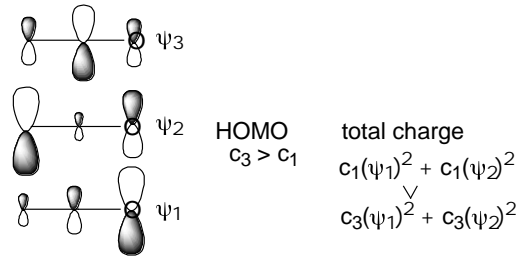
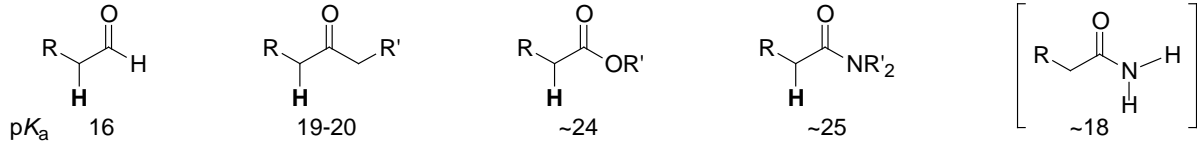


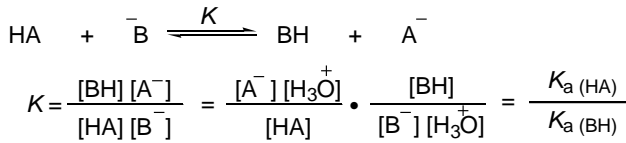
電荷は酸素の方が大きいが、
HOMO の軌道係数は炭素の方が大きい。



カルボニル化合物の酸性度

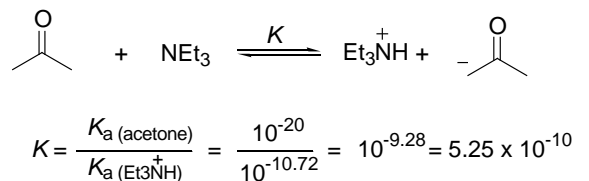
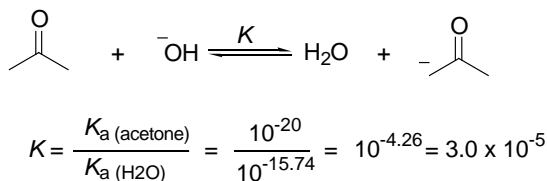
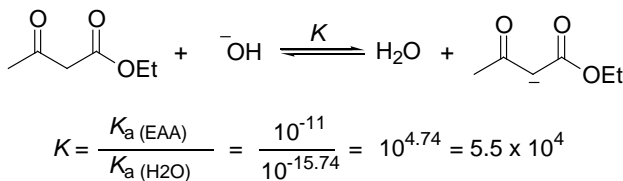
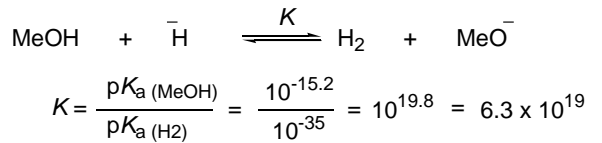
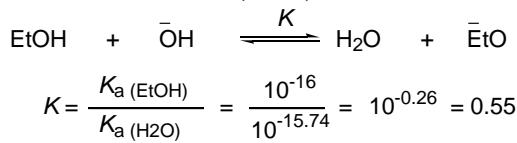


水素の酸性度と塩基の強さ

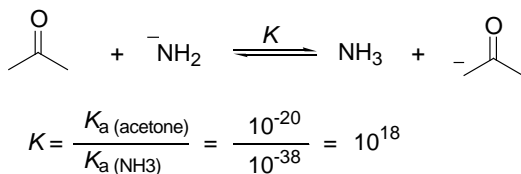


エノレート生成反応は平衡反応で、平衡の位置はカルボニル化合物の水素の酸性度と用いる塩基の共役酸の酸性度によって決まる。

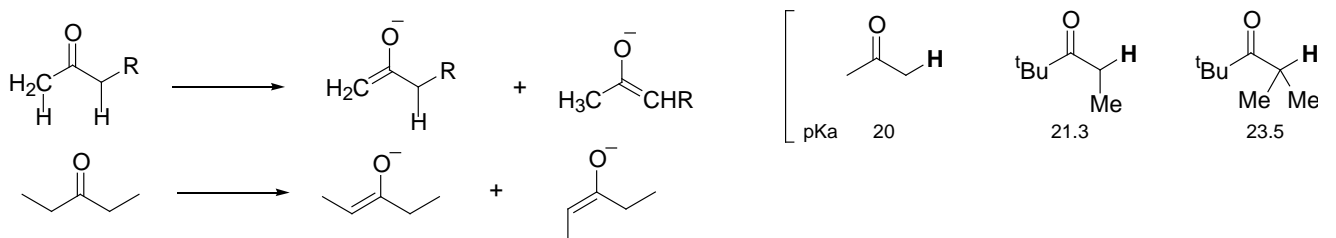
例) 以下はおおよその目安で、溶媒、対イオンなどにより異なる。



NaOH, Et₃N のような塩基ではケトンを完全にエノレートにすることはできない



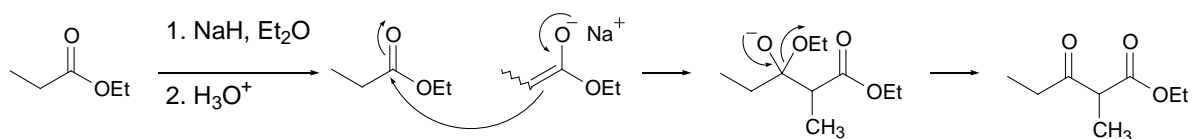
エノレート生成の位置選択性と立体選択性



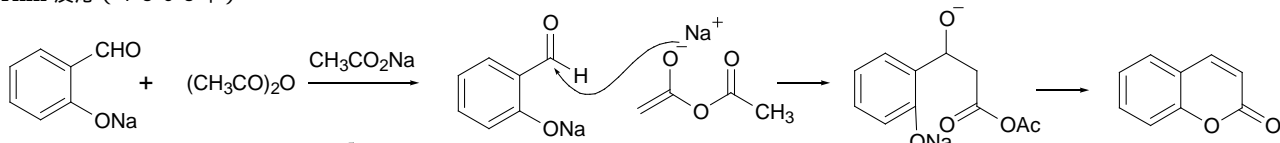
1. Historical Background

・エノレート中間体を含む反応の発見

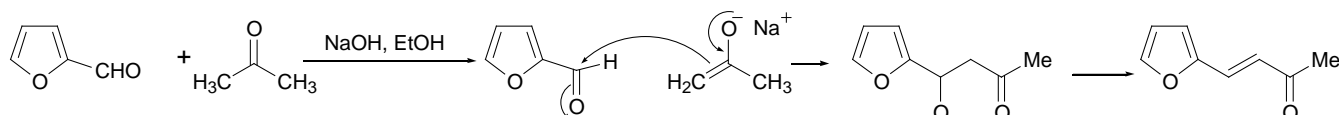
Acetoacetic ester 縮合 (1863年)², **Claisen** 縮合 (1881年)³



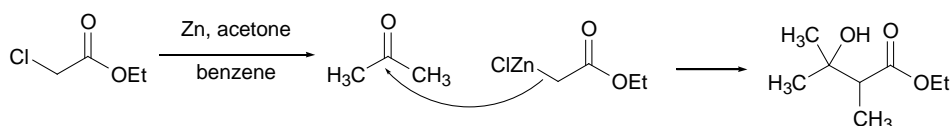
Perkin 反応 (1868年)⁴



Claisen-Schmidt 反応 (1880年)⁵



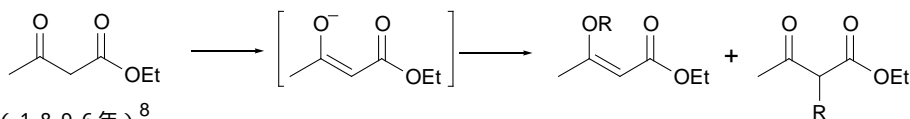
Reformatsky 反応 (1887年)⁶



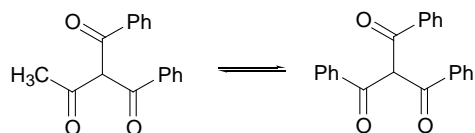
上記のいずれの反応もエノレート中間体を経由しているが、その当時”エノレート”という概念はまだなかった。

Michael (1887年)⁷

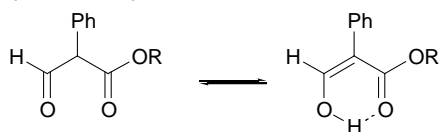
acetoacetate が同一の中間体を経て、O- および C-誘導体を与えるということを発見し、エノレートの存在を示唆



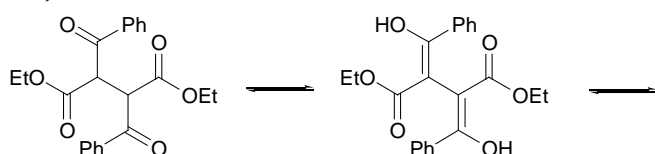
Claisen (1896年)⁸



Wislicenus (1896年)⁹



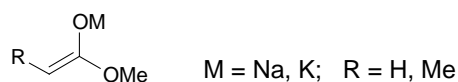
Knorr (1896年)¹⁰



Stobbe (1907年)¹¹

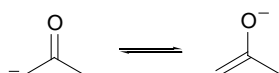
FeCl₃ テストに関連して、エノレートという言葉を最初に使用 (das violette Eisenenolat)

Scheibler and Voß (1920年)¹²



Ingold, Shoppee and Thorpe (1926年)¹³

非局在化構造を持ったエノレートという概念



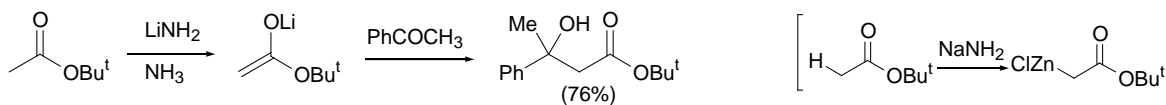
2. 弱い carbon acid の preformed enolates

20世紀前半までのエノレートの発生法

1. 求電子剤の存在下にエノレートを発生
2. 水やアルコールより酸性が大きな carbon acid から量論的に発生

• preformed enolate の最初の報告

Hauser (1950年)¹⁴

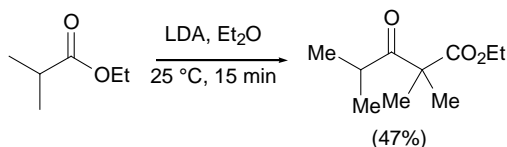
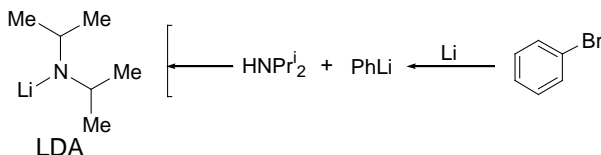


• lithium diisopropylamide (LDA)

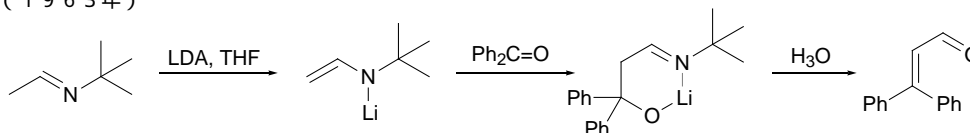
Levine (1950年)¹⁵

LDA の最初の報告

低求核性, 有機溶媒に可溶



Wittig (1963年)¹⁶



• Li, Na, K bis(trimethylsilyl)amide (LHDS, NHDS, KHDS)

1961-1965年¹⁷

	pK_a (in THF)
HNPr_2	35.7
$\text{HN}(\text{SiMe}_3)_2$	25.8

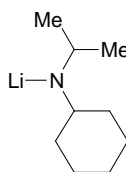
• triphenylmethyl Li, Na, K¹⁸

Ph_3C^- 利点: 着色するので, 量論的脱プロトン化反応の指示薬としても用いられる.
 欠点: 分子量が大きいので高濃度で反応を行えない.
 triphenylmethane 水に難溶, 結晶であるため分離しなければならない

• lithium *N*-isopropylcyclohexylamide (LICA)¹⁹

Rathke (1971)

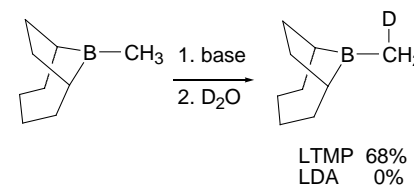
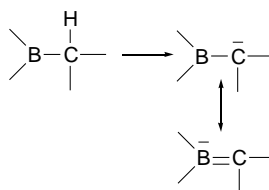
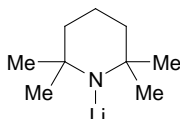
LDA とほぼ同じ性質.
 現在ではほとんど使用されない.



• lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidide (LTMP)²⁰

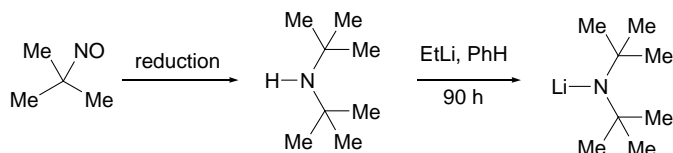
Rathke (1972)

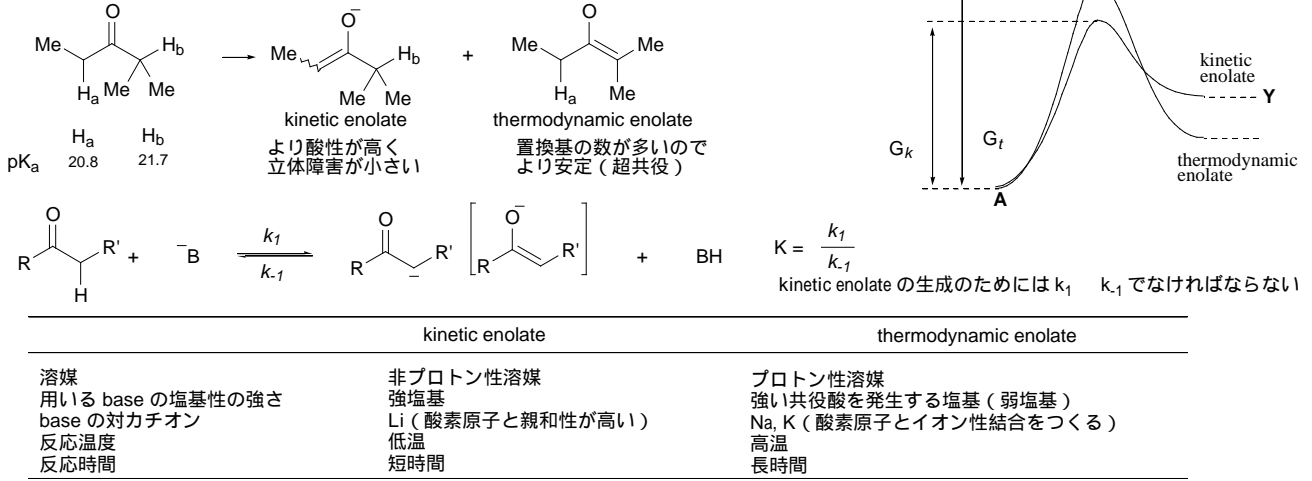
LDA よりかなり高い



• lithium di-*t*-butylamide²¹

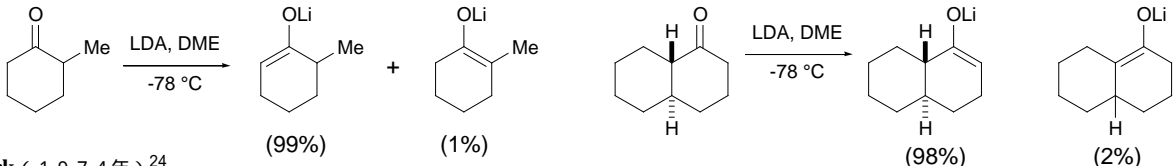
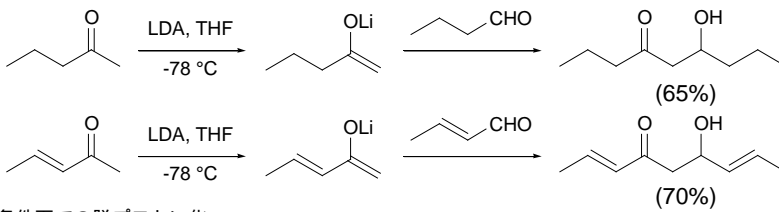
LTMP より高いがほとんど用いられていない



3. regioselective なケトンエノレートの生成²²

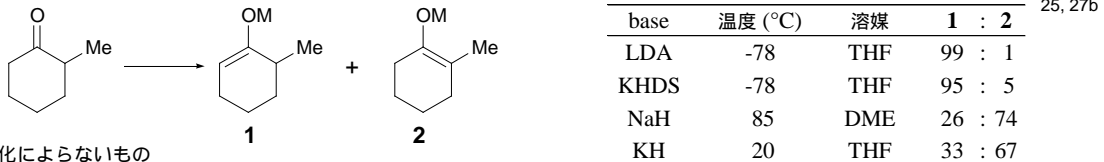
・脱プロトン化によるもの

速度論的脱プロトン化 --- 低温下, 非プロトン性溶媒中 (ex. THF) 過剰の高高い base (ex. LDA) の中にケトンをやっくり加える.
 立体障害が少ない側に起こり, 置換基の少ないエノレートを選択的に与える
 , -不飽和ケトンでは α 位で脱プロトン化が起こり, 交差共役型のジエノレートが生成する

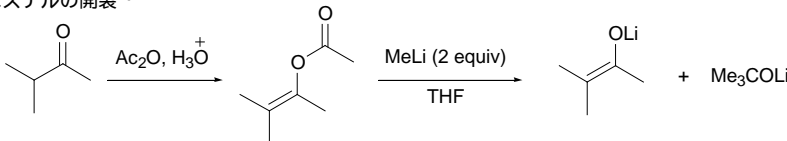
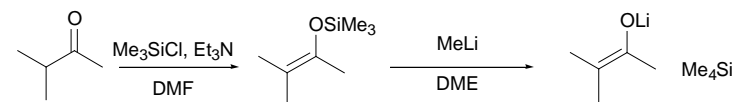
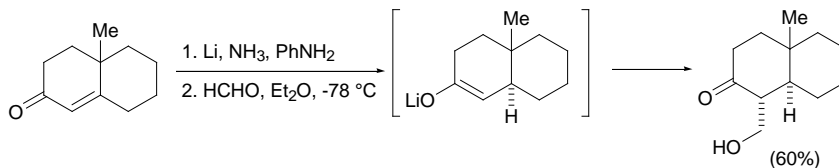
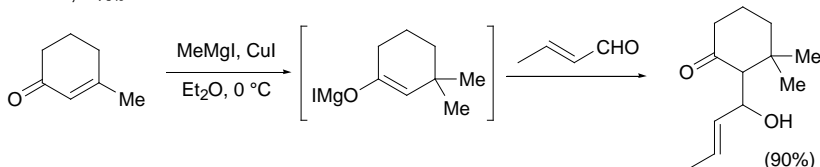
House (1965年)²³Stork (1974年)²⁴

平衡条件下での脱プロトン化

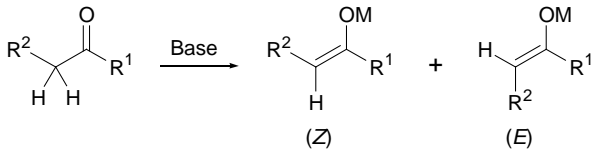
プロトン性溶媒中, 高温 (室温, 還流), 過剰のケトン, 大きなカチオン, 置換基の多い, より共役したエノレートが優先的に生成する



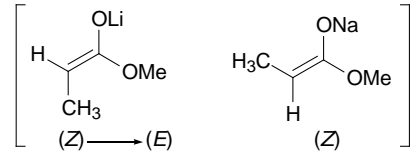
・脱プロトン化によらないもの

エノールエステルの開裂²⁶エノールシリルエーテルの開裂²⁷共役エノンの還元²⁸共役エノンへの1,4-付加^{29,30,31}

5. エノレート生成の立体化学

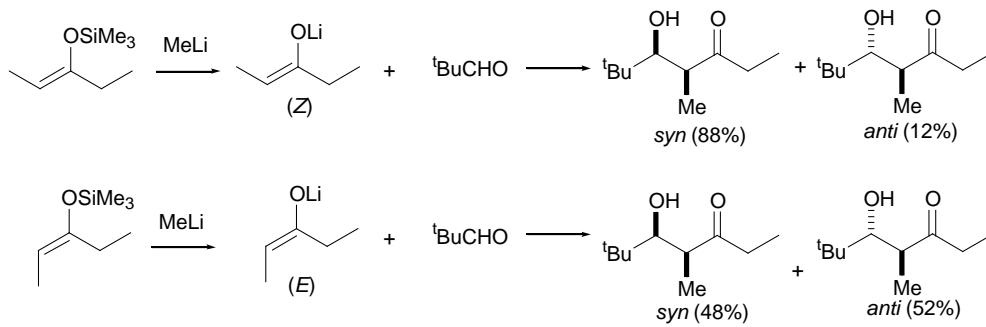


エノレートの E/Z 配置の決定法は通常の二重結合に準ずるが、一つだけ例外がある。OM の M (金属) の如何を問わず $OM > R^1$ とする。



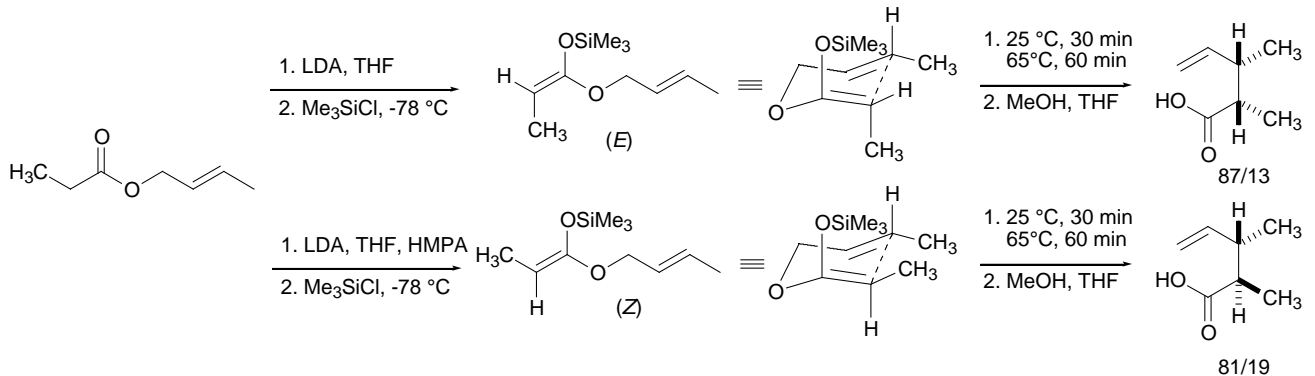
Duboi (1967, 1972年)³²

エノレートの geometry とアルドール反応で生成する二つの sp^3 炭素の相対配置の関連を示唆



Ireland (1975年)³³

Ireland らはエステルエノレートの geometry を直接決定したわけではなく、エステルエノレート Claisen 転位の立体化学に基づき決定した。



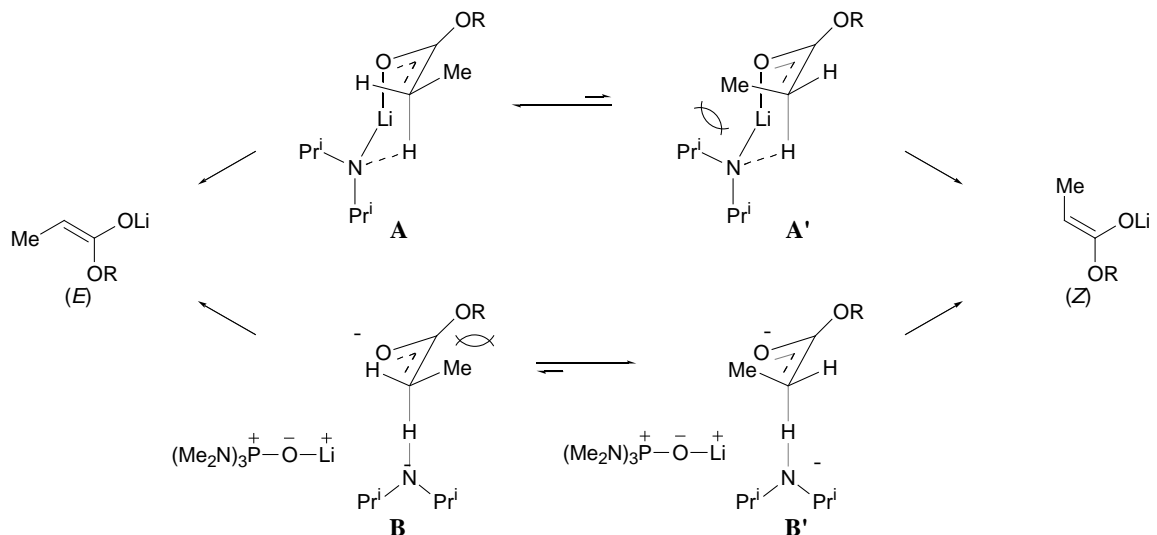
Ireland (1976年)³⁴

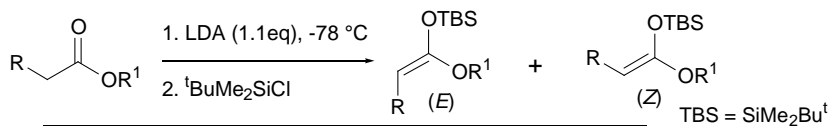
二つの条件下 (THF, THF/HMPA) でのエノレート生成のモデルを提出

THF 中では, Li カチオンはカルボニル酸素原子に配位しており, プロトン移動はいす形遷移状態を経る分子内で進行する。

(Z)-エノレートは, メチル基とイソプロピル基との立体反発により不利となる。

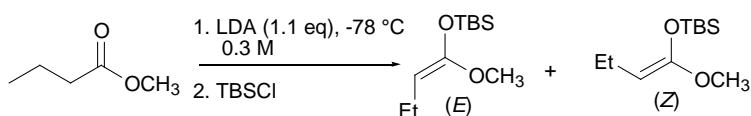
HMPA 中では, Li カチオンが溶媒和される結果, open-chain 遷移状態をとり, メチル基と R 基の反発により (Z)-エノレートが有利となる





R	R ¹	Solvent	E/Z
C ₂ H ₅	CH ₃	THF	91/9
C ₂ H ₅	CH ₃	THF-HMPA ^a	16/84
<hr/>			
C ₆ H ₅	CH ₃	THF	71/29
C ₆ H ₅	CH ₃	THF-HMPA ^a	5/95
<hr/>			
(CH ₃) ₂ C	CH ₃	THF	97/3
(CH ₃) ₂ C	CH ₃	THF-HMPA ^a	9/91
<hr/>			
C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂ C	THF	95/5
C ₂ H ₅	(CH ₃) ₂ C	THF-HMPA ^a	23/77
<hr/>			
3-pentanone		THF	77/23
3-pentanone		THF-HMPA ^a	5/95

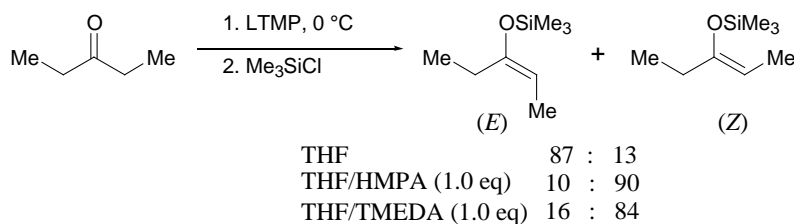
^a 23 vol % HMPA-THF



Equiv HMPA	Solvent	E/Z
0	100% THF	91/9 ^a
0	100% THF ^b	85/15
0.5	3% HMPA-THF	89/11
1.0	6% HMPA-THF	53/47
2.0	11% HMPA-THF	23/77
4.7	23% HMPA-THF	16/84
4.7	23% HMPA-THF	16/84 ^c

^a 生成物を THF 中 67 °C 2 h 加熱しても生成比に変化なし. ^b エノレート化の後 4.7 eq の HMPA を添加. ^c TBSCl とエステルを LDA に滴加

Rathke (1980)³⁵

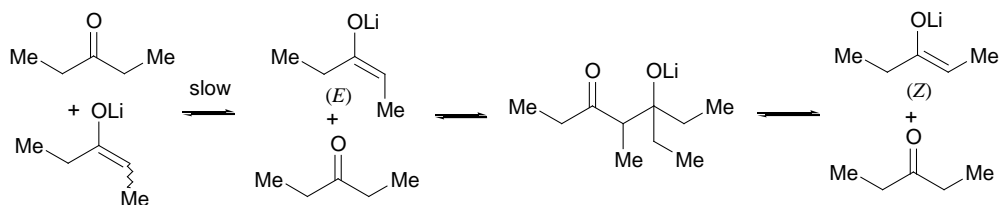


反応液を 25 °C 24 h 放置しても E/Z 比は変化せず, またエノレート生成後 HMPA, TMEDA を添加しても E/Z 比は変化しない. エノレート生成後 0.2 eq の 3-pentanone を加えると異性化が起こった (0 °C, 30 min). E/Z = 87 : 13 16 : 84
 この異性化は HMPA 共存下加速された (< 10 min, 0 °C)

THF/HMPA (1.0 eq) 中では E/Z = 10 : 90

同様の異性化は -プロトンを持たない benzophenone を加えても起こった

異性化の機構: 可逆的アルドール反応, HMPA によって加速される
 水素の異性化を経る平衡は遅く, benzophenone 結果も説明できない



entry	ketone/LTMP	additive (equiv)	E : Z	yield (%)
1	0.9	-	86 : 14	100
2	0.45	-	86 : 14	90
3	0.9	HMPA (1.0)	8 : 92	89
4	0.45	HMPA (1.0)	65 : 35	75
5	0.25	HMPA (1.0)	66 : 34	80
6	0.45	HMPA (2.0)	54 : 46	70
7	0.45	HMPA (4.7)	52 : 48	89
8	0.9	TMEDA (1.0)	17 : 83	70
9	0.45	TMEDA (1.0)	91 : 9	90
10	0.25	TMEDA (1.0)	95 : 5	70
11	0.45	TMEDA (2.0)	88 : 12	77
12	0.45	TMEDA (4.7)	86 : 14	90

3-pentanone の THF 溶液を 0 °C で LTMP の THF 溶液中に滴加 . 15 分後 TMSCl で quench.

1. ケトンが 0.9 eq の場合, HMPA, TMEDA の存在下 Z-体を与える (entries 3, 8) .
2. HMPA, TMEDA の存在下でも 0.45 eq では E-体が主生成体 (entries 4, 9) .
3. 0.25 eq の場合, TMEDA の存在下でも E/Z = 19 (entry 10) .

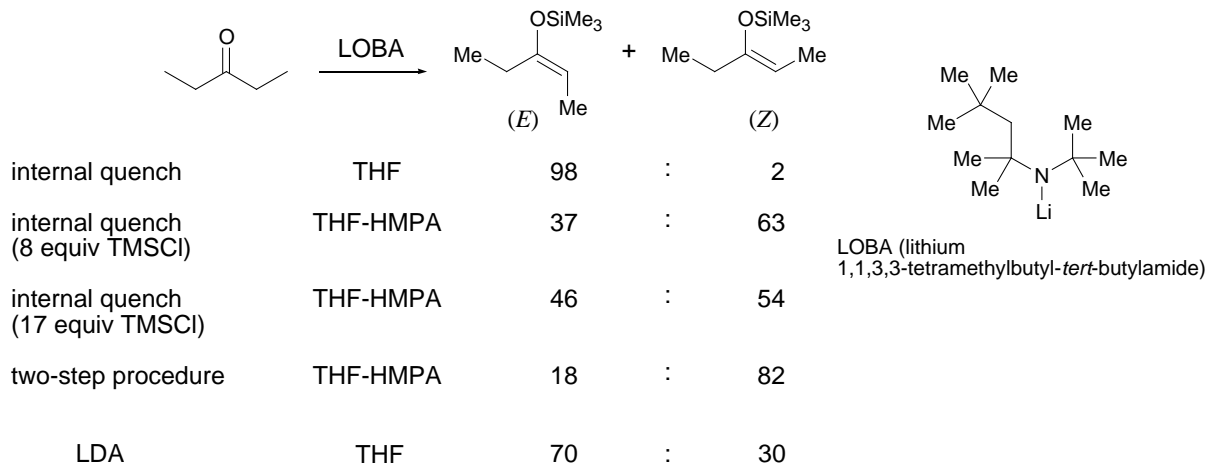
結論

HMPA, TMEDA の役割は aldol/retro aldol の過程を加速している点にある .

Corey (1984)³⁶

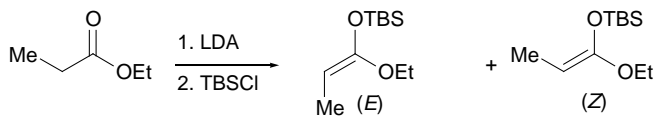
"internal quench 法" による (E)-エノレートの生成

ケトンを TMSCl と LDA (LOBA) の THF 溶液に低温下加える (この条件では TMSCl と LDA (LOBA) は反応しない)



この結果は, HMPA を加えることによる (Z)-体の増加は, 平衡が存在し, より安定な (Z)-体が増加したことを示している .

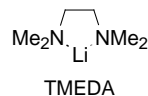
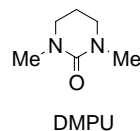
Ireland (1991)³⁷



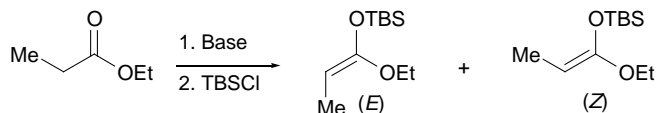
立体選択性に対する溶媒の効果

entry	solvent	E : Z	yield (%)
1	THF	94 : 6	90
2	THF/25% TMEDA	40 : 60	50
3	THF/50% TMEDA	-	0
4	THF/15% DMPU	63 : 37	90
5	THF/30% DMPU	33 : 67	85
6	THF/45% DMPU	7 : 93	90
7	THF/23% HMPA	15 : 85	90

ester : base = 1 : 1



THF 中では, E-体が優先 (entry 1)
 TMEDA, DMPU, HMPA を添加すると Z-体が優先するようになり,
 この効果は DMPU が最も大きい



立体選択性に対する ester/base 比の効果

entry	solvent	ester : base	E : Z	yield (%)	ester/base	THF	混合溶媒
1	THF	1.4 : 1	50 : 50	5			
2	THF	1 + 0.2 : 1 ^a	80 : 20	35			
3	THF	1 : 1	94 : 6	90	ester < base	影響ない (entries 3,4)	(Z)-体減少 (entries 8,9) (entry 14) (entry 20)
4	THF	0.6 : 1	94 : 6	90			
5	THF/30% DMPU	1.2 : 1	2 : >98	70			
6	THF/30% DMPU	0.95 : 1	33 : 67	90			
7	THF/30% DMPU	0.8 : 1	32 : 68	85	ester > base	収率低下 (Z)-体増加 (entry 1,3)	収率低下 (Z)-体増加 (entries 5,15)
8	THF/30% DMPU	0.5 : 1	40 : 60	95			
9	THF/30% DMPU	0.3 : 1	40 : 60	95			
10	THF/45% DMPU	1.05 : 1	2 : >98	80			
11	THF/45% DMPU	0.95 : 1 ^b	2 : >98	80	ester < base (DMSO 添加)	-	(Z)-体増加 (entries 11,13) (entries 17,18)
12	THF/45% DMPU	0.8 : 1	7 : 93	90			
13	THF/45% DMPU	0.8 : 1 ^c	5 : 95	80			
14	THF/45% DMPU	0.5 : 1 ^c	16 : 84	85			
15	THF/23% HMPA	1.2 : 1	7 : 93	65			
16	THF/23% HMPA	1 : 1	15 : 85	80			
17	THF/23% HMPA	0.8 : 1	41 : 59	40			
18	THF/23% HMPA	0.8 : 1	36 : 64	35			
19	THF/23% HMPA	0.6 : 1 ^c	45 : 55	35			
20	THF/23% HMPA	0.4 : 1	46 : 54	40			

a DMPU の添加後, 0.2 当量のエステルを加えた

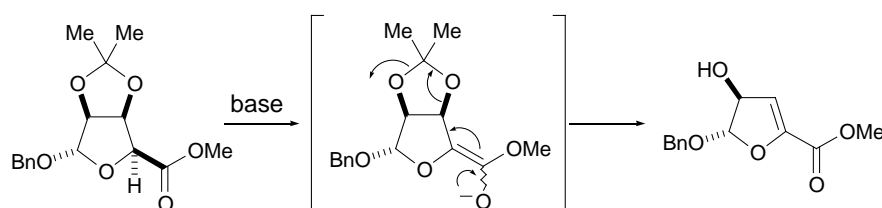
b エノール化の後 0.15 当量の DMSO を添加

c エノール化の後 0.22 当量の DMSO を添加

立体選択性に対する base の効果 (in THF/23% HMPA)

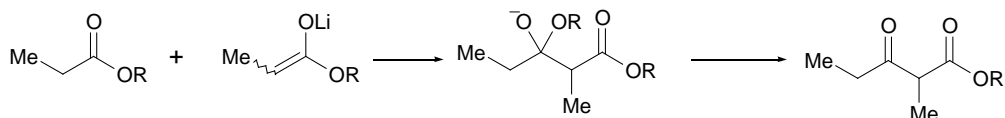
entry	base	ester : base	E : Z	yield (%)
1	LDA	1 : 1	15 : 85	80
2	LHMDS	1 : 1	9 : >91	85
3	LHMDS	0.8 : 1	10 : >90	90
4	LHMDS	0.5 : 1	10 : >90	90
5	LHMDS	1.1 : 1	5 : >95	60
6	LHMDS	0.9 : 1	5 : >95	60

deprotonation の速さの比較

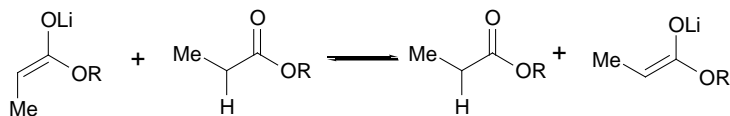


entry	base	solvent	$t_{1/2}$, min	temp, °C
1	LDA	THF	instantaneously	-78
2	LHMDS	THF	45	-60
3	LHMDS	THF	no reaction	-80
4	LHMDS	THF/12% HMPA	15	-85
5	LHMDS	THF/12% HMPA	8	-78
6	KHMDS	THF	no reaction	-75
7	KHMDS	THF/12% HMPA	30	-75
8	KHMDS	THF/12% HMPA	1	-50

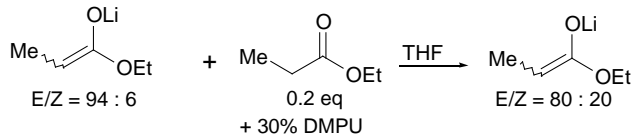
エステルの場合 aldol/retro aldol による平衡は非常に遅いか，不可逆



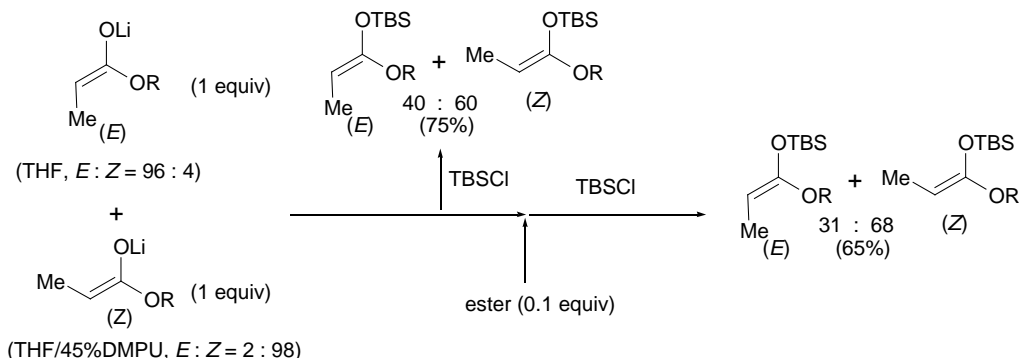
エステルエノレートとエステルあるいはアミンとの直接のプロトン交換による平衡の存在により，DMPU の割合を増加させた時 Z-体の割合が劇的に増加する結果を説明することはできる．



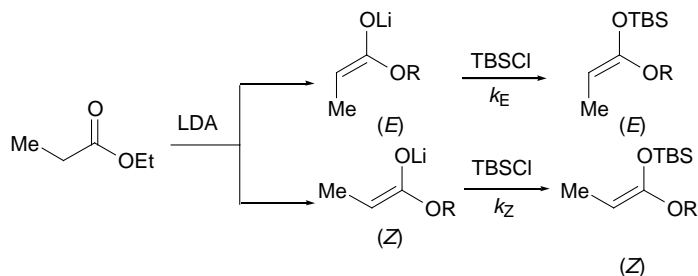
Rathke らは小過剰のケトンに base に添加することにより，Z 選択性を増大させているが，preformed enolate (E : Z = 94 : 6) に 0.2 当量のエステルを加えてもほとんど変化がない．



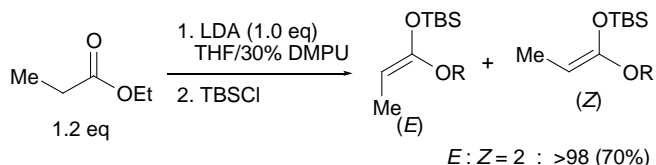
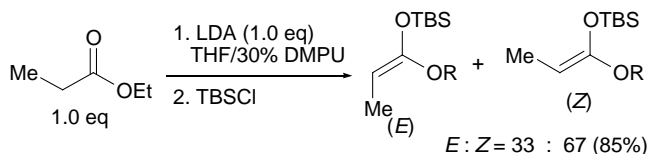
preformed enolate (E : Z = 40 : 60) に 0.1 当量のエステルを加えてもほとんど変化がない．



Comptitive Trapping of the Enolates with TBSCl



entry	solvent	ester : base	TBSCl (eq)	E : Z
1	THF/15% DMPU	0.8 : 1	0.9	70 : 30
2	THF/15% DMPU	0.8 : 1	0.08	86 : 14
3	THF/23% HMPA	0.8 : 1	0.9	27 : 73
4	THF/23% HMPA	0.8 : 1	0.08	34 : 66
5	THF	1 : 1	1.1	94 : 6
6	THF	1 : 1	0.9	96 : 4



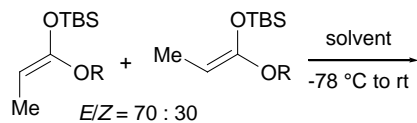
この結果は，HMPA の添加が平衡を引き起こすという考えでは説明できない．

(E)-enolate と (Z)-enolate の小過剰のエステルに対する反応性が異なるいわゆる "kinetic resolution" を示唆する

$$k_E/k_Z = 2.6 \text{ (THF/15\% DMPU)}$$

$$k_E/k_Z = 1.4 \text{ (THF/23\% HMPA)}$$

Ketene Silyl Acetal の反応系での安定性



conditions	E : Z
THF/23% HMPA	70 : 30
THF/23 HMPA + LiCl	70 : 30
THF/23% HMPA + LiCl + LDA	61 : 39

THF 中での反応

reactant-like, early transition state

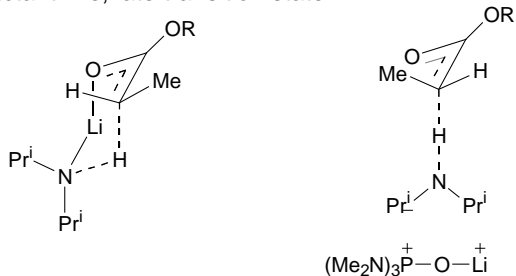
dipolar solvent の添加の効果

Li⁺ の溶媒和

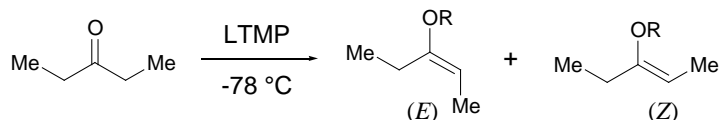
acyclic transition state

(相対的に基底状態のエステルのコンフォメーションの安定性を反映)

less reactant-like, late transition state

Collum (1991)³⁸

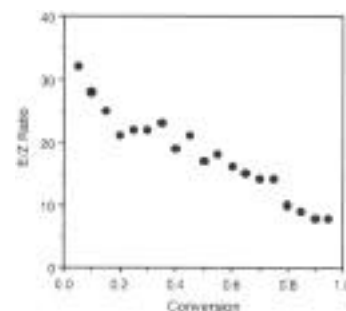
E/Z 選択性と変換率との関係



- LTMP に対するケトンの量を 0.1 equiv から徐々に変化させたところ、ケトンが低濃度の時 (E)-選択性が高いという結果が得られた。

5% conversion の時 E : Z = 30 : 1 ; 80% conversion では E : Z = <10 : 1

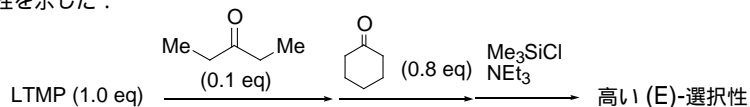
- E/Z 選択性は、ケトンの滴下速度、エノレートの生成時間、後処理法、tetramethylpiperidine の付加に影響を受けなかった。



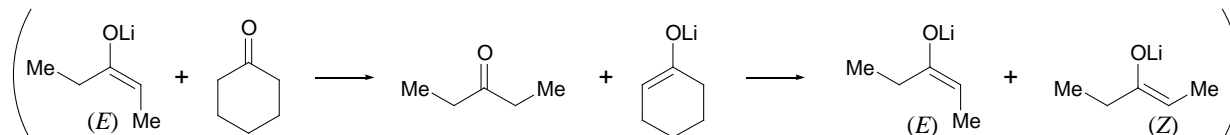
(E)-エノレートの濃度の増大が選択性の低下を引き起こす原因としてから考えられること

1. 生成した (E)-エノレートと加えられたケトンとの間に平衡があり、その結果 (Z)-体が生成する
2. 微量生成する (Z)-エノレートが、E Z の異性化を加速する

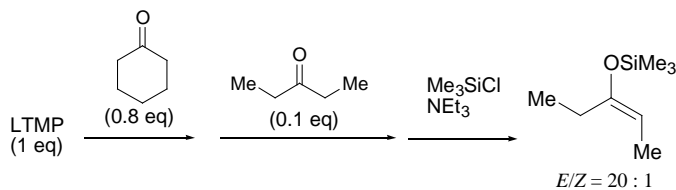
- LTMP の溶液に、3-pentanone (0.1 eq), cyclohexanone (0.8 eq) を順次加えたところ、cyclohexanone を加えない場合と同様高い (E)-選択性を示した。



この結果は、ケトンの当量数の増加に伴う (E)-選択性の低下が、(E)-体生成後のケトンとの平衡による E Z の異性化によるものではないことを示している。



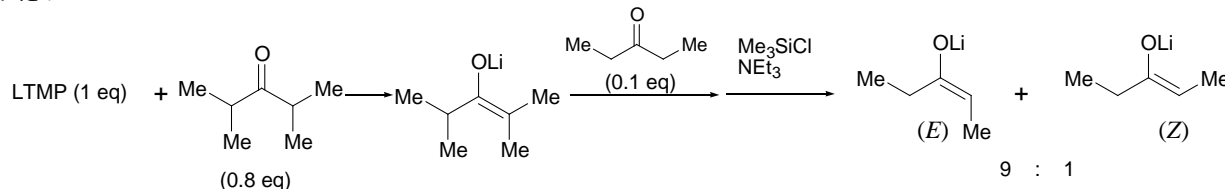
- LTMP の溶液に, cyclohexanone (0.8 eq), 3-pentanone (0.1 eq) を順次加えたところ, (E)-選択性 (20 : 1) を示した .



この結果は, 次のいずれかを示唆する

- cyclohexanone のエノレートが 3-pentanone (E)-エノレートのモデルとして適当ではない
- (Z)-エノレート自身が (Z)-エノレートの生成を触媒する .

- (Z)-エノレート自身の触媒作用を検証するために, 2,4-dimethylpentanone のエノレートを 3-pentanone の (Z)-エノレートのモデルとして用いた .



したがって, 反応の進行とともに (Z)-エノレートの生成比が高まるのは, 生成した (Z)-エノレート自身が触媒作用を示している可能性が高い .

Li 塩の E/Z 選択性に関する効果

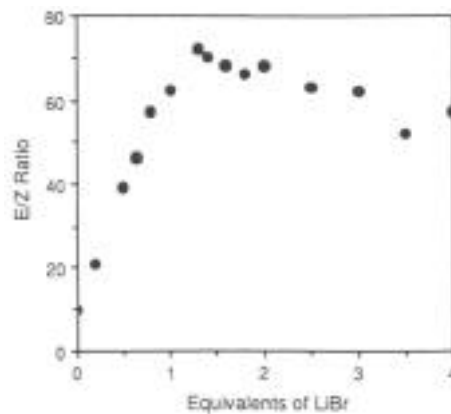
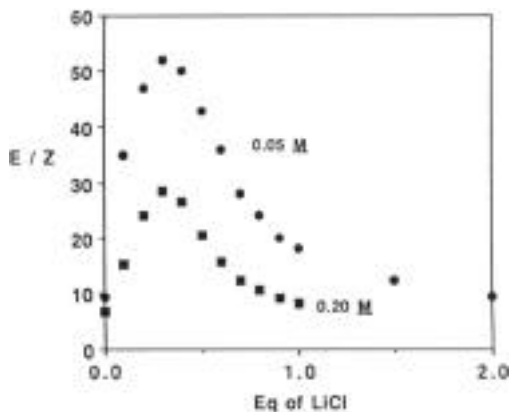
Corey らによって報告された internal quenching による高い E 選択性は, TMSCl との反応により生成する LiCl によるものではないかと, 疑いを持った .

LiCl の効果

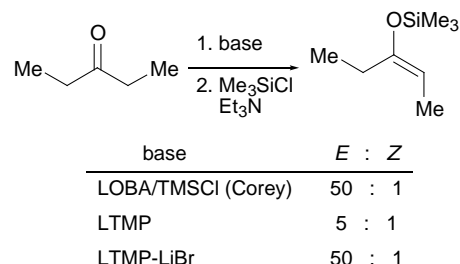
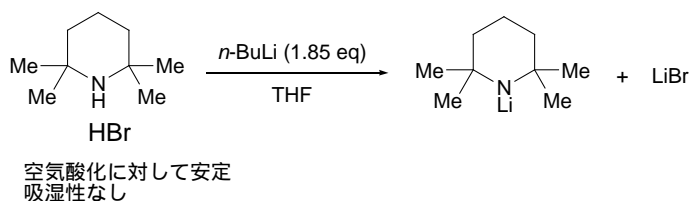
- 0.3-0.4 当量の LiCl を加えたとき, 最大の E/Z (50-60 : 1) 比が得られた .
- 最大の E/Z 比を示す LiCl の当量数は濃度に依存しない . しかし, E/Z 比は濃度の増加とともに減少する .
- エノレート化の後, LiCl を添加しても E/Z 比は変化しない .
- E/Z 比は変換率に依存しない .

LiBr の効果

- LiCl の場合より高い (E)-選択性を示した
- 過剰の LiBr を加えても E/Z 比の低下は, LiCl の場合と較べて小さい



(E)-選択的エノレート生成法



ハロゲン化リチウムに依存する E/Z 選択性は, "mixed aggregate" が生成物を決定している遷移状態に関わっていることを示唆している .

LTMP とリチウムエノレートおよびリチウムハライドの Mixed Aggregation⁴⁰

. エノレートの aggregation

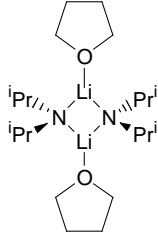
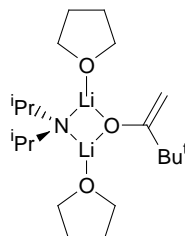
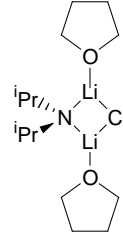
Jackman (1977)⁴¹

isobutyrophenone の Li エノレートの aggregation を NMR で解析

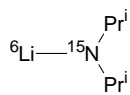
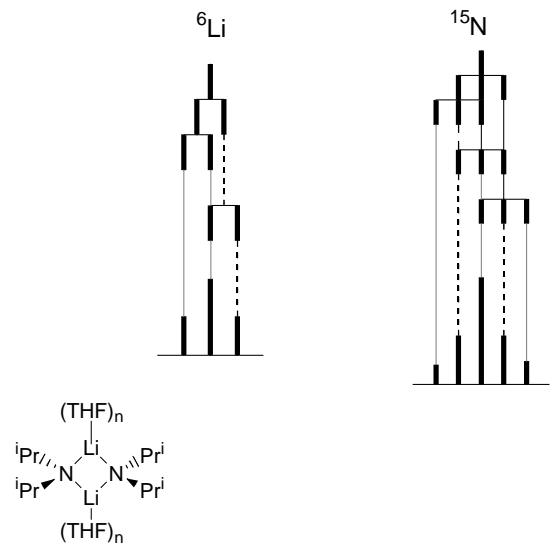
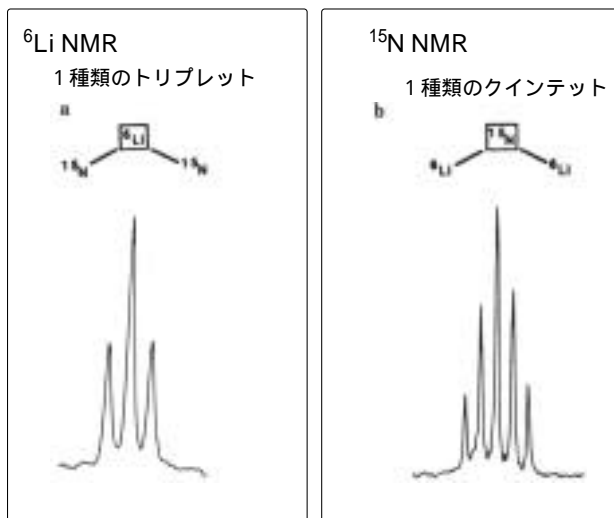
Seebach and Dunitz (1981)⁴²

t-butyl methyl ketone のリチウムエノレートの X 線結晶解析

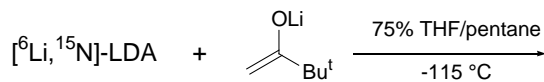
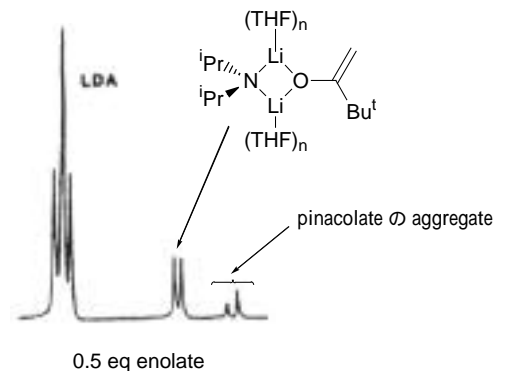
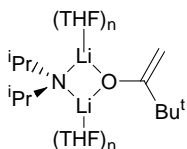
. LDA の aggregation および mixed aggregation

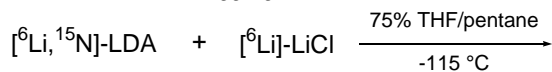
X-ray: Williard and Salvino (1989)⁴³
NMR: Collum (1989)⁴⁴X-ray: Williard (1990)⁴⁵
NMR: Collum (1991)⁴⁶NMR: Collum (1991)⁴⁷

LDA の THF 溶液中での構造

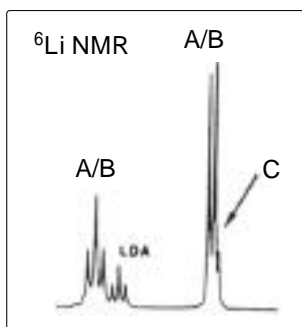
[⁶Li,¹⁵N]-LDA を合成して, ⁶Li および ¹⁵NMR で解析⁶Li, ¹⁵N の天然存在比はそれぞれ 7.43%, 0.365% . スピン量子数 I は, ⁶Li: I = 1, ¹⁵N: I = 1/2 .LDA が溶液中 monomer で存在していれば, ⁶Li と ⁶Li はカップリングし多重度は I = 2I + 1 なので ⁶Li NMR ではダブルット (N: 2 x (1/2) + 1 = 2), ¹⁵N NMR ではトリプレット (Li: 2 x 1 + 1 = 3) にピークがでる

LDA と enolate の mixed aggregate

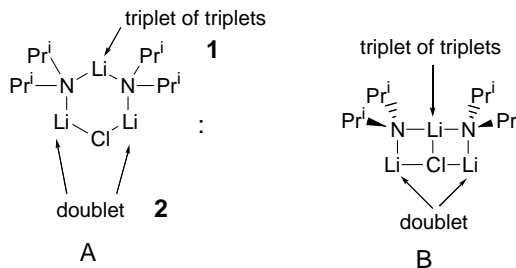
⁶Li NMR : 1種類のダブルット --- 1種の ¹⁵N とカップリング¹⁵N NMR : 1種類のクインテット --- 二つの等価な ⁶Li とカップリング



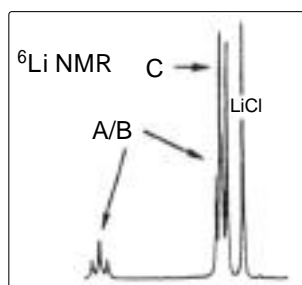
LDA + 0.4 eq ${}^6\text{LiCl}$



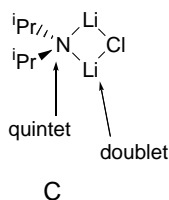
${}^6\text{Li}$ NMR : 1種類のダブルットと1種類のトリプレット (2 : 1)
 ${}^{15}\text{N}$ NMR : triplet of triplets



LDA + 1.5 eq LiCl



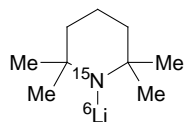
${}^6\text{Li}$ NMR : 新しく1種類のダブルット
 ${}^{15}\text{N}$ NMR : quintet



反応の進行とともに (E)-体が減少する理由

反応の進行とともに, LDA, lithium enolate, LiCl の比が変化する.
 これらの変化に伴う aggregation の変化が選択性, 反応性に影響を及ぼしている

. LTMP の THF 中での aggregation

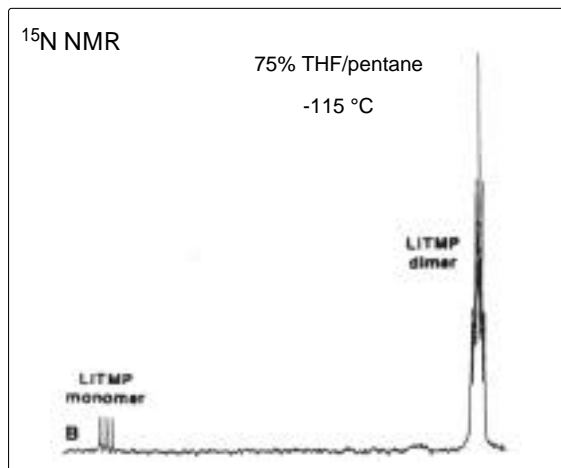
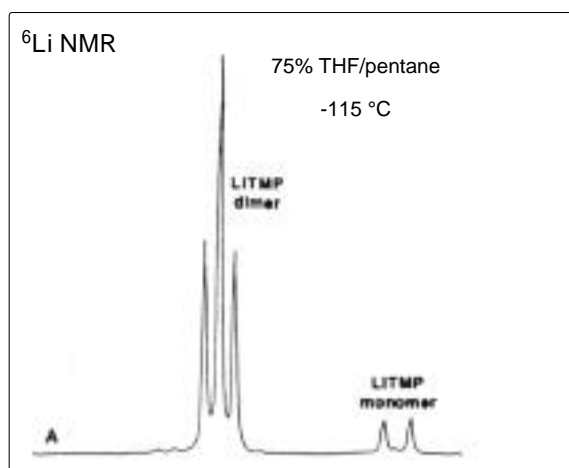


LTMP が溶液中 monomer で存在している場ならば

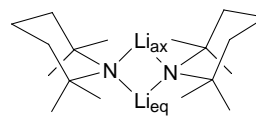
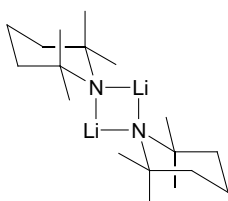
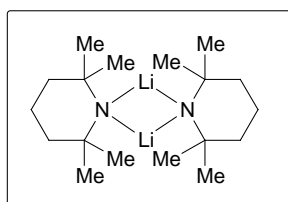
${}^6\text{Li}$ NMR : ダブルット (N: $2 \times (1/2) + 1 = 2$)

${}^{15}\text{N}$ NMR : トリプレット (Li: $2 \times 1 + 1 = 3$)

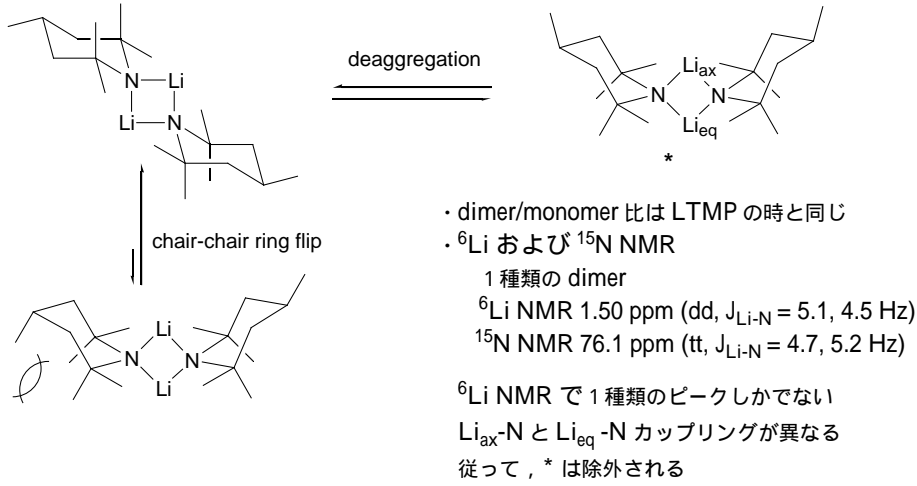
${}^{13}\text{C}$ NMR : 2種 (ax, eq) のメチル基のシグナル, 三種の ring carbon



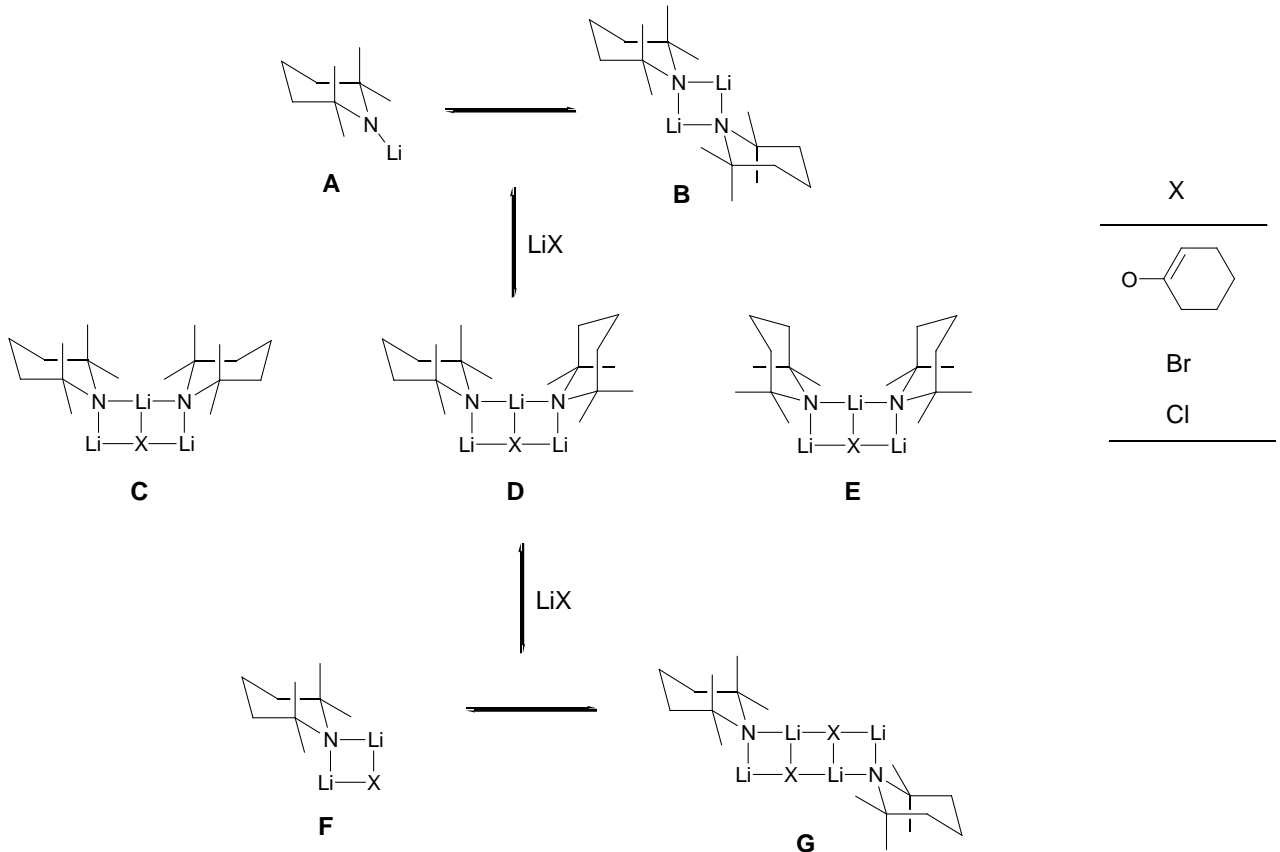
これらの結果は dimer 構造を示唆するが, chair-chair 相互変換が速ければ, 次の二つのコンフォメーションを完全には区別できない



ring-flip を固定するために、4 位にメチル基を導入した LPMP (Lithium PentaMethylPiperidide) で検討



LTMP/LiX の溶液中での構造



LTMP/LiX	
	C or E 以外のすべて
LiBr	F + C or E
LiCl	D + F + C or E

References

1. a) Heathcock, C. H. In *Modern Synthetic Methods 1992*; Scheffold, R. Ed.; VHCA: Basel, 1992; pp1-102.
b) Mekelburger, H. B.; Wilcox, C. S. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 2, pp 99-131.
c) 吉井英一, 武田 敬, 炭素-炭素結合の生成, 続医薬品の開発 (廣川書店) 矢島治明, 古賀憲司編, 第12巻, 1-126, 1992.
2. Geuther, A. *Arch. Pharm.* **1863**, 106, 97.
3. Claisen, L.; Claperède, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1880**, 14, 2460.
4. Perkin, W. H. *J. Chem. Soc.* **1868**, 21, 53, 181; **1877**, 31, 388.
5. a) Schmidt, D. G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1880**, 13, 2341.
b) Claisen, L.; Claperède, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1880**, 14, 439.
6. a) Schmidt, D. G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1880**, 13, 2341.
b) Claisen, L.; Claperède, L. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1880**, 14, 439.
7. Michael, A. *J. Prakt. Chem.* **1887**, 37, 473.
8. Claisen, L. *Ann.* **1896**, 283, 70; **1899**, 29, 699, 2251.
9. Wisliscenus, W. *Ann.* **1896**, 291, 147, 1900.
10. Knorr, L. *Ann.* **1896**, 293, 38.
11. Stobbe, H. *Ann.* **1907**, 352, 132.
12. Scheibler, H.; Voß, J. *Ber.* **1920**, 538, 388.
13. Ingold, C. K.; Shoppee, C. W.; Thorpe, J. F. *J. Chem. Soc.* **1926**, 1477.
14. Hauser, C. R.; Puterbaugh, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 2972.
15. a) Hamell, M.; Levine, R. *J. Org. Chem.* 1950, 15, 162.
b) Levine, R. *Chem. Rev.* **1954**, 54, 467.
16. Wittig, G.; Frommeld, H. D.; Suchanek, P. *Angew. Chem. Intl. Ed., Engl.* **1963**, 2, 683.
17. a) Wannagat, U.; Niedrprüm, *Chem. Ber.* **1961**, 94, 1540.
b) Krüger, C. R.; Rochow, E. G. *J. Organomet. Chem.* **1964**, 1, 476.
c) Amnno-Neizer, E. H.; Shaw, R. A.; Skovlin, D. O.; Smith, B. C. *J. Chem. Soc.* **1965**, 2997.
18. a) Schlenk, W.; Hilemann, H.; Rodloff, I. *Ann.* **1931**, 487, 135.
b) Hudson, B. E.; Hauser, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63, 3156, 3163.
c) House, H. O.; Kramer, V. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 4146.
d) House, H. O.; Kramer, V. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 3362.
19. Rathke, M. W.; Lindert, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2318.
20. Rathke, M. W.; Kow, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6854.
21. Lappert, M. F.; Slade, M. J.; Singh, A.; Atwood, J. D.; Rogers, R. D.; Shakir, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 302.

22. d'Angelo, J. *Tetrahedron* **1976**, 32, 2979.
23. a) House, H. O.; Trost, B. M. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 1341.
b) House, H. O.; Gall, M.; Olmstead, J. *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 2361.
24. Stork, G.; Kraus, G. A.; Garcia, G. A. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3459.
25. Brown, C. A. *J. Org. Chem.* **1974**, 39, 3913.
26. House, H. O.; Kramer, V. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 4146.
27. a) Stork, G.; Hudrik, P. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 4462, 4464.
b) House, H. O.; Czuba, L. J.; Gall, M.; Olmstead, H. D. *J. Org. Chem.* **1969**, 34, 2324.
28. a) Stork, G.; Rosen, P.; Goldman, N. L.; *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 2965.
b) Stork, G.; Rosen, P.; Goldman, N. L.; Coombs, R. V.; Tsuji, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 275.
29. Stork, G.; Ueyo, S.; Wakamatsu, T.; Grieco, P.; Labowitz, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 4945.
30. Binkley, E. S.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 2156.
31. Stork, G.; Darling, S. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1761.
32. a) Duboi, J.-E.; Duboi, M. *Tetrahedron Lett.* 1967, 4215.
b) Duboi, J.-E.; Fellman, P. C. *R. Acad. Sc. Paris, Sér. C*, **1972**, 274, 1307.
33. Ireland, R. E.; Willard, A. K. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 3975.
34. Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2868.
35. Fataftah, Z. A.; Kopka, I. E.; Rathje, M. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 3959
36. Corey, E. J.; Gross, A. W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 495.
37. Ireland, R. E.; Wipf, P.; Armstrong, J. D., III *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 650.
38. Hall, P. L.; Gilchrist, J. H.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9571.
39. Hall, P. L.; Gilchrist, J. H.; Harrison, A. T.; Fuller, D. J.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9575.
40. a) Wiliard, P. G. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, 1991; Vol. 1, pp 1-47.
b) Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 1624-1654.
41. Jackman, L. M.; Szererenyi, N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 4954.
42. Amstutz, R.; Schweizer, W. B.; Seebach, D.; Dunitz, J. D. *Helv. Chim. Acta* **1981**, 64, 2617.
43. Wiliard, P. G.; Salvino, J. M. unpublished results.
44. Galliano-Roth, A. S.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 6772.
45. Wiliard, P. G.; Hintze, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8602.
46. Kim, Y. J.; Bernstein, M. P.; Galiano-Roth, A. S.; Romesberg, F. E.; Williard, P. G.; Fuller, D. J.; Harrison, A. T.; Collum, D. B. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4435.
47. Galiano-Roth, A. S.; Kim, Y. J.; Gilchrist, J. H.; Harrison, A.; Fuller, D. J.; Collum, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 5053.