUPAC 命名为 A_NA_E)^[4]。它的不足之处是三个原子在过渡态时必须聚集在一起。然而, 它正好是 E2 消除反应的逆过程。E2 反应的过渡态也拥有这样的形式 (参见第 620 页)。

有许多证据表明当进攻原子是 Br⁺ (或是携带 Br⁺ 的反应物种) 时, 反应中间体往往是环溴鎓离子 (**2**), 并且加成是反式加成。早在 1911 年, McKenzie 和 Fischer^[5] 就分别独立地证明了溴与顺丁烯二酸加成可得到具有旋光性的 2,3-二溴丁二酸外消旋体, 溴与反丁烯二酸 (反式异构体) 加成得到内消旋化合物。很多类似的实验得

出了相似的结果。对于叁键, 更早就有实验事实证明了立体选择性反式加成的存在。溴与丁炔二酸加成生成 70% 的反式异构体^[6]:



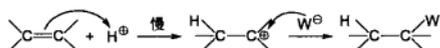
还有其它支持这种包含 **2** 的反应机制的证据。我们已经提到过 (参见第 200 页), 在亲核取代反应中, 当有溴作为邻基时, 环溴鎓离子能够在稳定的溶液中被分离出。在 Br⁺ 对双键加成的反应中, 已经分离了这样的离子^[7]。下面是进一步的证据。如果两个溴原子从一个双键的两侧进攻, 那么这两个溴原子不大可能来自同一溴分子。这意味着如果反应在有其它的亲核试剂存在下进行, 有些亲核试剂就会在第 2 步反应中与从溴分子中脱离出的溴离子竞争。的确已经发现, 在有氯离子的存在下, 用溴处理乙烯时除了得到二溴乙烷之外还得到 1-氯-2-溴乙烷^[8]。当反应在水 (**15-39**) 或其它亲核试剂中进行时, 也会发现相同的情况^[9]。从头算分子轨道理论的研究表明 **2** 比它的开环异构体 **1** (Y=Br) 更稳定^[10]。有证据表明 **2** 的形成是可逆的^[11]。

然而, 已经发现许多溴的加成例子中, 并非都是具有立体专一性的反式加成。例如, Br₂ 与顺和反-1-苯基丙烯的加成反应就不具有立体专一性^[12]。此外, 溴与 1,2-二苯乙烯加成的立体专一性取决于溶剂的介电常数。在低介电常数的溶剂中, 90% 至 100% 的加成是反式的。但随着溶剂介电常数的增大, 反应的立体专一性越来越差; 当溶剂的介电常数达到大约是 35 时, 加成反应就完全没有立体专一性^[13]。同样在叁键的反应中, 3-己炔的溴加成是有立体选择性的反式加成, 但在苯乙炔的溴加成产物中, 顺反产物都存在^[14]。这些结果说明当开环的正离子通过其它方式被稳定时 (例如, 溴离子 Br⁺ 与 1-苯基丙烯加成形成的 PhC⁺HCHBrCH₃ 离子, 就是一种相当稳定的苯基正离子), 环溴鎓离子就不会形成; 这还说明可能存在一种特殊的中间体 (**3**), 这种中间体介于完整的环溴鎓离子 (**2**, 不能旋转) 和完全开链的正离子 (**1**, 可旋转的) 之间, 溴离子分别与两个原子部分成键 (是有限制地旋转)^[15]。早先我们曾见过这样的情况 (参见第 204 页), 在离子本身变得越来越不稳定时, 就需要越来越多的外界稳定

因素^[16]。在 Br₂ 对 ArCH=CHAr' (Ar = *p*-硝基苯, Ar' = *p*-甲基苯) 加成反应的同位素效应研究中, 有进一步的证据表明芳基对开环正离子具有稳定作用。¹⁴C 对双键中其中一个碳原子 (靠近 NO₂ 基的) 的同位素效应大于对另外一个的^[17]。

Cl⁺^[18], I⁺^[19] 和 RS⁺^[20] 的进攻与 Br⁺ 的进攻相似: 有一个介于环状中间体和开链离子之间的中间体生成。从我们在第 10 章的讨论 (参见第 200 页) 中可知, 碘离子与开链碳正离子的竞争能力强于溴离子, 而氯离子则更弱。动力学和光谱学的证据表明, 至少在某些情况下, 例如 Br₂ 或 ICl 的加成中, 亲电试剂在与烯烃形成共价键之前就形成了一个 π 复合体^[21]。

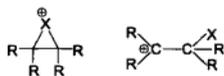
当亲电试剂是质子的时候^[22], 就不可能形成一个环状的中间体, 因此反应机制是前面提到过的简单的 A_H+A_N。



这是一个 A-S_E2 反应机理 (参见第 228 页)。现在有许多证据^[23] 已经证明了这一点, 包括:

(1) 反应是一般酸催化而不是特殊酸催化反应。这意味着决速步是质子从酸转移到双键^[24]。

(2) 将该反应的烷基取代效应与可形成环状中间体的溴加成机制的烷基取代效应相比较, 我们可以证明开环正离子^[25] 的存在。在溴代过程中, H₂C=CH₂ 上烷基的不断取代导致一个反应速率的累积加快, 直到所有四个氢原子被烷基所取代。每个烷基都能够稳定正电荷^[26]。但在 HX 的加成中, 取代基效应并不累加。一个碳原



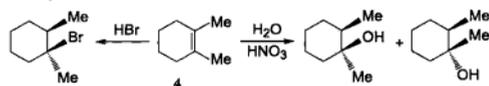
子上的两个氢被取代导致反应速率的大大加快 (一级→二级→三级碳正离子), 但另一个碳上的取代使反应速率的加快不明显, 或根本不使反应速率加快^[27]。这证明了当亲电试剂是氢离子时存在开环离子中间体^[28]。

(3) 开环的碳正离子倾向于重排 (第 18 章)。在 HX 和 H₂O 的加成反应中, 常伴随发生许多重排反应^[29]。

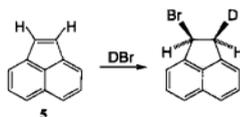
在此我们顺便说明一下, 乙烯醚与质子给体的反应也通过同样的方式进行 (见 10-6)。

HX 加成的立体化学性质是多种多样的。现

已知晓的主要有顺式、反式和无立体选择性的加成。我们发现用 HBr 与 1,2-二甲基环己烯 (4) 的反应主要生成反式加成的产物^[30], 而水与 4 的加成反应中, 顺式和反式加成生成的醇的量相同^[31]:

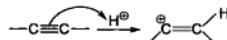


另一方面, DBr 对茈 (5)、茈和 1-苯基丙烯的加成反应则主要是顺式的^[32]。



事实上, 现已发现 HCl 加成反应的立体选择性随着反应条件改变而改变。HCl 与 4 的加成反应中, 如果是在 -98°C 的 CH₂Cl₂ 中, 主要是顺式加成; 而在 0°C 的乙醚中, 则总是反式加成^[33]。

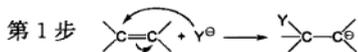
HX 对叁键的加成具有相同的反应机制, 但其中的中间体是乙烯基型的正离子^[34]:



在所有的这些例子中 (除了 Ad_E3 机制), 我们都假定中间体 (1, 2 或 3) 的形成是慢的一步, 而亲电试剂进攻中间体是快的一步。这在大多数的反应中是正确的。但是, 我们也发现了一些第 2 步是决速步骤的加成反应^[35]。

15.1.2 亲核加成反应^[36]

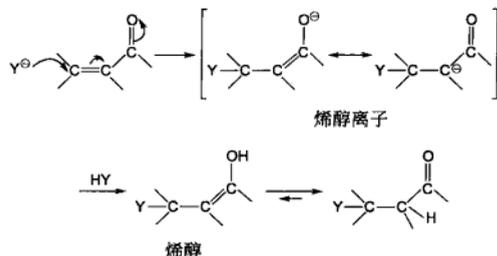
在亲核加成反应的第 1 步, 亲核试剂带着一对电子进攻双键或叁键的一个碳原子, 产生了一个碳负离子。第 2 步反应中这个碳负离子与带正电反应物种加合:



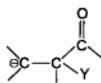
这种机制与第 461 页所讲的简单亲电加成反应一样, 只不过电性刚好相反 (IUPAC 定义为 A_N+A_E 或 A_N+A_H)。当烯烃含有一个好的离去基团 (与亲核取代反应中的定义一样), 其副反应是取代反应 (这是对含乙烯基底物的亲核取代反应, 参见第 210 页)。

在 HY 对具有 -C=C-Z 形式的底物进行加成的特殊情况下, 其中 Z = CHO, COR^[37] (包括苯醌^[38]), COOR, CONH₂,

CN, NO₂, SOR, SO₂R^[38]等, 通常发生的是亲核加成反应^[40], 此时 Y⁻ 和远离 Z 基团的碳成键, 例如:



由于氧原子比碳原子带更多的负电荷, 烯醇负离子质子化过程主要发生在氧原子上。这个反应生成了可互变异构的烯醇。所以, 虽然反应的最终结果是对 C=C 键的加成, 但反应机制是对 C=C-C=O (或类似结构) 的 1,4-亲核加成。这与 C=O 或类似键 (详见第 16 章) 的加成机制很相似。当 Z=CN 或 C=O 时, Y⁻ 有可能进攻 Z 基上的这个碳, 因此反应可能是两种反应机理的竞争。当第二种机理发生时, 我们称之为 1,2-加成。对这些底物的 1,4-加成也被称作是共轭加成。Y⁻ 离子几乎不进攻 3 位, 因为进攻产生的碳负离子产物没有稳定的共振式^[41]:



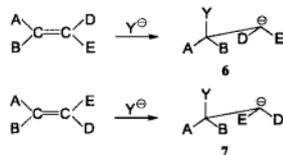
发生这种类型反应的一种重要底物是丙烯腈。对此底物的 1,4-加成反应被称为氰乙基化过程 (cyanoethylation), 因为反应的结果是 Y 被氰乙基化了。



无论何种底物, 当 Y 是一个具有 Z-CR₂ (Z 已在上文中定义过; R 可以是烷基, 芳基, 氢或是另一个 Z) 结构的离子时, 该反应被称为 Michael 反应 (参见 15-21)。在本书中, 我们将其它具有此种反应机制的反应称为 Michael 型加成反应。具有 C=C-C=C-Z 结构的分子能够发生 1,2-, 1,4-或 1,6-加成^[42]。Michael 型反应是可逆的, 具有 YCH₂CH₂Z 类型的化合物在加热时通常能分解为 YH 和 CH₂=CHZ, 不管是否存在碱。

如果亲核加成反应的机理是第 463 页提到的那种简单碳负离子反应机理, 那么加成应该是无立体专一性的, 尽管它也可能有立体选择性 (参见第 80 页上这两个概念的区别)。例如, Y⁻ 与 ABC=CDE 的 (E) 型和 (Z) 型底物反应将分

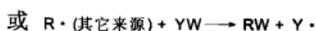
别得到 6 和 7:



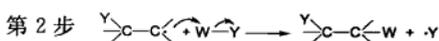
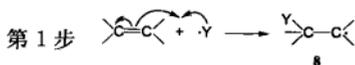
即使这两个碳负离子仅存在一个很短的时间, 6 和 7 也会在 W 进攻之前采取最有利的构象。这个最有利的构象对二者来说当然是是一样的, 因此当 W 进攻的时候, 二者将会生成相同产物。这个产物可能是两种非对映异构体中的一个, 因此该反应具有立体选择性; 但因为顺反异构体并不生成不同的异构体产物, 因此它没有立体专一性。但是遗憾的是, 这种预言并未在直链烷烃中被证实。除了 Michael 类型的底物外, 仅研究过环状体系双键亲核加成反应的立体化学, 在此类体系中只有顺式异构体。在这些例子中, 反应具有立体选择性, 在某些例子中是顺式加成^[43], 在某些例子中是反式加成^[44]。当反应在 Michael 底物 (C=C-Z) 上进行时, 氢原子只有通过互变异构平衡才能加到碳上, 而不是直接加成到碳上。产物自然采取热力学最稳定的构型, 此种构型与 Y 最初的进攻方向无关。在一类这样的反应中 (EtOD 和 MeCSD 对反式 MeCH=CHCOOEt 的加成), 加成反应主要是反式的。现有证据表明立体选择性来自于烯醇负离子最终的质子化作用, 而不是源于最初基团的进攻^[45]。很显然, 对叁键的加成不可能具有立体专一性。与亲电加成一样, 对叁键的亲核加成^[47]大多是具有立体选择性, 并且是反式加成^[45], 尽管有一些顺式加成^[47]和无立体选择性加成^[48]的例子被报道。

15.1.3 自由基加成反应

自由基加成机制^[49]遵循第 14 章讨论的方式 (参见第 426 页)。主要成分分析法已被用于分析自由基加成反应中的极性和焓效应^[50]。自由基通常是这样生成的:



自由基的增加则是这样实现的:

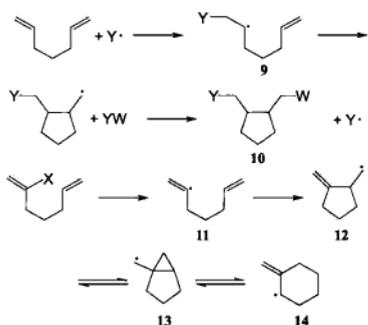


第 2 步是一个夺取的过程 (原子迁移), 所以 W 几乎都是一价的, 无论 W 是氢还是卤素

(参见第 428 页)。链的终止能以第 14 章提到的任何一种方式完成。如果 **8** 加成到另一个烯烃分子上, 则会形成一个二聚物。这个二聚物还可以加到另一个分子上, 因此会形成长或短的碳链。这就是自由基聚合的反应机理。以此种方式形成的短链聚合分子 (称为调聚物, telomers) 通常是自由基加成反应中令人头疼的副产物。

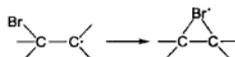


当自由基对 1,5-或 1,6-二烯加成时, 先生成的自由基 (**9**) 能够进攻同一分子内的另一个双键, 从而形成一个环状产物 (**10**)^[51]。然而, 当自由基是由一个能生成乙烯基自由基 **11** 的前体结构生成时, 则环化生成 **12**, **12** 与环戊基甲基自由基 **13** 通过 5-exo-trig 过程达到平衡^[52]。6-endo-trig 过程导致 **14** 的生成。然而除非有取代基效应的干扰, 否则环丙烷化反应将是主反应。以其它方式生成的 **9** 这样的自由基同样会发生这种环化反应。在这些反应中, 五元环和六元环都可能形成 (参见第 468 页)。



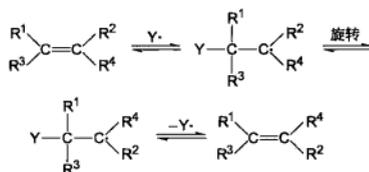
这种自由基加成机制意味着加成反应是无立体专一性的, 至少当 **8** 仅能存在一段很短的时间时是这样的。然而, 这些反应可能有立体选择性, 原因与第 464 页讨论的亲核加成过程一样。并非所有的自由基加成都有立体选择性, 但是许多自由基加成反应确实有立体选择性。例如, HBr 对 1-溴环己烯的加成仅生成顺-1,2-二溴环己烷, 并不生成反式的异构体 (反式加成)^[53]; 对丙炔的加成 ($-78 \sim -60^\circ\text{C}$) 仅生成顺-1-溴丙烯 (反式加成)^[54]。但是, 具有立体专一性的例子却不多。含有官能团的烯烃的自由基环化反应, 经过一个反式的环闭合过程, 在此反应中可观察到立体选择性^[55]。最重要的一个例子可能就是 HBr 在 -80°C 自由基条件下对 2-溴-2-丁烯的加成。在此条件下, 顺式异构体生成的产物有 92% 的内消旋异构体, 而反式异构体则主要生成

外消旋异构体 (*dl* 对)^[56]。这种立体选择性在室温下便消失了。在室温下, 两种烯烃生成相同的产物混合物 (大约 78% 的外消旋异构体和 22% 的内消旋异构体), 因此此时该反应依然具有立体选择性, 但不再具有立体专一性。这种在低温下的立体选择性很可能是由于反应中间体自由基, 通过形成第 428 页提到的一种桥状溴自由基而变得稳定:



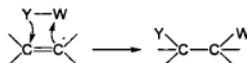
这种自由基和导致反式立体专一性的亲电加成反应中的环溴鎧离子很像。Br· 在 77K 对烯烃的加成也证明这种桥状自由基的存在: 生成的反应物种的 ESR 谱与这类桥状自由基的假设相一致^[57]。

对于许多自由基, 反应第 1 步 ($\text{C}=\text{C} + \text{Y} \cdot \rightarrow \cdot\text{C}-\text{C}-\text{Y}$) 是可逆的。在这种情况下, 通过此途径能够使双键发生顺反异构化^[58]。



15.1.4 环状机理

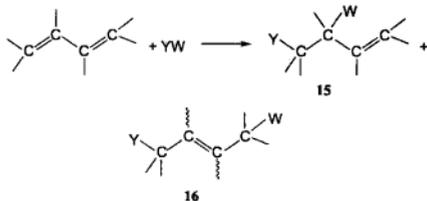
在许多加成反应中, 第 1 步的进攻并非针对双键中的某一个原子, 而是同时对两个碳原子进攻。其中的一些反应是四中心反应, 它们遵循以下模式:



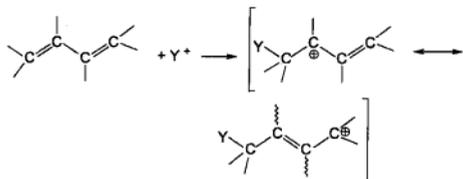
在其它的反应中, 还有五原子或六原子过渡态。在这种情况下, 对双键或叁键的加成一定是顺式的。此类型最重要的反应是 Diels-Alder 反应 (15-58)。

15.1.5 共轭体系的加成反应

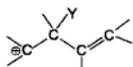
当一个具有两个共轭双键的底物发生亲电加成反应时, 通常可以得到一个 1,2-加成产物 (15)。但在大多数情况下, 会有 1,4-加成的产物 (16), 而且反应产率较高^[59]:



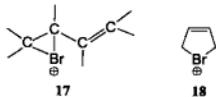
若此双烯是非对称的, 则会有两种 1,2-加成产物。出现两种加成产物的原因是 Y^+ 进攻后生成的碳正离子会是共振杂化体, 在使 2 位和 4 位均有部分正电荷:



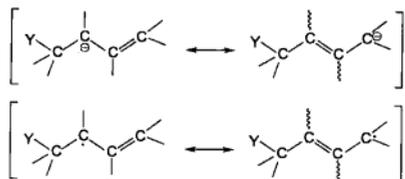
W^- 可以进攻任何一个位置。 Y^+ 总是先进攻共轭体系的末端, 因为对一个中间位碳的进攻会生成一个共振不稳定的正离子:



在像 Br^+ 这样能够形成环状中间体的亲电试剂加成的例子中, 1,2-和 1,4-加成产物都可以从像 17 这样的中间体衍生出。 W^- 的直接进攻会生成 1,2-加成产物, 而若采取 S_N2' 类型的机理 (参见第 207 页) 进攻 4 位则会生成 1,4-加成产物。人们曾假定存在 18 这样的中间体, 但后来被丁二烯的氯化或溴化反应生成反式 1,4-加成产物这一事实否定了^[60]。如果存在一个类似于 18 的中间体, 那么 1,4-加成产物应该是顺式的。



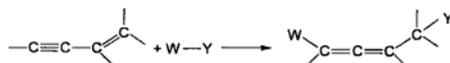
在大多数的例子中, 得到的 1,4-加成产物比 1,2-加成产物更多。这应该是热力学控制产物的结果, 因为其违背了动力学规则。在大多数情况下, 在反应条件下 15 会转变为 15 和 16 的混合物, 其中 16 较多。这就是说, 任一异构体都能生成含较多 16 的这种混合物。研究发现, 在低温下, 丁二烯和 HCl 反应仅生成 20%~25% 的 1,4-加成产物; 而在高温下, 反应平衡较易达到, 混合物中含有 75% 的 1,4-加成产物^[61]。在 DCl 与 1,3-戊二烯的反应中, 中间体为对称的 (不考虑 D 标记) $H_3C\overset{+}{C}H-CH-CHCH_2D$, 此时 1,2-加成产物为主^[62]。这一结果可以借用离子对理论来解释, 因为当忽略非常小的同位素效应时, Cl^- 会以同等概率从自由离子的两侧进攻。



对共轭体系的加成也能由其它三种机理中的一种来实现。在每种情况下, 都存在 1,2-和 1,4-加成的竞争。在亲核试剂或自由基进攻的反应中^[63], 中间体是共振杂化的, 其性质与亲核进攻中的中间体相似。二烯烃能通过一个环状的机理发生 1,4-加成:



其它的共轭体系, 包括三烯、烯炔、二炔等, 研究得较少, 但它们的反应性都类似。对烯炔的 1,4-加成是合成累积二烯的一种重要方法:



对共轭体系的自由基加成是链增长反应的一个重要组成部分。环己基自由基对共轭酰胺加成反应的速率现已测得, 该反应速率比苯乙烯加成的反应速率还快^[64]。在对 $RCH=C(CN)_2$ 体系的加成反应中, 若 R 基团有一个手性中心, 那么反应将遵循 Felkin-Ahn 规则 (参见第 71 页), 并且反应具有极高的选择性^[65]。某些自由基的加成, 如 $(MeSi)_3Si\cdot$, 反应是可逆的, 这将导致反应的选择性较差或发生异构化^[66]。

15.2 定位与反应性

15.2.1 反应性

与芳香族化合物的亲电取代反应 (第 11 章) 类似, 给电子基团增加双键亲电加成反应的反应性, 而吸电子基团降低双键亲电加成反应的反应性。这些规律列于表 15.1 和表 15.2 中^[67]。通过一组烯炔亲电加成反应活性以 $CCl_3CH=CH_2 < Cl_2CHCH=CH_2 < ClCH_2CH=CH_2 < CH_3CH_2=CH_2$ ^[68] 的顺序递增的例子, 也可以进一步说明这一点。对于亲核加成反应, 情况正好相反。亲核加成反应最易在有三个吸电子基团的底物上进行, 其中最常见的两个底物是 $F_2C=CF_2$ ^[69] 和 $(CN)_2C=C(CN)_2$ ^[70]。取代基对反应的影响很大, 因此可以得出结论: 简单烯烃不发生亲核加成反应, 多卤代或多氰代烯烃不发生亲电加成反应^[71]。有些试剂只能作为亲核试剂进攻 (例如: 氨), 它们只能与那些易被亲核试剂进攻的底物发生加成。另外一些试剂只能作为亲电试剂去进攻, 并且不与像 $F_2C=CF_2$ 这样的化合物反应。还有些试剂与简单烯烃发生亲电加成反应, 而与多卤代烯烃发生亲核加成反应。例如, Cl_2 和 HF 通常是亲电试剂, 但是实

验表明 Cl_2 与 $(\text{CN})_2\text{C}=\text{C}(\text{CN})_2$ 加成时首先是 Cl^- 进攻底物^[72], HF 与 $\text{F}_2\text{C}=\text{CClF}$ 发生加成时首先是 F^- 进攻底物^[73]。含有与 Z 基团 (Z 基团定义参见第 463 页) 共轭双键的化合物几乎总是发生亲核反应^[74], 这些反应实际上是 1,4-加成。人们对不同的 Z 基团的相对活化能力进行了研究^[75]。根据这些研究, 基团活化能力依次降低的顺序为: $\text{Z} = \text{NO}_2, \text{COAr}, \text{CHO}, \text{COR}, \text{SO}_2\text{Ar}, \text{CN}, \text{COOR}, \text{SOAr}, \text{CONH}_2, \text{CONHR}$ ^[76]。

表 15.1 24℃ 下, 在乙酸中某些烯烃与 Br_2 的相对反应性^[67]

烯 烃	相对速率
$\text{PhCH}=\text{CH}_2$	非常快
$\text{PhCH}=\text{CHPh}$	18
$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Cl}$	1.6
$\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{Br}$	1.0
$\text{PhCH}=\text{CHBr}$	0.11
$\text{CH}_2=\text{CHBr}$	0.0011

表 15.2 在甲醇中某些烯烃与 Br_2 的相对反应性^[67]

烯 烃	相对速率
$\text{CH}_2=\text{CH}_2$	3.0×10^1
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	2.9×10^3
<i>cis</i> - $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_3$	1.3×10^5
$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$	2.8×10^7

显然, 吸电子基团会增强亲核取代反应活性, 阻碍亲电取代, 因为它们降低了双键的电子云密度。亲电性自由基加成到富含电子烯烃上的反应已见报道^[77], 所以在某些情况下, 反应也是可以发生的。以上这些结论也许是正确的, 但是同样的推理过程不能从双键应用到叁键上^[78]。叁键的电子云密度比双键的电子云密度高, 然而与双键相比, 叁键更倾向于被亲核进攻, 而不倾向于被亲电进攻^[79]。这一叙述尽管不普遍成立但在很多情况下是正确的。在既含双键又含叁键(不共轭)的化合物中, 亲电反应试剂溴总是加成在双键上^[80]。事实上, 所有生成类似 2 的桥连中间体的试剂与双键反应速度都要快于与叁键的反应速度。而另一方面, 烯烃和其相应炔烃被亲电性 H^+ 加成 [酸催化水合 (15-3), 加成卤化氢 (15-2)] 的速率几乎相同^[81]。此外, 吸电子基团的存在会降低烯烃与炔烃反应速度的比值。例如, 苯乙烯 $\text{PhCH}=\text{CH}_2$ 加溴的速度比 $\text{PhC}\equiv\text{CH}$ 快 3000 倍, 而如果加上第 2 个苯基,

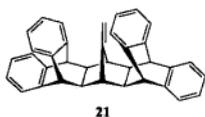
($\text{PhCH}=\text{CHPh}$ 对 $\text{PhC}\equiv\text{CPh}$) 这一速率比会降至 250^[82]。在反式 $\text{MeOOCCH}=\text{CHCOOMe}$ 和 $\text{MeOOC}\equiv\text{CCOOMe}$ 的比较中, 叁键化合物加溴的速度实际上比双键化合物还快^[83]。

然而总的来说, 尽管叁键具有较高的电子密度, 但是它们比双键更容易被亲核进攻而不容易被亲电进攻。一种解释是: 叁键中碳碳键距离较短, 电子被束缚得更牢固, 故而进攻的亲电试剂难以从中得到一对电子。远紫外光谱的数据支持这一结论^[84]。另一种可能的解释与利用炔烃未填充轨道有关。研究表明弯曲炔烃(例如环辛炔)的 π^* 轨道能量比烯烃的 π^* 轨道低, 因此人们认为^[85]线状炔烃在与亲电试剂反应的过渡态中也能形成弯曲结构。如果亲电加成中生成桥连离子中间体, 那些由叁键生成的中间体 (19) 的张力比相对应的从双键生成的中间体 (20) 张力大。此外, 由叁键生成的中间体 (19) 属于反芳香性体系(参见第 28 页), 而双键生成的中间体都不是。这也许是叁键与 Br 、 I 、 SR 这类亲电试剂加成反应速率比双键慢的原因^[86]。可以预料, 与 Z 基团相连的叁键 ($\text{C}\equiv\text{C}-\text{Z}$) 特别容易发生亲核加成^[87]。



一般来说, 烷基会增加亲电加成反应的速率。但是我们也曾提到(参见第 463 页), 反应的形式会有所不同, 这取决于中间体究竟是桥连离子还是开链的碳正离子。对于溴化和其它一些亲电加成反应, 反应机理的第 1 步是决速率步, 烯烃取代基的数目与烯烃的离子化势密切相关, 这意味着, 此时空间效应并不重要^[88]。如果第 2 步是决速率步 [例如, 羟汞化反应 (15-3), 硼氢化反应 (15-17)], 立体效应就很重要了^[88]。

自由基加成可以在任何底物上发生。其决定因素是是否有自由基反应物。某些试剂(如 HBr , RSH) 如果没有自由基引发剂存在, 则以离子机理反应。但是如果体系中存在诱发自由基反应的试剂, 反应机理发生改变, 加成反应变成了自由基机理。亲核性自由基(参见第 896 页) 的反应性类似于亲核试剂, 底物上有吸电子基团会增加它们的反应速率。反之, 对于亲电自由基也一样^[89]。但是, 亲核性自由基与炔烃的反应速率比与烯烃的反应速率慢得多^[90], 这与我们的预料相反^[91]。

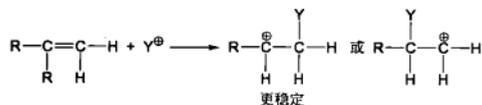


在某些情况下，空间效应也很重要。在催化氢化中，底物必须吸附到催化剂表面。当取代基较多时，反应较难进行。烃 **21** 的双键埋藏在苯环之间，因此不能与 Br_2 、 H_2SO_4 、 O_3 、 BH_3 、 $\cdot\text{CBr}_2$ 之类的能与大部分双键反应的试剂反应^[92]。类似的情性化合物还有四叔丁基丙二烯 $(t\text{-Bu})_2\text{C}=\text{C}=\text{C}(t\text{-Bu})_2$ ，它不与 Br_2 、 Cl_2 、 O_3 反应，也不发生催化加氢反应^[93]。

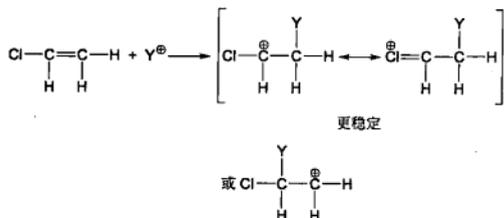
15.2.2 定位



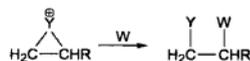
如果一个不对称的试剂加到了一个不对称的底物上，人们通常要问：试剂的一端会加到双键或叁键的哪一端？我们首先硬性规定“边 (side)”和“面 (face)”两个词的意义，接下来是一个有助于你了解相关论证的简单说明。对于亲电进攻，Markovnikov 规则给出了答案：试剂的电正性部分会加到双键或叁键的含氢较多的一边^[94]。有关这一区域选择性规律的解释很多，其中最合理的解释可能是 Y^+ 会加到能形成稳定碳正离子的一边。这一假设已经被芯电子谱 (core electron spectroscopy) 和理论分析证实^[95]。因此，当有烷基存在时，二级碳正离子比一级碳正离子更稳定。



人们又要问： Y^+ 怎么“知道”与哪边结合能形成更稳定的碳正离子？与芳香体系亲电 (参见第 325 页) 的讨论类似，我们引用 Hammond 假说并且提出：低能量的碳正离子的形成会经过一个低能量的过渡态。Markovnikov 规则同样可以应用于卤素的加成，因为卤素加成会形成以下共振体稳定碳正离子：



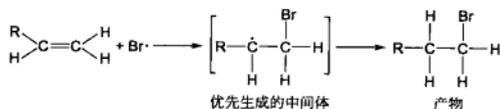
Markovnikov 规则也常适用于溴鎓离子和其它三元环中心体^[96]。在这些反应中，立体专一的反式加成表明，亲核取代时发生构象翻转。尽管如此，这些 W 进攻的例子更像 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应机理，而不太像 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应机理 (参见第 225 页)。



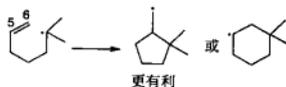
含强吸电子基团烯烃的反应可能违反 Markovnikov 规则。例如，进攻 $\text{Me}_3\text{N}^+-\text{CH}=\text{CH}_2$ 的 Markovnikov 位置会导致生成两个正电荷处于相邻原子上的离子。有报道表明，化合物 $\text{CF}_3\text{CH}=\text{CH}_2$ 与酸发生亲电加成时会生成反 Markovnikov 产物，但是研究证实^[97]，该化合物与酸反应时并不依照简单的亲电加成反应机理；表面上的反 Markovnikov 产物实际上由其它反应路径得到的。

除了 $\text{C}=\text{C}-\text{Z}$ 型化合物的 Michael 类型加成，对亲核加成反应的定位规律研究得很少。对于 $\text{C}=\text{C}-\text{Z}$ 型化合物，进攻试剂的负电部分几乎总是区域选择地进攻不带 Z 基团的碳原子 (参见第 464 页)。

在自由基加成中^[98]，主要的影响因素似乎是空间效应^[99]。不论是什么 X 基团，也不论是什么进攻自由基，所有 $\text{CH}_2=\text{CHX}$ 类型的底物都有选择地在 $-\text{CH}_2$ 位被进攻。对于 HBr 之类的试剂，这意味着加成将是反 Markovnikov 规则的：



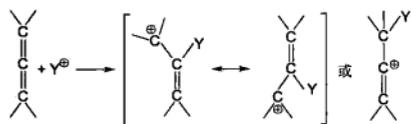
因此， HBr 加成的两种取向 (遵守 Markovnikov 规则的亲电反应和反 Markovnikov 规则的自由基反应) 都是由于生成了二级 (仲位) 中间体造成的。在亲电加成情况下， HBr 的取向是由于二级碳正离子比一级碳正离子更稳定；在自由基反应的情况下， HBr 的取向是由反应的空间选择性决定的。自由基中间体的稳定性顺序通常也是 $3^\circ > 2^\circ > 1^\circ$ (参见第 116 页)，但主要决定因素还是空间效应。有些含有可以稳定自由基的基团的非端碳，它们反应后通常会得到大约 1:1 混合的产物。



在含有 5,6-双键的分子内自由基加成中^[51],

既能生成五元环也能生成六元环。但大部分情况^[100]中,五元环在动力学上有利,尽管(就像例子中那样)五元环的闭合可能意味着生成一个一级自由基,而六元环的闭合可以生成一个二级自由基。这一现象可能是由于生成五元环的焓效应更有利,也可能是由于空间电子效应,此外还有些其它的解释^[101]。当双键处于其它位置(从3,4-位到7,8-位),人们也发现了类似的现象。在每种情况下,更倾向于生成较小的环(exo-trig加成)而不是较大的环(endo-trig加成)^[102](参见 Baldwin 规则,第 133 页)。但是当在 5,6-位有不饱和键的自由基在 5 位上连有烷基时候,通常则倾向于形成六元环^[103]。

正离子、负离子或自由基几乎总是进攻共轭二烯共轭体系的两端,因为这样会生成一个被共振稳定的中间体。对于不对称二烯烃,会生成较稳定的离子。例如,异戊二烯($\text{CH}_2 = \text{CMeCH} = \text{CH}_2$)与 HCl 反应,只得到 $\text{Me}_2\text{CClCH} = \text{CH}_2$ 和 $\text{Me}_2\text{C} = \text{CHCH}_2\text{Cl}$,没有一个产物是由进攻链的某一端而得到的。化合物 $\text{PhCH} = \text{CHCH} = \text{CH}_2$ 反应只得到 $\text{PhCH} = \text{CHCHClCH}_3$,因为这是 H^+ 进攻共轭体系某一端导致的八种可能产物中唯一一种双键与环共轭的产物。

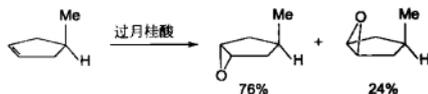


如果亲电试剂进攻丙二烯^[104],依据 Markovnikov 规则,进攻会发生在体系的两端,因为中间的碳原子上没有氢。进攻中间的碳原子可以形成一个由共振稳定的碳正离子,但它并不马上形成。只有三个 p 轨道平行,这一稳定效应才能起作用,这就要求 C—C 键要发生一次旋转^[105]。因此烯丙基离子的稳定性不会影响反应过渡态,反应过渡态在几何形状上仍与原来的丙二烯相似(参见第 64 页)。很可能由于这个原因,对未取代底物 $\text{CH}_2 = \text{C} = \text{CH}_2$ 的进攻通常发生在末端碳原子上,生成乙烯型正离子,但是对中心碳原子的进攻也曾见报道。但如果丙二烯的碳上连有烷基或芳香基,反应就更倾向于进攻中间的碳原子,因为这样产生的碳正离子可以被烷基或芳基稳定(它现在变成了二级、三级或苯甲型正离子)。例如, $\text{RHC} = \text{C} = \text{CH}_2$ 形式的丙二烯的类化合物的进攻,还总是发生在两端;但是对 $\text{RHC} = \text{C} = \text{CHR}'$ 的进攻就常发生在中间了。对四甲基丙二烯的进攻也常发生在中间碳原子

上^[106]。自由基^[107]对丙二烯的进攻通常发生在两端^[108],然而有报道表明有时候也会进攻中间^[109]。和亲电进攻的道理一样,烯丙基自由基的稳定性不会影响自由基与丙二烯反应的过渡态。此外,与亲电进攻一样,烷基的存在可以增加自由基进攻中间碳原子的概率^[110]。

15.2.3 立体化学取向

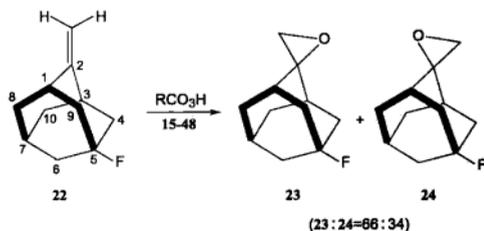
我们曾经指出,某些加成反应是顺式的,即两个基团会从双键或叁键的同侧进攻;而另一些加成反应是反式的,即从双键或叁键的异侧进攻。环状化合物还存在空间取向的问题。在环烯的顺式加成中,两个基团可能从位阻大的一面进攻也可能从位阻小的一面进攻。此时的规律是,顺式加成通常,但也不是绝对的,从位阻小的一面进攻。例如,4-甲基环戊烯的环氧化产物中,76%是由位阻小的一面进攻得到的,24%是由位阻大的一面进攻得到的^[111]。



在对环状底物的反式加成中,亲电试剂起始进攻也是从位阻小的一面开始。很多(但不是全部)降冰片烯之类的张力较大的双环化合物的亲电加成是顺式的^[112]。在这种情况下,进攻总是发生在外型方向,例如^[113]:



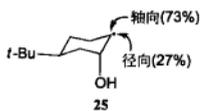
如果外型位置已经被 7 位取代基挡住了,那么内型进攻就占主导地位。例如,7,7-二甲基降冰片烯可发生顺式-内型环氧化(15-48)和硼氢化^[114](15-16)。然而,尽管有 7 位甲基,7,7-二甲基降冰片烯发生 DCl 加成、 F_3CCOOD 加成和发生羟汞化反应(15-3)时都是顺式-外型^[115]。与之类似,降冰片烯类化合物的自由基加成反应通常也是顺式-外型,尽管也存在反式加成和内型进攻^[116]。



电子效应也影响进攻的方向。在金刚烷衍生物(22)中,从两面进攻的立体位阻几乎是一样

的。但是环氧化反应中，二溴卡宾加成反应(15-62)和硼氢化反应(15-16)都几乎发生在含有吸电子氟的那一侧^[117]。在给出的例子中，生成的23几乎是24的两倍。在其它底物上也得到了类似的结果^[116]；吸电子基团通过场效应(-I)使进攻发生在同面，+I基团使进攻发生在异面。这一结果归因于超共轭效应^[119]；在金刚烷的例子中，新生成键的 σ^* 轨道(在22中，位于进攻试剂和C-2之间)与对面的C₂-C₉键的占有电子的 σ 轨道发生重叠。这就是Cieplak效应。LiAlH₄还原2位含有轴向甲基环或甲氧基的实验支持了Cieplak的假说^[120]。然而，在甲醇与降茛菪酮的加成反应中，却没有什么能支持Cieplak效应的结果^[121]。四个可能的键包括同侧的C-3—C-4和C-1—C-9，以及异侧的C-3—C-10和C-1—C-8。最合适的路径要求进入基团从较富含电子的键(进攻基团将与这些键重叠)的背面进攻。吸电子基团F对它周围的键有非常大的影响，因此相对来说C-1—C-8和C-3—C-10键的电子云密度较高，所以基团会从F的同侧靠近。

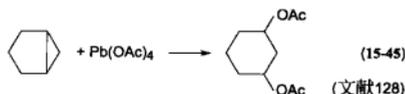
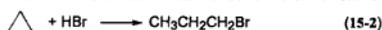
之前我们曾提到，由于形成溴鎓离子，Br₂和HOBr通常发生反式加成；HBr的自由基加成也是反式的。如果这些加成反应的底物是环己烯，那么加成产物不但是反式的而且反应生成的最初产物的构象也是专一的，通常产物的构象是加成基团处于两个直立键^[122]。这是因为以双直立键方向打开三元环，可以在过渡态中最大程度地保持反应中心的共平面；的确，环氧化物开环也得到双直立键的产物^[123]。起初生成的双直立键的产物会转化为双平伏键的构象，除非环上存在其它可以使后者不如前者稳定的基团。环己烯的自由基加成过程中不生成环状中间体，但自由基的起始进攻仍然是直立键方向^[124]。如果反应的总结果是反式加成，那么将得到一个双直立键的初产物。人们也研究过不对称自由基进攻的方向^[125]。例如，当自由基25与双键加成时，它优先加在OH基团的对侧，生成一个双直立键的反式加成产物^[125]。



15.2.4 环丙烷的加成^[126]

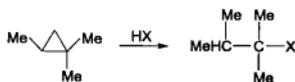
之前我们已经注意到(参见第88页)，环丙烷在某些方面类似双键^[127]。因此可以理解的是，

环丙烷发生加成反应与双键化合物发生加成反应类似，反应结果是打开三元环。下面是两个相应的反应例子，与反应对应的编号写在了括号里。

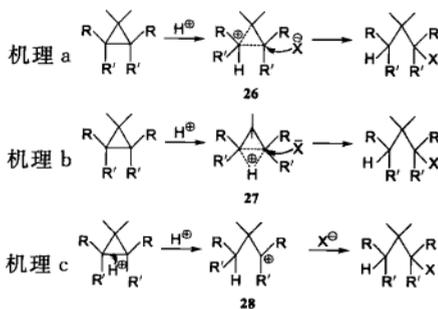


其它的例子见15-3、15-15和15-61的讨论。

环丙烷的加成可以按照本章讨论过的四种反应机理中的任意一种进行，但最重要的一种是亲电进攻^[129]。取代环丙烷的反应通常遵循Markovnikov规则。不过还是有些特例，而且区域选择性常常较小。HX与1,1,2-三甲基环丙烷反应的例子可以用来解释Markovnikov规则在这些底物上的应用^[130]。规则预测，亲电试剂(在这个反应中是H⁺)会进攻含氢原子最多的碳，而亲核试剂会进攻最能稳定正电荷的碳原子(在这个反应里，三级碳比二级碳优先)。反应的立体化学性质可以从两个位置考察：与亲电试剂相连的位置和与亲核试剂相连的位置。与亲电试剂相连位置的立体化学情况很复杂：有的100%保持构象^[131]，有的100%翻转^[132]，也有两种构型混合的情况^[133]。连接亲核试剂的碳原子大部分情况下会发生构型翻转，不过也发现构型保持的情况^[134]，消除、重排、外消旋过程都会与之竞争。这表明在很多情况下，该位置会产生碳正离子。



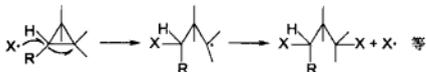
现在至少已经提出三种亲电加成机理(反应机理以HX进攻来说明，可以通过类比写出其它亲电试剂的反应)。



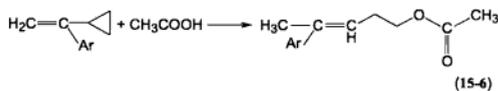
机理a中生成了一个角质子化的环丙烷(26)^[135]；我们在曾经在2-冰片基正离子和7-冰片基正离子中见过这样的例子(参见第201页和第203页)。机理b中生成了一个边质子化的环丙烷(27)。机理c包含一个H⁺的一步S_E2型

进攻,生成典型的碳正离子 **28**,该碳正离子再与亲核试剂反应。尽管我们列出的三种机理中与质子相连的碳原子都保持了原始构型,但机理 a 和机理 c 也能导致该碳原子构型的翻转。很遗憾的是,我们没法依据现有的证据从这些反应机理中选出唯一的一个。至少在某些情况下,环丙烷可能有不止一个边被质子化,这时情况就会变得很复杂。有强有力的证据表明,亲电试剂 Br^+ 和 Cl^+ 的反应按照反应机理 b 进行^[136]; D^+ 和 Hg^{2+} 的反应按照反应机理 a 进行^[137]。从头算的研究显示,角质子化产物 **26** 比边质子化产物 **27** 稍稳定一些^[138] (约 1.4 kcal/mol, 6 kJ/mol)。一些实验结果与反应机理 c 冲突^[139]。

人们对环丙烷的自由基加成反应研究得相对较少。但是已知在紫外光照射下, Br_2 和 Cl_2 会以自由基反应机理加成到环丙烷上。加成遵循 Markovnikov 规则: 第一个自由基进攻含取代基最少的碳原子, 第二个自由基进攻含取代基最多的碳原子。许多研究表明, 在一个碳上, 反应是立体专一的, 发生了构型的翻转。但是另一个碳原子上的反应没有立体专一性^[140]。我们可以用以下机理来说明这一现象^[141]:



在某些情况下, 共轭加成会出现在双键与三元环“共轭”的体系里。例如^[142]:

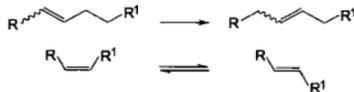


15.3 反应

反应按照试剂的类型来分类。在叙述双键或叁键的异构化反应之后再讨论氢加到双键或叁键一端的反应。

15.3.1 双键和叁键的异构化

15-1 异构化



许多试剂会导致双键的异构化, 从而生成新的烯烃。与 β, γ 双键相比, 通常容易生成 α, β 双键^[1497]。过渡金属可以诱导烯烃的异构化。在钌催化剂^[1498]或附着在聚合物载体的铱催化剂^[1499]作用下, 烯丙基芳烃 ($\text{Ar}-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) 可转化为相应的 (Z)-1-丙烯基芳烃 ($\text{Ar}-\text{CH}=\text{CHMe}$)。

用 $\text{NaHFe}(\text{CO})_4$ 处理烯丙基癸基醚 ($\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{OC}_{10}\text{H}_{21}$), 可以使之异构化得到 1-癸氧基-1-丙烯 ($\text{CH}_3\text{CH}=\text{CHOC}_{10}\text{H}_{21}$)^[143]。在单线态氧诱导下, 硫化物在光照射下可观测到双键的迁移^[1500]。在与钌催化剂共热的条件下, N-酰基烯丙基胺能被异构化生成 N-酰基烯胺^[1501]。**12-2** 中也提到很多这样的反应。

对于在 γ -位 (C-4 位) 上有氢原子的共轭羰基化合物, 可能发生双键迁移生成非共轭产物的反应。如体系中存在 N,N-二甲基氨基乙醇, 共轭酯在 -40°C 条件下便能被光分解, 生成非共轭酯^[1502]。加热 $\text{Fe}(\text{CO})_5$ 与 N-烯丙基胺 (N-C-C=C) 的混合物能生成烯胺 (N-C=C-C)^[1503]。

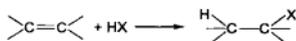
(E/Z) 异构体的异构化是另一类重要的转化。光化学反应能使 (E) 和 (Z) 共轭酰胺有效地发生异构反应^[144] (光致异构化^[145])。 (E/Z) 异构化过程中, 到达激发态所需要跨越的能垒相当高^[146]。双烯中 C=C 单元的异构化也是通过光化学反应完成的^[147]。环烯的异构化较困难, 但是环辛烯可通过光化学反应异构化^[148]。共轭醛在 DMF 中用硫脲处理可以发生异构化^[149]。

15.3.2 氢加到一端的反应

15.3.2.1 卤原子加到另一端

15-2 卤化氢加成

氢-卤-加成

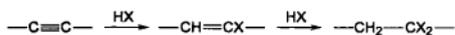


四种卤化氢的任意一种都能加成到双键上^[150]。化合物 HI、HBr 和 HF^[151] 在室温下就可以反应。加成 HCl 较困难, 通常需要加热^[22], 不过在硅胶中加成 HCl 却很容易^[152]。该反应可以在很多种双键化合物上进行, 包括共轭体系中, 1,2-加成和 1,4-加成都可能发生。加成 HF 最方便的方法是使用溶有多氢氟化物-吡啶溶液^[153]。底物和该溶液在 0°C , THF 之类的溶剂中混合后, 可以得到中高产率的氟代烷烃。

在没有过氧化物的情况下, 简单卤化氢与烯烃的加成按照亲电反应机理进行, 产物遵守 Markovnikov 规则^[154]。如果加入过氧化物, 加成 HBr 就按照自由基反应的机理进行, 而且得到的是反 Markovnikov 规则的产物 (参见第 468 页)^[155]。必须强调的是, 这一描述仅适合于 HBr。未观测到 HF 和 HI 的自由基加成, 即使

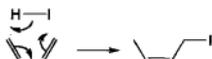
反应体系中存在过氧化物；HCl 的自由基加成也很少见。在仅有的几个 HCl 自由基加成的例子，反应产物中加成基团的定位仍然遵守 Markovnikov 规则，大概是因为这样可以形成更稳定的产物^[156]。从能量上分析，HF、HI 和 HCl 的自由基加成反应难以发生（参见第 429 和 433 页的讨论）。很多时候，即使没有加入过氧化物，也能观测到 HBr 的反 Markovnikov 加成。这是因为底物烯烃从空气中吸收了氧，形成少量过氧化物（14-8）。我们可以通过严格纯化底物来确保 Markovnikov 加成，但在实际应用中却不太容易做到。更常用的方法是加入抑制剂（例如苯酚或苯醌）来抑制自由基反应。过氧化物等自由基前体不能抑制离子反应，而自由基反应是一个链式反应，比亲电反应快得多。在绝大部分情况下，可以通过加入过氧化物来控制反应机理（最终控制加成基团的位置）实现全部获得自由基加成的产物；也可以通过加入抑制剂来实现完全的亲电加成。不过有时候，亲电反应的速度很快，可以与自由基反应相竞争。完全控制反应就不太容易实现了。利用相转移催化剂，可以高产率地实现 HBr、HCl 和 HI 的 Markovnikov 加成^[157]。以反 Markovnikov 规则方式加成 HBr(或 HI) 的方法，请参见 12-28。

还可以有选择地在叁键上加入 1mol^[158] 或 2mol 的这四种卤化氢中的任意一种。Markovnikov 规则确保加成 2mol 卤化氢后，反应生成的是偕二卤代物，而不是邻二卤代物。

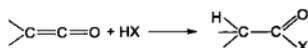


三甲基氯硅烷可以加成到烯烃上产生氯代烷。1-己烯在水中与 Me_3SiCl 反应得到 2-氯己烷^[159]。用 KHF_2 和 SiF_4 处理烯烃可以得到氟代烷^[160]。

HX 化合物是亲电试剂。如果没有发生自由基反应的条件，许多多卤代和多氧基烯烃（如 $\text{Cl}_2\text{C}=\text{CHCl}$ ）根本不与它们反应。如果它们之间的确发生反应，那么通常是以亲核加成的机理进行的（也就是，最开始是 X^- 进攻）。Michael-型底物 $\text{C}=\text{C}-\text{Z}$ 的加成反应也按照这种机理：即使有自由基引发剂， $\text{C}=\text{C}-\text{Z}$ 的加成产物中^[161] 卤素也总是与不和 Z 相连的碳原子结合。也就是说，产物总是 $\text{X}-\text{C}-\text{CH}-\text{Z}$ 类型。碘化氢以周环反应机理在气相中 1,4-加成到共轭双烯上^[162]：



HX 可以加成到烯酮上^[163]得到酰基卤：

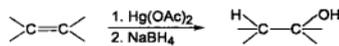


OS I, 166; II, 137, 336; III, 576; IV, 238, 543; VI, 273; VII, 59; 80, 129.

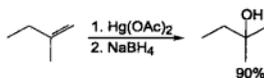
15.3.2.2 氧加成到另一端

15-3 双键上的水合反应

氢-羟基-加成

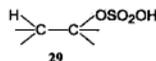


烯烃在 Hg 和氧气存在下发生氧汞化反应 (oxymercuration)，而后再加入 NaBH_4 处理^[164]，可以在温和的条件下很快地氢化，并且产物没有重排，产率很高^[165] (12-23)。例如，2-甲基-1-丁烯与 $\text{Hg}(\text{Ac})_2$ 反应^[166]，而后加入 NaBH_4 ，反应得到 2-甲基-2-丁醇：

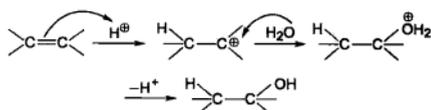


这个方法可以用于一取代、二取代、三取代、四取代以及苯基取代的烯烃，产物几乎都符合 Markovnikov 规则。底物分子中的羟基、甲氧基、乙酰氧基、卤原子和其它基团通常不会影响底物进行加成反应^[167]。当一个分子中存在两个双键时，可以使用超声波使氧汞化加成反应只发生在取代较少的烯烃上，另一个双键却不受影响^[168]。一个相关的反应是与硼氢化锌在硅胶上反应，反应生成二级醇和一级醇的比例为 35 : 65^[169]。

在酸催化下双键可以与水发生加成反应。最常见的催化剂是硫酸，但是其它的酸例如硝酸或者高氯酸也可以催化反应。反应机理是亲电加成，首先发生的是质子进攻双键（参见第 463 页）。负电性的进攻物种可能是 HSO_4^- （对于其它酸来说可以是类似的基团），进攻生成最终产物 29。产物 29 可以被分离出来，但是在反应条件下通常发生水解反应生成醇（10-4）。



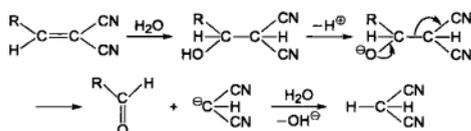
然而酸的共轭碱并不是唯一可以进攻原始碳正离子的基团，水也可以进攻正离子：



当反应按照这个历程发生时，29 和类似结构就不是反应中间体，反应机理就是醇的 E1 消

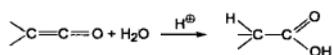
除机理的逆过程 (17-1) (根据微观可逆原理)^[170]。这个机理可能包括两个步骤。最初生成的碳正离子经常会发生重排形成更稳定的碳正离子。例如 $\text{CH}_2 = \text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$ 的水合反应产物是 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{COH}(\text{CH}_3)_2$ 。普通烯烃的加成反应遵循 Markovnikov 规则。另一种遵循 Markovnikov 规则加成水的反应是在反应中同时加入氧化剂 (O_2) 和还原剂 ($\text{Et}_3\text{SiH}^{[171]}$ 或二级醇, 如 2-丙醇^[172]), 同时用 Co 的络合物作为催化剂。采用这个方法就不会发生重排, 反应副产物通常是相应的烷烃和酮。

将 $\text{PhCH}_2\text{NEt}_3^+\text{BH}_4^-$ 与 Me_3SiCl 1 : 1 混合液与烯烃反应, 然后加入 K_2CO_3 水溶液, 这样水可以间接地被加成, 加成方向是反 Markovnikov 规则的^[173]。烯烃与 $\text{Ti}(\text{BH}_4)_3$ 反应后加入 K_2CO_3 溶液也可以得到反 Markovnikov 规则的产物醇^[174]。另一种反 Markovnikov 规则的水解反应如 15-16 所示。当底物是 $\text{C}=\text{C}-\text{Z}$ (Z 的定义参见第 463 页) 形式的烯烃, 产物基本上总是 $\text{HO}-\text{C}-\text{CH}-\text{Z}$, 此时反应机理是亲核的^[175]。亲电加成也能得到相同的产物^[176], 因为 $\text{CH}-\text{C}-\text{Z}$ 正离子由于两边相邻原子的 (完全或部分) 正电荷而变得不稳定。然而, 在 Mn 的络合物催化下底物与 O_2 、 PhSiH_3 反应可以得到另一个产物 $\text{HC}-\text{CH}(\text{OH})\text{Z}^{[177]}$ 。当底物为 $\text{RCH}=\text{CZZ}'$ 类型时, 加成水的反应可以导致加合物发生断裂, 生成醛和 $\text{CH}_2\text{ZZ}'^{[178]}$ 。断裂步骤是 12-39 的一个例子。



烯烃与 PhO_2BH 和铈催化剂反应, 而后加入氧化剂 NaOO^- , 可以生成醇^[179]。在这个反应中也可以使用 $\text{Cp}_2\text{TiCl}_4^{[180]}$ 。在手性 Pd 催化剂的催化下, 底物与 HSiCl_3 反应, 之后加入 KF 和 H_2O_2 , 反应生成具有高度立体选择性的醇^[181]。在 Co-卟啉络合物催化下, 烯烃与分子氧反应, 再用 $\text{P}(\text{OMe})_3$ 还原得到二级醇^[182]。这个反应还可以用于水解共轭烯烃^[183], 尽管共轭烯烃在一般情况下不能被水解。

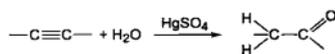
将水加到烯醇醚中可以发生水解反应, 生成醛或酮 (10-6)。在酸催化下, 在烯酮中加入水可以得到羧酸^[184]。



OS IV, 555, 560; VI, 766; 另见 OS V, 818.

15-4 叁键上的水合反应

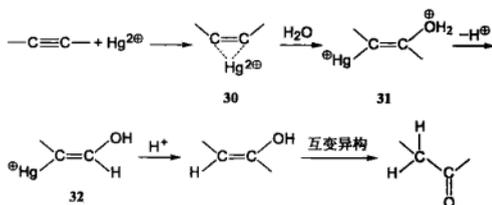
二氢化-氧代-双加成



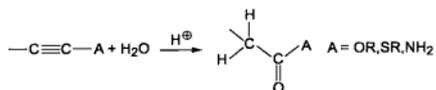
叁键的水合通常在汞盐 (例如硫酸汞或醋酸汞) 的催化下进行^[185]。氧化汞与酸也可以作为反应试剂。反应产物符合 Markovnikov 规则, 因此只有乙炔反应才能生成醛, 其它的叁键化合物反应生成酮 (15-16)。 $\text{RC}\equiv\text{CH}$ 类型的炔烃通常生成甲基酮, 但是二取代炔烃 $\text{RC}\equiv\text{CR}'$ 的反应产物可能是两种。当使用 Nafion-H (高氟化树脂; 一种超强酸) 吸附的氧化汞作为催化剂时, 这个反应很容易发生^[186]。在 200°C 微波辐射的条件下, 端炔能与水反应生成相应的甲基酮化合物^[1504]。在 50% 硫酸的甲醇水溶液中, 使用一种金催化剂能将端炔转化为酮^[1505]。在催化量 Ti_2NH (三氟代甲基磺酰胺) 作用下, 苯乙炔能与水在 100°C 反应, 生成苯乙酮^[1506]。在改进的反应条件下, 使用钨催化剂并在二氧六环中回流, 非端炔能与 2-氨基苯酚反应生成相应的酮^[1507]。

端炔的水合反应遵循反 Markovnikov 规则。例如在异丙醇和钨催化剂作用下, 1-辛炔与水共热, 生成的产物是辛醛^[1508]。有报道, 在丙酮的水溶液中使用钨催化剂也能发生类似反应^[1509]。反应物中某些官能团的存在能影响水合反应的区域选择性。在二氯甲烷溶液中, 1-硒炔 (如 $\text{PhSe}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ph}$) 与对甲苯磺酸反应而后再用水处理, 得到的产物为含硒的酯 [$\text{PhSeC}(\text{O})\text{SH}_2\text{Ph}$]^[1510]。

如下图所示, 反应的第 1 步是形成络合物 30 (离子如 Hg^{2+} 与炔烃形成的络合物, 参见第 50 页)。然后 H_2O 通过 $\text{S}_{\text{N}}2$ 历程进攻, 形成中间体 31, 该中间体接着失去一个质子得到 32。32 发生水解反应 (12-23 的一个实例) 生成烯醇, 烯醇经过互变异构得到最终产物。当苯乙炔光解水化时, 通过闪式光解能得到烯醇的谱图^[187]。

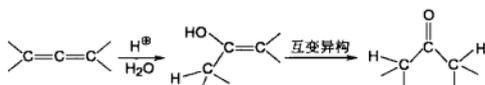


羧酸酯、硫酯和酰胺都可以分别通过炔基醚、硫醚^[188]和炔胺酸催化水解反应得到,而不需要汞的催化^[189]:



这是普通的亲电加成反应,决速步质子化过程首先发生^[190]。一些其它特定的炔烃可以在没有汞盐的情况下与强酸作用水合成酮^[191]。简单炔烃在加热的条件下可以与甲酸反应生成酮,此过程不需要催化剂^[192]。含有一个羟基的三甲基硅烯(羟基可以存在于分子的任何位置)与分子氧、CuCl₂和钼催化剂反应可以生成内酯^[193]。

丙二烯也可以在酸催化下水解生成酮^[194]。



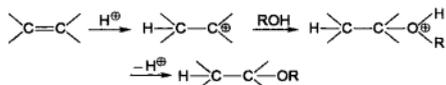
OS III, 22; IV, 13; V, 1024.

15-5 加成醇和酚

氢-烷氧-加成



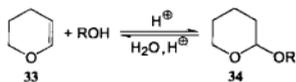
在酸或碱的催化下,醇和酚可以加成到双键上。使用酸作为催化剂时,反应是亲电的,氢离子作为进攻基团,生成的碳正离子结合一分子的醇:



此加成反应遵守 Markovnikov 规则。一级醇比二级醇反应性好一些,三级醇的反应活性很差。此时利用合适的烯烃,例如 Me₂C=CH₂, 可以很容易地制备三级醇。醇发生分子内的烯烃加成反应生成环酯,这种醇常常含有一个羟基^[195]。这个反应可以被 Pd 催化剂促进,反应产物双键位置会发生移动^[196]。Rh 化合物也可以催化环化反应,产物是含有官能团的四氢呋喃^[197]。

对于易被亲核试剂进攻的底物,如多卤代烯烃以及 C=C—Z 类型的烯烃,反应最好在碱性条件下进行,此时进攻基团是 RO⁻^[198]。C=C—Z 的反应是 Michael 反应,产物中 OR 与 Z 连接在不同的碳上。由于叁键比双键更容易接受亲核试剂的进攻,所以在碱催化下叁键的加成反应活性很好,烯醇醚和乙缩醛都可以通过这类反应制得^[199]。因为烯醇醚比叁键更容易发生亲电反应,醇对烯醇醚的加成也可以用酸催化^[200]。

实现这个反应的一个底物就是二氢吡喃(33),该过程常用于保护伯、仲醇^[201]以及酚^[202]的 OH 基团。这个反应生成的四水吡喃缩醛(34)对碱、格氏试剂、LiAlH₄ 以及氧化试剂是稳定的,这些试剂均可以与 R 基团上的官能团反应。反应结束后,很容易用稀酸脱掉 34 上的取代基(10-6)。烯醇醚上醇的加成也可以被 CoCl₂ 催化^[203]。



在碱催化叁键加成的反应中,从一级醇到三级醇反应速率逐渐下降,酚的反应条件更加苛刻。其它催化剂如 BF₃ 和汞盐都可以用于叁键上 ROH 的加成。

对于特定的双键(环己烯和环戊烯)在光敏剂例如苯的存在下也可以进行光化学的加醇反应^[204]。反应历程是亲电的,产物符合 Markovnikov 规则。烯烃在它们第一三线激发态发生反应^[205]。

在 15-3 中提到的汞氧化-脱汞反应,如果汞氧化过程在醇溶剂中进行,那么该反应就可以用于制备醚,产物遵从 Markovnikov 规则^[206]。例如,2-甲基-1-丁烯在乙醇中反应生成 EtMe₂CO-Et^[207]。当使用醋酸汞时,一级醇产率较高。但是二级醇和三级醇的反应就必须使用三氟乙酸汞^[208]。但是即使使用三氟乙酸汞,这个方法也无法制备二叔基醚。炔烃反应生成缩醛。如果在过氧化氢而不是醇存在下发生氧汞化反应(然后用 NaBH₄ 脱汞),反应产物则是烷基过氧化物(过氧-汞化作用)^[209]。这个反应可以是分子间反应^[210]。

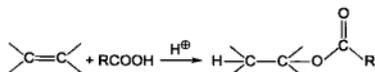
醇或酚对烯酮的加成都生成羧酸酯(R₂C=C=O + ROH → R₂CHCO₂R)^[211],分子内反应的结果是在分子链的末端生成烯酮,而后原位反应,形成中环和大环内酯^[212]。在强酸存在下,烯酮与醛或酮(以烯醇的形式)反应,生成烯醇醋酸盐。

醇也可以与烯炔反应,但机理不同(见 15-28)。

OS III, 371, 774, 813; IV, 184, 558; VI, 916; VII, 66, 160, 304, 334, 381; VIII, 204, 254; IX, 472.

15-6 与羧酸加成形成酯

氢-酰氧基-加成



在酸催化下(质子酸或 Lewis 酸^[218]),羧酸与烯炔加成生成酯,反应机理和 15-5 类似。由于遵守 Markovnikov 规则,所以很难通过羧酸与 $R_2C=CHR$ 类型的烯炔加成而^[214]。在 V_2O_5 与三氟乙酸混合物的作用下,烯炔可以被转化为三氟乙酸酯^[215]。当羧酸中含有双键时,在强酸的催化下,会发生分子内加成反应,生成 γ -内酯和/或 δ -内酯^[216]。由于在强酸的存在下,双键可以发生迁移(12-2),所以无论原来双键的位置如何,产物都如此,它既可以向靠近羧基的方向迁移,也可以向远离羧基的方向迁移。双键的迁移总是向有利于反应发生的方向进行(参见 15-1)。羧酸酯也可以通过酰氧汞化-脱汞反应制备(与 15-3 和 15-4 中提到的过程相似)^[217]。羧酸加成到烯炔生成酯的反应需要钨络合物的催化^[218]。乙酸铈也可以促进相应的环化反应^[219]。

羧酸与叁键化合物反应,生成烯醇酯或者缩羧酯,催化剂通常是汞盐^[220],乙烯基汞 $XHg-C\equiv C-OCOR$ 是反应中间体^[221]。端炔 $RC\equiv CH$ 与 CO_2 、二级胺 R_2NH 以及钨络合物催化剂反应,生成烯醇氨基甲酸酯 $RCH=CHOC(=O)NR$ ^[222]。这个反应也可以发生在分子内,生成不饱和内酯^[223]。羧酸与烯酮反应生成酸酐^[224],在工业上乙酸酐就是以这种方法制备的 $[CH_2=C=O + MeCO_2H \rightarrow (MeC=O)_2O]$ 。羧酸酯也可以通过另一种方法制备:在烯炔中加入二酰基过氧化物^[225]。这些反应是利用铜催化的,为自由基历程。

OS III, 853; IV, 261, 417, 444; V, 852, 863; VII, 30, 411. 另见 OS I, 317.

15.3.2.3 硫加到另一端

15-7 加成 H_2S 和硫醇

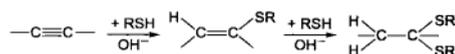
氢-烷基硫基-加成



硫化氢和硫醇可以通过亲电、亲核或是自由基机理加成到烯炔上^[226]。在没有引发剂的情况下,简单的烯炔加成反应是亲电机理,这与 15-5 类似,反应遵守 Markovnikov 规则。但是这个反应通常很慢,一般不易进行,或者需要在剧烈的条件下进行。除非加入质子或者 Lewis 酸。例如在浓硫酸^[227]或者 $AlCl_3$ ^[228] 存在下,这个反应可以发生。在自由基引发剂的存在下, H_2S 和硫醇对双键和叁键的加成是自由基机理,加成方向是反 Markovnikov 规则的^[229]。事实上,这种定位情况可以用来判断反应采用哪种历程。 H_2S 、

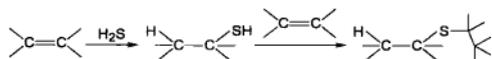
RSH (R 可以是一级、二级或三级烷基)、 $ArSH$ 或者 $RCOSH$ 的加成可以是自由基机理。R 基团可以含有各种官能团^[230]。烯炔可以是端烯或者是非端烯,可以含有支链,也可以是环状的,还可以包括例如 OH , $COOH$, $COOR$, NO_2 , RSO_2 等官能团。 Ph_3SiSH 在端烯上发生自由基加成反应,产物是一级硫醇^[231]。对于炔烃,可以加成 1mol 或 2mol 的 RSH 。

当将硫醇加入到对亲核进攻敏感的底物中时,碱会催化此反应,反应机理是亲核的。这些底物可以是 Michael 类型^[232],或者是多卤代烯炔或炔烃^[199]。如果采取自由基历程,炔烃的加成产物可以是乙烯基硫醚或者是二硫代缩醛:



在光化学条件下,硫醇与烯炔加成反应的产物是硫醚^[233],也可能发生分子内加成,产物是环硫醚。在 Pd 催化剂的催化下,硫醇可以加成到炔烃上,生成烯基硫化物^[234]。Se 的化合物($RSeH$)也可以以类似的方式进行^[235]。

无论通过何种机理, H_2S 加成到双键上的最初产物是硫醇。硫醇还可以与另一分子的烯炔发生加成反应,生成硫化物:



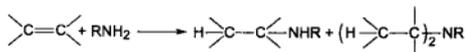
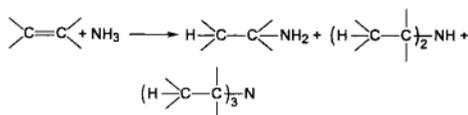
在醇的存在下,硫醇与烯酮发生加成反应生成硫酯 ($R_2C=C=O + RSH \rightarrow R_2CHCOSR$)。

OS III, 458; IV, 669; VII, 302; 另见 OS VII, 458.

15.3.2.4 氮或磷加成到另一侧

15-8 加成氮、胺、磷及相应化合物

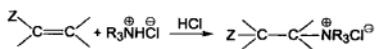
氢-氨基-加成



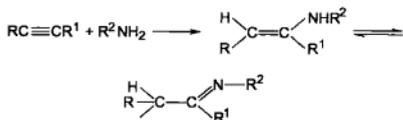
氨、伯胺或者仲胺可以加成到易被亲核进攻的烯炔上^[236]。由于氨和胺的酸性比水、醇和硫醇都弱(参见 15-3, 15-5, 15-7),而酸无法催化这个反应(酸会将 NH_3 变成 NH_4^+),所以这种反应难以通过亲电历程完成;即便发生了,普通烯炔在通常条件下产率也很低,除非在一些特殊条件下反应(例如,乙烯和氨气可以在 178~

200℃的高温中,施加 800~1000atm 压力下,在金属钠的存在下才能明显地发生反应^[237]。最终有三种可能的产物,氮加成的最初产物是伯胺,伯胺可以继续与另一分子的烯烃反应,如此继续。类似地,一级胺可以生成二级和三级产物。实际上这个反应可以被控制于某一步。反应机理是亲核的,反应通常发生在多卤代烯烃^[238]、Michael 类型的反应物^[239]和炔烃上^[240]。对于 Michael 类型的底物,氮原子进攻不连接 Z 基团的碳。对于 RCH=CZ'Z' 类型的底物,会发生与反应 15-3 相同类型的断裂^[241]。光照下,氮可以加成到烯烃上^[242]。二级胺与丁基锂反应生成酰胺碱,酰胺碱可以与烯烃发生分子内加成反应,最终生成四氢吡咯^[243]。

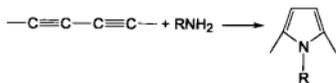
其它含氮化合物如羟胺、肼、酰胺(15-9)也可以加成到烯烃上。对于胺,反应时经常使用碱催化,所以 RNH⁻ 或 R₂N⁻ 是真正的亲核试剂。叔胺(不包括位阻很大的情况)在酸(HCl 或 HNO₃)的催化下与 Michael 类型的底物发生加成反应,生成相应的季铵盐^[244]。叔胺可以是脂肪胺、环胺以及杂环的胺(包括吡啶)。



伯胺与叁键加成生成烯胺^[245],这些烯胺的氮原子上有一个 H,氢原子会发生互变异构(与烯醇类似)生成更稳定的亚胺:

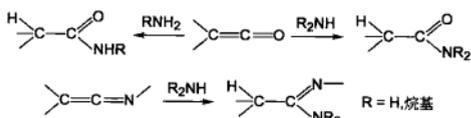


这些产物很稳定,可以被分离出来^[246]。但是当使用氮代替伯胺时,相应的亚胺 $\text{RH}_2\text{C}=\text{C}(\text{R})-\text{N}=\text{R}^1$ 不稳定,易发生聚合,因此无法分离出来。氮及伯胺(脂肪族的或者芳香族的)与共轭二炔加成生成吡咯^[247]:



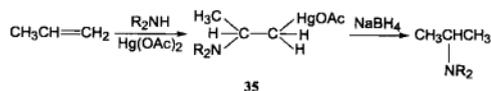
反应不是 1,4-加成,而是两次 1,2-加成。

伯胺和仲胺与烯酮发生加成,分别生成 N-取代的氨基化合物和 N,N-二取代的酰胺^[248];与烯酮亚胺反应生成脒^[249]:



在 Pd(II) 络合物的催化下,二级胺可以和一些不活泼的烯烃发生加成反应^[250]。络合作用降低了双键的电子云密度,有利于亲核进攻^[251]。反应是反式加成,产物符合 Markovnikov 规则^[252]。在 Pd 化合物的存在下发生炔烃的分子内加成,可以生成四氢吡啶^[253],对丙二烯的类似加成也已被报道^[254]。在催化量的 CuBr^[255] 或者 Pd 化合物的催化下,胺可以与烯烃发生加成反应^[256]。Mo 的络合物也被用于催化苯胺与烯烃的加成反应^[257]。在 Rh 催化剂存在下,在烯烃、CO 和 H₂ 存在下对硝基化合物进行还原,生成的胺会与烯烃加成^[258]。已有报道在 La 试剂的催化下,这样的分子内加成可以生成四氢吡咯^[259]。

利用硼氢化反应(15-16),然后用 NH₂Cl 或 NH₂OSO₂OH 处理(12-29),氮可以间接地加成到双键上,即使是普通双键也可以发生反应。反应生成反 Markovnikov 规则的伯胺。间接地将伯胺或者仲胺加成到双键的方法是首先发生氮汞化,而后还原(见 15-3,参考类似的氧汞化-脱汞反应),例如^[260]:



二级胺的加成(如上所示)生成叔胺,而伯胺的加成生成仲胺。总的加成定位方向符合 Markovnikov 规则。化合物 35 转化为其它产物的方法参见 15-52。



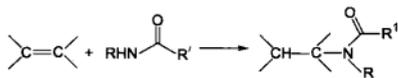
膦化物能与烯烃、炔烃发生加成反应分别生成烷基膦化物和乙烯基膦化物。在钇(Yb)催化剂存在下,二苯基膦与二苯乙炔反应,产物为相应的乙烯基膦化物^[1511]。在钨催化剂作用下,邻苯基膦化物与端炔加成,得到符合反 Markovnikov 规则的乙烯基膦化物;若使用镍化合物催化,则得到符合 Markovnikov 规则的乙烯基膦化物^[1512]。在镍催化剂催化下,二芳基膦化物能与烯烃反应生成烷基膦化物^[1513]。硅烷基膦(R₃Si-PAr₂)与烯烃和 Bu₄NF 反应,产物为符合反 Markovnikov 规则的烯丙基膦化物^[1514]。利用芳环取代烯烃与二苯基膦氧化物[Ph₂P(=O)H]的反应可以制备膦氧化物^[1515]。二苯基膦氧化物也可在铈催化剂作用下与端炔反应,得到符合反 Markovnikov 规则的乙烯基膦氧化物^[1516]。膦酸酯也可以通过烯烃与亚磷酸二乙酯[(EtO₂)P(=O)H]在钪催化

剂及氧气作用下的发生类似反应制备获得^[1517]。烯烃与 NaH_2PO_2 也能发生类似的加成反应,生成亚磷酸盐, $\text{RCH}=\text{CH}_2 \rightarrow \text{RCH}_2\text{CH}_2\text{PH}(\text{=O})\text{ONa}^{[1518]}$ 。采用钯催化剂可以通过烯炔制备类似化合物^[1519],端炔与二甲亚磷酸酯以及镍催化剂作用生成符合 Markovnikov 规则的乙烯基磷酸酯^[1520]。采用钯催化剂时,其它磷酸酯可与二烯烃发生加成反应生成烯丙基磷酸酯^[1521]。二芳基磷化氢与烯丙基醚和镍催化剂反应得到的产物是 α -烷氧基磷酸酯^[1522]。

OS I, 196; III, 91, 93, 244, 258; IV, 146, 205; V, 39, 575, 929; VI, 75, 943; VII, 188, 190, 536; 80, 75; 另见 OS VI, 932。

15-9 加成酰胺

氢-氨基-加成



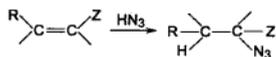
在一定条件下,酰胺可以直接与烯烃加成生成 *N*-烷基酰胺。3-戊酰胺在三氟硼酸催化下环化生成 5-甲基-2-吡咯烷酮^[261]。在高价碘试剂作用下,酰肼衍生物也可以环化生成内酰胺^[262]。氨基甲酸酯在 Bu_3SnH 和 AIBN 存在下与烯炔加成生成二环内酰胺^[263]。

这个反应也可以是分子内的。*N*-苄基-4-戊炔酰胺与氟化四丁基铵反应生成亚烷基内酰胺^[264]。在 Pd 催化剂催化下,类似的甲苯磺酰胺与烯炔发生加成反应生成烯基 *N*-甲苯磺酰基吡咯烷^[265]。甲苯磺酰胺与炔烃也可以发生类似的内环化反应^[266]。

酰亚胺也可以与烯炔或炔烃发生加成反应。在钯催化剂催化下,2-丙炔酸乙酯与酰亚胺反应,生成乙基-2-苯二(甲)酰亚氨基-2-丙炔酸酯^[267]。

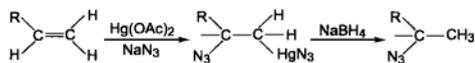
15-10 加成叠氮酸

氢-叠氮基-加成



叠氮酸可以与特定的 Michael 类型底物加成(其中 Z 的定义参见第 975 页)生成 β -叠氮化合物^[268]。如果 R 是苯基,这个反应不能进行。 HN_3 可以与烯醇醚 $\text{CH}_2=\text{CHOR}$ 发生加成反应生成 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OR})\text{N}_3$;也可以与烯醇硅醚反应;但是却不能与烯炔发生加成反应,除非使用 Lewis 酸如 TiCl_4 。在使用 Lewis 酸的情况下,可以高产率地得到叠氮化合物^[269]。通过叠氮汞化-脱汞反应, HN_3 可以间接地加成到普通烯烃

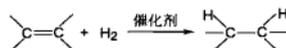
上^[270],这个过程与 15-3、15-5、15-6 和 15-8 中提到的反应类似。这个反应适用于端烯或者具有张力的环烯,但是不适用于无张力的非端烯。



15.3.2.5 氢加在两侧

15-11 双键和叁键的氢化反应^[271]

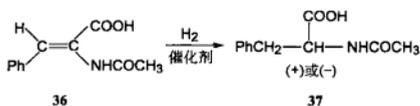
二氢-加成



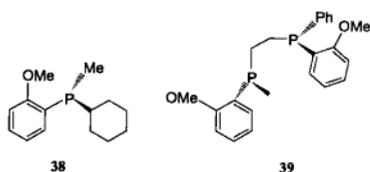
大多数碳碳双键,不论是否连有给电子基或吸电子基,都可以被定量或近似定量地催化氢化^[272]。几乎所有已知的烯烃在 $0\sim 275^\circ\text{C}$ 温度范围内都可以被氢化。分子中许多其它的官能团(如 OH、COOH、 NH_2 、CHO、COR、COOR 和 CN)的存在不影响反应。其中一些基团也较易发生催化还原反应,但是通常情况下总是可以找到选择性还原双键的方法(见表 19.2)^[273]。使用的催化剂可以分为两大类,其中每一类都包含过渡金属及其化合物:(1)不能溶解在反应介质中的催化剂(非均相催化剂),最有效的有 Raney 镍^[274]、钯炭(可能更普遍), NaBH_4 还原的镍^[275](又称镍硼化合物),金属铂及其氧化物,铑、钨和锌的氧化物^[276];(2)能溶解在反应介质中的催化剂(均相催化剂)^[277],最重要的有氯化三(三苯基膦)-铑 $[\text{RhCl}(\text{Ph}_3\text{P})_3]$ ^[278], Wilkinson 催化剂^[279]可以催化许多烯烃的加氢反应而不影响分子中存在的 COOR、 NO_2 、CN 或 COR^[280]。甚至不饱和醛也可以被还原成饱和醛^[281],但是在这个反应中脱羰基化(14-39)可能是副反应。其它的均相催化剂还有:氯化三(三苯基膦)氢化钌(II) $[(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RuClH}]$ ^[282],它可以专一地催化氢化端烯,非端位的双键反应效率极低甚至不反应;五氰基钴(II) $[\text{Co}(\text{CN})_5]^{3-}$ 可以有效地催化共轭体系中的双键或叁键(可以与 $\text{C}=\text{C}$, $\text{C}=\text{O}$ 或芳环共轭)的氢化^[283]。胶态钯催化剂也被用于氢化反应的催化剂^[284],此外一种聚合物链联的钌催化剂也适用于这类反应^[1523]。若使用箝闭于多聚物上的钯催化剂,可以定量地生成氢化产物^[1524]。负载于介孔硅材料上的钨催化剂可被用于烯烃的氢化反应^[1525]。离子溶液中的纳米微粒钯催化剂也被用于烯烃的氢化反应^[1526]。

均相催化剂的优点是催化再生能力强,反应选择性高,同时不易发生催化剂中毒^[285](非均相催化剂易被橡胶塞中的少量硫化物、或体系中

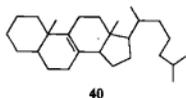
的少量含硫化合物,如硫醇或硫化物等导致中毒^[288]。但是,非均相催化剂容易从反应混合物中分离。



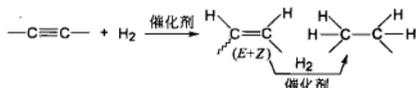
具有光学活性的均相(以及非均相)催化剂被应用于特定前手性化合物部分的不对称(对映选择性)氢化反应^[287]。例如^[288],在适当的催化剂存在下,化合物 36 氢化得到(+)(或-)化合物 37(这取决于使用的是哪个对映体作为催化剂),反应的 ee 值可高达 96%^[289]。能发生如此高的光学活性反应的前手性化合物一般含有类似化合物 36 中的官能团^[290]。这种情况下的催化剂^[291]一般是钌-膦或铑-膦,其中膦具有光学活性,其光化学活性可能是由于存在一个不对称的磷原子(如 38,即 R-Camp。但是由于一定温度下的锥形翻转会限制这种配体的应用)^[292],或者是由于有与磷相连的手性基团(如 39,即 Di-PAMP)^[293]。使用其它手性添加剂与铑催化剂形成复合物^[294],在氢化反应中可以达到好,甚至非常好的不对称诱导性^[295]。其它类型的催化剂^[296],例如有手性环戊二烯配体的钛茂,可以催化不含 COOH 或 NHCOCH₃ 官能团的烯烃的选择性氢化,例如 2-苯基-1-丁烯的氢化^[297]。某些烯烃的对映选择性还原也可以在酵母的催化下完成^[298]。在 Ni₂B 存在下硼氢化物交换树脂(BER)也可以完成氢化反应^[299]。手性中毒也被用于不对称催化^[300]。



大多数情况下氢化反应在室温下就可以进行,压力略高于常压,但是有些双键活性较低,需要更高的温度和压力。随着取代基的增多,双键上的加氢越难进行,可能是由于反应的位阻增大了。三取代的双键需要 25°C, 100atm 下可以反应,而四取代的双键需要 175°C, 1000atm 才能反应。在所有的双键中最难反应或者不能反应的是那些含有两个环的烯烃,例如化合物 40。在一种特殊的加氢设备中即是在常压下氢化



反应也可以发生,但是这种加氢设备不是必须的。用 H₂PtCl₆ 或者 RhCl₃ 与 NaBH₄ 反应^[301],可以生成催化剂和氢气,这样也可以使用普通的玻璃仪器了。大量的催化剂可以选用,所以总能发现具有高选择性的催化剂。例如,被包裹在沸石中的 Pd(salen) 催化剂使 1-己烯在环己烯的溶剂中发生催化氢化^[302]。实验显示反应压力可以影响不对称催化氢化的对映体选择性^[303]。

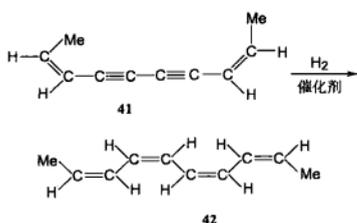


叁键可以通过催化氢化或者以下提到的其它方法被还原。叁键和双键的氢化反应存在竞争,这可由催化剂控制。对于大部分催化剂(例如 Pd),叁键上更容易发生反应,因此可以只加入 1mol 的氢气来控制反应只进行到将叁键还原到双键(通常是有立体选择性的加成)或只还原分子中的叁键而双键不受影响^[304]。能实现这个反应的一个特别好的催化剂就是 Lindlar 催化剂(Pd-CaCO₃-PbO)^[305]。另一种用于选择性催化氢化形成顺式烯烃的催化剂是 Pa-BaSO₄/喹啉^[306]。

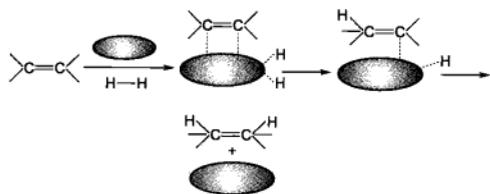
一个间接的双键^[307]还原的途径涉及硼烷的水解(由 15-16 制备)。三烷基硼烷在羧酸中回流被水解^[308],单烷基硼烷 RBH₂ 可以在碱中被水解^[309]。叁键可以被类似的方法还原成顺式的烯烃^[310]。

共轭二烯有 1,2-加成和 1,4-加成两种加氢方式。在一氧化碳存在下使用二(环戊二烯基)铬催化,可以发生选择性的 1,4-加氢反应^[311]。对于丙二烯^[312],催化氢化得到的常是两个双键全部被还原的产物。

不论是均相催化还是非均相催化,大部分双键或叁键的催化氢化都是顺式的,氢从位阻小的一侧加到分子上^[313]。立体选择性只有通过四取代的烯烃才能研究(除非反应试剂为 D₂),四取代烯烃很难发生氢化反应,但是研究结果显示尽管也有一些反式加成的产物(有时还是主产物),但是 80%~100% 的产物是顺式的。烯烃的催化氢化几乎总是具有立体选择性的,生成的产物多为顺式(80%),即使产物是热力学不稳定的。例如,化合物 41 反应生成化合物 42,尽管空间位阻使得分子无法成为一个平面^[314]。这是一个制备顺式烯烃的方法^[315]。但是当位阻过大时,就有可能形成反式烯烃。在非均相催化氢化的研



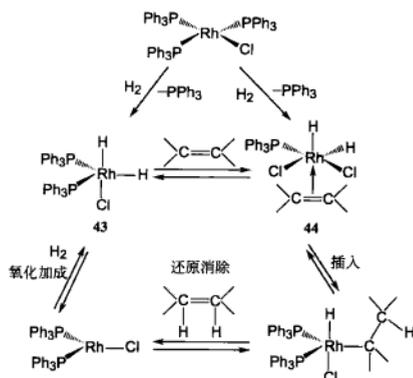
究中, 氢交换的发生是使得立体化学研究复杂化的一个因素, 这一因素可以在用 D_2 进行氢化的反应中看出^[316]。这样乙烯氢化反应生成所有可能的氘代乙烯和氘代乙烷, 以及乙烷和 HD ^[317]。对于 2-丁烯, 双键可以发生迁移, 也可以发生顺-反异构, 甚至可以和不在双键上的氢发生氢交换 (例如在催化下, 当用 D_2 和顺-2-丁烯反应时, 产物中发现 $C_4H_2D_8$ 和 C_4HD_9)^[318]。事实上, 在催化剂存在下已经发现烷烃可以和 D_2 发生氢交换反应^[319], 有些反应甚至可以在没有 D_2 存在下发生 (例如, $CH_4 + CD_4 \rightarrow CHD_3 + CH_3D$, 气相中, 催化剂)。所有这些因素都使得对非均相催化氢化的立体化学的研究变得很困难。



双键上非均相催化氢化机理的理解仍不透彻, 因为这个反应研究起来难度很大^[320]。因为反应是非均相的, 动力学数据尽管很容易得到, 但是很难解释。此外, 前面提到的氢交换反应也给这一问题带来了难度。目前普遍接受的普通两相反应机理于 1934 年被首次提出^[321]。根据这个理论, 烯烃被吸附在金属表面^[322], 尽管经过了无数的努力, 但是成键的实际过程还未知^[323]。金属结合位点通常用星号标出, 但在上图中我们用 \bullet 表示。由于空间位阻原因, 烯烃在金属表面的吸附是从位阻较小的一侧进行的。加氢反应也是从位阻较小的一侧进行的, 这说明氢很可能也是首先吸附在催化剂表面的, 当氢分子被吸附后键就断裂生成氢原子。研究显示铂催化氢的均裂^[324]的第 2 步, 被吸附的一个原子与一个碳原子相连, 形成一个烷基自由基 (此时仍然通过一根键与催化剂相连) 和两个空的催化位点。最后, 另一个氢原子 (不一定是与刚才那个氢原子组成氢分子的另一个氢原子) 与自由基结合, 得

到反应产物, 从催化剂表面解吸, 空出两个催化位点。各种各样的副反应, 包括氢交换反应和异构化反应, 可以被这种机理所解释^[325]。尽管这个机理可以满足一些事实, 但是仍然有些问题没有得到答案^[326], 在这些问题^[327]中就包括星号标记处的本质、成键的性质和不同催化剂的不用性质^[328]。

由 $RhCl(PPh_3)_3$ 催化的均相催化氢化机理^[329] 涉及了催化剂和形成金属氢化物 $(PPh_3)_2RhH_2Cl$ (**43**), 该金属氢化物迅速的将两个氢原子转移给烯烃。



中间体 **43** 可以被分离出。如果是 H_2 和 D_2 的混合物参与反应, 产物就只有含有二氘代的化合物和非氘代的化合物, 没有发现生成单氘代的化合物, 这表明均相的反应与非均相反应不同, H_2 或者 D_2 被加成到同一个烯烃分子上, 并且没有发生交换^[330]。尽管化合物 **44** 转化为产物经过了两步^[331], 但是 H_2 的加成是顺式的。

在非均相催化氢化中氢交换和双键迁移的发生说明氢化反应不要求两个氢原子直接在原来双键的位置上加成。因为双键或叁键上 D_2 加成的区域选择性和立体选择性方面的特性, 这个方法在合成上不很有用。然而, 通过均相催化氢化, 与 D_2 的加成通常具有规律性^[332]; 或者使用二酰亚胺法, 也可以实现区域选择性和立体选择性 (顺式加成) (**15-12**)^[345]。氘的加成也可以通过前面提到的硼氢化-还原过程实现区域选择性。

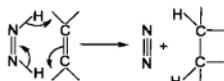
双键和叁键的还原参见 OS I, 101, 311; II, 191, 491; III, 385, 794; IV, 298, 304, 408; V, 16, 96, 277; VI, 68, 459; VII, 266, 287; VIII, 420, 609; IX, 169, 533。

用于氢化反应的催化剂和仪器设备参见 OS I, 61, 463; II, 142; III, 176, 181, 685; V, 880; VI, 1007。

15-12 双键和叁键的其它还原反应

尽管催化氢化是最常用的方法,但是双键也可以被其它试剂还原,这些试剂有:乙醇中的钠、HMPA 中的钠和叔丁醇^[333]、锂和脂肪族胺(见 15-14)^[334]、锌和酸、连二磷酸钠和 Pd-C^[335]、(EtO)₃SiH-Pd(OAc)₂^[336]、三氟乙酸和三乙基硅烷 (Et₃SiH)^[337]、以及羟胺和乙酸乙酯^[338]。尽管在特殊情况下,如当双键具有极性时,可以用金属氢化物,如氯化铝锂和硼氢化钠,还原碳-碳双键,例如 1,1-二芳基乙烯^[339]和烯胺。金属氢化物一般不能还原碳-碳双键^[340]。

在上面提到的与肼和羟胺的反应,实际上还原物种是偶氮 (HN=NH), N₂H₄ 被氧化或者 NH₂OH 与乙酸乙酯反应都可以生成偶氮^[341]。人们研究了 this 反应的速率^[342]。虽然生成的偶氮有顺式和反式的两种,但是只有顺式的偶氮能还原双键^[343],反应可能经历了一个环状过程^[344]:



因此加成是顺式的^[345],而且与催化氢化一样,反应通常发生在双键上位阻较小的一侧。当空间位阻的差别不大时,从这一点上看没有什么区别^[346]。偶氮还原对称的双键 (C=C, C≡C, N=N) 很有效,但是对于那些有极性的双键 (C≡N, C=N, C=O 等),还原效果却不理想。偶氮不稳定,室温下不能被分离出,在 -196°C 下可以被制备^[347],是黄色固体。

DIBAL-H^[348]、活化的锌(参见 12-36)^[349]、氢气和 Bi₂B-硼氢化物交换树脂^[350]以及液氨或低分子量胺溶液中的碱金属 (Na, Li) (对于非端叁键有效),都可以将叁键选择性还原到双键^[351]。端炔不能被 Na-NH₃ 还原,因为在这个条件下,它被转化成乙炔基负离子。但是,可以将端炔加入到 (NH₄)₂SO₄ 的 Na-NH₃ 溶液中,释放出游离的炔基,从而将叁键还原到双键^[352]。端炔和萘基锂、NiCl₂ 的反应可以有效地还原炔烃(即 PhC≡CH → PhCH₂CH₃)^[353]。这个试剂对于简单烯烃的还原效果也很好^[354]。NaBH₄ 和 BiCl₃ 的混合物也可以还原某些烯烃^[355],并且利用 Cp₂Zr(H)Cl,在分子中存在苯硫基的情况下,可以只将叁键单元还原成双键^[356]。

使用催化剂 Na-NH₃^[357]、DIBAL-H^[358] 或 RhCl(PPh₃)₃^[359],可以只还原丙二烯中的一个双键,得到烯烃。

当双键被液氨或氨中的锂还原时,其反应机理与 Birch 还原类似 (15-14)^[360]。三氟乙酸和三乙基硅烷的还原是离子型机理,其中 H⁺ 来自酸而 H⁻ 来自硅烷^[248]。与这个机理一致的事实是这个反应仅适用于质子化后能生成叔碳正离子或者可以被其它基团(例如 OR 取代基)稳定的正离子的烯烃^[361]。利用 CIDNP 检测的研究表明,五羰基基锰 HMn(CO)₅ 还原 α-甲基苯乙烯的反应是自由基机理^[362]。

叁键的催化氢化以及与 DIBAL-H 的反应通常得到顺式烯烃 (15-11)。其它大多数叁键还原方法得到的是热力学稳定的反式烯烃。当反应涉及硼氢化或者使用活化锌、肼或 NH₂OSO₃H 时,产物也是顺式的。

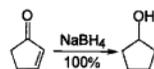
普通双键对于金属氢化物不活泼,这样可以只还原分子中的羰基或是硝基,而不影响双键(参见第 19 章关于还原反应选择性的讨论)。Na 的液氨溶液也不能还原普通双键^[363],但是却可以还原炔烃、丙二烯、共轭二烯^[364]和芳环 (15-14)。

另一种氢化方法被称为转移氢化 (transfer hydrogenation)^[365]。该反应中的氢来自另一个自身被氧化的有机分子,反应常需要均相的或非均相的过渡金属催化剂。常用的还原剂是环己烯,当使用 Pd 催化剂时它可以被氧化成苯,同时失去两分子的 H₂。

双键和叁键的还原参见 OS III, 586, 742; IV, 136, 302, 887; V, 281, 993; VII, 524。

15-13 共轭双键和叁键的还原

在某些情况下^[366],金属氢化物不仅可以还原与 C=O 共轭的双键,同时也可以还原 C=O,例如^[367]:

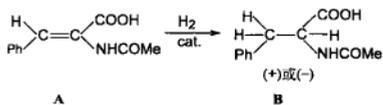


NaBH₄ 比 LiAlH₄ 更常使用在这个双还原反应中,但是 NaBH₄ 的还原产物中很大部分都是单还原的 (C=O 被还原)。LiAlH₄ 只有在肉桂基的体系(例如 PhCH=CHCOOH)中才能获得很好的双还原产物^[368]。已经有关于共轭羧酸^[369]和共轭酮不对称催化氢化的报道^[370]。

很多还原剂也可以只还原共轭体系 C=C-C=O 和 C=C-C≡N^[371] 中的 C=C^[372],其中包括 H₂ 和 Rh 催化剂^[373]、PhSiH₃ 和 Ni 催化剂^[374]或者 CuCl^[375]、PhSiH₃-Mo(CO)₆^[376]、NaBH₄-BiCl₃^[377]、硼氢化物交换

树脂、(BER)-CuSO₄^[378]、SmI₂^[379]，以及儿茶酚硼烷^[380]。只还原 C=C—O 体系中的 C=O 的方法见 16-23。共轭醛的 C=C 单元可以被 AlMe₃ 及催化量 CuBr^[381] 或者 AlMe₃ 及甲酸铵盐/Pd-C 催化剂^[382] 还原。共轭酮中的 C=C 可被 Na₂S₂O₄ 的二氧六环溶液选择性地还原，而非共轭的双键不被还原^[383]。氢化铝锂可以还原烯丙醇的双键^[384]，NaBH₄ 的 MeOH-THF 溶液^[385] 或者 NaCNBH₃-沸石^[386] 可以将 α,β-不饱和硝基化合物还原为硝基烷烃。酵母可以将共轭硝基化合物还原成硝基烷烃^[387]，也可以还原共轭酮的 C=C 单元^[388]。此外，当 Li-AlH₄、NaBH₄ 和 NaH 与过渡金属盐（如 FeCl₂ 或 CoBr₂）形成络合物时可以还原普通的烯烃和炔烃^[389]。在 NaBH₄/I₂ 的作用下，二烯酰胺中离羰基最近的双键 C=C 可以被选择性还原^[390]。在铜的存在下，硅烷可以有效地还原共轭体系中的 C=C 单元^[391]。PhSiH₃ 与镍催化剂^[1527]，CuCl^[1528] 或锰催化剂^[1529]，PhR₂SiH 与铜催化剂^[1530] 以及 PhSiH₃-Mo(CO)₆^[1531] 都曾应用于此类还原反应。三苯基硅烷曾被用于硝基烯烃（C=C—NO₂）的不对称还原反应^[1532]。聚甲基硅基硅氧烷与手性铜催化剂能还原共轭酯的共轭键部分，生成饱和衍生物，该反应具有很好的对映选择性^[1533]。

使用过量的 Ph₃SiH 与含手性配体的 CuCl 催化剂能将 β-溴代共轭内酯还原成相应的 β-溴代内酯，反应具有一定的对映选择性^[1534]。带有手性配体的铜化合物和多聚（甲基氢化硅氧基丙烷）能还原共轭羰基体系中的 C=C 键，反应具有很好的对映选择性^[1535]。在 MgBr₂·OEt₂ 作用下，三丁基锡氢化物能使共轭酯发生 1,4-还原反应^[1536]。



一些具有光学活性的均相催化剂被用于对前手性共轭底物^[1537] 的对映选择性氢化反应^[1538]。例如^[1539]，在适当催化剂作用下，化合物 A 发生氢化反应得到 (+) 或 (-) 的产物 B（具体哪一种产物，取决于所用的催化剂是哪种异构体），ee 值可高达 96%^[1540]。导致如此高光学产率的前手性反应底物通常含有一些官能团，如化合物 A 中的羰基^[1541]、氨基、氰基以及复合基团^[1542]。这类反应中所使用的催化剂^[1543] 一般是含有手性

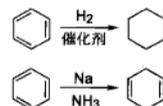
磷配体^[1544] 的钨或铑络合物^[1545]。若采用铑络合物作为催化剂能获得很好的对映选择性^[1546]。手性铑络合物以及其它手性添加剂在反应中具有良好的不对称诱导作用^[1547]。溶剂和压力对具有对映选择性的氢化反应的影响都已见报道^[1548,1549]。不同的催化剂与/或手性基团参与亚烷基氨基酸、亚烷基氨基酸酯、氨基酸或氨基酸还原反应的例子很多^[1550]。共轭羧酸^[1551] 和共轭酮^[1552] 的不对称催化加氢反应也曾见报道。一类高聚物负载手性配体的钨催化剂可用于共轭酸的氢化反应^[1553]。离子液体中共轭羧酸的不对称加氢可以通过使用手性钨催化剂实现^[1554]。若使用手性铑催化剂，烯胺酯的氢化反应可以获得很高的对映选择性^[1555]。

请参见 19-36 中介绍的在共轭 C=C 双键存在时对 C=O 进行选择性的还原的方法。

采用 AlMe₃、催化量的 CuBr^[1556] 以及甲酸铵/Pd-C^[1557]，能对共轭醛中的 C=C 双键进行选择性的还原。多聚物负载的甲酸盐被用于共轭酮的 1,4-还原反应^[1558]，而共轭酸的该类反应使用铑催化剂和微波辐射^[1559]。共轭酮的 C=C 双键选择性还原反应能在 Na₂S₂O₄ 的二氧六环溶液中完成，而非共轭烯烃不被还原^[1560]。异丙醇与铱催化剂能对共轭酮进行共轭还原^[1561]。先采用氢化碘锡酸盐复合物（iodotin hydride ate complex）进行共轭锡氢化作用，而后水解，可将不饱和酯转化为饱和酯^[1562]。共轭酮与氯化铝发生反应，再用水进行处理，得到的产物为相应的饱和酮^[1563]。

食用发酵粉能将共轭硝基化合物还原成硝基烷烃^[1564]，也能选择性还原共轭酮中 C=C 键单元^[1565]。其它的酶也可能进行还原反应。从烟草 *Nicotiana tabacum* 中提取的一种还原酶能将共轭酮还原成饱和酮，该反应具有很好的对映选择性^[1566]。酶 YNAR-I 和 NADP-H 能将共轭硝基化合物还原成硝基烷烃^[1567]。

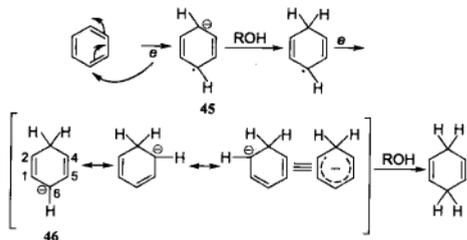
15-14 芳环的氢化



芳环可以被催化氢化而还原^[392]，但是反应需要的温度比还原普通双键更高（100 ~ 200℃）^[393]。尽管这个反应通常使用非均相催化剂，但是有时也使用均相催化剂，使用后者时反应条件更温和^[394]。在催化氢化反应中使用相转

移催化剂可使反应条件变得十分温和^[395]。很多官能团,如 OH、O⁻、COOH 和 NH₂ 对反应没有影响,但是有些基团会被优先还原:如 CH₂OH 可被还原成 CH₃ (10-81);苯酚被还原成环己醇的反应过程中可能经历烯醇结构;杂环化合物也常被还原;吡喃可被还原成四氢吡喃。对于苯环,反应通常无法停止在只还原一个或两个双键,因为烯烃比苯环更容易被还原^[396]。因此如果 1:1 的苯与氢气反应,反应不会得到环己二烯或者环己烯,而是 1/3 的环己烷和 2/3 未反应的苯。对于大部分芳香体系,实际情况却不是这样。例如葱的还原反应很容易在 9,10 键被还原后停止下来(参见第 24 页)。酚衍生物的氢化可以生成共轭的环己烯醇^[397]。

当芳环被 Li(或 K、Na) 的液氨溶液还原时(这些反应被称为溶解金属还原, dissolving metal reductions),通常情况下如果存在醇(乙醇、异丙醇、叔丁醇),则发生氢的 1,4-加成,生成非共轭的环己二烯^[398]。这个反应被称为 Birch 还原^[399]。杂环化合物如吡咯^[400]和呋喃^[401]也可以发生 Birch 还原。市售的液氨常含有铁盐等杂质,这使得 Birch 还原的产率降低,因此使用氨之前需要蒸馏。当取代的芳烃发生 Birch 还原时,给电子基团如烷基、烷氧基会降低反应的速率,并且给电子基团通常连接在产物中未发生还原的位置。例如苯甲醚 Birch 还原的产物是 1-甲氧基-1,4-环己二烯而不是 3-甲氧基-1,4-环己二烯。而另一方面吸电子基团如 COOH 和 CONH₂ 可加快反应速率,并且吸电子基连接的位置可发生还原^[402]。人们已经研究过这个反应的区域选择性^[403]。反应机理涉及从金属转移到溶剂中而后再转移到芳环^[405]的溶剂化电子^[404]:



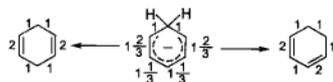
Na 被氧化成 Na⁺, 并生成一个自由基离子(45)^[406]。从这类反应的 ESR 谱中可以得到大量这种自由基离子的证据^[407]。自由基离子从醇分子中接受一个质子生成自由基,该自由基而被另一个 Na 原子还原成碳负离子。最后 46 接受另一个质子。由此可见,醇的作用是提供质子,

因为对于大多数的底物来说氢的酸性都不够强,无法提供质子。如果反应中没有醇,化合物 45 一般会发生偶联。有证据表明^[408],至少有一部分底物(例如联苯),通过其它的途径从与 45 类似的结构转化为与 46 型类似的结构,它的过程与前述相反:首先得到第二个电子形成二价阴离子^[408],然后获得一个质子,得到与 46 类似结构的中间体。

在乙醇水溶液中,金属钢可以还原喹啉的吡啶环^[409]。在 THF^[410] 溶液或苯酚的 MeOH/KOH 溶液中,SmI₂ 可以还原吡啶^[411]。

Birch 还原反应的条件对于一般的烯烃没有作用,因此,不与芳环共轭的双键在 Birch 反应中不会受到影响。然而苯代烯烃、非端炔烃(参见第 481 页),以及(与 C=C、C=O)共轭的烯烃可以通过 Birch 反应被还原。

值得注意的是化合物 46 是一个共振杂化体,我们可以写出其它两种极限形式。这样就有了一个问题,为什么碳负离子选在 6 号位置夺取一个质子生成 1,4-二烯呢?为什么不在 2 号位置夺取一个质子生成 1,3-二烯呢?^[412] Hine 给出了这个问题的一个答案^[413]: Hine 推测这是由于最小变动规则(principle of least motion)。根据最小变动规则,“在基元反应中原子位置和电子结构的改变越小越有利于反应的进行”^[413]。这个规则应用到前面提到的反应中就是这样一种情况(简化后):(假设三个极限式的贡献是一样的)苯环上六根碳碳价键的键级(参见第 16 页)是(按照顺着环的方向进行) $1 \frac{2}{3}, 1, 1, 1 \frac{2}{3}, 1 \frac{1}{3}, 1 \frac{1}{3}$ 。当碳负离子变成烯烃的时候,键级的变化如下所示:

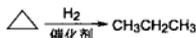


可以看出在两个产物中,两根键键级仍为 1, 没有发生变化,但是其它四根键的键级发生了变化。如果生成的是 1,4-二烯,那么键级变化之和就是 $\frac{1}{3} + \frac{1}{3} + \frac{1}{3} + \frac{1}{3}$; 如果生成 1,3-二烯,键级变化之和就是 $\frac{1}{3} + \frac{2}{3} + \frac{2}{3} + \frac{1}{3}$, 所以生成 1,3-二烯的变化更大。依据最小变动规则,产物应该是 1,4-二烯。但是这也不是唯一的决定因素,因为化合物 46 的 ¹³C NMR 谱图显示 6 位碳的电子云密度要大于 2 位的,这可能是 6 位碳更容易吸引质子的原因^[414]。

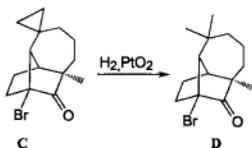
在 $\text{Li}^{[415]}$ 或 $\text{Ca}^{[416]}$ 的胺溶液 (用胺替代氨, 这个反应称为 Benkeser 还原) 作用下, 芳环被还原生成环己烯。这样通过选择合适的催化剂, 可以得到苯环上一根、两根或三根双键被还原的产物^[417]。三乙基硼氢化锂也用于将吡啶衍生物还原成哌啶衍生物^[418]。

OS I, 99, 499; II, 566; III, 278, 742; IV, 313, 887, 903; V, 398, 400, 467, 591, 670, 743, 989; VI, 371, 395, 461, 731, 852, 856, 996; VII, 249.

15-15 环丙烷的还原开链

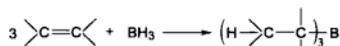


环丙烷可以通过催化氢化发生开环^[419]。Ni、Pd、Pt 被用作这个反应的催化剂。这个反应通常可在温和的条件下进行^[420]。某些环丙烷, 尤其是环丙酮和芳基取代的环丙烷^[421], 可以在碱金属 (通常是 Na 或 Li) 的液氨溶液中被还原^[422]。在 LiClO_4 存在下, 通过光化学途径也可以发生类似的反应^[423]。该反应是在分子中引入偕二甲基的一种好方法。如在 PtO_2 (Adam 催化剂) 的作用下, 可对化合物 C 中环丙烷进行加氢反应, 引入偕二甲基, 生成化合物 D^[1568]。



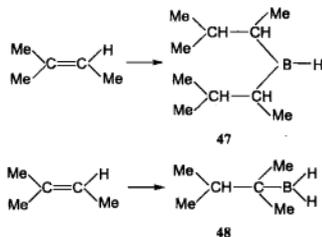
15.3.2.6 金属进攻另一侧

15-16 硼氢化反应

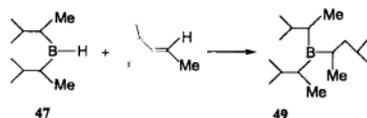


当烯烃与硼烷^[424]在醚中反应, BH_3 可加成在双键上^[425]。硼烷不能稳定存在^[426] (容易发生二聚生成乙硼烷 B_2H_6), 市售的硼烷是以与 THF、 $\text{Me}_2\text{S}^{[427]}$ 、磷化氢或者叔胺形成络合物的形式存在。烯烃可与上述任何一种络合物反应 (THF- BH_3 最常用, 一般在 0°C 下使用; $\text{R}_3\text{N}-\text{BH}_3$ 需要在接近 100°C 下使用。但是后者可以以液态或固态形式制备出来, 它们在空气中很稳定; 而前者只能在 THF 稀溶液中使用, 在潮湿的空气中会被分解), 或者与 NaBH_4 和 BF_3 乙醚络合物的混合物反应, 这种混合物会在原位生成硼烷^[428]。通常情况下, 在加入 1mol BH_3 的情况下, 反应不会停留在只生成 RBH_2 , 因为生成的 RBH_2 会马上和另一分子的烯烃发生加成生成 R_2BH , 之后继续与第三分子的烯烃反应, 所以被分离的产物是三烷基硼烷 (R_3B)。参与反

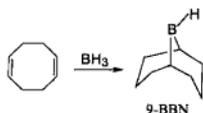
应的烯烃可以是多取代的, 包括环烯; 但是当烯烃结构上有一定位阻时, 产物是二烷基硼烷 (R_2BH) 甚至是一烷基硼烷 (RBH_2)^[429]。例如化合物二(1,2-二甲基丙基)硼烷 (47) 和化合物 1,1,2-三甲基丙基硼烷 (48)^[430] 就是用这种方法制备的。一烷基硼烷 (RBH_2) (如上所述, 可以通过位阻大的烯烃制备) 和二烷基硼烷 (R_2BH) 也可以与烯烃加成, 分别得到杂三烷基硼烷 $\text{RR}'_2\text{B}$ 和 $\text{R}_2\text{R}'\text{B}$ 。令人惊讶的是, 当并没有大基团的甲基硼烷 (MeBH_2)^[431] 在 THF 溶剂中与烯烃反应, 加成一分子的烯烃后反应可以被中止, 得到二烷基硼烷 (RMeBH)^[432]。如果再加入另一种烯烃, 该反应继续进行, 生成三烷基硼烷 ($\text{RR}'\text{MeB}$)^[433]。其它一烷基硼烷, 例如 $i\text{-PrBH}_2$ 、 $n\text{-BuBH}_2$ 、 $s\text{-BuBH}_2$ 和 $t\text{-BuBH}_2$ 和非端烯的反应情况相似, 但是与端烯 $\text{R}'\text{CH}=\text{CH}_2$ 的反应情况就不同^[434]。



在所有情况下, 硼原子加到双键上含氢较多的碳上, 无论取代基是芳基还是烷基^[435]。这是符合 Markovnikov 规则, 因为硼比氢的电正性更大。然而实际上反应的区域选择性更多地决定于空间位阻因素, 尽管电子因素也起一定作用。对于取代苯乙烯硼氢化反应, 人们研究环取代对反应速率和进攻方向的影响, 发现硼的进攻是亲电性的^[436]。当双键两侧都是单取代或都是双取代时, 得到的是几乎等量的异构体。然而如果使用大的进攻基团就可以得到具有区域选择性的产物。例如 $i\text{-PrCH}=\text{CHMe}$ 与硼烷反应, 57% 的产物是硼烷加到连有甲基的碳上, 43% 的产物是硼烷加成到另一个双键碳上; 如果该烯烃与化合物 47 反应, 95% 的产物是化合物 49, 只有 5% 是它的异构体^[437]。



另一个具有高度区域选择性的试剂是 9-硼杂二环 [3.3.1] 壬烷 (9-BBN), 它可以通过 1,5-环辛二烯的硼氢化反应制备^[438]。

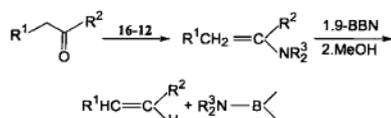


9-BBN 的优点是它可以在空气中稳定存在。硼烷的加成没有选择性，可以与所有的双键反应。二(1,2-二甲基丙基)硼烷、9-BBN 以及类似的分子具有较好的选择性，更容易进攻位阻较小的双键，所以有可能只硼氢化分子中的一个双键而对其它的双键没有影响，或者只硼氢化两种烯烃中较活泼的，而对不活泼的烯烃没有影响^[439]。例如，可以将 1-戊烯从 1-戊烯和 2-戊烯的混合物中分离出来；又如，在顺式烯烃和反式烯烃的混合物中，可以选择性地硼氢化顺式烯烃。

比 BH_3 ^[440] 具有更高的区域选择性的硼氢化试剂（对于端烯和 $\text{R}_2\text{C}=\text{CHR}$ 型的烯烃）是与二甲基硫配位的一氯硼烷 (BH_2Cl)（硼氢化产物是二烷基氯硼烷， R_2BCl ）^[441]。例如，1-己烯与 $\text{BH}_3\text{-THF}$ 反应可以生成 94% 的反 Markovnikov 规则的加成产物，而与 $\text{BH}_2\text{Cl-SMe}_2$ 反应可以生成 99.2% 的反 Markovnikov 规则的加成产物。在 BF_3 ^[442] 或者 BF_3 及 BCl_3 和 Me_3SiH ^[443] 存在下，烯烃与 $\text{BH}_2\text{Cl-SMe}_2$ 反应生成二烷基氯硼烷 RBCl_2 。

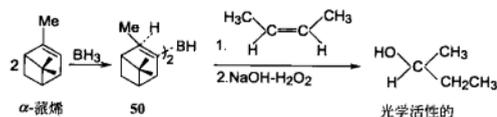
硼氢化反应的一个重要应用是：当硼烷被 $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}_2$ 氧化后可转化为醇 (12-26)。因此这是一个间接在双键上以反 Markovnikov 规则方式加水的方法。然而，硼烷也可以进行其它反应。其中有：硼烷与 α -卤代羰基化合物反应生成烷基化产物 (10-109)，与 α, β -不饱和羰基化合物反应生成加成 R 和 H 的 Michael 加成产物 (15-25)，与 CO 反应生成醇和酮 (18-23, 18-24)。硼烷也可以被羧酸还原，这是一个间接还原双键的方法 (15-11)；硼烷也可以被铬酸或者氯吡啶铬酸盐氧化生成酮^[444]或醛（与端烯反应）^[445]，与 $\text{AgNO}_3\text{-NaOH}$ 反应发生二聚 (14-32)，或者是异构化 (18-11)，或者转化成胺 (12-29) 或卤化物 (12-28)。硼烷是很重要的反应中间体，可以由它继续反应生成很多化合物。

底物分子中不能有容易被硼烷还原的基团，但是可以存在 OR、OH、 NH_2 、 SMe 、COOR、卤原子和 COOR^[446]。9-BBN 对烯胺的硼氢化反应是将醛或酮间接还原成烯烃的方法，例如^[447]：

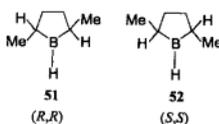


烯胺也可通过硼氢化反应转化成氨基醇^[448]。丙二烯硼烷与醛反应生成炔醇^[449]。

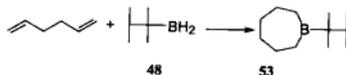
采用二异松莪烷基硼烷 50（由光学活性的 α -蒎烯与 BH_3 反应制得），可以实现对映选择性的硼氢化-氧化反应^[450]。由于 (+) 和 (-) α -蒎烯都比较易得，所以两种对映体都可以制备。用这种方法可以获得光学纯度高达 98% 的醇^[451]。然而，如果使用位阻较小的烯烃，化合物 50 也无法得到很好的结果。一个更好的试剂是异松



莪烷基硼烷^[452]，尽管它的光学产率并不高。苧基硼烷^[453]、2-和 4-二萘烷基硼烷^[454]、桃金娘烷基硼烷^[455]、二长叶烷基硼烷^[456]也被使用过。人们还开发出其它新的不对称硼烷，手性环状硼烷，反-2,15-二甲基硼烷 (51 和 52) 也可以对烷烃发生对映选择性的加成 ($\text{RR}'\text{C}=\text{CH}_2$ 类型端烯除外)，得到具有高光学纯度的硼烷^[457]。当手性硼烷与 $\text{RR}'\text{C}=\text{CHR}^2$ 三取代烯烃加成时，就会产生两个手性中心；但是对于 51 或 52，主产物只有四个异构体中的一个，产率大于 90%^[457]。这被称为“双不对称合成” (double asymmetric synthesis)^[458]。

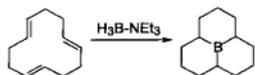


共轭二烯中的双键是被分别硼氢化的，而不是发生 1,4-加成。然而，硼氢化很难只发生在共轭体系的一个双键上，因为共轭双键不如孤立双键活泼。(1,1,2-三甲基丙基) 硼烷^[430] (48) 可以实现共轭或非共轭二烯成环硼氢化 (结构如 53 所示)^[459]。



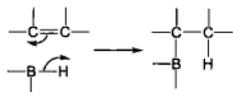
使用这个方法可以制备五元、六元和七元环。利用其它单烷基硼烷也可以完成类似的环化过程，在某些情况下仅用 BH_3 就可以^[460]。一个例子是 9-BBN 的合成，如前述所示。另一个是

将 1,5,9-环十二碳三烯转化成全氢-9*b*-硼杂非那烯^[461]:



叁键^[462]可以被单硼氢化生成烯基硼烷,之后可以被羧酸还原成顺式烯烃,或者被氧化并水解成醛或酮。醛可以通过这种方法由端炔制备,该反应与 15-4 中讨论的汞或酸催化的加水反应不同。然而,端炔只有与位阻较大的硼烷,例如 47、48,或是与邻苯二酚基硼烷(参见第 381 页)^[464],或与 $\text{BHBBr}_2\text{-SMe}_2$ 反应^[465],才能生成乙烯基硼烷^[463],而后生成醛。端炔和 BH_3 反应生成 1,1-二硼化合物,产物可以被氧化成一级醇(使用 $\text{NaOH-H}_2\text{O}_2$)或羧酸(使用间氯过苯甲酸)^[466]。如果使用 9-BBN,分子中存在叁键时,双键也可以被硼氢化^[467]。另一方面,在分子中存在双键的情况下,二(2,4,6-三甲基苯基)硼烷选择性硼氢化叁键^[468]。此外,对于非共轭二烯,也可以选择性地硼氢化其中的一个双键^[469]。在酮的存在下,叁键可以被硼氢化;与羧酸反应,叁键被还原成顺式烯烃(见 15-12)^[470]。当试剂是儿茶酚硼烷时,硼氢化反应可被 Rh 络合物^[471],例如威尔金森催化剂^[472]、 SmI_2 ^[473]或者钨试剂催化^[474]。对映选择性的硼氢化-氧化反应可以通过使用具有光学活性的 Rh 络合物而实现^[475]。

对于大多数底物,硼氢化加成是有立体选择性的同侧加成,试剂从位阻较小的一侧进攻^[476]。反应过程^[477]可能经历了四中心的环状过渡态^[478]:



当底物是烯丙醇或烯丙胺,加成通常是反式的^[479]。但是如果使用上面提到的儿茶酚硼烷和 Rh 络合物,立体选择性会改变,导致生成顺式产物^[480]。由于反应机理不同,使用这种方法会使反应区域选择性也发生变化(例如 $\text{PhCH}=\text{CH}_2$ 反应生成 $\text{PhCH}(\text{OH})\text{CH}_3$)^[481]。

OS VI, 719, 852, 919, 943; VII, 164, 339, 402, 427; VIII, 532.

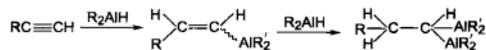
15-17 其它氢金属化反应

氢-金属-加成



周期表中第 13 族(III A)、第 14 族(IV A)的

金属氢化物(例如 AlH_3 、 GaH_3)及其烷基和芳基衍生物(例如 R_2AlH 、 Ar_3SnH)可以与双键加成生成金属有机化合物^[482]。硼氢化反应(15-16)是最重要的一个例子,但是这个反应中还可以使用其它重要的金属:如 Al ^[483]、 Sn ^[484]和 Zn [第 4 副族(IV B)金属]^[485]。有些这种反应不需要催化,而另一些反应中可使用各种各样的催化剂^[486]。氢钼化反应通常利用 Cp_2ZrHCl ,这就是通常所说的 Schwartz 试剂^[487]。第 13 族(III A)的氢化物参与反应的机理可能是亲电的(或者是具有亲电性质的四中心周环反应);而第 14 族(IV A)氢化物的反应机理可能是自由基机理。 MgH_2 与双键反应得到二烷基镁试剂^[488]。在 TiCl_4 催化下,化合物 RMgX 可以与烯炔 $\text{R}'\text{HC}=\text{CH}_2$ 加成生成 $\text{R}'\text{CH}_2\text{CH}_2\text{MgX}$ ^[489]。对于另一些试剂,叁键^[490]可以与 1mol 或者 2mol 的这些试剂反应,例如^[491]:



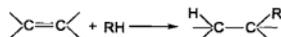
当发生 2mol 加成时,亲电加成的产物通常是 1,1-二金属化的产物(与硼氢化反应类似),而自由基加成反应通常得到 1,2-二金属化的产物。

OS VII, 456; VIII, 268, 295, 507. 另见 OS VIII, 277, 381.

15.3.2.7 碳进攻另一侧

15-18 加成烷炔

氢-烷基-加成

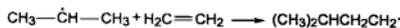


烯炔上加成烷炔的两个重要方法是加热法和酸催化法^[492]。两种方法都得到混合物,没有一种方法可以得到令人满意量的相对纯净的化合物。然而,两种方法在工业上的应用都很广泛。在加热法中,反应物被加热到约 500℃ 的高温,压力是 150atm 到 300atm,反应不需要催化剂。例如,丙炔和乙烯反应生成 55.5% 的异戊烷,7.3% 的己烷,10.1% 的庚烷和 7.4% 的烯炔^[493]。反应机理无疑是自由基类型,以丙炔和乙烯的反应为例描述反应历程如下:

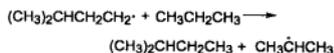
第 1 步



第 2 步

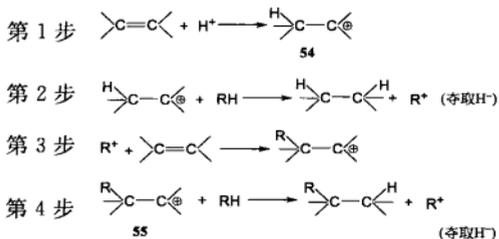


第 3 步



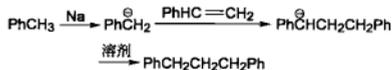
有动力学的证据证明,反应开始时如第 1 步所示,这是所谓的对称歧化(symproportionation)步骤[与歧化(disproportionation)相反,参见第 118 页]^[494]。

在酸催化的反应中,质子酸或者 Lewis 酸被用作催化剂,反应温度为 -30~100℃。这是一个 Friedel-Crafts 反应过程,是碳正离子机理^[495](以质子催化为例):



化合物 55 在夺取氢离子之前常发生重排,这就是为什么异丁烷和乙烯反应的主要产物是 2,3-二甲基丁烷。对于 54(或 55),也可能不是夺取一个氢离子,而是与另一分子烯烃加成,所以不仅有重排产物,还常有二聚和多聚产物生成。如果三取代和四取代的烯烃与 Me₄Si、HCl 和 AlCl₃ 反应,它们会被质子化生成三级碳正离子,而与 Me₄Si 反应时生成 H 和 Me 加成到原来烯烃上的产物^[496]。(对于自由基机理的氢-甲基的加成,参见 15-26) α-乙氧基内酰胺与三氟乙酸反应得到的乙烯基溴化物,可以被碳正离子加成生成酮^[497]。

这个反应也可以被碱催化,此时发生的是亲核加成反应,碳负离子机理。通常使用的碳负离子是那些被一个或多个 α-芳基稳定的碳负离子^[498]。例如甲苯在钠的存在下加成到苯乙烯上,生成 1,3-二苯基丙烷^[499]:



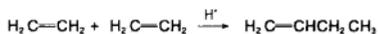
共轭二烯发生 1,4-加成^[500]。羧酸盐也可以发生这个反应,羧酸盐的用量与羧酸烷基化方法中的用量相似(参见 10-96)^[501]。



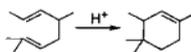
在连二次硝酸盐(hyponitrite)的催化下,硅烷(R₃SiH)也可以与烯烃发生加成反应,生成新的烷基硅烷(R₃Si-R')^[502]。在 Pd 催化剂催化下,硅烷可与烯烃发生加成反应;如果使用联萘添加剂,可以实现不对称诱导^[503]。

OS I, 229; IV, 665; VII, 479.

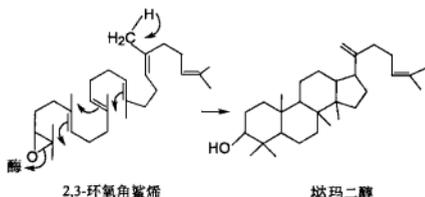
15-19 烯烃和/或炔烃加成到烯烃和/或炔烃 氢-烯基加成



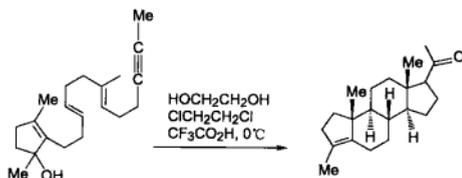
对于特定的底物,在酸催化下烯烃可能发生二聚,生成的是含一根双键的二聚体^[504]。该反应经常发生在分子内,例如:



该反应过程在甾族化合物和四环及五环萜烯的生物合成中很重要。例如,在酶的催化作用下,2,3-环氧角鲨烯(三十碳六烯)可转化成达玛二醇。

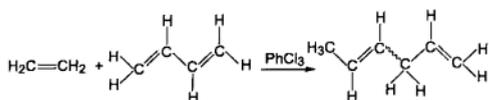


角鲨烯转化成羊毛甾醇的生物合成过程(它是生物合成胆固醇的关键一步)也是相似的。在 1955 年,含有多个关环反应的此类化合物的生物合成概念被提出,这就是 Stock-Eschenmoser 假设^[505]。这类反应也能够在实验室中进行,反应不需要酶^[506]。通过在带正电荷的位置上引入正离子稳定基团,Johnson 及其合作者能够在一次操作中完成四个环的关环,反应具有高的立体选择性和高产率^[507]。例如^[508]:

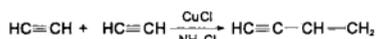


Lewis 酸可以用来引发这类关环反应^[509]。据报道^[510],用双(三氟磺酸)汞作引发剂,可以环化生成一个三环体系,其中包括一个二氢吡喃环。利用硒基酯锗可以完成多烯烃的自由基环化反应生成四环体系^[511]。人们还报道了用环氧化物锗可以发生环化反应生成二环分子^[512]。

烯烃与烯烃的加成反应^[513]也可以在碱中^[514]完成,此外也可以用催化剂^[515]如 Ni 络合物、烷基铝(即 Ziegler 催化剂)^[516]、Rh 催化剂^[517]和其它包括铁的过渡金属催化剂^[518]。这些以及类似的催化剂也能催化烯烃与共轭烯烃的 1,4-加成,例如生成二烯烃^[519]。

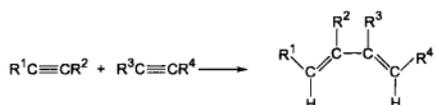


1,3-丁二烯二聚会生成辛二烯^[520]。在 Ni 催化剂^[521]或 Zr 催化剂^[522]存在时, 乙烯与炔烃的加成会生成一个新的烯烃; 在 Ru 催化剂^[523]存在时, 乙烯与炔烃的加成会生成炔烃, 在 Ti 催化剂^[524]存在时, 炔烃与炔烃的加成会生成二烯烃。在有 CuCl 和 NH₄Cl 存在时, 两分子的乙炔加成会生成乙烯基乙炔。

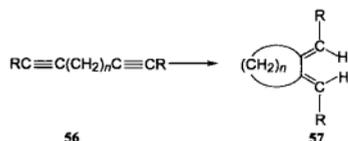


这类炔烃的二聚也可以被特定的 Ni 络合物及其它催化剂催化^[525]。利用该反应可将二炔烃通过分子内反应生成含有环外双键的大环环炔^[526]。

其它类型的炔烃二聚时, 无论炔烃分子相同与否, 都发生还原偶合生成 1,3-二烯^[527]。



在这种方法中, 一种炔烃与 Schwartz's 试剂反应(见 15-17)生成乙烯基锆中间体。该中间体先与 MeLi 或 MeMgBr 加成, 而后再与第二分子炔烃反应, 产生另一种中间体。后一种中间体再与酸溶液反应, 生成二烯烃, 反应有中等和高的产率。反应式中所示的那种立体异构的纯度通常是 100%。如果用 I₂ 而不是酸溶液处理后一种中间体, 就得到 1,4-二碘-1,3-二烯。该反应具有与前一个反应类似的产率和异构体纯度。该反应可以在分子内进行: 二炔 56 在 Zr 络合物作用下可以环化生成 (E,E) 环外二烯 57^[528]。



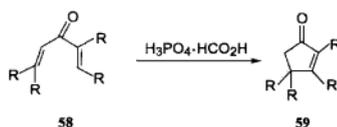
形成四元、五元、六元环的反应都有高的产率, 但七元环的产率就比较低。当该反应用于烯炔时, 可以得到类似于 57 的化合物, 但其结构中仅有一个双键^[529]。

在另一个还原偶合反应中, 在 H₂ 氛围中用 Hg 作光敏剂, 光分解作用下取代烯烃 (CH₂=CHY; Y=R, COOMe, OAc, CN 等) 可以二聚生成取代烷烃 (CH₃CHYCHYCH₃)^[530]。另一个反应中, 用 Pd 催化乙烯氯化物与叁键加

成, 生成 1,3-二烯^[531]。

烯烃与炔烃也可能以其它方式加成生成环状产物(参见 15-61 和 15-63)。第一个报道的外排 exo-dig 碳环化反应是以 HfCl₄ 作为催化剂^[532]。在 Pd 催化^[533]或 Zr 催化^[534]作用下, 炔烃与烯烃的加成也会形成环。使用钼催化剂, 也可以将炔烃加成到烯烃上, 形成环状化合物^[535]。使用 Ti 催化剂可催化烯烃与炔烃加成生成环状化合物的反应^[536]。

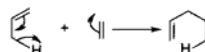
一个重要的关环过程是二烯酮(例如 58)的酸催化加成。反应中一个共轭烯烃加到另一个共轭烯烃上, 形成环戊烯酮结构 59。该反应被称为 Nazarov 环化反应^[537]。环化反应也会生成非共轭五元环^[538]。



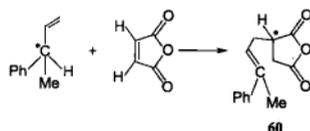
OS VIII, 190, 381, 505; IX, 310.

15-20 单烯加成

氢-烯丙基-加成



烯烃可以采取与 15-19 不同的方式加成到双键上, 然而, 通常发生的是 RH 加成到双键上。该反应被称为单烯反应(ene reaction)或单烯合成(ene synthesis)^[539]。对于没有催化剂的反应过程, 其中的一种反应物必须是活泼的亲烯体(参见 15-58 亲烯体的定义)。例如马来酸酐, 而反应的另一部分(H原子的供体)可以是简单烯烃, 如丙烯。当然环丙烯也可以发生此反应^[540]。该反应对许多官能团都不会产生影响, 因此这些官能团可以存在于烯烃或亲二烯体上^[541]。例如: N,N-二烯丙基酰胺会发生烯炔环化反应^[542]。富勒烯的衍生物(参见第 35 页)也会发生单烯反应^[543]。人们对该反应机理进行过许多讨论, 协同机理(如上所示)和分步机理



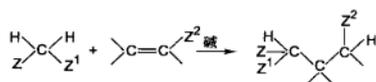
都被提出过。已发现烯丙基二硫化硫酸酯会发生逆单烯合成反应^[544]。马来酸酐和光活性的 PhCHMeCH=CH₂ 反应生成光活性的产物(60)^[545]。这个事实强烈支持了协同机理^[546]。该反应具有高度的立体选择性^[547], 在用 Lewis 酸

作催化剂时,反应活性较小的亲烯体,特别是烷基卤化胺,也会发生此类反应^[548]。当然也可以用 Ti 催化剂^[549]、Sc(OTf)₃^[550]、LiClO₄^[551]等。Lewis 酸催化的反应可能是分步机理^[552]。单烯烃反应也可以在特定的树脂上进行^[553]。羰基单烯反应也非常有用,当使用 Lewis 酸作催化剂,或使用手性催化剂时,产物的产率很高,可用于合成^[554,555]。Sc(OTf)₃^[556]也用来催化该反应。高压条件下(15kbar),在硅胶上完成了羰基-单烯环化反应^[557]。与亚胺的单烯反应也已见报道^[558]。

OS IV,766; V,459。另见 VIII,427。

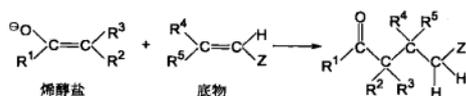
15-21 Michael 反应

氢-二(乙氧基羰基)甲基-加成等



在碱存在下,含有吸电子基团(Z的定义见第463页)的化合物可以加成到C=C—Z类型的烯烃(包括醌)上。这就是Michael反应,反应为共轭加成^[559]。碱会夺取酸性的质子,其机理概括在第463页。丙二酸酯、氰乙酸酯、乙酰乙酸酯等其它β-羰基酯,以及ZCH₃、ZCH₂R、ZCHR₂、ZCHRZ'类结构的化合物可以发生此反应,此外,羧酸酯、酮、醛、腈、硝基化合物^[560]、砜和其它含有一定强度酸性的H化合物,如茛和芴也会发生此类反应。氰基阴离子聚集体在共轭酮的1,2-和1,4-加成竞争反应中扮演着重要的角色^[561]。这些试剂不会加成到普通的双键上,除非存在自由基引发剂(15-28)。1,2-加成(加成到C=O或C≡N基团)经常是竞争反应,并在有时会同占主要地位(16-41)^[562]。特别是不饱和醛,很少发生1,4-加成^[563]。Michael反应通常是在质子溶剂中进行^[564],使用催化量的碱;但在近来,利用等物质的量的碱将亲核试剂转化成它的烯醇盐形式(预先形成烯醇盐),这样能减少副反应,提高产率。特别地,当需要立体选择性反应时,经常预先形成烯醇盐^[565]。过渡金属化合物,如CeCl₃^[566]、Yb(OTf)₃^[567]以及Y型沸石^[568]也可以引发该反应。Pd催化剂会引发卤代芳烃的Michael反应^[569]。用水促进Michael加成反应的实例也已有报道^[570]。

含有适当的不同R基团的底物发生Michael反应,可以得到两个新的手性中心:



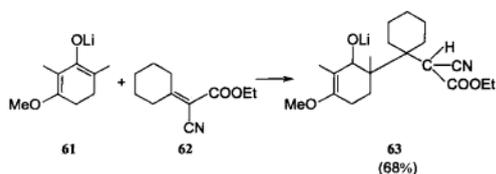
因此,在这种情况下可能存在两对对映异构体^[571]。在非对映立体选择性的反应过程中,只得到两对异构体中的一对,或大部分是两对异构体中的一对。已有很多这类例子的报道^[449]。在这些例子中,烯醇盐和底物可能以(Z)或(E)异构体形式存在。从酮或羧酸酯衍生而来的烯醇盐,(E)型烯醇盐反应得到顺式对映体对(参见第71页),(Z)型烯醇盐反应得到反式离子对^[572]。在反应体系中加入手性诱导剂,如脯氨酸衍生物^[573]或(-)-金雀花碱^[574],会使得产物具有好或很好的立体选择性。超声波也被用于提高不对称Michael反应的反应性^[575]。分子内Michael反应也是众所周知的^[576]。

当其中一个反应物或两个反应物都含有一个手性取代基时,反应可能具有对映选择性的(只有四个非立体异构体中的一个主要的产物),这已经被多次实现^[577]。对映选择性加成还可以通过用手性催化剂^[578]和用光活性的烯胺替代烯醇盐而实现^[579]。也可以使用手性亚胺^[580]。

其它亲核试剂也可以加成到共轭体系,生成Michael型产物。在催化量DBU(参见第239页)存在下,苯胺衍生物可以加成到共轭醌上^[581]。在InCl₃^[582]、La(OTf)₃^[583]或Yb(OTf)₃^[584]存在下,3000bar的气压下,胺可以加成到共轭酯上,生成β-氨基酯,该反应还可以由光引发^[585]。在Pd催化剂存在下,或光引发下,胺单元加成到同一分子的共轭酮上的分子内加成反应可以形成环胺^[586]。胺也可以加成到共轭的硫代内酰胺上^[587],而手性胺的加成有高度的立体选择性^[588]。在Si(OEt)₄和CsF^[589]存在下,内酰胺可以加成到共轭酯上。在Yb存在下,硫芳基也可以发生加成反应^[590]。

Michael碱(16-15)和β-卤代羧基化合物也可以作为反应底物,这些底物在碱的作用下,可以在原位生成C=C—Z型化合物(16-15,17-12)^[591]。当C=C—Z型化合物不稳定时,这种底物就特别有用。C=C—Z型化合物与烯胺的反应(12-18)也被认为是Michael反应。Michael反应是可逆的。

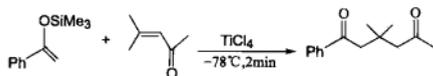
当底物含有偕-Z基团时(如62),如果反应在非质子化条件下进行就可以加成大体积的基团。例如,烯醇盐61与62的加成,可以生成两个四级碳原子相邻的化合物63^[592]。



在特殊情况下, Michael 反应也能在酸性条件下发生^[593]。自由基与共轭羰基化合物的 Michael 型加成也已见报道^[594]。自由基的加成可用 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ^[595] 催化, 但是自由基加成, 甚至是分子内的自由基加成反应在一般条件下也能发生^[596]。电化学引发的 Michael 反应也有报道, 在 NiBr_2 存在下卤代烷可以发生加成反应^[597]。

有时 $\text{C}=\text{C}-\text{Z}$ 型底物也可以发生 Michael 反应, 其中, 副产物是 $\text{C}=\text{C}-\text{Z}$ 型的产物^[598]。实际上, 由于叁键易受亲核试剂进攻, 即使是不活泼的炔烃(如乙炔)都可能发生这个反应^[599]。

在一个非常相关的反应中, 在 TiCl_4 的催化下^[600], 烯醇硅醚可加成到 α, β -不饱和酮或酯上, 如^[601]:

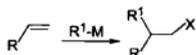


InCl_3 也能催化该反应^[602]。Al 化合物也能催化该反应^[603], 并且反应在纯的三正丙基铝中进行^[604]。使用 $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{ZnCl}_2$ ^[605] 时, 这一反应可以在固态进行。该反应也能以非对映选择方式进行^[606]。烯丙基硅烷 $\text{R}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{SiMe}_3$ 可以用来替代烯醇硅醚(Sakurai 反应)^[607]。相似地, 烯酮缩一甲醇一三甲基硅醇, $\text{RCH}=\text{C}(\text{OMe})\text{OSiMe}_3$ 在以 MeNO_2 为溶剂时加成到共轭酮上生成 δ -酮酯^[608]。

OS I, 272; II, 200; III, 286; IV, 630, 652, 662, 776; V, 486, 1135; VI, 31, 648, 666, 940; VII, 50, 363, 368, 414, 443; VIII, 87, 210, 219, 444, 467; IX, 526。另见 OS VIII, 148。

15-22 有机金属化合物和与羰基未共轭的双键和叁键的加成

氢-烷基-加成



Grignard 试剂和 LiCuR_2 试剂一般不会加成到普通的 $\text{C}-\text{C}$ 双键上^[609]。但是 $(\text{PhMe}_2\text{Si})_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}$ 可以例外地加成到 8-氧-二环 [3.2.1] 辛-2-烯衍生物上^[610]。Grignard 试剂通常仅加成

到易被亲核进攻的双键上, 如氟代烯炔和四烷基乙烯^[611]。然而活泼的 Grignard 试剂(苄型的、烯丙型的)也能加成到烯丙胺^[612]、烯丙醇及高烯丙醇^[613] 的双键上。同样它也能加成到炔丙醇和特定炔醇的叁键上^[614]。Grignard 试剂在存在 MnCl_2 和 100°C 的条件下^[615] 可与炔烃加成, 在 Zr 催化剂的存在下可与烯炔加成^[616]。反应中很可能有环状中间体, 在此中间体中镁与杂原子络合。有机锂试剂(一级、二级和三级烷基, 有时也可以是芳基)可以加成到烯丙基醇和炔丙基醇的双键和叁键上^[617](反应中以四甲基乙烯二胺作为催化剂); 还可以加成到含杂原子基团如 OR 、 NR_2 、 SR 的特定烯炔上。如果反应不是在醚而是在烃溶剂如戊烷, 或以烯炔自身作溶剂, 反应需要加热到 $60 \sim 130^\circ\text{C}$, 必要时还要加压^[618]。烯丙基、苄基和三级烷基的 Grignard 试剂也能加成到 1-烯炔和含有张力的非端烯上(如降冰片烯), 但产率不等。 RMgX 的分子内加成到完全不活泼的双键和叁键的反应也已见报道^[619], 例如 6-氯-1-庚烯与 Mg 回流 5h, 水解后得到产率为 88% 的 1,2-二甲基环戊烷^[620]。

含烯炔或炔烃单元的有机锂试剂在低温下会发生关环反应, 反应可被甲醇淬灭, 即新生成的 $\text{C}-\text{Li}$ 键被 $\text{C}-\text{H}$ 键替代, 炔烃^[621] 和烯炔^[622] 都可以发生环化反应。含酯基的烷基锂和烯基锂衍生物都能够关环^[623]。二烯和烯炔可能发生串联关环反应形成一个以上的环^[624], 如双环化合物^[625]。有机锂试剂的分子中可以存在杂原子, 如氮原子。有机锂化合物可能来自一种有机锡衍生物中间体^[626]。有时候烯醇负离子可以加成到烯丙基硫化物上, 生成 β -内酰胺^[627]。

不活泼的烯炔在特定条件下也会与其它有机金属化合物反应。例如: 三甲基铝在 Cl_2ZrCp_2 存在下会与 4-甲基-1-戊烯反应, 而后与分子氧反应生成 2(R), 4-二甲基-1-戊醇, 反应产率高, ee 值为 74%^[628]。这些试剂也可以加成到炔烃上^[629]。有文献报道 Ru 催化剂存在下, 烯丙醇能加成到炔烃上^[630]。 SmI_2 会导致卤化物加到炔烃单元^[631] 或烯炔单元^[632] 上, 形成环状化合物。 Cu 络合物能够催化烯炔相似的环化反应, 即使分子内存在酯单元, 反应亦可进行^[633]。乙烯基卤化物在 $\text{Ni}(\text{cod})_2$ 存在下(此处 cod 代表 1,5-环辛二烯), 可以加成到烯丙胺上, 产物随后被硼氢化钠还原^[634]。有机 Mn 试剂可以加成到烯炔上^[635]。在乙酸铜存在下, 三乙酸锰

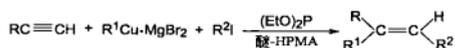
[Mn(OAc)₃] 可以实现卤代烷单元与烯烃单元的分子内环化反应^[636]。

在 Ni 催化剂存在下, Grignard 试剂可加成到 (MeO)₂CRCH=CH-R 型结构的 C=C 单元, 生成 3-烷基取代酮^[637]。当使用手性添加剂时, 该反应有很好的对映选择性。

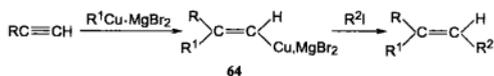
炔烃与 In 试剂 [如 (allyl)₃In₂I₃] 反应生成二烯炔 (从炔烃生成烯丙基取代的烯炔)^[638]。在 ZrCl₄ 存在下, 烯丙基锡试剂会以相似的方式加成到炔烃上^[639]。在 Pd 催化剂存在下, 烷基锌加成到炔烃, 生成取代的烯炔^[640]。

15-23 两个烷基加成到炔烃上

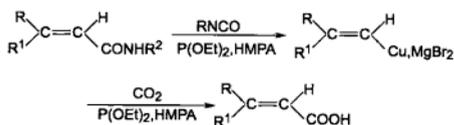
二烷基-加成



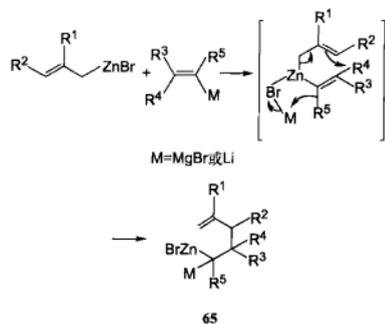
通过一步实验室反应, 可以将两个不同的烷基加成到端炔上^[641]。这一反应需要在含亚磷酸三乙酯的醚-HMPA 中使用烷基铜-溴化镁试剂 (称为 Normant 试剂)^[642] 和烷基碘化物^[643]。两个基团的加成是立体选择性的顺式加成。反应适用于一级^[644] R¹ 和一级烯丙基、苄基、乙烯基和 α-烷氧基烷基 R¹ 的铜试剂, 反应过程包括初始的烷基铜的加成^[645], 而后是如下两个反应 (10-94):



乙炔本身 (R=H) 可以与 R₂CuLi 反应, 而不是与 Normant 试剂反应^[646]。R¹ 基团上含有官能团也能参与反应的情况也有报道^[647]。如果反应体系中没有碘代烷, 在 HMPA 和催化量亚磷酸三乙酯存在下^[648], 烯基铜中间体 64 通过加成 CO₂ 分子能够转化为羧酸 (16-34), 或者通过加入异氰酸酯能成为酰胺。若在体系中加入 I₂, 就会生成碘乙炔^[649]。



在相似的反应中, 两个烷基可以在三烷基铝 (R₃Al) 的存在下, 以 Zr 络合物为催化剂而加成到叁键上^[650]。



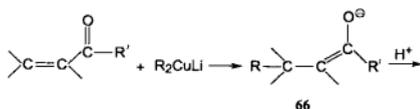
在使用 Zr 络合物时, 烯丙基醚和碘苯也可用于加成^[651]。相似地, 烯丙基醚和烯丙基氯也可以用于加成^[652]。

烯丙基溴化锌加成到乙烯基 Grignard 试剂和 Li 试剂上, 生成偕-双金属化合物 65。两个不同的金属基团可以分别与不同的亲核试剂反应^[653]。

OS VII, 236, 245, 290.

15-24 金属有机化合物与活泼双键的 1,4-加成反应

氢-烷基-加成

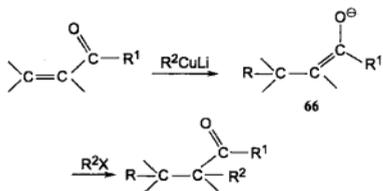


二烷基铜锂试剂 (参见 10-94) 与 α,β-不饱和酯和醛^[654] 或酮 (R'=H, R, Ar) 发生类似 Michael 反应的共轭加成反应^[655]。α,β-不饱和酯的反应活性相对较低^[656], 相应的酸根本不发生反应。金属有机化合物中的烷基 R 可以是一级烷基、乙烯基或者芳基。当反应体系中存在 Me₃SiCl 时, 反应进行得很快并且产率也会提高; 在这种情况下产物是 66 的烯醇硅醚 (参见 12-22)^[657]。当 R 基团是烯丙基时, 使用 Me₃SiCl 也能提高反应产率^[658]。共轭的炔酮也可以通过 1,4-加成得到取代的烯基酮^[659]。

反应底物中多种官能团, 例如 OH 和非共轭的 C=O 的存在不会干扰反应^[660]。共轭的羧类也是好的底物^[661]。这类反应的一个特征是二烷基铜锂试剂中的两个烷基只有一个被加成到底物上, 另外的一个烷基在反应中被浪费了。如果铜锂试剂的前体 (RLi 和 RCu, 参见 12-33) 很贵或不易获得, 那么这个反应的应用性就受到限

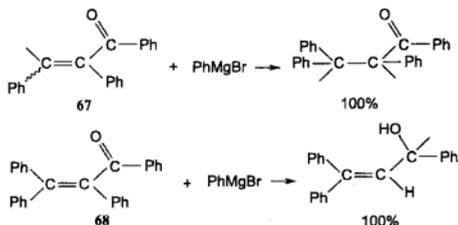
制。上述困难可以通过使用混合型的铜锂试剂来解决,例如采用 $R(R' C \equiv C)CuLi^{[662]}$, $R(O-t-Bu)CuLi^{[663]}$ 或 $R(PhS)CuLi^{[664]}$ 等,这些试剂在反应中都只转移 R 基团。上面这些试剂可以通过烷基锂试剂 RLi 分别与 $R' C \equiv CCu(R' = n-Pr$ 或 $t-Bu)$ 、 $t-BuOCu$ 或 $PhSCu$ 反应得到。这种混合型铜锂试剂的另一个优点是:当其中的取代基 R 是三级烷基时可以得到很好的产率,因此通常可以使用这些试剂来引入一个三级烷基。混合型的铜锂试剂,例如 $R(CN)CuLi^{[665]}$ (通过 RLi 与 $CuCN$ 反应制备得到)和 $R_2Cu(CN)Li_2^{[666]}$ 也能选择性地转移 R 基团^[667]。 α, β -炔酮、酯和腈也能发生这个反应^[668]。对 α, β -不饱和酸、酯和酮,以及 α, β -炔酸、酯和酮的共轭加成可以通过一些配位试剂如 $RCu \cdot BF_3$ (R 是一级烷基)来实现^[669]。 α, β -不饱和酮与烷基铜试剂 RCu (R 是一级或二级烷基)、四甲基乙二胺和 Me_3SiCl 反应得到烯醇硅醚,反应产率很高^[670]。胺也可以通过这种方法转移生成氨基酯。例如 *N*-Boc-2-锂-四氢吡咯与 $CuCN$ 和 $LiCl$ 反应得到铜酸盐,铜酸盐再与丙烯酸甲酯反应生成 *N*-Boc-2-(2-羧甲基乙基)四氢吡咯^[671]。 $BocRNCH_2SnR'_3$ 和 *s*-丁基锂/ $CuCN$ 与 α, β -不饱和酮反应的一些相关产物也已得到^[672]。其它一些氨基铜酸盐也能发生共轭加成反应^[673]。

一般情况下只有少数或几乎没有 1,2-加成(加成到 $C=O$ 上)反应发生。但是,当 R 是烯丙基时,一些底物会发生 1,4-加成而另一些底物会发生 1,2-加成^[674]。二烷基铜锂试剂也能与 α, β -不饱和酮加成^[675],但是却不与简单的 α, β -不饱和腈反应^[676]。有机铜试剂 RCu 以及一些特定的 R_2CuLi 也能与 α, β -不饱和酮以及 α, β -炔酮加成^[677]。



通常, α, β -不饱和酮生成烯醇离子后也能如上所示地转化为 β -烷基化合物。但是生成的烯醇离子也可以与一些亲电试剂反应(串联邻位双官能团化),有时反应发生在 O 原子上,有时发生在 C 原子上^[678]。例如当反应体系中存在卤代烷 $R'X$ (R' 可以是一级烷基和烯丙基),并且所用溶剂是 1,2-二甲氧基乙烷时,烯醇离子 66 就能直

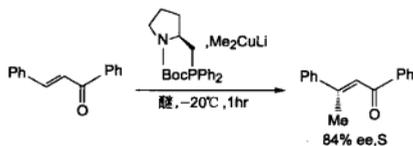
接被烷基化^[679]。在这种情况下羰基的 α 位和 β 位在一个合成操作步骤中同时被烷基化了(参见 15-23)。



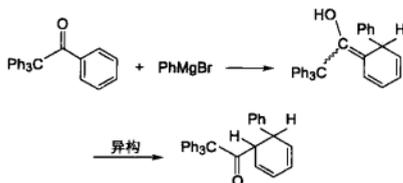
格氏试剂也能与这些底物发生加成反应,但是 1,2-加成会与之发生严重的竞争^[680]。产物通常是受空间位阻因素控制的。因此化合物 67 与苯基溴化镁反应得到 100% 的 1,4-加成产物,而 68 反应得到 100% 的 1,2-加成产物。一般情况下,羰基上的取代基会增加 1,4-加成产物,而双键上的取代基会增加 1,2-加成产物。在大多数情况下,两种加成产物都会得到,但是 α, β -不饱和酮与格氏试剂反应时几乎只生成 1,2-加成产物。然而,当使用含有铜离子的化合物[如 $CuCl$, $Cu(OAc)_2$] 作催化剂时,格氏试剂的 1,4-加成产物会增加^[681]。格氏试剂与 $CeCl_3$ 混合使用可得到一个活性反应物种,该活性反应物种将导致全部生成 1,4-加成产物^[682]。在这些反应中, $RMgX$ 和 Cu^+ (乙酸铜中的二价铜离子被过量 $RMgX$ 还原成一价铜离子)生成的烷基铜试剂是实际的活性进攻物种^[683]。烷基锂试剂^[683]与 $C=C-COCH_3$ 或 $C=C-COOC_2H_5$ 类化合物反应只生成 1,2-加成产物^[684],但是当烷基锂试剂与 $C=C-COOR$ 反应时可得到 1,4-加成产物,此处的 Ar 基是空间位阻比较大的基团,如 2,6-二叔丁基-4-甲氧基苯基^[685]。在 HMPA 存在下,烷基锂试剂与 α, β -不饱和酮^[686]和醛^[687]反应得到的是 1,4-加成产物。这些可发生 1,4-加成的烷基锂试剂通常是 2-锂-1,3-二噁烷(参见 10-107)^[688]。锂-卤交换反应(12-20)产生的有机锂试剂能与共轭酯发生分子内加成反应,生成环状或双环的产物^[689]。烷基锂试剂与 α, β -不饱和酮的 1,4-加成反应也可以通过将醛基转变成苯并噻唑的衍生物来完成(保护醛基)^[690],反应结束后可将醛基复原。将一些共轭酸加入到 *n*-丁基锂,可以高产率地分离出共轭加成产物^[691]。当使用二乙基炔基铝试剂 $Et_2AlCH \equiv CR$ 时,炔基可以加成到 α, β -不饱和酮的双键上^[692]。与炔基铝试剂类似,含有烯基的铝试剂 $R_2AlCH = CR$ 能转移烯基^[693]。反应体系中有乙

酰丙酮镍时,三烷基铝也能与这些不饱和酮发生1,4-加成^[694]。烷基或芳基氯化镁试剂与这些酮发生1,4-加成时,需要使用CuCl(CuCl也可用于 α,β -不饱和醛和酯)^[695],芳基钯化合物^[696]、芳基汞化合物及相转移催化剂^[697]等试剂亦可用于这些酮的1,4-加成。在催化量Cu(OTf)₂和BINOL添加剂的作用下,二乙基锌与共轭硝基化合物加成,得到具有比较好ee值的共轭加成产物^[698]。被称为手性磷(chiraphos)的手性双膦也被用于此反应^[699]。碘代烃与Zn/CuI在超声波的作用下反应得到的有机金属化合物能与共轭酯加成^[700]。在乙酰丙酮镍的作用下,二芳基锌化合物(在超声波作用下制备)不仅能与 α,β -不饱和酮发生1,4-加成,而且还能与 α,β -不饱和醛发生1,4-加成^[701]。混合烷基有机锌化合物也能与这些共轭体系进行加成^[702]。在CH₂=CH-CH₂SiMe₃和F⁻离子的作用下(参见15-45),一个烯丙基能加成到 α,β -不饱和酯、酰胺和腈上^[703]。这种试剂的效果比二烯丙基铜锂试剂更好。在烯丙基卤化物、锌和超声波的作用下,含有官能团的烯丙基能与端炔加成得到1,4-二烯^[704]。在Pd-HCOOH-R₃N的催化下,芳基碘化物中的一个芳基能加成到叁键上^[705]。Me₃Ti·MeLi所形成的一个试剂能将甲基加成到共轭酮上^[706]。

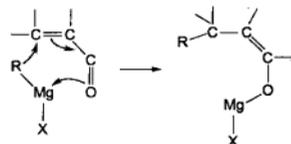
与Michael反应(15-21)一样,金属有机化合物的1,4-加成也具有非对映选择性^[707]和对映选择性^[708]。人们已经研究了溶剂及添加剂对反应产率及选择性的影响^[709]。手性配体与MgI₂/I₂和Bu₃SnI共同使用,与 α,β -不饱和胺反应得到的共轭加成产物具有很高的ee值^[710]。当有或没有AlMe₂Cl^[712]时,可以用一些手性模板来控制格氏试剂的反应^[711]。一个例子就是二甲基铜酸盐在如图所示的手性模板存在下的加成^[713]:



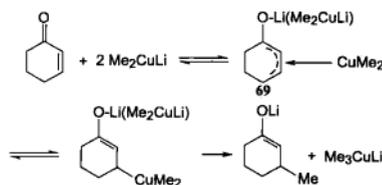
在某些情况下,格氏试剂能与芳香结构发生1,4-加成,如下例^[714]:



由于这些环己二烯非常容易被氧化成苯(空气中的氧气即可氧化),因此该反应提供了一个烷基化或芳香化适当取代的(通常是取代基位阻较大)芳基酮的方法。芳香族硝基化合物的一个相似反应已见报道,即1,3,5-三硝基苯与过量的甲基卤化镁反应得到2,4,6-三硝基-1,3,5-三甲苯环己烷^[715]。格氏试剂和二烷基铜锂试剂^[716]均能与C≡C-C=O体系加成^[717]。



大多数这些反应的机理还不清楚。在没有催化剂的情况下格氏试剂发生的此类反应可以用上述环状机理来解释,但是也有证据表明反应不是按这个机理进行的^[718]。二烷基铜锂试剂^[719]以及铜催化的格氏试剂加成可能包括一系列机理,因为实际的进攻物种及底物变化多样^[720]。一些自由基型的机理被提出(例如SET)^[721],但是许多反应中R基的构型保持说明了不可能是完全的R·自由基^[722]。对于一些简单的 α,β -不饱和酮,例如2-环己烯酮与二甲基铜锂试剂的反应,有证据表明其机理为^[723]:



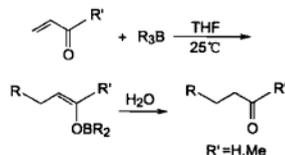
69是一个d,π*络合物。铜以d轨道的一对孤对电子作为碱,烯酮利用烯丙基体系的π*轨道作为路易斯酸,二者之间成键^[723]。一个与69相似的中间体的¹³C NMR已有报道^[724]。三烷基铝试剂的加成是自由基机理^[694]。

有机铜试剂与炔烃和共轭二烯的加成见15-23。

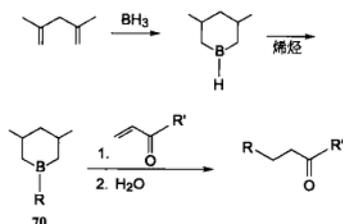
OS IV, 93; V, 762; VI, 442, 666, 762, 786; VII, 112, 257, 277, 479; IX, 328, 350, 640.

15-25 硼烷与活泼双键的加成

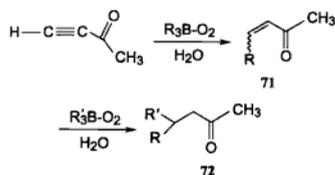
氢-烷基-加成



在 THF 溶液中 25°C 下, 三烷基硼能与丙烯醛、甲基乙烯基酮以及它们的一些异构体迅速发生加成反应, 生成烯醇硼酸酯, 后者水解后得到醛或酮^[725]。反应一开始就可以存在水, 因此两步反应可以在一个实验步骤中完成。由于硼烷可由烯炔制备得到 (15-16), 因此这个反应提供了一个将碳链延长 3 个或 4 个碳原子的方法。末端含有烷基的化合物, 例如巴豆醛 (CH₃CH=CHCHO) 和 3-戊烯-2-酮以及丙烯腈在此反应条件下不发生反应, 但是这些化合物能在某些条件的诱导下起反应, 这些条件可以是缓慢控制地加入氧气或是用过氧化物或用紫外线诱发^[726]。这个反应的一个缺点是硼烷的三个烷基中只有一个能加到相应的烯炔上, 另外两个烷基却被浪费了。这个问题可以通过使用 β -烷基硼烷, 例如 70 来解决^[727], 70 可通过下述方式制备:



化合物 70 (R = *t*-Bu) 可以通过 70 (R = OMe) 与 *t*-BuLi 的反应制得。使用该试剂可以在底物中加入叔丁基。 β -1-烯基-9-BBN 类化合物 β -RCH=CR'-9-BBN (通过炔烃与 9-BBN 反应或 RCH=CR'Li 与 β -甲氧基-9-BBN 反应制得^[728]) 与甲基乙烯基酮反应, 而后再水解可以得到 γ, δ -不饱和酮^[729]。当 R 是一个饱和基团时, β -R-9-BBN 试剂不能应用于该反应, 因为这些试剂中的 R 基团无法加成到底物上^[726]。相应的 β -1-炔基-9-BBN 类化合物也能发生类似的反应^[730]。与上面提到的三个底物一样, 3-丁炔-2-酮在没有空气存在时不发生上述反应, 但是当体系暴露在缓慢的空气流中时则能发生反应^[731]:



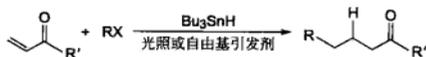
由于产物 71 是一个 α, β -不饱和酮, 因此它能继续与另一分子硼烷 (相同的或不同的) 反应得到各种酮 (72)。

在铈试剂催化下, 乙烯基硼烷能与共轭酮加成 (当有 BINAP 存在时反应具有很好的不对称

选择)^[732]。在 BF₃ 存在下, 炔基硼烷也能与共轭酮加成^[733]。

由于这类反应能被自由基引发剂来催化, 也能被尔万氧基自由基 (Galvinoxyl, 一种自由基抑制剂) 抑制^[734], 可以推断该反应以自由基机理进行。

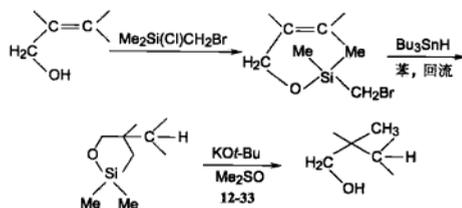
15-26 锡和汞的氢化物与活泼双键的加成 氢-烷基-加成



在一个与 15-25 类似的反应中, 烷基可以加成到被 COR', COOR', CN 甚至 Ph 活化的双键上^[735]。如上式所示, R 基来自于卤代烷 (R 可以是一级、二级和三级烷基; X 可以是溴或碘), 氢原子来自锡的氢化物。由 RHgX 和 NaBH₄ 原位反应产生的有机汞氢化物 (RHgH) 也能发生类似的反应^[736]。当使用有机锡化合物时, Bu₃SnH 也能类似地由 R₃SnX 和 NaBH₄ 原位反应产生。有机锡氢化物反应的应用范围比较大 (例如, 它们可与 CH₂=CCl₂ 反应), 但是有机汞氢化物在相对温和的条件下就能反应。与 15-25 类似, 这些加成反应也是自由基加成机理。该反应已被用于在第 465 页讨论过的自由基环化^[737]。用这种方式进行的环化反应通常主要得到十五元环, 其它一些环 (十一至十二元环) 也能通过这个反应得到^[738]。

当使用重氮盐和 TiCl₄ 来处理活泼烯炔时, 芳基和氢原子也能通过自由基机理加成到与烯炔上^[739]。

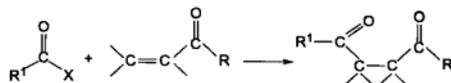
在一个相关的反应中, 甲基和氢原子能够间接地加成到不活泼的烯丙醇的双键上^[740]:



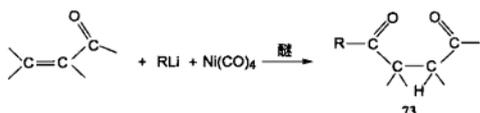
这种方法经常用于在分子中引入角甲基 (位于稠环化合物桥头碳位置的甲基)^[741]。

OS VI, 105.

15-27 活泼双键和叁键的酰化反应 氢-酰基-加成

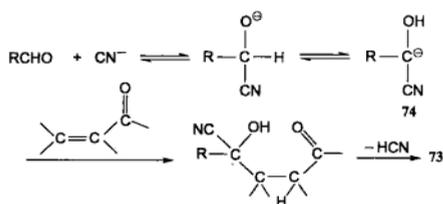


在某些情况下,羧酸衍生物能直接加成到未活化的双键上。共轭酯能与乙酸酐、金属镁以及 Me_3SiCl 反应,生成 γ -酮酯^[1569]。乙烯基膦酸酯也能发生类似反应,生成 γ -酮膦酸酯^[1570]。在 SmI_2 存在下,硫酯可与 α, β -不饱和酮发生共轭加成^[1571]。使用 DBU (1,8-二氮杂双环[5.4.0]十一碳-7-烯)和硫基咪唑盐、酰基硅烷、 $\text{Ar}(\text{C}=\text{O})\text{SiMe}_3$ 也可发生类似的加成反应^[1572]。在微波辐射条件下, DBU/ Al_2O_3 和咪唑盐存在下,醛能与共轭酮发生加成反应^[1573]。 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在时,酰基络合物的共轭加成在乙酸钨的催化下进行^[1574]。



在有机锂试剂和羰基镍试剂的作用下,酰基可被引入到 α, β -不饱和酮的 4 位^[742]。反应产物是一个 1,4-二酮 (73)。R 基团可以是芳基或一级烷基。炔烃也能发生类似的反应,并且炔分子中不需要活化基团。反应中加成了 2mol 试剂,反应产物还是 1,4-二酮 (例如: $\text{R}'\text{C}\equiv\text{CH} \rightarrow \text{RCOCHR}'\text{CH}_2\text{COR}$)^[743]。在另一个不同的反应中,在 $\text{R}_2(\text{CN})\text{CuLi}_2$ 和 CO 的作用下 α, β -不饱和酮与醛在 -110°C 下就能发生酰基化反应。在这一反应中 R 可以是一级、二级和三级烷基^[744]。当 R 是二级或三级烷基时,可以使用 $\text{R}(\text{CN})\text{CuLi}$ (采用此试剂时不会浪费 R 基团)^[745]。

另一个方法是,在极性非质子溶剂中 (DMF 或 Me_2SO),醛与氰根离子的反应 (参见 16-51)^[746]。



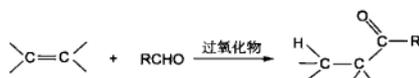
α, β -不饱和酮、酯以及腈发生这类反应后可生成相应的 1,4-二酮、 γ -酮酯和 γ -酮腈 (参见 16-54)。离子 74 是一个无法得到的 $\text{R}^\ominus\text{C}=\text{O}$ 碳负离子 (另见第 271 页) 的合成子,这是一个伪装了的 $\text{R}^\ominus\text{C}=\text{O}$ 负离子,其它伪装了的碳负离子也能发生相似的反应,例如离子 $\text{RC}^\ominus(\text{CN})-\text{NR}$ ^[747], $\text{EtSC}^\ominus\text{RSOEt}$ ^[748] (参见第 271 页),

$\text{CH}_2=\text{C}^\ominus\text{OEt}$ ^[749], $\text{CH}_2=\text{C}(\text{OEt})\text{Cu}_2\text{Li}$ ^[750], $\text{CH}_2=\text{CMe}(\text{SiMe}_3)$ ^[750] 和 $\text{RC}^\ominus(\text{OCHMeOEt})\text{CN}$ ^[751] (参见第 272 页)。在最后一个离子中,当 R 是乙烯基时反应性最好。1,3-二噻烷负离子 (10-107) 不与这些底物发生 1,4-加成反应 (除非在 HMPA 存在下,参见 15-24),而是与羰基发生 1,2-加成反应 (16-41)。

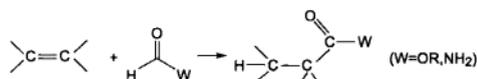
在另外一个反应中,由 ArCOSePh 产生的酰基自由基 (通过用 Bu_3SnH 处理 ArCOSePh) 与 α, β -不饱和酯或腈加成,分别生成 γ -酮酯和 γ -酮腈^[752]。

OS VI, 866; VIII, 620.

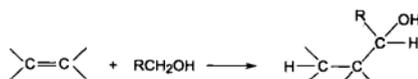
15-28 加成醇、胺、羧酸酯和醛等 氢-酰基-加成等



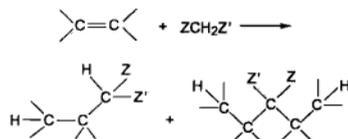
醛、甲酸酯、一级醇、二级醇、胺、醚、卤代烷烃、 $\text{Z}-\text{CH}_2-\text{Z}'$ 类型的化合物以及少数其它类型的化合物在自由基引发剂的存在下能与双键加成^[753]。从形式上看,是 RH 与双键的加成,但是这里的“R”不仅仅包括各种碳原子,还可以是与一个氧原子或氮原子或卤原子相连或者与两个 Z 基团相连的碳。醛基的加成前面已经介绍了。甲酸酯和甲酰胺与烯烃的加成很类似^[754]:



醇、醚、胺和卤代烃按照下面的通式加成 (以醇为例):



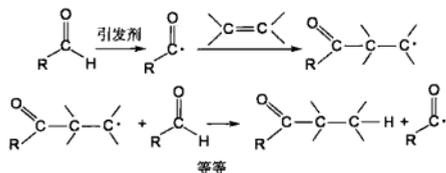
$\text{ZCH}_2\text{Z}'$ 类型的化合物与烯烃的反应发生在与活泼氢相连的碳原子上^[755]:



羧酸、酸酐^[756]、酰卤、羧酸酯、腈以及其它类型的化合物^[757]也能发生类似的加成反应。

反应物烯烃中如果含有吸电子基团,如卤原子或羰基,则不利于加成反应的进行。如果要反应,通常要加入自由基引发剂^[758],如使用过氧化物或用紫外光照射等。下面是醛与烯烃加成的反应机理,其它化合物发生自由基加成反应的机

理与之类似：

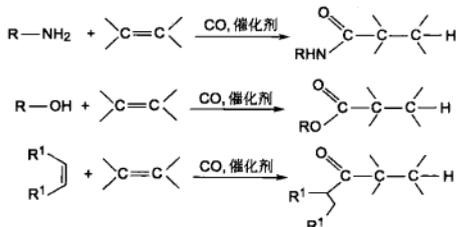


反应的副产物通常是聚合物。如果使用三线态的增敏剂（参见第 150 页），如二苯甲酮，可以提高醛与烯炔的光化学加成效率^[759]。

乙炔也能与上述化合物发生类似反应^[760]。在铈催化剂存在下，醛与炔烃加成生成共轭酮^[761]。在铈配合物的催化下，醛发生环状加成，4-戊烯醛被转化为环戊酮^[762]。在钯催化剂的作用下，甲磺酰胺与烯炔加成，生成 *N*-甲磺酰吡咯烷衍生物^[763]。

OS IV, 430; V, 93; VI, 587, 615.

15-29 双键和叁键的羰基化反应



在特定金属催化剂的存在下，烯炔和炔烃都能被羰基化或转化为胺或酯。该类型反应很多，如：在超临界 CO₂ 中（参见第 203 页），碘代烷与共轭酯以及 CO、(Me₃Si)₃SiH 和 AIBN 反应，生成 γ -酮酯^[1575]。在 CuCl₂ 和 PdCl₂ 存在下，端炔与 CO 和甲醇反应，生成 β -氯- α, β -不饱和甲酯^[1576]。苯硫酚、CO 和乙酸钯 (II) 与共轭二烯反应，生成 β, γ -不饱和硫酯^[1577]。丙二烯在 Ru 试剂的催化下与 CO 和甲醇反应，产物是甲基丙烯酸^[1578]。5-碘-1-戊烯与丁醇中的 40atm 的 CO 反应，生成带有侧链酯基（-CH₂CO₂Bu）的环戊酮^[1579]。在钯^[1580]或铂^[1581]催化剂的存在下，炔能与 CO 和硫酚反应生成共轭硫酯。以卤化钯 (II) 和卤化铜 (II) 复合物作为催化剂，端炔与 CO 和甲醇反应生成共轭二酯，MeO₂C-C=C-CO₂Me^[1582]。烯炔在钯和钼复合试剂的催化下能发生类似反应生成饱和二酯，MeO₂C-C-C-CO₂Me^[1583]。在 CO/O₂、PdCl₂ 和 CuCl 复合催化剂作用下，烯炔能转化为 1,4-丁二酸的二甲酯衍生物^[1584]。值得注意的是，经过芳基甲基甲酸酯 (ArCH₂OCHO) 和钌催化剂

处理后，烯炔生成的产物主要是符合反 Markovnikov 规则的酯^[1585]。

将 1,2-二苯乙炔与 CO、甲醇和双核铈催化剂共同加热，生成的产物为双环酮^[1586]。在钯试剂的催化下，2-碘代苯乙烯与 CO 在 100℃ 时反应生成 1-茛酮双环酮^[1587]。另一个改进的反应是共轭丙二烯-烯炔在 5atm 的 CO/铈催化剂作用下，生成双环酮^[1588]。该反应的分子内反应实例是在钯试剂的催化下生成环戊酮^[1589]，经历类似于 Pauson-Khand 反应的反应（如下）。含末端双键的共轭双烯与 CO 和铈催化剂反应，生成双环共轭酮^[1590]。在 CO 气氛下发生 Stille 偶联反应 (12-15)，可生成 C=C-CO-C=C 型共轭酮^[1591]，该酮很适合于发生 Nazarov 环化反应 (15-19)。在 Fe₃(CO)₁₂ 作用下，炔烃先转化成中间产物，而后与氯化铜 (II) 反应生成环丁烯酮^[1592]。一个有趣的改进是，在 RuCl₃ 的催化下，环己烯与 5 倍量的过硫酸氢钾试剂 (ox-one[®]) 反应，生成产物 2-羟基环己酮^[1593]。

二烯、二炔或烯炔与过渡金属^[1594]（通常为 Co）^[1595] 反应生成金属有机络合物。在一氧化碳存在时，主要由炔生成的金属有机络合物反应生成环戊烯酮衍生物，此反应被称为 Pauson-Khand 反应^[1596]。该反应包括：(1) 六羰基二钴-炔复合物形成和 (2) 烯炔存在时该复合物的分解^[1597]。化合物 75 的形成就是一个典型的例子^[1598]。环戊烯酮能在 CO 和钌催化剂作用下，通过乙烯硅烷和炔的分子间反应制备得到^[1599]。在铈试剂的催化下，烯炔-双烯的羰基化产物能发生环化反应，得到最终产物 α -乙烯基环戊烯酮^[1600]。炔-双烯也可以发生 Pauson-Khand 反应^[1601]。

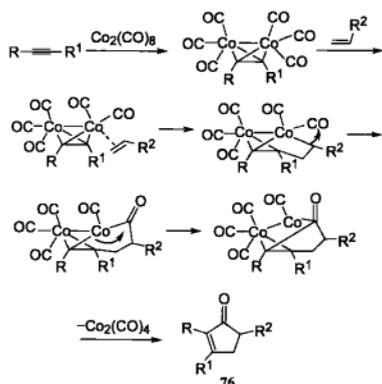


铈^[1602]、钽^[1603]、钨^[1604]络合物同样适用于该反应。光化学条件可以促进反应^[1605]，一级胺的存在能提高反应速率^[1606]。络合配体也能促进该反应的进行^[1607]，另外，多聚物负载的促进剂已经研发出来^[1608]且人们对反应条件也进行了多种可能的改进^[1609]。Pauson-Khand 反应可在非均相反应条件下进行^[1611]，纳米 Co 颗粒已用于催化该反应^[1610]，还可使用一种相对枝状 Co 催化剂^[1612]。现已发现超声^[1613]和微波均能促进该反应^[1614]，可以利用该反应比较直接地制备多环

化合物(三元环或多元环)^[1615]。不对称 Pauson-Khand 反应也已见诸报道^[1616]。

Pauson-Khand 反应不会影响分子中的一些基团或杂原子,如:醚和卤代芳烃^[1617],酯^[1618],酰胺^[1619],醇^[1620],二醇^[1621]和吡啶单元^[1622]。一类硅束缚的 Pauson-Khand 反应也有报道^[1623],丙二烯也可参与 Pauson-Khand 反应^[1624]。若使用钌催化剂^[1625],该类型反应可以用来合成六元环化合物。双 Pauson-Khand 反应也曾报道过^[1626]。某些情况下,醛能作为羰基化反应中羰基的来源^[1627]。

Magnus 提出的反应机理现已被广泛接受^[1628],化合物 76 的形成^[1629]已被 Krafft 的研究所证明^[1630]。研究表明,在烯烃络合以及基团插入之前 CO 就已离去^[1631]。理论计算得出结论,认为配位烯烃的 LUMO 决定了烯烃在络合物中的反馈程度,从而对烯烃活性起到至关重要的作用^[1632]。



此外还有一些其它羰基化方法。若使用苯基硼酸(13-12)、CO 和铑催化剂,共轭酮可发生羰基化反应生成 1,4-二酮^[1633]。用非羰基化方法处理共轭二烯和过量的叔丁基锂,而后用二氧化碳终止反应,最终能得到产物环戊二烯酮^[1634]。若改用 CO 而不是 CO₂ 对反应进行终止,得到的产物是非共轭的环戊烯酮^[1635]。值得注意的是,在铱^[1636]或钌^[1637]催化剂作用下,二炔与 CO 反应得到的羰基化产物类似。

二级胺、CO、端炔和 *t*-BuMe₂SiH 在铑试剂作用下反应,生成含 C=C 键的硅烷基共轭酰胺^[1638]。在钌催化剂存在时,含氨基和烯基基团的分子被 CO 羰基化,得到内酰胺化合物^[1639]。在 CO 和铑催化剂存在时,含氨基和炔基的分子也发生类似的反应生成内酰胺^[1640]。共轭亚胺与 CO、乙烯和钌催化剂的分子内羰基化反应得到

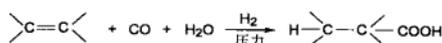
的产物是多取代 β,γ -不饱和内酰胺^[1641]。

若烯烃中含有一些官能团,如 OH、NH₂ 或 CONH₂,无论采取哪种方法,都可能生成相应的内酯(10-23)^[1642]、内酰胺(10-57)和环亚胺化合物^[1643]。铱^[1644]、钌^[1645]、钌^[1646]和铑^[1647]催化剂已用于生成内酯的反应,在 10atm 的 CO 和钌催化剂作用下,丙二烯醇能被转化为丁烯羧酸内酯^[1648]。若使用适当的丙二烯醇类化合物,该方法可以应用于大环共轭内酯的合成^[1649]。炔丙基醇也能反应生成 β -内酯^[1650]。若使用 20atm 的 CO 和钌催化剂,丙二烯甲苯磺酰胺能被转化为 *N*-甲苯磺酰基- α,β -不饱和吡咯酮^[1651]。在 CO、乙烯和钌催化剂的作用下,共轭亚胺也能发生反应得到类似的产物^[1652]。炔丙基醇也能与 CO/H₂O 在钌试剂的催化下反应生成丁烯羧酸内酯^[1653]。用铬的五羰基卡宾络合物处理炔丙基醇,能得到相应的内酯产物^[1654]。在 CO 和钌试剂存在时,胺能与丙二烯发生加成反应生成共轭酰胺^[1655]。

当同一个分子内同时含有双键和叁键时,通过分子内羰基化反应可以生成双环的共轭酮^[764]。在钌催化剂的存在下,含有氨基的烯烃被 CO 羰基化,生成内酰胺^[765]。含有氨基的炔在铑试剂的催化下与 CO 发生类似的反应,得到内酰胺^[766]。

15-30a 氢羧基化反应

氢-羧基-加成



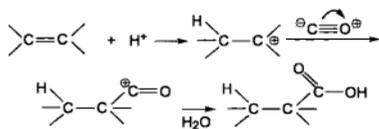
烯烃的酸催化氢羧基化反应(Koch 反应)能够以多种途径进行^[767]。其中一种方法就是在无机酸的催化下,烯烃与一氧化碳和水在 100~300℃,500~1000atm 的条件下发生氢羧基化反应。反应也可以在温和一些的条件下进行。如果烯烃先与一氧化碳和催化剂作用,然后再加入水,反应就能在 0~50℃ 和 1~100atm 条件下完成。如果将甲酸作为一氧化碳和水的来源,反应就能在室温和常压的条件下进行^[768]。甲酸参与的反应被称为 Koch-Haaf 反应(Koch-Haaf 反应也可以应用于醇,参见 10-113)。几乎所有的烯烃都能通过这些方法中的一种或几种进行氢羧基化反应。然而,共轭二烯在该反应条件下会发生聚合。当使用羰基镍作为催化剂时,氢羧基化反应可在温和的条件下(160℃,50atm)进行。碳碳叁键通过氢羧基化反应可以得到 α,β -不饱和羧,反应条件比烯烃更加温和。酸催化剂通常与

羰基镍一起联用，共同催化反应，此外一些碱催化剂也可以用于催化反应^[769]。其它一些金属盐和络合物，例如 $(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{PdCl}_2$ 也可以用于催化该反应^[770]。当使用有光学活性的钯络合物作为催化剂时，反应具有对映选择性，得到中等到较高的光学产率^[771]。二烯烃与 $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2/\text{RMgCl}$ 反应后再与 Me_2NCOCl 反应可以得到酰胺^[772]。在甲酸、一氧化碳和钯的存在下也能类似地生成羧酸^[773]。烯炔也能与 $\text{Fe}(\text{CO})_5$ 和一氧化碳反应生成羧酸^[774]。

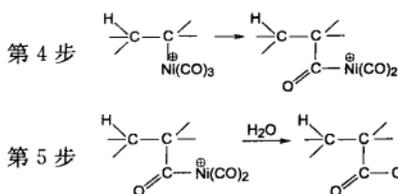
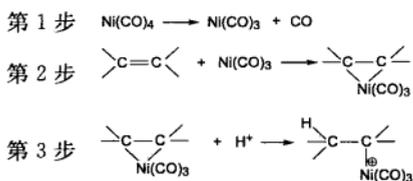
碳碳叁键在电化学还原制备的镍络合物的催化下，可以与二氧化碳反应生成不饱和羧酸以及饱和二元羧酸^[775]。炔烃与 $\text{NaHFe}(\text{CO})_4$ 作用后再与 $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 反应，生成烯酸衍生物^[776]。在钯催化及在 SnCl_2 存在下，炔烃可与一氧化碳反应生成共轭酸衍生物^[777]。

无论采用什么方法，如果烯炔分子中还含有 OH 、 NH_2 和 CONH_2 等官能团时，产物将可能分别是相应的内酯（10-23），内酰胺（10-57）和环状酰亚胺^[778]。在 CO 和钯催化剂存在下，胺与丙二烯加成生成共轭酰胺^[779]。在 CO 存在下 6-庚烯-2-酮与 $\text{Cp}_2\text{Ti}(\text{PMe}_3)_2$ 反应生成双环内酯^[780]。2-烯丙基苯酚在钯催化下与 CO/H_2 反应也得到双环内酯^[781]。在钨的催化下，烯丙醇与 CO 反应生成内酯^[782]。在 CO 和钨催化剂存在下，苜醇与炔烃发生加成反应生成内酯^[783]。

当上述反应仅以酸作为催化剂而不加入羧基镍时，反应的机理^[784]是质子先进攻双键得到碳正离子，碳正离子进攻一氧化碳生成酰基正离子，后者与水反应生成羧酸。因此反应服从 Markovnikov 规则，反应过程中经常会发生碳正离子的重排和双键的异构化（在被 CO 进攻之前）。



当采用羰基镍作为催化剂时，无论是与烯炔还是与炔烃的反应，加成都是顺式的^[785]。下面是被认可的反应机理^[785]：

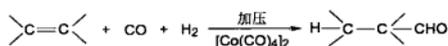


第 3 步是一个亲电取代反应。此机理中的关键步骤第 4 步是一个重排反应。

无论是用酸催化还是用羰基镍催化（或其它金属催化剂），如果用醇、硫醇、胺代替水作为溶剂，那么得到的产物将会是相应的酯、硫酯或酰胺，而不是羧酸。

15-30b 氢甲酰化反应

氢-甲酰基-加成



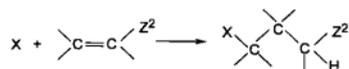
在催化剂作用下，烯炔能与一氧化碳和氢气发生氢甲酰化反应^[786]。最常用的催化剂是羰基钴和钨的一些络合物^[787]，其它的一些过渡金属化合物也可以用于催化该反应。钴催化剂的活性低于钨的，其它金属催化剂的活性更低^[788]。在工业界，该反应被称为羰基合成（oxo process），但是该反应在实验室中利用普通的氢化装置即可实现。烯炔的氢甲酰化反应活性顺序是：直链端烯 > 直链非端烯 > 支链烯炔。以端烯为例，醛基既可以连接在一级碳原子上也可以连接在二级碳原子上，可以通过选择不同的催化剂来选择性地将醛基加在一级^[790]或二级碳原子上^[789]。使用钨催化剂时，共轭二烯通过这个反应可以得到双醛基化合物^[791]，但是如果使用钴催化剂，那么得到的是饱和的单醛基产物（另外一个双键被还原了）。1,4-和 1,5-二烯通过这个反应可以得到相应的环酮^[792]。分子中的卤原子通常会干扰反应，但是很多其它官能团（如： OH ， CHO ， COOR ， CN ）的存在对反应并没有影响。烯丙基胺通过这个反应可以环化得到脯氨酸衍生物^[793]。碳碳叁键的氢甲酰化反应进行得很慢，只有少数例子被报道^[794]。当使用钨催化剂并结合使用其它添加剂时，可以得到很好的产率^[795]。伴随这个反应的副反应有：羟醛缩合反应、缩醛化反应、Tishchenko 反应（19-61）和聚合反应。有报道认为氢甲酰化反应具有顺式立体选择性^[796]。在手性添加剂存在下采用手性催化剂时^[797]，可以实现不对称氢甲酰化反应^[798]。

当使用 $[\text{Co}(\text{CO})_4]_2$ 作为催化剂时，实际上与双键加成的是 $\text{HCo}(\text{CO})_3$ ^[799]。与 15-30a 中羟

基镍反应机理中的第4步和第5步类似,在反应 $\text{RCo}(\text{CO})_3 + \text{CO} \longrightarrow \text{RCo}(\text{CO})$ 发生之后,将会发生一个重排反应和 C—Co 键的还原反应。还原反应中的还原剂是 $\text{HCo}(\text{CO})_4$ ^[800],在某些条件下也可以用 H_2 作为还原剂^[801]。当使用 $\text{HCo}(\text{CO})_4$ 对苯乙烯进行氢甲酰化时,CIDNP 显示反应机理可能与前述有所不同,可能涉及自由基反应^[802]。当体系中所有的 CO 被消耗尽时,如果还原反应继续进行,则可能合成乙醇。研究表明乙醇的生成是第2步,发生在醛的生成之后, $\text{HCo}(\text{CO})$ 是还原剂^[803]。

OS VI, 338.

15-31 杂原子亲核试剂的共轭加成



其它亲核试剂与共轭体系加成生成 Michael 型产物。在催化量 DBU 存在时,苯胺衍生物能加成到共轭醛上^[1656]。在 InCl_3 ^[1657]、 $\text{Bi}(\text{NO})_3$ ^[1658]、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ ^[1659]、 $\text{CeCl}_3/\text{NaI}/\text{SiO}_2$ ^[1660]、 $\text{La}(\text{OTf})_3$ ^[1661] 或 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ^[1662] 存在时,胺可加成到共轭酯上,生成 β -氨基酯。钪催化剂在此类反应中也能得到很好的应用^[1663]。高氯酸锂^[1664]和黏土^[1665]能促进胺的共轭加成反应。该反应能被光化学^[1666]或微波辐射引发^[1667]。氨基锂加成到共轭酯上生成 β -氨基酯^[1668]。在光化学或钪试剂的催化下,胺单元能与共轭酮发生分子内加成反应生成环胺^[1669],胺还能与硫代内酰胺发生加成反应^[1670]。手性催化剂的使用能使反应具有对映选择性^[1671]。手性亚胺能给反应带来很高的立体选择性^[1672]。手性添加剂,如手性金鸡纳生物碱^[1673]或手性萘酚衍生物^[1674],都曾应用于在此类反应中。在铂^[1675]、钪^[1676]、铜^[1677]或双(三氟甲磺酰胺)[bis-(triflamide)]^[1678]催化剂作用下,氨基甲酸酯中的氮原子可与共轭酮发生加成反应。氨基甲酸酯中的氨基单元在多聚物负载的酸催化剂^[1679]或 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ^[1680]作用下可共轭加成到酮上。氨基甲酸酯共轭加成反应中使用过手性催化剂^[1681]。在 PEG-200、钪催化剂及微波辐射下,1,4-二苯基丁-2-烯-1,4-二酮与甲酸铵的反应产物是2,5-联苯吡咯^[1682]。在 $\text{Si}(\text{OEt})_4$ 和 CsF 存在时,内酰胺能加成到共轭酯上^[1683]。在钪催化剂作用下,苯邻二甲酰亚胺通过1,4-加成反应加成到亚烷基丙二腈上,反应所得到的阴离子随后被加入的烯丙基卤化物烷基化^[1684]。亚烷基酰氨基酰胺

$[\text{C}=\text{C}(\text{NHAc})\text{CONHR}]$ 在水中与二级胺反应生成 β -氨基酰氨基酰胺^[1685]。若使用 CuI 催化剂,胺能通过共轭方式加成到炔基膦酸酯 $[\text{C}=\text{C}-\text{P}(\text{OEt})_2]$ 上^[1686]。羟胺与共轭硝基化合物加成生成2-硝基羟胺^[1687]。在铜催化剂作用下, N,O -三甲基硅基羟胺能通过氮原子加成到共轭酯上^[1688]。三甲基硅基叠氮化物以及乙酸与共轭酮反应,生成 β -叠氮酮^[1689]。在20% PBu_3 的乙酸溶液中,叠氮化钠能与共轭酮发生加成反应^[1690]。

在一定条件下,磷也能与胺发生类似反应。在镍催化剂存在下, R_2PH 可与 α,β -不饱和腈发生共轭加成反应^[1691]。

在 PMe_3 试剂的催化下,乙醇与共轭酮加成,生成 β -烷氧基酮^[1692]。过氧负离子 (HOO^- 和 ROO^-) 与 α,β -不饱和羰基化合物的共轭加成将在 15-46 中讨论。

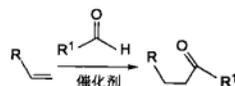
在铜催化剂存在时,双硅烷与亚烷基丙二酸衍生物加成得到产物 β -硅基丙二酸酯 $[\text{RCH}(\text{SiR}_3)\text{CH}(\text{CO}_2\text{Me})_2]$ ^[1693]。在催化剂 CuCN 和双(三烷基硅基)锌试剂作用下,烷基硅烷也会发生加成反应^[1694]。

硫酚和丁基锂(苯基硫基锂)能与共轭酯发生加成反应^[1695]。硒化合物 RSeLi 也能发生类似反应^[1696]。若添加 10% $\text{Hf}(\text{OTf})_4$ 或其它三氟甲磺酸镧盐,硫醇能与共轭胺发生1,4-加成反应^[1697];在离子溶剂中,硫醇能与共轭酮发生1,4-加成反应^[1698]。在 $\text{Na}_2\text{CaP}_2\text{O}_7$ ^[1699] 或 LiAl -多聚 $2a$ ^[1700] 存在时,硫酚也能发生类似反应。在 $\text{Yb}^{[1701]}$ 或催化量 $(\text{DHQD})_2\text{PYR}^{[1702]}$ (一种二氢奎定尼,参见 15-46) 作用下,芳基硫醇也可发生加成反应。若使用 BuS-SnBu 和 In-I 试剂,硫烷基单元(如 BuS) 可被加成到共轭酮上^[1703]。共轭内酯的加成反应可生成 β -芳硫基内酯^[1704]。

若使用 Et_2AlCN 试剂,氰基能与 α,β -不饱和酮发生共轭加成反应^[1705]。在特殊的铝 Salen-镍催化剂作用下,三甲基硅基腈 (Me_3SiCN) 中的氰基能加成到 α,β -不饱和胺上^[1706]。

15-32 加成酯

烷基-羰基-加成

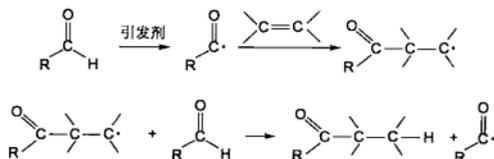


在金属催化剂,如钼化合物的催化下^[804],醛可以直接加成到烯烃上生成相应的酮。 ω -烯基醛在钼催化剂作用下可以生成环酮^[805],当存在

手性配体时,反应还具有高的对映选择性。在次亚硝酸盐(hyponitrite)和巯基乙酸盐的催化下,醛也可以与乙烯基酯发生加成反应^[806]。

在弱碱性条件下,由催化量噻唑盐催化的醛与活泼双键的加成反应被称为 Stetter 反应^[1707]。在铈络合物催化下,炔醛发生分子内加成反应生成环戊烯酮衍生物^[1708]。当用二(三甲基硅基)氨基钾处理时,连有正烯丙基氧基的苯甲醛衍生物能发生类似的羰基加成反应,生成苯并呋喃酮^[1709]。

当烯烃含有吸电子基团,如卤原子或羰基时,这些反应很难进行。反应通常需要自由基引发剂,常用的方式有加入过氧化物或紫外光照射^[1710]。以醛为例将反应机理描述如下,其它化合物的机理也类似:



副产物通常是多聚物。使用三线态敏化剂如二苯甲酮^[1711]时,可提高醛与共轭双键的光化学加成反应效率。

烯丙基醇和苯甲醛的反应是酰基加成反应(16-27)的改进。在含 Ru 催化剂的离子液体中,C—C 双键与醛反应,伴随着烯丙基醇的氧化,生成了 β -羟基酮, $\text{PhCHO} + \text{H}_2\text{C} = \text{CHCH}(\text{OH})\text{R} \rightarrow \text{PhCH}(\text{OH})\text{CH}(\text{Me})\text{COR}$ ^[1712]。在另一个反应中,在 Ru 催化剂的作用下,甲酸酯与烯烃通过甲酰化过程发生加成,生成烷基酯^[1713]。

15-33 加成 HCN

氢-氰基-加成



普通的烯烃不与 HCN 发生加成反应,但是多卤代烯烃和 $\text{C} = \text{C}-\text{Z}$ 形式的烯烃可以与 HCN 加成生成腈^[807]。很显然,此反应是亲核加成反应,而且是碱催化的。当 Z 基团是 COR,尤其是 CHO 时,1,2-加成(16-52)是一个很重要的竞争反应,有时可能是唯一的反应。在含有 CuCl、NH₄Cl 和 HCl 的水溶液中,或者在 Ni 或 Pd 化合物的催化下,叁键也能很好地与 HCN 发生类似的亲核加成反应^[808]。为了避免直接使用有毒的 HCN,可以在反应中从氰醇的丙酮溶液中获得 HCN(参见 16-51)^[809]。由于最初生成

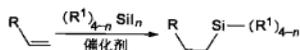
的产物是 Michael 类型的底物,因此叁键上可以加上 1mol 或者 2mol 的 HCN。工业上就是利用 HCN 与乙炔的加成反应来制备丙烯腈。对于 HCN^[810]与 α, β -不饱和酮和 α, β -不饱和酰卤的共轭加成,烷基铝的氰化物(如 Et₂AlCN)以及 HCN 与三烷基铝 R₃Al 的混合物都是非常好的反应试剂。在八羰基二钴^[811]或其它特定过渡金属化合物的存在下,氰尿酸能与普通的烯烃发生加成反应^[812]。通过使用异氰化物 RNC 和 Schwartz 试剂(参见 15-17)可以间接地将 HCN 加成到普通的烯烃上:这种方法得到反 Markovnikov 规则的加成产物^[813]。叔丁基异氰化物和 TiCl₄ 已被用于将 HCN 加成到 $\text{C} = \text{C}-\text{Z}$ 的烯烃上^[814]。用 NaI/Me₃SiCl 预处理乙炔,而后再加入 CuCN,可以将炔烃转化为乙烯基腈^[815]。

OS I, 451; II, 498; III, 615; IV, 392, 393, 804; V, 239, 572; VI, 14.

对于 ArH 的加成反应,参见 11-12(Friedel-Crafts 烃基化反应)。

15-34 加成硅烷

硅烷基-氢-加成

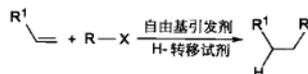


二烯烃与硅烷在铈化合物的作用下生成环状化合物。在此环状化合物中,硅烷基也加成在一个 $\text{C} = \text{C}$ 单元上^[816]。其它催化剂,如 Cp₂Y [CH(TMS)₂] 等也能催化硅烷与烯烃的加成,加成产物大都具有高的反 Markovnikov 规则的选择性^[817]。硅烷在 BEt₃ 的催化下与乙炔加成得到相应的乙烯基硅烷^[818]。铈化物能催化硅烷与烯基酰胺的加成,得到 α -硅烷基酰胺^[819]。烯丙基硅烷与烯丙醇在 Me₃SiOTf 的催化下,经过一个类似 S_N2 反应历程生成二烯烃^[820]。在一些自由基反应条件下(如使用 AIBN),硅烷与烯烃也能加成,得到的产物主要是反 Markovnikov 规则的^[821]。

在钌催化剂的作用下,乙烯基硅烷能与共轭羰基化合物加成^[822]。

15-35 自由基加成^[823]

烷基-氢-加成

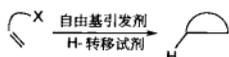


除了与共轭羰基化合物中的烯烃(15-21),烯烃的自由基加成通常很难进行。但是如果自由基中心碳原子的 α 位有一个能与烯烃碳原子作用

的杂原子, 那么就可能发生反应。这些自由基通常非常稳定, 能与烯烃加成得到反 Markovnikov 规则的产物, 正如自由基引发的 HBr 与烯烃的加成一样 (15-2)^[824]。此种类型的加成反应通常涉及醇^[825]、胺和醛等稳定的自由基^[824]。例如, (EtO)₂POCH₂Br 产生的自由基与烯烃加成后得到一个新的磷酸酯^[826], 其它一些自由基也能与烯烃加成。甲基自由基与烯烃加成反应的速率常数^[827]以及自由基与烯烃加成的总反应速度均已被研究^[828]。一般情况下, 炔烃的自由基反应活性比烯烃低^[829], 但是炔烃的非自由基亲核反应要快于烯烃^[830]。

15-36 自由基环化反应^[831]

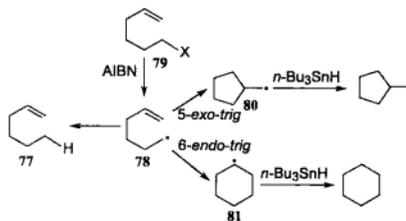
烷基-氢-加成



在 AIBN 等试剂存在下或光解条件下, ω -卤代烯烃能产生自由基^[832], 生成的碳自由基迅速与烯烃加成生成环状化合物^[833]。这种分子内自由基对烯烃的加成反应被称为自由基环化反应。一个典型的例子是, 在 AIBN 条件下产生的自由基与卤代烯烃 **79** 反应, 生成自由基 **78**。该自由基能通过一个 5-*exo-trig* 反应加成到含取代基较多的碳上, 生成自由基 **80**^[1714]。该自由基也可以通过一种 6-*endo-trig* 反应, 加成到含取代基较少的碳上, 生成自由基 **81**^[1715]。两个过程的产物均为自由基, 因此需要转化为活性较低的产物。这可以通过加入一种氢转移试剂来完成^[835], 如加入三丁基氢化锡 (Bu₃SnH), 它能与 **80** 反应生成甲基环戊烷和 Bu₃Sn·, 或与 **81** 反应生成环己烷。两种情况下生成的 Bu₃Sn· 通常会二聚生成 Bu₃Sn-SnBu₃。环化反应会与 Bu₃Sn 将 H 转移^[1716] 给化合物 **78** 生成还原产物 **77** 的过程竞争。通常, 环化反应的关键步骤是五元环的形成, 但若 C=C 键的加成速率相对较慢的话, 则反应主要生成还原产物。该反应的机理已被研究^[1717], 当然也可能形成其它大小的环。4-*exo-trig* 自由基环化反应^[1718]、7-*endo* 与 6-*exo* 环化反应的竞争选择性^[1719]以及 8-*endo-trig* 反应^[1720] 都已经研究。在生成大环的自由基环化反应中, 1,5-位氢原子和 1,9-位氢原子的夺取可能存在问题^[1721]。

为了防止氢转移剂最初生成的还原产物 Bu₃Sn-SnBu₃ 在光化学过程中生成能发生环化反应的自由基 (15-46)^[1722], 通常会使用含卤原子的氢转移试剂, 如碘乙烷, 而不是一般的氢转移

试剂, 因此最终产物是碘代烷烃。格氏试剂和 CoCl₂ 的混合物可用于引发芳基的自由基环化反应^[834]。钛 (III) 介导的自由基环化反应^[1723], 有机硼化物引发的自由基环化反应也已见报道^[1724]。Ni 催化剂存在下 SmI₂ 也可能介导该反应^[1725]。反应过程中, 卤素的还原比环化反应进行得快, 自由基重排会降低目标产物的产率^[836]。如果有生成大环和小环的可能时, 环化反应通常得到小环产物^[837], 但是这也不是绝对的^[838]。通过电化学的方法得到的自由基也能进一步环化^[839]。



在自由基环化反应中, 苯硫基和苯硒基均可作为好的离去基团, 硫原子或硒原子的转移会产生自由基。当使用手性前体时, 自由基环化反应通常具有高的非对映选择性, 并且显示高的不对称诱导效应。非端炔很容易发生自由基环化反应^[840], 而端炔会得到 *exo-dig* 和 *endo-dig* 的混合物 (参见第 134 页)^[841]。邻位卤原子取代的 *N*-烯基吡啶盐与 Bu₃SnH/AIBN 作用可得到芳基自由基, 生成的芳基自由基在烯烃单元发生环化反应^[842]。乙烯基自由基^[843]和联烯基自由基^[844]的环化反应也很常见。在自由基环化反应中, 当最终的中间体是一个环丁基甲基自由基时, 经常会发生环的扩张^[845]。在自由基环化形成大环的过程中, 1,5-和 1,9-氢原子夺取反应会带来问题^[846]。

一些常见的官能团与环化反应是相容的, 它们的存在不会妨碍环化反应的进行。化合物 XCH₂CON(R)-C(R')=CH₂ (X = Cl, Br, I) 的衍生物与 Ph₃SnH 和 AIBN 发生自由基环化, 得到一个内酰胺^[847]。*N*-碘乙基-5-乙烯基-2-吡咯烷酮通过环化反应, 得到双环内酰胺^[848], 还有很多含有内酰胺^[849]或酰胺单元^[850]的化合物也能进行自由基环化反应。烯胺也能发生自由基环化反应^[851]。光照射下, *N,N*-2-烯丙基丙烯酰胺能发生光化学反应环化得到内酰胺, 在这个反应中苯硫酚被加入到体系中来产生苯硫基的衍生物^[852]。苯硒基 *N*-烯丙基胺反应得到环胺^[853]。 ω -碘代丙烯酸

酯环化可形成内酯^[854]。

酰基自由基也能生成并通过常见的方式环化。多烯通过自由基环化反应可以得到四环化合物，将苯硒基酯和 $\text{Bu}_3\text{SnH}/\text{AIBN}$ 反应后得到酰基自由基，酰基自由基可以加成到第一个双键上^[855]。新生成的碳自由基继续与下一个双键加成，依此类推。 $\text{Ts}(\text{R})\text{NCOSePh}$ 衍生物形成的酰基自由基可以环化得到内酰胺^[856]。

进攻的自由基并不一定总是碳自由基，酰胺自由基也能发生环化反应^[857]，氨基自由基的环化也有报道^[858]。通过光化学反应也能得到氧自由基，并且能以常见的方式与烯烃加成^[859]。

一旦在氢原子转移试剂产生初级还原产物时，初级自由基的产率降低， $\text{Bu}_3\text{Sn-SnBu}_3$ 在光化学条件下就产生自由基并环化，但是此时必须存在一些卤原子转移试剂，如碘乙烷（参见 15-44）。

用重氮盐处理烯烃，化合物 ArX 可以通过自由基过程加成到双键上，但是此时存在 Meerwein 芳基化（取代反应）(14-18) 的竞争^[860]。与共轭二烯加成时，反应既可以是 1,2-加成也可以是 1,4-加成^[861]。加成 ArX 的反应还可以通过在 CuX_2 ， LiX 以及一种钯化合物催化剂如 Li_2PdCl 的存在下，用芳基汞盐 ArHgX 与烯烃反应而实现^[862]。在这个反应中，也会发生取代反应（14-19）这种副反应。 CuX_2 的浓度加大时，加成反应的产率也会相应提高。钯化合物也能催化烯丙基卤代物与炔的加成^[863]。

利用高度稀释技术，自由基可以使环丙烷衍生物开环。在生成新环时三元环被打开，得到一个新的甲基^[864]。

15.3.3 没有氢原子加成的反应

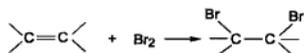
环加成反应属于这类反应（反应 15-48，15-49，15-53，15-56~15-64），在这些反应中与多重键加成后得到一个闭合的环：



15.3.3.1 卤原子加成在一侧或两侧

15-37 双键和叁键的卤化（加成卤素）

二卤-加成



大多数双键都非常容易被单质氯、溴^[865]以及卤素间化合物加成^[866]。在某些情况下取代反应会与加成反应形成竞争^[867]，双键与碘单质也

能发生碘化反应，但是反应相对较慢^[868]。在自由基反应条件下，碘与双键的加成反应就很容易进行^[869]。但是，邻二碘化物通常很不稳定，容易发生逆反应生成烯烃和碘单质。



该反应通常是亲电机理，其中涉及卤正离子 82 的形成^[1726]，而后亲核开环生成邻二卤化物。对于不对称烯烃，亲核进攻选择性地发生在含取代基较少的碳上。如果存在自由基引发剂（或紫外光照），加成反应也会采取自由基机理^[1727]。但是一旦形成了 $\text{Br}\cdot$ 自由基或 $\text{Cl}\cdot$ 自由基，取代反应会与加成反应竞争。在自由基条件下（紫外光照），溴或氯加成到苯环上分别生成六溴环己烷或六氯环己烷。它们是立体异构体的混合物^[1728]。

与烯烃的加成反应活性顺序是： $\text{BrCl} > \text{ICl}^{[870]} > \text{Br}_2 > \text{IBr} > \text{I}_2^{[871]}$ 。除了使用卤素间化合物外，通过其它方法也可以实现两种卤素原子的混合加成。单质氯和单质溴的混合物可以将烯烃氯溴化^[872]， $\text{Bu}_4\text{NBrCl}_2$ 也可以将烯烃氯溴化^[873]； $\text{KICl}_2^{[874]}$ ， $\text{CuCl}_2/\text{I}_2/\text{HI}$ ，或者 $\text{CuCl}_2/\text{CdI}_2$ 可以将烯烃碘氯化； AgF 与 I_2 的混合物^[876] 可以将烯烃氟氯化^[875]；无水 HF 与 N -溴代酰胺的混合物可以将烯烃氟溴化^[877]。用 Br_2 、 I_2 、 Cl_2 或者相应的 N -卤代酰胺的多吡啶氟化物溶液处理底物，分别生成溴化、碘化、氯化以及氟氯化产物^[878]。 I 和 Br 、 Cl 或 F 的同时加成可以分别通过 $\text{I}(\text{Py})_2\text{BF}_4$ 与 Br^- 、 Cl^- 或 F^- 作为试剂反应得以实现^[879]。这些反应（也能发生在碳碳叁键上^[880]）可以进一步扩展到 I 和其它亲核试剂（例如 NCO ， OH ， OAc 和 NO_2 ）的加成^[879]。

通常条件下，单质氟由于其特别高的反应活性不仅只发生简单的加成反应，还会与其它化学键反应而得到混合物^[881]。但是用氩气或氮气稀释单质氟之后，在低温下（ -78°C ）的惰性溶剂里，单质氟可以很好地与某些双键实现加成^[882]。采用其它试剂，如 $p\text{-Tol-IF}_2/\text{Et}_3\text{N} \cdot 5\text{HF}^{[883]}$ 或 PbO_2 和 SF_4 的混合物也可以实现氟化反应^[884]。

尽管在某些条件下溴的加成反应是可逆的^[886]，但是溴与不饱和键的加成进行得很快，并且在室温下就能进行^[885]。烯烃与溴的加成反应中，至少在一个反应中已经检测到烯烃与溴的复合物^[887]。溴与烯烃的加成反应常用于化合物

中不饱和键的定性和定量分析^[888]，绝大多数的双键都能与单质溴发生加成反应而被溴化。由于单质溴与烯烃的加成反应进行得很快，分子中的醛基、羰基、氨基等官能团均不会干扰此反应。

许多试剂都能在双键上加入氯，如： $\text{Me}_3\text{SiCl-MnO}_2$ ^[889]， $\text{NaClO}_2/\text{Mn}(\text{acac})_2$ /湿 Al_2O_3 ^[890]， $\text{BnNEt}_3\text{MnO}_4/\text{Me}_3\text{SiCl}$ ^[891]和 KMnO_4 -草酰氯^[892]等。当少批量地进行溴的双键加成反应时，可以使用市售的 $\text{C}_8\text{H}_5\text{NH}^+\text{Br}_3^-$ ^[893]，此外 $(\text{decyl})\text{NMe}_3\text{MnO}_4$ 和 Me_3SiBr 的混合物也是非常有效的试剂^[894]。在乙腈或者甲醇或者三苯基膦的存在下， CuBr_2 或 CuCl_2 也可以实现溴代或氯代^[895]。

反应机理通常是亲电加成（参见第462页），但是如果存在自由基引发剂或者用紫外光照射时，反应就可以通过自由基机理进行^[896]。然而，一旦形成 $\text{Br}\cdot$ 或 $\text{Cl}\cdot$ 自由基后，取代反应（14-1和14-2）就会与加成反应形成竞争。当反应底物中含有烯丙基氢原子时，这种取代反应就会显得很突出。在自由基（光照）条件下，单质溴或单质氯与苯加成可以分别得到六溴环己烷和六氯环己烷，它们都是立体异构体的混合物（参见第78页）^[897]。

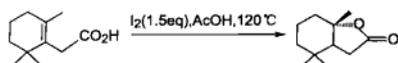
共轭烯烃可以发生1,2-加成和1,4-加成^[897]。单质溴可以与叁键加成，但是反应通常慢于与双键的加成（参见第467页）。当分子中同时含有双键和叁键时，加成反应就会优先在双键上发生。2mol的单质溴与碳碳叁键加成得到四溴化产物，有证据表明第一个溴分子与叁键的加成是以亲核加成的机理进行的^[898]。吸附在 Al_2O_3 上的单质碘可与碳碳叁键加成，得到相应的1,2-二碘烯烃且产率很高^[899]。 NaB_3O_3 和 NaBr 的混合物可以在叁键的两端各加上一个溴^[900]。当丙二烯与卤素加成时，可以很容易控制只加成1mol卤素而得到 $\text{X}-\text{C}=\text{CX}=\text{C}$ ^[901]。卤素与烯酮加成可以得到相应的 α -卤代酰卤，但是产率不是很高。

OS I, 205, 521; II, 171, 177, 270, 408; III, 105, 123, 127, 209, 350, 526, 531, 731, 785; IV, 130, 195, 748, 851, 969; V, 136, 370, 403, 467; VI, 210, 422, 675, 862, 954; VII, 117; 76, 159.

15-38 卤内酯化和卤内酰胺化

卤-烷氧化

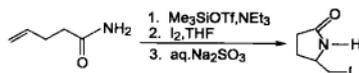
X和OCOR的分子内加成反应被称为卤内酯化反应（haloactonization）^[902]。一个典型的例子是



这种反应最常见的模式是碘内酯化反应（iodolactonization）^[904]，此外溴内酯化反应和氯内酯化反应（较少）都已实现。一般地，在烯酸上加成卤素会形成卤代内酯。其它反应试剂包括 I^+ （可力丁） $_2\text{PF}_6^-$ ^[905]， KI /过硫酸钠^[906]，铊试剂和卤素也被使用过^[907]。如果存在手性钛试剂、 I_2 和 CuO ，形成的内酯会有很好的对映选择性^[908]。

对于 γ, δ -不饱和酸，如上所示，形成的主要是五元环（ γ -内酯），产物遵守Markovnikov规则。此外，六元环，甚至四元环的内酯也能采用这个反应制备。有一种gem-二甲基效应，使得该反应倾向于形成7~11元环的内酯^[909]。

通过类似的方法形成卤-内酰胺比较困难，但是这一问题已被解决：先生成三氟甲基磺酸盐，而后用碘处理生成碘内酰胺，例如^[910]：



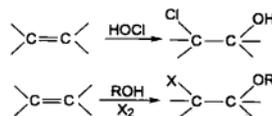
N-磺酰基-氨基-烯与NBS发生一个相应的环化反应，形成溴内酰胺^[911]，此处二氯-*N,N*-二烯丙基胺能被 FeCl_2 转化成为二氯内酰胺^[912]。

OS X, 516.

15-39 次卤酸和次卤酸盐的加成（加成卤素、氧）

氢-卤素-加成，等^[913]

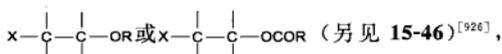
烷氧基-氯-加成，等



化合物 HOCl 、 HOBr 和 HOI 能够加成到烯烃上^[914]生成卤代醇^[915]。 HOBr 和 HOCl 通常由 H_2O 分别与 Br_2 或 Cl_2 反应原位生成。如果在四亚甲基砷- CHCl_3 中^[916]，或在氧化试剂，如 HIO_3 的存在下^[917]，由 I_2 和 H_2O 生成的 HOI 也能加成到双键上。与 $\text{I}_2-\text{NH}_4\text{Ac}/\text{HOAc}$ ^[1780]或 NaIO_4 /亚硫酸氢钠一样^[919]，碘和硫酸铈在乙腈的水溶液中也能生成碘代醇^[918]。 HOF 也能被加成，但是这种试剂难以得到纯净物并且会发生爆炸^[920]。在含有*N*-溴代胺（如NBS或*N*-溴代乙酰胺）的试剂和少量水的二甲亚砷或二氧六环的溶液中，也很容易加成 HOBr ^[921]。最有效的 HOCl 加成试剂是叔丁基氢过氧化物（或是二叔

丁基过氧化物) 和 TiCl_4 。这个反应在 -78°C 下一般 15min 内可以进行完全^[922]。在丙酮-水溶液中, 通过烯醇与氯胺 T ($\text{TsNCl}^- \text{Na}^+$)^[923] 反应可以获得氯醇^[924]。高碘酸、 NaHSO_3 与烯烃反应可以获得加成 HOI 的产物^[925]。

HOX 加成的机理是亲电加成, HOX 偶极带正电荷的卤素端首先进攻。根据 Markovnikov 规则, 带正电荷的卤素加成到双键含氢较多的一侧, 得到的碳正离子 (或溴鎓或碘鎓离子) 与羟基或水反应得到最终产物。如果底物与 Br_2 或 Cl_2 (或其它能产生电正性卤素的试剂, 如 NBS) 在乙醇或羧酸溶剂中反应, 可能分别直接得到



甚至弱的亲核试剂 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{O}^-$ 也能参与第 2 步反应。在这一离子的存在下, Cl_2 或 Br_2 与烯烃加成得到 β -卤代烷基三氟甲磺酸^[927]。有证据表明与 Cl_2 及 H_2O 的反应和与 HOCl 反应的机理不同^[928]。 HOCl 和 HOBr 能够加成到叁键上, 形成二卤代羰基化合物 $-\text{CX}_2-\text{CO}-$ 。

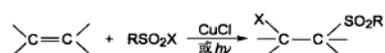
叔丁基次氯酸盐 (Me_3COCl)、次溴酸盐和次碘酸盐^[929] 加成到双键上, 形成卤代叔丁基醚 $\text{X}-\text{C}-\text{C}-\text{OCMe}_3$, 这是一种制备三级醚的便捷方法。碘和乙醇能使一些烯烃转变成碘醚^[930], 在过量的 ROH 存在下, 向烯烃中加入 Me_3COCl 或 Me_3COBr , 产物醚是 $\text{x}-\text{C}-\text{C}-\text{OR}$ ^[931]。乙烯基醚反应得到 β -卤代缩醛^[932]。 Cl_2 和 SO_3 的混合物在 -78°C 下可将烯烃转变成 2-氯-磺酰氯 ($\text{ClCHRCHROSO}_2\text{Cl}$), 后者是一个稳定的物质^[933]。乙酸氯盐 [可在合适的溶剂中用 $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ 和 Cl_2 反应制备]。加入到烯烃中可以制得乙酰基氯化物^[934]。乙酰基氟化物也能由 CH_3COOF 和烯烃反应制备^[935]。

碘乙酰基的加成方法见 15-46。

OS I, 158; IV, 130, 157; VI, 184, 361, 560; VII, 164; VIII, 5, 9.

15-40 加成硫化物 (加成氢、硫)

烷磺酰基-氯-加成, 等^[936]



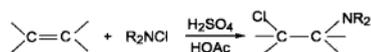
在自由基引发剂存在或者紫外光照射下, 磺酰基可加成到双键上, 形成 β -卤代砜。氯化亚铜是该反应非常好的催化剂^[937]。叁键的性质与双键类似, 反应得到 β -卤代- α, β -不饱和砜^[938]。氯化亚砷、 RSCl 在类似的反应下反应, 生成 β -卤

代硫醚^[939]。后一个反应在不同条件下, 可以是自由基加成反应, 也可以是亲电加成反应。通过烯烃与 Me_3SiCl 及 Me_2SO 的反应, 可以在底物上加成 MeS 和 Cl ^[940]。烯烃与 Me_3SiBr 及 Me_2SO 不能发生上述反应, 它们反应生成的是二溴化物 (15-37)。用 I_2 及异硫氰酸三叔丁基锡 (Bu_3SnNCS) 与烯烃反应, 可以制备 β -卤代硫醚^[941]。采用 Br_2 和硫氰化铊 (I) 可以实现溴硫氰化反应^[942]。芳基硫代亚磺酰氯与双键加成生成的 β -卤代二硫化物, 可以很容易地与氨基钠或硫化钠反应, 转化为硫杂环丙烷^[943]。

OS VIII, 212. 另见 OS VII, 251.

15-41 加成卤原子和氨基 (加成卤素、氮)

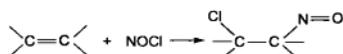
二烷基氨基-氯-加成



通过与二烷基-N-氯胺及酸反应, 可以在烯烃、丙二烯、共轭二烯和炔烃分子中直接加成上 R_2N 和 Cl 基团^[944]。这些是自由基加成反应, 起始进攻的是自由基离子 $\text{R}^2\text{NH}^+ \cdot$ ^[945]。在紫外光或氯化铬存在下, N-卤代酰胺 (RCONHX) 可将 RCONH 和 X 加成到双键上^[946]。在钨催化剂的存在下, 胺可加成到丙二烯上^[947]。

15-42 加成 NOX 和 NO_2X (加成卤素、氮)

亚硝基-氯-加成



NOCl 加成到烯烃上时有三种可能的产物^[948]。最初的产物通常总是 β -卤代亚硝基化合物, 但是只有与 N 相连的碳原子上没有氢原子时, 该产物才稳定。如果该碳原子上有氢原子, 那么亚硝基化合物会异构为肟, $\text{H}-\text{C}-\text{N}=\text{O} \rightarrow \text{C}=\text{N}-\text{OH}$ 。对于一些烯烃, 最初生成的 β -卤代亚硝基化合物可被 NOCl 氧化, 生成 β -卤代硝基化合物^[949]。 COOH 、 COOR 、 CN 、 OR 等官能团的存在不会影响该反应。在大多数情况下该反应的机理是简单的亲电加成, 尽管有过一些顺式加成的报道^[950], 但该加成反应一般来说是反式的。该反应遵从 Markovnikov 规则, 即: 带正电的 NO 加成到含氢较多的碳上。

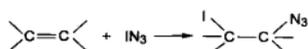
硝酰氯 (NO_2Cl) 也可以加成到烯烃上, 得到 β -卤代硝基化合物, 但这是一个自由基反应过程, NO_2 加成到含有较少取代基的碳上^[951]。硝酰氯也可以加成到叁键上, 得到 1-硝基-2-氯烯炔^[952]。用 HNO_3 中的 HF 处理^[954], 化合物

FNO_2 可以加成到烯烃上^[953]。也可以将烯烃加入到四氟硼酸硝 ($\text{NO}_2^+ \text{BF}_4^-$, 参见 11-2) 的 70% 多氟化物-吡啶溶液中以发生同样的反应^[955] (另见 15-37)。

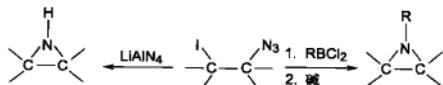
OS IV, 711; V, 266, 863.

15-43 加成 XN_3 (加成卤素、氮)

叠氮-碘-加成



叠氮碘与双键加成, 得到 β -碘代叠氮化物^[956]。立体选择性的反式加成表明反应机理中有环状碘鎓离子中间体的形成^[957]。这个反应可在很多双键化合物上发生, 包括丙二烯^[958]和 α , β -不饱和酮。 BrN_3 ^[959]和 ClN_3 也能发生类似的反应, 在链状共轭二烯的反应中还发现 1,4-加成产物^[960]。对于 BrN_3 , 亲电机理和自由基机理都可能发生^[961], 但是 ClN_3 加成主要是自由基机理^[962]。 IN_3 也可以与叁键加成, 得到 β -碘- α , β -不饱和叠氮化物^[963]。

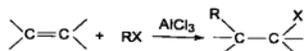


β -碘代叠氮化合物可被 LiAlH_4 还原成为氮杂环丙烷^[964]或者与烷基-或芳基二氯硼烷反应, 然后在碱的作用下转化为 *N*-烷基或 *N*-芳基氮杂环丙烷^[965]。在这两种情况下, 叠氮化物首先被还原成相应的胺 (分别是一级的或二级的), 而后是闭环反应 (10-44)。

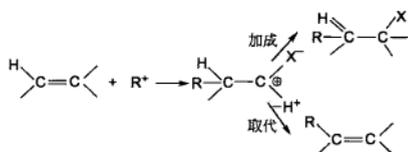
OS VI, 893.

15-44 加成烷基卤化物 (加成卤素、碳)

烷基-卤-加成^[654]

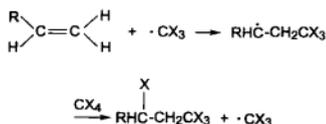


在 Friedel-Crafts 催化剂 (一般是 AlCl_3) 的催化下, 烷基卤化物可以加成到烯烃上^[966]。三级烷基的产率最高, 二级烷基也可以使用, 但是一级烷基会得到重排产物 (11-12)。不能发生重排的甲基和乙基卤化物根本不能发生该反应。进攻的基团是由烷基卤化物和催化剂反应产生的碳正离子 (参见 11-12)^[967], 因此加成反应遵循 Markovnikov 规则: 正离子加成到含氢原子较多的碳原子上。取代反应是副反应, 当最初生成的碳正离子进攻双键形成的新碳正离子失去氢, 即发生了取代反应:



共轭二烯烃可以发生 1,4-加成反应^[968]。叁键也可以发生该反应, 得到乙烯基卤化物^[969]。

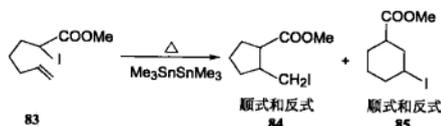
CCl_4 、 BrCCl_3 、 ICF_3 和类似的简单多卤代烷烃均可以与烯烃加成, 反应产率高^[970]。这些都是自由基加成反应, 因此需要引发剂, 如^[971]: 过氧化物, 金属卤化物 (如: FeCl_2 , CuCl)^[972], 或者是紫外线。首先进攻的是碳, 与大多数自由基进攻一样, 它进攻含有较多氢原子的碳。



在 AlCl_3 的存在下, 此类多卤代烷烃加成到卤代烯烃的反应是亲电机理, 被称为 Prins 反应 (不要与其它 Prins 反应混淆, 16-53)^[973]。

在 BEt_3/O_2 的存在下, α -碘代内酯与烯烃反应得到加成产物^[974]。在相似条件下, 其它 α -碘代酯加成得到内酯^[975]。碘代酯也可以在 BEt_3 存在下加成到烯烃, 得到碘-酯加成产物, 而且产物不成环^[976]。

多种自由基加成反应已经被用来关闭成环。例如, 自由基引发剂六甲基二锡与 83 反应得到顺式和反式的 84 以及少量顺式和反式的 85 (总产率为 83%)^[977]。 α -碘代酯、酮以及丙二酸都可以发生此类反应。

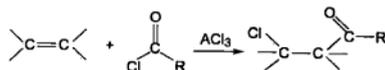


其它将 R 和 I 加成到叁键上的方法参见 15-23。

OS II, 312; IV, 727; V, 1076; VI, 21; VII, 290.

15-45 加成酰卤 (加成卤素、碳)

酰基-卤原子-加成



在 Friedel-Crafts 催化剂的存在下, 酰卤可以加成到各种烯烃上。这一反应可以应用到直链、支链、环状烯烃等, 但是除了卤素, 含有其它官能团的烯烃一般不发生这类反应^[978], 该反

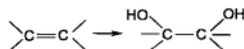
应的机理类似于 15-44。在这种情况下,取代反应会与之竞争(12-14)。提高温度有利于取代反应^[979],如果将反应温度保持在 0°C 以下,能够获得较高的加成产物收率。这一反应通常不适用于共轭二烯,因为此时聚合反应为主^[980]。碘、Pb(OAc)₂ 在乙酸中与烯烃反应可以制备碘代乙酸酯^[981]。叁键化合物也可以发生此反应,生成 $\text{RCO}-\text{C}=\text{C}-\text{Cl}$ ^[982]。通过与 *N,N*-取代甲酰胺及 POCl₃ 反应,甲酰基和卤原子可以加成到叁键上(Vilsmeier 条件,见 11-15)^[983]。

OS IV, 186; VI, 883; VII, 254.

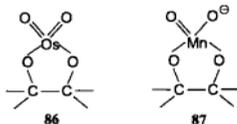
15.3.3.2 氧、氮或硫加成在一侧或两侧

15-46 羟基化(加成氧、氧)

二羟基-加成



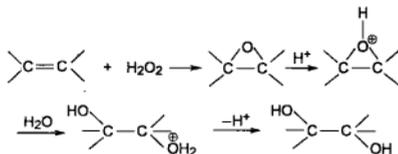
有许多试剂可以在双键上加成两个 OH 基^[984]。四氧化锇(OsO₄)^[985]和碱性 KMnO₄^[986]可从双键位阻较小的一面顺式加成。含取代基较少的双键被氧化的速度比含取代基较多双键的氧化速度快^[987]。四氧化锇加成的速度虽然慢,但是反应几乎能定量完成反应。中间产物是环酯(86),可以被分离出来^[988],但是这种环酯在溶液中会与亚硫酸钠的乙醇溶液或其它反应物反应而分解。碱能通过与酯配位而催化该反应。这一反应主要的缺点是 OsO₄ 比较贵并且具有高毒性,所以仅限于制备少量的稀缺化合物。然而,在 H₂O₂ 和催化量的 OsO₄ 存在下,也可以非常经济地达到同样效果^[989]。在这个过程中,碱性溶液中的叔丁基过氧化物^[990]、*N*-甲基吗啡啉-*N*-氧化物(NMO)^[991]、K₃Fe(CN)₆^[992]都可以作为 H₂O₂ 的替代物。另一种方法是使用聚合物络合的 OsO₄^[993]和微束包裹的 OsO₄,它们在 NMO 的存在下与烯烃反应生成二醇^[994]。



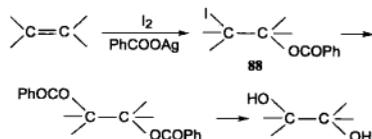
高锰酸钾是一种强的氧化剂,可以氧化反应中生成的二醇(见 19-7 和 19-10)^[995]。在酸性和中性条件下的氧化反应肯定会发生此反应,因此这种条件不适合制备二醇。二醇必须在碱性的高锰酸盐中制备^[996],并且条件必须温和。即便如此,反应产率也很少能达到 50%,尽管在相转移催化剂作用下^[997]或增加搅动^[998]可以提高产

率。在超声条件下,高锰酸盐可以发生二羟基化反应,高产率地获得二醇^[999]。很多人推测烯烃与 OsO₄ 反应的中间体是环酯(87),也有证据支持这一点^[1000]。这个反应是 Baeyer 测试法检测是否含有双键的基础。

用 H₂O₂ 和甲酸与烯烃反应,可以得到反式羟基化产物。此时,首先发生环氧化作用(15-48),而后是 S_N2 反应,因此总结果是反式加成:



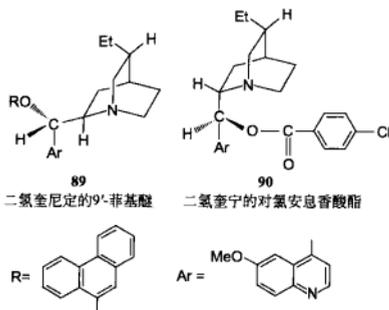
同样的结果可以由烯烃与间氯苯甲酸过酸及水反应一步完成^[1001]。Prévost 方法也可以得到最终结果是反式的加成产物。在这种方法中,烯烃与摩尔比为 1:2 的碘和苯甲酸银反应。最初的加成是反式的,产生 β-卤代苯甲酸酯(88)。它可以被分离出来,这是加成 IOCOPh 的方法。然而在通常的反应条件下,碘原子被第二个 PhCOO 基团取代。这一步是一个亲核取代反应,经历邻基参与机理(参见第 198 页),所以产物仍然是反式的:



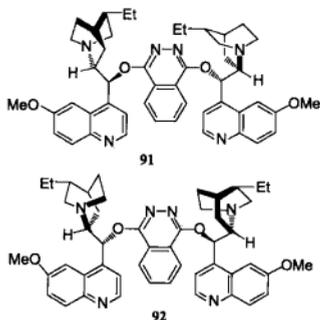
酯的羟基化不改变其构型。Woodward 的方法很类似,但是总体结果是顺式羟基化^[1002]。烯烃与摩尔比为 1:1 的碘和苯甲酸银的含水乙酸溶液反应,最初的产物是反式加成的 β-卤代酯,而后发生对碘原子的亲核取代。然而,在水的存在下,因为酯被溶剂化,邻基参与被抑制或大大降低,加成的机理是通常的 S_N2 过程^[1003],所以单羧酸酯是顺式的,水解得到的二醇也是顺式产物。尽管 Woodward 方法得到的也是顺式加成产物,但是它与 OsO₄ 或 KMnO₄ 的产物不同,它的顺式加成是在位阻较大的一面进行^[1004]。Prévost 和 Woodward 方法中^[1005]都可以用乙酸铯或苯甲酸铯替代羧酸银,反应产率很高^[1006]。

对于适当的底物,加成两个 OH 对于端烯可获得一个手性中心,对于非端烯可获得两个手性中心。通过手性胺如 89、90(天然奎宁和奎宁环衍生物)^[1009]与 OsO₄ 的共同使用,可令加成到 RCH=CH₂ 类型烯烃的反应具有对映选择性,

加成到 $RCH=CHR'$ 类型烯烃的反应既有非对映选择性^[1007]，又有对映选择性^[1008]。该反应被称为 Sharpless 不对称二羟基化^[1010]。也使用过其它手性配体^[1011]，如聚合物结合^[1012]和二氧化硅结合的金鸡纳生物碱^[1013]。这些胺作为手性配体与 OsO_4 原位结合，导致其发生不对称加成^[1014]。加入化学计量或催化量的试剂都可以实现此类反应^[1015]。催化的方法可以扩展到共轭二烯，反应可以生成非对映选择性四羟基产物^[1016]，催化的方法也可以扩展到共轭酮^[1017]。手性烯烃的非对称二羟基化也曾见报道^[1018]。



配体 **89** 和 **90** 不仅导致对映选择性加成，也可以加速反应，因此它们对于不要求对映选择性加成的反应也很有用^[1019]。尽管 **89** 和 **90** 不是对映体，但是它们对于烯烃对映选择性加成的作用是相反的：例如苯乙烯在 **89** 催化下形成 (*R*)-二乙醇，而在 **90** 催化下形成 (*S*)-二乙醇^[1020]。值得注意的是，在不对称羟化反应中使用的是离子液体^[1729]。



将两种酞嗪的衍生物^[1730]，(DHQD)₂PHAL(**91**)和 (DHQ)₂PHAL(**92**) 与钨试剂结合起来使用，不仅方便，还能提高反应效率，目前已经分别成为 AD-mix- β TM (含 **91**) 和 AD-mix- α TM (含 **92**) 这两种已在市场上销售的产品。催化剂 **91** 是由双氢奎尼丁 (DHQD) 和二氯酞嗪 (PHAL) 制备得到；可以利用二氢奎宁 (DHQ) 和 PHAL 制得催化剂 **92**。将标示为 AD-mix- β TM (含 **91**)

和 AD-mix- α TM (含 **92**) 的氧化剂分别与钨酸钾 [$K_2OsO_2(OH)_4$]、粉末状 $K_3Fe(CN)_6$ 以及粉末状 K_2CO_3 制备成混合物水溶液^[1731]。这些添加剂还可以与在微胶束中的 OsO_4 ^[1732] 联合使用，聚合物键合的 **91**^[1732] 也已被使用，在该类反应中也曾使用过催化量的黄素^[1734]。化合物 **91**^[1735] 与 **92**^[1736] 均能用于生成二醇，该反应具有很高的对映选择性。用 AD-mix 氧化端烯，而后再用 TEMPO/NaOCl/NaOCl₂ 氧化，可生成 α -羟基酸，该反应的对映选择性也很高^[1737]。

采用预先生成的含有手性配体的 OsO_4 衍生物^[1021]，或采用分子内含有手性基团的烯烃，均可以实现对映选择性或非对映体选择性的加成^[1022]。

烯烃可以被金属乙酸盐氧化，如采用四醋酸铅^[1023]或乙酸铈^[1024]可以得到二醇的二乙酸酯^[1025]。氧化剂，如苯醌、 MnO_2 或 O_2 等与乙酸钡共同作用，能够将共轭二烯转化为 1,4-二乙酰基-2-烯(1,4-加成)^[1026]。

OS II, 307; III, 217; IV, 317; V, 647; VI, 196, 342, 348; K, 251, 383.

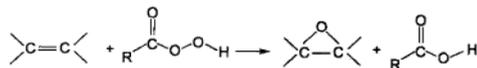
15-47 芳香环的二羟基化 二羟基-加成



芳香环的一个 π 键与 *P. putida* 相关酶反应，可以转化为环己二烯-1,2-二醇^[1027]。许多取代的芳香族化合物可以被氧化，包括溴苯、氯苯^[1028]和甲苯^[1029]。在后面这些情况下，引入羟基可以产生手性分子，因此可以作为不对称合成的模板^[1030]。

OS 76, 77.

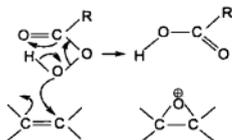
15-48 环氧化 (加成氧、氧) 环-氧-加成



许多过酸都能将烯烃环氧化^[1031]，其中间氯苯甲酸最常用。这一反应被称为 Prilezhaev 反应，有广泛的应用^[1032]。除了氨基会与反应物作用外，烷基、芳基、羟基、酯基及其它一些基团都可以存在。给电子基团可以增加反应速率，四烷基烯烃的反应速度非常快，条件温和，反应产率很高。其它的过酸，特别是过乙酸和过苯甲酸也被使用，其中三氟代过乙酸^[1033]和 3,5-二硝基

过苯甲酸^[1034]的活性都很高。

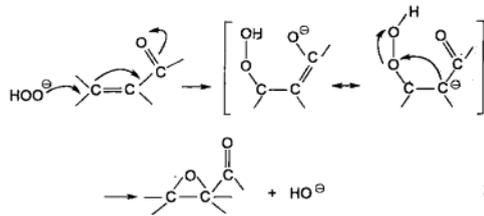
下面是 Bartlett^[1036]提出的一步反应机理^[1035]：



这一机理的证据如下^[1037]：①反应是二级的。如果离子化过程是决速步，那么对于过酸来说将是一级的。②在非极性溶剂中反应速率很快，而在此类溶剂中离子的形成是被抑制的。③底物结构对反应速率影响的研究表明反应过渡态没有碳正离子的特点^[1038]。④加成具有立体专一性（顺式烯烃得到顺式环氧化物，反式烯烃得到反式环氧化物），即便是存在可以稳定假想的碳正离子中间体的给电子基情况下亦如此。然而，当在烯丙位或高烯丙位有一个羟基时，立体选择性减弱或者消失：顺式和反式产物的量都很多，或者得到引入的氧和羟基在同侧的产物。这表明可能是在过渡态时过酸和羟基之间形成了氢键^[1039]。

尽管反应速率比相应的烯烃慢，共轭二烯也可以被环氧化（1,2-加成）。但是用过酸处理 α, β -不饱和酮却不能形成环氧化物^[1040]。共轭酮可以被 DBU（参见第 239 页）及叔丁基过氧化氢^[1041]，或 NaBO_3 及四己基铵硫酸氢盐^[1042]，或 $\text{KF} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3$ / 叔丁基过氧化氢^[1043] 氧化成环氧酮；在手性氨基醇的存在下，与二乙基锌、 O_2 反应可以得到很高对映选择性的环氧酮^[1044]。Yb-BINOL 混合物在 *t*-BuOOH 的存在下，使共轭酮高度不对称地环氧化^[1045]， NaOCl 和 金鸡纳生物碱的混合物也有这样的功效^[1046]。然而， α, β -不饱和酯可以正常地反应生成缩水甘油酸酯^[1047]。当分子内存在与双键不共轭的羰基时，Baeyer-Villiger 反应（18-19）会与其竞争。丙二烯类^[1048]可以被过酸氧化成丙二烯氧化物^[1049]或者螺二氧化物，这两种产物都可以在一定条件下分离出^[1050]，但是多数情况下它们在反应条件下不稳定，会进一步反应生成其它产物^[1051]。

α, β -不饱和酮（包括醌）、醛、酮可以被碱性 H_2O_2 环氧化^[1052]。这是 Michael 类型机理的 HO_2^- 亲核加成^[1053]：



α, β -不饱和酸能够被 H_2O_2 和杂多酸环氧化^[1054]，而 α, β -不饱和酯、酰胺、砜可在 THF 中被 *t*-BuOOH 和烷基锂环氧化^[1055]。由烯烃与氧或烷基过氧化物反应也可以制备环氧化物^[1056]，这个反应可以被过渡金属如 V, Mo, Ti 或 Co 催化^[1057]。与氧的反应没有催化剂也可以进行，该反应可能是自由基机理^[1058]。

烯丙基醇与分子筛中的叔丁基过氧化氢^[1059]，或者过氧酸反应可以被转化为环氧醇^[1060]。烯丙基醇的环氧化反应可以具有高度对映选择性。在 Sharpless 不对称环氧化反应中^[1061]，烯丙基醇与 *t*-BuOOH、四异丙基过氧化钛及手性的酒石酸二乙酯反应，可被转化为具有光学活性的过氧化物，其 ee 值都大于 90%^[1062]。如果反应体系中有分子筛，Ti (OCHMe_2)₂ 和酒石酸二乙酯可以是催化量（15~10mol%）的^[1063]，聚合物基的催化剂也曾经报道^[1064]。由于（+）和（-）的酒石酸二乙酯原料易得，而且反应具有立体选择性，因此两种异构体产物都可以得到。这一方法已广泛应用于含一个、两个、三个或四个取代基双键的一级烯丙基醇的反应^[1065]。在这个反应中，使用光学活性的催化剂来诱导产物的不对称性，这个反应是最重要的不对称合成方法之一，被广泛应用于制备手性的天然产物及其它化合物中。Sharpless 反应机理被认为是：烯烃被一种由烷氧基钛与酒石酸二乙酯反应所形成的化合物进攻^[1066]，它是一种含有底物和 *t*-BuOOH 的复合物^[1067]。

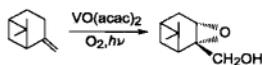
普通烯烃（不含烯丙基、羟基等）可以被高氯酸钠（市售漂白粉）、具有光学活性锰复合物对映选择性地环氧化^[1068]。这种氧化反应还可以通过锰-双水杨醛缩乙二胺（salen）复合物和不同的氧化剂来完成，这种反应被称为 Jacobsen-Katsuki 反应^[1069]。锰卟啉复合物也曾被使用过^[1070]，钴复合物也有类似的结果^[1071]。一个相关的反应用的是铁与氧分子及异丙醇的复合物^[1072]。非消旋的过氧化物可以用双水杨醛缩乙二胺（salen）钴催化剂，而后采用改进的动力学拆分的方法，从消旋的过氧化物制得^[1073]。

可将烯烃转化为环氧化物的试剂^[1074]有： H_2O_2 、DCC^[1075]、过硫酸钾制剂^[1076]、液态 CO_2 中的 $VO(O^-Pr)_3$ ^[1077]、聚合物基的乙酸钴(II)和 O_2 ^[1078]、二甲基二氧六环^[1079]。这些试剂都很有效，也可以将亚甲基环氧乙烷转化为螺环环氧化物^[1080]。二甲基环氧乙烷存在的一个问题是容易发生 C-H 插入反应，而不是环氧化反应^[1081]。单过氧化邻苯二甲酸镁在市场上可以购得^[1082]，在一些反应中是间氯苯甲酸的良好替代品^[1083]。



如果叁键能够被类似地环氧化为环氧乙烷，那么该反应将非常有意义。然而，环氧乙烷不是稳定的化合物^[1084]。在温度极低的固态氮基质中捕获到其中两个环氧乙烷，但是当温度上升到 35K 它们就分解了^[1085]。在反应中可能生成了环氧乙烷^[1086]，但是它们在被分离出来之前就发生了进一步的反应（参见第 28 页）。

在一个不同类型的反应中，在 Ti、V 或 Mo 复合物的存在下，烯烃光氧化（与单态氧，见 14-8）得到环氧醇。从形式上看到这个反应好像是烯丙位被羟基化，而后发生环氧化反应。例如^[1087]：

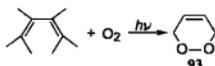


硫杂环丙烷可以由烯烃与特殊试剂反应直接制备^[1088]。

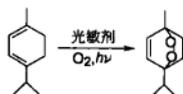
OS I, 494; IV, 552, 860; V, 191, 414, 467, 1007; VI, 39, 320, 679, 862; VII, 121, 126, 461; VIII, 546; IX, 288; 75, 153; 76, 46.

15-49 二烯烃的光氧化（加成氧、氮）

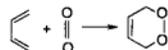
(2+4)OC, OC-环-环氧化-1/4/加成



共轭二烯烃在光的作用下与氧反应生成环状过氧化物 (93)^[1089]。这一反应主要^[1090]发生于环状二烯烃^[1091]。应用范围也可以延伸到一些芳香族化合物，如菲^[1092]。除了二烯和芳香环能被直接光氧化外，有一种大的基团也可以在光敏剂，如四溴荧光素（参见第 150 页）的存在下反应。 α -萘品烯是其中之一，它可以被转化为驱虫回萘 (ascaridole)。

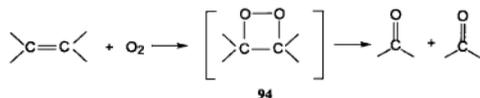


与 14-8 的反应一样，发生反应的氧不是基态氧（三线态），而是激发的单线态^[1093]，所以该反应实际上是以单线态氧作为亲双烯体的 Diels-Alder 反应（参见 15-58）^[1094]。



与 15-58 一样，这一反应是可逆的。

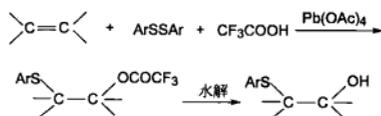
我们以前讨论过单线态氧与双键化合物反应生成氢过氧化物 (14-8)，



但是单线态氧也可以以另一条途径与双键反应生成二氧代环丁烷中间体 (94)^[1095]，它们通常会断裂生成醛或酮^[1096]，这种中间体已经被分离出^[1097]。六元环过氧化物 93^[1098]和四元环的 94^[1099]都可以在没有单线态氧的情况下经氧化反应形成。如果想得到 94，尽管产率不高^[1101]，三苯基亚磷酸酯臭氧化物 $[(PhO)_3PO_3]$ 、三乙基硅氢三氧化物 $[Et_3SiOOH]$ 是比较好的试剂^[1100]。

15-50 羟基亚磺酰化（加成氧、硫）

羟基-芳硫基-加成

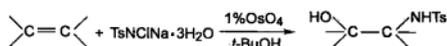


在芳基二硫化物、四醋酸铅和三氟乙酸的存在下，双键上可以加成一个羟基和一个芳硫基^[1102]。反应中还可以用四醋酸铜和四醋酸锰替代四醋酸铅^[1103]。与 O_2 及硫醇 (RSH) 反应，可以在烯烃上加成 OH 和 RSO 基^[1104]。与二硫化物 RSSR 和 BF_3 -醚反应^[1105]，可以在烯烃上加成两个 RS 基团，生成邻二硫醇。在分子内也可以发生这一反应^[1106]。类似地，烯烃与硝酸铵、二苯基二硒化物在甲醇中反应，生成邻位取代的苯硒基甲醚^[1107]。二甲基二硒化物在四氯化锡存在下与烯烃加成，生成邻二(甲基硒)化合物^[1108]。

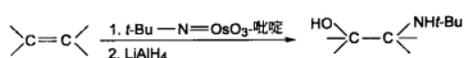
卤醚能够通过烯基醇与各种试剂反应而得到。例如，6-庚烯-1-醇与二可力丁基六氟化磷碘反应生成 2-碘甲基-1-氧杂环庚烷^[1109]。

15-51 羟胺化（加成氧、氮）

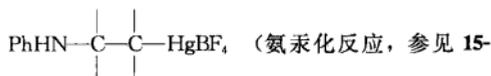
对甲苯磺酰氨基-羟基-加成



N-对甲苯磺酰基-β-羟烷基胺(易水解为β-羟胺^[1110])可以通过烯烃与氯胺-T的三水合物^[922]在催化量的 OsO₄ 存在下反应而制备^[1111]。在有些情况下可以通过加入相转移催化剂提高反应产率^[1112]。反应可以具有对映选择性^[1113]。在另外一个反应中,一些β-羟基二级胺可以由烯烃与钨化物 *t*-Bu-N=OsO₃ 反应,然后 LiAlH₄ 还原切除最初生成的钨酯而制备^[1114]。推测 Ts-N=OsO₃ 是氯胺-T反应的中间体。另一个羟胺化反应将烯烃的钼络合物与二级或一级胺反应,而后再用四醋酸铅或其它氧化剂处理^[1115]。



烯烃与由 HgO 及 HBF₄ 制备的试剂以及苯胺共同反应,可以得到氨基汞化合物

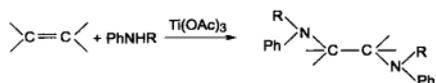


后者水解得到 HPhN-C-C-OH ^[1116]。使用醇替代水,可以得到相应的氨基醚。

OS VII, 223, 375.

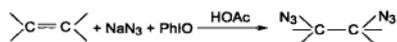
15-52 二胺化(加成氮、氮)

二(烷基氨基)-加成



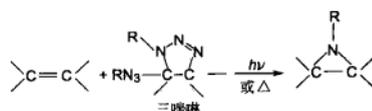
一级(R=H)和二级芳胺在醋酸铈(Ⅲ)存在下与烯烃反应能高产率地得到 *vic*-二胺^[1117]。然而这个反应并不适用于一级脂肪胺。在另一个合成途径中,烯烃通过与钨化合物 R₂NOsO₂ 或 R₃NOsO (R=*t*-Bu) 反应,能被二胺化^[1118], R₂NOsO₂ 和 R₃NOsO (R=*t*-Bu) 与前面 15-51 提到的钨化合物类似。15-51 中 Pd 促进的方法也被应用于二胺化反应^[1119]。烯烃也可以通过一级或二级芳胺处理如 15-51 所示的氨基汞化合物而被间接地^[1120]被二胺化^[1121]。

在醋酸中,通过与叠氮化钠和亚碘酰苯反应,两个叠氮基团能被加到双键上^[1122]。



15-53 生成氮丙啶(加成氮、氮)

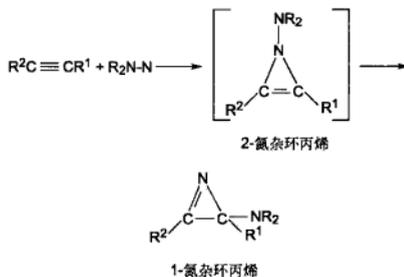
EPI(桥式)-芳基亚氨基-加成, 等



氮丙啶(aziridine)可通过光解或热解底物与叠氮的混合物而由双键化合物直接制得^[1123]。R=芳基、氰基、EtOOC 和 RSO₂ 及其它基团时可发生该反应。这个反应至少能通过两种途径进行。

一种途径是叠氮基被转化为氮烯(nitrene),然后以类似碳烯加成的方式(15-62)加成到双键上,例如 NsOHNCO₂Et/CuO (Ns=N-对甲基苯磺酰氨基)与一个共轭酮的反应,生成 *N*-乙氧酰基氮丙啶衍生物的反应^[1124]。氧化钙也被用于生成氮烯^[1125],其它一些特殊试剂也被用于该反应^[1126]。

在另一个途径中,发生 1,3-偶极加成(15-57)生成一个三唑啉(可以被分离)而后失去一个 N₂(17-36)。当 R=酰基时,氮烯机理的证据最令人信服。如第 121 页所讨论的,单线态氮烯的加成具有立体专一性而三线态却不一样。二苯基硫酰亚胺(Ph₂SNH)可将 Micheal 类型的底物转化为相应的氮丙啶^[1127]。氨基氮烯(R₂NN)已被发现能与叁键加成,生成 1-氮杂环丙烯,而 1-氮杂环丙烯是由最初形成的 2-氮杂环丙烯发生重排而形成的^[1128]。与环氧乙烯类似(参见 15-48),2-氮杂环丙烯并不稳定,这可能是由于它的反芳香性。



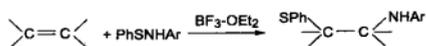
另一种合成氮丙啶的方法是烯烃与碘及氯胺-T(参见第 508 页)反应,生成相应的 *N*-对甲苯磺酰基氮丙啶^[1129]。在类似的方法中也使用过溴胺-T(TsNBr⁻Na⁺)^[1130]。重氮烷与亚胺反应也可以生成氮丙啶^[1131]。另一个有用的试剂是 NsN=IPh, 这个试剂在钨化合物^[1132]或 Cu(OTf)₂^[1133]存在下能与烯烃反应,生成 *N*-Ns 氮丙啶。双水杨醛缩乙二胺锰催化剂也能与这种试剂一同使用^[1134]。

氮烯也能与芳香环加成, 生成环扩张产物, 这与 15-62 提到的产物类似^[1135]。

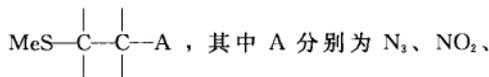
OS VI, 56.

15-54 氨基亚磺酰基化 (加成氮、硫)

芳基氨基-芳基硫基-加成



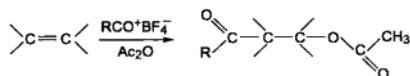
在 BF_3 -乙醚存在下用亚磺酰苯胺 (PhSNHAr) 处理双键, 可以在双键上加成一个氨基和一个芳硫基^[1136]。反应为反式加成, 反应过程中可能存在硫杂丙环离子^[1137]。在另一个氨基亚磺酰基化过程中, 底物可用 $\text{MeSSMe}_2\text{BF}_4^-$ 和氨或胺处理^[1138], 后者在反应中作为亲核试剂。这个反应还可以使用其它的亲核试剂^[1139], 如 N_3^- ^[1140]、 NO_2^- 、 CN^- 、 OH^- 和 OAc^- , 生成



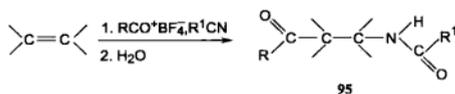
一个 RS (R = 烷基或芳基) 和一个 NHCOMe 基团可以在一个电化学过程中被加成^[1141]。

15-55 酰基酰氧基化和酰基胺化 (加成氧、碳; 或氮、碳)

酰基-酰氧基-加成

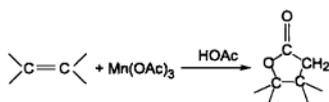


用酰基氟硼酸盐和乙酸酐处理烯烃, 能在双键上加成一个酰基和一个酰氧基^[1142]。正如所预期的, 该加成反应遵从 Markovnikov 规则: 亲电性的 Ac^+ 加成到含氢较多的碳原子上。当使用腈来代替酸酐时, 可以将酰基和氨基加成到双键上:



同样地, 也可以发生卤代酰氧化反应^[1143]。这个反应也能发生在叁键上, 生成与 95 类似的不饱和化合物 (顺式加成)^[1144]。

15-56 烯烃转化为 γ -内酯 (加成氧、碳)



烯烃与羧酸反应很明显是生成酯和内酯

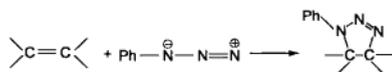
(15-6), 但是在锰试剂存在下的反应有所不同。烯烃与乙酸锰 (III) 反应生成 γ -内酯^[1145]。反应机理很可能是自由基机理, 涉及 $\cdot\text{CH}_2\text{COOH}$ 与双键的加成。超声波可以提高反应的效率^[1146]。通过类似的反应, 环己烯与 $\text{MeO}_2\text{CCH}_2\text{CO}_2\text{K}$ 和 Mn(OAc)_3 反应生成 α -甲氧甲酰基双环内酯^[1147]。二甲基丙二酸在超声波作用下, 通过这个反应也能生成类似的产物^[1148]。以苯甲过酸^[1149]为催化剂, 烯烃与 α -溴代羧酸反应可以生成内酯; 烯烃与五羰基亚烷基络合物反应也可以生成内酯^[1150]。烯烃也能通过间接的方法转化为 γ -内酯^[1151]。

这类反应也能发生在分子内, 也包括酰胺与烯烃反应生成相应的内酰胺^[1152]。

OS VI, 400.

对于醛和酮的加成反应, 参见 Prins 反应 (16-53), 以及反应 16-63 和 16-64。

15-57 1,3-偶极加成 (加成氧、氮和碳)

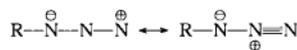


叠氮化合物与双键加成生成三唑啉。这是一个大基团参与反应的例子 ($[3+2]$ 环加成), 通过对双键的 1,3-偶极加成可以制备五元环状化合物 (见表 15.3)^[1153]。

表 15.3 一些常见的 1,3-偶极化合物

类型①

叠氮化物 (Azide)



重氮烷^[1154] (Diazoalkane)



一氧化二氮 (Nitrous oxide)



氰亚胺 (Nitrile imine)



腈内鎓盐 (Nitrile ylid)



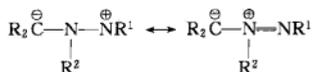
氧化腈^[1155] (Nitrile oxide)



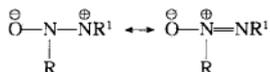
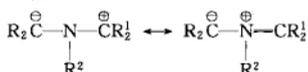
续表

类型②

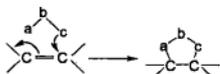
偶氮甲碱亚胺(Azomethine imine)



氧化偶氮化合物(Azoxy compound)

偶氮甲碱内鎓盐^[1156](Azomethine ylid)硝酮(Nitrone) $\overset{\ominus}{\text{O}}-\overset{\oplus}{\text{N}}-\overset{\oplus}{\text{C}}\text{R}_2 \leftrightarrow \overset{\oplus}{\text{O}}=\overset{\oplus}{\text{N}}-\overset{\ominus}{\text{C}}\text{R}_2$ 羰基氧化物^[1157](Carbonyl oxide)臭氧(Ozone) $\overset{\ominus}{\text{O}}-\overset{\oplus}{\text{O}}-\overset{\oplus}{\text{O}} \leftrightarrow \overset{\oplus}{\text{O}}=\overset{\oplus}{\text{O}}-\overset{\ominus}{\text{O}}$

能发生 1,3-偶极加成的化合物通常有这样一个三原子序列 a—b—c, 在 a 原子的外层有六个电子, c 原子外层有八个电子, 且至少有一个孤对电子。反应通式如下:



由于其中一个原子外层只有六个电子的化合物通常不稳定, 结构式 a—b—c, 实际上只是杂化体的一个极限式, 因为至少还可以画出另外一种形式(见表 15.3)。1,3-偶极化合物可以分为两种主要类型:

(1) 在一种极限式中, 外层只有六个电子的原子连有一根双键, 而在另一个极限式中在相同的原子处有一根叁键:



如果限制以上三个原子都在第二周期, 那么 b 原子就只能是 N, c 原子可以是 N 或 C, 而 a 原子可以是 C, O 或 N。因此有六种类型, 其中包括前述的叠氮化合物 (a = b = c = N) 和重氮烷。

(2) 在一种极限式中, 外层只有六个电子连有一根单键, 而在另一个极限式中在相同的原子处连有一根双键:



在这里 b 可以是 N 或 O, a 和 c 可以是 N、O、C, 但是只有 12 种类型, 例如: N—N—C 是 C—N—N 的另一种形式。其它例子见表 15.3。

在这 18 类偶极化合物中, 有一些是不稳定的, 只能在原位产生并发生反应^[1158]。尽管不是在所有情况下都与碳碳双键反应(也可以与其它双键反应^[1159]), 但至少要有 15 类偶极化合物的反应已被完成。并非所有的烯烃都能很好地发生 1,3-偶极加成。最易发生反应的是那些在 Diels-Alder 反应中可作为很好的亲双烯体(15-58)的烯烃。加成是立体专一性的顺式加成。如前面图示, 其机理应该是一个一步的协同过程^[1160], 平面芳香性被应用于这些偶极环加成反应^[1161]。正如这一机理所要求的, 溶剂对反应速率的影响不大^[1162], 并没有简单的规则来概括 1,3-偶极加成反应的区域选择性。加成的区域选择性很复杂, 但已经可以用 MO 解释^[1163]。当 1,3-偶极化合物是硫代羰基内鎓盐(ylide) (R₂C = S⁺ - CH₂) 时, 这一反应对于一些底物来说没有立体选择性(尽管这些底物与别的偶极化合物的反应具有立体选择性), 表明这些情况下是非协同机理。事实上, 在这种情况下已经捕获到了双离子中间体(参见第 519 页的机理 c)^[1164]。在 1,3-偶极环加成反应 [重氮甲烷和乙烯; 雷酸 (H—C≡N—O) 和乙炔]^[1738] 的理论研究中, 基于价键描述的计算表明许多协同的 1,3-偶极环加成反应遵循电子异裂的机理, 从反应物到产物的过程中保留有完全一致的轨道对的运动^[1739]。

一种抗体催化的 [3+2] 环加成反应已被报道^[1740], 金属协助下的偶极加成反应也已实现^[1741]。

与其它产物相比, 表 15.3 中通过偶极加成得到的某些环化产物并不稳定。烷基叠氮化合物与烯烃的反应生成三唑啉(15-53), 三唑啉在加热或光解条件下会放出氮气, 得到氮丙啶。

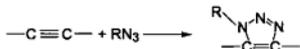
分子内 [3+2] 环加成反应可生成双环或多环化合物^[1742]。以偶氮次甲基亚胺的分子内环加成生成双环吡唑啉的反应为例^[1743]。当重氮烷烃, 包括重氮乙酸酯如 N₂CHCO₂Et, 与烯烃在铬催化剂的作用下反应, 首先生成一个五元环——吡唑。而吡唑通常不稳定, 会放出 N₂ 生成环丙烷^[1744]。

有很多 [3+2] 环加成反应具有很高的对映选择性^[1165]。共轭二烯一般大部分发生 1,2-加成, 虽然 1,4-加成(一种 [3+4] 环加成) 也有

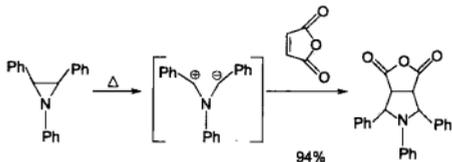
报道^[1166]。

碳-碳叁键也能发生 1,3-偶极加成反应^[1167]。

例如, 与叠氮化合物反应生成三唑:



1,3-偶极试剂可以由合适的三元环化合物开环原位生成。例如, 氮丙烷可以加成到活性的双键上生成吡咯烷。例如^[1168]:



氮丙烷也可以与碳-碳叁键加成, 该反应与其它不饱和键, 如 $C=O$, $C=N$, $C\equiv N$ 等的反应一样^[1169]。在一些这类反应中, 是氮丙烷的 $C-N$ 键而不是 $C-C$ 键被打开。

其它的 [3+2] 环加成反应参见 15-60。

OS V, 957, 1124; VI, 592, 670; VIII, 231。另见 OS IV, 380。

15.3.3.3 碳原子加在两侧

反应 15-58 至 15-64 是环加成反应^[1170]。

15-58 Diels-Alder 反应

[2+4] 环-乙烯-1/4/加成或 [4+2] 环-(2-丁烯-1,4-二基)-1/2/加成等

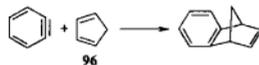


在 Diels-Alder 反应中, 一个双键 1,4-加成到共轭二烯上 ([2+4] 环加成)^[1171], 所以产物肯定是六元环。含双键的化合物被称为亲双烯体。这个反应容易发生、反应速度快, 并且适用范围广泛^[1172], 可以根据 HOMO 和 LUMO 分析而预测双烯和亲双烯体的反应活性^[1173]。乙烯和简单的烯烃, 虽然有它们参与反应的报道, 但是它们通常不是好的亲双烯体。大多数的亲双烯体为 $-C=C-Z$, 或 $Z-C=C-Z'$ 形式, 其中 Z 或者 Z' 可以是 CHO , COR ^[1174], $COOH$, $COOR$, $COCl$, $COAr$, CN ^[1175], NO_2 ^[1176], Ar , CH_2OH , CH_2Cl , CH_2NH_2 , CH_2CN , CH_2COOH , 卤原子, $PO(OEt)_2$ ^[1177] 或 $C=C$ 。在最后一情况下, 其本身就是一个二烯。当两个二烯发生反应时, 很可能得到混合物。因此, 丁二烯与异戊二烯 ($CH_2=CH-CMe=CH_2$) 反应可以生成所有可能的九种 Diels-Alder 反应产物, 此外还有八元环和三聚体^[1178]。最常见的

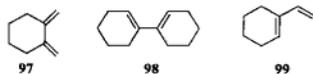
亲双烯体是马来酸酐^[1179]和酞^[1180]。



叁键化合物 ($-C\equiv C-Z$ 或者 $Z-C\equiv C-Z'$) 可以作为亲双烯体^[1181], 丙二烯也可以作为亲双烯体, 但是没有活化基团的丙二烯是活性很差的亲双烯体^[1182]。但是乙烯酮却不发生 Diels-Alder 反应^[1183]。苯炔虽然不能分离出, 但可以作为亲双烯体, 利用二烯可以捕获苯炔^[1184], 例如:

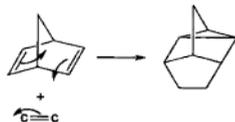


乙烯的低反应性可以通过被苯基乙基砷 ($PhSO_2CH=CH_2$) 替代而克服^[1185]。在关环反应后 $PhSO_2$ 基团能够很容易地被 $Na-Hg$ 脱去。类似地, 苯基乙烯基砷可以被用来作为乙炔的一种合成子^[1186]。在此种情况下, $PhSOH$ 可从产物亚砷中脱去 (17-11)。



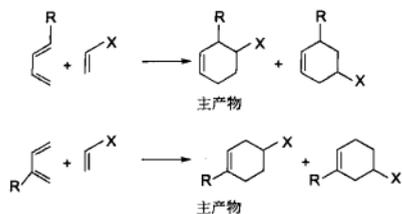
二烯烃可以是开环的、环内的 (如 96)、环外的^[1187] (如 97)、跨环的 (如 98) 或者环内环外的 (如 99), 但是如果它们被冻结在反式构象 (参见第 513 页) 则无法参与反应。它们不需要特殊的活化基团, 几乎所有的共轭二烯烃均能与适当的亲双烯体发生反应^[1188]。

芳香族化合物也能像双烯体那样发生反应^[1189]。苯与亲双烯体的反应性非常差, 只有非常少的亲双烯体 (其中之一就是苯炔) 能与苯发生 Diels-Alder 反应^[1190]。萘和菲也非常惰性, 尽管萘在高压下能发生 Diels-Alder 加成^[1191]。然而, 蒽和其它具有至少三个线性苯环的化合物能快速地发生 Diels-Alder 反应。有趣的是, 化合物三蝶烯 (tritycene) 可以通过苯炔与蒽之间发生 Diels-Alder 反应来合成^[1192]。无论是全碳的还是含有杂原子的体系, “双烯体” 都可以是共轭的烯炔。如果这个分子的几何构型合适, 那么这个二烯体甚至可以是非共轭的, 例如^[1193]:



最后的这个反应被称为同型 Diels-Alder 反应 (homo-Diels-Alder reaction)。

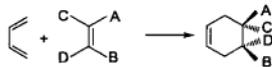
当一个不对称二烯烃与一个不对称亲双烯体反应时, 能生成两个位置异构体 (未考虑立体异构体):



尽管常常获得混合物,但是往往其中一个为主要产物,如上所示。这个反应具有区域选择性,其中“邻位”和“对位”产物优于“间位”产物,此现象可用 MO 理论来解释^[1194]。当 X=NO₂ 时,室温下得到“邻位”和“对位”产物的区域选择性非常高,反应后可以除去 NO₂(参见 10-87),这两种方法结合起来,已经用于完成区域选择性的 Diels-Alder 反应^[1195]。

Diels-Alder 反应的立体化学可以从以下几个方面来考虑^[1196]:

(1) 对于亲双烯体,此反应是立体专一性的顺式反应,除了极少数例外^[1197]。这意味着烯烃中互为顺式的基团在环己烯环中也是顺式的(A—B 和 C—D),并且烯烃中互为反式的基团在环己烯环中也是反式的(A—D 和 C—B):

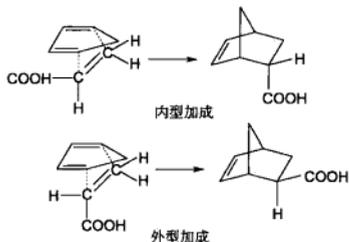


(2) 对于 1,4-取代的二烯烃,尽管研究得不多,但是这个反应也是立体专一的顺式反应。因此,反,反-1,4-二苯基丁二烯反应可以得到顺-1,4-二苯基环己烯衍生物。

(3) 二烯烃必须处于顺式构象。如果它被冻结在反式构象,如 **100**,就不能发生反应。因此二烯烃要么必须被冻结在顺式构象,要么可以在反应中成为顺式构象。

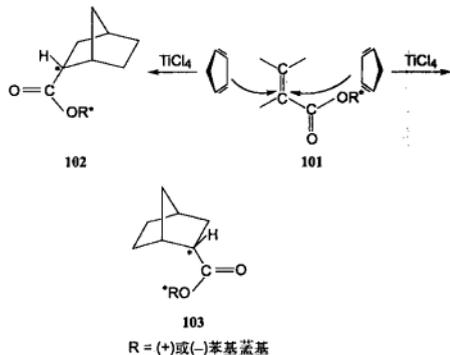


(4) 如果二烯烃是环状的,而且亲双烯体不是对称的,那么反应可以以两种方式发生:产物中双烯体的较大的一侧处于环的下方(内型加成, *endo* addition),或者是较小的一侧处于环的下方(外型加成, *exo* addition):



大多数情况下,加成产物以内型加成为主;也就是说,烯烃的大体积侧链处于环的下方,并且对于开链二烯烃来说可能亦如此^[1198]。然而也有例外,并且在许多情况下得到的是外型和内型加成产物的混合物^[1199]。已有争论认为面选择性并不是由于扭转角被缓解所导致的^[1200]。

(5) 正如我们所看到的,Diels-Alder 反应可以既有区域选择性^[1201]又有立体选择性^[1202]。在一些情况下,Diels-Alder 反应具有对映选择性。溶剂效应在这类反应中非常重要^[1203]。人们已经研究了反应过程中反应物极性的作用^[1204]。大多数这类工作都采用一个手性亲双烯体(如 **101**)和一个非手性二烯来进行^[1205],反应中还使用 Lewis 酸催化剂(如下所示)。在这种情况下从 **101** 的两面^[1206]加成二烯烃的反应速率不同,形成 **102** 和 **103** 的量也不同^[1207]。如图所示的情况下,水解产物以脱去手性 R 基团,在这个反应里是使它成为一种手性辅助剂。非手性二烯和亲双烯体也可以完成不对称的 Diels-Alder 反应^[1208],近来发展了很多手性催化剂^[1209]。在很多情况下,不对称 Lewis 酸与亲双烯体形成一种手性复合物^[1210]。



二烯烃分子中的给电子取代基会加快反应速度,而吸电子基团却不利于该反应。对于亲双烯体,情况正好相反:给电子基团减慢反应速率,而吸电子基团加速反应。具有顺式构象的环二烯烃比相应的链状化合物的反应快,因为链化合物必须通过旋转来获得顺式构象^[1211]。

如前所述,很多令人感兴趣的化合物能够通过 Diels-Alder 反应来制备,并且其中一些化合物很难用其它方法获得。所以这个反应非常有用。与之竞争的反应是亲双烯体或二烯烃的聚合以及 1,2-环加成反应。然而无论怎样,Diels-Alder 反应的产率通常相当高。反应不需要催化剂,尽管已经发现 Lewis 酸可催化一些 Diels-

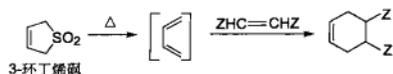
Alder 反应^[1212]，如当亲双烯体中的 Z 是 C=O 或 C=N 基团时。Brønsted 酸也被用来加快 Diels-Alder 反应^[1213]。Lewis 酸催化剂通常增加反应的区域选择性（如上面所指出的区域选择方式）和内型加成的程度^[1214]，而且在对映选择性反应中提高对映选择性。已有报道 La(OTf)₃ 可作为可重复使用的催化剂^[1215]，一些 Diels-Alder 反应也可以通过加入一种稳定的阳离子自由基来催化反应，例如加入三(4-溴苯基)铵六氯铈酸盐^[1216]。二茂钨催化的阳离子 Diels-Alder 反应已被报道^[1217]。已经发展了特定的抗体来催化 Diels-Alder 反应^[1218]，光化学诱导的 Diels-Alder 反应也已见报道^[1219]。

相当多的用于加速 Diels-Alder 反应的其它反应已见报道^[1220]，包括使用微波^[1221]、超声^[1222]、在 Et₂O 溶剂中加入 5mol/L 的 LiClO₄^[1223]、在色谱填充物上吸附反应物进行反应^[1224]、采用封装技术^[1225]以及超高速离心机的使用^[1226]（在高压下进行反应的几种方法之一）^[1227]。最通常的方法之一是用水为溶剂或助溶剂（一种疏水效应）^[1228]，反应物疏水性对反应的影响被证明^[1229]具有胶束效应^[1230]。在乙醇水溶液中加入 HPO₄⁻ 也可以稍稍提高反应速率^[1231]，这看来是唯一一个阴离子可以导致速率增加的事例。逆 Diels-Alder 反应也能在水中完成^[1232]。研究表明 InCl₃ 是水溶液中 Diels-Alder 反应的一种有效催化剂^[1233]，此外还有其它一些在水中有有效的 Lewis 酸催化剂^[1234]。

也有报道 Diels-Alder 反应可以在超临界 CO₂ 作为溶剂时进行^[1235]。在固相载体上的 Diels-Alder 反应也有报道^[1236]，沸石已被用于承载催化剂^[1237]，氧化铝被用于加速 Diels-Alder 反应^[1238]。

分子内 Diels-Alder 已为我们所熟知，它是合成单环和多环化合物的一种有效方法^[1239]，此类反应有很多例子和不同的变化。一种有趣的分子内 Diels-Alder 反应是通过一个 C—O—SiR₂—C^[1240] 或一个 C—O—SiR₂—O—C^[1241] 基团将二烯和亲双烯体连接起来。分子内环化反应产生一个双环产物，而后 O—Si 单元断裂，生成一个单环醇。

Diels-Alder 反应通常是可逆的，并已被用于保护双键^[1242]。在 Diels-Alder 反应中，丁二烯的简便替代物是 3-环丁烯砜，因为前者是气体而后者是固体，固体更易操作^[1243]。丁二烯经由逆 Diels-Alder 反应原位产生（参见 17-20）。

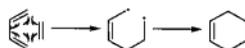


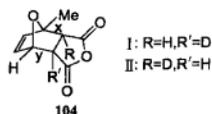
一般来说，无催化的 Diels-Alder 反应有三种可能的机理^[1244]。在机理 a 中有一个环状的六中心过渡态，没有中间体。反应协同进行一步完成。在机理 b 中首先是二烯的一端与亲双烯体的一端结合，产生双自由基，接着在第 2 步中另一端再相互结合。以这种方式形成的双自由基的形成必须是单线态的，也就是说根据类似于第 117 页的讨论，两个未成对电子的自旋方向必须相反。第三个机理（机理 c，未画出）与机理 b 很类似，但是初始形成的键与后来形成的键都通过电子对的移动而形成，中间体是双离子。关于 Diels-Alder 反应的机理已有许多研究。大量的证据显示绝大多数的 Diels-Alder 反应是通过一步环化机理 a 完成^[1245]，尽管在一些情况下也可能采取双自由基^[1246]或者双离子^[1247]机理。支持机理 a 的主要证据如下：（1）无论对于双烯体还是亲双烯体，反应具有立体专一性，纯粹的双自由基或者双离子机理不可能导致构型保持。（2）一般来说，Diels-Alder 反应的速率受溶剂的影响很小。这就可以排除双离子中间体，因为极性溶剂可以分散该机理过渡态的电荷而提高反应速率。（3）实验显示化合物 104 的解离反应中，在实验误差的范围内，同位素效应 k_I/k_{II} 等于 1.00^[1248]。如果 x 键比 y 键先打开，那么该反应就应该存在二级同位素效应影响。研究结果强烈支持 x 键和 y 键同时打开。这是 Diels-Alder 反应的逆反应，根据微观可逆性原理，正反应的机理中 x 键和 y 键也应该同时形成，这与类似的正反应实验研究结果是一致的^[1249]。还有一些支持机理 a 的其它证据^[1250]。但是，协同反应机理并不意味着反应是同步的。在同步反应的过渡态中，两根 σ 键形成的程度相同，但是在不对称反应物的 Diels-Alder 反应中，很可能是不同步的^[1251]。也就是说，有可能在过渡态结构中，其中一根键形成的程度比另外的一根键形成的程度更大^[1251,1252]。双自由基机理可以解释一些 Diels-Alder 反应^[1253]。

机理 a



机理 b





机理的另外一个现象是给电子和吸电子取代基对反应会产生影响（参见第 513 页），这表明二烯烃表现出亲核性，亲双烯体表现出亲电性。但是有时情况也恰恰相反。全氯环戊二烯与环戊烯反应比与马来酞的反应容易，但是与四氟乙烯不反应，尽管后者在通常条件下是高反应活性的亲双烯体。很显然，这种双烯体在 Diels-Alder 反应中是亲电的^[1254]。这类反应被认为经历了逆向电子需求（inverse electron demand）过程^[1255]。

我们已经强调 Diels-Alder 反应是在温和条件下快速发生的。而与之相反，表面上类似的烯炔二聚生成环丁烷的反应（15-61）在大多数情况下产率很低，除非采用光化学诱导。Fukui, Woodward 和 Hoffmann 已经提出这些实验结果可以用轨道对称性守恒原理（principle of conservation of orbital symmetry）解释^[1256]，这个原理可以预言哪些反应可以发生而哪些不会发生。轨道对称性原理（也被称为 Woodward-Hoffmann 规则）只能用于解释协同反应（例如机理 a），这个原理在反应过程中以保持最大程度上的成键为基础，可以有多种方式应用轨道对称性原理解释环加成反应，其中三种方式比较常用^[1257]。这里主要介绍其中的两个：前线轨道理论和 Möbius-Hückel 方法。第三种方法被称为能级相关图法（correlation diagram method）^[1258]，不如前两种方法常用^[1258]。

(1) 前线轨道理论^[1259] 用来解释环加成反应的理论如下：一个分子中的 HOMO 和另一个分子中的 LUMO 叠加时，只有当轨道正相波瓣与正相波瓣叠加，负相波瓣与负相波瓣叠加时，反应才是允许的。前面已介绍（参见第 5 页），单烯分子中有两个 π 分子轨道，共轭二烯具有四个 π 分子轨道，如图 15.1 所示。两个单烯分子的协同环加成反应（[2+2] 反应）是禁阻的，因为反应中需要一个正相轨道与负相轨道叠加（图 15.2）。相反，Diels-Alder 反应（[2+4] 反应）无论从哪一个方向考虑都是允许的（图 15.3）。

光化学诱导的环化反应与此正好相反。在此反应条件下，反应前一个电子被激发到一个空轨道上。很显然，此时 [2+2] 反应是允许的（图 15.4），而 [2+4] 反应却是禁阻的。根据微观可

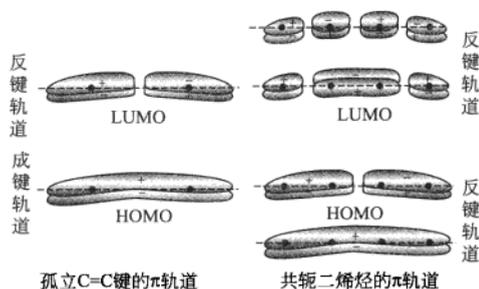


图 15.1 孤立的烯炔和共轭二烯的 π 分子轨道示意图

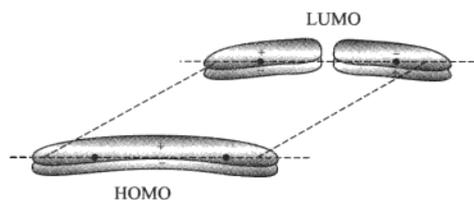


图 15.2 加热时 2+2 环加成反应的轨道叠加
逆性原理，逆反应也遵守相同的反应规律。事实上，Diels-Alder 加成产物在通常条件下很容易断裂，因此尽管存在环张力，生成环丁烷的反应仍需要更苛刻的条件。

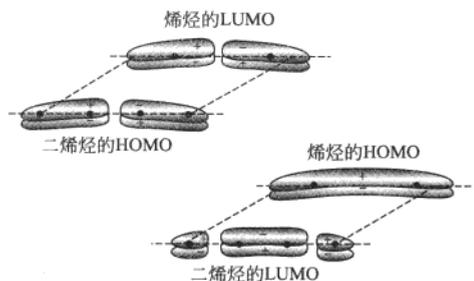


图 15.3 加热时 [2+4] 环加成的两种轨道叠加方式

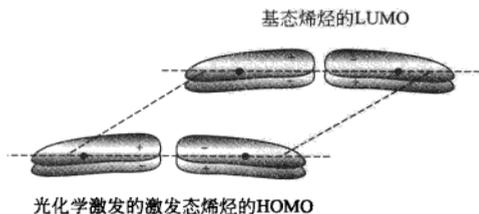


图 15.4 光化学 [2+2] 环加成的轨道叠加

(2) Möbius-Hückel 方法^[1260] 在这个方法中，将轨道对称性规律与第 2 章讨论的 Hückel

芳香性规则相关联。Hückel 规则表明一个多电子的环体系如果含有 $4n+2$ 个电子, 那么该分子具有芳香性 (因此也是稳定的)。Hückel 规则当然应用于分子的基态。当应用轨道对称性原理时, 我们讨论的是过渡态而不是基态。在目前的方法中, 我们不是去研究分子轨道本身, 而是叠加形成 MO 之前的 p 轨道。这样的一组 p 轨道被称为一个基组 (basis set) (图 15.5)。在研究一个协同反应的可行性时, 我们将这些基组放在它们在过渡态中将要占据的位置。图 15.6 显示的是 $[2+2]$ 和 $[2+4]$ 环化反应。此时要观察的是符号改变 (sign inversion)。在图 15.6 中, 我们看到无论那种情况都没有符号改变, 也就是说, 虚线相连的只有负号的波瓣。具有零或偶数次符号改变的体系被称为 Hückel 体系。由于上面两种情况中都没有符号改变, 由此都是 Hückel 体系。具有奇数次符号改变的体系被称为 Möbius 体系 (因为与图 15.7 所示的一种数学表面 Möbius 带相似)。这两个反应中都没有出现 Möbius 体系, 但是第 683 页给出了一个这种体系的例子。

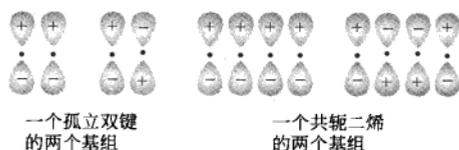


图 15.5 一些基组

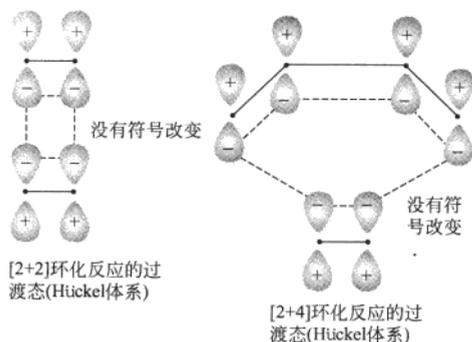
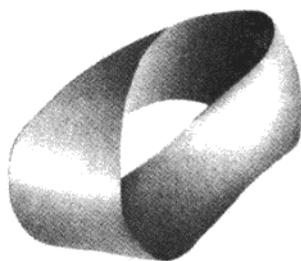


图 15.6 利用 Hückel-Möbius 规则说明环加成的过渡态

这个方法可以描述如下: 包含 $4n+2$ 个电子的 Hückel 体系在加热情况下可以发生周环反应, 包含有 $4n$ 个电子的 Möbius 体系在加热情况下可以发生周环反应。而光化学反应的规律正好相反。 $[2+4]$ 和 $[2+2]$ 环加成体系都是 Hückel 体系, Möbius-Hückel 方法预测 $[2+4]$ 反应, 含

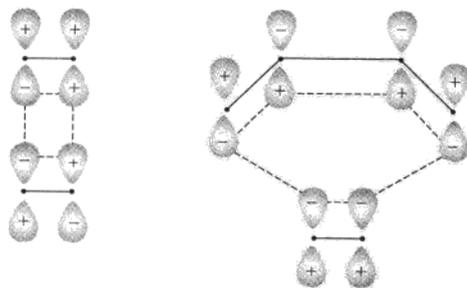
图 15.7 Möbius 带
通过将薄纸带扭转 180° 而后固定始末端, 可以很容易地构建 Möbius 带

有 6 个电子, 在加热情况下可以反应; 而 $[2+2]$ 的反应是不允许的。但是, $[2+2]$ 反应在光化学条件下是允许的, 而 $[2+4]$ 反应是光化学禁阻的。

值得注意的是 $[2+2]$ 和 $[2+4]$ 反应的过渡态都是 Hückel 体系, 无论选择什么基组。例如, 图 15.8 给出可以选择的其它基组。无论哪种情况, 都只存在零或者偶数次符号改变。

因此, 前线轨道理论和 Hückel-Möbius 方法 (以及能级相关图法) 得出的结论相同: 加热的情况下可发生 $[2+4]$ 环加成反应, 光化学条件下可发生 $[2+2]$ 环加成反应 (逆反应开环反应遵从相同的规律), 而光化学 $[2+4]$ 和热力学 $[2+2]$ 关环 (开环) 反应是禁阻的。

类似方法可应用于其它关环反应, 结果显示 $[4+4]$ 和 $[2+6]$ 关环和开环反应需要光化学诱导, 而 $[4+6]$ 和 $[2+8]$ 反应只能在加热条件下发生 (参见 15-52)。一般来说: 加热时, 含有 $4n+2$ 电子的体系可发生环加成反应, 而光化学选择 $4n$ 电子的体系。

图 15.8 采用其它基组的 $[2+2]$ 和 $[2+4]$ 环化反应过渡态

需要进一步强调的是此规律仅适用于以环状机理发生的环加成反应, 也就是说两根 σ 键几乎同时形成或打开的反应^[1261]。该规律不适用于一

根键的形成(或打开)明显优先于另外一根键的反应。还需要强调的是加热条件下的 Diels-Alder 反应(机理 a)遵从轨道对称性守恒原理,但这并不意味着所有的 Diels-Alder 反应都按这种机理发生。该原理只是说明某个机理是允许的,并不说明必须通过这个机理发生反应。而且,该理论说明加热时[2+2]环加成反应中分子采取面对面的方式靠近,该反应无法通过环状机理进行^[1262],因为反应的活化能太高。正如在(15-49)所看到的,这些反应主要以两步机理发生。类似地,已经发现[2+4]环加成反应可以在光化学诱导下进行,但是事实上它们没有立体专一性,这意味着反应采取两步双自由基机理(机理 b)^[1263]。

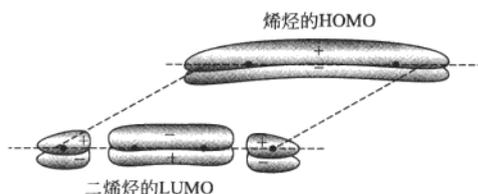
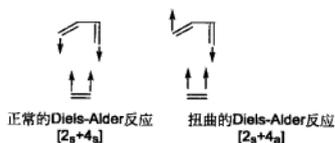


图 15.9 加热条件下异面[2+4]环加成反应的轨道重叠方式

在上面的所有讨论中,假设给定的分子从 π 体系的一侧形成两个新的 σ 键。这种成键方式被称为同面(suprafacial),这是最合理的和最常见的反应方式。下标s代表这种结构,一个普通的 Diels-Alder 反应可以称为 $[\pi 2_s + \pi 4_s]$ 环加成反应(下标 π 表示 π 电子参与环加成反应)。但是,我们发现另外一种情况,即二烯烃新形成的键位于 π 体系的不同侧,也就是说,新键指向不同的方向。

这种新形成键具有不同取向的情况被称为异面(antarafacial),这类反应被称为 $[\pi 2_a + \pi 4_s]$ 环加成反应(a代表异面)。根据前线轨道理论很容易判断,这类反应(以及逆向的开环反应)在加热的条件下是不允许的,而在光化学条件下却允许。于是如果要发生这样的 $[\pi 2_a + \pi 4_s]$ 环加成反应,烯烃的能量最高的填有电子 π 轨道与双二烯的能量最低的空轨道只能按图 15.9 所示,一个正相波瓣与一个负相波瓣重叠。由于如图所示的重叠方式不能有效地叠加,因此在加热时这样的反应是不允许的。



类似地,加热情况下 $[\pi 2_s + \pi 4_s]$ 和 $[\pi 2_s + \pi 2_s]$

环加成反应是禁阻的, $[\pi 2_s + \pi 4_s]$ 和 $[\pi 2_s + \pi 2_s]$ 环加成反应是允许的;相应的光化学过程正好相反。当然,异面加成在[2+4]环化反应中是完全不可能的^[1264],但是对于比较大的关环反应来说却有可能发生,在加热条件下的[2+2]环加成反应(由于 $[\pi 2_s + \pi 2_s]$ 途径是禁阻的,通常加热时无法发生[2+2]环加成反应)也可能在一定的条件下发生(参见 15-61)。因此我们看到一个环化反应是允许还是禁阻有赖于两个分子的靠近方式。

对称性守恒也被进一步用来解释加成产物以内型为主的事实^[1265]。在丁二烯自身的[2+4]加成反应中,可以以内型或外型方式进行加成。从图 15.10 可以看出,无论是二烯烃的 HOMO 与烯烃的 LUMO 重叠或者二烯烃的 LUMO 与烯烃的 HOMO 重叠,内型取向可以被额外的轨道次级重叠(深色黑点区域之间的虚线)所稳定^[1266]。外型方向的加成没有这种稳定环作用。至少在一些情况下,次级重叠是产物以内型为主的原因的证据是:采用同样的方式分析[4+6]环加成反应,可以推测产物以外型为主,而事实上实验结果也如此^[1267]。但是,这种方法不能用

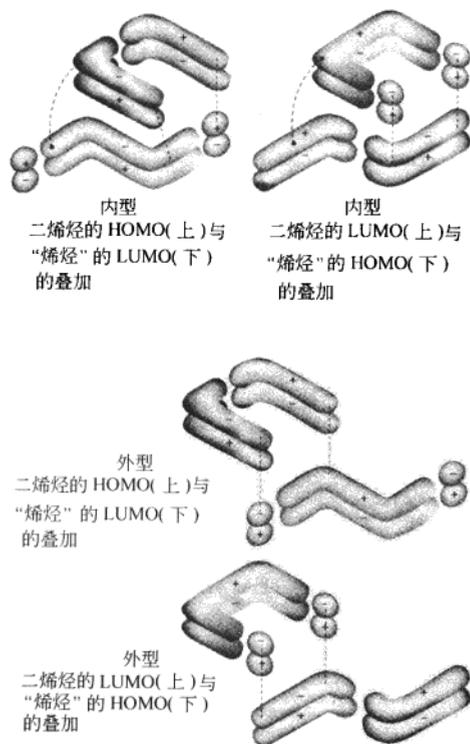
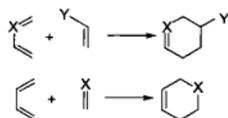


图 15.10 二烯烃[2+4]环加成反应的轨道叠加

于解释当亲双烯体没有额外的 π 轨道时产物仍以内型为主这一事实, 此时还可以用一些其它方式解释^[1266]。

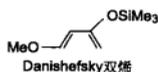
OS II, 102; III, 310, 807; IV 238, 738, 890, 964; V, 414, 424, 604, 985, 1037; VI, 82, 196, 422, 427, 445, 454; VII, 4, 312, 485; VIII, 31, 38, 298, 353, 444, 597; IX, 186, 722; 75, 201。Diels-Alder 反应的逆反应见 OS VI, 339。

15-59 含杂原子的 Diels-Alder 反应



碳碳多重键并不是可以参加 Diels-Alder 反应的唯一结构单元, 其它双键和叁键化合物也可以作为亲双烯体, 反应生成杂环化合物^[1269]。它们包括: 含 $N=C-$, $-N=C-$ ^[1270], $-N=N-$, $O=N-$ ^[1271], $-C=O$ ^[1272], 甚至可以是前面提到的 (15-49) 氧分子。在 YbCl₃ 试剂的催化下, 氮杂环丙烯能与双烯反应生成 1-氮杂二环 [4. 1. 1] 庚烯^[1743]。很多催化剂都能在该反应中使用, 但是具体选择哪一种催化剂取决于烯烃或双烯中存在的杂原子的性质^[1744]。双烯亚胺可发生分子内环加成, 生成吡咯烷^[1745]。

通常在 Lewis 酸催化剂如镧系化合物存在时, 适当官能团取代的双烯, 如 Danishefsky 双烯, 能与醛发生反应^[1746]。醛与手性钛催化剂^[1747]或钨催化剂^[1748]反应生成二氢吡喃, 该反应具有很好的对映选择性。值得注意的是, 芳基醛和苯胺衍生物反应在原位形成的亚胺与 Danishefsky 双烯的反应不需要 Lewis 酸^[1749]。醛的该类反应能在 Lewis 酸和过渡金属类试剂的催化下进行。醛与双烯的 Diels-Alder 反应能被许多过渡金属化合物催化, 其中包括钼^[1750]和铈催化剂^[1751]。酮也能与适当官能团取代的双烯发生反应^[1752]。



氮杂二烯通过 Diels-Alder 反应可以生成吡啶、二氢吡啶以及四氢吡啶衍生物^[1273]。N-乙烯基内酰胺也可以与一些亲双烯体发生 Diels-Alder 反应^[1274]。硫酮可与二烯烃发生 Diels-Alder 环加成反应^[1275]。内酰胺的羰基也可以作为亲双烯体^[1276], 一些芳杂环化合物 (包括咪唑环)^[1277]也可以作为 Diels-Alder 反应中的二烯

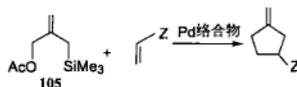
烃。一些杂二烯, 例如 $-C=C-C=O$, $O=C-C=O$, $N=C-C=N$ 可以作为二烯烃发生 Diels-Alder 反应^[1186]。

目前已经开发出一些催化剂, 例如 Fe (BuEtCHCO₂)₃, 可以有效地催化含杂原子的 Diels-Alder 反应^[1278]。三氯化铟 (InCl₃) 是一个很好的亚胺类 Diels-Alder 反应催化剂^[1279], 含有羰基的杂原子 Diels-Alder 反应可以在水溶液中进行^[1280]。可以用超声促进 1-氮杂二烯发生 Diels-Alder 反应^[1281]。

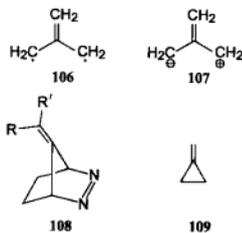
含杂原子的 Diels-Alder 反应可以获得很好的不对称加成反应产率^[1282], 例如手性 1-氮杂二烯是一个很好的底物^[1283]。

OS IV, 311; V, 60, 96。另见 OS VII, 326。

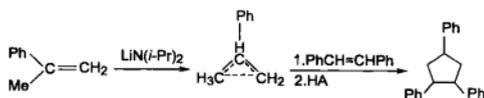
15-60 全碳原子体系的 [3+2] 环加成反应^[1284]



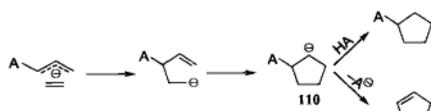
已经报道了一些可以通过 [3+2] 环加成反应生成环戊烷的方法^[1285]。其中一类反应中的反应试剂可以生成中间体 106 和 107^[1286]。合成上最常用的是: 利用 2-三甲基硅基甲基-2-丙烯基-1-乙酯 (105), 一个已经商业化的非常有用的试剂^[1287], 在钯或其它过渡金属催化下生成 106 或 107, 而后与双键加成, 高产率地生成含外型双键的环戊烷。双环偶氮化合物 108 (参见 17-36)^[1288]或亚甲基环丙烷 109^[1289]也可以加成到活泼的双键上。与合适的底物发生加成反应, 反应有可能具有对映选择性^[1290]。



在一个不同类型的反应中, [3+2] 环加成反应可以通过烯丙基负离子进行。这类反应被称为 1,3-负离子环加成反应^[1291]。例如, α -甲基苯乙烯在强碱二异丙基氨基锂作用下可与二苯乙烯加成^[1292]。



反应机理可以描述为:

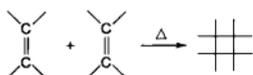


在上面的例子中, 110 在最后一步被酸 HA 质子化。但是如果不存在酸, 而是存在一个合适的离核体, 那么就可能发生离去反应生成环戊烯^[1293]。在这些反应中, 反应试剂是一个烯丙基负离子, 类似的含有烯丙基负离子的[3+2]环加成反应已见报道^[1294]。

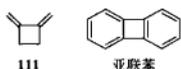
OS VIII, 173, 347.

15-61 烯烃的二聚

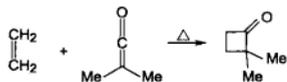
(2+2) 环-亚乙基-1/2/加成



两分子相同或不同的烯烃加热时发生反应, 生成环丁烷衍生物 ([2+2] 环加成), 但是对于烯烃来说, 这并不是一个常见的反应^[1295]。可以发生二聚的烯烃包括: $F_2C=CX_2$ ($X=F$ 或 Cl)、其它一些特定的氟代烯烃 (不包括 $F_2C=CH_2$)、丙二烯 (可以生成 111 的衍生物)^[1296]、苯炔 (生成亚联苯衍生物)、活化的烯烃 (例如苯乙烯, 丙烯腈, 丁二烯) 以及某些亚甲基环丙烷^[1297]。取代的乙烯酮二聚生成环丁酮衍生物, 但是乙烯酮自身可以通过其它方式二聚生成不饱和的 β -内酯 (16-63)^[1298]。



乙烯酮可以与许多烯烃发生反应生成环丁酮衍生物^[1299], 也可以发生分子间环加成反应^[1300]。一个典型的反应是二甲基乙烯酮与乙烯反应生成 2,2-二甲基环丁酮^[1301]。

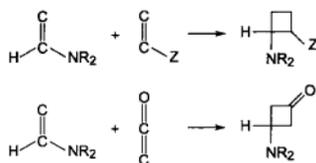


不同烯烃的反应情况分类组合如下:

(1) 化合物 $F_2C=CX_2$ ($X=F$ 或 Cl), 尤其是 $F_2C=CF_2$, 与许多烯烃反应生成环丁烷。这类化合物甚至可以与共轭二烯反应生成四元环, 而不发生常见的 Diels-Alder 反应^[1302]。

(2) 丙二烯^[1303] 和乙烯酮^[1304] 可以与活化的烯烃和炔烃反应。乙烯酮发生 1,2-加成反应, 即使与共轭二烯也如此^[1305]。如果反应时间足够长, 乙烯酮也可以与不活泼的烯烃发生反应^[1306]。丙二烯和乙烯酮也可以互相加成^[1307]。

(3) 烯胺^[1308] 与 Michael 类型的烯烃^[1309] 以及乙炔酮^[1310] 反应生成四元环。在这两种情况下, 只有由醛生成的烯胺可以得到稳定的四元环。通过酰卤与三级胺反应原位生成乙炔酮, 可以很便利地实现烯胺与乙炔酮的反应。



(4) 含有吸电子基的烯烃可以与含有给电子基的烯烃反应生成环丁烷, 上面提到的烯胺的反应就是一个例子。四氰基乙烯及类似的分子与 $C=C-A$ 形式的烯烃反应生成取代的环丁烷, 其中 A 可以是 OR ^[1311]、 SR (醇和硫醇醚)^[1312]、环丙基^[1313] 以及一些特定的芳香基团^[1314]。

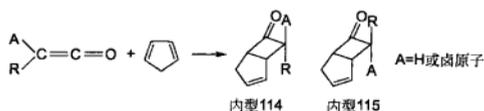
[2+2] 环加成反应不需要溶剂。反应通常在加压和 $100 \sim 225^\circ C$ 温度下进行反应, 但是第四族 (IV B) 的反应可以在比较温和的条件下进行。



这个反应在行为上与 Diels-Alder 反应类似, 但是在反应的范围上不一致。如果双烯烃参与反应, Diels-Alder 反应可能与之竞争, 但是大多数烯烃与二烯烃只进行 1,2-加成或者只发生 1,4-加成。与 Diels-Alder 反应类似, 该反应可能存在三种反应机理^[1315]。机理 a 是协同的周环反应过程, 机理 b 和机理 c 是两步反应, 分别经历双自由基 (112) 和双离子 (113) 中间体。根据 15-58 中的讨论, 双自由基中间体必须是单线态的。为了寻找证实某个反应确切机理的方法, 预测机理 c 应该对溶剂极性变化敏感, 而机理 a 和机理 b 却不敏感, 也预测机理 a 具有立体专一性, 而机理 b 和机理 c 可能没有立体专一性, 尽管可能第二步的反应过程非常快, 以至于在 112 或 113 有可能围绕新形成的单键发生旋转之前就完成, 由此而观测到立体专一性。考虑到熵的变化, 这种快的闭环反应比 [2+4] 环加成反应更容易进行。

有证据表明上述三个机理均有可能, 具体采取哪一个机理取决于反应物的结构。根据轨道对称性理论, 对于大多数的反应物来说, 加热条件下的 $[\pi 2s + \pi 2s]$ 机理可以排除, 主要是采取

$[\pi 2_s + \pi 2_a]$ 机理(参见第 516 页),很多证据表明乙烯酮和一些其它特定的线型分子^[1316]由于立体位阻的原因常常采取这种机理。在 $[\pi 2_s + \pi 2_a]$ 环加成反应中,分子可能采取这样一种方式相互靠近(图 15.11a):即分子 I HOMO 的正相波瓣与分子 II 的 LUMO 的两个正相波瓣叠加,尽管这两个正相波瓣位于分子 II 节面的不同侧。这种相互靠近方式对结构的要求是分子 II 的 S 和 U 基团突出到分子 I 的平面外。



普通的烯烃不会有这种结构^[1317],但是如果分子 II 是烯酮(图 15.11b),那么分子中就不存在标注 U 的基团, $[\pi 2_s + \pi 2_a]$ 机理就可以发生。支持这个机理^[1319]的证据^[1318]如下:①反应具有立体专一性^[1320]。②主要形成位阻大的异构体。因此甲基烯酮与环戊二烯反应只生成内型产物(114, A=H, R=CH₃)^[1321]。更引人注目的是卤代烯酮(RXC=C=O)与环戊二烯反应,内型与外型产物(114, 115, A=卤原子)的比例事实上随着取代基 R 从甲基、异丙基到叔丁基变化而增大^[1322]!人们通常预测 $[\pi 2_s + \pi 2_s]$ 环加成通过采取面对面靠近优先形成外型产物(115),但是 $[\pi 2_s + \pi 2_a]$ 加成形成内型产物,这是由于烯酮分子(由于立体位阻原因,乙烯酮以小取代基靠近烯烃)为了保证正相波瓣正轨道相互叠加,必须发生如图 15.12 所示的扭转(L=较大的取代基;S=较小的取代基),使得较大的取代基转向内型位置^[1323]。实验结果显示随着取代基的尺寸增加,内型产物的比例增加,这正好与考虑到位阻因素[可以称之为压抑立体效应(masochistic steric effect)]预测的结果相反,但是这些仅仅是从 $[\pi 2_s + \pi 2_a]$ 反应考虑的。③溶剂的极性增加只是稍稍加速反应^[1324]。④吸电子取代基和给电子取代基对反应速率的影响很小^[1325]。由于丙二烯参与的环加成反应通常具有立体专一性,因此人们认为它们可能采取 $[\pi 2_s + \pi 2_a]$ 机理^[1326],但是根据实验证据这些反应更可能是采用双自由基机理^b^[1327]。

氟代烯烃的环加成反应主要采用双自由基机理^b^[1328]。这些反应通常没有立体专一性^[1329],而且对溶剂也不敏感。已有证据表明当不对称的分子采取头对头方式二聚时,反应机理不是双离子型的。因此, F₂C=CFCl 二聚生成 116, 而不

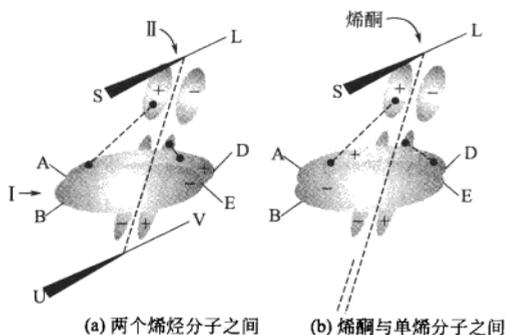


图 15.11 $[\pi 2_s + \pi 2_a]$ 环加成的轨道叠加
S 和 L 分别代表小的取代基和大的取代基

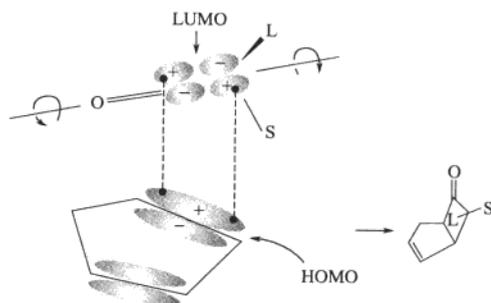
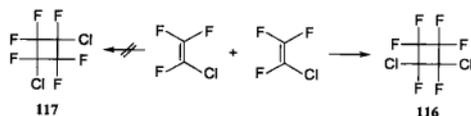


图 15.12 烯酮与环戊二烯环加成时的轨道叠加
S 和 L 分别代表小的取代基和大的取代基

是 117。如果一对电子比另外一对电子先移动,那么该分子的带正电荷的一端优先结合另一个分子带负电荷的一端^[1330]。



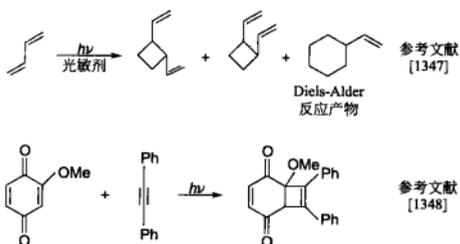
有报道至少第③类和第④类^[1333],以及一些乙烯酮类衍生物^[1332]的二聚反应主要采取双离子机理^c^[1331]进行反应^[1334]。例如,1,2-二(三氟甲基)-1,2-二氧基乙烯与乙基乙烯基醚的反应速率受溶剂极性的影响很大^[1335]。其中一些反应没有立体专一性,而其它反应却具有立体专一性^[1336]。正如前面所介绍的,在后一种情况下,反应中的双离子中间体可能在旋转发生之前就闭环了。这种快速闭环更容易在双离子情况下发生,而不是在双自由基情况下,这是由于正负电荷会相互吸引而导致快速闭环。在这类反应中采用双离子机理的另外一个证据是:反应的速率与是否存在吸电子基团和给电子基团取代基密切相关,因此有可能捕获双自由基中间体。

一个烯烃采用双离子机理还是双自由基机理主要依赖于与其相连的基团。例如, 在 112 和 113 的 α 位存在苯基和烯基取代基有利于稳定双自由基, 而氧和氮等给电子取代基有利于双离子 (可以稳定正电荷一端)^[1337]。在参考文献 [1338] 第 221 页的表中给出了各种烯烃发生 [2+2] 环加成反应最可能采取的反应机理。

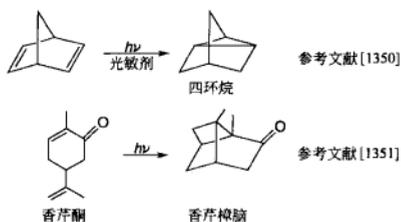
环丁烷受热断裂^[1338]生成两分子烯烃 [裂环 (cycloreversion)^[1339], [2+2] 环加成反应的逆反应], 采取双自由基机理, 没有发现 $[\sigma 2s + \sigma 2a]$ 反应机理^[1340] (下标 σ 表示 σ 键参与反应)。

在一些反应中, 双键与叁键加成生成环丁烯, 反应速率和双键的加成类似。叁键与叁键加成可以生成环丁二烯。但是目前尚未观察到这种反应, 也可能它们在分离之前已发生重排 (15-63)^[1341], 或者以适当的配位化合物形式存在。因此, 这样环丁二烯可以以复合物形式生成 (参见第 29 页)^[1342]。

尽管加热条件下 [2+2] 环加成反应只有上面提到的几种情况, 很多 (并非全部) 双键化合物在光化学激发 (直接或依赖于光敏剂, 参见第 150 页) 条件下可发生这样的反应, 甚至一些上面没有提到的化合物也会反应^[1343]。简单烯烃吸收的光在远紫外区 (参见第 147 页), 尽管有时可以使用合适的光敏剂克服这个问题, 但通常在实验中很难达到。这类反应已经应用到一些简单的烯烃^[1344] (尤其是具有环张力的化合物, 如环丙烯和环丁烯)。最近发现更易发生反应的是共轭二烯^[1345]、 α, β -不饱和酮^[1346]、酸及其衍生物、醌, 这是由于它们是共轭的, 发生反应吸收的是较长波长的光 (参见第 147 页)。二聚和混合加成很普遍, 一些例子如下 (类似的例子参见第 152 页):



如果分子含有两个双键而且取向合适时, 可以发生分子内光化学 [2+2] 环加成反应^[1349]。前面提到的醌的二聚环化就是一个例子。其它例子还有:



显然, 很多分子可以通过这种方式构建, 而其它方法则比较困难。但是, 试图环化这类分子未必都能取得成功。在很多情况下, 获得聚合或者其它副反应产物, 而不是目标产物。

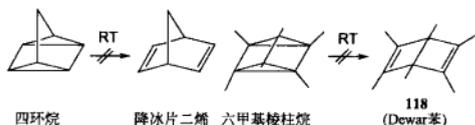
一些光化学环加成反应可能采取 $[\pi 2s + \pi 2s]$ 机理, 这种机理遵守轨道对称性; 一旦这样发生反应, 其中一个分子必须处于激发的单线态 (S_1), 另外一个分子处于基态^[1352]。非光诱导的 *cis*-和 *trans*-2-丁烯二聚反应具有立体专一性^[1353], 表明该反应采用 $[\pi 2s + \pi 2s]$ 机理。但是, 在大多数情况下是三线态分子和基态分子的反应, 在这种情况下采用双自由基机理 (或者在一些特定条件下采取双离子机理)^[1354]。在分子内的反应中, 已经有报道捕获到双自由基中间体^[1355]。光诱导的 $[2\pi + 2\pi]$ 环加成反应基本上都是三线态参与反应, 采取双自由基 (或双离子) 机理。

光化学的双自由基机理与加热条件下的双自由基机理并不完全相同。在受热的机理中, 初始形成的双自由基必须是单线态的, 而在光化学过程中, 是一个激发的三线态与一个基态 (当然是单线态) 的加成。这样, 为了保持自旋守恒^[1356], 初始形成的双自由基肯定是三线态; 也就是说, 两个电子的自旋方向一致。因此, 机理的第 2 步, 即闭环反应不能立即发生, 因为自旋方向相同的两个电子不能配对成键。在反应条件下双自由基在与另一个分子碰撞而发生闭环反应之前有一个较长的存在时间, 因此双自由基可以自由旋转, 这就是我们曾经预测反应没有立体选择性的原因^[1357]。人们认为至少一些 [2+2] 光化学加成反应中存在激基复合物^[1358] [exciplex, 激基复合物^[1359] 是指激发态的 EDA 复合物在基态时解离 (参见第 50 页)。这种情况下, 一个双键是给体, 另外一个受体], 但是也有证据与此相抵触^[1360]。

一些在加热时不能发生的某些 [2+2] 环加成反应, 在催化剂存在下, 不需要光化学引发也可以发生, 这些催化剂通常是过渡金属化合物^[1361]。通常情况下使用的催化剂是 Lewis

酸^[1362]和磷-镍复合物^[1363]。某些环丁烷的开环反应也能用催化剂来诱导(18-38)。催化剂的作用机制并不清楚,可能在不同反应中的作用不同。一种可能性是催化剂通过与反应物的 π 键或 σ 键的配位作用使得一些禁阻反应变成可以发生的反应^[1364]。在这些情况下,反应当然是一个 $[2_s + 2_s]$ 的过程。但是,已有的证据更倾向于非协同的机理,反应过程涉及金属与碳原子的 σ 键电子形成的中间体,至少在大多数情况下是这样的^[1365]。例如,在铱复合物的催化下,降冰片二烯二聚中形成的这样一个中间体已被分离出^[1366]。

环丙烷与带有吸电子基的烯烃或炔烃^[1367]在加热条件下发生环加成反应,生成四元环^[1368]。这些反应是 $[\pi 2_s + s 2]$ 环加成反应。普通的环丙烷不会发生这样的反应,但是一些有张力的环如二环[1.1.0]丁烷^[1369]和二环[2.1.0]戊烷却能起反应。例如二环[2.1.0]戊烷与顺丁烯二腈(或富马酸)反应生成2,3-氰基降莰烷的所有三个异构体,同时还得到其它四个产物^[1370]。由于反应没有立体专一性,且溶剂对反应速率没有影响,这说明反应是一个双自由基机理。光化学^[1371]和金属催化^[1372]的 $[\pi 2_s + s 2]$ 环加成也有报道。



在15-58中,我们采用轨道对称性原理解释了为什么有些反应能够发生而有些反应不能发生。轨道对称性原理还能解释为什么有些分子尽管含有很大的张力但是也很稳定。例如四元环和六甲基棱柱烷^[1373]在热力学上不如它们的二烯异构体降冰片二烯和六甲基二环[2.2.0]己二烯(118)稳定(由于环张力)^[1374]。然而,前两者能在室温下稳定地存在,如果不考虑它们的轨道对称性,就很难理解为什么这些分子不发生电子转移转化为稳定的二烯异构体。原因就是这两个分子的反应都涉及环丁烷环转化为一对双键($[s 2 + s 2]$ 过程)。根据 Woodward-Hoffmann 规则,这个过程在加热条件下是禁阻的。但是在光化学条件下反应可以进行。因此就不难理解为什么上述两个化合物在光照条件下会转化为相应的二烯,即使在室温或更低的温度下也能进行这个反应^[1375]。人们还会想象通过简单的键重排,六甲基棱柱烷应该可以转化为六甲基苯,因为产物六甲基苯的稳定性远高于六甲基棱柱烷或118。

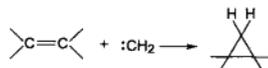
通过计算可以得出六甲基苯的稳定性比六甲基棱柱烷至少高90380kJ/mol。事实上六甲基棱柱烷不能自发发生转化反应^[1376],这一事实说明了“一只愤怒的老虎不能打破纸制的笼子”的哲理。该反应的能级相关图法研究^[1376]表明这个反应也是一个对称性禁阻的反应。所有三种这样的“禁阻”反应在加热条件下也有可能进行,但是在这样的条件下,反应很可能是一个双自由基机理^[1377]。



二环[2.2.0]己二烯和棱柱烷都是苯的价异构体(valence isomer)^[1378]。在19世纪,这些结构曾经被认为是苯的结构。其中棱柱烷被称为 Ladenburg 式,二环[2.2.0]己二烯被称为 Dewar 式。因此二环[2.2.0]己二烯通常被称为 Dewar 苯。在第16页曾提到 Dewar 式是苯的一个极限式(但是贡献不大)。这些化合物本身就可以作为孤立的化合物存在,它们的原子核的相对位置与苯不同。

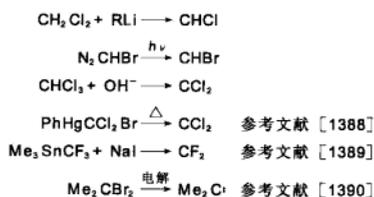
OSV, 54, 235, 277, 297, 370, 393, 424, 459, 528; VI, 378, 571, 962, 1002, 1024, 1037; VII, 177, 256, 315; VIII, 82, 116, 306, 377; IX, 28, 275。可逆反应参见 OSV, 734。

15-62 卡宾和类卡宾与双键和叁键的加成 EPI-亚甲基-加成



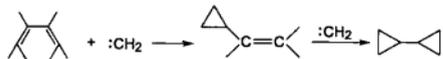
卡宾和取代卡宾与双键加成生成环丙烷衍生物($[1 + 2]$ 环加成)^[1379]。许多卡宾的衍生物(例如 PhCH 和 ROCH)^[1380]以及 Me₂C=C 和 C(CN)₂, 都能与双键加成,但是最常见的是 CH₂ 本身、卤代或二卤代卡宾^[1381],以及烷氧羰基卡宾^[1382](从重氮基乙酸乙酯制备)。烷基卡宾(HCR)也可以与烯烃加成^[1383],但是这些卡宾通常会发生重排生成烯烃副产物(参见第120页)。卡宾能通过许多方法产生(参见第119页)。但是,在很多情况下烯烃与卡宾“前体”反应生成环丙烷时,实际反应中并没有游离的卡宾中间体的生成。在某些情况下确实没有卡宾产生,而在另一些情况下还不能确定。正因为如此,通常用卡宾转移(carbene transfer)这一术语来描述这种由烯烃形成了环丙烷,但实际上可能并没有卡宾或类卡宾(参见第120页)中间体参与的反应。

卡宾本身是一个非常活泼的中间体,因此在反应中通常会发生很多副反应,特别是发生插入反应(12-19)时,会大大降低反应的产率。当以制备为目的需要加入一个 CH_2 时,通常不使用游离卡宾,而是通过 Simmons-Smith 方法(参见第 524 页)或其它一些不涉及到游离卡宾的方法来代替。卤代卡宾的反应活性比卡宾低,反应中没有插入反应的干扰^[1384],是一个比较理想的反应。烷氧基氯代卡宾与丁烯的选择性加成的绝对速率常数已被测定,大约是 $330 \sim 1 \times 10^4 \text{ L}/(\text{mol} \cdot \text{s})$ ^[1385]。在这些反应中^[1386],有一部分卤代卡宾或类卡宾的产生过程如下^[1387],大多数这种反应都包含消除过程($\text{S}_{\text{N}}1\text{cB}$ 机理的前两步,参见第 239 页):



CHCl_3 和 OH^- 的反应通常在相转移催化剂存在下进行^[1391]。 PhCHCl_2 和 $t\text{-BuOK}$ 反应产生一个类卡宾,但是当反应体系中存在冠醚时,却生成一个游离的 PhCCl 卡宾^[1392]。二卤代环丙烷是一个很有用的化合物^[1393],它可以被还原成环丙烷,与金属镁或钠作用可以生成丙二烯(18-3),还可以转化为许多其它化合物。

通过这个反应,各类烯烃都可以转化为环丙烷衍生物(有些底物可能因为位阻较大使反应比较难进行)^[1394]。甚至像四氰基乙烯这样的很难与亲电试剂反应的烯烃,也能产生环丙烷衍生物和卡宾^[1395],共轭二烯生成 1,2-加成产物^[1396]:



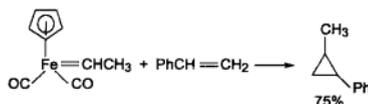
与另外一分子的卡宾继续反应可以生成双环丙烷衍生物^[1397]。很少发生 1,4-加成,但是在某些情况下也有过报道^[1398]。卡宾与乙烯酮加成生成环丙酮^[1399]。丙二烯与卡宾反应得到环丙烷,同时在环外有一个不饱和键^[1400]:



与第二分子的卡宾继续反应生成螺戊烷。实际上具有环外双键的任何大小的环状化合物都可以与卡宾反应生成螺环化合物^[1401]。

通过使用过渡金属与卡宾形成的络合物 $\text{L}_n\text{M}=\text{CRR}'$ (L =配体, M =金属)也能避免在反应中生成游离卡宾^[1402],络合物可将 CRR' 与

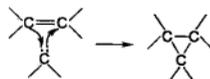
双键加成^[1403],下面是其中的一个例子^[1404]:



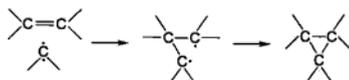
这类络合物在某些情况下可以分离得到;在其它情况下络合物由一些合适的前体原位产生后马上就发生下一步反应,重氮类化合物是一类最重要的产生卡宾的前体化合物。这些化合物(包括重氮甲烷和其它的重氮烷烃)与金属或金属盐(最常用的是铜、钯、铂)作用后生成卡宾络合物,从而将 CRR' 加成到双键上^[1405]。例如 α -重氮苯乙酸乙酯与苯乙烯在二(二茂铁)二亚胺的存在下反应,生成 2-苯基-1-乙氧羰基环丙烷^[1406]。光学活性的络合物已被用于对映体选择性地合成环丙烷^[1407]。重氮基烷烃在手性铂络合物存在下分解生成有光学活性的环丙烷^[1408]。一个不对称的分子内环丙烷化反应也已见报道,反应生成了二环[4.1.0]庚-4-酮^[1409]。在三氟甲基磺酸铜^[1410]或铂络合物^[1411]的存在下,重氮基乙酸乙酯与亚胺反应生成氮杂环丙烷。

含有叁键的化合物^[1412]与卡宾反应生成环丙烯,但是如果是乙炔的话,最先生成的环丙烯不能通过分离得到,因为生成了重排产物丙二烯^[1413]。环丙酮(参见第 28 页)可以通过水解二卤代环丙烯而得到^[1414]。

大多数的卡宾都是亲电的,与此相一致,如果烯烃带有给电子基将会有利于反应的进行,而吸电子基将降低反应速率^[1415],但是相对反应速率变化的幅度不大^[1416]。就如第 120 页讨论的一样,处于单线态的卡宾(最常见的状态)有很高的顺式反应立体专一性^[1417],反应机理^[1418]与 15-58 和 15-61 的机理 a 相似,很可能是一步反应机理:

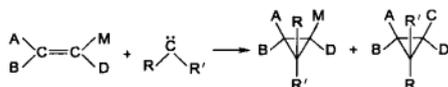


卡宾以及环丙烷产物的红外光谱已经在 $12 \sim 45\text{K}$ 的氩气基质中观察到^[1419]。三线态的卡宾在反应中不具有立体专一性^[1420],反应很可能与 15-58 和 15-61 相似是双自由基机理 b:



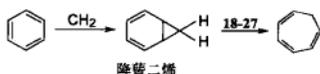
对于 $\text{R}-\text{C}-\text{R}'$ 类型的卡宾或类卡宾,立体化学性质还可以通过另一方面来体现^[1421]。当这些的卡宾或类卡宾与除对称烯烃之外的所有烯烃

加成时,即使烯烃上的四个取代基的位置保持不变,也能生成下面的两个异构体:

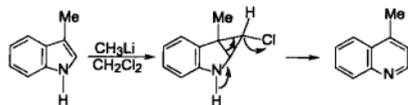


哪些异构体是主要产物取决于取代基 R 和 R' 的性质,以及卡宾或类卡宾的产生方法。对于单取代卡宾 (R' = H) 的研究,发现芳基通常加在含取代基较多的一侧 (顺式加成),而乙酯基通常表现出立体选择性的反式加成。当取代基 R 是卤原子时,游离的卤代卡宾表现很少的甚至没有立体化学选择性,而卤代类卡宾表现的是顺式加成。除了这些之外,很难去找一些更加简单的规则了。

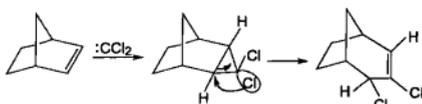
卡宾的反应活性非常高,以至于可以与芳烃的“双键”加成。反应产物通常不稳定,通过重排得到环扩张的产物。卡宾与苯反应生成环庚三烯^[1422]:



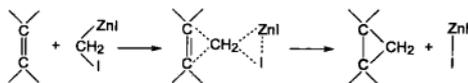
但是并非所有的卡宾都活泼到足以与苯加成。反应的中间体降萘二烯很难分离出 (发生电环化重排, 18-27)^[1423], 但是 :C(CN)₂ 与苯的加成产物^[1424] 已被分离得到^[1425]。当 :CH₂ 与苯反应时,插入反应是一个影响很大的副反应,在得到环庚三烯的同时还会得到甲苯。不使用游离的卡宾,而可将 :CH₂ 加成到苯环的方法是: CH₂N₂ 在芳香族化合物溶剂中被 CuCl 或 Cu-Br^[1426] 催化分解。通过这样的方法,生成环庚三烯的产率很高,并且没有插入副反应的发生。皮秒光栅量热法已被用于研究重氮甲烷在苯中的光化学分解,研究发现存在一个瞬变过程,这可能是单线态甲基卡宾与苯形成一个弱的复合物^[1427]。CHCl 类型的卡宾反应活性较高,可以与苯发生加成;但是二卤代卡宾却不与苯或甲苯反应,只能与电子密度更大的环反应。吡咯和吲哚分别与卤代卡宾反应,扩环生成吡啶和喹啉^[1428], 如下面的例子:



在这些情况下,有时会发生六元环扩张的副反应。环的扩张甚至可以发生在非芳香环上,反应的动力就是环张力的释放^[1429], 例如:



如前所述,由于会得到许多的副产物,游离的卡宾在与双键的加成中用途不大。Simmons-Smith 反应可以不产生卡宾却得到相同的结果,而且没有插入反应等产生的副产物^[1430]。反应过程中含双键的化合物与 CH₂I₂ 及 Zn-Cu 偶作用,生成环丙烷衍生物,反应产率很高^[1431]。Zn-Cu 偶的制备有好几种方法^[1432], 其中氮气保护下,在醚中加热 Zn 粉和 CuCl 就是一种非常方便的方法^[1433]。反应也能通过非活化的锌在超声波作用下完成^[1434]。当 TiCl₄ 和 Zn 以及 CuCl 一起用于反应时,可以用便宜的 CH₂Br₂ 代替 CH₂I₂^[1435]。反应中实际发生反应的是一个有机锌中间体,很可能是 (ICH₂)₂Zn · ZnI₂。这个中间体非常稳定,其溶液可以分离得到^[1436]。有人用 X 射线衍射的方法报道了该中间体与一个二醚形成的配合物^[1437]。加成反应具有顺式立体专一性,可能是协同反应机理^[1438]。当使用手性添加剂时^[1440],很可能产生不对称诱导^[1439]。Simmons-Smith 反应与游离卡宾类似,与共轭二烯反应时得到 1,2-加成产物^[1441],与丙二烯反应生成亚甲基环丙烷或螺戊烷。

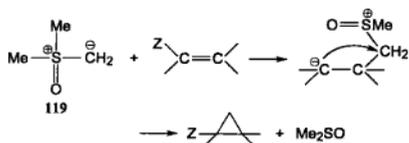


Simmons-Smith 反应的另外一种反应途径就是在乙醚中用 CH₂I₂ 或另一种二卤代甲烷和 Et₂Zn 与底物反应。通过使用 RCHI₂ 或 ArCHI₂ 来代替二卤代甲烷,采用这种反应可以在底物中引入 RCH 和 ArCH^[1442]。在另一种方法中,CH₂I₂ 或 MeCHI₂ 与 R₃Al 一同使用,可在底物中引入 CH₂ 或 MeCH^[1443]。CH₂I₂ 与 SmI₂ 一起作用可以将烯醇化合物转化为环丙醇^[1444]。

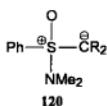
人们还开发了一些其它环丙烷化反应。烯烃与 ArCH(SnBu₃)OCO₂Me 和 BF₃ · OEt₂ 反应,以很高的顺式立体选择性得到环丙烷^[1445]。在异丙基氯化镁存在下,碘甲烷被用来合成环丙烷基甲酸烯基醇酯^[1446]。

Simmons-Smith 反应通常被作为一种羰基间接甲基化方法的基础^[1447]。羰基 (以环己酮为例) 首先被转化为烯醇醚、烯胺 (16-12) 或烯醇硅醚 (12-22)^[1448], 而后经过 Simmons-Smith 反应环丙烷化后再水解生成甲基化的酮。利用相似的反应,二乙基锌和二碘甲烷可以将羰基化合

物的碳链延长一个碳原子^[1449]。在另一个反应中在 CH_2I_2 和 Et_2Zn 的作用下, 苯酚通过一步反应就可以在邻位被甲基化^[1450]。

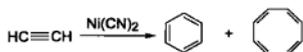


可发生 Michael 反应 (15-21) 的双键化合物与硫叶立德反应可被转化为环丙烷衍生物^[1451]。在这些硫叶立德中使用得最多的是二甲基亚甲基硫叶立德 (119)^[1452], 该试剂被广泛用于将 CH_2 转移到活泼双键上, 其它硫叶立德也被使用过。:CHR 和 :CR₂ 都能以相似的方法与某些特定的含氮化合物加成。例如, 叶立德^[1453] 120 可以将各种基团加到活泼双键上^[1454]。磷叶立德^[1455]、吡啶内鎓盐^[1456]以及 $(\text{PhS})_2\text{CLi}$ 和 $\text{Me}_3\text{Si}(\text{PhS})_2\text{CLi}$ ^[1457] 也可以发生类似的反应, 与叶立德的反应显然是亲核加成反应。

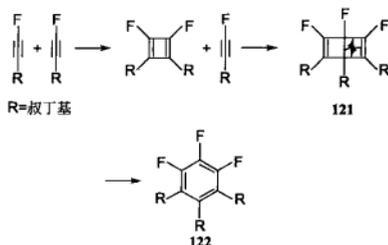


OS V, 306, 855, 859, 874; VI, 87, 142, 187, 327, 731, 913, 974; VII, 12, 200, 203; VIII, 124, 196, 321, 467; IX, 422; 76, 86.

15-63 炔烃的三聚和四聚

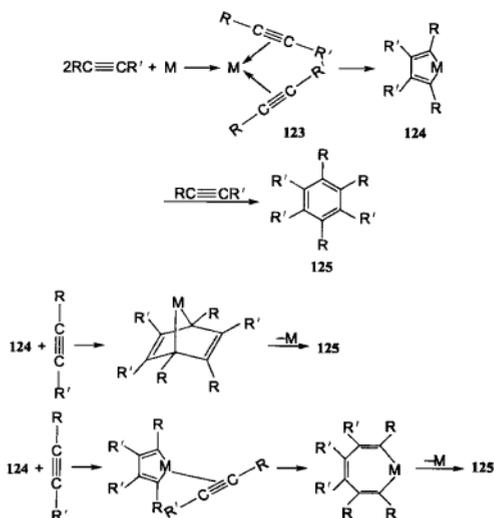


乙炔与氰化镍、其它 Ni(II) 或 Ni(0) 化合物或其它相似的催化剂共热, 可以生成苯和环四辛烯^[1458]。选择合适的其它催化剂可以使其中一种产物的量增多。取代乙炔可以生成相应的取代苯^[1459]。这个反应被用于制备非常“拥挤”的分子。二异丙基乙炔在 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ 或 $\text{Hg}[\text{Co}(\text{CO})_4]_2$ 的催化下可生成六异丙基苯^[1460]。六个异丙基不能自由旋转, 但是它们都垂直于苯环平面。使用铈络合物也已经制得了一些多取代苯^[1461]。含有 *N*-甲苯磺酰基的三炔在 $\text{Mo}(\text{CO})_6$ 存在下三聚, 得到一个含苯环的三环化合物^[1462]。更有趣的是 *t*-BuC≡CF 在没有催化剂的作用下可以自动聚合, 得到 1,2,3-三叔丁基-4,5,6-三氟苯 (122), 这是第一次将三个大的基团相邻地引入到同一个苯环中^[1463]。反应过程如下, 这是一个头-头相连的连接:



分离得到了化合物 121 (Dewar 苯), 证实了上述过程^[1464]。三倍量的 3-己炔在 Si_2Cl_6 的存在下, 在 200℃ 下三聚生成六乙基苯^[1465]。

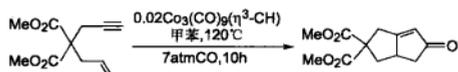
与自发聚合不同, 取代乙炔 $\text{RC}\equiv\text{CH}$ 在催化剂作用下几乎不生成 1,2,3-三取代苯。主要产物通常是 1,2,4-三取代异构体, 同时还有少量 1,3,5-取代的异构体, 1,2,3-取代的异构体几乎没有或很少。在催化剂作用下生成苯衍生物^[1466] 的反应机理通常被认为是两分子的炔与金属配位得到 123, 随后生成一个五元杂环中间体 124^[1467]。这些中间体 (其中 $\text{M}=\text{Rh}, \text{Ir}$, 或者 Ni) 已被分离出, 当与另外一分子炔反应时可以生成苯的衍生物 (125)^[1468]。这个机理解释了反应的主要产物 1,2,4-异构体的形成过程。最后一步反应历程有两种可能, 其一是 Diels-Alder 反应, 另外一个为环扩张, 两个历程后面紧随的都是金属的离去^[1469]。



至少在一种情况下反应机理与前述的机理不同, 该机理经历一个环丁二烯与镍形成的络合物 (参见第 29 页), 该络合物已被分离出^[1470]。

苯在气相状态下被吸附到 10% 的铈-铝催化剂的表面时, 会发生上述反应的逆反应得到乙炔^[1471]。

烯炔与烯炔或者烯炔与炔烃的反应并非都生成芳环。这类反应的一个重要不同之处是二烯、二炔或烯炔与过渡金属形成了有机金属络合物。在一氧化碳的存在下,通过 Pauson-Khand 反应形成一个环戊烯酮衍生物^[1472]。反应历程涉及:①形成一个六羰基二钴络合物,以及②这个络合物在烯炔存在下分解^[1472]。一个典型的例子^[1473]是铈^[1474]和钨^[1475]的络合物已被用于催化该反应。反应可以用光化学的方法来促进^[1476],并且在一级胺的作用下反应速率得到提高^[1477]。络合的配体也能加速该反应^[1478],不对称的 Pauson-Khand 反应也已被报道^[1479]。



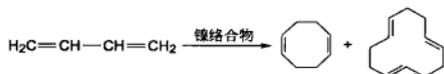
叁键和叁键也能加成,但是并不形成环状化合物,参见 15-19。

在一个相关的反应中,在 $\text{TiCl}_4 \cdot \text{OTf}$ 的存在下,加热酮可以生成 1,3,5-三取代的芳烃^[1480]。在钴催化剂的催化下,腈与 2mol 乙炔反应得到 2-取代的吡啶^[1481]。在 TiCl_4 和金属锂的存在下,三羰基化合物与氮气反应生成二环吡咯衍生物^[1482]。

OSVI, 256; K, 1.

15-64 其它环加成反应

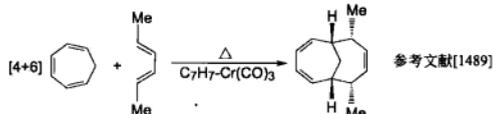
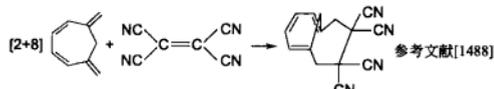
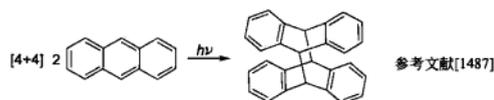
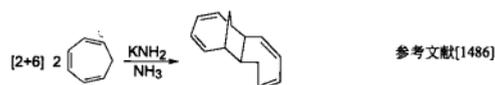
环-(丁-2-烯-1,4-二基)-1/4/加成,等



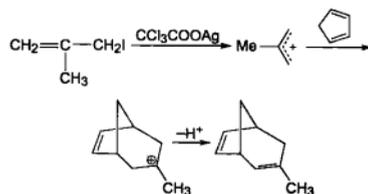
在某些特定的络合物或过渡金属化合物的作用下,共轭二烯在它们的 1,4-位发生二聚或三聚([4+4]环加成和[4+4+4]环加成)^[1483]。丁二烯可以生成 1,5-环辛二烯和 1,5,9-环十二碳三烯^[1484]。通过使用合适的催化剂可以控制两种产物的产率,例如催化剂 $\text{Ni} \cdot \text{P}(\text{OC}_6\text{H}_4\text{-O-Ph})_3$ 主要催化生成二聚产物,而催化剂 $\text{Ni}(\text{环辛二烯})_2$ 主要得到三聚产物。产物的生成并不是直接的 1,4-对 1,4-加成,而是经过几步反应,其中有烯炔与金属形成的络合物^[1485]。

如 15-58 中提到的,根据 Woodward-Hoffmann 规则,如果总电子数为 $4n+2$ 时,加热时可以发生同面协同环加成反应;而如果是一个 $4n$ 电子体系,在光照下可发生该反应。而且,当一个分子可以发生异面反应,禁阻的反应就变得可以进行了。这使得一些大环化合物的合成得以实现。但是,当新形成的环是八元或更大环的时候,虽然根据轨道对称性守恒原理反应可以进

行,但是由于熵因素的影响,反应却很难进行(大分子体系的两个末端要同时碰撞到一起才能反应),但是如果一个或两个分子是环状结构时情况就不一样了,因为环状结构分子的构象较少。现在已经有很多人报道了八元或更大的环状化合物的合成,有些使用加热的方法诱导,有些使用光化学方法诱导,但是很多反应都缺乏足够的证据说明反应是一个协同的机理还是一个分步反应机理(除了上面提到的丁二烯的二聚和三聚,它们都不是一个直接的 [4+4] 或 [4+4+4] 环加成反应)。下面是一些例子:



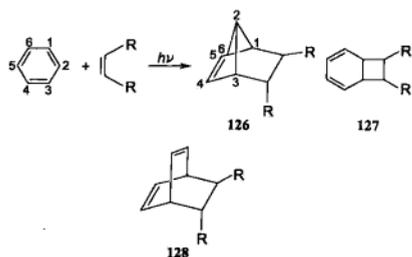
根据 Woodward-Hoffmann 规则,烯丙基正离子与二烯烃在加热条件下的同面加成([3+4]环加成)可以进行(反应规律很可能与 Diels-Alder 反应相同^[1490])。这类环加成反应可以通过二烯与烯丙基卤化物在一些合适银盐的存在下进行^[1491],如下的例子^[1492]:



用苯代替二烯,也能发生类似的反应^[1493]。

苯环与烯炔能进行光化学环加成反应^[1494],主要产物通常是 1,3-加成产物 126(形成了三元环),有时也有 1,2-加成产物(127) (15-61)(如果烯炔上连有吸电子基而芳环上有给电子基,或者烯炔上连有给电子基而芳环上有吸电子基时,127 通常是主要产物),而 1,4-加成产物 128 极少形成。当苯环上连有烷基、卤原子、OR、CN 等其它基团,而烯炔是带有各种取代基的非

环状或环状结构时, 反应也能进行^[1495]。



[2+2+2]环加成反应也有报道, 反应采用

催化剂 $\text{Ni}(\text{cod})_2$ ^[1496] 或 Co 催化剂^[1748]。同样, 也有[2+2+1]环加成反应的报道^[1748]。在 1,3-丁二烯和二环[2.2.2]辛-2,5-二烯的[4+2+2]环加成反应中也曾使用过 Co 催化剂^[1747]。在铈试剂的催化下, [4+2+2]环加成反应的产物是八元环^[1748], 铬催化剂适用于[6+4]环加成反应^[1749]。

OSVI, 512; VII, 485.

参 考 文 献

- [1] For a monograph, see de la Mare, P. B. D.; Bolton, R. *Electrophilic Additions to Unsaturated Systems*, 2nd ed.; Elsevier: NY, 1982. For reviews, see Schmid, G. H. in Patai Supplement A: *The Chemistry of Double bonded Functional Groups*, vol. 2, pt. 1; Wiley: NY, 1989, p. 679; Smit, W. A. *Sov. Sci. Rev. Sect. B*, 1985, 7, 155; Vyunov, K. A.; Ginak, A. I. *Russ. Chem. Rev.*, 1981, 50, 151; Schmid, G. H.; Garratt, D. G. in Patai Supplement A: *The Chemistry of Double bonded Functional Groups*, vol. 1, pt. 2; Wiley: NY, 1977, p. 725; Freeman, F. *Chem. Rev.*, 1975, 75, 439; Bolton, R. in Bamford; Tipper *Comprehensive Chemical Kinetics*, vol. 9; Elsevier: NY, 1973, p. 1; Dolbier Jr., W. R. *J. Chem. Educ.*, 1969, 46, 342.
- [2] For a review of the stereochemistry of electrophilic additions to double and triple bonds, see Fahey, R. C. *Top. Stereochem.*, 1968, 3, 237. For a review of the synthetic uses of stereoselective additions, see Bartlett, P. A. *Tetrahedron*, 1980, 36, 2.
- [3] Dewar, M. J. S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1964, 3, 245; Heasley, G. E.; Bower, T. R.; Dougharty, K. W.; Easdon, J. C.; Heasley, V. L.; Arnold, S.; Carter, T. L.; Yaeger, D. B.; Gipe, B. T.; Shellhamer, D. F. *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 5150.
- [4] For evidence for this mechanism, see, for example, Hammond, G. S.; Nevitt, T. D. *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, 76, 4121; Bell, R. P.; Pring, M. *J. Chem. Soc. B*, 1966, 1119; Pincock, J. A.; Yates, K. *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, 90, 5643; Fahey, R. C.; Payne, M. T.; Lee, D. *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 1124; Roberts, R. M. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1976, 1374; Pasto, D. J.; Gadberry, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100, 1469; Naab, P.; Staab, H. A. *Chem. Ber.*, 1978, 111, 2982.
- [5] This was done by Fischer, E. *Liebigs Ann. Chem.*, 1911, 386, 374; McKenzie, A. *Proc. Chem. Soc.*, 1911, 150; *J. Chem. Soc.*, 1912, 101, 1196.
- [6] Michael, A. *J. Prakt. Chem.*, 1892, 46, 209.
- [7] Strating, J.; Wieringa, J. H.; Wynberg, H. *Chem. Commun.*, 1969, 907; Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1973, 12, 173, see p. 207; Slebocka-Tilk, H.; Ball, R. G.; Brown, R. S. *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, 107, 4504.
- [8] Francis, A. W. *J. Am. Chem. Soc.*, 1925, 47, 2340.
- [9] See, for example, Zefirov, N. S.; Koz'min, A. S.; Dan'kov, Yu. V.; Zhdankin, V. V.; Kirin, V. N. *J. Org. Chem. USSR*, 1984, 20, 205.
- [10] Hamilton, T. P.; Schaefer III, H. P. *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 8260.
- [11] Brown, R. S.; Gedye, R.; Slebocka-Tilk, H.; Buschek, J. M.; Kopecky, K. R. *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, 106, 4515; Ruasse, M.; Motallebi, S.; Galland, B. *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 3440; Bellucci, G.; Bianchini, R.; Chiappe, C.; Brown, R. S.; Slebocka-Tilk, H. *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 8012; Bennet, A. J.; Brown, R. S.; McClung, R. E. D.; Klobukowski, M.; Aarts, G. H. M.; Santarsiero, B. D.; Bellucci, G.; Bianchini, R. *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 8532.
- [12] Fahey, R. C.; Schneider, H. *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, 90, 4429. See also Rolston, J. H.; Yates, K. *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, 91, 1469, 1477, 1483.
- [13] Heublein, G. *J. Prakt. Chem.*, 1966, [4] 31, 84. See also Buckles, R. E.; Miller, J. L.; Thurmaier, R. J. *J. Org. Chem.*, 1967, 32, 888; Heublein, G.; Lauterbach, H. *J. Prakt. Chem.*, 1969, 311, 91; Ruasse, M.; Dubois, J. E. *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, 97, 1977. For the dependence of stereospecificity in this reaction on the solvent concentration, see Bellucci, G.; Bianchini, R.; Chiappe, C.; Marioni, F. *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 4094.
- [14] Pincock, J. A.; Yates, K. *Can. J. Chem.*, 1970, 48, 3332.
- [15] For other evidence for this concept, see Pincock, J. A.; Yates, K. *Can. J. Chem.*, 1970, 48, 2944; Heasley, V. L.; Chamberlain, P. H. *J. Org. Chem.*, 1970, 35, 539; Dubois, J. E.; Toullac, J.; Barbier, G. *Tetrahedron Lett.*, 1970, 4485; Dalton, D. R.; Davis, R. M. *Tetrahedron Lett.*, 1972, 1057; Wilkins, C. L.; Regulski, T. W. *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, 94, 6016; Sisti, A. J.; Meyers, M. *J. Org. Chem.*, 1973, 38, 4431; McManus, S. P.; Peterson, P. E. *Tetrahedron Lett.*, 1975, 2753; Abraham, R. J.; Monasterios, J. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1973, 1446; Schmid, G. H.; Modro, A.; Yates, K. *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 665; Ruasse, M.; Argile, A. *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 202; Cadogan, J. I. G.; Cameron, D. K.; Gosney, I.; Highcock, R. M.; Newlands, S. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1985, 1751. For a review, see Ruasse, M. *Acc. Chem. Res.*, 1990, 23, 87.
- [16] In a few special cases, stereospecific syn addition of Br_2 has been found, probably caused by an ion pair mechanism as shown on p. 971; Naae, D. G. *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 1394.
- [17] Kokil, P. B.; Fry, A. *Tetrahedron Lett.*, 1986, 27, 5051.
- [18] Fahey, R. C. Ref. 2, p. 273.
- [19] Hassner, A.; Boerwinkle, F.; Levy, A. B. *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 4879.
- [20] For reviews of thiranium and/or thiurenium ions, see Capozzi, G.; Modena, G. in Bernardi; Csizmadia; Mangini *Organic Sulfur Chemistry*; Elsevier: NY, 1985, p. 246; Smit, W. A. Ref. 1, p. 180; Dittmer, D. C.; Patwardhan, B. H. in Stirling *The Chemistry of the Sulphonium Group*, pt. 1; Wiley: NY, 1981, p. 387; Capozzi, G.; Lucchini, V.; Modena, G. *Rev. Chem. Intermed.*, 1979, 2, 347; Schmid, G. H. *Top. Sulfur Chem.*, 1977, 3, 102; Mueller, W. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1969, 8, 482. The specific nature of the three-membered sulfur-containing ring is in dispute; see Smit, W. A.; Zefirov, N. S.; Bodrikov, I. V.; Krimer, M. Z. *Acc. Chem. Res.*, 1979, 12, 282; Bodrikov, I. V.; Borisov, A. V.; Chumakov, L. V.; Zefirov, N. S.; Smit, W. A. *Tetrahedron Lett.*, 1980, 21, 115; Schmid, G. H.; Garratt, D. G.; Dean, C. L. *Can. J. Chem.*, 1987, 65, 1172; Schmid, G. H.; Strukelji, M.; Dalipi, S. *Can. J. Chem.*, 1987, 65, 1945.
- [21] See Nordlander, J. E.; Haky, J. E.; Landino, J. P. *J. Am. Chem. Soc.*, 1980, 102, 7487; Fukuzumi, S.; Kochi, J. K. *Int. J. Chem. Kinet.*, 1983, 15, 249; Schmid, G. H.; Gordon, J. W. *Can. J. Chem.*, 1984, 62, 2526; 1986, 64, 2171; Bellucci, G.; Bianchini, R.; Chiappe, C.; Marioni, F.; Ambrosetti, R.; Brown, R. S.; Slebocka-Tilk, H. *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 111, 2640.
- [22] For a review of the addition of HCl, see Sergeev, G. B.; Smirnov, V. V.; Rostovshchikova, T. N. *Russ. Chem. Rev.*, 1983, 52, 259.
- [23] For other evidence, see Baliga, B. T.; Whalley, E. *Can. J. Chem.*, 1964, 42, 1019; 1965, 43, 2453; Gold, V.; Kessick, M. A. *J. Chem. Soc.*, 1965, 6718; Corriu, R.; Guenzet, J. *Tetrahedron*, 1970, 26, 671; Simandoux, J.; Torck, B.; Hellin, M.; Coussemant, F. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1972, 4402, 4410; Bernasconi, C. F.; Boyle Jr., W. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, 96, 6070; Hampel, M.; Just, G.; Pisanenko, D. A.; Pritzkow, W. *J. Prakt. Chem.*, 1976, 318, 930; Allen, A. D.; Tidwell, T. T. *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, 104, 3145.
- [24] Loudon, G. M.; Noyce, D. S. *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, 91, 1433; Schubert, W. M.; Keefe, J. R. *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, 94, 559; Chiang, Y.; Kresge, A. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, 107, 6363.
- [25] Bartlett, P. D.; Sargent, G. D. *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, 87, 1297; Schmid, G. H.; Garratt, D. G. *Can. J. Chem.*, 1973, 51, 2463.

- [26] See, for example, Anantakrishnan, S. V.; Ingold, C. K. *J. Chem. Soc.*, **1935**, 1396; Swern, D. in *Swern Organic Peroxides*, vol. 2; Wiley: NY, **1971**, p. 451; Nowlan, V. J.; Tidwell, T. T. *Acc. Chem. Res.*, **1977**, *10*, 252.
- [27] Bartlett, P. D.; Sargent, G. D. *Ref. 25*; Riess, P.; Taft, R. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 3724.
- [28] A similar result (open cations) was obtained with carbocations Ar_2CH^+ as electrophiles: Mayr, H.; Pock, R. *Chem. Ber.*, **1986**, *119*, 2473.
- [29] For example, see Whitmore, F. C.; Johnson, F. J. *Am. Chem. Soc.*, **1933**, *55*, 5020; Fahey, R. C.; McPherson, C. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 3865; Bundel', Yu. G.; Ryabstev, M. N.; Sorokin, V. I.; Reutov, O. A. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1969**, 1311; Pocker, Y.; Stevens, K. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 4205; Staab, H. A.; Wittig, C. M.; Naab, P. *Chem. Ber.*, **1978**, *111*, 2965; Stammann, G.; Griesbaum, K. *Chem. Ber.*, **1980**, *113*, 598.
- [30] Hammond, G. S.; Nevitt, T. D. *Ref. 4*; See also Fahey, R. C.; Monahan, M. W. *Ref. 4*; Pasto, D. J.; Meyer, G. R.; Lepeska, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 1858.
- [31] Collins, C. H.; Hammond, G. S. *J. Org. Chem.*, **1960**, *25*, 911.
- [32] Dewar, M. J. S.; Fahey, R. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 2245, 2248. For a review of syn addition of HX, see *Ref. 3*.
- [33] Becker, K. B.; Grob, C. A. *Synthesis*, **1973**, 789. See also Marcuzzi, F.; Melloni, G.; Modena, G. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 413; Naab, P.; Staab, H. A. *Ref. 4*.
- [34] For reviews of electrophilic addition to alkynes, including much evidence, see Rappoport, Z. *React. Intermed. (Plenum)*, **1983**, *3*, 427; See pp. 428—440; Stang, P. J.; Rappoport, Z.; Hanack, M.; Subramanian, L. R. *Vinyl Cations*; Academic Press: NY, **1979**, p. 24; Stang, P. J. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1973**, *10*, 205; Modena, G.; Tonellato, U. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1971**, *9*, 185; See pp. 187—231; Richey Jr., H. G.; Richey, J. M. in *Olah; Schleyer Carbonium Ions*, vol. 2; Wiley: NY, **1970**, p. 906.
- [35] See, for example, Rau, M.; Alcais, P.; Dubois, J. E. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1972**, 3336; Bellucci, G.; Berti, G.; Ingrosso, G.; Mastroianni, E. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 3911.
- [36] For a review, see Patai, S.; Rappoport, Z. in *Patai The Chemistry of Alkenes*, vol. 1; Wiley: NY, **1964**, p. 469.
- [37] For reviews of reactions of $\text{C}=\text{C}=\text{O}$ compounds, see, in Patai, S.; Rappoport, Z. *The Chemistry of Enones*, pt. 1; Wiley: NY, **1989**, the articles by Boyd, G. V. p. 281; Duval, D.; Geribaldi, S. p. 355.
- [38] For reviews of addition reactions of quinones, see Kutryev, A. A.; Moskva, V. V. *Russ. Chem. Rev.*, **1991**, *60*, 72; Finley, K. T. in Patai; Rappoport *The Chemistry of the Quinonoid Compounds*, vol. 2, pt. 1; Wiley: NY, **1988**, p. 537; Finley, K. T. in Patai *The Chemistry of the Quinonoid Compounds*, pt. 2; Wiley: NY, **1974**, p. 877.
- [39] For a review of vinylic sulfones, see Simpkins, N. S. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 6951. For a review of conjugate addition to cycloalkenyl sulfones, see Fuchs, P. L.; Braish, T. F. *Chem. Rev.*, **1986**, *86*, 903.
- [40] For a review of the mechanism with these substrates, see Bernasconi, C. F. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 4017.
- [41] For 1,8 addition to a triene, see Barbot, F.; Kadib-Elban, A.; Migoniac, P. *J. Organomet. Chem.*, **1988**, *345*, 239.
- [42] However, attack at the 3 position has been reported when the 4 position contains one or two carbanion-stabilizing groups such as SiMe_3 ; Klumpp, G. W.; Mierop, A. J. C.; Vrieling, J. J.; Brugman, A.; Schakel, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 6740.
- [43] For example, Truce, W. E.; Levy, A. J. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 679.
- [44] For example, Truce, W. E.; Levy, A. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 4641; Zefirov, N. S.; Yur'ev, Yu. K.; Prikazchikova, L. P.; Bykhovskaya, M. Sh. *J. Gen. Chem. USSR*, **1963**, *33*, 2100.
- [45] Mohrig, J. R.; Fu, S. S.; King, R. W.; Warnet, R.; Gustafson, G. J. *Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 3665.
- [46] Truce, W. E.; Simms, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 2756; Shostakovskii, M. F.; Chekulaveva, I. A.; Kondrat'eva, L. V.; Lopatin, B. V. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1962**, 2118; Théron, F.; Vessière, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1968**, 2994; Bowden, K.; Price, M. J. *J. Chem. Soc. B*, **1970**, 1466, 1472; Raunio, E. K.; Frey, T. G. *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 345; Truce, W. E.; Tichenor, G. J. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 2391.
- [47] Truce, W. E.; Goldamer, D. M.; Kruse, R. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 4931; Dolfini, J. E. *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 1298; Winterfeldt, E.; Preuss, H. *Chem. Ber.*, **1966**, *99*, 450; Hayakawa, K.; Kamikawaji, Y.; Wakita, A.; Kanematsu, K. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 1985.
- [48] Gracheva, E. P.; Laba, V. I.; Kul'bovskaia, N. K.; Shostakovskii, M. F. *J. Gen. Chem. USSR*, **1963**, *33*, 2431; Truce, W. E.; Brady, D. G. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 3543; Prilezhaeva, E. N.; Vasil'ev, G. S.; Mikhailevich, I. L.; Bogdanov, V. S. *Bull. Acad. Sci., USSR, Div. Chem. Sci.*, **1970**, 1820.
- [49] For a monograph on this subject, see Huysler, E. S. *Free Radical Chain Reactions*; Wiley: NY, **1970**. Other books with much of interest in this field are Nonhebel, D. C.; Walton, J. C. *Free Radical Chemistry*; Cambridge University Press: London, **1974**; Pyor, W. A. *Free Radicals*; McGraw-Hill: NY, **1965**. For reviews, see Giese, B. *Rev. Chem. Intermed.*, **1986**, *7*, 3; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1983**, *22*, 753; Amiel, Y. in Patai; Rappoport *The Chemistry of Functional Groups, Supplement C*, pt. 1; Wiley: NY, **1983**, p. 341; Abell, P. I. in Bamford; Tipper *Comprehensive Chemical Kinetics*, vol. 18; Elsevier: NY, **1976**, p. 111; Abell, P. I. in *Kochi Free Radicals*, vol. 2; Wiley: NY, **1973**, p. 63; Minisci, F. *Acc. Chem. Res.*, **1975**, *8*, 165; Julia, M. in *Viehe Acetylenes*; Marcel Dekker: NY, **1969**, p. 335; Elad, D. *Org. Photochem.*, **1969**, *2*, 168; Schönberg, A. *Preparative Organic Photochemistry*; Springer: NY, **1968**, p. 155; Cadogan, J. I. G.; Perkins, M. J. in Patai, *Ref. 36*, p. 585.
- [50] Héberger, K.; Lopata, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1995**, 91.
- [51] For reviews of these and other free-radical cyclization reactions, see RajanBabu, T. V. *Acc. Chem. Res.*, **1991**, *24*, 139; Beckwith, A. L. *J. Rev. Chem. Intermed.*, **1986**, *7*, 143; Giese, B. *Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds*; Pergamon: Elmsford, NY, **1986**, p. 141; Surtz, *J. React. Intermed. (Plenum)*, **1982**, *2*, 121; Julia, M. *Acc. Chem. Res.*, **1972**, *4*, 386; *Pure Appl. Chem.*, **1974**, *40*, 553; **1967**, *15*, 167; Nonhebel, D. C.; Walton, J. C. *Ref. 49*, p. 533; Witt, J. W. in *Kochi*, *Ref. 49*, vol. 1, p. 418. For a review of cyclizations in general, see Thebbaranonth, C.; Thebbaranonth, Y. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 1385.
- [52] Denis, R. C.; Rancourt, J.; Ghireo, E.; Boutonnet, F.; Gravel, D. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 2091.
- [53] Goering, H. L.; Abell, P. I.; Aycock, B. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 3588. See also LeBel, N. A.; Czajka, R. F.; DeBoer, A. *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 3112.
- [54] Skell, P. S.; Allen, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 5997.
- [55] Ogura, K.; Kayano, A.; Fujino, T.; Sumitani, N.; Fujita, M. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 8313.
- [56] Goering, H. L.; Larsen, D. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 2653; **1959**, *81*, 5937. Also see Skell, P. S.; Freeman, P. K. *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 2524.
- [57] Abell, P. I.; Piette, L. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 916. See also Leggett, T. L.; Kennerly, R. E.; Kohl, D. A. *J. Chem. Phys.*, **1974**, *60*, 3264.
- [58] Benson, S. W.; Egger, K. W.; Golden, D. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 468; Golden, D. M.; Furuyama, S.; Benson, S. W. *Int. J. Chem. Kinet.*, **1969**, *1*, 57.
- [59] For a review of electrophilic addition to conjugated dienes, see Khristov, V. Kh.; Angelov, Kh. M.; Petrov, A. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1991**, *60*, 39.
- [60] Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 2512.
- [61] Kharasch, M. S.; Kritchevsky, J.; Mayo, F. R. *J. Org. Chem.*, **1938**, *2*, 489.
- [62] Nordlander, J. E.; Owuor, P. O.; Haky, J. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 1288.
- [63] For a review of free-radical addition to conjugated dienes, see Afanas'ev, I. B.; Samokhvalov, G. I. *Russ. Chem. Rev.*, **1969**, *38*, 318.
- [64] Curran, D. P.; Qi, H.; Porter, N. A.; Su, Q.; Wu, W.-X. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 4489.
- [65] Giese, B.; Damm, W.; Roth, M.; Zehnder, M. *Synlett*, **1992**, 441.
- [66] Ferreri, C.; Ballestri, M.; Chatgilliolu, C. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 5147.
- [67] Table 15. 1 is from de la Mare, P. B. D. *Q. Rev. Chem. Soc.*, **1949**, *3*, 126. Table 15. 2 is from Dubois, J. E.; Mouvier, G. *Tetrahedron Lett.*, **1963**, 1325. See also Dubois, J. E.; Mouvier, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1968**, 1426; Grosjean, D.; Mouvier, G.; Dubois, J. E. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 3869, 3872.
- [68] Shelton, J. R.; Lee, L. *J. Org. Chem.*, **1960**, *25*, 428.
- [69] For a review of additions to $\text{F}_2\text{C}=\text{CF}_2$ and other fluoroalkenes, see Chambers, R. D.; Mobbs, R. H. *Adv. Fluorine Chem.*, **1965**, *4*, 51.
- [70] For reviews of additions to tetracyanoethylene, see Fatiadi, A. J. *Synthesis*, **1987**, *249*, 749; Dhar, D. N. *Chem. Rev.*, **1967**, *67*, 611.
- [71] Such reactions can take place under severe conditions. For example, electrophilic addition could be accomplished with $\text{F}_2\text{C}=\text{CHF}$ in superacid solutions (Olah, G. A.; Mo, Y. K. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 1028) although $\text{F}_2\text{C}=\text{CF}_2$ did not react under these conditions. For reviews of electrophilic additions to fluoroalkenes, see Belen'kii, G. G.; German, L. S. *Sov. Sci. Rev. Sect. B*, **1984**, *5*, 183; Dyatkin, B. L.; Mochalina, E. P.; Knuyanits, I. L. *Russ. Chem. Rev.*, **1966**, *35*, 41; *Fluorine Chem. Rev.*, **1969**, *3*, 45; *Ref. 69*, p. 77.

- [72] Dickinson, C. L.; Wiley, D. W.; McKusick, B. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 6132. For another example, see Atkinson, R. C.; de la Mare, P. B. D.; Larsen, D. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1983**, 271.
- [73] Miller Jr., W. T.; Fried, J. H.; Goldwhite, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 3091.
- [74] For a review of electrophilic reactions of such compounds, see Mitlen, K.; Wolf, P. in Patai; Rappoport, Ref. 37, p. 513.
- [75] See, for example, Friedman, M.; Wall, J. S. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 2888; Ring, R. N.; Tesoro, G. C.; Moore, D. R. *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 1091.
- [76] Shenhav, H.; Rappoport, Z.; Patai, S. *J. Chem. Soc. B*, **1970**, 469.
- [77] Curran, D. P.; Ko, S.-B. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 6629.
- [78] For reviews of ionic additions to triple bonds, see, in Patai, S. *The Chemistry of the Carbon-Carbon Triple Bond*; Wiley: NY, **1978**, the articles by Schmid, G. H. pt. 1, p. 275, and by Dickstein, J. I.; Miller, S. I. pt. 2, p. 813; Miller, S. I.; Tanaka, R. *Sel. Org. Transform.* **1970**, *1*, 143; Winterfeldt, E. in Viehe, Ref. 49, p. 267. For comparisons of double and triple bond reactivity, see Melloni, G.; Modena, G.; Tonellato, U. *Acc. Chem. Res.*, **1981**, *14*, 227; Allen, A. D.; Chiang, Y.; Kresge, A. J.; Tidwell, T. T. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 775.
- [79] For discussions, see Daniels, R.; Buehr, L. *J. Chem. Educ.*, **1958**, *35*, 444; De Young, S.; Ehrlich, S.; Berliner, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 290; Strozler, R. W.; Caramella, P.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 1340.
- [80] Petrov, A. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1960**, *29*, 489.
- [81] Melloni, G.; Modena, G.; Tonellato, U. Ref. 78, p. 228.
- [82] Robertson, P. W.; Dasent, W. E.; Milburn, R. M.; Oliver, W. H. *J. Chem. Soc.*, **1950**, 1628.
- [83] Wolf, S. A.; Ganguly, S.; Berliner, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *50*, 1053.
- [84] Walsh, A. D. *Q. Rev. Chem. Soc.*, **1948**, *2*, 73.
- [85] Ng, L.; Jordan, K. D.; Krebs, A.; Rieger, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 7414.
- [86] Nevertheless, bridged ions **14** have been implicated in some additions to triple bonds. See, for example, Pincock, J. A.; Yates, K. Ref. 14; Mauger, E.; Berliner, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 194; Bassi, P.; Tonellato, U. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 669; Schmid, G. H.; Modro, A.; Lenz, F.; Garratt, D. G.; Yates, K. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 2331.
- [87] For a review of additions to these substrates, see Winterfeldt, E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1967**, *6*, 423; *Newer Methods Prep. Org. Chem.*, **1971**, *6*, 243.
- [88] Nelson, D. J.; Cooper, P. J.; Soundararajan, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 1414; Nelson, D. J.; Soundararajan, R. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 6207.
- [89] For reviews of reactivity in free-radical additions, see Tedder, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, *21*, 401; Tedder, J. M.; Walton, J. C. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 701.
- [90] Giese, B.; Lachhein, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, *21*, 768.
- [91] For a discussion of reactivity and orientation of polar radicals, see Volovik, S. V.; Dyadyusha, G. G.; Staninetz, V. I. *J. Org. Chem. USSR*, **1986**, *22*, 1224.
- [92] Butler, D. N.; Gupt, I.; Ng, W. W.; Nyburg, S. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 596.
- [93] Bolze, R.; Eierdanz, H.; Schlüter, K.; Massa, W.; Grahn, W.; Berndt, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, *21*, 924.
- [94] For discussions of Markovnikov's rule, see Isenberg, N.; Grdinic, M. *J. Chem. Educ.*, **1969**, *46*, 601; Grdinic, M.; Isenberg, N. *Intra-Sci. Chem. Rep.*, **1970**, *4*, 145.
- [95] Sæthre, L. J.; Thomas, T. D.; Svensson, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 749.
- [96] This has been graphically demonstrated by direct treatment of stabilized bromonium ions by nucleophiles: Dubois, J. E.; Chrétien, J. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 3506.
- [97] Myhre, P. C.; Andrews, G. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 7595, 7596. See also Newton, T. A. *J. Chem. Educ.*, **1987**, *64*, 531.
- [98] For reviews of orientation in free radical additions, see Tedder, J. M.; Walton, J. C. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 701; *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1978**, *16*, 51; *Acc. Chem. Res.*, **1976**, *9*, 183. See also Giese, B. Ref. 49; Tedder, J. M. *J. Chem. Educ.*, **1984**, *61*, 237.
- [99] See, however, Riemenschneider, K.; Bartels, H. M.; Dornow, R.; Drechsel-Grau, E.; Eichel, W.; Luthe, H.; Matter, Y. M.; Michaelis, W.; Boldt, P. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 205; Gleicher, G. J.; Mahiou, B.; Aretakis, A. J. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 308.
- [100] For an exception, see Wilt, J. W. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3979.
- [101] For discussions, see Beckwith, A. L. J. *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 3073; Verhoeven, J. W. *Revl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1980**, *99*, 143. For molecular mechanics force-field approaches to this problem, see Beckwith, A. L. J.; Schiesser, C. H. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3925; Spellmeyer, D. C.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 959.
- [102] See Beckwith, A. L. J.; Easton, C. J.; Serelis, A. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 482.
- [103] See Chuang, C.; Gallucci, J. C.; Hart, D. J.; Hoffman, C. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 3218, and references cited therein.
- [104] For a monograph on addition to allenes, see Schuster, H. F.; Coppola, G. M. *Allenes in Organic Synthesis*; Wiley: NY, **1984**. For reviews, see Pasto, D. J. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 2805; Smaaj, W. *Chem. Rev.*, **1983**, *83*, 263; in Landor, S. R. *The Chemistry of Allenes*, vol. 2; Academic Press: NY, **1982**, articles by Landor, S. R.; Jacobs, T. L.; Hopf, H. p. 351; Stang, P. J.; Rappoport, Z.; Hanack, M.; Subramanian, L. R. Ref. 34, p. 152; Blake, P. in Patai *The Chemistry of Ketenes, Allenes and Related Compounds*, pt. 1; Wiley: NY, **1980**, p. 342; Modena, G.; Tonellato, U. Ref. 34, p. 215; Richey Jr., H. G.; Richey, J. M. Ref. 34, p. 917; Caserio, M. C. *Sel. Org. Transform.*, **1970**, *1*, 239; Taylor, D. R. *Chem. Rev.*, **1967**, *67*, 317, see pp. 338-346; Mavrov, M. V.; Kucherov, V. F. *Russ. Chem. Rev.*, **1967**, *36*, 233; Griesbaum, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1966**, *5*, 933.
- [105] For evidence that this is so, see Okuyama, T.; Izawa, K.; Fueno, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 6749.
- [106] For example, see Bianchini, J.; Guillemonat, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1968**, 2120; Pittman Jr., C. U. *Chem. Commun.*, **1969**, 122; Poutsma, M. L.; Ibarbia, P. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 440.
- [107] For a review, see Jacobs, T. L. in Landor, Ref. 104, vol. 2, p. 399.
- [108] Griesbaum, K.; Oswald, A. A.; Quiram, E. R.; Naegle, W. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 1952.
- [109] See, for example, Pasto, D. J.; L'Herminie, G. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 685.
- [110] For example, see Byrd, L. R.; Caserio, M. C. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 3881; Pasto, D. J.; Warren, S. E.; Morrison, M. A. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2837. See, however, Bartels, H. M. Boldt, P. *Liebigs Ann. Chem.*, **1981**, 40.
- [111] Henbest, H. B.; McCullough, J. J. *Proc. Chem. Soc.*, **1962**, 74.
- [112] For a discussion, see Traylor, T. G. *Acc. Chem. Res.*, **1969**, *2*, 152.
- [113] Cristol, S. J.; Morrill, T. C.; Sanchez, R. A. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 2719; Brown, H. C.; Kawakami, J. H.; Liu, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 5536; Alverhe, G.; Anker, D. Laurent, A.; Haufe, G.; Beguin, C. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 3551; Koga, N.; Ozawa, T.; Morokuma, K. *J. Phys. Org. Chem.*, **1990**, *3*, 519.
- [114] Brown, H. C.; Kawakami, J. H.; Liu, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 2209.
- [115] Brown, H. C.; Liu, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 600, 2469; Tidwell, T. T.; Traylor, T. G. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 2614.
- [116] For a review of free-radical addition to these systems, see Azovskaya, V. A.; Prilezhnaya, E. N. *Russ. Chem. Rev.*, **1972**, *41*, 516.
- [117] Srivastava, S.; le Noble, W. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 5874. See also Bodepudi, V. R.; le Noble, W. J. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 2001.
- [118] Cieplak, A. S.; Tait, B. D.; Johnson, C. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 8447.
- [119] Cieplak, A. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 4540. See also Jorgensen, W. L. *Chemtracts: Org. Chem.*, **1988**, *1*, 71.
- [120] Senda, Y.; Nakano, S.; Kunii, H.; Itoh, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1993**, 1009.
- [121] Coxon, J. M.; McDonald, Q. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 3353.
- [122] Barton, D. H. R. in *Theoretical Organic Chemistry, The Kekulé Symposium*; Butterworth: London, **1959**, p. 127; Goering, H. L.; Sims, L. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 3465; Shoppee, C. W.; Akhtar, M. I.; Lack, R. E. *J. Chem. Soc.*, **1964**, 877; Readio, P. D.; Skell, P. S. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 753, 759.
- [123] For example, see Anselmi, C.; Berti, G.; Catalani, G.; Lecce, L.; Monti, L. *Tetrahedron*, **1977**, *33*, 2771.
- [124] Huyster, E. S.; Benson, H.; Sinnige, H. J. *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 622; LeBel, N. A.; Czaja, R. F.; DeBoer, A. Ref. 53.
- [125] For a review, see Giese, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1989**, *28*, 969.

- [126] For a review, see Charton, M. in *Zabicky The Chemistry of Alkenes*, vol 2.; Wiley:NY, 1970, p. 569. For reviews of the use of cyclopropanes in organic synthesis, see Reissig, H. *Top. Curr. Chem.*, 1988, 144, 73; Wong, H. N. C.; Hon, M.; Tse, C.; Yip, Y.; Tanko, J.; Hudlicky, *T. Chem. Rev.*, 1989, 89, 165.
- [127] The analogies are by no means complete: see Gordon, A. J. *J. Chem. Educ.*, 1967, 44, 461.
- [128] Moon, S. *J. Org. Chem.*, 1964, 39, 3456.
- [129] For a review, see DePuy, C. H. *Top. Curr. Chem.*, 1973, 40, 73. For a list of references to pertinent mechanistic studies, see Wiberg, K. B.; Kass, S. R. *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, 107, 988.
- [130] Kramer, G. M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 4344.
- [131] For example, see DePuy, C. H.; Breitbeil, F. W.; DeBruin, K. R. *J. Am. Chem. Soc.*, 1966, 88, 3347; Hendrickson, J. B.; Boeckman Jr., R. K. *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, 91, 3269.
- [132] For example, see LaLonde, R. T.; Ding, J.; Tobias, M. A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, 89, 6651; Warnet, R. J.; Wheeler, D. M. *S. Chem. Commun.*, 1971, 547; Hogeveen, H.; Roobeek, C. F.; Volger, H. C. *Tetrahedron Lett.*, 1972, 221; Battiste, M. A.; Mackiernan, J. *Tetrahedron Lett.*, 1972, 4095. See also Jensen, F. R.; Patterson, D. B.; Dinizio, S. E. *Tetrahedron Lett.*, 1974, 1315; Coxon, J. M.; Steel, P. J.; Whittington, B. I. *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 4136.
- [133] Nickon, A.; Hammons, J. H. *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, 86, 3322; Hammons, J. H.; Probasco, E. K.; Sanders, L. A.; Whalen, E. J. *J. Org. Chem.*, 1968, 33, 4493; DePuy, C. H.; Fünfschilling, P. C.; Andrist, A. H.; Olson, J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1977, 99, 6237.
- [134] Cristol, S. J.; Lim, W. Y.; Dahl, A. R. *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 4013; Hendrickson, J. B.; Boeckman Jr., R. K. *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 93, 4491.
- [135] For reviews of protonated cyclopropanes, see Collins, C. J. *J. Chem. Rev.*, 1969, 69, 543; Lee, C. C. *Chem. Phys. Org. Chem.*, 1970, 7, 129.
- [136] Coxon, J. M.; Steel, P. J.; Whittington, B. I.; Battiste, M. A. *J. Org. Chem.*, 1989, 54, 3383; Coxon, J. M.; Steel, P. J.; Whittington, B. I. *J. Org. Chem.*, 1989, 54, 3702.
- [137] Lambert, J. B.; Chelius, E. C.; Bible Jr., R. H.; Hadju, E. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 1331.
- [138] Koch, W.; Liu, B.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 111, 3479, and references cited therein.
- [139] Wiberg, K. B.; Kass, S. R. Ref. 129.
- [140] Maynes, G. G.; Applequist, D. E. *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95, 856; Incremona, J. H.; Upton, C. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, 94, 301; Shea, K. J.; Skell, P. S. *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95, 6728; Poutsma, M. L. *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, 87, 4293; Jarvis, B. B. *J. Org. Chem.*, 1970, 35, 924; Upton, C. J.; Incremona, J. H. *J. Org. Chem.*, 1976, 41, 523.
- [141] For free-radical addition to [1.1.1] propellane and bicyclo[1.1.0] butane, see Wiberg, K. B.; Waddell, S. T.; Laidig, K. *Tetrahedron Lett.*, 1986, 27, 1553.
- [142] Sarel, S.; Ben-Shoshan, B. *Tetrahedron Lett.*, 1965, 1053. See also Danishefsky, S. *Acc. Chem. Res.*, 1979, 12, 66.
- [143] Crivello, J. V.; Kong, S. *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 6745.
- [144] Kinbara, K.; Saigo, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1996, 69, 779.
- [145] Inoue, Y.; Yamasaki, N.; Yokoyama, T.; Tai, A. *J. Org. Chem.*, 1992, 57, 1332.
- [146] Arai, T.; Takahashi, O. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1995, 1837.
- [147] Wakamatsu, K.; Takahashi, Y.; Kikuchi, K.; Miyashi, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1996, 2105.
- [148] Tsuneishi, H.; Hakushi, T.; Inoue, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1996, 1601; Inoue, Y.; Tsuneishi, H.; Hakushi, T.; Yagi, K.; Awazu, K.; Onuki, H. *Chem. Commun.*, 1996, 2627; Tsuneishi, H.; Hakushi, T.; Tai, A.; Inoue, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1995, 2057.
- [149] Phillips, O. A.; Eby, P.; Maiti, S. N. *Synth. Commun.*, 1995, 25, 87.
- [150] For a list of references, see Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*: VCH: NY, 1989, p. 322.
- [151] For reviews of addition of HF, see Sharts, C. M.; Sheppard, W. A. *Org. React.*, 1974, 21, 125, see pp. 192-198, 212-214; Hudlicky, M. *The Chemistry of Organic Fluorine Compounds*, 2nd ed.; Ellis Horwood: Chichester, 1976, p. 36.
- [152] Kropp, P. J.; Daus, K. A.; Tubergen, M. W.; Kleper, K. D.; Wilson, V. P.; Craig, S. L.; Baillargeon, M. M.; Breton, G. W. *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, 115, 3071.
- [153] Olah, G. A.; Welch, J. T.; Vankar, Y. D.; Nojima, M.; Kerekes, I.; Olah, J. A. *J. Org. Chem.*, 1979, 44, 3872. For related methods, see Yoneda, N.; Abe, T.; Fukuhara, T.; Suzuki, A. *Chem. Lett.*, 1983, 1135; Olah, G. A.; Li, X. *Synlett*, 1990, 267.
- [154] For reviews of electrophilic addition of HX, see Ref. 22, and Dewar, M. J. S. Ref. 3.
- [155] For reviews of free-radical addition of HX, see Thaler, W. A. *Methods Free-Radical Chem.*, 1969, 2, 121, see pp. 182-195.
- [156] Mayo, F. R. *J. Am. Chem. Soc.*, 1962, 84, 3964.
- [157] Landini, D.; Rolla, F. *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 3527.
- [158] For a convenient method of adding one mole of HCl or HBr to a triple bond, see Cousseau, J.; Gouin, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1977, 1797; Cousseau, J. *Synthesis*, 1980, 805. For the addition of 1 mol of HI, see Kamiya, N.; Chikami, Y.; Ishii, Y. *Synlett*, 1990, 675.
- [159] Boudjouk, P.; Kim, B.-K.; Han, B.-H. *Synth. Commun.*, 1996, 26, 3479.
- [160] Tamura, M.; Shibakami, M.; Kurosawa, S.; Arimura, T.; Sekiya, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1995, 1891.
- [161] For an example, see Marx, J. N. *Tetrahedron*, 1983, 39, 1529.
- [162] Gorton, P. J.; Walsh, R. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1972, 782. For evidence that a pericyclic mechanism may be possible, even for an isolated double bond, see Sergeev, G. B.; Stepanov, N. F.; Leenson, I. A.; Smirnov, V. V.; Pupyshv, V. I.; Tyurina, L. A.; Mashyanov, M. N. *Tetrahedron*, 1982, 38, 2585.
- [163] For reviews of additions to ketenes, and their mechanisms, see Tidwell, T. T. *Acc. Chem. Res.*, 1990, 23, 273; Seikaly, H. R.; Tidwell, T. T. *Tetrahedron*, 1986, 42, 2587; Satchell, D. P. N.; Satchell, R. S. *Chem. Soc. Rev.*, 1975, 4, 231.
- [164] For a monograph, see Larock, R. C. *Solvation/Demercurization Reactions in Organic Synthesis*; Springer: NY, 1986. For reviews of this and other oxy-metalation reactions, see Kitching, W. *Organomet. React.*, 1972, 3, 319; *Organomet. Chem. Rev.*, 1968, 3, 61; Oullette, R. J. in *Trahanovsky Oxidation in Organic Chemistry*, pt. B; Academic Press: NY, 1973, p. 140; House, H. O. *Modern Synthetic Reactions*, 2nd ed.; W. A. Benjamin: NY, 1972, p. 387; Zefirov, N. S. *Russ. Chem. Rev.*, 1965, 34, 527.
- [165] Brown, H. C.; Geoghegan Jr., P. J. *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 1937; Brown, H. C.; Geoghegan Jr., P. J.; Lynch, G. J.; Kurek, J. T. *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 1941; Moon, S.; Takaki, I. M.; Waxman, B. H. *J. Org. Chem.*, 1969, 34, 2951; Moon, S.; Ganz, C.; Waxman, B. H. *Chem. Commun.*, 1969, 866; Johnson, M. R.; Rickborn, B. *Chem. Commun.*, 1968, 1073; Klein, J.; Levene, R. *Tetrahedron Lett.*, 1969, 4833; Chamberlain, P.; Whitham, G. H. *J. Chem. Soc. B*, 1970, 1382; Barrelle, M.; Apparu, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1972, 2016.
- [166] For a review of this reagent, see Butler, R. N. in *Pizey Synthetic Reagents*, vol. 4; Wiley: NY, 1981, p. 1.
- [167] See the extensive tables in Larock, R. C. Ref. 164, p. 4.
- [168] Einhorn, J.; Einhorn, C.; Luche, J. L. *J. Org. Chem.*, 1989, 54, 4479.
- [169] Ranu, B. C.; Sarkar, A.; Saha, M.; Chakraborty, R. *Tetrahedron*, 1994, 50, 6579; Campelo, J. M.; Chakraborty, R.; Marinas, J. M. *Synth. Commun.*, 1996, 26, 1639; Ranu, B. C.; Chakraborty, R.; Saha, M. *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 4659.
- [170] For discussions of the mechanism, see Vinnik, M. I.; Obraztsov, P. A. *Russ. Chem. Rev.*, 1990, 59, 63; Liler, M. *Reaction Mechanisms in Sulphuric Acid*; Academic Press: NY, 1971, p. 210.
- [171] Isayama, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.*, 1989, 569.
- [172] Inoki, S.; Kato, K.; Takai, T.; Isayama, S.; Yamada, T.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.*, 1989, 515.
- [173] Baskaran, S.; Gupta, V.; Chidambaram, N.; Chandrasekaran, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989, 903.
- [174] Kumar, K. S. R.; Baskaran, S.; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 171.
- [175] For example, see Fedor, L. R.; De, N. C.; Gurwara, S. K. *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95, 2905; Jensen, J. L.; Hashtroudi, H. *J. Org. Chem.*, 1976, 41, 3299; Bernasconi, C. F.; Leonarduzzi, G. D. *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104, 5133, 5143.
- [176] For example, see Noyce, D. S.; DeBruin, K. E. *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, 90, 372.
- [177] Inoki, S.; Kato, K.; Isayama, S.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.*, 1990, 1869.

- [178] Bernasconi, C. F.; Fox, J. P.; Kanavarioti, A.; Panda, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 2372; Bernasconi, C. F.; Paschalis, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 5893, and other papers in this series.
- [179] Burgess, K.; Jaspars, M. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 6813.
- [180] Burgess, K.; van der Donk, W. A. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 6817.
- [181] Uozumi, Y.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 2335; Uozumi, Y.; Lee, S.-Y.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 7185.
- [182] Matsushita, Y.; Sugamoto, K.; Matsui, T. *Chem. Lett.*, **1993**, 925.
- [183] Matsushita, Y.; Sugamoto, K.; Nakama, T.; Sakamoto, T.; Matsui, T.; Nakayama, M. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 1879.
- [184] For discussions of the mechanism, see Poon, N. L.; Satchell, D. P. N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1983**, 1381; **1986**, 1485; Allen, A. D.; Stevenson, A.; Tidwell, T. T. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 2843; Ref. 163.
- [185] For reviews, see Larock, R. C. Ref. 164, p. 123; Khan, M. M. T.; Martell, A. E. *Homogeneous Catalysis by Metal Complexes*, vol. 2; Academic Press: NY, **1974**, p. 91. For a list of reagents, with references, see Ref. 150, p. 596.
- [186] Olah, G. A.; Meider, D. *Synthesis*, **1978**, 671.
- [187] Chiang, Y.; Kresge, A. J.; Capponi, M.; Wirz, J. *Helv. Chim. Acta*, **1986**, *69*, 1331.
- [188] For a review of acetylenic ethers and thioethers, see Brandsma, L.; Bos, H. J. T.; Arens, J. F. in Viehe, Ref. 49, p. 751. Also see Braga, A. L.; Rodrigues, O. E. D.; de Avila, E.; Silveira, C. C. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 3395.
- [189] Arens, J. F. *Adv. Org. Chem.*, **1960**, *2*, 163; See Brandsma, L.; Bos, H. J. T.; Arens, J. F. in Viehe, Ref. 188, p. 774.
- [190] Hogeveen, H.; Drenth, W. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1963**, *82*, 375, 410; Verhelst, W. F.; Drenth, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 6692; Banait, N.; Hojatti, M.; Findlay, P.; Kresge, A. J. *Can. J. Chem.*, **1987**, *65*, 441.
- [191] See, for example, Noyce, D. S.; Schiavelli, M. D. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 845; *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 1020, 1023.
- [192] Menashe, N.; Reshef, D.; Shvo, Y. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 2912.
- [193] Compain, P.; Goré, J.; Vatelé, J.-M. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 10405.
- [194] For example, see Fedorova, A. V.; Petrov, A. A. *J. Gen. Chem. USSR*, **1962**, *32*, 1740; Mühlstadt, M.; Graefe, J. *Chem. Ber.*, **1967**, *100*, 223; Cramer, P.; Tidwell, T. T. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2683.
- [195] Bhaumik, A.; Tatsumi, T. *Chem. Commun.*, **1998**, 463.
- [196] Rönn, M.; Bäckvall, J.-E.; Andersson, P. G. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 7749; Sermelhack, M. F.; Epa, W. R. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 7205. See Walkup, R. D.; Guan, L.; Kim, Y. S.; Kim, S. W. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 3805 for addition of an hydroxyl group to an allene.
- [197] Kennedy, R. M.; Tang, S. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 3729; McDonald, F. E.; Towne, T. B. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 5750.
- [198] For a review with respect to fluoroalkenes, see Ref. 69, p. 53.
- [199] For a review, see Shostakovskii, M. F.; Trofimov, B. A.; Atavin, A. S.; Lavrov, V. I. *Russ. Chem. Rev.*, **1968**, *37*, 907.
- [200] For discussions of the mechanism, see Touleuc, J.; El-Elasoui, M.; Bertrand, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1987**, 1517; Kresge, A. J.; Yin, Y. *J. Phys. Org. Chem.*, **1989**, *2*, 43.
- [201] Tertiary alcohols can also be protected in this way if triphenylphosphine hydrobromide is used as a catalyst: Bolitt, V.; Mioskowski, C.; Shin, D.; Falck, J. R. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 4583.
- [202] For useful catalysts for this reaction, some of which are also applicable to tertiary alcohols, see Miyashita, M.; Yoshikoshi, A.; Grieco, P. A. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 3772; Olah, G. A.; Husain, A.; Singh, B. P. *Synthesis*, **1985**, 703; Johnston, R. D.; Marston, C. R.; Krieger, P. E.; Goem G. L. *Synthesis*, **1988**, 393.
- [203] Iqbal, J.; Srivastava, R. R.; Gupta, K. B.; Khan, M. A. *Synth. Commun.*, **1989**, *19*, 901.
- [204] For a review of the photochemical protonation of double and triple bonds, see Wan, P.; Yates, K. *Rev. Chem. Intermed.*, **1984**, *5*, 157.
- [205] Marshall, J. A. *Acc. Chem. Res.*, **1969**, *2*, 33.
- [206] For a review, with tables of many examples, see Larock, R. C. Ref. 164, p. 162.
- [207] Brown, H. C.; Rei, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 5646.
- [208] Brown, H. C.; Kurek, J. T.; Rei, M.; Thompson, K. L. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 2551; **1985**, *50*, 1171.
- [209] Ballard, D. H.; Bloodworth, A. J. *J. Chem. Soc. C*, **1971**, 945; Sokolov, V. I.; Reutov, O. A. *J. Org. Chem. USSR*, **1969**, *5*, 168. For a review, see Larock, R. C. Ref. 164, p. 346.
- [210] Garavelas, A.; Mavropoulos, I.; Perlmutter, P.; Westman, F. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 463.
- [211] Quadbeck, G. *Newer Methods Prep. Org. Chem.*, **1963**, *2*, 133. See also Chihara, T.; Teratini, S.; Ogawa, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 1120. For discussions of the mechanism see Tille, A.; Pracejus, H. *Chem. Ber.*, **1967**, *100*, 196; Brady, W. T.; Vaughn, W. L.; Hoff, E. F. *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 843; Ref. 163; Jähme, J.; Rüchardt, C. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 4011; Poon, N. L.; Satchell, D. P. N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1984**, 1083; **1985**, 1551.
- [212] Boeckman Jr., R. K.; Pruitt, J. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 8286.
- [213] See, for example, Guenzet, J.; Camps, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1973**, 3167; *Tetrahedron*, **1974**, *30*, 849; Ballantine, J. A.; Davies, M.; Purnell, H.; Rayanakorn, M.; Thomas, J. M.; Williams, K. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 8.
- [214] See, for example, Peterson, P. E.; Tao, E. V. *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 2322.
- [215] Choudary, B. M.; Reddy, P. N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 405.
- [216] For a review of such lactonizations, see Ansell, M. F.; Palmer, M. H. *Q. Rev. Chem. Soc.*, **1964**, *18*, 211.
- [217] For a review, see Larock, R. C. Ref. 164, p. 367.
- [218] Larock, R. C.; Hightower, T. R. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 5298; Annby, U.; Stenkula, M.; Andersson, C.-M. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 8545.
- [219] Ferraz, H. M. C.; Ribeiro, C. M. R. *Synth. Commun.*, **1992**, *22*, 399.
- [220] For the use of rhodium complex catalysts, see Bianchini, C.; Meli, A.; Peruzzini, M.; Zanobini, F.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Organometallics*, **1990**, *9*, 1155.
- [221] See, for example, Bach, R. D.; Woodard, R. A.; Anderson, T. J.; Glick, M. D. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 3707; Bassetti, M.; Floris, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1988**, 227; Grishin Yu. K.; Bazhenov, D. V.; Ustyuyuk, Yu. A.; Zefirov, N. S.; Kartashov, V. R.; Sokolova, T. N. *Skorobogatova, E. V.; Chernov, A. N. Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 4631. Ruthenium complexes have also been used as catalysts. See Rotem, M.; Shvo, Y. *Organometallics*, **1983**, *2*, 1689; Mitsudo, T.; Hori, Y.; Yamakawa, Y.; Watanabe, Y. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 2230.
- [222] Mitsudo, T.; Hori, Y.; Yamakawa, Y.; Watanabe, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 4417; Mahé, R.; Sasaki, Y.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1518.
- [223] See, for example, Sofia, M. J.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2331. For a list of other examples, see Ref. 150, p. 950. See Liao, H.-Y.; Cheng, C.-H. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 3711 for a palladium catalyzed example.
- [224] For discussions of the mechanism, see Briody, J. M.; Lillford, P. J.; Satchell, D. P. N. *J. Chem. Soc. B*, **1968**, 885; Corriu, R.; Guenzet, J.; Camps, M.; Rey, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1970**, 3679; Blake, P. G.; Vayjooee, M. H. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1976**, 1533.
- [225] Kharasch, M. S.; Fono, A. *J. Org. Chem.*, **1959**, *24*, 606; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 1572.
- [226] For a review, see Wardell, J. L. In *Patai The Chemistry of the Thiol Group*, pt. 1; Wiley: NY, **1974**, p. 169.
- [227] Shostakovskii, M. F.; Kul'bovskaia, N. K.; Gracheva, E. P.; Labs, V. I.; Yakushina, L. M. *J. Gen. Chem. USSR*, **1962**, *32*, 707.
- [228] Belley, M.; Zamboni, R. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1230.
- [229] For reviews of free-radical addition of H₂S and RSH, see Voronkov, M. G.; Martynov, A. V.; Mirskova, A. N. *Sulfur Rep.*, **1986**, *6*, 77; Griesbaum, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1970**, *9*, 273; Oswald, A. A.; Griesbaum, K. in Kharasch; Meyers *Organic Sulfur Compounds*, vol. 2; Pergamon: Elmsford, NY, **1966**, p. 233; Stacey, F. W.; Harris Jr., J. F. *Org. React.*, **1963**, *13*, 150. See pp. 165-196, 247-324.
- [230] For a review of the addition of this acids, see Janssen, M. J. in *Patai The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters*; Wiley: NY, **1969**, p. 720.
- [231] Haché, B.; Gareau, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 1837.
- [232] Michael substrates usually give the expected orientation. For a method of reversing the orientation for RS groups (the RS group goes to the C=O bond of a C=C—C=O system), see Gassman, P. G.; Gilbert, D. P.; Cole, S. M. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 3233.
- [233] Kirpichenko, S. V.; Tolstikova, L. L.; Suslova, E. N.; Voronkov, M. G. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3889.

- [234] Kuniyasu, H.; Ogawa, A.; Sato, K.-I.; Ryu, I.; Kambe, N.; Sonoda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 5902.
- [235] Kuniyasu, H.; Ogawa, A.; Sato, K.-I.; Ryu, I.; Sonoda, N. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5525.
- [236] For reviews, see Gasc, M. B.; Lattes, A.; Périé, J. J. *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 703; Pines, H.; Stalick, W. M. *Base-Catalyzed Reactions of Hydrocarbons and Related Compounds*; Academic Press: NY, **1977**, p. 423; Suminov, S. I.; Kost, A. N. *Russ. Chem. Rev.* **1969**, *38*, 884; Gibson, M. S. in *Patai The Chemistry of the Amino Group*; Wiley: NY, **1968**, p. 61.
- [237] Howk, B. W.; Little, E. L.; Scott, S. L.; Whitman, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1899.
- [238] For a review with respect to fluoroalkenes, see Chambers, R. D.; Mobbs, R. H. *Adv. Fluorine Chem.* **1965**, *4*, 51, see pp. 62-68.
- [239] See Cossu, S.; DeLucchi, O.; Durr, R. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 4597 for an example involving methyl 2-propynoate.
- [240] For an intramolecular example see Cossy, J.; Belotti, D.; Bellosta, V.; Boggio, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2677. For intramolecular addition to a 1-ethoxy alkyne see MaGee, D. I.; Ramaseshan, M. *Synlett*, **1994**, 743.
- [241] See, for example, Bernasconi, C. F.; Murray, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5251, 5257; Bernasconi, C. F.; Bunnell, R. D. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2001.
- [242] Yasuda, M.; Kojima, R.; Ohira, R.; Shiragami, T.; Shima, K. *Bull. Chem. Soc., Jpn.* **1998**, *71*, 1655.
- [243] Fujita, H.; Tokuda, M.; Nitta, M.; Suginoe, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6359.
- [244] Le Berre, A.; Delacroix, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, *640*, 647. See also Vogel, D. E.; Büchi, G. *Org. Synth.* **1966**, *46*, 29.
- [245] For a review of addition of ammonia and amines to triple bonds, see Cherkulaeva, I. A.; Kondrat'eva, L. V. *Russ. Chem. Rev.* **1965**, *34*, 669.
- [246] For example, see Kruse, C. W.; Kleinschmidt, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 213, 216.
- [247] Schult, K. E.; Reisch, J.; Walker, H. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 98.
- [248] For discussions of the mechanism of this reaction, see Briody, J. M.; Satchell, D. P. N. *Tetrahedron*, **1966**, *22*, 2649; Lillford, P. J.; Satchell, D. P. N. *J. Chem. Soc. B* **1967**, *360*; **1968**, *54*; Ref. 163.
- [249] Stevens, C. L.; Freeman, R. C.; Noll, K. J. *Org. Chem.* **1965**, *30*, 3718.
- [250] See, for example, Walker, W. E.; Manyik, R. M.; Atkins, K. E.; Farmer, M. L. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 3817; Takahashi, K.; Miyake, A.; Hata, G. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45*, 1183; Baker, R.; Cook, A. H.; Halliday, D. E.; Smith, T. N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1974**, 1511; Hegedus, L. S.; Allen, G. F.; Waterman, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2674. For a review, see Gasc, M. B. et al., Ref. 236. For a review of metal-catalyzed nucleophilic addition, see Bäckvall, J. *Adv. Met.-Org. Chem.* **1989**, *1*, 135.
- [251] For a discussion of the mechanism, see Hegedus, L. S.; Åkermark, B.; Zetterberg, K.; Olsson, L. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7122.
- [252] Åkermark, B.; Zetterberg, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5560.
- [253] Müller, T. E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5961.
- [254] Meguro, M.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5421.
- [255] Geri, R.; Polizzi, C.; Lardicci, L.; Caporusso, A. *M. Gazz. Chim. Ital.* **1994**, *124*, 241.
- [256] Davies, I. W.; Scopes, D. I. C.; Gallagher, T. *Synlett*, **1993**, 85.
- [257] Srivastava, R. S.; Nicholas, K. M. *Chem. Commun.* **1996**, 2335.
- [258] Rische, T.; Eilbracht, P. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 8441; Akazome, M.; Kondo, T.; Watanabe, Y. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3375.
- [259] Molander, G. A.; Dowdy, E. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8983.
- [260] For a review, see Larock, R. C. Ref. 164, p. 443. See also Barluenga, J.; Perez-Prieto, J.; Asensio, G. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 2453.
- [261] Marson, C. M.; Fallah, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 293.
- [262] Scartozzi, M.; Grondin, R.; Leblanc, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5717.
- [263] Callier, A.-C.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6109.
- [264] Jacobi, P. A.; Brielmann, H. L.; Hauck, S. I. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5013; *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1193.
- [265] Larock, R. C.; Hightower, T. R.; Hasvold, L. A.; Peterson, K. P. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3584; Andersson, P. G.; Aranyos, A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4441; Harris Jr., G. D.; Herr, R. J.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5452.
- [266] Luo, F.-T.; Wang, R.-T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6835.
- [267] Trost, B. M.; Dake, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7595.
- [268] Boyer, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 5248; Harvey, G. R.; Ratts, K. W. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3907. For a review, see Biffin, M. E. C.; Miller, J.; Paul, D. B. in *Patai The Chemistry of the Azido Group*; Wiley: NY, **1971**, p. 120.
- [269] Hassner, A.; Fibiger, R.; Andisik, D. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4237.
- [270] Heathcock, C. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1969**, *8*, 134. For a review, see Larock, R. C. Ref. 164, p. 522.
- [271] For a review, see Mitsui, S.; Kasahara, A. in *Zabicky*, Ref. 126, vol. 2, p. 175. Also see Smith, M. B. *Organic Synthesis*, McGraw-Hill, NY, **1994**, p. 423.
- [272] For books on catalytic hydrogenation, see Rylander, P. N. *Hydrogenation Methods*; Academic Press: NY, **1985**; *Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis*; Academic Press: NY, **1979**; *Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals*; Academic Press: NY, **1967**; Červený, L. *Catalytic Hydrogenation*; Elsevier: NY, **1986** (this book deals mostly with industrial aspects); Freifelder, M. *Catalytic Hydrogenation in Organic Synthesis*; Wiley: NY, **1978**; *Practical Catalytic Hydrogenation*; Wiley: NY, **1971**; Augustine, R. L. *Catalytic Hydrogenation*; Marcel Dekker: NY, **1965**. For reviews, see Parker, D. in *Hartley The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, vol. 4; Wiley: NY, **1987**, p. 979; Carruthers, W. *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3rd ed.; Cambridge University Press: Cambridge, **1986**, p. 411; Colquhoun, H. M.; Holton, J.; Thompson, D. J.; Twigg, M. V. *New Pathways for Organic Synthesis*; Plenum: NY, **1984**, p. 266, 325; Kalinkin, M. I.; Kolomnikova, G. D.; Parnes, Z. N.; Kursanov, D. N. *Russ. Chem. Rev.* **1979**, *48*, 332; Candlin, J. P.; Rennie, R. A. C. in *Bentley Kirby Elucidation of Organic Structures by Physical and Chemical Methods*, 2nd ed. (vol. 4 of *Weissberger Techniques of Chemistry*), pt. 2; Wiley: NY, **1973**, p. 97; House, H. O. Ref. 164, p. 1.
- [273] For a discussion, see Rylander, P. N. *Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals*, Ref. 272, p. 59. Also see Hudlicky, M. *Reductions in Organic Chemistry*, Ellis Horwood Ltd., Chichester **1984**.
- [274] For a review of Raney nickel, see Pizey, J. S. Ref. 166, vol. 2, p. 175. Double bonds have been reduced with Raney nickel alone; with no added H₂. The hydrogen normally present in this reagent was sufficient; Pojer, P. M. *Chem. Ind. (London)*, **1986**, 177.
- [275] Paul, R.; Buisson, P.; Joseph, N. *Ind. Eng. Chem.* **1952**, *44*, 1006; Brown, C. A. *Chem. Commun.* **1969**, 952; *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1900. For a review of reductions with nickel boride and related catalysts, see Ganem, B.; Osby, J. O. *Chem. Rev.* **1986**, *85*, 763.
- [276] For reviews of hydrogenation with metal oxides, see Minachev, Kh. M.; Khodakov, Yu. S.; Nakhshunov, V. S. *Russ. Chem. Rev.* **1976**, *45*, 142; Kokes, R. J.; Dent, A. L. *Adv. Catal.* **1972**, *22*, 1 (ZnO).
- [277] For a monograph, see James, B. R. *Homogeneous Hydrogenation*; Wiley: NY, **1973**. For reviews, see Collman, J. P.; Hegedus, L. S.; Norton, J. R.; Finke, R. G. *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*; University Science Books: Mill Valley, CA, **1987**, p. 523; Birch, A. J.; Williamson, D. H. *Org. React.* **1976**, *24*, 1; James, B. R. *Adv. Organomet. Chem.* **1979**, *17*, 319; Harmon, R. E.; Gupta, S. K.; Brown, D. J. *Chem. Rev.* **1973**, *73*, 21; Strohmeyer, W. *Fortschr. Chem. Forsch.* **1972**, *25*, 71; Heck, R. F. *Organotransition Metal Chemistry*; Academic Press: NY, **1974**, p. 55; Rylander, P. N. *Organic Syntheses with Noble Metal Catalysts*; Academic Press: NY, **1973**, p. 60; Lyons, J. E.; Rennie, L. E.; Burmeister, J. L. *Ind. Eng. Chem., Prod. Res. Dev.* **1970**, *9*, 2; Vol'pin, M. E.; Kolomnikov, I. S. *Russ. Chem. Rev.* **1969**, *38*, 273.
- [278] Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Young, J. F.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A* **1966**, 1711; Osborn, J. A.; Wilkinson, G. *Inorg. Synth.* **1967**, *10*, 67; Biellmann, J. F. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1968**, 3055; van Bekkum, H.; van Rantwijk, F.; van de Putte, T. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 1.
- [279] For a review of Wilkinson's catalyst, see Jardine, F. H. *Prog. Inorg. Chem.* **1981**, *28*, 63.
- [280] Harmon, R. E.; Parsons, J. L.; Cooke, D. W.; Gupta, S. K.; Schoenberg, J. J. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3684. See also Mohrig, J. R.; Dabora, S. L.; Foster, T. F.; Schultz, S. C. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 5179.
- [281] Jardine, F. H.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. C* **1967**, 270.
- [282] Hallman, P. S.; McGarvey, B. R.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A* **1968**, 3143; Jardine, F. H.; McQuillin, F. J. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 5189.
- [283] Kwiatek, J.; Mador, I. L.; Seyler, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 304; Jackman, L. M.; Hamilton, J. A.; Lawlor, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1914; Funshiki, T.; Matsumoto, M.; Tarama, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1972**, *45*, 2723; Reger, D. L.; Habib, M. M.; Fauth, D. J. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 115.

- [284] Fowley, L. A.; Michos, D.; Luo, X.-L.; Crabtree, R. H. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3075.
- [285] Birch, A. J.; Walker, K. A. M. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 1935.
- [286] For a review of catalyst poisoning by sulfur, see Barbier, J.; Lamy-Pitara, E.; Marecot, P.; Boitiaux, J. P.; Cosyns, J.; Verna, F. *Adv. Catal.*, **1990**, *37*, 279.
- [287] For reviews, see, in Morrison, J. D. *Asymmetric Synthesis*, vol. 5; Academic Press: NY, **1985**, the reviews by Halpern, J. p. 41; Koenig, K. E. p. 71; Harada, K. p. 345; Ojima, I.; Clos, N.; Bastos, C. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 6901; see pp. 6902-6916; Jardine, F. H. in Hartley, Ref. 272, p. 751; Nográdi, M. *Stereoselective Synthesis*; VCH: NY, **1986**, p. 53; Knowles, W. S. *Acc. Chem. Res.*, **1983**, *16*, 106; Brunner, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1983**, *22*, 897; Klabunovskii, E. I. *Russ. Chem. Rev.*, **1982**, *51*, 630; Caplar, V.; Comisso, G.; Šunjić, V. *Synthesis*, **1981**, 85; Morrison, J. D.; Masler, W. F.; Neuberger, M. K. *Adv. Catal.*, **1976**, *25*, 81; Kagan, H. B. *Pure Appl. Chem.*, **1975**, *43*, 401; Bogdanović, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1973**, *12*, 954. See also Ref. 103 in Chapter 4.
- [288] For some other recent examples, see Hayashi, T.; Kawamura, N.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 5969; Muramatsu, H.; Kawano, H.; Ishii, Y.; Sahuri, M.; Uchida, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 769; Amrani, Y.; Lecomte, L.; Sinou, D.; Bakos, J.; Toth, I.; Heil, B. *Organometallics*, **1989**, *8*, 542; Yamamoto, K.; Ikeda, K.; Lin, L. K. J. *Organomet. Chem.*, **1989**, *370*, 319; Waymouth, R.; Pino, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 4911; Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 7189; Ashby, M. T.; Halpern, J. J. *Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 589; Heiser, B.; Broger, E. A.; Cramer, Y. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1991**, *2*, 51; Burk, M. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 8518.
- [289] Koenig, K. E. in Morrison, Ref. 287, p. 74.
- [290] For tables of substrates that have been enantioselectively hydrogenated, see Koenig, K. E. in Morrison, Ref. 287, p. 83.
- [291] For a list of these, with references, see Ref. 150, p. 7. For reviews of optically active nickel catalysts, see Izumi, Y. *Adv. Catal.*, **1983**, *32*, 215; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1971**, *10*, 871. For a review of the synthesis of some of these phosphines, see Mortreux, A.; Petit, F.; Buono, G.; Peiffer, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1987**, 631.
- [292] Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 10. See also Vineyard, B. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachman, G. L.; Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 5946.
- [293] Allen, D. L.; Gibson, V. C.; Green, M. H. L.; Skinner, J. F.; Bashkin, J.; Grebenik, P. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 895. See Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *39*, 5505.
- [294] Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Accs. Chem. Res.*, **1997**, *30*, 97; Inoguchi, K.; Sakuraba, S.; Achiwa, K. *Synlett*, **1992**, 169.
- [295] Zhu, G.; Zhang, X. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 9590; Burk, M. J.; Casy, G.; Johnson, N. B. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 6084; Burk, M. J.; Allen, J. G.; Kiesman, W. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 657.
- [296] Burk, M. J.; Gross, M. F. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 9363.
- [297] Halterman, R. L.; Vollhardt, K. P. C.; Welker, M. E.; Bläser, D.; Boese, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 8105; Lee, N. E.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 5985; Broene, R. D.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 12569.
- [298] See, for example, Gramatica, P.; Manitto, P.; Monti, D.; Speranza, G. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 1299; Ohta, H.; Kobayashi, N.; Ozaki, K. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1802. For reviews of baker's yeast, see Csuk, R.; Glänzer, B. I. *Chem. Rev.*, **1991**, *91*, 49; Servi, S. *Synthesis*, **1990**, 1.
- [299] Choi, J.; Yoon, N. M. *Synthesis*, **1996**, 597.
- [300] Fallor, J. W.; Parr, J. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 804.
- [301] Brown, C. A.; Sivasankaran, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 2828; Brown, C. A.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 1494, 1945, 2829; *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 3989.
- [302] Kowaluk, S.; Weiss, R. C.; Balkus Jr., K. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 57.
- [303] Sun, Y.; Landau, R. N.; Wang, J.; LeBlond, C.; Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 1348.
- [304] For reviews of the hydrogenation of alkynes, see Hutchins, R. O.; Hutchins, M. G. K. in Patai; Rappoport, Ref. 49, pt. 1, p. 571; Marvel, E. N.; Li, T. *Synthesis*, **1973**, 457; Gutmann, H.; Lindlar, H. in Viehe, Ref. 78, p. 355.
- [305] Lindlar, H.; Dubuis, R. *Org. Synth.*, **1980**. See also Rajaram, J.; Narula, A. P. S.; Chawla, H. P. S.; Dev, S. *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 2315; McEwen, A. B.; Guttieri, M. J.; Maier, W. F.; Laine, R. M.; Shvo, Y. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4436.
- [306] Cram, D. J.; Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 2518; Rosenmund, K. W. *Berichte*, **1918**, *51*, 585; Mosesteg, E.; Mazing, R. *Org. React.*, **1948**, *4*, 362; Rachlin, A. I.; Gurien, H.; Wagner, D. P. *Org. Synth. Coll. Vol. VI*, 1007.
- [307] For a review, see Zweifel, G. *Intra-Sci. Chem. Rep.*, **1973**, *7* (2), 181.
- [308] Brown, H. C.; Murray, K. J. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 5497; Kabalka, G. W.; Newton Jr., R. J.; Jacobus, J. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 4185.
- [309] Weinheimer, A. J.; Marisco, W. E. *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 1926.
- [310] Brown, H. C.; Zweifel, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 1512.
- [311] Miyaake, A.; Kondo, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1968**, *7*, 631. For other methods, with references, see Ref. 150, p. 211.
- [312] For a review, see Schuster, H. F.; Coppola, G. M. Ref. 104, p. 57.
- [313] For a review of homogeneous hydrogenation directed to only one face of a substrate molecule, see Brown, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987**, *26*, 190.
- [314] Holme, D.; Jones, E. R. H.; Whiting, M. C. *Chem. Ind. (London)*, **1956**, 928.
- [315] For a catalyst that leads to trans alkenes, see Burch, R. R.; Muettteries, E. L.; Teller, R. G.; Williams, J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 4257.
- [316] For a review of the use of deuterium to study the mechanism of heterogeneous organic catalysis, see Gudkov, B. S. *Russ. Chem. Rev.*, **1986**, *55*, 259.
- [317] Turkevich, J.; Schissler, D. O.; Irsa, P. *J. Phys. Chem.*, **1951**, *55*, 1078.
- [318] Wilson, J. N.; Otvos, J. W.; Stevenson, D. P.; Wagner, C. D. *Ind. Eng. Chem.*, **1953**, *45*, 1480.
- [319] For a review, see Gudkov, B. S.; Balandina, A. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1966**, *35*, 756. For an example of intramolecular exchange, see Lebrilla, C. B.; Maier, W. F. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 1119. See also Poretti, M.; Gäumann, T. *Helv. Chim. Acta*, **1985**, *68*, 1160.
- [320] For reviews, see Webb, G. in Bamford; Tipper. *Comprehensive Chemical Kinetics*, vol. 20; Elsevier: NY, **1978**, p. 1; Clarke, J. K. A.; Rooney, J. J. *Adv. Catal.*, **1976**, *25*, 125; Siegel, S. *Adv. Catal.*, **1966**, *16*, 123; Burwell Jr., R. L. *Chem. Eng. News*, **1966**, *44* (34), 56.
- [321] Horiuti, I.; Polanyi, M. *Trans. Faraday Soc.*, **1934**, *30*, 1164.
- [322] See, for example, Burwell Jr., R. L.; Schrage, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 5234.
- [323] See, for example, McKee, D. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 1109; Ledoux, M. J. *Nouv. J. Chim.*, **1978**, *2*, 9; Bautista, F. M.; Campelo, J. M.; Garcia, A.; Guardeno, R.; Luna, D.; Marinas, J. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1989**, 493.
- [324] Kraska, A. I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 289.
- [325] Smith, G. V.; Burwell Jr., R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 925.
- [326] A different mechanism has been proposed by Zaera, F.; Somorjai, G. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 2288, but there is evidence against it: Beebe Jr., T. P.; Yates Jr., J. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 663. See also Thomson, S. J.; Webb, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 526.
- [327] For discussions, see Augustine, R. L.; Yaghaie, F.; Van Peppen, J. F. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 1865; Maier, W. F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1989**, *28*, 135.
- [328] For a study of the detailed structure of Lindlar catalysts, which were shown to consist of seven distinct chemical phases, see Schlogli, R.; Noack, K.; Zbinden, H.; Reller, A. *Helv. Chim. Acta*, **1987**, *70*, 627.
- [329] For reviews, see Crabtree, R. H. *Organometallic Chemistry of the Transition Metals*; Wiley: NY, **1988**, p. 190; Jardine, F. H. in Hartley, Ref. 272, vol. 4, p. 1049.
- [330] Montalatici, S.; van der Ent, A.; Osborn, J. A.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A*, **1968**, 1054; Wink, D.; Ford, P. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 1794; Koga, N.; Daniel, C.; Han, J.; Fu, X. Y.; Morokuma, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 3455.
- [331] Biellmann, J. F.; Jung, M. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 1673; Hussey, A. S.; Takeuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 672; Heathcock, C. H.; Poulter, S. R. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 2755; Smith, G. V.; Shuford, R. J. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 525; Atkinson, J. G.; Luke, M. O. *Can. J. Chem.*, **1970**, *48*, 3580.
- [332] Biellmann, J. F.; Liesenfelt, H. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1966**, 4029; Birch, A. J.; Walker, K. A. M. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 4939; *J. Chem. Soc. C*, **1966**, 1894; Morandi, R. J.; Jensen, H. B. *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 1889. See, however, Atkinson, J. G.; Luke, M. O. Ref. 331.

- [333] Angibeaud, P.; Larchevêque, M.; Normant, H.; Tchoubar, B. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1968**, 595; Whitesides, G. M.; Ehmman, W. J. *J. Org. Chem.*, **1970**, 35, 3565.
- [334] Benkeser, R. A.; Schroll, G.; Sauve, D. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 3378.
- [335] Sala, R.; Doria, G.; Passarotti, C. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 4565.
- [336] Tour, J. M.; Pandalwar, S. L. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 4719.
- [337] For a review, see Kursanov, D. N.; Parnes, Z. N.; Loim, N. M. *Synthesis*, **1974**, 633. Also see Doyle, M. P.; McOsker, C. C. *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 693. For a monograph, see Kursanov, D. N.; Parnes, Z. N.; Kalinkin, M. I.; Loim, N. M. *Ionic Hydrogenation and Related Reactions*; Harwood Academic Publishers: Chur, Switzerland, **1985**.
- [338] Wade, P. A.; Amin, N. V. *Synth. Commun.*, **1982**, 12, 287.
- [339] See Granth, I.; Segall, Y.; Leader, H.; Alkabets, R. *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 3682.
- [340] For a review of the reduction of enamines and indoles with NaBH₄ and a carboxylic acid, see Gribble, G. W.; Nutaitis, C. F. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1985**, 17, 317. Enamines can also be reduced by formic acid; see Nilsson, A.; Carlson, R. *Acta Chem. Scand. Sect. B*, **1985**, 39, 187.
- [341] For reviews of hydrogenations with diimide, see Pasto, D. J.; Taylor, R. T. *Org. React.*, **1991**, 40, 91; Müller, C. E. *J. Chem. Educ.*, **1965**, 42, 254; House, H. O. Ref. 164, p. 248. For reviews of diimides, see Back, R. A. *Rev. Chem. Intermed.*, **1984**, 5, 293; Hünig, S.; Müller, H. R.; Thier, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1965**, 4, 271.
- [342] Nelson, D. J.; Henley, R. L.; Yao, Z.; Smith, T. D. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 5835.
- [343] Aylward, F.; Sawistowska, M. H. *J. Chem. Soc.*, **1964**, 1435.
- [344] van Tamelen, E. E.; Dewey, R. S.; Lease, M. F.; Pirkle, W. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 4302; Willis, C.; Back, R. A.; Parsons, J. A.; Purdon, J. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 4451.
- [345] Corey, E. J.; Pasto, D. J.; Mock, W. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 2957.
- [346] van Tamelen, E. E.; Timmons, R. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 1067.
- [347] Wiberg, N.; Fischer, G.; Bachhuber, H. *Chem. Ber.*, **1974**, 107, 1456; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1977**, 16, 780. See also Trombetti, A. *Can. J. Phys.*, **1968**, 46, 1005; Bondybey, V. E.; Nibler, J. W. *J. Chem. Phys.*, **1973**, 58, 2125; Craig, N. C.; Kliewer, M. A.; Shih, N. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 2480.
- [348] Wilke, G.; Müller, H. *Chem. Ber.*, **1956**, 89, 444, *Liebigs Ann. Chem.*, **1960**, 629, 224; Gensler, W. J.; Bruno, J. J. *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 1254; Eisch, J. J.; Kaska, W. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 2213. For a catalyst with even better selectivity for triple bonds, see Ulan, J. G.; Maier, W. F.; Smith, D. A. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 3132.
- [349] Aerssens, M. H. P. J.; van der Heiden, R.; Heus, M.; Brandsma, L. *Synth. Commun.*, **1990**, 20, 3421; Chou, W.; Clark, D. L.; White, J. B. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 299. See Sakai, M.; Takai, Y.; Mochizuki, H.; Sasaki, K.; Sakakibara, Y. *Bull. Chem. Soc., Jpn.*, **1994**, 67, 1984 for reduction with a NiBr₂-Zn reagent.
- [350] Choi, J.; Yoon, N. M. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 1057.
- [351] For a list of methods of reducing triple to double bonds, with syn or anti addition, see Ref. 150, p. 212.
- [352] Henne, A. L.; Greenlee, K. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1943**, 65, 2020.
- [353] Alonso, F.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 149.
- [354] Alonso, F.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 6925.
- [355] Ren, P.-D.; Pan, S.-F.; Dong, T.-W.; Wu, S.-H. *Synth. Commun.*, **1996**, 26, 763.
- [356] Lipshutz, B. H.; Lindsley, C.; Bhandari, A. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 4669.
- [357] Gardner, P. D.; Narayana, M. *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 3518; Vaidyanathaswamy, R.; Joshi, G. C.; Devaprabhakar, D. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 2075.
- [358] Montury, M.; Goré, J. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 51.
- [359] Bhagwat, M. M.; Devaprabhakar, D. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 1391.
- [360] For a review of the steric course of this reaction, see Toromanoff, E. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1987**, 893. For a review of this reaction as applied to α,β -unsaturated ketones, see Russell, G. A. in Patai; Rappoport, Ref. 37, pt. 2, p. 471.
- [361] Parnes, Z. N.; Boilestova, G. I.; Kursanov, D. N. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1972**, 21, 1927.
- [362] Sweany, R. L.; Halpem, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 8335. See also Thomas, M. J.; Shackleton, T. A.; Wright, S. C.; Gillis, D. J.; Colpa, J. P.; Baird, M. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 312; Garst, J. F.; Bockman, T. M.; Batlaw, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 1689; Bullock, R. M.; Samsel, E. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 5542.
- [363] There are some exceptions. See, for example, Butler, D. N. *Synth. Commun.*, **1977**, 7, 441, and references cited therein.
- [364] For a review of reductions of α,β -unsaturated carbonyl compounds with metals in liquid NH₃, see Caine, D. *Org. React.*, **1976**, 23, 1.
- [365] For reviews, see Johnstone, R. A. W.; Wilby, A. H.; Entwistle, I. D. *Chem. Rev.*, **1985**, 85, 129; Brieger, G.; Nestrick, T. J. *Chem. Rev.*, **1974**, 74, 567.
- [366] For discussion, see Meyer, G. R. *J. Chem. Educ.*, **1981**, 58, 628.
- [367] Brown, H. C.; Hess, H. M. *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 2206. For other methods of reducing both double bonds, see Ref. 150, p. 540.
- [368] Nystrom, R. F.; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, 69, 2548; **1948**, 70, 3738; Gammill, R. B.; Gold, P. M.; Mizsak, S. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 3095.
- [369] Uemura, T.; Zhang, X.; Matsumura, K.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Ohta, T.; Nozaki, K.; Takaya, H. *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 5510; Saburi, M.; Ohnuki, M.; Ogasawara, M.; Takahashi, T.; Uchinda, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 5783. See Okano, T.; Kaji, M.; Isotani, S.; Kiji, J. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 5547 for the influence of water on the regioselectivity of this reduction.
- [370] Yamaguchi, M.; Nitta, A.; Reddy, R. S.; Hiram, M. *Synlett*, **1997**, 117.
- [371] For a review of the reduction of α,β -unsaturated carbonyl compounds, see Keinan, E.; Greenspoon, N. in Patai; Rappoport, Ref. 37, pt. 2, p. 923. For a review of the stereochemistry of catalytic hydrogenation of α,β -unsaturated ketones, see Augustine, R. L. *Adv. Catal.*, **1976**, 25, 56.
- [372] For a long list of these, with references, see Ref. 150, p. 8.
- [373] Djerassi, C.; Gutzwiller, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 4537; Cabello, J. A.; Campelo, J. M.; Garcia, A.; Luna, D.; Marinas, J. M. *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 1786; Ref. 280.
- [374] Boudjouk, P.; Choi, S.-B.; Hauck, B. J.; Rajkumar, A. B. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 3951.
- [375] Ito, H.; Ishizuka, T.; Arimoto, K.; Miura, K.; Hosomi, A. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 8887.
- [376] Keinan, E.; Perez, D. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 2576.
- [377] Ren, P.-D.; Pan, S.-F.; Dong, T.-W.; Wu, S.-H. *Synth. Commun.*, **1995**, 25, 3395.
- [378] Sim, T. B.; Yoon, N. M. *Synlett*, **1995**, 726.
- [379] Cabrera, A.; Alper, H. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 5007.
- [380] Evans, D. A.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 5678.
- [381] Kabbars, J.; Flemming, S.; Nickisch, K.; Neh, H.; Westermann, J. *Synlett*, **1994**, 679.
- [382] Ranu, B. C.; Sarkar, A. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 8649.
- [383] Dhillon, R. S.; Singh, R. P.; Kaur, D. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 1107.
- [384] For discussions of the mechanism of this reaction, see Snyder, E. I. *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 3531; Borden, W. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 2197; Blunt, J. W.; Hartshorn, M. P.; Soong, L. T.; Munro, M. H. G. *Aust. J. Chem.*, **1982**, 35, 2519; Vincens, M.; Fadel, R.; Vidal, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1987**, 462.
- [385] Varma, R. S.; Kabalka, G. W. *Synth. Commun.*, **1985**, 15, 151.
- [386] Gupta, A.; Haque, A.; Vankar, Y. D. *Chem. Commun.*, **1996**, 1653.
- [387] Bak, R. R.; McAnda, A. F.; Smallridge, A. J.; Trewella, M. A. *Aust. J. Chem.*, **1996**, 49, 1257; Takeshita, M.; Yoshida, S.; Kohno, Y. *Heterocycles*, **1994**, 37, 553.
- [388] Kawai, Y.; Saitou, K.; Hida, K.; Ohno, A. *Tetrahedron Asymmetry*, **1995**, 6, 2143.

- [389] See, for example, Ashby, E. C.; Lin, J. J. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2567; Chung, S. J. *Org. Chem.*, **1979**, *44*, 1014. See also Osby, J. O.; Heinzman, S. W.; Ganem, B. J. *Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 67.
- [390] Das, B.; Kashinatham, A.; Madhusudhan, P. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 677.
- [391] Mori, A.; Fujita, A.; Nishihara, Y.; Hiyama, R. *Chem. Commun.*, **1997**, 2159.
- [392] For reviews, see Karakhanov, E. A.; Dedov, A. G.; Loktev, A. S. *Russ. Chem. Rev.*, **1985**, *54*, 171.
- [393] For a highly active heterogeneous Rh catalyst, see Timmer, K.; Thewissen, D. H. M. W.; Meinema, H. A.; Bulten, E. J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1990**, *109*, 87.
- [394] For reviews, see Bennett, M. *CHEMTECH*, **1980**, *10*, 444; Muetterties, E. L.; Bleeke, J. R. *Acc. Chem. Res.*, **1979**, *12*, 324.
- [395] Januszkiewicz, K. R.; Alper, H. *Organometallics*, **1983**, *2*, 1055.
- [396] For an indirect method of hydrogenating benzene to cyclohexene, see Harman, W. D.; Taube, H. J. *Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7906.
- [397] Higashijima, M.; Nishimura, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1992**, *65*, 824.
- [398] For a procedure that converts benzene to pure 1,4-cyclohexadiene, see Brandsma, L.; van Soelingen, J.; Andringa, H. *Synth. Commun.*, **1990**, *20*, 2165. Also see Weitz, I. S.; Rabinovitz, M. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 117.
- [399] For a monograph, see Akhrem, A. A.; Reshotova, I. G.; Titov, Yu. A. *Birch Reduction of Aromatic Compounds*; Plenum: NY, **1972**. For reviews, see Birch, A. J. *Pure Appl. Chem.*, **1996**, *68*, 553; Rabideau, P. W. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 1579; Birch, A. J.; Subba Rao, G. *Adv. Org. Chem.*, **1972**, *8*, 1; Kaiser, E. M. *Synthesis*, **1972**, 391; Harvey, R. G. *Synthesis*, **1970**, 161; House, H. O. Ref. 164, pp. 145, 173; Huckel, W. *Fortschr. Chem. Forsch.*, **1966**, *6*, 197; Smith, M. in *Augustine Reduction Techniques and Applications in Organic Synthesis*; Marcel Dekker: NY, **1968**, p. 95.
- [400] Donohoe, T. J.; Guyo, P. M. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 7664.
- [401] Kinoshita, T.; Ichinari, D.; Sinya, J. J. *Heterocyclic Chem.*, **1996**, *33*, 1313.
- [402] These regioselectivities have generally been explained by MO considerations regarding the intermediates involved. For example, see Birch, A. J.; Hinde, A. L.; Radom, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 3370, 4074, 6430; **1981**, *103*, 284; Zimmerman, H. E.; Wang, P. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 1280. For methods of reversing the regioselectivities, see Epling, G. A.; Florio, E. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 1469; Rabideau, P. W.; Krick, G. L. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 2481.
- [403] Zimmerman, H. E.; Wang, P. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 2205.
- [404] For reviews of solvated electrons and related topics, see Dye, J. L. *Prog. Inorg. Chem.*, **1984**, *32*, 327; Alpatova, N. M.; Krishtalik, L. I.; Pleskov, Y. V. *Top. Curr. Chem.*, **1987**, *138*, 149.
- [405] Birch, A. J.; Nasipuri, D. *Tetrahedron*, **1959**, *6*, 148.
- [406] For a review of radical ions and di-ions generated from aromatic compounds, see Holy, N. L. *Chem. Rev.*, **1974**, *74*, 243.
- [407] For example, see Jones, M. T. in Kaiser; *Kevan Radical Ions*; Wiley: NY, **1968**, p. 245; Bowers, K. W. *Adv. Magn. Reson.*, **1965**, *1*, 317; Carrington, A. Q. *Rev. Chem. Soc.*, **1963**, *17*, 67.
- [408] Lindow, D. F.; Cortez, C. N.; Harvey, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 5406; Rabideau, P. W.; Peters, N. K.; Huser, D. L. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 1593.
- [409] Moody, C. J.; Pitts, M. R. *Synlett*, **1998**, 1029.
- [410] Kamochi, Y.; Kudo, T. *Heterocycles*, **1993**, *36*, 2383.
- [411] Kamochi, Y.; Kudo, T. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 4169.
- [412] For a discussion of this question, see Rabideau, P. W.; Huser, D. L. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4266.
- [413] Hine, J. J. *Org. Chem.*, **1966**, *31*, 1236. For a review of this principle, see Hine, J. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1977**, *15*, 1. See also Tee, O. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 7144; Jochum, C.; Gasteiger, J.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1980**, *19*, 495.
- [414] Bates, R. B.; Brenner, S.; Cole, C. M.; Davidson, E. W.; Forsythe, G. D.; McCombs, D. A.; Roth, A. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 926.
- [415] Reggel, L.; Friedel, R. A.; Wender, I. J. *Org. Chem.*, **1957**, *22*, 891; Benkeser, R. A.; Agnihotri, R. K.; Burrous, M. L.; Kaiser, E. M.; Mallan, J. M.; Ryan, P. W. *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 1313; Kwart, H.; Conley, R. A. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 2011.
- [416] Benkeser, R. A.; Belmonte, F. G.; Kang, J. J. *Org. Chem.*, **1983**, *48*, 2796. See also Benkeser, R. A.; Laugal, J. A.; Rappa, A. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 2089.
- [417] One, two, or all three double bonds of certain aromatic nitrogen heterocycles can be reduced with metallic hydrides such as NaBH₄ or LiAlH₄. For a review, see Keay, J. G. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1986**, *39*, 1.
- [418] Blough, B. E.; Carroll, F. I. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 7239.
- [419] For reviews, see Charton, M. Ref. 126, p. 588; Newham, J. *Chem. Rev.*, **1963**, *63*, 123; Rylander, P. N. *Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals*, Ref. 272, p. 469.
- [420] See, for example, Woodworth, C. W.; Buss, V.; Schleyer, P. v. R. *Chem. Commun.*, **1968**, 569.
- [421] See, for example, Walborsky, H. M.; Aronoff, M. S.; Schulman, M. F. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 1036.
- [422] For a review, see Staley, S. W. *Sel. Org. Transform.*, **1972**, *2*, 309.
- [423] Cossy, J.; Furet, N. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 8107.
- [424] For a review of this reagent, see Lane, C. F. in Pizey, Ref. 166, vol. 3, 1977, p. 1.
- [425] For books on this reaction and its many applications, see Pelter, A.; Smith, K.; Brown, H. C. *Borane Reagents*; Academic Press: NY, **1988**; Brown, H. C. *Boranes in Organic Chemistry*; Cornell University Press: Ithaca, NY, **1972**; *Organic Syntheses Via Boranes*; Wiley: NY, **1975**; Cragg, G. M. L. *Organoboranes in Organic Synthesis*; Marcel Dekker: NY, **1973**. For reviews, see Matteson, D. S. in Hartley, Ref. 272, vol. 4, p. 307, see pp. 315-337; Smith, K. *Chem. Ind. (London)*, **1987**, 603; Brown, H. C.; Vara Prasad, J. V. N. *Heterocycles*, **1987**, *25*, 641; Suzuki, A.; Dhillon, R. S. *Top. Curr. Chem.*, **1986**, *130*, 23.
- [426] Fehner, T. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 6366.
- [427] For a review of BH₃·SMe₂, see Hutchins, R. O.; Cistone, F. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1981**, *13*, 225.
- [428] For a list of hydroborating reagents, with references, see Ref. 150, p. 497.
- [429] Unless coordinated with a strong Lewis base such as a tertiary amine, mono and dialkylboranes actually exist as dimers e.g., $\text{R}_2\text{B} \begin{array}{c} \text{H} \\ \diagdown \\ \text{B} \\ \diagup \\ \text{H} \end{array} \text{BR}_2$ Brown, H. C.; Klender, G. J. *Inorg. Chem.*, **1962**, *1*, 204.
- [430] For a review of the chemistry of the triethylborane, see Negishi, E.; Brown, H. C. *Synthesis*, **1974**, 77.
- [431] Prepared from lithium methylborohydride and HCl: Brown, H. C.; Cole, T. E.; Srebnik, M.; Kim, K. J. *Org. Chem.*, **1986**, *51*, 4925.
- [432] Srebnik, M.; Cole, T. E.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 5051.
- [433] For a method of synthesis of RR'R''B, see Kulkarni, S. U.; Basavaiah, D.; Zaidlewicz, M.; Brown, H. C. *Organometallics*, **1982**, *1*, 212.
- [434] Srebnik, M.; Cole, T. E.; Ramachandran, P. V.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 6085.
- [435] For a thorough discussion of the regioselectivity with various types of substrate and hydroborating agents, see Cragg, G. M. L. Ref. 425, p. 63, 137. See also Brown, H. C.; Vara Prasad, J. V. N.; Zee, S. J. *Org. Chem.*, **1986**, *51*, 439.
- [436] Brown, H. C.; Sharp, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 5851; Klein, J.; Dunkelblum, E.; Wolff, M. A. J. *Organomet. Chem.*, **1967**, *7*, 377. See also Marshall, P. A.; Prager, R. H. *Aust. J. Chem.*, **1979**, *32*, 1251.
- [437] Brown, H. C.; Zweifel, G. J. *Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 1241.
- [438] See Knights, E. F.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5280, 5281; Brown, H. C.; Chen, J. C. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 3978; Soderquist, J. A.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 4599.
- [439] Brown, H. C.; Moerkofer, A. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 2063; Zweifel, G.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 2066; Zweifel, G.; Ayyangar, N. R.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 2072; Ref. 436.
- [440] For a review of haloboranes, see Brown, H. C.; Kulkarni, S. U. *J. Organomet. Chem.*, **1982**, *239*, 23.
- [441] Brown, H. C.; Ravindran, N.; Kulkarni, S. U. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 2417.
- [442] Brown, H. C.; Racherla, U. S. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 895.

- [443] Soundararajan, R.; Matteson, D. S. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 2274.
- [444] Brown, H. C.; Garg, C. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 2951; *Tetrahedron*, **1966**, *42*, 5511; Rao, V. V. R.; Devaprabhakara, D.; Chandrasekaran, S. *J. Organomet. Chem.*, **1978**, *162*, C9; Parish, E. J.; Parish, S.; Honda, H. *Synth. Commun.*, **1990**, *20*, 3265.
- [445] Brown, H. C.; Kulkarni, S. U.; Rao, C. G.; Patil, V. D. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 5515.
- [446] See, for example, Brown, H. C.; Unni, M. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 2902; Brown, H. C.; Gollivan Jr., R. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 2906; Brown, H. C.; Sharp, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 2915.
- [447] Singaram, B.; Rangaiasheni, M. V.; Brown, H. C.; Goralski, C. T.; Hasha, D. L. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 1543.
- [448] Goralski, C. T.; Hasha, D. L.; Nicholson, L. W.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 5165; Goralski, C. T.; Hasha, D. L.; Nicholson, L. W.; Zakkett, D.; Fisher, G. B.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 3251.
- [449] Brown, H. C.; Khire, U. R.; Racherla, U. S. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 15.
- [450] Brown, H. C.; Vara Prasad, J. V. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 2049.
- [451] For reviews of enantioselective syntheses with organoboranes, see Brown, H. C.; Singaram, B. *Acc. Chem. Res.*, **1988**, *21*, 287; *Pure Appl. Chem.*, **1987**, *59*, 879; Srebniak, M.; Ramachandran, P. V. *Aldrichimica Acta*, **1987**, *20*, 9; Brown, H. C.; Jadhav, P. K.; Singaram, B. *Mod. Synth. Methods*, **1986**, *4*, 307; Matteson, D. S. *Synthesis*, **1986**, 973; Brown, H. C.; Jadhav, P. K. in Morrison, Ref. 287, vol. 2, **1983**, p. 1.
- [452] Brown, H. C.; Jadhav, P. K.; Mandal, A. K. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 5074. See also Brown H. C.; Weissman, S. A.; Perumal, P. T.; Dhokte, U. P. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 217. For an improved method, see Brown, H. C.; Singaram, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 1797; Brown, H. C.; Gupta, A. K.; Vara Prasad, J. V. N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988**, *61*, 93. For the crystal structure of this adduct, see Soderquist, J. A.; Hwang Lee, S.; Barnes, C. L. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 3385.
- [453] Jadhav, P. K.; Kulkarni, S. U. *Heterocycles*, **1982**, *18*, 169.
- [454] Brown, H. C.; Vara Prasad, J. V. N.; Zaidlewicz, M. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 2911.
- [455] Kiesgen de Richter, R.; Bonato, M.; Follet, M.; Kamenka, J. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 2855.
- [456] Jadhav, P. K.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2988.
- [457] Masamune, S.; Kim, B. M.; Petersen, J. S.; Sato, T.; Veenstra, J. S.; Imai, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 4549.
- [458] For another enantioselective hydroboration method, see page 1016.
- [459] Brown, H. C.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 3567.
- [460] For a review of cyclic hydroboration, see Brown, H. C.; Negishi, E. *Tetrahedron*, **1977**, *33*, 2331. See also Brown, H. C.; Pai, G. G.; Naik, R. G. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 1072.
- [461] Rotermund, G. W.; Köster, R. *Liebigs Ann. Chem.*, **1965**, *686*, 153; Brown, H. C.; Negishi, E.; Dickson, W. C. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 520.
- [462] For a review of hydroboration of triple bonds, see Hudrik, P. F.; Hudrik, A. M. in Patai, Ref. 78, pt. 1, p. 203.
- [463] For a review of the preparation and reactions of vinylic boranes, see Brown, H. C.; Campbell Jr., J. B. *Aldrichimica Acta*, **1981**, *14*, 1.
- [464] Brown, H. C.; Gupta, S. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 5249. For a review of catecholborane, see Lane, C. F.; Kabalka, G. W. *Tetrahedron*, **1976**, *32*, 981; Garrett, C. E.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3224.
- [465] Brown, H. C.; Campbell Jr., J. B. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 389.
- [466] Zweifel, G.; Arzoumanian, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 291.
- [467] Brown, H. C.; Coleman, R. A. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 2328.
- [468] Pelter, A.; Singaram, S.; Brown, H. C. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 1433.
- [469] For a list of references, see Gautam, V. K.; Singh, J.; Dhillon, R. S. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 187. See also Suzuki, A.; Dhillon, R. S. Ref. 425.
- [470] Kabalka, G. W.; Yu, S.; Li, N. S. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 7681.
- [471] Burgess, K.; van der Donk, W. A.; Westcott, S. A.; Marder, T. B.; Baker, R. T.; Calabrese J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 9350; Westcott, S. A.; Blom, H. P.; Marder, T. B.; Baker, R. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 8863; Evans, D. A.; Fu, G. C.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 6671.
- [472] Männig, D.; Nöth, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1985**, *24*, 878. For a review, see Burgess, K.; Ohlmeyer, M. *J. Chem. Rev.*, **1991**, *91*, 1179.
- [473] Evans, D. A.; Muci, A. R.; Stürmer, R. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 5307.
- [474] Harrison, K. N.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 9220.
- [475] Burgess, K.; Ohlmeyer, M. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 5178; Hayashi, T.; Matsumoto, Y.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 3426; Sato, M.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 231; Brown, J. M.; Lloyd-Jones, G. C. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1990**, *1*, 869.
- [476] Brown, H. C.; Zweifel, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 2544; Bergbreiter, D. E.; Rainville, D. P. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 3031; Kabalka, G. W.; Newton Jr., R. J.; Jacobus, J. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 1567.
- [477] For kinetic studies, see Vishwakarma, L. C.; Fry, A. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 5306; Brown H. C.; Chandrasekharan, J.; Wang, K. K. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 2901; *Pure Appl. Chem.* **1983**, *55*, 1387; Nelson, D. J.; Cooper, P. J. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 4693; Brown, H. C.; Chandrasekharan, J. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 4811.
- [478] Brown, H. C.; Zweifel, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 247; Pasto, D. J.; Lepeska, B.; Balasubramanian, V. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 6090; Pasto, D. J.; Lepeska, B.; Cheng, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 6083; Narayana, C.; Periasamy, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 1857. See, however, Jones, P. R. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 1886.
- [479] See Still, W. C.; Barrsh, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 2487.
- [480] See Evans, D. A.; Fu, G. C.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 6917; Burgess, K.; Cassidy, J.; Ohlmeyer, M. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 1020; Burgess, K.; Ohlmeyer, M. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 1027.
- [481] Hayashi, T.; Matsumoto, Y.; Ito, Y. Ref. 475; Zhang, J.; Lou, B.; Guo, G.; Dai, L. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 1670.
- [482] Negishi, E. *Adv. Met.-Org. Chem.*, **1989**, *1*, 177; Eisch, J. J. *The Chemistry of Organo-metallic Compounds*; Macmillan: NY, **1967**, p. 107. See also Eisch, J. J.; Fichter, K. C. *J. Organomet. Chem.*, **1983**, *250*, 63.
- [483] For reviews of organoaluminum in organic synthesis, see Dzhemilev, U. M.; Vostrikova, O. S.; Tolstikov, G. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1990**, *59*, 1157; Maruoka, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 5001.
- [484] For a review with respect to Al, Si, and Sn, see Negishi, E. *Organometallics in Organic Synthesis*, vol. 1; Wiley: NY, **1980**, pp. 45, 357, 406. For reviews of hydrosilylation, see Ojima, I. in Patai; Rappoport *The Chemistry of Organic Silicon Compounds*, pt. 2; Wiley: NY, **1989**, p. 1479; Alberti, A.; Pedulli, G. F. *Rev. Chem. Interned.*, **1987**, *8*, 207; Speier, J. L. *Adv. Organomet. Chem.*, **1979**, *17*, 407; Andrianov, K. A.; Souček, J.; Khananashvili, L. M. *Russ. Chem. Rev.*, **1979**, *48*, 657.
- [485] For reviews of hydrozirconation, and the uses of organozirconium compounds, see Negishi, E.; Takahashi, T. *Synthesis*, **1988**, 1; Dzhemilev, U. M.; Vostrikova, O. S.; Tolstikov, G. A. *J. Organomet. Chem.*, **1986**, *304*, 17; Schwartz, J.; Labinger, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1976**, *15*, 333. Also see Hoveyda, A. H.; Morken, J. P. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 4237.
- [486] See, for example, Oertle, K.; Wetter, H. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 5511; Randolph, C. L.; Wrighton, M. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 3366; Maruoka, K.; Sano, H.; Shinoda, K.; Nakai, S.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 6036; Miyake, H.; Yamamura, H. *Chem. Lett.*, **1989**, 981; Doyle, M. P.; High, K. G.; Nesloney, C. L.; Clayton Jr., T. W.; Lim, J. *Organometallics*, **1991**, *10*, 1225.
- [487] For a method of preparing this reagent, which is also available commercially, see Buchwald, S. L.; LaMaire, S. J.; Nielsen, R. B.; Watson, B. T.; King, S. M. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 3895. It can also be generated in situ; Lipshutz, B. H.; Keil, R.; Ellsworth, E. L. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 7257.
- [488] For a review, see Bogdanović, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1985**, *24*, 262.
- [489] For a review, see Sato, F. *J. Organomet. Chem.*, **1985**, *285*, 53. For another catalyst, see Hoveyda, A. H.; Xu, Z. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 5079.
- [490] For a review of the hydrometalation of triple bonds, see Ref. 462, p. 219.
- [491] Wilke, G.; Müller, H. *Liebigs Ann. Chem.*, **1960**, *629*, 222; Eisch, J. J.; Kaska, W. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 2213; Eisch, J. J.; Rhee, S. *Liebigs Ann. Chem.*, **1975**, 565.
- [492] For reviews, see Shuikin, N. I.; Lebedev, B. L. *Russ. Chem. Rev.*, **1966**, *35*, 448; Schermerling, L. in *Olah Friedel-Crafts and Related Reactions*, vol. 2; Wiley: NY, **1964**, p. 1075, 1121.

- [493] Frey, E. J.; Hepp, H. J. *Ind. Eng. Chem.*, **1936**, *28*, 1439.
- [494] Metzger, J. O. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1983**, *22*, 889; Hartmanns, J.; Klenke, K.; Metzger, J. O. *Chem. Ber.*, **1986**, *119*, 488.
- [495] For a review, see Mayr, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1990**, *29*, 1371.
- [496] Bolestova, G. I.; Parnes, Z. N.; Kursanov, D. N. *J. Org. Chem. USSR*, **1983**, *19*, 2175.
- [497] Gesson, J.-P.; Jacquesy, J.-C.; Rambaud, D. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 2239.
- [498] For reviews, see Pines, H.; Stalick, W. M. Ref. 236, p. 240; Pines, H. *Acc. Chem. Res.*, **1974**, *7*, 155; Pines, H.; Schaap, L. A. *Adv. Catal.*, **1960**, *12*, 117. See pp. 126-146.
- [499] Pines, H.; Wunderlich, D. J. *Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 6001.
- [500] Eberhardt, G. G.; Peterson, H. J. *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 82; Pines, H.; Stalick, W. M. *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 3723.
- [501] Schmerling, L.; Toekelt, W. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 3694.
- [502] Dang, H.-S.; Roberts, B. P. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 2875.
- [503] Hatanska, Y.; Goda, K.; Yamashita, F.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 7981.
- [504] For a review, see Onsager, O.; Johansen, J. E. in Hartley; Patai *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, vol. 3; Wiley: NY, **1985**, p. 205.
- [505] Stork, G.; Burgstahler, A. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 5068; Eschenmoser, A.; Ruzicka, L.; Jeger, O.; Arigoni, D. *Helv. Chim. Acta*, **1955**, *38*, 1890.
- [506] For reviews, see Gnononfoun, N. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1988**, 862; Sutherland, J. K. *Chem. Soc. Rev.*, **1980**, *9*, 265; Johnson, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1976**, *15*, 9; Bioarg, *Chem. Rev.*, **1976**, *5*, 51; *Acc. Chem. Res.*, **1968**, *1*, 1; van Tamelen, E. E. *Acc. Chem. Res.*, **1975**, *8*, 152. For a review of the stereochemical aspects, see Bartlett, P. A. in Morrison, Ref. 287, vol. 3, p. 341.
- [507] Guay, D.; Johnson, W. S.; Schubert, U. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 4731 and cited references.
- [508] Johnson, W. S.; Gravestock, M. B.; McCarry, B. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 4332.
- [509] Sen, S. E.; Roach, S. L.; Smith, S. M.; Zhang, Y. Z. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 3969.
- [510] Gopalan, A. S.; Prieto, R.; Mueller, B.; Peters, D. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 1679.
- [511] Chen, L.; Gill, G. B.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 2593.
- [512] Sen, S. E.; Zhang, Y. z.; Roach, S. L. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 9534.
- [513] For a review of alkene dimerization and oligomerization with all catalysts, see Fel'd-blyum, V. Sh.; Obeshchalova, N. V. *Russ. Chem. Rev.*, **1968**, *37*, 789.
- [514] For a review, see Pines, H. *Synthesis*, **1974**, 309.
- [515] For reviews, see Pillai, S. M.; Ravindranathan, M.; Sivaram, S. *Chem. Rev.*, **1986**, *86*, 353-399; Jira, R.; Freisleben, W. *Organomet. React.*, **1972**, *3*, 1, see pp. 117-130; Heck, R. F. Ref. 277, p. 84, 150; Khan, M. M. T.; Martell, A. E. Ref. 185, vol. 2, p. 135; Rylander, P. N. Ref. 277, p. 175; Tsuji, J. *Adv. Org. Chem.*, **1969**, *6*, 109. See pp. 213-220. Also see Kaur, G.; Manju, K.; Trehan, S. *Chem. Commun.*, **1996**, 581.
- [516] See for example, Onsager, O.; Wang, H.; Blindheim, U. *Helv. Chim. Acta*, **1969**, *52*, 187, 230; Fischer, K.; Jonas, K.; Misbach, P.; Stabba, R.; Wilke, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1973**, *12*, 943.
- [517] Cramer, R. J. *Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 4717; *Acc. Chem. Res.*, **1968**, *1*, 186; Kobayashi, Y.; Taira, S. *Tetrahedron*, **1968**, *24*, 5763; Takahashi, N.; Okura, I.; Keii, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 7489.
- [518] Takacs, J. M.; Myoung, Y. C. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 317.
- [519] Alderson, T.; Jenner, E. L.; Lindsey Jr., R. V. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 5638. For a review see Su, A. C. L. *Adv. Organomet. Chem.*, **1979**, *17*, 269.
- [520] See, for example, Denis, P.; Jean, A.; Croizy, J. F.; Mortreux, A.; Petit, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 1292.
- [521] Nomura, N.; Jin, J.; Park, H.; RajanBabu, T. V. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 459; Monteiro, A. L.; Seferin, M.; Dupont, J.; de Souza, R. F. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 1157.
- [522] Takahashi, T.; Xi, Z.; Fischer, R.; Huo, S.; Xi, C.; Nakajima, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 4561; Takahashi, T.; Xi, Z.; Rousset, C. J.; Suzuki, N. *Chem. Lett.*, **1993**, 1001.
- [523] Kinoshita, A.; Sakakibara, N.; Mori, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 12388; Trost, B. M.; Indolese, A. J. *Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 4361.
- [524] Urabe, H.; Takeda, T.; Hiedura, D.; Sato, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 11295.
- [525] See for example, Carlton, L.; Read, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1978**, 1631; Schmitt, H. J.; Singer, H. *J. Organomet. Chem.*, **1978**, *153*, 165; Selimov, F. A.; Rutman, O. G.; Dzhemilev, U. M. *J. Org. Chem. USSR*, **1983**, *19*, 1621.
- [526] Trost, B. M.; Matusbara, S.; Carminji, J. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 8745.
- [527] Buchwald, S. L.; Nielsen, R. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 2870.
- [528] Nugent, W. A.; Thorn, D. L.; Harlow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 2788. See also Trost, B. M.; Lee, D. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7255; Tamao, K.; Kobayashi, K.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 6478.
- [529] RajanBabu, T. V.; Nugent, W. A.; Taber, D. F.; Fagan, P. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7128.
- [530] Muedas, C. A.; Ferguson, R. R.; Crabtree, R. H. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 3389.
- [531] Arcadi, A.; Bernocchi, E.; Burini, A.; Cacchi, S.; Marinelli, F.; Pietroni, B. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 3465.
- [532] Imamura, K.; Yoshikawa, E.; Gevorgyan, V.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 5339.
- [533] Galland, J.-C.; Savignac, M.; Gent, J.-P. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 8695.
- [534] Miura, K.; Funatsu, M.; Saito, H.; Ito, H.; Hosomi, A. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 9059; Kemp, M. I.; Whiby, R. J.; Coote, S. J. *Synlett*, **1994**, 451; Wischmeyer, U.; Knight, K. S.; Waymouth, R. M. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 7735. Also see Maye, J. P.; Negishi, E. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3359.
- [535] Molander, G. A.; Dowdy, E. D.; Schumann, H. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 3386.
- [536] Berk, S. C.; Grossman, R. B.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 8593; *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 4912.
- [537] Nazarov, I. N.; Torgov, I. B.; Terekhova, L. N. *Izv. Akad. Nauk. SSSR otd. Khim. Nauk*, **1942**, 200; Braude, E. A.; Forbes, W. F. *J. Chem. Soc.*, **1953**, 2208. Also see Motoyoshiya, J.; Mizuno, K.; Tsuda, T.; Hayashi, S. *Synlett*, **1993**, 237; Oda, M.; Yamazaki, T.; Kajioaka, T.; Miyatake, R.; Kuroda, S. *Liebigs Ann. Chem.*, **1997**, 2563. See Smith, D. A.; Ulmer II, C. W. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 4118 for a discussion of torquoselectivity and hyperconjugation in this reaction.
- [538] Giese, S.; West, F. G. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 8393.
- [539] Alder, K.; von Brachel, H. *Liebigs Ann. Chem.*, **1962**, *651*, 141. For a monograph, see Carruthers, W. *Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis*; Pergamon: Elmsford, NY, **1990**. For reviews, see Boyd, G. V. in Patai *Supplement A: The Chemistry of Double-bonded Functional Groups*, vol. 2, pt. 1; Wiley: NY, **1989**, p. 477; Keung, E. C.; Alper, H. *J. Chem. Educ.*, **1972**, *49*, 97; Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1969**, *8*, 556. For reviews of intramolecular ene reactions see Taber, D. F. *Intramolecular Diels-Alder and Alder Ene Reactions*; Springer: NY, **1984**, p. 61; Oppolzer, W.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1978**, *17*, 476; Conia, J. M.; Le Perche, P. *Synthesis*, **1975**, *1*, See Desimoni, G.; Failla, G.; Righetti, P. P.; Sfulcini, A.; Tsyganov, D. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 1821 for solvent effects in the ene reaction.
- [540] Deng, Q.; Thomas IV, B. E.; Houk, K. N.; Dowd, P. J. *Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 6902.
- [541] For a review of ene reactions in which one of the reactants bears a Si or Ge atom, see Dubac, J.; Laporterie, A. *Chem. Rev.*, **1987**, *87*, 319.
- [542] Cossy, J.; Bouzide, A. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 5775; Oppolzer, W.; Fürstner, A. *Helv. Chim. Acta*, **1993**, *76*, 2329; Oppolzer, W.; Schröder, F. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 7939.
- [543] Wu, S.; Shu, L.; Fan, K. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 919.
- [544] Eto, M.; Nishimoto, M.; Kubota, S.; Matsuoka, T.; Harano, K. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 2445.
- [545] Hill, R. K.; Rabinovitz, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 965. See also Garsky, V.; Koster, D. F.; Arnold, R. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 4207; Stephenson, L. M.; Mattern, D. L. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 3614; Nahm, S. H.; Cheng, H. N. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 5093.
- [546] For other evidence for a concerted mechanism see Bann, F. R.; Dwyer, J.; Chappell, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1977**, 533; Jenner, G.; Salem, R. B.; El'yanov, B.; Gonikberg, E. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1989**, 1671. See Thomas IV, B. E.; Loncharich, R. J.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 1354 for transition state structures of the intramolecular ene reaction.

- [547] Cossy, J.; Bouzide, A.; Pfau, M. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 4883; Ooi, T.; Maruoka, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron*, **1994**, 50, 6505; Thomas IV, B. E.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115, 790; Also see Masaya, K.; Tanino, K.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 7965.
- [548] For reviews, see Chaloner, P. A. in Hartley, Ref. 272, vol. 4, p. 456; Snider, B. B. *Acc. Chem. Res.*, **1980**, 13, 426.
- [549] Waratuke, S. A.; Johnson, E. S.; Thorn, M. G.; Fanwick, P. E.; Rothwell, I. P. *Chem. Commun.*, **1996**, 2617.
- [550] Aggarwal, V. K.; Yennall, G. P.; Davey, P. N.; Newman, C. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 1997.
- [551] Davies, A. G.; Kinar, W. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1993**, 2281.
- [552] See Snider, B. B.; Ron, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 8160.
- [553] Cunningham, I. D.; Brownhill, A.; Hamereton, I.; Howlin, B. J. *Tetrahedron*, **1997**, 53, 13473.
- [554] See Achmatowicz, O.; Bialek-Florjanczyk, E. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 8827; Marshall, J. A.; Andersen, M. W. *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 5851 for mechanistic discussions of this reaction.
- [555] Mikami, K.; Terada, M.; Narisawa, S.; Nakai, T. *Synlett*, **1992**, 255; Wu, X.-M.; Funakoshi, K.; Sakai, K. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 5927.
- [556] See Ref. 550.
- [557] Dauben, W. G.; Hendricks, R. T. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 603.
- [558] Tohyama, Y.; Tanino, K.; Kuwajima, I. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 518.
- [559] For reviews, see Yanovskaya, L. A.; Kryshnal, G. V.; Kulganek, V. V. *Russ. Chem. Rev.*, **1984**, 53, 744; Bergmann, E. D.; Ginsburg, D.; Pappo, R. *Org. React.*, **1959**, 10, 179; House, H. O. Ref. 164, p. 595. The subject is also discussed at many places in Stowell, J. C. *Carbanions in Organic Synthesis*; Wiley: NY, **1979**.
- [560] For reviews of Michael reactions where Z or Z' is nitro see Yoshikoshi, A.; Miyashita, M. *Acc. Chem. Res.*, **1985**, 18, 284; Baer, H. H.; Urbas, L. in *Feuer The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups*, pt. 2; Wiley: NY, **1970**, p. 130.
- [561] Strzalko, T.; Seyden-Penne, J.; Wartski, L.; Froment, F.; Corset, J. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 3935.
- [562] For a discussion of 1,2 versus 1,4 addition, see Oare, D. A.; Heathcock, C. H. *Top. Stereochem.*, **1989**, Ref. 565, p. 232.
- [563] For reports of successful 1,4 additions to α,β -unsaturated aldehydes, see Kryshnal, G. V.; Kulganek, V. V.; Kucherov, V. F.; Yanovskaya, L. A. *Synthesis*, **1979**, 107; Yamaguchi, M.; Yokota, N.; Minami, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 1088.
- [564] See Macquarrie, D. J. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 4125 for the use of supported phenolates as catalysts.
- [565] For reviews of stereoselective Michael additions, see Oare, D. A.; Heathcock, C. H. *Top. Stereochem.*, **1991**, 20, 87; **1989**, 19, 227.
- [566] Boruah, A.; Baruah, M.; Prajapati, D.; Sandhu, J. S. *Synth. Commun.*, **1998**, 28, 653.
- [567] Keller, E.; Feringa, B. L. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 1879; Kotsuki, H.; Arimura, K. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 7583.
- [568] Sreekumar, R.; Rugmini, P.; Padmakumar, R. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 6557.
- [569] Laroek, R. C.; Yum, E. K.; Yang, H. *Tetrahedron*, **1994**, 50, 305.
- [570] Lubineau, A.; Augé, J. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 8073.
- [571] For a more extended analysis, see Oare, D. A.; Heathcock, C. H. *Top. Stereochem.*, **1989**, Ref. 565, p. 237.
- [572] For example, see Oare, D. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 157.
- [573] Yamaguchi, M.; Shiraiishi, T.; Hirama, M. *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 3520.
- [574] Xu, F.; Tillyer, R. D.; Tschae, D. M.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *Tetrahedron Asymmetry*, **1998**, 9, 1651.
- [575] Mirza-Aghayan, M.; Etemad-Moghadam, G.; Zapparucha, A.; Berlan, J.; Loupy, A.; Koenig, M. *Tetrahedron Asymmetry*, **1995**, 6, 2643.
- [576] Christoffers, J. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 39, 7083.
- [577] See, for example, Toke, L.; Fenichel, L.; Albert, M. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 5951; Corey, E. J.; Peterson, R. T. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 5025; Calderari, G.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta*, **1985**, 68, 1592; Tomioka, K.; Ando, K.; Yasuda, K.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 715; Posner, G. H.; Switzer, C. J. *Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 1239; Enders, D.; Demir, A. S.; Rendebach, B. E. *M. Chem. Ber.*, **1987**, 120, 1731. Also see Hawkins, J. M.; Lewis, T. A. *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 2114.
- [578] Yura, T.; Iwasawa, N.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.*, **1988**, 1021; Yura, T.; Iwasawa, N.; Narasaka, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.*, **1988**, 1025; Desimoni, G.; Quadrelli, P.; Righetti, P. P. *Tetrahedron*, **1990**, 46, 2927.
- [579] See d'Angelo, J.; Reviel, G.; Volpe, T.; Pfau, M. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 4427.
- [580] d'Angelo, J.; Desmaële, D.; Dumas, F.; Guingant, A. *Tetrahedron Asymmetry*, **1992**, 3, 459.
- [581] Markó, I. E.; Chesney, A. *Synlett*, **1992**, 275.
- [582] Loh, T.-P.; Wei, L.-L. *Synlett*, **1998**, 975.
- [583] Matsubara, S.; Yoshioka, M.; Utimoto, K. *Chem. Lett.*, **1994**, 827.
- [584] Jenner, G. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 233.
- [585] Das, S.; Kumar, J. S. D.; Shivaramayya, K.; George, M. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 1797; Hoegy, S. E.; Mariano, P. S. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 8319.
- [586] Zhang, X.; Jung, Y. S.; Mariano, P. S.; Fox, M. A.; Martin, P. S.; Merkert, J. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 5239.
- [587] Soñnicki, J. G.; Jagodziński, T. S.; Liebscher, J. *J. Heterocyclic Chem.*, **1997**, 34, 643.
- [588] Ambrose, L.; Desmaële, D.; Mahuteau, J.; d'Angelo, J. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 9705.
- [589] Ahn, K. H.; Lee, S. J. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 1875.
- [590] Taniguchi, Y.; Maruo, M.; Takaki, K.; Fujiwara, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 7789.
- [591] Mannich bases react with ketones without basic catalysts to give 1,5-diketones, but this process, known as the *thermal Michael reaction*, has a different mechanism: Brown, H. L.; Buchanan, G. L.; Curran, A. C. W.; McIay, G. W. *Tetrahedron*, **1968**, 24, 4565; Gill, N. S.; James, K. B.; Lions, F.; Potts, K. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 4923.
- [592] Holton, R. A.; Williams, A. D.; Kennedy, R. M. *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 5480.
- [593] See Hajos, Z. G.; Panfish, D. R. *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 1612; *Org. Synth. II*, 363.
- [594] Undheim, K.; Williams, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 883.
- [595] Sibi, M. P.; Jasperse, C. P.; Ji, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 10779. See Wu, J. H.; Radinov, R.; Porter, N. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 11029 for a related reaction involving Zn(OTf)₂.
- [596] Enholm, E. J.; Kinter, K. S. *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 4850.
- [597] Condon-Guegnot, L.; Léonel, E.; Nédélec, J.-Y.; Perichon, J. *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 7684.
- [598] Rudorf, W.-D.; Schwarz, R. *Synlett*, **1993**, 369.
- [599] See, for example, Makosza, M. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 5489.
- [600] Other catalysts have also been used. For a list of catalysts, with references, see Ref. 150, p. 793. See also Mukaiyama, T.; Kobayashi, S.; Tamura, M.; Sagawa, Y. *Chem. Lett.*, **1987**, 491; Mukaiyama, T.; Kobayashi, S. *J. Organomet. Chem.*, **1990**, 382, 39.
- [601] Narasaka, K.; Soai, K.; Aikawa, Y.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1976**, 49, 779; Saigo, K.; Osaki, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.*, **1976**, 163; Matsuda, I. *J. Organomet. Chem.*, **1987**, 321, 307; Narasaka, K. *Org. Synth.*, **1965**, 12. See also Yoshikoshi, A.; Miyashita, M. Ref. 560.
- [602] Loh, T.-P.; Wei, L.-L. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 7615.
- [603] Tucker, J. A.; Clayton, T. L.; Mordas, D. M. *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 4370.
- [604] Kabbara, J.; Flemming, S.; Nickisch, K.; Neh, H.; Westermann, J. *Tetrahedron*, **1995**, 51, 743.
- [605] Ranu, B. C.; Saha, M.; Bhar, S. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 1989.
- [606] See Heathcock, C. H.; Uehling, D. E. *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 279; Mukaiyama, T.; Tamura, M.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.*, **1986**, 1017, 1817, 1821; **1987**, 743.
- [607] Hosomi, A.; Sakurai, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 1673; Jellal, A.; Santelli, M. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 4487; Sakurai, H.; Hosomi, A.; Hayashi, J. *Org. Synth. II*, 443; Kuhnert, N.; Peverley, J.; Robertson, J. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 3215. For a review, see Fleming, I.; Dunogues, J.; Smithers, R. *Org. React.*, **1989**, 37, 57. See pp. 127-132, 335-370. For a review of intramolecular additions, see Schinzer, D. *Synthesis*, **1988**, 263.
- [608] RajanBabu, T. V. *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 2083.
- [609] For reviews of the addition of RM to isolated double bonds see Wardell, J. L.; Paterson, E. S. in Hartley, Ref. 504, vol. 2, 1985, p. 219; See pp. 268-296; Vora Prasad, J. V. N.; Pillai, C. N. *J. Organomet. Chem.*, **1983**, 259, 1.

- [610] Lautens, M.; Belter, R. K.; Lough, A. J. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 422.
- [611] Gardner, H. C.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 558.
- [612] Richey Jr., H. G.; Moses, L. M.; Domalski, M. S.; Erickson, W. F.; Heyn, A. S. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 3773.
- [613] Felkin, H.; Kaeberg, C. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 4587; Richey Jr., H. G.; Saucis, S. S. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 3785; Eisch, J. J.; Merkley, J. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 1148; Kang, J. *Organometallics*, **1984**, *3*, 525.
- [614] Eisch, J. J.; Merkley, J. H. Ref. 613; Von Rein, F. W.; Richey Jr., H. G. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 3777; Miller, R. B.; Reichenbach, T. *Synth. Commun.*, **1976**, *6*, 319. See also Duboudin, J. G.; Jousseume, B. *J. Organomet. Chem.*, **1979**, *168*, 1; *Synth. Commun.*, **1979**, *9*, 53.
- [615] Yorimitsu, H.; Tang, J.; Okada, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Chem. Lett.*, **1998**, 11.
- [616] Rousset, C. J.; Negishi, E.; Suzuki, N.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 1965.
- [617] For a review of the addition of organolithium compounds to double or triple bonds, see Wardell, J. L. in *Zuckerman Inorganic Reactions and Methods*, vol. 11; VCH: NY, **1988**, p. 129.
- [618] Lehmkuhl, H.; Reinehr, D. *J. Organomet. Chem.*, **1970**, *25*, C47; **1973**, *57*, 29; Lehmkuhl, H.; Janssen, E. *Liebigs Ann. Chem.*, **1978**, 1854. This is actually a type of enol reaction. For a review of the intramolecular version of this reaction, see Oppolzer, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1989**, *28*, 38.
- [619] See, for example, Richey Jr., H. G.; Rees, T. C. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 4297; Drozd, V. N.; Ustynyuk, Yu. A.; Tsel'eva, M. A.; Dmitriev, L. B. *J. Gen. Chem. USSR*, **1969**, *39*, 1951; Felkin, H.; Umpleby, J. D.; Hagaman, E.; Wenkert, E. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 2285; Hill, E. A.; Myers, M. M. *J. Organomet. Chem.*, **1979**, *173*, 1.
- [620] For intramolecular addition of R_1Li and R_2CuLi , see Wender, P. A.; White, A. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 2218; Bailey, W. F.; Nurni, T. T.; Patricia, J. J.; Wang, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 2442.
- [621] Bailey, W. F.; Nurni, T. T.; Patricia, J. J.; Wang, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 2442; Bailey, W. F.; Ovaska, T. V. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 3080. See Funk, R. L.; Bolton, G. L.; Brummond, K. M.; Ellestad, K. E.; Stallman, J. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 7023.
- [622] See Reference. 621; Bailey, W. F.; Ovaska, T. V.; Leipert, T. K. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 3901; Bailey, W. F.; Khanolkar, A. D. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 6058. Also see Bailey, W. F.; Carson, M. W. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 361.
- [623] Cooke Jr., M. P. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 1495; Cooke Jr., M. P.; Widener, R. K. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 1381; Cooke Jr., M. P. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 1144; Cooke Jr., M. P.; Houpius, I. N. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 4987.
- [624] Bailey, W. F.; Ovaska, T. V. *Chem. Lett.*, **1993**, 819.
- [625] Bailey, W. F.; Khanolkar, A. D.; Gavaskar, K. V. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 8053.
- [626] Coldham, I.; Hufton, R.; Rathmell, R. E. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 7617; Coldham, I.; Lang-Anderson, M. M. S.; Rathmell, R. E.; Snowden, D. J. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 7621; Coldham, I.; Hufton, R.; Snowden, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 5322.
- [627] Attenni, B.; Cereti, A.; D'Annibale, A.; Resta, S.; Trogolo, C. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 12029.
- [628] Kondakov, D. Y.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 10771. Also see Shibata, K.; Aida, T.; Inoue, S. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *33*, 1077 for reactions of Et_3Al catalyzed by a zirconium complex.
- [629] Wipf, P.; Lim, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1993**, *32*, 1068.
- [630] Trost, B. M.; Indolese, A. F.; Müller, T. J. J.; Treptow, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 615.
- [631] Zhou, Z.; Larouche, D.; Bennett, S. M. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 11623.
- [632] Fukuzawa, S.; Tsuchimoto, T. *Synlett*, **1993**, 803.
- [633] Pirrung, F. O. H.; Hiemstra, H.; Speckamp, W. N.; Kaptein, B.; Schoemaker, H. E. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 12415.
- [634] Solé, D.; Cancho, Y.; Liebaria, A.; Moretò, J. M.; Delgado, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 12133.
- [635] Nakao, J.; Inoue, R.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 1910.
- [636] Snider, B. B.; Merritt, J. E. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 8663.
- [637] Gomez-Bengoa, E.; Heron, N. M.; Diduk, M. T.; Luchaco, C. A.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 7649.
- [638] Fujiwara, N.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 2318.
- [639] Asao, N.; Matsukawa, Y.; Yamamoto, Y. *Chem. Commun.*, **1996**, 1513.
- [640] Luo, F.-T.; Fwu, S.-L.; Huang, W.-S. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 6839.
- [641] For reviews of this and related reactions, see Raston, C. L.; Salem, G. in Hartley, Ref. 272, vol. 4, pp. 159, 233; Normant, J. F.; Alexakis, A. *Synthesis*, **1981**, 841; Hudrlík, P. F.; Hudrlík, A. W. in Patat, Ref. 78, pt. 1, p. 233. For a list of reagents and references for this and related reactions, see Ref. 150, p. 233.
- [642] For the composition of these reagents see Ashby, E. C.; Smith, R. S.; Goel, A. B. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 5133; Ashby, E. C.; Goel, A. B. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 2125.
- [643] Gardette, M.; Alexakis, A.; Normant, J. F. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 5887 and cited references. For an extensive list of references see Marfat, A.; McGuirk, P. R.; Helquist, P. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 3888.
- [644] For a method of using secondary and tertiary R, see Rao, S. A.; Periasamy, M. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 4313.
- [645] The initial product, **64**, can be hydrolyzed with acid to give $R^1C \equiv CH_2$. See Westmijze, H.; Kleijn, H.; Meijer, J.; Vermeer, P. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1981**, *100*, 98, and references cited therein.
- [646] Alexakis, A.; Cahiez, G.; Normant, J. F. *Synthesis*, **1979**, 826; *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 1961; Furber, M.; Taylor, R. J. K.; Burford, S. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 1809.
- [647] Rao, S. A.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 5735.
- [648] Normant, J. F.; Cahiez, G.; Chuit, C.; Villieras, J. *J. Organomet. Chem.*, **1973**, *54*, C53.
- [649] Alexakis, A.; Cahiez, G.; Normant, J. F. *Org. Synth.*, **1990**, *69*, 290.
- [650] Negishi, E.; Van Horn, D. E.; Yoshida, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 6639. For reviews, see Negishi, E. *Acc. Chem. Res.*, **1987**, *20*, 65; *Pure Appl. Chem.*, **1981**, *53*, 2333; Negishi, E.; Takahashi, T. *Aldrichimica Acta*, **1985**, *18*, 31.
- [651] Hara, R.; Nishihara, Y.; Landré, P. D.; Takahashi, T. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 447.
- [652] Takahashi, T.; Kotori, M.; Kasai, K.; Suzuki, N. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 5685.
- [653] Knochel, P.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 1039, 1043, 4427, 4431, 5727.
- [654] Chuit, C.; Foulon, J. P.; Normant, J. F. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 2305; **1981**, *37*, 1385. For a review, see Alexakis, A.; Chuit, C.; Commerçon-Bourgain, M.; Foulon, J. P.; Jabri, N.; Mangeney, P.; Normant, J. F. *Pure Appl. Chem.*, **1984**, *56*, 91. A better reagent for the addition of a methyl group to an α,β -unsaturated aldehyde is Me_2CuLi ; Clive, D. L. J.; Farina, V.; Beaulieu, P. L. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 2572.
- [655] House, H. O.; Respass, W. L.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 3128. For reviews, see Posner, G. H. *Org. React.*, **1972**, *19*, 1; House, H. O. *Acc. Chem. Res.*, **1976**, *9*, 59. For examples of the use of this reaction in the synthesis of natural products, see Posner, G. H. *An Introduction to synthesis Using Organocopper Reagents*; Wiley: NY, **1980**, p. 10. For a list of organocopper reagents that give this reaction, with references, see Ref. 150, p. 805, 916.
- [656] The compound R_2CuLi also adds to N-tosylated α,β -unsaturated amides: Nagashima, H.; Ozaki, N.; Washiyama, M.; Itoh, K. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 657.
- [657] Corey, E. J.; Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 6019; Alexakis, A.; Berlan, J.; Besace, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 1047; Matsuzaki, S.; Horiguchi, Y.; Nakamura, E.; Kuwajima, I. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 349; Horiguchi, Y.; Komatsu, M.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 7087; Linderman, R. J.; McKenzie, J. R. *J. Organomet. Chem.*, **1989**, *361*, 31; Bertz, S. H.; Smith, R. A. *J. Tetrahedron*, **1990**, *46*, 4091. For a list of references, see Ref. 150, p. 748.
- [658] Lipshutz, B. H.; Ellsworth, E. L.; Dimock, S. H.; Smith, R. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 4404; Lipshutz, B. H.; James, B. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 6689.
- [659] Degl'Innocenti, A.; Stuechi, E.; Capperucci, A.; Mordini, A.; Reginato, G.; Ricci, A. *Synlett*, **1992**, 329, 332.
- [660] For the use of enol tosylates of 1,2-diketones as substrates, see Charonnat, J. A.; Mitchell, A. L.; Keogh, B. P. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 315.
- [661] Dominguez, E.; Carretero, J. C. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 5803.

- [662] House, H. O.; Umen, M. J. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 3893; Corey, E. J.; Floyd, D.; Lipshutz, B. H. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 3419.
- [663] Posner, G. H.; Whitten, C. E. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 1815.
- [664] Posner, G. H.; Whitten, C. E.; Sterling, J. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 7788.
- [665] Gorlier, J.; Hamon, L.; Levisalles, J.; Wagnon, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 88. For another useful mixed reagent see Ledlie, D. B.; Miller, G. J. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 1006.
- [666] Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Kozlowski, J. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 3755; Lipshutz, B. H. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 127.
- [667] When the two R groups of $R_2C(CN)Li$ are different, one can be selectively transferred: Lipshutz, B. H.; Wilhelm, R. S.; Kozlowski, J. A. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 3938.
- [668] For a list of references, see Ref. 150, p. 237.
- [669] For a review, see Yamamoto, Y. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1986**, *25*, 947. For a discussion of the role of the BF_3 , see Lipshutz, B. H.; Ellsworth, E. L.; Siahaan, T. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 4834; **1989**, *111*, 1351.
- [670] Johnson, C. R.; Marren, T. J. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 27.
- [671] Dieter, R. K.; Velu, S. E. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 3798.
- [672] Dieter, R. K.; Alexander, C. W. *Synlett*, **1993**, 407.
- [673] Yamamoto, Y.; Asao, N.; Ueyehara, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 5427.
- [674] House, H. O.; Fischer Jr., W. F. *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 3615. See also Daviaud, G.; Miginiac, P. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 3345.
- [675] Posner, G. H.; Brunelle, D. J. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 935.
- [676] House, H. O.; Umen, M. J. Ref. 662.
- [677] Truce, W. E.; Lusch, M. J. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 3174; **1978**, *43*, 2252.
- [678] For reviews of such reactions, see Chapdelaine, M. J.; Hulce, M. *Org. React.*, **1990**, *38*, 225;aylor, R. J. K. *Synthesis*, **1985**, 364. For a list of references, see Ref. 150, p. 810, 922.
- [679] Coates, R. M.; Sandefur, L. O. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 275; Posner, G. H.; Lentz, C. M. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 3215.
- [680] For a discussion of the factors affecting 1,2 versus 1,4-addition, see Negishi, E. Ref. 484, p. 127.
- [681] Posner, G. H. Ref. 655.
- [682] Bartoli, G.; Bosco, M.; Sambri, L.; Marcantoni, E. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 8651.
- [683] For a review of addition of organolithium compounds to double bonds, see Hunt, D. A. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1989**, *21*, 705.
- [684] Rozhkov, I. N.; Makin, S. M. *J. Gen. Chem. USSR*, **1964**, *34*, 57. For a discussion of 1,2 versus 1,4 addition with organolithiums, see Cohen, T.; Abraham, W. D.; Myers, M. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 7923.
- [685] Cooke Jr., M. P. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 1637.
- [686] Roux, M. C.; Wartski, L.; Seyden-Penne, J. *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 1927; *Synth. Commun.*, **1981**, *11*, 85.
- [687] El-Bouz, M.; Wartski, L. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 2897.
- [688] Lucchetti, J.; Dumont, W.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 2695; Brown, C. A.; Yamaichi, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 100; Ref. 687. See also Bürstinghaus, R.; Seebach, D. *Chem. Ber.*, **1977**, *110*, 841.
- [689] Cooke Jr., M. P.; Gopal, D. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 2837.
- [690] Corey, E. J.; Boger, D. L. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, *9*. For another indirect method, see Sato, T.; Okazaki, H.; Otera, J.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 2979.
- [691] Aurell, M. J.; Mestres, R.; Muñoz, E. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 6351. Also see Plunian, B.; Vaultier, M.; Mortier, J. *Chem. Commun.*, **1998**, 81.
- [692] Hooz, J.; Layton, R. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 7320; Schwartz, J.; Carr, D. B.; Hansen, R. T.; Dayrit, F. M. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 3053.
- [693] Hooz, J.; Layton, R. B. *Can. J. Chem.*, **1973**, *51*, 2098. For a similar reaction with an alkenylzirconium reagent, see Dayrit, F. M.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 4466.
- [694] Bagnell, L.; Meisters, A.; Mole, T. *Aust. J. Chem.*, **1975**, *28*, 817; Ashby, E. C.; Heinsohn, G. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 3297. See also Sato, F.; Oikawa, T.; Sato, M. *Chem. Lett.*, **1979**, 167; Kunz, H.; Pees, K. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 1168.
- [695] Cahiez, G.; Alami, M. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 3541, 7365; **1990**, *31*, 7423.
- [696] Cacchi, S.; Arcadi, A. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4236.
- [697] Cacchi, S.; Misiti, D.; Palmieri, G. *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 2941.
- [698] Sewald, N.; Wendisch, V. *Tetrahedron Asymmetry*, **1998**, *9*, 1341.
- [699] Alexakis, A.; Burton, J.; Vastra, J.; Mangeney, P. *Tetrahedron Asymmetry*, **1997**, *8*, 3987. Also see Alexakis, A.; Vastra, J.; Burton, J.; Mangeney, P. *Tetrahedron Asymmetry*, **1997**, *8*, 3193.
- [700] Sarandesses, L. A.; Mourino, A.; Luche, J.-L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 798.
- [701] de Souza Barboza, J. C.; Pétier, C.; Luche, J. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 829; Pétier, C.; de Souza Barboza, J. C.; Dupuy, C.; Luche, J. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 5761.
- [702] Berger, S.; Langer, F.; Lutz, C.; Knochel, P.; Moble, T. A.; Reddy, C. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 1496.
- [703] Majeti, G.; Casares, A.; Chapman, D.; Behnke, M. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 1745.
- [704] Knochel, P.; Normant, J. F. *J. Organomet. Chem.*, **1986**, *309*, 1.
- [705] Cacchi, S.; Felici, M.; Pietroni, B. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 3137.
- [706] Marko, I. E.; Rebière, F. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 1763.
- [707] For some examples, see Isohe, M.; Funabashi, Y.; Ichikawa, Y.; Mio, S.; Goto, T. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 2021; Kawasaki, H.; Tomioka, K.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 3031; Yamamoto, Y.; Nishii, S.; Ibuka, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, *464*, 1572; Smith III, A. B.; Dunlap, N. K.; Sulikowski, G. A. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 439; Smith III, A. B.; Trumper, P. K. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 443; Alexakis, A.; Sedrani, R.; Mangeney, P.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 4411; Larchevêque, M.; Tamagnan, G.; Petit, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, *31*; Page, P. C. B.; Procter, J. C.; Hursthouse, M. B.; Mazid, M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 167; Corey, E. J.; Hannon, F. J. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 1393.
- [708] For reviews, see Posner, G. H. *Acc. Chem. Res.*, **1987**, *20*, 72; in Morrison, Ref. 287, vol. 2, 1983, the articles by Tomioka, K.; Koga, K. p. 201; Posner, p. 225.
- [709] Christenson, B.; Ullenius, C.; Håkansson, M.; Jagner, S. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 3623.
- [710] Sibi, M. P.; Ji, J.; Wu, J. H.; Gürtler, S.; Porter, N. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 9200.
- [711] Han, Y.; Hruby, V. J. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 7317.
- [712] Bongini, A.; Cardillo, G.; Mingardi, A.; Tomasini, C. *Tetrahedron Asymmetry*, **1996**, *7*, 1457.
- [713] Kanai, M.; Koga, K.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 7193.
- [714] This example is from Schmidlin, J.; Wohl, J. *Berichte*, **1910**, *43*, 1145; Mosher, W. A.; Huber, M. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 4604. For a review of such reactions see Fuson, R. C. *Adv. Organomet. Chem.*, **1964**, *1*, 221.
- [715] Severin, T.; Schmitz, R. *Chem. Ber.*, **1963**, *96*, 3081. See also Bartoli, G. *Acc. Chem. Res.*, **1984**, *17*, 109; Bartoli, G.; Dalpozzo, R.; Grossi, L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1989**, 573. For a study of the mechanism, see Bartoli, G.; Bosco, M.; Cantagalli, G.; Dalpozzo, R.; Ciminale, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1985**, 773.
- [716] For example see Corey, E. J.; Kim, C. U.; Chen, H. K.; Takeda, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 4395; Anderson, R. J.; Corbin, V. L.; Cotterrell, G.; Cox, G. R.; Henrick, C. A.; Schaub, F.; Siddall, J. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 1197.
- [717] For a review of the addition of organometallic reagents to conjugated enynes see Miginiac, L. *J. Organomet. Chem.*, **1982**, *238*, 235.
- [718] House, H. O.; Thompson, H. W. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 360; Klein, J. *Tetrahedron*, **1964**, *20*, 465. See, however, Marets, J.; Rivière, H. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1970**, 4320.
- [719] See Kingsbury, C. L.; Smith, R. A. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 4629. Also see Bertz, S. H.; Miao, G.; Rossiter, B. E.; Snyder, J. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 11023; Snyder, J. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 11025; Vellekoop, A. S.; Smith, R. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 2902.

- [720] For some mechanistic investigations see Berlan, J.; Battioni, J.; Koosha, K. *J. Organomet. Chem.*, **1978**, *152*, 359; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1979**, ||-183; Four, P.; Riviere, H.; Tang, P. W. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 3879; Casey, C. P.; Cesa, M. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 4236; Krauss, S. R.; Smith, S. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 141; Bartoli, G.; Bosco, M.; Dal Pozzo, R.; Ciminale, F. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 5227; Corey, E. J.; Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 6015; Yamamoto, Y.; Yamada, J.; Ueyhara, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 5820; Ullenius, C.; Christenson, B. *Pure Appl. Chem.*, **1988**, *60*, 57; Christenson, B.; Olsson, T.; Ullenius, C. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 523; Krause, N. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 5219.
- [721] See, for example, Ruden, R. A.; Litterer, W. E. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2043; House, H. O.; Snoble, K. A. *J. J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 3076; Wigal, C. T.; Grunwell, J. R.; Hershberger, J. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 3759.
- [722] Naf, F.; Degen, P. *Helv. Chim. Acta*, **1971**, *54*, 1939; Whitesides, G. M.; Kendall, P. E. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 3718. See also Ref. 655.
- [723] Corey, E. J.; Hannon, F. J.; Boaz, N. W. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 545.
- [724] Bertz, S. H.; Smith, R. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 8276.
- [725] Suzuki, A.; Arase, A.; Matsumoto, H.; Itoh, M.; Brown, H. C.; Rogit, M. M.; Rathke, M. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 5708; Köster, R.; Zimmermann, H.; Fenzl, W. *Liebigs Ann. Chem.*, **1976**, 1116. For reviews see Pelter, A.; Smith, K.; Brown, H. C. *Ref. 425*, pp. 301, 318; Brown, H. C.; Midland, M. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1972**, *11*, 692; see pp. 694-698; Kabalka, G. W. *Intra-Sci. Chem. Rep.*, **1973**, *7*(1), 57; Brown, H. C. *Boranes in Organic Chemistry*, Ref. 425, p. 413.
- [726] Brown, H. C.; Kabalka, G. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 712, 714. See also Utimoto, K.; Tanaka, T.; Furubayashi, T.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 787; Miyaura, N.; Kashiwagi, M.; Itoh, M.; Suzuki, A. *Chem. Lett.*, **1974**, 395.
- [727] Brown, H. C.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 3777.
- [728] Brown, H. C.; Bhat, N. G.; Rajagopalan, S. *Organometallics*, **1986**, *5*, 816.
- [729] Jacob III, P.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 7832; Satoh, Y.; Serizawa, H.; Hara, S.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 5225. See also Molander, G. A.; Singaram, B.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 5024. Alkenyldialkoxycboranes, together with BF₃-etherate, also transfer vinyl groups; Hara, S.; Hyuga, S.; Aoyama, M.; Sato, M.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 247.
- [730] Sinclair, J. A.; Molander, G. A.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 954. See also Molander, G. A.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 3106.
- [731] Suzuki, A.; Nozawa, S.; Itoh, M.; Brown, H. C.; Kabalka, G. W.; Holland, G. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 3503.
- [732] Takaya, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 8479.
- [733] Fujishima, H.; Takada, E.; Hara, S.; Suzuki, A. *Chem. Lett.*, **1992**, 695.
- [734] Kabalka, G. W.; Brown, H. C.; Suzuki, A.; Honma, S.; Arase, A.; Itoh, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 710. See also Arase, A.; Masuda, Y.; Suzuki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1976**, *49*, 2275.
- [735] For reviews, see Giese, B. *Ref. 51*, p. 36; Giese, B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1985**, *24*, 553; Larock, R. C. *Organomercury Compounds in Organic Synthesis*; Springer: NY, **1985**, p. 263. The last review includes a table with many examples of the mercury method. For a list of reagents, with references, see Ref. 150, p. 915.
- [736] For the use of tris(trimethylsilyl)silane instead, see Giese, B.; Kopping, B.; Chatgililoglu, C. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 681.
- [737] For reviews, see Jasperse, C. P.; Curran, D. P.; Fevig, T. L. *Chem. Rev.*, **1991**, *91*, 1237; Curran, D. P. *Adv. Free Radical Chem. (Greenwich, Conn.)*, **1990**, *1*, 121; Giese, B. *Ref. 51*, p. 151. For a list of references, see Ref. 150, p. 215.
- [738] See Porter, N. A.; Chang, V. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 4976.
- [739] Citterio, A.; Vismara, E. *Synthesis*, **1980**, 291. For other methods of adding an alkyl or aryl group and a hydrogen to activated double bonds by free-radical processes, see Cacchi, S.; Palmieri, G. *Synthesis*, **1984**, 575; Lebedev, S. A.; Lopatina, V. S.; Berestova, S. S.; Petrov, E. S.; Beletskaya, I. P. *J. Org. Chem. USSR*, **1986**, *22*, 1238; Luche, J. L.; Allavena, C. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 5369; Vares, T.; González-Núñez, M. E.; Rodrigo-Chinero, J.; Asensio, G. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 4709; Barton, D. H. R.; Sarma, J. C. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 1965.
- [740] Stork, G.; Sofia, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 6826. See also Stork, G. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988**, *61*, 149.
- [741] Stork, G.; Mah, R. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 3609.
- [742] Corey, E. J.; Hegedus, L. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 4926.
- [743] Sawa, Y.; Hashimoto, I.; Ryang, M.; Tsutsumi, S. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 2159.
- [744] Seyferth, D.; Hui, R. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 4551. See also Lipshutz, B. H.; Elworthy, T. R. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 477.
- [745] Seyferth, D.; Hui, R. C. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 1473.
- [746] For reviews, see Stetter, H.; Kuhlmann, H. *Org. React.*, **1991**, *40*, 407; Stetter, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1976**, *15*, 639. For a similar method involving thiazolium salts, see Stetter, H.; Skobel, H. *Chem. Ber.*, **1987**, *120*, 643; Stetter, H.; Kuhlmann, H.; Haese, W. *Org. Synth.*, **65**, 26.
- [747] Enders, D.; Gerdes, P.; Kipphardt, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1990**, *29*, 179.
- [748] Herrmann, J. L.; Richman, J. E.; Schlessinger, R. H. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 3271, 3275.
- [749] Boeckman Jr., R. K.; Bruza, K. J.; Baldwin, J. E.; Lever Jr., O. W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 519.
- [750] Boeckman Jr., R. K.; Bruza, K. J. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 4781.
- [751] Stork, G.; Maldonado, L. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 5272.
- [752] Boger, D. L.; Mathvink, R. J. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1777.
- [753] For reviews see Giese, B. *Ref. 51*, p. 69; Vogel, H. *Synthesis*, **1970**, 99; Huyser, E. S. *Ref. 49*, p. 152; Elad, D. *Fortschr. Chem. Forsch.*, **1967**, *7*, 528. Hyponitrites have been used to initiate this reaction; see Dang, H. S.; Roberts, B. P. *Chem. Commun.*, **1996**, 2201.
- [754] Elad, D. *Ref. 753*, p. 530.
- [755] For example, see Cadogan, J. I. G.; Hey, D. H.; Sharp, J. T. *J. Chem. Soc. C*, **1966**, 1743; *J. Chem. Soc. B*, **1967**, 803; Hájek, M.; Málek, J. *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **1979**, *44*, 3695.
- [756] de Klein, W. *J. Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1975**, *94*, 48.
- [757] Allen, J. C.; Cadogan, J. I. G.; Hey, D. H. *J. Chem. Soc.*, **1965**, 1918; Cadogan, J. I. G. *Pure Appl. Chem.*, **1967**, *15*, 153. See pp. 153-158. See also Giese, B.; Zwick, W. *Chem. Ber.*, **1982**, *115*, 2526; Giese, B.; Eort, U. *Chem. Ber.*, **1983**, *116*, 1240.
- [758] See Lee, E.; Tae, J. S.; Chong, Y. H.; Park, Y. C.; Yun, M.; Kim, S. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 129 for an example.
- [759] Kraus, G. A.; Liu, P. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 7723.
- [760] For example, see Cywinski, N. F.; Hepp, H. J. *J. Org. Chem.*, **1965**, *31*, 3814; DiPietro, J.; Roberts, W. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1966**, *5*, 415.
- [761] Kokubo, K.; Matsumasa, K.; Miura, M.; Nomura, M. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 4564.
- [762] Fairlie, D. P.; Bosnich, B. *Organometallics*, **1988**, *7*, 936, 946. Also see Barnhart, R. W.; Wang, X.; Noheda, P.; Bergens, S. H.; Whelan, J.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 1821 for an enantioselective version of this cyclization.
- [763] Larock, R. C.; Hightower, T. R.; Hasvold, L. A.; Peterson, K. P. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3584.
- [764] Hicks, F. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 11688; Hicks, F. A.; Kablaoui, N. M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *118*, 9450.
- [765] Okuro, K.; Kai, H.; Alper, H. *Tetrahedron Asymmetry*, **1997**, *8*, 2307.
- [766] Hirao, K.; Morii, N.; Joh, T.; Takahashi, S. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 6243.
- [767] For reviews of hydrocarboxylation of double and triple bonds catalyzed by acids or metallic compounds, see Lapidus, A. L.; Pirozhkov, S. D. *Russ. Chem. Rev.*, **1989**, *58*, 117; Anderson, G. K.; Davies, J. A. in Hartley; Patai, Ref. 504, vol. 3, p. 335. See pp. 335-348; in Falbe, J. *New Syntheses with Carbon Monoxide*; Springer: NY, **1980**, the articles by Mullen, A. p. 243; and Bahrmann, H. p. 372; in Wender; *Pino Organic Syntheses via Metal Carbonyls*, vol. 2; Wiley: NY, **1977**, the articles by Pino, P.; Piacenti, F.; Bianchi, M. p. 233; and Pino, P.; Braca, G. p. 419; Eidus, Ya. T.; Lapidus, A. L.; Puzitskii, K. V.; Nefedov, B. K. *Russ. Chem. Rev.*, **1973**, *42*, 199; *Russ. Chem. Rev.*, **1971**, *40*, 429; Falbe, J. *Carbon Monoxide in Organic Synthesis*; Springer: Berlin, **1970**, p. 78.
- [768] Haaf, W. *Chem. Ber.*, **1966**, *99*, 1149; Christol, H.; Solladié, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1966**, 1307.
- [769] Sternberg, H. W.; Markby, R.; Wender, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 3638.

- [770] For reviews, see Heck, R. F. *Palladium Reagents in Organic Synthesis*; Academic Press: NY, 1985, p. 381; Bittler, K.; Kutepow, N. v.; Neubauer, D.; Reis, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1968, 7, 329. For a review with respect to fluoroalkenes, see Ojima, I. *Chem. Rev.*, 1988, 88, 1011. See pp. 1016-1019. See also Fenton, D. M. *J. Org. Chem.*, 1973, 38, 3192; Knifton, J. F. *J. Org. Chem.*, 1976, 41, 2885; Alper, H.; Woell, J. B.; Desperoux, B.; Smith, D. J. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1983, 1270; Lin, I. J. B.; Alper, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989, 248; Amer, I.; Alper, H. *J. Organomet. Chem.*, 1990, 383, 573; Inomata, K.; Toda, S.; Kinoshita, H. *Chem. Lett.*, 1990, 1567.
- [771] Alper, H.; Hamel, N. *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 2803.
- [772] Szymoniak, J.; Felix, D.; Moise, C. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 33.
- [773] Vaspallo, G.; Somasunderam, A.; El Ali, B.; Alper, H. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 6203. See El Ali, B.; Vaspallo, G.; Alper, H. *J. Org. Chem.*, 1993, 58, 4739 and El Ali, B.; Alper, H. *J. Org. Chem.*, 1993, 58, 3595 for the same reaction with alkenes.
- [774] Brunet, J.-J.; Neibecker, D.; Srivastava, R. S. *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 2759.
- [775] Duñach, E.; Dérien, S.; Périchon, J. *J. Organomet. Chem.*, 1989, 364, C33.
- [776] Periasamy, M.; Radhakrishnan, U.; Rameshkumar, C.; Brunet, J.-J. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 1623.
- [777] Takeuchi, R.; Sugiura, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1993, 1031.
- [778] For reviews of these ring closures see Ohshiro, Y.; Hirao, T. *Heterocycles*, 1984, 22, 859; Falbe, J. *Ref. 767*, p. 147, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1966, 5, 435; *Newer Methods Prep. Organomet. Chem.*, 1971, 6, 193. See also Krafft, M. E.; Wilson, L. J.; Onan, K. D. *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 539.
- [779] Grigg, R.; Monteith, M.; Sridharan, V.; Terrier, C. *Tetrahedron*, 1998, 54, 3885.
- [780] Kablaoui, N. M.; Hicks, F. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119, 4424.
- [781] El Ali, B.; Okuro, K.; Vaspallo, G.; Alper, H. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118, 4264. Also see Brunner, M.; Alper, H. *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 7565.
- [782] Kondo, T.; Kodoi, K.; Mitsudo, T.; Watanabe, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1994, 755.
- [783] Yoneda, E.; Kaneko, T.; Zhang, S.-W.; Takahashi, S. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 5061.
- [784] For a review, see Hogeveen, H. *Adv. Phys. Org. Chem.*, 1973, 10, 29.
- [785] Bird, C. W.; Cookson, R. C.; Hudec, J.; Williams, R. O. *J. Chem. Soc.*, 1963, 410.
- [786] For reviews, see Kalck, P.; Peres, Y.; Jenck, J. *Adv. Organomet. Chem.*, 1991, 32, 121; Davies, J. A. in *Hartley; Patai, Ref. 504*, vol. 3, p. 361; Pino, P.; Piacenti, F.; Bianchi, M. in *Wender; Pino, Ref. 767*, p. 43; Cornils, B. in *Falbe New Syntheses with Carbon Monoxide*, Ref. 767, p. 1; Collman, J. P. et al., *Ref. 277*, p. 621; Pino, P. *J. Organomet. Chem.*, 1980, 200, 223; Pruett, R. L. *Adv. Organomet. Chem.*, 1979, 17, 1; Stille, J. K.; James, D. E. in *Patai, Ref. 1*, pt. 2, p. 1099; Heck, R. F. *Ref. 277*, p. 215; Khan, M. M. T.; Martell, A. E. *Ref. 185*, vol. 2, p. 39; Falbe, J. *Carbon Monoxide in Organic Synthesis*, Ref. 767, p. 3; Chalk, A. J.; Harrod, J. F. *Adv. Organomet. Chem.*, 1968, 6, 119. For a review with respect to fluoroalkenes, see Ohshiro, Y.; Hirao, T. *Ref. 778*.
- [787] For example, see Brown, C. K.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A*, 1970, 2753; Stefani, A.; Consiglio, G.; Botteghi, C.; Pino, P. *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95, 6504; Bott, K. *Chem. Ber.*, 1975, 108, 997; van Leeuwen, P. W. N. M.; Roobeek, C. F. *J. Organomet. Chem.*, 1983, 258, 343; Salvadori, P.; Vitulli, G.; Raffaelli, A.; Lanzaroni, R. *J. Organomet. Chem.*, 1983, 258, 351; Collman, J. P.; Belmont, J. A.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, 105, 7288; Brown, J. M.; Kent, A. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1987, 1597; Hanson, B. E.; Davis, M. E. *J. Chem. Ed.*, 1987, 64, 928; Jackson, W. R.; Perlmutter, P.; Suh, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1987, 724; Amer, I.; Alper, H. *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 3674. For a review of the rhodium-catalyzed process, see Jardine, F. H. in *Hartley, Ref. 272*, vol. 4, p. 733-818, see pp. 778-784.
- [788] Collman, J. P. et al., *Ref. 277*, p. 630.
- [789] Chan, A. S. C.; Pai, C.-C.; Yang, T.-K.; Chen, S. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1995, 2031; Doyle, M. P.; Shanklin, M. S.; Zlokaov, M. V. *Synlett*, 1994, 615; Higashizima, T.; Sakai, N.; Nozaki, K.; Takaya, H. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 2023.
- [790] Fernández, E.; Castellón, S. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 2361.
- [791] Fell, B.; Rupilius, W. *Tetrahedron Lett.*, 1969, 2721.
- [792] For a review of ring closure reactions with CO, see Mullen, A. in *Falbe New Syntheses with Carbon Monoxide*, Ref. 767, p. 414. See also Eilbracht, P.; Hüttmann, G.; Deussen, R. *Chem. Ber.*, 1990, 123, 1063, and other papers in this series.
- [793] Anastasiou, D.; Campi, E. M.; Chouk, H.; Jackson, W. R.; McCubbin, Q. J. *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 2211.
- [794] For examples with rhodium catalysts, see Fell, B.; Beutler, M. *Tetrahedron Lett.*, 1972, 3455; Botteghi, C.; Salomon, C. *Tetrahedron Lett.*, 1974, 4285. For an indirect method, see Campi, E.; Fitzmaurice, N. J.; Jackson, W. R.; Perlmutter, P.; Smalridge, A. J. *Synthesis*, 1987, 1032.
- [795] Johnson, J. R.; Cuny, G. D.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1995, 34, 1760.
- [796] See, for example, Haegle, P.; Consiglio, G.; Pino, P. *Helv. Chim. Acta*, 1981, 64, 1865.
- [797] For reviews, see Ojima, I.; Hirai, K. in *Morrison, Ref. 287*, vol. 5, 1985, p. 103; see pp. 125-139; Consiglio, G.; Pino, P. *Top. Curr. Chem.*, 1982, 105, 77. See also Kollár, L.; Bakos, J.; Tóth, I.; Heil, B. *J. Organomet. Chem.*, 1988, 350, 277; 1989, 370, 257; Pottier, Y.; Morteux, A.; Petit, F. *J. Organomet. Chem.*, 1989, 370, 333; Stille, J. K.; Su, H.; Brechot, P.; Parrinello, G.; Hegedus, L. S. *Organometallics*, 1991, 10, 1183; Consiglio, G.; Nefkens, S. C. A.; Borer, A. *Organometallics*, 1991, 10, 2046.
- [798] Nozaki, K.; Ito, Y.; Shibahara, F.; Shirakawa, E.; Ohta, T.; Takaya, H.; Hiayama, T. *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 120, 4051; Sakai, N.; Nozaki, K.; Takaya, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1994, 395; Rajan Babu, T. V.; Ayers, T. A. *Tetrahedron Lett.*, 1991, 35, 4295. See Gladioli, S.; Bayon, J. C.; Claver, C. *Tetrahedron Asymmetry*, 1995, 6, 1453.
- [799] Heck, R. F.; Breslow, D. S. *J. Am. Chem. Soc.*, 1961, 83, 4023; Karapinka, G. L.; Orchin, M. *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 4187; Whyman, R. *J. Organomet. Chem.*, 1974, 81, 97; Mirbach, M. F. *J. Organomet. Chem.*, 1984, 265, 205. For discussions of the mechanism see Orchin, M. *Acc. Chem. Res.*, 1981, 14, 259; Versluis, L.; Ziegler, T.; Baerends, E. J.; Ravenek, W. *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 111, 2018.
- [800] Alemardoğlu, N. H.; Penninger, J. L. M.; Oltay, E. *Monatsh. Chem.*, 1976, 107, 1153; Ungváry, F.; Markó, L. *Organometallics*, 1982, 1, 1120.
- [801] See Kovács, I.; Ungváry, F.; Markó, L. *Organometallics*, 1986, 5, 209.
- [802] Bockman, T. M.; Garst, J. F.; King, R. B.; Markó, L.; Ungváry, F. *J. Organomet. Chem.*, 1985, 279, 165.
- [803] Aldridge, C. L.; Jonassen, H. B. *J. Am. Chem. Soc.*, 1963, 85, 886.
- [804] Jun, C.-H.; Lee, H.; Hong, J.-B. *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 1200.
- [805] Barnhart, R. W.; McMorrán, D. A.; Bosnich, B. *Chem. Commun.*, 1997, 589.
- [806] Dang, H.-S.; Roberts, B. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1998, 67.
- [807] For reviews see Friedrich, K. in *Patai; Rappoport, Ref. 49*, pt. 2, p. 1345; Nagata, W.; Yoshioka, M. *Org. React.*, 1977, 25, 255; Brown, E. S. in *Wender; Pino, Ref. 767*, p. 655; Friedrich, K.; Wallenfels, K. in *Rappoport The Chemistry of the Cyano Group*; Wiley: NY, 1970, p. 68.
- [808] Jackson, W. R.; Lovel, C. G. *Aust. J. Chem.*, 1983, 36, 1975.
- [809] Jackson, W. R.; Perlmutter, P. *Chem. Br.*, 1986, 338.
- [810] For a review, see Nagata, W.; Yoshioka, M. *Ref. 807*.
- [811] Arthur Jr., P.; England, D. C.; Pratt, B. C.; Whitman, G. M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, 76, 5364.
- [812] For a review, see Brown, E. S. in *Wender, Ref. 807*, p. 658. For a review of the nickel-catalyzed process, see Tolman, C. A.; McKinney, R. J.; Seidel, W. C.; Druliner, J. D.; Stevens, W. R. *Adv. Catal.*, 1985, 33, 1. For studies of the mechanism see Tolman, C. A.; Seidel, W. C.; Druliner, J. D.; Domaille, P. J. *Organometallics*, 1984, 3, 33; Druliner, J. D. *Organometallics*, 1984, 3, 205; Backvall, J. E.; Andell, O. S. *Organometallics*, 1986, 5, 2350; McKinney, R. J.; Roe, D. C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, 108, 5167; Funabiki, T.; Tatsami, K.; Yoshida, S. *J. Organomet. Chem.*, 1990, 384, 199. See also Jackson, W. R.; Lovel, C. G.; Perlmutter, P.; Smalridge, A. J. *Aust. J. Chem.*, 1988, 41, 1099.
- [813] Buchwald, S. L.; LeMaire, S. *J. Tetrahedron Lett.*, 1987, 28, 295.
- [814] Ito, Y.; Kato, H.; Imai, H.; Saegusa, T. *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104, 6449.
- [815] Luo, F.-T.; Ko, S.-L.; Chao, D.-Y. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 8061.
- [816] Molander, G. A.; Corrette, C. P. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 5011.
- [817] Molander, G. A.; Julius, M. *J. Org. Chem.*, 1992, 57, 6347.
- [818] Miura, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1993, 66, 2356.
- [819] Mural, T.; Oda, T.; Kimura, F.; Onishi, H.; Kanda, T.; Kato, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1994, 2143.
- [820] Toshima, K.; Ishizuka, T.; Matsuo, G.; Nakata, M. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 5673.

- [821] Kopping, B.; Chatgililoglu, C.; Zehnder, M.; Giese, B. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 3994.
- [822] Kakiuchi, F.; Tanaka, Y.; Sato, T.; Chatani, N.; Murali, S. *Chem. Lett.*, **1995**, 679; Trost, B. M.; Imai, K.; Davies, I. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 5371.
- [823] See Smith, M. B. *Organic Synthesis*, McGraw-Hill, NY, **1994**, p. 1417.
- [824] See Curran, D. P. *Synthesis*, **1988**, 489 (see p. 497).
- [825] Deng, L. X.; Kutateladze, A. G. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 7829.
- [826] Batczewski, P.; Mikolajczyk, M. *Synthesis*, **1995**, 392.
- [827] Zytowski, T.; Fischer, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 437.
- [828] Avila, D. V.; Ingold, K. U.; Luszyk, J.; Dolbier Jr., W. R.; Pan, H.-Q. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 2027.
- [829] Giese, B.; Lachhein, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, *21*, 768; Giese, B.; Meixner, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1979**, *18*, 154.
- [830] Dickstein, J. I.; Miller, G. I. in *The Chemistry of Carbon Carbon Triple Bonds*, Vol. 2, Patai, S. (Ed.), Wiley, NY, **1978**.
- [831] See Smith, M. B. *Organic Synthesis*, McGraw-Hill, NY, **1994**, p. 1423.
- [832] For example see Pandey, G.; Reddy, G. D.; Chakrabarti, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 219; Abe, M.; Hayashi, T.; Kurata, T. *Chem. Lett.*, **1994**, 1789; Pandey, G.; Hajra, S.; Ghorai, M. K. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 7837; Pandey, G.; Reddy, G. D. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 6533.
- [833] Curran, D. P. *Synthesis*, **1988**, 417, 489; Chang, S.-Y.; Jiaang, W.-T.; Cherng, C.-D.; Tang, K.-H.; Huang, C.-H.; Tsai, Y.-M. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 9089.
- [834] Clark, A. J.; Davies, D. I.; Jones, K.; Millbanks, C. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 41.
- [835] See Ha, C.; Horner, J. H.; Newcomb, M.; Varick, T. R.; Arnold, B. R.; Luszyk, J. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 1194.
- [836] Mueller, A. M.; Chen, P. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 4581.
- [837] Bogen, S.; Malacria, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 3992; Beckwith, A. L. J.; Ingold, K. U. in Vol 1 of *Rearrangements in Ground States and Excited States*, de Mayo, P. (Ed.), Academic Press, NY, **1980**, p. 162.
- [838] Mayon, P.; Chappleur, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 3703; Marco-Contelles, J.; Sánchez, B. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 4293.
- [839] Olivero, S.; Clinet, J. C.; Dunach, F. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 4429; Ozaki, S.; Horiguchi, I.; Matsushita, H.; Ohmori, H. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 725.
- [840] See Sha, C.-K.; Shen, C.-Y.; Jean, T.-S.; Chiu, R.-T.; Tseng, W.-H. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 764.
- [841] Choi, J.-K.; Hart, D. J.; Tsai, Y.-M. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 4765; Burnett, D. A.; Choi, J.-K.; Hart, D.-J.; Tsai, Y.-M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 8201; Hart, D. J.; Tsai, Y.-M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 8209; Choi, J.-K.; Hart, D. J. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3959; Hart, D. J.; Tsai, Y.-M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 1430; Kano, S.; Yuasa, Y.; Asami, K.; Shibuya, S. *Chem. Lett.*, **1986**, 735.
- [842] Dobbs, A. P.; Jones, K.; Veal, K. T. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 5383.
- [843] Crich, D.; Hwang, J.-T.; Liu, H. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 3105.
- [844] Wartenberg, F.-H.; Junga, H.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 5251.
- [845] Zhang, W.; Dowd, P. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 8539.
- [846] Kraus, G. A.; Wu, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 8705.
- [847] Baker, S. R.; Parsons, A. F.; Pons, J.-F.; Wilson, M. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 7197; Sato, T.; Chono, N.; Ishibashi, H.; Ikeda, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 1115; Goodall, K.; Parsons, A. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 3257; Sato, T.; Machigashira, N.; Ishibashi, H.; Ikeda, M. *Heterocycles*, **1992**, *33*, 139.
- [848] Keusenkothen, P. F.; Smith, M. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 2485; Keusenkothen, P. F.; Smith, M. B. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 2977.
- [849] Rigby, J. H.; Qasbar, M. N. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 4473.
- [850] Beckwith, A. L. J.; Joseph, S. P.; Mayadunne, R. T. A. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 4198.
- [851] Glover, S. A.; Warkentin, J. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 2115.
- [852] Naito, T.; Honda, Y.; Miyata, O.; Ninomiya, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 19.
- [853] Gupta, V.; Beves, M.; Engman, L. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2429.
- [854] Ryu, I.; Nagahara, K.; Yamazaki, H.; Tsunoi, S.; Sonoda, N. *Synlett*, **1994**, 643.
- [855] Pattenden, G.; Roberts, L.; Blake, A. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 863; Batsanov, A.; Chen, L.; Gill, G. B.; Pattenden, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 45. Also see Pattenden, G.; Smithies, A. J.; Tapolcazy, D.; Walter, D. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 7 for a related reaction that generates a bicyclic species from an initially generated alkyl radical.
- [856] Rigby, J. H.; Danca, D. M.; Horner, J. H. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 8413.
- [857] Clark, A. J.; Peacock, J. L. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 6029.
- [858] Maxwell, B. J.; Tsanaktisidis, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 533.
- [859] Newcomb, M.; Dhanabalasingam, B. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 5193.
- [860] For example, see Iurkevich, A. M.; Dombrovskii, A. V.; Terent'ev, A. P. *J. Gen. Chem. USSR*, **1958**, *28*, 226; Fedorov, B. S.; Pribytkova, L. G.; Kanishchev, M. I.; Dombrovskii, A. V. *J. Org. Chem. USSR*, **1973**, *9*, 1517; Cleland, G. H. *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 3362; **1969**, *34*, 744; Doyle, M. P.; Siegfried, B.; Elliott, R. C.; Dellaria Jr., J. F. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 2431; Ganushchak, N. I.; Obushak, N. D.; Polishchuk, O. P. *J. Org. Chem. USSR*, **1986**, *22*, 2291.
- [861] For example, see Dombrovskii, A. V.; Ganushchak, N. I. *J. Gen. Chem. USSR*, **1961**, *31*, 1191; **1962**, *32*, 1867; Ganushchak, N. I.; Golik, V. D.; Migachuk, I. V. *J. Org. Chem. USSR*, **1972**, *8*, 2403.
- [862] Heck, R. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5538. See also Bäckvall, J. E.; Nordberg, R. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 393.
- [863] Kaneda, K.; Uchiyama, T.; Fujiwara, Y.; Imanaka, T.; Teranishi, S. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 55.
- [864] Chamberlain, G.; Krishnamurthy, V.; Rawal, V. H. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 6313.
- [865] For a list of reagents that have been used for di-halo-addition, with references, see Ref. 150, p. 319.
- [866] For a monograph, see de la Mare, P. B. D. *Electrophilic Halogenation*; Cambridge University Press: Cambridge, **1976**. For a review, see House, H. O. Ref. 164, p. 422.
- [867] McMillen, D. W.; Grutzner, J. B. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 4516.
- [868] Sumrell, G.; Wyman, B. M.; Howell, R. G.; Harvey, M. C. *Can. J. Chem.*, **1964**, *42*, 2710; Zanger, M.; Rabinowitz, J. L. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 248.
- [869] Skell, P. S.; Pavis, R. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 2956; Ayres, R. L.; Michejda, C. J.; Rack, E. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 1389.
- [870] For a review of ICl₁, see McClelland, C. W. in Pacey, Ref. 166, vol. 5, 1983, p. 85.
- [871] White, E. P.; Robertson, P. W. *J. Chem. Soc.*, **1939**, 1509.
- [872] Buckles, R. E.; Forrester, J. L.; Burham, R. L.; McGee, T. W. *J. Org. Chem.*, **1960**, *25*, 24.
- [873] Negoro, T.; Ikeda, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1986**, *59*, 3519.
- [874] Zefirov, N. S.; Sereda, G. A.; Sosounk, S. E.; Zyk, N. V.; Likhomanova, T. I. *Synthesis*, **1995**, 1359.
- [875] For a review of mixed halogenations where one side is fluorine, see Sharts, C. M.; Sheppard, W. A. *Org. React.*, **1974**, *21*, 125. see pp. 137-157. For a review of halogen fluorides in organic synthesis, see Boguslavskaya, L. S. *Russ. Chem. Rev.*, **1984**, *53*, 1178.
- [876] Evans, R. D.; Schauble, J. H. *Synthesis*, **1987**, 551; Kuroboshi, M.; Miyama, T. *Synlett*, **1991**, 185.
- [877] Pattison, F. L. M.; Peters, D. A. V.; Dean, P. H. *Can. J. Chem.*, **1965**, *43*, 1689. For other methods, see Boguslavskaya, L. S.; Chuvatkin, N. N.; Kartushov, A. V.; Ternovskoi, L. A. *J. Org. Chem. USSR*, **1987**, *23*, 230; Shimizu, M.; Nakahara, Y.; Yoshioka, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1989**, 1881.
- [878] Olah, G. A.; Nojima, M.; Kerekes, I. *Synthesis*, **1973**, 780; Ref. 153. For other halofluorination methods, see Rozen, S.; Brand, M. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 3342; **1986**, *51*, 222; Alverne, G.; Laurent, A.; Haufe, G. *Synthesis*, **1987**, 562; Camps, F.; Chamorro, E.; Gasol, V.; Guerrero, A. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 4294; Ichihara, J.; Funabiki, K.; Hanafusa, T. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 3167.
- [879] Barluenga, J.; González, J. M.; Campos, P. J.; Asensio, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1985**, *24*, 319.
- [880] Barluenga, J.; Rodríguez, M. A.; González, J. M.; Campos, P. J.; Asensio, G. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 3303.

- [881] See, for example, Fuller, G.; Stacey, F. W.; Tatlow, J. C.; Thomas, C. R. *Tetrahedron*, **1962**, *18*, 123.
- [882] Merritt, R. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 609; Barton, D. H. R.; Lister-James, J.; Hesse, R. H.; Pechet, M. M.; Rozen, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1982**, 1105; Rozen, S.; Brand, M. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 3607.
- [883] Hara, S.; Nakabigashi, J.; Ishii, K.; Sawaguchi, M.; Sakai, H.; Fukuhara, T.; Yoneda, N. *Synlett*, **1998**, 495.
- [884] Bissell, E. R.; Fields, D. B. *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 1591.
- [885] See Bellucci, G.; Chiappe, C. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 7120 for a study of the rate and kinetics of alkene bromination.
- [886] Zheng, C. Y.; Slobock-Tilk, H.; Nagorski, R. W.; Alvarado, L.; Brown, R. S. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 2122.
- [887] Bellucci, G.; Chiappe, C.; Bianchini, R.; Lenoir, D.; Herges, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 12001.
- [888] For a review of this, see Kuchar, E. J. in Patai, Ref. 36, p. 273.
- [889] Bellesia, F.; Ghelfi, F.; Pagnoni, U. M.; Pinetti, A. *J. Chem. Res. (S)*, **1989**, 108, 360.
- [890] Yakabe, S.; Hirano, M.; Morimoto, T. *Synth. Commun.*, **1998**, *28*, 1871.
- [891] Markó, I. E.; Richardson, P. F.; Bailey, M.; Maguire, A. R.; Coughlan, N. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 2339.
- [892] Markó, I. E.; Richardson, P. F. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 1831.
- [893] Fieser, L. E.; Fieser, M. *Reagents for Organic Synthesis*, vol. 1; Wiley: NY, **1967**, p. 967. For a discussion of the mechanism with Br_2^- , see Bellucci, G.; Bianchini, R.; Vecchiani, S. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 4224.
- [894] Hazra, B. G.; Chordia, M. D.; Bahule, B. B.; Pore, V. S.; Basu, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 1667.
- [895] Koyano, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1970**, *43*, 1439, 3501; Uemura, S.; Tabata, A.; Kimura, Y.; Ichikawa, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, *44*, 1973; Or, A.; Levy, M.; Asscher, M.; Vofsi, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1974**, 857; Uemura, S.; Okazaki, H.; Onoe, A.; Okano, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1977**, 676; Baird Jr., W. C.; Surridge, J. H.; Buza, M. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 2088, 3324.
- [896] For example, see Poutsma, M. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 2161, 2172; *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 4167; Dessau, R. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 1344.
- [897] For a review, see Cais, M. in Patai, Ref. 36, p. 993.
- [898] Sinn, H.; Hopperdizet, S.; Sauermann, D. *Monatsh. Chem.*, **1965**, *96*, 1036.
- [899] Hondrogianis, G.; Lee, L. C.; Kabalka, G. W.; Pagni, R. M. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 2069.
- [900] Kabalka, G. W.; Yang, K. *Synth. Commun.*, **1998**, *28*, 3807; Kabalka, G. W.; Yang, K.; Reddy, N. K.; Narayana, A. *Synth. Commun.*, **1998**, *28*, 925.
- [901] For a review of additions of halogens to alkenes, see Jacobs, T. L. in Landor, Ref. 104, vol. 2, p. 466.
- [902] For reviews, see Cardillo, G.; Orena, M. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 3321; Dowle, M. D.; Davies, D. I. *Chem. Soc. Rev.*, **1979**, *8*, 171. For a list of reagents that accomplish this, with references, see Ref. 150, p. 945. For a review with respect to the stereochemistry of the reaction, see Bartlett, P. A. in Morrison, Ref. 287, vol. 3, 1984, pp. 411-416.
- [903] Yaguchi, Y.; Akiba, M.; Harada, M.; Kato, T. *Heterocycles*, **1996**, *43*, 601.
- [904] Klein, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 3611; van Tamelen, E. E.; Shamma, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 2315; House, H. O.; Carlson, R. G.; Babad, H. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 3359; Corey, E. J.; Albonico, S. M.; Koelliker, V.; Schaff, T. K.; Varma, R. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 1491.
- [905] Homsi, F.; Rousseau, G. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 5255; Simonet, B.; Rousseau, G. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 4.
- [906] Royer, A. C.; Mebane, R. C.; Swafford, A. M. *Synlett*, **1993**, 899.
- [907] See Cambie, R. C.; Rutledge, P. S.; Somerville, R. F.; Woodgate, P. D. *Synthesis*, **1988**, 1009, and references cited therein.
- [908] Inoue, T.; Kitagawa, O.; Kurumizawa, S.; Ochiai, O.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 1479.
- [909] Simonet, B.; Rousseau, G. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 4527.
- [910] Knapp, S.; Rodrigues, K. E. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 1803.
- [911] Tamaru, Y.; Kawamura, S.; Tanaka, K.; Yoshida, Z. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 1063.
- [912] Tseng, C. K.; Teach, E. G.; Simons, R. W. *Synth. Commun.*, **1984**, *14*, 1027.
- [913] Addends are listed in order of priority in the Cahn-Ingold-Prelog system (p. 139).
- [914] For a list of reagents used to accomplish these additions, with references, see Ref. 150, p. 325.
- [915] For a review, see Boguslavskaya, L. S. *Russ. Chem. Rev.*, **1972**, *41*, 740.
- [916] Cambie, R. C.; Noall, W. I.; Potter, G. J.; Rutledge, P. S.; Woodgate, P. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1977**, 266.
- [917] See, for example, Cornforth, J. W.; Green, D. T. *J. Chem. Soc. C*, **1970**, 846; Furrow, S. D. *Int. J. Chem. Kinet.*, **1982**, *14*, 927; Antonioletti, R.; D'Auria, M.; De Mico, A.; Piancatelli, G.; Scettri, A. *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 1765.
- [918] Horiuchi, C. A.; Ikeda, A.; Kanamori, M.; Hosokawa, H.; Sugiyama, T.; Takahashi, T. *J. Chem. Res. (S)*, **1997**, 60.
- [919] Masuda, H.; Takase, K.; Nishio, M.; Hasegawa, A.; Nishiyama, Y.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 5550.
- [920] Migliorese, K. G.; Appelman, E. H.; Tsangaris, M. N. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 1711.
- [921] For examples, see Dalton, D. R.; Hendrickson, J. B.; Jones, D. *Chem. Commun.*, **1966**, 591; Dalton, D. R.; Dutta, V. P. *J. Chem. Soc. B*, **1971**, 85; Sisti, A. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 2670.
- [922] Klunder, J. M.; Caron, M.; Uchiyama, M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 912.
- [923] For reviews of this reagent, see Bremner, D. H. in Pizey, Ref. 166, vol. 6, 1985, p. 9; Campbell, M. M.; Johnson, G. *Chem. Rev.*, **1978**, *78*, 65.
- [924] Damin, B.; Garapon, J.; Sillion, B. *Synthesis*, **1981**, 362.
- [925] Ohta, M.; Sakata, Y.; Takeuchi, T.; Ishii, Y. *Chem. Lett.*, **1990**, 733.
- [926] For a list of reagents that accomplish alkoxy-halo-addition, with references, see Ref. 150, p. 327.
- [927] Zefirov, N. S.; Koz' min, A. S.; Sorokin, V. D.; Zhbankin, V. V. *J. Org. Chem. USSR*, **1982**, *18*, 1546. For reviews of this and related reactions, see Zefirov, N. S.; Koz' min, A. S. *Acc. Chem. Res.*, **1985**, *18*, 154; *Sov. Sci. Rev., Sect. B*, **1985**, *7*, 297.
- [928] Buss, E.; Rockstuhl, A.; Schnurpfel, D. *J. Prakt. Chem.*, **1982**, *324*, 197.
- [929] Glover, S. A.; Goosen, A. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 2005.
- [930] Sansaverino, A. M.; de Mattos, M. C. S. *Synthesis*, **1998**, 1584. See Horiuchi, C. A.; Hosokawa, H.; Kanamori, M.; Muramatsu, Y.; Ochiai, K.; Takahashi, E. *Chem. Lett.*, **1995**, 13 for an example using $\text{I}_2/\text{MeOH}/\text{ceric ammonium nitrate}$.
- [931] Bresson, A.; Dauphin, G.; Geneste, J.; Kergomard, A.; Lacourt, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1970**, 2432; **1971**, 1080.
- [932] Weissmerl, K.; Lederer, M. *Chem. Ber.*, **1963**, *96*, 77.
- [933] Zefirov, N. S.; Koz' min, A. S.; Sorokin, V. D. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 4086.
- [934] For the Mare, P. B. D.; O'Connor, C. J.; Wilson, M. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1975**, 1150. For the addition of bromine acetate see Wilson, M. A.; Woodgate, P. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1976**, 141. For a list of reagents that accomplish acyloxy-halo-addition, with references, see Ref. 150, p. 328.
- [935] Rozen, S.; Lerman, O.; Kol, M.; Hebel, D. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 4753.
- [936] When a general group (such as halo) is used, its priority is that of the lowest member of its group (see footnote 913). Thus the general name for this transformation is haloalkylsulfonyl-addition because "halo" has the same priority as "fluoro", "its lowest member.
- [937] Asscher, M.; Vofsi, D. *J. Chem. Soc.*, **1964**, 4962; Truce, W. E.; Goralski, C. T.; Christensen, L. W.; Bavy, R. H. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 4217; Sinnerich, J.; Asscher, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1972**, 1543.
- [938] Truce, W. E.; Wolf, G. C. *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 1727; Amiel, Y. *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 3691, 3697; 1974, *39*, 3867; Zakharkin, L. I.; Zhigareva, G. G. *J. Org. Chem. USSR*, **1973**, *9*, 918; Okuyama, T.; Izawa, K.; Fueno, T. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 351.
- [939] For reviews, see Rastsejtsne, L.; Greiciute, D.; Lin'kova, M. G.; Knunyants, I. L. *Russ. Chem. Rev.*, **1977**, *46*, 548; Kühle, E. *Synthesis*, **1971**, 563.
- [940] Bellesia, F.; Ghelfi, F.; Pagnoni, U. M.; Pinetti, A. *J. Chem. Res. (S)*, **1987**, 238. See also Liu, H.; Nyangulu, J. M. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 5467.
- [941] Woodgate, P. D.; Janssen, S. J.; Rutledge, P. S.; Woodgate, S. D.; Cambie, R. C. *Synthesis*, **1984**, 1017, and references cited therein. See also Watanabe, N.; Uemura, S.; Okano, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1983**, *56*, 2458.
- [942] Cambie, R. C.; Larsen, D. S.; Rutledge, P. S.; Woodgate, P. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 58.

- [943] Fujisawa, T.; Kobori, T. *Chem. Lett.*, **1972**, 935. For another method of alkene-thiirane conversion, see Capozzi, F.; Capozzi, G.; Menichetti, S. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 4177.
- [944] Neale, R. S.; Marcus, N. L. *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 3273; Minisci, F.; Galli, R.; Cecere, M. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 3163. For reviews see Mirskova, A. N.; Drozdova, T. I.; Levkovskaya, G. G.; Voronkov, M. G. *Russ. Chem. Rev.*, **1989**, 58, 250; Neale, R. S. *Synthesis*, **1971**, 1; Sosnovsky, G.; Rawlinson, D. J. *Adv. Free-Radical Chem.*, **1972**, 4, 203. See pp. 238-249.
- [945] For a review of these species, see Chow, Y. L.; Danen, W. C.; Nelson, S. E.; Rosenblatt, D. H. *Chem. Rev.*, **1978**, 78, 243.
- [946] Tuailon, J.; Couture, Y.; Lessard, J. *Can. J. Chem.*, **1987**, 65, 2194, and other papers in this series. For a review, see Labeish, N. N.; Petrov, A. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1989**, 58, 1048.
- [947] Besson, L.; Goré, J.; Cazes, B. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 3857.
- [948] For a review, see Kadyzuskas, P. P.; Zefirov, N. S. *Russ. Chem. Rev.*, **1968**, 37, 543.
- [949] For a review of the preparation of halo nitro compounds see Shvekhgeimer, G. A.; Smirnyagin, V. A.; Sadykov, R. A.; Novikov, S. S. *Russ. Chem. Rev.*, **1968**, 37, 351.
- [950] For example, see Meinwald, J.; Meinwald, Y. C.; Baker III, T. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 4074.
- [951] Shechter, H. *Rec. Chem. Prog.*, **1964**, 25, 55.
- [952] Schlubach, H. H.; Braun, A. *Liebigs Ann. Chem.*, **1959**, 627, 28.
- [953] For a review, see Sharts, C. M.; Sheppard, W. A. *Org. React.*, **1974**, 21, 125.
- [954] Knunyants, I. L.; German, L. S.; Rozhkov, I. N. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1963**, 1794.
- [955] Olah, G. A.; Nojima, M. *Synthesis*, **1973**, 785.
- [956] For reviews, see Dahnke, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1979**, 18, 507; Hassner, A. *Acc. Chem. Res.*, **1971**, 4, 9; Biffin, M. E. C.; Miller, J.; Paul, D. B. *Ref.* 268, p. 136.
- [957] See, however, Cambie, R. C.; Hayward, R. C.; Rutledge, P. S.; Smith-Palmer, T.; Swedlund, B. E.; Woodgate, P. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 180.
- [958] Hassner, A.; Keogh, J. *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 2767.
- [959] Azido-bromo-addition has also been done with another reagent: Olah, G. A.; Wang, Q.; Li, X.; Prakash, G. K. S. *Synlett*, **1990**, 487.
- [960] Hassner, A.; Keogh, J. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 1575.
- [961] Hassner, A.; Teeter, J. S. *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 2176.
- [962] Even IN3 can be induced to add by a free-radical mechanism (see, e.g., Cambie, R. C.; Jurлина, J. L.; Rutledge, P. S.; Swedlund, B. E.; Woodgate, P. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1982**, 327). For a review of free-radical additions of XN_3 , see Hassner, A. *Intra-Sci. Chem. Rep.*, **1970**, 4, 109.
- [963] Hassner, A.; Isbister, R. J.; Friederger, A. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 2939.
- [964] Hassner, A.; Matthews, G. J.; Fowler, F. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 5046.
- [965] Levy, A. B.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 4067.
- [966] For a review, see Schermerling, L. in Olah, Ref. 492, vol. 2, p. 1133. See also Mayr, H.; Striepe, W. *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 1159; Mayr, H.; Schade, C.; Rubow, M.; Schneider, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987**, 26, 1029. For a list of references, see Ref. 150, p. 342.
- [967] For a discussion of the mechanism, see Pock, R.; Mayr, H.; Rubow, M.; Wilhelm, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 7767.
- [968] Kolyaskina, Z. N.; Petrov, A. A. *J. Gen. Chem. USSR*, **1962**, 32, 1067.
- [969] See, for example, Maroni, R.; Melloni, G.; Modena, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 2491; **1974**, 353.
- [970] For reviews, see Freidlina, R. Kh.; Velichko, F. K. *Synthesis*, **1977**, 145; Freidlina, R. Kh.; Chukovskaya, E. C. *Synthesis*, **1974**, 477.
- [971] For other initiators, see Matsumoto, H.; Nakano, T.; Takasu, K.; Nagai, Y. *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 1734; Tsuji, J.; Sato, K.; Nagashima, H. *Tetrahedron*, **1985**, 41, 393; Bland, W. J.; Davis, R.; Durrant, J. L. *A. J. Organomet. Chem.*, **1985**, 280, 397; Phelps, J. C.; Bergbreiter, D. E.; Lee, G. M.; Villani, R.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 3915.
- [972] For example, see Asscher, M.; Vofsi, D. *J. Chem. Soc.*, **1963**, 1887, 3921; *J. Chem. Soc. B*, **1968**, 947; Murai, S.; Tsutsumi, S. *J. Org. Chem.*, **1966**, 31, 3000; Martin, P.; Steiner, E.; Streith, J.; Winkler, T.; Bellus, D. *Tetrahedron*, **1985**, 41, 4057. For the addition of CH_2Cl_2 and $PhBr$, see Mitani, M.; Nakayama, M.; Koyama, K. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 4457.
- [973] For a review with respect to fluoroalkenes, see Paleta, O. *Fluorine Chem. Rev.*, **1977**, 8, 39.
- [974] Nakamura, T.; Yorimitsu, H.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Synlett*, **1998**, 1351.
- [975] Yorimitsu, H.; Nakamura, T.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 8604.
- [976] Bacciochi, E.; Muraglia, E. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 2763.
- [977] Curran, D. P.; Chang, C. *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 3140; Curran, D. P.; Chen, M.; Spletzer, E.; Seong, C. M.; Chang, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 8872. See also Ichinose, Y.; Matsunaga, S.; Fugami, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 3155.
- [978] For reviews, see Groves, J. K. *Chem. Soc. Rev.*, **1972**, 1, 73; House, H. O. *Ref.* 164, p. 786; Nenitzescu, C. D.; Balaban, A. T. in Olah, Ref. 492, vol. 3, 1964, p. 1033.
- [979] Jones, N.; Taylor, H. T.; Rudd, E. *J. Chem. Soc.*, **1961**, 1342.
- [980] For examples of 1,4 addition at low temperatures, see Melikyan, G. G.; Babayan, E. V.; Atanesyan, K. A.; Badanyan, Sh. O. *J. Org. Chem. USSR*, **1984**, 20, 1884.
- [981] Bedekar, A. V.; Nair, K. B.; Soman, R. *Synth. Commun.*, **1994**, 24, 2299.
- [982] For example see Nifant'ev, E. Ye.; Grachev, M. A.; Bakinovskii, L. V.; Kara-Murza, C. G.; Kochetkov, N. K. *J. Appl. Chem. USSR*, **1963**, 36, 646; Savenkov, N. F.; Khokhlov, P. S.; Nazarova, T. A.; Mochalkin, A. I. *J. Org. Chem. USSR*, **1973**, 9, 914; Martens, H.; Janssens, F.; Hoornaert, G. *Tetrahedron*, **1975**, 31, 177; Brownstein, S.; Morrison, A.; Tan, L. K. *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 2796.
- [983] Yen, V. Q. *Ann. Chim. (Paris)*, **1962**, [13] 7, 785.
- [984] For reviews, see Hudlicky, M. *Oxidations in Organic Chemistry*; American Chemical Society: Washington, **1990**, p. 67; Haines, A. H. *Methods for the Oxidation of Organic Compounds*; Academic Press: NY, **1985**, pp. 73, 278; Sheldon, R. A.; Kochi, J. K. *Metal-Catalyzed Oxidations of Organic Compounds*; Academic Press: NY, **1981**, pp. 162, 294. For a list of reagents, with references, see Ref. 150, p. 494.
- [985] For a review, see Schroder, M. *Chem. Rev.*, **1980**, 80, 187. OsO_4 was first used for this purpose by Criegee, R. *Liebigs Ann. Chem.*, **1936**, 522, 75. Also see Norrby, P.-O.; Gable, K. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1996**, 171; Lohray, B. B.; Bhushan, V. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 5113.
- [986] For a review, see Fatiadi, A. J. *Synthesis*, **1987**, 85, p. 86. See Nelson, D. J.; Henley, R. L. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 6375 for rate of oxidation of alkenes.
- [987] Crispino, G. A.; Jeong, K.-S.; Kolb, H. C.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 3785.
- [988] For a molecular orbital study of the formation of **78**, see Jorgensen, K. A.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 1867.
- [989] Milas, N. A.; Sussman, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1936**, 58, 1302; **1937**, 59, 2345. For a review, see Rylander, P. N. *Ref.* 277, p. 121. For another procedure that uses H_2O_2 , see Venturolo, C.; Gambaro, M. *Synthesis*, **1989**, 295.
- [990] Akashi, K.; Palermo, R. E.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 2063.
- [991] VanRheenen, V.; Kelly, R. C.; Cha, D. Y. *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 1973; Iwasawa, N.; Kato, T.; Narasaka, K. *Chem. Lett.*, **1988**, 1721. See also Ray, R.; Matteson, D. S. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 449.
- [992] Minato, M.; Yamamoto, K.; Tsuji, J. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 766; Torii, S.; Liu, P.; Tanaka, H. *Chem. Lett.*, **1995**, 319; Soderquist, J. A.; Rane, A. M.; López, C. J. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 1893. See Corey, E. J.; Noe, M. C.; Grogan, M. J. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 6427; Imada, Y.; Saito, T.; Kawakami, T.; Murahashi, S.-I. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 5081 for oxidation using an asymmetric ligand.
- [993] Cainelli, G.; Contento, M.; Manescalchi, F.; Plessi, L. *Synthesis*, **1989**, 45.
- [994] Nagayama, S.; Endo, M.; Kobayashi, S. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 6094.
- [995] Or give more highly oxidized products such as α -hydroxy ketones without going through the glycols. See, for example, Wolfe, S.; Ingold, C. F.; Lemieux, R. U. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 938; Wolfe, S.; Ingold, C. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 940. Also see Lohray, B. B.; Bhushan, V.; Kumar, R. K. *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 1375.
- [996] The role of the base seems merely to be to inhibit acid-promoted oxidations. The base does not appear to play any part in the mechanism: Taylor, J. E.; Green, R. *Can. J. Chem.*, **1985**, 63, 2777.

- [997] See, for example, Weber, W. P.; Shepherd, J. P. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 4907; Ogino, T.; Mochizuki, K. *Chem. Lett.*, **1979**, 443.
- [998] Taylor, J. E.; Williams, D.; Edwards, K.; Otonnna, D.; Samanich, D. *Can. J. Chem.*, **1984**, *62*, 11; Taylor, J. E. *Can. J. Chem.*, **1984**, *62*, 2641.
- [999] Varma, R. S.; Naicker, K. P. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 7463.
- [1000] For some recent evidence, see Lee, D. G.; Chen, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 7534; Ogino, T.; Hasegawa, K.; Hoshino, E. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 2653. See however Freeman, F.; Chang, L. Y.; Kappos, J. C.; Sumarta, L. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 1461; Freeman, F.; Kappos, J. C. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 2730, and other papers in this series; Perez-Benito, J. F.; Lee, D. G. *Can. J. Chem.*, **1985**, *63*, 3545.
- [1001] Fringuelli, F.; Germani, R.; Pizzo, F.; Savelli, G. *Synth. Commun.*, **1989**, *19*, 1939.
- [1002] See Brimble, M. A.; Nairn, M. R. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 4801.
- [1003] For another possible mechanism that accounts for the stereochemical result of the Woodward method, see Woodward, R. B.; Brutcher Jr., F. V. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 209.
- [1004] For another method of syn hydroxylation, which can be applied to either face, see Corey, E. J.; Das, J. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 4217.
- [1005] For some related methods, see Jasserand, D.; Girard, J. P.; Rossi, J. C.; Granger, R. *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 1581; Ogata, Y.; Aoki, K. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 1625; Mangoni, L.; Adinolfi, M.; Barone, G.; Parrilli, M. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 4485; Gazz. Chim. Ital., **1975**, *105*, 377; Horiuchi, C. A.; Satoh, J. *Chem. Lett.*, **1988**, 1209; Campi, E. M.; Deacon, G. B.; Edwards, G. L.; Fitzroy, M. D.; Giunta, N.; Jackson, W. R.; Trainor, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 407.
- [1006] Cambie, R. C.; Hayward, R. C.; Roberts, J. L.; Rutledge, P. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1974**, 1858, 1864; Cambie, R. C.; Rutledge, P. S. *Org. Synth. W*, **348**.
- [1007] For diastereoselective, but not enantioselective, addition of OsO₄, see Cha, J. K.; Christ, W. J.; Kishi, Y. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 2247; Stork, G.; Kahn, M. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 3951; Vedejs, E.; McClure, C. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 1094; Evans, D. A.; Kaldor, S. W. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1698.
- [1008] Lohray, B. B. *Tetrahedron Asymmetry*, **1992**, *3*, 1317.
- [1009] Wai, J. S. M.; Marko, I.; Svendsen, J. S.; Finn, M. G.; Jacobsen, E. N.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 1123; Kwong, H.; Sorato, C.; Ogino, Y.; Chen, H.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 2999; Shibata, T.; Gilheany, D. C.; Blackburn, B. K.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 3817; Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Beller, M.; Chens, H.; Hartung, J.; Kawanami, Y.; Lübben, D.; Manoury, E.; Ogino, Y.; Shibata, T.; Ukita, T. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 4585.
- [1010] Kolb, H. C.; Van Nieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.*, **1994**, *94*, 2483. Also see Smith, M. B. *Organic Synthesis*, McGraw-Hill, NY, **1994**, p. 286.
- [1011] Wang, L.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 7568; Xu, D.; Crispino, G. A.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 7570; Corey, E. J.; Jardine, P. D.; Virgil, S.; Yuen, P.; Connell, R. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 9243; Corey, E. J.; Lotto, G. I. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 2665; Tomioka, K.; Nakajima, M.; Koga, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 6213; *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 1741; Rosini, C.; Tanturil, R.; Pertici, P.; Salvadori, P. *Tetrahedron Asymmetry*, **1996**, *7*, 2971; Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Zhang, X.-L. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 2768.
- [1012] Bolm, C.; Gerlach, A. *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, *21*; Lohray, B. B.; Nandan, E.; Bhushan, V. *Tetrahedron Asymmetry*, **1996**, *7*, 2805; Lohray, B. B.; Thomas, A.; Chittari, P.; Ahuja, J.; Dhal, P. K. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 5453. For a review, see Karjalainen, J. K.; Hormi, O. E. O.; Sherrington, D. C. *Tetrahedron Asymmetry*, **1998**, *9*, 1563.
- [1013] Song, C. E.; Yang, J. W.; Ha, H.-J. *Tetrahedron Asymmetry*, **1997**, *8*, 841.
- [1014] For discussions of the mechanism of the enantioselectivity, see Corey, E. J.; Noe, M. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 319; Norrby, P.-O.; Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 8470; Veldkamp, A.; Frenking, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 4937; Wu, Y.-D.; Wang, Y.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 1362; Jørgensen, K. A. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 6417. See Nelson, D. W.; Gypser, A.; Ho, P. T.; Kolb, H. C.; Kondo, T.; Kwong, H.-L.; McGrath, D. V.; Rubin, A. E.; Norrby, P.-O.; Gable, K. P.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 1840 for a discussion of electronic effects and Kolb, H. C.; Andersson, P. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 1278 for a kinetic study.
- [1015] For other examples of asymmetric dihydroxylation, see Yamada, T.; Narasaka, K. *Chem. Lett.*, **1986**, 131; Tokles, M.; Snyder, J. K. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 3951; Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Raimondi, L.; Stefanelli, S. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 3139; Hirama, M.; Oishi, T.; Itō, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 665.
- [1016] Park, C. Y.; Kim, B. M.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 1003.
- [1017] Walsh, P. J.; Sharpless, K. B. *Synlett*, **1993**, 605.
- [1018] Oishi, T.; Iida, K.; Hirama, M. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3573.
- [1019] See Jacobsen, E. N.; Marko, I.; France, M. B.; Svendsen, J. S.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 737.
- [1020] Jacobsen, E. N.; Marko, I.; Mungall, W. S.; Schröder, G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1968.
- [1021] Kokubo, T.; Sugimoto, T.; Uchida, T.; Tanimoto, S.; Okano, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 769.
- [1022] Hauser, F. M.; Ellenberger, S. R.; Clardy, J. C.; Bass, L. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 2458; Johnson, C. R.; Barbachyn, M. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 2459.
- [1023] For a review, see Moriarty, R. M. *Sel. Org. Transform.*, **1972**, *2*, 183.
- [1024] See, for example, Uemura, S.; Miyoshi, H.; Tabata, A.; Okano, M. *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 291. For a review of the reactions of thallium(III) compounds with alkenes, see Uemura, S. in Hartley, Ref. 272, vol. 4, pp. 473, 497. For a review of thallium(III) acetate and trifluoroacetate, see Uemura, S. in Pizey, Ref. 166, vol. 5, 1983, p. 165.
- [1025] For another method see Fristad, W. E.; Peterson, J. R. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 1469.
- [1026] See Bäckvall, J. E.; Awasthi, A. K.; Renko, Z. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 4750 and cited references. For articles on this and related reactions, see Bäckvall, J. E. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1987**, 665; *New J. Chem.*, **1990**, *14*, 447. For another method, see Uemura, S.; Fukuzawa, S.; Patil, S. R.; Okano, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**, 499.
- [1027] Gibson, D. T.; Koch, J. R.; Kallio, R. E. *Biochemistry*, **1968**, *7*, 2653; Brown, S. M. in *Organic Synthesis: Theory and Practice*; Hudlicky, T. (Ed.), JAI Press, Greenwich, CT., **1993**, Vol. 2, p. 113; Carless, H. A. *J. Tetrahedron Asymmetry*, **1992**, *3*, 795; Widdowson, D. A.; Ribbons, D. A.; Thomas, S. D. *Janssenchimica Acta*, **1990**, *8*, 3.
- [1028] Gibson, D. T.; Koch, J. R.; Schuld, C. L.; Kallio, R. E. *Biochemistry*, **1968**, *7*, 3795; Hudlicky, T.; Price, J. D. *Synlett*, **1990**, 159.
- [1029] Gibson, D. T.; Hensley, M. J.; Yoshioka, H.; Mabry, T. J. *Biochemistry*, **1970**, *9*, 1626.
- [1030] Hudlicky, T.; Gonzalez, D.; Gibson, D. T. *Aldrichimica Acta*, **1999**, *32*, 35; Hudlicky, T.; Luna, H.; Barbieri, G.; Kwart, L. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 4735; Hudlicky, T.; Seoane, G.; Pettus, T. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 4239; Ley, S. V.; Redgrave, A. J. *Synlett*, **1990**, 393; Ley, S. V.; Sternfeld, F.; Taylor, S. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 225; Hudlicky, T.; Olivo, H. F. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 6077; Hudlicky, T.; Luna, H.; Price, J. D.; Rulin, F. J. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 4683; Hudlicky, T.; Olivo, H. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 9694. Also see Smith, M. B. *Organic Synthesis*, McGraw-Hill, NY, **1994**, p. 291.
- [1031] For a list of reagents, including peracids and others, used for epoxidation, with references, see Ref. 150, p. 456.
- [1032] For reviews, see Hudlicky, M. Ref. 984, p. 60; Haines, A. H. Ref. 984, pp. 98, 295; Druk, V. G. *Russ. Chem. Rev.*, **1985**, *54*, 986; Plesničar, B. in *Trahanovsky Oxidation in Organic Chemistry*, pt. C; Academic Press: NY, **1978**, p. 211; Swern, D. in *Swern Organic Peroxides*, vol. 2; Wiley: NY, **1971**, p. 355; Metelitsa, D. I. *Russ. Chem. Rev.*, **1972**, *41*, 807; Hiatt, R. in *Augustine; Trecker Oxidation*, vol. 2; Marcel Dekker: NY, **1971**, p. 113; House, H. O. Ref. 164, p. 292. For a review pertaining to the stereochemistry of the reaction, see Berti, G. *Top. Stereochem.*, **1973**, *7*, 93-251, see pp. 95-187.
- [1033] Emmons, W. D.; Pagano, A. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 89.
- [1034] Rastetter, W. H.; Richard, T. J.; Lewis, M. D. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 3163.
- [1035] For discussions of the mechanism, see Druk, V. G. *Tetrahedron*, **1976**, *32*, 2855; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. in Morrison, Ref. 287, vol. 5, p. 247; Bach, R. D.; Canepa, C.; Winter, J. E.; Blanchette, P. E. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 5191. For a review of polar mechanisms involving peroxides, see Plesničar, B. in *Patai The Chemistry of Peroxides*; Wiley: NY, **1983**, p. 521.
- [1036] Bartlett, P. D. *Rec. Chem. Prog.*, **1957**, *18*, 111. For other proposed mechanisms see Kwart, H.; Hoffman, D. M. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 419; Hanzlik, R. P.; Shearer, G. O. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 5231.

- [1037] Ogata, Y.; Tabushi, I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 3440. See also Woods, K. W.; Beak, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 6281. Also see Vedejs, E.; Dent III, W. H.; Kendall, J. T.; Oliver, P. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 3556.
- [1038] Khalil, M. M.; Pritzkow, W. *J. Prakt. Chem.*, **1973**, *315*, 58; Schneider, H.; Becker, N.; Philippi, K. *Chem. Ber.*, **1981**, *114*, 1562; Batog, A. E.; Savenko, T. V.; Batrak, T. A.; Kucher, R. V. *J. Org. Chem. USSR*, **1981**, *17*, 1860.
- [1039] See Berti, G. Ref. 1032, p. 130; Houk, K. N.; Liu, J.; DeMello, N. C.; Condroski, K. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 10147.
- [1040] A few exceptions are known. For example see Hart, H.; Verma, M.; Wang, I. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 3418.
- [1041] Yadav, V. K.; Kapoor, K. K. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 8573.
- [1042] Straub, T. S. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 663.
- [1043] Yadav, V. K.; Kapoor, K. K. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 9481.
- [1044] Enders, D.; Zhu, J.; Kramps, L. *Liebigs Ann. Chem.*, **1997**, *1101*; Enders, D.; Zhu, J.; Raabe, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 1725.
- [1045] Watanabe, S.; Arai, T.; Sasai, H.; Bougauchi, M.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 8090.
- [1046] Lygo, B.; Wainwright, P. G. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 1599.
- [1047] MacPeck, D. L.; Starcher, P. S.; Phillips, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 680.
- [1048] For a review of epoxidation of alkenes, see Jacobs, T. L. in Landor, Ref. 104, vol. 2, p. 417, see pp. 483-491.
- [1049] For a review of allene oxides see Chan, T. H.; Ong, B. S. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 2269.
- [1050] Camp, R. L.; Greene, F. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 7349; Crandall, J. K.; Conover, W. W.; Komin, J. B.; Machleder, W. H. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1723; Crandall, J. K.; Batal, D. J. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 1338.
- [1051] For example see Crandall, J. K.; Machleder, W. H.; Sojka, S. A. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 1149; Crandall, J. K.; Rambo, E. J. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 5929.
- [1052] For example, see Payne, G. B.; Williams, P. H. *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 651; Zwanenburg, B.; ter Wiel, J. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 935.
- [1053] Bunton, C. A.; Minkoff, G. J. *J. Chem. Soc.*, **1949**, 665; Temple, R. D. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 1275; Apeloig, Y.; Karni, M.; Rappoport, Z. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 2784. For a review, see Patai, S.; Rappoport, Z. in Patai, Ref. 36, pt. 1, p. 512.
- [1054] Oguchi, T.; Sakata, Y.; Takeuchi, N.; Kaneda, K.; Ishii, Y.; Ogawa, M. *Chem. Lett.*, **1989**, 2053.
- [1055] Bailey, P. L.; Clegg, W.; Jackson, R. F. W.; Meth-Cohn, O. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 200.
- [1056] For example, see Gould, E. S.; Hiatt, R. R.; Irwin, K. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 4573; Sharpless, K. B.; Michaelson, R. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 6136; Hart, H.; Lavric, P. B. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1793; Beg, M. A.; Ahmad, I. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 1590; Kochi, J. K. *Organometallic Mechanisms and Catalysis*; Academic Press: NY, **1978**, p. 69; Mihelich, E. D. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4729; Ledon, H. J.; Durbut, P.; Varescon, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 3601; Mimoun, H.; Mignard, M.; Brechot, P.; Sausanne, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 3711; Kato, J.; Ota, H.; Matsukawa, K.; Endo, T. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 2843; Laszlo, P.; Levart, M.; Singh, G. P. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 3167.
- [1057] For a review, see Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 431.
- [1058] For reviews, see Van Santen, R. A.; Kuipers, H. P. C. E. *Adv. Catal.*, **1987**, *35*, 265; Filipova, T. V.; Blyumberg, E. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1982**, *51*, 582.
- [1059] Antonioletti, R.; Bonadies, F.; Locati, L.; Scettri, A. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 3205.
- [1060] Fringuelli, F.; Germani, R.; Pizzo, F.; Santinelli, F.; Savelli, G. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 1198.
- [1061] For reviews, see Pfenniger, A. *Synthesis*, **1986**, 89; Rossiter, B. E. in Morrison, Ref. 287, vol. 5, p. 193. For histories of its discovery, see Sharpless, K. B. *Chem. Br.*, **1986**, *38*; CHEMTECH, **1985**, 692. Also see Smith, M. B. *Organic Synthesis*, McGraw-Hill, NY, **1994**, p. 275.
- [1062] Sharpless, K. B.; Woodard, S. S.; Finn, M. G. *Pure Appl. Chem.*, **1983**, *55*, 1823 and cited references.
- [1063] Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 5765. For another improvement, see Wang, Z.; Zhou, W. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 2935.
- [1064] Canali, L.; Karjalainen, J. K.; Sherrington, D. C.; Hormi, O. *Chem. Commun.*, **1997**, 123.
- [1065] See the table in Finn, M. G.; Sharpless, K. B. Ref. 1035, p. 249. See also Schweiter, M. J.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 2543.
- [1066] Very similar compounds have been prepared and isolated as solids whose structures have been determined by X-ray crystallography: Williams, I. D.; Pedersen, S. F.; Sharpless, K. B.; Lippard, S. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 6430.
- [1067] For a review of the mechanism, see Finn, M. G.; Sharpless, K. B. Ref. 1035. For other mechanistic studies, see Jørgensen, K. A.; Wheeler, R. A.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 3240; Carlier, P. R.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 4016; Corey, E. J. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1693; Woodard, S. S.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 106; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 113; Takano, S.; Iwabuuchi, Y.; Ogasawara, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 2786.
- [1068] Jacobsen, E. N.; Zhang, W.; Muci, A. R.; Ecker, J. R.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 7063. See also Irie, R.; Noda, K.; Ito, Y.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 1055; Irie, R.; Ito, Y.; Katsuki, T. *Synlett*, **1991**, 265; Halterman, R. L.; Jan, S. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5253.
- [1069] Hatayama, A.; Hosoya, N.; Irie, R.; Ito, Y.; Katsuki, T. *Synlett*, **1992**, 407; Yamada, T.; Imagawa, K.; Nagata, T.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.*, **1992**, 2231; Schwenkreith, T.; Berkessel, A. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 4785; Chang, S.; Lee, N. H.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 6939; Sasaki, H.; Irie, R.; Katsuki, T. *Synlett*, **1994**, 356; Chang, S.; Heid, R. M.; Jacobsen, E. N. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 669; Hosoya, N.; Hatayama, A.; Irie, R.; Sasaki, H.; Katsuki, T. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 4311; Brandes, B. D.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 4378; Sasaki, H.; Irie, R.; Hamada, T.; Suzuki, K.; Katsuki, T. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 11827; Brandes, B. D.; Jacobsen, E. N. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 5123; Palucki, M.; McCormick, G. J.; Jacobsen, E. N. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 5457. See Linker, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 2060 for a discussion of the mechanism.
- [1070] Konishi, K.; Oda, K.; Nishida, K.; Aida, T.; Inoue, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 1313.
- [1071] Takai, T.; Hata, E.; Yorozu, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.*, **1992**, 2077.
- [1072] Saalfrank, R. W.; Reihns, S.; Hug, M. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 6033.
- [1073] Savle, P. S.; Lamoreaux, M. J.; Berry, J. F.; Gandour, R. D. *Tetrahedron Asymmetry*, **1998**, *9*, 1843.
- [1074] For other methods of converting alkenes to epoxides, see Balavoine, G.; Eskenazi, C.; Meunier, F.; Rivière, H. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 3187; Tezuka, T.; Iwaki, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 2507; Samsel, E. G.; Srinivasan, K.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 7606; Xie, G.; Xu, L.; Hu, J.; Ma, S.; Hou, W.; Tao, F. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 2967; Bruce, T. C. *Aldrichimica Acta*, **1988**, *21*, 87; Adam, W.; Curci, R.; Edwards, J. O. *Acc. Chem. Res.*, **1989**, *22*, 205; Troisi, L.; Cassidei, L.; Lopez, L.; Mello, R.; Curci, R. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 257; Rodríguez, J.; Dulcère, J. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 469.
- [1075] Majeti, G.; Hicks, R.; Sun, G. r.; McGill, P. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2564; Murray, R. W.; Iyanar, K. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 1730.
- [1076] Typical examples are Frohn, M.; Dalkiewicz, M.; Tu, Y.; Wang, Z.-X.; Shi, Y. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2948; Denmark, S. E.; Wu, Z. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2810; Page, P. C. B.; Rassias, G. A.; Bethell, D.; Schilling, M. B. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2774; Aggarwal, V. K.; Wang, M. F. *Chem. Commun.*, **1996**, 191; Song, C. E.; Kim, Y. H.; Lee, K. C.; Lee, S.-g.; Jin, B. W. *Tetrahedron Asymmetry*, **1997**, *8*, 2921.
- [1077] Pesiri, D. R.; Morita, D. K.; Glaze, W.; Tamas, W. *Chem. Commun.*, **1998**, 1015.
- [1078] Das, B. C.; Iqbal, J. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 1235.
- [1079] Frohn, M.; Wang, Z.-X.; Shi, Y. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 6425. See Angelis, Y.; Zhang, X.; Organopoulos, M. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 5991 for a discussion of the mechanism of this oxidation. Also see Murray, R. W.; Gu, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1993**, 2203. See Yang, D.; Wong, M.-K.; Yip, Y.-C. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 3887 for oxidation reactions with other dioxiranes.
- [1080] Ndakala, A. J.; Howell, A. R. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 6098.
- [1081] Adam, W.; Precht, F.; Richter, M. J.; Smerz, A. K. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 8427.
- [1082] Brougham, P.; Cooper, M. S.; Cummers, D. A.; Heaney, H.; Thompson, N. *Synthesis*, **1987**, 1015; Querci, C.; Ricci, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 889.
- [1083] Brougham, P. et al., Ref. 1082.
- [1084] For a review of oxirenes, see Lewars, E. G. *Chem. Rev.*, **1983**, *83*, 519.
- [1085] Torres, M.; Bourdelande, J. L.; Clement, A.; Strauss, O. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 1698. See also Laganis, E. D.; Janik, D. S.; Curphey, T. J.; Lemal, D. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 7457.

- [1086] McDonald, R. N.; Schwab, P. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 4866; Ibne-Rasa, K. M.; Pater, R. H.; Ciabattoni, J.; Edwards, J. O. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 7894; Ogata, Y.; Sawaki, Y.; Inoue, H. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 1044.
- [1087] Adam, W.; Braun, M.; Griesbeck, A.; Lucchini, V.; Staab, E.; Will, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 203.
- [1088] Capozzi, G.; Menichetti, S.; Neri, S.; Skowronska, A. *Synlett*, **1994**, 267.
- [1089] For reviews, see Clennan, E. L. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 1343; *Adv. Oxygenated Processes*, **1988**, *1*, 85; Wasserman, H. H.; Ives, J. L. *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 1825; Denny, R. W.; Nickon, A. *Org. React.*, **1973**, *20*, 133; Adams, W. R. in *Augustine; Trecker*, Ref. 1032, vol. 2, p. 65; Gollnick, K. *Adv. Photochem.*, **1968**, *6*, 1; Schönberg, A. Ref. 49, p. 382; Gollnick, K.; Schenck, G. O. in *Hamer 1,4-Cycloaddition Reactions*; Academic Press: NY, **1967**, p. 255; Arbuзов, Yu. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1965**, *34*, 558.
- [1090] For many examples with acyclic dienes, see Matsumoto, M.; Dobashi, S.; Kuroda, K.; Kondo, K. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 2147.
- [1091] For reviews of cyclic peroxides, see Saito, I.; Nittala, S. S. in *Patai*, Ref. 1036, p. 311; Balci, M. *Chem. Rev.*, **1981**, *81*, 91; Adam, W.; Bloodworth, A. *J. Top. Curr. Chem.*, **1981**, *97*, 121.
- [1092] For reviews, see in Wasserman, H. H.; Murray, R. W. *Singlet Oxygen*; Academic Press: NY, **1979**, the articles by Wasserman, H. H.; Lipshutz, B. H. p. 429; Saito, I.; Matsuyama, T. p. 511; Rigaudy, J. *Pure Appl. Chem.*, **1968**, *16*, 169.
- [1093] For books and reviews on singlet oxygen, see Refs. 239 and 240 in Chapter 14.
- [1094] Corey, E. J.; Taylor, W. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 3881; Foote, C. S.; Wexler, S.; Ando, W. *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 4111; Monroe, B. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 7253. See also Hathaway, S. J.; Paquette, L. A. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *41*, 2037; O'Shea, K. E.; Foote, C. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7167.
- [1095] For reviews, see Adam, W.; Cilento, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1983**, *22*, 529; Schaap, A.; Zaklika, K. A. in Wasserman; Murray, Ref. 1092, p. 173; Bartlett, P. D. *Chem. Soc. Rev.*, **1976**, *5*, 149. For discussions of the mechanisms see Primer, A. A. *Chem. Rev.*, **1979**, *79*, 359; Clennan, E. L.; Nagraba, K. J. *Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 4312.
- [1096] For discussions see Kearns, D. R. *Chem. Rev.*, **1971**, *71*, 395; Foote, C. S. *Pure Appl. Chem.*, **1971**, *27*, 635.
- [1097] For reviews of 1,2-dioxitanes see Adam, W. in *Patai*, Ref. 1036, p. 829; Bartlett, P. D.; Landis, M. E. in Wasserman; Murray Ref. 1092, p. 243; Adam, W. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1977**, *21*, 437. See also Inoue, Y.; Hakushi, T.; Turro, N. J. *Kobun Kagaku Toronkai Koen Yoshishu*, **1979**, 150 [*Chem. Abstr.* 92, 214798a]; Adam, W.; Encarnación, L. A. *Chem. Ber.*, **1982**, *115*, 2592; Adam, W.; Baader, W. *J. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, *23*, 166.
- [1098] See Nelson, S. F.; Teasley, M. F.; Kapp, D. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 5503.
- [1099] For a review, see Nelson, S. F. *Acc. Chem. Res.*, **1987**, *20*, 269.
- [1100] For another reagent, see Curci, R.; Lopez, L.; Troisi, L.; Rashid, S. M. K.; Schaap, A. P. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 5319.
- [1101] Posner, G. H.; Weitzberg, M.; Nelson, W. M.; Murr, B. L.; Seliger, H. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 278.
- [1102] Trost, B. M.; Ochiai, M.; McDougal, P. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 7103. For a related reaction, see Zefirov, N. S.; Zyk, N. V.; Kutateladze, A. G.; Kolbasenko, S. I.; Lapin, Yu. A. *J. Org. Chem. USSR*, **1986**, *22*, 190.
- [1103] Bewick, A.; Mellor, J. M.; Owton, W. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**, 1039; Bewick, A.; Mellor, J. M.; Milano, D.; Owton, W. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**, 1045; Samii, Z. K. M. A. E.; Ashmawy, M. I. A.; Mellor, J. M. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 5289.
- [1104] Chung, M.; D'Souza, V. T.; Szamant, H. H. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 1741, and other papers in this series.
- [1105] Caserio, M. C.; Fisher, C. L.; Kim, J. K. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 4390; Inoue, H.; Murata, S. *Heterocycles*, **1997**, *45*, 847.
- [1106] Tuladhar, S. M.; Fallis, A. G. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 523. For a list of other examples, with references, see Ref. 150, p. 451.
- [1107] Bosman, C.; D'Annibale, A.; Resta, S.; Trogolo, C. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 6525. See Ogawa, A.; Tanaka, H.; Yokoyama, H.; Obayashi, R.; Yokoyama, K.; Sonoda, N. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 111 for formation of mixed PhS-PhSe compounds from alkenes.
- [1108] Hermans, B.; Colard, N.; Hevesi, L. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 4629.
- [1109] Brunel, Y.; Rousseau, G. *Synlett*, **1995**, 323.
- [1110] For some reactions of the oxamination products, see Bäckvall, J. E.; Oshima, K.; Palermo, R. E.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 1953.
- [1111] Sharpless, K. B.; Chong, A. O.; Oshima, K. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 177. See Rudolph, J.; Seinhenn, P. C.; Vlaar, C. P.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 2810 for a discussion of the influence of substituents on nitrogen in this reaction.
- [1112] Herranz, E.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2544.
- [1113] Hassine, B. B.; Gorsane, M.; Pecher, J.; Martin, R. H. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1985**, *94*, 759.
- [1114] Hengies, S. O.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 2257. Also see Rubinstein, H.; Svendsen, J. S. *Acta Chem. Scand. B*, **1994**, *48*, 439. For another method, in which the NH in the product is connected to an easily removable protecting group, see Herranz, E.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 2710.
- [1115] Bäckvall, J. E.; Björkman, E. E. *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **1984**, *38*, 91; Bäckvall, J. E.; Byström, S. E. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 1126.
- [1116] Barluenga, J.; Alonso-Cires, L.; Asensio, G. *Synthesis*, **1981**, 376.
- [1117] Gómez Aranda, V.; Barluenga, J.; Aznar, F. *Synthesis*, **1974**, 504.
- [1118] Chong, A. O.; Oshima, K.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 3420. See also Sharpless, K. B.; Singer, S. P. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 2504.
- [1119] Bäckvall, J. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 163.
- [1120] For other diamination methods, see Micheja, C. J.; Campbell, D. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 7687; Becker, P. N.; White, M. A.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 5676; Becker, P. N.; Bergman, R. G. *Organometallics*, **1983**, *2*, 787; Jung, S.; Kohn, H. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 399; *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 2931; Osowska Pacewiczka, K.; Zwierzak, A. *Synthesis*, **1990**, 505.
- [1121] Barluenga, J.; Alonso-Cires, L.; Asensio, G. *Synthesis*, **1979**, 962.
- [1122] Moriarty, R. M.; Khosrowshahi, J. S. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 2809. For other methods, see Minisci, F.; Galli, R. *Tetrahedron Lett.*, **1962**, 533; Fristad, W. E.; Brandvold, T. A.; Peterson, J. R.; Thompson, S. R. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 3647.
- [1123] For reviews, see Dermel, O. C.; Ham, G. E. *Ethylenimine and Other Aziridines*; Academic Press: NY, **1969**, p. 68; Müller, L. L.; Hamer, J. J. *2-Cycloaddition Reactions*; Wiley: NY, **1967**.
- [1124] Fioravanti, S.; Pellacani, L.; Tabanella, S.; Tardella, P. A. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 14105.
- [1125] Carducci, M.; Fioravanti, S.; Loreta, M. A.; Pellacani, L.; Tardella, P. A. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 3777.
- [1126] Aires-de-Sousa, J.; Labo, A. M.; Prabhakar S. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 3183.
- [1127] Furukawa, N.; Yoshimura, T.; Ohtsu, M.; Akasaka, T.; Oae, S. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 73. For other methods see Groves, J. T.; Takahashi, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 2073; Mahy, J.; Bedi, G.; Battioni, P.; Mansuy, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1988**, 1517; Atkinson, R. S.; Kelly, B. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 1515.
- [1128] Anderson, D. J.; Gilchrist, T. L.; Rees, C. W. *Chem. Commun.*, **1969**, 147.
- [1129] Ando, T.; Kano, D.; Minakata, S.; Ryu, I.; Komatsu, M. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 13485.
- [1130] Vyas, R.; Chanda, B. M.; Bedekar, A. V. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 4715; Hayer, M. F.; Hossain, M. M. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 6839.
- [1131] Casarrubios, L.; Pérez, J. A.; Brookhart, M.; Templeton, J. L. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 8358.
- [1132] Müller, P.; Baud, C.; Jacquier, Y. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 1543. Also see Södergren, M. J.; Alonso, D. A.; Bedekar, A. V.; Andersson, P. G. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 6897.
- [1133] Knight, J. G.; Muldowney, M. P. *Synlett*, **1995**, 949.
- [1134] O'Connor, K. J.; Wey, S.-J.; Burrows, C. J. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 1001; Nishikori, H.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 9245; Noda, K.; Hosoya, N.; Irie, R.; Ito, Y.; Katsuki, T. *Synlett*, **1993**, 469.
- [1135] For example, see Hafner, K.; König, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1963**, *2*, 96; Lwowski, W.; Johnson, R. I. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 891.
- [1136] Benati, L.; Montavecchi, P. C.; Spagnolo, P. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 2039. See also Brownbridge, P. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 3759.
- [1137] See Ref. 20.
- [1138] Trost, B. M.; Shibata, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 3225; Caserio, M. C.; Kim, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 3231.
- [1139] Trost, B. M.; Shibata, T.; Martin, S. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 3228; Trost, B. M.; Shibata, T. Ref. 1138. For an extension that allows A to be C=CR, see Trost, B. M.; Martin, S. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 4263.

- [1140] Sreekumar, R.; Padmakumar, R.; Rugmini, P. *Chem. Commun.*, **1997**, 1133.
- [1141] Bewick, A.; Coe, D. E.; Mellor, J. M.; Owton, M. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**, 1033.
- [1142] Shastin, A. V.; Balenkova, E. S. *J. Org. Chem. USSR*, **1984**, **20**, 870.
- [1143] Hashem, M. A.; Jung, A.; Ries, M.; Kirschning, A. *Synlett*, **1998**, 195.
- [1144] Gridnev, I. D.; Balenkova, E. S. *J. Org. Chem. USSR*, **1988**, **24**, 1447.
- [1145] Bush Jr., J. B.; Finkbeiner, H. J. *Am. Chem. Soc.*, **1968**, **90**, 5903; Heiba, E. I.; Dessau, R. M.; Koeh Jr., W. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, **90**, 5905; Heiba, E. I.; Dessau, R. M.; Rowdewald, P. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, **96**, 7977; Midgley, G.; Thomas, C. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1984**, 1537; Ernst, A. B.; Fristad, W. E. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, **26**, 3761; Shundo, R.; Nishiguchi, I.; Matsubara, Y.; Hirashima, T. *Tetrahedron*, **1991**, **47**, 831. See also Corey, E. J.; Gross, A. W. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, **26**, 4291.
- [1146] D'Annibale, A.; Trogolo, C. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, **35**, 2083.
- [1147] Lamarque, L.; Méoua, A.; Brun, P. *Tetrahedron*, **1998**, **54**, 6497.
- [1148] Allegretti, M.; D'Annibale, A.; Trogolo, C. *Tetrahedron*, **1993**, **49**, 10705.
- [1149] Nakano, T.; Kayama, M.; Nagai, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, **60**, 1049. See also Kraus, G. A.; Landgrebe, K. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, **25**, 3939.
- [1150] Wang, S. L. B.; Su, J.; Wulff, W. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, **114**, 10665.
- [1151] See, for example, Boldt, P.; Thielecke, W.; Etzemüller, J. *Chem. Ber.*, **1969**, **102**, 4157; Das Gupta, T. K.; Felix, D.; Kempe, U. M.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta*, **1972**, **55**, 2198; Bäuml, E.; Tscheschlok, K.; Pock, R.; Mayr, H. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, **29**, 6925.
- [1152] Davies, D. T.; Kapur, N.; Parsons, A. F. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, **39**, 4397.
- [1153] For a treatise, see Padwa, A. *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, 2 vols.; Wiley: NY, **1984**. For general reviews, see Carruthers, W. Ref. 539; Drygina, O. V.; Garnovskii, A. D. *Russ. Chem. Rev.*, **1986**, **55**, 851; Samuilov, Ya. D.; Kononov, A. I. *Russ. Chem. Rev.*, **1984**, **53**, 332; Beltrame, P. in Bamford; Tipper, Ref. 1, vol. 9, p. 117; Huisgen, R.; Grashey, R.; Sauer, J. in Patai, Ref. 36, vol. 1, p. 806; Huisgen, R. *Helv. Chim. Acta*, **1967**, **50**, 2421; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1965**, 3431; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1963**, **2**, 565, 633. For specific monographs and reviews, see Torsell, C. B. G. *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis*; VCH: NY, **1988**; Scriven, E. F. V. *Azides and Nitrenes*; Academic Press: NY, **1984**; Stanovnik, B. *Tetrahedron*, **1991**, **47**, 2925 (diazalkanes); Kanemasa, S.; Tsuge, O. *Heterocycles*, **1990**, **30**, 719 (nitrile oxides); Paton, R. M. *Chem. Soc. Rev.*, **1989**, **18**, 33 (nitrile sulfides); Terao, Y.; Aono, M.; Achiwa, K. *Heterocycles*, **1988**, **27**, 981 (azomethine ylides); Vedejs, E. *Adv. Cycloaddit.*, **1988**, **1**, 33 (azomethine ylides); DeShong, P.; Lander Jr., S. W.; Leguina, J. M.; Dicken, C. M. *Adv. Cycloaddit.*, **1988**, **1**, 87 (nitrones); Balasubramanian, N. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1985**, **17**, 23 (nitrones); Confalone, P. N.; Huie, E. M. *Org. React.*, **1988**, **36**, 1 (nitrones); Padwa, A. in *Horspool Synthetic Organic Photochemistry*; Plenum: NY, **1984**, p. 313 (nitrile ylides); Bianchi, G.; Gandolfi, R.; Grünanger, P. in Patai; Rappoport, Ref. 49, p. 752 (nitrile oxides); Black, D. S.; Crozier, R. F.; Davis, V. C. *Synthesis*, **1975**, 205 (nitrones); Stuckwisch, C. G. *Synthesis*, **1973**, 469 (azomethine ylides, azomethine imines). For reviews of intramolecular 1,3-dipolar additions see Padwa, A. in Padwa, treatise cited above, vol. 2, p. 277; Padwa, A.; Schoffstall, A. M. *Adv. Cycloaddit.*, **1990**, **2**, 1; Tsuge, O.; Hata, T.; Hisano, T. in Patai *Supplement A: The Chemistry of Double-bonded Functional Groups*, vol. 2, pt. 1; Wiley: NY, **1989**, p. 345; Padwa, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1976**, **15**, 123. For a review of azomethine ylides, see Tsuge, O.; Kanemasa, S. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1989**, **45**, 231. For reviews of 1,3-dipolar cycloreversions, see Bianchi, G.; Gandolfi, R. in Padwa, treatise cited above, vol. 2, p. 451; Bianchi, G.; Gandolfi, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1979**, **18**, 721. For a related review, see Petrov, M. L.; Petrov, A. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1987**, **56**, 152. For the use of this reaction to synthesize natural products, see papers in *Tetrahedron*, **1985**, **41**, 3447.
- [1154] See Baskaran, S.; Vasu, J.; Prasad, R.; Kodukulla, K.; Trivedi, G. K. *Tetrahedron*, **1996**, **52**, 4515.
- [1155] See Nishiwaki, N.; Uehara, T.; Asaka, N.; Tohda, Y.; Ariga, M.; Kanemasa, S. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, **39**, 4851; Jung, M. E.; Vu, B. T. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, **37**, 451; Weidner, W. M.; Wells, M. A.; Fraga, S. A.; Demers, J. P. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, **35**, 6473; Easton, C. J.; Hughes, C. M.; Tiekink, E. R. T.; Lubin, C. E.; Savage, G. P.; Simpson, G. W. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, **35**, 3589; Brown, F. K.; Raimondi, L.; Wu, Y.-D.; Houk, K. N. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, **33**, 4405; Raimondi, L.; Wu, Y.-D.; Brown, F. K.; Houk, K. N. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, **33**, 4409.
- [1156] See Nyerges, M.; Rudas, M.; Tóth, G.; Herényi, B.; Kádás, I.; Bitter, I.; Tóke, L. *Tetrahedron*, **1995**, **51**, 13321; Padwa, A.; Austin, D. J.; Precedo, L.; Zhi, L. *J. Org. Chem.*, **1993**, **58**, 1144; Laborde, E. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, **33**, 6607.
- [1157] See Iesce, M. R.; Cermola, F.; Giordano, F.; Scarpati, R.; Graziano, M. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 3295; McCullough, K. J.; Sugimoto, T.; Tanaka, S.; Kusabayashi, S.; Nojima, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 643.
- [1158] For a review of some aspects of this, see Grigg, R. *Chem. Soc. Rev.*, **1987**, **16**, 89.
- [1159] For a review of 1,3-dipolar addition to other double bonds, see Bianchi, G.; De Micheli, C.; Gandolfi, R. in Patai, Ref. 1, pt. 1, p. 369. For a review of such addition to the C = S bond, see Dunn, A. D.; Rudolf, W. *Carbon Disulfide in Organic Chemistry*; Wiley: NY, **1989**, p. 97.
- [1160] For a review, see Huisgen, R. *Adv. Cycloaddit.*, **1988**, **1**, 1. For discussions, see Huisgen, R. *J. Org. Chem.*, **1976**, **41**, 403; Firestone, R. A. *Tetrahedron*, **1977**, **33**, 3009; Harcourt, R. D. *Tetrahedron*, **1978**, **34**, 3125; Haque, M. S. *J. Chem. Educ.*, **1984**, **61**, 490; Al-Sader, B. H.; Kadri, M. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, **26**, 4661; Houk, K. N.; Firestone, R. A.; Munchausen, L. L.; Mueller, P. H.; Arison, B. H.; Garcia, L. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, **107**, 7227; Majchrzak, M. W.; Warkentin, J. *J. Phys. Org. Chem.*, **1990**, **3**, 339.
- [1161] Morao, I.; Lecca, B.; Cossio, F. P. *J. Org. Chem.*, **1997**, **62**, 7033.
- [1162] For a review of the role of solvents in this reaction, see Kadaba, P. K. *Synthesis*, **1973**, 71.
- [1163] For a review, see Houk, K. N.; Yamaguchi, K. in Padwa *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, Ref. 1153, vol. 2, p. 407. See also Burdisso, M.; Gandolfi, R.; Quartieri, S.; Rastelli, A. *Tetrahedron*, **1987**, **43**, 159.
- [1164] Huisgen, R.; Mloston, G.; Langhals, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, **108**, 6401; *J. Org. Chem.*, **1986**, **51**, 4085; Mloston, G.; Langhals, E.; Huisgen, R. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, **30**, 5373; Huisgen, R.; Mloston, G. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, **30**, 7041.
- [1165] Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.*, **1998**, **98**, 863.
- [1166] Baran, J.; Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, **109**, 6519.
- [1167] For reviews, see Bastide, J.; Hamelin, J.; Texier, F.; Quang, Y. V. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1973**, 2555; 2871; Fuks, R.; Viehe, H. G. in Viehe Ref. 49, p. 460.
- [1168] For a review, see Lown, J. W. in Padwa, Ref. 1163, vol. 1, p. 683.
- [1169] For reviews, see Lown, J. W. *Chem. Prog.*, **1971**, **32**, 51; Gladysheva, F. N.; Sineokov, A. P.; Etlis, V. S. *Russ. Chem. Rev.*, **1970**, **39**, 118.
- [1170] For a system of classification of cycloaddition reactions, see Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1968**, **7**, 321. For a review of certain types of cycloadditions leading to three- to six-membered rings involving 2, 3, or 4 components, see Posner, G. H. *Chem. Rev.*, **1986**, **86**, 831. See also the series *Advances in Cycloaddition*.
- [1171] For a monograph, see Wasserman, A. *Diels-Alder Reactions*; Elsevier: NY, **1965**. For reviews, see Fleming, I. *Pericyclic Reactions*, Oxford Univ. Press, Oxford, **1999**, p. 7; Roush, W. R. *Adv. Cycloaddit.*, **1990**, **2**, 91; Carruthers, W. Ref. 539; Brieger, G.; Bennett, J. N. *Chem. Rev.*, **1980**, **80**, 63; Oppolzer, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1977**, **16**, 10; Beltrame, P. in Bamford; Tipper, Ref. 1, vol. 9, p. 94; Huisgen, R.; Grashey, R.; Sauer, J. in Patai, Ref. 36, vol. 1, p. 878; Carruthers, W. Ref. 272, p. 183; Sauer, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1966**, **5**, 211; **1967**, **6**, 16. For a monograph on intramolecular Diels-Alder reactions see Taber, D. F. Ref. 539. For reviews, see Deslongchamps, P. *Aldrichimica Acta*, **1991**, **24**, 43; Craig, D. *Chem. Soc. Rev.*, **1987**, **16**, 187; Salakhov, M. S.; Ismailov, S. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1986**, **55**, 1145; Fialls, A. G. *Can. J. Chem.*, **1984**, **62**, 183. For a long list of references to various aspects of the Diels-Alder reaction, see Ref. 150, p. 263.
- [1172] For a review of reactivity in the Diels-Alder reaction, see Kononov, A. I. *Russ. Chem. Rev.*, **1983**, **52**, 1064.
- [1173] For tables of experimentally determined HOMOs and LUMOs for dienes and dienophiles, see Smith, M. B. *Organic Synthesis*, McGraw-Hill, NY, **1994**, p. 1104 and 1109.
- [1174] For a review of Diels-Alder reactions with cyclic enones, see Fringuelli, F.; Taticchi, A.; Wenkert, E. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1990**, **22**, 131.
- [1175] For a review of the Diels-Alder reaction with acrylonitrile, see Butskov, P. F. *Russ. Chem. Rev.*, **1962**, **31**, 283. For a review of tetracyanoethylene as a dienophile, see Ciganek, E.; Linn, W. J.; Webster, O. W. in Rappoport, Ref. 807, p. 449.
- [1176] For a review of the Diels-Alder reaction with nitro compounds, see Novikov, S. S.; Shuekhgeimer, G. A.; Dudinskaya, A. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1960**, **29**, 79.

- [1177] McClure, C. K.; Herzog, K. J.; Bruch, M. D. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 2153.
- [1178] Johnstone, R. A. W.; Quan, P. M. *J. Chem. Soc.*, **1963**, 935.
- [1179] For a review of Diels-Alder reactions with maleic anhydride see Kloetzel, M. C. *Org. React.*, **1948**, *4*, 1.
- [1180] For reviews of Diels-Alder reactions with quinones, see Finley, K. T. in *Patai Ref. 38*, vol. 1, pt. 2, p. 986, vol. 2, pt. 1 (edited by Patai; Rappoport), 1988, p. 537. For a review of the synthesis of quinones using Diels-Alder reactions, see Naruta, Y.; Maruyama, K. in the same treatise, vol. 2, pt. 1, p. 241. See pp. 277-303.
- [1181] For reviews of triple bonds in cycloaddition reactions, see Bastide, J.; Henri-Rousseau, O. in *Patai, Ref. 78*, pt. 1, p. 447; Fuks, R.; Viehe, H. G. in *Viehe, Ref. 49*, p. 477.
- [1182] For a review of allenes as dienes or dienophiles, see Hopf, H. in *Landor, Ref. 104*, vol. 2, p. 563.
- [1183] Ketenes react with conjugated dienes to give 1,2 addition (see 15-49).
- [1184] For a review of benzyne as dienophiles, see Hoffmann, R. W. *Dehydrobenzene and Cycloalkynes*; Academic Press: NY, **1967**, p. 200. For a review of the reactions of benzyne with heterocyclic compounds see Bryce, M. R.; Vernon, J. M. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1981**, *28*, 183.
- [1185] Carr, R. V. C.; Williams, R. V.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4976; Kinney, W. A.; Crouse, G. D.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4986.
- [1186] Paquette, L. A.; Moerck, R. E.; Harichian, B.; Magnus, P. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 1597. For other acetylene syntheses see De Lucchi, O.; Lucchini, V.; Pasquato, L.; Modena, G. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 596; Hermeling, D.; Schäfer, H. *J. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, *23*, 233. For a review, see De Lucchi, O.; Modena, G. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 2585. For a review of [2+2] and [2+4] cycloadditions of vinylic sulfides, sulfoxides, and sulfones, see De Lucchi, O.; Pasquato, L. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 6755.
- [1187] For reviews of Diels-Alder reactions of some of these compounds, see Charlton, J. L.; Alauddin, M. M. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 2873; Oppolzer, W. *Synthesis*, **1978**, 793.
- [1188] For a monograph on dienes, with tables showing more than 800 types, see Fringuelli, F.; Taticchi, A. *Dienes in the Diels-Alder Reaction*; Wiley: NY, **1990**. For a review of Diels-Alder reactions with 2-pyrones, see Shusherina, N. P. *Russ. Chem. Rev.*, **1974**, *43*, 851. For reviews of dienes with hetero substituents, see Danishefsky, S. *Chemtracts: Org. Chem.*, **1989**, *2*, 273; Petrzalka, M.; Grayson, J. I. *Synthesis*, **1981**, 753. For a review of dienes containing a 1-CONR₂ group, see Smith, M. B. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1990**, 22, 315.
- [1189] For a review, see Wagner-Jauregg, T. *Synthesis*, **1980**, 165, 769. See also Balaban, A. T.; Biermann, D.; Schmidt, W. *Nouv. J. Chim.*, **1985**, *9*, 443.
- [1190] Miller, R. G.; Stiles, M. J. *Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 1798; Meyerson, S.; Fields, E. K. *Chem. Ind. (London)*, **1966**, 1230; Ciganek, E. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 3321; Friedman, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 3071; Liu, R. S. H.; Krespan, C. G. *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 1271.
- [1191] Plieninger, H.; Wild, D.; Westphal, J. *Tetrahedron*, **1969**, *25*, 5561.
- [1192] Wittig, G.; Niethammer, K. *Chem. Ber.*, **1960**, *93*, 944; Wittig, G.; Härle, H.; Knauss, E.; Niethammer, K. *Chem. Ber.*, **1960**, *93*, 951. For a review of triptycene, see Skvarchenko, V. R.; Shaliev, V. K.; Klabunovskii, E. I. *Russ. Chem. Rev.*, **1974**, *43*, 951.
- [1193] See, for example, Fickes, G. N.; Metz, T. E. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 4057; Paquette, L. A.; Kesselmayr, M. A.; Künzer, H. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 5183.
- [1194] Feuer, J.; Herndon, W. C.; Hall, L. H. *Tetrahedron*, **1968**, *24*, 2575; Inukai, T.; Sato, H.; Kojima, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1972**, *45*, 891; Epitotis, N. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 5624; Sustmann, R. *Pure Appl. Chem.*, **1974**, *40*, 569; Trost, B. M.; Vladuchick, W. C.; Bridges, A. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 3554; Alston, P. V.; Gordon, M. D.; Ottenbrite, R. M.; Cohen, T. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 5051; Kahn, S. D.; Pau, C. F.; Overman, L. E.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 7381.
- [1195] Danishefsky, S.; Hershenov, F. M. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 1180; Ono, N.; Miyake, H.; Kamimura, A.; Kaji, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1987**, 1929. For another method of controlling regioselectivity, see Kraus, G. A.; Liras, S. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 1907.
- [1196] See Smith, M. B. *Organic Synthesis*, McGraw-Hill, NY, **1994**, p. 1119.
- [1197] For an exception, see Meier, H.; Eckes, H.; Niedermann, H.; Kolshorn, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987**, *26*, 1046.
- [1198] See, for example, Baldwin, J. E.; Reddy, V. P. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 5264.
- [1199] See, for example, Alder, K.; Günzl, W. *Chem. Ber.*, **1960**, *93*, 809; Stockmann, H. *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 2025; Jones, D. W.; Wife, R. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 421; Lindsay Smith, J. R.; Norman, R. O. C.; Stillings, M. R. *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 1381; Müller, P.; Bernardinelli, G.; Rodriguez, D.; Pfyffer, J.; Schaller, J. *Chimia*, **1987**, *41*, 244.
- [1200] Hickey, E. R.; Paquette, L. A. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 2309, 2313.
- [1201] Domingo, L. R.; Picher, M. T.; Andrés, J.; Safont, V. S. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 1775. Also see Smith, M. B. *Organic Synthesis*, McGraw-Hill, NY, **1994**, p. 165.
- [1202] See Corey, E. J.; Sarshar, S.; Lee, D.-H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 12089. For reviews, see Taschner, M. *J. Org. Synth. Theory Appl.*, **1989**, *1*, 1; Helmen, G.; Karge, R.; Weetman, J. *Mod. Synth. Methods*, **1986**, *4*, 26 1; Paquette, L. A. in *Morrison, Ref. 287*, vol. 3, p. 455; Oppolzer, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, *23*, 876. See also the list of references in Macaulay, J. B.; Fallis, A. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 1136.
- [1203] Ruiz-López, M. F.; Assfeld, X.; Garcia, J. I.; Mayoral, J. A.; Salvatella, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 8780.
- [1204] Sustmann, R.; Sicking, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 12562.
- [1205] For the use of chiral dienes, see Fisher, M. J.; Hehre, W. J.; Kahn, S. D.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 4625; Menezes, R. F.; Zezza, C. A.; Sheu, J.; Smith, M. B. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 3295; Charlton, J. L.; Plourde, G. L.; Penner, G. H. *Can. J. Chem.*, **1989**, *67*, 1010; Tripathy, R.; Carroll, P. J.; Thornton, E. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 6743; **1991**, *113*, 7630; Rieger, R.; Breitmaier, E. *Synthesis*, **1990**, 697.
- [1206] For a discussion of facial selectivity see Xidos, J. D.; Poirier, R. A.; Pye, C. C.; Burnell, D. J. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 105.
- [1207] Oppolzer, W.; Kurth, M.; Reichlin, D.; Moiffatt, F. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 2545. See also Walborsky, H. M.; Barash, L.; Davis, T. C. *Tetrahedron*, **1963**, *19*, 2333; Furuta, K.; Iwanaga, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 4507; Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Bisaha, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1238; Mattay, J.; Mertes, J.; Maas, G. *Chem. Ber.*, **1989**, *122*, 327; Alonso, I.; Carretero, J. C.; Garcia Ruano, J. L. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 3853; Tomioka, K.; Hamada, N.; Suenaga, T.; Koga, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 426; Catiavela, C.; López, P.; Mayoral, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1990**, *1*, 61.
- [1208] For a review, see Narasaka, K. *Synthesis*, **1991**, 1. For some recent examples, see Bir, G.; Kaufmann, D. *J. Organomet. Chem.*, **1990**, *390*, 1; Rebiere, F.; Riant, O.; Kagan, H. B. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1990**, *1*, 199; Terada, M.; Mikami, K.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 935; Corey, E. J.; Imai, N.; Zhang, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 728; Narasaka, K.; Tanaka, H.; Kanai, F. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1991**, *64*, 387; Hawkins, J. M.; Loren, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 7794.
- [1209] Hayashi, Y.; Rohde, J. J.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 5502; Schaus, S. E.; Bránalt, J.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 403; Gaven, A.; Johansen, M.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.*, **1996**, 2373; Motoyama, Y.; Mikami, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 1563; Yamashita, Y.; Katsuki, T. *Synlett*, **1995**, 829; Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Araki, M.; Hachiya, I. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 6325; Oppolzer, W.; Seletsky, B. M.; Bernardinelli, G. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 3509; Evans, D. A.; Lectka, T.; Miller, S. J. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 7027; Kobayashi, S.; Hachiya, I.; Ishitani, H.; Araki, M. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 4535; Corey, E. J.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3979; Khair, N.; Fernández, I.; Alcedia, F. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 123; Corey, E. J.; Ishihara, K. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 6807.
- [1210] Hawkins, J. M.; Loren, S.; Nambu, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 1657.
- [1211] Sauer, J.; Lang, D.; Mielert, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1962**, *1*, 268; Sauer, J.; Wiest, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1962**, *1*, 269. See, however, Scharf, H.; Plum, H.; Fleischhauser, J.; Schleker, W. *Chem. Ber.*, **1979**, *112*, 862.
- [1212] Yates, P.; Eaton, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 4436; Sbai, A.; Branchadell, V.; Ortuño, R. M.; Oliva, A. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 3049; Bonnesen, P. V.; Puckett, C. L.; Honeychuck, R. V.; Hersh, W. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 6070. For review of the role of the catalyst in increasing reactivity, see Kiselev, V. D.; Kononov, A. I. *Russ. Chem. Rev.*, **1989**, *58*, 230. For a discussion of the transition state for the acrolein-1,3-butadiene reaction see Zheng, M.; Zhang, M.-H.; Shao, J.-G.; Zhong, Q. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1996**, *28*, 117.
- [1213] Ishihara, K.; Kurihara, H.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 3049.
- [1214] For discussions see Houk, K. N.; Strozier, R. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 4094; Alston, P. V.; Ottenbrite, R. M. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 1111.
- [1215] Kobayashi, S.; Hachiya, I.; Takahori, T.; Araki, M.; Ishitani, H. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 6815.

- [1216] For a review, see Bauld, N. L. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 5307.
- [1217] Wipf, P.; Xu, W. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 4551.
- [1218] Meekel, A. A. P.; Resmini, M.; Pandit, U. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 571.
- [1219] Pandey, B.; Dalvi, P. V. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1993**, *32*, 1612.
- [1220] See Smith, M. B. *Organic Synthesis*, McGraw-Hill, NY, **1994**, p. 1134.
- [1221] Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetic, G. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 4945; Berlan, J.; Giboreau, P.; Lefevre, S.; Marchand, C. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 2363; Da Cunha, L.; Garrigues, B. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1997**, *106*, 817.
- [1222] Raj, C. P.; Dhas, N. A.; Cherkinski, M.; Gedanken, A.; Braverman, S. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 5413.
- [1223] Grieco, P. A.; Nunes, J. J.; Gaul, M. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 4595. See also Braun, R.; Sauer, J. *J. Chem. Ber.*, **1986**, *119*, 1269; Grieco, P. A.; Handy, S. T.; Beck, J. P. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 2663. For the possibility of migration of terminal dienes prior to cycloaddition see Grieco, P. A.; Beck, J. P.; Handy, S. T.; Saito, N.; Dauble, J. F. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 6783. An alternative to this catalyst is LiNTf₂ in ether-see Handy, S. T.; Grieco, P. A.; Mineur, C.; Ghosez, L. *Synlett*, **1995**, 565.
- [1224] Veselovsky, V. V.; Gybin, A. S.; Lozanova, A. V.; Moiseyenko, A. M.; Smit, W. A.; Caple, R. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 175.
- [1225] Kang, J.; Hilmersson, G.; Sartamaria, J.; Rebek Jr., J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 3650. For a discussion of the Diels-Alder reaction with aqueous surfactants see Diego-Castro, M. J.; Hailes, H. C. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2211.
- [1226] Dolata, D. P.; Bergman, R. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 707.
- [1227] For reviews, see Isaacs, N. S.; George, A. V. *Chem. Br.*, **1987**, *47*; Asano, T.; le Noble, W. J. *Chem. Rev.*, **1978**, *78*, 407. See also Firestone, R. A.; Smith, G. M. *Chem. Ber.*, **1989**, *122*, 1089.
- [1228] Rideout, D. C.; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 7816. For a review, see Breslow, R. *Acc. Chem. Res.*, **1991**, *24*, 159; Furlani, T. R.; Gao, J. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 5492. See also Grieco, P. A.; Garner, P.; He, Z. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 1897; Blokzijl, W.; Blandamer, M. J.; Engberts, J. B. F. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 4241; Breslow, R.; Rizzo, C. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 4340; Engberts, J. B. F. N. *Pure Appl. Chem.*, **1995**, *67*, 823; Pindur, U.; Lutz, G.; Otto, C. *Chem. Rev.*, **1993**, *93*, 741; Otto, S.; Blokzijl, W.; Engberts, J. B. F. N. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 5372.
- [1229] Meijer, A.; Otto, S.; Engberts, J. B. F. N. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 8989; Rizzo, C. J. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 6382.
- [1230] Jaeger, D. A.; Wang, J. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 6415.
- [1231] Pai, C. K.; Smith, M. B. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 3731; Smith, M. B.; Fay, J. N.; Son, Y. C. *Chem. Lett.*, **1992**, 2451.
- [1232] Wijnen, J. W.; Engberts, J. B. F. N. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 2039.
- [1233] Loh, T.-P.; Pei, J.; Lin, M. *Chem. Commun.*, **1996**, 2315.
- [1234] Otto, S.; Engberts, J. B. F. N. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 2645; Ward, D. E.; Gai, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 1851.
- [1235] Renso, A. R.; Weinstein, R. D.; Tester, J. W.; Danheiser, R. L. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 4530; Issacs, N. S.; Keating, N. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 876.
- [1236] Onaka, M.; Yamasaki, R. *Chem. Lett.*, **1998**, 259; Winkler, J. D.; McCoull, W. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 4935. For silica and alumina-modified Lewis acid catalysts, see Cativella, C.; Figueras, P.; Garcia, J. L.; Mayoral, J. A.; Pires, E.; Royo, A. J. *Tetrahedron Asymmetry*, **1993**, *4*, 621.
- [1237] Eklund, L.; Axelsson, A.-K.; Nordahl, A.; Carlsson, R. *Acta Chem. Scand.*, **1993**, *47*, 581.
- [1238] Pagni, R. M.; Kabalka, G. W.; Hondrogianis, G.; Bains, S.; Anosike, P.; Kurt, R. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 6743.
- [1239] Carlsson, R. G. *Ann. Rep. Med. Chem.*, **1974**, *9*, 270; Oppolzer, W. *Angew. Chem. Int. Ed., Engl.*, **1977**, *16*, 10 (see p. 10); Brieger, G.; Bennett, J. N. *Chem. Rev.*, **1980**, *80*, 63 (see p. 67); Fallis, A. G. *Can. J. Chem.*, **1984**, *62*, 183; Smith, M. B. *Org. Prep. Proceed. Int.*, **1990**, *22*, 315.
- [1240] Stork, G.; Chan, T. Y.; Breault, G. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 7578.
- [1241] Craig, D.; Reader, J. C. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 6165.
- [1242] For reviews of the reverse Diels-Alder reaction, see Ichihara, A. *Synthesis*, **1987**, 207; Lasne, M.; Ripoll, J. L. *Synthesis*, **1985**, 121; Ripoll, J. L.; Rouessac, A.; Rouessac, F. *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 19; Brown, R. F. C. *Pyrolytic Methods in Organic Chemistry*; Academic Press: NY, **1980**, p. 259; Kwart, H.; King, K. *Chem. Rev.*, **1968**, *68*, 415.
- [1243] Sample Jr., T. E.; Hatch, L. F. *Org. Synth. V*, 454. For a review, see Chou, T.; Tso, H. *Org. Prep. Proceed. Int.*, **1989**, *21*, 257.
- [1244] For reviews, see Sauer, J.; Sustmann, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1980**, *19*, 779; Houk, K. N. *Top. Curr. Chem.*, **1979**, *79*, 1; Seltzer, S. *Adv. Alicyclic Chem.*, **1968**, *2*, 1; Ref. 1171. For a review of the application of quantum chemical methods to the study of this reaction, see Babichev, S. S.; Kovtunenkov, V. A.; Voitenko, Z. V.; Tyltin, A. K. *Russ. Chem. Rev.*, **1988**, *57*, 397. For a discussion of synchronous versus nonsynchronous mechanisms see Beno, B. R.; Houk, K. N.; Singleton, D. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 9984. Also see Li, Y.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 7478 for the dimerization mechanism of 1,3-butadiene.
- [1245] For a contrary view, see Dewar, M. J. S.; Olivella, S.; Stewart, J. J. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 5771. For arguments against this view, see Houk, K. N.; Lin, Y.; Brown, F. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 554; Hancock, R. A.; Wood Jr., B. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 351; Gajewski, J. J.; Peterson, K. B.; Kagel, J. R.; Huang, Y. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 9078.
- [1246] See, for example, Bartlett, P. D.; Mallet, J. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 143; Jenner, G.; Rimmelin, J. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 3039; Van Mele, B.; Huybrechts, G. *Int. J. Chem. Kinet.*, **1987**, *19*, 363; **1989**, *21*, 967.
- [1247] For a reported example, see Gassman, P. G.; Gorman, D. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 8624.
- [1248] Seltzer, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 1360; **1965**, *87*, 1534. For a review of isotope effect studies of Diels-Alder and other pericyclic reactions, see Gajewski, J. J. *Isot. Org. Chem.*, **1987**, *7*, 115.
- [1249] Van Sickle, D. E.; Rodin, J. O. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 3091.
- [1250] See, for example, Dewar, M. J. S.; Pyron, R. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 3098; Brun, C.; Jenner, G. *Tetrahedron*, **1972**, *28*, 3113; Doering, W. von E.; Franck-Neumann, M.; Hasselmann, D.; Kaye, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 3833; McCabe, J. R.; Eckert, C. A. *Acc. Chem. Res.*, **1974**, *7*, 251; Berson, J. A.; Dervan, P. B.; Malherbe, R.; Jenkins, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 5937; Rücker, C.; Lang, D.; Sauer, J.; Frieger, H.; Sustmann, R. *Chem. Ber.*, **1980**, *113*, 1663; Tolbert, L. M.; Ali, M. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 2104.
- [1251] Woodward, R. B.; Katz, T. J. *Tetrahedron*, **1959**, *5*, 70; Liu, M. T. H.; Schmidt, C. *Tetrahedron*, **1971**, *27*, 5289; Dewar, M. J. S.; Pyron, R. S. *Ref. 1250*; Papadopoulos, M.; Jenner, G. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 1889; Houk, K. N.; Loncharich, R. J.; Blake, J. F.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 9172; Lehd, M.; Jensen, F. J. *Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1034.
- [1252] For a theoretical investigation of the ionic Diels-Alder reaction see dePascual-Teresa, B.; Houk, K. N. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 1759.
- [1253] de Echaguen, C. O.; Ortuño, R. M. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 749. See Li, Y.; Padias, A. B.; Hall Jr., H. K. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 7049 for a discussion of diradicals in concerted Diels-Alder reactions.
- [1254] Sauer, J.; Wiest, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1962**, *1*, 269.
- [1255] For a review, see Boger, D. L.; Patel, M. *Prog. Heterocycl. Chem.*, **1989**, *1*, 30. Also see Pugnand, S.; Masure, D.; Hallé, J.-C.; Chaquin, P. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 8687; Wan, Z.-K.; Snyder, J. K. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2487; Markó, I. E.; Evans, G. R. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 2767, 2771.
- [1256] For monographs, see Fleming, I. *Pericyclic Reactions*, Oxford Univ. Press, Oxford, **1999**, p. 31; Gilchrist, T. L.; Storr, R. C. *Organic Reactions and Orbital Symmetry*, 2nd ed.; Cambridge University Press: Cambridge, **1979**; Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*; Wiley: NY, **1976**; Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *The Conservation of Orbital Symmetry*; Academic Press: NY, **1970** [the text of this book also appears in *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1969**, *8*, 781; Lehr, R. E.; Marchand, A. P. *Orbital Symmetry*; Academic Press, NY, **1972**. For reviews, see Pearson, R. G. *J. Chem. Educ.*, **1981**, *58*, 753; in Klopman, G. *Chemical Reactivity and Reaction Paths*; Wiley: NY, **1974**, the articles by Fujimoto, H.; Fukui, K. p. 23; Klopman, G. p. 55; Herndon, W. C.; Feuer, J.; Giles, W. B.; Otteson, D.; Silber, E. p. 275; Michl, J. p. 301; Simonetta, M. *Top. Curr. Chem.*, **1973**, *42*, 1; Houk, K. N. *Surv. Prog. Chem.*, **1973**, *6*, 113; Vollmer, J. J.; Servis, K. L. *J. Chem. Educ.*, **1970**, *47*, 491; Gill, G. B. *Essays Chem.*, **1970**, *1*, 43; *Q. Rev. Chem. Soc.*, **1968**, *22*, 338; Seebach, D. *Fortschr. Chem. Forsch.*, **1969**, *11*, 177; Miller, S. I. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1968**, *6*, 185; Miller, S. I. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1966**, 4031. For a review of applications to inorganic chemistry, see Pearson, R. G. *Top. Curr. Chem.*, **1973**, *41*, 75.

- [1257] For other approaches see Epiotis, N. D. *Theory of Organic Reactions*; Springer: NY, 1978; Epiotis, N. D.; Shaik, S. J. *Am. Chem. Soc.*, 1978, 100, 1, 9; Halevi, E. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1976, 15, 593; Shen, K. J. *Chem. Educ.*, 1973, 50, 238; Salem, L. J. *Am. Chem. Soc.*, 1968, 90, 543, 553; Trindle, C. J. *Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 3251, 3255; Mulder, J. J. C.; Oosterhoff, L. J. *Chem. Commun.*, 1970, 305, 307; Goddard III, W. A. J. *Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 7520; 1972, 94, 793; Herndon, W. C. *Chem. Rev.*, 1972, 72, 157; Perrin, C. L. *Chem. Br.*, 1972, 8, 163; Langlet, J.; Malrieu, J. J. *Am. Chem. Soc.*, 1972, 94, 7254; Pearson, R. G. J. *Am. Chem. Soc.*, 1972, 94, 8287; Mathieu, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1973, 807; Silver, D. M.; Karplus, M. J. *Am. Chem. Soc.*, 1975, 97, 2645; Day, A. C. J. *Am. Chem. Soc.*, 1975, 97, 2431; Mok, K.; Nye, M. J. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1975, 1810; Ponce, R. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 1984, 49, 455; 1985, 50, 1121; Hua-ming, Z.; De-xiang, W. *Tetrahedron*, 1986, 42, 515; Bernardi, F.; Olivucci, M.; Robb, M. A. *Res. Chem. Intermed.*, 1989, 12, 217; *Acc. Chem. Res.*, 1990, 23, 405.
- [1258] For excellent discussions of this method see Woodward, R. B.; Hoffmann, R. Ref. 1256; Jones, R. A. Y. *Physical and Mechanistic Organic Chemistry*, 2nd ed.; Cambridge University Press: Cambridge, 1984, p. 352; Klumpp, G. W. *Reactivity in Organic Chemistry*; Wiley: NY, 1982, p. 378; Yates, K. *Hückel Molecular Orbital Theory*; Academic Press: NY, 1978, p. 263.
- [1259] Fukui, K.; Fujimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1967, 40, 2018; 1969, 42, 3399; Fukui, K. *Fortschr. Chem. Forsch.*, 1970, 15, 1; *Acc. Chem. Res.*, 1971, 4, 57; Houk, K. N. *Acc. Chem. Res.*, 1975, 8, 361. See also Chu, S. *Tetrahedron*, 1978, 34, 645. For a monograph on frontier orbitals see Fleming, I. Ref. 1256. For reviews, see Fukui, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1982, 21, 801; Houk, K. N. in Marchand; Lehr, *Pericyclic Reactions*, vol. 2; Academic Press: NY, 1977, p. 181.
- [1260] Zimmerman, H. E. in Marchand; Lehr, Ref. 1259, p. 53; *Acc. Chem. Res.*, 1971, 4, 272; J. *Am. Chem. Soc.*, 1966, 88, 1564, 1566; Dewar, M. J. S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1971, 10, 761; Jefford, C. W.; Burger, U. *Chimia*, 1971, 25, 297; Herndon, W. C. J. *Chem. Educ.*, 1981, 58, 371.
- [1261] For a discussion of concertedness in these reactions see Lehr, R. E.; Marchand, A. P. in Marchand; Lehr, Ref. 1259, vol. 1, p. 1.
- [1262] The possibility has been raised that some disallowed reactions may nevertheless proceed by concerted mechanisms; see Schmidt, W. *Helv. Chim. Acta*, 1971, 54, 862; *Tetrahedron Lett.*, 1972, 581; Muszkat, K. A.; Schmidt, W. *Helv. Chim. Acta*, 1971, 54, 1195; Baldwin, J. E.; Andrist, A. H.; Pinschmidt Jr., R. K. *Acc. Chem. Res.*, 1972, 5, 402; Berson, J. A. *Acc. Chem. Res.*, 1972, 5, 406; Baldwin, J. E. in Marchand; Lehr, Ref. 1259, vol. 2, p. 273.
- [1263] For example, see Sieber, W.; Heimgartner, H.; Hansen, H.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta*, 1972, 55, 3005. For discussions see Bartlett, P. D.; Helgeson, R.; Wersel, O. A. *Pure Appl. Chem.*, 1968, 16, 187; Seelye, D. A. J. *Am. Chem. Soc.*, 1972, 94, 4378; Kaupp, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1972, 11, 313, 718.
- [1264] A possible photochemical $[2+2+2]$ cycloaddition has been reported; Hart, H.; Miyashi, T.; Buchanan, D. N.; Sasson, S. J. *Am. Chem. Soc.*, 1974, 96, 4857.
- [1265] Hoffmann, R.; Woodward, R. B. J. *Am. Chem. Soc.*, 1965, 87, 4388.
- [1266] For reviews of secondary orbital interactions, see Ginsburg, D. *Tetrahedron*, 1983, 39, 2095; Gleiter, R.; Paquette, L. A. *Acc. Chem. Res.*, 1983, 16, 328. For a new secondary orbital interaction see Singleton, D. A. J. *Am. Chem. Soc.*, 1992, 114, 6563.
- [1267] See, for example, Cookson, R. C.; Drake, B. V.; Hudec, J.; Morrison, A. *Chem. Commun.*, 1966, 15; Ito, S.; Fujise, Y.; Okuda, T.; Inoue, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1966, 39, 1351; Paquette, L. A.; Barrett, J. H.; Kuhla, D. E. J. *Am. Chem. Soc.*, 1969, 91, 3616; Houk, K. N.; Woodward, R. B. J. *Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 4143, 4145; Jones, D. W.; Kneen, G. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1973, 420. Also see Apeloig, Y.; Matzner, E. J. *Am. Chem. Soc.*, 1995, 117, 5375.
- [1268] See, for example, Houk, K. N.; Lusikus, L. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 93, 4606; Kobuke, Y.; Sugimoto, T.; Furukawa, J.; Fueno, T. J. *Am. Chem. Soc.*, 1972, 94, 3633; Jacobson, B. M. J. *Am. Chem. Soc.*, 1973, 95, 2579; Mellor, J. M.; Webb, C. F. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1974, 17, 26; Fox, M. A.; Cardona, R.; Kiewiet, N. J. *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 1469.
- [1269] For transition structures for selected hetero Diels-Alder reactions see McCarrick, M. A.; Wu, Y.-D.; Houk, K. N. J. *Org. Chem.*, 1993, 58, 3330.
- [1270] Nogue, D.; Paugam, R.; Wartski, L. *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 1265.
- [1271] Martin, S. F.; Hartmann, M.; Josey, J. A. *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 3583.
- [1272] For monographs on dienes and dienophiles with heteroatoms, see Boger, D. L.; Weinreb, S. M. *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*; Academic Press: NY, 1987; Hamer, J. Ref. 1089. For reviews, see Weinreb, S. M.; Scola, P. M. *Chem. Rev.*, 1989, 89, 1525; Boger, D. L. in *Lindberg Strategies and Tactics in Organic Synthesis*, vol. 2; Academic Press: NY, 1989, p. 1; Kametani, T.; Hibino, S. *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1987, 42, 245; Boger, D. L. *Tetrahedron*, 1983, 39, 2869; Weinreb, S. M.; Staib, R. R. *Tetrahedron*, 1982, 38, 3087; Weinreb, S. M.; Levin, J. I. *Heterocycles*, 1979, 12, 949; Desimoni, G.; Tacconi, G. *Chem. Rev.*, 1975, 75, 651; Kresze, G.; Firl, J. *Fortschr. Chem. Forsch.*, 1969, 11, 245. See also Ref. 1277.
- [1273] Gilchrist, T. L.; Gonsalves, A. M. d' A. R.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Pure Appl. Chem.*, 1996, 68, 859.
- [1274] Sheu, J.; Smith, M. B.; Matsumoto, K. *Synth. Commun.*, 1993, 23, 253.
- [1275] Schatz, J.; Sauer, J. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 4767.
- [1276] Degnan, A. P.; Kim, C. S.; Stout, C. W.; Kalivretenos, A. G. J. *Org. Chem.*, 1995, 60, 7724.
- [1277] For reviews, see Katritzky, A. R.; Dennis, N. *Chem. Rev.*, 1989, 89, 827; Schmidt, R. R. *Acc. Chem. Res.*, 1986, 19, 250; Boger, D. L. *Chem. Rev.*, 1986, 86, 781.
- [1278] Gorman, D. B.; Tomlinson, I. A. *Chem. Commun.*, 1998, 25.
- [1279] Babu, G.; Perumal, P. T. *Tetrahedron*, 1998, 54, 1627.
- [1280] Lubineau, A.; Augé, J.; Grand, E.; Lubin, N. *Tetrahedron*, 1994, 50, 10265.
- [1281] Villacampa, M.; Pérez, J. M.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. *Tetrahedron*, 1994, 50, 10047.
- [1282] Yao, S.; Johannsen, M.; Audrain, H.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. J. *Am. Chem. Soc.*, 1998, 120, 8599; Pouilhès, A.; Langlois, Y.; Nshimyumkiza, P.; Mbiya, K.; Ghosez, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1993, 130, 304.
- [1283] Beaudagnies, R.; Ghosez, L. *Tetrahedron Asymmetry*, 1994, 5, 557.
- [1284] See Smith, M. B. *Organic Synthesis*, McGraw-Hill, NY, 1994, p. 1208.
- [1285] For a list of methods, with references, see Trost, B. M.; Seoane, P.; Mignani, S.; Acemoğlu, M. J. *Am. Chem. Soc.*, 1989, 111, 7487.
- [1286] For reviews, see Trost, B. M. *Pure Appl. Chem.*, 1988, 60, 1615; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1986, 25, 1.
- [1287] See, for example, Trost, B. M.; Lynch, J.; Renaud, P.; Steinman, D. H. J. *Am. Chem. Soc.*, 1986, 108, 284.
- [1288] For a review, see Little, R. D. *Chem. Rev.*, 1986, 86, 875.
- [1289] See Yamago, S.; Nakamura, E. J. *Am. Chem. Soc.*, 1989, 111, 7285.
- [1290] See Binger, P.; Schäfer, B. *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29, 529; Chaigne, F.; Gotteland, J.; Malacria, M. *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 1803.
- [1291] For reviews, see Kauffmann, T. *Top. Curr. Chem.*, 1980, 92, 109; see pp. 111-116; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1974, 13, 627.
- [1292] Eidsenschink, R.; Kauffmann, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1972, 11, 292.
- [1293] See, for example, Padwa, A.; Yeske, P. E. J. *Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 1617; Beak, P.; Burg, D. A. J. *Org. Chem.*, 1989, 54, 1647.
- [1294] For example, see Hoffmann, H. M. R.; Vathke-Ernst, H. *Chem. Ber.*, 1981, 114, 2208, 2898; Klein, H.; Mayr, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1981, 20, 1027; Noyori, R.; Hayakawa, Y. *Tetrahedron*, 1985, 41, 5879.
- [1295] For reviews, see Carruthers, W. Ref. 539; Reinhold, D. N. *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1977, 21, 253; Roberts, J. D.; Sharts, C. M. *Org. React.*, 1962, 12, 1; Gilchrist, T. L.; Storr, R. C. Ref. 1256, p. 173; Beltrame, P. in Barnford; Tipper, Ref. 1, vol. 9, p. 131; Huisgen, R.; Grashey, R.; Sauer, J. in Patat; Ref. 36, p. 779. For a review of the use of $[2+2]$ cycloadditions in polymerization reactions see Dilling, W. L. *Chem. Rev.*, 1983, 83, 1. For a list of references, see Ref. 150, p. 82, 659.
- [1296] For a review, see Fischer, H. in Patat, Ref. 36, p. 1064.
- [1297] Dolbier Jr., W. R.; Lomas, D.; Garza, T.; Harmon, C.; Tarrant, P. *Tetrahedron*, 1972, 28, 3185.
- [1298] Flornia, D. G.; Johnson, J. R.; Hess, R. E.; Marshall, T. B.; Webster, B. J. *Am. Chem. Soc.*, 1965, 87, 5191; Dehmlow, E. V.; Pickardt, J.; Sapanianka, M.; Fastabend, U.; Drechsler, K.; Soufi, J. *Liebigs Ann. Chem.*, 1987, 377.
- [1299] An example is de Faria, A. R.; Matos, C. R.; Correia, C. R. D. *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 27.
- [1300] Krepski, L. R.; Hassner, A. J. *Org. Chem.*, 1978, 43, 2879; Bak, D. A.; Brady, W. T. J. *Org. Chem.*, 1979, 44, 107; Martin, P.; Greuter, H.; Belluá, D. *Helv. Chim. Acta.*, 1984, 64, 64; Brady, W. T. *Synthesis*, 1971, 415.

- [1301] Sustmann, R.; Ansmann, A.; Vahrenholt, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 8099; Desimoni, G.; Tacconi, G.; Barco, A.; Pollini, G. P. *Natural Product Synthesis Through Pericyclic Reactions*, American Chemical Society, Washington, **1983**, p. 119, see p. 39.
- [1302] Bartlett, P. D.; Montgomery, L. K.; Seidel, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 616; De Cock, C.; Piettre, S.; Lahousse, F.; Janousek, Z.; Merényi, R.; Viehe, H. G. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 4183.
- [1303] For reviews of [2+2]cycloadditions of alkenes, see Schuster, H. F.; Coppola, G. M. Ref. 104, p. 286; Hopf, H. in Landor, Ref. 104, vol. 2, p. 525; Ghosez, L.; O'Donnell, M. J. in Marchand; Lehr, Ref. 1259, vol. 2, p. 79; Baldwin, J. E.; Fleming, R. H. *Fortschr. Chem. Forsch.*, **1970**, *15*, 281.
- [1304] For reviews of cycloadditions of ketenes, see Ghosez, L.; O'Donnell, M. J. Ref. 1303; Brady, W. T. *Synthesis*, **1971**, 415; Lukitskii, F. I.; Vovsi, B. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1969**, *38*, 487; Ulrich, H. *Cycloaddition Reactions of Heterocumulenes*; Academic Press: NY, **1967**, p. 38; Holder, R. W. *J. Chem. Educ.*, **1976**, *53*, 81. For a review of intramolecular cycloadditions of ketenes to alkenes, see Snider, B. B. *Chem. Rev.*, **1988**, *88*, 793.
- [1305] See, for example, Martin, J. C.; Gott, P. G.; Goodlett, V. W.; Hasek, R. H. *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 4175; Brady, W. T.; O'Neal, H. R. *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 2704; Huisgen, R.; Feiler, L. A.; Otto, P. *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 4491; *Chem. Ber.*, **1969**, *102*, 3475. For indirect methods of the 1,4 addition of the elements of ketene to a diene see Freeman, P. K.; Balls, D. M.; Brown, D. J. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 2211; Corey, E. J.; Ravin-dranathan, T.; Terashima, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 4326. For a review of ketene equivalents see Ranganathan, S.; Ranganathan, D.; Mehrotra, A. K. *Synthesis*, **1977**, 289.
- [1306] Huisgen, R.; Feiler, L. A. *Chem. Ber.*, **1969**, *102*, 3391; Bak, D. A.; Brady, W. T. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 107.
- [1307] Bampfield, H. A.; Brook, P. R.; McDonald, W. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 132; Gras, J.; Bertrand, M. *Nouv. J. Chim.*, **1981**, *5*, 521.
- [1308] For a review of cycloaddition reactions of enamines, see Cook, A. G. in *Cook Enamines*, 2nd ed.; Marcel Dekker: NY, **1988**, p. 347.
- [1309] Brannock, K. C.; Bell, A.; Goodlett, V. W.; Thweatt, J. G. *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 813.
- [1310] Berchtold, G. A.; Harvey, G. R.; Wilson, G. E. *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 4776; Opitz, G.; Kleeman, M. *Liebigs Ann. Chem.*, **1963**, *665*, 114; Hasek, R. H.; Gott, P. G.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 1931.
- [1311] For a review with ketene acetals $R_2C=C(O)R'$, see Scheeren, J. W. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1986**, *105*, 71.
- [1312] Williams, J. K.; Wiley, D. W.; McKusick, B. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 2210.
- [1313] Nishida, S.; Moritani, I.; Teraji, T. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 1878.
- [1314] Nagata, J.; Shirota, Y.; Nogami, T.; Mikawa, H. *Chem. Lett.*, **1973**, 1087; Shirota, Y.; Yoshida, K.; Nogami, T.; Mikawa, H. *Chem. Lett.*, **1973**, 1271.
- [1315] For a review, see Bartlett, P. D. *Q. Rev. Chem. Soc.*, **1970**, *24*, 473.
- [1316] There is evidence that a cyclopropene (generated *in situ*) also adds to a double bond by an antarafacial process: Gilbert, J. C.; Baze, M. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 1885.
- [1317] See, for example, Padwa, A.; Koehn, W.; Masaracchia, J.; Osborn, C. L.; Trecker, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 3633; Bartlett, P. D.; Cohen, G. M.; Elliott, S. P.; Hummel, K.; Minns, R. A.; Sharts, C. M.; Fukunaga, J. Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 2899.
- [1318] For other evidence, see Baldwin, J. E.; Kapecki, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 4874; Brook, P. R.; Griffiths, J. G. *Chem. Commun.*, **1970**, 1344; Egger, K. W. *Int. J. Chem. Kinet.*, **1973**, *5*, 285; Moon, S.; Kolesar, T. F. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 995; Isaacs, N. S.; Hatcher, B. G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 593; Hassner, A.; Cory, R. M.; Sartoris, N. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 7698; Gheorghiu, M. D.; Părvulescu, L.; Drăghici, C.; Elian, M. *Tetrahedron*, **1981**, *37*, Suppl., 143. See, however, Holder, R. W.; Graf, N. A.; Duesler, E.; Moss, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 2929.
- [1319] On the other hand, MO calculations predict that the cycloaddition of ketenes to alkenes does not take place by a $[π2s + π2a]$ mechanism: Wang, X.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 1754; Bernardi, F.; Bottoni, A.; Robb, M. A.; Venturini, A. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 2106; Valenti, E.; Pericás, M. A.; Moyano, A. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3582.
- [1320] Huisgen, R.; Feiler, L. A.; Binsch, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1964**, *3*, 753; *Chem. Ber.*, **1969**, *102*, 3460; Martin, J. C.; Goodlett, V. W.; Burpitt, R. D. *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 4309; Montaigne, R.; Ghosez, L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1968**, *7*, 221; Bertrand, M.; Gras, J. L.; Goré, J. *Tetrahedron*, **1975**, *31*, 857; Marchand-Brynaert, J.; Ghosez, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 2870; Huisgen, R.; Mayr, H. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2965, 2969.
- [1321] Brady, W. T.; Hoff, E. F.; Roe Jr., R.; Parry III, F. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 5679; Rey, M.; Roberts, S.; Dieffenbacher, A.; Dreiding, A. S. *Helv. Chim. Acta*, **1970**, *53*, 417. See also Brady, W. T.; Parry III, F. H.; Stockton, J. D. *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 1486; DoMinh, T.; Strauss, O. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 1766; Isaacs, N. S.; Stanbury, P. *Chem. Commun.*, **1970**, 1061; Brook, P. R.; Harrison, J. M.; Duke, A. J. *Chem. Commun.*, **1970**, 589; Dehmlow, E. V. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 2573; Rey, M.; Roberts, S. M.; Dreiding, A. S.; Roussel, A.; Vanlierde, H.; Toppet, S.; Ghosez, L. *Helv. Chim. Acta*, **1982**, *65*, 703.
- [1322] Brady, W. T.; Roe Jr., R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 4618.
- [1323] Brook, P. R.; Harrison, J. M.; Duke, A. J. Ref. 1321.
- [1324] Brady, W. T.; O'Neal, H. R. *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 612; Huisgen, R.; Feiler, L. A.; Otto, P. *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 4485; *Chem. Ber.*, **1969**, *102*, 3444; Sterk, H. Z. *Naturforsch., Teil B*, **1972**, *27*, 143.
- [1325] Baldwin, J. E.; Kapecki, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 4868; Isaacs, N. S.; Stanbury, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1973**, 166.
- [1326] For example, see Kiefer, E. F.; Okamura, M. Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 4187; Baldwin, J. E.; Roy, U. V. *Chem. Commun.*, **1969**, 1225; Moore, W. R.; Bach, R. D.; Ozretich, T. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 5918.
- [1327] Muscio Jr., O. J.; Jacobs, T. L. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 2867; Taylor, D. R.; Warburton, M. R.; Wright, D. B. *J. Chem. Soc. C*, **1971**, 385; Dai, S.; Dolbier Jr., W. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 3946; Duncan, W. G.; Weyler Jr., W.; Moore, H. W. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 4391; Grimm, W.; Rother, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1973**, *12*, 505; Levek, T. J.; Kiefer, E. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 1875; Pasto, D. J.; Yang, S. H. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 1676; Dolbier, D. W.; Seabury, M. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 1491; *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 4393; Dolbier Jr., W. R.; Weaver, S. L. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 711; Becker, D.; Denckamp, C.; Haddad, N. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 827.
- [1328] It has been argued that the mechanism here is not the diradical mechanism, but the $[π2s + π2a]$ mechanism: Roberts, D. W. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 5529.
- [1329] Bartlett, P. D.; Hummel, K.; Elliott, S. P.; Minns, R. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 2898.
- [1330] For additional evidence based on radical stabilities, see Silversmith, E. F.; Kitahara, Y.; Caserio, M. C.; Roberts, J. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 5840; Ref. 1302; Doering, W. von E.; Guyton, C. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 3229.
- [1331] For reviews of this mechanism, see Huisgen, R. *Acc. Chem. Res.*, **1977**, *10*, 117, 199; Huisgen, R.; Schug, R.; Steiner, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1976**, 1813.
- [1332] For a review of cycloadditions with polar intermediates, see Gompper, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1969**, *8*, 312.
- [1333] The reactions of ketenes with enamines are apparently not concerted but take place by the diionic mechanism: Otto, P.; Feiler, L. A.; Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1968**, *7*, 737.
- [1334] See Moore, H. W.; Wilbur, D. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 6523.
- [1335] Proskow, S.; Simmons, H. E.; Cairns, T. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 5254. See also Huisgen, R. *Pure Appl. Chem.*, **1980**, *52*, 2283.
- [1336] Proskow, S.; Simmons, H. E.; Cairns, T. L. Ref. 1335; Huisgen, R.; Steiner, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 5054, 5055.
- [1337] Hall Jr., H. K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1983**, *22*, 440.
- [1338] See Frey, H. M. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1966**, *4*, 147, p. 170, 180.
- [1339] For reviews of [2+2] cycloreversions, see Schaumann, E.; Ketcham, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, *21*, 225; Brown, R. F. C. Ref. 1242, p. 247.
- [1340] See, for example, Cocks, A. T.; Frey, H. M.; Stevens, I. D. R. *Chem. Commun.*, **1969**, 458; Srinivasan, R.; Hsu, J. N. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 1213; Paquette, L. A.; Carmody, M. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 8175. See however Cant, P. A. E.; Coxon, J. M.; Hartshorn, M. P. *Aust. J. Chem.*, **1975**, *28*, 391; Doering, W. von E.; Roth, W. R.; Breuckmann, R.; Figge, L.; Lennartz, H.; Fessner, W.; Prinzbach, H. *Chem. Ber.*, **1988**, *121*, 1.
- [1341] For a review of these cases, and of cycloadditions of triple bonds to double bonds, see Fuks, R.; Viehe, H. G. in Viehe, Ref. 49, p. 435.
- [1342] D'Angelo, J.; Ficiini, J.; Martinon, S.; Riche, C.; Sevin, A. *J. Organomet. Chem.*, **1979**, *177*, 265. For a review, see Hogeveen, H.; Kok, D. M. in Patat; Rappoport, Ref. 49, pt. 2, p. 981.

- [1343] For reviews, see Demuth, M.; Mikhail, G. *Synthesis*, **1989**, 145; Ninomiya, I.; Naito, T. *Photochemical Synthesis*; Academic Press: NY, **1989**, p. 58; Ramamurthy, V.; Venkatesan, K. *Chem. Rev.*, **1987**, *87*, 433; Lewis, F. D. *Adv. Photochem.*, **1986**, *13*, 165; Wender, P. A. in *Coyle Photochemistry in Organic Synthesis*; Royal Society of Chemistry: London, **1986**, p. 163; Schreiber, S. L. *Science*, **1985**, *227*, 857; Neckers, D. C.; Tinnemans, A. H. A. in *Horspool Synthetic Organic Photochemistry*; Plenum: NY, **1984**, p. 285; Baldwin, S. W. *Org. Photochem.*, **1981**, *5*, 123; Turro, N. J. *Mod. Org. Photochem.*, **1974**, *46*, 141; Sammes, P. G. *Q. Rev. Chem. Soc.*, **1970**, *24*, 37; see pp. 46-55; Crowley, K. J.; Mazzocchi, P. H. in *Zabicky, Ref. 126*, p. 297; Turro, N. J.; Dalton, J. C.; Weiss, D. S. *Org. Photochem.*, **1969**, *2*, 1; Trecker, D. J. *Org. Photochem.*, **1969**, *2*, 63; Scharf, H. *Fortschr. Chem. Forsch.*, **1969**, *11*, 216; Steinmetz, R. *Fortschr. Chem. Forsch.*, **1967**, *7*, 445; Fonken, G. J. *Org. Photochem.*, **1967**, *1*, 197; Chapman, O. L.; Lenz, G. *Org. Photochem.*, **1967**, *1*, 283; Schönberg, A. *Ref. 49*, p. 70, 109; Warriner, R. N.; Bremner, J. B. *Rev. Pure Appl. Chem.*, **1966**, *16*, 117. See pp. 122-128.
- [1344] For examples of nonphotosensitized dimerization of simple alkenes, see Arnold, D. R.; Abraitys, V. Y. *Chem. Commun.*, **1967**, 1053; Yamazaki, H.; Cvetanović, R. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 520.
- [1345] For a review, see Dilling, W. L. *Chem. Rev.*, **1969**, *69*, 845.
- [1346] For reviews of various aspects of this subject, see Cossy, J.; Carrupt, P.; Vogel, P. in *Patai Supplement A: The Chemistry of Double-bonded Functional Groups*, vol. 2, pt. 2; Wiley: NY, **1989**, p. 1369; Kemernitskii, A. V.; Ignatov, V. N.; Levina, I. S. *Russ. Chem. Rev.*, **1988**, *57*, 270; Weedon, A. C. in *Horspool, Ref. 1343*, p. 61; Lenz, G. *R. Rev. Chem. Intermed.*, **1981**, *4*, 369; Margaretha, P. *Chimia*, **1975**, *29*, 203; Bauslaugh, P. G. *Synthesis*, **1970**, 287; Eaton, P. E. *Acc. Chem. Res.*, **1968**, *1*, 50; Schuster, D. I.; Lem, G.; Kaprinidis, N. A. *Chem. Rev.*, **1993**, *93*, 3; Erickson, J. A.; Kahn, S. D. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 9699.
- [1347] Liu, R. S. H.; Turro, N. J.; Hammond, G. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 3406; Cundall, R. B.; Griffiths, P. A. *Trans. Faraday Soc.*, **1965**, *61*, 1968; DeBoer, C. D.; Turro, N. J.; Hammond, G. S. *Org. Synth. V*, 527.
- [1348] Pappas, S. P.; Pappas, B. C. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 1597.
- [1349] For reviews, see Becker, D.; Haddad, N. *Org. Photochem.*, **1989**, *10*, 1; Crimmins, M. T. *Chem. Rev.*, **1988**, *88*, 1453; Oppolzer, W. *Acc. Chem. Res.*, **1982**, *15*, 135; Prinzbach, H. *Pure Appl. Chem.*, **1968**, *16*, 17; Dilling, W. L. *Chem. Rev.*, **1966**, *66*, 373.
- [1350] Hammond, G. S.; Turro, N. J.; Fischer, A. *Ref. 1347*; Dauben, W. G.; Cargill, R. L. *Tetrahedron*, **1961**, *15*, 197. See also Cristol, S. J.; Snell, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 1950.
- [1351] Ciamician, G.; Silber, P. *Ber.*, **1908**, *41*, 1928; Büchi, G.; Goldman, I. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 4741.
- [1352] We have previously seen (p. 306) that reactions between two excited molecules are extremely rare.
- [1353] Yamazaki, H.; Cvetanović, R. *J. Ref. 1344*; Yamazaki, H.; Cvetanović, R. J.; Irwin, R. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 2198. For other likely examples, see Lewis, F. D.; Hoyle, C. E.; Johnson, D. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 3267; Lewis, F. D.; Kojima, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 8660.
- [1354] Marady, D. J.; Weedon, A. C. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 8107.
- [1355] Becker, D.; Haddad, N.; Sahali, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 2661.
- [1356] This is an example of the Wigner spin conservation rule (p. 316). Note that spin conservation is something entirely different from symmetry conservation.
- [1357] See, for example, Liu, R. S. H.; Hammond, G. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 4936; Kramer, B. D.; Bartlett, P. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 3934.
- [1358] See, for example, Farid, S.; Doty, J. C.; Williams, J. L. *R. J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 711; Mizuno, K.; Pac, C.; Sakurai, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 2993; Caldwell, R. A.; Creed, D. *Acc. Chem. Res.*, **1980**, *13*, 45; Mattes, S. L.; Farid, S. *Acc. Chem. Res.*, **1982**, *15*, 80; Swarna, G. V. T.; Lakshmi, A. B.; Rao, J. M.; Kunwar, A. C. *Tetrahedron*, **1989**, 45, 1777.
- [1359] For a review of exiplexes, see Davidson, R. S. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1983**, *19*, 1.
- [1360] Schuster, D. I.; Heibel, G. E.; Brown, P. B.; Turro, N. J.; Kumar, C. V. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 8261.
- [1361] For reviews, see Dzheblev, U. M.; Khnusutdinov, R. I.; Tolstikov, G. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1987**, *56*, 36; Kricka, L. J.; Ledwith, A. *Ref. 1343*.
- [1362] Yamazaki, S.; Fujitsuka, H.; Yamabe, S.; Tamura, H. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 5610. West, R.; Kwitowski, P. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 4697; Lukas, J. H.; Baardman, F.; Kouwenhoven, A. P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1976**, *15*, 369.
- [1363] See, for example, Hoover, F. W.; Lindsey Jr., R. V. *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 3051; Noyori, R.; Ishigami, T.; Hayashi, N.; Takaya, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 1674; Yoshikawa, S.; Aoki, K.; Kiji, J.; Furukawa, J. *Tetrahedron*, **1974**, *30*, 405.
- [1364] For discussions, see Labunskaya, V. I.; Shebalidova, A. D.; Khidekel, M. L. *Russ. Chem. Rev.*, **1974**, *43*, 1; Mango, F. D. *Top. Curr. Chem.*, **1974**, *45*, 39; *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 1509; *Intra-Sci. Chem. Rep.*, **1972**, *6* (3), 171; *CHEMTECH*, **1971**, *1*, 758; *Adv. Catal.*, **1969**, *20*, 291; Mango, F. D.; Schachtschneider, J. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 1123; **1969**, *91*, 2484; van der Lugt, W. T. A. M. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 2281; Wristers, J.; Brenner, L.; Pettit, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 7499.
- [1365] See, for example, Cassar, L.; Halpern, J. *Chem. Commun.*, **1970**, 1082; Doyle, M. J.; McMeeking, J.; Binger, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 376; Grubbs, R. H.; Miyashita, A.; Liu, M. M.; Burk, P. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 3863.
- [1366] Fraser, A. R.; Bird, P. H.; Berman, S. A.; Shapley, J. R.; White, R.; Osborn, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 597.
- [1367] Gassman, P. G.; Mansfield, K. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 1517, 1524.
- [1368] For a review, see Gassman, P. G. *Acc. Chem. Res.*, **1971**, *4*, 128.
- [1369] Cairncross, A.; Blanchard, E. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 496.
- [1370] Gassman, P. G.; Mansfield, K. T.; Murphy, T. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 1684.
- [1371] Freeman, P. K.; Balls, D. M. *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 2354; Wiskott, E.; Schleyer, P. v. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1967**, *6*, 694; Prinzbach, H.; Eberbach, W. *Chem. Ber.*, **1968**, *101*, 4083; Prinzbach, H.; Sedelmeier, G.; Martin, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1967**, *16*, 103.
- [1372] See, for example, Volger, H. C.; Hogeveen, H.; Gaasbeek, M. M. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 218; Katz, T. J.; Cerecice, S. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 2405, 6519.
- [1373] This compound can be prepared by photolysis of **105**, another example of an intramolecular photochemical 2+2 cycloaddition; Lemal, D. M.; Lokensgard, J. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 5934; Schäfer, W.; Grieger, R.; Askani, R.; Grtner, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1967**, *6*, 78.
- [1374] For a review of this compound, see Schäfer, W.; Hellmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1967**, *6*, 518.
- [1375] These conversions can also be carried out by the use of transition metal catalysts; Hogeveen, H.; Volger, H. C. *Chem. Commun.*, **1967**, 1133; *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 2486; Kaiser, K. L.; Childs, R. F.; Maitlis, P. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 1270; Landis, M. E.; Gremaud, D.; Patrick, T. B. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 375; Maruyama, K.; Tamiaki, H. *Chem. Lett.*, **1987**, 683.
- [1376] Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *Ref. 1256*, p. 107.
- [1377] See, for example, Oth, J. F. M. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1968**, *87*, 1185.
- [1378] For reviews of valence isomers of benzene, see Kobayashi, Y.; Kumadaki, I. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1982**, *31*, 169; *Acc. Chem. Res.*, **1981**, *14*, 76; van Tamelen, E. E. *Acc. Chem. Res.*, **1972**, *5*, 186; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1965**, *4*, 738; Bolesov, I. G. *Russ. Chem. Rev.*, **1968**, *37*, 656; Viehe, H. G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1965**, *4*, 746; *Ref. 1374*.
- [1379] For reviews, see in Rappoport, Z. *The Chemistry of the Cyclopropyl Group*; Wiley: NY, **1987**, the reviews by Tsuji, T.; Nishida, S. pt. 1, p. 307; Verhè, R.; De Kimpe, N. pt. 1, p. 445; Marchand, A. P. in *Patai, Ref. 1*, pt. 1, p. 534, 625; Bethell, D. in *McManus Organic Reactive Intermediates*; Academic Press: NY, **1973**, p. 101; in *Patai, Ref. 36*, the articles by Cadogan, J. I. G.; Perkins, M. J., p. 633; Huigen, R.; Grashy, R.; Sauer, J. p. 755; *Kirmse, W. Carbene Chemistry*, 2nd ed.; Academic Press: NY, **1971**, p. 85, 267. For a review of certain intramolecular additions, see Burke, S. D.; Grieco, P. A. *Org. React.*, **1979**, *26*, 361. For a list of reagents, with references, see *Ref. 150*, p. 71.
- [1380] For a review, see Schöllkopf, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1968**, *7*, 588.
- [1381] For a review of the addition of halocarbenes, see Parham, W. E.; Schweizer, E. E. *Org. React.*, **1963**, *13*, 55.
- [1382] For a review, see Dave, V.; Warnhoff, E. W. *Org. React.*, **1970**, *18*, 217.
- [1383] For example see Frey, H. M. *J. Chem. Soc.*, **1962**, 2293.
- [1384] For reviews of carbene selectivity in this reaction, see Moss, R. A. *Acc. Chem. Res.*, **1989**, *22*, 15; **1980**, *13*, 58. For a review with respect to halocarbenes, see Kostikov, R. R.; Molchanov, A. P.; Khlebnikov, A. F. *Russ. Chem. Rev.*, **1989**, *58*, 654.
- [1385] Moss, R. A.; Ge, C.-S.; Wstotowska, J.; Jang, E. G.; Jefferson, E. A.; Fan, H. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 3083.
- [1386] Much of the work in this field has been carried out by Seyferth, D. and co-workers; see, for example, Seyferth, D.; Haas, C. K. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 1620; Seyferth, D.; Haas, C. K.; Dagan, D. *J. Organomet. Chem.*, **1976**, *104*, 9.
- [1387] A much longer list, with references, is given in Kirmse, W. *Carbene Chemistry*, *Ref. 1379*, p. 313. See also *Ref. 150*, p. 73.
- [1388] For a review of the use of phenyl(trihalomethyl)mercury compounds as dihalocarbene or dihalocarbeneid precursors, see Seyferth, D. *Acc. Chem. Res.*, **1972**, *5*, 65. For a review of the synthesis of cyclopropanes with the use of organomercury reagents, see Larock, R. C. *Ref. 735*, p. 341.

- [1389] For reviews of flourinated carbenes, see Seyferth, D. in Moss; Jones *Carbenes*, vol. 2; Wiley: NY, 1975, p. 101; Sheppard, W. A.; Sharts, C. M. *Organic Fluorine Chemistry*; W. A. Benjamin: NY, 1969, p. 237.
- [1390] Léonel, E.; Paugam, J. P.; Condon-Guegnot, S.; Nédélec, Y. -Y. *Tetrahedron*, 1998, 54, 3207.
- [1391] For reviews of the use of phase-transfer catalysis in the addition of dihalocarbenes to C=C bonds, see Starks, C. M.; Liotta, C. *Phase Transfer Catalysis*; Academic Press: NY, 1978, p. 224; Weber, W. P.; Gokel, G. W. *Phase Transfer Catalysis in Organic Synthesis*; Springer: NY, 1977, p. 18, 58. For a discussion of the mechanism, see Gol'berg, Yu. Sh.; Shimanskaya, M. V. *J. Org. Chem. USSR*, 1984, 20, 1212.
- [1392] Moss, R. A.; Pilikiewicz, F. G. *J. Am. Chem. Soc.*, 1974, 96, 5632; Moss, R. A.; Lawrynowicz, W. *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 3828.
- [1393] For reviews of dihalocyclopropanes, see Banwell, M. G.; Reum, M. E. *Adv. Strain Org. Chem.*, 1991, 1, 19; Kostikov, R. R.; Molchanov, A. P.; Hopf, H. *Top. Curr. Chem.*, 1990, 155, 41; Barlet, R.; Vo-Quang, Y. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1969, 3729.
- [1394] Dehmlow, E. V.; Eulenberger, A. *Liebigs Ann. Chem.*, 1979, 1112.
- [1395] Cairns, T. L.; McKusick, B. C. *Angew. Chem.*, 1961, 73, 520.
- [1396] Woodworth, R. C.; Skell, P. S. *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, 79, 2542.
- [1397] Orchin, M.; Herrick, E. C. *J. Org. Chem.*, 1959, 24, 139; Nakhapetyan, L. A.; Safonova, I. L.; Kazanskii, B. A. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.*, 1962, 840; Skattebøl, L. *J. Org. Chem.*, 1964, 29, 2951.
- [1398] Anastasiou, A. G.; Cellura, R. P.; Ciganek, E. *Tetrahedron Lett.*, 1970, 5267; Jefford, C. W.; Mareda, J.; Gehret, J.-C. E.; Kabengele, G. nT.; Graham, W. D.; Burger, U. *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, 98, 2585; Mayr, H.; Heigl, U. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1985, 24, 579; Le, N. A.; Jones Jr., M.; Bickelhaupt, F.; de Wolf, W. H. *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 111, 8491; Kraakman, P. A.; de Wolf, W. H.; Bickelhaupt, F. *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 111, 8534; Hudlicky, T.; Seoane, G.; Price, J. D.; Gadamasetti, K. G. *Synlett*, 1990, 433; Lambert, J. B.; Ziemnicka-Merchant, B. T. *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 3460.
- [1399] Turro, N. J.; Hammond, W. B. *Tetrahedron*, 1968, 24, 6017; Rothgery, E. F.; Holt, R. J.; McGee Jr., H. A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, 97, 4971. For a review of cyclopropanones, see Wasserman, H. H.; Herdahl, D. R.; Lu, T. in Rappoport, Ref. 1379, pt. 2, p. 1455.
- [1400] For reviews of the addition of carbenes and carbenoids to alkenes, see Landor, S. R. in Landor, Ref. 104, vol. 2, p. 351; Bertram, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1968, 3044. For a review of the synthetic uses of methylenecyclopropanes and cyclopropanes, see Binger, P.; Buch, H. M. *Top. Curr. Chem.*, 1987, 135, 77.
- [1401] For a review of the preparation of spiro compounds by this reaction, see Krapcho, A. P. *Synthesis*, 1978, 77.
- [1402] Doyle, M. P.; McKevey, M. A.; Ye, T. *Modern Catalytic Methods for Organic Synthesis with Diazo Compounds*, Wiley, NY, 1998.
- [1403] For reviews, see Helquist, P. *Adv. Met.-Org. Chem.*, 1991, 2, 143; Brookhart, M.; Studabaker, W. B. *Chem. Rev.*, 1987, 87, 411; Sytkovskii, A. I.; Babitskii, B. D. *Russ. Chem. Rev.*, 1984, 53, 672.
- [1404] Brookhart, M.; Tucker, J. R.; Husk, G. R. *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, 105, 258.
- [1405] For reviews, see Adams, J.; Spero, D. M. *Tetrahedron*, 1991, 47, 1765; Collman, J. P. et al., Ref. 277, p. 800; Maas, G. *Top. Curr. Chem.*, 1987, 137, 75; Doyle, M. P. *Chem. Rev.*, 1986, 86, 919; *Acc. Chem. Res.*, 1986, 19, 348; Heck, R. F. Ref. 770, p. 401; Wulffman, D. S.; Poling, B. *React. Interned. (Plenum)*, 1980, 1, 321; Müller, E.; Kessler, H.; Zeeb, B. *Fortschr. Chem. Forsch.*, 1966, 7, 128.
- [1406] Cho, D. -J.; Jeon, S. -J.; Kim, H. -S.; Kim, T. -J. *Synlett*, 1998, 617.
- [1407] Brookhart, M.; Liu, Y. *Organometallics*, 1989, 8, 1572; *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 939; Brookhart, M.; Liu, Y.; Goldman, E. W.; Timmers, D. A.; Williams, G. D. *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 927; Lowenthal, R. E.; Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.*, 1990, 31, 6005; Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Hinman, M. M.; Paul, M. M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 726; Ito, K.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 2861. For a review of enantioselective cyclopropanation using carbene chemistry, see Singh, V. K.; Datta-Gupta, A.; Sekar, G. *Synthesis*, 1997, 137. For the effect of diazoalkane structure of stereoselectivity see Davies, H. M. L.; Bruzinski, P. R.; Fall, M. J. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 4133.
- [1408] Davies, H. M. L.; Rusiniak, L. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 8811; Haddad, N.; Galili, N. *Tetrahedron Asymmetry*, 1997, 8, 3367; Ichinyani, T.; Shimizu, M.; Fujisawa, T. *Tetrahedron*, 1997, 53, 9599; Fukuda, T.; Katsuki, T. *Tetrahedron*, 1997, 53, 7201; Frauenkron, M.; Berkesel, A. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 1175; Davies, H. M. L.; Kong, N. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 4203; Doyle, M. P.; Zhou, Q. -L.; Charnsangavej, C.; Longoria, M. A.; McKevey, M. A.; Garcia, C. F. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 4129.
- [1409] Piqué, C.; Fährdrich, B.; Pfaltz, A. *Synlett*, 1995, 491.
- [1410] Rasmussen, K. G.; Jørgensen, K. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1997, 1287.
- [1411] Mohan, J. M.; Uphade, T. S. S.; Choudhary, V. R.; Ravidranthan, T.; Sudalai, A. *Chem. Commun.*, 1997, 1429; Moran, M.; Bernardinelli, G.; Müller, P. *Helv. Chim. Acta*, 1995, 78, 2048.
- [1412] For reviews, see Fuks, R.; Viehe, H. G. in Viehe, Ref. 49, p. 427; Closs, G. L. *Adv. Alicyclic Chem.*, 1966, 1, 53. See pp. 58-65.
- [1413] Frey, H. M. *Chem. Ind. (London)*, 1960, 1266.
- [1414] Vol'pin, M. E.; Koreshkov, Yu. D.; Kursanov, D. N. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.*, 1959, 535.
- [1415] Skell, P. S.; Garner, A. Y. *J. Am. Chem. Soc.*, 1956, 78, 5430; Doering, W. von E.; Henderson Jr., W. A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1958, 80, 5274; Mitsch, R. A.; Rodgers, A. S. *Int. J. Chem. Kinet.*, 1969, 1, 439.
- [1416] For a review of reactivity in this reaction, with many comprehensive tables of data, see Moss, R. A. in Jones; Moss *Carbenes*, vol. 1; Wiley: NY, 1973, p. 153. See also Cox, D. P.; Gould, I. R.; Hacker, N. F.; Moss, R. A.; Turro, N. J. *Tetrahedron Lett.*, 1983, 24, 5313.
- [1417] Woodworth, R. C.; Skell, P. S. *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, 81, 3383; Jones Jr., M.; Ando, W.; Hendrick, M. E.; Kulczycki Jr., A.; Howley, P. M.; Hummel, K. F.; Malament, D. S. *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, 94, 7469.
- [1418] For evidence that at least some singlet carbenes add by a two-step mechanism, see Giese, B.; Lee, W.; Neumann, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1982, 21, 310.
- [1419] Nefedov, O. M.; Zuev, P. S.; Maltsev, A. K.; Tomilov, Y. V. *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 763.
- [1420] Skell, P. S.; Klebe, J. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, 82, 247. See also Jones Jr., M.; Tortorelli, V. J.; Gaspar, P. P.; Lambert, J. B. *Tetrahedron Lett.*, 1978, 4257.
- [1421] For reviews of the stereochemistry of carbene and carbeneoid addition to double bonds, see Moss, R. A. *Adv. Org. Transform.*, 1970, 1, 35; Closs, G. L. *Top. Stereochem.*, 1968, 3, 193. For a discussion of enantioselectivity in this reaction, see Nakamura, A. *Pure Appl. Chem.*, 1978, 50, 37.
- [1422] Doering, W. von E.; Knox, L. H. *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, 73, 297.
- [1423] It has been detected by uv spectroscopy; Rubin, M. B. *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, 103, 7791.
- [1424] Ciganek, E. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, 89, 1454.
- [1425] See, for example, Mukai, T.; Kubota, H.; Toda, T. *Tetrahedron Lett.*, 1967, 3581; Maier, G.; Heep, U. *Chem. Ber.*, 1968, 101, 1371; Ciganek, E. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 93, 2207; Dürr, H.; Kober, H. *Tetrahedron Lett.*, 1972, 1255, 1259; Vogel, E.; Wiedemann, W.; Roth, H. D.; Eimer, J.; Günther, H. *Liebigs Ann. Chem.*, 1972, 759, 1; Bannerman, C. G. F.; Cadogan, J. I. G.; Gosney, I.; Wilson, N. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1975, 618; Takeuchi, K.; Kitagawa, T.; Senzaki, Y.; Okamoto, K. *Chem. Lett.*, 1983, 73; Kawase, T.; Iyoda, M.; Oda, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1987, 26, 559.
- [1426] Wittig, G.; Schwarzenbach, K. *Liebigs Ann. Chem.*, 1961, 650, 1; Müller, E.; Fricke, H. *Liebigs Ann. Chem.*, 1963, 661, 38; Müller, E.; Kessler, H.; Fricke, H.; Kie-daisch, W. *Liebigs Ann. Chem.*, 1961, 675, 63.
- [1427] Khan, M. I.; Goodman, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, 117, 6635.
- [1428] For a review of the reactions of heterocyclic compounds with carbenes, see Rees, C. W.; Smithen, C. E. *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1964, 3, 57.
- [1429] Jefford, C. W.; Gunsher, J.; Hill, D. T.; Brun, P.; Le Gras, J.; Waegell, B. *Org. Synth. II*, 142. For a review of the addition of halocarbenes to bridged bicyclic alkenes see Jefford, C. W. *Chimia*, 1970, 24, 357.
- [1430] For reviews, see Simmons, H. E.; Cairns, T. L.; Vladuchick, S. A.; Hoiness, C. M. *Org. React.*, 1973, 20, 1; Furukawa, J.; Kawabata, N. *Adv. Organomet. Chem.*, 1974, 12, 83. See pp. 84-103.
- [1431] Simmons, H. E.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, 81, 4256.
- [1432] Shank, R. S.; Schechter, H. J. *J. Org. Chem.*, 1959, 24, 1525; LeGoff, E. J. *J. Org. Chem.*, 1964, 29, 2048. For the use of a Zn-Ag couple, see Denis, J. M.; Girard, C.; Conia, J. M. *Synthesis*, 1972, 549.
- [1433] Rawson, R. J.; Harrison, I. T. *J. Org. Chem.*, 1970, 35, 2057.
- [1434] Replé, O.; Lee, P. G.; Giger, U. *Org. Prep. Proced. Int.*, 1984, 16, 25.
- [1435] Friedrich, E. C.; Lunetta, S. E.; Lewis, E. J. *J. Org. Chem.*, 1989, 54, 2388.
- [1436] Blanchard, E. P.; Simmons, H. E. *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, 86, 1337.
- [1437] Denmark, S. E.; Edwards, J. P.; Wilson, S. R. *J. Am. Chem. Soc.*, 1991, 113, 723.
- [1438] Dargel, T. K.; Koch, W. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1996, 877.
- [1439] Simmons, H. E.; Blanchard, E. P.; Smith, R. D. *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, 86, 1347. For a discussion of the transition state and intermediate in this reaction see Bernardi, F.; Bottoni, A.; Miscione, G. P. *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119, 12300.
- [1440] Charette, A. B.; Juteau, H.; Lebel, H.; Molinaro, C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 120, 11943; Kitajima, H.; Ito, K.; Aoki, Y.; Katsuki, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1997, 70, 207; Imai, N.; Sakamoto, K.; Maeda, M.; Kouge, K.; Yoshizane, K.; Nokami, J. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 1423; Charette, A. B.; Juteau, H.; Lebel, H.; Deschênes, D. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 7925; Imai, N.; Takahashi, H.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.*, 1994, 177; Denmark, S. E.; Edwards, J. P. *Synlett*, 1992, 229. Also see Kitajima, H.; Aoki, Y.; Ito, K.; Katsuki, T. *Chem. Lett.*, 1995, 1113.

- [1441] Overberger, C. G.; Halek, G. W. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 867.
- [1442] Nishimura, J.; Kawabata, N.; Furukawa, J. *Tetrahedron*, **1969**, *25*, 2647; Miyano, S.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1973**, *46*, 892; Friedrich, E. C.; Biresaw, G. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 1615.
- [1443] Maruoka, K.; Fukutani, Y.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 4412; *Org. Synth.*, *67*, 176.
- [1444] Imamoto, T.; Takiyama, N. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 1307. See also Molander, G. A.; Harring, L. S. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 3525.
- [1445] Sugawara, M.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 11986.
- [1446] Bolm, C.; Pupowicz, D. *Tetrahedron Lett.*, **197**, *38*, 7349.
- [1447] See Wenkert, E.; Mueller, R. A.; Reardon Jr., E. J.; Sath, S. S.; Scharf, D. J.; Tosi, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 7428 for the enol ether procedure; Kuehne, M. E.; King, J. C. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 304 for the enamine procedure; Conia, J. M. *Pure Appl. Chem.*, **1975**, *43*, 317 for the silyl ether procedure.
- [1448] In the case of silyl enol ethers the inner bond can be cleaved with FeCl₃, giving a ringenlarged β-chloro ketone: Ito, Y.; Fujii, S.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 2073; *Org. Synth. W*, *327*.
- [1449] Brogan, J. B.; Zercher, C. K. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 6444.
- [1450] Lehnert, E. K.; Sawyer, J. S.; Macdonald, T. L. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 5215.
- [1451] For a monograph and reviews on sulfur ylids, see Chapter 2, Ref. 69.
- [1452] Truce, W. E.; Badiger, V. V. *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 3277; Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 1353; Agami, C.; Prevost, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1967**, 2299. For a review of this reagent, see Gololobov, Yu. G.; Nesmeyanov, A. N.; Lysenko, V. P.; Boldestkul, I. E. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 2609.
- [1453] For a review of sulfoximides, R₂S(O)NR₂, and ylides derived from them, see Kennewell, P. D.; Taylor, J. B. *Chem. Soc. Rev.*, **1980**, *9*, 477.
- [1454] For reviews, see Johnson, C. R. *Aldrichimica Acta*, **1985**, *18*, 1; *Acc. Chem. Res.*, **1973**, *6*, 341; Kennewell, P. D.; Taylor, J. B. *Chem. Soc. Rev.*, **1975**, *4*, 189; Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.*, **1974**, *7*, 85.
- [1455] Bestmann, H. J.; Seng, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1962**, *1*, 116; Grieco, P. A.; Finkelhor, R. S. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 3781.
- [1456] Shestopalov, A. M.; Shararin, Yu. A.; Litvinov, V. P.; Nefedov, O. M. *J. Org. Chem. USSR*, **1989**, *25*, 1000.
- [1457] Cohen, T.; Myers, M. J. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 457.
- [1458] For reviews, see Winter, M. J. in Hartley; Patai, Ref. 504, vol. 3, p. 259; Vollhardt, K. P. C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, *23*, 539; *Acc. Chem. Res.*, **1977**, *10*, 1; Maitlis, P. M. *J. Organomet. Chem.*, **1980**, *200*, 161; *Acc. Chem. Res.*, **1976**, *9*, 93; *Pure Appl. Chem.*, **1972**, *30*, 427; Yur'eva, L. P. *Russ. Chem. Rev.*, **1974**, *43*, 48; Khan, M. M. T.; Martell, A. E. Ref. 185, p. 163; Reppe, N. v.; Magin, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1969**, *8*, 727; Fuks, R.; Viehe, H. G. in Viehe, Ref. 49, p. 450; Hoogzand, C.; Hübel, W. in Wender; *Pino Organic Syntheses Via Metal Carbonyls*, vol. 1; Wiley: NY, **1968**, p. 343; Reikhsfel'd, V. O.; Makovetskii, K. L. *Russ. Chem. Rev.*, **1966**, *35*, 510. For a list of reagents, with references, see Ref. 150, p. 100. For a review of metal-catalyzed cycloadditions of alkynes to give rings of all sizes, see Schore, N. E. *Chem. Rev.*, **1988**, *88*, 1081.
- [1459] Sigman, M. S.; Fatland, A. W.; Eaton, B. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 5130; Gevorgyan, V.; Takeda, A.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 11313; Takeda, A.; Ohno, A.; Kadota, I.; Gevorgyan, V.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 4547; Larock, R. C.; Tian, Q. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2002; Sato, Y.; Nishimata, T.; Momi, M. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 6133; Grissom, J. W.; Calkins, T. L. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 2315.
- [1460] Arnett, E. M.; Bollinger, J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 4729; Hopff, H. *Chimia*, **1964**, *18*, 140; Hopff, H.; Gati, A. *Helv. Chim. Acta*, **1965**, *48*, 509.
- [1461] Taber, D. F.; Rahimizadeh, M. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 9139.
- [1462] Nishida, M.; Shiga, H.; Mori, M. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 8605.
- [1463] Viehe, H. G.; Merényi, R.; Oth, J. F. M.; Valange, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1964**, *3*, 746; Viehe, H. G.; Merényi, R.; Oth, J. F. M.; Senders, J. R.; Valange, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1964**, *3*, 755.
- [1464] For other reactions between cyclobutadienes and triple bonds to give Dewar benzenes, see Wingert, H.; Regitz, M. *Chem. Ber.*, **1986**, *119*, 244.
- [1465] Yang, J.; Verkade, J. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 6834.
- [1466] For studies of the mechanism of the reaction that produces cyclooctatetraenes, see Dieckmann, R.; Stamp, L.; Kopf, J.; tom Dieck, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, *23*, 893; Colborn, R. E.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 5470; Lawrie, C. J.; Gable, K. P.; Carpenter, B. K. *Organometallics*, **1989**, *8*, 2274.
- [1467] See, for example, Colborn, R. E.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 6259; Kochi, J. K. *Organometallic Mechanisms and Catalysis*; Academic Press: NY, **1978**, p. 428; Collman, J. P. et al., Ref. 277, p. 870; Eisch, J. J.; Sexsmith, S. R. *Res. Chem. Intermed.*, **1990**, *13*, 149.
- [1468] See, for example, Collman, J. P.; Kang, J. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 844; Collman, J. P. *Acc. Chem. Res.*, **1968**, *1*, 136; Yamazaki, H.; Hagiwara, N. *J. Organomet. Chem.*, **1967**, *7*, P22; Wakatsuki, Y.; Kuramitsu, T.; Yamazaki, H. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 4549; Moseley, K.; Maitlis, P. M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1974**, 169; Müller, E. *Synthesis*, **1974**, 761; Eisch, J. J.; Galle, J. E. *J. Organomet. Chem.*, **1975**, *96*, C23; McAllister, D. R.; Bercaw, J. E.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 1666.
- [1469] There is evidence that the mechanism of the last step more likely resembles the Diels-Alder pathway than the ring expansion pathway: Bianchini, C.; Caulton, K. G.; Chardon, C.; Eisenstein, O.; Folting, K.; Johnson, T. J.; Meli, A.; Peruzzini, M.; Raucher, D. J.; Streib, W. E.; Vizza, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 5127.
- [1470] Mauret, P.; Alphonse, P. *J. Organomet. Chem.*, **1984**, *276*, 249. See also Pepermans, H.; Willem, R.; Gielen, M.; Hoogzand, C. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1988**, *97*, 115.
- [1471] Parker, W. L.; Hexter, R. M.; Siedle, A. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 4584.
- [1472] Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E.; Foreman, M. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 977; Khand, I. U.; Pauson, P. L.; Habib, M. J. *J. Chem. Res. (S)*, **1978**, 348; Khand, I. U.; Pauson, P. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1976**, 30.
- [1473] Sugihara, T.; Yamaguchi, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 10782. For other examples using a cobalt complex as catalyst, see Jeong, N.; Hwang, S. H.; Lee, Y.; Chung, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 3159; Hoye, T. R.; Surano, J. A. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 1659.
- [1474] Koga, Y.; Kobayashi, T.; Narasaka, K. *Chem. Lett.*, **1998**, 249.
- [1475] Hoye, T. R.; Suriano, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 1154.
- [1476] Pagenkopf, B. L.; Livinghouse, T. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 2285.
- [1477] Sugihara, T.; Yamada, M.; Ban, H.; Yamaguchi, M.; Kaneko, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 2801.
- [1478] Krafft, M. E.; Scott, I. L.; Romero, R. H. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 3829.
- [1479] Ingate, S. T.; Marco-Contelles, J. *Org. Prep. Proceed. Int.*, **1998**, *30*, 121.
- [1480] Iranpoor, N.; Zeynizadeh, B. *Synlett*, **1998**, 1079.
- [1481] Heller, B.; Oehme, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 179.
- [1482] Mori, M.; Hori, M.; Sato, Y. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 4832; Mori, M.; Hori, K.; Akashi, M.; Hori, M.; Sato, Y.; Nishida, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, *37*, 636.
- [1483] For reviews, see Wilke, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1988**, *27*, 186; *J. Organomet. Chem.*, **1980**, *200*, 349; Tolstikov, G. A.; Dzhenilev, U. M. *Sov. Sci. Rev., Sect. B*, **1985**, *7*, 237; see pp. 278-290; Heimbach, P.; Schenkluhn, H. *Top. Curr. Chem.*, **1980**, *92*, 45; Heimbach, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1973**, *12*, 975; Baker, R. *Chem. Rev.*, **1973**, *73*, 487, see pp. 489-512; Semmelhack, M. F. *Org. React.*, **1972**, *19*, 115, see pp. 128-143; Heimbach, P.; Jolly, P. W.; Wilke, G. *Adv. Organomet. Chem.*, **1970**, *8*, 29, see pp. 48-83; Khan, M. M. T.; Martell, A. E. Ref. 185, p. 159; Heck, R. F. Ref. 277, p. 157.
- [1484] For a review of the 1,5,9-cyclododecatrienes (there are four stereoisomers, of which the *ttt* is shown above), see Rona, P. *Intra-Sci. Chem. Rep.*, **1971**, *5*, 105.
- [1485] For example, see Heimbach, P.; Wilke, G. *Liebigs Ann. Chem.*, **1969**, *727*, 183; Barnett, B.; Büssemeier, B.; Heimbach, P.; Jolly, P. W.; Krüger, C.; Tkatchenko, I.; Wilke, G. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 1457; Barker, G. K.; Green, M.; Howard, J. A. K.; Spencer, J. L.; Stone, F. G. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 3373; Graham, G. R.; Stephenson, L. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 7098.

- [1486] Staley, S. W.; Orvedal, A. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 1618. In this case, the reagent converted one molecule of cycloheptatriene to the cycloheptatrienyl anion (p. 52), which then added stepwise to the other molecule.
- [1487] Shönberg, A. Ref. 49, p. 97.
- [1488] Farrant, G. C.; Feldmann, R. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 4979.
- [1489] Rigby, J. H.; Fiedler, C. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 6106. For different examples, see Rigby, J. H.; Rege, S. D.; Sandanayaka, V. P.; Kirova, M. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 842; Chen, Y.; Snyder, J. K. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2060; Hong, B.-C.; Sun, S.-S. *Chem. Commun.*, **1996**, 937; Rigby, J. H.; Ateeq, H. S.; Krueger, A. C. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 5873. For a review, see Rigby, J. H.; Ateeq, H. S.; Charles, N. R.; Henshildwood, J. A.; Short, K. M.; Sugathapala, P. M. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 5495.
- [1490] Garst, M. E.; Roberts, V. A.; Houk, K. N.; Rondan, N. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 3882.
- [1491] For reviews of [3+4] cycloadditions see Mann, J. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 4611; Hoffmann, H. M. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, *23*, 1; **1973**, *12*, 819; Noyori, R. *Acc. Chem. Res.*, **1979**, *12*, 61.
- [1492] Hoffmann, H. M. R.; Joy, D. R.; Suter, A. K. *J. Chem. Soc. B*, **1968**, 57.
- [1493] Hoffmann, H. M. R.; Hill, A. E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1974**, *13*, 136.
- [1494] For reviews, see Wender, P. A.; Ternansky, R.; deLong, M.; Singh, S.; Olivero, A.; Rice, K. *Pure Appl. Chem.*, **1990**, *62*, 1597; Wender, P. A.; Siggel, L.; Nuss, J. M. *Org. Photochem.*, **1989**, *10*, 357; Gilbert, A. in Horspool, Ref. 1343, p. 1. For a review of this and related reactions, see McCullough, J. J. *Chem. Rev.*, **1987**, *87*, 811.
- [1495] See the table in Wender, P. A.; Siggel, L.; Nuss, J. M. Ref. 1494, p. 384.
- [1496] Lautens, M.; Edwards, L. G.; Tam, W.; Lough, A. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 10276.
- [1497] Lee, P. S.; Du, W.; Boger, D. L.; Jorgensen, W. L. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 5448.
- [1498] Sato, T.; Komine, N.; Hirano, M.; Komiya, S. *Chem. Lett.*, **1999**, 441.
- [1499] Baxendale, I. R.; Lee, A. -L.; Ley, S. V. *Synlett*, **2002**, 516.
- [1500] Clennan, E. L.; Aebischer, D. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 1036.
- [1501] Krompiec, S.; Pigulla, M.; Krompiec, M.; Baj, S.; Mrowiec-Bialon, J.; Kasperczyk, J. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 5257.
- [1502] Bargiggia, F.; Piva, O. *Tetrahedron Asymmetry*, **2001**, *12*, 1389.
- [1503] Sergeev, S.; Hesse, M. *Synlett*, **2002**, 1313.
- [1504] Vasudevan, A.; Verzas, M. K. *Synlett*, **2004**, 631.
- [1505] Mizushima, E.; Sato, K.; Hayashi, T.; Tanaka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 4563.
- [1506] Tsuchimoto, T.; Joya, T.; Shirakawa, E.; Kawakami, Y. *Synlett*, **2000**, 1277.
- [1507] Shimada, T.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 12670.
- [1508] Suzuki, T.; Tokunaga, M.; Wakatsuki, Y. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 735.
- [1509] Grotjahn, D. B.; Lev, D. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 12232.
- [1510] Sheng, S.; Liu, X. *Org. Prep. Proceed. Int.*, **2002**, *34*, 499.
- [1511] Takaki, K.; Koshiji, G.; Komeyama, K.; Takeda, M.; Shishido, T.; Kitani, A.; Takehira, K. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 6554.
- [1512] Kazankova, M. A.; Efimova, I. V.; Kochevikov, A. N.; Atanas'ev, V. V.; Beletskaya, I. P.; Dixneuf, P. H. *Synlett*, **2001**, 497.
- [1513] Shulyupin, M. O.; Kazankova, M. A.; Beletskaya, I. P. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 761.
- [1514] Hayashi, M.; Matsui, Y.; Watanabe, Y. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 9167.
- [1515] Bunlaksanusorn, T.; Knochel, P. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 4595; Rey, P.; Taillades, J.; Rossi, J. C.; Gros, G. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 6169.
- [1516] c
- [1517] Tayama, O.; Nakano, A.; Iwahama, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 5494.
- [1518] Depréle, S.; Montchamp, J.-L. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 6745.
- [1519] Depréle, S.; Montchamp, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 9386.
- [1520] Han, L.-B.; Zhao, C.; Yazawa, H.; Shimada, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 5080.
- [1521] Mirzaei, F.; Han, L.-B.; Tanaka, M. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 297.
- [1522] Kazankova, M. A.; Shulyupin, M. O.; Beletskaya, I. P. *Synlett*, **2003**, 2155.
- [1523] Taylor, R. A.; Santora, B. P.; Gagné, M. R. *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 1781.
- [1524] Okamoto, K.; Akiyama, R.; Kobayashi, S. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 2871. See also, Bremeyer, N.; Ley, S. V.; Ramarao, C.; Shirley, I. M.; Smith, S. C. *Synlett*, **2002**, 1843.
- [1525] Crudden, C. M.; Allen, D.; Mikoluk, M. D.; Sun, J. *Chem. Commun.*, **2001**, 1154.
- [1526] In bmim PF₆, 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate: Huang, J.; Jiang, T.; Han, B.; Gao, H.; Chang, Y.; Zhao, G.; Wu, W. *Chem. Commun.*, **2003**, 1654.
- [1527] Boudjouk, P.; Choi, S.-B.; Hauck, B. J.; Rajkumar, A. B. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *39*, 3951.
- [1528] Ito, H.; Ishizuka, T.; Arimoto, K.; Hosomi, A. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 8887.
- [1529] Magnus, P.; Waring, M. J.; Scott, D. A. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 9731.
- [1530] Mori, A.; Fujita, A.; Kajiro, H.; Nishihara, Y.; Hiayama, T. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 4573.
- [1531] Keinan, E.; Perez, D. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 2576.
- [1532] Czekelius, C.; Carriera, E. M. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 4575.
- [1533] Appella, D. H.; Moritani, Y.; Shintani, R.; Ferreira, E. M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 9473.
- [1534] Hughes, G.; Kimura, M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 11253.
- [1535] Jurkauskas, V.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 2892; Lipshutz, B. H.; Servosko, J. M.; Taft, B. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 8352.
- [1536] Hirasawa, S.; Nagano, H.; Kameda, Y. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 2207.
- [1537] For a discussion of the mechanism of asymmetric hydrogenation of such systems using a ruthenium catalyst, see Kitamura, M.; Tsukamoto, M.; Bessho, Y.; Yoshimura, M.; Kobs, U.; Widhalm, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 6649. For a review of the mechanism of stereoselection in rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenations, see Gridnev, I. D.; Imamoto, T. *Acc. Chem. Res.*, **2004**, *37*, 633.
- [1538] For reviews, see, in Morrison, J. D. *Asymmetric Synthesis*, Vol. 5, Academic Press, NY, **1985**, the reviews by Halpern, J. pp. 41-69, Koenig, K. E. pp. 71-101, Harada, K. pp. 345-383; Ojima, I.; Clos, N.; Bastos, C. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 6901, 6902-6916; Jardine, F. H., in Hartley, F. R. *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, Vol. 4, Wiley, NY, **1987**, pp. 751-775; Nógrádi, M. *Stereoselective Synthesis*, VCH, NY, **1986**, pp. 53-87; Knowles, W. S. *Acc. Chem. Res.*, **1983**, *16*, 106; Brunner, H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1983**, *22*, 897; Klabinovskii, E. I. *Russ. Chem. Rev.*, **1982**, *51*, 630; Caplar, V.; Comisso, G.; Sunjic, V. *Synthesis*, **1981**, 85; Morrison, J. D.; Masler, W. F.; Neuberg, M. K. *Adv. Catal.*, **1976**, *25*, 81; Kagan, H. B. *Pure Appl. Chem.*, **1975**, *43*, 401; Bogdanović, B. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1973**, *12*, 954. See also, Brewster, J. H. *Top. Stereochem.*, **1967**, *2*, 1, *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 5475, 5483, 5493; Davis, D. D.; Jensen, F. R. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 3410; Jullien, F. R.; Requin, F.; Stahl-Larivière, H. *Nouv. J. Chim.*, **1979**, *3*, 91; Takaya, A.; Honzato, R.; Kim, S.; Jacobson, R. A.; Reitsma, B. H.; Yeung, E. S.; Verkade, J. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 4144; Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 1999.
- [1539] For some other recent examples, see Hayashi, T.; Kawamura, N.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 5969; Muramatsu, H.; Kawano, H.; Ishii, Y.; Uchida, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 769; Amrani, Y.; Lecomte, L.; Sinou, D.; Bakos, J.; Toth, I.; Heil, B. *Organometallics*, **1989**, *8*, 542; Yamamoto, K.; Ikeda, K.; Lin, L. K. *J. Organomet. Chem.*, **1989**, *370*, 319; Waymouth, R.; Pino, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 4911; Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 7189; Ashly, M. T.; Halpern, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 589; Heiser, B.; Broger, E. A.; Cramer, Y. *Tetrahedron Asymmetry*, **1991**, *2*, 51; Burk, M. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 8518.
- [1540] Koenig, K. E.; in Morrison, J. D. *Asymmetric Synthesis*, Vol. 5, Academic Press, NY, **1985**, p. 74.
- [1541] Reetz, M. T.; Mehler, G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 3889.
- [1542] For tables of substrates that have been enantioselectively hydrogenated, see Koenig, K. E., in Morrison, J. D. *Asymmetric Synthesis*, Vol. 5, Academic Press, NY, **1985**, pp. 83-101.

- [1543] For a list of these, with references, see Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, 1999, pp. 8-12. For reviews of optically active nickel catalysts, see Izumi, Y. *Adv. Catal.*, **1983**, *32*, 215; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1971**, *10*, 871. For a review of the synthesis of some of these phosphines, see Mortreux, A.; Petit, F.; Buono, G.; Peiffer, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1987**, 631.
- [1544] Wu, H.-P.; Hoge, G. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3645; Tang, W.; Wu, S.; Zhang, X. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 9570.
- [1545] Lee, S.-g.; Zhang, Y. *J. Org. Lett.*, **2002**, *4*, 2429; Le, J. C. D.; Pagenkopf, B. L. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 4177; Fu, Y.; Guo, X.-X.; Zhu, S.-F.; Hu, A.-G.; Xie, J.-H.; Zhou, Q.-L. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 4648; Yi, B.; Fan, Q.-H.; Deng, G.-J.; Li, Y.-M.; Qiu, L.-Q.; Chan, A. S. C. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 1361; Hoen, R.; vanden Berg, M.; Bernsmann, H.; Minnaard, A. J.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 1433; Fu, Y.; Hou, G.-H.; Xie, J.-H.; Xing, L.; Wang, L.-X.; Zhou, Q.-L. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 8157; Peña, D.; Mianaard, A. J.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 14552; Evans, D. A.; Michael, F. E.; Tedrow, J. S.; Campos, K. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 3534; Hoge, G.; Wu, H.-P.; Kissel, W. S.; Pham, D. S.; Greene, D. J.; Bao, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 5966; Ikeda, S.-i.; Sanuki, R.; Miyachi, H.; Miyashita, H.; Taniguchi, M.; Odashima, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 10331; Huang, H.; Liu, X.; Chen, S.; Chen, H.; Zheng, Z. *Tetrahedron Asymmetry*, **2004**, *15*, 2011.
- [1546] Smidt, S. P.; Menges, F.; Pgalz, A. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2023.
- [1547] Zhu, G.; Zhang, X. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 9590; Burk, M. J.; Casey, G.; Johnson, N. B. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 6084; Burk, M. J.; Allen, J. G.; Kiesman, W. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 657.
- [1548] Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Accs. Chem. Res.*, **1997**, *30*, 97; Inoguchi, K.; Sakuraba, S.; Achiwa, K. *Synlett*, **1992**, 169.
- [1549] Maki, S.; Harada, Y.; Matsui, R.; Okawa, M.; Hirano, T.; Niwa, H.; Koizumi, M.; Nishiki, Y.; Furuta, I.; Inoue, H.; Iwakura, C. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 8323; Heller, D.; Drexler, H.-J.; Spannenberg, A.; Heller, B.; You, J.; Baumann, W. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 777.
- [1550] Heller, D.; Holz, J.; Drexler, H.-J.; Lang, J.; Drauz, K.; Krimmer, H.-P.; Börner, A. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 6316.
- [1551] Rhodium catalyst with a chiral bis(phosphine): Li, W.; Zhang, X. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 6701. New chiral phosphines: Ohashi, A.; Imamoto, T. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 373.
- [1552] Uemura, T.; Zhang, X.; Matsumura, K.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Ohta, T.; Nozaki, K.; Takaya, H. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 5510; Suárez, A.; Pizzano, A. *Tetrahedron Asymmetry*, **2001**, *12*, 2501. See, Ocano, T.; Kaji, M.; Isotani, S.; Kiji, J. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 5547 for the influence of water on the regioselectivity of this reduction.
- [1553] Yamaguchi, M.; Nitta, A.; Reddy, R. S.; Hiram, M. *Synlett*, **1997**, 117.
- [1554] Fan, Q. H.; Deng, G.-J.; Lin, C.-C.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron Asymmetry*, **2001**, *12*, 1241.
- [1555] In bmim PF₆, 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate: Brown, R. A.; Pollet, P.; Mckoon, E.; Eckert, C. A.; Liotta, C. L.; Jessop, P. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 1254.
- [1556] Hsiao, Y.; Rivera, N. R.; Rosner, T.; Kraska, S. W.; Njolito, E.; Wang, F.; Sun, Y.; Armsrong III, J. D.; Grabowski, E. J. J.; Tillyer, R. D.; Spindler, F.; Malan, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 9918.
- [1557] Kabbara, J.; Flemming, S.; Nickisch, K.; Neh, H.; Westermann, J. *Synlett*, **1994**, 679.
- [1558] Ranu, B. C.; Sarkar, A. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 8649.
- [1559] Basu, B.; Bhuiyan, Md. M. H.; Das, P.; Hossain, I. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 8931.
- [1560] Desai, B.; Danks, T. N. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 5963.
- [1561] Dhillon, R. S.; Singh, R. P.; Kaur, D. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 1107.
- [1562] Sakaguchi, S.; Yamaga, T.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 4710.
- [1563] Shibata, I.; Suwa, T.; Ryu, K.; Baba, A. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 6816.
- [1564] Koltunov, K. Yu.; Repinskaya, I. B.; Borodkin, G. I. *Russ. J. Org. Chem.*, **2001**, *37*, 1534.
- [1565] Bak, R. R.; McAnda, A. F.; Smalridge, A. J.; Trehwella, M. A. *Aust. J. Chem.*, **1996**, *49*, 1257; Takeshita, M.; Yoshida, S.; Kohno, Y. *Heterocycles*, **1994**, *37*, 553; Kawai, Y.; Inaba, Y.; Inaba, Y.; Tokitoh, N. *Tetrahedron Asymmetry*, **2001**, *12*, 309.
- [1566] Kawai, Y.; Saitou, K.; Hida, K.; Ohno, A. *Tetrahedron Asymmetry*, **1995**, *6*, 2143; Filho, E. P. S.; Rodrigues, J. A. R.; Moran, P. J. S. *Tetrahedron Asymmetry*, **2001**, *12*, 847; Kawai, K.; Hayashi, M.; Toknoh, N. *Tetrahedron Asymmetry*, **2001**, *12*, 3007.
- [1567] Shimoda, K.; Kubota, N.; Hamada, H. *Tetrahedron Asymmetry*, **2004**, *15*, 2443; Hirata, T.; Shimoda, K.; Gondai, T. *Chem. Lett.*, **2000**, 850.
- [1568] Kawai, Y.; Inaba, Y.; Hayashi, M.; Tokitoh, N. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 3367.
- [1569] Ohno, T.; Sekai, M.; Ishino, Y.; Shibata, T.; Maekawa, H.; Nishiguchi, I. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 3439.
- [1570] Kyoda, M.; Yokoyama, T.; Maekawa, H.; Ohno, T.; Nishiguchi, I. *Synlett*, **2001**, 1535.
- [1571] Blakskjær, P.; Høj, B.; Riber, D.; Skrydstup, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 4030.
- [1572] Mattson, A. E.; Bharadwaj, A. R.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 2314.
- [1573] Yadav, J. S.; Anuradha, K.; Reddy, B. V. S.; Eeshwaraiiah, B. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 8959.
- [1574] Hanazawa, Y.; Tabuchi, N.; Narita, K.; Kakuuchi, A.; Yabe, M.; Taguchi, T. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 7559.
- [1575] Kishimoto, Y.; Ikaraya, T. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 7656.
- [1576] Li, J.; Jiang, H.; Feng, A.; Jia, L. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 5984. See also, Clarke, M. L. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 4043.
- [1577] Xiao, W.-J.; Vasapollo, G.; Alper, H. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 4138; Xiao, W.-J.; Alper, H. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 6229.
- [1578] Zhou, D.-Y.; Yoneda, E.; Onitsuka, K.; Takahashi, S. *Chem. Commun.*, **2002**, 2868.
- [1579] Ryu, I.; Kreimerman, S.; Araki, S.; Nishitani, S.; Oderaotosi, Y.; Minakata, S.; Komatsu, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 3812.
- [1580] Xiao, W.-J.; Vasapollo, G.; Alper, H. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 2080.
- [1581] Kawakami, J.-i.; Mihara, M.; Kamiya, I.; Takeba, M.; Ogasawa, A.; Sonoda, N. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 3521.
- [1582] Li, J.; Jiang, H.; Jia, L. *Synth. Commun.*, **1999**, *29*, 3733; Li, J.; Jiang, H.; Chen, M. *Synth. Commun.*, **2001**, *31*, 1313. For the identical reaction using only a palladium catalyst, see El Ali, B.; Tijani, J.; El-Ghanam, A.; Fettohui, M. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 1567.
- [1583] Yokota, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 5005.
- [1584] Dai, M.; Wang, C.; Dong, G.; Xiang, J.; Luo, J.; Liang, B.; Chen, J.; Yang, Z. *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 4346.
- [1585] Ko, S.; Na, Y.; Chang, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 750.
- [1586] Yoneda, E.; Kaneko, T.; Zhang, S.-W.; Onitsuka, K.; Takahashi, S. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 7811.
- [1587] Gagnier, S. V.; Larock, R. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 4804.
- [1588] Murakami, M.; Itami, K.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 4130.
- [1589] Jeong, N.; Hwang, S. H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 636.
- [1590] Lee, S. I.; Park, J. H.; Chung, Y. K.; Lee, S.-G. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 2714.
- [1591] Mazzola Jr., R. D.; Giese, S.; Benson, C. L.; West, F. G. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 220.
- [1592] Rameshkumar, C.; Periasamy, M. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 2719.
- [1593] Plietker, B. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 8287.
- [1594] For a discussion of catalytic precursors, see Krafft, M. E.; Hiroswawa, C.; Bonaga, L. V. R. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 9177.
- [1595] For a development of practical cobalt catalysts, see Krafft, M. E.; Bonaga, L. V. R.; Hiroswawa, C. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 3004.
- [1596] Khand, I. U.; Knox, G. R.; Pauson, P. L.; Watts, W. E.; Foreman, M. I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1973**, 977; Khand, I. U.; Pauson, P. L.; Habib, M. J. *J. Chem. Res. (S)*, **1978**, 348; Khand, I. U.; Pauson, P. L. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1976**, 30. Gibson, S. E.; Stevenazzi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 1800.
- [1597] For a discussion of the reactivity of alkenes, see de Bruin, T. J. M.; Milet, A.; Greene, A. E.; Gimbert, Y. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 1075. See also, Rivero, M. R.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 2881.
- [1598] Magnus, P.; Principe, L. M. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 4851.
- [1599] Itami, L.; Mitsudo, K.; Fujita, K.; Ohashi, Y.; Yoshida, J.-i. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 11058.
- [1600] Wender, P. A.; Croatt, M. P.; Deschamps, N. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 5948.
- [1601] Wender, P. A.; Deschamps, N. M.; Gamber, G. G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 1853.
- [1602] Koga, Y.; Kobayashi, T.; Narasaka, K. *Chem. Lett.*, **1998**, 249. An entrapped-rhodium catalyst has been used: Park, K. H.; Son, S. U.; Chung, Y. K. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 2827.

- [1603] Hicks, F. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 11688; Hicks, F. A.; Kablaoui, N. M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *118*, 9450; Hicks, F. A.; Kablaoui, N. M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 5881.
- [1604] Hoye, T. R.; Suriano, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 1154.
- [1605] Pagenkopf, B. L.; Livinghouse, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 2285.
- [1606] Sugihara, T.; Yamada, M.; Ban, H.; Yamaguchi, M.; Kaneko, C. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, *36*, 2801.
- [1607] Krafft, M. E.; Scott, I. L.; Romero, R. H. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 3829.
- [1608] Kerr, W. J.; Lindsay, D. M.; McLaughlin, M.; Pauson, P. L. *Chem. Commun.*, **2000**, 1467; Brown, D. S.; Campbell, E. Kerr, W. J.; Lindsay, D. M.; Morrison, A. J.; Pike, K. G.; Watson, S. P. *Synlett*, **2000**, 1573.
- [1609] Krafft, M. E.; Bonaga, L. V. R.; Wright, J. A.; Hirotsawa, C. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 1233; Banco-Urgoiti, J.; Casarrubios, L.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 5763. The reaction has been done in aqueous media: Krafft, M. E.; Wright, J. A.; Bonaga, L. V. R. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 3417.
- [1610] Kim, S.-W.; Son, S. U.; Lee, S. I.; Hyeon, T.; Chung, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 1550.
- [1611] Kim, S.-W.; Son, S. U.; Lee, S. I.; Hyeon, T.; Chung, Y. K. *Chem. Commun.*, **2001**, 2212; Son, S. U.; Lee, S. I.; Chung, Y. L.; Kim, S.-W.; Hyeon, T. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 277.
- [1612] Dahan, A.; Portnoy, M. *Chem. Commun.*, **2002**, 2700.
- [1613] Ford, J. G.; Kerr, W. J.; Kirk, G. G.; Lindsay, D. M.; Middlemiss, D. *Synlett*, **2000**, 1415.
- [1614] Iqbal, M.; Vyse, N.; Dauvergne, J.; Evans, P. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 7859.
- [1615] Ishizaki, M.; Iwahara, K.; Nimii, Y.; Satoh, H.; Hoshino, O. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 2729; Son, S. U.; Chung, Y. K.; Lee, S.-G. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 6142; Son, S. U.; Yoon, Y. A.; Choi, D. S.; Park, J. K.; Kim, B. M.; Chung, Y. K. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 1065; Jung, J.-C.; Jung, Y.-J.; Park, O.-S. *Synth. Commun.*, **2001**, *31*, 2507; Pérez-Serrano, L.; Casarrubios, L.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Chem. Commun.*, **2001**, 2602.
- [1616] Ingate, S. T.; Marco-Contelles, J. *Org. Prep. Proceed. Int.*, **1998**, *30*, 121; Urabe, H.; Hideura, D.; Sato, F. *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 381; Verdaguier, X.; Moyano, A.; Pericás, M. A.; Riera, A.; Maestro, M. A.; Mahía, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 102421; Konya, D.; Robert, F.; Gimbert, Y.; Greene, A. E. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 6975.
- [1617] Pérez-Serrano, L.; Banco-Urgoiti, J.; Casarrubios, L.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 3513. For a review, see Suh, W. H.; Choi, M.; Lee, S. I.; Chung, Y. K. *Synthesis*, **2003**, 2169.
- [1618] Son, S. U.; Choi, D. S.; Chung, Y. K.; Lee, S.-G. *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 2097; Krafft, M. E.; Bonaga, L. V. R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 3676, references cited therein; Jeong, N.; Sung, B. S.; Choi, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 6771; Hayashi, M.; Hashimoto, Y.; Yamamoto, Y.; Usuki, J.; Saigo, K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 631; Son, C. U.; Lee, S. I.; Chung, Y. K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 4158; Sturla, S. J.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 3398.
- [1619] Comely, A. C.; Gibson, S. E.; Stevenazzi, A.; Hales, N. J. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 1183.
- [1620] Banco-Urgoiti, J.; Casarrubios, L.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 2315.
- [1621] Mukai, C.; Kim, J. S.; Sonobe, H.; Hannoka, M. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 6822.
- [1622] Pérez-Serrano, L.; Domínguez, G.; Pérez-Castells, J. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 5413.
- [1623] Brummond, K. M.; Sill, P. C.; Rickards, B.; Geib, S. J. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 3735; Reichwein, J. F.; Iacono, S. T.; Patel, U. C.; Pagenkopf, B. L. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 3739.
- [1624] Antras, F.; Ahmar, M.; Cazes, B. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 8153, 8157; Brummond, K. M.; Chen, H.; Fisher, K. D.; Kerekes, A. D.; Rickards, B.; Sill, P. C.; Geib, A. D. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 1931. For an intramolecular version, see Shibata, T.; Kadowaki, S.; Hirase, M.; Takagi, K. *Synlett*, **2003**, 573.
- [1625] Trost, B. M.; Brown, R. E.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 5877.
- [1626] Rausch, B. J.; Gleiter, R. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 1651.
- [1627] For example, see Shibata, T.; Toshida, N.; Takagi, K. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 7446; Shibata, T.; Toshida, N.; Takagi, K. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 1619; Morimoto, T.; Tsutsumi, K.; Kakiuchi, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 3806; Fujii, K.; Morimoto, T.; Tsutsumi, K.; Kakiuchi, K. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 9163.
- [1628] Magnus, P.; Principle, L. M. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 4851.
- [1629] For a review, see Brummond, K. M.; Kent, J. L. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 3263.
- [1630] Krafft, M. E. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 999.
- [1631] Gimbert, Y.; Lesage, D.; Milet, A.; Fournier, F.; Greene, A. E.; Tabet, J.-C. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 4073. See Robert, F.; Milet, A.; Gimbert, Y.; Konya, D.; Greene, A. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 5396.
- [1632] de Bruin, T. J. M.; Milet, A.; Greene, A. E.; Gimbert, Y. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 1075.
- [1633] Sauthier, M.; Castanet, Y.; Mortreux, A. *Chem. Commun.*, **2004**, 1520.
- [1634] Xi, Z.; Song, Q. *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 9157.
- [1635] Song, Q.; Chen, J.; Jin, X.; Xi, Z. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 10419; Song, Q.; Li, Z.; Chen, J.; Wang, C.; Xi, Z. *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 4627.
- [1636] Shibata, T.; Yamashita, K.; Ishida, H.; Takagi, K. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 1217; Shibata, T.; Yamashita, K.; Katayama, E.; Takagi, K. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 8661.
- [1637] Sugihara, T.; Wakabayashi, A.; Takao, H.; Imagawa, H.; Nishizawa, M. *Chem. Commun.*, **2001**, 2456.
- [1638] Matsuda, I.; Takeuchi, K.; Itoh, K. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 2553.
- [1639] Okuro, K.; Kai, H.; Alper, H. *Tetrahedron Asymmetry*, **1997**, *8*, 2307.
- [1640] Hirao, K.; Morii, N.; Joh, T.; Takahashi, S. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 6243; Shiba, T.; Zhou, D.-Y.; Onitsuka, K.; Takahashi, S. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 3211.
- [1641] Berger, D.; Imhof, W. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 2015.
- [1642] Dong, C.; Alper, H. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 5011.
- [1643] For reviews of these ring closures see Ohshiro, Y.; Hirao, T. *Heterocycles*, **1984**, *22*, 859; Falbe, J. *New Syntheses with Carbon Monoxide*, Springer, NY, **1980**, pp. 147-174, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1996**, *5*, 435; Newer Methods Prep. Org. Chem., **1971**, *6*, 193. See also, Krafft, M. E.; Wilson, L. J.; Onan, K. D. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 539.
- [1644] Kablaoui, N. M.; Hicks, F. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 4424.
- [1645] El Ali, B.; Okuro, K.; Vasapollo, G.; Apler, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 4264. Also see, Brunner, M.; Alper, H. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 7565.
- [1646] Kondo, E.; Kodoi, K.; Mitsudo, T.-a.; Watanabe, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 755.
- [1647] Yoneda, E.; Kaneko, T.; Zhang, S.-W.; Takahashi, S. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 5061.
- [1648] Yoneda, E.; Kaneko, T.; Zhang, S.-W.; Onitsuka, K.; Takahashi, S. *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 441.
- [1649] Yoneda, E.; Zhang, S.-W.; Onitsuka, K.; Takahashi, S. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 5459.
- [1650] Ma, S.; Wu, B.; Zhao, S. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 4429.
- [1651] Kang, S.-K.; Kim, K.-J.; Yu, C.-M.; Hwang, J.-W.; Do, Y.-K. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 2851.
- [1652] Chatani, N.; Kamitani, A.; Murai, S. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 7014.
- [1653] Fukuta, Y.; Matsuda, I.; Itoh, K. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 1301.
- [1654] Good, G. M.; Kemp, M. L.; Kerr, W. J. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 9323.
- [1655] Grigg, R.; Monteith, M.; Sridharan, V.; Terrier, C. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 3885.
- [1656] Markó, I. E.; Chesney, A. *Synlett*, **1992**, 275.
- [1657] Loh, T.-P.; Wei, L.-L. *Synlett*, **1998**, 975.
- [1658] Srivastava, N.; Banik, B. K. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 2109.
- [1659] Xu, L.-W.; Wei, J.-W.; Xia, C.-G.; Zhou, S.-L.; Hu, X.-X. *Synlett*, **2003**, 2425.
- [1660] Bartoli, G.; Bosco, M.; Marcantoni, E.; Pettrini, M.; Sambri, L.; Torregiani, E. *J. Org. Chem.*, **2001**, *65*, 9025.

- [1661] Matsubara, S.; Yoshioka, M.; Utimoto, K. *Chem. Lett.*, **1994**, 827.
- [1662] Jenner, G. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 233.
- [1663] Takasu, K.; Nishida, N.; Ihara, M. *Synlett*, **2004**, 1844.
- [1664] Azizi, N.; Saidi, M. R. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 383.
- [1665] Shaikh, N. S.; Deshpande, V. H.; Bedekar, A. V. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 9045.
- [1666] Das, S.; Kumar, J. S. D.; Shivaramayya, K.; George, M. V. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1995**, 1797; Hoegy, S. E.; Mariano, P. S.; Fox, M. A.; Martin, P. S. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 8319.
- [1667] Moghaddam, F. M.; Mohammadi, M.; Hosseinnia, A. *Synth. Commun.*, **2000**, 30, 643.
- [1668] Doi, H.; Sakai, T.; Iguchi, M.; Yamada, K.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 2886.
- [1669] Zhang, X.; Jung, Y. S.; Mariano, P. S.; Fox, M. A.; Martin, P. S.; Merkert, J. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 5239.
- [1670] Sosnicki, J. G.; Jagodziński, T. S.; Liebscher, J. *J. Heterocyclic Chem.*, **1997**, 34, 643.
- [1671] Sugihara, H.; Daikai, K.; Jin, X. L.; Furuno, H.; Inanaga, J. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 2735.
- [1672] Ambroise, L.; Desmaële, D.; Mahuteau, J.; d'Angelo, J. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 9705.
- [1673] Jew, S.-s.; Jeong, B. S.; Yoo, M.-S.; Huh, H.; Park, H.-g. *Chem. Commun.*, **2001**, 1244.
- [1674] Yamagiwa, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 16178.
- [1675] Kakumoto, K.; Kobayashi, S.; Sugiura, M. *Org. Lett.*, **2002**, 4, 1319.
- [1676] Gaunt, M. J.; Spencer, J. B. *Org. Lett.*, **2001**, 3, 25.
- [1677] Wabnitz, T. C.; Spencer, J. B. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 3891.
- [1678] Wabnitz, T. C.; Spencer, J. B. *Org. Lett.*, **2003**, 5, 2141.
- [1679] Wabnitz, T. C.; Yu, J.-Q.; Spencer, J. B. *Synlett*, **2003**, 1070.
- [1680] Xu, L.-W.; Li, L.; Xia, C.-G.; Zhou, S.-L.; Li, J.-W.; Hu, X.-X. *Synlett*, **2003**, 2337.
- [1681] Palomo, C.; Oiarbide, M.; Halder, R.; Kelso, H.; Gómez-Bengoa, E.; García, J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 9188.
- [1682] Rao, H. S. P.; Jothilingam, S. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 42, 6595.
- [1683] Ahn, K. H.; Lee, S. J. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 1875.
- [1684] Aoyagi, K.; Nakamura, H.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 5977.
- [1685] Naidu, B. N.; Sorenson, M. E.; Connolly, J. P.; Ueda, Y. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 10098.
- [1686] Panarina, A. E.; Dogadina, A. V.; Zakharov, V. I.; Ionin, B. I. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 4365.
- [1687] O'Neil, I. A.; Cleator, E.; Southern, J. M.; Bickley, J. F.; Tapolcay, D. J. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 8251.
- [1688] Cardillo, G.; Gentilucci, L.; Nottoli, M.; Kim, H.; Perciaccante, R.; Tolomelli, A. *Tetrahedron Asymmetry*, **2001**, 12, 2395.
- [1689] Guerin, D. J.; Horstmann, T. E.; Miller, S. J. *J. Org. Lett.*, **1999**, 1, 1107.
- [1690] Xu, L.-W.; Xia, C.-G.; Li, J.-W.; Zhou, S.-L. *Synlett*, **2003**, 2246.
- [1691] Sadov, A. D.; Haller, I.; Fadini, L.; Togni, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 14704.
- [1692] Stewart, I. C.; Bergman, R. G.; Tostem F. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 8696.
- [1693] Clark, C. T.; Lake, J. F.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 84.
- [1694] Oestreich, M.; Weiner, B. *Synlett*, **2004**, 2139.
- [1695] Kamimura, A.; Kawahara, F.; Omata, Y.; Murakami, N.; Morita, R.; Otake, H.; Mitsudera, H.; Shirai, M.; Kakehi, A. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 8497.
- [1696] Zeni, G.; Stracke, M. P.; Nogueira, C. W.; Braga, A. L.; Menezes, P. H.; Stefani, H. A. *Org. Lett.*, **2004**, 6, 1135.
- [1697] Kobayashi, S.; Ogawa, C.; Kawamura, M.; Sugiura, M. *Synlett*, **2001**, 983.
- [1698] In bmin PF₆, 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate: Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Baishya, G. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 7098.
- [1699] Zahouily, M.; Abrouki, Y.; Rayadh, A. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 7729.
- [1700] Sundarajan, G.; Prabakaran, N. *Org. Lett.*, **2001**, 3, 389.
- [1701] Taniguchi, Y.; Maruo, M.; Takaki, K.; Fujiwara, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 7789.
- [1702] McDaid, P.; Chen, Y.; Deng, L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 338.
- [1703] Ranu, B. C.; Mandal, T. *Synlett*, **2004**, 1239.
- [1704] Nishimura, K.; Tomika, K. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 431.
- [1705] Ruano, J. L. G.; García, M. C.; Laso, N. M.; Ramos, J. H. R. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 2507.
- [1706] With high enantioselectivity, see Sammis, G. M.; Danjo, H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 9928.
- [1707] Stetter, H.; Schreckenberg, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1973**, 12, 81; Stetter, H.; Kuhlmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1974**, 13, 539; Stetter, H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1976**, 15, 639; Stetter, H.; Haese, W. *Chem. Ber.*, **1984**, 117, 682; Stetter, H.; Kuhlmann, H. *Org. React.*, **1991**, 40, 407; Enders, D.; Breuer, K.; Runsink, J.; Teles, J. H. *Helv. Chim. Acta*, **1996**, 79, 1899; Kerr, M. S.; Rovis, T. *Synlett*, **2003**, 1934; Kerr, M. S.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 8876; Pesch, J.; Harms, K.; Bach, T. *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 2025; Mennen, S.; Blank, J.; Tran-Dube, M. B.; Imbriglio, J. E.; Miller, S. J. *Chem. Commun.*, **2005**, 195. For examples of the Stetter reaction with acyl silanes, see Mattson, A. E.; Bharadwaj, A. R.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 2314.
- [1708] Tanaka, K.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 10296.
- [1709] Kerr, M. S.; de Alaniz, J. R.; Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 10298.
- [1710] See Lee, E.; Tae, J. S.; Chong, Y. H.; Park, Y. C.; Yun, M.; Kim, S. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 129 for an example.
- [1711] Kraus, G. A.; Liu, P. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 7723.
- [1712] In bmin PF₆, 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate: Yang, X.-F.; Wang, M.; Varme, R. S.; Li, C.-J. *Org. Lett.*, **2003**, 5, 657.
- [1713] Na, Y.; Ko, S.; Hwang, L. K.; Chang, S. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 4475.
- [1714] For a discussion of whether 5-endo-trig radical cyclizations are favored or disfavored, see Chatgililoglu, C.; Ferreri, C.; Guerra, M.; Timokhin, V.; Froudakis, G.; Gtimisis, Z. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 10765.
- [1715] For a review of 5-endo-trig radical cyclizations, see Ishibashi, H.; Sato, T.; Ikeda, M. *Synthesis*, **2002**, 695.
- [1716] For a discussion of the kinetics of radical cyclization, see Furxhi, E.; Horner, J. H.; Newcomb, M. *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 4064. Rate constants have been determined for selected reactions: Tauh, P.; Fallis, A. G. *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 6960.
- [1717] Bailey, W. F.; Carson, M. W. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 5433.
- [1718] Jung, M. E.; Marquez, R.; Houk, K. N. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 2661.
- [1719] Kamimura, A.; Taguchi, Y. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 2335.
- [1720] Wang, Li. C. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 1271.
- [1721] Kraus, G. A.; Wu, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 8705.
- [1722] A polymer-bound tin catalyst has been used under photochemical conditions. See Hernán, A. G.; Kilburn, J. D. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 831.
- [1723] Barrero, A. F.; Oltra, J. E.; Cuerva, J. M.; Rosales, A. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 2566.
- [1724] Molander, G. A.; St. Jean, Jr., D. J. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 3861.
- [1725] Becattini, B.; Ollivier, C.; Renaud, P. *Synlett*, **2003**, 1485.
- [1726] See Lenoir, D.; Chiappe, C. *Chem. Eur. J.*, **2003**, 9, 1037.
- [1727] For example, see Poutsma, M. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 2161, 2172; *J. Org. Chem.*, **1966**, 31, 4167; Dessau, R. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 1344.
- [1728] For a review, see Cais, M., in *Patai, S. The Chemistry of Alkenes*, Vol. 1, Wiley, NY, **1964**, p. 993.
- [1729] See Branco, L. C.; Afonso, C. A. M. *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 4381; Branco, L. C.; Afonso, C. A. M. *Chem. Commun.*, **2002**, 3036.
- [1730] Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Zhang, X.-L. *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 2768.
- [1731] Kobayashi, S.; Ishida, T.; Akiyama, R. *Org. Lett.*, **2001**, 3, 2649.

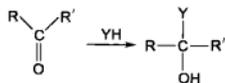
- [1732] Kobayashi, S.; Ishida, T.; Akiyama, R. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 2649.
- [1733] Kuang, Y.-Q.; Zhang, S.-Y.; Wei, L.-L. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 5925.
- [1734] Jonsson, S. Y.; Adolfsson, H.; Bäckvall, J.-E. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 3463.
- [1735] Krief, A.; Colaux-Castillo, C. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 4189.
- [1736] Junttila, M. H.; Hormi, O. E. O. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 4816.
- [1737] Aladro, F. J.; Guerra, J. M.; Moreno-Dorado, F. J.; Bustamante, J. M.; Jorge, Z. D.; Massanet, G. M. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 3209.
- [1738] Kaeadaikov, P. B.; Cooper, D. L.; Gerratt, J. *Theor. Chem. Acc.*, **1998**, *100*, 222.
- [1739] Blavins, J. J.; Karadakov, P. B.; Cooper, D. L. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 4285.
- [1740] Toker, J. D.; Wentworth Jr., P.; Hu, Y.; Houk, K. N.; Janda, K. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 3244.
- [1741] Kanemasa, S. *Synlett*, **2002**, 1371.
- [1742] For reviews, see Padwa, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, *15*, 123; Oppolzer, W. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1977**, *16*, 10 (see pp. 18-22).
- [1743] Dolle, R. E.; Barden, M. C.; Brennan, P. E.; Ahmed, G.; Tran, V.; Ho, D. M. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 2907.
- [1744] Jan, D.; Simal, F.; Demonceau, A.; Noels, A. F.; Ruffanov, K. A.; Ustynuk, N. A.; Gourevitch, D. N. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 5695.
- [1745] Slowinski, F.; Aubert, C.; Malacria, M. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 5849.
- [1746] Knölker, H.-J.; Brater, A.; Bröcher, D. J.; Jones, P. G.; Piotrowski, H. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 8076; Chatani, N.; Tobisu, M.; Asami, T.; Fukumoto, Y.; Murai, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 7160.
- [1747] Kiattansakul, R.; Snyder, J. K. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 1079.
- [1748] Gilbertson, S. R.; DeBoef, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 8784.
- [1749] Kündig, E. P.; Robvieux, E.; Kondratenko, M. *Synthesis*, **2002**, 2053.
- [1750] Myint, Y. Y.; Pasha, M. A. *Synth. Commun.*, **2004**, *34*, 4477.

第 16 章

与碳-杂原子多重键的加成

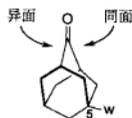
16.1 机理和反应性

本章讨论的反应包括与碳-氧、碳-氮和碳-硫双键以及碳-氮叁键的加成。这些反应的机理研究比第 15 章讨论的碳-碳多重键的加成要简单得多^[1]。因而大多数我们关心的问题要么在这里没有出现，或者可以简单地加以回答。因为 C=O、C=N、C≡N 键具有很强的极性，碳端总是带正电荷（除了异氰根，参见第 600 页），因此关于与这些键的非对称加成的方向性从来不会有任何疑问。亲核试剂进攻总是发生在碳上，而亲电试剂总是连接到氧或氮上。C=S 键的加成不常见^[2]，但是在这些情况下加成可能发生在另一个方向^[3]。例如，硫代二苯甲酮 (Ph₂C=S) 与苯基锂反应，水解后得到二苯甲基苯基硫化物 (Ph₂CHSPh)^[4]。加成的立体化学一般不是考虑的因素，因为确定加成是顺式还是反式一般是不可能的。例如，YH 加成到一个酮上，反应产物有一个手性碳原子，但是除非 R 或 R' 或 YH 是光学活性的，否则产物一定是一个外消旋混合物，很难分清 Y 和 H 加成的立体化学性质是顺式还是反式。对于 C=N 和 C=S 键也同样，因为这两种情况下在杂原子上都不可能具有手性。单个 YH 加成到碳-氮叁键上的立体化学能够被研究，因为产物存在 E 和 Z 构型（参见第 67 页），但这些反应并不很重要。当然，如果 R 或 R' 是手性的，反应后将不总是形成外消旋混合物，在这种情况下可以进行加成反应的立体化学的研究。根据 Cram 规则（参见第 71 页）能够预测许多情况下 Y 进攻的方向^[5]。然而，即使是这种类型的研究，Y 和 H 进攻的相对方向并不确定，只能确定 Y 相对于底物分子其余部分进攻方向。



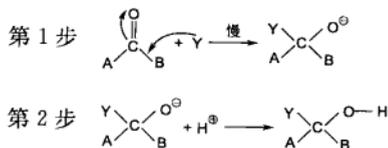
在第 469 页提到，电子效应在决定进攻碳-

碳双键哪一面中起到一定作用。这也同样适用于对羰基基团的加成。例如，5-取代的金刚烷酮，吸电子 (-I) 基团 W 导致进攻基团从同面进攻，而给电子基团导致进攻基团从异面进攻^[6]。



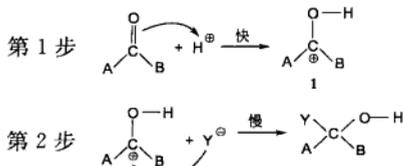
对于 5,6-二取代的降冰片-2-烯-7-酮体系，羰基好像背对着 π 键翘起，使还原发生在位阻更大的面^[7]。人们对 4-叔丁基环己酮的亲核加成进行了从头计算研究，试图预测这个系统中 π 面的选择性^[8]。

基于碳-杂原子双键很少发生自由基加成的事实，进一步简化了机理类型^[9]。遗留下来的主要的问题是哪一个试剂先进攻，亲核试剂还是亲电试剂。在大多数情况下是亲核试剂先与碳形成新键，这些反应被称为亲核加成，表示如下（以 C=O 键为例，其它键类似）：



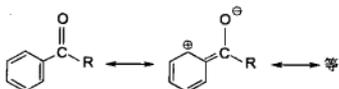
第 2 步中的亲电试剂是质子。本章中几乎所有的反应中亲电进攻的原子不是氢就是碳。须指出的是，该反应第 1 步与羰基碳上亲核取代的四面体机理的第 1 步是完全一样的（参见第 208 页），取代与加成之间还可能存在竞争。然而，这种情况比较少见。当 A 和 B 是 H、R 或 Ar，即底物是醛或酮时，几乎不发生取代反应，这是由于 H、R 和 Ar 是很弱的离去基团。对于羧酸及其衍生物 (B=OH、OR、NH₂ 等)，很少发生加成反应，因为分子中的这些基团都是较好的离去基团。因此是 A 和 B 的性质决定在碳-杂原子多重键上亲核进攻后是发生取代还是加成反应。

在四面体机理中也有这样的情况,即也有可能亲电试剂先进攻杂原子。这个亲电试剂通常是质子,机理如下:



不管是什么反应物种先进攻,决速步往往是亲核进攻这一步。研究发现许多这些反应都被酸催化,又被碱催化^[10]。碱通过将反应物从 YH 形式转化成亲核能力更强的 Y⁻ 而催化反应(参见第 214 页)。酸可将底物转化成离子(如 1),此时碳上正电荷大大增加,更容易被亲核进攻,从而催化反应。同样具有相似作用的催化剂是金属离子,如 Ag⁺,在这里起 Lewis 酸的作用^[11]。前面我们提到(参见第 106 页),1 类型的离子是相对稳定的碳正离子,因为正电荷由于共振被分散了。

影响碳-杂原子多重键加成反应活性的因素与亲核取代四面体机理的影响因素相似^[12]。如果 A 和(或) B 是给电子基团,反应速率降低。吸电子取代基使反应速率增大,这意味着醛比酮的反应活性高。与烷基相比较,芳基在一定程度上降低反应性,这是因为可稳定底物分子的共振作用,在变成中间体后失去了:

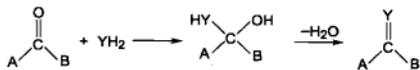


与碳-杂原子多重键共轭的双键的加成速率也会降低,原因类似,但更重要的是,它存在与 1,4-加成的竞争(参见第 464 页)。立体因素也十分重要,与醛相比,酮的立体位阻大,因此反应性降低。具有大立体位阻的酮,如六甲基丙酮和二新戊基酮,都不能进行这些反应或需要更剧烈的条件。

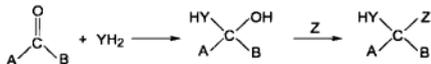
16.2 反应

本章的许多反应都是简单地对碳-杂原子多重键的加成,当两个基团都加上时反应就完成了。但在许多其它情况下也有后续反应发生。我们会遇到许多这样的反应,但多数是以下两类:

类型 A



类型 B



类型 A 中,加成产物失去水(如果加成到 C = NH 上,则失去氨,以此类推),反应净结果是 C = Y 被 C = O(或 C = NH 等)取代。在类型 B 中,有一个快速的取代,OH(或 NH₂ 等)被另一个基团 Z 取代,Z 常常是另一个 YH。这个取代反应多数是亲核取代,因为 Y 通常有一对未共用电子对,这种化合物很容易发生 S_N1 反应(参见第 212 页),即使结构中含有差的离去基团,如 OH 或 NH₂。在这一章,我们将根据什么反应物种先加成到碳-杂原子多重键来分类反应,即使后续反应很快以至于不可能分离出起始加成物。

本章讨论的大多数反应都是可逆的。许多情况下,我们将在同一部分中讨论正向和逆向反应。有些其它反应的逆反应在其它章里讨论。还有一些情况是,在这章的某个反应是另一个反应的逆反应(如 16-2 和 16-12)。对于可逆反应,可以应用微观可逆性原理(参见第 135 页)。

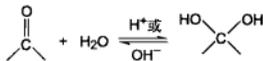
我们将首先讨论氢或金属离子(或磷或硫)加成到杂原子上的反应,然后讨论碳加成到杂原子上反应。对每一个基团,反应根据亲核试剂的性质来分类。对异氰的加成具有不同的特点,将在最后讨论。

16.2.1 氢或金属离子加成到杂原子上的反应

16.2.1.1 OH 的进攻(加成 H₂O)

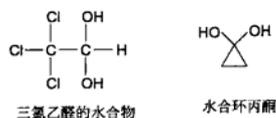
16-1 水加成到醛和酮上:形成水合物

O-氢-C-羟基-加成



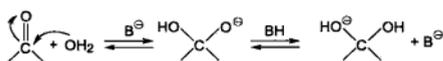
水加成到醛或酮上形成的加合物称为水合物或偕二醇^[13]。这些化合物通常只在水溶液中稳定,蒸馏时发生分解;这是因为平衡朝羰基化合物方向发生了移动,平衡的位置主要取决于水合物的结构。因此,在 20°C 时甲醛在水中 99.99% 以水合物形式存在,乙醛为 58%,而丙酮水合物浓度可以忽略^[14]。¹⁸O 交换实验发现,在酸或碱的催化下,水与丙酮的反应十分迅速,但平衡却偏向丙酮和水^[15]。由于甲基是一个给电子(+I)基团,它抑制水合物的形成,可以预料吸电子基团具有相反的效应。三氯乙醛的水合物^[16]是一个稳定的晶体物质。为了使水合物转化为三氯乙醛,必须除去 OH⁻ 或 H₂O,但是由

于 Cl_3C 的吸电子性质, 除水过程很难进行。有些其它^[17] 多氯代和多氟代的醛、酮^[18] 和 α -酮醛也会形成稳定的水合物, 此外环丙酮也如此^[19]。在最后的例子中^[20], 形成水合物减缓了母体酮的 *I* 张力 (参见第 176 页)。

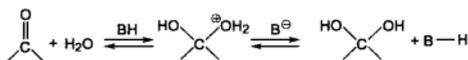


反应都受一般酸和一般碱的催化。下面分别给出了碱 (B) 和酸 (BH) 催化的机理^[21]:

机理 a



机理 b



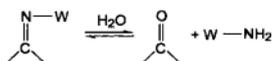
在机理 a 中, 当 H_2O 进攻时, 碱夺取了一个质子, 净结果是加成了 OH^- 。因为在进攻前碱就已经以氢键形式连接到 H_2O 分子上了, 所以这一步能发生。在机理 b 中, 由于 HB 已经以氢键形式连接到羰基氧上, 当水进攻时它就给羰基氧一个质子。通过这种方式, B 和 HB 均可加速反应, 这种促进效果的影响甚至超过它们与水反应形成 OH^- 或 H_3O^+ 所产生的影响。催化剂在一个反应方向给亲电试剂 (通常是醛或酮) 一个质子, 在另一反应方向将之除去, 这样的反应称为 e 类反应。催化剂以同样的方式作用于亲核试剂反应称为 n 类反应^[22]。因此, 酸催化过程是 e 类反应, 而碱催化过程是 n 类反应。

酮与 H_2O_2 的反应, 参见 17-39。

对于可逆反应, OS 上没有相关内容, 但可以参考 OS VIII, 597。

16-2 碳-氮双键的水解

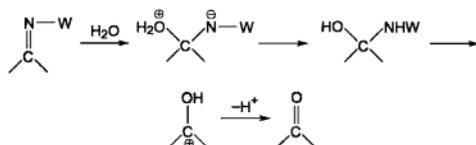
氧-去-烷亚氨基-二取代, 等



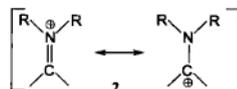
含有碳-氮双键的化合物能水解成相应的醛或酮。亚胺 ($\text{W}=\text{R}$ 或 H) 容易水解, 反应在水中进行。当 $\text{W}=\text{H}$ 时, 相应的亚胺通常不稳定, 无法分离, 水解反应通常原位进行, 不需要分离, 席夫碱 ($\text{W}=\text{Ar}$) 的水解比较困难, 需要酸或碱催化。脞 ($\text{W}=\text{OH}$)、芳基脞 ($\text{W}=\text{NHAr}$) 以及缩氨基脞 ($\text{W}=\text{NHCONH}_2$) 也能水解, 其中缩氨基脞最容易分解。反应中通常是活泼的醛 (如甲醛) 与自由的胺加成结合。

许多其它试剂^[23] 也用于断裂 $\text{C}=\text{N}$ 键, 特别是那些用酸或碱催化不容易水解的双键, 或在这些条件下含有其它可被进攻基团的双键。尤其是脞, 需要通过一些其它试剂将其转化成相应的醛或酮。这些试剂有: 吸附在黏土^[24]、含高碘酸钠的湿硅胶^[25]、含 BiCl_3 的乙腈^[26]、含 CuCl_2 的乙腈中^[27] 用微波辐射, 臭氧分解^[28], NaHSO_3 水溶液^[29], KMnO_4 -水-乙腈^[30], 大孔树脂 (Amberlyst 15) 和丙酮^[31], 碱性 H_2O_2 ^[32], 以及 $\text{Me}_3\text{NH}^+\text{CrO}_3\text{Cl}$ ^[33]。对甲苯磺酰基脞可被丙酮水溶液或 BF_3 -乙醚^[34], 以及其它试剂水解成相应的酮^[35]。二甲基脞在二甲亚砜中与碳酸钾加热^[36], 或在 BiCl_3 的 THF 溶液中用微波辐射, 均可被转化成相应的酮^[37]。用于断裂 $\text{C}=\text{N}$ 键的其它试剂还有亚硝酸 (以及亚硝酸盐, 如 NO^+BF_4^-)^[38] 和臭氧 (参见 19-9)^[39]。

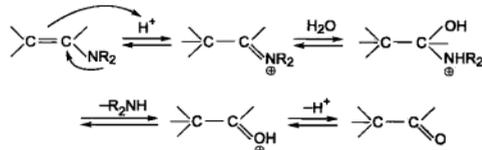
碳-氮双键的水解包括起始水的加成和含氮部分的消除:



因此这是类型 A 反应 (参见第 563 页) 的一个例子。显示的反应顺序是普遍适用的^[40], 但是在特殊情况下反应的顺序会有所变化, 这取决于酸或碱催化或其它条件^[41]。哪一步是决速步也取决于酸性、W 基团的性质以及连接在羰基上基团的性质^[42]。



由于碳上带正电荷极限式所作的贡献, 亚胺离子 (2)^[43] 估计很容易发生水解。实际上也如此, 它们与水在室温下即能反应^[44]。烯胺酸催化水解 (Stork 反应的最后一步, 12-18) 涉及的转化为亚胺离子:

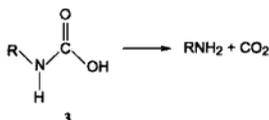


烯胺水解的机理与乙烯基乙醚的水解机理相似 (10-6)^[45]。

OS I, 217, 298, 318, 381; II, 49, 223, 234, 284, 310, 333, 395, 519, 522; III, 20, 172, 626,

818; IV, 120; V, 139, 277, 736, 758; VI, 1, 358, 640, 751, 901, 932; VII, 8; 65, 108, 183; 67, 33; 76, 23.

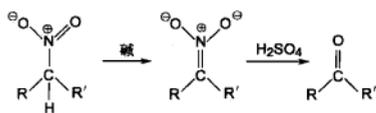
与这个过程相关的是异氰或异硫氰的水解^[46], 在此水加成到碳-氮双键上, 生成 *N*-取代的氨基甲酸 (3)。这样的化合物不稳定, 将分解成二氧化碳 (异硫氰根分解为 COS) 和胺。



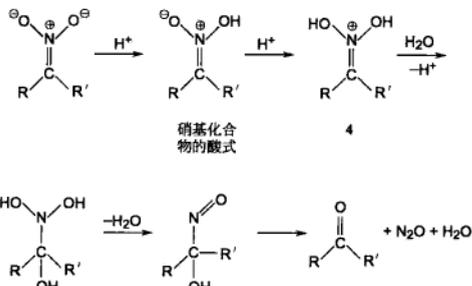
OS II, 24; IV, 819; V, 273; VI, 910.

16-3 脂肪族硝基化合物的水解

氧-去-氢, 硝基-二取代



用硫醇处理一级或二级脂肪族硝基化合物的共轭碱, 可分别将其水解成为醛或酮。这个反应被称为 Nef 反应^[47]。三级脂肪族硝基化合物不发生此反应, 因为它们不能转化为相应的共轭碱。如 16-2, 这个反应包含了 C=N 双键的水解。可能的机理为^[48]:



在有些情况下已经分离得到了中间体 4^[49]。

通过一些改进的方法, 使得硝基化合物转化为醛或酮的产率更高, 副反应更少。这些方法有: 用锡络合物和 NaHSO_3 ^[50]、活化的干燥硅胶^[51] 或 30% H_2O_2 - K_2CO_3 ^[52]、*t*-BuOOH 和催化剂^[53], 或 CAN 处理硝基化合物^[54]。

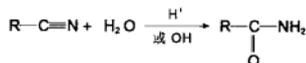
当一级硝基化合物未先转化为共轭碱而直接用硫酸处理时, 它们将生成羧酸。异羟肟酸是反应中间体, 可以分离出来, 所以这也是一个制备它们的方法^[55]。无论是 Nef 反应还是羟胺酸过程都存在酸形式, 产物的不同是由于酸性的改变, 例如, 硫酸的浓度从 2mol/L 变化到 15.5mol/L 时, 相应的产物随之从醛变到异羟肟

酸^[56]。异羟肟酸反应的机理还不很明确, 但是由于反应需要高的酸性, 可能是硝基化合物质子化的酸形式进一步被质子化了。

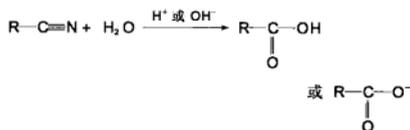
OS VI, 648; VII, 414. 另见 OS IV, 573.

16-4 腈的水解

N,N-二氢-C-氧-双加成



羟基, 氧-去-次氮基-三取代



腈可以水解生成酰胺或羧酸^[57]。最初形成的是酰胺, 但由于酰胺在酸或碱作用下也会发生水解, 因此羧酸是更常见的产物。如果需要得到酸^[58], 应选择含有约 6%~12% H_2O_2 的 NaOH 水溶液, 但是也经常使用酸催化水解, 也有报道关于腈的“干”水解^[59]。有许多办法可将反应终止在酰胺阶段^[60], 如使用浓硫酸, 乙酸和 BF_3 , H_2O_2 和 OH^- ^[61], 使用两倍量的三甲基氯硅烷溶液^[62], 吸附在中性氧化铝上加热^[63]、过硫酸钾抑制剂 Oxone[®]^[64] 以及用干燥的 HCl 处理而后加水。利用水和某些金属离子或络合物^[65], 乙酸中 $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ ^[66], 或磷酸缓冲液中的 2-巯基乙醇进行反应也得到同样的结果^[67]。通过使用四氯或四氟邻苯二甲酸, 可以将腈水解成羧酸, 而分子中同时存在的羧酸酯可不受影响^[68]。

腈水解成羧酸是制备羧酸的最好方法之一。几乎所有的腈在酸或碱催化下都会发生这个反应。腈醇 ($\text{RCH}(\text{OH})\text{CN}$) 的水解通常在酸性条件下进行, 因为碱性溶液会使腈醇转化为醛和 CN^- , 这是一个不希望发生的竞争反应。然而, 在碱性条件下使用硼砂或碱性硼酸盐, 腈醇也发生水解^[69]。

硫氰酸酯也可以用相似的反应转化为硫代氨基甲酸酯^[70]: $\text{R}-\text{S}-\text{C}\equiv\text{N} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{R}-\text{S}-\text{CO}-\text{NH}_2$ 。氨腈 (cyanamide) 水解生成胺, 胺是由不稳定的氨基甲酸中间体分解产生的: $\text{R}_2\text{NCN} \rightarrow [\text{R}_2\text{NCOOH}] \rightarrow \text{R}_2\text{NH}$ 。

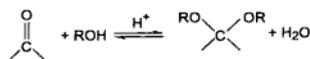
OS I, 21, 131, 201, 289, 298, 321, 336, 406, 436, 451; II, 29, 44, 292, 376, 512, 586 (也可以参见 V, 1054), 588; III, 34, 66, 84, 88, 114, 221, 557, 560, 615, 851; IV, 58, 93, 496, 506, 664, 760, 790; V, 239; VI, 932; 76, 169; 另见 OS III, 609; IV, 359, 502; 66; 142.

16.2.1.2 OR 的进攻 (加成 ROH)

16-5 醇和硫醇加成到醛和酮上

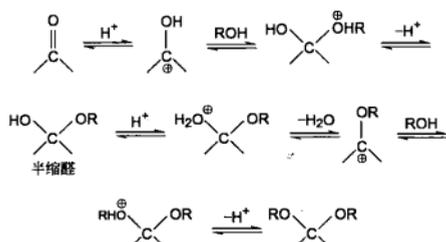
二烷氧基-去-氧-双取代

二烷硫基-去-氧-双取代

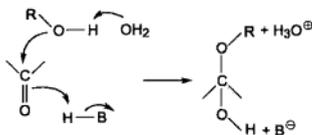


在酸催化下, 醛和酮与醇作用分别生成缩醛和缩酮^[71]。Lewis 酸 (如 TiCl_4)^[72] 可以与醇一同使用。用微波辐射和对甲苯磺酸作为催化剂, 在乙二醇中制备得到了二氧戊环^[73]。这个反应是可逆的, 缩醛和缩酮在酸的作用下可发生水解 (10-6)。对于小的无支链的醛, 反应平衡偏向右侧。如果想制备缩酮或较大分子的缩醛, 必须使平衡发生移动, 通常采用除水的方法。可以通过共沸蒸馏、普通蒸馏或利用诸如 Al_2O_3 或分子筛等干燥剂完成除水^[74]。碱既不催化正向反应, 也不催化逆向反应, 因此大多数缩醛和缩酮对碱十分稳定, 但是很容易被酸水解。因此这个反应是保护醛或酮不受碱进攻的一个有用的方法。这个反应的范围很广⁷⁵, 大多数醛可以容易地转化为缩醛^[75]。对于酮, 这个过程要困难些, 可能是由于立体的原因, 反应经常失败, 但是很多缩酮, 特别是从环酮的缩酮, 还是可以用这种方式制备^[76]。反应物中的许多官能团不受反应影响。1,2-和 1,3-二醇形成环状缩醛和环状缩酮 (分别是 1,2-二氧戊环和 1,3-二氧六环), 这些醇常被用于保护醛和酮。

反应过程中最初形成半缩醛^[77], 这个反应是缩醛水解的逆过程 (10-6):



在一项酸催化半缩醛形成的研究中, Grunwald^[78] 的研究结构表明, 实验数据与这样一种机理非常吻合, 即图中所示的三个步骤实际上是协同的。也就是说, 反应同时受酸和碱的催化, 水作为碱^[79]:



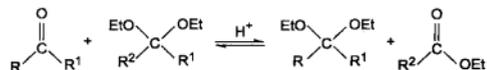
如果原料的醛或酮有一个 α -氢, 水可以以这种方式脱离出来, 因此可以采用该方法制备烯醇醚:



类似地, 与酸酐和催化剂作用, 也能得到烯醇酯^[80]。

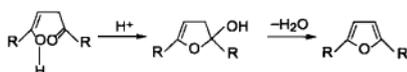
半缩醛本身并不比相应的水合物 (16-1) 稳定。与水合物一样, 环丙酮、多氯代和多氟代醛^[81]和酮的半缩醛和半缩酮十分稳定。

当用分子量更大的醇处理缩醛或缩酮时, 可能发生缩醛交换反应 (transacetalation) (参见 10-17)。另一种类型的缩醛交换反应是, 在酸催化剂存在下用缩醛、缩酮或用原酸酯处理醛或酮, 能将这些醛或酮转化为另一种缩醛或缩酮^[82]。以原酸酯为例, 反应如下:



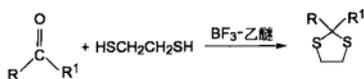
这个方法对于将酮转化成缩酮特别有用, 因为酮与醇直接反应的结果通常不好。另一种方法是, 底物在三甲基硅基三氟甲磺酸存在下与烷氧基硅烷 (ROSiMe_3) 发生反应。

1,4-二酮与酸反应得到呋喃。这实际上是分子内醇与酮的加成, 因为发生加成时起作用的是烯醇^[83]。



类似地, 1,5-二酮反应得到吡喃, 甲酸与醇反应得到原甲酸酯。

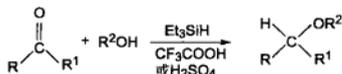
硫醇加成到醛和酮上得到半缩硫醛和缩硫醛。半缩硫醛一般不稳定^[84], 但是却比相应的半缩醛稳定, 在某些情况下可以分离出^[85]。缩硫醛与缩醛一样, 在碱中稳定, 除非在很强碱性的存在下, 如果有醛基质子, 强碱会将质子夺去 (参见 10-107)^[86]。一个通用的保护酮的方法是与乙二醇作用形成环状缩硫醛^[87]。经过在 R 或 R^1 基团上的反应后, 保护基团可用 10-6 中的方法除去。此外, 缩硫醛可以用 Raney 镍脱硫 (14-34), 最终结果是将 $\text{C}=\text{O}$ 转化为 CH_2 。缩硫醛也可以在 TiCl_4 ^[88]、 SiCl_4 ^[89] 存在下用醛或酮与硫醇反应、用醛或酮与二硫化物 (RSSR ; $\text{R}=\text{烷基或芳基}$) 反应^[90], 或与甲硫基三甲硅烷 (MeSSiMe_3) 反应制备^[91]。



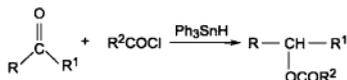
OS I, 1, 298, 364, 381; II, 137; III, 123, 387, 502, 536, 644, 731, 800; IV, 21, 479, 679; V, 5, 292, 303, 450, 539; VI, 567, 666, 954; VII, 59, 149, 168, 177, 241, 271, 297; VIII, 357; 另见 OS IV, 558, 588; V, 25; VIII, 415.

16-6 醇的还原烷基化

C-氢-O-烷基-加成



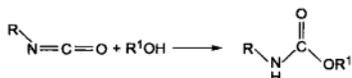
在强酸存在下与醇、三乙基硅烷反应^[92], 或在氧化铂存在下在醇酸中氢化, 可将醛和酮转化为醚^[93]。这个过程可以认为是醇加成得到半缩醛 $\text{RR}^1\text{C}(\text{OH})\text{OR}^2$ 上, 然后将 OH 还原。在这方面, 这个反应与 16-14 相似。一个类似的反应是, 酮与酰氯及三苯基氢化锡反应生成羧酸酯(酮的还原酰化)^[94]。



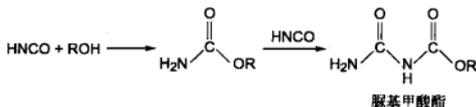
两分子醛或酮还原二聚也可以得到醚(如环己酮变为二环己基醚), 底物与三烷基硅烷和催化作用即可完成这个反应^[95]。

16-7 醇加成到异氰酸酯

N-氢-C-烷氧基-加成



异氰酸酯与醇反应, 得到氨基甲酸酯(取代的脲烷, 即取代的氨基甲酸乙酯)。这是一个很好的反应, 反应范围应用十分广泛, 产率很高。异氰酸(HNCO)发生该反应可以得到未取代的氨基甲酸酯。再加成另外一摩尔的 HNCO 得到脲基甲酸酯(allophanates)。



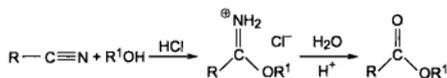
将含有两个 NCO 基的化合物与含有两个羟基的化合物反应, 可以得到多聚脲烷。异硫氰酸酯发生类似反应, 得到硫代氨基甲酸酯(RNH-CSOR^1)^[96], 但是它们的反应比相应的异氰酸酯慢。

人们并不清楚反应机理的细节^[97], 但是醇

的氧原子确实进攻异氰酸酯的碳。氢键的存在增加了动力学性质的复杂性^[98]。ROH 与异氰酸酯的加成可被金属化合物^[99]、光^[100]催化, 对于叔醇来说, 则可被烷氧基锂^[101]或正丁基锂催化^[102]。

16-8 脞的醇解

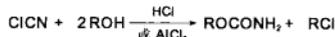
烷氧基, 氧-去-次氨基-三取代



在无水条件下将干燥的 HCl 通入脞和醇的混合物中, 可生成亚胺酯(imino ester, 或 imidate, 或 imino ether)的盐酸盐。这个反应被称为 Pinner 合成^[103]。用弱碱如碳酸氢钠处理这种盐酸盐, 可将其转化成游离的亚胺酯, 也可以在水和酸催化下水解成相应的羧酸酯。如果想要得到羧酸酯, 在反应的初期就必须有水, 可以用 HCl 水溶液, 而无需用 HCl 气体。用碱催化也可以从脞制备亚胺酯^[104]。

这个反应的适用面非常广, 脂肪族、芳香族和含杂环 R 基以及带有含氧官能团的脞都可以反应。以含有一个羧基的脞为底物的反应是合成二羧酸单酯的好方法, 这种方法可以将某个基团酯化, 而不生成二酯或二酸。

氯化氰与醇在酸(如干燥的 HCl 或 AlCl_3)催化下反应, 得到氨基甲酸酯^[105]:

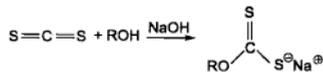


醇 ROH 也可以以其它方式加成到脞上(16-56)。

OS I, 5, 270; II, 284, 310; IV, 645; VI, 507; VIII, 415.

16-9 黄原酸盐的生成

S-金属-C-烷氧基-加成



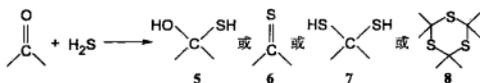
在碱的存在下, 醇可以加成到二硫化碳上生成黄原酸盐^[106]。碱通常为 OH^- , 但有些时候使用二甲亚砷负离子(MeSOCH_2^-)会得到更好的结果^[107]。如果存在卤代烷 RX, 则能直接形成黄原酸酯 ROCSSR' 。类似地, 烷氧基离子加成到 CO_2 上得到碳酸酯盐 ROCOO^- 。

OS V, 439; VI, 207, 418; VII, 139.

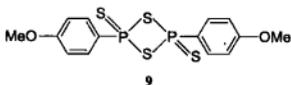
16.2.1.3 硫亲核试剂

16-10 H_2S 和硫醇加成到羰基化合物上

O-氢-C-巯基-加成^[108]



H_2S 加成到醛或酮上可生成各种产物。最常见的产物是三噻烷 (8)^[109], α -羟基硫醇 (5) 可以从多氯代和多氟代醛和酮制备得到。显然, 只有从这些化合物制备得到的产物 5 才是稳定的, 但并不是所有这些原料制备的产物 5 都稳定^[110]。硫酮 (6) 可以从某些酮制备得到, 如二芳基酮与 H_2S 和酸催化剂, 通常为 HCl 反应。它们通常不稳定, 易三聚 (生成 8) 或与空气反应。硫醛^[111] 不如硫酮稳定, 结构也更简单^[112], 还从未被分离得到过。但是在溶液中制备出了 *t*-BuCHS, 它在 20°C 能存在数小时^[113]。若要高产率地合成硫酮, 可以用非环酮^[114] 与 2,4-双 (4-甲氧基苯基)-1,3,2,4-二硫二磷-2,4-二硫化物 (9) (即 Lawesson 试剂^[115])^[116], 化合物 9 可以将酰胺和羧酸酯^[117] 的 $\text{C}=\text{O}$ 基团转化为 $\text{C}=\text{S}$ 基团^[118]。

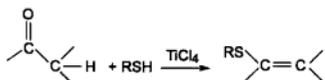


类似地, 采用 POCl_3 , 然后用 $\text{S}(\text{TMS})_2$ 处理, 可将内酰胺转化为硫代内酰胺^[119]; 用三氟酸酐处理然后再与 H_2S 反应, 可将酰胺转化为硫代酰胺^[120]。化合物 $\text{H}_2\text{S}-\text{Me}_3\text{SiCl}-(i\text{-Pr})_2\text{NLi}$ 可将羧酸酯转化为硫代羧酸酯^[121]。利用 P_4S_{10} 和一级醇 $\text{R}'\text{OH}$ ^[123], 可以将羧酸 (RCOOH) 以中等的产率直接转化为二硫代羧酸酯 (RCSSR')^[122]。硫代酮还可以通过酮与 P_4S_{10} ^[124] 或 $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{SiMe}_3/\text{S}(\text{SiMe}_3)_2$ 反应制得^[125], 也可以从脞或各种脞 (总的转化 $\text{C}=\text{N} \rightarrow \text{C}=\text{S}$) 制得^[126]。

也有将硫代羰基化合物转化回羰基化合物的试剂^[127]。简单水解是将硫代羰基化合物转化为羰基化合物的最常见方法。硫代酮与 4-硝基苯甲醛以及催化量的 TMSOTf 一起搅拌, 可以得到酮^[128]。

偕二硫醇 (7) 比相应的水合物或 α -羟基硫醇要稳定得多^[129]。通过加压下酮与 H_2S 反应^[130] 或在温和条件下与作为催化剂的 HCl 作用而制备^[131]。硫醇与醛和酮加成生成半缩硫醛 $[\text{C}(\text{OH})\text{SR}]$ 和缩硫醛 $[\text{C}(\text{SR})_2]$ (16-5)。

如果醛或酮具有 α -氢, 那么在 TiCl_4 存在下与硫醇作用, 可以转化为相应的烯醇硫醚^[132]:

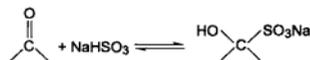


醛或酮与硫醇和吡啶-硼烷作用, 通过类似于 16-6 的还原烷基化反应转化为硫化物: $\text{RCOR}' + \text{R}''\text{SH} \rightarrow \text{RR}''\text{CHSR}^{\text{Z}[133]}$ 。

OS II, 610; IV, 927; VI, 109; VII, 124, 372。另见 OS III, 332; IV, 967; V, 780; VI, 556; VIII, 302。

16-11 亚硫酸根加成产物的形成

O-氢-C-亚硫酸-加成



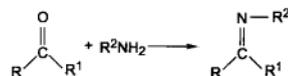
亚硫酸根加成产物由醛、甲基酮、环酮 (通常是七元环或更小的环酮)、 α -酮酯以及异氰酸根与亚硫酸氢钠反应得到。多数其它酮不能发生这个反应, 这可能是由于位阻的原因。这个反应是可逆的^[135] (加成产物用酸或碱处理即可发生逆向反应^[134])。该反应在纯化起始化合物时很有用, 因为加成产物能溶于水而许多杂质却不溶于水^[136]。

OS I, 241, 336; III, 438; IV, 903; V, 437。

16.2.1.4 被 NH_2 、 NHR 或 NR_2 进攻 (加成 NH_3 、 RNH_2 或 R_2NH)

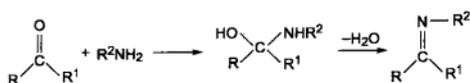
16-12 胺与醛、酮的加成

烷基氨基-去-氧-双取代



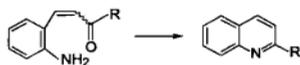
氨与醛或酮的加成^[137] 通常得不到有用的产物。根据类似亲核试剂的反应模式, 反应最初的产物应该是半缩醛胺 (hemiaminals)^[138], 但这些化合物一般不稳定。大多数在氮原子上带一个氢的亚胺会自动聚合^[139]。

与氨相反, 伯、仲和叔胺可以与醛^[140] 和酮加成, 生成不同类型的产物, 伯胺反应得到亚胺^[141], ω -叠氮酮还原得到氨基酮, 后者环化形成 2-取代吡咯啉^[142]。在锆化合物和 CO 存在下还原硝基酮, 也得到 1-取代的吡咯啉^[143]。与氮原子上连有一个氢的亚胺不同, 这些亚胺很稳定, 可以被分离出。然而在有些情况下, 特别是带有简单的 R 基团时, 它们很快分解或聚合, 除非氮原子或碳原子上至少有一个芳基。当分子中有一个芳基时, 这种化合物十分稳定。它们通常被称为席夫碱。这个反应是制备席夫碱的最好方法。反应直接, 产率高, 甚至可以制备有立体位阻的亚胺^[144]。用微波辐照在黏土中制备得到了亚胺和烯胺 (后述)^[145]。最初形成的 N -取代半缩醛胺^[146] 脱水得到稳定的席夫碱:



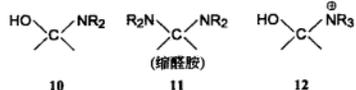
一般来说, 酮的反应比醛慢, 常常需要更高的温度和更长的反应时间^[147]。此外, 通常需要通过共沸蒸馏, 利用干燥剂如 $TiCl_4$ ^[148] 或用分子筛除去水, 使平衡发生移动^[149]。

这个反应常常用于闭环反应^[150]。Friedlander 喹啉合成法^[151]就是一个例子:



吡喃鎓离子与氨或伯胺反应得到吡啶离子 (参见第 218 页)^[152]。

当将仲胺加到醛或酮中时, 最初形成的 N,N -二取代的半缩醛胺 (10) 不能与伯胺相同的方式失去水, 因而可以将它们分离出来^[153]。



然而, 它们通常不稳定, 在反应条件下通常会进一步反应。如果结构中没有 α -氢, 10 转化为更稳定的缩醛胺 (aminal) (11)^[154]。但是, 如果有 α -氢, 10 将失去水而 11 将失去 RNH_2 形成烯胺 (enamine)^[155]:

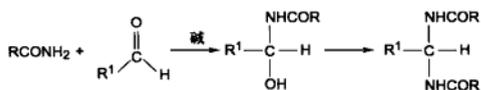


这是制备烯胺的最常用方法^[156]: 通常将含有 α -氢的醛或酮用仲胺处理, 即可获得所需的产物。通常用共沸或干燥剂除去水^[157], 也可以用分子筛^[158]。已经制备了稳定的一级烯胺^[159]。在硅胶上用微波辐射, 二酮与仲胺反应制得了烯胺酮^[160]。仲胺的高氨酸盐与醛和酮反应得到亚胺盐 (2, 参见第 565 页)^[161], 而叔胺的反应只能得到盐 (12)。

OS I, 80, 355, 381; II, 31, 49, 65, 202, 231, 422; III, 95, 328, 329, 332, 358, 374, 513, 753, 827; IV, 210, 605, 638, 824; V, 191, 277, 533, 567, 627, 703, 716, 736, 758, 808, 941, 1070; VI, 5, 448, 474, 496, 520, 526, 592, 601, 818, 901, 1014; VII, 8, 135, 144, 473; VIII, 31, 132, 403, 451, 456, 493, 586, 597。另见 OS IV, 283, 464; V, 197; VII, 104, 112, 241。

16-13 酰胺与醛加成

烷酰氨基基-去-氧-双取代

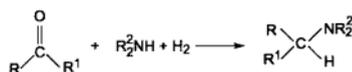


在碱或酸的存在下, 酰胺 (在碱存在时亲核试剂实际为 $RCONH^-$) 与醛加成得到酰基化的氨基醇, 后者常常进一步反应, 形成亚烷基或亚芳基二酰胺^[162]。如果 R^1 基团含有 α -氢, 则会失去水。

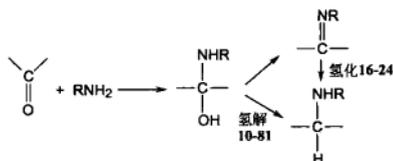
另一种反应过程十分有用。例如, $160^\circ C$ 时苯甲醛与 $TsNH_2$ 在 $Si(OEt)_4$ 存在下反应, 得到 N -苯磺酰基亚胺, $Ts-N=CHPh$ ^[163]。醛与 $Li-Al(NHBn)_4$ 反应也得到相应的 N -苯基亚胺^[164]。

16-14 氨或胺的还原烷基化

氢, 二烷基氨基-去-氧-双取代

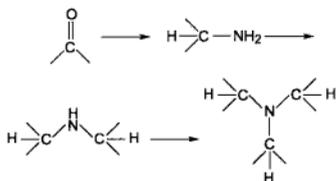


在氢气和氢化催化剂 (非均相或均相的) 存在下, 醛或酮与氨 (伯胺或仲胺) 反应, 发生氨或胺的还原烷基化反应 (或羰基化合物的还原胺化)^[165]。反应被认为按 ([166]) 方式进行 (这里只列出伯胺的情况), 真实的反应过程也可能如此^[166]:



对于氨和伯胺, 有两条可能的途径, 但对于仲胺的反应, 只可能经过氢解的途径。其它还原剂^[167]可用于替代氢气和催化剂, 它们有锌和 HCl 、氰基硼氢化钠 ($NaBH_3CN$)^[168]、三乙酰氧基硼氢化钠^[169]、硼氢化钠^[170]、硼氢化钠与 $Ti(Oi-Pr)_4$ ^[171]、硼氢化物交换树脂^[172]以及甲酸等。当使用甲酸时, 该过程被称为 Wallach 反应。共轭醛与胺/硅胶反应, 然后用硼氢化锌还原, 可被转化为烯基胺^[173]。在一个特殊的反应中伯胺或仲胺被甲醛和甲酸还原甲基化, 这个方法被称为 Eschweiler-Clarke 反应, 也可以用氨 (或胺) 的甲酸盐^[174], 或甲酰胺作为 Wallach 反应的替代反应条件, 这个方法被称为 Leuckart 反应^[175], 在这种条件下, 得到的产物常常是胺的 N -甲酰化衍生物, 而不是游离的胺。伯胺和仲胺在乙酸中用硼氢化钠处理, 可以发生 N -乙基化, 如 $ArNHR$ 转化为 $ArNREt$ ^[176]。醛与苯胺在蒙脱石 K10 黏土和微波条件下反应得到胺^[177]。甲醛和甲酸在微波辐射下可将仲胺转化为 N -甲基化的衍生物^[178]。

当试剂为氨时，最初生成的产物会再次反应，形成的产物又再次反应，因此仲胺和叔胺常常是副产物：



类似地，可由伯胺得到叔胺，还有仲胺。为了减少这种可能性，可用过量的氨或伯胺处理醛或酮（当然除非想得到更高级的胺）。

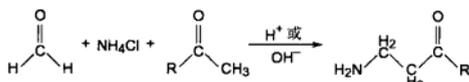
许多含有至少五个碳的醛和许多酮用氨和还原剂处理，可以制备得到伯胺。较小的醛常常过于活泼而不能分离出伯胺。仲胺可以由两种可能的方法制备：2mol 氨与 1mol 醛或酮反应，或者 1mol 伯胺与 1mol 羰基化合物反应，后一方法对芳香醛之外的所有醛的反应效果都较好。叔胺可以通过三种途径制备，但很少采用 3mol 氨与 1mol 羰基化合物反应的方法。更多的时候是从伯胺和仲胺制备^[179]。最常用的制备叔胺的方法是 Eschweiler-Clarke 反应，即用甲醛和甲酸与伯胺或仲胺反应。RNMe₂ 和 R₂NMe 形式的胺就是用这种方法制备的^[180]。另外一种实现 RNH₂ → RNMe₂ 和 R₂NH → R₂NMe 的方法是用胺与甲醛水溶液以及 NaBH₄^[181] 或 NaBH₃CN 反应^[182]。

还原烷基化也可以将硝基、亚硝基、偶氮以及其它化合物原位还原成伯或仲胺。

OS I, 347, 528, 531; II, 503; III, 328, 501, 717, 723; IV, 603; V, 552; VI, 499; VII, 27.

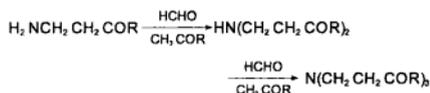
16-15 Mannich 反应

酰基，氨基-去-氧-双取代，等

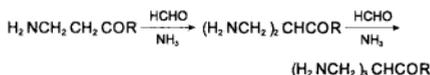


Mannich 反应是甲醛（有时为其它醛）与氨（以盐的形式）以及一个含活泼氢化合物的缩合反应^[183]。该反应可以在形式上认为是氨的加成得到 H₂NCH₂OH，然后发生亲核取代反应。除了氨，伯胺或仲胺盐也可以发生该反应^[184]，酰胺能发生该反应^[185]，此时的产物是 N 上分别被 R¹，R² 和 RCO 分别取代的产物。芳香胺通常不发生这个反应。反应产物被称为 Mannich 碱。许多含活泼氢化合物的亲核原子可参与这个反应，如：酮、醛、酯、脂肪族硝基化合物和腈，

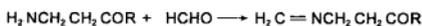
以及苯酚的邻位碳原子、端炔的碳原子、醇的氧原子和硫醇的硫原子。Mannich 碱可以以三种方式进一步反应。如果是伯胺或仲胺，它可以与另外一个或两个醛分子以及活泼化合物反应。例如：



如果含活泼氢的化合物具有两个或三个活泼氢，Mannich 碱则可以与另外一个或两个醛分子和氨或胺反应。例如：



另外一个进一步的反应是 Mannich 碱与过量甲醛的缩合：



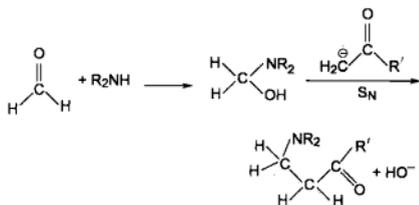
有时，这些进一步缩合反应的产物可能为主要反应产物，而有时它们是副产物。

当 Mannich 碱在其羰基的 β 位含有一个氨基时（通常如此），氨很容易被消除。这是制备 α,β-不饱和醛、酮、酯和其它化合物的一种方法：

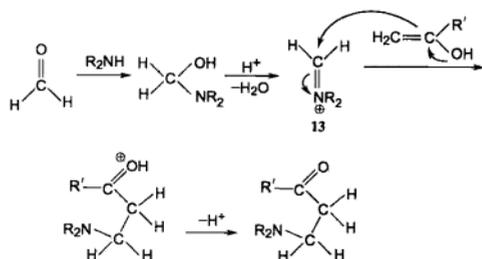


通过对反应动力学的研究，人们对 Mannich 反应机理提出了以下建议^[186]。

碱催化反应：



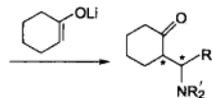
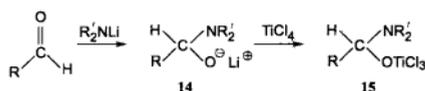
酸催化反应：



根据这个机理，是游离的胺而不是其盐参与反应，即使在酸性溶液中也如此。当有可能形成烯醇时，含活泼氢的化合物（在酸催化过程中）以烯醇形式反应，后一步过程与 12-4 发生的反应

相似。这里已经有关于亚胺盐离子中间体的动力学证据^[187]。

当不对称酮作为含活泼氢化合物时，可以得到两个产物。酮与预先形成的亚胺离子反应，可以使反应具有区域选择性^[188]。在三氟乙酸中使用 $\text{Me}_2\text{N}^+ = \text{CH}_2\text{CF}_3\text{COO}^-$ ，可使取代反应发生在较多取代的位置，而用 $(i\text{-Pr})_2\text{NCH}_2^+\text{ClO}_4^-$ ，反应发生在较少取代的位置^[189]。生成的二甲基(亚甲基)碘化铵 $(\text{CH}_2 = \text{N}^+\text{Me}_2\text{I}^-)$ ，被称为 Eschenmoser 盐^[190]，也可用于 Mannich 反应^[191]。



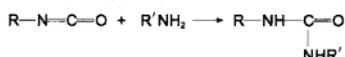
另外一种预形成的试剂 (15) 已用于进行非对映选择性的 Mannich 反应。锂盐 (14) 用 TiCl_4 处理，得到 15，15 而后与酮的烯醇盐反应^[192]。烯醇硅醚与醛和苯胺在 InCl_3 存在下反应，得到 β -氨基酮^[193]。在蒙脱石 K10 黏土和微波辐射下，与亚胺的相似反应得到 β -氨基酯^[194]，烯醇醚在 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 存在下发生类似的反应^[195]。

另见 11-25。

OS III, 305; IV, 281, 515, 816; VI, 474, 981, 987; VII, 34; 另见 OS VIII, 358。

16-16 胺与异氰酸酯的加成

N-氢-C-烷基氨基-加成

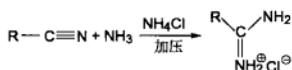


氨、伯胺和仲胺可以与异氰酸酯加成^[196]生成取代脲^[197]。与异硫氰酸酯反应得到硫脲。这是制备脲和硫脲的好方法，这些化合物通常作为伯胺和仲胺的衍生物。异氰酸 (HNCO) 也会发生这个反应，反应时通常用其盐 (如 NaNCO)。著名的 Wohler 脲合成就是氨与异氰酸盐的加成^[198]。

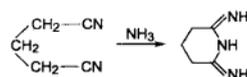
OS II, 79; III, 76, 617, 735; IV, 49, 180, 213, 515, 700; V, 555, 801, 802, 967; VI, 936, 951; VIII, 26。

16-17 氨或胺与腈的加成

N-氢-C-氨基-加成



无取代的咪 (以其盐的形式) 可以通过氨与腈的加成来制备^[199]。用这个方法已经制备出许多咪。适当链长的二腈与氨反应得到二亚氨基亚胺 (imidine)^[200]：



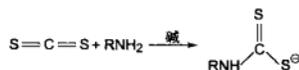
伯胺和仲胺可替代氨用于该反应，得到取代的咪，但仅仅限于含有吸电子基团的腈，例如 Cl_3CCN 能反应，普通的腈并不反应。实际上，乙腈常常用作这个反应的溶剂^[201]。然而，普通的腈用烷基氨基氯化铝 $\text{MeAl}(\text{Cl})\text{NR}_2$ ($\text{R}=\text{H}$ 或 Me) 处理，可被转化为咪^[202]。氨与氰基胺 (NH_2CN) 的加成得到胍 $(\text{NH}_2)_2\text{C}=\text{NH}$ 。

如果反应体系中存在水，并且使用铈络合催化剂，伯胺或仲胺与腈的加成则得到酰胺： $\text{RCN} + \text{R}'\text{NHR}'' + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{RCO}\text{NR}'\text{R}'' + \text{NH}_3$ (R'' 可以是 H)^[203]。

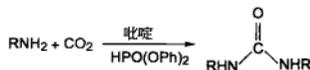
OS I, 302 (另见 OS V, 589); IV, 245, 247, 515, 566, 769; 另见 OS V, 39。

16-18 胺与二硫化碳和二氧化碳的加成

S-金属-C-烷基氨基-加成



二硫代碳酸盐可以通过伯胺或仲胺与二硫化碳的加成来制备^[204]。这个反应与 16-9 类似。可以从产物直接或间接的消去硫化氢，得到异硫氰酸酯 (RNCS)。在 DCC 存在下，异硫氰酸酯可以直接从伯胺与 CS_2 在吡啶中的反应得到^[205]。在亚磷酸二苯酯 (diphenyl phosphite) 和吡啶存在下，伯胺与 CO_2 或 CS_2 加成，分别得到对称取代的脲和硫脲^[206]：

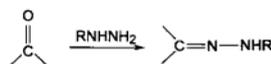


OS I, 447; III, 360, 394, 599, 763; V, 223。

16.2.1.5 其它氮亲核试剂

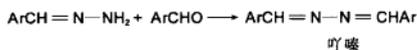
16-19 胍衍生物与羰基化合物的加成

亚胍基-去-氧-双取代

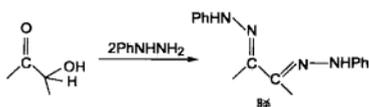


胍与醛或酮缩合的产物被称为脲 (hydrazone)。胍只有与芳基酮反应才得到脲。与其它醛和酮反应，则不能分离得到有用的产物，或者余下的 NH_2 基团会与另一摩尔的羰基化合物缩合得到吡嗪 (azine)。这种产物对芳香醛而言

特别重要:



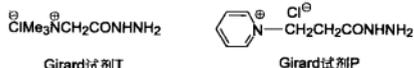
然而在有些情况下, 用过量肼和 NaOH 处理吖嗪, 可将其转化为脞^[207]。经常使用芳基肼, 特别是苯基、对硝基苯基和 2,4-二硝基苯基^[208], 它们能与多数醛和酮反应得到相应的脞^[209]。由于这些脞通常是固体, 能形成很好的衍生物, 也一般用于衍生物的制备。环脞已被报道^[210], 此外还有共轭脞^[211]。 α -羟基醛、酮以及 α -二羰基化合物反应得到脞 (osazone)。在脞的结构中, 两个相邻的碳都含有碳-氮双键:



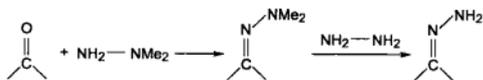
脞在糖化学中特别重要。与之相反, β -二酮和 β -酮酯反应分别得到吡唑 (pyrazole) 及吡唑啉酮 (pyrazolone) (以 β -酮酯为例):



另一类经常用于制备相应脞的肼衍生物是氨基脞 (semicarbazide, $\text{NH}_2\text{NHCONH}_2$), 这种情况下得到的脞被称为缩氨基脞 (semicarbazone), 其它肼衍生物还有 Girard 试剂 T 和 P, 用这两种试剂制备的脞溶于水, 因为结构中有离子化的基团。Girard 试剂常常用于纯化羰基化合物^[212]。



N 上无取代的简单脞可以通过交换反应获得。首先制得 N,N-二甲基脞, 然后与肼反应^[213]:

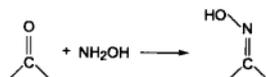


在这种条件下不形成吖嗪。

OS II, 395; III, 96, 351; IV, 351, 377, 536, 884; V, 27, 258, 747, 929; VI, 10, 12, 62, 242, 293, 679, 791; VII, 77, 438. 另见 OS III, 708; VI, 161; VIII, 597.

16-20 脞的形成

羧亚氨基-去-氧-双取代

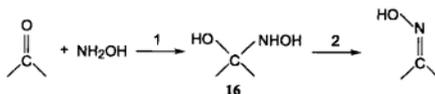


脞可以通过与 16-19 类似的反应, 利用胍胺与醛或酮的加成来制备。也可以使用胍胺的衍生

物, 如: $\text{H}_2\text{NOS}_3\text{H}$ 和 $\text{HON}(\text{SO}_3\text{Na})_2$ 。对于位阻较大的酮, 如六甲基丙酮, 反应时需要高压 (如 10000 大气压)^[214]。

有研究表明^[215], 脞形成的速率在某个 pH 值时达到最大值, 具体 pH 值取决于底物, 但通常约为 4。pH 值大于 4 或小于 4 时, 反应速率都减慢。前面我们已经看到 (参见第 208 页), 像这样的钟形曲线常常是由于决速步的变化引起的。在这类反应中, 低 pH 值时, 步骤 2 是快速的 (因为这是酸催化的), 步骤 1 是慢的 (是决速步)。这是因为在酸性条件下, 大多数 NH_2OH 分子转化为其共轭离子 NH_3OH^+ , 该离子不能进攻底物。

随着 pH 值的缓慢升高, 自由 NH_2OH 的含量增加, 反应速率也随之增大, 直到 pH 约为 4 时反应速度达到最大。由于 pH 增大会导致步骤 1 速率的增加, 同时又导致酸催化的步骤 2 速率的降低, 但是由于此时步骤 2 的反应速度仍然比步骤 1 快, 因此在此阶段步骤 2 速度的减慢并不影响总的反应速度。然而, 当 pH 的值到达约 4 时, 步骤 2 成为决速步骤, 尽管步骤 1 的速率还在不断增大 (直到所有的 NH_2OH 都被去质子化), 但是此阶段步骤 2 决定反应速率, 而此时步骤 2 由于酸浓度的降低而减慢了。因此, 整个反应速率在 pH 超过 4 后就随着 pH 的增大而减慢了。醛及酮与胺、肼和其它含氮亲核试剂的反应也有类似的情况^[216]。有证据表明当亲核试剂为 2-甲基硫代氨基脞时, 决速步有第二次的改变: pH 超过约 10 时, 碱催化增加了步骤 2 的反应速率, 达到了一个 pH 值后, 步骤 1 又成为决速步^[217]。在 pH 约为 1 时, 还发现了决速步的第三次变化。这表明, 至少在某些情况下, 步骤 1 实际由两步组成: 如上所示的两性离子的形成 (如 $\text{HO}_2\text{N}-\text{C}=\text{O}$), 以及两性离子转化为 $\mathbf{16}$ ^[218]。在 NH_2OH 与乙醛的反应中, 已经用 NMR 检测到中间体 $\mathbf{16}$ ^[219]。

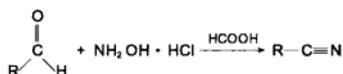


在另一种类型的过程中, 脞可以通过将酮蒸汽、 NH_3 和 O_2 经过硅胶催化剂而获得脞^[220]。酮也可以通过脞交换反应, 用其它的脞来转化为所需的脞^[221]。

OS I, 318, 327; II 70, 204, 313, 622; III, 690; IV, 229; V, 139, 1031; VI, 149; 另见 OS VI, 670.

16-21 醛转化为腈

次氨基-去-氢, 氧-三取代



醛可以用羟胺盐酸盐和甲酸^[222]、 SeO_2 ^[223]或吡啶-甲苯^[224]处理, 一步转化为腈, 反应是 16-20 和 17-30 的组合。用某些 NH_2OH 的衍生物, 特别是 $\text{NH}_2\text{SO}_2\text{OH}$, 也能直接形成腈^[225]。另一种方法是用叠氮酸处理醛, 但是此时 Schmidt 反应可能与之竞争 (18-16)^[226]。在硅胶上用 $\text{NH}_2\text{OH}/\text{HCOOH}$ 处理^[227]或在墨西哥斑脱土^[228]中在微波辐射下用 NH_2OH 处理、用二甲基胍然后再用二甲亚砷处理^[229]、用三甲基硅基叠氮化物^[230]和用羟胺盐酸盐、 Mg_2SO_4 和 TsOH 处理, 这些方法将芳醛转化为腈^[231]的产率很好。

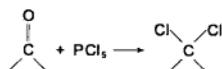
采用两倍量的二甲基氨基铝, 可将羧酸酯转化为腈: $\text{RCOOR}' \rightarrow \text{RCN}$ ^[232]。这个过程很像是反应 10-58 和 17-32 的结合。另见 19-5。

OSV, 656.

16.2.1.6 卤素亲核试剂

16-22 从醛和酮形成偕二卤化物

二卤-去-氧-双取代

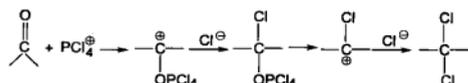


脂肪醛和酮与 PCl_5 反应转化为偕二卤化物^[233]。过卤化的酮不会发生此反应^[234]。如果醛或酮含有 α -氢, 反应后会继续失去 HCl , 生成的乙烯基氯是常见的副产物^[235]:



甚至还可能是主要产物^[236]。五氯化磷并不能高产率地得到偕二溴化物^[237], 但偕二溴化物可以通过醛与溴和三苯基膦反应而获得^[238]。

偕二氯化物形成的机理包括: 存在于 PCl_5^+ 固体中的 PCl_4^+ 先进攻羰基氧, 而后 Cl^- 加成到碳上^[239], 氯离子可能来自 PCl_5 (PCl_5^- 也存在于 PCl_5 固体中)。因此这是两步 $\text{S}_\text{N}1$ 过程。17 也可以经过 $\text{S}_\text{N}i$ 过程转化为产物而不经含氯碳正离子。



17

羧酸酯有时也会发生这个反应, 虽然这些化合物很少发生与 $\text{C}=\text{O}$ 键的任何加成反应。 F_3CCOOPh 转化为 $\text{F}_3\text{CCCl}_2\text{OPh}$ 就是一个例

子^[240]。然而, 甲酸酯一般会发生这个反应。

许多醛和酮可被四氟化硫 (SF_4) 转化为偕二氟化合物^[241]。这也包括醌, 它形成 1,1,4,4-四氟环己二烯衍生物。对于酮, 加入无水 HF 可以提高产率、降低反应温度^[242]。羧酸、酰氯和酰胺与 SF_4 反应生成 1,1,1-三氟化物。在这些反应中, 先生成的产物是酰氟, 然后经历偕二氟化反应:



酰氟可被分离出来。羧酸酯反应也得到三氟化物, 但是需要更剧烈的条件。此时酯的羰基首先被进攻, 生成的 $\text{RCF}_2\text{OR}'$ 可从 RCOOR' 中分离出^[243], 偕二氟化合物而后转化为三氟化物。酸酐可以任一种方式反应, 两种中间体在适当的条件下都可以分离出来。四氟化硫甚至能将 CO_2 转化为 CF_4 。 SF_4 反应的缺点是需要衬有不锈钢的高压容器。四氟化硒 (SeF_4) 可以发生相似反应, 而且只需要常压和普通玻璃仪器^[244]。另一个经常用于将醛和酮转化为偕二氟化物的试剂是市售含有锌的 $\text{DAST}(\text{Et}_2\text{NSF}_3)$ 和 CF_2Br_2 ^[245]。

如果不考虑特殊细节, SF_4 反应的机理总体上与 PCl_5 可能很相似。

醛酮与胍反应生成脎, 然后用 $\text{CuBr}_2/t\text{-BuOLi}$ 处理可生成偕二溴化物^[246]。脎与氯气和 BF_3OEt_2 反应, 然后用 HCl 处理, 可以得到偕二氯化物^[247]。有些二噻烷在乙腈中与氟和碘的混合物反应可转化为偕二氟化物^[248]。脎与 NO^+BF_4^- 和多聚氟化物吡啶盐反应得到偕二氯化物^[249]。

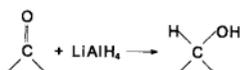
在一个相关的反应中, 醛和酮与醇和 HX 反应可以制备 α -卤代醚。这个反应适用于脂肪族醛、酮以及伯醇和仲醇。 HX 与醛和酮加成生成 α -卤代醇, 虽然有一些例外, 但是 α -卤代醇通常不稳定, 尤其是含有过氟代和过氯代结构的化合物^[250]。

OS II, 549; V, 365, 396, 1082; VI, 505, 845; VII, 247; 另见 OS I, 506。对于 α -卤代醚, 参见 OS I, 377; IV, 101 (另见 OS V, 218), 748; VI, 101。

16.2.1.7 被氢进攻

16-23 醛和酮被还原为醇^[251]

C, O-二氢-加成



许多还原剂可以将醛还原为伯醇、将酮还原

为仲醇^[252]，最常用的还原剂是 LiAlH_4 以及其它金属氢化物^[253]。与许多其它还原剂相比，这些还原剂有两个主要优点：它们不还原碳-碳双键（或叁键）；在很少量的试剂中，它们一般含有许多氢，如在 LiAlH_4 中，四个氢都可用于还原，该反应的适用范围很广。氢化铝锂可以还原含有双键或叁键以及非还原性基团如 NR_3 、 OH 、 OR 、 F 等的脂肪族、芳香族、非环的和杂环的醛。如果分子中含有可被 LiAlH_4 还原的基团，如 NO_2 、 CN 、 COOR ，那么这些基团也将被还原。氢化铝锂很容易与水 and 醇反应，因此应避免与这些化合物接触，常用的溶剂是醚和 THF。硼氢化钠具有与氢化铝锂差不多的应用范围，但选择性更高，可用于还原含有 NO_2 、 Cl 、 CN 、 COOR 等基团的分子。硼氢化钠的另一个优点是它可以在水或醇溶剂中使用，因此可用于还原像糖这样的不溶于醚的化合物^[254]。在微波辐射下，吸附于铝上的硼氢化钠也是一个有效的试剂^[255]。这些试剂对酮的应用范围与醛类似，氢化铝锂甚至能还原具有立体位阻的酮。

一般来说，孤立或者共轭的双键不受金属氢化物的影响，但是与 $\text{C}=\text{O}$ 基团共轭的双键在有些情况下可被还原，而在另一些情况下却不被还原，这取决于底物、还原剂和反应条件^[256]。只还原 α, β -不饱和醛酮的 $\text{C}=\text{O}$ 键的一些试剂有： AlH_3 ^[257]、 NaBH_4 或在镧盐（如 LaCl_3 、 CeBr_3 ）存在下的 LiAlH_4 ^[258]、 $\text{NaBH}_3(\text{OAc})$ ^[259]、 Y -沸石^[261] 中的 $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ ^[260] 以及 Et_3SiH ^[262]。此外，虽然有些情况下^[263]（参见第 480 页）产物中发现了一定量完全饱和的醇，但是在多数情况下， LiAlH_4 ^[263] 和 NaBH_4 ^[264] 都主要只还原 $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ 体系的 $\text{C}=\text{O}$ 键，只还原共轭醛酮中 $\text{C}=\text{C}$ 键的试剂见 15-11。

在其它官能团存在的情况下，某个官能团被选择性地进攻，这样的反应被称为具有化学选择性（chemoselective）。许多试剂还原醛比还酮快得多。例如^[265] 三乙酰氧基硼氢化钠^[266]、 $\text{NaBH}_4\text{-PhCOOH}$ ^[267]、THF 中的硼氢化锌^[268, 269]、双异丙氧基硼氢化钛^[270]、 LiAlH_4 和 N -甲基-2-吡咯啉酮的络合物（该试剂在空气中和受热时均稳定，因此特别令人关注^[271]）和三丁基氢化锡^[272]。此外，在 -15°C 下，含有三氯化铯（ CeCl_3 ）的乙醇溶液中，硼氢化钠能化学选择性地还原酮，分子中同时存在的醛基却不受影响^[273]。（ n -二氢吡啶基）氢化铝锂还原二芳基酮

的效果比还原二烷基或烷基芳基酮的效果要好得多^[274]。而大多数其它氢化物还原二芳基酮比还原其它类型的酮要慢。在 -78°C ^[275] 下，50% $\text{MeOH-CH}_2\text{Cl}_2$ 中利用 NaBH_4 和硼氢化锌，即使存在 α, β -不饱和酮，饱和酮也能被还原^[276]。一般来说，硼氢化钠还原羰基化合物的顺序为：醛 $>$ α, β -不饱和醛 $>$ 酮 $>$ α, β -不饱和酮。在反应性不高的羰基存在下， NaBH_4 可以选择性地还原活性较高的羰基^[277]。许多试剂优先还原立体位阻较小的羧基，但是在 Lewis 酸：二（4-甲基-2,6-二叔丁基酚氧基）甲基铝存在下，用 DIBAL-H 有可能选择性地还原立体位阻较大的羧基^[278]。显然，这些试剂常被用于在一类羧基的存在下还原另一类羧基^[279]。关于还原反应的选择性的讨论见 735 页。

酮可被 LiAlH_4 、 $\text{SnCl}_2\text{-HCl}$ 或硫代硫酸钠（ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ ）以及其它还原剂还原为氢酮。

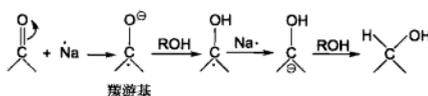
$\text{LiBH}(\text{s-Bu})_3$ 以很高的立体选择性还原环酮和双环酮，得到较不稳定的异构体^[280]。例如，2-甲基环己酮还原得到 *cis*-2-甲基环己醇，异构体纯度 $> 99\%$ 。一些比较常用的试剂（如 NaBH_4 或 LiAlH_4 ），还原相对位阻较小的环酮，反应的立体选择性很小或者没有立体选择性^[281]，一般主要形成较稳定的异构体（轴向进攻）^[282]。 $\text{LiBH}_3[\text{N}(\text{C}_3\text{H}_7)_2]$ 的混合试剂通常发生高选择性的轴向进攻^[283]。采用位阻较大的 $\text{LiAlH}(\text{CEt}_2\text{CMe}_3)_3$ 还原环己酮衍生物，主要得到顺式醇^[284]。羰基附近有大大位阻基团的环己酮通常主要形成较不稳定的醇，即便使用 LiAlH_4 和 NaBH_4 也如此。

其它可将醛和酮还原为醇^[285]的试剂如下：

(1) 氢和催化剂^[286] 最常见的催化剂是铂和钌，但也可使用均相催化剂^[287]。在金属氢化物发现之前，这是常用的有效方法之一。但是在这种还原条件下， $\text{C}=\text{C}$ 、 $\text{C}\equiv\text{C}$ 、 $\text{C}=\text{N}$ 和 $\text{C}\equiv\text{N}$ 键比 $\text{C}=\text{O}$ 键更易被进攻^[288]。对于芳香醛和酮，还原成烃（19-33）只是一个副反应，它是最初产物醇氢解（10-81）的结果。

(2) 乙醇中的钠^[289] 这被称为 Bouveault-Blanc 方法，在发现 LiAlH_4 之前，该反应更多用于羧酸酯的还原（19-38），而不是醛或酮的还原。

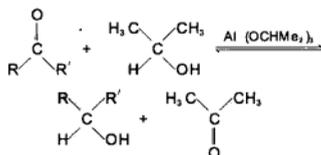
用乙醇中的钠进行还原反应的机理^[290]被认为是^[291]：



羰基 (ketyl) 中间体可被分离出来^[292]。

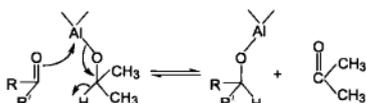
也可使用其它的金属, 如 DMF 溶液中的 FeCl_3/Zn ^[293]。

(3) 异丙醇和异丙醇铝 这被称为 Meerwein-Ponndorf-Verley 还原^[294]。这是可逆的反应, 逆反应是被称为 Oppenauer 氧化 (参见 19-3):



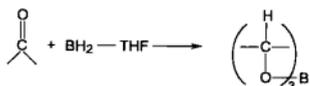
通过蒸馏除去丙酮, 平衡可发生移动。反应在非常温和的条件下进行, 对醛和酮具有高度的专一性, 分子中的 C—C 键 (包括与 C—O 键共轭的 C=C 键) 以及许多其它官能团都不被还原^[295]。缩醛也不会被还原, 因此如果将分子中的一个羰基先转化为缩醛, 另一个羰基就可以专一地被还原。 β 酮酯、 β -二酮以及其它烯醇式结构含量较高的酮和醛, 不发生这个反应。 SmI_2 辅助的这类还原反应已见报道^[296]。

Meerwein-Ponndorf-Verley 还原反应通常^[297] 经历一个环状过渡态^[298]:



但在有些情况下, 需要 2mol 异丙醇铝参与反应, 反应中一分子醇铝进攻碳, 另一分子醇铝进攻氧, 这个结论是基于发现在这些情况下反应对异丙醇铝是 1.5 级的事实而得出的^[299]。为了简化, 我们将醇铝示意为单体, 但实际上, 它是以三聚化和四聚体形式存在的, 正是这些聚集体参与了反应^[300]。

(4) 硼烷 硼烷 (BH_3) 和取代硼烷还原醛和酮的方式与它们同 C—C 键 (15-16)^[301] 加成的方式相似。即硼加到氧上而氢加到碳上^[302]:



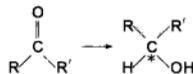
而硼酸酯水解为醇。9-BBN^[303] (参见第 484 页) 和 $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ ^[304] 只还原共轭醛和酮中的 C=O。

(5) 水或醇中的金属 与 DMF 中的锌粉共热, α -二酮分子的一个羰基可以被还原, 得到 α -羟基酮^[305]。这个过程也可用 VCl_2 水溶液^[306] 和 $\text{Zn-ZnCl}_2\text{-EtOH}$ 来完成^[307]。

(6) Cannizzaro 反应 Cannizzaro 反应 (19-60) 是将没有 α -氢的醛还原成醇。

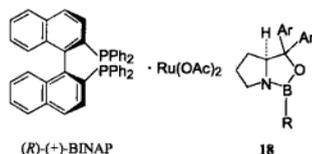
(7) 硅烷和碱 在碱的存在下, 一些硅烷能选择性地还原羰基。例如 $(\text{MeO})_3\text{SiH}$ 和 LiOMe 可将环氧酮还原为环氧醇^[308]。控制温度和溶剂, 可以得到不同比例的顺式和反式产物^[331]。在 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 存在下^[309], 硅烷可还原酮, 过渡金属化合物可起催化作用^[310]。

不对称酮具有潜手性 (参见第 79 页), 还原后产生一个新的手性中心:



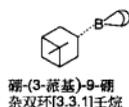
人们已经做了很多工作来寻找具有光学活性的还原剂, 这些还原剂能对映选择地产生醇的一个对映异构体。源自生物的还原剂^[312], 如发面酵母^[313]; 或来自其它生物的酶^[314] 以及合成试剂方面, 已经取得了相当的成功^[311], 这些试剂对某种类型的酮比其它类型的更有效^[315]。Brown 等人^[316] 采用多种还原剂还原了各种各样的酮, 还确定了各种还原剂还原八类酮的相对活性, 这八类酮包括杂环酮、芳烷基酮 (aryl-alkyl)、 β 酮酯和 β 酮酸^[317] 等^[316]。在大多数情况下, 采用合适的试剂可以得到 $>90\%$ 的 ee 值^[318]。远离羰基的取代基在还原反应的面选择性中会起到一定的作用^[319]。

非手性还原剂和光学活性催化剂共同作用可以成功实现高 ee 值的不对称还原^[320]。两个最重要的例子是: (1) 用 $[\text{BINAP-Ru}(\text{OAc})_2]$ 催化的均相催化氢化^[321], 还原 β 酮酯的 ee 值大于 98% ^[322]; (2) 用 $\text{BF}_3\text{-THF}$ 或八苯酚硼烷为还原剂, 以噁唑硼烷 (oxazaborolidine) (18; $\text{R}=\text{H}$, Me 或 $n\text{-Bu}$; $\text{Ar}=\text{Ph}$ 或 β -萘基)^[323] 或相关化合物^[324] 作为催化剂, 用硅烷和过渡金属催化剂如钌化合物也是非常有效的^[325]。这个方法还原各种类型的酮都能得到高的 ee 值, 尤其是还原 α, β -不饱和酮。其它钌催化剂^[326] 也可用于催化氢化反应。

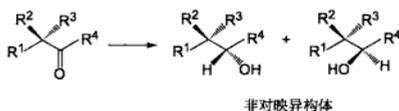


醛不可能进行对映选择的还原, 因为其产物是伯醇, 被还原的碳不是手性的。但是肟代醛 RCDO 被还原后得到手性产物, 这些肟代醛可被硼-(3-萘基)-9-硼杂双环 [3.3.1] 壬烷 (Alpine-

Borane) 对映选择性地还原, 获得几乎完全光学纯的产物^[327]。

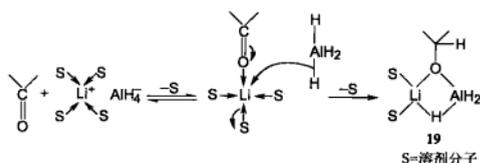


在上面的例子中, 光学活性的还原剂或催化剂与潜手性底物相互作用。如果酮与光学活性的过渡金属 Lewis 酸络合, 那么用非手性的还原剂也可以进行酮的不对称还原^[328]。

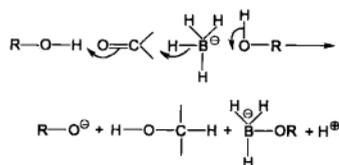


醛和酮的还原还有其它立体化学因素。如果羰基附近有一个手性中心^[329], 那么甚至非手性还原剂都能将该羰基还原得到其中一个非对映异构体的量多于另一个异构体的产物混合物。这样的非对映选择性还原已经取得了相当的成功^[330]。大多数这样的情况都遵循 Cram 规则 (参见第 71 页), 但也有例外^[331]。

对大多数试剂, 最初是 H^- 或其携带者进攻羰基的碳原子, 但是对于 $BH_3^{[332]}$, 首先被进攻的却是氧原子。大多数反应的详细机理还不为人所知。 AlH_4^- (或者是 BH_4^-) 化合物的进攻物种是 AlH_4^- (或者是 BH_4^-) 离子, 它能有效地将 H^- 地转移到碳上。下面是人们提出的 $LiAlH_4$ 的反应机理^[333]:



在有些情况下, 阳离子起到了很重要的作用。证据是当 Li^+ 被有效地从试剂中除去后 (加入冠醚), 就不发生还原反应^[334]。络合物 19 必须水解生成醇。对 $NaBH_4$ 而言, 钠离子好像不参与过渡态, 但是动力学证据表明, 来自溶剂的 OR 基团参与了反应, 并与硼保持连接^[335]:



在大多数采用硼和锂的氢化物的还原反应中, 游离的 H^- 不可能是进攻实体, 因为这些反应经常

对 MH_4^- [或 $MR_mH_n^-$ 或 $M(OR)_mH_n^-$, 等] 的分子大小很敏感。

可以表示为 $H-C-O-AlH_3$ (20) 的 $LiAlH_4$ 还原反应的最初络合物 (19) 能否还原另一个羰基得到 $(H-C-O)_2-AlH_2$ 等结构, 这一问题引发了很多争议。已有研究表明^[336], 很可能并非如此。而更大的可能是, 20 歧化成 $(H-C-O)_2-AlH_2$ 和 AlH_4^- , 后者才是唯一的进攻试剂。在 $NaBH_4$ 的反应中也发现了歧化过程^[337]。

化合物 20 实际上是 $LiAlH_4$ 中一个氢原子被烷氧基取代了 (即得到 $LiAlH_3OR$)。20 和 $LiAlH_4$ 的其它烷氧基衍生物比 $LiAlH_4$ 的反应活性小, 因此可以将这些化合物作为比 $LiAlH_4$ 活性更小而选择性更好的还原剂来使用^[338]。我们已经见过一些这样的化合物, 例如, $LiAlH(O-t-Bu)_3$ (反应 10-89~10-91; 参见表 19.5)。作为具有化学选择性反应的例子, 经常提到利用 $LiAlH(O-t-Bu)_3$ 只还原羧基羧酸酯分子中的羰基^[339]。然而由于上面提到的歧化反应, 使用这样的试剂有时也会很复杂, 因为即使所用的试剂是醇氧基衍生物, 但是由于发生了歧化反应, 可能会导致 $LiAlH_4$ 成为活性反应物种。另外一个具有高度选择性的试剂 (只还原醛和酮, 但不还原其它官能团), 是三异丙氧基硼氢化钾, 该试剂不发生歧化反应^[340]。

尽管人们对醛和酮催化氢化的反应机理了解得并不很清楚^[341], 但是其机理可能与反应 15-11 很相似。

醛和酮的其它还原反应参见 19-33, 19-55 和 19-60。

OS I, 90, 304, 554; II, 317, 545, 598; III, 286; IV, 15, 25, 216, 660; V, 175, 294, 595, 692; VI, 215, 769, 887; VII, 129, 215, 241, 402, 417; VIII, 302, 312, 326, 527; IX, 58, 362, 676。

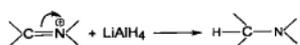
16-24 碳-氮双键的还原

C,N-二氢-加成



亚胺、席夫碱^[342]、腓^[343]和其它含 $C=N$ 键的化合物可以用 $LiAlH_4$ 、 $NaBH_4$ 、 $Na-EtOH$ 、氢/催化剂以及其它还原剂还原^[344]。研究表明, 在 HMPA 中 Bu_2SnClH 的还原反应对

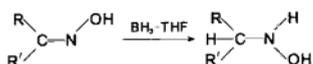
亚胺具有化学选择性^[345]。亚胺盐也可被 LiAlH_4 还原, 尽管反应中并没有对氮的“加成”^[346]:



对亚胺的对映异构选择还原已经取得成功^[347]。

异氰酸酯可被催化氢化生成 *N*-取代的甲酰胺: $\text{RNCO} \rightarrow \text{R-NH-CHO}$ ^[348]。在 SmI_2 存在下, 异硫氰酸酯在 $\text{HMPA}/t\text{-BuOH}$ 中被还原成硫代甲酰胺^[349]。

脞通常被还原成胺 (19-44)^[350], 但是如果只还原成羟胺时可以用硼烷^[351]或氰基硼氢化钠完成^[168]。



OS III, 328, 827; VI, 905; VIII, 110, 568。另见 OSIV, 283。

16-25 脞还原成胺

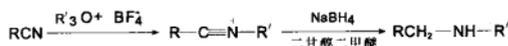
CC, NN-四氢-双加成



许多还原剂可将脞还原成伯胺^[352], 如: LiAlH_4 和 $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ ^[353]。 NaBH_4 一般并不还原脞, 但在醇溶剂中加入 CoCl_2 催化剂^[354], 或在 Raney 镍存在下^[355], NaBH_4 也能还原脞。这个反应应用范围很广, 已经应用于许多脞。当采用催化氢化反应时, 仲胺 $(\text{RCH}_2)_2\text{NH}$ 常常是副产物^[356]。通过加入化合物, 如乙酸酐, 即可避免这些副反应, 这些化合物在伯胺刚形成时就将其从反应体系中移走^[357], 也可以使用过量的氨使平衡逆向移动^[358]。

通过只加入 1mol 氢并不能将脞的还原反应终止在亚胺, 除非亚胺随后被水解掉 (16-26)。

N-烷基脞离子可被 NaBH_4 还原为仲胺^[359]。



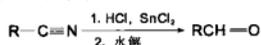
由于脞盐可以通过脞与三烷基盐反应得到 (16-8), 因而这是一个将脞转化为仲胺的方法。

应指出的是, 相关的化合物——异脞 ($\text{R}-\text{N}^+\equiv\text{C}^-$, 也被称为异氰化物) 可被 LiAlH_4 以及其它还原剂还原为 *N*-甲基胺。

OS III, 229, 358, 720; VI, 223。

16-26 脞还原成醛

氢, 氧-去-次氨基-三取代



常用的将脞还原成醛的方法有两个^[360]。其中一个著名的 Stephen 还原, 用 HCl 处理脞生成 21。



21

用无水 SnCl_2 还原该中间产物成 $\text{RCH}=\text{NH}$, 后者又与 SnCl_4 络合而沉淀, 然后水解 (16-2) 得到醛。当 *R* 为芳基时, Stephen 还原最成功, 当 *R* 基团为大约六个以上碳原子的脂肪族基团时也能发生还原反应^[361]。也能通过其它方式制备 21, 如用 PCl_5 处理 ArCONHPh , 而后转化为醛, 这就是 Sonn-Mueller 方法。

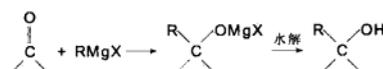
另一个将脞还原成醛的方法是利用金属氢化物还原剂, 加上 1mol 氢, 并原位水解得到的亚胺 (与金属配合)。已经用 LiAlH_4 、 $\text{LiAl}(\text{OEt})_3$ ^[362]、 $\text{LiAl}(\text{NR}_2)_3$ ^[363] 和 DIBAL-H 完成了这个反应^[364]。金属氢化物方法对脂肪族和芳香族脞都适用。

OS III, 626, 818; VI, 631。

16.2.1.8 碳被金属有机化合物进攻^[365]

16-27 Grignard 试剂和有机锂试剂与醛和酮的加成

O-氢-C-烷基-加成



Grignard 试剂与醛和酮的加成反应即为 Grignard 反应^[366]。甲醛反应得到伯醇, 其它的醛反应得到仲醇, 酮反应得到叔醇。这个反应应用范围非常广泛, *R* 可以是烷基或芳基。反应通常选择醚作为溶剂, 但在某些特定条件下, 反应可以在水中进行^[367]。水解步骤通常采用稀 HCl 或 H_2SO_4 来完成, 但这对至少一个 *R* 基为烷基的叔醇却不适用, 因为这样的醇在酸性条件下很容易脱水 (17-1)。在这种情况下 (对其它醇常常也是这样), 可用氯化铵水溶液代替强酸。

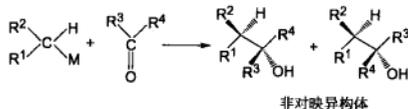
与烷基及芳基锂的反应不用预先形成 RLi ; 将 RX 和羰基化合物的混合物加入到悬浮锂碎片的 THF 中即可^[368]。反应产率一般很好。用镁进行的类似过程被称为 Barbier 反应^[369]。二甲基铜锂 (Me_2CuLi) 与醛^[370]和某些酮^[371]反应, 得到预期的醇。类似的试剂如 $\text{RCu}(\text{CN})\text{ZnI}$ 在 BF_3 -乙醚盐的存在下也与醛反应, 得到仲醇。*R* 基团中的羧酸酯、脞和亚胺基团并不受反应的影响^[372]。

α, β -不饱和醛酮既能发生 1,4-加成, 也能发生正常的 1,2-加成 (参见 15-24)^[373]。一般来说, 烷基锂试剂比相应的 Grignard 试剂产生更少的 1,4-加成产物^[374]。Grignard 试剂与酮的一个或

两个羰基加成,也可能发生1,4-加成。在同时含有醛基和酮基的化合物中, RMgX 有可能化学选择性地与醛加成,而对酮基不会有太大的影响(参见第579页)^[375]。与 BeCl_2 一同使用时,金属有机锂试剂加成到共轭酮上。在 THF 中,观察到1,4-加成,但在乙醚中却生成了1,2-加成产物^[376]。从氯化铯制备(氯化铯与 Grignard 试剂或有机锂试剂反应)得到的有机铯试剂是具有化学选择性的有机金属试剂^[377]。

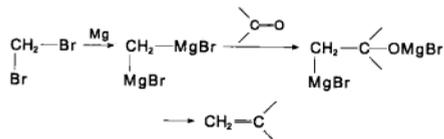
如同醛和酮的还原,金属有机化合物与这些底物的加成可能具有对映选择性和非对映选择性^[378]。在光学活性氨基醇作为配体的条件下, Grignard 试剂及有机锂化合物与芳香醛加成,可以得到高 ee 值的手性仲醇^[379]。

采用非手性试剂和手性底物^[381]可以实现非对映选择性加成^[380],这与第576页所显示的还原过程类似^[382]。但是由于在这个反应中进攻的原子是碳原子,而不是氢原子,所以也有可能采用非手性底物和光学活性试剂发生非对映加成反应^[383]。在多数通常情况下,利用合适的反应物,可以形成两个新的手性中心,因此产物为两对对映异构体:



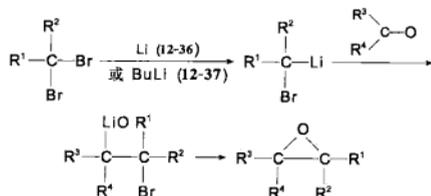
即使金属有机化合物是外消旋的,仍然有可能发生非对映选择性反应。也就是说,形成其中一对对映异构体的量比另一对多^[384]。

有些情况下, Grignard 反应能在分子内发生^[385]。例如,在 THF 中用镁和少量氯化汞与5-溴-2-戊酮反应,会产生60%的1-甲基-1-环丁醇^[386]。采用从四苯基卟啉镍所衍生的双阴离子处理 δ -或 ϵ -卤代羰基化合物可发生相似的关环反应,生成五元或六元化合物,此过程中不使用金属^[387]。

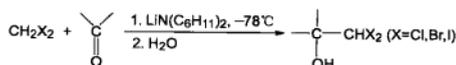


从 CH_2Br_2 或 CH_2I_2 (12-36) 制备的偕二取代镁化合物与醛或酮反应,可以得到中等到较高产率的烯炔^[388]。这个反应不能扩展到其它偕二卤化物。采用从除镁之外的其它金属制备的偕二金属化合物进行反应,也可产生烯炔^[389]。苯磺酸 ($\text{PhSO}_2\text{CM}_2\text{R}$; $\text{M}=\text{Li}$ 或 Mg) 衍生的 α, α -二

金属化物与醛或酮 R^1COR^2 反应,得到高产率的 α, β -不饱和砜 $\text{PhSO}_2\text{CR}=\text{CR}^1\text{R}^2$ ^[390],后者被铝汞齐(参见10-104)或 $\text{LiAlH}_4\text{-CuCl}_2$ 还原,得到烯炔 $\text{CHR}=\text{CR}^1\text{R}^2$ ^[391]。此外,偕二卤代物与羰基化合物和 Li 或 BuLi 反应,可以得到环氧丙烷(参见16-61)^[392]。

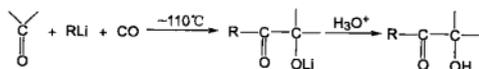


偕二卤化物还有其它用途,当醛和酮在 SmI_2 存在下^[393]与 CH_2I_2 反应,可在醛和酮分子中加上 CH_2I 基团: $\text{R}_2\text{CO} \rightarrow \text{R}_2\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{I}$; 利用二卤代甲烷和二环己基氨基锂在低温下反应,可在醛和酮分子中加上 CHX_2 基团^[394]。



利用掩蔽剂 $\text{Me}_2[(i\text{-Pr})\text{O}]\text{SiCH}_2\text{MgCl}$, 可将羟甲基加成到醛或酮上。反应中掩蔽剂 $\text{Me}_2[(i\text{-Pr})\text{O}]\text{SiCH}_2\text{MgCl}$, 与 R_2CO 形成 $\text{R}_2\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{Si}[\text{O}(i\text{-Pr})]\text{Me}_2$, 后者又与 H_2O_2 反应形成1,2-二醇,即 $\text{R}_2\text{C}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ ^[395]。

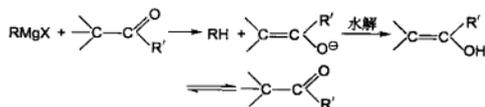
有可能将酰基加成到酮上,水解后得到 α -羟基酮^[396]。通过在 -110°C 下将 RLi 和 CO 加到酮上即可实现该过程^[397]。



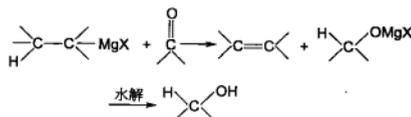
当采用羧酸酯 R^1COOR^2 进行同样的反应时,将得到 α -二酮 (RCOCOR^1)。

虽然大多数醛和酮与大多数 Grignard 试剂反应效果很好,但也有一些潜在的副反应^[398],主要体现在有位阻的酮和有位阻的 Grignard 试剂发生反应时。两个最重要的副反应是烯醇化和还原。前者要求醛或酮有 α -氢,后者要求 Grignard 试剂有 β -氢:

烯醇化:



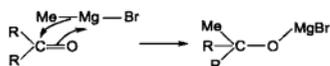
还原:



烯醇化是一个酸碱反应 (12-23), 其中质子从碳原子转移到 Grignard 试剂上。羰基化合物转化为它的烯醇离子形式, 烯醇离子发生水解后得到原始的酮或醛。烯醇化反应不仅发生在有位阻的酮的反应中, 也会发生在那些有相当高烯醇式含量的酮 (如 β 酮酯) 的反应中。还原反应中, 羰基化合物被 Grignard 试剂还原为醇 (16-23), Grignard 试剂自身发生消除反应得到烯炔。另外两个副反应是缩合反应 (烯醇离子和过量酮之间) 和 Wurtz 型偶联反应 (10-101)。如三异丙基甲醇、三叔丁基甲醇以及二异丙基新戊基甲醇这样的高位阻的叔醇就不能 (或仅以极低的产率) 通过 Grignard 试剂与酮的加成来制备, 因为此时还原和/或烯醇化反应成为主要反应^[399]。然而, 这些叔醇可以使用烷基锂试剂在 -80°C 下^[400] 制备, 在这样的条件下, 烯醇化和还原反应发生得很少^[401]。其它提高加成程度而降低还原程度的方法是: 将 Grignard 试剂与 LiClO_4 或 $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ 络合^[402], 或用苯或甲苯代替醚作为溶剂^[403]。在 Grignard 试剂中加入 CeCl_3 也可以避免还原和烯醇化副反应^[404]。

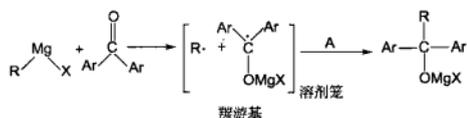
另一种避免副反应的途径是在 Grignard 试剂或锂试剂中加入 $(\text{RO})_3\text{TiCl}$ 、 TiCl_4 ^[405]、 $(\text{RO})_2\text{ZrCl}$ 或 $(\text{R}_2\text{N})_3\text{TiX}$ 。这样可产生有机钛或有机锆化合物, 它们比 Grignard 试剂或锂试剂更具有选择性^[406]。这些试剂的一个重要优点是它们不与底物中可能存在的 NO_2 或 CN 反应, 而 Grignard 试剂和锂试剂却会与这些基团反应。

目前关于 Grignard 试剂与醛或酮加成的机理有很多争论^[409]。该反应很难研究, 因为有各种性质的反应物种存在于 Grignard 试剂中 (参见第 111 页), 而且镁中存在的少量杂质似乎也对反应动力学有很大的影响, 这使得难以重复实验^[410]。通常认为有两个基本的机理, 取决于反应物和反应条件^[411]。一个机理是: R 基团携带着一对电子转移到羰基碳上。研究发现这个反应按两种途径进行, 一是对 MeMgBr 的一级反应, 另一个是对 Me_2Mg 的一级反应^[412], Ashby 等人提出了这种类型的详细机理^[411]。根据这个提法, MeMgBr 和 Me_2Mg 都加成到羰基碳上, 但是 MeMgBr 或 Me_2Mg 与底物反应的真正本质并不确定。一个可能性是四元环过渡态^[413]:



另一类型的机理是 SET 过程^[414], 以羰游基为中

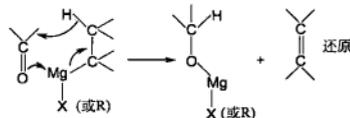
间体^[415]:



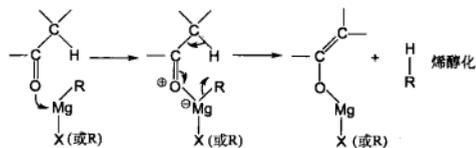
通常采用二芳基酮研究这个机理, 因此该机理更适用于芳香或共轭醛和酮, 而不太适用于脂肪族醛酮。SET 机理的证据^[416] 是 ESR 谱^[417] 和反应中 $\text{Ar}_2\text{C}(\text{OH})-\text{CAr}_2$ 为副产物的事实 (羰游基的二聚)^[418]。在 RMgX 与偶苯酰 (PhCOCOPh) 的加成中, 观察到了两个不同的羰游基自由基的 ESR 谱, 据报道它们在室温下都十分稳定^[419]。Ph¹⁴COPh 的碳同位素效应研究表明, 大多数 Grignard 试剂反应的决速步是碳-碳键形成的步骤 (标记为 A), 但是对于烯丙基溴化镁, 最初电子转移步骤则是决定步骤^[420]。

有机锂试剂加成的机理研究得很少^[421]。加入可与 Li^+ 结合的穴状配体会抑制有机锂试剂正常的加成反应, 这表明锂对反应的发生是必需的^[422]。

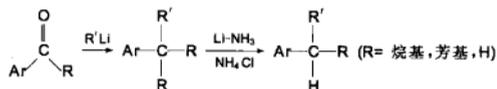
普遍认为还原的机理^[423] 如下:



有证据表明导致烯醇化的机理也是环状的, 但是首先发生的是与镁的配位^[424]:



芳香醛和酮用烷基或芳基锂处理, 而后与锂和氨反应, 最后用氯化铵处理, 结果是在一个反应容器中可发生烷基化和还原反应^[425]。

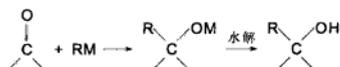


N, N-二取代的酰胺也可发生类似的反应: $\text{RCO}(\text{NR}_2) \rightarrow \text{RR}^2\text{CHNR}_2$ ^[426]。

OS I, 188; II, 406, 606; III, 200, 696, 729, 757; IV, 771, 792; V, 46, 452, 608, 1058; VI, 478, 537, 542, 606, 737, 991, 1033; VII, 177, 271, 447; VIII, 179, 226, 315, 343, 386, 495, 507, 556; IX, 9, 103, 139, 234, 306, 391, 472; 75, 12; 76, 214, 228.

16-28 其它有机金属与醛和酮的加成

O-氢-C-烷基-加成



除了 Grignard 试剂和芳基锂试剂^[429]，许多其它有机金属化合物也可以用于烷基化^[428]，但是一般来说，只有活泼金属如烷基锌试剂^[430]是有用的（而烷基汞却不反应）。对于炔基的加成，可以使用金属钠： $\text{RC}\equiv\text{CNa}$ (16-41)。而烯基铝烷（制备见 15-17）可作为烯基加成的试剂^[431]，试剂 $\text{Me}_3\text{Al}^-\text{C}\equiv\text{CHNa}^+$ 可与醛加成得到乙炔醇^[432]，二烷基锌试剂同样可用于这个目的。在手性钛络合物存在下，反应得到了具有良好对映选择性的炔丙醇^[945]。 ZnCl_2 促进了端炔与醛的加成，反应得到炔丙醇^[946]。三氟甲磺酸锌也能用来促进炔与醛的加成反应^[947]，并且当存在手性配体时，这个反应能得到具有良好对映选择性的炔丙醇产物^[948]。端炔在 InBr_3 和 NEt_3 ^[949] 或 SmI_2 ^[950] 存在下可以与芳醛进行加成反应。1-碘炔与金属和醛反应，生成炔丙醇^[951]。氟硼酸炔钠与醛和二级胺在离子液体中反应，得到炔丙胺^[952]。

在 Et_2Zn 和钨催化剂作用下，丙炔酸酯对乙醛的加成有良好的反式选择性^[953]。炔丙溴在 NaI/Dy ^[954]， In ^[955] 或 Mn/Cr 催化剂/ TMSCl ^[956] 作用下可与酮发生加成反应。炔丙锡化合物与醛加成得到良好反式选择性的醇^[957]。

其它金属有机化合物、活性金属如烷基锌试剂^[958]也是有效的，而有些化合物如烷基汞却不反应。在试剂 MeNbCl_4 作用下，酮 (R_2CO) 转变成 $\text{R}_2\text{C}(\text{Cl})\text{Me}$ ^[427]。除此之外，有机钛试剂在酮存在下，可以对醛进行化学选择性加成^[407]。有机锰化合物也具有这种化学选择性^[408]。含有酮侧链的芳卤能在钨催化下对酰基加成，得到环化产物^[959]。手性酰胺在 TiCl_4 存在下与醛反应，得到顺式加成产物^[960]，相应的钛催化对映选择性加成也已见报道^[961]。含有溴乙烯的烯酮与 $\text{CrCl}_2/\text{NiCl}_2$ 反应，得到乙烯基金属有机化合物，此金属有机化合物再环化生成环烯丙醇，且环中含有双键^[962]。卤代芳烃在电解状态下与镍络合物反应，可将芳基加成到醛中^[963]。在钨催化下，吡啶的 3 位可与醛发生加成反应^[964]。采用 CF_3I 和 $(\text{M}_2\text{N})_2\text{C}=\text{C}(\text{NMe}_2)_2$ ，在光化学条件下实现了三氟甲基对醛的加成^[965]。 α -碘代磷酸酯与醛、 SmI_2 反应，生成 β -羟基磷酸酯^[966]。

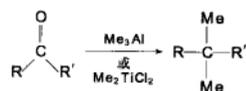
二烷基锌化合物与醛反应得到二级醇，

R_3LnLi 试剂也可将 R 基团加成到羰基上^[967]，二甲基锌和二乙基锌可能是最常用的试剂。分子内反应可以通过烯-醛与二甲基锌的反应完成。在催化剂镍^[968]或 CeCl_3 ^[969] 存在下，对丙二烯进行加成，而后将金属有机中间体与醛进行加成，得到环状产物。卤代芳烃与 Zn-Ni 络合物反应，发生了芳基对醛的酰基加成^[970]。烯丙基卤化物与 Zn ^[971]或 Zn/TMSCl ^[972] 的反应中发生了对醛酰基的加成。

已经报道了许多加成烯丙基的方法^[433]，如烯丙基三烷基锡化合物^[434]（在 BF_3 -乙醚存在下）^[435]，以及其它烯丙基金属化合物^[436]。烯丙醇和高烯丙醇在 $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ 存在下可与醛加成^[437]。对于烯丙基卤，可使用活化的镁^[438]和 $\text{BiCl}_3/\text{NaBH}_4$ ^[439]。一般来说，烯丙基锡化合物容易与醛和酮加成^[440]，而且已有不对称加成反应的报道^[441]。多种烷基和烯丙基卤在金属或金属化合物，如锡^[442]、钨^[443]、铅^[444]、 MgBiCl_3 ^[445]、锌^[446]以及 SmI_2 ^[447] 和 GeI_2 ^[448] 存在下均可加成到醛或酮上。烯丙基钨化合物^[449]在各种溶剂^[450]（包括水）中都能与醛或酮加成^[451]。许多这些类型的反应与 Barbier 反应很接近（参见第 577 页），反应中金属（最开始为镁）、酮或醛以及卤代烷混合在一起形成烷基化的醇。

虽然有机硼一般不与醛和酮加成^[452]，但是烯丙基硼却是例外^[453]。当它们进行加成时，通常会发生烯丙基重排。其它试剂进行反应时，有时也发生烯丙基重排。在过渡金属化合物存在下， $\text{RB}(\text{OH})_2$ 和 $\text{ArB}(\text{OH})_2$ 与醛加成得到相应的醇^[454]。

当有机锡试剂 RSnEt_3 与醛加成时，某些官能团 (COOEt , CONMe_2 , CN) 可以存在于 R 基团中^[455]。三甲基锡^[456]和二甲基二氯化钛^[457]可以使酮完全甲基化，得到偕二甲基化合物（参见 10-99）^[458]：

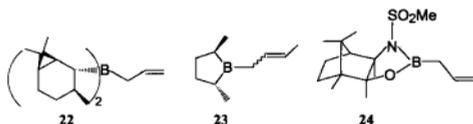


钛试剂也可以二甲基化芳香醛^[459]。然而，三乙基铝与醛的反应却得到含单乙基的醇，并且在手性诱导剂存在下，反应具有很好的不对称选择性^[460]。复合物 $\text{Me}_3\text{Ti} \cdot \text{MeLi}$ 在非共轭酮存在下可对共轭酮进行选择性的 1,2-加成^[461]。

采用有机金属化合物也获得了高的 ee 值^[462]，这些有机金属化合物包括含一个光活性配体的有机钛化合物（甲基、芳基、烯丙

基)^[463]、烯丙基硼化合物和有机锌化合物。

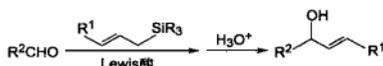
许多光学活性的烯丙基硼化合物已被使用, 包括^[464] *B*-烯丙基-双(2-异萘基)硼 (**22**)^[465]、(*E*)-和(*Z*)-丁烯基-(*R,R*)-2,5-二甲基硼戊环 (**23**)^[466]和冰片衍生物 **24**^[467], 所有这些化合物都可将烯丙基加成到醛上, 具有 90% 或更高 ee 值。当底物含有芳香基或叁键时, 利用金属与底物羰基的络合物能提高对映异构选择性^[468]。



对于有机锌试剂, 通过使用少量各种催化剂, R_2Zn 试剂 (R =烷基) 与芳香醛^[469] 的反应具有很高的 ee 值 (90%~98%)^[470]。苯甲醛在光学活性催化剂 1-哌啶基-3,3-二甲基-2-丁醇存在下与 Et_2Zn 反应时, 其结果令人吃惊。虽然催化剂中的一种异构体只过量 10.7%, 但是产物 $PhCH(OH)Me$ 的 ee 值却为 82%^[471]。当催化剂的 ee 值增加到 20.5% 时, 产物 ee 值增加到 88%。问题是催化剂如何产生 ee 值比其本身 ee 值高得多的产物? 一个可能的解释是^[472], 催化剂的 (*S*) 和 (*R*) 分子相互形成络合物, 只有未络合的分子实际上参与了反应。由于开始时 (*R*) 和 (*S*) 分子的数目是不同的, 未络合分子的 *R*:*S* 比例必定比最初的混合物明显高 (或低)。

16-29 三烷基烯丙基硅烷与醛和酮的加成

O-氢-*C*-烷基-加成



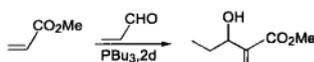
三烷基烯丙基硅烷在 Lewis 酸存在下与醛加成^[473], 这个反应的机理已被研究^[474]。在反应中使用手性钛络合物时, 得到了烯丙醇, 反应具有很好的不对称诱导性质^[475]。其它手性添加剂也被尝试过^[476], 烯丙基硅的手性络合物得到了很好的结果^[477]。烯丙基三氯硅烷也被用于与醛的加成反应^[478], 烯丙基硅烷在 Me_3SiOTf 存在下也可与醛加成^[479]。

16-30 共轭烯烃与醛的加成: Baylis-Hillman 反应

O-氢-*C*-烯基-加成

在 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷 (DABCO) 或三烷基膦等碱的存在下, 共轭羰基化合物, 如酯和酰胺, 可加成到醛的 α 碳上, 得到 α -烯基- β -羟

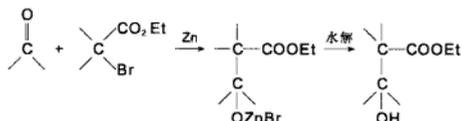
基酯或酰胺。这个反应被称为 Baylis-Hillman 反应^[480], 一个简单的例子^[481]如下:



利用手性助剂通过酰胺^[482]或酯^[483]可以实现不对称诱导^[484]。在一定反应条件下, 观察到了速率增长^[485], 微波辐射也用于诱导该反应^[486]。

16-31 Reformatsky 反应

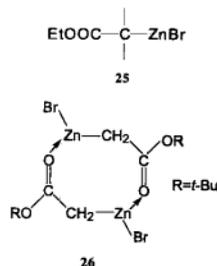
O-羟基-*C*- α -乙氧基羰基-加成



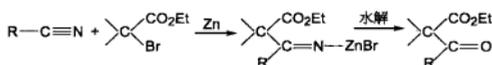
Reformatsky 反应与 **16-27** 很相似^[487]。醛或酮与锌和卤化物反应, 卤化物通常是 α -卤代酯或 α -卤代酯的烯类似物 (如 $RCHBrCH=CHCO_2Et$), 有时也使用 α -卤代腈^[488]、 α -卤代酮^[489]和 α -卤代的 *N,N*-二取代酰胺。用活化的锌^[490]、锌/银-石墨^[491]或者锌和超声波^[492], 可以获得特别高的反应活性。还可以用其它金属替代锌 (如铟^[493]、锰^[494]、低价的钛^[495]), 利用某些其它化合物, 包括 SmI_2 ^[496] 和 $Sc(OTf)_3-PPh_3$ ^[497], 也可以进行反应。醛或酮可以是脂肪族的、芳香族的或杂环的, 或含各种官能团。常用的溶剂是醚, 包括乙醚、THF 和 1,4-二氧六环, 而采用过氧化二苯甲酰和 $MgClO_4$, 反应也可以在水中^[498]进行。

用添加剂, 如锆, 可以得到高的非对映选择性^[499]。用手性助剂^[500]或手性添加剂^[501], 也可以得到好的对映选择性^[502]。

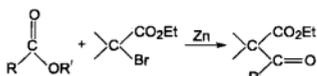
形式上, 这个反应似乎与 Grignard 反应 (**16-27**) 类似, 具有类似于 $RMgX$ 的中间体 (**25**)^[503]。从锌和酯的反应中确实得到了一个中间体, 通过对由 $t-BuOCOCH_2Br$ 与锌反应得到的固体中间体的 X 射线晶体结构研究, 显示其结构为 **26**^[504]。可以看出, 它具有 **25** 的一些特征。



水解后的产物是醇,但有些时候(特别是对芳香醛),会继续直接发生消除反应,产物为烯炔。通过同时使用 Zn 和 Bu_3P ,烯炔能成为主要产物^[505],使这个反应成为 Wittig 反应(16-47)的一个替代反应。由于从 α -卤代酯不能制备 Grignard 试剂,因此这个方法十分有用,但是由于存在竞争反应使得有时产率很低。对于腈可采用类似的反应(称为 Blaise 反应)^[506]:



羧酸酯也可用作底物,但是可以预测(参见第 562 页),反应的结果是取代而不是加成:

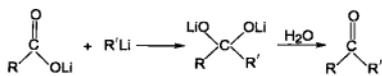


此时的产物与采用相应腈得到的产物是一样的,但是反应途径却不同。

关于可用于烯醇酯的替换反应参见 16-40。

OS III, 408; IV, 120, 444; IX, 275.

16-32 有机金属化合物将羧酸盐转化为酮 烷基-去-氧-取代

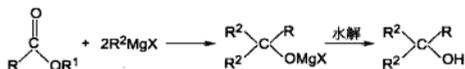


羧酸的锂盐与烷基锂试剂反应,然后水解,常常可以高产率地获得酮^[507]。 R' 基团可以是芳基或伯、仲及叔烷基。 MeLi 和 PhLi 使用得最多。 R 基团可以是烷基或芳基,但是乙酸锂的反应产率一般很低,叔醇是副产物。

在 1-氯丁烷存在下,酸与萘基锂的反应是该反应的一个变化形式,产物是酮^[508]。一个相关的反应将羧酸锂与金属锂和卤代烷反应,在超声波作用下得到酮^[509]。

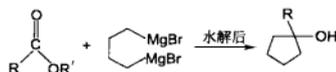
OS V, 775.

16-33 Grignard 试剂与羧酸衍生物的加成 二烷基,羧基-去-烷氧基,氧-三取代

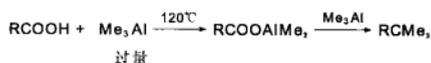


当羧酸酯与 Grignard 试剂反应时, OR' 被 R^2 取代(10-114),通常还伴随发生对羰基的加成(16-27),因此形成了叔醇,其中两个 R^2 基团是一样的。然而在有些情况下,酮是主要产物^[510]。当形成的酮羰基上具有立体位阻时,通常发生这种情况。甲酸酯反应得到仲醇,碳酸酯反应得到叔醇,其中所有三个 R 基团都一样: $(\text{EtO})_2\text{C}=\text{O} + \text{RMgX} \rightarrow \text{R}_3\text{COMgX}$ 。酰卤

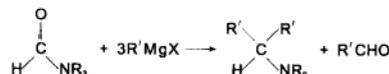
和酸酐也可发生相似的反应,但是这些底物很少使用^[511]。可能有许多副反应,尤其是羧酸衍生物或 Grignard 试剂上有支链时。常见的副反应为:烯醇化、还原(不还原酯,而是还原酰卤)、缩合和断裂,但最重要的是简单取代(10-114),有时取代反应会成为主要反应。当用 1,4-二镁化合物时,羧酸酯可转化为环戊醇^[512]。1,5-二镁化合物可以得到环己醇,但产率较低^[512]。



三甲基铝可使酮彻底甲基化(16-27),也能使羧酸彻底甲基化,生成叔丁基化合物(另见 10-99)^[513]:



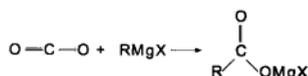
二取代的甲酰胺能与 2mol Grignard 试剂加成。该反应(称为 Bouveault 反应)的产物是醛和叔胺^[514]。采用甲酰胺之外的其它酰胺则得到酮而不是醛,但产率一般比较低。



然而,两倍量的苯基锂与氨基甲酸酯加成可高产率得到酮^[515]。铯试剂,如 MeCeCl_2 ,也可将两个 R 基团加成到酰胺上^[516]。更通常的做法是将有机锂试剂与 CeCl_3 反应,在原位生成有机铯试剂^[517]。已经证实通过先后与两种 Grignard 试剂反应,可能加成两个不同的 R 基团^[518]。通过使用草酸的双咪唑衍生物,也可以制备二酮^[519]。此外,如果 R' 基团上含有 α 氢,那么产物可能是烯胺。采用这个方法可高产率合成烯胺^[520]。

OS I, 226; II, 179, 602; III, 237, 831, 839; IV, 601; VI, 240, 278; VIII, 474, 505.

16-34 有机金属化合物与 CO_2 和 CS_2 的加成 C-烷基-O-卤镁-加成

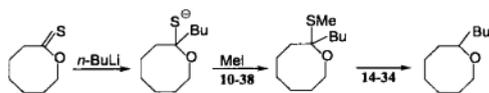


Grignard 试剂与 CO_2 的一个 $\text{C}=\text{O}$ 的加成过程与它们与醛或酮的加成完全一样^[521]。当然,此时的产物是羧酸盐。反应时通常将 Grignard 试剂加入到干冰中。以这种方式制备了许多羧酸。按照 10-111 到 16-4 而后 18-8 反应的顺序,

构成了将碳链增长一个单位的重要方法。由于标记的 CO_2 可以购得, 因此这是一个制备标记羧基的羧酸的好方法。也可以用其它有机金属化合物 (RLi ;^[522] RNa 、 RCaX 、 RBa ;^[523] 等), 但却并不常用。 CO_2 加入到反应混合物中后形成了羧酸盐, 这可以证明在反应混合物中存在碳负离子或活性有机金属中间体 (参见 16-43)。

当在有机金属锂试剂的起始反应中加入手性添加剂, 如 (-)-鹰爪豆碱, 而后用 CO_2 终止反应, 可生成引入手性的羧酸^[524]。

在一个很相似的反应中, Grignard 试剂与 CS_2 加成得到二硫代羧酸盐^[525]。可用胺捕获这些盐, 形成硫代酰胺^[526]。另外, 还有两个其它反应值得一提: ①二烷基铜锂试剂与二硫代羧酸酯反应, 可以得到叔硫醇 (与 16-33 类似)^[527]; ②硫代内酯可以转化为环醚^[528], 例如:

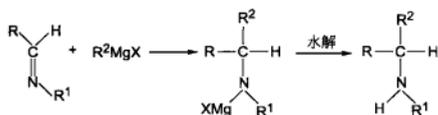


这是一个很有用的操作, 因为中等的和大的环醚不容易制备, 而相应的硫代内酯可以由易得的环酮 (参见如 10-23 的反应) 经反应 16-10 制备得到。

OS I, 361, 524; II, 425; III, 413, 553, 555; V, 809, 1043; VI, 845; IX, 317.

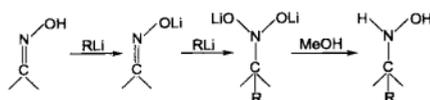
16-35 有机金属化合物与含 $\text{C}=\text{N}$ 键化合物的加成

N-氢-C-烷基-加成



醛亚胺与 Grignard 试剂反应可转化为仲胺^[529]。酮亚胺一般发生还原反应而不是加成反应。然而, 有机锂化合物与醛亚胺和酮亚胺反应都得到正常的加成产物^[530]。当手性添加剂与有机金属锂试剂一起使用时, 产物是手性胺^[531], 反应中较好地引入了手性^[532, 533]。手性助剂已用于对亚胺^[534]和对脞衍生物的加成中^[535]。其它有机金属化合物^[536], 如烯丙基锡烷^[537]、烯丙基钐化合物^[538]和烯丙基钪化合物^[539], 以相同的方式与醛亚胺加成。许多其它的 $\text{C}=\text{N}$ 体系 (苯脞, 脞醚等) 与 Grignard 试剂发生正常的加成反应, 有些含 $\text{C}=\text{N}$ 的化合物发生还原反应, 有些含 $\text{C}=\text{N}$ 的化合物发生混杂的反应。有机铯试剂可

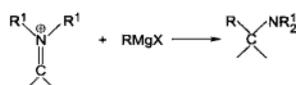
与脞加成^[540], 脞与 2mol 烷基锂试剂反应, 然后用甲醇处理, 可转化为羟胺^[541]。



硝基化合物的共轭碱 (将硝基化合物与 Bu-Li 反应) 在 $\text{ClCH}=\text{NMe}_2^+\text{Cl}^-$ 存在下与 Grignard 试剂反应, 生成脞: $\text{RCH}=\text{N}(\text{O})\text{OLi} + \text{R}'\text{MgX} \rightarrow \text{RR}'\text{C}=\text{NOH}$ ^[542]。

对于有机金属化合物与亚胺发生加成生成伯胺的反应, $\text{RCH}=\text{NR}'$ 中的 R' 必须为 H , 这种化合物很少是稳定的。然而, 通过使用掩蔽试剂 ($\text{ArCH}=\text{N}$)₂ SO_2 [从醛 RCHO 和磺酰胺 (NH_2)₂ SO_2 反应制备], 对于 R 为芳基的情况, 可以完成转化反应。 R^2MgX 或 R^2Li 与这些化合物加成, 水解后得到 $\text{ArCHR}^2\text{NH}_2$ ^[543]。

亚胺盐直接生成叔胺, 反应中只加成了 R 基团:

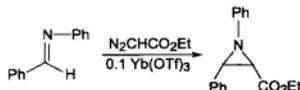


氯化亚胺盐 $\text{ClCH}=\text{NR}'_2\text{Cl}^-$ (从酰胺 HCONR'_2 与光气 COCl_2 原位反应生成) 与 2mol Grignard 试剂 RMgX 反应, 一摩尔 Grignard 试剂加成到 $\text{C}=\text{N}$ 键上, 另一摩尔取代 Cl , 得到三级胺 $\text{R}_2\text{CHR}'_2$ ^[544]。

OS IV, 605; VI, 64. 另见 OS III, 329.

16-36 卡宾和重氮烷与含 $\text{C}=\text{N}$ 键化合物的加成

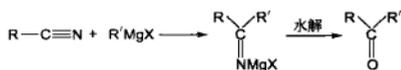
在金属催化剂, 如 $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ 存在下, 重氮烷与亚胺加成生成吖丙啶。例如^[545]:



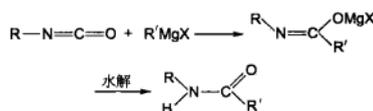
反应对顺式异构体具有一定的选择性。反应中使用手性添加剂时, 可使产物吖丙啶具有对映选择性^[546]。

16-37 Grignard 试剂与脞和异氰酸酯的加成

烷基, 氧-去-次氨基-三取代 (总的转化)



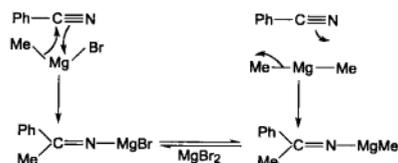
N-氢-C-烷基-加成



Grignard 试剂与腈加成, 然后水解, 该过程可用于制备酮。用这种方式制备了许多酮, 但是当两个 R 基团都为烷基时, 产率并不高^[547]。通过使用 Cu(I) 盐^[548], 或使用含有一倍量醚的苯而不是只用醚作为溶剂, 可以提高产率^[549]。酮亚胺盐一般不与 Grignard 试剂反应, 因此, 叔醇或叔胺不是常见的副产物^[550]。对其盐进行小心的水解, 有时能分离出酮亚胺 $\text{NH}=\text{CRR}$ ^[551], 尤其是当 R 和 R' 为芳基时, 该过程更容易进行。Grignard 试剂与 $\text{C}\equiv\text{N}$ 的加成通常比与 $\text{C}=\text{O}$ 的加成慢, 含有 CN 的醛与 Grignard 试剂加成时并不影响 CN 基团^[552]。还可以使用其它金属化合物, 包括含有烯丙基卤化物的 Sm ^[553] 与和有机铯化合物, 如 MeCeCl_2 ^[554]。

Grignard 试剂和有机锂试剂^[555] 与 ω -卤代腈^[556] 加成, 生成 2-取代的环亚胺。

人们认为甲基 Grignard 试剂与苯乙腈的反应机理为^[557]:



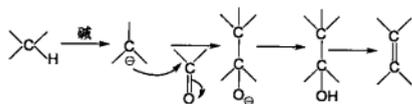
Grignard 试剂与异氰酸酯加成, 经水解后, 生成 N-取代酰胺^[558]。这是一个很好的反应, 可用于制备烷基卤和芳基卤的衍生物。这个反应也可以采用烷基锂化合物进行^[559], 异硫氰酸酯反应生成 N-取代硫代酰胺^[560]。

其它有机金属化合物也可与异氰酸酯加成, 如与烯基锡试剂反应可生成共轭酰胺。

OS III, 26, 526; V, 520.

16.2.1.9 碳被含活性氢化合物进攻

反应 16-38 ~ 16-49 是碱催化的缩合反应(其中有些反应也可以是酸催化的)^[561]。在反应 16-38 ~ 16-47 中, 碱除去 C-H 的质子使其成为碳负离子, 碳负离子而后与 $\text{C}=\text{O}$ 加成。氧获得一个质子, 生成的醇脱水或不脱水取决于是否存在 α -氢以及新生成的双键是否与已经存在的双键共轭。



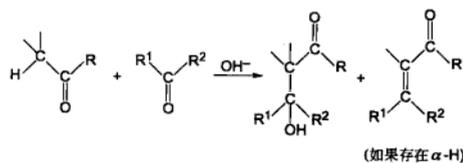
不同的含活泼氢的化合物与不同的羰基化合物反应, 其结果可能不同。表 16.1 列出了这些差别, 反应 16-49 是与 $\text{C}\equiv\text{N}$ 加成的类似反应。

表 16.1 碱催化下含活泼氢化合物与羰基化合物的反应

反应	含活泼氢的化合物	羰基化合物	后续反应
羟醛缩合 16-38	醛 —CH—CHO 酮 —CH—COR	醛、酮	可能脱水
Knoevenagel 反应 16-40	酯 —CH—CHOOR	醛、酮 (通常不含 α -氢)	可能脱水
16-41	$\text{Z—CH}_2\text{—Z}'$, $\text{Z—CHR—Z}'$ 及相似的分子	醛、酮 (通常不含 α -氢)	通常脱水
Peterson 反应 16-42	$\text{Me}_3\text{Si—CH—}$ \ominus	醛、酮	可能脱水
Perkin 反应 16-43	—CH—Z ($\text{Z}=\text{COR}$ COOR, NO_2)	CO_2, CS_2	
16-44	酸酐 —CH—COOCOR	芳香醛	通常脱水
Darzens 反应 16-45	α -卤代酯 XCH—COOR	醛、酮	环氧化 (发生 S_N 反应)
Tollens 反应 16-46	醛 —CH—CHO 酮 —CH—COR	甲醛	交叉 Cannizzaro 反应
Wittig 反应 16-47	磷叶立德 $\text{Ph}_3\text{P—C—}$ \ominus	醛、酮	总是发生“脱水”
Thorpe 反应 16-49	腈 —CH—CN	腈	

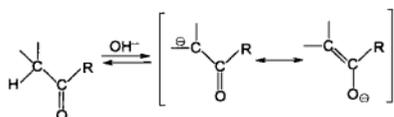
16-38 羟醛缩合反应^[562]

O-氢-C(α -酰烷基)-加成
 α -酰烷基-去-氧-双取代

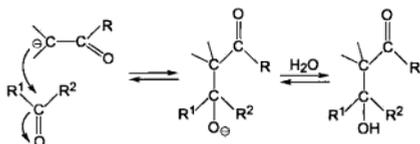


在羟醛缩合反应 (aldol reaction) 中^[563], 一个醛或酮分子的 α -碳加成到另一个醛或酮的羰基碳上^[564]。虽然存在酸催化的羟醛缩合^[565], 但最常见是碱催化的反应。最常用的碱是 OH^- ,

有时也用更强的碱,如烷氧基(RO^-)。氢氧根负离子的碱性不太强,不能充分地将所有的醛或酮分子转化为其相应的烯醇离子,也就是说,对醛和酮而言,平衡都主要偏向左侧。

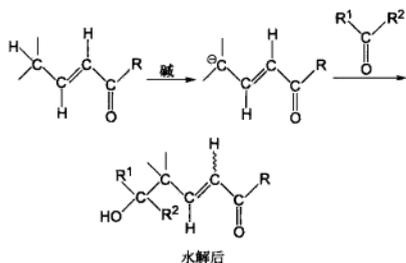


尽管如此,还是存在足够的烯醇离子使反应按以下方式进行:



产物是羟基醛(称为羟醛, aldol)或酮,它们有时在反应过程中发生脱水。即使脱水并不是自发的,但该过程通常也很容易发生,因为新生成的双键可与 $\text{C}=\text{O}$ 键共轭。因此这是制备 α,β -不饱和醛酮以及 β -羟基醛酮的一个方法。整个反应(包括脱水步骤)是一个平衡, α,β -不饱和醛酮和 β -羟基醛酮可以在 OH^- 作用下断裂(逆羟醛缩合反应),有证据表明当底物为芳香酮时,可能采取 SET 机理^[586]。

根据插烯原理,活性氢可以位于 α,β -不饱和羰基化合物的 γ 位:



羟醛缩合反应的范围主要为以下五个方面:

(1) 两个相同的醛分子之间的反应 平衡远远偏向右边^[567],因此反应是极容易发生的。许多醛以这种方式转化为羟醛或其脱水产物,最有效的催化剂是碱性离子交换树脂。当然,醛必须含有 α -氢。

(2) 两个相同的酮分子之间的反应 这种情况下,平衡主要偏向左边^[568],只有平衡发生移动,这个反应才是可行的。通过在索氏提取器中进行反应,通常可以达到这个目的(例如,参见 OS I, 199)。不用索氏提取器^[569],用碱性 Al_2O_3 处理,两分子相同的酮也能发生缩合^[570]。

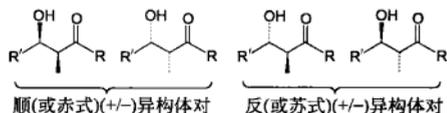
非对称的酮在具有较多氢的一侧缩合(丁酮是例外,在酸催化下它在 CH_2 上反应,但是在碱催化下,它仍是在 CH_3 上反应)。

(3) 两个不同的醛之间反应 最常见的情况是产生四个产物的混合物(如果算上烯烃,就是八个产物)。然而,如果有一个醛没有 α -氢,那么只可能生成两个羟醛,并且在许多情况下交叉产物是主要的。交叉的羟醛缩合通常称为 Claisen-Schmidt 反应^[571]。

(4) 两个不同的酮之间的反应 这种方式很少采用(除非使用预制备的烯醇,见下),但也可采用类似的方式。

(5) 一个醛和一个酮之间的反应 这通常是可行的,特别是当醛没有 α -氢时,因为这样就不会出现自身缩合和酮反应的竞争了^[572]。这也被称为 Claisen-Schmidt 反应。即使醛存在 α -氢时,是酮的 α 碳加成到醛的羰基上,而不是反过来反应。通过提前单独制备酮的烯醇衍生物^[573],然后加到醛(或酮)中,可以实现反应的区域选择性,即确保偶合发生在非对称酮所期望的一边。可与醛和酮反应的其它类型预制备衍生物是烯胺(用 Lewis 酸为催化剂)^[574]和烯醇硼酸酯($\text{R}^1\text{CH}=\text{CR}^2-\text{OBR}_2$)^[575],烯醇硼酸酯可以通过 15-25 合成或直接从醛或酮制备得到^[576],也可以使用预制备的金属烯醇盐。例如,烯醇锂(通过 12-21 反应制备)^[577]在 ZnCl_2 存在下与底物反应^[578],这种情况下,羟醛产物由于分子中两个氧原子与锌离子的螯合而稳定^[579]。其它可用于羟醛缩合的烯醇金属盐有 Ti ^[580]、 Zr ^[581]、 Sn ^[582]、 La ^[583]、 Sm ^[584]和 Pd 盐^[585],所有这些盐反应生成的产物都有区域选择性, α -烷氧基酮与烯醇锂的反应速度特别快^[586]。

用预制备的烯醇衍生物的反应提供了一种控制羟醛缩合立体选择性的途径^[587]。与 Michael 反应(15-21)一样,羟醛缩合反应产生两个新的手性中心,最通常的情况是四个羟醛立体异构体,可以表示如下:

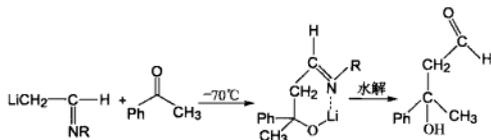


该反应中使用的预制备的烯醇衍生物有烯醇镁、锂^[588]、钛^[589]、锆^[522]和锡^[590],烯醇硅醚^[591],烯醇硼烷^[592]和烯醇硼酸酯 $[\text{R}^1\text{CH}=\text{CR}^2-\text{O}(\text{OR})_2]$ ^[593]。烯醇硅醚的亲核性已经得到了检测^[594]。一般来说,Z型烯醇金属盐生成

顺式(或赤式)异构体对,这个反应对非对映选择性合成这些产物非常有用^[595]。*E*型异构体反应一般是非立体选择性的。然而,在-78℃时采用烯醇钛^[595]、烯醇镁^[597]、某些烯醇硼烷^[598]或者烯醇锂进行反应,很多情况下可获得反式(或苏式)立体选择性的产物^[599]。

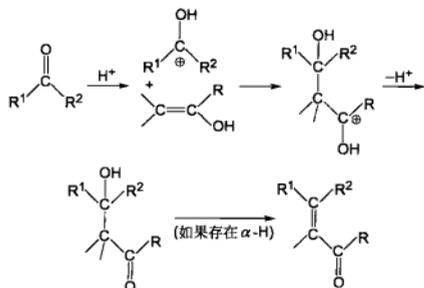
通过使用^[602]手性烯醇衍生物^[603]、手性醛或酮^[604],或同时使用两者^[605],这些反应也可以实现对映异构选择性^[600](此时四个异构体中只有一个是主要的)^[601]。在手性硼烷^[606]或其它添加物^[607]存在下,烯醇硅醚与醛反应生成羟醛,反应具有很好的不对称诱导性。由于对映选择地同时形成两个手性中心,此类过程被称为双不对称合成(double asymmetric synthesis)^[608]。当烯醇衍生物和底物都是非手性的时,在光学活性的硼化合物^[609]或二胺配位的锡化合物存在下反应,也可以得到了四个立体异构体中的某一个^[610]。

用亚胺代替醛,且用LiN(*i*-Pr)₂作为碱,有可能使醛的 α 碳加成到酮的羰基碳上^[611]:



这就是定向羟醛缩合反应(directed aldol reaction)。用醛或酮的二甲基胺 α -锂盐^[612]或酯的 α -锂盐也可以发生相似的反应^[613]。

上面提到,羟醛缩合也可以用酸作为催化剂,这种情况下常常伴随脱水反应。此时,羰基先发生质子化,而后进攻另一分子烯醇式的 α 碳^[614]:

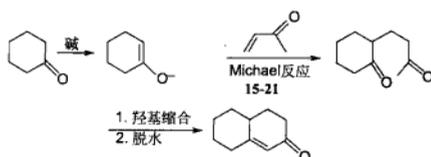


对于烯醇,反应机理与卤代(12-4)相似。

有时进一步缩合是令人讨厌的副反应,因为羟醛缩合产物仍然是醛或酮。

羟醛缩合经常用于形成五元和六元环。由于焓有利(参见第133页),这种闭环反应一般容易发生^[615],即使是酮与酮缩合也可以发生。这

个思想的一个重要扩展是Robinson环化反应(Robinson annulation reaction)^[616],该反应常常用于甾体和萜烯的合成。在这个反应中,一个环酮被转化为另一个环酮,产物增加了一个含有双键的六元环。反应时底物用甲基乙烯基酮(或甲基乙烯基酮的简单衍生物)和一个碱处理^[617]。底物的烯醇离子与甲基乙烯基酮经过Michael反应(15-21)形成二酮,二酮发生分子内的羟醛缩合,而后脱水得到产物^[618]:

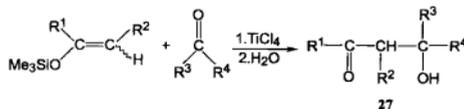


由于甲基乙烯基酮具有聚合的趋向,因此常常用其前体(即在碱作用下可产生甲基乙烯基酮的化合物)来代替。一个常见的例子是MeCOCH₂CH₂NEt₂Me⁺I⁻(参见17-8),该化合物很容易由MeCOCH₂CH₂NEt₂季铵化制备得到,MeCOCH₂CH₂NEt₂本身又可从丙酮、甲醛和二乙胺的Mannich反应(16-15)制备^[619]。三甲基硅化的乙烯酮,RCOC(SiMe₃)=CH₂也成功地用于环化反应,SiMe₃很容易除去。用其它方法制备的1,5-二酮也常通过分子内羟醛缩合而环化。当1,5-二酮的环化被(*S*)-脯氨酸催化时,产物具有高ee值的光学活性^[620]。

OS I, 77, 78, 81, 199, 283, 341; II, 167, 214; III, 317, 353, 367, 747, 806, 829; V, 486, 869; VI, 496, 666, 692, 781, 901; VII, 185, 190, 332, 363, 368, 473; VIII, 87, 208, 241, 323, 339, 620; IX, 432, 610.

16-39 Mukaiyama 羟醛反应及相关反应^[621]

O-氢-C(α -酰烷基)-加成



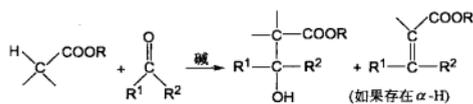
一个与羟醛缩合相关的反应是将酮与三甲基硅烯酮缩醛R₂C=C(OSiMe₃)OR¹^[622]在TiCl₄存在下反应得到27。三甲基硅烯酮缩醛可以认为是预形成的烯醇,当在水溶液中在TiCl₄^[623](Mukaiyama试剂)存在下或根本没有催化剂存在下,可与醛或酮反应,生成羟醛产物^[624]。人们已经研究了该反应机理^[625]。还有其它催化剂也可用于该反应,包括InCl₃^[626]、SmI₂^[627]、Sc(OTf)₃^[628]、HgI₂^[629]、Yb(OTf)₃^[630]、Cu(OTf)₂^[631]、[Cp₂Zr(O-

$t\text{-Bu}$) THF] $^+$ [BPh $_4$] $^-$]^[632]、LiClO $_4$ ^[633]、铁催化剂^[634]和 Bi(OTf) $_3$ ^[635]。不对称的 Mukaiyama 羧酯缩合反应已有报道^[636]，反应时通常用手性添加剂^[637]，有时也使用手性助剂^[638]。这个反应也可以用醛或酮的缩醛 R 3 R 4 C(OR 5) $_2$ 形成进行，此时的产物是醚 R 1 COCHR 2 CR 3 R 4 OR 5 ，而不是 27^[639]。烯醇酯和烯醇醚与缩醛和 TiCl $_4$ 或类似催化剂的反应也可以得到这个产物^[640]。当催化剂为二丁基锡双三氟酸盐 Bu $_2$ Sn(OTf) $_2$ 时，醛也能反应，但其缩醛不反应；酮的缩醛可以反应，酮本身却不反应^[641]。

16-40 羧酸酯或酰胺与醛或酮之间的类羟醛缩合反应

O-氢-C-(α -烷氧基酰基)-加成；

α -烷氧基酰基次甲基-去-氧-双取代

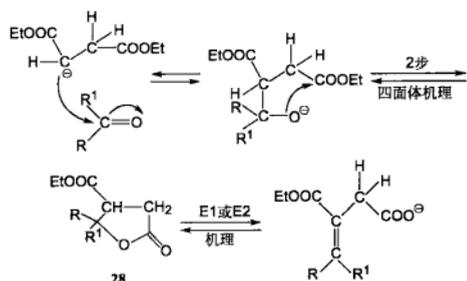


在强碱存在下，羧酸酯的 α 碳可与醛或酮的羰基碳发生缩合，生成 β - γ 不饱和酯^[642]，它也可能脱水生成 α , β -不饱和酯。这个反应有时被称为 Claisen 反应^[643]，但是这个名称并不好，因为它更常用于 10-118 反应。一个现代的例子可以表明反应如何应用，在 -78°C 己烷中，将乙酸叔丁酯加到 LDA 中，生成乙酸叔丁酯的锂盐 (12-21)^[644]，这是一个烯醇负离子，接下来与酮发生反应。该反应可成为 Reformatsky 反应 (16-31) 的简单替代反应，作为制备 β -羟基叔丁酯的方法，也有可能将醛或酮的 α 碳加到羧酸酯的羰基碳上，但这是一个不同的反应 (10-119)，是亲核取代而不是与 C=O 键的加成。然而，如果醛或酮含有 α -氢，这可以是一个副反应。

除了普通的酯 (含有 α -氢)，内酯也可以发生此反应，而且如在 16-38 中，用 α , β -不饱和酯的 γ 位也可以反应 (插烯原理)。也有这样的例子：酰胺的烯醇负离子与醛缩合^[645]。

对多数酯，需要比羟醛缩合强得多的碱，如：(i -Pr) $_2$ NLi (见上)，Ph $_3$ CNa 和 LiNH $_2$ 是常用的碱。然而，有一类酯很容易反应，并不需要那么强的碱：琥珀酸二乙酯及其衍生物在像 NaOEt、NaH 或 KOtMe $_3$ 这样的碱存在下就可以与醛和酮发生缩合。这个反应被称为 Stobbe 缩合^[646]。在反应过程中，其中一个酯基 (有时两个都发生) 水解。下列机理可解释：(1) 琥珀酸酯反应性比其它酯好得多；(2) 总是除去一个

酯基；和 (3) 产物不是醇而是烯等事实。另外，中间体内酯 (28) 已经从混合物中分离出来^[647]：



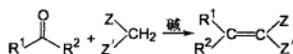
Stobbe 缩合已经扩展到戊二酸二叔丁酯^[648]。

酯的烯醇式与酮的缩合^[649]可以作为类似 Robinson 环化反应的一部分 (参见 16-38)。

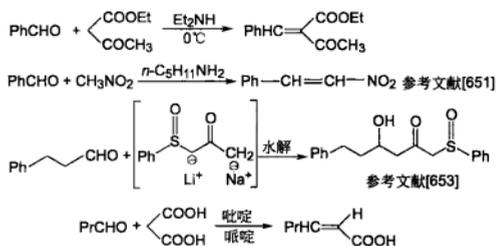
OS I, 252; III, 132; V, 80, 564; 70, 256; 75, 215. 另见 OS IV, 278, 478; V, 251.

16-41 Knoevenagel 反应

双 (乙氧羰基) 亚甲基-去-氧-双取代等



通常将不含有 α -氢的醛或酮，与形式为 Z-CH $_2$ -Z' 或 Z-CHR-Z' 的化合物的缩合反应，称为 Knoevenagel 反应^[650]。Z 和 Z' 可以是 CHO, CRO, COOH, COOR, CN, NO $_2$ ^[651], SOR, SO $_2$ R, SO $_2$ OR, 或类似的基团。当 Z 为 COOH 时，产物常常发生原位脱羧^[652]。如果使用足够强的碱，那么只含有一个 Z 的化合物 (如 CH $_3$ Z 或 RCH $_2$ Z) 也可以发生反应，也可以使用其它含有活泼氢的化合物，如：CHCl $_3$ 、2-甲基吡啶，端炔，环戊二烯等。实际上，可以用任何含有可被碱脱去氢的含 C-H 键的化合物。下列例子说明了这个反应的广泛应用：



从这些例子可以看出，在第 10 章遇到的许多碳亲核试剂也是对醛和酮的亲核试剂 (参见反应 10-104~10-108 和 10-110)。与在第 10 章中看到的一样，这些例子中的最初产物可以通过相对简单的过程 (水解、还原和脱羧等) 转化为各种其它产物。在与端炔的反应中^[654]，炔钠是最常用的试剂 (当使用炔钠时，通常称为 Nef 反应)，

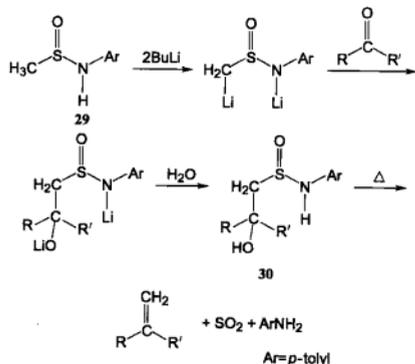
但也可以用炔锂^[655]、镁和其它金属的炔化物。一个特别简便的试剂是炔锂-乙二胺络合物^[656]，这是一个稳定、流动性良好的粉末状物质，可从市场购得。另一种方法是，底物与乙炔本身在一个碱的存在下反应，因此炔化物是原位形成的。这个过程被称为 Favorskii 反应，不要与 Favor-skii 重排混淆 (18-7)^[657]。

对于多数试剂，如果在醇的适当位置有一个氢，那么就无法分离出醇（只得到烯）^[658]。然而，在有些情况下，醇是主要产物。采用合适的反应物，像羟醛缩合反应 (16-38) 一样，Knoevenagel 反应也可以具有非对映选择性^[659]和对映选择性^[660]。当反应物为 ZCH_2Z' 形式时，醛的反应性比酮好得多，很少有酮反应成功的报道。然而，如果在 THF 中，并且在 $TiCl_4$ 和吡啶存在下，丙二酸二乙酯与酮以及醛的缩合反应，可能得到很好的产率^[661]。与 ZCH_2Z' 的反应，最常用的催化剂是仲胺（哌啶是最普遍的），但是也可以使用许多其它催化剂。当催化剂为吡啶时（其中可加入或不加入哌啶），这个反应就是著名的 Knoevenagel 反应的 Doebner 改进。醇盐也是常用的催化剂。

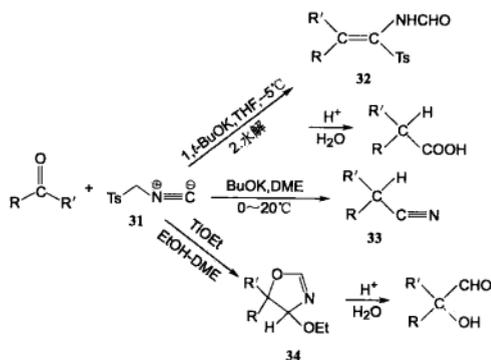
与 16-38 一样，这些反应有时也可以酸催化进行^[662]。超声可用于促进反应^[663]，而且反应还可以在无溶剂情况下利用微波辐射完成^[664]。另一个固态的反应是在潮湿的 $LiBr$ 上进行^[665]，沸石已用于促进这个反应^[666]。过渡金属化合物，如 SmI_2 ^[667] 或 $BiCl_3$ ^[668]，也已用于促进 Knoevenagel 反应。

下面列举了 Knoevenagel 反应的许多特殊应用：

(1) *N*-甲基亚磺酰基对甲苯胺^[669] (29) 的双锂衍生物与醛和酮加成，水解后得到羟基亚磺酰胺 (30)，亚磺酰胺经加热，发生立体专一地顺式消除，得到烯烃^[670]。因此这个反应是实现 $RR'CO \rightarrow RR'C=CH_2$ 转化的一个方法，可作为 Wittig 反应的替换方法^[671]。

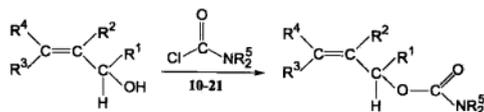


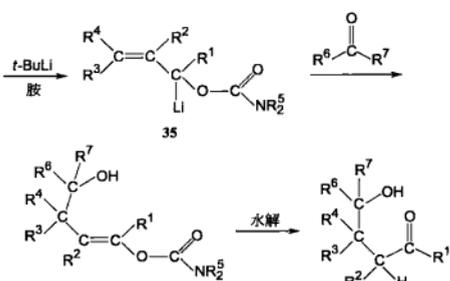
(2) 酮与对甲苯磺酰甲基异腈 (31) 反应得到不同的产物^[672]，反应结果取决于反应条件。当反应在 $-5^\circ C$ 的 THF 中与叔丁醇钾反应时，除了异氰基水解反应 (16-65) 外^[673]，（水解后）得到正常的 Knoevenagel 产物 (32)。用同样的碱，但以 DME 为溶剂，产物为腈 (33)^[674]。当酮与 31 以及乙氧基铯 (I) 于室温在绝对乙醇与 DME 为 4 : 1 比例的混合物中反应时，产物是 4-乙氧基-2-噁唑啉 (34)^[675]。由于 33 可以水解^[676]成羧酸^[673]，34 可以水解成 α -羟基醛，因此这个通用反应提供了实现 $RCOR'$ 向 $RCHR'$ 、 $COOH$ 、 $RCHR'CN$ ，或 $RCR'(OH)CHO$ 转化的方法。采用某些醛 ($R' = H$) 也可以将其转化为 $RCHR'COOH$ 和 $RCHR'CN$ ^[677]。



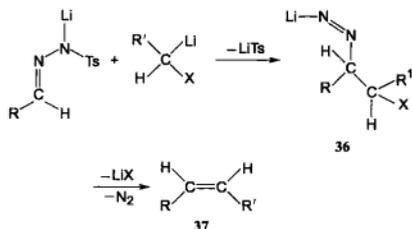
(3) 醛和酮 $RCOR'$ 与 $CH_2=C(Li)OMe$ 反应，生成羟基烯醇酯 $RR'C(OH)C(OMe)=CH_2$ ，后者很容易水解成醇醇 $RR'C(OH)COMe$ ^[678]。在这个反应中， $CH_2=C(Li)OMe$ 是无法获得的 $H_3C-\bar{C}=O$ 的合成子^[679]。这个试剂也可与酯 $RCOOR'$ 反应，生成 $RC(OH)(COMe=CH_2)_2$ 。 $Ph-C=O$ 离子的一个合成子是 $PhC(CN)OSiMe_3$ ，它与醛和酮 $RCOR'$ 加成，水解后得到 α -羟基酮， $RR'C(OH)COPh$ ^[680]。

(4) 烯丙基氨基甲酸酯锂盐 (35) (制备方法如下所示) 与醛或酮 (R^6COR^7) 反应，同时伴随烯丙基重排反应，水解后得到 γ -羟基醛或酮^[681]。这个反应被称为高羟醛缩合反应 (homoaldol reaction)，因为其产物是 16-38 产物的同系物。这个反应已经实现对映选择性^[682]。



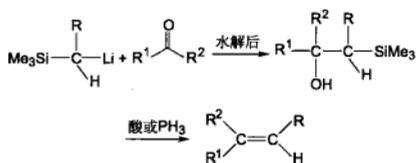


(5) 活泼氢化合物的锂盐与醛的对甲苯磺酰脲锂盐加成, 生成产物 **36**。如果 $X = \text{CN}$ 、 SPh 或 SO_2R , **36** 可自发失去 N_2 和 LiX , 生成烯烃 **37**。整个反应在一个反应容器中完成: 活泼氢化合物与对甲苯磺酰脲混合, 混合物与 $(i\text{-Pr})_2\text{NLi}$ 反应立即形成两种锂盐^[683]。这个反应是用于形成双键的 Wittig 反应的另一种替代方法。



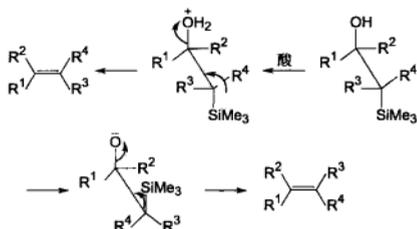
OS I, 181, 290, 413; II, 202; III, 39, 165, 317, 320, 377, 385, 399, 416, 425, 456, 479, 513, 586, 591, 597, 715, 783; IV, 93, 210, 221, 234, 293, 327, 387, 392, 408, 441, 463, 471, 549, 573, 730, 731, 777; V, 130, 381, 572, 585, 627, 833, 1088, 1128; VI, 41, 95, 442, 598, 683; VII, 50, 108, 142, 276, 381, 386, 456; VIII, 258, 265, 309, 353, 391, 420. 另见 OS III, 395; V, 450.

16-42 Peterson 烯化反应 烯基-去-氧-双取代

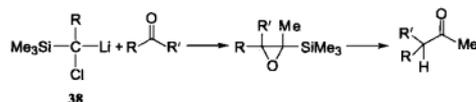


Peterson 烯化反应 (Peterson Alkenylation reaction)^[684] 是三烷基硅烷的锂 (有时为镁) 衍生物与醛或酮的加成, 生成 β -羟基硅烷, 它自发脱水, 或在酸或碱作用下脱水, 生成烯烃。这个反应也是 Wittig 反应的另一个替代方法, 有时被称为硅-Wittig 反应^[685]。R 基团也可以是 COOR , 这种情况下得到的产物是 α, β -不饱和酯^[686]; R 基团

也可以是 SO_2Ph 基团, 这种情况下的产物是乙烯基砜^[687]。产物的立体化学常常通过用酸或碱消去来控制。Si-O 相互作用所起的作用也已经得到确定^[688]。用碱一般发生顺式消去 (E_i 机理, 参见第 632 页), 而酸通常导致反式消去 (E_2 机理, 参见第 620 页)^[689]。



当醛或酮与 **38** 形式的试剂反应时, 产物是环氧乙烷基硅烷 (**16-61**), 它能水解为甲基酮^[690]。对于醛来说, 这是一种将 RCHO 转化为甲基酮 (RCH_2COMe) 的方法。

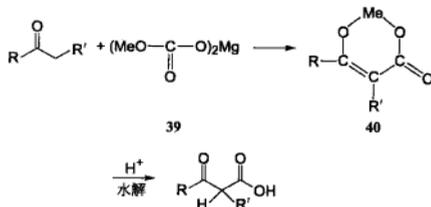


试剂 Me_3SiCHRM ($\text{M} = \text{Li}$ 或 Mg) 常常从 $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{RCl}$ 制得^[691] (通过 **12-36** 或 **12-37** 反应), 但也可以通过 **12-20** 反应或其它方法制备^[692]。

这个反应有新的发展, 即在 DMSO 中 $\text{Me}_3\text{SiCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ 与醛以及催化量的 CsF 反应^[693]。

对于此部分的内容《有机合成》(OS) 中没有相应的参考文献, 但是相关的反应参见 OS VIII, 602。

16-43 活泼氢化合物与 CO_2 和 CS_2 的加成 α -酰基烷基-去-甲氧基-取代(总反应)



RCOCH_3 和 $\text{RCOCH}_2\text{R}'$ 类型的酮与碳酸甲酯镁 (**39**) 反应可以间接地羧基化^[694]。因为形成螯合物 (**40**) 为反应提供了驱动力, 因此羧基化不会发生在二取代的 α -位。 CH_3NO_2 和形式为 RCH_2NO_2 的化合物也可以发生这个反应^[695], 某些内酯也会发生该反应^[696]。许多直接羧基化的

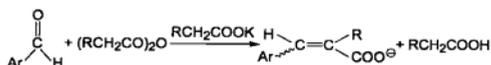
例子也曾报道过,酮在 α 位羧基化得到 β -酮酸^[697]。这里所用的碱是4-甲基-2,6-二叔丁基酚氧基锂。

酮(RCOCH₂R'),以及其它活泼氢化合物,发生碱催化的与CS₂的加成^[698],得到双负离子中间体RCOCR'⁻CSS²⁻,它与卤代烷R²X发生二甲基化,生成 α -二硫亚甲基酮RCOCR'—C(SR²)₂^[699]。形式为ZCH₂Z'的化合物也可与碱和CS₂反应生成类似的双负离子^[700]。

OS VI, 476. 另见 OS VIII, 578.

16-44 Perkin 反应

α -羧基亚烷基-去-氧-双取代



芳香醛与酸酐的缩合反应被称为 Perkin 反应^[701]。当酸酐含有两个 α 氢时(如图所示),总是发生脱水,这种情况下根本无法分离出 β -羧基酸。在有些情况下,使用形式为(R₂CHCO)₂O的酸酐,由于不会发生脱水,产物则总是羧基化合物。Perkin 反应中所用的碱几乎总是酸酐对应的酸的盐。尽管最常使用的是钠盐和钾盐,但是据报道铯盐具有更高的产率和更短的反应时间^[702]。除了芳香醛外,它们的烯炔类似物ArCH=CHCHO也会发生这个反应。但是这个反应不适用于脂肪醛^[703]。

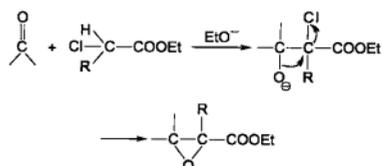
OS I, 398; II, 61, 229; III, 426.

16-45 Darzens 缩水甘油酸酯缩合

(2+1) OC, CC-环- α -烷氧基羧基亚甲基加成



醛和酮与 α -卤代酯在碱存在下缩合生成 α,β -环氧酯,即缩水甘油酸酯(glyclic esters)。这个反应被称为 Darzens 缩合反应(Darzens condensation)^[704]。这个反应由起始的 Knoevenagel 型反应(16-41)以及随后的分子内 S_N2 反应(10-13)组成^[705]:



虽然中间体卤代烷氧基负离子一般无法分离出来^[706],但是如果采用 α -氟代酯(由于氟在亲

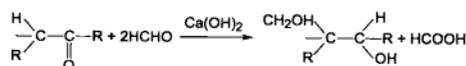
核取代反应中是非常差的离去基团),和 α -氯代酯,都分离出了中间体^[707]。这仅仅是排除卡宾为中间体的几类证据中的一个^[708]。乙醇钠常常用作碱,但是有时也使用其它碱,如氨基钠。芳香醛和酮反应产率高,脂肪醛反应性较差。然而,如果通过将碱LiN(SiMe₃)₂在-78℃的THF中反应(形成酯的共轭碱),然后将醛或酮加到这个溶液中,那么采用脂肪醛与采用芳香醛和酮一样,反应获得了高产率(约80%)^[709]。如果用预形成的 α -卤代羧酸双负离子Cl—C⁻R—COO⁻进行反应,那么直接生成 α,β -环氧酯^[710]。用 α -卤代酮、 α -卤代腈^[711]、 α -卤代亚砷^[712]和砷^[713]、 α -卤代-N,N-二取代酰胺^[714]、 α -卤代酮亚胺^[715],甚至用烯丙基^[716]和苄基卤,也可以进行 Darzens 反应。还可以使用相转移催化剂^[717]。通过将光学活性的 α -溴代- β -羟基酯与醛偶合,可以对映选择性地发生 Darzens 反应^[718,719]。

缩水甘油酸酯能容易地转化为醛(12-38)。将亚胺与 α -卤代酯或 α -卤代N,N-二取代酰胺以及叔丁醇钾在溶剂1,2-二甲氧基乙烷中反应,这个反应被扩展到用于生成氮丙啶类似物^[720]。然而,该反应产率并不高。也有人报道了酸催化的 Darzens 反应^[721]。另见 16-61。

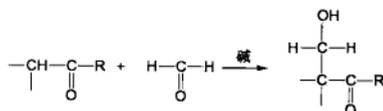
OS III, 727; IV, 459, 649.

16-46 Tollens 反应

O-氢-C(β -羧基)-加成



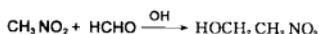
Tollens 反应是含有 α -氢的醛或酮与甲醛在Ca(OH)₂或类似碱存在下的反应。该反应的第一步是一个混合的羟醛缩合(16-38)。



反应可以停止于这一步,但是更常见的是,通过一个交叉的 Cannizzaro 反应(19-60),另一摩尔的甲醛将新生成的羟醛还原为1,3-二醇。如果醛或酮含有多个 α -氢,那么它们都可以被取代。这个反应的一个重要用途是从乙醛制备季戊四醇。



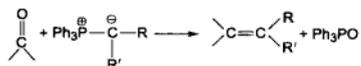
当用脂肪族硝基化合物代替醛或酮时,不会发生还原反应,这个反应实质上是 Knoevenagel 反应,但是它通常也被称为 Tollens 反应。



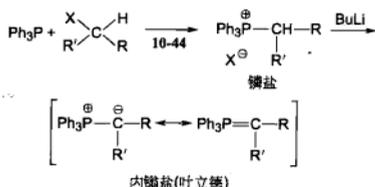
OS I, 425; IV, 907; V, 833.

16-47 Wittig 反应

亚烷基去-氧-双取代

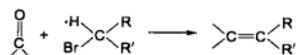


Wittig 反应是醛或酮与磷叶立德（也称为磷烷）反应生成烯烃^[722]。磷叶立德通常通过磷盐与碱的反应制备^[723]，而磷盐由通常从磷和卤代烷反应制备（10-44）：



三步反应的总反应被称为 Wittig 反应，或仅称最后一步为 Wittig 反应。磷盐也可以通过将磷加到 Michael 烯烃（15-8）或采用其它方法制备。磷盐常常与强碱如丁基锂、氨基钠^[724]、氢化钠或醇钠反应转化为叶立德，但是如果盐的酸性足够强，也可以使用较弱的碱。例如对于 $(\text{Ph}_3\text{P}^{\oplus})_2\text{CH}_2$ ，碳酸钠就是足够强的碱^[725]。当所用的碱不含有锂时，人们通常称该叶立德是在“无盐”条件下制备的^[726]。

在整个 Wittig 反应中，烯烃是从醛或酮与卤代烷反应形成的，并且卤代烷中连卤原子的碳至少含有一个氢原子：

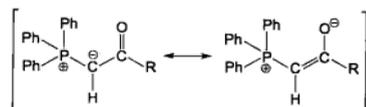


该反应结果与 Reformatsky 反应（16-31）得到的结果相似，但是这个结果更普遍，因为该反应并不要求底物分子卤原子的 α 位含有酯基或其它基团。Wittig 反应的另一个优点是新生成双键的位置总是确定的，这与 Reformatsky 反应和大多数碱催化的缩合反应（16-38~16-46）的结果不同。

这个反应是非常普遍的。醛或酮可以是脂肪族的、成环的或芳香族的（包括二芳基酮）；也可以含有双键或叁键；它可以含有各种各样的官能团，如 OH、OR、NR₂、芳香硝基或卤原子、缩醛、酰胺^[727]，甚至酯基^[728]。然而，已经表明叶立德与内酯反应，生成的是 ω -烯基醇^[729]。 β -内酰胺可用磷叶立德转化为烯基氮杂环丁烷衍生物^[730]。与羰基共轭的双键或叁键也不干扰叶立德对 C=O 的进攻。这里有一个改进，将苯醇

与叶立德和 BaMnO₄ 的混合物反应，可以生成高产率的烯炔^[731]。另一个改进是，烯丙基醇与 MnO₂ 和叶立德反应^[732]。

磷叶立德也可以含有双键或叁键以及某些官能团。简单的叶立德（R, R' = 氢或烷基）反应活性很高，易与氧、水、氢卤酸和醇，以及羰基化合物和羧酸酯反应，因此反应必须在没有这些物质的条件下进行。当在 α 位有一个吸电子基（如，COR, CN, COOR, CHO）时，叶立德稳定得多，因为碳上电荷通过共振而分散了：

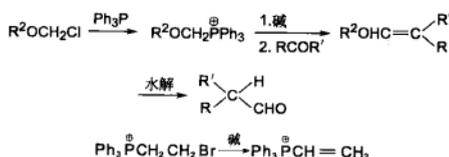


这些叶立德很容易与醛反应，但是与酮反应比较慢，或根本不反应^[733]。极端的例子（如 41），该叶立德既不与酮反应也不与醛反应。

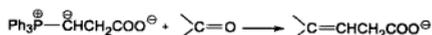


除了上述那些基团之外，叶立德可以含有一个或两个卤原子^[734]，或一个 α -OR 或 OAr 基团。

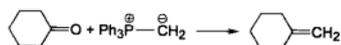
在后一种情况下，产物是烯醇醚，它可以水解生成醛（10-6）^[735]，因而这个反应是实现 $\text{RCOR}' \rightarrow \text{RR}'\text{CHCHO}$ 转化的方法^[736]。然而，叶立德也可以不含有 α -硝基。如果磷盐的 β 位包含一个潜在的离去基团，如 Br 或 OMe，那么与碱作用将会发生消去，而不是生成叶立德：



但是可以存在 β COO⁻ 基团，此时产物是 β, γ -不饱和酸^[737]：



这是制备这些化合物的唯一简便方法，因为通过任何其它方法进行消去，得到的都是热力学更稳定的 α, β -不饱和异构体。这是 Wittig 方法能在特定位置形成双键的特异定位用途的例子。另一个例子是将环己酮转化为含有环外双键烯炔，例如^[738]：

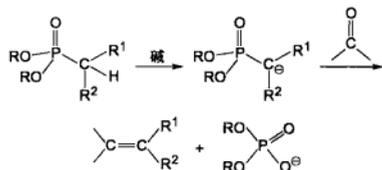


还有一个例子是容易生成反式 Bredt 双环烯酮（参见第 91 页）^[739]。如上面指出的， α, α' -二

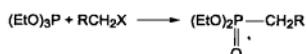
卤代膦烷可用于制备 1,1-二卤代烯烃。制备这类化合物^[740]的另一个途径是将羰基化合物与 CX₂ (X=Cl, Br 或 I) 和三苯基膦混合物作用, 反应中可加入或不加锌粉 (这使 Ph₃P 用量减少)^[741]。

用聚合物负载的叶立德也可进行 Wittig 反应 (参见第 249 页)^[742]。反应也可以在硅胶上完成^[743]。

叶立德通常从三苯基膦制备, 但也可以用其它三芳基膦^[744]、三烷基膦^[745]和三苯基胂^[746]制备。Wittig 反应也可用不同类型的叶立德完成, 最重要的是从磷酸酯制备的叶立德^[747]:



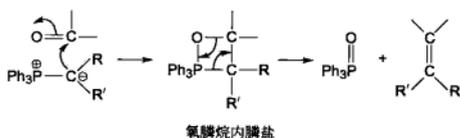
这个方法有时称为 Horner-Emmons, Wadsworth-Emmons 或 Wittig-Horner 反应^[748]。比起使用膦烷这个方法有好几个优点^[749]。这些叶立德比相应的膦烷叶立德反应性更高, 当 R¹ 为吸电子基团时, 这些化合物常常与酮反应, 可是从膦烷制备的叶立德却不与酮反应。此外, 含磷产物是磷酸酯, 能溶于水, 不像 Ph₃PO 那样不溶于水, 这使之易与烯烃产物分离。磷酸酯也比膦盐便宜, 很容易由 Arbuzov 反应制得^[750]:



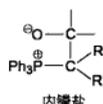
使用手性添加剂^[751]或助剂^[752], 实现了立体选择性的烯基化反应。从氧化膦 (Ar)₂P(=O)-CHRR',

磷酸二酰胺 (R₂N)₂POCHRR'^[753] 和硫代磷酸烷基酯 (MeO)₂PSCHRR'^[754] 制备的叶立德, 也具有这样的一些优点。磷酸酯 (Ph₂POCH₂NR'₂) 与醛或酮 R²COR³ 反应, 得到高产率的烯胺 (R²R³C=CHNR)^[755]。还有 (Z)-选择性试剂^[756], 对反应进行一个有趣的改变可以得到炔烃。还有分子内 Horner-Emmons 反应的报道^[757], 带官能团的醛 (R-CHO) 与 (MeO)₂POCHN₂ 反应, 生成炔烃 (R-C≡CH)^[758]。

Wittig 反应关键步骤的机理^[759]如下^[760]:



人们已经研究了叶立德形成的能量和它们在溶液中的反应^[761]。许多年来, 人们认为, 被称为内膦盐 (betaine) 的一种双离子化合物, 是从起始化合物到氧膦烷过程中的中间体。事实上也可能确实如此, 但是支持它的证据很少^[762]。



在某些 Wittig 反应中, 已经分离出“内膦”沉淀^[763], 但是事实上所分离出来的是内膦-卤化锂的加合物, 该中间体与其说从内膦盐形成的, 还不如说是从氧膦烷形成的^[764]。然而, 有一个报道说在一个 Wittig 反应过程中观察到了内膦盐的锂盐^[765]。相反, 却有很多证据支持存在氧膦烷中间体, 至少对于不稳定的叶立德来说是如此。例如, 在低温下^[766]反应混合物的 ³¹P NMR 谱图, 与能存在一段时间的氧膦烷的结果一致, 而与四配位磷的图谱不一致。由于内膦盐、叶立德和氧化膦都含有四配位的磷, 这些物种都不会产生谱图, 因此得出了溶液中存在氧膦烷中间体的结论。在某些情况下, 氧膦烷已经被分离出^[767]。用 NMR 谱甚至可以检测出中间体氧膦烷的顺式和反式异构体^[768]。根据这个机理, 光学活性的膦盐 RR'R²P⁺CHR² 在整个反应过程中应该保持构型, 而且该构型应该保留在氧化膦 (RR'R²PO) 中。研究已发现确实如此^[769]。

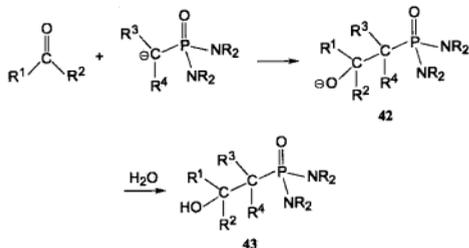
假设的内膦盐中间体可以以一种完全不同的方式, 即通过膦对环氧化物的亲核取代 (10-50) 来形成:



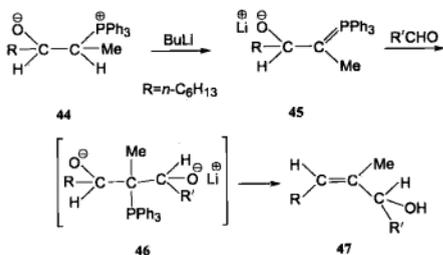
这样形成的内膦盐可以转化为烯烃, 这就是为什么人们长期认为 Wittig 反应中存在内膦盐的一个原因。

有些 Wittig 反应生成 (Z) 烯烃, 有些生成 (E) 烯烃, 有些产生两者的混合物, 人们对哪些因素决定立体选择性的问题进行了很多研究^[770]。通常发现含有稳定化基团或从三烷基膦制备的叶立德反应生成 (E) 烯烃, 而从三芳基膦制备的和不含稳定化基团的叶立德反应后常常得到 (Z) 烯烃或 (Z) 和 (E) 烯烃的混合物^[771]。对这个现象的一个解释是^[669], 叶立德与羰基化合物的反应是 [2+2] 环加成反应, 为了协同, 它必须采取 [π_{2s}+π_{2s}] 途径。前面我们已经提到 (参见第 520 页), 这种途径导致形成更拥挤

挤的产物, 即 (*Z*) 烯烃。如果这个解释正确的话, 那么就无法解释从稳定的叶立德主要形成 (*E*) 产物的事实。但是 (*E*) 化合物在热力学上显然一般比 (*Z*) 异构体要稳定, 立体化学似乎取决于多个因素。



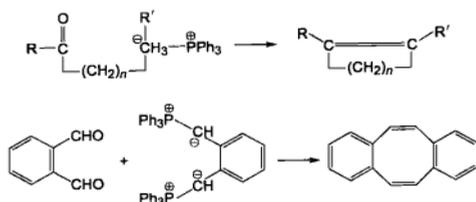
产物的 (*E/Z*) 比例常常因改变溶剂或加入盐而改变^[772]。控制产物立体化学的另一个途径是使用前面提到的膦酸二酰胺。在这种情况下确实形成了内磷盐 (**42**), 当与水作用时得到 β 羟基膦酸二酰胺 (**43**), 它能结晶出来, 然后在硅胶存在下在苯或甲苯中回流, 断裂成为 $\text{R}^1\text{R}^2\text{C}=\text{CR}^3\text{R}^4$ ^[753]。化合物 **43** 一般形成非对映异构体的混合物, 这些混合物可能通过重结晶拆分开。两个非对映体断裂生成两个异构的烯烃。光学活性的膦酸二酰胺已用于制备光学活性的烯烃^[773]。有人报道了另一种从氧化膦 ($\text{Ph}_2\text{POCH}_2\text{R}$) 开始控制烯烃立体化学 [只获得 (*Z*) 或 (*E*) 异构体] 的方法^[774]。



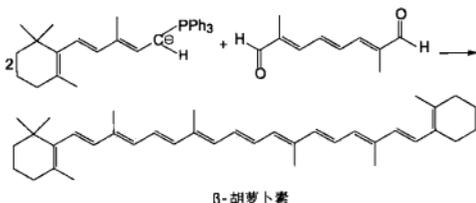
在存在内磷盐-氯化锂中间体的反应中, 如果在磷的 α 位含有一个氢, 那么有可能将碳链进一步延长。例如, 在 -78°C 亚乙基三苯基膦烷与庚醇反应, 得到 **44**, **44** 与丁基锂反应生成叶立德 **45**。将 **45** 与醛 ($\text{R}'\text{CHO}$) 作用得到中间体 **46**, **46** 经处理后得到 **47**^[775]。这个反应立体选择性地得到不饱和醇 **47**。化合物 **45** 也可与其它亲电试剂反应。例如, **45** 与 NCS 或 PhICl_2 作用, 立体选择性地得到乙烯基氯 $\text{RCH}=\text{CMeCl}$; 与 NCS 反应得到顺式异构体, 与 PhICl_2 反应得到反式异构体^[776]。与 Br_2 和 FCIO_3 (参见 **12-4** 这个试剂的爆炸性) 反应分别得到相应的溴化物或氟

化物^[777]。**45** 与亲电试剂的反应被称为 Scoopy 反应 (经由 β -氧化膦叶立德的 α 取代加上羰基烯基化)^[778]。

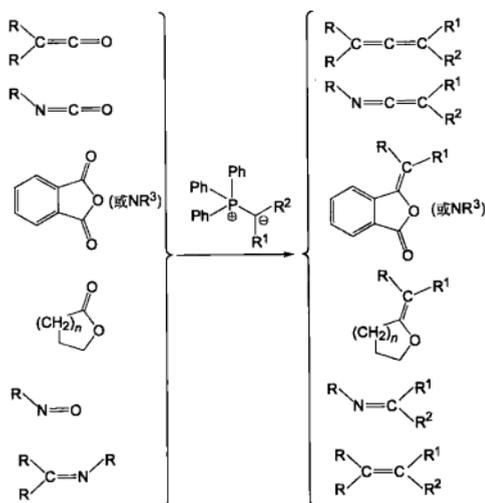
Wittig 反应也可以分子内进行, 用于制备含有 5~16 个碳原子的环^[779], 反应既可以通过单环闭合也可以通过双环闭合完成^[780]。



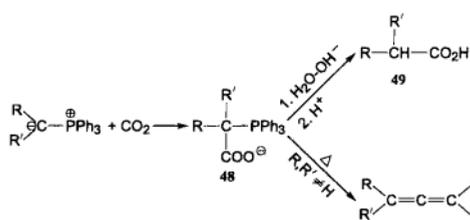
已经证实, Wittig 反应在合成天然产物中非常有用, 而有些天然产物用其它方法却很难制备^[781]。许多例子中的一个 β 胡萝卜素的合成^[782]:



磷叶立德也可以相似的方式与烯酮^[783]、异氰酸酯^[784]和某些酸酐^[785]和酰亚胺^[786]的 $\text{C}=\text{O}$ 键、亚硝基的 $\text{N}=\text{O}$ 键以及亚胺的 $\text{C}=\text{N}$ 键反应^[787], 例如:



磷叶立德与二氧化碳反应生成可分离的盐 (**48**)^[788], **48** 可以水解生成羧酸 (**49**) (因此实现了 $\text{RR}'\text{CHX} \rightarrow \text{RR}'\text{CHCOOH}$ 的转化) 或 (如果 R 和 R' 都不是氢原子) 二聚成丙二烯。

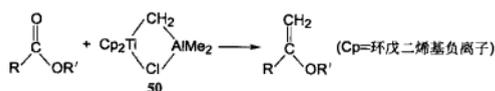


虽然磷叶立德最常用于烯基化反应,但是偶尔也可以使用氮叶立德。一个例子是 *N*-苄基-*N*-苄基溴化吡啶与碱反应生成 *N*-叶立德,它与苯甲醛反应生成苯乙烯^[789]。

OS V, 361, 390, 499, 509, 547, 751, 949, 985; VI, 358; VII, 164, 232; VIII, 265, 451; 75, 139. OS IX, 39, 230.

16-48 Tebbe, Petasis 和交替的烯基化

亚甲基-去-氧-双取代



磷叶立德一个有用的替代试剂是钛试剂,如 50, 可从二环戊二烯二氯化钛和三甲基铝制得^[790]。在含有少量吡啶的甲苯-THF 中,羰基化合物与环戊二烯钛络合物 50 (Tebbe 试剂) 反应^[791]生成烯炔。二甲基二茂钛,即 Petasis 试剂,可替代 50 使用^[792]。Tebbe 试剂和 Petasis 试剂与酮反应都得到很好的结果^[793]。我们已经知道,当底物为醛或酮时,有好几种将 C=O 转化为 C=CH₂ 的方法(见 16-27, 16-31, 16-38~14-44, 16-47),但是对于羧酸酯,却很少有可完成相应转化的方法。这些新试剂的一个重要特点是,都能以很高的产率将羧酸酯和内酯转化为相应的烯醇醚。烯醇醚可以水解为酮(10-6),因此,这也是完成 RCOOR' → RCOCH₃ 转化的一个间接方法(参见 10-115)。共轭酯与这个试剂反应转化为烷氧基二烯^[794]。除了稳定性和容易制备外, Petasis 试剂的另一个优点是可以制备结构类似物,包括 Cp₂Ti(C₃H₅)₂^[795] (C₃H₅ = 环丙基)、Cp₂Ti(CH₂SiMe₃)₃^[796] 以及 Cp₂TiMe(CH=CH₂)^[797]。另外一种改进是,在 1,1-二苯基硫代环丁烷存在下,两倍量的 Cp₂Ti[P(OEt)₃]₂ 与酮反应,生成烯基环丁衍生物^[798]。

羧酸酯在 *N,N,N',N'*-四甲基乙二胺存在下与 RCHBr₂、Zn^[799] 和 TiCl₄ 作用,可以完成 C=O → C=CHR 的转化(R = 伯或仲烷基)^[800]。金属卡宾络合物^[801] R₂C=ML_n (L 为配

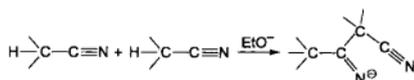
体),其中 M 是过渡金属如 Zr、W 或 Ta,该反应也可用于将羧酸酯和内酯的 C=O 转化为 CR₂^[802]。络合物 Cp₂Ti=CH₂ 有可能是 Tebbe 试剂在反应中的中间体。

有好几种将醛或酮转化为烯炔的其它方法。例如,当酮与 CH₃CHBr₂/Sm/SmI₂、及催化量的 CrCl₃ 作用时,可以形成烯炔^[803]。另外一个反应是在 Zn/CrCl₃ 存在下,醛与 EtCHBr(OAc) 反应,生成烯炔^[804]。

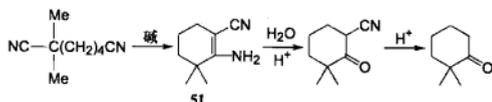
OS VIII, 512; IX, 404.

16-49 Thorpe 反应

N-氢-C-(α-氰烷基)-加成



Thorpe 反应是一个腈分子的 α 碳加成到另一个腈分子的 CN 碳上,因此这个反应类似于羟醛缩合(16-38)。当然, C=NH 键是可水解的(16-2),因此用这种方式可以制备 β-酮腈。Thorpe 反应可以分子内进行,此时该反应被称为 Thorpe-Ziegler 反应^[805],这是关环形成大环的有效方法。如果应用高度稀释技术,对 5~8 元环,反应产率高,而对于 9~13 元环,产率下降到 0;但是对 14 元环和更大的环,反应产率又开始升高。Thorpe-Ziegler 反应的产物不是亚胺,而是互变异构体烯胺(例如 51);如果需要的话,则可以水解成 α-氰基酮(16-2),而后它也可以依次又被水解并脱羧(16-4, 12-38)。其它活泼氢化合物也可以与腈加成^[806]。

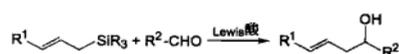


OS VI, 932.

16.2.1.10 其它碳亲核试剂

16-50 硅烷的加成

O-氢-C-烷基-加成

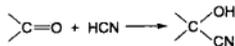


烯丙基硅烷在 Lewis 酸存在下与醛反应,生成烯丙基取代的醇^[807]。对于苄基硅烷,这个加成反应在光化学条件下用 Mg(ClO₄)₂ 诱导^[808]。加入手性添加剂可对产物醇产生很好的不对称诱导^[809]。在一个相关的反应中,烯丙基硅烷与酰卤反应产生相应的羰基衍生物。例如,氯甲酸苯酯、三甲基烯丙基硅烷和 AlCl₃ 反应,得到 3-丁烯酸苯酯^[810]。

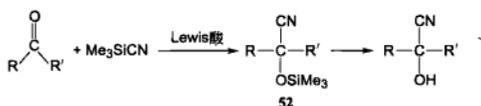
在 $TiCl_4$ 存在下, 烯丙基硅烷也可与亚胺加成, 生成胺^[811]。

16-51 氰醇的生成

O-氢-C-氰基-加成



HCN 与醛或酮加成生成氰醇^[812]。这是一个平衡反应。对于醛和脂肪族酮, 平衡位于右侧, 因此, 除了有立体位阻的酮如二异丙基酮外, 这个反应是非常实用的。然而, 酮 $ArCOR$ 反应的产率很低, 用 $ArCOAr$ 就不能发生反应, 因为平衡远远偏向于左侧。使用芳香醛时, 安息香缩合反应 (16-54) 会与这个反应竞争。使用 α, β -不饱和醛和酮进行反应时, 1,4-加成 (15-53) 会与之竞争。低反应性的酮, 如 $ArCOR$, 与二乙基氨基铝 (Et_2AlCN ; 见 OS VI, 307) 作用, 可以转化为氰醇, 或在 Lewis 酸或碱存在下^[813a], 与氨基三甲基硅烷 (Me_3SiCN) 作用^[813], 而后水解得到的 O-三甲基硅基氰醇 (52), 间接地转化为氰醇。在后一反应中使用手性添加剂, 可使氰醇产物具有很好的手性诱导^[814]。当使用 $TiCl_4$ 时, Me_3SiCN 与芳香醛或酮之间反应, 生成 α -氯代腈 $Cl-CRR'-CN$ ^[815]。磺酰亚胺-钛试剂已用于醛的对映选择性三甲基硅基化^[816]。



经常使用的是亚硫酸氢盐加成产物与 CN^- 作用。这个方法对芳香醛特别有用, 因为这避免了来自安息香缩合的竞争。如果需要的话, 有可能在原位水解氰醇生成相应的 α -羟基酸。这个反应在延长糖碳链的 Kiliani-Fischer 方法中很重要。

加成反应是亲核的, 实际的亲核试剂是 CN^- , 因此反应速率随着碱的加入而提高^[817]。1903 年 Lapworth 证实了这一点, 结果这成为人们最先知道的有机机理之一^[818]。

这个反应可以对映选择地进行; 在光学活性催化剂帮助下, 制备了光学活性的氰醇^[819]。

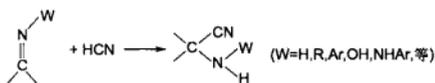
对这个反应一个特别有用的改进是使用氰基负离子而不是 HCN。通过醛或酮与 $NaCN$ 和 NH_4Cl 作用, 可以一步制备 α -氨基腈^[820]。这就是 Strecker 合成^[821], 是 Mannich 反应 (16-15) 的一个特例。由于 CN 容易水解成酸, 因此这是制备 α -氨基酸的一个简便方法, 这个反应可以通

过与 $NH_3 + HCN$ 反应或与 NH_4CN 反应进行。伯胺和仲胺的盐可以代替 NH_4^+ 使用, 得到的是 N-取代和 N,N-二取代的 α -氨基腈。不像 16-51, Strecker 合成对芳香族和脂肪族酮都可用。在 16-51 中, 使用了 Me_3SiCN 方法, 52 用氨或胺转化为产物^[822]。

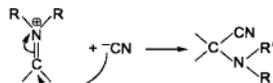
OS I, 336; II, 7, 29, 387; III, 436; IV, 58, 506; V, 307; VI, 20, 381, 517, 521。对于逆向反应, 参见 OS III, 101。对于 Strecker 合成反应, 参见 OS I, 21, 355; III, 66, 84, 88, 275; IV, 274; V, 437; VI, 334。

16-52 HCN 与 $C=N$ 和 $C\equiv N$ 键的加成

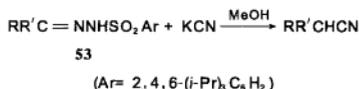
N-氢-C-氰基-加成



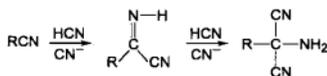
HCN 可与亚胺、席夫碱、腙、肟和类似化合物加成。 CN^- 可以与亚胺离子加成:



在 16-49 中, 与亚胺的加成可以具有对映选择性^[823]。KCN 与三异丙基苯亚磺酰脲 (53) 反应提供了实现 $RR'CO \rightarrow RR'CHCN$ 转化的一个间接方法^[824]。这个反应成功应用于脂肪族醛和酮的腙。

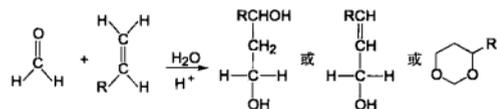


HCN 也可以与 $C\equiv N$ 加成, 生成亚氨基腈或 α -氨基丙二腈^[825]。

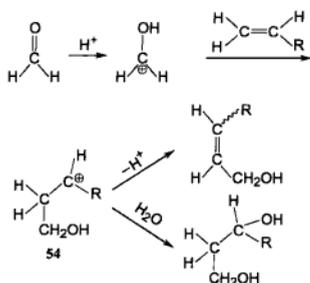


OS V, 344; 另见 OS V, 269。

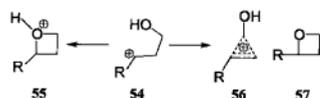
16-53 Prins 反应



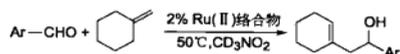
烯烃与甲醛在酸催化下^[826]的加成反应被称为 Prins 反应^[827], 反应可能有三个主要产物, 哪一个产物是主产物则取决于烯烃和反应条件。当产物是 1,3-二醇或二氧六环^[828]时, 反应包括了对 $C=C$ 以及对 $C=O$ 的加成。反应机理是对两个双键的亲电进攻。酸首先使 $C=O$ 质子化, 生成的碳正离子进攻 $C=C$:



化合物 **54** 可以失去 H^+ 生成烯烃, 或加上水生成二醇^[829]。有人提出, **54** 可受邻位基团吸引而稳定, 氧^[830] 或者碳^[831] 分别可以稳定 (**55** 和 **56**) 的电荷。这种稳定性的提出可以解释与 2-丁烯^[832] 和环己烯的加成产物是反式的事实。 H_2O 从三元或四元环的背面进攻, 导致生成产物的反应, 还得到其它产物, 这也可以根据 **55** 或 **56** 来解释^[830, 831]。支持 **55** 为中间体的另一个证据是发现了氧杂环丁烷 (**57**) 在反应条件下 (可能使 **57** 质子化生成 **55**) 生成与相应烯烃完全相同比例的产物^[833]。反对 **55** 和 **56** 为中间体的论点: 并不是所有烯烃的反应都具有上述的反式立体化学性质。事实上, 立体化学的结果常常是十分复杂的, 有报道顺式、反式和非立体选择的加成, 反应的立体化学性质取决于反应物的性质和反应条件^[834]。由于对 $C=C$ 键的加成是亲电的, 所以烯烃的反应活性随着烷基取代基数目的增加而提高, 并且遵循 Markovnikov 规则。二氧六环产物可能是由 1,3-二醇与甲醛^[835] (**16-5**) 或 **54** 与甲醛之间的反应产生的。



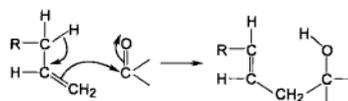
Lewis 酸, 如 $SnCl_4$ 也催化这个反应, 此时与烯烃加成的反应物种是 $H_2C^+-O-SnCl_4$ ^[836]。含有 Zn(IV) 的蒙脱土 K10 已用于促进这个反应^[837]。这个反应也可以用过氧化物催化, 此时的机理可能是自由基机理。其它过渡金属络合物可用于形成烯丙基醇。一个典型的例子是^[838]:



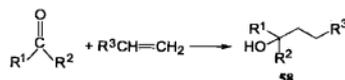
碘化亚钐可促进这个加成反应^[839]。一个相关的反应是, 简单烯烃单元与酯在钠和液氨条件下加成, 生成醇^[840]。

用其它的醛, 甚至用酮, 不用催化剂而只是加热也可以发生非常相似的反应^[841]。这里用的

是活泼的醛酮, 如三氯乙醛和乙酰乙酸乙酯, 在这些情况下产物是 β -羟基烯烃, 其机理是周环机理^[842]:



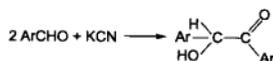
这个反应是可逆的, 适当的 β -羟基烯烃在加热下可以发生断裂 (**17-34**)。有证据表明, 断裂反应是通过环状机理发生的 (参见第 645 页), 根据微观可逆性原理, 加成反应的机理也应该为环状机理^[843]。需指出的是, 这个反应是单烯合成 (**15-20**) 的氧类似反应。如果使用像二甲基氯化铝 (Me_2AlCl)^[844] 或乙基二氯化铝 ($EtAlCl_2$)^[845] 这样的 Lewis 酸催化剂, 不活泼的醛也可以发生这个反应^[846]。Lewis 酸催化剂也加速活泼醛的反应速率^[847], 使用光学活性的催化剂得到高对映体过量的光学活性产物^[848]。



在一个相关的反应中, 烯烃可以与醛和酮加成得到还原的醇 **58**。该过程已经用好几种方法完成^[849], 包括与 SmI_2 ^[850] 或 Zn 和 Me_3SiCl 作用^[851], 用电化学^[852] 和光化学^[853] 的方法等。这些方法大多用于分子内加成, 多数或所有都含有自由基中间体。

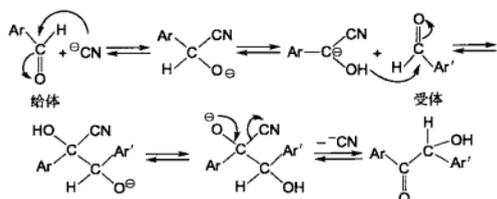
OS IV, 786。另见 OS VII, 102。

16-54 安息香缩合



当某些醛与氰基负离子作用时, 产生安息香 (benzoin, 二苯乙醇酮), 该反应称为安息香缩合 (benzoin condensation)。这个缩合反应可以认为是一个醛分子与另一分子醛的 $C=O$ 基加成。只有芳醛^[854] 和乙二醛 ($RCHOCHO$) 可发生此反应, 但不是所有的芳香醛都会反应, 两个醛分子明显具有不同的作用。其中在产物中不再含有 $C-H$ 键的醛称为给体, 因为它将氢原子提供给了另一个醛分子受体的氧。有些醛只能起其中一个作用, 因而不能发生自身缩合, 但是它们常常能够与另一个不同的醛缩合。例如, 对二甲氨基苯甲醛就不是一个受体而只是一个给体。这样一来, 它就不能自身缩合, 但是它能与苯甲醛缩合; 苯甲醛可以起两种作用, 但是作为受体比作为给体好。

下面是接受被人们比较的反应机理^[855]，它最初于 1903 年由 Lapworth 提出^[856]：



这个反应是可逆的。由于受 CN 基团的吸电子作用，醛 C—H 键的酸性增加，所以关键的步骤—失去醛质子反应能发生。因此，CN⁻ 是这个反应高度特异的催化剂，因为它几乎是独特地起三个作用：①亲核试剂的作用；②吸电子能力使醛质子可失去；③完成上述步骤后，它起到离去基团作用。某些噻唑盐也能催化这个反应^[857]。在这种情况下，也可以使用脂肪族醛^[858] [产物被称为偶姻 (acyloin)]，脂肪醛和芳香醛的混合物反应得到混合的 α-羟基酮^[859]。不用 CN⁻，而用苯甲酰化的氰醇作为相转移催化过程中的组分之一，也可以发生反应。通过这个途径，可以从通常不能自身缩合的醛得到产物^[860]。

OS I, 94; VI, 95.

16-55 自由基与 C=O、C=S、C=N 化合物的加成

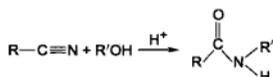
自由基环化反应并不局限于自由基进攻 C=C 单元 (见 15-35 和 15-36)，自由基也可以与 C=N 和 C=O 基团反应。例如，MeON=CH(CH₂)₃CHO 与 Bu₃SnH 和 AIBN 反应，高产率地生成反式-2-(甲氧基氨基)环戊醇^[861]。自由基与 R-C=N-SPH^[862] 或 R-C=N-OBz^[863] 的 C=N 单元加成生成环亚胺^[864]，自由基与简单胺的加成生成氨基环烯烃^[864]，自由基还可与苯基硫代酯的羰基单元加成，生成环酮^[865]。

16.2.2 碳加成到杂原子上的反应

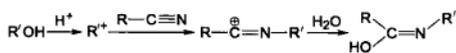
16.2.2.1 氧加成到碳上

16-56 Ritter 反应

N-氢，N-烷基-C-氧-双加成



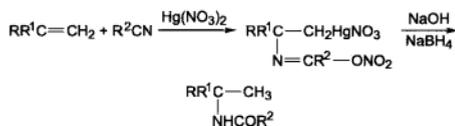
醇可以以一种完全不同于反应 16-8 的方式与腈加成。在这个反应中，醇被强酸转化为碳正离子，后者加到负电性的氮上，水加到碳上：



中间体产物互变异构为 N-烷基酰胺。只有

能产生相对稳定碳正离子的醇 (仲醇、叔醇、苄醇等) 才能反应；伯醇不发生这个反应。碳正离子不一定从醇产生，也可以从烯烃的质子化或其它途径产生。无论哪种情况，这个反应都称为 Ritter 反应^[866]。氢氰酸也能发生这个反应，产物是甲酰胺。也可用三甲氨基硅^[867]。由于酰胺 (尤其是甲酰胺) 很容易水解成胺，因此 Ritter 反应提供了完成 R'OH → R'NH₂ (见 10-46) 和烯烃 → R'NH₂ (见 15-8) 转化的方法，其中要求 R' 能形成相对稳定的碳正离子。这个反应对于制备烷基叔胺特别有用，因为很少有制备这些化合物的替代方法。在腈存在下，通过与三氟乙酸酐^[868] 或 Ph₂CCl⁺ SbCl₆⁻ 或类似的盐^[869] 作用，这个反应也可以扩展到伯醇。

形式为 RCH=CHR' 和 RR'C=CH₂ 的烯烃在硝酸汞存在下与腈加成，然后与 Na-BH₄ 作用，得到与 Ritter 反应相同的酰胺^[870]。这个方法的优点是避免使用强酸。

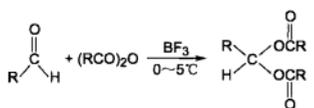


Ritter 反应可以应用于氰基酰胺 RNHCN，反应得到脲 (RNHCONHR')^[871]。

OS V, 73, 471.

16-57 醛和酮的酰化

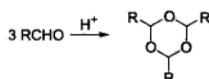
O-酰基-C-酰氧基-加成



醛在 BF₃、其它 Lewis 酸^[872]、质子酸^[873] 或 PCl₅^[874] 存在下与酸酐作用可转化为缩羧 (基) 酯 (acylal)。这个反应通常不适用于酮，但是据报道，当试剂为三氯乙酸酐时，无催化剂条件下用酮反应得到了缩羧 (基) 酯，这是一个例外^[875]。

OS IV, 489.

16-58 醛与醛的加成



在酸催化下，低分子量的醛相互加成得到环缩醛，最常见的产物是三聚体^[876]。甲醛的环状三聚体被称为三噁烷 (trioxane)^[877]，乙醛的环状三聚体被称为三聚乙醛 (paraldehyde)。在某

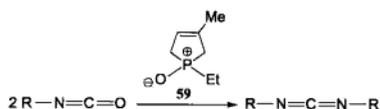
些条件下,也有可能得到四聚体^[878]或二聚体。醛也可以聚合成线性聚合物,但是在链的末端形成半缩醛基需要少量的水。甲醛形成的线性聚合物称为低聚甲醛(paraformaldehyde)。由于醛的三聚体和多聚体是缩醛,因此它们对碱稳定,但能被酸水解。由于甲醛和乙醛沸点比较低,因此以它们的三聚体或多聚体的形式使用通常较为方便。

一个有点类似的反应是腈在各种酸、碱或其它催化剂作用下三聚成三嗪(参见 OS III, 71)^[879]。最常用的是 HCl, 另外多数具有 α 氢的腈不发生这个反应。

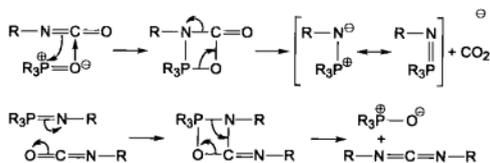
16.2.2.2 氮加成到碳上

16-59 异氰酸酯与异氰酸酯的加成(形成碳二亚胺)

烷基亚氨基-去-氧-双取代



异氰酸酯与 3-甲基-1-乙基-3-磷烯-1-氧化物(59)作用,是高产率合成碳二亚胺(Carbodiimides)^[880]的一个有用方法^[881]。该反应机理并不是简单的一分子异氰酸酯与另一分子异氰酸酯的加成,因为反应动力学对异氰酸酯是一级的,对催化剂也是一级的。人们提出了如下的机理(催化剂以 $R_3P^+O^-$ 为例)^[882]:

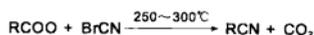


根据这个机理,一分子的异氰酸酯与 $C=O$ 加成,另一分子与异氰酸酯 $C=N$ 加成。证据是 ^{18}O 标记实验。这个实验表明,产生的每分子 CO_2 中的氧原子,一个来自异氰酸酯,另一个来自 59^[883],与从这个机理预测的完全相同。当然,还有一些其它催化剂也是有效的^[884]。

OS V, 501.

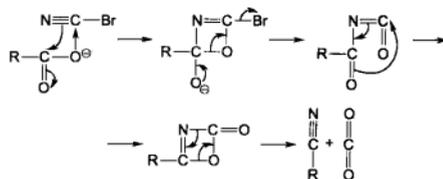
16-60 羧酸盐转化为腈

次氨基-去-氧,氧-三取代



脂肪族或芳香族羧酸盐与 $BrCN$ 或 $ClCN$ 加热可转化成相应的腈。尽管表面上像,但实际上这不是取代反应。当使用 $R^{14}COO^-$ 时,标记物出现在腈中,而不是在 CO_2 中^[885],而且 R 的光

学活性是保持的^[886]。从反应混合物中能分离出酰化的异氰酸酯 $RCON=C=O$; 因此提出了如下机理^[885]:

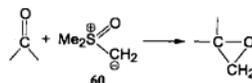


16.2.2.3 碳加成到碳上

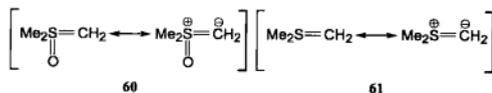
该组反应(16-61~16-64)是环加成。

16-61 从醛和酮形成环氧化物

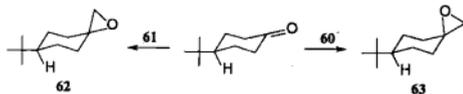
(1+2) OC, CC-环-亚甲基-加成



醛和酮与硫叶立德二甲氧代亚甲基硫(60)和二甲亚甲基硫(61)^[888]反应,以高的产率转化为环氧化物^[887]。通常选择 60 为试剂,因为 61 不太稳定,通常必须一生成就使用,而 60 在室温能保存数天。当可以形成非对映异构的环氧化物时,61 通常从位阻大的一侧进攻,60 通常从位阻小的一侧进攻。

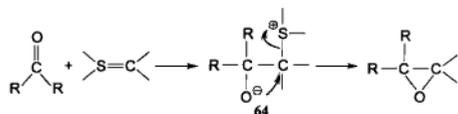


因此,4-叔丁基环己酮与 60 作用,完全得到 63,而与 61 作用则大部分得到 62^[889]。这两个试剂另一个不同的表现是,与 α, β -不饱和酮反应时,60 只得到环丙烷(反应 15-62),而 61 得到环氧烷。以类似的方式使用其它硫叶立德,可在底物分子上引入 CHR 或 CR_2 ^[890]。在相转移条件下,使用固定在不溶高聚物上的硫叶立德,获得了高产率^[891]。用粉状的叔丁醇钾和 $Me_2S^+I^-$ ^[892],可以在无溶剂条件下进行这个反应。已经制得手性硫叶立德,反应得到的环氧化物具有好的不对称诱导性^[893]。需要指出的是,环氧化物与两倍量的 $Me_2S=CH_2$ 作用生成烯丙基醇^[894]。



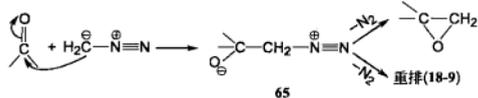
普遍被人接受的硫叶立德与醛或酮的反应机理与硫叶立德与 $C=C$ 键反应(15-62)的机理类似^[895]。60 和 61 立体化学行为的差别是由于形成的内盐 64 的性质不同,60 形成内盐 64 的过程是可逆的,而较不稳定的 61 形成内盐

64 的过程却是不可逆的,因而立体位阻较大的产物是动力学控制的结果,立体位阻较小的产物是热力学控制的结果^[896]。



磷叶立德不发生这个反应,而是发生 16-47 反应。

醛和酮与重氮烷^[897],最常见的是与重氮甲烷反应,也可以被转化为环氧化物,但是有一个重要的副反应,即形成了比起始化合物多一个碳的醛或酮(反应 18-9)。许多醛、酮和醌都可以发生这个反应。解释这两个产物的机理是:

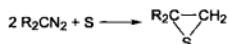


其中,化合物 65 或其含氮衍生物已被分离出来。

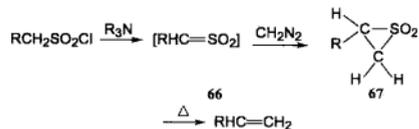
二卤卡宾和类卡宾,它们很容易与 C=C 键加成(15-62),但它们一般不与普通醛和酮的 C=O 键加成^[898]。另见 16-56。

OS V, 358, 755.

16-62 环硫化物和环砜的形成^[899]



环氧化物与 NH_4SCN 和硝酸铈铵作用可直接转化为环硫化物^[900]。重氮烷与硫作用得到环硫化物^[901]。 $R_2C=S$ 有可能是中间体,它经过与 16-61 类似的过程,被另一分子的重氮烷进攻。硫代酮与重氮烷反应得到环硫化物^[902]。硫代酮与硫叶立德反应也可转化为环硫化物^[899]。

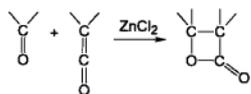


烷基磺酰氯在碱(通常是叔胺)的存在下与重氮甲烷作用,生成环砜(67)^[903]。碱将 HCl 从磺酰氯中除去,生成高活性的磺烯(66)(17-13),后者再与 CH_2 加成。环砜加热放出 SO_2 (17-20),整个过程成为完成 $RCH_2SO_2Cl \rightarrow RCH=CH_2$ 转化的方法^[904]。

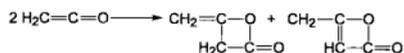
OS V, 231, 877.

16-63 β -内酯和环氧烷的形成

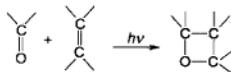
(2+2) OC, CC-环-氧代乙烯-1/2/加成



醛、酮和醌与烯酮反应生成 β -内酯,二苯基烯酮最常用于该反应^[905]。这个反应受 Lewis 酸催化,没有 Lewis 酸,大多数烯酮不能形成加合物,因为没有催化剂时必须在高温下反应,而加合物在高温下却分解了。当烯酮与三氯乙醛(Cl_3CCHO)加成时,在手性催化剂(+)奎尼定作用下,生成 98% ee 的 β -内酯单一异构体^[906]。其它二卤和三卤代醛和酮也可以对映异构选择地反应,只是 ee 值略低^[907]。烯酮与另一分子相同的烯酮加成:



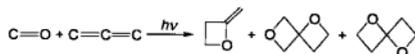
乙烯酮二聚反应很快,以至于无法与醛或酮形成 β -内酯,而只有在低温下才能形成 β -内酯,其它烯酮二聚较慢。在这些情况下,主要的二聚产物不是 β -内酯,而是环丁二酮(参见 15-61)。然而,通过加入催化剂如三乙胺或三乙基磷,可以提高二聚成 β -内酯的比例^[908]。烯酮缩醛 $R_2C=C(OR')_2$ 在 $ZnCl_2$ 存在下与醛和酮加成生成相应的氧杂环烷^[909]。



普通醛和酮在紫外光作用下能与烯炔加成,生成氧杂环烷。醌也可以发生类似反应生成螺环氧杂环烷^[910]。这个反应被称为 Paterno-Buchi 反应^[911],它与 15-61 中讨论的烯炔光化学二聚相似。一般来说,反应机理是激发态的羰基化合物与基态的烯炔加成。研究表明,单线态(S_1)^[912]和 n, π^* 三线态^[913]都能与烯炔加成生成氧杂环烷。用光谱方法检测到了双自由基中间体^[914],

$\cdot O-C-C-C \cdot$ ^[915]。Paterno-Buchi 反应的产率变化

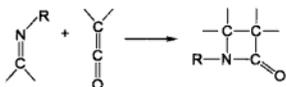
比较大,从很低到非常高(90%)。反应可以是高度非对映选择的^[916]。反应有好几种副反应。当反应通过三线态进行时,只有当烯炔拥有与羰基化合物相当或更高的三线态能量时,反应一般才能成功;否则将发生能量从激发态的羰基向基态烯炔的转移(叁线态-叁线态光敏化,参见第 150 页)。在多数情况下,醌与烯炔正常反应,生成氧杂环烷产物;但是其它的 α, β -不饱和酮通常优先形成环丁烷(15-61)。醛和酮也可以与烯炔发生光化学加成,生成相应的外亚烷基氧杂环烷(alkylideneoxetane)和二氧螺环化合物^[917]:



OS III, 508; V, 456. 对于逆向反应, 参见 OS V, 679.

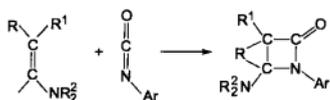
16-64 β -内酰胺的形成

(2+2)NC, CC-环-[氧代亚乙基]-1/2/加成



烯酮与亚胺加成生成 β -内酰胺^[918]。反应一般在形如 $R_2C=C=O$ 的烯酮上进行。而形为 $RCH=C=O$ 的烯酮不发生此反应, 除了在亚胺存在下, 由重氮酮原位分解产生 (Wolff 重排, 18-8) 的 $RCH=C=O$ 。这个反应还没能成功应用于 $RCH=C=O$ 。用烯酮完成了这个反应, 但是更通常的途径是与底物的烯胺互变异构体的加成。硫代烯酮^[919] $R_2C=C=S$ 生成 β -硫代内酰胺^[920], 亚胺与①锌 (或其它金属) 和 α -溴代酯 (Reformatsky 条件, 16-31)^[921], 或②铬卡宾络合物 $(CO)_5Cr=C(Me)OMe$ 作用也生成 β -内酰胺^[922]。后一种方法可用于制备光学活性的 β -内酰胺^[923]。烯酮也可与某些胺 (如 $PhCH=NNMe_2$) 加成生成 N -氨基- β -内酰胺^[924]。

与烯酮和烯炔环加成反应 (15-61) 相似, 大多数这些反应很可能通过双离子机理 c (参见第 519 页)^[925]。 β -内酰胺也可以用相反的方式来制备: 将烯胺加到异氰酸酯中^[926]。



活化化合物氯磺酰异氰酸酯 $ClSO_2NCO$ ^[927], 甚至可以与不活泼的烯炔^[928]形成 β -内酰胺, 还可以与亚胺^[929]、丙二烯^[930]、共轭二烯^[931]和环丙烯^[932]形成 β -内酰胺。在微波辐射下, 烷基异氰酸酯也可以反应^[933]。

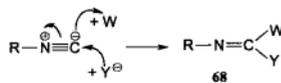
在钡催化剂作用下, 烯丙基磷酸酯与亚胺反应生成 β -内酰胺^[934]。炔试剂, 如 $BuC\equiv CO^-Li^+$, 与亚胺反应形成 β -内酰胺^[935]。

OS V, 673; VIII, 3, 216.

16.2.3 与异腈的加成^[936]

与 $R-N\equiv C$ 的加成并不是带电子对的反应物种加到一个原子上, 不带电子对的反应物种加到另一个原子上, 与异腈的加成与本章及第 15 章中所讨论的其它类型双键和叁键的加成不同。对异腈的加成是亲电试剂和亲核试剂都加

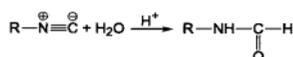
到碳上。然而, 没有反应物种加到氮上, 反应中氮获得叁键的一对未共用电子对, 从而失去正电荷:



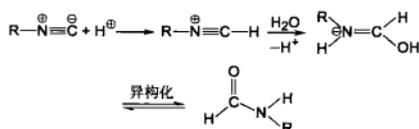
下面讨论的大多数反应中, 68 发生进一步反应, 因此产物为 $R-NH-C$ 的形式。

16-65 水与异腈的加成

1/N, 2/C-二氢-2/C-氧-加成



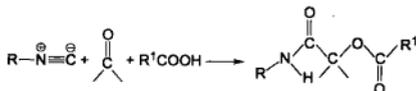
甲酰胺可以通过酸催化的水与异氰根的加成而制备。反应机理可能为^[937]:



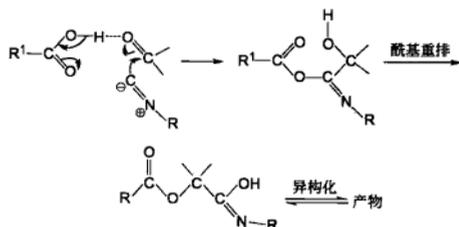
反应也可在碱性条件下进行, 反应采用 OH^- 的二氧六环水溶液^[938]。此时的机理是 OH^- 对碳原子的亲核进攻。

16-66 Passerini 和 Ugi 反应^[939]

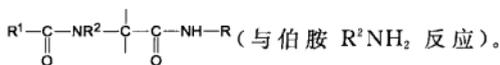
1/N-氢-2/C-(α -酰氧基烷基)-2/C-氧-双加成



当异腈与羧酸和醛或酮反应时, 得到 α -酰氧基酰胺。这个反应被称为 Passerini 反应。人们提出了如下反应机理:



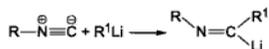
如果反应混合物中还存在氨或胺 (这种情况的反应称为 Ugi 反应, 或 Ugi 四组分缩合反应, 缩写为 4CC), 产物是相应的双酰胺 $R'-C(=O)-NH-C(=O)-NH-R$ (与 NH_3 反应) 或



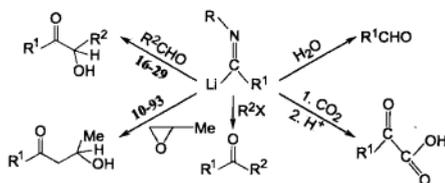
这个产物可能是由羧酸、异腈和由醛或酮与氨或伯胺形成的亚胺之间的反应产生的。用 *N*-氨基酸或多肽作为羧酸部分和/或用含有 *C*-保护羧基的异腈的反应可用于多肽合成^[940]。

16-67 金属醛亚胺的形成

1/1/锂-烷基-加成



不含有 α 氢的异腈与烷基锂化合物^[941]，或与 Grignard 试剂反应，生成锂（或镁）醛亚胺^[942]。这些金属醛亚胺是具有多种用途的亲核试剂，可以与如下所示的各种底物反应：



因此这个反应成为将有机金属化合物 R^1M 转化为醛 R^1CHO (另见 12-30)、 α -酮酸^[943]、酮 R^1COR (另见 12-30)、 α -羟基酮或 β -羟基酮的方法。在上述各情况下 $C=N$ 键都水解成 $C=O$ 键 (16-2)。

一个相关的反应是，异腈与铁络合物作用，然后在苯溶液中用射线照射，可被转化为芳香醛亚胺： $RNC+C_6H_6 \longrightarrow PhCH=NR^{[944]}$ 。

OS VI, 751.

参 考 文 献

- [1] For a discussion, see Jencks, W. P. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1964**, 2, 63.
- [2] For reviews of thioketones and other compounds with $C=S$ bonds, see Schaumann, E. in *Patai Supplement A: The Chemistry of Double-bonded Functional Groups*, vol. 2, pt. 2; Wiley: NY, **1989**, p. 1269; Ohno, A. in *Oae Organic Chemistry of Sulfur*; Plenum: NY, **1977**, p. 189; Mayer, R. in *Janssen Organosulfur Chemistry*; Wiley: NY, **1967**, p. 219; Campaigne, E. in *Patai The Chemistry of the Carbonyl Group*, pt. 1; Wiley: NY, **1966**, p. 917.
- [3] For a review of additions of organometallic compounds to $C=S$ bonds, both to the sulfur (*thiophilic addition*) and to the carbon (*carbophilic addition*), see Wardell, J. L.; Paterson, E. S. in *Hartley; Patai The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, vol. 2; Wiley: NY, **1985**, p. 219. See pp. 261-267.
- [4] Beak, P.; Worley, J. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 597. For some other examples, see Schaumann, E.; Walter, W. *Chem. Ber.*, **1974**, 107, 3562; Metzner, P.; Vialle, J.; Vibet, A. *Tetrahedron*, **1978**, 34, 2289.
- [5] For a discussion of such rules, see Eliel, E. L. *The Stereochemistry of Carbon Compounds*; McGraw-Hill: NY, **1962**, p. 68. For reviews of the stereochemistry of addition to carbonyl compounds, see Bartlett, P. A. *Tetrahedron*, **1980**, 36, 2; see pp. 22-28; Ashby, E. C.; Laemmle, J. T. *Chem. Rev.*, **1975**, 75, 521; Goller, E. J. *J. Chem. Educ.*, **1974**, 51, 182; Toromanoff, E. *Top. Stereochem.*, **1967**, 2, 157.
- [6] Cheung, C. K.; Tseng, L. T.; Lin, M.; Srivastava, S.; le Noble, W. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 1598; Laube, T.; Stiliz, H. U. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 5876.
- [7] Kumar, V. A.; Venkatesan, K.; Ganguly, B.; Chandrasekhar, J.; Khan, F. A.; Mehta, G. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 3069.
- [8] Yadav, V. K.; Jeyaraj, D. A. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 3474.
- [9] An example is found in 16-35. For other examples, see Kaplan, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 1833; Drew, R. M.; Kerr, J. A. *Int. J. Chem. Kinet.*, **1983**, 15, 281; Fraser-Reid, B.; Vite, G. D.; Yeung, B. A.; Tsang, R. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 1645; Beckwith, A. L. J.; Hay, B. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 2674; Clerici, A.; Porta, O. *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 3872; Cossy, J.; Pete, J. P.; Portella, C. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 7361.
- [10] For a discussion of acid and base catalysis in these reactions, see Jencks, W. P.; Gilbert, H. F. *Pure Appl. Chem.*, **1977**, 49, 1021.
- [11] Toromanoff, E. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1962**, 1190.
- [12] For a review of the reactivity of nitriles, see Schaefer, F. C. in *Rappoport The Chemistry of the Cyano Group*; Wiley: NY, **1970**, p. 239.
- [13] For reviews, see Bell, R. P. *The Proton in Chemistry*, 2nd ed.; Cornell University Press: Ithaca, NY, **1973**, p. 183; *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1966**, 4, 1; Le Hénaff, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1968**, 4687.
- [14] Bell, R. P.; Clunie, J. C. *Trans. Faraday Soc.*, **1952**, 48, 439. See also Bell, R. P.; McDougall, A. O. *Trans. Faraday Soc.*, **1960**, 56, 1281.
- [15] Cohn, M.; Urey, H. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1938**, 60, 679.
- [16] For a review of chloral, see Luknitskii, F. I. *Chem. Rev.*, **1975**, 75, 259.
- [17] For a discussion, see Schulman, E. M.; Bonner, O. D.; Schulman, D. R.; Laskovics, F. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 3793.
- [18] For a review of addition to fluorinated ketones, see Gambaryan, N. P.; Rokhlin, E. M.; Zefman, Yu. V.; Ching-Yun, C.; Knuynants, I. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1966**, 5, 947.
- [19] For other examples, see Krois, D.; Lehner, H. *Monatsh. Chem.*, **1982**, 113, 1019.
- [20] Turro, N. J.; Hammond, W. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 1028; Schaafsma, S. E.; Steinberg, H.; de Boer, T. J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1967**, 86, 651. For a review of cyclopropanone chemistry, see Wasserman, H. H.; Clark, G. M.; Turley, P. C. *Top. Curr. Chem.*, **1974**, 47, 73.
- [21] Bell, R. E.; Rand, M. H.; Wynne-Jones, K. M. A. *Trans. Faraday Soc.*, **1956**, 52, 1093; Pocker, Y. *Proc. Chem. Soc.*, **1960**, 17; Sørensen, P. E.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 4675. For a comprehensive treatment, see Lowry, T. H.; Richardson, K. S. *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*, 3rd ed.; Harper and Row: NY, **1987**, p. 662. For a theoretical treatment see Wolfe, S.; Kim, C.-K.; Yang, K.; Weinberg, N.; Shi, Z. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 4240.
- [22] Jencks, W. P. *Acc. Chem. Res.*, **1976**, 9, 425.
- [23] For a list of many of these reagents, with references, see Ranu, B. C.; Sarkar, D. C. *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 878.
- [24] Meshram, H. M.; Srinivas, D.; Reddy, G. S.; Yadav, J. S. *Synth. Commun.*, **1998**, 28, 4401; 2593.
- [25] Varma, R. S.; Dahiya, R.; Saini, R. K. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 8819.
- [26] Boruah, A.; Baruah, B.; Prajapati, D.; Sandhu, J. S. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 4267.
- [27] Singh, L.; Ram, R. N. *Synth. Commun.*, **1993**, 23, 3139.
- [28] Yang, Y.; Li, T.; Li, Y. *Synth. Commun.*, **1993**, 23, 1121.
- [29] Pine, S. H.; Chemerda, J. M.; Kozlowski, M. A. *J. Org. Chem.*, **1966**, 31, 3446.
- [30] Wali, A.; Ganeshipure, P. A.; Satish, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1993**, 66, 1847.
- [31] Ballini, R.; Petrini, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 2563.
- [32] Ho, T. *Synth. Commun.*, **1980**, 10, 465.
- [33] Zhang, G.-S.; Yang, D.-H.; Chen, M.-F. *Org. Prep. Proceed. Int.*, **1998**, 30, 713.
- [34] Sacks, C. E.; Fuchs, P. L. *Synthesis*, **1976**, 456.

- [35] For references, see Jiricny, J.; Orere, D. M.; Reese, C. B. *Synthesis*, **1970**, 919.
- [36] Kamal, A.; Arifuddin, M.; Rao, N. V. *Synth. Commun.*, **1998**, *28*, 3927.
- [37] Boruah, A.; Baruah, B.; Prajapati, D.; Sandhu, J. S. *Synlett*, **1997**, 1251.
- [38] Doyle, M. P.; Zalta, M. A.; DeBoer, J. E.; Wierenga, W. J. *Org. Chem.*, **1973**, *38*, 1663; Olah, G. A.; Ho, T. *Synthesis*, **1976**, 610.
- [39] For example, see Erickson, R. E.; Andrusis Jr., P. J.; Collins, J. C.; Lungle, M. L.; Mercer, G. D. *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 2961.
- [40] For reviews of the mechanism, see Bruylants, A.; Feytmans-de Medicis, E. in Patai *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*; Wiley: NY, **1970**, p. 465; Salomaa, P. in Patai, Ref. 2, pt. 1, p. 199.
- [41] For example, see Reeves, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *82*, 3332; Sayer, J. M.; Conlon, E. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 3592.
- [42] Cordes, E. H.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 2843.
- [43] For a review of iminium ions, see Bohme, H.; Haake, M. *Adv. Org. Chem.*, **1976**, *9*, 1, 107.
- [44] Hauser, C. R.; Lednicer, D. *J. Org. Chem.*, **1959**, *24*, 46. For a study of the mechanism, see Gopalakrishnan, G.; Hogg, J. L. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 768.
- [45] Maas, W.; Janssen, M. J.; Stambuis, E. J.; Wynberg, H. *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 1111; Sollenberger, P. Y.; Martin, R. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 4261. For a review of enamine hydrolysis, see Stambuis, E. J.; Cook, A. G. in *Cook Enamines*, 2nd ed.; Marcel Dekker: NY, **1988**, p. 165.
- [46] For a study of the mechanism, see Castro, E. A.; Moodie, R. B.; Sansom, P. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1985**, 737. For a review of the mechanisms of reactions of isocyanates with various nucleophiles, see Satchell, D. P. N.; Satchell, R. S. *Chem. Soc. Rev.*, **1975**, *4*, 231.
- [47] For reviews, see Pinnick, H. W. *Org. React.*, **1990**, *38*, 655; Haines, A. H. *Methods for the Oxidation of Organic Compounds*; Academic Press: NY, **1988**, pp. 220, 416.
- [48] Hawthorne, M. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 2510. A similar mechanism, but with some slight differences, was suggested earlier by van Tamelen, E. E.; Thiede, R. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 2615. See also Sun, S. F.; Folliard, J. T. *Tetrahedron*, **1971**, *27*, 323.
- [49] Feuer, H.; Spinicelli, L. F. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 2091.
- [50] Urpi, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 7499.
- [51] Keinan, E.; Mazur, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 3861.
- [52] Olah, G. A.; Arvanaghi, M.; Vankar, Y. D.; Prakash, G. K. S. *Synthesis*, **1980**, 662.
- [53] Bartlett, P. A.; Green III, E. R.; Webb, T. R. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 331.
- [54] Olah, G. A.; Gupta, B. G. B. *Synthesis*, **1980**, 44.
- [55] Hydroxamic acids can also be prepared from primary nitro compounds with SeO₂ and Et₃N; Sosnovsky, G.; Krogh, J. A. *Synthesis*, **1980**, 654.
- [56] Kornblum, N.; Brown, R. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 1742. See also Cundall, R. B.; Locke, A. W. *J. Chem. Soc. B*, **1968**, 98; Edward, J. T.; Tremaine, P. H. *Can. J. Chem.*, **1971**, *49*, 3483, 3489, 3493.
- [57] For reviews, see Zil'berman, E. N. *Russ. Chem. Rev.*, **1984**, *53*, 900; Compagnon, P. L.; Mioque, M. *Ann. Chim. (Paris)*, **1970**, [14] *5*, 11, 23.
- [58] For a list of reagents, with references, see Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*; VCH: NY, **1989**, p. 993.
- [59] Chemat, F.; Poux, M.; Berlan, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1996**, 1781; **1994**, 2597.
- [60] For a discussion, see Beckwith, A. L. J. in Zabicky *The Chemistry of Amides*; Wiley: NY, **1970**, p. 119. For a list of reagents, with references, see Ref. 58, p. 994.
- [61] For an example with phase transfer catalysis, see Cacchi, S.; Misiuti, D.; La Torre, F. *Synthesis*, **1980**, 243.
- [62] Basu, M. K.; Luo, F.-T. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 3005.
- [63] Wligus, C. P.; Downing, S.; Molitor, E.; Bains, S.; Pagni, R. M.; Kabalka, G. W. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 3469.
- [64] Bose, D. S.; Baquer, S. M. *Synth. Commun.*, **1997**, *27*, 3119.
- [65] For example, see Watanabe, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1964**, *37*, 1325; Bennett, M. A.; Yoshida, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 3030; Paraskewas, S. *Synthesis*, **1974**, 574; McKenzie, C. J.; Robson, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 112.
- [66] Plummer, B. F.; Menendez, M.; Songster, M. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 718.
- [67] Lee, Y. B.; Goo, Y. M.; Lee, Y. Y.; Lee, J. K. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 7439.
- [68] Rounds, W. D.; Eaton, J. T.; Urbanowicz, J. H.; Gribble, G. W. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 6557.
- [69] Jammot, J.; Pascal, R.; Commeyras, A. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 563.
- [70] Zil'berman, E. N.; Lazaris, A. Ya. *J. Gen. Chem. USSR*, **1963**, *33*, 1012.
- [71] For reviews, see Meskens, P. A. *J. Synthesis*, **1981**, 501; Schmitz, E.; Eichhorn, I. in Patai *The Chemistry of the Ether Linkage*; Wiley: NY, **1967**, p. 509.
- [72] Clerici, A.; Pastori, N.; Porta, O. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 15679.
- [73] perio, B.; Dozas, M. -J.; Jacquault, P.; Hamelin, J. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 7867; Moghaddam, F. M.; Sharifi, A. *Synth. Commun.*, **1995**, *25*, 2457.
- [74] For many examples of each of these methods, see Meskens, F. A. J. Ref. 71, p. 502.
- [75] For other methods, see Caputo, R.; Ferreri, C.; Palumbo, G. *Synthesis*, **1987**, 386; Ott, J.; Tombo, G. M. R.; Schmid, B.; Venanzi, L. M.; Wang, G.; Ward, T. R. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 6151. *New J. Chem.*, **1990**, *14*, 495; Liao, Y.; Huang, Y.; Zhu, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 493; Chan, T. H.; Brook, M. A.; Chaly, T. *Synthesis*, **1983**, 203.
- [76] High pressure has been used to improve the results with ketones; Dauben, W. G.; Gerdes, J. M.; Look, G. C. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 4964. For other reviews, see Otera, J.; Mizutani, T.; Nozaki, H. *Organometallics*, **1989**, *8*, 2063; Thurkauf, A.; Jacobson, A. E.; Rice, K. S. *Synthesis*, **1988**, 233.
- [77] For a review of hemiacetals, see Hurd, C. D. *J. Chem. Educ.*, **1966**, *43*, 527.
- [78] Grunwald, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 4715.
- [79] Grunwald also studied the mechanism of the base-catalyzed formation of the hemiacetal, and found it to be the same as that of base-catalyzed hydration (16-1, mechanism a); Grunwald, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 4710. See also Sørensen, P. E.; Pedersen, K. J.; Pedersen, P. R.; Kanagasabapathy, V. M.; McClelland, R. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 5118; Leussing, D. L. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 666.
- [80] For a list of catalysts, with references, see Ref. 58, p. 743.
- [81] For a review, see Salaun, J. *Chem. Rev.*, **1983**, *83*, 619.
- [82] For a review with respect to ortho esters, see DeWolfe, R. H. *Carboxylic Ortho Ester Derivatives*; Academic Press: NY, **1970**, p. 154.
- [83] Tsunoda, T.; Suzuki, M.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 1357; Kato, J.; Iwasawa, N.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.*, **1985**, 743. See also Torii, S.; Takagishi, S.; Inokuchi, T.; Okumoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, *60*, 775.
- [84] See, for example, Fournier, L.; Lamaty, G.; Nata, A.; Roque, J. P. *Tetrahedron*, **1975**, *31*, 809.
- [85] For example, see Field, L.; Sweetman, B. J. *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 1799.
- [86] Truce, W. E.; Roberts, F. E. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 961.
- [87] For a review, see Olsen, R. K.; Currie Jr., J. O. in Patai *The Chemistry of the Thiol Group*, pt. 2; Wiley: NY, **1974**, p. 521.
- [88] Kumar, V.; Dev, S. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 1289.
- [89] Ku, B.; Oh, D. Y. *Synth. Commun.*, **1989**, 433.
- [90] Tazaki, M.; Takagi, M. *Chem. Lett.*, **1979**, 767.
- [91] Evans, D. A.; Grimm, K. G.; Truesdale, L. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 3229.
- [92] Doyle, M. P.; DeBruyn, D. J.; Kooistra, D. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 3659.
- [93] Verzele, M.; Acke, M.; Antenuis, M. *J. Chem. Soc.*, **1963**, 5598. For still another method, see Loim, L. M.; Parnes, Z. N.; Vasil'eva, S. P.; Kursanov, D. N. *J. Org. Chem. USSR*, **1972**, *8*, 902.
- [94] Kaplan, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 4970.
- [95] Sassaman, M. B.; Kotian, K. D.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4314. See also Kikugawa, Y. *Chem. Lett.*, **1979**, 415.
- [96] For a review of thiocarbamates, see Walter, W.; Bode, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1967**, *6*, 281.
- [97] For reviews, see Satchell, D. P. N.; Satchell, R. S. Ref. 46; Entelis, S. G.; Nesterov, O. V. *Russ. Chem. Rev.*, **1966**, *35*, 917.
- [98] See, for example, Robertson, W. G. P.; Stutchbury, J. E. *J. Chem. Soc.*, **1964**, 4000; Donohoe, G.; Satchell, D. P. N.; Satchell, R. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1990**, 1671 and cited references. See also Sivakamasundari, S.; Ganesan, R. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 720.

- [99] For example, see Kim, Y. H.; Park, H. S. *Synlett*, **1998**, 261; Hazzard, G.; Lammiman, S. A.; Poon, N. L.; Satchell, D. P. N.; Satchell, R. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1985**, 1029; Duggan, M. E.; Imagine, J. S. *Synthesis*, **1989**, 131.
- [100] McManus, S. P.; Bruner, H. S.; Coble, H. D.; Ortiz, M. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 1428.
- [101] Bailey, W. J.; Griffith, J. R. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2690.
- [102] Nikoforov, A.; Jirovets, L.; Buchbauer, G. *Liebigs Ann. Chem.*, **1989**, 489.
- [103] For a review, see Compagnon, P. L.; Mioque, M. *Ann. Chim. (Paris)*, **1970**, [14] *5*, 23. See pp. 24-26. For a review of imino esters, see Neilson, D. G. in Patai *The Chemistry of Amidines and Imidates*; Wiley: NY, **1975**, p. 385.
- [104] Schaefer, F. C.; Peters, G. A. *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 412.
- [105] Bodrikov, I. V.; Danova, B. V. *J. Org. Chem. USSR*, **1968**, *4*, 1611; **1969**, *5*, 1558; Fuks, R.; Hartemink, M. A. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1973**, *82*, 23.
- [106] For a review of the formation and reactions of xanthates, see Dunn, A. D.; Rudolf, W. *Carbon Disulphide in Organic Chemistry*; Ellis Horwood: Chichester, **1989**, p. 316.
- [107] Meurling, P.; Sjöberg, B.; Sjöberg, K. *Acta Chem. Scand.*, **1972**, *26*, 279.
- [108] This name applies to formation of **5**. Names for formation of **6**, **7**, and **8**, are, respectively, thioxo-de-oxo-bisubstitution, dimercapto-de-oxo-bisubstitution, and carbonyl-trithiantransformation.
- [109] Campaigne, E.; Edwards, B. E. *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 3760.
- [110] Harris Jr., J. F. *J. Org. Chem.*, **1960**, *25*, 2259.
- [111] For a review of thioaldehydes, see Usov, V. A.; Timokhina, L. V.; Voronkov, M. G. *Russ. Chem. Rev.*, **1990**, *59*, 378.
- [112] For the preparation and reactions of certain substituted thioaldehydes, see Hofstra, G.; Kamphuis, J.; Bos, H. J. T. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 873; Okazaki, R.; Ishii, A.; Inamoto, N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 279; Adelaere, B.; Guemas, J.; Quiniou, H. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1987**, 517; Muroaka, M.; Yamamoto, T.; Enomoto, K.; Takeshima, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 1241, and references cited in these papers.
- [113] Vedejs, E.; Perry, D. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 1683. See also Baldwin, J. E.; Lopez, R. C. G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 1029.
- [114] Cyclopentanone and cyclohexanone gave different products: Scheibe, S.; Shabana, R.; Lawesson, S.; Romming, C. *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 993.
- [115] For reviews of this and related reagents, see Cava, M. P.; Levinson, M. I. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 5061; Cherkasov, R. A.; Kutryev, G. A.; Pudovik, A. N. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 2567. For the preparation of **8**, see Thomsen, I.; Clausen, K.; Scheibe, S.; Lawesson, S. *Org. Synth.*, **1977**, *32*, 372.
- [116] Pedersen, B. S.; Scheibe, S.; Nilsson, N. H.; Lawesson, S. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1978**, *87*, 223. For a study of the mechanism, see Rauchfuss, T. B.; Zank, G. A. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 3445.
- [117] For a review of thiono esters RC(=S)OR', see Jones, B. A.; Bradshaw, J. S. *Chem. Rev.*, **1984**, *84*, 17.
- [118] Ghattas, A. A. G.; El-Khrisy, E. A. M.; Lawesson, S. *Sulfur Lett.*, **1982**, *1*, 69; Yde, B.; Yousif, N. M.; Pedersen, U. S.; Thomsen, I.; Lawesson, S. *O. Tetrahedron*, **1984**, *40*, 2047; Thomsen, I. et al., Ref. 115.
- [119] Smith, D. C.; Lee, S. W.; Fuchs, P. L. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 348.
- [120] Charette, A. B.; Chua, P. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 245.
- [121] Corey, E. J.; Wright, S. W. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 2639.
- [122] For a review of dithiocarboxylic esters, see Kato, S.; Ishida, M. *Sulfur Rep.*, **1988**, *8*, 155.
- [123] Davy, H.; Metzner, P. *Chem. Ind. (London)*, **1985**, 824.
- [124] See, for example, Scheeren, J. W.; Ooms, P. H. J.; Nivard, R. J. F. *Synthesis*, **1973**, 149.
- [125] Degl'Innocenti, A.; Capperucci, A.; Mardini, A.; Reginato, G.; Ricci, A.; Cerreta, F. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 873.
- [126] See, for example, Kimura, K.; Niwa, H.; Motoki, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1977**, *50*, 2751; de Mayo, P.; Petrasiusas, G. L. R.; Weedon, A. C. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 4621; Okazaki, R.; Inoue, K.; Inamoto, N. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 3673.
- [127] Corsaro, A.; Pistora, V. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 15027.
- [128] Ravidranathan, T.; Chavan, S. P.; Awachat, M. M.; Kelkar, S. V. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 2277.
- [129] For a review of the preparation of gem-dithiols, see Mayer, R.; Hiller, G.; Nitzschke, M.; Jentsch, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1963**, *2*, 370.
- [130] Cairns, T. L.; Evans, G. L.; Larchar, A. W.; McKusick, B. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 3982.
- [131] Reference 109; Demuynek, M.; Vialle, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1967**, 1213.
- [132] Mukaiyama, T.; Saigo, K. *Chem. Lett.*, **1973**, 479.
- [133] Kikugawa, Y. *Chem. Lett.*, **1981**, 1157.
- [134] For cleavage with ion-exchange resins, see Khusid, A. Kh.; Chizhova, N. V. *J. Org. Chem. USSR*, **1985**, *21*, 37.
- [135] For a discussion of the mechanism, see Young, P. R.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 1228.
- [136] The reaction has also been used to protect an aldehyde group in the presence of a keto group: Chihara, T.; Wakabayashi, T.; Taya, K. *Chem. Lett.*, **1981**, 1657.
- [137] For a review of this reagent in organic synthesis, see Jayaraman, R. in *Pizey Synthetic Reagents*, vol. 5; Wiley: NY, **1983**, p. 9.
- [138] These compounds have been detected by ¹³C NMR: Chudek, J. A.; Foster, R.; Young, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1985**, 1285.
- [139] Methanimine CH₂=NH is stable in solution for several hours at -95°C, but rapidly decomposes at -80°C: Brailon, B.; Lasne, M. C.; Ripoll, J. L.; Denis, J. M. *Nouv. J. Chim.*, **1982**, *6*, 121. See also Bock, H.; Dammel, R. *Chem. Ber.*, **1987**, *120*, 1961.
- [140] For a review of the reactions between amines and formaldehyde, see Farrar, W. V. *Rec. Chem. Prog.*, **1968**, *29*, 85.
- [141] For reviews of reactions of carbonyl compounds leading to the formation of C=N bonds, see Dayagi, S.; Degani, Y. in Patai *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*; Ref. 40, p. 64; Reeves, R. L. in Patai, Ref. 2, p. 600.
- [142] Prabhu, K. P.; Sivanand, P. S.; Chandrasekaran, S. *Synlett*, **1998**, 47.
- [143] Watanabe, Y.; Yamamoto, J.; Akazome, M.; Kondo, T.; Mitsudo, T. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 8328.
- [144] Love, B. E.; Ren, J. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 5556.
- [145] Varma, R. S.; Dahiya, R.; Kumar, S. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 2039.
- [146] Some of these have been observed spectrally; see Forlani, L.; Marianucci, E.; Todesco, P. E. *J. Chem. Res. (S)*, **1984**, 126.
- [147] For improved methods, see Morimoto, T.; Sekiya, M. *Chem. Lett.*, **1985**, 1371; Eisch, J. J.; Sanchez, R. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 1848.
- [148] Weingarten, H.; Chupp, J. P.; White, W. A. *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 3246.
- [149] Bonnett, R.; Emerson, T. R. *J. Chem. Soc.*, **1965**, 4508; Roelofsen, D. P.; van Bekkum, H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1972**, *91*, 605.
- [150] For a review of such ring closures, see Katritzky, A. R.; Ostercamp, D. L.; Yousaf, T. I. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 5171.
- [151] For a review, see Cheng, C.; Yan, S. *Org. React.*, **1982**, *28*, 37.
- [152] For a review, see Zvezdina, E. A.; Zhadonva, M. P.; Dorofenko, G. N. *Russ. Chem. Rev.*, **1982**, *51*, 469.
- [153] For example, see Duhamel, P.; Cantacuzène, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1962**, 1843.
- [154] For a review of animals, see Duhamel, P. in Patai *The Chemistry of Functional Groups, Supplement F*, pt. 2; Wiley: NY, **1982**, p. 849.
- [155] For reviews of the preparation of enamines, see Haynes, L. W.; Cook, A. G. in Cook, Ref. 45, p. 103; Pitacco, G.; Valentin, E. in Patai, Ref. 154, pt. 1, p. 623.
- [156] For another method, see Katritzky, A. R.; Long, Q.; Lue, P.; Jozwiak, A. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 8153.
- [157] For example, TiCl₄; White, W. A.; Weingarten, H. *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 213; Kuo, S. C.; Daly, W. H. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 1861; Nilsson, A.; Carlsson, R. *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **1984**, *38*, 523.
- [158] Brannock, K. C.; Bell, A.; Burpitt, R. D.; Kelly, C. A. *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 801; Taguchi, K.; Westheimer, F. H. *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 1570; Roelofsen, D. P.; van Bekkum, H. Ref. 149; Carlsson, R.; Nilsson, A.; Strömqvist, M. *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **1983**, *37*, 7.
- [159] Erker, G.; Riedel, M.; Koch, S.; Jödicke, T.; Würthwein, E.-U. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 5284.
- [160] Reichsteiner, B.; Texier-Boullet, F.; Hamelin, J. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 5071.
- [161] Leonard, N. J.; Paukstelis, J. V. *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 3021.
- [162] For reviews, see Challis, B. C.; Challis, J. A. in Zabicky, Ref. 60, p. 754; Zaugg, H. E.; Martin, W. B. *Org. React.*, **1965**, *14*, 52. See pp. 91-95, 104-112. For a discussion, see Gilbert, E. E. *Synthesis*, **1972**, 30.

- [163] Love, B. E.; Raje, P. S.; Williams, J. T. C. *Synlett*, **1994**, 493.
- [164] Solladié-Cavallo, A.; Benchegrou, M.; Bonne, F. *Synth. Commun.*, **1993**, *23*, 1683.
- [165] For reviews, see Rylander, P. N. *Hydrogenation Methods*; Academic Press: NY, **1985**, p. 82; Klyuev, M. V.; Khidekel, M. L. *Russ. Chem. Rev.*, **1980**, *49*, 14; Rylander, P. N. *Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals*; Academic Press: NY, **1967**, p. 291.
- [166] See, for example, Le Bris, A.; Lefebvre, G.; Coussement, F. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1964**, 1366, 1374, 1584, 1594.
- [167] For a list of many of these, with references, see Ref. 58, p. 421.
- [168] Borch, R. F.; Bernstein, M. D.; Durst, H. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 2897; Mattson, R. J.; Pham, K. M.; Leuck, D. J.; Cowen, K. A. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 2552. See also Barney, C. L.; Huber, E. W.; McCarthy, J. R. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 5547. For reviews of NaBH₄/CN, see Hutchins, R. O.; Natale, N. R. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1979**, *11*, 201; Lane, C. F. *Synthesis*, **1975**, 135.
- [169] Abdel-Magid, A. F.; Maryanoff, C. A.; Carson, K. G. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 5595; Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3849.
- [170] Schellenberg, K. A. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 3259; Gribble, G. W.; Nutaitis, C. F. *Synthesis*, **1987**, 709.
- [171] Neidigh, K. A.; Avery, M. A.; Williamson, J. S.; Bhattacharyya, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 2527; Bhattacharyya, S. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 4928.
- [172] Yoon, N. M.; Kim, E. G.; Son, H. S.; Choi, J. *Synth. Commun.*, **1993**, *23*, 1595.
- [173] Ranu, B. C.; Majee, A.; Sarkar, A. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 370.
- [174] For a review of ammonium formate in organic synthesis, see Ram, S.; Ehrenkauser, R. E. *Synthesis*, **1988**, 91.
- [175] For a review, see Moore, M. L. *Org. React.*, **1949**, *5*, 301; for discussions of the mechanism, see Lukasiwicz, A. *Tetrahedron*, **1963**, *19*, 1789; Ito, K.; Oba, H.; Sekiya, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1976**, *49*, 2485; Awachie, P. I.; Agwada, V. C. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 1899. For a microwave-induced variation, see Loupy, A.; Monteux, D.; Petit, A.; Aizpurua, J. M.; Dominguez, E.; Palomo, C. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 8177.
- [176] Gribble, G. W.; Jasinski, J. M.; Pellicone, J. T.; Panetta, J. A. *Synthesis*, **1978**, 766. See also Marchini, P.; Liso, G.; Reho, A.; Liberatore, F.; Moracci, F. M. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 3453. For a review, see Gribble, G. W.; Nutaitis, C. F. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1985**, *17*, 317. See pp. 336-350.
- [177] Varma, R. S.; Dahiya, R. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 6293.
- [178] Barbry, D.; Torch, S. *Synth. Commun.*, **1996**, *26*, 3919.
- [179] For a review of the preparation of tertiary amines by reductive alkylation, see Spialter, L.; Pappalardo, J. A. *The Acyclic Aliphatic Tertiary Amines*; Macmillan: NY, **1965**, p. 44.
- [180] For a discussion, see Pine, S. H.; Sanchez, B. L. *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 829.
- [181] Sondengam, B. L.; Hentchoya Hémo, J.; Charles, G. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 261.
- [182] Borch, R. F.; Hassid, A. I. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 1673; Kapnang, H.; Charles, G.; Sondengam, B. L.; Hentchoya Hémo, J. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 3469. See also Ref. 168.
- [183] For reviews, see Tramontini, M.; Angiolini, L. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 1791; Gevorgyan, G. A.; Agababyan, A. G.; Mndzhoyan, O. L. *Russ. Chem. Rev.*, **1984**, *53*, 561; Tramontini, M. *Synthesis*, **1973**, 703; House, H. O. *Modern Synthetic Reactions*, 2nd ed.; W. A. Benjamin: NY, **1972**, p. 654. For reviews of Mannich reactions in which the activehydrogen component is a thiol, see Maasy, D. J. R. *Synthesis*, **1987**, 589; Dronov, V. I.; Nikitin, Yu. E. *Russ. Chem. Rev.*, **1985**, *54*, 554; in which it is a nitro compound, see Baer, H. H.; Urbas, L. in *Fuier The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups*; Wiley: NY, **1970**, p. 117. For reviews on the reactions of Mannich Bases, see Tramontini, M.; Angiolini, L. cited above; Gevorgyan, G. A.; Agababyan, A. G.; Mndzhoyan, O. L. *Russ. Chem. Rev.*, **1985**, *54*, 495.
- [184] For a review where the amine component is an amino acid, see Agababyan, A. G.; Gevorgyan, G. A.; Mndzhoyan, O. L. *Russ. Chem. Rev.*, **1982**, *51*, 387.
- [185] Hellmann, H. *Angew. Chem.*, **1957**, *69*, 463; *Newer Methods Prep. Org. Chem.*, **1963**, *2*, 277.
- [186] Cummings, T. F.; Shelton, J. R. *J. Org. Chem.*, **1960**, *25*, 419.
- [187] Benkovic, S. J.; Benkovic, P. A.; Comfort, D. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 1860.
- [188] For earlier use of preformed iminium ions in the Mannich reaction, see Ahond, A.; Cavé, A.; Kan-Fan, C.; Potier, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1970**, 2707; Ref. 190.
- [189] Jasor, Y.; Luche, M.; Gaudry, M.; Marquet, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 253; Gaudry, M.; Jasor, Y.; Khac, T. B. *Org. Synth. II*, 474.
- [190] Schreiber, J.; Maag, H.; Hashimoto, N.; Eschenmoser, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1971**, *10*, 330.
- [191] See Holy, N.; Fowler, R.; Burnett, E.; Lorenz, R. *Tetrahedron*, **1979**, *35*, 613; Bryson, T. A.; Bonitz, G. H.; Reichel, C. J.; Dardis, R. E. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 524, and references cited in these papers.
- [192] Seebach, D.; Betschart, C.; Schweizer, W. B. *Helv. Chim. Acta*, **1984**, *67*, 1593; Seebach, D.; Schiess, M.; Schweizer, W. B. *Chimia*, **1985**, *39*, 272. See also Heaney, H.; Papageorgiou, G.; Wilkins, R. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 1161; Katritzky, A. R.; Harris, P. A. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 987.
- [193] Loh, T.-P.; Wei, L. L. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 323.
- [194] Texier-Boullet, F.; Latouche, R.; Hamelin, J. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 2123.
- [195] Kobayashi, S.; Ishitani, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 1379.
- [196] For a review of the mechanism, see Satchell, P. N.; Satchell, R. S., Ref. 46.
- [197] For a review of substituted ureas, see Vishnyakova, T. P.; Golubeva, I. A.; Glebova, E. V. *Russ. Chem. Rev.*, **1985**, *54*, 249.
- [198] For a history of the investigation of the mechanism of the Wöhler synthesis, see Shorter, J. *Chem. Soc. Rev.*, **1978**, *7*, 1. See also Williams, A.; Jencks, W. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1974**, 1753, 1760; Hall, K. J.; Watts, D. W. *Aust. J. Chem.*, **1977**, *30*, 781, 903.
- [199] For reviews of amidines, see Granik, V. G. *Russ. Chem. Rev.*, **1983**, *52*, 377; Gautier, J.; Micoque, M.; Farnoux, C. C. in Patai, Ref. 103, p. 283.
- [200] Elvidge, J. A.; Linstead, R. P.; Salaman, A. M. *J. Chem. Soc.*, **1959**, 208.
- [201] Grivas, J. C.; Taurins, A. *Can. J. Chem.*, **1961**, *39*, 761.
- [202] Garigipati, R. S. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 1969.
- [203] Murahashi, S.; Naota, T.; Saito, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 7846.
- [204] For reviews, see Ref. 106, p. 226; Katritzky, A. R.; Faid-Allah, H.; Marson, C. M. *Heterocycles*, **1987**, *26*, 1657; Yokoyama, M.; Imamoto, T. *Synthesis*, **1984**, 797. See pp. 804-812. For a review of the addition of heterocyclic amines to CO₂ to give, for example, salts of pyrrole-1-carboxylic acids, see Katritzky, A. R.; Marson, C. M.; Faid-Allah, H. *Heterocycles*, **1987**, *26*, 1333.
- [205] Jochims, J. C. *Chem. Ber.*, **1968**, *101*, 1746. For other methods, see Sakai, S.; Fujinami, T.; Aizawa, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1975**, *48*, 2981; Gitos, M. W.; Davies, R. V.; Iddon, B.; Suschitzky, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1976**, 141; Shibana, T.; Shiono, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.*, **1977**, 573; Molina, P.; Aljarin, M.; Arques, A. *Synthesis*, **1982**, 596.
- [206] Yamazaki, N.; Higashi, F.; Iguchi, T. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 1191. For other methods for the conversion of amines and CO₂ to ureas, see Ogura, H.; Takeda, K.; Tokue, R.; Kobayashi, T. *Synthesis*, **1978**, 394; Fournier, J.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H.; Lécouler, S. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 4456.
- [207] For example, see Day, A. C.; Whiting, M. C. *Org. Synth. II*, 10.
- [208] For an improved procedure for the preparation of 2,4-dinitrophenylhydrazones, see Behforouz, M.; Bolan, J. L.; Flynt, M. S. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 1186.
- [209] For a review of arylhydrazones, see Buckingham, J. Q. *Rev. Chem. Soc.*, **1969**, *23*, 37.
- [210] Nakamura, E.; Sakata, G.; Kubota, K. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2157.
- [211] Palacios, F.; Aparicio, D.; de los Santos, J. M. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3481.
- [212] For a study of the mechanism with Girard's reagent T, see Stachiasini, A. S.; do Amaral, L. J. *Org. Chem.*, **1991**, *56*, 1419.
- [213] Newkome, G. R.; Fishel, D. L. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 677.
- [214] Jones, W. H.; Tristram, E. W.; Benning, W. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 2151.
- [215] Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 475; *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1964**, *2*, 63.
- [216] For reviews of the mechanism of such reactions, see Cockerill, A. F.; Harrison, R. G. in Patai *The Chemistry of Functional Groups: Supplement A*, pt. 1; Wiley: NY, **1977**, p. 288; Sollenberger, P. Y.; Martin, R. B. in Patai *The Chemistry of the Amino Group*; Wiley: NY, **1968**, p. 367. For isotope effect studies, see Rossi, M. H.; Stachiasini, A. S.; do Amaral, L. J. *Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1300.

- [217] Sayer, J. M.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 3262.
- [218] Sayer, J. M.; Edman, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 3010.
- [219] Cocivera, M.; Fyfe, C. A.; Effio, A.; Vaish, S. P.; Chen, H. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 1573; Cocivera, M.; Effio, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 7371.
- [220] Armor, J. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 1453.
- [221] For example, see Block Jr., E.; Newman, M. S. *Org. Synth.*, **5**, 1031.
- [222] Olah, G. A.; Keumi, T. *Synthesis*, **1979**, 112.
- [223] Sosnovsky, G.; Krogh, J. A.; Umhoefer, S. G. *Synthesis*, **1979**, 722.
- [224] Saednya, A. *Synthesis*, **1982**, 190.
- [225] Streith, J.; Fizez, C.; Fritz, H. *Helv. Chim. Acta*, **1976**, *59*, 2786.
- [226] For additional methods, see Glass, R. S.; Hoy, R. C. *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 1781; Ikeda, I.; Machii, Y.; Okahara, M. *Synthesis*, **1978**, 301; Nakagawa, K.; Mineo, S.; Kawamura, S.; Horikawa, M.; Tokumoto, T.; Mori, O. *Synth. Commun.*, **1979**, *9*, 529; Furukawa, N.; Fukumura, M.; Akasaka, T.; Yoshimura, T.; Ose, S. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 761; Gelas-Mialhe, Y.; Vessière, R. *Synthesis*, **1980**, 1005; Arques, A.; Molina, P.; Soler, A. *Synthesis*, **1980**, 702; Sato, R.; Itoh, K.; Itoh, K.; Nishina, H.; Goto, T.; Saito, M. *Chem. Lett.*, **1984**, 1913; Reddy, P. S. N.; Reddy, P. P. *Synth. Commun.*, **1988**, *18*, 2179; Neunhoeffer, H.; Diehl, W.; Karafiat, U. *Liebigs Ann. Chem.*, **1989**, 105; Said, S. B.; Skarzewski, J.; Mfochowski, J. *Synthesis*, **1989**, 223.
- [227] Kabalka, G. W.; Yang, K. *Synth. Commun.*, **1998**, *28*, 3807.
- [228] Delgado, F.; Cano, A. C.; Garcia, O.; Alvarado, J.; Velasco, L.; Alvarez, C.; Rudler, H. *Synth. Commun.*, **1992**, *22*, 2125.
- [229] Kamal, A.; Arifuddin, M.; Rao, N. V. *Synth. Commun.*, **1998**, *28*, 4507.
- [230] Nishiyama, K.; Oba, M.; Watanabe, A. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 693.
- [231] Ganboa, I.; Palomo, C. *Synth. Commun.*, **1983**, *13*, 219.
- [232] Wood, J. L.; Khatri, N. A.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4907.
- [233] For a list of reagents that convert aldehydes and ketones to gem-dihalides or vinylic halides, with references, see Ref. 58, p. 372.
- [234] Farah, B. S.; Gilbert, E. E. *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 1241.
- [235] See, for example, Nikolenko, L. N.; Popov, S. I. *J. Gen. Chem. USSR*, **1962**, *32*, 29.
- [236] For example, Newman, M. S.; Fraenkel, G.; Kirn, W. N. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 1851.
- [237] For an indirect method of converting ketones to gem-dibromides, see Napolitano, E.; Fiaschi, R.; Mastroianni, E. *Synthesis*, **1986**, 122.
- [238] Hoffmann, R. W.; Bovicelli, P. *Synthesis*, **1990**, 657. See also Lansinger, J. M.; Ronald, R. C. *Synth. Commun.*, **1979**, *9*, 341.
- [239] Newman, M. S. *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 741.
- [240] Kirsanov, A. V.; Molosnova, V. P. *J. Gen. Chem. USSR*, **1958**, *28*, 31; Clark, R. F.; Simons, J. H. *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 5197.
- [241] For reviews, see Wang, C. *J. Org. React.*, **1985**, *34*, 319; Boswell Jr., G. A.; Ripka, W. C.; Scribner, R. M.; Tullock, C. W. *Org. React.*, **1974**, *21*, 1.
- [242] Muratov, N. N.; Mohamed, N. M.; Kunshenko, B. V.; Burmakov, A. I.; Alekseeva, L. A.; Yagupol'skii, L. M. *J. Org. Chem. USSR*, **1985**, *21*, 1292.
- [243] For methods of converting RCOOR' to RCF₂OR', see Boguslavskaya, L. S.; Panteleeva, I. Yu.; Chuvattin, N. N. *J. Org. Chem. USSR*, **1982**, *18*, 198; Bunnelle, W. H.; McKinnis, B. R.; Narayanan, B. A. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 768.
- [244] Olah, G. A.; Nojima, M.; Kerekes, I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 925.
- [245] Hu, C.-M.; Qing, F.-L.; Shen, C.-X. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 335.
- [246] Takeda, T.; Sasaki, R.; Nakamura, A.; Yamauchi, S.; Fujiwara, T. *Synlett*, **1996**, 273.
- [247] Tordeux, M.; Boumirane, K.; Wakselman, C. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 1939.
- [248] Chambers, R. D.; Sandford, G.; Atherton, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 177.
- [249] York, C.; Prakash, G. K. S.; Wang, Q.; Olah, G. A. *Synlett*, **1994**, 425.
- [250] For example, see Andreas, S.; England, D. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 4670; Clark, D. R.; Emsley, J.; Hibbert, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1988**, 1107.
- [251] See Smith, M. B. *Organic Synthesis*, McGraw-Hill, NY, **1994**, p. 343.
- [252] For a review, see Hudlicky, M. *Reductions in Organic Chemistry*; Ellis Horwood: Chichester, **1984**, p. 96. For a list of reagents, with references, see Ref. 58, p. 527.
- [253] For books on metal hydrides, see Abdel-Magid, A. F. (Ed.) *Reductions in Organic Synthesis*, Amer. Chem. Soc., Washington, **1996**; Seyden-Penne, J. *Reductions by the Aluminio-and Borohydrides*; VCH: NY, **1991**; Hajos, A. *Complex Hydrides*; Elsevier: NY, **1979**. For reviews, see House, H. O. Ref. 183, p. 49; Wheeler, O. H. in Patai, I. (Ed.) *Chem. Rev.*, **2**, p. 507.
- [254] The NaBH₄ reduces solid ketones in the absence of any solvent (by mixing the powders): Toda, F.; Kiyoshige, K.; Yagi, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1989**, *28*, 320.
- [255] Varma, R. S.; Saini, R. K. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 4337.
- [256] For a review of the reduction of α,β -unsaturated carbonyl compounds, see Keinan, E.; Greenspoon, N. in Patai; Rappoport *The Chemistry of Enones*, pt. 2; Wiley: NY, **1989**, p. 923.
- [257] Jorgenson, M. J. *Tetrahedron Lett.*, **1962**, 559; Dilling, W. L.; Plepys, R. A. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 2971.
- [258] Gemal, A. L.; Luche, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 5454; Fukuzawa, S.; Fujinami, T.; Yamauchi, S.; Sakai, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 1929. See also Chênevert, R.; Ampleman, G. *Chem. Lett.*, **1985**, 1489; Varma, R. S.; Kabalka, G. W. *Synth. Commun.*, **1985**, *15*, 985.
- [259] Nutaitis, C. F.; Bernardo, J. E. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 5629.
- [260] For a review of the reactivity of this reagent, see Ranu, B. *Synlett*, **1993**, 885.
- [261] Sreekumar, R.; Padmakumar, R.; Rugmini, P. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 5151.
- [262] Ojima, I.; Kogure, T. *Organometallics*, **1982**, *1*, 1390.
- [263] Johnson, M. R.; Rickborn, B. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 1041.
- [264] Chaikin, S. W.; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, *71*, 122.
- [265] For some others (not all of them metal hydrides) see Hutchins, R. O.; Kandasamy, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 6131; Risbood, P. A.; Ruthven, D. M. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 3969; Babler, J. H.; Invergo, B. J. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 621; Fleet, G. W. J.; Harding, P. J. C. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 675; Yamaguchi, S.; Kabuto, K.; Yasuhara, F. *Chem. Lett.*, **1981**, 461; Kim, S.; Kang, H. J.; Yang, S. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 2985; Kamitori, Y.; Hojo, M.; Masuda, R.; Yamamoto, M. *Chem. Lett.*, **1985**, 253; Borbaruah, M.; Barua, N. C.; Sharma, R. P. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 5741.
- [266] Gribble, G. W.; Ferguson, D. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 535. See also Nutaitis, C. F.; Gribble, G. W. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 4287.
- [267] Blanton, J. R. *Synth. Commun.*, **1997**, *27*, 2093.
- [268] Ranu, B. C.; Chakraborty, R. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 7663.
- [269] See Ref. 260.
- [270] Ravikumar, K. S.; Chandrasekaran, S. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 9137.
- [271] Fuller, J. C.; Stangeland, E. L.; Jackson, T. C.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 1515.
- [272] Fung, N. Y. M.; de Mayo, P.; Schaub, J. H.; Weedon, A. C. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 3977; Shibata, I.; Yoshida, T.; Baba, A.; Matsuda, H. *Chem. Lett.*, **1989**, 619; Adams, C. M.; Schemenauer, J. E. *Synth. Commun.*, **1990**, *20*, 2359. For a review, see Kuivila, H. G. *Synthesis*, **1970**, 499.
- [273] Luche, J.; Gemal, A. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 5848. See also Gemal, A. L.; Luche, J. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 4077; Li, K.; Hamann, L. G.; Koreeda, M. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 6569.
- [274] Lansbury, P. T.; Peterson, J. O. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 1756.
- [275] Ward, D. E.; Rhee, C. K.; Zoghbi, W. M. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 517.
- [276] Sarkar, D. C.; Das, A. R.; Ranu, B. C. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 5799.
- [277] Ward, D. E.; Rhee, C. K. *Can. J. Chem.*, **1989**, *67*, 1206.

- [278] Maruoka, K.; Araki, Y.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 2650.
- [279] For lists of some chemoselective reagents, with references, see Ref. 58, p. 535, and references given in Ref. 277.
- [280] Brown, H. C.; Krishnamurthy, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 7159; Krishnamurthy, S.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 3383.
- [281] For reviews of the stereochemistry and mechanism, see Caro, B.; Boyer, B.; Lamaty, G.; Jaouen, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1983**, [] -281; Boone, J. R.; Ashby, E. C. *Top. Stereochem.*, **1979**, *11*, 53; Wigfield, D. C. *Tetrahedron*, **1979**, *35*, 449. For a review of stereoselective synthesis of amino alcohols by this method, see Tramontini, M. *Synthesis*, **1982**, 605.
- [282] For a discussion of why this isomer is predominantly formed, see Mukherjee, D.; Wu, Y.; Fronczek, F. R.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 3328.
- [283] Harrison, J.; Fuller, J. C.; Goralski, C. T.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 5201.
- [284] Boireau, G.; Deberly, A.; Toneva, R. *Synlett*, **1993**, 585. In this study, reduction with LiAlH(Ot-Bu), was shown to give primarily the trans-alcohol.
- [285] This can also be done electrochemically. For a review, see Feoktistov, L. G.; Lund, H. in Baizer; Lund *Organic Electrochemistry*; Marcel Dekker: NY, **1983**, p. 315. See also Coche, L.; Moutet, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 6887.
- [286] For reviews, see Abdel-Magid, A. F. (Ed.) *Reductions in Organic Synthesis*, American Chemical Society, Washington, **1996**, p. 31; Parker, D. in Hartley *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, vol. 4; Wiley: NY, **1987**, p. 979; Tanaka, K. in *Červený Catalytic Hydrogenation*; Elsevier: NY, **1986**, p. 79; Rylander, P. N. *Hydrogenation Methods*, Ref. 165, p. 66; Rylander, P. N. *Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals*, Ref. 165, p. 238.
- [287] For a review, see Heck, R. F. *Organotransition Metal Chemistry*; Academic Press: NY, **1974**, p. 65.
- [288] For catalysts that allow hydrogenation of only the C=O bond of a β -unsaturated aldehyde, see Galvagno, S.; Poltarzewski, Z.; Donato, A.; Neri, G.; Pietropolo, R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 1729; Farnetti, E.; Pesce, M.; Kaspar, J.; Spogliarich, R.; Graziani, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 746; Narasimhan, C. S.; Deshpande, V. M.; Ramnarayan, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 99.
- [289] For a discussion, see House, H. O. Ref. 183, p. 152.
- [290] For reviews of the mechanisms of these reactions, see Pradhan, S. K. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 6351; Huffman, J. W. *Acc. Chem. Res.*, **1983**, *16*, 399. For discussions of the mechanism in the absence of protic solvents, see Huffman, J. W.; Liao, W.; Wallace, R. H. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 3315; Rautenstrauch, V. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 1613; Song, W. M.; Dewald, R. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1989**, 269. For a review of the stereochemistry of these reactions in liquid NH₃, see Rassat, A. *Pure Appl. Chem.*, **1977**, *49*, 1049.
- [291] House, H. O. Ref. 183, p. 151. See, however Giordano, C.; Perdoncin, G.; Castaldi, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1985**, *24*, 499.
- [292] For example, see Rautenstrauch, V.; Geoffroy, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 5035; **1977**, *99*, 6280.
- [293] Sadavarte, V. S.; Swami, S. S.; Desai, D. G. *Synth. Commun.*, **1998**, *28*, 1139.
- [294] For other catalysts, see Akamanchi, K. G.; Noorani, V. R. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 5085; Akamanchi, K. G.; Varalakshmy, N. R. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 3571; Maruoka, K.; Saito, S.; Concepcion, A. B.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 1183. For a microwave-induced version of this reaction, see Barbry, D.; Torchys, S. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 2959.
- [295] Disobornylaluminum isopropoxide gives higher yields under milder conditions than aluminum isopropoxide: Hutton, J. *Synth. Commun.*, **1979**, *9*, 483. For other substitutes for aluminum isopropoxide, see Namy, J.-L.; Soupe, J.; Collin, J.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 2045; Okano, T.; Matsuo, K.; Konishi, H.; Kiji, J. *Chem. Lett.*, **1987**, 181.
- [296] Evans, D. A.; Nelson, S. G.; Gagné, M. R.; Muci, A. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 9800.
- [297] It has been shown in some cases reduction with metal alkoxides, including aluminum isopropoxide, involves free-radical intermediates (SET mechanism): Screttas, C. G.; Cazianis, C. T. *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 933; Nasipuri, D.; Gupta, M. D.; Banerjee, S. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 5551; Ashby, E. C.; Argyropoulos, J. N. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 465; *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 3593; Yamataka, H.; Hanafusa, T. *Chem. Lett.*, **1987**, 643.
- [298] See, for example, Shiner Jr., V. J.; Whittaker, D. J. *Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 2337; Warnhoff, E. W.; Reynolds-Warnhoff, P.; Wong, M. Y. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 5956.
- [299] Moulton, W. N.; Van Atta, R. E.; Ruch, R. R. *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 290.
- [300] Williams, E. D.; Krieger, K. A.; Day, A. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 2404; Shiner Jr., V. J.; Whittaker, D. J. *Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 394.
- [301] For a review, see Cragg, G. M. L. *Organoboranes in Organic Synthesis*; Marcel Dekker: NY, **1973**, p. 324.
- [302] Brown, H. C.; Subba Rao, B. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 681; Brown, H. C.; Korytnyk, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 3866.
- [303] Krishnamurthy, S.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 1864; Lane, C. F. *Aldrichimica Acta*, **1976**, *9*, 31.
- [304] Mincione, E. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 1829.
- [305] Kreiser, W. *Liebigs Ann. Chem.*, **1971**, *745*, 164.
- [306] Ho, T.; Olah, G. A. *Synthesis*, **1976**, 815.
- [307] Toda, F.; Tanaka, K.; Tange, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 1555.
- [308] Hojo, M.; Fujii, A.; Murakami, C.; Aihara, H.; Hosomi, A. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 571.
- [309] Smonou, I. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 2071.
- [310] Schmidt, T. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 3513.
- [311] For reviews, see Singh, V. K. *Synthesis*, **1992**, 605; Midland, M. M. *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1553; Nögrádi, M. *Stereoselective Synthesis*; VCH: NY, **1986**, p. 105; in Morrison, J. D. *Asymmetric Synthesis*; Academic Press: NY, **1983**, the articles by Midland, M. M. vol. 2, p. 45, and Grandbois, E. R.; Howard, S. I.; Morrison, J. D. vol. 2, p. 71; Haubenstock, H. *Top. Stereochem.*, **1983**, *14*, 231.
- [312] For a review, see Sih, C. J.; Chen, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, *23*, 570.
- [313] See, for example, Fujisawa, T.; Hayashi, H.; Kishioka, Y. *Chem. Lett.*, **1987**, 129; Nakamura, K.; Kawai, Y.; Ohno, A. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 267; Spiliotis, V.; Papahatjis, D.; Raguossis, N. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 1615; Ishihara, K.; Sakai, T.; Tsuboi, S.; Utaka, M. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 4569; Tsuboi, S.; Furutani, H.; Ansari, M. H.; Sakai, T.; Utaka, M.; Takeda, A. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 486.
- [314] See Wei, Z.-L.; Li, Z.-Y.; Lin, G.-Q. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 13059; Guarna, A.; Occhiato, E. G.; Spinetti, L. M.; Vallecchi, M. E.; Scarpi, D. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 1775; Medson, C.; Smallridge, A. J.; Trehwella, M. A. *Tetrahedron Asymmetry*, **1997**, *8*, 1049; Nakamura, K.; Inoue, Y.; Ohno, A. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 6087; Jayasinghe, L. Y.; Smallridge, A. J.; Trehwella, M. A. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3949; Casy, G.; Lee, T. V.; Lovell, H. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 817. For enzymatic reduction of this ketone, see Nielsen, J. K.; Madsen, J. Ø. *Tetrahedron Asymmetry*, **1994**, *5*, 403.
- [315] For a list of many of these reducing agents, with references, see Ref. 58, p. 540.
- [316] Brown, H. C.; Park, W. S.; Cho, B. T.; Ramachandran, P. V. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 5406.
- [317] Wang, Z.; La, B.; Fortunak, J. M.; Meng, X.-J.; Kabalka, G. W. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 5501.
- [318] For some recent examples, see Youn, I. K.; Lee, S. W.; Pak, C. S. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 4453; Meyers, A. I.; Brown, J. D. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 5617; Brown, H. C.; Ramachandran, P. V.; Weissman, S. A.; Swaminathan, S. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 6328; Rama Rao, A. V.; Gurjar, M. K.; Sharma, P. A.; Kaiwar, V. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 2341; Midland, M. M.; Kazubski, A.; Woodling, R. E. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 1068.
- [319] Kaseji, M.; Gonikberg, E. M.; le Noble, W. J. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 3218.
- [320] See Smith, M. B. *Organic Synthesis*, McGraw-Hill, NY, **1994**, p. 391.
- [321] For reviews of BINAP, see Noyori, R. *Science*, **1990**, *248*, 1194; Noyori, R.; Takaya, H. *Acc. Chem. Res.*, **1990**, *23*, 345. For the synthesis of binap, see Takaya, H.; Akutagawa, S.; Noyori, R. *Org. Synth.*, **1970**, *67*, 20.
- [322] Noyori, R.; Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 5856; Taber, D. F.; Silverberg, L. J. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 4227. See also Kitamura, M.; Ohkuma, T.; Inoue, S.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S.; Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 629.
- [323] Corey, E. J.; Link, J. O. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 6275; Corey, E. J.; Bakshi, R. K. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 611.
- [324] For example, see Hong, Y.; Gao, Y.; Nie, X.; Zepp, C. M. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 6631; Quallich, G. J.; Woodall, T. M. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 4145.

- [325] Hayashi, T.; Hayashi, C.; Uozumi, Y. *Tetrahedron Asymmetry*, **1995**, *6*, 2503.
- [326] For example, see Ohta, T.; Nakahara, S.; Shigemura, Y.; Hattori, K.; Furukawa, I. *Chem. Lett.*, **1998**, 491; Eversere, K.; Carpentier, J.-F.; Mor-treux, A.; Bulliard, M. *Tetrahedron Asymmetry*, **1998**, *9*, 2971; Alonso, D. A.; Guijarro, D.; Pinho, P.; Temme, O.; Andersson, P. G. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2749; Fujii, A.; Hashiguchi, S.; Uematsu, N.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 2521; Jiang, Q.; Jiang, Y.; Xiao, D.; Cao, P.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, *37*, 1100; Nishibayashi, Y.; Segawa, K.; Takada, H.; Ohe, K.; Uemura, S. *Chem. Commun.*, **1996**, 847; Langer, T.; Janssen, J.; Helmen, G. *Tetrahedron Asymmetry*, **1996**, *7*, 1599; Newman, L. M.; Williams, J. M. J.; McCague, R.; Potter, G. A. *Tetrahedron Asymmetry*, **1996**, *7*, 1597; Blanc, D.; Henry, J.-C.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genét, J.-P. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 6603; Gautier, I.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Savignac, P.; Genét, J.-P. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 7721; Burk, M. J.; Harper, T. G. R.; Kalberg, C. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 4423; Burk, M. J.; Harper, T. G. P.; Lee, J. R.; Kalberg, C. W. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 4963; Nishiyama, H.; Yamaguchi, S.; Kondo, M.; Itoh, K. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 4306; Bradshaw, C. W.; Hummel, W.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 1532; Bradshaw, C. W.; Fu, H.; Shen, G.-J.; Wong, C.-H. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 1526.
- [327] Midland, M. M.; Greer, S.; Tramontano, A.; Zderic, S. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 2352. See also Noyori, R.; Tomino, I.; Tanimoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 3129; Brown, H. C.; Jadhav, P. K.; Mandal, A. K. *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 3547; Midland, M. M.; Zderic, S. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 525.
- [328] Dalton, D. M.; Gladysz, J. A. *J. Organomet. Chem.*, **1989**, *370*, C17.
- [329] In theory, the chiral center can be anywhere in the molecule, but in practice, reasonable diastereoselectivity is most often achieved when it is in the position. For examples of high diastereoselectivity when the chiral center is further away, especially in reduction of β -hydroxy ketones, see Narasaka, K.; Pai, F. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 2233; Hassine, B. B.; Gorsane, M.; Pecher, J.; Martin, R. *H. Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1985**, *94*, 597; Bloch, R.; Gilbert, L.; Girard, C. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *53*, 1021; Evans, D. A.; Chapman, K. T.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 3560.
- [330] For reviews, see Nográdi, M. *Ref. 311*, p. 131; Oishi, T.; Nakata, T. *Acc. Chem. Res.*, **1984**, *17*, 388.
- [331] One study showed that the Cram's rule product predominates with metal hydride reducing agents, but the other product with Bouveault-Blanc and dissolving metal reductions: Yamamoto, Y.; Matsuoka, K.; Nemoto, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 4475.
- [332] For a discussion of the mechanism with boranes, see Brown, H. C.; Wang, K. K.; Chandrasekharan, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 2340.
- [333] Ashby, E. C.; Boone, J. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 5524.
- [334] Pierre, J.; Handel, H. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 2317. See also Loupy, A.; Seyden-Penne, J.; Tchoubar, B. *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 1677; Ref. 333.
- [335] Wigfield, D. C.; Gowland, F. W. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 1108; *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 3373. See however Adams, C.; Gold, V.; Reuben, D. M. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 182; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1977**, 1466, 1472; Kayser, M. M.; Eliev, S.; Eisenstein, O. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 1015.
- [336] Haubenstock, H.; Eliel, E. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 2363; Malmvik, A.; Obenius, U.; Henriksson, U. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1986**, 1899, 1905.
- [337] Malmvik, A.; Obenius, U.; Henriksson, U. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 221.
- [338] For reviews of reductions with alkoxylaluminum hydrides, see Málek, J. *J. Org. React.*, **1988**, *36*, 249; **1985**, *34*, 1; Málek, J.; Černý, M. *Synthesis*, **1972**, 217.
- [339] Levine, S. G.; Eudy, N. H. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 549; Heusler, K.; Wieland, P.; Meystre, C. *Org. Synth.*, **1972**, *47*, 62.
- [340] Brown, C. A.; Krishnamurthy, S.; Kim, S. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 391.
- [341] For a review of the mechanism of gas-phase hydrogenation, see Pavlenko, N. V. *Russ. Chem. Rev.*, **1989**, *58*, 453.
- [342] See Ranu, B. C.; Sarkar, A.; Majee, A. *J. Org. Chem.*, **1997**, *52*, 1841; Verdager, X.; Lange, U. E. W.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, *37*, 1103; Amin, S. K.; Crowe, W. E. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 7487; Vetter, A. H.; Berkessel, A. *Synthesis*, **1995**, 419.
- [343] For an enantioselective reduction of hydrazone derivatives, see Burk, M. J.; Feaster, J. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 6266.
- [344] For a review, see Harada, K. in *Patai The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*, Ref. 40, p. 276. For a review with respect to catalytic hydrogenation, see Rylander, P. N. *Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals*, Ref. 165, p. 123.
- [345] Shibata, I.; Morichi-Kawakami, T.; Tanizawa, D.; Suwa, T.; Sugiyama, E.; Matsuda, H.; Baba, A. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 383.
- [346] For a review of nucleophilic addition to iminium salts, see Paukstelis, J. V.; Cook, A. G. in *Cook*, Ref. 45, p. 275.
- [347] See Denmark, S. E.; Nakajima, N.; Nicaise, O. J.-C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 8797; Fuller, J. C.; Belisle, C. M.; Goralski, C. T.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 5389; Willoughby, C. A.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 7627; *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 7562; Kawate, T.; Nakagawa, M.; Kakikawa, T.; Hino, T. *Tetrahedron Asymmetry*, **1992**, *3*, 227. For a review of asymmetric reductions involving the C=N unit, see Zhu, Q.-C.; Hutchins, R. O. *Org. Prep. Proceed. Int.*, **1994**, *26*, 193.
- [348] Howell, H. G. *Synth. Commun.*, **1983**, *13*, 635.
- [349] park, H. S.; Lee, I. S.; Kim, Y. H. *Chem. Commun.*, **1996**, 1805.
- [350] For examples, see Bolm, C.; Felder, M. *Synlett*, **1994**, 655; Williams, D. R.; Osterhout, M. H.; Reddy, J. P. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3271.
- [351] Feuer, H.; Vincent Jr., B. F.; Bartlett, R. S. *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 2877; Kawase, M.; Kikugawa, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 643.
- [352] For a review, see Rabinovitz, M. in *Rappoport The Chemistry of the Cyano Group*; Wiley: NY, **1970**, p. 307. For a list of reagents, with references, see Ref. 58, p. 437.
- [353] See Brown, H. C.; Choi, Y. M.; Narasimhan, S. *Synthesis*, **1981**, 605.
- [354] Satoh, T.; Suzuki, S. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 4555. For a discussion of the mechanism, see Heinzman, S. W.; Ganem, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 6801.
- [355] Egli, R. A. *Helv. Chim. Acta*, **1970**, *53*, 47.
- [356] For a method of making secondary amines the main products, see Galán, A.; de Mendoza, J.; Prados, P.; Rojo, J.; Echavarren, A. M. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 452.
- [357] For example, see Carothers, W. H.; Jones, G. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1925**, *47*, 3051; Gould, F. E.; Johnson, G. S.; Ferris, A. F. *J. Org. Chem.*, **1960**, *25*, 1658.
- [358] For example, see Freifelder, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 2386.
- [359] Borch, R. F. *Chem. Commun.*, **1968**, 442.
- [360] For a review, see Rabinovitz, M. *Ref. 352*. For a list of reagents, with references, see Ref. 58, p. 624.
- [361] Zil'berman, E. N.; Pyryalova, P. S. *J. Gen. Chem. USSR*, **1963**, 33, 3348.
- [362] Brown, H. C.; Shoaf, C. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 1079. For a review of reductions with this and related reagents, see Málek, J. *J. Org. React.*, **1988**, *36*, 249. See pp. 287-289, 438-448.
- [363] Cha, J. S.; Lee, S. E.; Lee, H. S. *Org. Prep. Proceed. Int.*, **1992**, *24*, 331. Also see Cha, J. S.; Jeoung, M. K.; Kim, J. M.; Kwon, O. O.; Lee, J. C. *Org. Prep. Proceed. Int.*, **1994**, *26*, 583.
- [364] Miller, A. E. G.; Biss, J. W.; Schwartzman, L. H. *J. Org. Chem.*, **1959**, *24*, 627; Marshall, J. A.; Andersen, N. H.; Schlicher, J. W. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 858.
- [365] Discussions of most of the reactions in this section are found in Hartley, F. R.; Patai, S. *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, vols. 2, 3, and 4; Wiley: NY, **1985**, 1987.
- [366] For reviews of the addition of organometallic compounds to carbonyl groups, see Eicher, T. in *Patai*, Ref. 2, p. 621; Kharasch, M. S.; Reinmuth, O. *Grignard Reactions of Nonmetallic Substances*; Prentice-Hall: Englewood Cliffs, NJ, **1954**, p. 138. For a review of reagents that extend carbon chains for three carbons, with some functionality at the new terminus, see Stowell, J. C. *Chem. Rev.*, **1984**, *84*, 409.
- [367] Li, C.-J. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 5643.
- [368] Guijarro, A.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3487; de Souza-Barboza, J. D.; Pétrier, C.; Luche, J. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 1212.
- [369] Barbier, P. *Compt. Rend.*, **1899**, *128*, 110. For a review, with Mg, Li, and other metals, see Blomberg, C.; Hartog, F. A. *Synthesis*, **1977**, 18. For a discussion of the mechanism, see Molle, G.; Bauer, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 3481. For a list of Barbier type reactions, with references, see Ref. 58, p. 553.
- [370] Barreiro, E.; Luche, J.; Zweig, J. S.; Crabbé, P. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2353; Zweig, J. S.; Luche, Barreiro, E.; Crabbé, P. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2355; Reetz, M. T.; Rolfing, K.; Griebenow, N. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 1969.

- [371] House, H. O.; Prabhu, A. V.; Wilkins, J. M.; Lee, L. F. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 3067; Matsuzawa, S.; Isaka, M.; Nakamura, E.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 1975.
- [372] Yeh, M. C. P.; Knochel, P.; Sants, L. E. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 3887.
- [373] For a discussion of the mechanism of this reaction, see Holm, T. *Acta Chem. Scand.*, **1992**, *46*, 985.
- [374] An example was given on page 1028.
- [375] Vaskan, R. N.; Kovalev, B. G. *J. Org. Chem. USSR*, **1973**, *9*, 501.
- [376] Krief, A.; de Vos, M. J.; De Lombart, S.; Bosret, J.; Couty, F. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 6295.
- [377] Bartoli, G.; Marcantoni, E.; Petrini, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1993**, *32*, 1061; Dimitrov, V.; Bratovanov, S.; Simova, S.; Kostova, K. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 5713; Greeves, N.; Lyford, L. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 4759.
- [378] For reviews, see Solladié, G. in Morrison, Ref. 311, vol. 2, p. 157; see pp. 158-183; Nögrádi, M. Ref. 311, p. 160; Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, *30*, 49.
- [379] Mukaiyama, T.; Soai, K.; Sato, T.; Shimizu, H.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 1455; Mazaleyrt, J.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 4585; Eleveld, M. B.; Hogeveen, H. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 5187.
- [380] For a review, see Yamamoto, Y.; Maruyama, K. *Heterocycles*, **1982**, *18*, 357.
- [381] For a review of cases in which the substrate bears a group that can influence the diastereoselectivity by chelating with the metal, see Reetz, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, *23*, 556. See also Keck, G. E.; Castellino, S. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 3847.
- [382] See, for example, Elid, E. L.; Morris-Natschke, S. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 2937; Reetz, M. T.; Steinbach, R.; Westermann, J.; Peter, R.; Wenderoth, B. *Chem. Ber.*, **1985**, *118*, 1441; Yamamoto, Y.; Matsuo, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 923; Boireau, G.; Deberly, A.; Abenhaim, D. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 2175; Page, P. C. B.; Westwood, D.; Slawin, A. M. Z.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 1158; Soai, K.; Niwa, S.; Hatanaka, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1990**, *63*, 2129. For examples in which both reactants were chiral, see Roush, W. R.; Halterman, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 294; Hoffmann, R. W.; Dresely, S.; Hildebrandt, B. *Chem. Ber.*, **1988**, *121*, 2225; Paquette, L. A.; Learn, K. S.; Romine, J. L.; Lin, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 879; Brown, H. C.; Bhat, K. S.; Randad, R. S. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1570.
- [383] For a review of such reactions with crotlymetallic reagents, see Hoffmann, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, *21*, 555. For a discussion of the mechanism, see Denmark, S. E.; Weber, E. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 7970. For some examples, see Greeves, N.; Pease, J. E. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 5821; Zweifel, G.; Shoup, T. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 5578; Gung, B. W.; Smith, D. T.; Wolf, M. A. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 13.
- [384] For examples, see Coxon, J. M.; van Eyk, S. J.; Steel, P. J. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 6121; Mukaiyama, T.; Ohshima, M.; Miyoshi, N. *Chem. Lett.*, **1987**, 1121; Masuyama, Y.; Takahara, J. P.; Kurusu, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 3437.
- [385] For a list of reagents, with references, see Ref. 58, p. 557.
- [386] Leroux, Y. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1968**, 359.
- [387] Corey, E. J.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 395. For another method, see Molander, G. A.; Etter, J. B.; Zinke, P. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 453; Molander, G. A.; McKie, J. A. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 4112.
- [388] Bertini, F.; Grasselli, P.; Zubiani, G.; Cainelli, G. *Tetrahedron*, **1970**, *26*, 1281.
- [389] For example, see Zweifel, G.; Steele, R. B. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 6021; Cainelli, G.; Bertini, F.; Grasselli, P.; Zubiani, G. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 1581; Takai, K.; Hotta, Y.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1980**, *53*, 1698; Knochel, P.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 1039; Barluenga, J.; Fernández-Simón, J. L.; Concellón, J. M.; Yus, M. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 1665; Okazoe, T.; Takai, K.; Utimoto, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 951; Piotrowski, A. M.; Malpass, D. B.; Boleslawski, M. P.; Eisch, J. J. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 2829; Tour, J. M.; Bedworth, P. V.; Wu, R. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 3927; Lombardo, L. *Org. Synth.*, *65*, 81.
- [390] Pascali, V.; Tangari, N.; Umami-Ronchi, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 1166.
- [391] Pascali, V.; Umami-Ronchi, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 351.
- [392] Cainelli, G.; Umami-Ronchi, A.; Bertini, F.; Grasselli, P.; Zubiani, G. *Tetrahedron*, **1971**, *27*, 6109; Cainelli, G.; Tangari, N.; Umami-Ronchi, A. *Tetrahedron*, **1972**, *28*, 3009.
- [393] Imamoto, T.; Takeyama, T.; Koto, H. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 3243.
- [394] Taguchi, H.; Yamamoto, H.; Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1977**, *50*, 1588.
- [395] Tamao, K.; Ishida, N. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 4245. For another method, see Imamoto, T.; Takeyama, T.; Yokoyama, M. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 3225.
- [396] For a review, see Seyferth, D.; Weinstein, R. M.; Wang, W.; Hui, R. C.; Archer, C. M. *Isr. J. Chem.*, **1984**, *24*, 167.
- [397] Seyferth, D.; Weinstein, R. M.; Wang, W. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 1144; Seyferth, D.; Weinstein, R. M.; Wang, W.; Hui, R. C. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 4907.
- [398] Lajis, N. H.; Khan, M. N.; Hassan, H. A. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 3405.
- [399] Whitmore, F. C.; George, R. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1942**, *64*, 1239.
- [400] Zook, H. D.; March, J.; Smith, D. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 1617; Bartlett, P. D.; Tidwell, T. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 4421. See also Lomas, J. S. *Nouv. J. Chim.*, **1984**, *8*, 365; Molle, G.; Briand, S.; Bauer, P.; Dubois, J. E. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 5113.
- [401] Buhler, J. D. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 904.
- [402] Chastrette, M.; Amouroux, R. *Chem. Commun.*, **1970**, 470; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1970**, 4348. See also Richey Jr., H. G.; DeStephano, J. P. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3281.
- [403] Canonne, P.; Foscolos, G.; Caron, H.; Lemay, G. *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 3563.
- [404] Imamoto, T.; Takiyama, N.; Nakamura, K.; Hatajima, T.; Kamiya, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 4392.
- [405] See Reetz, M. T.; Kyung, S. H.; Hüllmann, M. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 2931.
- [406] For a monograph, see Reetz, M. T. *Organotitanium Reagents in Organic Synthesis*; Springer: NY, **1986**. For reviews, see Weidmann, B.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1983**, *22*, 31; Reetz, M. T. *Top. Curr. Chem.*, **1982**, *106*, 1.
- [407] Reetz, M. T. Ref. 406 (monograph), p. 75. See also Reetz, M. T.; Maus, S. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 101.
- [408] Cahiez, F.; Figadere, B. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 4445. For other organometallic reagents with high selectivity toward aldehyde functions, see Kauffmann, T.; Hamson, A.; Beirich, C. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, *21*, 144; Takai, K.; Kimura, K.; Kuroda, T.; Hiayama, T.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 5281; Soai, K.; Watanabe, M.; Koyano, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1989**, *62*, 2124.
- [409] For reviews, see Holm, T. *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **1983**, *37*, 567; Ashby, E. C. *Pure Appl. Chem.*, **1980**, *52*, 545; *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1972**, 2133; *Q. Rev. Chem. Soc.*, **1967**, *21*, 259; Ashby, E. C.; Laemmle, J.; Neumann, H. M. *Acc. Chem. Res.*, **1974**, *7*, 272; Blomberg, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1972**, 2143. For a review of the stereochemistry of the reaction, see Ashby, E. C.; Laemmle, J. Ref. 5. For a review of the effects of the medium and the cation, see Solov'yanov, A. A.; Beletskaya, I. P. *Russ. Chem. Rev.*, **1987**, *56*, 465.
- [410] See, for example, Ashby, E. C.; Neumann, H. M.; Walker, F. W.; Laemmle, J.; Chao, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 3330.
- [411] Ashby, E. C.; Laemmle, J.; Neumann, H. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 5421.
- [412] Ashby, E. C.; Laemmle, J.; Neumann, H. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 4601; Laemmle, J.; Ashby, E. C.; Neumann, H. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 5120.
- [413] Tuulmets, A. *Org. React. (USSR)*, **1967**, *4*, 5; House, H. O.; Oliver, J. E. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 929; Ashby, E. C.; Yu, S. H.; Roling, P. V. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 1918. See also Billet, J.; Smith, S. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 4108; Lasperas, M.; Perez-Rubalcaba, A.; Quiroga-Feijoo, M. L. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 3403.
- [414] For a review, see Dagonneau, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1982**, *1*-269.
- [415] There is kinetic evidence that the solvent cage shown may not be necessary; Walling, C. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 6846.
- [416] For other evidence, see Savin, V. I.; Kitaev, Yu. P. *J. Org. Chem. USSR*, **1975**, *11*, 2622; Okubo, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1977**, *50*, 2379; Ashby, E. C.; Bowers Jr., J. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 2242; Holm, T. *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **1988**, *42*, 685; Liotta, D.; Saindane, M.; Waykole, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 2922; Yamataka, H.; Miyano, N.; Hanafusa, T. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 2573.

- [417] Fauvarque, J.; Rouget, E. C. R. Acad. Sci., Ser. C, **1968**, 267, 1355; Maruyama, K.; Katagiri, T. *Chem. Lett.*, **1987**, 731, 735; *J. Phys. Org. Chem.*, **1988**, 1, 21.
- [418] Blomberg, C.; Mosher, H. S. *J. Organomet. Chem.*, **1968**, 13, 519; Holm, T.; Crossland, I. *Acta Chem. Scand.*, **1971**, 25, 59.
- [419] Maruyama, K.; Katagiri, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 6263; *J. Phys. Org. Chem.*, **1989**, 2, 205. See also Holm, T. *Acta Chem. Scand.*, Ser. B, **1987**, 41, 278; Maruyama, K.; Katagiri, T. *J. Phys. Org. Chem.*, **1991**, 4, 158.
- [420] Yamataka, H.; Matsuyama, T.; Hanafusa, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 4912.
- [421] See, for example, Al-Aseer, M. A.; Smith, S. G. *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 2608; Yamataka, H.; Kawafuji, Y.; Nagareda, K.; Miyano, N.; Hanafusa, T. *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 4706.
- [422] Perraud, R.; Handel, H.; Pierre, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1980**, II-283.
- [423] For discussions of the mechanism of reduction, see Singer, M. S.; Salinger, R. M.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 3821; Denise, B.; Fauvarque, J.; Ducom, J. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 335; Cabaret, D.; Welvert, Z. *J. Organomet. Chem.*, **1974**, 80, 199; Holm, T. *Acta Chem. Scand.*, **1973**, 27, 1552; Morrison, J. D.; Tomaszewski, J. E.; Mosher, H. S.; Dale, J.; Miller, D.; Eisenbaumer, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 3167; Okuhara, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 244.
- [424] Pinkus, A. G.; Sabesan, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1981**, 273.
- [425] Lipsky, S. D.; Hall, S. S. *Org. Synth.*, 3, 537; McEnroe, F. J.; Sha, C.; Hall, S. S. *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 3465.
- [426] Hwang, Y. C.; Chu, M.; Fowler, F. W. *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 3885.
- [427] Kauffmann, T.; Abel, T.; Neiteler, G.; Schreier, M. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 503.
- [428] For a list of reagents, with references, see Ref. 58, p. 559.
- [429] For a discussion, see Wakefield, B. J. *Organolithium Methods*; Academic Press: NY, **1988**, p. 67; Sapse, A. M.; Schleyer, P. v. R. *Lithium Chemistry: A Theoretical and Experimental Overview*, Wiley, NY, **1995**.
- [430] For a review with respect to organozinc compounds, see Furukawa, J.; Kawabata, N. *Adv. Organomet. Chem.*, **1974**, 12, 103. For an example, see Sjöholm, R.; Rairama, R.; Ahonen, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 1217. For a review with respect to organocadmium compounds, see Jones, P. R.; Desio, P. *J. Chem. Rev.*, **1978**, 78, 491.
- [431] Newman, H. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 4571. Vinyl groups can also be added with 9-vinyl-9-BBN compounds: Jacob III, P.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 579.
- [432] Jung, M. J.; Ahn, J. H.; Yoon, N. M. *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 4472.
- [433] For a list of reagents and references, see Ref. 58, p. 567.
- [434] For a high pressure version of this reaction, see Issacs, N. S.; Maksimovic, L.; Rintoul, G. B.; Young, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 1749; Isaacs, N. S.; Marshall, R. L.; Young, D. J. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 3023.
- [435] Naruta, Y.; Ushida, S.; Maruyama, K. *Chem. Lett.*, **1979**, 919. For a review, see Yamamoto, Y. *Aldrichimica Acta*, **1987**, 20, 45.
- [436] See, for example, Furuta, K.; Ikeda, Y.; Meguriya, N.; Ikeda, N.; Yamamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1984**, 57, 2781; Pétier, C.; Luche, J. L. *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 910; Tanaka, H.; Yamashita, S.; Hamatani, T.; Ikemoto, Y.; Torii, S. *Chem. Lett.*, **1986**, 1611; *Synth. Commun.*, **1987**, 17, 789; Guo, B.; Doubleday, W.; Cohen, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 4710; Hosomi, A. *Acc. Chem. Res.*, **1988**, 21, 200; Araki, S.; Butsugan, Y. *Chem. Lett.*, **1988**, 457; Minato, M.; Tsujii, J. *Chem. Lett.*, **1988**, 2049; Coxon, J. M.; van Eyk, S. J.; Steel, P. J. *Tetrahedron*, **1989**, 45, 1029; Knochel, P.; Rao, S. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 6146; Wada, M.; Ohki, H.; Akiba, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1990**, 63, 1738; Marton, D.; Tagliavini, G.; Zordan, M.; Wardell, J. L. *J. Organomet. Chem.*, **1990**, 390, 127; Wang, W.; Shi, L.; Xu, R.; Huang, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 424; Shono, T.; Ishifune, M.; Kashimura, S. *Chem. Lett.*, **1990**, 449.
- [437] Nokami, J.; Yoshizane, K.; Matsuyura, H.; Sumida, S.-i. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 6609.
- [438] For example, see Füstner, A.; Brunner, H. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 7009; Takai, K.; Ueda, T.; Hayashi, T.; Moriwake, T. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 7049. For a review of ligand effects for organomanganese and organocerium compounds, see Reetz, M. T.; Haning, H.; Stanchev, S. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 6963.
- [439] Ren, P.-D.; Shao, D.; Dong, T.-W. *Synth. Commun.*, **1997**, 27, 2569.
- [440] Yasuda, M.; Kitahara, N.; Fujibayashi, T.; Baba, A. *Chem. Lett.*, **1998**, 743; Marshall, J. A.; Palovich, M. R. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 4381; Kobayashi, S.; Nagayama, S. *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 2256; Marshall, J. A.; Hinkle, K. W. *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 1920.
- [441] Yanagisawa, A.; Nakashima, H.; Ishiba, A.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 4723; Keck, G. E.; Krishnamurthy, D.; Grier, M. C. *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 6543.
- [442] Jin, Q.-H.; Ren, P.-D.; Li, Y.-Q.; Yao, Z.-P. *Synth. Commun.*, **1998**, 28, 4151; Ren, P.-D.; Jin, Q.-H.; Yao, Z. P. *Synth. Commun.*, **1997**, 27, 2761.
- [443] Yanagisawa, A.; Habuae, S.; Yasue, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 6130.
- [444] Zhou, J.-Y.; Jia, Y.; Sun, G.-F.; Wu, S.-H. *Synth. Commun.*, **1997**, 27, 1899.
- [445] Wada, M.; Fukuma, T.; Morioka, M.; Takahashi, T.; Miyoshi, N. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 8045.
- [446] Yavari, I.; Riaz-Kermani, F. *Synth. Commun.*, **1995**, 25, 2923; Taniguchi, M.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Chem. Lett.*, **1992**, 2135. For an example that uses commercial zinc dust, see Ranu, B. C.; Majee, A.; Das, A. R. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 4885. For an example using sono-electro-produced zinc powder, see Durant, A.; Delplanck, J.-L.; Winand, R.; Reisse, J. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 4257.
- [447] Matsuda, F.; Sakai, T.; Okada, N.; Miyashita, M. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 863; Kunishima, M.; Tawaka, S.; Kono, K.; Hioki, K.; Tani, S. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 3707; Curran, D. P.; Totleben, M. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 6050. Also see Hamann-Gaudinet, B.; Namy, J.-L.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 6585.
- [448] Hashimoto, Y.; Kagoshima, H.; Saigo, K. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 4805.
- [449] For a review, see Cintas, P. *Synlett*, **1995**, 1087.
- [450] Yi, X.-H.; Haberman, J. X.; Li, C.-J. *Synth. Commun.*, **1998**, 28, 2999; Lloyd-Jones, G. C.; Russell, T. *Synlett*, **1998**, 903; Li, C.-J.; Lu, Y.-Q. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 2721; Li, C.-J. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 517.
- [451] Paquette, L. A.; Bennett, G. D.; Isaac, M. B.; Chhatrivala, A. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 1836; Li, X.-R.; Loh, T.-P. *Tetrahedron Asymmetry*, **1996**, 7, 1535; Isaac, M. B.; Chan, T.-H. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 8957.
- [452] For another exception, involving a vinyl borane, see Satoh, Y.; Tayano, T.; Hara, S.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 5153.
- [453] For reviews, see Hoffmann, R. W.; Niel, G.; Schlappbach, A. *Pure Appl. Chem.*, **1990**, 62, 1993; Pelter, A.; Smith, K.; Brown, H. C. *Borane Reagents*; Academic Press: NY, **1988**, p. 310. For a review of allylic boranes, see Bubnov, Yu. N. *Pure Appl. Chem.*, **1987**, 21, 895. For an example that proceeds with asymmetric induction, see Buynak, J. D.; Geng, B.; Uang, S.; Strickland, J. B. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 985.
- [454] Sakai, M.; Ueda, M.; Miyauro, N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, 37, 3279.
- [455] Kashin, A. N.; Tulchinsky, M. L.; Beletskaya, I. P. *J. Organomet. Chem.*, **1985**, 292, 205.
- [456] Meisters, A.; Mole, T. *Aust. J. Chem.*, **1974**, 27, 1655. See also Jeffery, E. A.; Meisters, A.; Mole, T. *Aust. J. Chem.*, **1974**, 27, 2569. For discussions of the mechanism of this reaction, see Ashby, E. C.; Smith, R. S. *J. Organomet. Chem.*, **1982**, 225, 71. For a review of organoaluminum compounds in organic synthesis, see Maruoka, H.; Yamamoto, H. *Tetrahedron*, **1988**, 44, 5001.
- [457] Reetz, M. T.; Westermann, J.; Kyung, S. *Chem. Ber.*, **1985**, 118, 1050.
- [458] For the *gem*-diallylation of anhydrides, with an indium reagent, see Araki, S.; Katsumura, N.; Ito, H.; Butsugan, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 1581.
- [459] Reetz, M. T.; Kyung, S. *Chem. Ber.*, **1987**, 120, 123.
- [460] Chan, A. S. C.; Zhang, F.-Y.; Yip, C.-W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119, 4080.
- [461] Markó, I. E.; Leung, C. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 371.
- [462] For examples involving other organometallic compounds, see Abenhaim, D.; Boireau, G.; Deberly, A. *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 4045; Minowa, N.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, 60, 3697; Takai, Y.; Kataoka, Y.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 1707.
- [463] Reetz, M. T.; Kükenhöner, T.; Weinig, P. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 5711; Wang, J.; Fan, X.; Feng, X.; Quian, Y. *Synthesis*, **1989**, 291; Riediker, M.; Duthaler, R. O. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1989**, 28, 494; Riediker, M.; Hafner, A.; Piantini, U.; Rihs, G.; Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1989**, 30, 499.

- [464] For some others, see Hoffmann, R. W. *Pure Appl. Chem.*, **1988**, *60*, 123; Corey, E. J.; Yu, C.; Kim, S. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 5495; Roush, W. R.; Ando, K.; Powers, D. B.; Palkowitz, A. D.; Halterman, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 6339; Brown, H. C.; Randad, R. S. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 455; Stürmer, R.; Hoffmann, R. W. *Synlett*, **1990**, 759.
- [465] Brown, H. C.; Randad, R. S. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 4457; Racherla, U. S.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 401, and references cited in these papers.
- [466] Garcia, J.; Kim, B. M.; Masamune, S. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4831.
- [467] Reetz, M. T.; Zierke, T. *Chem. Ind. (London)*, **1988**, 663.
- [468] Roush, W. R.; Park, J. C. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1143.
- [469] For catalysts that are also successful for aliphatic aldehydes, see Takahashi, H.; Kawakita, T.; Yoshioka, M.; Kobayashi, S.; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 7095; Tanaka, K.; Ushio, H.; Suzuki, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 1700; Soai, K.; Yokoyama, S.; Hayasaka, T. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 4264.
- [470] For some other optically active catalysts used with R₂Zn and ArCHO, see Qiu, J.; Guo, C.; Zhang, X. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 2665; Dosa, P. I.; Ruble, J. C.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 444; Bringmann, G.; Breuning, M. *Tetrahedron Asymmetry*, **1998**, *9*, 667; Nakano, H.; Iwasa, K.; Hongo, H. *Heterocycles*, **1997**, *46*, 267; Vettel, S.; Lutz, C.; Diefenbach, A.; Haderlein, G.; Hammerschmidt, S.; Kühling, K.; Mofid, M.-R.; Zimmermann, T.; Knochel, P. *Tetrahedron Asymmetry*, **1997**, *8*, 779; Bolm, C.; Fernández, K. M.; Seger, A.; Raabe, G. *Synlett*, **1997**, 1051; Bolm, C.; Derrien, N.; Seger, A. *Synlett*, **1996**, 387; Mori, M.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 6233; Kang, J.; Lee, J. W.; Kim, J. I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 2009; Wallbaum, S.; Martens, J. *Tetrahedron Asymmetry*, **1993**, *4*, 637; Nowotny, S.; Vettel, S.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 4539; Soai, K.; Watanabe, M.; Yamamoto, A. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 4832; Corey, E. J.; Yuen, P.; Hannon, F. J.; Wierda, D. A. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 784; Neidigh, K. A.; Avery, M. A.; Williamson, J. S.; Bhattacharyya, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 2527; Cho, B. T.; Chun, Y. S. *Tetrahedron Asymmetry*, **1998**, *9*, 1489; de Parrodi, C. A.; Juaristi, E.; Quintero-Cortés, L.; Amador, P. *Tetrahedron Asymmetry*, **1996**, *7*, 1915; Knochel, P.; Brieden, W.; Rozeza, M.; Eisenberg, C. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 5881; Ito, K.; Kimura, Y.; Okamura, H.; Katsuki, T. *Synlett*, **1992**, 573; Keck, G. E.; Schlingloff, G.; Harms, K. *Chem. Ber.*, **1992**, *125*, 1191.
- [471] Oguni, N.; Matsuda, Y.; Kaneko, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7877.
- [472] See Wynberg, H. *Chimia*, **1989**, *43*, 150.
- [473] For reviews, see Fleming, I.; Dunogues, J.; Smithers, R. *Org. React.*, **1989**, *37*, 57; see pp. 113-125 and 290-328; Parnes, Z. N.; Bolestova, G. I. *Synthesis*, **1984**, 991, see pp. 997-1000. For studies of the mechanism, see Denmark, S. E.; Weber, E. J.; Wilson, T.; Willson, T. M. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 1053; Keck, G. E.; Andrus, M. B.; Castellino, S. J. *Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 8136. For examples, see Aggarwal, V. K.; Vennall, G. P. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 3745.
- [474] Bottoni, A.; Costa, A. L.; DiTommaso, D.; Rossi, I.; Tagliavini, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 12131.
- [475] Gauthier Jr., D. R.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 2363.
- [476] Angell, R. M.; Barrett, A. G. M.; Braddock, D. C.; Swallow, S.; Vickery, B. D. *Chem. Commun.*, **1997**, 919.
- [477] Zhang, L. C.; Sakurai, H.; Kira, M. *Chem. Commun.*, **1997**, 129.
- [478] Kobayashi, S.; Nishio, K. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 6620.
- [479] Davis, A. P.; Jaspars, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1992**, *31*, 470.
- [480] Baylis, A. B.; Hillman, M. E. D. *Ger. Offen.* 2,155,133 [*Chem. Abstr.*, **1972**, *77*, 34174q; U.S. Patent 3,743,668]; Basavaiah, D.; Rao, P. D.; Hyma, R. S. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 801; Drewes, S. E.; Roos, G. H. P. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 4653. For a review, see Basavaiah, D.; Rao, P. D.; Hyma, R. S. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 8001.
- [481] Rafel, S.; Leahy, J. W. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 1521. Also see Drewes, S. E.; Rohwer, M. B. *Synth. Commun.*, **1997**, *27*, 415.
- [482] Brzezinski, L. J.; Rafel, S.; Leahy, J. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 4317.
- [483] Perlmutter, P.; Puniani, E.; Westman, G. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 1715.
- [484] Also see Markó, I. E.; Giles, P. R.; Hindley, N. J. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 1015.
- [485] See Reference 481. For rate acceleration in water, see Augé, J.; Lubin, N.; Lubineau, A. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 7947.
- [486] Kundu, M. K.; Mukherjee, S. B.; Balu, N.; Padmakumar, R.; Bhat, S. V. *Synlett*, **1994**, 444.
- [487] For reviews, see Fürstner, A. *Synthesis*, **1989**, 571; Rathke, M. W. *Org. React.*, **1975**, *22*, 423; Gaudemar, M. *Organomet. Chem. Rev., Sect. A*, **1972**, *8*, 183.
- [488] Vinograd, L. Kh.; Vul'ison, N. S. *J. Gen. Chem. USSR*, **1959**, *29*, 248, 1118, 2656, 2659; Palomo, C.; Aizpurua, J. M.; López, M. C.; Aurrekoetxea, N. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 2205; Zheng, J.; Yu, Y.; Shen, Y. *Synth. Commun.*, **1990**, *20*, 3277.
- [489] For examples with R₂Sb and R₂Cd, respectively, instead of Zn, see Huang, Y.; Chen, C.; Shen, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 2855; Dubois, J. E.; Axiotis, G.; Bertoulesque, E. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 4371.
- [490] Rieke, R. D.; Uhm, S. J. *Synthesis*, **1975**, 452; Bouhler, E.; Rathke, M. W. *Synth. Commun.*, **1991**, *21*, 133.
- [491] Csök, R.; Fürstner, A.; Weidmann, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 775. See also Bortolussi, M.; Seyden-Penne, J. *Synth. Commun.*, **1989**, *19*, 2355.
- [492] Han, B.; Boudjouk, P. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 5030.
- [493] Araki, S.; Yamada, M.; Butsugan, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1994**, *67*, 1126; Araki, S.; Ito, H.; Butsugan, Y. *Synth. Commun.*, **1988**, *18*, 453.
- [494] Cahiez, G.; Chavant, P. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 7373.
- [495] Aoyagi, Y.; Tanaka, W.; Ohta, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 1225.
- [496] Utimoto, K.; Matsui, T.; Takai, T.; Matsubara, S. *Chem. Lett.*, **1995**, 197; Ailme, T.; Takahashi, H.; Kobayashi, S.; Yamaguchi, S.; Moil, N. *Synth. Commun.*, **1995**, *25*, 389; Park, H. S.; Lee, I. S.; Kim, Y. H. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 1673; Molander, G. A.; Etter, J. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 6556.
- [497] Kagoshima, H.; Hashimoto, Y.; Saigo, K. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 8465.
- [498] Bieber, L. W.; Malvestiti, I.; Storch, E. C. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 9061.
- [499] Kagoshima, H.; Hashimoto, Y.; Oguro, D.; Saigo, K. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 691.
- [500] Fukuzaw, S.-i.; Tatsuzawa, M.; Hirano, K. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 6899.
- [501] Soai, K.; Hirose, Y.; Sakata, S. *Tetrahedron Asymmetry*, **1992**, *3*, 677.
- [502] Pini, D.; Uccello-Barretta, G.; Mastantuono, A.; Salvadori, P. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 6065; Andrés, J. M.; Martín, Y.; Pedrosa, R.; Pérez-Encabo, A. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 3787; Mi, A.; Wang, Z.; Zhang, J.; Jiang, Y. *Synth. Commun.*, **1997**, *27*, 1469.
- [503] For a study of transition structures, see Maiz, J.; Arrieta, A.; Lopez, X.; Ugalde, J. M.; Cossio, F. P.; Fakultatea, K.; Unibertsitatea, E. H.; Lecea, B. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 6111.
- [504] Dekker, J.; Budzelaar, P. H. M.; Boersma, J.; van der Kerk, G. J. M.; Spek, A. L. *Organometallics*, **1984**, *3*, 1403.
- [505] Shen, Y.; Xin, Y.; Zhao, J. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 6119. For another method, see Huang, Y.; Shi, L.; Li, S.; Wen, X. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 2397.
- [506] See Cason, J.; Rinehart, Jr., K. L.; Thornton, S. D. *J. Org. Chem.*, **1953**, *18*, 1594; Bellassoud, M.; Gaudemar, M. *J. Organomet. Chem.*, **1974**, *81*, 139; Hannick, S. M.; Kishi, Y. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 3833.
- [507] For a review, see Jorgenson, M. *J. Org. React.*, **1970**, *18*, 1. For an improved procedure, see Rubottom, G. M.; Kim, C. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 1550.
- [508] Alonso, F.; Lorenzo, E.; Yus, M. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 6058.
- [509] Aurell, M. J.; Danhui, Y.; Einhorn, J.; Einhorn, C.; Luche, J. L. *Synlett*, **1995**, 459. Also see Aurell, M. J.; Einhorn, C.; Einhorn, J.; Luche, J. L. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 8.
- [510] Deskus, J.; Fan, D.; Smith, M. B. *Synth. Commun.*, **1998**, *28*, 1649.
- [511] For a review of these reactions, see Kharasch, M. S.; Reinmuth, O. Ref. 366, pp. 549, 846.
- [512] Canonne, P.; Bernatchez, M. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 2147; **1987**, *52*, 4025.
- [513] Meisters, A.; Mole, T. *Aust. J. Chem.*, **1974**, *27*, 1665.

- [514] For a review, see Ref. 179, p. 59.
- [515] Prakash, G. K. S.; York, C.; Liao, Q.; Kotian, K.; Olah, G. A. *Heterocycles*, **1995**, *40*, 79.
- [516] Calderwood, D. J.; Davies, R. V.; Rafferty, P.; Twigger, H. L.; Whelan, H. M. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 1241.
- [517] Ahn, Y.; Cohen, T. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 203.
- [518] Comins, D. L.; Dernel, W. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 1085.
- [519] Mitchell, R. H.; Iyer, V. S. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3683. Also see Sibi, M. P.; Sharma, R.; Paulson, K. L. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 1941.
- [520] Hansson, C.; Wickberg, B. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 3074.
- [521] For reviews of the reaction between organometallic compounds and CO₂, see Volpin, M. E.; Kolomnikov, I. S. *Organomet. React.*, **1975**, *5*, 313; Sneed, R. P. A. in *Patai The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters*; Wiley: NY, **1969**, p. 137; Kharasch, M. S.; Reinmuth, O. Ref. 366, p. 913. For a more general review, see Lapidus, A. L.; Ping, Y. Y. *Russ. Chem. Rev.*, **1981**, *50*, 63.
- [522] The kinetics of this reaction have been studied, see Nudelman, N. S.; Doctorovich, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1994**, 1233.
- [523] Yanagisawa, A.; Yasue, K.; Yamamoto, H. *Synlett*, **1992**, 593.
- [524] Park, Y. S.; Beak, P. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 1574.
- [525] For a review of the addition of Grignard reagents to C=S bonds, see Paquer, D. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1975**, 1439. For a review of the synthesis of dithiocarboxylic acids and esters, see Ramadas, S. R.; Srinivasan, P. S.; Ramachandran, J.; Sastry, V. V. S. K. *Synthesis*, **1983**, 605.
- [526] Katritzky, A. R.; Moutou, J. -L.; Yang, Z. *Synlett*, **1995**, 99.
- [527] Bertz, S. H.; Dabbagh, G.; Williams, L. M. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 4414.
- [528] Nicolaou, K. C.; McGarry, D. G.; Somers, P. K.; Veale, C. A.; Furst, G. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 2504.
- [529] For reviews of the addition of organometallic reagents to C=N bonds, see Harada, K. in *Patai The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*, Ref. 40, p. 266; Kharasch, M. S.; Reinmuth, O. Ref. 366, p. 1204. For recent examples, see Wang, D.-K.; Dai, L.-X.; Hou, X.-L.; Zhang, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 4187; Bambridge, K.; Begley, M. J.; Simpkins, N. S. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 3391.
- [530] Huet, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1964**, *952*, 960, 967, 973.
- [531] For a review see Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron Asymmetry*, **1997**, *8*, 1895.
- [532] Andersson, P. G.; Johansson, F.; Tanner, D. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 11549.
- [533] Tomioka, K.; Inoue, I.; Shindo, M.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 3095.
- [534] Hashimoto, Y.; Kobayashi, N.; Kai, A.; Saigo, K. *Synlett*, **1995**, 961.
- [535] Dieter, R. K.; Datar, R. *Can. J. Chem.*, **1993**, *71*, 814.
- [536] For a list of reagents, with references, see Ref. 58, p. 425.
- [537] Keck, G. E.; Enholm, E. J. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 146; Nakamura, H.; Nakamura, K.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 4242; Kobayashi, S.; Iwamoto, S.; Nagayama, S. *Synlett*, **1997**, 1099; Wang, D.-K.; Dai, L.-X.; Hou, X.-L. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 8649. Palladium catalysts can be used in this reaction, see Nakamura, H.; Iwama, H.; Yamamoto, Y. *Chem. Commun.*, **1996**, 1459.
- [538] Wang, J.; Zhang, Y.; Bao, W. *Synth. Commun.*, **1996**, *26*, 2473.
- [539] Chan, T. H.; Lu, W. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 8605; Jin, S.-J.; Araki, S.; Butsgan, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1993**, *66*, 1528; Beuchet, P.; Le Marrec, N.; Mosset, P. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 5959.
- [540] Denmark, S. E.; Edwards, J. P.; Nicaise, O. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 569.
- [541] Richey Jr., H. G.; McLane, R. C.; Phillips, C. J. *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 233.
- [542] Fujisawa, T.; Kurita, Y.; Sato, T. *Chem. Lett.*, **1983**, 1537.
- [543] Davis, F. A.; Giangordano, M. A.; Starner, W. E. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 3957.
- [544] Wieland, G.; Simchen, G. *Liebigs Ann. Chem.*, **1985**, 2178.
- [545] Nagayama, S.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.*, **1998**, 685. Also see Rasmussen, K. G.; Jørgensen, K. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 1401.
- [546] Hansen, K. B.; Finney, N. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 676.
- [547] For a review, see Kharasch, M. S.; Reinmuth, O. Ref. 366, p. 767.
- [548] Weiberth, F. J.; Hall, S. S. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 3901.
- [549] Canonne, P.; Foscolos, G. B.; Lemay, G. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 155.
- [550] For examples where tertiary amines have been made the main products, see Alvernae, G.; Laurent, A. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 1057; Gauthier, R.; Axiotis, G. P.; Chastrette, M. *J. Organomet. Chem.*, **1977**, *140*, 245.
- [551] Pickard, P. L.; Tobler, T. L. *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 4886.
- [552] Cason, J.; Kraus, K. W.; McLeod Jr., W. D. *J. Org. Chem.*, **1959**, *24*, 392.
- [553] Yu, M.; Zhang, Y.; Guo, H. *Synth. Commun.*, **1997**, *27*, 1495.
- [554] Ciganek, E. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 4521.
- [555] Fry, D. F.; Fowler, C. B.; Dieter, R. K. *Synlett*, **1994**, 836.
- [556] Gallulo, V.; Dimas, L.; Zezza, C. A.; Smith, M. B. *Org. Prep. Proceed. Int.*, **1989**, *21*, 297.
- [557] Ashby, E. C.; Chao, L.; Neumann, H. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 4896, 5186.
- [558] For a review of this and related reactions, see Screttas, C. G.; Steele, B. R. *Org. Prep. Proceed. Int.*, **1990**, *22*, 271.
- [559] LeBel, N. A.; Cherluck, R. M.; Curtis, E. A. *Synthesis*, **1973**, 678; Cooke Jr., M. P.; Pollock, C. M. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 7474. For another method, see Einhorn, J.; Luche, J. L. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 501.
- [560] Niestroj, M.; Neumann, W. P.; Thies, O. *Chem. Ber.*, **1994**, *127*, 1131.
- [561] For reviews, see House, H. O. Ref. 183, p. 629; Reeves, R. L. in *Patai, Ref. 2*, p. 567. See also Stowell, J. C. *Carbanions in Organic Synthesis*; Wiley: NY, **1979**.
- [562] See Smith, M. B. *Organic Synthesis*, McGraw-Hill, NY, **1994**, p. 857.
- [563] This reaction is also called the *aldol condensation*, though, strictly speaking, this term applies to the formation only of the α,β -unsaturated product, and not the aldol.
- [564] For reviews, see Thebtaranonth, C.; Thebtaranonth, Y. in *Patai, Ref. 256*, pt. 1, p. 199; see pp. 189 Hajos, Z. G. in *Augustine Carbon-Carbon Bond Formation*, vol. 1; Marcel Dekker: NY, **1979**; p. 1; Nielsen, A. T.; Houlihan, W. *J. Org. React.*, **1968**, *16*, 1.
- [565] For example, see Mahrwald, R.; Gündogan, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 413.
- [566] Ashby, E. C.; Argyropoulos, J. N. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 472.
- [567] For discussions of equilibrium constants in aldol reactions, see Guthrie, J. P.; Wang, X. *Can. J. Chem.*, **1991**, *69*, 339; Guthrie, J. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 7249, and references cited in these papers.
- [568] The equilibrium concentration of the product from acetone in pure acetone was determined to be 0.01%: Maple, S. R.; Allerhand, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 6609.
- [569] For another method, see Barot, B. C.; Sullins, D. W.; Eisenbraun, E. J. *Synth. Commun.*, **1984**, *14*, 397.
- [570] Muzart, J. *Synthesis*, **1982**, 60; *Synth. Commun.*, **1985**, *15*, 285.
- [571] For an aqueous version see Buonora, P. T.; Rossauer, K. G.; Dai, L. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 4009.
- [572] For a study of the rate and equilibrium constants in the reaction between acetone and benzaldehyde, see Guthrie, J. P.; Cossar, J.; Taylor, K. F. *Can. J. Chem.*, **1984**, *62*, 1958.
- [573] For some other aldol reactions with preformed enol derivatives, see Mukaiyama, T. *Isr. J. Chem.*, **1984**, *24*, 162; Caine, D. in *Augustine, Ref. 564*, p. 264.
- [574] Takazawa, O.; Kogami, K.; Hayashi, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1985**, *58*, 2427.
- [575] Inoue, T.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1980**, *53*, 174; Hooz, J.; Oudenes, J.; Roberts, J. L.; Benderly, A. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 1347; Nozaki, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 1041. For a review, see Pelter, A.; Smith, K.; Brown, H. C. Ref. 453, p. 324.
- [576] For conversion of ketones to either (Z) or (E) enol borinates, see, for example, Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Vogel, E.; Taber, T. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 3099; Brown, H. C.; Dhar, R. K.; Bakshi, R. K.; Pandiarajan, P. K.; Singaram, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 3441; Brown, H. C.; Ganesan, K. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 3421.

- [577] For a complete structure-energy analysis of one such reaction, see Arnett, E. M.; Fisher, F. J.; Nichols, M. A.; Ribeiro, A. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 801.
- [578] House, H. O.; Crumrine, D. S.; Teranishi, A. Y.; Olmstead, H. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 3310.
- [579] It has been contended that such stabilization is not required: Mulzer, J.; Brüntrup, G.; Finke, J.; Zippel, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 7723.
- [580] Stille, J. R.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 1664; Mahrwald, R.; Costisella, B.; Gündogan, B. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 4543. For the use of T(O—i-Pr), to modify syn/anti ratios of aldol products, see Mahrwald, R.; Costisella, B.; Gündogan, B. *Synthesis*, **1998**, 262.
- [581] Evans, D. A.; McGee, L. R. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 3975; *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 2876.
- [582] Yanagisawa, A.; Kimura, K.; Nakatsuka, Y.; Yamamoto, H. *Synlett*, **1998**, 958.
- [583] Kobayashi, S.; Hachiya, I.; Takahori, T. *Synthesis*, **1993**, 371.
- [584] Yokoyama, Y.; Mochida, K. *Synlett*, **1996**, 445; Sasai, H.; Arai, S.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 2661. Also see Bao, W.; Zhang, Y.; Wang, J. *Synth. Commun.*, **1996**, *26*, 3025.
- [585] Nokami, J.; Mandai, T.; Watanabe, H.; Ohyama, H.; Tsuji, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 4126.
- [586] Das, G.; Thornton, E. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 5360.
- [587] For reviews, see Heathcock, C. H. *Aldrichimica Acta*, **1990**, *23*, 99; *Science*, **1981**, *214*, 395; Nögrádi, M. Ref. 311, p. 193; Heathcock, C. H. in Morrison, Ref. 311, vol. 3, 1984, p. 111; Heathcock, C. H. in Bunel; Durst *Comprehensive Carbanion Chemistry*, pt. B, Elsevier: NY, **1984**, p. 177; Evans, D. A.; Nelson, J. V.; Taber, T. R. *Top. Stereochem.*, **1982**, *13*, 1; Evans, D. A. *Aldrichimica Acta*, **1982**, *15*, 23; Braun, M.; Sacha, H.; Galle, D.; Beskaran, S. *Pure Appl. Chem.*, **1996**, *68*, 561.
- [588] Fellmann, P.; Dubois, J. E. *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 1349; Heathcock, C. H.; Pirrung, M. C.; Montgomery, S. H.; Lampe, J. *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 4087; Masamune, S.; Ellingboe, J. W.; Choy, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 5526; Erta, M.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta*, **1985**, *68*, 961.
- [589] Siegel, C.; Thornton, E. R. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 457; Nerz-Stormes, M.; Thornton, E. R. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 897; Evans, D. A.; Rieger, D. L.; Bildeau, M. T.; Uрпи, F. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 1047.
- [590] Mukaiyama, T.; Iwasawa, N.; Stevens, R. W.; Haga, T. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 1381; Labadie, S. S.; Stille, J. K. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 2329; Yura, T.; Iwasawa, N.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.*, **1986**, 187. See also Nakamura, E.; Kuwajima, I. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 3347.
- [591] Matsuda, I.; Izumi, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 1805; Yamamoto, Y.; Maruyama, K.; Matsumoto, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 6963; Sakurai, H.; Sasaki, K.; Hosomi, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1983**, *56*, 3195; Yagi, H.; Kimura, K.; Uda, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 860.
- [592] Evans, D. A. et al., Ref. 576; Evans, D. A.; Bartroli, J.; Shih, T. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 2127; Masamune, S.; Choy, W.; Kerdesky, F. A. J.; Imperiali, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 1566; Paterson, I.; Goodman, J. M.; Lister, M. A.; Schumann, R. C.; McClure, C. K.; Norcross, R. D. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 4663; Walker, M. A.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5747. For reviews, see Paterson, I. *Chem. Ind. (London)*, **1988**, 390; Pelter, A.; Smith, K.; Brown, H. C. Ref. 575.
- [593] Hoffmann, R. W.; Ditrich, K.; Fröch, S. *Liebigs Ann. Chem.*, **1987**, 977.
- [594] Patz, M.; Mayr, H. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3393.
- [595] For discussion of transition state geometries in this reaction, see Hoffmann, R. W.; Ditrich, K.; Froech, S.; Cremer, D. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 5517; Anh, N. T.; Thanh, B. T. *Nouv. J. Chim.*, **1986**, *10*, 681; Li, Y.; Paddon-Row, M. N.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 481; Denmark, S. E.; Henke, B. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 2177.
- [596] See Murphy, P. J.; Procter, G.; Russell, A. T. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 2037; Nerz-Stormes, M.; Thornton, E. R. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 2489.
- [597] Swiss, K. A.; Choi, W.; Liotta, D.; Abdel-Magid, A. F.; Maryanoff, C. A. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5978.
- [598] Masamune, S.; Sato, T.; Kim, B. M.; Wollmann, T. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 8279; Danda, H.; Hansen, M. M.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 173. See also Corey, E. J.; Kim, S. S. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 3715.
- [599] Hirma, M.; Noda, T.; Takeishi, S.; Itô, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988**, *61*, 2645; Majewski, M.; Gleave, D. M. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 5681.
- [600] For a discussion of chelation versus non-chelation control, see Yan, T.-H.; Tan, C.-W.; Lee, H.-C.; Lo, H.-C.; Huang, T.-Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 2613. For the effects of lithium salts on enantioselective deprotonation, see Majewski, M.; Lazny, R.; Nowak, P. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 5465. Also see Smith, M. B. *Organic Synthesis*, McGraw-Hill, NY, **1994**, p. 919.
- [601] For anti-selective aldol reactions see Oppolzer, W.; Lienard, P. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 4321. For a "non-Evans" syn aldol, see Yan, T.-H.; Lee, H.-C.; Tan, C.-W. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3559.
- [602] For reviews, see Klein, J. in *Patat Supplement A: The Chemistry of Double-Bonded Functional Groups*, vol. 2, pt. 1; Wiley: NY, **1989**, p. 567; Braun, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987**, *26*, 24.
- [603] For examples, see Eichenauer, H.; Friedrich, E.; Lutz, W.; Enders, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1978**, *17*, 206; Meyers, A. I.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 2309; Ando, A.; Shioiri, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 1620; Muraoka, M.; Kawasaki, H.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 337; Paterson, I.; Goodman, J. M. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 997; Siegel, C.; Thornton, E. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 5722; Gennari, C.; Molinari, F.; Cozzi, P.; Oliva, A. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 5163; Faunce, J. A.; Grisso, B. A.; Mackenzie, P. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 3418.
- [604] For example, see Ojima, I.; Yoshida, K.; Inaba, S. *Chem. Lett.*, **1977**, 429; Heathcock, C. H.; Flippin, L. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 1667; Reetz, M. T.; Kessler, K.; Jung, A. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 4327.
- [605] For example, see Heathcock, C. H.; White, C. T.; Morrison, J. J.; VanDerveer, D. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 1296; Short, R. P.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 2841.
- [606] Ishihara, K.; Maruyama, T.; Mouri, M.; Gao, Q.; Furuta, K.; Yamamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1993**, *66*, 3483.
- [607] Corey, E. J.; Cywin, C. L.; Roper, T. D. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 6907.
- [608] For a review, see Masamune, S.; Choy, W.; Petersen, J. S.; Sita, L. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1985**, *24*, 1.
- [609] Corey, E. J.; Kim, S. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 4976; Furuta, K.; Maruyama, T.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 1041; Kiyooka, S.; Kaneko, Y.; Komura, M.; Matsuo, H.; Nakano, M. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 2276. For a review, see Bernardi, A.; Gennari, C.; Goodman, J. M.; Paterson, I. *Tetrahedron Asymmetry*, **1995**, *6*, 2613.
- [610] Mukaiyama, T.; Uchiro, H.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.*, **1990**, 1147.
- [611] Wittig, G.; Frommhold, H. D.; Suchanek, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1963**, *2*, 683. For reviews, see Mukaiyama, T. *Org. React.*, **1982**, *28*, 203; Wittig, G. *Top. Curr. Chem.*, **1976**, *67*, 1; *Rec. Chem. Prog.*, **1967**, *28*, 45; Wittig, G.; Reiff, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1968**, *7*, 7; Reiff, H. *Neuer Methods Prep. Org. Chem.*, **1971**, *6*, 48.
- [612] Corey, E. J.; Enders, D. *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 11. See also Beam, C. F.; Thomas, C. W.; Sándifer, R. M.; Foote, R. S.; Hauser, C. R. *Chem. Ind. (London)*, **1976**, 487; Sugawara, T.; Toyoda, T.; Sasakura, K. *Synth. Commun.*, **1979**, *9*, 515; Depeyaz, J.; Le Merrer, Y. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1981**, II-306.
- [613] Hassner, A.; Nümann, F. *Chem. Ber.*, **1988**, *121*, 1823.
- [614] There is evidence (in the self-condensation of acetaldehyde) that a water molecule acts as a base (even in concentrated H₂SO₄) in assisting the addition of the enol to the protonated aldehyde: Baigrie, L. M.; Cox, R. A.; Stebocka-Tilk, H.; Tencer, M.; Tidwell, T. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 3640.
- [615] For rate and equilibrium constants, see Guthrie, J. P.; Guo, J. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 11472. For neighboring group effects, see Eberle, M. K. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3844.
- [616] For reviews of this and related reactions, see Gawley, R. E. *Synthesis*, **1976**, 777; Jung, M. E. *Tetrahedron*, **1976**, *32*, 1; Mundy, B. P. *J. Chem. Educ.*, **1973**, *50*, 110. For a list of references, see Ref. 58, p. 668.
- [617] Acid catalysis has also been used: see Heathcock, C. H.; Ellis, J. E.; McMurry, J. E.; Coppolino, A. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 4995.
- [618] For improved procedures, see Sato, T.; Wakahara, Y.; Otera, J.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 1581, and references cited therein.
- [619] Stork, G.; Singh, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 6181; Boeckman Jr., R. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 6179.
- [620] Eder, U.; Sauer, G.; Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1971**, *10*, 496; Hajos, Z. G.; Parrish, D. R. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1615. For a review of the mechanism, see Agami, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1988**, 499.
- [621] See Smith, M. B. *Organic Synthesis*, McGraw-Hill, NY, **1994**, p. 908.

- [622] For a list of references, see Ref. 58 p. 885. For methods of preparing silyl ketene acetals, see Revis, A.; Hilty, T. K. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 4809, and references cited therein.
- [623] Mukaiyama, T. *Pure Appl. Chem.*, **1983**, *55*, 1749; Kohler, B. A. B. *Synth. Commun.*, **1985**, *15*, 39; Mukaiyama, T.; Narasaka, K. *Org. Synth.*, **65**, 6. For a discussion of the mechanism, see Gennari, C.; Colombo, L.; Bertolini, G.; Schimperna, G. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 2754. For a review of this and other applications of TiCl₄ in organic synthesis, see Mukaiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1977**, *16*, 817. See also Reetz, M. T. Ref. 406.
- [624] Lubineau, A.; Meyer, E. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 6065; Miura, K.; Sato, H.; Tamaki, K.; Ito, H.; Hosomi, A. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2585. For an uncatalyzed reaction under high pressure, see Bellasoued, M.; Reboul, E.; Dumas, F. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 5631.
- [625] Hollis, T. K.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 4570. For the transition state geometry, see Denmark, S. E.; Lee, W. J. *Org. Chem.*, **1994**, *59*, 707.
- [626] Loh, T.-P.; Pei, J.; Cao, G.-Q. *Chem. Commun.*, **1996**, 1819; Kobayashi, S.; Busujima, T.; Nagayama, S. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 1579.
- [627] Van de weghe, P.; Collin, J. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3881.
- [628] Kobayashi, S.; Wakabayashi, T.; Nagayama, S.; Oyama, H. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 4559.
- [629] Dicker, I. B. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 2324.
- [630] This catalyst is tolerated in water. See Kobayashi, S.; Hachiya, I. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 3590.
- [631] Kobayashi, S.; Nagayama, S.; Busujima, T. *Chem. Lett.*, **1997**, 959.
- [632] Hong, Y.; Norris, D. J.; Collins, S. J. *Org. Chem.*, **1997**, *58*, 3591.
- [633] Reetz, M. T.; Fox, D. N. A. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 1119.
- [634] Bach, T.; Fox, D. N. A.; Reetz, M. T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 1634.
- [635] LeRoux, C.; Gliberti, L.; Laurent-Robert, H.; Laporterie, A.; Dubac, J. *Synlett*, **1998**, 1249.
- [636] Bach, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 417. For a discussion of stereocontrol, see Annunziata, R.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Cozzi, P. G.; Con-solandi, E. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 456.
- [637] For examples, see Kobayashi, S.; Kawasuji, T.; Mori, N. *Chem. Lett.*, **1994**, 217; Kobayashi, S.; Uchiro, H.; Shiina, I.; Mukaiyama, T. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 1761; Mikami, K.; Matsukawa, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 4077; Kaneko, Y.; Matsuo, T.; Kiyooka, S. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 4107; Kiyooka, S.; Kido, Y.; Kaneko, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 5243; Kiyooka, S.; Kaneko, Y.; Kume, K. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 4927.
- [638] For an example, see Vasconcellos, M. L.; Desmaele, D.; Costa, P. R. R.; d' Angelo, J. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 4921.
- [639] Mukaiyama, T.; Kobayashi, S.; Murakami, M. *Chem. Lett.*, **1984**, 1759; Murata, S.; Suzuki, M.; Noyori, R. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 4259. For a review of cross-coupling reactions of acetals, see Mukaiyama, T.; Murakami, M. *Synthesis*, **1987**, 1043.
- [640] Kitazawa, E.; Imamura, T.; Saigo, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.*, **1975**, 569.
- [641] Sato, T.; Otera, J.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 901.
- [642] If the reagent is optically active because of the presence of a chiral sulfoxide group, the reaction can be enantioselective. For a review of such cases, see Solladié, G. *Chimia*, **1984**, *38*, 233.
- [643] Because it was discovered by Claisen, L. *Ber.*, **1890**, *23*, 977.
- [644] Rathke, M. W.; Sullivan, D. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 3050.
- [645] For a case using CeCl₄ to promote the reaction, see Shang, X.; Liu, H.-J. *Synth. Commun.*, **1994**, *24*, 2485.
- [646] For a review, see Johnson, W. S.; Daub, G. H. *Org. React.*, **1951**, *6*, 1.
- [647] Robinson, R.; Seijo, E. *J. Chem. Soc.*, **1941**, 582.
- [648] Puterbaugh, W. H. *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 4010. See also El-Newaihy, M. F.; Salem, M. R.; Enayat, E. I.; El-Bassiouny, F. A. *J. Prakt. Chem.*, **1982**, *324*, 379.
- [649] Posner, G. H.; Lu, S.; Asirvatham, E.; Silversmith, E. F.; Shulman, E. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 511. For an extension of this work to the coupling of four components, see Posner, G. H.; Webb, K. S.; Asirvatham, E.; Jew, S.; Degl'Innocenti, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 4754.
- [650] For reviews, see Jones, G. *Org. React.*, **1967**, *15*, 204; Wilk, B. K. *Tetrahedron*, **1997**, *53*, 7097.
- [651] For a review of this reaction with respect to nitroalkanes (often called the Henry reaction), see Baer, H. H.; Urbas, L. in Feuer, Ref. 183, p. 76. See also Rosini, G.; Ballini, R.; Sorrenti, P. *Synthesis*, **1983**, 1014; Matsumoto, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, *23*, 617; Eyer, M.; Seebach, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 3601. For reviews of the nitroalkenes that are the products of this reaction, see Barrett, A. G. M.; Graboski, G. G. *Chem. Rev.*, **1986**, *86*, 751; Kabalka, G. W.; Varma, R. S. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1987**, *19*, 283.
- [652] For a discussion of the mechanism when the reaction is accompanied by decarboxylation, see Tanaka, M.; Oota, O.; Hiramatsu, H.; Fujiwara, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988**, *61*, 2473.
- [653] Kuwajima, I.; Iwasawa, H. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 107. See also Huckin, S. N.; Weiler, L. *Can. J. Chem.*, **1974**, *52*, 2157.
- [654] For reviews, see Ziegenhein, W. in *Viehe Acetylenes*; Marcel Dekker: NY, **1969**, p. 207; Ried, W. *Newer Methods Prep. Org. Chem.*, **1968**, *4*, 95.
- [655] See Midland, M. M. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 2250, for the use of amine-free monolithium acetylid.
- [656] Beumel Jr., O. F.; Harris, R. F. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 2775.
- [657] For a discussion of the mechanism of the Favorskii addition reaction, see Kondrat'eva, L. A.; Potapova, I. M.; Grigina, I. N.; Glazunova, E. M.; Nikitin, V. I. *J. Org. Chem. USSR*, **1976**, *12*, 948.
- [658] For lists of reagents (with references) that condense with aldehydes and ketones to give alkene products, see Ref. 58, pp. 167, 180. For those that give the alcohol product, see Ref. 58, pp. 575, 868, 875, 878, 901, 910.
- [659] See, for example, Trost, B. M.; Florez, J.; Jebratnam, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 613; Mahler, U.; Devant, R. M.; Braun, M. *Chem. Ber.*, **1988**, *121*, 2035; Ronan, B.; Marchalin, S.; Samuel, O.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 6101; Barrett, A. G. M.; Robyr, C.; Spilling, C. D. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1233; Pyne, S. G.; Boche, G. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 2663.
- [660] See, for example, Enders, D.; Lotter, H.; Maigrot, N.; Mazaleyrat, J.; Welvart, Z. *Nouv. J. Chim.*, **1984**, *8*, 747; Ito, Y.; Sawamura, M.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 6405; Togni, A.; Pastor, S. D. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1649; Pastor, S. D.; Togni, A. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 839; Sakuraba, H.; Ushiki, S. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 5349; Niwa, S.; Soai, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 937.
- [661] Lehnert, W. *Tetrahedron*, **1973**, *29*, 635; *Synthesis*, **1974**, 667 and cited references.
- [662] For example, see Rappoport, Z.; Patai, S. *J. Chem. Soc.*, **1962**, 731.
- [663] McNulty, J.; Steeve, J. A.; Wolf, S. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 8013.
- [664] Kwon, P.-S.; Kim, Y.-M.; Kang, C.-J.; Kwon, T.-W. *Synth. Commun.*, **1997**, *27*, 4091; Kim, S.-Y.; Kwon, P.-S.; Kwon, T.-W.; Chung, S.-K.; Chang, Y.-T. *Synth. Commun.*, **1997**, *27*, 533; Kumar, H. M. S.; Subbareddy, B. V.; Anjaneyulu, S.; Yadav, J. S. *Synth. Commun.*, **1998**, *28*, 3811; de la Cruz, P.; Diez-Barra, E.; Loupy, A.; Langa, F. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 1113.
- [665] Prajapati, D.; Lekhok, K. C.; Sandhu, J. S.; Ghosh, A. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 959.
- [666] Reddy, T. I.; Varma, R. S. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 1721.
- [667] Chandrasekhar, S.; Yu, J.; Falck, J. R.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 5441.
- [668] This catalyst was used in the reaction without solvent. See Prajapati, D.; Sandhu, J. S. *Chem. Lett.*, **1992**, 1945.
- [669] For a method of preparing **29**, see Bowls, S. B.; Katzenellenbogen, J. A. *Synth. Commun.*, **1974**, *4*, 137.
- [670] Corey, E. J.; Durst, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5548, 5553.
- [671] For similar reactions, see Jung, F.; Sharma, N. K.; Durst, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 3420; Kuwajima, I.; Uchida, M. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 649; Johnson, C. R.; Shanklin, J. R.; Kirchhoff, R. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 6462; Lau, P. W. K.; Chan, T. H. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 2383; Yamamoto, K.; Tomo, Y.; Suzuki, S. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 2861; Martin, S. F.; Phillips, G. W.; Puckette, T. A.; Colapret, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 5866; Arenz, T.; Vostell, M.; Frauenrath, H. *Synlett*, **1991**, 23.
- [672] For reviews of α -metalated isocyanides, see Schöllkopf, U. *Pure Appl. Chem.*, **1979**, *51*, 1347; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1977**, *16*, 339; Hoppe, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1974**, *13*, 789.
- [673] Schöllkopf, U.; Schröder, U.; Blume, E. *Liebigs Ann. Chem.*, **1972**, *766*, 130; Schöllkopf, U.; Schröder, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1972**, *11*, 311.
- [674] Oldenzel, O. H.; van Leusen, D.; van Leusen, A. M. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 3114.

- [675] Oldenzil, O. H.; van Leusen, A. M. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 163, 167. For conversions to α, β -unsaturated ketones and diketones, see, respectively, Maskal, J.; van Leusen, A. M. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 2585; van Leusen, A. M.; Oosterwijk, R.; van Echten, E.; van Leusen, D. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1985**, 104, 50.
- [676] Compound **32** can also be converted to a nitrile; see 17-31.
- [677] van Leusen, A. M.; Oomkes, P. G. *Synth. Commun.*, **1980**, 10, 399.
- [678] Baldwin, J. E.; Höfle, G. A.; Lever Jr., O. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 7125. For a similar reaction, see Tanaka, K.; Nakai, T.; Ishikawa, N. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 4809.
- [679] For a synthon for the ⁶COCOOEt ion, see Reetz, M. T.; Heimbach, H.; Schweltnus, K. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 511.
- [680] Hünig, S.; Wehner, G. *Synthesis*, **1975**, 391.
- [681] For a review, see Hoppe, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, 23, 932.
- [682] Krämer, T.; Hoppe, D. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 5149.
- [683] Vedejs, E.; Dolphin, J. M.; Stolle, W. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 249.
- [684] Peterson, D. J. *J. Org. Chem.*, **1968**, 33, 780. For reviews, see Ager, D. J. *Org. React.*, **1990**, 38, 1; *Synthesis*, **1984**, 384; Colvin, E. W. *Silicon Reagents in Organic Synthesis*; Academic Press: NY, **1988**, p. 63; Weber, W. P. *Silicon Reagents for Organic Synthesis*; Springer: NY, **1983**, p. 58; Magnus, P. *Aldrichimica Acta*, **1980**, 13, 43; Chan, T. *Acc. Chem. Res.*, **1977**, 10, 442. For a list of references, see Ref. 58, p. 178. For books and reviews on silicon reagents in organic synthesis, see Chapter 12, Ref. 307.
- [685] For discussions of the mechanism, see Bassindale, A. R.; Ellis, R. J.; Lau, J. C.; Taylor, P. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1986**, 593; Hudrlík, P. F.; Agwarambo, E. L. O.; Hudrlík, A. M. *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 5613.
- [686] Hartzell, S. L.; Sullivan, D. F.; Rathke, M. W. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 1403; Shimoi, K.; Taguchi, H.; Oshima, K.; Yamamoto, H.; Nozaki, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 1620; Chan, T. H.; Moreland, M. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 515; Strekowski, L.; Visnick, M.; Battiste, M. A. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 5603.
- [687] Craig, D.; Ley, S. V.; Simpkins, N. S.; Whitham, G. H.; Prior, M. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**, 1949.
- [688] Bassindale, A. R.; Ellis, R. J.; Taylor, P. G. *J. Chem. Res. (S)*, **1996**, 34.
- [689] See Colvin, E. W. Ref. 684, p. 65.
- [690] Cooke, F.; Roy, G.; Magnus, P. *Organometallics*, **1982**, 1, 893.
- [691] For a review of these reagents, see Anderson, R. *Synthesis*, **1985**, 717.
- [692] See, for example, Ager, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 183; Barrett, A. G. M.; Flygare, J. A. *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 638.
- [693] Bellasoued, M.; Ozanne, N. *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 6582.
- [694] Stiles, M. J. *Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 2598; *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1960**, 88, 332; Crombie, L.; Hemesley, P.; Pattenden, G. *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 3021.
- [695] Finkbeiner, H. L.; Stiles, M. J. *Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 616; Finkbeiner, H. L.; Wagner, G. W. *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 215.
- [696] Martin, J.; Watts, P. C.; Johnson, F. *Chem. Commun.*, **1970**, 27.
- [697] Tirpak, R. E.; Olsen, R. S.; Rathke, M. W. *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 4877. For an enantioselective version, see Hogeveen, H.; Menge, W. M. P. B. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 2767.
- [698] For reviews of the reactions of CS₂ with carbon nucleophiles, see Ref. 106, p. 120; Yokoyama, M.; Imamoto, T. *Synthesis*, **1984**, 797, see pp. 797-804.
- [699] See, for example Corey, E. J.; Chen, R. H. K. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 3817.
- [700] Jensen, L.; Dalgaard, L.; Lawesson, S. *Tetrahedron*, **1974**, 30, 2413; Konen, D. A.; Pfeffer, P. E.; Silbert, L. S. *Tetrahedron*, **1976**, 32, 2507, and references cited in these papers.
- [701] For a review, see Johnson, J. R. *Org. React.*, **1942**, 1, 210.
- [702] Koeppe, E.; Vögtle, F. *Synthesis*, **1987**, 177.
- [703] Crawford, M.; Little, W. T. *J. Chem. Soc.*, **1959**, 722.
- [704] For a review, see Berti, G. *Top. Stereochem.*, **1973**, 7, 93, see pp. 210-218. Also see Bakó, P.; Szöllösy, Á.; Bombicz, P.; Tóke, L. *Synlett*, **1997**, 291.
- [705] For discussions of the mechanism of the reaction, and especially of the stereochemistry, see Roux-Schmitt, M.; Seyden-Penne, J.; Wolfe, S. *Tetrahedron*, **1972**, 28, 4965; Bansal, R. K.; Sethi, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1980**, 53, 1197.
- [706] The transition state for this reaction has been examined. See Yliniemela, A.; Brunow, G.; Flügge, J.; Teleman, O. *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 6723.
- [707] Ballester, M.; Perez-Blanco, D. *J. Org. Chem.*, **1958**, 23, 652; Martynov, V. F.; Titov, M. I. *J. Gen. Chem. USSR*, **1963**, 33, 1350; **1964**, 34, 2139; Elkik, E.; Francesch, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1973**, 1277, 1281.
- [708] Another, based on the stereochemistry of the products, is described by Zimmerman, H. E.; Ahrmjan, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 5459.
- [709] Borch, R. F. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 3761.
- [710] Johnson, C. R.; Bade, T. R. *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 1205.
- [711] See White, D. R.; Wu, D. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 988.
- [712] Satoh, T.; Sugimoto, A.; Itoh, M.; Yamakawa, K. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 1083.
- [713] Arai, S.; Ishida, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 8299.
- [714] Tung, C. C.; Speziale, A. J.; Frazier, H. W. *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 1514.
- [715] Mauzè, B. *J. Organomet. Chem.*, **1979**, 170, 265.
- [716] Sulmon, P.; De Kimpe, N.; Schamp, N.; Declercq, J.; Tinant, B. *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 4457.
- [717] See Jofczyk, Å.; Kwast, A.; Makosza, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 902; Gladioli, S.; Socolini, F. *Synth. Commun.*, **1982**, 12, 355; Starks, C. M.; Liotta, C. *Phase Transfer Catalysts*; Academic Press: NY, **1978**, p. 197.
- [718] Corey, E. J.; Choi, S. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 2857.
- [719] For a review, see Ohkata, K.; Kimura, J.; Shinohara, Y.; Takagi, R.; Hiraga, Y. *Chem. Commun.*, **1996**, 2411.
- [720] Deyrup, J. A. *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 2724.
- [721] Sipos, G.; Schöbel, G.; Sirokmán, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1975**, 805.
- [722] For a general treatise, see Cadogan, J. I. G. *Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis*; Academic Press: NY, **1979**. For a monograph on the Wittig reaction, see Johnson, A. W. *Ylid Chemistry*; Academic Press: NY, **1966**. For reviews, see Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 863; Bestmann, H. J.; Vostrowsky, O. *Top. Curr. Chem.*, **1983**, 109, 85; Pommer, H.; Thieme, P. C. *Top. Curr. Chem.*, **1983**, 109, 165; Pommer, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1977**, 16, 423; Maercker, A. *Org. React.*, **1965**, 14, 270; House, H. O. Ref. 183, p. 682; Lowe, P. A. *Chem. Ind. (London)*, **1970**, 1070; Bergelson, L. D.; Shemyakin, M. M. in Patai, Ref. 521, p. 295, *Newer Methods Prep. Org. Chem.*, **1968**, 5, 154. For related reviews, see Tyuleneva, V. V.; Rokhlin, E. M.; Knunyants, I. L. *Russ. Chem. Rev.*, **1981**, 50, 280; Starks, C. M.; Liotta, C. Ref. 717, p. 288; Weber, W. P.; Gokel, G. W. *Phase Transfer Catalysts in Organic Synthesis*; Springer: NY, **1977**, p. 234; Zbiral, E. *Synthesis*, **1974**, 775; Bestmann, H. *J. Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1971**, 1619; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1965**, 4, 583, 645, 830; *Newer Methods Prep. Org. Chem.*, **1968**, 5, 1; Horner, L. *Fortschr. Chem. Forsch.*, **1966**, 7, 1. For a historical background, see Wittig, G. *Pure Appl. Chem.*, **1964**, 9, 245. For a list of reagents and references for the Wittig and related reactions, see Ref. 58, p. 173.
- [723] When phosphonium fluorides are used, no base is necessary, as these react directly with the substrate to give the alkene; Schiemenz, G. P.; Becker, J.; Stockigt, J. *Chem. Ber.*, **1970**, 103, 2077.
- [724] For a convenient method of doing this that results in high yields, see Schlosser, M.; Schaub, B. *Chimia*, **1982**, 36, 396.
- [725] Ramirez, F.; Pilot, J. F.; Desai, N. B.; Smith, C. P.; Hansen, B.; McKelvie, N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 6273.
- [726] Bestmann, H. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1965**, 4, 586.
- [727] Smith, M. B.; Kwon, T. W. *Synth. Commun.*, **1992**, 22, 2865.
- [728] Although phosphorus ylids also react with esters, that reaction is too slow to interfere; Greenwald, R.; Chaykovsky, M.; Corey, E. J. *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 1128.
- [729] Brunel, Y.; Rousseau, G. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 3853.
- [730] Baldwin, J. E.; Edwards, A. J.; Farthing, C. N.; Russell, A. T. *Synlett*, **1993**, 49.

- [731] Shuto, S.; Niizuma, S.; Matsuda, A. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 4489.
- [732] Wei, X.; Taylor, R. J. K.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 3815.
- [733] For successful reactions of stabilized ylids with ketones, see Isaacs, N. S.; El-Din, G. N. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 2191. See also Dauben, W. G.; Takasugi, J. *J. Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 4377.
- [734] Seyferth, D.; Heeren, J. K.; Singh, G.; Grim, S. O.; Hughes, W. B. *J. Organomet. Chem.*, **1966**, *5*, 267; Schlosser, M.; Zimmermann, M. *Synthesis*, **1969**, 75; Burton, D. J.; Greenlimb, P. E. *J. Fluorine Chem.*, **1974**, *3*, 447; Smithers, R. H. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2833; Miyano, S.; Izumi, Y.; Fujii, K.; Ohno, Y.; Hashimoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1979**, *52*, 1197; Stork, G.; Zhao, K. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 2173.
- [735] For references to the use of the Wittig reaction to give enol ethers or enol thioethers, which are then hydrolyzed, see Ref. 58, pp. 715, 726.
- [736] For other methods of achieving this conversion via Wittig-type reactions, see Ceruti, M.; Degani, I.; Fochi, R. *Synthesis*, **1987**, 79; Moskal, J.; van Leusen, A. M. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1987**, *106*, 137; Doad, G. J. *S. J. Chem. Res. (S)*, **1987**, 370.
- [737] Corey, E. J.; McCormick, J. R. D.; Swensen, W. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 1884.
- [738] Wittig, G.; Schöllkopf, U. *Chem. Ber.*, **1954**, *87*, 1318.
- [739] Bestmann, H. J.; Schade, G. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 3543.
- [740] For a list of references to the preparation of haloalkenes by Wittig reactions, with references, see Ref. 58, p. 376.
- [741] See, for example, Rabinowitz, R.; Marcus, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 1312; Ramirez, F.; Desai, N. B.; McKelvie, N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 1745; Corey, E. J.; Fuchs, P. L. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 3769; Posner, G. H.; Loomis, G. L.; Sawaya, H. S. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 1373; Suda, M.; Fukushima, A. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 759; Gaviña, F.; Luis, S. V.; Ferrer, P.; Costero, A. M.; Marco, J. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 296; Li, P.; Alper, H. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 4354.
- [742] Bernard, M.; Ford, W. T.; Nelson, E. C. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 3164.
- [743] patil, V. J.; Maivers, U. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 1281.
- [744] Schiemenz, G. P.; Thobe, J. *Chem. Ber.*, **1966**, *99*, 2663.
- [745] For example, see Johnson, A. W.; LaCount, R. B. *Tetrahedron*, **1960**, *9*, 130; Bestmann, H. J.; Kratzer, O. *Chem. Ber.*, **1962**, *95*, 1894.
- [746] An arsenic ylid has been used in a catalytic version of the Wittig reaction; that is, the R, As(O) product is constantly regenerated to produce more arsenic ylid: Shi, L.; Wang, W.; Wang, Y.; Huang, Y. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 2027; Huang, Z.-Z.; Huang, X.; Huang, Y.-Z. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 425.
- [747] Horner, L.; Hoffmann, H.; Wippel, H. G.; Klahre, G. *Chem. Ber.*, **1959**, *92*, 2499; Wadsworth Jr., W. S.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 1733.
- [748] For reviews, see Wadsworth Jr., W. S. *Org. React.*, **1977**, *25*, 73; Stec, W. J. *Acc. Chem. Res.*, **1983**, *16*, 411; Walker, B. J. in Cadogan, Ref. 722, p. 156; Dombrowskii, A. V.; Dombrowskii, V. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1966**, *35*, 733; Boutagy, J.; Thomas, R. *Chem. Rev.*, **1974**, *74*, 87.
- [749] For a convenient method of carrying out this reaction, see Seguinéau, P.; Villieras, J. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 477, and other papers in this series.
- [750] Also known as the *Michaelis-Arbuzov rearrangement*. For reviews, see Petrov, A. A.; Dogadina, A. V.; Ionin, B. I.; Garibina, V. A.; Leonov, A. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1982**, *51*, 1030; Bhattacharya, A. K.; Thyagarajan, G. *Chem. Rev.*, **1981**, *81*, 415. For related reviews, see Shokol, V. A.; Kozhushko, B. N. *Russ. Chem. Rev.*, **1985**, *53*, 98; Brill, T. B.; Landon, S. J. *Chem. Rev.*, **1984**, *84*, 577.
- [751] Mizuno, M.; Fujii, K.; Tomioka, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1998**, *37*, 515. Also see Arai, S.; Hamaguchi, S.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2997.
- [752] Abiko, A.; Masamune, S. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 1077.
- [753] Corey, E. J.; Kwiatkowski, G. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 6816; Corey, E. J.; Cane, D. E. *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 3053. For a chiral derivative, see Hanessian, S.; Beaudoin, S. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 7655, 7659.
- [754] Corey, E. J.; Kwiatkowski, G. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 5654.
- [755] Broekhof, N. L. J. M.; van der Gen, A. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1984**, *103*, 305; Broekhof, N. L. J. M.; van Elburg, P.; Hoff, D. J.; van der Gen, A. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1984**, *103*, 317.
- [756] Ando, K. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 4105.
- [757] Nangia, A.; Prasuna, G.; Rao, P. B. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 3755; Couture, A.; Deniau, E.; Gimbert, Y.; Grandclaudon, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 2463.
- [758] Hauske, J. R.; Dorff, P.; Julin, S.; Martinelli, G.; Bussolari, J. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 3715.
- [759] For a review of the mechanism, see Cockerill, A. F.; Harrison, R. G. Ref. 216, p. 232. For a thorough discussion, see Vedejs, E.; Marth, C. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 3948.
- [760] It has been contended that another mechanism, involving single electron transfer, may be taking place in some cases: Olah, G. A.; Krishnamurthy, V. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 3987; Yamataka, H.; Nagareda, K.; Hanafusa, T.; Nagase, S. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 7187. A diradical mechanism has also been proposed for certain cases: Ward Jr., W. J.; McEwen, W. E. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 493.
- [761] Arnett, E. M.; Wernet, P. C. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 301.
- [762] See Vedejs, E.; Marth, C. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 3905.
- [763] Wittig, G.; Weigmann, H.; Schlosser, M. *Chem. Ber.*, **1961**, *94*, 676; Schlosser, M.; Christmann, K. F. *Liebigs Ann. Chem.*, **1967**, 708, 1.
- [764] Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. Ref. 722, p. 865.
- [765] Neumann, R. A.; Berger, S. *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 1085.
- [766] Vedejs, E.; Meier, G. P.; Snoble, K. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 2823. See also Nesmayanov, N. A.; Binshtok, E. V.; Reutov, O. A. *Doklad. Chem.*, **1973**, *210*, 499.
- [767] Birum, G. H.; Matthews, C. N. *Chem. Commun.*, **1967**, 137; Mazhar-Ul-Haque; Caughlan, C. N.; Ramirez, E.; Pilot, J. E.; Smith, C. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 5229.
- [768] Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B.; Mutter, M. S.; Inners, R. R.; Almond Jr., H. R.; Whittle, R. R.; Olofson, R. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 7664. See also Piskala, A.; Rehan, A. H.; Schlosser, M. *Coll. Czech. Chem. Commun.*, **1983**, *48*, 3539.
- [769] McEwen, W. E.; Kumlil, K. F.; Bladé-Font, A.; Zanger, M.; VanderWerf, C. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 2378.
- [770] For reviews of the stereochemistry of the Wittig reactions, see Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. Ref. 722; Gosney, L.; Rowley, A. G. in Cadogan, Ref. 722, p. 17; Reucroft, J.; Sammes, P. G. *Q. Rev. Chem. Soc.*, **1971**, *25*, 135, see pp. 137-148, 169; Schlosser, M. *Top. Stereochem.*, **1970**, *5*, 1. Also see Takeuchi, K.; Paschal, J. W.; Loncharich, R. J. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 156.
- [771] For cases where such an ylid gave (E)alkenes, see Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B.; Duhl-Emswiler, B. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 217; Le Bigot, Y.; El Gharbi, R.; Delmas, M.; Gaset, A. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 3813. For guidance in how to obtain the maximum yields of the (Z) product, see Schlosser, M.; Schaub, B.; de Oliveira-Neto, J.; Jeganathan, S. *Chimia*, **1986**, *40*, 244.
- [772] See, for example, Reitz, A. B.; Nortey, S. O.; Jordan Jr., A. D.; Mutter, M. S.; Maryanoff, B. E. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 3302.
- [773] Hanessian, S.; Delorme, D.; Beaudoin, S.; Leblanc, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 5754; Rein, T.; Reiser, O. *Acta Chem. Scand. B*, **1996**, *50*, 369. For a review of asymmetric ylid reactions, see Li, A.-H.; Dai, L.-X.; Aggarwal, V. K. *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 2341.
- [774] Ayrey, P. M.; Warren, S. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 4581.
- [775] Corey, E. J.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 226; Schlosser, M.; Coffinet, D. *Synthesis*, **1972**, 575; Corey, E. J.; Ulrich, P.; Venkateswarlu, A. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 3231; Schlosser, M.; Tuong, H. B.; Respondek, J.; Schaub, B. *Chimia*, **1983**, *37*, 10.
- [776] Schlosser, M.; Christmann, K. *Synthesis*, **1969**, 38; Corey, E. J.; Shulman, J. I.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 447.
- [777] Schlosser, M.; Christmann, K. Ref. 776.
- [778] Schlosser, M. Ref. 770, p. 22.
- [779] For a review, see Becker, K. B. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 1717.
- [780] For a review of these double ring closures, see Vollhardt, K. P. C. *Synthesis*, **1975**, 765.
- [781] For a review of applications of the Wittig reaction to the synthesis of natural products, see Bestmann, H. J.; Vostrowsky, O. Ref. 722.
- [782] Wittig, G.; Pommer, H. Ger. Offen. **1956**, 954, 247 [*Chem. Abstr.*, **1959**, *53*, 2279].

- [783] For example, see Aksnes, G.; Frøyen, P. *Acta Chem. Scand.*, **1968**, *22*, 2347.
- [784] For example, see Frøyen, P. *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **1974**, *28*, 586.
- [785] See, for example, Abell, A. D.; Massy-Westropp, R. A. *Aust. J. Chem.*, **1982**, *35*, 2077; Kayser, M. M.; Breau, L. *Can. J. Chem.*, **1989**, *67*, 1401. For a study of the mechanism, see Abell, A. D.; Clark, B. M.; Robinson, W. T. *Aust. J. Chem.*, **1988**, *41*, 1243.
- [786] For a review of the reactions with anhydrides and imides (and carboxylic esters, thio esters, and amides), see Murphy, P. J.; Brennan, J. *Chem. Soc. Rev.*, **1988**, *17*, 1. For a review with respect to imides, see Flitsch, W.; Schindler, S. R. *Synthesis*, **1975**, 685.
- [787] Bestmann, H. J.; Seng, F. *Tetrahedron*, **1965**, *21*, 1373.
- [788] Bestmann, H. J.; Denzel, T.; Salbaum, H. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 1275.
- [789] Lawrence, N. J.; Beynek, H. *Synlett*, **1998**, 497.
- [790] For a method of generating this reagent *in situ*, see Cannizzo, L. E.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2386.
- [791] Tebbe, F. N.; Parshall, G. W.; Reddy, G. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 3611; Pine, S. H.; Pettit, R. J.; Geib, G. D.; Cruz, S. G.; Gallego, C. H.; Tjerina, T.; Pine, R. D. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 1212. See also Clawson, L.; Buchwald, S. L.; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 5733; Clift, S. M.; Schwartz, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 8300.
- [792] Petasis, N. A.; Bawej, E. I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 6392.
- [793] Pine, S. H.; Shen, G. S.; Hoang, H. *Synthesis*, **1991**, 165.
- [794] Petasis, N. A.; Lu, S.-P. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 2393.
- [795] Petasis, N. A.; Browej, E. I. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 943.
- [796] petasis, N. A.; Akritopoulou, I. *Synlett*, **1992**, 665.
- [797] Petasis, N. A.; Hu, Y.-H. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 782. Also see Petasis, N. A.; Straszewski, J. P.; Fu, D.-K. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 3619; Rahim, Md. A.; Taguchi, H.; Watanabe, M.; Fujiwara, T.; Takeda, T. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2153; Petasis, N. A.; Browej, E. I. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 1327.
- [798] Fujiwara, T.; Iwasaki, N.; Takeda, T. *Chem. Lett.*, **1998**, 741. For an example using a *gem*-dichloride, see Takeda, T.; Sasaki, R.; Fujiwara, T. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 7285.
- [799] Ishino, Y.; Mihara, M.; Nishihama, S.; Nishiguchi, I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1998**, *71*, 2669.
- [800] Okazoe, T.; Takai, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4410. This procedure is also successful for silyl esters, to give silyl enol ethers: Takai, K.; Kataoka, Y.; Okazoe, T.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 1065.
- [801] For a review of the synthesis of such complexes, see Agüero, A.; Osborn, J. A. *New J. Chem.*, **1988**, *12*, 111.
- [802] See, for example, Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 5399; Agüero, A.; Kress, J.; Osborn, J. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 531; Hartner Jr., E. W.; Schwartz, J.; Clift, S. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 640.
- [803] Matsubara, S.; Oriuchi, M.; Takai, K.; Utimoto, K. *Chem. Lett.*, **1995**, 259.
- [804] Knecht, M.; Boland, W. *Synlett*, **1993**, 837.
- [805] For a monograph, see Taylor, E. C.; McKillop, A. *The Chemistry of Cyclic Enaminonitriles and ortho-Amino Nitriles*; Wiley: NY, **1970**. For a review, see Schaefer, J. P.; Bloomfield, J. *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 1.
- [806] See, for example, Josey, A. D. *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 707; Barluenga, J.; Fustero, S.; Rubio, V.; Gotor, V. *Synthesis*, **1977**, 780; Hiyaama, T.; Kobayashi, K. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 1597; Gewald, K.; Bellmann, P.; Jänsch, H. *Liebigs Ann. Chem.*, **1984**, *1702*; Page, P. C. B.; van Niel, M. B.; Westwood, D. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 269.
- [807] Panek, J. S.; Liu, P. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 5127.
- [808] Fukuzumi, S.; Okamoto, T.; Otera, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 5503.
- [809] Ishihara, K.; Mouri, M.; Gao, Q.; Maruyama, T.; Furuta, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 11490.
- [810] Mayr, H.; Gabriel, A. O.; Schumacher, R. *Liebigs Ann. Chem.*, **1995**, 1583.
- [811] Kercher, T.; Livinghouse, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 4200.
- [812] For reviews, see Friedrich, K. in Patai; Rappoport *The Chemistry of Functional Groups, Supplement C*, pt. 2; Wiley: NY, **1983**, p. 1345; Friedrich, K.; Wallenfels, K. in Rappoport, Ref. 352, p. 72.
- [813] For reviews of Me₂SiCN and related compounds, see Rasmussen, J. K.; Heilmann, S. M.; Krepski, L. *Adv. Silicon Chem.*, **1991**, *1*, 65; Groutas, W. C.; Felker, D. *Synthesis*, **1980**, 861. For procedures using Me₂SiCl and CN⁻ instead of Me₂SiCN, see Yoneda, R.; Santo, K.; Harusawa, S.; Kurihara, T. *Synthesis*, **1986**, 1054; Sukata, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, *60*, 3820.
- [813a] Kobayashi, S.; Tsuchiya, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.*, **1991**, 537; Belokon', Y.; Flego, M.; Ikonnikov, N.; Mascaleno, M.; North, M.; Orizu, C.; Tararov, V.; Tassinazo, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 1293; Wada, M.; Takahashi, T.; Domae, T.; Fukuma, T.; Miyoshi, N.; Smith, K. *Tetrahedron Asymmetry*, **1997**, *8*, 3939. The reaction works in some cases without a Lewis acid, see Manju, K.; Trehan, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 2383.
- [814] Corey, E. J.; Wang, Z. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 4001; Tararov, V. I.; Hibbs, D. E.; Hursthouse, M. B.; Ikonnikov, N. S.; Malik, K. M. A.; North, M.; Orizu, C.; Belokon, Y. N. *Chem. Commun.*, **1998**, 387; Bolm, C.; Müller, P. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 1625.
- [815] Kiyooka, S.; Fujiyama, R.; Kawaguchi, K. *Chem. Lett.*, **1984**, 1979.
- [816] Bolm, C.; Müller, P.; Harms, K. *Acta Chem. Scand. B*, **1996**, *50*, 305.
- [817] For a review, see Ogata, Y.; Kawasaki, A. in *Zabicky The Chemistry of the Carbonyl Group*, vol. 2, Wiley: NY, **1970**, p. 21. See also Okano, V.; do Amaral, L.; Cordes, E. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 4201; Ching, W.; Kallen, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 6119.
- [818] Lapworth, A. *J. Chem. Soc.*, **1903**, 83, 998.
- [819] See Minamikawa, H.; Hayakawa, S.; Yamada, T.; Iwasawa, N.; Narasaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988**, *61*, 4379; Jackson, W. R.; Jayatilake, G. S.; Matthews, B. R.; Wilshire, C. *Aust. J. Chem.*, **1988**, *41*, 203; Garner, C. M.; Fernández, J. M.; Gladysz, J. A. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 3931; Mori, A.; Ikeda, Y.; Kinoshita, K.; Inoue, S. *Chem. Lett.*, **1989**, 2119; Kobayashi, S.; Tsuchiya, Y.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.*, **1991**, 541, and references cited in these papers.
- [820] For a review of α -amino nitriles, see Shafran, Yu. M.; Bakulev, V. A.; Mokrushin, V. S. *Russ. Chem. Rev.*, **1989**, *58*, 148.
- [821] For a review of asymmetric Strecker syntheses, see Williams, R. M. *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*; Pergamon: Elmsford, NY, **1989**, p. 208.
- [822] See Mai, K.; Patil, G. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 4583; *Synth. Commun.*, **1985**, *15*, 157.
- [823] Saito, K.; Harada, K. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 4535.
- [824] Jiricny, J.; Orere, D. M.; Reese, C. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1980**, 1487. For other methods of achieving this conversion, see Ziegler, F. E.; Wender, P. A. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 2001; Cacchi, S.; Caglioti, L.; Paolucci, G. *Synthesis*, **1975**, 120; Yoneda, R.; Harusawa, S.; Kurihara, T. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 3681; Okimoto, M.; Chiba, T. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1070.
- [825] For an example, see Ferris, J. P.; Sanchez, R. A. *Org. Synth. V*, 344.
- [826] The Prins reaction has also been carried out with basic catalysts: Griengl, H.; Sieber, W. *Monatsh. Chem.*, **1973**, *104*, 1008, 1027.
- [827] For reviews, see Adams, D. R.; Bhatnagar, S. P. *Synthesis*, **1977**, 661; Isagulyants, V. I.; Khaimova, T. G.; Melikyan, V. R.; Pokrovskaya, S. V. *Russ. Chem. Rev.*, **1968**, *37*, 17. For a list of references, see Ref. 58, p. 125.
- [828] The reaction to produce dioxanes has also been carried out with equimolar mixtures of formaldehyde and another aldehyde RCHO. The R appears in the dioxane on the carbon between the two oxygens: Safarov, M. G.; Nigmatullin, N. G.; Ibatullin, U. G.; Rafikov, S. R. *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **1977**, *236*, 507.
- [829] Hellin, M.; Davidson, M.; Coussemant, F. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1966**, 1890, 3217.
- [830] Blomquist, A. T.; Wolinsky, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 6025; Schowen, K. B.; Smitsman, E. E.; Schowen, R. L. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 1873.
- [831] Dolby, L. J.; Lieske, C. N.; Rosencrantz, D. R.; Schwarz, M. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 47; Dolby, L. J.; Schwarz, M. J. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 1456; Safarov, M. G.; Isagulyants, V. I.; Nigmatullin, N. G. *J. Org. Chem. USSR*, **1974**, *10*, 1378.
- [832] Fremaux, B.; Davidson, M.; Hellin, M.; Coussemant, F. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1967**, 4250.
- [833] Merez, O.; Leung, K. P.; Denes, A. S. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 2797.

- [834] For example, see LeBel, N. A.; Liesemer, R. N.; Mehmedbasich, E. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 615; Portoghesi, P. S.; Smisman, E. E. *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 719; Wilkins, C. L.; Marianelli, R. S. *Tetrahedron*, **1970**, *26*, 4131; Karpaty, M.; Hellin, M.; Davidson, M.; Coussemant, F. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1971**, 1736; Coryn, M.; Anteonis, M. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1974**, *83*, 83.
- [835] Ref. 829; Isagulyants, V. I.; Isagulyants, G. V.; Khairudinov, I. R.; Rakhmankulov, D. L. *Bull. Acad. Sci. USSR. Div. Chem. Sci.*, **1973**, *22*, 1810; Shaft, V. Z.; Kheifets, V. I.; Freidlin, V. I. *Bull. Acad. Sci. USSR. Div. Chem. Sci.*, **1974**, *23*, 1681.
- [836] Yang, D. H.; Yang, N. C.; Ross, C. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 133.
- [837] Tateiwa, J.-i.; Kimura, A.; Takasuka, M.; Uemura, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 2169.
- [838] Ellis, W. W.; Odenkirk, W.; Bosnich, B. *Chem. Commun.*, **1998**, 1311.
- [839] Sarkar, T. K.; Nandy, S. K. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 5195.
- [840] Cossy, J.; Gille, B.; Bellosta, V. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 3141.
- [841] Arnold, R. T.; Veeravagu, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 5411; Klimova, E. I.; Abramov, A. I.; Antonova, N. D.; Arbuзов, Yu. A. *J. Org. Chem. USSR*, **1969**, *5*, 1308; Klimova, E. I.; Antonova, N. D.; Arbuзов, Yu. A. *J. Org. Chem. USSR*, **1969**, *5*, 1312, 1315.
- [842] See, for example, Achmatowicz Jr., O.; Szymoniak, J. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 1228; Ben Salem, R.; Jenner, G. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 1575. There is evidence that the mechanism is somewhat more complicated than shown here: Kwart, H.; Brechbiel, M. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 3353.
- [843] For other evidence, see Ref. 842; Papadopoulos, M.; Jenner, G. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 2773.
- [844] Snider, B. B. *Acc. Chem. Res.*, **1980**, *13*, 426; Cartaya-Marin, C. P.; Jackson, A. C.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 2443.
- [845] Jackson, A. C.; Goldman, B. E.; Snider, B. B. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 3988.
- [846] For discussions of the mechanism with Lewis acid catalysts, see Stephenson, L. M.; Ofanopoulos, M. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2200; Kwart, H.; Brechbiel, M. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 5409; Song, Z.; Beak, P. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 8126.
- [847] Benner, J. P.; Gill, G. B.; Parrott, S. J.; Wallace, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1984**, 291, 315, 331.
- [848] Maruoka, K.; Hoshino, Y.; Shirasaka, T.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 3967; Mikami, K.; Terada, M.; Nakai, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 3949.
- [849] For references, see Ujikawa, O.; Innaga, J.; Yamaguchi, M. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 2837; Ref. 58, p. 575.
- [850] Ujikawa, O. et al., Ref. 849.
- [851] Corey, E. J.; Pyne, S. G. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 2821.
- [852] See Shono, T.; Kashimura, S.; Mori, Y.; Hayashi, T.; Soejima, T.; Yamaguchi, Y. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 6001.
- [853] See Belotti, D.; Cossy, J.; Petic, J. P.; Portella, C. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 4196.
- [854] For a review, see Ide, W. S.; Buck, J. S. *Org. React.*, **1948**, *4*, 269-304.
- [855] For a discussion, see Kuebrich, J. P.; Schowen, R. L.; Wang, M.; Lupes, M. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 1214.
- [856] Lapworth, A. *J. Chem. Soc.*, **1903**, 83, 995; **1904**, 85, 1206.
- [857] See Ugai, T.; Tanaka, S.; Dokawa, S. *J. Pharm. Soc. Jpn.*, **1943**, *63*, 296 [Chem. Abstr., **1943** 45, 5148]; Breslow, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 3719; Breslow, R.; Kool, E. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 1633; Castells, J.; López-Calahorra, F.; Domingo, L. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 4433; Diedrich, F.; Lutter, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 8438. For another catalyst, see Lappert, M. F.; Maskell, R. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 580.
- [858] Stetter, H.; Rämisch, R. Y.; Kuhlmann, H. *Synthesis*, **1976**, 733; Stetter, H.; Kuhlmann, H. *Org. Synth.*, **1955**, *35*, 95; Matsumoto, T.; Ohishi, M.; Inoue, S. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 603.
- [859] Stetter, H.; Dambkes, G. *Synthesis*, **1977**, 403.
- [860] Rozwadowska, M. D. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3135.
- [861] Tormo, J.; Hays, D. S.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 201.
- [862] Boivin, J.; Fouquet, E.; Zard, S. Z. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 1745.
- [863] Boivin, J.; Schiano, A.-M.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 249.
- [864] Bowman, W. R.; Stephenson, P. T.; Terrett, N. K.; Young, A. R. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 6369.
- [865] Kim, S.; Jon, S. Y. *Chem. Commun.*, **1996**, 1335.
- [866] Ritter, J. J.; Minieri, P. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, *70*, 4045. For reviews, see Krimen, L. I.; Cota, D. *J. Org. React.*, **1969**, *17*, 213; Beckwith, A. L. J. in Zabicky, Ref. 60, p. 125; Johnson, F.; Madrotero, R. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1966**, *6*, 95; Tongco, E. C.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. *Synlett*, **1997**, 1193.
- [867] Chen, H. G.; Goel, O. P.; Kesten, S.; Knobelsdorf, J. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 8129.
- [868] Martinez, A. G.; Alvarez, R. M.; Vilar, E. T.; Fraile, A. G.; Hanack, M.; Subramanian, L. R. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 581.
- [869] Barton, D. H. R.; Magnus, P. D.; Garbarino, J. A.; Young, R. N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1974**, 2101. See also Top, S.; Jaouen, G. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 78.
- [870] Sokolov, V. I.; Reutov, O. A. *Bull. Acad. Sci. USSR. Div. Chem. Sci.*, **1968**, 225; Brown, H. C.; Kurek, J. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 5647; Chow, D.; Robson, J. H.; Wright, G. F. *Can. J. Chem.*, **1965**, *43*, 312; Fry, A. J.; Simon, J. A. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 5032.
- [871] Anatol, J.; Bercechea, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1975**, 395; *Synthesis*, **1975**, 111.
- [872] For example, FeCl₃ · Kochhar, K. S.; Bal, B. S.; Deshpande, R. P.; Rajadhyaksha, S. N.; Pinnick, H. W. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 1765.
- [873] For example, see Olah, G. A.; Mehrotra, A. K. *Synthesis*, **1982**, 962.
- [874] See Michie, J. K.; Miller, J. A. *Synthesis*, **1981**, 824.
- [875] Libman, J.; Sprecher, M.; Mazur, Y. *Tetrahedron*, **1969**, *25*, 1679.
- [876] For a review, see Bevington, J. C. *Q. Rev. Chem. Soc.*, **1952**, *6*, 141.
- [877] For a synthesis of trioxanes using bentonitic earth catalysts, see Camarena, R.; Cano, A. C.; Delgado, F.; Zúñiga, N.; Alvarez, C. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 6857.
- [878] Barón, M.; de Manderola, O. B.; Westerkamp, J. F. *Can. J. Chem.*, **1963**, *41*, 1893.
- [879] For a review, see Martin, D.; Bauer, M.; Pankratov, V. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1978**, *47*, 975. For a review with respect to cyanamides RNH-CN, see Pankratov, V. A.; Chesnokova, A. E. *Russ. Chem. Rev.*, **1989**, *58*, 879.
- [880] For reviews of the chemistry of carbodiimides, see Williams, A.; Ibrahim, I. T. *Chem. Rev.*, **1981**, *81*, 589; Mikolajczyk, M.; Kiethbasinski, P. *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 233; Kurzer, F.; Douraghi-Zadeh, K. *Chem. Rev.*, **1967**, *67*, 107.
- [881] Campbell, T. W.; Monagle, J. J.; Foldi, V. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 3673.
- [882] Monagle, J. J.; Campbell, T. W.; McShane Jr., H. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 4288.
- [883] Monagle, J. J.; Mengenhauser, J. V. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 2321.
- [884] Monagle, J. J. *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 3851; Appleman, J. O.; DeCarlo, V. J. *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 1505; Ulrich, H.; Tucker, B.; Sayigh, A. A. *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 1360; *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 1731; Ostrogovich, G.; Kerek, F.; Buzás, A.; Doca, N. *Tetrahedron*, **1969**, *25*, 1875.
- [885] Douglas, D. E.; Burditt, A. M. *Can. J. Chem.*, **1958**, *36*, 1256.
- [886] Barltrop, J. A.; Day, A. C.; Bigley, D. B. *J. Chem. Soc.*, **1961**, 3185.
- [887] For reviews, see Block, E. *Reactions of Organosulfur Compounds*; Academic Press: NY, **1978**, p. 101; Berti, G. *Top. Stereochem.*, **1973**, *7*, 93, see pp. 218-232. For a list of reagents, with references, see Ref. 58, p. 468.
- [888] For reviews, see House, H. O. Ref. 183, p. 709; Durst, T. *Adv. Org. Chem.*, **1969**, *6*, 285. See pp. 321-330; Johnson, A. W. Ref. 722, p. 328. For a monograph on sulfur ylids, see Trost, B. M.; Melvin Jr., L. S. *Sulfur Ylids*; Academic Press: NY, **1975**.
- [889] Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 1353.
- [890] Adams, J.; Hoffman Jr., L.; Trost, B. M. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 1600; Yoshimine, M.; Hatch, M. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 5831; Braun, H.; Huber, G.; Kresze, G. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 4033; Corey, E. J.; Jautelat, M.; Oppolzer, W. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 2325.
- [891] Farrell, M. J.; Durst, T.; Fréchet, J. M. J. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 203.
- [892] Toda, F.; Kanemoto, K. *Heterocycles*, **1997**, *46*, 185.

- [893] Julienne, K.; Metzner, P. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 4532; Baird, C. P.; Taylor, P. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 3399; Domingo, V. M.; Castañer, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 893.
- [894] Harnett, J. J.; Alcaraz, L.; Mioskowski, C.; Martel, J. P.; Le Gall, T.; Shin, D.-S.; Falck, J. R. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 2009; Alcaraz, L.; Harnett, J. J.; Mioskowski, C.; Martel, J. P.; Le Gall, T.; Shin, D.-S.; Falck, J. R. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 5449. Also see Alcaraz, L.; Harnett, J. J.; Mioskowski, C.; Martel, J. P.; Le Gall, T.; Shin, D.-S.; Falck, J. R. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 5453 for generation of alkenes from $\text{Me}_2\text{S}=\text{CH}_2$ and alkyl halides or mesylates.
- [895] See, for example, Townsend, J. M.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 3313; Johnson, C. R.; Schroeck, C. W.; Shanklin, J. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 7424.
- [896] Johnson, C. R. et al., Ref. 895.
- [897] For a review, see Gutsche, C. D. *Org. React.*, **1954**, *8*, 364.
- [898] For exceptions, see Greuter, H.; Winkler, T.; Bellus, D. *Helv. Chim. Acta*, **1979**, *62*, 1275; Sadhu, K. M.; Matteson, D. S. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 795; Araki, S.; Butsugan, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 1286.
- [899] For a review, see Muller, L. L.; Hamer, J. I. *2-Cycloaddition Reactions*; Wiley: NY, **1967**, p. 57.
- [900] Iranpoor, N.; Kazemi, F. *Synthesis*, **1996**, 821.
- [901] Schönberg, A.; Prese, E. *Chem. Ber.*, **1962**, *95*, 2810.
- [902] For example, see Beiner, J. M.; Lecadet, D.; Paquer, D.; Thuillier, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1973**, 1983.
- [903] Opitz, G.; Fischer, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1965**, *4*, 70.
- [904] For a review of this process, see Fischer, N. S. *Synthesis*, **1970**, 393.
- [905] For reviews, see Ref. 899, p. 139; Ulrich, H. *Cycloaddition Reactions of Heterocumulenes*; Academic Press: NY, **1967**, pp. 39, 64.
- [906] Wynberg, H.; Staring, E. G. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 166; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 1181.
- [907] Wynberg, H.; Staring, E. G. J. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 1977.
- [908] Farnum, D. G.; Johnson, J. R.; Hess, R. E.; Marshall, T. B.; Webster, B. J. *Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 5191; Elam, E. U. *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 215.
- [909] Ahen, R. W.; Hofstra, R.; Scheeren, J. W. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1981**, *100*, 355.
- [910] Ciufolini, M. A.; Rivera-Fortin, M. A.; Byrne, N. E. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3505.
- [911] For reviews, see Ninomiya, I.; Naito, T. *Photochemical Synthesis*; Academic Press: NY, **1989**, p. 138; Carless, H. A. J. in Coyle *Photochemistry in Organic Synthesis*; Royal Society of Chemistry: London, **1986**, p. 95; Carless, H. A. J. in *Horspool Synthetic Organic Photochemistry*; Plenum: NY, **1984**, p. 425; Jones III, G. *Org. Photochem.*, **1981**, *5*, 1; Arnold, D. R. *Adv. Photochem.*, **1968**, *6*, 301; Chapman, O. L.; Lenz, G. *Org. Photochem.*, **1967**, *1*, 283. See pp. 283-294; Ref. 899, pp. 111-139. Also see Bosch, E.; Hubig, S. M.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 386; Bach, T.; Jodice, K.; Kather, K.; Frölich, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 2437; Hu, S.; Neckers, D. C. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 564.
- [912] See, for example, Turro, N. J. *Pure Appl. Chem.*, **1971**, *27*, 679; Yang, N. C.; Kimura, M.; Eisenhardt, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 5058; Singer, L. A.; Davis, G. A.; Muralidharan, V. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 897; Barltrop, J. A.; Carless, H. A. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 1951, 8761.
- [913] Arnold, D. R.; Hinman, R. L.; Glick, A. H. *Tetrahedron Lett.*, **1964**, 1425; Yang, N. C.; Nussim, M.; Jorgenson, M. J.; Murov, S. *Tetrahedron Lett.*, **1964**, 3657.
- [914] For other evidence for these diradical intermediates, see references cited in Griesbeck, A. G.; Stadtmüller, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 1281.
- [915] Frölich, S. C.; Peters, K. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 6255; **1985**, *107*, 3819. For a review, see Griesbeck, A. G.; Mauder, H.; Stadtmüller, S. *Acc. Chem. Res.*, **1994**, *27*, 70.
- [916] Bach, T.; Jodice, K.; Wibbeling, B. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 10861; Fleming, S. A.; Gao, J. *J. Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 5407; Vasudevan, S.; Brock, C. E.; Watt, D. S.; Morita, H. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 4677. For a discussion of the origins of regioselectivity, see Ciufolini, M. A.; Rivera-Fortin, M. A.; Zuzukin, V.; Whitmire, K. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 1272.
- [917] Howell, A. R.; Fan, R.; Truong, A. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 8651. For a review of the formation of heterocycles by cycloadditions of allenes, see Sehested, H. E.; Coppola, G. M. *Allenes in Organic Synthesis*; Wiley: NY, **1984**, p. 317.
- [918] For a list of references, see Ref. 58, p. 961. For reviews of the formation of β -lactams, see Brown, M. J. *Heterocycles*, **1989**, *29*, 2225; Isaacs, N. S. *Chem. Soc. Rev.*, **1976**, *5*, 181; Mukerjee, A. K.; Srivastava, R. C. *Synthesis*, **1973**, 327; Ref. 899, p. 173; Ulrich, H. Ref. 905, pp. 75, 135; Anselme, J. in Patai *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*, Ref. 40, p. 305. For a review of cycloaddition reactions of imines, see Sandhu, J. S.; Sain, B. *Heterocycles*, **1987**, *26*, 777.
- [919] For a review of thioketenes, see Schaumann, E. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 1827.
- [920] Schaumann, E. *Chem. Ber.*, **1976**, *109*, 906.
- [921] For a review, see Hart, D. J.; Ha, D. *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1447.
- [922] Hegedus, L. S.; McGuire, M. A.; Schultze, L. M.; Yijun, C.; Anderson, O. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 2680; Hegedus, L. S.; McGuire, M. A.; Schultze, L. M. *Org. Synth.*, **65**, 140.
- [923] Hegedus, L. S.; Imwinkelried, R.; Alarid-Sargent, M.; Dvorak, D.; Satoh, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 1109.
- [924] Sharma, S. D.; Pandhi, S. B. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 2196.
- [925] See Moore, H. W.; Hernandez Jr., L.; Chambers, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 2245; Pacansky, J.; Chang, J. S.; Brown, D. W.; Schwarz, W. J. *Org. Chem.*, **1982**, *47*, 2233; Brady, W. T.; Shieh, C. H. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 2499.
- [926] For example, see Perelman, M.; Missak, S. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 4988; Opitz, G.; Koch, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1963**, *2*, 152.
- [927] For reviews of this compound, see Kamal, A.; Sattur, P. B. *Heterocycles*, **1987**, *26*, 1051; Saabo, W. A. *Aldrichimica Acta*, **1977**, *10*, 23; Rasmussen, J. K.; Hassner, A. *Chem. Rev.*, **1976**, *76*, 389; Graf, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1968**, *7*, 172.
- [928] Graf, R. *Liebigs Ann. Chem.*, **1963**, *661*, 111; Bestian, H. *Pure Appl. Chem.*, **1971**, *27*, 611. See also Barrett, A. G. M.; Betts, M. J.; Fenwick, A. J. *Org. Chem.*, **1985**, *50*, 169.
- [929] McAllister, M. A.; Tidwell, T. T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1994**, 2239; Sordo, J. A.; González, J.; Sordo, T. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 6249.
- [930] Moriconi, E. J.; Kelly, J. F. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 3036. See also Martin, J. C.; Carter, P. L.; Chitwood, J. L. *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 2225.
- [931] Moriconi, E. J.; Meyer, W. C. *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 2841; Malpass, J. R.; Tweddle, N. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1977**, 874.
- [932] Moriconi, E. J.; Kelly, J. F.; Salomone, R. A. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 3448.
- [933] Taguchi, Y.; Tsuchiya, T.; Oishi, A.; Shibuya, I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1996**, *69*, 1667.
- [934] Torii, S.; Okumoto, H.; Sadakane, M.; Hai, A. K. M. A.; Tanaka, H. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 6553.
- [935] Shindo, M.; Oya, S.; Sato, Y.; Shishido, K. *Heterocycles*, **1998**, *49*, 113.
- [936] For a monograph, see Ugi, I. *Isonitrile Chemistry*; Academic Press: NY, **1971**. For reviews, see Walborsky, H. M.; Periasamy, M. P. in Patai; Rappoport, Ref. 812, pt. 2, p. 835; Hoffmann, P.; Marquarding, D.; Kliemann, H.; Ugi, I. in Rappoport, Ref. 352, p. 853.
- [937] Drenth, W. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1962**, *81*, 319; Lim, Y. Y.; Stein, A. R. *Can. J. Chem.*, **1971**, *49*, 2455.
- [938] Cunningham, I. D.; Buist, G. J.; Arkle, S. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1991**, 589.
- [939] For reviews, see Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, *21*, 810; Marquarding, D.; Gokel, G. W.; Hoffmann, P.; Ugi, I. in Ugi, Ref. 936, p. 133; Gokel, G. W.; Lüdike, G.; Ugi, I. in Ugi, Ref. 936, pp. 145, 252.
- [940] For reviews, see Ugi, I. in Gross; Meienhofer *The Peptides*, vol. 2; Academic Press: NY, **1980**, p. 365, *Intra-Sci. Chem. Rep.*, **1971**, *5*, 229; *Rec. Chem. Prog.*, **1969**, *30*, 289; Gokel, G. W.; Hoffmann, P.; Kleimann, H.; Klusacek, H.; Lüdike, G.; Marquarding, D.; Ugi, I. in Ugi, Ref. 936, p. 201. See also Kunz, H.; Pfrengle, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 651.
- [941] For a review of other metalation reactions of isocyanides, see Ito, Y.; Murakami, M. *Synlett*, **1990**, 245.
- [942] Niznik, G. E.; Morrison III, W. H.; Walborsky, H. M. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 600; Marks, M. J.; Walborsky, H. M. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 5405; **1982**, *47*, 52. See also Walborsky, H. M.; Ronman, P. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 731. For the formation of zinc aldimines, see Murakami, H.; Ito, H.; Ito, Y. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 4158.

- [943] For a review of the synthesis and properties of α -keto acids, see Cooper, A. J. L.; Ginos, J. Z.; Meister, A. *Chem. Rev.*, **1983**, *83*, 321.
- [944] Jones, W. D.; Foster, G. P.; Putinas, J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 5047.
- [945] For a review, see Pu, L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9873. For some leading references, see Xie, R.-G.; Pu, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4143; Li, Z.-B.; Pu, L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1065; Kemble, R. M.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5347; Lu, G.; Li, X.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 449; Kang, Y.-F.; Liu, L.; Zhou, Y.-F. *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15*, 3155; Lu, G.; Li, X.; Jia, X.; Chan, W. L.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5057; Xu, Z.; Wang, R.; Xu, J. D. C.-s.; Yan, W. j.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5447.
- [946] Jiang, B.; Si, Y.-G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8323.
- [947] Franz, D. E.; Fassler, R.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806.
- [948] Anand, N. K.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9687; Sasaki, H.; Boyall, D.; *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 964; Boyall, D.; Frantz, D. E.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2603. Chen, C.; Xu, J.; Miao, M.; Yan, W.; Wang, R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1193; Jiang, B.; Chen, Z.; *Chem. Commun.* **2002**, 1524. For an example using zinc(II) diflate, see Chen, Z.; Xiong, *Chem. Commun.* **2002**, 2098.
- [949] Sakai, N.; Hirasawa, M.; Konakahara, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4171.
- [950] Kwon, D. W.; Cho, M. S.; Kim, Y. H. *Synlett* **2001**, 627.
- [951] Augé, J.; Lubin-Germain, N.; Seghrouchni, L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5255.
- [952] In brnim BF₄, 1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate; Kabalka, G. W.; *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 729.
- [953] Marshall, J. A.; Adams, N. D. *J. Org. Chem.* **1991**, *64*, 5201.
- [954] Li, Z.; Jia, Y.; Zhou, J. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 2515.
- [955] In the presence of (-)-cinchonidine: Loh, T.-P.; Lin, M.-J.; Tan, K. L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*.
- [956] Inoue, M.; Nakada, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2977.
- [957] Savall, B. M.; Powell, N. A.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3057.
- [958] For a review with respect to organozone compounds, see Furukawa, J.; Kawabata, N.; *Adv. Phy. Org. Chem.* **1974**, *12*, 103. For an example, see Sjöholm, R.; Rairas, R.; Ahonen, M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1217. For a review with respect to organocadmium compounds, see Jones, P. L. *Chem. Rev.* **1978**, *78*, 491.
- [959] Quan, L. G.; Lamrani, M.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4827.
- [960] Crimmins, M. T.; Chaudhary, K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 775.
- [961] Walsh, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 739.
- [962] Trost, B. M.; Pinkerton, A. B. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7714.
- [963] Durandetti, M.; Nédélec, J.-Y.; Périchon, J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2073.
- [964] Hao, J.; Taktak, S.; Aikawa, K.; Yusa, Y.; Hatano, M.; Mikami, K. *Synlett* **2001**, 1443.
- [965] Ait-Mohand, S.; Takechi, N.; Médébielle, M.; Dolbier Jr., W. R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4271.
- [966] Orsini, F.; Caselli, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7255.
- [967] For a discussion of the electronic and steric effects, see Musser, C. A.; Richey, Jr., H. G. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7750. For a kinetic study of Et₃ZnLi and di-*tert*-butyl ketone, see Maclin, K. M.; Richey, Jr., H. G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4602.
- [968] Montgomery, J.; Song, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4009.
- [969] Fischer, S.; Groth, U.; Jeske, M.; Schütz, T. *Synlett* **2002**, 1922.
- [970] Majumdar, K. K.; Cheng, C.-H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2295.
- [971] Yavari, I.; Riazat-Kelmam, F. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 2923; Ranu, B. C.; Majee, A.; Das, A. R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4885; Durant, A.; Delplancke, J.-L.; Winand, R.; Reisse, J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4257; Feipin, F.-X.; Bertrand, M.-J.; Lebreton, J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7381.
- [972] Ito, T.; Ishino, Y.; Mizuno, T.; Ishikawa, A.; Kobyashi, J.-i. *Synlett* **2002**, 2116.

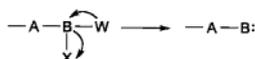
第 17 章

消去反应

β 消去反应指从相邻两原子上失去两个基团形成新的双键^[1]（或叁键），其中一个原子称为 α 位原子，另一个原子称为 β 位原子。



α 消去反应指从同一原子上失去两个基团形成卡宾（或氮烯）。



γ 消去反应生成三元环化合物。



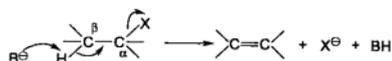
其中部分内容已经在第 10 章讨论过了。挤出反应（extrusion reactions）是指从链状或环状化合物中排挤出分子片段（ $X-Y-Z \rightarrow X-Z+Y$ ），是另一类消去反应。本章重点讨论 β 消去反应和挤出反应（从 645 页开始）。当 X 和 W 两者都是氢原子时，此时的 β 消去反应是氧化反应，将放在第 19 章论述。

17.1 机理和消去方向

β 消去反应可以分为两类：一类反应主要在溶液中进行，而另一类反应（热解消去）主要在气相中进行。溶液中的反应中，一个基团带着其电子对离去，此基团称作离去基团或者离核体，而另一基团离去时则不带电子对，此基团最常见的是氢。热解消去反应有两种主要的机理：一种是周环反应机理，另一种是自由基反应机理。虽然有一些光消去的实例（最重要的是 Norrish II 型酮裂解，参见第 658 页），但是这类反应一般在合成上没有多大价值^[2]，因此不再进一步阐述。对大多数 β 消去反应来说，消去所生成的新键是 $C=C$ 或者 $C\equiv C$ ，所以我们对机理阐述大部分局限于这些实例^[3]。我们首先讨论在溶液中反应的机理（E2，E1）^[4]和 E1cB。

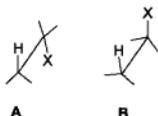
17.1.1 E2 机理

对于 E2 机理（双分子消去机理）来说，两基团同时离去，其中质子在碱的作用下脱去。



反应一步完成，在动力学上表现二级反应特征：反应速率对底物和碱都是一级的。已经利用从头计算方法为 E2 消去的过渡态几何结构创建了一个模型^[5]。IUPAC 将此反应机理命名为 $A_{\alpha, \beta}D_{\alpha}D_{\beta}$ ，或者更一般的命名（包括亲电体不是氢的情况） $A_nD_{\alpha}D_{\beta}$ ，E2 消去反应是 S_N2 （参见第 191 页）反应的类似反应，通常与之竞争。从底物的角度来说，两种反应的机理区别在于，带有未共用电子对的反应物种是进攻碳原子（起亲核试剂作用）还是氢原子（起碱的作用）。在 S_N2 反应中，离去基团可以是带正电荷的离子或者中性分子，碱可以是带负电荷的离子或者中性分子。

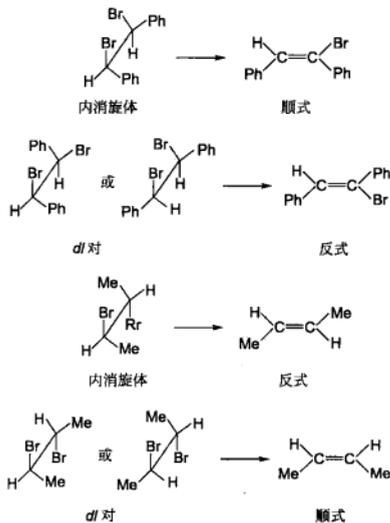
支持 E2 机理存在的证据有：（1）反应表现出相应的二级动力学；（2）在二级动力学的消去反应中，当氢被氘取代时，将会表现出 3~8 的同位素效应，这与决速步时该键断裂的机理相符^[6]。但是这些证据也与其它机理（如，第 624 页的 E1cB）并不矛盾，所以单独的某一结果不能证明 E2 机理。最令人信服的证据来自对 E2 机理的立体化学研究^[7]。如下例所示：E2 机理是立体专一的，例如：过渡态所涉及的五个原子（包括碱）必须位于同一平面。有两种方式可以满足这个要求：H 和 X 互为反式（A），二面角为 180° ；或者互为顺式（B），二面角为 0° ^[8]。A 构象又称反式共平面（anti-periplanar），在消去反应中 H 和 X 从相反的方向离去，故又称反式消去。



B 构象又称顺式共平面 (syn-periplanar), 在消去反应中 H 和 X 从相同的方向离去, 故又称顺式消去。两种消去方式均被发过。除非缺少特殊效应 (下面论述), 否则反式消去比顺式消去更易发生。这或许是因为 **A** 标示为交叉式构象 (参见第 81 页), 与重叠式过渡态构象 (**B**) 相比, 达到交叉式过渡态构象需要更少的能量。下面主要论述一些主要的或唯一的反式消去的例子。

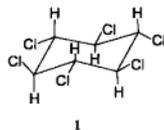
(1) 内消旋的 1,2-二溴-1,2-苯基乙烯消去 HBr, 得到顺式-2-溴芪, 但 (+) 或 (-) 的异构体都得到反式的烯烃。该立体专一性的结果是在 1904 年得到的^[9], 此结果阐明在这种情况下的消去是反式的。自此以后, 又发现了许多相类似的例子。显然, 该类反应并不限于有内消旋形式的化合物。反式消去中, 赤式 *dl* 对 (或两者中的一个异构体) 得到顺式的烯烃, 苏式 *dl* 对 (或两者中的一个异构体) 得到反式的烯烃, 这一点已被多次确证。反式消去也出现在一些离电体不是氢的情况下。

在碘离子存在下的 2,3-二溴丁烷的反应中, 两个溴被消去 (17-22)。在这种情况下, 内消旋化合物产生反式烯烃, 而 *dl* 对得到顺式的产物^[10]:

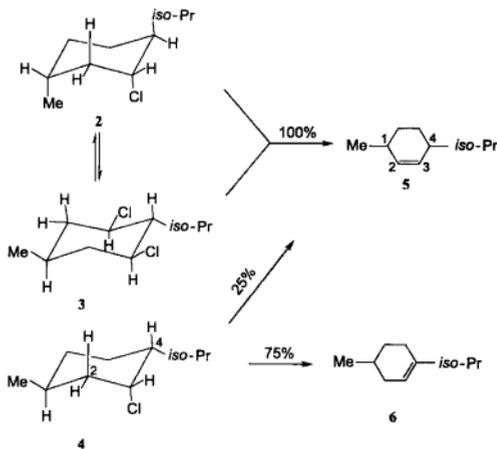


(2) 在开链化合物中, 分子可采取 H 和 X 为反式共平面的构象。然而, 在环状化合物中, 情况并不总是这样。1,2,3,4,5,6-六氯环己烷有九个立体异构体: 七个内消旋体和一对 *dl* 对 (参见第 78 页)。有四个内消旋体和那个 *dl* 对 (后来被全部知道) 可以消去 HCl。只有 **1** 无法令氯和与氢成反式。在其它的同分异构体中, 最快的消去速率是最慢的 3 倍, 但是 **1** 的消去速率

比其它同分异构体中最慢的还要慢 7000 倍^[11]。这一结果阐明了这些化合物更容易发生反式消去而不是顺式消去。尽管 **1** 会发生顺式消去, 但是却很慢。



(3) 先前的结果表明, 在六元环中, 当 H 和 X 互成反式时消去 HX 的过程进行得最好。但是, 还有另外的限制。连在六元环上的相邻反式基团可能处于直立键或者平伏键 (参见第 83 页), 分子通常可以自由地采取其中的某一种构象, 尽管一种构象可能会比另一种构象的能量高。离去基团的反式共平面性要求离去基团处于直立键, 即使这样的构象有更高的能量。根据这种说法可以很容易地解释薄荷基和新薄荷基氯化物的消去行为。薄荷基氯化物有两种椅式构象 **2** 和 **3**。构象 **3** 的三个取代基都处于平伏键, 因此更稳定。新薄荷基氯化物较稳定的椅式构象是 **4**, 该构象中氯处于直立键; 在 C-2 和 C-4 上均有处于直立键的氢。此类新薄荷基氯化物发生 E2 消去的速度很快并且产物烯烃以 **6** 为主 (**6/5** 的比例约为 3:1), 这与 Zaitsev 法则 (参见第 627 页) 一致。因为在氧原子的两边都有处于直立键的氢, 因此这一因素并不控制消去的方向, 因此 Zaitsev 法则可以适用。然而, 对于薄荷基氯化物而言, 消去反应却慢得多, 产物全部是反 Zaitsev 烯烃 **5**。反应慢的原因是在消去发生前必须先构象将转变为不占优势的构象 **2**, 产物是 **5** 的原因是只有在该侧有处于直立键的氢^[12]。

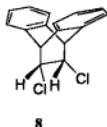
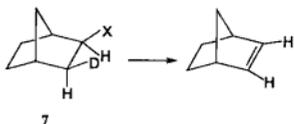


(4) 顺-和反-HOOC-CH=CCl-COOH 的反

式消去通常形成叁键。两种底物消去的产物都是 $\text{HOOC}\equiv\text{CCOOH}$ ，但是反式异构体的反应比顺式的反应要快 50 倍^[13]。

一些顺式消去的例子已在许多 H 和 X 无法达到反式共平面构象的分子中被发现。

(1) 氘代的降冰片溴化物 (7, X=Br) 消去得到 94% 不含氘的产物^[14]。用其它离去基团和二环[2.2.2]化合物也得到相似结果^[15]。在这种情况下, 由于分子的刚性结构, 外型的 X 基团和内型的 $\beta\text{-H}$ 不能达到 180° 的二面角。这里的二面角近似于 120° 。相对于发生二面角近似于 120° 的反式消去来说, 这些离去基团更易发生二面角近似于 0° 的顺式消去。



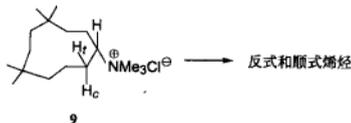
(2) 分子 8 是一个尤其可以体现出平面过渡态重要性的例子。在 8 中, 每一个 Cl 都有一个与其相邻的反式氢, 如果不要求离去基团的共平面性, 反式消去应该可以发生。然而, 分子的其它部分拥挤的状况迫使这两个基团的二面角近似于 120° , 从 8 上消去 HCl 比从相应的非桥环化合物上的消去要慢得多^[16]。(需要注意的是从 8 上的顺式消去比反式消去更不可能发生)。顺式消去能从 8 的反式同分异构体 (二面角约为 0°) 上发生; 该同分异构体的反应比 8 快大约 8 倍^[16]。

目前为止给出的例子说明了两点。(1) 反式消去要求二面角为 180° 。当这样的二面角无法达到时, 反式消去会大大减慢甚至完全被阻碍。(2) 对于目前为止讨论到的简单的体系, 发现顺式消去很难进行, 除非反式消去因为无法达到 180° 的二面角而被大大削弱。

正如在第 4 章 (参见第 89 页) 中所提到的, 六元环是 4~13 元环中仅有的能达到无张力的反式共平面构象。因此, 在六元环中很少有顺式消去就并不足为奇了。Cooke 和 Coke 将环烷基三甲基氢氧化铵进行消去反应 (17-6), 发现顺式反应的百分数随环大小的变化情况如下: 四元环为 90%; 五元环为 46%; 六元环为 4%; 七元环为 31%~37%^[17]。必须注意到 NMe_3^+ 基团比其

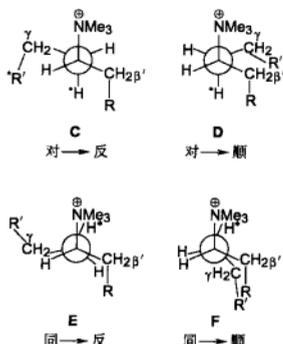
它常见的离去基团如 OTs, Cl 和 Br 有更强的顺式消去的趋势。

顺式消去的其它例子也在中间环化合物中被发现, 这些化合物中, 顺式和反式烯烃都有可能生成 (参见第 76 页)。以 Zavada 等人的实验作为例子来说明^[18]。他们用 1,1,4,4-四甲基-7-环癸烷基三甲基氯化铵 (9) 进行消去反应, 得到的大多为反式但也有顺式的四甲基环癸烯产物 (注意反式环癸烯尽管稳定, 但不如顺式的异构体稳定)。为了研究反应的立体化学, 他们用氘代的底物重复了消去反应。他们发现当 9 在反式的位置被氘代时 ($\text{H}_i = \text{D}$), 在形成顺式和反式的烯烃中都有明显的同位素效应; 但当 9 在顺式位置被氘代化时 ($\text{H}_i = \text{D}$), 在形成任何一种烯烃时都没有同位素效应。由于同位素效应能用来判断 E2 机制^[19], 这些结果表明无论产物是顺式还是反式异构体, 反应中都只消去了反式氢 (H_i)^[20]。这一点反过来说明了, 顺式异构体必须由反式消去形成而反式异构体必须由顺式消去来形成 (反式消去能在类似上面给出的构象上发生。但若要进行顺式消去, 分子必须扭转为 C-H_i 和 C-NMe₃⁺ 键成顺式共平面)。这一著名的结果被称为同-对两分现象 (*syn-anti* elichotomy), 其它类型的证据也证实存在这种现象^[21]。这种情况中顺式消去优先于反式消去 (正如所指出的, 形成的反式异构体在数量上大大多于顺式), 这一事实可用构象因素来解释^[22]。同-对两分现象在其它中等环体系中 (8~12 元环) 也曾发现^[23], 但该效应用于 10 元环最强。对于离去基团, 与空间效应一致, 离去容易程度按照 $\text{NMe}_3^+ > \text{OTs} > \text{Br} > \text{Cl}$ 的顺序依次减弱^[24]。当离去基团不带电时, 强碱和弱的离子化溶剂有利于顺式消去^[25]。

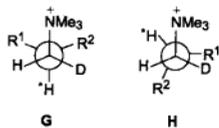


顺式消去和同-对双分也在开链体系中发现, 但却少于中等环化合物。例如, 用仲丁醇钾将 3-己基-4-d-三甲铵离子转变为 3-己烯的过程中, 约 67% 的反应存在同-对双分现象^[26]。通常, 开链系统中的顺式消去, 只有在体系具有某些立体化学因素时才比较明显。其中一种这种类型的化合物是, 在 β' 和 γ 碳上都有取代基 (没有带撇的字母标注的是发生消去反应的支链)。导致这些结果的因素还不完全清楚, 但是下面的构象效应

也许可以在一定程度上解释这一结果^[27]。如图 17.1.1 所示的是一个季铵盐的两个反式和两个顺式共平面构象：



为使 E2 机理发生，必须有碱进攻标有 * 的氢质子。在 C 中，这个质子被两边的 R 和 R' 遮盖住。在 D 中，只被遮盖了一侧。因此，当反式消去在这类系统中发生时，相对于反式产物来说，会得到更多的顺式产物。同样，当普通的反式消去路径被充分阻碍，造成顺式消去的竞争，反式消去→反式构象的路线被削弱的程度大于反式消去→顺式构象的路线。当开始出现顺式消去时，E 比 F 受到遮盖程度更小，很明显的是更有利的路径，因此顺式消去通常得到反式异构体。通常，同-对双分效应在偏离反式消去一边要大于偏离顺式消去的一边。这样，反式烯烃部分或主要由顺式消去得到，而顺式烯烃则完全由反式消去得到。在 R¹R²CHCHDNMe₃⁺ 型的化合物中，且 R¹ 和 R² 都是大基团的情况下，也发现顺式消去占优势^[28]。在这一化合物中，导致顺式消去的构象 (H) 的张力小于 G，而 G 进行反式消去。构象 G 有三个庞大的基团（包括 NMe₃⁺）互相处于邻位交叉的位置。

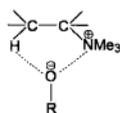


上面曾提到当离去基团不带电荷时，弱离子化溶剂能促进顺式消去。这很有可能是由于形成离子对所引起的，这在非极性溶剂中最突出^[29]。



离子对能通过过渡态 10 导致一个不带电荷的离去基团离去，从而发生顺式消去。这一效应可以由 1,1,4,4-四甲基-7-环癸烷溴消去的图解来

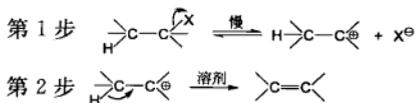
说明^[30]。当化合物在非极性的苯中与 *t*-BuOK 反应时，顺式消去与反式消去的比值为 55.0。但当加入冠醚双环己烷-18-冠-6（该化合物选择性地从 *t*-BuO⁻ K⁺ 离子对中移走 K⁺，这样就留下 *t*-BuO⁻ 自由离子）时，顺式/反式的比例下降为 0.12。加入冠醚后顺式/反式的比例大大下降，这一现象也在用相应的甲苯磺酸盐在非极性溶剂中的反应中发现^[31]。然而，带有正电的离去基团的反应会有相反的效应。这里，离子对的形成可以增加反式消去的量^[32]。在这种情况下，一个相对游离的碱（例如 PhO⁻）能被吸引到离去基团上，使其它到达有利于攻击顺式的 β-H 的位置上，而离子对的形成会降低这种吸引。



由此我们能够总结反式消去通常发生于 E2 机理，但有时空间的（无法形成反式共平面过渡态）、构象的、离子对和其它因素会引起顺式消去介入（有时甚至占主导地位）。

17.1.2 E1 的机理

E1 的机理为两步过程，其中决速步为底物离子化形成碳正离子，该碳正离子随后迅速被碱夺去 β-质子，作为碱的通常是溶剂：



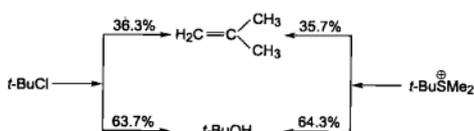
按照 IUPAC 命名法，这一机理应该写成 D_N+D_E（或 D_N+D_H）。这一机理中通常不需要外加的碱。正如 E2 机理相似于 S_N2，且与 S_N2 竞争一样，E1 机理也与 S_N1 有关。实际上，E1 的第 1 步和 S_N1 的第 1 步完全相同。第 2 步不同之处在于，E2 机理中溶剂从碳正离子的 β 碳上夺取一个质子，而 S_N1 的相应步骤中却是溶剂攻击带正电荷的碳。在纯粹的 E1 反应中（也就是说没有离子对），产物应是完全没有立体专一性的，因为碳正离子在失去质子前，能自由地成为其最稳定的构象。

下面是一些 E1 机理的证据：

(1) 如预料的那样，反应在动力学上为底物的一级反应。即便溶剂参与决速步，溶剂也不出现在速率方程中（参见第 138 页），通过加小量溶剂的共轭碱就可以很方便地检验这一点。通常发现，这样不能增大反应的速率。如果更强的共

碱都不能参与到决速步中，溶剂显然也不能。另外，决速步为第2步（质子转移）的E1机理反应也有报道^[33]。

(2) 如反应在两个分子上分别进行反应，而这两个分子仅离去基不同（例如 *t*-BuCl 和 *t*-BuSMe₂⁺），那么速率应明显不同，因为反应速率取决于分子的离子化能力。但是，碳正离子一旦形成，如果溶剂和反应温度都相同，那么上述两种化合物形成的碳正离子的反应性也应该是一样的，因为离去基团的性质不会影响到第2步。这就意味着消去与取代的比例应该是相同的。例子中提到的两种化合物在 65.3°C 的 80% 乙醇溶液中溶剂解，得到如下结果^[34]：



尽管反应速率有很大不同（正如从这些不同的离去基团可预料的那样），但是产物的比例是差不多的，相差在 1% 之内。如果按二级反应的机理进行，亲核试剂在前一个分子中进攻 β-氢与进攻中性氯的选择性百分比，与在后一个分子中进攻 β-氢与带负电的 SMe₂⁺ 基团的选择性百分比显然应该是不同的。

(3) 许多反应在一级反应条件下进行反应时，尽管原底物易发生反式共平面的消去反应，生成烯烃，但是反应中 *cis*-氢必须脱除，有时 *cis*-氢比 *trans*-氢更容易脱去。例如，薄荷基氯 (2，参见第 621 页)，按照 E2 机理反应只得到 5；按照 E1 机理反应得到 68% 的 6 和 32% 的 5，因为氢的空间性质在此不再起作用，更稳定的烯烃（根据 Zaitsev 法则，参见第 627 页）产物占据优势。

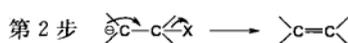
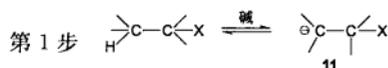
(4) 如果碳正离子是中间体，我们预计适当的底物会发生重排。这一现象常在 E1 条件下的消去反应中发现。

E1 消去可能涉及离子对，正如 S_N1 反应一样（参见第 193 页）^[35]。这一现象通常对非解离型溶剂起很大作用：在水中影响最小，在乙醇中较大，在乙酸中更大。同时，离子对机理（参见第 195 页）也能影响该消去反应，且 S_N1、S_N2、E1、E2 机理至少偶然也会得到共同的离子对中间体^[36]。

17.1.3 E1cB 机理^[37]

在 E1 消去机理中，X 首先离去，然后是 H 的离去。在 E2 机理中，两个基团同时离去。也会有第三种可能：H 先离去，然后是 X。这是一

个两步的反应历程，被称为 E1cB 机理，或碳负离子机理，因为中间体是碳负离子 (11)：



这一机理被称为 E1cB 是因为离去基团从底物的共轭碱上离开（参见第 219 页，S_N1cB 机理）。该机理的 IUPAC 命名为 A_{cb}D_H + D_N 或 A_{cb}D_H + D_N（参见第 189 页）。主要有三种情况：(1) 碳负离子转变为原料的速度快于生成产物的速度；第 1 步是可逆的；第 2 步很慢。(2) 第 1 步是慢步骤，形成产物要比碳负离子反应生成起始物来得快。这种情况下，第 1 步是不可逆的。(3) 第 1 步很迅速，且碳负离子慢慢形成产物。这种情况只有产生的是非常稳定的碳负离子时才发生。这里，同样第 1 步是不可逆的。这些情况分别称为：(1) (E1cB)_R，(2) (E1cB)_I（或 E1cB_{rr}），(3) (E1)_{阴离子}。它们的特征列于表 17.1^[38]。

表 17.1 碱诱导的 β-消去反应的动力学预测^[38]



机理	动力学级数 ^①	β-H 交换是否比消去快	一般的或特殊的碱催化	k _H /k _D
(E1) _{阴离子}	1	是	一般 ^②	1.0
(E1cB) _R	2	是	特殊	1.0
(E1cB) _{ip}	2	否	一般 ^②	1.0→1.2
(E1cB) _I	2	否	一般	2→8
E2 ^③	2	否	一般	2→8

机理	在 C _β 上的吸电子效应 ^④	在 C _α 上的给电子效应 ^⑤	效应离去基团的同位素效应或元素效应
(E1) _{阴离子}	速率降低	速率增加	实质上的
(E1cB) _R	速率稍有增加	速率稍有增加	实质上的
(E1cB) _{ip}	速率稍有增加	速率稍有增加	实质上的
(E1cB) _I	速率增加	几乎无影响	小到可忽略
E2 ^⑤	速率增加	速率稍有增加	小

① 所有机理对底物而言都是一级的。

② 对反应速率的影响情况是基于认为反应机理并无改变这一假设。没有考虑 C_α 取代时的立体效应影响大于 C_β 取代的影响这一因素。反应速率降低与取代基效应一致，正如 β-和 α-芳基取代对 Hammett 反应常数的影响。

③ 如果底物离子化程度降低，则可能需要特殊碱催化。

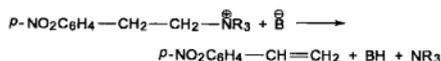
④ 有赖于哪一个离子协助离去基团离去。

⑤ 只有过渡态具有明显碳负离子特点的情况才列在本表中。

研究反应级数通常并不十分有用(除了第 3 种情况,反应是一级的),因为第 1、第 2 种情况都是二级反应,因此很难或不可能通过测反应级数来与 E2 机理相区别^[39]。我们可以推断,具有 (a) 弱的离核体和 (b) 一个酸性氢的底物更容易发生 E1cB 反应,大多数的研究也都与这样的底物有关。下面是一些支持 E1cB 机理的证据:

(1) (E1cB)_R 机理的第 1 步涉及底物和碱之间质子的可逆交换。在这种情况下,如果在碱中有氘存在,则重新生成的起始物应含有氘。用 NaOD 与 Cl₃C=CHCl 反应,生成 ClC≡CCl 时,观察到这种情况。完成之前停止反应,在分离出的烯中发现含有氘^[40]。五卤乙烷有类似结果^[41]。这些底物具有相当的酸性。两个体系中都有吸电子的卤素可以增强氢的酸性。在三氯乙烯的情况下,还有一个附加的因素: sp² 碳上的氢比 sp³ 碳上的氢酸性更强(参见第 168 页)。因此,在产生叁键的消去反应中比产生双键的消去反应中,更可能发现 E1cB 机理。发生 E1cB 机理另一可能的地方是在像 PhCH₂CH₂Br 这种底物的反应中,因为生成的碳正离子由于与苯基共振而稳定。尽管如此,此处没有发现氘交换^[42]。如果把这类证据作为一种标志,可以推断 (E1cB)_R 机理是相当少的,至少对常见的离去基为 Br、Cl、或 OTs 的生成 C—C 键的消去是这样。

(2) 当下图中的反应在含有乙酰羟胺的缓冲溶液中,做出反应速率对缓冲液浓度的曲线,发现速率在高浓度缓冲液中反应速率趋于稳定,说明决速步发生了变化^[43]。这一点排除了只有一步反应的 E2 机理。当用 D₂O 代替 H₂O 作溶剂时,有初始 7.7 的反溶剂同位素效应(是目前报道的最高的反溶剂效应)。也就是说,反应在 D₂O 中比在 H₂O 中进行得快。这一点只与 E1cB 机理相符,因为在这一机理中,质子转移步骤并不完全是决速步。同位素效应来自于碳负离子中间体(11)。这一中间体可能反应生成产物,或反过来反应生成起始物,后者要求从溶剂中得到一个质子。在 D₂O 中,后一个过程较慢(因为 D₂O 的 O—D 键比 H₂O 的 O—H 键难断裂),减慢了 11 逆回到起始物的速率。由于逆反应竞争力稍差,所以 11 转变成产物的速率就增加了。

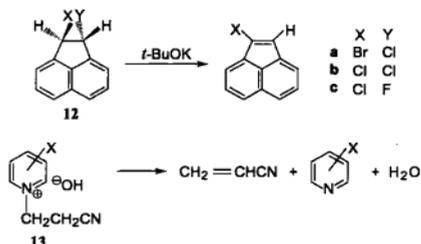


(3) 我们已经预言,含有酸性氢和差离去基的底物最有可能以 E1cB 机理发生反应。

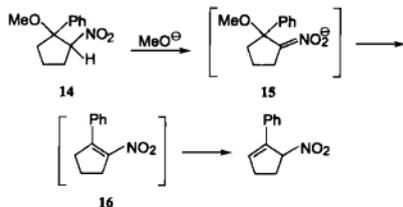
ZCH₂CH₂Oph 型化合物就属于这一范畴,式中 Z 是吸电基(例如 NO₂、SMe₂⁺、ArSO₂、CN 和 COOR 等),因为 Oph 是一个非常差的离去基团(参见第 218 页),因此也属于这一类型。有证据表明,它的机理的确是 E1cB^[44]。在 NaOD 的 D₂O 溶液中, MeSOCD₂CH₂Oph 和 Me₂S⁺CD₂CH₂Oph 的同位素效应约为 0.7。这符合 (E1cB)_R 机理,但不符合 E2 机理,因为按 E2 机理同位素效应通常是 5(当然,由于 Oph 的离核能力极差,因此 E1 机理被排除了)。k_H/k_D 之所以小于预期值 1,是由于溶剂和次级同位素效应。在这个体系中,支持 E1cB 机理的又一证据是,改变 Z 的性质可使相对速率发生非常显著的改变: NO₂ 和 COO⁻ 相差达 10¹¹ 倍。应该指出,在 RCOCH₂CH₂Y 型底物中,消去反应是 C=C 键上发生 Michael 型加成的逆反应。我们已经看到(参见第 463 页),这种加成包括最初亲核试剂 Y 的进攻和随后质子的进攻。因此,从这类底物上起初失去质子(即 E1cB 机理)符合微观可逆性原理^[45]。可以想到,苯炔也可能是按照这种过程形成的(参见第 407 页)。有人建议,凡是由碱引起的消去反应,且在这些反应中质子由强吸电基致活的,都是 E1cB 反应^[46],但是也有证据证明不完全是这样,当有好的离核体时,即使有强吸电子基时^[47]仍为 E2 机理。另一方面,Cl⁻ 已被发现在 E1cB 反应中可以扮演一个离去基团的角色^[48]。

在讨论 E1cB 机理的三种情况中,最难以与 E2 区分的是 (E1cB)₁。区分它们的一种方法是研究离去基改变的影响。在三个萜烯(12)的情况中尝试了这一方法,研究发现:①三个反应速率很相似,最大的只是最小的 4 倍;②在化合物 12c 中(X=Cl, Y=F),唯一的产物中只含有 Cl 而没有 F,也就是说,Cl 留下,而较差的离核体 F 却离开了^[49]。结果①排除了 (E1cB)₁ 外所有的 E1cB 机理,因为其它的机理需要有很强的离去基效应(表 17.1)。普通的 E2 机理也应有强的离去基团效应,但是 E2 机理却可能没有明显碳负离子特征(见下一节)。然而, E2 机理不能解释结果②。结果②可以解释为 Cl 比 F 在稳定同平面的碳负离子有更强的作用,该碳负离子是在质子失去后留下的。这样(在某些程度上与芳环的亲核试剂取代相类似,参见第 409 页),当 X⁻ 在第 2 步离开时,具体哪个基团离开并不取决于哪个是较好的离核体,而是取决于哪个基团已经移去了它的 β-H^[50]。存在 (E1cB)₁ 机理的附加证据是,

在 *N*-(2-氧乙基)吡啶鎓离子 (13) 与碱的反应中, 当 X 改变时, 观察到了消去反应决速步的改变^[51]。再一次强调, 这一反应涉及两步的事实排除了一部分的 E2 机理的可能。

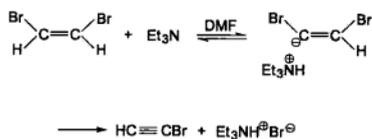


(4) 发现 (E1)_{阴离子} 的一个例子是: 底物 14 用甲氧基离子处理时, 发生消去生成 16。16 在反应条件下不稳定, 发生重排^[52]。动力学和同位素效应的研究结果, 以及 15 的光谱检测^[53], 都支持这个机理。



(5) 在形成 C=O 和 C≡N 键的许多消去中, 开始的步骤都是从氧或氮上失去一个带正电荷的基团 (通常是质子)。这些也许也能被看作是 E1cB 过程。

有证据表明, 某些 E1cB 机理中可能有碳负离子对, 例如^[54]:



这一情况被命名为 (E1cB)_阴; 其特点见表 17.1。

17.1.4 E1-E2-E1cB 系列

上面所讨论的三种机理相似点多于不同点。在每种机理中, 都有一个带着电子对离开的离去基团和不带电子对离开的另一个基团 (通常是氢)。唯一的区别是步骤的顺序。目前人们公认, 从一个极端 (在这种情况下离去基在质子之前先完全离去, 即纯 E1), 到另一个极端 (在这种情况下质子先离去, 过一段时间离去基再离去, 即纯 E1cB), 存在一个机理渐变的过程。纯粹的 E2 居于中间某处, 此时两个基团同时离去。可是,

大多数 E2 反应不在正中间, 而是偏向这边或是偏向那边。例如, 离核试剂可能刚好在质子之前离去。可以把这种情况说成是带有部分 E1 特性的 E2 反应。这一概念可以用提问方式来表示: 在过渡态中哪根键 (C-H 或 C-X) 断裂的程度更大一些^[55]?

决定某一给定反应在 E1-E2-E1cB 系列上的位置的一种方法, 是研究同位素效应, 同位素效应能够说明过渡态时键的性质^[56]。例如, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NMe}_3^+$ 显示氮同位素效应 (k^{14}/k^{15}) 是 1.017, 而 $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_3^+$ 的相应值是 1.009^[57]。人们可能会推测, 苯基可使反应向该系列的 E1cB 一边移动, 这就是说, 这个化合物的 C-N 键在过渡态时断裂的程度低于未取代化合物中的 C-N 键。同位素效应证实了这一点, 氮的质量对于苯取代化合物反应速率的影响, 小于未取代化合物的影响。以 SR_2^+ 作为离去基 (通过用 $^{32}\text{S}/^{34}\text{S}$ 同位素效应^[58]) 和以 Cl 作为离去基 ($^{35}\text{Cl}/^{37}\text{Cl}$) 都获得了类似结果^[59]。这些反应在反应系列中的位置也可从另一方面进行研究, 即通过 H/D 和 H/T 同位素效应研究形成的双键^[60], 但是这些实验结果的解释会因为一些事实而变得复杂, 这些事实包括: β -氢同位素效应应随着 β -氢从 β 碳向碱移动距离的增大, 而经历从小到大再到小的平稳变化^[61] (使人想起, 在过渡态中质子转移一半路径时同位素效应最大, 参见第 141 页); 次级同位素效应的可能性 (例如, β -氘或氚的存在可以使离去基团离去得更慢); 以及隧道效应^[62]。其它同位素效应研究包括标记 α 或 β 碳、标记 α -氢或标记碱^[66]。

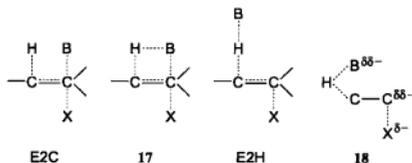
研究一个给定反应在机理系列中位置的, 另一种方法是 β -芳基取代。既然 Hammett ρ 值表示过渡态带负电荷, 那么取代 β -芳基后的 ρ 值应随反应沿着该系列从似 E1 到似 E1cB 而增大。在许多研究中, 已被证明符合这一情况^[63]。例如, $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{X}$ 的 ρ 值随 X 离去基离去能力的减小而增大。一组典型的 ρ 值是: X=I, 2.07; Br, 2.14; Cl, 2.61; SMe_2^+ , 2.75; F, 3.12^[64]。正如我们已经知道的, 离去基离去能力的减小和 E1cB 特性的增大相关联。

另外的方法是测量活化体积 (activation volume)^[65]。活化体积对 E2 机理为负, 对 E1cB 机理为正。活化体积的测量可提供判断反应在系列上位置的连续尺度。

17.1.5 E2C 机理^[66]

某些卤代烷和对甲苯磺酸酯, 用弱碱如在

极性非质子溶剂中的 Cl^- 或 PhS^- 处理时, 发生 E2 消去反应的速度比在用 ROH 中的 RO^- 这样的强碱处理进行的一般 E2 消去要快些^[67]。为了解释这些结果, Parker 及其同事们^[68] 提出: 存在着 E2 过渡态的系列^[69], 在 E2 过渡态中, 碱可以与 α 碳以及与 β 氢作用。在这个系列的一端是一种机理 (被称为 E2C), 在该机理的过渡态中, 碱主要和碳相互作用。E2C 机理的特征是弱碱性的强亲核试剂。另一个极端是通常的 E2 机理, 这里被称为 E2H 以便区别于 E2C, 其特征是与强碱反应。17 代表这两个极端之间的过渡态。关于 E2C 机理的另外一些证据^[70], 有 Brønsted 方程的计算 (参见第 163 页)、底物效应、同位素效应以及溶剂对速率的影响。

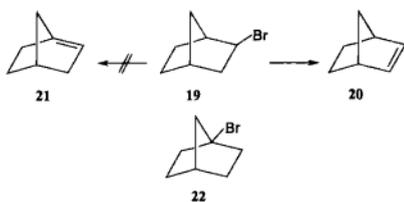


然而, E2C 机理受到了批评, 人们认为所有这些实验结果都可用通常的 E2 机理来说明^[71]。McLennan 认为过渡态应如 18 所示^[72]。还有人提出了离子对机理^[73]。虽然所谈到的实际机理可能还充满争论, 但是毫无疑问, 存在一类以弱碱进攻的二级反应为其特征的消去反应^[74]。这些反应还有下面一些通性^[75]: ①好的离去基有利于反应; ②极性非质子溶剂有利于反应; ③反应性顺序是: 叔 > 仲 > 伯, 与正常的 E2 顺序相反 (参见第 629 页); ④消去总是反式的 (没有发现顺式消去)。但在环己基体系中, 双平伏键的反式消去与双直立键的反式消去一样有利 (与通常的 E2 反应不同, 参见第 621 页); ⑤反应遵循 Zaitsev 规则 (见下), 这与反式消去的要求并不矛盾。

17.1.6 双键的定位 (消去方向)

只在一个碳上有 β -氢时, 底物生成哪种 (重排除外) 产物是确定的。例如 $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{Br}$ 只能生成 $\text{PhCH}=\text{CH}_2$ 。然而, 在许多其它情况下可能有两种或三种烯产物。其中最简单的例子是仲丁基化合物, 可以生成 1-丁烯或 2-丁烯。我们可以利用一些规则进行预测, 在多数情况下某类产物将优先形成^[76]。

(1) 不论什么机理, 双键不能在桥头碳上形成, 除非该环足够大 (Bredt 规则, 参见第 91 页)。例如, 19 只产生 20, 而不产生 21 (事实上 21 也尚未被发现), 22 不发生消去反应。



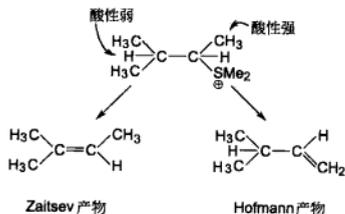
(2) 不论什么机理, 假若分子中已有双键 ($\text{C}=\text{C}$ 或 $\text{C}=\text{O}$) 或芳环, 且可能与新的双键发生共轭, 那么共轭的产物通常是主要的, 甚至立体化学不利的情况下也会生成这样的产物 (例外情况见第 629 页)。

(3) 按 E1 机理, 离去基断裂之后才作出选择, 决定新双键在哪个方向形成。所以, 产物几乎完全由两 (或三) 个可能的烯烃的相对稳定性决定。在这些情况下, Zaitsev 规则^[77]起作用。这个规则认为, 双键主要在最多取代的碳上形成。即仲丁基化合物产生的 2-丁烯多于 1-丁烯, 而 3-溴-2,3-二甲基戊烷产生的 2,3-二甲基-2-戊烯多于 3,4-二甲基-2-戊烯或 2-乙基-3-甲基-1-丁烯。所以, Zaitsev 规则认为主要形成的是在 $\text{C}=\text{C}$ 双键上带有最大数目烷基的烯烃, 大多数事实符合这个规则。从燃烧热数据 (参见第 13 页) 可以知道, 烯烃的稳定性随烷基取代基数目增大而增大, 但是其原因现在还众说纷纭。最常见的解释是用超共轭效应。E1 消去的定位由 Zaitsev 规则确定, 无论离去基是中性的还是带正电的。因为前面已经提到, 在离去基失去之后才作出消去方向的选择。但是这种处理法不适合于 E2 消去。应该指出, 与 E2 消去相反, $\text{Me}_2\text{CHCHMeSm}_2^+$ 的 E1 消去生成 91% 的 Zaitsev 烯烃和 9% 的另一个烯烃^[78]。可是, 有时在 E1 消去中离去基影响双键的方向^[79]。这可能是由于离子对的影响; 就是说, 当氢脱离时离去基并未完全离开。若由于立体效应的关系使非 Zaitsev 产物较稳定, 则反应不遵守 Zaitsev 规则。例如据报道, 1,2-二苯基-2-X-丙烷 ($\text{PhMeCXCH}_2\text{Ph}$) 的 E1 或类似 E1 的消去能生成约 50% $\text{CH}_2=\text{CPhCH}_2\text{Ph}$, 尽管 Zaitsev 产物 ($\text{PhMeC}=\text{CHPh}$) 的双键与两个苯环共轭^[80]。

(4) 反式 E2 机理要求有一反式 β -质子; 假如只在一个方向上有这种质子, 则就在这个方向形成双键。由于无环体系可以自由转动 (除了空间阻碍很大的以外), 所以这一影响因素只存在于环系中。如果环系中可能在两或三个碳上有反式 β -氢时, 则有两种消去的可能, 取决于底物的结构和离去基的性质。某些产物遵循 Zaitsev 规

则, 主要形成最多取代的烯烃, 但另有些产物遵循 Hofmann 规则: 双键主要在最少取代的碳上形成。尽管有许多例外, 但可以得出如下普遍的结论: 在大多数情况下, 无论底物是什么结构, 含有不带电荷的离核体 (离去基离去时以阴离子形式) 的化合物反应遵循 Zaitsev 规则, 这与 E1 消去一样。但是, 从含带电荷离核体 (例如 NR_3^+ 、 SR_2^+ 离去基以中性分子形式离去) 的化合物上消去时, 如果底物是非环的化合物, 则遵循 Hofmann 规则^[81], 但若离去基连在六元环上, 则遵循 Zaitsev 规则^[82]。

许多工作都致力于研究定位不同的原因。Zaitsev 定位几乎总是产生热力学较稳定的异构体, 那么就需要解释为什么在某些情况下还主要形成不大稳定的 Hofmann 产物。在无环体系中, 关于随着不带电荷的离核试剂到带电荷的离核试剂的改变而改变生成双键的位置已提出了三种解释。第一种解释是由 Hughes 和 Ingold 提出的^[83], 他们认为, Hofmann 定位是由于给电子烷基导致 β 氢酸性减小引起的。例如, 在 E2 条件下 $\text{Me}_2\text{CHCHMeSMe}_2^+$ 生成比较多的 Hofmann 产物; 而被碱夺去的是酸性较强的氢。



当然, 即使出现中性的离去基, CH_3 的氢的酸性仍比 Me_2CH 上氢的酸性强, 但是 Hughes 和 Ingold 的这一解释只适用于带电荷的酸性物质, 而不适用于中性离去基。因为带电荷基团有强吸电子效应, 引起酸性的差异比吸电子效应较小的中性基团更明显些^[83]。Bunnett 的解释^[84]类似。根据这种观点, 改变成带正电的离去基团会使机理移向系列的 E1cB 一端, 这时 C—H 键在决速步中断裂的程度更大些, 因此酸性显得更重要。按照这种看法, 当存在一个中性离去基时, 机理就更像 E1, C—X 键断裂显得更加重要, 并且烯烃的稳定性决定新双键的方向。由 Brown^[85,86] 提出的第三种解释完全不同。根据他的解释, 场效应并不重要, 其定位的差异大都是由于带电荷基团的立体效应常大于中性基团的。 CH_3 基比 CH_2R 基容易被进攻, 而 CHR_2 基更不容易被进攻。当然, 当离去基团为中性时, 也

能类似考虑。但是根据 Brown 的观点, 中性基团在这里显得并不重要, 因为中性基团比较小, 对氢进攻的阻碍程度不那么大。Brown 指出随着离去基团体积的增大, Hofmann 规则消去的比例则增加。所以, 从 $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHXCH}_3$ 得到 1-烯烃的百分率如下 (X 以体积增大的顺序排列): Br, 31%; I, 30%; OTs, 48%; SMe_2^+ , 87%; SO_2Me , 89%; NMe_3^+ , 98%^[85]。Hofmann 消去也随着底物体积的增大而增多^[86]。对于足够大的化合物, 甚至卤化物也能发生 Hofmann 消去 (例如, 叔戊基溴可生成 89% 的 Hofmann 产物)。甚至用那些坚信可用酸性来解释双键定位的人, 也承认这些空间因素在极端情况下能起作用^[87]。

有一些结果用空间因素解释是矛盾的: 四种 2-卤戊烷 E2 消去, 生成 1-戊烯的百分率如下: F, 83%; Cl, 37%; Br, 25%; I, 20%^[88]。四种 2-卤己烷也有同样的顺序^[89]。虽然对于 Br、Cl 和 I 的相对空间效应有些疑问, 但毫无疑问 F 是卤素中最小的, 而且假若空间因素是唯一有效的因素, 那么氟代烷就不会主要生成 Hofmann 产物。另一个对空间因素学提出质疑的事实是碱性质的影响。一个使碱的有效体积保持不变而增大其碱性的实验 (应用一系列 $\text{XC}_2\text{H}_4\text{O}^-$ 离子作为碱), 表明 Hofmann 消去的比例随碱性增大而增大, 而此时碱的体积并未改变^[90]。这些结果符合 Bunnett 的解释, 因为碱强度的增大使 E2 反应更接近于该系列的 E1cB 一端。在进一步的实验中, 发现许多不同种类的碱, 在碱性和 Hofmann 消去的百分比之间遵守线性自由能关系^[91]。但是一些体积很大的碱 (例如 2,6-二叔丁基苯酚负离子) 并不遵守这一关系, 在这些情况下立体效应成为主要的。碱的体积要多大才能观察到立体效应, 这取决于底物中烷基取代的形式, 而不取决于离核体^[92]。应该注意到的进一步结果是: 在气相中, 用 Me_3N 作为碱消去 H 和 BrH^+ 或 H 和 ClH^+ 主要遵循 Hofmann 法则^[93], 尽管 BrH^+ 和 ClH^+ 体积并不很大。

(5) 关于顺式 E2 消去的定位, 只研究过几种, 但这些结果表明, Hofmann 消去比 Zaitsev 消去有利得多^[94]。

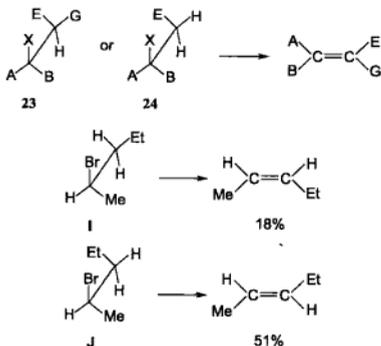
(6) 在 E1cB 机理中, 很少有定位的问题, 因为这种机理一般只是在 β 位上有吸电基时才能发生, 而且双键也在此 β 位上产生。

(7) 如前已提到的, E2C 机理显示出 Zaitsev 定位有很强的优势^[95], 有时这种优势具有制

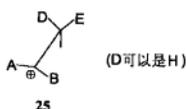
备用途。例如，在通常的 E2 反应条件下 (*t*-BuOK 在 *t*-BuOH 中)，化合物 $\text{PhCH}_2\text{CHOTsCHMe}_2$ 生成大约 98% 的 $\text{PhCH}=\text{CHCHMe}_2$ 。在这种情况下，双键是在含氢较多的一侧形成，因为双键在这一侧能与苯环共轭。然而在丙酮中用弱碱 $\text{Bu}_4\text{N}^+\text{Br}^-$ 时，则 Zaitsev 产物 $\text{PhCH}_2\text{CH}=\text{CMe}_2$ 的产率为 90%^[96]。

17.1.7 双键的空间定位

当形如 CH_3-CABX 或 $\text{CHAB}-\text{CGGX}$ 的化合物发生消去反应时，新生成的烯没有顺-反异构现象；但是形如 $\text{CH}_2\text{E}-\text{CABX}$ (E 和 G 均不是 H) (23) 和 $\text{CH}_2\text{E}-\text{CABX}$ (24) 的化合物，发生消去时可能生成顺、反式烯烃异构体。当发生反式 E2 机理时，23 生成的烯是 X 和 H 以反式定位消去的异构体。正如我们前面所见到的 (参见第 620 页)，赤式化合物产生顺式烯烃，而苏式化合物产生反式烯烃。对于 24 过渡态可能有两种构象；这些不同的构象导致不同的异构体，实际上也常常得到两种烯烃。可是，主要得到哪种烯烃往往由重叠效应 (eclipsing effect) 决定^[97]。例如，2-溴戊烷能以下方式发生 Zaisev 消去：构象 I 中，乙基位于 Br 和 Me 之间，而构象 J 中的乙基是在 Br 和 H 之间。这意味着，J 比较稳定，因此大多数的消去应按这种构象发生。事实的确如此：生成 51% 的反式异构体 (用 KOEt)，而只生成 18% 的顺式异构体 (其余是 Hofmann 产物)^[98]。这些效应随 A、B 和 E 体积的增加而增强。



然而重叠效应不是影响反式 E2 消去产物顺/反比例的唯一因素。其它因素有离去基、碱、溶剂和底物的性质。并非所有的这些影响规律都完全清楚^[99]。



对于 E1 消去，若存在自由的碳正离子 (25)，那么无论原化合物的几何形状如何，它都可以发生自由旋转。比较稳定的情况是，D/E 对中较大的基团处在 A/B 对中较小基团的对面，在此构象下生成相应的烯烃。若该碳正离子不是完全自由的，结果一定程度上形成 E2 型产物。相似的考虑因素也能运用在 E1cB 消去中^[100]。

17.2 反应性

在这一部分，我们要研究改变底物、碱、离去基和介质对下列三方面的影响：(1) 总反应性；(2) E1、E2、E1cB 三种机理的选择^[101]；(3) 消去和取代的竞争。

17.2.1 底物结构的影响

(1) 对反应性的影响 我们把连有离去基 (X) 的碳叫做 α 碳，把失去质子 (或其它带正电的物种) 的碳叫做 β 碳。与 α 碳或 β 碳相连的基团至少有四种作用：

- 它们能使新生成的双键稳定或不稳定 (α 碳或 β 碳上的取代基都可能具有这种作用)。
- 它们能使新生成的碳负离子稳定或不稳定，影响质子的酸性 (只有 β 取代基有影响)。
- 它们能使新生成的碳正离子稳定或不稳定 (只有 α 取代基有影响)。
- 它们可能有立体效应作用 (例如重叠效应) (α 取代基和 β 取代基两者都有影响)。效应 a 和 d 可适用于所有的三种机理，虽然立体效应以 E2 机理最大。b 不适用于 E1 机理，c 不适用于 E1cB 机理。像 Ar 和 $\text{C}=\text{C}$ 这样的基团，无论它们是在 α 位还是 β 位 (效应 a)，在任何机理中都能使速率增大，除了 $\text{C}=\text{C}$ 键的形成可能不是决速步的情况。吸电基处于 β 位时可增大酸性，但在 α 位上影响却不大，除非它们也与双键共轭。因此， β 位上的 Br、Cl、Ts、 NO_2 、CN 和 SR 都能加快 E2 消去的速率。

(2) 对 E1、E2 及 E1cB 的影响 α -烷基和 α -芳基能稳定过渡态的碳正离子特点，使反应机理偏向 E1 一边。 β -烷基也使机理偏向 E1，因为它们使氢的酸性减小。然而， β -芳基通过稳定碳负离子使机理改变成另一种方式 (偏向 E1cB)。的确，如我们已经看到的一样 (参见第 625 页)， β 位上的所有吸电基都使机理转变向 E1cB^[102]。采用弱碱时 α -烷基还可以提高消去程度 (E2C 反应)。

(3) 对消去及取代的影响 在二级反应条件下， α -支链使消去增多，三级底物很少发生 $\text{S}_\text{N}2$

反应, 这正如我们在第 10 章讲过的那样。例如, 表 17.2 列出了一些简单卤代烷反应的结果。用 SMe_2^+ 作为离去基可以得到类似的结果^[103]。这种倾向可以用两个原因来解释: 一个是统计学上的, 随着 α -支链增多, 通常有更多的氢供碱进攻; 另一个原因是 α -支链使碱对碳的进攻受到空间阻碍。在一级反应条件下, 增多 α -支链也增大消去的数量 (E1 与 $\text{S}_{\text{N}}1$ 竞争), 但消去产物并不多, 通常主要是取代产物。例如, 叔丁基溴的溶剂解过程中只发生 19% 的消去 (参见表 17.2)^[104]。对于 $\text{S}_{\text{N}}2$ 取代, β -支链也增加 E2 消去的比例 (表 17.2), 这不是因为消去反应加快了, 而是因为 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应被大大减慢了 (参见第 211 页)。在一级反应条件下, β -支链使得消去反应增多, 而取代反应减少, 这可能也是由于立体原因^[105]。可是, 带电荷离去基的化合物由于 β -支链而使 E2 消去反应减慢。这与 Hofmann 规则有关 (参见第 149 页)。 β 位上有吸电基团不仅增加了 E2 消去的速率, 使机理向系列的 E1cB 一端转变, 并且与取代相反, 也增大消去的程度。

表 17.2 α -支链和 β -支链对 E2 消去的速率和所形成烯的含量的影响

底物	温度 / $^{\circ}\text{C}$	烯烃 /%	E2 反应的速率/ $\times 10^5$	参考文献
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Br}$	55	0.9	1.6	106
$(\text{CH}_3)_2\text{CHBr}$	24	80.3	0.237	107
$(\text{CH}_3)_3\text{CBr}$	25	97	4.17	105
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$	55	8.9	5.3	103
$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{Br}$	55	59.5	8.5	103

注: 这是溴代烷和 EtO^- 间的反应。如考虑到温度的不同, 溴代异丙烷的反应速率实际上大于溴乙烷。新戊基溴, β -支链系列中的第二个化合物, 不能被比较, 因为它没有 β -氢, 不能产生没有重排的消去产物。

17.2.2 进攻碱的影响

(1) 对 E1 、 E2 及 E1cB 的影响 在 E1 机理中, 一般不需要外加的碱: 溶剂可以起到碱的作用。因此, 当另外加入碱时, 会使机理向 E2 方向转变。较强的碱和较高的碱浓度使机理移向 E1-E2-E1cB 系列的 E1cB 端^[108]。可是, 在极性非质子溶剂中, 弱碱也能影响某些底物的消去反应 (E2C 反应)。用下面的碱已实现了常见的 E2 消去^[109]: H_2O 、 NR_3 、 OH^- 、 OAc^- 、 OR^- 、 OAr^- 、 NH_2^- 、 CO_3^{2-} 、 LiAlH_4 、 I^- 、 CN^- 以及有机碱。然而, 在常见的 E2 反应中, 有制备意义的碱只有 OH^- 、 OR^- 和 NH_2^- , 通常用它们的

共轭酸作为溶剂, 某些胺也有合成价值。对 E2C 反应有效的弱碱是 Cl^- 、 Br^- 、 F^- 、 OAc^- 和 RS^- 。这些弱碱往往以它们的 R_4N^+ 盐形式使用。

(2) 对消去与取代竞争的影响 强碱不仅使 E2 比 E1 有利, 还使消去比取代有利。在非离子化溶剂中用高浓度的强碱, 有利于双分子机理, 并且 E2 比 $\text{S}_{\text{N}}2$ 占优势; 在离子化溶剂中, 使用低浓度的碱或完全不用碱, 有利于单分子机理, 并且 $\text{S}_{\text{N}}1$ 机理比 E1 机理占优势。在第 10 章曾经指出, 某些物种是强亲核试剂, 但同时却是弱碱 (参见第 215 页)。使用强亲核试剂显然对取代有利, 除了我们所看到过的, 如果使用极性非质子溶剂, 那么消去是主要的。书中曾经指出, 碱 CN^- 在极性非质子溶剂中, 如果受离子对中平衡离子的影响越小 (即该碱越自由), 则越有利于取代而不利于消去^[110]。

17.2.3 离去基的影响

(1) 对反应性的影响 离去基在消去反应中的影响与在亲核取代中的影响类似。下面的基团都曾用于进行 E2 消去: NR_3^+ 、 PR_3^+ 、 SR_2^+ 、 OHR^+ 、 SO_2R 、 OSO_2R 、 OCOR 、 OOH 、 OOR 、 $\text{NO}_2^{[111]}$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 和 CN (但是没有 OH_2^+)。曾用下面的基团进行 E1 消去: NR_3^+ 、 SR_2^+ 、 OH_2^+ 、 OHR^+ 、 OSO_2R 、 OCOR 、 Cl 、 Br 、 I 和 $\text{N}_2^{[112]}$ 。但是, 可用于制备用途的主要离去基只有 OH_2^+ (通常为 E1) 和 Cl 、 Br 、 I 及 NR_3^+ (通常为 E2)。

(2) 对 E1 、 E2 及 E1cB 的影响 好的离去基团使机理移向系列的 E1 一端, 因为它们使得离子化变得容易。已经用多种方法研究了这种影响。一种方法就是曾经讨论过的 ρ 值的研究 (参见第 626 页)。弱离去基和带正电荷的离去基, 因为有强吸电子场效应使 β -氢的酸性增大, 所以使机理移向系列的 E1cB 一端^[113]。较好的离去基有利于 E2C 反应。

(3) 对消去与取代竞争的影响 如同我们已经知道的 (参见第 623 页), 对于一级反应来说, 离去基不会对消去和取代之间的竞争产生影响, 因为离去基脱离之后才决定采用哪条途径进行下一步反应。然而, 当有离子对存在时, 情况却不是如此, 研究发现离去基的性质影响产物^[114]。在二级反应中, 虽然消去按 $\text{I} > \text{Br} > \text{Cl}$ 的顺序稍有增加, 但总的来说消去/取代比值依赖于卤化物离去基的程度不大。当离去基是 OTs 时, 通

常取代较多。例如, $n\text{-C}_{18}\text{H}_{37}\text{Br}$ 与 $t\text{-BuOK}$ 作用发生 85% 消去, 而在同样条件下, $n\text{-C}_{18}\text{H}_{37}\text{OTs}$ 却发生 99% 取代^[115]。另一方面, 带正电荷的离去基使消去的数量增加。

17.2.4 介质的影响

(1) 溶剂对 E1、E2 及 E1cB 的影响 对任何反应来说, 一个极性较大的环境会使含有离子中间体机理的速率增大。若是中性离去基, 增大溶剂的极性和增大离子强度将对 E1 及 E1cB 有利。对于某些底物来说, 在极性非质子溶剂中将促进用弱碱的消去反应 (E2C 反应)。

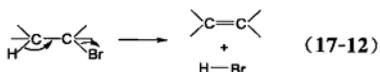
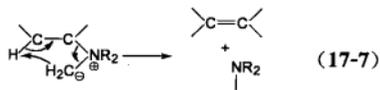
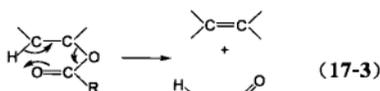
(2) 溶剂对消去与取代竞争的影响 增大溶剂的极性使 E2 反应减少而使 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应比例增大。举个经典例子来说, 采用醇-KOH 时会发生消去, 而用极性较大的 KOH 水溶液则取代占优势。与第 220 页所述相似^[115], 电荷分散的讨论只部分地解释了这一现象。在大多数溶剂中, $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应比 E1 有利。但是在亲核性弱的极性溶剂中, 特别是在偶极非质子溶剂中, 有利于 E1 反应的竞争^[117]。在无溶剂的气相中进行的研究表明, 当 1-溴丙烷与 MeO^- 反应时, 只发生消去而不发生取代, 甚至对于一级的底物亦如此^[118]。

(3) 温度的影响 升高温度使消去比取代有利, 不管机理是一级还是二级的^[119]。原因是消去反应的活化能比取代的要高 (因为消去对成键有更大影响)。

17.3 热消去的机理和消去方向

17.3.1 机理^[120]

许多类型的化合物在没有其它试剂存在下经加热发生消去反应。这类反应常在气相中进行。该反应机理显然与前面所讨论的不同, 因为那些反应在反应步骤中都有一步需要碱 (溶剂可以充当碱), 而在热消去 (pyrolytic elimination) 中不需要碱或溶剂。已知有两种机理。其中一种经过四、五或六元的环状过渡态。各环状过渡态举例如下:



在这种机理中, 两个基团几乎同时断裂, 并相互成键。这种机理被 Ingold 命名为 Ei 机理, 而 IUPAC 命名为环状 $\text{D}_{\text{E}}\text{D}_{\text{N}}\text{A}_{\text{n}}$ 。消去必须是顺式的, 而对于四、五元环的过渡态来说, 构成环的四、五个原子必须共平面。而六元环过渡态并不要求共平面, 因为离去的原子成交叉式时, 外侧的原子可有空间。

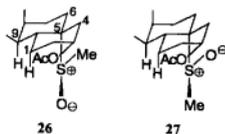


与 E2 机理中的情况一样, 并不要求 C-H 键和 C-X 键在过渡态中同时断裂。事实上, 这里也存在一个机理系列, 从 C-X 键比 C-H 键优先断裂的机理到这两根键实际上同时断裂的机理。Ei 机理存在的证据是:

(1) 动力学是一级, 所以反应中只涉及一个底物分子 (就是说, 如果底物的一个分子进攻另一个分子, 则动力学必然为对底物的二级反应)^[121]。

(2) 自由基抑制剂并不减慢反应, 因此不是自由基机理^[122]。

(3) 这种机理预期顺式消去是唯一产物, 并且这种性质在许多例子中都已发现^[123]。这个证据与反式 E2 机理相反, 一般包括下面一些事实: ① 赤式异构体反应生成反式烯烃而苏式异构体反应生成顺式烯; ② 只有存在顺式 β -氢时才发生反应; ③ 在环状化合物中, 如果只在一侧有顺式氢则消去反应就在这个方向发生。另一个例子为一对甾分子。3 β -乙酰氧基-(R)-5 α -甲亚磺酰胆甾烷 (26 表示出了这个化合物的 A 环和 B 环) 和 3 β -乙酰氧基-(S)-5 α -甲亚磺酰胆甾烷 (27, A 环和 B 环) 两个化合物之间唯一的不同是, 与硫相连的氧和甲基的构型不同。因而, 26 的热解只是在 4 位上消去氢 (得到 86% 的 4-烯), 而 27 的热解主要是在 6 位上消去 (得到 65% 的 5-烯和 20% 的 4-烯)^[124]。模型显示, 由于 1-氢和 9-氢有干扰, 使硫上的两个取代基在环前面 (相对于环), 而不是后面。因为硫是手性的, 这就意味着 26 中的氧接近 4-氢, 而 27 中的氢接近 6-氢。两个实验都与只发生顺式消去所得出的结论一致^[125]。



(4) Cope 消去反应 (17-8) 的 ^{14}C 同位素效

应表明 C—H 和 C—N 键在过渡态中彻底断裂^[126]。

(5) 一些反应中表现出负的活化熵, 表明这些分子过渡态的几何形状比它们在起始化合物中要受到更多的限制。

热消去反应的确切机理看来主要依赖于离去基。当离去基是卤素时, 所有的证据都表明在过渡态中 C—X 键断裂程度比 C—H 键大得多。也就是说, 过渡态显示出大量碳正离子的特性。这一点与非共面四元环过渡态不遵守 Woodward-Hoffmann 规则的事实相吻合 (见反应 15-61 的类似讨论)。当卤离子是离去基时, 关于过渡态的似碳正离子特性的证据是, 相对反应速率顺序为: $I > Br > Cl$ ^[127] (参见第 217 页), 以及取代基对反应速率的影响与这种过渡态相符合^[128]。在 320°C 时, 某些溴代烷热解的速率之比为: 溴乙烷, 1; 溴代异丙烷, 280; 溴代叔丁烷, 78000。同样, α -苯乙基溴和溴代叔丁烷也有大致相同的反应。另一方面, β -苯乙基溴只比溴乙烷稍快一些^[129]。这表明, 在过渡态中 C—Br 键断裂比 C—H 键断裂重要得多, 因为新生成的碳正离子被 α -烷基和 α -芳基稳定, 而 β -芳基取代不能稳定新生成的碳负离子。这些取代基的影响, 以及其它基团的影响, 非常类似于它们在 S_N1 机理中的影响, 因此, 很好地符合似碳正离子过渡态。

羧酸酯速率的比值更小^[130], 但顺序还是一样的。虽然过渡态还有某些碳正离子特性, 但这些反应更接近纯 E_i 机理。关于羧酯的 C—O 键初期断裂程度较大的其它证据是: 一系列的乙酸 1-芳基酯遵循 $\sigma+$, 而不遵循 σ , 表明在 1 位上有碳正离子特性^[131]。在过渡态, 酯型化合物的 $E1$ 特性程度增加的顺序为: 乙酸酯 < 苯乙酸酯 < 苯甲酸酯 < 氨基甲酸酯 < 碳酸酯^[132]。黄原酸酯的断裂 (17-4)、亚砷的断裂 (17-11)、Cope 反应 (17-8) 以及反应 17-7, 可能都很接近 E_i 反应机理^[133]。

热分解机理的第二种类型完全不同, 反应涉及自由基。反应由热解均裂引发。其余的步骤可能有所不同, 其中几步反应可表示如下:



多卤化物和伯单卤化物热解时, 大多数是自

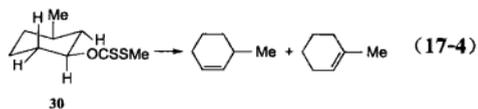
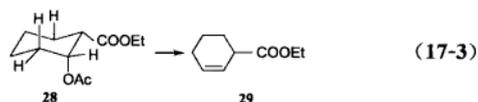
由基机理^[134], 某些羧酯热解时也被认为是自由基机理^[135]。由于对这些机理知道得还比较少, 所以我们将不进一步讨论。在溶液中也有自由基消去, 但是很少^[136]。

17.3.2 热消去的定位 (消去方向)

正如在 $E1-E2-E1cB$ 系列中一样, Bredt 规则也适用于热消去。假若体系中存在双键, 如果空间上允许的话, 则将优先形成共轭体系。除了这些考虑外, 对 E_i 消去还可作下面的一些说明:

(1) 在不考虑下面所说的情况下, 消去的方向遵从统计规律, 由有效的 β -氢数目来确定 (因此遵循 Hofmann 规则)。例如, 仲丁基乙酸酯产生 55%~62% 1-丁烯和 38%~45% 2-丁烯^[137], 这些数值接近于由有效氢的数目所推测的 3:2 的比例^[138]。

(2) 反应需要顺式 β 氢。因为在环系中, 如果只在一侧有顺式氢, 则在此方向形成双键。然而, 当出现六元环过渡态时, 则未必意味着离去基必须互相成顺式, 因为六元环过渡态不要求完全共平面。假若离去基处于直立键, 则氢原子显然处于平伏键 (因此与离去基成顺式), 因为两个基团都处于直立键的那种过渡态不会实现。但若离去基是平伏的, 则它能与位于直立的 β -氢 (顺式) 或平伏的 β -氢 (反式) 形成过渡态。例如, 28 中的离去基是直立的, 即使形成的双键是共轭, 也不能沿着乙酯基的方向形成双键, 因为在那一侧没有平伏氢, 因此 100% 生成 29^[139]。另一方面, 化合物 30 有一个平伏的离去基团, 产生的每一种烯烃大约为 50%。甚至为了消去得到 1-烯烃, 该离去基必须与反式氢一同离去^[140]。



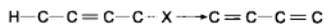
(3) 在某些情况下, 尤其是环状化合物, 可形成比较稳定的烯烃, 遵守 Zaitsev 规则。例如, 乙酸酯反应生成 35% 的 Hofmann 产物和 65% 的 Zaitsev 产物, 虽然两边都有顺式 β -氢, 而产物的比例都与统计计算值不同。盖基氯的热解反应中也发现有类似结果^[141]。

(4) 也存在立体效应。在一些情况中, 消去的方向是由在过渡态时需要将立体干扰缩小到最

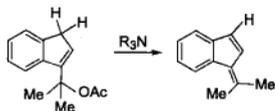
小或在基态减少立体干扰来决定的。

17.3.3 1,4-共轭消去^[142]

下列类型的 1,4-消去比共轭加成 (第 15 章) 少很多, 但已知一些例子^[143]。



其中一个例子是^[144]



17.4 反应

我们首先考虑形成 $\text{C}=\text{C}$ 或 $\text{C}\equiv\text{C}$ 键的反应。从合成观点来看, 形成双键的最重要反应是 17-1 (通常通过 E1 机理), 17-6、17-12 和 17-22 (通常通过 E2 机理), 17-3、17-4 和 17-8 (通常通过 Ei 机理)。关于叁键的形成, 其重要的合成方法只有 17-12^[145]。接下来, 我们要论述形成 $\text{C}=\text{N}$ 键和 $\text{C}\equiv\text{N}$ 键的反应, 然后论述生成 $\text{C}=\text{O}$ 键和重氮烷的消去反应。最后, 我们讨论挤出反应。

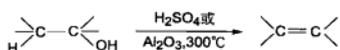
17.4.1 形成 $\text{C}=\text{C}$ 和 $\text{C}\equiv\text{C}$ 键的反应

17.4.1.1 从一侧移去氢的反应

反应 17-1 至 17-5 的其它离去原子是氧。17-6 至 17-10 中其它离去原子是氮。对于从两侧消去氢的反应参见 19-1 到 19-6。

17-1 醇的脱水

氢-羟基-消去



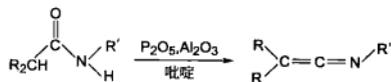
醇可以用好几种方法脱水。 H_2SO_4 和 H_3PO_4 是常用的试剂, 但在许多情况下, 这些酸会导致重排产物和醚的形成 (反应 10-16)。如果醇能够气化, 则在 Al_2O_3 作用下的气相消去是一种非常好的方法, 因为它使副反应显著减少。甚至这种方法已经用于十二烷基醇这种高分子量的醇^[146]。还可使用其它金属氧化物 (例如: Cr_2O_3 , TiO_2 , WO_3)、硫化物、其它金属盐和沸石。吸电子基团的存在通常促进水的消去, 正如在羟醛缩合反应中 (16-39)。例如, 2-硝基醇与 Y—Y 型沸石共热后, 生成共轭的硝基化合物^[147]。用 DMAP (*N,N*-二甲基氨基吡啶) 和 *t*-Boc 酐与 4-羟基内酰胺反应, 可生成共轭的内酰胺^[148]。由丝氨酸衍生物的消去得到 α -亚烷基氨基酸衍生物, 反应中使用 $(\text{EtO})_2\text{POC}$ ^[149]。避免副反应的另一个方法是将醇转变成酯, 再进行

热解 (反应 17-3 到 17-5)。脱水的容易程度随 α -支链化而增大, 叔醇很容易脱水, 甚至用微量酸就能发生反应, 有时研究工作者拟进行其它反应, 但却发生脱水反应。还可能使人回想起, 许多碱催化缩合的初期产物醇会自动脱水 (第 16 章), 因为新形成的双键能与已有的双键发生共轭。有时还可使用其它脱水剂^[150]: P_2O_5 , I_2 , ZnCl_2 , $\text{Ph}_3\text{BiBr}_2/\text{I}_2$ ^[151], BF_3 -乙醚络合物, DM-SO , KHSO_4 , 无水硫酸铜和邻苯二甲酸酐等。仲醇和叔醇在六甲基磷酰胺 (HMPT) 中回流, 就可以只脱水而不重排^[152]。对于几乎所有的试剂, 脱水都遵循 Zaitsev 规则。在 $350 \sim 450^\circ\text{C}$ 时, 将醇蒸气通过氧化钨是一个例外, 在这种情况下遵循 Hofmann 规则^[153], 可能机理不同。

羧酸可热解脱水, 产物是烯酮:



工业上就是这样制备烯酮的。羧酸用某些试剂处理, 如: TsCl ^[154], DCC ^[155] 和 1-甲基-2-氯吡啶鎓碘化物 (Mukaiyama 试剂)^[156], 也可转化为烯酮。类似的, 酰胺也可用 P_2O_5 、吡啶和 Al_2O_3 脱水, 生成烯酮亚胺^[157]:



无法将醇脱水制备叁键: 偕二醇和乙烯醇不存在, 而邻二醇^[158]的脱水产物或者生成共轭二烯, 或者只失去一摩尔水生成醛或酮。双烯可用三苯基膦和炔基醇共热而制备^[159]。

当用质子酸催化醇脱水时, 机理为 E1 ^[160]。主要过程包括 ROH 转变为 ROH_2^+ 和后者裂解生成 R^+ 和 H_2O 。可是用某些酸时第二个过程可能包括醇转变为无机酸酯和无机酸酯的离子化 (以 H_2SO_4 为例说明):



注意这些机理是酸催化双键水合 (15-3) 的逆过程, 符合微观可逆性原理。用酸酐 (如 P_2O_5 或邻苯二甲酸酐), 以及用其它试剂如 HMPA ^[161], 可能形成酯, 而离去基团是相应酸的共轭碱。在这些情况下, 机理可能是 E1 或 E2 。人们曾广泛研究了 Al_2O_3 和其它固体催化剂的机理, 但弄清楚的却很少^[162]。

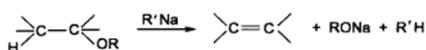
在 $195 \sim 340^\circ\text{C}$ 下热分解醇镁盐 (通过 $\text{ROH} + \text{Me}_2\text{Mg} \longrightarrow \text{ROMgMe}$ 而制备) 生成烯烃、 CH_4 和 MgO ^[163]。发现反应是顺式消去, 且有可能是 Ei 机理。也完成了醇铝和醇锌的相似

分解反应^[164]。

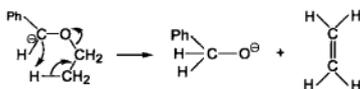
OS I, 15, 183, 226, 280, 345, 430, 473, 475; II, 12, 368, 408, 606; III, 22, 204, 237, 312, 313, 353, 560, 729, 786; IV, 130, 444, 771; V, 294; VI, 307, 901; VII, 201, 241, 363, 368, 396; VIII, 210, 444。另见 OS VI, 63; VIII, 306, 474。未列出脱水形成烯时伴随缩合或重排的情况。

17-2 醚的裂解生成烯

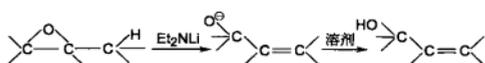
氢-烷氧基-消去



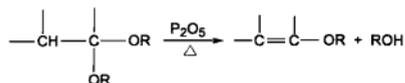
将醚与很强的碱作用，例如与烷基钠、烷基锂或氨基钠作用可以形成烯^[165]，虽然通常也有副反应发生。当底物的β位上有吸电基时反应可被加速，例如，只加热而不用任何碱就能将 $\text{EtOCH}_2\text{CH}(\text{COOEt})_2$ 转变成 $\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{COOEt})_2$ ^[166]。叔丁醚比其它醚更容易裂解。对于这种消去来说，可能有几种机理。在许多情况下机理或许是 E1cB ，或者在机理系列的 E1cB 一端^[167]，因为需要的碱太强了。不过已经证明（利用 PhCD_2OEt ）， PhCH_2OEt 以五元环 Ei 机理进行反应^[168]：



环氧化物通过和许多试剂反应都能转变成烯丙醇^[169]，这些试剂包括仲丁基锂^[170]，叔丁基二甲基硅烷^[171]和 $i\text{-Pr}_2\text{NLi-t-BuOK}$ (LIDAKOR 试剂)^[172]。当使用光活性试剂时，可从非手性的环氧化物制得光活性的烯丙醇^[173]。



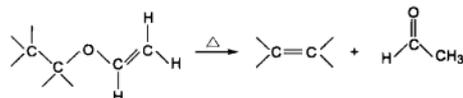
将醚蒸气通过热的 P_2O_5 或 Al_2O_3 （这个反应类似于反应 17-1），可使其转变成烯和醇，但这不是一个通用的反应。环醚（例如 THF）与有机锂试剂缓慢反应并裂解得到 $\text{C}=\text{C}$ 单元^[174]。2,5-二氢呋喃与乙基镁的氯化物以及手性的锆催化剂反应，裂解得到一个手性的高烯丙醇^[175]。此外，用这种方法可以将缩醛转变成烯醇醚：



该反应也能在室温下，与三氟甲磺酸三甲基硅酯和叔胺^[176]，或在六甲基二硅氮烷（hexamethylchisilazane）存在下与 Me_3SiI 反应完成^[177]。

烯醇醚热解可以生成烯和醛，反应类似于

17-3:

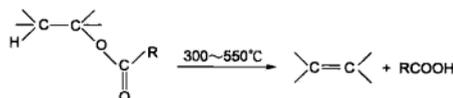


$\text{R}-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}_2$ 的反应速率按 $\text{Et} < i\text{-Pr} < t\text{-Bu}$ 的顺序递增^[178]。反应机理也与 17-3 的机理类似。

OS IV, 298, 404; V, 25, 642, 859, 1145; VI, 491, 564, 584, 606, 683, 948; VIII, 444。

17-3 羧酸和羧酸酯的热解

氢-酰氧基-消去



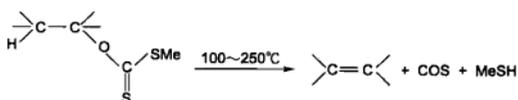
羧酸直接消去得到烯是通过在钼催化剂存在下加热完成的^[179]。烷基上有β-氢的羧酸酯可被热解，该反应主要在气相进行，生成相应的酸和烯烃^[180]。反应不需要溶剂。由于很少有重排和其它副反应，所以这个反应在合成上十分有用的，常被作为实现反应 17-1 的一种间接方法。反应产率非常高而且操作容易。许多烯烃已用这种方法制得。制备较高级烯（大约 C_{10} 以上）的比较好的方法是在乙酸酐的存在下热解醇^[181]。

这种反应机理是 Ei （参见第 631 页）。只要可以形成 Ei 反应需要的六元环过渡态，内酯就能热解生成不饱和酸（该反应得不到五元和六元的内酯，而较大的环则能得到^[182]）。酰胺也有类似反应，不过需要较高的温度。

当烯丙基乙酸酯和某种钼^[183]或钼化合物^[184]共热时，也能得到二烯。

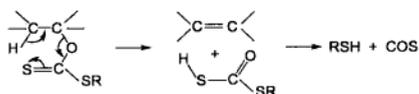
OS III, 30; IV, 746; V, 235; IX, 293。

17-4 Chugaev 反应



用 NaOH 和 CS_2 与醇作用可以制备甲基黄原酸酯，反应先生成 RO-CS-SNa ，随后将它与碘甲烷作用即可^[185]。黄原酸酯经热解生成烯烃、 COS 和硫醇的反应被称为 Chugaev 反应^[186]，这个反应和 17-3 相似，是完成反应 17-2 的一种间接方法。黄原酸酯反应所需的温度低于普通酯，它的优点是使生成的烯的异构化减小到最小。机理是 Ei ，类似于 17-3 的机理。有一个时期曾疑惑过究竟是哪个硫原子形成环，但是现

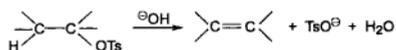
在发现很多证据, 包括 ^{34}S 和 ^{13}C 同位素效应的研究, 表明形成环的是 $\text{C}=\text{S}$ 上的硫^[187]:



因此这种机理恰好与反应 17-4 的机理类似。
OS VI, 139.

17-5 其它酯的分解

氢-甲基苯磺酰氧基-消去

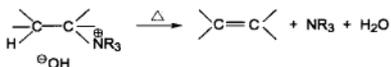


几类无机酸酯与碱作用能生成烯烃: 硫酸、亚硫酸和其它酸的酯。与对甲苯磺酸酯和其它磺酸酯一样, 它们在溶液中按照 E1 或 E2 机理发生消去反应^[188]。已经证实, 双(四正丁铵)草酸盐 $[(\text{Bu}_4\text{N}^+)_2(\text{COO}^-)_2]$ 是促使对甲苯磺酸酯发生消去而不发生取代的一种非常好的试剂^[189]。芳基磺酸酯不需要碱就能裂解。2-吡啶磺酸和 8-喹啉磺酸的酯只需简单地通过加热就能得到烯烃, 反应不需要溶剂^[190]。膦酸酯经过 Lawesson 试剂处理后可裂解生成烯烃^[191]。 PhSO_2OH 和 TsOH 的酯在例如 Me_2SO 或 HMPA 等极性非质子溶剂中加热时, 也有类似的反应^[192]。

OS VI, 837; VII, 117.

17-6 季铵碱的裂解

氢-三烷基氨基-消去

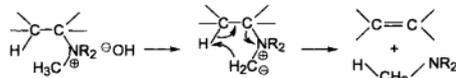


季铵碱的裂解, 是 Hofmann 彻底甲基化或 Hofmann 降解的最后一步^[193]。它的第 1 步反应是伯、仲或叔胺与足够量的碘甲烷作用, 转变成碘化季铵盐 (10-44)。第 2 步反应, 将该碘化物用氧化银处理转变成氢氧化物。在裂解步骤里, 常在减压下蒸馏这种氢氧化物的水溶液或醇溶液。分解反应一般是在 $100 \sim 200^\circ\text{C}$ 之间发生。或者, 可以将该溶液通过蒸馏或冷冻干燥浓缩成浆状物^[194]。当浆状物在低压下加热时, 发生裂解。反应所需的温度低于在平常溶液中反应所需要的温度, 这可能是由于碱 (OH^- 或 RO^-) 被较少溶剂化的缘故^[195]。该反应并不是重要的合成方法, 但在 19 世纪和 20 世纪初期, 常被应用于未知胺的结构测定, 尤其是在生物碱领域。在许多生物碱化合物中, 氮在环上, 或在环的连接处, 在这种情况下生成的烯仍含有氮。所以需要重复这一过程直至使氮完全除去, 例如: 2-甲基

吡啶经过两轮彻底甲基化, 而后再热解方可以转变成 1,5-己二烯。

一般随着正常消去反应^[196]有副反应亲核取代, 生成醇 ($\text{R}_4\text{N}^+\text{OH}^- \longrightarrow \text{ROH} + \text{R}_3\text{N}$), 不过一般很少带来麻烦。然而, 当氮上的四个烷基中都没有 β -氢时, 取代就是唯一可能的反应。在水中加热 $\text{Me}_4\text{N}^+\text{OH}^-$ 时得到甲醇, 若不用溶剂则产物不是甲醇而是二甲醚^[197]。

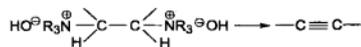
机理通常是 E2, 无环体系一般服从 Hofmann 规则, 而环己基底物则遵从 Zaitsev 规则 (参见第 627 页)。有一些情况下, 分子位阻很大, 类似于反应则发生类似 17-7 的五元环 E1 机理。这就是说, 这些情况下的 OH^- 并不与 β -氢作用, 而是除去甲基上的一个氢:



区分这种机理和正常 E2 机理的明显方法是利用氘标记。例如, 假若反应是在 β 碳上氘代的氢氧化季铵碱 ($\text{R}_2\text{CDCH}_2\text{NMe}_3^+\text{OH}^-$) 上发生的, 则氘的去向可表明反应机理。若是发生 E2 机理, 则生成的三甲胺不含有氘 (只在水中发现氘)。但若机理是 E1, 则胺中含有氘。例如位阻大的化合物 $(\text{Me}_3\text{C})_2\text{CDCH}_2\text{NMe}_3^+\text{OH}^-$ 反应时, 氘的确出现在胺中, 证明此时反应是 E1 机理^[198]。然而, 较简单化合物的反应机理是 E2, 实验证明这时胺中没有氘^[199]。

当氮上存在多个含 β -氢的取代基时, 哪个取代基断裂呢? Hofmann 规则预示从含取代基最少的 β 碳原子上脱去氢。这个规则还适用于判断哪个取代基断裂: 例如乙基有三个 β -氢, 因此比任何含有两个 β -氢的较长正烷基都更容易断裂。“甲基上的 β -氢更容易消去, 其次是 RCH_2 上的, 而最不容易消去的是 R_2CH 上的氢^[200]。事实上 1851 年首次提出的 Hofmann 规则^[201]只适用判断哪个取代基断裂, 而不适用于判断在一个基团内的定位; 这种定位在 1851 年是判断不了的, 因为直到 1857~1860 年才明确提出有机化合物的结构理论。当然, 可能存在的共轭效应会替代 Hofmann 规则 (适用于判断取代基的断裂, 或基团内的定位)。例如, $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2\text{Et}_4^+\text{OH}^-$ 主要生成苯乙烯而不是乙烯。

通过 1,2-双盐的热解可以制备叁键^[202]。

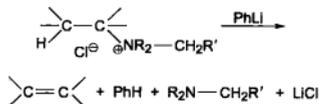


OS IV, 980; V, 315, 608; VI, 552. 另见 OS

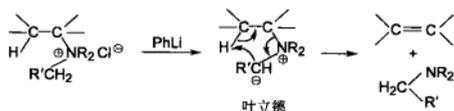
V, 621, 883; VI, 75。

17-7 用强碱使季铵盐裂解

氢-三烷基氨基-消去



当季铵盐卤化物与强碱（例如：PhLi、液氨中的KNH₂）^[203]作用时，可能发生消去，产物与反应 17-6 类似，但机理不同。这是 17-6 的一种替代反应，可使用季铵盐卤化物直接反应，没有必要将季铵盐卤化物转变成氢氧化物。机理是 E_i：



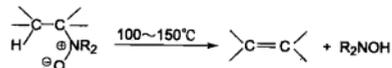
显然为了能形成内铵盐，α'-氢是必须的，因为β-氢是被α'-碳原子消去的，所以这类机理被称为α',β-消去。通过类似于在反应 17-6 中所说的标记实验^[204]，和通过分离出中间体内铵盐^[205]，证实了这一机理。这个反应和 17-6 的大多数例子在合成上的重要差别在于：本反应为顺式消去，而 17-6 为反式消去，所以当烯可以有顺-反异构体现象时，两种反应形成相反构型的产物。

避免使用非常强的碱的另一个可供选择的方案是：将盐和聚乙烯乙二醇单甲醚中的 KOH 共热^[206]。

在消去反应中，苯并三唑是很好的离去基团。烯丙基苯并三唑（3-苯并三唑-4-三甲硅基-1-丁烯）与正丁基锂发生反应，而后再与卤代烷共热，就可以得到烷基化的 1,3-二烯^[447]。

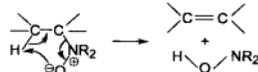
17-8 氧化胺的裂解

氢-二烷基氧化氨基-消去



氧化胺裂解生成烯和羟胺的反应被称为 Cope 反应或 Cope 消去（不要与 Cope 重排混淆，18-32）。它是 17-6 和 17-7 的替代反应^[207]。通常用胺和氧化剂的混合物进行反应（见 19-27），反应中不必把氧化胺分离出来。因为在这种温和的条件下副反应很少，并且烯烃也通常不会发生重排。所以对于许多烯的制备来说，这个反应很有用。一个限制是，这个反应并不能使含氮原子的六元环开环，但是却能使五元、七元到十元环开环^[208]。反应的速率随 α 和 β 取代基体积的增大

而增大^[209]。在室温下，在干燥二甲亚砜或四氢呋喃中就可以发生反应^[210]。消去是具有立体选择性的顺式过程^[211]，按五元环 E_i 机理。

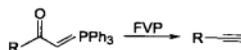


几乎所有的证据都表明过渡态必须是平面的。像反应 17-3 那样非平面的反应是不存在的，这的确也是为什么六元氮杂环化合物不发生反应的原因。这个反应具有立体选择性和产物不发生重排等优点，因此在反式环烯（八元环及以上的环）的合成中非常有用。

OS IV, 612。

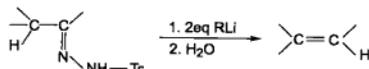
17-9 酮-内铵盐的热解

氢-氧代磷酰基-消去

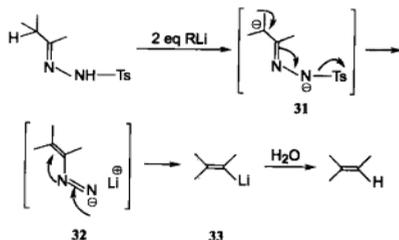


磷的内铵盐很常见（反应 16-47），酮-磷内铵盐（RCOCH=PPh₃）也已存在。当这些化合物加热（快速真空热解，FVP）到 500℃ 以上时，就会形成炔烃。除了简单的炔烃^[212]，也能生成酮炔^[213]和烯炔^[214]。

17-10 对甲苯磺酰胺的分解



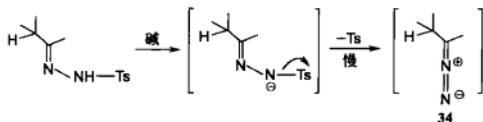
醛或酮的甲基苯磺酰胺与强碱作用可生成烯烃，从形式上看该反应是消去过程，伴随着氢的迁移^[215]。该反应（被称为 Shapiro 反应）已被用于许多醛和酮的甲基苯磺酰胺。合成上最有用的方法是在乙醚、己烷或四亚甲基胺中，用至少两倍量有机锂化合物^[216]（通常为 MeLi）与底物反应^[217]。这种方法生成烯烃的产率好，没有副反应，反应有选择性，主要生成取代较少的烯烃。α,β-不饱和酮的甲基苯磺酰胺反应生成共轭二烯^[218]。反应机理^[219]表示如下：



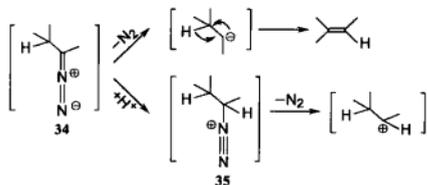
支持这种机理的证据是：①需要两倍量的 RLi；②如同由氘标记显示的那样^[220]，产物中的氢来自水，而不是来自相邻的碳；③中间体

31~33 已被捕获^[221]。当该反应在四亚甲基二胺中进行时,是一个合成上很有用的方法^[222],能生成乙烯基锂化合物(33),乙烯基锂化合物能被不同的亲电试剂捕获^[223],例如 D₂O(生成氘代烯烃),CO₂(生成 α,β-不饱和羧酸,16-34),或 DMF(生成 α,β-不饱和醛,10-115)。用 LDA 处理 N-氮丙啶胺能生成具有高顺式选择性的烯烃^[224]。

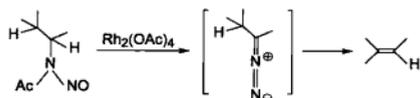
用其它碱(例如 LiH^[225], Na-乙二醇、NaH、NaNH₂)或用较小量的 RLi,也能发生反应,但在这些情况下,副反应很常见,而且双键的定位是沿另一方向(生成取代较多的烯烃)。在乙二醇中与 Na 的反应被称为 Bamford-Stevens 反应^[226]。这些反应可能有两种机理,即类卡宾机理和碳正离子机理^[227]。从所发现的副反应来看,都是卡宾和碳正离子的反应。一般来说,碳正离子机理主要发生在质子溶剂中,而类卡宾机理主要发生在非质子溶剂中。两种机理都形成重氮化合物(34),有些重氮化合物中间体已分离出来。



事实上,这个反应已经作为一种合成方法被运用于制备重氮化合物^[228]。若没有质子溶剂,34 则失去 N₂ 并发生氢迁移,生成产物烯烃。氢的迁移可能在 N₂ 离去后立即进行,或与失 N₂ 同时进行。



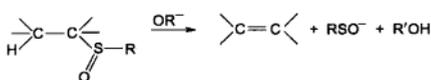
在质子溶剂中,34 质子化生成重氮离子 35,该重氮离子失 N₂ 生成相应的碳正离子,碳正离子可能接着发生消去或发生具有碳正离子特征的其他反应。用 N-亚硝基酰胺和铑(II)催化剂反应形成烯烃的过程中,重氮化合物是中间体^[229]。



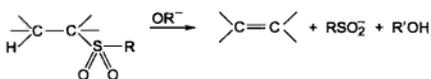
OS VI, 172; VII, 77; IX, 147。重氮化合物的制备见 OS VI, 438。

17-11 亚砷、硒氧化物和砷的裂解

氢-烷基亚砷基-消去



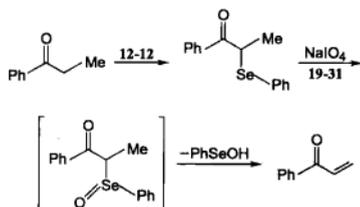
氢-烷基硒基-消去



就反应范围和反应机理而言,砷化物(—C—⁺SR₂)的消去反应和砷的类似物的消去(17-6 和 17-7)反应相似,但该反应在合成上没有很大重要性。这些顺式消去反应与 Cope 消去(17-8)和 Hofmann 消去(17-6)有关^[230]。

另一方面,带有 β-氢的砷和亚砷与醇盐,或对砷^[231]来说甚至与 OH⁻作用^[232],即可发生消去。砷在有机锂试剂和钨催化剂存在下也能发生消去反应^[233]。就机理而言,这些反应属于 E1-E2-E1cB 系列^[234]。虽然离去基不带电荷,但消去方向遵循 Hofmann 规则,而不遵循 Zaitsev 规则。亚砷(但不是砷)在大约 80°C 热解也发生消去,反应类似于 17-8 机理,是五元环 E5 机理和顺式消去^[235]。硒氧化物^[236]和亚磺酸酯 R₂CHCHR—SO—OMe^[237]也以 E_i 机理发生消去。硒氧化物在室温发生反应。和硒氧化物的反应也被拓宽到形成叁键上^[238]。

硒氧化物^[239]和亚砷^[240]的反应,已被用于将酮、醛和羧酸酯转变成它们的 α,β-不饱和衍生物(以硒氧化物为例说明)。



因为反应条件温和,所以这也许是实现这一转变的最好方法。硒氧化物反应的另一个应用见第 271 页。烯丙基亚砷发生 1,4-消去得到双烯^[241]。

OS VI, 23, 737; VII, 543; IX, 63.

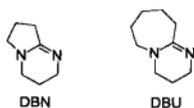
17-12 卤代烷的脱卤化氢

氢-卤-消去



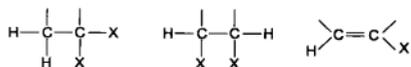
从卤代烷上消去 HX 是一个非常常规的反

应,用氯代烷、氟代烷、溴代烷和碘代烷都能发生反应^[242]。热醇-KOH 是最常用的碱,在条件许可的情况下有时用较强的碱(OR⁻、NH₂⁻等)^[243]或较弱的碱(例如胺)^[244]。二环脒 1,5-二氮二环[3.4.0]壬-5-烯(DBN)^[245]和 DBU^[246]是解决消去困难的好试剂^[247]。与非离子碱(Me₂N)₃P=N—P(NMe₂)₂=NMe 的脱卤代氢反应甚至更快^[248]。相转移催化剂可以和碱和 OH⁻一同使用^[249]。如前所述(参见第 627 页),在极性非质子溶剂中,某些弱碱是脱卤化氢反应的有效试剂。在合成方面最常使用的试剂是 LiCl 或在 DMF 中的 LiBr—LiCO₃^[250]。卤代烷在 HMPT 中加热,不需要其它试剂,也可以发生脱卤化氢反应^[251]。正如在亲核取代中一样(参见第 217 页),离去基的反应活性是 I>Br>Cl>F^[252]。



叔卤代烷最容易发生消去。氯代烷、溴代烷和碘代烷的消去遵循 Zaitsev 规则,除了因为立体效应显得重要的少数情况以外(例子见第 628 页)。氟代烷的消去遵循 Hofmann 规则(参见第 628 页)。

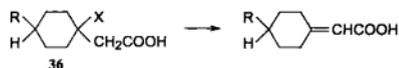
这个反应是目前将叁键引入分子的最重要方法^[253]。以下这些类型的底物能够完成此反应^[254]:



当碱是 NaNH₂ 时,1-炔烃产物(有可能的话)为主,因为这种碱足够强,能形成炔盐,使 1-炔和 2-炔之间的平衡向 1-炔烃方向移动。当所用的碱是 OH⁻ 或 OR⁻ 时,平衡趋向于向非端炔移动,得到热力学更稳定的产物。若另一个氢位置适当(例如:—CRH—CX₂—CH₂—),虽然炔通常更稳定,但可能出现生成丙二烯的竞争反应。

脱卤化氢一般在溶液中,在碱作用下进行,其机理通常是 E2,在某些情况下是 E1 机理。然而,将卤代烷热解也可能发生 HX 的消去,在这种情况下反应机理是 E_i 机理(参见第 631 页)或在某些例子中为自由基机理(参见第 632 页)。通常热解约在 400℃ 进行,不需要催化剂。热解反应由于它的可逆性,一般不用在合成上。关于用催化热解^[255](常用金属氧化物或盐)的研究

得更少,不过在这里机理基本是 E1 或 E2。

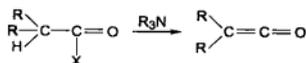


在前手性羧酸(36)的特殊情况中,用有光学活性的胺化锂脱卤化氢,可生成一个具有光学活性的产物,其 ee 值高达 82%^[256]。

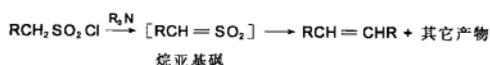
OS I, 191, 205, 209, 438; II, 10, 17, 515; III, 125, 209, 270, 350, 506, 623, 731, 785; IV, 128, 162, 398, 404, 555, 608, 616, 683, 711, 727, 748, 755, 763, 851, 969; V, 285, 467, 514; VI, 87, 210, 327, 361, 368, 427, 462, 505, 564, 862, 883, 893, 954, 991, 1037; VII, 126, 319, 453, 491; VIII, 161, 173, 212, 254; IX, 191, 656, 662; 另见 OS VI, 968。

17-13 酰卤和磺酰卤的脱卤化氢

氢-卤-消去



酰卤与叔胺作用可以制备烯酮^[257]。该反应范围很广,大多数含有 α-氢的酰卤都能发生反应。但是如果至少有一个 R 是氢,那么只能分离出烯酮二聚体,而不是烯酮。然而如果需要使用活泼的烯酮与给定的化合物发生反应,则可在这种化合物存在的条件下,用原位生成的烯酮与之反应^[258]。



叔胺和含有 α-氢的磺酰卤的反应与上述反应十分近似。在这种情况下起始生成的产物是很活泼的亚烷基磺,它不能够分离出来,但可进一步反应生成各种产物,其中一种产物是烯炔,烯炔可能是 RCH 的二聚物^[259]。亚烷基磺原位发生的反应也很常见(例如参见反应 16-62)。

OS IV, 560; V, 294, 877; VI, 549, 1037; VII, 232; VIII, 82。

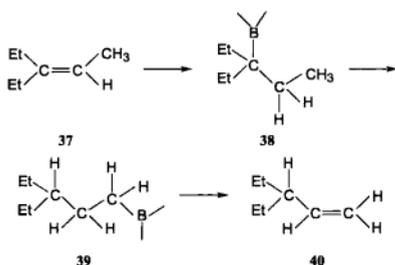
17-14 硼烷的消去

氢-硼烷基-消去

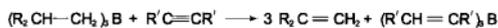


三烷基硼烷由烯和 BH₃ 反应形成(15-16)。当所产生的硼烷与另一种烯作用,便发生交换反应^[260]。这是一个平衡过程,使用过量的烯炔可使平衡移动。使用异常活泼的烯炔,或应用比被取代烯沸点高的烯炔,通过蒸馏使后者除去等方法也能使平衡移动。应用这种反应可使双键移动的方向与常用的平常异构化产生的结果(反应 12-2)相反。仅仅用烯炔与像 38 那样的硼烷作

用,是不能发生双键的移动的,因为在这个反应中消去遵循 Zaitsev 规则:双键移动是朝着生成最稳定烯烃的方向移动,实际产物将是 37 而不是 40。然而,如果想要将 37 转变成 40,通过下面的方法可以实现:将 37 转变成 38,38 异构化生成 39(18-11),然后使 39 和较高沸点的烯烃(例如 1-癸烯)发生交换反应,因此产生 40。在通常的异构化(12-2)中,40 能被异构化为 37,而不是相反的方向。反应 38→39 和 39→40 基本上不重排。该机理可能是硼氢化反应(15-16)的逆反应。

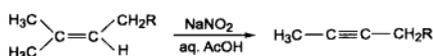


炔烃也有类似反应,但反应不可逆^[261]:



17-15 从烯烃到炔烃的转变

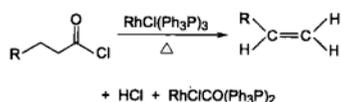
氢-甲基-消去



当在醋酸水溶液中与亚硝基钠反应时,图中所示的烯烃可失去甲烷,得到中至高产率的炔烃^[262]。R 可以含另外的不饱和基团,以及 OH, OR, OAc, C=O 等基团,但是底物中要求有 $Me_2C=CHCH_2$ 结构单元,这对发生反应是必要的。反应机理很复杂,从硝化开始,同时伴随着烯丙基的重排($Me_2C=CHCH_2R \rightarrow H_2C=CMeCH(NO_2)CH_2R$),此外还涉及几个中间体^[263]。从底物上失去的 CH_3 以 CO_2 形式出现,这一点已被捕获到这种气体而证实^[263]。

17-16 酰卤的脱羧

氢-氯甲酰基-消去

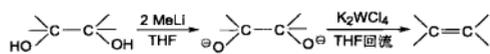


含有 α 氢的酰卤与三(三苯基膦)氯化铑、金属铂或一些其它催化剂共热^[264]可失去 HCl 和 CO,顺利地转变成成为烯烃。反应机理可能是 RCH_2CH_2COCl 转变成 $RCH_2CH_2RhCO(Ph_3P)_2Cl_2$,而后协调地顺式消去 Rh 和 H^[265]。另见 14-39 和 19-12。

17.4.1.2 非氢原子离去基的反应

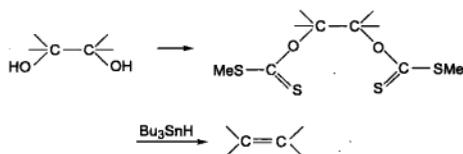
17-17 邻二醇的脱羟基

双羟基-消去

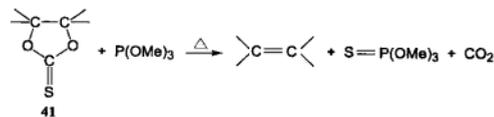


二烷基氧基二锂与卤钨酸盐 K_2WCl_4 或一些其它钨试剂在四氢呋喃中回流,可发生邻二醇的脱氧反应^[266]。四取代的邻二醇反应最迅速。大部分反应是顺式消去,但也不全是。另几种被报道过的方法是^[267]:邻二醇直接脱羟基,而不需要转化成二烷基氧化物。这些可通过与金属钨^[268]与 $TsOH-NaI$ ^[269],以及与 $CpReO_3$ (Cp 为环戊二烯基)^[270] 共热而实现。

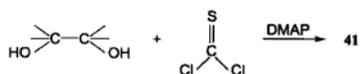
邻二醇通过硫酸酯衍生物中间体,也能间接发生脱氧作用。例如,邻二甲磺酸酯和邻二甲苯磺酸酯,分别与萘-钠^[271]和 DMF 中的 NaI 作用^[272]生成烯烃。另一个方法是,先将邻二醇转变为双(二硫代碳酸酯)[双(黄原酸酯)],而后在苯或甲苯中与三正丁基锡烷进行消去反应(可能是自由基机理)^[273]。邻二醇也可以通过环状衍生物进行脱氧作用(17-18)。



17-18 环硫代碳酸酯的裂解



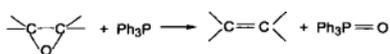
将环硫代碳酸酯(41)与亚磷酸三甲酯^[275]或其它三价磷化合物^[276]共热,或与双(1,5-环辛二烯)镍作用^[277],能裂解生成烯烃(Corey-Winter 反应)^[274]。硫代碳酸酯可以通过硫代碳酸酯氯和 4-二甲氨基吡啶(DMAP)与 1,2-二醇反应制得^[278]:



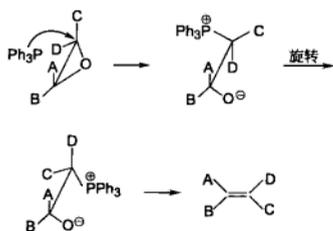
这种消去当然是顺式的,所以产物受空间因素控制。当所得烯烃空间因素不利时,应用这种方法产率很高(例如顺式 $PhCH_2CH=CHCH_2Ph$)^[279]。某些其它 1,2-二醇的五元环状衍生物也能转变为烯烃^[280]。

17-19 环氧化物和环硫化物转变为烯烃

epi-氧-消去



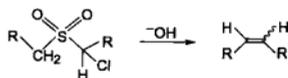
用三苯基膦^[282]或亚磷酸三乙酯 $\text{P}(\text{OEt})_3$ 处理环氧化物^[283], 可将其转变成烯烃^[281]。该反应的第一步是亲核取代(10-50), 然后以四中心方式消去。由于转化过程中有取代反应, 所以总的来说消去是反式的, 就是说, 假若该环氧化物中的两个取代基 A 和 C 为顺式, 那么在烯烃中 A 和 C 就会成为反式:



此外, 还可以用二苯基磷化锂 Ph_2PLi 与环氧化物作用, 再用碘甲烷使产物季甲基化^[284]。环氧化物与下列化合物反应也可制得烯烃^[285]: THF 中的锂^[286], TsOH 和 NaI ^[287], 三甲基硅基碘化物^[288], PI_3 ^[289], $\text{F}_3\text{COOH}\cdot\text{NaI}$ ^[290], SmI_2 ^[291], 以及在 17-17 中提到的钨试剂^[286]。其中一些方法为顺式消去。环辛烯氧化物与 $\text{Ph}_3\text{P}\cdot\text{OPPh}_3$ 及 NEt_3 反应, 生成环辛二烯^[292]。

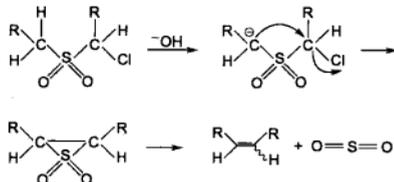
环硫化物^[293]能转变成烯烃^[294]。然而, 此时消去为顺式的, 因此机理和环氧化物转变的机理不一样。亚磷酸酯并不进攻碳, 而是进攻硫。使环硫化物转变成烯烃的其它试剂有: Bu_3SnH ^[295], 某些铈络合物^[296], LiAlH_4 ^[297] (这个化合物和环氧化物的反应完全不同, 见反应 10-85) 以及碘甲烷^[298]。只用加热的方法, 可以将环亚砜转变成烯和二氧化硫^[299]。

17-20 Ramberg-Bäcklund 反应

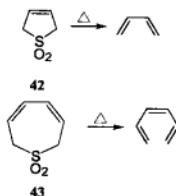


α -卤代砜和碱反应生成烯烃的反应被称为 Ramberg-Bäcklund 反应^[300]。对带有 α' -氢的 α -卤代砜来说, 这反应相当普遍, 尽管 α -卤代砜在正常 $\text{S}_\text{N}2$ 反应中是不活泼的 (参见第 214 页)。卤素反应性的顺序为 $\text{I} > \text{Br} \gg \text{Cl}$ 。相转移催化剂已被使用^[301]。一般来说, 得到顺式和反式异构体的混合物, 但通常是不大稳定的顺式异构体反而占优势。反应机理包含环砜的形成, 然后是 SO_2 的消去。有许多证据支持这个机理^[302], 包括环砜中间体的分离^[303]; 用其它方法制备环砜

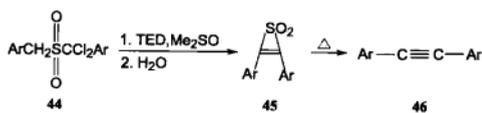
并在相同条件下反应证明了环砜生成烯的速率比相应的 α -卤代砜快^[304]。用其它方法合成的环砜 (例如反应 16-62) 是相当稳定的化合物, 但当加热或用碱处理时都会消去 SO_2 生成烯烃。



如果反应发生在不饱和的溴砜 ($\text{RCH}_2\text{CH}=\text{CHSO}_2\text{CH}_2\text{Br}$, 通过 $\text{BrCH}_2\text{SO}_2\text{Br}$ 与 $\text{RCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 反应, 再与 Et_3N 反应而制备) 上, 二烯 ($\text{RCH}=\text{CHCH}=\text{CH}_2$) 的产率为中到高^[305]。化合物 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$ 可以作为四价离子 $^2-\text{C}=\text{C}^2-$ 的合成子来使用。下一步的烷基化 (10-104) 可将它转变成 $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{CR}^1\text{R}^2\text{SO}_2\text{CHR}^3\text{R}^4$ (可以在分子的任意位置放 1~4 个烷基), 后者与碱反应得到 $\text{R}^1\text{R}^2\text{C}=\text{CR}^3\text{R}^4$ ^[306]。这里的离核体是 CF_3SO_2^- 离子。



2,5-二氢噻吩-1,1-二氧化物 (42) 和 2,7-二氢硫草-1,1-二氧化物 (43) 分别发生类似的 1,4-和 1,6-消去 (另见 17-38)。这些反应是协同反应, 按照轨道对称性原则 (参见第 515 页) 推测, 前者^[307]是同面过程, 而后者是^[308]异面过程。该规则还预测从 1,2-环砜消去 SO_2 的反应不能以协同机理发生 (除非异面消去, 而异面消去对这种小环是不可能的), 而事实证明这个反应是以非协同途径发生的^[309]。从 42 和 43 中消去 SO_2 是螯键反应 (chelotropic reactions) 的例子^[310], 螯键反应就是连接在同一个原子 (此处为硫原子) 的两根 σ 键协同形成或断裂的反应^[311]。



在二甲亚砜 (DMSO) 中, α, α' -二氯苄基砜 (44) 与过量碱乙二胺在室温下反应, 生成 2,3-

二芳硫杂环丙烯-1,1-二氧化物 (45), 该化合物可被分离出来^[312]。45 热分解生成炔 46^[313]。

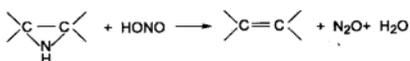
α -卤代硫醚 $\text{ArCHClSCH}_2\text{Ar}$ 亦可发生 Ramberg-Bäcklund 类型反应, 该醚与 *t*-BuOk 和 PPh_3 在 THF (四氢呋喃) 中回流, 反应生成烯烃 $\text{ArCH}=\text{CHAr}$ ^[314]。

可以将 Ramberg-Bäcklund 反应视为一种挤出反应 (参见第 645 页)。

OS V, 877; VI, 454, 555; VII, 212。

17-21 氮丙啶转变成烯烃

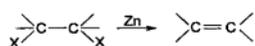
epi-亚氨基-消去



氮原子上无取代基的氮丙啶和亚硝酸反应生成烯^[315]。*N*-亚硝基化合物是反应中间体 (反应 12-49), 生成这类中间体的其它试剂也能生成烯。该反应是立体专一的: 顺式氮丙啶反应生成顺式烯烃, 反式氮丙啶反应生成反式烯烃^[316]。含有 *N*-烷基取代基的氮丙啶与碘化亚铁^[317]或间氯苯甲过酸^[318]反应, 也可以转变成烯。若用后一种试剂, 反应中可能有 *N*-氧化物中间体 (反应 19-27)。*N*-甲苯磺酰基氮丙啶在三氟化硼存在下可转变为 *N*-甲基磺酰基亚胺^[448]。2-对甲基苯磺酰甲基-*N*-苯磺酰基氮丙啶在 Adogen 464 (甲基三烷基氯化铵) 存在下, 与 Te^{2+} 发生反应, 生成烯丙基-*N*-甲苯磺酰基^[449]。2-卤甲基-*N*-甲基苯磺酰基氮丙啶在甲醇中与金属铜发生反应, 生成 *N*-甲基苯磺酰基烯丙基胺^[450]。

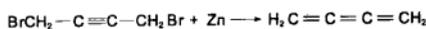
17-22 邻二卤化物的脱卤反应

二卤-消去



许多试剂可用于脱卤反应, 最常见的试剂是锌、镁和碘离子^[319]。不大常用的试剂有: 苯基锂、苯基、 CrCl_2 、DMF 中的 Na_2S ^[320] 和 LiAlH_4 ^[321]。也可使用电化学诱导还原^[322]。与 In ^[323] 或 Sm ^[324] 金属在甲醇中反应, 与 Grignard 试剂和 $\text{Ni}(\text{dppe})\text{Cl}_2$ ^[325], 与镍化合物和 Bu_3SnH ^[326], 或与 SmI_2 反应^[327], 也能生成烯烃。虽然这种反应产率很高, 但因制备邻二卤化物的最好方法是用卤素与双键加成 (15-37), 所以这个反应不是很有用。该反应的一个可被利用的特征是形成双键的位置很明确, 因此利用这个反应可以在所要求的位置形成双键。例如, 可以从 $\text{X}-\text{C}-\text{CX}_2-\text{C}-\text{X}$ 或 $\text{X}-\text{C}-\text{CX}=\text{C}-$ 体系来制备丙二烯^[328], 而丙二烯用它他方法是难以

制备的。采用 1,4-消去已经制备了累积烯烃 (Cumulene):



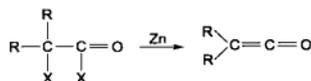
累积烯烃也可通过炔基环氧化物和三氟化硼反应而制备^[329]。 $\text{BrC}=\text{C}=\text{C}-\text{CBr}$ 的 1,4-消去也被用来制备共轭二烯 ($\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{C}$)^[330]。

除了氟以外, 任何卤素组合的邻二卤化物都能发生这种反应。机理往往很复杂, 并与试剂和反应条件有关^[331]。对不同的试剂, 已经提出的机理有碳正离子、碳负离子和自由基机理, 此外还有协同机理。当试剂是锌时, 发现有时反应是反式立体专一的^[332], 但有时却不是^[333]。

OS III, 526, 531; IV, 195, 268; V, 22, 255, 393, 901; VI, 310; VII, 241。另见 OS IV, 877, 914, 964。

17-23 α -卤代酰卤的脱卤反应

二卤-消去

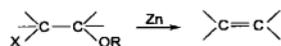


α -卤代酰卤与锌或与三苯基膦反应脱卤^[334], 可以制备烯酮。当两个 R 是芳基或烷基时, 反应结果一般很好, 但是当 R 为氢时结果却不好^[335]。

OS IV, 348; VII, 377。

17-24 卤素和含杂原子基团的消去

烷氧基-卤素-消去

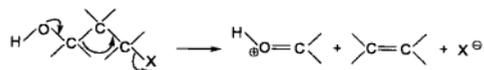


从 β -卤代醚中消去 OR 和卤素的反应被称为 Boord 反应。它可以应用锌、镁、钠或其它一些试剂来完成^[336], 反应产率高, 并且反应范围广泛。 β -卤代缩醛可反应生成乙烯醚: $\text{X}-\text{C}-\text{C}(\text{OR})_2 \longrightarrow \text{C}=\text{C}(\text{OR})_2$ 。除了 β -卤代醚, 也可以使形如 $\text{z}-\text{C}-\text{C}-\text{z}$ 的化合物发生反应, 式中 X 是卤素, 而 Z 是 OCOR , OTs ^[337], NR_2 ^[338] 或 SR ^[339]。Z 也可以是 OH, 不过这时 X 只限于 Br 和 I。与反应 17-22 一样, 这个方法能保证新双键在特定位置上形成。在这些反应中, 镁可引起消去反应实际上限制了从这些化合物来制备 Grignard 试剂。已经证明, β -卤代醚和酯用锌处理, 可发生非立体专一的消去^[340], 说明机理不是 E2。人们认为它的机理是 E1cB , 因为离去基 OR 和 OCOR 的离去能力很差。溴代醇用 $\text{LiAlH}_4-\text{TiCl}_3$ 处理, 被高产率转变成烯烃 (消去 Br 和 OH)^[341]。

OS III, 698; IV, 748; VI, 675.

17.4.2 断链反应

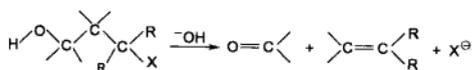
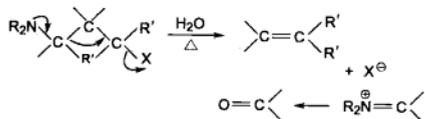
在消去反应中, 如果离去基(离电体)是碳, 那么该类反应被称为断链反应(fragmentation)^[342]。这些过程可发生在 W—C—C—X 类型的底物上, 式中 X 是普通的离核体(例如卤素、OH₂⁺、OTs、NR₂⁺ 等), 而 W 是电正性含碳离电体。在大多数情况下, W 是 HO—C—或 R₂N—C—, 碳原子上的正电荷可被氧或氮原子上的未共用电子对稳定, 例如:



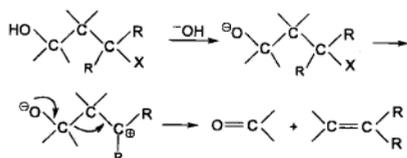
反应机理主要是 E1 或 E2。存在许多断链反应, 而它们的大多数却很少被研究, 所以我们将只讨论其中的几个。反应 17-25 至 17-29 和 17-31 可认为是断链反应。另见反应 19-12 和 19-13。

17-25 γ -氨基卤化物和 γ -羟基卤化物的断链反应

二烷基氨基烷基-卤素-消去, 等



γ -二烷基氨基卤化物与水共热时发生断链反应, 生成烯烃和亚胺鎓盐, 亚胺鎓盐在反应条件下水解生成醛或酮(16-2)^[343]。 γ -羟基卤化物和 γ -羟基对甲苯磺酸酯与碱作用发生断链反应。在这个例子中, 碱的作用与它在消去反应中的作用不同, 而是移去羟基中的质子, 这使得碳离去基更容易离去:

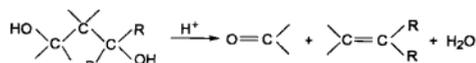


这些反应的机理往往是 E1。然而至少在某些情况中, 却是 E2 机理^[344]。已经证明, 如果环状 γ -氨基卤化物和环状 γ -氨基对甲苯磺酸酯的某一立体异构体, 能令两个离去基因处于反式共平面的构象, 则以 E2 机理反应; 而两个离去基不能采取上述构象的异构体, 则可能以 E1 机理反应或根本不发生断链反应, 但这两种情况下都产生具有碳正离子特征的副产物^[345]。

γ -二烷基氨基醇不发生断链反应, 这是因为羟基离解时必须转变成 OH₂⁺, 而此时也会将 NR₂ 转变成 NR₂H⁺, NR₂H⁺ 没有反应所需的与碳形成双键的未共享电子对^[346]。

17-26 1,3-二醇的断链反应

羟烷基-羟基-消去



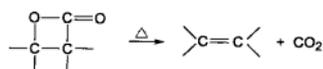
至少有一个羟基是在叔碳上, 或是在带有芳基取代基的碳上的 1,3-二醇, 经酸处理可以断链^[347]。当至少有一个羟基在环上时, 反应在合成上最有用^[348]。

17-27 β -羟基酸和 β -内酯的脱羧

羧基-羟基-消去



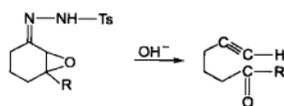
将 β -羟基酸和过量的 DMF 二甲缩醛回流, 可以消去 β -羟基酸的 OH 和 COOH^[349]。应用这种方法已经制得一、二、三和四取代的烯烃, 反应产率很好^[350]。有证据表明, 机理包括从两性离子中间体 $-\text{CO}_2-\text{C}(\text{R})-\text{C}(\text{R}')-\text{OCH}=\text{NMe}_2$ 的 E1 或 E2 消去^[351]。反应也能在极其温和的条件(0°C, 几秒钟)下与 PPh₃ 及二乙基偶氮二羧基 EtOOC—N=N—COOEt^[352] 反应完成^[352]。在一个相关的反应中, β -内酯进行热解脱羧反应得到烯烃, 产率很高。已经证明反应是立体专一的顺式消去^[354]。已经证明反应也涉及两性离子中间体^[355]。



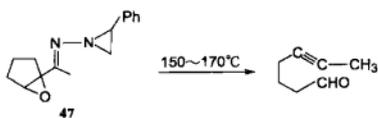
该反应没有 OS 文献, 但相关反应可参阅 OS VI, 172。

17-28 α, β -环氧腈的开环反应

Eschenmoser-Tanaber 开环反应

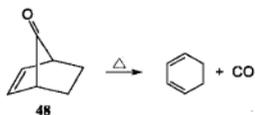


用碱处理环状 α, β -不饱和腈^[356]的对甲苯磺酰腈环氧化物衍生物, 可以裂解生成炔腈^[357]。利用相应的 2,4-二硝基甲苯磺酰腈衍生物^[358], 可以将此反应用于炔醛(R=H)的制备。从环氧腈和环取代的 N-氨基氮丙啶制得的腈(例如 47), 加热时也发生类似的开环反应^[359]。

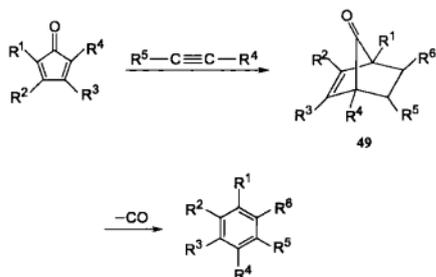


OS VI, 679.

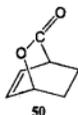
17-29 从桥二环化合物中消去 CO 和 CO₂ 伸-羰基-1/4/消去



双环[2.2.1]庚-2,3-烯-7-酮(48)受热时,通常失去 CO 生成环己二烯^[360],反应属于 Diels-Alder 反应逆反应类型。二环[2.2.1]庚二烯酮(49)很容易发生此反应(因为产生的苯环很稳定),以致它们一般无法分离得到。母体(49)



可在 10~15K 的 Ar 基质中得到,已研究了它的谱图^[361]。通过环戊二烯酮与炔或烯的 Diels-Alder 反应,可以制备 48 和 49,因此这个反应成为制备特殊取代的苯环和环己二烯的一种很有用的方法^[362]。类似于 50 的不饱和二环内酯也能发生这个反应,失去 CO₂。参见反应 17-37。



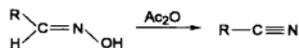
OS III, 807; V, 604, 1037.

Diels-Alder 的逆反应可被视为开环断链反应。参见 15-58。

17.4.3 形成 C≡N 或 C=N 键的反应

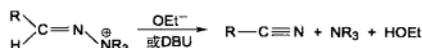
17-30 醛肟及类似化合物的脱水

C-氮-N-羟基-消去; C-酰基-N-羟基-消去



许多脱水剂能使醛肟脱水生成腈^[363]。其中最常见脱水剂是乙酸酐。在温和条件下^[364](室温下)有效的试剂是: Ph₃P-CCl₄^[365], SeO₂^[366], Me₂t-BuSiCl/咪唑^[367], 硫酸铁^[451], SOCl₂/苯并

三唑^[452], TiCl₃(OTf)^[453], CS₂, 离子交换树脂 Amberlyst A26 (OH)^[464], KSF 蒙脱石^[368], (S,S)-二甲基二硫代碳酸酯^[455], 以及氯亚甲基二甲基氯化铵 (Me₂N=CHCl⁺Cl⁻)^[369]。在钨催化剂催化下,加热腈得到腈^[456]。在聚乙烯乙二醇中与 Burgess 试剂 (Et₃N⁺-SO₂N-CO₂Me) 共热有利于这个反应的发生^[457]。在 EPZ-10 上^[458]或者在硫酸灌注的硅胶上^[459],用微波辐射可以得到腈。在三氧化二铝上对腈和四氯吡啶进行微波辐射也可以得到腈^[460]。在硫酸浸渍的硅胶上进行微波辐射也可以得到腈^[370]。醛可以原位转变为腈;而后在氧化铝上进行微波辐射也可以得到腈^[371]。电化学合成也已被使用^[369]。当 H 和 OH 互为反式时,反应是最成功的。醛肟的不同烷基和酰基衍生物,例如, RCH=NOR, RCH=NOCOR, RCH=NOSO₂Ar 等,也能反应得到腈,正如氯化亚胺 RCH=NCl (后者用碱处理)^[372]。伯胺的 N,N-二氯衍生物经过热解可以得到腈: RCH₂NCl₂ → RCN^[373]。

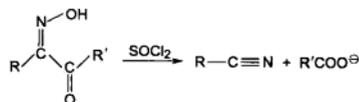


季胺盐(由醛产生)用 OEt⁻^[374]或 DBU 处理(参见第 239 页和 638 页)^[375]可生成腈:正如二甲基叠氮 RCH=NNMe₂ 和 Et₂NLi 及 HMPA 的反应^[376]。所有这些反应都是使醛衍生物转变成腈的方法。使醛直接转变成腈,而不分离中间体的方法参见反应 16-21。

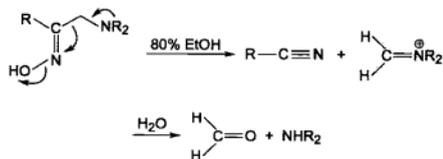
OS II, 622; III, 690.

17-31 酮肟转变成腈

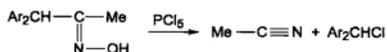
C-酰基-N-羟基-消去



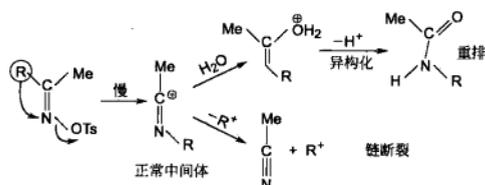
某些酮肟在质子酸或 Lewis 酸的作用下可以转变成腈^[377]。在这些酮肟中,有 α-二酮肟(如上所示), α-酮肟, α-二烷基氨基酮, α-羟基酮, β-酮肟及类似化合物^[378]。这些酮肟发生的碎裂反应,类似于反应 17-25 和 17-26。例如, α-二烷基氨基酮肟除了生成腈以外,也生成胺和醛或酮^[379]:



用 Lewis 酸或质子酸处理酮脒时, 通常发生的是 Beckmann 重排 (18-17); 断链反应通常被作为副反应来考虑, 常叫做“非正常的”或“二级” Beckmann 重排^[380]。很明显, 上面提到的那些底物发生断链反应比普通酮脒更敏感一些, 因为在每个化合物中都有一对未共享电子对, 这有助于该碳上离去基的消去。然而, 甚至用普通酮脒所发生的断链反应也是一种副反应^[381], 但是如果可以分裂出一个特别稳定的碳正离子, 断链反应则可能变成主反应^[382]:



有证据表明至少在某些情况下, 反应机理先是发生重排, 然后是断裂。研究发现许多对甲苯磺酰脒酯 $\text{RC}(=\text{NOTs})\text{Me}$ 的断链反应与 Beckmann 重排产物的比例与溶剂解速率无关, 而与 R^+ 的稳定性有关 (用相应 RCl 的溶剂解速率来确定), 这表明断链反应不是在决速步发生的^[383]。可以认为, 断链反应和重排的第 1 步相同, 这一步是决速步。产物在第 2 步确定:

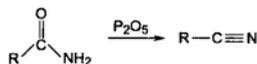


然而, 在另一种情况下反应按简单的 E1 和 E2 机理进行^[384]。

OS V, 266; IX, 281.

17-32 无取代酰胺的脱水

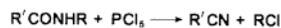
N,N -二氢 C -氧-双消去



无取代酰胺能脱水生成腈^[385]。五氧化二磷是这个反应最常用的脱水剂, 不过也使用过许多其它脱水剂, 如 POCl_3 、 PCl_5 、 $\text{CCl}_4\text{-Ph}_3\text{P}^{[386]}$ 、 $\text{HMPA}^{[387]}$ 、 LiCl 与铈催化剂^[461]、 $\text{AlCl}_3/\text{KI}/\text{H}_2\text{O}^{[492]}$ 、 $\text{Bu}_2\text{SnO}/\text{微波辐射}^{[463]}$ 、 $\text{PPh}_3/\text{NCS}^{[464]}$ 、三氟甲磺酰脒^[465]、 $\text{MeOOCNSO}_2\text{NEt}_3$ (Burgess 试剂)^[388]、 $\text{Me}_2\text{N}=\text{CHCl}^+\text{Cl}^-$ ^[389]、氯化乙酸/ $\text{DMSO}/-78^\circ\text{C}^{[390]}$ (Swern 条件, 见 19-3) 以及 SOCl_2 ^[391]。将酰胺和聚甲醛及甲酸共热, 可反应生成腈^[392]。在 (苯并三唑-1-氧基) 三(四氢吡咯基) 磷六氟磷酸盐作用下, 可以将酰胺转变为腈^[466]。通过将一种酸的铵盐与脱水剂

一起加热^[393] 或用其它方法, 能使酸转变成腈, 而不需要分离出中间体酰胺^[394]。通过与硫酰胺, $(\text{NH}_2)_2\text{SO}_2$ 共热, 也能将酰卤直接转变成腈^[395]。该反应形式上可被看作是酰胺烯醇式 $\text{RC}(\text{OH})=\text{NH}$ 的 β -消去, 实际上, 只要不改变 H 和 OH 的位置, 这个反应就与反应 17-30 一致。有时与 SOCl_2 反应时, 机理可能是通过烯醇式, 在脱水剂作用下与 OH 形成酯。例如 $\text{RC}(\text{OSOCl})=\text{NH}$, 可按 E1 或 E2 机理进行消去^[396]。当 N,N -二取代脒与 $\text{CHCl}_3\text{-NaOH}$ 在相转移条件下脱氢时, 能生成腈^[397], 即: $\text{R}_2\text{N}-\text{CO}-\text{NH}_2 \rightarrow \text{R}_2\text{N}-\text{CN}$

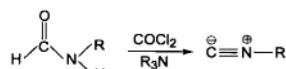
N -烷基取代的酰胺用 PCl_5 处理, 可以使其转变成腈和氯代烷。这个反应被称为 von Braun 反应 (不要和另一个 von Braun 反应, 即 10-76, 混淆)。



OS I, 428; II, 379; III, 493, 535, 584, 646, 768; IV, 62, 144, 166, 172, 436, 486, 706; VI, 304, 465.

17-33 N -烷基甲酰胺转变为异腈

CN -二氢 C -氧-双消去



使用光气和叔胺可使 N -烷基甲酰胺^[398] 消去水, 制备异腈^[399]。其它使用过的试剂有: TsCl -喹啉、 POCl_3 -叔胺^[400]、 $\text{Me}_2\text{N}=\text{CHCl}^+\text{Cl}^-$ ^[401] 三氟甲磺酰脒- $(i\text{-Pr})_2\text{Net}^{[402]}$ 和 $\text{Ph}_3\text{PCCl}_4\text{-Et}_3\text{N}^{[403]}$ 。

另一个改进的方法是使用碳二亚胺^[404]。 N,N' -二取代脒可用各种脱水剂^[405] 脱水, 制备碳二亚胺, 这些脱水剂是: TsCl -吡啶、 POCl_3 、 PCl_5 、 P_2O_5 -吡啶、 TsCl (和相转移催化剂)^[406] 以及 $\text{Ph}_3\text{PBr}_2\text{-Et}_3\text{N}^{[407]}$ 。相应的硫脒, 用 HgO 、 NaOCl 、或偶氮二羧酸二乙酯-三苯基磷^[408] 处理, 可以消去 H_2S 。

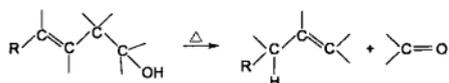
OS V, 300, 772; VI, 620, 751, 987。另见 OS VI, 27。对于碳二亚胺/硫脒脱水, 参见 OS V, 555; VI, 951。

17.4.4 形成 $\text{C}=\text{O}$ 键的反应

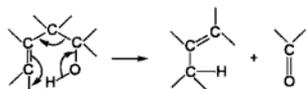
许多形成 $\text{C}=\text{O}$ 的消去反应以及比它们更重要的逆反应已在第 16 章中讨论过。参见反应 12-38 和 12-39。

17-34 β -羟基烯烃的热解

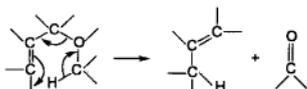
O -氢- C -烯丙基-消去



当 β -羟基烯热解时, 可发生断裂生成烯烴和醛或酮^[409]。用这种方法产生的烯烴相当纯, 因为没有副反应。机理为周环反应, 因为通过观察该反应为一级动力学过程^[410], ROD 实验显示在新烯烴的烯丙位上有重氢存在^[411]。这个机理是烯烴合成的氧类似物反应的逆过程 (16-53)。 β -羟基烯有类似反应, 生成相应的丙二烯和碳基化合物^[412]。尽管叁键结构为线形, 但机理却是一样的。



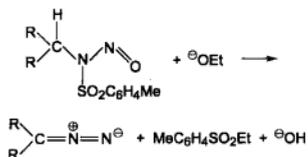
在一个相关的反应中, 含有至少一个 α -氢的烯丙醚热解生成烯烴和醛或酮。机理也是周环过程^[413]。



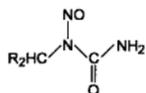
17.4.5 形成 N=N 键的反应

17-35 消去生成重氮烷

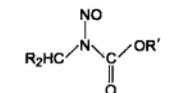
N-亚硝基氨基-重氮烷基转化



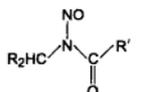
各种不同的 *N*-亚硝基-*N*-烷基化合物发生消去反应, 可生成重氮烷^[414]。对于制备重氮甲烷来说, 最方便的一种方法是碱与 *N*-亚硝基-*N*-甲基对甲苯磺酰胺 (上面举出的例子, 其中 $R = H$) 作用^[415]。然而, 通常还用其它化合物 (所有情况下都需要碱处理), 如:



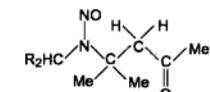
N-亚硝基-*N*-烷基脒



N-亚硝基-*N*-烷基氨基甲酸酯



N-亚硝基-*N*-烷基酰胺

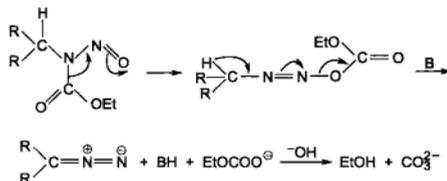


N-亚硝基-*N*-烷基-4-氧基-4-甲基-2-吡啶酮

所有这些化合物都可被用来制备重氮甲烷, 其中磺酰胺 (可购买得到) 是最令人满意的。*N*-亚硝基-*N*-甲基氨基甲酸酯和 *N*-亚硝基-*N*-甲

基脒的产率也很高, 但却是一种强烈刺激物和致癌物质^[416]。对较高级重氮烷来说, 优先选择的底物是亚硝基烷基氨基甲酸酯。

这些反应的大多数, 可能从氮到氧的 1,3-迁移重排开始, 随后是消去 (以氨基甲酸酯为例说明):



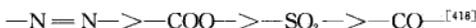
OS II, 165; III, 119, 244; IV, 225, 250; V, 351; VI, 981.

17.4.6 挤出反应

所谓挤出反应 (extrusion reaction)^[417], 就是与 X 和 Y 这两个原子相连的原子或基团 Y, 在反应中从分子中失去, 导致生成 X 与 Z 直接键合的产物。

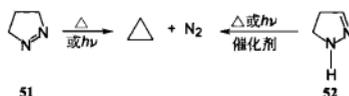


反应 14-39 和 17-20 符合这个定义。反应 17-39 不符合这个定义, 但往往也归类于挤出反应。人们研究了基团或原子被挤出的能力大小, 常见的 Y 基团被挤出的难易程度的顺序是:



17-36 从吡啶啉、吡啶和三唑啉中挤出 N_2

偶氮-挤出

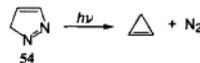


51

52



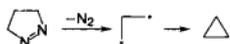
53



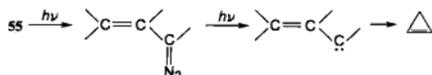
54

将 1-吡啶啉 (51) 光解^[419]或热解^[420], 可以生成环丙烷和 N_2 。互变异构体 2-吡啶啉 (52) 比 51 稳定, 也可以发生这反应。不过在这种情况下需要酸或碱催化, 催化剂的作用是将 52 转变成 51^[421]。若不用这种催化剂, 52 就不起反应^[422]。按照类似的方法也可使三唑啉 53 转变成氮丙啶^[423]。51 和 53 的反应常常伴有副反应, 有些底物根本不发生反应。然而, 在许多情况下, 证明该反应在合成上还是有用的。总之, 用 51 和 53 时, 光解比热解得到的产率高, 副反应也较少。3H-吡啶^[424] (54) 对热是稳定的, 但

在某些情况下光解能使其转变成环丙烯^[425], 但是在另外一些情况下可能得到其它类型的产物。



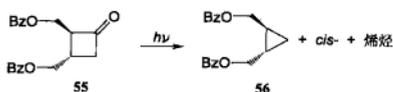
有许多证据表明, 1-吡啶啉反应的机理^[426]一般涉及双自由基, 但是这些自由基的形成方式和详细结构(例如单线态或三线态)可能随底物和反应条件的改变而改变。人们认为 3H-吡啶的反应经过重氮化合物, 重氮化合物失去 N₂ 而生成乙烯基卡宾^[427]。



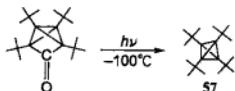
OS V, 96, 929; 另见 OS VII, 597.

17-37 CO 或 CO₂ 的挤出

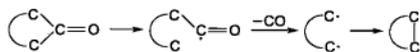
羰基-挤出



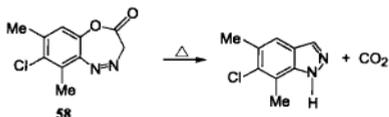
虽然该反应并不普遍, 但某些环酮能被光解生成环缩小的产物^[428]。在上面的例子中, 环丁酮(55)光解得到(56)^[429], 其中 Bz 是苯甲酰基。该反应已用来合成 4-叔丁基四面体烷(57)^[430]。



机理可能涉及 Norrish I 型断裂(参见第 151 页), 从产生的自由基中失去 CO, 余下的自由基碎片重新结合:



某些内酯在加热或光照时挤出 CO₂, 例如热解 58^[431]:

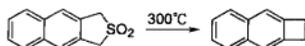


β -内酯的脱羧(反应 17-27)可以被视为这个反应的一个退化的例子。不对称的二酰基过氧化物 RCO—OO—COR' 在固态时光解失去两分子 CO₂, 得到产物 RR'^[432]。也可以用电解法, 但是产率较低。这是 Kolbe 反应(11-37)的一个替代方法。另见反应 17-29 和 17-40。

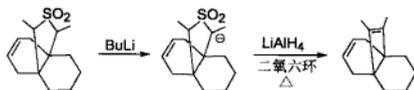
此反应没有相应的 OS 文献, 相关的反应可参见 OS VI, 418。

17-38 SO₂ 的挤出

磺酰基-挤出



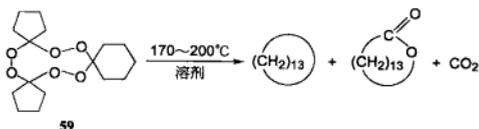
在一个与 17-37 相似的反应中, 某些环状或非环状的磺酰基^[433], 经过加热或光解会挤出 SO₂ 得到环缩小产物^[434]。例如, 上式所示的萘并[b]环丁烯的制备^[435]。在一个不同类型的反应中, 五元环砜通过与丁基锂反应, 再与 LiAlH₄ 反应, 转变成环丁烯^[436], 例如:



当砜的 α 和 α' 位上都有烷基取代基时, 这个方法是最成功的。参考反应 17-20。用 SnCl₂ 和四元环的内酰胺反应, 通过失去 SO₂ 可得到吡丙啶产物^[437]。

OS VI, 482.

17-39 Story 合成

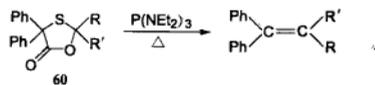


在一种惰性溶剂(例如癸烷)中, 加热环亚烷基过氧化物(例如 59), 可发生 CO₂ 的挤出, 产物是比起始过氧化物少三个碳原子的环烷烃和比起始过氧化物少两个碳原子的内酯^[438](Story 合成)^[439]。形成的这两种产物的产率差不多, 通常各为大约 15%~25%。虽然产率不高, 但因制备大环的方法不多, 所以这个反应还是有用的。反应有多种用途, 已被用来制备从 8~33 元各种大小的环。

在酸性溶液中^[441], 用 H₂O₂ 处理相应的环酮, 可以合成二聚和三聚环亚烷基过氧化物^[440]。首先形成三聚过氧化物, 随后转变成二聚体^[442]。

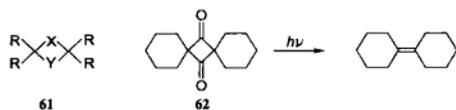
17-40 通过 Twofold 挤出反应合成烯

二氧化碳, 硫-挤出



4,4-二苯基-3-硫氧杂环戊烷-5-酮(60)和三(二乙氨基)膦一起加热时, 可高产率生成相应的烯烃^[443]。这个反应是一类反应中的一例: 将 61 类型分子中的 X 和 Y 双重挤出合成烯^[444]。另外的例子是: 光照 1,4-二酮^[445](例如 62), 或乙酰氧基砜, RCH(OAc)CH₂SO₂Ph, 与 Mg/

EtOH 和催化量的 HgCl_2 反应^[445]。化合物 60 能通过将巯基二苯乙酸 $\text{Ph}_2\text{C}(\text{SH})\text{COOH}$ 同与醛或酮缩合来制备。



参考文献

- [1] See Williams, J. M. J. *Preparation of Alkenes, A Practical Approach*, Oxford Univ. Press, Oxford, 1996.
- [2] For synthetically useful examples of Norrish type II cleavage, see Neckers, D. C.; Kellogg, R. M.; Prins, W. L.; Schoustra, B. J. *Org. Chem.*, **1971**, *36*, 1838.
- [3] For a monograph on elimination mechanisms, see Saunders Jr., W. H.; Cockerill, A. F. *Mechanisms of Elimination Reactions*; Wiley: NY, 1973. For reviews, see Gandler, J. R. in Patai *Supplement A: The Chemistry of Double-bonded Functional Groups*, vol. 2, pt. 1; Wiley: NY, 1989, p. 733; Aleskrov, M. A.; Yufit, S. S.; Kucherov, V. F. *Russ. Chem. Rev.*, **1978**, *47*, 134; Cockerill, A. F.; Harrison, R. G. in Patai *The Chemistry of Functional Groups, Supplement A*, pt. 1; Wiley: NY, 1977, p. 153; Willi, A. V. *Chimia*, **1977**, *31*, 93; More O'Ferrall, R. A. in Patai *The Chemistry of the Carbon-Halogen Bond*, pt. 2; Wiley: NY, 1973, p. 609; Cockerill, A. F. in Bamford; Tipper *Comprehensive Chemical Kinetics*, vol. 9; Elsevier: NY, 1973, p. 163; Saunders Jr., W. H. *Acc. Chem. Res.*, **1976**, *9*, 19; Stirling, C. J. M. *Essays Chem.*, **1973**, *5*, 123; Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.*, **1972**, *5*, 374; Fry, A. *Chem. Soc. Rev.*, **1972**, *1*, 163; LeBel, N. A. *Adv. Alicyclic Chem.*, **1971**, *3*, 195; Bunnett, J. F. *Surv. Prog. Chem.*, **1969**, *5*, 53; in Patai *The Chemistry of Alkenes*, vol. 1; Wiley: NY, 1964, the articles by Saunders Jr., W. H. p. 149 (eliminations in solution); and by Maccoll, A. p. 203 (pyrolytic eliminations); Kóbrich, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1965**, *4*, 49. See p. 59 (for the formation of triple bonds).
- [4] Thibblin, A. *Chem. Soc. Rev.*, **1993**, *22*, 427.
- [5] Schröder, S.; Jensen, F. J. *Org. Chem.*, **1997**, *62*, 253.
- [6] See, for example, Saunders Jr., W. H.; Edison, D. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 138; Shiner Jr., V. J.; Smith, M. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 4095; **1961**, *83*, 593. For a review of isotope effects in elimination reactions, see Fry, A. Ref. 3.
- [7] For reviews, see Bartsch, R. A.; Závada, J. *Chem. Rev.*, **1980**, *80*, 453; Coke, J. L. *Sel. Org. Transform.*, **1972**, *2*, 269; Sicher, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1972**, *11*, 200; *Pure Appl. Chem.*, **1971**, *25*, 655; Saunders Jr., W. H.; Cockerill, A. F. Ref. 3, p. 105; Cockerill, A. F. Ref. 3, p. 217; More O'Ferrall, R. A. Ref. 3, p. 630.
- [8] DePuy, C. H.; Morris, G. F.; Smith, J. S.; Smat, R. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 2421.
- [9] Pfeiffer, P. Z. *Phys. Chem.*, **1904**, *48*, 40.
- [10] Winstein, S.; Pressman, D.; Young, W. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1939**, *61*, 1645.
- [11] Cristol, S. J.; Hause, N. L.; Meek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 674.
- [12] Hughes, E. D.; Ingold, C. K.; Rose, J. B. *J. Chem. Soc.*, **1953**, 3839.
- [13] Michael, A. *J. Prakt. Chem.*, **1895**, *52*, 308. See also Marchese, G.; Naso, F.; Modena, G. *J. Chem. Soc. B*, **1968**, 958.
- [14] Kwart, H.; Takeshita, T.; Nyce, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 2606.
- [15] For example, see Bird, C. W.; Cookson, R. C.; Hudes, J.; Williams, R. O. *J. Chem. Soc.*, **1963**, 410; Stille, J. K.; Sonnenberg, F. M.; Kinstle, T. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 4922; Coke, J. L.; Cooke Jr., M. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 6701; DePuy, C. H.; Naylor, C. G.; Beckman, J. A. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 2750; Brown, H. C.; Liu, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 200; Sicher, J.; Pánková, M.; Závada, J.; Kniežo, L.; Orahovats, A. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1971**, *36*, 3128; Bartsch, R. A.; Lee, J. G. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 212, 2579.
- [16] Cristol, S. J.; Hause, N. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 2193.
- [17] Cooke Jr., M. P.; Coke, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5556. See also Coke, J. L.; Smith, G. D.; Britton Jr., G. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 4323.
- [18] Závada, J.; Svoboda, M.; Sicher, J. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 1627; *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1968**, *33*, 4027.
- [19] Other possible mechanisms, such as E1cB (p. 1308) or α' , β elimination (p. 1333), were ruled out in all these cases by other evidence.
- [20] This conclusion has been challenged by Coke, J. L. Ref. 7.
- [21] Sicher, J.; Závada, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1967**, *32*, 2122; Závada, J.; Sicher, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1967**, *32*, 3701. For a review, see Bartsch, R. A.; Závada, J. Ref. 7.
- [22] For discussions, see Ref. 7.
- [23] For example, see Coke, J. L.; Mourning, M. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5561, where the experiment was performed on cyclooctyltrimethylammonium hydroxide, and *trans*-cyclooctene was formed by a 100% *syn* mechanism, and *cis*-cyclooctene by a 51% *syn* and 49% *anti* mechanism.
- [24] For examples with other leaving groups, see Sicher, J.; Jan, G.; Schlosser, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1971**, *10*, 926; Závada, J.; Pánková, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1980**, *45*, 2171 and cited references.
- [25] See, for example, Sicher, J.; Závada, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1968**, *33*, 1278.
- [26] Bailey, D. S.; Saunders Jr., W. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 6904. For other examples of *syn* elimination and the *syn*-*anti* dichotomy in open-chain systems, see Pánková, M.; Vitek, A.; Vasišková, S.; Řeřicha, R.; Závada, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1972**, *37*, 3456; Schlosser, M.; An, T. D. *Helv. Chim. Acta*, **1979**, *62*, 1194; Sugita, T.; Nakagawa, J.; Nishimoto, K.; Kasai, Y.; Ichikawa, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1979**, *52*, 871; Pánková, M.; Kocián, O.; Krupička, J.; Závada, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1983**, *48*, 2944.
- [27] Bailey, D. S.; Saunders Jr., W. H. Ref. 26; Chiao, W.; Saunders Jr., W. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 6699.
- [28] Dohner, B. R.; Saunders Jr., W. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 245.
- [29] For reviews of ion pairing in this reaction, see Bartsch, R. A.; Závada, J. Ref. 7; Bartsch, R. A. *Acc. Chem. Res.*, **1975**, *8*, 239.
- [30] Svoboda, M.; Hapala, J.; Závada, J. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 265.
- [31] For other examples of the effect of ion pairing, see Bayne, W. F.; Snyder, E. I. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 571; Bartsch, R. A.; Wiegner, K. E. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 3819; Fianandese, V.; Marchese, G.; Naso, F.; Sciacovelli, O. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1973**, 1336; Borchardt, J. K.; Swanson, J. C.; Saunders Jr., W. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 3918; Mano, H.; Sera, A.; Maruyama, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1974**, *47*, 1758; Závada, J.; Pánková, M.; Svoboda, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1976**, *41*, 3778; Baciochi, E.; Ruziconi, R.; Sebastiani, G. V. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 3718; Croft, A. P.; Bartsch, R. A. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 2737; Kwart, H.; Gaffney, A. H.; Wilk, K. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1984**, 565.
- [32] Borchardt, J. K.; Saunders Jr., W. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 3912.
- [33] Baciochi, E.; Clementi, S.; Sebastiani, G. V.; Ruziconi, R. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 32.
- [34] Cooper, K. A.; Hughes, E. D.; Ingold, C. K.; MacNulty, B. J. *J. Chem. Soc.*, **1948**, 2038.
- [35] Coicivera, M.; Winstein, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 1702; Smith, S. G.; Goon, D. J. W. *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 3127; Bunnett, J. F.; Eck, D. L. *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 897; Sridharan, S.; Vitullo, V. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 8093; Seib, R. C.; Shiner Jr., V. J.; Sendjarević, V.; Humski, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 8133; Jansen, M. P.; Koshy, K. M.; Mangru, N. N.; Tidwell, T. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 3863; Coxon, J. M.; Simpson, G. W.; Steel, P. J.; Whiting, S. C. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 3503; Thibblin, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 2071; *J. Phys. Org. Chem.*, **1989**, *2*, 15.

- [36] Sneed, R. A. *Acc. Chem. Res.*, **1973**, *6*, 46; Thibblin, A.; Sidhu, H. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1994**, 1423. See, however, McLennan, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1972**, 1577.
- [37] For reviews, see Cockerill, A. F.; Harrison, R. G. *Ref. 3*, p. 158; Hunter, D. H. *Intra-Sci. Chem. Rep.*, **1973**, *7* (3), 19; McLennan, D. J. *Q. Rev. Chem. Soc.*, **1967**, *21*, 490. For a general discussion, see Koch, H. F. *Acc. Chem. Res.*, **1984**, *17*, 137.
- [38] This table, which appears in Cockerill, A. F.; Harrison, R. G. *Ref. 3*, p. 161, was adapted from a longer one in Bordwell, F. G. *Ref. 3*, p. 375.
- [39] (E1cB), cannot be distinguished from E2 by this means, because it has the identical rate law: Rate = $k[\text{substrate}][\text{B}^-]$. The rate law for (E1cB)_s is different: Rate = $k[\text{substrate}][\text{B}^-]/[\text{BH}]$, but this is often not useful because the only difference is that the rate is also dependent (inversely) on the concentration of the conjugate acid of the base, and this is usually the solvent, so that changes in its concentration cannot be measured.
- [40] Houser, J. J.; Bernstein, R. B.; Miekka, R. G.; Angus, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 6201.
- [41] Hine, J.; Wiesboeck, R.; Ghirardelli, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 1219; Hine, J.; Wiesboeck, R.; Ramsay, O. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 1222.
- [42] Skell, P. S.; Hauser, C. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, *67*, 1661.
- [43] Keefe, J. R.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 265.
- [44] Cann, P. F.; Stirling, C. J. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1974**, 820. For other examples; see Fedor, L. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 908; More O'Ferrall, R. A.; Slac, S. *Chem. Soc. B*, **1970**, 260; Kurzawa, J.; Lefek, K. T. *Can. J. Chem.*, **1977**, *55*, 1696.
- [45] Patai, S.; Weinstein, S.; Rappoport, Z. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1962**, 1741. See also Hilbert, J. M.; Fedor, L. R. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 452.
- [46] Bordwell, F. G.; Vestling, M. M.; Yee, K. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 5950; Bordwell, F. G. *Ref. 3*.
- [47] Marshall, D. R.; Thomas, P. J.; Stirling, C. J. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1977**, 1898, 1914; Banait, N. S.; Jencks, W. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 6950.
- [48] Olwegård, M.; McEwen, I.; Thibblin, A.; Ahlberg, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 7494.
- [49] Baciochi, E.; Ruzziconi, R.; Sebastiani, G. V. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 3237.
- [50] For other evidence for the existence of the (E1cB), mechanism, see Bordwell, F. G.; Vestling, M. M.; Yee, K. C. *Ref. 46*; Fedor, L. R.; Glave, W. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 985; Redman, R. P.; Thomas, P. J.; Stirling, C. J. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1978**, 1135; Thibblin, A. *Chem. Scr.*, **1980**, *15*, 121; Carey, E.; More O'Ferrall, R. A.; Vernon, N. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1982**, 1581; Baciochi, E.; Ruzziconi, R. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 3395; Jarczewski, A.; Walligorska, M.; Lefek, K. T. *Can. J. Chem.*, **1985**, *63*, 1194; Gula, M. J.; Vitale, D. E.; Dostal, J. M.; Trometer, J. D.; Spencer, T. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 4400; Garay, R. O.; Cabaleiro, M. C. *J. Chem. Res. (S)*, **1988**, 388; Gandler, J. R.; Storer, J. W.; Ohlberg, D. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 7756.
- [51] Bunting, J. W.; Toth, A.; Heo, C. K. M.; Moors, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 8878. See also Bunting, J. W.; Kanter, J. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 6950.
- [52] Bordwell, F. G.; Yee, K. C.; Knipe, A. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 5945.
- [53] For other examples of this mechanism, see Berndt, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1969**, *8*, 613; Albeck, M.; Hoz, S.; Rappoport, Z. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1972**, 1248; **1975**, 628.
- [54] Kwok, W. K.; Lee, W. G.; Miller, S. I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 468. See also Lord, E.; Naan, M. P.; Hall, C. D. *Chem. Soc. B*, **1971**, 220; Rappoport, Z.; Shohamy, E. *Chem. Soc. B*, **1971**, 2060; Fiandanese, V.; Marchese, G.; Naso, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 250; Koch, H. F.; Dahlberg, D. B.; Toczko, A. G.; Solsky, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 2029; Hunter, D. H.; Shearing, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 8333; Thibblin, A.; Ahlberg, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 7311; Petrillo, G.; Novi, M.; Garbarino, G.; Dell'Erba, C.; Mugnoli, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1985**, 1291.
- [55] For discussions, see Cockerill, A. F.; Harrison, R. G. *Ref. 3*, p. 178; Saunders Jr., W. H. *Acc. Chem. Res., Ref. 3*; Bunnnett, J. F. *Ref. 3*; Saunders Jr., W. H.; Cockerill, A. F. *Ref. 3*, p. 47; Bordwell, F. G. *Ref. 3*.
- [56] For a review, see Fry, A. *Ref. 3*. See also Hasan, T.; Sims, L. B.; Fry, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 3967; Pulay, A.; Fry, A. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 5055.
- [57] Ayrey, G.; Bourns, A. N.; Vyas, V. A. *Can. J. Chem.*, **1963**, *41*, 1759. Also see Simon, H.; Müllhofer, G. *Chem. Ber.*, **1963**, *96*, 3167; **1964**, *97*, 2202; *Pure Appl. Chem.*, **1964**, *8*, 379, 536; Smith, P. J.; Bourns, A. N. *Can. J. Chem.*, **1970**, *48*, 125.
- [58] Wu, S.; Hargreaves, R. T.; Saunders Jr., W. H. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2392 and cited references.
- [59] Grout, A.; McLennan, D. J.; Spackman, I. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1977**, 1758.
- [60] For example, see Hodnett, E. M.; Sparapan, J. *J. Pure Appl. Chem.*, **1964**, *8*, 385, 537; Finley, K. T.; Saunders Jr., W. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 898; Ghanbarpour, A.; Willi, A. V. *Liebigs Ann. Chem.*, **1975**, 1295; Simon, H.; Müllhofer, G. *Ref. 57*; Thibblin, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 4582; Smith, P. J.; Amin, M. *Can. J. Chem.*, **1989**, *67*, 1457.
- [61] There is controversy as to whether such an effect has been established in this reaction: See Cockerill, A. F. *Chem. Soc. B*, **1967**, 964; Blackwell, L. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1976**, 488.
- [62] For examples of tunneling in elimination reactions, see Miller, D. J.; Saunders Jr., W. H. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 4247 and previous papers in this series. See also Shiner Jr., V. J.; Smith, M. L. *Ref. 6*; McLennan, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1977**, 1753; Fouad, F. M.; Farrell, P. G. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 4735; Koth, H. F.; McLennan, D. J.; Koch, J. G.; Tumas, W.; Dobson, B.; Koch, J. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 1930; Kwart, H.; Wilk, K. A. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 817; Amin, M.; Price, R. C.; Saunders Jr., W. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 4467.
- [63] Saunders Jr., W. H.; Bushman, D. G.; Cockerill, A. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 1775; Yano, Y.; Oae, S. *Tetrahedron*, **1970**, *26*, 27, 67; Blackwell, L. F.; Buckley, P. D.; Jolley, K. W.; MacGibbon, A. K. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1973**, 169; Smith, P. J.; Tsui, S. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 4760; *Can. J. Chem.*, **1974**, *52*, 749.
- [64] DePuy, C. H.; Froemsdorf, D. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 3710; DePuy, C. H.; Bishop, C. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 2532, 2535.
- [65] Brower, K. R.; Muhsin, M.; Brower, H. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 779. For a review, see van Eldik, R.; Asano, T.; le Noble, W. J. *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 549.
- [66] For reviews, see McLennan, D. J. *Tetrahedron*, **1975**, *31*, 2999; Ford, W. T. *Acc. Chem. Res.*, **1973**, *6*, 410; Parker, A. J. *CHEMTECH*, **1971**, 297.
- [67] For example; see Weinstein, S.; Darwish, D.; Holness, N. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 2915; de la Mare, P. B. D.; Vernon, C. A. *J. Chem. Soc.*, **1956**, 41; Elieil, E. L.; Ro, R. S. *Tetrahedron*, **1958**, *2*, 353; Bunnnett, J. F.; Davis, G. T.; Tanida, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 1606; McLennan, D. J. *Chem. Soc. B*, **1966**, 705, 709; Hayami, J.; Ono, N.; Kaji, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, *44*, 1628.
- [68] Parker, A. J.; Ruane, M.; Biale, G.; Weinstein, S. *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 2113.
- [69] This is apart from the E-1-E2-E1cB spectrum.
- [70] Lloyd, D. J.; Parker, A. J. *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 5183; **1970**, 5029; Alexander, R.; Ko, E. C. F.; Parker, A. J.; Broxton, T. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 5049; Ko, E. C. F.; Parker, A. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 6447; Parker, A. J.; Ruane, M.; Palmer, D. A.; Weinstein, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 2228; Biale, G.; Parker, A. J.; Stevens, I. D. R.; Takahashi, J.; Weinstein, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 2235; Cook, D. J. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 2173 and cited references; Muir, D. M.; Parker, A. J. *Aust. J. Chem.*, **1983**, *36*, 1667; Kwart, H.; Wilk, K. A. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 3038.
- [71] McLennan, D. J.; Wong, R. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1974**, 1818 and cited references; Ford, W. T.; Pietsek, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 2194; Loupy, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1975**, 2662; Miller, D. J.; Saunders Jr., W. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 6749; Bordwell, F. G.; Mrozaek, S. R. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 4813; Bunnnett, J. F.; Migdal, C. A. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 3037, 3041 and cited references.
- [72] McLennan, D. J.; Lim, G. *Aust. J. Chem.*, **1983**, *36*, 1821. For an opposing view, see Kwart, H.; Gaffney, A. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4502.
- [73] Ford, W. T. *Ref. 66*.
- [74] For convenience, we will refer to this class of reactions as E2C reactions, though the actual mechanism is in dispute.
- [75] Beltrame, P.; Biale, G.; Lloyd, D. J.; Parker, A. J.; Ruane, M.; Weinstein, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 2240; Beltrame, P.; Ceccon, A.; Weinstein, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 2315.
- [76] For a review of orientation in cycloalkyl systems, see Huckel, W.; Hanack, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1967**, *6*, 534.
- [77] Often given the German spelling; Seytzeff.
- [78] de la Mare, P. B. D. *Prog. Stereochem.*, **1954**, *1*, 112.

- [79] Cram, D. J.; Sahyun, M. R. V. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 1257; Silver, M. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 3482.
- [80] Ho, I.; Smith, J. G. *Tetrahedron*, **1970**, *26*, 4277.
- [81] An example of an acyclic quaternary ammonium salt that follows Zaitsev's rule is found in Feit, I. N.; Saunders Jr., W. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 5615.
- [82] For examples where Zaitsev's rule is followed with charged leaving groups in cyclohexyl systems, see Gent, B. B.; McKenna, J. *J. Chem. Soc.*, **1959**, 137; Hughes, E. D.; Wilby, J. *J. Chem. Soc.*, **1960**, 4094; Brownlee, T. H.; Saunders Jr., W. H. *Proc. Chem. Soc.*, **1961**, 314; Booth, H.; Franklin, N. C.; Gidley, G. C. *J. Chem. Soc. C*, **1968**, 1891. For a discussion of the possible reasons for this, see Saunders Jr., W. H.; Cockerill, A. F. Ref. 3, p. 192.
- [83] For summaries of this position, see Ingold, C. K. *Proc. Chem. Soc.*, **1962**, 265; Banthorpe, D. V.; Hughes, E. D.; Ingold, C. K. *J. Chem. Soc.*, **1960**, 4054.
- [84] Bunnett, J. F. Ref. 3.
- [85] Brown, H. C.; Wheeler, O. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 2199.
- [86] Brown, H. C.; Moritani, I.; Nakagawa, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 2190; Brown, H. C.; Moritani, I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 2203; Bartsch, R. A. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 1334. See also Charton, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 6159.
- [87] For example, see Banthorpe, D. V.; Hughes, E. D.; Ingold, C. K. *J. Chem. Soc.*, **1960**, 4054.
- [88] Saunders Jr., W. H.; Fahrenholtz, S. R.; Caress, E. A.; Lowe, J. P.; Schreiber, M. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 3401. Similar results were obtained by Brown, H. C.; Klimisch, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 1425.
- [89] Bartsch, R. A.; Bunnett, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 408.
- [90] Froemsdorf, D. H.; Robbins, M. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 1737. See also Froemsdorf, D. H.; Dowd, W.; Leimer, K. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 2345; Bartsch, R. A.; Kelly, C. F.; Pruss, G. M. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 3795; Feit, I. N.; Breger, I. K.; Capobianco, A. M.; Cooke, T. W.; Gitlin, L. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 2477; Ref. 81.
- [91] Bartsch, R. A.; Roberts, D. K.; Cho, B. R. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 4105.
- [92] Bartsch, R. A.; Read, R. A.; Larsen, D. T.; Roberts, D. K.; Scott, K. J.; Cho, B. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 1176.
- [93] Angelini, G.; Lilla, G.; Speranza, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 7393.
- [94] Sicher, J.; Svoboda, M.; Pánková, M.; Závada, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1971**, *36*, 3633; Bailey, D. S.; Saunders Jr., W. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 6904.
- [95] For example: see Ono, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, *44*, 1369; Bailey, D. S.; Saunders Jr., W. H. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 3363; Muir, D. M.; Parker, A. J. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 3201.
- [96] Lloyd, D. J.; Muir, D. M.; Parker, A. J. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 3015.
- [97] See Cram, D. J.; Greene, F. D.; DePuy, C. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 790; Cram, D. G. in *Newman Steric Effects in Organic Chemistry*; Wiley: NY, **1956**, p. 338.
- [98] Brown, H. C.; Wheeler, O. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 2199.
- [99] For discussions, see Bartsch, R. A.; Bunnett, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 1376, 1382; Feit, I. N.; Saunders Jr., W. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 1630, 5615; Alunni, S.; Baciocchi, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1976**, 877; Saunders Jr., W. H.; Cockerill, A. F. Ref. 3, p. 165.
- [100] See, for example, Redman, R. P.; Thomas, P. J.; Stirling, C. J. *M. J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 43.
- [101] For discussions, see Cockerill, A. F.; Harrison, R. G. Ref. 3, p. 178.
- [102] For a review of eliminations with COOH, COOR, CONH₂, and CN groups in the β position, see Butskus, P. F.; Denis, G. I. *Russ. Chem. Rev.*, **1966**, *35*, 839.
- [103] Dhar, M. L.; Hughes, E. D.; Ingold, C. K.; Masterman, S. *J. Chem. Soc.*, **1948**, 2055.
- [104] Dhar, M. L.; Hughes, E. D.; Ingold, C. K. *J. Chem. Soc.*, **1948**, 2058.
- [105] Hughes, M. L.; Ingold, C. K.; Maw, G. A. *J. Chem. Soc.*, **1948**, 2065.
- [106] Hughes, E. D.; Ingold, C. K.; Maw, G. A. *J. Chem. Soc.*, **1948**, 2072; Hughes, E. D.; Ingold, C. K.; Woolf, L. I. *J. Chem. Soc.*, **1948**, 2084.
- [107] Brown, H. C.; Berneis, H. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 10.
- [108] For a review, see Baciocchi, E. *Acc. Chem. Res.*, **1979**, *12*, 430. See also Baciocchi, E.; Ruziconi, R.; Sebastiani, G. V. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 827.
- [109] This list is from Banthorpe, D. V. *Elimination Reactions*; Elsevier: NY, **1963**, p. 4.
- [110] Loupy, A.; Seyden-Penne, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1971**, 2306.
- [111] For a review of eliminations in which NO₂ is a leaving group, see Ono, N. in *Feuer; Nielsen Nitro Compounds; Recent Advances in Synthesis, and Chemistry*; VCH: NY, **1990**, p. 1. See p. 86.
- [112] These lists are from Banthorpe, D. V., Ref. 109, p. 4, 7.
- [113] For a discussion of leaving-group ability, see Stirling, C. J. *M. Acc. Chem. Res.*, **1979**, *12*, 198. See also Varma, M.; Stirling, C. J. *M. J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 553.
- [114] For example, see Skell, P. S.; Hall, W. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 2851; Cocivera, M.; Winstein, S. Ref. 35; Feit, I. N.; Wright, D. G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 776. See, however, Cavazza, M. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 1031.
- [115] Veeravagu, P.; Arnold, R. T.; Eigenmann, E. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 3072.
- [116] Cooper, K. A.; Dhar, M. L.; Hughes, E. D.; Ingold, C. K.; MacNulty, B. J.; Woolf, L. I. *J. Chem. Soc.*, **1948**, 2043.
- [117] Aksnes, G.; Stensland, P. *Acta Chem. Scand.*, **1989**, *43*, 893, and references cited therein.
- [118] Jones, M. E.; Ellison, G. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 1645. For a different result with other reactants, see Lum, R. C.; Grabowski, J. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 8568.
- [119] Cooper, K. A.; Hughes, E. D.; Ingold, C. K.; Maw, G. A.; MacNulty, B. J. *J. Chem. Soc.*, **1948**, 2049.
- [120] For reviews, see Taylor, R. in *Patai The Chemistry of Functional Groups, Supplement B*, pt. 2; Wiley: NY, **1979**, p. 860; Smith, G. G.; Kelly, F. W. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1971**, *8*, 75; see pp. 76-143, 207; in Bamford; Tipper, Ref. 3, vol. 5, 1972, the articles by Swinbourne, E. S. p. 149; see (pp. 158-188), and by Richardson, W. H.; O'Neal, H. E. p. 381; see (pp. 381-446); Maccoll, A. Ref. 3; *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1965**, *3*, 91. For reviews of mechanisms in pyrolytic eliminations of halides, see Egger, K. W.; Cocks, A. T. in *Patai The Chemistry of the Carbon-Halogen Bond*, pt. 2; Wiley: NY, **1973**, p. 677; Maccoll, A. *Chem. Rev.*, **1969**, *69*, 33.
- [121] O'Connor, G. L.; Nace, H. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 2118.
- [122] Barton, D. H. R.; Head, A. J.; Williams, R. J. *J. Chem. Soc.*, **1953**, 1715.
- [123] In a few instances, anti or nonstereoselective elimination has been found; this behavior is generally ascribed to the intervention of other mechanisms. For example, see Bordwell, F. G.; Landis, P. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 2450, 6383; Briggs, W. S.; Djerassi, C. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 1625; Smismann, E. E.; Li, J. P.; Creese, M. W. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 1352.
- [124] Jones, D. N.; Saeed, M. A. *Proc. Chem. Soc.*, **1964**, 81. See also Goldberg, S. I.; Sahli, M. S. *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 2059.
- [125] For other evidence for syn elimination, see Curtin, D. Y.; Kellom, D. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 6011; Skell, P. S.; Hall, W. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 1557; Bailey, W. J.; Bird, C. N. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 3895.
- [126] Wright, D. R.; Sims, L. B.; Fry, A. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 3714.
- [127] Maccoll, A. Ref. 3, p. 215.
- [128] For reviews of such studies, see Maccoll, A. Ref. 120.
- [129] For rate studies of pyrolysis of some β -alkyl substituted ethyl bromides, see Chuchani, G.; Rotinov, A.; Dominguez, R. M.; Martin, I. *Int. J. Chem. Kinet.*, **1987**, *19*, 781.
- [130] For example, see Scheer, J. C.; Kooyman, E. C.; Sixma, F. L. *J. Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1963**, *82*, 1123. See also Louw, R.; Vermeeren, H. P. W.; Vogelzang, M. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1983**, 1875.
- [131] Taylor, R.; Smith, G. G.; Wetzel, W. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 4817; Smith, G. G.; Jones, D. A. K.; Brown, D. F. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 403; Taylor, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1978**, 1255. See also Ottenbrite, R. M.; Brockington, J. W. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 2463; Jordan, E. A.; Thorne, M. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1984**, 647; August, R.; McEwen, I.; Taylor, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1987**, 1683, and other papers in this series: Al-Awadi, N. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1990**, 2187.

- [132] Taylor, R. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1975**, 1025.
- [133] For a review of the mechanisms of 17-11, 17-8, and the pyrolysis of sulfilmines, see Oae, S.; Furukawa, N. *Tetrahedron*, **1977**, *33*, 2359.
- [134] For example, see Barton, D. H. R.; Howlett, K. E. *J. Chem. Soc.*, **1949**, 155, 165.
- [135] For example, see Rummens, F. H. A. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1964**, *83*, 901; Louw, R.; Kooyman, E. C. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1965**, *84*, 1511.
- [136] For examples; see Kampmeier, J. A.; Geer, R. P.; Meskin, A. J.; D'Silva, R. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 1257; Kochi, J. K.; Singleton, D. M.; Andrews, L. J. *Tetrahedron*, **1968**, *24*, 3503; Boothe, T. E.; Greene Jr., J. L.; Shevlin, P. B. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 794; Stark, T. J.; Nelson, N. T.; Jensen, F. R. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 420; Kochi, J. K. *Organic Mechanisms and Catalysis*; Academic Press: NY, **1978**, p. 346; Kamimura, A.; Ono, N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 1278.
- [137] Froemsdorf, D. H.; Collins, C. H.; Hammond, G. S.; DePuy, C. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 643; Haag, W. O.; Pines, H. *J. Org. Chem.*, **1959**, *24*, 877.
- [138] DePuy, C. H.; King, R. W. *Chem. Rev.*, **1960**, *60*, 431, have tables showing the product distribution for many cases.
- [139] Bailey, W. J.; Baylouny, R. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 2126.
- [140] Botteron, D. G.; Shulman, G. P. *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 2007.
- [141] Barton, D. H. R.; Head, A. J.; Williams, R. J. *J. Chem. Soc.*, **1952**, 453; Bamkole, T.; Maccoll, A. *Chem. Soc. B*, **1970**, 1159.
- [142] Taylor, R. Ref. 120, p. 885; Smith, G. G.; Mutter, L.; Todd, G. P. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 44; Chuchani, G.; Dominguez, R. M. *Int. J. Chem. Kinet.*, **1981**, *13*, 577; Hernández, A.; Chuchani, G. *Int. J. Chem. Kinet.*, **1983**, *15*, 205.
- [143] For a review of certain types of 1,4 and 1,6 eliminations, see Wakselman, M. *Nouv. J. Chem.*, **1983**, *7*, 439.
- [144] Thibblin, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1986**, 321; Ölwegård, M.; Ahlberg, P. *Acta Chem. Scand.*, **1990**, *44*, 642. For studies of the stereochemistry of 1,4 eliminations, see Hill, R. K.; Bock, M. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 637; Moss, R. J.; Rickborn, B. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 1992; Ölwegård, M.; Ahlberg, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 1279.
- [145] For reviews of methods for preparing alkynes, see Friedrich, K. in Patai; Rappoport *The Chemistry of Functional Groups, Supplement C*, pt. 2; Wiley: NY, **1983**, p. 1376; Ben-Efraim, D. A. in Patai *The Chemistry of the Carbon-Carbon Triple Bond*, pt. 2; Wiley: NY, **1978**, p. 755. For a comparative study of various methods, see Mesnard, D.; Bernadou, F.; Migoniac, L. *J. Chem. Res. (S)*, **1981**, 270, and other papers in this series.
- [146] For example, see Spitzin, V. I.; Michailenko, I. E.; Pirogova, G. N. *J. Prakt. Chem.*, **1964**, [4] 25, 160; Bertsch, H.; Greiner, A.; Kretzschmar, G.; Falk, F. *J. Prakt. Chem.*, **1964**, [4] 25, 184.
- [147] Anbazhagan, M.; Kumaran, G.; Sasidharan, M. *J. Chem. Res. (S)*, **1997**, 336.
- [148] Mattern, R.-H. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 291.
- [149] Berti, F.; Ebert, C.; Gardossi, L. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 8145.
- [150] For a list of reagents, with references, see Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*; VCH: NY, **1989**, p. 151.
- [151] Dorta, R. L.; Suárez, E.; Betancor, C. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 5035.
- [152] Monson, R. S. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 567; Monson, R. S.; Priest, D. N. *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 3826; Lomas, J. S.; Sagatys, D. S.; Dubois, J. E. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 165.
- [153] Lundeen, A. J.; Van Hoozer, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 2180; *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 3386. See also Davis, B. H. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 900; Iimori, T.; Ohtsuka, Y.; Oishi, T. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 1209.
- [154] Brady, W. T.; Marchand, A. P.; Giang, Y. F.; Wu, A. *Synthesis*, **1987**, 395; *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 3457.
- [155] Olah, G. A.; Wu, A.; Farooq, O. *Synthesis*, **1989**, 568.
- [156] Ref. 154; Funk, R. L.; Abelman, M. M.; Jellison, K. M. *Synlett*, **1989**, 36.
- [157] Stevens, C. L.; Singhal, G. H. *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 34.
- [158] For a review on the dehydration of 1,2 and 1,3 diols, see Bartók, M.; Molnár, A. in Patai *The Chemistry of Functional Groups, Supplement E*, pt. 2; Wiley: NY, **1980**, p. 721.
- [159] Guo, C.; Lu, X. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 394.
- [160] For reviews of dehydration mechanisms, see Vinnik, M. I.; Obratsov, P. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1990**, *59*, 63; Saunders Jr., W. H.; Cockerill, A. F. *Ref. 3*, pp. 221, 317; Knözinger, H. in Patai *The Chemistry of the Hydroxyl Group*, pt. 2; Wiley: NY, **1971**, p. 641.
- [161] See, for example, Kawanishi, M.; Arimatsu, S.; Yamaguchi, R.; Kimoto, K. *Chem. Lett.*, **1972**, 881.
- [162] For reviews, see Beránek, L.; Kraus, M. in Bamford; Tipper, Ref. 3, vol. 20, 1978, p. 274; Pines, H. *Intra-Sci. Chem. Rep.*, **1972**, *6*(2), ; see pp. 17-21; Noller, H.; Andréu, P.; Hunger, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1971**, *10*, 172; Knözinger, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1968**, *7*, 791. See also Berteau, P.; Ruwet, M.; Delmon, B. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1985**, *94*, 859.
- [163] Ashby, E. C.; Willard, G. F.; Goel, A. B. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 1221.
- [164] Reference 163; Brieger, G.; Watson, S. W.; Barar, D. G.; Shene, A. L. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 1340.
- [165] For a review, see Maercker, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987**, *26*, 972.
- [166] Feely, W.; Boekelheide, V. *Org. Synth.*, **IV**, 298.
- [167] For an investigation in the gas phase, see DePuy, C. H.; Bierbaum, V. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 5034.
- [168] Letsinger, R. L.; Pollart, D. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 6079.
- [169] For reviews, see Smith, J. G. *Synthesis*, **1984**, 629; see p. 637; Crandall, J. K.; Appar, M. *Org. React.*, **1983**, *29*, 345. For a list of reagents, with references, see Ref. 150, p. 117.
- [170] Doris, E.; Dechoux, L.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 7943.
- [171] Derty, M. R. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 924. For another silyl reagent, see Murata, S.; Suzuki, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 2738.
- [172] Mordini, A.; Ben Rayana, E.; Margot, C.; Schlosser, M. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 2401; Degl'Innocenti, A.; Mordini, A.; Pecchi, S.; Pinzani, D.; Reginato, G.; Ricci, A. *Synlett*, **1992**, 753, 803.
- [173] Su, n.; Walder, L.; Zhang, Z.; Scheffold, R. *Helv. Chim. Acta*, **1988**, *71*, 1073, and references cited therein. Also see Asami, M.; Suga, T.; Honda, K.; Inoue, S. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 6425.
- [174] For the mechanism of *n*-butyllithium cleavage of 2-methyltetrahydrofuran, see Cohen, T.; Stokes, S. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 8023.
- [175] Morken, J. P.; Didiuk, M. T.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 6997.
- [176] Gassman, P. G.; Burns, S. J. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 5574.
- [177] Miller, R. D.; McKean, D. R. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 323. For another method, see Marsi, M.; Gladysz, J. A. *Organometallics*, **1982**, *1*, 1467.
- [178] McEwen, I.; Taylor, R. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1982**, 1179. See also Taylor, R. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1988**, 737.
- [179] Miller, J. A.; Nelson, J. A.; Byrne, M. P. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 18.
- [180] For a review, see DePuy, C. H.; King, R. W. *Ref. 138*, p. 432. For some procedures, see Jenneskens, L. W.; Hoefs, C. A. M.; Wiersum, U. E. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 5811, and references cited therein.
- [181] Aubrey, D. W.; Barnatt, A.; Gerrard, W. *Chem. Ind. (London)*, **1965**, 681.
- [182] See, for example, Bailey, W. J.; Bird, C. N. *Ref. 125*.
- [183] For a review, see Heck, R. F. *Palladium Reagents in Organic Synthesis*; Academic Press: NY, **1985**, p. 172.
- [184] Trost, B. M.; Lautens, M.; Peterson, B. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 4525.
- [185] For a method of preparing xanthates from alcohols in one laboratory step, see Lee, A. W. M.; Chan, W. H.; Wong, H. C.; Wong, M. S. *Synth. Commun.*, **1989**, *19*, 547.
- [186] For reviews, see DePuy, C. H.; King, R. W. *Ref. 138*, p. 444; Nace, H. R. *Org. React.*, **1962**, *12*, 57.
- [187] Bader, R. F. W.; Bourns, A. N. *Can. J. Chem.*, **1961**, *39*, 348.
- [188] For a list of reagents used for sulfonate cleavages, with references, see Ref. 150, p. 153.
- [189] Corey, E. J.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 111.
- [190] Corey, E. J.; Posner, G. H.; Atkinson, R. F.; Wingard, A. K.; Halloran, D. J.; Radzick, D. M.; Nash, J. J. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 389.
- [191] Shimagaki, M.; Fujieda, Y.; Kimura, T.; Nakata, T. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 719.

- [192] Nace, H. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 5428.
- [193] For reviews, see Bentley, K. W. in Bentley; Kirby *Elucidation of Organic Structures by Physical and Chemical Methods*, 2nd ed. (vol. 4 of Weissberger *Techniques of Chemistry*), pt. 2; Wiley: NY, **1973**, p. 255; White, E. H.; Woodcock, D. J. in Patai *The Chemistry of the Amino Group*; Wiley: NY, **1968**, p. 409; Cope, A. C.; Trumbull, E. R. *Org. React.*, **1960**, *11*, 317.
- [194] Archer, D. A. *J. Chem. Soc. C*, **1971**, 1327.
- [195] Saunders Jr., W. H.; Cockerill, A. F. Ref. 3, p. 4.
- [196] Baumgarten, R. J. *J. Chem. Educ.*, **1968**, *45*, 122.
- [197] Musker, W. K. *J. Chem. Educ.*, **1968**, *45*, 200; Musker, W. K.; Stevens, R. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 3515; Tanaka, J.; Dunning, J. E.; Carter, J. C. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 3431.
- [198] Cope, A. C.; Mehta, A. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 1949. See also Baldwin, M. A.; Banthorpe, D. V.; Loudon, A. G.; Waller, F. D. *J. Chem. Soc. B*, **1967**, 509.
- [199] Cope, A. C.; LeBel, N. A.; Moore, P. T.; Moore, W. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 3861.
- [200] Cope, A. C.; Trumbull, E. R. Ref. 193, p. 348.
- [201] Hofmann, A. W. *Liebigs Ann. Chem.*, **1851**, *78*, 253.
- [202] For a review, see Franke, W.; Ziegenbein, W.; Meister, H. *Angew. Chem.*, **1960**, *72*, 391. See pp. 397-398.
- [203] Bach, R. D.; Bair, K. W.; Andrzejewski, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 8608; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 819.
- [204] Weygand, F.; Daniel, H.; Simon, H. *Chem. Ber.*, **1958**, *91*, 1691; Bach, R. D.; Knight, J. W. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 3815.
- [205] Wittig, G.; Burger, T. F. *Liebigs Ann. Chem.*, **1960**, *632*, 85.
- [206] Hünig, S.; Öiler, M.; Wehner, G. *Liebigs Ann. Chem.*, **1979**, 1925.
- [207] For reviews, see Cope, A. C.; Trumbull, E. R. Ref. 193, p. 361; DePuy, C. H.; King, R. W. Ref. 138, p. 448.
- [208] Cope, A. C.; LeBel, N. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 4656; Cope, A. C.; Ciganek, E.; Howell, C. F.; Schweizer, E. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 4663.
- [209] Zavada, J.; Páinková, M.; Svoboda, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1973**, *38*, 2102.
- [210] Cram, D. J.; Sahyun, M. R. V.; Knox, G. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 1734.
- [211] See, for example, Bach, R. D.; Andrzejewski, D.; Dusold, L. R. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 1742.
- [212] Aitken, R. A.; Atherton, J. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 1281.
- [213] Aitken, R. A.; Héron, H.; Janosi, A.; Karodia, N.; Raut, S. V.; Seth, S.; Shannon, I. J.; Smith, F. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 2467.
- [214] Aitken, R. A.; Boeters, C.; Morrisson, J. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 2473.
- [215] For reviews, see Adlington, R. M.; Barrett, A. G. M. *Acc. Chem. Res.*, **1983**, *16*, 55; Shapiro, R. H. *Org. React.*, **1976**, *23*, 405.
- [216] Shapiro, R. H.; Heath, M. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 5734; Kaufman, G.; Cook, F.; Shechter, H.; Bayless, J.; Friedman, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 5736; Shapiro, R. H. *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 345; Meinwald, J.; Uno, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 800.
- [217] Stemke, J. E.; Bond, F. T. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 1815.
- [218] See Dauben, W. G.; Rivers, G. T.; Zimmerman, W. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 3414.
- [219] For a review of the mechanism, see Casanova, J.; Waegell, B. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1975**, 922.
- [220] Reference 216; Shapiro, R. H.; Hornaman, E. C. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 2302.
- [221] Lipton, M. F.; Shapiro, R. H. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 1409.
- [222] See Traas, P. C.; Boelens, H.; Takken, H. J. *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 2287; Stemke, J. E.; Chamberlin, A. R.; Bond, F. T. *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 2947.
- [223] For a review, see Chamberlin, A. R.; Bloom, S. H. *Org. React.*, **1990**, *39*, 1.
- [224] Maruoka, K.; Oishi, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 2289.
- [225] Biellmann, J. F.; Pete, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1967**, 675.
- [226] Bamford, W. R.; Stevens, R. R. *J. Chem. Soc.*, **1952**, 4735.
- [227] Powell, J. W.; Whiting, M. C. *Tetrahedron*, **1959**, *7*, 305; **1961**, *12*, 168; DePuy, C. H.; Froemdsorf, D. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 634; Bayless, J. H.; Friedman, L.; Cook, F. B.; Shechter, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 531; Nickon, A.; Werstiuk, N. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 7081.
- [228] For a review, see Regitz, M.; Maas, G. *Diazo Compounds*; Academic Press: NY, **1986**, p. 257. For an improved procedure, see Wulfman, D. S.; Yousefian, S.; White, J. M. *Synth. Commun.*, **1988**, *18*, 2349.
- [229] Godfrey, A. G.; Ganem, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 3717.
- [230] For a discussion and leading references for this class of eliminations see Smith, M. B. *Organic Synthesis*, McGraw-Hill, NY, **1994**, p. 162.
- [231] Certain sulfones undergo elimination with 5% HCl in THF: Yoshida, T.; Saito, S. *Chem. Lett.*, **1982**, 165.
- [232] Hofmann, J. E.; Wallace, T. J.; Argabright, p. A.; Schriesheim, A. *Chem. Ind. (London)*, **1963**, 1234.
- [233] Gai, Y.; Jin, L.; Julia, M.; Verpeaux, J.-N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 1625.
- [234] Hofmann, J. E.; Wallace, T. L.; Schriesheim, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 1561.
- [235] Schmitz, C.; Harvey, J. N.; Viehe, H. G. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1994**, *103*, 105; Yoshimura, T.; Tsukurimichi, E.; Iizuka, Y.; Mizuno, H.; Isaji, H.; Shimasaki, C. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1989**, *62*, 1891.
- [236] For reviews, see Beck, T. G. in Patai *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*, vol. 2; Wiley: NY, **1987**, p. 91, 95; Paulmier, C. *Selenium Reagents and Intermediates in Organic Synthesis*; Pergamon: Elmsford, NY, **1986**, p. 132; Reich, H. J. *Acc. Chem. Res.*, **1979**, *12*, 22, in Trahanovsky *Oxidation in Organic Chemistry*, pt. C; Academic Press: NY, **1978**, p. 15; Sharpless, K. B.; Gordon, K. M.; Lauer, R. F.; Patrick, D. W.; Singer, S. P.; Young, M. W. *Chem. Scr.*, **1975**, *8A*, 9. See also Liotta, D. *Organoselenium Chemistry*; Wiley: NY, **1987**.
- [237] Jones, D. N.; Higgins, W. J. *Chem. Soc. C*, **1970**, 81.
- [238] Reich, H. J.; Willis Jr., W. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 5967.
- [239] Clive, D. L. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 695; Reich, H. J.; Renga, J. M.; Reich, I. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 5434 and cited references; Sharpless, K. B.; Lauer, R. F.; Teranishi, A. Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 6137; Grieco, P. A.; Miyashita, M. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 120. For lists of reagents, with references, see Ref. 150, p. 149.
- [240] Trost, B. M.; Salzmann, T. N.; Hiroi, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 4887. For a review of this and related methods, see Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.*, **1978**, *11*, 453.
- [241] de Groot, A.; Jansen, B. J. M.; Reuvers, J. T. A.; Tedjo, E. M. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 4137.
- [242] For a review of eliminations involving the carbon-halogen bond, see Baciocchi, E. in Patai; Rappoport *The Chemistry of Functional Groups, Supplement D*, pt. 2; Wiley: NY, **1983**, p. 1173.
- [243] Triphenylmethylpotassium rapidly dehydrohalogenates secondary alkyl bromides and iodides, in over 90% yields, at 0°C: Anton, D. R.; Crabtree, R. H. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 2449.
- [244] For a list of reagents, with references, see Ref. 150, p. 131.
- [245] Truscheit, E.; Eiter, K. *Liebigs Ann. Chem.*, **1962**, *658*, 65; Oediger, H.; Kabbe, H.; Möller, F.; Eiter, K. *Chem. Ber.*, **1966**, *99*, 2012; Vogel, E.; Klörner, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1968**, *7*, 374.
- [246] Oediger, H.; Möller, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1967**, *6*, 76; Wolkoff, P. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 1944.
- [247] For a review of these reagents, see Oediger, H.; Möller, F.; Eiter, K. *Synthesis*, **1972**, 591.
- [248] Schwesinger, R.; Schlemper, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987**, *26*, 1167.
- [249] Kimura, Y.; Regen, S. L. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 195; Halpern, M.; Zahalka, H. A.; Sasson, Y.; Rabinovitz, M. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 5088. See also Barry, J.; Bram, G.; Decodts, G.; Loupy, A.; Pigeon, P.; Sansoulet, J. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 1138.
- [250] For a discussion, see Fieser, L. F.; Fieser, M. *Reagents for Organic Syntheses*, vol. 1; Wiley: NY, **1967**, p. 606. For a review of alkali metal fluorides in this reaction, see Yakobson, G. G.; Akhmetova, N. E. *Synthesis*, **1983**, 169. See p. 170-173.
- [251] Hanna, R. *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 2105; Monson, R. S. *Chem. Commun.*, **1971**, 113; Hutchins, R. O.; Hutchins, M. G.; Milewski, C. A. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 4190.

- [252] Matsubara, S.; Matsuda, H.; Hamatani, T.; Schlosser, M. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 2855.
- [253] For reviews, see Ben-Efraim, D. A. Ref. 145; Köbrich, G.; Buck, P. in *Viehe Acetylenes*; Marcel Dekker: NY, **1969**, p. 100; Ref. 202, p. 391; Köbrich, G. Ref. 3, p. 50.
- [254] For a list of reagents, with references, see Ref. 150, p. 289.
- [255] For a review, see Noller, H.; Andréu, P.; Hunger, M. Ref. 162.
- [256] Duhamel, L.; Ravard, A.; Plaquet, J. C.; Plé, G.; Davoust, D. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1990**, 787.
- [257] For a monograph on the chemistry of ketenes, see Tidwell, T. T. *Ketenes*, Wiley, NY, **1995**.
- [258] For a review of this procedure, see Luknitskii, F. I.; Vovsi, B. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1969**, *38*, 487.
- [259] For reviews of sulfenes, see King, J. F. *Acc. Chem. Res.*, **1975**, *8*, 10; Nagai, T.; Tokura, N. *Int. J. Sulfur Chem., Part B*, **1972**, *207*; Truce, W. E.; Liu, L. K. *Mech. React. Sulfur Compd.* **1969**, *4*, 145; Opitz, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1967**, *6*, 107; Wallace, T. J. *Q. Rev. Chem. Soc.*, **1966**, *20*, 67.
- [260] Brown, H. C.; Bhatt, M. V.; Munkkata, T.; Zweifel, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 567; Taniguchi, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1979**, *52*, 2942.
- [261] Hubert, A. J. *J. Chem. Soc.*, **1965**, 6669.
- [262] Abidi, S. L. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 267; *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 2687.
- [263] Corey, E. J.; Seibel, W. L.; Kappos, J. C. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 4921.
- [264] For a review, see Tsuji, J.; Ohno, K. *Synthesis*, **1969**, 157. For extensions to certain other acid derivatives, see Minami, I.; Nisar, M.; Yuhara, M.; Shimizu, I.; Tsuji, J. *Synthesis*, **1987**, 992.
- [265] Lau, K. S. Y.; Becker, Y.; Huang, F.; Baenziger, N.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 5664.
- [266] Sharpless, K. B.; Flood, T. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 370; Sharpless, K. B.; Umbreit, M. A.; Nieh, T.; Flood, T. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 6538.
- [267] For a list of reagents, with references, see Ref. 150, p. 155.
- [268] McMurry, J. E. *Acc. Chem. Res.*, **1983**, *16*, 405 and cited references.
- [269] Sarma, J. C.; Sharma, R. P. *Chem. Ind. (London)*, **1987**, 96.
- [270] Cook, G. K.; Andrews, M. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 9448.
- [271] Carnahan Jr., J. C.; Closson, W. D. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 3447.
- [272] Dalaye, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1968**, 2099.
- [273] Barrett, A. G. M.; Barton, D. H. R.; Bielski, R. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 2378.
- [274] For reviews, see Block, E. *Org. React.*, **1984**, *30*, 457; Sonnet, P. E. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 557; see p. 593-598; Mackie, R. K. in *Cadogan Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis*; Academic Press: NY, **1979**, p. 354.
- [275] Corey, E. J.; Winter, R. A. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 2677.
- [276] Corey, E. J. *Pure Appl. Chem.*, **1967**, *14*, 19. See p. 32-33.
- [277] Semmelhack, M. F.; Stauffer, R. D. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 2667. For another method, see Vedejs, E.; Wu, E. S. C. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 3641.
- [278] Corey, E. J.; Hopkins, P. B. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 1979.
- [279] Corey, E. J.; Carey, F. A.; Winter, R. A. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 934.
- [280] See Hines, J. N.; Peagram, M. J.; Whitham, G. H.; Wright, M. *Chem. Commun.*, **1968**, 1593; Josan, J. S.; Eastwood, F. W. *Aust. J. Chem.*, **1968**, *21*, 2013; Hiyama, T.; Nozaki, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1973**, *46*, 2248; Marshall, J. A.; Lewellyn, M. E. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 1311; Breuer, E.; Bannet, D. M. *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 997; Hanessian, S.; Bargiotti, A.; LaRue, M. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 737; Hatanaka, K.; Tanimoto, S.; Oida, T.; Okano, M. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 5195; Ando, M.; Ohhara, H.; Takase, K. *Chem. Lett.*, **1986**, 879; King, J. L.; Posner, B. A.; Mak, K. T.; Yang, N. C. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 3919; Beels, C. M. D.; Coleman, M. J.; Taylor, R. J. K. *Synlett*, **1990**, 479.
- [281] For reviews, see Wong, H. N. C.; Fok, C. C. M.; Wong, T. *Heterocycles*, **1987**, *26*, 1345; Sonnet, P. E. Ref. 274, p. 576.
- [282] Wittig, G.; Haag, W. *Chem. Ber.*, **1955**, *88*, 1654.
- [283] Scott, C. B. *J. Org. Chem.*, **1957**, *22*, 1118.
- [284] Vedejs, E.; Fuchs, P. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 4070; **1973**, *95*, 822.
- [285] For a list of reagents, with references, see Ref. 150, p. 140.
- [286] Gurudutt, K. N.; Ravindranath, B. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 1173.
- [287] Baruah, R. N.; Sharma, R. P.; Baruah, J. N. *Chem. Ind. (London)*, **1983**, 524.
- [288] Denis, J. N.; Magnane, R.; Van Eenoo, M.; Krief, A. *Nouv. J. Chim.*, **1979**, *3*, 705. For other silyl reagents, see Reetz, M. T.; Plachky, M. *Synthesis*, **1976**, 189; Dervan, P. B.; Shippey, M. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 1265; Caputo, R.; Mangoni, L.; Neri, O.; Palumbo, G. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 3551.
- [289] Denis, J. N. et al., Ref. 288.
- [290] Sarma, D. N.; Sharma, R. P. *Chem. Ind. (London)*, **1984**, 712.
- [291] Girard, P.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 2693; Matsukawa, M.; Tabuchi, T.; Inanaga, J.; Yamaguchi, M. *Chem. Lett.*, **1987**, 2101.
- [292] Hendrickson, J. B.; Walker, M. A.; Varvak, A.; Hussoin, M. S. *Synlett*, **1996**, 661.
- [293] For a review of this reaction, see Sonnet, P. E. Ref. 274, p. 587. For a review of episulfides, see Goodman, L.; Reist, E. J. in *Kharasch; Meyers. The Chemistry of Organic Sulfur Compounds*, vol. 2; Pergamon: Elmsford, NY, **1966**, p. 93.
- [294] Neureiter, N. P.; Bordwell, F. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 578; Davis, R. E. *J. Org. Chem.*, **1957**, *23*, 1767.
- [295] Schauder, J. R.; Denis, J. N.; Krief, A. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 1657.
- [296] Calet, S.; Alper, H. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 3573.
- [297] Lightner, D. A.; Djerassi, C. *Chem. Ind. (London)*, **1962**, 1236; Latif, N.; Mishriky, N.; Zeid, I. *J. Prakt. Chem.*, **1970**, *312*, 421.
- [298] Culvenor, C. J.; Davies, W.; Heath, N. S. *J. Chem. Soc.*, **1949**, 282; Helmkamp, G. K.; Pettitt, D. J. *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 3258.
- [299] Hartzell, G. E.; Paige, J. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 2616; *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 459; Aalbersberg, W. G. L.; Vollhardt, K. P. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 2792.
- [300] For reviews, see Paquette, L. A. *Org. React.*, **1977**, *25*, 1; *Mech. Mol. Migr.*, **1968**, *1*, 121; *Acc. Chem. Res.*, **1968**, *1*, 209; Meyers, C. Y.; Matthews, W. S.; Ho, L. L.; Kolb, V. M.; Parady, T. E. in *Smith Catalysis in Organic Synthesis*; Academic Press: NY, **1977**, p. 197; Rappe, C. in *Patai. The Chemistry of the Carbon-Halogen Bond*, Ref. 3, pt. 2, p. 1105; Bordwell, F. G. *Acc. Chem. Res.*, **1970**, *3*, 281; see p. 285-286; in *Janssen Organosulfur Chemistry*; Wiley: NY, **1967**, p. 271.
- [301] Hartman, G. D.; Hartman, R. D. *Synthesis*, **1982**, 504.
- [302] See, for example, Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 4089; Neureiter, N. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 558; Bordwell, F. G.; Wolfinger, M. D. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 2521; Bordwell, F. G.; Doomes, E. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 2526, 2531.
- [303] Sutherland, A. G.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 3267.
- [304] Bordwell, F. G.; Williams Jr., J. M.; Hoyt Jr., E. B.; Jarvis, B. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 429; Bordwell, F. G.; Williams Jr., J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 435.
- [305] Block, E.; Aslam, M.; Eswarakrishnan, V.; Gebreyes, K.; Hutchinson, J.; Iyer, R.; Laffitte, J.; Wall, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 4568.
- [306] Hendrickson, J. B.; Boudreaux, G. J.; Palumbo, P. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 2358.
- [307] Mock, W. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 2857; McGregor, S. D.; Lemal, D. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 2858.
- [308] Mock, W. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 5682.
- [309] Reference 304. See also Vilmsmaier, E.; Trostisch, R.; Vostrowsky, O. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 3987.
- [310] For a review, see Mock, W. L. in *Marchand; Lehr. Pericyclic Reactions*, vol. 2; Academic Press: NY, **1977**, p. 141.
- [311] Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *The Conservation of Orbital Symmetry*; Academic Press: NY, **1970**, p. 152.
- [312] Phillips, J. C.; Swisher, J. V.; Haidukewych, D.; Morales, O. *Chem. Commun.*, **1971**, 22.
- [313] Carpino, L. A.; McAdams, L. V.; Rynbrandt, R. H.; Spiewak, J. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 476; Phillips, J. C.; Morales, O. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 713.

- [314] Mitchell, R. H. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 4395. For a similar reaction without base treatment, see Pommelet, J.; Nyns, C.; Lahousse, F.; Merényi, R.; Viehe, H. G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1981**, *20*, 585.
- [315] For reviews, see Sonnet, P. E. Ref. 274, p. 591; Dermer, O. C.; Ham, G. E. *Ethylenimine and other Aziridines*; Academic Press: NY, **1969**, p. 293.
- [316] Clark, R. D.; Helmkamp, G. K. *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 1316; Carlson, R. M.; Lee, S. Y. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 4001.
- [317] Imamoto, T.; Yukawa, Y. *Chem. Lett.*, **1974**, 165.
- [318] Heine, H. W.; Myers, J. D.; Peltzer III, E. T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1970**, *9*, 374.
- [319] For a review of this reaction, see Baciocchi, E. in Patai; Rappoport, Ref. 242; pt. 1, p. 161. Also see Bosser, G.; Paris, J. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1992**, 2057.
- [320] Fukunaga, K.; Yamaguchi, H. *Synthesis*, **1981**, 879. See also Nakayama, J.; Machida, H.; Hoshino, M. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 3001; Landini, D.; Milesi, L.; Quadri, M. L.; Rolla, F. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 152.
- [321] For a lists of reagents, with references, see Ref. 150, p. 133.
- [322] See Shono, T. *Electroorganic Chemistry as a New Tool in Organic Synthesis*; Springer: NY, **1984**, p. 145; Fry, A. J. *Synthetic Organic Electrochemistry*, 2nd ed.; Wiley: NY, **1989**, p. 151.
- [323] Ranu, B. C.; Guchhait, S. K.; Sarkar, A. *Chem. Commun.*, **1998**, 2113.
- [324] Yanada, R.; Negoro, N.; Yanada, K.; Fujita, T. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 9313.
- [325] Malanga, C.; Aronica, L. A.; Lardicci, L. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 9189.
- [326] Malanga, C.; Mannucci, S.; Lardicci, L. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 1021.
- [327] Yanada, R.; Bessho, K.; Yanada, K. *Chem. Lett.*, **1994**, 1279.
- [328] For reviews of allene formation, see Schuster, H. F.; Coppola, G. M. *Allenes in Organic Synthesis*; Wiley: NY, **1984**, p. 9; Landor, P. D. in Landor. *The Chemistry of the Allenes*, vol. 1; Academic Press: NY, **1982**, p. 19; Taylor, D. R. *Chem. Rev.*, **1967**, *67*, 317.
- [329] Wang, X.; Ramos, B.; Rodriguez, A. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 6977.
- [330] Engman, L.; Byström, S. E. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 3170.
- [331] For discussion, see Saunders Jr., W. H.; Cockerill, A. F. Ref. 3, p. 332; Ref. 319.
- [332] For example, see House, H. O.; Ro, R. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 182; Gordon, M.; Hay, J. V. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 427.
- [333] For example, see Stevens, C. L.; Valicenti, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 838; Sicher, J.; Havel, M.; Svoboda, M. *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 4269.
- [334] Darling, S. D.; Kidwell, R. L. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 3974.
- [335] For a procedure that gives 60–65% yields when one R = H, see McCarney, C. C.; Ward, R. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1975**, 1600. See also Masters, A. P.; Sorensen, T. S.; Ziegler, T. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 3558.
- [336] See Ref. 150, p. 136, for reagents that produce alkenes from β -halo ethers and esters, and from halohydrins.
- [337] Cristol, S. J.; Rademacher, L. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 1600; Reeve, W.; Brown, R.; Steckel, T. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 4607.
- [338] Gurien, H. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 878.
- [339] Amstutz, E. D. *J. Org. Chem.*, **1944**, *9*, 310.
- [340] House, H. O.; Ro, R. S. Ref. 332.
- [341] McMurry, J. E.; Hoz, T. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 3797.
- [342] For reviews, see Becker, K. B.; Grob, C. A. in Patai, *The Chemistry of Functional Groups, Supplement A*, pt.; Wiley: NY, **1977**, p. 653; Grob, C. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1969**, *8*, 535; Grob, C. A.; Schiess, P. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1967**, *6*, 1.
- [343] Grob, C. A.; Ostermayer, F.; Raudenbusch, W. *Helv. Chim. Acta*, **1962**, *45*, 1672.
- [344] Fischer, W.; Grob, C. A. *Helv. Chim. Acta*, **1978**, *61*, 2336 and cited references.
- [345] Geisel, M.; Grob, C. A.; Wohl, R. A. *Helv. Chim. Acta*, **1969**, *52*, 2206 and cited references.
- [346] Grob, C. A.; Hoerle, R. M.; Ohta, M. *Helv. Chim. Acta*, **1962**, *45*, 1823.
- [347] Zimmerman, H. E.; English Jr., J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 2285, 2291, 2294.
- [348] For a review of such cases, see Caine, D. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1988**, *20*, 1.
- [349] Hara, S.; Taguchi, H.; Yamamoto, H.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 1545.
- [350] For a 1,4 example of this reaction, see Rüttimann, A.; Wick, A.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta*, **1975**, *58*, 1450.
- [351] Mulzer, J.; Brüntrup, G. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 1909.
- [352] For another method, see Tanzawa, T.; Schwartz, J. *Organometallics*, **1990**, *9*, 3026.
- [353] Mulzer, J.; Brüntrup, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1977**, *16*, 255; Mulzer, J.; Lammer, O. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1983**, *22*, 628.
- [354] Noyce, D. S.; Banitt, E. H. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 4043; Adam, W.; Baeza, J.; Liu, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 2000; Krapcho, A. P.; Jahngen Jr., E. G. E. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1322, 1650; Mageswaran, S.; Sultanbawa, M. U. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1976**, 884; Adam, W.; Martinecz, G.; Thompson, J.; Yany, F. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 3359.
- [355] Mulzer, J.; Zippel, M.; Brüntrup, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1980**, *19*, 465; Mulzer, J.; Zippel, M. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 751. See also Moyano, A.; Pericas, M. A.; Valenti, E. *J. Org. Chem.*, **1989**, 573.
- [356] For other methods of fragmentation of an α,β epoxy ketone derivatives, see MacAlpine, G. A.; Warkentin, J. *Can. J. Chem.*, **1978**, *56*, 308, and references cited therein.
- [357] Eschenmoser, A.; Felix, D.; Ohloff, G. *Helv. Chim. Acta*, **1967**, *50*, 708; Tanabe, M.; Crowe, D. F.; Dehn, R. L.; Detre, G. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 3739; Tanabe, M.; Crowe, D. F.; Dehn, R. L. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 3943.
- [358] Corey, E. J.; Sachdev, H. S. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 579.
- [359] Felix, D.; Müller, R. K.; Horn, U.; Joos, R.; Schreiber, J.; Eschenmoser, A. *Helv. Chim. Acta*, **1972**, *55*, 1276.
- [360] For a review, see Stark, B. P.; Duke, A. J. Ref. 417, p. 16.
- [361] LeBlanc, B. F.; Sheridan, R. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 4554; Birney, D. M.; Wiberg, K. B.; Berson, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 6631.
- [362] For a review with many examples; see Oglarosu, M. A.; Romanelli, M. G.; Becker, E. I. *Chem. Rev.*, **1965**, *65*, 261. See pp. 300–348. For references to this and related reactions, see Ref. 150, p. 101.
- [363] For reviews, see Friedrich, K. in Patai; Rappoport, Ref. 145, pt. 2, p. 1345; Friedrich, K.; Wallenfels, K. in Rappoport. *The Chemistry of the Cyano Group*; Wiley: NY, **1970**, p. 92. For a review of methods of synthesizing nitriles, see Fatiadi, K. in Patai; Rappoport, Ref. 145, pt. 2, p. 1057.
- [364] For lists of some other reagents, with references, see Molina, P.; Alajarin, M.; Vilaplana, M. J. *Synthesis*, **1982**, 1016; Aizpurua, J. M.; Palomo, C. *Nouv. J. Chim.*, **1983**, *7*, 465; Attanasi, O.; Palma, P.; Serra-Zanetti, F. *Synthesis*, **1983**, 741; Jursić, B. *Synth. Commun.*, **1989**, *19*, 689.
- [365] Kim, J. N.; Chung, K. H.; Ryu, E. K. *Synth. Commun.*, **1990**, *20*, 2785.
- [366] Shinozaki, H.; Imatsumi, M.; Tajima, M. *Chem. Lett.*, **1983**, 929.
- [367] Ortiz-Marcales, M.; Pinuero, L.; Ufret, L.; Algarin, W.; Morales, J. *Synth. Commun.*, **1998**, *28*, 2807.
- [368] Meshram, H. M. *Synthesis*, **1992**, 943.
- [369] See Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K.; Kamada, T.; Kishi, K. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 2249.
- [370] Kumar, H. M. S.; Mohanty, P. K.; Kumar, M. S.; Yadav, J. S. *Synth. Commun.*, **1997**, *27*, 1327.
- [371] Bose, D. S.; Narsaiah, A. V. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 6533.
- [372] Hauser, C. R.; Le Maistre, J. W.; Rainsford, A. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1935**, *57*, 1056.
- [373] Roberts, J. T.; Rittberg, B. R.; Kovacic, P. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 4111.
- [374] Smith, R. F.; Walker, L. E. *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 4372; Grandberg, I. I. *J. Gen. Chem. USSR*, **1964**, *34*, 570; Grundon, M. F.; Scott, M. D. *J. Chem. Soc.*, **1964**, 5674; Ioffe, B. V.; Zelenina, N. L. *J. Org. Chem., USSR*, **1968**, *4*, 1496.
- [375] Moore, J. S.; Stupp, S. I. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 3374.
- [376] Cuvigny, T.; Le Borgne, J. F.; Larchevêque, M.; Normant, H. *Synthesis*, **1976**, 237.
- [377] For reviews, see Gawley, R. E. *Org. React.*, **1988**, *35*, 1; Conley, R. T.; Ghosh, S. *Mech. Mol. Migr.*, **1971**, *4*, 197; see pp. 197–251; see McCarty, C. G. in Patai. *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*; Wiley: NY, **1970**, p. 416; Casanova, J. in Rappoport, Ref. 363, p. 915.
- [378] For more complete lists with references, see Olah, G. A.; Vankar, Y. D.; Berrier, A. L. *Synthesis*, **1980**, 45; Conley, R. T.; Ghosh, S. Ref. 377.

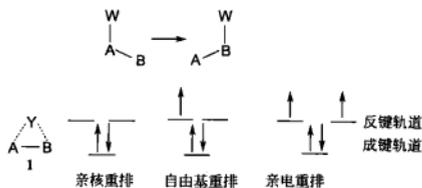
- [379] Fischer, H. P.; Grob, C. A.; Renk, E. *Helv. Chim. Acta*, **1962**, *45*, 2539; Fischer, H. P.; Grob, C. A. *Helv. Chim. Acta*, **1963**, *46*, 936.
- [380] See the discussion in Ferris, A. F. *J. Org. Chem.*, **1960**, *25*, 12.
- [381] See, for example, Hill, R. K.; Conley, R. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 645.
- [382] Hassner, A.; Nash, E. G. *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 525.
- [383] Grob, C. A.; Fischer, H. P.; Raudenbusch, W.; Zergenyi, J. *Helv. Chim. Acta*, **1964**, *47*, 1003.
- [384] Ahmad, A.; Spenser, I. D. *Can. J. Chem.*, **1961**, *39*, 1340; Ferris, A. F.; Johnson, G. S.; Gould, F. E. *J. Org. Chem.*, **1960**, *25*, 1813; Grob, C. A.; Sieber, A. *Helv. Chim. Acta*, **1967**, *50*, 2520; Green, M.; Pearson, S. C. *J. Chem. Soc. B*, **1969**, 593.
- [385] For reviews, see Bieron, J. F.; Dinan, F. J. in Zabicky, *The Chemistry of Amides*; Wiley: NY, **1970**, p. 274; Friedrich, K.; Wallenfels, K. Ref. 363, p. 96; Friedrich, K. Ref. 363.
- [386] Yamato, E.; Sugawara, S. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 4383; Appel, R.; Kleinstück, R.; Ziehn, K. *Chem. Ber.*, **1971**, *104*, 1030; Harrison, C. R.; Hodge, P.; Rogers, W. J. *Synthesis*, **1977**, 41.
- [387] Monson, R. S.; Priest, D. N. *Can. J. Chem.*, **1971**, *49*, 2897.
- [388] Claremon, D. A.; Phillips, B. T. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 2155.
- [389] Barger, T. M.; Riley, C. M. *Synth. Commun.*, **1980**, *10*, 479.
- [390] Nakajima, N.; Ubukata, M. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 2099.
- [391] For a list of reagents, with references, see Ref. 150, p. 991.
- [392] Heck, M. -P.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 6486.
- [393] See, for example, Imamoto, T.; Takaoka, T.; Yokoyama, M. *Synthesis*, **1983**, 142.
- [394] For a list of methods, with references, see Ref. 150, p. 976.
- [395] Hulkenberg, A.; Troost, J. J. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 1505.
- [396] Rickborn, B.; Jensen, F. R. *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 4608.
- [397] Schroth, W.; Kluge, H.; Frach, R.; Hodek, W.; Schädlér, H. D. *J. Prakt. Chem.*, **1983**, *325*, 787.
- [398] For a new synthesis, see Creedon, S. M.; Crowley, H. K.; McCarthy, D. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1998**, 1015.
- [399] For reviews, see Hoffmann, P.; Gokel, G. W.; Marquarding, D.; Ugi, I. in *Ugi Isonitrile Chemistry*; Academic Press: NY, **1971**, p. 10; Ugi, I.; Fetzer, U.; Eholzer, U.; Krupfer, H.; Offermann, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1965**, *4*, 472; *Newer Methods Prep. Org. Chem.*, **1968**, *4*, 37.
- [400] See Obrecht, R.; Herrmann, R.; Ugi, I. *Synthesis*, **1985**, 400.
- [401] Walborsky, H. M.; Niznik, G. E. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 187.
- [402] Baldwin, J. E.; O'Neil, I. A. *Synlett*, **1991**, 603.
- [403] Appel, R.; Kleinstück, R.; Ziehn, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1971**, *10*, 132.
- [404] For a review of the reactions in this section, see Bocharov, B. V. *Russ. Chem. Rev.*, **1965**, *34*, 212. For a review of carbodiimide chemistry, see Williams, A.; Ibrahim, I. T. *Chem. Rev.*, **1981**, *81*, 589.
- [405] For some others not mentioned here, see Sakai, S.; Fujinami, T.; Otani, N.; Aizawa, T. *Chem. Lett.*, **1976**, 811; Shibamura, T.; Shiono, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.*, **1977**, 575; Kim, S.; Yi, K. Y. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 2613; *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 1925.
- [406] Jászay, Z. M.; Petneházy, I.; Tóke, L.; Szajáni, B. *Synthesis*, **1987**, 520.
- [407] Bestmann, H. J.; Lienert, J.; Mott, L. J. *Liebigs Ann. Chem.*, **1968**, *718*, 24.
- [408] Mitsunobu, O.; Kato, K.; Tomari, M. *Tetrahedron*, **1970**, *26*, 5731.
- [409] Arnold, R. T.; Smolinsky, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 6643. For a review, see Marvell, E. N.; Whalley, W. in Patai, Ref. 160, pt. 2, p. 729.
- [410] Voorhees, K. J.; Smith, G. G. *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 1755.
- [411] Arnold, R. T.; Smolinsky, G. *J. Org. Chem.*, **1960**, *25*, 128; Smith, G. G.; Taylor, R. *Chem. Ind. (London)*, **1961**, 949.
- [412] Viola, A.; Proverb, R. J.; Yates, B. L.; Larrahondo, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 3609.
- [413] Cookson, R. C.; Wallis, S. R. *J. Chem. Soc. B*, **1966**, 1245; Kwart, H.; Slutsky, J.; Sarnier, S. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 5242; Egger, K. W.; Vitus, P. *Int. J. Chem. Kinet.*, **1974**, *6*, 429.
- [414] For a review, see Regitz, M.; Maas, G. *Diazo Compounds*; Academic Press: NY, **1986**, p. 296. For a review of the preparation and reactions of diazomethane, see Black, T. H. *Aldrichimia Acta*, **1983**, *16*, 3. For discussions, see Cowell, G. W.; Ledwith, A. Q. *Rev. Chem. Soc.*, **1970**, *24*, 119; see pp. 126-131; Smith, P. A. S. *Open-chain Nitrogen Compounds*; W. A. Benjamin: NY, **1966**, especially p. 257, 474, in vol. 2.
- [415] de Boer, T. J.; Backer, H. J. *Org. Synth. Coll. Vol. IV*, **1955**, 250; Hudlicky, M. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 5377.
- [416] Searle, C. E. *Chem. Br.*, **1970**, *6*, 5.
- [417] For a monograph, see Stark, B. P.; Duke, A. J. *Extrusion Reactions*; Pergamon: Elmsford, NY, **1967**. For a review of extrusions that are photochemically induced, see Givens, R. S. *Org. Photochem.*, **1981**, *5*, 227.
- [418] Paine, A. J.; Warkentin, J. *Can. J. Chem.*, **1981**, *59*, 491.
- [419] Van Auker, T. V.; Rinehart Jr., K. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 3736.
- [420] For reviews of the reactions in this section, see Adam, W.; De Lucchi, O. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1980**, *19*, 762; Meier, H.; Zeller, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1977**, *16*, 835; Stark, B. P.; Duke, A. J. Ref. 417, p. 116. For a review of the formation and fragmentation of cyclic azo compounds, see Mackenzie, K. in Patai, *The Chemistry of the Hydrazo, Azo, and Azoxy Groups*, pt. 1; Wiley: NY, **1975**, p. 329.
- [421] For example, see Jones, W. M.; Sanderfer, P. O.; Baarda, D. G. *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 1367.
- [422] McGreer, D. E.; Wai, W.; Carmichael, G. *Can. J. Chem.*, **1960**, *38*, 2410; Kocsis, K.; Ferrini, P. G.; Arigoni, D.; Jeger, O. *Helv. Chim. Acta*, **1960**, *43*, 2178.
- [423] For a review, see Scheiner, P. *Sel. Org. Transform.*, **1970**, *1*, 327.
- [424] For a review of 3H-pyrazoles, see Sannes, M. P.; Katritzky, A. R. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1983**, *34*, 2.
- [425] Ege, G. *Tetrahedron Lett.*, **1963**, 1667; Closs, G. L.; Boll, W. A.; Heyn, H.; Dev, V. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 173; Franck-Neumann, M.; Buchecker, C. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, *15*; Pincock, J. A.; Morchat, R.; Arnold, D. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 7536.
- [426] For a review of the mechanism, see Engel, P. S. *Chem. Rev.*, **1980**, *80*, 99. See also Engel, P. S.; Nalepa, C. *J. Pure Appl. Chem.*, **1980**, *52*, 2621; Engel, P. S.; Gerth, D. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 6849; Reedich, D. E.; Sheridan, R. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 3697.
- [427] Closs, G. L.; Boll, W. A.; Heyn, H.; Dev, V. Ref. 425; Pincock, J. A.; Morchat, R.; Arnold, D. R. Ref. 425.
- [428] For reviews of the reactions in this section, see Redmore, D.; Gutsche, C. D. *Adv. Alicyclic Chem.*, **1971**, *3*, 1; pp. 91-107; Stark, B. P.; Duke, A. J. Ref. 417, p. 47.
- [429] Rammnauth, J.; Lee-Ruff, E. *Can. J. Chem.*, **1997**, *75*, 518.
- [430] Maier, G.; Pfriem, S.; Schäfer, U.; Matusch, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1978**, *17*, 520.
- [431] Ried, W.; Wagner, K. *Liebigs Ann. Chem.*, **1965**, *681*, 45.
- [432] Lomölder, R.; Schäfer, H. *J. Angew. Chem.*, Int. Ed. Engl. **1987**, *26*, 1253.
- [433] See, for example, Gould, I. R.; Tung, C.; Turro, N. J.; Givens, R. S.; Matuszewski, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 1789.
- [434] For reviews of extrusions of SO₂, see Vögtle, F.; Rossa, L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1979**, *18*, 515; Stark, B. P.; Duke, A. J. Ref. 417, p. 72; Kice, J. L. in Kharasch; Meyers, Ref. 293, p. 115. For a review of extrusion reactions of S, Se, and Te compounds, see Guziec Jr., F. S.; SanFilippo, L. *J. Tetrahedron*, **1988**, *44*, 6241.
- [435] Cava, M. P.; Shirley, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 654.
- [436] Photis, J. M.; Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 4715.
- [437] Kataoka, T.; Iwama, T. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 5559.
- [438] Sanderson, J. R.; Story, P. R.; Paul, K. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 691; Sanderson, J. R.; Paul, K.; Story, P. R. *Synthesis*, **1975**, 275.
- [439] For a review, see Story, P. R.; Busch, P. *Adv. Org. Chem.*, **1972**, *8*, 67. See pp. 79-94.
- [440] For synthesis of mixed trimeric peroxides (e.g., 59), see Sanderson, J. R.; Zeller, A. G. *Synthesis*, **1975**, 388; Paul, K.; Story, P. R.; Busch, P.; Sanderson, J. R. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 1283.
- [441] Kharasch, M. S.; Sosnovsky, G. *J. Org. Chem.*, **1958**, *23*, 1322; Ledaal, T. *Acta Chem. Scand.*, **1967**, *21*, 1656. For another method, see Sanderson, J. R.; Zeller, A. G. *Synthesis*, **1975**, 125.

- [442] Story, P. R.; Lee, B.; Bishop, C. E.; Denson, D. D.; Busch, P. J. *Org. Chem.*, **1970**, *35*, 3059. See also Sanderson, J. R.; Wilterdink, R. J.; Zeiler, A. G. *Synthesis*, **1976**, 479.
- [443] Barton, D. H. R.; Willis, B. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1972**, 305.
- [444] For a review of those in which X or Y contains S, Se, or Te, see Guziec Jr., F. S.; SanFilippo, L. J. Ref. 434.
- [445] Turro, N. J.; Leermakers, P. A.; Wilson, H. R.; Neckers, D. C.; Byers, G. W.; Vesley, G. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 2613.
- [446] Lee, G. H.; Lee, H. K.; Choi, E. B.; Kim, B. T.; Pak, C. S. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 5607.
- [447] Katrizky, A. R.; Serdyuk, L.; Toader, D.; Wang, X. J. *Org. Chem.*, **1994**, *64*, 1888.
- [448] Sugihara, Y.; Jimura, S.; Nakayama, J. *Chem. Commun.*, **2002**, 134.
- [449] Chao, B.; Dittmer, D. C. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 5789.
- [450] Yadav, J. S.; Bandyapadhyay, A.; Reddy, B. V. S. *Synlett*, **2001**, 1608.
- [451] Desai, D. G.; Swami, S. S.; Mahale, G. D. *Synth. Commun.*, **2000**, *30*, 1623.
- [452] Chaudhari, S. S.; Akamanchi, K. G. *Synth. Commun.*, **1999**, *29*, 2747.
- [453] Iranpoor, N.; Zeynizadeh, B. *Synth. Commun.*, **1999**, *29*, 2747.
- [454] Tamami, B.; Kiasat, A. R. *Synth. Commun.*, **2000**, *30*, 235.
- [455] Khan, T. A.; Peruncheralathan, S.; Ila, H.; Junjappa, H. *Synlett*, **2004**, 2019.
- [456] Yang, S. H.; Chang, S. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 4209.
- [457] Miller, C. P.; Kaufman, D. H. *Synlett*, **2000**, 1169.
- [458] Bandgar, B. P.; Sadavarte, V. S.; Sabu, K. R. *Synth. Commun.*, **1999**, *29*, 3409.
- [459] Kumar, H. M. S.; Mohanty, P. K.; Kumar, M. S.; Yadav, J. S. *Synth. Commun.*, **1997**, *27*, 1327; Sarvari, M. H. *Synthesis*, **2005**, 787.
- [460] Lingaiah, N.; Narender, A. V. *Synth. Commun.*, **2002**, *32*, 2391.
- [461] Rück, R. T.; Bergman, R. G. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 5375.
- [462] Boruah, M.; Konwar, D. J. *Org. Chem.*, **2002**, *67*, 7138.
- [463] Bose, D. S.; Jayalakshmi, B. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 1713.
- [464] Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Aghapoor, G. *Synth. Commun.*, **2002**, *32*, 2535.
- [465] Bose, D. S.; Jayalakshmi, B. *Synthesis*, **1999**, 64.
- [466] Bose, D. S.; Narsaiah, A. V. *Synthesis*, **2001**, 373.

第 18 章

重排反应

在重排反应中,基团会从分子中的一个原子迁移到另一个原子上^[1]。大多数情况只是迁移到相邻原子(称为 1,2-迁移),但在某些情况下也会出现远距离的迁移。迁移基团 Y 可以携带它的电子对[称之为亲核重排(nucleophilic rearrangement)或阴离子重排(anionotropic rearrangement);迁移基团可以认为是亲核试剂],也可以不携带电子对[称之为亲电重排(electrophilic rearrangement)或阳离子重排(cationotropic rearrangement);例如氢正离子迁移的重排],或者只携带一个电子(自由基重排)迁移。A 原子称为迁移起点(migration origin),B 原子称为迁移终点(migration terminus)。然而,有些重排并不能这样清楚地归类。形成环状过渡态的重排就是其中的一例(18-27~18-36)。



可以看到,亲核的 1,2-迁移比相应的亲电或自由基 1,2-迁移常见。可以通过考虑迁移过程中涉及到的过渡态(有时是中间体),找到相关的原因。我们给出了 1 的全部三种过渡态或中间体,其中含有两个电子的 A-Y 键与 B 原子上的轨道发生重叠。在亲核、自由基和亲电重排中,B 原子的该轨道分别带有 0、1 和 2 个电子。这些轨道重叠产生了三个新轨道,它们的能量与 28 页给出的类似(一个成键轨道和两个简并的反键轨道)。亲核迁移只涉及两个电子,它们都可以进入成键轨道,因此 1 是一个低能量的过渡态;但自由基或亲电迁移必须分别涉及 3 个或 4 个电子,所以反键轨道也必须被占据。因此,当发生亲电或者自由基迁移时,迁移的 Y 基团通常是芳基或其它能够供给一个或两个额外电子的

基团,这样就能有效地越过三元的过渡态或中间体(参见第 662 页的 37)。

对任何的重排反应,理论上都可以划分为两种可能的反应模型:其一,Y 基团可能完全从 A 原子上脱离而最终迁移到另一个分子的 B 原子上(分子间迁移);其二,Y 基团在同一分子中的 A 原子迁移到 B 原子(分子内迁移),这种情况要求必须存在不间断的束缚力将 W 维持在 AB 体系,使之不能完全脱离。严格来讲,只有分子内迁移才满足我们对重排的定义,但是一般情况下,在本章中所包含的无论是分子内的还是分子间的,都将它认为是重排。一般不难区分一个给定的重排是分子内还是分子间的。所用到的最常见的方法就是交叉实验。在这类实验中,重排在 Y-A-B 和 Y'-A-C 的混合物中进行,其中 Y' 和 Y 基团很相近(如甲基和乙基),B 和 C 之间也是如此。分子内反应的产物,只有 A-B-Y 和 A-C-Y'。但是如果反应发生在分子间,那么除了上述两种产物,应该还有 A-B-Y' 和 A-C-Y。

18.1 机理

18.1.1 亲核重排^[2]

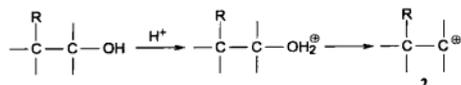
笼统地说,这类重排包括三个步骤,其中真正发生迁移的是第 2 步:



这种过程有时候被称为 Whitmore 1,2-迁移^[3]。由于迁移基团是带着电子对一起迁移的,因此迁移终点原子必须是一个外层只有六个电子的原子(开放的六电子体系)。因此,第 1 步是建立一个开放的六电子体系。这种体系可以通过多种途径形成,其中最重要的两种如下:

(1) 形成碳正离子 这可以通过很多种途径来形成(参见第 107 页),其中最常见的方法是用酸与醇反应,此时会发生重排。这两步显然与

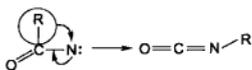
醇 S_N1cA 和 $E1$ 反应的前两步完全一样。



(2) 形成氮烯 酰基重氮化合物的分解是为数不多的几种形成氮烯的方法之一 (参见第 121 页)。迁移发生后, 位于迁移起点 (A) 的原子必须形成一个开放的六电子体系。第 3 步, 该原子接受电子形成八电子体系。在碳正离子情况下, 通常第 3 步是与一个亲核试剂结合 (重排伴随取代) 或失去 H^+ (重排伴随消去)。



尽管我们将这个反应机理用三步表示, 而且很多反应也确实如此, 但是在很多情况下, 其中的两步或所有三步却是同时进行的。例如, 前面给出的氮烯的例子, 在 R 迁移的同时, 来自氮的一对电子移向 C—N 键, 得到一个稳定的异氰酸酯:



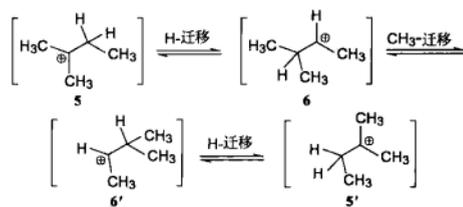
这个例子中, 第 2 步和第 3 步同时进行, 甚至当第 3 步不只是简单的电子对移动时, 这两步也可能同时发生。类似地, 在很多反应中, 前两步是同时进行的; 也就是说, 在反应中并没有形成 2 和 3。鉴于这样的情况, 可以说 R 起到了协助离去基团离去的作用, R 的迁移和离去基团的离去同时发生。为了确定在各种反应中, 到底是确实形成了像 2 和 3 这样的中间体, 还是两步同时进行 (参见第 658 页和第 673 页上的讨论), 科学家们做了大量的研究工作, 但是这两种可能性之间的区别是非常微小的, 很多时候这个问题并不是轻易能得到答案的^[4]。

这种机理的证据是, 这类重排反应在我们前面遇到过的形成碳正离子的条件下出现: S_N1 条件, Friedel-Crafts 烷基化反应等。溴代新戊烷的溶剂解反应会生成重排产物, 其比例随着溶剂离子强度的增加而增加, 但不受碱浓度的影响^[5], 所以第 1 步是碳正离子的形成。同样的化合物在 S_N2 条件下尽管反应很慢, 但不会产生重排, 而仅仅是一般的取代反应。对溴代新戊烷来说, 形成的碳正离子只会导致发生重排。碳正离子通常会重排成更稳定的碳正离子。因此重排的趋势通常是伯碳正离子 \rightarrow 仲碳正离子 \rightarrow 叔碳正离子

子。新戊烷基 (Me_3CCH_2), 新苯基 (neophyl, $\text{PhCMe}_2\text{CH}_2$) 和降冰片基 (norbornyl) (例 4) 类体系特别倾向于发生碳正离子重排。已经证实, 迁移率随着迁移终点缺电子程度的增加而增加^[6]。



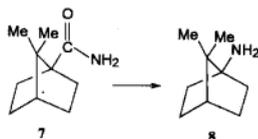
前面提到过 (参见第 104 页), 在溶液中, 温度非常低的情况下, 可以得到稳定的三级碳正离子。NMR 研究显示, 当溶液温度升高时, 迅速发生氢和烷基的迁移, 最终得到不同结构的平衡混合物^[7]。例如, 叔戊烷基正离子 (5) 的平衡^[8]如下:



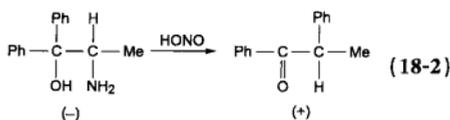
碳正离子重排得到一些相同结构的产物 (例如 $5 \leftrightarrow 5'$, $6 \leftrightarrow 6'$) 被称为简并碳正离子 (degenerate carbocation), 这样的重排就是简并重排 (degenerate rearrangement)。已经发现了很多这样的例子^[9]。

18.1.2 迁移的本质

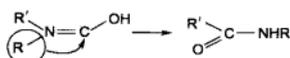
大多数的亲核 1,2-迁移发生在分子内。W 基团没有游离出来, 而始终以某种方式和底物相连。除交叉实验得到的证据以外, 最有说服力的证据就是当 W 为手性基团时, 产物中其构型保持不变。例如, (+)- PhCHMeCOOH 通过 Curtius (18-14)、Hofmann (18-13)、Lossen (18-15) 和 Schmidt (18-16) 反应^[10] 都转变成 (-)- PhCHMeNH_2 。在这些反应中, 构型保持程度达 95.8% ~ 99.6%。后来又多次证实了迁移基团构型不变性^[11]。另一个证实构型不变的实验是 7 和 8 之间的简单转变^[11]。桥头碳既不发生构型翻转, 也不发生消旋。还有很多的证据证实 W 基团经常是保持构型, 而决不会翻转^[12]。然而, 这并不代表 A 和 B 上的情形。当然, 许多反应中, W-A-B 的空间结构特点是, 其产物的 A 或 B 或两者都只有一种立体可能性。



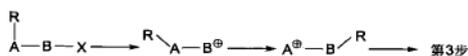
因此在大多数这样的情况下，我们并不能获悉什么。但是当研究 A 或 B 的空间特性时，结果表明产物是混合物。已经证实在 A 或 B 处可以发生翻转或外消旋化。下面这个转变过程在 B 处发生了翻转^[13]：



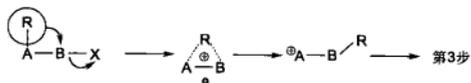
而 A 处的翻转在其他例子中可以看到^[14]。然而，在很多其它情况下，在 A 或 B 或两处都能发生消旋化^[15]。为了研究 A 或 B 位的立体化学，并不总是需要产物有两种空间可能性。这样，在大多数的 Beckmann 重排 (18-17) 中，只有处于羟基对位（通常被叫做反位）的基团发生迁移，表现出 B 位的构型翻转。



这个信息告诉我们重排中第 3 步的协同作用程度。首先考虑迁移终点 B。如果在 B 位发生了外消旋化，那么第 1 步可能在第 2 步之前发生，这样在 B 位就会出现一个带正电荷的碳（或其它的六电子原子）：



就 B 而言，这就是一个 S_N1 型的过程；如果在 B 位发生构型翻转，则可能前面两步是同时进行的，这样碳正离子就不再是中间体了，并且这个过程像 S_N2 过程：



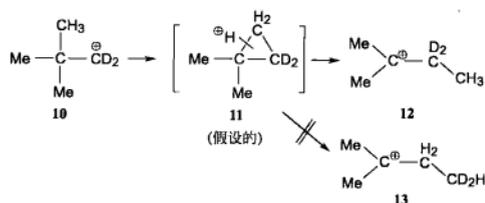
这种情况类似于邻基 R 参与协助 X 基团的离去（参见第 198 页）。确实，R 在这里就是邻近基团。唯一不同的是，在亲核取代的邻基参与机理情况下，R 不会与 A 分离，而在重排反应中，R 和 A 之间的键会断裂。另外，邻基协助作用导致了反应速度的增加。当然，要发生这个过程，要求 R 必须在一个合适的空间位置（R 和 X 为反式共平面）。化合物 9 可能是一个真正的中间产物，或只是一个过渡态，这要由迁移的基团来决定。在 S_N1 类过程的某些情况下，由于碳正离子的构型的影响，可能会发生在迁移终点处构型完全保持的迁移^[16]。

我们可以总结出如下几点结论：

(1) S_N1 型过程在 B 为一个叔碳原子，或者

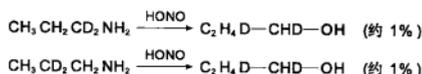
有一个芳基并且至少另外一个烷基或芳基的结构中最有可能发生。在其它情况下，S_N2 型过程更有可能发生。新戊基底物的构型翻转（意味着是 S_N2 型过程）已经通过对手性的新戊烷-1-d-醇的研究证实^[17]。另外一方面，还有其它的证据证实新戊烷基系统按碳正离子（S_N1 型）机理发生重排反应^[18]。

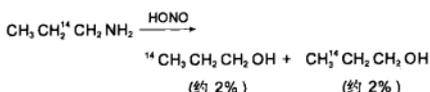
(2) 关于 9 到底是一个中间体还只是一个过渡态的问题，已经有很多争议。当 R 是芳基或乙烯基时，那么 9 可能是一个中间体并且迁移基团提供邻位协助^[19]（参见第 203 页，因为当 R 是芳基时可共振稳定该中间体）。当 R 是烷基时，9 是一个质子化的环丙烷（边-或角-质子化；参见第 471 页）。有大量证据表明，在简单的甲基迁移中，主要的产物并不是通过质子化环丙烷中间体形成的。这种说法的证据已经有人给出（参见第 205 页）。进一步的证据来自同位素标记实验。



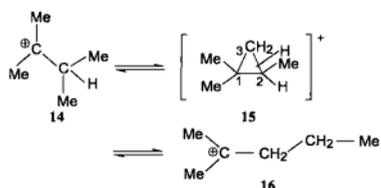
1 位用氘 (D) 标记的新戊烷基正离子 (10) 的重排只能得到 3 位有标记的叔戊烷基产物（源自 12）。但是如果 11 是中间体，那么环丙烷也会以其它方式开环得到 4 位标记的叔戊烷基衍生物（源自 13）^[20]。另外一个可以得到同样结论的实验是通过几种方法生成 Me₃C¹³CH₂⁺。这种情况下，只能分离出 C-3 上标记的叔戊烷基产物，这是 Me₂C⁺-¹³CH₂CH₃ 的衍生物；没有发现 Me₂C⁺-CH₂¹³CH₃ 的衍生物^[21]。

虽然主要产物不是通过质子化的环丙烷中间体形成的，但是至少在 1-丙基体系中，有一小部分产物确实能通过这个中间体得到，这是一个值得考虑的证据^[22]。这些证据包括分离出 10%~15% 环丙烷（在第 205 页中有提到）。另外的证据来自同位素标记的胺通过重氮化生成丙基正离子（CH₃CH₂CD₂⁺，CH₃CD₂CH₂⁺，CH₃¹⁴CH₂CH₂⁺）的实验，产物中同位素的分布表明，少量的产物（约 5%）是通过质子化的环丙烷中间体生成的，例如^[23]：





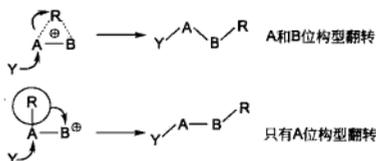
1-丙基-1-¹⁴C-高氯酸汞的三氯乙酰化反应的情况则更加复杂^[24]。同位素标记的异丁胺重氮化反应^[25]和同位素标记的 1-丙基甲苯磺酰甲醛解反应得到的产物中只有不到 1% 的产物源自质子化环丙烷中间体^[26]。



质子化环丙烷过渡态或中间体也有可能在一些非-1,2-重排中出现。例如,在超酸溶液中,离子 14 和 16 处于平衡状态。对它们来说,不可能完全通过 1,2-烷基或氢的迁移转变,除非以伯碳阳离子(这是不大可能的)作为中间体。然而,这个反应可以通过一定的假设来作出解释^[27],即中间体或过渡态 15 的 1,2-键要比 2,3-键更容易断开。并且如果这个反应是个正常的甲基 1,2-迁移反应,那么 1,2-键应该是唯一能断开的键。在这种情况下,打开 1,2-键生成三级离子,而当断开 2,3-键时得到的却是二级离子。(在 16 → 14 的反应中,断开的显然应该是 1,3-键)。

(3) 关于氢作为迁移基团,已经有了广泛的讨论。还没有找到 9 在这种情况下是否是真正的中间体的有力证据,尽管两种观点都讨论过(参见第 205 页)。

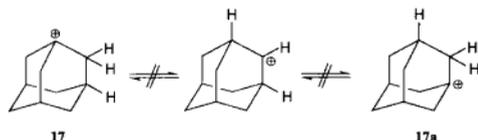
迁移起始点 A 的立体化学很少提及,因为在多数情况下,它最终不会是一个四面体构型的原子;但是当发生构型翻转时,迁移起点发生的则是一个 S_N2 型过程。这可能是也可能不是伴随着迁移终点 B 的 S_N2 过程而发生的:



在某些情况下,发现当 H 作为迁移基团时, A 处的构型可能会保持^[28]。

有证据表明,甚至在迁移发生前很久离去基团就已经离去的情况下,分子的构型也是影响反应的非常重要的因素。例如 1-金刚烷基正离子(17)分子内是不平衡的,甚至在 130°C 的高温

下也是如此^[29],而开链(例如 5 ↔ 5')和环状三级碳正离子在 0°C 甚至更低的温度下就已经达到这种平衡了。基于这个和其它的一些证据,可以得出结论:对氢和甲基的 1,2-迁移反应要进行得尽可能平稳,承载正电荷的碳的空 p 轨道和携带迁移基团的 sp³ 轨道必须共平面^[29],这对 17 来说是不可能的。



18.1.3 迁移能力^[30]

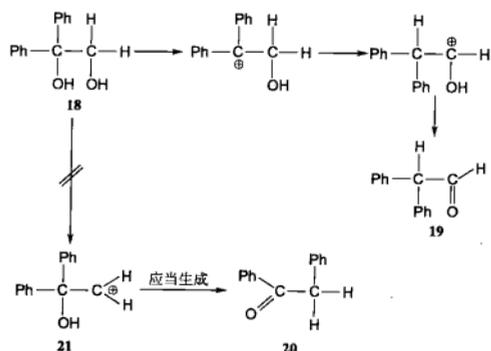
在很多反应中,很容易正确判断哪个基团发生迁移。例如,在 Hofmann、Curtius 和其它类似的反应中,每个分子只有一个可能迁移的基团,只要分别比较不同化合物的重排速率,就能推测出相应的迁移能力。在其它例子中,可能存在两个或者更多的可迁移基团,具体哪个基团迁移则由分子的几何结构确定。Beckmann 重排(18-17)是一个例子。像我们看到的一样,只有处于 OH 对位的基团才能发生迁移。有些化合物的结构并不能像这样严格限定,这时重叠效应(参见第 629 页)起作用,发生迁移的就是处于分子最稳定构象时合适位置的基团^[31]。然而,在一些反应,特别是 Wagner-Meerwein 重排(18-1)和频哪醇重排反应(18-2)中,分子中可能含有几个,至少在几何结构上有着迁移概率几乎相等的基团。这样的反应经常用来研究各基团相对迁移能力大小的顺序。在频哪醇重排反应中,还存在这样一个问题:哪一个 OH 基团会离去,哪一个不会离去。因为只有一个碳原子上的 OH 基团离去以后,另外一个碳原子上的基团才能发生迁移。

我们首先处理第二个问题。为了有效研究这个问题,最好的底物形式是这样的:

$$\begin{matrix} \text{R}_2\text{C}-\text{CR}'_2 \\ | \quad | \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{matrix}$$

因为这时唯一决定迁移能力的就是哪个 OH 基团会离去。只要 OH 基团一离去,那么迁移基团也就确定了。像预期的那样,离去的是导致生成更稳定碳正离子的 OH 基团。于是 1,1-二苯基乙二醇(18)重排后生成的是二苯基乙醛(19),而不是苯基苯乙酮(20)。显然,在这里苯基的迁移倾向比余下的氢强还是弱是无所谓的。只有氢可能迁移,因为不会形成 21。像我们知道的一样,碳正离子的稳定性可以被键连的基团来提

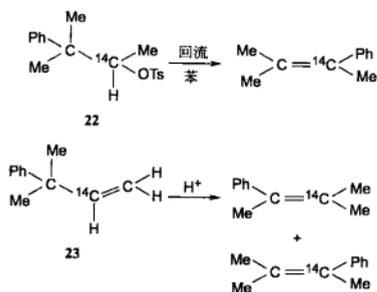
高,其顺序是:芳基>烷基>氢,并且这个顺序一般也决定了哪一边会失去OH基团。然而,也发现有例外的情况,有时候哪个OH离去与反应条件有关(例如化合物49的反应,参见第666页)。



要解决基团迁移能力的问题,显然应该采用的底物(在频哪醇重排反应中)结构是

$$\begin{array}{c} \text{RRC}-\text{CR}'\text{R} \\ | \quad | \\ \text{OH} \quad \text{OH} \end{array}$$

产生相同的碳正离子,这样就可以直接比较R和R'迁移能力的大小。在进一步的研究中,我们发现有几个因素在起作用。抛开前面已经提到过的可能存在的构象效应的问题,到底是基团R还是R'迁移不仅仅由它们相对内在迁移能力决定,还与不迁移的基团能否更好稳定迁移起点所产生的正电有关^[32]。在这里,R迁移就会生成正离子R'C⁺(OH)CR₂R'₂,而R'迁移则生成正离子RC⁺(OH)CRR'₂,这两个正离子稳定性是不一样的。在一些例子中,可能会发现其中R基团迁移量要少于R'基团,这不是因为R的内在迁移能力比较差,而是因为它能更好地稳定正电荷。



除了这个因素外,基团的迁移能力也与它对离核体施加邻位协助的能力有关。这个效应的一个例子是:研究发现在甲苯磺酸酯22的分解中,只有苯基迁移,而相应的烯(23)用酸处理,则发

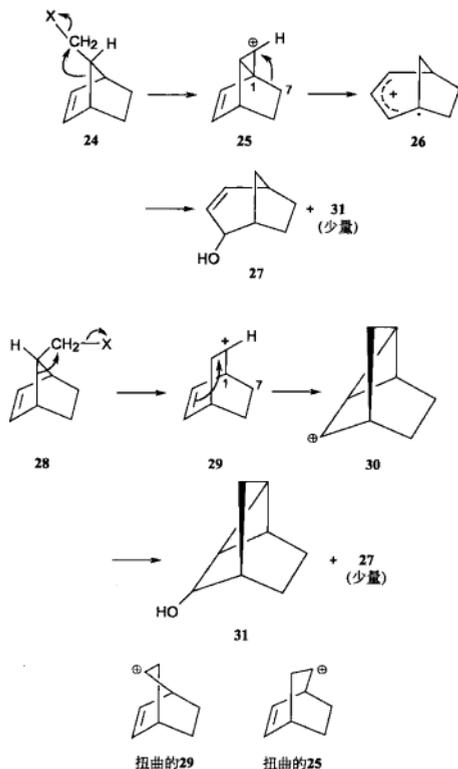
现甲基和苯基会竞争迁移(在这个反应中必须用¹⁴C标记来确定是哪个基团迁移)^[33]。化合物22和23得到相同的碳正离子;不同的实验结果只能是由于这样的原因:在22中苯基能够协助离去基团离去,而在23中没有这样的过程。这个例子清楚地显示了相对自由的迁移和在邻位协助作用的迁移之间的不同^[34]。

因此,想明确地得到相对迁移能力是不大可能的。通常基团的迁移趋势顺序是芳基>烷基,但也有例外,而且氢在这个序列中的位置难以预测。在某些情况下,氢比芳基更容易迁移;而在另一些情况下,烷基却比氢更容易迁移。这类反应得到的通常是混合物,而具体以哪种异构体为主则由反应条件决定。例如,关于甲基和乙基迁移能力的对比已经在各种不同体系中进行了多次研究,在一些情况下以甲基发生迁移为主,而在另外的一些情况下则以乙基迁移为主^[35]。然而,可以确定的是在各种芳基迁移基团中,如果间位和对位有给电子取代基,它的迁移能力会增强,而如果在邻位有同样的取代基,它的迁移能力却会降低。吸电子取代基无论在什么位置都会降低基团的迁移能力。如下是Bachmann和Ferguson得出的几种芳基的相对迁移能力^[36]:对甲氧基苯基,500;对甲苯基,15.7;间甲苯基,1.95;苯基,1.00;对氯苯基,0.7;邻甲氧基苯基,0.3。邻甲氧基苯基特别低的迁移能力可能是由空间位阻引起的,而对其它基团来说,迁移能力与芳香亲电取代的活性或惰性的关系是一致的,这是因为迁移与苯环有关。有文献报道,至少在某些体系中,酰基的迁移能力要大于烷基^[37]。

18.1.4 记忆效应^[38]

内型二环化合物(24)(X=ONs,参见第218页,或Br)溶剂解得到的产物中,最多的是二环烯丙基醇(27),伴随产生少量的三环醇(31);而外型异构体溶剂解得到的产物主要是(31)和少量的(27)^[39]。这两种异构体溶剂解得到完全不同比例的产物,尽管开始形成的碳正离子(25或29)对彼此来说基本上是一样的。在25的情况下,接下来是第2个重排(1,7-键的迁移),而对29来说,接下来的是分子内碳正离子对双键的加成。就好像25和29记住了在进行第2步之前它们是如何形成。这样的效应被称为记忆效应(memory effect),此外还发现了其它一些这样的例子^[40]。尽管有很多相关的讨论,但是引起记忆效应的原因还没有完全弄清楚。一个

可能的原因是表面上一样的离子 **25** 和 **29**, 溶剂化时却不同。另外的可能性是: ①两种离子的几何结构向相反的方向扭曲 (例如, **29** 扭曲后可能使其所带的正电荷比扭曲的 **25** 更靠近双键); ②与离子配对有关^[41]; ③涉及非典型的碳正离子^[42]。步骤 **24** → **25** → **26** 和 **28** → **29** → **30** 是协同的可能性已经被排除, 所以 **25** 和 **29** 根本不存在。好几种证据证明这种可能性是可以排除的, 如: **24** 反应不仅得到 **27**, 也得到少量 **31**; **28** 反应伴随着得到 **31** 也得到了一些 **27**。这意味着一些 **25** 和 **29** 离子之间可以相互转化, 这是一种类似“泄漏”的现象。

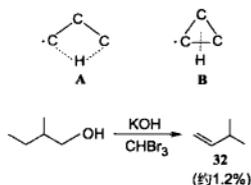


18.1.5 长程亲核重排

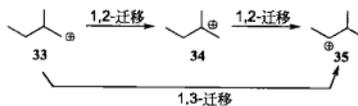
关于一个基团能否携带它的电子对在 Y—A—B—C 中从 A 迁移到 C, 或者发生更长距离的迁移的问题, 已经有很多的争论。尽管已经有人声称烷基可以通过这种方式迁移, 就算这确实发生, 关于这种迁移的证据也是非常少的。能够证明这种迁移的一个实验是 3,3-二甲基-1-丁基正离子 ($\text{Me}_3\text{CCH}_2\text{CH}_2^+$) 的生成。如果 1,3-甲基迁移是可能的, 那么这个正离子将似乎是非常合适的底物, 因为这种迁移可将一个一级碳正离子转变为三级的 2-甲基-2-戊基正离子 (Me_2C^+

$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)。而如果只能发生 1,2-(氢)迁移将只能得到二级正离子。但是事实上, 没有发现由 2-甲基-2-戊基正离子形成的产物, 唯一的重排产物是通过 1,2-氢迁移得到的^[43]。溴的 1,3-迁移已有报道^[44]。

然而, 大多数关于 1,3-迁移的讨论不是集中在甲基或溴上, 而是集中在 1,3-氢迁移上^[45]。毫无疑问, 形式上的 1,3-迁移发生了 (已经找到了很多相关的例子), 但问题是它们是否真的就是氢的直接迁移, 或者有可能是按其它机理发生的。至少可以通过两种方式发生间接的 1,3-氢迁移: ①通过连续的 1,2-迁移, 或②通过质子化环丙烷 (参见第 659 页)。直接的 1,3-迁移将会出现过渡态 **A**, 而涉及到质子化环丙烷中间体的 1,3-迁移的过渡态类似于 **B**。大多数报道过的 1,3-氢迁移事实上是连续的 1,2-迁移^[46], 但是在某些情况下有少量产物却无法认为是用这种方式生成的。例如, 2-甲基-1-丁醇与 KOH、溴仿反应得到烯烃的混合物。几乎所有的产物都是通过简单的消去、1,2-氢或烷基迁移得到的, 然而却有 1.2% 的产物结构是 **32**^[47]:



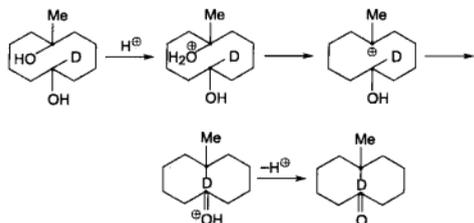
假设 **32** 可以通过 1,3-迁移 (直接的或通过质子化环丙烷) 或连续的 1,2-迁移得到:



然而, 2-甲基-2-丁醇发生同样的反应却不能得到 **32**, 这说明 **35** 不是通过 **34** 形成的。因此结论就是: **35** 直接通过 **33** 形成。这个实验没有解决 **35** 是通过直接的迁移还是经由质子化环丙烷得到的问题, 但是通过其它证据来看^[48], 表面上的 1,3-迁移如果确实不是通过连续的 1,2-迁移得到的话, 那么通常就是通过质子化环丙烷中间体形成的 (这就像我们在第 659 页看到的一样, 在任何情况下, 这种产物百分比都是很小的)。然而, 有证据表明经由 **A** 的直接 1,3-氢迁移在超强酸溶液中可能发生^[49]。

尽管距离大于两个相邻原子的长程直接亲核

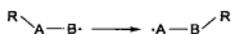
重排是很少见的(或者可能不存在),但当迁移的原子或基团必须沿着长链移动时,跨越8~11元环的迁移并不少见。已经发现很多这样的跨环重排^[50]。在第89页给出了几个例子。以下是其中一个的反应机理^[51]:



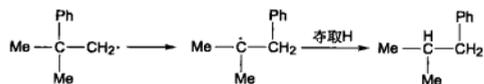
值得注意的是,在这个体系中甲基没有发生迁移。通常烷基是不能发生此类跨环迁移的^[52]。在大多数情况下是氢发生了这种类型的迁移,当然也发现了少量苯基的迁移^[53]。

18.1.6 自由基重排^[54]

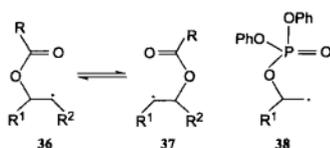
前面已经提到过,1,2-自由基重排要比亲核重排少见得多,具体原因已经在第656页上提到过。当它发生时,通常模式都是相似的。必须首先生成自由基,然后在实际的迁移过程中,迁移基团携带一个电子迁移:



最后,这个新的自由基必须通过进一步的反应来稳定自己。通过自由基的稳定性在这里我们可以进行预测。就像在碳正离子重排中,任何的重排应该按一级(伯)→二级(仲)→三级(叔)的顺序进行。因此寻找它们的最合适的地方应该是新戊基和新苯基体系。最常用的以检测自由基重排为目的的生成自由基的方法是醛的脱羰反应(14-39)。通过这种方式可以发现,新苯基自由基确实发生了重排。PhCMeCH₂CHO用二叔丁基过氧化物处理,可以得到几乎等量的正常产物PhCMe₂CH₃和由苯基迁移生成的产物^[55]:



还发现了很多芳基自由基迁移的其它实例^[56]。在β-碳上连有OCOR基团的自由基上观察到了1,2-迁移。这里含氧基团发生了示意图上所示的迁移,导致36、37之间的转化。该过程已由¹⁸O同位素标记实验^[57]和其它相关机理探索得到证实^[58]。同样的重排也可以在像38这样的磷酸酯基烷基自由基上观测到^[59]。

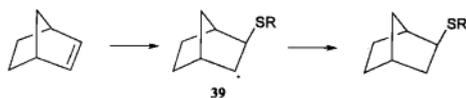


当用*n*-Bu₃SnH处理烷基重氮化合物时,可以观测到C→N的1,2-芳基重排,其反应经由C—N—SnBu₃得到一个亚胺^[60]。

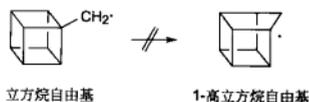
值得注意的是,这种迁移的程度要比相应的碳正离子小很多:在给出的例子中,只有约50%发生迁移,但是碳正离子却有更多发生了迁移。同样值得注意的是自由基重排中也没有甲基迁移。一般可以说,常温下不会发生烷基的自由基迁移。以常用的新戊烷基和冰片烷基为底物,人们做了很多的尝试,试图检测到这种迁移。然而,还是没有观测到烷基的迁移,甚至在相应的碳正离子很容易发生重排的底物上也是如此^[61]。另一种对碳正离子来说非常常见,但是在自由基上没有观测到的迁移是氢的1,2-迁移。下面我们只讨论几个没有烷基和氢迁移的例子:

(1) 3,3-二甲基戊醛(EtCMe₂CH₂CHO)发生脱羰反应时不会得到重排产物^[62]。

(2) 将RSH加成到降冰片烯上,虽然39是一个中间体,但却只能得到外型降冰片基硫化物。如果不发生重排,是不能形成相应的碳正离子的^[63]。

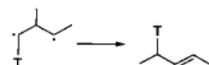


(3) 立方烷基甲基自由基不会重排成1-高立方烷基自由基,尽管这样做能够明显地降低张力^[64]。



(4) 已经证实^[65],异丁烷的氯化反应中异丁基不会发生重排生成叔丁基(这可以通过氢迁移形成,所得到的是更稳定的自由基)。

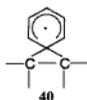
然而,烷基的1,2-迁移已经证实某些双自由基中会发生^[66]。例如,下面的重排反应已经通过同位素标记实验所确定^[67]。



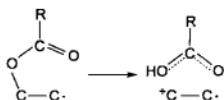
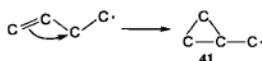
在这种情况下,甲基基团的迁移直接得到一个所有电子都成对的化合物,这无疑是该反应得

以进行的动力。

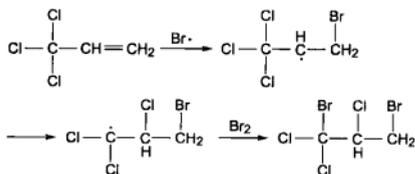
根据芳基迁移, 而烷基和氢一般不迁移这个事实, 导致产生了 **40** 可能是中间体的观点。在 **40** 中, 不成对电子并不在三元环上。对于这个观点有很多不同的看法, 但是很多的证据表明 **40** 是一个过渡态, 而不是中间体^[68]。其中一个证据是: 不能通过 ESR^[69] 或 CIDNP^[70] 观测到 **40**。而这两种技术都能检测到寿命非常短的自由基 (参见第 113~114 页)^[71]。



除了芳基, 烯丙基^[72]和酰氧基^[73]也会迁移。烯丙基通过形成环丙烷基甲基自由基中间体 (**41**) 的方式进行迁移^[74], 而酰氧基的迁移可能涉及到一个如下所示的电荷分离结构^[76]。另外还观测到氯的迁移 (以及很少量的溴迁移的实例)。

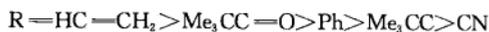


例如, 过氧化物影响下的 $\text{Cl}_3\text{CCH}=\text{CH}_2$ 和溴的反应, 得到的产物是 47% 的 $\text{Cl}_3\text{CCHBr}-\text{CH}_2\text{Br}$ (正常的加成的产物), 另外 53% 是 $\text{BrCCl}_2\text{CHClCH}_2\text{Br}$, 这是通过重排产生的:



在这种特殊的情况下, 引发重排的动力是二氯烷基自由基的高稳定性。Freidlina 及其合作者^[76]对这类反应进行了广泛研究。研究表明, 如果迁移起始点是三级原子而迁移终点是一级原子, 就确实会有 Cl 的 1,2-迁移发生^[77]。Cl 和 Br 的迁移可以通过一个过渡态发生, 在这个过渡态中孤电子分布在卤素的一个空 p 轨道上。

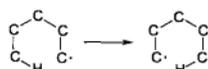
利用 $\text{RCMe}_2\dot{\text{C}}\text{H}_2 \rightarrow \text{Me}_2\dot{\text{C}}\text{H}_2\text{R}$ 体系, 测定了苯基、烯丙基及另外三种基团迁移能力的大小。发现其顺序如下^[78]:



总之, 1,2-自由基迁移远不及相应的碳正离子迁移普遍, 而只对芳基、烯丙基、酰氧基和卤素迁

移基团来说是重要的。迁移的方向通常是生成更稳定的自由基, 但也发现了一些“错误”重排^[79]。

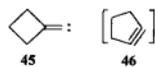
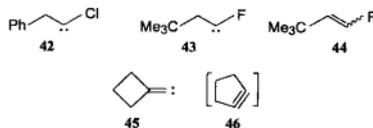
尽管氢原子事实上不会发生 1,2-迁移, 但却发现了氢的长程自由基迁移^[80]。其中最常见的是 1,5-迁移, 但是也发现了 1,6-甚至更远距离的迁移。对于 1,3-氢迁移的可能性, 人们进行了广泛的研究, 但还是不能确定是否确实存在。即便有, 那也应该是非常少的。这是因为最合理的过渡态 C—H—C 的几何构型应该是线性的, 而这个几何构型在 1,3-氢迁移中是不能达到的。1,4-氢迁移是已知确实存在的, 但不是很常见。这种长程迁移更多的被认为是分子内氢吸引的结果 (涉及到它们的反应, 见 14-7 和 18-40):



此外还观察到了氢原子的跨环迁移^[81]。

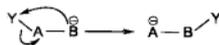
18.1.7 卡宾 (碳烯) 重排

在很多情况下, 碳烯可以重排生成烯烃。生成烯烃的 1,2-氢迁移, 经常要与插入反应竞争^[82]。苄基氯碳烯 (**42**) 可以通过一个 1,2-氢迁移得到烯烃^[83]。类似地, 在碳烯 **43** 重排生成 **44** 的反应中, 将 α 位碳上的 H 换成 D, 可以观测到约 5 倍的氘同位素效应^[84]。亚烷基碳烯 (**45**) 发生重排预计会生成非常不稳定的环戊炔 (**46**)。它不能分离出来, 但是如果在一个简单烯烃存在下却可以得到 [2+2] 加成的产物^[85]。



18.1.8 亲电重排^[86]

基团不携带成键电子迁移的重排比前面讨论的两种要少得多, 但基本的原理都是一样的。首先要生成一个碳负离子 (或其它负离子), 真正的重排步是一个基团不携带电子的迁移:



重排的产物可能是稳定的, 也可能发生进一步的反应, 具体发生哪一种过程有赖于它本身的性质 (同样参见第 665 页)。一个从头计算研究预言, 烷基负离子上的 [1,2]-烷基迁移很容易发生^[87]。

18.2 反应

本章中所讲到的反应主要可以分成三大类。

首先讨论的是 1,2-迁移。在这类反应中, 又可以根据①底物原子 A 和 B 的特性以及②迁移基团 Y 的性质来进行分类。第二类是环重排反应。第三类是无法归入第一类或第二类的重排反应。

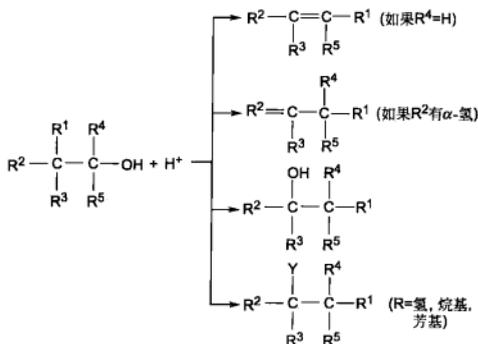
迁移终点在芳香环上的反应都视为芳香取代反应。这些内容在 11-30 ~ 11-35, 11-39, 13-21 ~ 13-24 以及部分地在 11-36、11-41 和 11-42 中进行了讨论。双键的迁移也同样放到了其它的章节里, 尽管它可以认为是重排反应(参见第 158 页, 370 页和 12-2)。其它的反应, 像 Pummerer 反应(19-62) 和 Willgerodt 反应(19-63) 也可以认为是重排。

18.2.1 1,2-重排

18.2.1.1 R、H 和 Ar 的碳-碳迁移

18-1 Wagner-Meerwein 以及相关反应

1/氢, 1/羟基-(2/→1/烷基)-迁移-消去, 等等。

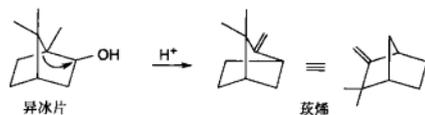


用酸处理醇, 得到的产物中简单取代(例如, 10-70) 和消去反应(17-1) 产物经常占到了大部分甚至全部。但是在很多情况下, 特别是β碳上有两个或三个烷基或者芳基时, 一部分或者全部产物都是由重排产生的。这种重排被称为 Wagner-Meerwein 重排反应。就像前面曾经指出的一样, 由重排直接生成的碳正离子必须通过反应来稳定自己。通常, 它们都是通过失去β位上的氢来做到这点的, 因此这种重排的产物经常是烯烃^[88]。失去的质子可能是 R⁴ (如果 R⁴ 是氢), 也可能是 R³ 上的 (如果 R² 上有氢)。如果有多个质子可以失去, 像我们所预料的一样, 可以通过 Zaitsev 规则(参见第 627 页) 进行判断。有时候失去的是另外一个带正电荷的基团, 而不是质子。有时新生成的碳正离子也会通过结合一个亲核试剂来使自己稳定, 而不会失去质子。这个亲核试剂可能是原来离去的水, 这样产物就是一个重排的醇, 亲核试剂也可以是另外存在的一种

化合物, 此处我们以 Y 来表示。重排反应通常在新戊烷基和新苯基类底物中占主导地位, 在这类底物中一般的亲核取代反应很难发生(正常的消去反应当然是不可能的)。这是因为在 S_N2 条件下, 取代反应进行得特别慢^[89]; 在 S_N1 条件下, 碳正离子一旦生成就快速进行重排。然而, 不伴随重排的自由基取代可以在新戊烷基体系中进行, 就像我们前面(参见第 662 页)看到的一样, 新苯基体系既可以发生重排也可以发生取代反应。

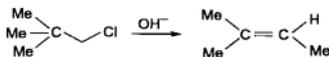
Wagner-Meerwein 重排反应最早是在双环萜烯上发现的, 早期关于这个反应的研究和发展主要也是基于这类化合物^[90]。一个例子是:

{例 a}



一个更简单体系中的例子是:

{例 b}

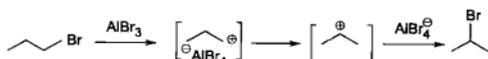


{例 c}



这些例子显示出如下几点:

(1) 氢负离子可以迁移。在例 c 中, 迁移的是氢而不是溴:



(2) 离去基团不一定必须是水, 而可以是任何离去后能生成碳正离子的物质。包括从脂肪族重氮化合物离子上脱去的 N₂^[91] (见亲核取代中离去基团部分, 第 218 页)。此外, 质子或其它带正电荷的物质加成到双键上产生的碳正离子也可以进行重排反应。甚至烷烃与 Lewis 酸共热时也可以发生重排, 因为 Lewis 酸可以提供一些初始物质, 引发烷烃变成碳正离子。

(3) 例 c 显示最后一步可以是取代, 而不是消去。

(4) 例 b 表明新形成双键的位置是由 Zaitsev 规则确定的。

2-降冰片烷基正离子, 除了发生前面所说的经 CH₂ 基团 1,2-迁移实现异冰片→茨烯的转化外, 还倾向于发生氢从 3 位到 2 位的快速迁移(即 3,2-迁移)。这种 3,2-迁移通常从外侧进行^[92]; 也就是说 3-外氢迁移到 2-外位置^[93]。这种立体选择性与我们前面提到过的降冰片烷基体系

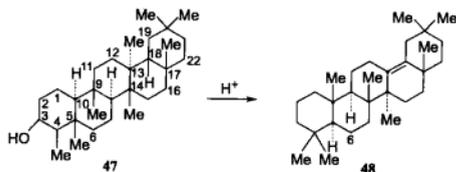
中的行为很类似,即亲核试剂从外侧进攻降冰片烷基正离子(参见第 203 页),并且降冰片烷的加成反应通常也是从外侧进行的(参见第 469 页)。



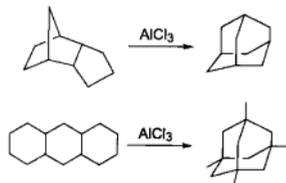
重排的方向通常是导致生成最稳定的碳正离子(或自由基),而碳正离子的稳定性顺序是:三级>二级>一级。但是也发现了向其它方向的重排反应^[94],并且重排的产物通常也是相应各种正离子的平衡混合物。

“Wagner-Meerwein 重排反应”这个术语并不是非常严格的。有时候用它来指所有这一节和 18-2 中的所有重排反应。但有时候又仅仅指醇转变为重排烯烃的反应。研究萜烯的 chemist 将甲基迁移的反应称为 Nametkin 重排。“逆频哪醇重排”这个术语经常用来指某些或所有的这类反应。值得庆幸的是,这种命名上的不同并没有引起太多的混乱。

有时几个重排可以发生在一个分子上,可以几个重排同时发生或快速地连续发生。在三萜(烯)类化合物中发现了这样一个非常有意思的例子。软木三萜酮(Friedelin)是一种在软木中发现的三萜酮类化合物,还原后得到 3 β -软木三萜醇(47)。当用酸处理这种化合物,就会得到 13(18)-齐土墩果烯(48)^[95]。在这种情况下,一个分子中发生了 7 次 1,2-迁移。在 3 位脱去一个 H₂O 分子并留下一个正电荷时,发生了如下的迁移: H 从 4 到 3; 甲基从 5 到 4; 氢从 10 到 5; 甲基从 9 到 10; 氢从 8 到 9; 甲基从 14 到 8, 甲基从 13 到 14。这样就在 13 位留下了一个正电荷,然后通过 18 位失去一个质子来使它稳定并得到 48。所有的这些迁移都是立体专一的,基团总是在它所处环体系的一侧迁移;也就是说,如果一个基团处于环体系“平面”的上方(在 47 中用实线表示),那么该基团就在平面上方移动,而处于平面下方(虚线表示)的基团就在下方移动。有可能这七个迁移并不都是协同的,尽管它们中有些可能确实是协同的,因为可以分离出中间产物来^[96]。就像 664 页(2)所显示的那样,有人认为,由 47 脱氢得到的软木三萜烯,用酸处理也可以得到 48^[97]。



前面提到过,甚至用 Lewis 酸并加入少量的引发剂处理烷烃,也可以发生 Wagner-Meerwein 重排反应。这个反应的一个非常有趣的应用是将三环分子转变成金刚环及其衍生物^[98]。已经发现,所有的含有 10 个碳原子的三环烷烃用像 AlCl₃ 这样的 Lewis 酸处理都可以得到金刚烷。如果反应物多于 10 个碳,就会生成烷基取代的金刚烷产物。这种反应的 IUPAC 名称是 Schleyer 金刚烷化反应(Schleyer adamantization)。这里给出两个例子:



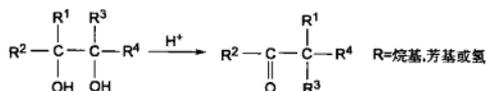
如果反应物中存在 14 个或更多的碳原子,就可能得到金刚烷(diamantane)或取代的金刚烷^[99]。这些反应能够成功的发生,主要是因为金刚烷、金刚烷和类似金刚石结构分子的高度热力学稳定性。当反应达到平衡时,最终的产物应该是 C_nH_m 最稳定的异构体[被称为稳定体(stabilomer)]^[100]。这个反应使用“淤渣”催化剂^[101](例如,AlX₃ 和叔丁基溴化物或仲丁基溴的混合物)催化可以得到最高的产率^[102]。尽管可以确定这个形成金刚烷的反应是以亲核 1,2-迁移方式进行的,但是由于反应太复杂,至今仍无法知道准确的形成步骤^[103]。用 AlCl₃ 处理金刚烷-2-¹⁴C, 结果发现标记的碳按统计规律不规则地分布在产物中^[104]。

就像前面已经指出的那样, Wagner-Meerwein 重排反应的机理通常是亲核迁移。也发现自由基重排(见本章的机理部分),但事实上只有芳基才会发生。也有人发现了碳负离子机理(亲电)^[86]。用钠处理 Ph₃CCH₂Cl, 仅得到不重排的产物和 Ph₂CHCH₂Ph^[105]。这个反应被称为 Grovenstein-Zimmerman 重排反应。中间体是 Ph₃CCH₂⁻, 并且苯基迁移时不携带它的电子对。只有芳基和丙烯基^[106]通过亲电机理迁移,烷基不发生亲电机理(参见第 656 页)。过渡态和中间体很可能类似于 40 或 41^[107]。

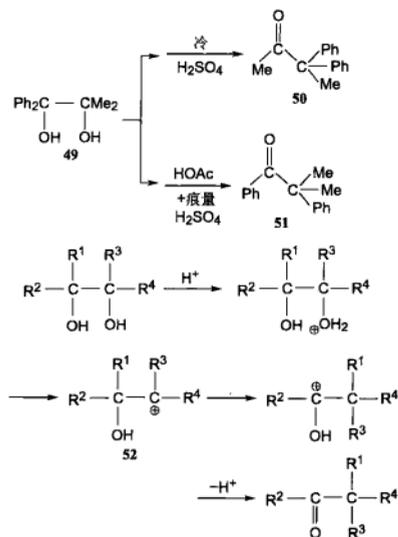
OS V, 16, 194; VI, 378, 845.

18-2 频哪醇重排

1/0-氢, 3/羟基-(2/→3/烷基)-迁移-消去



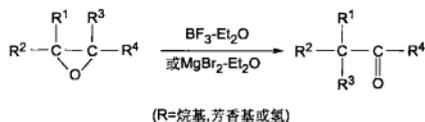
邻二醇(乙二醇衍生物)用酸处理^[108], 可以发生重排得到醛或酮, 当然同时也会发生消去而不重排的反应。这种反应被称为频哪醇重排(pinacol rearrangement); 这个反应的名字源自一种典型的化合物频哪醇($\text{Me}_2\text{COHCOHMe}_2$), 它可以发生重排反应生成频哪酮($\text{Me}_2\text{CCOCH}_3$)^[109]。采用烷基、芳基、氢甚至乙氧基羰基(COOEt)^[110]作为迁移基团, 多次实现了这个反应。在大多数情况下, 每个碳原子上至少连有一个烷基或芳基, 而这个反应也最容易在三或四取代的乙二醇衍生物上进行。当碳原子上连着四个不同 R 基团时, 可以得到不止一种产物, 具体得到什么产物与迁移的基团有关(参见第 659 页关于迁移倾向的讨论)。这个反应可能有立体差异性^[111]。当用 TMSOTf 引发这个反应时, 它会表现出很高的区域选择性^[112]。该反应得到的通常是混合物, 哪个基团更容易发生迁移与反应条件以及反应物的性质都有关系。例如, **49** 在冷的浓硫酸中发生反应主要生成酮(**50**) (甲基迁移), 而用乙酸和痕量硫酸的混合物处理 **49** 时, 得到的主要是 **51** (苯基迁移)^[113]。如果至少有一个 R 是氢, 得到的产物中就会既有酮又有醛。一般来说, 在比较温和的反应条件下(较低的温度, 较弱的酸)更容易形成醛, 因为在较激烈的反应条件下醛可能转变为酮(**18-4**)。当用 HCl 气体或有机固体酸处理固态的反应物时, 在固态的情况下也能发生该反应^[114]。



其机理涉及一个简单的 1,2-迁移。已经有人通过加入四氢噻吩捕获到了中间体离子 (**52**, 其中四

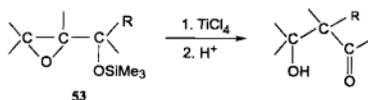
个 R 基团都是 Me)^[115]。该反应看起来有些奇怪: 正电荷已经在三级碳位置上了, 但却仍发生迁移。事实上被氧原子所稳定的碳正离子比三级碳正离子更稳定。这也是新产生的碳正离子在失去一个质子后能马上稳定自己而提供的驱动力造成的。

很明显, 那些 OH 基的 α 位有正电荷的化合物也可以发生这类重排反应。对 β -氨基乙醇衍生物来说确实是这样的, 当用亚硝酸处理时可以发生重排 [被称为半频哪醇重排 (semipinacol rearrangement)]。碘醇, 它的试剂是氧化汞或硝酸银, β -羟烷基基硒化物、 $\text{R}^1\text{R}^2\text{C}(\text{OH})\text{C}(\text{SeR}^5)\text{R}^3\text{R}^4$ ^[116]、以及烯丙醇用强酸处理可以使其双键质子化从而发生重排。环氧化物用酸性^[117]试剂, 如 BF_3 -乙醚或 MgBr_2 -乙醚, 5 mol/L 的 LiClO_4 乙醚溶液^[118], InCl_3 ^[119] $\text{Al}(\text{OC}_2\text{F}_5)_3$ ^[728], $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ ^[729]、 $\text{VO}(\text{OEt})\text{Cl}_2$ ^[730] 进行处理或有时只需加热^[120]也会发生类似的重排反应。一个相关的被称为 Meinwald 重排的反应可以用猪肝酯酶诱发^[121]。已经证明环氧化物是某些乙二醇类化合物发生频哪醇重排的中间体^[122]。在现在得到的关于机理的证据是, $\text{Me}_2\text{COHCOHMe}_2$, $\text{Me}_2\text{COHCNH}_2\text{Me}_2$ 和 $\text{Me}_2\text{COHCClMe}_2$ 以不同的速率发生反应(预料中), 但却得到相同的两种产物(频哪醇和频哪酮)的混合物, 表明反应经历了一个相同的中间体^[123]。



环氧化物用特定的金属催化剂催化时, 也可以重排得到醛或酮^[124]。一个很好的制备 β -二酮的方法就是以含少量的 $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ 和 1,2-双二苯基膦乙烷的甲基溶液作为溶剂, 在 $80\sim 140^\circ\text{C}$ 下加热 α, β -环氧化物^[125]。环氧化物在 100°C 下与 Bi 、 DMSO 、 O_2 和催化量 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 反应可转化为 1,2-二酮^[731]。 α, β -环氧化物与钪催化剂^[732]或铁催化剂^[733]反应也能转化为 1,2-二酮。

β -羟基酮化合物可以通过用 TiCl_4 与 α, β -环氧乙醇的甲基硅醚 (**53**) 反应制备^[126]。

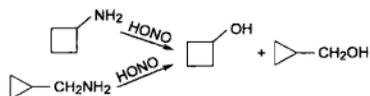


OS I, 462; II, 73, 408; III, 312; IV, 375, 957; V, 326, 647; VI, 39, 320; VII, 129; 另见 OS

VII, 456.

18-3 扩环和缩环反应

DEMYANOV 缩环; DEMYANOV 扩环

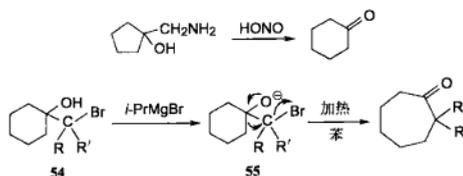


当脂环族的碳原子得到一个正电荷形成正离子时, 就会经历烷基的迁移而发生缩环反应, 得到含有比原来的环少一个碳原子的环的产物。

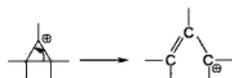


需要注意的是这个反应涉及到一个从二级碳正离子到一级碳正离子的转变。类似地, 当与脂环族的环相连的 α -碳原子上带有一个正电荷时, 就会发生扩环反应^[127]。新产生的和原来的碳正离子都可以通过与亲核试剂连接 (例如, 前面给出的醇类化合物) 或消去而得到产物, 因此这个反应是 18-1 的一个特例。通常, 既可以得到重排产物也可得到非重排产物, 因此, 例如, 像前面给出的那样, 用亚硝酸与环丁烷基胺或环丙烷基甲基胺反应会得到类似的两种醇类的混合物 (也会得到少量的 3-丁烯-1-醇)。如果反应中的碳正离子是通过胺的重氮化反应得到的, 这个反应就被称作 Demyanov 重排反应^[128]。当然通过其它方式生成的碳正离子, 也能得到类似的产物。从 C_3 到 C_8 的环都可以发生这种扩环反应^[129], 但是小环反应产率更好, 因为可以释放出较多的小环张力来驱动反应的进行。缩环反应主要应用于四元环和 C_6 到 C_8 的环, 但是要将环戊烷基正离子缩环生成环丁基甲基体系一般是不可行的, 因为涉及环张力的增大。在环丁烷基-环丙烷基甲基的相互转化中, 环张力的影响是比较弱的 (关于这个相互转化的讨论, 参见第 200 页)。有人还研究了取代基对这类重排反应的影响^[130]。

某些羟胺的扩环反应与半频哪醇重排反应 (18-2) 类似, 例如下面给出的例子。这种反应被称为 Tiffeneau-Aemyanov 扩环反应。它可以在 C_4 到 C_8 的环上实现, 并且产率比一般的 Demyanov 扩环反应好。一个类似的反应用来扩张五元至八元环^[131]。在这种情况下, 一个结构为 54 的环状溴醇与作为碱的格氏试剂反应, 失去 OH 上的质子, 得到醇盐 55。回流 55, 可以使环扩大。在 54 中当至少有一个 R 基团为苯基或甲基时^[132], 可以发生这个反应, 但是当两个 R 都是氢时, 就不能进行这个反应^[133]。



三元环上产生一个正电荷时, 就可以发生“收缩”反应得到烯丙基正离子^[134]。

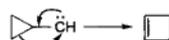
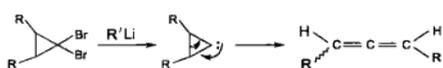
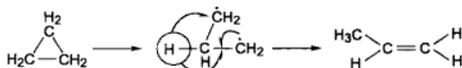


在前面 (参见第 214 页) 我们已经看到, 这就是环丙烷基底物不能发生亲核取代的原因。这个反应通常用来将环丙烷基卤化物和甲苯磺酸酯转变成烯丙基化合物, 特别是在需要扩环的反应中。例如^[135]:

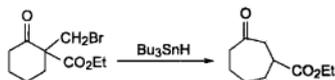


环丙基开环的立体化学由轨道对称守恒原则 (相关讨论参见第 685 页) 确定。

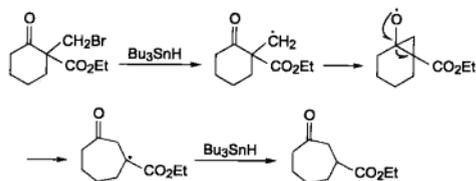
三元环化合物也可以通过至少另外两条途径开环形成不饱和化合物: (1) 高温分解, 环丙烷类化合物可以发生“收缩”反应生成烯丙基化合物^[136]。最简单的例子, 将环丙烷加热到 400~500°C 时就可以得到丙烯。这个机理一般认为^[137]涉及到一个双自由基中间体^[138] [重申双自由基可以发生自由基 1-2-迁移 (参见第 662 页)]。 (2) 在三元环中生成卡宾或类卡宾可以导致生成丙二烯, 并且丙二烯衍生物通常就是用这个方法制备的^[139]。对 1-氯环丙烷进行真空电加热, 就会重排生成氯丙二烯^[140]。另一种生成此类反应物种的方法是用 1,1-二卤环丙烷与烷基锂化合物反应 (12-37)^[141]。相反, 在环丙烷基甲基碳上生成卡宾或类卡宾则会发生环的扩张^[142]。



也发现了一些自由基扩环反应, 例如^[143]:



这个反应用来制备 6、7、8 和 13 元环。一个可能的机理是:

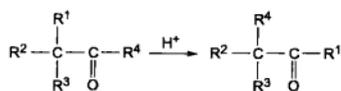


这个反应已经用在含 3 个至 4 个碳原子的环体系的反应中。反应中采用 $(\text{CH}_2)_n\text{X}$ ($n=3, 4$) 替代 CH_2Br 即可^[144]。通过这种方法, 5, 6 和 7-元环可以扩大到 8 至 11 元环。

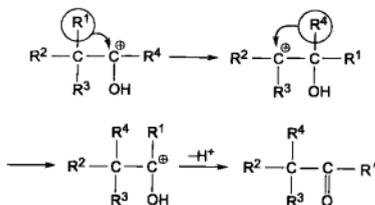
OS III, 276; IV, 221, 957; V, 306, 320; VI, 142, 187; VII, 12, 114, 117, 129, 135; VIII, 179, 467, 556, 578.

18-4 醛和酮的酸催化重排反应

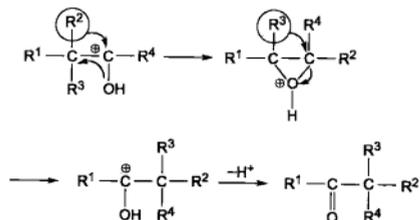
1/烷基, 2/烷基-交换, 等



在这个重排反应中, 如果基团的迁移能力较强, 羰基 α 位的基团会“改变位置”^[145]。其中 R^2 , R^3 和 R^1 可以是烷基或氢。一些醛可以转化为酮, 而酮可以转化为其它酮 (尽管后者需要更激烈的反应条件), 但是目前还没有酮转化为醛 ($\text{R}^2 = \text{H}$) 的报道。这类反应有两个机理^[146], 每个机理都以氧原子的质子化开始并且都涉及到两个迁移。在一个路径中, 两个迁移按相反的方向进行^[147]:

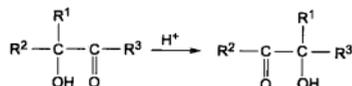


另一个路径中, 两个迁移的方向相同。这种路径的真实机理还不确定, 但有可能存在一个环氧化 (质子化)^[148]的中间体^[149]:

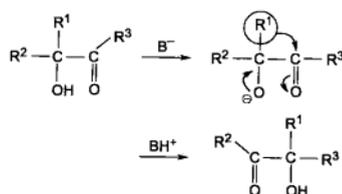


如果用 ^{14}C 标记羰基的酮进行这个反应, 按第一个路径预测得到的产物中所有的 ^{14}C 都应该在 $\text{C}=\text{O}$ 碳上; 而按第二个路径标记的碳应该出现在 α 碳的位置上 (证明氧的迁移)。这个反应的结

果^[150]显示, 在某些情况下只有 $\text{C}=\text{O}$ 基团的碳上有标记, 而在另一些情况下只有 α 碳上有标记, 还有一种情况下也会发现两种碳上都有标记。最后一种情况表明, 此时两种路径都起作用。对 α -羟基醛和酮来说, 一个基团迁移后这个过程就可能会停止 (这被称为 α -酮醇重排)。

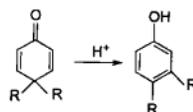


α -酮醇重排也可以在碱催化下进行, 但必须要求其中的醇是三级醇, 因为如果 R^1 或 $\text{R}^2 = \text{H}$, 这样的反应物更容易发生烯醇化反应而不是发生重排。

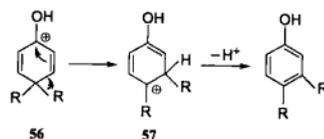


18-5 二烯酮-苯酚重排

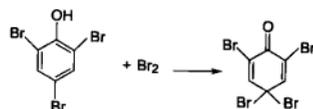
2/C \rightarrow 5/O-氢, 1/C \rightarrow 2/C-烷基-双-迁移



4 位上有两个烷基的环己二烯酮化合物与酸反应时^[151], 其中一个基团就会发生 1,2-迁移:

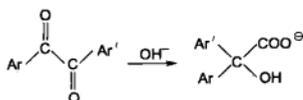


整个反应 (二烯酮-苯酚重排, dienone-phenol rearrangement) 的驱动力是由于生成了一个芳香体系, 使能量降低了的缘故^[152]。可能会注意到 56 和 57 是苯鎓离子 (参见第 322 页), 与那些通过亲电试剂进攻苯酚生成的苯鎓离子一样^[153]。有时在苯酚与亲电试剂的反应中, 会发生一种逆向的重排 (被称为苯酚-二烯酮重排), 而实际上没有真正的迁移^[154]。例如:

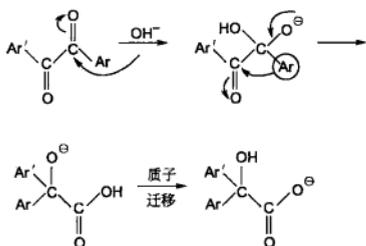


18-6 偶苯醌-二苯乙醇酸重排

1/O-氢, 3/氧-(1/ \rightarrow 2/芳基)-迁移-加成



α -二酮与碱反应,可以得到 α -羟基酸盐,这个反应被称为偶苯酰-二苯乙醇酸重排(benzyl-benzilic acid rearrangement)(偶苯酰是 PhCO-COPh ;二苯乙醇酸是 $\text{Ph}_2\text{COHCOOH}$)^[155]。也有铈催化此类反应的报道^[156]。尽管这个反应主要在芳基上发生,但也可以应用于脂肪族的二酮^[157]或 α -酮醛。用烷氧负离子代替 OH^- 就可以直接得到相应的酯^[158],但不能使用易被氧化的烷氧(醇盐)离子(像 OEt^- 或 OCHMe_2^-),因为它们会将偶苯酰还原成安息香苯偶姻。该反应机理和 18-1~18-4 的重排机理相似,但是还是存在差异:迁移基团不是以开放六电子体系迁移到碳原子上。碳原子通过将 $\text{C}=\text{O}$ 键上的一对 π 电子释放给氧原子,从而为迁移基团留出空间。第 1 步是碱进攻羰基,这与亲核取代(参见第 208 页)以及许多对 $\text{C}=\text{O}$ 键的加成反应(参见第 16 章)的四面体机理是一样的:

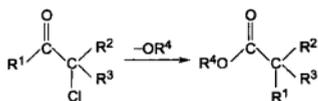


该机理一直都是研究的热点^[155],也发现了很多支持它的证据^[159]。这个反应是不可逆的。

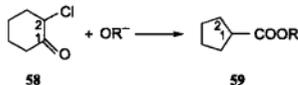
OS I, 89.

18-7 Favorskii 重排

2/烷氧基-去-氯(2/ \rightarrow 1/烷基)-迁移-取代

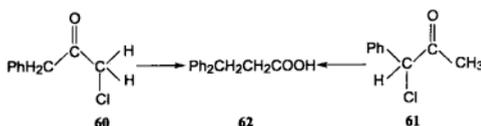


α -卤代酮(氯、溴或碘代)与烷氧基负离子反应^[160]得到重排的酯。这个反应被称为 Favorskii 重排^[161]。采用氢氧根负离子或胺作为碱,则分别生成游离的羧酸(盐)或酰胺。环 α -卤代酮会发生缩环反应,就像 58 转化为 59。

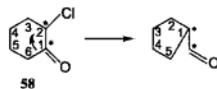


在 α -羟基酮化合物也可以发生这个反应^[162]。

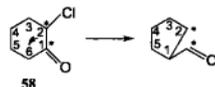
甚至 α,β -环氧酮也可以发生这个反应,得到 β 羟基酸^[163]。环氧化合物能发生与卤化物类似的反应,这说明氧和卤原子在亲核取代步骤中都是离去基团。



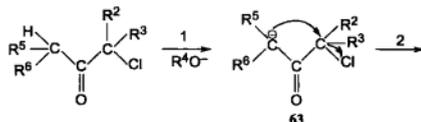
这些年来, Favorskii 重排反应的机理^[164]一直是研究的热点;至少目前已经提出了五种不同的机理。然而,发现^[165] 60 和 61 都可以得到 62(这个表现是很典型的),这说明任何认为卤原子离去而 R^1 基团占据其位置的机理都是有问题的。因为在这样的情况下,60 应该生成 62(PhCH_2 迁移),而 61 应该生成 PhCHMeCOOH (CH_3 迁移)。也就是说,在 61 的情况下,是 PhCH 而不是甲基迁移。另外一个重要的结论是通过放射性同位素标记测出的。将化合物 58 中的 C-1 和 C-2 等量地用 ^{14}C 标记,标记后的 58 转化为 59。发现产物中 50% 的标记位于羰基碳上,25% 在 C-1 上,25% 在 C-2 上^[166]。现在我们分析一下羰基碳,它开始就携带一半的放射性,而反应后也是这么多,所以这个重排反应并不会直接影响羰基。然而,如果 C-6 碳原子迁移到了 C-2,另外的一半放射性就会只在产物的 C-1 碳上:

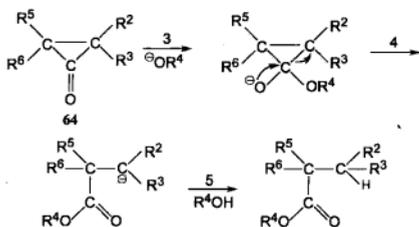


另外一方面,如果迁移以另外一种方式进行:即 C-2 碳原子迁移到了 C-6,那么另外的一半放射性就会只在产物的 C-2 位上:



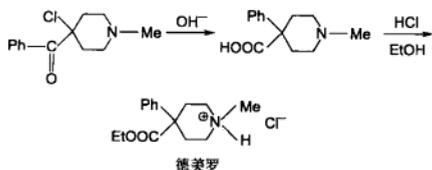
C-1 和 C-2 上有等量的放射性标记的事实证明两种迁移都会发生,并且是等量发生的。由于 58 的 C-2 和 C-6 是不等价的,这意味着必须存在一个对称的中间体^[167]。这种情况下,最合适的一类中间体应该是环丙酮^[168],并且相关机理(一般情况下的)可被表述为(用我们前面提到的符号 CHR^2R^3 替代 R^1 ,因为很明显按这个机理,在羰基非卤代的一侧要求有一个 α -氢):



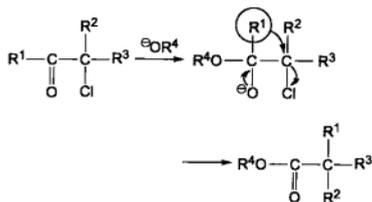


在 **58** 的情况下, 与 **64** 对应的中间体是一个对称的中间体, 这个三元环可以在羰基的两侧以同样的概率开环, 与 ^{14}C 标记反应的结果相符。一般情况下, **64** 是不对称的, 开环后会在更稳定碳负离子的一侧开环^[169]。这与 **60** 和 **61** 得到同样产物的事实相符。两种情况下的中间体都是 **63**。它通常开环得到可被共振稳定的碳负离子。在 $\text{R}^2 = \text{R}^3 = t\text{-Bu}$ 和 $\text{R}^4 = \text{R}^5 = \text{H}$ 的情况下的环丙酮中间体 (**64**) 已被分离出来^[170], 并且它也可以被捕获^[171]。采用其它方法合成的环丙酮化合物在与 NaOMe 或其它碱性试剂反应时也得到 Favorskii 重排的产物^[172]。

当卤代酮在羰基的另一侧有一个 α -氢时, 我们讨论的机理与所有的事实都相符。然而, 在该位置没有 α -氢的酮也可以发生重排, 得到相同类型的产物。这种反应通常被称为准-Favorskii 重排 (quasi-Favorskii rearrangement), 在制备德美罗 (Demerol) 时, 发现了一个这样的例子^[173]:



这种准-Favorskii 重排反应显然不能按环丙酮机理进行。被广泛接受的机理 (被称为半偶苯酰机理, semi-benzilic mechanism^[174]) 是碱催化频哪醇重排类机理, 与 **18-6** 的机理很类似。这个机理要求在迁移终点构型翻转, 这也在实验中发现了^[175]。已经证实, 甚至在有合适的氢的情况下, 也可能发生半偶苯酰机理^[176]。

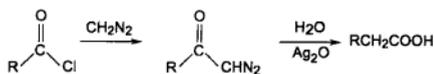


还发现了一个很有意思的类似 Favorskii 重排的反应: 用没有 α -卤原子的酮, 如叔丁基环己

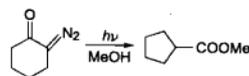
基酮与 $\text{Ti}(\text{NO}_3)_3$ 反应可以得到 3-叔丁基环己基-1-羧酸^[177]。

OS IV, 594; VI, 368, 711.

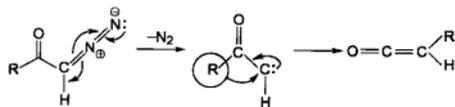
18-8 Arndt-Eistert 合成反应



在 Arndt-Eistert 合成反应中, 酰卤被转化为多一个碳原子的羧酸^[178]。这个过程的第一步是反应 **10-122**。真正的重排发生在第二步, 这一步是重氮酮与水 and 氧化银或安息香酸银和三乙胺反应。这个重排被称为 Wolff 重排^[179]。这是给羧酸的碳链增加一个碳原子的最好方法 (**10-111** 和 **16-34** 以卤代烷开始)。如果用醇 $\text{R}'\text{OH}$ 替代反应体系中的水, 就可以直接分离得到酯 $\text{RCH}_2\text{COOR}'$ ^[180]。同样的, 如果采用氨, 就可以得到酰胺。有时候会用到其它催化剂 (例如, 胶体铂和铜), 但某些情况下, 不需要任何催化剂, 重氮酮只需要简单的加热或光照, 就可以与水、醇和氨发生反应^[181]。光解法^[182]得到的反应结果通常要比银催化好。当然, 采用其它方法得到的重氮酮也可以发生这个重排反应^[183]。这个反应应用范围广。R 基团可以是烷基或芳基并且可以含多种官能团, 包括不饱和键, 但是不能含有酸性强到可以与 CH_2N_2 或重氮酮反应的官能团 (例如, **10-5** 和 **10-28**)。有时候这个反应可以在一些其它重氮烷基化合物 (就是 $\text{R}'\text{CHN}_2$) 上实现, 得到产物 $\text{RCHR}'\text{COOH}$ 。这个反应也被应用于环重氮酮的缩环反应^[184], 例如^[185]:

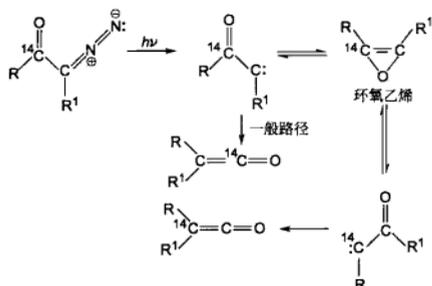


这个反应的机理通常认为涉及卡宾的形成。这就形成了一个开放六电子体系的碳原子, 向它迁移的基团带有电子对:

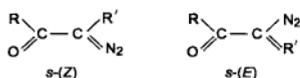


该反应的真正产物就是这个烯酮, 烯酮然后再与水 (**15-3**)、醇 (**15-5**)、氨或胺 (**15-8**) 反应。特别稳定的烯酮 (例如, $\text{Ph}_2\text{C}=\text{C}=\text{O}$) 已经被分离出来, 其它的烯酮也采用别的方法捕获到 (例如, 像 β -内酰胺^[186], **16-64**)。至于催化剂在反应中是如何起作用的, 这个目前还没有弄清楚, 尽管有很多人提出了很多不同的看法。这个

反应的机理与 Curtius 重排反应 (18-14) 的机理非常类似。尽管上面给出的机理涉及到一个游离的碳烯, 并且也有很多证据支持它^[187], 但在某些情况下有可能两步是协同发生的, 并不存在游离的卡宾。



当 Wolff 重排在光化学条件下进行时, 其机理基本上与原来的一样^[184], 但有其它的路径介入。新形成的酮卡宾可以通过一个环氧乙烷中间体进行卡宾-卡宾重排^[188]。这已经被¹⁴C 标记实验证明: 当重氮酮的羰基被标记时, 得到的烯酮的 C=C 的两个碳原子都带有标记元素^[189]。一般地, 当 R' = H 时, 反应的不规律程度最低 (采用环氧乙烷路径)。被认为是中间体的环氧乙烷, 已经被激光光谱仪检测到^[190]。在热解 Wolff 重排中没有发现环氧乙烷路径。可能是因为如果环氧乙烷路径介入, 则需要卡宾以单线态激发态形式存在^[191]。光化学过程中, 三线态的酮卡宾中间体, 在 10~15K 的 Ar 基质中被分离出来, 并被紫外-可见、红外和 ESR 光谱检测证实^[192]。这些中间体然后通过正常的路径继续进行重排, 没有环氧乙烷中间体存在的证据。

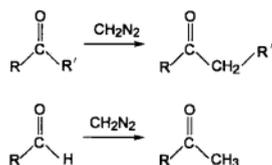


重氮酮可以以两种不同的构象存在, 分别称为 *s*-(E) 和 *s*-(Z)。研究表明 Wolff 重排优先在 *s*-(Z) 构象上发生^[193]。

OS III, 356; VI, 613, 840.

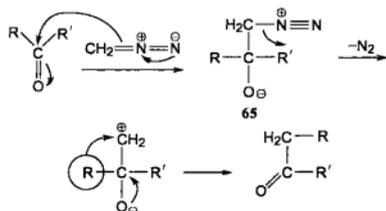
18-9 醛和酮的升级

亚甲基-插入



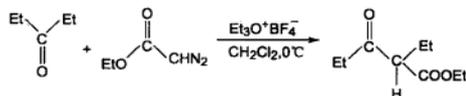
醛和酮^[194]可以与重氮甲烷反应得到它们的同系物^[195]。其它几种试剂^[196]也是有效的, 包括

Me₃SiI 以及硅胶^[197]、LiCH(BOCH₂CH₂O)₂^[198]。与重氮甲烷生成环氧化物的反应 (16-61) 是这个反应的一个副反应。虽然这个反应表面上可以简单地认为好像是在 C-H 键之间插入了一个碳烯, 即反应 12-19 (IUPAC 将它命名为插入反应), 实际的机理却完全不同。这是一个真正的重排, 并且反应中并没有游离的卡宾。第 1 步是对 C=O 键的加成:



甜菜碱 (65) 有时候可以分离出来。像 16-61 所示的那样, 65 也可以进一步反应得到环氧化合物。关于这个反应机理的证据, Gutsche 在他的综述中进行了很好的总结^[195]。可能会注意到, 这个反应本质上与在酮中“插入”氧原子 (18-19) 和氮原子 (18-16) 的机理是一样的。

醛发生这个反应可以得到产率很高的甲基酮; 就是说, 氢优先于烷基迁移。最多的副产物不是醛的同系物, 而是环氧化物。然而, 可以通过加入甲醇, 在增加甲基酮产率的同时提高醛的产率。如果醛含有吸电子基团, 环氧化物的产率就会增加, 形成的酮就会减少。酮生成酮的同系物的产率较低。特别是当一个或两个 R 基团含有吸电子基时, 主要产物通常就是环氧化合物。酮的产率也会随着碳链的增长而降低。而利用 Lewis 酸则可以提高酮的产率^[199]。三元^[201]或更大环的环酮^[200], 可以很好地进行这个反应, 产率很高地得到环增加一个碳原子的酮^[202]。脂肪族的重氮化合物 (RCHN₂ 和 R₂CN₂) 有时可以用来替代重氮甲烷, 反应后可以得到所需的结果^[203]。重氮乙酸乙酯也可以类似的应用, 在 Lewis 酸或三乙基氧鎓基四氟化硼存在下, 也发生该类反应^[204], 例如:



当该反应中使用的是不对称酮时 (用 BF₃ 作催化剂), 则取代程度低的碳更容易迁移^[205]。将这个应用于 α -卤代酮时, 反应会有区域选择性, 这种情况下只有另一个碳可以迁移^[206]。重氮乙酸乙酯的反应也被用于制备 α, β 不饱和醛

和酮的乙缩醛和缩酮^[207]。

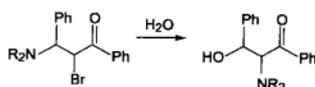
在某些试剂存在时，二环的酮可以扩张形成单环的酮。二环[4.1.0]己-4-酮的衍生物与 SmI_2 反应可以得到环己酮^[208]。 SmI_2 化合物也可以将 α -卤甲基环酮转变成多一个碳原子的环酮^[209]，并且可以在 CH_2I_2 存在下将环酮转变成多一个碳原子的环酮^[210]。 α -氯- α -3-碘丙基环丁酮化合物在自由基条件 ($\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$) 下可以转变成环庚酮化合物^[211]。

OS IV, 225, 780. 对于羧酸衍生物的升级, 参见 OS K, 426.

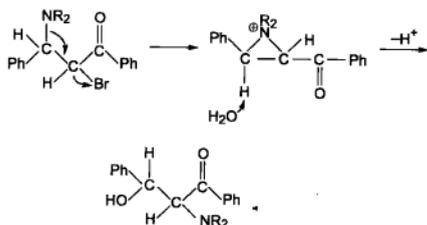
18.2.1.2 其它基团的碳-碳迁移

18-10 卤素、羟基、氨基等的迁移

羟基-去-溴-CINE-取代, 等



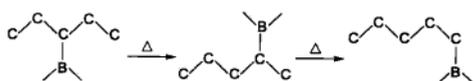
相邻碳上连有邻基的底物发生亲核取代反应时 (参见第 198 页), 如果环状中间体在相反的方向开环, 结果就会导致邻位基团的迁移。像上面给出的例子 ($\text{NR}_2 = 4$ -吗啉基) 中^[212], 这个反应按如下方式发生:



磺酸酯和卤化物在这个反应中也能迁移^[213]。 α -卤代和 α -羧基的环氧化物可以迅速地发生重排反应, 分别得到相应的 α -卤代和 α -羧基酮^[214]。这些底物很容易发生重排, 并且重排通常不需要催化剂, 但有些情况下, 却需要酸作为催化剂。这个反应本质上和 18-2 给出的环氧化合物的重排反应一样, 只是在这个反应中卤素原子和羧基是迁移基团 (像上面显示的; 然而, 也可能是 R 基团中的一个; 烷基、芳基或氢, 代替它们进行迁移, 因此有时得到的是混合物)。

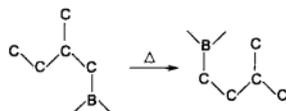
18-11 硼的迁移

氢, 二烷基硼-相互转化, 等

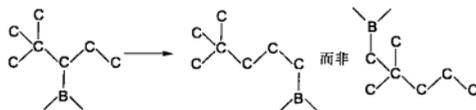


当一个非端位的硼烷在 $100 \sim 200^\circ\text{C}$ 下加热时, 硼就会向链的末端移动^[215]。这个反应用少

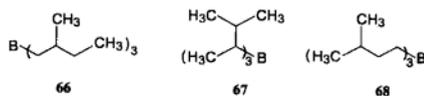
量的硼烷或其它含有 B-H 键的化合物催化。硼原子还可以越过一个支链进行移动, 例如:



但是不能越过双支链进行迁移, 例如:



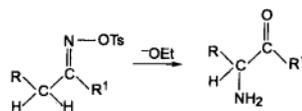
这个反应是一个平衡反应: 66, 67 和 68 的混合物, 包括大约 40% 66, 1% 67 和 59% 68。这个迁移可以通过一段很长的链。因此, $(\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{CHC}_{11}\text{H}_{23})_3\text{B}$ 可以完全转变成 $(\text{C}_{23}\text{H}_{47})_3\text{B}$, 迁移经过 11 个碳原子^[216]。如果硼原子连在环上, 它可以绕着环移动;



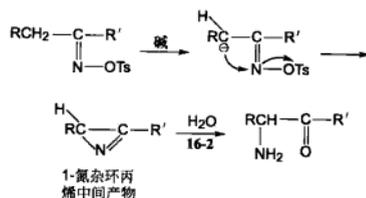
如果环上还有其它烷基链, 硼原子可以从环上移动到链上^[217]。这个反应在双键的受控迁移中很有用 (见 12-2)。这个反应的机理可能涉及到一个 π 络合物, 至少部分涉及到^[218]。

18-12 Neber 重排

Neber 胍甲苯磺酰-胺酮重排



α -氨基酮化合物可以通过甲苯磺酰酮胍与碱, 如乙醇基离子或吡啶等反应得到^[219]。这个反应称为 Neber 重排反应。这里的 R 基团通常是芳基, 但是在 $\text{R} = \text{烷基或氢}$ 时, 这个反应也是可以进行的。 R' 基团可以是芳基或烷基, 但不能是氢。Beckmann 重排 (18-17) 和非正常的 Beckmann 反应 (消除腈基, 17-31) 可能是该反应的副反应, 尽管它们主要是在酸介质的条件下出现。 N,N -二氯氨基的这类 $\text{RCH}_2\text{CH}(\text{NCl}_2)\text{R}'$ 可以发生一个类似的重排, 得到的产物也是 $\text{RCH}(\text{NH}_2)\text{COR}'$ ^[220]。Neber 重排反应的机理如下^[221]:

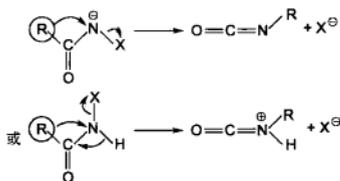


这个机理最好的证据是, 中间产物 1-氮杂环丙烯已被分离出来^[222]。与 Beckmann 重排反应不同的是, 这个反应没有空间选择性^[223]; 顺式和反式的酮肟都可以得到一样的产物。上面显示的机理包括三个步骤。然而, 前面两步有可能是协同发生的, 并且也有可能上面给出的第 2 步实际上分两步进行: 失去 OTs 生成一个氮烯, 然后形成 1-氮杂环丙烯。在二氯胺的情况下, 首先失去 HCl 得到 $RCH_2(=NCl)R'$, 后面的反应类似^[224]。用其它方法制备的 *N*-氯代亚胺也可以发生这个反应^[225]。

OS V, 909; VII, 149.

18.2.1.3 R 和 Ar 的碳-氮迁移

这类反应是从碳到氮原子的亲核迁移。在各种情况下, 或者氮原子在外壳层有六个电子 (这就要求迁移基团携带一对电子) 或者在迁移的同时失去一个离核体 (参见第 657 页)。**18-13**~**18-16** 的反应可以用来从羧酸衍生物制备胺。**18-13**~**18-16** (用羧酸) 的反应机理是非常相似的, 并且遵循如下两个模式中的一个:

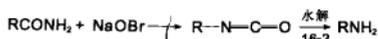


关于这个机理的一些证据^[226]是: ① R 的构型保持 (参见第 657 页); ② 其动力学反应级数是一级的; ③ 通过同位素标记证明是分子内重排反应; ④ 在迁移基团内部没有出现重排反应 (例如, 原料迁移起始碳上的新戊基迁移到产物的氮原子上后仍然是新戊基)。

在很多情况下, 很难确定是离核体 X 最先失去, 生成一个中间体氮烯^[227]或氮烯离子, 还是迁移和离核体离去同时进行, 就像前面给出的那样^[228]。好像两种可能性都可以存在, 到底如何反应取决于反应物和反应条件。

18-13 Hofmann 重排

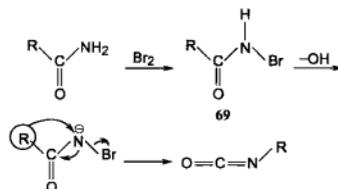
二氢-(2/→1/*N*-烷基)-迁移-脱离 (异氰酸酯的形成)



在 Hofmann 重排中, 无取代的酰胺与次溴酸钠 (或氢氧化钠和溴, 它们本质上是一样的) 反应, 得到比原来的酰胺少一个碳的一级胺^[229]。

实际产物是异氰酸酯, 但是这个产物很难分离出来^[230], 因为在反应条件下它通常会水解。这里的 R 基团可以是烷基或芳基, 但是如果是一个多于 6 个或 7 个碳原子的烷基, 除非用 Br₂ 和 NaOMe 代替 Br 和 NaOH^[231], 否则产率就会较低。另外的一个改进是采用 NBS/NaOMe^[232]。在这些反应条件下, 异氰酸酯加成的产物是氨基甲酸酯 RNHCOOMe (**16-17**), 它可以很容易分离出来或者水解成胺。当碱是 NaOH 时, 副反应主要是通过 RNH₂ 和 RCONH₂ 与 RNCO 加成生成相应的脲 (RNHCONHR) 和酰基脲 (RCONHCONHR) (**16-16**)。如果希望得到酰基脲化合物, 可以通过只加入一半量的 Br₂ 和 NaOH 来使它成为主要产物。另外一个副产物, 主要来自一级的 R, 是 RNH₂ 氧化得到的脒 (**19-5**)。酰亚胺反应得到氨基酸 (例如, 邻苯二甲酰亚胺反应得到 *o*-氨基苯甲酸)。α-羟基或 α-卤代酰胺反应后, 由于得到的 α-羟基或 α-卤代胺不稳定, 会进一步反应得到醛或酮。然而, α-卤代酰胺的一个副产物是偕二卤代物。脲也会类似地反应得到脒。

这个反应的机理遵循上面给出的要点。

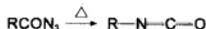


第 1 步是 **12-52** 的一个例子, 中间体 *N*-卤代酰胺 (**69**) 已经被分离出来。在第 2 步中, **69** 失去一个质子给碱。化合物 **69** 具有酸性, 因为氮上有两个吸电子基团 (酰基和卤素)。第 3 步实际上可能是两步: 失去溴形成一个氮烯, 接下来是实际的迁移, 但是大多数发现的证据都支持这两步反应是协同进行的^[233]。用酰胺和四乙酸铅可以发生类似反应^[234]。曾用于将 RCONH₂ 转化为 RNH₂ (R=烷基, 但不是芳基) 的试剂是苯基亚碘酸-双 (三氟乙酸酯) [phenyliodosyl bis(trifluoroacetate), PhI(O)(OCOCF₃)₂]^[235] 和羟基 (甲苯磺酸基) 碘代苯 [PhI(OH)OTs]^[236]。NBS、Hg(OAc)₂ 和 R'OH 的混合物可将酰胺 (RCONH₂) 转变成氨基甲酸酯 (RNHCOOR'), 反应产率很高, 其中 R=伯、仲或叔烷基, 或芳基^[237]。NBS 和 DBU 在甲醇溶剂中混合可以得到氨基甲酸酯^[238], 在甲醇中电解也得到相同的结果^[239]。

OS II, 19, 44, 462; IV, 45; VIII, 26, 132.

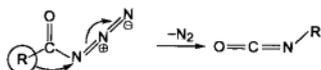
18-14 Curtius 重排

二氮-(2/→1/N-烷基)-迁移-离去



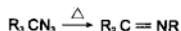
Curtius 重排反应涉及到酰基叠氮化合物的热分解, 得到产物异氰酸酯^[240]。这个反应可以得到很好产率的异氰酸酯, 因为反应体系中不存在可将其水解成胺的水。但它们随后也可以发生水解, 而且这个反应实际上可以在水中或醇中发生, 这时得到的产物是胺、氨基甲酸酯或酰基脲, 如同 18-13 中给出的一样^[241]。这是一个非常常见的反应, 几乎可以运用于所有的羧酸: 脂肪族的、芳香族的、环烷基的、杂环的、不饱和的以及带有各种官能团的。酰基重氮化合物可以像 10-65 那样制备, 或者用亚硝酸与酰肼反应得到 (类似于 12-48)。Curtius 重排可用 Lewis 酸或质子酸催化, 但这通常不是获得好结果的必须条件。

这个反应的机理与 18-13 类似:

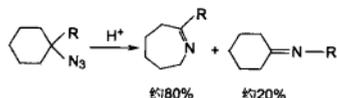


应该注意的是, 这个反应与 18-8 之间具有高度的相似性。然而, 在这个反应中, 没有证据证明存在游离的氮烯, 有可能这两步是协同进行的^[242]。

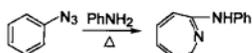
烷基叠氮化合物可以发生类似的反应, 热分解得到亚胺^[243]:



这里的 R 基团可以是烷基、芳基或氢, 但如果是氢迁移, 得到的产物 $\text{R}_2\text{C=NH}$ 是不稳定的。这个反应机理本质上和 Curtius 重排是一样的。然而, 热分解三级烷基叠氮化合物时, 有证据表明存在游离的烷基氮烯中间产物^[244]。这个反应也可以在酸催化下发生, 并且用酸催化时可以使用较低的温度, 但是酸可能会水解亚胺 (16-2)。环烷基叠氮化合物会发生环扩张反应^[245]。



芳香族叠氮化合物在加热时也可以发生环扩张, 例如^[246]:

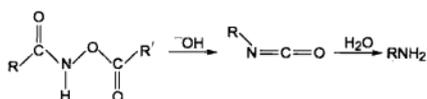


OS III, 846; IV, 819; V, 273; VI, 95, 910. 另

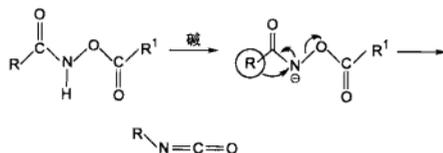
见 OS VI, 210.

18-15 Lossen 重排

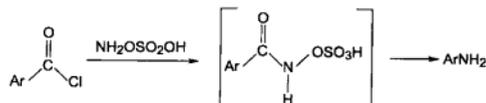
氢, 乙酰胺基-(2/→1/N-烷基)-迁移-脱离



异羟肟酸的 O-酰基衍生物^[247]与碱反应, 甚至有时只是加热就会反应得到异氰酸酯。这个反应就是通常说的 Lossen 重排反应^[248]。该反应的机理与 18-13 和 18-14 的机理很像:



在类似的反应中, 芳香族酰卤与羟胺 O-磺酸反应, 通过一个实验室步骤转变为胺^[249]。

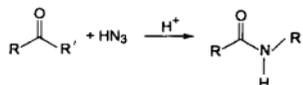


18-16 Schmidt 反应



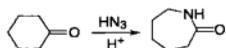
实际上有三个反应被称为 Schmidt 反应, 包括叠氮酸与羧酸、醛和酮以及与醇和烯烃的加成^[250]。最常见的是上面给出的与羧酸的反应^[251]。磺酸是最常见的催化剂, 但也有使用 Lewis 酸的。当 R 是脂肪族烷基, 特别是长链脂肪族烷基时, 可以得到很好的反应结果。当 R 是芳基时, 产率变化很大, 其中空间位阻大的化合物像三甲苯甲酸就可以得到很好的产率。这个反应相对 18-13 和 18-14 来说有其优势, 因为它只要通过一个实验步骤就可以实现酸到胺的转变, 但是反应条件很激烈^[252]。在使用酸的条件下, 异氰酸酯事实上从来没有分离出来过。

酮与叠氮酸之间的反应是在羰基和 R 基团之间“插入”NH 的方法, 可将酮转变成酰胺^[253]。



两个 R 基团中的一个或两个可以是芳基。一般来说, 二烷基酮和环酮发生该反应的速度要比烷基芳基酮快, 而烷基芳基酮又都比二芳基酮快。后者要求磺酸催化, 而在浓 HCl 中不会发生反应。而对二烷基酮来说, 浓 HCl 已经足够

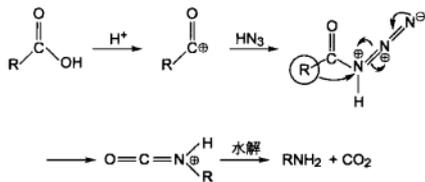
强, 可以使其反应了。二烷基酮和环酮反应的速度要比二芳基、芳基烷基酮或羧酸以及醇快很多, 因此这些官能团出现在同一个分子中时, 不会干扰环酮转化为内酰胺^[254]:



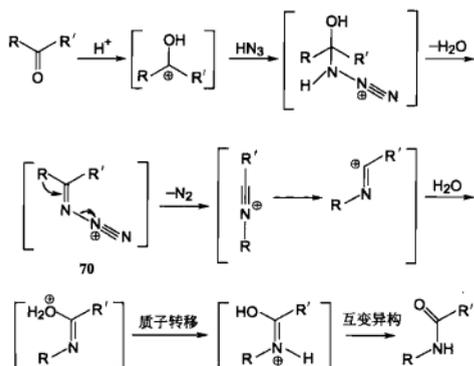
对烷基芳基酮来说, 通常是芳基迁移到氮原子上, 但当烷基的体积非常大的时候情况可能会相反^[255]。这个反应也被用于一些醛, 但是很少见。用醛进行反应得到的产物通常是腈 (16-21)。即使用酮反应, 转化成腈也是常见的副反应, 特别是与 17-31 给出的那种类型的酮反应时更是如此。Schmidt 反应一个非常有用的变化是用环酮和烷基重氮化合物在 TiCl_4 存在下反应, 生成内酰胺^[256]。另一个变化是用环酮的甲硅基烯醇醚与 TMSN_3 反应, 得到的产物用紫外光光解得到内酰胺^[257]。

醇和烯炔与 HN_3 反应得到烷基叠氮化合物^[258], 反应过程中发生的重排与 18-14 中讨论的是一样的^[243]。Mitsunobu 反应 (10-23) 可以用来将醇转变成烷基叠氮化合物。一个可供选择的叠氮化试剂是 $(\text{PhO})_2\text{PON}_3$ 。目前已用于 Mitsunobu 反应^[259]。

有证据证明与羧酸反应的机理^[253]和 18-14 反应的机理很相似, 除非本反应中有一个质子化的叠氮酸, 这样就会发生重排^[260]:



第 1 步与 $\text{A}_{\text{AC}1}$ 机理 (10-10) 的第 1 步是一样的, 它解释了为什么空间位阻大的底物反应时能得到更好的结果。与酮反应的机理是^[261]:

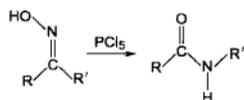


中间产物 70 已经在水溶液中独立生成^[262]。注意到这个机理与“插入” CH_2 (18-9) 和 O (18-19) 的反应机理很类似。这三个反应无论在产物还是机理方面都很相似^[263]。也应该注意到这个机理的后半部分与 Beckmann 重排反应 (18-17) 机理的后半部分很类似。

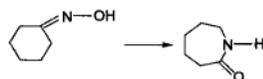
OS V, 408; VI, 368; VII, 254; 75, 31; 另见 OS V, 623.

18-17 Beckmann 重排

Beckmann 肟-酰胺重排

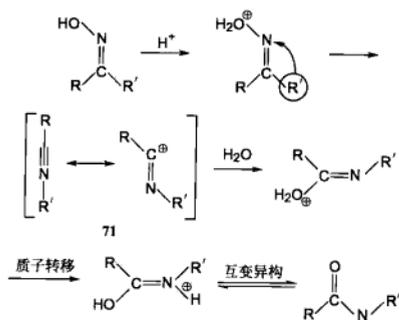


肟与 PCl_5 或许多其它试剂发生反应, 都可以重排生成取代的酰胺。这个反应被称为 Beckmann 重排反应^[264]。曾用过的其它试剂是: 浓硫酸 H_2SO_4 , 甲酸, 液态 SO_2 , SOCl_2 ^[265], 硅胶^[266], 硅胶固载的 MoO_3 ^[734], RuCl_3 ^[735], $\text{Y}(\text{OTf})_3$ ^[736], $\text{HCl}-\text{HOAc}-\text{Ac}_2\text{O}$, POCl_3 ^[267], BiCl_3 ^[737], FeCl_3 ^[738] 和聚磷酸^[268]。在超临界水^[739]和离子液体^[740]中的反应也已研究。聚合物固载的 Beckman 重排已被报道^[741]。肟与环酮, AlCl_3 在无水条件下加热可以得到内酰胺^[269]。用环酮与 $\text{NH}_2\text{OSO}_3\text{H}$ 在硅胶上反应, 然后用微波照射也可以得到内酰胺^[270]。用微波照射蒙脱土 K10 上的肟, 可以得到相应的酰胺^[271]。迁移的基团通常是处于羟基对位的基团, 这也是经常用于检验肟构型的方法。但是它并不是非常的清楚准确。已经知道某些肟反应时是顺位的基团发生迁移, 而有些肟, 特别是在 R 和 R' 都是烷基时, 反应得到的通常是两种酰胺的混合物。但是这并不意味着, 处于顺位的基团确实发生了迁移。在大多数情况下, 肟会在实验条件下先发生异构化转变成它的异构体, 然后再发生基团迁移^[272]。这个反应的应用很广。R 和 R' 可以是烷基、芳基或氢。但是氢很少发生迁移, 所以这个反应一般不用来将醛肟转化成非取代的酰胺 RCONH_2 。但是这种转换可以通过醛肟与醋酸镍在中性条件下反应^[273]或将乙醛肟吸附在硅胶上然后在 100°C 下加热 60h 来实现^[274]。就像 Schmidt 重排一样, 如果肟是通过烷基芳基酮得到的, 那么在转变过程中, 一般芳基更容易迁移。由环酮生成的肟会发生扩环反应^[275], 例如:



不仅脞会发生 Beckmann 重排反应, 脞的酯也会在很多酸存在下发生 Beckmann 重排, 包括无机的和有机的酸。很多底物在反应时会发生一个副反应, 那就是脞的形成 (“非正常” Beckmann 重排, 17-31)。环脞与 $\text{NH}_2\text{OSO}_2\text{OH}$ 和甲酸反应, 通过一步实验反应就能直接转变为内酰胺 (首先发生 16-19 反应, 然后发生 Beckmann 重排)^[276]。

在这个反应机理的第 1 步, 加入的试剂将 OH 基团转变为更容易离去的基团 (例如, 质子酸将它转变成 OH_2^+)。后面的反应从结构 71 开始, 其机理^[277]与脞的 Schmidt 反应 (18-16) 的机理类似^[278]:



其它试剂也可以将 OH 基团转变成酯基离去基 (例如, 用 PCl_5 将其转变成 OPCl_2 , 用浓硫酸将其转变成 OSO_2OH ^[279])。如果离去基团不是 H_2O , 可以用离去基团进攻 71。71 这种形式的中间产物, 已经被 NMR 和 UV 光谱检测到^[280]。还发现重排可以通过另外的机理进行, 其中涉及到一个通过断裂形成脞的过程, 形成的脞然后通过 Ritter 反应进行加成 (16-56)^[281]。Beckmann 重排也可以在光化学条件下进行^[282]。

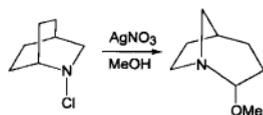
如果脞的磺酸酯在有机铝试剂的诱导下发生重排反应^[283], 中间体 71 可以被原先连在 Al 上的亲核试剂所捕获。通过这个方法, 可以将脞转化成亚胺, 亚氨基硫醚 ($\text{R}-\text{N}=\text{C}-\text{SR}$) 或亚氨基脞 ($\text{R}-\text{C}=\text{N}-\text{CN}$)^[284]。最后一种情况下, 亲核试剂来自加入的三甲基硅基氰化物。生成亚胺的反应也可以在苯和甲苯中与格氏试剂反应来实现^[285]。

相关的反应有: 用螺环的氧氮杂环丙烷与 $\text{MnCl}(\text{TPP})$ 反应^[286]或者光解^[287]得到内酰胺。

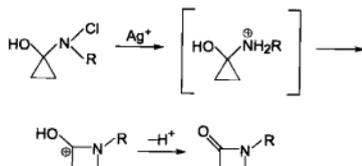
OS II, 76, 371; VIII, 568.

18-18 Stieglitz 重排及相关的重排

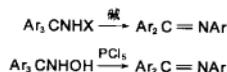
甲氧基-去-N-氯-(2- \rightarrow 1/N-烷基)-迁移-取代, 等



除了 18-13 ~ 18-17 中所讨论的反应外, 还有很多其它重排反应中会发生一个烷基从 C 到 N 的迁移。一些双环的 N-卤代胺, 例如 N-氯-2-氯杂二环[2.2.2]辛烷 (如上所示), 在硝酸银存在下进行溶剂解就会发生这样的重排反应^[288]。这个反应与 Wagner-Meerwein 重排反应 (18-1) 类似, 反应以银催化剂催化失去氯离子开始^[289]。类似的反应被用来进行环扩张或收缩, 这与 18-3 中所讨论的类似^[290]。其中一个例子是将 1-(N-氯氨基)环丙醇转变为 β -内酰胺的反应^[291]。



Stieglitz 重排反应这个名称一般用来指三级的 N-卤代胺以及羟基胺的重排反应。



这些反应与烷基叠氮化合物的重排反应 (18-14) 很相似, 并且 Stieglitz 重排反应这个名称也用来指三苯甲基叠氮化物的重排。另外一个类似的反应是用三苯甲基胺与四乙酸铅发生的重排反应^[292]:



18.2.1.4 R 和 Ar 的碳-氧迁移

18-19 Baeyer-Villiger 重排

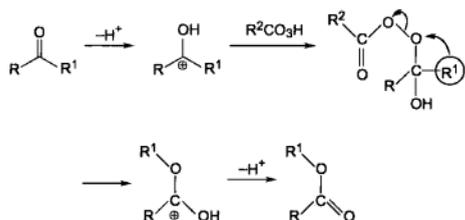
氧-插入



酮与过氧酸 (如过氧苯甲酸或过氧乙酸) 反应, 或者与其它过氧化物在酸催化下反应, 可以通过“插入”氧原子得到羧酸酯^[293]。这个反应被称为 Baeyer-Villiger 重排反应^[294]。对这个反应来说, 一个特别好的试剂是四氟过乙酸。酮与这个试剂反应速度快, 产物单一, 产率高, 但反应中通常必须要加入像 Na_2HPO_4 这样的缓冲剂来阻止产物与四氟乙酸的酯交换作用。这个反应经常应用于环脞, 使之反应得到内酯^[295]。利用这个反应, 采用酶作为催化剂, 可以从非手性的环脞酮合成手性的内酯, 反应具有很好的立体选

择性^[298]。还发现了另外一些不对称合成反应^[297]。对非环的化合物来说, R' 通常要求必须是二级、三级的烷基或烯丙基, 但是 R' 为一级的酮也可以与过氧三氟乙酸^[298]、BF₃-H₂O₂^[299]、以及与 K₂S₂O₈-H₂SO₄^[300] 发生重排反应。不对称的酮中, 基团迁移的大致顺序是: 三级烷基 > 二级烷基, 芳基 > 一级烷基 > 甲基。因为甲基的迁移能力很低, 这个反应提供了一个将甲基酮 R'COMe 分解得到醇或苯酚 R'OH 的方法 (通过水解酯 R'OCOMe)。芳基的迁移能力随着其取代基给电子能力的增加而增加, 随着取代基吸电子能力的增加而降低^[301]。可烯醇化的 β-二酮不发生这个反应。α-二酮可以转化为酸酐^[302]。醛会发生氢迁移得到羧酸, 这是实现 14-6 反应的一个方法。醛中其它基团发生迁移就会得到甲酸酯, 但是这很少发生。芳醛与 H₂O₂ 和硒化物反应就会转变成甲酸酯^[303] (参见 19-11 的 Dakin 反应)。

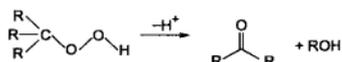
这个反应的机理^[301]和与叠氮酸 (18-16, 与酮反应)、与叠氮甲烷 (18-8) 发生的类似反应机理几乎一样:



关于这个机理的一个非常重要的证据是苯甲酮-¹⁸O 反应得到所有标记原子都在酰基氧位置上的酯, 而烷氧基氧原子上没有出现标记原子^[305]。用 ¹⁴C 同位素效应研究苯乙酮, 发现在决速步发生了芳基的迁移^[306], 并证实 Ar 的迁移和 OCOR² 的离去是协同发生的^[307] (迁移应该是慢速的步骤, 因为如果迁移基团先离去, 就会得到氧原子上带有正电荷的离子, 这种离子是非常不稳定的, 所以反应分两步进行几乎是不可能的。)

18-20 氢过氧化物的重排

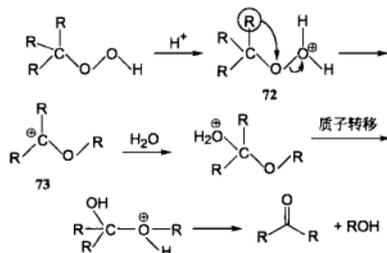
C-烷基-O-羟基-消去



氢过氧化物 (R=烷基, 芳基或氢) 可以在一个以重排为主要反应步骤的反应中被质子酸或 Lewis 酸裂解^[308]。这个反应也可以应用于过酸酯, 但是不如前面的反应常见。当同时存在烷基和芳基时, 芳基的迁移通常占主导地位。在反应

中没有必要真正地制备和分离出氢过氧化物。醇与 H₂O₂ 以及酸就可以发生这个反应。反应中一级氢过氧化物的烷基发生迁移就提供了一个将醇转化成少一个碳原子的同系醇的方法 (RCH₂OOH → CH₂=O + ROH)。

这个反应的机理如下所示^[309]:



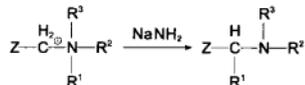
最后一步是不稳定的半缩醛的水解。烷氧基碳正离子中间体 (73, R=烷基) 已经在低温超强酸溶液^[310]中分离出来, 它的结构已经被 NMR 证实^[311]。质子化的氢过氧化物 (72) 无法在这种溶液中观察到, 显然一生成就马上反应消耗了。

OS V, 818.

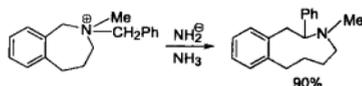
18.2.1.5 氮-碳, 氧-碳和硫-碳迁移

18-21 Steven 重排

氢-(2/N → 1/烷基)-迁移-脱离



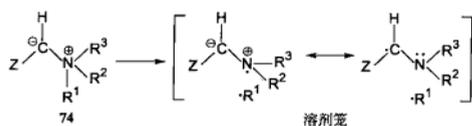
在 Steven 重排中, 与氮原子相连的一个碳原子上含有吸电子基 Z 的季铵盐, 与强碱 (如: NaOR 或 NaNH₂) 反应就会发生重排得到一个三级胺。这里的 Z 基团可以是 RCO、ROOC、苯基等^[312]。最常见的迁移基团是烷基、苯甲基、二苯甲基、3-苯基炔丙基和苯甲酰甲基, 但是甲基也可以迁移到一个足够缺电子的中心^[313]。烯丙基迁移时, 可能会, 也可能不会发生迁移基团内部的烯丙基重排 (见 18-35), 具体是否发生则取决于反应物和反应条件。这个反应被用于环的扩大^[314], 例如:



该反应的机理已经成为很多研究的主题^[315]。已经通过交叉实验、¹⁴C 标记实验^[316] 和发现 R¹ 的构型不变的事实^[317] 证明这个反应是一个分子内的重排反应。反应的第 1 步是失去酸性的质子得到内铵盐 (叶立德) (74), 这个内铵盐已经被

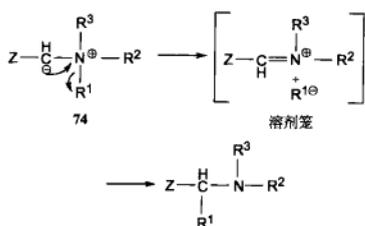
分离出来^[318]。在许多例子中都能获得^[319] CIDNP 谱^[320]，该发现表明产物是直接通过一个自由基前体形成的。有人提出了如下的自由基对机理^[321]：

机理 a

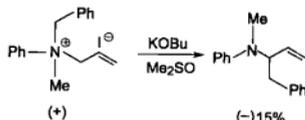


自由基不会飘移分开，因为它们被溶剂笼固定在了一起。根据这个机理，为了与 R¹ 基团不发生外消旋化的事实相符，要求自由基必须快速地重新结合。另外一个支持机理 a 的证据是：在一些情况下可以分离出少量的偶联产物 (R¹-R¹)^[322]。如果一些 ·R¹ 从溶剂笼里面泄漏出来，就会形成这种偶联产物。但是并不是所有的证据都与机理 a 相符^[323]。可能在某些情况下，类似于机理 a 的机理 b 在起作用，这种机理在溶剂笼里面会产生离子对，而不是自由基对。第三种可

机理 b



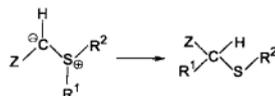
能的机理是一个协同的 1,2-迁移^[324]，但是根据轨道对称原理，该过程发生时 R¹ 构型会发生翻转^[325]（参见第 687 页）。由于实际上发生迁移时是构型保持的，因此，这个反应不可能是一个协同迁移机理。然而，当迁移基团是烯丙基的情况下，可能发生协同机理 (18-35)。一个与所有三种机理都相符的发现是：一个光学活性的碘化烯丙基苄基甲基苯基铵（非对称的氮，参见第 62 页）反应得到一个光学活性的产物^[326]：



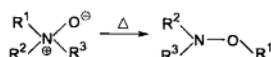
当 Z 是一个芳基时，Sommelet-Hauser 重排 (见 13-22) 就会与这个反应竞争。而当一个 R 基团上含有 β-氢原子时，Hofmann 消去反应就会与之竞争 (17-6 和 17-7)。

含一个吸电子 Z 基团的硫内鎓盐 (硫叶立德) 也会发生类似的重排反应，这也被称为

Steven 重排^[327]。在这样的情况下，还是有很多证据 (包括 CIDNP) 证明容积笼内自由基对机理在起作用^[328]。但是迁移基团是烯丙基的情况



例外，这时可能是另外的不同机理 (见 18-35)。另一个具有类似机理的反应^[329]是 Meisenheimer 重排^[330]，在这种反应中，某些三级氧化胺受热发生重排，得到取代的羟基胺^[331]。而迁移基团 R¹ 几乎总是烯丙基或苯甲基^[332]。基团 R² 和 R³ 可以是烷基或芳基，但是如果其中一个 R 基团含有 β-氢，Cope 消除反应 (17-8) 经常会与之竞争。在一个相关的反应中，当 2-甲基咪啉-N-氧化物与三氟乙酸酐反应，就会经 Boekelheide 反应得到 2-羟基甲基咪啉^[333]。

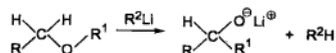


某些三级苯甲基胺与 BuLi 反应，会发生与 Wittig 重排 (18-22) 类似的重排反应 (例如，PhCH₂NPh₂ → Ph₂CHNPh)^[334]，在这个反应中只有芳基迁移。

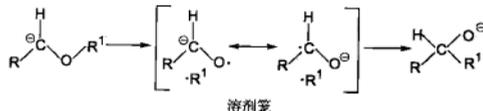
异腈在气相或非极性溶剂中加热，可发生 1,2-分子内重排得到腈 (RNC → RCN)^[335]。而在极性溶剂中的反应机理不一样^[336]。

18-22 Wittig 重排

氢-(2/O→1/烷基)-迁移-脱离



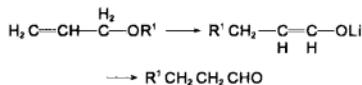
醚与烷基锂试剂发生的重排反应被称为 wittig 重排 [不要与 Wittig 反应 (16-47) 混淆]，这个重排与 18-21 重排很类似^[312]。但是这个反应需要强碱 (例如，苯基锂或氨基钠)。R 和 R¹ 基团可以是烷基、芳基和烯丙基^[337]。其中的一个氢也可以被置换成烷基或芳基，这种情况下得到的产物是一个三级的醇盐。这里迁移能力的



顺序是：烯丙基，苯甲基 > 乙基 > 甲基 > 苯基^[338]。关于 1,2-Wittig 重排的立体专一性已经有很多的讨论^[339]。通过碱的作用脱去质子，而后很有可能是自由基对机理^[340] (与 18-21 的机理 a 类似)。自由基对中的一个自由基是羰游离

基。这个机理的一些证据是：(1) 这个重排主要是分子内的重排；(2) 迁移能力与自由基稳定性顺序一样，而不是与碳负离子的稳定性顺序一致^[341]（它排除了与 **18-21** 反应的机理 b 类类似的离子对机理的可能性）；(3) 副反应会得到醛^[342]；(4) 观察到 R' 基团部分消旋化^[343]（剩余的产物保持构型）；(5) 检测到交叉产物^[344]；(6) 当来自不同前体的羰游离基和 R· 基碰到一起时，会得到类似的产物^[345]。然而，有证据表明至少在某些情况下，由自由基对机理生成的产物只占全部产物的一部分，此外还存在某种协同机理的反应^[346]。上述大多数的研究都是基于 R' 为烷基的体系进行的，但是在 R' 为芳基的体系中，也可能存在自由基对机理^[347]。当 R' 为烯丙基时，反应的机理将是一个协同机理 (**18-35**)。

当 R 是烯丙基时，通过与烷基锂和 *t*-BuOK 混合物的反应，R' 基团会迁移到 γ 碳上（也可以迁移到 α 碳上），这样就得到了一个烯醇化物，水解后得到产物醛^[348]：



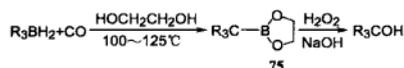
还发现了一个氮杂 Wittig 重排反应^[349]。

OS 中没有相应的参考文献，但是有关反应可参见 OS **VII**，501。

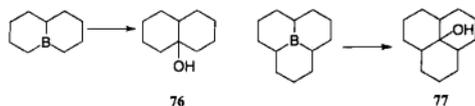
18.2.1.6 硼-碳迁移^[350]

其它涉及硼-碳迁移的反应见 **10-109**。

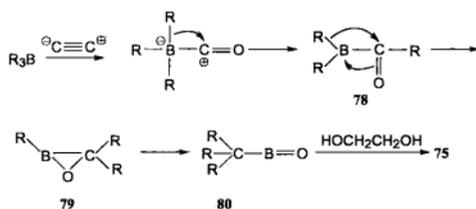
18-23 硼烷转变为醇



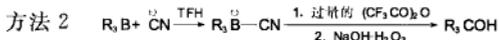
三烷基硼烷（它可以通过烯烃按 **15-16** 的反应制备）与一氧化碳^[351]在乙二醇存在的条件下，于 100~125℃ 下发生反应，得到 2-硼-1,3-二氧桥 (**75**)，这种新得到的化合物很容易被氧化 (**12-26**) 生成三级醇^[352]。这里的 R 基团可以是一级的、二级的或三级的，并且可以相同也可以不同^[353]。这个反应的产率很高并且非常有用，特别是在制备空间位阻大的醇时，例如下面所示的难以用 **16-27** 反应制备的 **76** 和 **77**。环上含有硼原子的杂环化合物也可类似反应（除了要求高压 CO 气），通过这种反应物可以得到环醇^[354]。这种硼杂环化合物的制备在 **15-16** 中已讨论过。二烯烃或三烯烃到环醇的转变已经被 Brown^[355] 描述为用硼“缝合”以及用碳“铆结”。



虽然这个反应的机理还没有被完全研究清楚，但是已经证实这是一个分子内的重排，因为用硼烷混合物进行反应时不能得到交叉产物^[355]。已经有人提出了下面这个涉及到三次硼→碳迁移的机理：



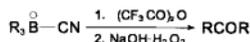
加入乙二醇的目的是截获中间产生的硼酸酐 (**80**)，否则这种化合物可能会形成很难氧化的聚合物。就像我们将在 **18-23** 和 **18-24** 中看到的那样，这个反应有可能在只发生一次或两次迁移后就被中止。



还有另外两种方法可以实现 $\text{R}_3\text{B} \rightarrow \text{R}_3\text{COH}$ 的转变，它们经常可以得到更好的结果：(1) 与 α, α -二氯甲基甲基醚以及碱三乙酰氧基锂反应^[356]；(2) 与氧化钠的 THF 悬浊液反应后得到的三烷基氨基硼化物 **81** 与过量的 (>2mol) 三氟乙酸酐亦可反应^[357]。上述所有的迁移发生时，迁移基团构型保持不变^[358]。

此外还有几种将硼烷转变为三级醇的方法^[359]。

如果三烷基硼烷和一氧化碳之间的反应在有水的条件下进行，随后再加入 NaOH，那么得到的产物就是二级醇。如果 H_2O_2 随着 NaOH 一起加入，那么将会得到相应的酮^[360]。各种官能团（例如，OAc、COOR、CN）可以出现在 R 基团上而不对反应产生影响^[361]，但是如果它们出现在硼原子的 α, β 位时，会给反应带来困难。使用等量的三氟乙酸酐将会得到酮而不是三级醇^[362]。



81

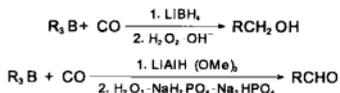
通过这个反应，1,1-二甲基丁基硼烷 $\text{RR}'\text{R}^2\text{B}$ ($\text{R}^2 = 1,1$ -二甲基基) 可以转化为非对称的酮

RCOR¹^[363]。许多这样的方法已被用于制备具有光学活性的醇^[364]。

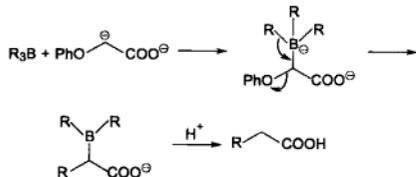
其它三烷基硼烷到酮的转变参见 18-26^[365]。此外还有其它将硼烷转变为二级醇的方法^[366]。

OS VI, 427; 另见 OS VI, 137.

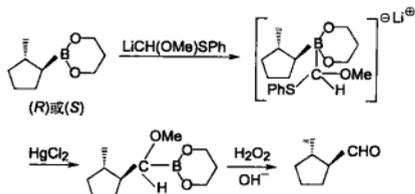
18-24 硼烷转变为一级醇、醛或羧酸



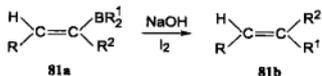
当三烷基硼烷和一氧化碳之间的反应(18-23)在还原剂如硼氢化锂或三异丙氧基硼氢化锂存在的条件下进行时,还原剂就会截获中间体 78,所以这时只发生一次硼→碳迁移,生成的产物可以水解得到一元醇或氧化得到醛^[367]。这个过程浪费了三个 R 基团中的两个,但是这个问题可以通过采用 B-烷基-9-BBN 衍生物(参见第 483 页)来避免。因为只有 9-烷基迁移,这个方法可以保证将烯烃以很高的产率转变为多一个原子的一元醇或醛^[368]。当 B-烷基-9-BBN 衍生物与 CO 以及三叔丁醇氢化锂铝反应时^[369],其它的官能团(例如, CN 和酯)可以存在于烷基上而不会被还原^[370]。硼烷可以通过与苯氧基乙酸双阴离子反应,直接转变为羧酸^[371]。



硼酸酯 $[RB(OR')_2]$, 与甲氧基(苯硫基)甲基锂 $[LiCH(MeO)SPh]$ 反应,得到的盐再与 $HgCl_2$, 然后再与 H_2O_2 反应可以最终得到醛^[372]。使用光学纯的硼酸酯反应,可使该反应具有立体选择性,得到的产物的 ee 值很高 ($>99\%$)^[373], 例如:

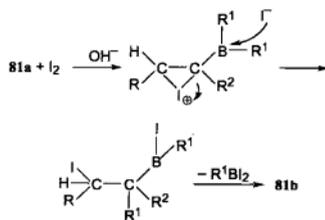


18-25 烯丙基硼烷转变为烯烃



三烷基硼烷与碘反应得到碘代烷的反应在

12-18 中已经提到。当反应物中含有烯丙基时,这个反应将会按另外一个过程发生^[374], 其中一个 R^1 基团会迁移到碳原子上, 得到烯烃 **81b**^[375]。这种反应从两方面来说是立体专一的:(1) 如果基团 R 和 R^2 在起始化合物中处于顺式, 那么它们在产物 **81a** 中将会处于反式;(2) 迁移基团 R^1 内部的构型保持^[376]。因为烯丙基硼烷可以用炔炔制备(15-16), 这个反应是将 R^1 和 H 加成到叁键上的一个方法。如果 $R^2 = H$, 反应的产物是 Z-烯烃。人们认为反应的机理是:



当 R^1 是烯丙基时, 反应的产物将是共轭二烯^[377]。

在另一个过程中, 将二烷基硼烷加成到 1-卤代炔, 会生成 α -卤代烯丙基硼烷 (**82**)^[378]。将这个产物与 NaOMe 反应发生如下所示的重排, 水解重排产物后得到 (E)-烯烃^[376]。如果 R 是一个烯丙基, 就会得到 1,3-二烯^[379]。如果其中的一个基团是 1,1-二甲基丁基, 就会发生其它迁移^[380]。这些反应扩大了合成的应用范围, 因为一个基团是 1,1-二甲基丁基的二烷基硼烷很容易制备。将上面描述的两个过程相结合, 就可以得到制备三取代烯烃的方法^[381]。卤代炔炔到烯烃的全部转化过程可以在一个反应器中进行, 不需要分离出中间产物。 α -卤代烯丙基硼烷的含铝对应的反应已见报道^[382]。

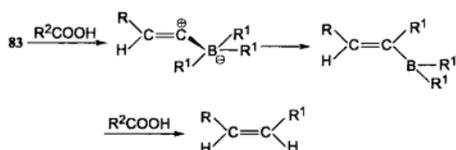


18-26 从硼烷和炔炔物合成炔炔、烯烃和酮



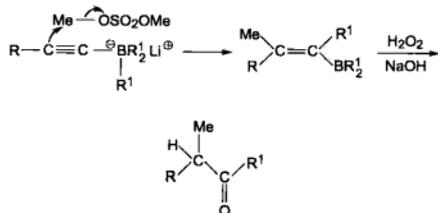
用炔炔锂与三烷基硼烷或三芳基硼烷反应, 然后再将新产生的炔基三烷基硼化锂与碘反应, 就可以将与叁键碳原子直接相连的氢原子置换为烷基或芳基, 反应产率很高^[383]。 R^1 基团可以是一级的或二级的烷基, 也可以是芳基, 所以这个

反应的应用范围要比原先的反应 10-110 更广^[384]。这里的 R 基团可以是烷基、芳基或氢,但是在最后一种条件下,只有在以炔化锂-乙二胺作为起始化合物时才能得到满意的产率^[385]。



使用具有光学活性的 1,1-二甲基基硼酸酯,如 RR^2BOR^1 ($R^2=1,1$ -二甲基丁基,其中 R 是手性的),与 $LiC\equiv CSiMe_3$ 反应可以制备光学活性的炔烃^[386]。让 83 与亲电试剂,如丙酸^[387]或氯化三丁基锡^[388]反应,那么这个反应就可以用来制备烯炔^[341]。与 Bu_3SnCl 可以立体选择性地反应得到 (Z)-烯炔。

用 83 与亲电试剂,如硫酸甲酯、烯丙基溴或三乙氧锡基氟化硼反应,然后再氧化生成的烯丙基硼烷就会得到酮(以硫酸甲酯为例)^[389]:



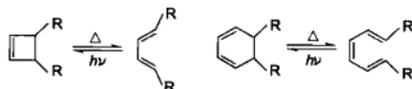
18.2.2 非-1,2-重排

18.2.2.1 电环化重排

18-27 环丁烯和 1,3-环己二烯的电环化重排

(4)断-1/4/脱离;(4)环-1/4/联接

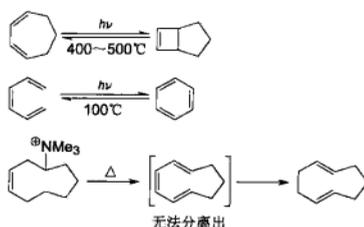
(6)断-1/6脱离;(6)环-1/6联接



环丁烯和 1,3-二烯在紫外光照射下或加热时可以相互转化^[390]。热反应通常是不可逆的(但也有例外^[391])。许多环丁烯衍生物在 100~200℃ 的温度下加热即可转化为 1,3-二烯衍生物。光化学转变理论上可以向两个方向进行,但是大多数情况下 1,3-二烯化合物更倾向于形成环丁烯,而不容易发生逆反应,这是因为二烯烃更容易吸收所用波长的光^[392]。在一个类似的反应中,1,3-环己二烯可以与 1,3,5-三烯相互转变,但是在这种情况下,关环过程一般更容易在加热时发生,而开环过程更容易在光化学条件下进行,当

然在两个方向上都发现了例外的情况^[393]。

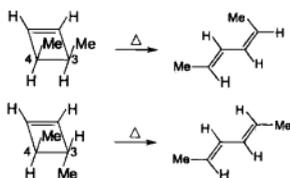
一些例子^[394]如下:



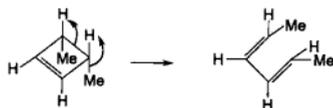
一个在 1,3-环己二烯→1,3,5-三烯之间有意思的转换例子是降(萜)二烯转变为环庚三烯的反应^[395]。降(萜)二烯非常容易发生这个反应(因为它们是顺-1,2-二烯丙基环丙烷类化合物,参见第 690 页),以至于一般不能被分离出来。但是也发现了一些例外的情况(参见第 524 页)^[396]。



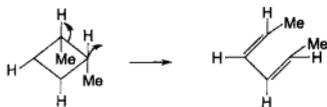
这类反应称为电环化重排反应(electrocyclic rearrangement)^[397],它们按周环机理发生。来自立体化学研究的事实显示这类反应具有非常好的立体专一性。反应产物的立体取向取决于该反应是由热引发的还是光引发的。例如,发生热反应时,顺-3,4-二甲基环丁烯只能得到顺,反-2,4-己二烯,而反式的异构体只能反应得到反,反-二烯^[398]:



有证据表明反应过程中存在一个四元环过渡态,它是由沿着 C-3-C-4 键的顺旋产生的。之所以被称为顺旋(conrotatory),是因为两个键都是按顺时针方向(或都是逆时针方向)旋转的。因为两个旋转是向同一个方向进行的,所以顺式的异构体反应得到顺,反-二烯^[399]:



另外一个可能性[对旋(disrotatory)]是其中一个按顺时针方向运动,而另一个是按逆时针方向运动;这样顺式的异构体反应将得到顺,顺-二烯或反,反-二烯:



如果这个运动是对旋，这将仍然是环机理的证据。如果这个反应的机理是一个双自由基或其它非环过程，可能就不会有我们观察到的两种立体专一性。逆反应也是顺旋的。与之相反，环丁烯 \leftrightarrow 1,3-二烯之间的光化学相互转变在两个反应方向上都是对旋^[400]。另一方面，环己二烯 \leftrightarrow 1,3,5-三烯之间的相互转变也精确的表现出相反的行为。热反应过程是对旋，那么光反应过程是顺旋（两个反应方向都是如此）。这个结果是由第15章（参见第515页）中提到过的对称性法则所得出的^[401]。在环加成的情况下，我们将会用前线轨道理论和 Möbius-Hückel 规则进行处理^[402]。

(1) 前线轨道方法^[403]

就像在上述这些反应中的应用一样，前线轨道法可以表述为：一个键打开时，由此产生的 p 轨道应该具有与产物的最高占有 π 轨道一样的对称性。在环丁烯的情况下，在热反应时产物的 HOMO 是 X_2 轨道（图 18.1）。因此在热反应过程中，环丁烯在开环时必须使得在一边的正号波瓣处于环平面的上方，而在另一边的正号波瓣处于环平面的下方。这样取代基就被强迫发生顺旋运动（图 18.2）。

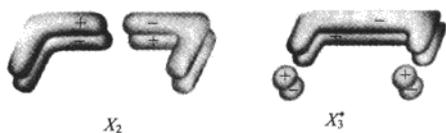


图 18.1 共轭二烯的 X_2 和 X_3^* 轨道的对称性

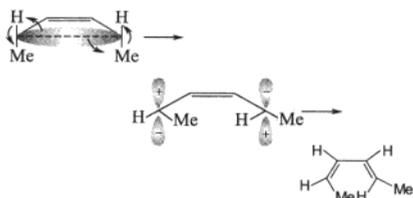


图 18.2 1,2-二甲基环丁烯的热开环
两个氢原子和两个甲基通过顺旋使得产生
的 p 轨道对称性与二烯烃的最高占据
轨道的对称性一致

另一方面，在光化学反应过程中产物的 HOMO 是 X_3 轨道（图 18.1），为了使产生的 p

轨道具有这样的对称性（两边的正号波瓣都处于环平面的同一侧），取代基就必须发生对旋运动。

我们可以从相反的方向来看这个反应（关环）。对于这个反应方向，其规则是：发生重叠轨道（在 HOMO 中）的符号必须是一样的。就丁二烯的热环化反应来说，它要求发生顺旋（图 18.3）。在光化学过程中，HOMO 是 X_3 轨道，为了让具有相同符号的轨道发生重叠，就要求发生对旋。

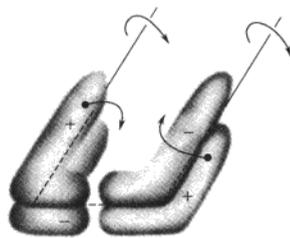


图 18.3 1,3-二烯的热闭环
为了让两个带“+”的波瓣重叠，必须发生顺旋

(2) Möbius-Hückel 法^[405]

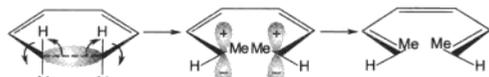
就像我们在第 516 页见到的那样，在这个方法中，我们选择一个基组的 p 轨道，然后在过渡态中寻找符号改变的情况。图 18.4 给出的是 1,3-二烯的一个基组。可以看到，对旋关环（图 18.4a）只有带正号的波瓣发生重叠；而顺旋关环时，存在一个正号波瓣和负号波瓣的重叠。在第一种情况下只有零次符号改变，而在第二种情况下有一次符号改变。有零次（或偶数次）符号改变的情况，对旋过渡态是 Hückel 体系，那么只有总电子数满足 $4n+2$ 时才能发生热反应过程（参见第 516 页）。如果此时的总电子数是 4，那么热反应过程中对旋是禁阻的。另一方面，顺旋过程有一次符号改变，是 Möbius 体系，因此对于总电子数是 $4n$ 的化合物来说，热反应过程是允许的。因此总电子数为 $4n$ 的化合物发生热反应时，发生的是顺旋。而对光化学反应来说，这个规则正好相反： $4n$ 电子体系的反应要求 Hückel 体系，所有只允许发生对旋过程。

前线轨道法和 Möbius-Hückel 法都可以应用于环己二烯和 1,3,5-三烯相互转化的反应中^[742]。用两种方法预测的结果都是：在热反应过程中只能发生对旋，而在光反应过程中只能发生顺旋。例如，1,3,5-三烯的 HOMO 的对称

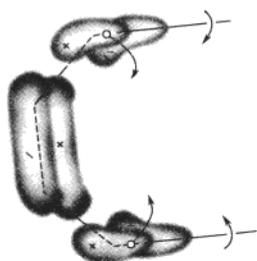
性是：



在热裂解环己二烯时，符号为正的波瓣必须处于平面的同一侧，这就要求发生对旋：



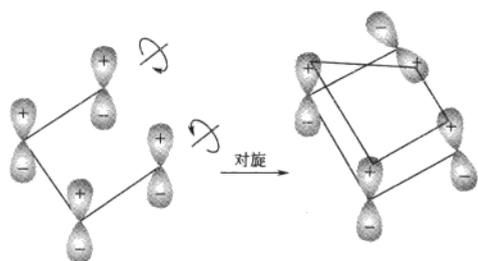
在逆反应中，为了让重叠的轨道有相同的符号，也必须发生对旋：



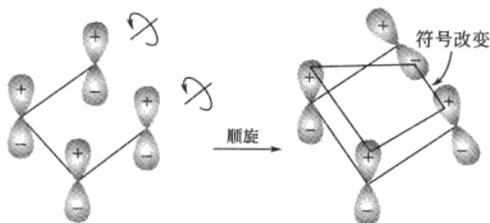
所有的这些旋转在光化学反应过程中都正好相反，因为这时最高占有轨道的对称性与原来的正好相反。

在 Möbius-Hückel 方法中，可以画出这种情况下与图 18.4 类似的示意图。这里也一样，对旋路径是 Hückel 体系，而顺旋路径是 Möbius 体系，但是因为涉及到六个电子，所以热反应遵循 Hückel 路径，而光化学反应遵循 Möbius 路径。

在大多数的一般情况下，从给定的环丁烯或环己二烯反应，通常可以得到四种可能的产物：两种来自顺旋途径，另外两种来自对旋途径。例如，**84** 顺旋开环可以得到 **85** 或 **86**，而对旋开环可以得到 **87** 或 **88**。轨道对称性法则可以告诉我们一个给定的反应什么时候要按顺旋的模式进行，什么时候要按对旋的模式进行，但是不能告诉我们反应将遵循顺旋或对旋的两种可能路径中的哪一种。但是通常可以根据空间位阻情况给出预测。例如，**84** 通过对旋途径开环时，如果基团 A 和 C 相对着往内旋（绕 C-4 顺时针运动，绕 C-3 逆时针运动）就会生成 **87**；而如果基团 B 和 D 往内旋，A 和 C 往外旋（绕 C-3 顺时针运动，绕 C-4 逆时针运动）就会生成 **88**。我们因此预测，当基团 A 和 C 比基团 B 和 D 大时，占主导地位的或唯一的产物就是 **88**，而不是 **87**。这种预测已经被大量的事实证明是有效



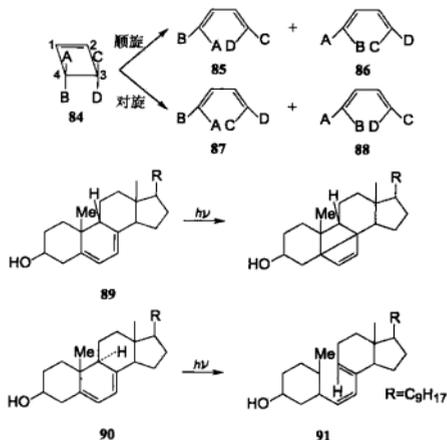
(a) 对旋关环导致零次符号改变



(b) 顺旋关环导致一次符号改变

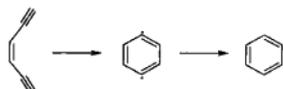
图 18.4 1,3-二烯烃-环丁烯的相互转化所示的不是分子轨道，而是一组 p 原子轨道。我们也可以选择其它轨道基组来讨论（例如：另一组轨道基组可能有两个正号的波瓣位于平面的上方，而另两个位于平面的下方）。不同基组会导致符号改变情况的变化，但是无论选择哪一组轨道，对旋方式通常导致偶数次符号改变，而顺旋方式则导致奇数次符号改变

的^[404]。但是也有证据表明空间效应^[405]并不是唯一的影响因素，电子效应也起了很重要的作用，并且有时候起的作用可能比空间效应更大^[406]。向外旋转时，给电子基团能够稳定过渡态，因为它可以与 LUMO 相互作用；而如果是内旋，给电子基就会与 HOMO 相互作用，使得过渡态不稳定^[407]。化合物 3-甲酰基环丁烯提供了一个尝试。空间效应会导致 CHO（吸电子基团）向外旋转；电子效应则会导致它向内旋转。实验结果显示是向内旋转^[408]。

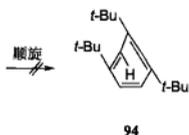
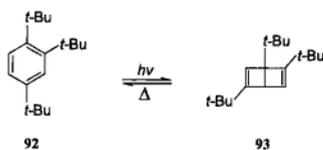


环己二烯当然是1,3-二烯类化合物,在一定的条件下它有可能转变成环丁烯类化合物而不是1,3,5-三烯化合物^[409]。在焦钙化醇上发现了一个非常有意思的例子。光解顺式异构体 **89** (或其它没有画出的顺式异构体) 可以得到相应的环丁烯化合物^[410], 而光解反式异构体 (其中一个为 **90**) 得到的却是开环的1,3,5-三烯 (**91**)。这种反应行为上的差异乍看起来是不平常的,但是采用轨道对称原则却很容易解释。开环得到1,3,5-三烯的光化学反应必须是顺旋的。如果 **89** 按这个路径发生反应,得到的产物将是三烯 **91**。但是这个产物将会含有一个反式环己烯环 (甲基或氢中的一个将必须直接插入到这个环中)。另一方面,转化为环丁烯结构的光化学过程必须是对旋的。但是如果 **90** 发生这个反应,得到的产物将会是一个含有反式稠合环的化合物,这种环连接化合物是已知的 (参见第78页),但是张力很大,扭曲得厉害。也已发现了稳定的反式环己烯 (参见第90页)。因此, **89** 和 **90** 得到不同的产物,这是轨道对称法则和空间效应共同作用的结果。

这个过程的一种变化就是 Bergman 环化反应^[411], 这个反应中,一个烯-二炔先环化成为双自由基,然后形成芳香体系,例如:

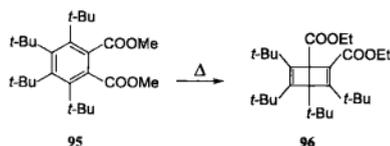


这意味着只要加热烯-二炔,通常就会通过这个途径导致芳香化^[412]。

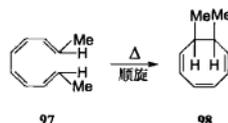


1,3-二烯-环丁烯之间的相互转变甚至还可以用于苯环。例如^[413], 1,2,4-三叔丁基苯 (**92**) 光解得到1,2,5-三叔丁基[2.2.0]己二烯 (**93**, Dewar 苯)^[414]。这个反应之所以能顺利发生得益一个事实: **93** 一旦形成,在所用的条件下,不管是加热还是光化学途径都不能发生逆反应回到 **92**。轨道对称性原则禁阻了 **93** 向 **92** 通过周环机

理的热反应转变。因为环丁烯向1,3-二烯的热转变要求必须是顺旋,而 **93** 的顺旋反应会导致产生含一个反式双键的1,3,5-环己三烯 (**94**),而这个三烯由于张力太大当然是不存在的。化合物 **93** 也不能通过光化学途径转变为 **92**, 因为用来激发 **92** 的那种频率的光不能被 **93** 吸收。因此这也是另外一个分子由于轨道对称原则使自己稳定的例子 (参见第522页)。 **93** 高温分解确实可以得到 **92**, 这可能是通过一个双自由基机理来实现的^[415]。在 **95** 和 **96** 的情况中, Dewar 苯事实上要比苯更稳定。在120℃下,化合物 **95** 重排转变为 **96** 的产率是90%^[416]。在这种情况下,苯热解得到 Dewar 苯 (比逆反应更易进行), 因为环上四个相邻的叔丁基基团所产生的张力太大了。



很多其它体系也可以发生电环化反应。例如,1,3,5,7-辛四烯 (**97**) 到环辛三烯的 (**98**) 转变^[417]。这些反应的立体化学取向也可用相同的方法进行预测。



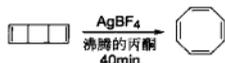
这些预测的结果可以根据在环化过程中涉及到的电子数是 $4n$ 还是 $4n+2$ (这里 n 为非零的整数) 进行总结归类。

电子数	热反应	光化学反应
$4n$	顺旋	对旋
$4n+2$	对旋	顺旋

尽管轨道对称原则几乎可以预测各种情况下的立体化学结果,还是有必要重申 (参见第516页) 它只是说什么是允许的,什么是禁阻的。但是事实上一个反应是允许的并不意味着这个反应一定会发生,而且一个允许的反应确实发生了,也不是意味着它必须遵循相应的反应路径,因为可能存在能量更低的其它路径^[418]。此外,如果可以找到一个能达到它所需的较高的活化能的方法,一个“禁阻”的反应也是可以发生的。事实上,利用红外激光进行环丁烯-二烯相互转换 (顺-3,4-二氯环丁烯在得到允许的顺,反-

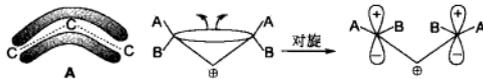
1,4-二氯-1,3-丁二烯的同时也可以得到禁阻的反,反-和顺,顺-1,4-二氯-1,3-丁二烯)即可发生这样的过程^[419]。这是一个热反应。激光将分子激发到更高的振动能级(参见第 146 页),但不是能量最高的电子状态。

作为[2+2]环加成(15-61)的一种情况,通过使用金属催化剂可以使某些禁阻的电环化反应顺利发生^[420]。一个例子是银离子催化的三环[4.2.0.0^{2,5}]辛-3,7-二烯向环辛三烯的转变^[421]:



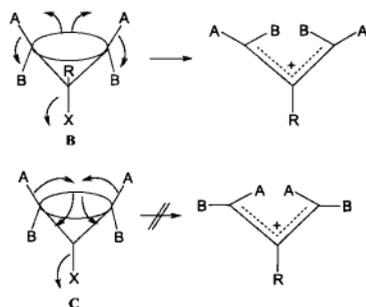
这个转化在加热时反应相当慢(没有催化剂时),因为这个反应必须通过一个对旋的路径才能发生,而这在热反应中是不允许的^[422]。

环丙烯正离子(参见第 214 页,667 页)的开环反应是一个电环化反应,也由轨道对称法则控制^[423]。因此我们调用这个规则,那么 σ 键断开所产生的 p 轨道与产物的最高占有轨道有着一样的对称性,这样就生成了一个烯丙基正离子。我们应该重申烯丙基体系有三个分子轨道(参见第 19 页),由于这个正离子只有两个电子,因此最高占有轨道就是能量最低的轨道(A)之一。这样环丙烯正离子为了维持对称性必须发生对旋开环。(注意:与此不同的是,环丙烯负离子

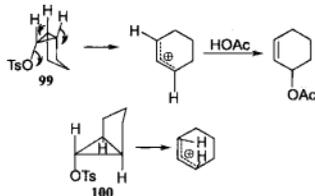


开环必须发生顺旋^[424],因为在这种情况下,最高占有轨道是烯丙基体系的第二个轨道,它具有与前面轨道相反的对称性^[425]。)然而,要形成游离的环丙烯负离子是很困难的(参见第 214 页),在大多数的情况下, σ 键的断开与离去基团从原来的环丙烯底物上离去是协同的。这意味着 σ 键对离去基团的离去提供了邻位协助作用(一个 S_N2 型的过程),我们可以预计这样的协助来自后方。这对开环的方向有非常重要的影响。轨道对称性原则要求开环是对旋的,但是,存在两个对旋的方式,而轨道对称原则并没有告诉我们反应更倾向于按哪个方式进行。但是由于 σ 轨道从后面提供了协助作用,这就意味着处于离去基团反式的两个取代基必须向外运动,而不是向内运动^[426]。因此所遵循的对旋方式如 B 所示,而不是如 C 所示,因为前者将 σ 键的电子置于离去基团的反面^[427]。证明这种模式^[428]的强有力的证据是内型(99)-和外型(100)-二环[3.1.0]己-6-甲磺酸酯的乙酰解。处于苯甲磺酰基反位的基团

必须向外运动。对于 99 这意味着两个



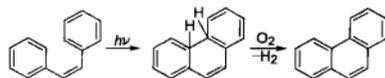
氢原子可以旋转到六元环框架的外面,而对于 100 来说就它们就必须移向环里面。因此,得到溶剂解速率比为 $99 : 100 > 2.5 \times 10^6$,并且在 150°C 下 100 根本不会发生溶剂解,这也就不会令人感到惊讶了^[429]。这个证据是属于动力学证据。与环丁烯 \leftrightarrow 1,3-二烯和环己二烯 \leftrightarrow 1,3,5-三烯相互转变的情况不一样,这里直接的产物是一个正离子,它不稳定,会与亲核试剂反应并在这个过程中失去一些空间完整性信号。所以很多相关的事实都是动力学方面的,而不是来自于对产物立体化学研究。然而,在超酸中(在超酸中可能将离子完整地保存下来,并通过 NMR 来研究其结构)的研究显示,在所有研究过的情况中,实际上都形成了用那些规则预测出的离子^[430]。



OS V, 235, 277, 467; VI, 39, 145, 196, 422, 427, 862; K, 180.

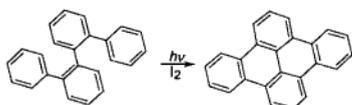
18-28 均二苯代乙烯转变成菲

(6) 环-去-氢-偶联(总的转化)



均二苯代乙烯在氧化剂,如解离的分子氧、 FeCl_3 、 $\text{Pd-C}^{[432]}$ 或碘^[433]存在的情况下,用紫外光^[431]照射就可以转化成菲。这个反应是一个光化学允许的 1,3,5-己三烯向环己二烯的顺旋转变^[434],而后被氧化剂除去两个氢生成菲。中间产物二氢菲已被分离出来^[435]。使用含有杂原子的反应物(如, $\text{PhN}=\text{NPh}$)就可以得到杂环化合物。实际的反应物种必须是顺-均二苯代乙烯,但是反-均二苯代乙烯也经常使用,因为它们可以

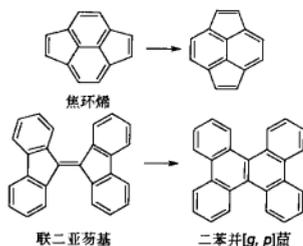
在反应条件下异构得到顺式异构体。这个反应可以推广用于制备很多的稠环芳香体系，例如^[436]：



但不是所有的这种体系都能发生该反应^[437]。

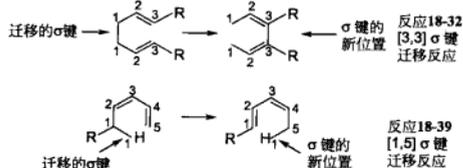
双苯烯异构化得到苯并[*a*]并环戊二烯^[710]是非常有名的苯环收缩重排反应^[711]，它是通过释放四元环的张力来驱动的。与此过程相关的是交替多环芳香碳氢化合物苯并[*b*]亚联苯基在1100℃下的闪式真空热解（FVP）。1100℃气相中反应的主要产物是非交替多环芳香碳氢化合物蒽。反应机理可以解释为异构过程中包括2-苯基萘的双自由基的平衡。它通过苯基的净迁移发生重排，达到1-苯基萘的双自由基之间的平衡。而后，其中一种双自由基异构体环化得到蒽。

另外一种芳香化合物之间的转变是焦环烯（pyracylene）的Stone-Wales重排^[712]，它是一种键转换反应。联二亚苄基重排生成二苯并[*g*,*p*]蒽的反应可在400℃这样的温度下发生的。体系中如果有正在分解的碘甲烷，则可以加速反应，这是因为碘甲烷是甲基自由基的便利来源^[713]。这个结果提示该反应是自由基重排。这个重排被认为是通过自由基促进机理发生的，它包含了一系列高烯丙基-环丙基甲基重排的步骤^[743]。



18.2.2.2 σ 迁移重排

σ 迁移重排被定义为^[438]在一个非催化体系中，与一个或多个 π 体系相连的 σ 键的分子内迁移过程。迁移完成后， σ 键移动到一个新的位置而 π 体系也在这个过程中进行了重组。例如：

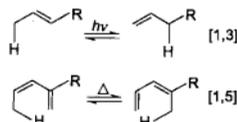


σ 迁移重排可用置于中括号中的两个数字来表示： $[i, j]$ 。这些数字可以通过计算每个迁移 σ

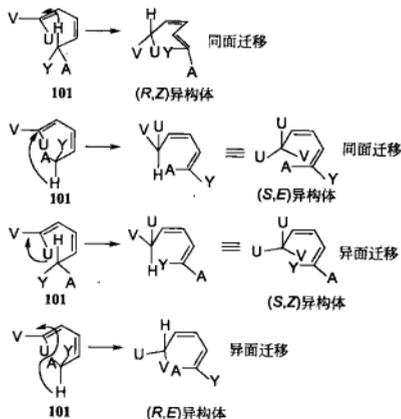
尾端所移过的原子数来确定。每个迁移起点都标为1。因此在前面给出的第一个例子中， σ 键的每个终点原子从 C-1 迁移到了 C-3，所以表示为 $[3,3]$ 。在第二个例子中，碳原子终点从 C-1 移动到了 C-5，但是氢原子终点根本没有移动，所以表示为 $[1,5]$ 。

18-29 氢[1, *j*] σ 迁移

1/→3/氢-迁移；1/→5/氢-迁移



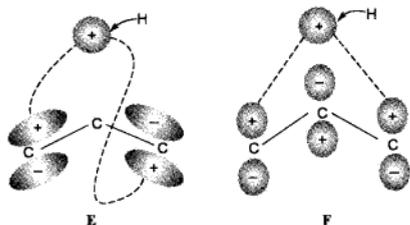
已有报道表明在很多热反应或光化学反应重排中，氢原子从 π 键体系的一端移动到另一端^[439]，但是这个反应受几何学条件控制。反应是周环反应的机理，并且在迁移过程中，氢原子必须始终同时与键的两端相连。这意味着，对 $[1,5]$ 或者更长程的重排来说，分子必须能够采用顺式构象。此外， σ 迁移可以通过两种几何路径发生重排。对此我们举一个 $[1,5]\sigma$ 迁移重排的例子来说明^[440]，反应由具有 **101** 构型的底物开始，这里迁移的起始点是一个不对称碳原子，并且 $U \neq V$ 。两条途径中的一条中，即氢原子沿着 π 体系向顶部或底部迁移，这被称为同面迁移（suprafacial migration）。在另外一个途径中，氢原子跨过 π 体系迁移，从顶部到底部，或从底部到顶部，这就是异面迁移（antarafacial migration）。总而言之，像 **101** 这样的单一异构体可能反应得到四种异构体。在同面迁移中，H 可以越过 π 体系的顶部（如图所示）得到 (R,Z) 异构体，或者它可以旋转 180° 越过 π 体系的底端迁移得到 (S,E) 异构体^[441]。异面迁移也可以类似的得到两种非对映异构体，即 (S,Z) 和 (R,E) 异构体。



在任何给定的 σ 迁移重排中, 根据轨道对称性原则只有两个路径中的一个可以发生, 另外一个则是禁阻的。分析这种情况, 我们开始采用修正的前线轨道法^[442]。我们将想象, 在过渡态 **D** 中, 迁移的 H 原子从体系中断裂开, 这样我们可以将它当成一个自由基来处理。

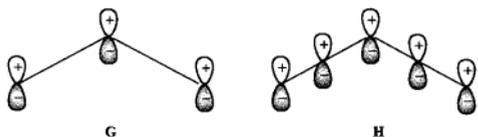


需要注意的是, 这并不是实际发生的; 我们只是为了能够更好地分析过程才这样假设。在 [1,3] σ 迁移重排中, 这个假想的过渡态包括一个氢原子和一个烯丙基自由基, 后者 (参见第 19 页) 有三个 π 轨道, 但是这里我们只关心一个, 那就是 HOMO, 它在热反应重排中是 **E**。氢原子的电子当然是在 1s 轨道上, 而该轨道只有一种符号。轨道对称性原则掌控着氢原子的 σ 迁移重排: H 必须从 HOMO 正号波瓣移向正号波瓣, 或者从负号波瓣移向负号波瓣; 不能移向符号相反的波瓣^[443]。显然, 在热反应 [1,3] σ 迁移重排中唯一能发生的方式是异面迁移。



因此, 根据原则可以预测异面热 [1,3] σ 迁移重排是允许的, 而同面路径是禁阻的。而在光化学反应中, 电子的激发使得 **F** 成了 HOMO; 此时, 同面的路径是允许的而异面的路径则是禁阻的。

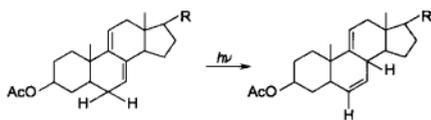
对 [1,5] σ 迁移重排类似的分析显示, 在这种情况下热反应必须是同面的而光化学反应必须是异面的。一般情况下, j 是奇数。可以说 [1, j] σ 迁移时, 如果 j 满足 $4n+1$, 那么在热反应条件下同面迁移是允许的; 而当 j 满足 $4n-1$, 那么在光化学反应条件下的同面迁移是允许的, 异面迁移发生的情况与此正好相反。



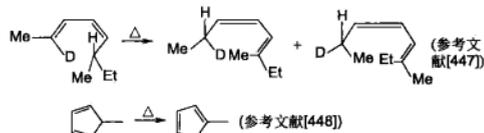
像我们所预料的那样, Möbius-Hückel 法得到的结果是一样的。这里我们着眼于分别显示

[1,3] 和 [1,5] 重排的轨道 **G** 和 **H**。[1,3] 迁移涉及四个电子, 所以允许的热周环反应必须是一个 Möbius 体系 (参见第 516 页), 其中有一个或奇数个符号改变。正如我们在 **G** 中看到的那样, 只有异面迁移能够达到要求。涉及六个电子的 [1,5] 迁移, 它是 Hückel 体系, 有零个或偶数个符号改变, 只能发生热反应, 因此发生同面迁移。

有关实验事实的报道证实了这个分析。热反应 [1,3] 迁移只能发生异面的迁移, 但是这种反应过渡态张力太大, 因此氢的热反应 [1,3] σ 迁移重排目前还没有发现^[444]。另一方面, 光化学反应路径允许同面 [1,3] 迁移, 目前已经发现了几个这样的反应, 其中一个例子是^[445]:

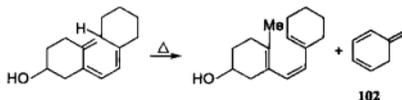


[1,5] 氢迁移的情况正好与此相反。在这种情况下, 同面的热反应重排是非常常见的, 而同面的光化学反应重排则很少见^[446]。两个热反应的例子如下:



注意, 第一个例子证实了前面所做的关于立体化学结构的预测: 只形成了图中显示的两异构体。在第二个例子中, 迁移基团可以沿着环连续迁移。这种迁移被称为环绕重排 (circumambulatory rearrangement)^[449]。此类迁移在环戊二烯, 吡咯和 1-磷杂环戊-2,4-二烯衍生物中都被发现^[450]。[1,5] 氢迁移在乙烯基吡丙啶中也已发现^[451]。

稀有的 [1,4] 氢迁移在自由基环化过程中观测到^[452]。对于 [1,7] 氢迁移, 相关规则预测热反应将是异面的。与 [1,3] 迁移不同, 此时过渡态的张力不是很大, 因此有这样反应的相关报道, 例如^[453]:

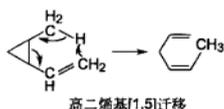


光化学 [1,7] 迁移是同面的, 这并不奇怪, 已观测到很多这样的反应^[454]。

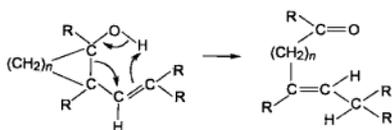
像第 522 页和第 684 页介绍的那样, 轨道对称

性原则也帮我们解释某些化合物出乎意料的稳定性问题。**102** 可以通过热反应 $[1,3]\sigma$ 迁移重排, 很容易地转变为甲苯。甲苯是非常稳定的, 因为它具有六电子的芳香体系。**102** 已经被制备出来, 它只能在干冰温度下的稀溶液中稳定存在^[455]。

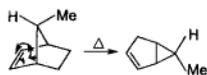
也观察到了与 σ 迁移重排类似的一种反应, 其中环丙烷环代替一个双键, 例如^[456]:



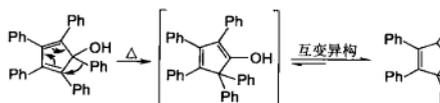
逆向的反应也有报道^[457]。2-乙烯基环醇^[458] 可以发生一个类似的反应, 环丙基酮亦如此 (关于这个反应, 参见第 692 页)。



18-30 碳 $[1, j]\sigma$ 迁移 烷基 $[1, 3]\sigma$ 迁移^[459]



苯基 $[1, 5]\sigma$ 迁移^[460]



烷基或芳基的 σ 迁移重排^[461] 不如相应的氢迁移常见^[462]。当它们确实发生时, 与前面所说的氢迁移反应还是有很重要的不同。氢原子的电子位于 $1s$ 轨道, 只有一个波瓣, 碳自由基的未成对电子位于 p 轨道上, p 轨道含有不同符号的两个波瓣。因此, 如果我们画这种情况的假想过渡态 (参见第 686 页), 我们看到在热反应同面 $[1, 5]$ 迁移过程中 (图 18.5), 只有当迁移的碳原子以某种方式迁移时, 才能保持对称性。这种迁移方式要求原来与 π 体系相连的波瓣始终与 π 体系相连。而只有迁移基团的构型保持不变这种情况才会发生。另一方面, 如果迁移的碳原子改变轨道瓣就能发生热反应同面 $[1, 3]$ 迁移 (图 18.6)。例如: 如果迁移碳原子原来是通过带负号的波瓣联结的, 那么现在就必须用它带正号的波瓣形成新的 $C-C$ 键。这样迁移基团中的构型就要发生翻转。基于这个考虑, 我们认为碳原子作为迁移基团的同面 $[1, j]\sigma$ 迁移重排, 无论是

热反应还是光化学反应都是允许的。但是热反应的 $[1, 3]$ 迁移其迁移基团的构型会发生翻转, 而热反应 $[1, 5]$ 迁移时, 其迁移基团的构型保持不变。更一般地说: 在 $j = 4n - 1$ 体系中的碳同面 $[1, j]$ 迁移, 在热反应中会发生构型翻转, 而光化学反应中会发生构型保持; 而在 $j = 4n + 1$ 的体系中表现出相反的行为。在发生异面迁移时, 所有的预测相反。

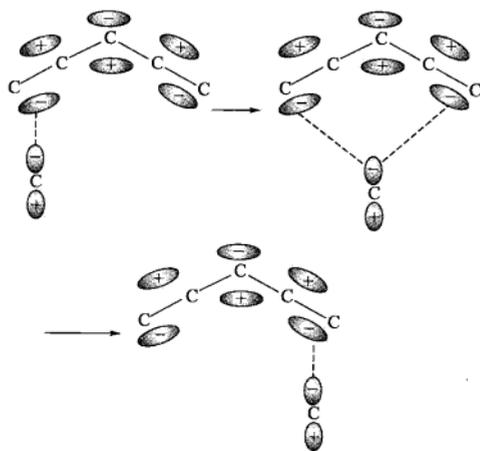


图 18.5 碳 $[1, 5]\sigma$ 迁移的假设轨道运动
从一个“-”号波瓣迁移到另一个“-”号波瓣时,
迁移的碳原子只用原来的波瓣, 构型保持

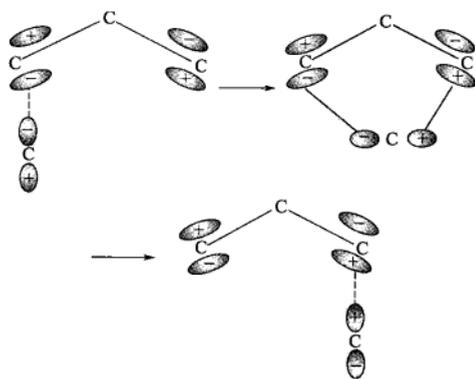
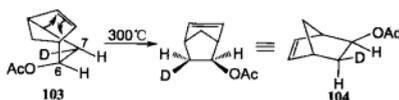


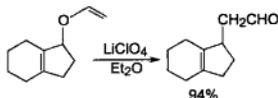
图 18.6 碳 $[1, 3]\sigma$ 迁移的假设轨道运动
迁移的碳原子从一个“+”号波瓣迁移到另一个“+”
号波瓣, 要求迁移的碳原子将成键波瓣
从“-”号变为“+”, 构型翻转



对这个预测的第一个实验检测是含重氢的内
型-二环[3.2.0]庚-2-烯-6-乙酯 (**103**) 的高温

分解, 得到内型-氘代-内型-降冰片基乙酸酯(104)^[463]。因此, 正如轨道对称原则所预测的那样, 这个热反应同面 [1,3] σ 迁移反应发生时, C-7 的构型会完全翻转。在很多其它情况下也得到了类似的结论^[464]。然而, 对 103 的母体烷烃(在 C-6 和 C-7 用 D 标记)类似的高温分解研究表明: 当大多数产物的 C-7 发生构型翻转时, 仍有一部分(11%~29%)产物是构型保持的^[465]。发现过其它构型没有完全翻转的现象^[466]。一个双自由基机理被用来解释这种现象^[467]。对一些 [1,3] σ 迁移重排反应, 有强有力的证据证明是自由基机理^[468]。碳的光化学同面 [1,3] 迁移已经证实构型保持, 这与预测的一样^[469]。

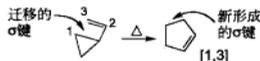
虽然烯丙基乙烯基醚一般发生 [3,3] σ 迁移重排(18-33), 但也可以发生 [1,3] 重排得到醛。例如, 与 LiClO_4 的乙醚溶液反应^[470]。在这种情况下, C—O 键发生了从 O 到乙烯基末端碳原子的 1,3-迁移。当乙烯基醚为 $\text{ROCR}'=\text{CH}_2$ 类型时, 反应会形成酮 $\text{ROCR}'=\text{CH}_2$ 。有证据表明 [1,3] σ 迁移重排不是一个协同过程, 而是涉及到底物解离成离子的过程^[470]。



已经发现碳的热反应同面 [1,5] 迁移构型保持^[471], 但是也有构型翻转^[472, 473]。对后一种情况, 人们提出了双自由基机理^[472]。

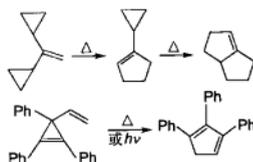
简单的亲核、亲电和自由基 1,2-迁移也可以视为是 σ 迁移重排(这种情况, 表示为 [1,2] 重排)。我们已经(参见第 656 页)用相似的机理应用于这些重排, 结果表明亲核 1,2-迁移是允许的, 但是另外两种是禁阻的, 除非迁移基团能使额外的电子或电子对离域。禁阻的 [3s, 5s] σ 迁移的机理已经确认^[744]。

18-31 乙烯基环丙烷转变为环戊烷

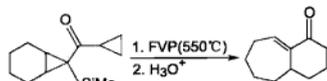


乙烯基环丙烷热反应扩环^[474]生成环戊烯是碳 [1,3] σ 迁移重排的一种特例, 虽然它也可以被看成是分子内 [2+2] 环加成反应(见 15-61)。这个反应通常被称为乙烯基环丙烷重排反应。这个反应可以在多种乙烯基环丙烷衍生物上进行, 环上或者乙烯基上可以连有各种取代基。并且该反应已经被扩展应用于 1,1-二环丙烷基乙烯^[475]和(热反应^[476]和光化学反应^[477])乙烯基

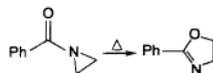
环丙烯类化合物。



该反应可以用铈和银化合物催化, 并且已被用于成环^[478]。另外一个改进是, 在 550 $^{\circ}\text{C}$ 快速真空裂解 (flash vacuum pyrolysis, FVP), 将 α -(三甲基硅基)环丙酮转变成环扩张的共轭酮, 例如^[479]:



也发现了各种杂环化合物^[480]的类似反应, 例如下面的反应^[481]。



高二烯基 [1,5] 迁移(如果具有一个合适的 H, 见 18-29)和环丙烷简单开环(这种情况通常得到二烯, 见 18-3)是两个竞争的反应。

乙烯基环丁烷类化合物可以很容易地转变为环己烯^[482], 但是更大的环类化合物一般不会发生这个反应^[483]。二环 [2.1.0] 戊烷衍生物发生此类转化反应, 三环 [4.1.0.0^{2,5}] 庚烷重排产生非共轭环庚二烯^[745]。尽管热反应过程通常要求高温(高达 500 $^{\circ}\text{C}$), 但是 2-乙烯基环丙醇的锂盐却可以在 25 $^{\circ}\text{C}$ 下重排生成环戊-3-烯醇的锂盐^[484]。2-乙烯基环丁醇盐的反应与此类似^[485]。

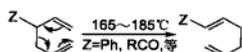
通过加入单电子的氧化剂三(4-溴苯基)铵的六氟化铋盐 $\text{Ar}_3\text{N}^+ \cdot \text{SbF}_6^-$ ($\text{Ar} = p$ -溴苯基)^[486], 可以将反应物转变为正离子自由基, 生成的自由基可以很快发生环扩张, 这样就可以大大加快反应速率^[487]。

这个环扩张反应的机理目前还不确定。协同^[488]和双自由基^[489]路径都有报道^[490], 可能在不同的体系中采取不同的路径。

关于将乙烯基环丙烷转变为环戊烯的其它方法, 参见 OS 68, 220。

N-环丙亚胺在光化学反应条件下重排为环亚胺(吡咯啉)^[746]。P-乙烯基磷杂环丙烷亦可发生类似的重排, 反应机理已被研究^[747]。

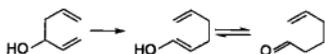
18-32 Cope 重排

(3/4/)->(1/6/)- σ -迁移

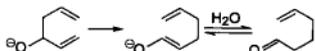
1,5-二烯加热会发生重排, 这个属于 [3,3] σ 迁移的重排被称为 Cope 重排 (不要与 Cope 消去反应混淆, 17-8)^[497]。当这个二烯关于 3,4 键几何对称时, 通常这个反应得到的产物与初始化合物是一样^[492]的:



因此, Cope 重排只有在这个二烯不是关于 3,4 键对称时, 才能检测到反应的发生。任何 1,5-二烯都会发生这个重排; 例如, 3-甲基-1,5-己二烯加热到 300°C 会生成 1,5-庚二烯^[493]。然而, 当在 3 位或 4 位碳原子连有可以与新的双键发生共轭的基团时, 这个反应更容易发生 (所需的反应温度更低)。显然, 这个反应是可逆的, 产物是两种 1,5-二烯的平衡混合物, 其中热力学更稳定的那种异构体的含量更高一些。但是这个反应对 3-羟基-1,5-二烯来说通常不可逆^[494], 因为产物

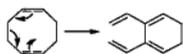


会互变异构为酮或醛: 这个反应被称为氧-Cope 重排 (oxy-Cope rearrangement)^[495], 这个反应在合成上有很高的利用价值^[496]。如果使用醇盐代替相应的醇, 可以使得氧-Cope 重排反应速度大大提高 ($10^{10} \sim 10^{17}$ 倍)^[497]。这种情况下, 直接的产物是烯醇离子, 它可以很快水解生成酮。氧-Cope 重排证明是非常有用的^[748]。

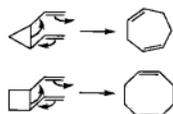


氮-Cope 重排也已见报道^[498]。

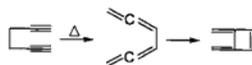
1,5-二烯系统可以处于一个环内或者是丙二烯体系的一部分。下面这个例子同时显示了这两种情况^[499]:



但是当其中一个双键是芳香体系的一部分时 (例如, 4-苯基-1,5-己二烯), 就不会发生这个反应^[500]。当两个乙烯基的双键分别处于环上相邻的两个位置上时, 得到的产物是比反应物的环多四个碳原子的环。这个反应已被应用于二乙烯基环丙烷类化合物和二乙烯基环丁烷类化合物^[501]:

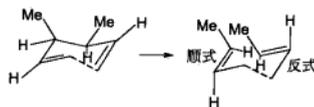


的确, 顺-1,2-二乙烯基环丙烷类化合物能很快地发生这个重排, 以至于在室温下一般不能将它分离出来^[502], 但是也有例外的情况^[503]。1,5-二烯在加热时会转化为 3,4-二亚甲基环丁烯^[504]。首先发生决速的 Cope 重排, 而后是一个反应速度非常快的电环化反应 (18-27)。1,3,5-三烯和环己二烯之间的相互转化 (18-27) 与 Cope 重排反应非常类似。虽然在 18-27 中, 3,4 键是从一根双键变为一根单键而不是从单键变为无键。

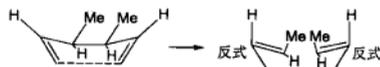


与 [2+2] 环加成反应一样 (参见第 521 页), 简单 1,5-二烯的 Cope 重排可以被某些过渡金属化合物催化。例如, 加入 $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ 可以让反应在室温下进行^[505]。这在合成中非常有用, 因为在非催化剂过程中要求较高温度。

就像我们用箭头指出的那样, 非催化 Cope 重排的机理是简单的六中心周环过程^[506]。这个机理是如此的简单, 因此我们有可能研究其中几个非常微妙的问题, 例如关于六元环过渡态是船式的还是椅式构象的问题^[507]。对 3,4-二甲基-1,5-己二烯的研究最终表明, 这个过渡态是椅式构象。这也通过该反应的立体专一性得到证实: 内消旋异构体反应得到顺, 反-产物, 而 (±)-化合物得到反, 反-二烯^[508]。如果该反应的过渡态采取椅式构象 (例如, 内消旋异构体), 一个甲基应该是“直立”的, 另外一个应该是“平伏”的, 则产物应该是顺, 反-烯烃:



内消旋异构体的过渡态存在两种可能的船式构象。一个导致形成反, 反-构型的产物;

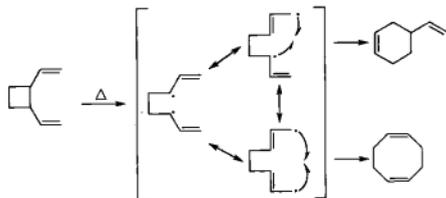


另外一个则产生顺, 顺-构型的烯烃。对 (±)-化合物的预测正好相反: 只存在一种船式构象, 它会生成顺, 反-构型的烯烃, 而一个椅式构象 (“二直立” 甲基) 导致产生顺, 顺-构型的产物, 另外一个 (“二平伏” 甲基) 预测产生反, 反-产物。因此产物包含的信息可以表明过渡态是椅式而不是船式构象^[509]。然而, 3,4-二甲基-1,5-己二烯的过渡态可以自由地采取椅式的或是船式的

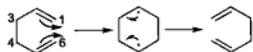
构象（更倾向于椅式），但是其它化合物就不这么自由了。因而，1,2-二乙烯基环丙烷（参见第 690 页）只能以船式构象反应，这证明这样的反应不是不可能的^[510]。

根据在周环反应机理中过渡态^[511]的特性，C-3 或 C-4 为手性碳原子的光学活性反应物可以将它们的手性特性传递给产物，使得这个反应可以应用于对映选择性合成中（参见第 693 页，一个在机理上与 Claisen 重排类似的反应例子^[512]。有很多关于不对称 [3,3] σ 重排的例子^[749]。

并不是所有的 Cope 重排都是通过环状六中心机理^[750]发生的，因此由于几何构型合适，顺-1,2-二乙烯基环丁烷（参见第 690 页）平稳地重排生成 1,5-环辛二烯。反式异构体也得到这样的产物，但是主产物是 4-乙烯基环己烯（发生 18-31 反应的结果）。这个反应可以用双自由基机理进行合理地解释^[513]。有可能，至少部分环辛二烯产生于前面的反-到顺-二乙烯基环丁烷的差向异构化，而后发生后者的 Cope 重排^[514]。



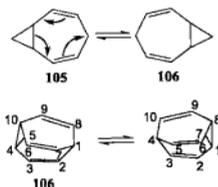
有人认为另一种双自由基两步机理可能更适合于某些反应物^[515]。确实，非协同的 Cope 重排已有报道^[516]。在这种路径中^[517]，1,6 键在 3,4 键断裂前就已形成：



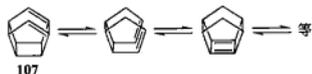
这与 18-27 介绍过的 Bergman 环化反应类似。

前面已经指出，1,5-己二烯发生 Cope 反应生成 1,5-己二烯。这是一个简并的 Cope 重排（参见第 658 页）。另外一个发生这种反应的分子是二环[5.1.0]辛二烯（105）^[518]。在室温下，这个化合物的 NMR 谱图显示与左边结构相一致。在 180°C 它通过 Cope 反应转变为一个与自己一样的化合物。有趣的是，在 180°C NMR 谱图中显示存在两种不同结构的平衡混合物。也就是说，在这个温度下，分子在两个结构之间快速地（快于 10^3 次每秒）来回变动。这被称为价互变异构（valence tautomerism），尽管只有电子迁移，但它与共振完全不同^[519]。在这两个结构中，原子核的位置并不一样。像 105 这样表现出价互

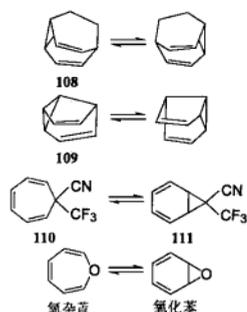
变异构的分子（在 180°C 的情况下）被称为有循变结构（fluxional structure）的分子。需要重申的是，在室温下是不存在顺-1,2-二乙烯基环丙烷的，因为它会快速地重排成 1,4-环庚二烯（参见第 690 页），但是在 105 中顺-1,2-二乙烯基环丙烷结构被冻结在这两种结构中。还发现了另外几个拥有这种结构特征的化合物。其中，瞬烯（bullvalene）（106）特别令人关注。



如上所示的 Cope 重排，环丙烷的环结构从 4,5,10 迁移到 1,7,8。但是这个分子也可以发生重排，把环改变到 1,2,8 或 1,2,7。于是这些结构中的任何一个都可以发生几种 Cope 重排。总的来说，存在 $10! / 3$ 种，或者说多于 1.2×10^6 个互变结构。环丙烷的环可以处于任何相邻的三个碳原子之间。因为任何一个互变异构体都与其它异构体完全等同，这种重排反应被称为无限简并的 Cope 重排。瞬烯已经被合成出，并通过 ¹H NMR 谱图确定^[520]。在 -25°C 谱图中存在两个峰，峰面积比为 6 : 4。这与单一的非互变结构一致。6 是乙烯基质子而 4 是烯丙基的质子。但是在 100°C 时这个化合物只能显示一个 NMR 峰，表明此时确实有一个不寻常的情况：该化合物快速地在它的 1.2×10^6 个互变结构间转变^[521]。瞬烯的 ¹³C NMR 谱在 100°C 下也只显示出一个峰^[522]。



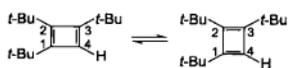
另外一个由于发生简并 Cope 重排而使所有的碳原子等价的化合物是转烯（hypostrophene）（107）^[523]。在化合物 barbaralane（108，瞬烯的一个 CH=CH 被置换成 CH₂）的情况下，只有两个等价的互变异构体^[524]。然而，NMR 谱图显示甚至在室温，也存在两个互变异构体之间的快速转变，但是到大约 -100°C 时，转变速度已经慢到可以指出与单一结构对应的谱峰了。在半瞬烯（semibullvalene）（109）（少了 CH₂ 的 barbaralane）的情况下，不仅在室温时存在互变异构体之间的快速相互转变，甚至在 -110°C 时也如此^[525]。109 是已知的能够发生 Cope 重排的化合物中能垒最低的一个^[526]。



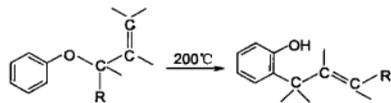
参加价互变异构的分子不需要一定是等价的。因此 NMR 谱指出在室温下，环庚三烯 **110** 和降萜二烯 (**111**) 之间实际存在价互变异构^[527]。在这种情况下，一个异构体 (**111**) 有顺-1,2-二烯基环丙烷结构，而另外一个没有。在一个类似的相互转变中，氧化萜^[528]和氧杂(萜)于室温下存在一个互变平衡^[529]。

瞬烯和 hypostrophene 都属于分子式能用符号 $(CH)_n$ 表示的一类化合物^[530]。此外还有很多属于这类的化合物。类似的 $(CH)_n$ 化合物也是存在的，这里的“ n ”是其它的偶数^[530]。例如存在 20 个可能的 $(CH)_8$ ^[531] 化合物^[532]，5 个可能的 $(CH)_6$ 化合物^[533]，这些化合物中已知的有：苯、棱烷 (prismane) (参见第 88 页)、Dewar 苯 (参见第 684 页)、二环丙烯基^[534]和盆苯 (benzvalene)^[535]。

一个价互变异构的有趣例子是 1,2,3-三叔丁基环丁二烯 (参见第 29 页)。该化合物存在两个异构体，都是长方形的，¹³C NMR 谱显示它们处于动态平衡中，甚至在 -185°C 下也如此^[536]。



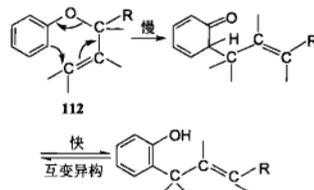
18-33 Claisen 重排



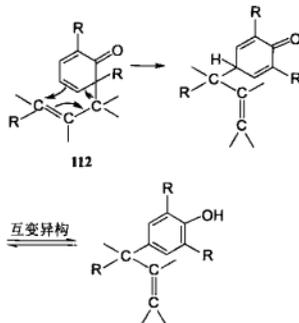
烯丙基芳基醚加热时可以重排生成 O -烯丙基苯酚，这个反应被称为 Claisen 重排^[537]。如果两个邻位都被占据，烯丙基就会迁移到对位 (通常称为对位 Claisen 重排)^[791]。但是如果邻位和对位都已经被占据，那么这个反应就不能发生了。迁移到间位的重排目前还没有观测到。在邻位迁移中，烯丙基总是发生烯丙基重排。也就是说，如上所示，原来氧上的 α 取代基，现在变成环上的 γ 取代基了 (反之亦然)。另一方面，在对位迁移中，不存在烯丙基重排：发现烯丙基与

原来醚中的完全一样。具有炔丙基类基团 (例如，在适当位置存在一个叁键的基团) 的化合物一般不会得到相应的产物。

这个反应的机理是协同的周环 $[3,3]\sigma$ 迁移重排^[538]，这个机理与所有的事实都相符。对于邻位重排：

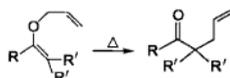


证据是在没有催化剂的情况下，这个反应对醚是一级的。混合加热时，没有交叉产物出现，并且存在烯丙基重排，这都是这个机理所要求的。逆-Claisen 重排也已发现，并且已研究了它的机理^[539]。邻位的烯丙基 (而没有对位的重排) 重排已经用 ^{14}C 标记反应证实，甚至在没有取代基的时候也如此。对过渡态几何结构的研究证实，与 Cope 重排一样，Claisen 重排通常更倾向于通过一个椅式的过渡态^[540]。当邻位没有氢的时候，就会接着发生第二个 $[3,3]\sigma$ 迁移重排 (一个 Cope 重排)：



并且迁移基团还原成原来的初始结构。结构为 **112** 的中间产物已经采用 Diels-Alder 反应捕获^[541]。

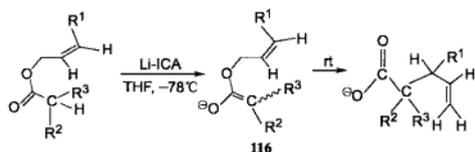
烯醇的烯丙基醚 (烯丙基乙烯基醚) 也可以发生 Claisen 重排反应^[555]；事实上，首先发现的是这个化合物的反应^[556]：



当然，在这种情况下，不会发生最后的互变异构，甚至在 $R' = \text{H}$ 时也是如此，因为不存在需要恢复的芳香性，并且酮式要比烯醇式稳定得多^[557]。烯丙基烯醇醚的催化 Claisen 重排已广为

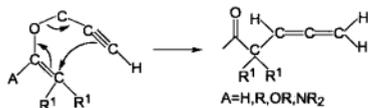
人知^[752]。用水做溶剂能加速这个反应^[558]。其机理与烯丙基芳基醚的机理类似^[559]。

用烯丙醇与酮反应，并用酸做催化剂，就可能直接得到 γ, δ -不饱和酮。反应可能是通过先形成乙醚基醚，然后发生 Claisen 重排^[560]。在一个类似的过程中，烯丙基酯的烯醇盐 (**116**) [用酯与异丙基环己基氨基锂 (ICA) 反应形成] 重排得到 γ, δ -不饱和酮^[561]。烯丙醇用催化量的乙酸汞处理，在过量烯丙基乙基醚存在下发生 Claisen 重排得到烯醛^[753]。



作为一个选择， $R^2R^3C=C(OSiR_3)O-CH_2CH=CHR^1$ 经常用来代替 **116**^[562]。这个重排也可以在室温下进行。采用两个过程中的任何一个，所发生的反应被称为 Ireland-Claisen 重排^[563]。需要注意的是，**116** 中存在负电荷。与氧-Cope 重排 (**18-32**) 一样，负电荷通常可以加速 Claisen 反应^[564]，但是加速的程度取决于带正电荷的平衡离子的特性^[565]。这个反应在很多例子中具有好的顺式 (*syn*) 选择性^[754]。通过将 **116** 转变为烯醇硼化物 (其中硼与手性基团相连) 就可以使 Ireland-Claisen 重排反应具有对映选择性^[566]。酰胺的衍生物也可以发生 Ireland-Claisen 重排反应^[567]。

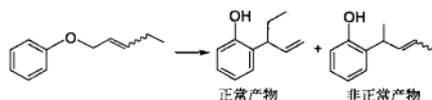
很多预期的类似 Claisen 重排已被发现，例如， $ArNHCH_2CH=CH_2$ ^[568]，*N*-烯丙基烯胺 $R_2C=CRNCR_2CR=CR_2$ ^[569]，烯丙基亚胺基酯 $RC(OCH_2CH=CH_2)=NR$ ^[570] (它们通常在过渡金属化合物的催化下重排^[571]) 以及 $RCH=NRCHRCH_2CH=CH_2$ 的重排。这些含氮化合物的重排反应可以称为氮-Claisen 重排^[755]，但通常称为氮-Cope 重排^[372]，就像 **18-32** 中描述的那样。但是，钨催化的氮-Claisen 重排也有报道^[573]。有人报道，在 $BF_3 \cdot OEt_2$ 存在下加热 *N*-烯丙基吡啶化合物，就会发生一个所谓的胺-Claisen 重排反应^[574]。氮-Cope 重排： $CH_2=CHCR_2CR_2N=NAr \rightarrow R_2C=CHCH_2NArN=CR_2$ 已见报道^[575]。炔丙基乙烯基化合物可以反应得到丙二烯醛、酮、酯或酰胺^[576]：



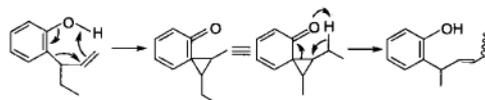
烯丙基芳基硫醚向 *o*-烯丙基硫醚转变是不可行的，因为后者不稳定^[577]，但是反应可以得到双环的化合物^[578]。然而，很多烯丙基乙烯基硫化物确实会发生这个重排 (硫-Claisen 重排)^[579,756]。烯丙基乙烯基砜 (例如， $H_2C=CRCH_2-SO_2-CH=CH_2$) 在乙醇和吡啶的存在下加热，就会重排得到不饱和的磺酸盐 ($CH_2=CRCH_2CH_2CH_2SO_3^-$)，这是由不稳定的硫烯中间产物 $CH_2=CRCH_2CH_2CH=SO_2$ 与加入的试剂反应得到的^[580]。烯丙基乙烯基亚砜可以在室温或更低的温度下迅速发生重排反应^[581]。

正如 Ireland-Claisen 重排中所提到的，不对称的 Claisen 重排反应也已广为人知^[542]，为了达到这个目的设计了手性 Lewis 酸^[543]。一般来说，非对称 [3,3] σ 迁移重排比较常见^[544]。

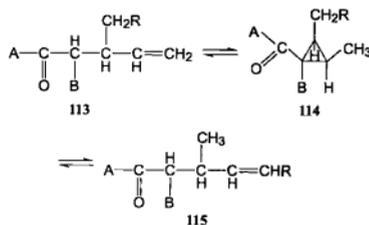
在 γ 位有一个烷基的醚 ($ArO-C=C-C-R$ 体系) 有时候会得到非正常的产物，其中 β 碳连接到了环上^[545]：



估计这些非正常的产物不是直接通过起始的醚反应得到的，而是正常产物的进一步重排得到的^[546]：



这个被称为烯醇重排 (enolene rearrangement) 的反应，是一个高二烯基 [1,5] σ 氢迁移 (见 **18-29**)，并且是一个 [1,5] 高 σ 迁移重排，其中涉及三个电子对跨过七个原子的迁移。研究发现，这个“非正常”Claisen 重排很普遍，可以通过环丙烷结构的中间体 (**114**) 使得 **113** 和 **115** 类体系的烯醇式相互转变^[547]。



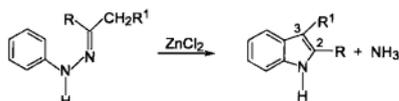
A = H, R, Ar, OR, 等
B = H, R, Ar, COR, COAr, COOR, 等

因为 Claisen 重排机理不涉及离子，因此这个反应应该不会在很大程度上依赖于环上是否存在

在取代基^[548]。但是事实上，给电子基团加快反应速度，而吸电子基团降低反应速度。但是这些影响都是比较小的，例如 *p*-氨基化合物仅比 *p*-硝基化合物反应速度快约 10~20 倍^[549]。然而，溶剂效应^[550]的影响却更大：反应在 17 种不同溶剂中进行时，不同速度的差值可以超过 300 倍^[551]。一个特别好的溶剂是三氟乙酸，在这个溶剂中反应可以在室温下进行^[552]。大多数的 Claisen 重排可以在没有催化剂的情况下进行，但有时候也用 AlCl₃ 或 BF₃ 做催化剂^[553]。在这种情况下，它可能变成了一个 Friedel-Crafts 反应，已经不再是环状机理了^[554]，并且邻位、间位和对位的产物都可以得到。

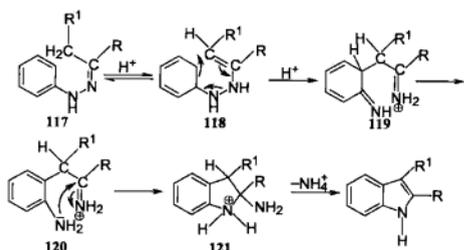
OS III, 418; V, 25; VI, 298, 491, 507, 584, 606; VII, 177; VIII, 251, 536.

18-34 Fischer 吲哚合成



在 Fischer 吲哚合成 (Fischer indole synthesis) 中，由醛或酮制得的芳基胺化合物在催化剂的作用下，发生消去氨的反应，形成了吲哚^[582]。氯化锌是最常用的催化剂，但其它的催化剂也被使用，包括其它金属卤化物、质子和 Lewis 酸，以及某些过渡金属。也有人使用微波照射^[583]，AlCl₃ 复合物作为离子液体^[757]，或固相反应^[758]来实现 Fischer 吲哚合成反应。苯胺衍生物在铈催化剂作用下与 α -重氮酮反应，也能得到吲哚^[584]。芳基胺很容易制备，用醛或酮与苯肼反应 (16-2) 或者用脂肪族重氮盐 (12-7) 的偶联都能制备出芳基胺。然而，反应中没有必要分离出芳基胺。醛或酮可以与苯肼和催化剂的混合物反应，这在实践中已经非常常用了。为了得到吲哚，所用的醛或酮必须具有 RCOCH₂R¹ (R=烷基，芳基或氢) 结构。

乍看这个反应似乎不像重排反应，然而，机理中的关键步骤^[585]是一个 [3,3] σ 迁移重排^[586]：

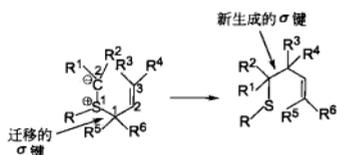


有很多证据证实了这个机理，例如：121 的分离^[587]；120 的 ¹³C 和 ¹⁵N NMR 谱图^[588]；分离出只能来自 119 的反应副产物^[589]；¹⁵N 标记实验证实是远离环的氮生成氮消去^[590]。这里催化剂的主要作用似乎是加速 117 \rightarrow 118 的转变。在没有催化剂的情况下这个反应也可以发生。

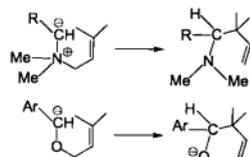
OS III, 725; IV, 884. 另见 OS IV, 657.

18-35 [2,3] σ 迁移重排

(2/S-3/)- \rightarrow (1/5/)- σ 迁移



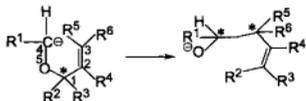
连有烯丙基的硫叶立德在加热时可以转变为不饱和的硫化物^[591]。这是一个协同的 [2,3] σ 迁移重排^[592]，并且与氮叶立德^[593]以及烯丙基醚共轭碱的反应类似 (最后一种情况被称为 [2,3] Wittig 重排)^[594]。关于进行 [2,3] Wittig 反应要求分子严重变形的问题已经有讨论^[595]。化合物 SmI₂ 被用来诱导 [2,3] Wittig 重排^[596]。这个反应也被扩展用于其它特定体系^[597]，甚至是全碳体系^[598]。



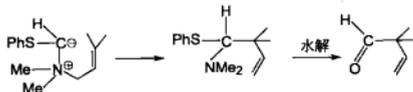
这个反应涉及烯丙基从硫、氮或氧原子到带有负电荷的相邻碳原子的迁移，所以它是 Stevens 重排或 Wittig 重排 (18-21, 18-22) 的特例。然而，在这种情况下，迁移基团必须是烯丙基 (在 18-21 和 18-22 中其它基团也可以迁移)。因此，当迁移基团是烯丙基时，存在两种可能的反应路径：(1) 自由基-离子或离子对机理 (18-21, 18-22) 或 (2) 协同的周环 [2,3] σ 迁移重排。很容易区分这两种机理，因为后者总是涉及一个烯丙基迁移 (就像 Claisen 重排中一样)，而前者不会。

在这些反应中，[2,3] Wittig 重排特别用来作为一种转移手性的方法。这个反应的产物在 C-3 和 C-4 位置具有潜在的手性中心 (如果 R⁵ \neq R⁶)，并且如果起始反应物醚由于在 C-1 是手性中心而具有光学活性，那么得到的产物同样也具有光学活性。已经发现了很多这样的例子：具有光学活性的醚反应后转化得到的产物也是光学活

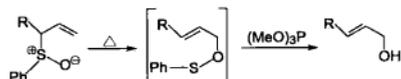
性的, 因为 C-3, C-4 中的一个或者两个位置上具有手性 (如果 $R^5 \neq R^6$)^[599]。如果 R^1 中存在一个合适的手性中心 (或者 R^1 中的一个官能团可以转化成这样), 那么就可以实现对三个相连的手性中心立体控制。新形成的双键的立体控制 (*E* 或 *Z*) 也可以实现。



如果带负电荷的碳原子上连有 OR 或 SR 基团, 这个反应就可以成为一个制备 β, γ -不饱和醛的方法, 因为反应得到的产物很容易水解^[600]。

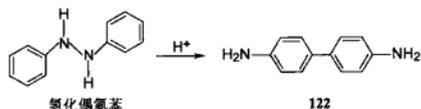


其它的[2,3] σ 迁移重排反应可以将烯丙基亚砷转变成烯丙型重排的醇, 参加反应的试剂是亲硫试剂, 如三甲基亚磷酸酯等^[601, 602]。这个反应通常被称为 Mislow-Evans 重排。这种情况下, 迁移基团从硫迁移到氧原子上。[2,3]氧-硫迁移也已被发现^[603]。Sommelet-Hauser 重排 (13-23) 也是一个[2,3] σ 迁移重排。



OS VII, 427.

18-36 联苯胺重排



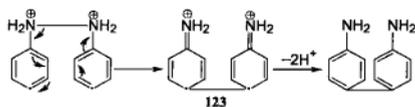
氢化偶氮苯与酸反应, 重排得到约为 70% 的 4,4'-二氨基联苯 (122, 联苯胺) 和约 30% 的 2,4'-二氨基联苯。这个反应称为联苯胺重排 (benzidine rearrangement), 一般 N, N' -二芳基胂容易发生这个反应^[604]。通常, 该反应的主产物是 4,4'-二氨基联苯, 但是也有可能生成其它四种产物。它们是已经提到过的 2,4'-二氨基联二芳基化合物以及 2,2'-二氨基联二芳基化合物、邻芳基氨基苯胺和对芳基氨基苯胺 (被称为半联胺, semidines)。2,2'-和对芳基氨基苯胺一般很少形成, 相对于另外两种副产物来说形成的量也很少。通常 4,4'-二氨基联二芳基化合物占主导地位, 除非其中的一个或两个对位被占据时。然而 4,4'-二胺甚至在对位被占据的情况下也会生成。如果 SO_3H , COOH 或 Cl (但不是 R , Ar

或 NR_2) 处于对位, 它们在反应中可能被挤走。二萘胂发生这个反应时, 得到的主要产物不是 4,4'-二氨基联萘, 而是 2,2'-二氨基联萘。另外的副反应是歧化得到 ArNH_2 和 $\text{ArN}=\text{NAr}$ 。例如, p, p' - $\text{PhC}_6\text{H}_4\text{NHNHC}_6\text{H}_4\text{Ph}$ 在 25 $^\circ\text{C}$ 反应得到 88% 的歧化产物^[605]。

这个反应机理已经研究得很透彻, 并且提出了好几种机理^[606]。人们曾认为 NHAr 能从 ArNHNHAr 上脱离出来, 而后连接到对位得到半联胺, 半联胺又进一步反应得到产物。能够分离出半联胺的事实支持了这个观点, 该反应与第 11 章 (11-31~11-35) 所讨论的重排反应很类似这一事实也同样支持这个观点。但是, 当发现半联胺在反应条件下不能转化为联苯胺时, 这个理论就走到了绝路。分离成两个独立的部分 (离子或自由基) 的机理已经被各种交叉实验排除, 这些交叉实验总是显示, 起始反应物中的两个环总是同时出现在产物分子中。也就是说, $\text{ArNHNHAr}'$ 不会反应得到包含两个 Ar 或两个 Ar' 基团的产物 (五种产物中的任意一种), 并且将 ArNHNHAr 和 $\text{Ar}'\text{NHNHAr}'$ 混合后进行反应, 也不会获得既包含 Ar 又包含 Ar' 的产物分子。一个非常重要的发现是, 尽管这个反应对反应物来说总是一级的, 但对 H^+ 既可以是一级的^[607] 也可以是二级的^[608]。对于某些反应物, 反应对 H^+ 是完全一级的, 而对另外的一些反应物, 该反应对 H^+ 又完全是二级的, 而且与酸性没有关系。还有另外的一些反应物, 它们在低酸度的时候对 H^+ 是一级的, 而在高酸度的时候对 H^+ 是二级的。对于最后一类反应物, 经常可以观测到小数的反应级数^[609], 因为在中等酸度的时候, 两个过程同时发生。动力学结果似乎说明实际的反应物可能既有单质子化的底物 ArNHNH_2Ar 也有双质子化的 $\text{ArNH}_2\text{NH}_2\text{Ar}$ 。

大多数提出的机理^[610] 都努力解释五种产物是怎么通过各种单一的途径形成的。一个重要的突破是发现两种主要的产物是通过完全不同的途径形成的, 这个结论来自同位素效应的研究^[611]。当用两个氮原子都用 ^{15}N 标记的氢化偶氮苯发生这个反应时, 形成 122 的同位素效应是 1.022, 而形成 2,4'-二氨基联苯的同位素效应是 1.063。这表明在两种情况下, $\text{N}-\text{N}$ 的断裂发生在决速步中, 但是两个步骤本身是明显不同的。当用对位碳被 ^{13}C 标记的氢化偶氮苯发生这个反应时, 形成 122 的同位素效应为 1.028, 但是形成 2,4'-二氨基联苯基本上没有同位素效应 (1.001)。这

只能解释为：在形成 **122** 时，新 C—C 键的形成以及 N—N 键的断裂都在决速步发生；换句话说，这个反应的机理是协同的。接下来的 [5,5] σ 迁移重排也被认为是这样的^[612]：



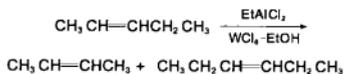
用氯化偶氮苯与 $\text{FSO}_3\text{H}-\text{SO}_2(\text{SO}_2\text{ClF})$ 反应，可以于 -78°C 的超酸溶液中得到稳定的双离子 (**123**)^[613]。虽然刚才给出的结果是用氯化偶氮苯通过双质子化途径得到的，但也发现了单质子化底物是通过同样的 [5,5] σ 迁移重排机理来反应^[614]。这一节中很多其它的反应也都是 σ 迁移重排^[615]，并且 2,2'-氯化偶氮萘转化为 2,2'-二氨基-1,1'-联萘也是通过 [3,3] σ 迁移重排反应完成的^[616]。

2,4'-二氨基联苯是通过一个完全不同的机理形成的，但是细节还不清楚。N—N 键的断裂是决速步，但是新的 C—C 键却没有在这一步形成^[617]。邻半联胺的形成同样经过一个非协同的路径^[618]。在某些条件下，发现联苯胺重排是通过自由基离子进行^[619]。

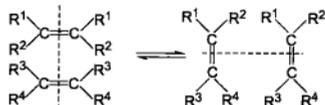
18.2.2.3 其它环状重排

18-37 烯烃复分解反应

烯烃-复分解

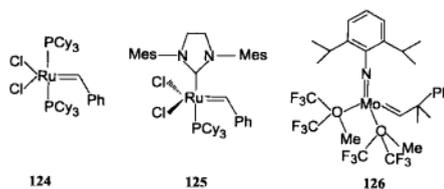


烯烃在某些催化剂（通常是钨，钼^[620]或铱的络合物）的作用下，可以转变为其它烯烃。在这个反应中，亚烷基 ($\text{R}^1\text{R}^2\text{C}=\text{C}$) 通过下面描述的过程发生相互交换：

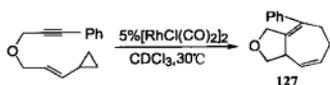


这个反应被称为烯烃复分解反应^[621]。在上面所示的例子中，2-戊烯（顺式，反式或顺-反式混合物）可以转变为三种烯烃的混合物，其中约 50% 的 2-戊烯、25% 的 2-丁烯、25% 的 3-己烯。这是一个平衡反应，用等摩尔质量的 2-丁烯和 3-己烯混合物作为起始反应物，就可以得到一样的平衡混合物^[622]。一般来说，这个反应可以应用于单一的不对称烯烃，得到它自己和两种新烯烃的混合物，或者两种烯烃的混合物。这种情

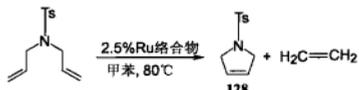
况下，得到的混合物中不同产物的比例取决于反应物的对称性。就像上面的情况一样， $\text{R}^1\text{R}^2\text{C}=\text{CR}^3\text{R}^4$ 和 $\text{R}^3\text{R}^4\text{C}=\text{CR}^1\text{R}^2$ 混合发生这个反应后，只能得到一种新的烯烃 ($\text{R}^1\text{R}^2\text{C}=\text{CR}^3\text{R}^4$)。而在最一般的情况下， $\text{R}^1\text{R}^2\text{C}=\text{CR}^3\text{R}^4$ 和 $\text{R}^3\text{R}^4\text{C}=\text{CR}^1\text{R}^2$ 的混合物反应后可以得到十种烯烃的混合物：两种原来的加八种新的。对于简单的烯烃，反应得到的混合物中各产物的比例通常遵循统计规律^[623]，这限制了这个反应在合成中的应用，因为任何一种产物的产率都会比较低。然而，在某些情况下，某种烯烃的热力学稳定性可能比其它的烯烃高或者低，这样各产物的比例就不再遵循统计规律了。此外，还可能使该平衡移动。例如，2-甲基-1-丁烯反应生成乙烯和 3,4-二甲基-3-己烯，通过让气态的乙烯逸出，3,4-二甲基-3-己烯的产率可以提高到 95%^[624]。



新型催化剂的发展使这个反应发生了革命性的变化，使它成为最重要的合成方法之一。对含有两个端烯的底物进行剪切可以得到乙烯，乙烯从反应体系中逸出，促使平衡向着产物方向移动。许多催化剂，包括均相的^[625]和非均相的^[626]，都已经应用于这个反应。尽管前者已经有好些例子，但是目前最常用的是铱的络合物^[627]，此外，主要是沉积在铝土或硅胶中的氧化 Mo, W 和 Re^[628]。一般来说，前面一组催化剂更适用于合成目的。通过选用合适的催化剂，这个反应已经用于合成端烯和非端烯，以及直链和支链的烯烃。催化剂发展的主要突破在于它在空气中的相对稳定性。三种最常用的催化剂分别是卡宾复合物 **124**^[714]、**125**^[715]（分别称为 Grubbs 催化剂 I 和 II）和 **126**^[716]（Shrock 催化剂）。催化剂 **125** 可由在空气中稳定的前体原位生成^[717]。取代基对反应难易的影响程度是 $\text{CH}_2 = > \text{RCH}_2\text{CH} = > \text{R}_2\text{CHCH} = > \text{R}_2\text{C} =$ ^[629]。二烯可以在分子内或分子间反应^[630]。分子内反应通常可以生成环状的烯烃或二烯烃。烯烃复分解反应可以用来生成非常大的环，包括 21 元环内酯^[631]。乙烯基-环丙基-炔烃的复分解反应也被发现，该反应可以得到一个扩环产物（见 **127**）^[632]。



催化剂已经有了发展,可以与水和甲醇都兼容^[633]。在存在其它基团,像其它烯烃单元^[634]、羰基^[635]和氨基(如 **128**)^[636]等时,这个反应也可以顺利进行。



其它的基团,包括乙烯基醚^[639]、烯丙基醚^[638]和硫醚^[639]也都是兼容的。

两个环烯烃反应得到二聚的二烯烃^[640],例如:



然而,得到的产物又会进一步与另外的单体或其它的产物反应,所以通常会得到聚集体,这就导致环二烯的产率很低。环烯烃和线型烯烃之间的反应可以得到开环的二烯^[641]:



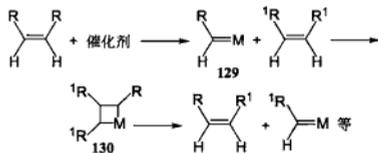
含有官能团的烯烃^[642]在大多数常用催化剂作用下不发生这个反应,但是有报道说,在 $\text{WCl}_6\text{-SnMe}_4$ ^[643]和其它某些特定催化剂的作用下,可以成功发生这个反应。

这个反应也被应用于内部叁键^[644]:

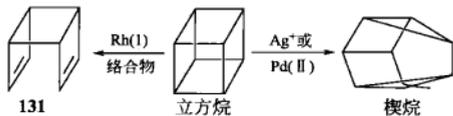


但是对于端部叁键,这个反应还没有成功^[645]。双键和叁键的分子内反应也已发现^[646],并且通过使用多-炔-二烯烃已经成功制备出四环四烯^[647]。

对于这个反应,目前被接受的机理是一个链式机理,涉及一个金属-碳烯络合物(**129**)^[648]和一个包含一个金属原子的四元环(**130**)^[650]。



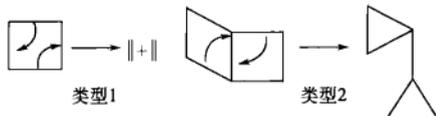
18-38 金属离子催化的 σ 键重排



许多张力大的笼状分子在 Ag^+ 、 $\text{Rh}(\text{I})$ 或

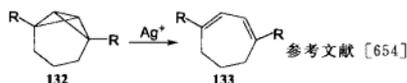
$\text{Pd}(\text{II})$ 等金属离子催化下,可以发生重排反应^[651]。键的重排可以形式上分为两种类型:

(1) 环丁烷的[2+2]开环和(2)二环[2.2.0]体

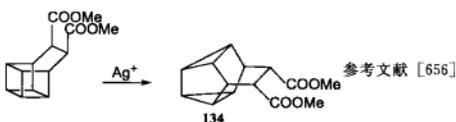


系向二环丙烷体系的转变。立方烷分子为两种途径都提供了例子(见上)。以 $\text{Rh}(\text{I})$ 络合物为催化剂,立方烷可转变为三环[4.2.0.0^{2,5}]辛-3,7-二烯(**131**)^[652],这是类型1的例子;而以 Ag^+ 或 $\text{Pd}(\text{II})$ 为催化剂时,引发第二种类型的反应,生成楔烷(cuneane)^[653]。其它的例子如下:

类型 1

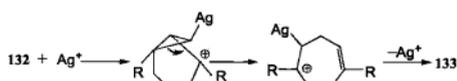


类型 2^[655]

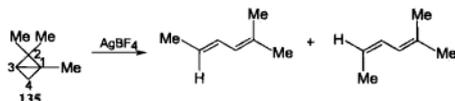


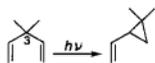
化合物 **134** 是猪鼻烷(即五环[3.3.2.0^{2,4}.0^{3,7}.0^{6,8}]十烷)的 9,10-二羧甲基衍生物。

这些反应的机理还没有完全弄清楚,但是张力的释放无疑提供了驱动力。根据轨道对称原则,这个反应是热禁阻的,催化剂的作用是提供低能量的路径使得这个反应能进行。类型1的反应是在 **15-61** 中讨论过的催化[2+2]关环反应的逆反应。接下来的机理中, Ag^+ 进攻边沿的一根键,这个过程已经被建议用来解释 **132** 向 **133** 的转化^[657]。

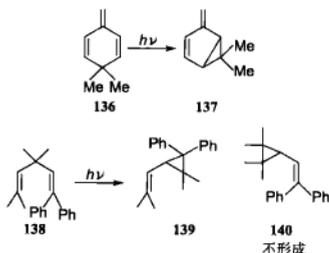


更简单的二环丁烯也同样可以被转变为二烯,但是这种产物通常是由中间键和一个边沿键断裂产生的^[658]。例如,用 **135** 与 AgBF_4 ^[659] 或 $[(\pi\text{-烯丙基})\text{PdCl}]_2$ ^[660] 反应得到如上所示的两种二烯的混合物,这是 $\text{C}_1\text{-C}_2$ 和 $\text{C}_1\text{-C}_3$ 键形式上断裂的结果(注意发生了氢迁移)。



18-39 二- π -甲烷和相关的重排二- π -甲烷重排

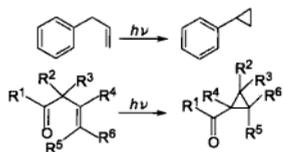
在 C-3 上有烷基或芳基取代的 1,4-二烯^[661], 可以通过光化学途径重排得到乙烯基环丙烷。这类反应被称为二- π -甲烷重排 (di- π -methane rearrangement)^[662]。一个例子是 **136** 向 **137** 的转变^[663]。对大多数 1,4-二烯, 只有激发单线态可以发生这个反应; 三线态一般按另外的路径发生其它反应^[664]。对于不对称的二烯, 这个反应具有区域选择性。例如, **138** 反应得到 **139**, 而不是 **140**^[665];



这个反应的机理可以用双自由基路径来描述^[666] (C-3 取代基起到稳定自由基的作用), 尽管所示的这个物种并不是必要的中间体, 但可能是过渡态。已经证实, 在某些特定取代基的情况下, C-1 和 C-5 位构型保持, 而 C-3 位构型翻转^[667]。

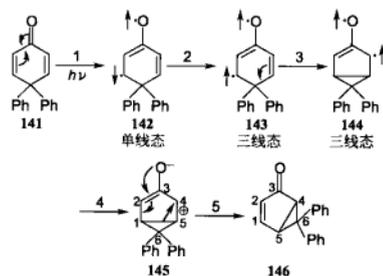


这个反应被扩展用于烯丙基苯 (在这种情况下, 不要求 C-3 位有取代基)^[668]、 β, γ -不饱和酮^[669] (后面的反应, 被称为氧-二- π -甲烷重排^[670], 通常只有在三线态下发生)、 β, γ -不饱和亚胺^[671] 以及叁键体系^[672]。



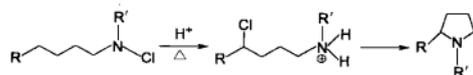
光解时, 2,5-环己二烯酮可以发生很多不同反应, 其中的一个在形式上与二- π -甲烷重排一样^[673]。在这个反应中, 反应物 **141** 光解得到二环[3.1.0]己烯酮 (**146**)。虽然这个反应在形式上是一样的 (注意上面的 **136** 向 **137** 的转变), 但机理却与二- π -甲烷重排不同。因为酮被照射时可以引起一个 $n \rightarrow \pi^*$ 跃迁, 这在没有羰基的

二烯中当然是不可能的。这种情况的机理^[674]被认为过 **143** 和 **144** 激发三线态。在第 1 步中, 分子发生一个 $n \rightarrow \pi^*$ 跃迁, 得到一个单线态的物种 **142**, 它转变成三线态的 **143**。第 3 步是一个从激发态到另外一个激发态的重排。第 4 步是一个 $\pi^* \rightarrow n$ 电子降级 (一个 $T_1 \rightarrow S_0$ 的系间跃迁, 参见第 149 页)。**145** 到 **146** 的转变包含两次 1,2-烷基迁移 (一个一步过程, 应该是烷基向碳正离子中心的 1,3-迁移): 原来的 C_6-C_5 键变成新的 C_6-C_4 键, 原来的 C_6-C_1 键变成了新的 C_6-C_3 键^[675]。



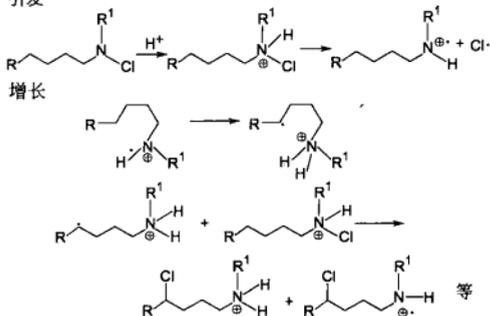
2,4-环己二烯酮也可以发生光化学重排, 但是产物却不一样, 通常涉及到开环^[676]。

18-40 Hofmann-Löffler 反应以及相关反应

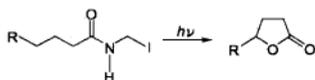


这一节中讨论的反应的一个共同特点^[677]是它们可以将官能团迁移到离它们原来位置很远的位置。正因为这样, 它们在很多化合物的合成中起到了非常重要的作用, 特别是在类固醇合成领域 (参见 19-2 和 19-14)。当一个烷基的 4 位或 5 位有氢原子的 N-卤代胺与硫酸一同加热时, 就会形成四氢吡咯或吡啶化合物。发生的这个反应被称为 Hofmann-Löffler 反应 (也被称为 Hofmann-Löffler-Freytag 反应)^[678]。R' 通常是烷基, 但是这个反应也可以扩展到 R' = H 的情况, 这时需要用浓硫酸溶液和铁盐^[679]。这个反应的第 1 步是重排, 卤原子从氮上迁移到烷基的 4 位或 5 位上。有可能分离得到卤铵盐, 但是通常不这么做, 而是直接发生第 2 步闭环反应 (10-44)。虽然这个反应通常是通过加热来诱发, 但这不是必须的, 照射和化学引发剂 (例如过氧化物) 可以用来替代加热。这个反应的机理是自由基类型, 其主要步骤涉及到一个内部氢的夺取^[680]。

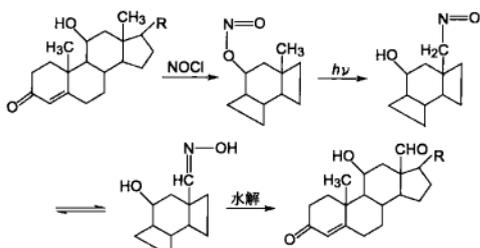
引发



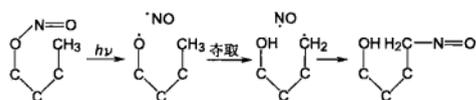
一个类似的反应可以在 *N*-卤代酰胺上发生, 得到 γ -内酯^[661]:



另一个相关的反应是 Barton 反应^[662], 通过这个反应, 位于 OH 基团 δ 位的甲基可以被氧化成 CHO 基团。反应中醇先转变为亚硝酸酯。亚硝酸酯的光解导致亚硝基转变为 OH 基, 而甲基被亚硝基化。水解互变异构体脒得到醛, 例如^[663]:



这个反应只有当甲基处在合适的空间位置时才能发生^[664]。反应机理与 Holfmann-Löffler 反应类似^[665]。

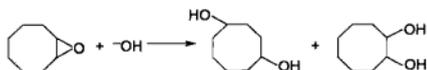


这是已知的很少几种影响角甲基的方法之一。并不是只有 CH_3 基团, 形如 RCH_2 和 R_2CH 的烷基基团, 只要体系的几何结构合适, 都能发生 Barton 反应。 RCH_2 基团可转化为脒 $\text{R}(\text{C}=\text{NOH})$ (它可以水解得到酮) 或亚硝基的二聚体, 而 R_2CH 反应得到亚硝基化合物 $\text{R}_2\text{C}(\text{NO})$ 。只有很少的例外, 一般变成亚硝酸化合物的碳只是处于原来 OH 基团 δ 位的碳, 这表明在氢夺取过程中, 六元环过渡态是必要的^[666]。

OS III, 159.

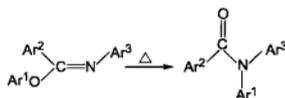
18.2.2.4 非环重排

18-41 氢迁移

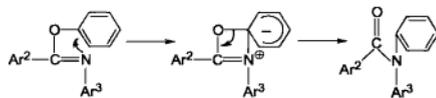


上面给出的是一个典型的跨环氢迁移例子。1,2-二醇通过一般的环氧化物水解 (10-7) 反应形成。关于 1,3-和更长程的氢迁移的讨论参见第 661 页。

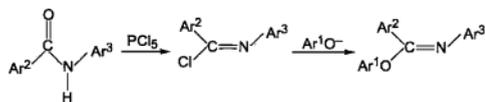
18-42 Chapman 重排

1/O \rightarrow 3/*N*-芳基-迁移

在 Chapman 重排中, 加热芳基亚氨基酯时, 形成了 *N,N*-二芳基酰胺^[667]。尽管这个反应在没有任何溶剂的情况下也可以发生, 但在四缩乙二醇二甲酯 (tetraglyme) 中回流时^[668], 可以得到最高的产率。环上可以存在很多基团 (例如, 烷基, 卤素, OR, CN, COOR)。当芳基上带有吸电子基团时最容易迁移。

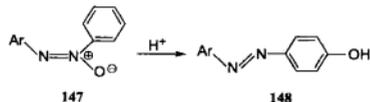


另一方面, Ar^2 或 Ar^3 上的吸电子取代基会降低反应活性。产物可以水解得到二芳基胺, 这也是制备这种化合物的一个方法。该反应的机理可能涉及到一个分子内^[669]芳香亲核取代, 导致发生 1,3-氧-氮迁移。芳基亚氨基酯可以通过 *N*-芳基酰胺与 PCl_5 反应, 然后用得到的亚氨基氯与芳氧离子反应制备^[690]。



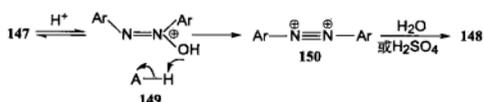
任意几个或全部三个基团都是烷基的亚氨基酯也可以发生重排, 但是这种情况下要求以 H_2SO_4 或痕量的碘甲烷或硫酸甲酯作为催化剂^[691]。并且这时候机理是不一样的, 涉及到一个分子间的过程^[692]。这个反应对甲酰胺的衍生物 ($\text{Ar}^2 = \text{H}$) 也是可行的。

18-43 Wallach 重排



氧化偶氮化合物 (147) 在酸性条件下, 转变为对羟基偶氮化合物 (148, 或者有时候是邻羟基异构体^[693]) 的反应被称为 Wallach 重排^[694]。当两

个对位都被占据时,就可能得到邻羟基的产物,但是在其中一个对位的 ipso 取代也是可能的^[695]。虽然这个反应的机理^[696]还没有完全确定,但是如下的事实却是已知的:(1)对位重排是分子间的^[697]。(2)当用 N-O 被¹⁵N 标记的氧化偶氮化合物发生这个反应时,产物中的两个氮等量带有标记^[698],这表明氧原子没有迁移到远的或近的环上的特殊倾向。这证明存在一个对称的中间体。(3)动力学研究表明这个反应通常需要两个质子^[699]。下述机理^[700],涉及到对称的中间体 150,已经用来解释这些事实了^[701]。



已经证实有可能在超酸溶液中获得稳定的 149 和 150^[513]。另外的机理,其中涉及的中间体只带一个正电荷,已经用于解释某些反应物在低酸度条件下的反应^[702]。

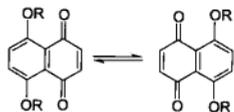
光化学的 Wallach 重排^[703]也已发现:产物是邻羟基偶氮化合物,OH 基团发现在较远的环上,并且这个重排是分子内的^[704]。

18-44 侧路重排

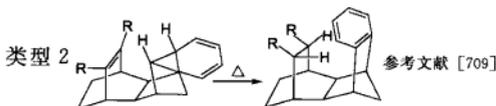
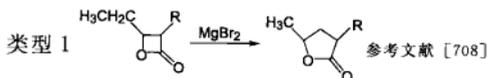
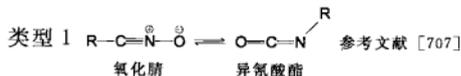
1/C-三烷基硅基, 2/O-三烷基硅基-交换



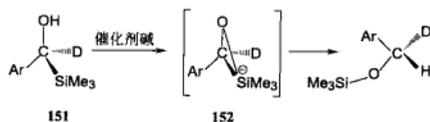
侧路重排 (dyotropic rearrangement)^[705]是一个非催化过程,其中两个 σ 键同时发生分子内迁移^[706]。这个反应存在两种情况。上面给出的是第一类的一个例子,它是两个 σ 键相互交换位置的反应。在第二类反应中,两个 σ 键并不相互交换位置。一个例子如下:



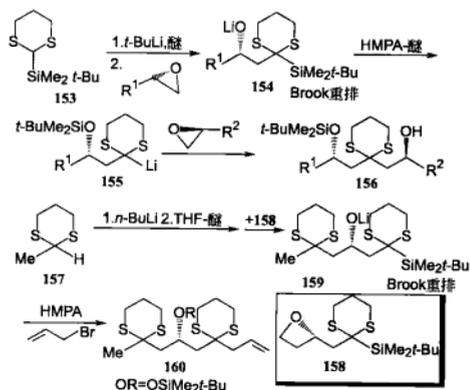
一些其它的例子如下:



类型 1 的相关例子是 Brook 重排。Brook 重排是 (2-羟基苯基) 三烷硅烷 (151) 分子在催化量碱的作用下,硅从碳原子向氧原子的分子内立体专一性迁移^[718]。重排生成了 Si-O 键,而不是 Si-C 键,并且认为反应经过中间体 152。反应结果碳原子构型翻转,硅原子构型保持^[719]。目前已发现逆向 Brook 重排^[720]。这个反应可以被拓展到其它体系。高-Brook 重排也已经见报道^[721]。另外一种 Brook 重排的变化是 α -硅基烯丙基胺的氮-Brook 重排^[722]。Brook 重排已经被用于硅烷基二噻烷等化合物的合成^[723]。Brook 重排介导的 [6+2] 成环反应已被用于构建八元碳环^[724]。



Brook 重排已经被应用于两类重要的合成:它引发了包括前面提到的硅基二噻烷在内的多组分偶合反应;阴离子接替化学 (anion relay chemistry, ARC) 中也包含了 Brook 重排。前一种应用的例子是 2-硅基二噻烷 153 在叔丁基锂作用下转变为阴离子,然后发生环氧化物开环,得到 157^[725]。在 HMPA 引发剂作用下,发生溶剂控制的 Brook 重排反应,得到新的二噻烷阴离子 155。155 与另一种环氧化物反应得到最终产物 156。阴离子接替化学中 Brook 重排的例子是,二噻烷 157 与正丁基锂反应,而后与 158 反应得到 159^[726]。159 在 HMPA 中与各种亲电试剂,如烯丙基溴发生 Brook 重排,得到 160,最后烷基化二噻烷阴离子。这个反应可被除二噻烷阴离子之外的亲核试剂引发。反应中可以使用有机铜酸盐,睛也可以作为阴离子稳定基团^[727]。



参 考 文 献

- [1] For books, see Mayo, P. de *Rearrangements in Ground and Excited States*, 3 vols.; Academic Press: NY, 1980; Stevens, T. S.; Watts, W. E. *Selected Molecular Rearrangements*; Van Nostrand-Reinhold: Princeton, 1973. For a review of many of these rearrangements, see Collins, C. J.; Eastham, J. F. in Patai *The Chemistry of the Carbonyl Group*, vol. 1; Wiley: NY, 1966, p. 761. See also the series *Mechanisms of Molecular Migrations*.
- [2] For reviews, see Vogel, P. *Carbocation Chemistry*; Elsevier: NY, 1985, p. 323; Shubin, V. G. *Top. Curr. Chem.*, 1984, 116/117, 267; Saunders, M.; Chandrasekhar, J.; Schleyer, P. v. R. in Mayo, Ref. 1, vol. 1, p. 1; Kirmse, W. *Top. Curr. Chem.*, 1979, 80, 89. For reviews of rearrangements in vinylic cations, see Shchegolev, A. A.; Kanishchev, M. I. *Russ. Chem. Rev.*, 1981, 50, 553; Lee, C. C. *Isot. Org. Chem.*, 1980, 5, 1.
- [3] It was first postulated by Whitmore, F. C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1932, 54, 3274.
- [4] The IUPAC designations depend on the nature of the steps. For the rules, see Guthrie, R. D. *Pure Appl. Chem.*, 1989, 61, 23, see pp. 44-45.
- [5] Dostrovsky, I.; Hughes, E. D. *J. Chem. Soc.*, 1946, 166.
- [6] Borodkin, G. I.; Shakirov, M. M.; Shubin, V. G.; Koptuyug, V. A. *J. Org. Chem. USSR*, 1978, 14, 290, 924.
- [7] For reviews, see Brouwer, D. M.; Hogeveen, H. *Prog. Phys. Org. Chem.*, 1972, 9, 179, see pp. 203-237; Olah, G. A.; Olah, J. A. in Olah; Schleyer *Carbocation Ions*, vol. 2; Wiley: NY, 1970, pp. 751, 766. For a discussion of the rates of these reactions, see Sorensen, T. S. *Acc. Chem. Res.*, 1976, 9, 257.
- [8] Brouwer, D. M. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1968, 87, 210; Saunders, M.; Hagen, E. L. *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, 90, 2436.
- [9] For reviews, see Ahlberg, P.; Jonsäll, G.; Engdahl, C. *Adv. Phys. Org. Chem.*, 1983, 19, 223; Leone, R. E.; Barborak, J. C.; Schleyer, P. v. R. in Olah; Schleyer, Ref. 7, vol. 4, p. 1837; Leone, R. E.; Schleyer, P. v. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1970, 9, 860.
- [10] Campbell, A.; Kenyon, J. *J. Chem. Soc.*, 1946, 25 and cited references.
- [11] For retention of migrating group configuration in the Wagner-Meerwein and pinacol rearrangements, see Beggs, J. J.; Meyers, M. B. *J. Chem. Soc. B*, 1970, 930; Kirmse, W.; Gruber, W.; Knist, J. *Chem. Ber.*, 1973, 106, 1376; Shono, T.; Fujita, K.; Kumai, S. *Tetrahedron Lett.*, 1973, 3123; Borodkin, G. I.; Panova, Y. B.; Shakirov, M. M.; Shubin, V. G. *J. Org. Chem. USSR*, 1983, 19, 103.
- [12] See Cram, D. J. in Newman *Steric Effects in Organic Chemistry*; Wiley: NY, 1956, p. 251; Wheland, G. W. *Advanced Organic Chemistry*, 3rd ed.; Wiley: NY, 1960, p. 597.
- [13] Bernstein, H. I.; Whitmore, F. C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1939, 61, 1324. For other examples, see Tsuchihashi, G.; Tomooka, K.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.*, 1984, 25, 4253.
- [14] See Meerwein, H.; van Emster, K. *Berechte.*, 1920, 53, 1815; 1922, 55, 2500; Meerwein, H.; Gérard, L. *Liebigs Ann. Chem.*, 1923, 435, 174.
- [15] For example, see Winstein, S.; Morse, B. K. *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74, 1133.
- [16] Collins, C. J.; Benjamin, B. M. *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 4358 and cited references.
- [17] Sanderson, W. A.; Mosher, H. S. *J. Am. Chem. Soc.*, 1966, 88, 4185; Mosher, H. S. *Tetrahedron*, 1974, 30, 1733. See also Guthrie, R. D. *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, 89, 6718.
- [18] Nordlander, J. E.; Jindal, S. P.; Schleyer, P. v. R.; Fort Jr., R. C.; Harper, J. J.; Nicholas, R. D. *J. Am. Chem. Soc.*, 1966, 88, 4475; Shiner Jr., V. J.; Imhoff, M. A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, 107, 2121.
- [19] For example, see Rachon, J.; Goedkin, V.; Walborsky, H. M. *J. Org. Chem.*, 1989, 54, 1006. For an opposing view, see Kirmse, W.; Feyen, P. *Chem. Ber.*, 1975, 108, 71; Kirmse, W.; Plath, P.; Schaffrodt, H. *Chem. Ber.*, 1975, 108, 79.
- [20] Skell, P. S.; Starer, I.; Krapcho, A. P. *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, 82, 5257.
- [21] Karabatsos, G. J.; Orzech Jr., C. E.; Meyerson, S. J. *Am. Chem. Soc.*, 1964, 86, 1994.
- [22] For reviews, see Saunders, M.; Vogel, P.; Hagen, E. L.; Rosenfeld, J. *Acc. Chem. Res.*, 1973, 6, 53; Lee, C. C. *Prog. Phys. Org. Chem.*, 1970, 7, 129; Collins, C. J. *Chem. Rev.*, 1969, 69, 543. See also Cooper, C. N.; Jenner, P. J.; Perry, N. B.; Russell-King, J.; Storesund, H. J.; Whiting, M. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1962, 605.
- [23] Lee, C. C.; Kruger, J. E. *Tetrahedron*, 1967, 23, 2539; Lee, C. C.; Wan, K. J. *Am. Chem. Soc.*, 1969, 91, 6416; Karabatsos, G. J.; Orzech Jr., C. E.; Fry, J. L.; Meyerson, S. J. *Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 606.
- [24] Lee, C. C.; Cessna, A. J.; Ko, E. C. E.; Vassie, S. J. *Am. Chem. Soc.*, 1973, 95, 5688. See also Lee, C. C.; Reichle, R. J. *Org. Chem.*, 1977, 42, 2058 and cited references.
- [25] Karabatsos, G. J.; Hsi, N.; Meyerson, S. J. *Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 621. See also Karabatsos, G. J.; Anand, M.; Rickter, D. O.; Meyerson, S. J. *Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 1254.
- [26] Lee, C. C.; Kruger, J. E. *Can. J. Chem.*, 1966, 44, 2343; Shatkina, T. N.; Lovtsova, A. N.; Reutov, O. A. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, 1967, 2616; Karabatsos, G. J.; Fry, J. L.; Meyerson, S. J. *Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 614. See also Lee, C. C.; Zohdi, H. F. *Can. J. Chem.*, 1983, 61, 2092.
- [27] Brouwer, D. M.; Oelderik, J. M. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1968, 87, 721; Saunders, M.; Jaffe, M. H.; Vogel, P. *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 93, 2558; Saunders, M.; Vogel, P. *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 93, 2559, 2561; Kirmse, W.; Loosen, K.; Prolingheuer, E. *Chem. Ber.*, 1980, 113, 129.
- [28] Winstein, S.; Holness, N. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1955, 77, 5562; Cram, D. J.; Tadanier, J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, 81, 2737; Bundel, Yu. G.; Pankratova, K. G.; Gordin, M. B.; Reutov, O. A. *Doklad. Chem.*, 1971, 199, 700; Kirmse, W.; Ratajczak, H.; Rauleder, G. *Chem. Ber.*, 1977, 110, 2280.
- [29] Brouwer, D. M.; Hogeveen, H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1970, 89, 211; Majerski, Z.; Schleyer, P. v. R.; Wolf, A. P. *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 5731.
- [30] For discussions, see Koptuyug, V. A.; Shubin, V. G. *J. Org. Chem. USSR*, 1980, 16, 1685; Wheland, G. W. Ref. 12, p. 573.
- [31] For a discussion, see Cram, D. J. Ref. 12, p. 270. For an interesting example, see Nickon, A.; Weglein, R. C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, 97, 1271.
- [32] For example, see McCall, M. J.; Townsend, J. M.; Bonner, W. A. *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, 97, 2743; Brownbridge, P.; Hodgson, P. K. G.; Shepherd, R.; Warren, S. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1976, 2024.
- [33] Grimaud, J.; Laurent, A. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1967, 3599.
- [34] A number of studies of migratory aptitudes in the dienone-phenol rearrangement (18-5) are in accord with the above. For a discussion, see Fischer, A.; Henderson, G. N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1979, 279, and references cited therein. See also Palmer, J. D.; Waring, A. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1979, 1089; Marx, J. N.; Hahn, Y. P. *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 2866.
- [35] For examples, see Cram, D. J.; Knight, J. D. *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, 74, 5839; Stiles, M.; Mayer, R. P. *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, 81, 1497; Heidke, R. L.; Saunders Jr., W. H. *J. Am. Chem. Soc.*, 1966, 88, 5816; Dubois, J. E.; Bauer, P. J. *Am. Chem. Soc.*, 1968, 90, 4510, 4511; Bundel, Yu. G.; Levina, I. Yu.; Reutov, O. A. *J. Org. Chem. USSR*, 1970, 6, 1; Pilkington, J. W.; Waring, A. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1976, 1349; Korchagina, D. V.; Derendyaev, B. G.; Shubin, V. G.; Koptuyug, V. A. *J. Org. Chem. USSR*, 1976, 12, 378; Wistuba, E.; Rüchardt, C. *Tetrahedron Lett.*, 1981, 22, 4069; Jost, R.; Laali, K.; Sommer, J. *Nouv. J. Chim.*, 1983, 7, 79.
- [36] Bachmann, W. E.; Ferguson, J. W. *J. Am. Chem. Soc.*, 1934, 56, 2081.
- [37] Le Drian, C.; Vogel, P. *Helv. Chim. Acta*, 1987, 70, 1703; *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28, 1523.
- [38] For a review, see Berson, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1968, 7, 779.
- [39] Berson, J. A.; Poonian, M. S.; Libbey, W. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, 91, 5567; Berson, J. A.; Donald, D. S.; Libbey, W. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, 91, 5580; Berson, J. A.; Wege, D.; Clarke, G. M.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, 91, 5594, 5601.
- [40] For examples of memory effects in other systems, see Berson, J. A.; Luibrand, R. T.; Kundu, N. G.; Morris, D. G. *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 93, 3075; Collins, C. J. *Acc. Chem. Res.*, 1971, 4, 315; Collins, J. A.; Glover, I. T.; Eckart, M. D.; Raean, V. F.; Benjamin, B. M.; Benjaminov, B. S. *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, 94, 899; Svensson, T. *Chem. Scr.*, 1974, 6, 22.
- [41] See Collins, C. J. *J. Chem. Soc. Rev.*, 1975, 4, 251.
- [42] See, for example, Seybold, G.; Vogel, P.; Saunders, M.; Wiberg, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, 95, 2045; Kirmse, W.; Günther, B. J. *Am. Chem. Soc.*, 1978, 100, 3619.
- [43] Skell, P. S.; Reichenbacher, P. H. *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, 90, 2309.
- [44] Reineke, C. E.; McCarthy Jr., J. R. *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 6376; Smolina, T. A.; Gopius, E. D.; Grudneva, V. N.; Reutov, O. A. *Doklad. Chem.*, 1973, 209, 280.

- [45] For a review, see Fry, J. L.; Karabatsos, G. J. in Olah; Schleyer, Ref. 7, vol. 2, p. 527.
- [46] For example, see Bundel[†], Yu. G.; Levina, I. Yu.; Krzhizhevskii, A. M.; Reutov, O. A. *Dokl. Chem.*, **1968**, *181*, 583; Fărcasiu, D.; Kascheres, C.; Schwartz, L. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 180; Kirmse, W.; Knist, J.; Ratajczak, H. *Chem. Ber.*, **1976**, *109*, 2296.
- [47] Skell, P. S.; Maxwell, R. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 3963. See also Skell, P. S.; Starer, I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 3962.
- [48] For example, see Brouwer, D. M.; van Doorn, J. A. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1969**, *8*, 573; Dupuy, W. E.; Goldsmith, E. A.; Hudson, H. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1973**, 74; Hudson, H. R.; Koplick, A. J.; Poulton, D. J. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 1449; Fry, J. L.; Karabatsos, G. J. Ref. 45.
- [49] Saunders, M.; Stofko Jr., J. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 252.
- [50] For reviews, see Cope, A. C.; Martin, M. M.; McKervey, M. A. *Q. Rev. Chem. Soc.*, **1966**, *20*, 119. For many references, see Blomquist, A. T.; Buck, C. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *81*, 672.
- [51] Prelog, V.; Küng, W. *Helv. Chim. Acta*, **1956**, *39*, 1394.
- [52] For an apparent exception, see Fărcasiu, D.; Seppo, E.; Kizirian, M.; Ledlie, D. B.; Sevin, A. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 8466.
- [53] Cope, A. C.; Burton, P. E.; Caspar, M. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 4855.
- [54] For reviews, see Beckwith, A. L. J.; Ingold, K. U. in Mayo, Ref. 1, vol. 1, p. 161; Wilt, J. W. in Kochi *Free Radicals*, vol. 1; Wiley: NY, **1973**, p. 333; Stepukhovich, A. D.; Babayan, V. I. *Russ. Chem. Rev.*, **1972**, *41*, 750; Nonhebel, D. C.; Walton, J. C. *Free-Radical Chemistry*; Cambridge University Press: London, **1974**, p. 498; Huyser, E. S. *Free-Radical Chain Reactions*; Wiley: NY, **1970**, p. 235; Freidlina, R. Kh. *Adv. Free-Radical Chem.*, **1965**, *1*, 211; Pryor, W. A. *Free Radicals*; McGraw-Hill: NY, **1966**, p. 266.
- [55] Winstein, S.; Seubold Jr., F. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1947**, *69*, 2916; Seubold Jr., F. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, *75*, 2532. For the observation of this rearrangement by est. see Hamilton Jr., E. J.; Fischer, H. *Helv. Chim. Acta*, **1973**, *56*, 795.
- [56] For example, see Curtin, D. Y.; Hurwitz, M. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 5381; Wilt, J. K.; Philip, H. J. *Org. Chem.*, **1959**, *24*, 441; **1960**, *25*, 891; Pines, H.; Goetschel, C. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *87*, 4207; Goerner Jr., R. N.; Cote, P. N.; Vittimberga, B. M. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 19; Collins, C. J.; Roark, W. H.; Raen, V. F.; Benjamin, B. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 1877; Walter, D. W.; McBride, J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 7069, 7074.
- [57] Crich, D.; Filzen, G. F. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 4834.
- [58] Beckwith, A. L. J.; Duggan, P. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1992**, 1777; **1993**, 1673.
- [59] Crich, D.; Yao, Q. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 5677. See Ganapathy, S.; Cambron, R. T.; Dockery, K. P.; Wu, Y.-W.; Harris, J. M.; Bentrude, W. G. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 5987 for a related triplet sensitized rearrangement of allylic phosphites and phosphonates.
- [60] Kim, S.; Do, J. Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 1607.
- [61] For a summary of unsuccessful attempts, see Slauch, L. H.; Magoon, E. F.; Guinn, V. P. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 2643.
- [62] Seubold Jr., F. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 3732.
- [63] Cristol, S. J.; Brindell, G. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 5699.
- [64] Eaton, P. E.; Yip, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 7692.
- [65] Brown, H. C.; Russel, G. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 3995. See also Desai, V. R.; Nechvatil, A.; Tedder, J. M. *J. Chem. Soc. B*, **1970**, 386.
- [66] For a review, see Freidlina, R. Kh.; Terent'ev, A. B. *Russ. Chem. Rev.*, **1974**, *43*, 129.
- [67] McKnight, C.; Rowland, F. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 3179. For other examples, see Greene, F. D.; Adam, W.; Knudsen Jr., G. A. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 2087; Gajewski, J. J.; Burka, L. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 8857, 8860, 8865; Adam, W.; Aponte, G. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 4300.
- [68] For MO calculations indicating that **40** is an intermediate, see Yamabe, S. *Chem. Lett.*, **1989**, 1523.
- [69] Edge, D. J.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 7695.
- [70] Shevlin, P. B.; Hansen, H. J. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 3011; Olah, G. A.; Krishnamurthy, V. V.; Singh, B. P.; Iyer, P. S. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 955. Compound **37** has been detected as an intermediate in a different reaction: Effio, A.; Griller, D.; Ingold, K. U.; Sciano, J. C.; Sheng, S. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 6063; Leardini, R.; Nanni, D.; Pedulli, G. F.; Tundo, A.; Zanardi, G.; Foresti, E.; Palmieri, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 7723.
- [71] For other evidence, see Martin, M. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 1986; Rüchardt, C.; Hecht, R. *Chem. Ber.*, **1965**, *98*, 2460, 2471; Rüchardt, C.; Trautwein, H. *Chem. Ber.*, **1965**, *98*, 2478.
- [72] For example, see Slauch, L. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 1522; Newcomb, M.; Glenn, A. G.; Williams, W. G. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 2675.
- [73] Surzur, J.; Teissier, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1970**, 3060; Tanner, D. D.; Law, F. C. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 7535; Julia, S.; Lorne, R. C. *R. Acad. Sci., Ser. C*, **1971**, 273, 174; Lewis, S. N.; Miller, J. J.; Winstein, S. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 1478.
- [74] For evidence for this species, see Montgomery, L. K.; Matt, J. W.; Webster, J. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 923; Montgomery, L. K.; Matt, J. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 934, 6556; Giese, B.; Heinrich, N.; Horler, H.; Koch, W.; Schwarz, H. *Chem. Ber.*, **1986**, *119*, 3528.
- [75] Beckwith, A. L. J.; Thomas, C. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1973**, 861; Barclay, L. R. C.; Lusatyk, J.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 1793.
- [76] For reviews, see Freidlina, R. Kh.; Terent'ev, A. B. *Russ. Chem. Rev.*, **1979**, *48*, 828; Freidlina, R. Kh. Ref. 54, p. 231.
- [77] See, for example, Skell, P. S.; Pavlis, R. R.; Lewis, D. C.; Shea, K. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 6735; Chen, K. S.; Tang, D. Y. H.; Montgomery, L. K.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 2201.
- [78] Lindsay, D. A.; Lusatyk, J. L.; Ingold, K. U. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 7087.
- [79] Slauch, L. H.; Raley, J. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 1259; Bonner, W. A.; Mango, F. D. *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 29; Dannenberg, J. J.; Dill, K. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 1571.
- [80] For a discussion, see Freidlina, R. Kh.; Terent'ev, A. B. *Acc. Chem. Res.*, **1977**, *10*, 9.
- [81] Heusler, K.; Kalvoda, J. *Tetrahedron Lett.*, **1963**, 1001; Cope, A. C.; Bly, R. S.; Martin, M. M.; Petterson, R. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 3111; Fisch, M.; Ourisson, G. *Chem. Commun.*, **1965**, 407; Traynham, J. G.; Couvillon, T. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 3205.
- [82] Nickon, A.; Stern, A. G.; Ilaio, M. C. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 1391.
- [83] Merrer, D. C.; Moss, R. A.; Liu, M. T. H.; Banks, J.-T.; Ingold, K. U. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 3010.
- [84] Moss, R. A.; Ho, C.-J.; Liu, W.; Sierakowski, C. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 4287.
- [85] Gilbert, J. C.; Kirschner, S. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 599, 603.
- [86] For reviews, see Hunter, D. H.; Stothers, J. B.; Warnhoff, E. W. in Mayo, Ref. 1, vol. 1, p. 391; Grovenstein Jr., E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1978**, *17*, 313; *Adv. Organomet. Chem.*, **1977**, *16*, 167; Jensen, F. R.; Rickborn, B. *Electrophilic Substitution of Organomercurials*; McGraw-Hill: NY, **1968**, p. 21; Cram, D. J. *Fundamentals of Carbanion Chemistry*; Academic Press: NY, **1965**, p. 223.
- [87] Borosky, G. L. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 3337.
- [88] For a review of such rearrangements, see Kaupp, G. *Top. Curr. Chem.*, **1988**, *146*, 57.
- [89] See, however, Ref. 268 in Chapter 10.
- [90] For a review of rearrangements in bicyclic systems, see Hogeveen, H.; van Kruchten, E. M. G. A. *Top. Curr. Chem.*, **1979**, *80*, 89. For reviews concerning caranes and pinanes see, respectively, Arbuзов, B. A.; Isaeva, Z. G. *Russ. Chem. Rev.*, **1976**, *45*, 673; Banthorpe, D. V.; Whittaker, D. Q. *Rev. Chem. Soc.*, **1966**, *20*, 373.
- [91] For reviews of rearrangements arising from diazotization of aliphatic amines, see, in Patai *The Chemistry of the Amino Group*; Wiley: NY, **1968**, the articles by White, E. H.; Woodcock, D. J. p. 407, see (pp. 473-483) and by Banthorpe, D. V. p. 585. See (pp. 586-612).
- [92] For example, see Kleinfelter, D. C.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 2329; Collins, C. J.; Renaia, Z. K.; Werth, R. G.; Benjamin, B. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 4913; Berson, J. A.; Hammons, J. H.; McRowe, A. W.; Bergmann, R. G.; Reimanick, A.; Houston, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 2590.
- [93] For examples of 3,2 endo shifts, see Bushell, A. W.; Wilder Jr., P. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 5721; Wilder Jr., P.; Hsieh, W. *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 2552.
- [94] See, for example, Cooper, C. N. et al., Ref. 22.
- [95] Corey, E. J.; Ursprung, J. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 5041.

- [96] For a discussion, see Whitlock Jr., H. W.; Olson, A. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 5383.
- [97] Dutler, H.; Jeger, O.; Ruzicka, L. *Helv. Chim. Acta.*, **1955**, *38*, 1268; Brownlie, G.; Spring, F. S.; Stevenson, R.; Strachan, W. S. *J. Chem. Soc.*, **1956**, 2419; Coates, R. M. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 4143.
- [98] For reviews, see McKervey, M. A.; Rooney, J. J. in *Olah Cage Hydrocarbons*; Wiley: NY, **1990**, p. 39; McKervey, M. A. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 971; *Chem. Soc. Rev.*, **1974**, *3*, 479; Greenberg, A.; Liebman, J. F. *Strained Organic Molecules*; Academic Press: NY, **1978**, p. 178; Bingham, R. C.; Schleyer, P. v. R. *Fortschr. Chem. Forsch.*, **1971**, *18*, 1, see pp. 3-23.
- [99] See Gund, T. M.; Osawa, E.; Williams Jr., V. Z.; Schleyer, P. v. R. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 2979.
- [100] For a method for the prediction of stabilomers, see Godleski, S. A.; Schleyer, P. v. R.; Osawa, E.; Wipke, W. T. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1981**, *13*, 63.
- [101] Schneider, A.; Warren, R. W.; Janoski, E. J. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 1617; Williams Jr., V. Z.; Schleyer, P. v. R.; Gleicher, G. J.; Rodewald, L. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 3852; Robinson, M. J. T.; Tarratt, H. J. F. *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 5.
- [102] For other methods, see Johnston, D. E.; McKervey, M. A.; Rooney, J. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 2798; Olah, G. A.; Wu, A.; Farooq, O.; Prakash, G. K. S. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1450.
- [103] See, for example, Engler, E. M.; Farcasiu, M.; Sevin, A.; Cense, J. M.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 5769; Klester, A. M.; Ganter, C. *Helv. Chim. Acta.*, **1983**, *66*, 1200; **1985**, *68*, 734.
- [104] Majerski, Z.; Liggero, S. H.; Schleyer, P. v. R.; Wolf, A. P. *Chem. Commun.*, **1970**, 1596.
- [105] Grovenstein Jr., E. J. *Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 4985; Grovenstein Jr., E.; Williams Jr., L. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 412; Zimmerman, H. E.; Zweig, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 1196. See also Crimmins, T. F.; Murphy, W. S.; Hauser, C. R. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 4273; Grovenstein Jr., E.; Cheng, Y. J. *Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 4971.
- [106] See Grovenstein Jr., E.; Black, K. W.; Goel, S. C.; Hughes, R. L.; Northrop, J. H.; Streeter, D. L.; VanDerveer, D. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1671, and references cited therein.
- [107] Bertrand, J. A.; Grovenstein Jr., E.; Lu, P.; VanDerveer, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 7835.
- [108] For a reaction initiated by iridium salts, see Lopez, L.; Mele, G.; Mazzeo, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 779. For reactions initiated by radical cations, see de Sanabis, J. A.; Carrión, A. E. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 7837. Compound SbCl₅ has been used—see Harada, T.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.*, **1992**, 81.
- [109] For reviews, see Bartók, M.; Molnár, A. in *Patai The Chemistry of Functional Groups, Supplement E*; Wiley: NY, **1980**, p. 722; Collins, C. J.; Eastham, J. F. *Ref. 1*, p. 762.
- [110] Kagan, J.; Agdeppa Jr., D. A.; Mayers, D. A.; Singh, S. P.; Walters, M. J.; Wintermute, R. D. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 2355. The COOH group has been found to migrate in a Wagner-Meerwein reaction; Berner, D.; Cox, D. P.; Dahn, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 2631.
- [111] Paquette, L. A.; Lanter, J. C.; Johnston, J. N. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 1702.
- [112] Kudo, K.; Saigo, K.; Hashimoto, Y.; Saito, K.; Hasegawa, M. *Chem. Lett.*, **1992**, 1449.
- [113] Ramart-Lucas, P.; Salmon-Legagneur, F. C. R. *Acad. Sci.*, **1928**, *188*, 1301.
- [114] Toda, F.; Shigemasa, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1989**, 209.
- [115] Bosshard, H.; Baumann, M. E.; Schetty, G. *Helv. Chim. Acta.*, **1970**, *53*, 1271.
- [116] For a review, see Krief, A.; Laboureur, J. L.; Dumont, W.; Labar, D. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1990**, 681.
- [117] Epoxides can also be rearranged with basic catalysts, though the products are usually different. For a review, see Yandovskii, V. N.; Ershov, B. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1972**, *41*, 403, 410.
- [118] Sudha, R.; Narashimhan, K. M.; Saraswathy, V. G.; Sankararaman, S. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 1877.
- [119] Ranu, B. C.; Jana, U. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 8212.
- [120] For a list of reagents that accomplish this transformation, with references, see Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*; VCH: NY, **1989**, p. 628.
- [121] Niwama, S.; Noguchi, H.; Ohno, M.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 665.
- [122] See, for example, Matsumoto, K. *Tetrahedron*, **1968**, *24*, 6851; Pocker, Y.; Ronald, B. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 3385; *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 3362; Tamura, K.; Moriyoshi, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1974**, *47*, 2942.
- [123] Pocker, Y. *Chem. Ind. (London)*, **1959**, 332. See also Herlihy, K. P. *Aust. J. Chem.*, **1981**, *34*, 107.
- [124] For example, see Alper, H.; Des Roches, D.; Durst, T.; Legault, R. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 3611; Milstein, D.; Buchman, O.; Blum, J. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 2299; Prandi, J.; Namy, J. L.; Menoret, G.; Kagan, H. B. *J. Organomet. Chem.*, **1985**, *285*, 449; Miyashita, A.; Shimada, T.; Sugawara, A.; Nohira, H. *Chem. Lett.*, **1986**, 1323; Maruoka, K.; Nagahara, S.; Ooi, T.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 5607.
- [125] Suzuki, M.; Watanabe, A.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 2095.
- [126] Maruoka, K.; Hasegawa, M.; Yamamoto, H.; Suzuki, K.; Shimazaki, M.; Tsuchihashi, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 3827. For a different rearrangement of **53**, see Maruoka, K.; Ooi, T.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 6431.
- [127] For monographs on ring expansions, see Hesse, M. *Ring Enlargement in Organic Chemistry*; VCH: NY, **1991**; Gutsche, C. D.; Redmore, D. *Carbocyclic Ring Expansion Reactions*; Academic Press: NY, **1968**. For a review of ring contractions, see Redmore, D.; Gutsche, C. D. *Adv. Alicyclic Chem.*, **1971**, *3*, 1. For reviews of ring expansions in certain systems, see Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Robertson, J. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 909; Stach, H.; Hesse, M. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 1573; Dolbier Jr., W. R. *Mech. Mol. Migr.*, **1971**, *3*, 1. For reviews of expansions and contractions of three- and four-membered rings, see Salatin, J. in *Rapporteur The Chemistry of the Cyclopropyl Group*, pt. 2; Wiley: NY, **1987**, p. 809; Conia, J. M.; Robson, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1975**, *14*, 473. For a list of ring expansions and contractions, with references, see Ref. 120, p. 630.
- [128] For a review, see Smith, P. A. S.; Baer, D. R. *Org. React.*, **1960**, *11*, 157.
- [129] For a review concerning three-membered rings, see Wong, H. N. C.; Hon, M.; Tse, C.; Yip, Y.; Tanko, J.; Hudlicky, T. *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 165. See pp. 182-186. For a review concerning three- and four-membered rings, see Breslow, R. in *Mayo Molecular Rearrangements*, vol. 1; Wiley: NY, **1963**, p. 233.
- [130] Wiberg, K. B.; Shobe, D.; Nelson, G. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 10645.
- [131] Sisti, A. J. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 5327; *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 453. See also Sisti, A. J.; Vitale, A. C. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 4090.
- [132] Sisti, A. J.; Meyers, M. J. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 4431; Sisti, A. J.; Rusch, G. M. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1182.
- [133] Sisti, A. J. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 3953.
- [134] For reviews, see Marvell, E. N. *Ref. 397*, p. 23; Sorensen, T. S.; Rauk, A. in *Marchand; Lehr Pericyclic Reactions*, vol. 2; Academic Press: NY, **1977**, p. 1.
- [135] Skell, P. S.; Sandler, S. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 2024.
- [136] For reviews, see Berson, J. A. in *Mayo, Ref. 1*, vol. 1, p. 324; *Ann. Rev. Phys. Chem.*, **1977**, *28*, 111; Bergman, R. G. in *Kochi, Ref. 54*, vol. 1, p. 191; Frey, H. M. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1966**, *4*, 147. See pp. 148-170.
- [137] For evidence that diradical intermediates may not be involved, at least in some cases, see Fields, R.; Haszeldine, R. N.; Peter, D. *Chem. Commun.*, **1967**, 1081; Parry, K. A. W.; Robinson, P. J. *Chem. Commun.*, **1967**, 1083; Clifford, R. P.; Hollbrook, K. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1972**, 1972; Baldwin, J. E.; Grayston, M. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 1629, 1630.
- [138] We have seen before that such diradicals can close up to give cyclopropanes (**17-36**). Therefore, pyrolysis of cyclopropanes can produce not only propenes but also isomerized (cis-trans or optically active-inactive) cyclopropanes. See, for example, Berson, J. A.; Balquist, J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 7343; Bergman, R. G.; Carter, W. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 7411.
- [139] For reviews, see Schuster, H. F.; Coppola, G. M. *Alkenes in Organic Synthesis*; Wiley: NY, **1984**, p. 20; Kirmse, W. *Carbene Chemistry*, 2nd ed.; Academic Press: NY, **1971**, p. 462.
- [140] Billups, W. E.; Bachman, R. E. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 1825.
- [141] See Baird, M. S.; Baxter, A. G. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 2317, and references cited therein.
- [142] For a review, see Gutsche, C. D.; Redmore, D. *Ref. 127*, p. 111.
- [143] Dowd, P.; Choi, S. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 565; *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 4847. For a related ring expansion, see Baldwin, J. E.; Adlington, R. M.; Robertson, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 1404.

- [144] Dowd, P.; Choi, S. J. *Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 6548; *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 565.
- [145] For reviews, see Fry, A. *Mech. Mol. Migr.*, **1971**, 4, 113; Collins, C. J.; Eastham, J. F. in Patai, Ref. 1, pp. 771.
- [146] Favorskii, A.; Chilingaren, A. C. *R. Acad. Sci.*, **1926**, 182, 221.
- [147] Kendrick Jr., L. W.; Benjamin, B. M.; Collins, C. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 4057; Rothrock, T. S.; Fry, A. J. *Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 4349; Collins, C. J.; Bowman, N. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 3614.
- [148] Zook, H. D.; Smith, W. E.; Greene, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 4436.
- [149] Some such pathway is necessary to account for the migration of oxygen that is found. It may involve a protonated epoxide, a 1, 2-diol, or simply a 1, 2 shift of an OH group.
- [150] See, for example, Barton, S.; Porter, C. R. *J. Chem. Soc.*, **1956**, 2483; Zaleskaya, T. E.; Remizova, T. B. *J. Gen. Chem. USSR*, **1965**, 35, 29; Fry, A.; Oka, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 6353.
- [151] For a reagent that greatly accelerates this reaction, see Chalais, S.; Laszlo, P.; Mathy, A. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 2627.
- [152] For reviews, see Perkins, M. J.; Ward, P. *Mech. Mol. Migr.*, **1971**, 4, 55. See pp. 90-103; Miller, B. *Mech. Mol. Migr.*, **1968**, 1, 247; Shine, H. J. *Aromatic Rearrangements*; Elsevier: NY, **1967**, p. 55; Waring, A. J. *Adv. Alicyclic Chem.*, **1966**, 1, 129. See pp. 207-223. For a review of other rearrangements of cyclohexanones, see Miller; B. *Acc. Chem. Res.*, **1975**, 8, 245.
- [153] For evidence that these ions are indeed intermediates in this rearrangement, see Vitullo, V. P.; Grossman, N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 3844; Planas, A.; Tomás, J.; Bonet, J. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 471.
- [154] For a review, see Ershov, V. V.; Volod'kin, A. A.; Bogdanov, G. N. *Russ. Chem. Rev.*, **1963**, 32, 75.
- [155] For a review, see Selman, S.; Eastham, J. F. *Q. Rev. Chem. Soc.*, **1960**, 14, 221.
- [156] Shimizu, I.; Tekawa, M.; Maruyama, Y.; Yamamoto, A. *Chem. Lett.*, **1992**, 1365.
- [157] For an example, see Schaltegger, A.; Bigler, P. *Helv. Chim. Acta*, **1986**, 69, 1666.
- [158] Doering, W. von E.; Urban, R. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 5938.
- [159] However, some evidence for an SET pathway has been reported: Screttas, C. G.; Micha-Screttas, M.; Cazanis, C. T. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 3287.
- [160] The reaction has also been reported to take place with BF₃·MeOH and Ag⁺: Giordano, C.; Castaldi, G.; Casagrande, F.; Abis, L. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 1385.
- [161] For reviews, see Boyer, L. E.; Brazzillo, J.; Forman, M. A.; Zanoni, B. *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 7611; Hunter, D. H.; Stothers, J. B.; Warnhoff, E. W. in Mayo, Ref. 1, vol. 1, p. 437; Chénier, P. J. *J. Chem. Educ.*, **1978**, 55, 286; Rappe, C. in Patai *The Chemistry of the Carbon-Halogen Bond*, pt. 2; Wiley: NY, **1973**, p. 1084; Redmore, D.; Gutsche, C. D. Ref. 127, p. 46; Akhrem, A. A.; Ustynuk, T. K.; Titov, Yu. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1970**, 39, 732. For an asymmetric version, see Satoh, T.; Motohashi, S.; Kimura, S.; Tokutake, N.; Yamakawa, K. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 4823.
- [162] Craig, J. C.; Dinner, A.; Mulligan, P. J. *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 3539.
- [163] See, for example, House, H. O.; Gilmore, W. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 3972; Mouk, R. W.; Patel, K. M.; Reusch, W. *Tetrahedron*, **1975**, 31, 13.
- [164] For a review of the mechanism, see Baratta, A.; Waegell, B. *React. Intermed. (Plenum)*, **1982**, 2, 527.
- [165] McPhee, W. D.; Klingsberg, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1944**, 66, 1132; Bordwell, F. G.; Scamehorn, R. G.; Springer, W. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 2087.
- [166] Loftfield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 4707.
- [167] A preliminary migration of the chlorine from C-2 to C-6 was ruled out by the fact that recovered **58** had the same isotopic distribution as the starting **58**.
- [168] Although cyclopropanones are very reactive compounds, several of them have been isolated. For reviews of cyclopropanone chemistry, see Wasserman, H. H.; Clark, G. M.; Turley, P. C. *Top. Curr. Chem.*, **1974**, 47, 73; Turro, N. J. *Acc. Chem. Res.*, **1969**, 2, 25.
- [169] Factors other than carbanion stability (including steric factors) may also be important in determining which side of an unsymmetrical **64** is preferentially opened. See, for example, Rappe, C.; Knutsson, L. *Acta Chem. Scand.*, **1967**, 21, 2205; Rappe, C.; Knutsson, L.; Turro, N. J.; Gagosian, R. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 2032.
- [170] pazos, J. F.; Pacifici, J. G.; Pierson, G. O.; Schlove, D. B.; Greene, F. D. *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 1990.
- [171] Fort, A. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 4979; Cookson, R. C.; Nye, M. J. *Proc. Chem. Soc.*, **1963**, 129; Breslow, R.; Posner, J.; Krebs, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 234; Baldwin, J. E.; Cardellina, J. H. *J. Chem. Commun.*, **1968**, 558.
- [172] Crandall, J. K.; Machleder, W. H. *J. Org. Chem.*, **1968**, 90, 7347; Turro, N. J.; Gagosian, R. B.; Rappe, C.; Knutsson, L. *Chem. Commun.*, **1969**, 270; Wharton, P. S.; Fritzbeg, A. R. *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 1899.
- [173] Smisman, E. E.; Hite, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 1201.
- [174] Tchoubar, B.; Sackur, O. C. *R. Acad. Sci.*, **1939**, 208, 1020.
- [175] Baudry, D.; Bégué, J.; Charpentier, Morize, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1971**, 1416; *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 2147.
- [176] For example, see Salauin, J. R.; Garnier, B.; Conia, J. M. *Tetrahedron*, **1973**, 29, 2895; Rappe, C.; Knutsson, L. *Acta Chem. Scand.*, **1967**, 21, 163; Warnhoff, E. W.; Wong, C. M.; Tai, W. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 514.
- [177] Ferraz, H. M.; Silva Jr., J. F. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 1899.
- [178] For reviews, see Meier, H.; Zeller, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1975**, 14, 32; Kirmse, W. Ref. 139, p. 475; Rodina, L. L.; Korobitsyna, I. K. *Russ. Chem. Rev.*, **1967**, 36, 260; For a review of rearrangements of diazo and diazonium compounds, see Whittaker, D. in Patai *The Chemistry of Diazonium and Diazo Compounds*, pt. 2; Wiley: NY, **1978**, p. 593.
- [179] McAlonan, H.; Stevenson, P. J.; Thompson, N.; Treacy, A. B. *Synlett*, **1997**, 1359.
- [180] For an ultrasound-induced version of this variation, see Winum, J.-Y.; Kamal, M.; Leydet, A.; Roque, J.-P.; Montero, J.-L. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 1781.
- [181] For a list of methods, with references, see Ref. 120, p. 933.
- [182] For reviews of the photolysis method, see Regitz, M.; Maas, G. *Diazo Compounds*; Academic Press: NY, **1986**, p. 185; Ando, W. in Patai, Ref. 178, p. 458.
- [183] For a method of conducting the reaction with trimethylsilyldiazomethane instead of CH₃N₂, see Aoyama, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 4461.
- [184] For a review, see Redmore, D.; Gutsche, C. D. Ref. 127, p. 125.
- [185] Korobitsyna, I. K.; Rodina, L. L.; Sushko, T. P. *J. Org. Chem. USSR*, **1968**, 4, 165; Jones Jr., M.; Ando, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 2200.
- [186] Kirmse, W.; Horner, L. *Chem. Ber.*, **1956**, 89, 2759; also see Horner, L.; Spietschka, E. *Chem. Ber.*, **1956**, 89, 2765.
- [187] For a summary of evidence on both sides of the question, see Kirmse, W. Ref. 139, p. 476. See also Torres, M.; Ribo, J.; Clement, A.; Strausz, O. P. *Can. J. Chem.*, **1983**, 61, 996; Tomoika, H.; Hayashi, N.; Asano, T.; Izawa, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1983**, 56, 758.
- [188] For a review of oxirenes, see Lewars, Y. *Chem. Rev.*, **1983**, 83, 519.
- [189] Fenwick, J.; Frater, G.; Ogi, K.; Strausz, O. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 124; Zeller, K. *Chem. Ber.*, **1978**, 112, 678. See also Thornton, D. E.; Gosavi, R. K.; Strausz, O. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 1768; Russell, R. L.; Rowland, F. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 7508; Majerski, Z.; Redvanly, C. S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1972**, 694.
- [190] Tanigaki, K.; Ebbesen, T. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 5883. See also Bachmann, C.; N'Goussan, T. Y.; Debù, F.; Monnier, M.; Pourcin, J.; Ayard, J.; Bodot, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 7488.
- [191] Cszmadia, I. G.; Gunning, H. E.; Gosavi, R. K.; Strausz, O. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 133.
- [192] McMahon, R. J.; Chapman, O. L.; Hayes, R. A.; Hess, T. C.; Krimmer, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 7597.
- [193] Kaplan, F.; Mitchell, M. L. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 759; Tomoika, H.; Okuno, H.; Izawa, Y. *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 5278.
- [194] For a homology of carboxylic esters RCOOEt → RCH₂COOEt, which goes by an entirely different pathway, see Kowalski, C. J.; Haque, M. S.; Fields, K. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 1429. Also see Yamamoto, M.; Nakazawa, M.; Kishikawa, K.; Kohimoto, S. *Chem. Commun.*, **1996**, 2353.

- [195] For a review, see Gutsche, C. D. *Org. React.* **1954**, *8*, 364.
- [196] See Taylor, E. C.; Chiang, C.; McKillop, A. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1827; Villieras, J.; Perriot, P.; Normant, J. F. *Synthesis*, **1979**, 968; Aoyama, T.; Shioiri, T. *Synthesis*, **1988**, 228.
- [197] Lemini, C.; Ordoñez, M.; Pérez-Flores, J.; Cruz-Almanza, R. *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 2695.
- [198] Schummer, D.; Höfle, G. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 11219.
- [199] For a review of homologations catalyzed by Lewis acids, see Müller, E.; Kessler, H.; Zeeh, B. *Fortschr. Chem. Forsch.* **1966**, *7*, 128. See pp. 137-150.
- [200] For other methods for the ring enlargement of cyclic ketones, see Krief, A.; Laboureur, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1545; Krief, A.; Laboureur, J. L.; Dumont, W. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1549; Abraham, W. D.; Bhupathy, M.; Cohen, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2203; Trost, B. M.; Mikhail, G. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 4124.
- [201] For example, see Turro, N. J.; Gagosian, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 2036.
- [202] For a review, see Gutsche, C. D.; Redmore, D. Ref. 127, p. 81. For a review pertaining to bridged bicyclic ketones, see Krow, G. R. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 3.
- [203] For example, see Smith, R. F. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 453; Warner, C. R.; Walsh Jr., E. J.; Smith, R. F. *J. Chem. Soc.* **1962**, 1232; Loeschorn, C. A.; Nakajima, M.; Anselme, J. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1981**, *90*, 985.
- [204] Mock, W. L.; Hartman, M. E. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 459, 466; Baldwin, S. W.; Landmesser, N. G. *Synth. Commun.* **1978**, *8*, 413.
- [205] Liu, H. J.; Majumdar, S. P. *Synth. Commun.* **1975**, *5*, 125.
- [206] Dave, V.; Warnhoff, E. W. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2590.
- [207] Doyle, M. P.; Trudell, M. L.; Terpstra, J. W. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5146.
- [208] Lee, P. H.; Lee, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7889.
- [209] Hasegawa, E.; Kitazume, T.; Suzuki, K.; Tosaka, E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4059.
- [210] Fukuzawa, S.; Tsuchimoto, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5937.
- [211] Zhang, W.; Dowd, P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3285. For an example generating larger rings, see Dowd, P.; Choi, S.-C. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 4773.
- [212] Southwick, P. L.; Walsh, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 405. See also Suzuki, K.; Okano, K.; Nakai, K.; Terao, Y.; Sekiya, M. *Synthesis*, **1983**, 723.
- [213] For a review of Cl migrations, see Peterson, P. E. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 407. See also Loktev, V. F.; Korzhagina, D. V.; Shubin, V. G.; Koptuyug, V. A. *J. Org. Chem. USSR* **1977**, *13*, 201; Dobronravov, P. N.; Shteingarts, V. D. *J. Org. Chem. USSR* **1977**, *13*, 420. For examples of Br migration, see Gudkova, A. S.; Uteniyazov, K.; Reutov, O. A. *Doklad. Chem.* **1974**, *214*, 70; Brusova, G. P.; Gopius, E. D.; Smolina, T. A.; Reutov, O. A. *Doklad. Chem.* **1980**, *253*, 334. For a review of F migration (by several mechanisms) see Kobrina, L. S.; Kovtonyuk, V. N. *Russ. Chem. Rev.* **1988**, *57*, 62. For an example OH migration, see Cathcart, R. C.; Bovenkamp, J. W.; Moir, R. Y.; Bannard, R. A. B.; Casselman, A. A. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 3774. For a review of migrations of ArS and Ar₂P(O), see Warren, S. *Acc. Chem. Res.* **1978**, *11*, 403. See also Aggarwal, V. K.; Warren, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 2579.
- [214] For a review, see McDonald, R. N. *Mech. Mol. Migr.* **1971**, *3*, 67.
- [215] Brown, H. C. *Hydroboration*; W. A. Benjamin: NY, **1962**, p. 136; Brown, H. C.; Zweifel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 1433. See also Brown, H. C.; Racherla, U. S. *J. Organomet. Chem.* **1982**, *241*, C37.
- [216] Logan, T. J. *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 3657.
- [217] Brown, H. C.; Zweifel, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 561.
- [218] See Wood, S. E.; Rickborn, B. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 555; Field, L. D.; Gallagher, S. P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6125.
- [219] For a review, see Conley, R. T.; Ghosh, S. *Mech. Mol. Migr.* **1971**, *4*, 197. See pp. 289-304.
- [220] Baumgarten, H. E.; Petersen, H. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 459, and references cited therein.
- [221] Cram, D. J.; Hatch, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 33; Hatch, M. J.; Cram, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 38.
- [222] Neber, P. W.; Burgard, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1932**, *493*, 281; Parcell, R. F. *Chem. Ind. (London)*, **1963**, 1396; Ref. 221.
- [223] House, H. O.; Berkowitz, W. F. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2271.
- [224] For example, see Nakai, M.; Furukawa, N.; Oae, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1969**, *42*, 2917.
- [225] Baumgarten, H. E.; Petersen, H. E.; Wolf, D. C. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2369.
- [226] For a discussion of this mechanism and the evidence for it, see Smith, P. A. S. in Mayo, Ref. 129, vol. 1, p. 258.
- [227] For a review of rearrangements involving nitrene intermediates, see Boyer, J. H. *Mech. Mol. Migr.* **1969**, *2*, 267. See also Ref. 243.
- [228] The question is discussed by Lwowski, W. in *Lwowski Nitrenes*; Wiley: NY, **1970**, p. 217.
- [229] For a review, see Wallis, E. S.; Lane, J. F. *Org. React.* **1946**, *3*, 267.
- [230] If desolated by the isocyanate can be isolated by the use of phase-transfer conditions: see Sy, A. O.; Raksis, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2223.
- [231] For an example of the use of this method at low temperatures, see Radlick, P.; Brown, L. R. *Synthesis*, **1974**, 290.
- [232] Huang, X.; Keillor, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 313.
- [233] 233 See, for example, Imamoto, T.; Tsuno, Y.; Yukawa, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 1632, 1639, 1644; Imamoto, T.; Kim, S.; Tsuno, Y.; Yukawa, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 2776.
- [234] Acott, B.; Beckwith, A. L. J.; Hassanali, A. *Aust. J. Chem.* **1968**, *21*, 185, 197; Baumgarten, H. E.; Smith, H. L.; Staklis, A. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 3554.
- [235] Loudon, G. M.; Radhakrishna, A. S.; Almond, M. R.; Blodgett, J. K.; Boutin, R. H. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4272; Boutin, R. H.; Loudon, G. M. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4277; Pavlides, V. H.; Chan, E. D.; Pennington, L.; McParland, M.; Whitehead, M.; Coutts, I. G. C. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 1615.
- [236] Vasudevan, A.; Koser, G. F. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5158.
- [237] Jew, S.; Park, H. G.; Park, H.; Park, M.; Cho, Y. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 1559.
- [238] Huang, X.; Seid, M.; Keillor, J. W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7495.
- [239] Matsumura, Y.; Maki, T.; Satoh, Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8879.
- [240] For a review, see Banthorpe, D. V. in Patai *The Chemistry of the Azido Group*; Wiley: NY, **1971**, p. 397.
- [241] For a variation that conveniently produces the amine directly, see Pfister, J. R.; Wyman, W. E. *Synthesis*, **1983**, 38. See also Capson, T. L.; Poulter, C. D. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3515.
- [242] See, for example, Lwowski, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1967**, *6*, 897; Linke, S.; Tissue, G. T.; Lwowski, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 6308; Smalley, R. K.; Bingham, T. E. *J. Chem. Soc. C*, **1969**, 2481.
- [243] For a treatise on azides, which includes discussion of rearrangement reactions, see Scriven, E. F. V. *Azides and Nitrenes*; Academic Press: NY, **1984**. For a review of rearrangements of alkyl and aryl azides, see Stevens, T. S.; Watts, W. E. Ref. 1, p. 45. For reviews of the formation of nitrenes from alkyl and aryl azides, see in Lwowski, W. Ref. 228, the chapters by Lewis, F. D.; Saunders Jr., W. H. p. 47. See pp. 47-78 and by Smith, P. A. S. p. 99.
- [244] Abramovitch, R. A.; Kyba, E. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 480; Montgomery, F. C.; Saunders Jr., W. H. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2368.
- [245] Smith, P. A. S.; Lakritz, J. cited in Smith, in Mayo, Ref. 129, vol. 1, p. 474.
- [246] Huisgen, R.; Vossius, D.; Appl, M. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 1, 12.
- [247] For a review of hydroxamic acids, see Bauer, L.; Exner, O. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 376.
- [248] For an example, see Salomon, C. J.; Breuer, E. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3858.
- [249] Wallace, R. G.; Barker, J. M.; Wood, M. L. *Synthesis*, **1990**, 1143.
- [250] For a review, see Banthorpe, D. V. Ref. 240, p. 405.
- [251] For a review, see Koldobskii, G. I.; Ostrovskii, V. A.; Gidaspov, B. V. *Russ. Chem. Rev.* **1978**, *47*, 1084.
- [252] For a comparison of reactions 18-13-18-16 as methods for converting an acid to an amine, see Smith, P. A. S. *Org. React.* **1946**, *3*, 337, see pp. 363-366.

- [253] For reviews, see Koldobskii, G. I.; Tereshchenko, G. F.; Gerasimova, E. S.; Bagal, L. I. *Russ. Chem. Rev.*, **1971**, *40*, 835; Beckwith, A. L. J. in Zabicky *The Chemistry of Amides*; Wiley: NY, **1970**, p. 137.
- [254] For a review with respect to bicyclic ketones, see Krow, G. R. *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 1283.
- [255] Exceptions to this statement have been noted in the case of cyclic aromatic ketones bearing electron-donating groups in ortho and para positions: Bhalerao, U. T.; Thyagarajan, G. *Can. J. Chem.*, **1968**, *46*, 3367; Tomita, M.; Minami, S.; Uyeo, S. *J. Chem. Soc. C*, **1969**, 183.
- [256] Schildknecht, K.; Agrios, K. A.; Aubé, J. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 7687; Milligan, G. L.; Mossman, C. J.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 10449; Aubé, J.; Milligan, G. L.; Mossman, C. J. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 1635. For a variation using a ketal with TMSOTf see Mossman, C. J.; Aubé, J. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 3403.
- [257] Evans, P. A.; Modi, D. P. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 6662.
- [258] For an example, see Kumar, H. M. S.; Reddy, B. V. S.; Anjaneyulu, S.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 7385. Also see Saito, A.; Saito, K.; Tanaka, A.; Oritani, T. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 3955.
- [259] Thompson, A. S.; Humphrey, G. R.; DeMarco, A. M.; Mathre, D. J.; Grabowski, E. J. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 5886.
- [260] There has been some controversy about this mechanism. For a discussion, see Vogler, E. A.; Hayes, J. M. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 3682.
- [261] Smith, P. A. S.; Antoniadou, E. P. *Tetrahedron*, **1960**, *9*, 210. A slightly different mechanism, involving direct rearrangement of the C—OH precursor to **70**, has been shown in certain cases: Fikes, L. E.; Shechter, H. J. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 741. See also Bach, R. D.; Wolber, G. J. *J. Org. Chem.*, **1972**, *47*, 239.
- [262] Amyes, T. L.; Richard, J. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 1867.
- [263] For evidence for this mechanism, see Ostrovskii, V. A.; Koshtaleva, T. M.; Shirokova, N. P.; Koldobskii, G. I.; Gidaspov, B. V. *J. Org. Chem. USSR*, **1974**, *10*, 2365 and cited references; Ref. 253.
- [264] For reviews, see Gawley, R. E. *Org. React.*, **1988**, *35*, 1; McCarty, C. G. in Patai *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*; Wiley: NY, **1970**, p. 408. Also see Nguyen, M. T.; Raspoet, G.; Vanquickenborne, L. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 2552.
- [265] Butler, R. N.; O'Donoghue, D. A. *J. Chem. Res. (S)*, **1983**, 18.
- [266] Costa, A.; Mestres, R.; Riego, J. M. *Synth. Commun.*, **1982**, *12*, 1003.
- [267] Majo, V. J.; Venugopal, M.; Prince, A. A. M.; Perumal, P. T. *Synth. Commun.*, **1995**, *25*, 3863.
- [268] For a review of Beckmann rearrangements with polyphosphoric acid, see Beckwith, A. L. J. in Zabicky, Ref. 253, p. 131.
- [269] Ghisci, M.; Imanzadeh, G. H. *Synth. Commun.*, **1998**, *28*, 2275.
- [270] Laurent, A.; Jacquault, P.; DiMarino, J.-L.; Hamelin, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 1101.
- [271] Bosch, A. L.; de la Cruz, P.; Diez-Barra, E.; Loupy, A.; Langa, F. *Synlett*, **1995**, 1259.
- [272] Lansbury, P. T.; Mancuso, N. R. *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 2445 have shown that some Beckmann rearrangements are *authentically nonstereospecific*.
- [273] Field, L.; Hughmark, P. B.; Shumaker, S. H.; Marshall, W. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 1983. See also Leusink, A. J.; Meerbeek, T. G.; Noltes, J. G. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1976**, *95*, 123; **1977**, *96*, 142.
- [274] Chattopadhyaya, J. B.; Rama Rao, A. V. *Tetrahedron*, **1974**, *30*, 2899.
- [275] For a review of such ring enlargements, see Vinnik, M. I.; Zarakhani, N. G. *Russ. Chem. Rev.*, **1967**, *36*, 51. For a review with respect to bicyclic oximes, see Ref. 254.
- [276] Olah, G. A.; Fung, A. P. *Synthesis*, **1979**, 537. See also Novoselov, E. F.; Isaev, S. D.; Yurchenko, A. G.; Vodichka, L.; Trshiska, Ya. *J. Org. Chem. USSR*, **1981**, *17*, 2284.
- [277] For a discussion of the gas-phase reaction mechanism, see Nguyen, M. T.; Vanquickenborne, L. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1993**, 1969.
- [278] For summaries of the considerable evidence for this mechanism, see Donaruma, L. G.; Heldt, W. Z. *Org. React.*, **1960**, *11*, 1, see pp. 5-14; Smith, P. A. S. in Mayo, Ref. 129, vol. 1, 483, pp. 488-493.
- [279] Gregory, B. J.; Moodie, R. B.; Schofield, K. *J. Chem. Soc. B*, **1970**, 338; Kim, S.; Kawakami, T.; Ando, T.; Yukawa, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1979**, *52*, 1115.
- [280] Gregory, B. J.; Moodie, R. B.; Schofield, K. Ref. 279.
- [281] Hill, R. K.; Conley, R. T.; Chortyk, O. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 5646; Palmere, R. M.; Conley, R. T.; Rabinowitz, J. L. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 4095.
- [282] See, for example, Izawa, H.; de Mayo, P.; Tabata, T. *Can. J. Chem.*, **1969**, *47*, 51; Cunningham, M.; Ng Lim, L. S.; Just, T. *Can. J. Chem.*, **1971**, *49*, 2891; Sugimoto, H.; Yagihashi, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1977**, 2488.
- [283] For a review, see Maruoka, K.; Yamamoto, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1985**, *24*, 668.
- [284] Maruoka, K.; Miyazaki, T.; Ando, M.; Matsumura, Y.; Sakane, S.; Hattori, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 2831; Maruoka, K.; Nakai, S.; Yamamoto, H. *Org. Synth.*, **1985**, *66*, 185.
- [285] Hattori, K.; Maruoka, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 3395.
- [286] Suda, K.; Sashima, M.; Izutsu, M.; Hino, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 949.
- [287] Post, A. J.; Nwauka, S.; Morrison, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 6439.
- [288] Gassman, P. G.; Fox, B. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 338. See also Schell, F. M.; Ganguly, R. N. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 4069; Davies, J. W.; Malpass, J. R.; Walker, M. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 686; Hoffman, R. V.; Kumar, A.; Buntain, G. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 4731.
- [289] For C→N rearrangements induced by AlCl₃, see Kovacic, P.; Lowery, M. K.; Roskos, P. D. *Tetrahedron*, **1970**, *26*, 529.
- [290] Gassman, P. G.; Carrasquillo, A. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 109; Hoffman, R. V.; Buntain, G. A. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 3316.
- [291] Wasserman, H. H.; Adickes, H. W.; Espejo de Ochoa, O. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 5586; Wasserman, H. H.; Glazer, E. A.; Hearn, M. J. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 4855.
- [292] Sisti, A. J.; Milstein, S. R. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 3932.
- [293] For a list of reagents, with references, see Ref. 120, p. 843.
- [294] For reviews, see Hudlicky, M. *Oxidations in Organic Chemistry*; American Chemical Society: Washington, **1990**, p. 186; Plesničar, B. in Trahanovsky *Oxidation in Organic Chemistry*, pt. C; Academic Press: NY, **1978**, p. 254; House, H. O. *Modern Synthetic Reactions*, 2nd ed.; W. A. Benjamin: NY, **1972**, p. 321; Lewis, S. N. in *Augustine Oxidation*, vol. 1; Marcel Dekker: NY, **1969**, p. 237; Lee, J. B.; Uff, B. C. *Q. Rev. Chem. Soc.*, **1967**, *21*, 429, see pp. 449-453. Also see Mino, T.; Masuda, S.; Nishio, M.; Yamashita, M. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 2633.
- [295] For a review of the reaction as applied to bicyclic ketones, see Krow, G. R. *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 2697.
- [296] See Taschner, M. J.; Black, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 6892; Taschner, M. J.; Peddada, L. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1992**, 1384; Pchielka, B. K.; Gelo Pujic, M.; Guibé-Jampel, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 2625; Kayser, M. M.; Chen, G.; Stewart, J. D. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 7103; Stewart, J. D.; Reed, K. W.; Martinez, C. A.; Zhu, J.; Chen, G.; Kayser, M. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 3541; Stewart, J. D.; Reed, K. W.; Kayser, M. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1996**, 755; Lemoult, S. C.; Richardson, P. F.; Roberts, S. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 89; Grogan, G.; Roberts, S. M.; Willetts, A. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 699. For a review of enzyme-catalyzed Baeyer-Villiger rearrangements, see Walsh, C. T.; Chen, Y. *J. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1988**, *27*, 333.
- [297] For an example, see Sugimura, T.; Fujiwara, Y.; Tai, A. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 6019; Bolm, C.; Schlingloff, G.; Weickhardt, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 1848; Bolm, C.; Schlingloff, G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 1247.
- [298] Emmons, W. D.; Lucas, G. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 2287.
- [299] McClure, J. D.; Williams, P. H. *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 24.
- [300] Deno, N. C.; Billups, W. E.; Kramer, K. E.; Lastomirsky, R. R. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 3080.
- [301] For a report of substituent effects in the α , β , and γ position of alkyl groups, see Noyori, R.; Sato, T.; Kobayashi, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1983**, *56*, 2661.
- [302] For a study of the mechanism of this conversion, see Cullis, P. M.; Arnold, J. R. P.; Clarke, M.; Howell, R.; DeMira, M.; Naylor, M.; Nicholls, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 1088.

- [303] Syper, L. *Synthesis*, **1989**, 167. See also Godfrey, I. M.; Sargent, M. V.; Elix, J. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1974**, 1353.
- [304] Proposed by Criegee, R. *Liebigs Ann. Chem.*, **1948**, 560, 127.
- [305] Doering, W. von E.; Dorfman, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1953**, 75, 5595. For summaries of the other evidence, see Smith, P. A. S. in Mayo Ref. 278, p. 578.
- [306] Palmer, B. W.; Fry, A. J. *Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 2580. See also Mitsuhashi, T.; Miyadera, H.; Simamura, O. *Chem. Commun.*, **1970**, 1301. For secondary isotope-effect studies, see Winnik, M. A.; Stoute, V.; Fitzgerald, P. J. *Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 1977.
- [307] In some cases the rate-determining step has been shown to be the addition of peracid to the substrate (see, for example, Ogata, Y.; Sawaki, Y. *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 2953). Even in these cases it is still highly probable that migration is concerted with departure of the nucleofuge.
- [308] For reviews, see Yablokov, V. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1980**, 49, 833; Lee, J. B.; Uff, B. C. *Ref. 294*, 445.
- [309] For a discussion of the transition state involved in the migration step, see Wistuba, E.; Rüdhardt, C. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 3389.
- [310] For a review of peroxy compounds in superacids, see Olah, G. A.; Parker, D. G.; Yoneda, N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1978**, 17, 909.
- [311] Sheldon, R. A.; van Doorn, J. A. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 1021.
- [312] For reviews of the Stevens rearrangement, see Lepley, A. R.; Giannini, A. G. *Mech. Mol. Migr.*, **1971**, 3, 297; Pine, S. H. *Org. React.*, **1970**, 18, 403. For reviews of the Stevens and the closely related Wittig rearrangement (18-22), see Stevens, T. S.; Watts, W. E. *Ref. 1*, p. 81; Wilt, J. W. in Kochi, Ref. 54, p. 448; Iwai, I. *Mech. Mol. Migr.*, **1969**, 2, 73, see pp. 105-113; Stevens, T. S. *Prog. Org. Chem.*, **1968**, 7, 48.
- [313] Migration of aryl is rare, but has been reported: Heaney, H.; Ward, T. J. *Chem. Commun.*, **1969**, 810; Truce, W. E.; Heuring, D. L. *Chem. Commun.*, **1969**, 1499.
- [314] Elmasodi, A.; Cotelte, P.; Barbry, D.; Hasiak, B.; Couturier, D. *Synthesis*, **1989**, 327.
- [315] For example, see Pine, S. H. *J. Chem. Educ.*, **1971**, 48, 99; Heard, G. L.; Yates, B. F. *Aust. J. Chem.*, **1994**, 47, 1685.
- [316] Stevens, T. S. *J. Chem. Soc.*, **1930**, 2107; Johnstone, R. A. W.; Stevens, T. S. *J. Chem. Soc.*, **1955**, 4487.
- [317] Brewster, J. H.; Kline, M. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 5179; Schöllkopf, U.; Ludwig, U.; Ostermann, G.; Patsch, M. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 3415.
- [318] Jemison, R. W.; Mageswaran, S.; Ollis, W. D.; Potter, S. E.; Pretty, A. J.; Sutherland, I. O.; Thebaranonth, Y. *Chem. Commun.*, **1970**, 1201.
- [319] Lepley, A. R.; Becker, R. H.; Giannini, A. G. *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 1222; Baldwin, J. E.; Brown, J. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 92, 3646; Jemison, R. W.; Morris, D. G. *Chem. Commun.*, **1969**, 1226; *Ref. 318*; Schöllkopf, U.; Ludwig, U.; Ostermann, G.; Patsch, M., *Ref. 317*.
- [320] For a review of the application of CIDNP to rearrangement reactions, see Lepley, A. R. in Lepley; *Cross Chemically Induced Magnetic Polarization*; Wiley: NY, **1973**, p. 323.
- [321] Schöllkopf, U.; Ludwig, U. *Chem. Ber.*, **1968**, 101, 2224; Ollis, W. D.; Rey, M.; Sutherland, I. O. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1983**, 1009, 1049.
- [322] Schöllkopf, U. et al., *Ref. 317*; Hennion, G. F.; Shoemaker, M. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 1769.
- [323] See, for example, Pine, S. H.; Catto, B. A.; Yamagishi, F. G. *J. Org. Chem.*, **1970**, 35, 3663.
- [324] For evidence against this mechanism, see Jenny, E. F.; Druey, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1962**, 1, 155.
- [325] Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *The Conservation of Orbital Symmetry*; Academic Press: NY, **1970**, p. 131.
- [326] Hill, R. K.; Chan, T. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 866.
- [327] For a review, see Olsen, R. K.; Currie Jr., J. O. in Patai *The Chemistry of The Thiol Group*, pt. 2; Wiley: NY, **1974**, p. 561.
- [328] See, for example, Baldwin, J. E.; Erickson, W. F.; Hackler, R. E.; Scott, R. M. *Chem. Commun.*, **1970**, 576; Schöllkopf, U.; Schössig, J.; Ostermann, G. *Liebigs Ann. Chem.*, **1970**, 737, 158; Iwamura, H. I.; Iwamura, M.; Nishida, T.; Yoshida, M.; Nakayama, T. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 63.
- [329] For some of the evidence, see Ostermann, G.; Schöllkopf, U. *Liebigs Ann. Chem.*, **1970**, 737, 170; Lorand, J. P.; Grant, R. W.; Samuel, P. A.; O'Connell, E.; Zaro, J. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 4087.
- [330] For a review, see Johnstone, R. A. W. *Mech. Mol. Migr.*, **1969**, 2, 249.
- [331] For example, see Buhston, J. E. H.; Coldham, I.; Mulholland, K. R. *Tetrahedron Asymmetry*, **1998**, 9, 1995.
- [332] Migration of aryl and of certain alkyl groups has also been reported. See Khuthier, A.; Al-Mallah, K. Y.; Hanna, S. Y.; Abdulla, N. I. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 1710, and references cited therein.
- [333] Fontenas, C.; Rejan, E.; Haddon, H. A.; Balavoine, G. G. A. *Synth. Commun.*, **1995**, 25, 629.
- [334] Eisch, J. J.; Kovacs, C. A.; Chobe, P. *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 1275.
- [335] See Pakusch, J.; Rüdhardt, C. *Chem. Ber.*, **1991**, 124, 971 and cited references.
- [336] Meier, M.; Rüdhardt, C. *Chimia*, **1986**, 40, 238.
- [337] For migration of vinyl, see Rautenstrauch, V.; Büchi, G.; Wüest, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 2576.
- [338] Wittig, G. *Angew. Chem.*, **1954**, 66, 10; Solov'yanov, A. A.; Ahmed, E. A. A.; Beletskaya, I. P.; Reutov, O. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 23, 1232.
- [339] Maleszka Jr., R. E.; Geng, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 8551.
- [340] For a review of the mechanism, see Schöllkopf, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1970**, 9, 763.
- [341] Lansbury, P. T.; Pattison, V. A.; Sidler, J. D.; Bieber, J. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 78; Schöfer, H.; Schöllkopf, U.; Walter, D. *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 2809.
- [342] For example, see Hauser, C. R.; Kantor, S. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, 73, 1437; Cast, J.; Stevens, T. S.; Holmes, J. J. *J. Chem. Soc.*, **1960**, 3521.
- [343] Schöllkopf, U.; Schöfer, H. *Liebigs Ann. Chem.*, **1963**, 663, 22; Felkin, H.; Frajerman, C. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 3485; Hebert, E.; Welvert, Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 1035; *Nouv. J. Chim.*, **1981**, 5, 327.
- [344] Lansbury, P. T.; Pattison, V. A. *J. Org. Chem.*, **1962**, 27, 1933; *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 4295.
- [345] Garst, J. F.; Smith, C. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 6870.
- [346] Garst, J. F.; Smith, C. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 1526. For evidence against this, see Hebert, E.; Welvert, Z.; Ghelfenstein, M.; Szwarc, H. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 1381.
- [347] Eisch, J. J.; Kovacs, C. A.; Rhee, S. J. *Organomet. Chem.*, **1974**, 65, 289.
- [348] Schlosser, M.; Strunk, S. *Tetrahedron*, **1989**, 45, 2649.
- [349] Coldham, I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 1275; Anderson, J. C.; Siddons, D. C.; Smith, S. C.; Swarbrick, M. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 1835; Ahman, J.; Somjai, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 9781.
- [350] For reviews, see Matteson, D. S. in Hartley *The Chemistry of the Metal-Carbon Bond*, vol. 4; Wiley: NY, **1984**, p. 307; see pp. 346-387; Pelter, A.; Smith, K.; Brown, H. C. *Borane Reagents*; Academic Press: NY, **1988**, p. 256; Negishi, E.; Idacave, M. *J. Org. React.*, **1985**, 33, 1; Suzuki, A. *Top. Curr. Chem.*, **1983**, 112, 67; Pelter, A. in Mayo, *Ref. 1*, vol. 2, p. 95; *Chem. Soc. Rev.*, **1982**, 11, 191; Cragg, G. M. L.; Koch, K. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 393; Weill-Raynal, J. *Synthesis*, **1976**, 633; Cragg, G. M. L. *Organoboranes in Organic Synthesis*; Marcel Dekker: NY, **1973**, p. 249; Paetzold, P. I.; Grundke, H. *Synthesis*, **1973**, 635.
- [351] For discussions of the reaction of boranes with CO, see Negishi, E. *Intra-Sci. Chem. Rep.*, **1973**, 7(1), 81; Brown, H. C. *Boranes in Organic Chemistry*; Cornell University Press; Ithaca, NY, **1972**, p. 343; *Acc. Chem. Res.*, **1969**, 2, 65.
- [352] Hillman, M. E. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, 84, 4715; **1963**, 85, 982; Brown, H. C.; Rathke, M. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 2737; Puzitskii, K. V.; Pirozhkov, S. D.; Ryabova, K. G.; Pastukhova, I. V.; Eidus, Ya. T. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1972**, 21, 1939; **1973**, 22, 1760; Brown, H. C.; Cole, T. E.; Srebnik, M.; Kim, K. J. *J. Org. Chem.*, **1986**, 51, 4925.
- [353] Brown, H. C.; Gupta, S. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 1818; Negishi, E.; Brown, H. C. *Synthesis*, **1972**, 197.
- [354] Brown, H. C.; Negishi, E.; Dickson, W. C. *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 520 and cited references.
- [355] Brown, H. C.; Rathke, M. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 4528.
- [356] Brown, H. C.; Carlson, B. A. *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 2422; Brown, H. C.; Katz, J.; Carlson, B. A. *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 3968.
- [357] Pelter, A.; Hutchings, M. G.; Smith, K.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1975**, 145 and cited references.
- [358] See however Pelter, A.; Maddocks, P. J.; Smith, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 805.
- [359] See, for example, Brown, H. C.; Lane, C. F. *Synthesis*, **1972**, 303; Yamamoto, Y.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 861; Zweifel, G.; Fisher, R. P. *Synthesis*, **1974**, 339; Midland, M. M.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.*, **1975**, 40, 2845; Levy, A. B.; Schwartz, S. J. *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 2201; Baba, T.; Avasthi, K.; Suzuki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1983**, 56, 1571; Pelter, A.; Rao, J. M. *J. Organomet. Chem.*, **1985**, 285, 65; Junchai, B.; Hongxun, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 323.

- [360] Brown, H. C.; Rathke, M. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 2738.
- [361] Brown, H. C.; Kabalka, G. W.; Rathke, M. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 4530.
- [362] Pelter, A.; Smith, K.; Hutchings, M. G.; Rowe, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1975**, 129; Ref. 357. See also Mallison, P. R.; White, D. N. J.; Pelter, A.; Kowe, K.; Smith, K. *J. Chem. Res. (S)*, **1978**, 234.
- [363] This has been done enantioselectively: Brown, H. C.; Bakshi, R. K.; Singaram, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 1529.
- [364] For reviews, see Matteson, D. S. *Mol. Struct. Energ.*, **1988**, *5*, 343; *Acc. Chem. Res.*, **1988**, *21*, 294; *Synthesis*, **1986**, 973, see pp. 980-983.
- [365] For still other methods, see Brown, H. C.; Levy, A. B.; Midland, M. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 5017; Neube, S.; Pelter, A.; Smith, K. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 1893; Pelter, A.; Rao, J. M. Ref. 359; Yogo, T.; Koshino, J.; Suzuki, A. *Chem. Lett.*, **1981**, 1059; Brown, H. C.; Bhat, N. G.; Basavaiah, D. *Synthesis*, **1983**, 885; Narayana, C.; Periasamy, M. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 5361.
- [366] See, for example, Zweifel, G.; Fisher, R. P. Ref. 359; Brown, H. C.; DeLue, N. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 311; Hubbard, J. L.; Brown, H. C. *Synthesis*, **1978**, 676; Uguen, D. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1981**, II-99.
- [367] Brown, H. C.; Hubbard, J. L.; Smith, K. *Synthesis*, **1979**, 701 and cited references. For discussions of the mechanism, see Brown, H. C.; Hubbard, J. L. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 467; Hubbard, J. L.; Smith, K. *J. Organomet. Chem.*, **1984**, *276*, C41.
- [368] Brown, H. C.; Knights, E. F.; Coleman, R. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 2144.
- [369] Brown, H. C.; Coleman, R. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 4606.
- [370] For other methods of converting boranes to aldehydes, see Yamamoto, S.; Shiono, M.; Mukiyama, T. *Chem. Lett.*, **1973**, 961; Negishi, E.; Yoshida, T.; Silveira Jr., A.; Chiou, B. L. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 814.
- [371] Hara, S.; Kishimura, K.; Suzuki, A.; Dhillon, R. S. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 6356. See also Brown, H. C.; Imai, T. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 892.
- [372] Brown, H. C.; Imai, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 6285. For a related method that produces primary alcohols, see Brown, H. C.; Imai, T.; Perumal, P. T.; Singaram, B. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 4032.
- [373] Brown, H. C.; Imai, T.; Desai, M. C.; Singaram, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 4980.
- [374] Zweifel, G.; Fisher, R. P. *Synthesis*, **1975**, 376; Brown, H. C.; Basavaiah, D.; Kulkarni, S. U.; Bhat, N. G.; Vara Prasad, J. V. N. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 239.
- [375] For a list of methods of preparing alkenes using boron reagents, with references, see Ref. 120, p. 218.
- [376] Zweifel, G.; Fisher, R. P.; Snow, J. T.; Whitney, C. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 6309.
- [377] Zweifel, G.; Polston, N. L.; Whitney, C. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 6243; Brown, H. C.; Ravindran, N. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 1617; Hyuga, S.; Takinami, S.; Hara, S.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 977.
- [378] For improvements in this method, see Brown, H. C.; Basavaiah, D.; Kulkarni, S. U.; Lee, H. D.; Negishi, E.; Katz, J. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 5270.
- [379] Negishi, E.; Yoshida, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 606; See also Negishi, E.; Yoshida, T.; Abramovitch, A.; Lew, G.; Williams, R. H. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 343.
- [380] Corey, E. J.; Ravindranath, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 4013; Negishi, E.; Katz, J.; Brown, H. C. *Synthesis*, **1972**, 555.
- [381] Zweifel, G.; Fisher, R. P. *Synthesis*, **1972**, 557.
- [382] Miller, J. A. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 998.
- [383] Suzuki, A.; Miyaura, N.; Abiko, S.; Itoh, M.; Brown, H. C.; Sinclair, J. A.; Midland, M. M. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 4507; Sikorski, J. A.; Bhat, N. G.; Cole, T. E.; Wang, K. K.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 4521. For a review of reactions of organoborates, see Suzuki, A. *Acc. Chem. Res.*, **1982**, *15*, 178.
- [384] For a study of the relative migratory aptitudes of R', see Slayden, S. W. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2311.
- [385] Midland, M. M.; Sinclair, J. A.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 731.
- [386] Brown, H. C.; Mahindroo, V. K.; Bhat, N. G.; Singaram, B. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 1500.
- [387] Miyaura, N.; Yoshinari, T.; Itoh, M.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 2961; Pelter, A.; Gould, K. J.; Harrison, C. R. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 3327.
- [388] Hooz, J.; Mortimer, R. *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 805; Wang, K. K.; Chu, K. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 5175.
- [389] Pelter, A.; Drake, R. A. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 4181.
- [390] See Dolbier Jr., W. R.; Koroniak, H.; Houk, K. N.; Sheu, C. *Acc. Chem. Res.*, **1996**, *29*, 471; Niwayama, S.; Kallel, E. A.; Spellmeyer, D. C.; Sheu, C.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 2813. The effect of pressure on this reaction has been discussed, see Jenner, G. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 2771. For example, see Shumate, K. M.; Neuman, P. N.; Fonken, G. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 3996; Gil-Av, E.; Herling, J. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 1; Doorkian, G. A.; Freedman, H. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 3582; Brune, H. A.; Schwab, W. *Tetrahedron*, **1969**, *25*, 4375; Steiner, R. P.; Michl, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 6413.
- [392] For examples of photochemical conversion of a cyclobutene to a 1,3-diene, see Scerer Jr., K. V. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 7352; Saltiel, J.; Lim, L. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 5404; Adam, W.; Oppenlönder, T.; Zang, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 3921; Dauben, W. G.; Haubrich, J. E. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 600.
- [393] For a review of photochemical rearrangements in trienes, see Dauben, W. G.; McInnis, E. L.; Michno, D. M. in Mayo, Ref. 1, vol. 3, p. 91.
- [394] Dauben, W. G.; Cargill, R. L. *Tetrahedron*, **1961**, *12*, 186; Chapman, O. L.; Pasto, D. J.; Borden, G. W.; Griswold, A. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 1220.
- [395] For reviews of the norcaradiene-cycloheptatriene interconversion and the analogous benzene oxide-oxepin interconversion, see Maier, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1967**, *6*, 402; Vogel, E.; Günther, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1967**, *6*, 385; Vogel, E. *Pure Appl. Chem.*, **1969**, *20*, 237.
- [396] See Refs. 1043 and 1044 in Chapter 15.
- [397] For a monograph on thermal isomerizations, which includes electrocyclic and sigmatropic rearrangements, as well as other types, see Gajewski, J. J. *Hydrocarbon Thermal Isomerizations*; Academic Press: NY, **1981**. For a monograph on electrocyclic reactions, see Marvell, E. N. *Thermal Electrocyclic Reactions*; Academic Press: NY, **1980**. For reviews, see Dolbier, W. R.; Koroniak, H. *Mol. Struct. Energ.*, **1988**, *8*, 65; Laarhoven, W. H. *Org. Photochem.*, **1987**, *9*, 129; George, M. V.; Mitra, A.; Sukumaran, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1980**, *19*, 973; Jutz, J. C. *Top. Curr. Chem.*, **1978**, *73*, 125; Gilchrist, T. L.; Storr, R. C. *Organic Reactions and Orbital Symmetry*; Cambridge University Press: Cambridge, **1972**, p. 48; DeWolfe, R. H. in Bamford; Tipper *Comprehensive Chemical Kinetics*, vol. 9; Elsevier: NY, **1973**, p. 461; Crowley, K. J.; Mazzocchi, P. H. in Zabicky *The Chemistry of Alkenes*, vol. 2; Wiley: NY, **1970**, p. 284; Criegee, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1968**, *7*, 559; Vollmer, J. J.; Servis, K. L. *J. Chem. Educ.*, **1968**, *45*, 214. For a review of isotope effects in these reactions, see Gajewski, J. J. *Isot. Org. Chem.*, **1987**, *7*, 115. For a related review, see Schultz, A. G.; Motyka, L. *Org. Photochem.*, **1983**, *6*, 1.
- [398] Winter, R. E. K. *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 1207. Also see Vogel, E. *Liebigs Ann. Chem.*, **1958**, *615*, 14; Criegee, R.; Noll, K. *Liebigs Ann. Chem.*, **1959**, *627*, 1.
- [399] This picture is from Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 395, who coined the terms, *conrotatory* and *disrotatory*.
- [400] Photochemical ring-opening of cyclobutenes can also be nonstereospecific. See Leigh, W. J.; Zheng, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 4019; Leigh, W. J.; Zheng, K.; Nguyen, N.; Werstiuk, N. H.; Ma, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 4993, and references cited in these papers.
- [401] Reference 399. Also see Longuet-Higgins, H. C.; Abrahamson, E. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 2045; Fukui, K. *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 2009.
- [402] For the correlation diagram method, see Jones, R. A. Y. *Physical and Mechanistic Organic Chemistry*, 2nd ed.; Cambridge University Press: Cambridge, **1984**, p. 352; Yates, K. *Hückel Molecular Orbital Theory*; Academic Press: NY, **1978**, p. 250; Ref. 1258 in Chapter 15.
- [403] See Ref. 1259 in Chapter 15.
- [404] For example, see Baldwin, J. E.; Krueger, S. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 6444; Spangler, C. W.; Hennis, R. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, *24*; Gesche, P.; Klinger, F.; Riesen, A.; Tschamber, T.; Zehnder, M.; Streith, J. *Helv. Chim. Acta*, **1987**, *70*, 2087.
- [405] Leigh, W. J.; Postigo, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 1688.
- [406] Kirmse, W.; Rondan, N. G.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 7989; Dolbier Jr., W. R.; Gray, T. A.; Keaffaber, J. J.; Celewicz, L.; Koroniak, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 363; Hayes, R.; Ingham, S.; Saengchantara, S. T.; Wallace, T. W. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 2953.
- [407] For theoretical studies, see Buda, A. B.; Wang, Y.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 2264; Kallel, E. A.; Wang, Y.; Spellmeyer, D. C.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 6759.

- [408] Rudolf, K.; Spellmeyer, D. C.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 3708; Piers, E.; Lu, Y.-F. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 2267.
- [409] For a discussion of the factors favoring either direction, see Dauben, W. G.; Kellogg, M. S.; Seeman, J. I.; Vietmeyer, N. D.; Wendschuh, P. H. *Pure Appl. Chem.*, **1973**, 33, 197.
- [410] Dauben, W. G.; Fonken, G. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 4060. This was the first reported example of the conversion of a 1,3-diene to a cyclobutene.
- [411] Bergman, R. G. *Acc. Chem. Res.*, **1973**, *6*, 25; Darby, N.; Kim, C. U.; Shelton, K. W.; Takada, S.; Masamune, S. *J. Chem. Soc., (D)*, **1971**, 23, 1516. For polar effects, see Schmittel, M.; Kiau, S. *Chem. Lett.*, **1995**, 953; Grissom, J. W.; Calkins, T. L.; McMillen, H. A.; Jiang, Y. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 5833.
- [412] For examples, see Grissom, J. W.; Klingberg, D. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 6607; Danheiser, R. L.; Gould, A. E.; de la Pradilla, R. F.; Helgason, A. L. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 5514; Grissom, J. W.; Calkins, T. L.; McMillen, H. A. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 6556; Tanaka, H.; Yamada, H.; Matsuda, A.; Takahashi, T. *Synlett*, **1997**, 381.
- [413] Unsubstituted Dewar benzene has been obtained, along with other photoproducts, by photolysis of benzene: Ward, H. R.; Wishnok, J. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 1085; Bryce-Smith, D.; Gilbert, A.; Robinson, D. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1971**, *10*, 745. For other examples, see Arnett, E. M.; Bollinger, J. M. *Tetrahedron Lett.*, **1964**, 3803; Camaggi, G.; Gozzo, F.; Cevidalli, G. *Chem. Commun.*, **1966**, 313; Haller, I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 2070; *J. Chem. Phys.*, **1967**, *47*, 1117; Barlow, M. G.; Haszeldine, R. N.; Hubbard, R. *Chem. Commun.*, **1969**, 202; Lemal, D. M.; Staros, J. V.; Austel, V. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 3373.
- [414] Wilzbach, K. E.; Kaplan, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 4004; van Tamelen, E. E.; Pappas, S. P.; Kirk, K. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 6092; van Tamelen, E. E. *Acc. Chem. Res.*, **1972**, *5*, 186. As mentioned on page 1083 (C15, Ref. 1373). Dewar benzenes can be photolyzed further to give prismanes.
- [415] See, for example, Oth, J. F. M. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1968**, *87*, 1185; Adam, W.; Chang, J. C. *Int. J. Chem. Kinet.*, **1969**, *1*, 487; Lechtken, P.; Breslow, R.; Schmidt, A. H.; Turro, N. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 3025; Wingert, H.; Irngartering, H.; Kalfass, D.; Regitz, M. *Chem. Ber.*, **1987**, *120*, 825.
- [416] Maier, G.; Schneider, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1980**, *19*, 1022. See also Wingert, H.; Maas, G.; Regitz, M. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 5341.
- [417] Marvell, E. N.; Seubert, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 3377; Huisgen, R.; Dahmen, A.; Huber, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 7130. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 1461; Dahmen, A.; Huber, H. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 1465.
- [418] For a discussion, see Baldwin, J. E.; Andrist, A. H.; Pinschmidt Jr., R. K. *Acc. Chem. Res.*, **1972**, *5*, 402.
- [419] Mao, C.; Presser, N.; John, L.; Moriarty, R. M.; Gordon, R. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 2105.
- [420] For a review, see Pettit, R.; Sugahara, H.; Wristlers, J.; Merk, W. *Discuss. Faraday Soc.*, **1969**, 47, 71. See also Ref. 1364 in Chapter 15.
- [421] Merk, W.; Pettit, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 4788.
- [422] For discussions of how these reactions take place, see Slegier, W.; Case, R.; McKennis, J. S.; Pettit, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 287; Pinhas, A. R.; Carpenter, B. K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 15.
- [423] For discussions, see DePuy, C. H. *Acc. Chem. Res.*, **1968**, *1*, 33; Schöllkopf, U. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1968**, *7*, 588.
- [424] For a review of ring opening of cyclopropyl anions and related reactions, see Boche, G. *Top. Curr. Chem.*, **1988**, *146*, 1.
- [425] For evidence that this is so, see Newcomb, M.; Ford, W. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 2968; Boche, G.; Buckl, K.; Martens, D.; Schneider, D. R.; Wagner, H. *Chem. Ber.*, **1979**, *112*, 2961; Coates, R. M.; Last, L. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 7322. For a review of the analogous ring opening of epoxides, see Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1977**, *16*, 572.
- [426] This was first proposed by DePuy, C. H.; Schnack, L. G.; Hausser, J. W.; Wiedemann, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 4006.
- [427] It has been suggested that the pathway shown in C is possible in certain cases: Hausser, J. W.; Grubber, M. J. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 2648; Hausser, J. W.; Uchic, J. T. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 4087.
- [428] There is much other evidence. For example, see Jefford, C. W.; Medary, R. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 2069; Jefford, C. W.; Wojnarowski, W. *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 199; Sliwinski, W. F.; Su, T. M.; Schleyer, P. v. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 133; Sandler, S. R. *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 3876; Ghosez, L.; Slinecx, G.; Glineur, M.; Hoet, P.; Laroche, P. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 2773; Parham, W. E.; Yong, K. S. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 3947; Reese, C. B.; Shaw, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 2566; Dolbier Jr., W. R.; Phanstiel, O. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 53.
- [429] Schöllkopf, U.; Fellenberger, K.; Patsch, M.; Schleyer, P. v. R.; Su, T. M.; Van Dine, G. W. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 3639.
- [430] Schleyer, P. v. R.; Su, T. M.; Saunders, M.; Rosenfeld, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 5174.
- [431] For reviews, see Mallory, F. B.; Mallory, C. W. *Org. React.*, **1984**, *30*, 1; Laarhoven, W. H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1983**, *102*, 185, 241; Blackburn, E. V.; Timmons, C. J. *Q. Rev. Chem. Soc.*, **1969**, *23*, 482; Stermitz, L. F. *Org. Photochem.*, **1967**, *1*, 247. For a review of electrocyclicizations of conjugated aryl Allenes in general, see Laarhoven, W. H. *Org. Photochem.*, **1989**, *10*, 163.
- [432] Rawal, V. H.; Jones, R. J.; Cava, M. P. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 2423.
- [433] For the use of iodine plus propylene oxide in the absence of air, see Liu, L.; Yang, B.; Katz, T. J.; Poindexter, M. K. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 3769.
- [434] Cuppen, T. J. H. M.; Laarhoven, W. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 5914.
- [435] Doyle, T. D.; Benson, W. R.; Filipescu, N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 3262.
- [436] Sato, T.; Shimada, S.; Hata, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1971**, *44*, 2484.
- [437] For a discussion and lists of photocyclizing and nonphotocyclizing compounds, see Laarhoven, W. H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, Ref. 431, p. 185.
- [438] Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *The Conservation of Orbital Symmetry*; Academic Press: NY, **1970**, p. 114.
- [439] For a monograph, see Gajewski, J. J. Ref. 397. For reviews, see Mironov, V. A.; Fedorovich, A. D.; Akhrem, A. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1981**, *50*, 666; Spangler, C. W. *Chem. Rev.*, **1976**, *76*, 187; DeWolfe, R. H. in Bamford; Tipper, Ref. 397, p. 474; Woodward, R. B., Hoffmann, R. Ref. 438, p. 114; Hansen, H.; Schmid, H. *Chimia*, **1970**, *24*, 89; Roth, W. R. *Chimia*, **1966**, *20*, 229.
- [440] Note that a [1,5] sigmatropic rearrangement of hydrogen is also an internal ene synthesis (15-20).
- [441] Since we are using the arbitrary designations U, V, Y, and A, we have been arbitrary in which isomer to call (R, Z) and which to call (S, E).
- [442] See Woodward, R. B.; Hoffmann, R. Ref. 438, p. 114.
- [443] This follows from the principle that bonds are formed only by overlap of orbitals of the same sign. Since this is a concerted reaction, the hydrogen orbital in the transition state must overlap simultaneously with one lobe from the migration origin and one from the terminus. It is obvious that both of these lobes must have the same sign.
- [444] A possible [1,3] migration of hydrogen has been reported. See Yeh, M.; Linder, L.; Hoffman, D. K.; Barton, T. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 7849. See also Pasto, D. J.; Brophy, J. E. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 4554.
- [445] Dauben, W. G.; Wipke, W. T. *Pure Appl. Chem.*, **1964**, *9*, 539, see pp. 546. For another example, see Kropp, P. J.; Fravel Jr., H. G.; Fields, T. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 840.
- [446] For examples of photochemical [1,5] antarafacial reactions, see Kiefer, E. F.; Tanna, C. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 4478; Kiefer, E. F.; Fukunaga, J. Y. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 993; Dauben, W. G.; Poulter, C. D.; Suter, C. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 7408.
- [447] Roth, W. R.; König, J.; Stein, K. *Chem. Ber.*, **1970**, *103*, 426.
- [448] McLean, S.; Haynes, P. *Tetrahedron*, **1965**, *21*, 2329. For a review of such rearrangements, see Klärner, F. *Top. Stereochem.*, **1984**, *15*, 1.
- [449] For a review, see Childs, R. F. *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 567. See also Minkin, V. I.; Mikhailov, I. E.; Dushenko, G. A.; Yudilevich, J. A.; Minyaev, R. M.; Zachunke, A.; Mügge, K. J. *Phys. Org. Chem.*, **1991**, *4*, 31.
- [450] Bachrach, S. M. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 5414.
- [451] Åhman, J.; Somfai, P.; Tanner, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 2785; Somfai, P.; Åhman, J. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 1953.
- [452] Journet, M.; Malacria, M. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 1893.
- [453] Gurskii, M. E.; Gridnev, I. D.; Il'ichev, Y. V.; Ignatenko, A. V.; Bubnov, Y. N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1992**, *31*, 781; Baldwin, J. E.; Reddy, V. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 8051; **1988**, *110*, 8223.
- [454] See Murray, R. W.; Kaplan, M. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 3527; ter Borg, A. P.; Kloosterziel, H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1969**, *88*, 266; Tezuka, T.; Kimura, M.; Sato, A.; Mukai, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1970**, *43*, 1120.
- [455] Bailey, W. J.; Baylouny, R. A. *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 3476.

- [456] Frey, H. M.; Solly, R. K. *Int. J. Chem. Kinet.*, **1969**, *1*, 473; Roth, W. R.; König, J. *Liebigs Ann. Chem.*, **1965**, *688*, 28; Ohloff, G. *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 3795; Jorgenson, M. J.; Thacher, A. F. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 4651; Corey, E. J.; Yamamoto, H.; Herron, D. K.; Achiwa, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 6635; Loncharich, R. J.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 2089; Parziale, P. A.; Berson, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 1650; Pegg, G. G.; Meehan, G. V. *Aust. J. Chem.*, **1990**, *43*, 1009, 1071.
- [457] Roth, W. R.; König, J. Ref. 456. Also see Grimme, W. *Chem. Ber.*, **1965**, *98*, 756.
- [458] Arnold, R. T.; Smolinsky, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 4918; Lervierend, P.; Conia, J. M. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 2681; Conia, J. M.; Barnier, J. P. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 2679.
- [459] Roth, W. R.; Friedrich, A. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 2607.
- [460] Yousef, A. K.; Ogliaruso, M. A. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 2601.
- [461] For reviews, see Mironov, V. A.; Fedorovich, A. D.; Akhrem, A. A. Ref. 439; Spangler, C. W. Ref. 439.
- [462] It has been shown that methyl and phenyl have lower migratory aptitudes than hydrogen in thermal sigmatropic rearrangements: Shen, K.; McEwen, W. E.; Wolf, A. P. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 827; Miller, L. L.; Greisinger, R.; Boyer, R. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 1578.
- [463] Berson, J. A.; Nelson, G. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 5503; Berson, J. A. *Acc. Chem. Res.*, **1968**, *1*, 152.
- [464] See Ref. 459; Berson, J. A. *Acc. Chem. Res.*, **1972**, *5*, 406; Bampfield, H. A.; Brook, P. R.; Hunt, K. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 146; Franzus, B.; Scheinbaum, M. J.; Waters, D. L.; Bowlin, H. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 1241; Klärner, F.; Adamsky, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1979**, *18*, 674.
- [465] Baldwin, J. E.; Belfield, K. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 296; Klärner, F.; Drewes, R.; Hasselmann, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 297.
- [466] See, for example, Berson, J. A.; Holder, R. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 2037; Pikulin, S.; Berson, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 8500.
- [467] See Newman-Evans, R. H.; Carpenter, B. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 7994; Pikulin, S.; Berson, J. A. Ref. 466. See also Berson, J. A. *Chemtracts: Org. Chem.*, **1989**, *2*, 213.
- [468] See, for example, Bates, G. S.; Ramaswamy, S. *Can. J. Chem.*, **1985**, *63*, 745; Dolbier, W. B.; Phanstiel, O. IV. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 4907.
- [469] Cookson, R. C.; Hudec, J.; Sharma, M. M. *Chem. Commun.*, **1971**, 107, 108.
- [470] Grieco, P. A.; Clark, J. D.; Jagoe, C. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 5488; Palani, N.; Balasubramanian, K. K. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 9527.
- [471] Boersma, M. A. M.; de Haan, J. W.; Kloosterziel, H.; van de Ven, L. J. M. *Chem. Commun.*, **1970**, 1168.
- [472] Klärner, E.; Yaslak, S.; Wette, M. *Chem. Ber.*, **1979**, *112*, 1168; Klärner, F.; Brassel, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 2469; Gajewski, J. J.; Gortva, A. M.; Borden, J. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 1083.
- [473] Baldwin, J. E.; Broline, B. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 2857.
- [474] For reviews, see Wong, H. N. C. et al., Ref. 129, p. 169; Goldschmidt, Z.; Crammer, B. *Chem. Soc. Rev.*, **1988**, *17*, 229; Hudlicky, T.; Kutchan, T. M.; Naqvi, S. M. *Org. React.*, **1985**, *33*, 247; Mil'vitskaya, E. M.; Tarakanova, A. V.; Plate, A. F. *Russ. Chem. Rev.*, **1976**, *45*, 469; DeWolfe, R. H. in Bamford; Tipper, Ref. 397, p. 470; Gutsche, C. D.; Redmore, D. Ref. 127, p. 163; Frey, H. M. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1966**, *4*, 147. See pp. 155-163, 175-176.
- [475] Ketley, A. D. *Tetrahedron Lett.*, **1964**, 1687; Branton, G. R.; Frey, H. M. *J. Chem. Soc. A*, **1966**, 1342.
- [476] Small, A.; Breslow, K. cited in Breslow, in Mayo, Ref. 129, vol. 1, p. 236.
- [477] Padwa, A.; Blacklock, T. J.; Getman, D.; Hatanaka, N.; Loza, R. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 1481; Zimmerman, H. E.; Kreil, D. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 2060.
- [478] Wender, P. A.; Husfeld, C. O.; Langkopf, E.; Love, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 1940.
- [479] Liu, H.; Shook, C. A.; Jamison, J. A.; Thiruvazhi, M.; Cohen, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 605.
- [480] For a review of a nitrogen analog, see Boeckman Jr., R. K.; Walters, M. A. *Adv. Heterocycl. Nat. Prod. Synth.*, **1990**, *1*, 1.
- [481] For reviews of ring expansions of aziridines, see Heine, H. W. *Mech. Mol. Migr.*, **1971**, *3*, 145; Dermer, O. C.; Ham, G. E. *Ethylenimine and Other Aziridines*; Academic Press: NY, **1969**, p. 282. See also Wong, H. N. C. et al., Ref. 129, p. 190.
- [482] See, for example, Overberger, C. G.; Borchert, A. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 1007; Gruseck, U.; Heuschmann, M. *Chem. Ber.*, **1990**, *123*, 1911.
- [483] For an exception, see Thies, R. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 7074.
- [484] Danheiser, R. L.; Bronson, J. J.; Okano, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 4579.
- [485] Danheiser, R. L.; Martinez-Davila, C.; Sardi, H. *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 3943.
- [486] Dinnozeno, J. P.; Conlan, D. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 2324.
- [487] For a review of ring expansion of vinylcyclobutane cation radicals, see Bauld, N. L. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 5307.
- [488] For evidence favoring the concerted mechanism, see Billups, W. E.; Leavell, K. H.; Lewis, E. S.; Vanderpool, S. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 8096; Berson, J. A.; Dervan, P. B.; Malherbe, R.; Jenkins, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 5937; Andrews, G. D.; Baldwin, J. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 6705, 6706; Dolbier Jr., W. R.; Al-Sader, B. H.; Sellers, S. F.; Koroniak, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 2138; Gajewski, J. J.; Olson, L. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 7432.
- [489] For evidence favoring the diradical mechanism, see Willcott, M. R.; Cargle, V. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 723; Doering, W. von E.; Schmidt, E. K. G. *Tetrahedron*, **1971**, *27*, 2005; Roth, W. R.; Schmidt, E. K. G. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 3639; Simpson, J. M.; Richey Jr., H. G. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 2545; Gilbert, J. C.; Hingle, D. P. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 2075; Caramella, P.; Huisgen, R.; Schmolke, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 2997, 2999; Mazzocchi, P. H.; Tamburin, H. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 555; Zimmerman, H. E.; Fleming, S. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 622; Klumpp, G. W.; Schakel, M. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 4595; McGaffin, G.; de Meijere, A.; Walsh, R. *Chem. Ber.*, **1991**, *124*, 939. A "continuous diradical transition state" has also been proposed: Droth, W. R.; Lennartz, H.; Doering, W. von E.; Birladeanu, L.; Guyton, C. A.; Kitagawa, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 1722 and cited references.
- [490] For a discussion concerning whether or not this [1,3] shift is a concerted reaction, see Gajewski, J. J.; Olson, L. P.; Willcott III, M. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 299. For a discussion of the mechanism of this reaction, see Su, M.-D. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 5871.
- [491] For reviews, see Bartlett, P. A. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 2; see pp. 28-39; Rhoads, S. J.; Raulins, N. R. *Org. React.*, **1975**, *22*, 1; Smith, G. G.; Kelly, F. W. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1971**, *8*, 75; see pp. 153-201; DeWolfe, R. H. in Bamford; Tipper, Ref. 397, p. 455.
- [492] Note that the same holds true for [1,3] sigmatropic reactions of symmetrical substrates (**18-28, 18-29**).
- [493] Levy, H.; Cope, A. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1944**, *66*, 1684.
- [494] For an exception, see Elmore, S. W.; Paquette, L. A. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 319.
- [495] Berson, J. A.; Walsh Jr., E. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 4729; Viola, A.; Padilla, A. J.; Lennox, D. M.; Hecht, A.; Proverb, R. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 491; For reviews, see Paquette, L. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1990**, *29*, 609; *Synlett*, **1990**, 67; Marvell, E. N.; Whalley, W. in Patai *The Chemistry of the Hydroxyl Group*, pt. 2; Wiley: NY, **1971**, p. 738.
- [496] For a list of references, see Ref. 120, p. 639.
- [497] Evans, D. A.; Nelson, J. V. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 774; Miyahisi, T.; Hazato, A.; Mukai, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 1008; Paquette, L. A.; Pegg, N. A.; Toops, D.; Maynard, G. D.; Rogers, R. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 2777; Gajewski, J. J.; Gee, K. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 967. See also Wender, P. A.; Ternansky, R. J.; Sieburth, S. M. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 4319.
- [498] Beholz, L. G.; Stille, J. R. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 5095; Sprules, T. J.; Galpin, J. D.; Macdonald, D. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 247; Cook, G. R.; Barts, N. S.; Stille, J. R. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 461.
- [499] Harris Jr., J. F. *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 1359.
- [500] See, for example, Lambert, J. B.; Fabricius, D. M.; Hoard, J. A. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 1480; Marvell, E. N.; Almond, S. W. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 2777, 2779; Newcomb, M.; Vietri, R. S. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 4793. For exceptions in certain systems, see Doering, W. von E.; Bragole, R. A. *Tetrahedron*, **1966**, *22*, 385; Jung, M. E.; Hudspeth, J. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 4309; Yasuda, M.; Harano, K.; Kanematsu, K. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 2368.
- [501] Vogel, E.; Ott, K. H.; Gajek, K. *Liebigs Ann. Chem.*, **1961**, *644*, 172. For reviews, see Wong, H. N. C. et al., Ref. 129, p. 172; Mil'vitskaya, E. M. et al., Ref. 474, p. 475.
- [502] Unsubstituted *cis*-1,2-divinylcyclopropane is fairly stable at -20°C: Brown, J. M.; Golding, B. T.; Stofko Jr., J. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1973**, 319; Schneider, M. P.; Rebell, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 283.

- [503] See, for example, Brown, J. M. *Chem. Commun.*, **1965**, 226; Schönleber, D. *Chem. Ber.*, **1969**, 102, 1789; Bolesov, I. G.; Il-hsein, U.; Levina, R. Ya. *J. Org. Chem. USSR*, **1970**, 6, 1791; Schneider, M. P.; Rau, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 4426.
- [504] For reviews of Cope rearrangements involving triple bonds, see Viola, A.; Collins, J. J.; Filipp, N. *Tetrahedron*, **1981**, 37, 3765; Théron, F.; Verry, M.; Vessière, R. in Patai *The Chemistry of the Carbon-Carbon Triple Bond*, pt. 1; Wiley:NY, **1978**, p. 381; see pp. 428-430; Huntsman, W. D. *Intra-Sci. Chem. Rep.*, **1972**, 6, 151.
- [505] Overman, L. E.; Knoll, F. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 865; Hamilton, R.; Mitchell, T. R. B.; Rooney, J. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 456. For reviews of catalysis of Cope and Claisen rearrangements, see Overman, L. E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, 23, 5796; Lutz, R. P. *Chem. Rev.*, **1984**, 84, 205. For a study of the mechanism, see Overman, L. E.; Renaldo, A. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 3945.
- [506] For a mechanistic discussion, see Pouppko, R.; Zimmermann, H.; Müller, K.; Luz, Z. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 7995.
- [507] For a discussion showing a preference for the chair conformation, see Shea, K. J.; Stoddard, G. J.; England, W. P.; Haffner, C. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, 2635.
- [508] Doering, W. von E.; Roth, W. R. *Tetrahedron*, **1962**, 18, 67. See also Hill, R. K.; Gilman, N. W. *Chem. Commun.*, **1967**, 619; Goldstein, M. J.; DeCamp, M. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 7356; Hansen, H.; Schmid, H. *Tetrahedron*, **1974**, 30, 1959; Gajewski, J. J.; Benner, C. W.; Hawkins, C. M. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 5198; Paquette, L. A.; DeRussy, D. T.; Cottrell, C. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 890.
- [509] preference for the chair transition state is a consequence of orbital symmetry relationships: Hoffmann, R.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 4389; Fukui, K.; Fujimoto, H. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 251.
- [510] For other examples of Cope rearrangements in the boat form, see Goldstein, M. J.; Benzon, M. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 7147; Shea, K. J.; Phillips, R. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 3156; Wiberg, K. B.; Maturro, M.; Adams, R. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 1600; Gajewski, J. J.; Jimenez, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 468.
- [511] See Jiao, H.; Schleyer, P. v. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 334.
- [512] For a review of Cope and Claisen reactions as enantioselective syntheses, see Hill, R. K. in Morrison *Asymmetric Synthesis*, vol. 3; Academic Press: NY, **1984**, p. 503, see pp. 503.
- [513] Hammond, G. S.; De Boer, C. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 899; Trecker, D. J.; Henry, J. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 902. Also see Dolbier Jr., W. R.; Mancini, G. J. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2141; Kessler, H.; Ott, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 5014. For a discussion of diradical mechanisms in Cope rearrangements, see Berson, J. A. in Mayo, Ref. 1, p. 358.
- [514] See, for example, Berson, J. A.; Dervan, P. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 8949; Baldwin, J. E.; Gilbert, K. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 8283. For a similar result in the 1,2-divinyl-cyclopropane series, see Baldwin, J. E.; Ullenius, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 96, 1542.
- [515] Doering, W. von E.; Toscano, V. G.; Beasley, G. H. *Tetrahedron*, **1971**, 27, 5299; Dewar, M. J. S.; Wade Jr., L. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 4417; Padwa, A.; Blacklock, T. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 2797; Dollinger, M.; Henning, W.; Kirmse, W. *Chem. Ber.*, **1982**, 115, 2309; Kaufmann, D.; Meijere, A. *Chem. Ber.*, **1984**, 117, 1128; Dewar, M. J. S.; Jie, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 5893; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 98. For evidence against this view, see Gajewski, J. J. *Acc. Chem. Res.*, **1980**, 13, 142; Morokuma, K.; Borden, W. T.; Hrovat, D. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, 110, 4474; Halevi, E. A.; Rom, R. *Isr. J. Chem.*, **1989**, 29, 311; Owens, K. A.; Berson, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 5973.
- [516] Roth, W. R.; Gleiter, R.; Paschmann, V.; Hackler, U. E.; Fritzsche, G.; Lange, H. *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 961; Roth, W. R.; Schaffers, T.; Heiber, M. *Chem. Ber.*, **1992**, 125, 739.
- [517] For a report of still another mechanism, featuring a di-ionic variant of the diradical, see Gompper, R.; Ulrich, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1976**, 15, 299.
- [518] Doering, W. von E.; Roth, W. R. *Tetrahedron*, **1963**, 19, 715.
- [519] For reviews of valence tautomerizations, see Decock-Le Révérend, B.; Goudmand, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1973**, 389; Gajewski, J. J. *Mech. Mol. Migr.*, **1971**, 4, 1, p. 32; Paquette, L. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1971**, 10, 11; Domareva-Mandel'shtam, T. V.; D'ya-konov, I. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1966**, 35, 559, 568; Schröder, G.; Oth, J. F. M.; Merényi, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1965**, 4, 752.
- [520] Schröder, G. *Chem. Ber.*, **1964**, 97, 3140; Merényi, R.; Oth, J. F. M.; Schröder, G. *Chem. Ber.*, **1964**, 97, 3150. For a review of bullvalenes, see Schröder, G.; Oth, J. F. M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1967**, 6, 414.
- [521] A number of azabullvalenes (106 containing heterocyclic nitrogen) have been synthesized. They also have fluxional structures when heated, though with fewer tautomeric forms than bullvalene itself: Paquette, L. A.; Malpass, J. R.; Krow, G. R.; Barton, T. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 5296.
- [522] Oth, J. F. M.; Mullen, K.; Gilles, J.; Schröder, G. *Helv. Chim. Acta*, **1974**, 57, 1415; Nakanishi, H.; Yamamoto, O. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 1803; Günther, H.; Ulmen, J. *Tetrahedron*, **1974**, 30, 3781. For ¹H NMR spectra see Pouppko, R.; Zimmermann, H.; Luz, Z. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 5391. For a crystal structure study, see Luger, P.; Buschmann, J.; McMullan, R. K.; Ruble, J. R.; Matias, P.; Jeffrey, G. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 7825.
- [523] McKennis, J. S.; Brenner, L.; Ward, J. S.; Pettit, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 4957; Paquette, L. A.; Davis, R. F.; James, D. R. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 1615.
- [524] Barbalane was synthesized by Biethan, U.; Klusacek, H.; Musso, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1967**, 6, 176; by Tsuruta, H.; Kurabayashi, K.; Mukai, T. *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 3775; by Doering, W. von E.; Ferrier, B. M.; Fossel, E. T.; Hartenstein, J. H.; Jones Jr., M.; Klump, G. W.; Rubin, R. M.; Saunders, M. *Tetrahedron*, **1967**, 23, 3943; and by Henkel, J. G.; Hane, J. T. *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 3858.
- [525] Meinwald, J.; Schmidt, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 5877; Zimmermann, H. E.; Binkley, R. W.; Givens, R. S.; Grunewald, G. L.; Sherwin, M. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 3316.
- [526] Cheng, A. K.; Anet, F. A. L.; Mioduski, J.; Meinwald, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 2887; Moskau, D.; Aydin, R.; Leber, W.; Günther, H.; Quast, H.; Martin, H.-D.; Hassenrück, K.; Miller, L. S.; Grohmann, K. *Chem. Ber.*, **1989**, 122, 925. For a discussion concerning whether or not semi-bullvalenes are homoaromatic, see Williams, R. V.; Gadgil, V. R.; Chauhan, K.; Jackman, L. M.; Fernandes, E. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 3302.
- [527] Ciganek, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 1149. For other examples of norcaradiene cycloheptatriene valence tautomerizations, see Görliits, M.; Günther, H. *Tetrahedron*, **1969**, 25, 4467; Ciganek, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 93, 2207; Dürr, H.; Kober, H. *Chem. Ber.*, **1973**, 106, 1565; Betz, W.; Daub, J. *Chem. Ber.*, **1974**, 107, 2095; Maas, G.; Regitz, M. *Chem. Ber.*, **1976**, 109, 2039; Warner, P. M.; Lu, S. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 331; Neidlein, R.; Radke, C. M. *Helv. Chim. Acta*, **1983**, 66, 2626; Takeuchi, K.; Kitagawa, T.; Ueda, A.; Senzaki, Y.; Okamoto, K. *Tetrahedron*, **1985**, 41, 5455.
- [528] For a review of arene oxides, see Shirwaiker, G. S.; Bhatt, M. V. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1984**, 37, 67.
- [529] For reviews, see Ref. 395. See also Boyd, D. R.; Stubbs, M. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 2554.
- [530] For reviews of rearrangements and interconversions of (CH)_n compounds, see Balaban, A. T.; Banciu, M. *J. Chem. Educ.*, **1984**, 61, 766; Greenberg, A.; Liebman, J. F. Ref. 98, p. 203; Scott, L. T.; Jones Jr., M. *Chem. Rev.*, **1972**, 72, 181. See also Maier, G.; Wiegand, N. H.; Baum, S.; Wüllner, R. *Chem. Ber.*, **1989**, 122, 781.
- [531] For a review of strain in (CH)_n compounds, see Hassenrück, K.; Martin, H.; Walsh, R. *Chem. Rev.*, **1989**, 89, 1125.
- [532] The structures of all possible (CH)_n compounds, for n = 4, 6, 8, and 10, are shown in Balaban, A. T. Ref. 530. For a review of (CH)_n compounds, see Banciu, M.; Popa, C.; Balaban, A. T. *Chem. Scr.*, **1984**, 24, 28.
- [533] For reviews of valence isomers of benzene and some related compounds, see Kobayashi, Y.; Kumadaki, I. *Top. Curr. Chem.*, **1984**, 123, 103; Bickelhaupt, F.; de Wolf, W. H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1988**, 107, 459.
- [534] For a study of how this compound isomerizes to benzene, see Davis, J. H.; Shea, K. J.; Bergman, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, 99, 1499.
- [535] For reviews of benzvalenes, see Christl, M. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1981**, 20, 529; Burger, U. *Chimia*, **1979**, 147.
- [536] Maier, G.; Kalinowski, H.; Euler, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1982**, 21, 693.
- [537] For reviews, see Fleming, I. *Pericyclic Reactions*, Oxford Univ. Press, Oxford, **1999**, p. 71; Moody, C. J. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1987**, 42, 203; Bartlett, P. A. Ref. 491, p. 28; Ziegler, F. E. *Acc. Chem. Res.*, **1977**, 10, 227; Bennett, G. B. *Synthesis*, **1977**, 589; Rhoads, S. J.; Raulins, N. R. Ref. 491; Shine, H. J. *Aromatic Rearrangements*; Elsevier: NY, **1969**, p. 89; Smith, G. G.; Kelly, F. W. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1971**, 8, 75-234; p. 153; Hansen, H.; Schmid, H. *Chimia*, **1970**, 24, 89; *Chem. Ber.*, **1969**, 5, 111; Jefferson, A.; Scheinmann, F. Q. *Rev. Chem. Soc.*, **1968**, 22, 391; Thyagarajan, B. S. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1967**, 8, 143; Dalrymple D. L.; Kruger, T. L.; White, W. N. in Patai *The Chemistry of the Ether Linkage*; Wiley:NY, **1967**, p. 635.

- [538] For isotope effect evidence regarding the nature of the concerted transition state, see McMichael, K. D.; Korver, G. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 2746; Gajewski, J. J.; Conrad, N. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 2747; Kupczyk-Subotkowska, L.; Saunders Jr., W. H.; Shine, H. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7153.
- [539] Boeckman Jr., R. K.; Shair, M. D.; Vargas, J. R.; Stolz, L. A. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 1295.
- [540] Wundeli, A.; Winkler, T.; Hansen, H. *Helv. Chim. Acta*, **1977**, *60*, 2436; Copley, S. D.; Knowles, J. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 5306. Also see Yoo, H. Y.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 12047; Kupczyk-Subotkowska, L.; Saunders Jr., W. H.; Shine, H. J.; Subotkowski, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 5957; Kupczyk-Subotkowska, L.; Subotkowski, W.; Saunders Jr., W. H.; Shine, H. J.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 3441.
- [541] Conroy, H.; Firestone, R. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 2290.
- [542] For example, see Zumpfe, F. L.; Kazmaier, U. *Synlett*, **1998**, 434; Ito, H.; Sato, A.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 4815; Kazmaier, U.; Krebs, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, *34*, 2012. For asymmetric induction in the thio-Claisen rearrangement, see Reddy, K. V.; Rajappa, S. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 7957.
- [543] Maruoka, K.; Saito, S.; Yamamoto, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 1165.
- [544] For a review, see Enders, D.; Knopp, M.; Schiffrs, R. *Tetrahedron Asymmetry*, **1996**, *7*, 1847.
- [545] For reviews of these abnormal Claisen rearrangements, see Hansen, H. *Mech. Mol. Migr.*, **1971**, *3*, 177; Marvel, E. N.; Whalley, W. in Patai, Ref. 495, pt. 2, p. 743.
- [546] Habicht, A.; Berner, R.; Roberts, R.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta*, **1962**, *45*, 1943; Lauer, W. M.; Johnson, T. A. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 2913; Fräter, G.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta*, **1966**, *49*, 1957; Marvel, E. N.; Schatz, B. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 67.
- [547] Watson, J. M.; Irvine, J. L.; Roberts, R. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 3348.
- [548] However, there are substituent effects, see Aviyente, V.; Yoo, H. Y.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 6121.
- [549] Goering, H. L.; Jacobson, R. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 3277; White, W. N.; Gwynn, D.; Schlitt, R.; Girard, C.; Fife, W. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 3271; White, W. N.; Slater, C. D. *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 2908; Zahl, G.; Kosbahn, W.; Kresze, G. *Liebigs Ann. Chem.*, **1975**, 1733. See also Desimoni, G.; Faita, G.; Gamba, A.; Righetti, P. P.; Tacconi, G.; Toma, L. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 2165; Gajewski, J. J.; Gee, K. R.; Jurajy, J. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1813.
- [550] For a discussion of the role played by solvent and substituents, see Gajewski, J. J. *Acc. Chem. Res.*, **1997**, *30*, 219. For solvent effects, see Davidson, M. M.; Hillier, I. H.; Hall, R. J.; Burton, N. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 9294.
- [551] White, W. N.; Wolfarth, E. F. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 2196. See also Brandes, E.; Greico, P. A.; Gajewski, J. J. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 515.
- [552] Svanholm, U.; Parker, V. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1974**, 169.
- [553] For a review, see Lutz, R. P. Ref. 505.
- [554] For example, crossover experiments have demonstrated that the ZnCl₂-catalyzed reaction is intermolecular: Yagodin, V. G.; Bunina-Krivorukova, L. I.; Bal'yan, Kh. V. *J. Org. Chem. USSR*, **1971**, *7*, 1491.
- [555] For a review, see Ziegler, F. E. *Chem. Rev.*, **1988**, *88*, 1423.
- [556] Claisen, L. *Berechtt*, **1912**, *45*, 3157.
- [557] However, it has proved possible to reverse the reaction, with a Lewis acid catalyst. See Boeckman Jr., R. K.; Flann, C. J.; Poss, K. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 4359.
- [558] Grieco, P. A.; Brandes, E. B.; McCann, S.; Clark, J. D. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 5849. The effect of water on the transition state has been examined; see Guest, J. M.; Craw, J. S.; Vincent, M. A.; Hillier, I. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1997**, 71; Sehgal, A.; Shao, L.; Gao, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 11337.
- [559] For discussions of the transition state, see Gajewski, J. J.; Jurajy, J.; Kimbrough, D. R.; Gande, M. E.; Ganem, B.; Carpenter, B. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 1170. For MO calculations, see Vance, R. L.; Rondan, N. G.; Houk, K. N.; Jensen, F.; Borden, W. T.; Komornicki, A.; Wimmer, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 2314; Dewar, M. J. S.; Jie, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 511.
- [560] Lorette, N. B. *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 4855. See also Saucy, G.; Marbet, R. *Helv. Chim. Acta*, **1967**, *50*, 2091; Marbet, R.; Saucy, G. *Helv. Chim. Acta*, **1967**, *50*, 2095; Thomas, A. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 3281; Johnson, V. S.; Wertheman, L.; Bartlett, W. R.; Brockson, T. J.; Li, T.; Faulkner, D. J.; Petersen, M. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 741; Pitteloud, R.; Petrálik, M. *Helv. Chim. Acta*, **1979**, *62*, 1319; Daub, G. W.; Sanchez, M. G.; Cromer, R. A.; Gibson, L. L. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 743; Bartlett, P. A.; Tanzella, D. J.; Barstow, J. F. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 3941.
- [561] Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 2868; Gajewski, J. J.; Emrani, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 5733; Cameron, A. G.; Knight, D. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 161. See also Wilcox, C. S.; Babston, R. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 6636.
- [562] Reference 561; Ireland, R. E.; Wipf, P.; Armstrong III, J. D. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 650.
- [563] For a recent example, see Dell, C. P.; Khan, K. M.; Knight, D. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 341.
- [564] See, for example, Denmark, S. E.; Harmata, M. A.; White, K. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 8878.
- [565] Koreeda, M.; Luengo, J. I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 5572; Kirchner, J. J.; Pratt, D. V.; Hopkins, P. B. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 4229.
- [566] Corey, E. J.; Lee, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 4026.
- [567] Tsunoda, T.; Tatsuji, S.; Shiraiishi, Y.; Akasaka, M.; Ito, S. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3297. Also see Waiters, M. A.; Hoem, A. B.; Arcand, H. R.; Hegeman, A. D.; McDonough, C. S. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 1453.
- [568] Marcinkiewicz, S.; Green, J.; Mamalis, P. *Tetrahedron*, **1961**, *14*, 208; Inada, S.; Ikado, S.; Okazaki, M. *Chem. Lett.*, **1973**, 1213; Schmid, M.; Hansen, H.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta*, **1973**, *56*, 105; Jolidon, S.; Hansen, H. *Helv. Chim. Acta*, **1977**, *60*, 978.
- [569] Ficiini, J.; Barbara, C. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 6425; Ireland, R. E.; Willard, A. K. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 421; Hill, R. K.; Khatri, H. N. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 4337. For the reverse of this rearrangement, see Wu, P.; Fowler, F. W. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 5998.
- [570] For examples, see Synerholm, M. E.; Gilman, N. W.; Morgan, J. W.; Hill, R. K. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 1111; Black, D. S.; Eastwood, F. W.; Okraglik, R.; Poynton, A. J.; Wade, A. M.; Welker, C. H. *Aust. J. Chem.*, **1972**, *25*, 1483; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 597; Metz, P.; Mues, C. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 6841.
- [571] See Schenck, T. G.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 2058, and references cited therein.
- [572] For a review, see Przhival'skii, N. M.; Grandberg, I. I. *Russ. Chem. Rev.*, **1987**, *56*, 477. For reviews of [3,3] sigmatropic rearrangements with heteroatoms present, see Blechert, S. *Synthesis*, **1989**, 71; Winterfeldt, E. *Fortschr. Chem. Forsch.*, **1970**, *16*, 75. For a review of [3,3] rearrangements of iminium salts, see Heimgartner, H.; Hansen, H.; Schmid, H. *Adv. Org. Chem.*, **1979**, *9*, pt. 2, 655.
- [573] Uozumi, Y.; Kato, K.; Hayashi, T. *Tetrahedron Asymmetry*, **1998**, *9*, 1065; Mehmandoust, M.; Petit, Y.; Larchevêque, M. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 4313. For a 3-aza-Claisen rearrangement, see Gilbert, J. C.; Cousins, K. R. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 10671.
- [574] Anderson, W. K.; Lai, G. *Synthesis*, **1995**, 1287.
- [575] Mitsuhashi, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 2400.
- [576] For reviews of Claisen rearrangements involving triple bonds, see Schuster, H. F.; Coppola, G. M. Ref. 139, p. 337; Viola et al., Ref. 504; Théron, F. et al., Ref. 504, p. 421. See also Henderson, M. A.; Hesthcock, C. H. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 4736.
- [577] They have been trapped; See, for example, Mortensen, J. Z.; Hedegaard, B.; Lawesson, S. *Tetrahedron*, **1971**, *27*, 3831; Kwart, H.; Schwartz, J. L. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1575.
- [578] Meyers, C. Y.; Rinaldi, C.; Banoli, L. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 2440; Kwart, H.; Cohen, M. H. *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 3135; *Chem. Commun.*, **1968**, 319; Makisumi, Y.; Murabayashi, A. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 1971, 2449.
- [579] See, for example, Schuij, P. J. W.; Brandsma, L. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1968**, *87*, 929; **1969**, *88*, 1201; Corey, E. J.; Shulman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 5522; Kondo, K.; Ojima, I. *Chem. Commun.*, **1972**, 62; Meijer, J.; Vermeer, P.; Bos, H. J. T.; Brandsma, L. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1974**, *93*, 26; Morin, L.; Paquer, D.; Smadja, S. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1976**, *95*, 179; Schaumann, E.; Grabley, F. *Liebigs Ann. Chem.*, **1979**, 1746; Metzner, P.; Pham, T. N.; Vialle, J. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 2025; Beslin, P.; Perrio, S. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 6275.
- [580] King, J. F.; Harding, D. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 3312.
- [581] Block, E.; Ahmad, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 6731.

- [582] For a monograph, see Robinson, B. *The Fischer Indole Synthesis*; Wiley: NY, 1983. For reviews, see Grandberg, I. I.; Sorokin, V. I. *Russ. Chem. Rev.*, 1974, 43, 115; Shine, H. J. *Aromatic Rearrangements*, Ref. 537, p. 190; Sundberg, R. J. *The Chemistry of Indoles*; Academic Press: NY, 1970, p. 142; Robinson, B. *Chem. Rev.*, 1969, 69, 227. For reviews of some abnormal Fischer indole syntheses, see Ishii, H. *Acc. Chem. Res.* 1981, 14, 275; Fusco, R.; Sannicola, F. *Tetrahedron*, 1980, 36, 161.
- [583] Abramovitch, R. A.; Bulman, A. *Synlett*, 1992, 795.
- [584] Moody, C. J.; Swann, E. *Synlett*, 1998, 135.
- [585] For a mechanistic study, see Hughes, D. L.; Zhao, D. J. *Org. Chem.*, 1993, 58, 228.
- [586] This mechanism was proposed by Robinson, G. M.; Robinson, R. J. *Chem. Soc.*, 1918, 113, 639.
- [587] Southwick, P. L.; Vidsa, J. A.; Fitzgerald, B. M.; Lee, S. K. *J. Org. Chem.*, 1968, 33, 2051; Forrest, T. P.; Chen, F. M. F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1972, 1067.
- [588] Douglas, A. W. *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, 100, 6463; 1979, 101, 5676.
- [589] Bajwa, G. S.; Brown, R. K. *Can. J. Chem.*, 1969, 47, 785; 1970, 48, 2293 and cited references.
- [590] Clausius, K.; Weisser, H. R. *Helv. Chim. Acta*, 1952, 35, 400.
- [591] For example, see Blackburn, G. M.; Ollis, W. D.; Plackett, J. D.; Smith, C.; Sutherland, I. O. *Chem. Commun.*, 1968, 186; Trost, B. M.; LaRochelle, R. *Tetrahedron Lett.*, 1968, 3327; Baldwin, J. E.; Hackler, R. E.; Kelly, D. P. *Chem. Commun.*, 1968, 537, 538, 1083; Bates, R. B.; Feld, D. *Tetrahedron Lett.*, 1968, 417; Kirmse, W.; Kapps, M. *Chem. Ber.*, 1968, 101, 994, 1004; Biellmann, J. F.; Ducep, J. B. *Tetrahedron Lett.*, 1971, 33; Céré, V.; Paloucci, C.; Pollicino, S.; Sandri, E.; Fava, A. *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 3315; Kido, F.; Sinha, S. C.; Abiko, T.; Yoshikoshi, A. *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 1575. For a review as applied to ring expansions, see Vedejs, E. *Acc. Chem. Res.*, 1984, 17, 358.
- [592] For a review of the stereochemistry of these reactions, see Hoffmann, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1979, 18, 563.
- [593] For example, see Jemison, R. W.; Ollis, W. D. *Chem. Commun.*, 1969, 294; Rautenstrauch, V. *Helv. Chim. Acta*, 1972, 55, 2233; Mageswaran, S.; Ollis, W. D.; Sutherland, I. O.; Thebtaranonth, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1973, 651; Ollis, W. D.; Sutherland, I. O.; Thebtaranonth, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1973, 657; Mander, L. N.; Turner, J. V. *J. Org. Chem.*, 1973, 38, 2915; Stévenart-De Mesmaeker, N.; Merényi, R.; Viehe, H. G. *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28, 2591; Honda, K.; Inoue, S.; Sato, K. *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 1899.
- [594] See, for example, Makisumi, Y.; Notsumoto, S. *Tetrahedron Lett.*, 1966, 6393; Schöllkopf, U.; Fellenberger, K.; Rizk, M. *Liebigs Ann. Chem.*, 1970, 734, 106; Rautenstrauch, V. *Chem. Commun.*, 1970, 4. For a review, see Nakai, T.; Mikami, K. *Chem. Rev.*, 1986, 86, 885. For a list of references, see Ref. 120, p. 521.
- [595] You, Z.; Koreeda, M. *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 2597.
- [596] Kunishima, M.; Hioki, K.; Kono, K.; Kato, A.; Tani, S. *J. Org. Chem.*, 1997, 62, 7542. Also see Hioki, K.; Kono, K.; Tani, S.; Kunishima, M. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 5229. For an enantioselective[2,3]-Wittig rearrangement, see Fujimoto, K.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.*, 1994, 35, 5019.
- [597] See, for example, Baldwin, J. E.; Brown, J. E.; Höfle, G. *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 93, 788; Yamamoto, Y.; Oda, J.; Inouye, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1973, 848; Ranganathan, S.; Ranganathan, D.; Sidhu, R. S.; Mehrotra, A. K. *Tetrahedron Lett.*, 1973, 3577; Murata, Y.; Nakai, T. *Chem. Lett.*, 1990, 2069. For reviews with respect to selenium compounds, see Reich, H. J. in *Liotta Organoselenium Chemistry*; Wiley: NY, 1987, p. 365; Reich, H. J. in *Trahanovsky Oxidation in Organic Chemistry*, pt. C; Academic Press: NY, 1978, p. 102.
- [598] Baldwin, J. E.; Urban, F. J. *Chem. Commun.*, 1970, 165.
- [599] For reviews of stereochemistry in this reaction, see Mikami, K.; Nakai, T. *Synthesis*, 1991, 594; Nakai, T.; Mikami, K. Ref. 594, p. 888. See also Nakai, T.; Nakai, E. *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29, 4587; Balestra, M.; Kallmerten, J. *Tetrahedron Lett.*, 1988, 29, 6901; Brückner, R. *Chem. Ber.*, 1989, 122, 193, 703; Scheuplein, S. W.; Kusche, A.; Brückner, R.; Harms, K. *Chem. Ber.*, 1990, 123, 917; Wu, Y.; Houk, K. N.; Marshall, J. A. *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 1421; Marshall, J. A.; Wang, X. *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 2995.
- [600] Huynh, C.; Julius, S.; Lorne, R.; Michelot, D. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1972, 4057.
- [601] Tang, R.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 2100; Evans, D. A.; Andrews, G. C. *Acc. Chem. Res.*, 1974, 7, 147; Hoffmann, R. W. *Angew. Chemie. Int. Ed., Engl.*, 1979, 18, 563; Sato, T.; Otera, J.; Nozaki, H. *J. Org. Chem.*, 1989, 54, 2779.
- [602] Bickart, P.; Carson, F. W.; Jacobus, J.; Miller, E. G.; Mislow, K. *J. Am. Chem. Soc.*, 1968, 90, 4869.
- [603] Braverman, S.; Mechoulam, H. *Isr. J. Chem.*, 1967, 5, 71; Braverman, S.; Stabinsky, Y. *Chem. Commun.*, 1967, 270; Rautenstrauch, V. *Chem. Commun.*, 1970, 526; Smith, G.; Stiffing, C. J. *M. J. Chem. Soc.*, 1971, 1530; Tamaru, Y.; Nagao, K.; Bando, T.; Yoshida, Z. *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 1823.
- [604] For reviews, see, in Patai *The Chemistry of the Hydrazo, Azo, and Azoxy Groups*, pt. 2; Wiley: NY, 1975, the reviews by Cox, R. A.; Bunce, E. p. 775; Koga, G.; Koga, N.; Anselme, J. p. 914; Williams, D. L. H. in Bamford; Tipper, Ref. 397, vol. 13, 1972, p. 437; Shine, H. J. *Mech. Mol. Migr.*, 1969, 2, 191; *Aromatic Rearrangements*, Ref. 537, p. 126; Banthorpe, D. V. *Top. Carbocyclic Chem.*, 1969, 1, 1; Lukashovich, V. O. *Russ. Chem. Rev.*, 1967, 36, 895.
- [605] Shine, H. J.; Stanley, J. P. *J. Org. Chem.*, 1967, 32, 905. For investigations of the mechanism of the disproportionation reactions, see Rhee, E. S.; Shine, H. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, 108, 1000; 1987, 109, 5052.
- [606] For a history of the mechanistic investigations and controversies, see Shine, H. J. *J. Phys. Org. Chem.*, 1989, 2, 491.
- [607] Banthorpe, D. V.; Hughes, E. D.; Ingold, C. K. *J. Chem. Soc.*, 1962, 2386, 2402, 2407, 2413, 2418, 2429; Shine, H. J.; Chamness, J. T. *J. Org. Chem.*, 1963, 28, 1232; Banthorpe, D. V.; O'Sullivan, M. *J. Chem. Soc. B*, 1968, 627.
- [608] Hammond, G. S.; Shine, H. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1950, 72, 220; Banthorpe, D. V.; Cooper, A. *J. Chem. Soc. B*, 1968, 618; Banthorpe, D. V.; Cooper, A.; O'Sullivan, M. *J. Chem. Soc.*, 1971, 2054.
- [609] Carlin, R. B.; Odioso, R. C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1954, 76, 100; Banthorpe, D. V.; Ingold, C. K.; Roy, J. *J. Chem. Soc. B*, 1968, 64; Banthorpe, D. V.; Ingold, C. K.; O'Sullivan, M. *J. Chem. Soc. B*, 1968, 624.
- [610] For example, see the "polar transition state mechanism": Banthorpe, D. V.; Hughes, E. D.; Ingold, C. K. *J. Chem. Soc.*, 1964, 2864, and the "π-complex mechanism": Dewar, M. J. S. in Mayo, Ref. 129, vol. 1, p. 323.
- [611] Shine, H. J.; Zmuda, H.; Park, K. H.; Kwart, H.; Horgan, A. J.; Collins, C.; Maxwell, B. E. *J. Am. Chem. Soc.*, 1981, 103, 955; Shine, H. J.; Zmuda, H.; Park, K. H.; Kwart, H.; Horgan, A. J.; Brechbiel, M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104, 2501.
- [612] This step was also part of the "polar transition state mechanism"; see Ref. 610.
- [613] Olah, G. A.; Dunne, K.; Kelly, D. P.; Mo, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, 94, 7438.
- [614] Shine, H. J.; Park, K. H.; Brownawell, M. L.; San Filippo Jr., J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1984, 106, 7077.
- [615] Heising, A.; Schinke, U. *Chem. Ber.*, 1977, 110, 3319; Shine, H. J.; Zmuda, H.; Kwart, H.; Horgan, A. G.; Brechbiel, M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104, 5181.
- [616] Shine, H. J.; Gruszecka, E.; Subotkowski, W.; Brownawell, M.; San Filippo Jr., J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1985, 107, 3218.
- [617] See Rhee, E. S.; Shine, H. J. Ref. 605.
- [618] Rhee, E. S.; Shine, H. J. *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 5633.
- [619] See, for example, Nojima, M.; Ando, T.; Tokura, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1976, 1504.
- [620] For an example, see Crowe, W. E.; Zhang, Z. *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, 115, 10998; Fu, G. C.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, 115, 3800.
- [621] For monographs, see Drägut, V.; Balaban, A. T.; Dimonie, M. *Olefin Metathesis and Ring-Opening Polymerization of Cyclo-Olefins*; Wiley: NY, 1985; Ivin, K. J. *Olefin Metathesis*; Academic Press: NY, 1983. For reviews, see Feast, W. J.; Gibson, V. C. in Hartley, Ref. 350, vol. 5, 1989, p. 199; Streck, R. *CHEMTECH*, 1989, 498; Schrock, R. R. *J. Organomet. Chem.*, 1986, 300, 249; Grubbs, R. H. in *Wilkinson Comprehensive Organometallic Chemistry*, vol. 8; Pergamon: Elmsford, NY, 1982, p. 499; Basset, J. M.; Leconte, M. *CHEMTECH*, 1980, 762; Banks, R. L. *CHEMTECH*, 1979, 494; *Fortschr. Chem. Forsch.*, 1972, 25, 39; Calderon, N.; Lawrence, J. P.; Ofstead, E. A. *Adv. Organomet. Chem.*, 1979, 17, 449; Grubbs, R. H. *Prog. Inorg. Chem.*, 1978, 24, 1; Calderon, N. in *Patai The Chemistry of Functional Groups: Supplement A*, pt. 2; Wiley: NY, 1977, p. 913; *Acc. Chem. Res.*, 1972, 5, 127; Katz, T. *J. Adv. Organomet. Chem.*, 1977, 16, 283; Haines, R. J.; Leigh, G. B. *J. Chem. Soc. Rev.*, 1975, 4, 155; Hooks, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1975, 1893; Mol, J. C.; Moulijn, J. A. *Adv. Catal.*, 1974, 24, 131; Hughes, W. B. *Organomet. Chem. Synth.*, 1972, 1, 341; Khidekel', M. L.; Shebal'dova, A. D.; Kalechits, I. V. *Russ. Chem. Rev.*, 1971, 40, 669; Bailey, G. C. *Catal. Rev.*, 1969, 3, 37.
- [622] Calderon, N.; Chen, H. Y.; Scott, K. W. *Tetrahedron Lett.*, 1967, 3327; Wang, J.; Menapace, H. R. *J. Org. Chem.*, 1968, 33, 3794; Hughes, W. B. *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 532.

- [623] Calderon, N.; Ofstead, E. A.; Ward, J. P.; Judy, W. A.; Scott, K. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 4133.
- [624] Knoche, H. Ger. Offen. 2024835, 1970 [Chem. Abstr., **1971**, *74*, 44118b]. See also Chevalier, P.; Sinou, D.; Descotes, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1976**, 2254; Bepalova, N. B.; Babich, E. D.; Vdovin, V. M.; Nametkin, N. S. *Doklady Akad. Nauk SSSR*, **1975**, *225*, 668; Ichikawa, K.; Fukuzumi, K. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 2633; Baker, R.; Crimmin, M. *J. Tetrahedron Lett.*, **1977**, 441.
- [625] First reported by Calderon, N.; Chen, H. Y.; Scott, K. W. Ref. 622. For a lengthy list, see Hughes, W. B. *Organomet. Chem. Synth.*, Ref. 621, p. 362. For a homogeneous rhenium catalyst, see Toreki, R.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 2448.
- [626] First reported by Banks, R. L.; Bailey, G. C. *Ind. Eng. Chem., Prod. Res. Dev.*, **1964**, *3*, 170. See also Banks, R. L. *CHEMTECH*, **1986**, 112.
- [627] Gilbertson, S. R.; Hoge, G. S.; Genov, D. G. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 10077; Maier, M. E.; Bugl, M. *Synlett*, **1998**, 1390; Stefanovic, M.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2808.
- [628] For a list of heterogeneous catalysts, see Banks, R. L. *Fortschr. Chem. Forsch.*, Ref. 621, p. 41.
- [629] For an explanation for this order, see McGinnis, J.; Katz, T. J.; Hurwitz, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 605; Casey, C. J.; Tuinstra, H. E.; Saeman, M. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 608.
- [630] Kroll, W. R.; Doyle, G. *Chem. Commun.*, **1971**, 839. For a review see Grubbs, R. H.; Miller, S. J.; Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.*, **1995**, *28*, 446.
- [631] Fürstner, A.; Langemann, K. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3942. Also see Goldring, W. P. D.; Hodder, A. S.; Weiler, L. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 4955; Ghosh, A. K.; Hussain, K. A. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 1881.
- [632] Wender, P. A.; Sperandio, D. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 4164.
- [633] Kirkland, T. A.; Lynn, D. M.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 9904.
- [634] Takahashi, T.; Kotora, M.; Kasai, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 2693.
- [635] Schneider, M. F.; Junga, H.; Blechert, S. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 13003; Junga, H.; Blechert, S. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3731; Llebaria, A.; Camps, F.; Moretó, J. M. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 3683.
- [636] Fürstner, A.; Picquet, M.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chem. Commun.*, **1998**, 1315; Maier, M. E.; Lapeva, T. *Synlett*, **1998**, 891; Mori, M.; Sakakibara, N.; Kinoshita, A. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 6082; O'Mahony, D. J. R.; Belanger, D. B.; Livinghouse, T. *Synlett*, **1998**, 443; Visser, M. S.; Heron, N. M.; Diduk, M. T.; Sagal, J. F.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 4291; Arisawa, M.; Takezawa, E.; Nishida, A.; Mori, M.; Nakagawa, M. *Synlett*, **1997**, 1179.
- [637] Sturino, C. F.; Wong, J. C. Y. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 9623.
- [638] Delgado, M.; Martin, J. D. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 6299; Miller, S. J.; Kim, S.-H.; Chen, Z.-R.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 2108.
- [639] Leconte, M.; Pagano, S.; Mutch, A.; Lefebvre, F.; Basset, J. M. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1995**, 132, 1069.
- [640] Calderon, N.; Ofstead, E. A.; Judy, W. A. *J. Polym. Sci., Part A-1*, **1967**, *5*, 2209; Wasserman, E.; Ben-Efraim, D. A.; Wolovsky, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 3286; Wolovsky, R.; Nir, Z. *Synthesis*, **1972**, 134.
- [641] Wasserman, E.; Ben-Efraim, D. A.; Wolovsky, R. Ref. 640; Ray, G. C.; Crain, D. L. Fr. Patent 1511381, 1968 [Chem. Abstr., **1969**, *70*, 114580u]; Mango, F. D. U. S. Pat. 3424811, 1969 [Chem. Abstr., **1969**, *70*, 106042a]; Rossi, R.; Diversi, P.; Lucherini, A.; Porri, L. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 879; Lal, J.; Smith, R. R. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 775.
- [642] For a review, see Mol, J. C. *CHEMTECH*, **1983**, 250. See also Bosma, R. H. A.; van den Aardweg, G. C. N.; Mol, J. C. *J. Organomet. Chem.*, **1983**, *255*, 159; **1985**, *280*, 115; Xiaoding, X.; Mol, J. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 631; Crisp, C. T.; Collis, M. P. *Aust. J. Chem.*, **1988**, *41*, 935.
- [643] First shown by van Dam, P. B.; Mittelmeier, M. C.; Boelhouwer, C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 221.
- [644] Pennella, F.; Banks, R. L.; Bailey, G. C. *Chem. Commun.*, **1968**, 1548; Villemin, D.; Cadiot, P. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 5139; McCullough, L. G.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 4067. For a review, see Tamao, K.; Kobayashi, K.; Ito, Y. *Synlett*, **1992**, 539.
- [645] McCullough, L. G.; Listemann, M. L.; Schrock, R. R.; Churchill, M. R.; Ziller, J. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 6729.
- [646] Trost, B. M.; Trost, M. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 1850; Gilbertson, S. R.; Hoge, G. S. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2075.
- [647] Zuercher, W. J.; Scholl, M.; Grubbs, R. H. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 4291.
- [648] For a review of these complexes and their role in this reaction, see Crabtree, R. H. *The Organometallic Chemistry of the Transition Metals*; Wiley: NY, **1988**, p. 244.
- [649] For reviews of metallocycles, see Collman, J. C.; Hegedus, L. S.; Norton, J. R.; Finke, R. G. *Principles and Applications of Organotransition Metal Chemistry*, 2nd ed.; University Science Books: Mill Valley, CA, **1987**, p. 459; Lindner, E. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1986**, *39*, 237.
- [650] For reviews of the mechanism, see Grubbs, R. H. *Prog. Inorg. Chem.*, Ref. 621; Katz, T. J. Ref. 621; Calderon, N.; Ofstead, E. A.; Judy, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1976**, *15*, 401. See also McLain, S. J.; Wood, C. D.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 3519; Casey, C. P.; Polichnowski, S. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 6097; Mango, F. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 6117; Stevens, A. E.; Beauchamp, J. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 6449; Lee, J. B.; Ott, K. C.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 7491; Levisalles, J.; Rudler, H.; Villemin, D. *J. Organomet. Chem.*, **1980**, *193*, 235; Iwasawa, Y.; Hamamura, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 130; Rappé, A. K.; Upton, T. H. *Organometallics*, **1984**, *3*, 1440; Kress, J.; Osborn, J. A.; Greene, R. M. E.; Ivin, K. J.; Rooney, J. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 899; Feldman, J.; Davis, W. M.; Schrock, R. R. *Organometallics*, **1989**, *8*, 2266.
- [651] For reviews, see Halpern, J. in Wender; *Pino Organic Syntheses via Metal Carbonyls*, vol. 2; Wiley: NY, **1977**, p. 705; Bishop III, K. C. *Chem. Rev.*, **1976**, *76*, 461; Cardin, D. J.; Cetinkaya, B.; Doyle, M. J.; Lappert, M. F. *Chem. Soc. Rev.*, **1973**, *2*, 99, see pp. 132-139; Paquette, L. A. *Synthesis*, **1975**, 347; *Acc. Chem. Res.*, **1971**, *4*, 280.
- [652] Eaton, P. E.; Chakraborty, U. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 3634.
- [653] Cassar, L.; Eaton, P. E.; Halpern, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 6336.
- [654] Gassman, P. G.; Atkins, T. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 4579; **1972**, *94*, 7748; Sakai, M.; Westberg, H. H.; Yamaguchi, H.; Masamune, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *93*, 4611; Paquette, L. A.; Wilson, S. E.; Henzel, R. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 7771.
- [655] The starting compound here is a derivative of basketane, or 1,8-bishomocubane. For a review of homo-, bishomo-, and trishomocubanes, see Marchand, A. P. *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1011.
- [656] See, for example, Furstoss, R.; Lehn, J. M. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1966**, 2497; Dauben, W. G.; Kielbania Jr., A. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 7345; Paquette, L. A.; Beckley, R. S.; Farnham, W. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 1089.
- [657] Gassman, P. G.; Atkins, T. J. Ref. 654; Sakai, M., et al., Ref. 654.
- [658] Compound **129** can also be cleaved in this manner, giving a 3-methylenecyclohexene. See, for example, Dauben, W. G.; Kielbania Jr., A. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 3669; Gassman, P. G.; Reitz, R. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 3057; Paquette, L. A.; Zon, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 203, 224.
- [659] Paquette, L. A.; Henzel, R. P.; Wilson, S. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 2335.
- [660] Gassman, P. G.; Meyer, R. G.; Williams, F. J. *Chem. Commun.*, **1971**, 842.
- [661] Zimmerman, H. E.; Pincock, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 2957.
- [662] For reviews, see Zimmerman, H. E. *Org. Photochem.*, **1991**, *11*, 1; Zimmerman, H. E. in Mayo, Ref. 1, vol. 3, p. 131; Hixson, S. S.; Mariano, P. S.; Zimmerman, H. E. *Chem. Rev.*, **1973**, *73*, 531.
- [663] Zimmerman, H. E.; Hackett, P.; Juers, D. F.; McCall, J. M.; Schröder, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 3653.
- [664] However, some substrates, generally rigid bicyclic molecules, (e.g., barrelene, which is converted to semibullvalene) give the di- π -methane rearrangement only from triplet states.
- [665] Zimmerman, H. E.; Baum, A. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 3646. See also Zimmerman, H. E.; Welter, T. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 4131; Alexander, D. W.; Pratt, A. C.; Rowley, D. H.; Tipping, A. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 101; Paquette, L. A.; Bay, E.; Ku, A. Y.; Rondan, N. G.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 422.
- [666] See Zimmerman, H. E.; Little, R. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 5143; Zimmerman, H. E.; Boettcher, R. J.; Buehler, N. E.; Keck, G. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 5635. For an argument against the intermediacy of the CH_2 -cyclopropyl- CH_2 intermediate, see Adam, W.; De Lucchi, O.; Dorr, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 5209.

- [667] Zimmerman, H. E.; Robbins, J. D.; McKelvey, R. D.; Samuel, C. J.; Sousa, L. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 5209.
- [668] For example, see Griffin, G. W.; Covell, J.; Peterson, R. C.; Dodson, R. M.; Klose, G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 1410; Hixson, S. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 2507; Cookson, R. C.; Ferreira, A. B.; Salisbury, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 665; Fasel, J.; Hansen, H. *Chimia*, **1982**, *36*, 193; Paquette, L. A.; Bay, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 6693; Zimmerman, H. E.; Swafford, R. L. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 3069.
- [669] For reviews of photochemical rearrangements of unsaturated ketones, see Schuster, D. I. in Mayo, Ref. 1, vol. 3, p. 167; Houk, K. N. *Chem. Rev.*, **1976**, *76*, 1; Schaffner, K. *Tetrahedron*, **1976**, *32*, 641; Dauben, W. G.; Lodder, G.; Ipaktschi, J. *Top. Curr. Chem.*, **1975**, *54*, 73.
- [670] For a review, see Demuth, M. *Org. Photochem.*, **1991**, *11*, 37.
- [671] See Armesto, D.; Horspool, W. M.; Langa, F.; Ramos, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1991**, 223.
- [672] See Griffin, G. W.; Chihal, D. M.; Perretein, J.; Bhacca, N. S. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 3931.
- [673] For reviews of the photochemistry of 2,5-cyclohexadienones and related compounds, see Schaffner, K.; Demuth, M. in Mayo, Ref. 1, vol. 3, p. 281; Zimmerman, H. E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1969**, *8*, 1; Kropp, P. *J. Org. Photochem.*, **1967**, *1*, 1; Schaffner, K. *Adv. Photochem.*, **1966**, *4*, 81. For synthetic use, see Schultz, A. G.; Lavrier, F. P.; Macielag, M.; Plummer, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 3991, and references cited therein.
- [674] Schuster, D. I. *Acc. Chem. Res.*, **1978**, *11*, 65; Zimmerman, H. E.; Pasteris, R. J. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 4864, 4876; Schuster, D. I.; Liu, K. *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 3329.
- [675] Zimmerman, H. E.; Crumine, D. S.; Dopp, D.; Huyffer, P. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 434.
- [676] For reviews, see Schaffner, K.; Demuth, M. Ref. 673; Quinkert, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1972**, *11*, 1072; Kropp, P. *J. Ref.* 673.
- [677] For a review of the reactions in this section, see Carruthers, W. *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 3rd ed.; Cambridge University Press: Cambridge, **1986**, p. 263.
- [678] For reviews, see Stella, L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1983**, *22*, 337; Sosnovsky, G.; Rawlinson, D. *J. Adv. Free-Radical Chem.*, **1972**, *4*, 203; see pp. 249-259; Deno, N. C. *Methods Free-Radical Chem.*, **1972**, *3*, 135, see pp. 136-143.
- [679] Schmitz, E.; Murawski, D. *Chem. Ber.*, **1966**, *99*, 1493.
- [680] Wawzonek, S.; Thelan, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, *72*, 2118.
- [681] Barton, D. H. R.; Beckwith, A. L. J.; Goosen, A. *J. Chem. Soc.*, **1965**, 181; Peterson, R. C.; Wambsgans, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 1648; Neale, R. S.; Marcus, N. L.; Schepers, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 3051. For a review of N-halo amide rearrangements, see Neale, R. S. *Synthesis*, **1971**, 1.
- [682] For reviews, see Hesse, R. H. *Adv. Free-Radical Chem.*, **1969**, *3*, 83; Barton, D. H. R. *Pure Appl. Chem.*, **1968**, *16*, 1.
- [683] Barton, D. H. R.; Beaton, J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 4083. Also see Barton, D. H. R.; Beaton, J. M.; Geller, L. E.; Pechet, M. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 2640.
- [684] For a discussion of which positions are favorable, see Burke, S. D.; Silks III, L. A.; Strickland, S. M. S. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 2761.
- [685] Kabasakalian, P.; Townley, E. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 2711; Akhtar, M.; Barton, D. H. R.; Sammes, P. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 4601. See also Nickon, A.; Ferguson, R.; Bosch, A.; Iwadare, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 4518; Barton, D. H. R.; Hesse, R. H.; Pechet, M. M.; Smith, L. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 1159; Green, M. M.; Boyle, B. A.; Vairamani, M.; Mukhopadhyay, T.; Saunders Jr., W. H.; Bowen, P.; Allinger, N. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108*, 2381.
- [686] For a discussion, see Nickon, A. et al., Ref. 685.
- [687] For reviews, see Schulenberg, J. W.; Archer, S. *Org. React.*, **1965**, *14*, 1; McCarty, C. G. in Patai, Ref. 264, p. 439; McCarty, C. G.; Garner, L. A. in Patai *The Chemistry of Amidines and Imidates*; Wiley: NY, **1975**, p. 189. For a review of 1,3 migrations of R in general, see Landis, P. S. *Mech. Mol. Migr.*, **1969**, *2*, 43.
- [688] Wheeler, O. H.; Roman, F.; Santiago, M. V.; Quiles, F. *Can. J. Chem.*, **1969**, *47*, 503.
- [689] For evidence for the intramolecular character of the reaction, see Wiberg, K. B.; Rowland, B. I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, *77*, 2205; Wheeler, O. H.; Roman, F.; Rosado, O. *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 966; Kimura, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1987**, 205.
- [690] For a review of the formation and reactions of imino chlorides, see Bonnett, R. in Patai, Ref. 264, p. 597.
- [691] Landis, P. S. Ref. 687.
- [692] See Challis, B. C.; Frenkel, A. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1978**, 192.
- [693] For example, see Dolenko, A.; Bunzel, E. *Can. J. Chem.*, **1974**, *52*, 623; Yamamoto, J.; Nishigaki, Y.; Umezumi, M.; Matsuura, T. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 3177.
- [694] For reviews, see Bunzel, E. *Mech. Mol. Migr.*, **1968**, *1*, 61; Shine, H. J. *Aromatic Rearrangements*, Ref. 537, p. 272, 357; Cox, R. A.; Bunzel, E. Ref. 604, p. 808.
- [695] See, for example, Shimao, I.; Oae, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1983**, *56*, 643.
- [696] For reviews, see Furin, G. G. *Russ. Chem. Rev.*, **1987**, *56*, 532; Williams, D. L. H.; Bunzel, E. *Isot. Org. Chem.*, **1980**, *5*, 184; Bunzel, E. *Acc. Chem. Res.*, **1975**, *8*, 132.
- [697] See, for example, Oae, S.; Fukumoto, T.; Yamagami, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1963**, *36*, 601.
- [698] Shemyakin, M. M.; Maimind, V. I.; Vaichunaitė, B. K. *Chem. Ind. (London)*, **1958**, 755; *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1960**, 808. Also see Behr, L. C.; Hendley, E. C. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 2715.
- [699] Bunzel, E.; Lawton, B. T. *Chem. Ind. (London)*, **1963**, 1835; Hahn, C. S.; Lee, K. W.; Jaffé, H. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 4975; Cox, R. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 1059.
- [700] Bunzel, E.; Strachan, W. M. *J. Can. J. Chem.*, **1970**, *48*, 377; Cox, R. A. Ref. 699; Bunzel, E.; Keum, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 578.
- [701] For other proposed mechanisms, see Shemyakin, M. M.; Agadzhanyan, Ts. E.; Maimind, V. I.; Kudryavtsev, R. V. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1963**, 1216; Hahn, C. S.; Lee, K. W.; Jaffé, H. H. Ref. 699; Hendley, E. C.; Duffey, D. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 3579.
- [702] Cox, R. A.; Dolenko, A.; Bunzel, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1975**, 471; Cox, R. A.; Bunzel, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 1871.
- [703] For a thermal rearrangement (no catalyst), see Shimao, I.; Hashizume, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1976**, *49*, 754.
- [704] For discussions of the mechanism of the photochemical reaction, see Goon, D. J. W.; Murray, N. G.; Schoch, J.; Bunce, N. *J. Can. J. Chem.*, **1973**, *51*, 3827; Squire, R. H.; Jaffé, H. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 8188; Shine, H. J.; Subotkowski, W.; Gruszka, E. *Can. J. Chem.*, **1986**, *64*, 1108.
- [705] Reetz, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1972**, *11*, 129, 130.
- [706] For reviews, see Minkin, V. I.; Olekhovich, L. P.; Zhdanov, Yu. A. *Molecular Design of Tautomeric Compounds*; D. Reidel Publishing Co.: Dordrecht, **1988**, p. 221; Minkin, V. I. *Sov. Sci. Rev., Sect. B*, **1985**, *7*, 51; Reetz, M. T. *Adv. Organomet. Chem.*, **1977**, *16*, 33. Also see Mackenzie, K.; Graavaat, E. C.; Gregory, R. J.; Howard, J. A. K.; Maher, J. P. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 5629.
- [707] See, for example, Taylor, G. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**, 1181.
- [708] See Black, T. H.; Hall, J. A.; Sheu, R. G. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 2371; Black, T. H.; Fields, J. D. *Synth. Commun.*, **1988**, *18*, 125.
- [709] See Mackenzie, K.; Proctor, G.; Woodnut, D. J. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 5981, and references cited therein.
- [710] Wiersum, U. E.; Jenneskens, L. W. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 6615; Brown, R. F. C.; Choi, N.; Coulour, K. J.; Eastwood, F. W.; Wiersum, U. E.; Jenneskens, L. W. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 4405.
- [711] Scott, L. T.; Roelofs, N. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 5461; Scott, L. T.; Roelofs, N. H. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 6857; Anderson, M. R.; Brown, R. F. C.; Coulston, K. J.; Eastwood, F. W.; Ward, A. *Aust. J. Chem.*, **1990**, *43*, 1137; Brown, R. F. C.; Eastwood, F. W.; Wong, N. R. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 3607.
- [712] Stone, A. J.; Wales, D. J. *Chem. Phys. Lett.*, **1986**, *128*, 501.
- [713] Alder, R. W.; Whittaker, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1975**, 712.
- [714] Schwab, P.; Grubbs, R. H.; Ziller, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 100.
- [715] Scholl, M.; Ding, S.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 953.
- [716] Bazan, G. C.; Oskam, J. H.; Cho, H.-N.; Park, L. Y.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 6899, and references cited therein.
- [717] Louie, J.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 247.
- [718] Brook, A. G. *Acc. Chem. Res.*, **1974**, *7*, 77; Brook, A. G.; Bassendale, A. R., in de Mayo, P. *Rearrangements in Ground and Excited States*, Vol. 2, Academic Press, NY, **1980**, pp. 149-227.

- [719] Brook, A. G.; Pascoe, J. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 6224.
- [720] Wright, A.; West, R. J. *Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 3214; Wright, A.; West, R. J. *Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 3227; Linderman, J. J.; Ghannam, A. J. *Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 2392.
- [721] Wilson, S. R.; Georgiadis, G. M. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4143.
- [722] Honda, T.; Mori, M. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 1196.
- [723] For examples, see Smith III, A. B.; Adams, C. M. *Acc. Chem. Res.*, **2004**, *37*, 365; Smith III, A. B.; Kim, D.-S. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 3247.
- [724] Takeda, K.; Haraguchi, H.; Okamoto, Y. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 3705; Sawada, Y.; Sasaki, M.; Takeda, K. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2277.
- [725] Smith III, A. B.; Boldi, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6925; Smith III, A. B.; Pitram, S. M.; Boldi, A. M.; Gaunt, M. J.; Sfougataki, C.; Moser, W. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 14435.
- [726] Smith III, A. B.; Xian, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 66.
- [727] Private communication, Professor Amos B. Smith III - University Pennsylvania.
- [728] Kita, Y.; Furukawa, J.; Ueda, K.; Sawama, Y.; Hamamoto, H.; Fujioka, H. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 8779.
- [729] Bhatia, K. A.; Eash, K. J.; Leonard, N. M.; Oswald, M. C.; Mohan, R. S. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 8129.
- [730] Martinez, F.; del Campo, C.; Llana, E. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 1749.
- [731] Antoniotti, S.; Duñach, E. *Chim. Commun.*, **2001**, 2566.
- [732] Chang, C.-L.; Kumar, M. P.; Liu, R.-S. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 2793.
- [733] Suda, K.; Baba, K.; Nakajima, S.; Takanami, T. *Chem. Commun.*, **2002**, 2570.
- [734] Dongare, M. K.; Bhagwat, V. V.; Ramana, C. V.; Gurjar, M. K. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 4759.
- [735] De, S. K. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 3431.
- [736] De, S. K. *Org. Prep. Proceed. Int.* **2004**, *36*, 383.
- [737] With microwave irradiation, see Thakur, A. J.; Boruah, A.; Prajapati, D.; Sandhu, T. S. *Synth. Commun.*, **2000**, *30*, 2105.
- [738] Khodaei, M. M.; Meybodi, F. A.; Rezaei, N.; Salehi, P. *Synth. Commun.*, **2001**, *31*, 2047.
- [739] Ikushima, Y.; Hatokeda, K.; Sato, O.; Yokoyama, T.; Arai, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 1908; Boero, M.; Ikeshoji, T.; Liew, C. C.; Terakura, K.; Parrinello, M. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 6280.
- [740] In BPy⁺BF₄⁻, butylpyridinium tetrafluoroborate: Peng, J.; Deng, Y. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 403. In bnim, PF₆⁻, 1-butyl-3-methylimidazolium hexafluorophosphate: Ren, R. X.; Zueva, L. D.; Ou, X. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 8441.
- [741] His, S.; Meyer, C.; Cossy, J.; Emeric, G.; Greiner, A. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 8581.
- [742] For a discussion of the transition structures and energy, see Zora, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1940.
- [743] Alder, R. W.; Harvey, J. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 2490.
- [744] Leach, A. G.; Catak, S.; Houk, K. N. *Chem. Eur. J.*, **2002**, *8*, 1290.
- [745] Deak, H. L.; Stokes, S. S.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 5152.
- [746] Campos, P. J.; Soldevilla, A.; Sampredo, D.; Rodriguez, M. A. *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 4087.
- [747] Mátrai, J.; Dransfeld, A.; Veszprém, T.; Nguyen, M. T. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 5671.
- [748] For a review, see, Schneider, C. *Synlett*, **2001**, 1079.
- [749] For a review, see Nubbenmeyer, U. *Synthesis*, **2003**, 961.
- [750] The diradical character of the Cope rearrangement transition state has been studied. See Staroverov, V. B.; Davidson, E. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 186; Navarro-Vázquez, A.; Prall, M.; Schreiner, P. R. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2981.
- [751] For a discussion of regioselectivity, see Gozto, F. C.; Fernandes, S. A.; Rodrigues, D. C.; Eberlin, M. N.; Marsaioli, A. J. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 5493.
- [752] For a review, see Hiersemann, M.; Abraham, L. *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 1461.
- [753] Tokuyama, H.; Makido, T.; Ueda, T.; Fukuyama, T. *Synth. Commun.*, **2002**, *32*, 869.
- [754] Mohamed, M.; Brook, M. A. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 191. For a discussion of boat or chair preferences, see Khaledy, M. M.; Kalani, M. Y. S.; Khuong, K. S.; Houk, K. N.; Aviyente, V.; Neier, R.; Soldermann, N.; Velker, J. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 572.
- [755] See Majumdar, K. C.; Samanta, S. K. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 4955; Kirsch, S. F.; Ovemann, L. F.; Watson, M. P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8101.
- [756] For a review, see, Majumdar, K. C.; Ghosh, S.; Ghosh, M. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 7251.
- [757] In AlCl₃-N-butylpyridinium: Rebeiro, G. L. O.; Khadilkar, B. M. *Synthesis*, **2001**, 370.
- [758] Rosenbaum, C.; Katzka, C.; Marzinik, A.; Waldmann, H. *Chem. Commun.*, **2003**, 1822.

第 19 章

氧化还原反应

首先我们必须说明氧化和还原在有机化学中的具体含义。无机化学家用两种方式定义氧化：失去电子和氧化数增大。在有机化学中，虽然这些定义从技术上来说还是正确的，但却不易运用。虽然在某些有机氧化还原反应中直接发生电子转移，然而大多数的有机氧化还原反应的机理中并不涉及电子的直接转移；用氧化数定义氧化还原反应，在某些情况下容易应用，例如 CH_4 中碳的氧化数是 -4 。但大多数情况下，运用这一概念时则会得到分数值，甚至导致明显的不合理，例如丙烷中碳的氧化数是 -2.67 ，而丁烷中碳的氧化数是 -2.5 ，但是有机化学家很少认为这两种化合物中碳的氧化态有所不同。通过对分子中碳原子成键方式不同来确定氧化态，可以改进氧化数的概念（例如：乙酸中两个碳原子的氧化态明显不同），但这样做就需要一整套合理的假设，因为分子中某原子的氧化数是根据与该原子相连的原子的氧化数来确定的。采用这种方法的收效似乎不大。实际上，有机化学家根据碳原子氧化态的不同，将有机官能团固定地分为几类，然后把氧化反应定义为分子中的官能团从较低一类转化成较高一类，即发生了氧化反应。还原反应则相反。表 19.1 中列举了一系列简单的官能团^[1]。应当注意的是，这种分类法只适用于单个碳原子或两个相连的碳原子。例如：1,3-二氯丙烷的氧化态和氯甲烷的一样，但 1,2-二氯丙烷的氧化态就较高。这些区分显然有些随意，如果我们试图过分延伸此种分类法，我们会发现自己已陷入困境。尽管如此，这种基本思想可以让我们更好地理解有机化学中的氧化还原。应当注意的是，属于同一类型的任何一种化合物转变成另一种化合物时，既不是氧化反应也不是还原反应。有机化学中的大多数氧化反应都涉及获得氧原子和/或失去氢原子（Lavoisier 最初对氧化的定义）。相反的过程就是还原。

表 19.1 根据氧化态排列的简单官能团分类

近似氧化数		
-4	-2	0
RH	>C=C<	$\text{—C}\equiv\text{C—}$
	ROH	R—C—R O
	RCl	>C—Cl
	RNH ₂	—C—C— Cl Cl
		—C—C— OH OH
	等	等
近似氧化数		
	+2	+4
	R—C—OH O	CO_2
	R—C—NH_2 O	CCl_4
	—C—Cl Cl	
	等	

当然，氧化和还原同时发生。然而，我们把反应分成氧化或还原，取决于有机化合物被氧化还是被还原。在某些情况下，氧化剂和还原剂都是有机物。那些反应我们在本章的结尾另作介绍。

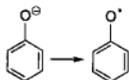
19.1 机理

必须注意，我们对氧化的定义与机理无关。例如：溴甲烷与 KOH 反应转变成甲醇（10-1）和溴甲烷与 LiAlH_4 反应转变成甲烷（反应 10-79），具有相同 $\text{S}_{\text{N}}2$ 机理；但一个是还原反应（按照我们的定义），而另一个则不是。与我们在

第 10~18 章中研究的那些反应不同^[2]，在本章中，在广泛的范畴内研究氧化和还原反应的机理是不现实的。主要原因是机理多种多样，机理多样的原因在于键的变化大不相同。例如在第 15 章中，所有反应都涉及下面键的变化（相对于底物）： $C=C \rightarrow W-C-C-Y$ 。较少的几种机理就包括了所有的反应。但是在氧化和还原反应中，键的变化更加具有多样性。另一个原因是，给定的氧化或还原反应的机理，会随使用的氧化剂或还原剂的不同而差别极大。所以，往往只是对许多可能使用的试剂中的一种或几种深入研究，以了解其机理。

虽然不能像介绍其它反应机理那样来介绍氧化和还原机理，但我们仍能列出几种广泛的机理分类。这样做时，我们要遵循 Wiberg^[3] 方案。

(1) 电子直接转移^[4] 我们已经见到过在一些反应中，还原是直接获得电子而氧化是直接失去电子。一个例子是 Birch 还原 (15-14)，钠把电子直接转移给芳环。本章中的一个例子是酮的双分子还原 (19-55)，在该反应中供给电子的也是金属。这种机理主要存在于三类反应中^[5]：(a) 自由基的氧化或还原（氧化成正离子或还原成负离子）；(b) 将负离子氧化或将正离子还原成相对稳定的自由基；(c) 电解氧化或将还原（例如 Kolbe 反应，14-36）。b 类的一个重要例子是胺和酚盐离子的氧化：因为所生成的自由基相对稳定，所以这些反应容易发生^[6]。SET 是一类重要的机理，本书中已出现了数次（例如第 402 页）。



(2) 负氢离子转移^[7] 在某些反应中，负氢离子向底物转移，或从底物中转移出。用 $LiAlH_4$ 还原环氧化物就是一例 (10-85)。另一个例子是 Cannizzaro 反应 (19-60)。碳正离子夺取负氢离子的反应也属于这一类^[8]。



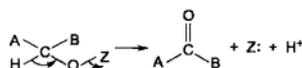
(3) 氢原子转移 许多氧化和还原反应是自由基取代反应，涉及氢原子的转移。例如反应 14-1 中两个主要增长步骤之一就涉及氢原子的夺取：



第 14 章的许多反应属于这种情况。

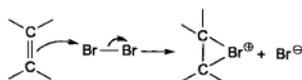
(4) 形成酯中间体 许多氧化反应涉及酯中

间体（通常是无机酸酯）的形成以及随后发生的中间体裂解：

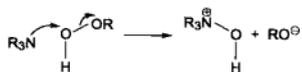


Z 通常是 CrO_3H 、 MnO_3 或类似的无机酸部分。反应 14-6 就是这种机理的一个例子，该反应中 A 是烷基或芳基，B 是 OH 基，而 Z 是 CrO_3H 。另一个例子是仲醇氧化成酮 (19-3)，其中 A 和 B 是烷基或芳基，Z 也是 CrO_3H 。用四乙酸铅氧化乙二醇 (19-7) 的机理也遵循这种模式，不过离去的阳离子是碳而不是氢。应当注意的是，所示的裂解是 E2 消去。

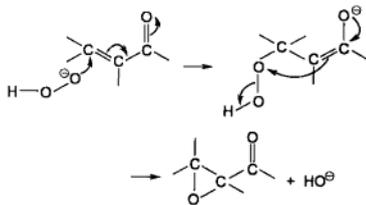
(5) 置换机理 在这些反应中，有机底物利用它的电子在亲电的氧化剂上发生置换。一个例子是溴对烯烃的加成 (15-37)。



本章的另一个例子是反应 19-27：



(6) 加成-消去机理 在 α, β 不饱和酮与碱性过氧化物反应时 (15-48)，氧化剂与底物加成，然后氧化剂的一部分发生离去：



在这里，氧化剂中氧的氧化态是 -1。而 OH^- 中氧的氧化态为 -2，所以氧化剂被还原而该底物被氧化。有几种反应遵循下面的模式：氧化剂通常以不同氧化态加成和部分消去。另一个例子是酮用 SeO_2 氧化 (19-14)，这个反应也是第 4 类的例子，因为它涉及酯的形成和 E2 的裂解。这个例子表明，上面所说的六种机理不是互相排斥的。

19.2 反应

与我们在其它各章中的做法一样，本章中的这些反应系按有机底物的键的变化类型分类^[9]。这就意味着关于个别氧化剂或还原剂（例如酸性重铬酸盐， $LiAlH_4$ 等）的使用，不放在一处讨

论(但对还原剂选择性的讨论例外,如第 735 页)。某些氧化剂或还原剂反应时是相当特殊的,只进攻一类或几类底物。另外,像酸性重铬酸盐、高锰酸盐、 LiAlH_4 和催化氢化等的试剂和方法,则是多性能的,能与多种类型底物反应^[10]。

当氧化或还原可以放在以前的章节中讨论时,就归到那些章节中讨论。例如,烯烃的催化氢化是还原反应,但也是与 C—C 键的加成,这已经在第 15 章中论述过了。本章只讨论不宜列入第 10~18 章这几章的那些反应。涉及消去氢的那些反应(19-1~19-6)则是例外,那些反应在第 17 章未曾讨论,因为机理和该章的反应机理一般不相同。

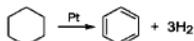
19.2.1 氧化^[11]

这部分反应按照所涉及键的变化类型分类为:(A) 氢的消去、(B) 导致碳-碳键断裂的反应、(C) 氢被氧置换的反应、(D) 氧与底物加成的反应和 (E) 氧化偶联反应。

19.2.1.1 消去氢

19-1 六元环的芳构化

六氢-消除



通过许多方法可使六元脂肪环芳构化^[12]。若该环上已有一个或两个双键,或该环与芳环稠合,则很容易实现芳构化。芳构化反应也能应用于五元杂环和六元杂环。许多取代基团可以处于环上,而对反应无干扰,甚至偕二烷基取代通常也不会妨碍此反应的进行。在这些情况下,一个烷基往往迁移或消去。但是,这种反应常需要较强烈的条件。有时也会从环上失去 OH 或 COOH 基。用芳构化反应能使环酮转变成苯酚。七元以上的大环常被异构成六元芳环,但是部分氢化的甘菊环系(自然界中可经常发现甘菊环系)不是这种情况;这些甘菊环系化合物被转换成甘菊环。

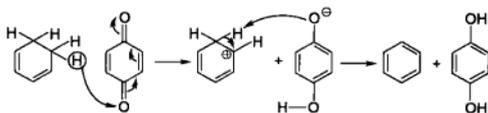
最常用于实现芳构化的试剂有三类:

(1) 铂、钯、镍等氢化催化剂^[13] 这种情况下发生的反应是双键氢化(反应 15-11 和 15-14)的逆反应,虽然对其机理知道得并不多^[14]。但可以推定该反应是双键氢化机理的逆过程。在铂的作用下,环己烯是环己烷转化为苯的中间体^[15]。反应需要将底物和催化剂一起加热到约 300~350℃。如果反应体系中存在着像顺丁烯二酸、环己烯或苯这样可以除去瞬时生成的氢的氢

受体,则反应常常可以在温和的条件下完成,氢受体被还原成饱和化合物。据报道:1-甲基环己烯-1-¹³C 用氧化铝催化剂脱氢生成甲苯,产物中同位素标记的碳原子分散在整个芳环上^[16]。

(2) 单质硫和硒 它们与释放的氢结合分别产生 H_2S 和 H_2Se 。这类反应的机理所知甚少^[17]。

(3) 醌^[18] 它被还原成相应的氢醌。常用于芳构化的两种重要的醌是氯醌(2,3,5,6-四氯-1,4-苯醌)和 DDQ(2,3-二氯-5,6-二氨基-1,4-苯醌)^[19]。后者比较活泼,可以用于难以脱氢的底物。反应机理涉及负氢离子向醌的氧上转移,然后是质子向酚盐离子的转移^[20]。



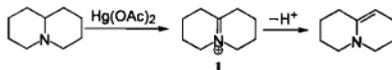
其它用来芳构化的试剂^[21]有:空气中的氧、 MnO_2 ^[22]、 SeO_2 、多种强碱^[23]、铬酸^[24]、 H_2SO_4 和钨催化剂^[855], 在 $\text{P}_2\text{O}_5/\text{Me}_3\text{SiOSiMe}_3$ 存在下的 SeO_2 试剂^[25]。最后一种试剂也可使环戊烷脱氢转变成环戊二烯。在有些情况下,氢不以 H_2 形式释放,也不转移到外部氧化剂上,而是还原另一个底物分子。这是一种歧化反应,可以用环己烯转变成环己烷和苯为例说明。

杂环化合物,如喹啉衍生物,能够从氨基酮与 [羟基(甲苯磺酰基)碘] 苯及高氯酸反应制备^[26]或者与湿硅胶上的 $\text{NaHSO}_4\text{-Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 反应^[856]制备。二氢吡啶可以用多种氧化剂氧化为吡啶^[857~862]。在 NCS 和过量甲醇钠存在下,环亚胺能转变成吡啶衍生物^[27]。

OS II, 214, 423; III, 310, 358, 729, 807; IV, 536; VI, 731; 另见 OS III, 329.

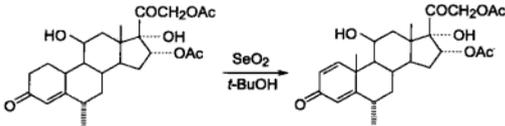
19-2 脱氢产生碳-碳双键

双氢-消去



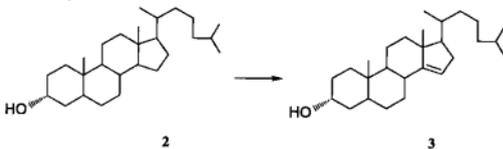
虽然工业上用这种方法从烷烃混合物(通常与催化剂铬-铝共热)得到烯烃混合物,但脂肪族化合物在特定位置上的脱氢产生双键通常很难发生。然而,也存在某些例外,这并不奇怪,因为这些情况一般涉及到新双键能与已经存在的双键或者孤对电子共轭^[28]。一个例子是由 Leonard 及其同事发现三级胺在乙酸汞的作用下^[29]形成烯胺的合成反应^[30](见上面的例子)。此时反应

首先生成的是亚胺鎓离子 (1), 然后它失去一个质子形成烯胺。在另一个例子中, 氧化剂 SeO_2 在某些条件下能使羰基化合物失去一分子 H_2 而形成 α, β -不饱和羰基化合物 (但是这种试剂往往容易发生反应 19-14)^[31]。这个反应往往用于合成甾类化合物。例如^[32]:



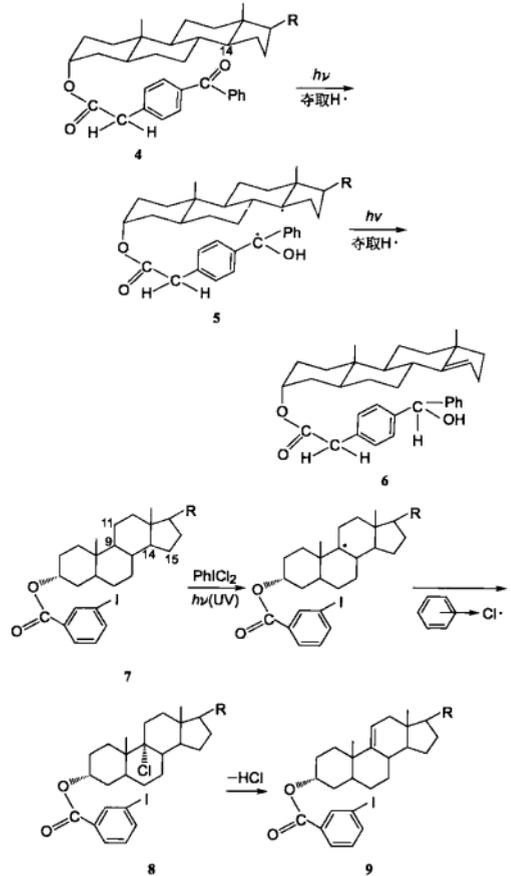
类似地, SeO_2 可以使 1,4-二酮 ($\text{RCOCH}_2\text{CH}_2\text{COR}$ \rightarrow $\text{RCOCH}=\text{CHCOR}$)^[33] 和 1,2-二芳基烃 ($\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{Ar}$ \rightarrow $\text{ArCH}=\text{CHAr}$) 发生脱氢反应。这些转变也能在某些醌中完成, 最明显的例子是 DDQ (见 19-1)^[19]。酮可以被 $\text{Ph}(\text{S}=\text{O})\text{OMe}$ 和 KH ^[34] 转变成共轭酮或与吡啶基 $\text{S}(\text{O})\text{OMe}/\text{KH}$ 反应后, 再在 CuSO_4 ^[35] 作用下也可以转变成共轭酮。甲硅基烯醇醚在硝酸铈铵的 DMF^[36] 溶液或 $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{NaOAc}/\text{O}_2$ ^[37] 的作用下也会生成共轭酮。简单的醛和酮也可在 PdCl_2 ^[38] 或 FeCl_3 ^[39] 或苯亚硝酸酐 (此试剂也可通过类似途径使内酯脱氢)^[40] 以及其它反应物的作用下脱氢 (如: 环戊酮 \rightarrow 环戊烯酮)。

完成这种转化的一个间接途径是用 DDQ^[41] 或三苯基甲基阳离子处理一个简单酮的甲硅基烯醇醚 (另一种间接的途径见 17-11)^[42]。简单的直链烷烃经过某些过渡金属化合物的处理可转变成烯炔^[43]。



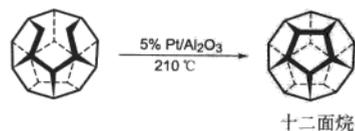
Breslow^[44] 和 Baldwin^[45] 报道了一种与以往途径完全不同的特殊脱氢方法。例如, 可以用这个方法使 3α -胆甾醇 (2) 转变成 5α -胆甾-14-烯- 3α -醇 (3), 这样就在远离其它任何官能团的特殊位置引入了双键^[46]。这个过程是首先将 2 转变成酯 (4), 然后辐照 4 使之转化成为 6, 产率 55%, 最后将 6 水解成为 3。辐照激发了 4 的二苯甲酮部分 (参见第 152 页), 使其从 C-14 位夺取氢产生双自由基 5, 然后发生另一种分子内的氢夺取, 从而生成 6。另一种情况是像 5 这样的双自由基可以闭环, 生成大环内酯 (19-14)。还有一种途径^[47] 可将 9(11) 位双键引入到甾核中, 即间位碘代的酯 (7) 与 PhICl_2 被紫外光照

处理, 可以将氢区域选择性地从 C-9 位上夺去, 结果在这个位置上发生氯代, 生成 8, 从 8 中脱去卤化氢, 转变成 9(11)-不饱和甾体 (9)。相反, 用 7 的对位取代异构体反应的结果则是得到 C-14 位的氯代物, 然后失去一分子 HCl 形成 14-不饱和甾体。这些反应是少数几种能在远离官能团的特定位置上引入双键的方法 (参见 19-14)。



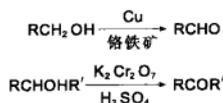
某些 1,2-二芳基烯烃 $\text{ArCH}=\text{CHAr}$ 在 t -BuOK 的 DMF 溶液^[48] 中可以转变为相应的芳炔 $\text{ArC}\equiv\text{CAr}'$ 。

另一种不同的脱氢方法已应用于 Paquette 合成十二面烷反应的最后一步^[49]:



OS V, 428; VI, 4, 473.

19-3 醇氧化或脱氢生成醛和酮 C,O-双氢-消去

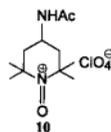


一级醇转化为醛，二级醇转化为酮的方法主要是以下几种^[50]：

(1) 用强氧化剂^[51] 二级醇^[52] 在室温或略高于室温的条件下很容易被氧化成酮。虽然酸性重铬酸盐是最常用的试剂，但其它一些常用的强氧化剂（如 KMnO_4 ， Br_2 ， MnO_2 ^[53]，四氧化钨^[54]等），也能起到相同的作用。铬酸和硫酸溶液的混合液被称为 Jones 试剂^[55]。将二级醇溶于丙酮后滴加入 Jones 试剂，二级醇能很快地被氧化为酮，且产率高，不会破坏分子中的双键或叁键（见 19-10），分子中的手性中心也不会被破坏^[56]。Jones 试剂也可以将一级的烯丙醇氧化成相应的醛^[57]。另外三种常用的 $\text{Cr}(\text{VI})$ 试剂^[58] 是二吡啶合三氧化铬（Collins 试剂）^[59]，吡啶氯铬酸盐^[60]以及重铬酸吡啶盐^[61]。 MnO_2 也是氧化羟基的特殊试剂，常用来将烯丙醇氧化成为 α, β -不饱和醛或酮。对于对酸敏感的化合物，则可以用 CrO_3 的 HMPA 的溶液^[62]或三甲硅基铬酸盐^[63]来氧化。次氯酸钠的乙酸溶液可用于氧化大量的二级醇^[64]。氧化剂可以附着于高聚物载体中使用^[65]，铬酸^[66]和高锰酸盐^[67]都是这样使用的（参见第 248 页）。相转移催化剂也被用来与铬酸^[69]，高锰酸盐^[68]或四氧化钨^[70]一起使用，因为这些氧化剂不溶于大多数有机溶剂，而反应底物又通常不溶于水（参见第 222 页），因此使用相转移催化剂非常有效。另外，超声也被用在了 KMnO_4 的反应中^[71]。

大多数此类氧化剂也可以使一级醇氧化成醛，但必须小心，防止醛进一步被氧化成羧酸（19-21）^[72]。一种防止醛进一步氧化的方法是在醛生成的时候将其蒸馏出来。以下这些氧化剂可以将某些伯醇氧化成醛^[73]： DMSO （见 19-19），Collins 试剂，Corey 试剂，吡啶重铬酸盐， $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 水溶液^[74]， 100°C 的 $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 的 DMF 溶液^[75]， CrO_3 -硅胶土^[76]，微波辐射下的湿 CrO_3 -氧化铝^[77]，四丙基铵钨酸盐（即 $\text{Pr}_4\text{N}^+\text{RuO}_4^-$ ，缩写为 TPAP）^[78]， NCS-TEMPO ^[79]。另外一些硝酰自由基氧化剂也能用于该反应^[80]。氧化铵盐（10）也是一种氧化剂，稳定且不吸湿，能够在二氯甲烷中将一级醇和二级醇氧化^[81]。大多数这些试剂也能将二级醇氧化为酮。可以在伯羟基存在下选择性地氧化仲羟基^[82]的

试剂有 H_2O_2 -铜酸铵^[83]， NaBrO_3 -CAN^[84] 和 NaOCl 的 HOAc 溶液^[85]；而 $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ -苯^[86]，四氧化钨^[87]和 Br_2 - $\text{Ni}(\text{OBz})_2$ ^[88]则可以在仲羟基的存在下选择性地氧化伯羟基^[89]。高锰酸钾在相转移条件下可以选择性地氧化苄醇和烯丙醇，而不氧化饱和醇^[90]，另外，Fremy 盐（见 19-4）能够选择性地氧化苄醇而不氧化烯丙基醇或饱和醇^[91]。某些铬络合物能够选择性地只氧化二醇中的一个羟基，即使两个都是伯羟基^[92]。

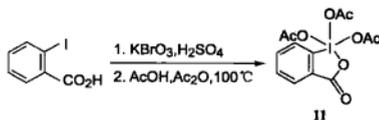


(2) Oppenauer 氧化 在碱存在下，酮作为氧化剂（本身被还原为二级醇）的反应即为 Oppenauer 氧化^[96]。此反应是 Meerwein-Ponndorf-Verley 反应（16-23）的逆反应，其机理也是该反应机理的逆过程。常用的酮为丙酮、丁酮和环己酮。常用的碱是叔丁基铝。此反应最大的优点是具有高度选择性。以前此反应最常用来制备酮，但现在也已经开始用它来制备醛。

(3) 基于 DMSO 的试剂 醇与 DMSO 、 DCC ^[97]和无水磷酸^[98]的反应被称为 Moffatt 氧化反应。在这种条件下，一级醇可以被氧化成醛而没有酸生成。

由以下试剂代替 DCC ^[99]，也可以与 DMSO 一同作为试剂，发生类似的氧化反应：醋酸酐^[100]， SO_3 -吡啶-三乙基胺^[101]，三氟乙酸酐^[102]，草酰氯（即 Swern 氧化剂）^[103]，甲苯磺酰氯^[104]， P_2O_5 - Et_3N ^[105]，氯甲酸三氯甲酯^[106]，三甲胺 N -氧化物^[107]， KI 和 NaHCO_3 ^[108]以及甲基磺酸酐^[322]等。

(4) 高价碘试剂 2-碘苯甲酸与 KBrO_3 在硫酸中反应后，将得到的产物与醋酸酐和醋酸一起加热至 100°C 就得到了高价碘试剂（11），该试剂也被称为 Dess-Martin 五价碘氧化剂（Dess-Martin Periodinane）^[109]。将此试剂与醇在室温下反应能得到相应的醛或酮^[110]，加水能加速此反应^[111]。



此试剂在密封的容器里可以长期稳定存在，但长时间暴露于潮湿的空气中后会发生水解。需

注意：Dess Martin 氧化剂在某些条件下对震动敏感，且在高于 200℃ 下会发生爆炸^[112]！此外，还有另一些高价碘氧化剂^[113]，如：PhI(OAc)₂/TEMPO^[114]和在微波辐照下的附着于氧化铝基质上的 PhI(OAc)₂^[115]。

(5) 催化脱氢方法 在一级醇转变为醛的反应中，催化脱氢优于使用强氧化剂，因为它消除了化合物被进一步氧化为羧酸的可能性。铜-铬铁矿是最常用的试剂。除此之外，其它催化剂（例如：银和铜）也可应用于此反应。许多酮就是这样制备的。催化脱氢方法在工业生产中比在实验室中更为常用。然而，使用氧化铜^[893]、铜(II)络合物^[802]、铈复合物^[808]、钒复合物^[809]、Naney 镍^[94]和钼复合物^[810]（在相转移条件下）^[95]的反应都已经被报道过。烯丙醇^[811]在铈催化剂催化下被氧化成相应的饱和醛或酮，苯甲醇在铈催化剂作用下转变成醛^[812]。在铁催化剂作用下光分解得到相似的结果^[813]。炔丙醇在加热条件下可被钼催化剂氧化^[814]。二级醇可被高岭土上的 Bi(NO₃)₃ 氧化^[815]。

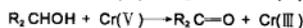
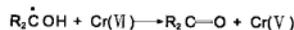
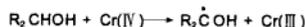
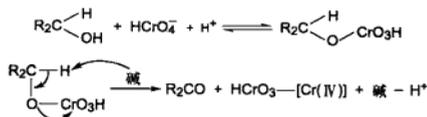
(6) 混合试剂^[817] 二氯甲烷中的硝酸可氧化苯基醇，得到相应的酮^[818]，溴是很好的氧化剂，碘在光化学条件下也被使用过^[818]。1,2-二醇在四氯化碳中与溴代丁二酰亚胺共热，得到 1,2-二酮^[819]。N-溴代琥珀酰亚胺与 β-环糊精可在水中氧化四氢吡喃基醚^[820]。碘常与 DMSO 和胍一同使用^[821]，次溴酸钠 (NaOBr) 与 HCl 一同使用，可将 α-羟基酯氧化成 α-酮酯^[822]。酶氧化反应也被报道^[823]。二甲基双环氧乙烷^[824]可将苯甲醇氧化为相应的醛^[825]。双环氧乙烷非常温和，在三氟甲基双环氧乙烷作用下，α,β-环氧醇被氧化成相应的酮，而环氧化物却没有受到影响^[826]。在甲酸中，过氧化氢与尿素的化合物可以氧化芳醛^[827]。单过氧硫酸钾在手性酮存在下可以将 1,2-二醇对映选择性地氧化成 α-羟基酮^[828]。单过氧硫酸钾在氧气存在下也能氧化二级醇^[829]。在一种沸石的存在下，空气可以氧化苯甲醇^[830]。试剂 Br⁺(可力丁)₂PF₆ 可以将苯甲醇氧化成相应的醛^[831]。在乙酸中的次氯酸钠可有效地氧化大量的二级醇^[832]。湿氧化铝中的次氯酸钙通过微波照射，可以用来氧化苯甲醇^[833]。氯代硫酰亚胺 [Ar(Cl)S=N-t-Bu] 可将一级醇氧化为醛^[834]。最后一种试剂是由 ArS-NH-t-Bu 和 NCS 反应得到的^[835]。苯甲醇在 DBU 和 Ar₃BCl₂ 作用下，可以转变成醛^[836]。微波照射硅胶上的苯甲醇和 Co(CO₃)₂，可生成芳

基醛^[837]。

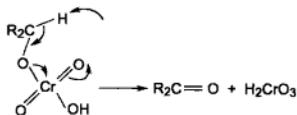
一级醇和二级醇也可以通过它们的酯间接地被氧化（见 19-19）。在某些情况下，无需分离酯，就可以一步将该醇氧化成醛或酮。

已有关于酶催化氧化的报道，如一种嗜热脂肪芽孢杆菌 *Bacillus stearothermophilus* 可将二级醇氧化为酮^[116]。

酸性重铬酸盐的氧化机理已经被深入地研究过了^[117]，目前普遍认可的机理由 Westheimer 提出^[118]。前两步是属于第 4 类的一个例子（参见第 718 页）。



第 2 步的碱可以是水，某些情况下可能没有外来的碱^[119]，质子直接转移到 CrO₃H 中的一个氧上，使得 Cr(IV) 变为 H₂CrO₃。



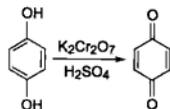
支持这一机理的部分证据是，在使用 MeCDOHMe 时，同位素效应约为 6，表明 α-氢在决速步离去^[120]。值得注意的是，如 14-6，反应物是被三种不同氧化态的铬氧化的^[121]。

其它氧化剂的机理尚不清楚^[122]，有些氧化剂似乎是通过负氢离子转移机理进行的^[123]，例如利用三苯基甲基正离子的脱氢反应^[124]及 Oppenauer 氧化法；另一些氧化剂则可能通过自由基机理进行反应，如用 S₂O₈²⁻^[125] 和用 VO₂⁺^[126] 氧化。Littler 对许多可能的氧化机理作了总结^[127]。

OS I, 87, 211, 241, 340; II, 139, 541; III, 37, 207; IV, 189, 192, 195, 467, 813, 838; V, 242, 310, 324, 692, 852, 866; VI, 218, 220, 373, 644, 1033; VII, 102, 112, 114, 177, 258, 297; VIII, 43, 367, 386; IX, 132, 432. 另见 OS IV, 283; X, 363, 501.

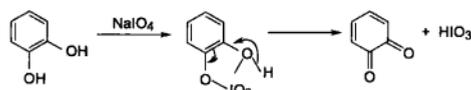
19-4 苯酚和芳胺被氧化成酮

1/O, 6/O-双氢-消去



邻苯二酚和对苯二酚很容易被氧化成邻苯醌和对苯醌^[128]。将两个羟基中的一个或两个都换成 NH₂ 也可以得到同样的产物,但从邻苯醌的制备上来说,通常只有羟基是令人满意的。当羟基或氨基的对位存在其它基团,如卤素、OR、Me、叔丁基、甚至 H 时,反应也可以成功进行,但对位是 H 时产率很低。很多氧化剂都可以实现氧化,如:酸性重铬酸盐^[129]、氧化银、碳酸银、四乙酸铅、HIO₄、二甲基环双氧乙烷^[130]以及空气中的氧^[131]等。(KSO₃)₂N-O·(亚硝基二磺酸二钾, Fremy 盐)是一种稳定的自由基^[132],它是能氧化只有一个羟基或氨基的芳环的特效试剂。苯酚和一些甚至对位没有被占据的芳环可以被二苯基亚硒酸酐氧化为邻二苯醌^[133]。

与 19-3 相比,此反应的机理更不明确。但是在此类反应中,反应的机理似乎随着氧化剂的不同而改变。当在 H₂¹⁸O 中用 NaIO₄ 氧化邻苯二酚时,发现反应生成无标记的苯醌^[134],所以该反应的机理可能是^[135]:

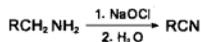


当邻苯二酚用 MnO₄⁻ 在非质子溶剂中氧化时,则生成了一个半醌形式的自由基离子中间体^[136]。而自动氧化^[137](即利用空气中的氧气)时则为自由基机理^[138]。

OS I, 383, 482, 511; II, 175, 254, 430, 553; III, 663, 753; IV, 148; VI, 412, 480, 1010.

19-5 胺的脱氢反应

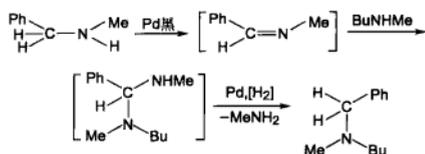
1/1/N, 2/2/C-四氢-消去



一级胺可以在其伯碳上使其脱氢从而生成腈。此反应可以用多种试剂实现:四乙酸铅^[139], NaOCl^[140], K₂S₂O₈-NiSO₄^[141], Me₃N-O-OsO₄^[863], Ru-Al₂O₃-O₂^[864]以及 CuCl-O₂-吡啶^[142]。二级胺也可以通过多种方法脱氢生成亚胺^[143],主要使用以下三种试剂^[144]:(1)单独或在钌的复合物中使用 PhIO₃^[145];(2)Me₂SO 和草酰氯^[146];(3) *t*-BuOOH 和铈催化剂^[147]。

一级胺和二级胺^[148]在钨黑的催化下^[149]先脱氢生成亚胺,然后继续反应。起初由脱氢形成的亚胺可与另一相同或不同的胺形成缩醛胺,随后缩醛胺脱去一分子 NH₃ 或 RNH₂ 形成二级或三级胺。此类反应的一个例子是 *N*-甲基苄基胺与

丁基甲基胺反应,以 95% 的产率生成 *N*-甲基-*N*-丁基苄基胺。



19-6 胍、脞和羟胺的氧化

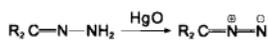
1/N, 2/N-双氢-消去



N,N'-二芳基胍(联氨基化合物)能被某些氧化剂氧化成偶氮化合物,这些氧化物如:NaOBr, HgO^[150],相转移条件下的 K₃Fe(CN)₆^[151], MnO₂ (产物为顺式偶氮苯)^[152], CuCl₂, 以及空气和 NaOH^[153]。此反应也可用于 *N,N'*-二烷基胍和 *N,N'*-二酰基胍。单侧取代的胍(烷基和芳基的)也能被氧化成偶氮化合物^[154],但这些化合物不稳定,分解成氮气和烃:



脞用 HgO、Ag₂O、MnO₂、四乙酸铅或其它一些氧化剂氧化时,则生成重氮化合物^[155]:



而 ArCH=NNH₂ 形式的脞在二甘醇二甲醚或乙醇中被 HgO 氧化时,会生成腈(ArCN)^[156]。芳香族的羟胺(Ar-NH-OH)很容易被氧化成亚硝基化合物(Ar-N=O),常用的氧化剂是酸性重铬酸盐^[157]。

用 MeReO₃-H₂O₂^[158]、单过氧邻苯二甲酸镁(MMPP)^[159]或用二甲基环双氧乙烷^[160]可以将二甲基脞 R-C=N-NMe₂ 氧化成为相应的腈 RCN。

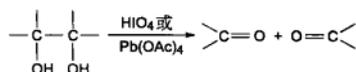
相关地,许多氧化剂可以将一级芳香胺氧化成为偶氮化合物,氧化剂可以是 MnO₂, 四乙酸铅, O₂ 和碱,高锰酸钡^[161],过硼酸钠的乙酸溶液。此外,叔丁基氢过氧化物可以将某些一级胺氧化成氧化偶氮化合物^[162]。

OS II, 496; III, 351, 356, 375, 668; IV, 66, 411; V, 96, 160, 897; VI, 78, 161, 334, 392, 803, 936; VII, 56; 另见 OS V, 258。一级胺的氧化,见 OS V, 341。

19.2.1.2 导致 C-C 键断裂的氧化^[163]

19-7 邻二醇及相关化合物的氧化裂解

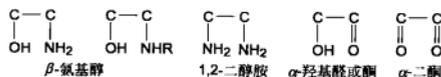
2/O-脱氢-断裂



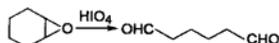
1,2-邻二醇容易被高碘酸和四乙酸铅在温和的条件下氧化,反应产率很高^[164]。根据两个碳所连接的基团,反应产物可以是 2mol 醛, 2mol 酮或 1mol 醛和 1mol 酮。由于此反应的产率很高,所以常常先把烯氧化成邻二醇(15-46),然后再用 HIO_4 或 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 使其裂解,而不是直接用臭氧(19-9)或重铬酸盐或高锰酸盐氧化(19-10)。许多其它的氧化物与邻二醇反应也可以得到相同的产物^[165],如:活化的 MnO_2 ^[166]、吡啶重铬酸盐^[167]。而高锰酸盐、重铬酸盐和其它一些氧化剂^[168]也能使邻二醇发生裂解,但反应生成酸而不是醛,而且这些试剂在合成中很少使用。电化学氧化法也是实现此反应的很好途径,并且它不仅氧化邻二醇,还可以氧化它们的单或双甲氧基衍生物^[169]。

高碘酸和四乙酸铅这两种氧化剂是互补的,高碘酸在水溶液中效果最好而四乙酸铅则是在有机溶剂中效果最好。当有三个或更多的羟基连在相邻的碳上时,中间的一个或几个羟基碳反应后转变为甲酸。

另外一些相邻碳上有氧或氮的化合物也会发生类似的裂解:

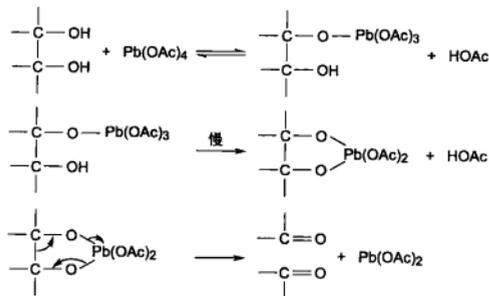


1,2-环二胺可以被二甲基环双氧乙烷氧化裂解生成二酮^[170]; α -二酮和 α -羟基脒可以被碱性 H_2O_2 氧化裂解^[171]。 HIO_4 则可以将环氧化物裂解为醛^[172],例如:

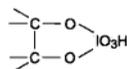


α -羟基酸和 α -酮酸不会被 HIO_4 氧化裂解,但是可以被冠醚存在下的 NaIO_4 的甲醇溶液^[173]、 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 、碱性 H_2O_2 以及其它一些试剂氧化裂解。这些裂解是脱羧反应。 α -羟基酸变成醛或酮,而 α -酮酸生成酸。参见 19-12 和 19-13。

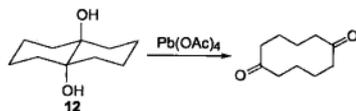
邻二醇被 $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ 氧化的机理是由 Criegee 提出来的^[174]:



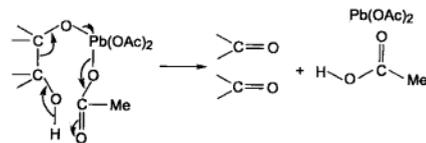
以下事实支持此机理:(1)反应在动力学上是二级的(对每个反应物都是一级);(2)加入乙酸会阻止反应(使平衡向左移);(3)顺式的邻二醇反应速度比反式的邻二醇要快得多^[175]。高碘酸的机理与此类似,中间体为^[176]:



但是此环状中间体机理并不能解释所有邻二醇的氧化,因为某些不能形成此类酯的邻二醇(如 12)仍然可以被四乙酸铅氧化(但是也有一些不能形成环酯的邻二醇用这两种试剂也都不发生氧化裂解^[177]):



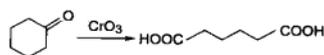
为了解释类似于 12 的情况,人们提出了一种环状过渡态^[175]:



OS IV, 124; VI, 185; VIII, 369。

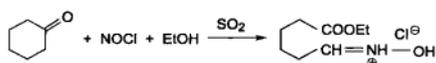
19-8 酮、醛和醇的氧化裂解

环酮的氧化开环

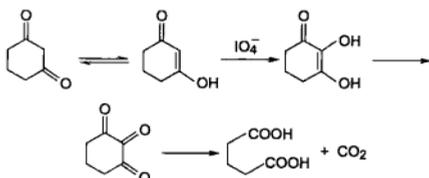


开链酮或醇的氧化裂解^[178]一般很少用作制备途径,不是因为它们不能被氧化(除了二芳基酮之外,它们都能被氧化),而是因为它们被氧化后常常得到一些不期望的混合物。但是此反应对于环酮和相应的二级醇来说却很有用,它们氧化后能得到很好产率的二酸。环己酮氧化成己二酸(如上式所示)是一种重要的工业过程。酸性重铬酸盐和高锰酸盐是最常用的氧化剂,碱性条件下的自动氧化(利用空气中的氧化)^[179]和在相转移条件下的过氧化钾氧化^[180]也可以用来实现该反应。另一些氧化剂则包括 $\text{LiOCl}/\text{Chlorox}^{\text{®}}$ ^[181] 和 195°C 下的 $\text{MeO}-\text{CO}_2\text{Me}$ ^[182]。甲基硅酮可在乙醇溶液中用电解法氧化裂解成酯^[183]。

环酮也可以在液态 SO_2 中被 NOCl 和醇氧化裂解, 生成 ω -肟基羧酸酯, 例如^[184]:



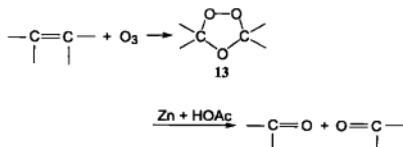
1,3-环二酮主要以单烯醇式的形式存在, 它可以被高碘酸钠裂解, 失去一个碳, 例如^[185]:



此类反应实际上发生裂解的是三酮, 所以这是 19-7 的一个例子。

OS I, 18; IV, 19; VI, 690; 另见 OS VI, 1024.

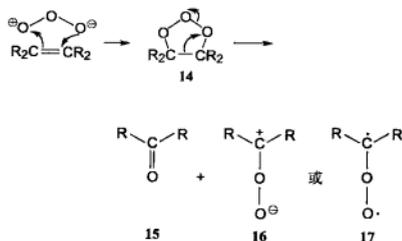
19-9 臭氧化 氧化-断裂



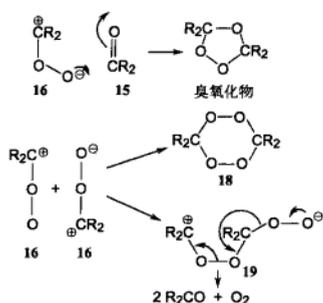
含有双键的化合物在低温下用臭氧处理时, 通常会生成可被分离出来的臭氧化物 (ozonide) (13)。但是因为它们有些是爆炸物, 所以通常用锌和乙酸或者催化氢化将它们分解, 得到 2mol 醛或 2mol 酮或醛和酮各得到 1mol, 具体产物取决于连在该双键上的基团^[186]。化合物 13 的分解还可以由三乙胺^[187]或还原剂实现, 如: 三甲基亚磷酸^[188]、硫脲^[189]或二甲基硫醚^[190]。但是, 臭氧化物也可以被氧、过酸或 H_2O_2 氧化成酮和/或酸; 或者被 LiAlH_4 、 NaBH_4 或 BH_3 还原, 或者被过量的 H_2 催化氢化生成 2mol 醇^[191]。臭氧化物也可以用氨、氢气和催化剂处理得到相应的胺^[192]; 或者用醇和干燥的 HCl 处理得到相应的羧酸酯^[193]。所以, 臭氧化是合成中的一个很重要的反应。

各种烯烃 (包括环烯) 都能发生臭氧化反应, 它们可生成双官能团化合物。双键上连有给电子基的烯烃反应速率要比双键上连有吸电子基的烯烃要快得多^[194]。此反应也经常在有多个双键的化合物中发生, 通常所有的双键都会断裂。在某些情况下, 特别是

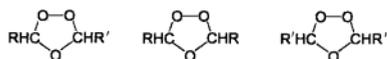
烯烃中有大基团存在的情况下, 反应物转变成环氧化物成为一个重要的副反应 (15-48), 有时能成为主反应^[195]。叁键的臭氧化^[196]则较少见, 并且反应也更为困难, 因为臭氧是一个亲电子试剂^[197], 它更容易和双键反应而不是与叁键反应。含有叁键化合物的反应通常会生成酸, 但有时候臭氧也会把它们氧化成 α -二酮 (19-26)。芳香族化合物比烯烃更难被进攻, 不过它们往往也能发生裂解。芳香族化合物的裂解, 看起来好像 Kekule 式的双键真的在那儿一样。这样, 苯裂解后得到三摩尔乙二醛 (HCOCHO), 邻二甲苯得到摩尔比为 3 : 2 : 1 的乙二醛/ $\text{MeCOCHO}/\text{MeCOCOMe}$, 这表明断裂是按照统计学规律进行的。当用多环芳香族化合物进行反应时, 则进攻的位置是由分子结构和溶剂性质决定^[198]。



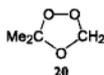
虽然已有很多关于臭氧化裂解机理的研究 (13 的形成), 但并不是所有的细节都十分清楚。基本的机理是由 Criegee 提出的^[199], Criegee 机理的第 1 步^[200]是臭氧与反应物的 1,3-偶极加成 (15-57), 产生“原始的”或“初级的”臭氧化物。它的结构被微波和其它谱学方法证实是 1,2,3-三氧桥化合物 (14)^[201]。但是, 14 非常不稳定, 裂解成醛或酮 (15) 以及一个中间产物^[202]。Criegee 认为此中间产物是一个两性离子 (16), 但也可能是一个双自由基 (17)。此化合物常被称为羰基氧化物^[203]。此羰基氧化物 (以 16 表示) 可以发生很多种变化, 其中有三种可以生成正常的产物。第一种是重新与 15 反应; 第二种是二聚生成双过氧化物 (18); 第三种则是二聚生成 19^[204]。如果发生第一种途径 (通常只有当 15 是醛的时候才发生此途径, 大多数酮则不会发生^[205]), 则臭氧化物水解得到正常的产物; 如果形成 18, 则水解得到产物之一, 当然另一产物是 15, 并且不会继续再反应; 若形成 19, 则它会发生如图所示的直接分解形成正常的产物和



氧气。在质子溶剂里, 16 会转变成成为氢过氧化物, 并且此类化合物已经成功分离出来了。例如在甲醇溶剂中, $\text{Me}_2\text{C}=\text{CMe}_2$ 转变成 $\text{Me}_2\text{C}(\text{OOH})\text{OMe}_2$ 。对此机理的更多证据是, 18 在某些情况下 (如由 $\text{Me}_2\text{C}=\text{CMe}_2$ 形成的) 可以被分离出来。但是最有说服力的证据可能来自检测到交叉产物, 在 Criegee 机理中, 原来烯烃的两部分先分开, 然后再结合成为臭氧化物, 若如此不对称烯 ($\text{RCH}=\text{CHR}'$) 就会形成三种臭氧化物:

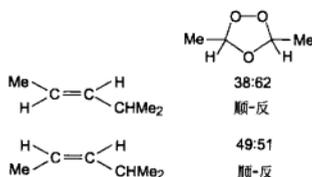
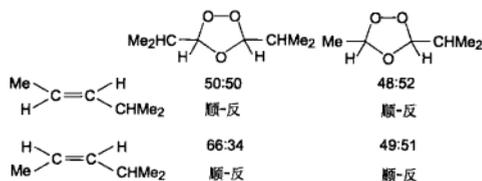


既然有两种不同的醛 (15) 和两个不同形式的 16, 那它们就可以以不同结合方式形成如图所示的三种产物。实际上油酸甲酯的六种臭氧化物^[206] (上述三种化合物相应的顺式和反式构型) 已经被分离并检测了。对于较小的烯烃也已经报道有相似的结果 (如: 2-戊烯, 4-壬烯甚至 2-甲基-2-戊烯)^[207]。最后提到的烯烃很有趣, 因为这个烯烃似乎只能按照一种方式裂解, 所以只会得到一个臭氧化物 (以顺式和反式形式)。但实际上, 我们也发现了三种臭氧化物。而端烯则很少或不产生交叉的臭氧化物^[208]。一般来说, 烯中含有较少烷基的一端倾向于生成 15 而另外一端倾向于生成 16。支持 Criegee 机理的另外一些证据^[209]是: (1) 当 $\text{Me}_2\text{C}=\text{CMe}_2$ 在 HCHO 存在的条件下被臭氧化时, 臭氧化物 (20) 能被分



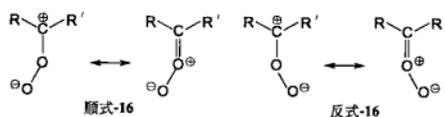
离得到^[210]; (2) 用完全不同的方法制备得到的 16 (重氮化物的光氧化) 与醛反应能够得到臭氧化物^[211]; (3) 顺式和反式的烯烃如果先进行裂解, 则会得到相同的臭氧化物^[212]。但是 $\text{Me}_3\text{CCH}=\text{CHCMe}_3$ 则是个例外, 它的顺式烯烃主要产生顺式的臭氧化物, 而反式的则主要产生反式的臭氧化物^[213], 这种结果与 Criegee 机理

不一致。另外还有不符合 Criegee 机理的是发生从顺-和反-4-甲基-2-戊烯得到的对称 (交叉) 臭氧化物的顺/反比例不一样^[214]:



如果如上所示的变化是 Criegee 机理在起作用, 那对顺式和反式的烯烃来说, 两种交叉臭氧化物的顺/反比应该是一样的, 因为在这个机理里面它们是完全断裂的。

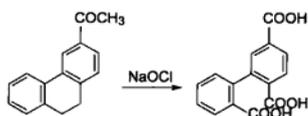
以上立体化学的结果在 Criegee 机理做了如下修正^[215]后得到解释: (1) 14 的形成是立体专一的, 与设想的 1,3-偶极环加成一样。(2) 它们一旦形成, 16 和 15 仍然相互吸引, 就像离子对一样。(3) 化合物 16 以顺式和反式两种形式存在, 且至少有一段时间里顺式和反式的数量是不同的, 并能保持其形状。考虑到 $\text{C}=\text{O}$ 极限式对 16 结构的贡献, 则这种推测是合理的。(4) 16 和 15 的结合也是一个 1,3-偶极环加成, 所以这一步构型也保持不变^[216]。



在这些情况下碱性 Criegee 机理的证据来自¹⁸O 的同位素标记实验, 如前所述的一个实验事实是, 在加入外来醛的时候可以被分离得到混合臭氧化物 (如 20)。原本的和修正过的 Criegee 机理都指出如果把¹⁸O 标记的醛加入到臭氧化混合物中, 则标记的氧会出现在醚氧中 (见 16 和 15 之间的反应), 而我们确实在此位置找到了它^[217]! 有证据表明反式的 16 比顺式的 16 更易反应^[218]。

液相中 (无溶剂) 乙烯的臭氧化^[219]是按照 Criegee 机理进行的^[220]。此反应被用于研究中间体 16 和 17 的结构。化合物二氧杂环丙烷 (双环氧乙烷, dioxirane) (21) 在低温条件下已经从反应混合物中被检测到^[221], 并且其有可能是与

成了2-萘甲酸)。侧链上的任意位置都可以存在其它官能团,并且如果取代基在 α -位时,氧化将变得更加容易。但是 α -苯基却是例外,此时氧化停留在二芳酮阶段。分子中不同的碳带有芳基时,氧化将使每个环各得到一个碳,如:

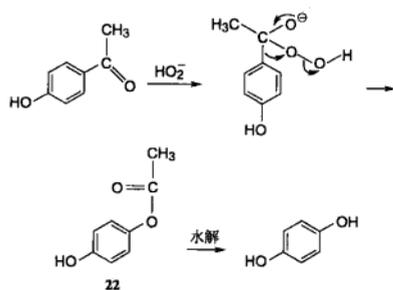


对于含有多个取代基的芳环,可以做到只氧化一个侧链。对于大多数试剂来说,反应活性的顺序^[253]是: $\text{CH}_2\text{Ar} > \text{CHR}_2 > \text{CH}_2\text{R} > \text{CH}_3$ ^[254]。环上对氧化敏感的基团(如 OH、NHR、 NH_2 等)则必须加以保护。氧化反应可以用氧气实现,此时是自动氧化,机理与 14-8 相似,产生一个氢过氧化物中间体。用这种方法可以从 ArCH_2R 的反应中分离出酮,并且经常就是这么做的^[255]。

已经研究了与此密切相关反应的机理: $\text{Ar}_2\text{CH}_2 + \text{CrO}_3 \rightarrow \text{Ar}_2\text{C}=\text{O}$ ^[256]。反应的氧同位素效应为 6.4,表明决速步不是 $\text{Ar}_2\text{CH}_2 \rightarrow \text{Ar}_2\text{CH}\cdot$ 就是 $\text{Ar}_2\text{CH}_2 \rightarrow \text{Ar}_2\text{CH}^+$ 。两种机理都说明了为什么叔丁基不会转变成 COOH 以及为什么基团的反应活性顺序为: $\text{CH} > \text{R}_2 > \text{CH}_2 > \text{CH}_3$ 。自由基和碳正离子都存在此稳定性顺序(参见第 5 章)。这两种可能性是第 2 类和第 3 类的例子(参见第 718 页)。自由基或离子转变成产物的过程尚不清楚。

当存在可被氧化成 COOH 的烷基(19-11)时,此时用铜盐作氧化剂,则发现 OH 出现在原来烷基的邻位^[257]。工业上利用此反应用甲苯制备苯酚。

在另一类反应中,芳醛(ArCHO)或芳酮(ArCOR)在碱性 H_2O_2 作用下生成苯酚(ArOH)^[258],但前提是有一个 OH 或 NH_2 基团在邻位或对位。此反应被称为 Dakin 反应^[259]。反应的机理可能与 Baeyer-Villiger 反应相似(18-19)^[260]:



中间物 22 已被分离得到^[261]。芳环上没有 OH 或 NH_2 取代基而有烷氧基取代基的芳醛也能发生此反应,此时用的是酸性 H_2O_2 ^[262]。

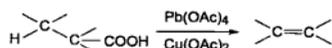
OS I, 159, 385, 392, 543; II, 135, 428; III, 334, 420, 740, 791, 820, 822; V, 617, 810; 另见 OS I, 149; III, 759。

19-12 氧化脱羧

酰氧基-去-羰基-取代

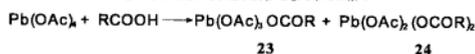


氢-羧基-消去



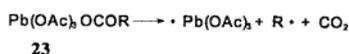
羧酸可在四乙酸铅作用下脱羧^[263],生成一系列产物,如酯 ROAc (COOH 被乙酰氧基取代)、烷烃 RH (见 12-38),或者,如果有 α, β -H 的话,则会与 COOH 发生消去生成烯烃,以及由于重排、分子内环化^[264]和与溶剂分子反应而生成的许多种产物。当 R 是三级烷基时,主产物通常是烯烃,并且产率很高。当 R 是一级或二级烷基时,也能得到较高的产率,此时用的氧化剂是 Cu(OAc)_2 和 Pb(OAc)_4 ^[265]。在没有醋酸铜时,一级酸通常被氧化成烷烃(产率一般很低),而二级酸则会被氧化成酯或烯。某些二级酸、 β, γ -不饱和酸以及 R 是苯基的酸,能够以很好的产率被氧化成酯。另一些氧化剂^[266],如 Co(III)、Ag(II)、Mn(III) 和 Ce(IV),也能很有效地实现氧化脱羧反应^[267]。

四乙酸铅氧化的机理一般认为是自由基机理^[268]。第 1 步发生的是酯交换反应:

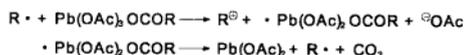


然后是进行自由基链式反应(以 23 和 24 为例表示,其它含铅酯的情况类似):

引发



增长



产物可以从 $\text{R}\cdot$ 或 R^{\oplus} 生成。一级的 $\text{R}\cdot$ 可以从溶剂中夺取 H 变成 RH。 R^{\oplus} 能失去一个 H^+ 变成烯,或与 HOAc 反应生成羧酸酯,或与溶剂分子或同一分子的另一官能团反应,或者发生重排,这样就解释了为什么能生成很多产物了。 $\text{R}\cdot$ 也可以发生二聚生成 RR。 Cu^{2+} 的作用^[269]是将自由基氧化成烯烃,这样就能从一级和二级的底物中高产率得到烯烃。 Cu^{2+} 对三级自由基不

起作用,因为这些自由基能被四乙酸铅很有效地氧化成烯烃。

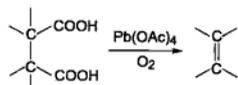


另一种类型的氧化脱羧是:在四丁基铵高碘酸盐作用下,芳基乙酸能被氧化成少一个碳原子的醛($\text{ArCH}_2\text{COOH} \rightarrow \text{ArCHO}$)^[270]。简单的脂肪酸在三氟乙酸酐和含 NaNO_2 的 F_3CCOOH 的作用下,可被氧化成少一个碳的腈($\text{RCH}_2\text{COOH} \rightarrow \text{RC}\equiv\text{N}$)^[271]。

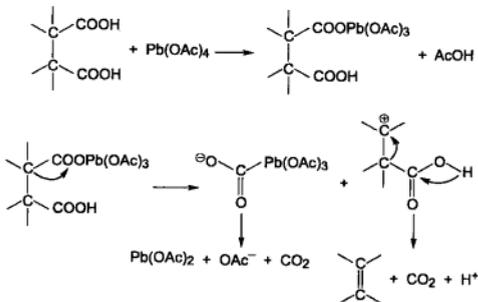
参见 14-37。

19-13 双脱羧反应

双羧基-消除反应

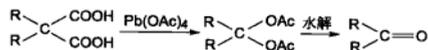


相邻碳上都含有羧基的化合物(丁二酸衍生物)与四乙酸铅在有氧气的条件下可以发生双脱羧反应^[263]。反应的范围很广泛。消去反应具有立体选择性,但没有立体专一性(内消旋-和外消旋-2,3-二苯基丁二酸都生成反-1,2-二苯乙烯)^[272],因而不可能是协同机理。以下的机理与事实不相违背:



不过在某些情况下自由基机理似乎也在起作用。丁二酸衍生物双脱羧生成烯烃的反应^[273]也可以用镍、铁或铈的络合物处理相应的酸酐^[274],或通过相应的双过氧酯^[275]和电解法^[276]来实现。

含有偕二羧基的化合物(二元取代的丙二酸衍生物)用四乙酸铅处理也可以发生双脱羧反应^[277],产生偕二乙酸酯(酰基缩醛),然后很容易水解得到酮^[278]:



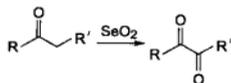
α -取代的芳基腈含有一个酸性足够强的 α -氢,可被空气在相转移的条件下氧化成酮^[279]。腈被加到 NaOH 的苯溶液或含有催化量的三乙基苯基氯化铵(TEBA)^[280]的 Me_2SO 中,此反应也可以应用到脂肪族的腈中,但是实现此转变

的间接方法在 19-50 中已经提到。用在甲醇溶液中的 CuSO_4 ^[281]进行水解或在 $t\text{-BuOK}$ ^[282]存在下自动氧化,则可以将 α -二烷基氨基腈转变成酮: $\text{R}_2\text{C}(\text{NMe}_2)\text{CN} \rightarrow \text{R}_2\text{C}=\text{O}$ 。

19.2.1.3 氢被氧置换的反应

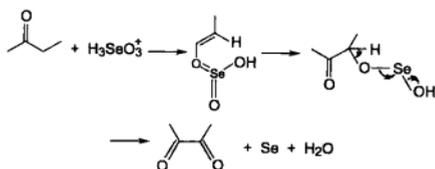
19-14 亚甲基被氧化成羰基

氧-去-二氧-双取代



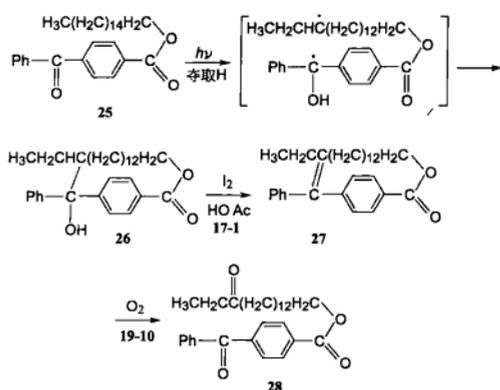
羰基 α -位的甲基或亚甲基可以被二氧化硒氧化,分别生产 α -酮醛和 α -二酮^[283]。此反应也可以在芳基或双键的 α 位发生,但是在后者的情况下,更普遍的结果是羟基化(见 14-4)。二氧化硒是最常用的氧化剂,用 N_2O_3 或其它氧化剂也可以实现此反应^[284]。 CH_2 上含有两个芳基的底物最易被氧化,许多氧化剂都可以氧化这些底物(见 19-11)。单芳基酮可以被以下一些氧化剂氧化成烷基芳基酮: CrO_3 -乙酸^[285]、Jones 试剂^[286]、吡啶氯铬酸盐^[287],以及 DDQ^[288]、超声条件下的 CrO_2Cl_2 ^[289]、在铝质基上用微波辐射的 KMnO_4 ^[290]、salen 锰/ PhIO [$\text{salen} = 1,2$ -双(亚水杨基氨基)乙烯(2-)]^[291],以及 SeO_2 。 $\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2$ 形式的烯烃^[292]可以被溶于 $\text{HOAc}-\text{Ac}_2\text{O}$ 的重铬酸钠,或被 $t\text{-BuOOH}$ 和铬的化合物^[293]以及电解法^[294]氧化成 α,β -不饱和酮;甲基酮(RCOME)在 MeOH 溶液中与过氧硫酸铵 $[(\text{NH}_4)_2\text{S}_2\text{O}_8]$ 和催化量的二苯基联硒反应,得到 α -羰基缩醛 $[\text{RCOCH}(\text{OMe})_2]$ ^[295]。

人们对用 SeO_2 的反应提出了两种机理,其中的一种机理认为生成了硒酸烯醇酯中间体^[296]:



另一种机理认为^[297],主要的中间体是 β 羰基硒酸 $\left[\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{O} \\ || \quad || \\ \text{---} \text{C} \text{---} \text{C} \text{---} \text{Se} \text{---} \text{OH} \end{array} \right]$,而不是硒酸酯。

即使 CH_2 附近没有任何官能团,通过 Breslow 的远位氧化法(见 19-2),也有可能间接地将 CH_2 转化为 $\text{C}=\text{O}$ ^[44]。典型的例子是通过光照酮酯(25)产生内酯(26),再脱水生成 27。将 27 臭氧化得到二酮酯 28。结果使 25 C-14 上的 CH_2 基团被氧化成了 $\text{C}=\text{O}$ ^[298]。



此反应不完全位置专一的：28 约占产物的 60%。其它的产物包括酮基在 C-12、C-15 或碳链的其它位置上的产物。如果芳环在链的两个位置的话，则反应的位置专一性将会变得比较好^[299]。目前所介绍的这一方法，之所以发生反应是因为分子的一部分（二苯甲酮部分）从同一分子中另一部分夺取了氢，于是两部分通过一系列共价键连接。然而，当两个反应中心不在同一个分子中时，反应亦可发生，只要两个分子以氢键相互连接即可。例如，丁二酸单十六酯 $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{CH}_2\text{OCOC}_2\text{H}_4\text{COOH}]$ 在 CCl_4 中可以与二苯甲酮-4-羧酸 ($p\text{-PhCOC}_6\text{H}_4\text{COOH}$) 发生上述反应，将其中的一个 CH_2 氧化成 $\text{C}=\text{O}$ ^[300]。

另外也报道过一些远距离氧化反应^[301]，如在氧化剂 $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ 或 KMnO_4 的存在下^[302]，用光辐射使芳酮 $[\text{ArCO}(\text{CH}_2)_3\text{R}]$ 转变成 1,4-二酮 $[\text{ArCO}(\text{CH}_2)_2\text{COR}]$ ；用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_8$ 和 Fe-SO_4 ^[303] 将脂肪酮 $[\text{RCO}(\text{CH}_2)_3\text{R}']$ 转变成 1,3-二酮或 1,4-二酮；在 CO 气氛中用四乙酸铅将 2-辛醇氧化成 2-丙基-5-甲基- γ -丁内酯^[304]。

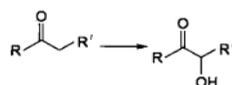
在没有任何官能团的情况下，也可将烷烃中的 CH_2 转变成 $\text{C}=\text{O}$ ，虽然这种反应在分子中所有的 CH_2 都等价时（如未被取代的环烷烃）效果最好。一种方法是使用 H_2O_2 和二吡啶甲酸铁(II)。用这种方法可以使环己烷以 72% 的产率生成 95% 的环己酮和 5% 的环己醇^[305]。此过程也可以由 $\text{BaRu}(\text{O})_2(\text{OH})_3$ 实现^[306]。相同类型的转变也可以用 Gif 系统完成^[307]，但是产率比较低（20%~30%）。此系统有很多种组合，其中的一种是吡啶-乙醚体系，以 H_2O_2 作氧化剂，以三吡啶甲酸铁(III) 作催化剂^[308]。另一些 Gif 系统用 O_2 作氧化剂，用锌作还原剂^[309]。Gif 系统对烷基碳的选择性顺序为： $\text{CH}_2 > \text{CH} \geq \text{CH}_3$ ，

此顺序很不寻常，说明氧化过程中并不是简单的自由基机理（参见第 428 页）^[310]。另一个能氧化烷烃的 CH_2 基团的试剂是甲基（三氟甲基）二氧杂环丙烷，但它的氧化产物中， CH-OH 比 C=O 多（见 14-4）^[311]。

OS I, 266; II, 509; III, 1,420, 438; IV, 189, 229, 579; V, 48; K, 396. 另见 OS IV, 23.

19-15 亚甲基氧化成 OH、 O_2CR 或 OR

羟基（或烷氧基）-去氢-双取代



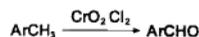
羰基 α 位的甲基或亚甲基可以被氧化为 α -羟基酮、醛或羧酸衍生物。正十四酸在分子氧存在下，可被豌豆 *Pisum sativum* 中的 α -氧化酶高度立体专一性地氧化成 2(R)-羟基正十四酸^[312]。 α -羟基酮能够由甲硅基烯醇醚与催化量的 MeReO_3 和 H_2O_2 反应得到^[313]。甲磺酸和 CuO 能将酮氧化为 α -甲磺酰氧基 (MsO) 酮^[314]， $\text{PhI}(\text{OH})\text{-OTs}$ 则能将酮氧化为 α -甲基苯磺酰氧基 (OTs) 酮^[315]；另外， α,β -不饱和酮的 α' 位也可以被选择性地氧化^[316]。

苯基中的亚甲基也能被氧化，典型的氧化剂有 salen 锰和 PhIO ^[317] 或过氧化氢物^[318]。 α -羟基醚也能由此试剂和醚^[319] 反应得到。简单的烷烃可以被二烷基二氧杂环丙烷氧化成酯。环己烷则会被二(三氟甲基)二氧杂环丙烷和三氟乙酰酐^[320] 或 $\text{RuCl}_3/\text{MeCO}_3\text{H}/\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ^[321] 氧化为三氟醋酸环己酯。二甲基二氧杂环丙烷在某些情况下也可将烷烃氧化成醇^[322]。

用三氟甲磺酸铜^[323] 可以以类似的方式将烯丙基上的亚甲基氧化成酯 ($-\text{CHOCOR}$) 的衍生物，醋酸铜^[324]、 Cu_2O ^[325] 和酰基过氧化物也可以实现此反应^[326]。

19-16 芳基甲烷的氧化

氧-去-二氢-双取代



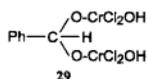
芳基上的甲基能被几种氧化剂氧化到醛的阶段，此反应是 19-14 的一种特殊情况。当氧化剂是铬酰氯 (CrO_2Cl_2) 时，该反应被称为 Etard 反应^[327]，并且产率很高^[328]。另一种氧化剂是 CrO_3 和 Ac_2O 的混合物，此时反应会停留在醛阶段，因为反应起始产物是 $\text{ArCH}(\text{OAc})_2$ （酰基缩醛），它阻止了进一步的氧化。酰基缩醛水解则生成醛。

能将 ArCH_3 转变成 ArCHO 的其它氧化

剂^[329]还有：硝酸铀铵^[330]、醋酸铀^[331]和氧化银(II)^[332]。将 ArCH_3 转化为羧酸的反应已经在 19-11 中讨论过。

将 ArCH_3 转变为 ArCHO 的过程也可以用间接的方式实现：通过溴化产生 ArCHBr_2 (14-1) 后、再水解 (10-2)。

Etard 反应的机理了解得并不完全^[333]，加入试剂时形成了一种不溶性的络合物，它水解生成醛。此络合物可能是一种酰基缩醛，但是它的结构并没有被完全测定。关于它的结构以及是如何水解的，人们提出了很多假设。但是已知 ArCH_2Cl 不是中间体 (见 19-19)，因为它与铬酰氯的反应速度很慢。磁感应测量^[334]指出甲苯反应的络合物是 29，此结构最早被 Etard 提出。

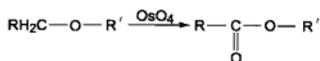


根据此假设，由于 29 的不溶性，反应在两个氢被取代之后就停止了。假设络合物具有这种结构，但是关于 29 如何形成还存在分歧，人们提出了离子过程^[335]和自由基过程^[336]。Nenitzescu 及其同事^[337]则提出了此络合物的另外一种结构，通过 ESR 的研究，他们认为此络合物是 $\text{PhCH}_2\text{OCrCl}_2\text{OCrCl}_2\text{OH}$ ，它是 29 的一种异构体。但是这个观点遭到 Wiberg 和 Eisenthal 的反^[336]，他们认为 ESR 的结果正好与 29 相符。另一种观点认为络合物是由苯甲醛和还原的铬酰氯络合组成的^[338]。

OS II, 441; III, 641; IV, 31, 713.

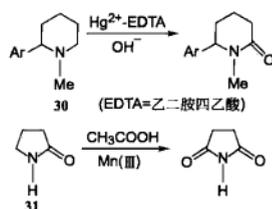
19-17 醚氧化成酯及其相关反应

氧-去-二氢-双取代

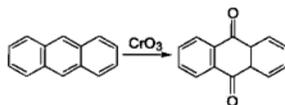


至少有一个伯烷基的醚能被四氧化钌^[339]氧化成相应的羧酸酯，反应产率相当高。分子氧与二价铜的双核络合物^[340]或 $\text{PdCl}_2/\text{CuCl}_2/\text{CO}$ 也能将醚转变成酯^[341]。环醚则转变为内酯^[342]。此反应是 19-14 的特殊情况，用 CrO_3 和硫酸^[343]，以及苯基三乙基铵的高锰酸盐也能完成此反应^[344]。

在一个类似的反应中，利用碱性溶液中的 $\text{Hg}(\text{II})$ -EDTA 进行氧化^[346]，可以将三级胺转变成酰胺^[345]，将环三级胺转变成内酰胺 (如：30)。对内酰胺，则不需要 *N*-取代 (如：31)，即能被氢过氧化物或过氧酸和 $\text{Mn}(\text{II})$ 或 $\text{Mn}(\text{III})$ 盐氧化成环酰亚胺^[347]。



19-18 芳烃氧化为酞 芳烃-酞-转变



稠环芳烃 (包括萘) 可以被多种氧化剂直接氧化成酞^[348]，产率通常不高，但据报道，用硫酸铀铵盐可以达到高产率^[349]。苯不能被强氧化剂这样氧化，但可以通过电解氧化成为苯酞^[350]。

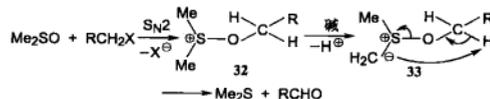
OS IV, 698, 757; 另见 OS II, 554.

19-19 伯卤代烷和伯醇的酯被氧化成酞^[351] 氢-去-氢，卤素-双取代



伯卤代烷 (氯代、溴代或碘代) 很容易被氧化成为醛，产率很高^[352]。伯醇的对甲苯磺酸酯也能类似地转变成酞^[353]，环氧化物^[354]则变成 α -羟基酮或酞^[355]。与对甲苯磺酸酯的反应是将伯醇转化为酞的一种间接的方法 (19-3)。

用 DMSO 氧化的可能机理如下^[356]：



虽然在某些情况下碱可以直接从被氧化的碳上夺取一个质子，但此时内盐 33 不是中间体。烷氧基盐 32 已经被分离出^[357]。此机理推测，二级卤代烷应该被氧化成酞，这与事实相符。在相关的将醇氧化的反应中，底物与氯或 NCS 与二甲硫醚形成的复合物反应得到中间体 32^[358]，反应中不需要 DMSO^[359]。

将一级卤代烷氧化成酞的另一种方法是先与六亚甲基四胺反应，然后再用水处理，这个反应被称为 Sommelet 反应^[360]。但是此反应只限于苄卤，如果 RCH_2Cl 中的 R 是烷基，则很少能发生该反应。反应的第一部分是生成胺 ArCH_2NH_2 ，该胺可以被分离出。胺被过量的六亚甲基四胺还原生成酞。实际上 Sommelet 反应正是这最后一步，整个过程可以在不分离出中间体的情况下进行。一旦形成胺，它就与试剂中释

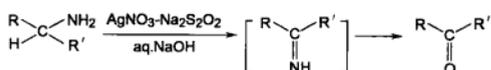
放出的甲醛反应生成亚胺 ($\text{ArCH}_2\text{N}=\text{CH}_2$)。然后是关键步:另一摩尔芳胺上的氢转移到亚胺上。最后形成的亚胺水解即生成醛。此外,苯胺可直接将氢转移到六亚甲基四胺上。

将苯卤转变为醛的另一种方法依次用吡啶、对亚硝基二甲苯胺和水处理。此反应被称为 Kröhnke 反应。一级卤化物和对甲苯磺酸伯醇酯可以被三甲基胺 *N*-氧化物^[361]或吡啶 *N*-氧化物在微波辐射的条件下^[362]下氧化成醛。

OS II, 336; III, 811; IV, 690, 918, 932; V, 242, 668, 825, 852, 872. 另见 OS V, 689; VI, 218.

19-20 胺或硝基化合物氧化成醛、酮或二卤化物

氧-去-氢, 氨基-双取代 (总的转化)



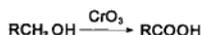
一级脂肪胺可以被氧化成醛或酮^[363]。常用的氧化剂^[364]有: *N*-溴代乙酰胺^[365] (用于苯胺)、3,5-二叔丁基-1,2-苯醌^[366]和在相转移条件下的 NaOCl 水溶液^[367]。苯胺盐 $\text{PhCH}_2\text{CHNR}_2^+\text{H}^+\text{Cl}^-$ ($\text{R}, \text{R}' = \text{H}$ 或烷基)与 Me_2SO ^[368]共热时产生苯甲醛或芳酮。完成转化 $\text{RR}'\text{CHNH}_2 \rightarrow \text{RR}'\text{C}=\text{O}$ ($\text{R}' = \text{烷基, 芳基或 H}$)的一些间接的方法也已见报道^[369]。

使用溴水^[370]或中性高锰酸钾^[371]可以将一级、二级或三级的脂肪胺裂解成醛、酮或羧酸。此反应的另一个产物是少一个烷基的胺。在另一类反应中,伯烷基的一级胺在硝基烷烃和无水氯化铜(I)^[372]的作用下,可转变为偕二卤化物: $\text{RCH}_2\text{NH}_2 \rightarrow \text{RCHX}_2$ ($\text{X} = \text{Br, Cl}$)。

一级或二级的脂肪族硝基化合物能被相转移条件下的亚氯酸钠^[373]、TPAP^[374]、过硫酸氢钾制剂 (Oxane^\oplus)^[375]或其它氧化剂^[376]氧化成相应的醛或酮 ($\text{RR}'\text{CHNO}_2 \rightarrow \text{RR}'\text{C}=\text{O}$)。

19-21 伯醇氧化成羧酸或羧酸酯

氧-去-二氢-双取代



伯醇能被很多强氧化剂 (包括铬酸、高锰酸盐^[377]、硝酸^[378]和 $\text{H}_5\text{IO}_6/\text{CrO}_3$ ^[379]) 氧化成羧酸。反应可以被看作是 19-3 和 14-6 的结合。酸性条件下反应时得到大量的酯 RCOOCH_2R , 该酯可能不是由酸和未反应的醇得到的, 而是通过中间体醛与未反应的醇结合, 产生一种缩醛或半缩醛, 然后再被氧化成酯^[380]。通过以下试剂的处理, 可以使酯 RCOOCH_2R 成为主要产物:

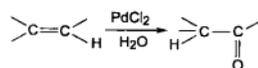
(1) $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$ 和二苯乙炔或它们形成的络合物^[381]; (2) Pd 盐和 CCl_4 及 K_2CO_3 ^[382]; (3) $\text{RuH}_2(\text{PPh}_3)_4$ ^[383]。一级醇 RCH_2OH 能被氧硫磺酰盐^[384]直接氧化成酰氟 (RCOF)。至少含有一个伯羟基的二醇可以被氧化成内酯^[385], 加入手性添加剂, 如金雀花碱, 可以高选择不对称地合成内酯^[386]。

伯烷基醚用溴水处理则发生选择性裂解, 生成羧酸 ($\text{RCH}_2\text{OR}' \rightarrow \text{RCOOH}$)^[387]。在醇存在下, 醛 RCHO 在溴水中可以直接转化为羧酸酯 RCOOR' ^[388]。

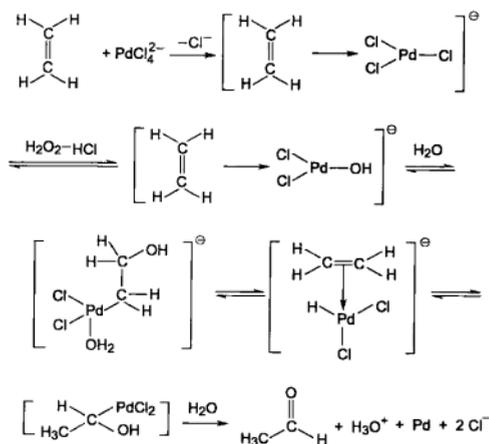
OS I, 138, 168; IV, 499, 677; V, 580; VI, 406; IX, 462; 另见 OS III, 745.

19-22 烯炔氧化成醛或酮

1/氧-(1/→2/氢)-迁移-连接



单取代和 1,2-二取代的烯炔能被氯化钯和类似的贵金属盐氧化成醛或酮^[389], 1,1-二取代烯炔的反应通常产率较低。工业上利用此反应从乙烯制备乙醛 (Wacker 过程), 但此反应也适合于实验室制备。氯化钯被还原成钯, 由于试剂昂贵, 所以通常会用助氧化剂, 一般是 CuCl_2 。 CuCl_2 的功能是将 Pd 重新氧化成 $\text{Pd}(\text{II})$, CuCl_2 则被还原成 $\text{Cu}(\text{I})$, $\text{Cu}(\text{I})$ 随后被空气再氧化成 $\text{Cu}(\text{II})$, 所以只有空气中的氧气才是真正被消耗的氧化剂。其它的助氧化剂如 O_3 、 Fe^{3+} 和 PbO_2 也被使用过。在溴代全氟辛烷中的叔丁基氢过氧化物可将苯乙烯氧化成苯乙酮, 这是一个 Wacker 类型的过程^[390]。只有从乙烯反应得到的产物是醛, 其它的烯炔遵循 Markovnikov 规则形成酮。公认的机理涉及钯的 π 络合物^[391]:



此机理解释了用重氢标记的实验结果：乙醛的四个氢全部来自原来的烯而不是来自于溶剂分子。

用其它氧化剂也可发生类似的反应，例如用三氟过乙酸氧化 $\text{Me}_2\text{C}=\text{CMe}_2$ 时产生 Me_3COMe (频哪酮)^[392]，这是一个烷基迁移而不是氢迁移的过程。此反应包括了环氧化作用 (15-48) 以及环氧化物的频哪醇重排 (18-2)。类似的迁移也发生在 $\text{ArCH}=\text{CHCH}_3$ 被 $\text{I}_2-\text{Ag}_2\text{O}$ 的水-二氧化六环溶液氧化成 $\text{ArCH}(\text{CH}_3)\text{CHO}$ 的过程中^[393]。

其它氧化剂有： $\text{Pb}(\text{OAc})_4-\text{F}_3\text{CCOOH}$ ^[394] (如： $\text{PhCH}=\text{CH}_2 \rightarrow \text{PhCH}_2\text{CHO}$)、 H_2O_2 及 Pd 催化剂^[395]、 $\text{H}_2\text{O}-\text{PdCl}_2$ -聚乙二醇^[396]、 $\text{CrO}_3-\text{H}_2\text{SO}_4-\text{Hg}(\text{II})$ 盐^[397] 以及 $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ 随后用 PdCl_2 处理^[398]。此反应也可由电解完成^[399]。

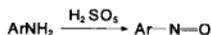
烯炔也可以转变成更深度氧化的产物，例如：(1) 用含乙酸的 KMnO_4 的水-丙酮溶液氧化，可以得到 α -羟基酮^[400]；(2) 在丙酮中，铬酰氯可将 1,2-二取代和三取代烯炔氧化成 α -氯代酮^[401]： $\text{RCH}=\text{CR}^1\text{R}^2 \rightarrow \text{RCOCClR}^1\text{R}^2$ ；(3) 用双 (*s*-力可丁) 碘 (I) 的四氟化硼盐处理烯炔，可以得到 α -碘代酮^[402]；(4) KMnO_4 和乙酸酐将大环烯炔氧化成 1,2-二酮^[403]。

烯醇醚可被铬酸吡啶盐^[404] 氧化成羧酸酯 ($\text{RCH}=\text{CHOR}^1 \rightarrow \text{RCH}_2\text{COOR}^1$)，烯胺则被 *N*-磺酸基氧代吡丙啶^[405] 氧化成 α -氨基酮 ($\text{R}^1\text{CH}=\text{CR}_2\text{NR} \rightarrow \text{R}^1\text{COCR}_2\text{NR}$)。像 $\text{R}^1\text{R}^4\text{C}=\text{CR}^2\text{NR}^3$ ($\text{R}^4 \neq \text{H}$) 类型的烯胺氧化不会得到上述产物，而是脱去氨基形成 α -羟基酮 $\text{R}^1\text{R}^4\text{C}(\text{OH})-\text{COR}^2$ ^[405]。将端炔先转变成相应的苯硫醚 ($\text{RC}\equiv\text{CPh}$)，然后用 HgSO_4 的 $\text{HOAc}-\text{H}_2\text{SO}_4$ 溶液处理，可以得到羧酸 ($\text{RC}\equiv\text{CH} \rightarrow \text{RCH}_2\text{COOH}$)^[406]。

OS VI, 1028; VII, 137; VIII, 208.

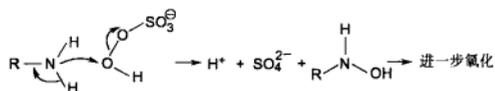
19-23 胺氧化成亚硝基化合物和羟胺

N-氧-去-二氢-双取代



一级芳香胺可以被氧化成亚硝基化合物^[407]，实现此转化常用的是 Caro 酸 (H_2SO_5) 或 $\text{H}_2\text{O}_2-\text{HOAc}$ ^[408]。大多数情况下羟胺可能是反应的中间体，有些情况下可以被分离出，但在反应条件下，它通常被氧化成亚硝基化合物。脂肪族一级胺也可以按照此方式被氧化。但是没有 α -氢的亚硝基化合物才是稳定的，如果存在 α -氢，则这些化合物自动互变异构成脒^[409]。实现此反应

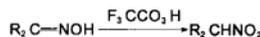
的试剂还有过硼酸钠^[410] 和 $\text{Na}_2\text{WO}_4-\text{H}_2\text{O}_2$ ^[411]，用 H_2SO_5 氧化的机理被认为是第 5 类^[412] (参见第 718 页) 的一个例子：



二级胺 (R_2NH) 可以被二甲基二氧杂环丙烷^[413] 或苯甲过酸和 Na_2HPO_4 ^[414] 氧化成羟胺 (R_2NHOH)，羟胺不会被进一步氧化。

OS III, 334; VIII, 93; 80, 207.

19-24 一级胺、脒、叠氮化物、异氰酸酯及亚硝基化合物氧化成硝基化合物

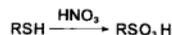


叔碳上带氨基的一级胺能被 KMnO_4 氧化成硝基化合物，反应产率非常高^[415]。此类硝基化合物用其它方法很难合成。其它的一级胺 (包括一级、二级、三级烷基及芳基的) 都能够被二甲基二氧杂环丙烷以很高的产率氧化成硝基化合物^[416]。其它能将伯胺氧化成硝基化合物的氧化剂有：干燥的臭氧^[417]、各种过酸^[418]、 $\text{MeReO}_3/\text{H}_2\text{O}_2$ ^[419]、过硫酸氢钾制剂 (Oxone[®])^[420]、在某些钨和钼化合物存在下的叔丁基氢过氧化物^[421]、过硼酸钠^[422]。

二甲基二氧杂环丙烷在湿丙酮中可将异氰酸酯氧化成硝基化合物 ($\text{RNCO} \rightarrow \text{RNO}_2$)^[423]。脒则可以被三氟过乙酸或过硫酸氢钾制剂^[424] 或过硼酸钠^[425] 等氧化剂^[415] 氧化成硝基化合物。一级和二级叠氮化合物先用 Ph_3P 处理后再与臭氧反应，可以得到硝基化合物^[426]。芳香族亚硝基化合物可以很容易地被多种氧化剂^[427] 氧化成硝基化合物^[427]。

OS III, 334; V, 367, 845; VI, 803; 81, 204.

19-25 硫醇及其它含硫化物氧化成磺酸 硫醇-磺酸氧化



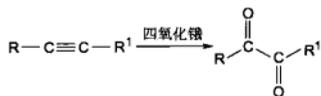
硫醇、亚砷、砷、二硫化物^[428] 及其它含硫化物能被多种氧化剂氧化成磺酸，在合成中最重要的是硫醇的氧化^[429]。氧化剂有沸腾的硝酸、高锰酸钡和二甲基二氧杂环丙烷^[430]。在碱性溶液也可以完成自动氧化过程 (被空气中的氧气氧化)^[431]。用氯水氧化硫醇则直接得到磺酰氯^[432]。硫醇也可以被氧化成二硫化物 (19-32)。

OS II, 471; III, 226; 另见 OS V, 1070.

19.2.1.4 氧与底物加成的反应

19-26 炔烃氧化成 α -二酮

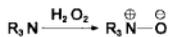
二氧-双加成



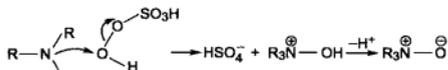
非端炔可以被氧化^[433]成 α -二酮^[434]，氧化剂为：中性 KMnO_4 ^[435]、二(三氟乙酰基)碘代苯^[436]、 NaIO_4 - RuO_2 ^[437]、 I_2 - Me_2SO ^[438]、 $\text{MeReO}_3/\text{H}_2\text{O}_2$ ^[439]以及电解法^[440]。臭氧通常将叁键氧化成羧酸(19-9)，但有时也可以得到 α -二酮。 SeO_2 和少量的 H_2SO_4 可将烷基炔氧化成 α -二酮，也可以将芳基乙炔氧化成 α -酮酸($\text{ArC}\equiv\text{CH}\rightarrow\text{ArCOCOOH}$)^[441]。

19-27 三级胺氧化成氧化胺

N-氧-连接



叔胺能被氧化成氧化胺，常用的氧化剂是氢过氧化物，此外过酸也是实现此反应的重要试剂。吡啶及其衍生物只被过酸氧化^[442]。当用氢过氧化物氧化时，首先形成的是一个三烷基铵盐的过氧化物，即以 $\text{R}_3\text{N}\cdot\text{H}_2\text{O}_2$ 表示的以氢键结合的络合物，此络合物可以被分离^[443]。此络合物的分解可能涉及 H_2O_2 中 OH 基团的进攻。用 Caro 酸作氧化剂的机理如下所示^[444]：



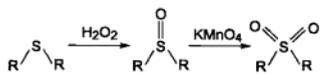
此机理与 19-23 的相同，产物不同是因为氧化叔胺不能再被氧化。用其它过酸氧化的机理可能相同。外消旋的 β -羟基叔胺用 *t*-BuOOH 和一个手性催化剂氧化时，可发现一个对映体的反应速度快于另一个，这样可以实现外消旋混合物的拆分^[445]。这个动力学拆分的对映体过量值大于 90%。

偶氮化合物可以被过酸^[446]或氢过氧化物和钼的络合物^[447]氧化为氧化偶氮化合物。

OS IV, 612, 704, 828; VI, 342, 501; VII, 87.

19-28 硫醚氧化成亚砷和砷

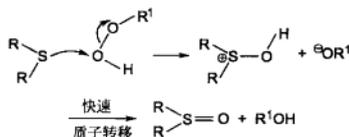
S-氧-连接



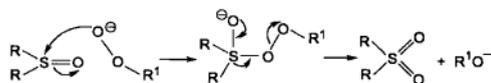
用 1mol 30% 的 H_2O_2 或其它氧化剂^[448]，如 NaIO_4 ^[449]、二氧杂环丙烷^[450]、 $\text{MeReO}_3/\text{H}_2\text{O}_2$ ^[451]、 O_2 和硝酸铈铵催化剂^[452]、过硼酸

钠^[442]、过氧酸^[453]，可以将硫醚氧化成亚砷。再用另外 1mol H_2O_2 、 KMnO_4 、过硼酸钠或其它氧化剂可以将亚砷继续氧化成砷。如果有足够的氧化剂，不分离亚砷就可以直接将硫醚氧化成砷^[454]。这些反应产率都很高，并且其它官能团不受影响^[455]。与叔胺的反应类似(19-27)，外消旋硫醚可以再被具有光学活性的氧化剂氧化成亚砷，并且经常也是这样做的^[456]。另外，在氧化剂中加入手性添加剂，可以生成非外消旋的亚砷，反应具有好至极好的不对称诱导性^[457]。也可以使用手性硫试剂^[458]。硒醚(R_2Se)也可以被氧化成硒亚砷和硒砷^[459]。在醇存在下，使用 MnO_2/HCl ^[460] 也可以将硫醚氧化成亚砷。

使用过酸氧化成亚砷^[461]的机理类似于 19-27^[462]：



第 2 步氧化的速率通常比第 1 步慢^[463] (因亚砷容易被分离)，在中性或酸性溶液中第 2 步反应具有相同的机理，但是在碱性溶液中，过氧化物的共轭碱(R^1OO^-)也作为亲核试剂^[464]进攻 SO 基团：

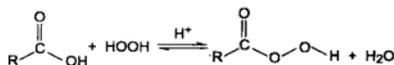


硫醚也可以被过量的 NaOC ^[465]、四甲基过钨酸酯(TPAP)^[466]或 NaIO_4 /催化量的 RuCl_3 ^[467]直接氧化成砷。

OS V, 791; VI, 403, 404, 482; VII, 453, 491; VIII, 464, 543; IX, 63; 另见 OS V, 723; VI, 23.

19-29 羧酸氧化成过酸

过氧-去-羟基-取代

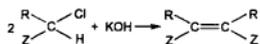


用 H_2O_2 和一个酸催化剂氧化羧酸^[468]是制备过酸的最好方法。 $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})\text{OOH}$ 与 DCC 的混合物也可以实现此反应^[469]。对于脂肪族 R 来说，最常用的催化剂是浓硫酸。这是一个平衡反应，依靠除水或加入过量的反应物使平衡向右移动。对芳香族 R 来说，最好的催化剂是甲基磺酸，同时它也作为溶剂。

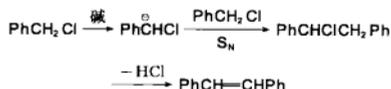
19.2.1.5 氧化偶联反应

19-30 涉及碳负离子的偶联

去-氢, 氯-偶联



与卤素相连的碳上有吸电子基团的卤代烷能在碱的作用下二聚成烯。Z 基团可以是硝基、芳基等。大多数情况下反应的机理^[470]是先亲核取代, 然后再消去^[477] (以苄氯为例):



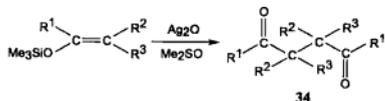
α, α' -二溴甲苯 (ArCHBr_2) 经过中间体 $\text{ArCBr}=\text{CBrAr}$ ^[472] 的脱溴反应生成二苯乙炔 ($\text{ArC}\equiv\text{CAr}$)。相关的反应是二芳基二卤甲烷 (Ar_2CX_2) 在铜^[473] 和二水草酸铁(II)^[474] 的作用下二聚成四芳基烯 ($\text{Ar}_2\text{C}=\text{CAr}_2$)。

当 β -羰基酯的盐、芳基乙腈 (ArCH_2CN) 和其它一些具有 $\text{ZCH}_2\text{Z}'$ 形式的化合物被碘^[475] 或铜(II)^[476] 氧化时, 发生的是一种与上述类型不同的偶联反应。芳甲基磺酰氯 ($\text{ArCH}_2\text{SO}_2\text{Cl}$) 用 Et_3N 处理^[477] 时可以得到 $\text{ArCH}=\text{CHAr}$ 。

OS II, 273; IV, 372, 869, 914; VII, 298; 另见 OS I, 46; IV, 877。

19-31 甲硅基烯醇醚或烯醇锂的二聚

3/O-去-三甲硅基-1/C-偶联



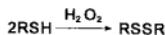
甲硅基烯醇醚在 DMSO 或其它极性非质子溶剂^[478] 中用 Ag_2O 处理, 会生成对称的 1,4-二酮。R², R³ = 氢或烷基时反应即可实现, 而当 R² = R³ = H 时产率最高。在某些情况下, 用两种不同的甲硅基烯醇醚的混合物可以得到不对称的 1,4-二酮。另一些能够得到对称或交叉偶联产物的试剂是亚碘酰苯- $\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$ ^[479]、硝酸铯铵^[480] 和四乙酸铅^[481]。如果 R¹ = OR (此时反应底物是酮缩硅醚), 则使用 TiCl_4 二聚时得到的产物是二烃基琥珀酸酯 (34, R¹ = OR)^[482]。

类似地, 烯醇锂 $\text{RC}(\text{OLi})=\text{CH}_2$ 在非质子溶剂中用 CuCl_2 、 FeCl_3 或三氟甲磺酸铜(II) 处理得到 1,4-二酮 $\text{RCOCH}_2\text{CH}_2\text{COR}$ ^[483]。

OS VII, 467。

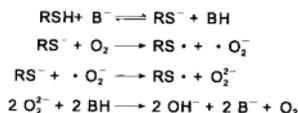
19-32 硫醇氧化成二硫化物

S-脱-氢-偶联



硫醇容易被氧化成二硫化物^[484]。其中过氧化氢是最常用的氧化剂^[485], 但其它很多氧化剂也能完成此反应, 如: $\text{KMnO}_4/\text{CuSO}_4$ ^[486]、 $\text{Me}_2\text{SO-I}_2$ ^[487]、相转移条件下的 Br_2 ^[488]、过硼酸钠^[489] 以及 NO, 也可以通过电解完成^[490]。但是用强氧化剂可导致发生 19-26 反应。在少量碱存在的条件下, 甚至空气中的氧气也能将硫醇氧化。反应是可逆的 (19-54), 半胱氨酸和胱氨酸之间的互变是生物化学中很重要的一个反应。

研究了几种氧化剂的反应机理, 发现机理随试剂而改变^[491]。用氧气氧化的机理为^[492]:



对于硫来说, 此机理与 14-16 的机理类似, 它先失去了一个质子氧化生成自由基, 然后自由基相互偶联。

用偶氮二羧酸二乙酯 ($\text{EtOOCN}=\text{NCO-OEt}$) 先与硫醇 RSH 反应产生一个加合物, 然后与另一分子硫醇加成, 生成 RSSR^[494], 用这种方法可以制备不对称二硫化物^[493]。

OS III, 86, 116。

19.2.2 还原: 选择性^[495]

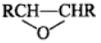
反应中经常需要将分子中的一个基团还原而不影响另一个能被还原的基团。通常能找到这样的还原剂。其中最普通的广谱还原剂是金属氢化物^[496] 和氢 (与催化剂一起使用)^[497], 为使一个给定基团被化学选择性地还原, 已经发展出了许多金属氢化物体系和氢化催化剂。表 19.2^[498]、表 19.3^[498] 和表 19.4^[498] 列出了各种基团对催化氢化、 LiAlH_4 和 BH_3 的反应性, 表 19.5^[499] 列出了能被催化氢化和各种不同金属氢化物还原的基团。当然, 这些表不可能是精确的, 因为 R 的性质和反应条件显然会影响反应性。但是, 无论怎样, 这些表还是很好地说明了哪些还原剂能还原哪些基团^[500]。氢化铝锂是一种很强且无选择性的还原剂^[501], 因此, 当有化学选择性要求时, 一般使用其它金属氢化物。正如第 574 页上所说的, 我们通过用烷基取代 LiAlH_4 中的某些氢 (使 LiAlH_4 与 ROH 反应)^[502] 可以制备一些活性不大 (即选择性高) 的试剂。多数金属氢化物是亲核试剂, 进攻碳-杂原子单键或重键中的碳原子, 但是 BH_3 ^[503, 504] 和 AlH_3 ^[505] 是亲电试剂 (Lewis 酸), 进攻杂原子。这就是那些表中所示的选择性有不同模式的原因。

表 19.2 各种不同官能团对于催化氢化^[498]还原的难易程度

反应	反应物	产物	备注
10-89	RCOCl	RCHO	最容易
19-41	RNO ₂	RNH ₂	
15-11	RC≡CR	RCH=CHR	
16-23	RCHO	RCH ₂ OH	
15-11	RCH=CHR	RCH ₂ CH ₂ R	
16-23	RCOR	RCHOHR	
10-84	ArCH ₂ OR	ArCH ₃ +ROH	
16-25	RC≡N	RCH ₂ NH ₂	
15-14			
19-38	RCOOR'	RCH ₂ OH+R'OH	
19-35	RCONHR'	RCH ₂ NHR'	最困难
15-14			
19-34	RCOO ⁻		

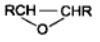
注：基团按照还原的难易程度近似顺序排列。

表 19.3 各种不同官能团被 LiAlH₄-乙醚还原的难易程度

反应	反应物	产物	备注
16-23	RCHO	RCH ₂ OH	最容易
16-23	RCOR	RCHOHR	
19-37	RCOCl	RCH ₂ OH	
19-38	内酯	二醇	
10-85		RCH ₂ CHOHR	
19-38	RCOOR'	RCH ₂ OH+R'OH	
19-34	RCOOH	RCH ₂ OH	
19-34	RCOO ⁻	RCH ₂ OH	
19-35	RCONR ₂ '	RCH ₂ NR ₂ '	
16-25	RC≡N	RCH ₂ NH ₂	
19-41	RNO ₂	RNH ₂	最困难 不反应
19-59	ArNO ₂	ArN=NAr	
15-11	RCH=CHR		

注：LiAlH₄ 是一种强还原剂，与其它金属氢化物相比，它的选择性要差很多。

表 19.4 各种不同官能团用硼烷还原的难易程度

反应	反应物	产物	备注	反应	反应物	产物	备注
19-34	RCOOH	RCH ₂ OH	最容易	10-85		RCH ₂ CHOHR	最困难 不反应
15-16	RCH=CHR	(RCH ₂ CHR) ₃ B					
16-23	RCOR	RCHOHR					
16-25	RCN	RCH ₂ NH ₂					

注：显然硼烷与 LiAlH₄ (表 19.3) 是互补的。

表 19.5 各种不同官能团被某些金属氢化物和催化氢化还原的反应性

反应	还原	A	B	C	D ^①	E ^②	F ^③	G	H	I	J ^④	K ^⑤	L	M	N
16-23	RCHO → RCH ₂ OH	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
16-23	RCOR → RCHOHR	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
10-89	RCOCl ↙ RCHO	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
19-37	↘ RCH ₂ OH														
19-37	内酯 → 二醇	-	+	+	+	+	±	±	±	±	±	±	±	±	±
10-85	环氧化物 → 醇	-	+	+	+	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
19-38	RCOOR' → RCH ₂ OH + R'OH	-	+	+	±	-	±	±	±	±	±	±	±	±	±
19-34	RCOOH → RCH ₂ OH	-	-	+	+	-	±	-	+	+	+	-	+	+	-
19-34	RCOO ⁻ → RCH ₂ OH	-	-	+	-	-	-	-	+	+	+	-	+	-	-
19-35	RCOOR ₂ ' ↙ RCH ₂ NR ₂ '	-	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
10-91	↘ RCHO														
16-25	RC≡N → RCH ₂ NR ₂ '	-	-	-	+	-	±	-	+	+	+	±	+	+	+
19-41	RCONR ₂ ' ↙ RCH ₂ NR ₂ '	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	+	+
19-59	↘ RCHO														
15-11	RCH=CHR → RCH ₂ CH ₂ R	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	+	-	-	+

注：±表示边界情况，A=NaBH₄ 乙醇溶液；B=NaBH₄+LiCl 二甘醇二甲醚溶液；C=NaBH₄+AlCl₃ 二甘醇二甲醚溶液；D=BH₃-THF；E=双-3-甲基-2-丁基硼烷的 THF 溶液；F=9-BBN；G=LiAlH (Or-Bu)₃ 的 THF 溶液；H=LiAlH(OMe)₃ 的 THF 溶液；I=LiAlH₄ 的乙醚溶液；J=AlH₃ 的 THF 溶液；K=LiBEt₃H；L=(i-Bu)₂AlH；M=NaAlEt₂H₂；N=催化氢化。

相关文献请查阅：① [496]；② [506]；③ [507]；④ [508]；⑤ [509]；⑥ [510]；⑦ [505]；⑧ [511]。

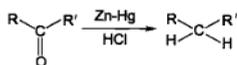
在这一节中, 反应根据键的变化来划分, 与氧化反应中所采用的类似。这些反应是: (A) 氧被氢取代的反应; (B) 从底物中除去氧的反应; (C) 裂解还原; (D) 还原偶联。

19.2.2.1 氧被氢取代的反应

19-33~19-37 是 C=O 被还原成 CH₂ 的反应。

19-33 醛和酮的羰基被还原成亚甲基

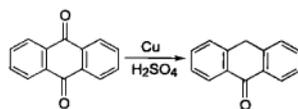
二氢-去-氧-双取代



有许多种方法能将醛或酮的羰基还原成亚甲基^[512], 两种最早的、现在也很常用的方法是 Clemmensen 还原法^[513] 和 Wolff-Kishner 还原法。Clemmensen 还原法^[513] 是将醛或酮与锌汞齐和 HCl 水溶液共热^[514], 该反应用于酮的还原多于用于醛的还原。Wolff-Kishner 还原法^[515] 则是将醛和酮与水合肼和碱共热 (通常用的碱是 NaOH 或 KOH)。黄鸣龙改进的 Wolff-Kishner 反应^[516] 完全改变了原来的操作, 使反应在二甘醇中回流。在较温和的条件下 (室温), 用叔丁氧化钾作为碱在 DMSO 中也能完成此反应^[517]。Wolff-Kishner 还原法也可用于醛或酮的缩氨脲。Clemmensen 还原通常比较容易实现, 但对酸敏感和大分子量的底物不能发生反应, 在这些情况下, Wolff-Kishner 还原法则非常有用。对于大分子量的底物, 可以用改进的 Clemmensen 还原法, 在乙醚或乙酸酐类的有机溶剂中, 使用活化的锌和 HCl 气体^[518]。Clemmensen 还原法和 Wolff-Kishner 还原法是互补的, 前者使用酸性条件, 而后者则在碱性条件下反应。

两种方法对醛和酮都是很专一的, 在其它许多官能团存在下也能进行反应。但是, 有些醛或酮并不给出正常的产物, 在 Clemmensen 条件下^[519], α -羟基酮产生的是酮 (OH 的氢解, 见 10-81) 或烯, 而 1,3-二酮则发生重排 (如 $\text{MeCOCH}_2\text{COMe} \rightarrow \text{MeCOCHMe}_2$)^[520]。两种方法都不适用于 α, β -不饱和酮的还原, 在 Wolff-Kishner 条件下, α, β -不饱和酮反应生成吡啶^[521]; 而在 Clemmensen 条件下, 这种化合物或两个基团都被还原, 若只还原一个基团, 则被还原的是 C=C 键^[522]。空间位阻大的酮既不被 Clemmensen 方法还原, 也不被黄鸣龙方法还原, 但是用无水肼的剧烈作用可以使其还原^[523]。在用 Clemmensen 还原时, 频哪醇 (19-55) 则常常是副产物。

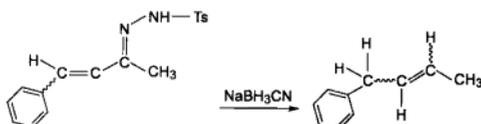
另外还有一些可以将醛或酮中的 C=O 还原成 CH₂ 的方法^[524], 如: Me_3SiCl , 而后用 $\text{Et}_3\text{SiH/TiCl}_4$ 处理^[525]; 硼氢化物交换树脂上的 Ni (OAc)₂^[526]; 在吡啶多氟化氢盐 (缩写为 PPHF) 上的 Et_3SiH ^[527]。对于芳酮 (ArCOR 或 ArCOAr) 则可以用: $\text{NaBH}_4\text{-F}_3\text{CCOOH}$ ^[528]; $\text{NaBH}_4\text{-AlCl}_3$ ^[529]; $\text{HCOONH}_4\text{-Pd-C}$ ^[530]; 或在 F_3CCOOH 中的三烷基硅烷^[531]。大多数这些试剂也能将芳醛 ArCHO 还原成甲苯 ArCH_3 ^[532]。脂肪醛 RCHO 可以被夹心型化合物二氯二茂钛 (C_5H_5)₂TiCl₂ 还原成 RCH_3 ^[533]。1,2-二酮中的一个羰基能被 H₂S 和胺催化^[534] 或在回流的乙酸中被 HI 选择性地还原^[535]。酮中的一个羰基则可以被铜和硫酸或锡和 HCl 还原^[536];



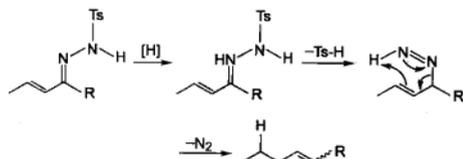
1,3-二酮中的一个羰基则可以选择地被催化氢化^[537]。

羧酸衍生物的一个羰基在某些情况下可以被还原。内酯被 Cp_2TiCl_2 处理后再与大孔树脂 15[®] 上的 Et_3SiH 反应后可以得到环醚^[538]。

实现此反应的一个间接途径是用 NaBH_4 、 BH_3 、邻苯二酚硼烷、双苄氧基硼烷或 NaBH_3CN 还原苯磺酰脲 ($\text{R}_2\text{C}=\text{N}-\text{NHTs}$), 生成 R_2CH_2 。 α, β -不饱和苯磺酰脲用 NaBH_3CN 或 $\text{NaBH}_4\text{-HOAc}$ 或邻苯二酚硼烷进行还原, 会使双键迁移到原来被羰基占据的位置, 即使双键迁移可能会导致失去与芳环的共轭^[539]。例如:



此过程显然包括了一个环状机理:

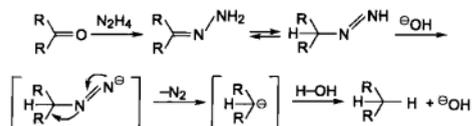


另一种间接的方法是先先将醛或酮转变成缩醛或缩硫酮, 然后将它们脱硫 (14-34)。

有趣的是, 胺在低价钛 ($\text{TiCl}_3/\text{Li}/\text{THF}$) 的作用下能脱氨基形成相应的亚甲基化合物^[540]。

Wolff-Kishner 反应机理^[541] 的第 1 步是脎的形成 (16-19), 脎在碱的存在下发生还原反应。

最可能的还原方式是：



对于 Clemmensen 还原的机理则知之甚少，曾经提出过一些可能的机理^[542]，包括以铟-卡宾为中间体的机理^[543]。有一个可以肯定的是，相应的醇不是还原的中间产物，因为用其它方法制备得到的醇不发生此反应。值得注意的是，醇也不是 Wolff-Kishner 反应的中间体。

OS I, 60; II, 62, 499; III, 410, 444, 513, 786; IV, 203, 510; V, 533, 747; VI, 62, 293, 919; VII, 393; 另见 OS IV, 218; VIII, 18.

19-34 羧酸还原成醇

二氢-去-氧-双取代



羧酸很易被 LiAlH_4 还原成一级醇^[544]，反应不会停留在醛阶段（见 10-90）。此反应的条件非常温和，在室温下进行得非常顺利。另外一些氢化物也可以实现反应^[545]，但是 NaBH_4 不行（见表 19.5）^[546]。此外催化氢化一般也是无效的^[547]。硼烷是还原羧基的很好试剂（表 19.4），能在其它许多官能团存在下选择性地还原羧基（但以差不多的速率与双键进行反应）^[548]。硼烷也可以还原羧酸盐^[549]。氢化铝可以使 COOH 还原而不影响分子中的碳-卤键。反应也可以由 SmI_2 在碱性介质^[550]或 H_3PO_4 水溶液^[551]或直接在水溶液中^[552]完成。 NaBH_4 和 I_2 的混合物则可以将氨基酸还原成氨基醇^[553]。

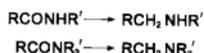
OS III, 60; VII, 221, 530; VIII, 26, 434, 528.

19-35 酰胺还原成胺

二氢-去-氧-双取代



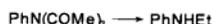
酰胺可以被 LiAlH_4 或用催化氢化的方法还原成胺^[554]，后者通常要在高温高压下进行。甚至使用 LiAlH_4 时，酰胺的还原也要比其它官能团困难，而且其它官能团被还原时，通常不会影响到酰胺官能团。 NaBH_4 本身不能还原酰胺，但在某些其它试剂^[555]，如碘^[556]存在的情况下，它也能还原酰胺。取代酰胺能发生类似的反应：



硼烷^[557]和在 1-丙醇中的金属钠^[558]对于这三类酰胺来说都是很好的还原剂。另一种可以将双

取代酰胺还原为胺的试剂是三氯硅烷^[559]。二甲氨基硼氢化钠能还原无取代和双取代的酰胺，但是不能还原单取代的酰胺^[560]。

对于某些 RCONR'_2 来说， LiAlH_4 会引起裂解，生成醛（10-91）或醇。三乙基硼氢化锂能够将大多数 N,N -二取代的酰胺还原成醇，而不与无取代的或 N -取代的酰胺反应^[561]。 LiAlH_4 可将内酰胺高产率地还原成环胺，但有时也会使内酰胺裂解。 $\text{LiBHEt}_3/\text{Et}_3\text{SiH}$ 也是一种很有效的还原剂^[562]。酰亚胺一般两侧都被还原，但有时也可以通过控制条件使其只有一侧被还原。环状的非环状的酰亚胺都按这种方式进行反应，但非环酰亚胺则经常发生断裂，如^[563]：

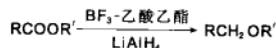


酰基磺胺类化合物则可以被 $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ ^[564]或 SmI_2/DMPU ^[565]还原（ $\text{RCONHSO}_2\text{Ph} \rightarrow \text{RCH}_2\text{NHSO}_2\text{Ph}$ ）。

OS IV, 339, 354, 564; VI, 382; VII, 41.

19-36 羧酸酯还原成醚

二氢-去-氧-双取代

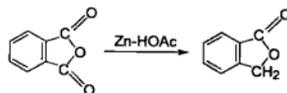


羧酸酯或内酯能被还原成醚，然而更常见过程是生成 2mol 醇（19-38）。使用 BF_3 -乙醚络合物及 LiAlH_4 、 LiBH_4 或 NaBH_4 中的任一种形成的试剂^[566]，或用二氯代硅烷和紫外光辐照^[567]，或采取催化氢化的办法，可以将酯还原成醚。与 BF_3 反应时，二级 R' 反应效果比较好，而一级 R' 效果却不好。这是因为如果用一级 R' ，则会发生 19-38 反应。内酯还原得到环醚^[568]。硫代酯（ RCSOR' ）则可以被 Raney 镍还原成醚 $\text{RCH}_2\text{OR}'$ （14-34）^[569]，因为硫代酯可以从羧酸酯制备（16-10），所以这个反应提供了一种从羧酸酯制备醚的间接方法。硫醇酯 RCOSR' 则可以被还原成硫醚 $\text{RCH}_2\text{SR}'$ ^[570]。

见 19-39, 10-86.

19-37 环酐还原成内酯，羧酸衍生物还原成醇

二氢-去-氧-双取代



环酐可被 Zn-HOAc 、氢和铂或 $\text{RuCl}_2(\text{Ph}_3\text{P})_3$ ^[571]、 NaBH_4 ^[572]、甚至 LiAlH_4 还原成内酯，但是用最后一种试剂反应时得到的经常是二醇。使用 BINOL-AlHOEt 复合物可以使还原过程平稳地进行，得到内酯^[573]。而使用某些试

剂则可以实现区域选择性的反应,例如:使不对称酸酐的两个 C=O 中的某个被还原^[574]。开链酸酐则不被还原(例如:用 NaBH₄)或是生成 2mol 醇。氢化锂铝通常可以将开链的酸酐还原成 2mol 醇,而对于环状酸酐用 LiAlH₄ 还原的反应,则可以通过控制反应使产物为二醇或内酯^[575]。将甲醇和 THF 中的 NaBH₄ 逐滴滴入反应体系,可以在将开链酸酐还原成 1mol 醇和 1mol 羧酸^[576]。

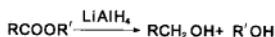
酰卤可被 LiAlH₄、NaBH₄ 或其它金属氢化物还原成醇^[577](见表 19.5),但是却不能被硼烷还原。

通常情况下,将酰胺还原成醇非常困难,一般都是将酰胺还原成胺。一个例外是用 LiH₂NBH₃ 可以将其还原成醇^[578]。用丙醇中的金属钠还原,也可以得到醇^[579]。用 NaBH₄ 的盐酸溶液还原酰基咪唑也能得到相应的醇^[580]。

有机合成(OS)中没有相应的参考资料,但可以在 OS II,526 中见到相关的还原反应;在 OS VI,482 中见到与还原成醇相关的资料;在 OS IV,271 中见到与还原酰卤相关的资料。

19-38 羧酸酯还原成醇

二氢,羟基-去-氧,烷氧基-三取代



酯可被氢化锂铝还原,生成 2mol 醇^[581]。此反应的应用范围很广,可用于许多酯的还原。令人感兴趣的是得到了另一个产物 R'OH,它类似于“水解”酯的方法。内酯反应生成二醇。使用 DIBAL-H、三乙基硼氢化锂以及回流条件下的 BH₃-SMe₂ 的 THF 溶液^[583]也可以得到相同的产物^[582]。NaBH₄ 能还原酚酯,特别是那些带吸电子基的酚酯^[584],但是与其它酯的反应通常很慢,以致那些反应很少能应用(但也有例外^[585]),一般来说,有可能只还原醛或酮,而不还原同一分子中的酯基。但是在某些化合物存在的条件下,NaBH₄ 也能还原酯(参见表 19.5)^[586]。在高温高压下,利用铜铬铁作催化剂^[587]则可用氢化的方法将酯还原成醇。一般在低压情况下,酯基不能通过催化氢化还原。在 LiAlH₄ 被发现之前,完成此反应的最普遍的方法是用钠和乙醇,此法被称为 Bouveault-Blanc 法。当需要选择性还原时,此法仍然常常被使用。可参考 19-36, 19-39 及 10-86。

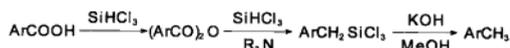
OS II,154,325,372,468; III,671; IV,834; VI,781; VII,356; VIII,155; IX,251.

19-39 羧酸或羧酸酯还原成烷烃

三氢-去-烷氧基,氧-三取代,等



用试剂二氯二茂钛还原酯的反应方式不同于 10-86、19-36 或 19-38,它得到的产物是烷烃 RCH₃ 和醇 R'OH^[588]。反应机理可能涉及烯炔中间体。芳香酸与三氯硅烷先在 MeCN 中回流,然后加入三丙胺,最后用 KOH 和 MeOH 处理(在除去 MeCN 后)^[588],则可得到甲苯。反应过程如下^[588]:



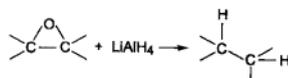
芳香酸的酯不能按此方法还原,所以可以在 COOR' 存在下还原一个芳香族的 COOH^[589]。但是,芳香酯还可以被另一种改进的三氯硅烷方法还原^[590]。使用氢化双(2-甲氧基乙氧基)铝钠 NaAlH₂(OC₂H₄OMe)₂ (Red-Al) 可以将邻对位的羟基苯甲酸还原成甲基苯酚 CHOC₆H₄CH₃^[591]。

通过相应的对甲苯磺酰肼(RCONHNH₂)与 LiAlH₄ 或硼烷^[593]反应,可以将羧酸间接地^[592]还原成相应的烷烃。

OS VI,747.

19-40 环氧化物的彻底还原

OC-仲-氢-去-烷氧基化



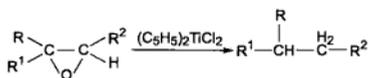
环氧乙烷的还原反应是氢取代烷氧基的特殊例子,反应很容易发生^[838]。最常用的试剂是 LiAlH₄^[839]。反应属于 S_N2 反应,产物构型翻转。取代在环己烷上的环氧化合物可在特定的方向被断裂,得到了位于直立键的醇。由于反应的类型是 S_N2,如果有可能,断裂后的产物通常是三级醇。若无法得到三级醇则得到二级醇。然而,对于特定的底物,环氧化合物能通过别的还原方式开环:它可以被 NaBH₄-ZrCl₄^[840], Pd/C/HCOONH₄^[841], SiO₂-Zn(BH₄)₂^[842] 或 THF 中的 BH₃^[843] 还原。还可以采用其它试剂进行反应,例如,乙醇中的钠汞齐、乙二胺中的锂^[844]、Bu₃SnH-Na^[845] 以及催化氢解作用^[846]。化学选择性和区域选择性开环(例如,烯丙基环氧化物的开环、环氧酮和环氧酯的开环)可以通过 SmI₂^[847]、HCOOH-NEt₃/钨催化剂^[848]、双(2-甲氧基乙氧基)氢化铝钠(Red-Al)^[849] 实现。高立体位阻的环氧化合物能很方便地被三乙基硼氢

化锂还原, 反应中并不发生重排^[850]。

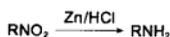
环氧酮能被萘基锂^[851]或 THF/MeOH 中的 Cp_2TiCl ^[852] 还原, 生成 β -羟基酮。在甲醇中用 SmI_2 还原环氧酰胺, 得到 α -羟基酰胺^[853]。

环氧化合物能被 $Me_3SiCl-NaX$ (Me_2SiH)₂O 还原成卤化物 (产物是溴代烷或碘代烷, 而不是醇)^[854]。

虽然环氧化物还原的产物通常是醇 (10-85), 但它能被二氯二茂钛^[533]或 $Et_3SiH-BH_3$ ^[594] 彻底还原到烷烃。



19-41 硝基化合物还原成胺

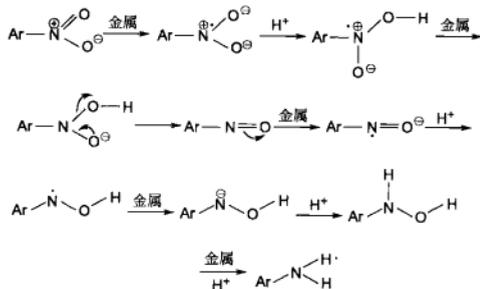


脂肪族^[595]和芳香族的硝基化合物都能被还原成胺, 不过由于芳香族的硝基化合物比较好制备, 此反应经常应用于芳香族硝基化合物。Zn、Sn 或 Fe (有时也用其它金属) 和酸或催化氢化^[596]均可用于芳香族硝基化合物的还原。乙醇水溶液中的金属铜和氯化铵也可以将芳香族硝基化合物还原成相应的苯胺衍生物^[597]。钐和催化量的碘也能完成此反应^[598]。超声辐射下, $Al(Hg)$ 的 THF 溶液是一种温和的还原剂^[599]。其它的一些还原剂^[600]有: $Et_3SiHRhCl(PPh_3)_3$ ^[601]、 AlH_3-AlCl_3 、甲酸和 $Pd-C$ ^[602]、以及硫化物如 $NaHS$ 、 $(NH_4)_2S$ 或多硫化物。与硫化物或多硫化物的反应被称为 Zinin 还原^[603]。 $LiAlH_4$ 可以将脂肪族硝基化合物还原成胺, 但当它作用于芳香族硝基化合物时, 得到的则是偶氮化合物 (19-59)。大多数金属氢化物, 包括 $NaBH_4$ 和 BH_3 , 并不还原硝基, 但当有 $NiCl_2$ 或 $CoCl_2$ 等催化剂存在时, $NaBH_4$ 则可以将脂肪族和芳香族硝基化合物还原成胺^[604]。在 $Ni(OAc)_2$ 存在下, 用硼烷交换树脂反应也能得到胺^[605]。单独用 $NaBH_4$ 与芳香族硝基化合物反应时, 只将芳环还原成环己烷环, 而硝基保留^[606], 或者将硝基从环中裂解出来^[607]。用 $(NH_4)_2S$ 或其它硫化物或多硫化物还原时, 有可能只还原分子中一个或两个不同芳环上的两个或三个硝基中的一个^[608]。 N -硝基化合物中的硝基也可以被还原成氨基, 例如硝基脲 ($NH_2CONHNO_2$) 可被还原成氨基脲 ($NH_2CONHNH_2$)。面包酵母也可将芳香族硝基化合物还原成苯胺衍生物^[609]。

用某些还原剂, 特别是对于芳香族硝基化合

物的还原, 还原反应可以停留在中间阶段, 用这种方法可以制备羟胺 (19-42)、二苯肼、偶氮苯 (19-59) 和氧化偶氮苯 (19-58)。然而, 亚硝基化合物通常被认为是中间体, 但即使它确实是中间体, 也因为太活泼而不能被分离。用金属和无机酸还原的反应不能停下来, 因而产物总是胺。当芳香族或脂肪族的硝基化合物与 $HCOONH_4-Pd-C$ 反应时, 产物也总是胺^[610], 许多其它官能团 (如: $COOH$ 、 $COOR$ 、 CN 、酰胺) 则会在反应中保留 (但是酮会被还原, 见 19-33), 对于含有光学活性的烷基取代基的硝基化合物, 用此方法反应时产物构型保持^[611]。

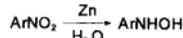
关于这些还原反应的机理研究得很少, 通常认为亚硝基化合物和羟胺是中间体, 至少对于某些反应是这样的。在大多数这些还原剂的作用下, 两种类型的化合物都生成胺 (19-43), 而产生的羟胺可以被分离出 (19-42)。人们认为用金属和酸还原时的途径如下^[612]:



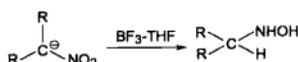
用紫外光照射溶于 0.1mol/L KCN 水溶液的某些芳香族硝基化合物, 可以得到相当高产率的相应芳香族亚硝基化合物 ($Ar-NO$)^[613]。通过电解也可以完成此反应^[614]。当硝基化合物与其它大多数还原剂反应时, 亚硝基化合物或者没有形成, 或者在反应条件下发生一步反应而分离不出来。

OS I, 52, 240, 455, 485; II, 130, 160, 175, 254, 447, 471, 501, 617; III, 56, 59, 63, 69, 73, 82, 86, 239, 242, 453; IV, 31, 357; V, 30, 346, 552, 567, 829, 1067, 1130; 80, 188.

19-42 硝基化合物还原成羟胺



在中性条件下用锌和水处理芳香族硝基化合物, 可生成羟胺^[615]。其它能完成此反应的试剂有: SmI_2 ^[616]、 N_2H_4-Rh-C ^[617] 以及 $KBH_4/BiCl_3$ ^[618]。THF 溶液中的硼烷可以将脂肪族硝基化合物 (以其盐的形式) 还原成羟胺^[619]:

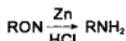


用电解法也可以将硝基化合物还原成羟胺及其它产物^[620]。

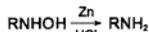
OS I, 445; III, 668; IV, 148; VI, 803; VII, 16.

19-43 亚硝基化合物和羟胺还原成胺

N-二氢-去-氧-双取代



N-氢-去-羟基化或 *N*-去羟基化

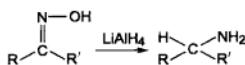


亚硝基化合物和羟胺也可以被还原硝基化合物时所用的相同试剂(19-41)还原成胺。一个例子是羟胺被乙腈中的 CS₂ 还原成胺^[621]。*N*-亚硝基化合物也会被类似地还原成胍^[622]：



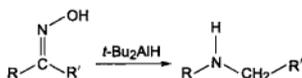
OS I, 511; II, 33, 202, 211, 418; III, 91; IV, 247. 另见 OS VIII, 93.

19-44 脞还原成一级胺或氮丙啶

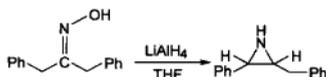


醛脞和酮脞都可以被 LiAlH₄ 还原成一级胺。此反应比酮的还原反应慢, 例如将 RCOCH=NOH 还原成 RCHOHCH=NOH 时产率只有 34%^[623]。其它能完成此反应的还原剂^[624]有: 锌和乙酸、乙醇钠、BH₃^[625]、NaBH₃CN-TiCl₃^[626]、钠和醇^[627]。催化氢化也可以实现此反应^[628]。使用面包酵母^[629]或 Ph₂SiH₂ 和一个光学活性的铑络合物催化剂^[630]时, 反应将具有立体选择性。

当还原剂为 DIBAL-H 时, 产物为一个经过重排的二级胺^[631]：



某些脞(如: ArCH₂CR=NOH 类型)用 LiAlH₄ 处理时, 得到的是氮丙啶^[632], 例如:



脞、芳脞和缩脞也能被各种还原剂(如 Zn-HCl 或 H₂ 和 Raney 镍)还原得到胺。

脞可以通过另一种方式还原, 得到亚胺(RR'C=NOH → RR'C=NH)。亚胺通常不稳定, 可被捕获得到有用的产物。完成此反应的试

剂有 Bu₃P-SPh₃^[633] 和 Ru₃(CO)₁₂^[634]。

脞也可以被还原得到羟胺(16-24)。

OS II, 318; III, 513; V, 32, 83, 373, 376.

19-45 叠氮化物还原成一级胺

N-二氢-去-二氮-双取代



叠氮化物很容易被 LiAlH₄ 还原成一级胺, 利用其它一些试剂^[635], 如 NaBH₄、PPh₃ (使用此试剂的过程被称为 Staudinger 反应)^[636]、H₂ 和催化剂、Bu₃SnH/PhSiH₃/AIBN^[637]、甲醇中的 Mg 或 Ca^[638]、面包酵母^[639]、Sm/I₂^[640]、LiMe₂NBH₃^[641]、从 SnCl₂ 或 Sn(SR)₂ 制备的锡络合物^[642], 也可以完成此反应。此反应与反应 RX → RN₃ (10-65) 联用, 已成为从卤代烷 RX 制备一级胺 RNH₂ 的重要反应, 在实验室中常常把两步反应合在一起进行^[643]。磺酰叠氮化合物(RSO₂N₃) 在异丙醇中被辐照^[644]或与 NaH 反应^[645], 可以被还原成磺酰胺(RSO₂NH₂)。

OS V, 586; VI, 433.

19-46 各种含氮化合物的还原

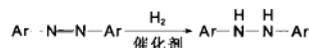
异氰酸酯-甲基胺的转变



异硫氰酸酯-甲基胺的转变



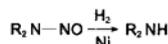
N, N-二氢加成



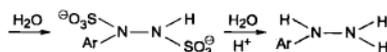
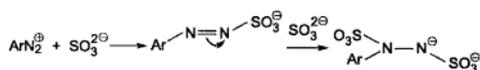
重氮盐-芳脞还原



N-氢-去-亚硝基-取代

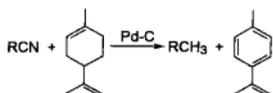


异氰酸酯和异硫氰酸酯能被 LiAlH₄ 还原成甲基胺。但四氢铝锂通常不还原偶氮化合物^[646](这些化合物实际上由 LiAlH₄ 还原相应的硝基化合物产生, 见 19-59), 但用催化氢化的方法或用二酰亚胺化合物^[647]可将偶氮化合物还原成偶氮偶氮化合物(见 15-11)。重氮盐可被亚硫酸钠还原成胍, 此还原反应可能具有如下的亲核机理^[648]：



此机理的最初产物是胍基磺酸盐, 该盐在酸

的作用下转变成产物脍。重氮盐还可以被还原成芳烃(14-24)。N-亚硝基胺可在一系列还原剂,包括 H₂ 和催化剂^[649]、BF₃-THF-NaHCO₃^[650]、NaBH₄-TiCl₄^[651] 或者水解^[652] 的作用下脱亚硝基生成二级胺。



氰基在钯-活性炭存在下,被像苧烯(作为还原剂)这样的萜烯还原可以成甲基^[653]。H₂ 也是有效的还原剂^[654],但它需要较高的温度。R 基可以是烷基或芳基。氰基 CN 在气相中可以被 2-丙醇和氧化锆还原成 CH₂OH^[655]。

OS I, 442; III, 475; 另见 OS V, 43.

19-47 磺酰卤和磺酸还原成硫醇



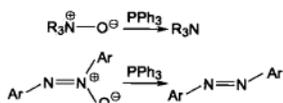
硫醇可以用 LiAlH₄ 还原磺酰卤制得^[656]。通常反应在芳香族磺酰卤上发生。用锌和乙酸或 HI 也能发生此反应。磺酸则可以被三苯基膦和 I₂ 或二芳基二硫化物的混合物还原成硫醇^[657]。反应也可能生成二硫化物(RSSR)^[658]。将磺酰氯还原成亚磺酸的反应见 10-128。

OS I, 504; IV, 695; V, 843.

19.2.2.2 从底物中除去氧的反应

19-48 氧化胺和氧化偶氮化合物的还原

N-氧-脱除

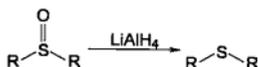


氧化胺^[659]和氧化偶氮化合物(烷基的和芳基的)^[660]能被三苯基膦^[661]定量地还原。其它一些还原剂,如:LiAlH₄、H₂-Ni、PCl₃、TiCl₃^[662]、TiCl₄和LiAlH₄、SbCl₂,也被用于此反应。氧化腈^[663]RC≡N⁺-O⁻能被三烷基膦还原成腈^[664];异氰酸酯(RNCO)可被 Cl₃SiH-Et₃N 还原成异腈 RNC^[665]。

OS IV, 166; 另见 OS VII, 57.

19-49 亚砷和砷的还原

S-氧的脱除

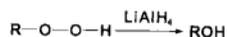


亚砷可被许多试剂还原成硫化物^[666],如:LiAlH₄、HI、Bu₃SnH^[667]、MeSiCl₃-NaI^[668]、H₂-Pd-C^[669]、NaBH₄-NiCl₂^[670]、Ph₃P^[671] 以及

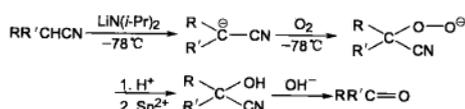
SiO₂/SOCl₂。砷对于还原剂来说通常是稳定的,但它可以被 DIBAL-H[(i-Bu)₂AlH] 还原成硫化物^[672]。一个不太常用的试剂是 LiAlH₄, 它能将某些砷被还原为硫化物,而有些砷却不被还原^[673]。砷和亚砷都可以用与硫共热(硫被氧化成 SO₂) 的方法来还原,不过亚砷在较低的温度下就能反应。通过用³⁵S 标记底物的反应可知,亚砷只是简单地将氧转移给硫,但砷的反应就比较复杂,因为原料砷的放射性失去了约 75%^[674],这表明产物硫化物中的硫大部分来自还原剂。我们不能直接把砷还原成亚砷,但可以通过间接的方法实现此还原^[675]。亚砷砷可以被一系列还原剂还原成砷醚^[676]。

OS IX, 446.

19-50 氢过氧化物和过氧化物的还原



氢过氧化物能被 LiAlH₄ 或 Ph₃P^[677]、或催化氢化的方法还原成醇。此官能团对催化氢化很敏感,事实表明,处于同一分子中的双键并不被还原^[678]。

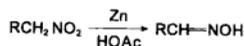


此反应是含有 α-氢的腈氧化脱氧反应中的重要一步^[679]。在 -78°C 的条件下,腈与碱反应后与 O₂ 作用,首先生成 α-氢过氧腈。然后此氢过氧腈被还原成氧醇,氧醇裂解(16-51 的逆过程)生成相应的酮。但此法不能用于制备醛(R'=H)。

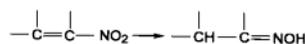
过氧化物可被 LiAlH₄ 或催化氢化裂解得到 2mol 醇。它也可被 P(OEt)₃ 还原成醚^[680]。在类似的反应中,二硫化物(RSSR')用三(二乙基氨基)磷(Et₂N)₃P 还原可得到硫醚(RSR')^[681]。

OS VI, 130.

19-51 脂肪族硝基化合物还原成脞或腈



含 α-氢的硝基化合物用锌粉和 HOAc^[682] 或其它试剂,如 CS₂-Et₃N^[683]、CrCl₂^[684] 或 NaNO₂ (用于 α-硝基砷)^[685] 还原可得脞。α-硝基烯可被次磷酸钠或 Pb-HOAc-DMF 或其它一些试剂还原成脞^[686]。



脂肪族伯硝基化合物可被二氢三硫硼化

钠^[684]或 $t\text{-BuN}\equiv\text{C}/\text{BuN}-\text{C}-\text{O}$ ^[687] 还原成腈。二级硝基化合物则通常得到酮(例如:硝基环己烷还原得到 45% 的环己酮, 30% 的环己酮肟和 19% 的 *N*-环己基羟胺)。三级脂肪族硝基化合物则不与这个试剂反应。参见 19-41。



OS IV, 932.

19.2.2.3 裂解还原

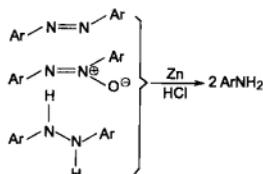
19-52 胺和酰胺的脱烷基



某些胺在还原条件下能脱烷基, *N*-丙烯基胺 ($\text{R}_2\text{N}-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) 在 DIBAL/ $\text{NiCl}_2\text{dpppp}$ ^[688] 或者 $\text{Pd}(\text{dba})_2\text{dppp}$ ^[689] 作用下生成相应的胺 ($\text{R}_2\text{N}-\text{H}$), 这里的 DIBAL = 二异丁基铝, $\text{dpppp} = 1,3\text{-双}(\text{二苯基亚膦基})\text{丙烷}$ 。TiCl₃ 和 Li 的混合物可将 *N*-苄胺转变成胺 ($\text{R}_2\text{NCH}_2\text{Ph} \rightarrow \text{R}_2\text{NH}$)^[690]。RuCl₃ 和 H₂O₂ 则可使 *N,N*-二甲胺脱甲基形成胺 ($\text{ArNMe}_2 \rightarrow \text{ArNHMe}$)^[691]。

此过程不仅限于胺, 酰胺也同样可以脱烷基。*N*-苄基酰胺在 NBS 或 AIBN 的作用下会发生脱苄基反应^[692]。

19-53 偶氮、氧化偶氮和氢化偶氮化合物还原成胺

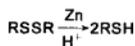


偶氮、氧化偶氮和氢化偶氮化合物都可被还原成胺^[693]。金属(尤其是锌)和酸, 以及 Na₂S₂O₄ 是常用的还原剂。硼烷虽然不能还原硝基化合物^[694], 但它能将偶氮化合物还原成胺。四氢铝锂不能还原氢化偶氮化合物或偶氮化合物, 但是当与偶氮苯反应时, 有时可以分离得到氢化偶氮化合物。LiAlH₄ 还原氧化偶氮化合物时只得到偶氮化合物(19-48)。

OS I, 49; II, 35, 39; III, 360; 另见 OS II, 290.

19-54 二硫化物还原成硫醇

S-氢-去偶联



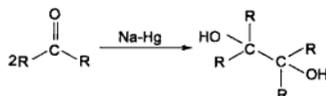
二硫化物可以被温和的还原剂^[695], 例如锌和稀酸或 Ph₃P 和 H₂O^[696], 还原成硫醇。反应也可以简单地将二硫化物和碱共热完成^[697]。其

它还原剂有: LiAlH₄、Mg/MeOH^[698]、KBH(O-*i*-Pr)₃^[699]、肼或取代肼^[700]。

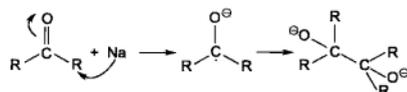
OS II, 580; 另见 OS IV, 295.

19.2.2.4 还原偶联

19-55 醛和酮双分子还原成 1,2-二醇 2/*O*-氢-偶联

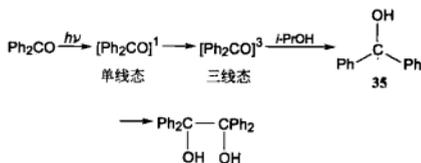


1,2-二醇(频哪醇)可由醛或酮被活泼金属, 如钠、镁或铝^[701], 还原制得。芳酮比脂肪酮的产率高。利用 Mg-MgI₂ 混合物进行的反应被称为 Gomberg-Bachmann 频哪醇合成法。在包括钠参与的许多反应中, 有直接电子转移, 将酮或醛转变为羧基, 然后发生二聚:



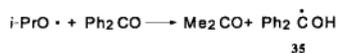
其它一些还原剂也被用于此反应^[702], 包括 SmI₂^[703]、Yb^[704]、活化的 Mn^[705]、紫外辐射下的 In^[706]、VCl₃(thf)₃/Zn^[707] 以及由 TiCl₃ 和 Mg 汞齐制备得到的还原剂^[708](一个低价态的钛试剂, 见 19-56)。二醛则可以通过此反应被 TiCl₃ 环化, 以很高的产率生成环状 1,2-二醇^[709]。两种不同醛之间的不对称偶合可在钡复合物存在下完成^[710], 而两种不同酮之间的偶合则需要 TiCl₃ 水溶液^[711]。两种醛的偶合也可以由镁和水完成^[712]。偶合生成了顺式和反式二醇的混合物, 具有“顺式选择性”的还原剂是 Cp₂TiCl₂/Mn^[713] 和 NbCl₃^[714]。

酮二聚生成 1,2-二醇的过程也可以用光化学的方法实现, 实际上, 这是最常见的光化学反应之一^[715]。底物通常是二芳酮或烷基芳基酮(虽然少数芳醛和烷酮也实现了二聚), 在异丙醇、甲苯或胺等氢给体存在下用紫外光辐照即可反应^[716]。如果是二苯甲酮在异丙醇存在下进行辐照, 酮最初发生的是 $n \rightarrow \pi^*$ 激发, 形成的单线态产物以很高的效率跃迁成 T₁ 态。



T₁ 态的产物从醇中夺取氢(参见第 152 页), 然后发生二聚。反应过程中形成的 *i*-PrO·

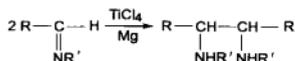
自由基将 H· 提供给另一分子的基态二甲苯, 结果产生了丙酮和另一分子 35。



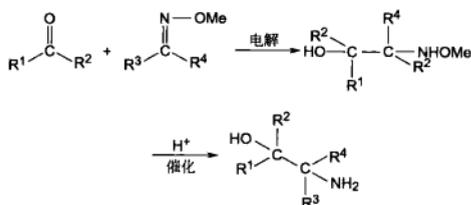
此机理^[717]预测二苯甲酮消失的量子产率应当是 2, 因为每一摩尔光子使 2 摩尔二苯甲酮转变成了 35。在有利的实验条件下, 观察到的反应的量子产率接近 2。二苯甲酮以很高的效率夺取氢。其它芳酮二聚的量子产率很低, 有些(如: 对氨基二苯甲酮、邻甲基苯乙酮)则根本不能在异丙醇中二聚(但是对氨基二苯甲酮可以在环己烷中二聚^[718])。此反应也可以用电化学方法完成^[719]。

α, ω -二醛与 Bu_3SnH 和 AIBN 反应^[720], 或者采用光化学方法^[721], 会通过激发诱导产生顺-1,2-环戊二醇。

在一个类似的过程中, 亚胺可以与许多试剂反应二聚成 1,2-二胺。这些试剂包括 $\text{TiCl}_4\text{-Mg}$ ^[722]、 In/EtOH 水溶液^[723]、 Zn/NaOH 水溶液^[724]、 $\text{Cp}_2\text{VCl}_2/\text{Zn/PhMe}_2\text{SiCl}$ ^[725]、 SnI_2 ^[726]、 $\text{NbCl}_4(\text{thf})_2$ ^[727](用于甲硅基亚胺):



当用电化学还原时, 有可能将酮和 O -甲基肟偶联得到交叉偶合的产物^[728]:

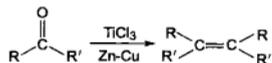


N -甲氧基氨基醇可以被还原成氨基醇^[728]。

OS I, 459; II, 71; X, 312; 81, 26.

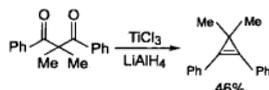
19-56 醛或酮双分子还原成烯

去-氧-偶联

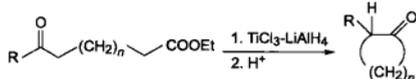


脂肪族和芳香族的醛和酮(包括环酮), 可以被 TiCl_3 和锌-铜偶以很高的产率转变成二聚的烯炔^[729]。此过程被称为 McMurry 反应^[730]。反应中所用的还原剂被称为低价钛试剂, 此反应也可以由用其它方法制备的低价钛试剂完成^[731], 如: Mg 和 $\text{TiCl}_3\text{-THF}$ 络合物^[732]、 TiCl_3 和 Zn 或 Mg ^[733]、 TiCl_3 和 LiAlH_4 ^[734]、 TiCl_3 和片状的碳化钾^[735]、 TiCl_3 和 K 或 Li ^[736]、 Zn -

Me_3SiCl ^[737] 以及从 WCl_6 和锂、或碘化锂、或 LiAlH_4 或烷基锂制备的某些化合物(见 17-17)^[738]。反应也可使二醛或二酮转变成环烯^[739]。3~16 元和 22 元环可以照此种方式关环, 如^[740]:



在羧基酯上发生的相同反应得到环酮^[741]:

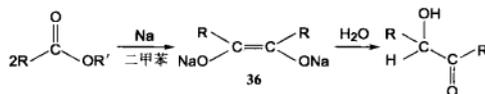


吡啶可以用 O -酰基酰胺与 Ti 粉和 Me_3SiCl ^[742] 或 $\text{TiCl}_3\text{-C}_8\text{K}$ ^[743] 反应制得; 苯并吡啶也可由非常类似的反应制得^[744]。

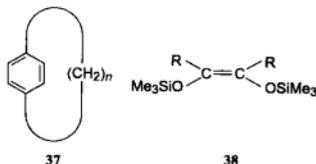
不对称烯炔可以由两种不同酮的混合物制备, 但其中的一种必须过量^[745]。反应机理包括了两种自由基最初的偶联生成 1,2-二氧化合物(频哪醇钛盐), 然后再脱氧形成产物^[746]。

OS VII, 1.

19-57 酮醇缩合



当羧酸酯和钠在回流的乙醚或苯中共热时, 会发生双分子还原, 产物为 α -羟基酮(被称为酮醇, acyloin)^[747]。该反应被称为酮醇缩合(acyloin ester condensation)^[748]。当 R 是烷基时, 反应进行得非常成功。长链的酮醇可用此法制备, 例如 $\text{R}=\text{C}_{17}\text{H}_{35}$ 。大分子量的酯, 则需要用甲苯或二甲苯作溶剂。在沸腾的二甲苯中, 用酮醇缩合的方法从二酯制备环酮醇的反应非常成功^[749]。制备 6、7 元环的产率是 50%~60%; 制备 8、9 元环的产率是 30%~40%; 制备 10~20 元环的产率是 60%~95%。更大的环也可以以此方式闭环, 所以此法是制备 10 元以上环的最好方法。尽管经常不成功, 但该反应也已经被用来制备 4 元环^[750]。双键或叁键的存在对反应没有影响^[751]。甚至苯环也可以存在, 已经用这种方法合成了许多 $n=9$ 或以上的对环芳衍生物(37)^[752]。

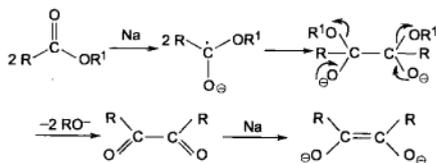


37

38

反应在三甲基氯硅烷存在下进行, 可以提高酮醇缩合的产率, 此时双负离子 **36** 可转变成双三甲硅基烯醇醚 **38**, **38** 可以被分离出来, 然后再用酸的水溶液将 **38** 水解成酮醇^[753]。这是目前酮醇缩合的标准方法。这个方法可以抑制 Dieckmann 缩合^[754] (**10-118**), 否则在形成 5、6 或 7 元环时, Dieckmann 缩合将与酮醇缩合竞争 (注意, 同一底物成环时, 通过 Dieckmann 缩合的环总是比酮醇缩合的环少一个碳原子)。Me₃SiCl 法对生成 4 元环反应的作用特别令人满意^[755]。形成 4、5 或 6 元环时采用紫外辐射还会得到更好的产率^[756]。

对该反应机理的了解不多, 但通常认为二酮 RCOCOR 是中间体^[757], 因为少量的二酮通常作为副产物被分离出来, 且当它不能被还原时 [如 (*t*-BuCO)₂], 它就是主产物。反应的可能过程是 (类似于 **19-55**):



为了解释大环容易生成的原因, 就是说, 链的两端必须互相接近, 即使这对长链来说在构象上是不利的, 但可以假定发生反应的两端在钠的表面某处相互靠近^[758]。

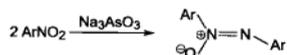
在一个相关的反应中, 芳香族羧酸在超声作用下, 在干燥 THF 中与过量 Li 反应能转变成 α -二酮 (ArCOOH \rightarrow ArCOCOAr)^[759]。

酮醇缩合法以巧妙的方式合成了第一个报道的索烃 (参见第 54 页)^[760]。但是此索烃的合成产率很低, 而且烃链在闭环前能否穿过已经形成的环, 完全依靠概率。

OS II, 114; IV, 840; VI, 167.

19-58 硝基化合物还原成氧化偶氮化合物

硝基-氧化偶氮基的还原转换



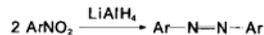
氧化偶氮化合物能从硝基化合物与某些试剂反应得到, 常用的试剂有亚砷酸钠、乙醇钠、NaTeH^[761]、NaBH₄-PhTeTePh^[762] 以及葡萄糖。对于大多数还原剂来说, 最可能的机理是一分子硝基化合物被还原成亚硝基化合物, 而另一分子硝基化合物被还原成羟胺 (**19-42**), 然后二者结合 (**12-51**)。结合步骤快于还原过程^[763]。亚硝

基化合物能被亚磷酸三乙酯或三苯基膦^[764] 或醇的碱性水溶液还原为氧化偶氮化合物^[765]。

OS II, 57.

19-59 硝基化合物还原成偶氮化合物

N-去-双氧-偶联



硝基化合物能被许多试剂还原成偶氮化合物, 其中最常用的是 LiAlH₄ 或锌与碱。对于许多试剂来说, 反应条件稍有不同, 就可能生成偶氮或氧化偶氮化合物 (**19-58**)。与 **19-58** 类似, 反应可以被看成是 ArN=O 和 ArNH₂ 的偶联 (**12-50**)。但当还原剂是 NaBH₄ 时^[766], 反应的中间体是氧化偶氮化合物。用 LiAlH₄ 可以将亚硝基化合物还原成偶氮化合物。

用锌和氢氧化钠, 或水合肼和 Raney 镍^[767], 或 LiAlH₄ 和 TiCl₃ 或 VCl₃ 之类的金属氯化物的混合物^[768], 可以将硝基化合物继续还原成氢化偶氮化合物。反应也可以电解完成。

OS III, 103.

19.2.3 底物既被氧化又被还原

属于这一类型的某些反应已经在前几章讨论过, 其中有: Tollens 缩合 (**16-46**)、偶苯酰-二苯乙醇酸重排 (**18-6**) 和 Wallach 重排 (**18-43**)。

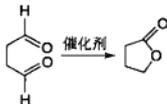
19-60 Cannizzaro 反应

Cannizzaro 醛歧化反应



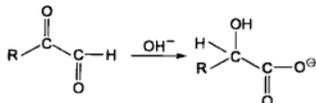
芳醛或没有 α -氢的脂肪醛用 NaOH 或其它强碱处理时发生 Cannizzaro 反应^[758]。反应中, 一分子醛将另一分子醛氧化成羧酸而自身则被还原成一级醇。有 α -氢的醛不发生此反应, 因为它们与碱作用时, 更容易发生羟醛反应 (**16-38**)^[770]。通常酸或醇的最好产率为各占 50%, 但这在某些情况下可以被改变。当醛的环上有羟基时, 过量的碱能氧化所形成的醇, 这样就提高了酸的产率 (OH⁻ 被还原成 H₂)。另一方面, 在甲醛存在下, 几乎与任何醛反应时都能获得比较高的醇产率。此时甲醛将醛还原成醇而自身被氧化成甲酸。像这类作为氧化剂的醛和作为还原剂的醛不同的反应被称为交叉的 Cannizzaro 反应^[771]。Tollens 缩合 (**16-46**) 中交叉的 Cannizzaro 反应就是它的最后一步。在铈磷复合物催化剂存在下, 1,4-二醛发生 Cannizzaro 反应 (注意此处存在 α -氢) 得到闭环

产物, 如^[772]:



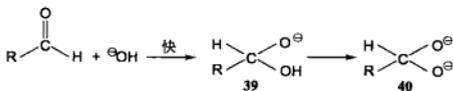
反应产物是得自正常 Cannizzaro 反应生成的羧基酸的内酯。

α -羰基醛可发生分子内的 Cannizzaro 反应:

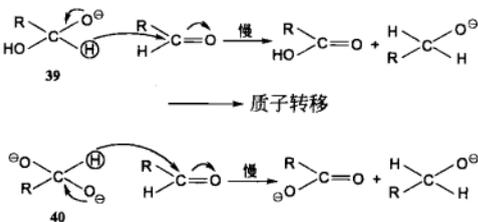


通过 $RCOCHX_2$ 类化合物的碱性水解, 也能获得此产物。 α -羰基缩醛^[773]和 γ -酮醛也能发生类似的反应。

Cannizzaro 反应^[775]的机理^[774]涉及了负氢离子的转移(第 2 类反应机理的一个例子, 参见第 718 页)。首先 OH^- 加到 $C=O$ 上得到 **39**, **39** 在碱性溶液中失去一个质子得到双负离子 **40**:



O^- 强给电子的特性使醛上的氢带着它的电子对离去能力大大增强, 这种作用在 **40** 中更强了。负氢离子离去后, 它就进攻另一分子醛, 该负氢离子可来自于 **39** 或 **40**:

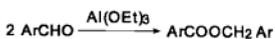


若负氢离子来自 **39**, 那么最后一步就是质子的快速转移。另一种情况下, 直接形成羧酸盐, 烷氧基从溶剂中获得质子。此机理的证据是: (1) 反应对碱是一级的, 对底物则是二级(通过 **39** 进行), 或在较高的碱浓度下, 对于底物和碱都是二级的(通过 **40** 进行); (2) 当反应在 D_2O 中进行时, 还原得到的醇不含 α -氘^[776], 说明氢来自另一分子醛而非介质^[777]。

OS I, 276; II, 590; III, 538; IV, 110.

19-61 Tishchenko 反应

Tishchenko 醛-酯-歧化

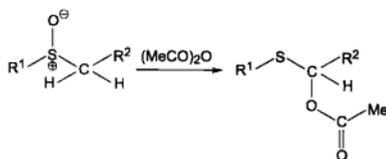


含有或不含有 α -氢的醛用乙醇铝处理时, 一分子醛被氧化, 另一分子被还原, 该反应与 19-60 类似, 但此反应中它们形成的是酯。此过程被称为 Tishchenko 反应。交叉的 Tishchenko 反应也可以发生。在碱性更强的烷氧化物, 如烷氧基镁或烷氧基钠的作用下, 带有 α -氢的醛则发生羟醛缩合反应。类似于反应 19-60, 此反应的机理涉及负氢离子的转移^[778]。Tishchenko 反应也可以被镧络合物^[780]、 Cp_2ZrH_2 ^[781]或 $BuTi(O-i-Pr)_4Li$ ^[782]催化^[779]。对于芳香醛, 还可以用四羰基合铁二钠 $Na_2Fe(CO)_4$ 催化^[783]。

OS I, 104.

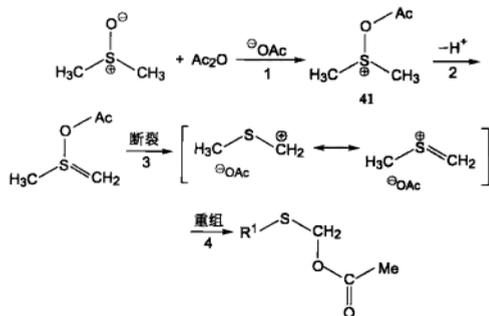
19-62 Pummerer 重排

Pummerer 甲基亚砷重排



带有 α -氢的亚砷与乙酸酐反应, 产物为 α -酰氧基硫化物。此为 Pummerer 重排的一个例子, 反应中硫被还原, 同时相邻的碳被氧化^[784]。反应产物很容易水解(10-6)生成醛 R_2CHO ^[785]。除了乙酸酐, 其它酸酐或酰卤也得到相似的产物。无机酸如 HCl 也能完成此反应, 此时 $RS-OCH_2R'$ 转变为 $RSCHClR'$ 。亚砷也可以被其它试剂转变成 α -卤代硫化物^[786], 这些试剂包括磺酰氯、NBS 和 NCS。对映选择性的 Pummerer 重排反应也已实现^[787]; 无催化剂的热重排也已有报道^[788]。

在 DMSO 中用乙酸酐反应的可能机理^[789]由以下四步反应组成:

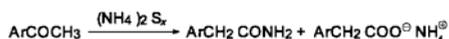


对 DMSO 和乙酸酐, 步骤 4 是分子内反应, 用 ^{18}O 同位素标记可得到的证据^[780]。但

对于其它底物, 步骤 4 可以是分子内或分子间的, 具体哪一种反应方式取决于亚砷的结构^[791]。根据底物和反应试剂的不同, 前三步的任意一步都可能是决速步。对于 Me_2SO 与 $(\text{F}_3\text{CCO})_2\text{O}$ 反应的情况, 相应的中间体 **41**^[792] 可以在室温下分离出, 然后加热, 可以得到期望的产物^[793]。关于此机理, 还有其它许多证据^[794]。

19-63 Willgerodt 反应

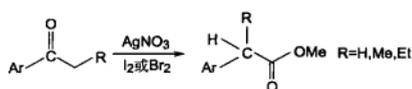
Willgerodt 羰基转换



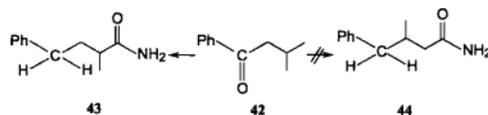
在 Willgerodt 反应中, 直链或支链的芳基烷基酮在与多硫化铵共热的条件下转变成酰胺和/或羧酸的铵盐^[795]。产物的羰基总是在链端。于是 $\text{ArCOCH}_2\text{CH}_3$ 反应生成酰胺和 $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 的盐; $\text{ArCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ 产生 $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$ 的衍生物。然而, 产率随着链的增长而急剧下降。在乙烯基和乙炔基芳香化合物以及脂肪酮上也可发生反应, 但产率通常较低。与 19-62 不同的是, Pummerer 重排包含了氧从硫到碳的转移, Willgerodt 反应涉及氧的迁移以及有机化合物的氧化。用硫和一种干燥的一级或二级胺(或氨)作为试剂的反应被称为 Kindler 改进的 Willgerodt 反应^[796]。这种情况下反应的产物是 $\text{Ar}(\text{CH}_2)_n\text{CSNR}_2$ ^[797], 它能水解成酸。当用吗啉作为胺时, 可以得到非常满意的结果。对挥发性的胺可以用其盐酸盐代替, 与 NaOAc 在 DMF 中于 100°C 下反应^[798]。二甲基胺也常常以二甲基氨基甲酸二甲基铵盐 $(\text{Me}_2\text{NCOOMe}_2\text{NH}_2^+)$ 的形式来使用^[799]。Kindler 改进的方法也可用于脂肪族酮^[800]。

烷基芳基酮可以通过完全不同的途径转变为芳乙酸衍生物。反应用硝酸银和 I_2 或

Br_2 ^[801] 处理底物。或用硝酸铈、 MeOH 和吸附在一种酸性黏土蒙脱土 K10 上的三甲基原甲酸酯处理^[802]：



Willgerodt 反应的机理还不完全清楚, 但一些假设的机理可被事实排除。例如, 有一种假设是烷基与苯环完全分开, 然后烷基用另一端进攻苯环。这种假设被以下实验事实所否定: 如异丁基苯基酮 (**42**) 发生 Willgerodt 反应时, 产物是 **43** 而不是 **44**。如果是酮的末端碳连在环上, 则便会产生 **44**^[803]：



此事实也排除了一种与 Claisen 重排 (18-33) 类似的环状中间体机理。另一个重要的事实是, 反应对于含一个支链的化合物, 如 **42** 来说, 是很成功的。但对含两个支链的化合物却不行, 如 PhCOCMe_3 ^[803]。还有一个证据是, 沿着该链发生氧化的那些化合物产生相同的产物, 例如: $\text{PhCOCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{PhCH}_2\text{COCH}_3$ 和 $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ 反应都得到 $\text{PhCH}_2\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ^[804]。所有这些事实都指出, 反应机理包括沿着该链进行连续不断的氧化和还原, 但是还不能肯定这些过程是怎么发生的。最初还原成烃的假设也可以被排除, 因为烷基苯不发生反应。在某些情况下, 可从一级和二级胺中分别分离出亚胺^[805]和烯胺^[806], 而且已经知道它们给出正常的产物, 因此可以认为它们可能是反应的中间体。

参 考 文 献

- [1] For more extensive tables, with subclassifications, see, Solovchik, S.; Krakauer, H. *J. Chem. Educ.*, **1966**, *43*, 532.
- [2] For monographs on oxidation mechanisms, see Bamford, C. H.; Tipper, C. F. H. *Comprehensive Chemical Kinetics*, vol. 16; Elsevier: NY, **1980**; *Oxidation in Organic Chemistry*; Academic Press: NY, pt. A by Wiberg, K. B., **1965**, pts. B, C, and D by Trahanovsky, W. S., **1973**, **1978**, **1982**; Waters, W. A. *Mechanisms of Oxidation of Organic Compounds*; Wiley: NY, **1964**; Stewart, R. *Oxidation Mechanisms*; W. A. Benjamin: NY, **1964**. For a review, see Stewart, R. *Isot. Org. Chem.*, **1976**, *2*, 271.
- [3] Wiberg, K. B. *Surv. Prog. Chem.*, **1963**, *1*, 211.
- [4] For a monograph on direct electron-transfer mechanisms, see Ebersson, L. *Electron Transfer Reactions in Organic Chemistry*; Springer: NY, **1987**. For a review, see Ebersson, L. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1982**, *18*, 79. For a review of multistage electron-transfer mechanisms, see Deuchert, K.; Hüning, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1978**, *17*, 875.
- [5] Littler, J. S.; Sayce, I. G. *J. Chem. Soc.*, **1964**, 2545.
- [6] For a review of the oxidation of phenols, see Mihailović, M. Lj.; Čeković, Z. in Patai *The Chemistry of the Hydroxyl Group*, pt. 1; Wiley: NY, **1971**, p. 505.
- [7] For a review, see Watt, C. I. F. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1988**, *24*, 57.
- [8] For a review of these reactions, see Nenitzescu, C. D. in Olah; Schleyer *Carbonium Ions*, vol. 2; Wiley: NY, **1970**, p. 463.
- [9] For a table of oxidation and reduction reactions, and the oxidizing and reducing agents for each, see Hudlicky, M. *J. Chem. Educ.*, **1977**, *54*, 100.

- [10] For books on certain oxidizing agents, see Mijs, W. J.; de Jonge, C. R. J. *Organic Synthesis, by Oxidation with Metal Compounds*; Plenum: NY, 1986; Cainelli, G.; Cardillo, G. *Chromium Oxidations in Organic Chemistry*; Springer: NY, 1984; Arndt, D. *Manganese Compounds as Oxidizing Agents in Organic Chemistry*; Open Court Publishing Company: La Salle, IL, 1981; Lee, D. G. *The Oxidation of Organic Compounds by Permanganate Ion and Hexavalent Chromium*; Open Court Publishing Company: La Salle, IL, 1980. For some reviews, see Curci, R. *Adv. Oxygenated Processes*, 1990, 2, 1 (dioxiranes); Adam, W.; Curci, R.; Edwards, J. O. *Acc. Chem. Res.*, 1989, 22, 205 (dioxiranes); Murray, R. W. *Chem. Rev.*, 1989, 89, 1187; *Mol. Struct. Energ.*, 1988, 5, 311 (dioxiranes); Kafafi, S. A.; Martinez, R. I.; Herron, J. T. *Mol. Struct. Energ.*, 1988, 5, 283 (dioxiranes); Krief, A.; Hevesi, L. *Organoselenium Chemistry I*; Springer: NY, 1988, p. 76 (seleninic anhydrides and acids); Ley, S. V. in *Liotta Organoselenium Chemistry*; Wiley: NY, 1987, p. 163 (seleninic anhydrides and acids); Barton, D. H. R.; Finet, J. *Pure Appl. Chem.*, 1987, 59, 937 (bismuth(V)); Fatiadi, A. J. *Synthesis*, 1987, 85 (KMnO₄); Rubottom, G. M. in Trahanovsky, Ref. 2, pt. D, 1982, p. 1 (lead tetraacetate); Fatiadi, A. J. in *Pizey Synthetic Reagents*, vol. 4; Wiley: NY, 1981, p. 147; *Synthesis*, 1974, 229 (HIO); Fatiadi, A. J. *Synthesis*, 1976, 65, 133 (MnO); Ogata, Y. in Trahanovsky, Ref. 2, pt. C, p. 295, 1978 (nitric acid and nitrogen oxides); McKillop, A. *Pure Appl. Chem.*, 1975, 43, 463 (thallium nitrate); Pizey, J. S. *Synthetic Reagents*, vol. 2; Wiley: NY, 1974, p. 143 (MnO₂); George, M. V.; Balachandran, K. S. *Chem. Rev.*, 1975, 75, 491 (nickel peroxide); Courtney, J. L.; Swansborough, K. F. *Rev. Pure Appl. Chem.*, 1972, 22, 47 (ruthenium tetroxide); Ho, T. I. *Synthesis*, 1973, 347 (ceric ion); Aylward, J. B. *Q. Rev. Chem. Soc.*, 1971, 25, 407 (lead tetraacetate); Meth-Cohn, O.; Suschitzky, H. *Chem. Ind. (London)*, 1969, 443 (MnO₂); Sklarz, B. *Q. Rev. Chem. Soc.*, 1967, 21, 3 (HIO); Korshunov, S. P.; Vereshchagin, L. I. *Russ. Chem. Rev.*, 1966, 35, 942 (MnO₂); Weinberg, N. L.; Weinberg, H. R. *Chem. Rev.*, 1968, 68, 449 (electrochemical oxidation). For reviews of the behavior of certain reducing agents, see Keefer, L. K.; Lunn, G. *Chem. Rev.*, 1989, 89, 459 (Ni-Al alloy); Málék, J. *Org. React.*, 1988, 36, 249; 1985, 34, 1 (metal alkoxyaluminum hydrides); Alpatova, N. M.; Zabusova, S. E.; Tomilov, A. P. *Russ. Chem. Rev.*, 1986, 55, 99 (solvated electrons generated electrochemically); Caubère, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1983, 22, 599 (modified sodium hydride); Nagai, Y. *Org. Prep. Proced. Int.*, 1980, 12, 13 (hydrosilanes); Pizey, J. S. *Synthetic Reagents*, vol. 1; Wiley: NY, 1974, p. 101 (LiAlH₄); Winterfeldt, E. *Synthesis*, 1975, 617 (DIBAL-H and triisobutylaluminum); Hüchel, W. *Fortschr. Chem. Forsch.*, 1966, 6, 197 (metals in ammonia or amines). For books on reductions with metal hydrides, see Seyden-Penne, J. *Reductions by the Aluminio- and Borohydrides*; VCH: NY, 1991; Strout, O.; Čášený, B.; Kubánek, V. *Sodium Dihydrodibis(2-methoxyethoxy)aluminum (SDMA)*; Elsevier: NY, 1985; Hajós, A. *Complex Hydrides*; Elsevier: NY, 1979. Also see House, H. O. *Modern Synthetic Reactions*, 2nd ed.; W. A. Benjamin: NY, 1972, Refs. 9 and 11.
- [11] For books on oxidation reactions, see Hudlicky, M. *Oxidations in Organic Chemistry*; American Chemical Society: Washington, 1990; Haines, A. H. *Methods for the Oxidation of Organic Compounds*, 2 vols.; Academic Press: NY, 1985, 1988 [The first volume (we refer to this as Haines, A. H., 1985) pertains to hydrocarbon substrates; the second, by Haines, A. H., 1988, mostly to oxygen- and nitrogen-containing substrates]; Chinn, L. J. *Selection of Oxidants in Synthesis*; Marcel Dekker: NY, 1971; Augustine, R. L.; Trecker, D. J. *Oxidation*, 2 vols.; Marcel Dekker: NY, 1969, 1971; Ref. 2.
- [12] For reviews, see Haines, A. H., 1985, Ref. 11, pp. 16, 217; Fu, P. P.; Harvey, R. G. *Chem. Rev.*, 1978, 78, 317; Valenta, Z. in Bentley; Kirby *Elucidation of Chemical Structures by Physical and Chemical Methods* (vol. 4 of Weissberger *Techniques of Chemistry*), 2nd ed., pt. 2; Wiley: NY, 1973, p. 1; House, H. O. Ref. 10, p. 34.
- [13] For a review, see Rylander, P. N. *Organic Synthesis with Noble Metal Catalysts*; Academic Press: NY, 1973, p. 1.
- [14] For a discussion, see Tsai, M.; Friend, C. M.; Muettterties, E. L. *J. Am. Chem. Soc.*, 1982, 104, 2539. See also Augustine, R. L.; Thompson, M. M. *J. Org. Chem.*, 1987, 52, 1911.
- [15] Land, D. P.; Pettiette-Hall, C. L.; McIver, Jr., R. T.; Hemminger, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 111, 5970.
- [16] Marshall, J. L.; Müller, D. E.; Uhrig, A. M. *Tetrahedron Lett.*, 1973, 3491.
- [17] House, H. O.; Orchin, M. J. *Am. Chem. Soc.*, 1960, 82, 639; Silverwood, H. A.; Orchin, M. J. *Org. Chem.*, 1962, 27, 3401.
- [18] For reviews, see Becker, H.; Turner, A. B. in Patai; Rappoport *The Chemistry of the Quinonoid Compounds*, vol. 2, pt. 2; Wiley: NY, 1988, p. 1351; Becker, H. in Patai *The Chemistry of the Quinonoid Compounds*, vol. 1, pt. 1; Wiley: NY, 1974, p. 335.
- [19] For reviews of DDQ, see Turner, A. B. in Pizey, Ref. 10, vol. 3, 1977, p. 193; Walker, D.; Hiebert, J. D. *Chem. Rev.*, 1967, 67, 153.
- [20] Braude, E. A.; Jackman, L. M.; Linstead, R. P.; Lowe, G. J. *Chem. Soc.*, 1960, 3123, 3133; Trost, B. M. *J. Am. Chem. Soc.*, 1967, 89, 1847; Ref. 18. See also Stoops, F.; Roček, J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, 94, 2719; Hashish, Z. M.; Hoodless, I. M. *Can. J. Chem.*, 1976, 54, 2261; Müller, P.; Joly, D.; Mermoud, F. *Helv. Chim. Acta*, 1984, 67, 105; Radtke, R.; Hintze, H.; Rösler, K.; Heising, A. *Chem. Ber.*, 1990, 123, 627. Also see Höfler, C.; Rüdhardt, C. *Liebigs Ann. Chem.*, 1996, 183.
- [21] For a list of reagents, with references, see Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*; VCH: NY, 1989, p. 93.
- [22] See, for example, Lefingwell, J. C.; Blum, H. J. *Chem. Commun.*, 1969, 1151.
- [23] For a review, see Pines, H.; Stalick, W. M. *Base-Catalyzed Reactions of Hydrocarbons and Related Compounds*; Academic Press: NY, 1977, p. 483. See also Reetz, M. T.; Eibach, F. *Liebigs Ann. Chem.*, 1978, 1598; Trost, B. M.; Rigby, J. H. *Tetrahedron Lett.*, 1978, 1667.
- [24] Müller, P.; Pautex, N.; Hagemann, H. *Chimia*, 1988, 42, 414.
- [25] Lee, J. G.; Kim, K. C. *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 6363.
- [26] Varma, R. S.; Kumar, D. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 9113.
- [27] DeKimpe, N.; Keppens, M.; Fonck, G. *Chem. Commun.*, 1996, 635.
- [28] For a review, see Haines, A. H.—1985, Ref. 11, pp. 6, 206. For lists of examples, with references, see Ref. 21, p. 129.
- [29] For example, see Leonard, N. J.; Musker, W. K. *J. Am. Chem. Soc.*, 1959, 81, 5631; 1960, 82, 5148.
- [30] For reviews, see Haynes, L. W.; Cook, A. G. in *Cook Enamines*, 2nd ed.; Marcel Dekker: NY, 1988, p. 103; Lee, D. G. in Augustine, Ref. 11, vol. 1, p. 102.
- [31] For reviews, see Back, T. G. in Patai *The Chemistry of Organic Selenium and Tellurium Compounds*, pt. 2; Wiley: NY, 1987, pp. 91, 110; Jerussi, R. A. *Sel. Org. Transform.*, 1970, 1, 301; See pp. 315-321; Trachtenberg, E. N. in Augustine, Ref. 11, p. 166.
- [32] Bernstein, S.; Littell, R. J. *Am. Chem. Soc.*, 1960, 82, 1235.
- [33] For example, see Barnes, C. S.; Barton, D. H. R. *J. Chem. Soc.*, 1953, 1419.
- [34] Resek, J. E.; Meyers, A. I. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 7051.
- [35] Trost, B. M.; Parquette, J. R. *J. Org. Chem.*, 1993, 58, 1579.
- [36] Evans, P. A.; Longnigne, J. M.; Modi, D. P. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 3985.
- [37] Larock, R. C.; Hightower, T. R.; Kraus, G. A.; Hahn, P.; Zheng, O. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 2423.
- [38] Bierling, B.; Kirschke, K.; Oberender, H.; Schultz, M. J. *Prakt. Chem.*, 1972, 314, 170; Kirschke, K.; Müller, H.; Timm, D. *J. Prakt. Chem.*, 1975, 317, 807; Mincione, E.; Ortaggi, G.; Sirna, A. *Synthesis*, 1977, 73; Mukaiyama, T.; Ohshima, M.; Nakatsuka, T. *Chem. Lett.*, 1983, 1207. See also Heck, R. F. *Palladium Reagents in Organic Synthesis*; Academic Press: NY, 1985, p. 103.
- [39] Cardinale, G.; Laan, J. A. M.; Russell, S. W.; Ward, J. P. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1982, 101, 199.
- [40] Barton, D. H. R.; Hui, R. A. H. F.; Ley, S. V.; Williams, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1982, 1919; Barton, D. H. R.; Godfrey, C. R. A.; Morzycki, J. W.; Motherwell, W. B.; Ley, S. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1982, 1947.
- [41] Jung, M. F.; Pan, Y.; Rathke, M. W.; Sullivan, D. F.; Woodbury, R. P. *J. Org. Chem.*, 1977, 42, 3961.
- [42] Ryu, I.; Murai, S.; Hatayama, Y.; Sonoda, N. *Tetrahedron Lett.*, 1978, 3455. For another method, which can also be applied to enol acetates, see Tsuji, J.; Minami, I.; Shimizu, I. *Tetrahedron Lett.*, 1983, 24, 5635, 5639.
- [43] See Burchard, T.; Felkin, H. *Nouv. J. Chim.*, 1986, 10, 673; Burk, M. J.; Crabtree, R. H. *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, 109, 8025; Renneke, R. F.; Hill, C. L. *New J. Chem.*, 1987, 11, 763; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1988, 27, 1526; *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, 5461; Maguire, J. A.; Boese, W. T.; Goldman, A. S. *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 111, 7088; Sakakura, T.; Ishida, K.; Tanaka, M. *Chem. Lett.*, 1990, 585; and references cited therein.
- [44] Breslow, R.; Baldwin, S. W. *J. Am. Chem. Soc.*, 1970, 92, 732. For reviews, see Breslow, R. *Chemtracts: Org. Chem.*, 1988, 1, 333; *Acc. Chem. Res.*, 1980, 13, 170; *Isr. J. Chem.*, 1979, 18, 187; *Chem. Soc. Rev.*, 1972, 1, 553.
- [45] Baldwin, J. E.; Bhatnagar, A. K.; Harper, R. W. *Chem. Commun.*, 1970, 659.
- [46] For other methods of introducing a remote double bond, see Čeković, Z.; Cvetković, M. *Tetrahedron Lett.*, 1982, 23, 3791; Czekay, G.; Drewello, T.; Schwarz, H. *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 111, 4561. See also Bégué, J. *J. Org. Chem.*, 1982, 47, 4268; Nagata, R.; Saito, I. *Synlett*, 1990, 291.

- [47] Breslow, R.; Corcoran, R. J.; Snider, B. B.; Doll, R. J.; Khanna, P. L.; Kaley, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 905. For related approaches, see Wolner, D. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 4613; Breslow, R.; Brandl, M.; Hunger, J.; Adams, A. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 3799; Bahr, R.; Breslow, R. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 535; Orito, K.; Ohto, M.; Suginome, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 1076.
- [48] Akiyama, S.; Nakatsuji, S.; Nomura, K.; Matsuda, K.; Nakashima, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 948.
- [49] Paquette, L. A.; Weber, J. C.; Kobayashi, T.; Miyahara, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 8591. For a monograph on dodecahedrane and related compounds, see Paquette, L. A.; Doherty, A. M. *Polyquinane Chemistry*; Springer: NY, **1987**. For reviews, see in Olah, G. A. *Cage Hydrocarbons*; Wiley: NY, **1990**, the reviews by Paquette, L. A. p. 313, and by Fessner, W.; Prinzbach, H. p. 353; Paquette, L. A. *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1051; *Top. Curr. Chem.*, **1984**, *119*, 1, in Lindberg *Strategies and Tactics in Organic Synthesis*; Academic Press: NY, **1984**, p. 175.
- [50] For reviews, see Hudlicky, M. Ref. 11, pp. 114, 132; Haines, A. M. 1988, Ref. 11, pp. 5, 326; Müller, P. in Patai *The Chemistry of Functional Groups, Supplement E*; Wiley: NY, **1980**, p. 469; Cullis, C. F.; Fish, A. in Patai *The Chemistry of the Carbonyl Group*, vol. 1; Wiley: NY, **1966**, p. 129. For a lengthy list of reagents, with references, see Ref. 21, p. 604.
- [51] For thorough discussions, see Lee, D. G. Ref. 30, p. 56; and (with respect to chromium and manganese reagents) House, H. O. Ref. 10, p. 257.
- [52] Various forms of H_2CrO_4 and of CrO_3 are used for this reaction. For a review, see Cainelli, G.; Cardillo, G. Ref. 10, p. 118. For discussions, see Fieser, L. F.; Fieser, M. *Reagents for Organic Synthesis*, vol. 1; Wiley: NY, **1967**, pp. 142, 1059, and subsequent volumes in this series.
- [53] For the use of MnO_2 on silica gel with microwave irradiation, see Varma, R. S.; Saini, R. K.; Dahiya, R. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 7823. For an example on bentonite clay with microwave irradiation, see Martínez, L. A.; García, O.; Delgado, F.; Alvarez, C.; Patiño, R. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 5293.
- [54] For a review, see Lee, D. G.; van den Engh, M. in Trahanovsky, Ref. 2, pt. B, p. 197.
- [55] Bowden, K.; Heilbron, I. M.; Jones, E. R. H.; Weedon, B. C. L. *J. Chem. Soc.*, **1946**, 39; Bowers, A.; Halsall, T. G.; Jones, E. R. H.; Lemlin, A. J. *J. Chem. Soc.*, **1953**, 2548. Also see Scott, S. L.; Bakac, A.; Espenson, J. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 4605.
- [56] For example, see Djerassi, C.; Hart, P. A.; Warawa, E. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 78.
- [57] Harding, K. E.; May, L. M.; Dick, K. F. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 1664.
- [58] For a comparative study of Jones's, Collins's, and Corey's reagents, see Warrener, R. N.; Lee, T. S.; Russell, R. A.; Paddon-Row, M. N. *Aust. J. Chem.*, **1978**, *31*, 1113.
- [59] Collins, J. C.; Hess, W. W.; Frank, F. J. *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 3363; Ratcliffe, R.; Rodehorst, R. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 4000; Stensjö, K. *Acta Chem. Scand.*, **1971**, *25*, 1125; Collins, J. C.; Hess, W. W. *Org. Synth. Coll.*, **1955**, *3*, 644; Sharpless, K. B.; Akashi, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 5927.
- [60] Corey, E. J.; Suggs, J. W. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 2647. For reviews of this and related reagents, see Luzzio, F. A.; Guziec Jr., F. S. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1988**, *20*, 533; Piancatelli, G.; Scettri, A.; D'Auria, M. *Synthesis*, **1982**, 245. For an improved method of preparing this reagent, see Agarwal, S.; Tiwari, H. P.; Sharma, J. P. *Tetrahedron*, **1990**, 46, 4417.
- [61] Coates, W. M.; Corrigan, J. R. *Chem. Ind. (London)*, **1969**, 1594; Corey, E. J.; Schmidt, G. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 399; Czernecki, S.; Georgoulis, C.; Stevens, C. L.; Vijayakumar, K. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 1699.
- [62] Cardillo, G.; Orena, M.; Sandri, S. *Synthesis*, **1976**, 394.
- [63] Moiseenkova, A. M.; Cheski, B. A.; Veselovskii, A. B.; Veselovskii, V. V.; Romanovich, A. Ya.; Chizhov, B. A. *J. Org. Chem. USSR*, **1987**, *23*, 1646.
- [64] Stevens, R. V.; Chapman, K. T.; Weller, H. N. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 2030. See also Schneider, M.; Weber, J.; Fallner, P. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 364; Mohrig, J. R.; Nienhuis, D. M.; Linck, C. F.; van Zoeren, C.; Fox, B. G.; Mahaffy, P. G. *J. Chem. Educ.*, **1985**, *62*, 519.
- [65] For a review of oxidations and other reactions with supported reagents, see McKillop, A.; Young, D. W. *Synthesis*, **1979**, 401.
- [66] Cainelli, G.; Cardillo, G.; Orena, M.; Sandri, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 6737; Santaniello, E.; Ponti, F.; Manzocchi, A. *Synthesis*, **1978**, 534. See also San Filippo Jr., J.; Chern, C. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 2182.
- [67] Regen, S. L.; Kotzel, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 3837; Noureldin, N. A.; Lee, D. G. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 4889. See also Menger, F. M.; Lee, C. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 3446.
- [68] For a review of phase transfer assisted permanganate oxidations, see Lee, D. G. in Trahanovsky, Ref. 2, pt. D, p. 147.
- [69] See, for example, Hutchins, R. O.; Natale, N. R.; Cook, W. J. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 4167; Landini, D.; Montanari, F.; Rolla, F. *Synthesis*, **1979**, 134; Pletcher, D.; Tait, S. J. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1979**, 788.
- [70] Morris Jr., P. E.; Kiely, D. E. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 1149.
- [71] Yamawaki, J.; Sumi, S.; Ando, T.; Hanfusa, T. *Chem. Lett.*, **1983**, 379.
- [72] Though ketones are much less susceptible to further oxidation than aldehydes, such oxidation is possible (19-8), and care must be taken to avoid it, usually by controlling the temperature and/or the oxidizing agent.
- [73] For some other reagents, not mentioned here, see Kaneda, K.; Kawanishi, Y.; Teranishi, S. *Chem. Lett.*, **1984**, 1481; Semmelhack, M. F.; Schmid, C. R.; Cortés, D. A.; Chou, C. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 3374; Cameron, R. E.; Bocarsly, A. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 6116; Anelli, P. L.; Biffi, C.; Montanari, F.; Quici, S. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 2559; Bilgrien, C.; Davis, S.; Drago, R. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 3786; Nishiguchi, T.; Asano, F. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1531; Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 7277. See also Ref. 21, p. 604.
- [74] Lee, D. G.; Spitzer, U. A. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 3589. See also Rao, Y. S.; Filler, R. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 3304; Lou, J. *Synth. Commun.*, **1989**, *19*, 1841; *Chem. Ind. (London)*, **1989**, 312.
- [75] Lou, J.-D.; Lu, L.-H. *Synth. Commun.*, **1997**, *27*, 3701.
- [76] Khadilkar, B.; Chitnavis, A.; Khare, A. *Synth. Commun.*, **1996**, *26*, 205.
- [77] Varma, R. S.; Saini, R. K. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 1481.
- [78] Griffith, W. P.; Ley, S. V.; Whitcombe, G. P.; White, A. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 1625; Griffith, W. P.; Ley, S. V. *Aldrichimica Acta*, **1990**, *23*, 13; Markó, I. E.; Giles, P. R.; Tsukazaki, M.; Chellé-Regnaud, I.; Urch, C. J.; Brown, S. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 12661. This reagent has been bound to a polymer; see Hinzen, B.; Lenz, R.; Ley, S. V. *Synthesis*, **1998**, 977. In the presence of molecular oxygen, it is catalytic in TPAP; see Lenz, R.; Ley, S. V. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 3291.
- [79] Einhorn, J.; Einhorn, C.; Ratajczak, F.; Pierre, J.-L. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 7452.
- [80] de Nooy, A. E. J.; Besemer, A. C.; van Bekkum, H. *Synthesis*, **1996**, 1153; Leanna, M. R.; Sowin, T. J.; Morton, H. E. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 5029.
- [81] Bobbitt, J. M. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 9367; Kernag, C. A.; Bobbitt, J. M.; McGrath, D. V. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 1635.
- [82] For other methods, see Jung, M. E.; Brown, R. W. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 2771; Kaneda, K.; Kawanishi, Y.; Jitsukawa, K.; Teranishi, S. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 5009; Siedlecka, R.; Skarzewski, J.; Mlochowski, J. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 2177.
- [83] Trost, B. M.; Masuyama, Y. *Isr. J. Chem.*, **1984**, *24*, 134. For a method involving H_2O_2 and another catalyst, see Sakata, Y.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 6233.
- [84] Tomioka, H.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 539.
- [85] Stevens, R. V.; Chapman, K. T.; Stubbs, C. A.; Tam, W. W.; Albizzati, K. F. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 4647.
- [86] Tomioka, H.; Takai, K.; Oshima, K.; Nozaki, H. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 1605.
- [87] Maione, A. M.; Romeo, A. *Synthesis*, **1984**, 955.
- [88] Doyle, M. P.; Dow, R. L.; Bagheri, V.; Pattie, W. J. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 476.
- [89] For a list of references to the selective oxidation of various types of alcohol, see Kulkarni, M. G.; Mathew T. S. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 4497.
- [90] Kim, K. S.; Chung, S.; Cho, I. H.; Hahn, C. S. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 2559. See also Kim, K. S.; Song, Y. H.; Lee, N. H.; Hahn, C. S. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 2875.
- [91] Morey, J.; Dzieleznak, A.; Saa, J. M. *Chem. Lett.*, **1985**, 263.
- [92] Nakano, T.; Terada, T.; Ishii, Y.; Ogawa, M. *Synthesis*, **1986**, 774.
- [93] Sheikh, M. Y.; Eadon, G. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 257.
- [94] Krafft, M. E.; Zorc, B. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 5482.
- [95] Choudhary, B. M.; Reddy, N. P.; Kantam, M. L.; Jamil, Z. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 6257.
- [96] For a review, see Djerassi, C. *Org. React.*, **1951**, *6*, 207. For the use of a new catalyst, see Akamanchi, K. G.; Chaudhari, B. A. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 6925.

- [97] The DCC is converted to dicyclohexylurea, which in some cases is difficult to separate from the product. One way to avoid this problem is to use a carbodiimide linked to an insoluble polymer: Weinschenker, N. M.; Shen, C. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 3285.
- [98] Pfitzner, K. E.; Moffatt, J. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 5661, 5670; Fenselau, A. H.; Moffatt, J. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 1762; Albright, J. D.; Goldman, L. *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 1107.
- [99] For a review of activated Me₂SO reagents and their use in this reaction, see Mancuso, A. J.; Swern, D. *Synthesis*, **1981**, 165.
- [100] Albright, J. D.; Goldman, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 2416.
- [101] Parikh, J. R.; Doering, W. von E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 5507.
- [102] Huang, S. L.; Omura, K.; Swern, D. *Synthesis*, **1978**, 297.
- [103] Omura, K.; Swern, D. *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 1651. See also Marx, M.; Tidwell, T. T. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 788. For a modification of the Swern oxidation, see Liu, Y.; Vederas, J. C. *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 7856. For the effect of bases, see Chrisman, W.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 2053.
- [104] Albright, J. D. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 1977.
- [105] Taber, D. F.; Amedeo Jr., J. C.; Jung, K. J. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 5621.
- [106] Takano, S.; Inomata, K.; Tomita, S.; Yanase, M.; Samizu, K.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 6619.
- [107] Godfrey, A. G.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 4825.
- [108] Bauer, D. P.; Macomber, R. S. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 1990.
- [109] Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4155.
- [110] For example, see Frigerio, M.; Santagostino, M. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 8019.
- [111] Meyer, S. D.; Schreiber, S. L. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 7549.
- [112] Plumb, J. B.; Harper, D. *J. Chem. Eng. News*, **1990**, July 16, p. 3. For an improved procedure, see Ireland, R. E.; Liu, L. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 2899.
- [113] Moriarty, R. M.; Prakash, O. *Acc. Chem. Res.*, **1986**, *19*, 244; Moriarty, R. M.; John, L. S.; Du, P. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 641; Moriarty, R. M.; Gupta, S.; Hu, H.; Berenschot, D. R.; White, K. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 686; Moriarty, R. M.; Hu, H.; Gupta, S. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 1283.
- [114] DeMico, A.; Margarita, R.; Parlanti, L.; Vescovi, A.; Piancatelli, G. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 6974.
- [115] Varma, R. S.; Saini, R. K.; Dahiya, R. *J. Chem. Res. (S)*, **1998**, 120.
- [116] Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Giovannini, P. P.; Medici, A.; Pedrini, P.; Poli, S. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 441.
- [117] See Müller, P. *Chimia*, **1977**, *31*, 209; Wiberg, K. B. in Wiberg, Ref. 2, p. 142; Venkatasubramanian, N. *J. Sci. Ind. Res.*, **1963**, *22*, 397; Waters, W. A. Ref. 2, p. 49; Stewart, R. Ref. 2, p. 37; Durand, R.; Geneste, P.; Lamaty, G.; Moreau, C.; Pomarès, O.; Roque, J. P. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1978**, *97*, 42; Sengupta, K. K.; Samanta, T.; Basu, S. N. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 205.
- [118] Westheimer, F. H. *Chem. Rev.*, **1949**, *45*, 419; p. 434; Holloway, F.; Cohen, M.; Westheimer, F. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1951**, *73*, 65.
- [119] Stewart, R.; Lee, D. G. *Can. J. Chem.*, **1964**, *42*, 439; Awasthy, A.; Rotek, J.; Moriarty, R. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 5400; Kwart, H.; Nickle, J. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *98*, 2881 and cited references; Sengupta, K. K.; Samanta, T.; Basu, S. N. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 681. See also Müller, P.; Perlbirger, J. *Helv. Chim. Acta*, **1974**, *57*, 1943; Agarwal, S.; Tiwari, H. P.; Sharma, J. P. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 1963.
- [120] Westheimer, F. H.; Nicolaides, N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, *71*, 25. For other evidence, see Brownell, R.; Leo, A.; Chang, Y. W.; Westheimer, F. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 406; Rotek, J.; Westheimer, F. H.; Eschenmoser, A.; Moldoványi, L.; Schreiber, J. *Helv. Chim. Acta*, **1962**, *45*, 2554; Lee, D. G.; Stewart, R. *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 2868; Wiberg, K. B.; Schäfer, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 455; **1969**, *91*, 927, 933; Müller, P. *Helv. Chim. Acta*, **1970**, *53*, 1869; **1971**, *54*, 2000; Lee, D. G.; Raptis, M. *Tetrahedron*, **1973**, *29*, 1481.
- [121] Rahman, M.; Rotek, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 5455, 5462; Doyle, M. P.; Swedo, R. J.; Rotek, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 8352; Wiberg, K. B.; Mukherjee, S. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 1884, 6647.
- [122] For a review, see Cockerill, A. F.; Harrison, R. G. in Patai *The Chemistry of Functional Groups, Supplement A*, pt. 1; Wiley: NY, **1977**, p. 264.
- [123] See Barter, R. M.; Littler, J. S. *J. Chem. Soc. B*, **1967**, 205. For evidence that oxidation by HNO₂ involves a hydrate salt, see Moodie, R. B.; Richards, S. N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1986**, 1833; Ross, D. S.; Gu, C.; Hum, G. P.; Malhotra, R. *Int. J. Chem. Kinet.*, **1986**, *18*, 1277.
- [124] Bonthron, W.; Reid, D. H. *J. Chem. Soc.*, **1959**, 2773.
- [125] Ball, D. L.; Crutchfield, M. M.; Edwards, J. O. *J. Org. Chem.*, **1960**, *25*, 1599; Bida, G.; Curci, R.; Edwards, J. O. *Int. J. Chem. Kinet.*, **1973**, *5*, 859; Snook, M. E.; Hamilton, G. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 860; Walling, C.; Camaioni, D. M. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 3266; Clerici, A.; Minisci, F.; Ogawa, K.; Surzur, J. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, *1149*; Beylerian, N. M.; Khachatryan, A. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1984**, 1937.
- [126] Littler, J. S.; Waters, W. A. *J. Chem. Soc.*, **1959**, 4046.
- [127] Littler, J. S. *J. Chem. Soc.*, **1962**, 2190.
- [128] For reviews, see Haines, A. H. -1988, Ref. 11, pp. 305, 438; Naruta, Y.; Maruyama, K. in Patai, Rappoport, Ref. 18, pt. 1, p. 247; Thomson, R. H. in Patai, Ref. 18, pt. 1, p. 112.
- [129] For a review of this oxidation with chromium reagents, see Cainelli, G.; Cardillo, G. Ref. 10, p. 92.
- [130] Adam, W.; Schönberger, A. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 53.
- [131] For an example on activated silica gel, see Hashemi, M. M.; Beni, Y. A. *J. Chem. Res. (S)*, **1998**, 138.
- [132] For a review of oxidation with this salt, see Zimmer, H.; Lankin, D. C.; Horgan, S. W. *Chem. Rev.*, **1971**, *71*, 229.
- [133] Barton, D. H. R.; Brewster, A. G.; Ley, S. V.; Rosenfeld, M. N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 985; Barton, D. H. R.; Ley, S. V. in *Further Perspectives in Organic Chemistry*; North-Holland Publishing Co.: Amsterdam, **1979**, p. 53. For another way of accomplishing this, see Krohn, K.; Rieger, H.; Khanbabaev, K. *Chem. Ber.*, **1989**, *122*, 2323.
- [134] Adler, E.; Falkehaug, I.; Smith, B. *Acta Chem. Scand.*, **1962**, *16*, 529.
- [135] This mechanism is an example of category 4 (p. 1508).
- [136] Bock, H.; Jaculi, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1984**, *23*, 305.
- [137] For an example, see Rathore, R.; Bosch, E.; Kochi, J. K. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 1335.
- [138] Sheldon, R. A.; Kochi, J. K. *Metal Catalyzed Oxidations of Organic Compounds*; Academic Press: NY, **1981**, p. 368; Walling, C. *Free Radicals in Solution*; Wiley: NY, **1957**, p. 457.
- [139] Stojilkovic, A.; Andrejevic, V.; Mihailovic, M. Lj. *Tetrahedron*, **1967**, *23*, 721.
- [140] Yamazaki, S. *Synth. Commun.*, **1997**, *27*, 3559; Jursić, B. *J. Chem. Res. (S)*, **1988**, 168.
- [141] Yamazaki, S.; Yamazaki, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1990**, *63*, 301.
- [142] Kametani, T.; Takahashi, K.; Ohsawa, T.; Ihara, M. *Synthesis*, **1977**, 245; Capdevielle, P.; Lavigne, A.; Mauny, M. *Synthesis*, **1989**, 453; *Tetrahedron*, **1990**, 2835; Capdevielle, P.; Lavigne, A.; Sparfel, D.; Baranne-Lafont, J.; Cuong, N. K.; Mauny, M. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 3305.
- [143] For a review, see Dayagi, S.; Degani, Y. in Patai *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*; Wiley: NY, **1970**, p. 117.
- [144] For other methods, see Cornejo, J. J.; Larson, K. D.; Mendenhall, G. D. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 5382; Nishinaga, A.; Yamazaki, S.; Matsuura, T. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 4115.
- [145] Müller, P.; Gilibert, D. M. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 7171.
- [146] Keirs, D.; Overton, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 1660.
- [147] Murahashi, S.; Naot, T.; Taki, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1985**, 613.
- [148] See Larsen, J.; Jørgensen, K. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1992**, 1213. Also see Yamaguchi, J.; Takeda, T. *Chem. Lett.*, **1992**, 1933; Yamazaki, S. *Chem. Lett.*, **1992**, 823.
- [149] Murahashi, S.; Yoshimura, N.; Tsunoyama, T.; Kojima, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 5002. See also Wilson Jr., R. B.; Laine, R. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 361.
- [150] For a review of HgO, see Pizey, J. S. Ref. 10, vol. 1, **1974**, p. 295.
- [151] Dimroth, K.; Tüncher, W. *Synthesis*, **1977**, 339.
- [152] Hyatt, J. A. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 141.

- [153] For a review, see Newbold, B. T. in Patai *The Chemistry of the Hydrazo, Azo, and Azoxy Groups*, pt. 1; Wiley: NY, **1975**, p. 543, 564.
- [154] See Mannen, S.; Itano, H. A. *Tetrahedron*, **1973**, *29*, 3497.
- [155] For a review, see Regitz, M.; Maas, G. *Diazo Compounds*; Academic Press: NY, **1986**, p. 233.
- [156] Mobbs, D. B.; Suschitzky, H. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 361.
- [157] For a review, see Hudlicky, M. Ref. 11, p. 231.
- [158] Stanković, S.; Espenson, J. H. *Chem. Commun.*, **1998**, 1579.
- [159] Fernández, R.; Gasch, C.; Lassaletta, J.-M.; Llera, J.-M.; Vázquez, J. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 141.
- [160] Altamura, A.; Di' Accolti, L.; Detomaso, A.; Dinoli, A.; Fiorentino, M.; Fusco, C.; Curci, R. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2009.
- [161] Firouzabadi, H.; Mostafavipour, Z. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1983**, *56*, 914.
- [162] Kosswig, K. *Liebigs Ann. Chem.*, **1971**, *749*, 206.
- [163] For a review, see Bentley, K. W. in Bentley; Kirby. Ref. 12, p. 137.
- [164] For reviews covering both reagents, see Haines, A. H.-1988, Ref. 11, p. 277, 432; House, H. O. Ref. 10, p. 3353; Perlin, A. S. in *Augustine Oxidation*, vol. 1; Marcel Dekker: NY, **1969**, p. 189; Bunton, C. A. in Wiberg, Ref. 2, p. 367. For reviews of lead tetraacetate, see Rubottom, G. M. in Trahanovsky, Ref. 10; Aylward, J. B. Ref. 10. For reviews of HIO, see Fatiadi, A. J. Ref. 10; Sklarz, B. Ref. 10.
- [165] For a list of reagents, with references, see Ref. 21, p. 615.
- [166] Adler, E.; Becker, H. *Acta Chem. Scand.*, **1961**, *15*, 849; Ohloff, G.; Giersch, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1973**, *12*, 401.
- [167] Cisneros, A.; Fernández, S.; Hernández, J. E. *Synth. Comm.*, **1982**, *12*, 833.
- [168] For a list of reagents, with references, see Ref. 21, p. 836.
- [169] For a review, see Shono, T. *Electroorganic Chemistry as a New Tool in Organic Synthesis*; Springer: NY, **1984**, p. 31. See also Ruhoff, H.; Schäfer, H. J. *Synthesis*, **1988**, 54.
- [170] Gagnon, J. L.; Zajac Jr., W. W. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 1803.
- [171] See, for example, Ogata, Y.; Sawaki, Y.; Shiroyama, M. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 4061.
- [172] Nagarkatti, J. P.; Ashley, K. R. *Tetrahedron Lett.*, **1973**, 4599.
- [173] Kore, A. R.; Sagar, A. D.; Salunkhe, M. M. *Org. Prep. Proceed. Int.*, **1995**, *27*, 373.
- [174] Criegee, R.; Kraft, L.; Rank, B. *Liebigs Ann. Chem.*, **1933**, *507*, 159. For reviews, see Waters, W. A. Ref. 2, p. 72; Stewart, R. Ref. 2, p. 97.
- [175] For example, see Criegee, P.; Höger, E.; Huber, G.; Kruck, P.; Marktscheffel, F. Schellenberger, H. *Liebigs Ann. Chem.*, **1956**, *599*, 81.
- [176] Buist, G. J.; Bunton, C. A.; Hipperson, W. C. P. *J. Chem. Soc. B*, **1971**, 2128.
- [177] Angyal, S. J.; Young, R. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 5251.
- [178] For a review of metal ion-catalyzed oxidative cleavage of alcohols, see Trahanovsky, W. S. *Methods Free-Radical Chem.* **1973**, *4*, 133. For a review of the oxidation of aldehydes and ketones, see Verter, H. S. in Zabicky *The Chemistry of the Carbonyl Group*, pt. 2; Wiley: NY, **1970**, p. 71.
- [179] Wallace, T. J.; Pobiner, H.; Schriesheim, A. *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 3768. See also Osowska-Pacowicka, K.; Alper, H. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 808.
- [180] Lissel, M.; Dehnlow, E. V. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 3689; Sotiriou, C.; Lee, W.; Giese, R. W. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 2159.
- [181] Madler, M. M.; Klucik, J.; Soell, P. S.; Brown, C. W.; Liu, S.; Berlin, K. D.; Benbrook, D. M. Birckbichler, P. J.; Nelson, E. C. *Org. Prep. Proceed. Int.*, **1998**, *30*, 230.
- [182] Selva, M.; Marques, C. A.; Tundo, P. *Gazz. Chim. Ital.*, **1993**, *123*, 515.
- [183] Yoshida, J.; Itoh, M.; Matsunaga, S.; Ise, S. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 4877.
- [184] Rogié, M. M.; Vitrone, J.; Swerdloff, M. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 1156; Moorhoff, C. M.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 703.
- [185] Wolfrom, M. L.; Bobbitt, J. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 2489.
- [186] For monographs, see Razumovskii, S. D.; Zaikov, G. E. *Ozone and its Reactions with Organic Compounds*; Elsevier: NY, **1984**; Bailey, P. S. *Ozonation in Organic Chemistry*, 2 vols.; Academic Press: NY, **1978**, **1982**. For reviews, see Odinkov, V. N.; Tolstikov, G. A. *Russ. Chem. Rev.*, **1981**, *50*, 636; Belew, J. S. in Augustine; Trecker, Ref. 11, vol. 1, p. 259 Menyailo, A. T.; Pospelov, M. V. *Russ. Chem. Rev.*, **1967**, *36*, 284. For a review with respect to vinylic ethers, see Kuczowski, R. L. *Adv. Oxygenated Processes*, **1991**, *3*, 1. For a review with respect to haloalkenes, see Gillies, C. W.; Kuczowski, R. L. *Isr. J. Chem.*, **1983**, *23*, 446.
- [187] Hon, Y.-S.; Lin, S.-W.; Chen, Y.-J. *Synth. Commun.*, **1993**, *23*, 1543.
- [188] Knowles, W. S.; Thompson, Q. E. *J. Org. Chem.*, **1960**, *25*, 1031.
- [189] Gupta, D.; Soman, R.; Dev, S. *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 3013.
- [190] Pappas, J. J.; Keaveney, W. P.; Gancher, E.; Berger, M. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 4273.
- [191] Sousa, J. A.; Bluhm, A. L. *J. Org. Chem.*, **1960**, *25*, 108; Diaper, D. G. M.; Strachan, W. M. J. *Can. J. Chem.*, **1967**, *45*, 33; White, R. W.; King, S. W.; O'Brien, J. L. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 3587; Flippin, L. A.; Gallagher, D. W.; Jalali-Araghi, K. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1430.
- [192] Diaper, D. G. M.; Mitchell, D. L. *Can. J. Chem.*, **1962**, *40*, 1189; Benton, F. L.; Kiess, A. A. *J. Org. Chem.*, **1960**, *25*, 470; Pollart, K. A.; Miller, R. E. *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 2392; White, R. W.; King, S. W.; O'Brien, J. L. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 3591.
- [193] Neumeister, J.; Keul, H.; Saxena, M. P.; Griesbaum, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1978**, *17*, 939. See also Schreiber, S. L.; Claus, R. E.; Reagan, J. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 3867; Cardinale, G.; Grimmelikhuyzen, J. C.; Laan, J. A. M.; Ward, J. P. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 1881.
- [194] Pryor, W. A.; Giamalva, D.; Church, D. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 2793.
- [195] See, for example, Bailey, P. S.; Lane, A. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 4473; Gillies, C. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 1276; Bailey, P. S.; Hwang, H. H.; Chiang, C. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 231.
- [196] For a discussion of the mechanism of ozonolysis of triple bonds, see Pryor, W. A.; Govindan, C. K.; Church, D. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 7563.
- [197] See, for example, Wibaut, J. P.; Sixma, F. L. *J. Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1952**, *71*, 761; Williamson, D. G.; Cvetanovi, R. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 4248; Razumovskii, S. D.; Zaikov, G. E. *J. Org. Chem. USSR*, **1972**, *8*, 468, 473; Klutsch, G.; Fliszár, S. *Can. J. Chem.*, **1972**, *50*, 2841.
- [198] Dobinson, F.; Bailey, P. S. *Tetrahedron Lett.*, **1960** (No. 13) 14; O'Murchu, C. *Synthesis*, **1989**, 880.
- [199] For reviews, see Kuczowski, R. L. *Acc. Chem. Res.*, **1983**, *16*, 42; Razumovskii, S. D.; Zaikov, G. E. *Russ. Chem. Rev.*, **1980**, *49*, 1163; Criegee, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1975**, *14*, 745; Murray, R. W. *Acc. Chem. Res.*, **1968**, *1*, 313.
- [200] For a modified-Criegee mechanism, see Ponec, R.; Yuzhakov, G.; Haas, Y.; Samuni, U. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 2757.
- [201] Gillies, J. Z.; Gillies, C. W.; Suenram, R. D.; Lovas, F. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7991. See also Criegee, R.; Schröder, G. *Chem. Ber.*, **1960**, *93*, 689; Durham, L. J.; Greenwood, F. L. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 1629; Bailey, P. S.; Carter Jr., T. P.; Fischer, C. M.; Thompson, J. A. *Can. J. Chem.*, **1973**, *51*, 1278; Hisatsune, I. C.; Shinoda, K.; Hecklen, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 2524; Mile, B.; Morris, G. W.; Alcock, W. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1979**, 1644; Kohlmler, C. K.; Andrews, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 2578; McGarrity, J. F.; Prodollet, J. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 4465.
- [202] A Criegee intermediate has been detected for the ozonolysis of 2-butene; see Fejgar, R.; Vitek, J.; Haas, Y.; Pola, J. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 3391.
- [203] For reviews of carbonyl oxides, see Sander, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1990**, *29*, 344; Brunelle, W. H. *Chem. Rev.*, **1991**, *91*, 335.
- [204] Fliszár, S.; Chylińska, J. *Can. J. Chem.*, **1967**, *45*, 29; **1968**, *46*, 783.
- [205] It follows that tetrasubstituted alkenes do not normally give ozonides. However, they do give the normal cleavage products (ketones) by the other pathways. For the preparation of ozonides from tetrasubstituted alkenes by ozonolysis on polyethylene, see Griesbaum, K.; Volpp, W.; Greinert, R.; Greunig, H.; Schmid, J.; Henke, H. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 383.
- [206] Riezebos, G.; Grimmelikhuyzen, J. C.; van Dorp, D. A. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1963**, *82*, 1234; Privett, O. S.; Nickell, E. C. *J. Am. Oil Chem. Soc.*, **1964**, *41*, 72.
- [207] Loan, L. D.; Murray, R. W.; Story, P. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, *87*, 737; Lorenz, O.; Parks, C. R. *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 1976.
- [208] Murray, R. W.; Williams, G. J. *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 1891.

- [209] For further evidence, see Mori, M.; Nojima, M.; Kusabayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 4407; Pierrot, M.; El Idrissi, M.; Santelli, M. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 461; Wojciechowski, B. J.; Chiang, C.; Kuczkowski, R. L. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1120; Paryzek, Z.; Martynow, J.; Swoboda, W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 1220; Murray, R. W.; Morgan, M. M. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 684, 6123.
- [210] Even ketones can react with **16** to form ozonides, provided they are present in large excess; Criegee, R.; Korber, H. *Chem. Ber.*, **1971**, *104*, 1812.
- [211] Murray, R. W.; Suzui, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 3343; Higley, D. P.; Murray, R. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 3330.
- [212] See, for example, Murray, R. W.; Williams, G. J. *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 1896.
- [213] Schröder, G. *Chem. Ber.*, **1962**, *95*, 733; Kolsaker, P. *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **1978**, *32*, 557.
- [214] Murray, R. W.; Youssefeyeh, R. D.; Story, P. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 3143, 3655; Story, P. R.; Murray, R. W.; Youssefeyeh, R. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 3144. Also see Greenwood, P. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, *88*, 3146; Choe, J.; Srinivasan, M.; Kuczkowski, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 4703.
- [215] Bauld, N. L.; Thompson, J. A.; Hudson, C. E.; Bailey, P. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 1822; Bailey, P. S.; Ferrell, T. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 899; Keul, H.; Kuczkowski, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *50*, 3371.
- [216] For isotope-effect evidence that this step is concerted in some cases, see Choe, J.; Painter, M. K.; Kuczkowski, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 2891. However, there is evidence, that it may not always be concerted; See, for example, Murray, R. W.; Su, J. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 817.
- [217] Bishop, C. E.; Denson, D. D.; Story, P. R. *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 5739; Fliszár, S.; Carles, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 2637; Gillies, C. W.; Kuczkowski, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 7609; Higley, D. P.; Murray, R. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 4526; Mazur, U.; Kuczkowski, R. L. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 3185.
- [218] Mile, B.; Morris, G. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 263.
- [219] For a discussion of intermediates in the formation of the ozonide in this reaction, see Samuni, U.; Fraenkel, R.; Haas, Y.; Fajgar, R.; Pola, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 3687.
- [220] Fong, G. D.; Kuczkowski, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 4763.
- [221] Suenram, R. D.; Lovas, F. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 5117. See, however, Ishiguro, K.; Hirano, Y.; Sawaki, Y. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 5397.
- [222] Ferrer, M.; Sánchez-Baeza, F.; Casas, J.; Messegue, A. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 2981.
- [223] For a review of the mechanisms of reactions of organic compounds with ozone in the gas phase, see Atkinson, R.; Carter, W. P. L. *Chem. Rev.*, **1984**, *84*, 437.
- [224] See Ref. 223, p. 452; Kühne, H.; Forster, M.; Hülliger, J.; Ruprecht, H.; Bauder, A.; Gunthard, H. *Helv. Chim. Acta*, **1980**, *63*, 1971; Martínez, R. I.; Herron, J. T. *J. Phys. Chem.*, **1988**, *92*, 4644.
- [225] For a review of the oxidation of C=C and C=N bonds, see Henry, P. M.; Lange, G. L. in Patai, Ref. 123, p. 965. For a review of oxidative cleavages of C=C double bonds and aromatic rings, see Hudlicky, M. Ref. 11, pp. 77, 96. For reviews with respect to chromium reagents, see Badyanov, Sh. O.; Minasyan, T. T.; Vardapetyan, S. K. *Russ. Chem. Rev.*, **1987**, *56*, 740; Cainelli, G.; Cardillo, G. Ref. 10, p. 59. For a list of reagents, with references, see Ref. 21, p. 828.
- [226] Sam, D. J.; Simmons, H. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 4024. See also Lee, D. G.; Chang, V. S. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 1532.
- [227] Huang, B.; Gupton, J. T.; Hansen, K. C.; Idoux, J. P. *Synth. Commun.*, **1996**, *26*, 165.
- [228] Lemieux, R. U.; Rudloff, E. von *Can. J. Chem.*, **1955**, *33*, 1701, 1710; Rudloff, E. von *Can. J. Chem.*, **1955**, *33*, 1714; **1956**, *34*, 1413; **1965**, *43*, 1784.
- [229] For a review, see Lee, D. G.; van den Engh, M. in Trahanovsky, Ref. 2, pt. B, p. 186. For the use of NaIO₄—OsO₄, see Cainelli, G.; Contento, M.; Manescalchi, F.; Plessi, L. *Synthesis*, **1989**, 47.
- [230] Henry, J. R.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 4745.
- [231] Ranganathan, S.; Ranganathan, D.; Singh, S. K. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 4955.
- [232] Viskí, P.; Szeverényi, Z.; Simándi, L. I. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 3213.
- [233] Pappo, R.; Allen Jr., D. S.; Lemieux, R. U.; Johnson, W. S. *J. Org. Chem.*, **1956**, *21*, 478.
- [234] Maki, S.; Niwa, H.; Hirano, T. *Synlett*, **1997**, 1385.
- [235] Taylor, R. *J. Chem. Res. (S)*, **1987**, 178. For a similar oxidation with RuO₄, see Torii, S.; Inokuchi, T.; Kondo, K. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 4980.
- [236] See, for example, Lee, D. G.; Spitzer, U. A. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 3644; Lee, D. G.; Chang, V. S.; Helliwell, S. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 3644, 3646.
- [237] There is evidence that oxidation with Cr(VI) in aqueous acetic acid involves an epoxide intermediate; Roček, J.; Drozd, J. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 6668.
- [238] McKillop, A.; Oldenzel, O. H.; Swann, B. P.; Taylor, E. C.; Robey, R. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 1296.
- [239] Moriarty, R. M.; Pentasta, R.; Awasthi, A. K.; Prakash, I. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 6124.
- [240] Ruthenium tetroxide is an expensive reagent, but the cost can be greatly reduced by the use of an inexpensive cooxidant such as NaOCl, the function of which is to oxidize RuO₄ back to ruthenium tetroxide.
- [241] For other examples, see Piaták, D. M.; Herbst, G.; Wicha, J.; Caspi, E. *J. Org. Chem.*, **1969**, *34*, 116; Wolfe, S.; Hasan, S. K.; Campbell, J. R. *Chem. Commun.*, **1970**, 1420; Ayres, D. C.; Hossain, A. M. *Chem. Commun.*, **1972**, 428; Nuñez, M. T.; Martin, V. S. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1928.
- [242] Spitzer, U. A.; Lee, D. G. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 2468.
- [243] Caputo, J. A.; Fuchs, R. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 4729.
- [244] Klein, H.; Steinmetz, A. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4249. For other reagents that convert an aromatic ring to COOH and leave alkyl groups untouched, see Deno, N. C.; Greigger, B. A.; Messer, L. A.; Meyer, M. D.; Stroud, S. G. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 1703; Liotta, R.; Hoff, W. S. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 2887; Chakraborti, A. K.; Ghatak, U. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**, 2605.
- [245] For a review, see Pyatnitskii, Yu. I. *Russ. Chem. Rev.*, **1976**, *45*, 762.
- [246] Nakagawa, K.; Onoue, H. *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 1433; *Chem. Commun.*, **1966**, 396.
- [247] Kajimoto, T.; Takahashi, H.; Tsuji, J. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 1389.
- [248] Tsuji, J.; Takayanag, H. *Tetrahedron*, **1978**, *34*, 641; Bankston, D. *Org. Synth.*, **1966**, 180.
- [249] Harris, C. E.; Lee, L. Y.; Dorr, H.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 2921.
- [250] For many examples, see Hudlicky, M. Ref. 11, p. 105; Lee, D. G. Ref. 10, p. 43. For a review with chromium oxidizing agents, see Cainelli, G.; Cardillo, G. Ref. 10, p. 23.
- [251] Brandenberger, S. G.; Maas, L. W.; Dvoretzky, I. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 2146.
- [252] Friedman, L.; Fishel, D. L.; Shechter, H. *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 1453.
- [253] Oxidation with Co(III) is an exception. The methyl group is oxidized in preference to the other alkyl groups; Onopchenko, A.; Schulz, J. G. D.; Seekircher, R. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 1414.
- [254] For example, see Foster, G.; Hickinbottom, W. J. *J. Chem. Soc.*, **1960**, 680; Ferguson, L. N.; Wims, A. I. *J. Org. Chem.*, **1960**, *25*, 668.
- [255] For a review, see Pines, H.; Stalick, W. M. Ref. 23, p. 508.
- [256] Wiberg, K. B.; Evans, R. J. *Tetrahedron*, **1960**, *8*, 313.
- [257] Kaeding, W. W. *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 3144. For a discussion, see Lee, D. G.; van den Engh, M. in Trahanovsky, Ref. 2, pt B, p. 91.
- [258] For a convenient procedure, see Hocking, M. B. *Can. J. Chem.*, **1973**, *51*, 2384.
- [259] See Schubert, W. M.; Kintner, R. R. in Patai *The Chemistry of the Carbonyl Group*, Ref. 50, p. 749.
- [260] For a discussion, see Hocking, M. B.; Bhandari, K.; Shell, B.; Smyth, T. A. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 4208.
- [261] Hocking, M. B.; Ko, M.; Smyth, T. A. *Can. J. Chem.*, **1978**, *56*, 2646.
- [262] Matsumoto, M.; Kobayashi, H.; Hotta, Y. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 4740.
- [263] For reviews, see Serguchev, Yu. A.; Beletskaya, I. P. *Russ. Chem. Rev.*, **1980**, *49*, 1119; Sheldon, R. A.; Kochi, J. K. *Org. React.*, **1972**, *19*, 279.
- [264] For examples, see Moriarty, R. M.; Walsh, H. G.; Gopal, H. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 4363; Davies, D. I.; Waring, C. *J. Chem. Soc. C*, **1968**, 1865, 2337.
- [265] Bacha, J. D.; Kochi, J. K. *Tetrahedron*, **1968**, *24*, 2215; Ogibin, Yu. N.; Katzin, M. I.; Nikishin, G. I. *Synthesis*, **1974**, 889.

- [266] For references, see Trahanovsky, W. S.; Cramer, J.; Brixius, D. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 1077; Kochi, J. K. *Organometallic Mechanisms and Catalysis*; Academic Press: NY, **1978**, p. 99. See also Dessau, R. M.; Heiba, E. I. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 3647; Fristad, W. E.; Fry, M. A.; Klang, J. A. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 3575; Barton, D. H. R.; Crich, D.; Motherwell, W. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 242; Toussaint, O.; Capdevielle, P.; Maumy, M. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 3819.
- [267] For another method, see Barton, D. H. R.; Bridon, D.; Zard, S. Z. *Tetrahedron*, **1989**, *45*, 2615.
- [268] Starnes Jr., W. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 5603; Davies, D. I.; Waring, C. *Chem. Commun.*, **1965**, 263; Kochi, J. K.; Bacha, J. D.; Bethea III, T. W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 6538; Cantello, B. C. C.; Mellor, J. M.; Scholes, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1974**, 348; Beckwith, A. L. J.; Cross, R. T.; Gream, G. E. *Aust. J. Chem.*, **1974**, *27*, 1673, 1693.
- [269] Bacha, J. D.; Kochi, J. K. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 83; Kochi, J. K.; Bacha, J. D. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 2746; Torrsell, K. *Ark. Kemi*, **1970**, *31*, 401.
- [270] Santaniello, E.; Ponti, F.; Manzocchi, A. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 2655. For other methods of accomplishing this and similar conversions, see Cohen, H.; Song, I. H.; Fager, J. H.; Deets, G. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 4968; Wasserman, H. H.; Lipshutz, B. H. *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 4611; Kaberia, F.; Vickery, B. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 459; Doleschall, G.; Tóth, G. *Tetrahedron*, **1980**, *36*, 1649.
- [271] Smushkevich, Yu. I.; Usorov, M. I.; Savorov, N. N. *J. Org. Chem. USSR*, **1975**, *11*, 653.
- [272] Corey, E. J.; Casanova, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 165.
- [273] For a review, see De Lucchi, O.; Modena, G. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 2585, see pp. 2591-2608.
- [274] Trost, B. M.; Chen, E. N. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 2603.
- [275] Cain, E. N.; Vukov, R.; Masamune, S. *Chem. Commun.*, **1969**, 98.
- [276] Plieninger, H.; Lehnert, W. *Chem. Ber.*, **1967**, *100*, 2427; Radlick, P.; Klem, R.; Spurlock, S.; Sims, J. J.; van Tameien, E. E.; Whitesides, T. *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 5117; Westberg, H. H.; Dauben Jr., H. J. *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 5123. For additional references, see Fry, A. J. *Synthetic Organic Electrochemistry*, 2nd ed.; Wiley: NY, **1989**, p. 253.
- [277] For a similar reaction with ceric ammonium nitrate, see Salomon, R. G.; Roy, S.; Salomon, R. G. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 769.
- [278] Tufariello, J. J.; Kissel, W. J. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 6145.
- [279] For other methods of achieving this conversion, with references, see Ref. 21, p. 618.
- [280] Masuyama, Y.; Ueno, Y.; Okawara, M. *Chem. Lett.*, **1977**, 1439; Donetti, A.; Boniardi, O.; Ezhaya, A. *Synthesis*, **1980**, 1009; Kulp, S. S.; McGee, M. J. *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 4097.
- [281] Büchi, G.; Liang, P. H.; Wüest, H. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 2763.
- [282] Chuang, T.; Yang, C.; Chang, C.; Fang, J. *Synlett*, **1990**, 733.
- [283] For reviews of oxidation by SeO₂, see Krief, A.; Hevesi, L. Ref. 10, p. 115; Krongauz, E. S. *Russ. Chem. Rev.*, **1977**, *46*, 59; Rabjohn, N. *Org. React.*, **1976**, *24*, 261; Trachtenberg, E. N. in *Augustine; Trecker*, Ref. 11, p. 119.
- [284] For other methods, see Wasserman, H. H.; Ives, J. L. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 3238; **1985**, *50*, 3573; Rao, D. V.; Stuber, F. A.; Ulrich, H. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 456.
- [285] For example, see Harms, W. M.; Eisenbraun, E. J. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1972**, *4*, 67.
- [286] Rangarajan, R.; Eisenbraun, E. J. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2435.
- [287] Rathore, R.; Saxena, N.; Chandrasekaran, S. *Synth. Commun.*, **1986**, *16*, 1493.
- [288] Lee, H.; Harvey, R. G. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 4587.
- [289] Luzzio, F. A.; Moore, W. J. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 512.
- [290] Oussaid, A.; Loupy, A. *J. Chem. Res. (S)*, **1997**, 342.
- [291] Komiya, N.; Noji, S.; Murahashi, S.-I. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 7921; Lee, N. H.; Lee, C.-S.; Jung, D. S. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 1385.
- [292] For a review, see Muzart, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1986**, 65. For a list of reagents, with references, see Ref. 21, p. 592.
- [293] Pearson, A. J.; Chen, Y.; Han, G. R.; Hsu, S.; Ray, T. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1985**, 267; Muzart, J. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 2131; Chidambaram, N.; Chandrasekaran, S. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 5048.
- [294] Madurro, J. M.; Chiericito Jr., G.; De Giovanni, W. F.; Romero, J. R. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 765.
- [295] Tiecco, M.; Testaferri, L.; Tingoli, M.; Bartoli, D. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 4523.
- [296] Corey, E. J.; Schaefer, J. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 918.
- [297] Sharpless, K. B.; Gordon, K. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 300.
- [298] Breslow, F.; Rothbard, J.; Herman, F.; Rodriguez, M. L. *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 1213.
- [299] Breslow, R.; Rajagopalan, R.; Schwarz, J. J. *Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 2905.
- [300] Breslow, R.; Scholl, P. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 2331. See also Breslow, R.; Heyer, D. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 5039.
- [301] See also Beckwith, A. L. J.; Duong, T. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 413.
- [302] Mitani, M.; Tamada, M.; Uehara, S.; Koyama, K. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 2805. For an alternative photochemical procedure, see Negele, S.; Wieser, K.; Severin, T. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 1138.
- [303] Nikishin, G. I.; Troyanovsky, E. I.; Lazareva, M. I. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 4987.
- [304] Tsunoi, S.; Ryu, I.; Okuda, T.; Tanaka, M.; Komatsu, M.; Sonoda, N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 8692. Also see Tsunoi, S.; Ryu, I.; Sonoda, N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 5473.
- [305] Sheu, C.; Richert, S. A.; Cofré, P.; Ross Jr., B.; Sobkowiak, A.; Sawyer, D. T.; Kanofsky, J. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 1936. See also Sheu, C.; Sobkowiak, A.; Jeon, S.; Sawyer, D. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 879; Tung, H.; Sawyer, D. T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 8214.
- [306] Lau, T.-C.; Mak, C.-K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 766.
- [307] Named for Gif-sur-Yvette, France, where it was discovered.
- [308] About-Jaudet, E.; Barton, D. H. R.; Cshuai, E.; Ozbalik, N. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 1657. Also see Minisci, F.; Fontana, F.; Araneo, S.; Recupero, F. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 3759; Barton, D. H. R.; Bèvière, S. D.; Chavassiri, W.; Doller, D.; Hu, B. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 5473. For a review of the mechanism, see Barton, D. H. R. *Chem. Soc. Rev.*, **1996**, *25*, 237.
- [309] See Barton, D. H. R.; Cshuai, E.; Ozbalik, N. *Tetrahedron*, **1990**, *46*, 3743 and cited references.
- [310] Barton, D. H. R.; Cshuai, E.; Doller, D.; Ozbalik, N.; Senglet, N. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 3097. For mechanistic studies, see Barton, D. H. R.; Doller, D.; Geletii, Y. V. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 3911 and cited references; Knight, C.; Perkins, M. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 925. Also see Minisci, F.; Fontana, F. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 1427; Barton, D. H. R.; Hill, D. R. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 1431; Barton, D. H. R.; Bèvière, S. D.; Chavassiri, W.; Doller, D.; Hu, B. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 567.
- [311] Mello, R.; Fiorentino, M.; Fusco, C.; Curci, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 6749.
- [312] Adam, W.; Boland, W.; Hartmann-Schreier, J.; Humpf, H.-U.; Lazarus, M.; Saffert, A.; Saha-Möller, C. R.; Schreier, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 11044.
- [313] Stanković, S.; Espenson, J. H. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 4129.
- [314] Lee, J. C.; Choi, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 3171.
- [315] Tuncay, A.; Düstman, J. A.; Fisher, G.; Tuncay, C. I.; Suslick, K. S. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 7647.
- [316] Demir, A. S.; Jeganathan, A. *Synthesis*, **1992**, 235.
- [317] Hamada, T.; Irie, R.; Mihara, J.; Hamachi, K.; Katsuki, T. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 10017; Hamachi, K.; Irie, R.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 4979.
- [318] Kawasaki, K.; Tsumura, S.; Katsuki, T. *Synlett*, **1995**, 1245.
- [319] Miyafuji, A.; Katsuki, T. *Synlett*, **1997**, 836.
- [320] Asensio, G.; Mello, R.; González-Núñez, M. E.; Castellano, G.; Corral, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, *35*, 217.
- [321] Murahashi, S.; Oda, Y.; Komiya, N.; Naota, T. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 7953.
- [322] Murray, R. W.; Gu, D. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1994**, 451.
- [323] Sekar, G.; Datta Gupta, A.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2961; Howell, A. R.; Fan, R.; Truong, A. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 8651.

- [324] Södergren, M. J.; Andersson, P. G. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 7577; Rispen, M. T.; Zondervan, C.; Feringa, B. L. *Tetrahedron Asymmetry*, **1995**, 6, 661.
- [325] Levina, A.; Muzart, J. *Tetrahedron Asymmetry*, **1995**, 6, 147.
- [326] Andrus, M. B.; Argade, A. B.; Chen, X.; Pamment, M. G. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 2945; Gokhale, A. S.; Minidis, A. B. E.; Pfaltz, A. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 1831.
- [327] The name Etard reaction is often applied to any oxidation with chromyl chloride, for example, oxidation of glycols(19-7) and Alkenes(19-10).
- [328] For a review, see Hartford, W. H.; Darrin, M. *Chem. Rev.*, **1958**, 58, 1, see pp. 25-53.
- [329] For a review of the use of oxidizing agents that are regenerated electrochemically, see Steckhan, E. *Top. Curr. Chem.*, **1987**, 142, 1; see pp. 12-17.
- [330] Trahanovsky, W. S.; Young, L. B. *J. Org. Chem.*, **1966**, 31, 2033; Radhakrishna Murti, P. S.; Pati, S. C. *Chem. Ind. (London)*, **1967**, 702; Ref. 332. For oxidation with ceric ammonium nitrate and KBrO₃, see Ganin, E.; Amer, I. *Synth. Commun.*, **1995**, 25, 3149.
- [331] Marrocco, M.; Brilmyer, G. *J. Org. Chem.*, **1983**, 48, 1487. See also Kreh, R. P.; Spontitz, R. M.; Lundquist, J. T. *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 1526.
- [332] Syper, L. *Tetrahedron Lett.*, **1967**, 4193.
- [333] For a review, see Nenitzescu, C. D. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1968**, 1349.
- [334] Wheeler, O. H. *Can. J. Chem.*, **1960**, 38, 2137. See also Makhija, R. C.; Stairs, R. A. *Can. J. Chem.*, **1968**, 46, 1255.
- [335] Stairs, R. A. *Can. J. Chem.*, **1964**, 42, 550.
- [336] Wiberg, K. B.; Eisenthal, R. *Tetrahedron*, **1964**, 20, 1151. See also Gragerov, I. P.; Ponomarchuk, M. P. *J. Org. Chem. USSR*, **1969**, 6, 1125.
- [337] Necsöiu, I.; Przemetchi, V.; Ghenculescu, A.; Rentea, C. N.; Nenitzescu, C. D. *Tetrahedron*, **1966**, 22, 3037.
- [338] Duffin, H. C.; Tucker, R. B. *Chem. Ind. (London)*, **1966**, 1262; *Tetrahedron*, **1968**, 24, 6999.
- [339] Bakke, J. M.; Frøhaug, A. *Acta Chem. Scand. B*, **1965**, 49, 615; Lee, D. G.; van den Engh, M. in Trahanovsky, Ref. 2, pt. B, p. 222; Smith III, A. B.; Scarborough Jr., R. M. *Synth. Commun.*, **1980**, 10, 205; Carlsen, P. H. J.; Katsuki, T.; Martin, V. S.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 3936.
- [340] Minakata, S.; Imai, E.; Ohshima, Y.; Inaki, K.; Ryu, I.; Komatsu, M.; Ohshiro, Y. *Chem. Lett.*, **1996**, 19.
- [341] Miyamoto, M.; Minami, Y.; Ukaji, Y.; Kinoshita, H.; Inomata, K. *Chem. Lett.*, **1994**, 1149.
- [342] For an example using titanium silicate/H₂O₂, see Sasidharan, M.; Suresh, S.; Sudalai, A. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 9071.
- [343] Henbest, H. B.; Nicholls, B. *J. Chem. Soc.*, **1959**, 221, 227; Harrison, I. T.; Harrison, S. *Chem. Commun.*, **1966**, 752.
- [344] Schmidt, H.; Schäfer, H. *J. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1979**, 18, 69.
- [345] Markgraf, J. H.; Sangani, P. K.; Finkelstein, M. *Synth. Commun.*, **1995**, 27, 1285.
- [346] Wenkert, E.; Angell, E. C. *Synth. Commun.*, **1988**, 18, 1331.
- [347] Doumaux Jr., A. R.; McKeon, J. E.; Trecker, D. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 3992; Doumaux Jr., A. R.; Trecker, D. J. *J. Org. Chem.*, **1970**, 35, 2121.
- [348] For reviews, see Naruta, Y.; Maruyama, K. in Patai; Rappoport, Ref. 18, vol. 2, pt. 1, 1988, p. 242; Hudlicky, M. Ref. 11, p. 94; Haines, A. H. -1985, Ref. 11, pp. 182, 358; Thomson, R. H. in Patai, Ref. 18, **1974**, p. 132. See also Sket, B.; Zupan, M. *Synth. Commun.*, **1990**, 20, 933; Ref. 128.
- [349] Periasamy, M.; Bhatt, M. V. *Synthesis*, **1977**, 330; Balanikas, G.; Hussain, N.; Amin, S.; Hecht, S. S. *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 1007.
- [350] See, for example, Ito, S.; Katayama, R.; Kunai, A.; Sasaki, K. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 205.
- [351] For reviews of the reactions in this section, see Tidwell, T. T. *Org. React.*, **1990**, 857; Haines, A. H. -1988, Ref. 11, pp. 171, 402; Durst, T. *Adv. Org. Chem.*, **1969**, 6, 285, see pp. 343-356; Epstein, W. W.; Sweat, F. W. *Chem. Rev.*, **1967**, 67, 247; Moffatt, J. G. in Augustine; Trecker, Ref. 11, vol. 2, p. 1. For a list of reagents, with references, see Ref. 21, p. 599.
- [352] Nace, H. R.; Monagle, J. J. *J. Org. Chem.*, **1959**, 24, 1792; Kornblum, N.; Jones, W. J.; Anderson, G. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, 81, 4113. This reaction is promoted by microwave irradiation; see Villemin, D.; Hammadi, M. *Synth. Commun.*, **1995**, 25, 3141.
- [353] Kornblum, N.; Jones, W. J.; Anderson, G. J. Ref. 352.
- [354] Epoxides can be converted to α -halo ketones by treatment with bromodimethylsulfonium bromide: Olah, G. A.; Vankar, Y. D.; Arvanaghi, M. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 3653.
- [355] Cohen, T.; Tsuji, T. *J. Org. Chem.*, **1961**, 26, 1681; Tsuji, T. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 2413; Santosusso, T. M.; Swern, D. *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 4261; *J. Org. Chem.*, **1975**, 40, 2764.
- [356] Pfitzner, K. E.; Moffatt, J. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 5661; Johnson, C. R.; Phillips, W. G. *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 1926; Torrsell, K. *Acta Chem. Scand.*, **1967**, 21, 1.
- [357] Torrsell, K. *Tetrahedron Lett.*, **1966**, 4445; Johnson, C. R.; Phillips, W. G. Ref. 356; Khuddus, M. A.; Swern, D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 8393.
- [358] It has been suggested that in the DCC reaction, **32** is not involved, but the yield **33** is formed directly from a precursor containing DCC and DMSO: Torrsell, K. Ref. 357; Moffatt, J. G. *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 1909.
- [359] Vilmsmaier, E.; Sprügel, W. *Liebigs Ann. Chem.*, **1971**, 747, 151; Corey, E. J.; Kim, C. U. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 7586; *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 1233; McCormick, J. P. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 1701; Katayama, S.; Fukuda, K.; Watanabe, T.; Yamauchi, M. *Synthesis*, **1988**, 178.
- [360] For a review, see Anghyal, S. *J. Org. React.*, **1954**, 8, 197.
- [361] Franzen, V.; Otto, S. *Chem. Ber.*, **1961**, 94, 1360. For the use of other amine oxides, see Suzuki, S.; Onishi, T.; Fujita, Y.; Misawa, H.; Otera, J. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1986**, 59, 3287.
- [362] Barbry, D.; Champagne, P. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 7725.
- [363] For a review, see Haines, A. H. -1988, Ref. 11, pp. 200, 411.
- [364] For lists of reagents, with references, see Ref. 21, p. 601; Hudlicky, M. Ref. 11, p. 240.
- [365] Banerji, K. K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988**, 61, 3717.
- [366] Corey, E. J.; Achiwa, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 1429. For a study of the mechanism, see Klein, R. F. X.; Bargas, L. M.; Horak, V. *J. Org. Chem.*, **1988**, 53, 5994.
- [367] Lee, G. A.; Freedman, H. H. *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 1641.
- [368] Traynelis, V. J.; Ode, R. H. *J. Org. Chem.*, **1970**, 35, 2207. For other methods, see Takabe, K.; Yamada, T. *Chem. Ind. (London)*, **1982**, 959; Azran, J.; Buchman, O.; Pri-Bar, I. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1990**, 99, 345.
- [369] See, for example, Dinizo, S. E.; Watt, D. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 6900; Black, D. S.; Blackman, N. A. *Aust. J. Chem.*, **1975**, 28, 2547; Scully Jr., F. E.; Davis, R. C. *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 1467; Doleschall, G. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 2131; Babler, J. H.; Invergo, B. J. *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 1937.
- [370] Deno, N. C.; Fruit Jr., R. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 3502.
- [371] Rawalay, S. S.; Shechter, H. *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 3129. For another procedure, see Monkovic, I.; Wong, H.; Bachand, C. *Synthesis*, **1985**, 770.
- [372] Doyle, M. P.; Siegfried, B. *J. Chem. Soc., Chem Commun.*, **1976**, 433.
- [373] Ballini, R.; Petrini, M. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 5329.
- [374] Tokunaga, Y.; Ihara, M.; Fukumoto, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 207.
- [375] Ceccherelli, P.; Curini, M.; Marcotullio, M. C.; Epifano, F.; Rosati, O. *Synth. Commun.*, **1998**, 28, 3057.
- [376] For a list of reagents, with references, see Ref. 21, p. 603.
- [377] For a discussion of the mechanism of this oxidation, see Rankin, K. N.; Liu, Q.; Hendry, J.; Yee, H.; Noureldin, N. A.; Lee, D. G. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 1095.
- [378] For reviews, see Hudlicky, M. Ref. 11, p. 127; Haines, A. H., 1988, Ref. 11, 148, 391. For a list of reagents, with references, see Ref. 21, p. 834.
- [379] Zhao, M.; Li, J.; Song, Z.; Desmond, R.; Tschaen, D. M.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 5323.
- [380] Craig, J. C.; Horning, E. C. *J. Org. Chem.*, **1960**, 25, 2098. See also Berthon, B.; Forestiere, A.; Lelou, G.; Sillion, B. *Tetrahedron Lett.*, **1981**, 22, 4073; Nwaukwu, S. O.; Keehn, P. M. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 35.
- [381] Blum, Y.; Shvo, Y. *J. Organomet. Chem.*, **1984**, 263, 93; *Isr. J. Chem.*, **1984**, 24, 144.
- [382] Nagashima, H.; Sato, K.; Tsuji, J. *Tetrahedron*, **1985**, 41, 5645.

- [383] Murahashi, S.; Naota, T.; Ito, K.; Maeda, Y.; Taki, H. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4319. For another method, see Markó, I. E.; Mekhalifa, A.; Ollis, W. D. *Synlett*, **1990**, 347.
- [384] Stavber, S.; Planinsek, Z.; Zupan, M. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 6095.
- [385] For examples of the preparation of lactones by oxidation of diols, see Jefford, C. W.; Wang, Y. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 634; Jones, J. B.; Jakovac, I. *J. Org. Synth.*, **1971**, *46*, 406; Hirano, M.; Yakabe, S.; Morimoto, T. *Synth. Commun.*, **1998**, *28*, 123. For a list of reagents used to effect this conversion, with references, see Ref. 21, p. 837.
- [386] Yanagisawa, Y.; Kashiwagi, Y.; Kurashima, F.; Anzai, J.; Osa, T.; Bobbitt, J. M. *Chem. Lett.*, **1996**, 1043.
- [387] Although these references refer to oxidation of alkyl ethers to ketones, oxidation to carboxylic acids is also possible. See Deno, N. C.; Potter, N. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 3550, 3555. See also Miller, L. L.; Wolf, J. F.; Mayeda, E. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 3306; Saigo, K.; Morikawa, A.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.*, **1975**, 145; Olah, G. A.; Gupta, B. G. B.; Fung, A. P. *Synthesis*, **1980**, 897.
- [388] Williams, D. R.; Klingler, F. D.; Allen, E. E.; Lichtenthaler, F. W. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 5087; Al Neirabeyeh, M.; Pujol, M. D. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 2273. For other methods, see Sundaraman, P.; Walker, E. C.; Djerassi, C. *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 1627; Grigg, R.; Mitchell, T. R. B.; Suthivaiyakit, S. *Tetrahedron*, **1981**, *37*, 4313; Massoui, M.; Beaupère, D.; Nadjou, L.; Uzan, R. *J. Organomet. Chem.*, **1983**, *259*, 345; O'Connor, B.; Just, G. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 3235; McDonald, C.; Holcomb, H.; Kennedy, K.; Kirkpatrick, E.; Leathers, T.; Vanemon, P. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1212. For a list of reagents, with references, see Ref. 21, p. 840.
- [389] For a monograph, see Henry, P. M. *Palladium Catalyzed Oxidation of Hydrocarbons*; D. Reidel Publishing Co.: Dordrecht, **1980**. For reviews, see Tsuji, J. *Organic Synthesis with Palladium Compounds*; Springer: NY, **1980**, p. 6; *Synthesis*, **1990**, 739; **1984**, 369; *Adv. Org. Chem.*, **1969**, *6*, 109; see pp. 119-131; Heck, R. F. *Palladium Reagents in Organic Syntheses*; Academic Press: NY, **1985**, p. 59; Sheldon, R. A.; Kochi, J. K. Ref. 138, pp. 189, 299; Henry, P. M. *Adv. Organomet. Chem.*, **1975**, *13*, 363, see pp. 378-388; Jira, R.; Freisleben, W. *Organomet. React.*, **1972**, *3*, 1, see pp. 1-4; Khan, M. T.; Martell, M. E. *Homogeneous Catalysis by Metal Complexes*, vol. 2; Academic Press: NY, **1974**, p. 77; Hüttel, R. *Synthesis*, **1970**, 225, see pp. 225-236; Aguiló, A. *Adv. Organomet. Chem.*, **1967**, *5*, 321; Bird, C. W. *Transition Metal Intermediates in Organic Synthesis*; Academic Press: NY, **1967**, p. 88.
- [390] Betzemeier, B.; Lhermitte, F.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 6667.
- [391] Henry, P. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 4437; Jira, R.; Sedlmeier, J.; Smidt, J. *Liebigs Ann. Chem.*, **1966**, 693, 99; Hosokawa, T.; Maitlis, P. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 4924; Moiseev, I. I.; Levanda, O. G.; Vargafetik, M. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 1003; Backvall, J.; Åkermark, B.; Ljunggren, S. O. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 2411; Zaw, K.; Henry, P. M. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1842.
- [392] Hart, H.; Lerner, L. R. *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 2669.
- [393] Kikuchi, H.; Kogure, K.; Toyoda, M. *Chem. Lett.*, **1984**, 341.
- [394] Lethbridge, A.; Norman, R. O. C.; Thomas, C. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1973**, 35.
- [395] Roussel, M.; Mimoun, H. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 5387.
- [396] Alper, H.; Januszkiewicz, K.; Smith, D. J. H. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 2263.
- [397] Rogers, H. R.; McDermott, J. X.; Whitesides, G. M. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 3577.
- [398] Rodeheaver, G. T.; Hunt, D. F. *Chem. Commun.*, **1971**, 818. See also Hunt, D. F.; Rodeheaver, G. T. *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 3595.
- [399] See Tsuji, J.; Minato, M. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 3683.
- [400] Srinivasan, N. S.; Lee, D. G. *Synthesis*, **1979**, 520. See also Baskaran, S.; Das, J.; Chandrasekaran, S. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 5182.
- [401] Sharpless, K. B.; Teranishi, A. Y. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 185. See also Cardillo, G.; Shimizu, M. *J. Org. Chem.*, **1978**, *42*, 4268; D'Ascoli, R.; D'Auria, M.; Nucciarelli, L.; Piancatelli, G.; Scettri, A. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 4521; Kageyama, T.; Tobito, Y.; Katoh, A.; Ueno, Y.; Okawara, M. *Chem. Lett.*, **1983**, 1481; Lee, J. G.; Ha, D. S. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 193.
- [402] Evans, R. D.; Schauble, J. H. *Synthesis*, **1986**, 727.
- [403] Jensen, H. P.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 2314.
- [404] Piancatelli, G.; Scettri, A.; D'Auria, M. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 3483. When R¹CR²C=CR³OR⁴ are used, cleavage of the double bond takes place instead; Baskaran, S.; Islam, I.; Raghavan, M.; Chandrasekaran, S. *Chem. Lett.*, **1987**, 1175.
- [405] Davis, F. A.; Sheppard, A. C. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 4365.
- [406] Abrams, S. R. *Can. J. Chem.*, **1983**, *61*, 2423.
- [407] For reviews on the oxidation of amines, see Rosenblatt, D. H.; Burrows, E. P. in Patai *The Chemistry of Functional Groups, Supplement F*, pt. 2; Wiley: NY, **1982**, p. 1085; Challis, B. C.; Butler, A. R. in Patai *The Chemistry of the Amino Group*; Wiley: NY, **1968**, p. 320. For reviews confined to primary aromatic amines, see Hedayatullah, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1972**, 2957; Surville, R. De; Jozefowicz, M.; Buvet, R. *Ann. Chim. (Paris)*, **1967**, [14] 2, 149.
- [408] Holmes, R. R.; Bayer, R. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 3454.
- [409] For example, see Kahr, K.; Berther, C. *Chem. Ber.*, **1960**, *93*, 132.
- [410] Zajac Jr., W. W.; Darcy, M. G.; Subong, A. P.; Buzby, J. H. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 6495.
- [411] Corey, E. J.; Gross, A. W. *Org. Synth.*, **1955**, 166.
- [412] Gragerov, I. P.; Levit, A. F. *J. Gen. Chem. USSR*, **1960**, *30*, 3690.
- [413] Murray, R. W.; Singh, M. *Synth. Commun.*, **1989**, *19*, 3509. This reagent also oxidizes primary amines to hydroxylamines; Wittman, M. D.; Halcomb, R. L.; Danishefsky, S. J. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1981.
- [414] Biloski, A. J.; Ganem, B. *Synthesis*, **1983**, 537.
- [415] Larson, H. O. in Feuer *The Chemistry of the Nitro and Nitroso Groups*, vol. 1; Wiley: NY, **1969**, p. 306. See also Barnes, M. W.; Patterson, J. M. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 733. For reviews of oxidations of nitrogen compounds, see Butler, R. N. *Chem. Rev.*, **1984**, *84*, 249; Boyer, J. H. *Chem. Rev.*, **1980**, *80*, 495.
- [416] Murray, R. W.; Rajadhyaksha, S. N.; Mohan, L. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 5783. See also Zabrowski, D. L.; Moorman, A. E.; Beck Jr., K. R. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 4501.
- [417] Keinan, E.; Mazur, Y. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 844; Bachman, G. B.; Strawn, K. G. *J. Org. Chem.*, **1968**, *33*, 313.
- [418] Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 5528; Gilbert, K. E.; Borden, W. T. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 659.
- [419] Murray, R. W.; Iyanar, K.; Chen, J.; Wearing, J. T. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 805.
- [420] Webb, K. S.; Seneviratne, V. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 2377.
- [421] Howe, G. R.; Hiatt, R. R. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 4007. See also Nielsen, A. T.; Atkins, R. L.; Norris, W. P.; Coon, C. L.; Sitzmann, M. E. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 2341.
- [422] McKillop, A.; Tarbin, J. A. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 1753.
- [423] Eaton, P. E.; Wicks, G. E. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 5353.
- [424] Bose, D. S.; Vanajatha, G. *Synth. Commun.*, **1998**, *28*, 4531.
- [425] Olah, G. A.; Ramaiah, P.; Lee, G. K.; Prakash, G. K. S. *Synlett*, **1992**, 337.
- [426] Corey, E. J.; Samuelsson, B.; Luzzio, F. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 3682.
- [427] See Boyer, J. H. in Feuer, Ref. 415, p. 264.
- [428] For a review of the oxidation of disulfides, see Savige, W. E.; Maclaren, J. A. in Kharasch; Meyers *Organic Sulfur Compounds*, vol. 2; p. 367, Pergamon, NY, **1966**.
- [429] For a general review of the oxidation of thiols, see Capozzi, G.; Modena, G. in Patai *The Chemistry of the Thiol Group*, pt. 2; Wiley: NY, **1974**, p. 785. For a review specifically on the oxidation to sulfonic acids, see Gilbert, E. E. *Sulfonation and Related Reactions*; Wiley: NY, **1965**, p. 217.
- [430] Gu, D.; Harpp, D. N. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 67.
- [431] Wallace, T. J.; Schriesheim, A. *Tetrahedron*, **1965**, *21*, 2271.
- [432] For a review, see Gilbert, E. E. Ref. 429, p. 202.
- [433] For a review of this reaction, see Haines, A. H., **1985**, Ref. 11, pp. 153, 332. For a review of oxidations of triple bonds in general, see Simfándi, L. I. in Patai; Rappoport *The Chemistry of Functional Groups, Supplement C*, pt. 1; Wiley: NY, **1983**, p. 513.

- [434] For a list of reagents, with references, see Hudlicky, M. Ref. 11, p. 92.
- [435] Khan, N. A.; Newman, M. S. *J. Org. Chem.*, **1952**, *17*, 1063; Lee, D. G.; Lee, E. J.; Chandler, W. D. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 4306; Tatlock, J. H. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 6221.
- [436] Vasil'eva, V. P.; Khalifina, I. L.; Karpitskaya, L. G.; Merkushev, E. B. *J. Org. Chem. USSR*, **1987**, *23*, 1967.
- [437] Zibuck, R.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta*, **1988**, *71*, 237.
- [438] Yusybov, M. S.; Filimonov, V. D. *Synthesis*, **1991**, 131.
- [439] Zhu, Z.; Espenson, J. H. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 7728.
- [440] Torii, S.; Inokuchi, T.; Hirata, Y. *Synthesis*, **1987**, 377.
- [441] Sonoda, N.; Yamamoto, Y.; Murai, S.; Tsutsumi, S. *Chem. Lett.*, **1972**, 229.
- [442] For reviews, see Albini, A.; Pietra, S. *Heterocyclic N-Oxides*; CRC Press: Boca Raton, FL, **1991**, pp. 31; Katritzky, A. R.; Lagowski, J. M. *Chemistry of the Heterocyclic N-Oxides*; Academic Press: NY, **1971**, pp. 21, 539.
- [443] Oswald, A. A.; Guertin, D. L. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 651.
- [444] Ogata, Y.; Tabushi, I. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1958**, *31*, 969.
- [445] Miyano, S.; Lu, L. D.; Viti, S. M.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 4350.
- [446] For reviews, see Yandovskii, V. N.; Gidasov, B. V.; Tselinskii, I. V. *Russ. Chem. Rev.*, **1981**, *50*, 164; Newbold, B. T. Ref. 153, pp. 557, 573.
- [447] Johnson, N. A.; Gould, E. S. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39*, 407. For a mechanistic discussion, see Mitsuhashi, T.; Simamura, O.; Tezuka, Y. *Chem. Commun.*, **1970**, 1300.
- [448] For reviews, see Hudlicky, M. Ref. 11, p. 252; Drabowicz, J.; Kiebasinski, P.; Mikolajczyk, M. in Patai; Rappoport; Stirling *The Chemistry of Sulfoxides and Sulphoxides*; Wiley: NY, **1988**, p. 233, see pp. 235-255; Madesclaire, M. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 5459; Block, E. in Patai Supplement E, Ref. 50, pt. 1, p. 539. For reviews on methods of synthesis of sulfoxides, see Drabowicz, J.; Mikolajczyk, M. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1982**, *14*, 45; Oae, S. in Oae *The Organic Chemistry of Sulfur*; Plenum: NY, **1977**, p. 385. For a review with respect to enzymic oxidation, see Holland, H. L. *Chem. Rev.*, **1988**, *88*, 473.
- [449] Leonard, N. J.; Johnson, C. R. *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 282; Hiskey, R. G.; Harpold, M. A. *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 3191. For oxidation using NaO₂ on silica gel with microwave irradiation, see Varma, R. S.; Saini, R. K.; Meshram, H. M. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 6525.
- [450] Colonna, S.; Gaggero, N. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 6233.
- [451] Yamazaki, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1996**, *69*, 2955.
- [452] Riley, D. P.; Smith, M. R.; Correa, P. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 177.
- [453] For lists of some of the many oxidizing agents used in this reaction, see Ref. 448 and Block, E. *Reactions of Organosulfur Compounds*; Academic Press: NY, **1978**, p. 16.
- [454] For a review, see Schank, K. in Patai; Rappoport; Stirling, Ref. 448, p. 165, see pp. 205.
- [455] For a review of the oxidation of α -halo sulfides, see Venier, C. G.; Barager III, H. J. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1974**, *6*, 77, see pp. 85-86.
- [456] For reviews, see Kagan, H. B.; Rebiere, F. *Synlett*, **1990**, 643; Drabowicz, J.; Kiebasinski, P.; Mikolajczyk, M. Ref. 448, p. 288; Madesclaire, M. Ref. 448, p. 5481. See also Zhao, S. H.; Samuel, O.; Kagan, H. B. *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 5135; Glahsl, G.; Herrmann, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1988**, 1753; Davis, F. A.; ThimmaReddy, R.; Weismiller, M. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 5964; Di Fruia, F.; Licini, G.; Modena, G.; Valle, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1990**, 734; Ref. 450.
- [457] For example, see Donnoi, M. I.; Superchi, S.; Rosini, C. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 9392; Brunel, J.-M.; Kagan, H. B. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1996**, *133*, 1109; *Synlett*, **1996**, 404; Brunel, J.-M.; Diter, P.; Deutsch, M.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 8086; Kokubo, C.; Katsuki, T. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 13895; Jennings, W. B.; Kochanewycz, M. J.; Lovely, C. J.; Boyd, D. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1994**, 2569; Davis, F. A.; Reddy, R. T.; Han, W.; Carroll, P. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 1428; Palucki, M.; Hanson, P.; Jacobsen, E. N. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 7111. For asymmetric oxidation using bacterial monooxygenases, see Colonna, S.; Gaggero, N.; Pasta, P.; Ottolina, G. *Chem. Commun.*, **1996**, 2303; Pasta, P.; Carrea, G.; Holland, H. L.; Dallavalle, S. *Tetrahedron Asymmetry*, **1995**, *6*, 933; Secundo, F.; Carrea, G.; Dallavalle, S.; Franzosi, G. *Tetrahedron Asymmetry*, **1993**, *4*, 1981.
- [458] Mikolajczyk, M.; Drabowicz, J.; Kiebasinski, P. *Chiral Sulfur Reagents*, CRC Press, Boca Raton, **1997**.
- [459] See Reich, H. J. in Trahanovsky, Ref. 2, pt. C, p. 7; Davis, F. A.; Stringer, O. D.; Billmers, J. M. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, *24*, 1213; Kobayashi, M.; Ohkubo, H.; Shimizu, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1986**, *59*, 503.
- [460] Gabbi, C.; Ghelfi, F.; Grandi, R. *Synth. Commun.*, **1997**, *27*, 2857.
- [461] For discussions of the mechanism with various other agents, see Rajasekaran, K.; Baskaran, T.; Gnanasekaran, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1984**, 1183; Srinivasan, C.; Chellamani, A.; Rajagopal, S. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 1201; Agarwal, A.; Bhatt, P.; Banerji, K. K. *J. Phys. Org. Chem.*, **1990**, *3*, 174; Lee, D. G.; Chen, T. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 5346.
- [462] Modena, G.; Todesco, P. E. *J. Chem. Soc.*, **1962**, 4920, and references cited therein.
- [463] There are some reagents that oxidize sulfoxides in preference to sulfides, (e.g., NaMnO₂); see Henbest, H. B.; Khan, S. A. *Chem. Commun.*, **1968**, 1036.
- [464] Curci, R.; Di Furia, F.; Modena, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1978**, 603 and cited references. See also Oae, S.; Takata, T. *Tetrahedron Lett.*, **1980**, *21*, 3213; Akasaka, T.; Ando, W. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 1203.
- [465] Khurana, J. M.; Panda, A. K.; Ragi, A.; Gogia, A. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1996**, *28*, 234.
- [466] Guertin, K. R.; Kende, A. S. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 5369.
- [467] Su, W. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 4955.
- [468] For a review of the preparation of peroxy acids, see Swern, D. in Swern *Organic Peroxides*, vol. 1; Wiley: NY, **1970**, p. 313.
- [469] Dussault, P.; Sahli, A. *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 1009.
- [470] For discussion, see Saunders Jr., W. H.; Cockerill, A. F. *Mechanisms of Elimination Reactions*; Wiley: NY, **1973**, p. 548.
- [471] For example, see Hauser, C. R.; Brasen, W. R.; Skell, P. S.; Kantor, S. W.; Brodthag, A. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 1653; Hoeg, D. F.; Lusk, D. I. *J. Organomet. Chem.*, **1966**, *5*, 1; Reisdorf, D.; Normant, H. *Organomet. Chem. Synth.*, **1972**, *1*, 375; Hanna, S. B.; Wideman, L. G. *Chem. Ind. (London)*, **1968**, 486. In some cases a radical anion chain mechanism can take place; Bethell, D.; Bird, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1977**, 1856.
- [472] Verniger, E. M.; Shalae, V. K.; Luk'yanets, E. A. *J. Org. Chem. USSR*, **1981**, *17*, 317.
- [473] Buckles, R. E.; Matlack, G. M. *Org. Synth.*, **1914**, 914.
- [474] Khurana, J. M.; Maikap, G. C.; Mehta, S. *Synthesis*, **1990**, 731.
- [475] See, for example, Kaiser, E. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 3659; Belletire, J. L.; Spletzer, E. G.; Pinhas, A. R. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 5969; Mignani, S.; Lahousse, F.; Merényi, R.; Janousek, Z.; Viehe, H. G. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 4607; Aurell, M. J.; Gil, S.; Tortajada, A.; Mestres, R. *Synthesis*, **1990**, 317.
- [476] Rathke, M. W.; Lindert, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 4605; Baudin, J.; Julia, M.; Rolando, C.; Verpeaux, J. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1987**, 493.
- [477] King, J. F.; Durst, T. *Tetrahedron Lett.*, **1963**, 585; King, J. F.; Harding, D. R. *Can. J. Chem.*, **1976**, *54*, 2652; Nakayama, J.; Tanuma, M.; Honda, Y.; Hoshino, M. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, *25*, 4553.
- [478] Ito, Y.; Konoike, T.; Saegusa, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 649.
- [479] Moriarty, R.; Prakash, O.; Duncan, M. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1987**, 559.
- [480] Baccocchi, E.; Casu, A.; Ruzziconi, R. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 3707.
- [481] Moriarty, R. M.; Pennastar, R.; Prakash, I. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 873.
- [482] Inabe, S.; Ojima, I. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 2009. See also Totten, G. E.; Wenke, G.; Rhodes, Y. E. *Synth. Commun.*, **1985**, *15*, 291, 301.
- [483] Ito, Y.; Konoike, T.; Harada, T.; Saegusa, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 1487; Kobayashi, Y.; Taguchi, T.; Tokuno, E. *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 3741; Frazier Jr., R. H.; Harlow, R. L. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 5408.
- [484] For a review, see Capozzi, G.; Modena, G. Ref. 429, p. 785. For a list of reagents, with references, see Block, E. Ref. 453.
- [485] It has been pointed out that, nevertheless, H₂O₂ is not a very good reagent for this reaction, since it gives sulfonic acids (**19-25**) as well as disulfides: Evans, B. J.; Doi, J. T.; Musker, W. K. *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 2337.

- [486] Noureldin, N. A.; Caldwell, M.; Hendry, J.; Lee, D. G. *Synthesis*, **1998**, 1587.
- [487] Aida, T.; Akasaka, T.; Furukawa, N.; Oae, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1976**, *49*, 1441. See also Fristad, W. E.; Peterson, J. R. *Synth. Commun.*, **1985**, *15*, 1.
- [488] Drabowicz, J.; Mikofajczyk, M. *Synthesis*, **1980**, 32.
- [489] McKillop, A.; Koyuncu, D. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 5007.
- [490] See, for example, Leite, S. L. S.; Pardini, V. L.; Viertler, H. *Synth. Commun.*, **1990**, *20*, 393. For a review, see Shono, T. *Ref. 169*, p. 38.
- [491] See Tarbell, D. S. in *Kharasch, Organic Sulfur Compounds*; Pergamon: Elmsford, NY, **1961**, p. 97.
- [492] Wallace, T. J.; Schriesheim, A.; Bartok, W. J. *Org. Chem.*, **1963**, *28*, 1311.
- [493] Mukaiyama, T.; Takahashi, K. *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 5907.
- [494] For other methods, see Boustany, K. S.; Sullivan, A. B. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 3547. Harpp, D. N.; Ash, D. K.; Back, T. G.; Gleason, J. G.; Orwig, B. A.; VanHorn, W. F.; Snyder, J. P. *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 3551; Oae, S.; Fukushima, D.; Kim, Y. H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1977**, 407.
- [495] For monographs on reductions in general, see Hudlický, M. *Reductions in Organic Chemistry*; Wiley: NY, **1984**; Augustine, R. L. *Reduction*; Marcel Dekker: NY, **1968**. For a review, see Candlin, J. P.; Rennie, R. A. C. in Bentley; Kirby, Ref. 12, p. 77.
- [496] For discussions of selectivity with metal hydride reducing agents, see Brown, H. C.; Krishnamurthy, S. *Tetrahedron*, **1979**, *35*, 567; Walker, E. R. *H. Chem. Soc. Rev.*, **1976**, *5*, 23; Brown, H. C. *Boranes in Organic Chemistry*; Cornell University Press: Ithaca, NY, **1972**, p. 209; Rerick, M. N. in Augustine, Ref. 495. For books, see, in Ref. 10, the works by Seyden-Penne, J.; Strouf, O. et al. and Hajós, A.
- [497] For a discussion of catalyst selectivity for hydrogenations, see Rylander, P. N. *Aldrichimica Acta*, **1979**, *12*, 53. See also Rylander, P. N. *Hydrogenation Methods*; Academic Press: NY, **1985**.
- [498] Table 19.2 is from House, H. O. Ref. 10, p. 9. Tables 19.3 and 19.4 are from Brown, H. C. Ref. 496, pp. 213 and 232, respectively.
- [499] The first 10 columns are from Brown, H. C.; Krishnamurthy, S. Ref. 496, p. 604. The column on (*i*-Bu)₃AlH is from Yoon, N. M.; Gyoung, Y. S. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2443; the one on NaAlEt₂H₂ from Stinson, S. R. *Chem. Eng. News*, **Nov. 3**, **1980**, *58*, No. 44, 19; and the one on LiBEt₃H from Brown, H. C.; Kim, S. C.; Krishnamurthy, S. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 1. For similar tables that show additional reducing agents, see Pelter, A.; Smith, K.; Brown, H. C. 503, p. 129; Hajós, A. Ref. 10, p. 16. For tables showing which agents reduce a wide variety of functional groups, see Hudlický, M. Ref. 495, p. 177.
- [500] See also the table in Ref. 9.
- [501] For a review of LiAlH₄, see Pizey, J. S. Ref. 10, vol. 1, p. 101.
- [502] For reviews of reductions by these reagents, see Málek, J. Ref. 10; Málek, J.; Černý, M. *Synthesis*, **1972**, 217.
- [503] See Brown, H. C.; Heim, P.; Yoon, N. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 1637; Cragg, G. M. L. *Organoboranes in Organic Synthesis*; Marcel Dekker: NY, **1973**, p. 319. For reviews of reductions with BH₃, see Wade, R. C. *J. Mol. Catal.*, **1983**, *18*, 273 (BH₃ and a catalyst); Lane, C. F. *Chem. Rev.*, **1976**, *76*, 773; *Aldrichimica Acta*, **1977**, *10*, 41; Brown, H. C.; Krishnamurthy, S. *Aldrichimica Acta*, **1979**, *12*, 3. For reviews of reduction with borane derivatives, see Pelter, A.; Smith, K.; Brown, H. C. *Borane Reagents*; Academic Press: NY, **1988**, p. 125; Pelter, A. *Chem. Ind. (London)*, **1976**, 888.
- [504] Reacts with solvent, reduced in aprotic solvents.
- [505] Reduced to aldehyde (**16-26**).
- [506] Brown, H. C.; Bigley, D. B.; Arora, S. K.; Yoon, N. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 7161. For reductions with thexylborane, see Brown, H. C.; Heim, P.; Yoon, N. M. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 2942.
- [507] Brown, H. C.; Krishnamurthy, S.; Yoon, N. M. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 1778.
- [508] See Yoon, N. M.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 2927.
- [509] Brown, H. C.; Kim, S. C.; Krishnamurthy, S. Ref. 499. For a review of the synthesis of alkyl-substituted borohydrides, see Brown, H. C.; Singaram, B.; Singaram, S. *J. Organomet. Chem.*, **1982**, *239*, 43.
- [510] See Brown, H. C.; Heim, P.; Yoon, N. M. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 1637; Cragg, G. M. L. *Organoboranes in Organic Synthesis*; Marcel Dekker: NY, **1973**, p. 319. For reviews of reductions with BH₃, see Wade, R. C. *J. Mol. Catal.*, **1983**, *18*, 273 (BH₃ and a catalyst); Lane, C. F. *Chem. Rev.*, **1976**, *76*, 773; *Aldrichimica Acta*, **1977**, *10*, 41; Brown, H. C.; Krishnamurthy, S. *Aldrichimica Acta*, **1979**, *12*, 3. For reviews of reduction with borane derivatives, see Pelter, A.; Smith, K.; Brown, H. C. *Borane Reagents*; Academic Press: NY, **1988**, p. 125; Pelter, A. *Chem. Ind. (London)*, **1976**, 888.
- [511] Reduced to hydroxylamine (**19-42**).
- [512] For a review, see Reusch, W. in Augustine, Ref. 495, p. 171.
- [513] Fragmentation reactions sometimes accompany Clemmensen reduction. See Bailey, K. E.; Davis, B. R. *Aust. J. Chem.*, **1995**, *48*, 1827. Also see Rosnati, V. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, *33*, 4791.
- [514] For a review, see Vedejs, E. *Org. React.*, **1975**, *22*, 401. For a discussion of experimental conditions, see Fieser, L. F.; Fieser, M. Ref. 52, vol. 1, p. 1287.
- [515] For a review, see Todd, D. *Org. React.*, **1948**, *4*, 378.
- [516] Huang-Minlon *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, *68*, 2487; **1949**, *71*, 3301.
- [517] Cram, D. J.; Sahyun, M. R. V.; Knox, G. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1962**, *84*, 1734.
- [518] Toda, M.; Hayashi, M.; Hirata, Y.; Yamamura, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1972**, *45*, 264.
- [519] For a review of Clemmensen reduction of diketones and unsaturated ketones, see, Buchanan, J. G. S.; Woodgate, P. D. Q. *Rev. Chem. Soc.*, **1969**, *23*, 522.
- [520] Cusack, N. J.; Davis, B. R. *J. Org. Chem.*, **1965**, *30*, 2062; Wenkert, E.; Kariv, E. *Chem. Commun.*, **1965**, 570; Galton, S. A.; Kalafer, M.; Beringer, F. M. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 1.
- [521] Pyrazolines can be converted to cyclopropanes; see **17-36**.
- [522] See, however, Banerjee, A. K.; Álvarez, J.; Santana, M.; Carrasco, M. C. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 6615.
- [523] Barton, D. H. R.; Ives, D. A. J.; Thomas, B. R. *J. Chem. Soc.*, **1955**, 2056.
- [524] For a list, with references, see Ref. 21, p. 35.
- [525] Yato, M.; Homma, K.; Ishida, A. *Heterocycles*, **1995**, *41*, 17.
- [526] Bøndgar, B. P.; Nikat, S. M.; Wadgaonkar, P. P. *Synth. Commun.*, **1995**, *25*, 863.
- [527] Olah, G. A.; Wang, Q.; Prakash, G. K. S. *Synlett*, **1992**, 647.
- [528] Gribble, G. W.; Nutaitis, C. F. *Org. Prep. Proced. Int.*, **1985**, *17*, 317.
- [529] Ono, A.; Suzuki, N.; Kamimura, J. *Synthesis*, **1987**, 736.
- [530] Ram, S.; Spicer, L. D. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 3741.
- [531] Kursanov, D. N.; Parnes, Z. N.; Loim, N. M. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1966**, 1245; West, C. T.; Donnelly, S. J.; Kooistra, D. A.; Doyle, M. P. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 2675. See also Fry, J. L.; Orfanopoulos, M.; Adlington, M. G.; Dittman Jr., W. R.; Silverman, S. B. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 374; Olah, G. A.; Arvanaghi, M.; Ohannesian, L. *Synthesis*, **1986**, 770.
- [532] See, for example, Hall, S. S.; Bartels, A. P.; Engman, A. M. *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 760; Kursanov, D. N.; Parnes, Z. N.; Loim, N. M.; Bakalova, G. V. *Dokl. Chem.*, **1968**, *179*, 328; Zahalka, H. A.; Alper, H. *Organometallics*, **1986**, *5*, 1909.
- [533] van Tamelen, E. E.; Gladys, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 5290.
- [534] Mayer, R.; Hiller, G.; Nitschke, M.; Jentsch, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1963**, *2*, 370.
- [535] Reusch, W.; LeMahieu, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 3068.
- [536] Meyer, K. H. *Org. Synth. I*, **60**; Macleod, L. C.; Allen, C. F. H. *Org. Synth. II*, **62**.
- [537] Cormier, R. A.; McCauley, M. D. *Synth. Commun.*, **1988**, *18*, 675.
- [538] Hansen, M. C.; Verdaguer, T.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 2360.
- [539] Kabalka, G. W.; Yang, D. T. C.; Baker Jr., J. D. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 574; Taylor, E. J.; Djerassi, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 2275; Hutchins, R. O.; Natale, N. R. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2299; Greene, A. E. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 63.

- [540] Talukdar, S.; Banerji, A. *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 1051.
- [541] For a review of the mechanism, see Samant, H. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1968**, *7*, 120. Also see Taber, D. F.; Stachel, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 903.
- [542] See, for example, Horner, L.; Schmitt, E. *Liebigs Ann. Chem.*, **1978**, 1617; Poutsma, M. L.; Wolthuis, E. J. *Org. Chem.*, **1959**, *24*, 875; Nakabayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 3900, 3906; Di Vona, M. L.; Rosnati, V. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 4269.
- [543] Burdon, J.; Price, R. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 893.
- [544] For a review, see Gaylord, N. G. *Reduction with Complex Metal Hydrides*; Wiley: NY, **1956**, p. 322.
- [545] For a list of reagents, with references, see Ref. 21, p. 548. Zinc borohydride has also been used; see Narasimhan, S.; Madhavan, S.; Prasad, K. G. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 5314.
- [546] The compound NaBH₄ in the presence of Me₃N=CHCl⁺ Cl⁻ reduces carboxylic acids to primary alcohols chemoselectively in the presence of halide, ester, and nitrile groups; Fujisawa, T.; Mori, T.; Sato, T. *Chem. Lett.*, **1983**, 835.
- [547] See Rylander, P. N. *Hydrogenation Methods*, Ref. 497, p. 78.
- [548] Brown, H. C.; Koryntnyk, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 3866; Batrakov, S. G.; Bergel'son, L. D. *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1965**, 348; Pelter, A.; Hutchings, M. G.; Levitt, T. E.; Smith, K. *Chem. Commun.*, **1970**, 347; Brown, H. C.; Stocky, T. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 8218.
- [549] Yoon, N. M.; Cho, B. T. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 2475.
- [550] Kamochi, Y.; Kudo, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1992**, *65*, 3049.
- [551] Kamochi, Y.; Kudo, T. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 4301.
- [552] Kamochi, Y.; Kudo, T. *Chem. Lett.*, **1993**, 1495.
- [553] McKennon, M. J.; Meyers, A. I.; Drauz, K.; Schwarm, M. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 3568.
- [554] For a review, see Challis, B. C.; Challis, J. A. in *Zabicky The Chemistry of Amides*; Wiley: NY, **1970**, p. 795. For a review of the reduction of amides, lactams, and imides with metallic hydrides, see Gaylord, N. G. Ref. 544, p. 544. For a list of reagents, with references, see Ref. 21, p. 432.
- [555] See, for example, Satoh, T.; Suzuki, S.; Suzuki, Y.; Miyaji, Y.; Imai, Z. *Tetrahedron Lett.*, **1969**, 4555; Rahman, A.; Basha, A.; Waheed, N.; Ahmed, S. *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 219; Kuehne, M. E.; Shannon, P. J. *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 2082; Wann, S. R.; Thorsen, P. T.; Kreevoy, M. M. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2579; Mandal, S. B.; Giri, V. S.; Pakrashi, S. C. *Synthesis*, **1987**, 1128; Akabori, S.; Takanobashi, Y. *Chem. Lett.*, **1990**, 251.
- [556] Prasad, A. S. B.; Kanth, J. V. B.; Periasamy, M. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 4623.
- [557] Brown, H. C.; Narasimhan, S.; Choi, Y. M. *Synthesis*, **1981**, 441, 996; Krishnamurthy, S. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, *23*, 3315; Bonnat, M.; Hercourt, A.; Le Corre, M. *Synth. Commun.*, **1991**, *21*, 1579.
- [558] Bhandari, K.; Sharma, V. L.; Chatterjee, S. K. *Chem. Ind. (London)*, **1990**, 547.
- [559] Nagata, Y.; Dohmaru, T.; Tsurugi, J. *Chem. Lett.*, **1972**, 989. See also Benkeser, R. A.; Li, G. S.; Mozden, E. C. *J. Organomet. Chem.*, **1979**, *178*, 21.
- [560] Hutchins, R. O.; Learn, K.; El-Telbany, F.; Stercho, Y. P. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 2438.
- [561] Brown, H. C.; Kim, S. C. *Synthesis*, **1977**, 635.
- [562] Pedregal, C.; Ezquerria, J.; Escubano, A.; Carreno, M. C.; Garcia Ruano, J. L. *G. Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 2053.
- [563] Witkop, B.; Patrick, J. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 3861.
- [564] Belletire, J. L.; Fry, D. F. *Synth. Commun.*, **1988**, *18*, 29.
- [565] Vedejs, E.; Lin, S. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 1602.
- [566] Pettit, G. R.; Green, B.; Kasturi, T. R.; Ghatak, U. R. *Tetrahedron*, **1962**, *18*, 953; Ager, D. J.; Sutherland, I. O. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 248. See also Dias, T.; Pettit, G. R. *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 3485.
- [567] Nagata, Y.; Dohmaru, T.; Tsurugi, J. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 795; Baldwin, S. W.; Haut, S. A. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 3885. See also Kraus, G. A.; Frazier, K. A.; Roth, B. D.; Taschner, M. J.; Neuenschwander, K. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2417.
- [568] See, for example, Pettit, G. R.; Kasturi, T. R.; Green, B.; Knight, J. C. *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 4773; Edward, J. T.; Ferland, J. M. *Chem. Ind. (London)*, **1964**, 975.
- [569] Baxter, S. L.; Bradshaw, J. S. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 831.
- [570] Eliel, E. L.; Daignault, R. A. *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, 1630; Blublitz, D. E. *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 1630.
- [571] Lyons, J. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1975**, 412; Morand, P.; Kayser, M. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 314. See also Hara, Y.; Wada, K. *Chem. Lett.*, **1991**, 553.
- [572] Bailey, D. M.; Johnson, R. E. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 3574.
- [573] Matsuki, K.; Inoue, H.; Takeda, M. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 1167.
- [574] See, for example, Kayser, M. M.; Salvador, J.; Morand, P. *Can. J. Chem.*, **1983**, *61*, 439; Ikariya, T.; Osakada, K.; Ishii, Y.; Osawa, S.; Saburi, M.; Yoshikawa, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1984**, *57*, 897; Soucy, C.; Favreau, D.; Kayser, M. M. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 129.
- [575] Bloomfield, J. J.; Lee, S. L. *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 3919.
- [576] Soai, K.; Yokoyama, S.; Mochida, K. *Synthesis*, **1987**, 647.
- [577] For a review of the reduction of acyl halides, see Wheeler, O. H. in *Patai The Chemistry of Acyl Halides*; Wiley: NY, **1972**, p. 231. For a list of reagents, with references, see Ref. 21, p. 549.
- [578] Myers, A. G.; Yang, B. H.; Kopecky, D. J. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 3623.
- [579] Moody, H. M.; Kaptein, B.; Broxterman, Q. B.; Boesten, W. H. J.; Kamphuis, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1777.
- [580] Sharma, R.; Voynov, G. H.; Ovaska, T. V.; Marquez, V. E. *Synlett*, **1995**, 839.
- [581] For a review, see Gaylord, N. G. Ref. 544, p. 391.
- [582] For a list of reagents, with references, see Ref. 21, p. 549.
- [583] Brown, H. C.; Choi, Y. M. *Synthesis*, **1981**, 439; Brown, H. C.; Choi, Y. M.; Narasimhan, S. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 3153.
- [584] Takahashi, S.; Cohen, L. A. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 1505.
- [585] For example, see Brown, M. S.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.*, **1963**, *28*, 3261; Bianco, A.; Passacantilli, P.; Righi, G. *Synth. Commun.*, **1988**, *18*, 1765.
- [586] See also Kikugawa, Y. *Chem. Lett.*, **1975**, 1029; Santaniello, E.; Ferraboschi, P.; Sozzani, P. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 4584; Brown, H. C.; Narasimhan, S.; Choi, Y. M. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 4702; Soai, K.; Oyama, H.; Takase, M.; Ookawa, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1984**, *57*, 1948; Guida, W. C.; Entrenke, E. E.; Guida, W. C. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 3024.
- [587] For a review, see Adkins, H. *Org. React.*, **1954**, *8*, 1.
- [588] Benkeser, R. A.; Foley, K. M.; Gaul, J. M.; Li, G. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, *92*, 3232.
- [589] Benkeser, R. A.; Ehler, D. F. *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 3660.
- [590] Benkeser, R. A.; Mozden, E. C.; Muth, C. L. *J. Org. Chem.*, **1979**, *44*, 2185.
- [591] Černý, M.; Málek, J. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **1970**, *35*, 2030.
- [592] For another indirect method, which can also be applied to acid derivatives, see Degani, I.; Fochi, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1978**, 1133. For a direct method, see Le Deit, H.; Cron, S.; Le Corre, M. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 2759.
- [593] Attanasio, O.; Caglioti, L.; Gasparrini, F.; Misiti, D. *Tetrahedron*, **1975**, *31*, 341, and cited references.
- [594] Fry, J. L.; Mraz, T. J. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 849.
- [595] For a review of selective reduction of aliphatic nitro compounds without disturbance of other functional groups, see Ioffe, S. L.; Tartakovskii, V. A.; Novikov, S. S. *Russ. Chem. Rev.*, **1966**, *35*, 19.
- [596] For reviews, see Rylander, P. N. *Hydrogenation Methods*, Ref. 497, p. 104, *Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals*; Academic Press: NY, **1967**, p. 168.
- [597] Moody, C. J.; Pitts, M. R. *Synlett*, **1998**, 1028.
- [598] Bank, B. K.; Mukhopadhyay, C.; Venkatraman, M. S.; Becker, F. F. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 7243.

- [599] Fitch, R. W.; Luzzio, F. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6013.
- [600] For a list of reagents, with references, see Ref. 21, p. 411.
- [601] Brinkman, H. R. *Synth. Commun.*, **1996**, 26, 973.
- [602] Entwistle, I. D.; Jackson, A. E.; Johnstone, R. A. W.; Telford, R. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1977**, 443. See also Terpko, M. O.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 4992; Babler, J. H.; Sarussi, S. J. *Synth. Commun.*, **1981**, 11, 925.
- [603] For a review of the Zinin reduction, see Porter, H. K. *Org. React.*, **1973**, 20, 455.
- [604] See, for example, Jardine, I.; McQuillin, F. *J. Chem. Commun.*, **1970**, 626; Hanaya, K.; Muramatsu, T.; Kudo, H.; Chow, Y. L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1979**, 2409; Ono, A.; Sasaki, H.; Yaginuma, F. *Chem. Ind. (London)*, **1983**, 480; Osby, J. O.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 6413; Petrini, M.; Ballini, R.; Rosini, G. *Synthesis*, **1987**, 713; He, Y.; Zhao, H.; Pan, X.; Wang, S. *Synth. Commun.*, **1989**, 19, 3947.
- [605] Yoon, N. M.; Choi, J. *Synlett*, **1993**, 135.
- [606] Severin, T.; Schmitz, R. *Chem. Ber.*, **1962**, 95, 1417; Severin, T.; Adam, M. *Chem. Ber.*, **1963**, 96, 448.
- [607] Kaplan, L. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, 86, 740. See also Swanwick, M. G.; Waters, W. A. *Chem. Commun.*, **1970**, 63.
- [608] This result has also been achieved by hydrogenation with certain catalysts [Lyle, R. E.; LaMattina, J. L. *Synthesis*, **1974**, 726; Knifton, J. F. *J. Org. Chem.*, **1976**, 41, 1200; Ono, A.; Terasaki, S.; Tsuruoka, Y. *Chem. Ind. (London)*, **1983**, 477], and with hydrazine hydrate and Raney nickel: Ayyangar, N. R.; Kalkote, U. R.; Lugud, A. G.; Nikrad, P. V.; Sharma, V. K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1983**, 56, 3159.
- [609] Baik, W.; Han, J. L.; Lee, K. C.; Lee, N. H.; Kim, B. H.; Hahn, J.-T. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 3965.
- [610] Ram, S.; Ehrenkauf, R. E. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 3415.
- [611] Barrett, A. G. M.; Spilling, C. D. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 5733.
- [612] House, H. O. Ref. 10, p. 211.
- [613] Petersen, W. C.; Letsinger, R. L. *Tetrahedron Lett.*, **1971**, 2197; Vink, J. A. J.; Cornelisse, J.; Havinga, E. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1971**, 90, 1333.
- [614] Lamoureux, C.; Moinet, C. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1988**, 59.
- [615] For some other methods of accomplishing this conversion, see Røndestvedt Jr., C. S.; Johnson, T. A. *Synthesis*, **1977**, 850; Entwistle, I. D.; Gilkerson, T.; Johnstone, R. A. W.; Telford, R. P. *Tetrahedron*, **1978**, 34, 213.
- [616] Kende, A. S.; Mendoza, J. S. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 1699.
- [617] Oxley, P. W.; Adger, B. M.; Sasse, M. J.; Forth, M. A. *Org. Synth.*, **67**, 187.
- [618] Ren, P. D.-D.; Pan, X.-W.; Jin, Q.-H.; Yao, Z.-P. *Synth. Commun.*, **1997**, 27, 3497.
- [619] Feuer, H.; Bartlett, R. S.; Vincent Jr., B. F.; Anderson, R. S. *J. Org. Chem.*, **1965**, 31, 2880.
- [620] For reviews of the electroreduction of nitro compounds, see Fry, A. J. Ref. 276, p. 188; Lund, H. in Baizer; *Lund Organic Electrochemistry*; Marcel Dekker: NY, **1983**, p. 285.
- [621] Schwartz, M. A.; Gu, J.; Hu, X. *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 1687.
- [622] For examples of this reduction, accomplished with titanium reagents, see Entwistle, I. D.; Johnstone, R. A. W.; Wilby, A. H. *Tetrahedron*, **1982**, 38, 419; Lunn, G.; Sansone, E. B.; Keefer, L. K. *J. Org. Chem.*, **1984**, 49, 3470.
- [623] Felkin, H. *C. R. Acad. Sci.*, **1950**, 230, 304.
- [624] For a list of reagents, with references, see Ref. 21, p. 424.
- [625] Feuer, H.; Braunstein, D. M. *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 1817.
- [626] Leeds, J. R.; Kirst, H. A. *Synth. Commun.*, **1988**, 18, 777.
- [627] For example, see Sugden, J. K.; Patel, J. J. B. *Chem. Ind. (London)*, **1972**, 683.
- [628] For a review, see Rylander, P. N. *Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals*, Ref. 596, p. 139.
- [629] Gibbs, D. E.; Barnes, D. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 5555.
- [630] Brunner, H.; Becker, R.; Gauder, S. *Organometallics*, **1986**, 5, 739.
- [631] Sasatani, S.; Miyazaki, T.; Maruoka, K.; Yamamoto, H. *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 4711. See also Rerick, M. N.; Trotter, C. H.; Daignault, R. A.; DeFoe, J. D. *Tetrahedron Lett.*, **1963**, 629; Petrarca, A. E.; Emery, E. M. *Tetrahedron Lett.*, **1963**, 635; Graham, S. H.; Williams, A. J. S. *Tetrahedron*, **1965**, 21, 3263.
- [632] For a review, see Kotera, K.; Kitahonoki, K. *Org. Prep. Proced.*, **1969**, 1, 305. For examples, see Shandala, M. Y.; Solomon, M. D.; Waight, E. S. *J. Chem. Soc.*, **1965**, 892; Kitahonoki, K.; Takano, Y.; Matsuura, A.; Kotera, K. *Tetrahedron*, **1969**, 25, 335; Landor, S. R.; Sonola, O. O.; Tatchell, A. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1974**, 1294; Ferrero, L.; Rouillard, M.; Decouzon, M.; Azzaro, M. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 131; Diab, Y.; Laurent, A.; Mison, P. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 1605.
- [633] Barton, D. H. R.; Motherwell, W. B.; Simon, E. S.; Zard, S. Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 337.
- [634] Akazome, M.; Tsuji, Y.; Watanabe, Y. *Chem. Lett.*, **1990**, 635.
- [635] For a review, see Scriven, E. F. V.; Turnbull, K. *Chem. Rev.*, **1988**, 88, 297, see pp. 321-327. For lists of reagents, with references, see Ref. 21, p. 409; Rolla, F. *J. Org. Chem.*, **1982**, 47, 4327.
- [636] First reported by Staudinger, H.; Meyer, J. *Helv. Chim. Acta*, **1919**, 2, 635.
- [637] Hays, D. S.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 2795.
- [638] Maiti, S. N.; Spevak, P.; Narendar Reddy, A. V. *Synth. Commun.*, **1988**, 18, 1201.
- [639] Kamal, A.; Damayanthi, Y.; Reddy, B. S. N.; Lakminarayana, B.; Reddy, B. S. P. *Chem. Commun.*, **1997**, 1015; Baruah, M.; Boruah, A.; Prajapati, D.; Sandhu, J. S. *Synlett*, **1996**, 1193.
- [640] Huang, Y.; Zhang, Y.; Wang, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 1065.
- [641] Alvarez, S. G.; Fisher, G. B.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 2567.
- [642] Bartra, M.; Romea, P.; Urpi, F.; Vilarrasa, J. *Tetrahedron*, **1990**, 46, 587.
- [643] See, for example, Koziara, A.; Osowska-Pacowicka, K.; Zawadzki, S.; Zwierzak, A. *Synthesis*, **1985**, 202; **1987**, 487. Reactions **10-70**, **10-65**, and **19-45** have also been accomplished in one laboratory step: Koziara, A. *J. Chem. Res. (S)*, **1989**, 296.
- [644] Reagen, M. T.; Nickon, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, 4096.
- [645] Lee, Y.; Closson, W. D. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 381.
- [646] For a review see Newbold, B. T. in Patai, Ref. 153, pt. 2, pp. 601, 604.
- [647] For example, see Ioffe, B. V.; Sergeeva, Z. I.; Dumpis, Yu. Ya. *J. Org. Chem. USSR*, **1969**, 5, 1683.
- [648] Huisgen, R.; Lux, R. *Chem. Ber.*, **1960**, 93, 540.
- [649] Enders, D.; Hassel, T.; Pieter, R.; Renger, B.; Seebach, D. *Synthesis*, **1976**, 548.
- [650] Jeyaraman, R.; Ravindran, T. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 2787.
- [651] Kano, S.; Tanaka, Y.; Sugino, E.; Shibuya, S.; Hibino, S. *Synthesis*, **1980**, 741.
- [652] Fridman, A. L.; Mukhametshin, F. M.; Novikov, S. S. *Russ. Chem. Rev.*, **1971**, 40, 34, see pp. 41-42.
- [653] Kindler, K.; Lührs, K. *Chem. Ber.*, **1966**, 99, 227; *Liebigs Ann. Chem.*, **1967**, 707, 26.
- [654] See also Andrade, J. G.; Maier, W. F.; Zapf, L.; Schleyer, P. v. R. *Synthesis*, **1980**, 802; Brown, G. R.; Foubister, A. J. *Synthesis*, **1982**, 1036.
- [655] Takahashi, K.; Shibagaki, M.; Matsuhashita, H. *Chem. Lett.*, **1990**, 311.
- [656] For a review, see Wardell, J. L. in Patai, Ref. 429, p. 216.
- [657] Oae, S.; Togo, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1983**, 56, 3802; **1984**, 57, 232.
- [658] For example, see Alper, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1969**, 8, 677; Chan, T. H.; Montillier, J. P.; Van Horn, W. F.; Harpp, D. N. *J. Am. Chem. Soc.*, **1970**, 92, 7224. See also Olah, G. A.; Narang, S. C.; Field, L. D.; Karpeles, R. *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 2408; Oae, S.; Togo, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1983**, 56, 3813; Suzuki, H.; Tani, H.; Osuka, A. *Chem. Lett.*, **1984**, 139; Babu, J. R.; Bhatt, M. V. *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 1073; Narayana, C.; Padmanabhan, S.; Kabalaka, G. W. *Synlett*, **1991**, 125.
- [659] For reviews of the reduction of heterocyclic amine oxides, see Albini, A.; Pietra, S. Ref. 442, p. 120; Katritzky, A. R.; Lagowski, J. M. Ref. 442, p. 166.

- [660] For a review, see Newbold, B. T. in Patai, Ref. 153, pt. 2, pp. 602, 614.
- [661] For a review, see Rowley, A. G. in *Cadogan Organophosphorus Reagents in Organic Synthesis*; Academic Press: NY, 1979, p. 295.
- [662] Kuz'min, S. V.; Mizhiritskii, M. D.; Kogan, L. M. *J. Org. Chem. USSR*, 1989, 25, 596.
- [663] For reviews of the chemistry of nitrile oxides, see Torsell, K. B. G. *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis*; VCH: NY, 1988, p. 55; Grundmann, C. *Fortschr. Chem. Forsch.*, 1966, 7, 62.
- [664] Grundmann, C.; Frommelt, H. D. *J. Org. Chem.*, 1965, 30, 2077.
- [665] Baldwin, J. E.; Derome, A. E.; Riordan, P. D. *Tetrahedron*, 1983, 39, 2989.
- [666] For reviews, see Kukushkin, V. Yu. *Russ. Chem. Rev.*, 1990, 59, 844; Madesclaire, M. *Tetrahedron*, 1988, 44, 6537; Drabowicz, J.; Togo, H.; Mikotajczyk, M.; Oae, S. *Org. Prep. Proced. Int.*, 1984, 16, 171; Drabowicz, J.; Numata, T.; Oae, S. *Org. Prep. Proced. Int.*, 1977, 9, 63. For a list of reagents, with references, see Block, E. Ref. 453.
- [667] Kozuka, S.; Furumai, S.; Akasaka, T.; Oae, S. *Chem. Ind. (London)*, 1974, 496.
- [668] Olab, G. A.; Husain, A.; Singh, B. P.; Mehrotra, A. K. *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 3667. See also Schmidt, A. H. *Russ. Chem. Ber.*, 1981, 114, 822.
- [669] Ogura, K.; Yamashita, M.; Tsuchihashi, G. *Synthesis*, 1975, 385.
- [670] Khurana, J. M.; Ray, A.; Singh, S. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 3829.
- [671] For a review, see Ref. 661, p. 301.
- [672] Gardner, J. N.; Kaiser, S.; Krubiner, A.; Lucas, H. *Can. J. Chem.*, 1973, 51, 1419.
- [673] Bordwell, F. G.; McKellin, W. H. *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, 73, 2251; Whitney, T. A.; Cram, D. J. *J. Org. Chem.*, 1970, 35, 3964; Weber, W. P.; Stromquist, P.; Ito, T. I. *Tetrahedron Lett.*, 1974, 2595.
- [674] Kiso, S.; Oae, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1967, 40, 1722. See also Oae, S.; Nakai, M.; Tsuchida, Y.; Furukawa, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1971, 44, 445.
- [675] Still, I. W. J.; Ablenas, F. J. *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 1617.
- [676] See for example, Sakaki, K.; Oae, S. *Chem. Lett.*, 1977, 1003; Still, I. W. J.; Hasan, S. K.; Turnbull, K. *Can. J. Chem.*, 1978, 56, 1423; Denis, J. N.; Krief, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1980, 544.
- [677] For a review, see Ref. 661, p. 318.
- [678] Rebeller, M.; Clément, G. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1964, 1302.
- [679] Freerksen, R. W.; Selikson, S. J.; Wroble, R. R.; Kyler, K. S.; Watt, D. S. *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 4087. This paper also reports several other methods for achieving this conversion.
- [680] Horner, L.; Jurgeleit, W. *Liebigs Ann. Chem.*, 1955, 591, 138. See also Ref. 661, p. 320.
- [681] Harpp, D. N.; Gleason, J. G. *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, 93, 2437. For another method, see Comasseto, J. V.; Lang, E. S.; Ferreira, J. T. B.; Simonelli, F.; Correi, V. R. *J. Organomet. Chem.*, 1987, 334, 329.
- [682] Johnson, K.; Degering, E. F. *J. Am. Chem. Soc.*, 1939, 61, 3194.
- [683] Barton, D. H. R.; Fernandez, I.; Richard, C. S.; Zard, S. Z. *Tetrahedron*, 1987, 43, 551; Albanese, D.; Landini, D.; Penso, M. *Synthesis*, 1990, 333.
- [684] Hanson, J. R. *Synthesis*, 1974, 1, see pp. 7-8.
- [685] Zeilstra, J. J.; Engberts, J. B. F. N. *Synthesis*, 1974, 49.
- [686] See Kabalka, G. W.; Pace, E. D.; Wadgaonkar, P. P. *Synth. Commun.*, 1990, 20, 2453; Sera, A.; Yamauchi, H.; Yamada, H.; Itoh, K. *Synlett*, 1990, 477.
- [687] El Kaim, L.; Gacon, A. *Tetrahedron Lett.*, 1997, 38, 3391.
- [688] Taniguchi, T.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 4679.
- [689] Lemaire-Audoire, S.; Savignac, M.; Dupuis, C.; Genêt, J.-P. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1995, 132, 1157; Lemaire-Audoire, S.; Savignac, M.; Genêt, J.-P.; Bernard, J.-M. *Tetrahedron Lett.*, 1995, 36, 1257.
- [690] Talukdar, S.; Banerji, A. *Synth. Commun.*, 1995, 25, 813.
- [691] Murahashi, S.-I.; Naota, T.; Miyaguchi, N.; Nakato, T. *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 6991.
- [692] Baker, S. R.; Parsons, A. F.; Wilson, M. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 331.
- [693] For a review, see Newbold, B. T. in Patai, Ref. 153, pt. 2, p. 629.
- [694] Brown, H. C.; Subba Rao, B. C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1960, 82, 681.
- [695] For a review, see Wardell, J. L. in Patai, Ref. 429, p. 220.
- [696] Overman, L. E.; Smoot, J.; Overman, J. D. *Synthesis*, 1974, 59.
- [697] For discussions, see Danehy, J. P.; Hunter, W. E. *J. Org. Chem.*, 1967, 32, 2047.
- [698] Sridhar, M.; Vadevil, S. K.; Bhalerao, U. T. *Synth. Commun.*, 1997, 27, 1347.
- [699] Brown, H. C.; Nazer, B.; Cha, J. S. *Synthesis*, 1984, 498.
- [700] Matti, S. N.; Spevak, P.; Singh, M. P.; Micetic, R. G.; Narendar Reddy, A. V. *Synth. Commun.*, 1988, 18, 575.
- [701] For efficient methods, see Schreibmann, A. A. P. *Tetrahedron Lett.*, 1970, 4271; Fürstner, A.; Csuk, R.; Rohrer, C.; Weidmann, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1988, 1729.
- [702] For a list of reagents, with references, see Ref. 21, p. 547.
- [703] Namy, J. L.; Soupe, J.; Kagan, H. B. *Tetrahedron Lett.*, 1983, 24, 765; Nomura, R.; Matsuno, T.; Endo, T. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118, 11666; Honda, T.; Katoh, M. *Chem. Commun.*, 1997, 369; Shiu, J.-S.; Lin, C.-C.; Fang, J.-M. *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 335. Also see Yamashita, M.; Okuyama, K.; Kawasaki, I.; Ohta, S. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 7755. For a variation using acetals, see Studer, A.; Curran, D. P. *Synlett*, 1996, 255.
- [704] Hou, Z.; Takamine, K.; Fujiwara, Y.; Taniguchi, K. *Chem. Lett.*, 1987, 2061.
- [705] Rieke, R. D.; Kim, S.-H. *J. Org. Chem.*, 1998, 63, 5235.
- [706] Lim, H. J.; Keum, G.; Kang, S. B.; Chung, B. Y.; Kim, Y. *Tetrahedron Lett.*, 1998, 39, 4367.
- [707] This reagent generated a pinacol coupling product from amino-aldehydes. See Konradi, A. W.; Pedersen, S. F. *J. Org. Chem.*, 1992, 57, 28; *J. Org. Chem.*, 1990, 55, 4506.
- [708] Corey, E. J.; Danheiser, R. L.; Chandrasekaran, S. *J. Org. Chem.*, 1976, 41, 260; Pons, J.; Zahra, J.; Santelli, M. *Tetrahedron Lett.*, 1981, 22, 3965. For some other titanium-containing reagents, see Clerici, A.; Porta, O. *J. Org. Chem.*, 1985, 50, 76; Handa, Y.; Inanaga, J. *Tetrahedron Lett.*, 1987, 28, 5717. For a review of such coupling with Ti and V halides, see Lai, Y. *Org. Prep. Proced. Int.*, 1980, 12, 363.
- [709] McMurry, J. E.; Rico, J. G. *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 1169. For the stereochemistry of this coupling, see McMurry, J. E.; Siemers, N. O. *Tetrahedron Lett.*, 1993, 34, 7891. For other cyclization reactions of dialdehydes and ketoaldehydes, see Molander, G. A.; Kenny, C. *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 111, 8236; Raw, A. S.; Pedersen, S. F. *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 830; Chiara, J. L.; Cabri, W.; Hanessian, S. *Tetrahedron Lett.*, 1991, 32, 1125.
- [710] Freudenberger, J. H.; Konradi, A. W.; Pedersen, S. F. *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, 111, 8014.
- [711] Clerici, A.; Porta, O. *J. Org. Chem.*, 1982, 47, 2852; *Tetrahedron*, 1983, 39, 1239. For some other unsymmetrical couplings, see Hou, Z.; Takamine, K.; Aoki, O.; Shirashi, H.; Fujiwara, Y.; Taniguchi, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1988, 568; Delair, P.; Luche, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1989, 398; Takahara, P. M.; Freudenberger, J. H.; Konradi, A. W.; Pedersen, S. F. *Tetrahedron Lett.*, 1989, 30, 7177.
- [712] Zhang, W.-C.; Li, C.-J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1998, 3131.
- [713] Gansäuer, A.; Bauer, D. *Eur. J. Org. Chem.*, 1998, 2673. Also see Barden, M. C.; Schwartz, J. J. *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118, 5484; Gansäuer, A. *Chem. Commun.*, 1997, 457; Gansäuer, A. *Synlett*, 1997, 363; Clerici, A.; Clerici, L.; Porta, O. *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 3035.
- [714] Szymoniak, J.; Besançon, J.; Moise, C. *Tetrahedron*, 1994, 50, 2841.
- [715] For reviews, see Schönberg, A. *Preparative Organic Photochemistry*; Springer: NY, 1968, p. 203; Neckers, D. C. *Mechanistic Organic Photochemistry*; Reinhold: NY, 1967, p. 163; Calvert, J. G.; Pitts Jr., J. N. *Photochemistry*; Wiley: NY, 1966, p. 532; Turro, N. J. *Modern Molecular Photochemistry*; W. A. Benjamin: NY, 1978, p. 363; Kan, R. O. *Organic Photochemistry*; McGraw-Hill: NY, 1966, p. 222.
- [716] For a review of amines as hydrogen donors in this reaction, see Cohen, S. G.; Parola, A.; Parsons Jr., G. H. *Chem. Rev.*, 1973, 73, 141.

- [717] For some of the evidence for this mechanism, see Pitts Jr., J. N.; Letsinger, R. L.; Taylor, R.; Patterson, S.; Recktenwald, G.; Martin, R. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 1068; Moore, W. M.; Hammond, G. S.; Foss, R. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, *83*, 2789; Huyser, E. S.; Neckers, D. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, *85*, 3641.
- [718] Porter, G.; Suppan, P. *Proc. Chem. Soc.*, **1964**, 191.
- [719] For reviews, see Fry, A. J. *Ref. 276*, p. 174; Shono, T. *Ref. 169*, p. 137; Baizer, M. M.; Petrovich, J. P. *Prog. Phys. Org. Chem.*, **1970**, *7*, 189. For a review of electrolytic reductive coupling, see Baizer, M. M. in Baizer, Lund, *Ref. 620*, p. 639.
- [720] Hays, D. S.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 6375.
- [721] Hays, D. S.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 7283.
- [722] Betschart, C.; Schmidt, B.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta*, **1988**, *71*, 1999; Mangeney, P.; Tejero, T.; Alexakis, A.; Grosjean, F.; Normant, J. *Synthesis*, **1988**, 255; Alexakis, A.; Aujard, I.; Mangeney, P. *Synlett*, **1998**, 873, 875.
- [723] Kalyanam, N.; Rao, G. V. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 1647.
- [724] Dutta, M. P.; Baruah, B.; Boruah, A.; Prajapati, D.; Sandu, J. S. *Synlett*, **1998**, 857.
- [725] Hatano, B.; Ogawa, A.; Hirao, T. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 9421.
- [726] Enholm, E. J.; Forbes, D. C.; Holub, D. P. *Synth. Commun.*, **1990**, *20*, 981; Imamoto, T.; Nishimura, S. *Chem. Lett.*, **1990**, 1141.
- [727] Roskamp, E. J.; Pedersen, S. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 3152.
- [728] Shono, T.; Kise, N.; Fujimoto, T. *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 525.
- [729] McMurry, J. E.; Fleming, M. P.; Kees, K. L.; Krepski, L. R. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 3255. For an optimized procedure, see McMurry, J. E.; Lectka, T.; Rico, J. G. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 3748.
- [730] For reviews, see McMurry, J. E. *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1513; *Acc. Chem. Res.*, **1983**, *16*, 405; Lenoir, D. *Synthesis*, **1989**, 883; Betschart, C.; Seebach, D. *Chimia*, **1989**, *43*, 39; Lai, Y. *Ref. 708*. For related reviews, see Kahn, B. E.; Rieke, R. D. *Chem. Rev.*, **1988**, *88*, 733; Pons, J.; Santelli, M. *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 4295. For the stereochemistry associated with this reaction, see Andersson, P. G. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 2609.
- [731] For a list of reagents with references, see *Ref. 21*, p. 160.
- [732] Tyrlik, S.; Wolochowicz, I. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1973**, 2147.
- [733] Mukaiyama, T.; Sato, T.; Hanna, J. *Chem. Lett.*, **1973**, 1041; Lenoir, D. *Synthesis*, **1977**, 553; Lenoir, D.; Burghard, H. *J. Chem. Res. (S)*, **1980**, 396; Carroll, A. R.; Taylor, W. C. *Aust. J. Chem.*, **1990**, *43*, 1439.
- [734] McMurry, J. E.; Fleming, M. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 4708; Dams, R.; Malinowski, M.; Geise, H. *J. Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1982**, *91*, 149, 311; Bottino, F. A.; Finocchiaro, P.; Libertini, E.; Reale, A.; Recca, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1982**, 77. This reagent has been reported to give capricious results; see McMurry, J. E.; Fleming, M. P. *Ref. 736*.
- [735] Fürstner, A.; Weidmann, H. *Synthesis*, **1987**, 1071.
- [736] McMurry, J. E.; Fleming, M. P. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 896; Richardson, W. H. *Synth. Commun.*, **1981**, *11*, 895.
- [737] Banerjee, A. K.; Sulbaran de Carrasco, M. C.; Frydrych-Houge, C. S. V.; Motherwell, W. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 1803.
- [738] Sharpless, K. B.; Umbreit, M. A.; Nieh, M. T.; Flood, T. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 6538; Fujiwara, Y.; Ishikawa, R.; Akiyama, F.; Teranishi, S. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 2477; Dams, R.; Malinowski, M.; Geise, H. *J. Ref. 734*. See also Petit, M.; Morreux, A.; Petit, F. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 341; Chisholm, M. H.; Klang, J. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 2324.
- [739] Baumstark, A. L.; Bechara, E. J. H.; Semigran, M. J. *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 3265; McMurry, J. E.; Fleming, M. P.; Kees, K. L.; Krepski, L. R. *Ref. 729*.
- [740] Baumstark, A. L.; McCloskey, C. J.; Witt, K. E. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 3609.
- [741] McMurry, J. E.; Miller, D. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 1660.
- [742] Fürstner, A.; Hupperts, A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 4468.
- [743] Fürstner, A.; Hupperts, A.; Ptock, A.; Janssen, E. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 5215.
- [744] Fürstner, A.; Jumbam, D. N. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 5991.
- [745] McMurry, J. E.; Fleming, M. P.; Kees, K. L.; Krepski, L. R. *Ref. 729*; Nishida, S.; Kataoka, F. *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 1612; Coe, P. L.; Scriven, C. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 475; Chisholm, M. H.; Klang, J. A. *Ref. 738*.
- [746] McMurry, J. E.; Fleming, M. P.; Kees, K. L.; Krepski, L. R. *Ref. 729*; Dams, R.; Malinowski, M.; Westdorp, I.; Geise, H. *J. Org. Chem.*, **1982**, *47*, 248. See Villiers, C.; Ephritikhine, M. *Angew. Chem. - Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 2380; Stahl, M.; Pindun, U.; Frenking, G. *Angew. Chem. Int. Ed.*
- [747] For a review, see Bloomfield, J. J.; Owsley, D. C.; Nelke, J. M. *Org. React.*, **1976**, *23*, 259. For a list of reactions, with references, see *Ref. 21*, p. 645.
- [748] For reaction with tethered diesters, see Daynard, T. S.; Eby, P. S.; Hutchinson, J. H. *Can. J. Chem.*, **1993**, *71*, 1022.
- [749] For a review of cyclizations by means of the acyloin condensation, see Finley, K. T. *Chem. Rev.*, **1964**, *64*, 573.
- [750] Cope, A. C.; Herrick, E. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, *72*, 983; Bloomfield, J. J.; Ireland, J. R. S. *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 2017.
- [751] Cram, D. J.; Gaston, L. K. *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 6386.
- [752] For a review, see Cram, D. J. *Acc. Chem. Res.*, **1959**, *20*, 71.
- [753] Schröpfer, U.; Rühlmann, K. *Chem. Ber.*, **1964**, *97*, 1383. For a review of the Me₂SiCl method, see Rühlmann, K. *Synthesis*, **1971**, 236.
- [754] Bloomfield, J. J. *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 591.
- [755] Gream, G. E.; Worthley, S. *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 3319; Wynberg, H.; Reiffers, S.; Strating, J. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1970**, *89*, 982; Bloomfield, J. J.; Martin, R. A.; Nelke, J. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 96.
- [756] Padel, A.; Canet, J.; Salatin, J. *Synlett*, **1990**, 89.
- [757] Another mechanism, involving addition of the ketyl to another molecule of ester (rather than a dimerization of two ketyl radicals), in which a diketone is not an intermediate, has been proposed: Bloomfield, J. J.; Owsley, D. C.; Ainsworth, C.; Robertson, R. E. *J. Org. Chem.*, **1975**, *40*, 393.
- [758] For the preparation of high-surface sodium, see Makosza, M.; Grela, K. *Synlett*, **1997**, 267.
- [759] Karaman, R.; Fry, J. L. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 6267.
- [760] For reviews of the synthesis of catenanes, see Sauvage, J. *Acc. Chem. Res.*, **1990**, *23*, 319; *Nouv. J. Chim.*, **1985**, *9*, 299; Dietrich-Buchecker, C. O.; Sauvage, J. *Chem. Rev.*, **1987**, *87*, 795.
- [761] Osuka, A.; Shimizu, H.; Suzuki, H. *Chem. Lett.*, **1983**, 1373.
- [762] Ohe, K.; Uemura, S.; Sugita, N.; Masuda, H.; Taga, T. *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 4169.
- [763] Ogata, Y.; Mibae, J. *J. Org. Chem.*, **1962**, *27*, 2048.
- [764] Bunyan, P. J.; Cadogan, J. I. G. *J. Chem. Soc.*, **1963**, 42.
- [765] See, for example, Hutton, J.; Waters, W. A. *J. Chem. Soc. B*, **1968**, 191. See also Porta, F.; Pizzotti, M.; Cenini, S. *J. Organomet. Chem.*, **1981**, *222*, 279.
- [766] Hutchins, R. O.; Lamson, D. W.; Rufa, L.; Milewski, C.; Maryanoff, B. *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 803.
- [767] Furst, A.; Moore, R. E. *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, *79*, 5492.
- [768] Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 3165.
- [769] For a review, see Geissman, T. A. *Org. React.*, **1944**, *2*, 94.
- [770] An exception is cyclopropanecarboxaldehyde: van der Maeden, F. P. B.; Steinberg, H.; de Boer, T. *J. Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1972**, *91*, 221.
- [771] For a microwave assisted crossed Cannizzaro reaction, see Varma, R. S.; Naicker, K. P.; Liesen, P. *J. Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 8437.
- [772] Bergens, S. H.; Fairlie, D. P.; Bosnich, B. *Organometallics*, **1990**, *9*, 566.
- [773] Thompson, J. E. *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 3947.
- [774] For evidence that an SET pathway may intervene, see Ashby, E. C.; Coleman III, D. T.; Gamasa, M. P. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4079; Fuentes, A.; Marinas, J. M.; Sinisterra, J. V. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 2947.
- [775] See for example, Swain, C. G.; Powell, A. L.; Sheppard, W. A.; Morgan, C. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 3576; Watt, C. I. F. *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1988**, *24*, 57.
- [776] Fredenhagen, H.; Bonhoeffer, K. F. Z. *Phys. Chem., Abstr. A*, **1938**, *181*, 379; Hauser, C. R.; Hamrick Jr., P. J.; Stewart, A. T. *J. Org. Chem.*, **1956**, *21*, 260.

- [777] When the reaction was run at 100°C in MeOH-H₂O, isotopic exchange was observed (the product from PhCDO had lost some of its deuterium): Swain, C. G.; Powell, A. L.; Lynch, T. J.; Alpha, S. R.; Dunlap, R. P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 3584. Side reactions were postulated to account for the loss of deuterium. See, however, Chung, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 480.
- [778] See, for example, Zakharin, L. I.; Sorokina, L. P. *J. Gen. Chem. USSR*, **1967**, *37*, 525; Saegusa, T.; Ueshima, T.; Kitagawa, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1969**, *42*, 248; Ogata, Y.; Kishi, I. *Tetrahedron*, **1969**, *25*, 929.
- [779] For a list of reagents, with references, see Ref. 21, p. 840.
- [780] Ito, T.; Horino, H.; Koshiro, Y.; Yamamoto, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1982**, *55*, 504.
- [781] DeMico, A.; Margarita, R.; Parlanti, L.; Vescovi, A.; Piancatelli, G. *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 6974.
- [782] Mahrwald, R.; Costisella, B. *Synthesis*, **1996**, 1087.
- [783] Yamashita, A.; Watanabe, Y.; Mitsudo, T.; Takegami, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1976**, *49*, 3597.
- [784] For reviews, see De Lucchi, O.; Miotti, U.; Modena, G. *Org. React.*, **1991**, *40*, 157; Warren, S. *Chem. Ind. (London)*, **1980**, 824; Oae, S.; Numata, T. *Isot. Org. Chem.*, **1980**, *5*, 45; Block, E. Ref. 453, p. 154.
- [785] See, for example, Sugihara, H.; Tanikaga, R.; Kaji, A. *Synthesis*, **1978**, 881.
- [786] For a review of α chloro sulfides, see Dilworth, B. M.; McKevey, M. A. *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 3731.
- [787] Kita, Y.; Shibata, N.; Kawano, N.; Tohjo, T.; Fujimori, C.; Matsumoto, K. *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 115; Kita, Y.; Shibata, N.; Fukui, S.; Fujita, S. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 9733; Kita, Y.; Shibata, N.; Kawano, N.; Fukui, S.; Fujimori, C. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 3575; Kita, Y.; Shibata, N.; Yoshida, N. *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 4063.
- [788] Wladislaw, B.; Marzotari, L.; Biaggio, F. C. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 6132.
- [789] See, for example, Numata, T.; Itoh, O.; Yoshimura, T.; Oae, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1983**, *56*, 257; Kita, Y.; Shibata, N.; Yoshida, N.; Fukui, S.; Fujimori, C. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 2569.
- [790] Oae, S.; Kitao, T.; Kawamura, S.; Kitaoka, Y. *Tetrahedron*, **1963**, *19*, 817.
- [791] See, for example, Itoh, O.; Numata, T.; Yoshimura, T.; Oae, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1983**, *56*, 266; Oae, S.; Itoh, O.; Numata, T.; Yoshimura, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1983**, *56*, 270.
- [792] For a review of sulfur-containing cations, see Marino, J. P. *Top. Sulfur Chem.*, **1976**, *1*, 1.
- [793] Sharma, A. K.; Swern, D. *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 1503.
- [794] See Block, E. Ref. 453, p. 154; Oae, S.; Numata, T. Ref. 784, p. 48; Wolfe, S.; Kazmaier, P. M. *Can. J. Chem.*, **1979**, *57*, 2388, 2397; Russell, G. A.; Mikol, G. J. *Mech. Mol. Migr.*, **1968**, *1*, 157.
- [795] For a review, see Brown, E. V. *Synthesis*, **1975**, 358.
- [796] For a review, see Mayer, R. in Oae, Ref. 448, p. 58. For a study of the optimum conditions for this reaction, see Lundstedt, T.; Carlson, R.; Shabana, R. *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **1987**, *41*, 157, and other papers in this series. See also Carlson, R.; Lundstedt, T. *Acta Chem. Scand., Ser. B*, **1987**, *41*, 164; Kanyonyo, M. R.; Gozzo, A.; Lambert, D. M.; Lesieur, D.; Poupaert, J. H. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **1997**, *106*, 39.
- [797] The reaction between ketones, sulfur, and ammonia can also lead to heterocyclic compounds. For a review, see Asinger, F.; Offermanns, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1967**, *6*, 907.
- [798] Amupitan, J. O. *Synthesis*, **1983**, 730.
- [799] Schroth, W.; Andersch, J. *Synthesis*, **1989**, 202.
- [800] See Dutron-Woitrin, F.; Merényi, R.; Viche, H. G. *Synthesis*, **1985**, 77.
- [801] Higgins, S. D.; Thomas, C. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1982**, 235. See also Higgins, S. D.; Thomas, C. B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1983**, 1483.
- [802] Taylor, E. C.; Conley, R. A.; Katz, A. H.; McKillop, A. *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 3840.
- [803] King, J. A.; McMillan, F. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, *68*, 632.
- [804] For an example of this type of behavior, see Asinger, F.; Saus, A.; Mayer, A. *Monatsh. Chem.*, **1967**, *98*, 825.
- [805] Asinger, F.; Halcour, K. *Monatsh. Chem.*, **1964**, *95*, 24. See also Nakova, E. P.; Tolkahev, O. N.; Evstigneeva, R. P. *J. Org. Chem. USSR*, **1975**, *11*, 2660.
- [806] Mayer, R. in *Janssen Oreanosulfur Chemistry*; Wiley: NY, **1967**, p. 229.
- [807] Muldoon, J.; Brown, S. N. *Org. Lett.*, **2002**, 1043.
- [808] Takahashi, M.; Oshima, K.; Matsubara, S. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 9201.
- [809] Meijer, R. H.; ighart, G. B. W. L.; Meuldijk, J.; Vekemans, J. A. J. M.; Hulshof, L. A.; Mills, A. M. Kooijman, H.; Spek, A. L. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 1065.
- [810] For a discussion of the enantioselective palladium(II) oxidation, see Mandal, S. K.; Jensen, D. R.; Sigman, M. S. *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 7535; Guram, A. S.; Bei, X.; Turner, H. W. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 2485; Ganchev, B.; Bouquillon, S.; Hermin, F.; Muzart, J. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 6641. For a review, see Muzart, J. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 5789.
- [811] Tanaka, K.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 8177.
- [812] Miyata, A.; Murakami, M.; Irie, R.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 7076.
- [813] Cherkaoui, H.; Soufifou, M.; Grée, R. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 2379.
- [814] Maeda, Y.; Kakiuchi, N.; Matsumura, S.; Nishimura, T.; Uemura, S. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 8877.
- [815] Samajdar, S.; Becker, F. F.; Banik, B. K. *Synth. Commun.*, **2001**, *31*, 2691.
- [816] For a review of green, catalytic oxidations of alcohols, see Sheldon, R. A.; Arends, I. W. C. E.; ten Brink, G.-J.; Dijkstra, A. *Acc. Chem. Res.*, **2002**, *35*, 774.
- [817] Strazzolini, P.; Runcio, A. *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, 526.
- [818] Itoh, A.; Kodama, T.; Masaki, Y. *Chem. Lett.*, **2001**, 686.
- [819] Khurana, J. M.; Kandpal, B. M. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 4909.
- [820] Narenderm, M.; Reddy, M. S.; Rao, K. R. *Synthesis*, **2004**, 1741. See Reddy, M. S.; Narenderm, M.; Nageswar, Y. V. D.; Rao, K. R. *Synthesis*, **2005**, 714.
- [821] Gogoi, P.; Sarmah, G. K.; Konwar, D. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 5153.
- [822] Chang, H. S.; Woo, J. C.; Lee, K. M.; Ko, Y. K.; Moo, S.-S.; Kim, D.-W. *Synth. Commun.*, **2002**, *32*, 31.
- [823] Bacillus stearothermophilus: Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Giovannini, P. P.; Medici, A.; Pedrini, P.; Poli, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 441. *Gluconobacter oxydans* DSM 2343: Villa, R.; Romano, A.; Gandolfi, R.; Gargo, J. V. S.; Molinari, F. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 6059. Chloroperoxidase: Hu, S.; Dordick, J. S. *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 314.
- [824] For a discussion of whether dioxirane oxidation is electrophilic or nucleophilic, see Deubel, D. V. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 3790.
- [825] Baumstark, A. I.; Kovac, F.; Vasquez, P. C. *Can. J. Chem.*, **1999**, *77*, 308.
- [826] DiAccolti, L.; Fusco, C.; Annesse, C.; Rella, M. R.; Turteltaub, J. S.; Williard, P. G.; Curci, R. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 8150.
- [827] Balicki, R. *Synth. Commun.*, **2001**, *31*, 2195.
- [828] Adam, W.; Saha-Möller, C. R.; Zhao, C.-G. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 7492.
- [829] Dobler, C.; Mehlretter, G. M.; Sundermeier, U.; Eckert, M.; Militzer, H.-C.; Beller, M. *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 8447.
- [830] Son, Y.-C.; Makwana, V. D.; Howell, A. R.; Suib, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 4280.
- [831] Rousseau, G.; Robin, S. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 8881.
- [832] Stevens, R. V.; Chpman, K. T.; Weller, H. N. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 2030.
- [833] Mojtahedi, M. M.; Saidi, M. R.; Bolourchian, M. Shirzi, J. S. *Monat. Chem.*, **2001**, *132*, 655.
- [834] Mukaiyama, T.; Matsuo, J.-i.; Yamana, M. *Chem. Lett.*, **2000**, 1072; Matsuo, J.-i.; Mukaiyama, T.; *Chem. Lett.*, **2001**, 150.
- [835] Mukaiyama, T.; Matsuo, J.-i.; Iida, D.; Kitagawa, H. *Chem. Lett.*, **2001**, 846; Matsuo, J.-i.; Yamana, H.; Mukaiyama, T. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 6739.
- [836] Mantano, Y.; Nomura, H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 3028.

- [837] Kiasat, A. R.; Kazemi, F.; Rafati, M. *Synth. Commun.*, **2003**, *33*, 601.
- [838] For a list of reagents, with references, see Larock, R. C. *Comprehensive Organic Transformations*, 2nd ed., Wiley-VCH, NY, **1999**, pp. 1019-1027.
- [839] See Healy, E. F.; Lewis, J. D.; Minniear, A. B. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 6647 for a discussion of the LiAlH₄ reduction of unsaturated cyclic epoxides.
- [840] Laxmi, Y. R. S.; Iyengar, D. S. *Synth. Commun.*, **1997**, *27*, 1731 (addition of L-proline to this reaction leads to moderate asymmetric induction).
- [841] Dragovich, P. S.; Prins, T. J.; Zhou, R. *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 4922. For reduction with a palladium catalyst in formic acid see Ley, S. V.; Mitchell, C.; Pears, D.; Ramarao, C.; Yu, J. Q.; Zhou, W. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 4665.
- [842] Ranu, B. C.; Das, A. R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1992**, 1881.
- [843] For a review of epoxide reduction with BH₃, see Cragg, G. M. L. *Organoboranes in Organic Synthesis*, Marcel Dekker, NY, **1973**, pp. 345-348.
- [844] Brown, H. C.; Ikegami, S.; Kawakami, J. H. *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 3243.
- [845] Bonini, C.; Di Fabio, R. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29*, 819.
- [846] For a review, see Rylander, R. N. *Catalytic Hydrogenation over Platinum Metals*, Academic Press, NY, **1967**, pp. 478-485.
- [847] Molander, G. A.; La Belle, B. E.; Hahn, G. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 5259; Otsubo, K.; Inanaga, J.; Lanaguchi, M. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 4437. See also, Miyashita, Hoshino, M.; Suzuki, T.; Yashikoshi, A. *Chem. Lett.*, **1988**, 507.
- [848] Noguichi, Y.; Yamada, T.; Uchiro, H.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 7493, 7499.
- [849] Gao, Y.; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 4081.
- [850] Krishnamurthy, S.; Schubert, R. M.; Broun, H. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 8486.
- [851] Iankowsha, R.; Liu, H. -J.; Mhehe, G. L. *Chem. Commun.*, **1999**, 1581.
- [852] Hardouin, C.; Chevallier, F.; Rousseau, B.; Doris, E. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 1046.
- [853] Concellón, J. M.; Bardales, E. *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 4783.
- [854] Uenishi, J.; Kubo, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 6697.
- [855] Tanaka, H.; Ikeno, T.; Yamada, T. *Synlett*, **2003**, 576.
- [856] Damavandi, J. A.; Zolfigol, M. A.; Karami, B. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 3183.
- [857] Zolfigol, M. A.; Kiany-Borazjani, M.; Sadeghi, M. M.; Mohammadpoor-Baltork, I.; Memarian, H. R. *Synth. Commun.*, **2000**, *30*, 551.
- [858] Memarian, H. R.; Sadeghi, M. M.; Momeni, A. R. *Synth. Commun.*, **2001**, *31*, 2241.
- [859] Lu, J.; Bai, Y.; Wang, Z.; Yang, B. Q.; Li, W. *Synth. Commun.*, **2001**, *31*, 2625.
- [860] Zolfigol, M. A.; Kiany-Borazjani, M.; Sadeghi, M. M.; Mohammadpoor-Baltork, I.; Memarian, H. R. *Synth. Commun.*, **200**, *30*, 3919.
- [861] Zolfigol, M. A.; Zebardjian, M. H.; Sadeghi, M. M.; Mohammadpoor-Baltork, I.; Memarian, H. R.; Shamsipur, M. *Synth. Commun.*, **2001**, *31*, 929.
- [862] Sadeghi, M. M.; Mohammadpoor-Baltork, I.; Memarian, H. R.; Sobhani, S. *Synth. Commun.*, **2000**, *30*, 1661.
- [863] Gao, S.; Herzig, D.; Wang, B. *Synthesis*, **2001**, 544.
- [864] Yamaguchi, K.; Mizuno, N. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 1480.

附录 A

有机化学文献

在实验室里的所有发现要被外界获知，就必须在某些地方发表。未经发表的新实验结果很可能不为人知晓，更不用说为整个化学世界带来利益了。全部化学知识体系（称为文献）位于世界上所有化学图书馆的各个书架上。如果希望知道某些化学问题的答案，只能求助于这些书架上的内容。实际上所谓的“已知的”、“已经完成”、等，其真正的意思是“已经发表过”。没有整理时，书架上的内容似乎多得可怕，但所幸的是从有机化学文献中提取信息的过程通常并不难。在这个附录中，我们将列举有机化学文献^[1]。有机化学文献可以分为两大类：一级资源和二级资源。一级资源发表实验室研究的原始结果。书、索引以及那些在一级资源中已经发表过的材料的其它出版物，称为二级资源。正是由于有机化学二级资源 [特别是化学文摘 (Chemical Abstracts™)、SciFinder® 和 Beilstein] 的优势，使文献检索相对容易。两类主要的一级资源是杂志和专利。二级资源有好几种。

A.1 一级资源

A.1.1 杂志

一百多年来，几乎所有新的有机化学工作（除了以专利公开形式之外）都发表在刊物上。有成千上万种发表化学论文的刊物，它们分布在许多国家，采用许多种语言。有些刊物发表包括所有科学领域的论文，有些限制在化学，有些限制在有机化学，还有一些杂志则更专业。所幸的是，有机化学家是明智的，绝大多数重要的“纯粹”有机化学论文（相对于“应用的”）发表在相对较少的几种刊物上，这些杂志大约五十种或更少。当然，这还是很大的一个数目，特别是由于某些刊物是周刊或半月刊。但是比起发表化学论文的刊物总数（大约有 10000 种），这还是少多了。

除了普通论文外，还有其它两类出版物报道原始工作，即纪要 (*notes*) 和通讯 (*communications*)。纪要是要简要的论文，通常没有概要（几乎所有发表的论文都有作者写的概要或摘要）。否则，纪要就与论文相似了^[2]。通讯（也称为通信，*letters*）也是简要的，通常没有概要（但是现在有些杂志的通讯中含有概要，这是一个发展趋势）。然而，通讯与纪要以及论文有以下三点不同：

(1) 它们是简要的，并不是因为其所做工作范围小，而是因为它们是被压缩的。通常它们只包括最重要的实验细节或根本没有实验细节。

(2) 它们具有即时意义。发表通讯的刊物在通讯被接收后，尽一切努力尽可能早地发表它们。有些论文和纪要很重要，有些不太重要，但是所有的通讯都被认为很重要。

(3) 通讯是初步报道，其中的材料在日后还可以以论文形式再发表。相反，论文和纪要中的材料则不能再发表。

虽然论文（此处我们指一般意义上的论文，也包括纪要和通讯）以多种语言发表，但是说英语的化学家处于相对幸运的地位。目前，超过半数的重要有机化学论文以英文发表。不仅美国、英国等国的科研刊物几乎完全用英文，而且世界上许多其它国家也如此。在日本、意大利、捷克共和国和其它国家，主要出版英文科研刊物。在最近的重组中，六个主要的欧洲杂志 (*Chemische Berichte*, *Liebigs Annalen der Chemie*, *Bulletin de la Société Chimique de France*, *Bulletin des Sociétés Chimie Belges*, *Recueil des Travaux Chimiques des Pays-Bas*, and *Gazzetta Chimica Italiana*) 已经停刊，取代它们的是欧洲有机化学杂志 (*European Journal of Organic Chemistry*)，以英文出版。大多数以其它语言发表的论文也刊印有英文概要。第

二重要的语言(根据发表的有机化学论文数目)是俄语,这些论文多数也提供英文版,但是多数情况下要在半年或一年后。然而,由于俄罗斯政治的变化,许多这样的刊物已经更改或停刊。还有相当数量的重要论文以德语和法语发表,这些论文通常不提供翻译版,因此有机化学家还应该至少具有这些语言的阅读知识。德国应用化学杂志(*Journal of Angewandte Chemie*)是个例外,自1962年开始有英文版,其名称为应用化学国际版(*Angewandte Chemie International*),以英文编辑。当然,对于旧文献而言,法语和德语(尤其是德语)很重要。大约1920年之前,超过一半的重要化学论文以这些语言发表。必须意识到,原始文献从来不会过时的。虽然二级资源已经废弃或过期,但是19世纪的科研刊物在大多数化学图书馆还能看到,仍然被人们查阅。表A.1列举了当前发表有机化学原始论文^[3]和通讯的比较重要的刊物,一些刊物还发表综述文章,书评以及其它材料。刊物的名称不常改变,表格的脚注注明了一些较重要的刊物,有些列举的刊物也曾改变了名称。1999年,有机化学杂志(*Journal of Organic Chemistry*)停止发表通讯,通讯现在发表在新刊物——有机通讯(*Organic Letters*)中。

表 A.1 当前发表有机化学原始论文的较重要期刊

序号	期刊名	论文或通讯	每年期数
1	<i>Angewandte Chemie</i> (1887) ^[4]	C ^[5]	12
2	<i>Angewandte Chemie International Edition</i> (1888) ^[4]	C ^[5]	48
3	<i>Australian Journal of Chemistry</i> (1948)	P	12
4	<i>Bioorganic Chemistry</i> (1971)	P ^[5]	4
5	<i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> (1991)	C	12
6	<i>Bulletin of the Chemical Society of Japan</i> (1926)	P	12
7	<i>Canadian Journal of Chemistry</i> (1929)	P,C	12
8	<i>Carbohydrate Research</i> (1965)	P,C	22
9	<i>Chemistry, a European Journal</i> (1995)	P	22
10	<i>Chemistry, a Asian Journal</i> (2006)	New	New
11	<i>Chemistry and Industry (London)</i> (1923)	C	24
12	<i>Chemistry Letters</i> (1972)	C	12
13	<i>Chimia</i> (1947)	C ^[6]	12
14	<i>Collection of Czechoslovak Chemical Communications</i> (1929)	P	12
15	<i>Doklady Chemistry Akademii Nauk SSSR</i> (1922)	C	12
16	<i>European Journal of Organic Chemistry</i> (1998)	P	12
17	<i>Helvetica Chimica Acta</i> (1918)	P	8
18	<i>Heteroatom Chemistry</i> (1990)	P	6
19	<i>Heterocycles</i> (1973)	C ^[6]	12
20	<i>India Journal of Chemistry (Section B)</i>	P	12
21	<i>International Journal of Chemical Kinetics</i> (1969)	P	12
22	<i>Israel Journal of Chemistry</i> (1963)	P ^[6]	4
23	<i>Journal of the American Chemical Society</i> (1879)	P,C	52
24	<i>Journal of Carbohydrate Chemistry</i> (1981)	P,C	6
25	<i>Journal of Chemical Research, Snopses</i> (1977)	P	12
26	<i>Chemical Communications</i> (1965)	C	24
27	<i>Journal of Combinatorial Chemistry</i> (1965)	P,C	6
28	<i>Journal of Computational Chemistry</i> (1979)	P	16
29	<i>Journal of Fluorine Chemistry</i> (1971)	P,C	12
30	<i>Journal of Heterocyclic Chemistry</i> (1964)	P,C	12
31	<i>Journal of Indian Chemical Society</i> (1924)	P	12
32	<i>Journal of Lipid Research</i> (1959)	P	12
33	<i>Journal of Medicinal Chemistry</i> (1958)	P,C	12
34	<i>Journal of Molecular Structure</i> (1967)	P,C	16
35	<i>Journal of Organometallic Chemistry</i> (1963)	P,C	48
36	<i>Journal of Organic Chemistry</i> (1936)	P,C	26
37	<i>Journal of Photochemistry and Photobiology, A: Chemistry</i> (1972)	P	12

续表

序号	期刊名	论文或通讯	每年期数
38	Journal of Physical Organic Chemistry (1988)	P	12
39	Journal of Polymer Science Part A (1962)	P	24
40	Journal of für Praktische Chemie (1834)	P	6
41	Macromolecules (1968)	P,C	26
42	Liebigs Annalen der Chemie (1832)	P	12
43	Mendelevy Communications (1991)	C	8
44	Monatshefte für Chemie (1870)	P	12
45	New Journal of Chemistry (1977) ^[9]	P	11
46	Organometallics (1982)	P,C	12
47	Organic and Biomolecular Chemistry (2003)	P	24
48	Organic Letters (1999)	C	24
49	Organic Mass Spectrometry (1968)	P,C	12
50	Organic Preparations and Procedures International (1969)	P ^[5]	6
51	Organic Process Research & Development (1997)	P	6
52	Photochemistry and Photobiology (1962)	P ^[5]	
53	Polish Journal of Chemistry (1921) ^[9]	P,C	12
54	Pure and Applied Chemistry (1960)	[10]	12
55	Research on Chemical Intermediates (1973) ^[11]	P ^[5]	6
56	Russian Journal of Organic Chemistry (1984)	P,C	12
57	Sulfur Letters (1982)	C	6
58	Synlett (1989)	C ^[5]	12
59	Synthetic Communications (1971)	C	22
60	Synthesis (1969)	P ^[3]	12
61	Tetrahedron (1958)	P ^[6]	52
62	Tetrahedron : Asymmetry (1990)	P,C	12
63	Tetrahedron Letters (1959)	C	52

近年来,一级文献增长很快,已经做了很多工作来减少卷数。其中的一个尝试是始于1977年的 *Journal of Chemical Research*, 这个刊物的主要部分,称为“大纲”(Synopsis),发表大纲(即必要的较长的摘要)并附有参考文献。多数论文的全文仅以缩微胶片或微缩打印版本发表。几年来,美国化学会刊物,包括 *J. Am. Chem. Soc.* 和 *J. Org. Chem.*, 还提供某些论文的补充材料。这些材料可以从位于ACS华盛顿办公室的Microforms and Back Issues Office,以缩微胶片或复印件的形式得到。这些做法尚没有从本质上降低一级化学文献的总卷数。

A. 1. 2 专利

在包括美国在内的许多国家,为一个新化合物或制备一个已知化合物的新方法(实验室或者工业方法)申请专利都是可能的,只要那个化合物是有用的。当得知相当比例的批准专利(约20%~30%)是化学专利后,许多人感到惊讶。化学专利是化学文献的一部分,美国和外国专利都被 *Chemical Abstracts* 正常收录。除了从这个资源获知专利内容外,化学家还可以查阅美国专利办公室的政府公报。该公报每周公布专利,在许多图书馆都可以获得那个星期发布的所有专利的目录。许多大图书馆保存了所有美国专利的装订本,包括纽约公共图书馆,这个图书馆还广泛收集外国专利。从美国专利和商标局(Washington DC, 20231)可以便宜地得到任何美国专利和多数外国专利的复印本。另外, *Chemical Abstracts* 在每卷第一期的引言中,都要列出从26个国家获得专利的指南。通过 SciFinder[®] 也能获知专利。

专利对实验室化学家常常很有用,且忽略相关专利的文献检索也是不完全的,但原则上专利不像论文那样可信。这有两方面的原因:

(1) 发明者从其利益出发会尽可能多地宣称其专利。因此,例如,他实际上以乙醇和丙醇做了反应,但是他会宣称以所有的伯醇,或许甚至以仲醇和叔醇、甘油醇和苯酚做了反应。研究者以发明者没有用过的醇重复反应,可能发现反应根本无法获得产物。一般来讲,重复专利中给出的实际例子是最安全的,大多数化学专利都包含一个或多个例子。

(2) 即使在法律上专利给发明者垄断权,任何声称的侵害必须受到法律保护,但是这要花费很多钱。因此,有些专利书写时隐含或完全删除了某些必要的细节。这种做法并不是真正的欺骗,因为专利要完全公开,但是专利律师通常在书写专利时有技巧,所提供的操作并不总是足以重复结果。

所幸的是以上说法并不适用于所有化学专利:许多化学专利完全公开,并只公布真正完成的工作。还必须指出,并非杂志的每一篇论文所报道的工作都能重复,这可能由于催化剂的特性差异、仪器或过程的差异等。值得注意的是,有些工作并不被发表或申请专利,而是作为公司的商业机密而保存。当然,公众无法获得这些资料。

A.2 二级资源

杂志文章和专利实质上包含了有机化学的几乎所有原始工作。然而,如果只有这些原始资料而没有索引、摘要、综述文章和其它二级资源,那么这些文献将不可利用。因为太多了,以至于没有人能找到任何所需的東西。所幸的是,二级资源很优秀。有各种各样的二级资源和分类目录相继出现。此书中我们使用的分类方法可能有些武断。

A.2.1 标题列举

原始论文太丰富了,因而只列举当前论文标题的出版物用途更大。这种列举,是使化学家转向杂志中他平常没有阅读过的有用论文的基本方法。标题列举这种二级资源模式目前已经不再使用印刷版形式。大多数刊物都可在网上获得,许多刊物都以 HTML 和 pdf 形式提供原文和支撑材料 (supplemental material)。文献的 pdf 文件可以下载到研究者的计算机上,当然这通常要付费,但却很方便。*Chemical Abstracts*TM 可从 CAS ONLINE 上在线获取。但是当 STN[®] (CAS 与一个德国组织 FIZ Karlsruhe 合作运营的服务商) 自 1984 年问世后,就不再使用 CAS ONLINE。可以通过 CAS 网上数据库获得 *Chemical Abstracts*TM 的所有文献。许多图书馆和公司付费购买了这些数据库,因此通过这些机构也可以很容易地获得这些刊物。搜索引擎可以让搜索者在家里或办公室里快速扫描极多数量的文献。此外,大多数浏览器具有采用不同搜索引擎进行在线搜索的功能。搜索时只需要输入作者名,或主题,或化合物名称,或一些关键词,即可搜出重要的文章或信息。一些重要的资源包括: Specialty Citation Indexes, Science Citation Index ExpandedTM, Web of Science[®], Science Citation Indexes[®], ISI Proceeding SXX, Reaction Citation IndexTM, 以及 Derwent Innovations Index SM Science Citation Index[®] 可在 STN[®] 上获得,在该处被称为 SciSearch。

我们先开始介绍旧的印刷版资源。有两种“标题”印刷版出版物涵盖了整个化学。一个是“物理、化学和地球科学当前内容” (*Current Contents Physical, Chemical & Earth Sciences*)^[12], 该刊物始于 1967 年,每周出版一次,包含了化学、物理、地球科学、数学和相关科学在内的约 800 种刊物所有期卷的目录页。每期包含重要词语的索引和作者索引,重要词语是从列举在该期上的论文标题中提取出来的,而作者索引只列出每篇论文的第一作者。也给出了作者的地址,因而可以写信索取单印本 (reprint)。一个网上服务系统是 *Current Contents Connect*[®], 它涵盖了国际上八千多种重要学术刊物和两千多本专著。CAS 网上数据库也可以搜索包括文献标题在内的大量数据。

另一个标题出版物是“化学标题” (*Chemical Titles*), 由化学文摘服务部出版。这个双周出版物,开始于 1961 年,用英语列举了所有均属于化学领域的 700 多种杂志的所有论文标题。这个出版物最有用的方面是其提供标题的方式。标题除了“the”、“of”、“investigation”和“synthesis”等以外,是以标题中每个词语的字母顺序列举出来的(每期都列举了不能索引的词语)。这意味着包含七个重要词语的标题将被列举七次。这些词语也称为“关键词”。而且,在每个条目中,还给出了正好位于关键词之前或之后的词语。在每期的第二部分(称为目录),给出了完整的标题和作者。有时,对于两者都包括的刊物,这个目录重复了“物理、化学和地球科学当前内容” (*Current Contents Physical, Chemical & Earth Sciences*) 中的条

目,因为刊物完整内容是以页数顺序给出的。每期的“化学标题”都有作者索引,包含了所有作者,而不只是第一作者。但没给出地址。

A. 2. 2 摘要

从一定意义上来说,列出标题是有用的。但是除了标题隐含的内容之外,它们并没有告诉我们论文里写的是什么。较早时期开始,论文摘要已经能广泛得到,通常作为主要兴趣出现在其它刊物的某个位置^[15]。现在,只有两个出版物完全致力于包含化学整个领域的摘要。一个是 *Referativnyi Zhurnal, Khimiya*, 它开始于 1953 年,以俄语发表,主要是说俄语的化学家对此感兴趣。另一个是化学文摘 (*Chemical Abstracts™, CA*)。这个出版物每周出版一次,用英语刊印发表在世界各地方的纯粹或应用化学领域的原始工作论文^[14]。包含了大约 9500 种学术刊物,涉及多种语言的刊物。此外 CA 也发表来自 50 个国家和国际专利部门的每个化学相关专利的摘要。化学文摘列举和索引综述文章和书,但并不给出摘要。目前文摘分 80 个部分,其中 21~34 部分为有机化学部分,有以下主题:非环化合物、生物碱、物理有机化学、杂环化合物(含一个杂原子)等。每篇文章的摘要以这样的主题开始:(1)文摘号^[15];(2)论文标题;(3)作者姓名,与论文中所给的一样完全;(4)作者地址;(5)刊物的简称(参见表 A. 1)^[16];(6)年、卷、期和页码;(7)论文的语种。早些年,只有当原文采取不同于刊物题目的语言时,CA 才给出语种。专利的摘要以文摘号、标题、发明者和公司(如果有)、专利号、专利分类号、专利发布日期、优先权国家、专利申请号、专利申请日期和专利所含的页数开始。摘要的主体是论文信息的简明概要。对于许多常见杂志,作者写的概要(如果有)被直接用在 CA 中,与原始论文中所显示的一样,但有时也许经过一些编辑或附加了一些信息。每期 CA 都包含有作者索引、专利索引和关键词索引,关键词是从论文标题和正文或摘要的内容中提取出来的。专利索引根据专利号的顺序列出了所有专利。同一化合物或方法常常在好几个国家被授予专利。CA 只提供第一个专利的摘要,但在专利索引中列举了重复专利的专利号,还有与之相应的先前的专利号。1981 年前,分别有独立的专利号索引和专利索引(后者从 1963 年开始)。

在 CA 每部分的结尾,列举了在其它部分相关论文的交叉引用。

CA 理所当然地被用于认知“当前知识”。它使人在一个地方就能阅读几乎所有化学新工作的摘要,但是其篇幅较大在一定程度上限制了这种用途^[17]。化学文摘作为化学信息的仓库更有用,从这个库中可以找出过去所做过的工作。这个价值源于其优秀的索引,在大多数情况下,它使化学家能快速确定所需的信息在哪里。CA 从 1907 年创立直到 1961 年,每年都出版年度索引。自 1962 年起,每年出版两卷,并且每卷都有独立的索引。每卷有主题、作者、分子式和专利号索引。自 1972 年开始,主题索引又分成两部分发布,化学物质索引和普通主题索引,普通主题索引包括非单个化学物质名称的所有条目。然而,当累积索引 (*collective index*) 发布后,每卷的索引就可废弃了。第一个累积索引是 10 年索引,但自 1956 年开始是 5 年索引。至今出版的集体索引如表 A. 2 所示。因此,索引使用者在本书写作时可以查询到 1995 年的累积索引和其后的半年索引。第 14 累积索引(包含 1997~2001)于 2002 年出版。第十五累积索引只有 CD-ROM 形式,今后的各累积索引也将如此。

自第 8 累积索引开始,CA 还出版了索引指南 (*Index Guide*)。这个出版物提供结构式和/或成千上万种化合物的别名,还有许多其它的交叉引用。这样设计是为了帮助使用者高效快速地在普通主题、分子式和化学物质索引中找到感兴趣主题的参考文献。每个累积索引都有自己的索引指南。每 18 个月发布一个新的索引指南。索引指南是必要的,因为 CA 普通主题索引是一个“受控”索引,即它只限于某些术语。例如,人们在普通主题索引中不能找到术语“refraction”。索引指南包括这个术语,引导读者到“Electromagnetic wave, refraction of”,“Sound and ultrasound, refraction of”,以及其它术语,而这些词在普通主题索引中都能找到。相似地,化学物质索引通常只列出只被 CA 认可名称命名的化合物。而不太重要的和其它名称在索引指南中能找到。例如,术语“methyl carbonate”不出现在化学物质索引中,但索引指南中有这个术语,并告诉我们在标题为“carbonic acid, esters, dimethyl ester” (Me_2CO_3) 和“carbonic acid, esters, monomethyl ester” (MeHCO_3) 的化学物质索引中寻找它。此外,索引指南还提供与所选术语相关的术语,让使用者拓宽检索范围。例如,在索引指南中查找“Atomic orbital”,会发现“Energy level”、“Molecular orbital”、“Atomic integral”和“Exchange, quantum mechanical, integrals for”等术语。所有这些术语都是受控制的索引术语。

表 A.2 已出版的 CA 累积索引

累积索引	Subject		作者	分子式	专利
	主题和普通				
	主题	化学物质			
1	1907~1916		1907~1916		
2	1917~1926		1917~1926		1907~1936
3	1927~1936		1927~1936	1920~1946	
4	1937~1946		1937~1946		1937~1946
5	1947~1956		1947~1956	1947~1956	1947~1956
6	1957~1961		1957~1961	1957~1961	1957~1961
7	1962~1966		1962~1966	1962~1966	1962~1966
8	1967~1971		1967~1971	1967~1971	1967~1971
9	1972~1976	1972~1976	1972~1976	1972~1976	1972~1976
10	1977~1981	1977~1981	1977~1981	1977~1981	1977~1981
11	1982~1986	1982~1986	1982~1986	1982~1986	1982~1986
12	1987~1991	1987~1991	1987~1991	1987~1991	1987~1991
13	1992~1996	1992~1996	1992~1996	1992~1996	1992~1996
14	1997~2001	1997~2001	1997~2001	1997~2001	1997~2001
15	2002~2006	2002~2006	2002~2006	2002~2006	2002~2006

与每个索引（每年的、半年的或累积的）在一起的还有环系索引。这个有用的索引让使用者能立即确定是否有环体系出现在相应的主题或化学物质索引中，并确定在什么名称下。例如，有人想确定在 1982~1986 年的累积索引中是否报道过包含这个环体系的化合物：



苯并异喹啉 (Benzisquinoline)

那么应该到标题“3-环体系”条目 6, 6, 6 下（因为这个化合物有三个六元环），在这里将发现小条目 C₅N-C₆-C₆（因为一个环包含五个碳和一个氮原子，而其它都是碳），其下列举了名称 benz(h)isquinoline，还有 30 个其它 C₅N-C₆-C₆ 体系的名称。以这些名称检索化学物质索引，将得到出现在 1982~1986 年 CA 中的这些环体系的所有参考文献。

1967 年前，CA 使用两栏的页面，每栏独立编号。一排字母从 a 到 h 沿着页面中心向下排列。这些字母是使用者的向导。因此 7337b 指的是 7337 栏的 b 部分。在早些年，采用上标数字表示类似的含义（如 4327⁵）。在更早的年代，这些数字根本不刊印在页面上，但是它们在十年索引中被给出来，因此使用者必须有意识地将页面分成 9 个部分。1967 年开始，摘要单独编号，栏编号取消。因此，自 1967 年开始，索引入口给出文摘号而不是栏号。文摘号后面有个字母，作为检查字符用，防止在计算机操作中发生错误。要灵活地掌握 CA 普通主题、化学物质和分子式索引，需要练习，学生应当熟悉这些索引代表性的卷和对这些卷的介绍部分，还有索引指南。

在 CA 的分子式索引中，分子式排列的顺序为：(1) 碳原子数；(2) 氢原子数；(3) 以字母顺序排列的其它元素。因此所有 C₃ 化合物排列在所有 C₄ 化合物之前，所有 C₅H₇ 化合物在所有 C₅H₆ 化合物之前；C₇H₁₁Br 在 C₇H₁₁N 之前；C₉H₆N₄S 在 C₉H₆O 之前，等。氘和氚分布用 D 和 T 代表，仍按字母顺序处理（如 C₂H₅DO 在 C₂H₅Cl 之后，在 C₂H₅F 或 C₂H₆ 之前）。

自从 1965 年起，CA 给每个不同的化学物质分配了一个登录号。这是一个形式为 [766-51-8] 的数字，无论在文献中作者使用了什么名称，这个登录号都保持不变。超过一千万的登录号已经被分配出去，并且每星期增加好几个。登录号主要为计算机使用。如今所有的登录号已经随同 CA 选择的名称发表在多卷的“登录手册”中。自 1967 年刊印的摘要（第 8 卷及之后的），CA 能用计算机在线检索到。在线检索的讨论见第 780 页。

许多早期的文摘出版物现在停刊了，其中最重要的是 *Chemisches Zentralblatt* 和 *British Abstracts*。这些

出版物目前仍有价值,因为它们出现在 CA 之前开始,因此能提供 1907 年前出现的论文摘要。而且,甚至对于 1907 年后发表的论文, *Chemisches Zentralblatt* 和 *British Abstracts* 通常更详细。*Zentralblatt* 从 1830 年至 1969 年以各种各样的名称出版过^[18]。*British Abstract* 在 1926 年至 1953 年是独立的出版物,但是这个资源的较早摘要可在 1871 年至 1925 年的 *Journal of the Chemical Society* 中查到。

A. 2.3 Beilstein (贝尔斯坦)

这个出版物对有机化学很重要,它单独成为一部分。Beilstein 的 *Handbuch der Organischen Chemie*, 通常称为 *Beilstein*, 它列举了所有 *Beilstein* 出版期间文献报道的已知有机化合物。每个化合物都提供了:所有的命名、分子式、结构式、所有制备方法(简单描述,如“1-丁醇与 NaBr 和硫酸一起回流”)、物理常数如熔点、折射率等,还有其它物理性质、化学性质,包括反应、天然条件下的产生(即,从什么物质分离出来)、还有生物性质(如果有的话),此外还有具熔点的衍生物、分析数据和任何在文献中报道的信息^[19]。每一条信息都一样重要,原始文献给出了参考文献。而且,其数据经过了精密地评估。也就是说,所有的信息都经过认真研究和记录,删除重复和错误的结果。有些化合物只用两三行讨论,而有些需要几页。此工作的价值是显然的。

前三版的 *Beilstein* 已经作废。第四版 (*vierte Auflage*) 包含了从开始到 1909 年的文献。这个部分被称为 *das Hauptwerk* (正篇),由 27 卷组成。化合物的排列顺序很精细,不能在此全部讨论^[20]。化合物分成三“部分”(division),每部分又进一步细分为“体系”(system):

部分	卷	体系编号
I. 非环化合物	1~4	1~499
II. 碳环化合物	5~16	450~2359
III. 杂环化合物	17~27	2360~4720

das Hauptwerk 仍然为 *Beilstein* 的基础,没有被废弃。之后刊出的文献包含在与 *das Hauptwerk* 平行安排的补篇中。它们使用了相同的体系,因此化合物以相同的顺序处理。第一补篇 (*erstes Ergänzungswerk*) 包括 1910 年至 1919 年间的文献,第二补篇包括 1920 年至 1929 年间的文献,第三补篇包括 1930 年至 1949 年间的文献,第四补篇包括 1950 年至 1959 年间的文献,第五补篇包括 1960 年至 1979 年间的文献。如同 *das Hauptwerk*, 每个补篇包括 27 卷^[21],除了第三补篇和第四补篇合并为 17~27 卷,因此合并的第三补篇和第四补篇包括了 1930 年至 1959 年的文献。每个补篇用与 *das Hauptwerk* 一样的方式分为卷,例如,在 *das Hauptwerk* 中第 3 卷体系号为 199 的化合物,在每个补篇的第 3 卷体系号为 199 也能找到。为了使交叉引用更加容易,每个补篇都给每个化合物注明了能在较早的书中找到相同化合物的页码。因此,在第四补篇第 6 卷的第 554 页,在条目“苯乙醚”下找到符号 (H 140; E I 80; E II 142; E III 545),表明在 *das Hauptwerk* 的第 6 卷第 140 页、第一补篇的第 80 页、第二补篇的第 142 页和第三补篇的第 545 页给出了有关苯乙醚的早期信息。而且,补篇中的每页在顶端中央都注明相应的 *das Hauptwerk* 页码。由于所有六个系列遵循相同的体系顺序,因此任何一个系列中化合物的位置也是它在其它五个系列中的位置。例如,如果在 *das Hauptwerk* 的第 5 卷发现了一个化合物,那么就必须注意这个页码,去浏览每个补篇的第 5 卷,直到在页面的顶端中央出现了这个页码(同样的页码常常包含好几页)。当然,许多化合物只在其中一个、两个、三个、四个或五个系列中能找到,因为在这些系列所涵盖的特定时期,可能并没有关于那个化合物的工作发表。从 *das Hauptwerk* 到第四补篇均以德文出版,但是并不难阅读,因为大多数单词是化合物的名称(在许多图书馆都有出版社免费提供的 *Beilstein* 德-英词典)。第五补篇(包括 1960~1979)是英文的,部分 III 先于其它部分出版。在写这个部分的时候,该补篇的 17~22 卷(除了索引卷外总共 70 个独立的单元)就已经出版了,同时还出版了 17~19 卷的综合索引。这个索引只涵盖第五补篇。该索引的主题部分只列出了化合物名称,以英文形式给出。

Beilstein 的 28 卷和 29 卷分别是主题索引和分子式索引。这两卷的最近完整版是第二补篇的一部分,只包含 *das Hauptwerk* 和前两个补篇(虽然在后来的几年中,包含 *das Hauptwerk* 和前四个补篇的完整索引已经宣告出现)。对于第 1 卷,有累积主题和累积分子式索引,它们将 *das Hauptwerk* 和前四个补篇综合在一起^[22]。对于其余 2~27 卷,也发表了包含所有四个补篇的相似索引卷。有些是综合的(如 2~3, 12~

14 和 23~25)。对于说英语的化学研究人员 (以及可能对于许多说德语的化学研究人员), 分子式索引比较方便的。当然 (除了第五补篇索引), 化学研究人员还必须懂一些德语, 因为多数分子式列表中包含了许多异构体的名称。如果一个化合物只在 *das Hauptwerk* 中发现, 那么索引列表仅仅是卷号和页码 (如 1, 501)。罗马数字用于代表补篇 (如 26, 15, I 5, II 7)。因此主题和分子式索引很快指向 *das Hauptwerk* 和前四个补篇中的位置。*Beilstein* 分子式索引创建的方式同 CA 索引一样 (参见第 769 页)。

Beilstein 第四部分 (系列 4721~4877), 涵盖不确定结构的天然产物如橡胶、糖等。这些归入 30 卷和 31 卷, 不超过 1935 年, 涵盖在累积索引中。这些卷不进行更新。所有这样化合物现在都包括在定期的 *Beilstein* 卷中。

与 CA 一样, *Beilstein* 在线可得, 通常通过有用的检索引擎 *CrossFire Beilstein*。对有机化学家, 尤其是合成有机化学家, *Beilstein* 数据库是最好的数据库之一。它包含大约 940 万确定结构的化合物的信息, 以及 980 万个化学反应。提供的信息有:

- 结构和反应图示
- 特征信息 (名称, 分子式, 登录号等)
- 分离和纯化信息
- 衍生物
- 物理性质
- 结构参数和能量参数
- 物态和物态变化信息
- 输运现象
- 光学性质
- 波谱 (UV, VIS, MS, NMR, IR, ESR, X 衍射等)
- 电磁性质
- 电化学性质
- 液/固, 液/液及液/气体系的性质
- 溶液性质
- 能量数据
- 光学数据
- 界面表面现象
- 吸附
- 解离
- 药理学和生态学数据

并非所有的化合物都可提供所有这些数据。一些数据, 尤其是一些可用数字、词或短语描述的定量数据, 都在化合物的记录中清晰地给出。其它的则简单地给出参考文献。这些两亿六千多万个事实数据都只是实验数据, 是通过科学实验测得的。

A. 2. 4 信息表

除了 *Beilstein* 外, 还有许多其它针对有机化学参考文献的工作, 它们对数据进行基本的编辑。这些书非常有用, 常常为检索者节约大量时间。在这一部分, 我们讨论一些较重要的这类工作。

(1) 第六版的 *Heilbron's Dictionary of Organic Compounds*, (J. Buckingham 编辑, 共 9 卷, Chapman and Hall 出版社出版, London, 1996), 包含了多于 150000 个有机化合物的简单列表。给出了名称、结构式、物理性质和衍生物, 还列有参考文献。对于许多条目, 还给出了有关产生、生物活性和毒性危险信息的附加数据。按字母顺序排列。这本词典包含了名称、分子式、杂原子和 CA 登录号索引。自 1983 年开始出现年度的补篇, 并带有累积索引。有一个相似的工作针对有机金属化合物, 这就是第二版的“有机金属化合物词典”, 共 6 卷, 由 Chapman and Hall 出版社于 1989 年出版。另一个是“甾体词典”, 共 2 卷, 1991 年, 也是由 Chapman and Hall 出版社出版。

(2) 关于物理数据的多卷纲要, 这是 Landolt-Börnsteins 的 *Zahlenwerte und Funktionen aus Physik*,

Chemie, Astronomie, Geophysik, und Technik, (第六版, Springer 出版社出版, Berlin, 1950-)。还有一个“新系列”, 其卷的英文标题为 *Numerical Data and Functional Relationships in Science and Technology*, 还有德文标题。这个纲要列举了大量的数据, 尽管不完整, 但有些却是有机化学家感兴趣的(如, 折射率、燃烧热、旋光度和光谱数据)。所有的数据都给出了参考文献。

(3) *The Handbook of Chemistry and physics* (CRC 出版社出版, Boca Raton, FL) (称为“橡胶手册”), 每年修订一次(第 87 版, 2006—2007), 是一个有价值的能迅速找到所需信息的数据库。对于有机化学家最重要的表格是“Physical Constants of Organic Compounds”, 它列举了成千上万种化合物的名称、分子式、颜色、溶解度和物理性质。然而, 还有许多其它有用的表格。有一个相似的工作是 *Lange's Handbook of Chemistry* (第 13 版), 另一个这样的手册, 但只限于有机化学家感兴趣的数据, 是 *Dean's Handbook of Organic Chemistry* (McGraw-Hill 出版社出版, New York, 1987)。这本书也包含了“有机化合物物理常数”表格, 并且还有许多其它信息, 如热力学性质、光谱峰、 pK_a 值、键长和偶极矩表格。

(4) Devon 和 Scott 的 *Handbook of Naturally Occurring Compounds*, (共 3 卷, Academic Press 出版, New York, 1972), 列出了大多数结构已经指认的已知天然产物(如萜烯、生物碱、糖)的列表信息, 包括结构式、熔点、旋光度和参考文献。

(5) Dreisbach 的 *Physical Properties of Chemical Compounds* (Advances in Chemistry 系列第 15, 22, 29 期, 美国化学会, Washington, 1955—1961), 列举了 1000 多种有机化合物的许多物理性质。

(6) 五大纲要: 在上面第 1 项中提到的“金属有机化合物词典”(Dictionary of Organometallic Compounds); Dub 的“金属有机化合物”(Organometallic Compounds) (第二版, 共 3 卷, Springer 出版社出版, New York, 1966—1975), 带补篇和索引; Hagihara, Kumada 和 Okawara 的“金属有机化合物手册”(Handbook of Organometallic Compounds) (W. A. Benjamin, New York, 1968); 以及 Kaufman 的“金属有机化合物手册”(Handbook of Organometallic Compounds) (Van Nostrand, Princeton, NJ, 1961); “综合金属有机化学 II”(Comprehensive Organometallic Chemistry II) (共 14 卷, Pergamon 出版社出版, 1995), 它们收集了成千上万种金属有机化合物的物理性质, 并附有参考文献。

(7) “Merck 索引”(Merck Index) (第 13 版, Merck 公司, Rahway, NJ, 2001) 是有关具有药用性质的化学物质的很好信息来源。许多药物都给出了三类名称: 化学名称(chemical name, 有机化学家给的名字; 当然, 有可能不止一个); 通用名(generic name), 这个名称必须标注在药品的所有容器上; 以及商品名(trade name), 每个公司给出的商品名各不相同。例如, 1-(chlorobenzhydryl)-4-methylpiperazine 的通用名是氯环嗪(chlorcyclizine)。这个抗组胺药物的商品名有 Trihistan, Perazyl 和 Alergicide。Merck 索引给出了每个化合物的所有已知的三种名称, 而且这些名称是交叉索引的, 因此特别有用。Merck 索引还给出了每个化合物的结构式、CA 优先名称和登录号、物理性质、药物和其它用途、毒性数据和合成方法的参考文献。有分子式索引和登录号索引和综合表格。第 10 版的 Merck 索引(1983) 还包括了长长的有机人名反应列表, 并附有参考文献。第 11 版删去了这些列表, 但在第 12 版又恢复了这些列表。现在已经有了网络版的 Merck Index Online™。

(8) 有两个列举共沸混合物的出版物。Timmermans 的“二元体系浓溶液的物理化学常数”(The Physicochemical Constants of Binary Systems in Concentrated Solutions) (共 4 卷, Interscience 出版社出版, New York, 1959—1960) 是至今为止比较全面的。此外还有“共沸混合物数据”(Azeotropic Data) (共 2 卷, 化学前沿系列 6 和系列 35, 美国化学会, Washington, 1952, 1962)。

(9) 在 McClellan 的“偶极矩实验数据表”(Tables of Experimental Dipole Moments) (第 1 卷, W. H. Freeman 著, San Francisco, CA, 1963; 第 2 卷, Raha Enterprises, El Cerrita, CA, 1974) 中收集了成千上万个结构的偶极矩, 并附有参考文献。

(10) “分子和离子中原子间距离和构型表”(Tables of Interatomic Distances and Configurations in Molecules and Ions) (London Chemical Society 专业出版物第 11 期, 1958) 及其补篇(专业出版物第 18 期, 1965), 包括成百上千个化合物的键长和键角, 并附有参考文献。

(11) “环系手册”(Ring System Handbook), 1988 年由 Chemical Abstracts Service 出版, 提供 CA 中发表的环和笼体系的名称和分子式。该书的环系基本与 CA 环系索引相同(第 769 页)。每个条目都给出了 CA 索引名称和那个环系的登录号。在许多情况下还给出 CA 参考文献。该手册有一个独立的分子式索引

(针对母环体系)和环名称索引。累积补篇每年发表两次。“环系手册”取代了较早的“母体化合物手册”和“环索引”。

(12) Sadtler 研究实验室 (Sadtler Research Laboratories) 以活页簿形式出版 IR、UV、NMR 和其它谱图的大本全集,并索引。

(13) “CRC 有机化合物数据手册” (*CRC Handbook of Data on Organic Compounds*) (第二版,共 9 卷, CRC 出版社出版, Boca Raton, FL, 1988, 由 Weast and Grasselli 编辑) 收集了 30000 多个有机化合物的 IR、UV、NMR、Raman 和质谱数据,还有熔点、沸点、溶解度、密度以及其它数据。这个手册不同于 Sadtler 光谱集,因为其数据以表格形式给出(峰的列表),而不是真实谱图的复制。但是这本书的优点是:一个给定化合物的所有谱图和物理数据都在同一地方出现。此手册还给出了 Sadtler 和其它光谱集的参考文献。7~9 卷包含了 IR、UV、HNMR、¹³C NMR、质谱和 Raman 光谱峰的索引,还包含了其它名称、分子式、分子量和物理常数的索引。自 1990 年开始,每年都进行更新(更新的第一本称为第 10 卷)。

(14) “Aldrich 红外谱图库” (*Aldrich Library of Infrared Spectra*) (第三版, Aldrich 化学公司, Milwaukee, WI, 1981, Pouchert 编) 包含了 12000 多个 IR 谱图,它们排列得很好,当分子结构发生微小的变化时,使用者很容易看到一个给定光谱中的变化。该公司还出版了“Aldrich FT 红外图谱” (*Aldrich Library of FT-IR Spectra*) 和“Aldrich NMR 谱图库” (*Aldrich Library of NMR Spectra*),这两本也都是由 Pouchert 编写的。此外,有一个相似的手册,具有大约 1000 个化合物的 IR 和 Raman 光谱,是“有机化合物 Raman/IR 谱图集” (*Raman/Infrared Atlas of Organic Compounds*) (第二版, VCH 出版社出版, New York, 1989, 由 Schrader 编写)。

(15) “有机化合物电子谱数据” (*Organic Electronic Spectral Data*) (Wiley 出版社出版, New York) 给出了物质的可见和紫外峰的扩展列表。到目前为止出版了 26 卷,包括了到 1984 为止的文献。

(16) Johnson 和 Jankowski 的“¹³C NMR 谱图” (*Carbon-13 NMR Spectra*) (Wiley 出版社出版, New York, 1972) 收集了 500 个¹³C NMR 谱。

A. 2. 5 综述

综述文章是对相当窄的一个领域的深入审视,例如,一些近期综述的标题为“Desulfonation Reaction; Recent Developments”^[23], “Pyrrolizidine and Indolizidine Syntheses Involving 1,3-Dipolar Cycloaddition”^[24] 和“From Corrin Chemistry to Asymmetry Catalysis—A Personal Account”^[25]。一篇好的综述文章具有很多价值,因为它是对所讨论领域内所有工作的全面审视。综述文章刊印在综述期刊和某些书中。有机化学方面最重要的综述期刊列在表 A. 3 中。有些列在表 A. 1 中的期刊有时也发表综述文章,例如, *Synlett*, *Tetrahedron*, *Synthesis*, *Organic Preparations and Procedures International* 和 *J. Organomet. Chem.*。

表 A. 3 综述期刊,同时给出创建年代和每年的期数(1998 年)

期刊	年代
Accounts of Chemical Research (1968)	12
Aldrichimica Acta (1968)	4
Angewandte Chemie (1888)	12
及其英文版: Angewandte Chemie, International Edition (1962)	12
Chemical Reviews (1924)	8
Chemical Society Reviews (1947) ^[26]	4
Heterocycles (1973)	12
Natural Product Reports (1984)	6
Organic Preparations and Procedures International (1969)	6
Soviet Scientific Reviews, Section B, Chemistry Reviews (1979)	不定期
Sulfur Reports (1980)	6
Synlett (1989)	12
Synthesis (1969)	12
Tetrahedron (1958)	52
Topics in Current Chemistry (1949) ^[27]	不定期
Uspekhi Khimii (1932)	12
及其英文版: Russian Chemical Reviews (1960)	12

有几个开放式的系列出版物，其内容与综述期刊相似，但是不定期出版（很少超过一年一次），而且是精装的。有些发表所有化学领域的综述；有些只涉及有机化学领域；有些更专业。其范围从标题可看出来。表 A. 4 用 CA 缩写列出了一些较重要的此类出版物。

表 A. 4 不定期系列出版物

Advances in Carbonation Chemistry	Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe
Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry	Isotopes in Organic Chemistry
Advances in Catalysis	Molecular Structure and Energetics
Advances in Cycloaddition	Organic Photochemistry
Advances in Free Radical Chemistry	Organometallic Reactions
Advances in Heterocyclic Chemistry	Organic Reactions
Advances in Metal-Organic Chemistry	Organic Synthesis, Theory and Applications
Advances in Molecular Modeling	Progress in Heterocyclic Chemistry
Advances in Organometallic Chemistry	Progress in Macrocyclic Chemistry
Advances in Oxygenated Processes	Progress in Physical Organic Chemistry
Advances in Photochemistry	Reactive Intermediates(Plenum)
Advances in Physical Organic Chemistry	Reactive Intermediates(Wiley)
Advances in Protein Chemistry	Survey of Progress in Chemistry
Advances in Theoretically Interesting Molecules	Topics in physical Organometallic Chemistry
Fluorine Chemistry Reviews	Topics in Stereochemistry

有几个出版物提供有机化学综述文章的列表。其中最重要的是 *J. Org. Chem.*，它从 1978 年开始列举综述文章（第一次列举是在 *J. Org. Chem.*，43, 3085），1985 年中断列举综述文章，而 1990 年又恢复（在 *J. Org. Chem.*，55, 398）。这些列表，约一年四次，给出了前三个月中所有有机化学领域综述文章的标题和来源，包括在综述期刊和上面提到的系列丛书中的综述以及在专论和论述中的综述文章。还有关于单一主题的新专论列表，每个列举包括一个主题索引。

另一个出版物是“有机化学综述索引”(*Index of Reviews in Organic Chemistry*)（由位于伦敦的 Chemical Society 的 Lewis 编辑），分类列举综述文章。第 1 卷，1971 年出版，以主题字母顺序列举出了约从 1960 年（有些更早）到 1970 年的综述。其中有 4 篇综述是关于“Knoevenagel condensation”的，5 篇是关于“Inclusion Compounds”的以及 1 篇关于“Vinyl ketones”的。没有索引。第二卷（1977 年出版）包含了到 1976 年的文献。从 1979 年开始每年或每两年出版补篇，直到 1985 年该出版物中止。关于金属有机化学的综述文章分类列表在 Smith 和 Walton^[28] 的文章以及 Bruce 的文章^[29] 中找到。关于杂环化学的相似列表在 Katritzky 和其他人的文章中能找到^[30]。参见 *Index of Scientific Reviews* 的讨论（第 784 页）。

A. 2. 6 年度综述

前面部分讨论的综述文章每篇都只关注一个很窄的主题，包括那个领域在过去几年所做的工作。而年度综述是覆盖较宽领域的一个出版物，但只限于一段时期，通常是一或两年。

(1) 还在出版的最老的年度综述出版物是 *Annual Reports on the Progress of Chemistry*，由皇家化学会 (Royal Society of Chemistry)（原为 Chemical Society）出版，自 1905 年开始，包含了整个化学领域。从 1976 年起该出版物分成几部分，有机化学在 B 部中。

(2) 因为化学论文的数量变得很大，因此皇家化学会出版了较小范围的年度综述卷，称为 *Specialist Periodical Reports*。其中有机化学家感兴趣的有“Carbohydrate Chemistry”（第 22 卷，覆盖

1988年),“Photochemistry”(第21卷,包括1988—1989年)和“General and Synthetic Methods”(第12卷,包括1987年)。

(3) *Organic Reaction Mechanisms*(由 Wiley 出版社出版, New York), 是一个关于机理研究领域最新进展的年度报告。第1卷涉及1965年发表的机理机理, 1966年出版。

(4) 有两个关注有机合成进展的年度综述。Theilheimer 的 *Synthetic Methods of Organic Chemistry*(S. Karger Verlag, Basel), 始于1946年, 对有机化合物合成的新方法进行年度汇编, 按照基于键形成和键断裂的体系进行编排。汇编给出了方程式、简要步骤、产率和参考文献。其中第44卷于1990年发表。第3卷和第4卷只有德文版, 但是其余的都是英文版的。每卷都有一个索引。每五卷有累积索引。从第8卷开始, 每卷包括一篇关于合成有机化学趋势的短概述。一个近期的系列是 *Annual Reports in Organic Synthesis*(Academic Press 出版, New York), 包括了自1970年以来每年的文献。方程式用相对简单的系统列出, 附有产率和参考文献。

(5) *Journal of Organometallic Chemistry* 每年分几次根据金属元素排列顺序出版年度报告。例如, 第404卷, 1991年2月出版, 包含了1989年含有铈、铋和铁有机化合物以及过渡金属在有机合成中应用的年度报告, 1988年的报告包含硼、铈和钨的年度报告。

A. 2.7 认知服务

除了前面提到的年度综述以及标题和摘要服务外, 还有许多出版物旨在使读者对有机化学或其某一专门领域的新进展有清醒的认识。

(1) “化学跟踪: 有机化学”(Chemtracts: Organic Chemistry)是双月刊, 1988年开始, 刊印某些最近发表论文(编辑认为最重要的)的摘要, 还附有著名有机化学家对这些论文的评论。每期都涉及生物有机、金属有机、有机合成、物理有机和理论化学、以及医药化学等邻域的最新重要研究, 通过总结和评论当前和以往的研究工作, 让读者了解有机化学的最新趋势与发展。

(2) “科学信息所”(the Institute for Scientific Information ISI), 除了出版当前内容(*Current Contents*) (第768页)和科学引文索引(*Science Citation Index*) (第784页)外, 还出版 *Index Chemicus* (原来称为 *Current Abstracts of Chemistry and Index Chemicus*)。这个出版物自1960年开始, 每周出版一次, 致力于刊印在100多种期刊中出现的所有新化合物的结构式, 同时还有表明它们是如何合成的方程式以及作者对关于这个工作的摘要。每期包含五个索引: 作者、期刊、生物活性、标记化合物和未分离中间体。这些索引每年进行累积。

(3) 在前面部分提到的 Theilheimer 和 “Annual Reports on Organic Synthesis” 中每年一次列出新的合成方法。还有几个出版物每月做这样的工作。它们是 *Current Chemical Reactions* (1979年开始, 由 ISI 出版), *Journal of Synthetic Methods* (1975年开始, 由 Derwent 出版社出版) 和 *Methods in Organic Synthesis* (开始于1984年, 由皇家化学学会出版)。Methods in Organic Synthesis 还列举有关有机合成的书和综述文章。

(4) *Natural Product Updates*, 一个1987年开始的月刊, 由皇家化学学会出版, 列举天然产物化学方面的最新结果, 还有结构式。包括新化合物、结构确定、新性质和全合成, 以及其他主题。

A. 2.8 一般论述

有许多包括有机化学整个领域或其大部分领域的大型多重卷的论述。

(1) *Rodd's Chemistry of Carbon Compounds* (由 Coffey 编辑, Elsevier 出版社出版, Amsterdam), 是一个由五个主卷构成的论述, 每卷包括好几部分。这个出版物1964年开始, 还没有完成。其组织与大多数教科书没有很大不同, 但是覆盖的范围要宽广和深入得多。许多卷都有补篇。较早的版本称为“Chemistry of Carbon Compounds”, 由 Rodd 编辑, 从1951年到1962年出版了10部分。

(2) Houben-Weyl 的 *Methoden der Organischen Chemie* (Georg Thieme Verlag 出版社出版,

Stuttgart) 是一个德文的专论, 主要关于实验室方法。其第四版由 E. Muller 编辑, 1952 年开始, 由 20 卷组成, 大多数卷有好几个部分。前四卷包含一般实验室方法、分析方法、物理方法和一般化学方法。后几卷主要关于特殊类型化合物的合成 (如, 烃、含氧化合物和含氮化合物)。从 1990 年开始, 部分的系列以英文出版。

(3) *Comprehensive Organic Chemistry* (Pergamon 出版社出版, Elmsford, NY, 1979), 是一个关于有机化合物合成和反应的六卷专论。前三卷包括各种各样的官能团, 第 4 卷关于杂环化合物, 第 5 卷是生物化合物, 如蛋白质、糖和脂质。最有用的可能是第六卷, 它包含分子式、主题和作者索引, 还有反应和试剂索引。后两个索引不仅指出在专论中的页码, 还直接给出了参考的综述文章和原始论文。例如, 在 1129 页, 在 “Chromic acid-sulfuric acid (Jones reagent), oxidation, alcohols” 下, 列举了 13 篇原始参考文献。还有几个相似的专论, 包括九卷的 *Comprehensive Organometallic Chemistry* (1982 年)、八卷的 *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (1984 年) 和六卷的 *Comprehensive Medicinal Chemistry* (1989 年), 它们也是 Pergamon 出版的。这些专论的索引也包括了参考文献。

(4) 有一个主要关于化学实验方法的专论, 是 *Techniques of Chemistry* (先由 Weissberger 编辑, 后由 Saunders 编辑, Wiley 出版社出版, New York 编辑)。这个专论自 1970 年开始, 到目前为止由 21 卷构成, 大多数卷有好几个部分, 覆盖了如电化学和光谱方法、动力学方法、光反应变色和有机溶剂等主题。*Techniques of Chemistry* 是较早的 *Techniques of Organic Chemistry* 的继承, 从 1945 年至 1969 年, 出版了 14 卷, 有些还不止一个版本。

(5) *Comprehensive Chemical Kinetics* (由 Bamford 和 Tipper 编辑, Elsevier 出版社出版, Amsterdam, 1969-) 是一个多重卷的专集, 包含的是反应动力学领域。其中六卷 (在写此书时还没有全部出版) 以完全和综合的方式处理有机反应的动力学和机理。

(6) 有三个涉及特殊领域的多重卷专论, 它们是 Elderfield 的 *Heterocyclic Compounds* (Wiley 出版社出版, New York, 1950-), Manske 和 Holmes 的 *The Alkaloids* (Academic Press 出版, New York, 1950-) 和 Simonson, Owen, Barton 和 Ross 的 *The Terpenes* (剑桥大学出版社出版, London, 1947-1957)。

(7) “有机合成试剂大百科” (*Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis* 由 Paquette 编辑, Wiley 出版社出版, New York), 1995 年出版。它有 8 卷, 按字母顺序将有机化学中使用的试剂进行编排, 并有制备、用途和化学性质的描述和参考文献。每个试剂都是由活跃在有机化学领域的有机化学家研究出来的, 他们对全部这本书作出了贡献。

该书的网络版成为 eEROS (*The Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*), 它提供了大约 3800 种试剂以及约 50000 个化学反应的信息。每个试剂条目基本上包括: 物理性质、溶解性、提供的形式、纯度, 以及制备方法、反应中的应用实例、参考文献。有些条目还包括: 名称、CAS 登录号、结构和反应。

(8) “综合有机合成” (*Comprehensive Organic Synthesis*) (Trost 和 Fleming 编辑, Pergamon 出版社出版), 1991 年出版。这是一部九卷的汇编。

(9) “综合有机官能团转换” (*Comprehensive Organic Functional Group Transformations*) (Katritzky, Meth-Cohn 和 Rees 编辑, Pergamon 出版社出版), 1995 年出版。这是一部七卷的汇编。

A. 2. 9 专论和特定领域的专集

有机化学受益于大量专门涉及整个特定领域范围的书。这些书的大部分是很长的综述文章, 与普通综述文章只在篇幅和范围上有所不同。有些书由一个作者完成, 有些则是由不同的作者完成不同的章, 但是所有的书都是精心设计成覆盖一个特定领域的。本书适当地方的脚注都标注了许多这些类型的书都在。有好几个系列的专论, 其中一个值得特别指出的是 “The Chemistry of Functional Groups” 由 Patai 主编, Wiley 出版社出版, New York。每卷涉及含有特定官能团化合物的制备、反应和物理、化学性质。到目前为止已出版了包含二十多个官能团的卷, 包

括关于烯烃、氰基化合物、胺、羧酸及其酯、醌等的书。

A. 2. 10 教科书

有许多有机化学的优秀教科书。我们只列出其中的一些，这些教材大多数在 1985 年后出版。有些是一年级教材，有些是高等教材（高等教材一般都给出参考文献，初等教材没有，但是它们可能都给出一般的书目，对进一步阅读的建议等），有些包含整个领域，有些只包含反应、结构和机理。所有在这里列出来的书不仅是好的教科书，还是研究生和实验化学家有用的参考书。

Bruckner, *Advanced Organic Chemistry: Reaction Mechanisms*, Academic Press, NY, 2001.

Bruice, *Organic Chemistry*, 4th ed., Prentice-Hall, NJ, 2004.

Carey, *Organic Chemistry*, 6th ed., McGraw-Hill, NY, 2006.

Carey and Sundberg, *Advanced Organic Chemistry: Structure and Mechanisms (Part A)*, 4th ed. Springer, 2004.

Carey and Sundberg, *Advanced Organic Chemistry: Structure and Mechanisms (Part B)*, 4th ed. Springer, 2001.

Carruthers, *Some Modern Methods of Organic Synthesis*, 4th ed., Cambridge University Press, Cambridge, 2004.

Ege, *Organic Chemistry: Structure and Reactivity*, 5th ed., D. C. Houghton Mifflin, Boston, 2003.

Fox and Whitesell, *Organic Chemistry*, 3rd ed., Jones and Bartlett, Sudbury, MA, 2004.

Grossman, *The Art of Writing Reasonable Organic Reaction Mechanisms*, 2nd ed., Springer, 2005.

House, *Modern Synthetic Reactions*, 2nd ed., W. A. Benjamin, New York, 1972.

Ingold, *Structure and Mechanism in Organic Chemistry*, 2nd ed., Cornell University Press, Ithaca, NY, 1969.

Isaacs, *Physical Organic Chemistry*, Wiley, NY, 1987.

Jones, *Organic Chemistry*, 3rd ed. W. W. Norton, NY, 2004.

Loudon, *Organic Chemistry*, 4th ed., Oxford University Press, Cambridge, 2001.

Lowry and Richardson, *Mechanism and Theory in Organic Chemistry*, 3rd ed., Harper and Row, New York, 1987.

McMurry, *Organic Chemistry*, 6th ed., Brooks/Cole, Monterey CA, 2003.

Maskill, *The Physical Basis of Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, 1985.

Morrison and Boyd, *Organic Chemistry*, 6th ed., Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, 1992.

Mundy, Ellerd and Favalaro, Jr., *Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis*, 2nd ed., Wiley, Hoboken, ND, 2005.

Ritchie, *Physical Organic Chemistry*, 2nd ed., Marcel Dekker, New York, 1989.

Solomons and Fryhle, *Organic Chemistry*, 7th ed., Wiley, NY, 2000.

Smith, *Organic Synthesis*, 2nd ed., WCB, McGraw-Hill, NY, 2001.

Streitwieser, Heathcock and Kosower, *Introductory Organic Chemistry*, 4th ed., Prentice-Hall, Saddle River, NJ, 1998.

Sykes, *A Guidebook to Mechanism in Organic Chemistry*, 6th ed., Longmans Scientific and Technical, Essex, 1986.

Vollhardt and Schore, *Organic Chemistry*, 4th ed., W. H. Freeman, New York, 2002.

Wade, *Organic Chemistry*, 4th ed., Prentice-Hall, Upper Saddle Rive, NJ, 1999.

A. 2. 11 其它书籍

在这个部分，我们将介绍一些不适合前面分类的几本书。除了最后一本，其它各本都与实验室合成有关。

(1) *Organic Syntheses*，由 Wiley, New York 出版，是制备特殊化合物操作的专集。自 1921 年来每年出版薄薄的年度卷。前 59 卷中，每十（或九）年的操作合并并在累积卷中。从第 60 卷开始，每 5 年出一个累积卷。到目前为止出版的累积卷有：

年度卷	累积卷
1~9	I
10~19	II
20~29	III
30~39	IV
40~49	V
50~59	VI
60~64	VII
65~69	VIII
70~74	IX
75~80	X

与从原始期刊中找到的合成方法相比,该书的优点是所列出的合成方法都是经过验证的。每个制备方法先由其作者操作,然后又由许多 *Organic Syntheses* 的编委们去操作,只有产率基本可以重复的合成过程才出版。尽管书中给出的操作大多数是能够重复的,但也并非总是如此。所有 *Organic Syntheses* 制备方法都在 *Beilstein* 和 *CA* 注明。为了找到 *Organic Syntheses* 中给定的反应的位置,读者可以使用当前卷中给出的 OS 参考文献(通过 OS 69)、*Organic Syntheses* 自身的索引、Shriner 和 Shriner 的 *Organic Syntheses* 累积卷 I, II, III, IV, V 累积索引(Wiley, New York, 1967)、Sugawara 和 Nakai 的 *Reaction Index of Organic Syntheses*(Wiley, New York, 1967)(通过 OS 45)。另一本书将几乎所有的 *Organic Syntheses*(合集 I-VII 和每年的卷 65-68)中的反应分成 11 类:成环、重排、氧化、还原、加成、消去、取代、C-C 键形成、断裂、保护/脱保护和混合反应。这就是 *Organic Syntheses: Reaction Guide*(由 Liotta 和 Volmer 编辑, Wiley, New York, 1991)。有些类别还进一步分类,而且有些反应出现在不止一个分类中。每一个条目给出的是方程式和参考 *Organic Syntheses* 的卷和页码。

(2) *Reagents for Organic Synthesis* 的第 1 卷(Fieser and Fieser 编著, Wiley 版, New York, 1967),共 1457 页,在不同部分讨论了约 1120 种试剂和催化剂。这本书告知每个试剂如何在有机合成中使用(参考文献),还告知哪个公司出售或如何制备,或两者都告知。按照字母顺序编排。至今已经出版了十八个附加卷,它们沿用第 1 卷的格式,增加了最近的内容。1990 年出版了第 1~12 卷的累积索引,这是由 Smith 和 Fieser 编辑的。2005 年 M. B. Smith 编辑出版了第 1~22 卷的完整的累积索引。第 1~18 卷的累积索引由 Mary Fieser 编辑出版。Mary Fieser 过世后,最近这些系列又由 L. Ho 重新恢复出版,目前已出版至 19~22 卷。

(3) *Comprehensive Organic Transformation*(第二版,由 Larock 编辑, VCH, New York, 1989)经常在这本书第二部分的脚注中引用。这本纲要列举了将一个官能团转化为另一个官能团的方法,包含了到 1987 年为止的文献。它分为 9 个部分,包括烷烃和芳烃、烯烃、炔烃、卤化物、胺、醚、醇和酚、醛和酮和腈、羧酸及其衍生物的制备。每个部分里都以合理的逻辑体系编排,给出了合成给定类型化合物的许多方法。每个方法都给出了一个示意方程式,然后列出了参考文献(为了节约空间,没有列出作者名字),以方便找到使用那个方法的例子。当采用不同试剂对相同的官能团进行转换时,特别的试剂会显示在每个参考文献中。有一个 164 页的基团转换的索引。第二版最近才出版,并没有引用这个版本,而且现在可以得到 CD-ROM 版本。

(4)“有机合成报告”(Survey of Organic Synthesis),由 Buehler 和 Pearson 编辑, Wiley, New York 出版,共 2 卷,分别于 1970 年,1977 年出版,讨论了成百上千个用于制备主要类型有机化合物的反应。按照章节形式编排,每章涉及一个官能团(如酮、酰卤、胺)。对每个反应进行了深入讨论,并给出了简要的合成步骤,附有许多参考文献。

(5) 一个相似的出版物是 Sandler 和 Karo 的 *Organic Functional Group Preparations*(第二版,共 3 卷,由 Academic Press, New York 出版, 1983—1989)。这个出版物比 Buehler 和 Pearson 的合成报告包含更多的官能团。

(6)“有机合成方法概要”(Compendium of Organic Synthetic Methods)(由 Wiley, New York 出版),内容包括描述成千上万个单官能团和双官能团化合物制备方法的方程式,并有参考文献。至今已出版了十一卷:1971 年和 1974 年由 Harrison 和 Harrison 编辑出版了第 1~2 卷;1977 年由 Hegedus 和 Wade 编辑出版了第 3 卷;1980 年和 1984 年由 Wade 编辑出版了第 4~5 卷;1988 年,1992 年,1995 年和 2000 年和 2001 年由 Smith 编辑出版了第 6~11 卷;第 12 卷将于 2007 年出版。

(7)“有机化学词典”(The Vocabulary of Organic Chemistry)(由 Orchin, Kaplan, Macomber, Wilson 和 Zimmer 编辑, Wiley, New York, 1980),定义了 1000 多个有机化学的许多分支中用到的术语,包括立体化学、热力学、微波机理、天然产物和化石燃料。还列举了有机化合物分类、反应机理类型和人名反应(并附有机理)。按主题编排而不是按字母顺序,但是有一个很好的索引。“化学术语概要”(Compendium of Chemical Terminology)[由 Gold, Loening, McNaught 和 Sehmi 编辑

(“金书”, Gold book), 1987年由 Blackwell Scientific Publication, Oxford 出版], 对化学各领域, 包括有机化学, 术语进行了权威的 IUPAC 定义。

A.3 文献检索

不久之前, 检索化学文献还仅仅意味着寻找印刷版材料(有些可能是微胶片或缩印版)。然而现在, 很多文献可以在线检索, 包括一些最重要的文献。无论是在线检索或查找印刷版教材, 都不外乎进行两种基本类型的检索: (1) 检索一个或多个特定化合物或几类化合物信息, 和 (2) 其它类型的检索。首先我们将讨论用印刷版材料检索文献, 然后讨论在线检索^[31]。

A.3.1 用印刷版材料检索文献

(1) **检索特定化合物** 有机化学家常常需要知道一个化合物是否已经制备出来, 如果制备出来, 又是如何制备的, 或者检索其熔点、IR 光谱或一些其它性质。获得关于任何化合物的已经发表的信息可从查询 *Beilstein*(第 770 页) 开始。现在有两个途径: (1) 第 2 补篇的分子式索引(第 29 卷, 参见第 770 页) 迅速地显示该化合物是否在 1929 年以来的文献中提到过。如果提到, 检索者翻到指示的页面, 在那里给出了所有制备这个化合物的方法, 以及物理性质, 并附有参考文献。然后, 如果有, 可用第 770 页描述的页面标题方法找到该化合物在第三补篇及后面补篇中位置。(2) 如果知道化合物在 *Beilstein* 的哪个卷中(卷前面的内容表可以帮助获得相关信息), 可以检索该卷累积索引。如果不确定, 可以查询几个索引。两个方法之一将找到所有从 1959 年来提到的化合物的位置。如果化合物为杂环化合物, 则可能在第五补篇中。如果在第 17~19 卷(或在后面已经出版索引的卷中), 可以查询相应的索引。否则如果它是在 1960 年前报道的^[32], 那么页面标题方法可以找到它。此外有一个方法, 通过这个方法, 可以避免上面提到的所有麻烦。通过用鼠标画出要查找化合物的结构式, 一个称为 SANDRA 的计算机程序(从 *Beilstein* 出版社可以得到), 让用户可以找到 *Beilstein* 中该化合物的位置。此时调查者将知道: (1) 自 1959 年或 1979 年来出版的所有信息, 或 (2) 这个化合物在自 1959 年或 1979 年来文献中没有提到。在有些情况下, 可能只需要沸点或折射率, 详细查阅 *Beilstein* 就够了。在有些情况下, 特别是需要特殊的实验室操作细节时, 调查者必须求助于原始论文。

要进行 1959(或 1979)年之后文献的检索, 化学家下一步要借助于 *Chemical Abstracts*TM 的累积分子式索引: 1957—1961, 1962—1966, 1967—1971, 1972—1976, 1977—1981, 1982—1986, 1987—1991, 1992—1996, 1997—2002 和之后出版的此类累积索引和半年索引。如果给定的分子式索引只含有针对查询化合物的几个参考文献, 那么在分子式索引中将直接给出页码和摘要号码。然而, 如果有很多参考文献, 读者将被引向查看化学物质索引或(1972年前)同期的主题索引, 这些地方可能会给出很多页码和摘要号码。所幸的是, 通常会给出了很多亚标题, 帮助用户将检索范围缩小到更有希望的条目上。尽管如此, 人们无疑还是会得到一些无用的摘要。在许多情况下, 摘要中的信息就足够了。如果不够, 则要查询原始参考文献。在有些情况下(索引条目用星号或双星号标记), 摘要中没有提到该化合物, 但是它在原始论文或专利中提到。顺便提一下, *CA* 索引中所有指向专利的条目前面都缀以字母 P。自从 1967 年来, 也使用前缀 B 和 R 分别代表书和综述。

通过上面给出的步骤, 总是能直接并且在许多情况下快速地(如果化合物只报道了几次)找到某个特定化合物在检索年之前一年出版的刊物中的相关信息。同样重要的是, 如果化合物还没有报道, 调研者也可以知道。应当指出, 对于普通化合物, 如苯、醚和丙酮等, 文献中与之相关的不重要的信息则不能查询(因此通过这个步骤不能找到), 只能搜索到重要的提法。例如: 如果丙酮转化为另一个化合物, 那么将能搜索到该条目, 但是如果丙酮作为普通操作中的溶剂或洗脱剂, 则不能查到。

要了解一个化合物, 在最新的 *CA* 半年分子式索引所覆盖时段之文献中是否提到的最好途径, 是

使用在线服务(第780页)。然而,如果不能在线登录,则可以查询每期CA后面的化学标题(*Chemical Titles*)和关键词索引(第768页)。当然,在这些情况下,必须知道化合物可能用什么名称。名称对*Index Chemicus*并不是必须的(第775页),检索者可以查询分子式索引。然而,这些方法是相当不完整的。*Index Chemicus*主要列出新化合物,这些在较早的检索中是找不到的。而“化学标题”(Chemical Titles),只有在标题中提到的化合物才能找到。由于CA中的关键词索引是基于内部主题物质和标题的,因此比较完整,但是它们决不是没有遗漏的。而且,所有这三个出版物都滞后于原始期刊一段时间。要找到一个化合物在最新的CA半年分子式索引中所有的参考文献,必须使用CAS在线。

上述的完整步骤并不是所有情况下都是必需的。常常是,一个化合物的所有信息在某一本手册(第772页)内就能找到,或在“有机化合物词典”(第772页)中找到,或者在本章列举的其中一个概略中找到。这些手册中大部分都给出了原始参考文献。

(2) 其它检索^[33] 只用印刷材料进行其它文献的检索没有确定的程序。任何化学家想了解所有关于醛和HCN之间反应机理、或具有通式为 Ar_3CR 的哪个化合物是否已经制备、或萜衍生物与酸酐发生Friedel-Crafts酰基化反应的最佳催化剂是什么、或基团 $-\text{C}(\text{NH}_2)=\text{N}-$ 在IR中的吸收峰位置在哪里,能否有效地获得这些信息取决于他们的天赋和文献知识。如果只需要一条特殊的信息,可以从前面提到的概要之一中找到。如果主题比较普遍,那么最佳的方法常常是从查询一个或多个专论、论述或教科书开始,它们将给出一般的背景信息,并常常提供综述文章和原始论文的参考文献。在很多时候这就足够,但是当需要完全的检索时,有必要查询CA主题和/或化学物质索引,此时最需要调研者施展其才智,因为必须决定查询哪个词。如果对醛和HCN反应机理感兴趣,则要查询“醛”或“氢氰酸”,甚至“乙醛”或“苯甲醛”等,但是这样检索时间可能会很长。此时一个较好的做法是查询“氰醇”,因为这是正常的产物而且参考文献会较少。查询“mechanism”通常很浪费时间。在一些情况下,许多摘要没有什么参考价值。此类文献检索是一个费时的过程。当然,检索者也可以不查询CA年度索引,只查询他们能够查到的累积索引和半年索引。如果有必要检索1907年前的文献(或者是1920前的,因为CA在1907年至1920年之间不很完整),检索者通常要求助于*Chemisches Zentralblatt*(第770页)和在*Journal of the Chemical Society*^[7,8]中的摘要(第770页)。

A. 3. 2 在线文献检索^[34]

在线检索是指利用计算机终端检索数据库。虽然从许多机构都能得到化学数据库,但是至今最重要的机构是STN International(科学技术信息网, The Science & Technical Information Network),它在许多国家都可以得到。STN有数十个数据库,包括许多覆盖化学和化学工程的数据库。要进入这些数据库,化学系、图书馆或个人需要订阅STN,这样就可以收到登录系统的密码。而后所有需要的就是一个计算机和一个调制解调器。每次使用STN的收费取决于使用了哪个数据库、用了多长时间和获取了什么样的信息。STN的优秀特点之一是所有的数据库使用同样的命令语言,因此当掌握了一个数据库的语言后,就可以应用于所有其它的数据库。在这个部分我们将讨论用CAS在线检索文献,CAS是STN的一个数据库。CAS registry是目前国际上最大最新的化学物质数据库,它涵盖了26000000多个有机和无机化合物,以及56000000个序列。自1907年以来,CAS从40000多个学术期刊、与化学、生命科学相关的专利、会议论文集以及其它资料中索引并概述了化学相关的文献。通过CAS可以在线查阅24000000多篇文献的摘要。通过印刷版CA、CD版CA、STN、特许代售点销售的CAS文件、SciFinder[®]和Sci Finder Scholar[™]桌面搜索工具以及STN[®] Easy或网络服务器上的STN[®],分布在世界各地的研究人员都可以很容易地查询CAS。

必须记住的一点是,CAS在线只从1967年到现在是完全的^[34],因此检索较早的摘要必须用印刷版。然而,自1967年以来,在线检索不仅比检索印刷版CA快得很多,而且,我们可以看到,它还可以实现印刷版所不可能做到的简单检索。而且,在线文件每两星期更新一次,因此能找到所有最近半年索引中在线的摘要,甚至经常能在图书馆收到最新的每周印刷的CA之前查到相关信息。Chemi-

cal Abstract Service 在线相当灵活, 可以以多种方式检索。详细讨论这个系统已经超出本书的范围^[35] (CA 常举办使用培训班), 但是即使我们这里所给的很少量命令, 用户通常就能找到所有他们想寻找的信息。Chemical Abstract Service 在线有两个主要文件, CA 文件 (*the CA File*) 和登录文件 (*the Registry File*)^[36]。

A. 3.3 Sci Finder[®]: 挖掘 CAS 数据库的搜索工具

Sci Finder[®] 是一个搜索工具而不是 CAS 数据库, 有导师可以指导 Sci Finder[®] 的使用。Sci Finder[®] 可以搜索一个研究主题, 或者通过结构搜索一个化合物。另一个不同于 Sci Finder[®] 的搜索引擎是带有 Discover! 的 STN Express[®], 这个搜索工具也可以用于搜索 CAS 数据库。带有 Discover! 的 STN Express[®] 分析版 (Analysis Edition) 可以利用其建立表格分析物质的性质以及与相关物质的共同亚结构的能力, 帮助搜索者搜索、分析、可视化以及发现科技信息。建立作者-发明者名字及公司名的集团相关信息, 有利用更好地分析和可视化搜索结果。该工具还可以将单次或多次搜索的结果文献进行分析和列表, 创建数据表和 3D 图标。可以将从 CA plus SXX、PCTFULL 以及 USPATFULL 等数据库中搜索得到的结果与 STN[®] Ana Vist Wizard 中的搜索结果一同保存, 而后导入并在 STN[®] Ana Vist TM 中打开。通过 CAS 登录号创建所有的或仅仅是 CAS 登录号查询结果及其 CAS 作用的相互关联的文件。通过 Upload Query Wizard, 在 DGENE 和 PCTGEN 中自动搜索上载的长长的基因序列。STN Express[®] 在与 Hampden Data Services 的合作中得到了发展。CAplus 数据使得不仅可以查询引用的文章, 还可以查询被引用的文章。

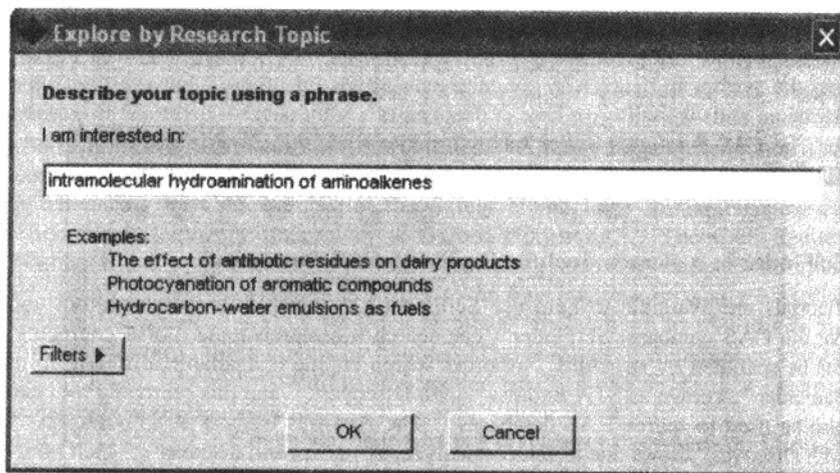


图 A.1 通过研究专题检索

为了图示如何使用 STN[®], 可以利用在线导师。Sci Finder[®] 搜索中的几个窗口截图可以很好地图示搜索过程。当然, 这个讲稿不能完全替代实际的导师。当然, 有可能某些读者在阅读完本说明后仍不知道如何正确使用 SciFinder[®]。本说明只是要图示搜索的特点, 并给出如何使用这个重要工具。可以利用 Sci Finder[®] 进行多种途径的搜索。其中一种方法是利用研究专题进行搜索。图 A.1 所示的例子就是要搜索氨基烯烃的分子内氢胺化反应。开始时点击“Explore by Research Topic”, 输入适当的信息。

可以使用过滤器 (参见图 A.1) 将搜索限制在一定年份、文献类别 (刊物、专利、综述等)、作者或公司, 以便缩小检索范围。搜索结果的窗口将显示含有按照与搜索信息的关联程度顺序排列的文

文献归类, 如图 A. 2 所示。搜索者只要简单选择感兴趣的文献即可。

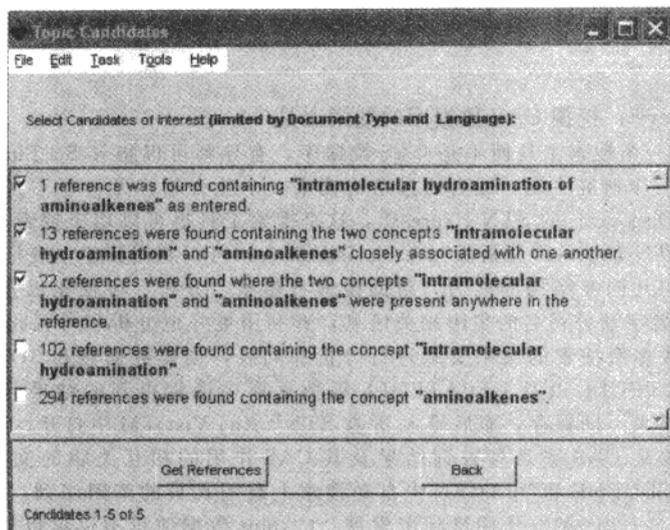


图 A. 2 选择通过研究专题搜索获得的感兴趣的文献

当点击“get references”之后, 出现图 A. 3 所示的窗口, 显示出原始文献。通过阅读屏幕上所显示的信息, 搜索者可以进一步缩小检索范围。对于大多数浏览器而言, 可以阅读每一篇文献的摘要或全文 (HTML 格式或 pdf 格式)。列出的每篇文献的边上都有两个图标, 点击显微镜图标可阅读摘要, 点击文件图标可阅读全文, 即位于出版商网站上的原始文献。这种查阅方式与传统的文件传递方式不同。

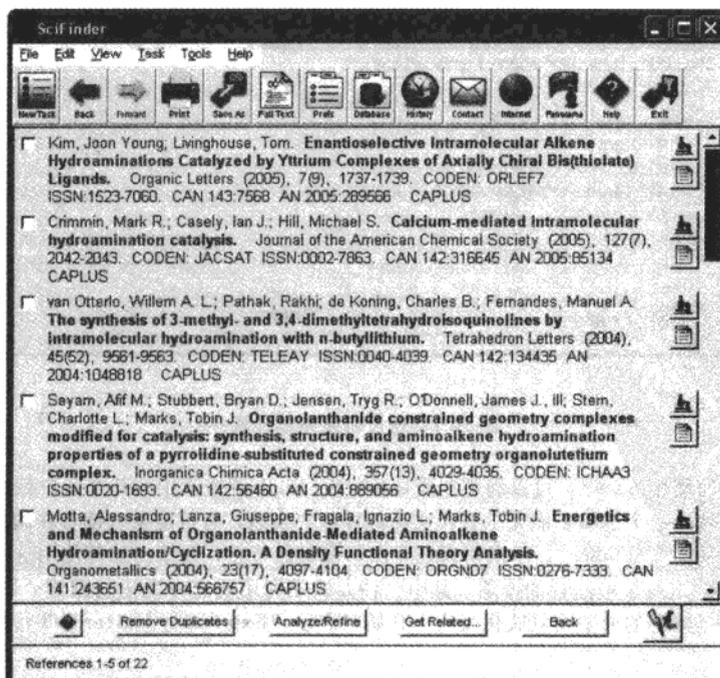


图 A. 3 通过研究专题搜索获得的原始文献

利用 Sci Finder® 的另一种典型的搜索方式是搜索作者名, 图 A. 4 所示的为利用作者名搜索 K. Barry Sharpless 教授的工作。也可以利用结构进行搜索, 例如图 A. 5 所示的例子, 该程序提供绘制结构的工具。Sci Finder® 可搜索与此匹配的结构或反应。

图 A. 4 作者搜索的起始界面

也可以利用绘制结构的工具绘图搜索反应和反应类型, Sci Finder® 搜索得到的反应信息如图 A. 6 所示。通常搜索获得的刊物文章和/或专利都可以直接链接到原文。

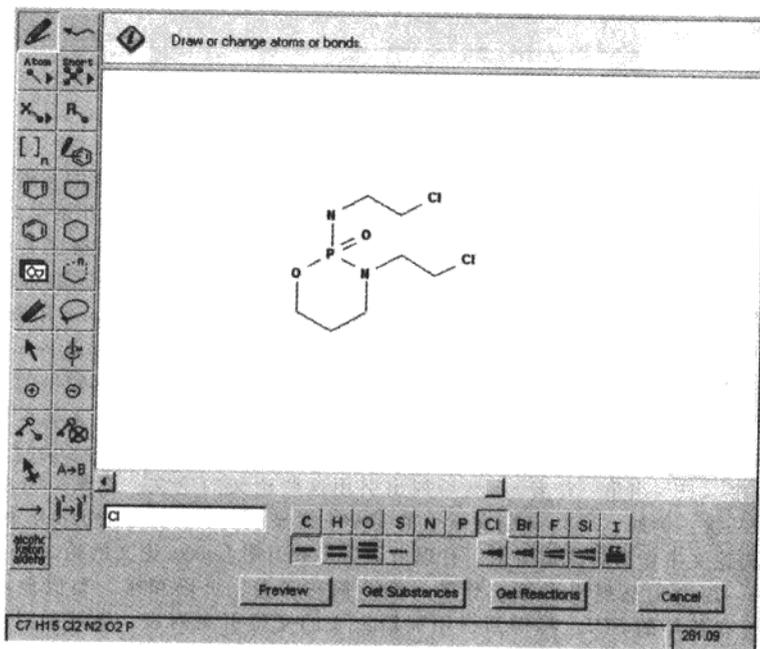


图 A. 5 利用绘制结构工具进行结构搜索的起始界面

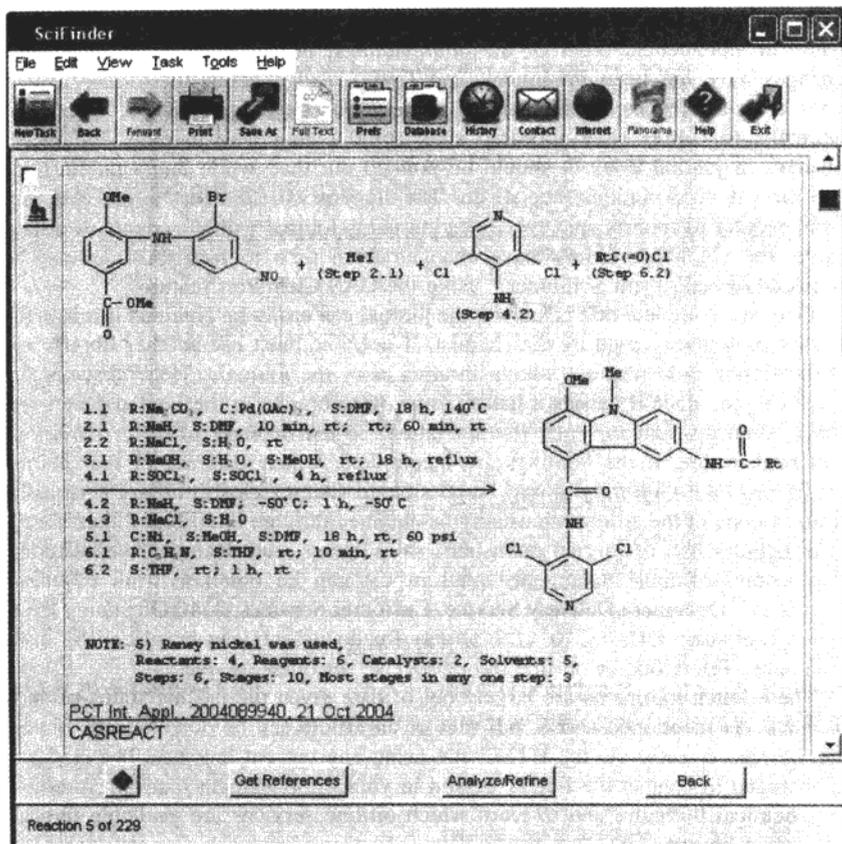


图 A.6 利用绘制结构工具绘图搜索的结果

A.3.4 科学引文索引

从对 Sci Finder[®] 的介绍中可以看出, 有可能搜索到引用某篇文章或作者的文献。一个可以大大便利文献检索的出版物是科学引文索引 (Science Citation Index, SCI), 开始于 1961 年。这个出版物与本章中提到的任何其它出版物完全不同, 它列出在给定年中引用指定文章、专利或书的所有文章。其用途在于使用户从给定的论文或专利向前检索文献, 而不是通常情况下的向后检索。例如, 某个化学家对 Jencks 和 Gilchrist 的题为 “Nonlinear Structure-Reactivity Correlations. The Reactivity of Nucleophilic Reagents toward Esters” 的文章 (*J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 2622) 熟悉。这个化学家就可以很容易地用文中提供的参考文献检索较早的论文, 然后在这些论文的帮助下再进一步向后检索, 依此类推。但是由于显然的原因, 文章本身决不会提供其后的文章。SCI 弥补了这个空白。SCI 的引文索引列出了在给定年或 2 个月期间被引用的所有论文、专利或书 (只列出第一作者), 然后列出引用这些论文的论文。该索引每两个月出版一次, 每年累积一次。例如, 1989 年引文索引的 43901 栏显示, 上面提到的 Jencks 的论文在 1989 年发表的 16 篇论文中作为脚注被引用。有理由认为多数引用 Jencks 论文的论文具有与之密切相关的主题。每一篇论文都列出了第一作者、期刊简称、卷、页码和年。类似地, 如果查询从 1968 年来的所有各年的 SCI, 将得到引用那篇论文的完整引文列表。显然通过查询 SCI (从 1989 年起) 中引用这 16 篇论文的论文, 可以拓宽检索范围, 依此类推。例如, 列在 1989 年 SCI 中的论文、专利或书可以追溯到许多年前 (如包括了 1905 年和 1906 年爱因斯坦发表的论

文)。这仅需要 1989 年(或 1988 年末)发表的论文在脚注到提到较早的论文。被引用的论文或书是按被引用第一作者的字母顺序排列的,然后根据引用年份排列。被引用的专利以专利号的顺序列在独立的表格中,但是也提供发明者和国家。

SCI 覆盖了约 3200 种物理和生物科学,以及药物、农业和技术的期刊。除了引文索引外,每两月和每年的 SCI 还包括三个其它的索引。其中一个来源索引(Source Index),与 CA 的作者索引类似。它列出了给定作者在 2 个月期或一年内发表的所有论文的标题、期刊简称、卷、期、页码和年。列出了所有作者,而不只是第一作者。第二个索引称为社团索引(Corporate Index),根据第一作者列出了一个给定机构发表的所有论文。例如,1989 年的社团索引列出了来自 Rutgers 大学化学系 New Brunswick, NJ. 的 45 个不同作者发表的 63 篇论文。社团索引的主要部分(地区部分)按照国家或州(对美国)列出机构。还有组织索引,它以字母顺序列出机构的名称,给出每个机构的所在位置,因此可以在地理部分中找到。SCI 的第三个索引是交换主题索引。这个索引以字母顺序列出某年或两个月发表的所有论文标题中每个重要的词。(与同一标题中的其它重要词语配对)。因此,例如,具有 7 个重要词语的标题出现在索引中的 42 个不同的地方。7 个词语中每个作为主要词语出现六次,每次与一个不同的词配对作为共同词语。然后用户转向来源索引,在那里给出了全部的文献。SCI 也是在线可得的(但是不是通过 STN),也可以通过在 CD-ROM 盘检索。仅限于化学而且包括可检索的摘要 SCI 版本,只有 CD-ROM 格式。

SCI 出版商还出版另一个出版物,即“科学综述索引”(Index to Scientific Reviews),每半年出版一次。这个出版物始于 1974 年,与 SCI 非常相似,但仅限于给出综述文章的引文。引文来自与 SCI 所覆盖的一般领域相同的约 2500 种期刊。被引用的综述文章来源于约 215 种综述期刊和书,以及那些偶尔发表综述文章的期刊。与 SCI 一样,科学综述索引包括引文、来源、社团和交换主题索引。它还有一个“研究前沿专题索引”(Research Front Specialty Index),它将综述根据主题分类。

A.3.5 怎样找到期刊文章

已经从 Beilstein, SCI, CA, 专论或其它来源中获得参考文献,常常需要查询原始期刊(专利的出处已在第 1607 页中讨论)。第一步是确定期刊的全名,因为通常给的是其缩写。当然,每个人应当熟悉非常重要期刊的缩写,如 *J. Org. Chem.*, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 等但是也常常发现有些参考文献的期刊名称很陌生(如 *K. Skogs Lantbruksakad. Tidskr.* 或 *Nauchn. Tr. Mosk. Lesotekh. Inst.*)。在这种情况下,可查询 1989 年出版的化学文摘来源索引(*Chemical Abstracts Service Source Index, CASSI*),它包括了 1907 年到 1989 年 CA 所覆盖的所有期刊的名称(甚至那些不再出版的期刊),而且最新的缩写是加粗印刷的。CASSI 提供 1907—2004 年的累积索引,涵盖 80000 个系列或非系列出版物。CASSI 还列出从 1830 年至 1969 年 *Chemisches Zentralblatt* 及其前身所覆盖的期刊和 1907 年之前被 Beilstein 引用的期刊。这些期刊是以缩写的而不是标题的字母顺序排列的。期刊标题不常变化,CASSI 还包括了所有以前的名称,与当前的名称交叉参考。自 1990 年来每年出版一次累积的 CASSI 每季度的补篇,它列出了新期刊和期刊标题的最近变化。应当指出,虽然许多出版物用 CA 缩写,但并不完全如此。学生将会发现各个国家的用法不一样,甚至同一国家的期刊与期刊的用法也不一样。而且,CA 缩写有时发生变化。利用 CAS Chem Port 的特点,通过 Sci Finder[®]可以直接获得原文。

一旦知道完整的刊名后,在化学家通常利用的图书馆中就很容易得到该刊物。如果该刊物不在图书馆,则必须利用另外的图书馆,下一步是找到哪个图书馆收藏这个期刊。CASSI 也能回答这个问题,因为它附带列举了约 360 个美国和其他国家的图书馆。对于每个期刊,它会告诉读者哪个图书馆收藏这个期刊。而且如果馆藏不完整的话,它会告诉期刊的哪些卷收藏在哪个图书馆中。那么读者就有可能亲自去最近的图书馆查阅。如果不能的话,通常可以通过馆际互借得到文章的复印件。CASSI 还列举了期刊出版商、销售代理和文档储藏商。

CA 中引用的多数文档的复印本可以从位于美国 Columbus OH, 43210, Olentangy River 路 2540 号的顾客服务部的化学文摘文档邮递服务处得到。文档的订购可以通过邮件、电话、传真通过 STN 在线或其它方式。

由于许多刊物都可在在线获得, 因此上一段中的提示显得有些过时。正如之前已经提到的, 可以直接下载文章的 pdf 文档, 或者利用各种浏览器阅读 HTML 文档。建议读者与相关图书馆的化学文献负责人联系, 请教可在线获得哪些资源。

参 考 文 献

- [1] For books on the chemical literature, see Wolman *Chemical information*, 2nd ed.; Wiley: NY, 1988; Maizell *How to Find Chemical Information*, 2nd ed.; Wiley: NY, 1987; Mellon *Chemical Publications*, 5th ed.; McGraw-Hill: NY, 1982; Skolnik *The Literature Matrix of Chemistry*; Wiley: NY, 1982; Antony *Guide to Basic Information Sources in Chemistry*; Jeffrey Norton Publishers: NY, 1979; *Bottle Use of the Chemical Literature*; Butterworth: London, 1979; Woodbum *Using the Chemical Literature*; Marcel Dekker: NY, 1974. For a three-part article on the literature of organic chemistry, see Hancock *J. Chem. Educ.*, 1968, 45, 193, 260, 336.
- [2] In some journals, notes are called "short communications", an unfortunate practice, because they are not communications as that term is defined in the text.
- [3] In Table A.1 notes are counted as papers.
- [4] These journals are available in English translation.
- [5] These journals also publish review articles regularly.
- [6] Each issue of this journal is devoted to a specific topic.
- [7] Beginning with 1966 and until 1971, *J. Chem. Soc.* was divided into three sections: A, B, and C. Starting with 1972, Section B became *Perkin Trans. 2* and Section C became *Perkin Trans. 1*. Section A (Physical and Inorganic Chemistry) was further divided into *Faraday* and *Dalton Transactions*.
- [8] Before 1987 *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* was called *Nouveau journal de Chimie*.
- [9] Before 1978 this journal was called *Roczniki Chemii*.
- [10] *Pure Appl. Chem.* publishes IUPAC reports and lectures given at IUPAC meetings.
- [11] Before 1989 this journal was called *Reviews of Chemical Intermediates*.
- [12] Title pages of organic chemistry journals are also carried by *Current Contents Life Sciences*, which is a similar publication covering biochemistry and medicine.
- [13] For example, *Chem. Ind. (London)* Publishes abstracts of papers that appear in other journals. In the past, journals such as *J. Am. Chem. Soc.*, *J. Chem. Soc.*, and *Ber.* also did so.
- [14] For a guide to the use of CA, see Schulz *From CA to CAS ONLINE*; VCH: NY, 1988.
- [15] Beginning in 1967, See p. 1612.
- [16] These abbreviations are changed from time to time. Therefore the reader may notice inconsistencies.
- [17] It is possible to subscribe to *CA Selects*, which provides copies of all abstracts within various narrow fields, such as organofluorine chemistry, organic reaction mechanisms, organic stereochemistry, and so on.
- [18] An "obituary" of *Zentralblatt* by Weiske, which gives its history and statistical data about its abstracts and indexes, was published in the April 1973 issue of *Chem. Ber.* (pp. I-XVI).
- [19] For a discussion of how data are processed for inclusion in Beilstein, see Luckenbach, R.; Ecker, R.; Sunkel, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1981, 20, 841.
- [20] For descriptions of the Beilstein system and directions for using it, see Sunkel, J.; Hoffmann, E.; Luckenbach, R. *J. Chem. Educ.* 1981, 58, 982; Luckenbach, R. *CHEMTECH* 1979, 612. The Beilstein Institute has also published two English-language guides to the system. One, available free, is *How to Use Beilstein*; Beilstein Institute: Frankfurt/Main, 1979. The other is by Weissbach *A Manual for the Use of Beilstein's Handbuch der Organischen Chemie*; Springer: NY, 1976. An older work, which many students will find easier to follow, is by Huntress *A Brief Introduction to the Use of Beilstein's Handbuch der Organischen Chemie*, 2nd ed.; Wiley: NY, 1938.
- [21] In some cases, to keep the system parallel and to avoid books that are too big or too small, volumes are issued in two or more parts, and, in other cases, two volumes are bound as one.
- [22] Most page number entries in the combined indexes contain a letter, for example, CHBr₂Cl 67f, II33a, III87d, IV, 81. These letters tell where on the page to find the compound and are useful because the names given in the index are not necessarily those used in the earlier series. The letter "a" means the compound is the first on its page, "b" is the second, and so on. No letters are given for the fourth supplement.
- [23] Nájera, C.; Yus, M. *Tetrahedron*, 1999, 55, 10547.
- [24] Brogini, G.; Zecchi, G. *Synthesis*, 1999, 905.
- [25] Pfaltz, A. *Synlett*, 1999, 835.
- [26] Successor to *Quarterly Reviews* (abbreviated as *Q. Rev.*, *Chem. Soc.*).
- [27] Formerly called *Fortschritte der Chemischen Forschung*.
- [28] Smith J. D.; Walton D. R. M. *Adv. Organomet. Chem.*, 1975, 13, 453.
- [29] Bruce M. I. *Adv. Organomet. Chem.*, 1972, 10, 273, 1973, 11, 447, 1974, 12, 380.
- [30] Beien'kii L. I. *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1988, 44, 269; Katritzky A. R.; Jones P. M. *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1979, 25, 303; Katritzky A. R.; Weeds S. M. *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1966, 7, 225.
- [31] For a monograph that covers both online searching and searching using printed materials, see Wiggins, G. *Chemical Information Sources*; McGraw-Hill: NY, 1991.
- [32] Compounds newly reported in the fifth supplement that are in a volume whose index has not yet been published will not be found by this procedure. To find them in Beilstein it is necessary to know something about the system (see Ref. 25), but they may also be found by consulting CA indexes beginning with the sixth collective index, or by using Beilstein online.
- [33] This discussion is necessarily short. For much more extensive discussions, consult the books in Refs. 1 and 15.
- [34] There is also a file called CAOLD that has some papers earlier than 1967.
- [35] For a discussion of CA online, see Ref. 15.
- [36] There is also a file, LCA, which is used for learning the system. It includes only a small fraction of the papers in the CA File, and is not updated. There is no charge for using the LCA File, except for a small hourly fee.

附录 B

反应分类(按化合物合成的类型)

Bunte 盐

10-41 卤烃类和硫代硫酸盐反应

吡嗪

16-19 胍加成到醛或酮上

氮磺酰

10-61 氮磺酰的 N-烷基化

10-104 氮磺酰的烷基化

10-109 卤氮磺酰和硼烷反应

10-126 磺酰卤化物和氨或胺反应

13-15 芳香基硝基化合物的替代置换

15-8 烯炔和氮磺酰的加成

19-35 酰基氮磺酰的还原

19-46 磺酰叠氮的还原

氨基甲酸盐

10-26 K_2CO_3 、胺和卤化物反应

10-55 氯甲酸酯和伯胺反应

10-66 烷基卤、乙醇和硫氰酸根离子反应

10-75 叔胺同 $CICOOH$ 的裂解

12-12 氮烯的插入

12-53 胺或硝基或亚硝基化合物的碳化

16-7 醇和异氰酸盐的加成

16-8 $CICN$ 和醇反应

18-13 酰胺、溴和醇盐反应 (Hofmann) 及类似的重排反应

18-14 在醇参与的情况下酰基叠氮的重排 (Curtius)

氨基甲酸乙酯 (参见氨基甲酸盐)

氨基硫醇

10-50 环硫化物的胺化

15-51 芳香胺的硫化 (Herz)

16-15 醛、氨和醇或硫醇反应 (Mannich)

氨基醚

10-18 氮丙啶的醇解

15-51 烯炔的氨基汞化作用、醇解

16-15 醛、氨和乙醇或苯酚反应 (Mannich)

氨基氧

10-76 叔胺与溴化氧的裂解

17-32 二取代脲的脱水

氨基酸和酯

10-11 内酰胺的水解

10-44 卤酸的胺化

10-58 β 内酯的氨解作用

10-104 N-乙酰氨基丙二酸酯的烷基化 (Sorensen)

12-8 活泼氢亚硝化和肟或亚硝基化合物的还原反应

12-11 酰基卤和二烷基的偶氮二羧酸盐

16-4 氰醇的水解

16-15 醛、氨和羧酸或酯的反应

16-51 氰化物和铵离子与醛或酮的加成, 接着水解 (Strecker)

18-13 酰亚胺和 $NaOBr$ 的反应 (Hofmann)

氨基羰基化合物

10-46 α -羟基酮的胺化

10-47 曼尼希碱的转氨作用

11-35 酰化了的芳香胺的光解作用

16-15 醛、氨和醛, 酮或酯的反应 (Mannich)

18-12 酮肟甲苯磺酸盐的重排 (Neber)

18-21 季铵盐的重排 (Stevens)

19-22 某些烯胺的氧化

氨基酮

15-55 一酰基和一酰胺基与一双键的加成

胺 (参见氨基脒、氨基酸等)

10-11 酰胺的水解

10-38 胺或季铵盐的裂解

10-44 氨或胺的烷基化

10-45 胺和芳基卤的偶合

10-46 从乙醇或醚制备

10-47 转氨作用

10-49 胺和重氮化合物的烷基化

10-52 胺和氮丙啶的反应

10-53 烷烃的胺化

10-61 苯邻二甲酰亚胺的水解等

10-75 芳香族胺或季铵盐的裂解

10-87 季铵盐或氮丙啶的还原反应

10-101 胺醚和有机金属化合物的裂解

10-102 有机金属化合物和氮丙啶的反应

10-103 有机金属化合物和氮丙啶的反应

- 10-107 胺的烷基化
- 10-124 氨磺酰的水解
- 11-6 芳环的直接胺化
- 11-25 芳环的氨烷基化
- 11-31 *N*-硝胺的重排
- 11-32 *N*-亚硝胺的重排 (Fischer-Hepp)
- 11-33 三氮烯的重排
- 11-35 芳基胺或芳基烷基铵盐的重排
- 12-11 在一活化位置的胺化
- 12-29 有机金属化合物到胺的转化
- 12-38 氨基酸的脱羧作用
- 12-46 氰基胺的脱氧
- 13-5 氨或胺的芳基化
- 13-6 蔡酚、酸性亚硫酸盐离子和氨或胺的反应
- 13-16 杂环氮化物的胺化 (Chichibabin)
- 13-22 苄基季铵盐的重排
- 13-23 芳羟胺的重排
- 14-9 叔胺的脱甲基
- 14-34 硫代酰胺的脱硫
- 15-8 氨或胺与烯烃的加成
- 15-24 有机金属化合物与烯丙基胺的加成
- 15-28 从胺与烯烃的自由基加成
- 15-52 烯烃的二氨基化
- 15-54 R_2N 和 SR 与双键的加成
- 15-59 亚胺的杂原子 Diels Alder 反应
- 16-2 亚胺、烯胺和亚胺鎓离子的水解
- 16-4 氨基氰的水解
- 16-14 氨或胺的还原性烷基化作用
- 16-15 醛、氨或胺和一分子活性氢化合物反应 (Mannich)
- 16-24 亚胺, 脎或其他的含 $C=N$ 双键的化合物的还原反应
- 16-25 脎或脎鎓离子的还原反应
- 16-27 格氏试剂和有机锂试剂与酰胺的加成
- 16-28 有机金属化合物与酰胺的加成
- 16-33 格氏试剂与甲酰胺的加成
- 16-35 格氏试剂与亚胺的加成
- 16-55 自由基与亚胺的加成
- 17-6 氢氧化季铵盐的裂解 (Hofmann)
- 17-7 季铵盐的裂解
- 17-31 某些酮肟的裂解作用
- 18-13 酰胺和 $NaOBr$ 的反应 (Hofmann)
- 18-14 在有水情况下酰基叠氮的重排 (Curtius)
- 18-15 异羟肟酸和酰基卤的重排
- 18-16 叠氮酸与羧酸的加成
- 18-18 *N*-卤代胺的重排
- 18-21 季铵盐和叔苄基胺的重排
- 18-35 季铵盐的 2,3-迁移重排
- 18-36 联苯胺的重排
- 18-40 Hofmann-Löffler 及相关反应
- 19-5 伯胺与仲胺通过脱氢作用的转化
- 19-9 臭氧化物、氨和氢的反应
- 19-20 胺的氧化裂解
- 19-35 酰胺的还原反应
- 19-41 硝基化合物的还原反应
- 19-43 亚硝基化合物或羟胺的还原反应
- 19-44 肟的还原反应
- 19-45 叠氮化物的还原反应
- 19-46 异氰酸酯, 硫氰酸酯或 *N*-亚硝基化合物的还原反应
- 19-48 胺氧化物的还原反应
- 19-52 胺的脱烷基化
- 19-53 含氮、氧化偶氮或联亚氨基化合物的还原反应
- 19-55 亚胺 (1,2-二胺) 的双分子还原反应
- 胺氧化**
- 19-27 叔胺的氧化
- 半硫代半缩醛**
- 16-10 硫醇同醛或酮的加成
- 半缩醛**
- 14-4 四氢吡喃的电氧化
- 16-5 醇同醛或酮的加成
- 半缩醛胺**
- 16-12 醛或酮和胺反应
- 苯酚**
- 10-10 酚酯的水解
- 10-33 酚醚和磺酸的裂解
- 10-38 酚醚的裂解
- 10-46 酚醚的裂解
- 10-71 HI 或 HBr 裂解酚醚
- 11-29 芳环的亲电羟基化
- 11-30 酚酯的重排 (Fries)
- 12-24 芳香基有机金属化合物的氧化
- 13-1 芳基卤及其它化合物的水解
- 13-2 磺酸盐离子的碱熔法
- 13-17 重氮盐的水解
- 13-23 *N*-羟胺的重排
- 14-5 芳环的自由基羟基化作用
- 14-21 苯酚的苯基化
- 15-62 苯酚的邻位甲基化
- 16-23 苯醌的还原
- 18-5 二烯酮-苯酚重排
- 18-19 过酸裂解芳香基酮 (Baeyer-Villiger)
- 18-20 芳烷基过氧化物的重排
- 18-33 烯丙基芳基醚的重排
- 18-43 氧化偶氮化合物的重排
- 19-1 环酮的芳构化
- 19-38 酚酯的还原

19-39 某些酸和酯的还原

苯醌

11-14 二芳基酮的分子内 Friedel-Crafts 酰化

19-4 苯酚或芳香的胺的氧化

19-18 芳香族烃的氧化

丙二烯

10-79 炔丙基卤的反应

10-86 乙酸炔丙酯的反应

10-97 炔丙基卤的烷基化

10-98 炔丙基甲苯磺酸盐烷基化

10-100 炔丙基酯和有机金属化合物的反应

10-101 格氏试剂裂解炔丙基醚

12-2 炔的重排

16-47 膈烷和乙烯酮或 CO₂ 的反应

16-48 Tebbe, Petasis 和可替换的链烯基化反应

17-12 二卤化物的脱去卤化氢

17-22 四卤化物或二卤化炔的脱卤

17-34 β -羟基炔的高温分解

18-3 三元环的缩合

18-33 丙炔基乙烯化物的重排

丙硫酮

16-10 由酮制备

不饱和醇和苯酚

12-2 烯丙基醇的异构化

14-4 烯丙基的羟基化

15-14 α, β -不饱和醛或酮的选择性还原

15-24 有机金属化合物与炔丙基醇的加成

16-23 α, β -不饱和醛或酮的选择性还原

16-28 乙烯的或炔基有机金属化合物与醛或酮的加成

16-29 三烷基烯丙基硅烷和醛、酮的加成

16-30 醛和共轭烯炔的加成

16-41 炔盐同醛或酮的缩合

16-47 某些内酯盐和醛反应

16-48 Tebbe, Petasis 和可替换的链烯基化

16-53 烯炔和醛的加成

17-2 环氧化物和强碱反应

17-11 环氧化物或烯炔通过硒亚碲裂解

18-3 环烷基碳正离子的开环

18-31 2-乙烯基环丙烷锂盐的重排

18-33 烯丙基的芳香基醚的重排

18-35 2,3- σ 迁移重排

不饱和的醚和硫醚

10-107 烯丙基的醚的烷基化

17-24 β -卤乙缩醛的 X 或 OR 的消除18-35 烯丙基的硫内酯盐的 2,3- σ 迁移重排

不饱和膈、硝基化合物和磺酸和酯

12-31 乙烯基有机金属化合物的氧化

15-21 活化炔的加成

15-24 活化炔和有机金属化合物的加成

15-33 炔和 HCN 的加成

15-44 硝酰氯和叁键的加成

16-41 活性氢化合物和醛或酮的缩合

18-33 烯丙基乙烯基砜和亚砜的重排

不饱和羰基化合物

10-105 酮或羧酸酯的乙烯化作用

10-107 二(甲硫基)烯炔的水解

12-2 α -羟基炔和炔酮的异构化

12-14 烯炔的酰化

12-25 来自炔基锂

12-30 来自乙烯的有机金属化合物

12-53 来自烯丙基胺和 CO

14-6 不饱和醛的氧化

14-38 酮酸的脱羧烯丙基化

15-19 Nazarov 环化

15-21 活化炔的加成

15-24 乙烯基有机金属化合物与不饱和羰基化合物的加成; 有机金属化合物与炔羰基化合物的加成

15-25 不饱和的硼烷与丁烯酮的加成

15-30 叁键的氢羧基化反应

15-45 酰基卤与叁键的加成

15-46 乙缩醛与二烯炔的 1,4-加成

16-15 醛、氨和醛、酮或羧酸酯反应

16-30 共轭烯炔与醛的加成

16-38 醛或酮、锌和 α -卤酯反应

16-39 Mukaiyama 醛醇缩合

16-40 羧酸酯和醛或酮的缩合

16-41 活性氢化合物和醛或酮的缩合

16-44 酸酐和醛的缩合

16-47 β -羧基膈烷和醛或酮的缩合

16-48 Tebbe, Petasis 和可替换的链烯基化

17-3 内酯的高温分解

17-11 含有羰基的硒氧化物和碲的裂解

17-28 环氧化胺的裂解

18-29 乙烯基羧基环丙烷的重排

18-32 3-羟基-1,5-二烯的重排

18-33 烯丙基乙烯基醚的重排

18-35 2,3- σ 移位重排

19-2 醛或酮的脱氢作用

19-14 亚甲基与双键或叁键的氧化

重氮化合物

10-122 酰基卤和重氮甲烷反应

12-9 活泼氢化合物和甲苯磺酰叠氮化物反应

12-47 α -氨基酯类和类似化合物的重氮化

16-41 重氮甲酸酯和醛的加成

17-45 N-亚硝基-N-烷基化合物的消除

19-6 胺的氧化

重氮盐

- 11-5 芳环的直接重氮化
12-47 伯胺的重氮化

臭氧化物

- 19-9 烯烃的臭氧化

醇 (也见二醇、醇酯, 等)

- 10-1 酰卤的水解
10-4 有机酯的水解
10-6 烯醇醚、缩醛或原酸酯的水解
10-10 羧酸酯的水解
10-17 酯交换
10-18 Payne 重排
10-20 硅烷的氧化
10-24 酯交换
10-34 由 KNO_2 和氮磺酰反应生成胺
10-58 羧酸酯的氨解作用
10-71 浓酸分解醚
10-84 缩醛或原酸酯的还原
10-85 环氧化物的还原
10-92 丙烯型硅烷和环氧化物偶联
10-101 格氏试剂对缩醛或原酸酯的分解
10-102 有机金属化合物和环氧化物反应
10-107 醇的烷基化
10-124 磺酸酯的水解
11-12 环氧乙烷对芳香环的烷基化
11-22 芳香环的羟烷基化
12-25 有机金属试剂和氧反应
14-4 脂肪族碳上的羟基化
14-23 芳香环的自由基羟烷基化
15-3 烯烃和环丙烷的水合
15-16 烯烃的硼氢化-氧化
15-24 有机金属化合物对不饱和醇的加成
15-26 CH_3 和 H 对烯丙醇的加成
15-28 醇对烯的自由基加成
15-54 OH 和 SR 对双键的加成
16-23 醛或酮的还原
16-27 格氏试剂和有机锂试剂对醛或酮的加成
16-28 有机金属化合物对醛或酮的加成
16-33 格氏试剂对羧酸酯或酰卤的加成
16-50 烯丙型硅烷对醛的加成
16-53 烯对醛的还原加成
16-55 自由基对酮和醛的加成
17-2 酯的碱裂解
17-32 N-取代氨基化合物与特定催化剂的反应
18-1 醇或烯烃的重排
18-3 环的扩充和收缩
18-19 过氧酸对甲基酮的断裂
18-20 氢过氧化物的断裂
18-22 烷基锂作用下醚的重排

- 18-23 由硼烷和 CO, 或 CN^- , 或 CHCl_2OMe 反应;
由硼烷、CO、水和 NaOH 反应
18-24 由硼烷、CO 和 LiAlH_4 反应
18-35 烯丙基醚或烯丙基亚砷的 2,3- σ 迁移重排
19-9 臭氧化物的还原
19-34 羧酸酯的还原
19-39 二氯化二茂钛的羧酸酯的还原
19-37 酸酐的还原
19-37 酰基卤的还原
19-46 胺的还原
19-60 醛和碱的反应

醇醛和酮

- 10-5 重氮酮的水解
10-107 二噻烷盐和环氧化物反应
10-108 噁嗪和环氧化物的烷基化
11-30 酚酯的重排
12-18 烯胺和环氧化物的烷基化
14-4 酮的羟基化作用
16-23 α -二酮的单还原
16-27 RLi 和 CO 与酮的加成
16-31 醛或酮与锌和卤酮反应
16-38 醛和/或酮的缩合
16-39 Mukaiyama 羟醛缩合
16-41 各种 Knoevenagel 方法
16-46 甲醛和醛或酮的缩合
16-54 芳香醛缩合
16-67 金属化醛亚胺和醛或环氧化物反应
18-1 环氧的甲基烷基醚的重排
18-4 α -羟基醛或酮的重排
19-15 亚甲基氧化为 OH、 O_2CR 或 OR
19-19 环氧化物的氧化
19-22 烯烃的氧化
19-57 羧酸酯的缩合

醇酸

- 10-10 内酯的水解
10-113 芳基碘的二烷基化
11-20 苯酚的羰基化
11-22 芳香化合物和二乙基二羟丙二酸的反应
12-25 二锂化羧酸类的氧化
16-4 氰醇的水解
16-31 醛或酮与羧酸锌的反应
16-41 羧酸类的二价阴离子与酮的加成
18-6 苯偶酰的重排
18-7 α, β -环氧的酮的重排
19-60 酮醛和碱的反应

氮丙啶

- 10-44 卤化胺的环化
10-46 氨基醇的环化

- 10-63 从环氧化物形成氮丙啶
- 10-65 β -叠氮基乙醇的环化
- 15-43 从 β -碘代叠氮化物得到
- 15-53 叠氮化物与烯烃反应
- 16-36 卡宾和重氮烷加成到亚胺上
- 16-45 亚胺与 α -卤代羰基化合物反应
- 17-36 从三唑啉中消去 N_2
- 19-44 肟的还原反应
- 氮内络盐**
- 12-20 有机金属化合物与季铵盐反应
- 叠氮化物**
- 10-65 叠氮离子的烷基化或酰化
- 12-10 酰胺与甲苯磺酰叠氮化物反应
- 12-48 肼和亚硝酸反应
- 14-37 过氧化酰和铜叠氮化物反应
- 15-10 叠氮酸与双键的加成
- 15-43 叠氮化卤与双键的加成
- 15-52 烯烃用叠氮化钠、亚铁离子和过氧化氢处理
- 15-54 SR 和 N_3 加成到双键上
- 18-14 酰肼和亚硝酸之间的反应
- 18-16 乙醇或烯烃和叠氮酸反应
- 叠氮基酰胺**
- 12-10 酰胺的叠氮化
- 二胺**
- 10-52 胺和氮丙啶反应
- 15-52 二胺化(与氮、氯的加成)
- 19-55 亚胺的二聚
- 二苯乙醇酮(见醇醛和酮)**
- 1,2-二醇**
- 10-7 环氧化物的水解
- 14-15 醇的偶联
- 15-46 烯烃的羟基化作用
- 16-27 格氏试剂与醛或酮的加成
- 16-41 芳香醛和碳负离子反应
- 19-55 醛或酮的双分子还原
- 1,3-二醇**
- 16-46 甲醛和醛或酮的缩合
- 16-53 烯烃和醛的加成
- 二腈化合物**
- 10-104 丙二腈的烷基化
- 13-12 丙二腈的芳基化
- 15-21 不饱和腈的加成
- 15-33 HCN 与叁键的加成
- 16-41 丙二腈与醛或酮的加成
- 16-52 HCN 与腈的加成
- 19-10 *o*-二胺的氧化
- 二硫化物**
- 10-40 卤烃类和二硫化物离子反应
- 13-4 芳基卤和二硫化物离子反应
- 13-24 Smiles 重排
- 15-40 烯烃与 $ArSSCl$ 的加成
- 19-32 硫醇的氧化
- 19-47 磺酰卤化物的还原
- 二硫缩醛**
- 10-38 偕二卤化物或乙缩醛和硫醇盐离子
- 15-7 硫醇和炔的加成
- 15-10 硫醇和醛或酮的加成
- 二卤化物和多元卤化物**
- 10-72 用 $SOCl_2$ 、 Ph_3P 和 CCl_4 、或 Ph_3PCl_2 与环氧化物反应
- 10-79 三卤化物的还原
- 10-94 卤化物和三卤化物的偶联
- 12-38 三卤代酸的脱羧作用
- 12-42 卤仿反应
- 13-15 芳香硝基化合物的替代置换
- 14-1 自由基的卤化
- 15-2 卤化氢与炔烃的加成
- 15-37 卤素和烯烃或炔的加成
- 15-44 多元卤化物与烯烃的自由基加成
- 16-22 PCl_5 、 SF_4 或其它试剂同醛、酮或其它 $C=O$ 化合物的反应
- 19-20 CuX 和烷基亚硝酸盐处理胺
- 二巯基化物**
- 15-50 二硫化物与烯烃和 BF_3 醚合物的反应
- 16-10 H_2S 和羰基化合物或亚胺的加成
- 二醛(见二羰基化合物)**
- 二羧酸(参见二羰基化合物、羧酸类)**
- 二羧酸的单酯**
- 10-22 环酐的醇解
- 10-24 二羧酸和酯的平衡
- 16-8 氨基酸的醇解
- 19-10 儿茶酚的氧化裂解
- 1,2-二羰基化合物**
- 10-113 卤化物的二羰基化
- 10-116 酰基卤的二聚
- 10-119 1,3-二噁烷的酰化、水解
- 16-27 RLi 、 CO 和羧酸酯的加成
- 16-67 金属化醛亚胺和 CO_2 反应
- 19-9 炔或芳环的臭氧化
- 19-14 二氧化硒对酮的氧化
- 19-20 α -氨基酮的氧化裂解
- 19-22 烯烃的氧化
- 19-26 炔烃的氧化

- 19-57 芳香族羧酸的还原缩合
- 1,3-二羰基化合物**
- 10-104 含一活性氢的碳的烷基化
- 10-117 含一活性氢的碳的酰化
- 10-118 羧酸酯与羧酸酯的酰化
- 10-119 酮和羧酸酯的酰化
- 10-120 羧酸盐的酰化
- 11-22 芳香化合物和二乙基二羧基丙二酸反应
- 12-14 乙缩醛或缩酮的酰化、水解
- 12-15 醛的烷氧羰基烷基化
- 12-18 烯胺的酰化、水解
- 13-12 含一活性氢的碳的芳基化
- 15-3 带有水的活化烯烃的裂解
- 15-21 活性氢化合物和烯烃的加成
- 15-28 羧酸酯和烯烃的自由基加成
- 16-31 腈、锌和 α -卤酯的反应
- 16-41 1,3-二羰基化合物与醛或酮的加成
- 16-43 酮和羧酸酯的羧酸化作用
- 18-2 环氧酮的重排
- 18-9 酮和重氮基醋酸乙酯反应
- 19-14 酮的远程氧化
- 19-30 β -酮酯或类似化合物的二聚
- 1,4-二羰基化合物**
- 10-6 咪唑的裂解
- 11-14 琥珀酸酐作用下芳环的酰化
- 14-15 酮、羧酸和酯的偶联
- 15-27 不饱和酮或炔的酰化
- 19-14 酮的远程氧化
- 19-31 甲硅烷基烯醇醚或烯醇锂盐的二聚
- 1,5-二羰基化合物**
- 15-21 甲硅烷基烯醇醚或甲硅烷基烯酮缩二乙醇与不饱和酮或酯的加成
- 二酮 (见二羰基化合物)**
- 二烯烃**
- 10-94 乙烯卤和铜的偶联
- 10-97 烯丙基卤化物与硫醚阴离子的偶联
- 14-20 乙烯基锡化合物作用下烯烃的芳基化和烷基化
- 14-32 乙烯基硼烷的偶联
- 15-14 芳香化合物的氢化
- 15-19 炔烃的偶联
- 18-32 1,5-二烯的 σ 迁移重排
- 二硝基化合物**
- 14-12 链烷或硝基化合物的硝化
- 二酯 (参见二羰基化合物)**
- 芳基卤**
- 11-11 苯化合物的卤化
- 11-34 N-卤代胺的重排 (Orton)
- 11-38 芳香族羧酸通过卤素的置换
- 11-41 芳香族 SO_2Br 通过卤素的置换
- 11-42 卤素的迁移
- 12-28 芳基有机金属化合物和卤素的反应
- 13-7 芳基的卤化物置换; 卤化脱硝; 卤代脱羧基
- 13-19 重氮盐和碘离子的反应
- 13-20 氟硼酸盐阳离子的加热 (Schiemann)
- 14-25 重氮盐和 CuCl 或 CuBr 的反应 (Sandmeyer)
- 14-37 脱羧卤化 (Hunsdiecker)
- 14-39 酰基卤的脱羰作用
- 芳烃**
- 10-79 芳基和苄基卤化物的反应
- 10-81 苯甲醇的氢解
- 10-84 苄基醚的还原反应
- 10-93 芳基卤化物的偶联
- 10-94 有机金属化合物促进的芳基卤的偶联
- 10-99 苄基乙醇的偶联
- 11-12 芳环的烷基化 (Friedel-Crafts)
- 11-13 芳环的芳基化 (Scholl)
- 11-22 酮的二芳基化
- 11-23 芳基取代羰基化合物的关环闭合
- 11-36 烷基芳烃的裂解或重排
- 11-37 芳香醛或芳香酮的脱酰化
- 11-38 芳香酸的脱羧作用
- 11-41 芳基磺酸的脱磺酸基作用
- 11-42 芳基卤的脱卤
- 11-44 有机金属化合物的水解
- 12-38 α -芳基酸的脱羧作用
- 12-39 叔醇盐的裂解
- 12-43 芳基酮的裂解
- 12-44 芳基酮用酰胺离子的裂解
- 12-46 芳基腈的脱氰
- 13-8 苯酚或酚酯的还原反应
- 13-9 芳香硝基化合物的还原反应
- 13-11 有机金属化合物与芳基卤化物、醚和酯的偶联
- 13-14 芳基碘的偶联 (Ullmann)
- 13-15 用有机金属化合物烷基化
- 14-17 由重氮盐的自由基芳基化
- 14-21 由过氧化物的自由基芳基化
- 14-22 光化学芳基化
- 14-24 重氮盐的还原反应
- 14-28 重氮盐的二聚作用
- 14-29 重氮盐的甲基化
- 14-31 格氏试剂的偶联
- 14-32 芳基硼烷的偶联
- 14-33 其它有机金属化合物的偶联
- 14-34 含硫化合物的还原反应
- 14-36 芳香族酰基卤通过脱羰作用的偶联
- 14-39 芳香醛的脱羰作用

- 15-26 锡和汞氢化物与芳基烯烃的加成
- 15-63 炔烃的三聚作用
- 16-27 芳香族醛和酮的烷基化-还原反应
- 17-29 环戊二酮和炔的 Diels-Alder 反应
- 18-28 1-2-二苯乙烯到菲的光转化
- 19-1 六元环的芳构化
- 19-6 肼的氧化
- 19-30 芳烃的二聚作用
- 19-33 芳香族醛的还原
- 19-39 芳香族酸的还原
- 砷**
- 10-42 亚磺酸盐和卤代烃反应
- 10-104 砷的烷基化
- 10-105 砷的烷基化
- 10-109 卤砷和甲砷烷反应
- 10-119 羧酸酯和甲磺酰负碳离子反应
- 10-129 羧酸衍生物和有机金属化合物反应
- 11-10 芳环的磺酰化
- 13-4 亚磺酸盐离子和芳基卤反应
- 13-15 芳香基硝基化合物的代位取代
- 15-21 砷和活化烯烃的加成
- 15-24 有机金属化合物与不饱和砷的加成
- 15-40 烯烃和磺酰卤化物加成
- 16-41 砷和醛或酮的加成
- 19-28 硫醚或亚砷的氧化
- 格氏试剂 (参见有机金属化合物)**
- 硅烷**
- 10-20 芳基硅烷和氟化物反应
- 15-34 烯烃和硅烷的加成
- 过氧化物 (参见氢过氧化物、过氧酸)**
- 10-32 烷基和酰基卤与过氧化物离子反应
- 14-9 氢过氧化物和不稳定碳氢化合物反应
- 15-5 在氢过氧化物存在下烯烃的氧基汞化-还原
- 15-49 二烯烃的光氧化
- 17-39 酮和 H_2O_2 反应
- 过氧酸**
- 19-29 羧酸的氧化
- 环硫化物**
- 10-38 在环氧化物和硫磷之间的反应
- 15-40 β -卤二硫化物的环化
- 16-62 重氮烷与硫或丙硫酮的环化
- 环烷和烯烃 (见脂环族化合物)**
- 环氧化物**
- 10-13 卤代醇的环化
- 10-16 二醇的环化
- 10-18 2,3-环氧醇的 Payne 重排
- 14-7 裂环十二面烷的环氧化作用
- 15-48 烯烃的环氧化作用
- 16-27 硫醇化合物同借二卤化物和 Li 或 BuLi 的反应
- 16-45 醛和 α -卤代酯, 酮或酰胺的缩合 (Darzens)
- 16-61 硫叶立德或重氮甲烷和醛或酮的加成
- 19-63 醛或酮的双分子还原
- 环氧乙烷 (见环氧化物)**
- 黄原酸盐**
- 16-9 醇和二硫化碳的加成
- 17-4 醇与 NaOH 和 CS_2 反应, 随后与碘甲烷反应
- 磺酸**
- 10-124 磺酸衍生物的水解
- 11-7 芳环的磺化
- 11-39 磺化伴随重排 (Jacobsen)
- 13-4 芳基卤和亚磺酸盐离子反应
- 19-25 硫醇或其它含硫化化合物的氧化
- 磺酰胺**
- 10-33 醇或醚和磺酸的反应
- 10-104 磺酸酯的烷基化
- 10-105 磺酸酯的烷基化
- 10-109 卤磺酸酯和硼烷反应
- 10-125 磺酸衍生物的醇解
- 13-15 芳香基硝基化合物的替代置换
- 16-41 磺酸酯和醛或酮的加成 (Knoevenagel)
- 磺酰叠氮**
- 10-126 磺酰卤化物和叠氮化物离子反应
- 磺酰卤化物**
- 10-127 来自磺酸和衍生物
- 11-8 芳环的卤代磺化
- 12-27 格氏试剂首先和磺酰氯或 SO_2 反应, 然后与 X_2 反应
- 14-11 自由基的磺化
- 14-27 重氮盐与 SO_2 和 $CuCl_2$ 的反应
- 季铵盐和季磷盐**
- 10-44 胺或磷化氢的烷基化
- 15-8 烯烃和叔胺的加成
- 16-47 磷化氢和迈克尔烯烃或卤代烃反应
- 甲硅烷基烯醇醚**
- 12-22 醛或酮的三烷基甲硅烷化
- 12-25 乙硼烷化合物和甲硅烷基过氧化物反应
- 15-24 Me_3SiCl 参与下的 Michael 型反应
- 甲砷烷**
- 12-33 硼卤化物和格氏试剂反应
- 15-16 烯烃或炔的硼氢化反应
- 15-25 硼酸与有机金属化合物的反应
- 17-14 甲砷烷和烯烃之间交换反应
- 18-11 硼的迁移

腓 (参见二巯基化合物、胍基酯, 等)

- 10-105 腓的烷基化
- 10-109 卤腓或重氮腓和硼烷反应
- 10-111 胍离子和卤代烃反应
- 11-28 芳环的胍法
- 12-16 酮、硝基化合物或苯基化合物的氰化
- 12-31 有机金属化合物的氰化
- 12-38 α -氰基酸的脱羧作用
- 13-10 芳基卤和 CuCN 反应
- 13-12 腓的芳基化
- 13-15 芳香基硝基化合物的取代置换
- 14-25 重氮盐和 CuCN 反应
- 14-37 过氧化酰和氰化铜反应
- 14-39 芳香酰基氧化物的脱羰化
- 15-13 不饱和腓的选择性还原
- 15-21 活化烯烃的加成
- 15-25 甲硼烷与丙烯腓的加成
- 15-26 氢化锡和汞与不饱和腓的加成
- 15-28 腓和烯烃的自由基加成
- 15-33 烯烃和 HCN 的加成
- 15-54 CN 和 SR 和双键的加成
- 16-21 来自醛或羧酸酯
- 16-41 酮和甲苯磺酰基甲腓反应
- 16-52 KCN 到磺酰腓的加成
- 16-60 酸性盐和 BrCN 反应
- 17-30 醛腓和类似化合物的脱水
- 17-31 某些酮腓的裂解作用
- 17-32 酰胺脱水
- 18-21 异氰化物的重排
- 19-5 胺的脱氢作用
- 19-6 腓的氧化
- 19-12 三氟乙酸和 NaNO₂ 与羧酸作用
- 19-48 腓氧化物的还原
- 19-51 NaBH₂S₃ 还原硝基化合物

胼

- 13-16 杂环氮化物的联氮化
- 15-8 烯烃和胼的加成
- 18-18 胼和 NaOBr 反应
- 19-41 N-硝基化合物的还原
- 19-43 N-亚硝基化合物的还原
- 19-46 偶氮化合物或重氮盐的还原

磷化氢

- 10-44 磷化氢和卤烃类反应
- 10-87 季磷盐的还原
- 12-33 磷卤化物和格氏试剂反应

膦酸酯

- 16-47 亚膦酸盐和卤代烃反应

膦烷

- 16-47 用烷基锂处理磷盐

硫醇

- 10-10 硫羧酸酯的水解
- 10-37 NaSH 和卤烃类的反应; 异硫脲盐的裂解
- 11-9 苯化合物的硫化
- 12-27 格氏试剂和硫的反应
- 13-4 芳基卤和 NaSH 反应
- 13-18 重氮盐和 NaSH 反应
- 15-7 烯烃同 H₂S 的加成
- 16-33 锂二烷基铜试剂和二硫代羧酸酯的加成
- 19-47 磺酸或磺酰卤化物的还原
- 19-54 二硫化物的还原

硫醇酸和酯

- 10-38 醇和硫醇酸的反应
- 10-39 酸衍生物和硫醇或 H₂S 反应
- 11-27 芳环和硫尿酸的反应
- 15-4 乙炔型硫醚的水合
- 15-7 烯烃和硫醇酸的加成; 乙烯酮和硫醇的加成
- 15-30 硫醇参与下烯烃的氢羧基化反应
- 16-10 来自羧酸类、醇和 P₄S₁₀
- 16-34 格氏试剂和二硫化碳的加成

硫代氨基甲酸盐

- 16-4 硫氰酸的水解
- 16-7 醇和异硫氰酸盐的加成

硫代酰胺

- 11-21 芳环与异硫氰酸盐的酰胺化
- 14-13 由硫脲原位生成
- 19-63 酮和硫和氨或胺反应

硫化物 (参见硫醚)

硫醚

- 10-38 卤代烃和硫醇盐离子或 Na₂S 反应
- 10-107 硫醚的烷基化
- 11-9 芳环的硫化
- 11-26 芳环的硫代烷基化
- 12-13 酮、羧酸酯和酰胺的亚磺酰化
- 12-27 格氏试剂和硫或二硫化物反应
- 13-4 硫醇盐离子和芳基卤反应
- 13-18 重氮盐和硫醇盐离子或 Na₂S 反应
- 14-34 二硫缩醛的还原
- 15-7 烯烃和硫醇的加成
- 15-40 烯烃和亚磺酰氯化物的加成
- 15-54 二芳氨基-芳基硫与双键加成
- 15-59 丙硫酮和醛的杂原子 Diels-Alder 反应
- 16-10 硫醇的还原烷基化
- 18-21 铊盐的重排
- 18-35 硫内铊盐的 2,3- σ 迁移重排
- 19-36 硫羧酸酯的还原

- 19-49 亚砷或砷的还原
- 硫脲** (参见脲)
- 硫氰酸**
- 10-43 卤代烃和硫氰酸根离子反应
- 13-4 芳基卤和硫氰酸根离子反应
- 13-18 重氮盐和硫氰酸根离子反应
- 14-37 过氧化脒和硫氰酸铜离子反应
- 15-40 卤素和 SCN 与烯烃的加成
- 硫羰基酯和硫代酰胺**
- 16-10 由羧酸酯或酰胺制备
- 16-64 亚胺与硫代乙烯酮的加成
- 铊盐**
- 10-38 硫醚和卤代烃反应
- N-卤代胺和酰胺**
- 12-52 胺或酰胺的卤化
- 卤代胺**
- 15-41 N-卤代胺与不饱和化合物的加成
- 卤代醇**
- 10-72 环氧化物与卤化氢的裂解
- 15-39 烯烃与高卤酸的加成
- 卤硫化物、亚砷和砷**
- 12-6 亚砷和砷的卤化
- 15-41 烯烃与磺酰卤化物加成
- 19-62 Pummerer 重排
- 卤醚和乙缩醛**
- 15-39 次卤酸盐与双键的加成
- 16-22 羧酸酯与 ClF 或其它试剂的反应
- 卤羰基化合物**
- 10-72 酰基氯与环氧乙烷和 NaI 反应
- 10-74 重氮酮和氢卤酸反应
- 12-4 醛或酮的卤化
- 12-5 羧酸类和酸的衍生物的卤化
- 15-37 卤素和乙烯酮的加成
- 15-39 HOBr 或 HOCl 和三键的加成; 乙酰氯或其它试剂同烯烃的加成
- 15-45 烯烃同酰基卤的加成
- 18-10 卤环氧化物的重排
- 19-22 某些烯烃的氧化
- 卤乙酸酯**
- 10-21 光气的醇解
- 茂金属**
- 12-33 亚环二烯烯钠和金属卤化物反应
- 醚** (参见羰基醚, 等) (Williamson)
- 10-6 氧鎓离子的裂解
- 10-10 羧酸酯和醇盐离子反应
- 10-12 醇盐或芳氧化物和乙醇卤化物反应 (Williamson)
- 10-14 醇盐或芳氧化物和无机酯反应
- 10-15 醇或苯酚与重氮化合物的烷基化
- 10-16 乙醇脱水
- 10-17 醚交换
- 10-19 醇同镆盐的烷基化
- 10-31 醚和镆盐的交换
- 10-71 镆盐的裂解
- 10-84 乙缩醛或缩酮的还原
- 10-101 格氏试剂和乙缩醛或缩酮反应; 乙缩醛间的二聚
- 12-22 格氏试剂和叔丁基过氧酯反应
- 13-3 在芳基卤和醇盐或芳氧酞反应
- 14-7 醇同醋酸高铅的环化
- 14-34 硫逐酯的脱硫
- 15-7 醇或苯酚和烯烃的加成
- 15-28 醚和烯烃的自由基加成
- 15-59 酮和醛的杂原子 Diels-Alder 反应
- 16-6 乙醇的还原性烷基化
- 19-36 羧酸酯的还原
- 脒**
- 10-58 imidates 的胺化
- 15-8 胺与烯酮亚胺的加成
- 16-17 氨或胺与脒的加成
- 内镆盐** (见氮内镆盐、磷脒)
- 内酰胺**
- 10-57 氨基酸的环化
- 10-58 内酯和氨或胺反应; 内酰胺的扩环
- 10-61 卤酰胺的环化
- 15-8 烯烃和内酰胺的加成
- 15-30 不饱和胺的氢羧基化
- 15-38 烯烃酸的卤内酰胺化用
- 16-32 亚胺、锌和卤酯反应
- 16-47 酰亚胺和磷烷反应
- 16-64 乙烯酮和亚胺的加成; 烯胺和异氰酸盐的加成
- 18-16 环酮和叠氮酸反应 (Schmidt)
- 18-17 环酮的脞的重排 (Beckmann)
- 18-18 氨基环丙醇的扩充
- 19-17 环状叔胺的氧化
- 内酯**
- 10-23 醇酸的环化
- 10-26 卤酸的环化
- 10-98 分子内偶联
- 12-41 α -氰基酮的环状裂解
- 15-5 醇和乙烯酮官能基的内位加成
- 15-6 烯烃酸的环化
- 15-30 不饱和醇的氢羧基化

- 15-38 烯烃酸的卤内酯化
 15-56 醋酸锰和烯烃反应
 16-47 酸酐与膦烷反应
 16-63 乙烯酮与醛或酮的加成
 17-37 从 1,2-二氧戊环-3,5-二酮中脱出 CO₂
 17-39 环状过氧化物的脱羧
 18-19 环酮和过氧化物反应
 18-40 N-卤代酰胺的重排
 19-17 环醚的氧化
 19-21 二酵的氧化
 19-37 环酐的还原
 19-60 二醛的氧化-还原的环闭合

脲和硫脲

- 10-59 脲的交换
 12-53 胺的羰基化
 16-16 胺和异氰酸盐或异硫氰酸盐的加成
 16-18 胺和 CO₂ 或 CS₂ 的加成
 16-56 氨基胍与醇或其它碳正离子的加成
 18-13 酰胺和乙酸高铅的反应

偶氮化合物

- 11-4 重氮盐与芳环的偶联
 11-33 芳基三氮烯的重排
 12-7 脂肪族重氮基偶合
 12-50 胺与亚硝基化合物的反应 (Mills)
 12-51 从芳香硝基化合物制备
 14-28 芳基重氮盐的偶联
 18-43 氧化偶氮化合物的重排 (Wallach)
 19-6 肼的氧化
 19-48 氧化偶氮化合物的还原
 19-59 硝基化合物的还原

羟胺

- 15-8 烯烃和羟胺的加成
 16-24 肟的还原
 16-35 烷基锂化物和肟的加成
 17-8 胺氧化物的裂解
 18-21 N-氧化物的重排
 19-23 硝基化合物的氧化
 19-42 硝基化合物的还原

羟基胺和酰胺

- 10-50 环氧化物的胺化
 10-51 胺和氧杂环反应
 10-54 甲硅氧基异氰化物的水解
 11-22 芳香胺的羟甲基化
 11-25 苯酚的氨基烷基化和酰氨基烷基化
 11-29 胺的羟基化
 13-23 芳香基羟胺的重排
 14-4 酰胺的羟基化
 15-51 双键的羟氨基化; 烯烃的氨基汞化、水解

- 16-12 氨、胺或酰胺同醛或酮的加成
 16-13 酰胺和醛的加成
 16-31 在醛或酮和锌与卤酰胺的反应
 16-41 醛和甲酰胺的共轭碱的反应; 酮和亚胺反应
 16-66 异氰化物、TiCl₄ 和醛或酮反应、水解
 19-55 酮和 O-甲基肼的偶联

羟基磺酸

- 16-11 亚硫酸氢盐离子与醛或酮的加成

羟基腈

- 10-111 氰离子和环氧化物反应
 14-4 腈的羟基化作用
 16-31 醛或酮和锌、卤腈反应
 16-41 腈与酮的加成
 16-51 HCN 与醛或酮的加成

羟基磺醇和磺酸

- 10-37 NaSH 和环氧化物的反应
 10-38 磺醇盐离子和环氧化物反应
 11-26 苯酚的磺烷基化
 15-50 烯烃的羟基亚磺酰化
 16-10 H₂S 同醛或酮的加成

羟基醚

- 10-18 环氧化物的醇解

羟基酯

- 10-24 内酯的酯交换
 10-27 环氧化物的酰化
 14-4 羧酸酯的羟基化
 16-30 醛和共轭烯烃的加成
 16-31 醛或酮和锌、卤酯反应
 16-40 羧酸酯和醛或酮的缩合
 16-41 α -金属化酯和酮的加成
 19-15 亚甲基氧化至 OH、O₂CR 或 OR

氢过氧化物

- 10-32 烷基卤或酰基卤和过氧化氢反应
 12-24 有机金属试剂和氧反应
 14-8 自动氧化; 烯烃和纯氧的反应

氧化偶氮化合物 (参见肼)**氰醇 (见羟基腈)****氰基胺**

- 10-46 氰醇的胺化
 11-28 芳香胺的氰化法
 12-16 仲胺的氰化法
 16-15 醛、氨和腈反应 (Mannich)
 16-51 氰化物和铵离子与醛或酮的加成
 16-52 HCN 到 C=N 或 C=C 键的加成

氰基羰基化合物

- 10-104 氰基羰基化合物的酰化

- 10-117 腈同酰基卤的酰化
- 10-119 腈同羧酸酯的酰化
- 10-121 酰基卤和 CuCN 的反应
- 12-16 酮的氰化法
- 12-18 烯胺的氰乙基化; 烯胺和氯化氰反应
- 13-12 氰基羰基化合物的芳基化
- 15-21 烯烃的加成
- 15-27 不饱和腈的酰化
- 15-33 HCN 与不饱和的醛、酮或羧酸酯的加成
- 16-41 氰基羰基化合物与醛或酮的加成 (Knoevenagel)
- 16-49 腈缩合 (Thorpe)
- 19-30 氰基羰基化合物的二聚作用
- 氰酸盐**
- 10-12 芳基氧化物和卤化氰反应
- 醛 (见二羰基化合物、不饱和羰基化合物, 等)**
- 10-2 偕二卤化物的水解
- 10-4 无机酸的烯醇酯的水解
- 10-6 烯醇酯、乙缩醛或硫缩醛等水解
- 10-10 烯醇酯的水解
- 10-89 烷基卤的还原
- 10-90 羧酸、酯或酐的还原
- 10-91 酰胺的还原
- 10-105 亚胺的烃化和水解; 醛的烷基化
- 10-107 二噁烷的水解和烷基化
- 10-108 噻和类似物的水解和烷基化
- 10-109 硼烷和重氮醛的反应
- 10-112 烷基卤的羰基化
- 10-115 甲酸或甲酰胺与有机金属化合物的反应
- 10-120 羧酸盐的甲酰化
- 10-123 甲酸、另一个酸和氧化钪的反应
- 11-15 POCl_3 和甲酰胺对芳香环的甲酰化
- 11-16 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ 和 HCl 对芳香环的甲酰化
- 11-17 氯仿对芳香环的甲酰化
- 11-18 芳香环的其它甲酰化
- 12-25 1,1-二金属化合物的氧化
- 12-31 有机金属化合物的羰基化
- 12-39 环氧丙酸的脱羧
- 13-13 芳基碘的羰基化
- 13-15 芳基硝基化合物的替代置换
- 14-15 三噁烷和烷烃的交叉偶联
- 14-19 烯丙基醇的芳基化
- 14-30 重氮化盐和肼的反应, 接着水解
- 15-3 水中活泼性烯烃的裂解
- 15-4 乙炔水合
- 15-13 不饱和醛的选择性还原
- 15-16 硼烷的氧化; 不饱和硼烷的水解
- 15-24 有机金属化合物对不饱和醛的加成
- 15-25 硼烷对不饱和醛的加成
- 15-31 烯烃的加氢醛化 (氧化过程)
- 16-2 亚胺、肼、肟或其它 C—N 化合物的水解
- 16-3 伯硝基化合物 (Nef) 的水解
- 16-26 腈的还原
- 16-33 格氏试剂对甲酰胺的加成
- 16-41 醛或酮与甲基化硼的反应
- 16-67 金属化醛亚胺的水解
- 17-1 1,2-二醇的脱水
- 17-2 乙烯醚的高温分解
- 17-25 γ -氨基或 γ -烷基卤化物的分解
- 17-26 1,3-二醇的分解
- 17-31 某些酮肟的裂解
- 17-34 β -羟基烯烃的高温分解
- 18-2 二醇的重排
- 18-9 醛的均裂
- 18-13 α -羟基或 α -卤代氨基化合物和 NaOBr 的反应
- 18-20 过氧化氢的裂解
- 18-22 烯丙基醚的重排
- 18-24 用 CO 和 $\text{LiAl}(\text{OMe})_3$ 作用于硼烷
- 18-30 烯丙基乙烯醚的 1,3- σ 迁移重排
- 18-40 亚硝酸盐的光分解, 然后水解
- 19-5 伯醇的氧化
- 19-7 乙二醇或相关化合物的氧化裂解
- 19-9 烯烃的臭氧分解
- 19-12 芳香酸的氧化
- 19-14 活泼甲基的氧化
- 19-16 芳香甲烷的氧化
- 19-19 伯卤化物或伯醇的酯的氧化
- 19-20 胺或硝基化合物的氧化
- 19-22 烯烃的重金属盐氧化
- 19-62 α -乙酰氧基砷化物的水解
- 炔基卤化物**
- 12-28 炔化物和卤素间的反应
- 炔基醚**
- 17-12 亚乙炔基内鎗盐二卤化物和酰胺离子之间的反应
- 炔烃 (参见炔基卤化物、炔基醚)**
- 10-81 炔醇的还原反应
- 10-94 丙二烯系底物, 有机铜试剂
- 10-97 烷基卤的炔丙基化
- 10-110 炔基碳的烷基取代
- 12-2 叁键迁移
- 12-38 炔酸的脱羧作用
- 13-11 芳基碘和乙酸铜之间的反应
- 14-16 炔烃的偶联
- 14-19 炔烃的芳基化
- 14-31 炔基有机金属化合物的二聚作用
- 14-32 炔基硼酸酯的偶联
- 17-6 双季铵氢氧化物高温分解

- 17-11 硒亚碲的裂解
- 17-12 二卤化物或乙烯的卤化物的脱去卤化氢
- 17-15 从某些烯烃中消去 CH_4 成分
- 17-20 硫杂丙烯环-1,1-二氧化物的分解
- 17-22 四卤化物的脱卤
- 18-26 由甲硼烷和乙炔化锂制备
- 18-37 炔炔置换
- 19-2 某些二芳基烯烃的脱氢作用
- 19-30 二卤甲苯的氧化
- 脲**
- 16-19 脒到 α -醇脲或酮的加成
- 三氮烯**
- 11-4 芳香的胺和重氮盐反应
- 12-49 胺和重氮盐反应
- 双酰胺**
- 14-15 酰胺的偶联
- 16-12 酰胺与醛或酮的加成
- 16-13 酰胺与醛的加成
- 16-66 异氰化物、酸、胺和醛或酮反应
- 水合物 (参见偕二醇)**
- 酸 (见羧酸、磺酸)**
- 酸酐**
- 10-29 酰基卤用酸性盐的反应
- 羧酸的脱水**
- 10-35 酸衍生物和无机酸的反应
- 13-13 从芳基卤和 CO 制备
- 14-10 醛的酰氧基化
- 14-30 重氮基氟硼酸盐、 CO 和酸性盐的反应
- 15-6 羧酸和乙烯酮的加成
- 15-28 酸酐和烯烃的自由基加成
- 18-19 α -二酮和过氧化物的反应 (Baeyer-Villiger)
- 19-10 芳环的氧化
- 羧酸类**
- 10-3 1,1,1-三卤化物的水解
- 10-6 原酯的水解
- 10-8 酰基卤的水解
- 10-9 酸酐的水解
- 10-10 羧酸酯的水解
- 10-11 酰胺的水解
- 10-73 LiI 对羧酸酯的裂解
- 10-86 羧酸酯的还原裂解
- 10-104 丙二酸酯合成
- 10-106 羧酸盐的烷基化
- 10-108 噁嗪的水解
- 10-113 烷基卤化物及其底物的羰基化
- 11-19 芳环与羰基卤化物的羧基化
- 11-20 芳环与二氧化碳的羧基化 (Kolbe-Schmitt)
- 11-38 芳香的羧酸盐的重排
- 12-38 二羧酸的脱羧作用
- 12-41 β -酮酯或 β -二酮的碱性裂解
- 12-42 卤仿反应
- 12-43 非可烯醇化的酮的裂解
- 13-13 芳基卤的羧基化
- 13-21 氟离子作用下芳香硝基化合物的重排 (von Richter)
- 14-6 醛的氧化
- 14-30 重氮氟硼酸盐与 CO 的反应
- 15-3 水和乙烯酮的加成
- 15-16 1,1-二硼烷的氧化
- 15-18 碳阳离子和 1,1-二氯乙烯的加成; 羧酸盐和烯烃的加成
- 15-24 烷基铜试剂和不饱和羧酸类的加成
- 15-28 酸和烯烃的自由基加成
- 15-30 烯烃的氢羧基化反应
- 16-3 伯硝基化合物的水解
- 16-4 腈的水解
- 16-34 格氏试剂和二氧化碳的加成
- 16-41 酮与甲苯磺酸甲基氯化物的反应, 并水解
- 16-47 磷烷同 CO_2 的反应
- 16-48 Tebbe、Petasis 和可替换的链烯基化反应
- 17-3 羧酸酯的高温分解
- 17-31 某些酮脞的裂解
- 18-7 α -卤代酮的重排 (Favorskii)
- 18-8 重氮酮的重排 (Arndt-Eistert)
- 18-19 醛的氧化
- 18-24 来自甲硼烷
- 19-7 α -二酮和 α -酮酸的氧化裂解
- 19-8 酮和仲醇的氧化裂解
- 19-9 臭氧化物的氧化; 炔的臭氧化
- 19-10 烯烃、末端炔烃或芳环的氧化裂解
- 19-11 芳香炔侧链的氧化
- 19-20 胺的氧化
- 19-21 伯醇或醚的氧化
- 19-22 芳香基硫代炔烃的氧化
- 19-60 醛和碱之间的反应 (Cannizzaro)
- 19-63 芳基酮和多硫化铵的氧化 (Willgerodt)
- 羧酸酯 (参见二羰基化合物、不饱和酯, 等)**
- 10-3 三卤化物的醇解
- 10-6 原酯的水解
- 10-21 酰基卤的醇解
- 10-22 酸酐的醇解
- 10-23 羧酸类的酯化作用
- 10-24 酯交换
- 10-25 酰胺和酰肼的醇解
- 10-26 羧酸盐的烷基化
- 10-27 酸酐醚的裂解

- 10-28 羧酸与重氮化合物的烷基化
- 10-105 羧酸酯的烷基化
- 10-107 芳香酯的烷基化
- 10-108 噁嗪的烷基化和醇解
- 10-109 卤酯或重氮甲酸酯同甲烷的反应
- 10-113 乙醇卤化物及其底物的羰基化
- 10-114 格氏试剂和氯甲酸酯的反应
- 12-30 有机金属化合物的羰基化
- 12-41 β -酮酯的碱式裂解
- 12-42 甲基酮的卤代裂解
- 13-3 芳香基卤化物和羧酸盐的反应
- 13-12 羧酸酯的芳基化
- 13-13 芳基卤和苯酚的烷氧羰基化
- 13-15 芳香基硝基化合物的替代置换
- 14-10 自由基的酰氧基化
- 14-23 氮杂环的烷氧羰基化
- 14-37 银盐和碘反应 (Simonini)
- 15-4 炔醚的水合反应
- 15-5 醇或苯酚和乙烯酮的加成
- 15-6 羧酸类或过氧化酰和烯烃的加成
- 15-13 共轭酯的选择性还原
- 15-21 羧酸酯与活化烯烃的加成
- 15-24 有机金属化合物与不饱和酯的加成
- 15-26 锡和汞化合物与不饱和酯的加成
- 15-28 羧酸酯和烯烃的自由基加成
- 15-30 醇参与下烯烃的氢羧基化
- 15-46 羧酸盐和烯烃的加成
- 15-54 OAc 和 SR 与双键的加成
- 16-6 酮的还原性酰化作用
- 16-8 腈的醇解
- 18-7 α -卤酮的重排
- 18-8 在醇参与下重氮酮的重排
- 18-19 酮和过氧化物反应
- 19-8 环酮、NOCl 和醇的裂解
- 19-9 来自臭氧化物
- 19-10 烯醇醚的氧化裂解
- 19-12 羧酸和醋酸高铅反应
- 19-17 醚的氧化
- 19-21 伯醇或醛的氧化
- 19-22 烯醇醚的氧化
- 19-61 醛和乙醇铝盐的反应
- 19-63 苯乙酮与 $\text{AgNO}_3\text{-I}_2$ 或其它试剂反应
- 缩氨基脒**
- 16-19 氨基脒和醛或酮的加成
- 缩氨酸**
- 10-57 氨基酸偶合
- 缩硫醛 (参见硫缩醛)**
- 缩醛胺**
- 16-12 胺与醛或酮的加成
- 缩醛和缩酮**
- 10-12 醇盐和偕二卤化物或 α -卤代醚反应
- 10-15 重氮烷和醇反应
- 10-17 酯交换
- 10-84 原酸酯还原
- 10-101 格氏试剂和原酸酯反应
- 14-7 β -羟基酯的环化
- 15-5 醇或酚和叁键的加成
- 16-5 醛或酮对醇的加成
- 16-53 烯炔对醛的加成
- 16-58 醛的二聚和三聚
- 缩水甘油酸酯**
- 15-34 α, β -不饱和酯的环氧化
- 16-45 醛或酮和 α -卤代酯的缩合 (Darzens)
- 缩酮 (参见乙缩醛)**
- 索烃**
- 19-57 酮醇缩合或其它方法
- 碳二亚胺**
- 16-59 异氰酸盐和异氰酸盐的加成
- 碳酸盐**
- 10-21 光气的醇解
- 10-26 卤代烃类和碳酸盐反应
- 酮 (参见二羰基化合物、不饱和的酯, 等)**
- 10-1 乙烯卤化物的水解
- 10-2 偕二卤化物的水解
- 10-4 无机酸的烯醇酯的水解
- 10-6 烯醇醚、缩酮、酮缩硫醇等的水解
- 10-10 烯醇酯的水解
- 10-79 卤酮的还原
- 10-81 羟基酮的还原
- 10-87 重氮酮或硝基酮的还原
- 10-94 卤酮和烷基铜锂试剂的偶联
- 10-104 乙酰乙酸酯合成和类似的反应
- 10-105 酮的烷基化
- 10-107 二噁烷及类似化合物的烷基化和水解
- 10-108 噁嗪的烷基化和水解
- 10-109 卤代酮或重氮酮与甲烷反应
- 10-112 卤烃类的羰基化
- 10-114 酰基卤和有机金属化合物反应
- 10-115 其它酸衍生物和有机金属化合物反应
- 10-117 活性氢化合物的酰化、裂解
- 10-119 β -酮亚砷的还原
- 10-120 羧酸盐的酰化、裂解
- 10-123 酮的脱羧
- 11-14 芳环的酰化
- 11-19 芳环和光气反应

- 11-27 芳环和脂的酰化
- 11-30 酚醚的重排
- 11-35 酰化了的芳基胺的光解
- 12-2 羟基烯烃的重排
- 12-15 醛和硼稳定负碳离子反应
- 12-18 烯胺的烷基化、水解
- 12-24 借二金属化合物的氧化
- 12-30 有机金属化合物的羰基化
- 12-38 β -酮酸或酯的脱羧作用
- 12-39 季醇盐的裂解
- 12-40 氨基酸和酸酐反应
- 12-41 β -二酮的碱性裂解
- 13-12 酮的芳基化
- 13-13 芳香基碘化物的酰化
- 14-19 烯丙基醇的芳基化
- 14-23 氮杂环的酰化
- 14-30 重氮盐与脒反应并水解；与 R_4Sn 和 CO 反应；与硅烷基烯醇醚反应
- 15-4 炔烃或丙二烯的水合
- 15-13 不饱和酮的选择性还原
- 15-14 苯酚的还原
- 15-16 硼烷的氧化；不饱和硼烷的水解
- 15-21 酮和活化烯烃的加成
- 15-24 有机金属化合物和不饱和酮的加成
- 15-25 硼烷和不饱和酮的加成
- 15-26 锡和汞化合物与不饱和酮的加成
- 15-28 醛或酮和烯烃的自由基加成
- 15-29 在烯烃存在下的双键和叁键的羰基化
- 15-31 烯烃的加氢酰化
- 15-32 烯烃同醛的加成
- 15-62 二环[4.1.0]庚烷的水解
- 16-2 亚胺、脒、脞及其它 C=N 化合物的水解
- 16-3 仲脂肪族硝基化合物的水解
- 16-32 羧酸锂和烷基锂反应
- 16-48 间接地由羧酸酯制备
- 16-37 格氏试剂和脂的加成
- 16-42 环氧的硅烷的水解
- 16-67 金属化醛亚胺和卤代烃反应
- 17-1 1,2-二醇的脱水
- 17-25 γ -氨基或 γ -羟基卤化物的裂解
- 17-26 1,3-二醇的裂解
- 17-31 某些酮脒的裂解
- 17-34 β -羟基烯烃的高温分解
- 18-2 乙二醇和有关化合物的重排
- 18-3 某些羟基胺的扩环
- 18-4 酸催化酮的重排
- 18-9 醛或酮的同系化
- 18-13 α -羟基或 α -卤酰胺和 NaOBr 的反应
- 18-20 氢过氧化物的裂解
- 18-24 用 CO 和 H_2O 处理硼烷，继之以 NaOH 和 H_2O_2 ；或用 CN^- 接着是三氟乙酸；二烷基氯化硼烷
- 18-26 用亲电子试剂处理的锂炔基三烷基硼酸盐
- 18-30 乙烯醚的烯丙基的 1,3- σ 迁移重排
- 19-3 仲醇的氧化
- 19-7 乙二醇和有关化合物的氧化裂解
- 19-9 烯炔的臭氧分解
- 19-10 烯炔的氧化裂解
- 19-11 二芳基甲烷的氧化
- 19-13 丙二酸的双去碳酸基
- 19-14 活化或未活化的亚甲基基团的氧化
- 19-19 仲卤代烷和甲苯磺酸盐的氧化
- 19-20 胺或硝基化合物的氧化
- 19-22 烯炔和贵金属盐的氧化
- 19-33 二酮或苯醌的还原
- 19-50 脂的间接氧化脱氧
- 酮醇** (见醇醛、醇酮)
- 酮酸、醛和酯** (参见二羰基化合物)
- 烷基卤化物** (也见二卤化物、卤代醇，等)
- 10-20 芳基硅烷的氟取代
- 10-68 卤素交换
- 10-69 无机酯和卤素离子的反应
- 10-70 醇和卤化氢或卤代无机酸的反应
- 10-71 醚和 HI 或 HBr 的分解
- 10-73 羧酸酯和 LiI 的分解
- 10-75 胺转化为卤代物
- 10-76 叔胺的分解 (von Braun)
- 10-79 二卤代物的还原
- 10-85 环氧化物的还原卤化
- 10-101 烷基卤代物的同系物
- 10-107 烷基卤代物的同系物
- 11-12 芳香环和四氯化碳的反应
- 11-24 芳香环的卤烷基化
- 12-30 有机金属化合物的卤化
- 12-38 卤素和有机金属化合物的交换
- 14-1 自由基的卤化
- 14-2 烯丙基的卤化
- 14-37 脱羧卤化 (Husdiecker)
- 15-2 卤化氢对醛或酮的加成
- 15-28 烷基卤对醛的自由基的加成
- 15-37 卤素对醛或酮的加成
- 15-44 烷基卤或芳基卤对醛的加成
- 16-22 乙醛的还原卤化
- 16-28 甲基锡试剂对酮的加成
- 17-32 N-取代氨基化合物和 PCl_5 的反应
- 烷烃** (见脂环化合物)
- 10-79 烷基卤的还原

- 10-80 甲基磺酸盐和类似物的还原
- 10-81 醇的氢解
- 10-82 酯的氢解
- 10-83 腓的氢解
- 10-86 羧酸酯的还原分解
- 10-87 C—N 键的还原
- 10-88 硫醇、硫醚和亚砷的还原分解
- 10-93 烷基卤的偶联
- 10-94 I 和 II 族有机金属试剂对烷基卤的偶联
- 10-95 带有机铅酸盐的烷基卤的偶联
- 10-96 烷基卤与不同于 Cu 和 I、II 族有机金属试剂的偶联
- 10-98 有机金属试剂和烷基硫酸酯或磺酸盐的反应
- 10-99 醇的偶联
- 10-101 格氏试剂和醚的反应
- 10-107 二噻烷的还原
- 11-40 芳基醚的脱氧
- 12-17 烷的烷基化
- 12-19 卡宾的插入
- 12-23 有机金属化合物和酸的反应
- 12-38 羧酸的脱羧
- 12-39 叔醇盐的分解
- 12-43 非烯醇化的酮的分解
- 12-44 酰胺离子对酮的分解 (Haller-Bauer)
- 12-45 烷的分解
- 12-46 腓的脱氧基
- 14-15 烷烃的偶联
- 14-31 格氏试剂的偶联
- 14-32 硼烷的偶联
- 14-33 其它有机金属化合物的偶联
- 14-34 硫的化合物的脱硫
- 14-36 二聚的脱羧 (Kolbe)
- 14-39 醛或芳基卤代物的脱羧
- 15-11 烯烃和炔烃的氢化
- 15-12 烯烃和炔烃的还原
- 15-14 芳香环的还原
- 15-15 环丙烷的还原分解
- 15-18 烷烃与烯烃的加成
- 15-19 烯烃的二聚
- 15-22 有机金属化合物对炔和烯烃的加成
- 15-35 烯烃的自由基的加成
- 16-28 酮和三甲基铝的反应
- 16-33 羧酸和三甲基铝的反应
- 17-37 从二酰基过氧化物中脱去 CO₂
- 19-6 肼的氧化
- 19-12 羧酸的氧化脱羧
- 19-33 醛或酮的还原
- 19-39 羧酸的氧化脱羧
- 19-40 环氧化物的还原
- 19-46 肼去甲基还原
- 肼**
- 12-8 含一活性氢的碳的亚硝化
- 15-42 烯烃与 NOCl 的加成
- 16-20 羟胺与醛或酮的加成
- 16-35 格氏试剂和硝基化合物的共轭碱的加成
- 18-40 亚硝酸盐的光解作用 (Barton)
- 19-8 环酮与 NOCl 和醇的裂解
- 19-23 脂肪族的伯胺的氧化
- 19-51 硝基化合物的还原
- 肼醚**
- 10-15 羧酸和重氮化合物的烷基化
- 10-36 肼和烷基硫酸盐的烷基化
- 无机酯**
- 10-33 醇或卤代烃类与无机酸或卤化物的反应
- 12-26 三烷基硼烷的氧化
- 13-7 芳基卤和 POCl₃ 反应
- 13-17 重氮盐和 F₃CSO₂OH 反应
- 15-39 Cl₂ 和 SO₃ 与烯烃的加成
- 烯胺**
- 10-107 烯胺的烷基化
- 15-8 胺和三键化合物的加成
- 16-12 胺和醛或酮的加成
- 16-33 格氏试剂和甲酰胺的反应
- 16-47 腓酸酯和醛或酮的反应
- 16-48 Tebbe、Petasis 和可替换的链烯基化
- 19-2 叔胺的脱氧作用
- 烯醇 (参见不饱和醇和苯酚)**
- 烯醇氨基甲酸盐**
- 15-6 炔、CO 和胺之间的反应
- 烯醇硫酸酯**
- 15-7 硫酸同炔的加成
- 16-10 硫酸同醛或酮反应
- 19-2 亚砷的还原和脱氢
- 烯醇醚和酯**
- 10-15 羧基化合物和重氮基链烷的烷基化
- 10-17 醚交换
- 10-21 酰基卤和活性氢化合物反应
- 10-24 醚交换
- 10-26 乙烯卤化物的酰化
- 10-104 原酯的烷基化
- 10-117 二羰基化合物的 O-酰化
- 15-5 醇或苯酚与炔的加成; 醛或酮与乙烯酮的加成
- 15-6 羧酸和炔的加成
- 16-5 醇或酸酐和醛或酮的加成
- 16-48 羧酸酯和 Tebbe 试剂或金属碳烯配合物反应
- 16-47 α -烷氧基腓烷同醛或酮的反应

- 16-48 Tebbe, Petasis 和可替换的链烯基化反应
- 17-2 乙缩醛的裂解
- 17-24 来自 β -卤代乙缩醛的消去
- 烯醇盐离子**
- 10-105 来自烯醇醋酸盐
- 12-3 膦酸酯同醛或酮的处理
- 12-21 碱处理的活性氢化合物
- 烯炔**
- 15-19 炔的二聚作用
- 烯炔 (见脂环化合物、不饱和酸、不饱和醇等)**
- 10-79 不饱和和卤代物的还原
- 10-81 烯丙醇的还原
- 10-87 烯胺的还原分解
- 10-92 烯丙硅烷和烷基卤代物的偶联
- 10-93 乙烯卤代物的偶联
- 10-94 不饱和和卤代物和有机金属试剂的偶联
- 10-97 烷基卤代物、甲基磺酸或乙酸酯的偶联
- 10-98 乙烯和有机金属试剂的偶联
- 10-99 烯丙基醇和有机金属试剂的偶联
- 10-100 烯丙基酯和有机金属试剂的偶联
- 10-101 烯丙基、乙烯基或甲硅烷基醚的裂解
- 12-2 双键和叁键的迁移
- 12-38 不饱和酸的脱羧
- 14-18 烯炔的芳基化
- 14-19 有机钼试剂作用下烯炔的芳基化
- 14-29 重氮盐的乙烯基化
- 14-31 烯丙基格氏试剂的二聚
- 14-32 乙烯基氯硼烷的二聚
- 14-33 乙烯基有机金属试剂的二聚
- 14-34 噻吩脱硫
- 14-36 烯炔和羧酸的加成二聚
- 15-1 双键的异构化
- 15-11 炔烃或二烯炔的氢化
- 15-14 芳环的还原
- 15-16 乙烯基硼烷的还原; 烯胺的硼氢化反应
- 15-19 烯炔的二聚; 炔烃的二聚
- 15-20 单烯合成
- 15-23 两个烷基加成到一个炔烃上
- 15-24 烯丙基卤化物; 炔烃和锌的反应
- 15-58 烯炔对二烯炔的加成 (Diels-Alder)
- 15-62 卡宾对芳香环的加成
- 15-63 炔烃的四聚
- 15-64 二烯炔的二聚
- 16-27 偕二金属化合物或有机锂化合物和醛或酮的反应
- 16-31 Bu_3P 的 Reformatsky 反应
- 16-48 酮的 Tebbe 试剂的反应
- 16-41 甲苯磺酰基胺盐
- 16-42 醛或酮对 α -亚磺酰基负碳离子或 α -锂化硅烷的加成
- 16-47 磷内盐盐和醛或酮的加成
- 16-48 Tebbe, Petasis 和可替换的链烯基化反应
- 16-62 亚磺酰基卤化物和叔胺和重氮烷的反应
- 17-1 醇脱水
- 17-2 醚的碱性分解
- 17-3 羧酸酯的高温分解
- 17-4 磺酸盐的高温分解
- 17-5 无机酯和磺酸盐 (酯) 的分解
- 17-6 季铵碱的分解
- 17-7 季铵盐的分解
- 17-8 胺氧化物的分解
- 17-10 甲苯磺酰基胺盐的分解
- 17-11 亚砷、亚砷氧化物或砷的分解
- 17-12 烷基卤代物的脱去卤代氢
- 17-13 磺酰基卤代物和叔胺的反应
- 17-14 硼烷的消除
- 17-16 烷基卤化物的脱羧
- 17-17 连二醇的脱氧
- 17-18 环硫碳酸盐的裂解
- 17-19 环氧化物的还原
- 17-20 α -卤代硫酸盐和碱的反应
- 17-21 氮丙啶和亚硝酸的反应
- 17-22 连二卤化物的脱卤
- 17-24 一卤代基和一杂原子基的消除
- 17-25 γ -氨基或 γ -羟基卤代物的碎裂
- 17-26 1,3-二醇的裂解
- 17-29 CO 和 CO_2 从桥型双环化合物上的消除
- 17-34 β -羟基烯炔的高温分解
- 17-40 某些环分子的双挤出
- 18-1 醇和烯炔的重排 (Wagner-Meerwein)
- 18-7 环的扩充和缩小 (Demjanov)
- 18-8 卡宾或卡宾体的重排
- 18-25 亚乙烯硼烷和碘或 NaOMe 的反应
- 18-26 三甲基溴烷基锂和亲电子试剂的反应
- 18-27 环丁烯和环己烯的电环化重排
- 18-29 氢原子的 1, j - σ 转移
- 18-30 碳原子的 1, j - σ 转移
- 18-31 乙烯基环丙烷的重排
- 18-32 1,5-二烯的重排 (Cope)
- 18-37 烯炔复分解
- 18-38 环丁烷反转
- 18-39 二- π 甲烷重排
- 19-2 二芳基烯炔的脱氢作用, 远程脱氢作用
- 19-12 羧酸的氧化脱羧作用
- 19-13 琥珀酸的双脱羧
- 19-30 卤代物的氧化偶合
- 19-33 α -羟基酮, 不饱和和甲苯磺酰基胺的还原

- 19-56 醛或酮的双分子还原
- 烯酮亚胺**
- 16-47 腈烷和异氰酸盐反应
- 17-1 酰胺脱水
- 硒化物**
- 10-38 卤烃类的硒化
- 12-13 醛、酮和羧酸酯的硒化
- 12-27 有机金属化合物的硒化
- 19-49 硒亚砷的还原
- 席夫碱 (参见亚胺)**
- 酰胺 (见双酰胺)**
- 10-11 从 *N*-叔丁基酰胺中消去一个烷基
- 10-48 转酰胺基作用
- 10-54 仲胺和氯仿之间的反应
- 10-55 酰基卤的胺化
- 10-56 酸酐的胺化
- 10-57 羧酸类的胺化
- 10-58 羧酸酯的胺化
- 10-59 酰胺的胺化
- 10-60 其它酸衍生物的胺化
- 10-61 酰胺的 *N*-烷基化
- 10-113 烷基卤的胺化
- 11-6 芳环和异羟肟酸的酰胺化
- 11-19 芳环的甲氨酰化
- 11-21 芳环和异氰酸盐的酰胺化
- 11-25 芳环的酰胺烷化
- 11-34 *N*-卤-*N*-酰基芳香胺的重排
- 12-12 氮宾的插入物
- 12-29 从醛间接地制备
- 12-30 从亚胺、CO 和硼烷
- 12-40 氨基酸和酸酐的反应
- 12-44 酮和酰胺离子的裂解
- 12-46 氰基酰胺的脱氧
- 12-53 胺的羰基化
- 13-4 酰胺的 *N*-芳基化
- 13-13 芳基卤的氮羰基化
- 14-13 氨和醛的反应
- 14-14 烷基碳的酰胺化
- 14-23 氮杂环的氮羰基化
- 15-4 炔胺的水合
- 15-8 酰胺与烯烃的加成; 胺与烯酮的加成
- 15-9 酰胺与烯烃的加成
- 15-28 酰胺与烯烃自由基加成
- 15-29 氨基存在下双键和叁键的羰基化
- 15-30 烯烃在有胺情况下的羧基化
- 16-4 腈的部分水解
- 16-14 胺的还原性烷基化作用
- 16-17 胺和水与腈的加成
- 16-24 异氰酸盐的还原反应
- 16-56 乙醇或其它碳正离子与腈的加成
- 16-65 水与异氰化物的加成
- 18-7 氨基存在下 α -卤代酮的重排
- 18-8 氨基存在下重氮酮的重排
- 18-13 酰胺、四乙酸铅和乙酸的反应
- 18-16 酮和叠氮酸的反应
- 18-17 肟的重排
- 18-42 芳基咪唑的重排
- 19-17 叔胺的氧化
- 19-52 酰胺的脱烷基化
- 19-63 多硫化铵氧化芳基腈
- 酰基**
- 15-6 炔对羧酸的加成反应
- 16-57 醛或酮的酰化
- 19-13 丙二酸的双脱羧反应
- 19-16 用 CrO_3 和 Ac_2O 氧化芳基甲醇
- 酰肼**
- 10-55 酰基卤酰化肼
- 10-58 羧酸酯酰化肼
- 酰卤**
- 10-3 1,1,1-三卤化物和 SO_3 之间的反应
- 10-77 羧酸
- 10-78 酰卤转化为酸衍生物
- 14-3 醛的卤化
- 15-2 卤化氢与酮的加成
- 15-28 酰卤与烯烃的自由基加成
- 19-22 醇的氧化
- 酰脲 (参见酰亚胺)**
- 酰亚胺 (包括酰脲)**
- 10-55 酰基卤和 Li_3N 反应
- 10-56 酸酐的胺化
- 10-61 酰亚胺的 *N*-烷基化
- 10-62 酰胺或酰亚胺的 *N*-酰化
- 15-8 烯烃和酰亚胺的加成
- 15-30 不饱和酰胺的氢羧基化反应
- 18-13 酰胺和 NaOBr 反应
- 18-14 水参与下酰基叠氮的重排
- 19-17 内酰胺的氧化
- 酰氧基酮**
- 15-55 酰基和酸基对双键的加成
- 硝基化合物**
- 硝酮**
- 10-36 肟的烷基化
- 偕二醇 (水合物)**
- 16-1 醛的水合

亚氨基脒18-17 脲磺酸盐、有机铝化合物和 Me_3SiCN 反应**亚氨酸酯(咪唑)、亚氨基、硫酯及其盐**

11-27 苯酚和脒的反应

16-8 脒的醇解

18-17 脲磺酸盐和有机金属硫化物反应

18-42 来自脲胺

亚胺

12-8 亚硝基化合物和活性氢反应

12-18 脒镧盐与烯胺的反应

15-8 胺和叁键化合物的加成

15-59 亚胺的杂原子 Diels-Alder 反应

16-12 氨、胺和醛或酮的加成

16-37 格氏试剂和脒的加成

16-47 内镧盐和亚硝基化合物的加成

16-67 异氰化物和有机金属化合物反应

18-14 烷基或芳香基叠氮化物的高温分解

18-17 脲磺酸盐和有机金属化合物反应

18-18 三苯甲基 *N*-卤代胺和羟胺的重排

19-5 仲胺的脱氢作用

19-44 脒的还原

亚砷

10-104 亚砷的烷基化

10-119 含羧基的酯和甲基亚砷酰基阴离子反应

11-9 芳环和亚砷酰氯的硫化

12-27 格氏试剂和亚砷酰酯反应

15-24 有机金属化合物与不饱和亚砷的加成

15-50 烯烃与 O_2 、硫醇反应

16-41 亚砷同醛或酮的加成

19-28 硫醚的氧化

19-49 间接, 砷

亚磺酸和酯

10-128 磺酰氯的还原

12-27 格氏试剂和 SO_2 反应

13-24 Smiles 重排

14-27 重氮盐和 FeSO_4 、 Cu 反应

17-11 砷的裂解

亚磺酰氯化物

14-11 氯亚磺酰化

亚硫酸氢盐加成化合物(参见羟基磺酸)**亚硝基化合物**

11-3 芳环的亚硝化

11-32 *N*-亚硝基芳香的胺的重排

11-38 芳香酸的亚硝基脱羧作用

12-8 含一活性氢的碳的亚硝化

12-49 仲胺或酰胺和亚硝酸反应

15-42 烯烃和 NOCl 的加成

18-40 亚硝酸盐的光解

19-6 羟胺的氧化

19-23 伯胺的氧化

铉盐

10-31 卤代烷烃和醛或酮反应

氧化偶氮化合物

10-67 烷基卤和烷基重氮酸盐反应

12-51 亚硝基化合物与羟胺反应

19-58 硝基或亚硝基化合物的还原; 亚硝基化合物和羟胺反应

乙炔(见炔烃)**乙酰氧基、硫化物、硫醚(乙酰氧基硫醚)**

19-62 Pummerer 重排

乙烯基卤化物

10-68 卤化物交换

12-28 链烯基有机金属化合物的卤化

15-2 卤化氢和叁键的加成

15-37 炔或烯炔的卤化

15-44 卤炔和叁键的加成

15-45 酰基卤和叁键的加成

16-22 PCl_5 和醛或酮的加成

16-47 卤化亚磷和醛或酮反应; 某些内镧盐和卤素化合物反应

16-48 Tebbe、Petasis 和可替换的链烯基化

乙烯基醚(参见烯醇醚)**乙烯酮**

17-1 羧酸类的高温分解

17-13 酰基卤脱去卤化氢

17-23 α -卤酰基卤的脱卤

18-8 重氮酮的重排

异硫氰酸盐

10-17 烷基卤和硫脲反应

异硫氰酸酯

10-55 胺和二氯化硫碳间的反应

10-66 硫氰酸根离子的烷基化或酰化

13-18 重氮盐和硫氰酸根离子的反应

16-18 胺和二氯化硫的加成

异羟肟酸

10-55 酰卤酰化羟胺

10-58 羧酸酯酰化羟胺

16-3 脂肪族硝基化合物的水解

异氰化物10-54 伯胺和氯仿, 或者 Me_3SiCN 和环氧化物或氧杂环反应

10-111 氰离子和卤代烃反应

17-33 *N*-烷基甲酰胺的脱水

- 19-48 异氰酸盐的还原
- 异氰酸盐**
- 10-55 胺和光气的反应
- 10-62 草酰氯和未取代的酰胺反应
- 10-66 氰酸盐离子的烷基化或酰化
- 12-53 胺的羰基化
- 18-13 酰胺和 NaOBr 反应
- 18-14 酰基叠氮的重排
- 18-15 异羟肟酸的重排
- 18-17 叠氮酸与羧酸的加成
- 有机金属化合物 (参见硼烷)**
- 11-38 芳香羧酸同汞的置换
- 12-20 有机金属化合物的敏感位置的金属取代
- 12-21 用金属或强碱对敏感位置的金属取代
- 12-23 来自二价或多价的有机金属化合物的烷基的裂解
- 12-33 有机金属化合物和金属之间的反应
- 12-34 有机金属化合物和金属卤化物的反应
- 12-36 有机金属化合物间的反应
- 12-36 格氏试剂的重排
- 12-37 烷基或芳基卤与有机金属化合物的金属取代
- 12-38 羧酸盐的脱羧作用
- 14-35 在硫化物和锂或锂萘基金属间的反应
- 15-17 烯烃的氢金属化
- 15-24 含铜化合物和有机锂化合物反应
- 15-23 烯丙基锌化物与乙烯的格氏试剂和锂试剂的加成
- 原酯**
- 10-12 醇盐与 1,1,1-三卤化合物反应
- 10-17 醚交换
- 16-5 醇和蚁酸的加成
- 杂环化合物 (参见酸酐、氮丙啶、环氧化物、环硫化物、酰亚胺、内酰胺、内酯)**
- 10-13 卤代醇的环化
- 10-16 乙二醇的环化
- 10-17 乙缩醛与二醇反应
- 10-38 二卤化物与二价硫离子反应
- 10-44 卤代胺的环化; 氮杂环季铵盐脱烷基化
- 10-62 脲和丙二酸酯的反应
- 11-9 芳环的硫化
- 11-14 分子内酰化作用
- 11-21 芳环的分子的酰胺化
- 11-23 酰胺和 POCl_3 的环化
- 12-12 分子内的氮烯插入物
- 13-5 胺的分子内的芳基化
- 13-12 活性氢化合物的分子内芳基化
- 13-15 杂环氯化物的芳基化
- 13-16 杂环氯化物的胺化
- 14-7 醇与醋酸高铅的环化
- 14-14 氮甲苯磺酰丙二酸酯的环化
- 14-17 分子内的芳基化
- 14-23 氮杂环的烷基化、芳基化和烷氧羰基化
- 15-8 氮或伯胺与共轭二炔的加成
- 15-14 杂芳环的氢化
- 15-16 硼烷与二烯的加成
- 15-49 二烯的光氧化
- 15-50 不饱和醇与亚磺酰氯化物的环化
- 15-53 氨基氮宾和叁键的加成
- 15-57 双键或叁键的 1,3-偶极加成
- 15-58 杂原子参与的 Diels-Alder 加成
- 15-59 杂原子 Diels-Alder 反应
- 15-62 卡宾参与的杂环的扩充
- 15-64 其它环化加成反应
- 16-5 环状缩醛的形成; 二酮和酸反应
- 16-10 H_2S 和醛或酮的加成
- 16-12 醛和氨反应
- 16-12 胺和羰基的分子内的加成
- 16-17 氨和二腈反应
- 16-19 β -酮酯或 β -二酮和腈反应
- 16-41 酮和甲苯磺酰基甲腈反应
- 16-53 醇和醛反应
- 16-58 醛的三聚
- 16-63 烯炔和醛或酮的加成
- 17-20 二氯苯酚和碱的加成
- 17-37 从苯并二氮杂酮脱去 CO_2
- 17-40 硫代苯甲酸和醛或酮的缩合
- 18-14 环烷基或芳香基叠氮化物的 Curtius 重排
- 18-18 N-卤代胺的重排
- 18-21 环状季铵盐的扩环
- 18-31 N-酰基氮丙啶的扩环
- 18-34 芳香胺的环化
- 18-40 N-卤代胺的酸催化重排
- 19-1 杂环的芳构化
- 19-33 α, β -不饱和酮的还原
- 19-35 内酰胺的还原
- 19-36 内酯的还原
- 脂环族化合物**
- 10-93 内偶联
- 10-97 双烯丙基氯化物的环化
- 10-99 1,3-二醇的环化
- 10-104 丙二酸酯合成
- 10-112 1,4-二卤化物的羰基化
- 10-118 内二酯的缩合
- 10-123 二羧酸的酮式脱羧
- 11-12 Friedel-Crafts 分子内烷基化
- 11-13 Scholl 封环
- 11-14 分子内 Friedel-Crafts 酰化
- 11-23 醛和酮的环化脱水
- 12-15 分子内碳正离子的插入

- 12-19 分子内卡宾的插入
 13-14 二卤代二苯的环化
 14-16 末端二炔烃的偶联 (环炔)
 14-17 分子内芳基化 (Pischorr)
 14-31 二镁化合物的环化
 15-14 芳香环的还原
 15-19 二烯烃或二炔烃的环化
 15-24 不饱和格氏试剂的环化
 15-26 烯炔和锡或卤化汞的自由基环化
 15-28 不饱和醛的环化
 15-31 二烯烃的羰基化
 15-35 自由基环化
 15-44 卤代烯烃环化
 15-58 烯炔和二烯烃的加成 (Diels-Alder)
 15-60 全碳[2+3]环加成
 15-61 烯炔的二聚
 15-62 卡宾或卡宾体和烯炔或炔的加成
 15-63 炔的四聚体
 15-64 其它环加成反应
 16-27 卤代羰基化合物的闭环
 16-33 羧酸酐和二镁化合物的反应
 16-38 内丁间醇醛反应; 内羟醛反应
 16-39 内 Mukaiyama 羟醛反应
 16-47 内 Wittig 反应
 16-49 二腈的环化 (Thorpe-Ziegler)
 17-36 从吡唑啉或吡啶中挤出 N_2
 17-37 从环酮中挤出 CO
 17-38 从环酮中挤出 SO_2
 17-39 环过氧化物的脱羧
 18-1 Wagner-Meerwein 生排生成环产物
 18-3 环的扩张和收缩
 18-7 卤化酮的环收缩 (Favorskii)
 18-8 环重氮酮的环收缩 (Wolff)
 18-9 环酮的环扩张
 18-23 用 CO 作用于环硼烷
 18-27 共轭二烯烃和三烯烃的环化
 18-30 碳的 1, j- σ 移位迁移
 18-31 乙烯基环丙烯和环丁烯的环扩张
 18-32 乙烯基环烷的环扩张, 二炔烃的环化
 18-37 二烯烃复分解反应
 18-38 金属离子催化 σ 键重排
 18-39 二- π -甲烷重排
 19-2 脱氢闭环
 19-30 氧化环化
 19-55 醛的还原环化
 19-56 二酮或酮酸酯的环化
 19-57 二酯的缩合
- 酯 (见羧酸酯、无机酯)**
- 腈**
- 12-7 脂肪族重氮的偶合
 16-19 腈和醛或酮的加成

主题索引

- A_{AL}1 机理, 酯水解, 232
A_{AL}2 机理, 酯水解, 232
A_E 系统命名法, IUPAC 机理, 190
AIBN
 Barton-McCombie 反应, 257
 C=N 和 C=O 的自由基环化, 597
 醇的氢解, 758
 二醛的自由基偶联, 744
 芳基酯构型, 414
 硅烷对烯烃的自由基加成, 499
 硅与内酯的偶联, 267
 醛与氨或二酰亚胺的反应, 441
 自由基引发剂, 434
Alpine-硼烷, 酮的还原, 576
AMI 方法, 17
Annellation, 芳香性, 25
A_N 系统命名, IUPAC 机理, 189
Arbuzov 反应, 592
 不对称, 手性池, 71
 不对称的, 一般原则, 71~73
 不对称性, 对映体组成, 69
 氟基, 267
 手性催化剂和溶剂, 73
 双不对称, 硼氢化反应, 485
 双重不对称, 73
Arndt-Eistert 合成, 279, 662~663
Arndt-Eistert 合成, 与 Wolff 重排, 662
A 值, 图表, 84
Baeyer-Villiger 重排, 668~669
 Dakin 反应, 728
 与环氧化作用, 505
Baeyer 的测试, 烯烃, 504
Bakelite 聚合物, 344
Baker-Nathan 顺序
 亲电芳香取代, 327
 亲核取代, 214
Baker-Nathan 效应, 36
Bakers 酵母
 叠氮化物的还原, 741
 芳香硝基化合物的还原, 740
 酮的还原, 575
 肟的还原, 741
 烯烃的还原, 478
B_{AL}1 机理, 酯水解, 473
B_{AL}2 机理, 酯水解, 473
Baldwin 规则, 133~134
 自由基环化, 465, 469, 499
Balz-Schiemann 反应, 416
Bamberger 重排, 418
Bamford-Steven 反应, 637
Barbaralane, 683
Barbier-Wieland 步骤, 727
Barbier 反应, 577, 580
Barton-McCombie 反应, 257
Barton 反应, 691
Baylis-Hillman 反应, 581
Beckmann 重排, 643, 650, 652, 667~668
 迁移倾向, 667
 与 Neber 重排, 665
 与 Ritter 反应, 668
 与 Schmidt 重排, 668
Benedict 溶液, 醛的氧化, 437
Benkeser 还原, 483
Bergman 环化, 676, 683
BINAP
 1,1'-联萘, 拆分, 74
 二仲异戊基硼烷, 483
 和共轭酮的反应, 493
 环的, 来自二烯烃, 485
 偶联, 447
 硼烷与共轭酮反应, 493
 醛和酮的还原, 576
 烯烃的形成, 484
Birch 还原, 482
 烯烃的还原, 480
Bischler-Napieralski 反应, 345
Blaise 反应, 582
Boekelheide 反应, 670
Boord 反应, 641
Bouveault-Blanc 反应, 575, 739
Bouveault 反应, 582
Boyland-Sims 氧化, 346
Bradsher 反应, 344
Bredt 的规则, 91
 热解消去, 633
 脱羧, 386
 消去反应, 627
Brønsted 催化方程, 163
Brønsted 定则, Marcus 方程, 164
Brønsted 方程, E2C 消去, 627
Brønsted 关系, 179
Brønsted 理论, 158
Brønsted 系数, 乙醛水解, 228
Bucherer 反应, 409, 412
Bunnett-Olsen 方程, 162
Bunte 盐
 1,3-丁二烯, 光化学, 147
 电子键密度, 19
 二聚, 525
 共轭键, 18
 共振极限结构式, 19
 共振能量, 19
 光化学反应, 520
 三聚, 525
 水解, 241, 243
 无效共振形式, 21
 与亲核试剂的反应, 243
 制备, 243
C=N 化合物
 的水解, 试剂, 564
 与氯化氢反应, 595
Cadiot-Chodkiewicz 反应, 442
Cahn-Ingold-Prelog 系统, 见 CIP 系统
Cannizzaro 反应, 226, 575, 718, 746
 交叉的, 584, 746
 交叉的, Tollens 反应, 123
 内部, 746
 与 α -酮醛, 746
Caro 酸, 733
Cbz, 见 苄氧羰基
Centrohexasacyclines, 213
Chapman 重排, 691

- Chichibabin 反应, 416
 Chugaev 反应, 635
 Cieplak 效应, 470
 CIP 方法, 烯烃, 76
 CIP 规则
 对映异位原子, 80
 非对映异构原子, 80
 CIP 系统, 67~68
 Fischer 投影, 68
 Circumambulatory 重排, 680
 Claisen-Schmidt 反应, 585
 Claisen 反应, 587
 在 Reformatsky 反应中, 587
 Claisen 缩合, 13, 269, 278
 Claisen 缩合, 逆, 388
 Claisen 缩合, 也见 Dieckmann 缩合
 Claisen 重排, 682, 684~686, 687
 [1,5]同 σ 迁移重排, 684
 Diels-Alder 反应, 684
 Friedel-Crafts 烷基化, 686
 胺, 686
 伴随着 Cope 重排, 684
 电子效应, 685
 对映选择性, 686
 非正常产物, 684
 高压, 224
 取代基效应, 685
 同二烯基[1,5]-氢 σ 迁移, 684
 烯醇重排, 684
 Clemmensen 还原, 737
 CNDO 法, 17
 Collins 试剂, 721
 Collman 试剂, 274
 Cope 反应, 632, 636
 伴随 Claisen 重排, 684
 Cope 消去, 632, 636, 670
 Cope 重排, 682~684
 1,5-二炔烃, 682
 催化剂, 682
 氮杂, 682
 非协同, 683
 高压, 224
 过渡态, 682
 价互变异构, 683
 简并, 683
 偶氮, 686
 双自由基机理, 683
 瞬烯, 683
 循环结构, 683
 氧杂, 682, 686
 Corey-Winter 反应, 639
 Corey 试剂, 醇的氧化, 721
 Cram 规则, 562
 合成, 71~72
 酮的不对称还原, 576
 Criegee 机理, 用于臭氧分解,
 726~727
 CTONP
 Grignard 试剂的形成, 385
 NMR, 115~116
 SET 机理, 198
 Stevens 重排, 670
 芳烃自由基取代, 428
 卡宾, 377
 烯烃的加氢催化, 496
 有机金属化合物与 RX 的偶联, 262
 与芳香族化合物和过氧化物的反
 应, 444
 与有机锂试剂和卤代烷基反应, 386
 中间体, 136
 自由基, 115~116
 Curtius 重排, 650, 652, 662, 666
 DABCO, Baylis-Hillman 反应, 581
 Dakin-West 反应, 387
 Dakin 反应, 728
 Baeyer-Villiger 反应, 728
 Darzens 缩水甘油酯缩合, 590
 Darzens 反应, 386, 584
 DAST
 二氟化物的形成, 573
 来自醇的氟化物的制备, 252
 卤代烃的消去, 638
 酰基氟化物的制备, 255
 DBU
 Michael 反应, 488
 砷的形成, 243
 共轭酮的环氧化, 505
 胂盐的消去, 643
 硫醚的形成, 242
 卤代烃的消去, 638
 与羧酸的烷基化, 238
 DCC
 DMSO 用于醇的氧化, 722
 胺与 CS_2 的反应, 571
 醇的脱水, 234
 肽的偶联, 248
 脱水剂, 239
 酰胺的形成, 248
 与酚类和 DMSO 的反应, 345
 酯的形成, 237
 DCl, 亲电芳香取代, 324
 DDQ, 719, 729
 叠氮化物的形成, 251
 与硅烯醇醚反应, 720
 DDT, 制备, 344
 Delépine 反应, 244
 Demyanov 环收缩或扩张, 658~659
 Demyanov 重排, 659
 Dendralenes, 20, 80
 Dess-Martin 氧化剂, 醇的氧化, 722
 Dewar 苯, 521, 524, 684
 Dewar 苯, 通过环化重排, 676
 Dewar 结构, 32
 Dewar 结构, 葱, 21
 D_E 系统命名法, IUPAC 机理, 190
 DHU, 见二环己基脒
 Dibal
 炔烃的还原, 480
 羰基化合物的还原, 574
 肟的还原, 741
 Dibal/NiCl₂-dppp, 烯丙基胺的还
 原, 743
 Dicaranylborane, 485
 Dieckmann 缩合, 278
 机理, 278
 酮醇缩合, 744
 Dieckmann 缩合, 也见 Claisen 缩合
 Diels-Alder 反应, 137, 525, 511~517
 [2+2]-环加成, 518
 3-二氧噻吩烯, 513
 Claisen 重排, 684
 Hückel 系统, 515
 HOMO-LUMO 相互作用, 516
 HOMO 与 LUMO, 515
 Lewis 酸复合物, 513
 Möbius 带, 515
 Möbius-Hückel 方法, 515
 Möbius 系统, 515
 Woodward-Hofmann 规则, 514
 苯炔, 407, 511
 超临界 CO_2 , 513
 超声波, 517
 催化抗体, 513
 对映选择性, 513
 芳香族化合物, 512
 沸石, 513
 分子内, 513
 封装, 513
 咪唑, 517
 高压, 224, 513
 光化学, 513
 光化学反应, 515
 轨道对称性, 514

- 轨道重叠, 516
 环丁二烯的, 29
 环二烯烃, 512
 环机理, 466
 机理, 513~514
 基组, 515
 加合物的裂解, 514
 加速, 513~513
 聚合, 513
 可逆性, 513
 立体, 512
 路易斯酸催化, 513
 逆, 513, 643
 逆, 一氧化碳挤出, 643
 逆, 在水中, 513
 逆电子需求, 514
 扭曲, 516
 前线轨道的方法, 514~515
 亲双烯试剂, 511
 亲双烯试剂和[3+2]环加成反应, 511
 区域选择性, 512
 区域选择性和分子轨道, 512
 取代基效应, 514
 炔烃, 511
 炔烃三聚, 524
 热反应, 515
 溶剂效应, 513
 双烯的反向构象, 512
 双烯的顺式构象, 512
 双自由基机理, 514
 水介质中, 513
 速度, 513
 同侧加成, 515
 同位素效应, 514
 酮 Diels-Alder 反应, 512
 外/内选择性, 512
 微波, 513
 协同性, 514
 阳离子, 513
 阳离子自由基, 513
 氧化铝, 513
 氧气与二烯烃的反应, 506
 异侧加成, 516
 与 LiClO₄, 513
 与苯基乙烯基砷, 511
 与葱, 512
 与醌, 511
 与顺丁烯二酸酐, 511
 杂氮二烯, 517
 杂原子, 517
 杂原子, 对映选择性, 517
 正常, 516
 DME, 见二甲基(1,2-)乙烷
 DMF
 胺的单烷基化, 244
 苯硫酚的形成, 411
 对酸度的影响, 170
 亲核取代, 215
 与有机汞化合物的反应, 382
 作为溶剂, 220
 D_N 系统命名法, IUPAC 机理, 189
 Doebner 修饰, 588
 固相反应, 588
 溶剂的影响, 588
 在 Knoevenagel 反应中, 588
 Duff 反应, 343
 Dyotropic 重排, 692
 D 系统命名法, IUPAC 机理, 189
 E/Z 系统命名法, 76
 E/Z 异构体, 113
 Wittig 反应, 593
 对映选择性质子化, 379
 烯醇负离子, 113
 E2C, Zaitsev 规则, 627
 碱效应, 630
 介质效应, 630
 E2C 消去, 见消去
 EDA 复合物
hapto-前缀, 50
 η -前缀, 50
 S_E2 反应, 363
 苯, 50
 电荷转移键合, 50
 光谱, 50
 苦味酸, 50
 茂金属, 50
 双环戊二烯二烯酮, 50
 在光化学[2+2]环加成, 520
 也见复合物, 电子供体-受体
 Eglinton 反应, 442
 Elbs 反应, 346
 ElcB 消去, 见消去
 El 消去, 见消去, El
 Emde 还原, 258
 Entgegen 系统命名法, 76
 Ergost-7-烯-3-酮, 177
 ESCA, 碳正离子的重排, 205
 Eschenmoser 盐, 571
 Eschenmoser-Tanabe 环裂解, 643
 Eschweiler-Clarke 反应, 570
 ESR
 Grignard 试剂, 579
 Mills-Nixon 效应, 329
 SET 机理, 198
 偶极子, 114
 推拉效应, 116
 烯烃的自由基加成, 466
 有机金属与 RX 的偶联, 262
 自由基, 114, 117
 Étard 反应, 731
 Favored 反应, Baldwin 规则, 134
 Favorskii 重排, 587, 661~662
 Favorskii 重排, quasi-Favorskii, 662
 Fehling 溶液, 醛的氧化, 437
 Felkin-Ahn 规则, 自由基对烯烃的加成, 467
 Felkin-Ahn 模型, 72
 Fenton 试剂, 436
 烷烃二聚体, 442
 Finkelstein 反应, 251
 Fischer-Hepp 重排, 348
 Fischer 投影
 CIP 系统, 68
 赤式/苏式系统命名法, 71
 Fischer 投影 定义, 66
 Fischer 吡啶合成, 686
 丙二酸酯, 267
 多肽, 248
 Franck-Condon 原则, 148
 Fremy 盐, 醇的氧化, 721
 Fremy 盐, 芳香二醇的氧化, 723
 Friedel-Crafts, 341
 胺, 249
 胺, 试剂, 391
 芳香环, 试剂, 343
 芳香族化合物, 342
 分子内, 443
 来自 Gatterman 反应, 342
 炔烃, 503
 通过 Gatterman-Koch 反应, 342
 通过 Reimer-Tiemann 反应, 342
 烯烃, 374
 Friedel-Crafts 催化剂, 338
 磺酰化反应, 336
 硫化, 336
 卤代芳烃的脱卤反应, 351
 烷基卤化物对烯烃的加成, 503
 Friedel-Crafts 烷基化, 338~340, 649
 Claisen 重排, 686
 Hofmann-Martius 反应, 348
 重排, 339
 多芳烃, 339

- 多聚烷基化, 339
 二卤化物, 339
 关环, 339
 离子对, 340
 烯烃, 338, 485
 杂环胺, 415
 Friedel-Crafts 酰基化, 340~341
 Bischler-Napieralski 反应, 345
 Bradsher 反应, 344
 Fries 重排, 347
 Haworth 反应, 341
 Hoesch 反应, 345
 Houben-Hoesch 反应, 345
 关环, 341
 甲酰化, 341
 聚合物, 344
 可逆性, 350
 酮的关环, 344
 烯烃, 374
 与 Scholl 反应, 340
 与多环芳香烃, 341
 与多聚磷酸, 341
 与环酞, 341
 与酸酐, 341
 Friedlander 喹啉的合成, 569
 Fries 重排, 346
 交叉试验, 347
 光, 见光 Fries
 FSE, 见甲缩醛空间焯
 Fuson 型烯醇, 37
 F 张力, 碱度, 3436
 Gabriel 合成, 244, 250, 411
 Gatterman-Koch 反应, 342, 350
 Gatterman 反应, 342, 446
 Gatterman 方法, 446
 Gatterman 酰胺合成, 343
 Gem-二醇, 见水合物
 Gem-二卤化物, 见二卤化物
 Gem-氟化合物, 573
 Gem-三腈, 腈的还原, 257
 Gif 系统, 730
 Gilman 试剂, 263
 Gilman 试剂, 见有机铜酸盐
 Girard 试剂 P 或 T, 与醛或酮
 反应, 572
 Glaser 反应, 442
 Goldberg 反应, 411, 442
 Gomberg-Bachmann 频哪醇合成,
 442, 744
 Grignard 反应, 577~579
 ESR, 579
 二醇的形成, 579
 二卤化物, 578
 分子内, 578
 化学选择性, 578
 Grignard 试剂
 反应原酸酯, 266
 结构, 112
 醚的稳定性, 112
 稳定性的, 385
 与 $(\text{ArCH}=\text{N})_2\text{SO}_2$ 反应, 583
 与 CS_2 反应, 583
 与氨基甲酸酯类反应, 277
 与氨基醚反应, 266
 与苯偶酰反应, 579
 与丙醚反应, 266
 与醇反应, 256
 与碘反应, 381
 与噁嗪亚胺盐反应, 273
 与二氧化碳反应, 583
 与二仲丁基汞反应, 362
 与芳基噁唑啉反应, 413
 与硅烯醚反应, 266
 与过氧化氢反应, 380
 与环氧化物反应, 266
 与环乙亚胺反应, 267
 与磺酸酯反应, 280
 与磺酰氯反应, 281
 与磺酰氯反应, 380
 与甲酸反应, 382
 与甲酰胺反应, 582
 与腈反应, 584
 与空气和水反应, 585
 与醌反应, 577
 与硫反应, 380
 与卤代腈反应, 584
 与氯化镉反应, 276
 与醛反应, 577~579
 与炔烃的反应, 377
 与酸反应, 351
 与酸酐反应, 277
 与酸衍生物反应, 582
 与缩醛反应, 266
 与缩酮反应, 266
 与酮反应, 577~579
 与五羰铁反应, 382
 与烯胺反应, 489
 与烯丙基环氧化物反应, 267
 与烯丙基醚反应, 266
 与酰基卤化物反应, 277
 与溴氢氧基反应, 659
 与亚胺反应, 583
 与亚胺盐反应, 583
 与氧气反应, 379
 与乙烯基环氧化物反应, 267
 与乙烯基醚反应, 266
 与乙氧基内酰胺反应, 266
 与异腈反应, 601
 与异硫氰酸酯反应, 585
 与异氰酸酯反应, 584
 与酯反应, 277, 582
 重排, 668
 Grovenstein-Zimmerman 重排, 657
 Grunwald-Winstein 方程, 221
 Grunwald-Winstein 关系, 179
 Haller-Bauer 反应, 249, 388
 Hammett-Brown 关系, 331
 Hammett 反应常数, 酸强度, 170
 Hammett 方程, 177
 光谱, 178
 亲电芳香取代, 330
 氢自由基夺取, 430
 速率常数, 178
 线性自由能关系, 178
 选择性的关系, 330
 Hammett 关系
 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应, 214
 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反应, 408
 Hammett σ_{p} 关系, 214
 Hammett 酸度函数, 162
 Hammond 假设, 134~135
 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应, 212
 亲电芳香取代, 325
 Hartree-Fock 法, 17
 Haworth 反应, 341
 Heck-like 偶联, 446
 Heck 反应, 443
 不对称, 443
 分子内, 443
 Hell-Volhard-Zelinskii 反应, 370
 Henkel 反应, 350
 Herndon 模型, 24
 Herz 反应, 336
 Hess-Schaad 模型, 23, 24
 Hückel 法, 17
 Hückel 系统, 515
 Hinsberg 测试, 胺, 281
 HMPA, 113
 CrO_3 , 721
 苯胺衍生物的形成, 411
 醇的脱水, 633
 芳基卤化物和醇盐的反应, 410
 磺胺类的水解, 281

- 碱的聚集, 169
 离去基团能力, 218
 两可亲核试剂, 225
 硫酚的形成, 411
 卤化物的甲苯磺酸盐取代, 252
 氢键, 48
 脱卤化氢, 638
 烷基胺, 245
 烷基化反应溶剂, 238
 烯丙基卤代物的偶联, 264
 作为溶剂, 220
 HMPA 和聚集效应, 169
 H_o , pH 值, 162
 HOBr, 见次溴酸
 HOCl, 见次氯酸
 Hoesch 反应, 346
 Hofmann-Löffler-Freytag 反应, 691
 Hofmann-Löffler 反应, 433, 691
 Hofmann-Martius 反应, 348
 Hofmann 规则, 627, 636
 卤代烃的消去, 638
 热解消去, 633
 消去中的取代效应, 630
 Hofmann 降解, 635
 Hofmann 消去, 635
 Hofmann 重排, 650, 652
 HOI, 见次碘酸
 HOMO
 Diels-Alder 反应, 515
 环丁烯, 674
 烯烃, 515
 HOMO 和 LUMO, 515
 分子轨道, 515
 分子内烯烃加成, 486
 光解的, 673
 加氢反应, 479
 自由基加成, 465
 Horner-Emmons 反应, 592
 Horner-Emmons 反应, 分子内, 592
 Houben-Hoesch 反应, 345
 Houben-Weyl, 1623
 HSAB, 见硬软酸碱理论
 HSAB 原则, 165
 HSAB 原则, 图表, 165
 Huang-Minion 修饰, 737
 Hückel, 17
 苯, 16~17
 苯, 亲电芳香取代, 326
 Hückel 规则, 515
 反芳香性, 30
 芳香性, 28, 29
 Hund 规则
 芳香性, 28
 光化学, 146
 卡宾, 119
 Hunsdiecker 反应, 428, 448~449
 Hurtley 反应, 413
 Ing-Manske 步骤, 250
 Ipso 进攻
 迁移, 328
 亲电芳香取代, 327
 Ipso 取代, 芳自由基, 431
 Ipso 位置, 亲电芳香取代, 327
 Ireland-Claisen 重排, 686
 Ireland-Claisen 反应, 686
 对位, 684
 机理, 684
 硫代, 686
 逆, 684
 与烯丙基乙烯基醚, 686
 与烯丙基乙烯基醚, 686
 与烯醇负离子, 686
 IUPAC
 机理的系统命名法, 189
 系统命名法的转换, 188
 IUPAC 机理系统命名法
 S_{E1} , 325, 363
 S_{E2} , 362
 S_{Ei} , 362
 $S_{RN}1$, 407
 对烯烃的亲核加成, 463
 芳基正离子, 322
 热解消去, 632
 碳正离子, 105
 酰胺水解, 232
 酯水解, 231
 酯形成, 237
 I 效应, 也见场效应
 +I 和 -I 效应, 9~10
 Wheland 中间体的稳定性, 325~326
 亲电芳香取代, 325~326
 I 张力, 177
 水合物, 564
 亲核取代, 214
 I 张力, 也见张力
 Jablonski 图, 148~149
 Jacobsen-Katsuki 环氧化作用, 506
 Jacobsen 反应, 351
 Japp-Klingemann 反应, 371
 Johnson 多烯环, 486
 Jones 试剂, 721, 729
 与 OSO_3 , 氧化裂解, 727
 K_a , 也见酸度常数
 Katritzky 吡喃-吡啶的方法, 219, 239, 243
 胺的还原, 258
 烷基碘的制备, 254
 烯醇负离子, 269
 Keryls
 Gomberg-Bachmann 频哪醇合成, 744
 二聚作用, 744
 醛或酮与 Na/EtOH 的还原, 575
 自由基离子, 118
 Kiliiani-Fischer 的合成, 595
 Kindler 修饰, Willgerodt 反应, 747
 Knoevenagel 缩合反应, 584, 587~589
 Tollens 反应, 591
 沸石, 588
 高压, 224
 微波, 588
 烯丙基氨基甲酸锂, 588
 与 α -甲氧乙烯基锂, 588
 与甲苯磺酰胺, 588
 Kobe-Schmitt 反应, 343
 Koch-Haaf 反应, 276, 495
 Koch 反应, 495
 Kolbe 电合成, 448
 Kolbe 反应, 448, 646, 718
 光化学, 448
 Kornblum 规则, 605
 Krebs 环, 对映异位原子, 79
 Krohnke 反应, 732
 1,1,1,3,3,3-六氟-2-丙醇, 作为溶剂, 221
 Lawesson 试剂
 磷酸酯的裂解, 635
 酰胺的形成, 248
 与醇的反应, 242
 与醛或酮的反应, 568
 LCAO 模型, 3
 LDA, 见二异丙基氨基锂
 Lederer-Manasse 反应, 344
 Lemieux-vonRudloff 试剂, 727
 Leuckart 反应, 570
 Lewis 酸催化剂
 [2+2]-环加成, 521
 Beckmann 重排, 667
 Claisen 重排, 686
 Curtius 重排, 666
 Fischer 吲哚合成, 686
 Friedel-Crafts 反应, 338
 Friedel-Crafts 烷基化, 338

- Friedel-Crafts 酰基化, 340~341
Prins 反应, 596
卤代烃与烯烃的反应, 503
羟醛反应, 585
醛和烯丙基硅烷, 595
醛与烯丙基硅的反应, 581
双硫缩酮形成, 567
缩醛或缩酮的形成, 566
酮酯的形成, 374
烯烃的酰化, 374
烯烃和醛或酮, 599
酰化的醛或酮, 597
与醛或酮的重氮甲烷同系化, 664
杂原子 Diels-Alder 反应, 517
在 Diels-Alder 反应, 513
- LFER, 见线性自由能关系
LIDAKOR, 与环氧化物反应, 634
Lindlar 催化剂, 炔烃的加氢, 478
Lossen 重排, 650,666
Mannich 反应, 570
Eschenmoser 盐, 571
Strecker 合成, 595
氮烷基化, 345
非对映立体选择性, 571
机理, 570
区域选择性, 570
- Mannich 碱, 570
Michael 反应, 488
烯醇负离子的烷基化, 268
与离去基团, 219
与醛反应, 570
作为离去基团, 268
- Marcus 方程, 163
Brønsted 法, 164
Marcus 理论, 135~136
Swain-Scott 方程, 217
- Markovnikov, 反, 见反 Markovnikov
Markovnikov 规则, 468
HX 对烯烃的加成, 471
Prins 反应, 596
Wacker 进程, 733
醇对烯烃的加成, 474
环丙烷的加成, 470
金属转移, 383
硼烷对烯烃的加成, 484
炔烃与 HX 的反应, 472
羧酸对烯烃的加成, 474
烯烃, CO 和水的反应, 496
烯烃的 Friedel-Crafts 烷基化, 339
烯烃的酰基化, 374
烯烃与 NOCl 的反应, 503
烯烃与次卤酸的反应, 501
烯烃与卤代烷的反应, 503
烯烃与酸酐的反应, 509
- Markovnikov 规则, 也见区域选择性
Markovnikov 规则和 Friedel Crafts 烷基化, 339
Masked 试剂, 583
Masochistic 立体效应, 519
McFadyen-Stevens 还原, 260
McMurry 反应, 744
Mcpba, 见间氯过苯甲酸, 44
芳碘, 444
芳重氮化合物, 442
活性亚甲基化合物, 413
通过 Pschorr 环环合, 443
酰基过氧化物, 444
与三羧酸芳基铅, 444
- Meerwein, 443
Meerwein-Ponndorf-Verley 还原, 575
Oppenauer 氧化, 722
Meerwein 反应, 442
Meerwein 芳基化, 443
混合 S_N1, S_N2 , 197~198
金属氢化物加成-消除反应, 367
- Meinwald 重排, 658
Meisenheimer-Jackson 盐, 405
Meisenheimer 盐, 405
Meisenheimer 重排, 670
Meldram 的酸, pK_a 值, 168
MEM, 保护基团, 234
Menshutkin 反应, 193,243
高压, 224
- Merck 指数, 1618
Meyer-Schuster 重排, 207
Meyers 合成, 272
Michael 反应, 464,488~489,585
Mannich 碱, 488
Stork 烯胺的反应, 375
- Michael 加成, 464,488~489
手性添加剂, 488
烯醇负离子, 488
- Michael 加成, 也见加成, Michael
Michael 加成, 也见加成, 共轭
Mills-Nixon 效应, 亲电芳香性取代, 329
Mills 反应, 390
MINDO/3 法, 17
Mislow-Evans 重排, 687
Mitsunobu 反应, 胺的形成, 244
Mitsunobu 反应, 酰胺的形成, 250
Mitsunobu 酯化反应, 237
催化剂, 237
MM2 计算, 87
MM3 计算, 87
MMP2 计算, 87
MNDO 方法, 17
MO, 2,18
Möbius-Hückel 法, 515
从头计算法, 溴离子, 462
基组, 515
离子对, 196~197
前线轨道的方法, 514~515
小环, 88
在 Diels-Alder 反应中的区域选择性, 512
- Möbius-Hückel 方法, 515,675
[1,3]-和[1,5]-氢 σ 迁移重排, 679
电环化重排, 674
- Möbius 带, 65
Diels-Alder 反应, 515
机理, 索烃, 55
Möbius 体系, 515
MOM, 保护基团, 234
Mosher 酸, 68~69
MPTA, 见 Mosher 酸
Mukaiyama 羟醛反应, 587
Mukaiyama 试剂, 587
内酯, 237
羧酸的脱水, 633
- M 效应, 见共振效应
N,N,N',N'-四甲基乙烯基二胺, 113
N,N-二甲基乙酰胺, 139
N,N-二氯胺, 重排, 665
N,N-二乙基氨基甲酸酯, 与芳香族化合物反应, 343
- Nametkin 重排, 656
NaOH 和硼烷的氧化, 485
NaOH 和硼烷的氧化, 羧酸的氧化, 735
NaOH 和硼烷的氧化, 与胺反应, 734
Nazarov 环化, 487
NBS
Wohl-Ziegler 溴化, 434
醛的溴化, 435
烯醇硼酸盐的卤化, 370
溴, 435
溴代内酰胺化作用, 501
与氨和醛反应, 441
与碘反应, 371
与羧酸反应, 371
自由基溴化, 434
NCS

- TEMPO, 醇的氧化 721
 与胺反应, 244
 与碘反应, 371
 与羧酸反应, 371
- Neber 重排, 136, 665
- Nef 反应, 565
- NMR, 35
- NOCl, 见亚硝基氯化
- Norcaradiene, 523
 环扩张, 674
- Normant 试剂, 490
- Norrish I 型裂解, 151, 646
- Norrish II 型裂解, 151, 620
- Nortricyclane, 203
- Nosylate, 离去基团, 218
 保护, 281, 333
 碱强度的顺序, 169
 氧化, 731~733
 与过氧化物的氧化, 734
 与过氧酸的氧化, 734
- Oppenauer 氧化, 722
- Orton 重排, 348
 光化学, 348
- Passerini 反应, 601
- Pasteurweezer 方法, 拆分, 74
- Paterno-Büchi 反应, 599
 非对映立体选择性, 600
 光敏, 600
- Pauling 电负性, 8
- Pauli 不相容原理, 2
- Pauli 原则, 自由基, 114
- Pauson-Khand 反应, 525
- Payne 重排, 235
 酚-二烯酮, 660
 光 Fries, 347
 光化学诱导, 151
 频哪醇, 652, 657~658
 频哪醇, 迁移倾向, 652
 频哪醇, 区域选择性, 657
 频哪醇, 与环氧化物, 658
 质子转移, 367, 648
- Perkin 反应, 584, 590
- PES, 见光电子能谱
 与有机锂试剂反应, 382
- PES 谱, 5~6
- Petasis 试剂, 594
- Petasis 烯基化, 594
- Peterson 的反应, 584
- Peterson 烯基化反应, 589
- pH 值, H_0 , 162
- Pinner 合成, 567
- Pitzer 张力, 89
- pK_a , 见酸度常数
- Prévost 反应, 504
 Woodward 修饰, 505
- Prilezhaev 反应, 505
- Prins 反应, 503, 596
 与环氧丙烷, 596
- Pschorr 关环, 443
- Pummerer, 747
 Quasi-Favorskii, 662
- Pummerer 重排, 747
- Py 参数, 溶剂极性, 221
- quasi-Favorskii 重排, 662
- 频哪醇重排, 662
- Ramberg-Backlund 反应, 640
 螯键反应, 640
 轨道对称规则, 640
 同侧与异侧进程, 640
 与 α -卤代硫化物, 641
- Reed 反应, 440
- Reformatsky 反应, 581
 Claisen 反应, 587
 Wittig 反应, 591
 乙烯酮亚胺环加成反应, 600
 与其它金属, 581
- Reilly-Hickinbottom, 348
 σ -键, 689, 692
 σ -键, 碳正离子, 690
 逆 Claisen, 684
 逆频哪醇, 657
- Reimer-Tiemann 反应, 342
 Kolbe-Schmitt 反应, 343
 和卡宾, 342
 环扩张, 343
- Reissert 化合物, 还原醛, 259
- Ritter 反应, 597
- Ritter 反应, Beckmann 重排, 668
- Robinson 环反应, 586, 587
- Rosenmund-von Braun 反应, 412
- Rosenmund 催化剂, 479
- Rosenmund 还原, 259
- Ruzicka 环化, 280
- Sadtler 指数, 1618
- Sanderson 电负性, 8
- Sandmeyer 反应, 416, 446
- Schiemann 反应, 416
- Schiff 碱, 569
 还原, 577
 水解, 564
 有机锂试剂, 267
 与 HCN 反应, 595
- Schlenk 平衡, 112
- Schleyer 金刚烷化, 657
- Schmidt, Beckmann 重排, 668
 σ 迁移, 678~688
 σ 迁移, 定义, 678
 半频哪醇, 657
- Schmidt 反应, 666~667
- Schmidt 重排, 650
 Beckmann 重排, 668
- Scholl 反应, 340
 分子内, 340
- Schotten-Baumann 步骤
 酰胺的形成, 246
 酰基卤化物的醇解, 235
- Schwartz 试剂, 485, 487
- Scoopy 反应, 593
- S_E1 , 322
- S_E1 机理, 363~364
 亲电芳香取代, 325
 羧酸盐离子脱羧, 350
- S_E1 , 见取代
- S_{Ei} 机理, 361~363
- S_E2 机理, 361~363
- S_E2 , 见取代
- S_E2' 机理, 362
- SET 机理, 113, 198
 Grignard 试剂, 579
 Grignard 试剂的形成, 385
 Williamson 反应, 234
 测试的, 241
 光谱, 198
 立体化学, 198
 硫亲核试剂, 241
 卤代烃的还原, 256
 亲电芳香取代, 331
 取代反应, 212
 溶剂解速率, 177
 四面体机理, 208
 烯醇负离子烷基化, 268~269
 烯醇负离子与卤代芳烃, 414
 氧化还原, 718
 有机钙, 113
 有机金属化合物与 RX 的偶联, 262
 自由基, 114
 自由基探针, 198
- SET 机理和 $LiAlH_4$ 反应, 256
- Shapiro 反应, 637
- Sharpless 不对称环氧化, 506
- Sharpless 不对称双羟基化, 505
- Sharpless 方法, SeO_2 氧化, 436
- Silyl-Wittig 反应, 589

- Simmons-Smith 反应, 523
 二乙基锌, 524
 甲基酮, 524
 Simonini 反应, 448
 si 系统命名法, 80
 Smiles 重排, 419
 SRN1, 见取代
 Sommelet-Hauser, 418, 670, 687
 Sommelet-Hauser, Stevens 重排, 670
 Sommelet-Hauser 重排, 418, 670, 687
 Stevens 重排, 670
 Sommelet 反应, 732
 Sonn-Miller 法, 260, 489
 立体, 80~81
 立体选择性, 71~73, 80~81
 Sorensen 方法, 氨基酸的合成, 267
 sp² 杂化和自由基, 117
 sp³ 杂化, 碳负离子, 111
 Staudinger 反应, 741
 Stephens-Castro 偶联, 413
 Stephen 还原, 577
 Stevens, 669~670
 Stevens, 标记实验, 669
 Stevens 和 Sommelet-Hauser 重排, 670
 Stevens 和硫叶立德, 670
 Stevens 重排, 418, 669~670, 687
 Sommelet-Hauser 重排, 670
 标记, 669
 硫叶立德, 670
 Stieglitz, 668
 Stieglitz, Wagner-Meerwein 重排, 668
 硫代 Claisen, 686
 Stieglitz 重排, 668
 Stille 反应, 443~444
 迁移取代, 444
 Stobbe 缩合, 587
 Stork-Eschenmoser 假设, 486
 Stork 烯胺反应, 375
 Michael 反应, 375
 对映选择性, 376
 合成, 270
 区域选择性, 375
 Story 合成, 646
 Strecker 合成, 595
 Suzuki 偶联, 413, 447
 Swain-Scott 方程, 217
 Marcus 理论, 217
 Swern 氧化, 722
 syn 反二分法, 在 E2 的反应中, 622
 syn 系统命名法, 71
 S 态, 见单线态
 σ 键重排, 689~690, 692
 σ 取代, 机理, 335
 σ 值, 178, 179
 碳负离子, 109, 110
 张力, 88
 Tamao-Fleming 氧化, 235
 TEBA, 芳腈的氧化裂解, 729
 Tebbe 试剂, 594
 Tebbe 烯基化, 594
 TEMPO-NCS, 醇的氧化, 721
 Thorpe-Ziegler 反应, 595
 Thorpe 反应, 584, 594
 分子内, 594
 Tiffeneau-Demyanov, 659
 Von Richter 重排, 417
 跨环, 654
 乙烯基环丙烷, 681
 乙烯基环丙烷, 同双烯[1,5]
 迁移, 682
 乙烯基环丁烷, 682
 杂环化合物, 681
 Tiffeneau-Demyanov 环扩张, 659
 Tiffeneau-Demyanov 重排, 659
 Tishchenko 反应, 746
 TMEDA, 见二苯乙炔, 来自二溴代
 甲苯, 735
 Tollens 反应, 584, 590
 对甲苯磺酸盐, 离去基团, 218
 TPAP, 氧化醇, 721
 Trger 碱, 63
 T 态, 见三线态
 Udenfriend 试剂, 436
 Ugi 反应, 601
 Ullmann 反应, 414
 活化基团, 415
 Ullmann 甲醚合成, 411
 Ullman 反应
 Wurtz 反应, 415
 试剂, 415
 Vilsmeier-Haack 反应, 342
 Vilsmeier 反应, 342
 烯烃的甲酰化, 374
 Von Braun 反应, 254, 644
 机理, 254
 Von Richter 反应, 137
 Von Richter 重排, 417
 Wacker 过程, 733
 Markovnikov 规则, 733
 Wadsworth-Emmons 反应, 592
 Wagner-Meerwein 重排, 652, 656~657
 Lewis 酸, 656, 657
 Nametkin 重排, 657
 Stieglitz 重排, 668
 Zaitsev 规则, 656, 656
 冰片基阳离子, 656
 金刚烷, 657
 逆频哪醇重排, 657
 氢化物离子迁移, 656
 萜类, 656
 稳定剂, 657
 Walden 翻转, 137, 192
 Wallach 反应, 570
 Wallach 重排, 691
 光化学, 692
 Westheimer 方法, 86, 211
 Wheland 中间体, 322
 I 效应, 325~326
 Whitmore 1,2-迁移, 649
 Wigner 自旋守恒法则, 150
 Wilkinson 催化剂
 加氢, 478
 硼氢化反应, 485
 醛的脱羰基化, 449
 Willgerodt 反应, 747
 Kindler 修饰, 747
 Williamson 反应, 234
 Williamson 醚合成, 234
 Wittig-Horner 反应, 592
 Wittig 反应, 90, 582, 584, 591~594
 E/Z 异构体, 593
 NMR 和中间体, 592
 Scoopy 反应, 593
 分子内, 593
 硅, 589
 硅胶, 592
 环氧化物, 245
 聚合物支持, 592
 立体选择性, 593
 甜菜碱, 592
 无盐的, 591
 盐效应, 593
 氧磷杂环丁烷, 592
 叶立德和羰基的[2+2]环加成, 593
 叶立德中结构变化, 591
 在合成中, 593
 Wittig 重排, 272, 670, 687
 氮杂, 671
 迁移倾向, 670
 Wohler, 尿素的合成, 571
 Wohler 合成, 571
 Wohl-Ziegler 溴化, 434
 Wolff-Kishner 还原, 737

- Wolff 重排, 600, 662
 Arndt-Eistert 合成, 662
 光化学, 662
 卡宾, 120
- Woodward-Hoffmann 规则, 514, 521, 525,
 热解消去, 632
- Wurtz-Fittig 反应, 260
- Wurtz 反应, 260
 Grignard 试剂, 578
 SmI_2 , 261
 Ullmann 反应, 415
 二卤化物, 261
 分子内, 261
 试剂用于, 260
 酰基卤化物和铅, 277
 有机金属化合物和烷基卤化物的反应, 385
 有机锂试剂的形成, 385
 张力分子的制备, 261
- X 射线
 二异丙基酰胺锂, 168
 光电子能谱, 见 ESCA
 卡宾, 120
 烯醇阴离子, 113
 衍射, Grignard 试剂, 112
 有机锂试剂, 113
 中间体的 Reformatsky 反应, 582
 绝对构型, 68
- X 射线衍射, 键长, 10
- γ 值和溶剂效应, 221~222
- Zaitsev 规则
 E2C 消去, 627
 E2 消去, 622
 E1 消去, 623
 Hofmann 消去, 635
 Wagner-Meerwein 重排, 656
 醇的脱水, 633
 定义, 627
 卤代烃的消去, 638
 硼烷的消去, 639
 热解消去, 633
 在消去反应中的区域化学, 627
- Zaitsev 消去, 2-溴戊烷, 629
- Ziegler 催化剂, 487
- Ziegler 烷基化, 415
- Zip 反应, 内酰胺, 249
- Z 系统命名法, 76
- α/β 系统命名, 类固醇, 71
- β -胡萝卜素, 593
- β -硫代内酰胺, 来自硫酮和亚胺, 600
- β -羟基醛, 235
- β -取代, 214
 共轭羰基化合物的还原, 575
 烯胺的反应, 258, 484
- β -烷基衍生物, 与 CO 和还原试剂, 672
- π -复合物, 405
- σ 迁移[1,3]氢重排
 Möbius-Hückel 法, 679
 前线轨道的方法, 679
- σ 迁移[1,3]烷基重排, 680~682
 轨道对称性, 680
 立体化学, 680
 热和光化学, 680~681
 烯丙基乙烯基醚, 681
 乙基环丙烷, 681
 自由基机理, 681
- σ 迁移[1,5]氢重排, 678~680
 Möbius-Hückel 法, 679
 轨道对称性规则, 679
 前线轨道的方法, 679
 同侧和异侧, 678
 同二烯基, 680
 与乙烯基氮杂环丙烷, 680
- σ 迁移[1,5]-烷基重排, 680~682
 立体化学, 680
 热和光化学, 680~681
 双自由基, 681
- σ 迁移[1,5]-重排, 678
 半联胺的形成, 688
- σ 迁移[1,7]-氢重排
 在自由环化中, 680
- σ 迁移[2,3]-重排, 436, 686~687
 Mislow-Evans, 687
 对映选择性, 687
- σ 迁移[3,3]-重排, 678
 Claisen 重排, 见 Claisen 重排
 Cope, 见 Cope 重排
- σ 迁移[5,5]-重排
 联苯胺重排, 688
- σ 迁移重排, 678~688
 circumambulatory, 680
 定义, 678
- π -烯丙基复合物机理, 367
- π -键, 碳负离子稳定性, 111
- 吡啶
 水合肼和 NaOH 的反应, 572
 来自胺及醛, 572
- 阿尔法效应
 亲核强度, 218
 酰胺的形成, 248
- 安息香, 596, 661
- 安息香酸银, Wolff 重排, 662
- 安息香缩合, 595, 596
- 氮
 和芳香族化合物的还原, 481
 与氮膈反应, 571
 与吡喃离子反应, 569
 与环酞反应, 247
 与环氧化物反应, 245
 与磺酰氯反应, 281
 与腈反应, 571
 与卤代芳烃反应, 411
 与苯酚反应, 412
 与硼烷和次氯酸钠反应, 381
 与氰醇反应, 244
 与羧或酮的还原, 569
 与三腈反应, 571
 与酸酐反应, 247
 与羧酸反应, 247
 与烯烃反应, 475
 与酰基卤化物的反应, 246
 与异氰酸酯反应, 571
 与酯反应, 248
- 氨基丙二酸, 来自腈, 596
- 氨基醇
 半频哪醇重排, 657
 来自环氧丙烷, 246
 来自环氧化物, 245
 来自环氧化物的催化剂形成, 245
 来自烯胺, 484
 与三苯基膦二溴化物反应, 244
 与亚硝酸反应, 657
- 氨基氮烯, 与烯烃的反应, 508
- 氨基二苯醚
 Grignard 试剂反应, 266
 来自氮杂环丙烷, 235
- 氨基酚
 来自羟基胺, 418
 通过 Bamberger 重排, 418
- 氨基基团, 迁移, 664
- 氨基甲酸酯类
 来自胺, 247, 391
 来自醇, 567
 来自卤代烃, 239
 来自氯化氮, 567
 来自异氰酸酯, 567
- 水解, 231
- 烯丙基锂, Knoevenagel 反应, 588
 与 Grignard 试剂反应, 277
 与苯基锂反应, 583
 与异氰酸酯反应, 567

- 自由基偶联, 445
 氨基甲酰氯, 与芳香化合物反应, 343
 氨基腈, 来自 Strecker 合成, 595
 氨基硫醇
 对氨基苯甲酮, 744
 间氨基苯甲醚, 来自邻溴苯甲醚, 406
 来自环硫化物, 245
 氨基硫醚, 来自烯烃, 509
 氨基萘, 见萘胺
 氨基脲, 来自硝基脲, 740
 氨基脲, 与醛或酮的反应, 572
 氨基四氢吡喃和异头效应, 85
 氨基酸
 Dakin-West 反应, 387
 重氮化, 254
 芳基, 制备, 344
 来自内酯, 249
 通过 Sorensen 反应, 267
 酰化的, 387
 与酸酐的反应, 387
 转变成内酰胺类, 247
 氨基亚磺酰化, 烯烃, 509
 氨基杂环
 通过 Chichibabin 反应, 416
 制备, 416
 氮甲基芳香族化合物, 418
 氮甲基化, 酚类, 345
 氮甲酰苯甲酸, 水解, 209
 氮腈
 来自胺, 254
 与氨反应, 571
 与卤代烷反应, 244
 氮烷基化, 酚类, 345
 铵自由基离子, 335
 铵自由基阳离子, 433
 胺
 N-碘代, 光解的, 691
 N-芳基化的, 244
 N-甲基, 来自异腈还原, 577
 N-卤代, Stieglitz 重排, 668
 N-氯代, 与甲醇中 AgNO_3 反应, 668
 N-氯代, 与烯烃的反应, 502
 Birch 还原, 483
 Ing-Manske 步骤, 250
 Katritzky 吡喃-吡啶还原法, 258
 Menshutkin 反应, 243
 Michael 反应, 488
 彻底的烷基化, 244
 重氮化的, 389, 651
 重氮化与金属卤化物, 254
 重氮甲烷甲基化, 245
 二氯, 热解, 643
 芳香, 共振效应, 167
 光学活性, 62~63
 还原的烷基化, 570
 环胺, 来自 N-氯胺, 691
 环胺, 来自内酰胺, 731
 环胺, 通过 Hofmann-Löffler 反应, 691
 环胺, 氧化, 731
 环胺, 与溴化氰的裂解, 254
 甲基, 来自异硫氰酸酯, 741
 甲酰基, 570
 甲酰化, 391
 碱强度, 167
 碱强度, 图表, 167
 来自 alkylnitrium 离子, 577
 来自 C=N 化合物, 583
 来自 N-亚硝基胺, 742
 来自 O-酰基羧酸, 666
 来自氨基酸醚, 266
 来自胺, 245, 475, 743
 来自醇, 244
 来自重氮化合物, 245
 来自叠氮化物, 372, 741
 来自芳胺的重排, 1654
 来自环氧丙烷, 246
 来自氮杂环丙烷, 259, 267, 1654
 来自季铵盐, 258, 418, 669~670, 1654, 1655
 来自腈, 577, 1655
 来自卤代烃, 243~244
 来自硼烷, 381
 来自羟胺, 741
 来自氰醇, 244
 来自醛, 269, 569~570
 来自碳氢化合物, 246
 来自酮, 569~570
 来自肟, 741
 来自烯烃, 475
 来自酰胺, 738, 743
 来自硝基化合物, 740~741
 来自亚胺, 577
 来自亚胺盐, 583
 来自异氰酸酯, 665
 来自有机金属化合物, 381
 棱锥形翻转, 62
 锂, 羧酸的还原, 259
 锂, 酯的还原, 257
 卤代, 用于制备的试剂, 391
 胺
 卤化磺酰的消去, 638
 氯, 来自烯烃, 502
 手性, 来自有机锂对亚胺的加成, 583
 双环, 来自 N-氯胺, 668
 双环, 与醋酸汞反应, 720
 酸度, 167
 通过 Bonveant 反应, 582
 通过 Delepine 反应, 244
 通过 Emde 反应, 258
 通过 Eschweiler-Clarke 反应, 570
 通过 Gabriel 合成, 244, 250
 通过 Leuckart 反应, 570
 通过 Lossen 重排, 666
 通过 Mitsunobn 反应, 244
 通过 Schmidt 反应, 666
 通过 Sommelet-Hauser 重排, 418, 670
 通过 Staudinger 反应, 741
 通过 Stevens 重排, 669
 通过 Wallach 反应, 570
 脱氨基, 737
 脱氢, 试剂, 723
 脱氢作用, 743
 烷基化, 244, 269
 烷基化, 催化剂, 244
 烯丙基, 与 Grignard 试剂反应, 489
 烯丙基的, 还原裂解, 743
 烯烃的 Michael 加成, 476
 酰化, 249
 相转移, 244
 一级胺的测试, 246
 与 CS_2 的反应, 571
 与 KMnO_4 反应, 733
 与 KNO_2 反应, 241
 与 NCS 反应, 244
 与 NOCl 反应, 390
 与 N-氯甲基内酰胺反应, 244
 与苯酚和甲醛反应, 345
 与苯基氯甲酸酯的裂解, 254
 与吡喃离子反应, 569
 与重氮化合物的反应, 245
 与重氮烷的反应, 84
 与次卤酸盐反应, 391
 与次氯酸钠反应, 723
 与次氯酸盐反应, 391
 与次溴酸盐反应, 391
 与氮杂环丙烷的反应, 246
 与叠氮反应, 372
 与二炔烃反应, 476

- 与二氧化碳反应, 391, 571
 与过硫酸氢钾制剂反应, 734
 与环氧丙烷反应, 246
 与磺酰氯反应, 281
 与卤代芳烃的反应, 411
 与氯仿的反应, 246
 与氯甲酸酯的反应, 247
 与羟胺磷酸反应, 258
 与氟溴的反应, 254
 与醛或酮的反应, 568~569
 与炔烃的反应, 476
 与酸衍生物的反应, 249
 与磺酰氯反应, 247
 与酮的反应, 269
 与烷氧基磷高氯酸盐反应, 244
 与烯烃的反应, 475, 508
 与酰胺的反应, 245
 与酰胺碱的反应, 245
 与硝酸反应, 醋酸酐, 390
 与亚硝酸反应, 389~390, 658
 与一氧化碳的反应, 391
 与乙烯酮亚胺反应, 477
 与异丙烯基甲酸盐反应, 249
 与异硫氰酸酯反应, 571
 与异氰酸反应, 571
 与异氰酸酯反应, 571
 与有机锂试剂反应, 244
 与有机铜酸盐反应, 382
 与酯反应, 248
 脂肪, 与亚硝酸反应, 389
 转换成氮杂环丁二烯, 244
 转换成碳阳离子, 375
 转换为碘代烷, 254
 自由基环化, 597
 作为催化剂, 在 Knoevenagel 反应, 588
- 胺, 芳香**
 也见苯胺衍生物
 Friedel-Crafts 烷基化, 339
 NCl_3 , 335
 来自叠氮化物, 335
 来自芳基氮化合物, 743
 来自芳香族化合物, 335
 来自卤代芳烃, 411
 来自羟基胺, 418
 通过 Duff 反应的甲酰化, 343
 通过 Goldberg 反应, 411
 通过脱重氮基去除, 445
 硝酸的氧化, 333
 氧化, 733
 与重氮盐偶联, 334
- 与亚硝基化合物的反应, 390
 与亚硝酸反应, 333
- 胺, 也见二胺**
 胺醇, 氧化裂解, 724
 胺 *N*-氧化物
 Cope 消去, 636
 氮杂环丙烷的消去, 641
 来自胺, 734
 热解, 636
 热解, 670
 与 PPh_3 的还原, 742
 自旋捕获, 114
- 胺的 Claisen 重排, 686**
 胺化, 还原, 570
 胺类卤化物, 碎裂反应, 642
 胺类烯烃
 来自二环胺, 719~720
 来自烯烃, 373
 胺类阴离子, 见酰胺碱
 胺酮
 Mannich 碱, 570
 通过 Mannich 反应, 570
 通过 Neber 重排, 665
 来自甲苯磺酰肼, 665
- 螯合, 在酮与甲基碳酸镁的反应, 590**
 螯键反应, 640
 奥基硝酮, 自旋捕捉, B 张力, 见张力, 114
 奥斯汀模型 1 的方法, 17
- 八碳基二钴**
 烯烃的加氢醛化, 496
 与有机汞卤化物反应, 382
- 八隅定则, 7**
 巴比妥酸, 250
 巴特利 MUB-2 力场计算, 87
- 钪**
 胺的脱氢, 724
 来自烯丙基乙酸酯的消去, 635
- 钪催化剂**
 Cope 重排, 682
 Heck 反应, 443
 Hurtley 反应, 413
 Stille 反应, 444
 Suzuki 偶联, 413
 σ -键的重排, 690
 胺的烷基化, 244
 胺对烯烃的加成, 477
 二胺的形成, 244
 砷的制备, 243
 环氧酮的重排, 658
 硫醚的形成, 242
- 偶联反应, 263
 氢化, 478
 炔烃异构化得到双烯, 368
 所有碳[3+2]-环加成, 518
 烯丙基乙酸酯与酸的偶联, 449
 烯烃的二氨基化, 508
 与三氟甲基磺酸芳基酯和锌氧化物反应, 346
 与羰基卤化物, 227
 与有机锡、一氧化碳和卤代烷反应, 382
- 钡化合物, 烯醇负离子, 269**
 半经验方法, 17
 半醌, 自由基离子, 118
 半联胺, 687
 半笼状类的分子监狱, 环丁二烯的, 29
 半频哪醇重排, 657
 半球醚, 51~52
 半衰期, 定义, 139
 半衰期, 机理, 139
 半瞬烯, 683
 半羧酰胺, 569
 半缩硫醚, 来自醛和硫醇, 566
 半缩醛
 来自醛和醇, 566
 水解, 669
 半椅式构象, 86
 包含化合物, 53~54
 定义, 53
 对苯二酚, 53~54
 分子结, 55
 环糊精, 54~55
 胼, 54
 笼化合物, 53
 笼形包合物, 53
 笼状类的分子监狱, 54
 轮烷, 55
- 宝塔烷, 89**
保护基团
 MEM, 234
 MOM, 234
 胺的, 333
- 杯状芳环化合物, 51, 445**
 手性, 65
 背部张力, 见张力
 背面进攻, $\text{S}_{\text{N}}2$, 191
- 苯**
 Dewar 结构, 32, 521, 524, 676, 684
 MO, 亲电芳香取代, 326
 苯亚乙基阳离子, 电荷分布, 327
 臭氧分解, 726

- 经典形式, 32
 电子供体-受体复合物, 50
 多取代, 亲电芳香取代, 28
 分子轨道, 16
 共振能量, 18, 24
 价键异构体, 521
 来自环己烷, 719
 来自乙炔, 524
 亲电芳香取代, 产物分布, 331
 氢化热, 18
 双羟基化, 505
 与恶臭假单胞菌反应, 505
 与卡宾反应, 523
 与烯烃反应, 526
 原子化热, 18
 紫外光谱, 147
- 苯胺
 氘代, 重排, 347
 共振的形式, 21
 三氟乙酰基, 水解, 232
 烯烃加成, 477
- 苯胺衍生物
 Friedlander 喹啉的合成, 569
 Gabriel 合成, 411
 来自苯炔, 406
 来自芳基氮化物, 743
 来自芳酰基卤化物, 666
 来自卤代芳烃, 406, 411
 来自偶氮化合物, 743
 来自羟胺, 418
 来自氮偶氮基化合物, 743
 来自硝基化合物, 740
 来自氧化偶氮基化合物, 743
 迁移取代, 411
 通过 Bamberger 重排, 418
 通过 Goldberg 反应, 411
 通过 Hofmann-Martius 反应, 348
 通过 Reilly-Hickinbottom 重排, 348
 氧化, 733
 与卤代芳烃反应, 催化剂, 411
- 苯胺衍生物, 也见胺, 芳香的
 2-苯丙基阳离子, 107
 苯并苯类, 芳香性, 33
 苯并呋喃, 来自与低价钨的环化, 744
 苯并环丙烯, 22, 90
 苯并环丁烯, 22
 苯并环庚三烯阴离子, 反芳香性, 31
 苯并噻二唑, 作为中间体, 416
 苯并噻唑, 与有机锂试剂反应, 492
 正苯甲酰去甲麻黄素, 177
- 苯酚, 二甲基硫反应, 345
 苯酚负离子, 见苯氧化物
 苯基锂, 113
 来自溴苯, 333
 与氨基甲酸酯类的反应, 583
 与二苯甲硫酮的反应, 562
 苯基氯化硒, 与烯醇盐阴离子反应, 374
 苯基溴化硒, 与烯醇盐阴离子反应, 374
 苯基阳离子, 106
 苯基自由基, 反应速率与取代
 1-苯基-2-丙醇, 192
 苯, 431
 苯甲醛
 环糊精中的氯化, 邻/对位比例, 327
 亚硝化, 333
 苯甲酸, 来自甲苯, 728
 苯甲酸衍生物, 见羧酸, 芳基
 苯甲酰胺, 水解, 209
 苯甲氧甲酰氯, 来自苯甲醇, 236
 苯肼
 Fischer 吡啶合成, 686
 与醛或酮的还原, 686
- 苯硫酚
 来自芳基重氮盐, 416
 来自卤代芳烃, 411
- 苯偶酰, 661
 Grignard 试剂反应, 579
 苯偶酰-苯甲酸重排, 661
- 苯炔, 406
 Diels-Alder 反应, 407
 ElcB 消去, 625
 共振极限结构式, 407
 机理, 411
 机理, 底物效应, 408
 与葱反应, 512
 在 Diels-Alder 反应中, 511
- 苯鎓离子, 323
 电荷分布, 327
 来自重氮盐, 406
- 苯亚乙基阳离子, 202, 203
 NMR, 203
 苯, 电荷分布, 327
 也见芳基正离子
- 苯衍生物, 见芳香族化合物
 苯氧化, 通过 Cope 重排, 683
 苯氧化锂, 结构, 169
 苯氧化物
 来自芳基磺酸, 410
 与二氧化碳的反应, 343
 与氯仿的反应, 342
 作为两可亲核试剂, 225
- 吡啶, 61
 光的波长, 61
 光学纯度, 75
 浓度, 61
- 吡啶
 芳香性, 24
 铬, Collins 试剂, 721
 互变异构, 38
 还原, 被碘化钐, 482
 碱强度, 170
 来自吡咯, 523
 2-羟基, 来自吡啶氮氧化物, 670
 亲电芳香取代, 329
 与酰胺阴离子反应, 416
 与羧酸反应, 444
 与有机锂试剂反应, 415
 作为亲核催化剂, 281
 吡啶 N-苯酚, 电子峰, 222
 吡啶重铬酸盐, 醇的氧化, 721
 吡啶氮氧化物, Boekelheide 反应, 670
 吡啶化合物, 离去基团, 219
 吡啶离子
 ElcB 消去, 626
 亲电芳香取代, 329
 吡啶硫醇, 异构化, 38
 吡啶氯铬酸钾, 729
 醇的氧化, 721
- 吡咯
 芳香性, 25
 共振能量, 25
 碱强度, 170
 来自胺, 476
 来自二炔, 476
 亲电芳香取代, 329
 与卡宾反应, 523
- 吡咯啉, 来自氨基酮, 569
 吡咯烷
 来自 Hofmann-Löffler 反应, 691
 来自氮杂环丙烷, 511
 吡咯烷酮, 5-巯乙氧基, N-烷基化, 224
 吡喃, 24
 异头效应, 85
 吡喃离子
 芳香性, 24
 与氨或胺反应, 569
 作为离去基团, 219
- 吡唑
 挤出反应, 645
 来自二酮, 572

- 吡啶
氮的挤出, 645
来自酮酯, 572
- 苄醇类
与光气反应, 236
与氯离子的取代, 224
- 苄基铵盐, 与氨基钠反应, 418
- 苄基氯甲酸酯, 来自胺, 247
- 苄基酸, 661
- 苄基阳离子, 106
- 苄基阳离子, 也见碳正离子
- 苄基中间体, 能级, 28
- 苄基自由基, 430
- 苄醚, 选择性裂解, 253
- 标记
 ^{14}C , 137
Baeyer-Villiger 重排, 669
Favorskii 重排, 661
Stevens 重排, 669
Wallach 重排, 692
 α -内酰胺类, 氯酰胺的形成, 250
苯炔机理, 406
臭氧分解, 727
对映异位原子, 79
芳磺酸盐的水解, 280
芳香族化合物裂解, 349
机理, 137
金刚烷, 重排, 657
联苯胺重排, 688
炔烃, 211
四面体机理, 208
酮烯醇互变异构, 369
烯醇醚的水解, 228
酰胺的水解, 232
N-硝基胺的重排, 347
亚砷的还原, 742
氧气, 溶剂解, 196
与 Grignard 试剂的 CO_2 标记, 583
在 Shapiro 反应中, 637
在光化学 Wolff 重排中, 662
酯的水解, 137, 472
质子化环丙烷, 651
自由基的重排, 654
- 冰点降低, 酯水解, 472
- 冰片基化合物
 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应, 194
非经典离子, 203
邻基团效应, 203
溶剂解, 203
- 冰片基甲基, 邻基团效应, 205
- 冰片基溴和 E2 消去, 622
- 冰片基阳离子, 200, 203, 656
从头计算法, 203
核磁共振, 203, 204
作为非经典离子, 203
- 丙二醇, 见二醇
- 丙二酸, 239
二甲基酯, $\text{p}K_{\text{a}}$ 值, 168
氧化脱羧, 729
- 丙二酸, 见丙二酸酯
- 丙二酸酯
烷基化, 267
与重氮盐的反应, 371
与二卤化物的反应, 268
- 丙二酸酯的合成, 267
芳基衍生物, 344
一种可选择的办法, 271
- 丙酮, 作为溶剂, 220
- 丙烷, 键能, 12
- 丙烯腈, 共轭加成, 464
- 丙烯醛, 与硼烷反应, 493
- 波函数, 2
- 铂催化剂
加氢, 478
醛或酮的加氢, 574
- 薄荷基氯化物, E2 消去, 621
- β -不饱和性, 213
 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应, 212~213
 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应, 214
速率和 Diels-Alder 反应, 513
消去反应, 629
诱导效应, 214
杂化, 212
在 Claisen 重排中, 685
在 Diels-Alder 反应中, 514
在烯烃的复分解中, 688
- 不对称合成, 见合成
对映体组成, 69
双-, 73
一般原则, 71~73
- 不对称硼烷, 484
- 不对称碳, 见手性碳
- 不对称诱导, 73
- 酮的还原, 575
与鹰爪豆碱, 262
在 Baylis-Hillman 反应中, 581
- 不对称自由基, 117
- 不利的, Baldwin 规则, 134
- 不完美同步原则, 162
- 布基球, 见富勒烯
- 草酸环辛烷, 构象, 86
- 草酰氯
与 DMSO 用于醇的氧化, 722
与羧酸反应, 254
与酰胺反应, 251
- 侧链, 芳香环, 自由基取代, 430
- 测试
Baeyer, 烯炔, 504
胺, Hinsberg 测试, 281
来自一级胺, 246
卤代烷基, 241
四环素, Baldwin 规则, 134
- 插入反应
氮烯, 121, 373
分子内, 376
分子内, 碳正离子, 375
卡宾, 120, 376~377
卡宾体, 377
亚甲基, 376
- 插烯(作用)
烯醇负离子, 270
在羟醛缩合反应, 585
- 差分吸收和拆分, 74
- 差向异构体, 定义, 71
- 拆分(也见动力学拆分)
差分吸收, 74
动力学, 72, 74
对映体, 60, 73~75
非对映异构体, 73~74
- 机械分离, 74
- 结晶, 74
- 客体-主体, 74
- 气相色谱法, 75
- 去消旋化反应, 74
- 色谱法, 74
- 生化过程, 74
- 手性识别, 74
- 场效应, 9~10
- 苯胺, 21
芳香酰胺, 175~176
结构, 175
亲电芳香取代, 325
酸强度, 165~166
碳负离子, 110
碳正离子, 105
杂化, 10
在烯炔加成反应中, 469
自由基, 432
- 超芳香性, 32
- 超共轭效应, 20, 35~36
Baker-Nathan 效应, 36
等价的, 36
共振效应, 175

- 双-, 105
 碳负离子, 105
 同位素效应, 141
 牺牲性, 36
 烯烃的加成, 469
 异头效应, 85
 自由基, 116
 超临界 CO₂
 Diels-Alder 反应, 513
 作为溶剂, 222
 超声
 Al(Hg), 硝基化合物的还原, 740
 Reformatsky 反应, 581
 Simmons-Smith 反应, 523
 S_{RN}1 反应, 407
 醇的氧化剂, 721
 叠氮的形成, 251
 化学反应, 223~224
 卡宾的形成, 376
 空化, 223
 卤代芳烃的脱卤, 351
 频哪醇的合成, 744
 亲核取代, 223~224
 酮的氧化, 729
 烷基化, 234
 酰基氧化物的形成, 279
 与氰化物和卤代烷的反应, 274
 与酰基卤化物的偶联, 277
 杂原子 Diels-Alder 反应, 517
 超酸, 105, 158
 H-D 交换, 366
 电环化重排, 677
 碳氢化合物的裂解, 388
 碳阳离子的稳定性, 105
 与碳氢化合物反应, 375
 超强酸, 也见酸
 超氧化钾, 240
 彻底的烷基化, 244
 赤式/苏式非对映异构体
 E2 消去, 621
 在羟醛反应中, 585
 来自对烯烃的亲电加成, 461
 赤式系统命名法, 71
 重氮, 作为离去基团, 219
 重氮化
 氨基酸, 254
 胺, 219, 389
 重氮化合物
 芳基, 389
 光氧化和臭氧分解, 726
 来自胺, 389
 来自重氮转移反应, 372
 来自活性亚甲基化合物, 372
 来自脂肪胺, 389
 稳定性的, 389
 与胺反应, 245
 与醇反应, 234
 与酚类反应, 234
 与硼烷反应, 274
 与羧酸反应, 239
 质子化, 219
 重氮甲烷
 分解, 120
 分解速率, 523
 光解的, 376
 卡宾, 119
 醛和酮的同系化, 663
 与胺反应, 245
 与醇反应, 234
 与磺酰卤化物反应, 599
 与醛或酮反应, 599
 与羧酸反应, 239
 与酰基卤化物反应, 279, 662
 转换为亚甲基卡宾, 376
 重氮离子, 219, 334
 Bamford-Stevens 反应, 637
 碳正离子的离子化, 656
 酰胺水解, 232
 重氮偶合, 334
 重氮四氟硼酸盐, 芳基, 热解, 416
 重氮酮
 Arndt-Eistert 合成, 662
 s-(*E*) 和 *s*-(*Z*) 构象, 663
 Wolff 重排, 662
 重排, 667
 构象, 663
 来自酰基卤化物, 279
 热解, 600
 水解, 227
 通过 Arndt-Eistert 合成, 280
 烯酮形成, 600
 与醇的光解, 662
 与硼烷反应, 274
 与氢溴酸反应, 254
 与水和 Ag₂O 的重排, 662
 在 Schmidt 反应中的中间体, 667
 重氮烷
 来自亚硝基化合物, 645
 与硫反应, 599
 与硫酮反应, 599
 与醛或酮反应, 599
 与亚胺反应, 584
 作为 1,3-偶极子, 510
 重氮盐, 219
 活性亚甲基化合物反应, 371
 与 LiAlH₄ 反应, 742
 与丙二酸酯反应, 371
 与烯醇负离子反应, 371
 与烯烃的偶联, 446
 与亚硫酸钠还原, 742
 重氮盐, 芳基
 还原, 445
 机理的形成, 390
 甲基化, 446
 偶联, 334
 偶联和酸度, 334
 形成, 335
 异构化, 334
 与 CuCl 或 CuBr 反应, 445~446
 与 CuCN 反应, 446
 与 Me₄Sn 反应, 446
 与 SO₂ 反应, 446
 与次磷酸反应, 445
 与碘化钾反应, 416
 与芳基硼酸偶联, 447
 与芳香族化合物反应, 442
 与含硫亲核试剂反应, 416
 与硫醇阴离子反应, 416
 与硫化氢阴离子反应, 416
 与水反应, 416
 与脒反应, 447
 与烯烃的偶联, 443
 与亚铜卤化物反应, 445
 与亚硝酸钠反应, 446
 阳离子的电离, 406
 重氮乙酸乙酯, 酮的同系化, 664
 重氮酯
 与硼烷反应, 274
 与醛反应, 374
 重氮转移反应, 372
 重叠性, 手性, 60
 重铬酸钾
 氧化醇, 721, 721
 氧化芳香族二醇, 722
 与醛的反应, 437
 重排
 Arndt-Eistert 合成, 662~663
 Barton 反应, 691
 Baeyer-Villiger, 668
 Beckmann, 643, 650, 652, 667~668
 Beckmann, 和 Schmidt 重排, 668
 Beckmann 和 Ritter 反应, 668
 Chapman, 691

- Claisen, 684~686,687
 Cope, 682~684
 Cope, 非协同, 683
 Cope, 瞬烯, 683
 Curtius, 650,652,662,666
 Demyanov, 658~659
 Favorskii, 661~662
 Favorskii, quasi-Favorskii, 662
 Favorskii, 标记实验, 661
 Fischer-Hepp, 348
 Friedel-Crafts 烷基化, 339
 Fries, 347
 Grignard 试剂和乙烯基环氧化物, 267
 Grovenstein-Zimmerman, 657
 Henkel 反应, 350
 Hofmann, 650,652,665
 ipso 取代, 328
 Ireland-Claisen, 686
 Jacobsen 反应, 351
 Lossen, 650,666
 Meinwald, 658
 Meisenheimer, 670
 Meyer-Schuster, 207
 Mislow-Evans, 687
 Nametkin, 657
 Neber, 136,665
 Orton, 348
 Schmidt 反应, 666~667
 S_N1 反应, 650
 Wallach, 691
 Wallach, 光化学, 8
 Wallach 1,2-迁移, 649
 Wittig, 670
 Wittig, 迁移倾向, 670
 Wittig 重排, 272
 Wolff, 120,600,662
 Wolff, Arndt-Eistert 合成, 662
 Wolff, 光化学, 662
 胺氧化物, 670
 苯偶酰-二苯基乙醇酸, 661
 重氮酮, 667
 氮烯, 121
 氮杂-Cope, 682
 氮杂-Wittig, 671
 苄苯胺, 347
 对位-Claisen, 684
 二- π -甲烷, 690
 N,N-二氯胺, 665
 二烯酮-苯酚, 660
 芳基羟胺, 418
 芳基羧酸脱羧, 350
 芳基自由基, 作为中间体, 655
 分子内, 649
 负离子转移, 648
 过氧化氢, 669
 环丙基, 轨道对称性守恒, 659
 环丙基, 双游离基, 659
 环丙烷卡宾对二烯烃, 659
 机理, 131
 甲基环丙基阳离子, 204
 甲基环丁烷阳离子, 205
 1,2-甲基迁移, 651
 简并, 650
 交叉试验, 649
 卡宾, 120,655
 来自醇的卤代烃的制备, 252
 联苯胺, 687~688
 联苯胺, 半联胺的形成, 687
 联苯胺, 标记实验, 688
 邻苯二甲酸离子, 350
 邻基团效应, 650
 N-氯乙酰胺, 348
 偶氮-Cope, 686
 N-偶氮胺, 348
 硼迁移, 664
 硼烷氧化醇, 380
 1,2-迁移, 在芳香族化合物裂解, 349
 1,2-迁移和立体化学, 650
 亲核, 649~654
 亲核性, 长程, 653~654
 亲核性, 氮烯, 649
 亲核性, 迁移倾向, 652~653
 亲核性, 碳阳离子, 649
 1,2-氢化物, 653
 醛, 660
 炔烃对二烯烃, 367
 双键的变化和亲电取代, 364
 碳正离子, 108,200~206,375,649
 碳正离子, NMR, 205
 酮, 660
 α -酮醇, 660
 烷基卡宾, 521
 稳定剂, 657
 烯丙基自由基, 430
 烯醇烯, 693
 烯烃中的双键迁移, 366
 N-硝基胺, 347
 协同性, 650
 1,3-溴迁移, 653
 N-亚硝基胺, 348
 阳离子和环丙烷, 651
 阳离子迁移, 648
 氧杂 Cope, 682
 氧杂二- π -甲烷, 690
 一个羟基醛, 酮, 660
 乙烯团体自由基, 655
 异腈, 670
 在多卤代苯中, 351
 在芳香族化合物, 417~419
 在芳香族化合物裂解, 349
 在硼烷反应羰基, 273
 在双环系统, 653
 在双自由基中, 655
 自由基, 跨环, 655
 自由基, 迁移倾向, 654
 自由基的, 118,648,654~655
 自由基的, 标记实验, 654
 自由基的, 醛的脱羧基化, 654
 自由基的 1,2-苯基迁移, 654
 [1,3]-重排
 氢 σ 迁移, Möbius-Hückel 方法, 679
 氢 σ 迁移, 以及前线轨道的方法, 679
 烷基 σ 迁移, 680~682
 烷基 σ 迁移, 轨道对称性, 680
 烷基 σ 迁移, 热和光化学, 680~681
 烷基 σ 迁移, 烯丙基乙烯基醚, 681
 烷基 σ 迁移, 乙烯基环丙烷, 681
 烷基 σ 迁移, 以及立体化学, 70
 烷基 σ 迁移, 自由基机理, 681
 [1,5]-重排
 σ 迁移, 678
 σ 迁移, 半联胺的形成, 688
 氢 σ 迁移, 678~680
 氢 σ 迁移, Möbius-Hückel 方法, 679
 氢 σ 迁移, 二烯基, 680
 氢 σ 迁移, 轨道对称性规则, 679
 氢 σ 迁移, 同侧和异侧, 678
 氢 σ 迁移, 以及前线轨道的方法, 679
 氢 σ 迁移, 与乙烯基氮杂环丙烷, 680
 同 σ 迁移, 684
 烷基 σ 迁移, 680~682
 烷基 σ 迁移, 立体化学, 680
 烷基 σ 迁移, 热和光化学, 680~681
 烷基 σ 迁移, 双自由基, 681
 [1,7]-重排, σ 迁移, 自由基环化, 680
 [2,3]-重排, [2,3]Wittig, 687
 σ 迁移, 436,686~687
 σ 迁移, Mislow-Evans, 687

- σ 迁移, 对映选择性, 687
- [3,2]-重排
- σ 迁移, 678
- σ 迁移, Claisen, 见 Claisen 重排
- σ 迁移, Cope, 见 Cope 重排
- [5,5]-重排
- σ 迁移的, 联苯胺重排, 688
- 重排, Wagner-Meerwein, 652, 656~657
- Stieglitz 重排, 668
- Zaitsev 的规则, 656, 656
- 冰片基阳离子, 656
- 和 Lewis 酸, 656~657
- 和 Nametkin 重排, 657
- 金刚烷, 657
- 逆频哪醇重排, 657
- 氢化物离子迁移, 656
- 稳定剂, 657
- 在萜类, 656
- 重排, 电环化, 673~678
- NMR, 677
- Möbius-Hückel 方法, 674
- 轨道对称性规则, 677
- 和超酸, 677
- 前线轨道的方法, 674
- 顺旋和对旋, 674
- 重排, 亲电, 648, 655
- 从头计算法研究, 655
- 重排, 烯丙基, 206, 367
- Grignard 反应, 266
- Meyer-Schuster 重排, 207
- 烯丙基化合物, 207
- 烯丙基卤化物与 LiAlH_4 , 255
- 烯丙基醇, 265
- 乙烯和环氧化物与 Grignard 试剂, 267
- 与亲核取代, 206~208
- 自然氧化, 439
- 自由基氯化, 435
- 重排甾烷, 89
- 稠环芳烃, 亲电芳香取代, 329
- 稠环化合物, 顺/反异构体, 78
- 臭氧, 见臭氧分解
- 1,3-偶极子, 510
- 氧化炔烃, 734
- 与胺反应, 733
- 与炔烃反应, 726
- 与烯烃反应, 435, 725~727
- 臭氧分解, 730
- p 特性, 张力, 88
- 苯, 726
- 标记实验, 727
- 臭氧化物的还原, 725
- 臭氧化物的氧化, 725
- 取代基效应, 725
- 炔烃, 726
- 双丙烯酰胺过氧化物中间体, 726
- 双环氧乙烷, 727
- 烯烃的立体化学, 726
- 臭氧化物, 725
- 氘, 在炔烃上的标记, 211
- 氟化作用, 芳香环, 试剂, 332
- 氟交流和亲电芳香取代, 332
- 传导旅行机理, 364, 367
- 船式构象, 83
- Cope 重排, 682
- 苯衍生物, 22
- 稠环芳烃, 22
- 串联邻近双官能团化, 491
- 垂直不对称面, 见手性轴
- 醇
- Birch 还原, 482
- Dess-Martin 氧化, 722
- Koch-Haaf 还原, 276
- Meerwein-Ponndorf-Verley 还原, 575
- Oppenauer 氧化, 722
- Pinner 合成, 567
- Swern 氧化, 721
- 对炔的加成, 474
- 环, 跨环醚化, 438
- 环, 氧化切割, 724
- 环氧, 开环, 226
- 乙烯基环醇, σ 迁移, 688
- 甲基, 卤仿反应, 388
- 来自 Grignard 试剂和醛或酮, 379, 577~579
- 来自胺, 242, 666
- 来自醇, 664
- 来自芳香化合物, 343
- 来自硅烷的羟基化作用, 236
- 来自过氧化氢, 742
- 来自过氧化物, 743
- 来自环氧烷, 258, 267
- 来自醚, 678
- 来自硼烷, 380, 679, 680, 699
- 来自醛, 344, 746
- 来自酸的衍生物, 278, 582, 739
- 来自羧酸, 738
- 来自酮, 344, 579~581
- 来自烷烃, 730
- 来自烯烃, 435, 463, 472
- 来自烯烃, 作为试剂, 435
- 来自有机化锂试剂和醛或酮, 577~579
- 来自酯, 582, 739
- 酶的氧化, 722
- 氢化作用, 258
- 氢解作用, 258
- 三氟甲磺酸酐, 241
- 三甲基铝反应, 266~267
- 试剂用于氢解作用, 257
- 酸强度顺序, 170
- 通过 Barbier 还原, 577
- 通过 Bouveault-Blanc 法, 739
- 通过 Cannizzaro 反应, 576
- 通过 MLi-TiCl_3 偶联, 266
- 通过 Payne 重排, 513
- 通过 Tamao-Fleming 氧化, 236
- 通过 Wittig 重排, 678
- 通过醛或酮的还原, 574~577
- 脱氢作用, 721
- 脱水, 235, 633
- 脱水, Zaitsev 规则, 633
- 氧化, Collins 试剂, 721
- 氧化, Corey 试剂, 721
- 氧化, Fremy 盐, 721
- 氧化, Jones 试剂, 721
- 氧化, TEMPO-NCS, 721
- 氧化, TPAP, 721
- 氧化, 吡啶氯铬酸钾, 721
- 氧化, 吡啶重铬酸盐, 721
- 氧化, 二茂钴复合物, 721
- 氧化, 高价碘试剂, 721
- 氧化, 高锰酸盐, 超声, 721
- 氧化, 铬酸盐, 机理, 721
- 氧化, 铬衍生物, 732
- 氧化, 基于 DMSO 的试剂, 721
- 氧化, 酶, 722
- 氧化, 羟胺盐, 721
- 氧化, 四氧化钨, 721
- 氧化, 通过自由基, 435
- 氧化, 微波, 721
- 氧化, 与硝酰自由基, 721
- 氧化得环醚, 437
- 氧化得醛或酮, 721~722
- 乙酸磷酸酐酰基化, 237
- 有旋光性的, 硼氢化反应, 484
- 与 DAST 反应, 253
- 与 Grignard 试剂反应, 257
- 与 HI 反应, 253
- 与 Lawesson 试剂反应, 243
- 与 POCl_3 反应, 241

- 与 PPh_3 和 CBr_4 反应, 253
 与重氮化合物反应, 235
 与重氮甲烷反应, 235
 与叠氮酸反应, 245
 与二硫化碳反应, 568
 与二氧吡喃反应, 474
 与芳基卤化物反应, 414
 与磺酰胺反应, 252
 与磺酰氯反应, 282
 与腈反应, 567, 597
 与卤化磷反应, 253
 与氯化氰反应, 576
 与氯三甲基硅烷反应, 257
 与醚的反应, 235
 与内酯反应, 238
 与偶氮二异丁腈反应, 245
 与醛或酮反应, 566
 与三氧化硫反应, 241
 与四乙酸铅反应, 437
 与酸酐反应, 236
 与羧酸反应, 237~238
 与碳酸酐氯反应, 236
 与烷基卤化物反应, 276
 与镧盐反应, 236
 与烯醇醚反应, 238
 与烯烃反应, 474
 与酰胺反应, 239
 与酰基卤化物反应, 236
 与亚硫酸酐反应, 241, 253
 与亚硝酸反应, 241
 与异硫氰酸盐反应, 567
 与异氰酸酯反应, 567
 与酯的反应, 238
 转变成醚, 235
- 醇, 烯丙基**
 Grignard 试剂偶联, 266
 Mislow-Evans 重排, 695
 来自环氧化物, 634
 来自醛和烯丙基硅烷, 581
 来自烯基亚砷, 695
 用于试剂还原, 481
- 醇, 烯基, 断裂, 645**
醇, 烯基, 脱水, 633
- 醇解**
 环氧化物, 236
 内酯, 238
 酸酐, 236
 酰胺, 239
 酰基卤化物, 236
 酯, 238
- 次磷酸, 与烯烃的反应, 501**
 次磷酸, 22
 与芳基重氮盐反应, 445
次氯酸, 与烯烃的反应, 501
次氯酸钠
 环酮的氧化裂解, 725
 与氨水和硼烷反应, 381
次氯酸盐
 钠, 与胺反应, 391
 与烯烃的反应, 501
次溴酸, 与烯烃的反应, 501
次溴酸钠
 与胺的反应, 391
 与酰胺的反应, 665
- 从头计算法, 酸的强度计算, 158**
从头计算法研究, 17, 18
 Mills-Nixon 效应, 329
 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应, 193
 氮烯, 121
 环丙烷的亲电加成, 470
 2-降冰片基正离子, 204
 立方烷正离子和 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应, 195
 酸和碱, 164
 羰基的亲核加成, 562
 [1,2]-烷基迁移, 亲电性, 663
 烯醇盐负离子, 113
 原子轨道, 溴离子, 462
 自由基的过渡态结构, 429
- 醋酸汞, 与双环胺反应, 720**
醋酸锰(III), 与烯烃的反应, 509
醋酸铊(III), 烯炔与胺的反应, 508
醋酸铜, 与羧酸和四乙酸铅反应, 728
- 催化**
 Brønsted 催化方程, 163
 Brønsted 关系, 179
 Marcus 方程, 163
 常规, 163
 机理, 137
 碱, $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反应, 405
 碱催化反应, 163
 酸-碱, 163~164
 特定的, 163
 特定的酸, 163
 酮烯醇互变异构, 368
 相转移, 222~223
 相转移, 见相转移催化
 在 Diels-Alder 反应中, 513
 在四面体机理中, 209
- 催化劑**
 [2+2]-环加成, 521
 Cope 重排, 682
 Friedel-Crafts 反应, 338
 Lindlar, 478
 Mukaiyama 羟醛反应, 587
 Rosenmund, 479
 σ 键重排, 689
 胺烷基化, 244
 钯, 见钯催化剂
 光学活性, Prins 反应, 596
 加氢, 478
 加氢, 芳构化, 719
 加氢, 醛或酮, 574
 碱, Knoevenagel 反应, 587
 卤代芳烃的制备, 244
 羟基烯炔, 504
 亲核的, 吡啶, 281
 手性, 奎尼丁, 599
 烯反应, 488
 烯炔的复分解, 688
 异构, 478
- 催化氢化, 见氢化**
 达玛烷二烯醇, 486
 大环张力, 90
 大角张力, 89
 单电子转移, 见 SET
 单分子亲核取代, 见取代, $\text{S}_{\text{N}}1$
 单过氧邻苯二甲酸镁, 506
 单环化合物, 见环化合物
 单烯(ene)反应, 487
 催化剂, 488
 富勒烯, 487
 逆-, 488
- 单线态**
 光化学, 146, 147, 150
 2,5-环己二烯酮的光解, 690
 卡宾, 119, 120, 377, 522
 氮烯, 121
- 单线态氧**
 与碳氢化合物反应, 439
 与烷烃反应, 439
 与烯烃的反应, 506
 与烯烃的立体化学反应, 439
 自然氧化, 439
- 单酯, 见羧酸, 单酯**
 胆酸, 拆分, 74
 胆甾-3,5-二烯, 152
 3 α -胆甾烷醇, 720
 胆甾-6-烯-3-酮, 377
 氮
 键合, 6
 PES 谱, 5~6
 与有机锂试剂反应, 382
 氯化锂, 与酰基卤化物反应, 247

- 氮酸, 38
 与醇反应, 244
 与芳香族化合物反应, 335
 与环酮反应, 667
 与羧酸反应, 666
 与酮反应, 667
 与烯炔反应, 477
 氮酸, 见硝基化合物
 氮酸酯, 与硝基阴离子的取代, 225
 氮镱离子, 121
 氮烯, 121
 氨基酸, 炔烃加成, 508
 插入反应, 121, 373
 重排反应, 121
 从头计算研究, 121
 单线态与三线态, 121
 氮镱离子, 121
 定义, 121
 夺取反应, 121
 二聚反应, 121
 氮杂环丙烷的形成, 508
 加成反应, 121
 来自叠氮, 121, 374
 偶氮苯, 121
 亲核重排, 649
 羰基, 插入反应, 373
 形成过程中的消去, 121
 在 Curtius 重排中的中间体, 666
 在 Hofmann 重排中的中间体, 665
 在 Lossen 重排中的中间体, 666
 氮叶立德, 见叶立德
 氮-Cope 重排, 690
 氮杂-Wittig 重排, 671
 氮杂环丙烷
 Darzens 缩水甘油酯的合成, 590
 还原, 259
 挤出反应, 645
 来自氨基醇, 244
 来自叠氮, 508
 来自叠氮醇, 251
 来自叠氮碘, 504
 来自共轭酰胺, 244
 来自环氧胺, 245
 来自环氧化物, 251
 来自三唑啉, 508
 来自脞, 741
 来自烯炔, 508
 来自溴胺, 244
 来自亚胺和重氮烷, 584
 来自亚胺酯和卤酯, 590
 两可基质, 225
 热解, Wohl-Ziegler 溴化, 434
 热解和与烯炔反应, 511
 热解生成氮烯, 373
 乙烯基, [1,5]-氢 σ 迁移重排, 680
 与 N_2O_5 反应, 241
 与氨的反应, 245
 与胺的反应, 246
 与醇盐反应, 236
 与亲核试剂反应, 218
 与炔烃的反应, 511
 与亚硝酸反应(消去), 641
 与有机金属化合物反应, 267
 氮杂环丁二烯,
 与 N_2O_5 反应, 241
 制备, 244
 氮杂金刚烷酮, 89~90
 氮杂双烯, 在 Diels-Alder 反应中, 517
 当归酸, 来自乙烯基溴, 364
 氘代
 芳香环, 试剂, 332
 亲核取代效应, 214
 碳氢化合物, 366
 外型-氘代-外型-降冰片基乙
 酸酯, 689
 与烷烃的催化交换, 479
 氘交换和亲电芳环, 取代, 332
 氘同位素效应, 141
 德拜单位, 8~9
 等反转, 364
 等价的超共轭效应, 36
 等消旋, 364
 底物
 S_E1 反应效应, 365
 机理, 130
 两可, 225
 亲核取代反应性, 216
 底物效应
 分支, 211
 关于取代, 211~214
 底物因素, Swain-Scott 方程, 217
 碘
 Simonini 反应, 449
 高价, 醇的氧化, 722
 高价, 内酯形成, 238
 高价, 酯的形成, 238
 亲电芳香取代, 337
 与甲基酮反应, 388
 与硼烷反应, 381
 与炔烃的反应, 500
 与烯炔和氯胺-T 的反应, 509
 与乙烯硼烷和 NaOH 反应, 672
 自由基取代, 433
 碘代内酰胺化作用, 501
 碘代三甲基硅烷
 醛和酮的同系化反应, 663
 碘仿, 通过卤仿反应, 388
 碘化
 芳重氮盐, 416
 酮和醛, 370
 碘化锂, 与酯反应, 254
 碘化钨
 [2,3]Wittig 重排, 687
 Knoevenagel 反应, 588
 Prins 反应, 596
 和 Wurtz 反应, 261
 还原吡啶, 482
 还原胺, 257
 环扩大双环酮, 664
 偶合酰基卤化物, 227
 异硫氰酸酯的还原, 577
 碘化物, 见卤化物
 碘化物, 烷基
 来自 Katritzky 吡啶-吡啶的
 方法, 254
 来自胺, 254
 来自醚和 HI, 252
 来自酯, 254
 碘化物, 乙烯, 来自炔烃和硼烷, 381
 碘化乙烷与胺和二氧化碳的反应, 391
 碘离子
 二卤化物的消去, 641
 放射性, 在 S_N2 反应, 193
 与二甲苯磺酰基胺反应, 254
 碘酸
 $KMnO_4$ 的氧化裂解, 727
 二醇的氧化裂解, 724
 电磁频谱, 146
 电负性, 8
 Pauling 和 Sanderson, 8
 取代, 8
 电荷分布, 苯镱离子, 327
 电荷转移谱, EDA 复合物, 50
 电荷转移紫外峰, 电离能力, 222
 电化学
 Kolbe 反应, 448
 Wacker 进程, 733
 二聚酮, 744
 二氯化物的偶联, 262
 卤代芳烃的脱卤, 351
 卤代烃的还原, 255
 炔烃的氧化, 734
 脞的脱水, 643

- 硝基化合物的还原, 746
- 电环化重排, 673~678
- Möbius-Hückel 法, 674
- NMR, 677
- 超强酸, 677
- 轨道对称性规则, 677
- 前线轨道方法, 674
- 顺旋/对旋旋转, 674
- 电介质效应, 在溶剂中, 算法, 220
- 电高价, 热力学, 酸, 170
- 电离能力
- 电荷转移紫外峰, 222
- 溶剂, 221
- 溶剂, 图表, 222
- 电离势
- PES, 5~6
- 电负性, 8
- 电子
- 孤对电子, 空间的要求, 11
- 孤对电子和键角, 11
- 价态, 7
- 作为波, 2
- 电子供体-受体复合物, 50
- 电子供体-受体复合物, 也见复合物
- 电子亲和, 电负性, 8
- 电子释放基团, σ -值, 178, 179
- 电子顺磁共振, 见 ESR
- 电子效应
- 环氧化烯烃, 505
- 碳正离子中的迁移倾向, 653
- 在 Claisen 重排中, 685
- 自由基的形成, 430
- 电子衍射, 键长, 10
- 电子转移
- 氧化还原, 718
- 电子自旋共振, 见 ESR
- 电子组态, 4~5
- 调聚物, 来自自由基对烯烃的加成, 465
- 叠氮化碘
- 来自烯烃, 503
- 与烯烃反应, 503
- 转变成氮杂环丙烷, 503
- 叠氮化合物
- 1,3-偶极子, 510
- 氮烯的热分解, 121
- 碘代, 来自烯烃, 503
- 碘代, 转变成氮杂环丙烷, 503
- 芳基, 与胺反应, 666
- 还原及试剂, 741
- 环烷的, 通过 Curtius 重排的环扩
- 张, 666
- 磺酰, 与活性亚甲基反应化合物, 372
- 甲苯磺酰基, 与有机锂反应, 381
- 来自胺 *N*-氧化物, 742
- 来自胂, 390
- 来自卤代烃, 251
- 来自醛, 251
- 来自烯烃, 477, 503
- 三甲基硅, 与芳香化合物反应, 335
- 试剂的制备, 251
- 水解, 381
- 烷基, 热解, 666
- 烷基和重氮离去基团, 219
- 酰基, Curtius 重排, 666
- 酰基, 来自酰肼和亚硝酸, 666
- 酰基, 热解, 666
- 与炔烃的反应, 511
- 与烯烃反应, 508, 509
- 与锡氢化物和自由基反应, 654
- 与酰胺反应, 372
- 叠氮化三甲基硅, 与芳香化合物反应, 335
- 叠氮离子
- 与卤代烷反应, 251
- 与烯烃反应, 503
- 与酰基卤化物反应, 251
- 叠氮氯化亚甲基二甲基铵, 335
- 叠氮酰胺, 来自酰胺, 372
- 叠氮酰基, 见叠氮
- 来自酰基卤 252
- 丁胺, 重氮化反应, 219
- 丁二醇, 137
- 2-丁烯-1-醇, 与 SOCl_2 反应, 207
- 3-丁烯-2-醇, 与 SOCl_2 反应, 207
- 叔丁氨, 水解, 232
- 叔丁醇, 钾, 111
- 叔丁基苯, 硝化, 邻/对位比例, 327
- 叔丁基过氧化氢, Sharpless 环氧化作用, 506
- 叔丁基锂, 112
- 叔丁基锂混合聚集, 113
- 叔丁基硫代硝酸盐, 与酮反应, 372
- 叔丁基吡啶, 碱强度, 168
- 叔丁基酸, 酸强度, 167
- 叔丁基自由基, 655
- 叔丁基自由基, 117
- 顺式 2-丁烯, 137
- 仲丁基甲苯磺酸盐, 溶解, 205
- 丁基锂, 113
- c* 和 *r* 的系统命名法, 78
- 与硫羰内酯反应, 583
- 与溴苯反应, 333
- 丁腈叶立德, 1,3-偶极子, 510
- 丁腈酯, 来自亚硝酸盐的取代, 225
- 丁烷
- 构象能图, 82
- 邻位交叉构象, 81~82
- 动力学
- E2 消去, 620
- E1 消去, 623
- $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应, 193, 194
- $\text{S}_{\text{N}}2$ 反应, 191
- 半衰期, 139
- 动力学与热力学控制, 134~135
- 二级反应, 138
- 二级同位素效应, 141
- 反应, 132~133
- 反应坐标, 132
- 分类, β -消去, 624
- 分子状, 138
- 关环反应, 133
- 过渡态, 132
- 核磁共振, 139
- 机理, 137~140
- 扩散控制, 132
- 内酯, 133
- 频率因子, 140
- 平衡, 139
- 溶剂同位素效应, 141
- 三级反应, 138
- 四面体机理, 208
- 速率常数, 133, 138
- 速率规则, 137
- 速率控制步骤, 138
- 稳态近似, 138
- 一级反应, 138
- 一级同位素效应, 141
- 与硝鎓离子反应, 333
- 中间体, 133
- 准一级, 139
- 动力学拆分, 72, 74
- 环氧化, 74
- 双羟基化, 74
- 动力学拆分, 也见拆分
- 动力学和热力学控制, 134~135
- 动力学酸度, 109
- 对苯二酚
- 芳构化试剂, 719
- 来自醇的还原, 574
- 笼形包合物, 53~54
- 对称禁止跃迁, 209

- 对称歧化(作用), 烷烃对烯烃的加成, 485
 对称性, 平面, 光学活性, 61~62
 对二环庚二烯并萘, 34
 对环芳烷
 NMR, 23
 光学活性, 65~65
 环电流, 23
 结构扭曲, 21~22
 通过酮醇缩合, 744
 对环戊二烯并萘, 34
 对甲苯磺酸酐
 Neber 重排, 665
 碱的重排, 665
 碎裂得到腈, 643
 对甲苯磺酰甘氨酸, Knoevenagel 反应, 588
 对溴苯磺酸盐, 离去基团, 218
 对螺旋旋转, 在电环化重排中, 674
 对映体
 E2 反应, 621
 比旋, 61
 拆分, 73~75
 拆分, 定义, 60
 定义, 60
 对映异位原子, 79~80
 反应速率, 60
 光学纯度, 75
 光学对映体, 60
 面的对称性, 61~62
 外消旋混合物, 定义, 60
 外消旋体, 定义, 60
 物理性质, 60
 旋光, 60~61
 左旋和右旋异构体, 60
 对映体组成, 通过衍生化, 68~69
 对映选择性
 HCN 对醛或酮的加成, 595
 Heck 反应, 443
 Knoevenagel 反应, 587
 催化加氢, 478
 共轭加成, 492
 [3+2]-环加成, 511
 环氧化物消去, 634
 环氧衍生物, 来自硫叶立德和醛或酮类, 599
 金属卡宾, 522
 酮的还原, 575
 酮烯醇负离子和卤代烷, 269
 脱卤化氢, 638
 烯醇负离子, 有机靶化合物, 269
 亚胺的还原, 577
 有机锂试剂对亚胺的加成, 583
 与 Baeyer-Villiger 重排, 668
 与醛或酮的烯酮反应, 599
 在[2,3] α -位移重排中, 687
 在 Baylis-Hillman 反应中, 581
 在 CO、烯烃和水的反应中, 495
 在 Darzen 缩水甘油酯缩合中, 590
 在 Diels-Alder 反应, 513
 在 Ireland-Claisen 重排中, 686
 在 Mukaiyama 羧醛反应中, 587
 在 Pauson-Khand 反应中, 525
 在 Prins 反应中, 596
 在 Pummerer 重排中, 747
 在 Reformatsky 反应中, 581
 在 Stork 烯胺反应中, 376
 在硼酸酯与有机锂试剂中, 672
 在羧酸反应中, 585
 在醛与烯丙基硅烷的反应中, 581
 在酮的还原中, 741
 在亚胺和氧化氢反应中, 595
 在亚胺和重氮烷的反应中, 584
 在有机化合物与醛或酮的反应中, 578
 在有机金属化合物与酮的反应中, 580
 在杂原子 Diels-Alder 反应中, 517
 对映选择性反应, 定义, 73
 对映选择性质子化, 烯醇阴离子, 379
 对映异位的, 定义, 79
 对映异位面, 80
 对映异位原子, 79~80
 钝化基团, 亲电芳香取代, 325~326, 328
 多环芳香烃
 Friedel-Crafts 酰基化, 341
 稠环张力, 22
 扭曲的, 22
 亲电芳香取代, 328~329
 多环小环化合物, 张力, 88~89
 多聚甲醛, 597
 多聚磷酸, 344
 Friedel-Crafts 酰基化, 341
 与烯醇-醇的反应, 368
 多聚烷基化, 在 Friedel-Crafts 烷基化, 339
 多肽合成, 248
 多肽合成, DCC, 248
 多烯类化合物
 阳离子环化, 486
 自由基环化, 487
 多重键, 见键合, 多重键
 银酸
 Jones 试剂, 与氧化裂解, 727
 和烯烃与 Chloramine-T 反应, 508
 与烯烃的反应, 504
 噁嗪
 Meyers 合成, 272
 与有机锂试剂反应, 272
 转换酮, 273
 转换为醛, 272
 噁嗪亚胺盐
 Grignard 试剂反应, 273
 烷基化, 273
 噁嗪阴离子, 与卤代烷反应, 272~273
 噁烷, 见环氧化物
 噁唑啉
 芳基, 与 Grignard 试剂反应, 413
 与有机锂试剂反应, 273
 噁唑酮, 醛、酮的不对称还原, 575
 苄, 与 DBr 反应, 463
 恶臭假单胞菌, 芳香族化合物的双烷基化, 505
 蒽
 Dewar 结构, 21
 光二聚体, 键长, 10
 加氢还原, 482
 与苯炔的反应, 512
 与溴的反应, 25
 在 Diels-Alder 反应, 512
 儿茶酚, 奎宁的氧化, 723
 儿茶酚, 氧化裂解, 728
 儿茶酚硼烷, 381, 485
 二(2-甲氧基乙氧基)铝氯化钠, 见红铝
 二(*s*-三甲基吡啶)碘(I)四氟硼酸盐, 733
 二(吡啶甲酸)铁(II), 730
 二(二苯膦基)乙烷, 见 dppe
 二- π 甲烷重排, 690
 二- π 甲烷重排, 氧杂, 690
 二氨基联苯
 来自联苯胺重排, 687
 来自氮化偶氮苯, 687
 二胺
 1,4'-二氨基联苯, 688
 环的, 异头效应, 85
 来自氮杂环丙烷, 245, 246
 来自烯炔, 508
 邻, 镍双氧水的氧化, 728
 氧化裂解, 724
 2,4-二苯环丁烷二羧酸, α -手性, 62

- 二苯基磷化锂, 环氧化物的消去, 640
 二苯基膦乙烷, 酸性氯化物的还原, 259
 二苯甲基对甲苯磺酸盐, 水解, 227
 二苯甲硫酮, 与苯基锂反应, 562
 二苯甲酮, 光化学, 152
 二苯甲酮-4-羧酸, 730
 二苯氧甲烷, 194
 二苯阳离子, 106
 二醇
 芳香性, 氧化铬, 722
 环丙烷的形成, 265
 环的, 来自二醛, 744
 环醚的脱水, 234
 来自 Grignard 反应, 579
 来自芳香族化合物, 505
 来自环氧化物, 229, 691
 来自内酯, 739
 来自醛或酮的还原偶联, 743~744
 来自酸酐, 739
 来自酮类或醛类, 590
 来自烯烃, 137
 来自烯烃和甲醛, 596
 内酯的氧化, 732
 频哪醇重排, 652
 氢解作用, 257
 酸的重排, 657~658
 碎裂反应, 642
 通过 Gomberg-Bachmann 频哪醇合成, 744
 通过 Prevost 方法, 504
 通过 Prins 反应, 596
 通过 Tollens 反应, 590
 通过光化学二聚作用, 744
 氧化裂解, 724
 与 $\text{LiAlH}_4\text{-TiCl}_3$ 反应, 265
 与二氯化碳反应, 639
 与有机锂试剂反应, 639
 二醇, gem-, 见水合物
 1,2-二醇
 来自烯烃, 503~505
 转换成环硫酸盐, 226
 二氮丙啶, 分解, 120
 1,4-二氮杂二环[2.2.2]辛烷, 见 DABCO
 1,5-二氮杂二环[3.4.0]酮 3-烯, 见硝基
 1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一烯, 见 DBU
 二碘甲烷和 Simmons-Smith 反应, 523
 二芳基肼, 见氢偶氮基化合物
 2,3-二芳基硫杂丙烯环-1,1-二氧化物, 641
 二氟胺, 与胺反应, 258
 dig, Baldwin 规则, 134
 二氟化合物, 573
 二氟化合物, 1,2-二氟乙烷, 82
 二氟化物, 来自脂肪, 574
 二氟化氙和芳香氟化, 338
 1,1-二环丙基烯, 681
 二环己基并 18-冠-6, 223
 二环己基脲, 与 DCC 的酯化作用的产物, 237
 二环己基碳二亚胺, 见 DCC
 二环己基酰胺锂, 与二卤化物和羰基化合物, 578
 二环戊二烯丙苯, 34
 二环反应, 138
 二级反应, $\text{S}_{\text{N}}2$, 191
 二级同位素效应, 141
 二甲氨基氮杂菲, 168
 4, *N,N*-二甲氨基吡啶 (DMAP), 236, 639
 二甲氨基苄, 168
 二甲胺, 碱强度, 169
 二甲苯 (间), 乙酰化作用, 异构体分布, 330
 二甲苯磺酰胺, 作为离去基团, 219
 二甲苯磺酰基胺, 与碘离子反应, 254
 二甲基 (甲硫) 硫氟磺酸盐, 509
 二甲基丙二酸, pK_a 值, 168
 3,3-二甲基-1-丁基阳离子, 653
 3,5-二甲基环己醇, 78
 1,2-二甲基环己烷, 与溴反应, 463
 二甲基环戊二烯钛, 594
 二甲基甲酰胺, 二甲基缩醛, 234
 二甲基甲酰胺, 见二甲基甲酰胺
 二甲基硫化物
 与苯酚反应, 345
 与二氯硼烷的复合物, 484
 与碱反应, 279
 二甲基硫化物, 也见硫醚
 二甲基氯化铝, Prins 反应, 596
 二甲基双环氧乙烷
 二胺的氧化裂解, 724
 芳香二醇的氧化, 723
 硫醇的氧化, 734
 烯烃的氧化, 730
 氧化酮, 436
 与异氰酸酯的反应, 734
 3,3-二甲基戊醛, 655
 二甲基亚砷 (DMSO)
 Ag_2O , 硅烯醚的偶联, 735
 Cope 消去, 636
 Ramberg-Bäcklund 反应, 640
 苯硫酚的形成, 411
 环氧化物水解, 229
 卤代芳烃化合物与阴离子的反应性, 407
 卤代烃的氧化, 731
 亲电芳香取代, 337
 氟化物和卤代烷的反应, 274
 碳负离子, 与芳香族硝基化合物反应, 415
 氧化醇, 721
 与酚类和 DMSO 反应, 345
 与碱反应, 279
 作为 $\text{S}_{\text{E}}1$ 的溶剂, 363
 作为溶剂, 220
 二甲基亚砷类试剂, 用于醇的氧化, 722
 二甲基亚甲基硫叶立德与醛或酮的还原, 598
 二甲基亚烷基阳离子, 105
 二甲基胺
 消去反应, 643
 氧化, 724
 3,4-二甲氧基二苯基醋酸, 194
 二甲氧基硫叶立德
 与芳香硝基化合物反应, 415
 与醛或酮反应, 598
 1,2-二甲氧基乙烷, 113
 二价自由基, 见自由基
 二腈
 来自邻二胺, 728
 来自亚硝酸盐, 594
 通过 Thorpe 反应, 594
 与氨反应, 571
 二聚
 Grignard 试剂, 447
 氮烯, 121
 二烯烃, 525
 光化学, 152
 卡宾, 120
 炔烃, 442, 487
 烷烃, 441
 烯烃, 518
 烯烃的自由基加成, 464
 烯酮的, 599
 有机铝酸锂, 447
 有机铜酸盐, 447
 自由基的, 116
 二聚体, 二烷基酰胺碱, 168
 二聚体机理, $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反应, 405

- 二联苯四苯并[*a,c,h,j*]蒽, 22
- 二硫醇类
 α -二硫代亚甲基酮, 590
- 二硫代氨基甲酸酯, 来自胺和 CS_2 , 571
- 二硫代羧酸, 来自 Grignard 试剂和 CS_2 , 583
- 二硫代羧酸酯, 来自羧酸, 568
- 二硫化碳
 羧胺的还原, 741
 与 Grignard 试剂反应, 583
 与胺反应, 571
 与醇反应, 568
 与脲反应, 590
- 二硫化物
 来自 Bunte 盐, 243
 来自硫醇, 735
 来自卤代烷, 243
 与烯醇负离子反应, 374
 与烯烃的反应, 506
 与锌和酸反应, 743
- 二硫化物离子, 与卤代烷反应, 243
- 二卤化物
 E2 类反应, 621
 Friedel-Crafts 烷基化, 339
 Grignard 反应, 578
 Grignard 试剂的形成, 384
 Wurtz 反应, 261
 混合, 来自烯烃, 500
 来自醛, 573
 来自炔烃, 472
 来自酮, 573
 来自烯烃, 500
 水解, 226
 消去反应, 641
 与丙二酸阴离子反应, 268
 与硫化物离子反应, 242
- 二氯苯, 苯炔中间体, 409
- 1,3-二氯丁烷, 两可基质, 225
- 二氯二甲基钛与醛或酮的还原, 580
- 2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌, 见 DDQ
- 二氯化物, 电化学偶联, 262
- 二氯化硫, 与芳香化合物的反应, 336
- 二氯环戊二烯钛
 环氧的还原, 740
 酯的还原, 740
- 二氯甲基醚, 反应
 芳香族化合物, 343
- 二氯甲基醚, 与锂反应
 三乙基烷基化合物, 672
- 二氯卡宾, 119
- 二氯卡宾, 形成, 120
- 二氯硼烷-二甲基硫, 484
- 二氯乙基铝, Prins 反应, 596
- 1,1-二氯乙烯, 与乙醇盐反应, 210
- 1,2-二氯乙烯, 与乙醇盐反应, 211
- 1,4-二氯-1,3-丁二烯, 677
- 2,2'-二萘肼, 688
- 二茂钴复合物, 醇的氧化, 721
- 二茂铁, 键合和芳香性, 27
- 二茂铁, 稳定性, 27
- 二面角, 构象, 81
- 二氢吡喃, 与醇反应, 474
- 二氢菲, 中间体
 在均二苯代乙烯的光环化反应中, 678
- 二氢奎尼丁烯烃的双羟基化, 505
- 2,5-二氢噻吩-1,1-二氧化物, 640
- 2,7-二氢噻庚英-1,1-二氧化物, 640
- 二醛
 与锆磷复合物的环化, 746
 自由基环化, 744
- 二炔烃
 Cadiot-Chodkiewicz 反应, 442
 来自炔烃, 274, 442
 来自炔基硼烷, 447
 通过 Eglinton 反应, 442
 通过 Glaser 反应, 442
 与胺反应, 476
 与锆复合反应, 487
- 1,5-二炔烃, Cope 重排, 682
- 二噻烷
 构象, 85
 噻的形成, 271
 阴离子, 271
 与阮内镍反应, 272
 与有机锂试剂反应, 271
- 二噻烷阴离子
 与环氧化物反应, 272
 与卤代烷反应, 271
- 二羧基乙炔, 与溴反应, 462
- 二酮
 来自草酸的二咪唑, 583
 来自芳香羧酸, 745
 来自环氧酮, 658
 来自炔烃, 726, 734
 来自酮, 729
 裂解, 387
 酰基卤化物, 277
 氧化裂解, 724
 与肼反应, 572
- 转换到烯醇醚, 235
- 1,4-二酮
 来自硅烯醚, 735
 来自烯醇负离子的偶联, 735
 水解, 566
- 1,4-二酮, 来自炔烃和有机锂试剂, 494
- 二烯醇, 氧-Cope 重排, 690
- 二烯炔
 HI 的气相加成, 472
 Paterno-Biichi 反应, 600
 氮杂, 见氮杂二烯
 二聚, 525
 反向, Diels-Alder 反应, 512
 共轭, 来自乙烯基硼烷, 673
 共轭, 酰化的, 374
 共轭, 与卤代烷反应, 503
 关环, 前线轨道的方法, 674
 轨道对称性, 674
 环的, 91
 环状, 在 Diels-Alder 反应, 512
 来自二烯, 678
 来自 3-二氧噻吩烯的热解, 513
 来自共轭消去, 633
 来自卡宾, 659
 来自炔丙醇, 367
 来自炔丙醚, 266
 来自炔醇, 633
 来自炔烃, 367
 来自炔烃和 Schwartz 的试剂, 487
 来自双环丁烷, 690
 来自烯丙基乙酸酯的热解, 635
 来自乙酸炔丙酯, 266
 来自乙烯锡化合物, 443
 炔烃的异构化, 368
 三聚, 525
 手性, Diels-Alder 反应, 513
 双键异构化, 471
 水合, 474
 顺式, Diels-Alder 反应, 512
 碳负离子的加成, 486
 通过 CO 的挤出, 643
 通过 Ramberg-Bäcklund 反应, 640
 与硅烷反应, 499
 与卡宾反应, 522
 与氯磺酰异氰酸酯的反应, 600
 与氯磺酰异氰酸酯反应, 600
 与硼烷反应, 485
 与醛或酮反应, 600
 与烯丙基卤化物的偶联, 264
 与烯炔反应, 511~517

- 与烯酮的反应, 518
与氧气反应, 506
与有机铅化合物反应, 499
与杂原子烯烃反应, 517
杂原子, 与烯烃反应, 517
在[2+2]-环加成中, 518
紫外吸收光谱, 147
阻碍旋转, 64
- 1,4-二烯烃
2- π -甲烷重排, 690
光解的, 690
加成反应, 466
- 1,5-二烯烃
来自1,5-二烯, 682~684
通过Cope重排, 682~684
- 二烯酮类和Nazarov环化, 487
二酰胺, 通过Ugi反应, 601
二酰亚胺
二聚化, 121
偶氮化合物的反应, 742
与烯烃反应, 480
- 二硝基甲烷, p*K*_a值, 110
对二硝基苯, 偶极矩, 9
- 二溴化物
1,2-二溴-1,2-二苯乙烷, E2消去, 621
1,2-二溴乙烷, 偶极矩, 9
2,2-二溴丁烷, E2消去, 621
来自烯烃, 500
来自胺, 573
- 二溴甲基和Simmons-Smith反应, 523
二溴卡宾, 119
二溴氰尿酸, 芳环溴化, 337
二溴酮, 与有机铜酸盐反应, 263
二氧化氮和酰胺水解, 232
- 二氧化硫
来自环砜的挤出, 646
溶剂用于酮的氧化裂解, 725
与芳基重氮盐反应, 446
与碳氢化合物和氯的反应, 440
作为溶剂, 194, 220
- 二氧化锰, 氧化硫醚, 735
- 二氧化碳
Grignard试剂反应, 583
Story合成中的挤出, 646
超临界, 作为溶剂, 222
超临界及Diels-Alder反应, 513
来自过氧化物的挤出, 646
与胺和碘化乙烷的反应, 391
与苯氧化物反应, 343
与醇盐反应, 568
与磷叶立德反应, 594
与有机锂试剂反应, 382
- 二氧化硒
Sharpless方法, 436
催产素氧化酮, 729
脱氢, 720
氧化碳氢化合物, 720
氧化酮, 718
与烯烃反应, 436
- 二氧六环
构象, 84~85
同异头基相互作用, 85
参与取代反应, 198
- 二氧噻吩烯
Diels-Alder反应, 513
热解, 513
- 1,3-二氧杂环[8]-2,7-吡芳烷, 22
- 二乙基重氮, 与醛的反应, 374
- 二乙基汞, 113
- 二乙基锌
Simmons-Smith反应, 524
与醛反应, 581
- 二乙烯环丙烷, Cope重排, 682
- 二乙烯乙二醇, 235
作为S_E1的溶剂, 363
- 二异丙基氨基锂
结构, 168
酮烯醇负离子的形成, 269
烯醇负离子的形成, 378
与*N*-氯丙胺反应, 637
与醛反应, 再与亚胺反应, 586
与酮反应, 375
与酯反应, 587
- 二异丙基乙炔, 三聚体, 524
- 二异丁基氢化铝, 见Dibal
- 二异松蒽烯基硼烷, 74, 484
- 二异亚丙基丙酮乙烯醇, 烯醇含量, 37
- 二元酸
来自环酮, 724
热解与ThO₂, 280
氧化二脱羧反应, 729
与四乙酸铅的反应, 729
与酯反应, 238
自由基卤化, 433
- 二仲丁基汞, Grignard反应试剂, 362
- 发火铅, 与酰基卤化物反应, 277
- 发色团
定义, 146
共轭, 147
发射, 自由基, NMR, 115
发射光谱及机理, 152
- 番木鳖碱, 拆分, 73
- 翻转
Walden, 137
碳负离子, 111
- 反错构象, 81
- 反芳香性
Hückel规则, 30
八电子体系, 31
苯并环庚三烯阴离子, 31
定义, 29
环丙烯阴离子, 29~30
环庚三烯阴离子, 31
环戊二烯阳离子, 29~30
环辛四烯, 31
环氧乙烷, 506
十电子体系, 31
四电子体系, 29~30
烯烃的加成, 468
- 反极性, 酰基阴离子, 270
- 反式Bredt烯烃, Wittig反应, 592
- 反式Markovnikov加成
HBr对烯烃的加成, 471
硅烷对烯烃的自由基加成, 499
来自硼烷胺, 382
硫醇对烯烃的加成, 475
硼氢化反应, 381
烯烃的水合作用, 473
- 反式共平面, E2消去, 620
- 反式构象, 81
- 反式消去, E2消去, 620
- 反式异构体, 75, 74
- 反系统命名法, 71
- 反位
不对称诱导, 73
动力学, 132~133
对映选择性, 73
光化学, 145, 151
合成, 亲核取代, 215
热力学需求, 131~132
与中间体, 133
圆偏振光, 73
自我, 73
- 反应级数, 138
- 反应介质, 亲核取代, 220~222
- 反应类型, 130~131
- 反应顺序, 卤素自由基夺取, 403
- 反应速率
E2消去, 620, 621
E1cB消去, 625
E1消去, 623
pH值和脎形成, 572

- re/si* 系统命名法, 80
 S_N1 反应, 193
 S_N1 反应, β -不饱和效应, 213
 S_N2 反应, 191
 S_N2 反应, 烷基底物, 212
 S_N2 反应 α -取代效应, 214
 S_NAr 反应, 405
 苯基自由基与取代苯, 431
 重氮甲烷分解, 523
 动力学拆分, 74
 对映体, 60
 芳基自由基取代, 431
 机理, 137~140
 加速, 在 Diels-Alder 反应中, 513
 邻/对位取代, 329
 邻基效应, 375
 卤代烷的溶剂解反应, 212
 卤仿反应, 388
 亲电芳香取代, 328, 331
 亲电加成, 与烯烃, 468
 亲核加成和共轭, 563
 取代基效应和 Diels-Alder 反应, 513
 醌的卤化, 370
 热解消去, 632
 溶剂极性, 220
 溶剂效应, 221
 双环化合物的溶剂解反应, 677
 双取代基参数方程, 180
 水溶液中 Diels-Alder 反应, 513
 缩醛的水解和结构, 228
 同位素交换的碳负离子, 364
 同位素效应, 140
 烷基卤化物溶剂解, 177
 烷基卤化物水解, 176
 烯丙基苯磺酸盐的 S_N1 反应, 213
 酰胺水解, 232
 阴离子大小, 221
 有机汞化溴和溴, 365
 与烷烃的自由基反应, 429
 杂环化合物和亲电芳香取代, 329
 自由基与氯化锡或硅烷, 426
 反应坐标, 动力学, 132
 范德华力, 47
 范德华力, 也见键合
 方酸, pK_a 值, 35
 方酸及芳香性, 35
 芳铵盐, 与盐酸反应, 348
 芳磺酸三氟甲基磺酸酐
 与芳香族化合物反应, 336
 芳基磺酸, 见磺酸
 芳基集团, 迁移倾向和碳正离子, 653
 芳基硫化物, 见硫醚, 芳基
 芳基偶氮 (*N*-) 胺, 重排, 348
 芳基铈化合物, 与 $CuCN$ 反应, 383
 芳基铈试剂, 与醇和一氧化碳
 反应, 382
 芳基锡, 与卤代炔反应, 274
 芳基正离子, 106, 443, 660
 NMR, 203
 S_N1 机理, 406
 π -复合物, 324
 本位进攻, 327
 芳基羧酸脱羧, 350
 分离, 323
 来自重氮盐, 406
 蔡衍生物, 329
 稳定性, 图表, 324
 作为中间体, 322
 芳基正离子, 也见苯亚乙基阳离子
 芳基正离子, 也见碳正离子
 芳基正离子机理, 322, 324
 芳基重氮盐, 见重氮盐, 芳基
 芳基自由基, 见自由基, 芳基
 芳基醇, Lewis 酸的环化, 686
 芳硫醚, 见硫醚, 芳基
 芳醚, 见醚, 芳基
 芳醛, 见醛类
 芳炔, 407
 芳炔, 也见苯炔
 芳烃, 保护, 513
 芳香胺, 见胺, 芳香的
 芳香氟化物, 见氟化物
 芳香化
 氢化催化剂, 719
 烯-二炔的, 676
 与硫和硒, 719
 芳香化物的汞化作用, 378
 芳香环
 扩大, Reimer-Tiemann 反应, 343
 邻基团参与, 202
 稳定的碳负离子, 110
 芳香六隅体, 17, 23
 芳香亲电取代, 见取代
 芳香取代, 见取代
 芳香醛
 Duff 反应, 343
 Tishchenko 反应, 746
 来自芳香化合物, 341
 来自甲基芳环, 730
 通过 Etard 反应, 731
 通过 Gatterman 反应, 341
 通过 Gatterman-Koch 反应, 341
 通过 Reimer-Tiemann 反应, 342
 通过 Vilsmeier 反应, 341
 通过甲基芳环的溴化, 731
 脱羧基化, 349
 氧化, 728
 与 $Al(OEt)_3$ 反应, 746
 与硫酸反应, 349
 芳香醛, 见醛, 芳香的
 芳香性, 23~35
 Hückel 规则, 28, 29
 Hund 规则, 28
 NMR, 23
 标准, 29
 稠环芳烃, 27, 28
 稠环芳烃, 24, 25
 定义, 23
 方酸, 35
 富勒烯, 35
 共轭电路模型, 24
 环电流, 23
 介离子化合物, 34~35
 轮烯, 28, 31~34
 [10]轮烯, 31
 纬向分子, 23
 悉尼酮, 35
 硬度, 26
 硬度模型, 24
 杂环化合物, 25
 增环反应, 25
 中环衍生物, 24, 27
 芳香性, 也见反芳香性
 芳香性的 Herndon 模型, 24
 芳香性的 Hess-Schaad 模型, 23~24
 芳香性的共轭电路模型, 24
 芳香性的硬度模型, 24
 芳香重氮化合物, 见重氮
 芳香族化合物
 Benkeser 还原, 483
 Birch 还原, 482~483
 Grignard 试剂反应, 492
 Heck 反应, 443
 Scholl 反应, 340
 S_N1 反应, 406
 铵自由基离子, 335
 苯基自由基溴化, 434
 侧链自由基取代, 430
 单取代, 亲电芳香取代, 325~328
 多环的, 氧化, 731
 还原, 481~483
 加氢化, 481
 甲基, 氧化, 730

- 来自 Etard 反应, 731
 来自苯酚, 412.
 来自芳基磺酸, 351
 来自芳基重氮盐, 445
 来自芳有机金属化合物, 351
 来自环碳氢化合物, 719
 来自醛, 350
 来自炔烃的三聚, 524
 来自烯-二炔, 676
 来自有机铜酸盐, 413
 卤化的, 336
 卤烷基化, 345
 氯甲基化, 345
 偶合, 340
 亲电芳香取代, 328~329
 取代芳香族化合物, 349
 溶解金属还原, 481
 双羟基化的, 505
 烷基, 氧化, 728
 烷基化, 444
 烷基基团的裂解, 349
 酰胺的, 335
 氧化酚类, 试剂, 436
 氧化裂解, 727
 与 SCL_2 反应, 336
 与 $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ 反应, 404~406
 与羧酸反应, 335
 与二氯甲基甲醚反应, 343
 与芳基重氮盐的反应, 334, 442
 与过氧酸反应, 346
 与磺酰氯反应, 336
 与甲醛和 HCl 反应, 345
 与甲酰胺反应, 342
 与金属反应, 378
 与腈反应, 345
 与卡宾的反应, 523
 与雷汞反应, 346
 与硫酸盐反应, 345
 与硫酸反应, 335, 351
 与六亚甲基四胺反应, 343
 与卤代烷反应, 338
 与氯磺酸反应, 336
 与氯气的反应, 336
 与三氯乙酰反应, 345~346
 与酸的反应, 349
 与酸酐的反应, 341
 与磺酰氯反应, 343
 与酮反应, 344
 与烯烃反应, 338
 与酰基过氧化物的反应, 444
 与酰基卤化物的反应, 340
 与硝酸反应, 332
 与锌氧化物反应, 342
 与溴的反应, 336
 与异硫氰酸酯反应, 344
 与异羟肟酸反应, 335
 与异氰酸酯反应, 344
 与有机锂反应, 377, 415
 与自由基反应, 431
 在 Diels-Alder 反应, 512
 芳氧基离子, 691
 放射性标记, 见标记
 放射性标记氧, 196
 非对映立体选择性
 Cram 规则, 71~72
 Felkin-Ahn 模型, 72
 Paterno-Biichi 反应, 600
 赤式/苏式, 在羟醛反应中, 585
 醛或酮的加成, 578
 醛酮类的还原, 576
 顺/反式, 在羟醛反应中, 585
 外/内型, 烯烃的加成, 469
 烯烃的亲电加成, 461
 在 Knoevenagel 反应中, 587
 在 Mannich 反应中, 571
 在 Prins 反应中, 596
 在 Reformatsky 反应中, 581
 在共轭加成中, 492
 在羟醛反应中, 585
 非对映异构, 定义, 79
 非对映异构的原子, 79~80
 非对映异构面, 80
 非对映异构体
 2° 规则, 70
 Michael 加成, 464
 差向异构体, 71
 拆分, 73~74
 赤式, 来自烯烃的亲电加成, 461
 赤式/苏式系统命名法, 71
 反应中的不同, 177
 非对映异构的原子, 79~80
 内消旋化合物, 70
 扭曲, 64
 取代反应, 199
 顺/反系统命名法, 71
 顺/反异构体, 76~77
 苏式, 来自烯烃的亲电加成, 461
 伪不对称碳原子, 70
 物理特性, 70
 系统命名法, 71
 异构体的形成和消去反应, 629
 非对映异构体, 定义, 70
 非光学活性, 定义, 60
 非交替烃, 见碳氢化合物, 非交替
 非经典的碳正离子, 653
 非经典离子, 200~206
 降冰片基化合物, 203
 立体化学, 201
 邻位协助, 201
 争议, 203
 非手性, 定义, 60
 非烯醇化酮, 见酮
 非质子溶剂, 220
 非
 芳香性, 24
 共振能量, 24
 来自均二苯代乙烯的光环化作用, 678
 与氧气的反应, 506
 菲, 芳香性, 25
 沸石
 Diels-Alder 反应, 513
 Friedel-Crafts 酰基化, 340
 Knoevenagel 反应, 588
 芳香取代, 337
 醛或酮的氢化物还原, 574
 分叉氢键, 47
 分光光度计, 定义, 145
 分解, 光化学, 151
 分离, 机械及拆分, 74
 分配效应, 323
 分配效应, $\text{S}_\text{N}\text{Ar}$ 反应, 405
 分配因子, 323
 分速率因子
 芳香自由基, 431
 亲电芳香取代, 327, 329
 分子, 电子结构, 7
 分子轨道, 见 MO
 分子机理, 86~87
 甲缩醛空间焔, 92
 势能, 87
 构象, 81
 分子结, 55
 手性, 65
 分子内, 自由基加成, 468
 分子识别, 52
 分子梭, 轮烷, 55
 分子状态, 定义, 138
 分子状态, 机理, 138
 酚类
 Friedel-Crafts 烷基化, 339
 芳香化合物的还原, 412
 磺酸酯, 还原, 412

- 加氢, 481
 甲酰化, 342
 来自芳基重氮盐, 416
 来自芳香族化合物, 346, 436
 来自环己二烯酮, 660
 来自卤代芳烃, 409
 来自酯, 347
 硫烷基化, 345
 酸度, 167
 通过 Bucherer 反应, 409
 通过 Dakin 反应, 728
 通过 Duff 反应的甲酰化, 343
 通过 Fenton 试剂, 436
 通过 Fries 重排, 347
 通过 Udenfriend 的试剂, 436
 烯丙基, 来自烯丙基芳醚, 684
 烯丙基, 通过 Claisen 重排, 684
 亚硝化, 333
 与 DMSO 和 DCC 反应, 345
 与重氮化合物反应, 234
 与重氮盐的偶联, 334
 与甲醛和胺反应, 345
 与氯乙酰胺反应, 345
 与锌金属反应, 412
 酚醛-二烯酮重排, 660
 酚醛树脂, 344
 来自醛对烯烃的加成, 495
 酚醛酯, 来自芳酮, 728
 酚酮互变异构, 37~38
 酚酮互变异构, 也见异构化
 砷
 苯乙烯基, 在 Diels-Alder 反应, 511
 芳基, Smiles 重排, 419
 芳基, 来自芳香族化合物, 336
 芳基, 与氢反应, 419
 共轭, 铅汞齐还原, 578
 共轭, 与有机铜酸盐反应, 491
 环的, 二氧化硫的挤出, 646
 环的, 热解, 646
 键合, 22
 来自磺酰氯, 281
 来自卤代烃, 243
 来自亚砷, 734
 卤化的, 371
 烯丙基乙烯基和硫代 Claisen 重排, 686
 消去与碱, 637
 阴离子, 与卤代烷反应, 270
 与 NBS 或 NCS 反应, 371
 与锂试剂和钨的反应, 消去, 637
 与有机锂试剂偶联, 265
 作为副产物或芳香磺化, 335
 砷, 卤代
 Ramberg-Bäcklund 反应, 640
 来自磺酰卤化物, 502
 来自烯烃, 502
 与碱的消去, 640
 咪喃
 芳香性, 25
 共振能量, 25
 来自 1,4-二酮, 566
 亲电芳香取代, 328
 水解, 229
 在 Diels-Alder 反应, 517
 氟, 见乙基氟
 亲电芳香取代, 338
 与烯烃的反应, 500
 氟化
 芳重氮盐, 416
 碳氢化合物, 433
 酮和醛, 369
 氟化物, 芳基
 通过 Balz-Schiemann 反应, 416
 通过 Schieman 反应, 417
 氟离子
 Tamao-Fleming 氧化, 235
 与硅烷反应, 235
 氟氧基三氟甲烷, 433
 2-氟乙醇, 82
 负离子
 大小和反应速度, 221
 磺酰, 280
 羧酸, 共振, 167
 烯丙基, [3+2]环加成, 518
 酰基, 反极性, 270
 增加在 Diels-Alder 反应中的速率, 513
 负离子裂解, 361, 386
 负离子转移重排, 648
 负性增强, 自由基, 核磁共振, 115
 复分解
 炔烃, 689
 烯烃, 688~689
 烯烃, 分子内, 689
 烯烃, 取代基效应, 688
 烯烃和环扩张, 689
 复合物
 EDA, 在光化学 [2+2] 环加成中, 520
 LiAlH₄, 与羰基, 576
 σ 型, 亲电芳香取代, 322
 电子供体-受体, 50
 二茂锆, 醇的氧化, 721
 冠醚, 51~53
 环丁二烯-镍, 524
 金属卡宾, 522
 苦基氯的 S_NAr 反应, 405
 铊膈, 二醛的环化, 746
 六碳基二钴-炔烃, 525
 路易斯酸-亲双烯试剂, 513
 锰卟啉, 烯烃的环氧化, 506
 亲电芳香取代, 324
 手性钴, 烯烃的环氧化, 506
 四碳基镍和烯丙基卤化物, 221
 烯丙基, 机理, 367
 烯丙基钯, 烯醇负离子, 269
 穴状化合物, 51~53
 在 Kolbe-Schmitt 反应中, 343
 在芳基自由基, 432
 遭遇型, 亲电芳香取代, 324
 富勒烯, 35
 单烯反应, 487
 芳香性, 35
 环轮烯, 35
 轮烷, 55
 富马酸, 属性, 77
 干冰, 见二氧化碳
 干燥剂
 缩醛或缩酮的形成, 566
 烯胺的形成, 569
 亚胺的形成, 569
 甘油
 X 射线分析, 67
 绝对构型, 66
 高阶铜酸盐, 见有机铜酸盐
 高氯酸锂
 乙醚, Diels-Alder 反应, 513
 专一盐效应, 196, 221
 高锰酸钾
 醇的氧化, 721
 冠醚的氧化裂解, 727
 烷基的氧化, 芳香化合物, 728
 亚砷的氧化, 734
 与胺的反应, 733
 与醛的反应, 437
 与烯烃的反应, 137, 504
 高频
 对二烯的气相加成, 472
 裂解醚, 227
 卤代烃还原, 252
 与醚的反应, 252
 与酸酐反应, 255
 与烯烃的反应, 471

- 与酰基卤化物反应, 255
- 高烯醇化物离子, 111
- 高烯醇化物离子, 见碳负离子
- 高压
- Claisen 重排, 224
- Cope 重排, 224
- Diels-Alder 反应, 224, 513
- Heck 反应, 443
- Knoevenagel 缩合反应, 224
- Menshutkin 反应, 224
- 反应, 224
- 环氧化物与氨的反应, 245
- 环氧化物水解, 229
- 活化量, 224
- 空间位阻, 224
- 肟的形成, 572
- 铬氢化反应, 烯烃, 485
- 铬, 芳基羧酸去羧基化, 350
- 铬酸
- 氧化醇, 721
- 氧化碳氢化合物, 436
- 铬酸酐
- 伯醇的氧化, 732
- 酮的氧化裂解, 724
- 烯烃的氧化裂解, 727
- 与多环芳烃反应, 731
- 铬酰氯
- Étard 反应, 731
- 甲基芳基的氧化, 731
- 1,5-庚二烯, 682
- 庚间三烯并庚间三烯, 64
- NMR, 27
- 芳香性, 27
- 衍生物, 27
- 官能团
- 易还原, 736
- 场效应, 9
- 氧化态分类, 717
- 供电子场效应, 见 I 效应
- 供电子基团, 9
- 汞氧化物和炔烃的水合作用, 474
- 拱柱烷, 89
- 共电子基团, σ 值, 178, 179
- 共轭
- 光化学, 147
- 交叉, 20
- 亲核加成速率, 563
- 双键迁移, 367
- 双重或三重键, 18~19
- 碳负离子, 109~110
- 共轭化合物
- Michael 反应, 477~478
- Robinson 环状物, 586
- 还原, 480
- 环氧化, 505
- 来自 Pauson-Khand 反应, 525
- 来自硒亚砷, 637
- 来自酯和醛或酮, 587
- 通过 [2,3]- σ 迁移重排, 687
- 通过 Knoevenagel 反应, 587
- 有机铜酸盐的酰氧基化, 494
- 与卤素反应, 500
- 与硼酸盐反应, 493
- 与硼烷反应, 493
- 与氢离子反应, 506
- 与醛反应, 581
- 与醛类和氧化物反应, 494
- 共轭还原, 见还原, 共轭
- 共轭加成, 466
- Grignard 试剂, 491
- Mannich 碱, 488
- Michael 加成, 464
- S_N2' 反应, 466
- 胺对烯的加成, 477
- 定义, 464
- 对映选择性, 492
- 还原, 480, 481
- 亲核试剂, 488~489
- 氰乙基化, 464
- 手性加成, 488
- 手性模板, 492
- 双烯的氢化, 479
- 烷基卤化物对双烯的加成, 504
- 烯醇负离子, 488
- 有机锂试剂, 492
- 有机铜试剂, 490
- 自由基, 489
- 共轭羰基
- 与 Grignard 试剂反应, 577
- 与氰化氢反应, 595
- 与有机锂试剂反应, 577
- 共轭羰基化合物, 与硼烷的还原, 575
- 共轭酮, 见酮
- 共沸蒸馏
- 缩醛或缩酮的形成, 566
- 烯胺的形成, 569
- 亚胺的形成, 569
- 酯的形成, 236
- 共价键的性质, 有机金属化合物, 112
- 共同离子效应, 194, 221
- 共轭
- 也见内消旋效应
- Wheland 中间体, 322
- 苯胺分子, 21
- 苯分子, 32
- 苯炔, 407
- 丁二烯, 19
- 芳基重氮化合物, 389
- 芳烃自由基的取代, 428
- 共轭加成, 466
- 规则, 20~21
- 立体的抑制作用, 21~22, 333
- 推拉化合物, 77
- 推拉效应, 29
- 硝基组, 碱强度, 167
- 在氯化苯, 21
- 在羧酸阴离子, 167
- 在推挽化合物, 77
- 在酰胺和硫代酰胺, 76~77
- 张力, 21~22
- 自由基, 116
- 最少运动原则, 482
- 共振积分, 18
- 共振能量, 32
- 苯和稠环芳烃, 24
- 杂环化合物, 25
- 共振相互作用, 和亲电芳香取代, 325
- 共振效应, 21
- 插烯 (作用), 270
- 超共轭效应, 175
- 芳香酰胺, 175~176
- 结构, 175
- 亲电芳香取代, 325
- 酸强度, 166~167
- 图表, 175
- 自由能, 176
- 构象, 81~86
- A 值能量, 84
- Lewis 酸协同, 168
- 除了六元环之外的环, 85~86
- 船式, Cope 重排, 682
- 重氮酮, 663
- 定义, 81
- 二噻烷, 85
- 二氧六环, 同异头基相互作用, 85
- 二氧六环衍生物, 84~85
- 反式, 81
- 反侧共平面, E2 消去, 620
- 反错的, 81
- 反应性, 177
- 分子机理, 81
- 含有杂原子的六元环, 84~85
- 环, 83~86

- 环, 假旋转, 86
 环丙基烯烃, 88
 环己烷衍生物, 84
 环己烷衍生物, 稳定性, 84
 简单的烷烃, 81
 开链系统, 81~83
 邻位交叉, 81
 邻位交叉和丁烷, 81~82
 能垒, 81
 能量和乙烷, 81
 纽曼投影, 81
 盆, 28, 65
 取代环己烷, 83~84
 溶剂效应, 82
 顺错的, 81
 酸强度, 168
 同侧共平面, 81
 酰胺, 82
 乙烯碳负离子, 364
 椅式, Cope 重排, 682
 椅式, E2 消去, 621
 异头效应, 85
 轴向的, 环己酮, 85
 构象, 二烯烃, Diels-Alder 反应, 512
 构象传输, 张力, 177
 构象分析, 81~86
 构象能, 丁烷, 81~82
 构象稳定性, 光学活性, 63
 构象效应, E2 消去, 623
 构象异构体, 81
 构象异构体, 见异构体
 构型
 1,2-迁移, 650
 Grignard 试剂作用下的翻转, 113
 Walden 翻转, 192
 定义, 81
 酯水解, 472
 绝对, 见绝对构型
 钴催化剂, Panson-Khand 反应, 524
 钴手性催化剂, 与环氧化物水解, 229
 钴手性配合物, 烯烃的环氧化, 506
 固相, Dieckmann 缩合, 278
 固相反应, Knoevenagel 反应, 588
 固相合成, 248
 胍, 来自氨脲和氨水, 571
 关环
 Baldwin 规则, 133~134
 Bischler-Napieralski 反应, 344
 Bradsher 反应, 344
 Friedel-Crafts 酰化, 341
 Friedlander 喹啉的合成, 569
 Haworth 反应, 341
 Pischorr, 443
 Robinson 环, 586
 对二烯的自由基加成, 418
 和焓, 133
 通过 Wittig 反应, 593
 通过羟醛反应, 586
 通过与酮的傅克酰化, 344
 烯炔对烯炔的加成, 486
 与卤代芳烃, 413
 冠醚
 KMnO₄ 的氧化裂解, 727
 拆分, 73, 74
 定义, 51
 金属离子键合, 51
 偶氮, 异构化, 152
 配位 (作用), 51~53
 手性, 65
 酮烯醇盐与酯, 279
 烷基过氧化氢的形成, 240
 酰胺的形成, 250
 与胺和 KNO₂ 反应, 241
 主体-客体, 51
 作为相转移催化剂, 223
 光
 化学反应, 145
 圆偏振光, 反应, 73
 光电子能谱, 5~7
 碳阳离子, 107
 光二聚, 152
 光化学
 Barton 反应, 691
 Diels-Alder 反应, 513
 Franck-Condon 原则, 148
 Hund 规则, 146
 Jablonski 图表, 148~149
 Kolbe 反应, 448
 Norrish I 型裂解, 151
 Norrish II 型裂解, 151
 N-碘代酰胺的, 691
 Orton 重排, 348
 Wolff 重排, 662
 苯与烯炔, 526
 吡啶的, 645
 吡啶的挤出反应, 645
 重排, 151
 醇对烯炔的加成, 474
 单线态与三线态, 146, 150
 电磁频谱, 146
 对称禁止跃迁, 209
 二聚化, 152
 二聚酮, 744
 1,4-二烯烃, 690
 二烯炔和三烯炔的, 673
 发色团, 146, 147
 反应, 151
 芳酮酯, 730
 分解, 151
 分子内[2+2]-环加成, 520
 共轭, 147
 光 Fries 重排, 347
 光解作用, 148
 光敏, 150
 光敏化剂, 150
 光谱仪, 145
 化学光度计, 152
 环丁酮, 646
 [2+2]-环加成, 520
 [2+2]-环加成中激基复合物的形成, 520
 2,5-环己二烯酮, 690
 机理测定, 110
 激发的类型, 146
 角动量, 149
 禁阻跃迁, 146
 均二苯代乙烯的环化, 678
 喹啉烷基化, 445
 量子产率, 152
 裂解, 148
 磷光, 149
 硫代异羟肟酯, 448
 内部转换, 148
 普朗克常数, 145
 氢原子夺取, 152
 三线态, 147
 三线态反应性, 150
 三唑啉的, 508
 闪光光解, 152
 受激分子的物理过程, 149
 顺/反异构化, 152
 碳氢化合物的卤化, 432
 体系间交叉转换, 149
 酮的, 744
 脱卤化氢, 720
 吸收, 146
 消光系数, 146
 乙烯酮的, 151
 荧光, 148~149
 圆偏振光, 73
 振动水平, 146
 助色团, 147
 自旋禁止跃迁, 146

- 自由基, 117, 148
 自由基的裂解, 151
 光化学 Wallach 重排, 692
 光化学反应, 145
 光化学脱羧, 387
 光解卤化, 428
 光解作用, 定义, 148
 光 Fries 重排, 347
 关于芳胺的光解作用, 349
 光敏, 150
 Paterno-Buchi 反应, 600
 汞, 烷烃二聚体, 441
 氧气, 439
 在[2+2]-环加成中, 520
 光敏剂, 150
 汞, 烯烃的二聚体, 487
 与氧气与二烯反应, 506
 光能测定仪, 定义, 152
 光谱
 Hammett 方程, 178
 光电子, 碳阳离子, 107
 碳阳离子, 105, 107, 339
 硝鎓离子, 333
 酯水解, 137
 光气
 芳香甲酰化, 342
 与胺的反应, 247
 与醇反应, 236
 与芳香族化合物的反应, 343
 与甲酰胺反应, 644
 光学纯度, 75
 NMR, 75
 光学对映体, 60
 光学活性, 60~67
 Grignard 试剂, 362
 Troger 碱, 63
 胺, 62~63
 定义, 60
 对称性, 61~62
 对环芳烷, 65~65
 二烯烃, 64
 和分子结, 65
 和茂金属, 65
 金刚烷, 63
 联苯, 63
 螺烷, 64
 螺烯, 64~65
 原因, 69~70
 在取代环己烷, 84
 阻转异构体, 63
 光学活性化合物, 类别, 62~65
 光异构化, 151
 光致生氧, 烯烃, 506
 2ⁿ 规则, 70
 硅, 碳负离子的稳定性, 110
 硅碳负离子, 与醛或酮反应, 589
 硅烷
 Sakurai 反应, 489
 氯丙烯, 与醛的反应, 581, 595
 烯丙基, 共轭酮的加成, 489
 烯丙基, 与环氧化物反应, 260
 烯烃加成, 486, 499
 硅烷链, 烯烃的自由基加成, 493
 硅氧基化合物, 卤代烷的偶联, 260
 轨道, 2
 Diels-Alder 反应, 515
 σ , 2
 sp, 4
 sp², 5
 sp³, 5
 π , 丁二烯, 18
 p π -d π , 22
 成键, 2
 成键, 烯丙基系统, 19
 重叠, 环丙烷, 88
 重叠的 Diels-Alder 反应, 516
 反键, 2
 非键, 19
 分子, 见 MO
 分子模型, 3
 和超共轭效应, 35~36
 偶态, 5
 奇态, 3
 碳负离子稳定性, 110
 烯烃, 515
 原子, 2
 杂化, 6
 最低空轨道, 2
 最高占据, 见轨道
 轨道重叠, 在[2+2]-环加成中, 519
 轨道对称性
 Ramberg-Bäcklund 反应, 640
 规则, [1,5]-氢 σ 迁移重排, 679
 和[1,3]-和[1,5]-烷基 σ 迁移重排, 680
 环丙基重排, 659
 守恒, 电环化重排, 677
 守恒的, 514
 轨道对称性守恒原则, 514
 国际理论和应用化学联合会,
 见 IUPAC
 过渡态
 Cope 重排, 682
 E2 反应, 620
 Hammond 假设, 135
 Meerwein-Ponndorf-Verley
 还原, 575
 S_N2 反应, 191
 动力学, 132
 活化复合物, 132
 类型, 220
 平衡, 132
 溶剂效应, 220
 酰胺水解, 176
 自由基, 从头计算法, 429
 自由基取代, 427
 过硫酸氢钾
 酯的水解, 565
 与胺的反应, 733
 与醛的反应, 437
 与肟的反应, 734
 过氧化钠, 240
 酯的水解, 232
 过氧化镍, 邻二胺的氧化, 728
 过氧化氢
 DCC, 羧酸的氧化, 735
 重排, 669
 芳香族化合物的氧化, 436
 加氢, 743
 来自 Grignard 试剂, 379
 来自卤代烷, 240
 来自碳氢化合物, 438
 硫醇的偶联, 735
 硫醚的氧化, 734
 硼烷的氧化, 380
 通过自然氧化, 438
 酰基, 制备, 240
 与 LiAlH₄ 的还原, 743
 与 PPh₃ 的还原, 743
 与酸反应, 669
 与碳氢化合物反应, 439
 与烯烃的反应, 504
 过氧化物
 Grignard 试剂反应, 380
 HBr 对烯烃的加成, 472
 NBS 溴化, 434
 Prins 反应, 596
 Story 合成, 646
 二酰基, 制备, 240
 二氧化碳的挤出, 646
 还原, 743
 甲硅烷基, 与乙烯基锂试剂的还原, 380

- 来自臭氧化物, 726
 来自二烯烃, 506
 来自碳氢化合物, 439
 热裂解, 117
 水合, 见过氧化氢
 烷基, 来自过氧化氢, 240
 酰基, 与 Grignard 试剂的反应, 380
 酰基, 与芳香族化合物的反应, 444
 与有机金属化合物的反应, 380
 过氧化物, 也见过氧化氢
 过氧化物, 也见过氧酸
 过氧酸
 Baeyer-Villiger 重排, 668
 Tamao-Fleming 氧化, 235
 来自酸酐, 240
 来自羧酸, 735
 氧化硼烷, 485
 与胺的反应, 734
 与芳香族化合物的反应, 346
 与酮的反应, 668
 与肟的反应, 733
 与烯烃的反应, 505
 过氧酯, 与碳氢化合物的反应, 439~440
 含氧 Cope 重排, 682, 686
 含氧铵盐, 醇的氧化, 721
 焔, 131~132
 甲缩醛空间的, 92
 焔, 见能
 合成
 Cram 规则, 71~72
 Felkin-Ahn 模型, 72
 Wittig 反应, 593
 手性助剂, 72
 乙酯, 267
 合成反应
 亲核取代, 215
 通过四面体机理, 216
 合成子, 定义, 271
 核磁共振
 [10]轮烯, 31
 [18]轮烯, 32
 Birch 还原的中间体, 482
 Chichibabin 反应的中间体, 416
 CIDNP, 115~116
 Fischer 吡啶合成, 686
 Grignard 试剂, 112~113
 Hammett 方程, 178
 Mosher 衍生物, 68~69
 paratropic 行为, 34
 S_NAr 中间体, 405
 Wittig 反应, 592
 苯鎓离子, 323
 超芳香, 32
 电负性, 8
 电环化重排, 677
 动力学, 139
 反芳香性, 33~34
 芳基正离子, 203
 芳香, 23
 放射, 115
 负性增强, 115
 庚间三烯并庚间三烯, 27
 光学纯度, 75
 环丁二烯衍生物, 29
 环辛四烯, 31
 降冰片基阳离子, 203, 204
 甲基环丙基阳离子, 205
 简并 Cope 重排, 683
 键旋转, 139
 凯库勒烯, 32
 氢键, 48
 手性溶剂, 75
 手性转变试剂, 75
 顺环电流, 33
 瞬烯, 683
 碳正离子, 105, 107, 339
 同步原子, 79
 同位素效应, 141
 烯醇含量, 37
 旋捕因子, 114
 阳离子重排, 205
 有机金属化合物, 112
 有机铜酸盐共轭加成, 492
 在碳正离子中氯化物的位移, 649
 张力, 88
 草鎓离子, 35
 核磁共振光谱, 见核磁共振
 红铝
 还原酯, 740
 环氧化物还原, 257
 红外, 氢键, 48
 红外光谱
 红外光谱
 环己炔, 91
 卡宾, 119, 522
 红外光谱, 见红外
 琥珀催化剂, 8
 内酯的还原, 737
 缩醛水解, 228
 酯化作用, 237
 琥珀酰重胺基自由基, 435
 互变现象, 1,3-环丁二烯, 675
 互变异构, 见异构化
 互变异构体, 瞬烯, 683
 化学, 见 IUPAC
 化学反应
 超声波, 223~224
 微波照射, 224
 化学过程, 光化学, 150~152
 化学位移, 图表, 碳正离子, 107
 化学选择性
 定义, 255
 环氧化物还原, 257
 醛和酮的氢化物还原, 574
 在 Grignard 反应中, 578
 化学诱导动态核极化, 见 CIDNP
 还原, 见氧化还原
 Bouveault-Blanc 反应, 575
 Grignard 试剂, 578
 Meerwein-Ponndorf-Verley 还原, 575
 Schiff 碱, 577
 定义, 717
 芳香族化合物, 481~483
 共轭, 共轭系统, 试剂, 480~481
 脂, 577
 卤代烷, 255
 氢解作用, 255
 溶解金属, 575
 酮, Cram 规则, 576
 酮和醛, 574~577
 选择性, 735~746
 亚胺, 577
 易还原官能团, 736
 有机锂试剂, 579
 与光学活性硼烷, 580~581
 踪, 577
 还原胺化, 570
 还原偶联, 醛酮的, 743~744
 还原烷基化
 胺, 570
 内酰胺类, 250
 还原酰化, 酮, 567
 环
 Dieckmann 缩合, 278
 不饱和, 张力, 90~91
 构象, 83~86
 环胺, 来自胺, 244
 来自丙二酸和二卤化物, 268
 六元, 构象, 83~85
 偶合, 与四烷基镍, 264
 顺/反异构体, 76, 77~78

- 通过 Friedel-Crafts 烷基化的闭环, 339
- 通过 Story 合成, 646
- 通过 Wurtz 反应, 261
- 小环多轮的, 张力, 88~89
- 小环和张力, 87~89
- 与硫的闭环, 336
- 杂环, 来自硫化物和二卤化物, 242
- 张力和反应性, 177
- 折痕, 83
- 环(正)十四(碳)烷, 张力能, 214
- 环[3.3.3]吡啶, 34
- 环胺, 见胺, 环与溴化氰裂解, 254
- 环丙基, 作为邻基, 201
- 环丙基对甲苯磺酸酯, 溶剂解, 214
- 2-环丙基丙基阳离子, 107
- 环丙基基团
- 碳正离子的稳定性效应, 107
- 作为碳正离子的稳定性基团, 106
- 环丙甲基, 见甲基环丙烷
- 环丙甲基卤化物和 S_N2' 反应, 207
- 环丙甲基阳离子, 200
- 环丙甲基自由基, 118, 429
- 环丙基卡宾, 377
- 环丙基烯, 构象, 88
- 环丙基阳离子, 214
- 环丙基阳离子, 开环, 677
- 环丙酮, 29
- 环丙酮, 和紫外光谱, 88
- 环丙烷
- Markovnikov 规则, 470
- 构象, 85
- 轨道重叠, 88
- 加成反应, 470~471
- 加氢, 483
- 键合, 88
- 角张力, 88
- 金属卡宾, 522
- 来自二醇, 265
- 来自环丁酮, 646
- 来自卡宾, 119
- 来自硫叶立德与醛或酮, 598
- 来自烯烃与卡宾, 376
- 亲电加成, 从头计算法, 471
- 通过 Simmons-Smith 反应, 523
- 通过吡啶的挤出, 645
- 同二烯基[1,5]氢 σ 迁移
- 弯键, 88
- 阳离子和烯丙基阳离子, 659
- 阳离子重排, 651
- 乙烯基, [1,3]- σ 迁移重排, 681
- 乙烯基, Cope 重排, 682, 682
- 乙烯基, 来自 1,4-二烯, 690
- 乙烯基, 通过二- π 甲烷重排, 690
- 与 HX 反应, 470
- 与氢溴酸反应, 470
- 与烯烃反应, 470
- 张力, 87~88
- 质子中间体, 651
- 重排, 680
- 自由基加成, 471
- 环丙烷中间体, 在 Claisen 重排中, 685
- 环丙烯, 90
- 环丙烯, 通过吡啶的挤出, 645
- 环丙烯, 乙烯基, 681
- 环丙烯, 与氯磺酰异氰酸酯反应, 600
- 环丙烯阳离子和芳香性, 29
- 环丙烯阴离子, 反芳香性, 29~30
- 环并六苯, 33
- 环醇, 来自二镁化合物和酯类, 582
- 环氧乙烯中间体, 136
- 在 Neber 重排中, 665
- 环的形成, 通过 Thorpe-Ziegler 反应, 595
- 环电流
- 定义, 23
- 对环芳烷, 23
- 环丁二烯
- Diels-Alder 反应, 29
- 反芳香性, 29
- 芳香性, 28
- 基质捕获, 29
- 金属配合物, 29
- 来自炔二聚体, 524
- 镍配合物, 525
- 衍生物, 29
- 衍生物的 NMR, 29
- 在笼状分子监狱中捕获, 29
- 环丁基双阳离子, 芳香性, 29
- 环丁酮
- 光化学脱羰基化, 646
- 来自烯酮和烯烃, 518
- 环丁烷
- 构象, 85
- 角张力, 88
- 来自环丙, 646
- 来自烯烃, 518~521
- 裂环(作用), 520
- 热裂解, 520
- 乙烯, 重排, 682
- 乙烯基, Cope 重排, 682
- 环丁烯
- HOMO, 674
- 光化学开环, 674
- 来自甲基环丙基卡宾, 659
- 热解, 673
- 热开环, 674
- 环多并苯, 33
- 环芳烷, “带”, 22
- 环砜
- 来自磺酰卤化物和重氮甲烷, 599
- 热解, 599
- 环砜中间体, 在 Ramberg-Bäcklund 反应中, 640
- 环庚炔, 91
- 环庚三烯, 26, 523
- 环庚三烯, 来自非萜二烯, 674
- 环庚三烯酚酮, 芳香性, 26
- 环庚三烯酮, 芳香性, 26
- 环庚三烯阴离子, 见羧鎓离子
- 环庚三烯阴离子, 26
- 反芳香性, 31
- 环糊精
- 1,4-环庚二烯, 683
- 1,5,9-环十二碳三烯, 525
- 包含化合物, 54~55
- 拆分, 74
- 氯化苯甲醚, 327
- 氢键, 54~54
- 通道型复合物, 55
- 环化
- Bergman, 676
- Nazarov, 487
- 二醛与 $TiCl_3$, 744
- 来自 McMurry 反应, 744
- 来自均二苯代乙烯光环化作用, 678
- 双烯丙基卤化物, 264
- 通过 Fischer 吡啶合成, 686
- 通过 Hofmann-Laffler 反应, 691
- 通过 Thorpe-Ziegler 反应, 595
- 通过 Wittig 反应, 593
- 通过羟醛反应, 586
- 通过酮醇缩合, 744
- 通过烯烃复分解, 689
- 酮酯, 744
- 烯烃-有机锂试剂, 489
- 阳离子, 聚烯烃, 486
- 酯类和二镁化合物, 582
- 环化, 也见闭环
- 环化, 自由基, 198, 468, 499~500
- [1,7]-氢 σ 迁移重排, 680
- Baldwin 规则, 465, 469
- $C\equiv N$ 和 $C=O$, 597

- 二醛, 744
共轭化合物, 493
与多烯, 487
与二烯烃, 465
- 环己二烯
热解, 673
热裂解, 675
通过 Cope 重排, 682
- 环己二烯酮, 37
与酸反应, 660
- 环己二烯酮, 2,5-, 光解, 690
- 环己炔, 91
- 环己酮
来自环己烷, 730
衍生物, 轴向的, 85
- 环己烷
1,2,3-环己三醇, 内消旋化合物, 78
构象, 83~84
构象能, 83
环己酮的氧化, 730
取代, 构象, 83~84
取代, 光学活性, 84
取代, 立体异构体, 84
衍生物和构象, 84
- 环己烯, 来自 Diels-Alder 反应, 511
- 环加成
[2+2]-, 518~521
[2+2+2]-, 526
 β -内酰胺的形成, 600
Diels-Alder 反应, 518
masochistic 立体效应, 519
Wittig 反应, 593
丙二烯, 518
催化作用, 521
电环化重排, 677
光化学, 分子内, 520
光化学, 轨道重叠, 514
光化学机理, 520
轨道重叠, 519
环戊炔, 655
机理, 518
激基复合物的形成, 520
卡宾的[1,2]-, 521
内/外异构体, 519
逆, 520
双离子机理, 519
双自由基机理, 519
烯胺, 518
烯炔与醛或酮, 599
烯酮, 518
亚胺和烯酮, 600
在 Paterno-Büchi 反应中, 599
- [2+2]-环加成, 见环加成
- [3+2]-环加成
叠氮化物和烯烃, 509
对映选择性, 511
非协同机理, 511
见环加成
1,3-偶极化合物, 510
全碳, 517
双自由基, 518
烯丙基负离子, 518
- [4+2]-环加成, 511~517
- [4+2]-环加成, 见 Diels-Alder 反应
- [4+4]-环加成, 与二烯烃, 525
- 环扩张
Beckmann 重排, 667
Demyanov, 658~659
Stevens 重排, 669
Tiffeneau-Demyanov, 659
芳基叠氮, 666
环烷基叠氮化合物, 666
卡宾, 120
氰基酮, 388
通过自由基, 659
酮, 664
烯炔复分解, 689
- 环链互变异构, 见异构化
- 环硫化物
两可基质, 225
亲核试剂, 218
与三苯基膦的消去, 640
- 环硫乙烷, 来自烯烃, 506
- 环烯烃, 35
- 环壬炔, 91
1,5-辛二烯, 525
1-叔丁基-1,2-辛二烯, 91
- 环十二烷三烯, 676
拆分, 73~74
反式环辛烯, 64,90
- 环十五碳烯, 芳香性, 28
- 环收缩, Demyanov, 658~659
- 环酞酮
来自二酸, 239
与氮反应, 247
- 环酮
来自 Ruzicka 环化, 280
来自二元羧酸, 280
来自酮酯, 744
氧化裂解, 724
与次氯酸钠的氧化裂解, 725
与氮酸的反应, 667
与重氮甲烷环扩张, 664
- 环戊醇, 来自二镁化合物酯类, 582
- 环戊二酮
Diels Alder 反应, 643
稳定性, 26
- 环戊二烯
二负离子, 芳香性, 3
芳香性, 27
负离子和芳香性, 26
衍生物, 27
阴离子与卤代烷反应, 268
与烯酮反应, 519
- 环戊二烯基碳负离子, 110
- 环戊二烯钛, 594
- 环戊二烯阳离子, 反芳香性, 29~30
- 环戊二烯阴离子, 110
芳香性, 26
与卤代烷反应, 268
- 环戊硼烷, 手性硼烷, 485
- 环戊炔衍生物, 91
- 环戊酮, 构象, 86
- 环戊烷, 构象, 85
- 环戊烷, 构象能垒, 86
- 环戊烯, 来自乙烯基环丙烷, 681
- 环戊烯基重氮盐, 219
- 环戊烯酮, 152
- 环烯, 22
- 环辛二烯, 来自环辛烯氧化物, 640
- 环辛炔, 91
- 环辛四烯, 677
反芳香性, 31
芳香性, 28
盆状构象, 28,65
乙炔, 524
- 环辛烯
反双键, 76
光化学异构化, 152
螺旋手性, 65
- 环氧丙烷
Prins 反应, 596
构象, 85
来自烯烃与醛或酮的反应, 599
螺环, 通过 Paterno-Büchi 反应, 599
三甲基硅氰化反应, 246
通过 Paterno-Büchi 反应, 599
烷炔, 通过 Gif 系统, 730
与胺反应, 246
与有机锂试剂反应, 266
- 环氧醇
Payne 重排, 235
 TiCl_4 重排, 658

- 开环, 226
来自环氧酮, 575
- 环氧化
Jacobsen-Katsuki, 506
动力学拆分, 74
共轭化合物的, 506
来自 Darzen 反应, 584
- 环氧化, 烯烃的, 505~506
Baeyer-Villiger 反应, 505
Sharpless 不对称, 506
- 环氧化物
Meinwald 重排, 658
Payne 重排, 235
醇解, 235
还原, 740
还原, 试剂, 257
来自 Darzens 缩水甘油酯缩合, 590
来自 Prilezhaev 反应, 505
来自重氮烷, 599
来自二卤化物, 578
来自硫叶立德, 598
来自卤代醇, 234
来自醛, 598, 599
来自羰基化合物, 578
来自酮, 598, 599
来自烯烃, 505~506
来自烯烃, 试剂, 506
来自烯烃的光致生氧, 506
两可基团, 225
酶诱导重排, 658
内部 S_N2 , 199, 234
频哪醇重排, 658
水解, 高压, 229
水解, 及 Co 手性催化剂的选择性, 229
水解酶, 229
酸重排, 658
氧化裂解, 724
乙烯基, 与 Grignard 试剂的反应, 267
异构化, 235
用于制备卤代醇的试剂, 254
与 Grignard 试剂反应, 266
与 HX 反应, 253
与 $LiAlH_4$ 反应, 257
与 NH_4SCN 和硝酸钾铵反应, 599
与 Ph_2PLi 反应, 640
与 $Ph_3P=NPh$ 反应, 251
与氨的反应, 245
与醇的氧化, 235
与醇盐反应, 236
与二噻烷阴离子反应, 272
与红铝反应, 257
与碱的反应, 634
与磷反应, 593
与硫醇反应, 235
与硫离子反应, 242
与亲核试剂反应, 218
与氢氧化物的重排, 691
与三苯基磷的消去, 640
与烯丙基硅烷反应, 260
与亚磷酸三乙酯的消去, 640
与有机钡化合物反应, 267
与有机锂试剂反应, 266, 634
与有机铜酸盐反应, 267
- 环氧树脂胺, 转变成氮杂环丙烷, 245
- 环氧酮类
还原, 575
来自共轭酮, 718
- 环氧乙烷
与乙酰氯反应, 254
张力, 87
- 环氧乙烯, 在氩中捕获, 506
- 环氧酯, 来自 Darzens 缩水甘油酸酯缩合, 590
- 环氧胺, 与碱的碎裂, 643
- 环张力
离去基团, 218
酯水解, 473
- 环状底物, 对亲核取代的影响, 214
- 环状化合物
小环和张力, 87~89
- 环状硫酸盐, 开环, 226
- 缓冲液, Baeyer-Villiger 重排, 668
- 磺化
芳香环, 335
萘, 325
- 磺酸
芳基, 来自芳香族化合物, 335, 351
芳基, 硫酸的加热, 351
芳基, 通过 Jacobsen 反应, 351
芳基, 与氢反应, 410
磺酰氯, 280
来自二硫化物, 734
来自砷, 734
来自磺酸酐, 280
来自磺酸酯, 280
来自磺酰胺, 281
来自硫醇, 734
来自亚砷, 734
盐, 与亚硫酸氯反应, 449
与 PCl_5 反应, 281
与亚硫酸氯反应, 281
与原甲酸酯反应, 281
- 磺酸酐, 水解, 280
- 磺酸酯
来自醇, 568
来自二硫化物, 568
水解, 227
- 磺酰胺
胺的保护, 281
来自磺酰叠氮, 741
来自磺酰氯, 281
来自卤代烷, 250
水解, 281
酰基, 还原, 738
与醇反应, 281
- 磺酰叠氮
与活性亚甲基化合物反应, 372
与有机锂试剂反应, 381
- 磺酰氟化物, 与芳香族化合物反应, 336
- 磺酰化, 芳香族化合物, 336
- 磺酰肼, 酰基, 醛的还原, 260
- 磺酰肼, 与卤化试剂反应, 281
- 磺酰硫, 亲核力量, 280
- 磺酰卤化物, 见卤化物磺酰
- 磺酰氯
Grignard 试剂反应, 281
芳基, 来自芳基重氮盐, 446
芳基, 来自芳香族化合物, 336
来自碳氢化合物, 440
水解, 280
通过 Reed 反应, 440
锌还原, 281
与 Grignard 试剂的反应, 380
与氢反应, 281
与胺反应, 281
与醇反应, 281
与芳香族化合物反应, 336
与酰胺反应, 281
- 磺酰氟化物, 与烯醇负离子反应, 375
- 磺酰阴离子, 280
- 混合酸酐, 247
- 混合铜酸盐, 见有机铜
- 活化自由能, 132
反应进程 132
- 活化基团
Friedel-Crafts 烷基化, 338
 S_NAr 反应, 408
Ullmann 反应, 415
亲电芳香取代, 325~326
亲电芳香取代, 多重取代, 328
椅式到椅式的内转换, 83

- 活化量, 高压反应, 224
 活化络合物, 和过渡态, 132
 活化体积, 高压反应, 223~224
 活化硬度, 亲电芳环取代, 330
 活性氢化合物
 Knoevenagel 反应, 587~589
 碱催化缩合, 584
 烯烃的 Michael 加成, 488~489
 与芳基卤化物的反应, 413
 与醛或酮的反应, 587~589
 机理
 Baeyer-Villiger 重排, 669
 Bamberger 重排, 419
 Bamford-Stevens 反应, 637
 Barton 反应, 691
 Beckmann 重排, 668
 Bucherer 反应, 412
 Cannizzaro 反应, 746
 Chapman 重排, 691
 Claisen 反应, 587
 Claisen 缩合, 278
 Claisen 重排, 684
 Cope 消去, 636
 Cope 重排, 682~683
 Criegee, 用于臭氧分解, 726~727
 Curtius 重排, 666
 Dakin 反应, 728
 Hammond 假设, 135
 Kolbe 反应, 448
 Lossen 重排, 666
 Marcus 理论, 135~136
 安息香缩合, 596
 胺的酰化, 249
 半衰期, 139
 苯炔, 芳香取代, 406
 苯亚乙基阳离子, 202, 203
 测定, 136
 产物的确定, 136
 传导旅行, 双键迁移, 367
 传导旅行机理, 364
 醇的铬酸氧化, 722
 醇的四乙酸铅氧化, 438
 催化, 137
 叠氮与活性亚甲基化合物, 372
 定义, 130
 动力学, 137~140
 对称歧化(作用), 485
 二- π -甲烷重排, 690
 二级反应, 138
 二级同位素效应, 141
 二价自由基, Diels-Alder 反应, 514
 发射光谱, 152
 反应物浓度, 139
 芳基重氮盐的芳基化, 443
 芳基羧酸脱羧, 350
 芳基正离子, 202, 203
 芳基正离子, 芳香化合物的汞化作用, 378
 芳基正离子机理, 322~324
 芳烃自由基取代, 428
 芳香甲酰化, 342
 芳香族化合物的 Birch 还原, 482
 芳香族化合物和酰基过氧化物, 444
 芳香族化合物裂解, 349
 芳香族磺化, 335
 分子状, 138
 过氧化氢的酸催化重排, 669
 环的, Prins 反应, 596
 环的, 对烯烃的加成, 466
 环丁烷裂环(作用), 520
 加成, 131
 甲苯磺酸酐脱水, 643
 甲苯磺酰脲的肼氢钠还原, 737
 甲酸甲酯水解, 231
 键均裂裂解, 130
 键异裂裂解, 130
 决速步, 138
 卡宾插入, 376, 522, 523
 卡宾歧化, 377
 离电体, 190
 离核试剂, 130, 190
 离去基团, 130
 立体化学, 137
 联苯胺重排, 687~688
 邻位协助, 198
 硫醚的形成, 242
 卤代芳烃与醇盐, 410
 卤代烷与醇化物, 234
 硼和氢过氧化物离子, 380
 硼烷, 与烯烃的消去, 639
 硼烷的偶联, 447
 硼烷对烯烃的加成, 485
 硼烷与卤代羰基的反应, 273
 平衡, 139
 羧醛缩合反应, 585
 醛的脱羰基化, 450
 醛或酮的 LiAlH_4 还原, 576
 醛氧化, 437
 炔烃三聚, 524
 溶剂同位素效应, 141
 三级反应, 138
 双分子, 361~363
 双分子, $\text{S}_{\text{N}}2$, 191
 速率常数, 138
 速率规则, 137
 酸酐水解, 229
 羧酸盐离子脱羧, 350
 缩醛和缩酮的形成, 566
 缩水甘油酸脱羧, 386
 碳, 消去, 623~626
 碳氢化合物的酰基化, 440
 碳正离子和碳氢化合物, 375
 同位素标记, 137
 同位素效应, 140~300
 酮醇缩合, 745
 酮和重氮盐, 372
 酮酸脱羧, 386
 酮-烯醇互变异构化, 催化, 368
 酮与 SeO_2 的 α -氧化, 729
 烷烃对烯烃的加成, 485~486
 微观可逆性, 135
 稳态近似, 138
 烯烃, 四羰基镍, 496
 烯烃的酰化, 374
 烯烃复分解, 689
 酰胺水解, 232
 酰基卤化物的水解, 229
 溴离子, 461
 一级反应, 138
 一级同位素效应, 141
 乙烯酮-亚胺环加成反应, 600
 异氰酸酯转化为碳二亚胺, 598
 质子对烯烃的加成, 463
 中间体的检测, 136~137
 机理, IUPAC 规则, 189
 E1, 623
 E2, 620
 Fenton 试剂的氧化, 437
 Grignard 试剂与腈的反应, 584
 Neber 重排, 136
 Nef 反应, 565
 Passerini 反应, 601
 Prevost 反应, 505
 Prins 反应, 596
 Pummerer 重排, 747
 quasi-Favorskii 重排, 662
 Ramberg-Backlund 反应, 640
 Sandmeyer 反应, 446
 Schiemann 反应, 416
 Schmidt 反应, 667
 $\text{S}_{\text{E}}1$, 363~364
 $\text{S}_{\text{E}}1$, H-D 交换的碳氢化合物, 366
 $\text{S}_{\text{E}}1$, 离子对, 365

- 机理, IUPAC 规则
- S_{E1}, 亲电芳香取代, 322
 - S_{E1}, 亲电芳香取代, 325
 - S_{E1}, 羧酸盐离子脱羧, 350
 - S_{E2}, 361~363
 - S_{E2'}, 362
 - S_{Ei}, 361~363
 - S_NAr, 405
 - S_{Ni}, 206
 - S_{RN1}, 407
 - σ-取代, 335
 - 半二苯基机理, 662
 - 吡啶的光解, 645
 - 重排, 131
 - 对苯二酚的氧化, 719
 - 对烯烃的亲核加成, 463
 - 对烯烃的亲核加成, 463~464
 - 二醇与四乙酰铅的氧化裂解, 724
 - 芳基正离子, 322
 - 芳香环的烷基侧链的氧化, 728
 - 芳香酰胺与 Caro 酸的氧化, 733
 - 芳香族二醇的氧化, 723
 - 非同步的, [3+2]-环加成, 511
 - 光化学的[2+2]-环加成, 520
 - 光化学的 Wolff 重排, 662
 - 光化学的二聚酮, 744
 - 2,5-环己二烯酮的光解, 690
 - 离去基团, 218
 - 邻基团, 198~200
 - 硫醇对二硫化物的过氧化偶联, 735
 - 硼烷与一氧化碳的反应, 671
 - 频哪醇重排, 657
 - 亲核, 130
 - 亲核重排, 649~654
 - 醛的高锰酸钾氧化, 437
 - 醛对烯的自由基加成, 495
 - 醛或酮与 Na/EtOH 的还原, 575
 - 醛酮重排, 660
 - 热解消去, 631~633
 - 热解消去, 632
 - 叔胺的过氧化物氧化法, 734
 - 四面体机理, 208
 - 羧酸的氧化脱羧, 729
 - 羧酸盐与 BrCN 的反应, 598
 - 碳氢化合物的自由基卤化, 433
 - 烯丙基复合物, 367
 - 烯丙基重排, 206
 - 烯烃, 二氧化碳和水的反应, 496
 - 烯烃的臭氧分解, 726, 727
 - 烯烃的亲电加成, 461
 - 烯烃的氧化裂解, 727
 - 烯烃的自由基加成, 464
 - 烯烃和过氧酸的反应, 505
 - 烯烃与次卤酸盐反应, 501
 - 硒亚氧化为硒, 735
 - 系统命名法, 酯的形成, 237
 - 酰基卤化物还原, 259
 - N-硝基胺重排, 347
 - 亚硝基化合物和羟胺的反应, 391
 - 氧化还原, 131
 - 氧化-还原, 代替, 718
 - 氧化-还原, 加成-消去, 718
 - 氧化-还原, 氢化物转移, 718
 - 氧化-还原, 氢原子的转移, 718
 - 氧化-还原, 直接电子转移, 718
 - 氧化-还原, 酯中间体, 718
 - 异腈和水的反应, 600
 - 有机锂与醛或酮, 579
 - 有机试剂和卤代烷, 385
 - 有机铜酸盐共轭加成, 492
 - 与芳香硝基化合物的还原, 740
 - 与醛或酮的重氮甲烷反应, 599
 - 与有机化合物和烯烃的反应, 378
 - 酯水解, 231
 - 周环, 130, 674
 - 周环和 Prins 反应, 596
 - 准一级, 139
 - 自由基, Gif 系统, 730
 - 自由基, HBr 对烯烃的加成, 472
 - 自由基, Hofmann-Löffler 反应, 691
 - 自由基, Stevens 重排, 670
 - 自由基, 硝基化合物的还原, 259
 - 自由基的, 芳香二醇的自然氧化, 723
 - 自由基的, 氧化脱羧, 729
 - 自由基环扩大, 659
 - 自由基取代, 427
 - 自由基烯丙基的溴化, 434
- 机理, SET, 198
- [2+2]-环加成, 518
 - Grignard 试剂的形成, 385
 - Shapiro 反应, 637
 - Simmons-Smith 反应, 523
 - S_{N1}, 193~197
 - S_{N1}, 芳香族化合物, 406
 - S_{N1}, 离子配对, 195~197
 - S_{N1}, 缩醛的水解, 228
 - S_{N2}, 191~193
 - S_{N2}, 立体化学, 68
 - S_NAr, 404~407
 - S_{Ni}, 206
 - S_{ON2}, 芳醚的形成, 410
- S_{RN1}, 407
 - Sommelet-Hauser 重排, 418
 - Stevens 重排, 669~670
 - von Braun 反应, 254
 - von Richter 重排, 418
 - Wacker 进程, 733
 - Wallach 重排, 692
 - Willgerodt 反应, 747
 - Williamson 反应, 234
 - Wittig 重排, 670
 - Wittig 反应, 592
 - Wohl-Ziegler 溴化, 434
 - Wolff-Kishner 还原, 737~738
 - Wolff 重排, 662
 - 金属转移, 383
 - 跨环重排, 654
 - 类型, 130
 - 疏亲核试剂, 241
 - 亲电芳香取代, 331
 - 取代, 130
 - 四面体, 208~210
 - 四面体, 羰基的亲核加成, 562
 - 四面体, 也见四面体机理
 - 酮的 2-磺酸氧杂氮丙啶氧化, 436
 - 烯醇负离子烷基化, 268~269
 - 烯醇负离子与卤代芳烃, 414
 - 有机金属化合物与 RX 的偶联, 262
 - 与醛或酮的硫叶立德, 598
 - 与烯丙基负离子的 [3+2]-环加成, 518
 - 重氮盐的亚硫酸盐还原, 742
- 机械分离和拆分, 74
- 基态, 光化学, 145
- 基组, Diels-Alder 反应, 515
- 激发分子
- 化学过程, 150~152
 - 物理过程, 149
- 激发态
- 分子的命运, 148~150
 - 光化学, 145
 - 光化学, 类型, 146
 - 磷光, 149
 - 内部转换, 148
 - 系统命名法, 147
 - 荧光, 148~149
- 激基复合物, 在[2+2]-环加成中, 520
- 极性基, 430
- 极性溶剂和反应速度, 220
- 1,6-己二醇, 234
- 1,5-己二烯, 通过 Hofmann 消去, 635
- 己基硼烷, 483

- 己内酰胺, 构象, 86
- 3-己炔, 三聚的, 524
- 挤出
- 二氧化碳的, 和 Story 合成, 646
- 来自环砷的二氧化硫的挤出, 646
- 挤出反应, 645
- Ramberg-Backlund 反应, 641
- 吡啶啉, 645
- 酮的脱羰基化, 643
- 计算方法
- 从头计算法, 17
- 分子机理, 86~87
- 力场计算, 86
- 势能, 87
- 小环, 88
- 记忆效应, 653
- 季铵盐
- E2 类消去, 623
- Emde 还原, 258
- Stevens 重排, 669
- 苄基, Sommelet-Hauser 重排, 418
- 苄基, 与酰胺碱反应, 418
- 芳基, Hofmann-Martius 反应, 348
- 来自胺和卤代烷, 243
- 来自烯烃的胺加成, 476
- 通过 Menshutkin 反应, 243
- 消去, 顺/反异构体, 636
- 消去反应, 636
- 与 LiAlH_4 反应, 258
- 与尿素反应, 249
- 与酰胺反应, 249
- 与酰胺碱反应, 669
- 与有机锂试剂反应, 378, 636
- 作为相转移催化剂, 222, 223
- 季铵盐, 见铵盐
- 加成
- 1,2-加成, 1,4-加成, 466
- 1,4-加成, 见共轭加成
- 醇对烯的加成, 474
- 烯烃加成, Cieplak 效应, 470
- 烯烃加成, 场效应, 469
- 烯烃加成, 超共轭, 465
- 烯烃加成, 电子效应, 469
- 烯烃加成, 反芳香性, 468
- 烯烃加成, 环机理, 466
- 烯烃加成, 硼烷, 483~485
- 烯烃加成, 区域选择性, 468
- 烯烃加成, 外/内型非对映选择性, 469
- 烯烃加成, 烷基, 485~486
- 烯烃加成, 烯烃的反应性, 461
- 烯烃对烯烃的加成, Ziegler 催化剂, 487
- 加成, IUPAC 规则, 188
- 加成, 三分子的, 462
- 加成, 周环, 131
- 加成, 自由基, 131
- 对共轭化合物的加成, 493
- 对环丙烷的加成, 471
- 对双烯的加成, 465
- 对烯烃加成, 464~465
- 对烯烃加成, ESR, 465
- 对烯烃加成, Felkin-Ahn 规则, 461
- 对烯烃加成, 空间效应, 468
- 对烯烃加成, 立体选择性, 468
- 对烯烃加成, 顺/反异构, 465
- 对烯烃加成, 通过硅烷链, 493
- 分子内的, 468
- 可逆性, 467
- 加成反应
- 氮烯, 121
- 对环丙烷的加成, 470
- 机理, 131
- 自由基, 118
- 加成化合物, 50~55
- 加成-消去机理, 乙烯基碳上的取代, 210
- 金属卤化物, 367
- 金属置换, 383
- 氧化-还原, 718
- 夹烯, 90
- 夹心化合物, 见茂金属
- 醚醚化合物, 51~52
- 醚醚化合物, 作为相转移催化剂, 223
- 甲胺, 碱强度, 169
- 甲苯
- 氯化和邻/对位比, 327
- 偶极矩, 9
- 亲电芳香取代, 产物分布, 331
- 硝化和邻/对位比, 327
- 氧化, 728
- 甲苯磺酸盐
- 离去基团, 218
- 离子化和溶剂效应, 221
- 烷基, $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应速率, 213
- 2-消去反应, 639
- 与 LiAlH_4 的反应, 256
- 与卤代烷反应, 243
- 甲苯磺酰胺
- Bamford-Stevens 反应, 637
- Knoevenagel 反应, 588
- Shapiro 反应, 637
- 还原, 737
- 消去反应, 637
- 与 Na 和乙二醇反应, 637
- 与有机锂试剂反应, 637
- 甲基烷基, 邻基团效应, 205
- 甲基烷基酮, 氧化裂解, 724
- 甲磺酸盐, 二, 消去反应, 639
- 甲磺酸盐, 离去基团, 218
- 甲磺酸盐, 与羧酸盐反应, 239
- 间位取代, 325
- 甲基(三氟甲基)双环氧乙烷, 730
- 甲基苯甲酰甲酯, 72
- 甲基吡啶盐, 与磷的反应, 244
- 甲基化
- 胺, 与重氮甲烷, 245
- 醇, 与重氮甲烷, 234
- 芳基的, 446
- 喹啉, 415
- 羧酸, 239
- 酮, 来自 Simmons-Smith 反应, 524
- 甲基环丙基, 邻基团效应, 204, 205
- 甲基环丙基卡宾, 659
- 甲基环丙基卤化物, 与吡啶反应, 207
- 甲基环丙基阳离子, 106, 200
- NMR, 205
- 重排, 204
- 几何构型, 204
- 甲基环丁烷, 邻基团效应, 204
- 甲基环丁烷离子, 重排, 205
- 甲基环己烷, 构象, 83
- 甲基金团, 氧化, 730
- 3-甲基-1,5-己二烯, 682
- 甲基甲醇, 见醇, 甲基
- 7-甲基-2-降樟脑, 78
- 7-甲基-2-降樟脑, 邻甲基乙酰苯, 744
- 甲基立方烷自由基, 655
- 1-甲基-2-氯代吡啶, 633
- 2-甲基萘
- 亲电芳香取代, 329
- 氧化, 728
- 2-甲基吡啶, Hofmann 消去, 635
- 甲基锶二氯化物, 583
- 甲基碳, 109, 111
- 甲基碳氢化合物, 来自酯, 740
- 甲基酮, 见酮, 甲基
- 甲基溴, 催化剂用于芳烃卤化, 336
- N-甲基亚磺酰-对甲苯胺, Knoevenagel 反应, 588
- 甲基亚磺酰基碳负离子
- 与醇与 CS_2 的反应, 568
- 与芳香硝基化合物反应, 415

- 与酯反应, 279
- 甲基乙烯基酮, 见酮, 甲基乙烯基
甲基转移, 136
- 甲基自由基, 114, 117
- 甲醛
Mannich 反应, 570
多聚甲醛和三氧杂环己烷, 597
三聚, 597
与 Mannich 碱反应, 570
与芳香族化合物和盐酸反应, 345
与酚和胺反应, 345
与醛反应, 590, 596
与酮反应, 590
- 甲酸
Grignard 试剂反应, 382
Koch-Haaf 反应, 495
与醛类和羟胺反应, 573
- 甲酸羧酸盐, 脱羧, 279
- 甲酸酐, 247
- 甲酸酯, 见酯, 甲酸
- 甲缩醛空间焔, 92
- 甲烷
PES, 5~7
键角, 5, 11
键能, 12
燃烧热, 11
杂化, 5
- 甲烷, 离去基团, 218
- 甲烷正离子, 366
 α -甲氧乙烯基锂, 588
- 甲酰胺
Grignard 试剂反应, 582
构象分析, 82
来自胺, 246
来自异腈, 600
脱水, 644
烯烃的甲酰化, 374
与芳香族化合物反应, 342
与光气反应, 644
与烯烃的反应, 495
与有机锂试剂反应, 382
转动分析, 82
- 甲酰化
Duff 反应, 343
Vilsmeier 反应, 342
- 甲酰氯
与苯胺、异磺胺甲基嘧啶中间体
反应, 280
- 甲氧甲基阳离子, 106
- 甲氧乙烯基锂
在 Knoevenagel 反应中, 588
- 甲酯, 来自羧酸和重氮甲烷, 239
- 钾, 见平衡常数
- 钾, 与芳基二磷酸盐和 KNH_2
反应, 412
- 钾邻苯二甲酰亚胺, 见邻苯二甲酰亚胺
- 钾亚硝酸盐, 与胺的反应, 241
- 价电子, 见电子, 价态
- 价互变异构, Cope 重排, 683
- 价互变异构, 见异构化
- 价键法
方法, 2, 3
键序, Birch 还原, 482
同分异构体, 77, 521
- 价态
2,3-三叔丁基环丁二烯的, 684
多重的, 4
假不对称碳, 70
假旋转
多环芳烃, 22
环构象, 86
间接亲核取代, 415
简并, Hofmann, 635
简并 Cope 重排, 683
简并重排, 650
- 碱
Brønsted 理论, 158, 19
催化, 163~164
二烷基酰胺, 结构, 168
炔负离子的制备, 274
软硬, 165
烯醇醇负离子的形成, 269
炔负离子的制备, 274
烯醇负离子的形成, 267
硬度, 图表, 165
与非烯醇化酮反应, 388
质子海绵, 168
作为质子受体, 158
- 碱催化反应, 163
- 碱强度
F 张力, 167
胺, 167, 169
定义, 158
反应介质, 169~170
共振效应, 167
结构, 165~169
立体效应, 168
面压力, 167
氢键大小, 161
溶剂, 169
焓效应, 168
图表, 161
- 杂化, 168~169
- 剑桥结构数据库, 47
- 键
共轭, 丁二烯, 18
均裂, 130
能量, 148
平伏的, 83
旋转和构象, 81~86
异裂, 130
轴向的, 83
键部分固定化, 24
键长, 10, 11
键长, 交叉共轭, 20
苦基碘, 21
张力, 89
键长, 氯化重氮苯, 389
键的极化, 9, 10
键的旋转
NMR, 139
温度, 139
- 键合
Grignard 试剂, 112
 $\text{p}\pi\text{-d}\pi$, 22
苯, 16~17
电荷转移键合, 50
多重的, 5
范德范华力, 47
共价键, 2~4, 7
硅对键长的影响, 10
环丙烷, 88
甲烷, 5
键长, 10~11
键长, 丁二烯, 19
键长, 图表, 10
键长和键能, 13
离域, 32
离域, 分子类型, 18~20
离子, 8
配位共价, 7
氢, 见氢键
叁键, 5
双键, 5
双原子氮, 6
弯键, 88
乙烯, 5
在电子供体-受体复合
物中, 50
在乙炔中, 5
自由基, 117
键角, 11
E2 消去, 622

- 分子张力, 11
 图表, 11
 杂化, 11
 自由基夺取, 430
 键矩, 8~9
 键离解能
 HX 和 RX, 434
 自由基, 429
 键能, 见能, 键
 键能, 见能, 键, 燃烧热, 13
 键序
 苯, 17
 价键, Birch 还原, 482
 萘, 24
 2-降冰片醇, 78
 降冰片二烯, 152, 521
 降冰片二烯酮, 电子供体-受体复合物, 50
 降冰片烷
 构象, 83
 硫醇的自由基加成, 655
 降冰片烯, 91
 降冰片烯类, 657
 交叉 Cannizzaro 反应, 746
 交叉共轭, 20
 交叉偶联, 碳亲核试剂, 260
 交叉试验, 193, 649
 Fries 重排, 347
 交换
 H-D, 超强酸, 366
 H-D, 亲电芳香取代, 332
 H-D, 碳氢化合物, 366
 交替碳氢化合物, 亲电芳香取代, 329
 交替烃, 27, 28
 胶束催化, 烷基化反应, 234
 焦谷氨酸, 乙酯, N-烷基化, 224
 焦骨化醇, 676
 角
 二面角, E2 消去, 622
 二面角和构象, 81
 键, E2 消去, 622
 扭转, 81
 角动量, 光化学, 149
 角鲨烯, 486
 角鲨烯 2,3-氧化物, 486
 角张力
 环丙烷, 88
 环丁烷, 88
 接触离子对, 196
 结构
 Hammett 方程, 177
 场效应, 175
 反应性, 177
 共振效应, 175
 立体效应, 176~177
 酸碱强度, 165~169
 烯醇负离子, 113
 有机锂试剂, 113
 结构, 路易斯, 7
 结晶, 拆分, 74
 介离子化合物, 芳香性, 34~35
 介离子效应, 21
 介离子效应, 也见共振
 界面机理, 相转移催化, 223
 金刚烷, 657
 1,2-二胺, 来自亚胺的二聚, 744
 金刚烷, 665
 金刚烷化合物, 溶剂离子强度, 221
 金刚烷基正离子, 107, 659
 金刚烷酮, 562
 光学活性, 63
 氢化作用的切割, 389
 金鸡纳生物碱, 烯烃的双羟基化, 505
 金属
 二卤代物消去, 641
 溶解金属还原, 芳香化合物, 481
 溶解金属还原, 炔烃, 480
 烯烃的还原, 480
 与卤代芳烃反应, 384
 与卤代烷反应, 384
 与酸性碳氢化合物的反应, 378
 与有机金属化合物反应, 383
 金属化, 烯烃, 377
 金属卡宾, 见卡宾
 金属卡宾和烯炔复分解, 689
 金属卤化物, 金属转移, 383
 金属配合物, 环丁二烯, 29
 金属氢化物, 与烯烃的反应, 485
 金属氢化物的加成-消去机理, 367
 金属转移
 Markovnikov 规则, 383
 高阶铜酸盐, 384
 茂金属, 383
 有机化合物, 383~384
 有机铜酸盐, 383
 紧密离子对, 196
 禁止跃迁, 光化学, 146
 经向性, NMR 和反芳香性, 34
 晶体规模, 酸强度, 158
 腈
 Blaise 反应, 582
 Grignard 试剂反应, 584
 Pinner 合成, 567
 Sonn-Mffler 方法, 577
 Stephen 还原, 577
 二氯胺的热解, 643
 二烷基氨, 氧化, 729
 芳基, 来自芳基铈化合物, 383
 芳基, 来自芳香族化合物, 345~346
 芳基, 来自卤代芳烃, 412
 芳基, 试剂的形成, 412
 芳基, 水解, 417
 芳基, 通过 Rosenmund-von Braun 反应, 412
 芳基, 通过 Sandmeyer 反应, 446
 芳基, 氧化裂解, 729
 还原, 试剂, 577
 来自 Gem-二腈, 257
 来自胺, 723
 来自二甲基腈, 724
 来自甲苯磺酰胺, 643
 来自甲苯磺酰胺, 643
 来自甲酸, 573
 来自腈氧化物, 742
 来自腈盐, 643
 来自卤代烃, 274
 来自羟胺, 573
 来自醛, 573
 来自羧酸盐, 598
 来自酮腈, 643
 来自烯炔, 498
 来自酰胺, 644
 来自异腈, 670
 来自与氰化物的取代, 225
 来自酯, 573
 来自腈, 596
 柠檬烯和 Pd-C 反应, 742
 氢解作用, 257
 溶解金属还原, 389
 三聚, 598
 水解, 565
 通过 von Braun 反应, 644
 脱氧作用, 389
 烯醇负离子, 与酯反应, 279
 与 LiAlH₄ 反应, 577
 与氮反应, 571
 与胺反应, 571
 与醇反应, 567, 597
 与芳香族化合物反应, 345
 与腈反应, 594, 596
 与钠反应, 389
 与醛反应, 577
 与烯炔反应, 597

- 脞亚胺, 1,3-偶极子, 510
- 脞氧化物
- 1,3-偶极子, 510
- 还原, 742
- 异氰酸酯的重排, 692
- 脞
- 包含化合物, 54
- 与邻苯二甲酰亚胺反应, 250
- 与酰基卤化物反应, 247
- 与酯反应, 248
- 脞类
- 与二酮反应, 572
- 与羧基醛或酮反应, 527
- 与醛或酮的还原, 571~572
- 与酮酯反应, 572
- 与亚硝酸反应, 390
- 脞镍盐, 消去反应, 643
- 酒石酸
- 非对映异构体, 70
- 机械分离, 74
- 酒石酸钠铵, 74
- 酒石酸盐, Sharpless 不对称环氧化, 506
- 矩阵捕获, 环丁二烯的, 29
- 具体催化, 163
- 具体酸催化, 163
- 距离, 键, 离域键, 18
- 聚氨酯, 567
- 聚合
- Kobe 反应, 448
- Robinson 环, 587
- 亚胺, 569
- 在 Diels-Alder 反应, 513
- 聚集体, 烯醇负离子, 113
- 聚合物
- Friedel-Crafts 酰基化, 344
- 醇的氧化, 721
- 聚合物固载合成, 248
- 聚氯化氟化吡啶
- 溶剂, 252
- 酰基氯化物的制备, 255
- 聚乙二醇单甲醚与季铵盐裂解, 636
- 绝对构型, 66
- CIP 系统, 66~67
- Mosher 衍生物, 68
- Se₂ 反应, 362
- X 射线, 68
- 测定, 68
- 非对映异构体, 71
- 甘油醛, 66
- 卡宾插入反应, 376
- 衍生化, 68
- 自由基取代, 428
- 绝对硬度, 164
- 均二苯代乙烯, 136
- 光化学异构化, 192,152
- 光环化, 678
- 均键的裂解和机理, 130
- 均三甲苯
- 与氟乙酰基和 BF₃ 反应, 323
- 与过氧酸的反应, 346
- 卡宾, 118~121
- CIDNP, 377
- Hund 规则, 119
- Reimer-Tiemann 反应, 342
- Wolff 重排, 120
- X 射线, 120
- 插入, 绝对构型, 377
- 插入反应, 120,376~377
- 插入反应, 自由基, 377
- 产生, 119~121
- 超声波, 376
- 重排, 120,521,655
- 单线态, 119,377,522
- 对映选择性, 522
- 二聚化的, 120
- 分子内插入, 376
- 红外, 522
- 环丙烷的构成, 119
- 环扩大, 120
- 结构, 118~119
- 金属, 插入反应, 376
- 金属, 烯基化反应, 594
- 金属和烯烃复分解, 689
- 金属配合物, 522
- 来自二氯丙烷, 120
- 来自烯酮, 120
- 来自有机化合物和卤代烷, 385
- 来自重氮化合物与醇, 234
- 立体专一性反应, 119
- 卤代, 插入反应, 376
- 卤代, 见卤代卡宾
- 命运, 119~120
- 歧化, 377
- 三线态, 119,120,377
- 三线态与单线态能量比较, 119
- 顺/反异构化, 119
- 顺/反异构体的构成, 119
- 碳炔, 119
- 通过 α -消去, 119
- 稳定, 120
- 稳定性, 118~119
- 卡宾
- 烯烃的形成, 659
- 相转移, 522
- 与苯的反应, 523
- 与吡咯的反应, 523
- 与二烯烃反应, 522
- 与芳香族化合物反应, 523
- 与烯烃反应, 376,522
- 与烯烃反应, 立体化学, 523
- 与吲哚的反应, 523
- 卡宾体
- Simmons-Smith 过程, 523
- 插入, 120
- 插入反应, 377
- 重氮化合物与醇, 234
- 定义, 120
- 手性, 119
- 开环, 环丙基阳离子, 677
- 凯库勒烯, 芳香性, 32
- 萘尼酮, 111
- 萘烯, 656
- 抗坏血酸
- Udenfriend 试剂, 436
- 芳香族化合物的氧化, 436
- 抗体, 在 Diels-Alder 反应中, 513
- 可逆性
- 微观的, E1cB 消去, 625
- 自由基对烯烃的加成, 467
- 客体, 冠醚, 51
- 客体-主体, 拆分, 74
- 空化, 超声波, 223
- 空间位阻
- 定义, 176
- 高压反应, 224
- 亲核加成, 563
- 亲核力量, 217
- 炔烃的加氢反应, 479
- 酯的形成, 237
- 酯水解, 230
- 空间抑制, 共振, 333
- 空间张力, 见张力
- 苦基碘, 键长, 21
- 苦基氯, 与氢反应, π -复合物, 405
- 苦味酸
- 电子供体-受体复合物, 50
- 酸度, 在 DMF 中, 170
- 苦味酸, 2,4,6-硝基, 见苦味酸
- 跨环重排, 654
- 跨环重排, 在自由基中, 655
- 跨环相互作用, 89
- 跨环张力, 89

- 奎宁
Paterno-Biichi 反应, 599
与羧酸反应, 444
- 喹啉
Friedländer 喹啉的合成, 569
pK_a 值, 168
光化学烷基化, 445
甲基化, 415
来自吡啶, 523
亲电芳香取代, 329
- 醌[7.8-h]喹啉, 168
r 和 c 系统命名法, 78
ρ 值, 消去反应, 627, 630
- 醌类
被 Fremy 盐氧化, 723
还原, 574, 737
来自对苯二酚, 719
来自多芳烃, 731
来自芳香族二醇, 722~723
与 Grignard 试剂反应, 577
在 Diels-Alder 反应, 511
- 扩散控制, 动力学, 132
胺被硝酸氧化, 333
芳香胺, 346
芳香醛或酮, 728
酚类, 346
聚合物负载的, 721
来自环氧化物, 599
来自硫酮, 599
来自重氮烷, 599
硼烷, 484
碳氢化合物的, 来自在 Gif 体系, 730
烯烃被 KMnO₄ 氧化, 137
烯烃的氧化反应, 435
与氨反应, 245
远程, 720
- 拉瓦锡的定义, 717
来自烯丙基芳醚的烯丙基酚类, 684
赖利-Hickinbottom 重排, 348
钨系催化剂, 与亚胺和重氮烷的反应, 584
钨系位移试剂, 非对映异构原子, 79
钨系元素, 作为手性转移试剂, 75
铈, 卡宾的插入反应, 120
铈催化剂, 也见 Wilkinson 催化剂
Bamford-Stevens 反应, 637
对醛和烯烃的加成, 498
卡宾加成反应, 522
手性, 脞还原, 741
消去与酰基卤化物, 639
与羰基卤化物, 276
雷酸汞, 与芳香化合物反应, 346
类固醇, α/β 系统命名法, 71
累积双键化合物
环的, 91
来自二卤化物, 641
来自炔环氧化物, 641
来自炔烃, 641
炔烷, 88~89, 684
前 R 和前 S 的系统命名法, 79
离电体, 190
离核试剂, 190
定义, 130, 191
消去反应, 629
溶剂电离能力, 221
离解能
碳正离子的, 107
图表, 自由基, 116
离去基团
S_E1 反应, 363
S_Ei 反应效应, 365
S_NAr 反应, 409
二甲苯磺酰胺, 219
环张力, 218
机理, 130
碱度, 218
离核试剂, 191
离去能力的秩序, 219
卤鎓离子, 218
取代反应的影响, 218~219
酸衍生物的反应性, 219
酰基碳, 219
离去基团效应
E1 消去, 623
亲电芳香取代, 332
亲核芳香取代, 409
消去反应, 630
- 离域
碳正离子的类型, 106
碳正离子的稳定性, 106
离子
铵自由基, 335
重氮, 219
芳基正离子, 660
非经典, 200~206
碳, 104
碳正离子, 105
溴离子, 461
碳正离子, 104~108
自由基, 118
离子对
[2,3]σ 迁移重排, 687
E2 消去, 623
E1cB 消去, 626
E1 消去, 623
MO 计算, 196
S_E1 机理, 365
S_N1 反应, 195~197
不规则放射性标记的氧气, 196
放射性氧气, 196
立体化学, 196
内部反合, 196
亲密/联系/紧密, 196
溶剂解, 196
松散/溶剂分离, 196
外消旋作用, 196
烯丙基重排, 206~207
在 S_N1 反应, 195
专一性盐效应, 196
离子对机理, 197
Sommelet Hauser 重排, 418
离子化
S_E1 机理, 363
甲苯磺酸盐的, 溶剂效应, 221
张力, 177
离子键, 见键, 离子
离子交换树脂, 羟醛反应, 585
离子强度, 反应, 221
- 锂
Birch 还原, 483
胺, 羧酸的还原, 259
胺, 酯的还原, 257
芳香族化合物的还原, 481
锂化
邻位, 378
硫醚, 448
力场计算, 86
立方烷, 88~89, 689
立方烷阳离子, 从头计算和 S_N1 反应, 195
立方烯, 92
立体电子控制, 四面体机理, 209
立体电子效应
四面体机理, 209
自由基, 430
立体化学, 60~92
[1, 3]-和 [1, 5]-烷基 σ 迁移重排, 680
1,2-迁移, 650
1,2-烷基转移, 651
Diels-Alder 反应, 512
SET 机理和取代, 198

- S_N1 反应, 195
 S_N2' 反应, 207
 S_N2 的 Walden 翻转, 192
 S_N2 反应, 68
 S_Ni 机理, 206
 插入的卡宾与烯烃, 523
 臭氧分解, 726
 非经典离子, 201
 机理, 137
 离子对, 196~197
 碳负离子, 111
 烯烃的自然氧化与单线态氧, 439
 酯水解, 472
- 立体效应**
B 张力, 177
I 张力, 177
 masochistic, 519
 碱强度, 168
 结构, 176~177
 量化处理, 180
 酸强度, 167
 位阻, 见空间位阻
 烯烃的自由基加成, 468
 消去反应, 629
 自由基, 429
- 立体选择性**
 Cram 规则, 71~72
 Felkin-Ahn 模型, 72
 Wittig 反应, 593
 定义, 80
 手性助剂, 72
 在羟醛反应中, 585
- 立体选择性合成, 71~73, 80~81
 立体选择性合成, 也见合成
立体异构体
 E2 消去, 621
 对映体的定义, 60
 非对映异构体, 70~71
 扭转的非对映异构体, 64
 取代环己烷, 84
 手性, 60~67
 顺/反异构体, 76~77
 拓扑, 索烃, 55
- 立体异构体, 也见对映体
 立体异构体, 也见非对映异构体
 立体专一性合成, 80~81
 电环化重排, 674
 定义, 80
 烯烃的溴加成, 462
- 联苯**
 二氨基, 687
 光学活性, 63
 阻转异构体, 63
 联苯胺重排, 687~688
 σ 迁移重排, 688
 半联苯的, 687
 联苯酚, 氢键, 48
 联苯苦基偕胺肟自由基, 116
 联苯硫酰亚胺, 508
 1,1-联苯乙二醇, 652
 联苯乙醛, 652
 4,4-联苯乙二酸硫醇-5-酮, 646
- 联芳**
 来自芳基重氮盐, 442, 446
 来自芳香族化合物, 444
 来自卤代芳烃, 414, 444
 通过 Gomberg-Bachmann 反应, 442
 通过 Gomberg 反应, 442
 通过 Scholl 反应, 340
 通过 Ullman 反应, 414
 制备, 340
- 联萘**, 340
 联萘酚, 环氧化物与氨的反应, 245
- 链反应**
 取代, 198
 烯烃的自由基加成, 464
 自由基, 426
 自由基和热解消去, 632
- 链烯**, 见烯烃
 链烯复分解反应, 见复分解, 烯烃
 两可基质, 定义, 225
 两可亲核试剂, 224~225
- 两性离子**
 羧酸的消去, 642
 脲的形成, 572
- 量子产率**
 定义, 152
 自由基, 427
- 钌催化剂**
 腈和胺的反应, 571
 醛、酮的氢化, 574
- 裂环 (作用)**, 环丁烷, 520
- 裂解**
 Diels-Alder 加成物, 514
 Norrish I 型, 646
 醇盐, 387
 二酮, 387
 光化学, 148
 还原, *N*-烯丙基胺, 743
 环丁烷, 520
 金刚烷加氢, 389
 来自芳香族化合物的烷基团, 349
 磷脂, 635
 醚, 239, 239, 732
 四氢呋喃, 239
 碳氢化合物, 超酸, 388
 通过 Eschenmoser-Tanabe 反应, 643
 酮, 388
 酮酯, 387
 源自芳磺酸的磺基团的, 351
- 裂解, 氧化**
 氨基醇, 724
 臭氧, 725~727
 二胺, 724
 二醇, 724
 二酮, 724
 芳香族化合物, 727
 环氧化物, 724
 羟基醛, 724
 羟基酮, 724
 通过 Barbier-Wieland 步骤, 727
 酮醛, 724
 烯烃, 727
 与 Lemieux-von Rudloff 试剂作用, 727
- 邻/对位比**
 Fries 重排, 347
 多取代, 328
 反应速度, 329
 邻位效应, 328
 亲电芳香取代, 327
 在 Orton 重排中, 348
 邻苯二甲酸酐, 来自萘, 728
 邻苯二甲酸离子重排, 350
 邻苯二甲酰亚胺
 试剂水解, 250
 与水合肼的反应, 250
- 邻苯二甲酰亚胺, 钾
 与卤代芳烃的反应, 412
 与卤代烷的反应, 250
- 邻基参与, 200~206
 邻基机理, 198~200
邻基效应
 氨基团的迁移, 664
 苯亚乙基阳离子, 202
 冰片基化合物, 203
 冰片基甲基, 205
 硅烷基, 205
 环丙基甲基, 204
 环丙烷, 201
 环丁烷甲基, 204
 亲电芳香取代, 202
 氢, 205

- 溶剂解, 201
与芳香环, 202
在 Prins 反应中, 596
在重排中, 650
自由基取代, 428
- 邻位交叉构象, 81, 89
反应, 177
环己烷衍生物, 84
溶剂效应, 82
- 邻位交叉构象, 也见构象
邻位交叉效应, 82
邻位效应, 328
和反应速度, 375
邻位协助, 198
非经典离子, 201
碳阳离子中的迁移倾向, 652
邻位协助, 也见邻基效应
- 磷, 碳负离子的稳定性, 110
磷光, 149
磷卤化物反应醇, 252
磷酸酸, 酸酐, 241
磷酸盐, 芳香二乙基, 与氨基钾和钾的反应, 412
磷酰氯
Bischler-Napieralski 反应, 345
芳香族化合物的甲酰化, 342
烯烃的甲酰化, 374
与醇的反应, 240
磷叶立德, 见叶立德, 磷
磷叶立德和 Wittig 反应, 591~594
与环氧化物的反应, 593
与甲基吡啶盐反应, 244
与卤代烷的反应, 244
与卤代烷的反应, 591
- 磷酸酯, 见酯
通过 Arbusov 反应, 592
与 Grignard 试剂的偶联, 265
- 磷酸酯叶立德, 见叶立德
磷盐
来自 Michael 烯烃, 591
来自磷和卤代烃, 591
与碱反应, 591
与有机锂试剂反应, 378
作为相转移催化剂, 222~223
- 磷氧化物
键合, 22
与异氰酸酯的反应, 598
- 磷叶立德, 来自磷盐, 378
- 硫
闭环反应, 336
芳构化, 719
碳负离子的稳定性, 110
与 Grignard 试剂反应, 380
与重氮烷反应, 599
- 硫醇
还原, 447
降冰片烯的自由基加成, 655
来自 Grignard 试剂, 380
来自 Lawesson 试剂, 242
来自醇, 242
来自二硫代羧酸, 583
来自二硫化物, 743
来自磺酰卤化物, 742
来自有机铜酸盐, 583
裂解酯和内酯, 242
氢解作用, 试剂, 259
氧化, 734
与 LiAlH_4 的反应, 259
与过氧化物的偶联, 735
与环氧化物反应, 235
与卤代烷反应, 241
与醛的反应, 566
与酮的反应, 567
与酮或醛的反应, 568
与烯烃的反应, 475
与酰基卤化物的反应, 242
- 硫醇, 阴离子, 与卤代芳烃的反应, 411
- 硫醇盐离子
去甲基醚, 242
与卤代烷反应, 242
- 硫醇酯, 来自酰基卤化物, 236
- 硫代 Claisen 重排, 686
- 硫代氨基甲酸盐
来自硫氰酸盐, 565
来自异硫氰酸酯, 567
- 硫代光气
与胺反应, 247
与二醇反应, 639
- 硫代甲酰胺, 来自异硫氰酸酯, 577
- 硫代酸
来自酰基卤化物, 242
用于制备的试剂, 243
- 硫代碳酸盐, 氢解作用, 257
- 硫代羧基叶立德, 1,3-偶极子, 511
- 硫代烷基酮, 来自酮, 374
- 硫代酰胺
来自芳香族化合物, 344
来自酰胺, 568
来自乙硫醛, 441
来自异硫氰酸酯, 585
顺/反异构体, 76~77
- 硫代乙烯酮, 与亚胺反应, 600
- 硫代异羟肟酯, 自由基二聚体, 448
- 硫代酯类
来自芳香族化合物, 345
硫醚的还原, 738
- 硫化, 芳香族化合物, 在 Herz 反应中, 336
- 硫化物, 消去反应, 637
- 硫化卤素, Ramberg-Backlund 反应, 641
- 硫化钠, 与卤代烷反应, 242
- 硫化氢
烯烃的加成, 475
阴离子, 与卤代芳烃的反应, 411
与卤代烷反应, 241
与醛或酮的还原, 568
- 硫化物, 见硫醚
硫化物, 与酰基卤化物的反应, 254
- 硫醚
芳基, 来自芳基重氮盐, 416
芳基, 来自芳香族化合物, 336
芳基, 来自卤代芳烃, 411
还原, 447
甲硫基甲基酚, 345
来自 Grignard 试剂, 380
来自苯酚, 345
来自醇, 242
来自硫醇, 241, 475
来自硫醇酯, 738
来自铊盐, 670
来自卤代烃, 241, 242
来自酮, 374
来自烯醇负离子, 374
来自烯烃, 475
来自亚砷, 742
卤素, Ramberg-Backlund 反应, 641
氢解作用, 试剂, 259
氧化, 734
氧化偶氮苯还原, 740
乙烯基, 见乙烯基硫化物
与 LiAlH_4 反应, 259
与卤代烷反应, 242
与萘的裂解, 448
- 硫醚, 还原, 257
- 硫腺
来自胺和 CS_2 , 571
来自异硫氰酸酯, 571
与卤代烷反应, 241
- 硫亲核试剂, 与卤代芳烃反应, 411
- 硫氰酸钾, 见硫氰酸
硫氰酸钠, 见硫氰酸

- 硫氰酸盐
 来自胺, 243
 来自卤代烃, 243
 水解, 565
 通过 Katritzky 吡喃-吡啶法, 243
 与芳香族化合物反应, 345
 与环氧化物和硝酸铍铵反应, 599
 与卤代烷反应, 243
- 硫酸
 价电子, 7
 醚的裂解, 227
 酸酐, 241
 与芳基磺酸的反应, 351
 与芳醛的反应, 350
 与芳香族化合物反应, 335
- 硫酸二甲酯, 与醇盐反应, 235
- 硫酸汞, 烯烃的水合作用, 474
- 硫酸亚铁
 Fenton 试剂, 436
 芳香族化合物的氧化, 436
- 硫酸盐
 开环, 226
 来自 1,2-二醇, 226
- 硫缩醛, 水解, 228
- 硫钛试剂, 595
- 硫碳酸盐
 环的, 热解, 639
 来自二氯硫化碳和二醇, 639
- 硫羰内酯, 与丁基锂反应, 583
- 硫酮
 来自酮, 568
 形成环硫化物的中间体, 599
 与重氮烷反应, 599
 在 Diels-Alder 反应中, 517
- 硫烷基化, 酚类, 345
- 硫叶立德, 见叶立德, 硫
- 硫杂环丙烷离子和氨基酸亚磺酰化, 509
- 硫酯
 HSAB 理论, 165
 还原, 259
 还原得硫醚, 738
 来自卤代烃, 276
 来自酰基卤化物, 242
 来自酯, 568
- 硫盐
 来自卤代烃, 242
 与碱反应, 670
- 硫盐, 催化剂的安息香缩合, 596
- 六苯乙烷, 116
- 六氟化硫和价电子, 7
- 六甲基苯, 521
- 六甲基二硅烷重氮锂, 结构, 169
- 六甲基棱烷, 521
- 六甲基磷酸胺, 见 HMPA
- 六甲基双环[2.2.0]己二烯, 521
- 六氯环己烷, 621
 内消旋化合物, 78
- 六螺烯, 张力, 92
- 六亚甲基四胺
 Duff 反应, 343
 卤代烃的氧化, 732
 与卤代烷反应, 244
- 六乙基苯, 来自 3-己炔, 524
- 六异丙基苯, 92, 524
- 六异丙基环己烷, 构象, 84
- 笼形包合物, 53
- 笼形包合物, 见包含化合物
- 笼形超分子主体化合物, 51~52
- 笼状化合物, 53
- 笼状化合物, 也见包含化合物
- 笼状类的分子监狱, 包含化合物, 54
- 笼状类的分子监狱, 环丁二烯, 29
- 卤代氨基酸, 转换为内酯, 238
- 卤代胺
 来自胺, 391
- 卤代醇
 来自二卤化物和羰基化合物, 578
 来自环氧化物, 253
 通过转换为环氧化物, 234
- 卤代芳烃, 见卤化物, 芳基
- 卤代砷
 Ramberg-Backlund 反应, 640
 来自砷, 371
 与碱的消去, 640
- 卤代卡宾
 插入反应, 376
 与杂环化合物反应, 523
- 卤代醚
 来自烯烃醇, 508
 消去反应, 641
- 卤代醛类, 来自醛类, 369
- 卤代酮
 来自重氮酮, 254
 来自酮, 369
 来自烯烃, 503
- 卤代烷, 见卤化物, 烷基
- 卤代烯烃, 与有机铜化合物的反应, 207
- 卤代烯烃和自由基环化, 499
- 卤代亚硝基化合物, 来自烯烃, 502
- 卤仿反应, 388
- 反应速度, 388
- 卤化
 Grignard 试剂, 381
 光解的, 428
 羧酸, 370
 碳氢化合物, 432~434
 烯胺的, 376
 烯醇硼酸盐, 370
 烯醇负离子, 370
 有机金属化合物, 381
- 卤化钨和二醇盐的消去, 639
- 卤化物, 1,1,1-三卤化物
 水解, 226
 转换成酯, 226
- 卤化物, 苄基
 Krohnke 反应, 732
 来自芳香族化合物, 345
 取代-消去, 735
 氧化, 732
- 卤化物, 芳基
 Hurtley 反应, 413
 Rosenmund-von Braun 反应, 412
 Wurtz-Fittig 反应, 260
 催化剂的制备, 244
 来自芳基重氮盐, 416, 445~446
 来自芳香胺, 446
 来自卤代芳烃, 412
 卤化物交换, 412
 卤素舞蹈, 351
 偶联, 414
 通过 Gatterman 反应, 446
 通过 Sandmeyer 反应, 446
 脱卤, 试剂, 351
 烷基化试剂, 413
 与 CuCN 反应, 412
 与 HS 阴离子反应, 411
 与氨反应, 411
 与胺反应, 244, 411
 与醇类和 CO 反应, 414
 与醇盐反应, 410
 与芳香族化合物反应, 444
 与活性亚甲基化合物反应, 413
 与金属反应, 384
 与锂反应, 385
 与邻苯二甲酰亚胺钾反应, 411
 与硫醇阴离子反应, 411
 与硫亲核试剂反应, 411
 与卤化物离子反应, 412
 与路易斯酸反应, 351
 与镁反应, 384

- 与钠反应, 260
 与氢氧化物反应, 409
 与铜应, 414
 与烯醇负离子反应, 409, 413
 与烯烃的反应, 443
 与酰胺阴离子反应, 250
 与乙炔铜反应, 413
 与有机铜酸盐反应, 263, 413
- 卤化物, 磺酰
 还原和 PPh_3 , 742
 来自 Grignard 试剂, 380
 来自磺酸, 281
 消去与胺, 638
 与重氮甲烷反应, 599
 与 LiAlH_4 反应, 742
 与烯烃的反应, 502
 与锌和酸的反应, 742
- 卤化物, 炔丙基, 偶联, 265
- 卤化物, 烷基
 Menshutkin 反应, 243
 Sommelet 反应, 732
 Williamson 反应, 234
 Wurtz 反应, 260
 电化学还原, 255
 对二烯的加成, 503
 对共轭化合物的加成, 493
 对烯烃的加成, 503
 还原, 255
 加氢, 255
 来自 Grignard 试剂, 381
 来自醇, 252
 来自醇的制备中的重排, 252
 来自磺酸酯, 252
 来自卤代烃, 251
 来自醚, 252
 来自羧酸, 试剂, 449
 来自烷烃, 432, 503
 来自有机金属化合物, 381
 卤素的反应性, 在 Friedel-Crafts 反应中, 338
 氢解作用, 255
 溶剂解速率, 212
 水解, 226
 水解, 速率, 176
 水解阳离子, 177
 碳正离子的离子化, 276
 羰基, 276
 通过 Finkelstein 反应, 251
 通过 Hunsdiecker 反应, 448~449
 通过 Prins 反应的烯烃烷基化, 503
 通过 Simonini 反应, 449
 通过 von Braun 反应, 254
 酮类烯醇盐, 消去反应, 269
 酮烯醇负离子的区域选择性, 270
 烷基化, 234
 烯烃的自由基加成, 499
 消去, Hofmann 规则, 638
 消去, 溶剂效应, 638
 消去反应, 637~638
 消去和 Zaitsev 规则, 638
 消去和对映选择性, 638
 消去与 DBN 或 DBU, 638
 亚砷的氧化, 731
 用于卤化物交换的试剂, 251
 与 $(\text{MeS})_3\text{CLi}$ 和 HBF_4 反应, 276
 与 Grignard 试剂的偶联, 262
 与 NaSH 反应, 241
 与 $\text{Ni}(\text{CO})_4$ 和醇反应, 276
 与氨脒反应, 244
 与胺反应, 243~244
 与丙二酸阴离子的反应, 267
 与醇和 CO 反应, 276
 与醇和四甲基硫脲反应, 242
 与醇盐, MOM 和 MEM 反应, 234
 与醇盐反应, 234
 与叠氮离子反应, 251
 与噁唑阴离子反应, 273
 与二硫化物阴离子反应, 243
 与二噻烷阴离子反应, 271
 与芳香族化合物反应, 338
 与砷阴离子反应, 270
 与环戊二烯基阴离子反应, 268
 与磺盐反应, 250
 与甲苯磺酰基酰肼反应, 243
 与金属反应, 384
 与金属钠反应, 261
 与锂反应, 385
 与邻苯二甲酰亚胺钾反应, 250
 与磷化氢反应, 245, 591
 与硫醇阴离子反应, 242
 与硫代硫酸根离子反应, 243
 与硫反应, 243
 与硫化钠反应, 242
 与硫化氢反应, 241
 与硫酸反应, 242
 与硫脲反应, 241
 与硫氰酸盐反应, 243, 251
 与六甲撑四胺反应, 244
 与卤代烷反应, 267
 与卤化物离子的反应, 251
 与镁反应, 384
 与醚反应, 240
 与氢反应, 226
 与氯化铝试剂反应, 255
 与氢离子反应, 240
 与氰醇类反应, 270
 与氰根离子反应, 274
 与氰化物反应和超声波, 274
 与氰化物反应和相转移, 274
 与氰酸离子反应, 251
 与炔丙基卤化物偶联, 265
 与炔负离子反应, 274
 与炔烃的反应, 274, 490
 与三芳基磷化氢反应, 592
 与三芳基砷反应, 592
 与三乙基硼氢化锂反应, 255
 与四羰基高铁酸盐反应, 274
 与酸式盐反应, 240
 与羧基二价阴离子反应, 270
 与羧酸盐反应, 238, 270
 与碳负离子反应, 267~269
 与酮反应, 240
 与酮烯醇负离子反应, 269
 与烷烃重氮酸盐反应, 251
 与肟反应, 241
 与烯胺的反应, 270, 375
 与烯丙基硅烷反应, 260
 与烯醇负离子和插烯反应, 269
 与酰胺阴离子反应, 250
 与亚磺酸盐反应, 243
 与亚硝酸钠反应, 251
 与乙烯硫化物阴离子反应, 272
 与乙酰酯阴离子反应, 267
 与有机金属化合物的反应, 385
 与有机金属化合物偶联, 261, 263~264
 与有机锂试剂反应, 385
 与有机锂试剂反应, CIDNP, 386
 与有机锂试剂偶联, 262
 与有机铝化合物的偶联, 264
 与有机铜酸盐的偶联, 262
 与有机铜酸盐反应, 262~263
 与有机锡反应, CO 和钯催化剂, 382
 与腓负离子反应, 270
 在 HMPA 中制备, 252
 制备和微波, 252
 转换成羧酸, 276
 转换为氨基甲酸酯类, 239
 自由基取代, 432
- 卤化物, 烯丙基
 偶联试剂, 264
 与四羰基镍的偶联, 264

- 卤化物, 酰基
 LiAlH₄ 或 NaBH₄ 的还原, 739
 Rosenmund 还原, 259
 α -卤代, 消去反应, 641
 醇解, 试剂, 235
 还原, 机理, 259
 加氢, 259
 来自 RCOOH 的试剂的制备, 254
 来自醛, 435
 来自羧酸, 254
 来自烯酮, 472
 来自酰基卤化物, 254
 偶联和超声, 277
 氢解作用, 259
 醛的还原, 259
 水解, 229
 脱羧基化, 449
 消去反应和铈催化剂, 693
 与 CuCN 反应, 279
 与 Grignard 试剂反应, 277
 与 HF 反应, 255
 与氢反应, 246
 与表硫化物反应, 254
 与重氯甲烷反应, 279, 662
 与醇反应, 235
 与氯化锂反应, 247
 与叠氮离子反应, 251
 与发火铅反应, 277
 与芳香族化合物反应, 341
 与过氧化氢反应, 240
 与环氧化物反应, 254
 与胍反应, 247
 与硫醇反应, 242
 与硫化氢反应, 242
 与羟胺反应, 247
 与羟胺氧磺酸反应, 666
 与氢化物试剂反应, 259
 与醛反应, 567
 与三叔丁氧基氢化锂铝反应, 259
 与羧酸反应, 254
 与羧酸盐反应, 239
 与碳负离子反应, 278
 与酮反应, 567
 与烷基氢过氧化物反应, 240
 与烯胺反应, 376
 与烯醇负离子反应, 278
 与烯烃反应, 503
 与酰胺反应, 250
 与有机镉试剂反应, 276
 与有机金属试剂反应, 276
 与有机铜酸盐反应, 276
 转换成 Reissert 化合物, 259
 卤化物, 乙烯
 试剂的制备, 381
 水解, 226
 卤化物交换, 卤代芳烃, 412
 卤甲酸酯, 来自醇, 236
 卤内酯化反应, 501
 卤素
 共轭化合物的反应, 500
 与烯烃反应, 试剂, 500
 作为邻基, 200
 卤素交换反应, 251
 卤素离子
 与磺酸酯反应, 252
 与卤代烷反应, 251
 卤素舞蹈, 351
 卤烷基化, 芳香族化合物, 345
 卤鎓离子, 离去基团, 218
 路易斯 (Lewis) 酸
 Schmidt 反应, 666
 Wagner-Meerwein 重排, 657
 从头计算法, 164
 定义, 164
 芳香卤化, 337
 芳香族化合物的裂解, 349
 醚的裂解, 253
 强度, 165
 酸根型配位化合物, 164
 酮与硅醇醚的反应, 269
 协同和构象效应, 168
 硬软酸碱, 164~165
 与卤代烷反应, 339
 与缩醛反应, 228
 元素周期表, 167
 路易斯 (Lewis) 碱
 酸根型配位化合物, 164
 硬-软, 酸-碱, 164~165
 路易斯结构, 7, 32
 铝, 频哪醇偶联, 744
 铝汞齐
 共轭碱的还原, 578
 硝基化合物的还原, 740
 铝炔试剂, 580
 铝酸盐, 二聚体, 447
 铝烷, 乙烯基, 580
 氯
 光化学裂解, 117
 与芳香族化合物的反应, 336
 与醛的反应, 435
 与碳氢化合物的反应, 432~434
 与碳氢化合物和二氧化硫的反
 应, 440
 与烯烃的反应, 500
 氯胺, 见胺, 氯代
 与硼烷反应, 382
 来自胺, 391
 来自烯烃, 502
 氯胺-T
 与烯烃反应, 508
 与烯烃和碘反应, 509
 氯苯
 共振结构, 21
 与酰胺碱的反应, 406
 氯苯胺, 通过苯炔中间体, 409
 氯扁桃酸, 73
 氯次磺酰化, 440
 氯代丁二酸, 192
 N-氯代琥珀酰亚胺, 见 NCS
 氯代环烯烃, 659
 氯代酮, 乙烯基取代, 210
 氯代三甲基硅烷
 醇的氢解作用, 257
 偶姻缩合, 744
 与烯烃反应, 472
 氯代酮
 Favorskii 重排, 661
 重排与碱, 661
 间硝基氯苯, 氯化化和邻位效应, 328
 α -氯-5-胆甾烯-3 β -醇, 71
 α -氯苯乙酮, 214
 1-氯环丙烯, 热解, 659
 1-氯乙炔, 与芳硫基阴离子反
 应, 211
 1-氯乙烯, 键合, 19
 异氰酸酯的形成, 251
 与烯烃反应, 505
 氯代乙醇, 来自烯烃, 501
 氯代酯, 见酯, 氯
 N-氯-2-氯杂双环 [2.2.2] 辛烷, 668
 氯仿
 水解, 227
 与胺反应, 246
 与苯氧化物反应, 342
 氯化
 苯甲醚, 环糊精, 327
 芳香环, 芳基正离子, 324
 碳氢化合物, 432~434
 酮和醛, 369
 烯丙基, 435
 氯化铵, Mannich 反应, 570
 氯化钼, 烯烃与水的氧化, 732~733
 氯化汞, 与磺酸酯盐反应, 672

- 氯化氢的, 见盐酸
- 氯化氦
与醇反应, 567
与羧酸盐反应, 598
- 氯化铁, 催化剂用于芳烃氯化, 336
- 氯化铜, Meerwem 芳基化, 443
- 氯化物
酰基, 离去基团, 219
- 氯化物, 见卤化物
- 氯化物, 酰基, 来自醛, 435
芳基, 来自芳基重氮盐, 445
芳基, 通过 Sandmeyer 反应, 446
来自二氯化物的乙烯基, 573
烷基, 通过烷基磺酸钠盐, 449
酰基, 醛的还原, 259
乙烯基, 来自 PCl_5 与醛或酮, 573
- 氯化锡, Stephens 还原, 577
- 氯化锌
Fisher 吡啶合成, 686
与烯醇负离子反应, 585
- 氯化锌 在羟醛缩合反应, 585
- 氯化亚铜
与芳基重氮盐反应, 445
与过氧化氢和碳氢化合物反应, 439
- 氯化乙基汞, 113
- 氯化重氮苯, 389
- 氯磺化, 碳氢化合物, 440
- 氯磺酸, 与芳香性化合物反应, 336
- 氯磺酰异氰酸酯
与二烯烃反应, 600
与环丙烷反应, 600
与烯烃反应, 600
与亚胺反应, 600
- 氯甲基化, 芳香族化合物, 345
- N-氯甲基内酰胺, 与胺反应, 244
- 氯甲酸苯酯, 胺的裂解, 254
- 氯甲酸酯, 烷基, 还原, 257
- 氯甲烷, 与氯离子反应, 能量, 193
- 氯酰胺, 转变成 α -内酰胺, 250
- 氯亚硫酸酯, 烷基, 与羧酸盐反应, 239
- 氯乙酸, 热力学电离值, 170
- 氯乙烷, 键的极化, 9
- N-氯乙酰胺, 重排, 348
- 轮烯, 55
包含化合物, 55
定义, 55
富勒烯, 55
和分子穿梭, 55
手性, 65
同分异构体, 55
- 轮烯
NMR, 31~34
定义, 28
芳香性, 31~34
- 螺桨烷, 88~89
- 螺烷, 光学活性, 64
- 螺戊烷, 来自卡宾加成, 522
- 螺烯, 64
光学活性, 64~65
- 螺旋桨形状和自由基, 117
- 螺旋手性, 64~65
- 麻黄素, 拆分, 73
- 马来酸
性能, 77
与溴反应, 462
- 马钱子碱, 拆分, 73
- 吗啡, 拆分, 73
- 茂并芳庚
芳香性, 27
光化学, 149
- 茂金属, 26~27
电子供体-受体复合物, 50
金属配位基转移, 383
手性, 65
- 酶制剂
Bakers 酵母还原, 478, 575, 740~741
Meinwald 重排, 658
内酰胺的形成, 247
羟基的芳香族化合物, 505
水解, 环氧化物, 229
水解, 酯类, 230
酶还原, 575
酯交换反应, 238
- 镁
Barbier 反应, 577
Grignard 试剂, 577
二氯化物的消去, 641
频哪醇偶联, 744
- 蒙脱土 K10, 224
Beckmann 重排, 667
Friedel-Crafts 反应, 338
Heck 反应, 443
Prins 反应, 596
Willgerodt 反应, 747
 β -氨基酸酯的形成, 571
卤代烃的制备, 252
缩醛水解, 228
酯交换, 237
- 咪唑, 还原, 260
咪唑, 与 LiAlH_4 反应, 260
- 醚
 α -卤代, Boord 反应, 641
苄基, 选择性裂解, 253
丙炔基, 与 Grignard 试剂反应, 266
对称, 制备, 234
二氯甲基甲, 与芳香化合物反应, 343
二烷基酰胺碱, 169
芳基, 来自 Ullmann 甲醚合成, 411
芳基, 来自卤代芳烃, 410
芳基, 脱氧化, 351
芳基和 $\text{S}_{\text{ON}}2$ 机理, 410
甲基, 来自醇类和重氮甲烷, 234
来自 Grignard 试剂, 380
来自醇, 234, 235, 474
来自过氧化物, 380
来自硫酯, 738
来自卤代烷, 234
来自醚, 234
来自醛, 567
来自缩醛, 257, 266
来自缩酮, 257, 266
来自酮, 567
来自镧盐离子, 235
来自烯烃, 474
来自酯, 738
来自重氮化合物, 234
裂解, 732
硫, 见硫醚
卤代, 消去反应, 641
氢解作用, 257
去甲基化, 硫酸盐离子, 242
醛或酮的二聚还原, 567
炔丙基乙烯基, Claisen 重排, 686
四氧化钨, 731
酸度, 167
通过醚交换, 234
烯丙基, 碳负离子, [2,3]Wittig 重排, 687
烯丙基, 阴离子, Wittig 重排, 272
烯丙基, 与 Grignard 试剂反应, 266
烯丙基, 与有机锂试剂反应, 272
烯丙基芳基, Claisen 重排, 684
烯丙基乙烯基和 [1,3]-烷基 σ 迁移重排, 681
烯丙基乙烯基和 Claisen 重排, 686
与 HI 的裂解, 227, 252
与 Lewis 酸反应, 253
与苯胺盐的裂解, 245
与醇反应, 234
与醋酸酐的裂解, 239

- 与硫酸的裂解, 227
与卤代烷反应, 240
与氢溴酸的裂解, 227, 253
与双环氧乙烷的氧化, 727
与羧酸反应, 237
与酰胺碱反应, 634
与酰基卤化物反应, 236
与亚磺酸的裂解, 241
与氧镧盐反应, 240
与乙酰基的甲苯磺酸盐裂解, 239
与有机锂试剂反应, 634, 670
酯化反应, 237
作为溶剂 Grignard 反应, 266
- 醚, 冠, 见冠醚
醚, 硅烯醇, 见烯醚, 硅
醚, 环的
 来自醇, 438
 来自二醇, 234
 来自硫醚内酯, 583
 来自内酯, 737, 738
 消去反应, 634
 氧化, 731
 与 HI 的裂解, 253
醚, 烯醇, 见烯醚
醚化, 跨环, 438
醚交换, 234
 邻位酯, 234
醚, 234
缩醛, 234
烷氧基三甲基硅烷, 235
- 脒
 来自氨, 571
 来自胺, 477
 来自腈, 571
 来自脒菊酯, 248
 来自乙烯酮亚胺, 477
- 脒, 阴离子和烷基化, 272
脒菊酯, 与胺反应, 248
面张力, 碱度, 167
模板, 手性, 共轭加成, 492
墨西哥膨润土, 脒的形成, 573
3 β -木栓烷醇, 657
钼氧化试剂, 烯丙基的氧化, 436
内禀能垒, 135
内部反合, 离子对, 196
内部亲核取代, 见取代, S_Ni
内部张力, 见张力, I
内转换, 148
内加成, 在 Diels-Alder 反应中, 512
内-内型异构体, 78
内-外型异构体, 78
- 内酰胺
 还原烷基化, 250
 来自氨基甲酸酯类, 477
 来自氨基酸, 247
 来自叠氮羧酸, 247
 来自环胺, 731
 来自环酮, 667
 来自内酰胺, 249, 266
 来自内酯, 248
 来自烯烃, 509
 来自烯炔酰胺, 501
 来自与烯烃、一氧化碳和水的反
 应, 496
 酶的形成, 247
 通过转酰氨基作用, 249
 烷氧基, 与 Grignard 试剂反应, 266
 在 Diels-Alder 反应, 517
- β -内酰胺类
 Grignard 试剂, 385
 超临界 CO₂, 222
 混合物和亲核取代, 221
 极性和反应速度, 220
 介电效应, 算法, 220
 来自氨基环丙醇, 668
 来自烯胺和异氰酸酯, 600
 来自亚胺和烯酮, 600
 溶剂阳离子, 162
 三氟乙酸, 202
 手性和 NMR, 75
 酮烯醇负离子, 269
 效应, Knoevenagel 反应, 588
 质子, 220
- 内酰亚胺醚, 在 Diels-Alder 反应, 517
内消旋化合物, 70
 E2 消去, 621
 赤式/苏式系统命名法, 71
 顺/反异构体, 78
 也见非对映异构体
内在自由能, 135
- β -内酯
 水解机理, 473
 与氨反应, 249
- γ -内酯, 水解机理, 473
内酯, 236
 Mukaiyama 试剂, 237
 大环, 236
 动力学, 133
 对映选择性的形成, 599
 二醇的还原, 739
 构象, 86
 环醚的还原, 737
- 环酯的氧化, 731
 来自 N-碘代胺, 691
 来自二醇, 732
 来自二醛, 746
 来自过氧化物, 646
 来自卤代酸, 238
 来自内酯, 692
 来自羧酸, 236
 来自醛, 599
 来自酮, 599
 来自烯酸, 501
 来自烯炔, 496, 509
 来自烯酮, 599
 硫醇的裂解, 242
 醚的还原, 738
 热解, 635
 双环, 碎裂反应, 643
 水解, 230
 通过 Story 反应, 646
 通过内部 S_N2, 199
 通过酯交换, 238
 脱羧, 646
 N-氯甲基, 与胺反应, 244
 氧化, 731
 与烷基卤化物反应, 250
 与酰胺反应, 249
 与醇反应, 238
 与硅烷反应, 260
 与酰胺反应, 248
 卤代和碘代, 501
- 钠
 Bamford-Stevens 反应, 637
 Birch 还原, 482
 Wurtz 反应, 260
 汞合金, 砜的氢解作用, 267
 萘, 二磺酸酯的消去, 639
 频哪醇偶联, 744
 乙醇, 醚或酮的还原, 575
 与腈反应, 389
 与卤代芳烃反应, 260
 与卤代烷反应, 260
 在醇中, 酰胺的还原, 738
- 萘
 Friedel-Crafts, 339
 芳香, 24
 共振能, 24
 磺化, 325
 键序, 24
 衍生物, 亲电芳香取代, 329
 氧化, 728

- 萘胺, Bucherer 反应, 412
 萘胺, 来自萘酚, 412
 萘并[6]环丁烯, 646
 2-萘酚, 激发态, 147
 萘酚, 与氨反应, 412
 萘化锂, 与硫醚反应, 448
 2-萘甲酸, 来自 2-甲基萘, 278
 萘磺酸, 325
能
 C-H 与 C-D 的键离解, 140
 单线态与三线态卡宾, 119
 丁烷构象, 81~82
 共振, 32
 共振, 苯, 18
 共振, 为丁二烯, 19
 光化学, 146
 焓, 131~132
 环戊烷构象障碍, 86
 活化焓, 133
 活化能, 过渡态, 132
 活化能, 协同反应, 132
 活化能, 自由基的, 432
 活化能和 Marcus 理论, 135
 活化能和活化复合物, 132
 甲缩醛的空间焓, 92
 键离解, HX 和 RX, 434
 键离解能, 11
 键离解能, 自由基的, 429, 434
 键能, 11~13, 148
 键能, 离域键, 18
 键能, 图表, 13
 键能, 在苯中, 18
 键能和空间的影响, 12
 交替烃, 28
 离解能, 表, 自由基的, 116
 氯甲烷和氯离子的 S_N1 反应, 193
 燃烧热, 11
 溶剂化能, 在 S_N1 反应中, 193
 焓, 131~132
 焓和闭环, 133
 焓激活, 133
 碳正离子的离解能, 107
 乙烷的构象, 81
 椅式-椅式互变的障碍, 83
 原子化热, 11
 张力, 环(正)十四(碳)烷, 214
 张力, 及计算, 87
 转移, 光化学, 150
 自由活化能, 132
 自由能, 131~132
 自由能, Hammett 方程, 178
 自由能, Marcus 理论, 135~136
 自由能, 催化作用, 137
 自由能, 动力学, 132
 自由能, 共振效应, 176
 自由能, 酸强度, 163
 自由能和溶剂效应, 221
 能级, 苄基中间体, 28
 能垒, 构象, 81
 能量串级, 光化学, 148
 能量图, 133
 能量图, 光化学, 146
 拟直立键和拟平伏键, 86
 逆 Claisen 缩合, 见 Claisen 缩合, 逆
 逆 Claisen 重排, 684
 逆 Diels-Alder 反应, 见 Diels-Alder 反
 应, 逆
 逆 Gatterman-Koch 反应, 349
 逆电子需求, 在 Diels-Alder 反应, 514
 逆频哪醇重排, 657
 逆羟醛缩合反应, 585
 逆同位素效应, 141
 逆烯烃反应, 488
黏土
 Friedel-Crafts 反应, 338
 叠氮化物的形成, 251
 腈的形成, 573
 蒙脱土 K10, 224
 醚交换反应, 235
 缩醛水解, 228
 烷基胺的还原, 570
 烯胺的形成, 569
 硝化芳香族化合物, 333
脲素
 包含化合物, 53
 拆分, 73
 四极回波谱, 53
 与季铵盐反应, 249
 与酯反应, 250
脲
 Hofmann 重排, 665
 来自 Hofmann 重排, 665
 来自胺, 571
 来自胺和二氧化碳, 571
 来自异氰酸酯, 571
 脲基甲酸酯, 567
 镍, 催化剂, 加氢, 478
 镍, 也见阮内镍
 镍二环辛二烯, 525
柠檬烯
 亚硝酸盐与 Pd-C 的还原, 742
 与单线态氧的反应, 439
 扭船式, 83
 扭角和构象, 81
 扭曲碳正离子, 653
 扭烷, 构象, 83
 扭转的非对映异构体, 64
 纽曼投影, 定义, 81
 偶氮-Cope 重排, 693
偶氮苯
 氮烯, 121
 来自芳香族硝基化合物, 740
偶氮二甲酸二乙酯 (DEAD)
 见二乙基偶氮二甲酸酯
 Mitsunobu 酯化作用, 237
 二醇的脱水, 234
 二烯烃的形成, 367
 羟基酸的消去, 642
 在酯化反应中, 237
**偶氮二甲酸二异丙酯, 与醇的
 反应, 244**
偶氮化合物
 还原, 试剂, 742, 743
 来自 N-偶氮胺, 348
 来自芳基重氮盐, 446
 来自芳香胺, 390
 来自氢偶氮基化合物, 724
 来自硝基化合物, 745
 来自氧化偶氮基化合物, 742
 来自重氮偶合, 334
 羟基, 来自 Wallach 重排, 691
 羟基, 来自氧化偶氮基化合物, 691
 热裂解, 117
 通过 Mills 反应, 390
 异构化, 152, 334
 偶氮甲碱亚胺, 1,3-偶极子, 511
 偶氮甲碱叶立德, 1,3-偶极子, 511
 偶氮染料, 通过重氮偶合, 334
 偶氮双异丁腈, 见 AIBN
偶极化合物, [3+2]-环加成, 510
 [3+2]1,3-偶极加成, 见环加成
 偶极矩, 8~9
 偶极矩, 超共轭效应, 35~36
 偶极子, ESR, 114
1,3-偶极子
 重氮烷, 510
 臭氧, 510
 叠氮化合物, 510
 丁腈叶立德, 510
 甲亚胺亚胺, 510
 甲亚胺叶立德, 510
 腈亚胺, 510
 腈氧化物, 510

- 1,3-偶极子
 硫代羰基叶立德, 511
 羰基氧化物, 510
 硝酮, 510
 氧化偶氮基化合物, 510
 一氧化二氮, 510
- 偶联
 Grignard 试剂, 447
 Heck 反应, 443
 Wurtz 反应, 260
 重氮盐, 334
 醇, 265
 对卤代芳烃, 414
 芳重氮盐, 446
 还原, 醛和酮, 743~744
 硫代异羟肟酯, 448
 硼烷, 447
 炔丙基卤化物, 265
 炔烃, 274, 442
 碳亲核试剂, 260
 碳氢化合物, 375
 烷烃, 441
 酰基卤化物, 277
 有机金属化合物和卤代烷, 261, 263~264
 有机铜酸盐和磺酸酯, 265
 与卤代芳烃, 413
- 偶联反应, 有机铜酸盐和烷基卤化物, 262~263
- 吡啶
 催化剂, 用于 Doebner 修饰, 588
 来自 Hofmann-Löffler 反应, 691
 与甲基环丙基卤化物的反应, 207
- 蒽烯, 与硼反应, 484
- 盆苯, 684
- 盆状构象, 28, 65
- 硼氢化
 不对称, 484
 二烯烃, 485
 和反 Markovnikov 加成, 381
 和烯烃的胺化, 477
 双不对称合成, 485
 烯烃, 483~485
- 硼氢化锂, 与硼烷和 CO 的反应, 672
- 硼氢化钠,
 共轭还原, 480
 醛或酮的还原, 574
- 硼氢化钠, 见硼氢化物
- 硼酸
 芳基, 与芳基重氮盐偶联, 447
 与三氟甲基磺酸芳基酯反应, 413
- 硼酸盐, 烯醇, 见烯醇硼酸盐
- 硼酸酯
 与卤素反应, 381
 与有机锂试剂反应, 672
- 硼烷
 Wilkinson 催化剂, 485
 叠氮化碘的还原, 503
 构型翻转, 381
 光学活性, 484, 580~581
 光学活性, 环戊硼烷, 485
 硼的迁移, 664
 硼酸盐, 醛或酮的硼烷还原, 575
 醛和酮的还原, 575
 三甲基硼烷, 483
 水解, 380
 四氢吡喃复合物, 484
 羧酸的还原, 738
 烯烃的形成, 638
 乙烯基, 381, 447, 485
 乙烯基, 偶联, 447
 乙烯基, 与碘和氢氧化钠反应, 672
 乙烯基, 与羧酸反应, 479
 易还原官能团, 736
 与 NaOH-H₂O₂ 的氧化, 485
 与氨-次氯酸钠反应, 381
 与胺和一氧化碳反应, 382
 与丙烯醛反应, 493
 与重氮化合物反应, 274
 与共轭化合物反应, 493
 与过氧化氢阴离子反应, 380
 与过氧酸的氧化, 485
 与甲基乙烯基酮反应, 493
 与碱基过氧化氢反应, 380
 与卤代炔烃反应, 673
 与卤素反应, 381
 与卤羰基化合物反应, 273
 与氯胺反应, 382
 与硼烷反应, 447
 与氰化钠反应, 672
 与炔烃反应, 485, 639
 与炔烃负离子反应, 673
 与羧酸反应, 479
 与烯醇二阴离子反应, 672
 与烯烃反应, 483, 484, 638
 与烯烃反应, 区域选择性, 484
 与烯烃反应, 异构化, 368
 与硝基化合物的还原, 741
 与溴酮反应, 273
 与一氧化碳反应, 671~672
- 硼烷-二甲硫醚
 腈的还原, 577
- 硼烷的还原, 258
 与共轭羰基的反应, 575
- 硼杂二氧杂环戊烷, 来自硼烷和一氧化碳, 680
- 9-硼杂双环[2.2.1]壬烷, 见 9-BBN
- 膨胀
 Heck 反应, 443
 芳基, 与硼酸反应, 413
 芳基, 与锌氧化物反应, 346
 离去基团, 218
 乙烯基, Stille 反应, 443
 乙烯基, 与乙烯锡化合物反应, 443
- 偏振光
 反应, 73
 平面, 60~61, 69~70
 圆极化, 69
- 频率因子, 140
- 频哪醇, 见二醇
- Clemmensen 还原的副产物, 737
 来自醛、酮, 743~744
- 频哪醇偶联, 744
- 频哪醇重排, 652, 657~658
 quasi-Favorskii 重排, 662
 环氧化物, 658
 迁移倾向, 652
 区域选择性, 657
- 平伏键, 83
- 平衡
 Hammett 方程, 177
 Meerwein-Ponndorf-Verley 还原, 575
 Oppenauer 氧化, 575
 Schlenk, 112
 Sommelet-Hauser 重排, 418
 安息香缩合, 596
 动力学, 139
 环丁烯与 1,3-二烯, 673
 环己二烯与三烯, 673
 环己烷的构象, 83~84
 结构和活性, 177
 金刚烷正离子, 651
 硼烷和烯烃, 638
 取代环己烷构象, 84
 热力学控制, 134~135
 热硼烷迁移, 664
 水合物和羰基化合物, 564
 碳正离子的重排, 650
 酮烯醇互变异构, 368
 酰基碳的离去反应, 219
 在 HCN 与醛或酮的反应, 595
 在反应的有机化合物, 383

- 在羟醛反应中, 585
 在烯烃的复分解中, 688
 酯水解, 230
 平衡常数
 过渡态, 132
 酸强度, 163
 碳正离子, 105
 平衡离子
 定义, 105
 两可亲核试剂, 225
 亲核反应, 225
 平衡离子, 定义, 105
 平面镜, 61~62
 平面偏振光, 光学活性, 60~61, 69~70
 苹果酸
 与 PCl_5 反应, 192
 与亚硫酸氯的反应, 192
 普朗克常数, 2,145
 普通环, 张力, 90
 七螺烯, 拆分, 74
 歧化
 cannizzaro 反应, 746
 卡宾, 377
 醛, 746
 羰基的 LiAlH_4 还原, 576
 自由基, 118
 13(18)-齐墩果烯, 657
 气相, 酸度, 170
 气相反应, 酯类, 473
 迁移
 ipso 取代, 328
 苯基集团, 350
 芳香化合物的切割, 349
 硼烷过氧化氢阴离子, 380
 自由基中的乙烯基, 655
 迁移倾向
 电子效应, 653
 芳基集团和碳正离子, 653
 亲核重排, 652~653
 在 Baeyer-Villiger 重排中, 668
 在 Beckmann 重排, 667
 在 Wittig 重排中, 670
 在频哪醇重排中, 652
 自由基重排, 654
 迁移取代, 406,411
 前手性, 定义, 79
 前手性底物, 氢化催化, 478
 前手性中心, 碳负离子, 111
 前线轨道方法
 Diels-Alder 反应, 514~515
 σ 迁移重排, 679
 电环化重排, 674
 二烯的关环, 674
 强度, 亲核试剂, 216
 羟胺
 芳香性, 与酸反应, 418
 来自环氧丙烷, 246
 来自脂肪, 577
 来自硝基化合物, 740,741
 与醛和甲酸反应, 573
 与醛或酮的还原, 572
 与酰基卤化物反应, 247
 与酯反应, 248
 O-取代, 来自 Meisenheimer 重排, 670
 O-取代, 来自胺氧化物, 670
 与 Zn/HCl 的还原, 741
 与亚硝基化合物反应, 391
 重排, 418
 羟胺氧磺酸
 与胺反应, 258
 与酰基卤化物反应, 666
 羟汞化作用, 烯烃, 472
 羟化
 芳香族化合物, 346
 芳香族化合物, 来自 Elbs 反应, 346
 硅烷, 235
 酮, 试剂, 436
 羟基胺, 与亚硝酸反应, 659
 羟基苯甲酸, pK_a 值, 167
 羟基吡啶, 互变异构, 38
 2-羟基丙酸, 161
 羟基硅烷, 通过 Peterson 烯基化反应, 589
 羟基硫醚, 235
 来自烯烃, 506
 羟基醚
 来自环氧化物的醇解, 235
 作为溶剂, 235
 羟基醛
 来自卤代醛, 731
 来自醛, 585~587
 来自酮, 586
 来自亚胺负离子, 586
 氧化裂解, 724
 与胍反应, 572
 重排, 660
 羟基酸
 脱羧, 642
 转换为内酯, 236
 羟基酮
 来自安息香缩合, 596
 来自环氧醇, 658
 来自磺酰氧基氮杂环丙烷, 436
 来自卤代酮, 731
 来自酮, 578,585~587,730
 来自有机锂试剂, 578
 氧化裂解, 724
 与二甲基双环氧乙烷反应, 436
 与胍反应, 572
 制备, 436
 重排, 660
 α -羟基酮
 通过酮醇缩合, 744
 来自酯, 744
 羟基烷基化
 Lederer-Manasse 反应, 344
 芳香环, 344
 羟基酰胺
 来自烯烃, 508
 羟基酯
 来自 Reformatsky 反应, 581
 来自醛, 587
 来自酮, 587
 来自酯, 587
 内酯的醇解, 238
 羟醛缩合反应, 113,270,585~586
 Mukaiyama, 587
 分子内, 522
 分子内, Robinson 环化反应, 586
 高羟醛缩合反应 588
 交叉的, 585
 交叉的, Tollens 反应, 590
 逆, 386
 羟醛, 73,585
 羟胺
 来自酰基卤化物, 247
 来自酯, 248
 O-酰基, 与碱的重排, 666
 与芳香族化合物反应, 335
 中间体在 Nef 反应中, 565
 桥连化合物, 顺/反异构体, 78
 桥连化合物, 外/内型异构体, 78
 桥碳正离子, 见非经典离子
 桥头碳
 $\text{S}_{\text{E}}2$ 反应, 362
 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应, 363
 自由基反应, 426
 桥头原子
 Bredt 规则, 91
 亲核取代效应, 214
 桥自由基, 428

- 亲电芳香取代, 见取代
- 亲电加成, 131
对烯的加成, 461~463
对烯的加成, 非对映选择性, 461
环丙烷, 470~471
- 亲电取代, 见取代, 亲电
- 亲电性, 机理, 130
- 亲电重排, 655
- 亲电自由基, 427
- 亲核催化, 酸酐水解, 229
- 亲核催化剂, 吡啶, 281
- 亲核基, 430
- 亲核加成, 131
共轭, 563
空间位阻, 563
羰基, 从头计算法研究, 562
烯烃, 463~464, 476
亚胺正离子, 565
- 亲核强度, 216
HSAB 理论, 216
Swain-Scott 方程, 217
 α 效应, 218
共同的试剂, 217
磺酰硫, 280
空间位阻, 217
亲核性, 217
溶剂, 216
溶剂效应, 225
- 亲核试剂
冰片基阳离子, 657
定义, 191, 214
机理, 130
空间位阻, 217
两可, 224~225
两可, 酚盐, 225
两可, 类型, 224~225
两可, 氰化物, 225, 274
两可, 烯醇负离子, 224
两可, 硝基阴离子, 225
两可, 亚硝酸盐, 225
硫, SET 机理, 241
平衡离子的效应, 225
强度顺序, 216
亲核芳香取代, 409
取代效应, 214~218
碳, 偶联反应, 260
酰胺碱, 244
- 亲核性, 217
- 亲核性, 机理, 130
- 亲核重排, 长程, 653~654
- 亲核重排, 见重排
- 亲双烯试剂, 511
手性, 在 Diels-Alder 反应中, 513
在 Diels-Alder 反应中的区域
选择性, 512
- 亲双烯试剂, 也见烯烃
- 氢
氨和醛或酮, 570
胺与醛或酮, 570
反应卤代烷, 226
邻基团效应, 205
在羟醛反应中, 585
- 氢氘交换, 与碳氢化合物, 366
- 氢碘酸, 见 HI
- 氢负离子
硼烷的氧化, 485
与共轭化合物的反应, 506
与共轭酮的反应, 718
与卤代烷反应, 240
与硼烷反应, 380
- 氢化
Wilkinson 催化剂, 478
不对称, 478
不对称, 醛酮的, 576
醇, 257
催化, 477~480
催化剂, 478
催化剂, 芳构化, 719
二烯烃, 479
芳香族化合物, 481
过氧化氢, 743
环丙烷, 483
金刚烷的裂解, 389
硫醇和硫醚, 447
卤代烷, 255
偶氮化合物的还原, 742
醛, 574
炔烃, 478
炔烃和空间位阻, 479
噻吩, 448
酮, 574
脱硫化, 447
肟, 741
烯烃, 477~480
烯烃, 前手性底物, 478
烯烃与 CO, 496
酰基卤化物, 259
异氰酸酯, 577
易还原官能团, 736
与烯烃的反应, 478
酯类, 738
转移加氢, 480
- 氢化锂铝
C-S 键的还原, 259
N-亚硝基胺的还原, 742
TiCl₃ 在偶联反应中, 265
胺的还原, 738
叠氮的还原, 741
叠氮化碘的还原, 503
芳硝基化合物的还原, 745
氨基碳负离子还原, 646
过氧化氢物的还原, 743
磺酰卤化物的还原, 742
腈的还原, 577
偶氮化合物的还原, 742
歧化在羰基还原中, 576
醛或酮的还原, 574
酸酐的还原, 739
羧酸的还原, 738
肟的还原, 741
亚胺的还原, 577
亚胺盐的还原, 577
亚砷的还原, 742
异硫氰酸酯的还原, 741
异氰酸酯还原, 741
易还原官能团, 736
与丙炔基卤化物反应, 255
与环氧化物反应, 257
与季铵盐的反应, 258
与甲苯磺酸盐的反应, 256
与咪唑类的反应, 260
与羰基的复合物, 576
与酰胺的反应, 259
酯的还原, 739
重氮盐的还原, 742
- 氢化铝试剂, 与卤代烷反应, 255
- 氢化偶氮苯
来自芳香族硝基化合物, 740
酸的重排, 687
- 氯化物的迁移, 7, 657
1,2-氯化物的迁移, 653
1,3-氯化物的迁移, 653
- 氯化物离子迁移
在 Wagner-Meerwein 迁移中, 656
- 氯化物试剂
化学选择性, 574
醛和酮的还原, 机理, 576
醛或酮的还原, 574
与甲苯磺酸盐的反应, 256
与卤代烷反应, 255~256
- 氯化物转移
氧化还原, 718
在 Cannizzaro 反应中, 746

- 在 Tishchenko 反应中, 747
- 氢键, 47~50
- C-H 键, 49~50
- pK_a 值, 47
- 定义, 47
- 分叉, 47
- 核磁共振, 48
- 红外, 48
- 环糊精, 54
- 碱强度, 161
- 剑桥结构数据库, 47
- 8-联苯酚, 48
- 内部, 酸强度, 161
- 三中心, 47~48
- 双酰胺, 50
- 酸度和碱度的关系, 47
- 酸强度, 167
- 2,4-戊二酮, 47~48
- 物理性质的影响, 49
- 异氰化物, 49
- 氢交换
- 亲电芳香取代, 332
- 在碳正离子的反应中, 375
- 氢解作用, 255
- 醇, 257
- 二醇, 257
- 砷, 267
- 碳酸酯, 256
- 腓, 257
- 硫醇, 259
- 硫醚, 259
- 醚, 257
- 阮内镍, 259
- 缩醛, 257
- 缩酮, 257
- 硒, 259
- 酰基卤化物, 259
- 硝基化合物, 259
- 氢解作用, 酯类, 257, 740
- 氢-金属交换, Grignard 试剂的形成, 385
- 氢偶氮基化合物
- NaOBr 的氧化, 724
- 来自硝基化合物, 746
- 与 Zn-HCl 的反应, 743
- 氢氰酸, 见氰化氢
- 氢溴酸
- 对烯烃的自由基加成, 471
- 醚的裂解, 227
- 与 3-溴-2-丁醇反应, 199, 202
- 与环丙烷反应, 470
- 与醚反应, 253
- 与烯烃的反应, 471
- 与重氮酮反应, 254
- 在 DMF 中的酸度, 170
- 氢氧化铵, 热解, 635
- 氢氧化钙, 在 Tollens 反应中, 591
- 氢氧化钠, 与芳基磺酸的反应, 410
- 氢原子转移, 氧化还原, 718
- 氰醇
- 来自醛, 酮和氰化氢, 595
- 水解, 565
- 烷基化, 270
- 与氨反应, 244
- 氰化, 硝基化合物, 375
- 氰化钾, 见氰化物
- 氰化钠, 见氰化物
- 氰化氢与胺的反应, 595
- 烯烃的加成, 498
- 与 Schiff 碱反应, 595
- 与腓反应, 596
- 与醛或酮的还原, 595
- 与脞反应, 595
- 与亚胺反应, 595
- 氰化酮, 375
- 氰化物
- Kiliani-Fischer 的合成, 595
- Strecker 合成, 595
- 甲苯磺酰基, 与烯醇负离子反应, 375
- 钾, 相转移催化剂, 223
- 钾, 与醛的反应, 596
- 钾与胺的反应, 596
- 两可亲核试剂, 225
- 钠, 烷基化, 225
- 钠硼烷反应, 672
- 烷基, 来自三烷基氰基硼酸盐, 383
- 相转移反应, 274
- 乙烯, 来自乙烯铜试剂, 383
- 乙烯, 来自乙烯溴化物, 274
- 银, 烷基化, 225
- 与芳香硝基化合物的反应, 417
- 与卤代烷反应, 274
- 与亚硫酸氢盐加成物的反应, 595
- 在 HMPA, 甲酯的裂解, 274
- 作为两可亲核试剂, 225
- 见腓
- 酰基, 见酰基氰化物
- 来自酰基卤化物, 280
- 氰化锌
- 与芳香族化合物的反应, 342
- 与三氟甲基磺酸芳基酯反应, 346
- 氰化亚铜
- 异腓形成, 274
- 与芳基砷化合物反应, 383
- 与芳基重氮盐反应, 446
- 与卤代芳烃反应, 412
- 与酰基卤化物反应, 279
- 氰化银, 见氰化物
- 氰基胺, 来自氰醇, 244
- 氰基硼氢化钠
- 甲苯磺酰肼的还原, 737
- 腓的氢解作用, 257
- 卤代烷的反应, 256
- 脞的还原, 577
- 氰基酮, 375
- 环扩张, 388
- 裂解, 388
- 氰基酯的合成, 267
- 氰溴化物
- 与胺反应, 254
- 与羧酸盐反应, 598
- 氰乙基化, 464
- 球形配体, 51
- 区域化学, β -消去, 627~629
- 区域选择性
- Mannich 反应中, 570
- 定义, 224
- 二- π -甲烷重排, 690
- 环氧化物还原, 257
- 邻/对位比, 327
- 硼烷对烯烃的加成, 484
- 亲电取代, 苯单取代, 325~328
- 亲电取代, 多环芳香烃, 329
- 热解消去, 633
- 酮, 598
- 酮烯醇烷基化, 270
- 烯烃加成反应中, 468
- 在 Diels-Alder 反应, 512
- 在 Stork 烯胺反应中, 375
- 在频哪醇重排, 657
- 在有机锂试剂反应中, 378
- 自由基溴化, 428
- 驱蛔药, 来自松油烯, 506
- 取代
- Grignard 试剂与芳基噻唑啉, 413
- H 的各种亲核取代, 415
- S_E1 , 亲电芳香取代, 325
- S_N1 , 芳香族化合物, 406
- S_NAr , 404~406
- S_NAr , Hammett 关系, 408
- S_NAr , Meisenheimer 盐, 405
- S_NAr , 底物效应, 407

- S_NAr , 二聚体机理, 405
 S_NAr , 分配效应, 405
 S_NAr , 活化基团, 408
 S_NAr , 碱催化, 405
 S_NAr , 离去基团效应, 409
 S_NAr , 同位素效应, 405
 S_NAr , 中间体的分离, 405
 $S_{RN}1$, 407
 $S_{RN}1$, 超声波, 407
 $S_{RN}1$, 自由基, 407
 苯炔, 406
 混合 S_N1-S_N2 , 197~198
 邻基, 机理, 198~200
 邻位协助, 198
 迁移, Stille 反应, 444
 迁移, 苯炔机理, 406
 亲电的, 机理, 130
 亲核的, 底物效应, 407
 亲核的, 分子内, 419
 亲核的, 离去基团效应, 409
 亲核的, 其它机理, 407
 亲核的, 亲核试剂效应, 409
 双分子, 见 S_N2
 烯丙基碳, 206~208
 自由基, 427~428
 自由基, ipso 取代, 431
 自由基, 机理, 427
 取代, S_E1 , 363~365
 传导旅行机理, 364
 等消旋, 364
 等转化, 364
 底物效应, 365
 负碳离子, 363
 互变异构, 363
 离电体, 366
 离去基团, 363
 离去基团的效应, 365
 离子对, 365
 溶剂效应, 363
 溶剂效应, 366
 同位素交换, 364
 外消旋作用, 363
 取代, S_E2 , 361~363
 EDA 复合物, 363
 绝对构型, 362
 桥头碳, 362
 取代, S_E2' , 362, 365
 取代, S_{Ei} , 361~363
 溶剂效应, 363
 盐效应, 363
 取代, S_{Ei}' , 365
 取代, SET 机理, 198
 取代, S_N1 , 207
 Hammett 关系, 214
 Hammond 假设, 212
 IUPAC 机理的描述, 193
 Markovnikov 规则, 468
 重排, 650
 醇与 $AlMe_3$ 的反应, 265
 动力学研究, 194
 对 β -不饱和速率的影响, 213
 分支效应, 212
 共同离子效应, 194
 机理, 193~197
 金刚烷化合物, 212
 离子配对, 195~197
 立方烷阳离子和从头计算法, 195
 立体化学, 195
 两可亲核试剂, 225
 卤代烃的溶剂解速率, 212
 平面中间体, 194
 桥头碳, 363
 α -取代的效应, 213
 β -取代的效应, 214
 溶剂, 193
 三氟乙酸作为溶剂, 221
 双环系统, 195
 速率定律, 193
 碳正离子的稳定, 194
 烷基苯磺酸盐的反应速率, 213
 限制, 193
 盐效应, 194
 诱导效应的影响, 214
 在乙烯式碳上, 211
 质量定律效应, 194
 取代, S_N2 , 207~208
 Finkelstein 反应, 251
 Hammond 假设, 135
 Marcus 理论, 136
 Menshutkin 反应, 193
 S_{Ni} , 207
 Walden 翻转, 192
 α -或 β -取代效应, 214
 背面攻击, 191
 从头计算法研究, 193
 动力学, 191
 分支效应, 212
 过渡态, 191
 环氧化物, 225
 环氧化物的 $LiAlH_4$ 还原, 257
 机理, 191~193
 交叉试验, 193
 立体化学, 207
 立体化学, 68
 两可亲核试剂, 225
 邻基机理, 198
 邻位协助, 198
 内部, 199
 内部, 环氧化物, 234
 亲核试剂, 214~216
 速率表达, 191
 通过二氧六环溶剂参与, 198
 烷基底物的反应速率, 212
 取代, S_N2
 烯醇负离子烷基化, 268
 烯烃的共轭加成, 466
 烯烃的亲电加成, 462
 有机铜酸盐反应, 263
 与甲基环丙基卤化物, 207
 与铜酸盐, 207
 与乙烯基环氧化物和有机铜酸盐, 267
 与有机铜酸盐, 263
 质谱, 193
 中间体机理, 197
 准一级反应动力学, 191
 取代, S_N2 与 S_N2' , 207
 取代, S_{Ni} , 207
 gem-二氯化物的形成, 573
 IUPAC 系统命名, 206
 机理, 206
 立体, 206
 取代, $S_{Ni}1cB$, 219
 取代, $S_{RN}1$, 乙烯式卤化物, 211
 取代, 反应类型, 130~131
 取代, 亲电
 Baker-Nathan 顺序, 327
 Friedel-Crafts, 见 Friedel-Crafts
 Friedel-Crafts 烷基化, 338~340
 Friedel-Crafts 酰化, 340~341
 Hammett-Brown 关系, 331
 Hammett 方程, 330
 Hammond 假设, 325
 Herz 反应, 336
 HSAB, 330
 ipso 进攻, 327
 ipso 进攻, 迁移, 328
 ipso 位置, 327
 Mills-Nixon 效应, 329
 S_E1 机理, 325
 SET 机理, 331
 Vilsmeier 反应, 342
 Wheland 中间体, 322

- α -取代, 机理, 335
 π 复合体, 324
 苯鎓离子, 323
 场效应, 325
 稠环芳香化合物, 329
 氟化作用, 试剂, 332
 氟交流, 332
 单取代苯, 325~328
 氬, 试剂, 332
 氬交换, 332
 底物反应性, 329
 碘化, 试剂, 337
 对位, 325
 钝化基团, 325~326
 多环芳香烃, 328~329
 多取代, 328
 反应速度, 328, 329
 芳基正离子, 322
 芳基正离子, 分离, 323
 芳基正离子机理, 322~324
 芳香, 活化基团, 325~326
 芳香性, 也见 Friedel-Crafts 烷基化
 沸石, 537
 分配效应, 323
 分速度因子, 327, 329
 氟化, 试剂, 338
 共振的立体抑制, 333
 共振相互作用, 325
 共振效应, 325
 磺化, SO_3 , 335
 磺化, 磺副产物, 335
 磺化, 机理, 335
 活化的硬度, 330
 间位, 325
 交替烃, 329
 离去基团效应, 332
 邻/对位比, 327
 邻位, 325
 邻位效应, 328
 卤化, 试剂, 337
 氯化, 324
 配分因子, 323
 其它环系统, 328~329
 迁移, 328
 亲电子试剂, 330
 氢交换, 332
 区域选择性, 325~328
 取代的相对速率, 331
 取代基效应, 326, 330
 双键的转移, 364
 速率控制步骤, 331
 同位素效应, 322
 戊甲基苯鎓离子, 323
 硝化, 324
 硝化, 试剂, 333
 硝鎓离子, 324, 333
 溴化, 试剂, 337
 选择性关系, 330
 异构体分布评估, 330
 硬度, 330
 与碘的, 337
 与亚硝酸盐的, 337
 预测产品分布, 330
 杂环化合物, 328
 遭遇络合物, 324, 331
 张力, 329
 取代, 亲核
 Baker-Nathan 顺序, 214
 I 张力, 214
 Swain-Scott 方程, 217
 α 效应, 218
 超声波, 223~224
 氬效应, 214
 底物反应性, 216
 反应介质, 220~222
 反应速率和阴离子大小, 221
 非质子溶剂, 215
 高压, 224
 共同离子效应, 221
 过渡态类型, 220
 合成反应, 215
 环底物, 214
 机理, 130, 208~210
 间接的, 415
 碱度和离去基团能力, 218
 介质的离子强度, 221
 离去基团, 213
 离去基团, 离去顺序, 219
 离去基团效应, 218~219
 两可基质, 225
 两可亲核试剂, 224~225
 桥头效应, 214
 桥头原子, 214
 亲核, 217
 亲核力量, 216
 亲核强度顺序, 216
 亲核试剂的空间位阻, 217
 亲核试剂的影响, 214~218
 溶剂化规则, 220
 溶剂混合物, 221
 溶剂极性, 220
 溶剂效应和亲核能力, 216
 四面体的机理以及合成反应, 216
 微波照射, 224
 烯丙基重排, 206~208
 相转移催化, 222~223
 穴醚, 216
 盐效应, 221
 在乙烯式碳中, 210~211
 取代, 乙烯, 210~211
 消去-加成, 211
 元素效应, 210
 取代, 自由基
 IUPAC 系统命名, 427
 碘, 433
 对侧链的芳香环, 430
 过渡态, 427
 机理, 130
 邻基团效应, 428
 碳氢化合物, 试剂用于, 433
 外消旋作用, 427
 烷烃, 夺取速率, 429
 烯丙基氯化, 435
 烯丙基溴化, 434~435
 取代反应
 B 张力, 212
 IUPAC 规则, 188
 SET 机理, 212
 底物, 211~214
 反应性, 211~226
 分支效应, 211
 竞争消去, 630
 连锁反应, 198
 邻基参与, 200~206
 炔基碳, 212
 烯的活化, 198
 同位素效应, 141
 溴离子, 199
 乙烯碳, 212
 与芳基底物, 212
 自由基, 198
 取代基效应
 α -取代, 213
 芳基自由基, 431
 亲电芳香取代, 326, 330
 取代消去, 苯基卤代物, 735
 去消旋化反应, 拆分, 74
 全氟丁基磺酸盐, 离去基团, 218
 全氟磺酸氢
 Friedel-Crafts 反应, 338
 炔烃的水合作用, 474
 全环二十烷, 89
 醛

- Barbier 反应, 577
 Barton 反应, 699
 Benedict 溶液, 437
 Bouveault-Blanc 反应, 575
 Cannizzaro 反应, 745
 Claisen 反应, 587
 Darzen 缩水甘油酸酯缩合, 590
 Dess-martin 氧化剂, 721
 Eschweiler-Clarke 反应, 570
 Fehling 溶液, 437
 Fischer 吡啶合成, 694
 Gomberg-Bachmann 频哪醇合
 成, 744
 Knoevenagel 反应, 587~589
 Kröhnke 反应, 731
 Leuckart 反应, 570
 Mannich 的反应, 570
 McFadyen-Stevens 还原, 261
 Meerwein-Ponndorf-Verley
 还原, 574
 Meyers 合成, 273
 Mukaiyama 羟醛反应, 586
 Nef 反应, 565
 Oppenauer 氧化, 575
 Passerini 反应, 600
 Paterno-Bchi 反应, 599
 Perkin 反应, 589
 Pummerer 重排, 747
 Rosenmund 还原, 260
 Sommelet 还原, 731
 Sonn-Miller 方法, 261
 Sonn-Muller 方法, 577
 Stephen 还原, 577
 Swern 氧化, 721
 Wacker 过程, 732
 Wallach 反应, 570
 氮的还原, 569
 与重氮基乙酸乙酯反应, 374
 与重氮甲烷反应, 599
 与重氮烷反应, 599
 与重氮酯反应, 374
 与重铬酸盐反应, 437
 对硼烷的加成, 580
 对烯烃的加成, 493
 二聚的还原, 567
 芳环的羟烷基化, 344
 光化学切割, 151
 还原, 574~577
 还原, 化学选择性, 574
 来自 Grignard 试剂, 382
 来自 Reissert 化合物, 260
 来自醇, 721~722
 来自醇酯, 634
 来自二醇, 723~724
 来自二烷基甲酰胺, 278
 来自酐, 260
 来自环氧丙酸, 386
 来自环氧化物, 666
 来自甲基, 699
 来自腈, 577
 来自硫醛, 568
 来自硫酯, 260
 来自醛, 668
 来自噻唑, 274
 来自羧酸, 260
 来自烷基卤化物, 275, 273
 来自脞, 700
 来自烯, 497, 725, 732~733
 来自酰胺, 260
 来自酰基砜基胂, 261
 来自酰卤化物, 260
 来自硝基化合物, 565, 732
 来自亚胺, 260, 564
 来自亚砷, 746
 来自有机锂试剂, 382
 卤代, 机理, 369
 卤代, 来自醛, 369
 偶联的还原, 734, 744
 硼的负碳离子, 374
 羟基, 见羟醛
 氢化, 574
 去氧的还原, 737
 醛, 重排, 668
 醛的升级, 671
 溶解金属还原, 575
 三聚, 597
 酮和烯醇的互变异构, 368
 脱羰基化, 449
 脱羰基化和自由基重排, 662
 烯醇式阴离子, 见烯醇式阴离子
 酰胺的还原, 738
 酰基化, 597
 亚胺的水解, 270
 氧化, 机理, 436
 氧化, 作为试剂, 436
 氧化断裂, 724
 与 PCl_5 反应, 573
 与 Zn-Hg/HCl 还原, 737
 与 Me_3Al 或 Me_2TiCl_2 反应, 580
 与 Girard 试剂 T 和 P 反应, 572
 与 Girard 试剂反应, 571~572
 与 HCN 反应, 594
 与 KCN 反应, 596
 与 Lawesson 试剂反应, 568
 与 LiAlH_4 反应, 271
 与 Mannich 碱反应, 570
 与 NBS 反应, 435
 与 Petasis 试剂反应, 594
 与 Tebbe 试剂反应, 594
 与 $\text{TiCl}_3/\text{Zn-Cu}$ 反应, 744
 与 α -甲氧基乙烯基锂反应, 588
 与 Me_3SiCN 反应, 595
 与氨基脲反应, 572
 与氨水反应, 441, 569, 570
 与胺反应, 270, 568~569
 与苯胂反应, 694
 与醇的反应, 566, 567
 与叠氮化钠/ MnO_2 反应, 516
 与二硫醇类反应, 272
 与二乙基锌反应, 581
 与酐反应, 590, 597
 与高锰酸的氧化, 437
 与共轭化合物反应, 581
 与硅负碳离子反应, 589
 与硅烷反应, 594
 与硅烷和碱还原, 575
 与活性亚甲基化合物反应, 587~589
 与甲醛反应, 590
 与碱和亚胺反应, 586
 与胂-KOH 的还原, 737
 与胂反应, 571~572
 与磷叶立德反应, 591~593
 与硫醇反应, 568
 与硫化氢反应, 568
 与硫叶立德反应, 598
 与卤素反应, 369
 与氯气反应, 435
 与氯酯反应, 590
 与硼烷的还原, 575
 与羟胺反应, 572
 与羟胺和甲酸反应, 573
 与氢化物还原, 574
 与氧化物共轭化合物反应, 494
 与醛的反应, 584~586
 与三甲基硅烯酮羧酸反应, 586
 与水反应, 573
 与水中的金属还原, 575
 与羰基和异腈反应, 600
 与酮反应, 584~586
 与烯丙硅烷反应, 581
 与烯醇硅醚反应, 270
 与烯烃反应, 599~600
 与酰胺反应, 569

- 与酰卤的反应, 567
与溴反应, 435, 573
与溴酯和锌反应, 581
与亚磷酸三苯酯反应, 573
与亚硫酸氢盐反应, 568
与氧化试剂反应, 437
与乙醇中的钠还原, 574
与乙烯酮反应, 599
与乙烯酮缩乙二醇反应, 599
与有机金属反应, 579~581
与有机锂试剂反应, 577~581
与有机铈试剂反应, 577
与有机铜反应, 577
与酯反应, 586
与踪反应, 572
转变成酰胺, 441
自由基的环化, 597
- 醛, 共轭
Grignard 反应, 577
Michael 反应, 488~489
 σ 位移重排, 694
与硼烷的反应, 493
与有机铜的反应, 490
- 醛, 羟醛反应中的手性, 586
- 醛亚胺, 见亚胺
- 炔丙基化合物, 烯丙基重排, 207
- 炔丙基卤化物
偶联, 265
与 LiAlH_4 的反应, 255
- 炔丙基阳离子, 106
- 炔基阴离子
Knoevenagel 反应, 587
来自炔烃, 274
铜, 与卤代芳烃反应, 413
与过氧化物反应, 380
与卤代烷反应, 274
- 炔基铝试剂, 580
- 炔烃
Cadiot-Chodkiewicz 反应, 442
Eglinton 反应, 442
Eschenmoser-Tanabe 反应, 643
Favorskii 反应, 587
Glaser 反应, 442
Heck 反应, 443
Nef 反应, 587
Normant 试剂, 490
臭氧分解, 726
醇的加成, 474
氮杂环丙烷的热解, 511
叠氮化合物的加成, 509
二聚, 442
二聚, Schwartz 试剂, 487
二烯炔重排, 367
复分解的, 689
还原试剂, 480
[2+2]-环加成, 524
[3+2]-环加成, 511
甲酰化, 503
键的迁移, 367
来自卤代炔, 413
来自炔烃, 274, 413, 639, 673
来自酮叶立德, 637
来自烯烃, 639
来自乙烯基卤化物, 638
卤素, 与芳锡化合物反应, 274
卤素, 与硼烷反应, 673
偶联反应, 265
氢化作用, 478~479
三聚, Diels-Alder 反应, 524
水化, 474
通过 Ramberg-Bäcklund 反应, 640
通过 Stephens-Castro 偶联, 413
通过脱卤化氢, 638
通过烷基和乙烯基卤化物的消去, 638
氧化, 733
氧化二酮, 734
乙炔基环丙烷, 烯炔复分解, 689
阴离子, 与硼烷反应, 673
有机金属化合物的加成, 489~490
与 Dibal 反应, 480
与八羰基合二钴反应, 524
与 Grignard 试剂反应, 377
与 HX 反应, 463, 472
与 Sm 的偶联, 274
与氨基氮烯反应, 508
与胺反应, 476
与臭氧反应, 734
与碘反应, 500
与叠氮化物反应, 511
与二氧化硒反应, 734
与卡宾反应, 522
与六羰基合钴的络合物, 525
与硼烷的消去, 639
与硼烷反应, 381, 485
与强碱反应, 274
与水反应, 474
与羧酸反应, 475
与酰亚胺反应, 477
与溴反应, 500
与有机铜试剂反应, 490
在 Diels-Alder 反应中, 511
在 Pauson-Khand 反应中, 525
炔烃的 Lindlar 还原, 478
Michael 加成, 464
环氧化物的水解和 Co 手性催化剂, 229
氢自由基夺取, 430
醛酮的氢化物还原, 574
烯烃的自由基加成, 465
炔烃环氧化物, 累积双键化合物的消去, 641
炔烃-烯炔, Pauson-Khand 反应, 525
炔酮, 来自环氧酮, 643
炔阳离子, 211
炔酯
来自炔基负离子, 380
燃烧热, 11, 13
消去反应, 627
染料, 偶氮, 通过重氮偶合, 334
热, 燃烧, 消去反应, 627
热化学, 苯, 18
热化学
胺氧化物, 670
重氮酮, 600
醇盐, 387
3-二氧噻吩烯, 513
芳基重氮四氟硼酸盐, 416
环砜, 599
氮杂环丙烷, 511
双环酮, 643
羧酸, 386, 633
烷基硼烷, 664
烯炔亚砷, 687
酰基叠氮化物, 666
亚氨基酯, 691
热解, 也见热化学
环砜, 646
1-氯代环丙烯, 659
内酯, 635
羟基烯炔, 645
羧酸, 633
羧酸与 ThO_2 , 279
酮叶立德, 637
烷基叠氮化物, 666
烯醇醚, 634
亚砷, 637
氧化胺, 636
酯类, 634
热解, 也见热化学
热力学
动力学与热力学控制, 134~135
反应, 131~132
热力学酸度, 109

- 热力学稳定性, Wittig 反应, 593
- 溶剂
- Baker-Nathan 效应, 36
 - Grunwald-Winstein 关系, 179
 - S_{Ei} 反应, 363
 - $S_{\text{N}1}$ 反应, 193
 - 二烷基酰胺碱, 169
 - 亲核强度, 216
 - 酸碱强度, 169
 - 酸强度, 162~163
 - 碳负离子, 111
 - 酮类烯醇负离子的区域选择性, 270
 - 烯醇负离子, 267
 - 质子惰性的, 220
 - 质子惰性的, 亲核取代, 215
- 溶剂分离离子对, 196
- 溶剂规则, 220
- 溶剂化
- Baker-Nathan 效应, 36
 - $S_{\text{N}1}$ 反应, 193
 - 亲核强度, 216
 - 酸碱强度, 169
 - 碳负离子, 111
- 溶剂极性
- Er(30) 值, 222
 - Py 值, 222
- 溶剂解
- 冰片基化合物, 203
 - 定义, 191
 - 放射性标记氧气, 196
 - 环丙基甲苯磺酸盐, 214
 - 金刚烷化合物, 212
 - 离子对, 196
 - 邻基团效应, 201
 - 卤代烷, 177
 - 卤代烷的速率, 212
 - 桥头位置, 214
 - 取代基效应, 202~203
 - 双环系统, 653
 - 新戊基甲苯磺酸盐, 205
 - 新戊基甲基溴, 649
 - 仲丁基甲苯磺酸盐, 205
- 溶剂同位素效应, 141
- 溶剂效应
- Grunwald-Winstein 方程, 221
 - Y 值, 221~222
 - 电荷转移紫外峰, 222
 - 电离能力, 221
 - 电离能力, 图表, 222
 - 反应速度, 221
 - 共同离子效应, 221
- 构象, 82
- 关于两可亲核试剂, 225
 - 关于消去反应, 630
 - 过渡态, 220
 - 极性和 Er(30) 值, 222
 - 极性和 Py 值, 222
 - 甲苯磺酸盐离子化, 221
 - 金刚烷化合物, 221
 - 离子强度和反应性, 221
 - 溶剂化规则, 220
 - 相转移催化, 222~223
 - 盐效应, 221
 - 与 $S_{\text{E}1}$ 反应, 366
 - 与自由基, 432
 - 在 Diels-Alder 反应中, 513
 - 自由能, 221
- 溶剂阳离子, 162
- 溶解金属还原, 575
- Birch 还原, 482
 - 芳香族化合物, 481
 - 醛或酮, 575
 - 炔烃, 480
 - 羧酸, 259
 - 与亚硝酸盐, 389
 - 酯类, 257
- 溶剂剂, 235
- 柔软度, 165
- 绝对的, 165
 - 酸和碱, 165
- 阮内镍
- 催化剂, 加氢, 478
 - 腈的还原, 577
 - 硫醇和硫醚的还原, 447
 - 硫酸酯的还原, 738
 - 卤代芳烃的脱卤, 351
 - 与二噻烷的反应, 272
 - 与硫化物的反应, 259
- 软酸, 164~165
- 脲, 来自羟基醛或酮与胍类, 572
- 噻吩类
- 芳香性, 25
 - 共振能量, 25
 - 加氢, 448
 - 亲电芳香取代, 328
 - 脱硫化, 259
 - 脱硫化, 烯烃, 259
 - 烷基化, 259
- 噻唑类, 转化为醛, 273
- 1,2,4-三噻烷, 见臭氧化物
 - 1,2,3-三噻烷, 来自烯烃的臭氧分解, 726
- 三苯基甲烷
- pK_{a} 值, 166
 - 阳离子, 106
 - 自由基的, 116
 - 自由基的, 稳定性, 431
- 三苯基膦
- Staudinger 反应, 741
 - 胺氧化物的还原, 742
 - 醇的脱水, 633
 - 过氧化氢的还原, 743
 - 磺酰氯化物的还原, 742
 - 卤代酰基氯化物的消去, 641
 - 硝基化合物的还原, 745
 - 氧化偶氮化物的还原, 742
 - 与 CBr_4 和醇反应, 252
 - 与环氧化物反应, 640
 - 与卤代烷反应, 592
- 三苯基膦二溴化物, 与氨基醇反应, 244
- 三苯基氯代甲烷, 离子化, 106
- 三苯基烯, 芳香性, 25
- 三苯基亚磷酸盐, 与醛和溴的反应, 573
- 三苯基氧化膦, 592
- 三-2-冰片基甲醇, 671
- 三层三明治结构, 见茂金属
- 三氮烯类
- 芳基, 来自重氮偶合, 334
 - 来自腈的三聚, 598
- 三蝶烯, 92, 512
- 三丁基锡氢化物
- Barton-McCombie 反应, 257
 - 对 $\text{C}=\text{N}$ 和 $\text{C}=\text{O}$ 的自由基环化, 597
 - 二醛的自由基环化, 744
 - 卤代烷的水解, 226
 - 卤代烷的水解, 位置, 106
 - 与自由基反应, 426
 - 自由基环化, 499
- 三对甲氧苯基氯乙烯 (三苯基膦) 铯, 639
- 5 α -胆甾-14-烯-3 α -醇, 720
- 三(二乙基胺)磷化氢, 646
- 三芳基甲烷阳离子, 107
- 三芳基甲烷自由基, 116
- 三分子加成, 烯烃, 462
- 三氟过氧乙酸
- 甘油三酯, Baldwin 规则, 134
 - 与芳香族化合物反应, 346
- 三氟化二乙胺基硫, 见 DAST
- 三氟化铜, 在 Diels-Alder 反应中, 513

- 三氟化硼, 4,164
与均三甲苯和乙酸乙酯氟化物反应, 323
- 三氟甲磺酸
离去基团, 218
乙酸酐, 见三氟甲磺酸酐
- 三氟甲磺酸酐
Ritter 反应, 597
与醇反应, 240
- 三氟甲基磺酸乙烯基酯,
见三氟甲基磺酸酯, 乙烯基
- 三氟乙酸, 作为溶剂, 202,221
- 三氟乙酸酐
DMSO, 醇的氧化, 722
脱水剂, 239
- 三氟乙酰苯胺, 水解, 232
- 2,2,2-三氯乙酰亚胺酸甲酯, 在酯化反应中, 237
- 3-三氟乙酰基-d-樟脑, 75
- 1,1,1-三氟乙醇, 作为溶剂, 221
- 2,2,2-三氟乙磺酸盐, 离去基团, 218
- 三环[4.2.0.0^{2,9}]八-2,4-二烯, 677
- 三环丁烷, 89
- 三环化合物, 内-外型异构体, 78
- 三环戊烷, 89
- 三环辛烷, 89
- 三环乙基甲醇, 671
- 三级反应, 138
- 三甲胺, 碱强度, 169
- 三甲胺氧化物, 键合, 7
- 2,4,6-三甲苯甲酸, 水解机理, 472
- 三甲基吡啶, LiI 与酯的反应, 254
- 2,2,2-三甲基-2-丁基阳离子, 205
- 2-三甲基硅基甲基-2-丙烯基-1-膦酸盐, 518
- 三甲基硅基甲基钾, 377
- 三甲基硅氧
Strecker 合成, 595
与环氧丙烷反应, 246
与醛或酮还原, 595
- 三甲基铝
与醇的反应, 265
与醛或酮的还原, 580
与羧酸的反应, 582
与酮的反应, 582
与酯的反应, 277
- 三甲基氧鎓四氟硼酸盐, 与酰胺反应, 238
- 三价态原子, 手性, 62
- 三角形分子
对映异位原子, 80
非对映异构的原子, 80
- 三角形碳和四面体机理, 208
- 三聚
二烯烃, 525
腊, 598
醛, 597
炔烃, 524
- 1,1,1-三卤化物, 水解, 226
- 三氟胺, 亲电芳香取代, 335
- 三氟苯烯, 与溴自由基反应, 655
- 三氯化铋, Knoevenagel 反应, 588
- 三氯化铝, 164
- 三氯化铯, 与有机锂试剂反应, 583
- 三氯化钛, 醇的偶联反应, 265
- 三氯化铜和 Diels-Alder 反应, 513
- 三氯甲烷, 见氯仿
- 三氯乙腈, 与芳香化合物反应, 345~346
- 三氟乙酸, 热力学离子化价, 170
- 三氟甲基自由基, 116
- 三氟基甲烷, pK_a 值, 167
- 三噻烷, 568
- 三叔丁基胺, 92
- 1,2,4-三叔丁基苯, 676
- 1,3,4-三叔丁基苯, 92
- 1,2,3-三叔丁基环丁二烯, 价互变异构, 684
- 1,2,5-三叔丁基[2.2.0]己二烯, 676
- 三叔丁基甲醇, 92
- 三叔丁基甲烷, 甲缩醛空间焔, 92
- 三-2-叔丁基硼氧化物, 醛和酮的还原, 574
- 三叔丁氧基氯化锂铝, 与酰基卤化物反应, 259
- 三羧酸芳基铅, 芳基化反应, 444
- 三酮, 来自二酮, 279
- 三(五氟苯基)甲烷, pK_a 值, 166
- 三烯
光解的, 673
通过 Ramberg-Backlund 反应, 640
- 1,3,5-三烯, Cope 重排, 682
- 三酰胺, 来自酰基卤化物, 247
- 三线态
氮烯, 121
2,5-环己二烯酮的光解, 690
光化学, 146,147,150
卡宾, 119,120,377
增敏剂, 醛对烯烃的加成, 495
自由基, 117
- 三相催化剂, 223
- 三(4-溴苯基)胺, 六氟锑酸盐, 682
- 三溴化磷, 与羧酸反应, 370
- 三溴甲烷, 见溴仿
- 三亚甲基甲烷双自由基, 117
- 三氧化硫
DMSO, 醇的氧化, 722
芳香磺化, 335
与醇反应, 240
与三卤甲烷反应, 227
- 三氧杂环己烷, 597
- 三乙基苯甲基氯化氢, 见 TEBA
- 三乙基硅烷, 自由基反应, 426
- 三乙基硼氢化锂, 与卤代烷反应, 255
- 三乙基硼氧化物, 见三乙基硼氧化物锂
- 三乙基羰基化合物, 锂, 672
- 三乙基亚磷酸, 与环氧化物的反应, 640
- 三异丙氧基硼氢化钾与硼烷和一氧化碳的反应, 672
- 三中心氢键, 47~48
- 三唑, 来自炔烃与叠氮化物, 511
- 三唑啉
光解的, 508
挤出反应, 645
来自烯烃的叠氮加成, 508
来自烯烃和叠氮化物, 509
- 色谱
拆分, 74
气相, 拆分, 75
- 钐, 还原硝基化合物, 740
- 闪光光解, 152
对溴仿, 119
- 闪光真空热裂解, 酮叶立德, 苄, 637
pK_a 值, 26
与有机锂试剂反应, 377
- 硝, 131~132
活化, 取代, 198
羟醛反应, 586
温度, 132
在乙烷中的裂解, 132
- 硝, 见能
硝效应, 酸或碱强度, 168
- 生化过程, 拆分, 74
- 生物合成, 羊毛甾醇, 486
- 生物碱金鸡纳, 和烯的双羟基化, 506
- 十二苯环烯, 33
- 十二面体阳离子, 107
- 十二面烷, 721
- 十六醇单琥珀酸盐, 730
- 十氢化萘, 78
- 十一环二十烷, 89
u 态, 光化学, 146

- 石墨带, 见 phenacene
势能, 分子机理, 87
试剂
 亲核能力, 217
 为缩醛水解, 229
 为酯水解, 230
嗜热脂肪芽孢杆菌, 氧化醇, 722
手性, 60~67
 Tröger 碱, 63
 胺, 62~63
 杯状芳香化合物, 65
 不对称碳原子, 62
 定义, 60
 对环芳烷, 65~65
 二烯烃, 64
 分子结, 65
 钴催化剂, 229
 钴复合物, 烯烃的环氧化, 506
 冠醚, 65
 光学活性化合物的分类, 62~65
 假不对称碳, 70
 金刚烷, 63
 立体异构体, 60~67
 联苯, 63
 轮烷, 65
 螺烷, 64
 螺烯, 64~65
 螺旋, 64~65
 茂金属, 65
 锰催化剂, 氮杂环丙烷的形成, 509
 锰催化剂, 酮的氧化, 730
 三价态原子, 62
 手性原子, 62
 索烃, 65
 阻转异构体, 63
 左旋和右旋异构体, 60
手性, 还见绝对构型
手性池, 71
手性催化剂
 合成, 73
 奎尼丁, 599
手性卡宾体, 119
手性磷, 492
手性锰
 酮的氧化, 729, 730
 烯烃的环氧化, 506
手性模板, 共轭增加, 492
手性溶剂
 NMR, 75
 合成, 73
手性识别, 74
手性碳, 定义, 62
手性添加剂
 胺和重氮烷的反应, 584
 鹰爪豆碱, 与有机锂试剂反应, 583
 在 Michael 反应中, 488
 在 Reformatsky 反应中, 581
手性中心, 65
 Fischer 投影, 66
 多个, 70~71
 来自酮的还原, 575
手性轴, 63~64
手性助剂
 有机锂试剂对亚胺的加成, 583
 在 Reformatsky 反应中, 581
手性转移, [2,3]- σ 迁移重排, 687
 叔丁氧基钾, 见醚
 树脂, 交流与缩醛水解, 228
 双苯烯, 518
 双不对称合成, 硼氢化反应, 485
 双超共轭效应, 105
 双分子, S_N2 机理, 191
 双分子机理, 361~363
 双分子亲核取代, 见取代, S_N2
 双酚, 通过羟烷基化, 344
 双过氧化物, 臭氧分解, 726
 双环[2.2.1]庚-2,3-烯-7-酮,
 加热, 643
 双环[2.2.1]庚-2-烯, 见降冰片烯
 双环[2.2.2]辛基甲基对甲苯磺
 酸酯, 214
 双环[2.2.2]化合物, E2 消去, 622
 双环[3.1.0]己基-6-甲苯磺酸盐,
 外型, 677
 双环[3.2.0]庚-2-烯-6 基乙酸酯,
 内型, 681
 双环[3.2.0]庚烷, 78
 双环[3.2.2]壬-1-烯, 91
 双环[4.1.0]己-4-酮, 与 SmI_2
 反应, 664
 双环[4.2.1]壬-1(8)-烯, 91
 双环[4.2.2]癸-3-烯, 91
 双环丙基, 522
 双环丙基体系, 689
 双环丙烯, 684
 双环丁烷, 89
 双环化合物
 S_N1 反应, 195, 363
 记忆效应, 653
 溶剂解, 653
 顺/反异构体, 78
 双环戊烷, 88~89
 双环氧乙烷
 臭氧分解, 727
 氧化醚, 727
 双环己烯, 89
 双键的变化, 亲电取代, 364
 双键的迁移, 在烯烃中, 366
 双离子
 乙烯酮-亚胺环加成反应, 600
 在[2+2]-环加成中, 519
 在联苯胺重排中, 688
 双硫缩酮
 来自酮和硫醇, 567
 水解, 229
 烷基化, 272
 双羟基化
 Sharpless 不对称, 505
 苯, 505
 催化, 烯烃, 504
 动力学拆分, 74
 芳香族化合物, 505
 烯烃, 503~505
 烯烃, 对映选择性, 505
 烯烃, 非对映立体选择性, 505
 烯烃, 与过氧化氢, 504
 双取代基参数方程, 180
 双羰基化, 276
 双酰胺, 569
 双阳离子, 见碳正离子
 双阳离子, 106
 来自酮醇缩合, 744
 来自酮和 CS_2 , 590
 羧酸, 与卤代烃反应, 270
 羧酸, 与酯的反应, 279
 乙酰胺, 268
 双重不对称合成, 73, 586
 双自由基, 117
 [2+2]-环加成, 519
 Bergman 环化, 676
 Cope 重排, 683
 Paterno-Bilchi 反应, 599
 臭氧分解, 727
 环丙基重排, 659
 双环氧乙烷氧化, 727
 烯烃的单线态氧化反应, 439
 远程氧化, 720
 重排, 655
 双自由基, 也见自由基
 水
 烯烃的加成, 472
 与芳基重氮盐反应, 416
 与醛或酮反应, 563

- 与炔烃反应, 474
 与异腈反应, 600
 作为 Diels-Alder 反应的溶剂, 513
- 水供体, 352
- 水合物
 I 张力, 564
 来自醛, 563
 来自酮, 563
- 水化
 二烯烃的, 474
 炔烃, 474
 烯烃, 试剂, 472~473
- 水解
 (邻) 氨基酰胺, 209
 1,1,1-三卤化物, 226
 1,1-二乙氧基乙烷, 228
 1,4-二酮, 566
 Bunte 盐, 241,243
 Schiff 碱, 564
 氨基甲酸盐, 231
 半缩醛, 669
 苯甲酰胺, 209
 重氮酮, 227
 叠氮化合物, 381
 二卤代物的, 226
 芳基腈, 417
 咪唑, 229
 环氧化物, 229
 环氧化物, 酶, 229
 环氧化物, 在高压下, 229
 环氧化物, Co 手性催化剂的选择性, 229
 磺胺类, 281
 磺酸酐, 280
 磺酸酯, 280
 磺酰氯, 280
 碱性, 酮酯, 387
 腈的, 565
 硫酸盐的, 565
 硫缩醛的, 228
 内酯的, 230
 硼酸, 380
 亲核催化, 229
 氰醇, 565
 酸酐, 229
 缩醛, 227
 缩醛, 试剂, 228
 缩醛, 速度和结构, 228
 缩醛, 微波, 228
 缩醛和 Brønsted 系数, 228
 缩醛来自 S_N1 机理, 228
- 烷基卤代物, 226
 肟, 447,564,691
 无机酯, 227
 烯胺, 在 Thorpe 反应中, 594
 烯胺的, 565
 烯醇醚, 227
 烯醇醚, 机理, 228
 烯醇醚, 同位素标记, 228
 烯醇醚, 同位素效应, 229
 烯醇酯, 231
 烯酮的双硫缩酮, 229
 酰胺, 231~232
 酰胺, 反应速度, 232
 酰胺, 放射性标记, 232
 酰胺, 机理, 232
 酰胺和重氮离子, 232
 酰基卤化物, 229
 硝基苯甲酰胺, 210
 硝基化合物的, 565
 亚胺, 269,564,732
 亚胺, 对醛, 259
 亚胺盐, 375,567,584
 异硫氰酸酯的, 565
 异氰酸盐, 565,665,666
 有机化合物, 379
 酯, 酶, 230
 酯, 微波, 230
 酯类, 179,229~231,505
 酯类, 冰点降低, 472
 酯类, 放射性标记, 472
 酯类, 环张力, 473
 酯类, 机理, 230~473
 酯类, 试剂, 230
 酯类, 同位素效应, 472
 酯类, 相转移催化, 230
 酯类, 皂化, 230
 酯类和氧气标记, 208
 脞, 564
- 水介质, 在 Diels-Alder 反应中, 513
 顺/反非对映异构体, 在羟醛反应中, 585
 顺/反异构化, 卡宾, 119
 顺/反异构体, 75~78
 C—X 单元, 76
 E2 消去, 621,622
 Shapiro 反应, 637
 稠环化合物, 78
 臭氧分解, 726
 单环化合物, 77~78
 非对映异构体, 76~77
- 夹烯, 90
 卡宾, 119
 内消旋化合物, 78
 桥接化合物, 78
 热内转换, 76~77
 推拉化合物, 77
 烯烃, 76~77
 烯烃的亲电加成, 461~462
 系统命名法, 76
 消去, 629,636
 小环, 76
 张力分子, 92
- 顺/反异构体, 也见烯烃
 顺/反异构体, 也见异构体
 顺丁烯二酸酐, 在 Diels-Alder 反应中, 511
 顺反 2,4-己二烯, 674
 顺环电流, 反芳香性, 33
 顺式-3,4-二甲环丁烯, 674
 顺式 3,4-二氯环丁烯, 677
 顺式构象, 在对二烯的 Diels-Alder 反应中, 512
 顺式异构体, 75~78
 顺序规则, CIP 系统, 67~68
 顺旋旋转, 在电环化重排中, 674
 瞬变结构, 在 Cope 重排中, 683
 瞬变异构化, 77
 瞬烯, 683
 四丙基钨酸盐, 见 TPAP
 四氟硼酸银, 与双环丁烷反应, 690
 1,1,2,2-四氟乙烷, 82
 四环庚烷, 520,521
 四环己烷, 88~89
 四极回波谱, 尿素, 53
 四甲基丁烷, 空间焓, 92
 1,1,4,4-四甲基-7-环癸基三甲铵基氯, 622
 1,1,4,4-四甲基环癸基溴, 623
 3,3,7,7-四甲基环庚炔, 91
 四甲基环癸烯, 622
 四甲基环辛四烯双阳离子, 芳香性, 27
 四甲基硫脒, 与醇和卤代烷的反应, 242
 四甲基哌啶锂, 结构, 168
 四甲基锡, 与芳基重氮盐反应, 446
 四联苯, 428
 2,3,5,6-四氯-1,4-苯醌, 719
 四氯化钛
 Simmons-Smith 反应, 523
 羟基酮的重排, 658
 在 Mukaiyama 羟醛缩合反应中, 587

- 1,1,2,2-四氯乙烷, 82
- 四面体机理, 208~210, 213
- Grignard 试剂反应和酰基卤化物, 277
- SET, 208
- 催化, 209
- 动力学, 208
- 合成反应, 216
- 立体电子控制, 209
- 立体电子效应, 209
- 羰基的亲核加成, 562
- 乙烯基碳的亲核取代, 210
- 酯水解, 208
- 四面体烷, 88~89
- 四氢呋喃
- 构象, 86
- 裂解, 239
- 衍生物, 醇, 438
- 硼复合物, 484
- 四氢噻吩 S-氧化物, 构象, 86
- 四(三苯基膦基)钨, 242
- 四(三苯基膦基)钨, 见钨催化剂
- 四叔丁基四面体烷, 646
- 四羰基高铁酸二钠, 见四羰基高铁酸盐
- 四羰基高铁酸钠, 见四羰基高铁酸盐
- 四羰基高铁酸盐
- 二钠和 Tishchenko 反应, 747
- 烷基化试剂, 275
- 与卤代烷反应, 274
- 与卤素反应, 276
- 与一氧化碳反应, 275
- 四羰基镍
- 烯丙基甲苯磺酸盐的偶联, 265
- 烯丙基卤化物的偶联, 264
- 与醇和卤代烃反应, 275
- 与锂试剂和共轭化合物反应, 494
- 与有机汞卤化物反应, 382
- 四溴化碳
- PPh₃, 烯基化, 592
- 偶极矩, 9
- 1,1,2,2-四溴乙烷, 82
- 四氧化钨
- 氧化醇, 721
- 氧化醚, 731
- 四乙二醇二甲醚, Chapman 重排, 691
- 四乙酸铅
- 醇的反应, 438
- 二醇的氧化裂解, 724
- 芳酯的形成, 414
- 与胺反应, 668
- 与二元羧酸反应, 729
- 与羧酸和醋酸铜反应, 728
- 与烯烃和二硫化物反应, 506
- 与胺反应, 414
- 四异丙基化钛, Sharpless 不对称环氧化, 506
- 四硬脂酸酯, 89
- 松散离子对, 196
- 松油烯, 与氧气反应, 506
- 苏式非对映异构体, 来自烯烃的亲电加成, 461
- 苏式系统命名法, 71
- 素 E2 消去, 见消去, E2
- 速率常数, Hammett 方程, 178
- 速率常数, 定义, 138
- 速率常数, 也见动力学
- 速率法则, 137
- 速率法则, S_N1, 193
- 速率控制, 见决速
- 速率控制步骤, 138
- 速率控制步骤, 电芳香取代, 331
- 速率限制, 见速率的确定
- 酸
- Bronsted 理论, 158
- 催化作用, 162~163
- 定义, 161
- 方酸, 158
- 软和硬, 定义, 165
- 无机酸, 与醇反应, 253
- 烯酮的加成, 472
- 硬度, 图表, 165
- 与环丙烷的反应, 420
- 与金属有机化合物的反应, 379
- 与炔烃的反应, 463
- 与烯烃的反应, 471
- 质子供体, 158
- 酸, 也见羧酸
- 酸度常数, 158, 161, 148
- 酸度量度, 162
- 酸酐
- Perkin 反应, 590
- 醇解, 236
- 醋酸, 与二甲基亚砷对醇的氧化, 722
- 对内酯的还原, 738
- 对醛的还原, 259
- 过氧化氢反应, 240
- 环的, 来自二酸, 239
- 环的, 与醇的反应, 236
- 混合的, 247
- 来自氨基酸和烯醇酯, 239
- 来自铵羧酸, 239
- 来自酸和酯, 239
- 来自羧酸盐, 239, 248
- 来自酰基卤化物, 239
- 离去基团, 219
- 马来, 见顺丁烯二酸酐
- 三氟甲磺酸酐, Ritter 反应, 597
- 三氟乙酸酐, 与 DMSO 对醇的氧化, 722
- 试剂的形成, 248
- 水解, 229
- 羧酸的脱水, 239
- 烯烃的酰化, 374
- 有机-无机, 241
- 与 Grignard 试剂反应, 277
- 与 HF 反应, 255
- 与 Zn/AcOH 反应, 738
- 与氨反应, 247
- 与氨基酸反应, 387
- 与醇反应, 236
- 与芳香族化合物反应, 341
- 与磷叶立德反应, 594
- 与醛反应, 590, 597
- 与脒反应, 643
- 与烯胺反应, 376
- 与烯醇负离子反应, 278
- 与酰胺反应, 247
- 在制备酰基卤化物中的中间体, 254
- 酸根型配位化合物
- 定义, 164
- 卤代烃的还原, 255
- 酸强度
- Bunnett-Olsen 方程式, 162
- C—H, 杂化, 212
- Hammett 反应常数, 169
- Hammett 酸度函数, 162
- H₀, 162
- Lewis 酸, 165
- Meldrum 酸, 168
- β -氢的 E2 消去, 628
- 胺, 166
- 苯酚的, 167
- 不完全同步原理, 161
- 场效应, 165~166
- 重氮盐偶联, 334
- 醇, 顺序, 169
- 醇与羧酸相比, 166
- 从头算法计算, 158
- 定义, 158
- 动力学, 109
- 二甲基并二酸, 168
- 二硝基甲烷, 110

- 反应介质, 169~170
- 方酸, 35
- 分子内氢键, 161
- 共振效应, 166
- 构象, 168
- 结构, 165
- 晶体结构谱量度, 158
- 空间效应, 167
- 喹啉共轭酸, 168
- 醚, 166
- 平衡常数, 162
- 气相, 169
- 羧基苯甲酸, 167
- 氢键, 47, 49, 167
- 热力学, 109
- 溶剂, 169
- 溶剂的, 162~167
- 嫡效应, 168
- 叔丁基苯甲酸, 167
- 酸的量度, 163
- 酸度常数表, 166
- 统计学效应, 167
- 图表, 159
- 芴, 26
- 酰胺, 166
- 硝基甲烷, 110
- 硝基乙酸, 165
- 乙酸, 165
- 1,3-乙酰丙酮, 168
- 茛, 26
- 诱导效应, 9
- 与金属的反应, 378
- 元素周期表, 167
- 杂化, 168
- 酯, 166
- 自由能, 162
- 酸式形式
- 氮酸, 38
- 硝基化合物, 38
- 酸衍生物
- 反应性与离去基团, 219
- 与 Grignard 试剂反应, 278
- 与胺反应, 250
- 碎裂
- 逆 Diels-Alder 反应, 643
- 双环内酯, 643
- 烯烃醇, 645
- 碎裂反应, 642
- 羧化, 苯氧化物的, 343
- 羧化, 芳香环, 343
- 羧化作用, 通过 Kolbe-Schmitt, 343
- 羧酸
- Passerini 反应, 601
- pK_a 的图表, 166
- 单酯, 236, 238
- 二阴离子, 270
- 二阴离子, 与酯反应, 279
- 芳基, 来自芳香族化合物, 343
- 芳基, 来自芳香族硝基化合物, 417
- 芳基, 通过 von Richter 重排, 417
- 芳基, 通过芳亚硝酸盐水解, 417
- 芳基, 脱羧, 重排, 350
- 芳基, 与 Li/THF 反应, 745
- 过氧化物的氧化, 735
- 甲基化与 Me_3Al , 582
- 来自 Grignard 试剂, 583
- 来自醇, 732
- 来自噁唑啉, 273
- 来自二氧化碳, 583
- 来自甲基酮, 388
- 来自腈, 565
- 来自卤代芳烃, 728
- 来自卤代酮, 661
- 来自卤代烷, 276
- 来自硼烷, 680
- 来自醛, 437, 590
- 来自炔烃, 726, 733, 734
- 来自酸酐, 590
- 来自碳氢化合物, 276
- 来自烯醇二阴离子, 672
- 来自烯烃, 495~496
- 来自烯烃的臭氧分解, 725
- 来自酰基卤化物, 662
- 来自酯, 267
- 来自酯的裂解, 634
- 来自重氮酮, 662
- 气相酸度, 170
- 热解, 633
- 溶解金属还原, 259
- 通过 Barbier-Wieland 步骤, 727
- 通过 Favorskii 重排, 661
- 通过 Koch-Haaf 反应, 495
- 通过 Koch 反应, 276, 495
- 通过 Perkin 反应, 590
- 通过 Wittig 反应, 594
- 通过卤仿反应, 388
- 通过醚的裂解, 732
- 通过四烷基高铁酸盐, 276
- 通过酮或醛的氧化裂解, 724
- 脱水的, 239
- 脱羧的, 386
- 烯烃的酰基化, 374
- 烯烃的氧化裂解, 727
- 选择性还原, 259
- 氧化脱羧, 728
- 与 LDA 反应, 270
- 与 $LiAlH_4$ 的还原, 738
- 与 NBS 或 NCS 反应, 371
- 与 P_4S_{10} 和醇的反应, 568
- 与 ThO_2 的热裂解, 279
- 与氨反应, 247
- 与吡啶反应, 444
- 与重氮化合物反应, 239
- 与重氮甲烷反应, 239
- 与草酰氯反应, 254
- 与醇反应, 236~237
- 与氮酸反应, 666
- 与二甲基酰胺缩醛反应, 239
- 与喹啉反应, 444
- 与锂和胺的还原, 259
- 与醚反应, 237
- 与硼烷的还原, 738
- 与硼烷反应, 479
- 与硼烷与乙烯反应, 479
- 与炔烃的反应, 475
- 与四乙酸铅和醋酸铜反应, 728
- 与羰基和异腈反应, 600
- 与铜反应, 350
- 与烯丙基乙酸酯偶联, 449
- 与烯醇酯反应, 239
- 与烯烃反应, 474
- 与酰基卤化物反应, 254
- 与溴的反应, 370
- 与亚硫酰氯反应, 254
- 与有机锂试剂反应, 277
- 与杂环化合物反应, 444
- 与酯反应, 239
- 酯化作用的, 236~237
- 酯交换, 238
- 羧酸, 铵, 转化为酸酐, 239
- 羧酸盐
- 电解, 448
- 来自 Grignard 试剂, 380
- 来自醛, 746
- 来自酯, 254
- 偶联, 448
- 热解, 247
- 通过 Cannizzaro 反应, 746
- 烷基化的, 238
- 酰化的, 279
- 相转移催化剂, 238
- 银盐, Hunsdiecker 反应, 448~449
- 银盐, Simonini 反应, 449

- 银盐, 双羟基化烯烃, 504
 银盐, 与碘反应, 449
 银盐, 与溴反应, 448~449
 与 BrCN 或 ClCN 反应, 598
 与 LDA 反应, 279
 与甲磺酸盐反应, 239
 与卤代烷反应, 238
 与卤代烷反应, 270
 与亚硫酸烷基酯反应, 239
 与镧盐离子反应, 239
 与酰基卤化物反应, 239
- 羧酸盐, 脱羧, 350
 羧酸盐阴离子
 共振, 167
 离去基团, 219
 脱羧, 386
- 羧酸银, 烯烃的双羟基化, 504
 羧酸酯, 见酯
 缩氨基脲, 与 Wolff-Kishner 还原, 737
- 缩合
 Claisen, 278
 Darzens 缩水甘油酯, 590
 Dieckmann, 569~570
 Knoevenagel 反应, 587~589
 Stobbe, 587
 安息香, 596
 醛, 585~587
 酮醇, 744
- 缩醛胺, 569
 缩醛交换作用, 566
 缩水甘油酸, 脱羧, 386
 缩水甘油酯, 590
- 缩酮
 来自醇, 566
 来自酮, 566
 氢解作用, 试剂, 257
 缩醛交换作用, 566
 烯醇醚形成, 566
- 索氏提取器, 羟醛反应, 585
- 索烃, 55
 Möbius 脱离机理, 55
 定义, 55
 手性, 65
 通过酮醇缩合, 745
 拓扑立体异构体, 55
- 钛($\text{TiCl}_3/\text{Li}/\text{THF}$), 胺的还原, 737
 钛试剂, 低价, 和 McMurry 的
 偶联, 744
- 碳, ^{14}C , 同位素标记, 137
 碳, 翻转, 111
 碳, 三角形, 四面体机理, 208
- 碳二亚胺
 来自异氰酸酯, 598
- 碳负离子, 108~114
 Grovenstein-Zimmerman 重排, 657
 s 特征, 109, 110
 $\text{S}_{\text{E}}1$ 反应, 363
 sp^3 杂化, 111
 苄基, 109
 产生, 113~114
 场效应, 110
 动力学酸度, 109
 二烯的加成, 486
 高烯醇化物离子, 111
 共轭, 109~110
 硅, 与醛或酮的还原, 589
 环戊二烯基, 110
 甲基, 109
 碱度, 108~109
 结构, 108~112
 来自烷基三甲基硅烷, 109
 立体化学, 111
 命运, 113~114
 硼, 与醛的反应, 374
 平面形状, 111
 前手性中心, 111
 热力学酸度, 109
 溶剂, 111
 通过不相邻的 π 键的稳定性, 111
 通过芳环稳定, 110
 通过官能团稳定, 111
 通过硫、硅、磷稳定, 110
 通过羰基稳定, 110
 同位素交换率, 364
 外消旋作用, 363
 稳定性, 108~112
 稳定性标准, 109~111
 稳定性顺序, 109
 烯丙基, 109
 烯醇负离子, 110
 烯醇负离子和结构, 113
 烯烃的加成, 486
 硝基阴离子, 225
 叶立德, 110
 乙烯基, 111
 乙烯基, $\text{S}_{\text{E}}1$ 机理, 364
 乙烯基, 构型, 364
 有机金属化合物, 108
 与卤代烷反应, 267~269
 与酰基卤化物反应, 278
 与锥体结构, 111
 自由基的氧化, 114
- 碳负离子, 砷, LiAlH_4 还原, 646
 碳硅键长, 10
 来自烯烃, 499
 羟化, 235
 与碱和醛或酮反应, 575
 与卤代烷反应, 试剂, 260
 与溴内酯反应, 260
 与自由基反应, 426
- 碳离子, 104
 碳离子, 碳正离子
 碳亲核试剂, 见碳负离子
 碳亲核试剂, 也见亲核试剂
 碳氢化合物
 H-D 交换, 366
 苯型的聚芳香烃, 24
 超酸的裂解, 388
 芳构化与 S 或 Se, 719
 芳香, 富勒烯, 35
 芳香, 扭曲的, 22
 非交替, 27~28
 氟化, 433
 铬酸的氧化, 436
 环的, 芳构化, 719
 来自 Clemmensen 还原, 737
 来自 Huang-Minion 修饰, 737
 来自胺, 258
 来自醇, 257, 265
 来自砷, 259
 来自环丙烷氢化, 483
 来自环氧化物还原, 740
 来自磺酸酯和有机关酸盐, 265
 来自甲苯磺酸盐的还原, 256
 来自腈, 257, 389
 来自硫醇, 259, 447
 来自硫代碳酸盐, 257
 来自硫醚, 259, 447
 来自硼烷和羧酸, 479
 来自醛, 449, 737
 来自羧酸, 582
 来自羧酸盐, 448
 来自碳氢化合物, 366, 441
 来自酮, 582, 737
 来自烯烃, 477
 来自烯烃的二酰亚胺还原, 480
 来自硝基化合物, 259
 来自亚砷, 259
 来自有机金属和卤代烃, 263~264
 来自有机金属化合物, 261, 379
 来自酯, 257
 卤化的, 432~434
 氯磺化的, 440

- 碳氢化合物
 偶联, 375
 通过 Wolff-Kishner 还原, 737
 通过醇盐还原, 579
 酰氧基化, 试剂, 440
 硝化, 440
 与 SO_2 和氯气反应, 440
 与超酸反应, 375
 与碘的自由基取代, 433
 与过氧酯反应, 439~440
 与金属反应, 378
 与卤素反应, 432~434
 与氯气反应, 432~434
 与过氧化氢反应, 246
 与三氯胺反应, 246
 与碳正离子反应, 375
 与硝酸反应, 440
 与溴反应, 432~434
 与氧气反应, 438
 与乙腈反应, 441
 与自由基反应, 429
 转换为羧酸, 276
 自然氧化, 438
 自由基卤化, 机理, 433
 自由基溴化, 428
- 碳氢化合物, 交替, 能级, 28
 碳氢化合物, 交替和非交替, 27~28
 碳氢化合物, 盐, 110
 碳炔, 119
 碳水化合物
 Kiliani-Fischer 合成, 595
 异头效应, 85
- 碳酸, 158
 碳酸酯
 来自醇, 236
 镁, 与酮反应, 590
- 碳酸酯, 见酯, 碳酸
 碳正离子, 104~108
 Demyanov 反应, 658~659
 Friedel-Crafts 烷基化, 339
 Koch-Haaf 反应, 276
 Markovnikov 规则, 468
 NMR, 105, 107, 339
 pK_R^+ , 107
 Ritter 反应, 597
 SbF_5 , 105
 $\text{S}_\text{N}1$ 反应, 193
 $\text{S}_\text{N}1$ 反应, 检测, 194
 Wagner-Meerwein 重排, 656
 Wheland 中间体, 322
 σ -键重排, 690
- 碳正离子
 苯和乙烯基, 106
 苄基, 106
 冰片基, 656
 场效应, 105
 超共轭效应, 105
 超酸, 105
 重排, 108, 200~206, 375, 649, 651, 653
 重排和 Friedel-Crafts 烷基化, 339
 醇的脱氢, 634
 醇对烯烃的加成, 474
 定义, 104
 对称稳定, 204
 芳基, 443
 芳香基团的迁移倾向, 653
 芳香族化合物的裂解, 349
 非经典, 200~206, 653
 分子内插入, 375
 共轭加成, 466
 共振稳定, 共轭加成, 466
 光谱, 105, 107, 339
 化学位移表, 107
 环丙基, 214
 环丙基, 开环, 677
 环丙基-烯丙基, 659
 记忆效应, 653
 甲基环丙基, 204
 甲基环丙基, 重排, 204, 658
 甲基环丁烷, 重排, 205
 筒并, 650
 紧密离子对, Friedel-Crafts 烷基化, 340
 来自被偶氮化的胺, 651
 来自被偶氮化的异丁胺, 651
 来自卤代烃, 276
 来自卤代烃和路易斯酸, 339
 来自碳氢化合物裂解, 388
 来自烷基卤化物水解, 177
 来自重氮盐, 375, 656
 离解能, 图表, 107
 离域和稳定性, 106
 螺旋桨型, 107
 醚交换, 235
 扭曲的, 653
 频哪醇重排, 657
 平衡, 105
 迁移倾向和邻助作用, 652
 桥接, 200~206
 桥接, 也见非经典离子
- 桥头, 107
 亲核重排, 649
 氟化物转移和 NMR, 649
 氢键, 49~50
 炔丙基阳离子, 106
 炔基, 211
 三芳基甲烷, 107
 2,3,3-三甲基-2-丁酯, 205
 三正离子, 106
 双键迁移, 367
 双正离子, 106
 通过 α -取代的稳定性, 213
 通过加成, 108
 通过杂原子的稳定性, 106
 同位素效应, 105
 酮烯丙基, 200
 烷烃对烯烃的加成, 485
 稳定性, 652, 657
 稳定性, Markovnikov 规则, 468
 稳定性, $\text{S}_\text{N}1$ 反应, 194
 稳定性, 定量处理, 106~107
 稳定性和结构, 105~107
 稳定性顺序, 105
 稳定性与环丙基基团, 106
 稳定性与烯烃加成反应, 468
 烯基, 106
 烯烃的亲电加成, 461~462
 烯烃的水合作用, 473
 烯烃的酰化, 374
 酰基, 106, 340~341
 乙烯基, 211
 乙烯基, Friedel-Crafts 烷基化, 340
 乙烯基, 来自炔烃, 463
 与碳氢化合物反应, 375
 与烯烃与酸的反应, 463
 羰基, 碳负离子的稳定性, 110
 羰基氮烯, 插入反应, 373
 羰基化
 卤代烷, 276
 烯烃, 495
 双-, 276
 羰基镍, 见四羰基镍
 羰基氧化物, 如 1,3-偶极子, 510
 羰基中间体, 在 Grignard 试剂, 579
 糖, 见环链互变异构, 38
 糖, 见碳水化合物
 套索醚, 52
 套索醚, 也见穴醚
 特别盐效应, 离子对, 196
 提取反应
 氮烯, 121

- 氢, 自由基, Hammett 方程, 430
 氢化物, 光化学的, 720
 主要反应速率, 429
 自由基, 427
 天门冬氨酸, 比旋, 61
 甜菜碱
 Wittig 反应, 592
 来自环氧化物和磷, 593
 来自醛和酮的同系化, 663
 萜类, Wagner-Meerwein 重排, 656
 通道型复合物, 环糊精, 55
 同 Diels-Alder 反应, 512
 同步, 定义, 79
 同侧的过程, 640
 同侧共平面构象, 81
 同侧加成, 在 Diels-Alder 反应中, 515
 同侧迁移, [1,5]-H α -迁移重排, 678
 同芳香性化合物, 35
 同共轭, 20
 同立方烷自由基, 655
 同羟醛反应, 588
 同位素标记, 见标记
 同位素标记, 见标记机理, 137
 同位素交换
 等消旋, 364
 速率, 碳负离子, 364
 同位素效应
 Diels-Alder 反应, 514
 S_N1 机理和芳香族化合物, 406
 S_N2 和 S_Ni 反应, 141
 S_NAr 机理, 405
 超共轭效应, 141
 氘, 140
 氘, 在亲核取代中, 214
 二级, 141
 机理, 140~300
 逆, 141
 亲电芳香取代, 322
 溶剂, 141
 碳正离子, 105
 烯醇醚水解, 229
 一级, 141
 在 E2 消去中, 622
 酯水解, 472
 [1,5]-同 σ 迁移重排, 684
 [1,5]-同二烯基转移
 氢转移, 684
 乙基基环丙烷重排, 682
 同烯丙基碳正离子, 200
 同系化, 醛或酮的, 663
 同系化, 酯类, 277
 同异头基相互作用, 85
 铜, 与芳羧酸反应, 350
 铜酸盐, 见有机铜酸盐
 铜盐, Ullmann 甲醚合成, 411
 酮
 Alpine-硼烷的不对称还原, 576
 Baeyer-Villiger 重排, 668
 Barbier 反应, 577
 Bouveault-Blanc 反应, 575
 Claisen 反应, 587
 Darzen 缩水甘油酸酯缩合, 590
 Eschweiler-Clarke 反应, 570
 Fischer 吡啶合成, 686
 Friedlander 喹啉的合成, 569
 Gomberg-Bachmann 频哪醇
 合成, 744
 Knoevenagel 反应, 587~589
 Leuckart 反应, 570
 Mannich 反应中, 570
 Meerwein-Ponndorf-Verley
 还原, 575
 Passerini 反应, 601
 Paterno-Buchi 反应, 599
 Robins 环, 586
 SeO₂ 的氧化, 718
 Wallach 反应, 570
 Zn-Hg/HCl 的还原, 737
 保护作为双硫缩酮, 567
 催化加氢, 574
 重氮化, 水解, 227
 重排, 660
 二甲基双环氧乙烷的氧化, 436
 α -二硫代亚甲基, 590
 芳基, 来自芳香族化合物, 345
 芳基, 来自腈, 345
 芳基, 氧化, 728
 芳甲基, 氧化酚酯, 728
 芳香环的羟烷基化, 344
 非烯醇化, 碱的裂解, 388
 光化学二聚体, 744
 光化学裂解, 117, 151
 硅, 氧化裂解, 724
 化学选择性还原, 574
 还原, 574~577
 还原, Cram 规则, 576
 还原二聚体, 567
 还原偶联, 743~744
 还原中的不对称诱导, 575
 还原中的非对映立体选择性, 576
 甲基, Willgerodt 反应, 747
 甲基, 来自醛重氮甲烷同系化, 664
 酮
 甲基, 卤芳反应, 388
 甲基, 卤素的裂解, 388
 甲基化与 Me₃Al, 582
 金属在水中的还原, 575
 来自 Oppenauer 氧化, 722
 来自氨基甲酸酯类, 583
 来自苯基锂, 583
 来自丙二酸衍生物, 729
 来自醇, 238, 721~722
 来自噁嗪, 273
 来自二醇, 657~658, 724~724
 来自二噁烷, 271
 来自二烯烃, 474
 来自芳基重氮盐, 447
 来自芳腈, 729
 来自共轭酮, 490
 来自过氧化氢, 669
 来自环烯, 733
 来自环氧化物, 658
 来自腈, 584
 来自硫酮, 568
 来自卤代烃, 375
 来自羟胺, 659
 来自醛, 271, 374, 494, 498
 来自炔酮, 493
 来自酸衍生物, 277
 来自羧酸, 277, 279, 582, 633
 来自酮, 273, 660
 来自酮亚砜, 267
 来自烷基腈, 729
 来自肟, 447
 来自烯胺, 375
 来自烯醇醚, 238
 来自烯烃, 494, 495, 498, 725, 727,
 732~733
 来自烯烃, 醇, 368
 来自酰基卤化物, 276
 来自硝基化合物, 565, 732
 来自溴氢氧基, 659
 来自亚胺, 564
 来自亚胺的水解, 732
 来自乙烯基硫化物, 374
 来自有机汞卤化物, 382
 来自有机铜酸盐, 490
 来自酯, 267
 裂解, 388
 卤代, 来自酮, 369
 卤化, 机理, 370
 氯代, Favorskii 重排, 661

- 氯代, 与碱的重排, 661
 酶促氧化, 730
 钠在乙醇的还原, 575
 硼烷的加成, 580
 羟化, 试剂, 436
 氢化物还原, 574
 去除氧的还原, 737
 溶解金属还原, 575
 手性, 在羟醛反应中, 586
 手性中心的还原, 575
 通过 Dess-Martin 氧化剂, 722
 通过 Friedel-Crafts 关环, 344
 通过 Nef 反应, 565
 通过 Oppenauer 氧化, 575
 通过 Simmons-Smith 反应的甲基化, 524
 通过 Swern 的氧化, 722
 通过 Wacker 进程, 733
 通过逆羟醛缩合, 386
 通过芽孢杆菌的氧化, 722
 通过异磺胺甲基嘧啶中间体, 638
 通过自由基环化, 597
 同系化与 Me_3SiI , 663
 同系化与重氮甲烷, 663
 烯醇互变异构, 368
 豌豆的氧化, 730
 烯醇盐, 也见烯醇负离子
 酰胺碱的裂解, 388
 酰化的, 278
 酰基化还原, 567
 酰氧基化的, 440
 亚磺酰化的, 374
 α -氧化, 729
 α -氧化与二氧化硒, 729
 与 CS_2 的反应, 590
 与 Girard 试剂 T 和 P 反应, 572
 与 Grignard 试剂反应, 577~579
 与 HCN 反应, 595
 与 Lawesson 试剂反应, 568
 与 Me_3Al 或 Me_2TiCl_2 反应, 580
 与 Me_3SiCN 反应, 595
 与 $\text{MeReO}_3/\text{H}_2\text{O}_2$ 的氧化, 730
 与 PCl_5 反应, 573
 与 Petasis 试剂反应, 594
 与 Tebbe 试剂反应, 594
 与 $\text{TiCl}_3/\text{Zn-Cu}$ 反应, 744
 与 α -甲氧乙烯基锂反应, 588
 与氮反应, 569
 与氮和氢反应, 570
 与氨基脲反应, 572
 与胺反应, 270, 568~569
 与胺和氢反应, 569~570
 与苯胺反应, 686
 与重氮烷反应, 599
 与醇反应, 566, 567
 与羧酸反应, 667
 与二烯烃反应, 600
 与硅烷和碱反应, 575
 与硅烷碳负离子反应, 589
 与硅烯酮缩醛反应, 587
 与过氧酸的氧化反应, 668
 与活性亚甲基化合物反应, 587
 与甲基碳酸镁反应, 590
 与甲醛反应, 590
 与胍反应, 571~572
 与胍-氢氧化钾的反应, 737
 与磷叶立德反应, 591~594
 与硫醇反应, 567, 568
 与硫化氢反应, 568
 与硫叶立德反应, 598
 与卤代烷反应, 240
 与卤素反应, 369
 与氯酯反应, 590
 与硼烷的还原, 575
 与其它有机金属化合物反应, 579~581
 与羟胺反应, 572
 与醛反应, 585~587, 599
 与水反应, 563
 与羧酸和异腈反应, 600
 与酮反应, 585~587, 599
 与烯醇硅醚反应, 269
 与烯醇酯反应, 238
 与烯炔反应, 599
 与烯酮反应, 599
 与烯酮缩醛反应, 599
 与酰基卤化物反应, 567
 与溴代酯和锌反应, 581
 与亚硫酸氢盐反应, 568
 与乙酸异丙酯反应, 238
 与有机锂试剂反应, 577~579
 与有机钾试剂反应, 577
 与酯的反应, 587
 在 Mukaiyama 羟醛反应中, 587
 自由基环化, 597
 酮, 共轭
 Grignard 反应, 577
 Michael 反应, 488~489
 Sakurai 反应, 489
 插烯 (作用), 270
 对硅烯醚的加成, 489
 还原, 480
 通过 Nazarov 环化反应, 487
 通过 Pauson-Khand 反应, 525
 通过 Robinson 环状物, 586
 通过硒氧化物, 637
 与过氧化氢阴离子反应, 718
 与硼烷反应, 493
 酮, 甲基烯基
 Robinson 环, 586
 硼烷反应, 493
 酮, 卤, 见卤代酮
 酮, 烯基, 来自酮酸, 449
 酮醇, 安息香缩合, 596
 酮醇, 见羟基酮
 酮醇缩合, 744
 酮酸, 来自酮, 590
 酮和醛的氧化裂解, 724
 酮醛
 内部的 Cannizzaro 反应, 746
 氧化裂解, 724
 酮肟, 脱水, 643
 酮烯醇负离子, 与酯反应, 279
 酮烯醇互变异构, 36~37, 368~369, 464
 Bucherer 反应, 412
 也见异构化
 酮酯, 277
 芳基, 光解的, 730
 来自重氮酯, 374
 来自醛, 374
 来自烯烃, 509
 来自溴酯, 582
 来自酯, 582
 通过 Blaise 反应, 582
 酰基裂解, 387
 与胍反应, 572
 酮重排, 660
 统计效应, 酸强度, 167
 桶烯, 65
 推拉化合物, 顺/反异构体, 77
 推拉效应
 ESR, 116
 共振, 29
 在自由基中, 116
 脱氨基, 胺, 737
 脱重氮基反应, 试剂, 445
 脱甲基, 662
 脱甲基化
 甲基吡啶盐, 244
 甲基酯, 274
 醚, 242, 245, 253, 257
 脱硫化, 259

- 加氢, 447
 噻吩, 448
 脱卤, 卤代芳烃, 351
 脱卤化氢, 光化学, 720
 脱卤化氢, 见卤化物, 烷基, 消去
 脱氢
 胺, 723
 醇, 721
 十二面烷, 721
 试剂, 720
 双环胺, 719~720
 脱水
 醇, 234, 633
 炔醇, 633
 羧酸, 239
 酮肟, 643
 肟, 643
 酰胺, 633, 644
 脱水剂
 缩醛或缩酮的形成, 566
 酰胺的脱水, 644
 异脲来自甲酰胺, 645
 酯化反应, 237
 脱羧, 267
 Bredt 规则, 386
 Henkel 反应, 350
 芳基羧酸, 350
 1-癸烯, 双键迁移, 367
 光化学, 387
 内酯, 646
 羟基酸, 642
 羧基甲酰, 279
 羧酸, 279
 羧酸, 386
 羧酸盐阴离子, 386
 酮酸, 386
 氧化, 728
 脱羧基化
 芳醛, 350
 环丁酮, 646
 醛和自由基的重排, 654
 酮, 643
 脱羧作用, 磷酸铵盐, 245
 脱氧化, 芳醛, 351
 拓扑异构体, 索烃, 55
 外加成, 在 Diels-Alder 反应, 512
 外-内型和外-外型异构体, 78
 外消旋酸盐, 见对映体, 外消旋
 外消旋作用
 S_E1 反应, 363
 离子对, 196~197
 酮-烯醇互变异构, 368
 自由基取代, 427
 弯键, 环丙烷, 88
 烷基叠氮化物, 见叠氮化合物, 烷基
 烷基汞化合物, 见有机汞
 烷基过氧化氢, 见过氧化氢
 烷基化
 Friedel-Crafts, 338~340
 胺, 244
 胺阴离子, 244
 丙二酸酯, 267
 插烯(作用), 270
 彻底的, 244
 醇盐, 234
 对映选择性, 269
 噁嗪阴离子, 272
 二噻烷阴离子, 271
 芳香族化合物, 444
 光化学, 喹啉, 445
 还原, 胺, 570
 环氧化物, 266
 卤代芳烃, 413
 炔烃, 490
 噻吩, 259
 酸式盐, 241
 羧酸盐, 238
 酮烯醇负离子的区域选择性, 270
 酮亚砷, 267
 肟, 241
 烯胺, 376
 烯醇负离子, 267
 烯炔, 485, 503
 乙酸乙酯焦谷氨酸, 224
 乙酰乙酸乙酯, 225
 与卤代烷, 234
 杂环化合物, 415, 444
 杂环化合物, Ziegler 烷基化, 415
 烷基甲苯磺酸盐, 见甲苯磺酸盐, 烷基
 N-烷基脲离子还原, 577
 烷基氯化物, 见卤化物, 烷基
 烷基氯甲酸酯, 见氯甲酸酯, 烷基
 烷基镁化合物, 见有机镁
 烷基硼烷, 见硼烷
 烷基三甲基硅烷, 负碳离子形成, 109
 烷烃
 氘的催化交换, 479
 构象, 81
 环, 芳香化, 719
 烯炔的加成, 485
 与卤素反应, 432~434
 自由基夺取速率, 429
 自由基卤化, 机理, 433
 烷氧化物
 还原, 579
 来自醚, 670
 裂解, 387
 卤代烷烷基化, 234
 镁, 热分解, 634
 热解, 387
 通过 Wittig 重排, 670
 与 K₂WCl₂ 的消去, 639
 与氮吡啶反应, 236
 与二卤代物反应, 234
 与二氧化碳反应, 568
 与环氧化物反应, 236
 与磺酸酯反应, 234
 与硫酸二甲酯反应, 235
 与卤代芳烃反应, 410
 与卤代烷反应, MOM 和 MEM, 234
 与三卤化物反应, 234
 与无机酯反应, 234
 在 Williamson 反应中, 234
 在羟醛反应中, 585
 烷氧基醇, 环氧化物的醇解, 235
 烷氧基磷高氯酸盐, 与胺反应, 244
 烷氧基三甲基硅烷, 醚交换反应, 235
 微波
 Baylis-Hillman 反应, 581
 Beckmann 重排, 667
 C=N 化合物的水解, 564
 Diels-Alder 反应, 513
 Heck 反应, 443
 Knoevenagel 反应, 588
 Krohnke 反应, 732
 Mannich 碱的形成, 571
 胺的烷基化, 244
 胺的烷基化还原, 570
 醇的氧化, 721
 化学反应性, 224
 腈的形成, 573
 卤代烃的制备, 252
 亲核取代, 224
 缩醛水解, 228
 肟的脱水, 643
 烯胺的形成, 569
 异氰酸酯亚胺环加成反应, 600
 酯化, 236
 酯水解, 230
 微波谱, 键距, 10
 微观可逆性, 135
 E1cB 消去, 625
 微观可逆性原理, 135

- 位阻, 空间的, 见空间位阻
- 温度
- 键旋转, 139
 - 嫡, 132
- 稳定, 通过醚的 Grignard 试剂, 112
- 稳定计, 657
- 稳定性
- 标准, 碳负离子, 109~111
 - 芳基正离子, 图表, 324
 - 热力学, 双键迁移, 368
 - 顺序, 碳负离子, 109
 - 顺序, 碳负离子, 109
 - 顺序, 碳阳离子, 105
 - 碳负离子, 通过 S, Si 和 P, 110
 - 碳正离子的, 105~107, 652
 - 重氮盐, 389
 - 自由基的, 116, 468
- 稳态近似, 138
- 镧类咪唑酰胺, 与醇反应, 238
- 镧盐
- 烷基化的, 235
 - 与醇的反应, 235
 - 与羧酸盐反应, 239
- 脞
- α -脞基羧酸酯, 来自环酮, 725
 - 催化加氢, 741
 - 反应酸酐, 643
 - 高压, 572
 - 构型和 pH 值, 572
 - 还原, 577, 741
 - 来自 α -硝基烯烃, 743
 - 来自醛, 572
 - 来自酮, 572
 - 来自脞, 447
 - 来自硝基化合物, 743
 - 水解, 447, 564, 691
 - 脱水, 643
 - 氧化, 733
 - 与 Bakers 酵母的还原, 741
 - 与 Dibal 的还原, 741
 - 与 LiAlH_4 的还原, 741
 - 与 PCl_5 的反应, 643, 667
 - 与芳基重氮盐的反应, 447
 - 与过硫酸钾反应, 734
 - 与过氧酸的反应, 733
 - 与卤代烷反应, 241
 - 与氟化氢的反应, 595
 - 与有机锂试剂反应, 583
 - 转换到 gem-二氟化物, 574
- 脞基酮, 来自酮, 372
- 脞基, 和 Beckmann 重排, 667
- 无机酯, 水解, 227
- 无羁萜烯, 657
- 五氟化铋, 碳正离子, 105
- 五环[3.3.2.0^{2,4}.0^{3,6}.0^{6,8}]癸烷, 689
- 五环十二烷, 89
- 五环十六-1,7-二烯, 91
- 五环辛烷, 89
- 五棱烷, 89
- 新戊基阳离子, 650
- 五卤代乙烷, E1cB 消去, 624
- 五氯化磷
- 价电子, 7
 - 与磺酸反应, 281
 - 与苹果酸反应, 192
 - 与醛或酮反应, 573
 - 与脞反应, 643, 667
 - 与酰胺反应, 691
- 五羰铁
- 与 RMgX 和 RLi 反应, 382
 - 与钠汞齐反应, 274
- 五氧化氮, 离解得硝鎓离子, 333
- 五氧化磷, 脱水剂, 239
- 五氧化磷, 酰胺的脱水, 644
- 2,4-戊二酮, 氢键, 47~48
- 1,3-戊二烯, 共振能量, 19
- 1,4-戊二烯, 共振能量, 19
- 戊甲基苯鎓离子, 323
- 戊甲基己烷, 甲缩醛空间焔, 92
- 3-戊酮, pK_a , 168
- 3-戊酮, 乙酸乙酯重氮反应, 664
- 戊烷, 键能, 12
- 戊酰二硼, 钛, 744
- 吸电子基团, 9
- 芳自由基, 431
 - 烯烃的亲核加成, 467
- 吸收
- 不同的, 方法, 73
 - 催化氢化, 479
 - 光化学, 145
- 牺牲超共轭效应, 36
- 悉尼酮, 芳香性, 35
- 烯胺
- Bucherer 反应, 412
 - Simmons-Smith 反应, 524
 - Stork 烯胺的合成, 270
 - Thorpe-Ziegler 反应, 595
 - Thorpe 的反应, 594
 - 干燥剂, 569
 - 共沸蒸馏而形成, 569
 - 还原及试剂, 258
 - 来自胺, 476, 569
 - 来自醛, 569
 - 来自缩醛胺, 569
 - 来自酮, 569
 - 来自烯, 372
 - 来自烯烃, 476
 - 卤化, 试剂, 376
 - 生成, 375
 - 生成, 在黏土上, 569
 - 生成, 在微波作用下, 569
 - 水解, 565
 - 水解和 Thorpe 反应, 594
 - 烷基化, 375
 - 酰化的, 376
 - 盐, 及其烷基化, 376
 - 异构化, 与亚胺的, 38
 - 与 9-BBN 反应, 484
 - 与 CNBr 、 CNCl 或 CNI 反应, 376
 - 与卤代烷反应, 270, 375
 - 与硼烷反应, 258
 - 与强碱反应, 272
 - 与酰胺反应, 376
 - 与酰基卤化物反应, 376
 - 与乙基氯反应, 376
 - 与异氰酸酯反应, 600
 - 在 [2+2]-环加成反应中, 518
- 烯胺, 也见 Stork 烯胺反应
- 烯胺酮, 569
- 烯胺-亚胺异构化, 476
- 烯丙基酚类, 通过 Claisen 重排, 684
- 烯丙基硅烷, 见硅烷
- 烯丙基硅烷, 与醛的反应, 581
- 烯丙基氯化, 435
- 烯丙基系统, 轨道示意图, 19
- 烯丙基阳离子, 106
- 烯丙基氧化, 436
- 烯丙基乙酸酯, 见酯, 烯丙基
- 烯丙基重排, 见重排, 烯丙基
- 烯丙基重排, 也见取代, $\text{S}_\text{N}2'$
- 烯丙基自由基, 见自由基, 烯丙基醇
- Bucherer 反应, 412
 - Fuson 型, 37
 - NMR, 37
 - 断裂, 645
 - 对乙酰酯, 37
 - 氟化, 烯醇含量, 37
 - 来自醛和硅烷, 594
 - 来自烯醇负离子, 464
 - 来自烯和甲醛, 595
 - 硼酸盐, 卤化, 370
 - 羟醛反应, 586

- 手性, 在羟醛反应中, 585
 羰基化合物的烯醇的含量, 37
 通过 Prins 反应, 596
 酮-烯醇互变异构, 36~37
 稳定, 92
 与酮互变异构形式, 368~369
 转化成卤酯, 508
 烯醇 (内型), Baldwin 规则, 134
 烯醇 (外型), Baldwin 规则, 134
 烯醇单烯重排, 684
 烯醇二负离子, 与硼烷反应, 672
 烯醇负离子, 110
 Baldwin 规则, 134
 Claisen 重排, 686
 Grignard 试剂, 578
 Katritzky 吡喃-吡啶试剂, 269
 Michael 加成, 488
 Robinson 环, 586
 X 射线晶体结构, 113
 从头计算法, 113
 碱的形成, 267
 结构, 113
 聚集, 113
 来自烯醇, 37
 来自有机锂试剂, 579
 来自有机铜酸盐共轭加成, 490
 两可亲核试剂, 224
 卤化的, 370
 氰基酯的合成, 267
 溶剂, 267
 酮烯醇互变异构, 369
 相转移和烷基化, 267
 形成, 378
 乙酰乙酸酯的合成, 267
 与 PhSeCl 或 PhSeBr 反应, 374
 与钡化合物反应, 269
 与氮杂环丙烷反应, 267
 与二硫化物反应, 374
 与磺酰叠氮反应, 372
 与甲苯磺酰氧反应, 375
 与卤代芳烃的反应, 413
 与卤代烷反应, 267
 与卤化硅反应, 378
 与氯化锌反应, 585
 与酸酐反应, 278
 与酰基卤化物反应, 278
 与重氮盐反应, 371
 在丙二酸酯的合成中, 267
 在偶联反应中, 735
 在羟醛反应中, 585
 在羟醛反应中的金属变化, 585
 质子化, 464
 作为两可亲核试剂, 224
 烯醇负离子, 腈, 269~270
 与酯的反应, 279
 烯醇负离子, 也见碳负离子
 烯醇负离子, 酯类
 Claisen 缩合, 269
 与酯反应, 278
 烯醇硅醚, 见烯醇醚
 烯醇化 (作用)
 Grignard 试剂, 578
 有机锂试剂, 579
 烯醇甲硼酸酯
 羟醛反应, 585
 与共轭化合物的反应, 493
 与甲基锂反应, 270
 与卤羰基的硼烷反应, 273
 烯醇硫醚
 来自硫醇, 568
 来自酮, 568
 烯醇醚
 Mannich 碱的形成, 571
 Mukaiyama 羟醛反应, 587
 Simmons-Smith 反应, 524
 二烷基硼, 见烯醇硼酸酯
 来自 Petasis 烯基化, 594
 来自 Tebbe 烯基化, 594
 来自二酮, 235
 来自缩醛, 634
 来自缩醛和缩酮的形成, 566
 热解, 634
 水解, 227
 水解, 机理, 228
 水解和同位素标记, 228
 水解机理, 228
 通过醚交换, 235
 氧化, 733
 与醇反应, 238
 烯醇硼酸酯和羟醛缩合反应, 585
 烯醇乙酸酯
 Mukaiyama 羟醛反应, 587
 碘化的, 370
 与甲基锂反应, 270
 烯醇酯
 来自炔烃, 475
 水解, 231
 与醇反应, 238
 与羧酸反应, 239
 烯醇自由基, 116
 烯-二炔, Bergman 环化, 676
 烯化作用
 Peterson, 589
 Wittig, 591~594
 烯化作用, 也见烯基化
 烯基化
 Petasis, 594
 Peterson, 589
 Tebbe, 594
 Wittig, 591~594
 Wittig-Horner 反应, 592
 通过金属卡宾, 594
 与 CX₄ 和 PPh₃, 592
 烯醚, 硅
 Grignard 试剂反应, 266
 Sakurai 反应, 489
 动力学和热力学, 379
 共轭酮加成, 489
 来自酮和醛, 378
 来自烯醇负离子, 379
 来自乙烯基锂试剂, 380
 亲核强度, 585
 试剂的制备, 379
 与 Ag₂O/DMSO 的偶联, 735
 与 DDQ 反应, 720
 与甲基锂反应, 270
 与酮和醛反应, 269
 烯醛
 Oxy-Cope 重排, 690
 来自二烯醇, 690
 烯酸, 环化, 502
 烯炔
 Bakers yeast 还原, 478
 Barbier-Wieland 过程, 727
 Bayer 测试, 505
 Birch 还原, 480
 Bredt 规则, 91
 CIP 方法, 76
 Friedel-Crafts 烷基化, 339
 Friedel-Crafts 酰基化, 374
 Heck 反应, 443
 HOMO 和 LUMO, 516
 Jacobsen-Katsuki 反应的环氧加
 成, 507
 LIDAKOR, 634
 Markovnikov 规则, 468
 Markovnikov 规则和 Friedel-Crafts
 烷基化, 339
 Michael, 与磷化氢反应, 591
 Paterno-Buchi 反应, 488~489
 PES, 6
 Prilezhaev 反应的环氧加成, 506
 Sharpless 不对称环氧加成, 507

- Sharpless 不对称环氧化反应, 507
- 苯胺的加成, 476
- 臭氧分解, 725~727
- 臭氧分解, 取代效应, 725
- 醇的光化学加成, 474
- 催化加氢, 477~480
- 催化氢化反应, 478
- 对烯的加成, 486
- 二聚, 487, 519
- 反 Bredt, Wittig 反应, 592
- 反 Markovnikov 加成, 471~473
- 反应及 Ziegler 催化剂, 487
- 非对映异构体, 76~77
- 分子轨道, 516
- 共轭的, 18~19
- 光致生氧, 507
- 硅烷的加成, 486, 500
- 环, 通过 McMurry 反应, 744
- 环氧化, 506~507
- 环氧化, 不对称的, 507
- 环氧化, 亲电效应, 507
- 环氧化试剂, 509
- 加成, Cieplak 效应, 470
- 加成, 场效应, 469
- 加成, 超共轭, 469
- 加成, 电子效应, 469
- 加成, 反芳香性, 467
- 加成, 环机理, 465
- 加成, 内外非对映选择性, 469
- 加成, 区域选择性, 468
- 加成和反应性, 467
- 甲酸酯的加成, 494
- 甲酰胺的加成, 494
- 甲酰化, 374
- 金属取代, 485
- 空间位阻和氢化, 478
- 来自 Grignard 偶联, 447
- 来自 N-氯丙胺醇, 637
- 来自铵盐, 631
- 来自醋酸烯丙酯, 266
- 来自氮杂环丙烷, 641
- 来自二醇, 639
- 来自二醇的断裂, 642
- 来自二醇盐, 639
- 来自二卤代物, 641
- 来自二羧酸, 729
- 来自环砜, 599
- 来自环硫代碳酸酯, 639
- 来自环硫化物, 640
- 来自环氧丙烷, 596
- 来自环氧化合物, 640
- 来自环酯, 634
- 来自磺酸盐酯, 635
- 来自磺酸酯, 635
- 来自甲苯磺酸盐, 635
- 来自卡宾的重排, 663
- 来自氧化物, 637
- 来自卤代砷, 641
- 来自卤代炔, 681
- 来自卤化胺的断裂, 642
- 来自卤酯, 641
- 来自醚, 634
- 来自硼烷, 680
- 来自硼烷和烯烃, 638
- 来自羟化铵, 635
- 来自羧基酸, 642
- 来自炔的氢化, 478
- 来自炔烃, 478, 490, 650
- 来自噻吩, 260
- 来自羧酸, 728
- 来自羰基热解, 634
- 来自酮, 589, 744
- 来自烷基卤化物, 256, 261, 637~638
- 来自烷烃, 720
- 来自烯胺, 484
- 来自烯醇, 645
- 来自烯醇醚, 634
- 来自烯烃, 486, 487, 686, 696
- 来自亚砷, 637
- 来自氧化胺, 636
- 来自氧化镁, 634
- 来自乙烯基硼烷, 479, 680
- 来自有机铜, 卤代烷, 263~264
- 来自酯, 634
- 来自酯的热解, 633
- 来自自由基加成的调聚物构型, 465
- 立体专业性, 在与溴的反应中, 462
- 卤素, 自由基环化, 501
- 扭曲的, 92
- 硼氢化反应, 483~485
- 硼烷加成的区域选择性, 484
- 羟汞化, 472
- 亲电加成, 461~463
- 亲电加成, 反应速率, 467
- 亲电加成, 非对映选择性, 461
- 亲核加成, 463~464
- 亲核加成, 吸电子基团, 467
- 亲核自由基加成, 468
- 氢化反应, 485
- 氢化, 477
- 氢甲酰化, 497
- 醛的加成, 494
- 溶解金属还原, 480
- 三分子加成, 462
- 手性, Diels-Alder 反应, 514
- 双键迁移, 366, 471
- 双键迁移, 热力学稳定性, 368
- 双羟基化, 504~506
- 双羟基化, 催化, 505
- 双羟基化, 对映选择性, 506
- 水的加成, 463
- 水合, 反 Markovnikov 加成, 473
- 水合作用, 472
- 顺反异构, 烯烃的亲电加成, 461~462
- 顺反异构体, 76~77
- 顺反异构体, E2 消去, 622
- 碳负离子和 Friedel-Crafts 烷基化, 339
- 碳负离子加成, 486
- 碳负离子中间物, 463
- 羰基化, 和胺的, 495
- 羰基化, 和烯烃的, 495
- 通过 Cope 消去, 636
- 通过 ene 反应, 487
- 通过 McMurry 反应, 744
- 通过 Peterson 烯基化反应, 589
- 通过 Ramberg-Bäcklund 反应, 640
- 通过 Shapiro 反应, 637
- 通过 Vilsmeier 反应, 374
- 通过 Wadsworth-Emmons 反应, 591
- 通过 Wittig-Horner 反应, 591
- 通过 Wurtz 反应, 261
- 通过 Bamford-Stevens 反应, 637
- 通过 Boord 反应, 641
- 通过 Chugaev 反应, 635
- 通过 Corey-Winter 反应, 639
- 通过 E2 消去, 622
- 通过 Hofmann 消去, 615
- 通过 Horner-Emmons 反应, 591
- 通过 Prins 反应的烷基化, 504
- 通过 twofold 挤出反应, 646
- 通过 Wacker 过程氧化, 733
- 通过 Wittig 反应, 591~594
- 通过 Wittig 烯化作用, 591~594
- 通过乙烯基硼烷的质子化, 681
- 通过重盐离子, 637
- 烷烃的加成, 485
- 烯丙基自由基, 430
- 酰氧基化, 494
- 相转移条件, 523
- 溴加成反应, 467
- 溴自由基, 434

- 氧化, 用作试剂, 435
 乙酰化, 374
 乙酰化, Markovnikov 规则, 374
 用于还原的试剂, 480
 有机金属加成, 489~490
 与 CO 和 H₂ 反应, 497
 与 CO 和超酸反应, 276
 与 CO 和水反应, 495
 与 Grignard 试剂反应, 485
 与 HBr 和过氧化物反应, 472
 与 HCl、HBr、HI 反应, 471
 与 HCN 反应, 498
 与 HX 反应, Markovnikov 规则, 471
 与 HX 反应, 471
 与 KMnO₄ 反应, 137
 与 KNH₂ 反应, 366
 与 N-氯化胺的反应, 502
 与 PdCl₂/H₂O 的氧化, 732~733
 与氨和胺反应, 475
 与胺反应, 495, 508
 与苯反应, 527
 与臭氧反应, 435, 725~727
 与醇反应, 469
 与次卤酸反应, 502
 与次氯酸反应, 502
 与次氯酸盐反应, 502
 与醋酸锰反应, 509
 与单线态氧反应, 439, 506
 与碘叠化氯反应, 503
 与叠氮化物反应, 509, 510
 与叠氮酸反应, 577
 与二硫化物反应, 507
 与二酰亚胺反应, 480
 与二氧化硒反应, 436
 与反应 NaNO₂/醋酸, 639
 与反应腈, 597
 与芳基重氮盐反应, 443
 与芳基重氮盐偶联, 446
 与芳香化合物反应, 338
 与氟反应, 501
 与高锰酸钾反应, 504
 与过酸反应, 505
 与过氧化氢反应, 502
 与过氧化物反应, 505~506
 与磺酰卤化物反应, 502
 与甲醛反应, 596
 与甲酸和 CO 反应, 495
 与金属氢化物反应, 485
 与卡宾反应, 376
 与卡宾反应, 立体化学, 524
 与硫醇反应, 475
 与硫化氢反应, 475
 与卤代芳基反应, 443
 与卤代烷反应, 504
 与卤素反应, 作为试剂, 501
 与卤酰胺反应, 374, 504
 与氯胺 T 反应, 510
 与氯磺酰异氰酸酯异氰酸盐反应, 600
 与氯气反应, 501
 与氯三甲硅烷反应, 472
 与硼烷反应, 483, 638
 与硼烷反应, Markovnikov 规则, 483
 与硼烷反应, 异构化, 368
 与醛反应, 499
 与 2-三甲基硅基甲基-2-丙烯基-1-乙酯反应, 518
 与三氧化铬的氧化断裂, 727
 与双烯反应, 512~518
 与水反应, 472
 与四羰基镍反应, 496
 与四氧化锇反应, 504
 与酸反应, 机理, 463
 与羧酸反应, 474
 与烯烃反应, 519~522
 与烯烃和 CO 反应, 495
 与烯酮反应, 518
 与酰胺反应, 426
 与酰基氯磺酸盐反应, 509
 与酰亚胺反应, 477
 与硝酰氯反应, 503
 与溴反应, 461, 501, 718
 与亚胺硫化物反应, 373
 与亚胺硒化合物反应, 372
 与亚磺酰苯胺反应, 510
 与亚硝酰氯反应, 502
 与乙酸酐反应, 509
 与有机锆试剂反应, 490
 与有机金属试剂反应, 377
 与有机锂试剂反应, 377, 495
 与杂原子双烯反应, 518
 与自由基反应, 429
 杂原子, 与双烯反应, 518
 质子转移重排, 367
 转变成 1,2-二醇, 504~506
 转变成硫杂丙环, 507
 烯烃, 共轭的
 环氧化作用, 506
 硒亚消除, 637
 与卤素反应, 501
 与硼烷反应, 493
 与烷基卤化物反应, 493
 自由基加成, 493
 烯烃, 共轭加成, 488~489
 Grignard 试剂, 491
 Mannich 碱, 488
 S_N2' 反应, 466
 手性加成, 488
 有机锂试剂, 492
 烯烃, 自由基加成
 ESR, 465
 Felkin-Ahn 规则, 467
 HBr, 471
 Michael 加成, 489
 二聚化, 464
 硅烷, 499
 可逆性, 466
 空间效应, 468
 卤化烷基, 499
 顺/反异构体, 466
 烯烃复分解, 696~697
 烯烃复分解, 见复分解, 烯烃
 烯酮
 Claisen 重排, 693
 二聚, 599
 光解的, 120, 151
 来自磺酰卤化物, 638
 来自卤代酰卤, 641
 烯丙基乙烯基酯, 693
 与 HX 反应, 472
 与胺反应, 477
 与二烯烃反应, 518
 在 [2+2] 环加成反应中, 519
 与环戊二烯反应, 519
 与磷叶立德反应, 594
 与醛或酮反应, 599
 与烯烃反应, 518
 与亚胺反应, 600
 与胺反应, 600
 烯酮乙缩醛, 见缩醛, 烯酮
 烯酰胺, 环化, 502
 硒, 芳构化, 719
 硒, 氢解作用, 试剂, 259
 硒酮, 来自硒氧化物, 735
 硒氧化物
 还原, 742
 来自硒化物, 735
 热解, 637
 系间穿越, 149
 系统命名, IUPAC 机理表示符号, 189
 系统命名法

- c* 和 *r*, 78
E/Z, 76
 IUPAC, 189
 IUPAC 命名的转换, 188
re/si, 80
 α/β , 类固醇, 71
 赤式/苏式, 71
 非对映异构体, 71
 激发态, 147
 前 *R* 和前 *S*, 79
 顺/反, 71
 顺/反异构体, 76
- 酰胺**
 Bouveault 反应, 582
 DCC 偶联, 248
 Hofmann 重排, 665
 imidazolid, 与醇反应, 238
 LiAlH_4 还原, 738
 胺的保护基团, 333
 醇解, 238
 芳香, 共振和场效应, 175~176
 构象, 82
 甲酰胺, 来自异氰酸酯, 741
 钾盐, 与钾和芳基磷酸二乙酯反应, 412
 来自 *N*-氯代-*N*-酰基芳香胺的重排, 1653
 来自 α -卤酮的重排, 1653
 来自胺, 245, 391, 477, 731
 来自醇, 597
 来自芳香族化合物, 344
 来自腈, 565, 571, 597
 来自卤代芳烃, 250
 来自卤代烷, 250
 来自硼烷, 382
 来自醛, 441
 来自酸酐, 247
 来自酸式盐, 247
 来自酸衍生物, 249
 来自羧酸, 666
 来自碳氢化合物, 441
 来自酮, 667, 747
 来自脞, 667
 来自脂肪酯, 667
 来自烯烃, 477, 495, 597
 来自烯酮, 477
 来自酰胺, 245, 249, 477
 来自酰基卤化物, 246
 来自亚酯, 691
 来自异腈, 600
 来自异氰酸酯, 584, 666
- 来自酯, 248
 离去基团, 219
 扭曲的, 90
 氢键, 50
 醛类的还原, 试剂用于, 259
 水解, 231~232
 水解, 重氮离子, 232
 水解, 反应速度, 232
 水解, 放射性标记, 232
 酸度, 167
 通过 Beckmann 重排, 667
 通过 Chapman 重排, 691
 通过 Gatterman 反应, 343
 通过 Haller-Bauer 反应, 388
 通过 Mitsunobu 反应, 250
 通过 Ritter 反应, 597
 通过 Schotten-Baumann 步骤, 247
 通过 Willgerodt 反应, 747
 通过四羰基高铁酸盐, 276
 脱水作用, 644
 脱烷作用, 743
 烷基化与重氮化合物, 250
 亚磺酰化的, 374
 与 Grignard 试剂反应, 582
 与 Lawesson 试剂反应, 568
 与 NaOBr 反应, 665
 与 PCl_5 反应, 691
 与胺的反应, 245
 与草酰氯反应, 251
 与醇的反应, 238
 与季铵盐的反应, 249
 与醛的反应, 569
 与酸衍生物的反应, 250
 与烯烃的反应, 477
 与有机锂试剂反应, 277
 与有机铯反应, 583
- 酰胺, 芳香族化合物, 335**
酰胺, 共轭
 来自乙烯锡试剂, 585
 卤化的, 244
 与醛的反应, 581
- 酰胺, 也见甲酰胺、乙酰胺**
酰胺甲基化作用, 酚类, 345
酰胺碱
 Haller-Bauer 反应, 388
 酮的形成, 269
 酮裂解, 388
 酮-烯醇互变异构, 369
 形成, 244
 与胺反应, 245
 与季铵盐反应, 669
- 与磷盐反应, 591
 与醚反应, 634
 与酯反应, 248
 作为亲核试剂, 244
- 酰胺水解**
 过渡态, 176
 中间体, 176
- 酰胺阴离子反应, 杂环化合物, 416**
酰基氟化物
 来自 DAST, 256
 来自酸酐和 HF, 256
 来自酰基氯和 HF, 256
- 酰基氟硼酸盐, 与烯烃的反应, 510**
酰基化, 278
酰基卤化物, 见卤化物, 酰基
酰基脲, Hofmann 重排, 673
酰基碳和离去基团, 219
酰基溴, 来自醛, 435
酰基阳离子, 106
酰基阴离子, 与烯烃反应, 374
酰基阴离子, 极性反转, 271
- 酰肼**
 来自酰基卤化物, 247
 来自酯, 248
 酰基, 与亚硝酸反应, 666
 与亚硝酸反应, 674
 转化成酯, 239
- 酰肼离子, 与杂环化合物反应, 416**
酰亚胺
 来自胺, 247
 来自酸酐, 247
 来自酰基卤化物, 250
 与磷叶立德反应, 594
 与炔烃反应, 477
 与烯烃反应, 477
- 酰亚胺类, 来自二腈, 571**
酰亚胺硫化物, 与烯烃的反应, 373
酰亚胺硒化物, 与烯烃的反应, 373
酰氧胺的 Passerini 反应, 600
酰氧基化
 烃, 439
 酮, 酰氧化试剂, 439
 烯烃, 474, 494, 504, 510
- 线性自由能关系, 178
 限制 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应, 193
 相转移
 Darzens 缩水甘油酯缩合, 590
 Gomberg 反应, 442
 胺对亚胺的氧化, 732
 重氮转移反应, 372
 醇的高锰酸钾氧化, 721

- 叠氮化物的形成, 251
 卡宾与烯烃的反应, 522
 卤代烃和氰化物的反应, 274
 醚与 HBr 的裂解, 253
 烷基胺, 244
 烯醇负离子烷基化, 267
 酰胺的脱水, 644
 硝基化合物的氧化, 732
 酯水解, 230
- 相转移催化, 222~223
 界面机理, 223
 三相催化剂, 223
- 相转移催化剂
 冠醚, 223
 季铵盐, 222~223
 醚化化合物, 223
 磷盐, 222
 烷基化与羧酸盐, 238
 穴醚, 223
 酯交换, 238
- 香芹酮, 光化学, 520
 香芹樟脑, 520
 向斜构象, 81
 消光系数, 146
 1,4-消去, 633
- 消去
 Bredt 的规则, 91, 627
 Cope, 636
 Hofmann, 628~629, 635
 Hofmann 规则, 630
 IUPAC 系统命名法, 188
 Zaitsev 规则, 627
 β -, 620
 β -, 动力学分类, 624
 β -氢的酸度, 628
 ρ 值, 627, 630
 底物结构, 629~630
 反, 620
 反应性, 629~631
 共轭, 633
 机理, 131
 挤出反应, 645
 竞争与取代, 630
 来自铵氢氧化物, Hofmann
 规则, 635
 来自铵氢氧化物, Zaitsev 规则, 635
 来自铵盐, 顺/反异构体, 636
 来自二卤化物, 573
 来自二卤化物的 Grignard 形成, 384
 来自卤代烃, 637~638
 来自卤代烃, Hofmann 规则, 638
 来自卤代烃, Zaitsev 规则, 638
 来自卤代烷, 溶剂效应, 638
 来自卤化物, 对映选择性, 638
 来自硼烷, Zaitsev 规则, 639
 来自羧基酸, 642
 来自有机金属化合物和卤代烷, 385
 离去基团效应, 628, 630
 立体效果, 628, 629
 桥头碳的反应性, 627
 区域化学, 627~629
 取代基效应, 629
 燃烧热, 627
 溶剂效应, 630
 通过碎裂反应, 642
 酮烯醇负离子与卤代烷, 269
 形成氮烯, 121
 形成卡宾成, 119
 异构体的形成和非对映异构体, 629
- 消去, E2C, 627
 Brønsted 方程, 627
 消去, E2 类, 620~623
 Hofmann 规则, 627
 Hofmann 消去, 635
 IUPAC 系统命名法, 620
 Zaitsev 规则, 622
 反侧共平面, 620
 反应性, 177
 合成反二分法, 622
 结构的要求, 627
 来自环卤化物, 621
 离子对, 623
 立体异构体的形成, 621
 双环[2.2.2]化合物, 622
 碎裂反应, 642
 同位素效应, 622
 脱卤化氢, 638
 与 Peterson 烯基化反应, 589
- 消去, E1
 脱卤化氢, 638
 与 Chugaev 反应, 635
 与 Peterson 烯基化反应, 589
 酯的热解, 635
- 消去, E1, 623
 E2 消去, 623
 IUPAC 系统命名, 623
 Zaitsev 规则, 623
 醇的脱水, 634
 离去基团, 623
 离子对, 623
 碎裂反应, 642
 脱卤化氢, 638
 消去, E1cB, 623~626
 IUPAC 系统命名, 623
 苯炔, 625
 底物效应, 625
 离去基团效应, 625~626
 离子对, 626
 消去, 热解, 631~633
 Bredt 的规则, 633
 Hofmann 规则, 633
 Woodward-Hoffmann 规则, 632
 Zaitsev 规则, 633
 区域选择性, 633
 顺式消去, 632
 自由基中间体, 632
- 消去, 顺式, 620
 Knoevenagel 反应, 588
 热解消去, 632
 酰基卤化物的催化消去, 639
 与 Peterson 烯基化反应, 589
- 消去反应, 定义, 620
 消去-加成机理, 211
 消旋混合物, 对映异位面, 80
 消旋混合物, 见对映体, 外消旋
 硝胺硝酸盐, 来自氮杂环丙烷和氮杂环
 丁二烯, 241
- 硝化
 ipso 进攻, 327
 芳香环, 芳基正离子, 324
 芳香族化合物, 333
 芳香族化合物, 试剂, 333
 芳香族化合物, 硝鎓离子, 333
 碳氢化合物, 440
 杂环化合物, 333
- 硝基, 作为一个离去基团, 268
 N-硝基胺, 重排, 347
- 硝基苯
 来自溴苯, 333
 偶极矩, 9
- 硝基苯胺,
 pK_a 值, 167
 碱强度, 167
- 硝基苯甲酰胺, 水解, 210
- 硝基化合物
 azinic 酸, 38
 Nef 反应, 565
 氮酸, 38
 对硝基苯磺酸盐, 离去基团, 218
 芳香, 与氰化物的反应, 417
 芳香性, $LiAlH_4$ 的还原, 745
 芳香性, Zn/H_2O 的还原, 741
 芳香性, 还原, 741

- 芳香性, 来自芳基重氮盐, 446
 芳香性, 与 Na_3AsO_3 反应, 745
 芳香性, 与硫叶立德反应, 415
 互变异构, 38
 还原, 740, 743
 还原, 试剂, 259
 来自胺, 733
 来自芳香族化合物, 332
 来自卤代烃, 251
 来自碳氢化合物, 440
 来自脂肪, 733
 来自异氰酸酯, 734
 来自与亚硝酸盐的取代, 225
 卤代, 来自烯烃, 503
 硼烷的还原, 741
 氢解作用, 259
 钐的还原, 740
 水解, 565
 酸式, 38
 氧化的, 732
 与 $\text{Al}(\text{Hg})$ 还原, 740
 与 Bakers 酵母的还原, 740
 与 Zn/HCl 的还原, 740
 与 Zn/NaOH 的还原, 746
 与氰化物和 $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ 反应, 375
 与烯醇负离子反应, 268
 硝基甲烷, $\text{p}K_a$, 110
 硝基萘, 416
 硝基乙酸, 165
 硝基阴离子
 两可亲核试剂, 225
 烷基化, 225
 作为两可亲核试剂, 225
 硝酸
 胺的氧化, 333
 硫醇的氧化, 734
 硝鎓离子的离子化, 333
 与芳香族化合物反应, 332
 与碳氢化合物反应, 440
 硝酸铀铵
 与环氧化合物和 NH_4SCN 反应, 599
 硝酸银
 硼烷的偶联, 447
 与 *N*-氯胺的反应, 668
 硝酸酯, 水解, 227
 硝酮, 1,3-偶极子, 510
 硝鎓离子
 动力学, 333
 芳香族化合物的硝化, 333
 光谱, 333
 来自 N_2O_5 , 333
 亲电芳香取代, 324
 硝酸, 333
 硝酰氯, 与烯烃的反应, 503
 硝酰自由基和氧化醇, 721
 小环, 张力, 90
 小角压力, 87
 楔烷, 689
 协同 Cope 重排, 683
 协同反应, 514
 协同性, 重排的, 650
 辛苯基二苯并[α , c]并四苯, 22
 2-辛基碘, 与放射性碘反应, 193
 2-辛基对溴苯磺酸盐, 196~197
 辛双缙草烯, 89
 1,3,5,7-辛四烯, 676
 锌, 金属
 NaOH, 硝基化合物的还原, 746
 酯酸, 硝基化合物的还原, 743
 二氯化物的消去, 641
 芳香硝基化合物在水中的还原, 741
 磺酰氯的反应, 281
 羟胺的还原, 741
 亚硝基化合物的还原, 741
 盐酸, 硝基化合物的还原, 740
 在 Reformatsky 反应中, 581
 锌和酸性, 磺酰卤化物的还原, 742
 锌-铜偶, Simmons-Smith 反应, 523
 新薄荷基氯, E2 消去, 621
 新戊基甲苯磺酸盐, 溶剂解, 205
 新戊基锂, 112
 新戊基碳正离子, 649
 新戊甲基溴, 溶剂解, 649
 新戊烷
 键能, 12
 与超酸反应, 389
 信封构象, 86
 星型配体, 52
 溴
 Hunsdiecker 反应, 448~449
 NBS, 435
 与 1,2-二甲基环己烯反应, 463
 与蒽反应, 25
 与二羧酸乙炔反应, 462
 与芳香族化合物反应, 336
 与金属酮反应, 388
 与硼烷反应, 381
 与醛反应, 435
 与醛和三苯基磷酸反应, 573
 与炔烃的反应, 500
 与顺丁烯二酸反应, 462
 与羧酸反应, 370
 与羧酸银反应, 448~449
 与碳氢化合物反应, 432~434
 与酮和醛反应, 369
 与烯烃反应, 461, 467, 500, 718
 与乙烯反应, 462
 溴胺, 来自胺, 391
 溴苯, 与有机锂试剂反应, 333
N-溴代琥珀酰亚胺, 见 NBS
 对溴苯磺酸盐, 离去基团, 218
 对溴甲苯, 邻硝基和效果, 328
 邻溴苯甲醚, 与酰胺阴离子
 反应, 406
 溴代内酰胺化作用, 501
 溴代酮, 与硼烷反应, 273
 顺式 2-溴代均二苯代乙烯, 621
 1-溴-1,2-二氯乙烯, 76
 2-溴丙烷, 键角, 11
 2-溴戊烷, Zaitsev 消去, 629
 3-溴-2-丁醇, 与氢溴酸反
 应, 199, 202
 α -溴代乙酰胺, 214
 溴代烷烃, 见卤化物, 烷基
 溴代酯
 Blaise 反应, 582
 在 Reformatsky 反应, 581
 酯和锌的取代, 582
 溴仿
 闪光光解, 119
 通过卤仿反应, 388
 溴化
 Wohl-Ziegler, 434
 炔烃, 500
 碳氢化合物, 432~434
 酮和醛, 370
 烯丙基, 通过与 NBS 反应, 434
 烯烃, 461, 467, 500, 718
 溴化物, 芳基的, 通过 Sandmeyer 反
 应, 446
 溴化物, 也见卤化物
 溴离子, 199, 200, 461
 溴离子, 从头计算 MO 研究, 462
 溴酸
 来自羧酸, 370
 通过 Hell-Volhard-Zelenskii 反应, 370
 旋光, 60~61
 旋光色散, 和对映结构, 69
 旋转
 NMR, 139
 光学, 见旋光
 环, 77
 绕单一键, 81

- 受限的, 扭转的非对映异构体, 64
受限的, 顺/反异构体, 75~76, 77
限制, 二烯烃, 64
专一性, 光学纯度, 75
- 旋转异构体, 定义, 81
- 选择性
化学选择性, 255
还原, 735~746
进攻自由基, 431
区域选择性, 定义, 224
顺/反, Shapiro 反应, 637
- 选择性的关系, 亲电子试剂, 330
- 薛定谔方程, 2
- 穴醚
半球醚, 51~52
杯状芳香化合物, 51
拆分, 74
定义, 51
分子识别, 52
构象异构体, 51
醚化合物, 51~52
金属离子结合, 51
笼形超分子主体化合物, 51~52
亲核取代, 216
球状配体, 51
套索醚, 52
星型配体, 52
作为相转移催化剂, 223
- 穴状配体, 见穴醚
定义, 51
进出的异构体, 78
络合, 51~53
- 压力, 高, 见压力
压力和化学反应, 224
- 亚氨基胍, 来自脒, 596
- 亚胺
Grignard 试剂反应, 583
Ugi 反应, 601
丁脒, 1,3-偶极子, 510
二聚化, 试剂, 744
分离, 584
互变异构与烯胺, 38
还原, 试剂, 577
环的, 来自叠氮化物, 666
环的, 来自卤代脒, 584
环的, 来自有机金属化合物, 584
甲亚胺, 1,3-偶极子, 510
聚合, 569
来自 *N*-卤胺, 668
来自脒, 568~569, 668, 724, 732
来自叠氮化物, 654
来自醛, 568~569
来自羧酸, 259
来自酮, 568~569
来自烷基叠氮化物, 666
来自酰胺, 633
来自酰胺脱水, 633
使金属化, 601
使用干燥剂的制备, 569
水解, 259, 564
通过 Stieglitz 重排, 668
通过共沸蒸馏的制备, 569
乙二酸-二- π -甲烷重排, 690
与 LiAlH_4 反应, 577
与胺反应, 477
与碱和醛反应, 586
与磷叶立德反应, 594
与氯磺酰异氰酸酯反应, 600
与氰化氢反应, 595
与烯酮的反应, 600
在 Schmidt 反应中的中间体, 667
在羟醛反应中, 586
- 亚胺离子
Mannich 反应, 570
亲核加成, 565
- 亚胺烯胺异构化, 见异构化
- 亚胺盐
Grignard 试剂反应, 583
Stephen 还原, 577
来自胺高氯酸盐, 569
来自醇, 567
来自噁嗪, 273
来自脒, 567
来自脒和 Grignard 试剂, 584
来自醛, 569
来自双环胺, 720
来自酮, 569
来自异氰酸酯与 Grignard 试剂, 584
水解, 584
水解, 375, 567
与 LiAlH_4 反应, 577
在 Gatterman 反应, 342
转换为脒, 345~346
- 亚胺阴离子, 与醛的反应, 586
- 亚碘酰苯, 烯烃的氧化, 436
- 亚芳基双酰胺, 569
- 亚砷
 LiAlH_4 的还原, 742
Pummerer 重排, 747
二芳基, 作为副产物, 336
还原, 742
键合, 22
- 来自硫醇, 734
热解, 637
烯炔, Mislow-Evans 重排, 687
烯炔, 热解, 687
与醋酸酐反应, 747
与碱的消去, 637
- 亚矾酮, 烷基化, 267
- 亚铬酸铜, 醇的脱氢, 721
- 亚磺酸
来自磺酰氯, 281
与醚反应, 241
- 亚磺酸盐, 烷基, 作为副产物, 243
- 亚磺酸盐, 与卤代烷的反应, 243
- 亚磺酰苯胺, 与烯烃的反应, 509
- 亚磺酰化
酮, 374
酰胺, 374
酯类, 374
- 亚甲基, 来自重氮甲烷, 523
- 亚甲基插入, 376
- 亚甲基环丙烷, 518
- 亚甲基卡宾, 119
来自重氮甲烷, 376
- 3-亚甲基-1,4-戊二烯, 键合轨道, 20
- 亚磷酸三苯, 与醛和溴反应, 573
- 亚磷酸三甲酯, 与环硫代碳酸盐的反应, 639
- 亚硫酸钠, 见亚硫酸盐
- 亚硫酸氢盐, 与醛或酮的还原, 568
- 亚硫酸氢盐加成产物, 568
与氰化物加成, 595
- 亚硫酸盐, 重氮盐的钠还原, 742
- 亚硫酸酰氯
酮肟的脱水, 643
与 2-丁烯-1-醇反应, 207
与 3-丁烯-2-醇反应, 207
与醇反应, 240, 252
与芳香族化合物反应, 336
与磺酸反应, 281
与苹果酸反应, 192
与羧酸反应, 254
与烷基磺酸反应, 449
- 亚砷酸钠, 见砷
- 与芳硝基化合物反应, 745
- 亚烷基双酰胺, 569
- 亚硝化
醇的, Barton 反应, 691
环的, 333
烯醇, 371
烯醇负离子, 372
- 亚硝化环, 333

- N-亚硝酸**
 来自胺, 390
 重排, 348
 来自 Fischer-Hepp 重排, 348
- 亚硝基二磺酸钾**, 见 Fremy 盐
- 亚硝基二磺酸酯**, 二钾, 见 Freny 盐
- 亚硝基化合物**
 Barton 反应, 691
 来自 N-亚硝基芳香族的重排, 502
 来自胺, 390
 来自芳香胺, 333, 733
 卤代, 来自烯烃, 502
 消去反应, 645
 与 Zn/HCl 的还原, 741
 与芳胺反应, 390
 与磷叶立德反应, 594
 与羟胺反应, 391
 作为自旋捕获剂, 114
- 亚硝基氯化**
 对硝基甲苯, 偶极矩, 9
 酰胺水解, 232
 与胺的反应, 390
 与烯烃的反应, 502
- 亚硝基脲异构化**, 38
- 亚硝基脲异构化**, 也见异构化
- 亚硝酸**
 半频哪醇重排, 657
 芳亚硝基化合物的形成, 333
 氮杂环丙烷的消去, 641
 酰胺水解, 232
 与氨基醇反应, 657
 与胺反应, 389, 658
 与芳香胺反应, 333
 与肼反应, 390
 与羟基胺反应, 659
 与酰基肼反应, 666
 与仲胺反应, 390
- 亚硝酸根离子**, 作为两可亲核试剂, 225
- 亚硝酸钠**
 与芳基重氮盐反应, 446
 与卤代烷反应, 251
 与烯烃和醋酸反应, 639
- 亚硝酸钠**, 见亚硝酸盐
- 亚硝酸盐**, 亲电芳香取代, 337
- 氨基质捕获**, 91
- 盐**, 碳氢化合物, 110
- 盐酸**
 与 C=N 化合物反应, 595
 与 N-氯乙酰胺反应, 348
 与芳基季铵盐反应, 348
 与芳香族化合物和甲醛反应, 345
 与烯烃的反应, 471
- 盐效应**, 194, 221
- Sei 反应**, 363
- 在 Wittig 反应中**, 593
- 专一性**, 196, 221
- 衍生化**
 Mosher 酸, 68~69
 绝对构型, 68~69
- 羊毛甾醇**, 486
- 阳离子**
 酰基, 106
 自由基, 铵, 433
- 阳离子**, 见碳正离子
- 阳离子 Diels-Alder 反应**, 513
- 阳离子交换树脂**, 缩醛水解, 228
- 阳离子迁移重排**, 648
- 阳离子自由基**, 118
- Diels-Alder 反应**, 513
- 氧化**
 定义, 717
 芳香二醇, 723
 酶法, 722
 碳氢化合物, 438
 烷烃, 438
 烯, 436
 烯丙基重排, 439
 自由基, 439
- 氧化二氯**, 435
- 氧化还原机理**, 667
- SET**, 718
- 加成-消去**, 718
- 氢化物转移**, 718
- 氢原子转移**, 718
- 直接电子转移**, 718
- 酯中间体**, 718
- 置换**, 718
- 氧化剂**, 醇的氧化, 722
- 氧化钨**, 与炔烃反应, 734
- 氧化裂解**, 见裂解
- 氧化铝**, Diels-Alder 反应, 513
- 氧化偶氮苯**
 来自芳香族硝基化合物, 740
 还原, 740
- 氧化偶氮基化合物**
 1,3-偶极子, 510
 PPh₃ 还原, 742
 来自芳香族硝基化合物, 745
 来自卤代烃, 251
 来自羟胺, 391
 来自亚硝基化合物, 391
- 酸重排**, 691
 与 Zn-HCl 的还原, 743
- 氧化态**, 和官能团, 717
- 氧化钪**, 与羧酸反应, 279
- 氧化亚氮**, 1,3-偶极子, 510
- 氧磷杂环丁烷和 Wittig 反应**, 592
- 氧硫基氯化芳**, 与芳香化合物反应, 336
- 氧气**
 Grignard 试剂反应, 379
 单线态, 见单线态氧
 放射性, 溶剂解, 196
 光敏, 439
 价电子, 7
 与二烯反应, 506
 与非反应, 506
 与松油烯反应, 506
 与有机金属化合物反应, 379
 与有机锂试剂反应, 379
 与有机铜酸盐偶联, 447
- 氧镧盐**
 来自卤代烃, 240
 来自醚, 240
 来自酮, 240
 来自氧镧盐, 240
 与醚反应, 240
- 氧杂二-π-甲烷重排**, 690
- 氧杂环壬四烯**, 芳香性, 31
- 氧杂萘**, 和 Cope 重排, 692
- 氧自由基**, 烯烃, 435
- 叶立德**
 氮, [2,3]-σ 迁移重排, 687
 氮, 场效应, 110
 氮, 来自铵盐, 378
 丁腈, 1,3-偶极子, 510
 硅胶, 592
 甲亚胺, 1,3-偶极子, 510
 键合, 22~23
 聚合物支持, 248, 592
 来自磷酸双酰胺, 592
 来自磷氧化物, 592
 来自硫代磷酸烷基酯, 592
 磷, 592
 磷负离子, 110
 酮, 热解, 637
 无盐的, 591
- 叶立德**, 磷
 Wittig 反应, 591~594
 共振的稳定性, 591
 结构的变化, 591
 来自磷盐, 378

- 与二氧化碳反应, 594
与酸酐的反应, 594
与烯酮反应, 594
与酰亚胺的反应, 594
与亚胺的反应, 594
与亚硝基化合物的反应, 594
与异氰酸酯反应, 594
- 叶立德, 硫
Stevens 重排, 670
高分子锚定, 598
手性, 598
无溶剂反应, 598
与芳香硝基化合物的反应, 415
与硫酮反应, 599
与醛或酮还原, 598
- 叶立德, 硫代羰基, 1,3-偶极子, 511
- 一般催化, 163
偶态, 光化学, 146
- 一般酸催化, 163
- 一级反应, 138
- 一级同位素效应, 141
- 一氧化碳
Koch 或 Koch-Haaf 反应, 495
来自酮的挤压, 643
逆 Diels-Alder 反应, 643
双羰基化, 276
与胺的反应, 391
与锂试剂和酮的反应, 578
与卤代芳烃和醇的反应, 414
与卤代烃和醇反应, 276
与硼烷的反应, 671~672
与四羰基高铁酸盐反应, 275
与烯烃和 H_2 的反应, 496
与烯烃和胺反应, 495
与烯烃和甲酸的反应, 495
与烯烃和水的反应, 495
与乙烯基汞反应卤化物, 382
与有机锂试剂反应, 382
- 乙醇, 钠, 醛类或酮的还原, 575
- 乙醇胺, 铵盐的脱烷作用, 245
- 乙醇鎓离子, 366
- 乙醇盐与 1,1-二氯乙烷的反应, 210
- 乙二胺四氧化环胺, 731
- 乙二胺四乙酸, 见 EDTA
- 乙二醇, Bamford-Stevens 反应, 637
- 乙二醛, 安息香缩合, 596
- 乙基氟, 与均三甲苯和 BF_3 反应, 323
- 乙基焦谷氨酸, 见焦谷氨酸, 乙酸乙酯
- 乙基锂, 115
- 乙基氯, 与烯胺的反应, 376
- 2-乙基四氢呋喃, 234
- 乙基乙硫基甲基亚砷, 烷基化, 271
- 乙腈
与碳氢化合物反应, 440
作为溶剂, 220
- 乙硫醛
来自醛, 568
转换成硫代酰胺, 441
- 乙炔
二羧基, 与溴反应, 462
激发态, 147
键合, 5
与芳香化合物反应, 338
- 乙炔化物, 见乙炔阴离子
- 乙烷
 pK_a , 165
离子化热力学值, 170
酸强度, 158
与烯烃和 $NaNO_2$ 反应, 639
- 乙酸钠
分解醚, 240
脱水剂, 242
烯丙基的, 与羰基偶联, 449
有机铜试剂, 266
与 DMSO, 用于醇的氧化, 721
与钡消去, 634
与四羰基镍偶联, 267
与肟反应, 643
与烯烃反应, 509
- 乙酸磷酸酐, 醇的酰基化, 237
- 乙酸异丙酯, 与酮的反应, 238
- 乙缩醛
来自醇, 474, 566
来自二卤化物, 234
来自醛, 566
来自炔, 474
来自烷氧基, 234
氢解作用, 试剂, 258
水解, 223
水解, 试剂, 228
水解, 微波, 228
水解的速率和结构, 228
水解和 Brønsted 系数, 228
水解和 S_N1 机理, 227
通过醚交换, 235
通过羧酸交换反应, 566
烯酮, 硅素, Mukaiyama 羟醛反应, 586
烯酮, 与醛或酮反应, 600
消去反应, 634
与 Mukaiyama 羟醛反应, 587
与路易斯酸反应, 228
- 与羧酸反应, 240
与烯醇的结构, 566
- 乙烷
构象能量图, 81
裂解和焓, 132
燃烧热, 11
- 乙烯
共振, 21
- 乙烯, 价电子, 7
键合, 5, 7
键角, 5
与溴反应, 462
- 乙烯醇, 37
- 乙烯基碘化物, 见碘, 乙烯基
- 乙烯基二聚, 447
- 乙烯基环丙烷重排, 681
同双烯[1,5]-迁移, 682
杂环化物的形成, 681
- 乙烯基环丙烯, 681
- 2-乙烯基环丁醇, 重排, 682
- 乙烯基环丁烷重排, 682
- 4-乙烯基环己烯, 683
- 乙烯基钾, 377
- 乙烯基锂, 111, 113
- 乙烯基锂试剂与过氧化物的反应, 380
- 乙烯基硫化物, 烷基化, 272
- 乙烯基硫化物, 转换为酮, 374
- 乙烯基硫阴离子, 与卤代烷反应, 272
- 乙烯基卤化物, Wurtz 反应, 261
- 乙烯基卤化物, 见卤化物, 乙烯
- 乙烯基铝烷, 580
- 乙烯基醚, 与 Grignard 试剂反应, 266
- 乙烯基硼烷, 见硼烷, 乙烯
- 乙烯基氧化物, 见氧化物, 乙烯基
- 乙烯基碳, S_N1 , 211
- 乙烯基碳, 亲核取代, 210~211
- 乙烯基铜试剂, 383
- 乙烯基锡, 与三氟甲磺酸乙基酯反应, 443
- 乙烯基阳离子, 106, 211
Friedel-Crafts 烷基化, 340
- 乙烯基阴离子, 111
- 乙烯基有机汞卤化物, 与 CO 反应, 382
- 乙烷碳
取代, 加成-消去机理, 210
取代, 四面体机理, 210
- 乙烷碳负离子, 见碳负离子
- 乙烷酮亚胺, 见亚胺
- 乙烷阳离子, 也见碳正离子, 乙烯基
- 乙烷基甲磺酸盐, 分解醚, 240

- 乙酰解, 取代作用, 202
 乙酰乙酸乙酯
 二价阴离子, 269
 合成, 268
 烷基, 268
 烷基化, 225
 烯醇, 37
 椅式构象, 83
 Cope 重排, 682
 椅式与椅式的互变现象, 83
 异冰片, 656
 异丙苯, 苯, 339
 异丙基氟硼酸盐, 375
 异丙基锂, 113
 异丙烯基甲酸盐, 与胺的反应, 249
 异侧的加成, 在 Diels-Alder 反应中, 516
 异侧过程, 640
 异侧迁移, [1,5]-氢 α -迁移重排, 678
 异丁胺, 标记, 碳正离子, 651
 异丁基自由基, 655
 异丁烷, 键能源, 12
 异构化
 2-氯丙烷到 1-氯丙烷, 509
 E/Z, 471
 二烯, 471
 光化学诱导, 151~152
 环氧化合物, 235
 卡宾, 119
 偶氮化合物, 334
 硼烷, 368
 双键的烯烃, 471
 顺/反, 自由基对烯烃的加成, 466
 瞬变, 77
 异构化, 烯烃, 见烯烃, 双键迁移
 异构化, 36~38
 S_E1 反应, 363
 吡啶硫醇, 38
 吡啶酮, 38
 从偶氮化合物到踪, 371
 酚-酮, 37~38
 环链, 38
 价态, 38
 价态, Cope 重排, 683
 价态和 1,2,3-三叔丁基环丁二烯, 684
 氯化吡啶, 38
 羰基化合物的烯醇含量, 37
 糖, 38
 同位素效应, 141
 酮-烯醇, 36~37, 368~369, 464
 酮-烯醇, 标记, 369
 酮-烯醇, 二烯烃的水化作用, 474
 酮-烯醇, 平衡, 368
 酮-烯醇, 酸和碱的催化, 368
 酮-烯醇, 缩水甘油酸脱羧, 386
 酮-烯醇, 外消旋作用, 368
 酮-烯醇, 烯醇负离子, 369
 酮-烯醇, 异构化, 368
 肟-亚硝基, 691
 胺亚胺, 476
 亚胺-烯胺, 38, 476
 亚硝基肟, 38
 与脂肪族硝基化合物, 38
 质子转移, 37~38
 异构体
 构象, 81
 构象, 穴醚, 51
 价键, 77, 521
 外/内型, 78
 轮烷, 55
 顺/反, 75~78
 顺/反, E2 消去, 622
 顺/反, Shapiro 反应, 637
 顺/反, 臭氧分解, 726
 顺/反, 季铵盐消去, 636
 顺/反, 烯烃的亲电加成, 461~462
 顺/反, 消去反应, 629
 拓扑立体索烃, 55
 烯烃, 76~77
 阻转异构体, 63
 异构体分布, 亲电芳香取代, 330
 异磺胺甲基嘧啶, 磺酰卤化物的消去, 638
 异磺胺甲基嘧啶中间体, 280
 异腈
 Passerini 反应, 601
 Ugi 反应, 601
 还原, 577
 来自胺, 246
 来自甲酰胺, 644
 来自卤代烷, 274
 来自酰胺, 644
 来自异氰酸酯, 742
 来自与氧化物的取代反应, 225
 氢键, 49
 与 Grignard 试剂反应, 601
 与 Schwartz 试剂反应, 498
 与水反应, 600
 与羰基和羧酸的反应, 600
 与有机锂试剂反应, 601
 重排, 670
 异聚钨酸
 碳氢化合物转化为酰胺, 441
 异唑啉, 来自 Bischler-Napieralski 反应, 345
 异硫脲盐, 来自硫脲和烷基卤化物, 241
 异硫氰酸酯
 LiAlH₄ 的还原, 741
 还原, 577
 来自胺, 247, 571
 来自卤代烷, 251
 水解, 565
 与 Grignard 试剂反应, 585
 与胺反应, 571
 与醇反应, 567
 与芳香族化合物反应, 344
 异氰化物, 见异腈
 异氰酸
 与氨基甲酸酯反应, 567
 与胺反应, 571
 异氰酸酯
 LiAlH₄ 的还原, 741
 还原, 742
 来自胺, 247
 来自腈氧化物, 692
 来自羧酸盐, 598
 来自烷基卤化物, 251
 来自酰胺, 251, 665
 来自酰基叠氮, 666
 水解, 565, 665, 666
 通过 Curtius 重排, 666
 通过 Hofmann 重排, 665
 通过 Lossen 重排, 666
 通过 Schmidt 反应, 666
 与 Grignard 试剂反应, 584
 与氨反应, 571
 与胺反应, 571
 与醇反应, 567
 与二甲基双环氧乙烷反应, 734
 与芳香族化合物反应, 344
 与磷叶立德反应, 594
 与膦氧化物反应, 598
 与烯胺反应, 600
 与乙烯基锡化合物反应, 585
 异头效应, 85
 异戊烷, 键能, 12
 抑制剂
 自由基, 427
 自由基, AIBN, 434
 自由基, 过氧化物, 434
 铜, 杂环化物的还原, 482

- 银离子, 164
- 吡啶
来自芳基胺, 686
通过 Fischer 吡啶合成, 686
通过 Fischer 吡啶合成, 686
与卡宾反应, 523
亲电芳香取代, 329
- 茚, K_a , 26
- 螺并反应, 489
- 鹰爪豆碱
RLi-RX 偶联, 262
与有机锂试剂的手性加成, 583
与有机锂试剂和环氧化物, 266
- 荧光, 148~149
- 硬度
定义, 165
芳香性, 26
绝对的, 图表, 165
亲电芳香取代, 330
酸和碱, 165
- 硬软, 酸碱
绝对柔软度, 165
绝对硬度表, 165
两可亲核试剂, 225
亲电芳香取代, 330
- 硬软酸碱理论, 164~165
- 硬软酸碱平衡的原则, 165
- 硬酸和碱, 164~165
定义, 165
- 拥挤, 空间张力, 92
- 有机铊试剂, 与环氧化物反应, 267
- 有机钙化合物
反应的机理, 113
与醇反应, 265
- 有机铝复合物, 与烯烃反应, 490
- 有机铝试剂, 579
Schwartz 试剂, 487
- 有机镉试剂
与酰基卤化物反应, 276
制备, 276
- 有机汞化合物
 S_E2 反应, 362
与有机镁反应, 109
- 有机汞卤化物反应, 382
- 有机汞溴化物, 与溴的反应速率, 365
- 有机金属化合物
NMR, 112
定义, 108
对 C=N 化合物的加成, 583
反应与酸, 351, 374
结构, 112~113
金属转移, 383, 384
来自卤代芳烃, 351, 384
来自卤代烷, 384
来自碳氢化合物, 378
来自烯烃, 377, 485
来自有机金属化合物, 383
水解, 379
与碘反应, 381
与叠氮反应, 381
与过氧化反应, 380
与氮杂环丙烷反应, 267
与卤代烷反应, 385
与羟胺反应, 381
与氧气反应, 379
有机金属化合物, 也见 Grignard 试剂
有机金属化合物, 也见硼烷
有机金属化合物, 也见碳负离子
有机金属化合物, 也见有机锂试剂
有机金属化合物, 也见有机铜酸盐
有机锂试剂, 113
Wurtz 反应, 385
钡, 消去碘, 637
苯基锂, 113
醇的偶联, 265
丁基锂, 113
二烷基酰胺类碱, 168
碘的偶联, 265
共轭加成, 492
还原, 579
甲基锂, 112
结构, 165
金属转移, 383
聚合, HMPA 效应, 169
聚集, 113
来自硫醚, 448
来自卤代芳烃, 385
来自卤代烷, 385
邻位锂化, 378
羟基苯甲酸, 167
亲电芳香取代, 325~326
区域选择性, 378
叔丁基锂, 112, 113
烯醇化 (作用), 579
新戊基锂, 112
乙基锂, 115
乙烯基锂, 111, 113
异丙基锂, 113
鹰爪豆碱作为手性添加剂, 583
与 $(ArCH=N)_2SO_2$ 反应, 583
与 $CeCl_3$ 反应, 583
与胺反应, 244
与苯并噻唑反应, 492
与吡啶反应, 415
与氮反应, 382
与叠氮反应, 381
与噻吩反应, 272, 273
与噻吩亚胺盐反应, 273
与二氧化碳反应, 382
与芳香族化合物反应, 377, 415
与共轭化合物和 $Ni(CO)_4$ 反应, 494
与环氧丙烷反应, 266
与环氧化物反应, 266, 634
与磺酰叠氮反应, 381
与季铵盐反应, 378, 636
与甲苯磺酰胺反应, 637
与甲酰胺反应, 382
与磷盐反应, 378, 591
与硫醚内酯反应, 583
与卤代腈反应, 584
与卤代烃的偶联, ESR, 262
与卤代烷的偶联, 262
与卤代烷反应, 385
与卤代烷反应, CIDNP, 386
与醚的反应, 634, 670
与硼酸酯反应, 672
与羟胺反应, 381
与醛或酮反应, 577~579
与羧酸反应, 277, 582
与酮和 CO 反应, 578
与肟反应, 583
与五羰铁反应, 382
与烯丙基醚反应, 272
与烯烃反应, 377, 378, 489
与酰胺反应, 277
与氧气反应, 379
与一氧化碳反应, 382
与异腈反应, 601
与杂环化合物反应, 415
与酯的反应, 277
- 有机铝试剂
Ziegler 催化剂, 487
与卤代烷偶联, 264
- 有机铝酸盐, 锂二聚体, 447
- 有机镁化合物, 来自有机汞, 109
- 有机镁化合物, 也见 Grignard 试剂
- 有机镁试剂, 579
- 有机硼烷, 醛和酮类加成, 580
- 有机钐化合物, 烯丙基的
与亚胺反应, 583
- 有机砷类, 三芳基
与卤代烷反应, 592
- 有机铷试剂

- 反应酰胺, 583
与醛或酮的还原, 577
与脞反应, 583
- 有机钛试剂, 579
- 有机铜化合物, 与卤代烷烃反应, 207
- 有机铜试剂, Ullman 反应, 415
- 有机铜酸盐
- S_N2 反应, 207
- 高阶, 263
- 高阶, 通过金属转移, 384
- 共轭化合物的酰氧化, 494
- 共轭加成, 490
- 和 S_N2' 机理, 263
- 和 S_N2 机理, 263
- 混合, 263
- 混合, 与酰基卤化物反应, 276
- 金属转移, 383
- 锂偶联反应, 262
- 镁, 偶联反应, 262
- 偶联反应, 262, 447
- 与胺反应, 382
- 与二硫代羧酸反应, 583
- 与二溴酮反应, 263
- 与共轭酮反应, 491
- 与共轭醛反应, 490
- 与共轭酮反应, 490
- 与共轭酯反应, 490
- 与环氧化物反应, 267
- 与磺酸酯反应, 265
- 与卤代芳烃反应, 263, 413
- 与卤代烷的偶联, 262~263
- 与脞反应, 577
- 与烯丙基乙酸酯反应, 266
- 与烯酯反应, 266
- 与酰基卤化物反应, 276
- 与乙酸酐丙酯反应, 266
- 有机锡试剂, 580
- 烯, 反应亚胺, 583
- 乙烯, 异氰酸酯反应, 585
- 乙烯锡和 Stille 反应, 443
- 与卤代烷反应, CO 和钨催化剂, 382
- 有机锡烷, 见有机锡
- 有机铟试剂, 580
- 有机铟试剂, 烯丙基与亚胺反应, 583
- 右旋异构体, 手性, 60
- 诱导效应, 9~10
- I 和 +I, 9~10
- S_N1 反应的影响, 214
- 杂化, 10
- 与甲基锂反应, 112
- 与硅烯醚的反应, 270
- 与烯醇 borinates 的反应, 270
- 与烯醇酯的反应, 270
- 元素效应, 210
- 元素周期表
- 路易斯酸, 167
- 亲核强度, 216
- 酸强度, 167
- 元素周期表准则, 24
- 原甲酸酯, 与磺酸反应, 281
- 原酸酯
- Grignard 试剂反应, 266
- 来自三卤化物和醇化物, 234
- 邻位取代, 325
- 醚交换, 234
- 原子轨道, 见轨道, 原子
- 原子化热, 11
- 苯, 18
- 张力, 87
- 圆二色性, 对映体组成, 69
- 远程亲核重排, 653~654
- 运算法则, 用于溶剂的介电效应, 220
- 杂环
- Birch 还原, 482
- Ziegler 烷基化, 415
- 碘化钨的还原, 482
- 芳香性, 24, 25
- 亲电取代芳烃, 328
- 来自叠氮芳环的环扩张, 666
- 来自乙烯基环丙烷重排, 681
- 烷基化, 415, 444
- 酰化与脞, 445
- 硝化, 332
- 铜金属的还原, 482
- 与二酰肼离子的反应, 416
- 与卡宾反应, 523
- 与羧酸反应, 444
- 与酰胺阴离子反应, 416
- 与有机锂试剂反应, 415
- 杂交, 4~5
- C-H 酸强度, 212
- S_N2 反应, 191
- sp, 5
- sp² 和自由基, 117
- 场效应, 10
- 电负性, 8
- 对角的, 4
- 键角, 11
- 三角, 4
- 酸碱强度, 168~169
- 碳负离子, 111
- 杂原子
- 环, 构象, 84~85
- 碳正离子的稳定效应, 106
- 杂原子 Diels-Alder 反应, 517
- 在 Wolff 重排中的酮类卡宾中间体, 663
- 遭遇络合物, 324
- 皂化, 见酯水解
- 皂化, 酯类, 230
- 增敏剂, 三线态, 脞对烯的加成, 495
- 张力
- B, 177
- Bredt 规则, 91
- NMR, 88
- Pitzer, 89
- p 和 s 性质, 88
- σ -键重排, 689
- 背面, 177
- 不可避免的拥挤, 92
- 超过三或四的环, 89~90
- 大角度, 89
- 多轮小环系统, 88~89
- 非烯醇化酮的裂解, 388
- 构象传递, 177
- 构象和反应性, 177
- 环, 离去基团, 218
- 环, 酯水解, 473
- 环的大小和反应性, 177
- 环的分类, 90, 177
- 夹烯, 90
- 键长, 89
- 角, 环丙烷, 88
- 跨环, 89
- 立体, 87
- 面向分子, 92
- 能量, 环烷烃, 90
- 扭曲分子, 10
- 扭曲酰胺, 90
- 亲电芳香取代, 329
- 取代, 212
- 弯键, 88
- 小环, 87~89
- 小角, 87
- 有机分子, 87~92
- 原子化热, 87
- 在稠环苯衍生物, 22
- 重叠和反应性, 177
- 张力分子, 来自 Wurtz 反应, 261
- 张力能, 87
- 环(正)十四(碳)烷, 214

- 计算, 87
- 章鱼分子, 52
- 樟脑, 78
- 正则式, 16
- 振动能级, 光化学, 146
- 蒸馏, 共沸
- 缩醛或缩酮的形成, 566
- 烯胺的形成, 569
- 亚胺的形成, 569
- 正磷, 见叶立德, 磷
- 直接羟醛反应, 586
- 直立键, 83
- 酯
- 1,1-二乙氧基乙烷, 水解, 228
- Barton-McCombie 反应, 257
- Claisen 反应, 587
- ET(30) 值, 222
- Mosher 衍生物, 68~69
- 苯硫基, 自由基环化, 597
- 醇的还原, 739
- 醇解, 237
- 二硫代羧基, 来自羧酸, 568
- 芳基, 来自卤代芳烃, 414
- 芳基, 试剂的形成, 414
- 芳基, 与异色酸的反应, 347
- 酚醛, 来自芳酮, 728
- 共沸蒸馏, 236
- 磺酸盐, 热解, 635
- 磺酸盐和 Chugaev 反应, 635
- 甲基, 来自重氮甲烷和羧酸, 239
- 甲基, 与 NaCN-HMPA 的裂解, 274
- 甲酸甲酯, 与烯烃反应, 495
- 来自 1,1,1-三卤化物, 226
- 来自 Katritzky 吡喃-吡啶的方法, 239
- 来自醇, 236, 237, 238, 382, 567
- 来自噁啉, 273
- 来自二甲基甲酰胺缩醛, 239
- 来自硅酮的氧化裂解, 724
- 来自腈, 567
- 来自卤代烃, 275
- 来自氯酮, 661
- 来自醚, 236, 237, 731
- 来自醛, 746
- 来自酸酐, 236
- 来自羧酸, 236~237, 239, 474, 728
- 来自羧酸, 微波, 236
- 来自碳氢化合物, 439~440
- 来自酮, 668
- 来自酮酯, 387
- 来自烯醇醚, 733
- 来自烯烃, 504
- 来自烯烃, 474
- 来自酰胺, 239
- 来自酰基卤化物, 236
- 来自酰基卤化物的醇解, 235
- 来自酰基酰胺, 238
- 来自亚胺正离子盐, 567
- 来自酯, 237, 1662
- 来自重氮化合物, 239
- 来自重氮酮, 662
- 离去基团, 219
- 立体位阻, 水解, 230
- 邻位, 见原酸酯
- 腈, 裂解, 635
- 磷酸, Lawesson 试剂, 635
- 硫, 见硫酯
- 氯, 与醛反应, 590
- 氯, 与酮反应, 590
- 醚的还原, 738
- 气相反应, 473
- 氢解作用, 257
- 炔丙基, 与有机铜酸盐反应, 266
- 炔基, 来自乙炔化物和过氧化
 物, 380
- 热解, 633, 634
- 溶解金属还原, 257
- 酸度, 167
- 缩水甘油, 590
- 碳酸酯盐, 来自醇盐和二氧化
 化碳, 568
- 通过 Bayer-Villiger 反应, 668
- 通过 Bouveault-Blanc 过程的
 还原, 739
- 通过 Pinner 合成, 567
- 通过 Schotten-Baumann 步骤, 235
- 通过 Simonini 反应, 449
- 通过 Tishchenko 反应, 746
- 通过四羰基高铁酸盐反应, 276
- 同系化的, 277
- 酮醇缩合, 744
- 脒, Beckmann 重排, 667
- 无机酸, 水解, 227
- 戊二酸, Stobbe 缩合, 587
- 烯丙基, 也见酯, 烯丙基
- 烯丙基, 与有机铜酸盐反应, 266
- 烯醇, 见烯醇酯
- 烯醇负离子, 与酯反应, 278
- 烯醇盐, 也见烯醇负离子
 酰化, 278
- 形成, 机理, 237
- 形成, 空间位阻, 237
- 溴基, Blaise 反应, 582
- 溴基, 在 Reformatsky 反应中, 581
- 亚磺酰化的, 374
- 与 Cp_2TiCl_2 反应, 740
- 与 Grignard 试剂反应, 277, 582
- 与 Lawesson 试剂反应, 568
- 与 $LiAlH_4-BF_3$ 反应, 738
- 与 $LiAlH_4$ 反应, 739
- 与 Li 和胺反应, 257
- 与 Me_2AlNH_2 反应, 573
- 与 Me_3Al 反应, 277
- 与氨反应, 248
- 与胺的反应, 248
- 与醇反应, 237
- 与二镁化合物反应, 582
- 与二元羧酸反应, 238
- 与烯醇负离子反应, 279
- 与锂碘反应, 254
- 与硫醇的裂解, 242
- 与醛或酮的还原, 587
- 与羧酸二负离子的反应, 279
- 与羧酸反应, 239
- 与酮烯醇负离子反应, 279
- 与酰胺碱的反应, 587
- 与酰胺锂反应, 248
- 与酯和锌的取代, 582
- 与亚硝酸反应, 227
- 与有机锂试剂反应, 277
- 酯交换, 237
- 酯, 共轭
- Michael 反应, 488~489
- 来自酯和醛或酮, 587
- 与醛的反应, 581
- 与有机铜酸盐反应, 490
- 酯, 磺酸
- Grignard 试剂反应, 280
- 酚类化合物, 还原, 412
- 来自磺胺类, 281
- 来自磺酸衍生物, 241, 281
- 来自醚, 241
- 卤素离子的反应, 252
- 试剂氢解作用, 256
- 水解, 227, 280
- 水解和标记, 280
- 烯丙基与四羰基镍的偶联, 265
- 消去反应, 639
- 有机铜酸盐的偶联, 265
- 与 Grignard 试剂的偶联, 265
- 与 $LiAlH_4$ 反应, 256
- 与醇盐的烷基化反应, 234
- 与碱的消去, 635

- 作为离去基团, 218
- 酯, 水解, 179, 229~231, 505
- 酯, 无机物
- 烷基化的, 234
- 酯, 丙二酸, 见丙二酸酯
- 制备, 240
- 酯, 乙酰, 见乙酰酯
- 酯化反应
- Mitsunobu, 237
- 大孔树脂-15, 237
- 空间位阻, 237
- 羧酸, 236~237
- 脱水剂, 237
- 微波, 236
- 与2,2,2-三氯乙酰亚胺酸甲酯, 237
- 酯交换, 237
- 酶法, 238
- 蒙脱土 K10 黏土, 237
- 内酯, 238
- 试剂, 237
- 相转移催化, 238
- 酯硫酸酯, 来自 Pummerer 重排, 747
- 酯酶, 猪肝, 酯水解, 230
- 酯水解
- Chapman 重排, 691
- 标记, 137, 208, 472
- 冰点降低, 472
- 环张力, 473
- 机理, 230~473
- 立体化学, 472
- 酶法, 230
- 热解, 691
- 试剂, 230
- 四面体机理, 208
- 同位素效应, 472
- 微波, 230
- 相转移催化, 230
- 酯水解, 见水解, 酯
- 酯中间体, 氧化-还原, 718
- 质量定律效应, 194
- 质谱和 S_N2 反应, 193
- 质子供体和 Brønsted 理论, 158
- 质子海绵, 碱强度, 168
- 质子化
- 对映选择性, 烯醇负离子, 379
- 烯醇负离子, 464
- 乙烯基硼烷, 673
- 质子溶剂, 220
- 质子受体, Brønsted 理论, 158
- 质子转移异构化, 37~38
- 质子转移异构化, 也见异构化
- 质子转移重排, 367, 648
- 置换, 氧化还原, 718
- 中等, 反应, 见反应介质
- 中等, 酸碱强度, 169~170
- 中等的影晌, 消去反应, 630
- 中环, 张力, 90
- 中间体
- CIDNP, 136
- Hammond 假设, 135
- S_N1 反应, 193
- S_NAr 中间体的分离, 405
- 重氮酮, 在 Schmidt 反应中, 667
- 臭氧分解, 来自重氮的光氧化化合物, 726
- 氮烯, 在 Curtius 重排中, 666
- 氮烯, 在 Hofmann 重排中, 665
- 氮烯, 在 Lossen 重排中, 666
- 氮丙啶, 在 Neber 重排中, 665
- 二氢菲, 均二苯代乙烯的光环化, 678
- 芳基自由基重排, 655
- 环丙烷, 在 Claisen 重排, 685
- 环砜在 Ramberg-Bäcklund 反应中, 640
- 机理, 133
- 检测, 136~137
- 能量图, 133
- 双丙烯酰胺过氧化物, 臭氧分解, 726
- 酮类卡宾, 在 Wolff 重排中, 663
- 酰胺水解, 176
- 乙烯酮亚胺, 在 Schmidt 反应中, 667
- 异磺胺甲基嘧啶, 280, 638
- 在 Reformatsky 反应中, 581
- 酯, 在氧化-还原中, 718
- 质子化环丙烷, 651
- 中间体机理, S_N2 反应, 197
- [10]-轮烯, 和芳香, 31
- [10]-烯轮, 衍生化和芳香性, 31
- [18]-轮烯, 结构, 22
- C=N 化合物的水解, 564
- Dieckmann 缩合, 278
- Diels-Alder 反应, 513~514
- E1, 623
- E2, 620~623
- E2C, 627
- Eglinton 反应, 442
- ElcB, 623~626
- Étard 反应, 731
- Favorskii 重排, 661
- Fischer 吡啶合成, 686
- Friedel-Crafts 烷基化, 339~340
- Friedel-Crafts 酰基化, 341
- Fries 重排, 347
- Glaser 反应, 442
- Gomberg-Bachmann 频哪醇合成, 744
- Heck 反应, 443
- Hofmann-Löffler 反应, 691
- Hofmann 消去, 636
- Hofmann 重排, 665
- Hunsdiecker 反应, 449
- 重氮烷和醇, 234
- 电环化重排, 674
- 二聚体机理和 S_NAr , 405
- 芳香胺的重氮化, 390
- 环丙烷的亲电加成, 470
- 环氧化物与 PPh_3 的消去, 640
- 界面, 相转移催化, 223
- 来自醛或酮的 Gem-二氯化物的形成, 573
- 离子对和 [2,3] σ 迁移重排, 687
- 离子对和 Sommelet-Hauser 重排, 418
- 离子对和取代, 197
- 卤代烃的二甲基亚砷氧化, 732
- 卤代烃的消去, 638
- 卤仿反应, 388
- β -内酯水解, 473
- γ -内酯水解, 473
- 亲电的, 130
- 醛的重铬酸钾氧化, 437
- 醛或酮的重氮甲烷同系化, 663
- 闪光光解, 152
- 双离子, [2+2]-环加成, 519
- 双离子, 乙烯酮-亚胺环加成反应, 600
- 双自由基, [2+2]-环加成, 519
- 双自由基, Cope 重排, 683
- 双自由基, 环丁烷裂环 (作用), 520
- 双自由基, 卡宾插入到烯烃, 523
- 水合物形成, 64
- 烯醇的碎裂, 645
- 酮和醛的卤化, 370
- 烯胺水解, 565
- 烯醇负离子的卤化, 370
- 烯醇负离子的烷基化, 268
- 烯醇酯水解, 231
- 烯反应, 488
- 烯炔, 479
- 烯炔的二酰亚胺还原, 480

- 烯烃的亲电加成, 461~463
 烯烃的水合作用, 472
 烯烃与 H_2O_2 的双羟基化, 504
 消去, 131
 消去-加成, 在乙烯基碳中, 211
 有机金属化合物的卤化, 381
 与 DCC 的酯形成, 237
 与醛和酮的 Grignard 反应, 579
 酯水解, 230~473
 酯形成, 237
 中心对称, 61~62
 周环反应, 机理, 130
 轴, 手性, 见手性轴
 轴对称, 交流, 61~62
 猪肝酯酶, Meinwald 重排, 658
 猪肝酯酶, 酯的水解, 230
 猪胰脂肪酶, 内酰胺的形成, 247
 对位 Claisen 重排, 684
 对位取代, 325
 主体
 拆分, 74
 冠醚, 51
 助色基, 定义, 147
 转氨作用, 245
 转换, IUPAC 系统命名, 188
 转烯, 683
 转酰氨基作用, 245, 249
 转移, 1,2-甲基, 见重排 1,2-甲基
 转移, 见重排
 转移加氢, 480
 转移试剂
 Mosher 衍生物, 68, 21
 NMR, 75
 非对映异构的原子, 79
 锥体翻转, 62
 锥体形, 碳负离子, 111
 锥体形, 自由基, 117
 准一级, 191
 准一级机理, 139
 草镧离子
 Friedel-Crafts 烷基化, 340
 芳香性, 26
 紫外光
 Fries 重排, 347
 电环化重排, 673
 二烯烃, 147
 光化学, 145
 紫外光谱, 147
 苯的衍生物, 147
 环丙烷, 88
 自洽场方法, 17
 自我反应, 73
 自旋捕获和自由基, 114
 自旋禁止跃迁, 209
 自由基
 AIBN 引发, 434
 Barton 反应, 691
 Bergman 环化, 676
 Birch 还原, 482
 Cope 重排, 683
 ESR, 114
 Gif 系统, 730
 Grignard 试剂的形成, 385
 HBr 对烯烃的加成, 471
 Hofmann-Löffler 反应, 691
 Kolbe 反应, 448
 Michael 加成, 489
 NMR, 114
 Norrisch 裂解, 151
 Orton 重排, 348
 Paterno-Bilchi 反应, 599
 SET 机理, 114, 198
 $\text{S}_{\text{RN}}1$ 机理, 407
 Stevens 重排, 670
 铍自由基离子, 335
 苯基, 与取代苯的反应, 431
 苄基, 430
 苄基和自由基溴化, 434
 产生, 117~118
 场效应, 432
 超共轭效应, 116
 重排, 1,2-苯基迁移, 654
 重排, 118, 654~655
 重排, 标记实验, 654
 重排, 醛的脱羧基化, 654
 二聚化, 116
 芳基, 431
 芳基, ipso 取代, 431
 芳基, 分速率因子, 431
 芳基, 复合物的形成, 432
 芳基, 取代基效应, 431
 芳基化的卤代芳烃, 444
 芳基重氮盐与水的反应, 416
 分解, 118
 共振稳定性, 116
 光化学, 148
 光学活性, 117
 硅烷链对烯烃的加成, 493
 琥珀, 435
 环丙基卡宾, 429
 环化, 198
 环扩大, 659
 极化, 430
 甲基立方烷, 655
 键合, 117
 键离解能, 429, 434
 结构, 114~117
 金字塔结构, 117
 卡宾插入反应, 377
 跨环重排, 655
 来自过氧化物, 117
 来自偶氮化合物, 117
 来自碳负离子, 114
 来自自由基, 18
 离解能, 图表, 116
 立体电子效应, 430
 立体效应, 429
 连锁反应, 426
 连锁反应, 引发步骤, 426
 连锁反应, 增长步骤, 118, 426
 连锁反应, 终止步骤, 118, 426
 连锁反应和取代, 198
 量子产率, 427
 硫醇对烯烃的加成, 475
 硫代异羟酯, 448
 卤代芳烃与烯醇负离子的偶联, 414
 卤代烷对烯烃的加成, 499
 螺旋桨型, 117
 命运, 117~118
 歧化, 118
 桥, 428
 桥头, 117
 桥头碳的反应, 431
 亲电性的, 469
 亲核取代, 430
 亲核性, 烯烃加成, 468
 取代反应及邻基团效应, 428
 取代反应与碳氢化合物, 428
 全碳[3+2]-环加成, 518
 醛的脱羧基化, 449
 热解消去, 632
 溶剂效应, 432
 三苯甲基, 稳定的, 431
 三芳基甲烷, 116
 三氰甲基, 116
 三线态, 117
 叔丁基酯, 655
 双, 重排, 655
 双自由基, 117
 双自由基和环丙烷重排, 659
 碳氢化合物的酰基化, 440
 通过光化学的形成, 151
 同立方烷, 655

- 酮的光化学二聚作用, 744
 推拉效应, 116
 脱卤化氢, 638
 烷烃对烯烃的加成, 485
 稳定, 116
 稳定性, 114~117, 468
 稳定性顺序, 116
 吸电子取代, 430
 烯醇盐, 116
 烯烃的氧化, 435
 酰基过氧化物, 444
 硝基化合物的还原, 259
 溴, 与三氯丙烯反应, 655
 旋获剂, 114
 选择性, 431
 湮灭, 426
 阳离子, Diels-Alder 反应, 513
 氧化脱羧, 729
 乙烯, 重排, 655
 异丙醇芳基化, 443
 丁基, 655
 抑制剂, 427
 与芳香化合物的侧链的反应, 430
 与芳香族底物的反应, 431
 与硅烷的反应, 426
 与三丁基锡氯化物的反应, 426
 与碳氢化合物的反应, 429
 与烯烃的反应, 429
 与脂肪底物的反应性, 429
 远程氧化, 720
 在[2+2]-环加成中, 519
 自然氧化, 438~439
 自由基离子, 118
 作为引发剂, 427
 作为中间体, 136
 自由基, 定义, 114
 自由基, 芳基, 介质重排, 655
 自由基, 芳基, 吸电子基团, 431
 自由基, 芳香取代, 427~428
 自由基, 机理, 130
 自由基, 见环化, 自由基
 自由基, 卤化
 Hofmann-Löffler 反应, 433
 二元羧酸, 433
 醛对烯烃的加成, 495
 自由基环化
 Baldwin 规则, 499
 碘酯烯烃, 503
 自由基环化, 也见环化, 自由基
 自由基加成, 烯烃, 464~466
 自由基加成, 也见加成, 自由基
 自由基离子, 118, 429
 Birch 还原, 482
 Grignard 试剂的形成, 385
 SET 机理, 198
 自由基离子, 也见自由基
 自由基链式反应, 热解消去, 632
 自由基氢原子夺取, Hammett 方
 程, 430
 夺取, 键角, 430
 夺取反应, 118, 427
 硅烷对烯烃的加成, 499
 环丙烷加成, 471
 活化能, 432
 加成反应, 118
 卤素的夺取, 反应性顺序, 430
 氢夺取和立体选择性, 430
 烯丙基, 来自烯烃, 430
 烯丙基, 溴化, 434
 烯丙基, 重排, 430
 酰基, 环化, 499
 自由基探针, SET 机理, 198
 自由基阳离子
 铍, 433
 联苯胺重排, 688
 自由能, 见能
 腓
 Eschweiler-Clarke 反应, 643
 Wolff-Kishner 还原, 737
 二甲基的, 消去反应, 643
 二甲基的, 氧化, 724
 二异丙基氨基, 637
 芳基, Fisher 吡啶合成, 686
 芳基, 与 Lewis 酸的环化, 686
 还原, 577
 来自 azines, 572
 来自重氮盐, 371
 来自叠氮化物对炔烃的加成, 509
 来自互变异构的偶氮化合物, 371
 来自活性亚甲基化合物, 371
 来自醛酮, 571~572
 水解, 564
 四乙酸铅反应, 414
 通过 Japp-Klingemann 反应, 371
 烷基化, 269
 与 $\text{CuBr}_2/t\text{-BuOLi}$ 反应, 573
 与氰化钾反应, 596
 与氰化氢反应, 595
 与醛反应, 572
 与烯酮的反应, 600
 与有机铈试剂反应, 583
 阴离子, 与卤代烷反应, 270
 与锂反应
 阻转异构体, 63
 最低空分子轨道, 见轨道
 最高占据分子轨道, 见 HOMO
 最少运动原则, 482
 左旋异构体, 手性, 60