

温斯坦重排反应：机理，控制和转化

郑丁铭*, 张 轩

浙江师范大学, 化学与材料科学学院, 浙江 金华

收稿日期: 2025年8月26日; 录用日期: 2025年12月10日; 发布日期: 2025年12月19日

摘 要

有机叠氮化合物作为一类极为重要的合成中间体, 具有广泛的反应活性。与多数有机叠氮化合物不同, 烯丙基叠氮化合物具有独特的性质, 能够自发地经历重排过程, 生成多种异构体的混合物, 这种重排反应被称为温斯坦重排。由于温斯坦重排的存在, 在某些条件下使用烯丙基叠氮化合物会导致反应产率低和叠氮化合物的外消旋化。科学家们致力于揭示温斯坦重排的机理, 并探索如何有效利用这一过程。可以使用几个指导原则来判断哪些叠氮化合物会产生异构体混合物, 哪些会抑制重排。可以通过选择性反应条件以动态方式区分叠氮化合物的异构体。本文综述了烯丙基叠氮化合物的合成方法、反应活性、温斯坦重排的机理以及如何选择性利用叠氮化合物异构体。

关键词

温斯坦重排, 叠氮, 烯丙基叠氮化合物

Winstein Rearrangement: Mechanism, Control, and Transformation

Dingming Zheng*, Xuan Zhang

College of Chemistry and Materials Science, Zhejiang Normal University, Jinhua Zhejiang

Received: August 26, 2025; accepted: December 10, 2025; published: December 19, 2025

Abstract

Organic azides are useful synthetic intermediates, which demonstrate broad reactivity. Unlike most organic azides, allylic azides can spontaneously rearrange to form a mixture of isomers. This rearrangement has been named the Winstein rearrangement. Using allylic azides can result in low yields and azide racemization in some synthetic contexts due to the Winstein rearrangement. Effort has been made to understand the mechanism of the Winstein rearrangement and to take advantage of this process. Several guiding principles can be used to identify which azides will produce a mixture

*通讯作者。

文章引用: 郑丁铭, 张轩. 温斯坦重排反应: 机理, 控制和转化[J]. 有机化学研究, 2025, 13(4): 423-434.
DOI: 10.12677/jocr.2025.134041

of isomers and which will resist rearrangement. Selective reaction conditions can be used to differentiate the azide isomers in a dynamic manner. This review covers all aspects of allylic azides including their synthesis, their reactivity, the mechanism of the Winstein rearrangement, and reactions that can selectively elaborate an azide isomer.

Keywords

Winstein Rearrangement, Azide, Allylic Azides

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 温斯坦重排

1960 年, Winstein 团队发现 2-丁烯叠氮和 2-异戊烯叠氮会自发发生重排(图 1) [1]。当 2-丁烯氯化物与叠氮化钠反应时(图 1(a)), 观察到了烯丙基氯化物区域异构体的混合物。但仅基于这一结果, 尚不能确定产物的异构是由于 S_N2 和 S_N2' 取代反应相互竞争所致(图 1(a)), 还是由于生成 S_N2 产物后再发生重排所导致(图 1(b))。为揭示出反应真正的反应机理, Winstein 团队分离出了每个叠氮化物的异构体, 并将这些异构体储存在 -80°C 下以防止发生异构化。将单一构型的叠氮化物逐渐升温至 25°C , 同时在升温的过程中不断进行监测。加热后, 每个单一异构体都变成了相同比例的异构体混合物, 从而证实了反应的机理是一种基于平衡的重排反应。

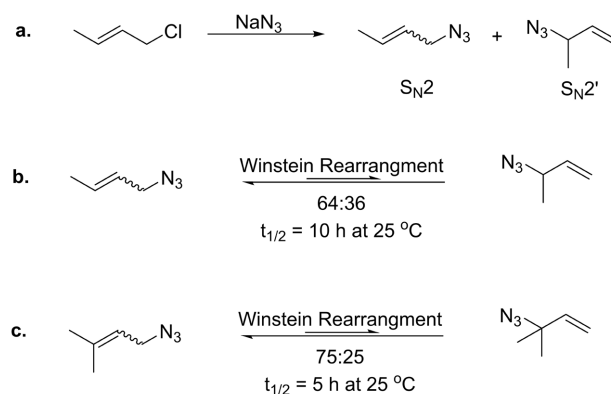


Figure 1. Mixture by the Winstein rearrangement not S_N2'

图 1. 由温斯坦重排而非 S_N2' 机理形成的混合物

为了进一步研究这种重排, Winstein 团队在几种不同的溶剂中测量了重排反应的异构化速率和平衡常数。从戊烷到 70% 的水合丙酮, 在各种溶剂中反应的平衡常数变化不大。这里提供了一个平均值(图 1(b) 和图 1(c)) [1]。在该反应中, 反应速率与溶剂的性质存在一定的关联, 但这种关联较为轻微。异构化速率在以 70% 水合丙酮为溶剂进行测量时, 其异构化速率相较于在正己烷中增加了 10 至 20 倍。所观察到的现象与狄尔斯-阿尔德反应的速率提升情况相似, 表明反应存在着协同反应机制[2]。且 2-异戊烯叠氮(图 1(c))比 2-丁烯叠氮(图 1(b))的反应速率更快, 这一现象证明了在过渡态中存在着少量的正电荷积累的过程。为了纪念这一开创性工作将这种重排方式被命名为“温斯坦重排”。但需要注意的是, VanderWerf 早在六年前就曾提出过存在着这样一种烯丙基重排现象, 以解释环氧化物在叠氮化钠作用下开环时所得

到的叠氮化混合物[3]。由于温斯坦重排的存在, 使生成的烯丙基叠氮化合物自发的转化为所有可能的烯烃异构体。下面将对这一过程的机理及平衡情况进行详细阐述。

2. 温斯坦重排反应机理

对于温斯坦重排反应(图 2), 现有四种可能的机理。这种重排反应可以通过协同机理(图 2(a)和图 2(b))、离子机理(图 2(c))或双自由基机理(图 2(d))来实现。Winstein 最初提出了一个环状过渡态协同机理。[1]而在 VanderWerf 的研究中, 基于溶剂效应、活化熵和取代基效应, 提出了一种具有环状过渡态的双电子异步机理(图 2(b)) [4]。后续的研究证实, 温斯坦重排反应通常通过[3, 3]- σ -重排过程进行[5]。但是, 在高温或有路易斯酸存在的条件下, 反应也可以经离子机理进行[6]。接下来将分别讨论验证这一过程机理的关键实验。

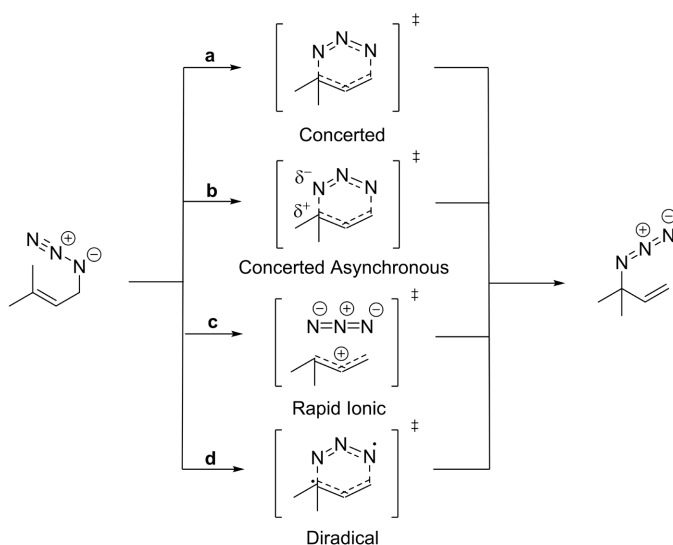


Figure 2. Possible mechanisms for the Winstein rearrangement
图 2. 温斯坦重排可能的机理

2.1. 溶剂效应

在 Winstein 的原始文献中, 他研究了溶剂极性对重排反应速率的影响。在一系列具有不同极性的溶剂中(从戊烷到 70%的水合丙酮), 对于 2-丁烯或 2-异戊烯叠氮化物, 重排反应的速率分别提高了 10 倍或 20 倍。这种溶剂效应远小于预期的离子机理所产生的速率提升(叔丁基氯在丙酮中进行的 $\text{S}_{\text{N}}1$ 反应速率比在己烷中进行提高了约 10,000 倍)[7]。相比之下, 1,3-环戊二烯与甲基乙烯酮在甲酰胺中发生狄尔斯-阿尔德反应时, 其反应速率比在异辛烷中提高了 50 倍[2]。基于这些溶剂效应, 过渡态中电荷的积累情况与协同型的狄尔斯-阿尔德反应类似。由于温斯坦重排可在多种溶剂中进行, 所以在使用烯丙基叠氮化合物时溶剂的影响是一个重要的考量因素。

此外, 在 70%的水合丙酮溶液中未观察到叠氮化合物明显的水解, 且额外添加 NaN_3 对重排速率没有影响, 这进一步证明这是一个单分子机理[1][8]。此外在黑暗环境下进行的烯丙基叠氮重排反应并没有观测到显著速率变化, 基本可以排除自由基机理[8]。

2.2. 活化熵

Winstein 团队测定了叠氮化物重排反应的活化熵值[1]。2-丁烯基叠氮化物和 2-异戊烯基叠氮化物的活化熵值分别为 -10 e.u. 和 -11 e.u. (均是在戊烷、乙醚和 70%水合丙酮中测量得出的)。负的活化熵值支持

了循环过渡态的存在。在离子机理中, 活化熵值为正。而在协同机理中, 由于自由移动的两个端点必须相互靠近, 所以活化熵值为负。Noble 团队测量了压力对重排速率的影响[9]。通过双向测量, 得到了平均值为 $-8.7 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$ 的活化体积[10] (类似反应的活化体积约为 $-10 \text{ cm}^3 \text{ mol}^{-1}$)。该数值满足循环过渡态的要求, 进一步证明了协同机理。

2.3. 取代基作用

在 Winstein 提出此概念六年后, VanderWerf 和 Heasley 报道了取代基效应对温斯坦重排反应的影响。他们发现, 次级和三级叠氮化合物通常比一级叠氮化合物重排得更快[4]。研究发现, 烯丙基邻位的杂原子(此例为额外的叠氮基)会减慢重排速率。这些结果与过渡态中正电荷的轻微积累相符。此外顺式烯烃的重排速率比反式烯烃慢(顺式烯烃的重排速率 $k = 2.6 \times 10^{-6}$, 反式烯烃的重排速率 $k = 8.5 \times 10^{-6}$), 这一现象可解释为过渡态受结构的位阻所导致(如图 3(a))。当同时存在 α 和 β 取代基时, 这些取代基在协同机理过渡态中会阻碍共面性, 但会促进离子机理。(取代基的超共轭效应会稳定阳离子中间体。)如果反应按照离子机理进行, 那么重排反应处于平衡状态时, 更高取代度的烯烃异构体 3.2 会更占优势; 但实际结果恰恰相反, 重排速率发生了翻转(如图 3(b)), 异构体 3.1 占主导地位。取代基效应、溶剂效应以及活化熵等结果证明了温斯坦重排为具有环状过渡态的协同机理[4]。

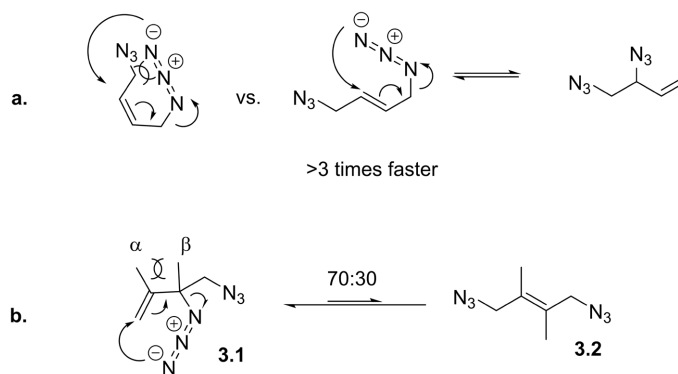


Figure 3. Effect of substituents
图 3. 取代基作用

2.4. ^{15}N 标记研究

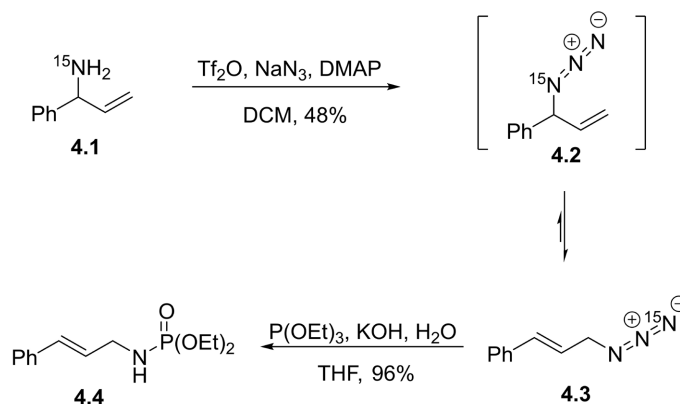


Figure 4. ^{15}N -Labeling study
图 4. ^{15}N -标记研究

最近, Topczewski 团队通过选择性地叠氮化合物的一个氮原子上标记一个 ^{15}N , 为[3, 3]- σ -迁移机理提供了进一步的证据(图 4) [5]。在这项工作中, 合成并转化了含 ^{15}N 标记的胺 4.1, 通过重氮转移反应将其转化为叠氮化合物 4.2。这种烯丙基叠氮化合物会自发地发生重排, 生成 ^{15}N 标记的肉桂基叠氮化合物 4.3。如果发生了[3, 3]- σ -重排反应, ^{15}N 标记的氮原子将位于末端。将化合物 4.3 转化为磷酰胺 4.4, 高效质谱分析显示 ^{15}N 标记已消失(>95%)。这一实验结果也证明了温斯坦重排为[3, 3]- σ -重排机理。

3. 立体选择性与区域选择性控制

温斯坦重排的立体定向特性使含手性叠氮基团的重排反应具有立体选择性。Padwa 团队报道了一种环化反应, 该反应证明了温斯坦重排反应具有立体选择性(图 5(a)和图 5(b)) [11] [12]。在此反应中, 五元环 5.2 的酮羰基互变异构化为烯醇, 形成重排前体烯丙基叠氮 5.3, 随后发生温斯坦重排形成了烯醇 5.4。烯醇再发生互变异构化生成产物 5.5。当使用起始底物的对映异构体时, 产物具有相反的相对构型(图 5(b))。Topczewski 团队分离出了叠氮化合物的单一对映异构体 5.6, 并让其达到重排反应平衡(见图 5(f)) [5]。达到平衡后, 烯炔异构体 5.6 和 5.7 仍然是单一对映异构体, 证明温斯坦重排对无环三取代烯烃是具有立体选择性的, 且烯炔异构化并不会使产物消旋化。

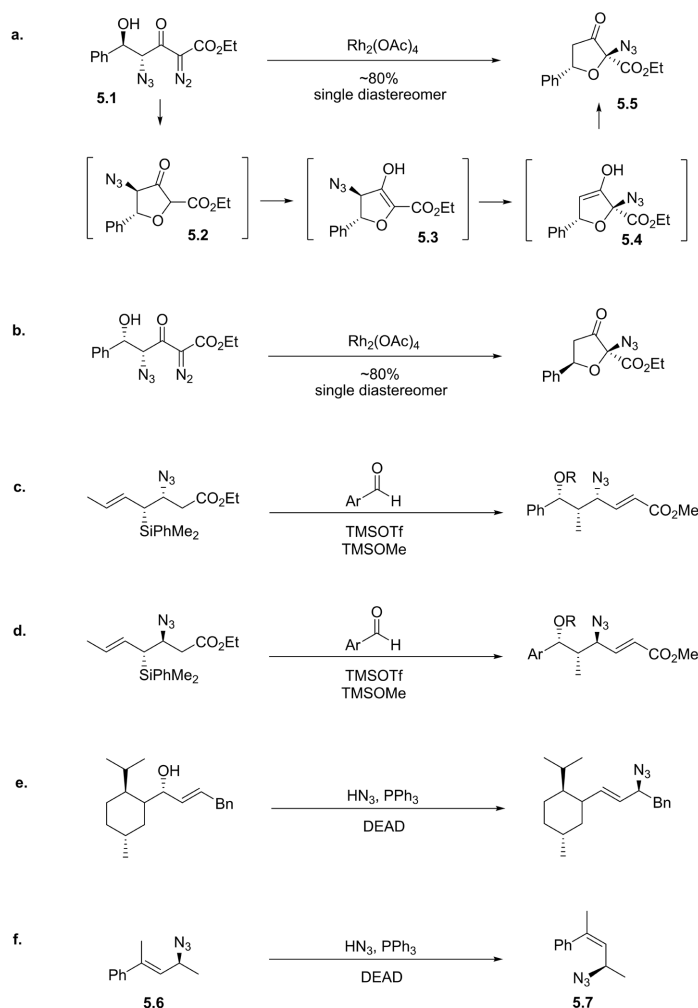


Figure 5. Stereospecificity in the Winstein rearrangement
 图 5. 温斯坦重排中的立体选择性

3.1. 立体选择性

温斯坦重排反应通常具有立体选择性, 当两种异构体均为手性分子且具有不同的取代基时, 通常不会出现消旋化现象($R \neq R'$, 图 6(a)) [5] [11] [13]-[15] [16]。但当烯丙基叠氮两侧的取代基相同时($R = R$), 即重排的过渡态是对称结构, 重排产物通常为底物的对映异构体(图 6(b)), 得到外消旋化的混合物[17] [18]。由 Carell 团队在合成奎乌素时首次发现(图 6(c))。

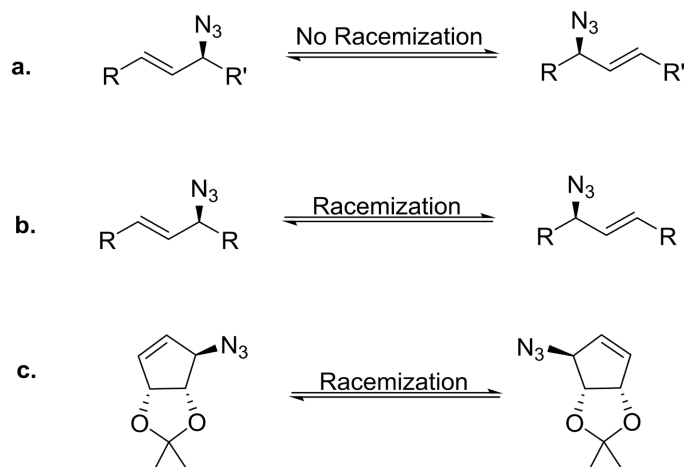


Figure 6. Racemization via the Winstein rearrangement

图 6. 通过温斯坦重排实现外消旋化

温斯坦重排反应在其中一种异构体为非手性的情况下可能会导致手性化(如图 7(a)所示)。虽然外消旋化通常是需要避免的问题, 但在动态动力学拆分(dKR)的加持下, 可使其具有额外的价值。在进行 DKR 时, 必须要有消旋化的途径。为了解决这个问题, Topczewski 及其同事研究了路易斯酸促进消旋化过程(图 7(b)) [6]。研究发现多种路易斯酸都能活化烯丙基叠氮化合物使其发生消旋化。在理想情况下, 这一结果可以为 DKR 提供手性化途径。

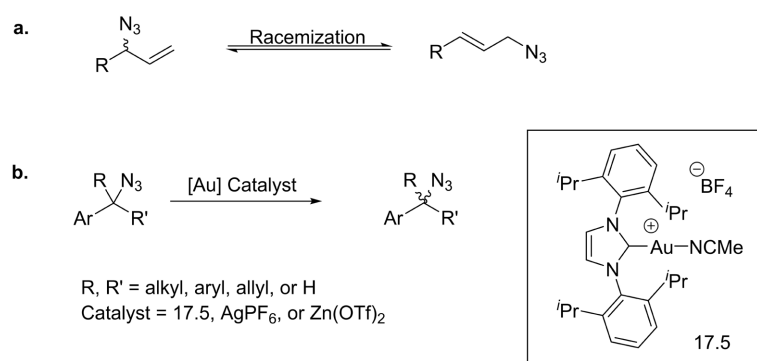


Figure 7. Racemization via Lewis acid or via catalysis

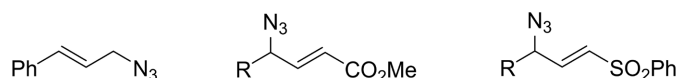
图 7. 通过路易斯酸或催化进行外消旋化

3.2. 区域选择性

对于大多数烯丙基叠氮化合物而言, 温斯坦重排会生成一系列烯烃异构体的混合物。现已发现多种因素会改变其平衡状态。当其中一种烯烃异构体与芳香环、羰基或磺酰基结合时, 平衡状态会显著偏向

某一方(图 8(a)) [19] [20] [21]。通常只生成与芳香环、羰基或磺酰基共轭的异构体。如果两个烯烃异构体都与芳香环、羰基或磺酰基共轭, 那么异构体的热力学稳定性就会更接近, 从而生成多种烯烃异构体的混合物(图 8(b)) [5]。

a. Single Isomer Observed



b. Mixture Observed

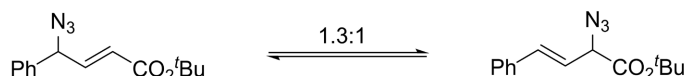


Figure 8. Effect of conjugation on the allylic azide equilibrium

图 8. 共轭效应对烯丙基叠氮化物平衡的影响

叠氮异构体的平衡比例会受到其他邻位取代基的影响(图 9)。Sharpless 团队发现, 邻位的羟基会促使平衡向使羟基和叠氮基相邻的异构体偏移(图 9(a)与图 9(b)) [22]。这最初被认为是由于羟基和叠氮之间产生的氢键所导致的[22]。随后, Topczewski 团队发现, 当羟基被硅醚保护时, 平衡也会发生类似的偏移(图 9(b)与图 9(c))。这一结果促使人们更深入地研究其他邻位取代的烯丙基叠氮类化合物。后续研究发现, 在平衡状态下支链异构体的百分比与烯丙基基团的 DMSO pKa 值呈正相关。这种效应被认为具有立体电子性质[23]。

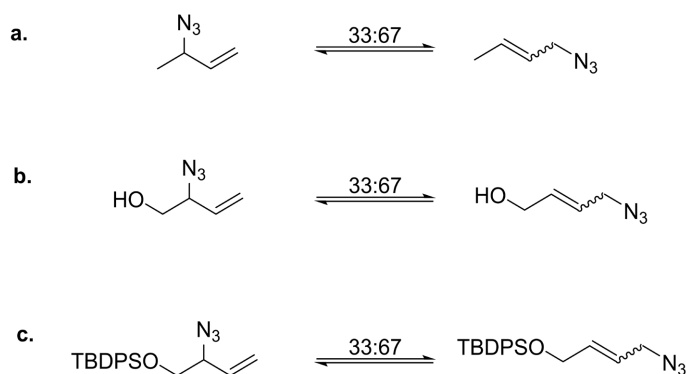


Figure 9. Effect of allylic heteroatoms on the azide equilibrium

图 9. 烯丙基邻位杂原子对烯丙基叠氮化物平衡的影响

烯丙基叠氮化合物的平衡比例会受到对映异构体的空间位阻相互作用的影响。在图 10(a)中烯丙基叠氮化合物以 2:1 的比例存在两种结构异构体[24]。在其平衡反应过程中, 其中一个异构体完全转化, 在 ^1H 核磁共振中已无法被探测到(图 10(b))。

导致这一结果的原因是被完全转化的异构体中存在一种不稳定的空间位阻相互作用。在处理吡咯基叠氮化合物时(图 10(c)和图 10(d)), 也观察到了类似的现象[25]。当叠氮基和异丙氧基位于环的两侧时, 两种结构异构体均存在(图 10(c))。当这两个基团位于环的同侧时, 其中一个异构体中存在额外的不稳定相互作用(图 10(d))。这种相互作用不利于生成叠氮基和异丙氧基相邻的异构体, 使平衡向另一侧偏移。Spino 团队使用薄荷醇作为辅基来控制烯丙基叠氮化合物的立体选择性和区域选择性(图 10(e))。综上所述

述, 由于共轭作用、邻基效应以及空间位阻, 烯丙基叠氮化合物的平衡状态能够发生显著的偏移。

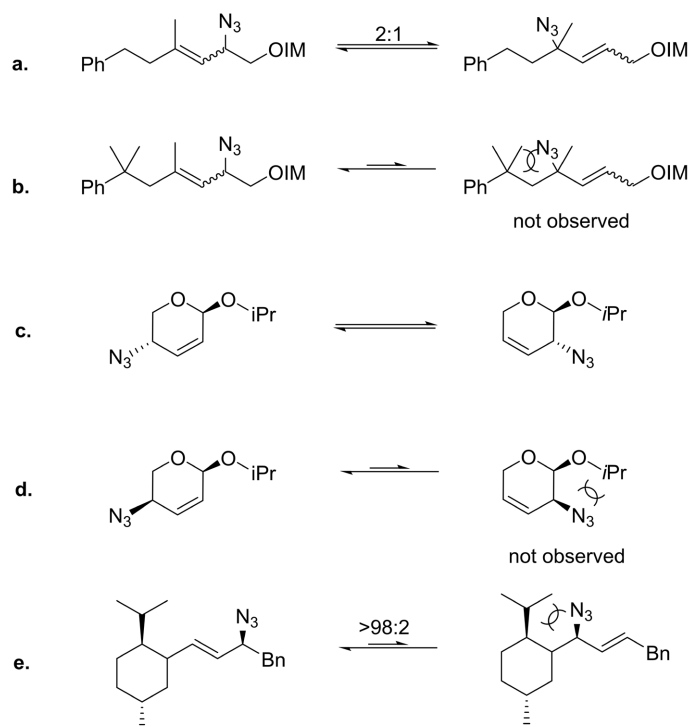


Figure 10. Effect of steric interactions on the Winstein equilibrium
图 10. 空间位阻效应对温斯坦重排反应平衡的影响

4. 烯丙基叠氮化物的合成

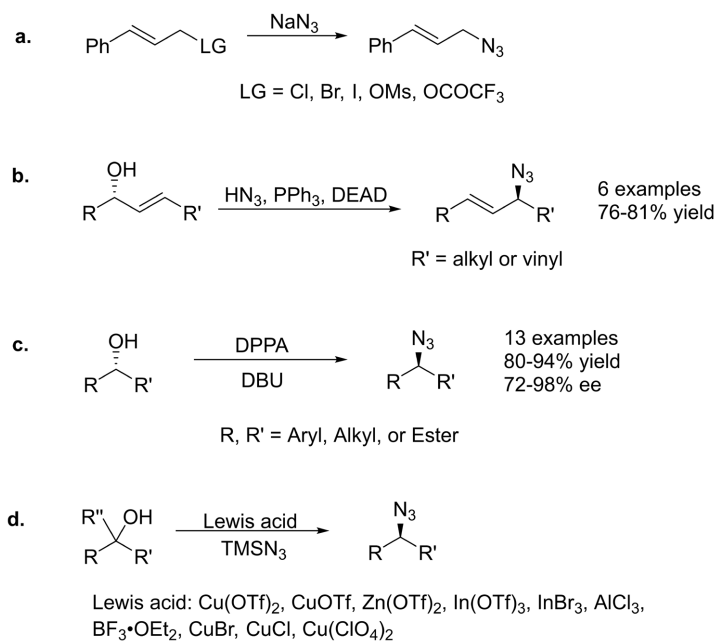


Figure 11. Synthesis of allyl azides
图 11. 烯丙基叠氮化物的合成

至今已经开发出多种烯丙基叠氮化合物的合成方法, 其中烯丙基叠氮化合物最成熟的合成方法是活性烯丙基化合物与叠氮化钠的亲核取代反应。许多离去基团都能与叠氮阴离子发生取代反应, 如卤素、磺酸盐以及一些活化酯类(图 11(a)) [26]。较为惰性的烯丙醇也可以转化为叠氮化合物。利用 HN_3 , 三苯基膦和偶氮二甲酸二乙酯(DEAD)可直接将烯丙醇转化为相应的叠氮化合物, 但 HN_3 具有高爆炸性, 实验操作中具有一定风险(图 11(b)) [27] [28]。此外利用二苯基膦酰肼(DPPA)和碱可将醇直接转化为叠氮化物(图 11(c)) [29]。但该方法通常会使立体中心发生反转。DPPA 是直接制备有机叠氮化物的常用试剂, 因为 DPPA 成本相对低廉且稳定性良好。使用 DPPA 时, 反应体系呈碱性, 不易生成 HN_3 。这种试剂已安全地用于大规模生产(超过 6 千克) [30]。烯丙醇在被路易斯酸活化后也可以被叠氮负离子进攻将醇转化为相应的叠氮化合物(图 11(d))。这一反应最早由 Zwiernak 报道, 他使用了 $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ 和 TMSN_3 来转化烯丙醇 [31]。如今, 各种各样的路易斯酸已被用于催化这一转化过程。

5. 烯丙基叠氮化合物的应用

图 12 展示了烯丙基叠氮化合物相关的诸多反应。Kabalka 使用烯丙基叠氮化合物作为芳基胺化试剂(图 12(a)) [32]。1908 年, Forster 和 Fierz 报道了在酸的存在下, 烯丙基叠氮化合物可以发生二聚反应, 形成稠环双三唑啉结构(图 12(b)) [33]。Ghorai 团队使用叔丁醇钾可以将烯丙基叠氮化合物转化为亚胺(图 12(c)) [34]。Carell 团队在低温下使用 PPh_3 将叠氮化物还原, 低温使温斯坦重排反应速率减缓, 使施陶丁格反应不仅产率优异且对映纯度损失很小(图 12(d)) [18]。烯丙基叠氮化合物在加热条件下可以放出氮气形成亚胺(图 12(e)) [35]。使用过氧叔丁醇可将烯丙基叠氮化合物氧化得到相应的腈(图 12(f)) [36]。Yang 报道了与丙烯腈的环加成反应, 生成的三唑啉加合物继续发生重排反应得到了稠环化合物(图 12(g)) [37]。铜催化的叠氮-炔烃环加成反应(CuAAC)在有机合成和生物应用中被广泛使用[38] [39] [40]。Sharpless 团队在选择性烯丙基叠氮化物功能化领域取得了重大进展, 使用烯丙基叠氮化物的重排平衡混合物进行了选择性铜环加成偶联反应(图 12(h)) [22]。除铜外, 还有多种其他金属被用于催化这种环加成反应[41]-[43]。

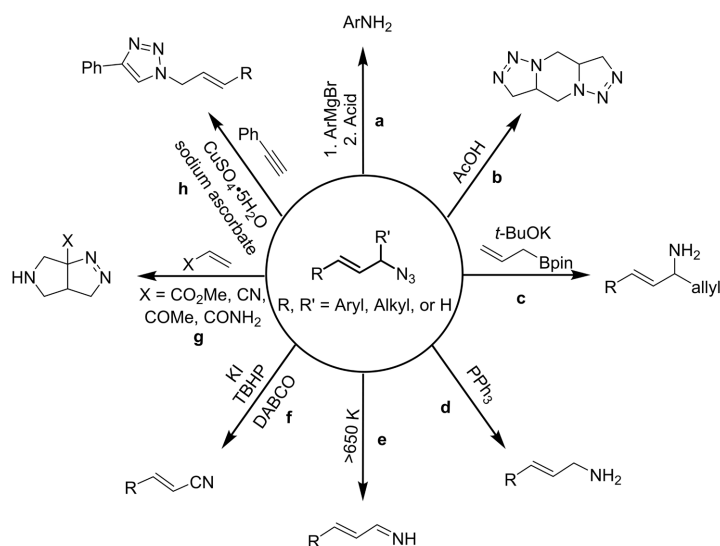


Figure 12. Transformation of allyl azides

图 12. 烯丙基叠氮化合物的转化

6. 总结

自 1960 年以来, 人们对温斯坦重排反应机理的研究和如何有效利用这一自发转变方面已取得了显著

进展。通过深入理解其机理和影响因素, 科学家们已经能够设计出多种策略来控制 and 利用温斯坦重排, 从而在有机合成中实现高效、高选择性的分子转化。未来, 随着对反应选择性调整优化的深入研究, 无偏差的底物也有望成为有用的合成中间体, 进一步拓宽温斯坦重排在有机合成中的应用范围。此外温斯坦重排反应作为动态动力学拆分(dKR)中的外消旋化途径, 具有特别重要的意义。一种手性催化剂可以有选择性地对烯丙基叠氮化合物的其中一种对映体进行官能化。这种方法为二取代胺的不对称合成提供了一条新的途径。目前, 已有多个研究团队致力于开发针对单一烯丙基叠氮化物异构体的选择性官能团化方法[18] [24] [44]。

参考文献

- [1] Gagneux, A., Winstein, S. and Young, W.G. (1960) Rearrangement of Allylic Azides. *Journal of the American Chemical Society*, **82**, 5956-5957. <https://doi.org/10.1021/ja01507a045>
- [2] Breslow, R. and Guo, T. (1988) Diels-Alder Reactions in Nonaqueous Polar Solvents. Kinetic Effects of Chaotropic and Antichaotropic Agents and of β -Cyclodextrin. *Journal of the American Chemical Society*, **110**, 5613-5617. <https://doi.org/10.1021/ja00225a003>
- [3] Vander Werf, C.A., Heisler, R.V. and McEwen, W.E. (1954) The Reaction of Sodium Azide with Some Representative Epoxides. *Journal of the American Chemical Society*, **76**, 1231-1235. <https://doi.org/10.1021/ja01634a008>
- [4] VanderWerf, C.A. and Heasley, V.L. (1966) Studies on the Preparation and Rearrangements of Allylic Azides. *The Journal of Organic Chemistry*, **31**, 3534-3537. <https://doi.org/10.1021/jo01349a016>
- [5] Ott, A.A., Packard, M.H., Ortuño, M.A., Johnson, A., Suding, V.P., Cramer, C.J., et al. (2018) Evidence for a Sigma-tropic and an Ionic Pathway in the Winstein Rearrangement. *The Journal of Organic Chemistry*, **83**, 8214-8224. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b00961>
- [6] Ott, A.A. and Topczewski, J.J. (2018) Catalytic Racemization of Activated Organic Azides. *Organic Letters*, **20**, 7253-7256. <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b03168>
- [7] Wade, J.L.G. (2010) Organic Chemistry. 7th Edition, Prentice Hall.
- [8] Takasu, H., Tsuji, Y., Sajiki, H. and Hirota, K. (2005) Rearrangement of Allylic Azide and Phenylthio Groups of 3'-Azido- Or 3'-Phenylthio-4', 5'-Didehydro-5'-Deoxyarabinofuranosyluridines. *Tetrahedron*, **61**, 11027-11031. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.08.092>
- [9] Noble, W.J.L. (1963) The Effect of Pressure on the Equilibration of α - and γ -Methylallyl Azide. *The Journal of Physical Chemistry*, **67**, 2451-2453. <https://doi.org/10.1021/j100805a047>
- [10] Walling, C. and Naiman, M. (1962) Organic Reactions under High Pressure. VI. Some Claisen and Cope Rearrangements. *Journal of the American Chemical Society*, **84**, 2628-2632. <https://doi.org/10.1021/ja00872a032>
- [11] Padwa, A. and Sá, M.M. (1997) Intramolecular O-H Insertion Reaction of Azido Substituted Diazoesters and Its Relevance to the Mechanism of the Allylic Azide Rearrangement. *Tetrahedron Letters*, **38**, 5087-5090. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(97\)01133-7](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(97)01133-7)
- [12] Padwa, A. and Sá, M.M. (1999) Rhodium(II)-Catalysed Intramolecular O-H Insertion of α -Diazo- γ -Azido-Delta-Hydroxy- β -Ketoesters: Evidence for a Novel Sigmatropic Rearrangement of an Allylic Azide Intermediate. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, **10**, 231-236. <https://doi.org/10.1590/s0103-50531999000300012>
- [13] Cardillo, G., Fabbroni, S., Gentilucci, L., Perciaccante, R., Piccinelli, F. and Tolomelli, A. (2005) Highly Diastereoselective Allylic Azide Formation and Isomerization. Synthesis of 3(2'-Amino)- β -Lactams. *Organic Letters*, **7**, 533-536. <https://doi.org/10.1021/ol047815n>
- [14] Gagnon, D., Lauzon, S., Godbout, C. and Spino, C. (2005) Sterically Biased 3, 3-Sigmatropic Rearrangement of Azides: Efficient Preparation of Nonracemic α -Amino Acids and Heterocycles. *Organic Letters*, **7**, 4769-4771. <https://doi.org/10.1021/ol052034n>
- [15] Lauzon, S., Tremblay, F., Gagnon, D., Godbout, C., Chabot, C., Mercier-Shanks, C., et al. (2008) Sterically Biased 3, 3-Sigmatropic Rearrangement of Chiral Allylic Azides: Application to the Total Syntheses of Alkaloids. *The Journal of Organic Chemistry*, **73**, 6239-6250. <https://doi.org/10.1021/jo800817p>
- [16] Hu, T. and Panek, J.S. (2002) Enantioselective Synthesis of the Protein Phosphatase Inhibitor (-)-Motuporin. *Journal of the American Chemical Society*, **124**, 11368-11378. <https://doi.org/10.1021/ja0206700>
- [17] Klepper, F., Jahn, E., Hickmann, V. and Carell, T. (2007) Synthesis of the Transfer-RNA Nucleoside Queuosine by Using a Chiral Allyl Azide Intermediate. *Angewandte Chemie International Edition*, **46**, 2325-2327. <https://doi.org/10.1002/anie.200604579>

- [18] Ott, A.A., Goshey, C.S. and Topczewski, J.J. (2017) Dynamic Kinetic Resolution of Allylic Azides via Asymmetric Dihydroxylation. *Journal of the American Chemical Society*, **139**, 7737-7740. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b04203>
- [19] Panek, J.S., Yang, M. and Muler, I. (1992) Sequential Diastereoselective Addition and Allylic Azide Isomerization of Syn- and Anti- α -Azido- β -(Dimethylphenylsilyl)-(e)-Hex-4-Enoates with Acetals: Asymmetric Synthesis of γ -Hydroxy- α -Amino Acid Synthons. *The Journal of Organic Chemistry*, **57**, 4063-4064. <https://doi.org/10.1021/jo00041a002>
- [20] Hassner, A., Fibiger, R. and Andisik, D. (1984) Synthetic Methods. 19. Lewis Acid Catalyzed Conversion of Alkenes and Alcohols to Azides. *The Journal of Organic Chemistry*, **49**, 4237-4244. <https://doi.org/10.1021/jo00196a025>
- [21] Doherty, W. and Evans, P. (2016) Aminooxylation Horner-Wadsworth-Emmons Sequence for the Synthesis of Enantioenriched γ -Functionalized Vinyl Sulfones. *The Journal of Organic Chemistry*, **81**, 1416-1424. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b02556>
- [22] Feldman, A.K., Colasson, B., Sharpless, K.B. and Fokin, V.V. (2005) The Allylic Azide Rearrangement: Achieving Selectivity. *Journal of the American Chemical Society*, **127**, 13444-13445. <https://doi.org/10.1021/ja050622q>
- [23] Packard, M.H., Cox, J.H., Suding, V.P. and Topczewski, J.J. (2017) The Effect of Proximal Functionality on the Allylic Azide Equilibrium. *European Journal of Organic Chemistry*, **2017**, 6365-6368. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201700693>
- [24] Porter, M.R., Shaker, R.M., Calcanas, C. and Topczewski, J.J. (2018) Stereoselective Dynamic Cyclization of Allylic Azides: Synthesis of Tetralins, Chromanes, and Tetrahydroquinolines. *Journal of the American Chemical Society*, **140**, 1211-1214. <https://doi.org/10.1021/jacs.7b11299>
- [25] Fava, C., Galeazzi, R., Mobbili, G. and Orena, M. (2001) Steric Constraints against [3,3]-Sigmatropic Rearrangement of Allylic Azides. A Convenient Approach to β -L-4-Aminopent-2-Enoglyceropyranosides. *Tetrahedron: Asymmetry*, **12**, 2731-2741. [https://doi.org/10.1016/s0957-4166\(01\)00450-5](https://doi.org/10.1016/s0957-4166(01)00450-5)
- [26] Hung, R.R., Straub, J.A. and Whitesides, G.M. (1991) α -Amino Aldehyde Equivalents as Substrates for Rabbit Muscle Aldolase: Synthesis of 1,4-Dideoxy-D-Arabinitol and 2(R), 5(R)-Bis(Hydroxymethyl)-3(R), 4(R)-Dihydroxypyrrolidine. *The Journal of Organic Chemistry*, **56**, 3849-3855. <https://doi.org/10.1021/jo00012a015>
- [27] Sampath Kumar, H.M., Subba Reddy, B.V., Anjaneyulu, S. and Yadav, J.S. (1998) An Expedient and Highly Selective Conversion of Alcohols to Azides Using a System. *Tetrahedron Letters*, **39**, 7385-7388. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(98\)01602-5](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(98)01602-5)
- [28] Hajipour, A.R., Rajaei, A. and Ruoho, A.E. (2009) A Mild and Efficient Method for Preparation of Azides from Alcohols Using Acidic Ionic Liquid [H-NMP]HSO₄. *Tetrahedron Letters*, **50**, 708-711. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.11.111>
- [29] Thompson, A.S., Humphrey, G.R., DeMarco, A.M., Mathre, D.J. and Grabowski, E.J.J. (1993) Direct Conversion of Activated Alcohols to Azides Using Diphenyl Phosphorazidate. A Practical Alternative to Mitsunobu Conditions. *The Journal of Organic Chemistry*, **58**, 5886-5888. <https://doi.org/10.1021/jo00074a008>
- [30] Scott, J.P., Alam, M., Bremeyer, N., Goodyear, A., Lam, T., Wilson, R.D., *et al.* (2011) Mitsunobu Inversion of a Secondary Alcohol with Diphenylphosphoryl Azide. Application to the Enantioselective Multikilogram Synthesis of a HCV Polymerase Inhibitor. *Organic Process Research & Development*, **15**, 1116-1123. <https://doi.org/10.1021/op200002u>
- [31] Koziara, A. and Zwierzak, A. (1987) Iminophosphorane-mediated Transformation of Tertiary Alcohols into T-Alkylamines and Their N-Phosphorylated Derivatives. *Tetrahedron Letters*, **28**, 6513-6516. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(00\)96903-x](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(00)96903-x)
- [32] Kabalka, G.W. and Li, G. (1997) Synthesis of Aromatic Amines Using Allyl Azide. *Tetrahedron Letters*, **38**, 5777-5778. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(97\)01295-1](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(97)01295-1)
- [33] Forster, M.O. and Fierz, H.E. (1908) VIII.—The Triazo-Group. Part I. Triazoacetic acid and Triazoacetone (Acetonilazoimide). *Journal of the Chemical Society, Transactions*, **93**, 72-85. <https://doi.org/10.1039/ct9089300072>
- [34] Pramanik, S., Reddy, R.R. and Ghorai, P. (2015) Transition Metal-Free Generation of *n*-Unsubstituted Imines from Benzyl Azides: Synthesis of *n*-Unsubstituted Homoallylic Amines. *The Journal of Organic Chemistry*, **80**, 3656-3663. <https://doi.org/10.1021/jo502794q>
- [35] Bock, H. and Dammel, R. (1988) Gas-Phase Reactions. 66. Gas-Phase Pyrolyses of Alkyl Azides: Experimental Evidence for Chemical Activation. *Journal of the American Chemical Society*, **110**, 5261-5269. <https://doi.org/10.1021/ja00224a004>
- [36] Zhao, Y., Chew, X., Leung, G.Y.C. and Yeung, Y. (2012) Oxidative Transformation of Azides to Aryl Nitriles Using DIB/TBHP: Scope and Mechanistic Insights. *Tetrahedron Letters*, **53**, 4766-4769. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2012.06.131>
- [37] Yang, C. and Shen, H. (1993) One Pot Multiple-Steps Reactions of Allyl Azide and Alkenes Carrying Electron-Withdrawing Groups. *Tetrahedron Letters*, **34**, 4051-4054. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(00\)60613-5](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(00)60613-5)
- [38] Gauthier, M., Whittingham, J.B.M., Hasija, A., Tetlow, D.J. and Leigh, D.A. (2024) Skeletal Editing of Mechanically

- Interlocked Molecules: Nitrogen Atom Deletion from Crown Ether-Dibenzylammonium Rotaxanes. *Journal of the American Chemical Society*, **146**, 29496-29502. <https://doi.org/10.1021/jacs.4c09066>
- [39] Nanan, D.A.R., Lomax, J.T., Bentley, J., Misener, L., Veinot, A.J., Shiu, W., *et al.* (2025) Self-Assembled Monolayers of Triazolylikenes on Gold and Mixed Gold/Dielectric Substrates. *Journal of the American Chemical Society*, **147**, 5624-5631. <https://doi.org/10.1021/jacs.4c11125>
- [40] Peng, L., Zhao, Y., Okuda, Y., Le, L., Tang, Z., Yin, S., *et al.* (2023) Process-Divergent Syntheses of 4- and 5-Sulfur-Functionalized 1, 2, 3-Triazoles via Copper-Catalyzed Azide-Alkyne Cycloadditions of 1-Phosphinyl-2-Sulfanylethynes. *The Journal of Organic Chemistry*, **88**, 3089-3108. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c02876>
- [41] Zeng, L., Li, J. and Cui, S. (2022) Rhodium-Catalyzed Atroposelective Click Cycloaddition of Azides and Alkynes. *Angewandte Chemie International Edition*, **61**, e202205037. <https://doi.org/10.1002/anie.202205037>
- [42] Liu, G.F. and Zhang, Y.B. (2025) Rapid Crystallization and Versatile Metalation of Acetylhydrazone-Linked Covalent Organic Frameworks for Heterogenous Catalysis. *Journal of the American Chemical Society*, **147**, 1840-1850.
- [43] Cheng, Z., Xu, H., Hu, Z., Zhu, M., Houk, K.N., Xue, X., *et al.* (2024) Carbene-Assisted Arene Ring-Opening. *Journal of the American Chemical Society*, **146**, 16963-16970. <https://doi.org/10.1021/jacs.4c03634>
- [44] Murphy, P., Chadda, R. and McArdle, P. (2017) Allylic Azide Rearrangement in Tandem with Intramolecular Huisgen Cycloaddition for Iminosugar and Glycomimetic Synthesis: Functionalized Piperidine, Pyrrolidine, and Pyrrolotriazoles from D-Mannose. *Synthesis*, **49**, 2138-2152. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1588791>