

เอกสารประกอบการสอน
วิชา 102621
Advanced Organic Chemistry II

โครงการหนึ่งอาจารย์หนึ่งผลงาน
ประจำปีพ.ศ.2545



ผศ.ดร.ธนพร แม่นยำ
สาขาวิชาเคมี สำนักวิชาวิทยาศาสตร์

Course Outline

Topics	Hours
1. Oxidation	4
2. Reduction	4
3. Hydroboration	3
4. Stereocontrol and ring formation	5
5. Nucleophilic species that form carbon-carbon bonds	5
6. Enolates and enamines: formation and reactions	5
7. Pericyclic carbon-carbon bond forming reactions	5
8. Electrophilic carbon-carbon bond forming reactions	5
9. Reactions involving highly reactive electron-deficient intermediates	5
10. Multistep syntheses	7
Total	<u>48</u>

Oxidations

Oxidation of alcohols to aldehydes or ketones

① Transition metal oxidants

1.1 Cr(VI)-based reagents หรือใช้รวมกัน

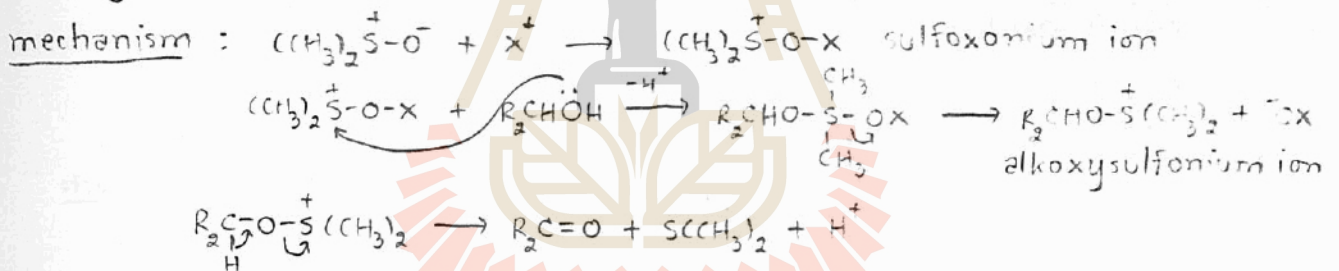
1.1.1 chromic acid solutions (H_2CrO_4 ; Jones' reagent) ใช้สำหรับ simple unfunctionalized alcohols ดูตัวอย่างใน scheme 12.1 ข้อ A ในหน้า 115

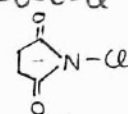
1.1.2 chromium trioxide-pyridine (CrO_3 -pyridine) ใช้สำหรับ alcohols ที่มี functional groups ที่สามารถ oxidation ได้ หรือสำหรับ alcohols ที่ sensitive กับ strong acid ดูตัวอย่างใน scheme 12.1 ข้อ B ในหน้า 115

1.1.3 pyridinium chlorochromate (PCC) เตรียมจาก $CrO_3 + HCl + \text{pyridine}$ ดูตัวอย่างใน scheme 12.1 ข้อ C ในหน้า 115

1.2 Manganese dioxide (MnO_2) เตรียมจาก $MnSO_4 + KMnO_4 + NaOH$ selective กับ allylic OH และ benzylic OH ดูตัวอย่างใน scheme 12.2 ในหน้า 115

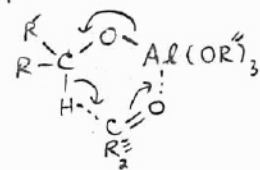
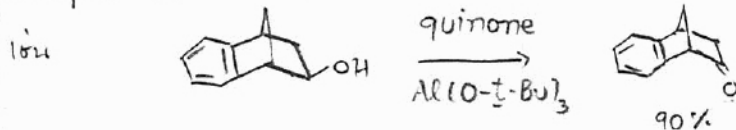
② Dimethyl sulfoxide ($CH_3-S(=O)-CH_3$) ร่วมกับ electrophiles



- ตัวอย่างของ X^+
- carbodiimide $RN=C=NR$
 - acetic anhydride $CH_3-C(=O)-O-C(=O)-CH_3$
 - trifluoroacetic anhydride $CF_3-C(=O)-O-C(=O)-CF_3$
 - oxalyl chloride $Cl-C(=O)-O-C(=O)-Cl \Rightarrow$ เมื่อใช้คู่กับ DMSO = Sivern oxidation
 - N-chlorosuccinimide 

③ Oppenauer oxidation ใช้สำหรับ alcohols ที่ sensitive กับการเกิด

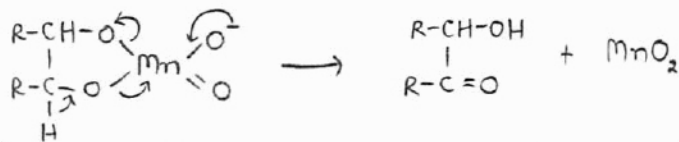
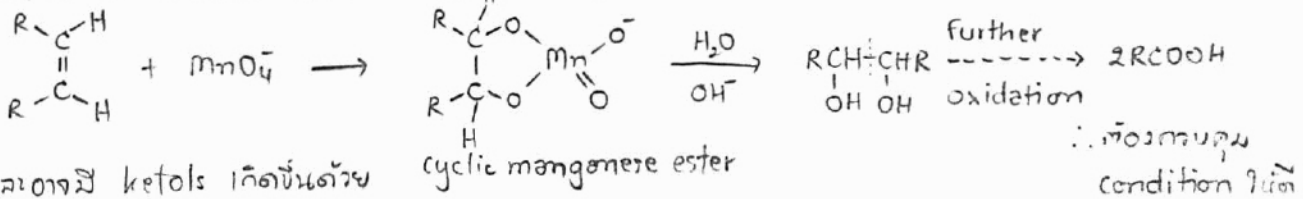
ปฏิกิริยาระหว่าง alcohol, aluminum alkoxide และ carbonyl compound (ที่มันทำหน้าที่เป็น hydrogen acceptor จาก alcohol)



Addition of oxygen at carbon-carbon double bonds

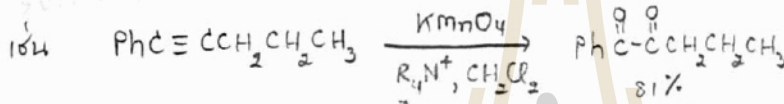
① Transition metal oxidants

1.1 Potassium permanganate ($KMnO_4$)
 ใช้สำหรับ oxidize alkenes → glycols "syn addition"



ดูตัวอย่างใน scheme 12.4 ได้เกี่ยวกับปฏิกิริยาของ cyclodecene เมื่อใช้ $KMnO_4$ ในบริเวณที่ระบุกัน ได้ mixtures ของ products เป็น carboxylic acids, diones, ketols, diols

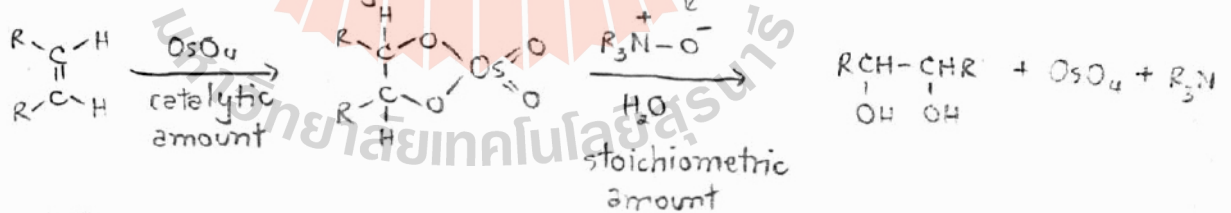
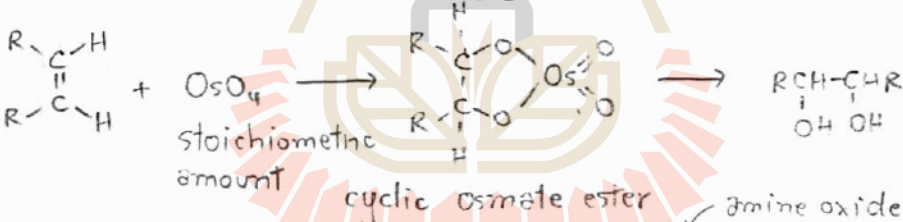
1.1.2 ใช้สำหรับ oxidize alkynes → diones



phase transfer agent ใช้เพื่อต่อมรละลาย $KMnO_4$ ใน organic solvents

ดูตัวอย่างใน scheme 12.4 นวัตกรรม A ในหน้า 12.4

1.2 Osmium tetroxide (OsO_4) ใช้สำหรับ oxidize alkenes → glycols "syn addition"

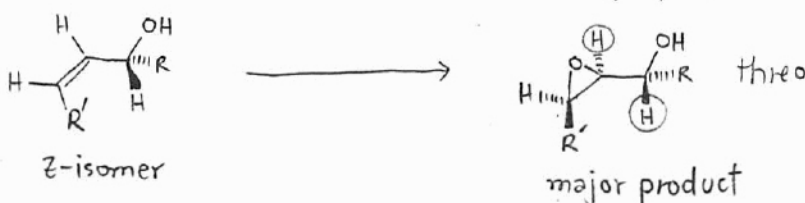
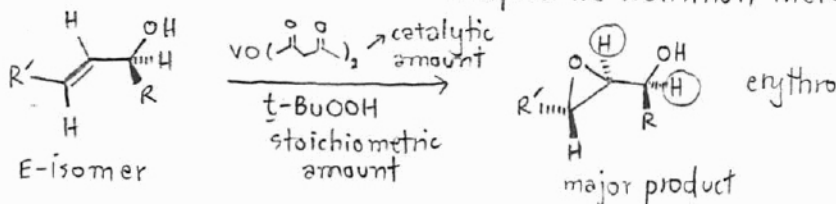


ดูตัวอย่างใน scheme 12.4 นวัตกรรม B ในหน้า 12.4

1.3 Vanadium, molybdenum หรือ titanium compounds ร่วมกับ t-butyl hydroperoxid

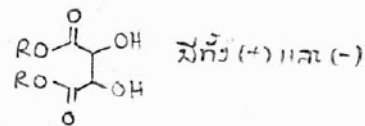
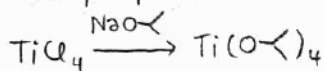
ใช้สำหรับ oxidize allylic alcohols → epoxides

OH มีหน้าที่ activating หรือ stereodirecting โดยเกิด complex กับ transition metal



Sharpless asymmetric epoxidation \Rightarrow highly enantioselective

ใช้ $t\text{-BuOOH}$ + titanium tetraisopropoxide ($\text{Ti}(\text{O}-i\text{-Pr})_4$) + tartrate ester



ดูทิศทางของ attack ขึ้นอยู่กับของ (+)-และ (-)-tartrate ดูในเล่มนี้

mechanism: intermediate = complex ระหว่าง titanium ion กับ allylic alcohol, tartrate ester และ $t\text{-BuOOH}$ ดูในเล่มนี้

โดย orientation จะขึ้นกับ chirality ของ tartrate ester

transition state \Rightarrow วัฏธ transfer ของ O จาก peroxide ไปยัง double bond (ดูในเล่มนี้)

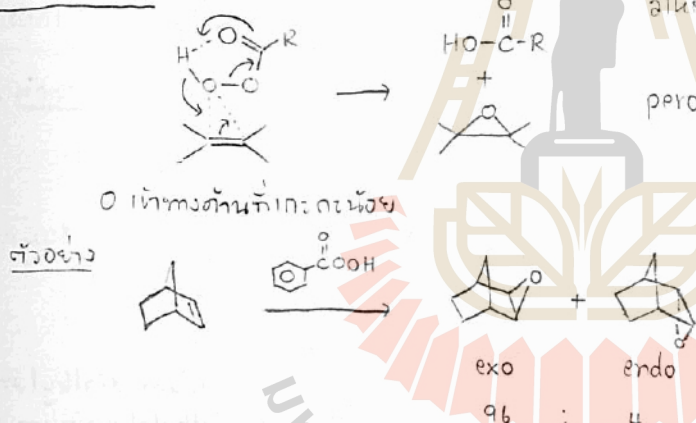
ดูตัวอย่าง Sharpless epoxidation ใน scheme 12.5 ในเล่มนี้

นอกจาก allylic alcohol แล้ว homoallylic alcohol ก็เกิด epoxidation ได้ด้วย 1.3 ได้ แต่ enantioselectivity จะต่ำกว่า

② Peroxidic reagents ใช้สำหรับ oxidize alkenes \rightarrow epoxides "syn addition"

2.1 Peroxydicarboxylic acids

mechanism: concerted



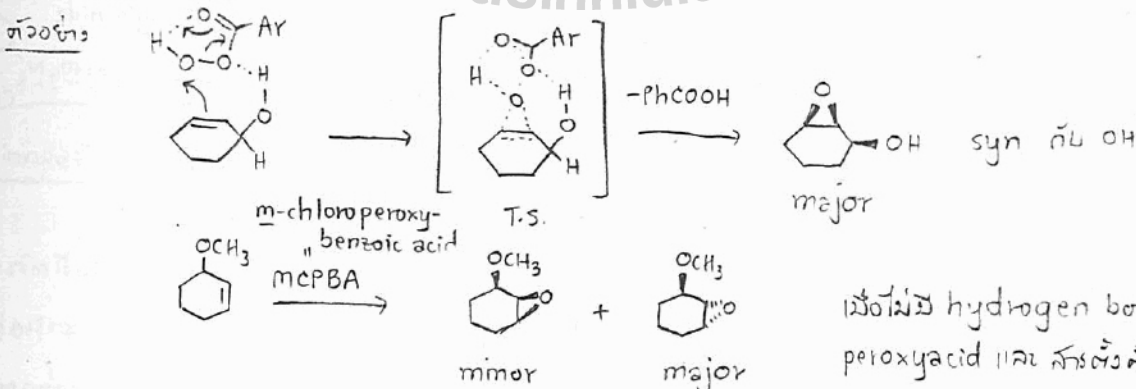
alkenes \Rightarrow electron-donating group ทำให้ rate of epoxidation เพิ่มขึ้น

peroxyacids \Rightarrow electron-withdrawing group ทำให้ rate of epoxidation ลดลง
 \therefore ทำหน้าที่เป็น electrophile

O ทำหน้าที่เป็น electrophile

ตัวอย่าง

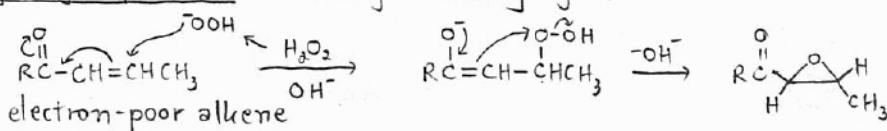
ในกรณีที่มี OH group จะทำให้ O ทำหน้าที่ทำ hydrogen bond กับ OH และ hydrogen bond ก็เกิดในกรณีที่ T.S. เล็กขึ้น



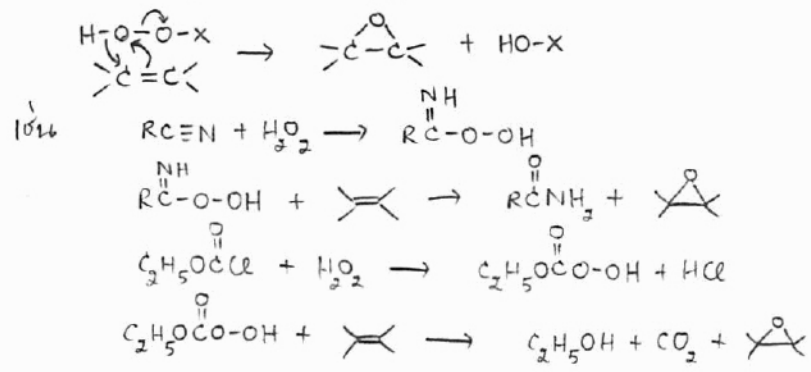
เมื่อไม่มี hydrogen bond ระหว่าง peroxyacid และ alcohol นั้น

ดูตัวอย่างเพิ่มเติมใน scheme 12.6 ข้อ A ในเล่มนี้

2.2 Hydrogen peroxide \Rightarrow strong oxidizing agent



activate H_2O_2 ให้เป็น reactive oxidizing reagent ได้โดยทำให้ออกซิเจนในรูป $H-O-O-X$ เป็น $O-X$ เป็น good leaving group

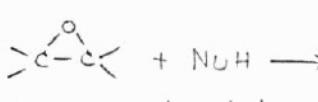


ดูตัวอย่างใน Scheme 12.6 หน้า 108 ในหนังสือ (ข้อ 7 Titor B = $PhCH_2NMe_3^+$)

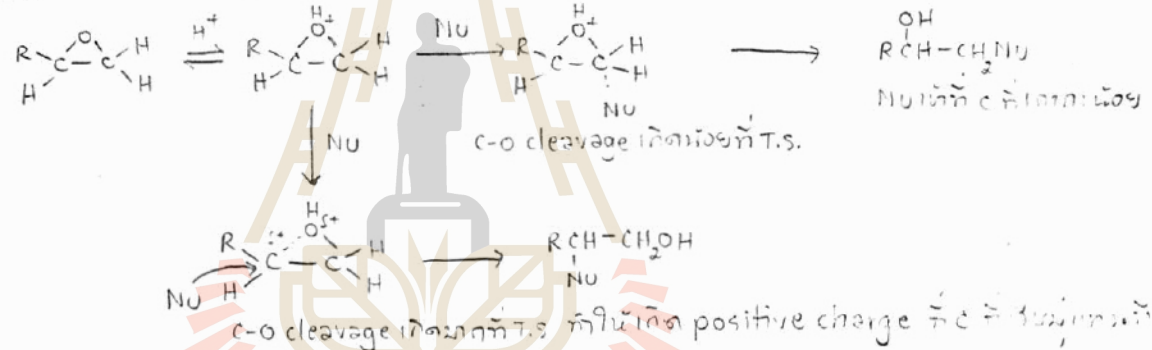
Subsequent transformation of epoxides

ดูตัวอย่างการเปลี่ยน epoxides ให้เป็น functional group อื่นใน Scheme 12.7 ในหนังสือ

1. Nucleophilic ring opening "anti addition"
ถ้า nucleophile = solvent \Rightarrow solvolytic ring opening

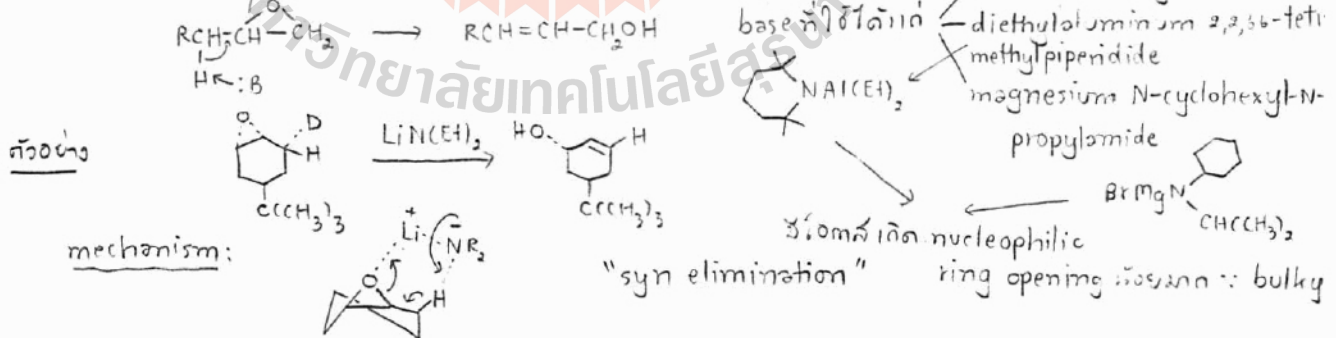


mechanism: acid-catalyzed reactions \Rightarrow nucleophile attack ที่ T.S.

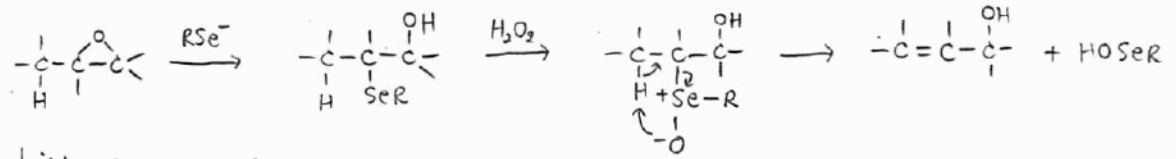


ดูตัวอย่างใน Scheme 12.7 ในหนังสือ

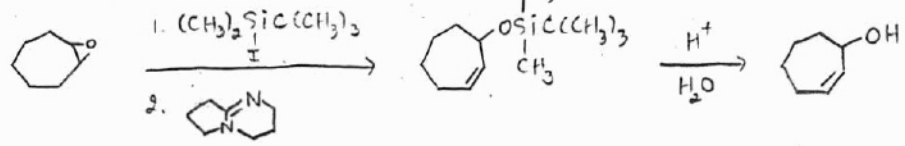
2. Ring opening to allylic alcohols เป็น base-catalyzed reactions



3. Ring opening ด้วย elimination \Rightarrow ใน allylic alcohols



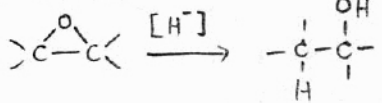
4. Electrophilic ring opening



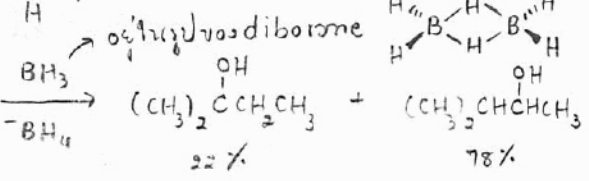
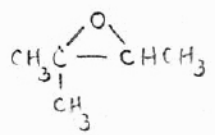
สรุป กรดคาร์บอน allylic alcohols โดยวิธี 2,3,4 เป็นกรดคาร์บอนจาก



5. Reductive ring opening



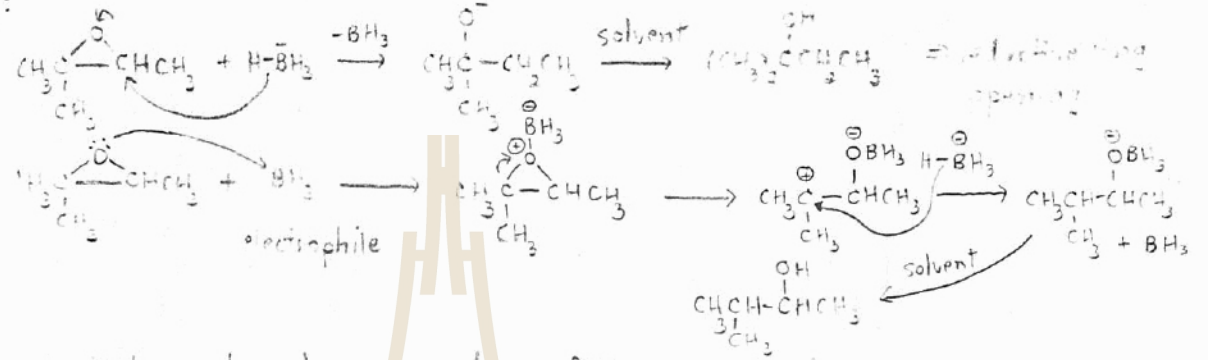
ตัวอย่าง



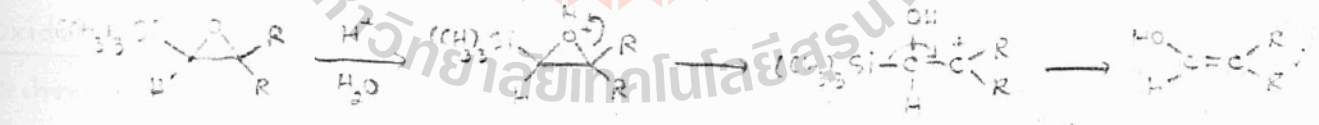
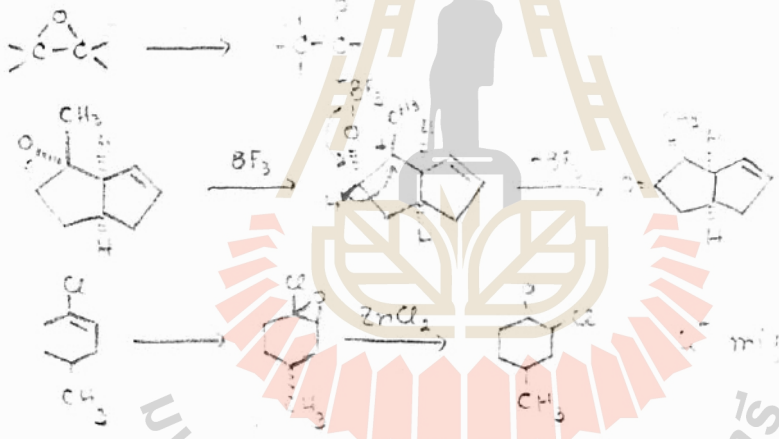
⇒ 9. กรดคาร์บอนไฮดรอกซิล

mechanism:

กลไก



6. Reagents for carbonyl compounds ⇒ Lewis acid reagents



Addition of oxygen to carbon-carbon double bonds (oxidation)

- Transition metal oxidants
- peroxidic reagents

③ Singlet oxygen ⇒ excited state

ground state ⇒ triplet oxygen

กรดคาร์บอนไฮดรอกซิลในแอลกอฮอล์

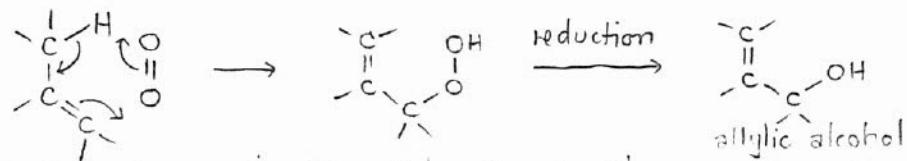
electron configuration ของคาร์บอนโดยทั่วไปจะมีลักษณะตัวใน Fig. 27-2 ในแอลกอฮอล์ ซึ่งมีระดับพลังงานแตกต่างกันด้วยใน Fig. 27-3 ในแอลกอฮอล์ จะเห็นว่า S, สามารถเปลี่ยนเป็น T, ได้โดยเกิด intersystem crossing (เส้น E) rate ของ decay จะขึ้นกับ solvent พบว่าในกรณีของ O₂

lifetime ใน CCl₄ = 700 μs
H₂O = 2 μs

ถ้า O₂ มี lifetime ยาว โมลที่กระทำปฏิกิริยากับ alkene จะมีความเข้มข้น generation ของ singlet oxygen - photochemical method

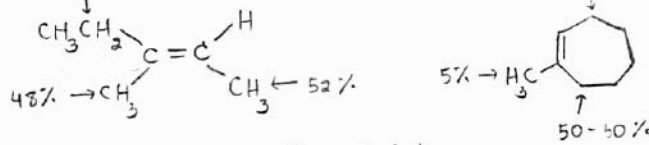
ตัวอย่างใน scheme 12.9 ใน

Mechanism: รับรับ alkenes โดยทั่วไป จะมี mechanism เป็นแบบ pericyclic โดยเกิด allylic rearrangement แล้วใน product เป็น allylic hydroperoxide



โดยทั่วไป allylic hydrogen ที่ถูกดึงออกไปจะอยู่ที่ตำแหน่งที่ไกลกว่า double bond

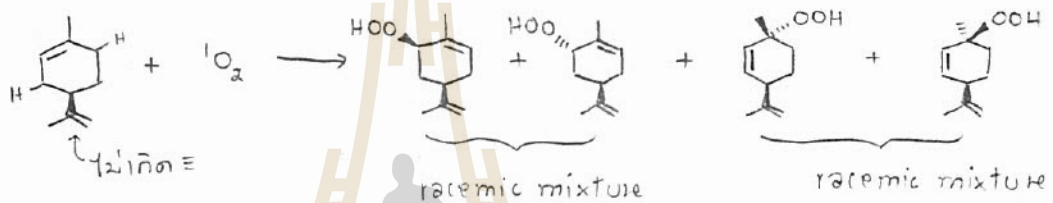
ตัวอย่าง



ดูตัวอย่างปฏิกิริยาใน scheme 12.10 ในหนังสือ

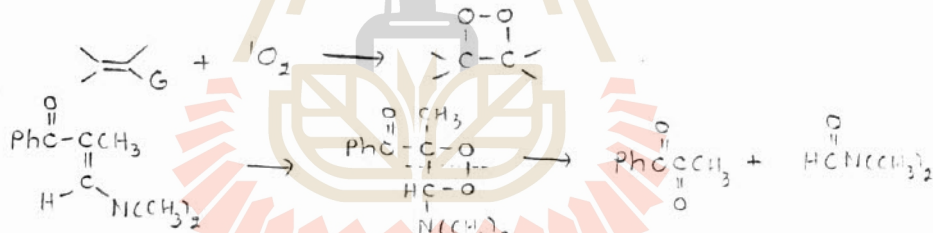
reactivity ของ alkenes: tetrasubstituted > trisubstituted > disubstituted
electron-withdrawing substituents จะทำให้ rate ช้าลง

ตัวอย่าง



mechanism: รับรับ alkenes ที่มี electron-donating substituents จะให้ product เป็น dioxetanes

ตัวอย่าง



I₂O₅ สามารถเกิด [4+2] cycloaddition กับ dienes ได้

เช่น



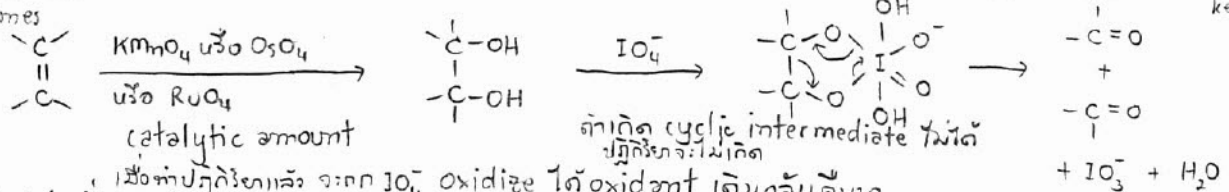
Oxidative cleavage of carbon-carbon double bonds

① Transition metal Oxidants รับ aldehydes หรือ ketones

1.1 KMnO₄ / NaIO₄ หรือ OsO₄ / NaIO₄ หรือ RuO₄ / NaIO₄

รับ carboxylic acids หรือ ketones

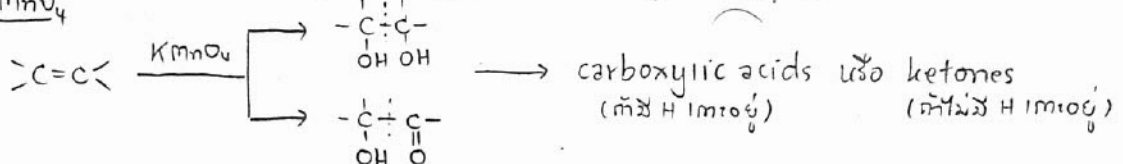
↳ periodate ↳ Osmium tetroxide ↳ ruthenium tetroxide (powerful oxidant) รับ carboxylic acids หรือ ket



สำหรับ glycols

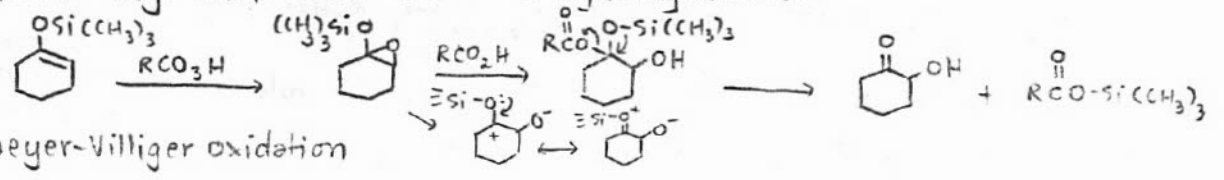
ถ้าจะทำปฏิกิริยาแล้ว จะตก IO₄⁻ oxidize ได้ oxidant ที่มันจับกับมัน

1.2 KMnO₄

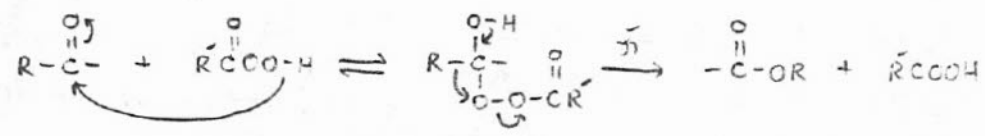


② Peroxyacids

2.1 oxidize silyl enol ethers ให้เป็น α-hydroxyketones



2.2 Baeyer-Villiger oxidation



ลำดับของ migration 3-alkyl > 2-alkyl > benzyl, phenyl > i-alkyl > cyclopropyl > methyl

configuration ของ migrating group จะคงเดิม

ดูตัวอย่างใน scheme 12.13 ในหนังสือ

③ O₂ ร่วมกับ strong base และ reducing agent ที่เหมาะสม reduce -OOH → -OH

↓ ทำให้เกิด enolate

ใช้ DMSO, trialkyl phosphite (P(OEt)₃)

ดูตัวอย่างในหนังสือ

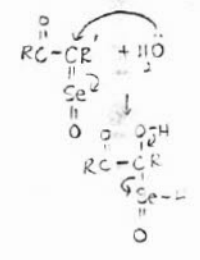
ขึ้นกับ products เกิดขึ้น

ปกติ mechanism จะเป็น radical chain autoxidation โดย step ที่ 3 เป็น propagation step

④ Selenium dioxide SeO₂ oxidize carbonyl compounds ให้เป็น α-dicarbonyl compounds

ดูตัวอย่างในหนังสือ

mechanism: จะเกิดผ่าน enol โดย SeO₂ เป็น electrophile ดูในหนังสือ



⑤ Hypohalite ions สามารถ oxidize R-C-CH₃ ให้เป็น R-C=O

ดู mechanism และตัวอย่างในหนังสือ

Allylic oxidation

① Transition metal oxidants

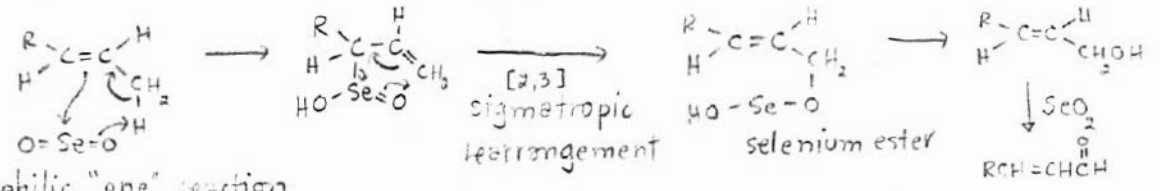
1.1 CrO₂-pyridine หรือ CrO₂-3,5-dimethylpyrazole

ดูตัวอย่างในหนังสือ

allylic oxidant จะเกิดได้ดี กับ cyclohexene ที่มี 2° หรือ 3° H

② Selenium dioxide ผลิตภัณฑ์ allylic alcohols, allylic esters ของ carbonyl compounds

mechanism:



electrophilic "ene" reaction

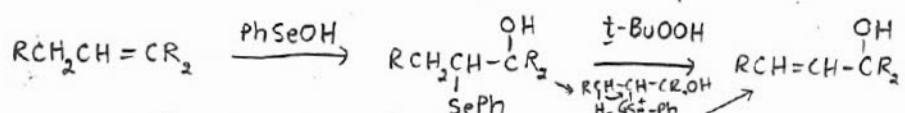
ถ้าไม่ต่อมารวมกัน allylic alcohol ถูก oxidized เป็น คาร์บอกซิล

1. ใช้ CH₃COOH เป็น solvent จะให้ RCH=CHCHOCH₃

2. ใช้ SeO₂ (cat.) + t-BuOOH (excess) จะให้ allylic alcohol

สามารถ trisubstituted alkenes SeO₂ จะเกิด 0 ที่ไม่มีหมู่แทนที่ด้วย เกิดเป็น allylic alcohol ene reaction 3 character เป็น electrophilic => ดูในหนังสือ หรือผลตัวอย่าง





+ SePh เกิดที่ C ที่ 3 และมีแทนที่น้อย \Rightarrow Markownikoff's rule $RCH_2CH=CR_2 + PhSe-OH \rightarrow RCH_2CH(OH)CR_2$

Oxidations at unfunctionalized carbon

① Side-chain oxidation of aromatic compounds

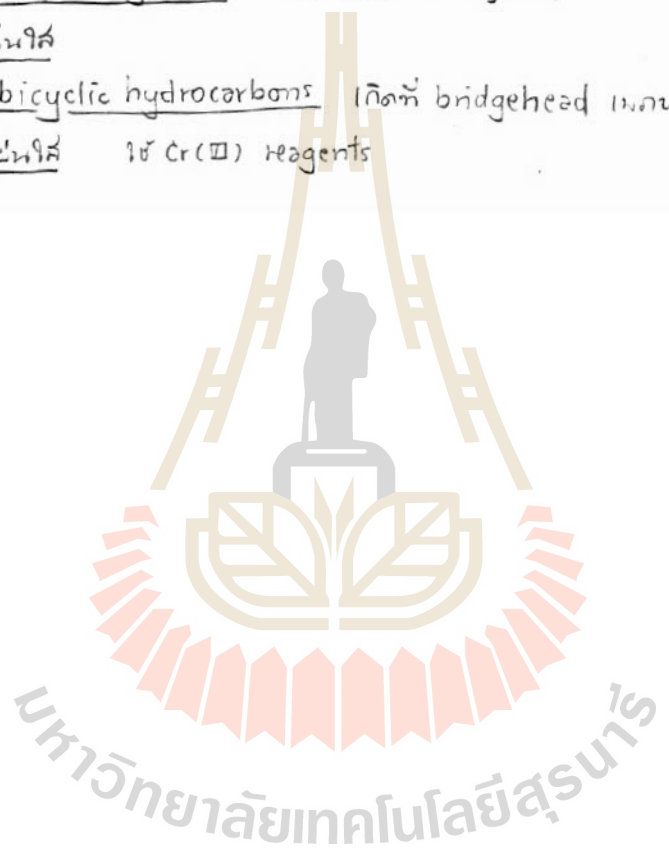
1.1 Mn(VII) และ Cr(VI) reagents เกิดปฏิกิริยาได้ 1. Ar-C- เกิด radical หรือ carbocation ที่ 1
 2. Ar ที่มีที่ 3 กับ Mn(VII) และ Cr(VI)
 ดูตัวอย่างใน Scheme 12.14 ใน เล่มนี้ (E ที่ 4,5 อาจจะเกิด radical)

ในกรณีของ $KMnO_4$ ที่ใช้ร่วมกับ R_4N^+ ใน organic solvent จะทำให้เกิด partial oxidation
 ดูตัวอย่างใน เล่มนี้

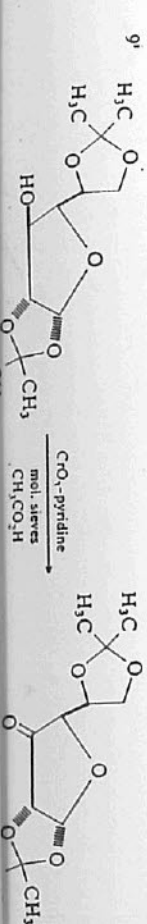
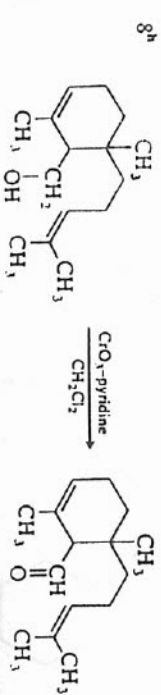
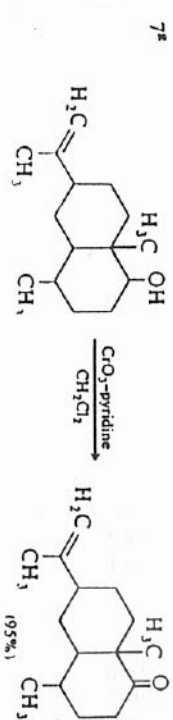
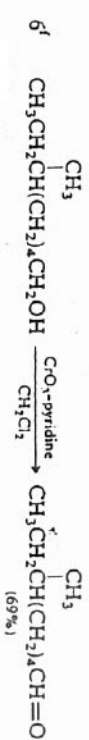
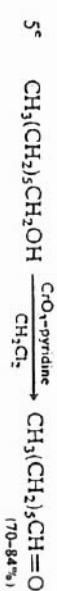
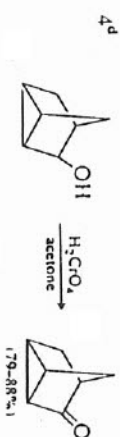
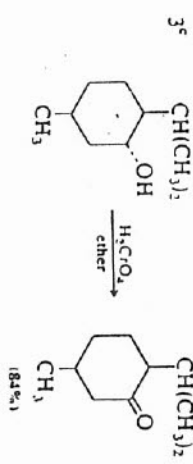
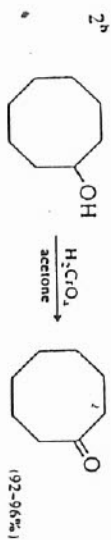
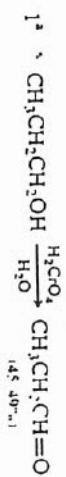
1.2 Benzeneselenic anhydride oxidize Ar-CH₃ ให้เป็น Ar-C(=O)H

ดูตัวอย่างใน เล่มนี้

② Oxidation of bicyclic hydrocarbons เกิดที่ bridgehead เมื่อ C-H bond มี reactivity สูง
 ดูตัวอย่างใน เล่มนี้ ใช้ Cr(VI) reagents

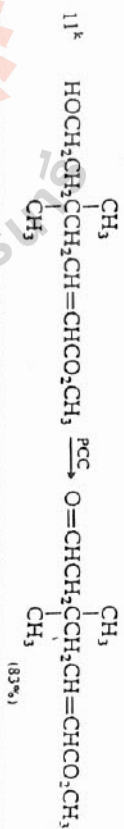
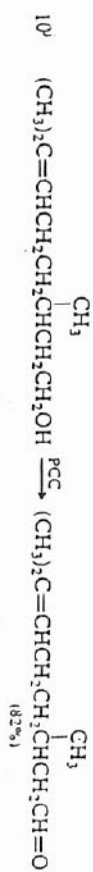


A. Chromic Acid Solutions



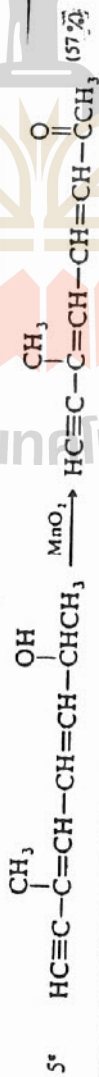
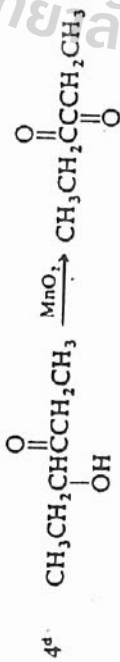
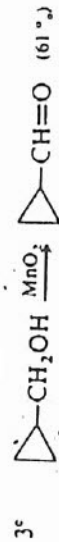
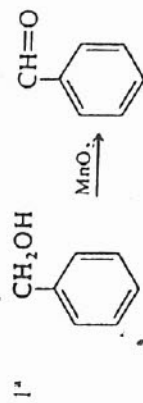
Scheme 12.1—continued

C. Pyridinium Chlorochromate

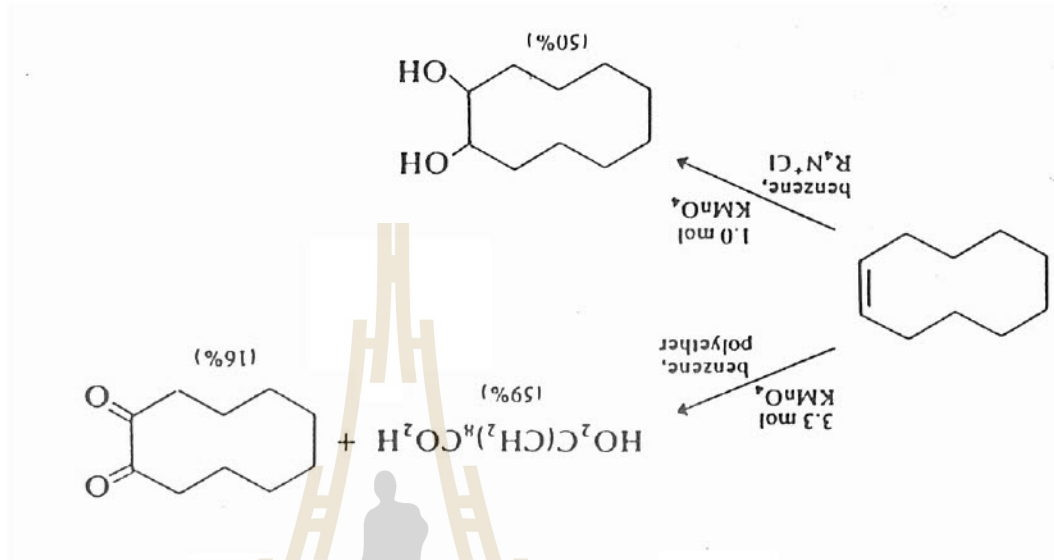


- a. C. D. Hurd and R. N. Meinert, *Org. Synth.* II, 541 (1943).
 b. E. J. Eisenbraun, *Org. Synth.* IV, 310 (1973).
 c. H. C. Brown, C. P. Garg, and K.-T. Liu, *J. Org. Chem.* 36, 387 (1971).
 d. J. Meinwald, J. Crandall, and W. E. Hyman, *Org. Synth.* 45, 77 (1965).
 e. J. C. Collins and J. O. Hess, *Org. Synth.* 52, 5 (1972).
 f. J. I. DeGraw and J. O. Rodin, *J. Org. Chem.* 36, 2902 (1971).
 g. R. Ratcliffe and R. Rodehorst, *J. Org. Chem.* 35, 4000 (1970).
 h. M. A. Schwartz, J. D. Crowell, and J. H. Musser, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 4361 (1972).
 i. C. Zernicki, C. Georgoulis, C. L. Stevens, and K. Vijayakumaran, *Tetrahedron Lett.* 26, 1699 (1985).
 j. E. J. Corey and J. W. Suggs, *Tetrahedron Lett.*, 2647 (1975).
 k. R. D. Little and G. W. Muller, *J. Am. Chem. Soc.* 103, 2744 (1981).

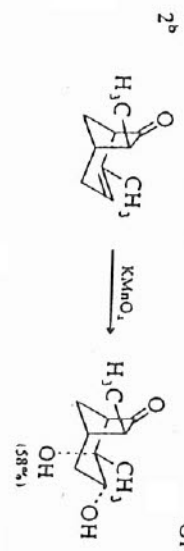
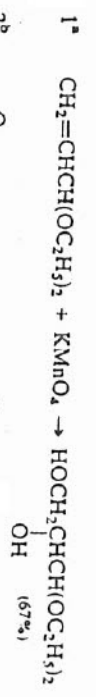
Scheme 12.2. Oxidations of Alcohols with Manganese Dioxide



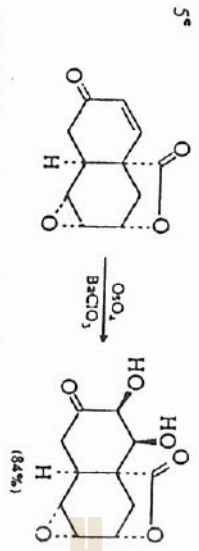
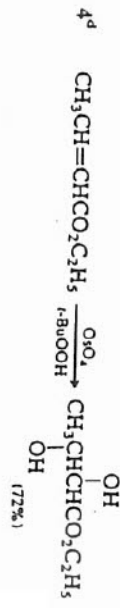
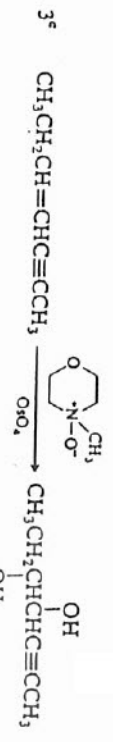
- a. E. F. Pratt and J. F. Van De Castle, *J. Org. Chem.* 26, 2973 (1961).
 b. I. M. Goldman, *J. Org. Chem.* 34, 1979 (1969).
 c. L. Crombie and J. Crossley, *J. Chem. Soc.* 4983 (1963).
 d. E. P. Papadopoulos, A. Jarrar, and C. H. Issidorides, *J. Org. Chem.* 31, 615 (1966).
 e. J. Attenburrow, A. F. B. Cameron, J. H. Chapman, R. M. Evans, B. A. Hems, A. B. A. Jansen, and T. Walker, *J. Chem. Soc.* 1094 (1952).



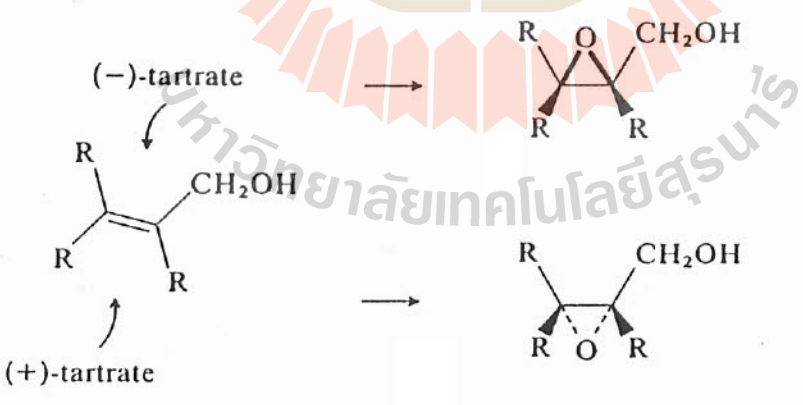
A. Potassium Permanganate



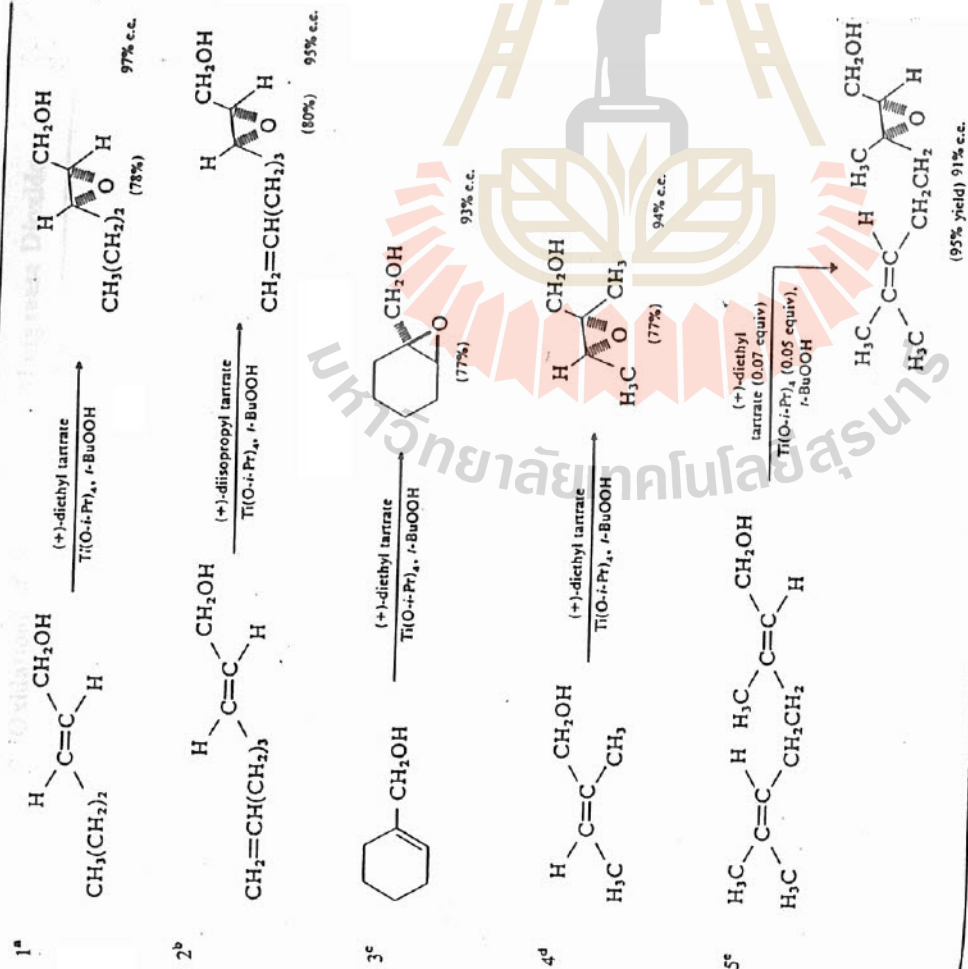
B. Osmium Tetroxide



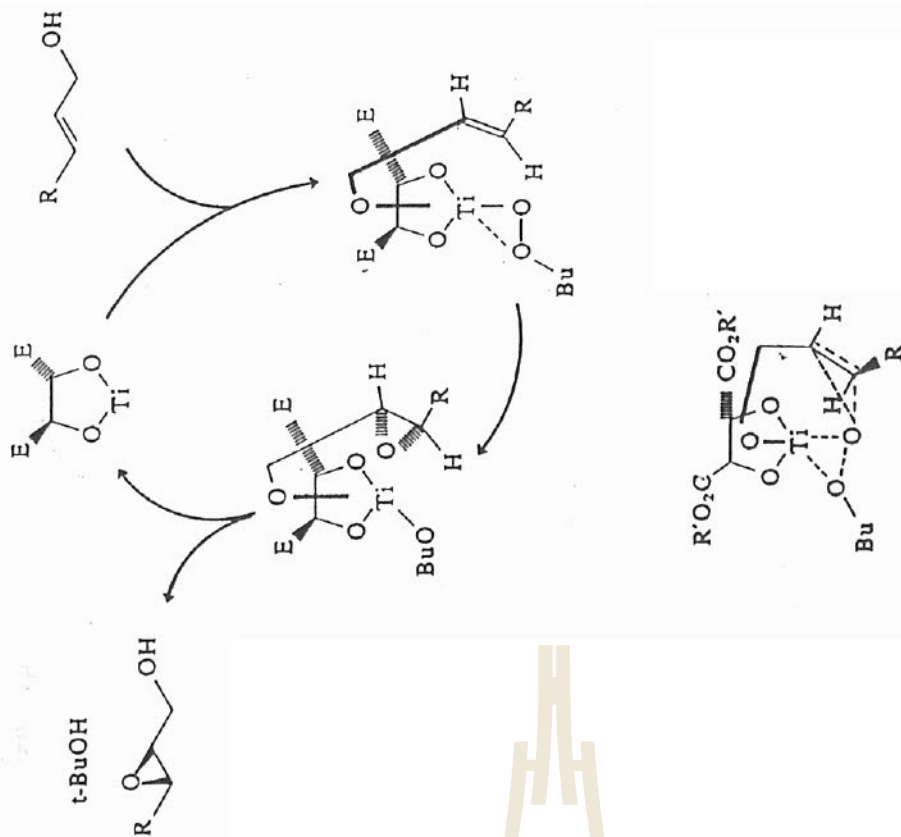
a. E. J. Witzeman, W. L. Evans, H. Haas, and E. F. Schroeder, *Org. Synth.* II, 307 (1943).
 b. S. D. Larsen and S. A. Monri, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 8015 (1977).
 c. E. J. Corey, P. B. Hopkins, S. Kim, S. Yoo, K. P. Nambiar, and J. R. Falck, *J. Am. Chem. Soc.* 101, 7131 (1979).
 d. K. Akashi, R. E. Palermo, and K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* 43, 2063 (1978).
 e. S. Danishefsky, P. F. Schuda, T. Kishihara, and S. J. Etheredge, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 6066 (1977).



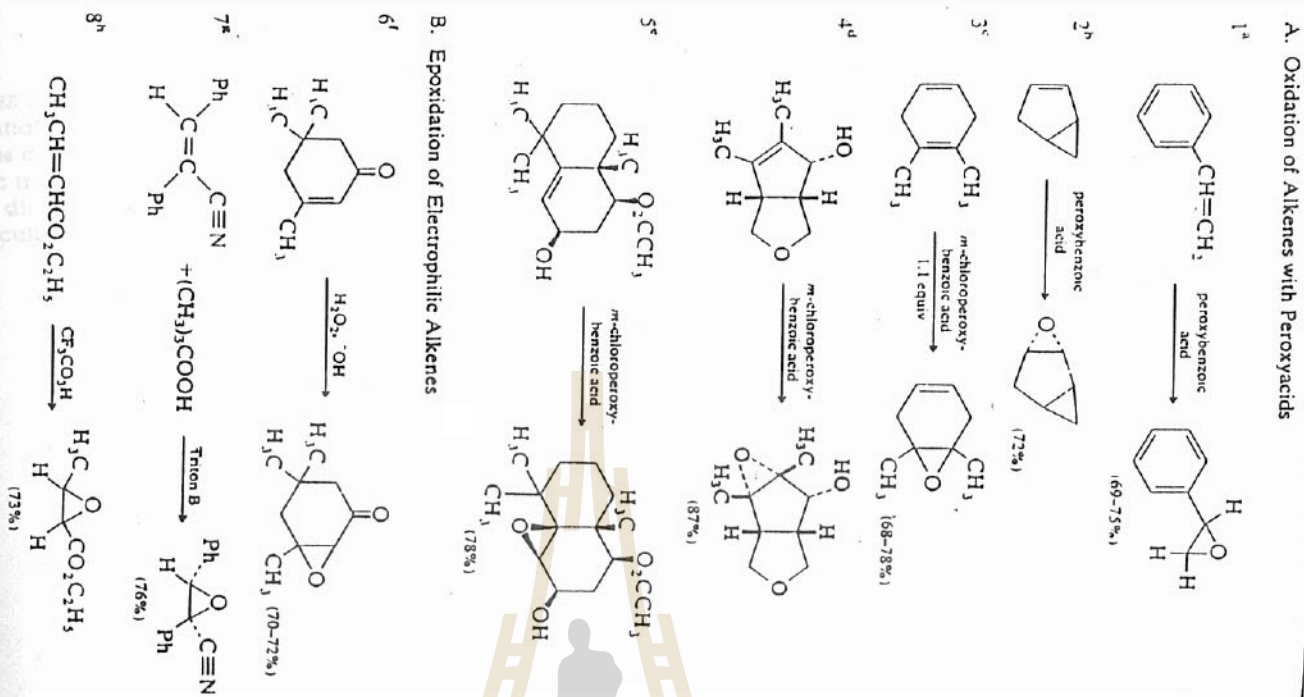
Scheme 12.5. Enantioselective Epoxidation of Allylic Alcohols



- a. J. G. Hill and K. B. Sharpless, *Org. Synth.* 63, 66 (1985).
 b. B. E. Rossiter, T. Katsuki, and K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* 103, 464 (1981).
 c. Y. Gao, R. M. Hanson, J. M. Klunder, S. Y. Ko, H. Masamune, and K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* 109, 5765 (1987).
 d. D. A. Evans, S. L. Bender, and J. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* 110, 2506 (1988).
 e. R. M. Hanson and K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.* 51, 1922 (1986).

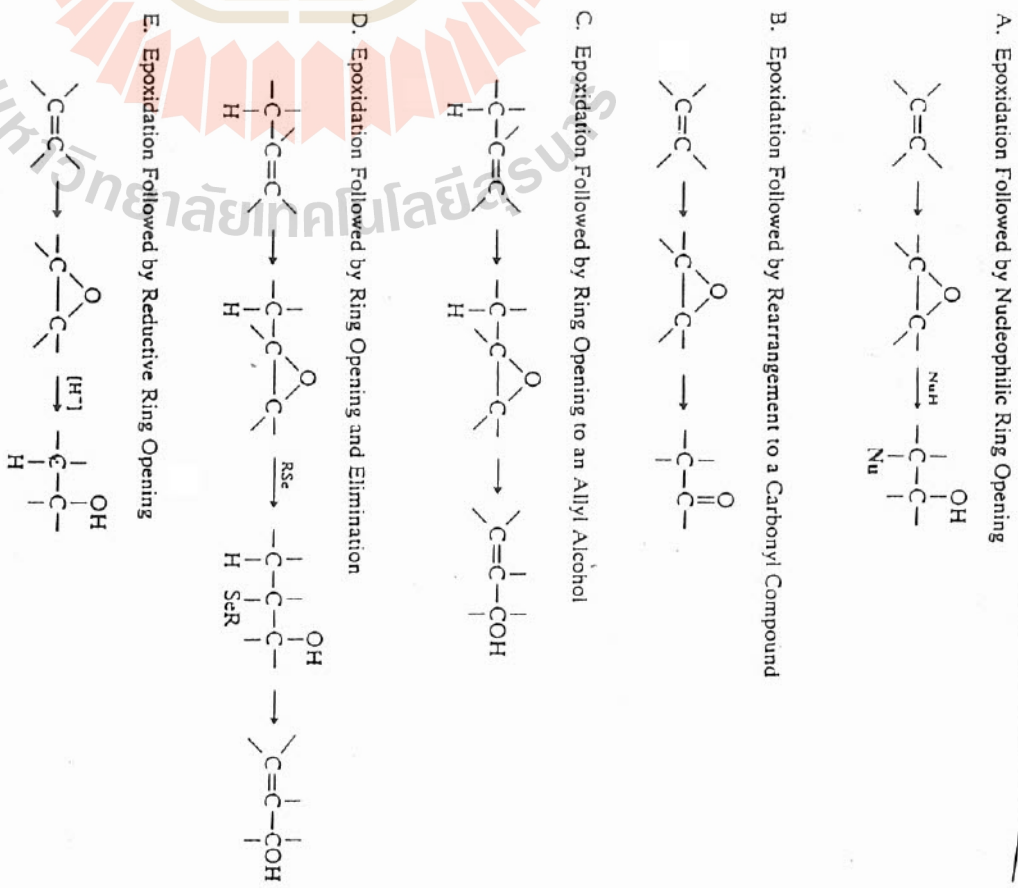


Scheme 12.6. Synthesis of Epoxides from Alkenes

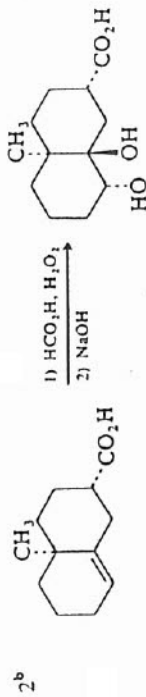
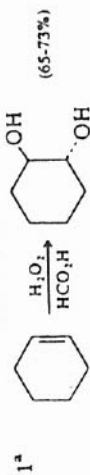


a. H. Hibbert and P. Burt, *Org. Synth.*, **1**, 481 (1932).
 b. E. J. Corey and R. L. Dawson, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 1782 (1963).
 c. L. A. Paquette and J. H. Barrett, *Org. Synth.*, **49**, 62 (1969).
 d. R. M. Scarborough, Jr., B. H. Toder, and A. B. Smith, III, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 3904 (1980).
 e. M. Miyashita and A. Yoshikoshi, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 1917 (1974).
 f. R. L. Wesson and H. O. House, *Org. Synth.*, **IV**, 552 (1963).
 g. G. B. Payne and P. H. Williams, *J. Org. Chem.*, **26**, 651 (1961).

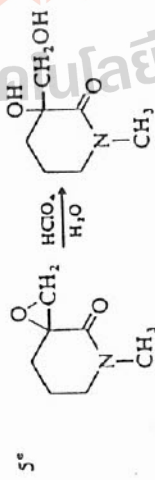
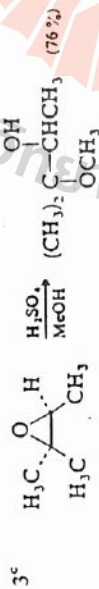
Scheme 12.7. Multistep Synthetic Transformations via Epoxides



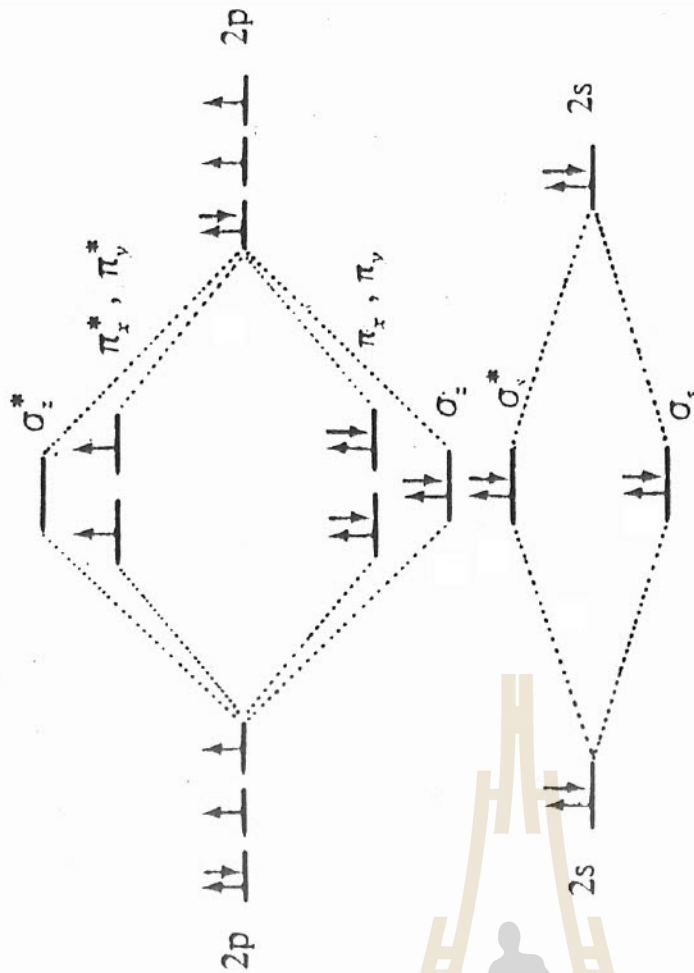
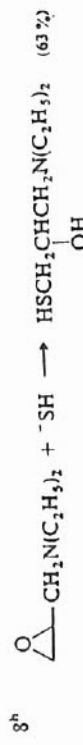
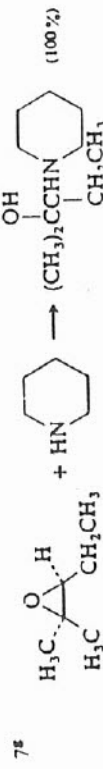
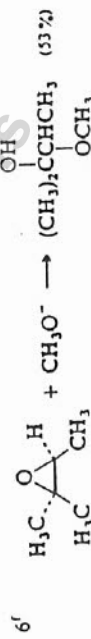
A. Oxidation with Solvolysis of the Intermediate Epoxide



B. Acid-Catalyzed Solvolytic Ring Opening



C. Nucleophilic Ring-Opening Reactions

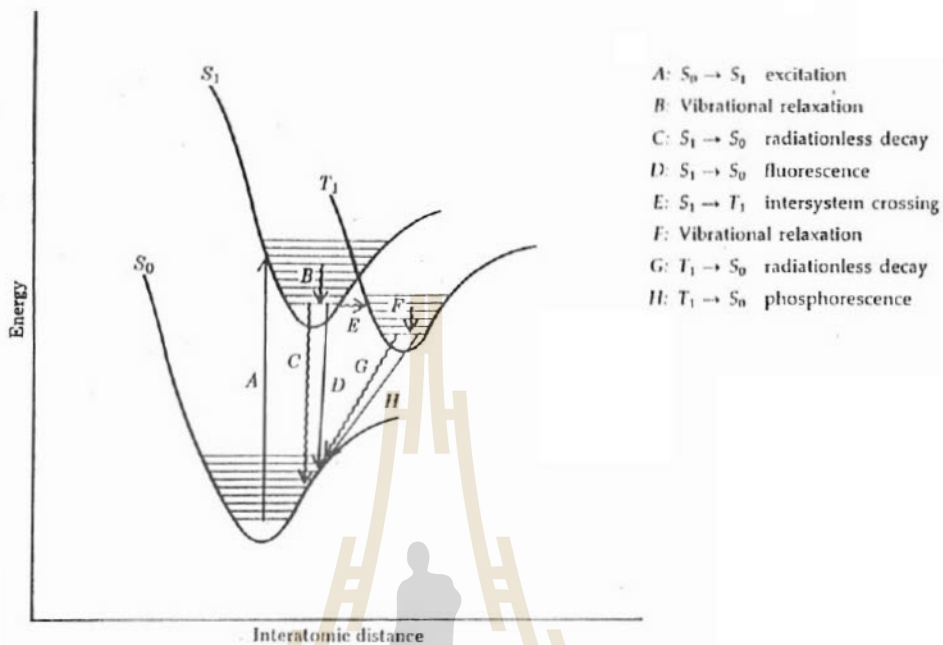


a. A. Roebuck and H. Adkins, *Org. Synth.*, **III**, 217 (1955).
 b. T. R. Kelly, *J. Org. Chem.*, **37**, 3393 (1972).
 c. S. Winstein and L. L. Ingraham, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 1160 (1952).
 d. G. Bert, F. Bottari, F. L. Ferrarini, and B. Macchia, *J. Org. Chem.*, **30**, 4091 (1965).

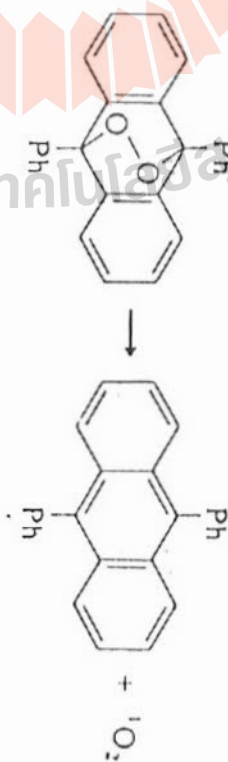
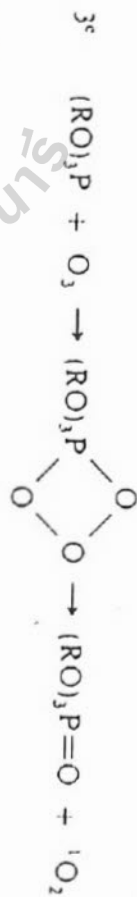
FIGURE 27-2
Representation
of the configura-
tions in ground
and lowest ex-
cited states of
the two electrons
in a diatomic
molecule.

	Ground state Singlet (S_0)	Excited Singlet (S_1)	Excited Triplet (T_1)
Antibonding		\downarrow	\uparrow
Bonding	$\uparrow\downarrow$	\uparrow	\uparrow

FIGURE 27-3
Potential-energy
curves and elec-
tronic transitions
for a diatomic
molecule.

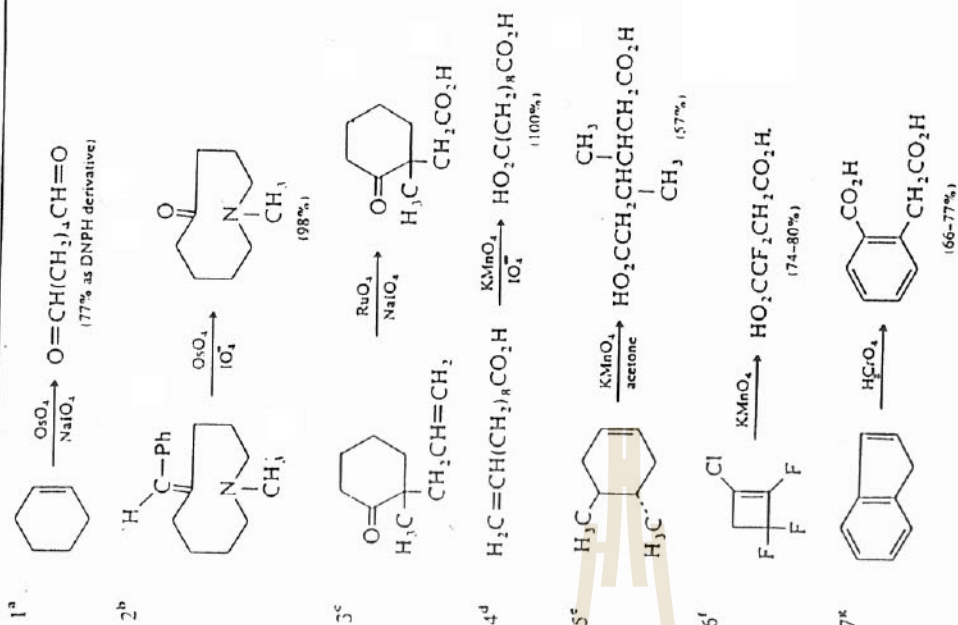


Scheme 12.9. Generation of Singlet Oxygen



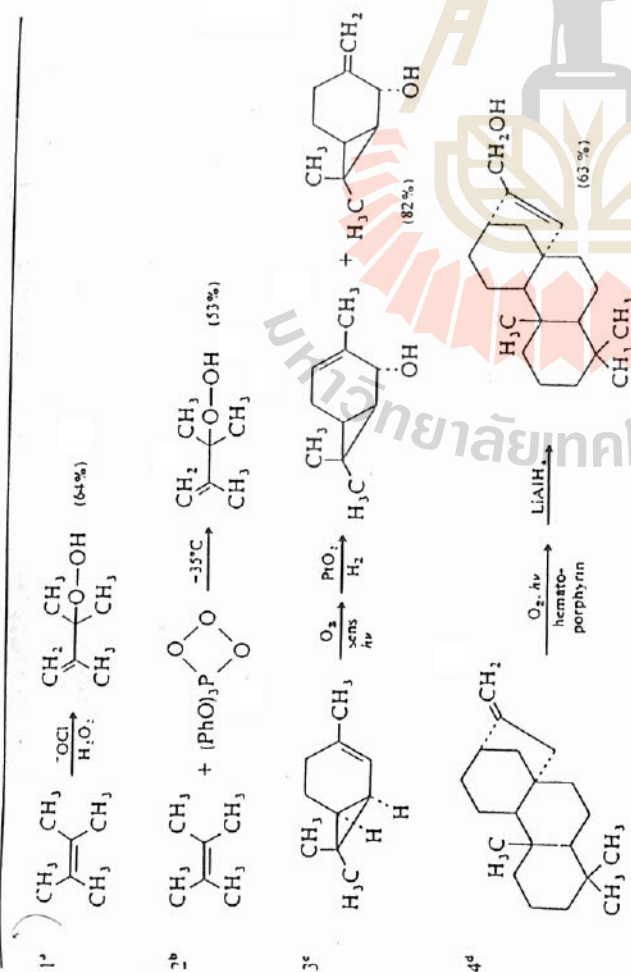
- C. S. Foote and S. Wexler, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 3880 (1964).
- C. S. Foote and S. Wexler, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 3879 (1964).
- R. W. Murray and M. L. Kaplan, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 537 (1964).
- H. H. Wasserman, J. R. Scheffer, and J. L. Cooper, *J. Am. Chem. Soc.* 94, 4991 (1972).
- E. J. Corey, M. M. Mehotra, and A. U. Khan, *J. Am. Chem. Soc.* 108, 2472 (1986).

Scheme 12.11. Oxidative Cleavage of Carbon-Carbon Double Bonds with Transition Metal Oxidants



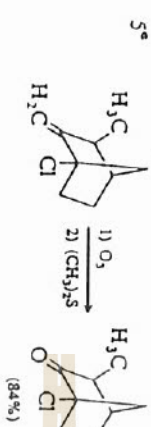
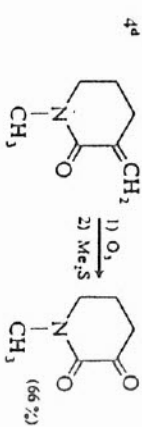
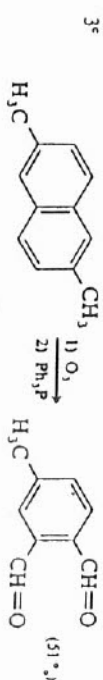
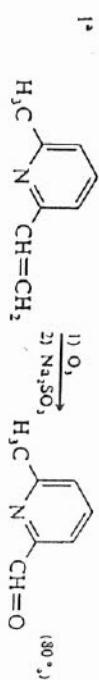
- R. U. Lemieux and E. von Rudloff, *Can. J. Chem.* 33, 1701 (1955).
- M. G. Reinecke, L. R. Kray, and R. F. Francis, *J. Org. Chem.* 37, 3489 (1972).
- A. A. Asselin, L. G. Humber, T. A. Dobson, J. Komlosy, and R. R. Marek, *J. Med. Chem.* 19, 787 (1976).
- R. Pappo, D. S. Allen, Jr., R. U. Lemieux, and W. S. Johnson, *J. Org. Chem.* 21, 478 (1956).
- W. C. M. C. Kokke and F. A. Varkvisser, *J. Org. Chem.* 39, 1535 (1974).
- N. S. Raasch and J. E. Castle, *Org. Synth.* 42, 44 (1962).
- O. Grummitt, R. Egan, and A. Buck, *Org. Synth.* III, 449 (1955).

Scheme 12.10. Oxidation of Alkenes with Singlet Oxygen

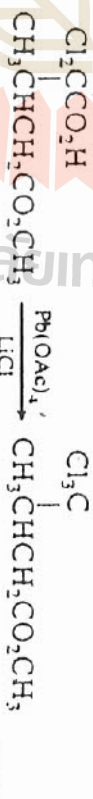
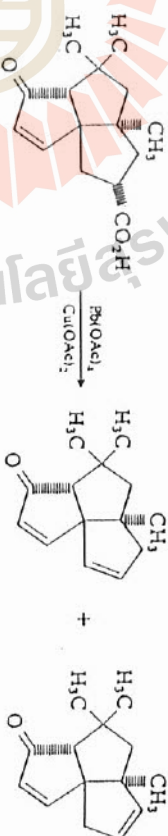
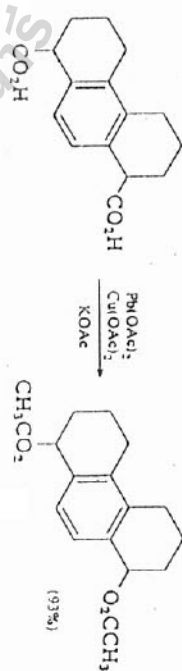
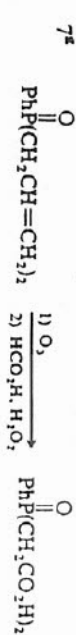
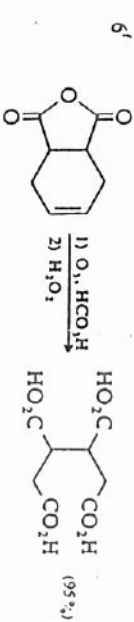


- C. S. Foote, S. Wexler, W. Ando, and R. Higgins, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 975 (1968).
- R. W. Murray and M. L. Kaplan, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 5358 (1968).
- K. Gollnick and G. Schade, *Tetrahedron Lett.* 2335 (1966).
- R. A. Bell, R. E. Ireland, and L. N. Mander, *J. Org. Chem.* 31, 2536 (1966).

A. Reductive Workup



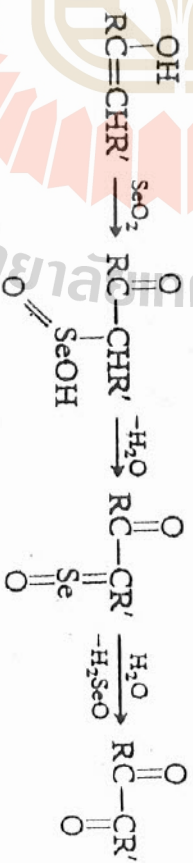
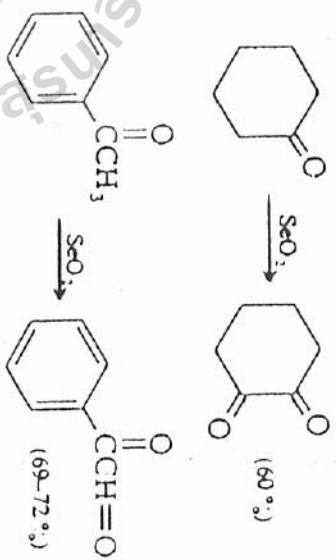
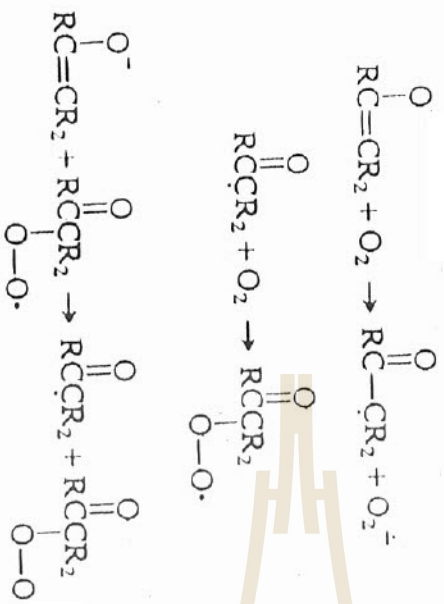
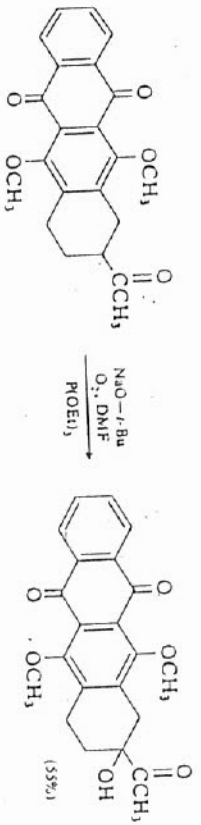
B. Oxidative Workup



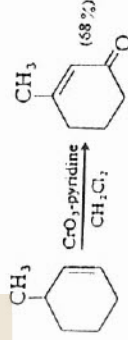
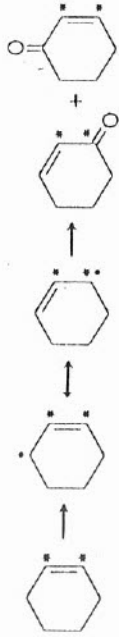
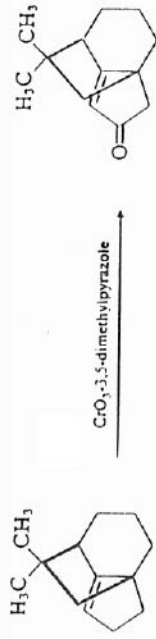
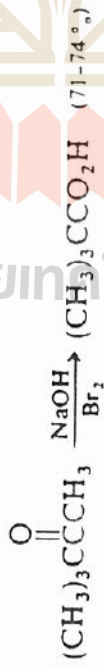
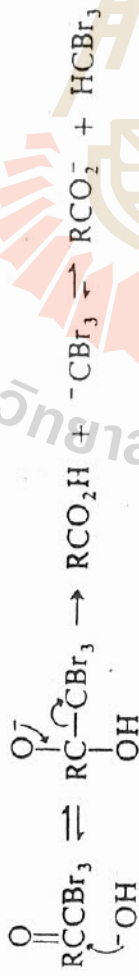
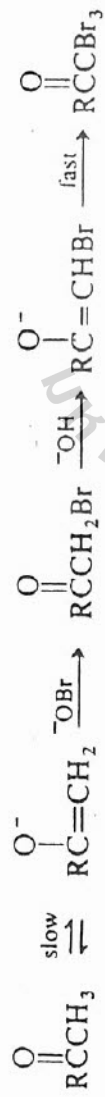
Hunsdiecker reaction

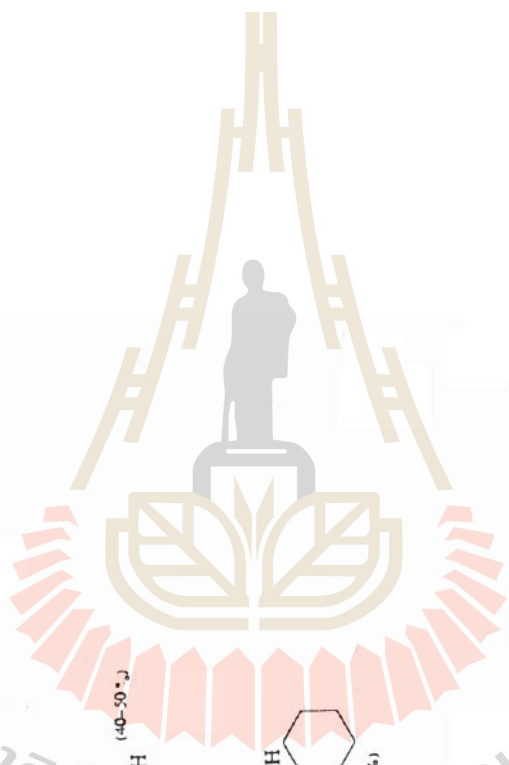
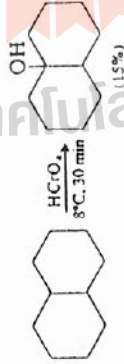
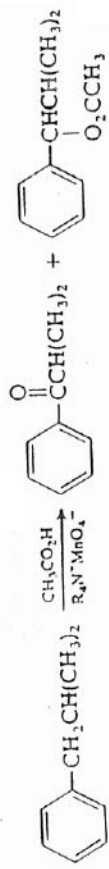


- a. R. H. Callighan and M. H. Wilt, *J. Org. Chem.*, **26**, 4912 (1961).
 b. W. E. Noland and J. H. Selsted, *J. Org. Chem.*, **31**, 345 (1966).
 c. J. J. Pappas, W. P. Keaveney, M. Berger, and R. V. Rush, *J. Org. Chem.*, **33**, 787 (1968).
 d. M. I. Rueppel and H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 3877 (1972).
 e. J. V. Pankstelis and B. W. Machata, *J. Org. Chem.*, **38**, 646 (1973).
 f. J. E. Franz, W. S. Knowles, and C. Osuch, *J. Org. Chem.*, **30**, 4328 (1965).
 g. J. L. Eichelberger and J. K. Sullie, *J. Org. Chem.*, **36**, 1840 (1971).



มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี





มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

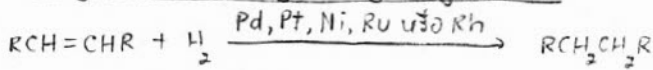
Reductions

Addition of hydrogen

- ① Catalytic hydrogenation
 { heterogeneous
 { homogeneous

1.1 Alkenes

1.1.1 Heterogeneous catalytic hydrogenation



mechanism: ดูใน แผ่นที่ 1

เริ่มต้นจาก A H_2 ถูก adsorbed บนผิวของโลหะด้วย metal-H bond

และ alkenes ถูก adsorbed บนผิวของโลหะด้วย π -type C-metal bond

เมื่อ H atom add เข้าไปที่ C พันธะระหว่าง C-metal จะกลายเป็น σ -type bond ดังแสดงในรูป B

\Rightarrow ให้ product เป็น alkane และถูก desorbed ออกจากผิวของโลหะ

ในกรณีที่มี allylic H จะเกิด intermediate ดังแสดงในรูป C โดย metal มี H atom ต่อจาก alkene

เกิดเป็น allyl radical ซึ่งถูก adsorbed บนผิวของโลหะด้วยพันธะ π ทำให้เกิด H exchange กับ

H_2 ที่ถูก adsorbed บนผิวของโลหะ \Rightarrow ให้ product เป็น isomeric alkene

- ดูตัวอย่าง heterogeneous catalytic hydrogenation ของ alkenes ใน Scheme 5.1 ใน แผ่นที่ 1

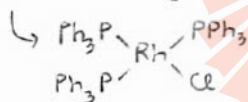
ส่วนในรูปแล้ว จะเกิด syn addition โดย alkene ถูก adsorbed บนผิวของโลหะที่เกาะกันอยู่โดย

ของขดเงินได้แก่ ตัวอย่างที่ 5-8 ซึ่ง alkene จะถูก adsorbed ทิศทางที่เกาะกันมาก ดังนั้นตัวอย่างที่ 7 ในภาพ

OH group ซึ่งสามารถ interact กับ ผิวของโลหะได้ H ที่เกาะกับพันธะกับกับ OH เช่นนี้ก็จะกับตัวอย่างใน แผ่นที่ 1

1.1.2 Homogeneous catalytic hydrogenation \Rightarrow ใช้ soluble transition metal complex เป็น

Wilkinson's catalyst ซึ่งเกิดจากการเกิด H exchange กับ alkene isomeric ได้



mechanism:



ดูตัวอย่าง homogeneous catalytic hydrogenation ของ alkenes ใน Scheme 5.2 ใน แผ่นที่ 1

\Rightarrow ประโยชน์ที่สำคัญคือ ① มี high selectivity อย่างเช่น $\text{cis-} \text{C}_6\text{H}_5\text{CH=CH}_2$ (ตัวอย่างที่ 3 และ 5)

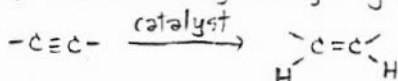
② hydrogenation เกิด syn กับ OH, amide, ester และ ether substituents \Rightarrow ดูตัวอย่างใน แผ่นที่ 1 และใน Scheme 5.2 ด้วย

เกิดได้ก็ต่อเมื่อ transition metal สามารถ coordinate กับ-substituent ดังกล่าว
 -พันธะคู่
 และ -H ได้ (หรือ OH^-)

③ การใช้ chiral ligand จะทำให้ได้ catalyst ที่ทำ H₂ hydrogenation มี enantioselectivity สูง ได้

1.2 Alkynes

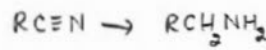
1.2.1 Heterogeneous catalytic hydrogenation



catalyst ได้แก่ Lindlar's catalyst (Pd-CaCO₃-PbO)
 Ni-boride catalyst

1.2.2 Homogeneous catalytic hydrogenation ใช้ Rhodium catalyst

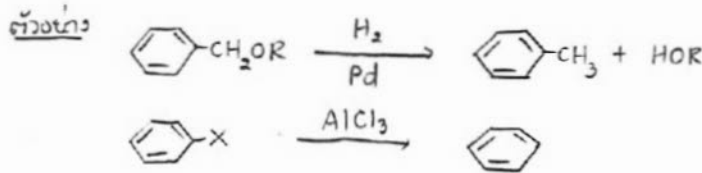
ดู Scheme 5.3 ในหนังสือ ซึ่งแสดง conditions สำหรับ catalytic hydrogenation ของ functional group ต่างๆ, ปฏิกิริยาที่เป็นประโยชน์ต่อกรณีศึกษาได้แก่



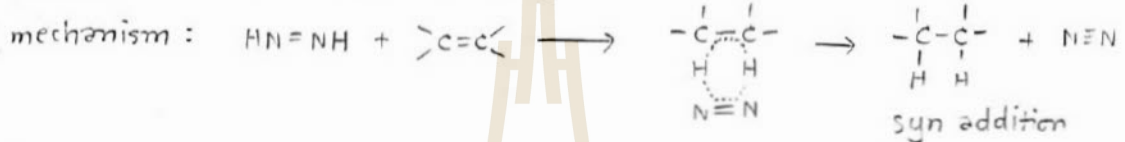
สำหรับ carbonyl compounds ใช้ hydride transfer reagents มากกว่า

สำหรับ functional groups ที่ตำแหน่ง benzylic และ allylic สามารถเกิด hydrogenolysis ได้

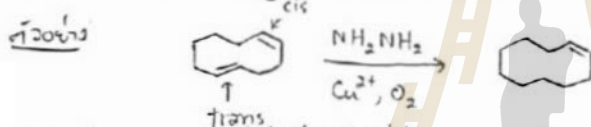
functional group แทนที่ด้วย H



② Diimide HN=NH unstable ต้อง generate in situ เท่านั้น



torsional และ angle strain ใน alkene จะมีผลต่อ rate ของปฏิกิริยา



ดูตัวอย่าง การเตรียม HN=NH และปฏิกิริยาใน Scheme 5.4 ในหนังสือ

โดย HN=NH จะไม่ reduce NO₂ และ CN

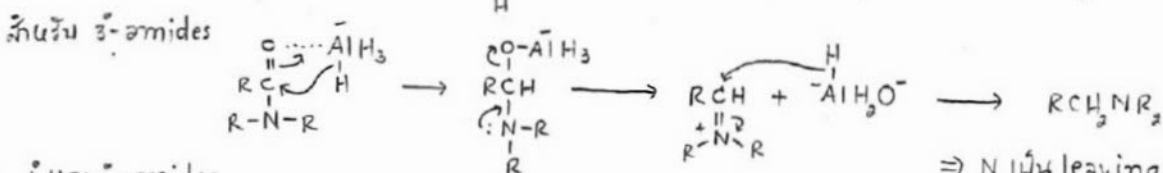
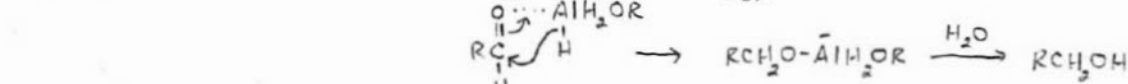
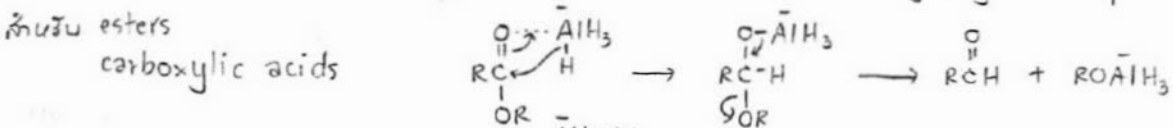
จะ reduce terminal double bond > internal double bond

Reduction ของ Carbonyl compounds โดย group III hydride-donor reagents

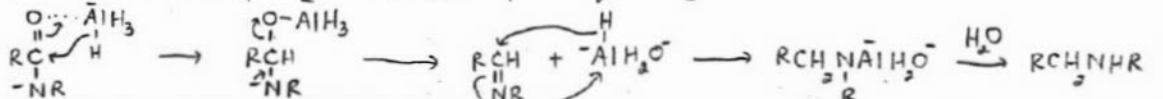
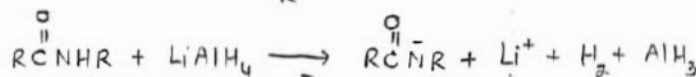
① LiAlH₄ (Lithium aluminum hydride) ⇒ strong reducing agent สามารถ reduce aldehydes, ketones, esters, carboxylic acids, nitrites, amides ได้ด้วย

ทำใน aprotic solvents เช่น ethers, THF ไม่สามารถทำกับ protic solvents เพราะว่า H₂

mechanism: $\text{H}-\text{Al}(\text{H})_3 \leftarrow \text{activate carbonyl oxygen}$ สำหรับทุกกรณี



⇒ N เป็น leaving group ที่แยกออก

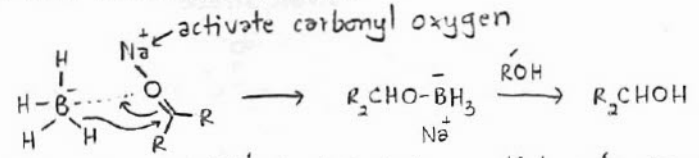


2) NaBH_4 (Sodium borohydride) \Rightarrow mild reducing agent สามารถ reduce aldehydes, ketones

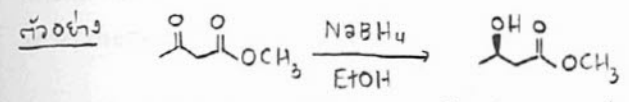
ได้ค่อนข้างรวดเร็ว แต่ reduce esters ได้ช้ามาก

ทำใน aqueous หรือ alcoholic solvents

mechanism :



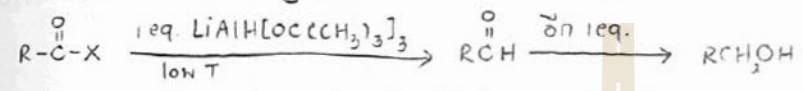
ซึ่ง BH_4^- สามารถ transfer H^- ให้กับ คาร์บอน ใน intermediate เป็น $(\text{R}_2\text{CHO})_2\text{B}^-\text{H}_2$, $(\text{R}_2\text{CHO})_3\text{B}^-$, $(\text{R}_2\text{CHO})_4\text{B}^-$



3) $\text{LiAlH}[\text{OC}(\text{C}_2\text{H}_5)_2]_3$ (Lithium tri-*t*-butoxyaluminum hydride) สามารถ reduce aldehydes, ketones,

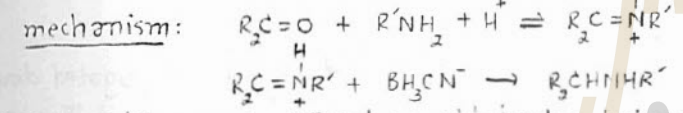
acyl halides ได้ค่อนข้างรวดเร็ว แต่ reduce esters, amides ได้ช้ามาก

ปฏิกิริยาพิเศษ คือ ใช้ reduce acyl halides ให้เป็น aldehydes



4) NaBH_3CN (sodium cyanoborohydride) ใช้ reduce imines ให้เป็น amines

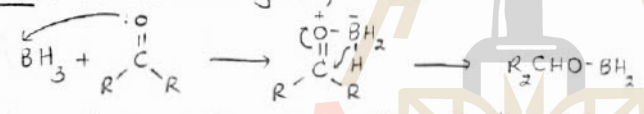
ขั้นตอนก่อนจะ protonated



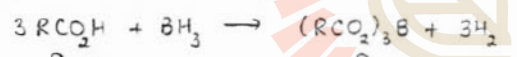
5) B_2H_6 (diborane) ใช้ reduce aldehydes, ketones, carboxylic acids ให้เป็น alcohols, amides ให้เป็น

amines ในขณะที่มี NO_2 และ CN groups เกิดช้ามาก และ esters ไม่เกิด

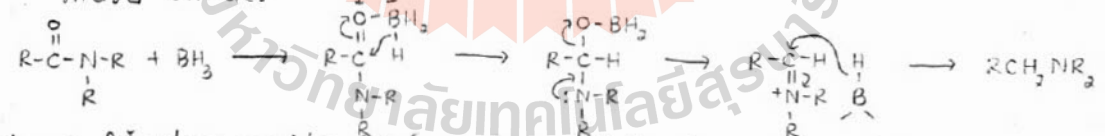
mechanism: สำหรับ aldehydes, ketones



สำหรับ carboxylic acids เกิดผ่าน triacyloxyborane intermediate



สำหรับ amides



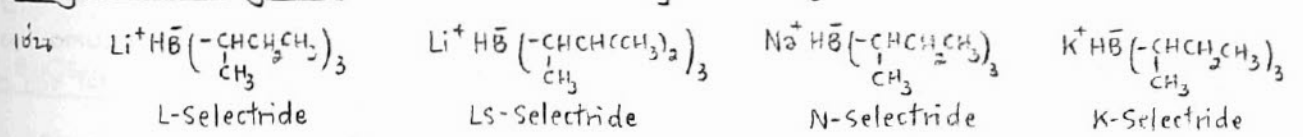
6) AlH_3 (alane) ใช้ reduce amides ให้เป็น amines เมื่อมี ester groups อยู่ด้วย

mechanism เหมือน BH_3

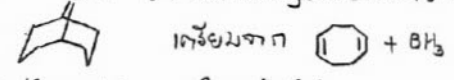
7) $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$ (diisobutylaluminum hydride, DIBAL) ใช้ reduce esters ให้เป็น aldehydes, lactones

ให้เป็น lactols, nitriles เป็น imines $\xrightarrow{\text{H}^+, \text{H}_2\text{O}}$ aldehydes \Rightarrow ใช้ 1 eq. และ T $^\circ$

8) allylated borohydrides มี stereoselectivity > borohydride



9) 9-BBN $\beta\text{-H}$ (9-borabicyclo[3.3.1]nonane)



ดูตารางสรุปใน Table 5.2 ในหนังสือ

Reduction of functional groups อันโดย hydride donors

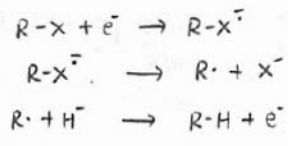
Scheme 5.5 ในหนังสือ ① halides และ sulfonates เป็น leaving group ถูก hydride 11 นาที เกิดปฏิกิริยาได้ดี ใน polar aprotic solvents เช่น DMSO, HMPA, DMF

ในกรณีของ copper hydride $-OSO_2C_2H_5 \rightarrow -OH$ ก่อน แล้ว OH group ถูกกำจัดออกไป reactivity ของ leaving group : $I > Br > Cl$

reactivity ของ substitution site : $benzyl \approx allyl > 1^\circ-alkyl > 2^\circ-alkyl > 3^\circ-alkyl$

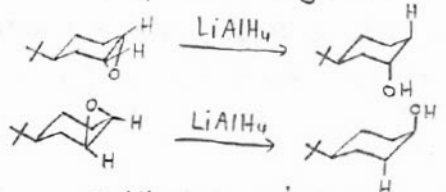
มีแนวโน้มสูงในการเกิด S_N2 mechanism

สำหรับ halides ที่เกิด S_N2 mechanism ง่ายคือ เช่น aryl halides, bridgehead halides จะเกิด radical intermediate :



② Epoxides hydride 1 นาที c ที่เกาะกวน้อย

สำหรับ cyclohexene epoxides hydride เกิดในตำแหน่ง axial

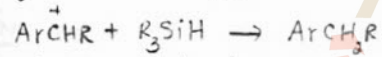
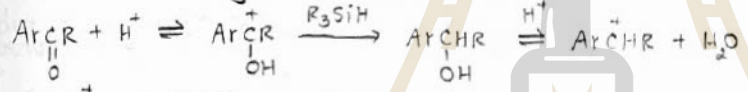


③ Alkynes ใช้ $LiAlH_4$ ใน E-alkenes

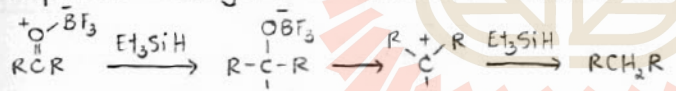
Group IV hydride donors

① Silane (หรือ Si-H) สามารถ reduce alcohols, aldehydes, ketones ให้เป็น hydrocarbons \Rightarrow เกิดผ่าน carbocations

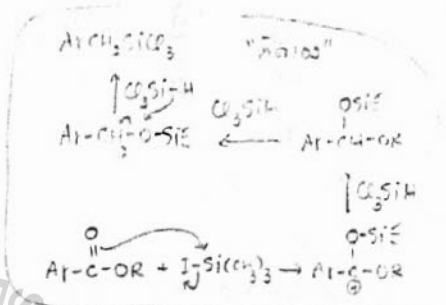
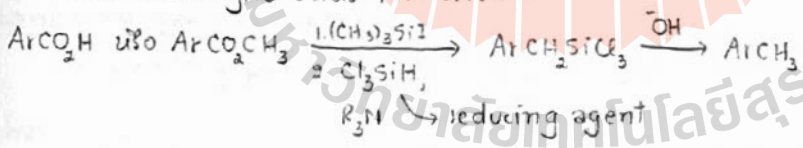
สำหรับ aromatic aldehydes และ ketones :



สำหรับ aliphatic aldehydes และ ketones : ต้องใช้ร่วมกับ BF_3 (g)

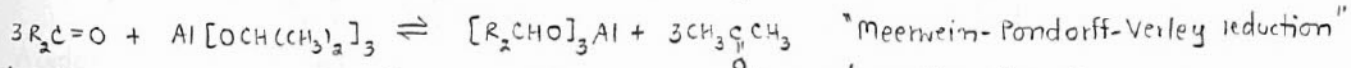


สำหรับ aromatic carboxylic acids และ esters :

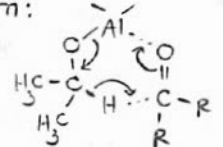


mechanism ยังไม่ชัดเจน

② Aluminium alkoxides (หรือ C-H) ทำหน้าที่ catalyze hydride transfer ระหว่าง alcohols และ ketones



mechanism :

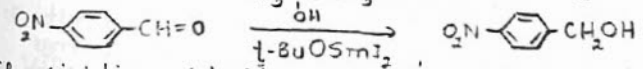


cyclic transition state

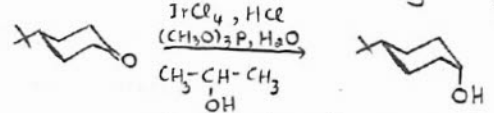
c-H bond formation เกิดพร้อมๆ กับ c-H bond cleavage ในระหว่าง c-H bond และ ketone ไม่มีส่วนกับ hydride donors ใดๆ

③ t-BUOSmI₂ (หรือ C-H) ทำหน้าที่ catalyze hydride transfer ระหว่าง alcohols และ ketones, aldehydes

$CH_3-CH=O \rightleftharpoons$ ใช้ได้กับ aldehydes, ketones ที่มี hydride ได้ดีกว่า acetone ในเงื่อนไขที่เหมือนกัน

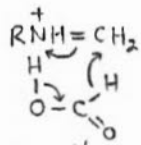
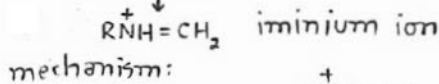


④ IrCl₄ (iridium chloride) ทำหน้าที่ catalyze hydride transfer ระหว่าง alcohols และ ketones



(hydride transfer reagent ที่สามารถในรูป จะเกิด attack ในตำแหน่ง equatorial)

⑤ Formic acid



driving force = มาเกิด CO₂

Hydrogen atom donors ใช้ tri-n-butyltin hydride ใช้ reduce halides ให้เป็น hydrocarbon

reactivity: RI > RBr > RCl > RF ทำให้มี selectivity สูงไม่เกิด partial dehalogenation ของ polyhalogenated compounds

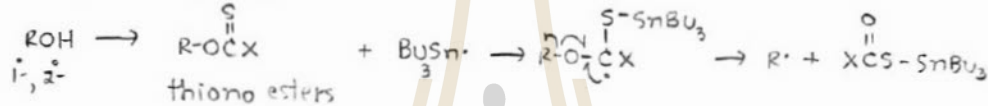
mechanism: Free radical



ดูตัวอย่างใน Scheme 5.6 ในหนังสือ สันธยตัวอย่างที่ 5 ใช้ร่วมกับ NaBH₄ (stoichiometric amount) ดีในแง่ของ product isolation และ purification

② ใช้ reduce alcohols ให้เป็น hydrocarbons

mechanism: Free radical



ดูตัวอย่างใน Scheme 5.7 ในหนังสือ → แสดง condition ต่างๆ กัน

Dissolving-metal reductions ใช้ metal เป็น reducing agent ทำหน้าที่ให้ e⁻ กับ organic substrate

① Addition of hydrogen

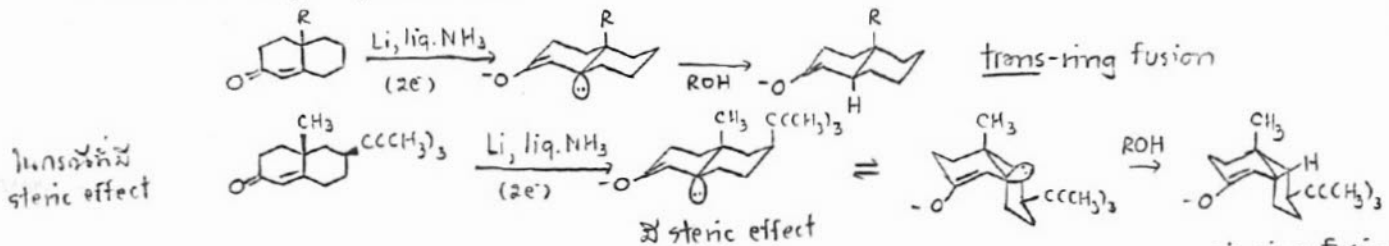
1.1 Reduction of ketones

ดูในหนังสือ เมื่อเกิด single electron transfer จาใน ketyl ซึ่งทำให้เกิด protonation, dimerization และ disproportionation ขึ้นอยู่กับโครงสร้างของ ketyl และ medium ที่ใช้

ดูในหนังสือ { สันธย α,β-unsaturated ketones ถ้าใช้ 1 eq. proton donor (S-H) จะให้ enolates ถ้าใช้มากกว่านั้น จะให้ saturated ketones. R₂CH-CH=C(R)-C(=O)R + S-H → R₂CH-CH₂-C(=O)R

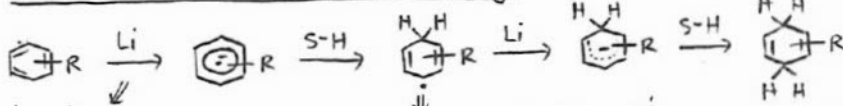
ดูตัวอย่างกรณี enolates ไปใช้ประกอบในกรณี stereochemistry ในหนังสือ เมื่อใช้ 1 eq. proton donor

Stereochemistry: protonation ↓ enolate



1.2 Partial reduction of aromatic rings

"Birch reduction" ใช้ Li/liq. NH₃ หรือ Na/liq. NH₃ ในกรณีสันธย C₆H₅R, C₆H₅OR, C₆H₅CO₂R



ketones, nitro หรือ กรด หรือ aromatic rings

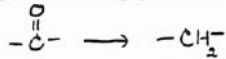
- electron-donating groups ทำให้ electron transfer เกิดที่ ortho
- electron-withdrawing groups ทำให้ electron transfer เกิดที่ para

protonation site ขึ้นกับหมู่แทนที่
- electron-donating groups ทำให้เกิด protonation ที่ตำแหน่ง ortho
- electron-withdrawing groups ทำให้เกิด protonation ที่ตำแหน่ง para

dihydro เกิด reduction ได้ยากกว่า aromatic rings
↓
protonation จะเกิดในตำแหน่งที่ตรงกับ protonation site นั้น

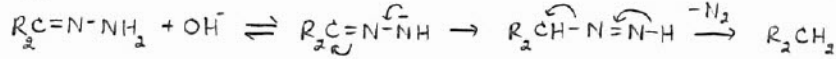
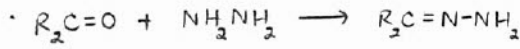
ดูตัวอย่าง reductive carbon-carbon bond formation ทั้ง 3 แบบใน Scheme 5.11 ในเล่มนี้
 สำหรับตัวอย่างที่ 4, 5 $TiCl_3$ -Zn-Cu นิยมใช้สำหรับผลิตทำแก๊วหลอดไฟ

Reductive deoxygenation ของ carbonyl groups

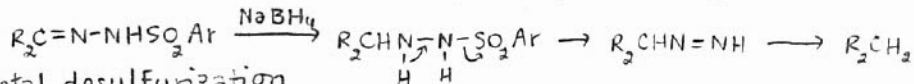


① Clemmensen reduction ใช้ Zn, HCl

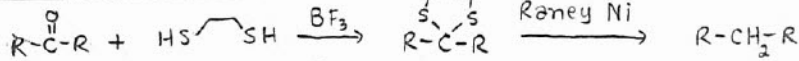
② Wolff-Kishner reaction \Rightarrow base catalyzed



③ Tosylhydrazone reduction ใช้ $LiAlH_4$, $NaBH_4$ หรือ $NaBH_3CN$



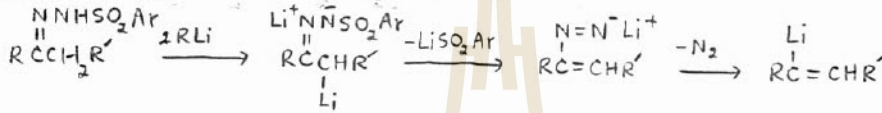
④ Thioether desulfurization



ดูตัวอย่าง ①-④ ใน Scheme 5.12 ในเล่มนี้

"hydrogenolysis ของ C-S bonds"

⑤ Shapiro reaction \Rightarrow Tosylhydrazone reduction โดยใช้ RLi หรือ $LiNR_2$ แล้วได้ alkenes



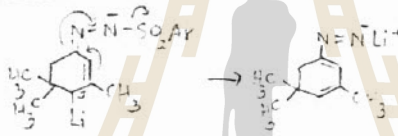
H^+ 2 ตัวถูกดึงออกไป

ดูตัวอย่างใน Scheme 5.13 ในเล่มนี้

สำหรับตัวอย่างที่ 3-5

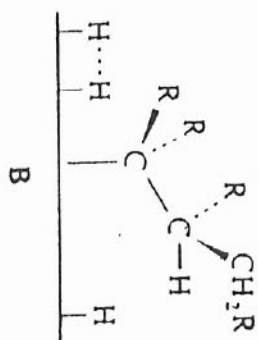
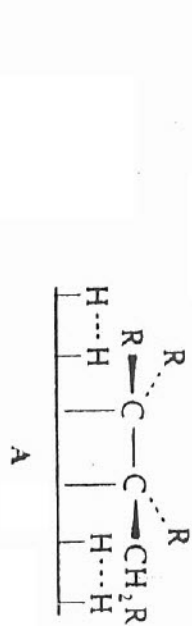
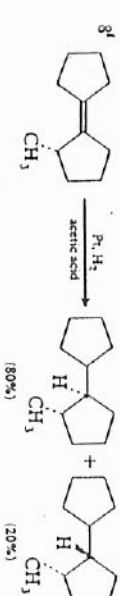
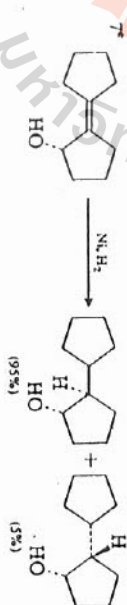
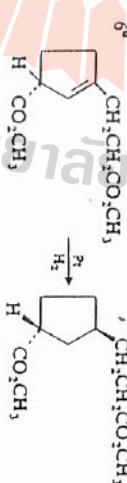
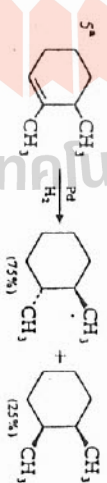
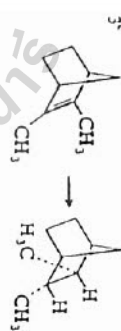
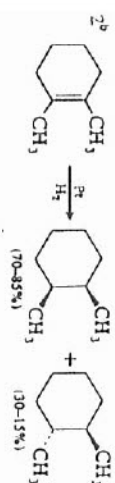
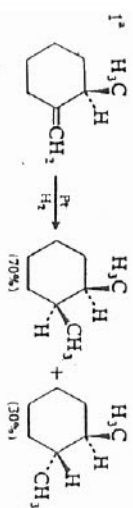
α, β -unsaturated ketones \rightarrow dienes

สำหรับตัวอย่างที่ 3



AIBN = azo-bis-isobutyronitrile

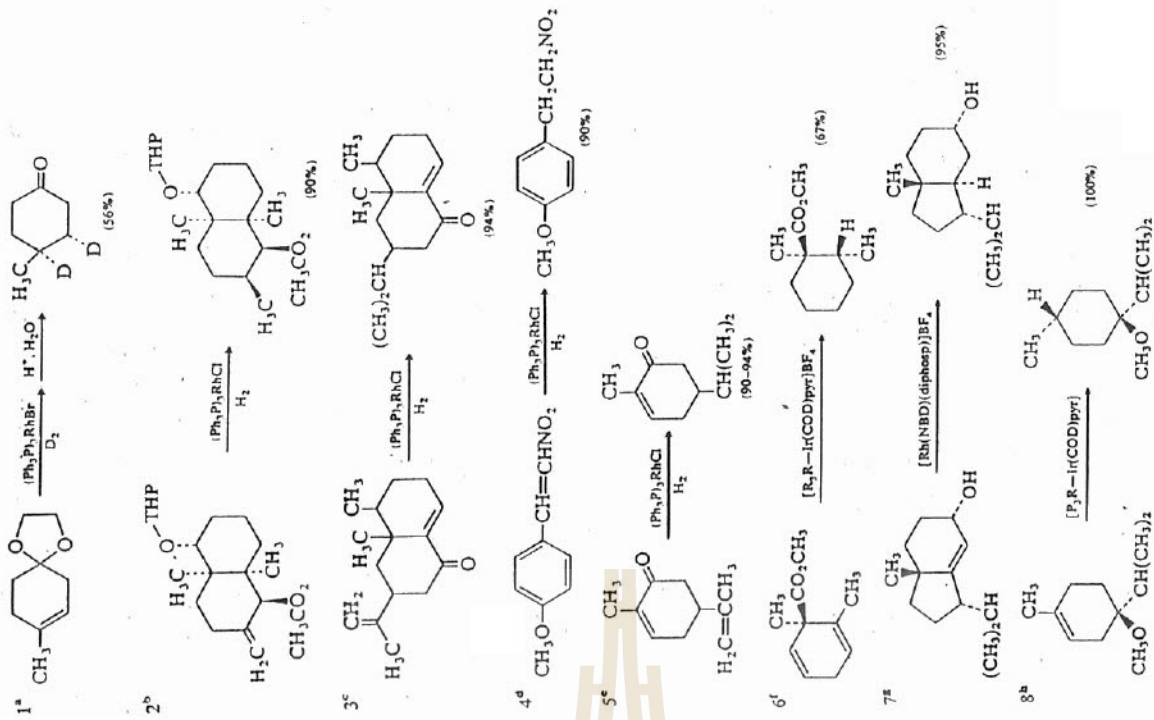


A. Examples of Preferential *syn* Addition from Less Hindered Side

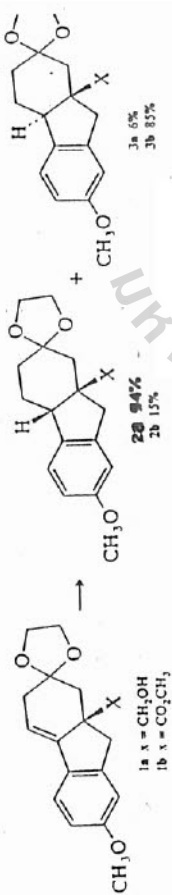
B. Exceptions

- S. Siegel and G. V. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 6082, 6087 (1960).
- C. A. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 5901 (1969).
- K. Alder and W. Rott, *Chem. Ber.* **87**, 161 (1954).
- J. P. Ferris and N. C. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 3522 (1966).
- S. Mitsu, Y. Senda and H. Saito, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **39**, 694 (1966).
- S. Siegel and J. R. Cozart, *J. Org. Chem.* **40**, 3594 (1975).

Scheme 5.2. Homogeneous Catalytic Hydrogenation

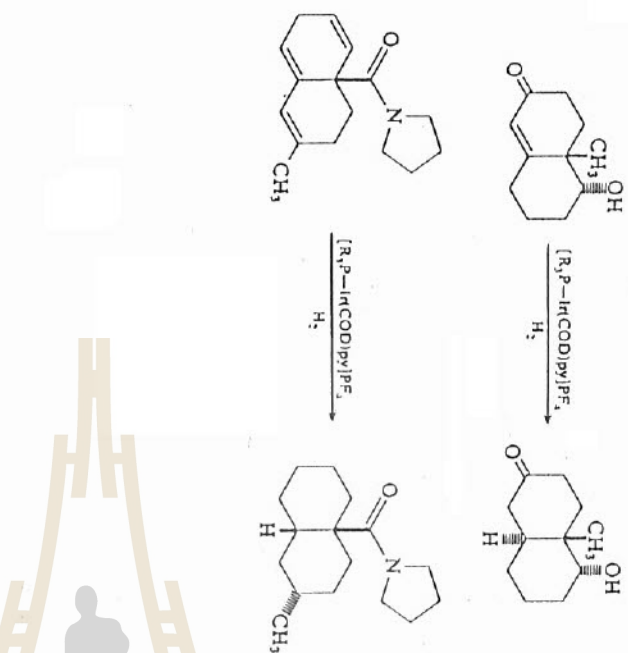


- W. C. Agosta and W. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 3947 (1971).
- E. Piers, W. de Waal, and R. W. Britton, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 5113 (1971).
- M. Brown and L. W. Fiskiewicz, *J. Org. Chem.* **32**, 2013 (1967).
- R. E. Hamon, J. L. Parsons, D. W. Cooke, S. K. Gupta, and J. Schoolenberg, *J. Org. Chem.* **34**, 3684 (1969).
- R. E. Ireland and P. Bey, *Org. Synth.* **53**, 63 (1973).
- A. G. Schultz and P. J. McCloskey, *J. Org. Chem.* **50**, 5905 (1985).
- D. A. Evans and M. M. Morrissey, *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 3866 (1984).
- R. H. Crabtree and M. W. Davis, *J. Org. Chem.* **51**, 2655 (1986).

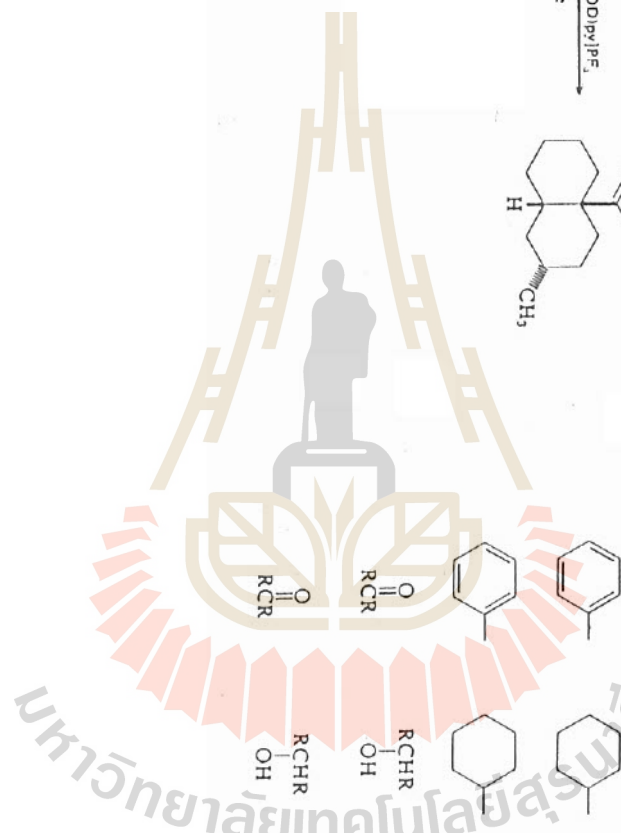


มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

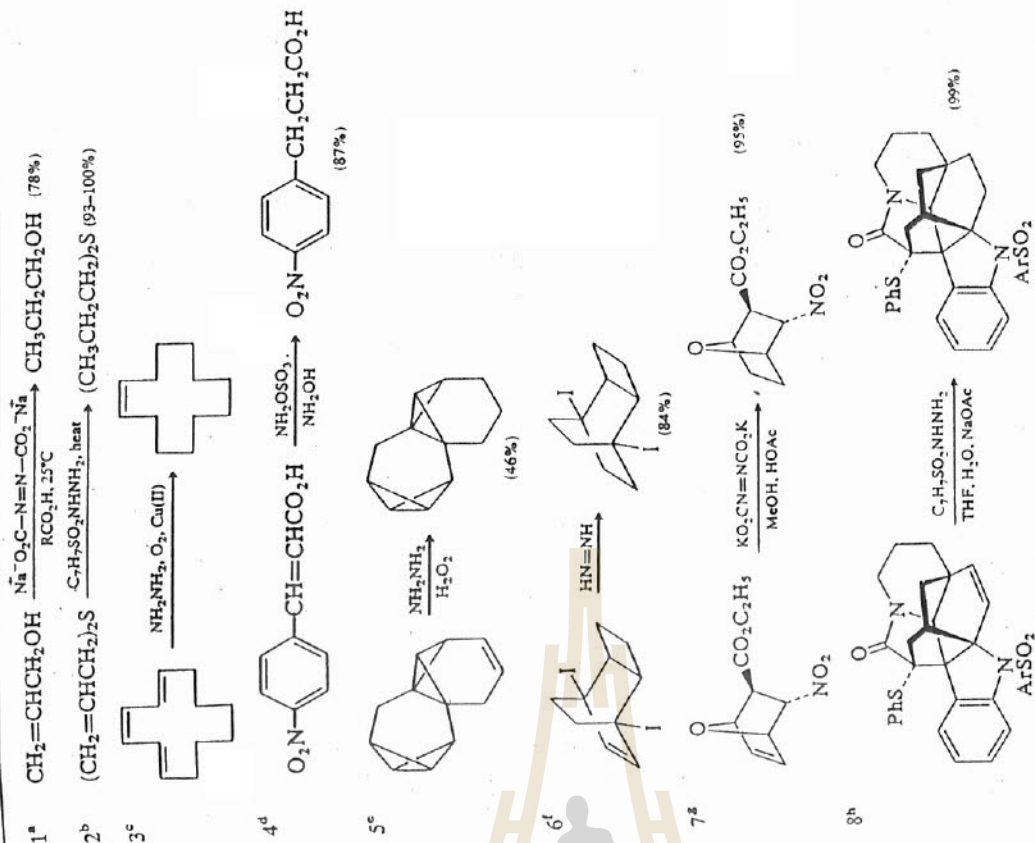
Scheme 5.3. Conditions for Catalytic Reduction of Various Functional Groups*



Functional group	Reduction product	Common catalysts	Typical reaction conditions
<chem>C=C</chem>	<chem>C(O)C</chem>	Pd, Pt, Ni, Ru, Rh	Rapid at R.T. and 1 atm except for highly substituted or hindered cases
<chem>C#C</chem>	<chem>C(O)C</chem>	Pd	R.T. and low pressure, quinoline or lead added to deactivate catalyst
<chem>c1ccc(cc1)C(=O)R</chem>	<chem>c1ccc(cc1)C(O)R</chem>	Rh, Pt	Moderate pressure (5-10 atm), 50-100°C
<chem>c1ccc(cc1)C(=O)R</chem>	<chem>c1ccc(cc1)C(O)R</chem>	Ni, Pd	High pressure (100-200 atm), 100-200°C
<chem>R2C=O</chem>	<chem>R2C(O)H</chem>	Pt, Ru	Moderate rate at R.T. and 1-4 atm, acid-catalyzed
<chem>R2C=O</chem>	<chem>R2C(O)H</chem>	Cu-Cr, Ni	High pressure, 50-100°C



Scheme 5.4. Reductions with Diimide



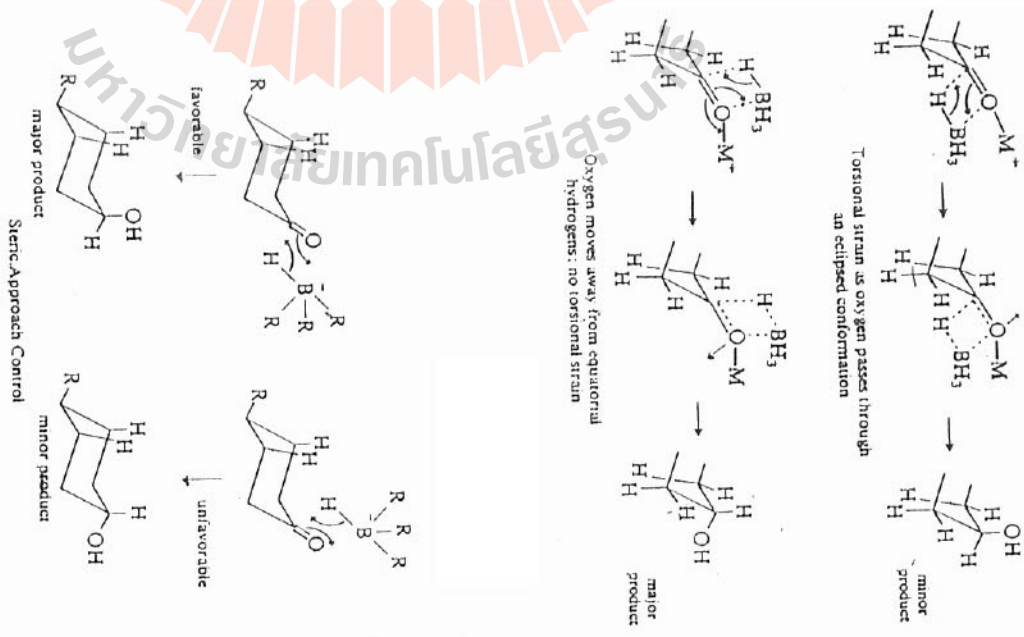
- a. E. E. van Tamelen, R. S. Dewey, and R. J. Timmons, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 3725 (1961).
 b. E. E. van Tamelen, R. S. Dewey, M. F. Lease, and W. H. Pirkle, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 4302 (1961).
 c. M. Ohno and M. Okamoto, *Org. Synth.* **49**, 30 (1969).
 d. W. Durckheimer, *Justus Liebig's Ann. Chem.* **721**, 240 (1969).
 e. L. A. Paquette, A. R. Browne, E. Chamot, and J. F. Blount, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 643 (1980).
 f. J. R. Wiseman and J. J. Vanderbilt, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 7730 (1978).
 g. P. A. Grieco, R. Lis, R. E. Zelle, and J. Finn, *J. Am. Chem. Soc.* **108**, 5908 (1986).
 h. P. Magnus, T. Gallagher, P. Brown, and J. C. Huffman, *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 2105 (1984).

Functional group	Reduction product	Common catalysts	Typical reaction conditions
		Pd	R.T., 1-4 atm, acid-catalyzed
		Pd, Ni	50-100°C, 1-4 atm
		Pd	R.T., 1 atm, quinoline or other catalyst moderator used
		Cu-Cr, Ni	200°C, high pressure
		Ni, Rh	50-100°C, usually high pressure, NH3 added to increase yield of primary amine
		Cu-Cr	Very strenuous conditions required
		Pd, Ni, Pt	R.T., 1-4 atm
		Pd, Pt	R.T., 4-100 atm
		Pd	Order of reactivity: I > Br > Cl > F. bases promote reaction for R = alkyl
		Pt, Pd	Proceeds slowly at R.T., 1-4 atm, acid-catalyzed

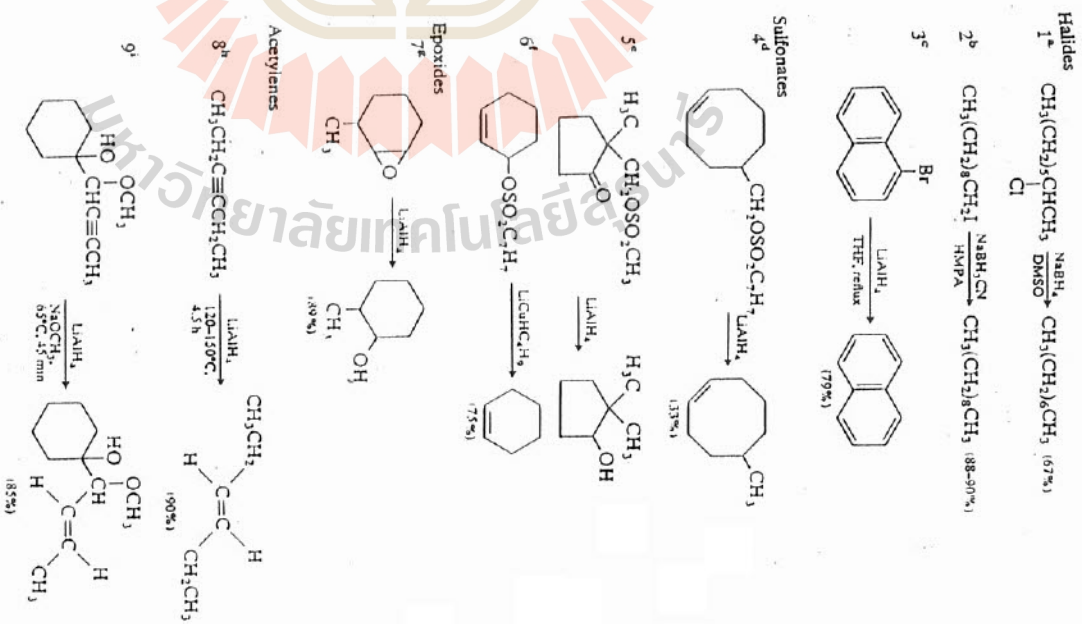
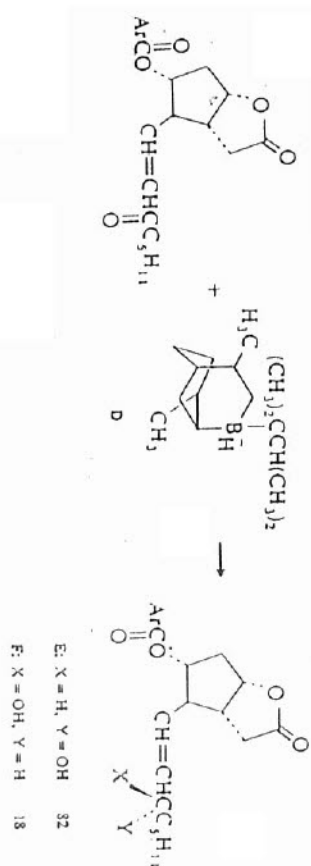
Table 5.2. Relative Reactivity of Hydride-Donor Reducing Agents

Hydride donors	Reduction products ^a						
	Iminium ion	Acyl halide	Aldehyde	Ketone	Ester	Amide	Carboxylate salt
LAIH ₃ ^b	Amine	Alcohol	Alcohol	Alcohol	Alcohol	Amine	Alcohol
LAIH ₂ (OCH ₂ CH ₂ OCH ₂) ₂ ^c	Alcohol	Alcohol	Alcohol	Alcohol	Alcohol	Amine	Alcohol
LAIH(OOC(CH ₃) ₂) ₂ ^d	Aldehyde ^e	Alcohol	Alcohol	Alcohol	Alcohol ^f	Aldehyde ^f	NR
NaBH ₄ ^b	Amine	Alcohol	Alcohol	Alcohol	Alcohol ^f	NR	NR
NaBH ₃ CN ^a	Amine	Alcohol	Alcohol ^f	NR	NR	NR	NR
B ₂ H ₆ ^h	Alcohol	Alcohol	Alcohol	Alcohol	NR	Amine	Alcohol ^f
AlH ₃ ^j	Alcohol	Alcohol	Alcohol	Alcohol	Alcohol	Amine	Alcohol
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{[CH}_3\text{]}_2\text{CHCH-]}_2\text{BH}^t \\ \\ \text{[CH}_3\text{]}_2\text{CHCH}_2\text{-]}_2\text{AlH}^t \end{array}$	Alcohol	Alcohol	Alcohol	NR	Aldehyde ^e	Aldehyde ^e	NR
	Alcohol	Alcohol	Alcohol	Aldehyde ^e	Aldehyde ^e	Aldehyde ^e	Alcohol

- a. Products shown are the usual products of synthetic operations. Where no entry is given, the combination has not been studied or is not of major synthetic utility.
- b. See the general references at the end of the chapter.
- c. J. Malek, *Org. React.* 34, 1 (1985); 36, 249 (1989).
- d. H. C. Brown and R. F. McFarlin, *J. Am. Chem. Soc.* 78, 752 (1956); 80, 5372 (1958); H. C. Brown and B. C. Subba Rao, *J. Am. Chem. Soc.* 80, 5377 (1958); H. C. Brown and A. Tsukamoto, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 1089 (1964).
- e. Reaction must be controlled by use of a stoichiometric amount of reagent and low temperature.
- f. Reaction occurs slowly.
- g. C. F. Lane, *Synthesis*, 135 (1975).
- h. H. C. Brown, P. Heim, and N. M. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 1637 (1970); N. M. Yoon, C. S. Park, H. C. Brown, S. Krishnamurthy, and T. P. Stoeky, *J. Org. Chem.* 38, 2786 (1973); H. C. Brown and P. Heim, *J. Org. Chem.* 38, 912 (1973).
- i. Reaction occurs via the triacyl borate.
- j. H. C. Brown and N. M. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 1464 (1966).
- k. H. C. Brown, D. B. Bigley, S. K. Arora, and N. M. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 7161 (1970); H. C. Brown and V. Varma, *J. Org. Chem.* 39, 1631 (1974).
- l. E. Winterfeldt, *Synthesis*, 617 (1975); H. Reinbeckel, K. Haage, and D. Jahnke, *Organomet. Chem. Res.* 4, 47 (1969); N. M. Yoon and Y. S. Gyoung, *J. Org. Chem.* 50, 2443 (1985).

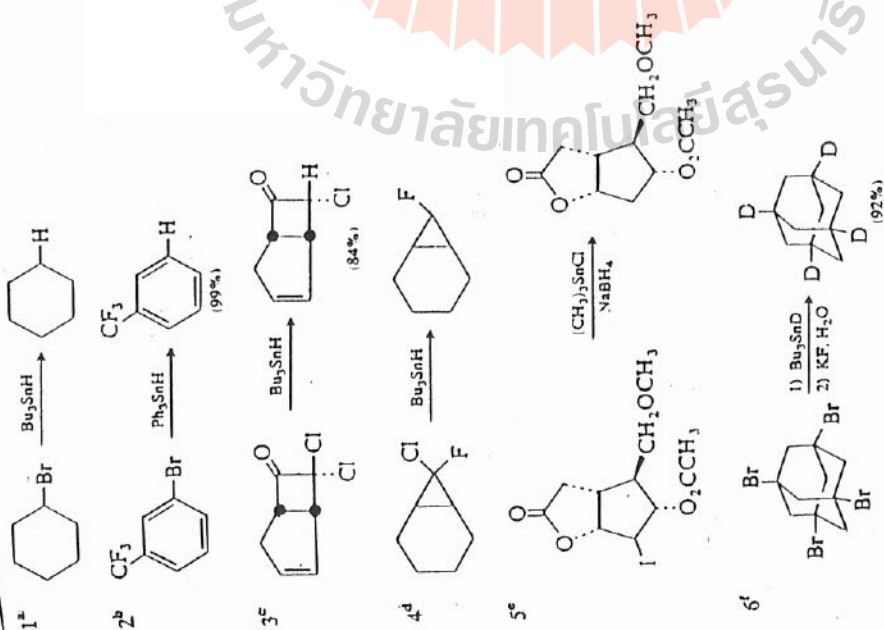


Scheme 5.5. Reduction of Other Functional Groups by Hydride Donors



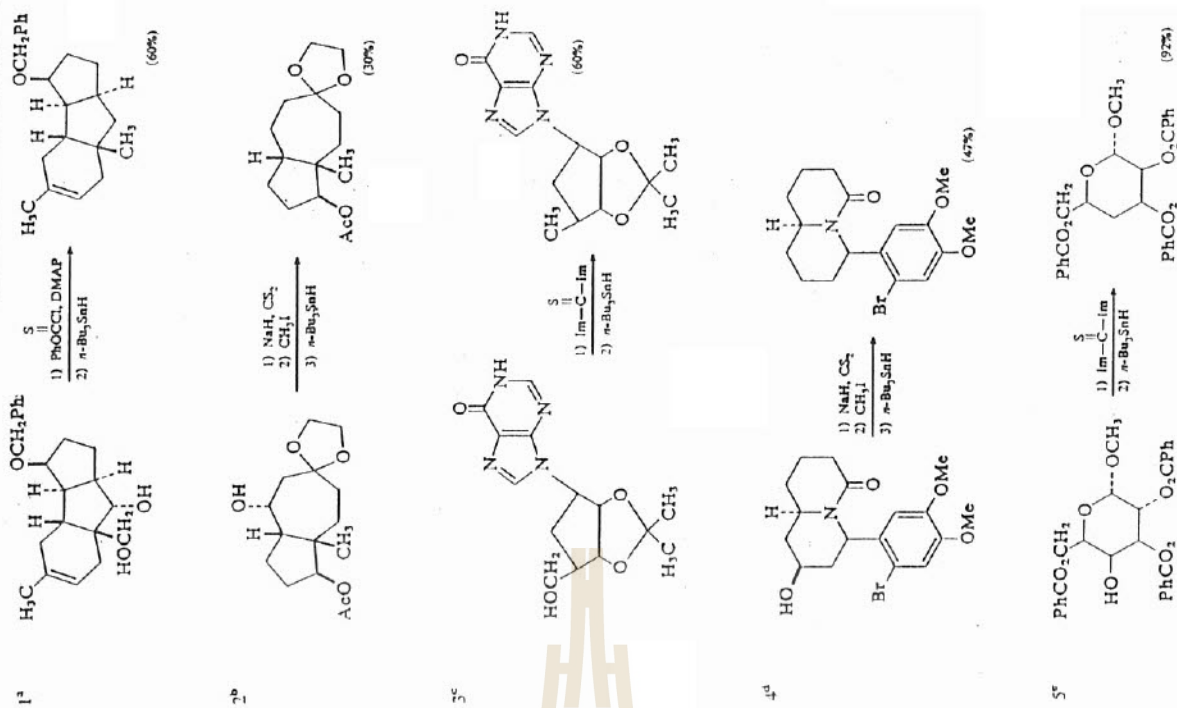
- a. R. O. Hutchins, D. Hoke, J. Keogh, and D. Kohanski, *Tetrahedron Lett.*, 3495 (1969); H. M. Bell, C. W. Vanderlicke, and A. Spehar, *J. Org. Chem.*, 34, 3923 (1969).
- b. R. O. Hutchins, C. A. Milewski, and B. E. Maryanoff, *Org. Synth.* 53, 107 (1973).
- c. H. C. Brown and S. Krishnamurthy, *J. Org. Chem.*, 34, 3918 (1969).
- d. A. C. Cope and G. L. Woe, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 3601 (1963).
- e. A. Eschenmoser and A. Frey, *Helv. Chim. Acta* 35, 1660 (1952).
- f. S. Masamune, G. S. Bates, and P. E. Geophou, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 3686 (1974).
- g. B. Riekoon and W. E. Lamke II, *J. Org. Chem.*, 32, 537 (1967).
- h. E. F. Masoon and L. H. Staugh, *Tetrahedron* 23, 4509 (1967).
- i. D. A. Evans and J. V. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* 102, 774 (1980).

Scheme 5.6. Dehalogenations with Stannanes



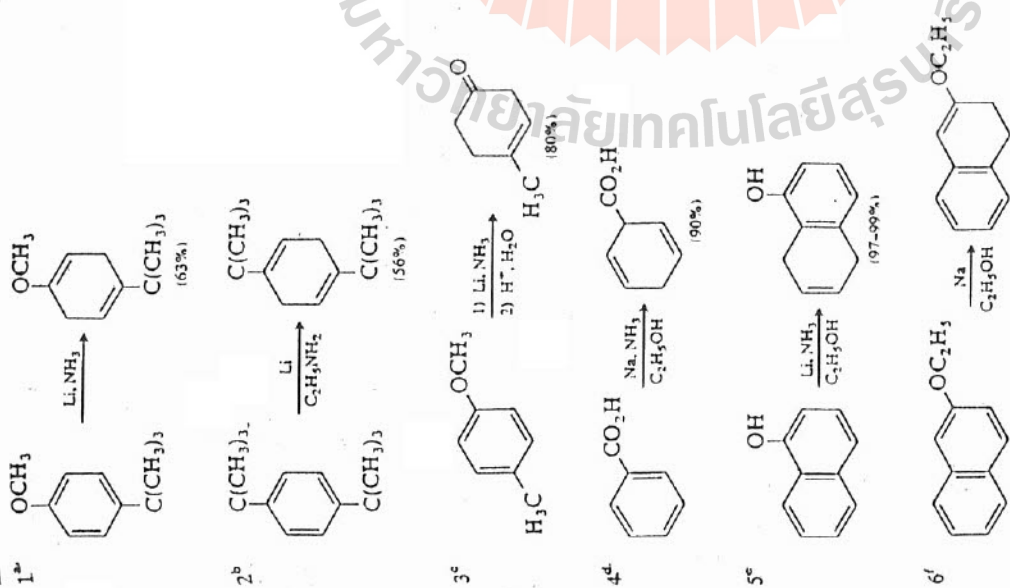
- a. H. G. Kuivila, L. W. Menapace, and C. R. Warner, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 3584 (1962).
 b. D. H. Lorenz, P. Shapiro, A. Stern, and E. I. Becker, *J. Org. Chem.* **28**, 2332 (1963).
 c. W. T. Brady and E. F. Hoff, Jr., *J. Org. Chem.* **35**, 3733 (1970).
 d. T. Ando, F. Namigata, H. Yamataka, and W. Funasaka, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 5719 (1967).
 e. E. J. Corey and J. W. Suggs, *J. Org. Chem.* **40**, 2554 (1975).
 f. J. E. Leibner and J. Jacobus, *J. Org. Chem.* **44**, 449 (1979).

Scheme 5.7. Deoxygenation of Alcohols, via Thiosters and Related Derivatives



- a. H. J. Liu and M. G. Kulkarni, *Tetrahedron Lett.* **26**, 4847 (1985).
 b. C. M. Tice and C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **46**, 9 (1981).
 c. O. Miyashita, F. Kasahara, T. Kusaka, and R. Marumoto, *J. Antibiot.* **38**, 981 (1985).
 d. D. J. Hart and K. Kanai, *J. Org. Chem.* **47**, 1555 (1982).
 e. J. R. Rasmussen, C. J. Slinger, R. J. Kordish, and D. D. Newman-Evans, *J. Org. Chem.* **46**, 4843 (1981).

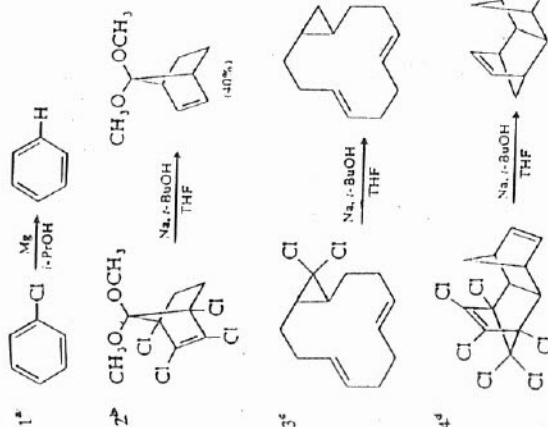
Scheme 5.8. Birch Reduction of Aromatic Rings



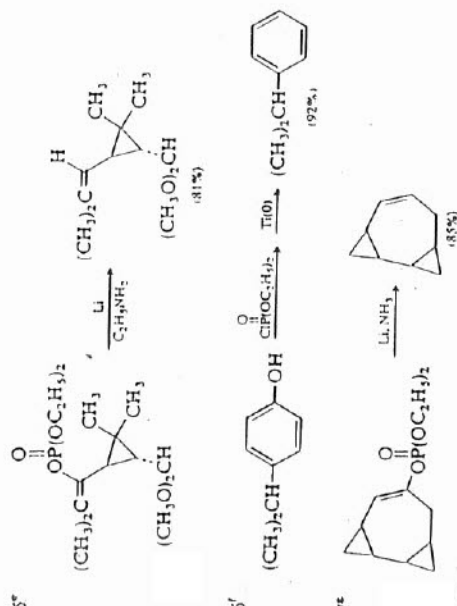
- a. D. A. Bolton, *J. Org. Chem.* 35, 715 (1970).
 b. H. Kwart and R. A. Conley, *J. Org. Chem.* 38, 2011 (1973).
 c. E. A. Braude, A. A. Webb and M. U. S. Sultanbawa, *J. Chem. Soc.*, 3328 (1958); W. C. Agosta and W. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 3947 (1971).
 d. M. E. Kuchne and B. F. Lambert, *Org. Synth.* V, 400 (1973).
 e. C. D. Gutsche and H. H. Peter, *Org. Synth.* IV, 887 (1963).
 f. M. D. Soffer, M. P. Bellis, H. E. Gellerson, and R. A. Stewart, *Org. Synth.* IV, 903 (1963).

Scheme 5.9. Reductive Dehalogenation and Deoxygenation

A. Dehalogenation

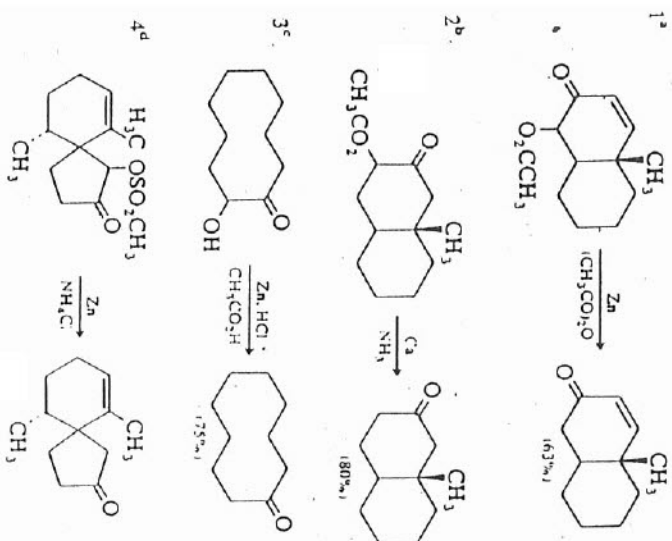


B. Deoxygenation

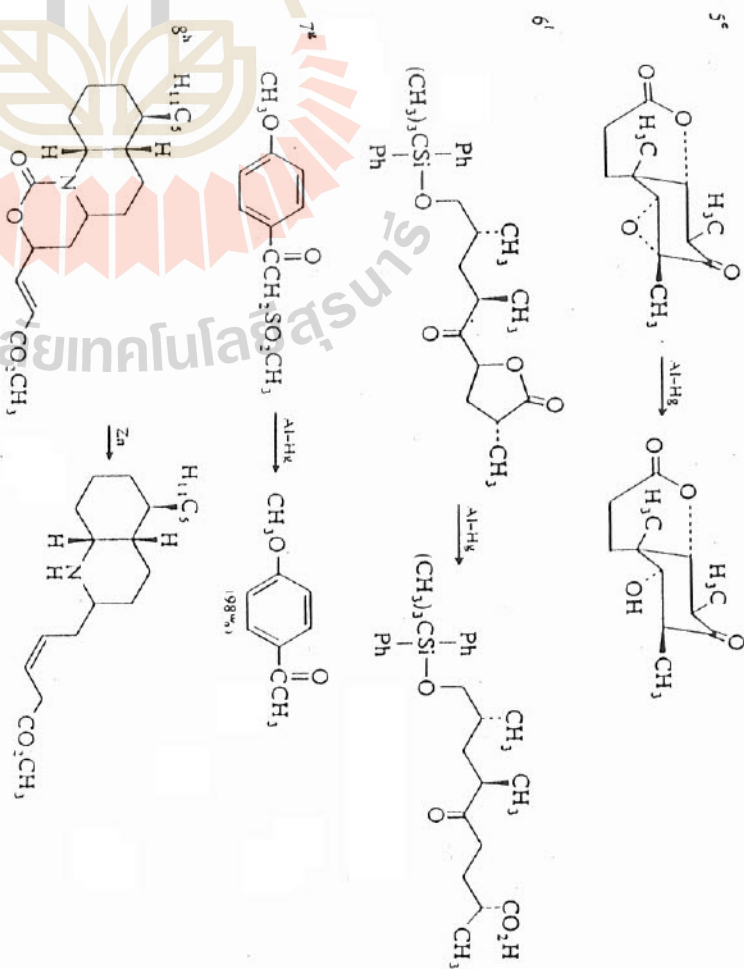


- a. D. Bryce-Smith and B. J. Wakefield, *Org. Synth.* 47, 103 (1967).
 b. P. G. Gassman and J. L. Marshall, *Org. Synth.* 48, 68 (1968).
 c. P. G. Gassman, J. Seiser, and E. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 1673 (1971).
 d. B. V. Lap and M. N. Paddon-Row, *J. Org. Chem.* 44, 4979 (1979).
 e. S. C. Welch and T. A. Valdes, *J. Org. Chem.* 42, 2108 (1977).
 f. S. C. Welch and M. E. Walter, *J. Org. Chem.* 43, 4797 (1978).
 g. M. R. Detty and L. A. Paquette, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 821 (1977).

Scheme 5.10. Reductive Removal of Functional Groups from α -Substituted Carbonyl Compounds

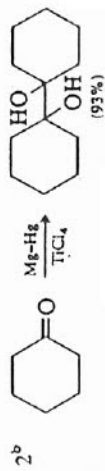
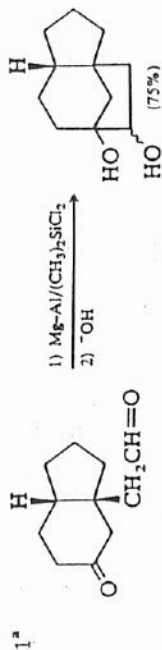


Scheme 5.10—continued

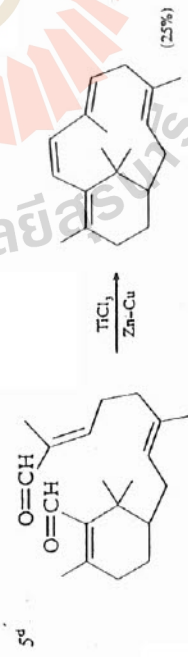
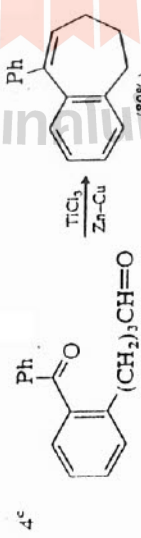
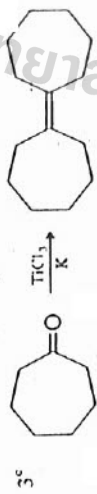


- R. B. Woodward, F. Sondheimer, D. Taub, K. Heuser, and W. M. McLamore, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 4223 (1952).
- J. A. Marshall and H. Roebke, *J. Org. Chem.* **34**, 4188 (1969).
- A. C. Cope, J. W. Barthel, and R. D. Smith, *Org. Synth.* **IV**, 218 (1963).
- T. Iwuka, K. Hayashi, H. Minakata, and Y. Inubushi, *Tetrahedron Lett.*, 159 (1979).
- E. J. Corey, E. J. Trybulski, L. S. Melvin, Jr., K. C. Nicolaou, J. A. Sestri, R. Lett, P. W. Sheldrake, J. R. Falck, D. J. Brunelle, M. F. Haslanger, S. Kim, and S. Yoo, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 4618 (1978).
- P. A. Grieco, E. Williams, H. Tanaka, and S. Gilman, *J. Org. Chem.* **45**, 3537 (1980).
- E. J. Corey and M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 1639 (1964).
- L. E. Overman and C. Fukaya, *J. Am. Chem. Soc.* **102**, 1454 (1980).

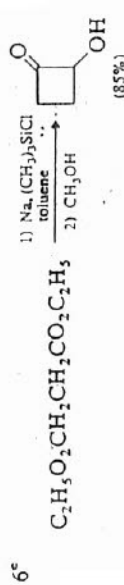
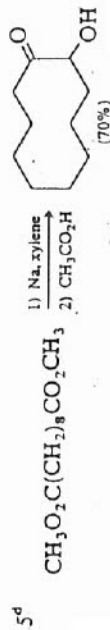
A. Pinacol Formation



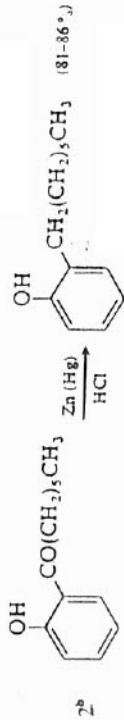
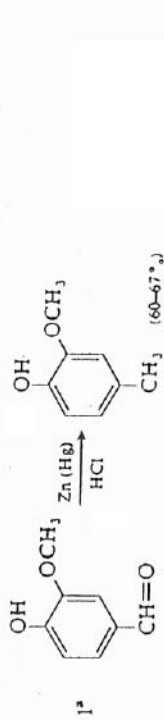
B. Alkene Formation



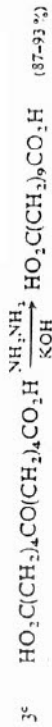
C. Acyloin Formation



Clemmensen



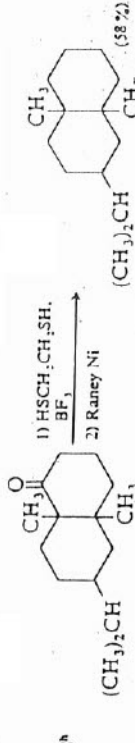
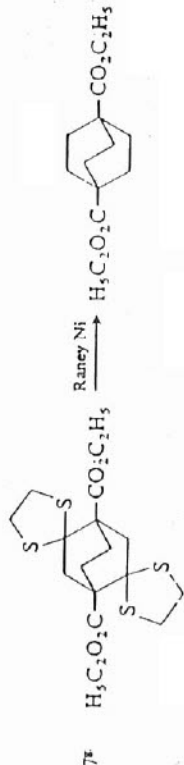
Wolff-Kishner



Tosylhydrazone Reduction

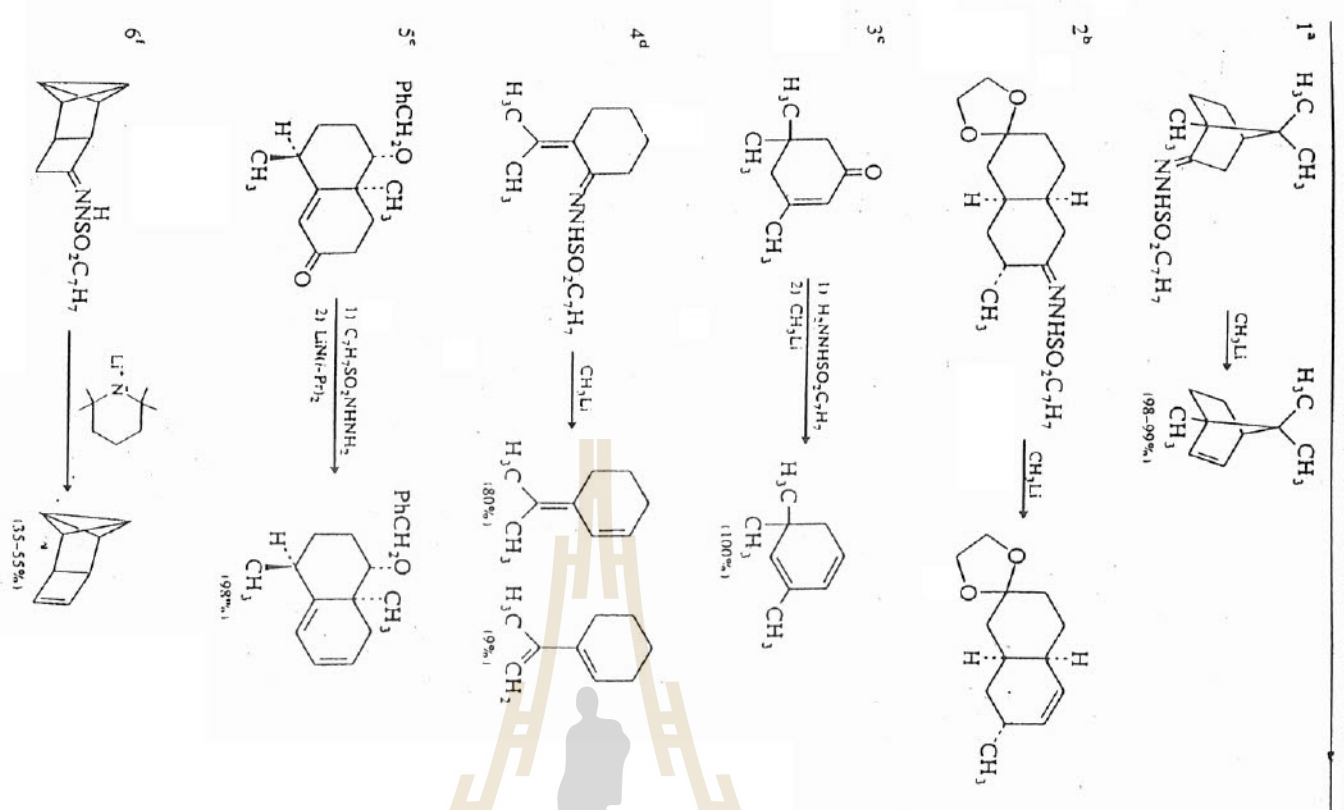


Thioether Desulfurization



a. E. J. Corey and R. L. Danheiser, *J. Am. Chem. Soc.* 93, 7318 (1971).
 b. E. J. Corey, R. L. Danheiser, and S. Chandrasekaran, *J. Org. Chem.* 41, 260 (1976).
 c. I. E. McMurry, M. P. Fleming, K. L. Kee, and L. R. Krupski, *J. Org. Chem.* 43, 3255 (1978).

a. R. Schwarz and H. Hering, *Org. Synth.* IV, 203 (1963).
 b. R. R. Read and J. Wood, Jr., *Org. Synth.* III, 444 (1955).
 c. L. J. Durham, D. J. McLeod, and J. Cason, *Org. Synth.* IV, 510 (1963).
 d. D. J. Cram, M. R. V. Sahvun, and G. R. Knox, *J. Am. Chem. Soc.* 85, 1111 (1963).



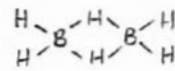
Hydroboration

Organoboranes

① Hydroboration ของ alkenes hydroborating reagents = BH_3 , RBH_2 หรือ R_2BH \Rightarrow electrophiles

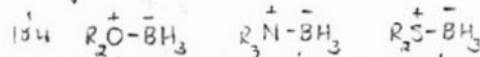
สารตัว borane

pure borane ง่าย ๆ ในรูป



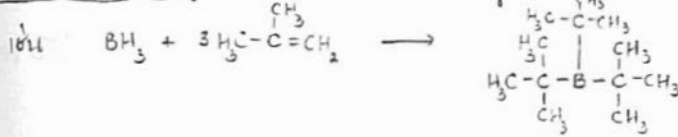
diborane

เมื่ออยู่ใน aprotic solvents ก็เป็น electron donors ของรูปในรูปของ adducts

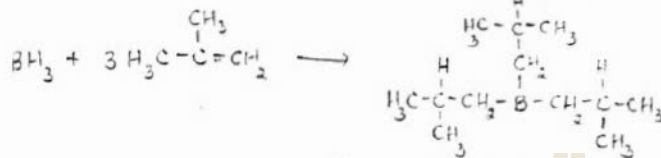


stereochemistry

B ระเบิดที่ C ที่จะมีหมู่แทนที่น้อย เพราะเกี่ยวข้องกับ steric effect ส่วน H ระเบิดที่ C ที่จะมีหมู่แทนที่มาก \Rightarrow anti Markovnikov



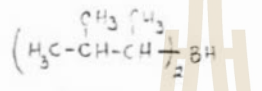
เกิด nonbonded repulsion มาก เมื่อ B ระเบิดที่ C ที่จะมีหมู่แทนที่มาก



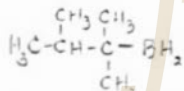
เกิด nonbonded repulsion น้อยกว่า เมื่อ B ระเบิดที่ C ที่จะมีหมู่แทนที่น้อย

ดูตัวอย่างใน Table 4.4 ในหนังสือ

ทบทวน disiamylborane =



thexylborane =



} ใช้ร่วมกับ $BH_3 +$ alkene

Hydroboration เป็น syn addition

ดูใน molecular orbitals ในหนังสือ เป็นกระบวนการเกิด interaction ระหว่าง HOMO ของ alkene (p orbital) กับ p orbital ของ B ใน four-center transition state

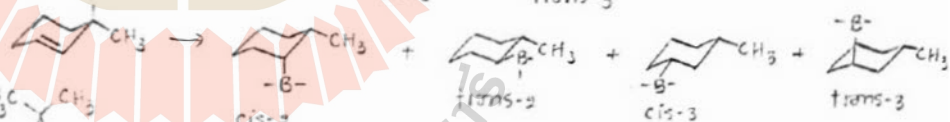
stereoselectivity :

สิ่ง hydroborating reagent มีอิทธิพลต่อ selectivity ของตำแหน่งที่ B จะไป attack ซึ่งดู ตัวอย่างใน Table 4.5 ในหนังสือ

3-methylcyclopentene =



3-methylcyclohexene =



7,7-dimethylnorbornene =



Hydroboration มี thermal reversibility ที่ $T > 160^\circ C$ ดูในหนังสือ เกิด series ของ eliminations และ additions ทำให้เกิด migration ของ B ได้ alkylboranes ที่มี steric effect หรือที่คิด ตัวอย่างในหนังสือด้วย

ปฏิกิริยาที่อินทรีย์เคมี ดูใน Scheme 4.9 ในหนังสือ

mechanism สารตัว hydroboration-oxidation เมื่ออินทรีย์ alcohols ดูในหนังสือ R-O-B bond ถูก hydrolyze เป็น ROH ใน alkaline aqueous solution โดยแทนที่ C-B bond ด้วย C-O bond และ retention of configuration

Oxidizing agents ก็ใช้ oxidize R_3B (organoboranes) ได้แก่ H_2O_2 , O_2 หรือ amine oxides ($R_3N^+-O^-$)

สารตัว hydroboration-oxidation เมื่ออินทรีย์ aldehydes และ ketones oxidizing agents = $Cr(VI)$

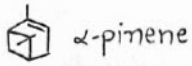
สารตัวแทนที่ B ด้วย amino group reagents ก็ใช้ได้แก่

1. NH_2Cl (chloramine) หรือ NH_2SO_3H (hydroxylamine-O-sulfonic acid) \Rightarrow สารตัว 1 $^\circ$ -amines
2. RN_3 (alkyl หรือ aryl azides) หรือ HNR \Rightarrow สารตัว 2 $^\circ$ -amines

ดู mechanisms ในหนังสือ ของทั้ง 1 $^\circ$ -amines และ 2 $^\circ$ -amines

Enantioselective hydroboration กับ chiral organoboranes

ที่นิยมมากที่สุดคือ bis(isopinocampheyl) borane ดูการเตรียมในแล็บ



จึงมี enantioselectivity สูง เมื่อใช้กับ Z -disubstituted alkenes ตั้งแต่องานในแล็บ ซึ่งโดยปกติแล้ว F จะมี steric effect น้อยกว่า G จึงทำให้ enantioselectivity สูง ถ้าใช้กับ E -alkenes จะมี enantioselectivity ต่ำมาก

trans-dimethylborolane ดูวิธีการเตรียม และ การแยกออกจาก cis isomer ในแล็บ โดยใช้ chiral aminoalcohol

จึงมี enantioselectivity สูง เมื่อใช้กับ internal alkenes ถ้าใช้กับ terminal alkenes enantioselectivity จะต่ำมาก

③ Hydroboration ของ alkynes ที่นิยมใช้ catecholborane (disubstituted borane)

ดูในแล็บนี้ จะพบการเกิด syn addition ของ catecholborane protonolysis ด้วย acetic acid ใน Z -alkenes oxidation ด้วย H_2O_2 ใน ketones

ทำ E กับ Br_2 ในแล็บ ใน vinyl bromide "anti addition" ดู mechanism ในแล็บนี้ เกิด anti addition ของ Br_2 และ anti elimination ของ Br^- กับ B

นอกจาก catecholborane แล้ว ยังมีกรณีใช้ $9-BBN$ และ dibromoborane ตั้งแต่องานในแล็บ

เมื่อทำ E กับ internal alkynes ตามด้วย protonolysis ด้วย $MeOH$ \Rightarrow ใน Z -alkenes

อยู่ในรูป $Br_2^-BH-S^+(C_2H_5)_2$ ใช้สังเคราะห์ E-vinyl iodides จาก terminal alkynes



Table 4.4. Regioselectivity of Diborane and Alkylboranes toward Representative Alkenes

Percent of Boron Added at Less Substituted Carbon				
Hydroborating reagent	1-Hexene	2-Methyl-1-butene	4-Methyl-2-pentene	Styrene
Diborane ^a	94	99	57	80
Chloroborane-dimethyl sulfide ^b	99	99.5	—	98
Disiamylborane ^a	99	—	97	98
Triethylborane ^c	94	—	66	95
Triisobutylborane ^d	99	99	97	99
9-BBN ^e	99.9	99.8*	99.8	98.5

* data for 2-methyl-1-pentene

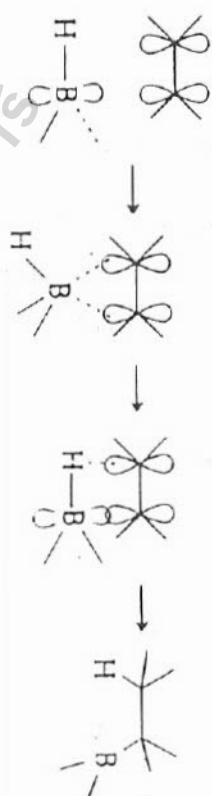
^a G. Zweifel and H. C. Brown, *Org. React.* 13, 1 (1965).

^b H. C. Brown, N. Ravindran, and S. U. Kulkarni, *J. Org. Chem.* 44, 2417 (1969); H. C. Brown and U. S. Racheria, *J. Org. Chem.* 51, 895 (1986).

^c H. C. Brown and G. Zweifel, *J. Am. Chem. Soc.* 82, 4708 (1960).

^d H. C. Brown, J. A. Sikorski, S. U. Kulkarni, and H. D. Lee, *J. Org. Chem.* 45, 4540 (1980).

^e H. C. Brown, E. F. Knights, and C. G. Scouten, *J. Am. Chem. Soc.* 96, 7765 (1974).



มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

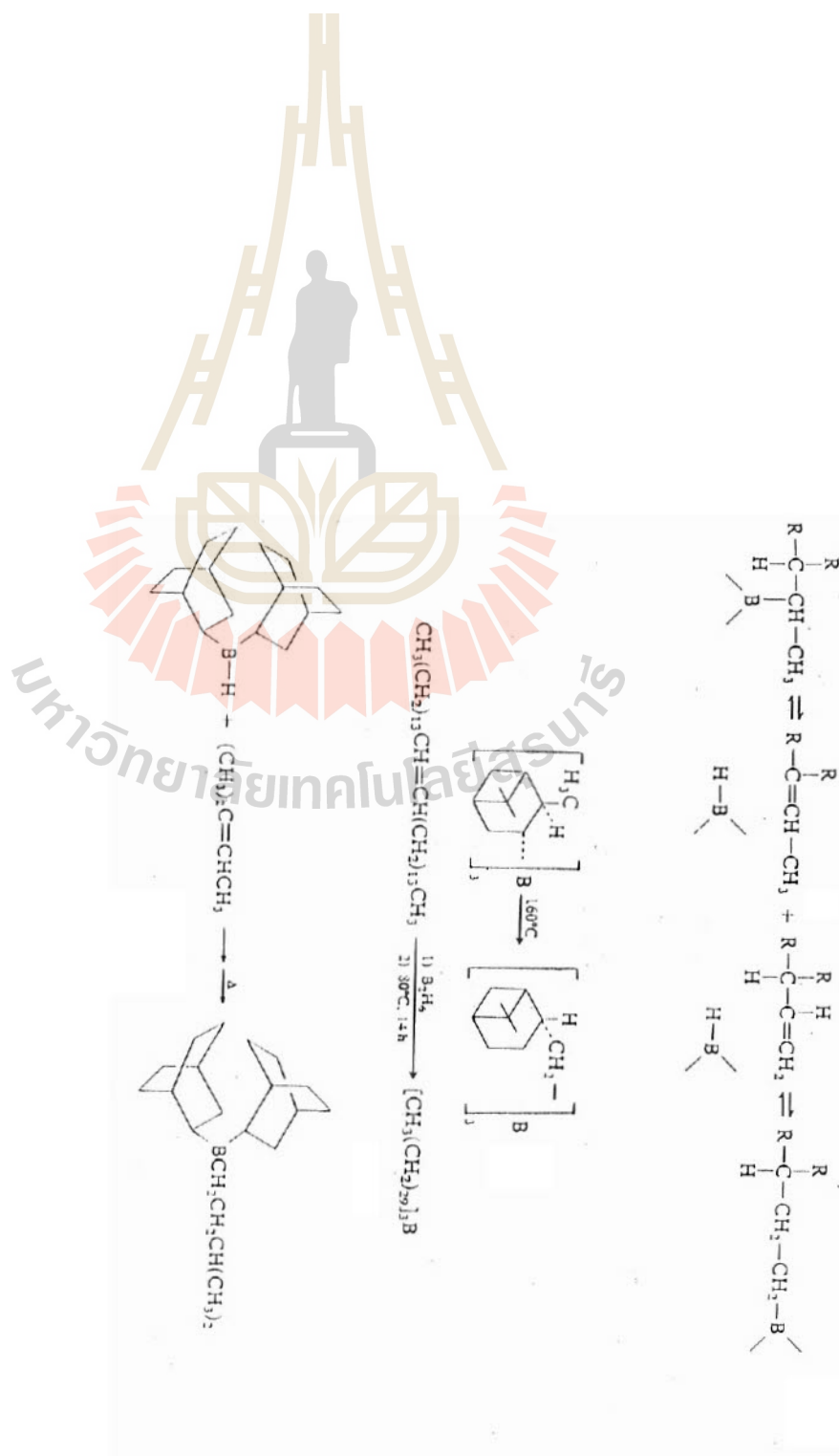
Table 4.5. Stereoselectivity of Hydroboration of Cyclic Alkenes^a

Hydroborating reagent	Product composition ^b								
	3-Methylcyclopentene			3-Methylcyclohexene				7,7-Dimethylnorbornene	
	<i>trans</i> -2	<i>cis</i> -3	<i>trans</i> -3	<i>cis</i> -2	<i>trans</i> -2	<i>cis</i> -3	<i>trans</i> -3	<i>exo</i>	<i>endo</i>
Borane	45	55		16	34	18	32	22	78 ^c
Disiamylborane	40	60		18	30	27	25	—	—
9-BBN	25	50	25	0	20	40	40	3	97

a. Data from H. C. Brown, R. Liotta, and L. Brener, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 3427 (1977), except where noted otherwise.

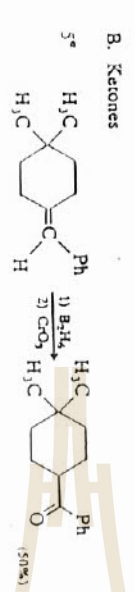
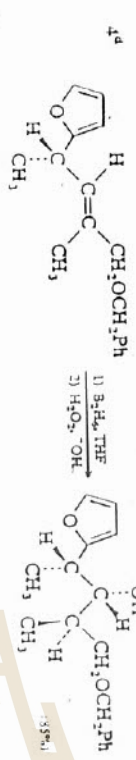
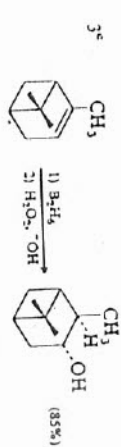
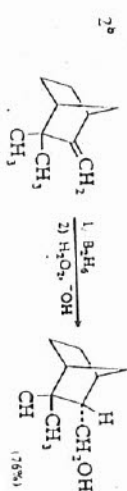
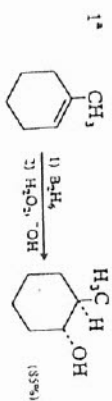
b. Product composition refers to methylcycloalkanol formed by subsequent oxidation.

c. H. C. Brown, J. H. Kawakami, and K.-T. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 2209 (1973).

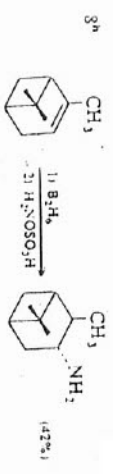


Scheme 4.9. Alcohols, Ketones, Aldehydes, and Amines from Organoboranes

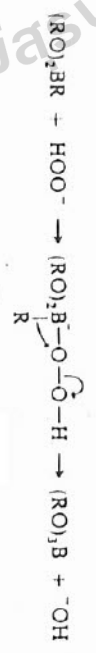
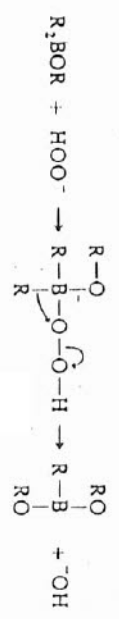
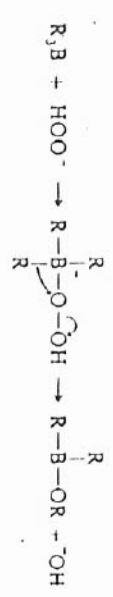
A. Alcohols

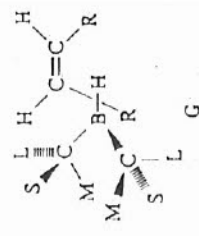
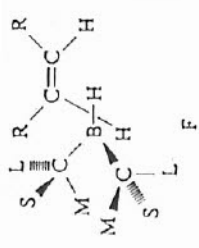
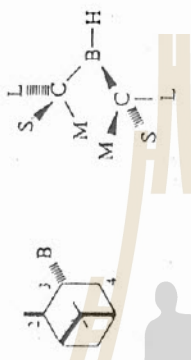
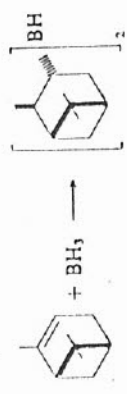
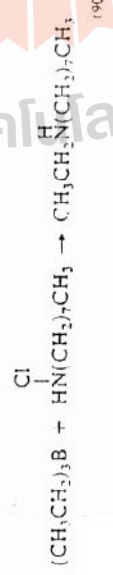
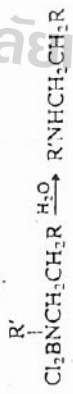
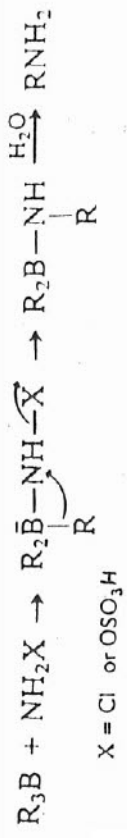


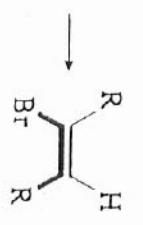
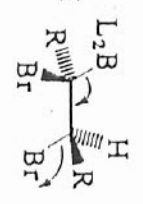
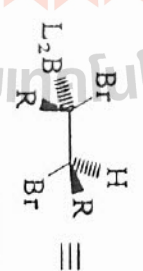
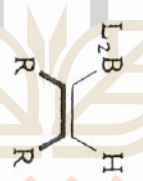
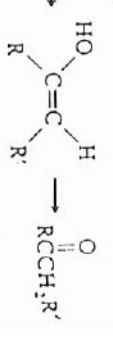
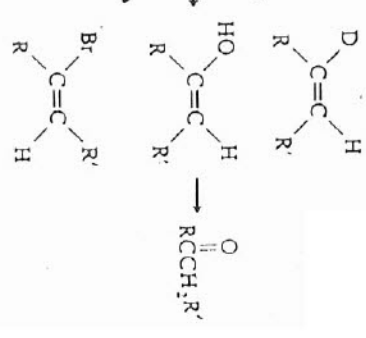
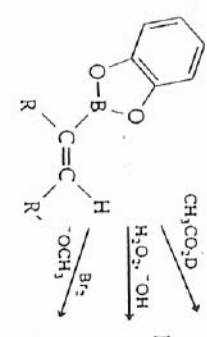
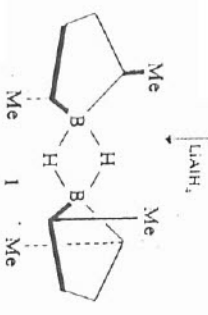
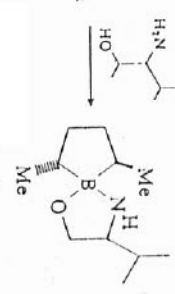
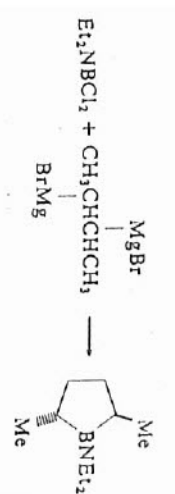
C. Amines



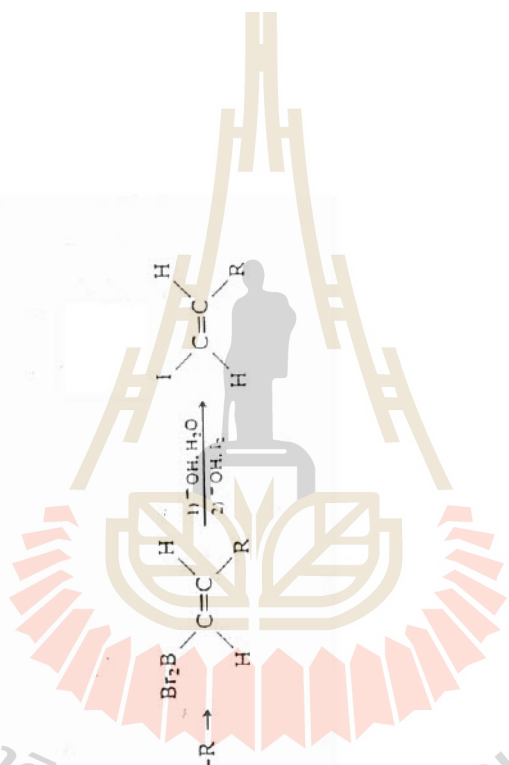
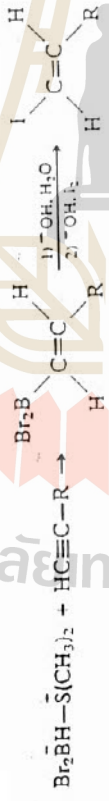
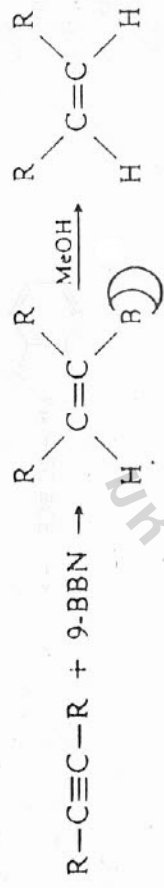
มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี





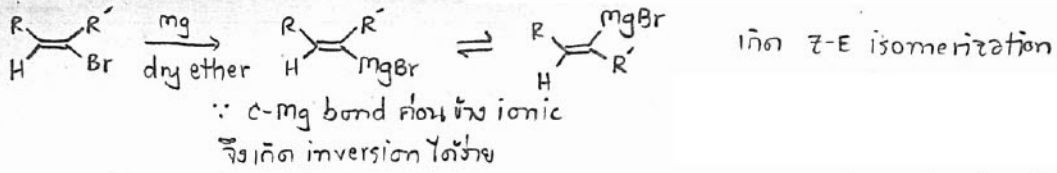


มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี



มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

Girdard reagents จาก vinyl halides

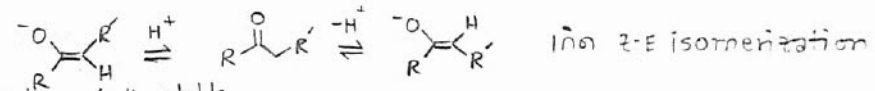


ดูตัวอย่างกรณีเกิด isomerization ของ cis- และ trans-1-hexenylmagnesium bromide ในหนังสือ ทำได้ mixt ของ cis- และ trans-2-heptenoic acids

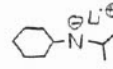

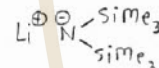
ดู Table 8.8 ในหนังสือ ซึ่งแสดง stereoselectivity ของกรณีเกิด Girdard reagents จาก stereochemically pure vinyl halides และ subsequent reaction กับ CO_2 จากนั้น Z-vinyl halides จะให้ Z-RMgX เป็น major product และ E-vinyl halides จะให้ E-RMgX เป็น major product

วิธีที่ทำการเกิด isomerization ของ RMgX เหนือกว่าคือกรณี CuI (cuprous iodide) ลงไป ดังตัวอย่างใน

Enolate



ดู Table 9.3 ในหนังสือ ซึ่งแสดงผลของ ketone structure และ base ที่มีต่อ enolate geometry


- เมื่อ LICA = lithium isopropylcyclohexylamide 
- LIMP = lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidide 
- LHDS = lithium hexamethyldisilazide 

พิกัด N-Si > N-C
 และพิกัด Si-C > C-C } มีผลต่อการเกิด Z หรือ E
 Z > E ? ขึ้นอยู่กับ
 ของ $(\text{Me}_2\text{PhSi})_2\text{LiLi}$

ดูในหนังสือ แสดง cyclic transition state

- ถ้า R' มีขนาดใหญ่มาก \Rightarrow 9.27 ไม่เสถียร จึงให้ Z-enolate > E-enolate
- ถ้า L มีขนาดใหญ่มาก \Rightarrow 9.29 ไม่เสถียร จึงให้ E-enolate > Z-enolate เช่นในกรณีของ LIMP

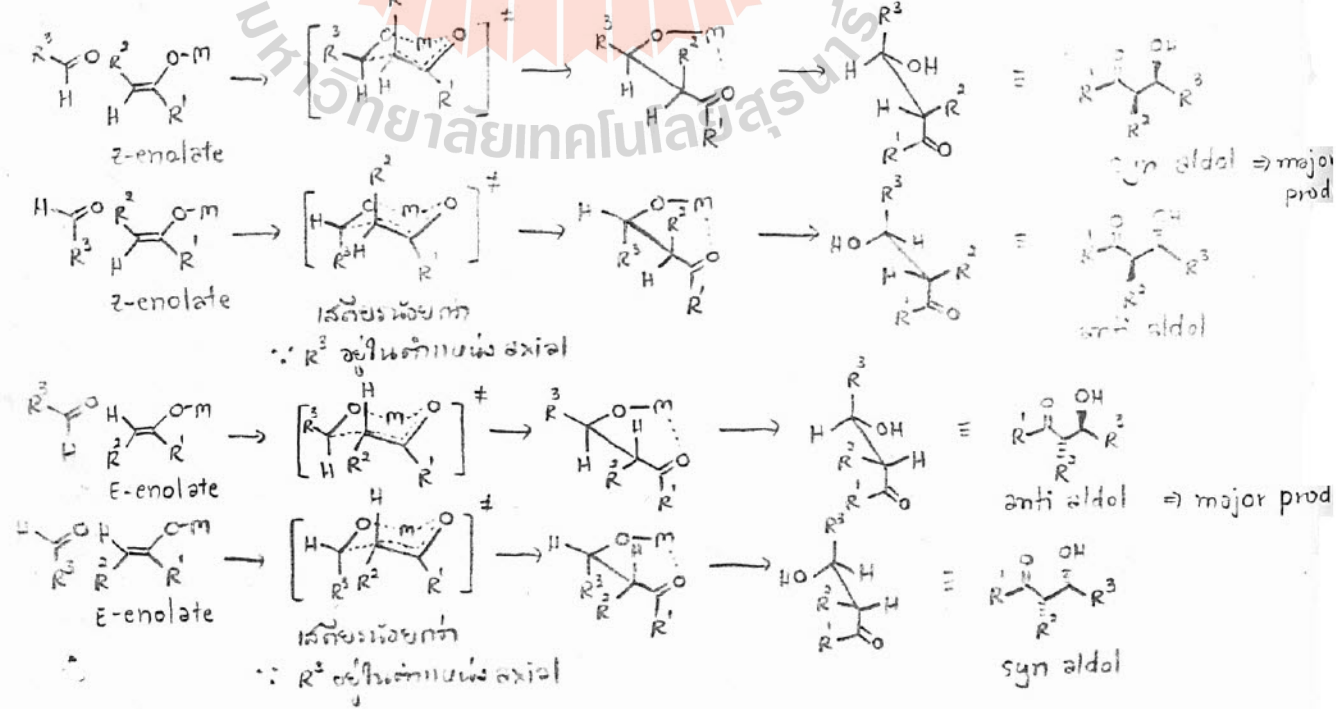
i-Pr, t-Bu, Ph, Mesityl ( = mesitylene) \Rightarrow จัดเป็น group ขนาดใหญ่ \therefore Z > E

HMPA (hexamethylphosphorus triamide)  ทำให้ cyclic transition state ไม่เกิด

① Syn-anti selectivity

ดูตัวอย่าง aldol condensation ในหนังสือ กรณีเกิด Z-enolate จะให้ syn product

mechanism: Zimmerman model E-enolate จะให้ anti product



ดูตัวอย่างปฏิกิริยาของ epoxide ในแอลกอฮอล์

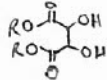
จาก 6.55 → 6.56 โดยใช้เบส เกิด ring opening แบบ S_N2 ทำให้ได้ trans-diol เป็น major product

แต่ใช้ acid เป็น catalyst เกิด carbocation ทำให้ได้ mixtures ของ cis- และ trans- diols ในปริมาณที่ไม่ต่างกันมาก

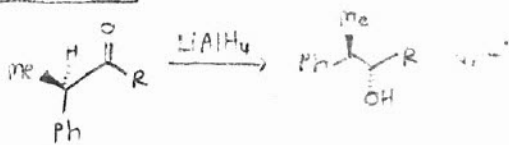
5) Heteroatom chelation effects

neighboring group effects ดูตัวอย่าง epoxidation ของ double bond ด้วย peroxycarboxylic acid เมื่อมี OH group อยู่ในตำแหน่ง allylic ในแอลกอฮอล์ ⇒ O จะจับกับคาร์บอนติดกับ OH และดึง H ของ hydrogen ได้ง่ายขึ้น

Sharpless asymmetric epoxidation ในแอลกอฮอล์ ⇒ เกิด complex ระหว่าง titanium ion กับ allylic alcohol, tartrate ester และ t-BUOOH product จะเป็น syn หรือ anti ขึ้นอยู่กับ (+) หรือ (-)-tartrate



Cram's rule



anti product	yield
Me	48%
Et	52%
i-Pr	70%
t-Bu	96%

และกรณี $R_2=C_1-C_2-R$ interaction $> R_2-C_1-C_2$ interaction (ดู mechanism ในแอลกอฮอล์ประกอบ)

ดู mechanism ในแอลกอฮอล์ ⇒ ต่างจากที่โดยทั่วไปในเรื่อง reduction แต่

⇒ assume ปฏิกิริยาเป็นแบบ kinetically controlled R_2 อยู่กับ C_1 และ "H" ติดกับตัว R_2

Zinc borohydride reduction ในแอลกอฮอล์ ให้ 6.66 ได้ 100% แต่ถ้าใช้ $LiAlH_4$ ให้ 6.67 ได้ 100% = 6.67 100%

reducing agent O ได้มีลิเทียม Zn

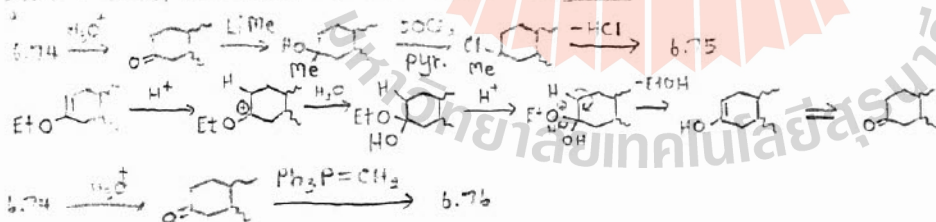
Stereocenter in cyclic systems

1) Markovnikov/anti-Markovnikov selectivity ในแอลกอฮอล์

ถ้าใช้ HBr จะได้ Markovnikov product เป็น major product

ถ้าใช้ diborane ตามด้วย oxidation จะได้ 6.72 : 6.73 = 26:74 เมื่อเปลี่ยนจาก diborane เป็น $BF_3 \cdot OEt_2$ จะได้ 6.74 ได้ 100%

รวม: ผลที่ได้ สำหรับหนึ่งของ double bond ในแอลกอฮอล์



2) การเกิด double bond ใน ring



การเกิด double bond โดย $E2$ elimination reactions
 ถ้าใช้ internal base ⇒ จะเกิด syn elimination
 ถ้าใช้ external base ⇒ จะเกิด anti elimination

กับรับ anti elimination สิ่งที่แตกต่างกันระหว่าง cyclic และ acyclic compounds คือ พันธะ C-C ใน ring ไม่สามารถ rotate ได้ แต่สิ่งที่เป็นข้อยกเว้นคือได้ more substituted alkene เป็น product

กับรับ syn elimination จะได้ less substituted alkene เป็น product เพราะ less substituted β hydrogen ถูกดึงได้เร็วกว่า
 (mCPBA = c1ccc(cc1)C(=O)O)

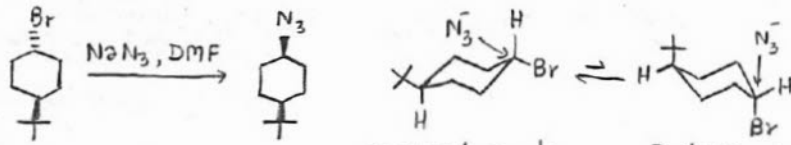
Bredt's rule carbon-carbon double bonds ไม่สามารถเกิดที่ bridgehead atoms ใน bicyclic rings ที่มีขนาดเล็กลง ⇒ เพราะจะมี strain มาก ดูตัวอย่างในแอลกอฮอล์ แสดงปฏิกิริยาของ 2-bromonorbornane

ดูตัวอย่างของ alkenes ซึ่งไม่สามารถเกิดได้ใน Figure 6.1 ในแอลกอฮอล์ ⇒ S = ผลรวมของจำนวน bridged atoms - 2 หมายถึง bridge ที่มี double bond อยู่

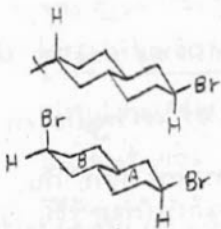
สังขรูป [3.3.1] bicyclic systems จะเห็นว่า  ไม่สามารถเกิดได้ แต่  สามารถเกิดได้

③ Diastereocontrol

S_N2 reaction



approach angle
ก่อนทำปฏิกิริยา เกิดได้เร็วถ้า ทำใน equilibrium shift ควบคุมเวลา



เกิด 3 ได้อีกมาก ๆ วิธีแก้คือ เริ่มอุณหภูมิต่ำ และใช้ polar solvent เช่น DMF, DMSO
↳ อาจทำให้เกิด elimination หรือ decomposition ได้

เพราะ Br ใน ring B เท่านั้นที่เกิด

ดูตัวอย่างการเกิด S_N2 เมื่อ leaving group อยู่ในตำแหน่ง equatorial ในกรณีนี้ backside of the OTs group ในตำแหน่ง axial เกิดไม่ชัด

Ene reaction indirect substitution reaction ของ compound ที่มี double bond ด้วย alkene ที่มี allylic H

ดูตัวอย่างใน แผ่นใส ⇒ 6.113 และ 6.114 เป็น transition state ของ 6.109 E คือ Lewis acid boatlike 50 ในตำแหน่ง equatorial แต่ ms transfer ของ H เกิดได้ดี จึงได้ product ที่มี OH ซ้ำ

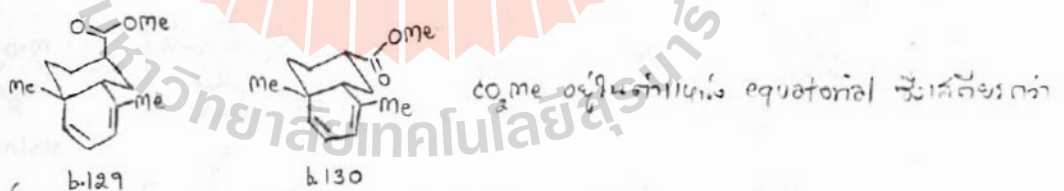
⇒ 6.115 และ 6.116 เป็น transition state ของ 6.111 boatlike 50 ในตำแหน่ง equatorial ms transfer ของ H เกิดได้ดี แต่เป็น โดยสังขรูปที่มีผลของวง

④ Diastereoselectivity

ดูตัวอย่างปฏิกิริยา reduction ของ ketone ใน แผ่นใส สังขรูป 6.117 [H] เกิด path a
สังขรูป 6.119 [H] เกิด path α face (ด้านหลัง) path b
6.121 เป็นภาพ 3D ของ 6.119

ดูตัวอย่างการควบคุม stereochemistry ใน แผ่นใส โดยการเปลี่ยนลำดับของ ⇒ epoxidation ตามด้วย reduct
mCPBA จะเกิดกับ OH ได้ด้วย

ดูตัวอย่างการเปลี่ยน stereochemistry ของ come group ใน แผ่นใส โดยการทำให้เกิด enolate ตามด้วย protonation



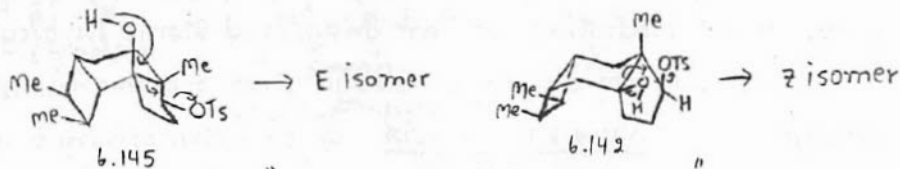
↪ A strain (1,3-diaxial interaction) มากกว่า 6.130

Glob fragmentation = 1,3 elimination (anti elimination) ดูตัวอย่างใน แผ่นใส

จะเห็นว่าเมื่อ TsO group antiperiplanar กับ lone pair ของ N จะทำให้เกิด anti elimination ⇒ เกิดเร็ว ในกรณีนี้ จะได้ product เป็น E isomer แต่เมื่อ TsO group อยู่ในตำแหน่ง axial elimination จะเกิดได้ช้า ใน product เป็น Z isomer เหมือนกับ S_N2 reaction จึงได้ mixture ของ products

ดูตัวอย่างการเกิด Glob fragmentation ภาวการณ์ แผ่นใส

ถ้าเริ่มที่จาก 6.142 เมื่อเกิด Glob fragmentation จะมี 2 double bond } ตามด้วย enolization ของ α hydro
ถ้าเริ่มที่จาก 6.145 เมื่อเกิด Glob fragmentation จะมี E double bond } หนึ่งอันได้ trans ring junction ซึ่งเกิด



"C-OTs antiperiplanar กับ O-H"

⑤ Heteroatom chelation effects

neighboring group effects ดูตัวอย่างใน แอลกอฮอล์ ⇒ OH group ในตำแหน่ง allylic สามารถเกิด reaction กับ peroxyacid ได้ ทำปฏิกิริยา epoxidation เกิดกันเกิดขึ้นกับ OH ในขณะทำ acetate group ทำปฏิกิริยา epoxidation เกิดกันตรงข้าม เมลเดคมมาการของ acetate group

mechanism
แอลกอฮอล์

- ดูอีกตัวอย่างใน แอลกอฮอล์ ซึ่งแสดง chelation effect ของ N ⇒ เมื่อจาก Os(VIII) coordinate กับ N ได้ไม่ชัด จึงเกิดทางตั้งที่เกาะกันของได้ออกซิเจน ได้ด้วย diol สมกับ elimination ของ OH ในตำแหน่ง α กับ amine ได้ iminium ion ซึ่งเกิดปฏิกิริยา reduction ใน amine ส่วน Tl(III) coordinate กับ N ได้ชัด acetate จึงเข้าทำปฏิกิริยาใน iminium ion reduction ของ iminium ion และ acetate group ทำปฏิกิริยาได้ 6.165 (NaBH₄ reduce ester → alcohol ได้ แต่ ε ก็ลดช้ามาก)

กรณี photo-
c ใน steroids
แอลกอฮอล์

- ดู photolytic elimination ใน แอลกอฮอล์ photolysis จากทำปฏิกิริยา carbonyl oxygen อยู่ใน triplet state และดึง H ที่ C_α เมื่อ n=1 จะได้ yield สูงสุด ส่วน H ที่ C_β carbonyl oxygen ไม่สามารถดึงได้

Acyclic stereocontrol โดยใช้ cyclic precursors stereocontrol ใน cyclic systems ที่ใช้ทำปฏิกิริยาใน acyclic systems เมื่อจากมี conformational bias ดูตัวอย่างการทำปฏิกิริยาใน แอลกอฮอล์ ซึ่งแสดงการ stereocontrol 6.183 จาก 6.179 6.179 ถูกเปลี่ยนไปเป็น cyclic ketal สมกับ epoxidation ทำปฏิกิริยาได้ cis-epoxide ใน 6.180 ring opening ด้วย dimethylcuprate ทำปฏิกิริยาได้ trans-hydroxymethyl ใน 6.181 เมื่อ treat ด้วยกรด seven-membered ketal จากถูกเปลี่ยนไปเป็น five-membered ketal และ primary alcohol

ดูตัวอย่างการเปลี่ยน sugars ไปเป็น acyclic portions ของ natural products ใน แอลกอฮอล์ วิธีมีใช้ Chiron approach
↳ chiral cyclic molecules
เมื่อ 6.186 คือ target molecule
↳ fragment ซึ่งแบ่งตัวเป็น chiral centers

Ring forming reactions

- ① Baldwin's rules ใช้ทำนาย cyclization reactions ว่ามีนุกได้ (favored) หรือเกิดได้ยาก (disfavored)
โดยพิจารณา 1. ring closures ทำปฏิกิริยา endo และ exo
↳ electron flow อยู่ใน ring ที่เกิดขึ้น
↳ electron flow อยู่ข้างใน ring ที่เกิดขึ้น
- 2. hybridization ของ atom ที่ถูก attached ต่อกันเป็น sp³ (tet), sp² (trig) และ sp (dig)
- 3. จำนวน atoms ใน ring ที่เกิดขึ้น

ดูใน แอลกอฮอล์ Figure 5.2 ใน แอลกอฮอล์ และดู Baldwin's rules ใน แอลกอฮอล์
สำหรับ tet systems เกิด backside attack attack angle X-C-Y ≈ 180° ∴ exo process เกิดได้ง่าย แต่ endo process เกิดได้ยาก
↳ ดูใน แอลกอฮอล์
สำหรับ trig systems (ดูใน แอลกอฮอล์) จาก sp² → sp³ attack angle X-C-Y ≈ 109° ∴ exo process เกิดได้ง่าย แต่ endo process สำหรับ ring ที่เกิดขึ้น เกิดได้ยาก
↳ ดูใน แอลกอฮอล์
สำหรับ dig systems (ดูใน แอลกอฮอล์) จาก sp → sp² attack angle X-C-Y ≈ 180° ∴ endo process เกิดได้ง่าย แต่ exo process สำหรับ ring ที่เกิดขึ้น เกิดได้ยาก (ดู 6.206)

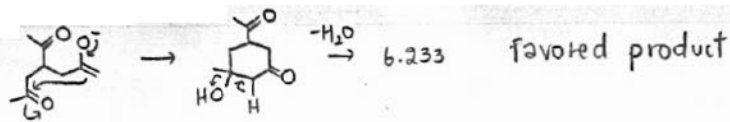
ดูตัวอย่างของ 5-exo-trig และ 6-endo-trig reactions ใน แอลกอฮอล์ พบว่า 5-exo-trig product : 6-endo-trig product = 12:1 ในขณะทำ alkynyl derivative เกิดปฏิกิริยาได้ช้ากว่า 6.212 1000 เท่า และใน แอลกอฮอล์ 5-exo-dig product

ผลของอิเล็กตรอน sp atoms ชอบ exo mode มากกว่า endo mode
ดูตัวอย่างของปฏิกิริยาที่ไม่เป็นไปตาม Baldwin's rules ซึ่งเกี่ยวข้องกับ electronic factor ที่ทำปฏิกิริยาเกิด 5-endo-trig เกิดได้ ใน แอลกอฮอล์ โดยปฏิกิริยาแรกต่อมี force ในปฏิกิริยาเกิด ส่วนปฏิกิริยาที่สองใช้ mild condition เมื่อทำปฏิกิริยาในกรณี N มี nucleophilicity สูงกว่า

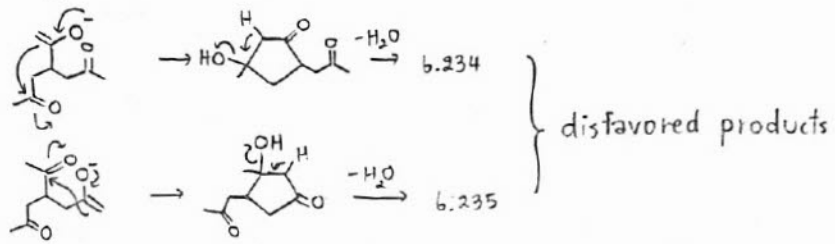
Baldwin's rules สำหรับ ketone enolates ต้องคำนึงถึง orientation ของ p orbitals ของ enolate ด้วย โดยแบ่งออกเป็น endo และ exoexo → สำหรับ thermodynamic enolates ดูตัวอย่างใน แอลกอฮอล์ ซึ่ง Baldwin's rules สำหรับ kinetic enolates

ketone enolates แสดงใน แอลกอฮอล์ เกิดปฏิกิริยา
ดูตัวอย่าง favored และ disfavored products ของปฏิกิริยาของ triketone 6.232 ใน แอลกอฮอล์

การเกิด 6-endo-exo-trig



การเกิด 5-endo-exo-trig



โดยทั่วไป enolates จะเกิด 5-exo-tet reactions ที่ O ดังนั้น 6.236 ใน แผนผัง ซึ่ง lone pair ของ O จะต้องมี angle ที่เหมาะสม สำหรับ 6-exo-tet reactions enolates จะเกิดที่ C ดังนั้น 6.238 ซึ่ง orbital ของ C จะต้องมี angle ที่เหมาะสม

สำหรับ 3-membered ring ซึ่งจัดว่าอยู่ระหว่าง tet และ trig systems จะมีลักษณะของการเกิด exo และ endo processes ดังนั้นใน แผนผัง ตัวอย่างของ π ได้แก่ปฏิกิริยาของ 6.248 ซึ่งใน iodonium intermediate path a ก็คือ 5-exo process \Rightarrow favored และ path b ก็คือ 5-endo process \Rightarrow disfavored ซึ่งโดยทั่วไป 5-exo mode จะเกิดไว้อีก

หากในกรณีที่ 2 จะไม่ปฏิบัติตาม Baldwin's rules เนื่องจากมีขนาด atom ใหญ่กว่า, ความยาวกว่า และ มี d orbital ที่สามารถจับ π^* ได้ ดังนั้น 6.251 ใน แผนผัง สามารถเกิด 5-endo-trig process ได้ เพราะ attack angle $\leq 90^\circ$ สามารถทำได้

② Macrocycles ใช้ไม่ได้กับ Baldwin's rules

เมื่อ bifunctional long-chain molecules มีความเข้มข้นต่ำ จะเกิด intramolecular cyclization ใน monocyclic product ดังนั้นใน แผนผัง เมื่อมีความเข้มข้นสูงจะเกิด coupling reaction (intermolecular reaction) ใน polymer ตัวอย่างของการทำ high dilution method ภาววิธานการเตรียม large membered ring ใน แผนผัง โดย Siegel เมื่อใช้ 6.258 ละใน solvent ที่มี K_2CO_3 หรือ OH^- ด้วยอัตรา 6.6×10^{-4} (mol/L)/วินาที ใน 6.260 77% เมื่อ $n=9$ และ main side product = dimeric ester 6.259

Relative preference ระหว่าง intramolecular และ intermolecular reactions ดังจะเห็นได้จาก

① effective molarity (EM) $\Rightarrow EM = \frac{k_{\text{intra}}}{k_{\text{inter}}}$ ใช้ไม่ได้กับ 5-, 6-membered rings

$$\textcircled{2} \frac{C_c}{M_0} = \frac{1}{2\alpha} \ln(1+2\alpha) \quad \text{เมื่อ } \alpha = \frac{M_0}{(k_R/k_P)}$$

$$\textcircled{3} \frac{\eta_c}{\eta_m} = \frac{2}{1 + \sqrt{1 + 8\nu_f k_P/k_R}} = \frac{2}{1 + \sqrt{1 + 8\beta}}$$

$M_0 = \text{initial concentration ของ monomer}$
 $\eta_c = \text{จำนวนโมลของ cyclic monomer ที่เกิดขึ้น}$
 $\nu_f = \text{constant feed rate ในหน่วย mol L}^{-1}\text{s}^{-1}$
 $\beta = \nu_f \frac{k_P}{k_R}$ ไม่ขึ้นหน่วย

Figure 6.3 ใน แผนผัง แสดง reactivity ของการเกิด lactone ที่มี ring size ต่างกัน จะเห็นว่าเกิด 5-membered ring มี reactivity สูงที่สุด

Figure 6.4 ใน แผนผัง แสดง ΔH^\ddagger ของการเกิด lactone ที่มี ring size ต่างกัน จะเห็นว่า cyclic compounds มี ΔH^\ddagger มากกว่า linear compounds

strain energy = $\Delta H^\ddagger_{\text{intra}} - \Delta H^\ddagger_{\text{inter}}$

เมื่อไม่มีการทำปฏิกิริยา เช่น chain ยาวขึ้น ΔH^\ddagger ของการเกิด lactone จะลดลง โดย 18-23-membered ring มี $\Delta H^\ddagger \approx \Delta H^\ddagger_{\text{inter}}$

Figure 6.5 ใน แผนผัง แสดง ΔS^\ddagger ของการเกิด lactone ที่มี ring size ต่างกัน จะเห็นว่าเกิด ring จะมี $\Delta S^\ddagger < 0$ สำหรับ $C_3 - C_4$ ΔS^\ddagger จะไม่เกี่ยวข้องกันกับ ring size
 C_3 และ C_4 solvation ของ reactive end ของ chain จะสำคัญมาก
 แต่ $> C_5$ solvation จะไม่เกี่ยวข้อง

ตัวอย่างของ macrolactonization

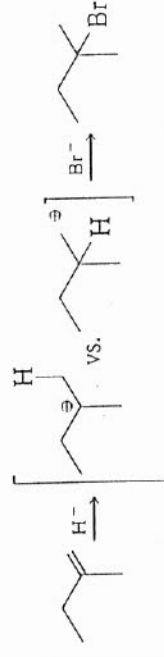
- สำหรับ ω -hydroxythioesters ใช้ mercury (II) ในกรณีที่มี functional groups ที่ปลายทั้งสองข้างเหมือนกัน
ตัวอย่างใน แผ่นใส ใน 6.270 สูงถึง 90% yield โดยสารตั้งต้น thioester สามารถเปลี่ยนไปติดกับ phosphonate ester
ของ acid ที่ติดกับ thallium salt ของ 2-methyl-2-propanethiol
- สำหรับ ω -hydroxyacids ใช้ reagents 6.280 - 6.283 ใน แผ่นใส
 - 6.280 = 2,2'-dipyridyl disulfide \Rightarrow Corey-Nicolaou reagent
 - 6.281 = 2-chloro-1-methylpyridinium iodide \Rightarrow Mukaiyama reagent
 - 6.282 = 2,2'-dithio-(4-*t*-butyl-1-isopropyl)imidazole
 - 6.283 = *N*-(trimethylsilyl)imidazolereagents เหล่านี้ทำให้เกิด macrolactonization ได้ mixture ของ products 6.276 และ diolide 6.277 ซึ่ง
เกิดจาก intermolecular coupling ของ carboxylate 6.278 ตามด้วย macrolactonization โดยที่ ring diolides
จะเกิดเมื่อต้องมีการเตรียม 6-, 7-membered ring lactones เพราะ ring ขนาดนี้เกิดได้ยากกว่า ring ขนาดใหญ่
ดูตัวอย่างกรณี 6.280 สำหรับการเตรียม lactone ใน แผ่นใส
- สำหรับ ω -hydroxyacids สามารถใช้ n -Bu₂SnO (dibutyltin dioxide) ได้ด้วย ดังตัวอย่างใน แผ่นใส โดย Sn
เกิด complex กับทั้ง carbonyl group และ OH group



Stereocontrol in acyclic systems

1. Markovnikov/anti-Markovnikov

selectivity



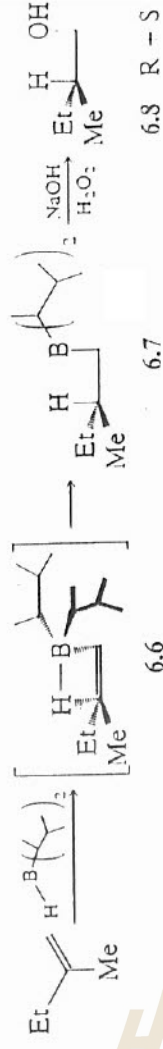
6.1

2. Retention vs inversion of configuration

3. Z-E selectivity

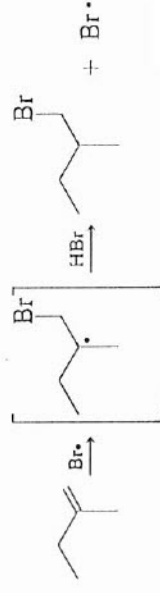
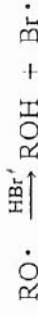
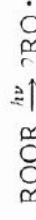
4. Syn-anti selectivity

5. Heteroatom chelation effects

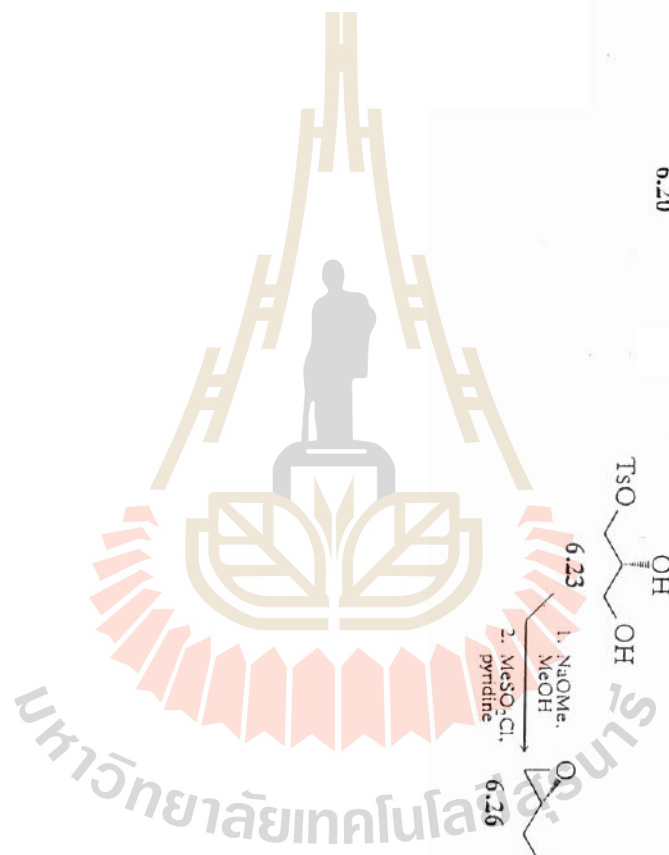
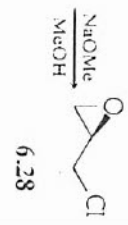
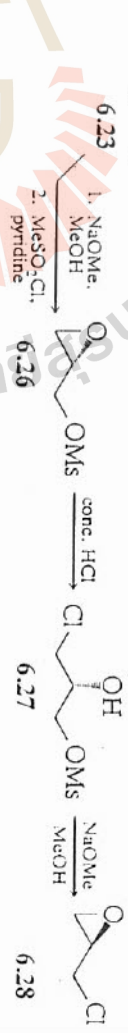
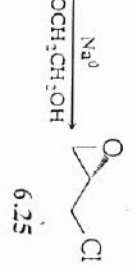
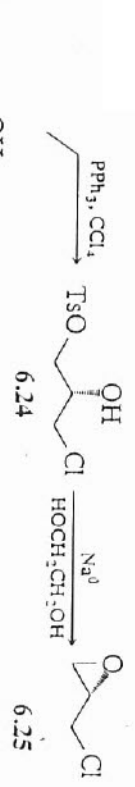
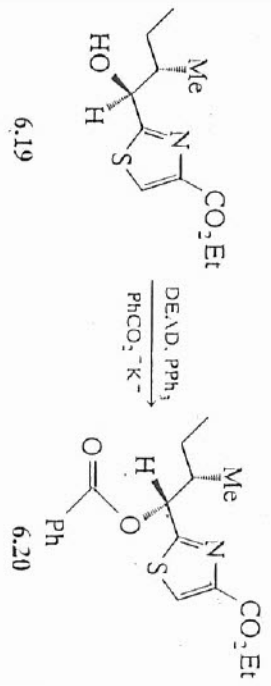


6.8 R - S

6.7

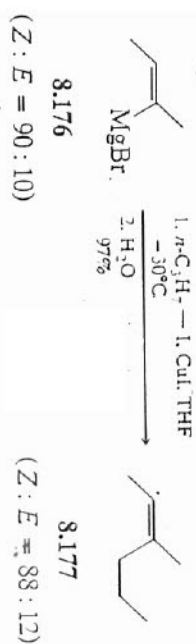
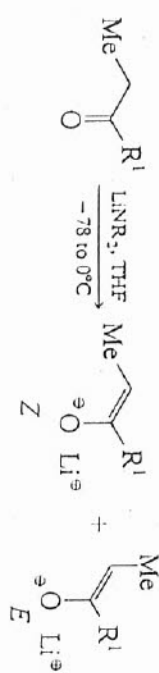


6.3



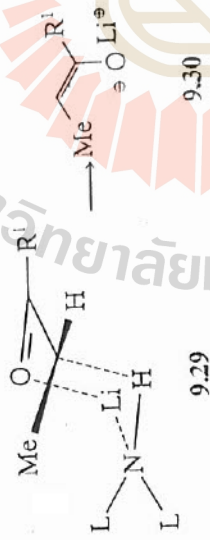
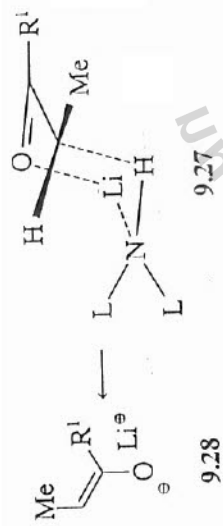
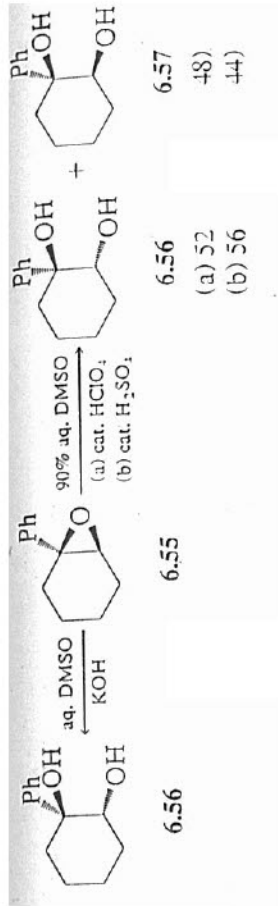
มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีราชมงคลอุบลราชธานี

TABLE 9.3
The influence of ketone structure and base on enolate geometry.

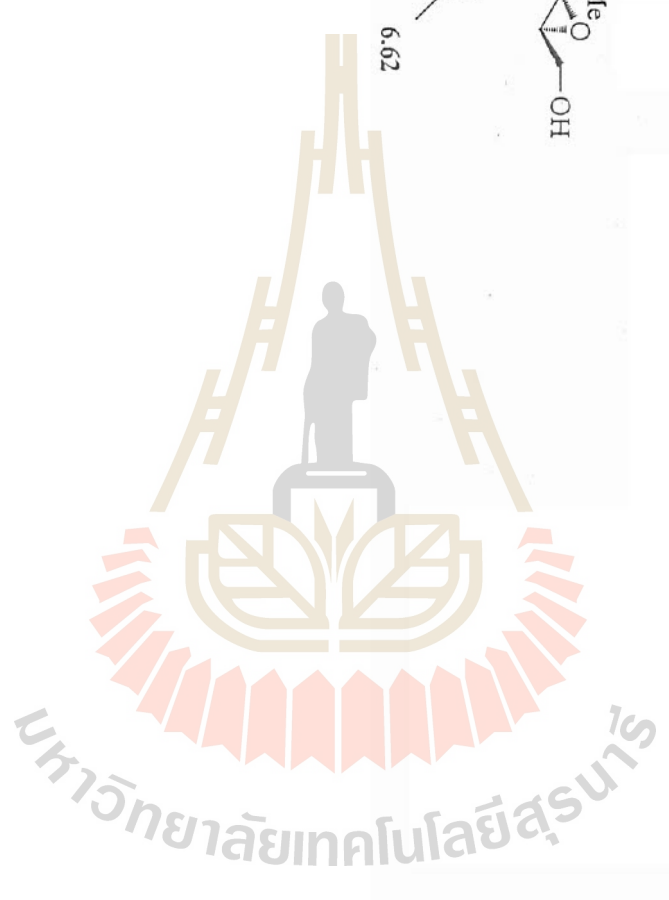
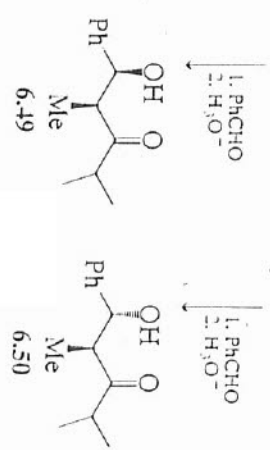
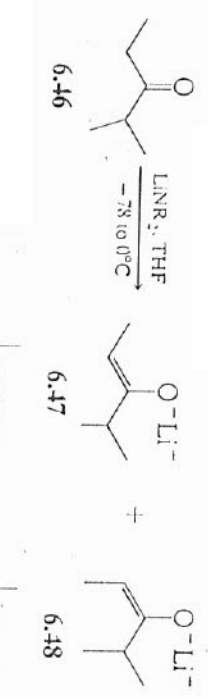
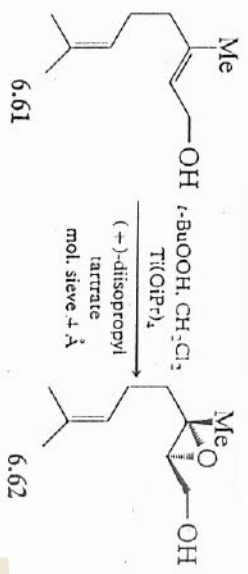
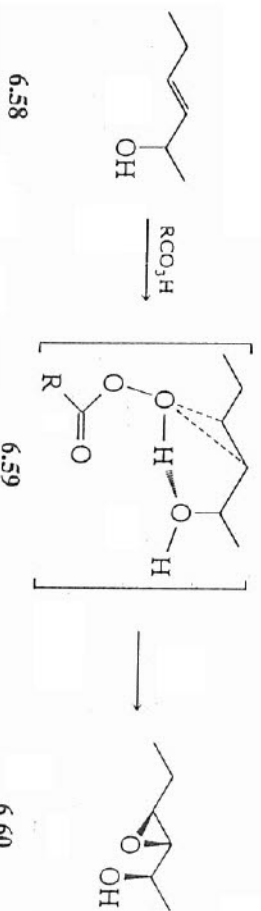


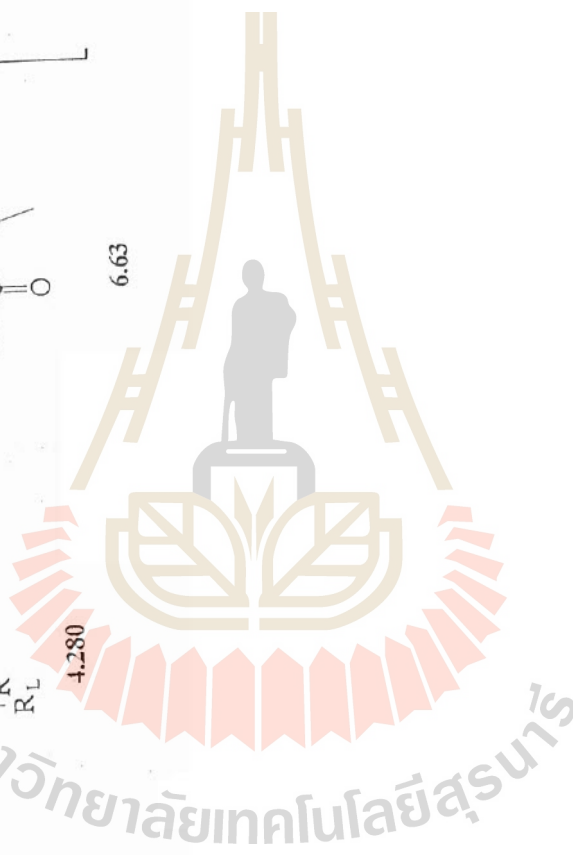
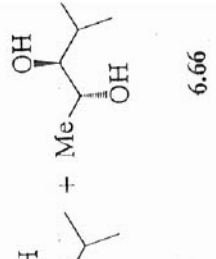
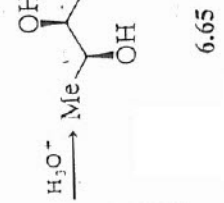
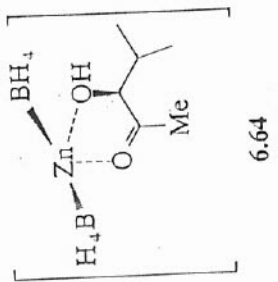
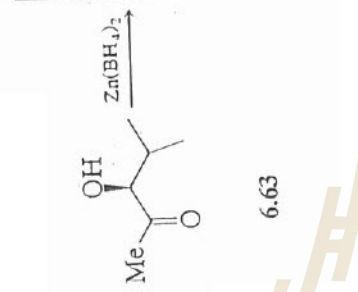
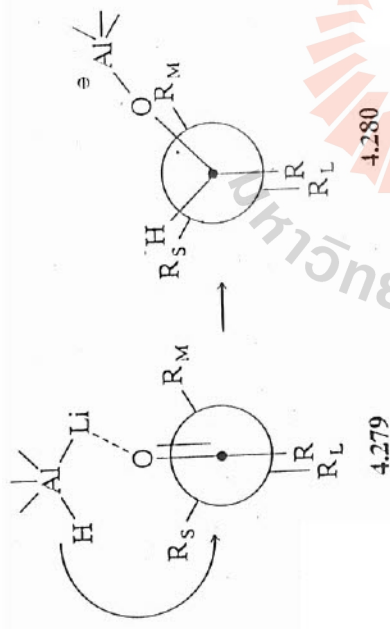
R ¹	LiNR ₂ [*]	Z:E
Et	LTMP	14:86
Et	LTMP/HMPA	92:8
Et	LDA	23:77
Et	LICA	35:65
Et	LHDS	66:34
Et	(Me ₂ PhSi) ₂ NLi	100:0
i-Pr	LDA	60:40
i-Pr	LICA	59:41
i-Pr	LHDS	> 98:2
i-Pr	LTMP	32:68
t-Bu	LDA	> 98:2
Ph	LDA	> 98:2
Mesityl	LDA	5:95
Mesityl	LICA	4:96
Mesityl	LHDS	87:13

* LDA = lithium diisopropylamide (9.15); LICA = lithium isopropylcyclohexylamide (9.23); LTMP = lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperdide (9.17); LHDS = lithium hexamethyldisilazide (9.18).



มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี





มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

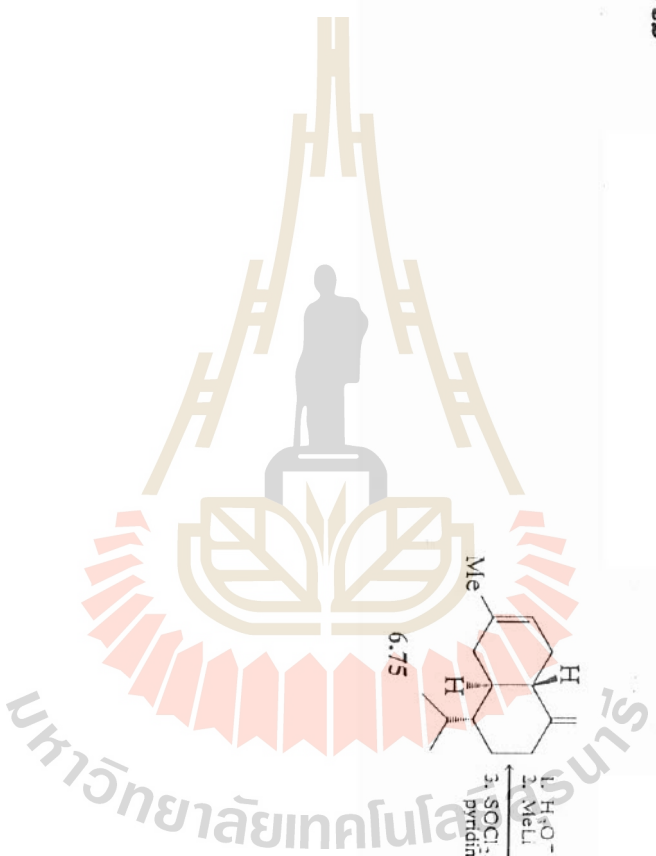
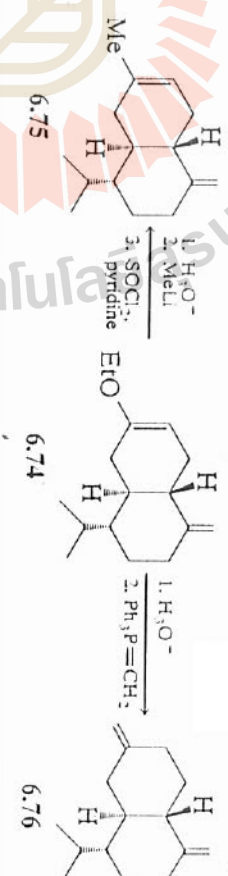
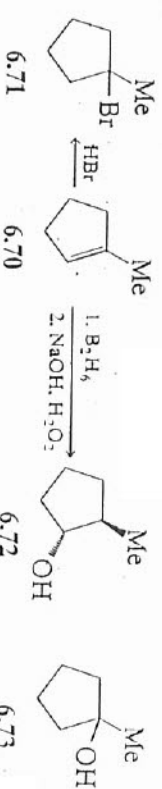
1. Markovnikov / anti-Markovnikov selectivity

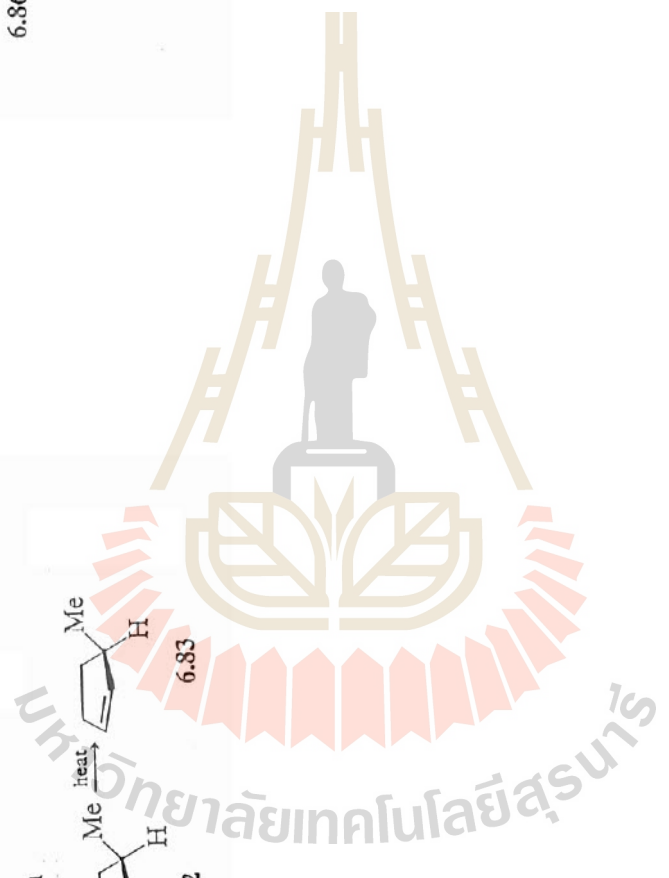
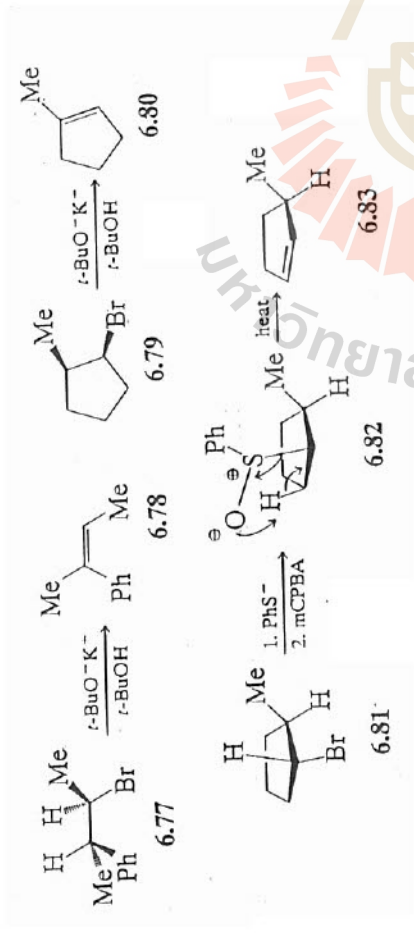
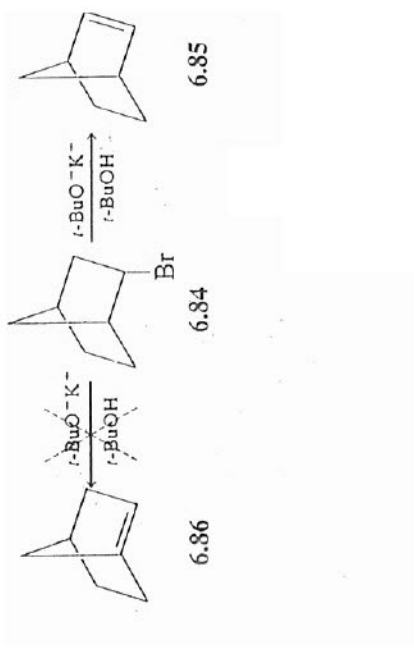
2. Markovnikov double bond migration

3. Diastereocontrol

4. Diastereoselectivity

5. Heteroatom chelation effects





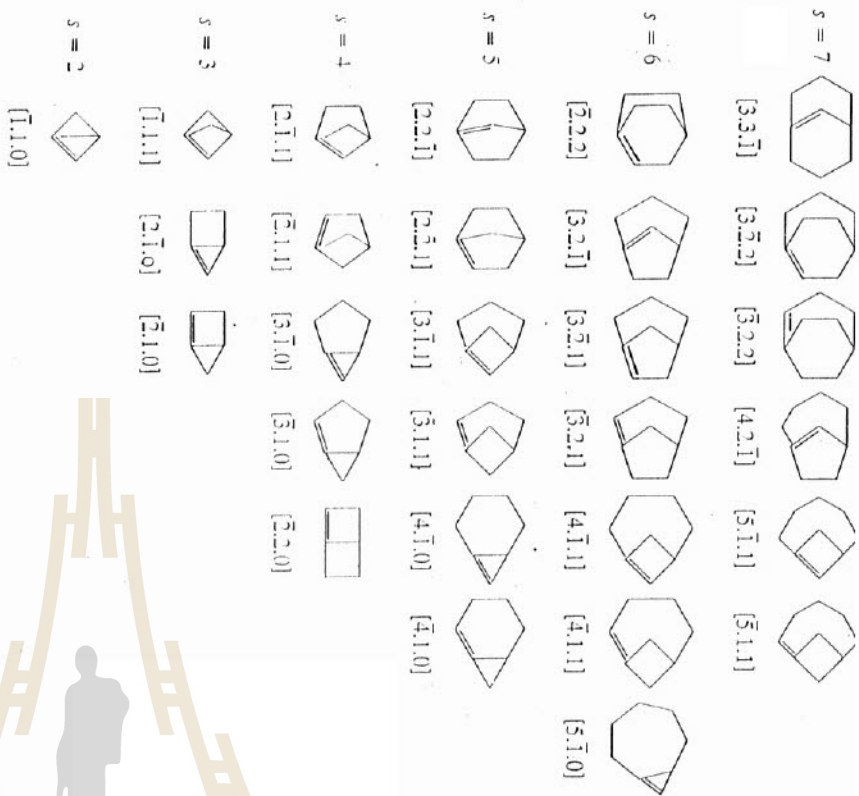
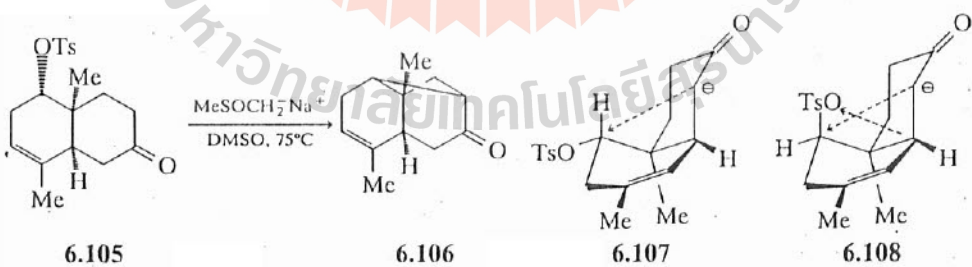
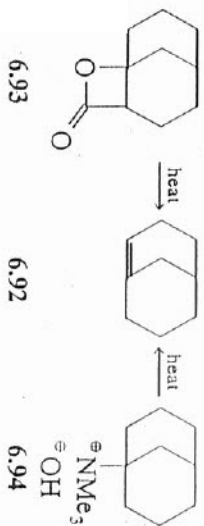
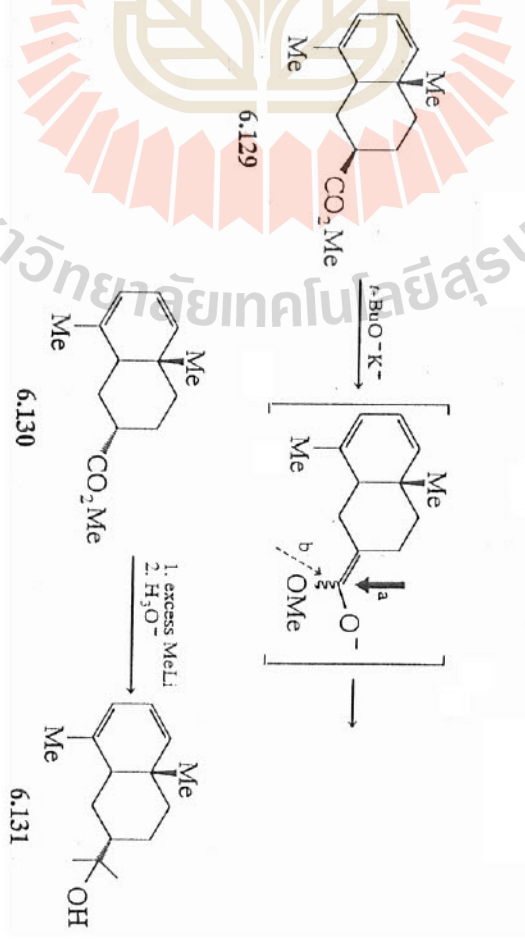
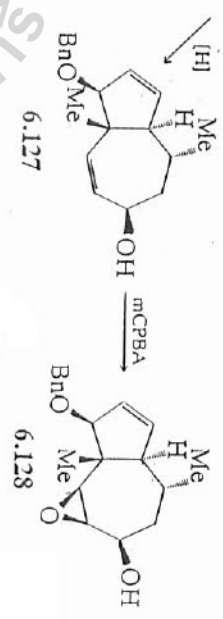
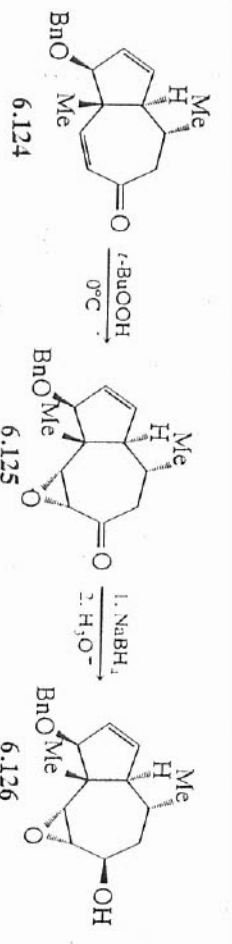
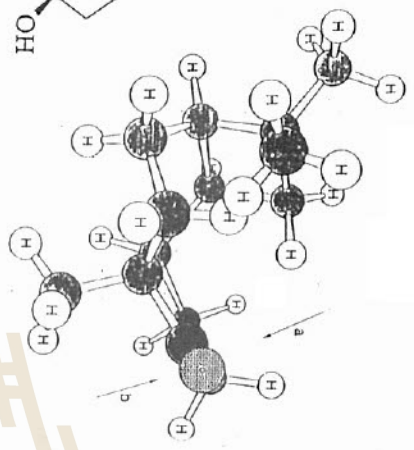
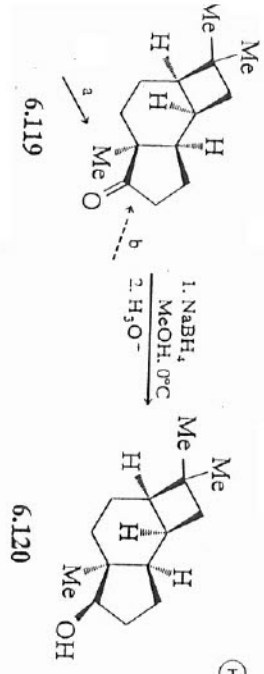
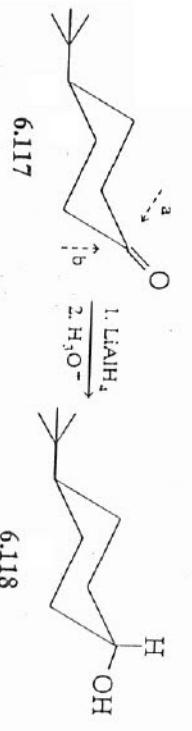
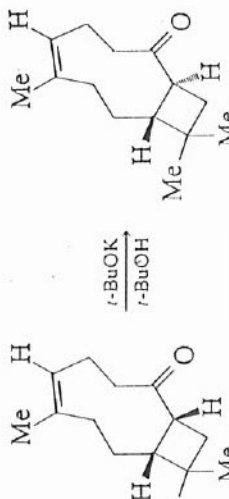
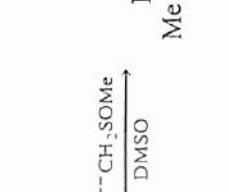
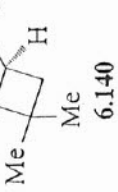
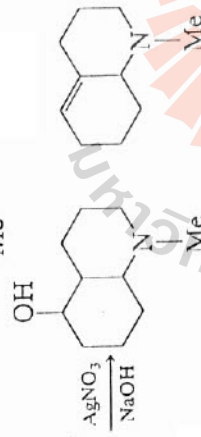
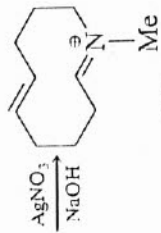
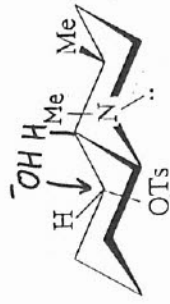
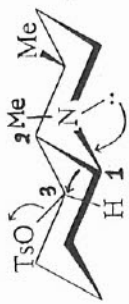


FIGURE 6.1
 Typical Bredt alkenes. "Reproduced with permission from Köbrich, G.; Hrgovc, Chem. Int. Ed., Engl., 1973, 12, 464. Copyright 1973 VCH Weinheim."





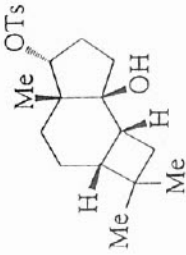
มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี



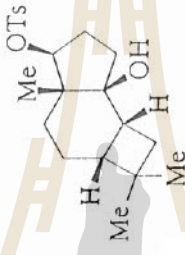
2.238

2.239

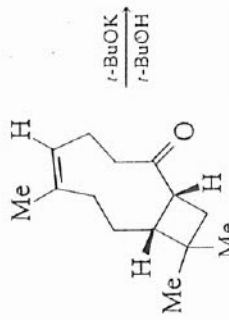
2.240



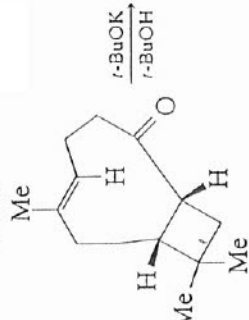
6.142



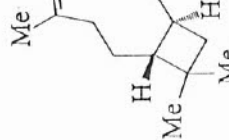
6.145



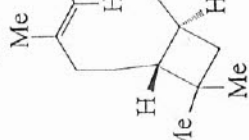
6.143



6.146



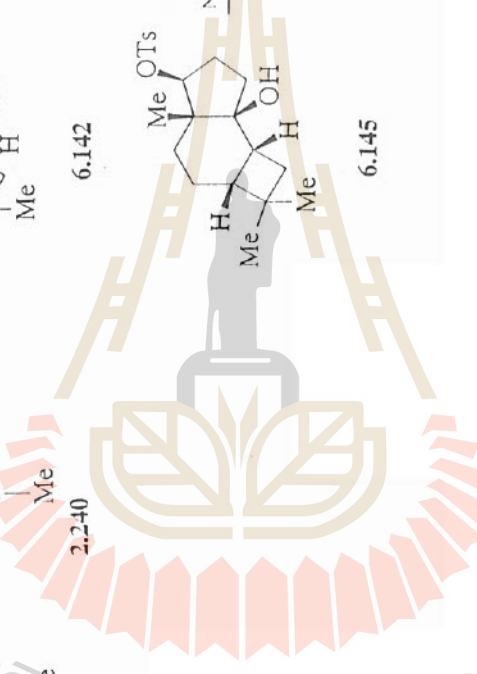
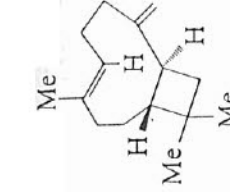
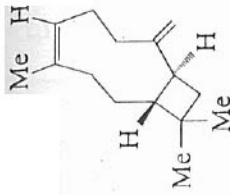
6.144

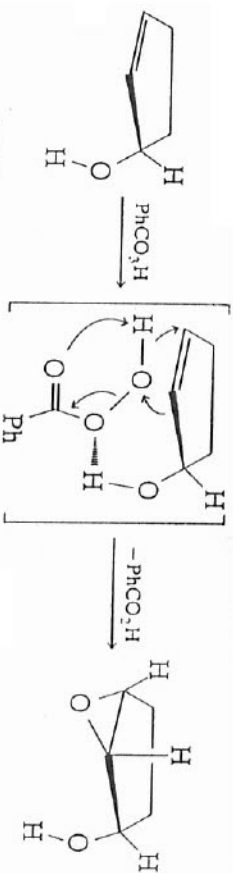


6.147

6.141

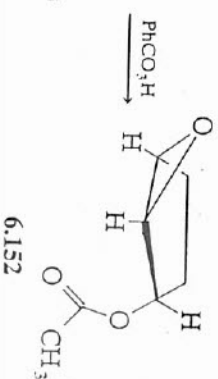
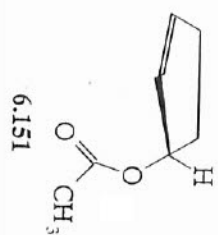
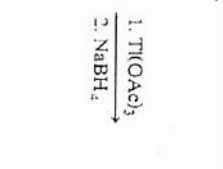
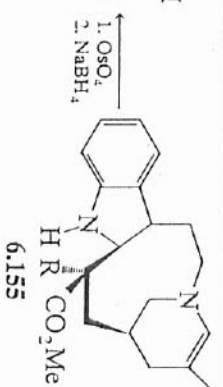
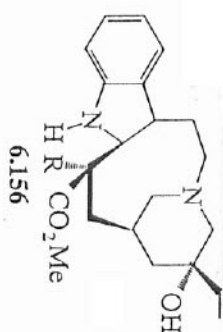
6.140



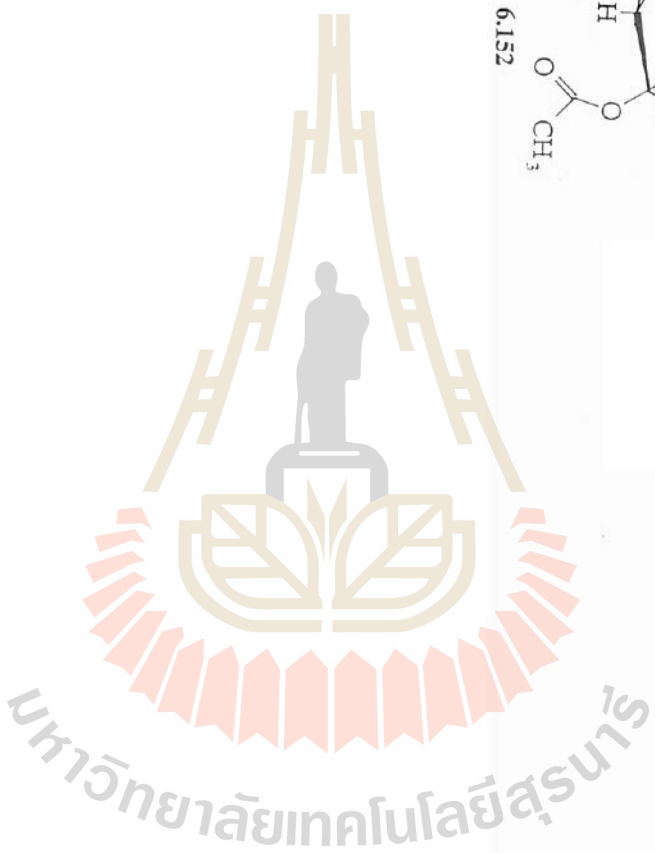
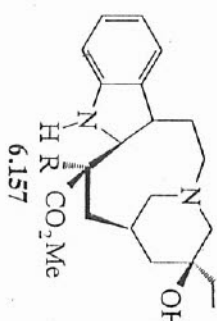


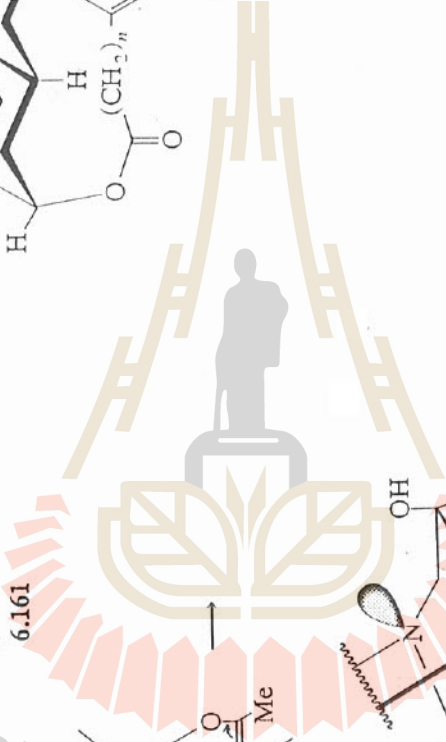
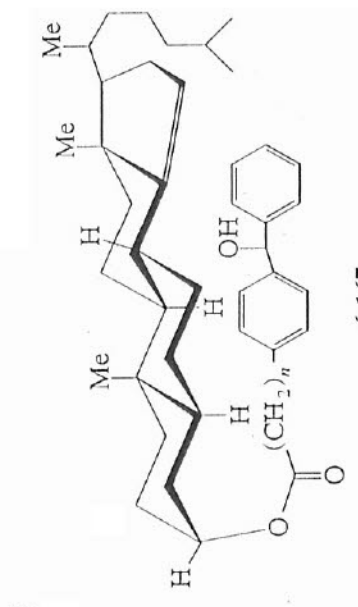
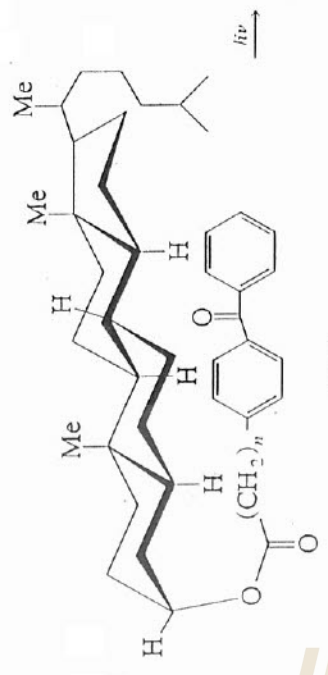
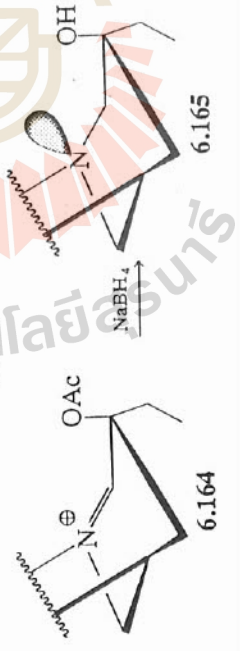
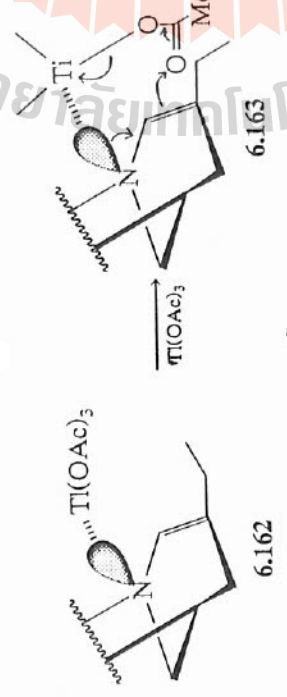
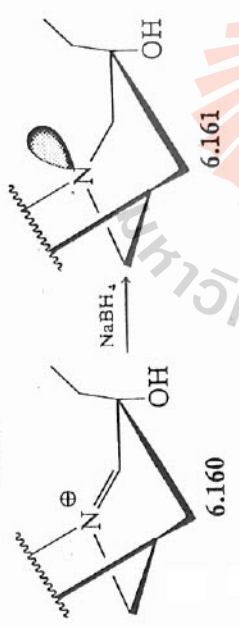
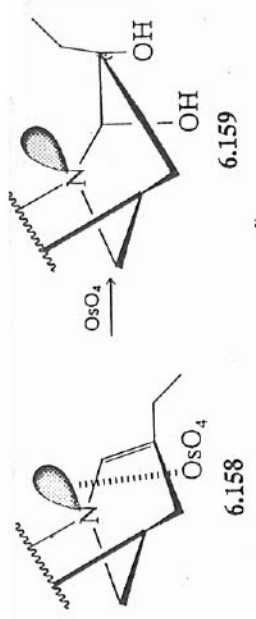
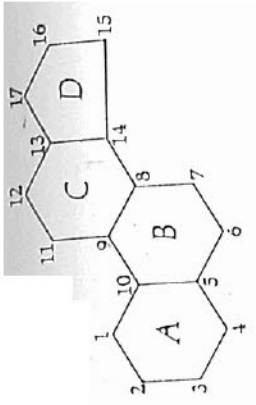
6.149

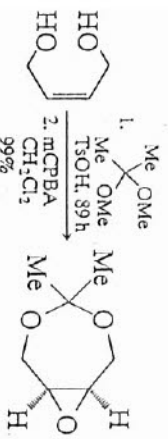
6.150



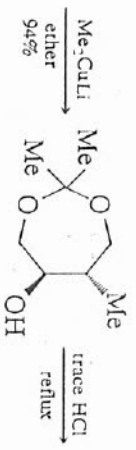
6.152



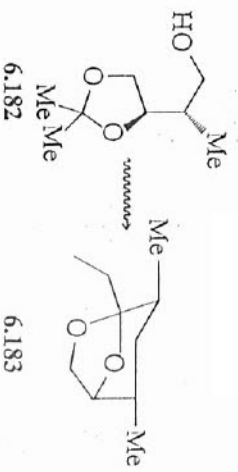




6.180

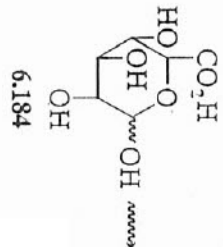


6.181

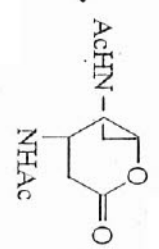


6.182

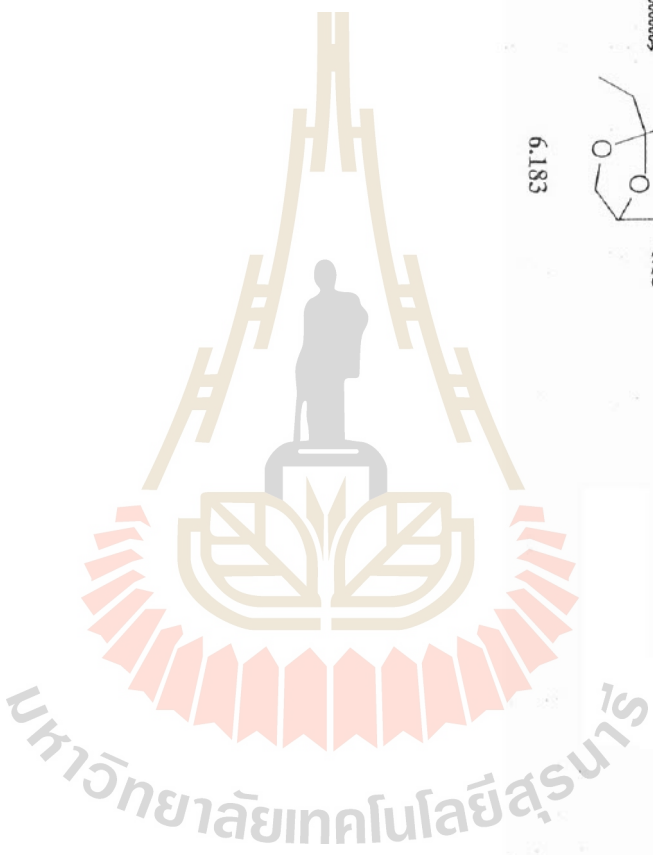
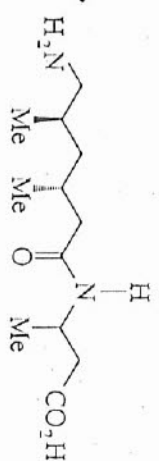
6.183



6.185



6.186

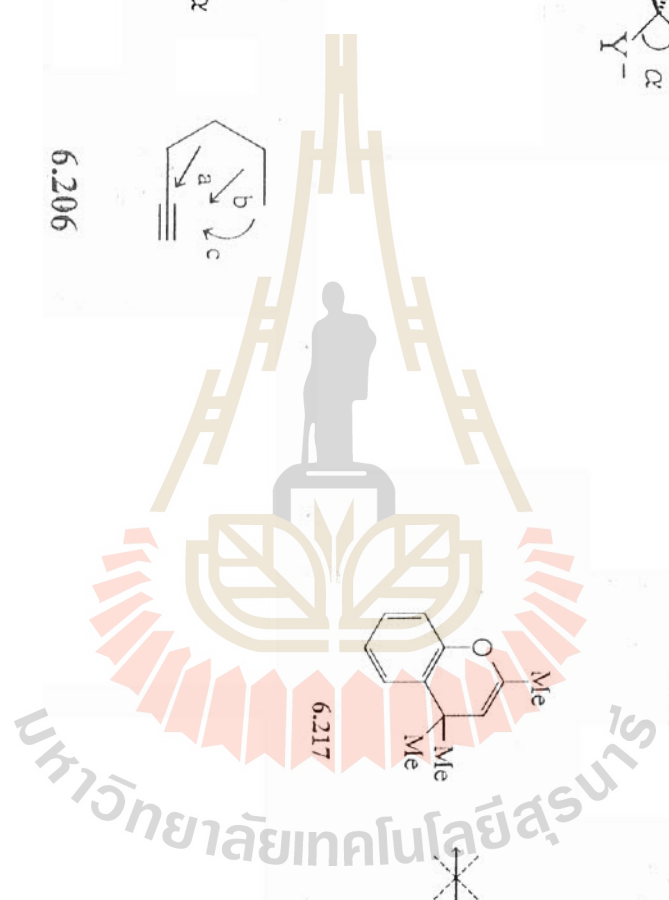
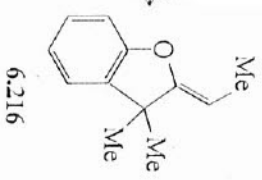
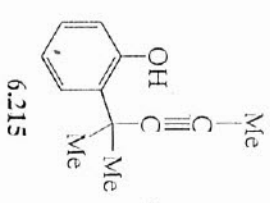
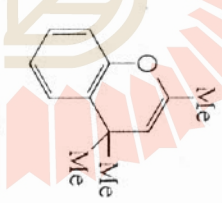
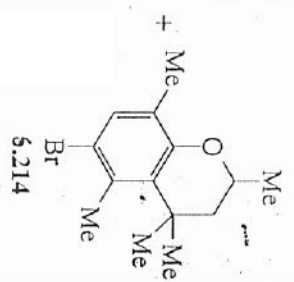
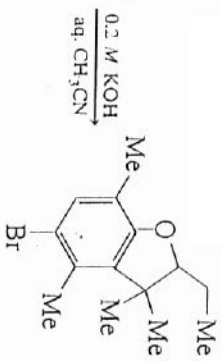
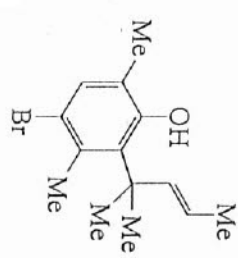
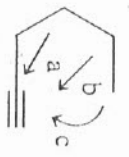
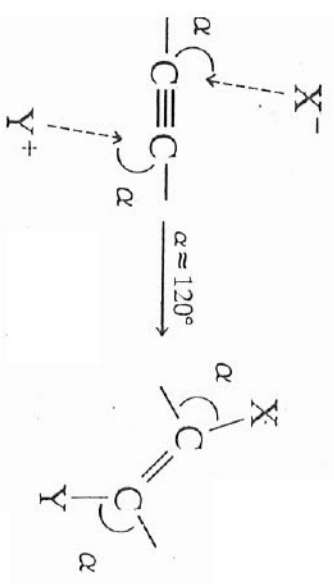
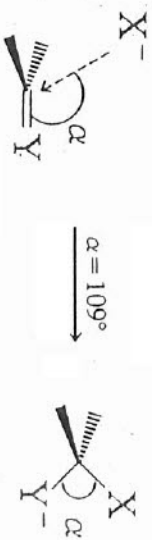


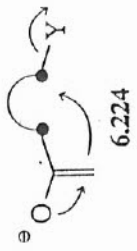
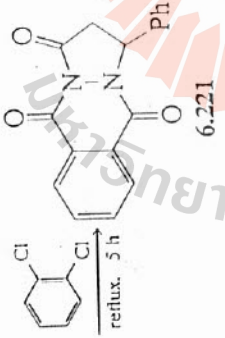
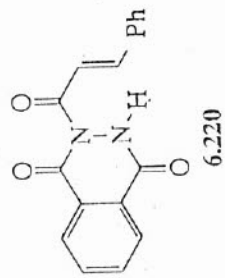
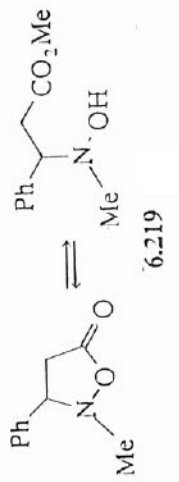
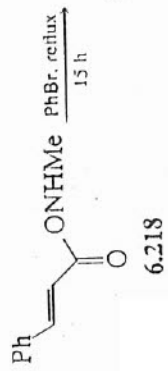


Baldwin's rules:

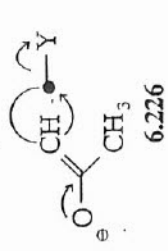
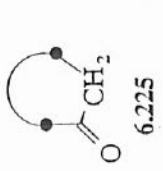
- (1) For tet systems:
 - 3-7-exo-tet are favored,
 - 5-6-endo-tet are disfavored.
- (2) For trig systems:
 - 3-7-exo-trig are favored,
 - 6-7-endo-trig are favored,
 - 3-5-endo-trig are disfavored.
- (3) For dig systems:
 - 5-7-exo-dig are favored,
 - 3-7-endo-dig are favored,
 - 3-4-exo-dig are disfavored.

FIGURE 6.2 Ring closures categorized by Baldwin's rules.

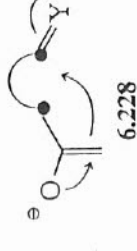
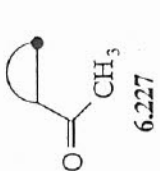




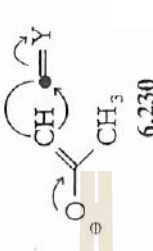
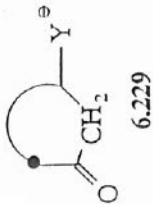
enolendo-exo-tet



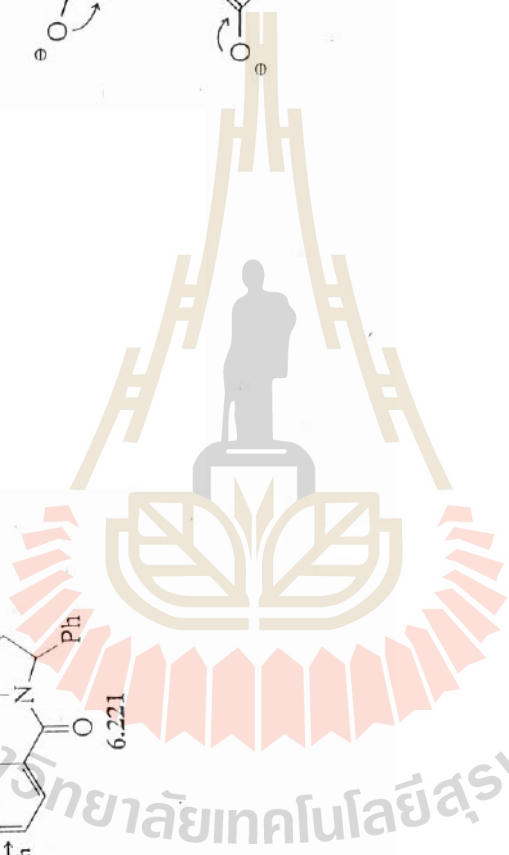
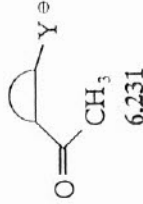
enolexo-exo-tet



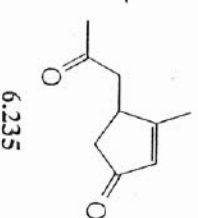
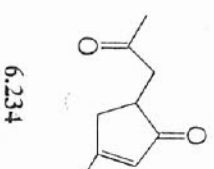
enolendo-exo-trig



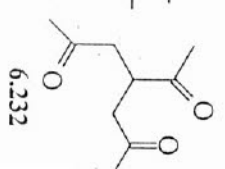
enolexo-exo-trig



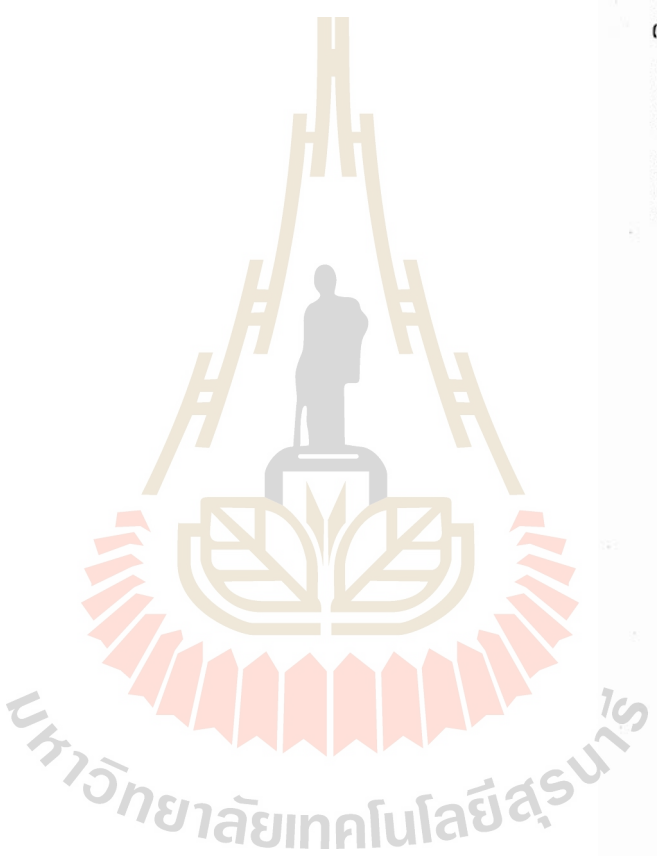
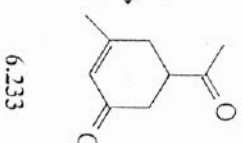
- 6-7-enolendo-exo-tet favored
- 3-5-enolendo-exo-tet disfavored
- 3-7-enolexo-exo-tet favored
- 3-7-enolexo-exo-trig favored.
- 6-7-enolendo-exo-trig favored
- 3-5-enolendo-exo-trig disfavored

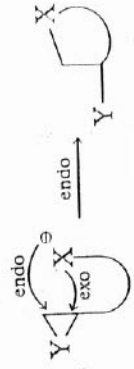
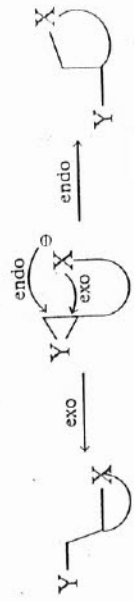
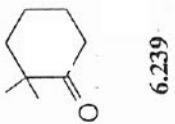
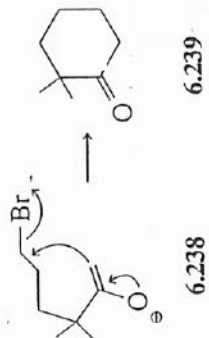
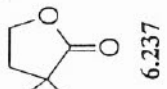
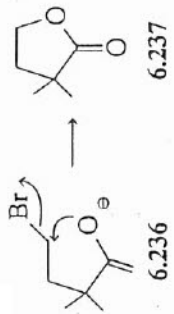
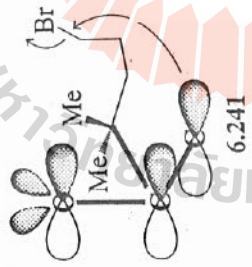
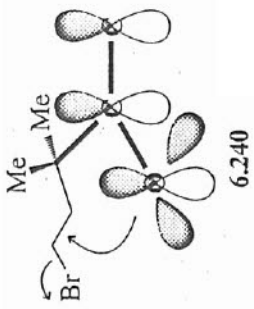


3-enolendo-
exo-trig



6-enolendo-
exo-trig

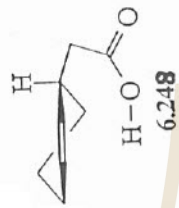
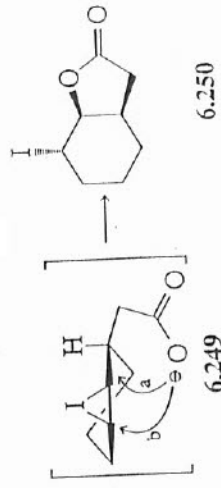




6.244

6.242

6.243



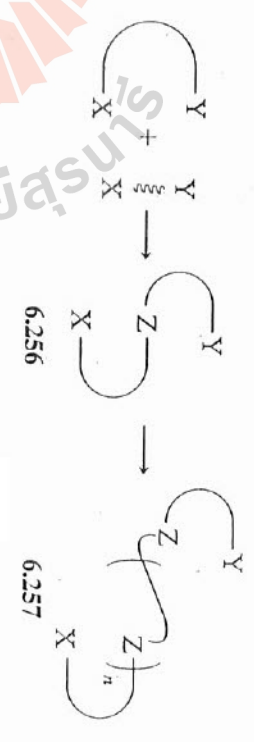
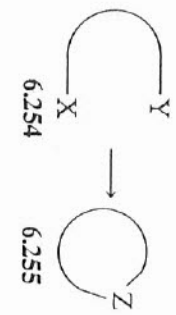
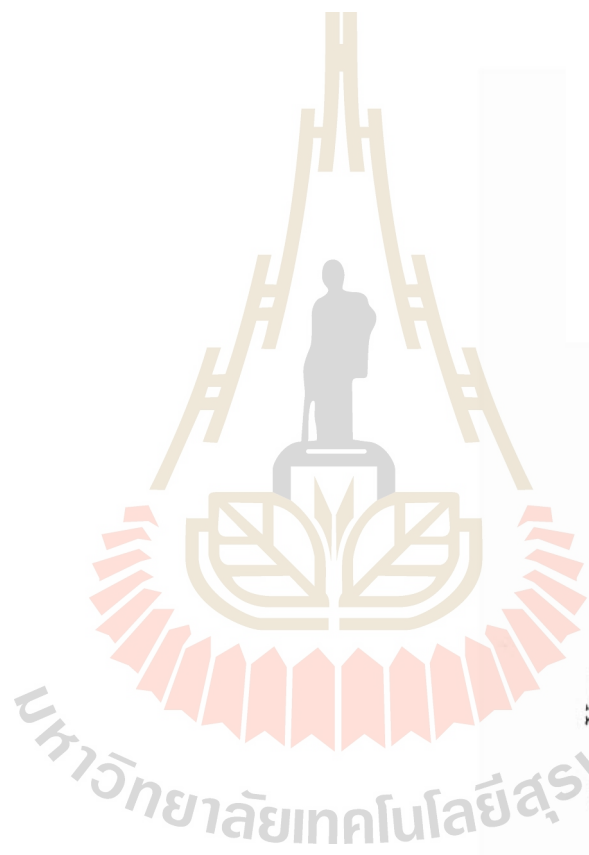
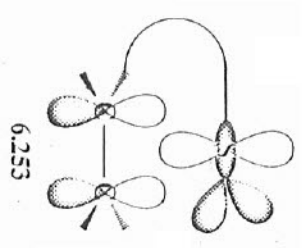
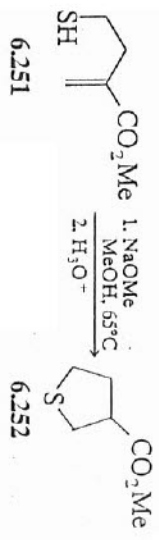
6.250

6.249

6.248

6.239

6.238



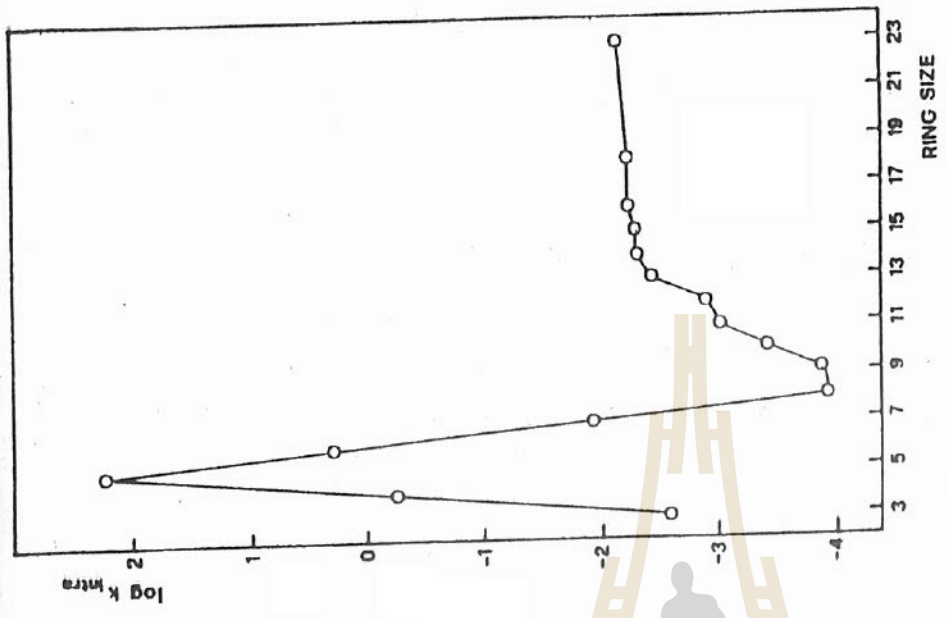
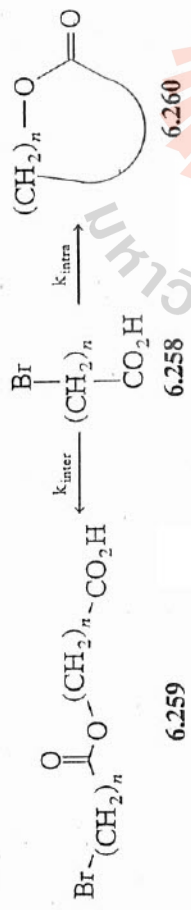


FIGURE 6.3
 Reactivity profile for lactone formation. "Reprinted with permission from Illuminati, G.; Mandolini, L. *Accts. Chem. Res.*, 1981, 14, 95. Copyright 1981 American Chemical Society."

มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

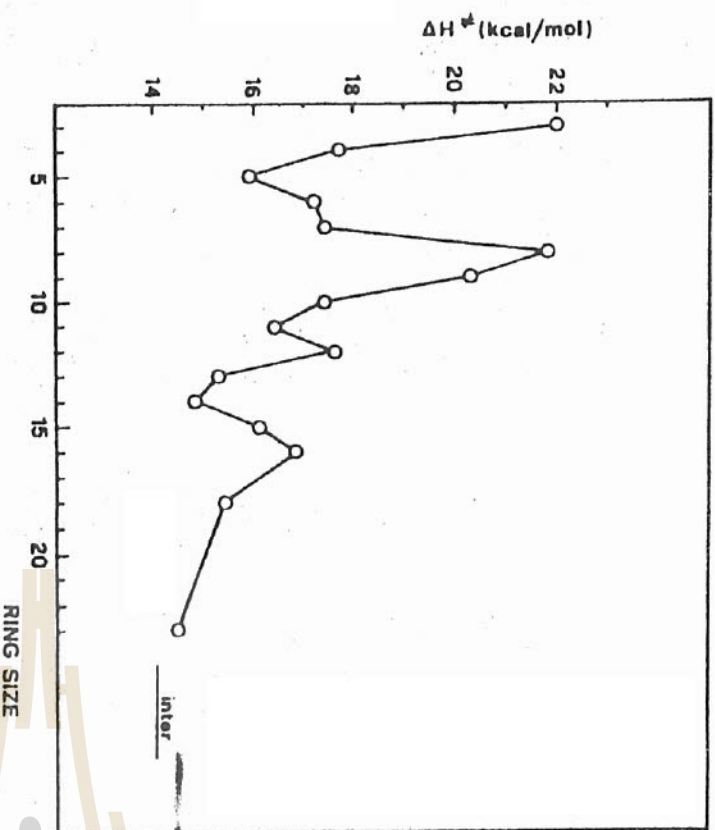


FIGURE 6.4
 ΔH^\ddagger profile for lactone formation. "Reprinted with permission from Illuminati, G.; Mandolini, L.
Accs. Chem. Res., 1981, 14, 95. Copyright 1981 American Chemical Society."

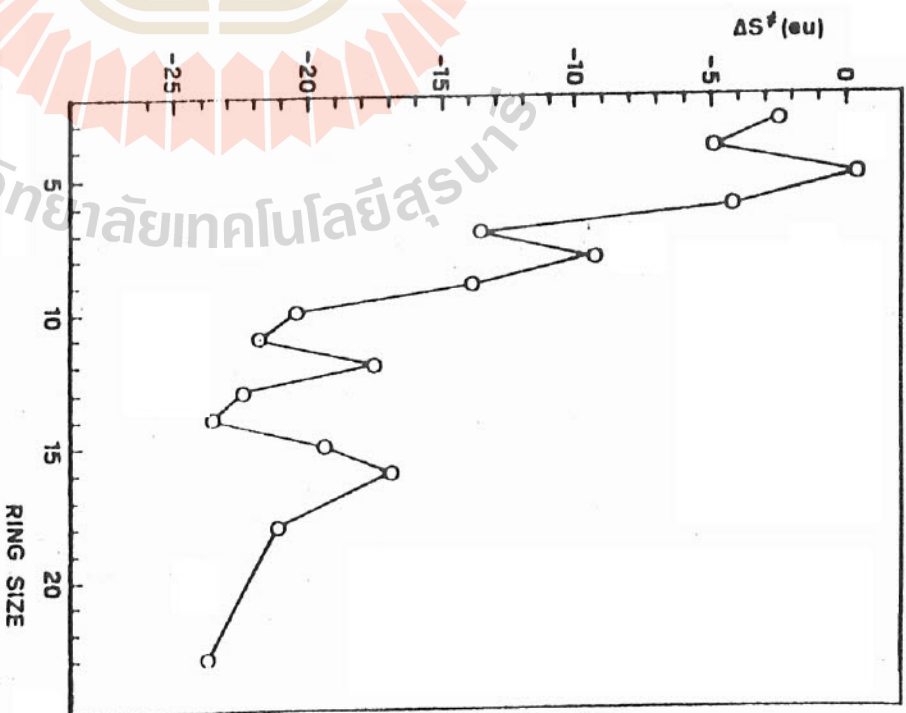
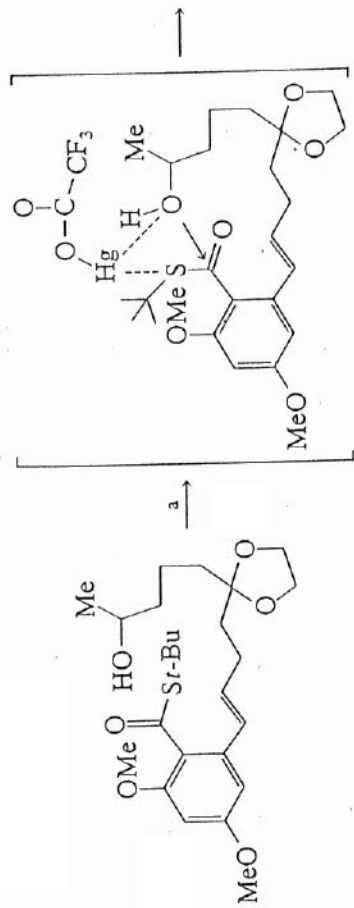


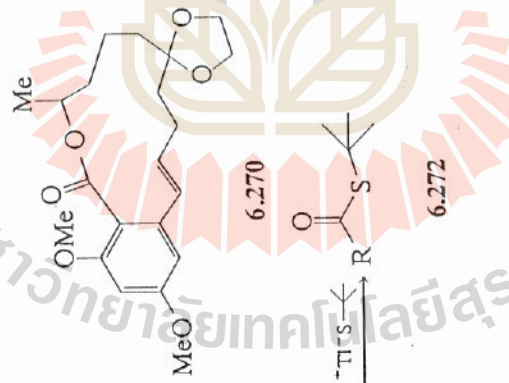
FIGURE 6.5
 ΔS^\ddagger profile for lactone formation. "Reprinted with permission from Illuminati, G.; Mandolini, L.
Accs. Chem. Res., 1981, 14, 95. Copyright 1981 American Chemical Society."



6.268

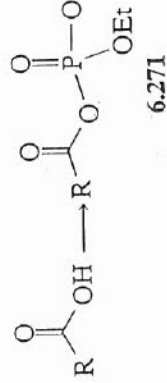
(a) $\text{Hg}(\text{O}_2\text{CCF}_3)_2$, 25°C,
5 min, > 90°

6.269

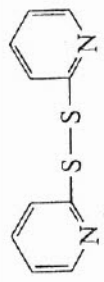


6.270

6.272

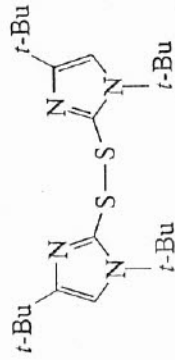


6.271



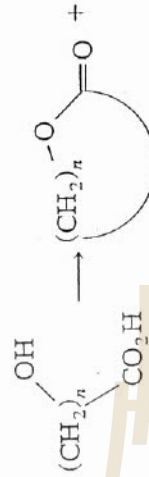
6.280

6.281



6.282

6.283

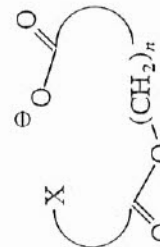


6.275

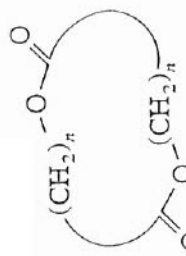
6.276



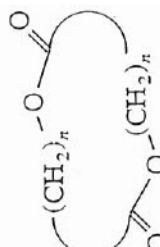
6.278



6.279



6.277

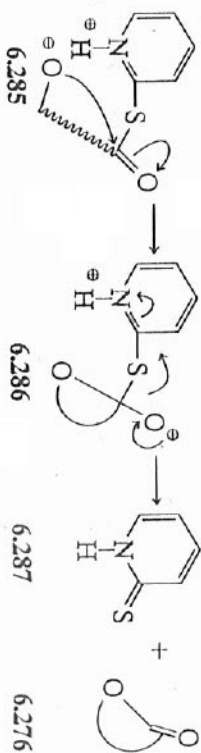


6.277



6.280

6.284

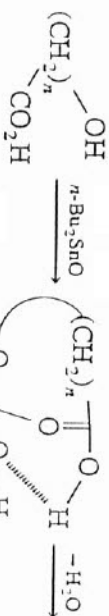


6.285

6.286

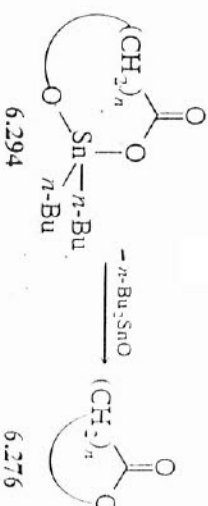
6.287

6.276



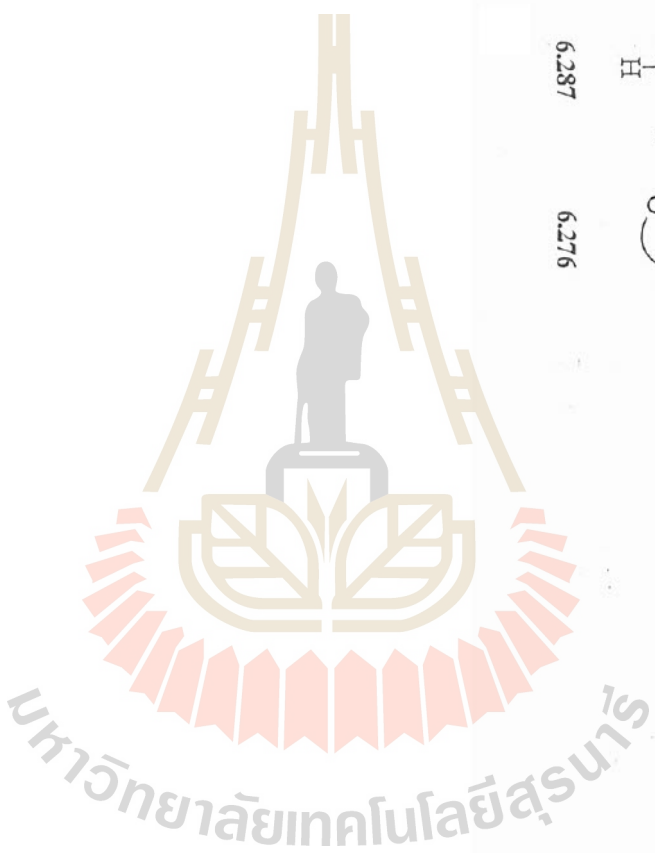
6.275

6.293



6.294

6.276



มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

Nucleophilic species that form carbon-carbon bonds

โดยทั่วไป nucleophilic carbon = organometallic compound เมื่อ metal = Mg, Li, Na, K, transition metal

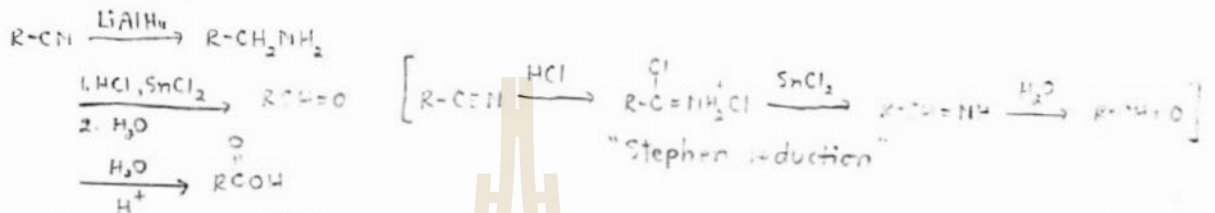
① Cyanide (N≡C⁻)

Reactions ของ cyanide $\text{R-X} + \text{KCN} \rightarrow \text{R-CN} + \text{KX}$ "S_N2 reaction" เกิดได้ดีกับ 1°, 2° substrates
 1.1 nitrile formation X = Br, Cl, I, OSO₂R (sulfonate esters) 3° substrates จะเกิด elimination ใน alkene

ต้องใช้ polar aprotic solvents เช่น DMSO, DMF, THF จะทำได้ดี yield ได้มากขึ้น
 ดูตัวอย่างปฏิกิริยาในแบบฝึก 2 ปฏิกิริยาแรก ใช้ classical conditions ปฏิกิริยาทั้ง 3 ใช้ polar aprotic solvent - ปฏิกิริยา 4 ใช้ phase transfer catalysis โดย 2 ปฏิกิริยาแรกให้ yield ดีกว่า ปฏิกิริยาสุดท้ายให้ผลตรง inversion of configuration กับรับ substrates ที่เป็น aldehydes, ketones - ใช้ TsCH₂N≡C⁻ (tosylmethylisocyanide = Tosmic)



Transformation ของ CN group



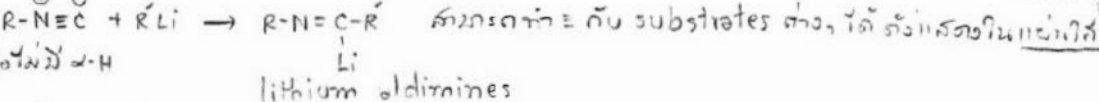
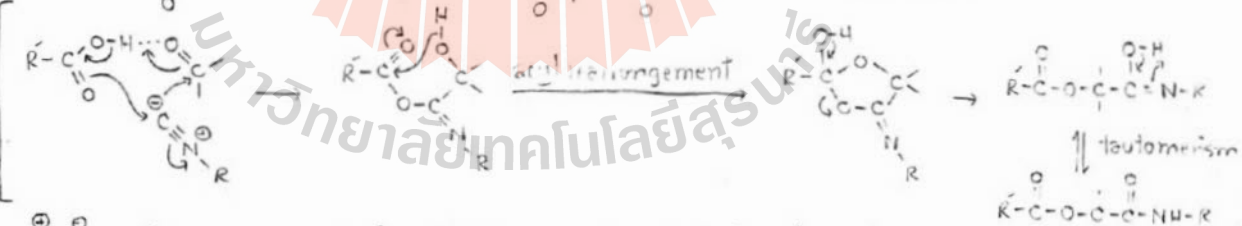
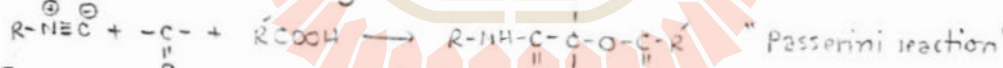
1.2 isocyanide formation (R-N≡C⁺)

conditions ที่ทำไม่ให้เกิด isocyanides 1. ใช้ KCN, NaCN ใน refluxing alcohol = ได้ nitriles + isocyanides (หรือ isocyanides) 2. ใช้ AgCN หรือ C-Ag กับ alkyl halide covalent bond จะเกิด isocyanide ได้มาก

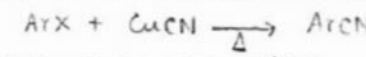
วิธีแยก isocyanides ออกจาก nitriles

1. hydrolysis ด้วย cold H⁺/H₂O - R-N≡C⁺ → R-NH₂ + HCOOH ใน nitriles ไม่เกิดปฏิกิริยา
 2. thermolysis ด้วยอุณหภูมิตั้ง 140-240°C ทำให้ isocyanides rearrange เป็น nitriles ด้วยตัวเร่งปฏิกิริยา

Transformation ของ isocyanides

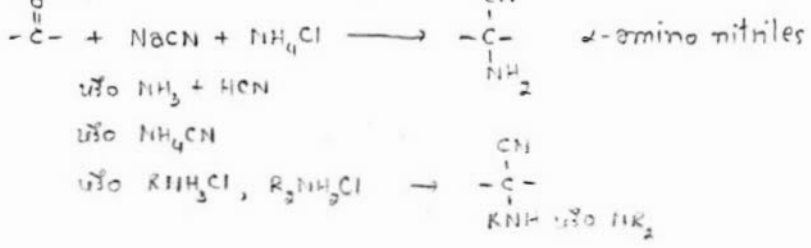


1.3 Rosenmund-von Braun reaction



ถ้าใช้ KCN, NaCN ปฏิกิริยาไม่เกิด, มาเติม amine จะทำปฏิกิริยาเกิดได้

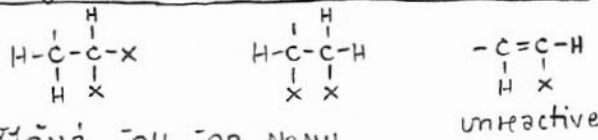
1.4 Strecker synthesis ใช้ได้ทั้ง aliphatic และ aromatic aldehydes และ ketones



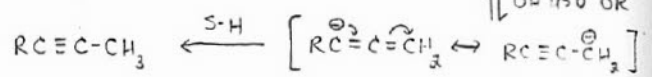
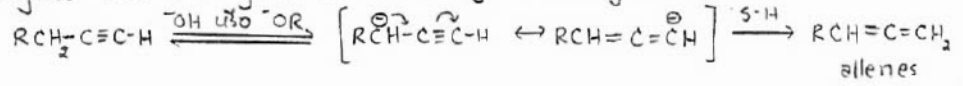
③ Acetylides $RC\equiv CH \xrightarrow{\text{base}} RC\equiv C^{\ominus}M^{\oplus}$ base ที่ใช้ได้แก่ $NaH, LiNH_2, NaNH_2, KNH_2, LiNR_2, RLi, RMgBr$

2.1 การเตรียม terminal alkynes

2.1.1 Dehydrohalogenation ของ dihalides และ vinyl halides สามารถทำได้แก่

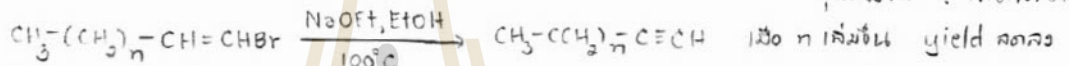
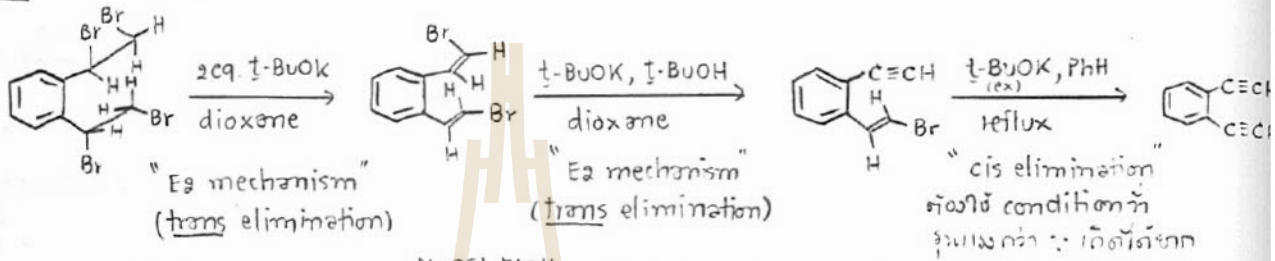


base ที่ใช้ได้แก่ $OH^-, OR^-, NaNH_2$ stronger base ใช้ mild condition จึงไม่ทำให้เกิด alkyne isomerization
 แต่ใช้กับ vinyl halides จะต้องใช้ condition ที่รุนแรง และทำให้เกิด isomerization ของ 1-alkynes เป็น 2-alkynes ซึ่ง thermodynamically stable กว่า

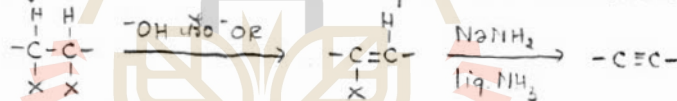


ตัวอย่าง

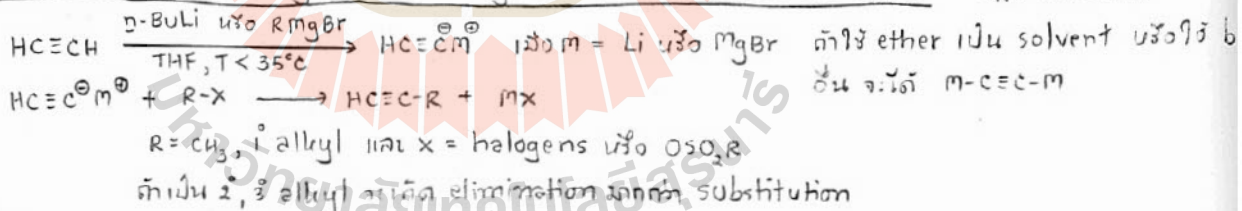
วิธีแรกคือใช้ $NaNH_2 / liq NH_3$



- โดยทั่วไป จะเกิด trans elimination แต่การใช้ $NaNH_2 / liq NH_3$ ทั้ง cis และ trans elimination จะเกิดได้ภายใต้ mild condition
- การใช้ nonamide base กับ dihalides ปฏิกริยาช้ากว่าขยู่กับ vinyl halides จึงนิยมใช้ $NaNH_2 / liq NH_3$ ที่ขั้นที่ 2 เพื่อได้ yield สูงขึ้น โดยไม่ต้องใช้ condition ที่รุนแรง และลดการเกิด alkene byproducts



2.1.2 Reactions ของ metal acetylides กับ alkyl halides หรือ sulfonate esters "S_N2 reactions"



2.2 Reactions ของ acetylides

2.2.1 S_N2 reactions สามารถทำได้แก่ alkyl halides หรือ sulfonate esters (ดูวิธี 2.1.2)
 epoxides (เข้า attack C ที่เกาะของ)

ดูตัวอย่างปฏิกิริยาในเล่มนี้ EDA = ethylenediamine

2.2.2 nucleophilic addition reactions สามารถทำได้แก่ aldehydes, ketones

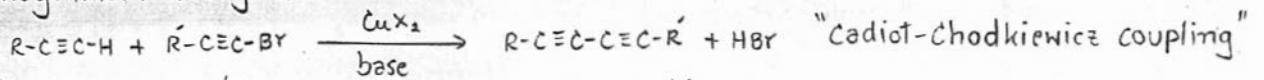
ดูตัวอย่างปฏิกิริยาในเล่มนี้

สำหรับ α, β -unsaturated aldehydes, ketones จะเกิด 1,2 addition เมื่อ β C เกาะ (ไม่เกิด 1,4 add
 ดูตัวอย่างในเล่มนี้ ซึ่งที่นั่น β -C มี แทนอยู่

2.2.3 Coupling reactions ของ alkynes

- สำหรับ symmetrical diynes $2R-C\equiv C-H \xrightarrow[\text{pyridine}]{CuX_2 (\text{stoich.})} R-C\equiv C-C\equiv C-R$ "Eglinton reaction"
- สำหรับ unsymmetrical diynes $R-C\equiv C-C\equiv C-R \xrightarrow[2. \text{oxidation ด้วย air, } KMnO_4, H_2O_2, \text{ etc.}]{1. CuX_2 (\text{cat.}), NH_3 (\text{หรือ } NH_4Cl)}$ "Glaser reaction"
- น่าจะได้เกิด radical

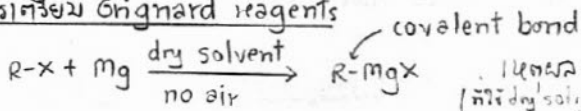
กลูบริน Unsymmetrical diynes



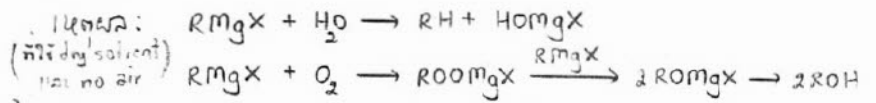
ไม่เหมาะใช้ S_N2 reaction เนื่องจาก ordinary alkyl halides ไม่เกิด

③ Grignard reagents ($RMgX$)

3.1 การเตรียม Grignard reagents

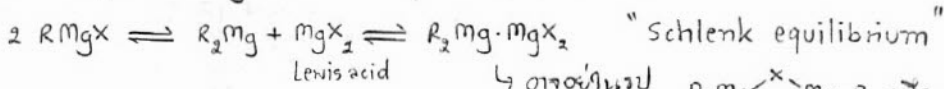


ถ้า $R = 1^\circ, 2^\circ, 3^\circ$ alkyl solvent = ether
 $R = \text{vinyl, aryl}$ solvent = THF

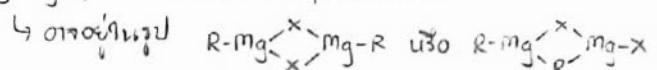


ช่วย stabilize $RMgX$ ด้วยพันธะ π ใน ether

ใน solution Grignard reagents จะอยู่ equilibrium เกิดขึ้น



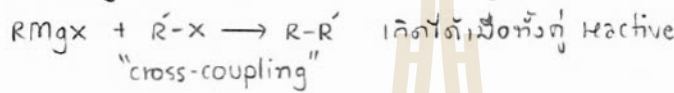
Lewis acid



โดยตำแหน่งของ equilibrium ขึ้นอยู่กับ $R, X, \text{solvent}$, ความเข้มข้น, อุณหภูมิ ในบางกรณีอาจเกิด trimers ด้วย

3.2 Reactions ของ Grignard reagents

3.2.1 coupling ของ alkyl halides โดยใช้ Grignard reagents



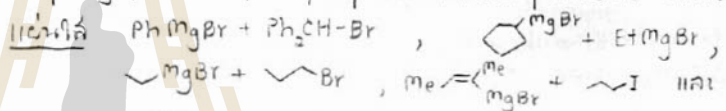
เช่น $R-X = CH_3I, \text{ allyl bromide, benzyl bromide}$

$RMgX = \text{ allylmagnesium halides}$

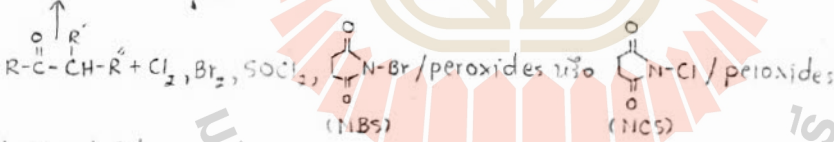
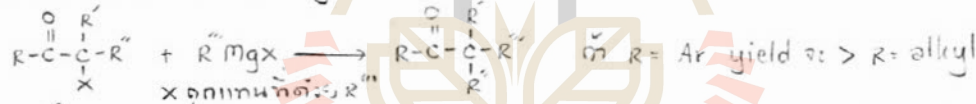
ถ้าใช้ transition metal เป็น catalyst = Kharasch reaction อาจมี by-products เป็น symmetrical coupling products, disproportionation products ด้วย

เช่น $Co(II), Fe(III), Mn(II), Ag(I)$

$Cu(I)$ ให้ yield ของ cross-coupling products สูง ถ้า RX เป็น i



3.2.2 reactions กับ α -halocarbonyls



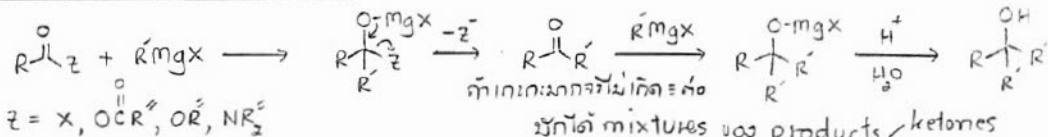
ดูตัวอย่างใน 11.4.1.1

3.2.3 reactions กับ aldehydes และ ketones



ถ้าทำหน้าเกิด cyclic transition state

3.2.4 reactions กับ acid derivatives



$Z = X, O-CR'', OR'', NR''_2$

ถ้าเกิด: หากจะไม่เกิด \equiv so

จะได้ mixtures ของ products $\begin{cases} \text{ketones} \\ \text{alcohols} \\ \text{starting materials} \end{cases}$

-จะได้ ketones หากถ้า $Z = Cl, T$ ถ้า Cl หรือ T มี metal catalysts ด้วย

เช่น ใช้ oxalic acid เมื่อเปลี่ยน dioxane protecting group ให้เป็น aldehyde

-จะได้ alcohols หากถ้า $Z = Cl$, ใช้ $RMgX$ หากเกินพอ และ condition ธรรมดา

ถ้า $Z = OR''$ ให้ใช้ $\geq 2 \text{ eq. } RMgX$ ด้วย

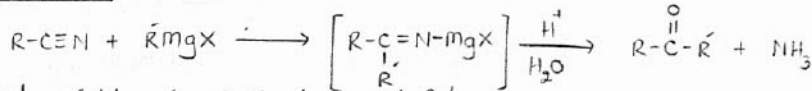
ในกรณีที่สารตั้งต้นมีหมู่ carbonyl อื่นๆ $RMgX$ จะไม่ไป attack carbonyl group ได้ ทำให้เกิด

S_N2 reaction แทน ด้วย $RCOO^-$ เป็น leaving group และ I^- เป็น nucleophile

เมื่อ $Z = NR_2$ products ที่ได้จะเป็น ketones แต่ % yield จะต่ำ เพราะ NR_2 เป็น poor leaving group ปฏิกิริยาที่เกิดขึ้น แล้วก็ได้ 8.106 จะไม่ทำ ϵ กับ $R'MgX$ โดย hydrolysis จะทำให้ amine ถูกถอดออกไป แล้วได้ ketone เป็น product

ในกรณีของ lactams O=C1NCCC1 จะได้ products เป็น R2C=NR amines และ RNH-C(=O)-R amido ketones ดังตัวอย่างใน แล้วก็ได้

3.2.5 Reaction กับ nitriles

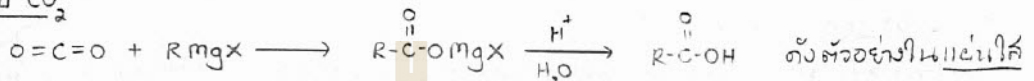


ถ้า $R = aryl$ yield จะสูง ดังตัวอย่างใน แล้วก็ได้

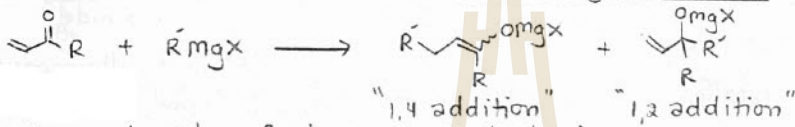
ถ้า R' ใหญ่ yield จะต่ำ และ hydrolysis ของ iminium salt ได้ไม่ดีพอ ควรใช้ condition ที่รุนแรง ดังตัวอย่างใน แล้วก็ได้ ในขั้น hydrolysis ใช้ $INHCl$, reflux ได้ 8.115 35%

ถ้า ทั้ง R และ R' ใหญ่ ไม่ทำ ϵ ดังตัวอย่างใน แล้วก็ได้

3.2.6 Reaction กับ CO_2



3.2.7 Conjugate addition กับ α,β -unsaturated carbonyl derivatives



- เกิดมากเมื่อ R มีผลดึงอิเล็กตรอน, หรือมี π -withdrawing group ปรากฏ, หรือใช้ $Cu(I)$
- ไม่เกิดเมื่อ $R=H$

- เมื่อพิจารณาทิศทางของ group ที่มาต่อ ดังตัวอย่างใน แล้วก็ได้ ถ้า R' มีผลดึงอิเล็กตรอน ทิศทาง attack ที่ carbonyl group ตาม path a จะทำให้อิทธิพลของผลึกมากขึ้น R' และ R'' จึงเกิด ϵ ที่หมู่ α ได้ดีกว่า
 \Rightarrow 1,4 addition ถ้า R' มีผลผลัก R'' ทำ attack ตาม path a ได้เร็วกว่า และเกิด four-center transition state
 \Rightarrow 1,2 addition ถ้า R มีผลดึงอิเล็กตรอน จะทำให้อิทธิพลของผลึกมากขึ้น R และ R' ใน six-center transition state
 \Rightarrow 1,4 addition เกิดบ่อยกว่า ดังตัวอย่างปฏิกิริยาใน แล้วก็ได้ จะมีทั้ง group R' มีผลดึงอิเล็กตรอน saturated aldehydes, ketones เกิด ϵ ได้ดีกว่า conjugated esters ซึ่ง reactive น้อยกว่า conjugated ketone ดังตัวอย่างใน แล้วก็ได้ จะเห็นว่า ϵ เกิดที่ aldehyde ไม่ใช้ที่ conjugated ester
- ในกรณีที่ conjugated carbonyl derivatives มี electron-withdrawing group มาต่อที่หมู่ α 1,4 addition เกิดได้ช้ามาก ดังตัวอย่างใน แล้วก็ได้ (1,4 addition)
- ในกรณีที่เติม $Cu(I)$ จะทำให้อิทธิพลของ conjugate addition เกิดเร็วขึ้นเพราะ
 1. เกิด R_2MgCu หรือ RCu ซึ่ง reactive มาก
 2. coordination ของ Cu กับ carbonyl ทำให้อิทธิพลของ six-center transition state เกิดได้เร็ว ดังตัวอย่างปฏิกิริยาใน แล้วก็ได้

3.2.8 Reaction กับ epoxides โดยทั่วไปเป็น S_N2 reaction

$R'MgX$ จะทำ attack ที่ คาร์บอนน้อย ดังตัวอย่างใน แล้วก็ได้ สำหรับปฏิกิริยาที่ 2 $Cu(I)$ ที่เติมลงไปอาจ coordinate กับ Mg และ OH group ทำให้อิทธิพลของ Grignard reagent attack ที่ C ที่อยู่ใกล้กับ OH group

ในกรณีที่ cationic rearrangement และ S_N1 reaction อาจเกิดแข่งกันกับ S_N2 reaction ถ้า epoxide ต่ออยู่กับ Si ดังตัวอย่างใน แล้วก็ได้ เมื่อทำใน Grignard solution จะมี MgX_2 ซึ่งทำหน้าที่ Lewis acid อยู่ด้วย ทำให้อิทธิพลของ acid-catalyzed rearrangement ของ epoxide 8.146 ได้ ketone ซึ่งทำ ϵ กับ $MeMgI$ ใน 8.149 สำหรับ 8.150 Lewis acid ทำให้อิทธิพลของ S_N1 reaction ได้ carbocation 8.152 ซึ่งเกิด ϵ กับ nucleophilic $PhMgBr$ ใน 8.153

แล้วก็ได้ แสดงอัตราการเกิด ring opening เปรียบเทียบกับ addition to carbonyl จะเห็นว่า ring opening เกิดได้ดีกว่า

4.2.2 reactions กับ acid derivatives คล้ายกับ $RMgX$ แต่ RLi จะมี reactivity สูงกว่า กับ esters ให้น ketones และ 3° alcohols แต่โดยทั่วไปให้ 3° alcohols ดังตัวอย่างในเล่มนี้
 กับ acid halides ให้น starting materials และ 3° alcohols ถ้าใช้ excess RLi ให้น 3° alcohols
 กับ amides ให้น ketones โดยอาจเกิด side reaction ให้น enolate anions (RLi ถึง $\alpha-H^+$ จาก amides)
 ถ้าใช้ excess RLi ให้น nitriles ดังตัวอย่างในเล่มนี้
 กับ carboxylic acids ให้น ketones และ 3° alcohols ดังตัวอย่างในเล่มนี้

4.2.3 reactions กับ nitriles ให้น ketones โดยเกิดผ่าน iminium salts ดังตัวอย่างในเล่มนี้


4.2.4 reactions กับ CO_2 ให้น carboxylic acids ดังตัวอย่างในเล่มนี้

4.2.5 reactions กับ epoxides ไม่เกิดปฏิกิริยา acid-catalyzed rearrangement อย่างในกรณีของ $RMgX$ ให้น alcohols ดังตัวอย่างในเล่มนี้

4.2.6 intramolecular addition to alkenes และ alkynes ดูตัวอย่างในเล่มนี้ ซึ่งบางครั้งเกิด lithium-halogen exchange ตามด้วย cyclization

⑤ Sulfur carbonyls ได้แก่ α -carbonyls จาก thioethers $RS(=O)R'$ sulfoxides $R_2S=O$ sulfones R_2SO_2 sulfonate esters $RO_2S(=O)R'$

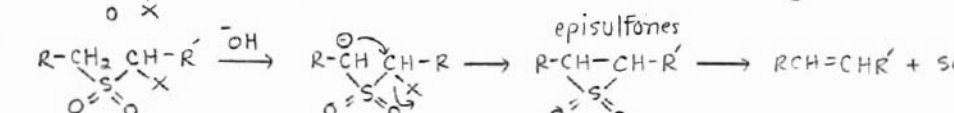
เมื่อเกิด nucleophilic addition หรือ nucleophilic substitution และ hydrogenolysis ของพันธะ C-S สามารถทำได้โดยใช้ dissolving metal, aluminum amalgam, sodium amalgam, Raney Nickel

5.1 ปฏิกิริยาของ thioethers ดูในเล่มนี้ HMPA (ที่เติมลงไปใน ϵ -และ δ) และ DABCO (ที่เติมลงไปใน ϵ ที่ 2,3) ช่วย Li-H exchange เกิดได้เร็วขึ้น ปฏิกิริยาที่ 2 เป็นตัวอย่างของกรณีใช้ dissolving metal ในการ remove sulfur moiety สำหรับปฏิกิริยาในเล่มนี้คือ sulfide ถูก oxidized เป็น sulfoxide เมื่อ heat จะเกิด syn elimination ให้น alkene 8.349 ส่วนใน ϵ ที่ 2 OH ถูกเปลี่ยนเป็น mesylate และ DBU (1,6-diazabicyclo-[5.4.0]undecene-7)  ทำให้เกิด elimination ให้น 8.352 ซึ่ง MeO^- จะทำ add ที่ carbonyl C และ Me จะหลุดออกไป

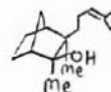
5.2 ปฏิกิริยาของ sulfoxides ดูในเล่มนี้ ซึ่งเมื่อใช้ของอย่างกรณีใช้ aluminum amalgam ในการ remove sulfur moiety

5.3 ปฏิกิริยาของ sulfones ดูในเล่มนี้ ($PhSO_2^-$ = phenylsulfinate โครงสร้างเช่น $Ph-S(=O)_2-O^-$) $-OAc$ เติมลงไปในที่แทนที่ Cl^- ซึ่งใน ϵ ที่ 3 ใช้ sodium amalgam ในการ remove sulfur moiety สำหรับ ϵ ที่ 3 เกิด ring opening ตามด้วย intramolecular displacement ของ Br^-

ในกรณีของ α -halosulfones เมื่อทำ ϵ กับ base ให้น alkenes

$$R-CH_2-S(=O)_2-CH(R)-X + OH^- \rightarrow R-CH=CH-R + SO_2 + X^-$$
 "Ramburg-Bächlund reaction"
 mechanism: 

ตัวอย่างในเล่มนี้ ใน ϵ ที่ 2 CCl_4 ใช้สำหรับเปลี่ยน 8.373 เป็น α -chlorosulfone

5.4 ปฏิกิริยาของ sulfonate esters ดูในเล่มนี้ ในกรณีที่ 2 $LiAlH_4 + AlCl_3 \rightarrow AlH_3 + LiCl$
 ภาควิทยาเคมี  ซึ่ง $POCl_3$ จะเปลี่ยน OH ให้นเป็น Cl ตามด้วย elimination \rightarrow 9.9 ในการ remove sulfur moiety

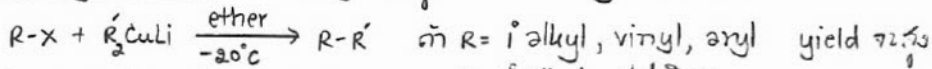
⑥ Organocopper reagents

6.1 Lithium dialkyl cuprates (R_2CuLi)

6.1.1 มาตราส่วน $CuX + 2RLi \xrightarrow[-26^\circ C]{ether} R_2CuLi$ "Gilman reagent" ซึ่งมีขบวนการที่เหมือนปฏิกิริยา disproportionation
 ความเสถียรขึ้นกับปริมาตรของ R และ X
 ถ้า R = 2° 3° alkyl จะเกิด disproportionation ไปด้วย
 ถ้า X = I จะทำ R_2CuLi เสถียรกว่า X = Br

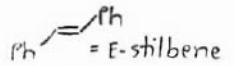
6.1.2 reactions ของ R_2CuLi

6.1.2.1 Coupling reactions จะให้ yield สูงกว่ากรณีใช้ $RMgX$ หรือ RLi



X = halogens, sulfonate esters, esters

R = 1° alkyl, vinyl, aryl yield จะสูง
R = 3° alkyl ไม่เกิด =



- เมื่อทำกับ vinyl halides จะให้ stereoselectivity สูงกว่ากรณีใช้ $RMgX$ หรือ RLi ดังตัวอย่างใน แผ่นใส
- เมื่อทำกับ alkyl halides จะต้องใช้ excess R_2CuLi เนื่องจากเป็น reagent ที่ reactive มาก จึงเกิดคือทำใน cuprate ซึ่ง reactivity ลดลงโดยเปลี่ยน ligand จาก alkyl group เป็น alkynyl หรือ allyl group เนื่องจากมีค่าลบ ความแข็งแรงของพันธะตัวให้ $Cu-C \equiv C- > Cu-C=C- > Cu-C-$ ช่วยให้เกิด selective transfer ของ group R ที่ตัวกรณี ตัวเมตงในแผ่นใส จะเป็นตัว alkynyl group เท่านั้นที่ถูก transferred ไปยัง benzyl iodide โดย 8.476 เติมน้ำได้จาก 8.479 และ vinyl bromide 8.480
- เมื่อทำกับ aryl halides จะใช้ $CuCl_2$ และ $LiBr$ ลงไปด้วย เพื่อช่วยใน reaction เกิดที่ตัว aryl ซึ่งตัวตัวอย่างใน แผ่นใส

6.1.2.2 reactions กับ epoxides จะตัวอย่างใน แผ่นใส 8.484 จะเข้า attack C ที่เบรคแรงของ epoxide ใน 8.486 ซึ่ง acid hydrolysis จะทำปฏิกิริยา pyrolysis เปลี่ยนเป็น carbonyl ตามด้วย cyclization ใน 8.487

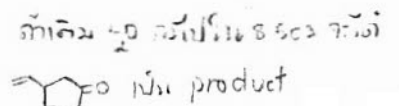
6.1.2.3 reactions กับ acid halides ให้ product เป็น ketones ถ้าทำที่อุณหภูมิสูง เป็นวิธีที่ช้าที่สุดกับระบบกรดไขมัน ketones จาก acid halides ดังตัวอย่างใน แผ่นใส $Cl-C(=O)-C(=O)-Cl$ oxalyl chloride ใช้กับระบบเปลี่ยน $COOH$ ใน U เป็น $C=O$

6.1.2.4 reactions กับ aldehydes และ ketones

- กับ aldehydes จะเกิด 3 ชนิด แต่กับ aldehydes ที่เบรคแรง ตัวอย่างปฏิกิริยาของ $> -20^\circ C$ ทำกับ R_2CuLi เกิด disproportionation ดังที่เห็น (Me₂SiCl)
- กับ ketones จะเกิด 3 ชนิด จึงเกิดคือใช้ chlorotrimethylsilane ลงไปด้วย นอกจากจะตัวอย่างนี้ = เกิด 3 ชนิด ซึ่งทำปฏิกิริยา diastereoselectivity สูงขึ้นด้วย ดังตัวอย่างของ aldehyde และ ketone ใน แผ่นใส
- กับ α, β -unsaturated ketones เกิด conjugate addition (หรือ 1,4 addition)



สามารถทำกับ alkyl halides ที่เติมลงไปได้ ดังตัวอย่างใน แผ่นใส

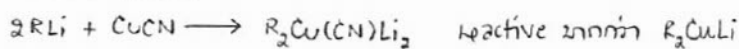


กรณีใช้ Me_2SiCl จะช่วยใน rate ของ conjugate addition ที่เพิ่มขึ้น และทำปฏิกิริยา diastereoselectivity สูงขึ้นด้วย ดังตัวอย่างใน แผ่นใส โดยที่ถ้าไม่มี Me_2SiCl ratio ของ enolate 8.497 : 8.498 = 56 : 44 เมื่อมี Me_2SiCl > 99 : 1

Steric effects จะมีส่วนต่อ conjugate addition ดังแสดงใน แผ่นใส

- กับ α, β -unsaturated aldehydes มีทั้งเกิด 1,2 addition > 1,4 addition
- กับ α, β -unsaturated esters เกิด conjugate addition แต่เกิด 3 ชนิด ถ้าใช้ $RCu \cdot BF_3$ แทน R_2CuLi จะเกิด 3 ชนิด

6.2 Higher order cuprates

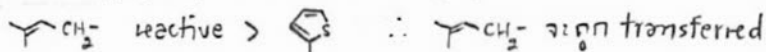


reactions ของ $R_2Cu(CN)Li_2$

6.2.1 reactions กับ halides ให้ yield สูงถึง 100% ทำกับ 2° alkyl halides ดังตัวอย่างใน แผ่นใส

- mechanism ที่จะเป็น one electron transfer ไม่ใช่ S_N2 reaction inversion of configuration จะมากกว่า หรือขึ้นกับ -organocuprate ถ้าเป็น symmetrical cuprates \Rightarrow จะน้อย
- ถ้าเป็น mixed cuprates \Rightarrow จะมาก ในที่นี้ Et reactive > Me \therefore Et group จะถูก transferred
- กรณีของ halides ถ้าเป็น bromides จะเกิด complete inversion

สารประกอบที่ 2 leaving group = triflate ($-\text{SO}_2\text{CF}_3$)



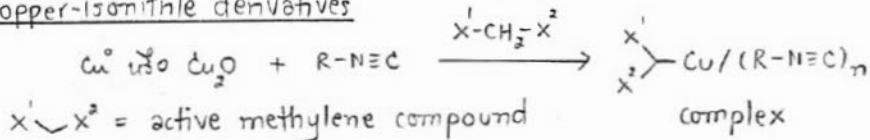
6.2.2. reactions กับ epoxides ในขั้นตอนที่ Gilman reagent โดยจะ attack C ที่เกาะกับออกซิเจนตัวข้างใน

ซึ่งผลของ yield เปรียบเทียบระหว่างการใช้ higher order cuprates และ Gilman reagent

6.2.3. reactions กับ α, β -unsaturated carbonyls เกิด conjugate addition ตัวข้างใน

ในกรณีที่ใช้ mixed cuprates อาจได้ products ที่เกิดจากการ transfer ของ R group ทั้งสอง แต่ในปริมาณที่น้อย

6.3 Copper-isocyanide derivatives

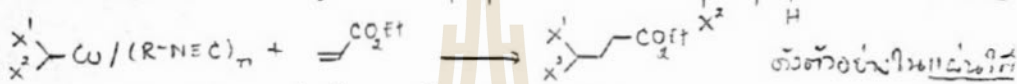


reactions ของ copper-isocyanide complex

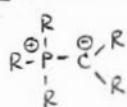
6.3.1 Wittig type reaction เมื่อทำปฏิกิริยากับ aldehydes และ ketones จะให้ alkenes



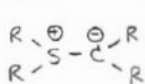
6.3.2 Michael addition $\text{X}-\text{CH}_2-\text{X} + \text{-C}=\text{C}-\text{X}^3 \xrightarrow{\text{base}} \text{X}-\text{CH}-\text{C}(\text{X}^2)-\text{C}-\text{X}^3$ "conjugate addition"



Ylides carbanionic carbon ต่อกับ positive atom โดยตรง



phosphorus ylides



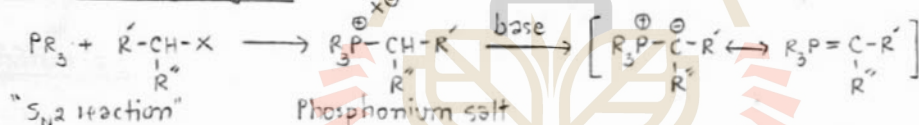
sulfur ylides



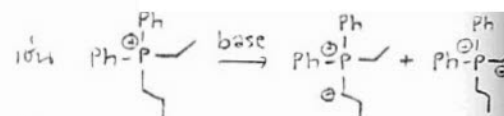
nitrogen ylides

7.1 Phosphorus ylides (หรือ phosphorane) "Wittig reagents"

7.1.1 การเตรียม Wittig reagents



- R group จะต้องมี α -H หรือหากจะทำได้ isomeric ylides เช่น



โดยทั่วไปจึงนิยมใช้ Ph₃P (phosphine) และ triarylphosphines อื่นๆ

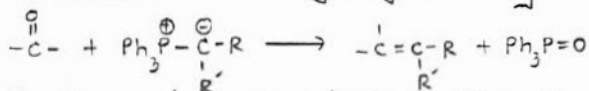
- ถ้า R หรือ R' เป็น α -withdrawing group จะทำให้ carbanionic carbon มี nucleophilicity และ reactivity

ลดลง ทำปฏิกิริยากับ aldehydes แต่ไม่ทำกับ ketones

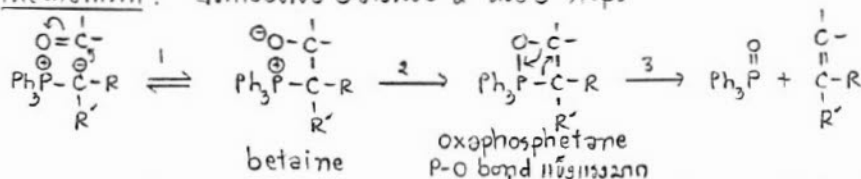
- base ที่ใช้ขึ้นกับ acidity ของ α proton ของ ylides โดย P จะทำกับ α proton เป็นกรดมากขึ้น

ไล่จาก $\text{NaH}, \text{KH}, \text{t-BuLi}, \text{i-BuLi}$

7.1.2 Wittig reaction เมื่อ Wittig reagents ทำปฏิกิริยากับ aldehydes และ ketones จะให้ products เป็น alkenes



mechanism: ปฏิกิริยาด้วย 2 หรือ 3 steps



step 1 จะเป็น equilibrium reaction เมื่อ R หรือ R' เป็น α -withdrawing group \Rightarrow stable ylides

สำหรับ stable ylides step 1 และ 2 อาจเกิดแบบ simultaneous (ไม่มี betaine เกิดขึ้น)

ดูตัวอย่างปฏิกิริยาในแผ่นที่ 3 สำหรับปฏิกิริยาที่ 3 ylide 8.599 สามารถดึง α H ได้ 2 ตำแหน่ง แต่จะดึง α H

ของสมมาตร จะเกิด \equiv ตามสมมาตรได้ โดยในขั้นที่ 3 กับ aldehyde ซึ่งอยู่ในรูปของ hemiacetal

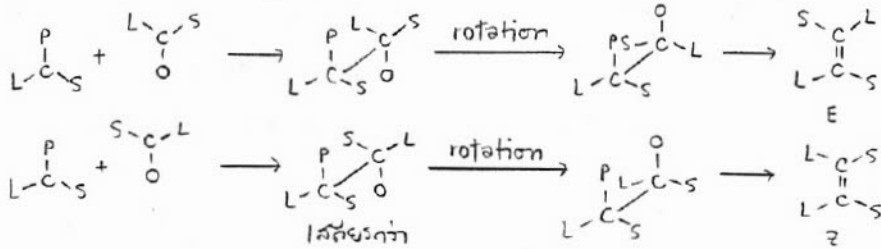
กรณีเกิด E-Z isomers จูเนอในเบตไน betaine 8.620 จะทำปฏิกิริยาเกิด anti-oxaphosphetane 8.621 เมื่อเกิด reaction elimination

กรณี (E)-alkene 8.624 ในเบตไน betaine 8.621 จะทำปฏิกิริยาเกิด syn-oxaphosphetane 8.623 เมื่อเกิด reaction elimination

กรณี (Z)-alkene 8.625

แบบที่ 1. stable ylides (ไม่มี withdrawing group ใดๆ) หรือ ylides ที่เกิดจาก trialkylphosphines (P เป็น + หัก) จะ favor กรณีเกิด anti-oxaphosphetanes ซึ่ง thermodynamically stable มากกว่า syn-oxaphosphetanes เนื่องจาก step 1 มี equilibrium เกิดขึ้น ทำให้ได้ major product เป็น (E)-alkenes

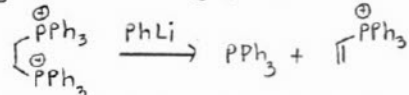
แบบที่ 2. unstable ylides (ไม่มี withdrawing group ใดๆ) หรือ ylides ที่เกิดจาก triarylphosphines (P เป็น + หัก) จะ favor กรณีเกิด (Z)-alkenes เป็น major product เนื่องจาก step 1 เป็น irreversible reaction และในกรณีเกิด betaine



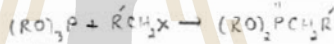
3. solvent และ กรณีมี salt จะส่งผลต่อ E-Z ratio

Side reactions ของ ylides

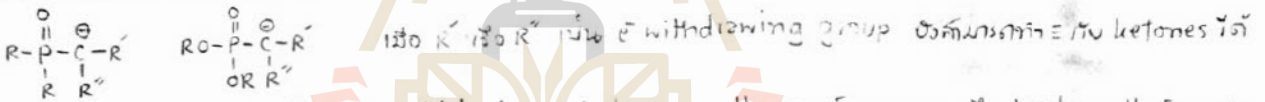
- ในกรณีที่ ylides มี leaving group ในตำแหน่ง beta กับ P จะทำปฏิกิริยาเกิด fragmentation เช่น



- ในกรณีที่ ylides มี heteroatom substituent อาจเกิด decomposition ใน carbene ดังนั้นในเบตไน ซึ่งเมื่อทำกับ ylide 8.611 จะให้ product เป็น bis-enol ether 8.614 นอกจากนี้ยังเกิด SN2 และ nucleophilic addition ได้ด้วย ดังตัวอย่างปฏิกิริยาที่ 2 และ 3



7.1.3 Ylides จาก phosphine oxides และ phosphonate esters => reactive กับ phosphoranes

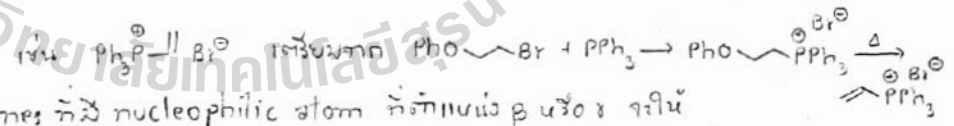


ปฏิกิริยากับ aldehydes หรือ ketones = Horner-Emmons หรือ Wadsworth-Emmon reaction

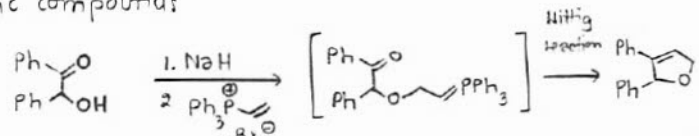
ดูตัวอย่างปฏิกิริยาในเบตไน

กับ phosphine oxides จะให้ product เป็น beta-hydroxyphosphine oxides ต่อมาเมื่อ treat ด้วย base จะทำให้ alkenes ส่วนของปฏิกิริยาที่ 2 จะให้ by-product เป็น phosphite ester (RO-P(O)-OR) ซึ่งมักจะเกิดกับ alkenes ได้ด้วย

7.1.4 Alkenylphosphonium salts



เมื่อทำกับ aldehydes หรือ ketones ที่มี nucleophilic atom ที่ตำแหน่ง beta หรือ gamma จะให้ heterocyclic compounds

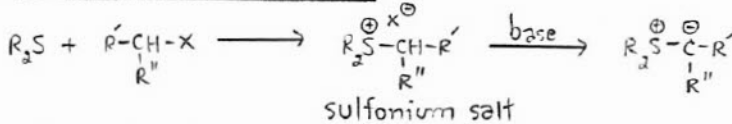


เมื่อทำกับ organocuprate จะให้ normal Wittig reagent ดังตัวอย่างในเบตไน

7.2 Sulfur ylides

Sulfonium ylides และ sulfoxonium ylides

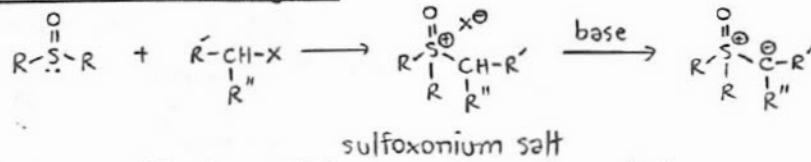
7.2.1 กรณีของ sulfonium ylides



base ที่ใช้ได้แก่ RO-/ROH, NaH/DMSO, RLi หรือ LiNR2 ใน THF หรือ ether
ถ้า X- = good nucleophile เช่น I- step 1 จะเป็น reversible reaction เนื่องจาก R2S เป็น good leaving group และถ้าใช้ nonnucleophilic counterion เช่น BF4-, ClO4- และผลิตภัณฑ์สูง highly

electrophilic species เช่น Ag^+ salt ในกรณีที่เกิด cationic intermediate ซึ่งเกิด rearrangement ได้ ตัวต่อข้างใน ข้างใน โดยทั่วไป straight chain product จะเป็น major product

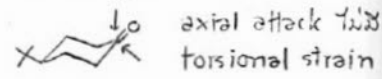
7.2.2 การเตรียม sulfoxonium ylides



7.2.3 Reactions ของ sulfonium ylides และ sulfoxonium ylides

- เมื่อทำกับ aldehydes และ ketones จะเกิด epoxides เป็น product นี้มาจาก R_2S และ $R-S(=O)-R$ เป็น leaving group ที่ดี ตัวต่อข้างใน ข้างใน

สิ่งที่ต่างกันระหว่าง sulfonium ylides และ sulfoxonium ylides คือ nucleophilic addition ของ sulfonium ylides จะเป็น irreversible reactions ในขณะที่ของ sulfoxonium ylides จะเป็น reversible reactions ดังใน ข้างใน 7.24 เกล็ดย่นกว่า 7.23 \rightarrow kinetic product axial attack ไม่มี torsional strain

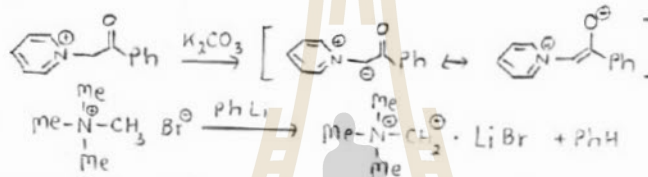


\hookrightarrow thermodynamic product

2. เมื่อทำกับ α, β -unsaturated ketones sulfonium ylides จะเกิด 1,2 addition ซึ่ง irreversible ในขณะที่ 1,2 addition ของ sulfoxonium ylides เป็น reversible process 7.25 1,4 addition มักจะเกิดได้ค่อนข้างสมบูรณ์

7.3 Nitrogen ylides

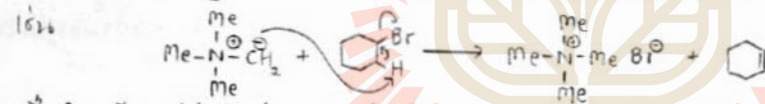
7.3.1 การเตรียม



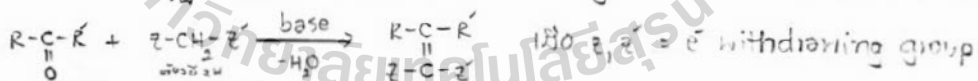
เกิด complex จะทำ quaternary ammonium ylides เกล็ดย่น ไม่ decompose ใน carbene ทำได้ solvent ที่ coordinate กับ LiBr ได้ดี เช่น DME, ether จะทำเกิด polymethylene

7.3.2 Reactions ของ nitrogen ylides \Rightarrow เป็น base และ carbocation ที่ strong กว่า phosphorus ylides และ sulfonium ylides

- เมื่อทำกับ alkyl halides จะเกิด elimination reaction



- เมื่อทำกับ aldehydes และ ketones จะเกิด nucleophilic addition ดังตัวอย่างใน ข้างใน สำหรับปฏิกิริยาอื่นใช้ 2 eq. PhLi ทำได้ 7.762 และ/หรือ 7.763 ซึ่งทำกับ benzophenone มาด้วย hydrolysis ใน 7.764 12% และ 7.765 20% สำหรับปฏิกิริยาที่ 2 จัดว่าเป็น Knoevenagel reaction ใน alkene เป็น product

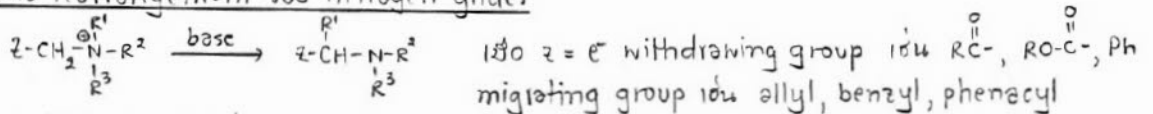


ในที่นี้ z และ z' คือ pyridinium และ cyanide

- สามารถเกิด Michael addition กับ α, β -unsaturated carbonyl compounds

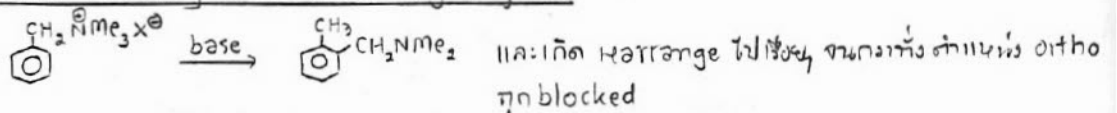
- เมื่อทำกับ esters จะเกิด nucleophilic addition ใน ammonium ketones ดังใน ข้างใน ซึ่งจะเกิดได้เหมือนกันเมื่อทำกับ nitriles

7.3.3. Stevens rearrangement ของ nitrogen ylides

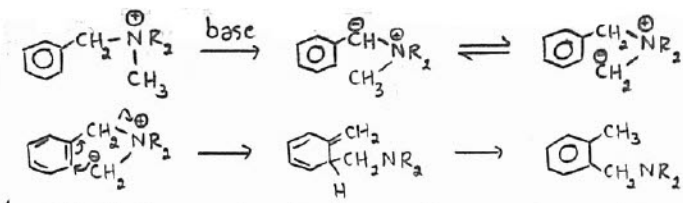


ดูตัวอย่างปฏิกิริยาใน ข้างใน สำหรับ mechanism อาจเป็นได้ทั้ง radical pair, ion pair หรือ concerted 1,2-shift โดย migrating group จะไม่ retention of configuration

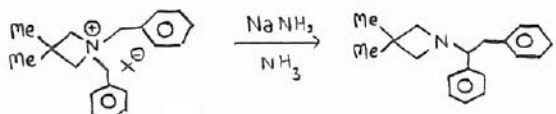
7.3.4. Sommelet-Hauser rearrangement ของ nitrogen ylides



mechanism:



ดูตัวอย่างใน แผ่นที่ 1 ไม่ได้แสดงการเกิด deprotonation ของ benzylic H แต่จะเกิด equilibrium ใน 8.777



ดู การแปลงขั้นต่างๆ Stevens rearrangement และ Sommelet-Hauser rearrangement ใน แผ่นที่ 1

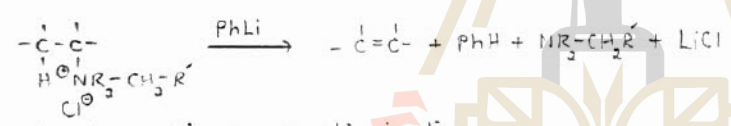
เมื่อ 8.786 กับการ base จะให้ ylide 8.787 และ 8.793 (เกิดจากกรณีเฉพาะ)

Stevens products ได้จาก 8.788, 8.789, 8.794 → มีโครงสร้างที่เฉพาะเฉพาะ 8.788 และ 8.789 ึ่งเกิดโดยเกิดจาก benzylic migration & เกิดจาก methyl migration

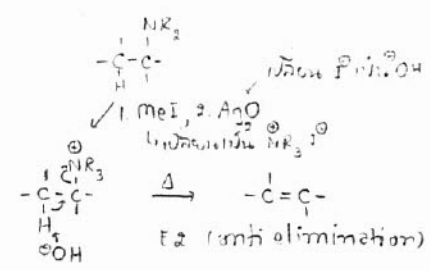
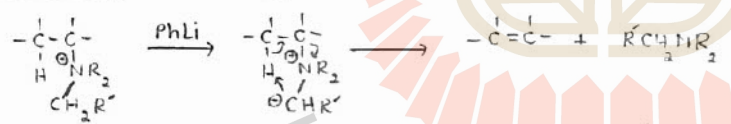
Sommelet-Hauser products ได้จาก 8.790 และ 8.791

ใน polar aprotic solvents major product = Sommelet-Hauser product 8.790
 ใน nonpolar solvents major product = Stevens product 8.788
 ใน DMSO (เพิ่ม nucleophilicity ของ base) major product = displacement product 8.792
 เมื่อ base = RO⁻ จะเกิด S_N2 reaction กับการใน major product = (S_N2) displacement product 8.792 ึ่ง
 จากเป็นเบสที่แข็งแรงจะทำให้เกิด ylide จาก 8.786

7.3.5 Hofmann elimination reaction ของ nitrogen ylides



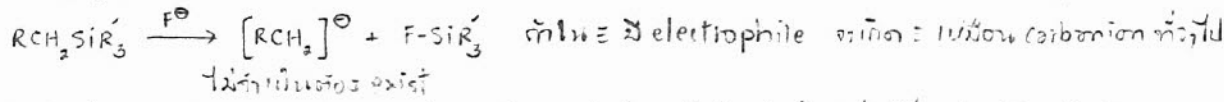
mechanism E1 ⇒ syn elimination



⑧ Organosilanes



8.2 Reactions ของ organosilanes



- ใช้กับ aldehydes หรือ ketones ใน alcohols เป็น products ตัวอย่างใน แผ่นที่ 1 BU₄NF = TBAF

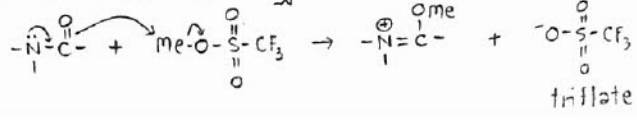
(tetra-n-butylammonium fluoride) ใช้สำหรับ generate carbocation จาก organosilane



- Michael type addition ดูตัวอย่างใน แผ่นที่ 1 มีกับ DMF เป็น solvent และกับ HMPA เพื่อเพิ่ม yield

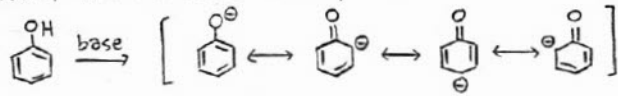
- ดูตัวอย่าง fluoride-silane carbocation reaction เพื่อ generate imidate ylide ใน แผ่นที่ 1 ในที่นี้ใช้ CsF

ในนั้น generate carbocation จาก organosilane เมื่อ ylide 8.865 เกิด [3+2] cycloaddition กับ methyl arylate ึ่งเกิด product เป็น 8.866 สังเกตปฏิกิริยาขั้นแรกเป็นเพราะเกิด O-alkylation ของ amide

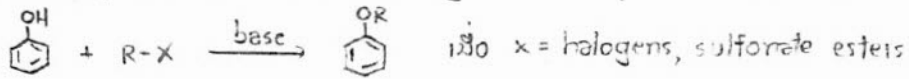


ⓐ Phenolic carbanions

เมื่อ phenol ทำปฏิกิริยากับ base จะเกิด phenoxide ion ซึ่งมีโครงสร้าง resonance ดังสมการ



ถ้าเติม electrophile ลงไป จะเกิด O-alkylation ใน product เป็น ether \Rightarrow Williamson reaction



ถ้า electrophilic center ทำปฏิกิริยากับ phenolic moiety อยู่แล้ว จะเกิด C-alkylation ใน product เป็น spirocyclic ketone ดังตัวอย่างปฏิกิริยาในแผนผัง



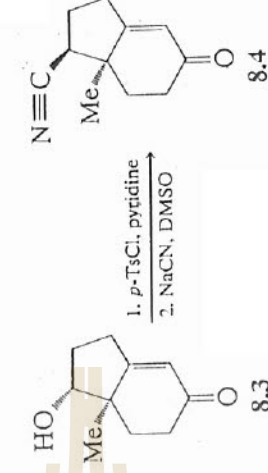
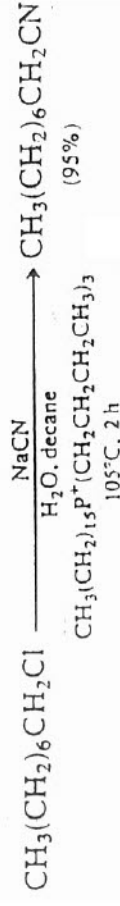
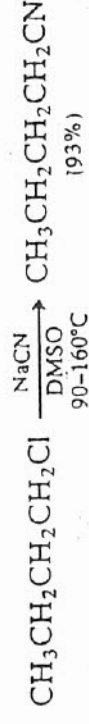
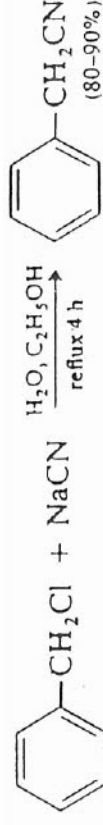
สัณฐานปฏิกิริยาที่ 2 ไม่ได้เริ่มต้นจาก phenol โดยตรง แต่ phenolic anion จะเกิด in situ

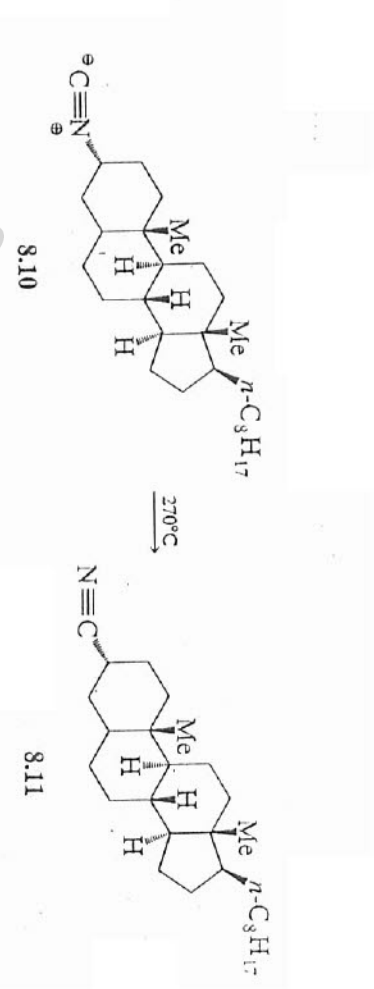
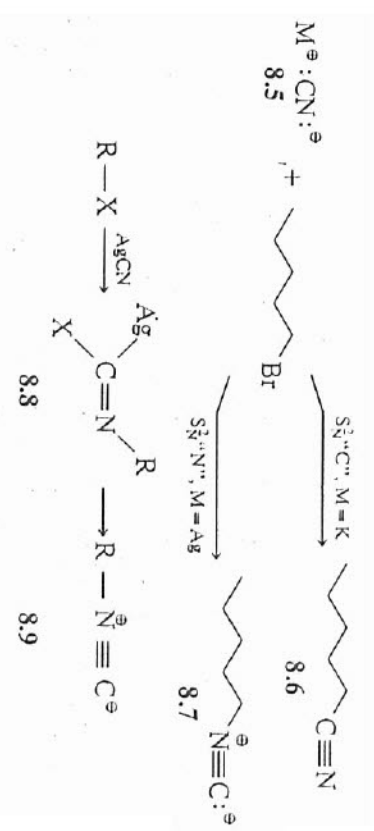


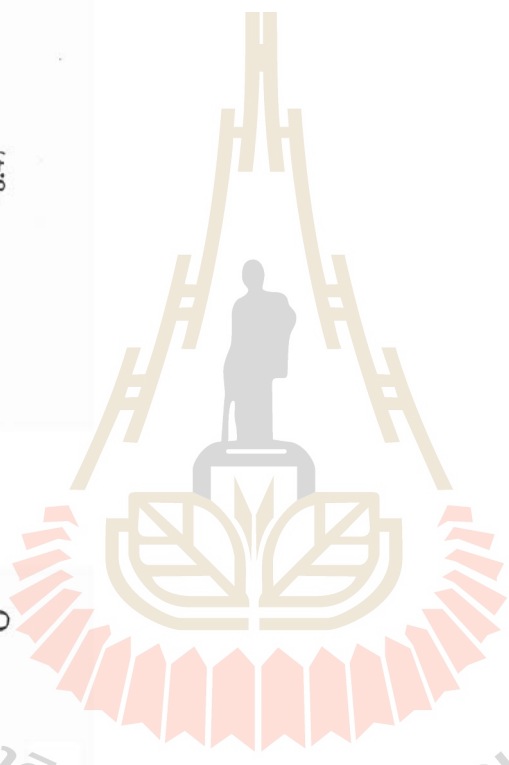
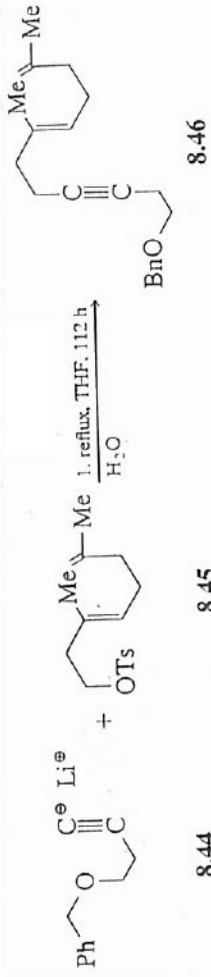
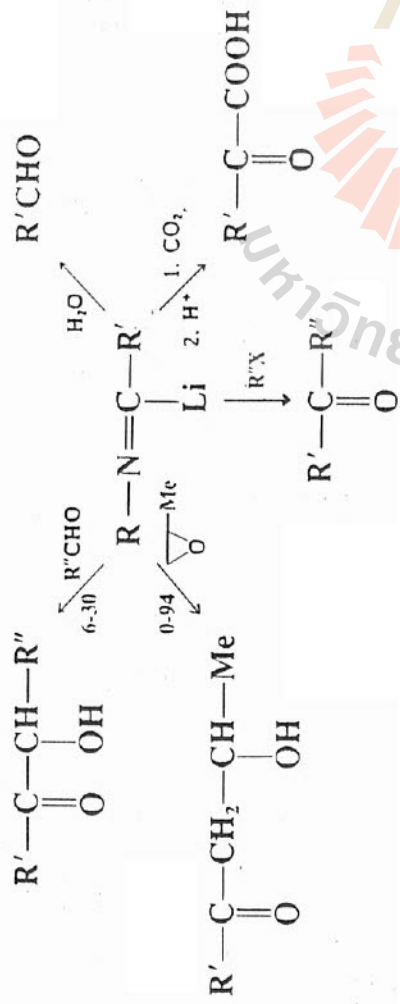
Nucleophilic species that form carbon-carbon bonds

bonds

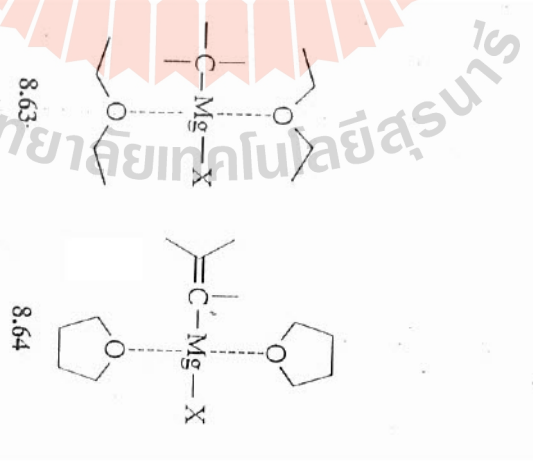
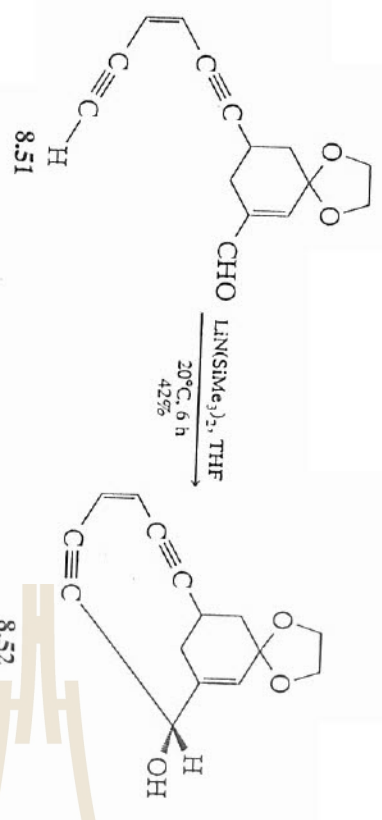
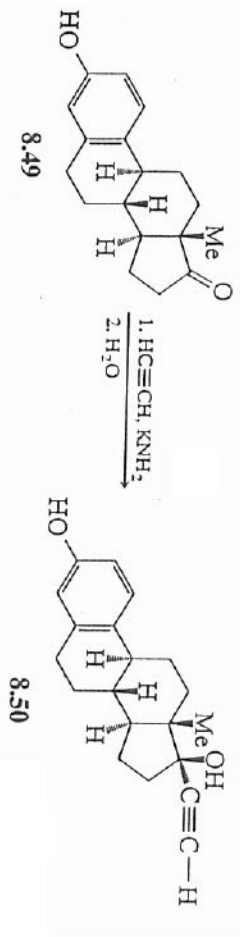
- cyanide
- acetylides
- Grignard reagents
- organolithium reagents
- sulfur carbanions
- organocopper reagents
- ylides
- organosilanes
- phenolic carbanions



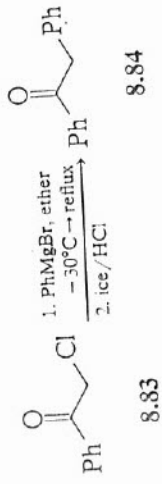
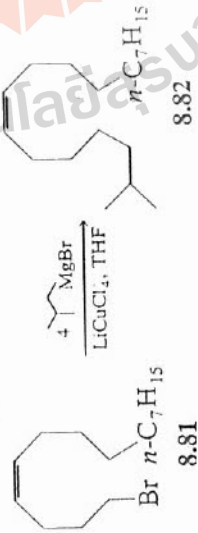
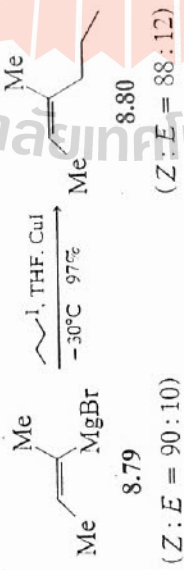
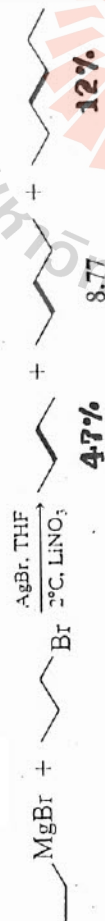
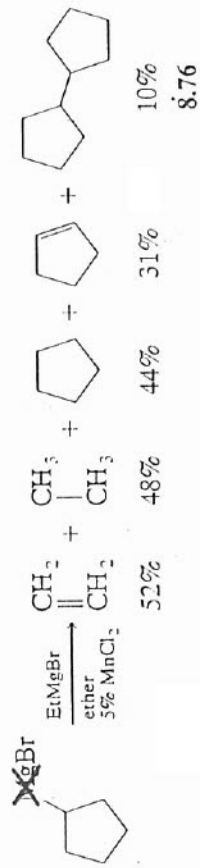
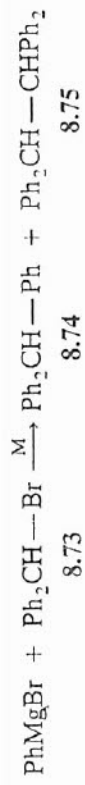


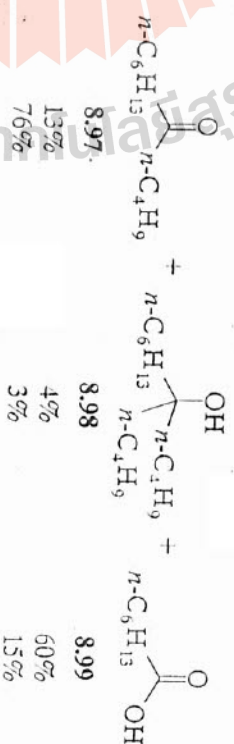
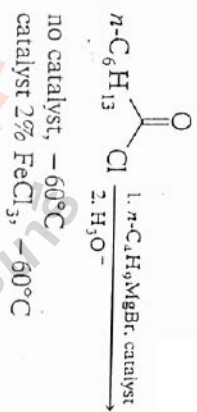
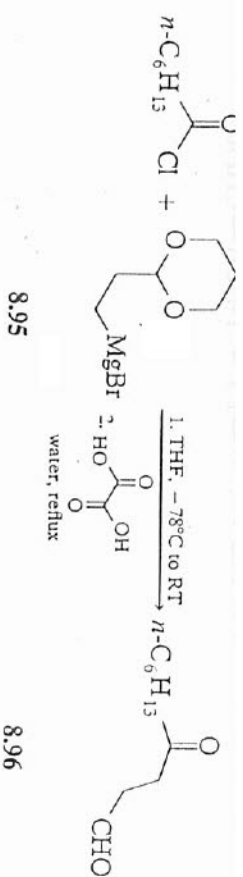
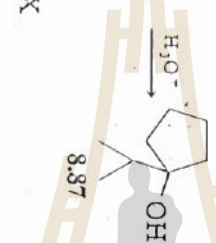
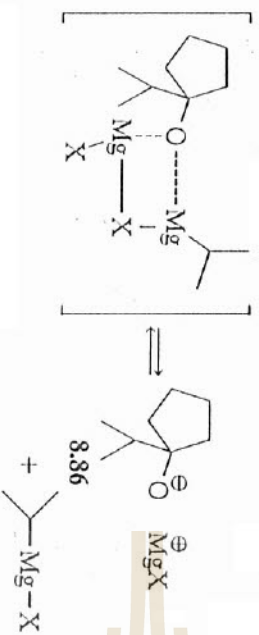
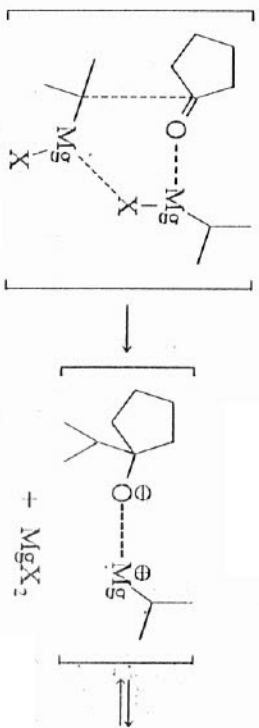
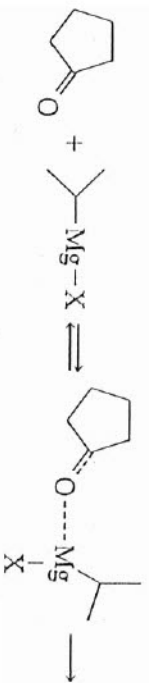


มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

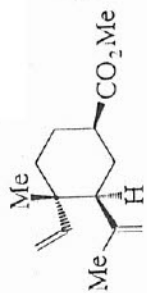


มหาวิทยาลัยสุรนารี

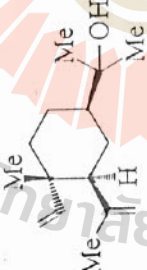




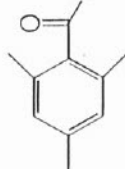
มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี



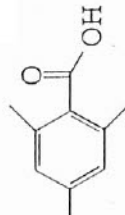
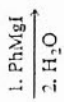
8.102



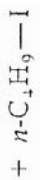
8.103



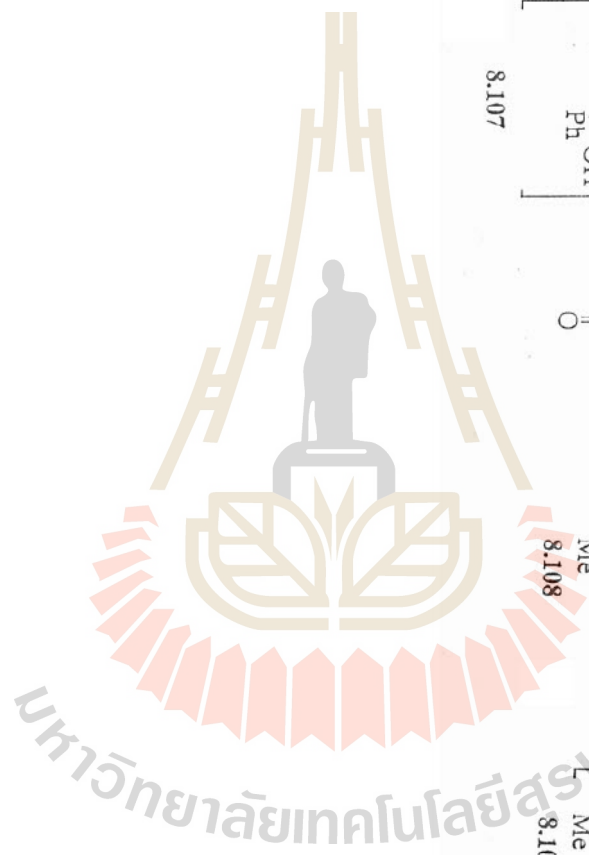
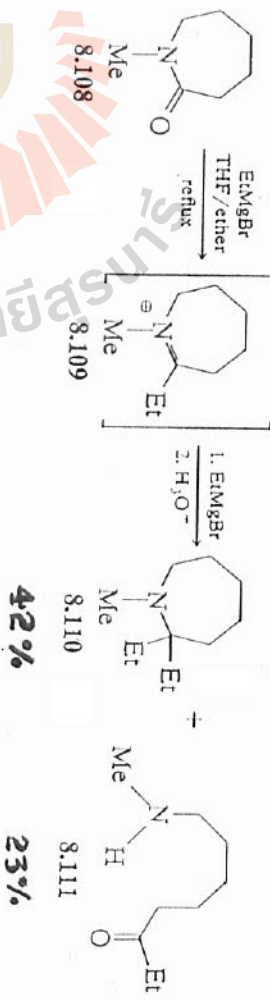
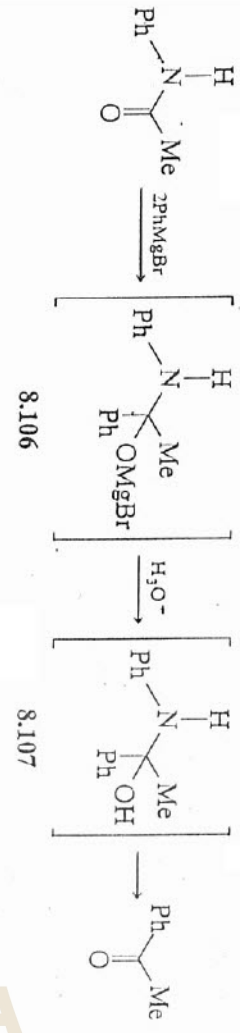
8.104

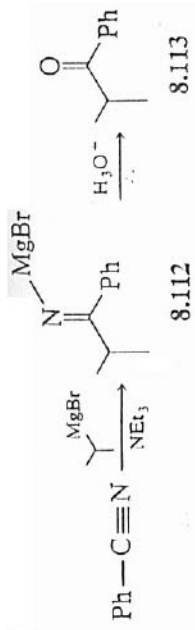


8.105

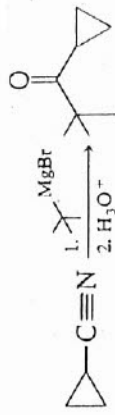


มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

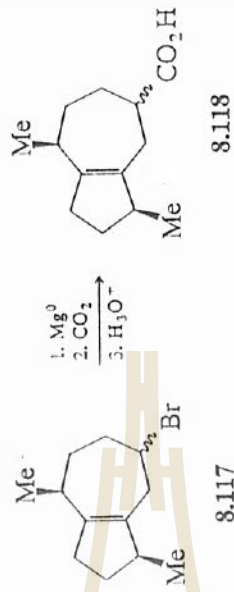
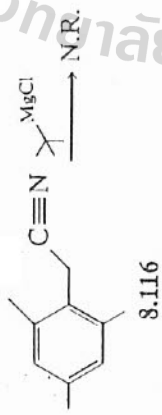




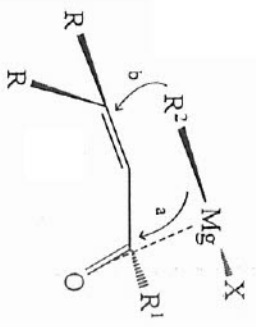
8.113



8.115

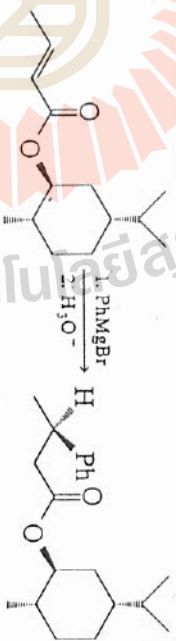


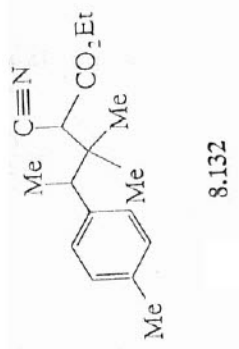
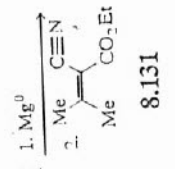
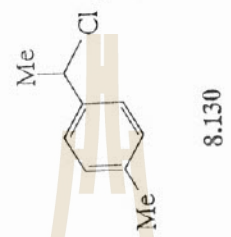
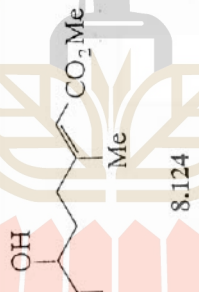
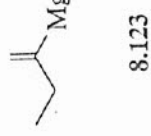
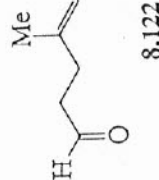
8.118



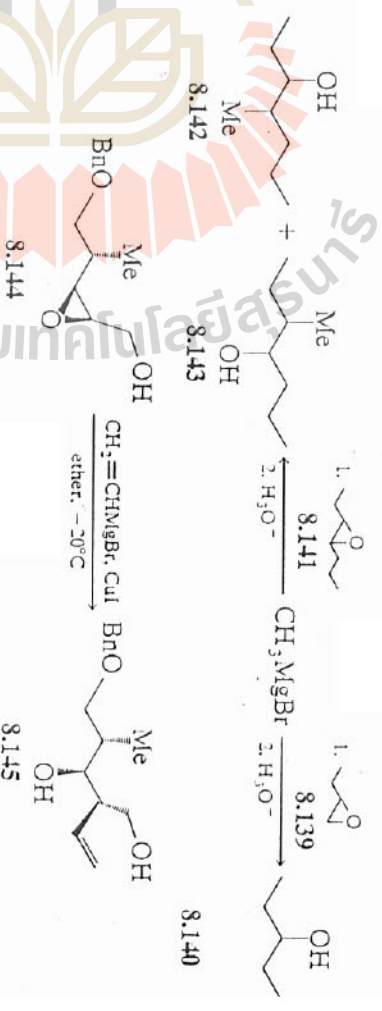
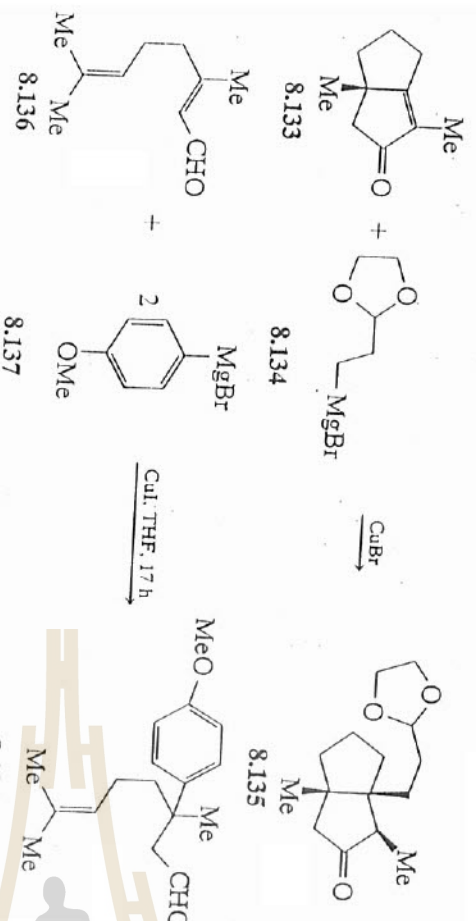
มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

8.128

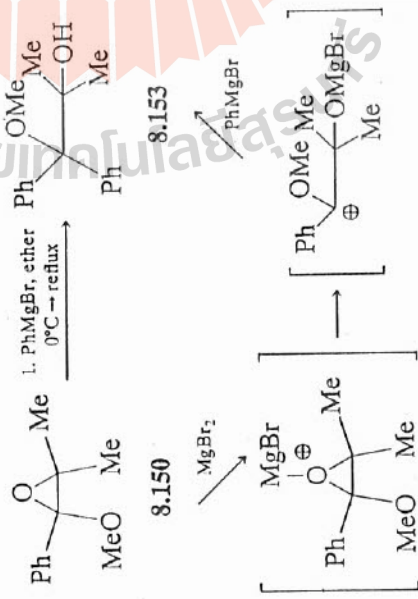
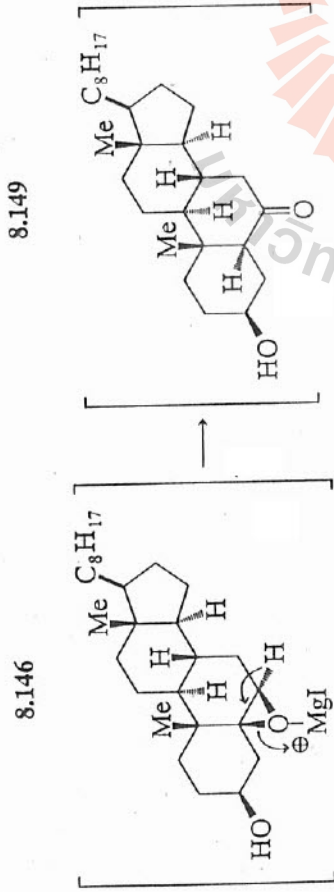
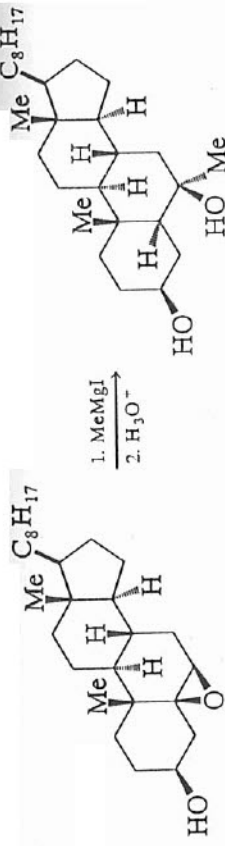




มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

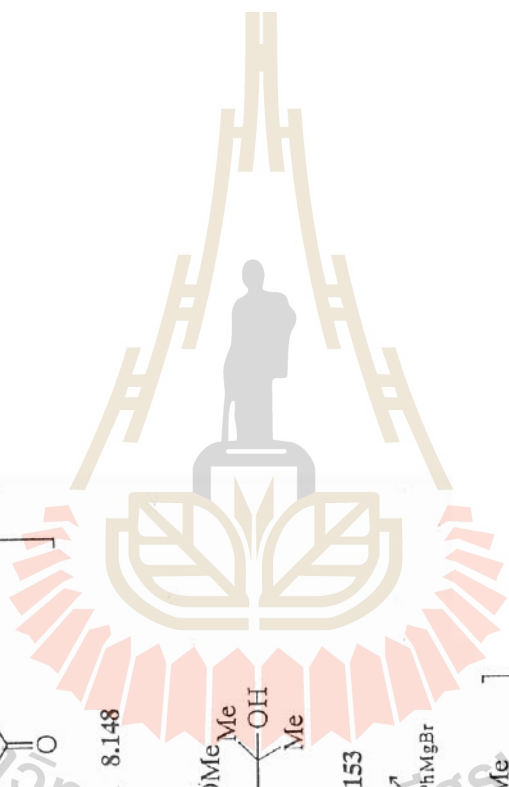
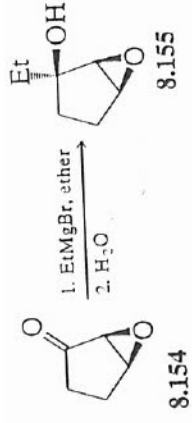


มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี



8.152

8.151



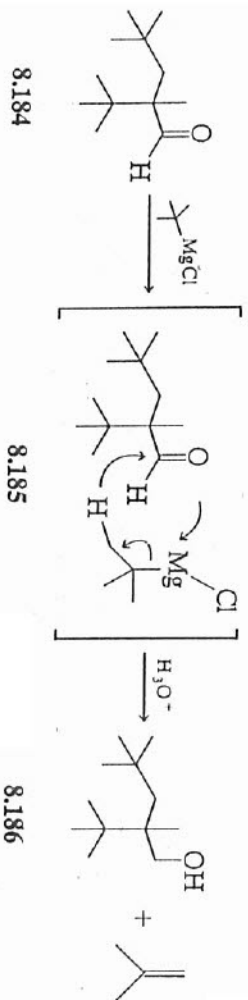
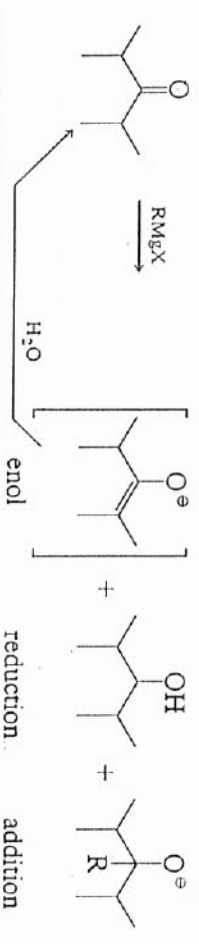


TABLE 8.12
Competition for nucleophilic addition, reduction, and enolization
in reactions of diisopropyl ketone with Grignard reagents.



RMgX	RMgX / ketone	% Enol	% Reduction	% Addition
EtMgBr	1.3	1	21	78
	1.5	1	19	80
	2.5	1	15	80
	1.2	2	21	77
	1.2	2	51	46
	2.5	1	37	62
<i>n</i> -PrMgCl	1.2	1	64	35
<i>n</i> -PrMgBr	1.2	2	60	36
<i>n</i> -PrMgCl	1.2	2	69	30
<i>i</i> -PrMgCl	1.2	28	72	0
<i>i</i> -PrMgBr	1.2	29	65	0
<i>i</i> -PrMgI	1.4	30	65	0
<i>i</i> -PrMgI	1.4	30	70	0

Source: Reprinted with permission from Cowan, D. O.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.*, 1962, 27, 1. Copyright 1962 American Chemical Society.

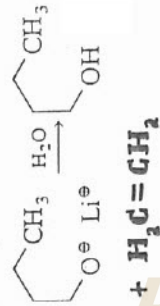
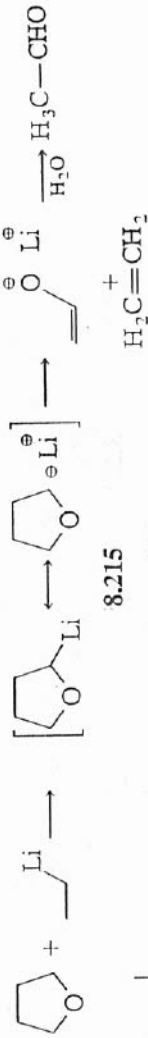
TABLE 8.13¹⁹⁴

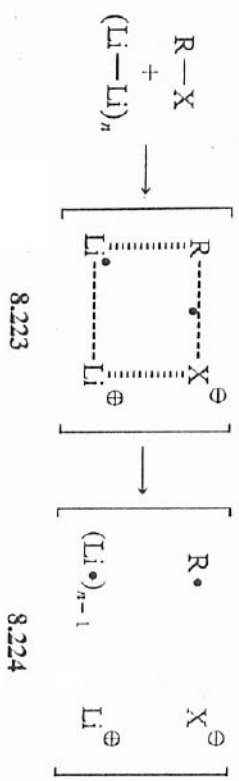
Association of organolithium reagents
in common solvents.



R	Solvent	n
Et	Cyclohexane	6
	Hexane	6
	Et ₂ O	2
	Benzene	6,2
n-Bu	Cyclohexane	6
	Benzene	6,2
	Et ₂ O	6
+ TMEDA	Hexane	1
t-Bu	Hexane	+
	Benzene	+
Ph	Et ₂ O	2

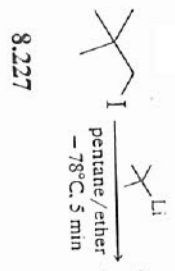
Source: Reprinted with permission from Mallan.
J. M.; Bebb, R. L. *Chem. Rev.*, 1969, 69, 695. Copyright 1969 American Chemical Society.





8.223

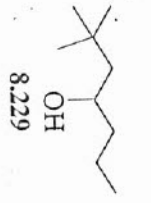
8.224



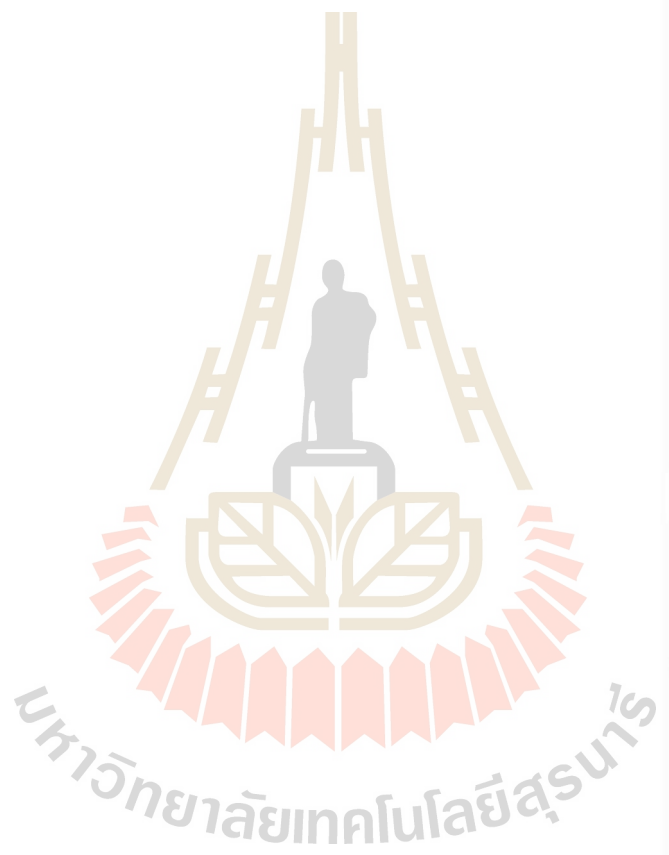
8.227

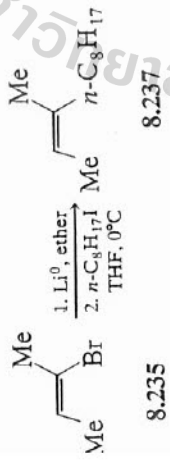
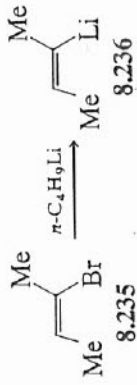
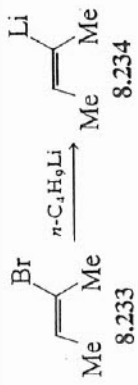


8.228

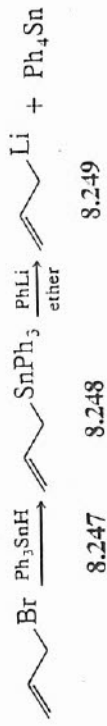


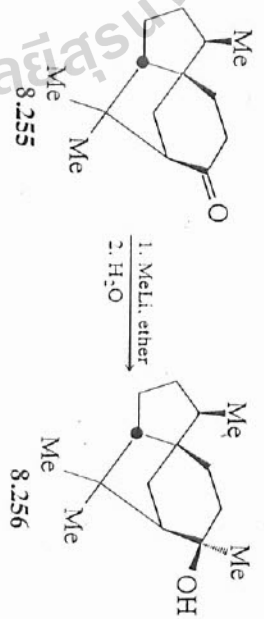
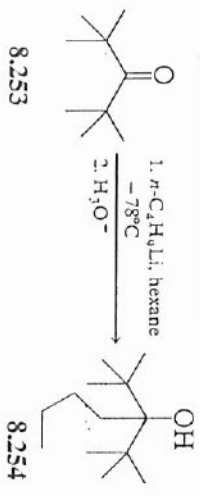
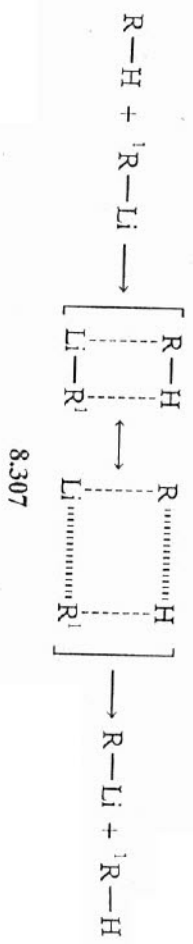
8.229



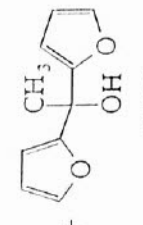
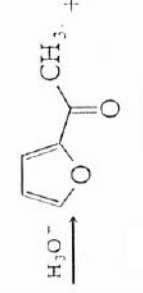
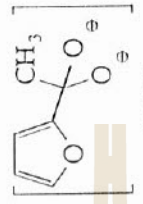
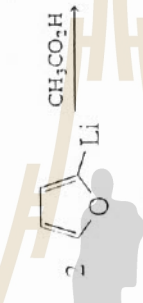
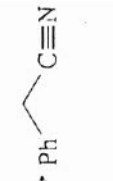
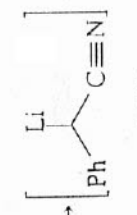
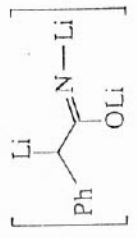
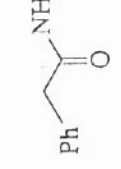
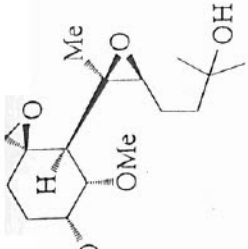
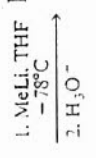
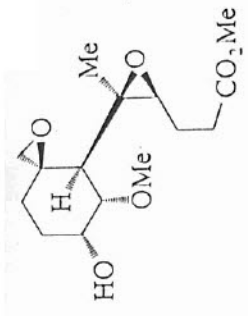
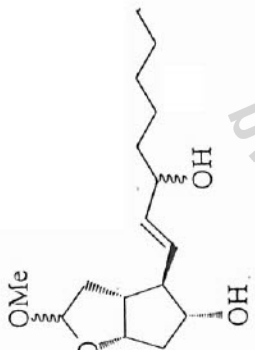
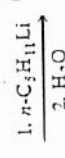
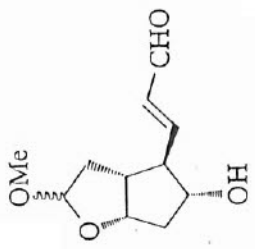


947-Z

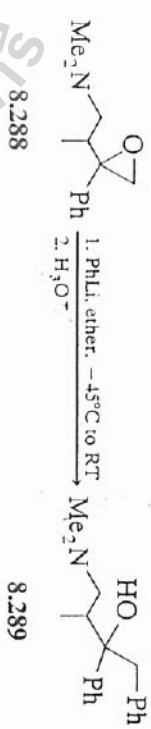
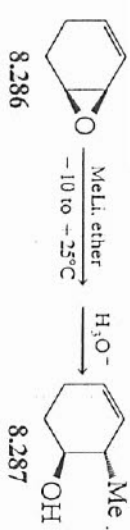
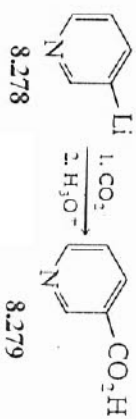
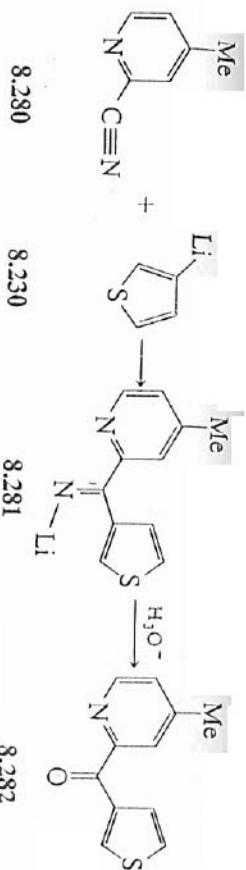


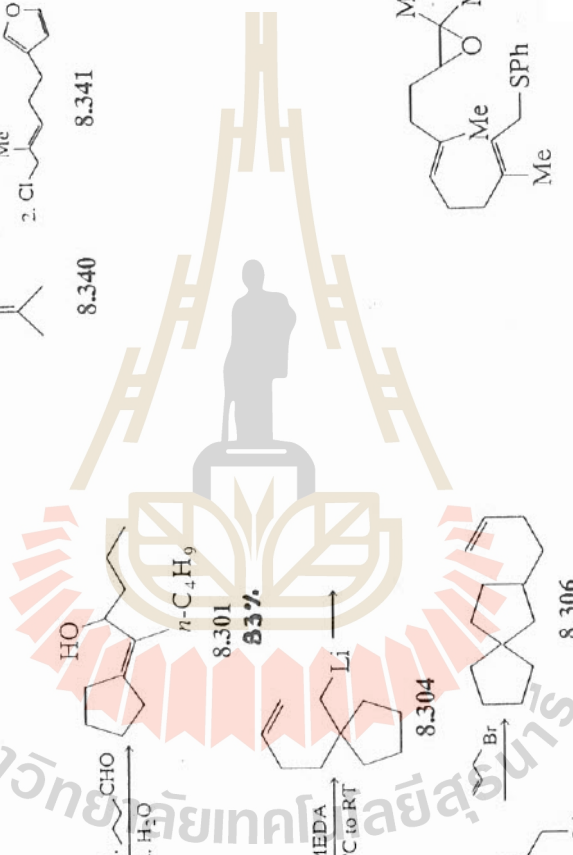
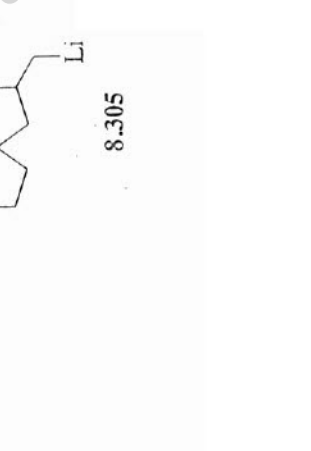
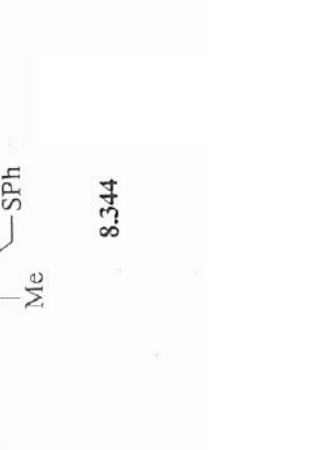
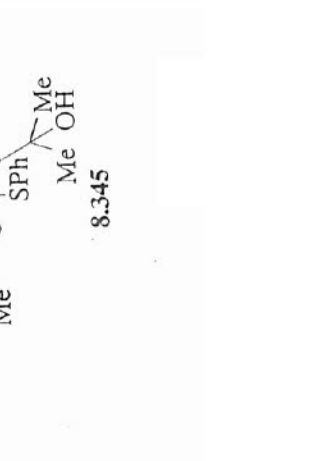
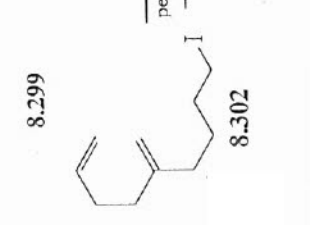
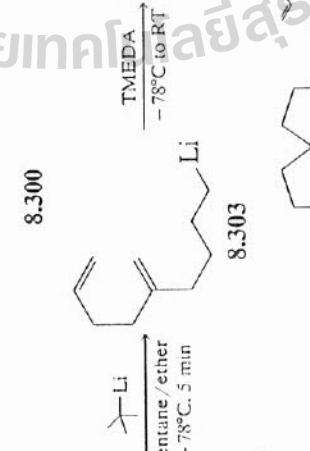
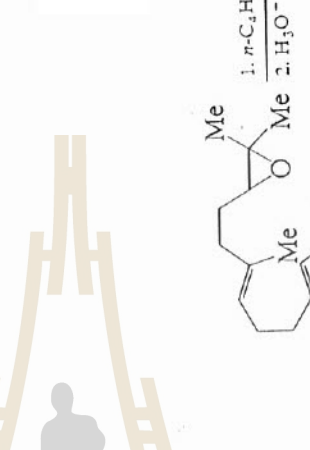
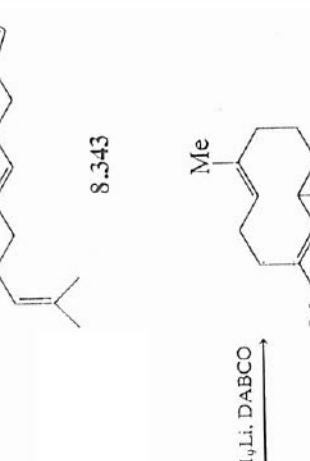
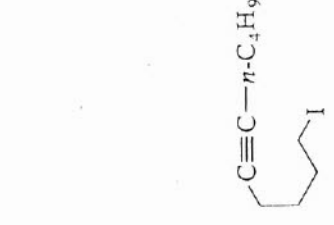
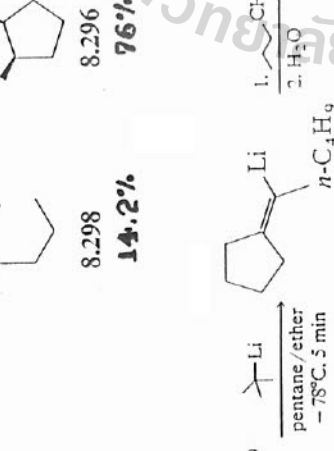
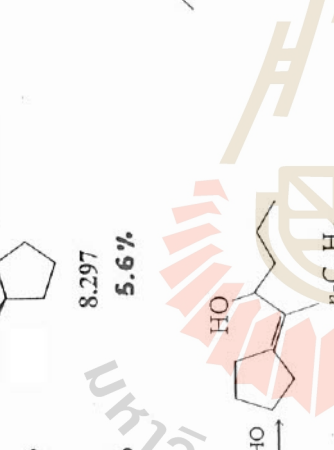
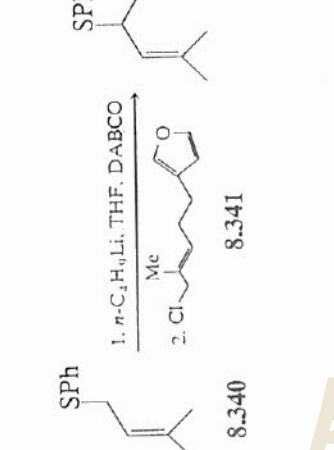
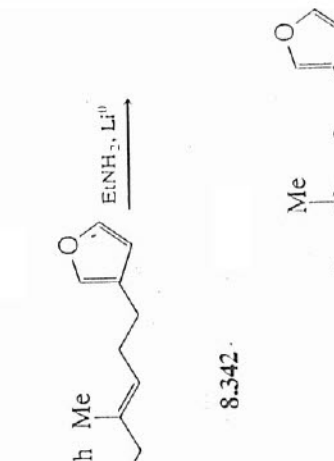
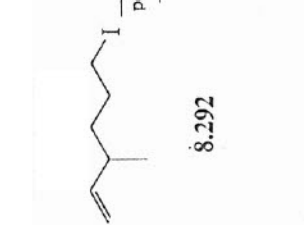
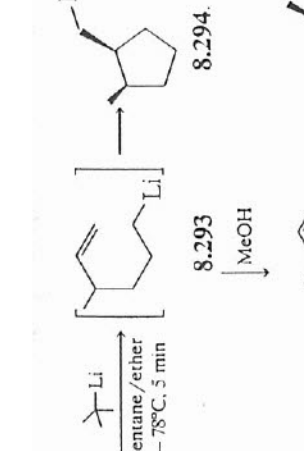
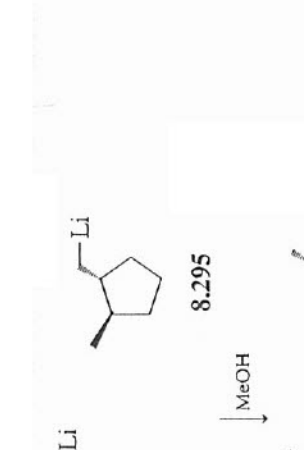
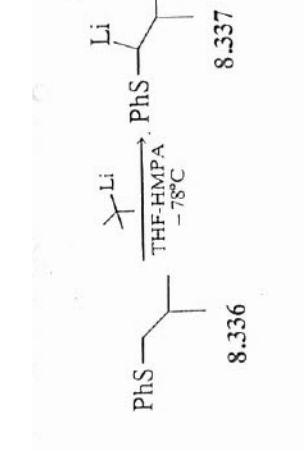
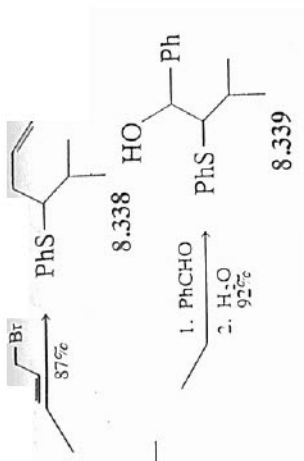


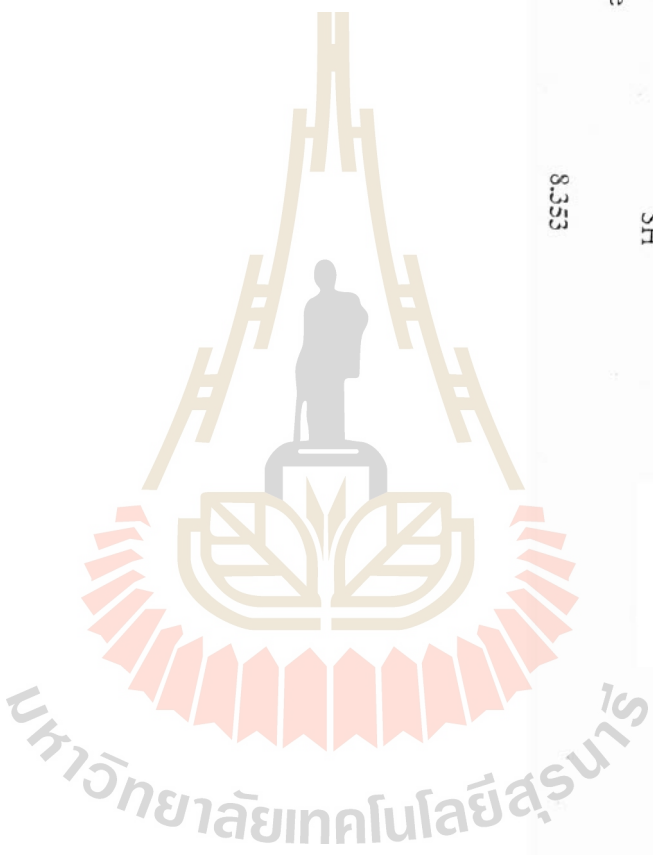
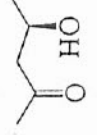
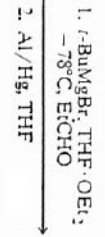
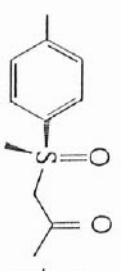
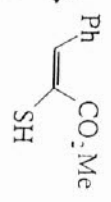
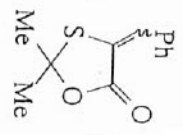
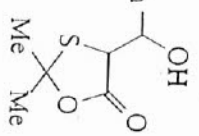
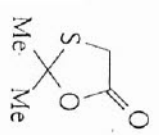
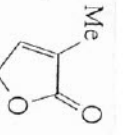
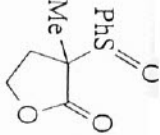
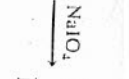
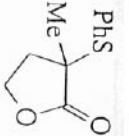
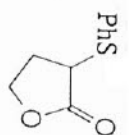
มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

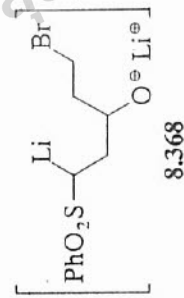
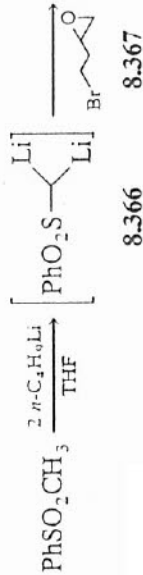
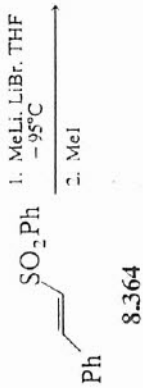
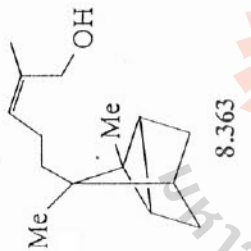
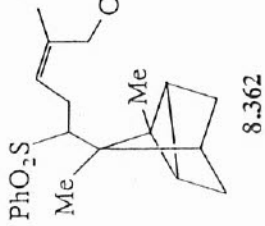
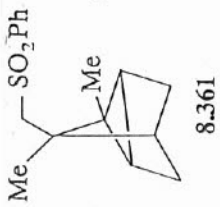
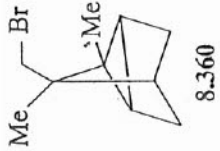


มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

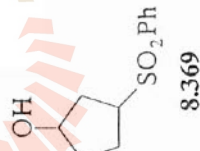




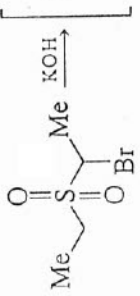




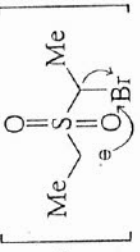
8.368



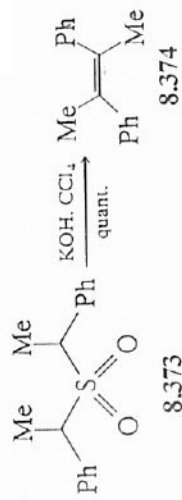
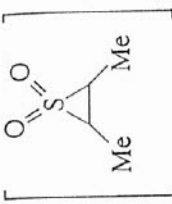
8.370



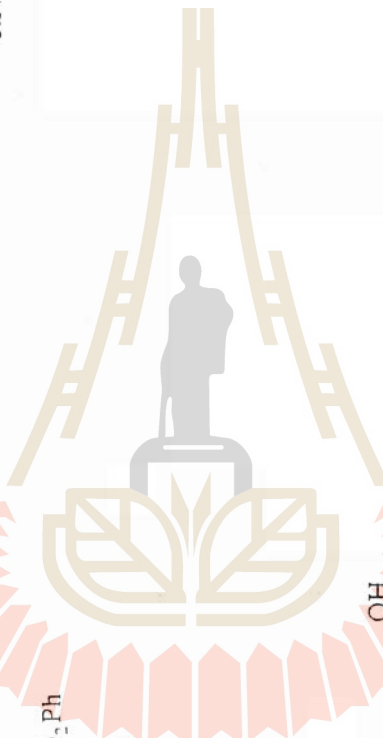
8.371

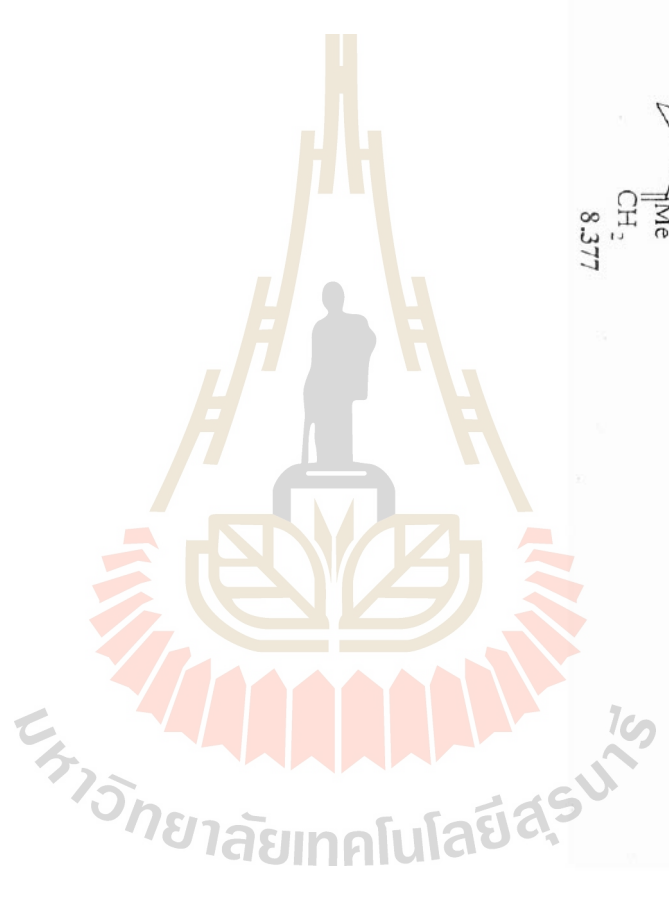
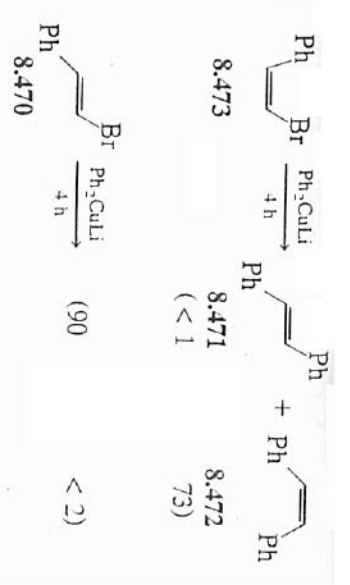
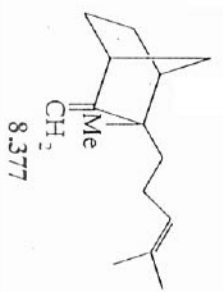
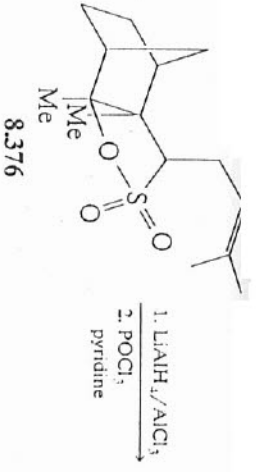
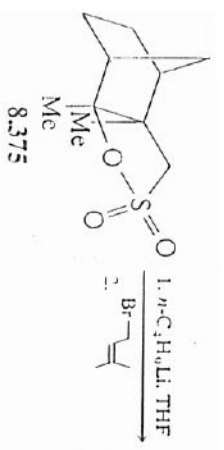


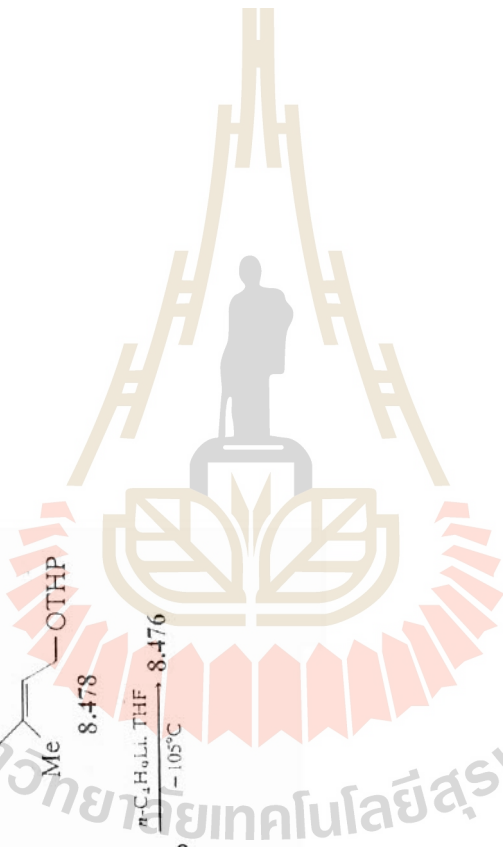
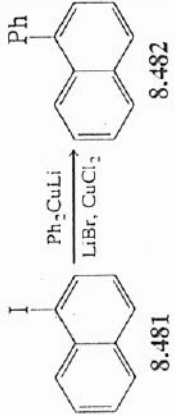
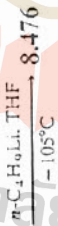
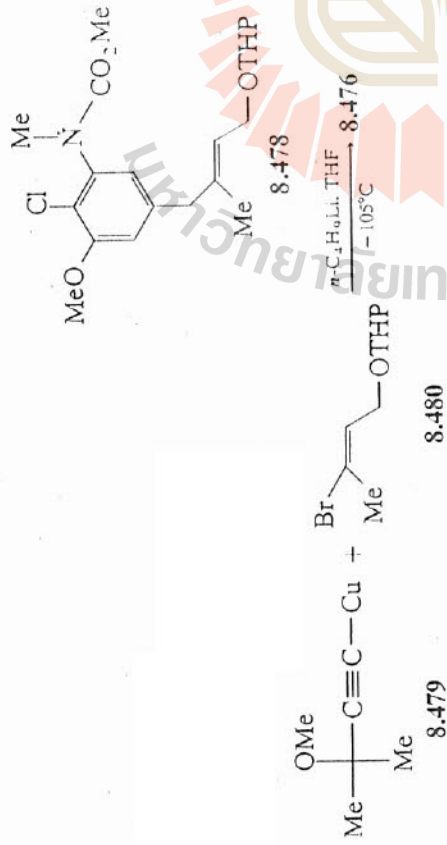
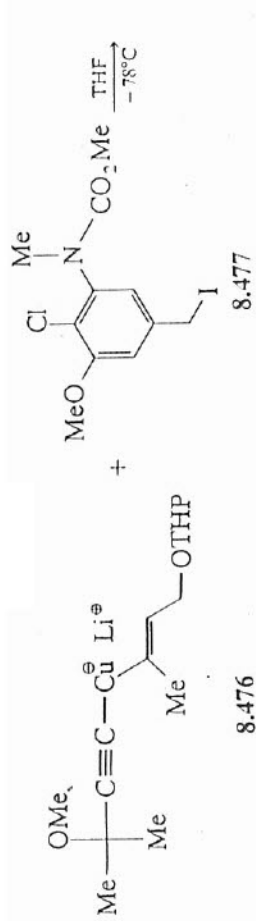
8.372

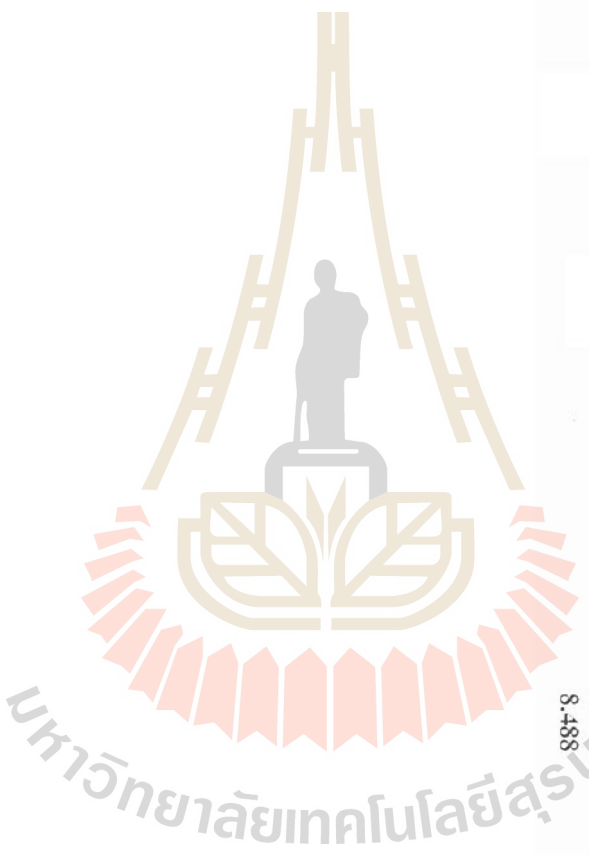
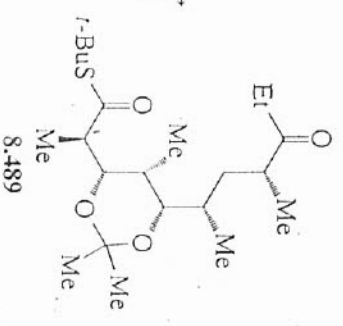
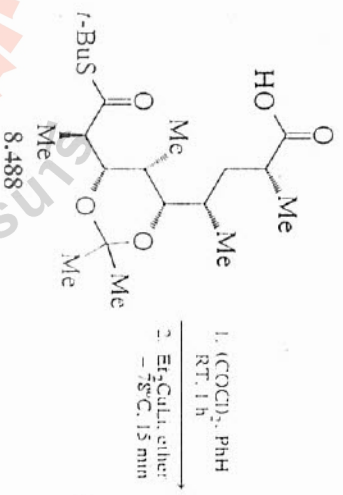
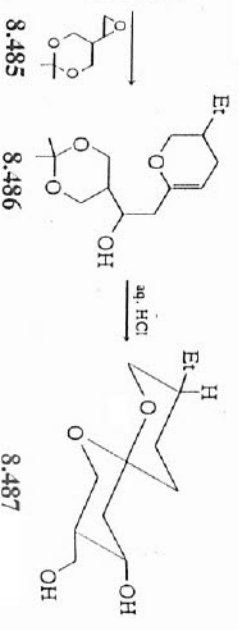
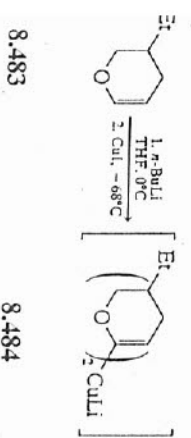


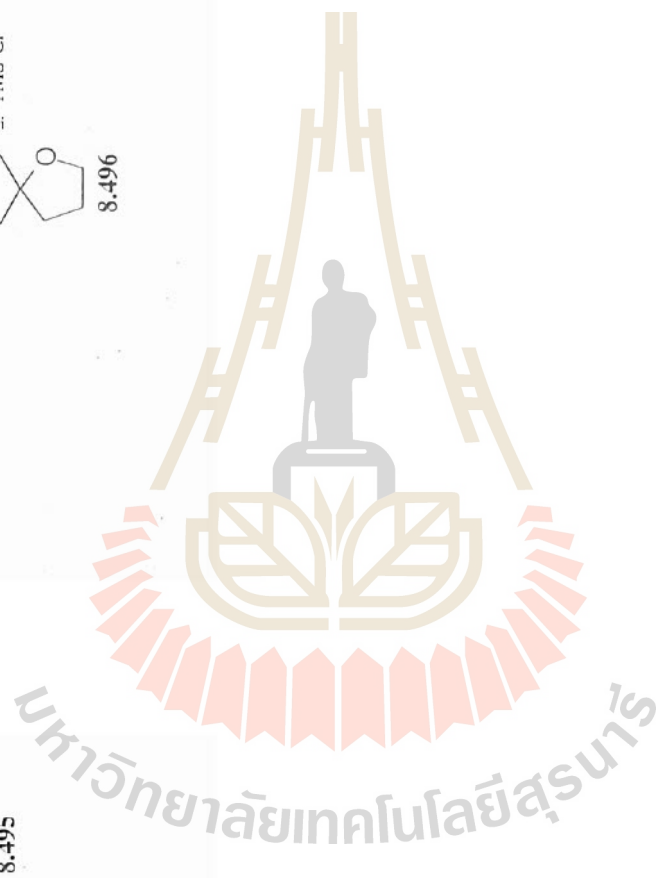
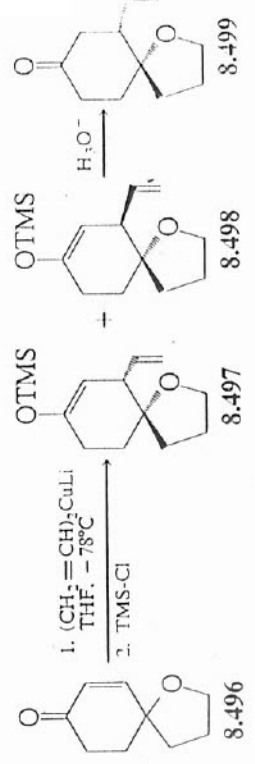
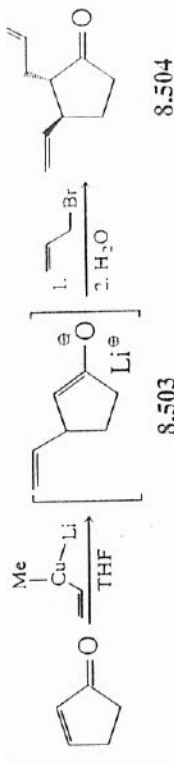
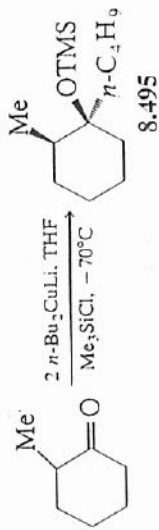
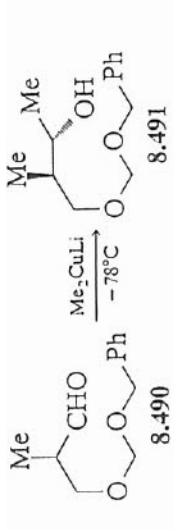
8.374

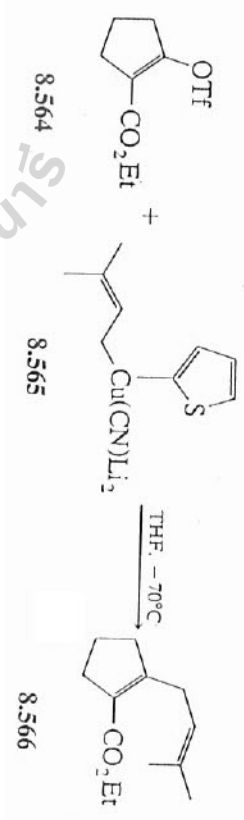
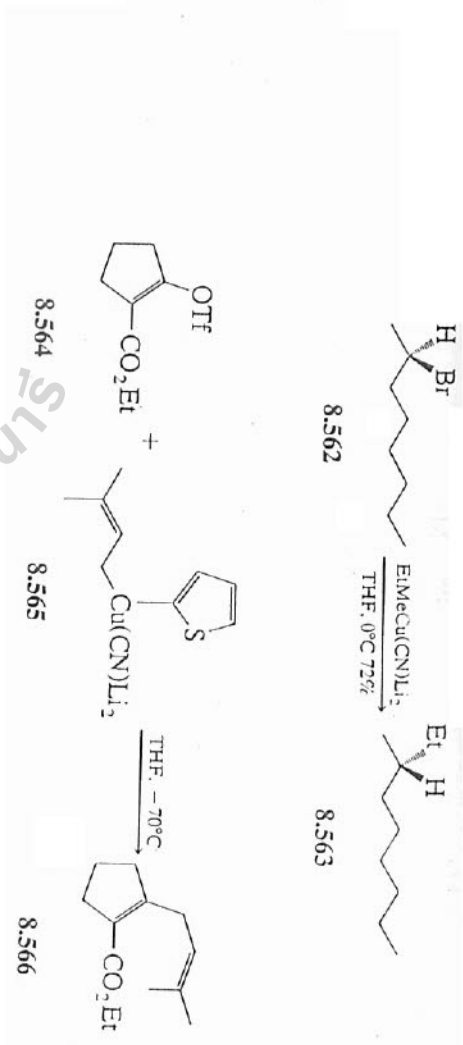
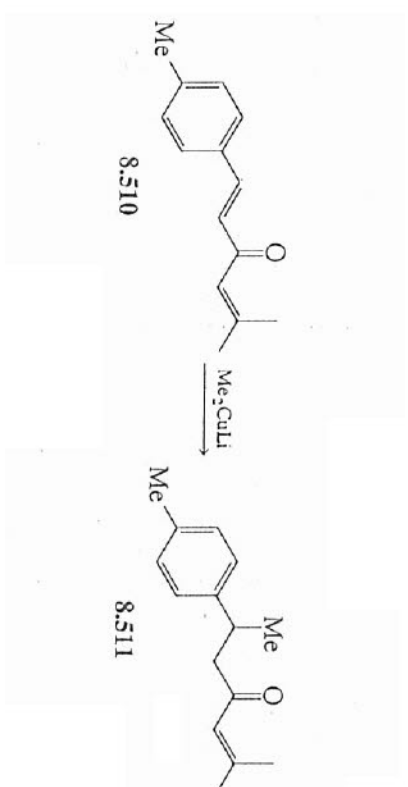


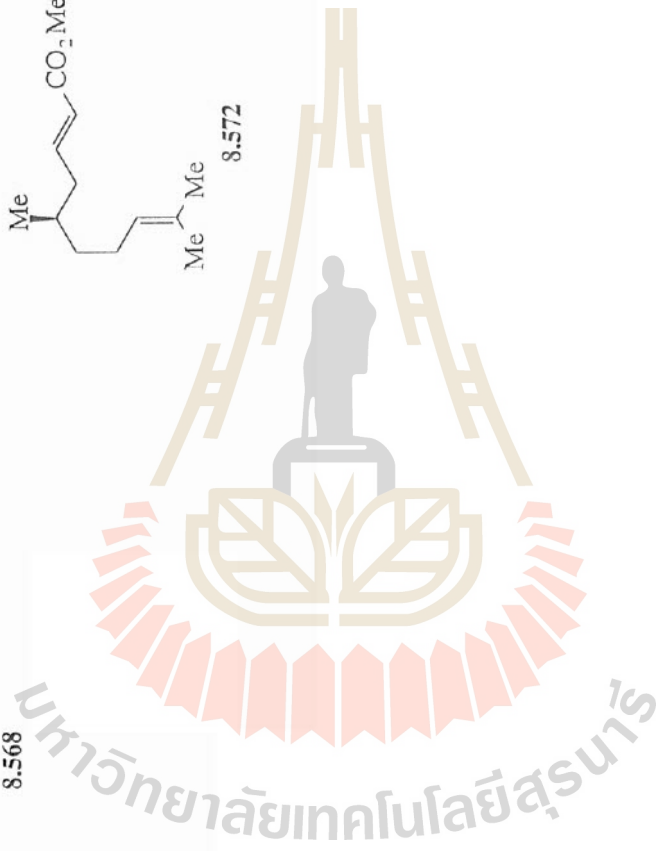
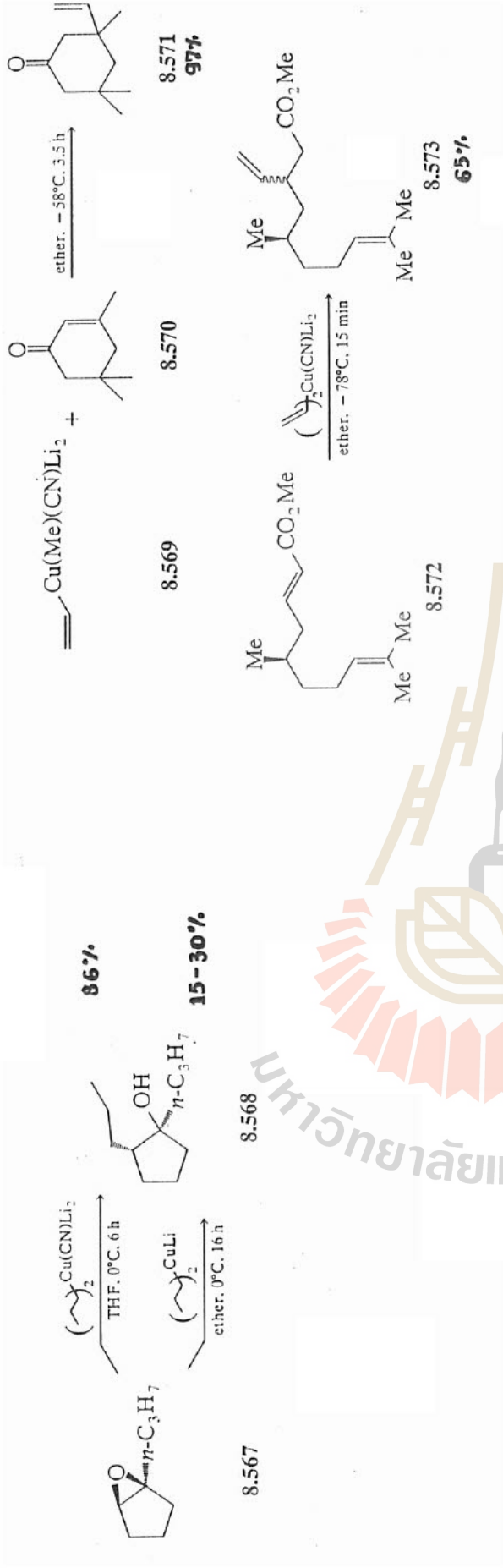


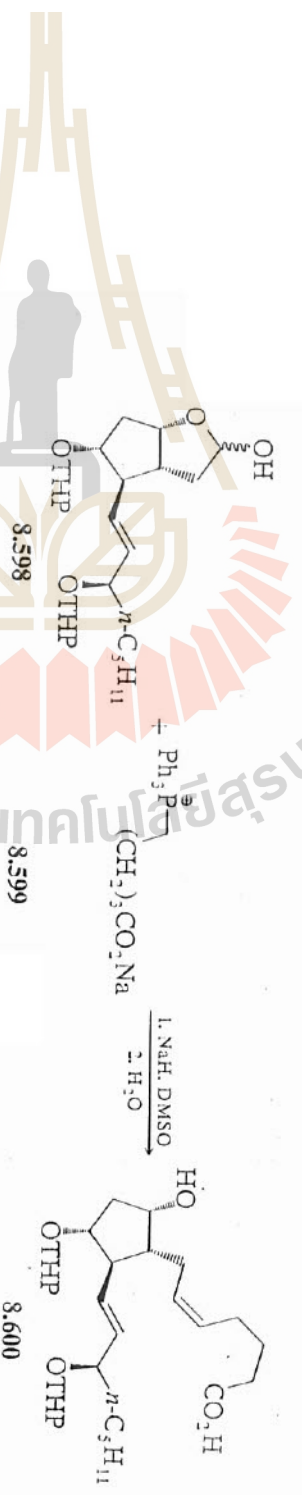
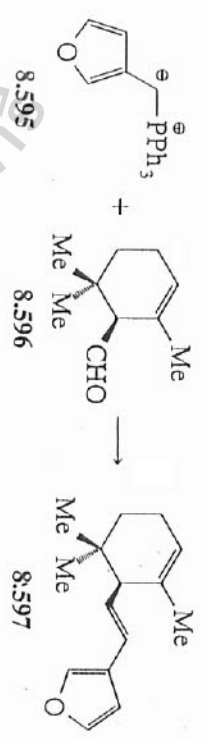
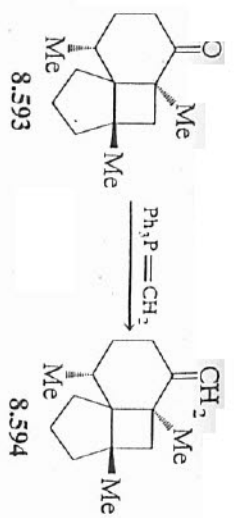
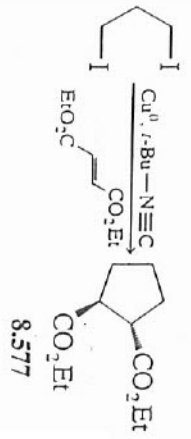




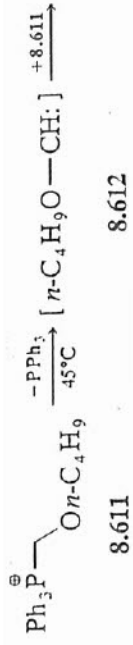




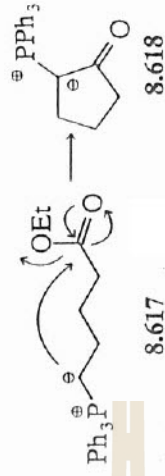
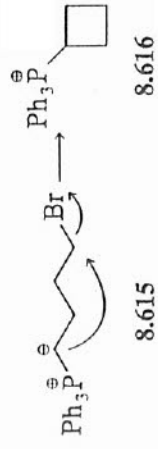
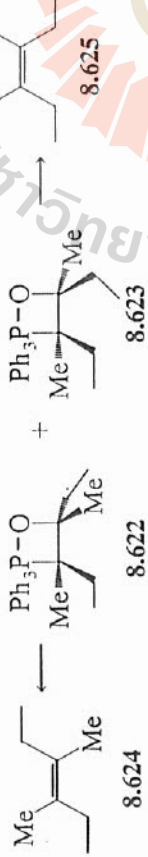
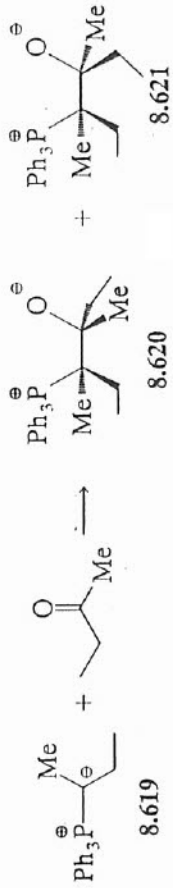
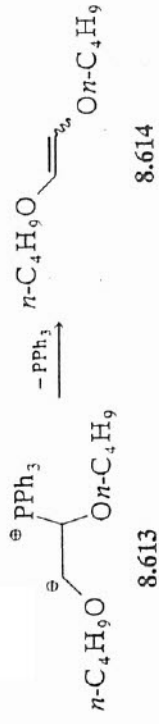




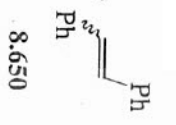
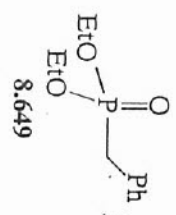
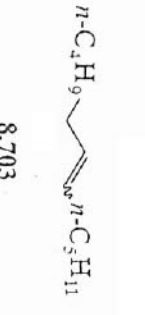
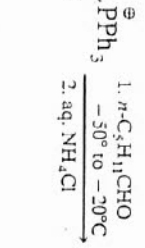
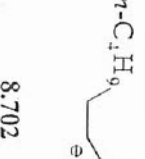
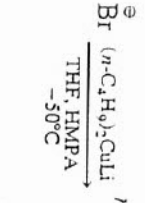
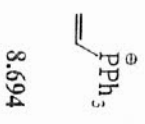
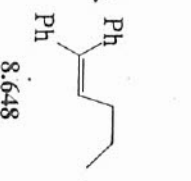
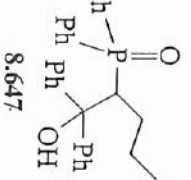
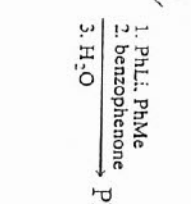
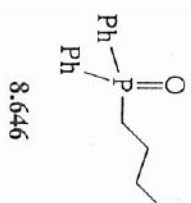
มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

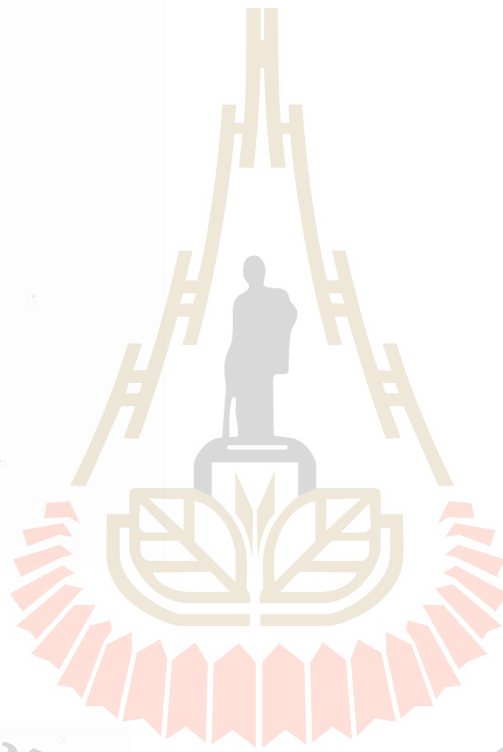
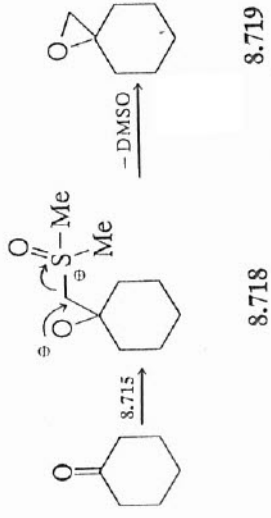
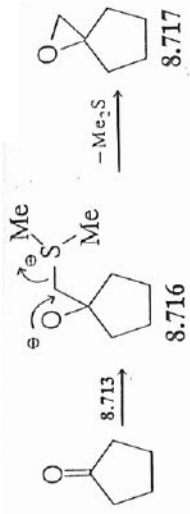
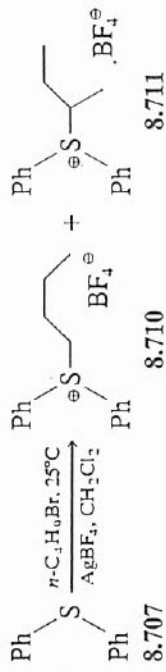


8.612

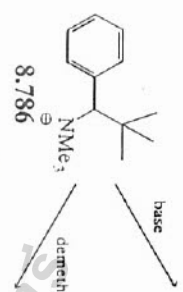
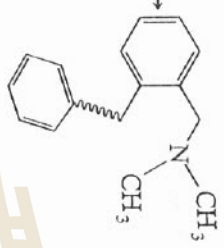
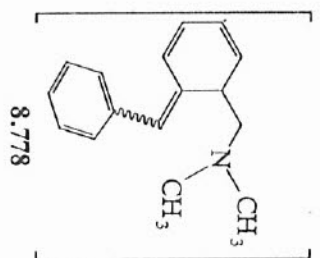
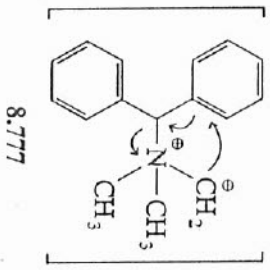
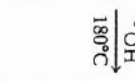
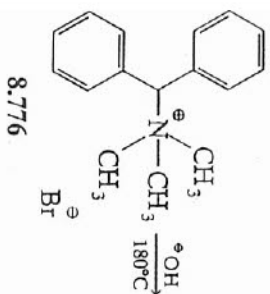


มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

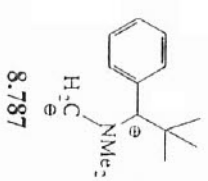




มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี



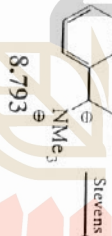
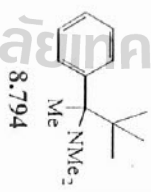
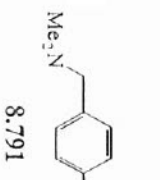
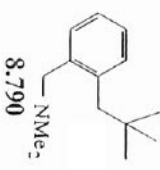
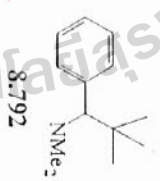
demethylation



Sievens



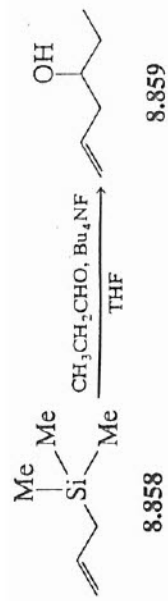
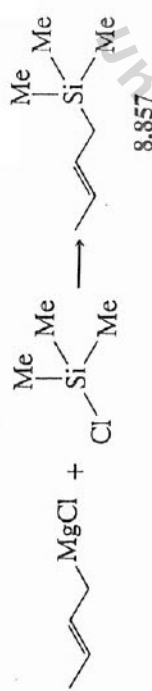
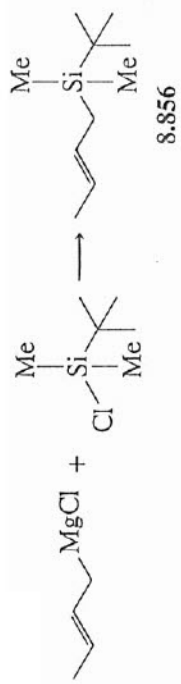
Sommelet-Hauser



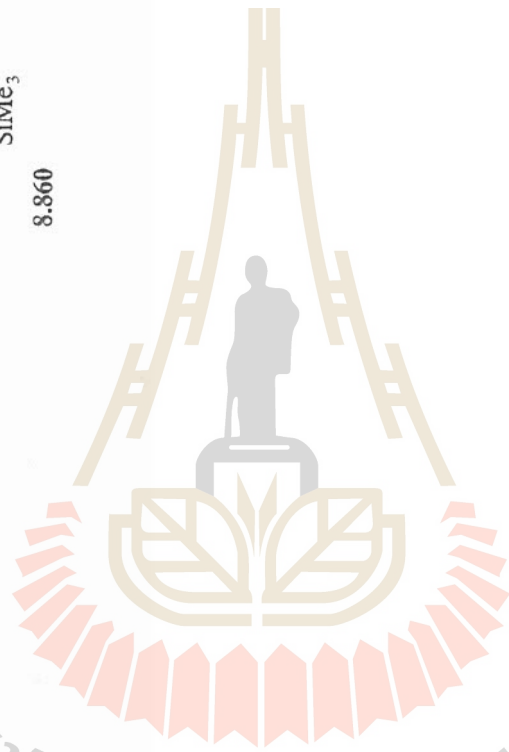
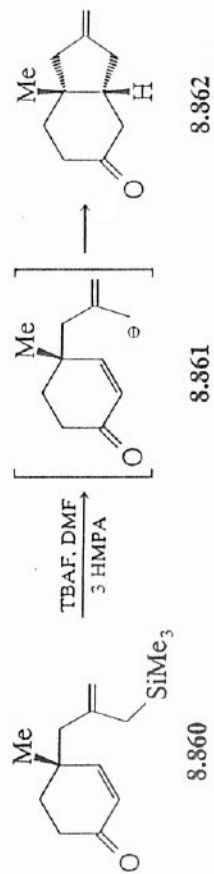
Sievens

base

มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี



8.859



มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

Pericyclic carbon-carbon bond forming reactions

Frontier molecular orbital (FMO) theory สัมพันธ์กับ exothermic reactions มากกว่า reactant-like transition state (ในกรณีที่ endothermic reactions มี product-like transition state)

FMO ใช้อธิบาย reactivity และ regioselectivity ได้
↳ จาก HOMO-LUMO coefficients
↳ จาก HOMO-LUMO energies

โดยทั่วไป ϵ withdrawing groups จะทำให้อิทธิพลของ coefficients ของ HOMO และ LUMO ของ ϵ donating groups จะทำให้อิทธิพลของ HOMO และ LUMO เปลี่ยนไป และ HOMO coefficient ลดลง แต่ LUMO coefficient ใกล้เคียงค่าเดิม ดู Figure 11.2 ในหนังสือ

โดย energy ของ HOMO = -ionization potential (-IP) ของโมเลกุล
energy ของ LUMO = -electron affinity (-EA) ของโมเลกุล

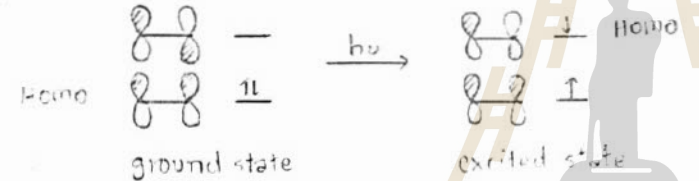
Allowed และ forbidden reactions สำหรับ concerted reactions เท่านั้น

สามารถทำนายได้โดยง่าย orbital-symmetry rules (หรือ Woodward-Hoffmann rules) \hookrightarrow มี maximum bonding เกิดขึ้นในขณะเกิด transition state

- ถ้า HOMO ของสารหนึ่ง และ LUMO ของอีกสารหนึ่ง มี symmetry เหมือนกัน = allowed reactions
- ถ้า HOMO ของสารหนึ่ง และ LUMO ของอีกสารหนึ่ง มี symmetry ต่างกัน = forbidden reactions

โดยพิจารณา mode ของการเกิด bond หรือการแตก bond ดังนี้

- ถ้าเกิดบนหน้าเหมือนกัน = suprafacial process
- ถ้าเกิดบนหน้าตรงข้ามกัน = antarafacial process
- กรณี thermal conditions โมเลกุลที่มี ϵ จะมี ground state HOMO ในขณะเกิด reaction
- กรณี photochemical conditions โมเลกุลที่มี ϵ จะมี excited state HOMO ในขณะเกิด reaction



จึงสามารถทำนายได้ว่า thermally allowed หรือ forbidden reactions และ photochemically allowed หรือ forbidden reactions

II. Cycloaddition reactions ดู Table 11.3 ในหนังสือ

เกิด HOMO_{diene} - LUMO_{alkene} interaction

1.1 [4+2] cycloadditions

1.1.1 Diels-Alder reactions เป็น π ระหว่าง diene และ dienophile (π - π - ϵ system) ซึ่ง thermally allowed
ดูตัวอย่างปฏิกิริยาของ 1,3-butadiene และ ethene
ดูตัวอย่างปฏิกิริยาในหนังสือ

- ในกรณีเกิด π dienes จะต้องมี cisoid conformation สำหรับ acyclic dienes เช่น C=CC=C \rightleftharpoons C=CC=C เมื่อเกิด π equilibrium จะ shift ไปทางซ้าย

สำหรับ dienes ที่ไม่สามารถมี cisoid conformation ได้ จะไม่เกิด π เช่น C1=CC=CC=C1
ดูตัวอย่างปฏิกิริยาของ 1,3-butadiene และ ethene ในหนังสือ 11.33 เกิดจาก [4+2] cycloaddition ในขณะ 11.33 เกิดจาก [2+2] cycloaddition จากนั้น 11.33 เป็น major product เนื่องจาก Me groups ทั้งสองทำ 11.33 เกิด cisoid conformation ได้ง่าย

Diene reactivity จะขึ้นกับ ϵ ชนิดของ alkenes \Rightarrow ที่ทำ π ดูตัวอย่างในหนังสือ

- ถ้า ϵ = ϵ withdrawing group เช่น CHO π จะเกิดช้า
 - ถ้า ϵ = ϵ donating group เช่น OAc π จะเกิดเร็ว
- เปรียบเทียบ กับ ethene

โดยทั่วไป เมื่อ diene ทำ π กับ simple alkenes และ electron rich alkenes จะต้องมี condition หนึ่ง (T หรือ P สูง)

หมายเหตุ เกี่ยวข้องกับ HOMO_{diene} - LUMO_{alkene} energy difference (ΔE) ตัวอย่างใน Figure 11.9 ในหนังสือ

ดูปฏิกิริยาของ 11.38 ในหนังสือ จะเห็นว่า π เกิดที่ double bond ที่ติดกับ Me group \Rightarrow มี ϵ ที่ติดกับ OMe group

② ชนิดของ substituent ที่ต่อกับ diene

ถ้าเป็น σ -withdrawing group จะทำปฏิกิริยา Homo_{diene} ซึ่งมีพลังงานลดลง \Rightarrow ทำปฏิกิริยา ΔE เพิ่มขึ้น \equiv จะเกิดผลิตภัณฑ์ที่เป็น σ -donating group จะทำปฏิกิริยา Homo_{diene} ซึ่งมีพลังงานเพิ่มขึ้น \Rightarrow ทำปฏิกิริยา ΔE ลดลง \equiv จะเกิดปฏิกิริยา

Cis-trans geometry (conrotatory vs disrotatory)

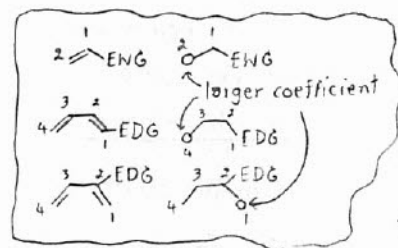
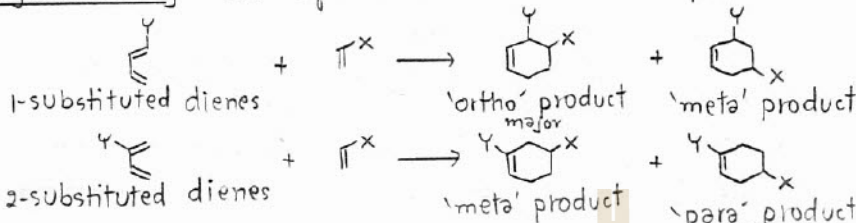
orbitals เดียวกันทิศทางตรงข้ามกัน
orbitals เดียวกันทิศทางเดียวกัน

ดู conrotatory และ disrotatory ในหนังสือ

สำหรับ [4+2] cycloaddition ซึ่ง thermally allowed แบบ $m_s + n_s$ จะเกิด disrotatory ดังตัวอย่างปฏิกิริยาของ

11.49 และ 11.49 ในหนังสือ

Regioselectivity ขึ้นกับหมู่แทนที่บน dienes และ dienophiles

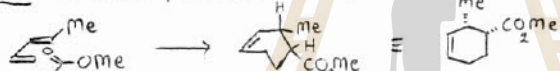


stabilize transition state

major product จะกำหนดได้จาก HOMO-LUMO coefficients ดังแสดงในหนังสือ
ในกรณีที่ 1-substituted diene ทำปฏิกิริยากับ alkene ที่มี heteroatom โดยทั่วไป 'ortho' product จะเป็น major product \Rightarrow ortho effect ไม่ว่าหมู่แทนที่บน diene จะเป็นอะไรก็ตาม

Endo selectivity dienophiles ที่มีหมู่แทนที่ จะจัดเรียงตัวกันบนหมู่แทนที่ของ dienes ไม่ใช่ออกนอกระยะห่างกัน ดังแสดงในหนังสือ โดยทั่วไปจะ ratio 2-4:1 \Rightarrow endo rule หรือ Alder endo rule

ดูปฏิกิริยาในหนังสือ จำนวน product 11.70 และ 11.71 เป็น endo product



endo selectivity จะเห็นได้ชัดใน cyclic dienes ดังตัวอย่างในหนังสือ 11.94 = endo product, 11.95 = exo product
endo rule จะเกี่ยวข้องกับ secondary orbital interaction ซึ่งทำปฏิกิริยาเป็น orientation ที่ stabilized ที่สุด และ free energy ต่ำสุด ดังแสดงในหนังสือ

วิธีเพิ่ม rate ของ Diels-Alder reactions

1. ใช้ Lewis acids เป็น catalyst \Rightarrow สามารถ form complex กับ heteroatom ของ dienes หรือ dienophiles ได้



ทำปฏิกิริยา σ HOMO และ LUMO ซึ่งมีพลังงานลดลงอย่างมาก ดัง Figure 11.11 ในหนังสือ ซึ่งในที่นี้ dienophile อยู่ใน protonated form \Rightarrow จะเกิดเร็วและเกิดได้ทั้ง 7 ตำแหน่ง

② alkene moiety มี HOMO และ LUMO coefficients ต่างกันมากขึ้นระหว่าง C ทั้งสอง ดังแสดงในหนังสือได้เช่นกัน
ทำปฏิกิริยา orbital overlap มีประสิทธิภาพมากขึ้น \Rightarrow จะเกิด regioselectivity สูง

2. ใช้ aqueous solvent ทำปฏิกิริยาเกิด hydrophobic effect \Rightarrow nonpolar compounds เข้ามาใกล้กันมากขึ้น เมื่อลด water-hydrocarbon interfacial area \Rightarrow จะเกิดเร็วขึ้น กรณีที่ทำปฏิกิริยา hydrophobic effect เพิ่มขึ้น rate จะเพิ่มขึ้น เช่น LiCl, NaCl (ทำปฏิกิริยาเกิด salting out) หรือสารที่มี hydrophobic cavity

3. ใช้ความดันสูง (> 5 kbar)

จาก $\frac{d \ln k}{dP} = \frac{\Delta V^\ddagger}{RT}$ ΔV^\ddagger = volume of activation ($V_{T.S} - V_{reactants}$) ถ้ามีค่าลบ จะถูกเร่งให้เกิดเร็วได้ กรณีที่ P จะทำปฏิกิริยา ΔV^\ddagger ลดลง แต่ถ้า $P > 10$ kbar จะใช้สมการนี้ในการทำงานไม่ได้

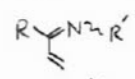
1.1.2 Inverse electron demand Diels-Alder reactions เกิด LUMO_{diene}-HOMO_{alkene} interaction เมื่อ diene ที่มี σ -withdrawing group ทำปฏิกิริยากับ alkene ที่มี σ -donating group ดังตัวอย่างปฏิกิริยาในหนังสือ

1.1.3 Heteroatom dienes และ heteroatom alkene dienophiles

heteroatom dienophiles ได้แก่ $R-C(=O)-R'$

aldehydes และ ketones imines

heteroatom dienes ได้แก่



conjugated aldehydes และ ketones 1-azadienes

2-azadienes

1.1.3.1 aldehydes และ ketones ดูตัวอย่างปฏิกิริยาของ 11.205, 11.207, 11.210, 11.171 ใน แผ่นใส

สำหรับ electron poor aldehydes และ ketones เกิด π - π^* ได้

สำหรับ simple aldehydes และ ketones ต้องการ Lewis acid จึงจะเกิด π - π^* ได้ ไม่เช่นนั้นต้องใช้ T, P, สูง ในกรณีของปฏิกิริยาสุดท้ายใน แผ่นใส เมื่อ 11.212 เกิด hydrolysis จากนั้น 11.213

1.1.3.2 imines ดูตัวอย่างปฏิกิริยาของ 11.223, 11.226, 11.233 ใน แผ่นใส

simple imines \Rightarrow ไม่มีเสถียร จึงจะเกิด generate in situ

stabilized imines ได้แก่ N-Tosyl imines } มี e^- withdrawing group มาต่อที่ N
N-Acyl imines }

1.1.3.3 conjugated aldehydes และ ketones เป็นได้ทั้ง dienes และ dienophiles ดังตัวอย่างปฏิกิริยาใน แผ่นใส

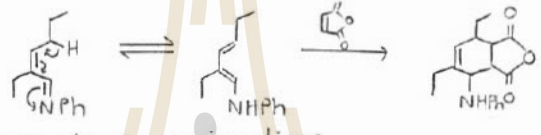
\hookrightarrow ศึกษารหัสสำหรับเตรียม pyridine

โดยทั่วไปจะทำ π - π^* กับ e^- poor alkenes แต่กับ e^- rich alkenes ก็ยังสามารถทำ π - π^* ได้ ดังปฏิกิริยาที่ 2 ใน แผ่นใส

1.1.3.4 azadienes

สำหรับ 1-azadienes ก็สามารถเกิด isomerization ได้ จากนั้น amino dienes จึงเกิด Diels-Alder reaction

ตามปกติ เช่น



1-azadiene amino diene

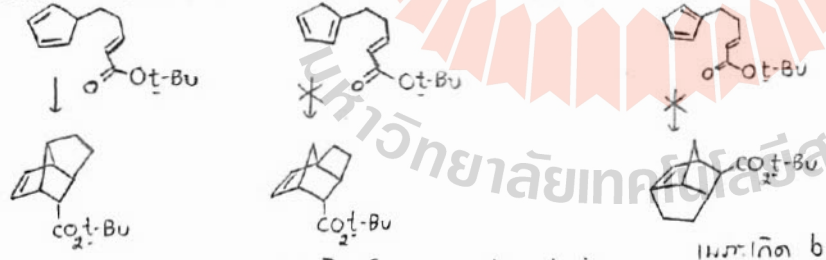
ถ้าไม่สามารถเกิด isomerization ได้ จะเกิด π - π^* ดังตัวอย่างปฏิกิริยาของ 11.243 ใน แผ่นใส (N เป็นส่วนหนึ่งของวง)

สำหรับ 2-azadienes เช่น 11.245 เมื่อไม่เกิด isomerization จะเกิด π - π^* ดังตัวอย่างปฏิกิริยาใน แผ่นใส (ตัวอื่น)

1.1.4 Intramolecular Diels-Alder reactions

- geometry ตัวอย่างเช่น ดูตัวอย่างใน แผ่นใส 11.251a \Rightarrow trans-diene มี geometry ไม่เหมาะสม เกิด π - π^* ได้ไม่ดี
11.252a \Rightarrow cis-diene มี geometry ไม่เหมาะสม เกิด distortion ของ CH_2 group จึงเกิด π - π^* ได้ไม่ดี

- ความยาวของโซ่ที่เชื่อมระหว่าง diene และ alkene moieties ตัวอย่างเช่น ตัวอย่างปฏิกิริยาใน แผ่นใส นอกจากความยาวแล้ว ยังขึ้นกับ nature ของโซ่ด้วย ดังตัวอย่างต่อไปนี้



ไม่เกิด bridgehead π bond

11.266 (endo product) = major product

ดูตัวอย่างใน แผ่นใส เมื่อความยาวเพิ่มขึ้น 1 carbon และ 2 carbons ผลก็คือจะแตกต่างกัน
 \hookrightarrow 11.260 เป็น major product

- regioselectivity หรือ orientation ของ alkene ดังตัวอย่างใน แผ่นใส ถ้าโซ่ที่เชื่อมสั้น จะเกิดผลของ 11.273 เท่านั้น

11.278 เป็น (E)-diene จะไม่ได้อะไร product 11.277 แต่ (Z)-diene ในตัว ดูตัวอย่างปฏิกิริยาใน แผ่นใส (ตัวอื่น)

11.278 เป็น (E)-diene major product = 11.279

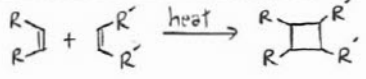
ในกรณีของ 11.281 ก็สามารถมี orientation ได้ 2 แบบ < 11.282 = exo mode \Rightarrow ให้อะไร trans product
11.284 = endo mode \Rightarrow ให้อะไร cis product

สรุปว่า major product = trans product เพราะ exo transition state มีพลังงานต่ำกว่า

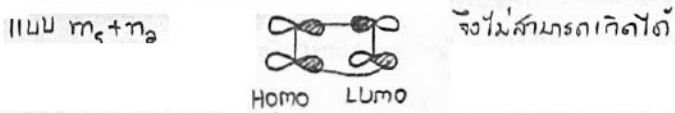
1.2 [2+2] Cycloadditions และปฏิกิริยาที่เกี่ยวข้อง

1.2.1 Thermal [2+2] cycloadditions

1.2.1.1 ปฏิกิริยาระหว่าง alkene และ alkene ให้ product เป็น cyclobutane derivatives

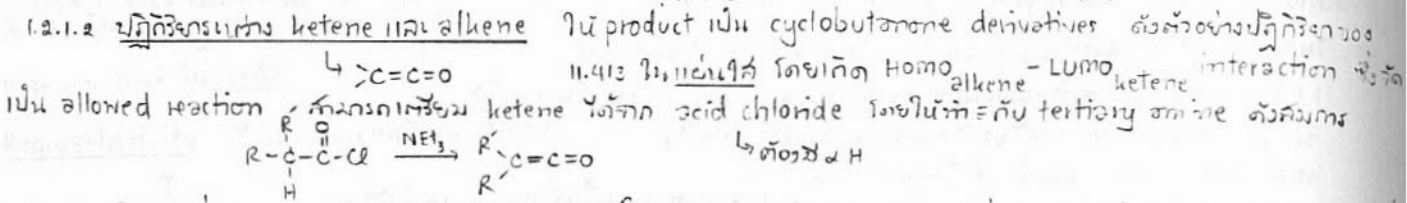


การเกิด Homo-LUMO interaction ใน concerted mechanism จัดเป็น forbidden reaction เนื่องจาก ϵ หนึ่งเกิด



แต่พบว่ายังมีหลายปฏิกิริยาที่ทำได้ แสดงว่า 1. จะต้องเกิดผ่าน mechanism อื่น เช่น mechanism ที่เกิดผ่าน radical หรือ dipolar intermediate ดังแสดงใน แผนผัง 11.401, 11.402 และตัวอย่างปฏิกิริยาของ 11.405 โดย regiochemistry ของ 11.407 สามารถทำนายได้โดยพิจารณาจาก HOMO coefficients ของ 11.405 และ LUMO coefficients ของ methyl acrylate

2. เกิด HOMO-HOMO interaction หรือ LUMO-LUMO interaction ดังแสดงใน แผนผัง 11.403 และ 11.404



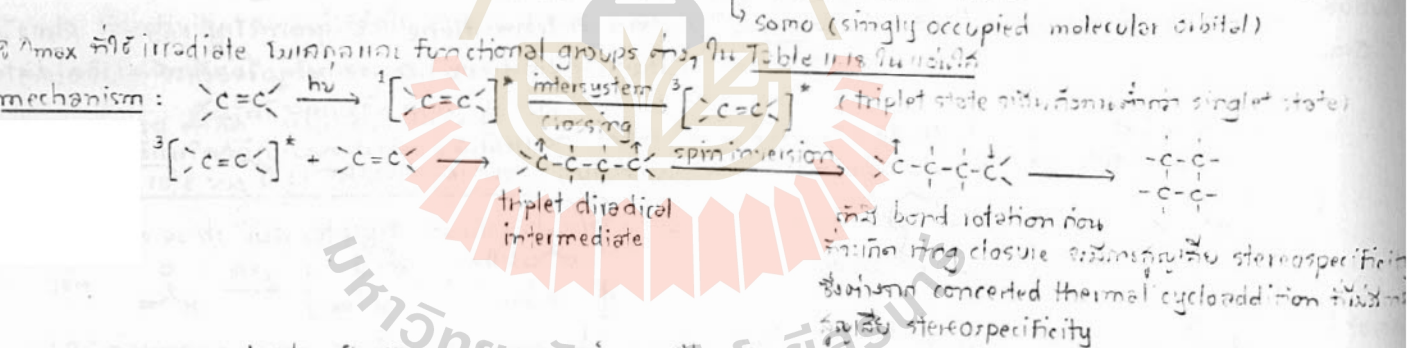
ตัวอย่างปฏิกิริยาที่มัก generate ketene in situ ใน แผนผัง สัมกับ 11.420 เมื่อ $R=Me$ ใน 11.422 = 20% (เมื่อ $R=H$ ใน 11.422 = 3% เมื่อจัดว่าเป็น unactivated alkene จึงมักต้องใช้ ketenium salt $R_2C=C=N^+R'_2$ ketene electrophilic ketene สังเกตใน แผนผัง 11.423 เมื่อเกิด hydrolysis บ้างจาก cycloaddition จะได้ product เป็น cyclobutane 11.422 = 75% ($R=H$)

โดยทั่วไป e^- withdrawing group บน ketene จะทำให้ ϵ เกิดเร็วขึ้น ดังตัวอย่างปฏิกิริยาของ 11.409 เปรียบเทียบกับ 11.408 ใน แผนผัง 11.412 เกิดจาก ene reaction

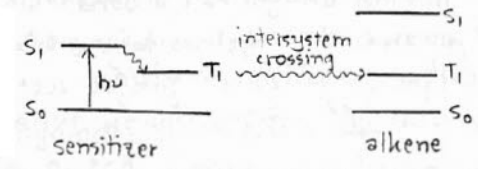
นอกจาก alkene แล้ว ketene ยังสามารถเกิด thermal [2+2] cycloaddition กับ allene ได้ดังตัวอย่างใน แผนผัง และ N-substituted isocyanates สามารถเกิด thermal [2+2] cycloaddition กับ alkene ได้ดังตัวอย่างกับ ketenes ให้ product เป็น β -lactams ดังแสดงใน แผนผัง 11.411

1.2.2 Photochemical [2+2] cycloadditions 1.2.2.1 ปฏิกิริยาของ alkene กับ allene ดู Frontier ใน แผนผัง

สัมกับ [2+2] cycloaddition HOMO e^- -substituted alkene - LUMO e^- -substituted allene interaction \Rightarrow symmetry forbidden เมื่อ $R = e^-$ withdrawing group แต่ LUMO e^- -substituted alkene - LUMO e^- -substituted allene interaction \Rightarrow symmetry allowed \hookrightarrow SOMO (singly occupied molecular orbital)

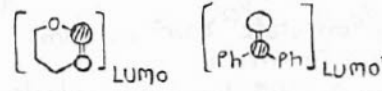


ตัวอย่างปฏิกิริยาใน แผนผัง สัมกับ ϵ ของ 11.451 เป็นกรณีของ sensitized และ unsensitized photocyclization benzophenone = sensitizer ทำให้เกิด triplet diradical intermediate ใน 11.452



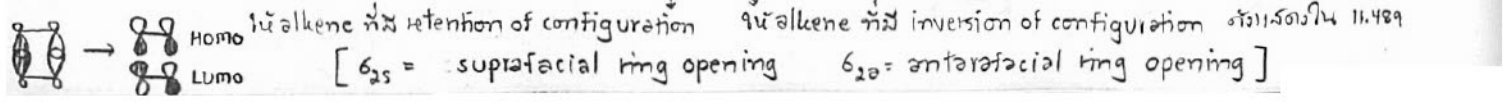
คือ direct photolysis ทำให้เกิด singlet intermediate ซึ่งเกิด cyclization ก่อนที่จะเกิด intersystem crossing ทำให้ใน 11.453 เป็น major product โดยเกิด 11.454 น้อยมาก

Regioselectivity ซึ่งกับ LUMO* และ LUMO coefficients ดังตัวอย่างปฏิกิริยาใน แผนผัง สัมกับ 11.456

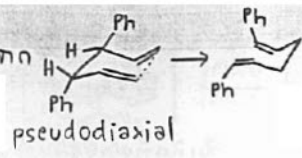


1.2.2.2 ปฏิกิริยาของ carbonyl compound และ alkene "Paterno-Büchi reaction" ให้ product เป็น oxetane ดังแสดงใน แผนผัง โดยเกิดผ่าน diradical intermediate โดยทั่วไป carbonyl compound จะถูก excited

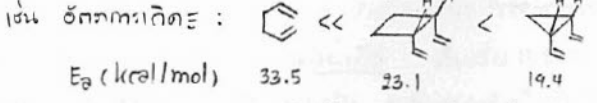
1.2.3 [2+2] Cycloreversion reactions เมื่อ $6_{2s} + 6_{2a}$ cycloreversion \Rightarrow thermally allowed ดังตัวอย่างใน แผนผัง



สารปฏิกิริยา 11.677 product 11.680 เกิดจาก c1ccc(cc1)C=Cc2ccc(cc2)C=Cc3ccc(cc3)C=C 9 ในขณะ 11.678 เป็น pseudodiequatorial



สารปฏิกิริยา 11.681 เมื่อ heat จาใน mixture ของ 11.681 และ 11.682 = 60 : 40 พบว่า 11.681 และ 11.682 มีพลังงานต่างกันไม่มากนัก
เกิดจาก Cope rearrangement ซึ่งประสิทธิผลของ product diene จะน้อยกว่า starting diene มาก,
อัตราการเกิด \propto มีผลกับ strain เนื่องจาก strain ทำให้ activation energy ลดลง



① โมเลกุลมี stereochemical bias ล้วนต้องเป็น axial เพื่อเตรียมพร้อมสำหรับ trans- และ cis-isomer
11.677 และ 11.684 เนื่องจาก trans-isomer ไม่สามารถมี chair หรือ boat conformation โดยไม่มี cyclobutane ring ติดตัว
 \propto จึงเกิดสาร 9 ในขณะ cis-isomer มีได้ทั้ง chair และ boat conformation \propto จึงเกิดเร็ว

สารปฏิกิริยา 11.691 และ 11.693 เนื่องจาก five-membered ring เล็กกว่า nine-membered ring มาก, จึงเกิดเร็ว
trans, cis-isomer มี chair transition state เกิด rearrangement 9 ใน 11.692 เร็วกว่า cis, cis-isomer
trans, trans-isomer มี boat transition state ซึ่งมีความตึงเครียด ทำให้เกิด mixture ของ 11.691 และ 11.692 = 5 : 95

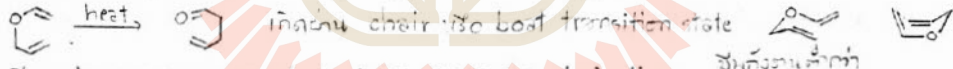
ดูตัวอย่างของ Cope rearrangement สารที่มีโมเลกุลเป็น axial จะเกิด reversible rearrangement จาใน mixture ของ starting material และ product กันเร็ว \propto จาใน mixture ของ 11.697 และ 11.698 = 1 : 2 เมื่อเกิดความร้อนถึง 230 องศาเซลเซียส
ปฏิกิริยาของ 11.706 เป็นตัวอย่างของ enolate accelerated Cope rearrangement \Rightarrow enolate moiety เร่งใน Cope rearrangement เกิดง่ายขึ้น เมื่อให้ความร้อนถึง 150 องศาเซลเซียส 45% แต่เมื่อ heat ด้วย E ที่ 25 องศาเซลเซียส จาใน enolate 11.706 เมื่อเกิด Cope rearrangement 9 ใน 11.707 22% และเมื่อเกิด hydrolysis จาใน 11.705

2.3.2 Oxy-Cope rearrangement เมื่อ diene มี O ที่ตำแหน่ง C_2 หรือ C_6 จะทำให้เกิด reversible rearrangement
ถ้าอยู่ในรูปของ OH = oxy-Cope rearrangement ถ้าอยู่ในรูปของ O^- = anionic oxy-Cope rearrangement
ดูตัวอย่างใน axial rearrangement ของ 11.694 ต้องใช้ความร้อนสูงถึง 250 องศาเซลเซียส ในขณะ 11.708 ใช้ความร้อนเพียง 85 องศาเซลเซียส เมื่อเกิด tautomerization จาใน ketone 11.710 (keto-enol tautomerism) ทำให้เกิด equilibrium shift ไปทาง ketone จึงสามารถยับยั้งการเกิด reversible Cope rearrangement ได้ ส่วน \propto ของ 11.715 เป็นตัวอย่างของ anionic oxy-Cope rearrangement

2.3.3 Aza-Cope rearrangement เกิดเมื่อโมเลกุลมี N ในรูปของ iminium salt ใน "diene" ล้วนแล้วแต่ของ 11.719 ใน axial

2.4 Claisen rearrangement

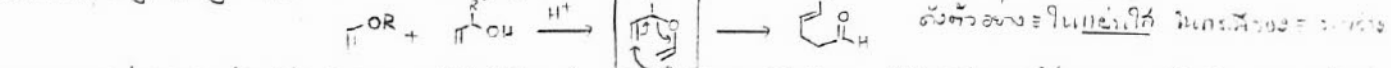
2.4.1 "Normal" Claisen rearrangement = allyl vinyl ether rearrangement



อัตราการเกิด \propto จาใน axial Cope rearrangement : E,E > E,Z > Z,Z derivatives
ดูตัวอย่าง \propto ใน axial 11.725 เป็นตัวอย่างของ E,E derivative เกิด \propto ผ่าน chair conformation โดย Me group ที่ติดอยู่ในตำแหน่ง pseudoequatorial สารปฏิกิริยา 11.730 เป็นตัวอย่างของ allyl allyl ether rearrangement ซึ่งมักพบเกิดช้า ต้องใช้ catalyst

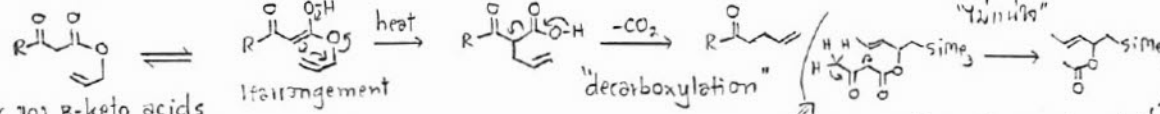
ใน product 11.731 เมื่อเกิด cyclization จาใน 11.732

2.4.2 Variant of Claisen rearrangement
2.4.2.1 McBee-Sauey reaction เมื่อ vinyl ethers มี allyl alcohol จาใน Claisen rearrangement products โดยไม่

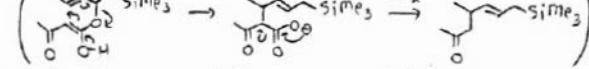


11.737 และ β -bromoselenide 11.740 จาใน 11.741 ต่อมา เมื่อเกิด oxidation จาใน selenoxide 11.742 ซึ่งเกิด syn elimination
9 ใน allyl vinyl ether 11.743 เมื่อเกิด Claisen rearrangement จาใน product 11.744

2.4.2.2 Carroll reaction หรือ Kimel-Cope rearrangement

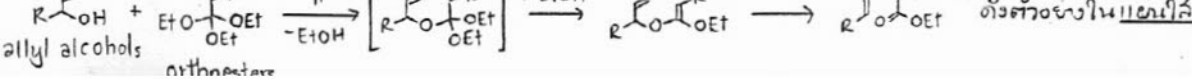


allyl ester ของ β -keto acids
ตัวตัวอย่าง \propto ใน axial สารปฏิกิริยา 11.748 เมื่อให้ความร้อนถึง 170 องศาเซลเซียส จาใน product 11.749 และ 11.750 (57 : 33) รวมกัน 50% เมื่อมี

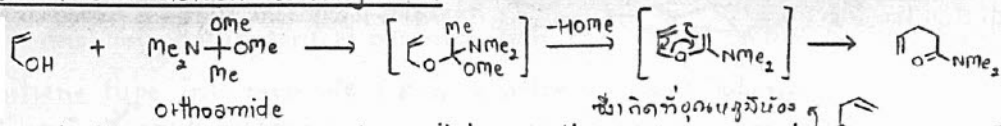


heat ด้วย aeq. LDA จาใน enolate dianion เมื่อ reflux ใน CCl4 จาใน 11.749 84% จาใน 11.750

2.4.2.3 Johnson Ester variant of Claisen rearrangement

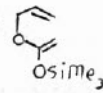


2.4.2.4 Eschenmoser-Claisen rearrangement



orthoamide

ซึ่งเกิดที่อุณหภูมิสูง

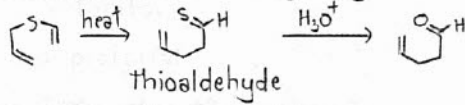


2.4.2.5 Ireland-Claisen rearrangement = silyl enol ether rearrangement

ดูตัวอย่างใน 11.11.11.13 สำหรับ 11.10

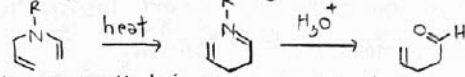
11.765 LHMDS = lithium hexamethyldisilazide $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$

2.4.3 Thio-Claisen rearrangement = allyl vinyl sulfide rearrangement



thioaldehyde

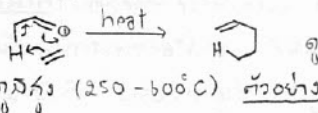
2.4.4 Aza-Claisen rearrangement = allylic enamine rearrangement



ดูตัวอย่างใน 11.11.11.13 สำหรับ 11.792 เมื่อ allyl amine ทำ

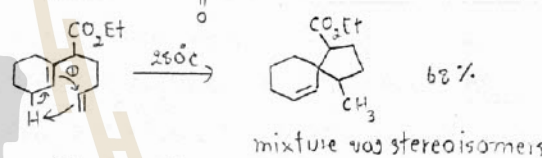
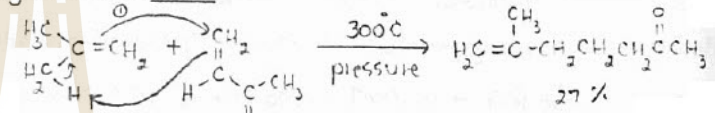
กับ 2-methylpropenal จะให้ allyl imine 11.796 เมื่อทำกับ acid chloride จะได้ N-acyl derivative ซึ่งถูก reduced ด้วย LiAlH_4 ให้ tertiary amine 11.798 เมื่อทำกับ acid จะให้ ammonium salt ซึ่งเกิด rearrangement ใน product เป็น 11.799 reduction ของ iminium salt จะทำไม่ได้ 11.800

3. Ene reaction เป็น addition reaction ของ electrophilic double bond (enophile) ด้วย alkene (ene) โดยมีการ transfer ของ allylic hydrogen จาก alkene เกิด HOMO_{ene}-LUMO_{enophile} interaction เช่น



ดู Figure 6.6 ใน 11.11.11.13

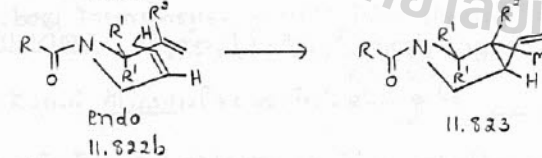
โดยทั่วไปจะร้อนที่อุณหภูมิสูงๆ (250-600°C) ตัวอย่าง



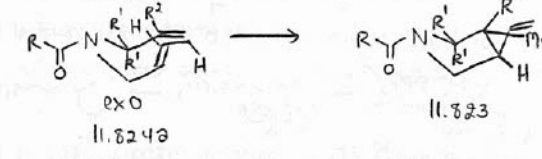
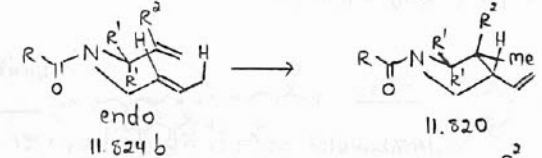
mixture ของ stereoisomers

จะเกิดได้ทั้ง cis (93% ของผลิตภัณฑ์) กับ 1) ใช้ e poor enophile ตัวอย่าง ใน 11.11.11.13
2) ใช้ Lewis acid เป็น catalyst ตัวอย่าง ใน 11.11.11.13

3.1 Ene reactions ของ 1,6-dienes ใน product เป็น five-membered rings ดูตัวอย่างใน 11.11.11.13 cis-trans mixture ของ 11.816 เกิด ene reaction ให้ cis isomer 11.818 = 35% yield เมื่อทำกับ 11.817 เป็น transition state สำหรับ cis amide 11.819 และ trans amide 11.821 ใน 11.11.11.13 เมื่อเกิด ene reaction จะให้ product 11.820 กับ 11.823



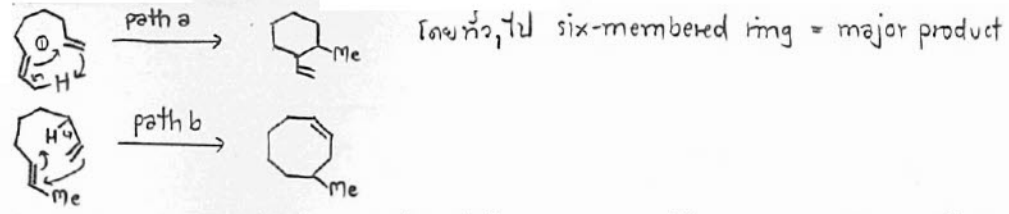
ในกรณีของ trans amide จะให้ทั้ง exo และ endo orientation เช่นกัน



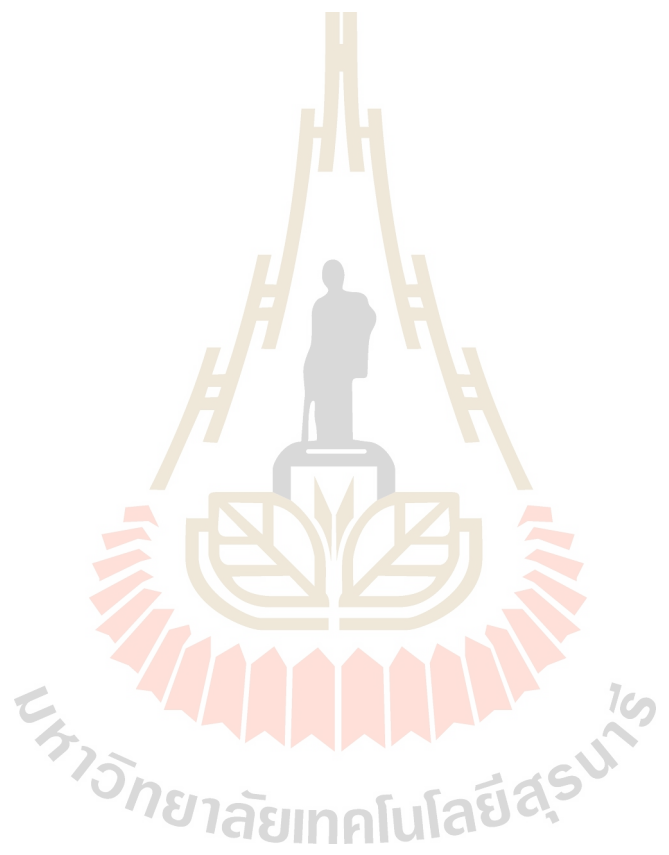
11.822 a มีพลังงาน < 11.822 b ∴ product = 11.820
11.824 b มีพลังงาน < 11.824 a ∴ product = 11.820

ดูอีกตัวอย่าง ene reaction ของ 1,6-diene 11.831 ใน 11.11.11.13 ซึ่งเกิดผ่าน endo transition state

3.2 Ene reactions ของ 1,7-dienes common หรือค่า 1,6-dienes



เนื่องจาก six-membered ring เกิดง่ายกว่า five-membered ring ene reactions ของ 1,7-dienes จึงต้องใช้อุณหภูมิสูงกว่า 1,6-dienes ทั่วตัวอย่างเช่นใน ข้างล่างนี้ สันธวิบ 11.838 เมื่อใช้อุณหภูมิ 400°C = ไม่เกิด สันธวิบ 11.840 เมื่อมี δ^- withdrawing group ภายที่ enophile moiety = สามารถเกิดได้ที่อุณหภูมิ 400°C และเมื่อมี δ^- withdrawing group 2 หมู่ = ยังเกิดง่ายขึ้น (E 11.842) สันธวิบ 11.845 เป็นตัวอย่างของ carbonyl enophile ซึ่งทำให้ ene reaction เกิดได้ง่ายขึ้น



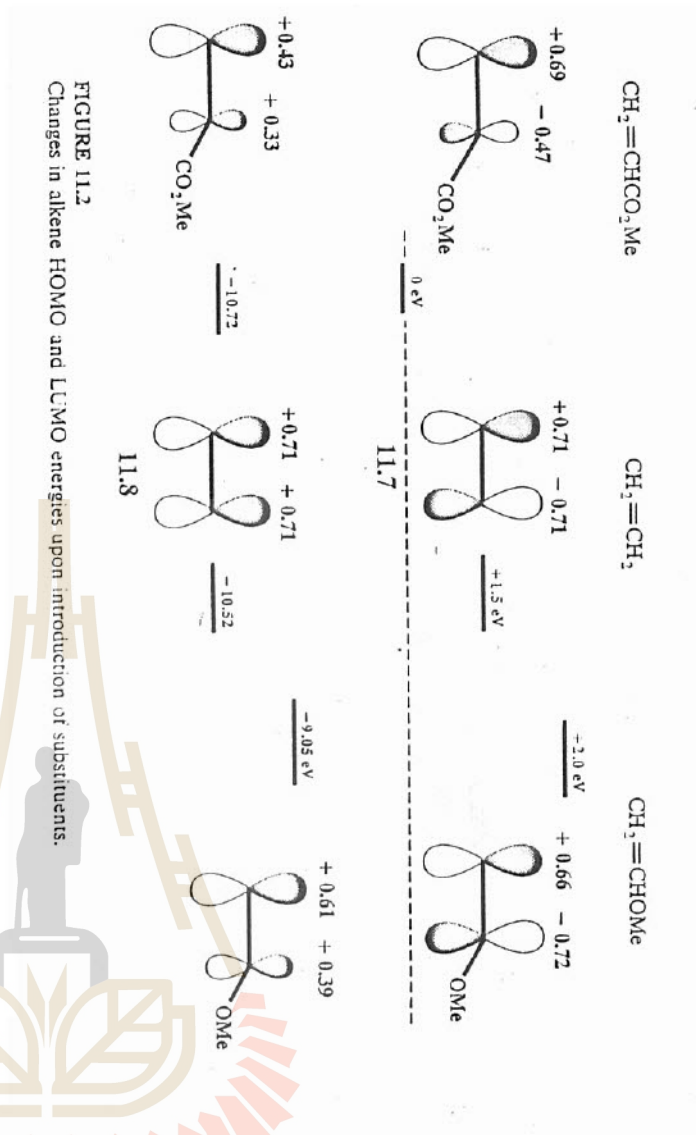


FIGURE 11.2
Changes in alkene HOMO and LUMO energies upon introduction of substituents.

TABLE 11.3
Rules for $[m + n]$ cycloadditions.

$m + n$	Allowed (ground state, thermal) Forbidden (excited state, $h\nu$)	Allowed (excited state, $h\nu$) Forbidden (ground state, thermal)
$4q$	$m_s + n_a$ $m_a + n_s$	$m_s + n_s$ $m_a + n_a$
$4q + 2$	$m_s + n_s$ $m_a + n_a$	$m_s + n_a$ $m_a + n_s$

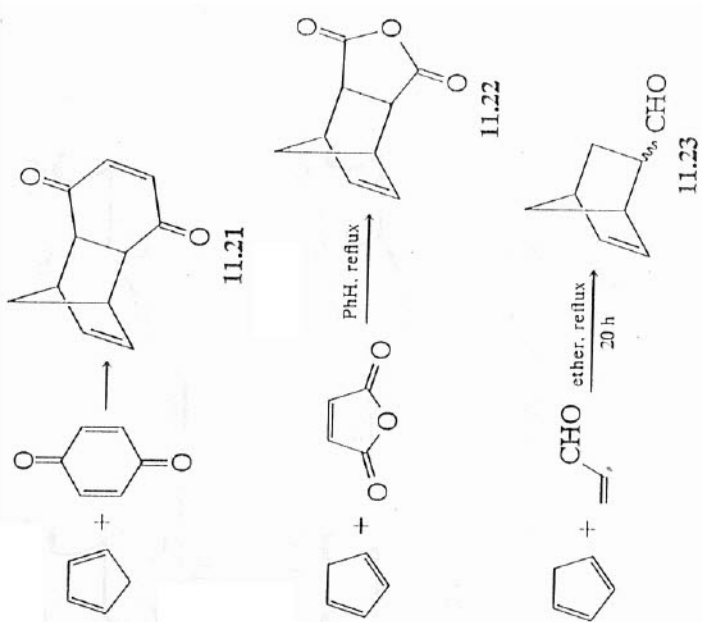
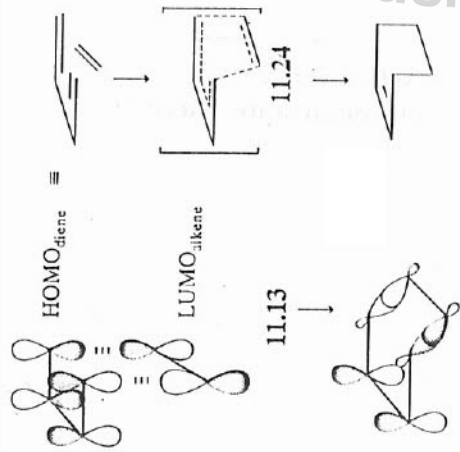
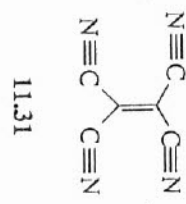
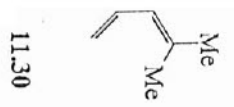
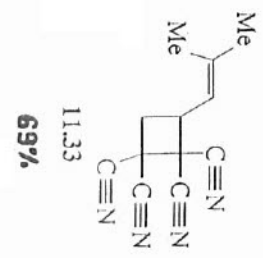
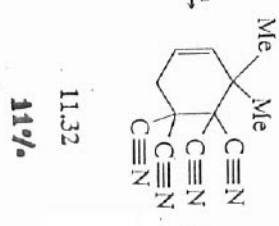


FIGURE 11.8
Diels-Alder reactions of butadiene and ethene

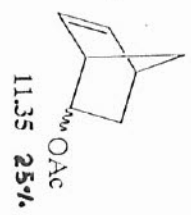
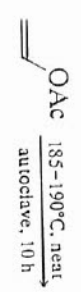
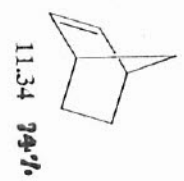
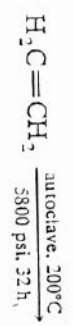
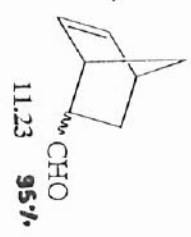
มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

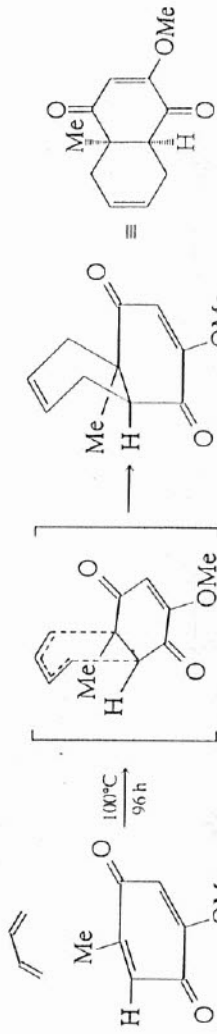


RT, 30 h



มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี



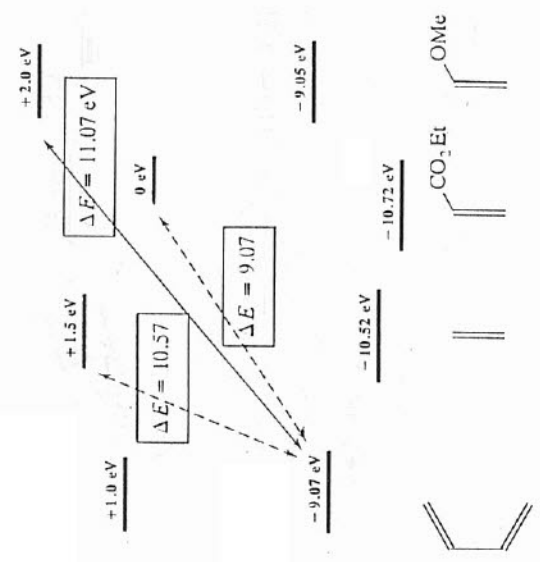


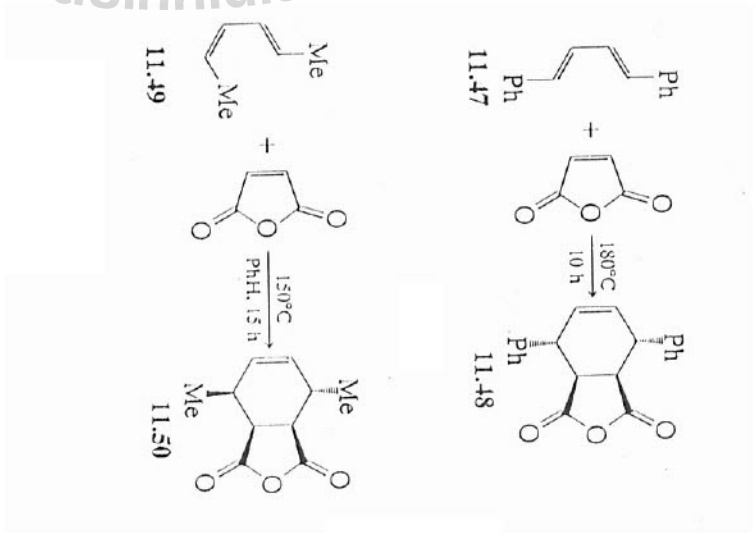
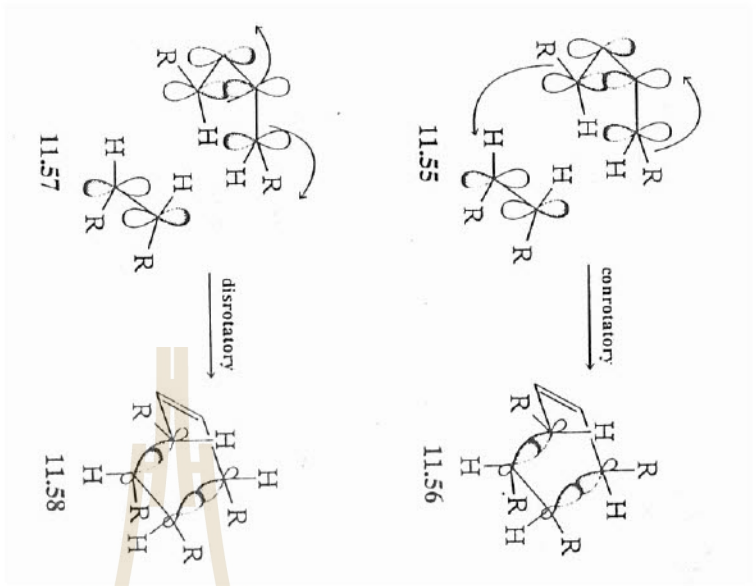
11.39

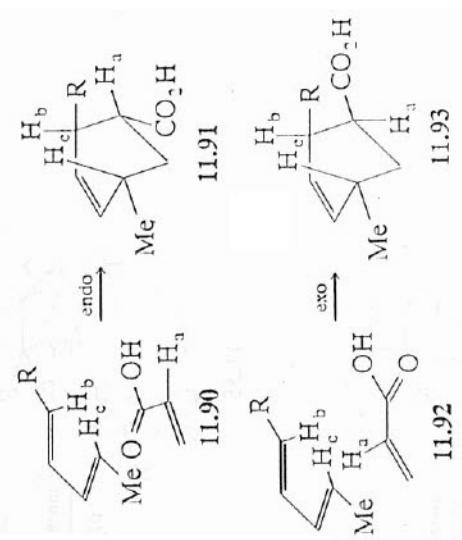
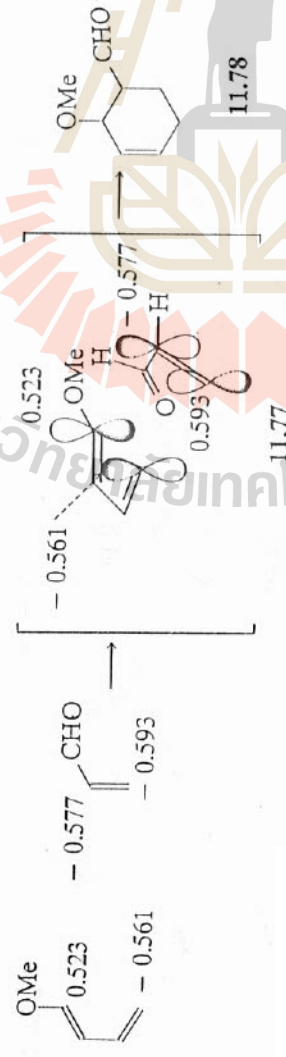
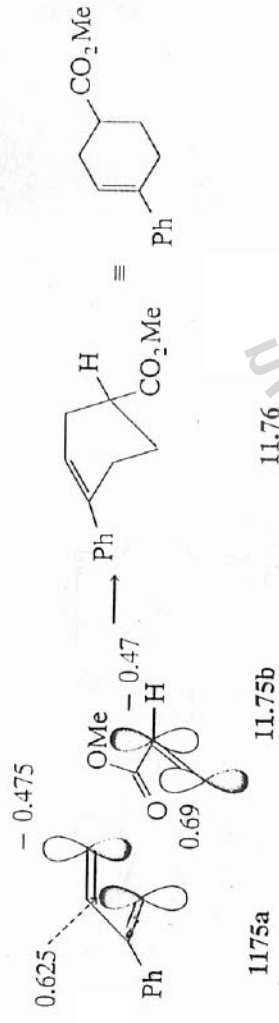
11.40

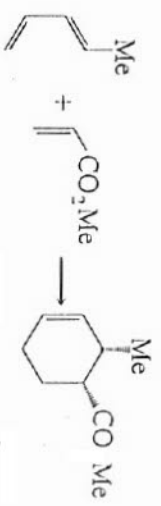
มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

FIGURE 11.9
HOMO_{diene}-LUMO_{alkene} interactions
of butadiene and representative al-
kenes.

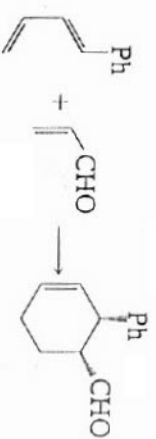




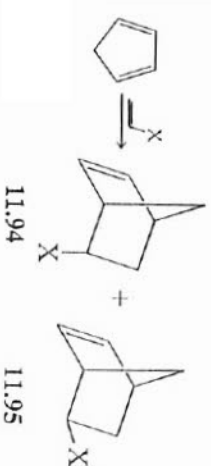




11.70



11.71



11.94

11.95

TABLE 11.5
Endo / exo selectivity in Diels-Alder reactions
of cyclopentadiene.

X	11.94 : 11.95
CO ₂ H	75 : 25
CO ₂ Me	76 : 24
CONH ₂	10 : 1
CHO	Only 11.94
C≡N	60 : 40
CH ₂ OH	80 : 20
CH ₂ Br	Only 11.94
CH ₂ NH ₂	Only 11.94
CH ₂ C≡N	Only 11.94
CH ₂ CO ₂ H	Only 11.94
NO ₂	Mostly 11.94
OAc	81 : 19
OCHO	Only 11.94
Br	Mostly 11.94

Source: Reprinted with permission from Martin, J. G.; Hill, R. K. *Chem. Rev.* 1961, 61, 537. Copyright 1961 American Chemical Society.

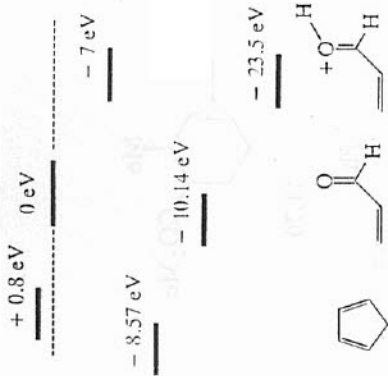
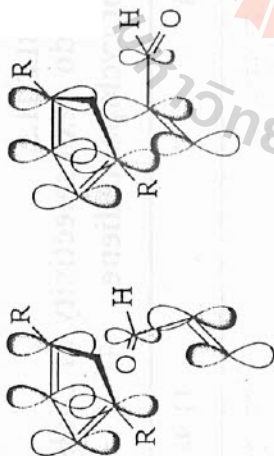
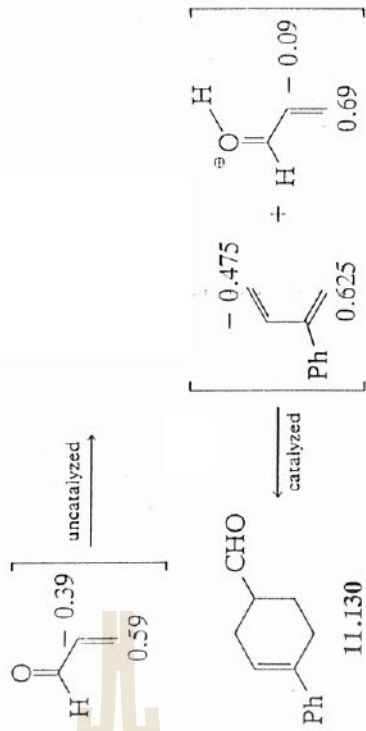
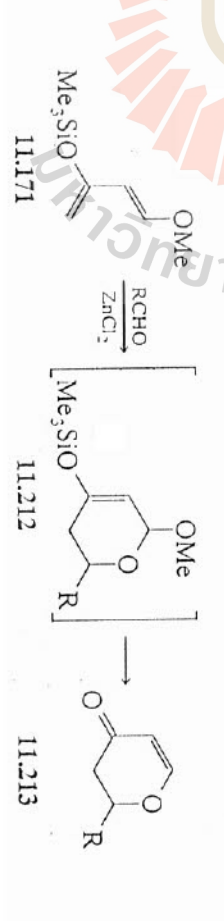
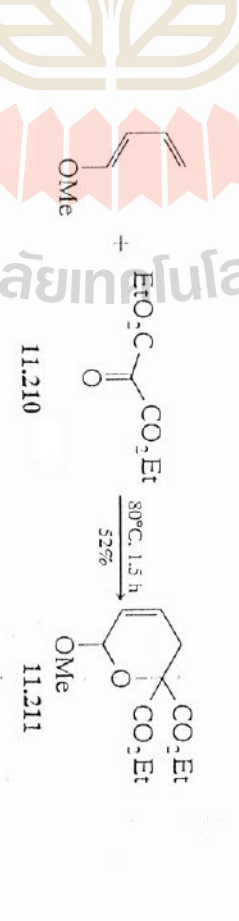
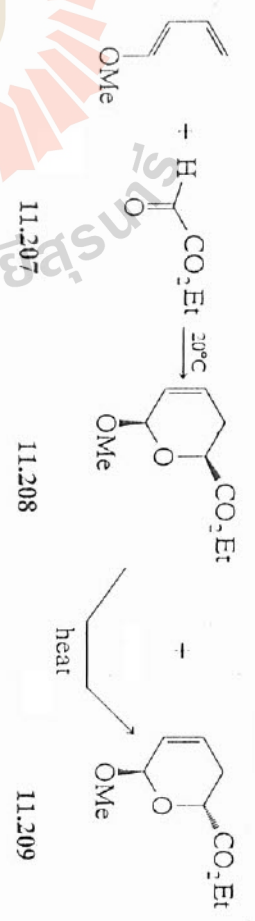
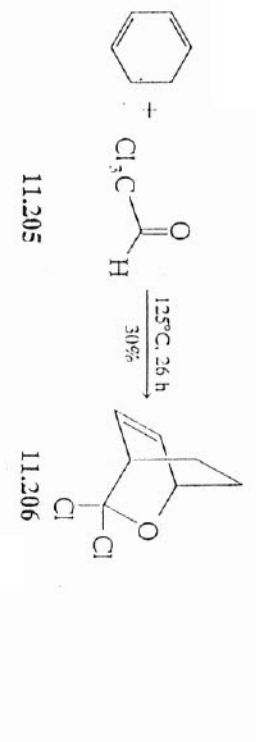
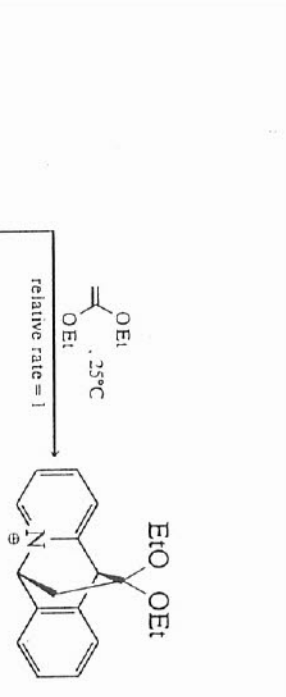
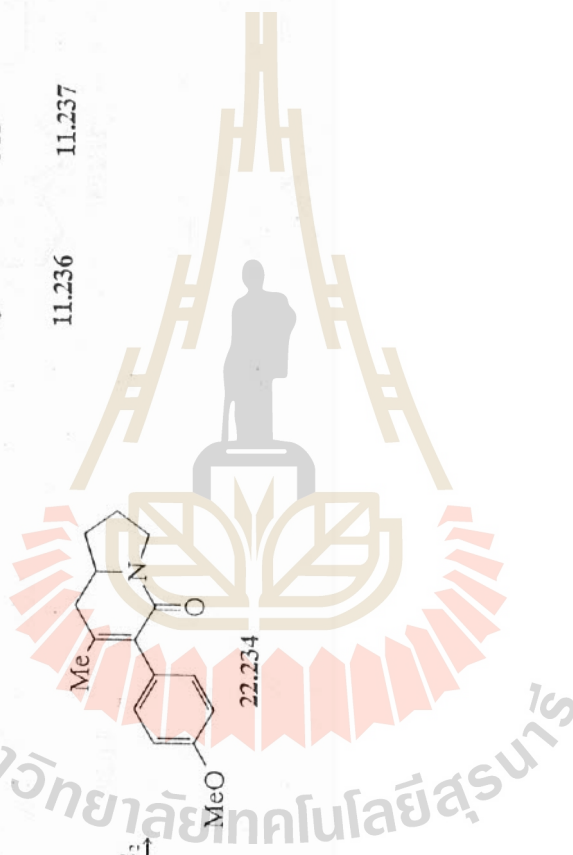
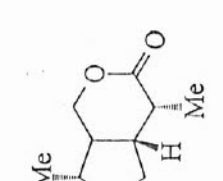
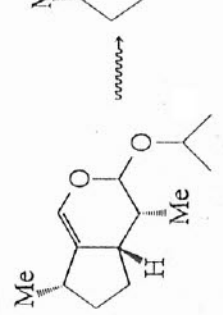
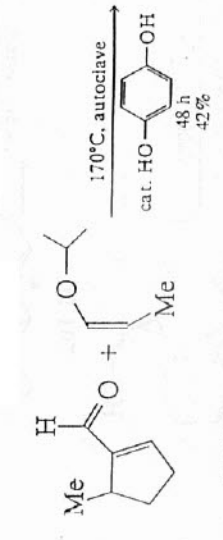
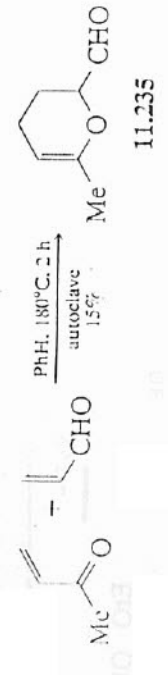
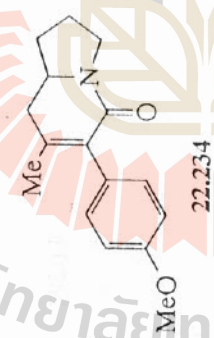
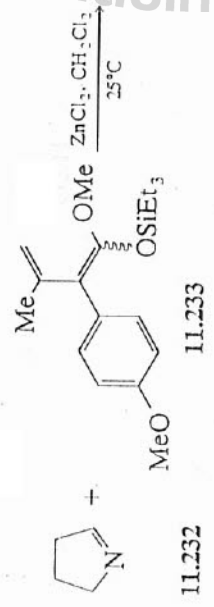
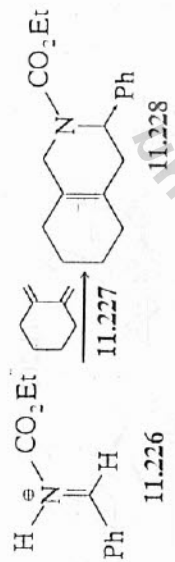
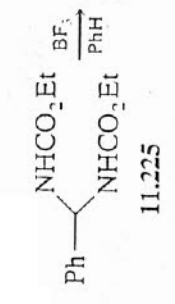
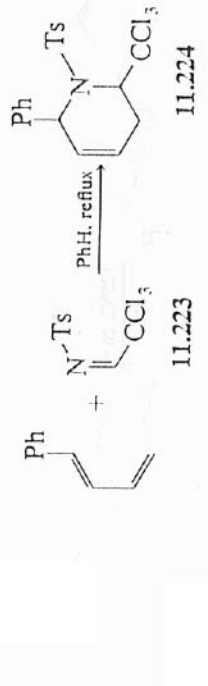


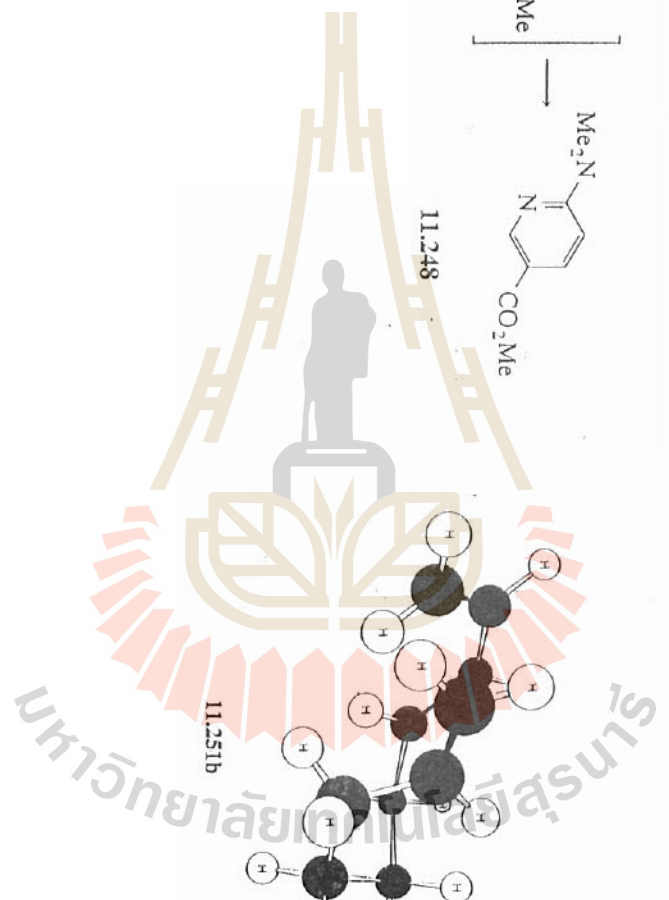
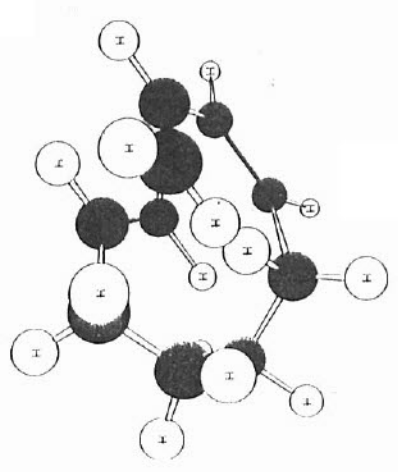
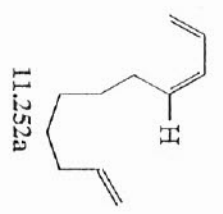
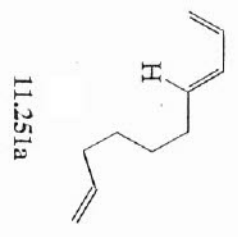
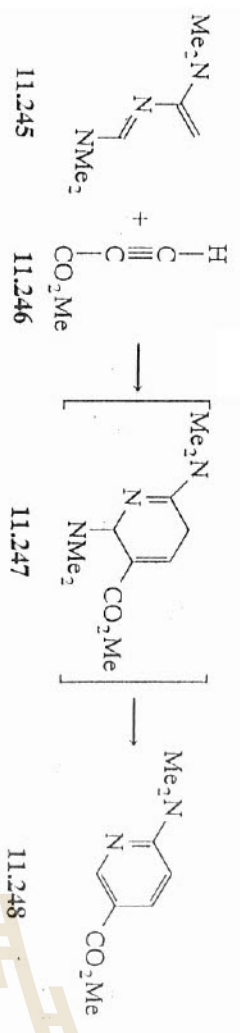
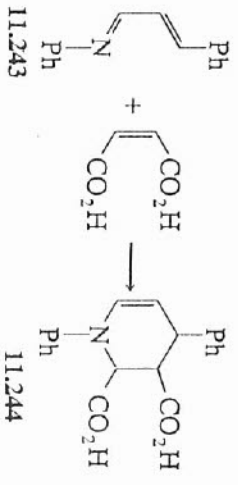
FIGURE 11.11

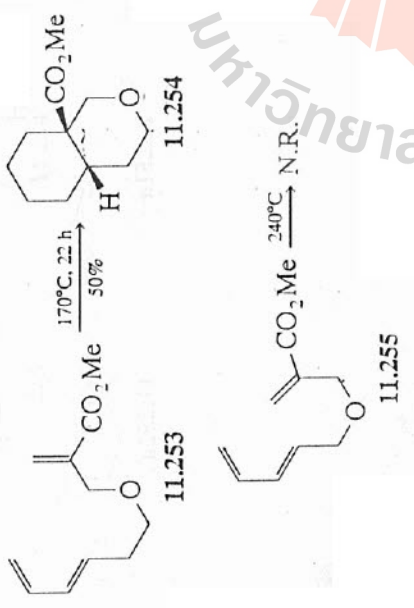
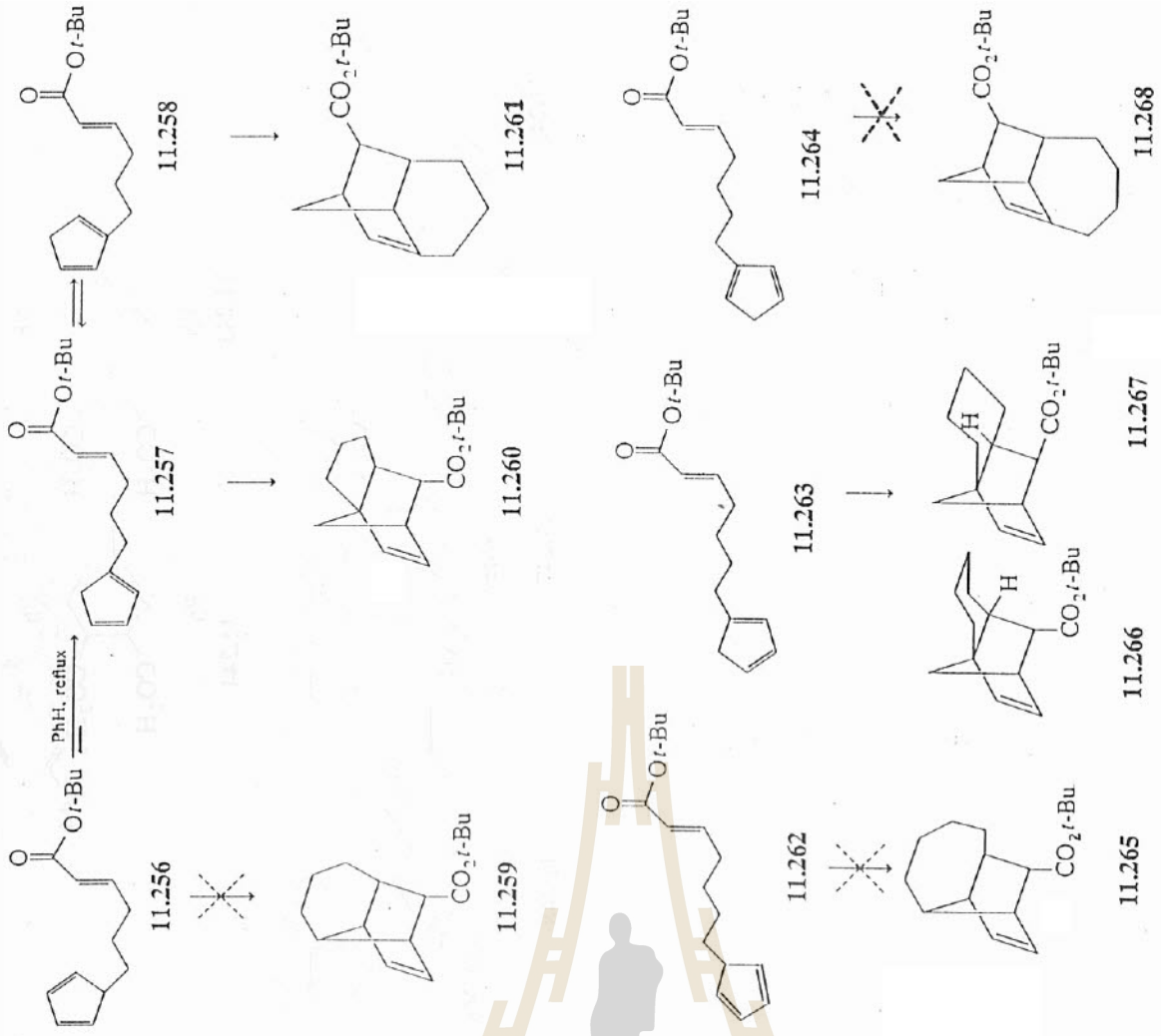
HOMO-LUMO diagram for protonated acrolein. Source: Reprinted with permission from Fleming, I. *Frontier Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, London, 1976, p 163. Copyright 1976 by John Wiley and Sons, Inc.





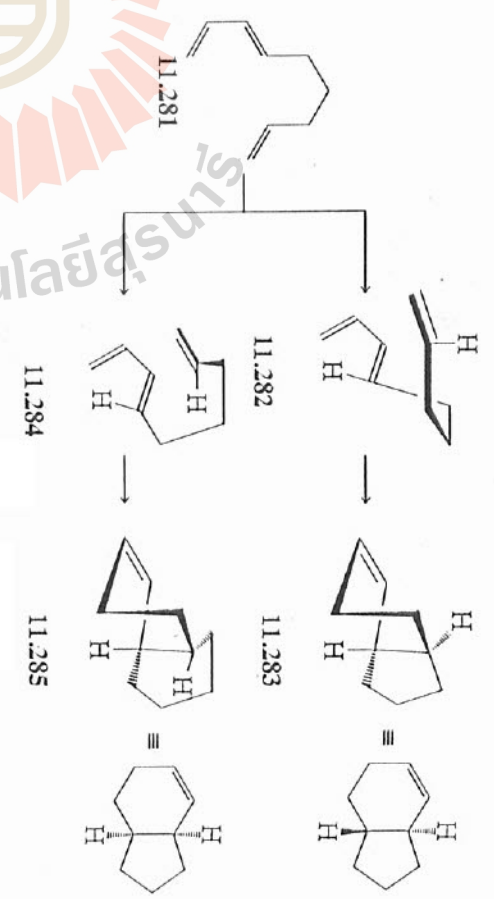
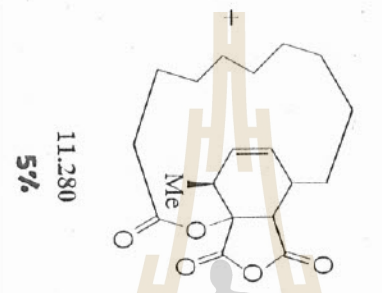
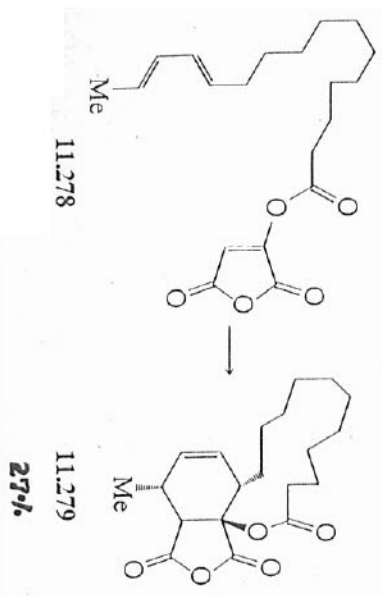
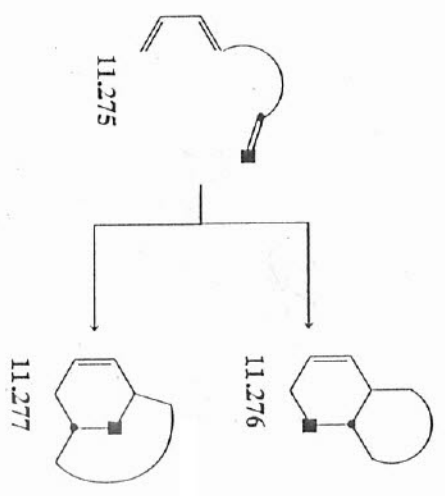




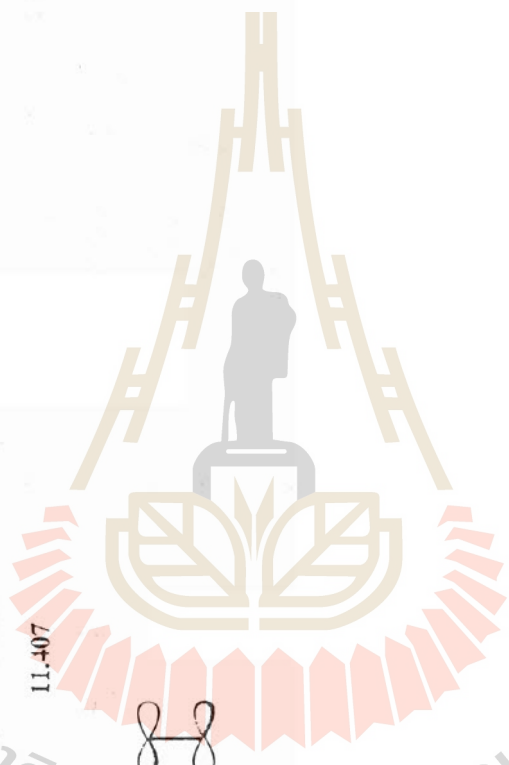
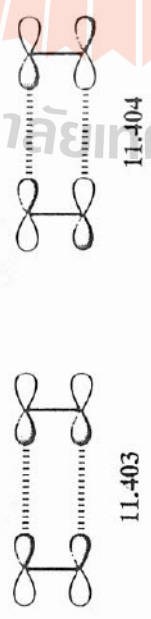
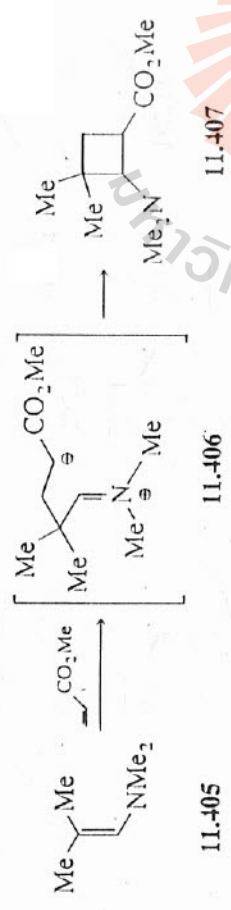
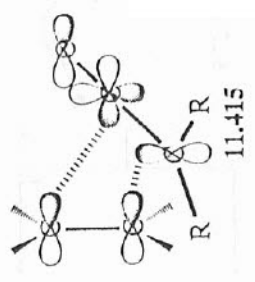
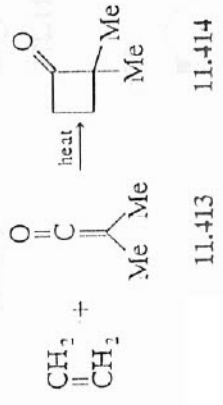
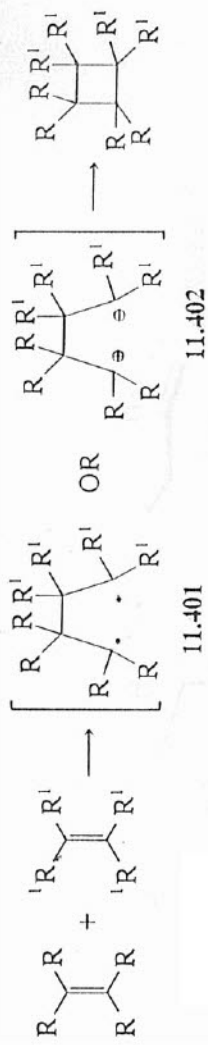


มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

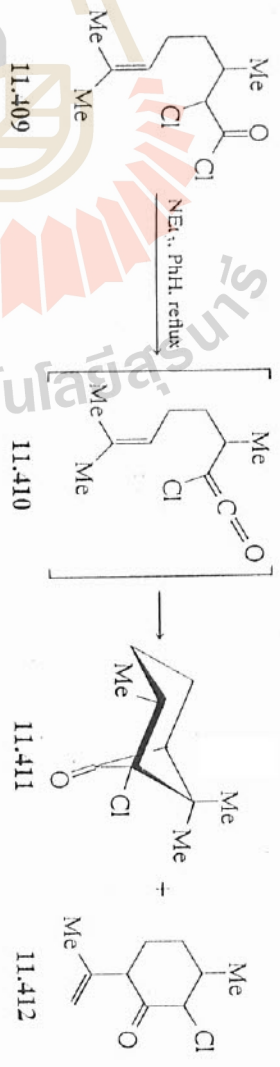
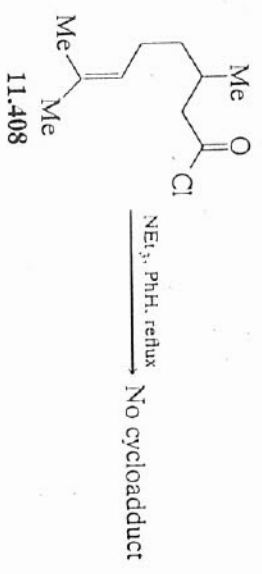
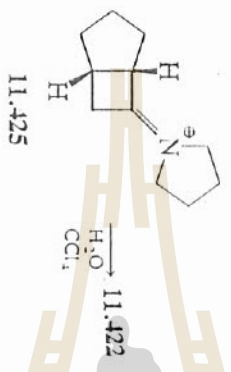
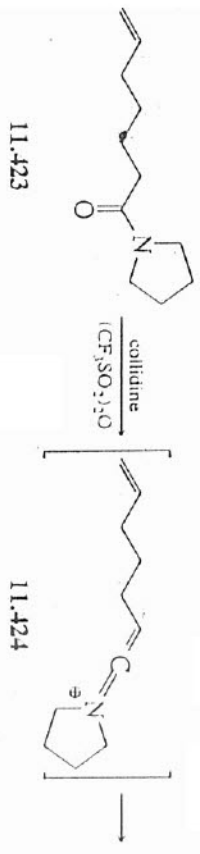
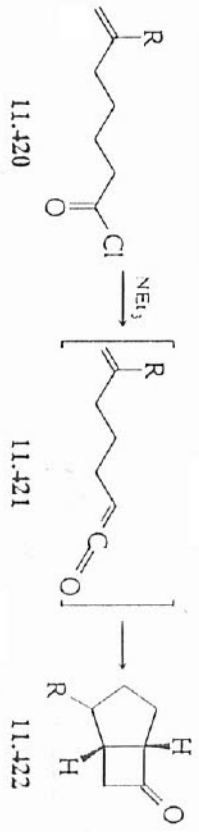




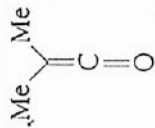
มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี



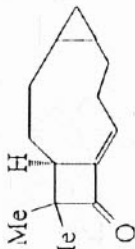
มหาวิทยาลัยราชภัฏสกลนคร



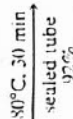
มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี



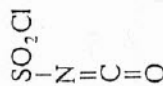
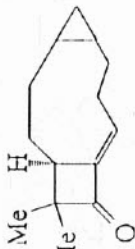
11.413



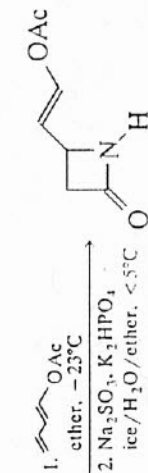
11.418



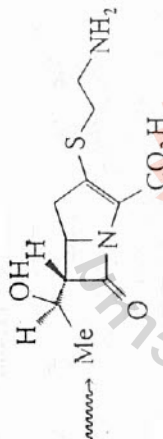
11.419



11.436



11.437



11.438

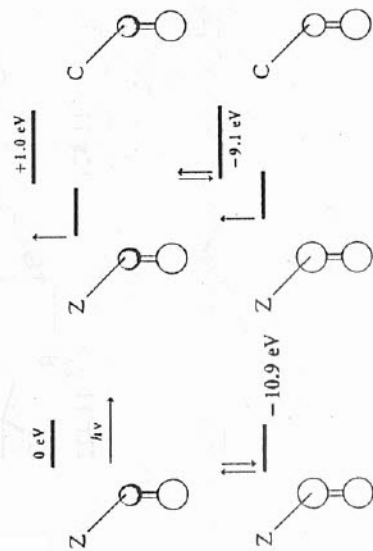
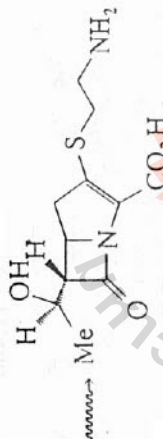


FIGURE 11.15
Photochemically induced electron promotion in cycloaddition reactions of alkenes. Source: Reprinted with permission from Fleming, I. *Frontier Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Wiley, London, 1976, p 128. Copyright 1976 by John Wiley and Sons, Inc.



มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

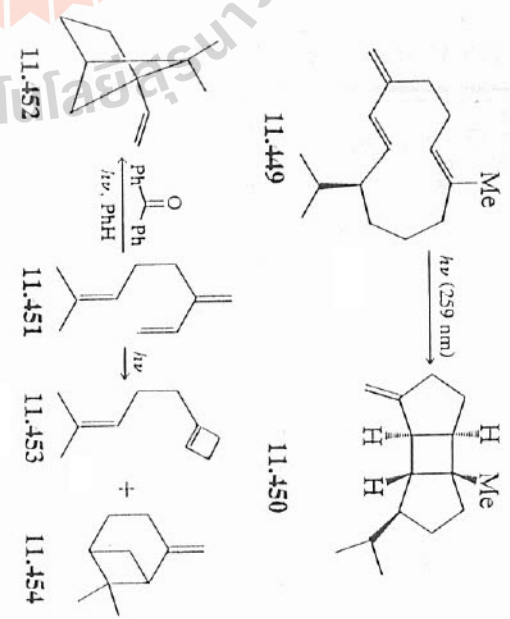
TABLE 11.18.
Absorption maxima for representative molecules
and functional groups.

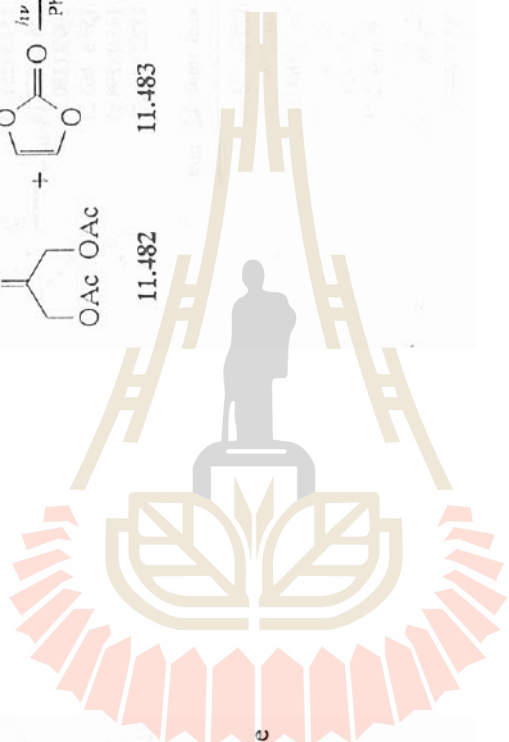
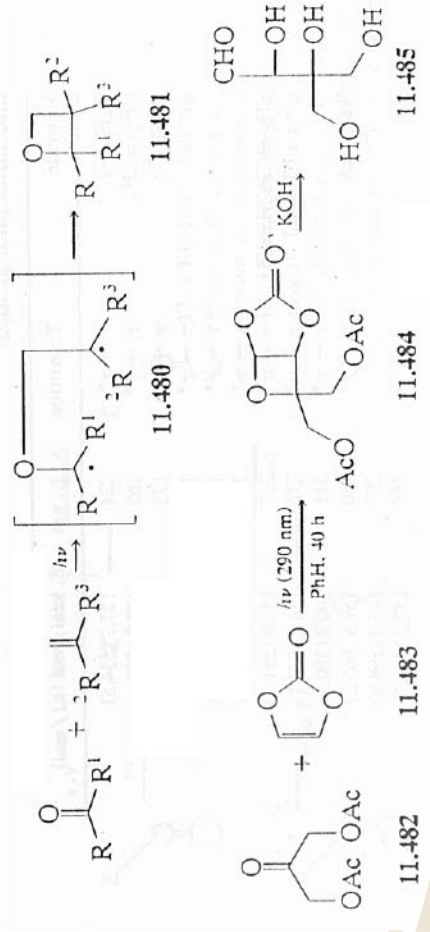
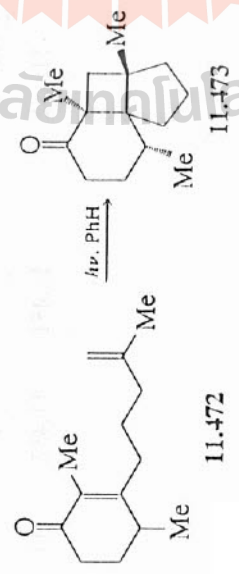
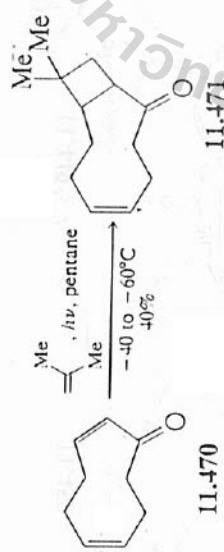
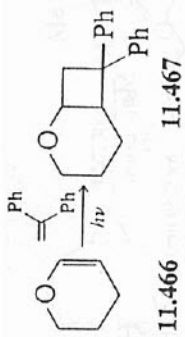
Molecule	Transition	λ_{max} , nm	E , kcal/mol (kJ/mol)
C_4H_9-I	$n \rightarrow \sigma^*$	224	127.7 (534.6)
$CH_2=CH_2$	$\pi \rightarrow \pi^*$	165	173.3 (725.4)
$HC \equiv CH$	$\pi \rightarrow \pi^*$	173	165.3 (691.9)
Acetone	$\pi \rightarrow \pi^*$	150	190.7 (798.5)
	$n \rightarrow \sigma^*$	188	152.1 (636.7)
$CH_2=CHCH=CH_2$	$n \rightarrow \pi^*$	279	102.5 (429.1)
	$\pi \rightarrow \pi^*$	217	131.8 (551.7)
$CH_2=CHCHO$	$\pi \rightarrow \pi^*$	210	136.2 (570.1)
	$n \rightarrow \pi^*$	315	90.8 (380.1)
Benzene	$\pi \rightarrow \pi^*$	180	159.8 (665.2)
	$n \rightarrow \pi^*$	200	143.0 (598.6)
		255	112.2 (469.7)

Functional group

Functional group	λ_{max} , nm	E , kcal/mol (kJ/mol)
$RCH=CHR$	165	173.3 (725.4)
	193	148.2 (620.4)
$RC \equiv CR$	173	165.3 (691.9)
$R(C=O)-R$	188	152.1 (636.7)
	279	102.5 (429.1)
RCHO	290	98.6 (412.7)
RCOOH	< 208	< 137.5 (> 575.6)
$-C \equiv N$	< 160	< 178.8 (> 748.5)
$-N=N-$	347	82.4 (344.9)
$R_2C=N-$	190	150.5 (630.0)

Source: Reprinted with permission from Silverstein, R. M.; Bassler, G. C.; Morrill, T. C. *Spectrophotometric Identification of Organic Compounds*, 4th Ed., Wiley, New York, 1981, p 308 and 312. Copyright 1981 by John Wiley and Sons, Inc.





มหาวิทยาลัยราชภัฏสกลนคร

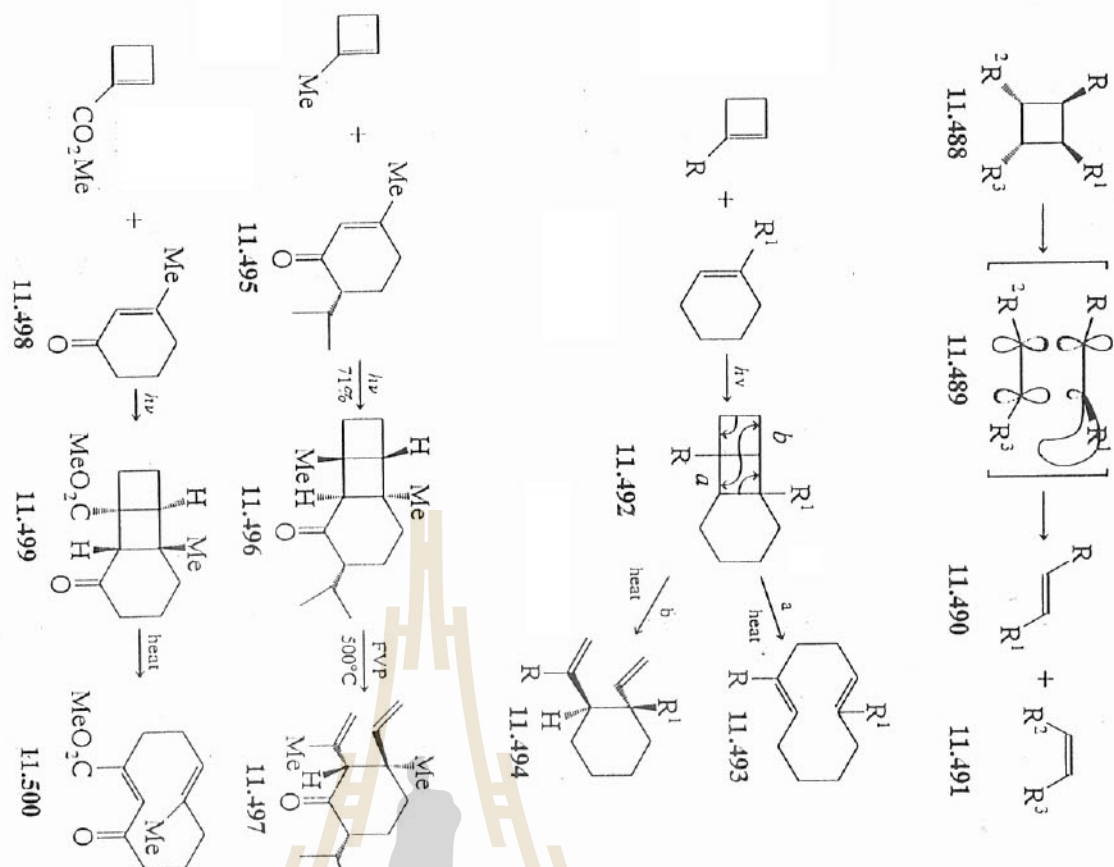
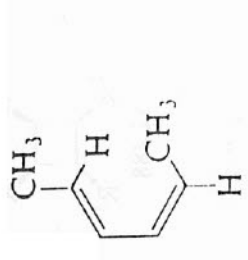
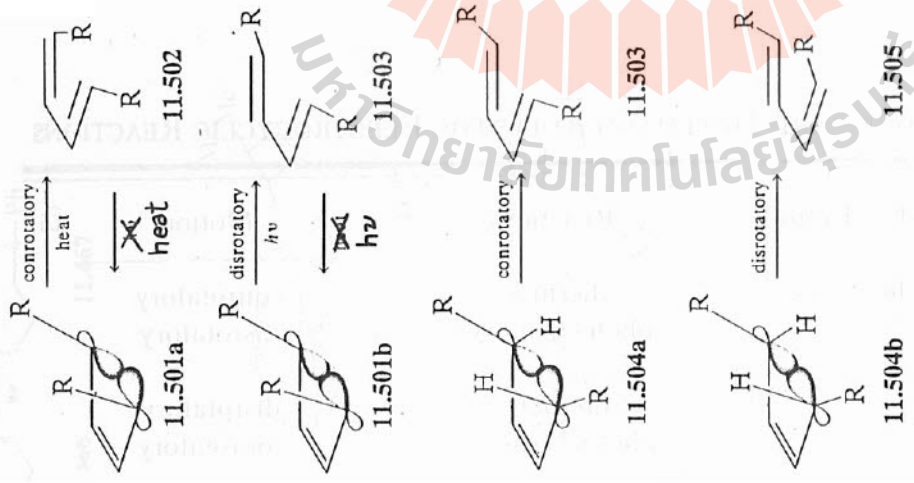


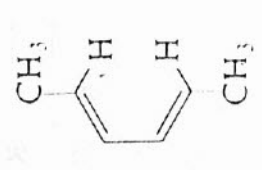
Table 33.1 WOODWARD-HOFFMANN RULES FOR ELECTROCYCLIC REACTIONS

Number of π electrons	Reaction	Motion
$4n$	thermal	conrotatory
$4n$	photochemical	disrotatory
$4n + 2$	thermal	disrotatory
$4n + 2$	photochemical	conrotatory



heat

cis,trans-2,4-Hexadiene



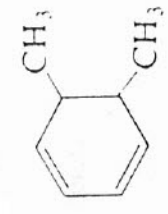
$h\nu$

heat

trans,trans-2,4-Hexadiene

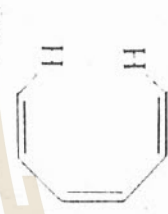
cis-3,4-Dimethylcyclobutene

trans-3,4-Dimethylcyclobutene



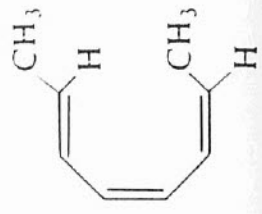
heat

cis-5,6-Dimethyl-1,3-cyclohexadiene



trans,trans-2,4-Octatriene

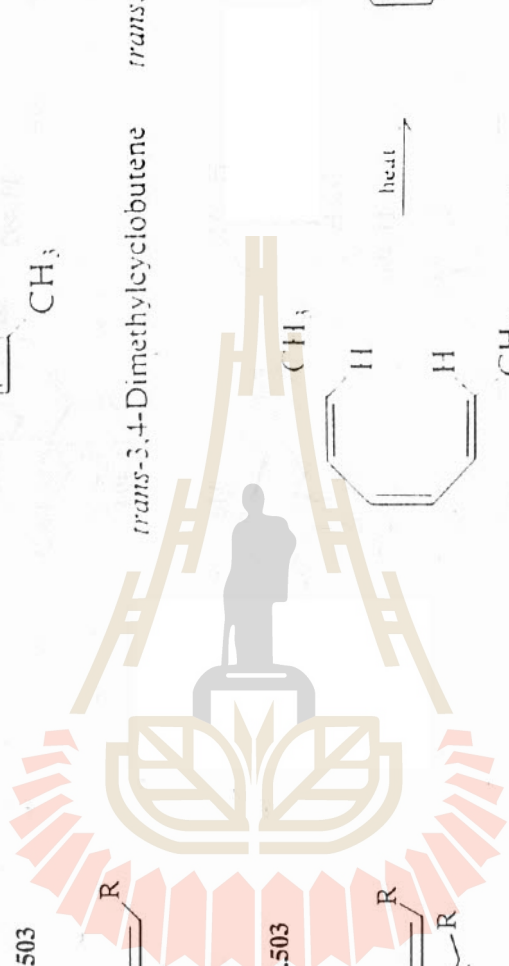
$h\nu$



heat

trans-5,6-Dimethyl-1,3-cyclohexadiene

trans,trans-2,4,6-Octatriene



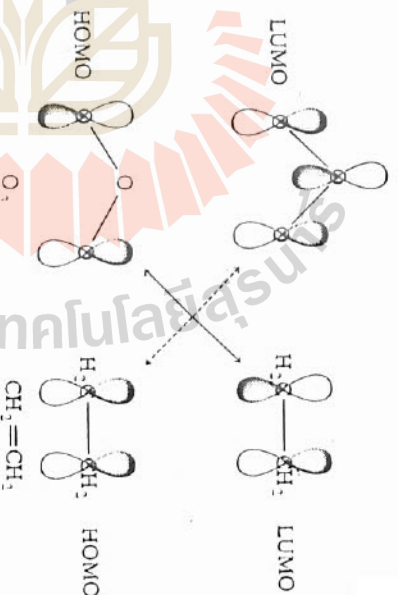
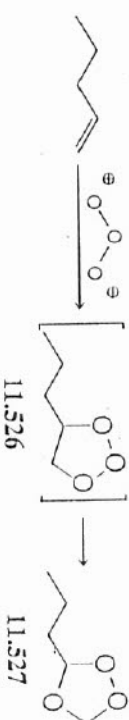
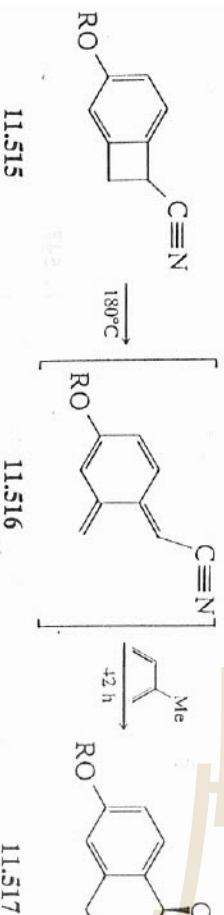
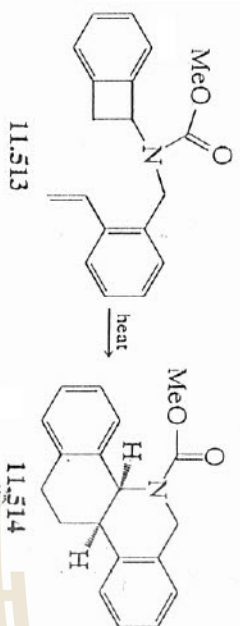
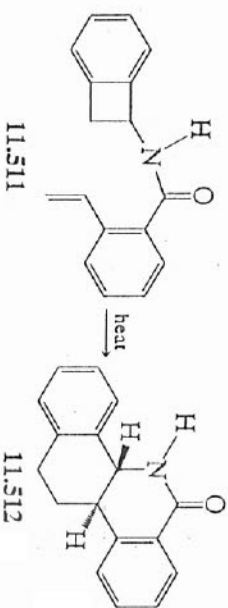
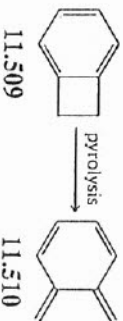
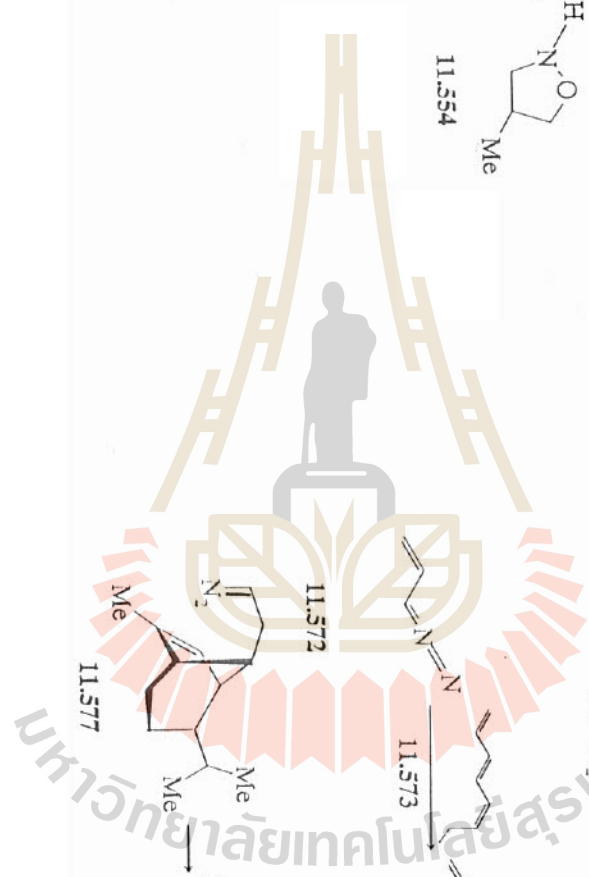
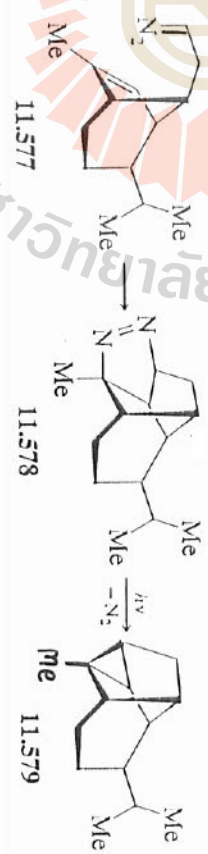
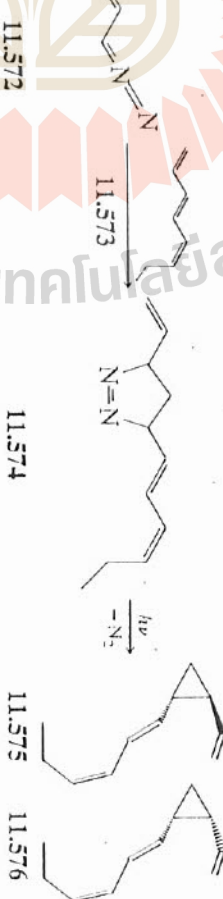
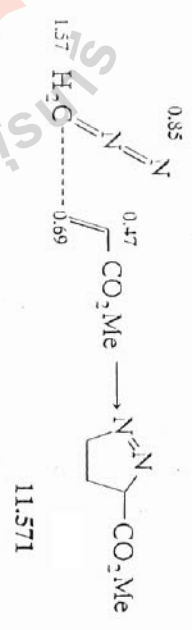
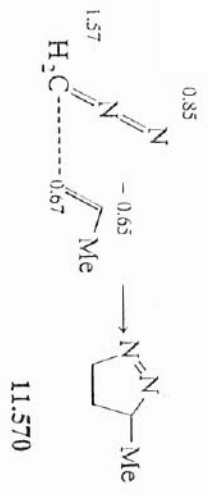
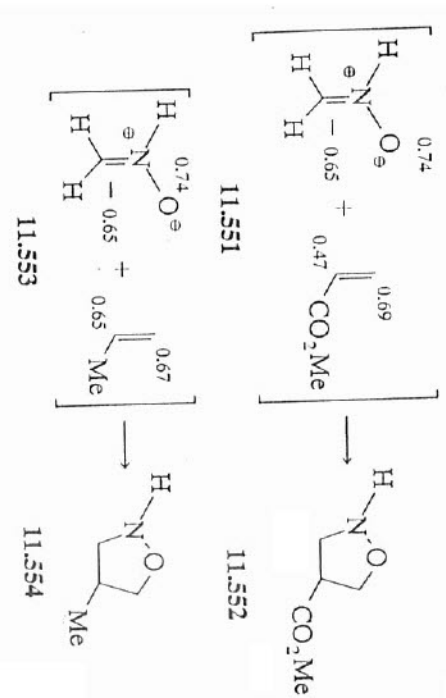
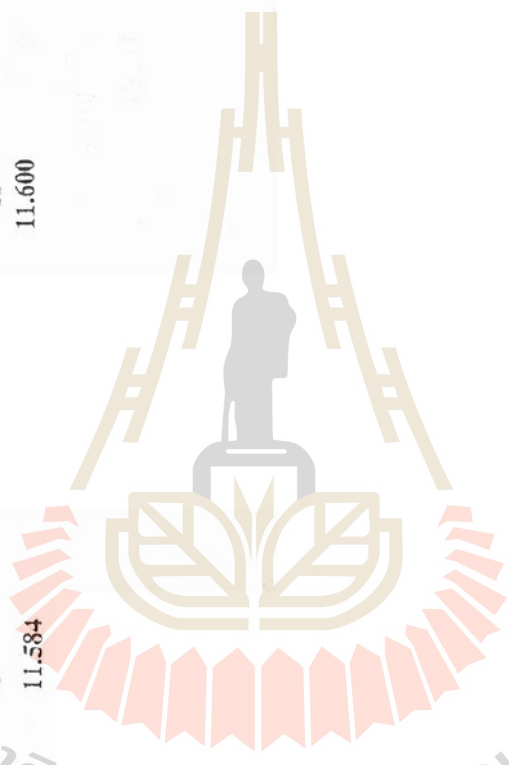
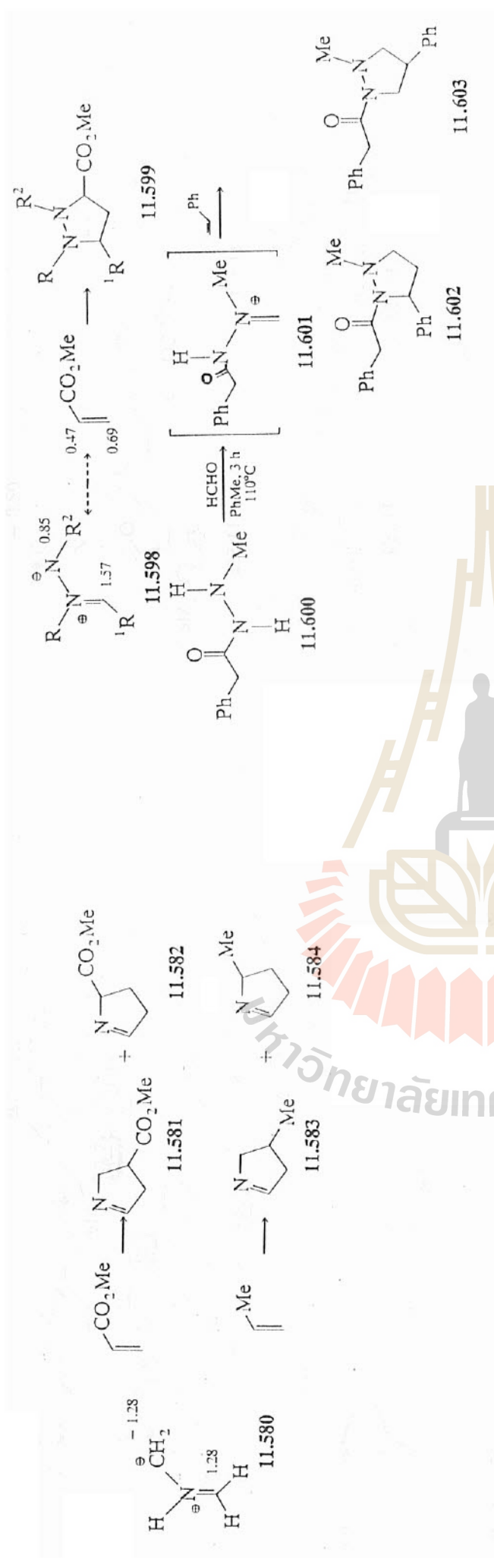
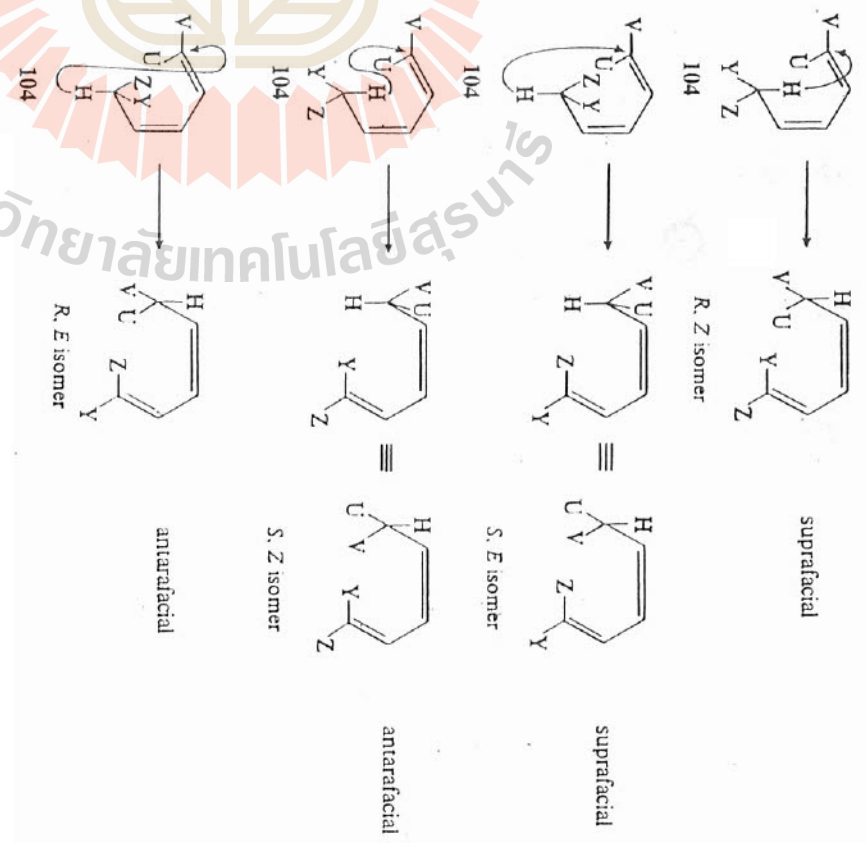
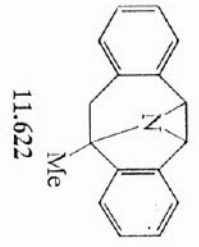
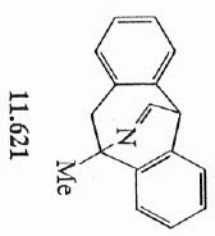
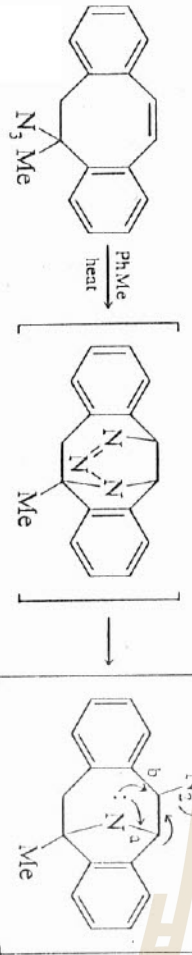
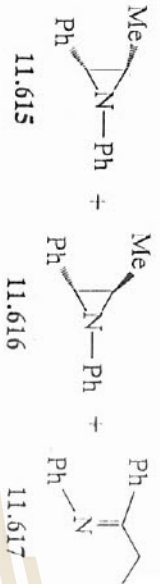
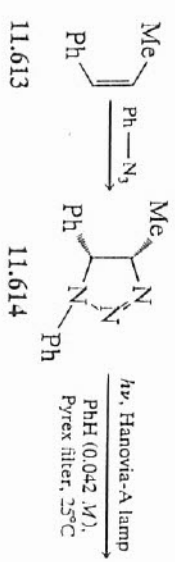
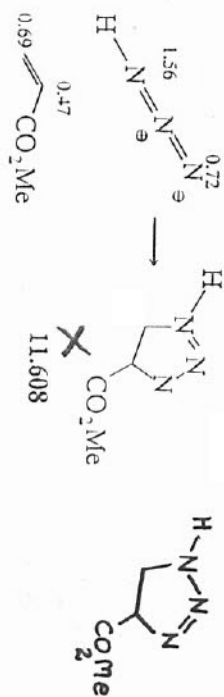


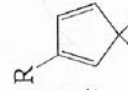
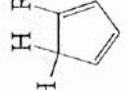
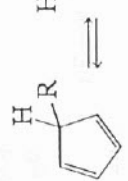
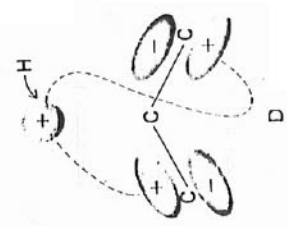
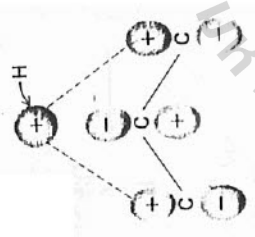
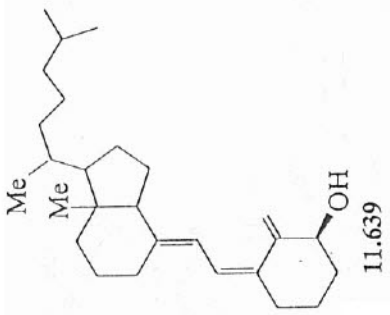
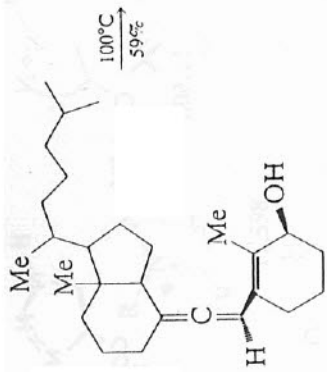
FIGURE 11.21
Frontier orbital interactions of
ozone and ethene. Source:
Reprinted with permission
from Fleming, I. *Frontier
Molecular Orbitals and Organic
Chemical Reactions*. Wiley,
London, 1976, p 93. Copyright
1976 by John Wiley and Sons,
Inc.





มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี



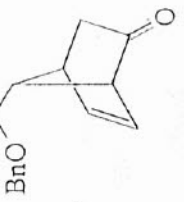
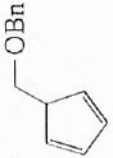
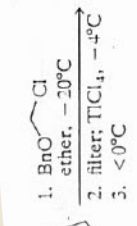


11.640

11.641

11.642

11.643

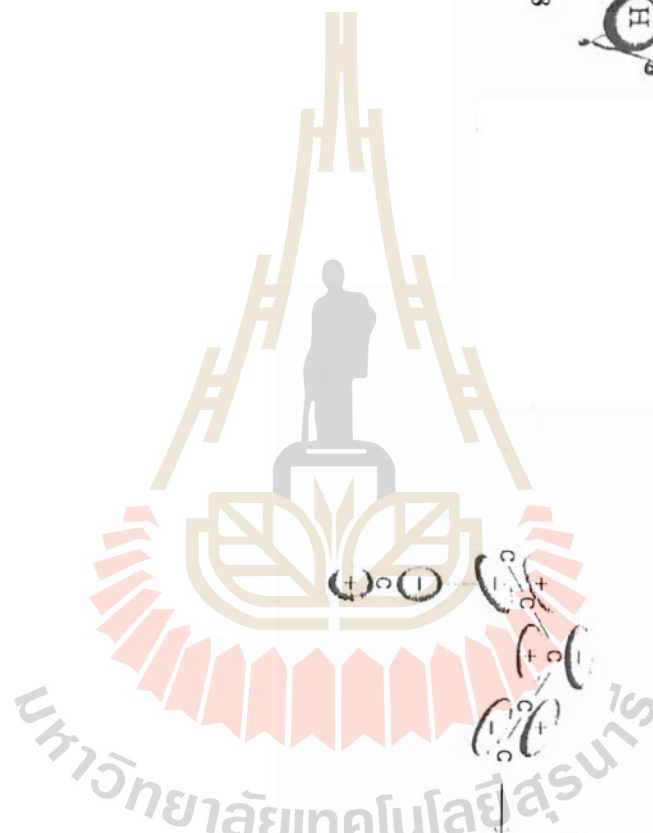


11.644

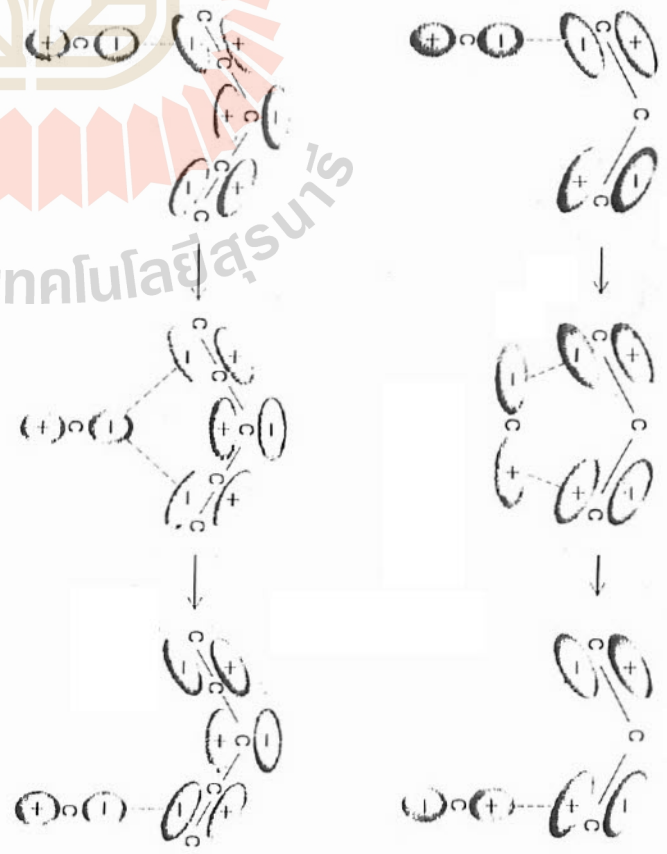
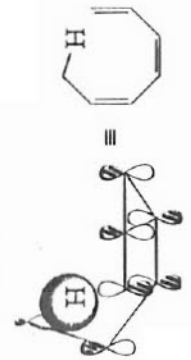
11.645

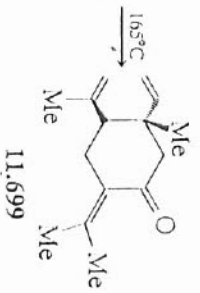
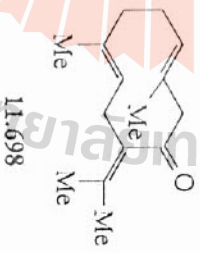
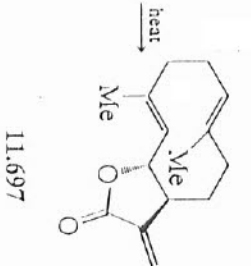
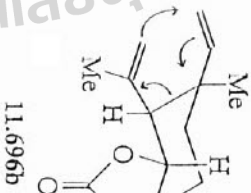
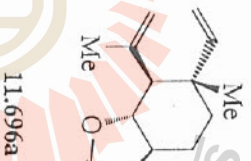
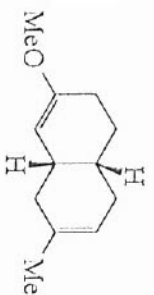
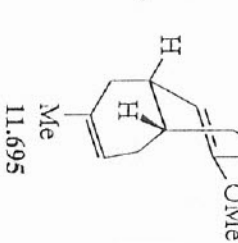
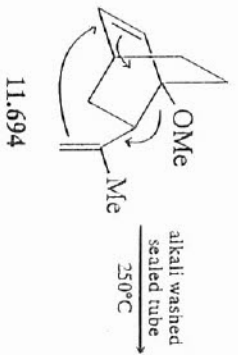
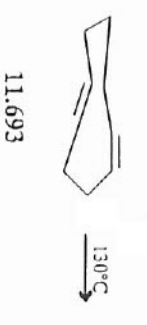
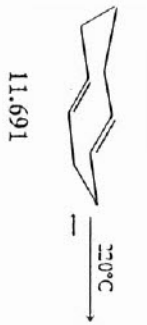
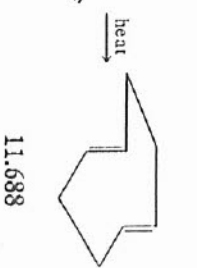
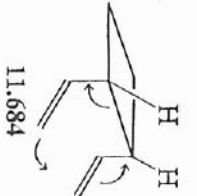
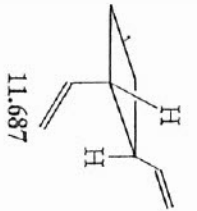
11.646

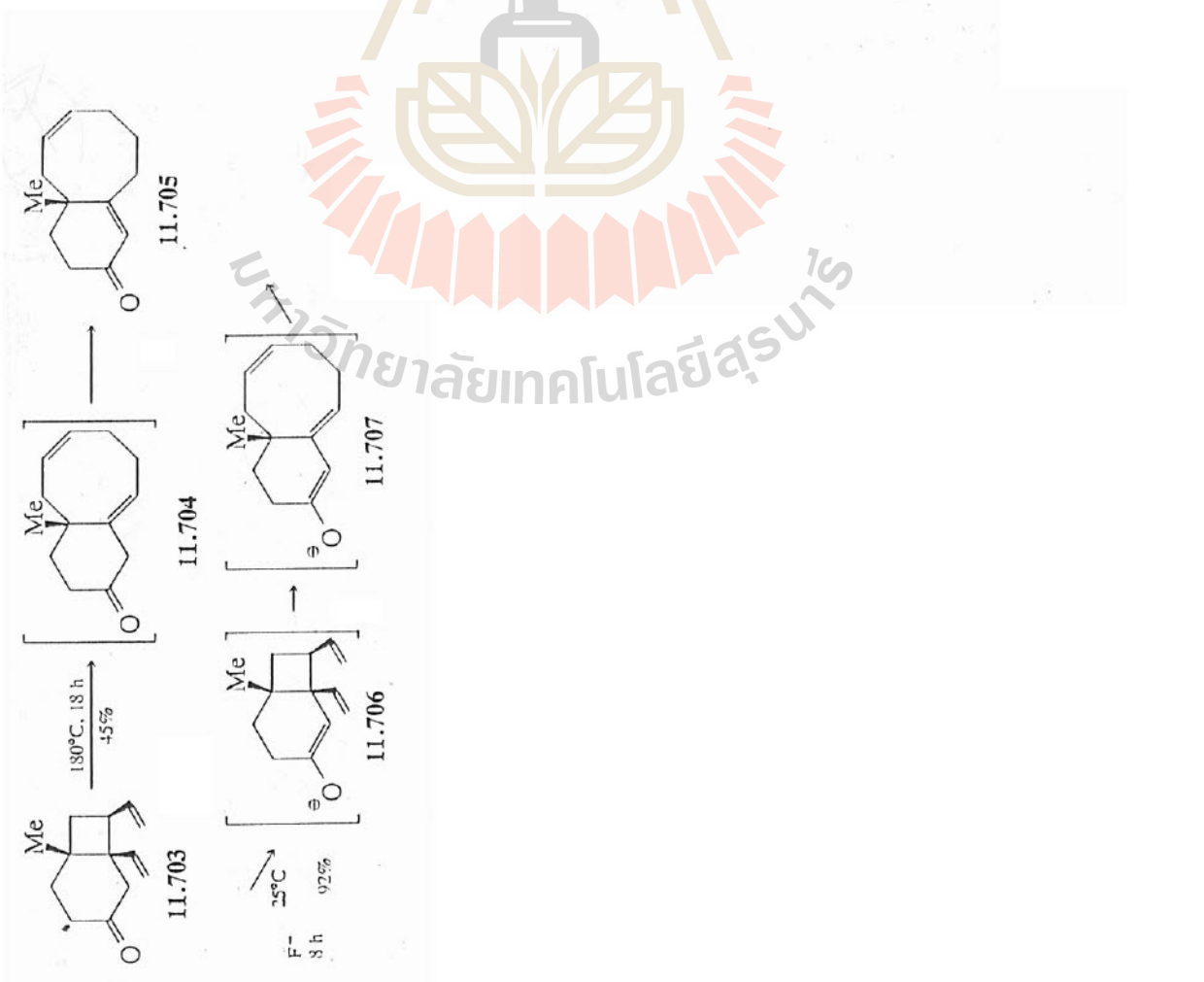
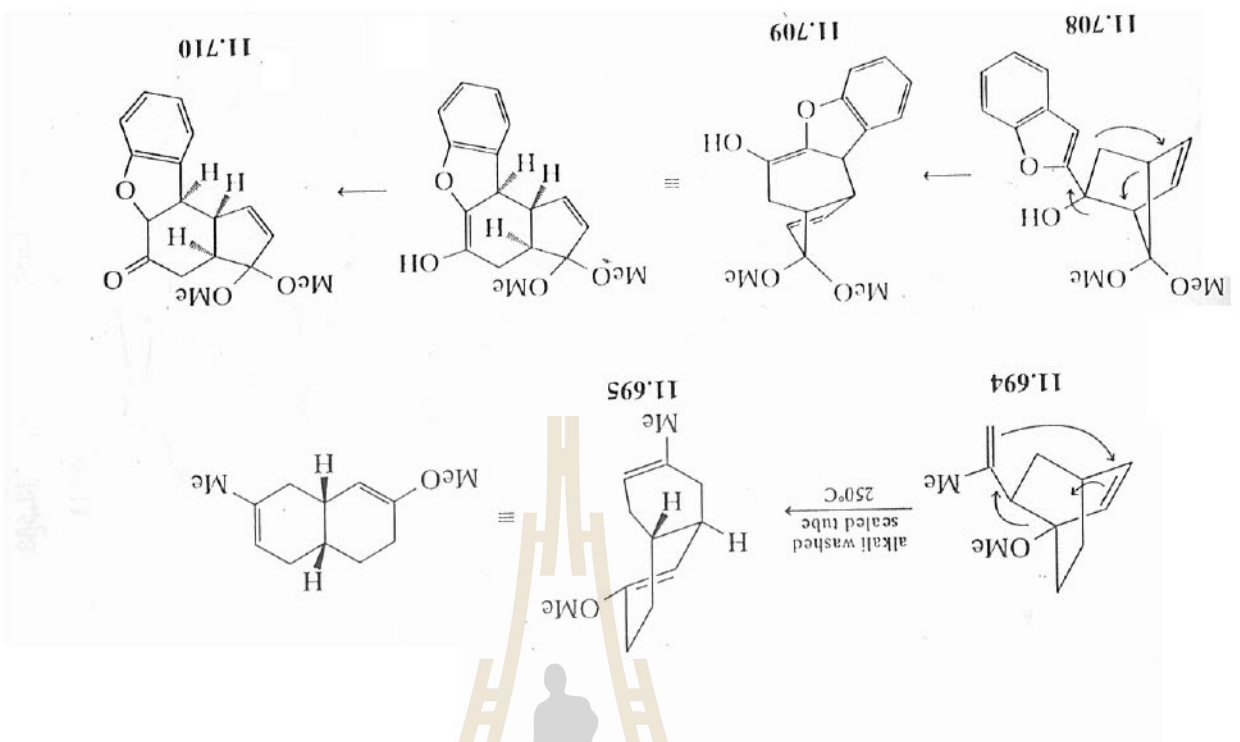
มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี



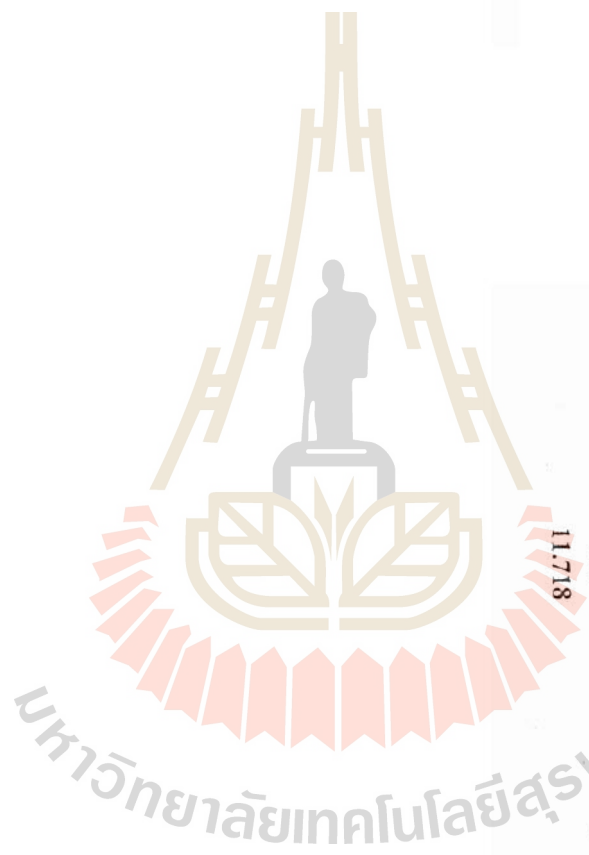
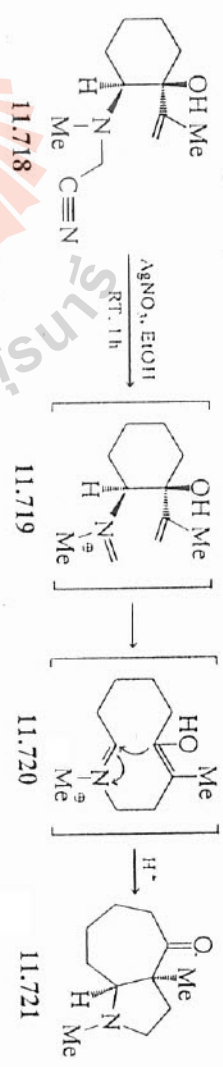
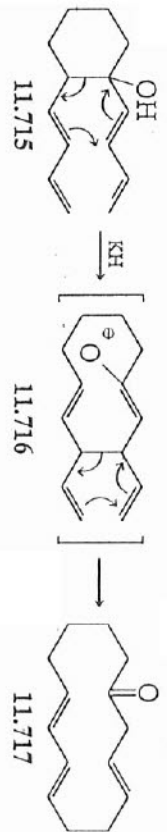
11.648



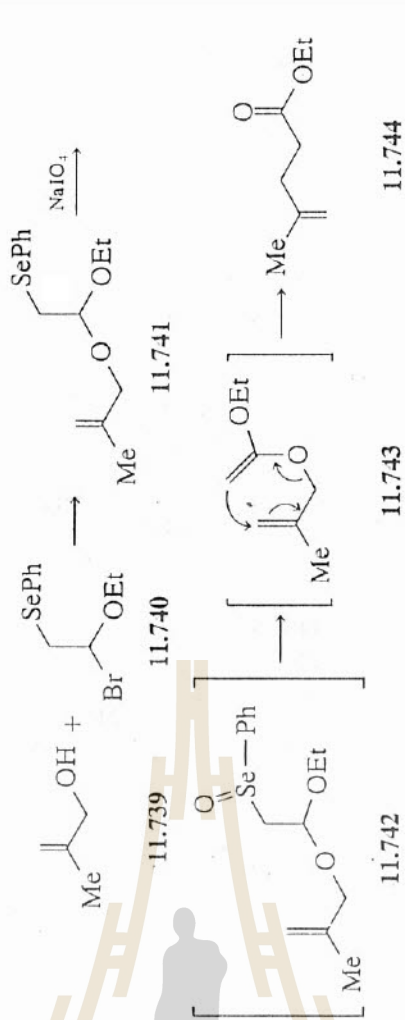
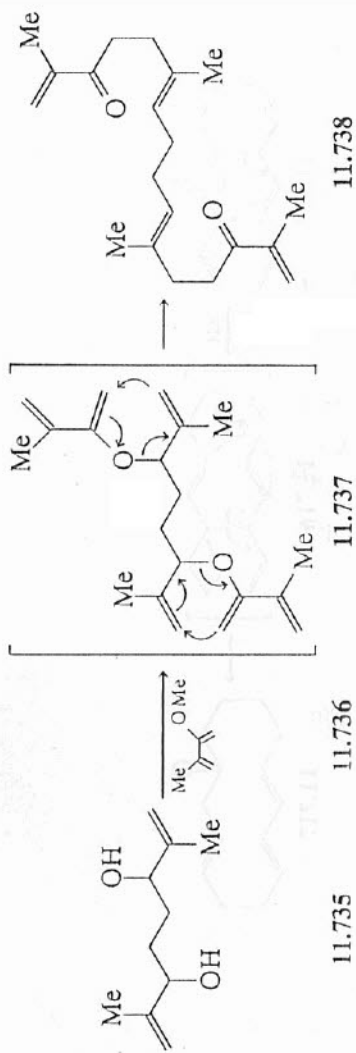
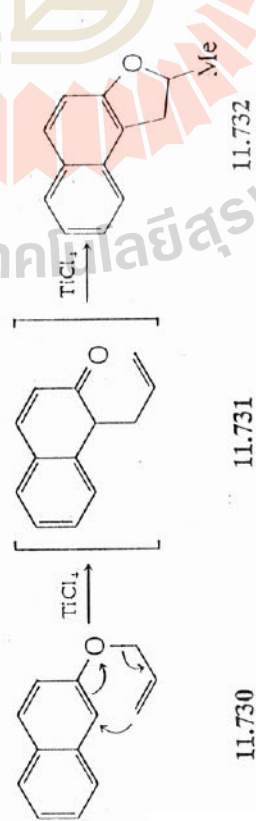
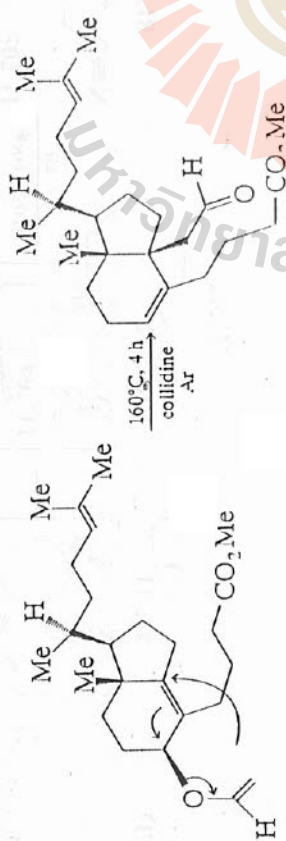
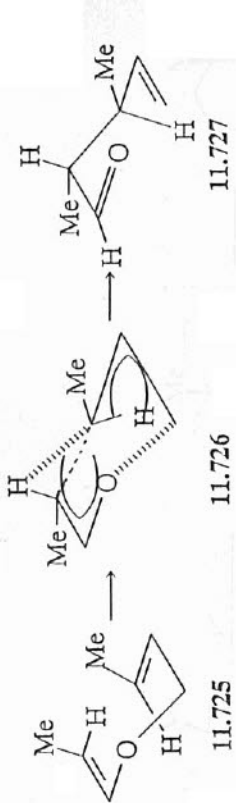


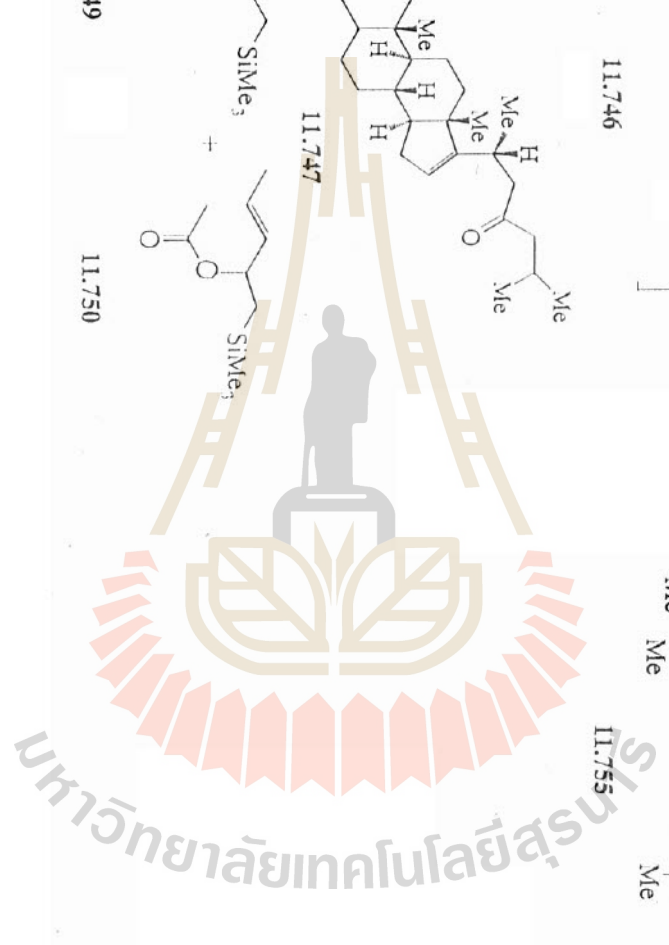
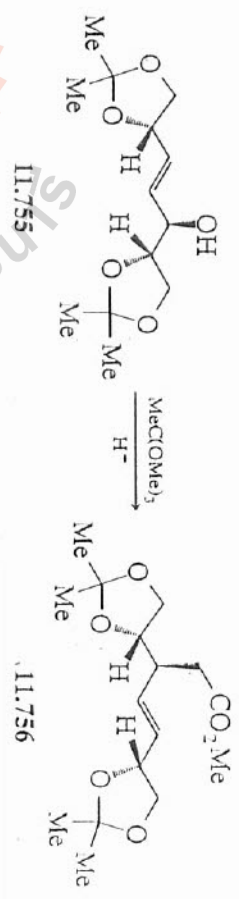
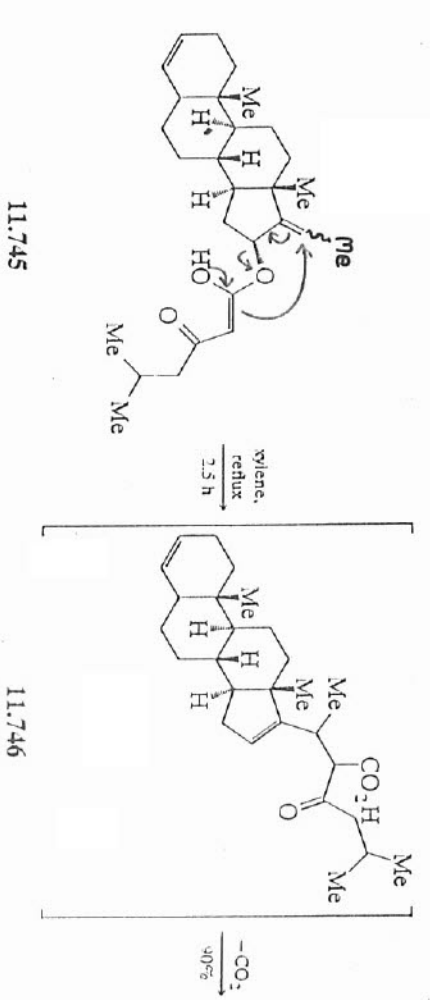


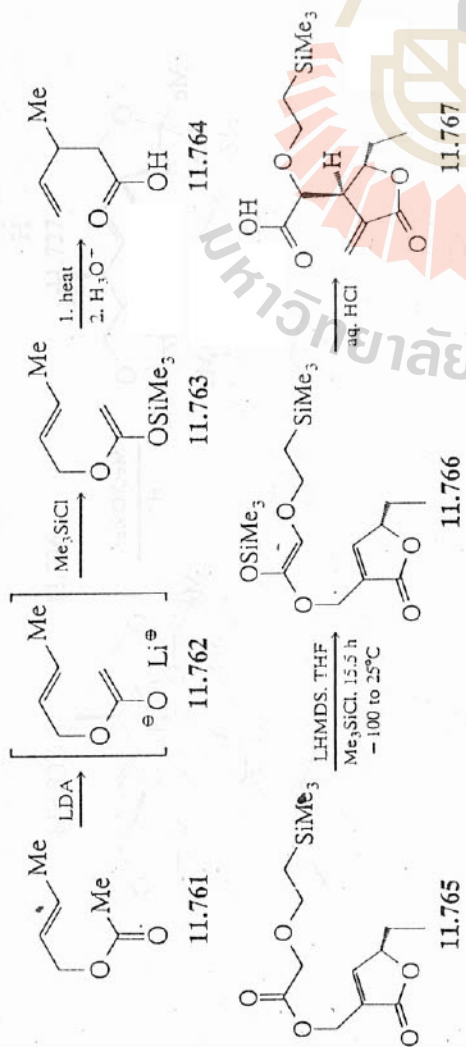
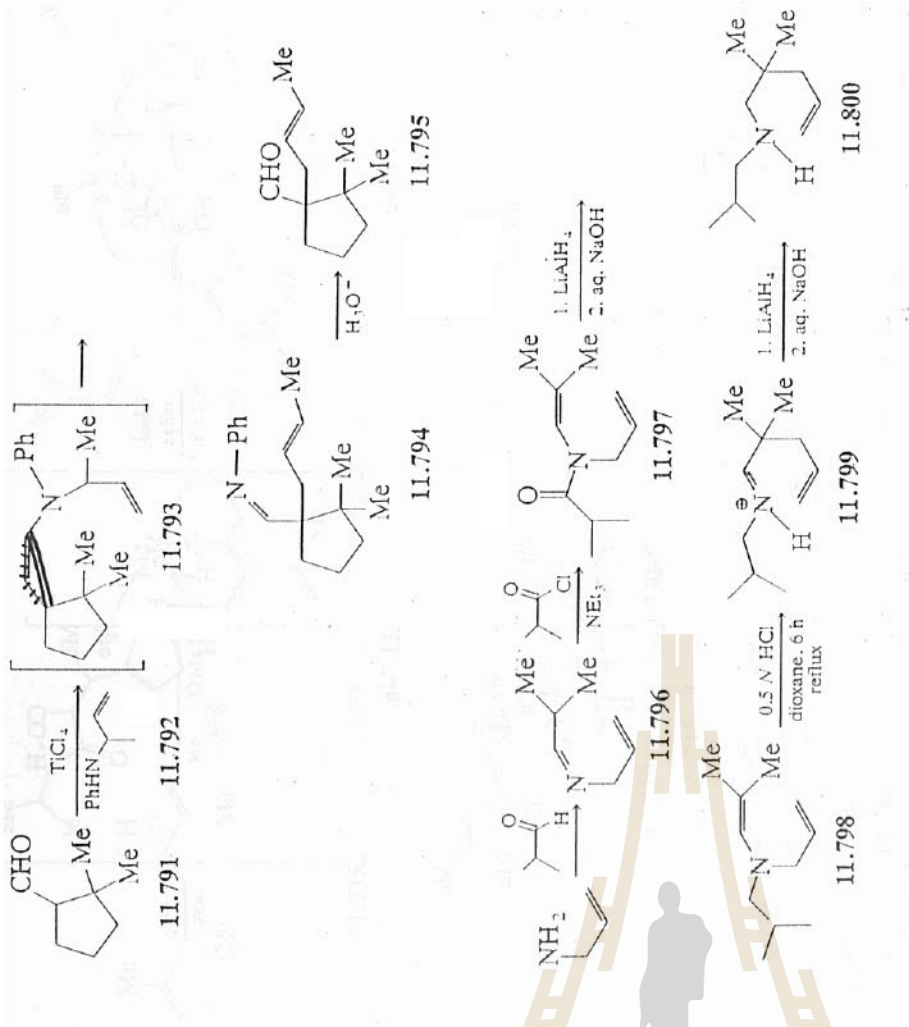
มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี



มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี







มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

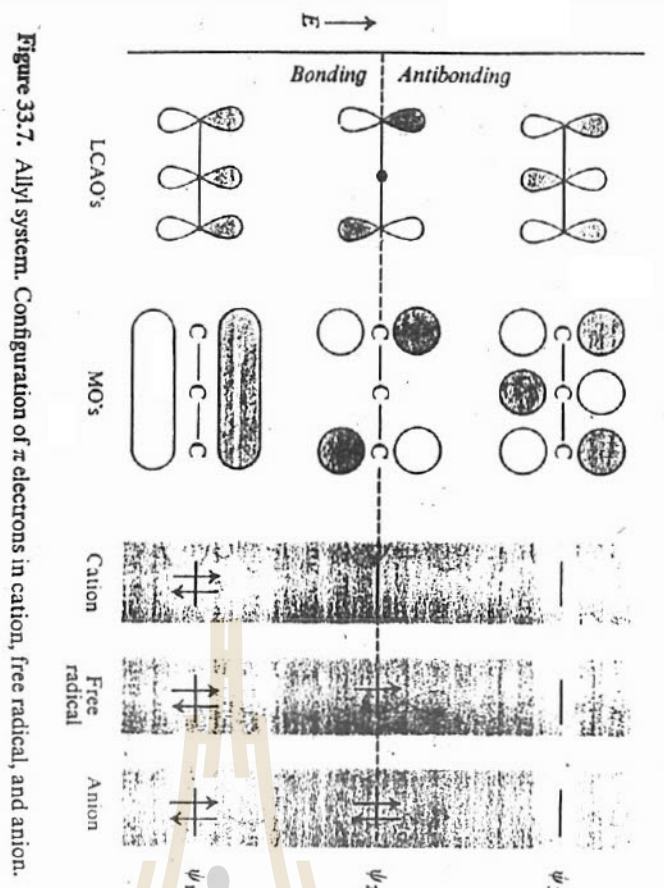


Figure 33.7. Allyl system. Configuration of π electrons in cation, free radical, and anion.

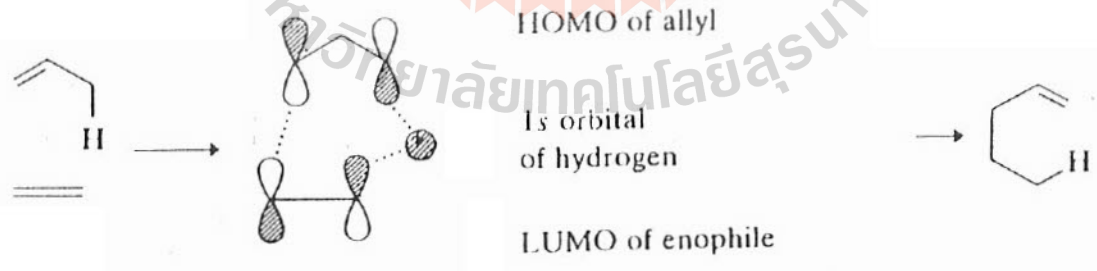
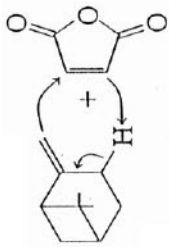
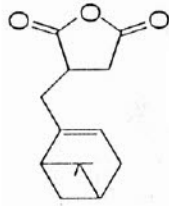


Fig. 6.6: A concerted ene reaction corresponds to the interaction of a hydrogen atom with the HOMO of an allyl radical and the LUMO of the enophile and is allowed.

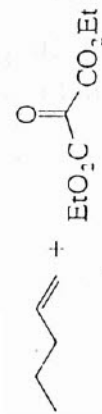


11.810



11.811

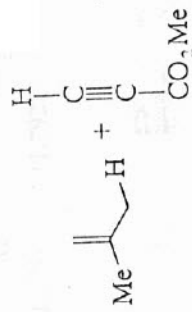
xylene
135°C



11.814

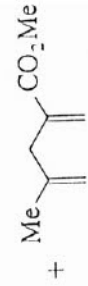


11.815



11.847

230°C
AlCl₃, 25°C



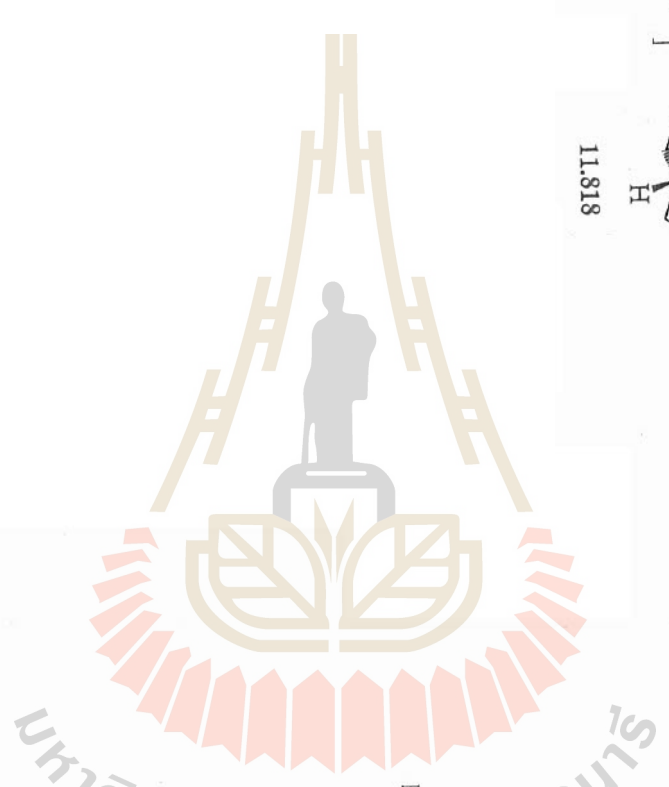
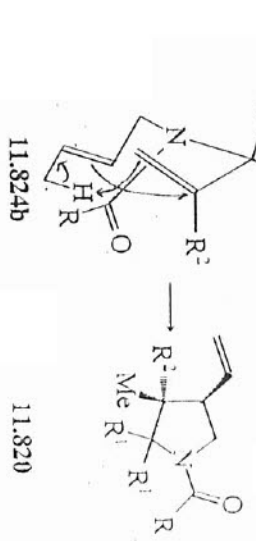
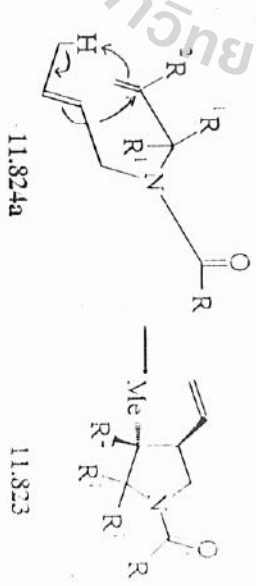
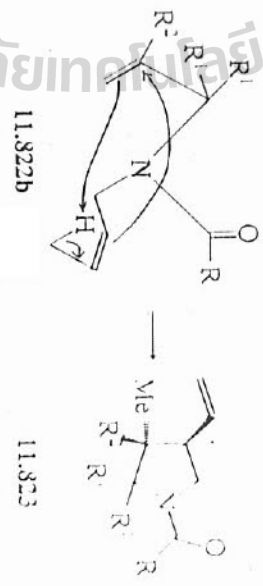
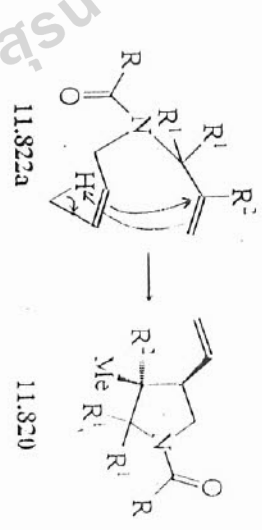
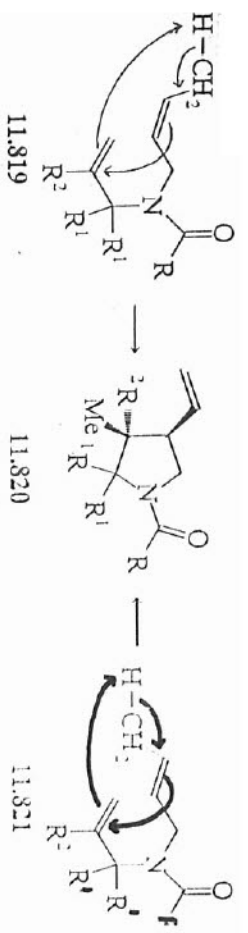
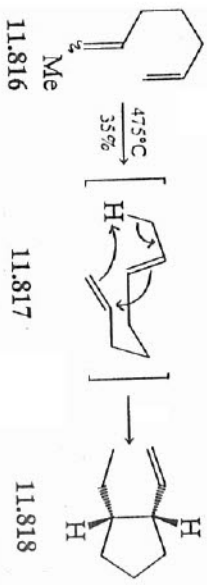
11.848

3%

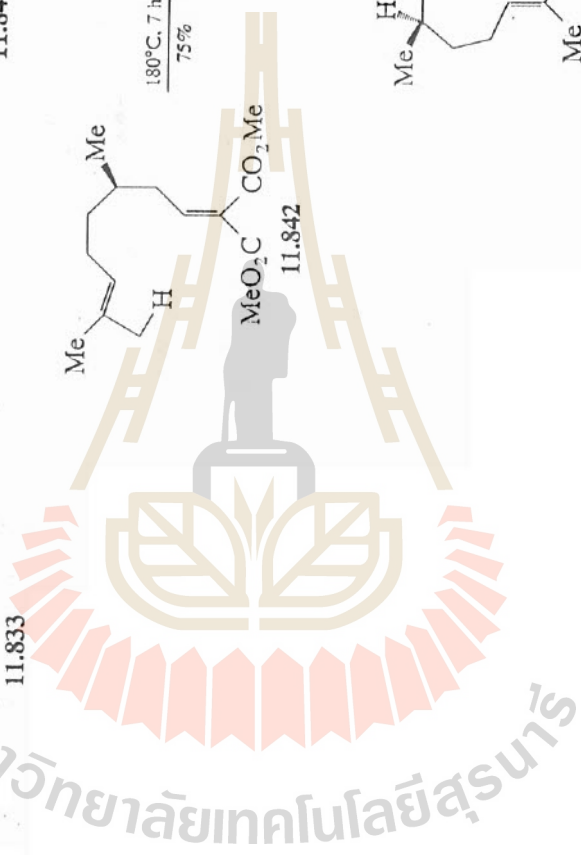
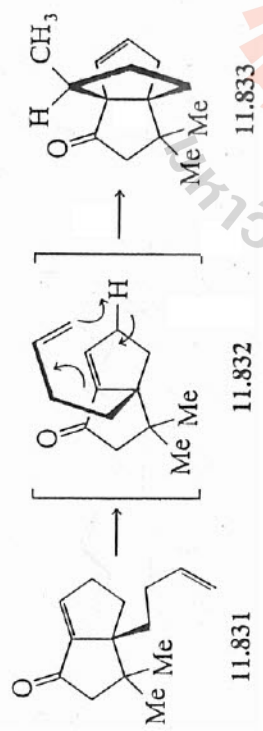
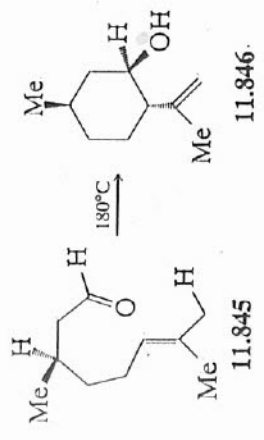
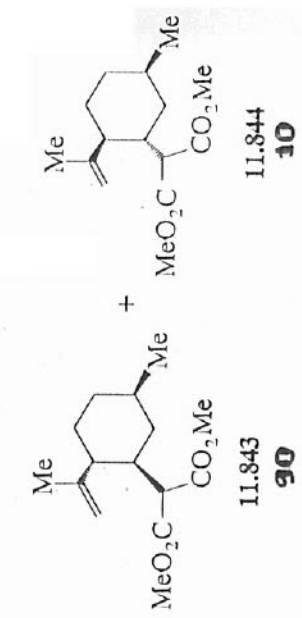
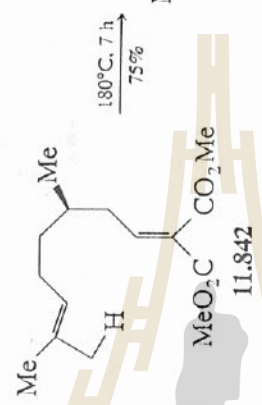
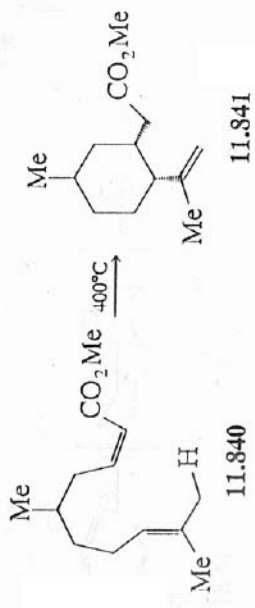
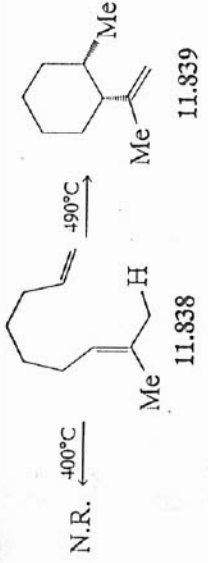
—



มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี



มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

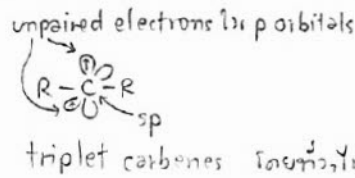
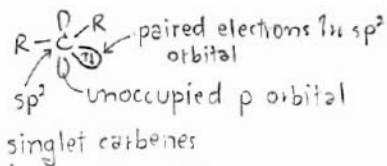


Reactions involving highly reactive electron-deficient intermediates

1. Reactions ที่เกี่ยวข้องกับ carbenes

1.1 Structure and reactivity of carbenes

carbenes = neutral, divalent derivatives of carbon อาจเป็น singlet หรือ triplet species ขึ้นกับ spin ของ nonbonding electrons



⇒ 2 geometries และ reactivities ต่างกัน

เปรียบเทียบความเสถียร relative energy ของ singlet และ triplet states โดยทั่วไป diradical carbenes คือ triplet state เป็น ground state เหมือน CH2 แต่ก็มีข้อยกเว้นกรณีที่มันเป็น e-pair donor มาก singlet state = ground state เหมือน singlet carbenes ที่มาพร้อมกับ e-pair อยู่ใน p orbital ที่จับคู่กันอยู่

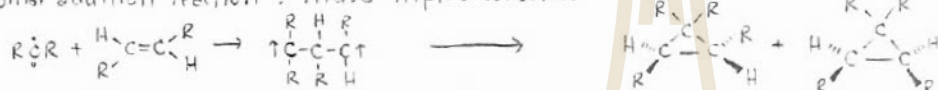


เหมือน carbenes reactive มาก ในกรณีที่มีพันธะสามารถคิดจนได้ว่ามี five carbenes เกิดขึ้นจริงใน 3 มิติที่เรียกว่า carbenoids (= carbene-like intermediates) แทน เช่น อนุกรมของ $R_2C^{\ominus}M^{\oplus}$, $R_2C^{\oplus}M^{\ominus}$ เมื่อเกิดขบวนการ transfer disubstituted carbon fragment reactivity คือขบวนการ addition reaction ของ carbenes และ alkenes ให้ product เป็น cyclopropane derivatives

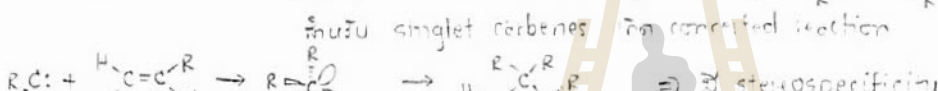
Triplet carbenes = diradicals ⇒ มี radical character

singlet carbenes มี p orbital ว่าง ⇒ โดยทั่วไป มี electrophilic character

เมื่อเกิด addition reaction : ขึ้นกับ triplet carbenes



โดยทั่วไป rate ของ spin inversion จะขึ้นกับ rate ของ rotation ของ single bonds (จะได้ mixtures ของ 2 stereoisomers ⇒ ไม่มี stereospecificity)



transition state

ดูใน Table 10.1 ใน slide นี้ จะเห็นว่า singlet dibromocarbene มี reactivity สูงกว่า electrophilic (epoxidation) มากกว่า radical ($\cdot CCl_2$)

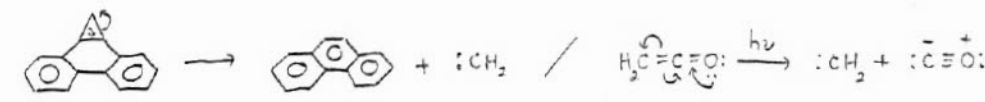
reactivity ของ singlet carbenes ขึ้นกับขนาดที่ สามารถรับ electron

1. nucleophilic เมื่อมีพันธะที่จับคู่ e-pair donor มาก เช่น CH_3OOCCH_3 , $CH_3OOCN(CH_3)_2$ ไม่ทนต่อ ตัวออก $CH_3-O-C-C-O-CH_3 \leftarrow CH_3-O-C=C-O-CH_3 \leftarrow CH_3-O-C=C=O-CH_3$
2. ambiphilic เช่น CH_3OCCl , CH_3OCF_3
3. electrophilic เช่น CCl_2 , $PhOCCl$, CH_3OCCl , $BrOCCl_2$

1.2 การเตรียม carbenes วิธีการเตรียมชนิดต่างๆ วิธี α elimination $-C^{\ominus}H \rightarrow -C: + X^- + e^+$

disintegration ของ compounds ที่มี double bond หรือ $R_2C=C \rightarrow R_2C: + e^-$

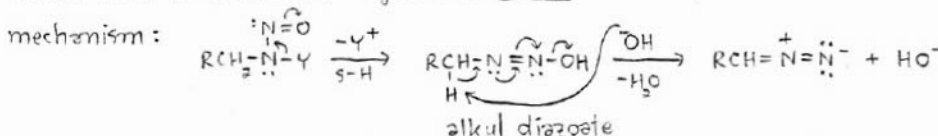
ดูตัวอย่างใน scheme 10.5 ใน slide นี้ ตัวอย่างอื่น ๆ อีก



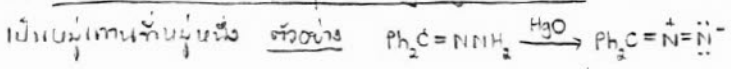
1.2.1 การเตรียมจาก diazo compounds

1.2.1.1 วิธีการเตรียม diazo compounds

1.2.1.1.1 base-catalyzed decomposition ของ N-nitroso derivatives ของ amides หรือ sulfonamides ได้กับ lower diazoalkanes ดูตัวอย่างใน slide นี้

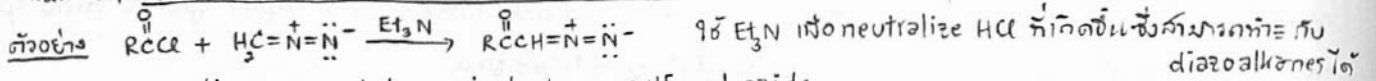


1.2.1.1.2 oxidation ของ corresponding hydrazones ง่ายกว่าการเตรียม diazo compounds ที่มี aromatic ring

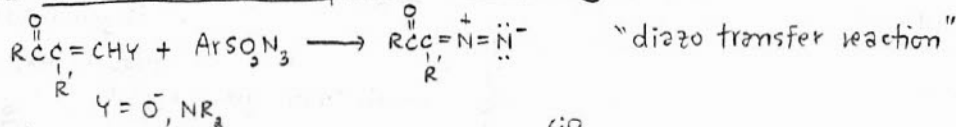


1.2.1.1.3 Reaction of diazoalkanes & diazo ketones

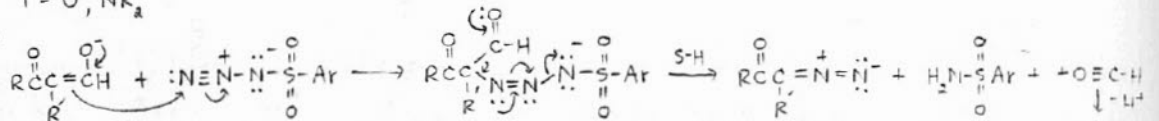
1.2.1.1.3.1 Reaction of diazoalkane and acid chloride



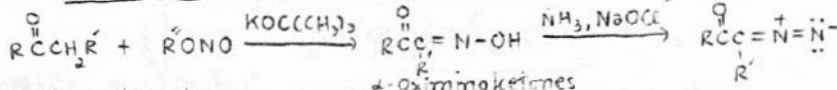
1.2.1.1.3.2 Reaction of enolate equivalent and sulfonyl azide



mechanism:



1.2.1.1.3.3 Reaction of Oximinoketone and chloramine



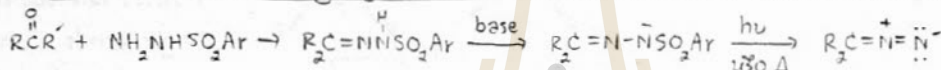
1.2.1.1.4 Reaction of diazimes

1.2.1.2 decomposition of diazo compounds driving force = ผลิต $N_2(g)$

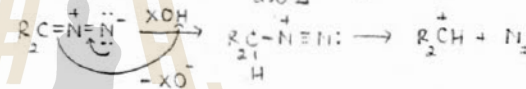
1.2.1.2.1 diazoalkanes

ถ้าใช้ direct photolysis จะให้ singlet carbenes เมื่อ dissociation ของ excited diazoalkanes เกิดจาก intersystem crossing จาก singlet state \rightarrow triplet state ถ้าใช้ photosensitized decomposition จะให้ triplet carbenes ถ้าใช้ transition metal-catalyzed reactions โดยทั่วไปจะให้ carbenoid intermediates

1.2.1.2.2 salts of arenesulfonylhydrazones จะให้ diazoalkanes เป็น intermediate ก่อน แตกด้วย decomposition



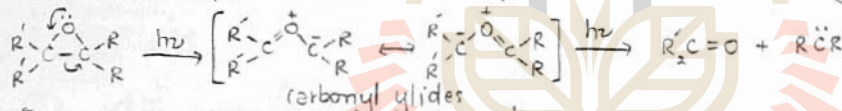
ถ้าใช้ protic solvents จะให้ carbocation



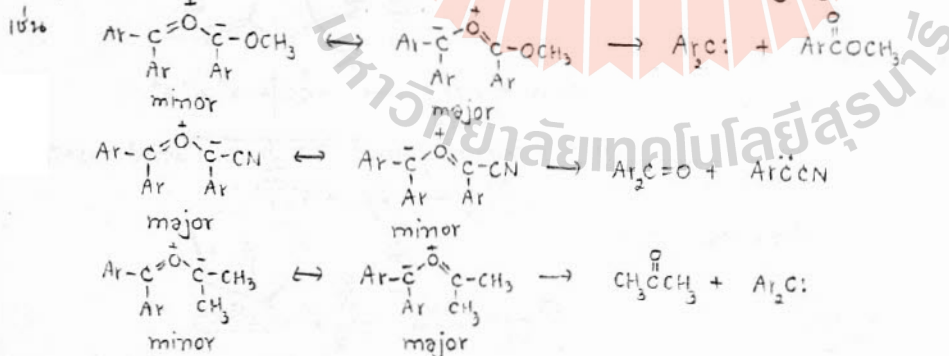
ถ้าใช้ aprotic solvents จะให้ carbene

1.2.1.2.3 diazimes มี strain ทำให้ reactive มาก

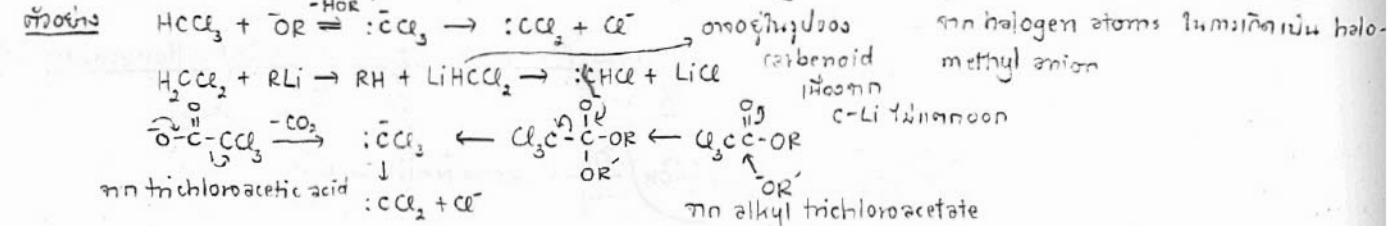
1.2.2 การแตกตัวของ epoxides photodecomposition จะเกิดเป็น carbonyl ylides โดยที่ α กับ β จะต่างกัน



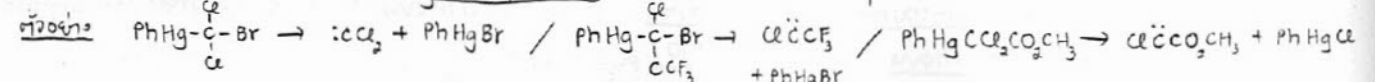
สำหรับ unsymmetrical epoxides จะมีแนวโน้มที่จะเกิด carbonyl compound หนึ่ง favor มากกว่า carbonyl compound อีกตัวหนึ่ง ขึ้นกับ resonance structure ของ carbonyl glide ใดจะเป็น principal contributor



1.2.3 การแตกตัวของ halides โดยเกิด α elimination ของ HX เมื่อ treat ด้วย base ให้ได้ carbenes กับ halides ที่ไม่มี β hydrogens เมื่อจะเกิด β elimination แทน \ominus polyhalogenated compounds และผลของ inductive effect



1.2.4 การแตกตัวของ α -halomercury compounds เมื่อ heat จะ decompose ให้ carbenes



ปฏิกิริยา α -halomercury compounds จาก addition reaction ระหว่าง alkenes กับ phenylmercuric halides

1.3 Addition reactions involving carbenes and alkenes - in cyclopropane derivatives เป็น product

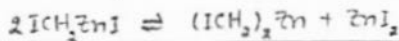
≡ ของ free carbenes เป็น exothermic อย่างมาก. เนื่องจากมี 2 bonds ในโมเลกุลใหม่ ในขณะที่มีเพียง 1 alkene π bond ที่แตกออก ≡ จึงเกิดได้เร็วมาก (มี E_a ต่ำ) โดยทั่วไป slow step = carbene generation step

ดูตัวอย่างการเกิด cyclopropane derivatives โดย carbeneoid addition ใน Scheme 10.6 ในหน้าถัดไป

1.3.1 Cyclopropanes โดย methylene transfer

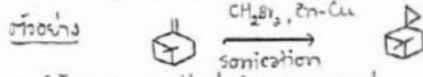
1.3.1.1 ใช้ Simmons-Smith reagent (CH₂I₂ + Zn-Cu)

reactive species = ICH₂ZnI (iodomethylzinc iodide) ซึ่งอยู่ในสมดุลกับ (ICH₂)₂Zn (bis(iodomethyl)zinc)

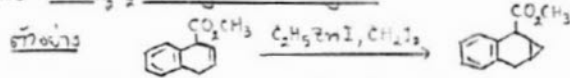


intermediate ทั่วไป free :CH₂ ms transfer จะมี stereospecificity เช่น ถ้าใน alkene มี OH group CH₂ จะเกิด syn กับ OH group เนื่องจาก reagent เกิด complex กับ OH group ดังตัวอย่างที่ 2 ใน Scheme 10.6

1.3.1.2 ใช้ CH₂Br₂ + Zn-Cu promote reaction ที่เร็วขึ้นโดยใช้ sonication (irradiation โดย ultrasound)



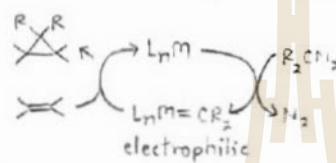
1.3.1.3 ใช้ CH₂I₂ + allylic reagent



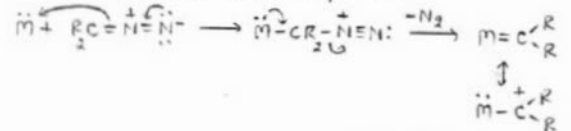
1.3.2 Catalytic cyclopropanation โดย diazo compounds และ metal salts

ใช้โมเลกุล substituted cyclopropanes โดยทั่วไป copper, rhodium, palladium และ molybdenum salts

Catalytic cycle หลักดังนี้:

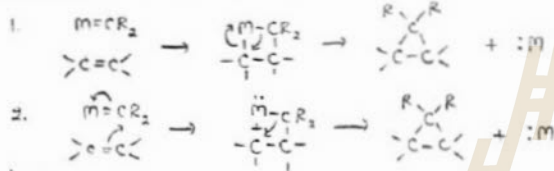


ms ใช้ metal-carbene complexes



metal-stabilized carbocations

Mechanism: เป็นไปปกติ 2 แบบ



โดยทั่วไป addition reactions จะมี stereospecificity ที่เกิดมาจากระบบ π product จะขึ้นกับทิศทาง single bond rotations ดูตัวอย่างของ transition metal-catalyzed carbene addition reactions ใน Scheme 10.6 (E ที่ 5-9)

1.3.3 Cyclopropane formation โดยใช้ haloalkylmercury compounds ดูที่ 9, 10 ใน Scheme 10.6 โดยปกติใช้ neat

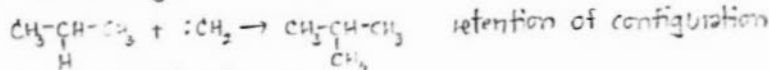
1.3.4 Reactions ของ carbenes ที่เกิดจาก α-elimination ดูที่ 11-14 ใน Scheme 10.6

1.3.5 Intramolecular addition reactions ใช้กับ strained ring compounds ซึ่งส่วนใหญ่เป็น cyclopropanes และ carbeneoids เป็น species ที่ reactive มาก ดูที่ 15, 16 ใน Scheme 10.6

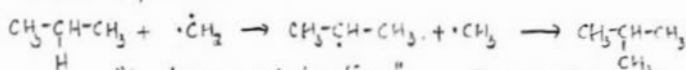
1.3.6 Reactions กับ aromatic compounds ดูตัวอย่าง ในหน้าถัดไป product ที่ได้จาก thermal equilibrium กับ cycloheptatriene derivative สามารถอยู่ใน equilibrium กับโมเลกุลที่แทนที่ substituted bicyclic ring หรือมีหมู่แทนที่เช่น alkyl group equilibrium ดังตัวอย่างของ cycloheptatriene แต่ที่หมู่แทนที่นั้น e⁻ withdrawing group เช่น CN, CF₃ equilibrium จะเลื่อนไปทาง bicyclic ring

1.4 Insertion reactions โดยทั่วไปเกิดที่ C-H bond 1.4.1 Intermolecular insertion reactions

ตัวอย่าง สำหรับ singlet carbenes



สำหรับ triplet carbenes



"hydrogen abstraction" "recombination" stereochemistry ขึ้นกับ recombination rate

selectivity: ถ้า เนื่องจาก carbenes reactive มาก ดังตัวอย่างในหน้าถัดไป ทำให้ intermolecular insertion reactions ทั่วไปจะเป็นประโยชน์ต่อการศึกษา

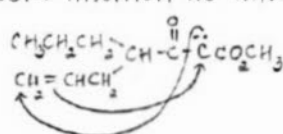
1.4.2 Intramolecular insertion reactions จะเกิดที่ C-H bond ของ alkyl carbene มากกว่า และ 5-membered ring จะเกิดได้

กับ 6-membered ring products ที่ได้จะเป็น strained ring compounds ซึ่งไม่เป็นประโยชน์ต่อการศึกษา ดังตัวอย่างใน Scheme 10.7 ในหน้าถัดไป

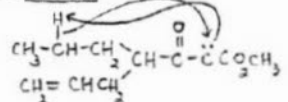
catalyst ที่นิยมใช้กับ α-diazo ketones และ α-diazo esters = Rh(OAc)₄

≡ จะเกิดแข่งขันกับ intramolecular insertion คือ intramolecular addition ดังตัวอย่างในหน้าถัดไป

สำหรับ addition product:

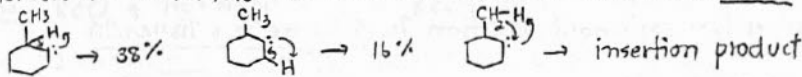


สำหรับ insertion product:



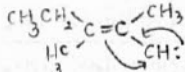
1.5 Rearrangement reactions 9u product เป็น alkenes

1.5.1 migration of hydrogen พบบ่อยมาก เกิดได้ทั้ง intermolecular reactions ส่วนใหญ่ของ aliphatic carbenes และ มักเกิดแข่งกับ intramolecular insertion reactions ดังตัวอย่างใน ข้างล่าง

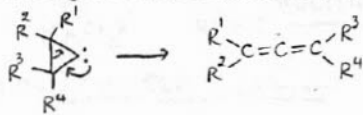


1.5.2 migration of alkyl หรือ aryl groups มักเกิดแข่งกับ intramolecular insertion reactions ดังตัวอย่างใน ข้างล่าง ได้ผล 50% เกิดจาก phenyl migration, 9% เกิดจาก methyl migration, 41% เกิดจาก insertion

1.5.3 Rearrangement of vinylcarbenes มักจะให้ product เป็น cyclopropenes ดังตัวอย่างใน ข้างล่าง ด้วย



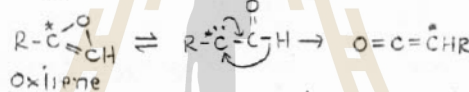
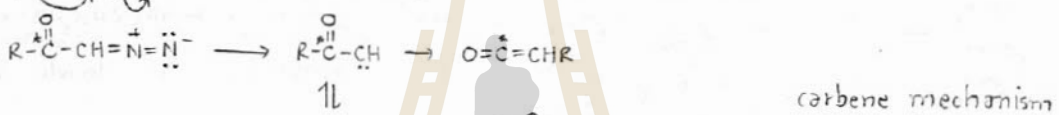
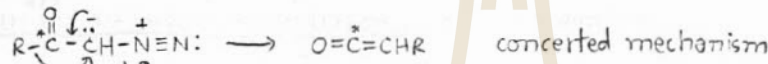
1.5.4 rearrangement of cyclopropylidenes เกิด ring opening ใน product เป็น allenes ดังตัวอย่างใน ข้างล่าง ด้วย



1.6 Nolff rearrangement = rearrangement ของ α -diazoketones เป็น concerted process จึงไม่มี carbene หรือ carbenoid intermediates เกิดขึ้น 9u product เป็น ketenes \hookrightarrow migration เกิด concerted กับ elimination

พบว่า carbene mechanism จะเกิดภายใต้ photochemical condition แต่ concerted mechanism จะเกิดภายใต้ thermal condition พิสูจน์ได้โดยใช้ isotopic labeling experiment

ตัวอย่าง

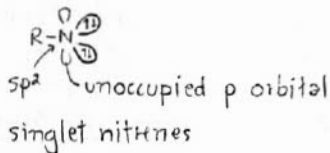


ปริมาณของ Oxirane จะขึ้นกับโครงสร้างของ diazo compound เช่น สำหรับ diazoacetaldehyde photolysis ทำให้เกิด migration ของ label = 3% แสดงว่าเกิด Oxirane = 16% (ดูใน ข้างล่าง) สำหรับ α -diazocyclohexanone ไม่เกิด Oxirane เกิดขึ้นเลย เนื่องจากไม่เกิด migration ของ label (ดูใน ข้างล่าง ด้วย)

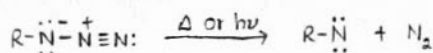
ดูตัวอย่าง Wolff rearrangement สำหรับกรณีการสังเคราะห์ใน Scheme 10.3 ใน ข้างล่าง เมื่อเกิด rearrangement จะให้ product เป็น ketenes ถ้ามี nucleophilic solvent อยู่ด้วย ketenes จะถูก trapped ถ้าใช้ H_2O เป็น solvent จะให้ product เป็น carboxylic acid ถ้าใช้ alcohols เป็น solvent จะให้ product เป็น esters สำหรับ Ag_2O มีหน้าที่เป็น catalyst เพื่อ promote rearrangement โดยไม่ผ่าน carbene intermediates

2. Reactions ที่เกี่ยวข้องกับ nitrenes 2.1 Structure ของ nitrenes

nitrenes = neutral, monovalent derivatives ของ nitrogen อาจเป็น singlet หรือ triplet species ขึ้นกับ spin ของ nonbonding electrons

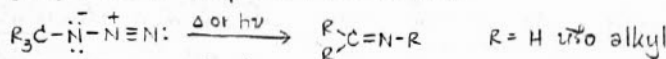


2.2 การเตรียม nitrenes วิธีที่พบบ่อยคือ thermolysis หรือ photolysis ของ azides



azides ที่ใช้ทั่วไป alkyl, aryl, acyl, sulfonyl derivatives 2.3 Addition และ insertion reactions

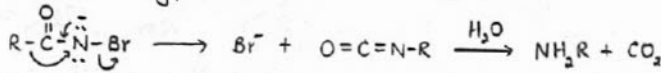
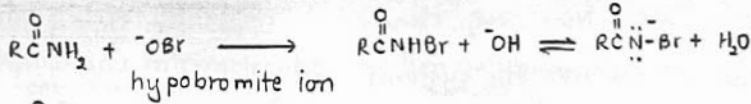
2.3.1 alkylnitrenes เกิด insertion และ addition reactions บ่อยมาก มักเกิด rearrangement โดยเกิด migration ของ alkyl group ไปยัง N 9u product เป็น imines



อาจเกิดผ่าน nitrene intermediates หรือเป็น concerted mechanism เช่นเดียวกับ Wolff rearrangement

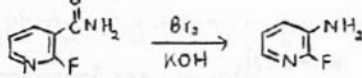
2.3.2 arylnitrenes เกิด rearrangement มากกว่า insertion หรือ addition reactions

2.4.3 Hofmann rearrangement จาก amide เป็น amine โดย CO_2 และ COOH ไป

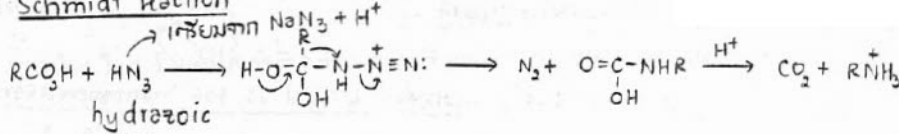


ใช้ทำเป็น concerted process

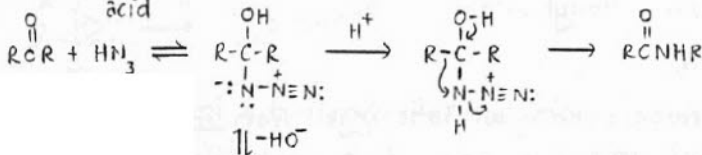
ตัวอย่าง



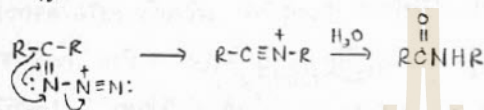
2.4.4 Schmidt reaction



migrating group & retention of configuration



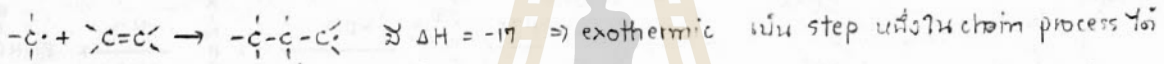
ถ้าเป็น unsymmetrical ketones จะใน mixture ของ products เนื่องจากทั้ง 2 groups สามารถ migrate ได้



3. Reactions ที่เกี่ยวข้องกับ free-radical intermediates

radical intermediates & lifetime ก็สั้นมาก & จึงมี selectivity และผลเลือกจากทุก step ใน chain reaction เกิดเร็ว ซึ่งได้ 1 step ก็เป็น exothermic หรือเป็น endothermic ก็ต่างกัน

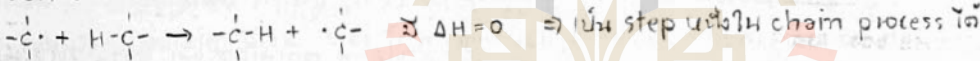
ตัวอย่าง addition ของ radical ที่ carbon-carbon double bond



addition ของ radical ที่ carbonyl group



abstraction ของ H จาก C



abstraction ของ H จาก O



3.1 ประเภทของ radical intermediates

3.1.5 Reaction ของ thiono esters หรือ xanthates กับ stannyl radicals ดูใน slide นี้

3.1.1 Reaction ของ halides กับ stannyl radicals ดังแสดงใน slide นี้

Reactivity ของ R-X : $\text{R-I} > \text{R-Br} > \text{R-Cl}$

3.1.2 Reaction ของ ester ของ N-hydroxyphthalimide กับ chain-carrier radical ดังแสดงใน slide นี้

X: ไรโอแลก $\text{R}_3\text{Sn}\cdot$ (จาก R_3SnH), $\text{Cl}_3\text{C}\cdot$ (จาก CCl_4)

3.1.3 Reaction ของ acyl selenides กับ stannyl radicals ดังแสดงใน slide นี้

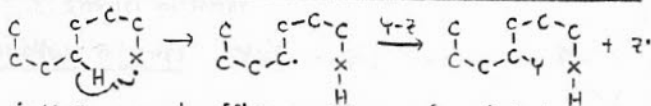
acyl radicals ที่เกิดขึ้นอาจถูก reduced หรือเกิด decarbonylation ก็ได้

3.1.4 Reductive decomposition ของ alkylmercury compounds ดังแสดงใน slide นี้

และดูวิธีการเตรียม alkylmercury compounds ใน slide นี้

3.2 Intramolecular functionalization โดย radical reactions

มักเกิด hydrogen atom abstraction ผ่าน six-membered cyclic transition state



ตัวอย่าง Hofmann-Loeffler reaction เป็น photolytically initiated decomposition ของ N-chloroamines ใน acidic solution ดูใน slide นี้ & N-chloroamines ที่วัดจะถูกเปลี่ยนไปเป็น pyrrolidines โดย intramolecular nucleophilic substitution

3.3 Addition reactions ของ radicals กับ substituted alkenes

ดู Figure 10.2 ใน slide นี้ ซึ่งแสดงผลของหมู่แทนที่บน radicals

ที่ต่างกัน character ของ radicals

↳ nucleophilic vs electrophilic → เกิดได้ดีกับ electron-rich alkenes

↳ เกิดได้ดีกับ electron-deficient alkenes

ดู Figure 10.3 ใน slide นี้ ซึ่งแสดง chain mechanism ของ radical addition reactions ใน propagation cycle ประกอบด้วย

3 ≡ หลักการ ≡ rate > chain termination reactions ได้อินทรีย์ yield สูง (7)

≡ ขั้นตอนที่ช้าที่สุดของ addition step k₁ คือ $R\cdot + Bu_3SnH \rightarrow R-H + Bu_3Sn\cdot$ ถ้า step k₁ เกิดช้ากว่า overall reaction = dehalogenation (R-X → R-H)

H-abstraction step k₂ คือ $R\cdot + \text{alkene} \rightarrow R-H + \text{radical}$ ถ้า step k₂ เกิดช้ากว่า จะเกิด oligomers ขึ้น

- yield จะสูงถ้า
1. R· reactive กับ alkene มากกว่า $R\cdot + Bu_3SnH$
 2. $R\cdot$ reactive กับ Bu_3SnH มากกว่า $R\cdot + \text{alkene}$
 3. ความเข้มข้น $[Bu_3SnH]$ ในขั้น เพื่อลดการเกิด reductive dehalogenation โดย $\left\{ \begin{array}{l} \text{ก่อน, ใช้ } Bu_3SnH \\ \text{ใช้ } Bu_3SnH \text{ เล็กน้อย คู่กับ } \text{reducing agent} \text{ เช่น } NaBH_4, NaBH_3CN \end{array} \right.$
- เป็นปฏิกิริยา z = electron withdrawing group

ดูตัวอย่าง reaction ของ alkyl radicals กับ alkenes ใน Scheme 10.10 ในหนังสือ ส่วนตัว ≡ ที่ 4 ชั้นที่ 1 จะใน product เป็น xanthate

ดูตัวอย่าง chain reaction ของ organoboranes ใน หนังสือ intermediate radical ในวงจร มี one-electron bond ระหว่าง O และ B เป็น 2-electron bond เกิดขึ้น R· จะขาดออก

ดูตัวอย่าง addition reaction ของ alkyl radicals และ allyl stannanes ใน Scheme 10.11 ในหนังสือ AIBN = azobisisobutyronitrile = initiator

ดูตัวอย่าง addition reaction ของ electrophilic radicals และ nucleophilic alkenes ใน หนังสือ จาก β-ketoacids, β-diketones, malonic acids, cyanoacetic acid

radicals ที่ได้จาก addition step จะถูก oxidized ไปเป็น cationic อย่างรวดเร็ว และถูก trapped โดย internal nucleophile

3.4 Cyclization ของ free-radical intermediates step ช้าที่สุดคือ addition ของ radical center ที่ unsaturated functional group โดย cyclization จะเร็วกว่า H abstraction จาก Bu_3SnH

ring formation: 5 > 6 > 7 และเกิด attack ในตำแหน่งที่ใกล้เคียง (หลีกเลี่ยง steric effect และ stabilizing effect)

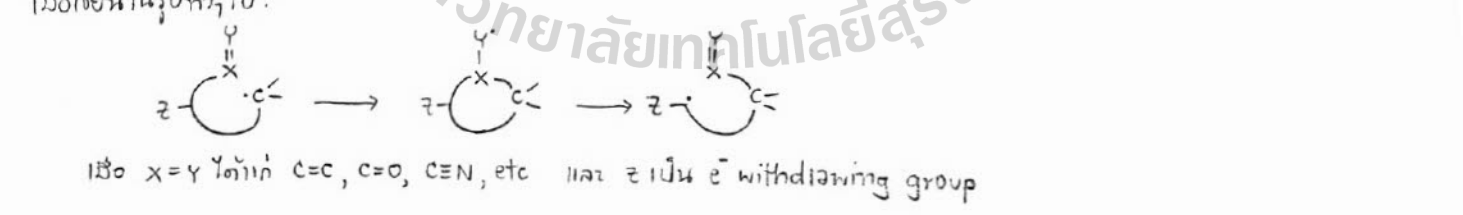
ดูตัวอย่าง ≡ ใน หนังสือ ในกรณีนี้ อาจได้ mixture ของ products เนื่องจาก $\text{radical} + \text{alkene} \rightarrow \text{addition product}$ สามารถเกิด addition reaction กับ radical ได้

ดูตัวอย่าง ms trap intermediate cyclic radical ด้วย electrophilic alkene ใน หนังสือ ดูตัวอย่างใน Scheme 10.12 ในหนังสือ

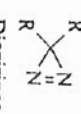
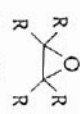
3.5 Fragmentation และ rearrangement reactions fragmentation เป็น reverse ของ radical addition $-Y-\dot{C}-C-X \rightarrow Y=C + \cdot C-X$

rearrangement เกิดขึ้น addition-elimination series ดูตัวอย่างใน หนังสือ ≡ ทั้งสองจะเกิด addition reaction ของ carbon-centered radical ที่ carbonyl group ตามด้วย fragmentation เพื่อในขั้น radical ที่เสถียรกว่า

fragmentation step เป็น irreversible reaction เนื่องจาก 1. reverse addition เป็น endothermic 2. radical ที่ stabilized โดย electron withdrawing group จะไม่ reactive ต่อ addition ที่ carbonyl group



Scheme 10.5. General Methods for Generation of Carbenes

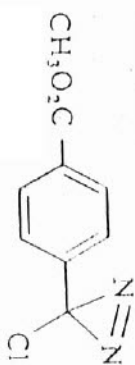
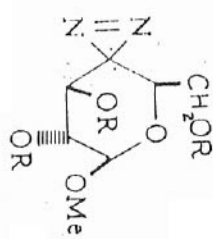
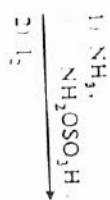
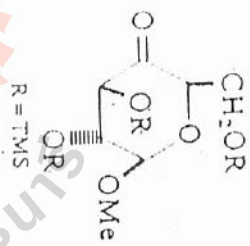
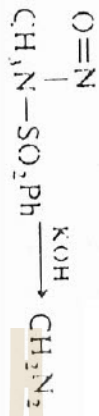
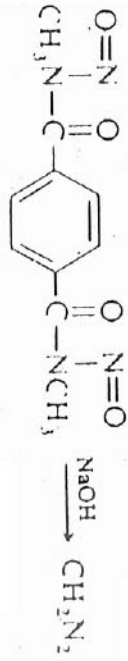
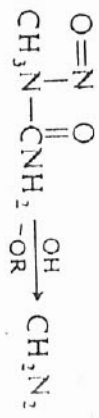
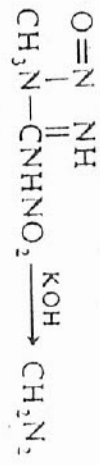
Precursor	Condition	Products
1 ^a R ₂ C=N=N- Diazoalkanes	Photolysis, thermolysis, or metal-ion catalysis	R ₂ C: + N ₂
2 ^b R ₂ C=N-N ₂ O ₂ Ar Salts of sulfonylhydrazones	Photolysis or thermolysis; diazoalkanes are intermediates	R ₂ C: + N ₂ + ArSO ₂ -
3 ^c  Diazirines	Photolysis	R ₂ C: + N ₂
4 ^d  Epoxides	Photolysis	R ₂ C: + R ₂ C=O
5 ^e R ₂ CH-X Halides	Strong base or organometallic compounds	R ₂ C: + BH + X ⁻
6 ^f R ₂ CHgR' X α-Halomercury compounds	Thermolysis	R ₂ C: + R'HgX

- a. W. J. Baron, M. R. DeCamp, M. E. Hendrick, M. Jones, Jr., R. H. Levin, and M. B. Sohn, in *Carbenes*, M. Jones, Jr., and R. A. Moss (eds.), Wiley, New York, 1973, pp. 1-151.
 b. W. R. Bamford and T. S. Stevens, *J. Chem. Soc.*, 4735 (1952).
 c. H. M. Frey, *Adv. Photochem.* 4, 225 (1966); R. A. G. Smith and J. R. Knowles, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 686 (1975).
 d. G. W. Griffin and N. R. Bertoniere, in *Carbenes*, M. Jones, Jr., and R. A. Moss (eds.), Wiley, New York, 1973, pp. 318-332.
 e. W. Kirmse, *Carbene Chemistry*, Academic Press, New York, 1971, pp. 96-109, 129-149.
 f. D. Seyferth, *Acc. Chem. Res.* 5, 65 (1972).

Table 10.1. Relative Rates of Addition to Alkenes^a

Alkene	-CCl ₃	:CBr ₂	Br ₂	Epoxidation
Isobutylene	1.00	1.00	1.00	1.00
Styrene	>19	0.4	0.6	0.1
2-Methylbutene	0.17	3.2	1.9	13.5

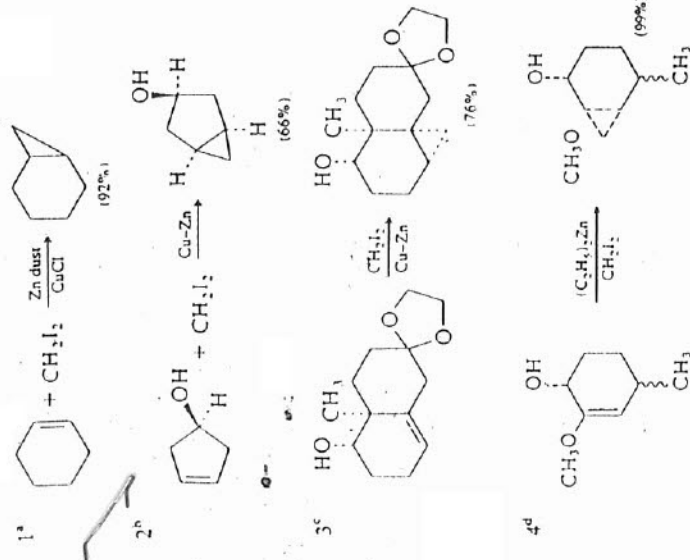
a. P. S. Skell and A. Y. Garner, *J. Am. Chem. Soc.* 78, 5430 (1956).



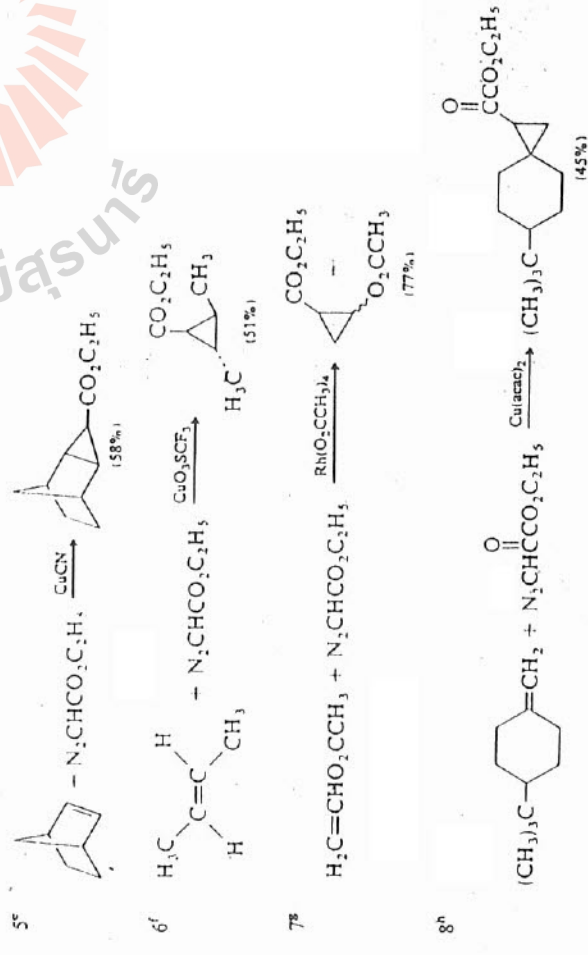
มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

Scheme 10.6. Cyclopropane Formation by Carbenoid Additions

A. Cyclopropanes by Methylene Transfer

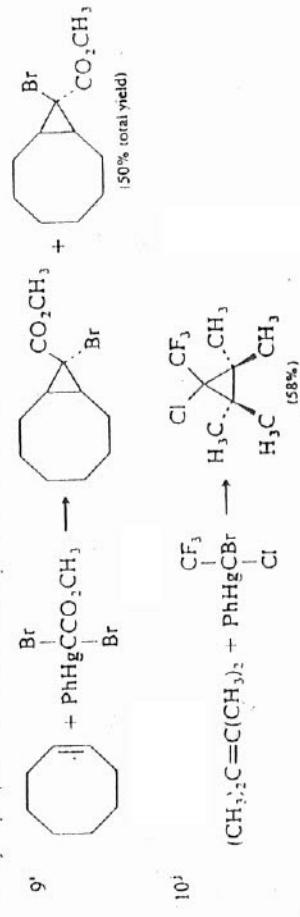


B. Catalytic Cyclopropanation by Diazo Compounds and Metal Salts

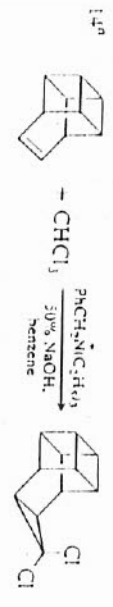
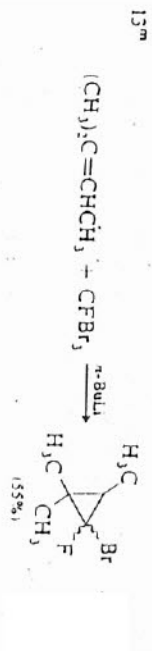
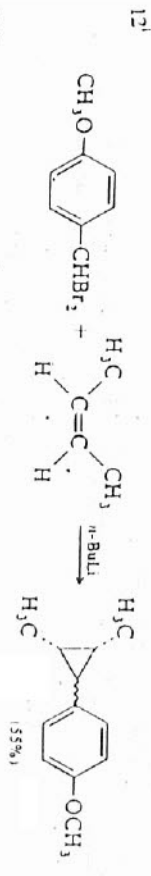
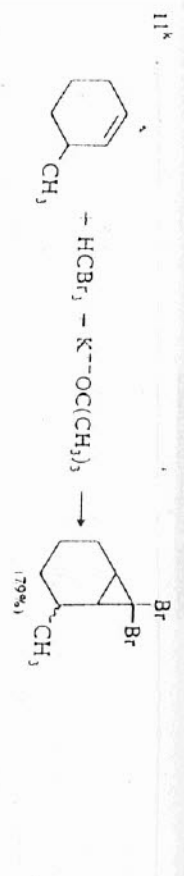


Scheme 10.6—continued

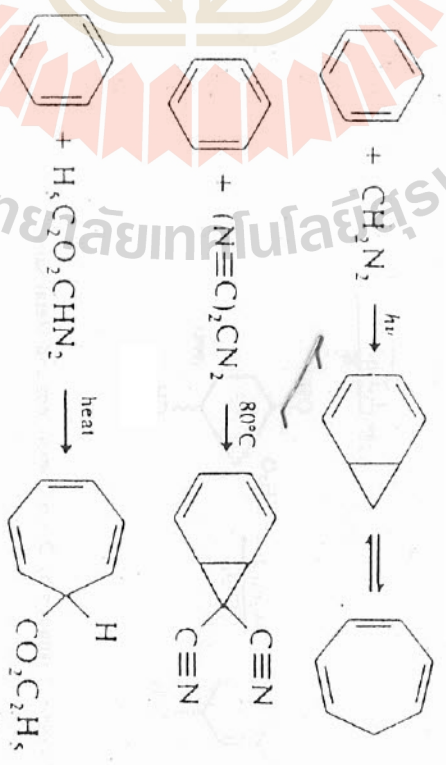
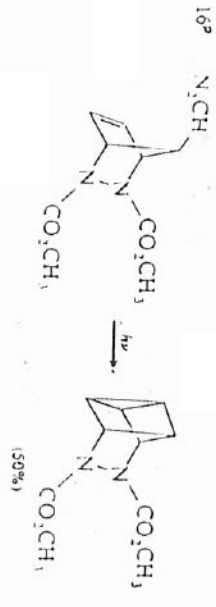
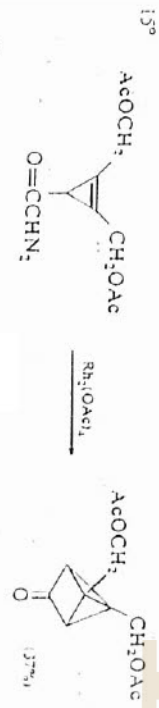
C. Cyclopropane Formation Using Haloalkylmercuroials



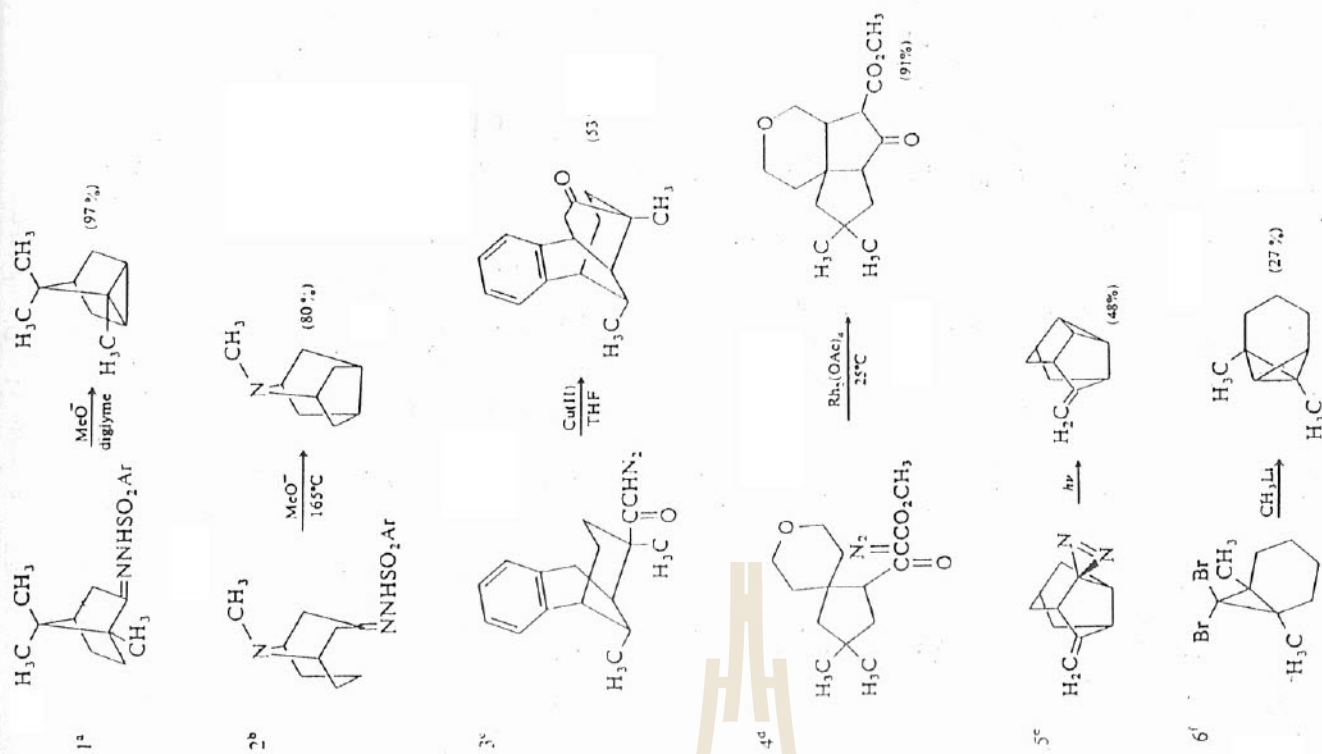
D. Reactions of Carbenes Generated by α Elimination



E. Intramolecular Addition Reactions

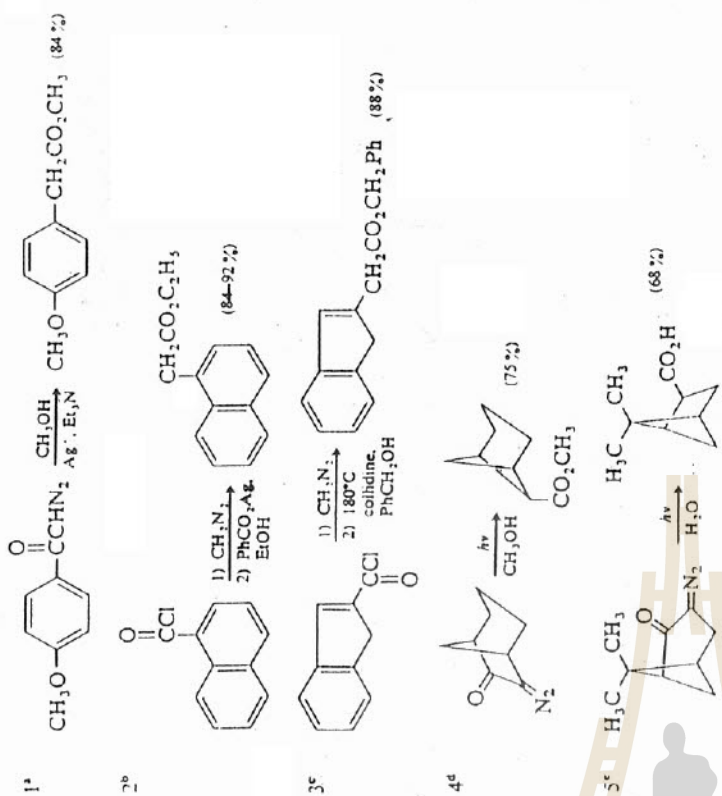


a. R. J. Rawson and I. T. Harrison, *J. Org. Chem.*, **35**, 2057 (1970).
 b. S. Winstein and J. Sonnenberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 3235 (1961).
 c. P. A. Greco, T. Oguri, C. L. J. Wang, and E. Williams, *J. Org. Chem.*, **42**, 4113 (1977).
 d. R. C. Gaddwood, R. M. Letz and J. E. Wissinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 6343 (1986).
 e. R. R. Sauers and P. E. Sonnett, *Tetrahedron*, **20**, 1029 (1964).
 f. R. G. Salomon and J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 3300 (1973).
 g. A. J. Ancary, A. J. Hubert, A. F. Noels, N. Peiniou, and P. Teyssie, *J. Org. Chem.*, **45**, 695 (1980).
 h. M. E. Alonso, P. Jaro, and M. I. Hernandez, *J. Org. Chem.*, **45**, 5299 (1980).
 i. D. Seyferth, D. C. Mueller, and R. L. Lambert, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 1562 (1969).
 j. D. Seyferth and D. C. Mueller, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 5714 (1971).
 k. L. A. Paquette, S. E. Wilson, R. P. Henzel, and G. R. Allen, Jr., *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 7761 (1972).
 l. G. L. Closs and R. A. Moss, *J. Am. Chem. Soc.*, **86**, 4042 (1964).
 m. D. J. Burton and J. L. Hahnfeld, *J. Org. Chem.*, **42**, 828 (1977).
 n. T. T. Sasaki, K. Kanematsu, and N. Okamura, *J. Org. Chem.*, **40**, 3322 (1975).
 o. P. Dowd, P. Garner, R. Schappert, H. Ingartinger, and A. Goldman, *J. Org. Chem.*, **47**, 4240 (1982).
 p. B. M. Trost, R. M. Cory, P. H. Scudder, and H. B. Neubold, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 7813 (1973).

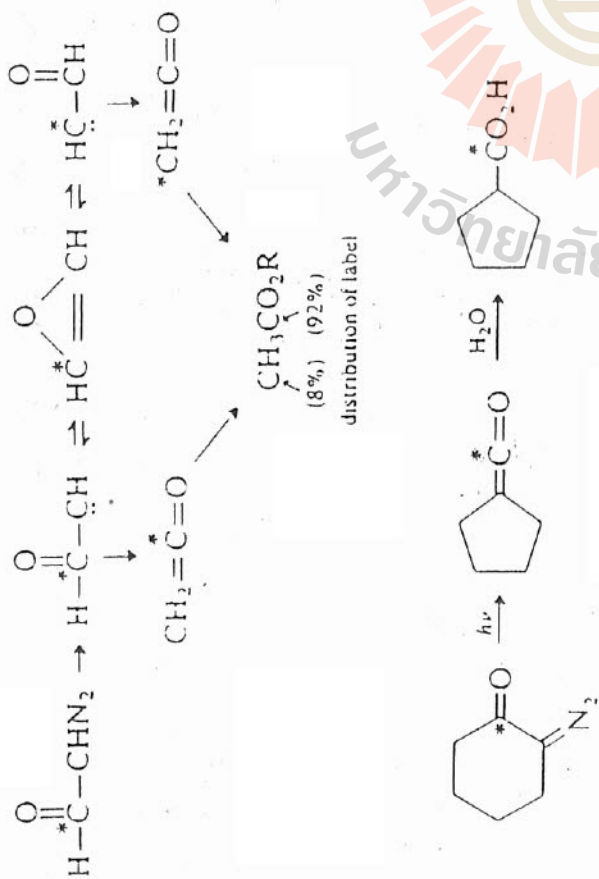


- R. H. Shapiro, J. H. Duncan, and J. C. Clopton, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 1442 (1967).
- T. Sasaki, S. Eguchi, and T. Kiriya, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 212 (1969).
- U. R. Ghatak and S. Chakrabarty, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 4756 (1972).
- D. F. Taber and J. L. Schuchardt, *J. Am. Chem. Soc.* **107**, 5289 (1985).
- Z. Majerski, Z. Harnsak, and R. Sarac-Amert, *J. Org. Chem.* **53**, 5053 (1988).
- L. A. Paquette, S. E. Wilson, R. P. Henzel, and G. R. Allen, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 7761 (1972).

Scheme 10.8. Wolff Rearrangement of α -Diazoketones

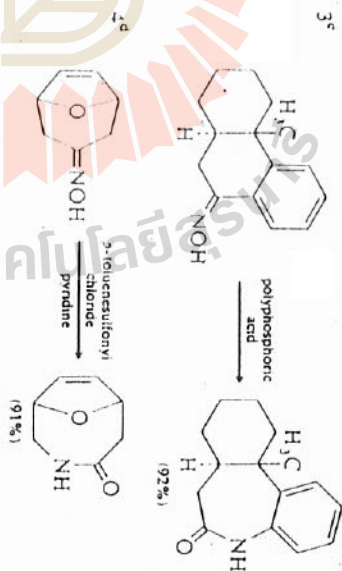
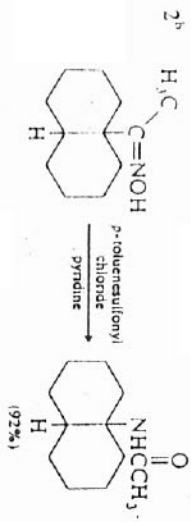
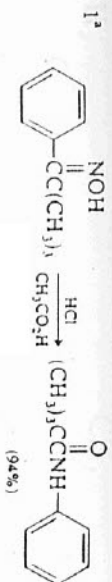


- M. S. Newman and P. F. Beal, III, *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 5163 (1956).
- V. Lee and M. S. Newman, *Org. Synth.* **50**, 77 (1970).
- E. D. Bergmann and E. Hoffmann, *J. Org. Chem.* **26**, 3555 (1961).
- K. B. Wiberg and B. A. Hess, Jr., *J. Org. Chem.* **31**, 2250 (1966).
- J. Meinwald and P. G. Gassman, *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 2857 (1960).

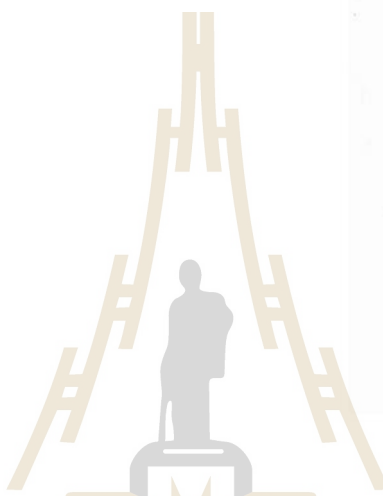
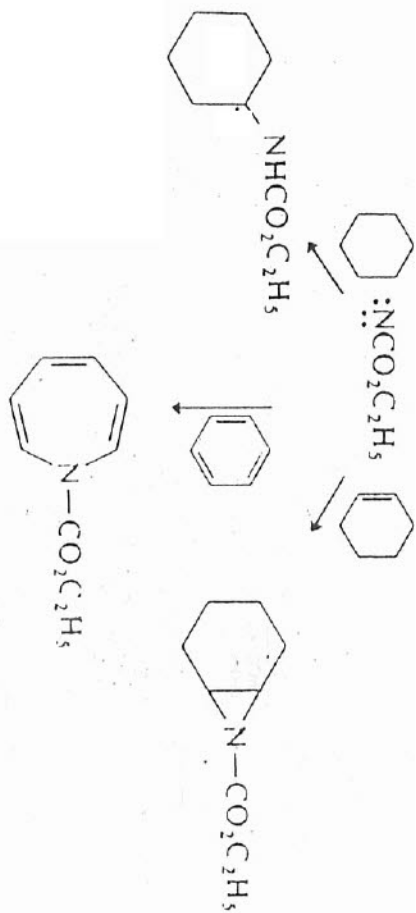
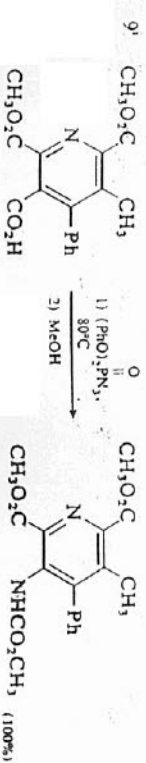
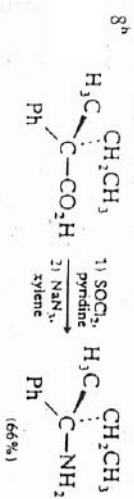
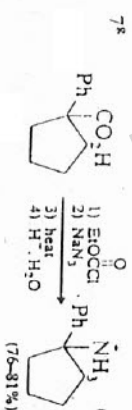
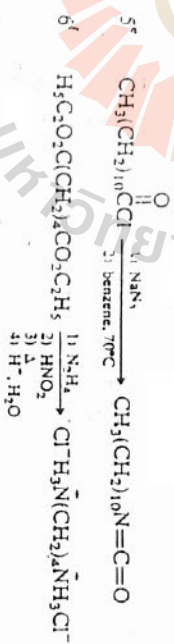


มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

A. Beckmann Rearrangement Reactions

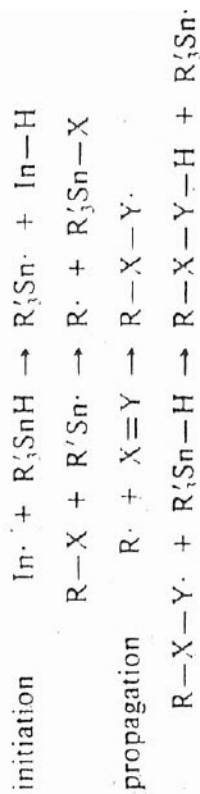
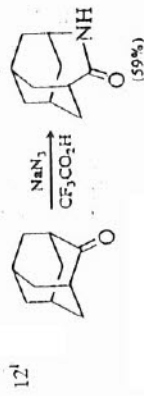
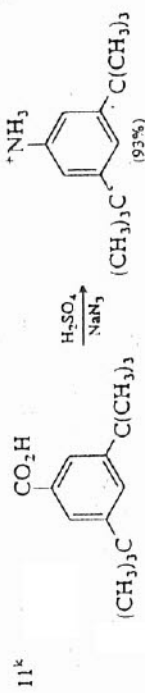
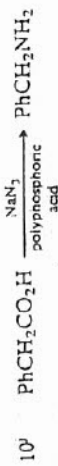


B. Curtius Rearrangement Reactions

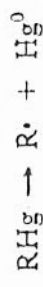
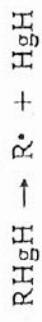
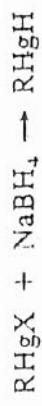
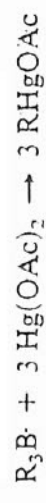
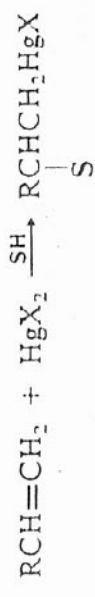


Scheme 10.9—continued

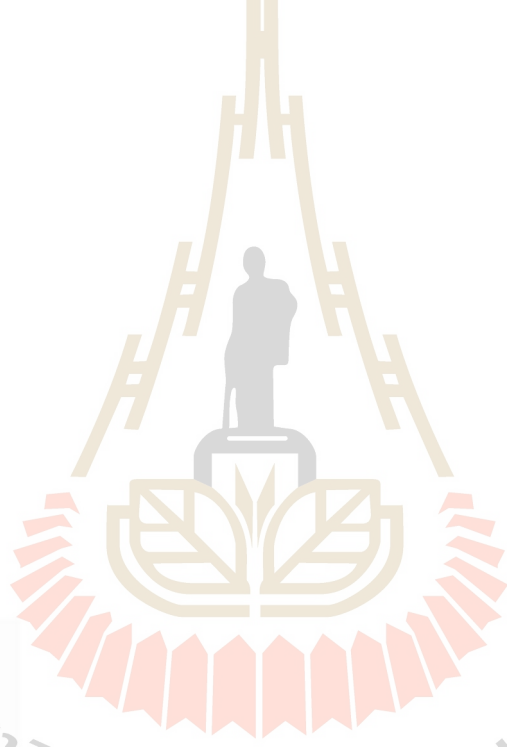
C. Schmidt Reactions



- a. R. F. Brown, N. M. van Gulick, and G. H. Schmid, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 1094 (1955).
- b. R. K. Hill and O. T. Choryk, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 1064 (1962).
- c. R. A. Barnes and M. T. Beachem, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 5388 (1955).
- d. S. R. Wilson, R. A. Sawicki, and J. C. Huffman, *J. Org. Chem.* **46**, 3887 (1981).
- e. C. F. H. Allen and A. Bell, *Org. Synth.* **III**, 346 (1955).
- f. P. A. S. Smith, *Org. Synth.* **IV**, 319 (1963).
- g. C. Kaiser and J. Weinstock, *Org. Synth.* **51**, 48 (1971).
- h. D. J. Cram and J. S. Brudshaw, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 1108 (1963).
- i. D. Kim and S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **43**, 125 (1978).
- j. R. M. Palmer and R. T. Conley, *J. Org. Chem.* **35**, 2703 (1970).
- k. J. W. Eldler and R. P. Marcella, *Can. J. Chem.* **41**, 1653 (1963).
- l. T. Sasaki, S. Eguchi, and T. Toru, *J. Org. Chem.* **35**, 4109 (1970).



propagation



มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี

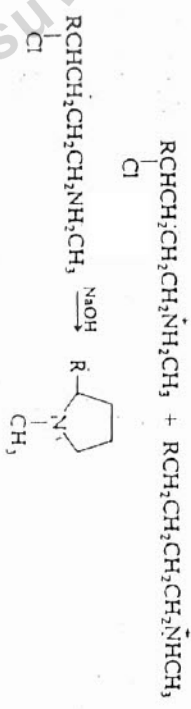
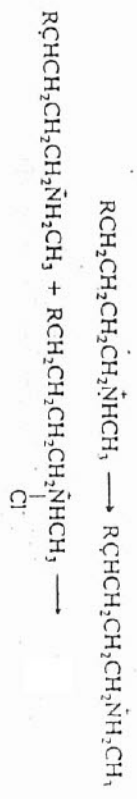
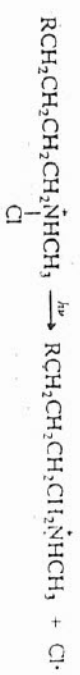
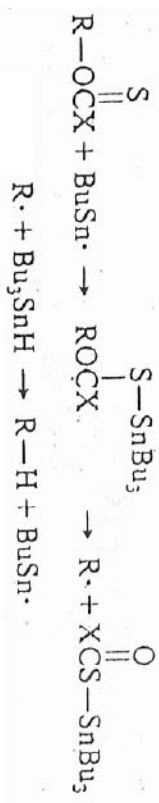




Fig. 10.2. Frontier orbital interpretation of radical substituent effects.

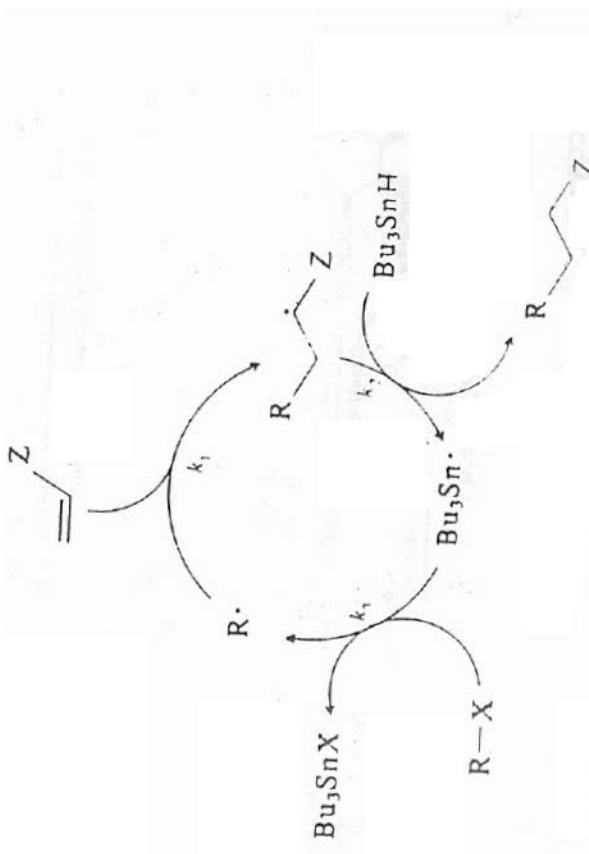
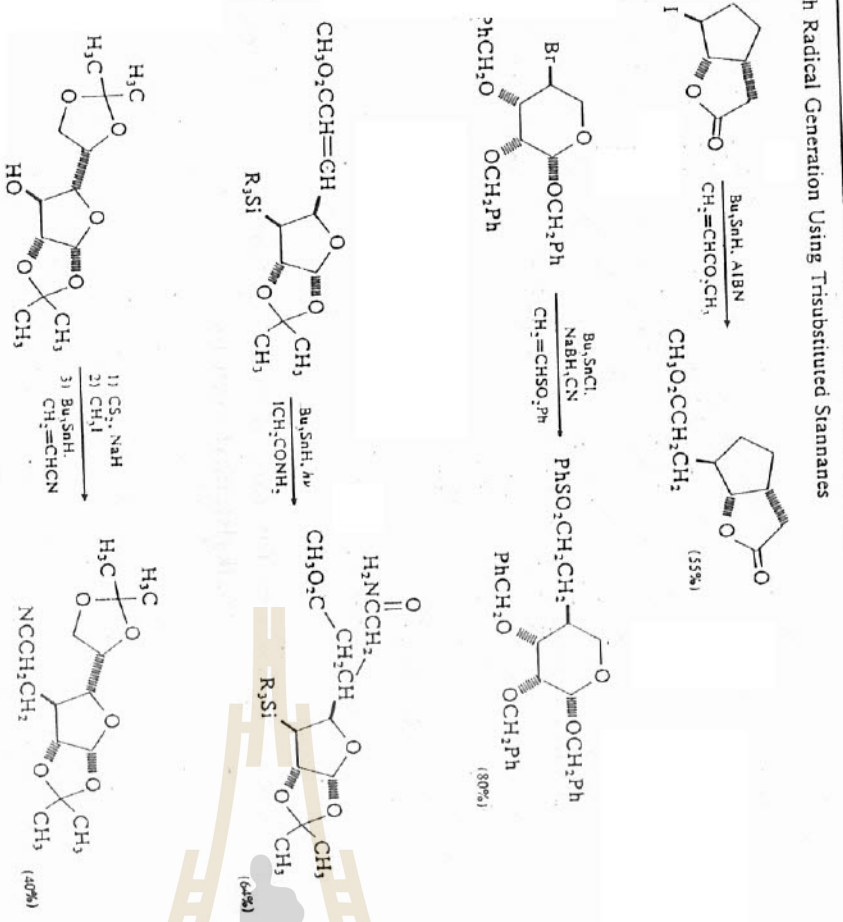
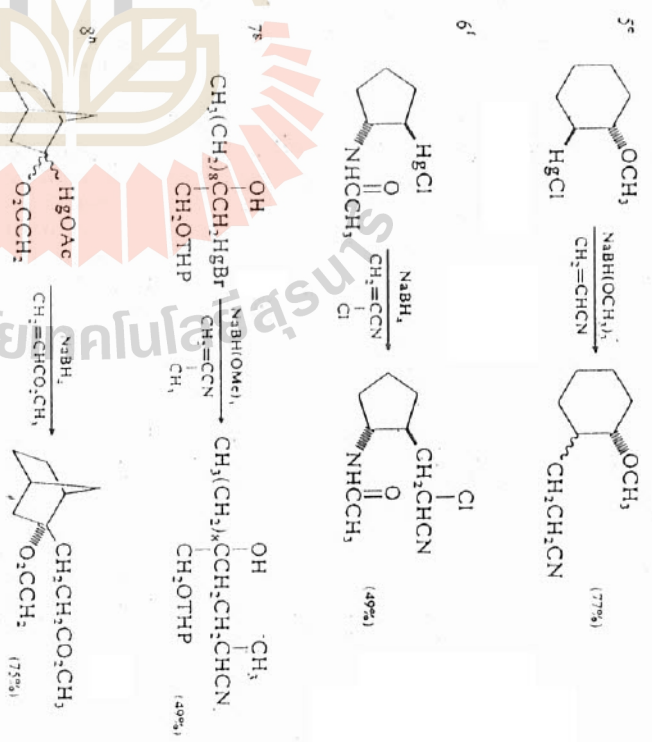


Fig. 10.3. Chain mechanism for radical addition reactions mediated by trialkylstannyl radicals.

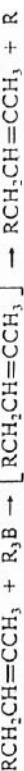
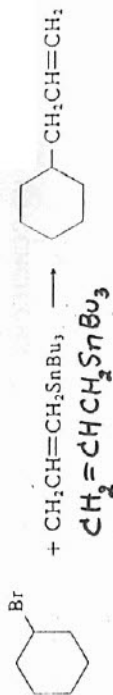
A. With Radical Generation Using Trisubstituted Stannanes



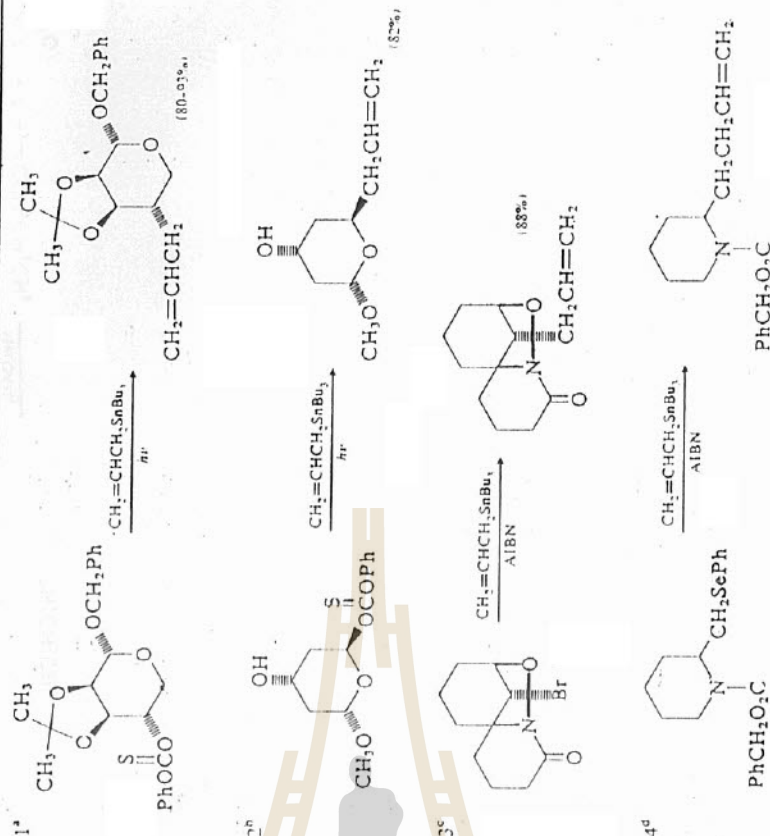
B. Using Other Methods of Radical Generation



a. S. D. Burke, W. B. Fobare, and D. M. Aminstade, *J. Org. Chem.*, **47**, 3348 (1982).
 b. M. V. Rao and M. Nagarajan, *J. Org. Chem.*, **53**, 1432 (1988).
 c. G. Sacprante, C. Tan, and G. Just, *Tetrahedron Lett.*, **26**, 5643 (1985).
 d. B. Giese, J. A. Gonzalez-Gomez, and T. Witzel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **23**, 69 (1984).
 e. B. Giese and K. Heuck, *Chem. Ber.*, **112**, 3759 (1979).
 f. R. Henning and H. Urbach, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 5345 (1983).
 g. A. P. Kozikowski, T. R. Nieduzak, and J. Schöko, *Organometallics*, **1**, 675 (1982).
 h. B. Giese and U. Ertort, *Chem. Ber.*, **116**, 1240 (1983).

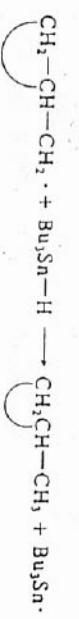
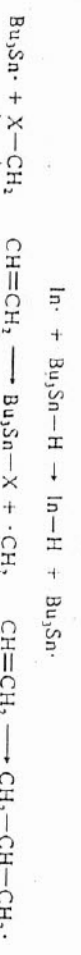
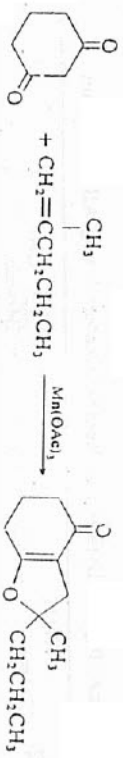
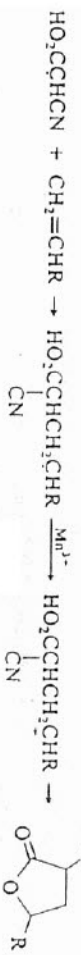


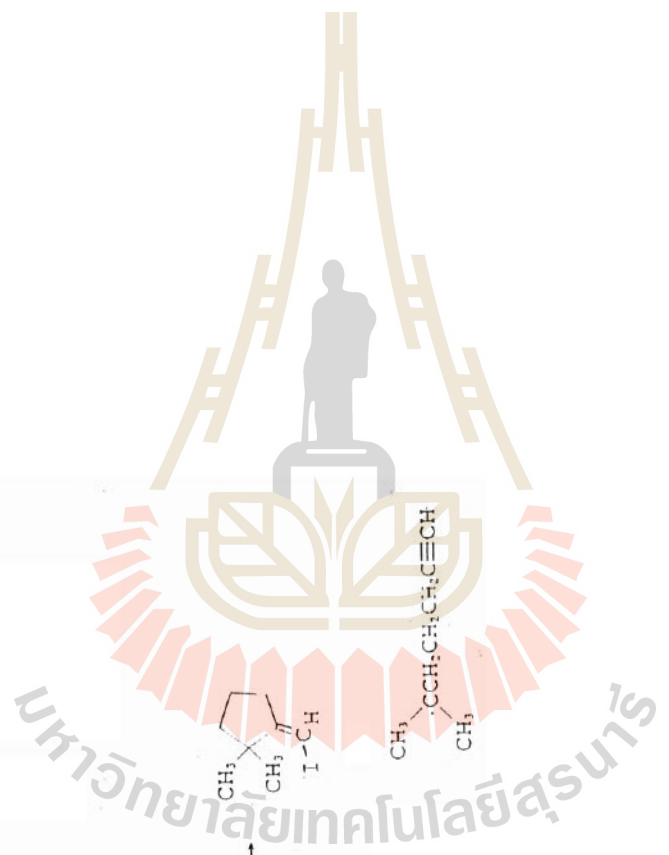
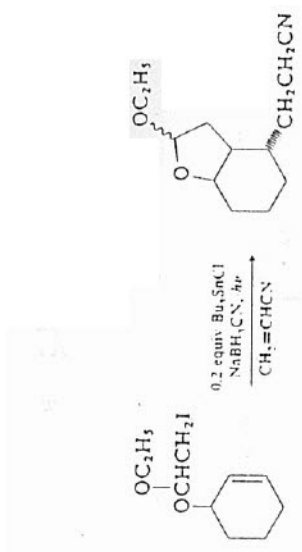
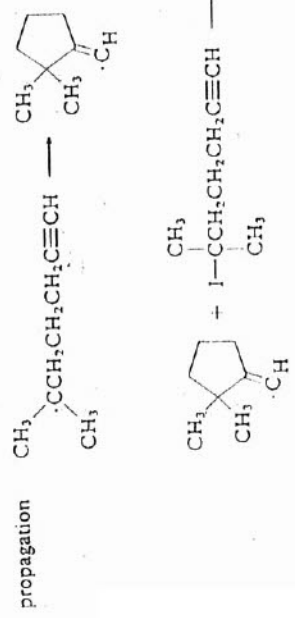
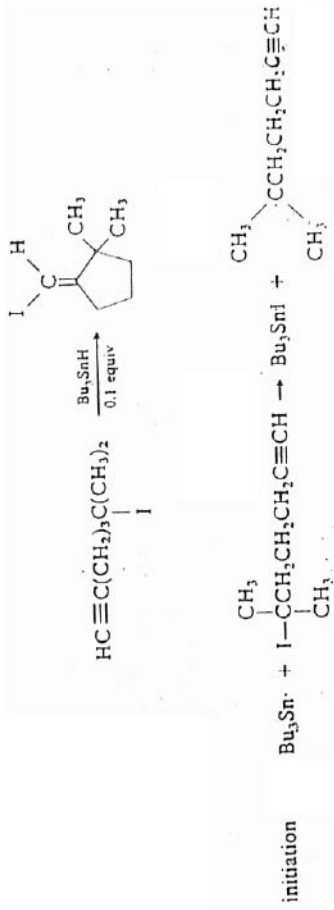
Scheme 10.11. Allylation of Radical Centers Using Allylstannanes

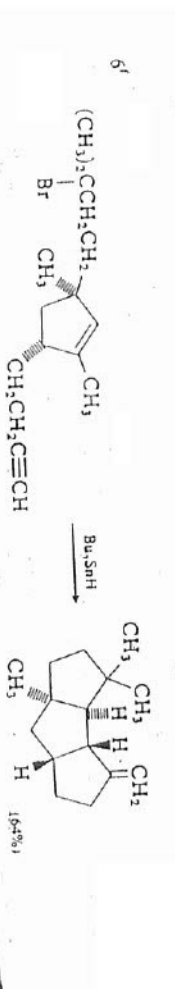
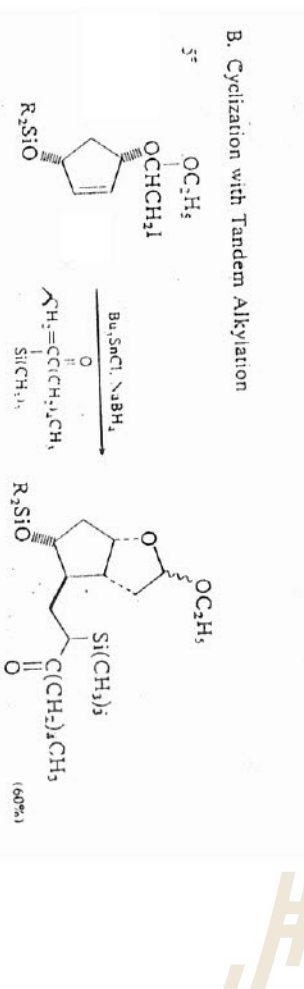
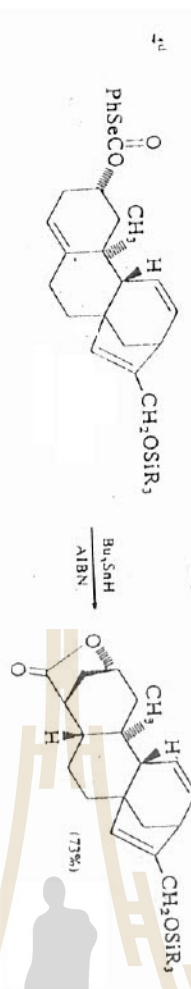
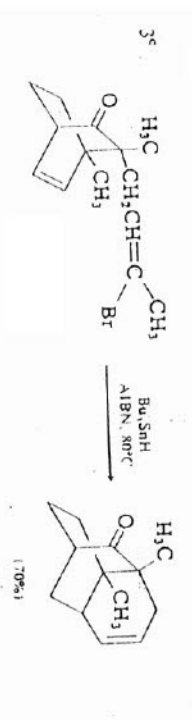
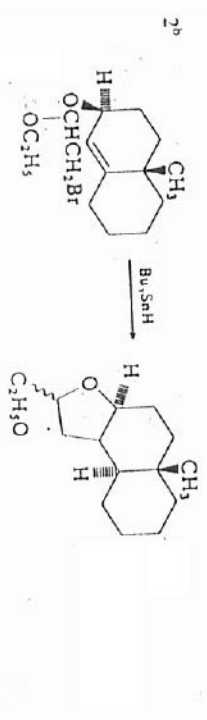
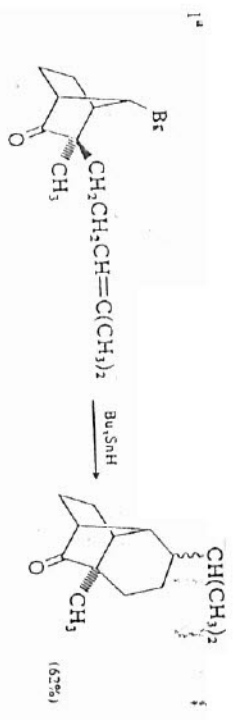


- G. E. Keck, D. F. Kachensky, and E. J. Enholm, *J. Org. Chem.* **50**, 4317 (1985).
- G. E. Keck and D. F. Kachensky, *J. Org. Chem.* **51**, 2487 (1986).
- G. E. Keck and J. B. Yates, *J. Org. Chem.* **47**, 3590 (1982).
- R. R. Webb II and S. Danishefsky, *Tetrahedron Lett.* **24**, 1357 (1983).

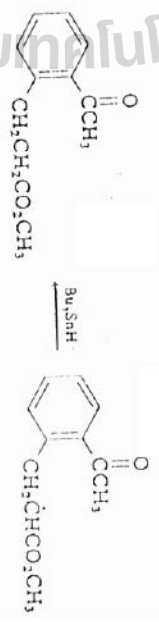
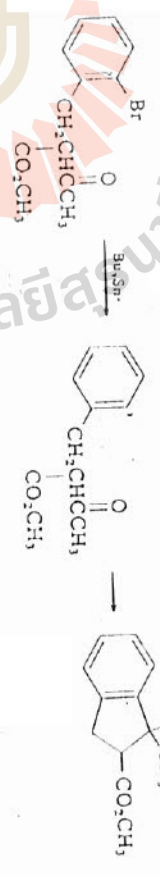
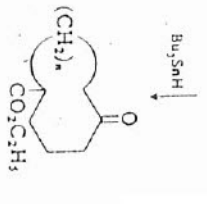
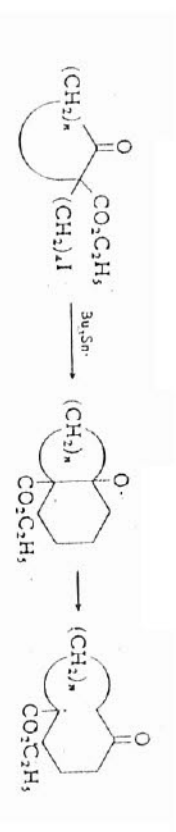
มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีสุรนารี







B. Cyclization with Tandem Alkylation



มหาวิทยาลัยเทคโนโลยีพระจอมเกล้าธนบุรี

1. P. Bakuzis, O. O. S. Campos, and M. L. F. Bakuzis, *J. Org. Chem.* **41**, 3261 (1976).
 2. G. Stork and M. Kahn, *J. Am. Chem. Soc.* **107**, 500 (1985).
 3. G. Stork and N. H. Baine, *Tetrahedron Lett.* **26**, 5927 (1985).
 4. A. K. Singh, R. K. Bakshi, and E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **109**, 6187 (1987).
 5. G. Stork, P. M. Sher, and H.-L. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **108**, 6384 (1986).
 6. D. P. Curran and D. M. Rakewitz, *Tetrahedron* **41**, 3943 (1985).