

Appelova reakcija

Gobin, Marko

Undergraduate thesis / Završni rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:775238>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-16**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Marko Gobin

Student 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

Appelova reakcija

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentor rada: doc. dr. sc. Đani Škalamera

Zagreb, 2021.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

18. lipnja 2021.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

24. rujna 2021.

Mentor rada: doc. dr. sc. Đani Škalamera

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK.....	VII
§ 1. UVOD.....	1
§ 2. PRIKAZ TEME	2
2.1. Mehanizam Appelove reakcije.....	2
2.2. Reakcijski sustav trifenilfosfin (PPh ₃)/CCl ₄	4
2.2.1. Ovisnost brzine Appelove reakcije o otapalu.....	5
2.3. Halogeniranje u organskoj sintezi upotrebom Appelove reakcije.....	5
2.3.1. Reakcije supstitucije hidroksilne skupine alkohola halogenim elementom.....	5
2.3.2. Reakcije kloriranja aldehida i ketona.....	6
2.3.3. Reakcije kloriranja karboksilnih kiselina i oksofosfornih kiselina.....	7
2.4. Reakcije dehidratiranja pomoću Appelove reakcije.....	7
2.4.1. Tvorba nitrila iz karboksamida.....	7
2.4.2. Tvorba aziridina iz <i>N</i> -supstituiranih β -amino alkohola.....	8
2.4.3. Intermolekulska dehidratacija.....	9
2.5. Nastajanje P-N veza.....	11
2.5.1. Nastajanje aminofosfonijevih klorida i iminofosforana.....	11
2.6. Katalitička Appelova reakcija.....	11
2.6.1. Katalitička Appelova reakcija.....	12
2.6.2. Odabir optimalnog otapala za katalitičku Appelovu reakciju.....	14
2.6.3. Organokatalitička Appelova reakcija putem katalitičke redoks P(III)/P(V) reakcije.....	16
2.6.4. Metode pročišćavanja reakcijske smjese i uklanjanja katalizatora iz katalitičke Appelove reakcije.....	17
2.7. Neke od primjena Appelove reakcije.....	19
2.7.1. Sinteza glikozil-klorida.....	19
2.7.2. Tvorba umjetnih zaslađivača pomoću Appelove reakcije.....	20
2.7.3. Primjena Appelove reakcije u fotokemiji.....	21
2.8. Zaključak.....	23
§ 3. LITERATURNI IZVORI.....	XXIV

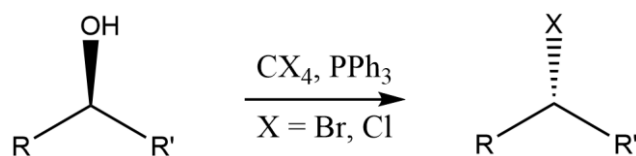
§ Sažetak

Reakcija nukleofilne supstitucije kojom dolazi do pretvorbe alkohola u odgovarajuće alkil-halogenide upotrebom $\text{Ph}_3\text{P}/\text{CX}_4$ ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) sustava naziva se Appelova reakcija, a dobila je ime prema njemačkom anorganskom kemičaru Rolfu Appelu. Radi se o reakciji koja pruža čitav niz mogućnosti korisnih u organskoj sintezi poput halogeniranja, dehidratiranja, tvorbe veze između atoma fosfora i dušika i slično. Razmatrajući mehanizam reakcije, potreban je trifenilfosfin (Ph_3P) kao komponenta koja će katalizirati odnosno omogućiti nastajanje fosfonijeve soli. Nastala sol u sljedećem koraku deprotonira alkohol i tvori alkoksid koji je jaki nukleofil te koji onda može napasti fosfonijevu sol iz koje nastaje oksifosfonijev međuprodukt. Završni korak je $\text{S}_{\text{N}}2$ nukleofilna supstitucija tijekom koje halogenid kao nukleofil napada međuprodukt pri čemu nastaje odgovarajući alkil-halogenid. Bez obzira što je Appelova reakcija uspješna, radi se na određenim promjenama, tj. optimizaciji reakcije, kako bi se na što bolji način iskoristili njezini nusprodukti, poput trifenilfosfin-oksida (Ph_3PO), pa se stoga razvila i katalitička Appelova reakcija. Čežnja i svijest za očuvanjem planeta Zemlje potaknula je znanstvenike da se određeni katalizatori, otapala i reagensi u Appelovoj reakciji zamjene onima koji su ekološki prihvatljiviji, jeftiniji i dostupniji, s ciljem da se i dalje efikasnost u kontekstu iskorištenja i brzine reakcije očuva.

§ 1. UVOD

Appelova reakcija je organska reakcija kojom dolazi do pretvorbe alkohola u odgovarajuće alkil-halogenide upotrebom trifenilfosfina i tetrahalometana kao što su tetraklormetan te tetrabrommetan (shema 1.). Reakcija je dobila naziv po anorganskom kemičaru Rolfu Appelu koji se pretežito bavio istraživanjem organofosfornih spojeva. U svom radu iz 1975. godine koji se odnosi na Appelovu reakciju iznosi široku upotrebu reakcije u svrhu halogeniranja, dehidriranja spojeva i mogućnosti stvaranja veze između dušika i fosfora.¹

Područje organofosforne kemije danas ima izrazito velik potencijal u razvoju sinteze organskih spojeva, prvenstveno zbog činjenice što nastajanje fosfinskih oksida iz fosfina onemogućava daljnji tijek reakcije i štetni su za okoliš. Upravo zbog toga se javlja potreba za razvojem katalitičkih reakcija koje su ekološki prihvatljivije uz mogućnost regeneriranja reagensa. Općenito, alkil-halogenidi² se upotrebljavaju kao otapala u industriji i kućanstvu, u mnogim organskim sintezama kao polazni spojevi za pripremu složenih molekula poput organometalnih spojeva koji sadrže vezu između ugljika i metala.



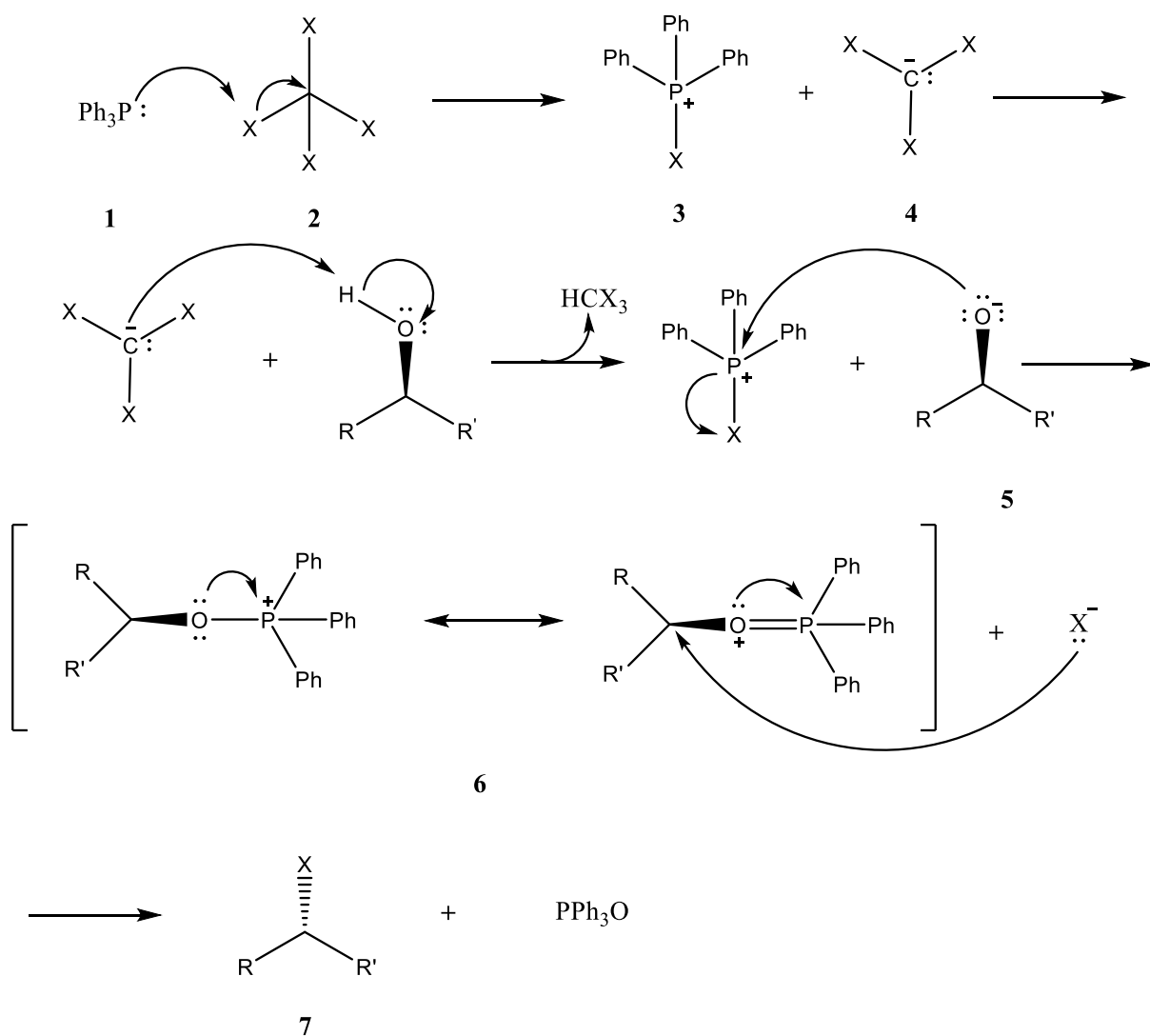
Shema 1. Opći prikaz Appelove reakcije

Spojevi koji sadrže atom fosfora vrlo su važni reagensi jer spadaju u izrazito jake nukleofile, što je iznimno važno u organskoj sintezi. Osim toga, imaju mogućnosti poprimanja različitih oksidacijskih stanja, što ima potencijalnu primjenu u katalitičkim reakcijama i ono što je karakteristično je to da je veza između fosfora i kisika vrlo jaka.³ Promatrajući Appelovu reakciju i poznavanjem organske kemije može se uočiti da se radi o reakciji koja je slična Mitsunobu reakciji u kojoj se također koristi trifenilfosfin, koji uz ostale reagense omogućuje pretvaranje alkohola u odgovarajuće spojeve poput estera.

§ 2. PRIKAZ TEME

2.1. Mehanizam Appelove reakcije

U reakcijskom sustavu koji sadrži trifenilfosfin **1** i tetrahalometan **2**, ponajprije dolazi do aktivacije trifenilfosfina. Budući da trifenilfosfin ima nepodijeljeni elektronski par na atomu fosfora, dolazi do nukleofilnog napada na tetrahalometan pri čemu nastaje fosfonijeva sol **3** odgovarajućeg halogenida. Uz fosfonijevu sol nastaje i trihalometanid **4** kao baza koja deprotonira alkohol i tako nastaje alkoksid **5** koji je jak nukleofil i baza. Alkoksidni ion potom nukleofilno napada prethodno nastalu fosfonijevu sol na elektrofilni fosforov atom pri čemu dolazi do otpuštanja odgovarajućeg halogenida pripadne soli i nastajanja oksifosfonijevog međuprodukta **6**. Završni korak reakcije obuhvaća S_N2 nukleofilni napad halogenida na ugljikov atom prethodno nastalog međuprodukta pri čemu nastaje alkil-halogenid **7** uz inverziju konfiguracije i izdvajanja fosfinskog oksida (shema 2.).⁴ Ovdje treba uzeti u obzir da se radi o općem mehanizmu Appelove reakcije koji je predložio Rolf Appel u svom izvornom radu 1975. godine. S obzirom da danas postoje brojne modifikacije ove reakcije, ovisno o tome u koju svrhu se koristi, mehanizam će se ponešto razlikovati od slučaja do slučaja, ali će njegove osnovne značajke ostati iste.



Shema 2. Opći mehanizam Appelove reakcije

2.2. Reakcijski sustav trifenilfosfin (PPh₃)/CCl₄

Okosnicu Appelove reakcije sačinjava dvokomponentni sustav fosfina (R₃P) i tetrahalometana (CX₄). Najčešće se upotrebljavaju prethodno spomenuti trifenilfosfin (PPh₃) u kombinaciji s tetraklormetanom (CCl₄), a ako se uzme neki drugi trialkilfosfin u kombinaciji s CCl₄ najvjerojatnije će doći do eksplozivne reakcije. Razlog zašto se radi o dobrom odabiru dotičnih reagenasa leži u samim elektrostatskim interakcijama između tih dviju molekula. Naime, trifenilfosfin ima nepodijeljeni elektronski par na atomu fosfora, koji omogućuje inicijaciju reakcije, odnosno nukleofilni napad trifenilfosfina na molekulu tetraklormetana koja je tetraedarske geometrije. U svom radu, Rolf Appel objašnjava da posljedično dolazi do heterolitičkog cijepanja veza gdje je prijenos naboja omogućen posredovanjem atoma halogena između dotičnih dviju molekula. Na količinu prenesenog naboja moguće je utjecati odabirom supstituenata koji su vezani na atom fosfora, gdje izrazito bazični supstituenti poboljšavaju prijenos naboja pa tako nastaje kompleks u obliku ionskog para gdje je anion trihalometanid (CX₃⁻) odnosno triklorometanid (CCl₃⁻). Nakon toga pregradnjom nastaje stabilnija vrsta u obliku fosfonijeve soli, (triklorometil)fosfonijev klorid ([Ph₃P – CCl₃]⁺Cl⁻). Prilikom izvedbe ove reakcije primijećeno je da (triklorometil)fosfonijev klorid nastaje sporo čak i ako je u reakcijskom sustavu prisutan suvišak tetraklormetana. Istraživanjima koje Rolf Appel spominje u svom radu, dokazano je kako trifenilfosfin također reagira i s (triklorometil)fosfonijevim kloridom, na način koji uzrokuje deklorinaciju fosfonijeve soli pri čemu nastaju (diklorometilen)fosforan (Ph₃P=CCl₂) kao reaktivni međuprodukt, koji se ne može detektirati nuklearnom magnetskom rezonancijom (NMR), te (diklor)fosforan (Ph₃PCl₂). Pokazalo se da u reakcijskoj smjesi trifenilfosfin reagira i s (diklorometilen)fosforanom, što uzrokuje nastanak složene vrste [klor(trifenilfosforandiil)metil]trifenilfosfonijevog klorida. Sumarno gledano, interakcijom trifenilfosfina s tetraklormetanom nastaju (diklor)fosforan i [klor(trifenilfosforandiil)metil]trifenilfosfonijevog klorid.¹

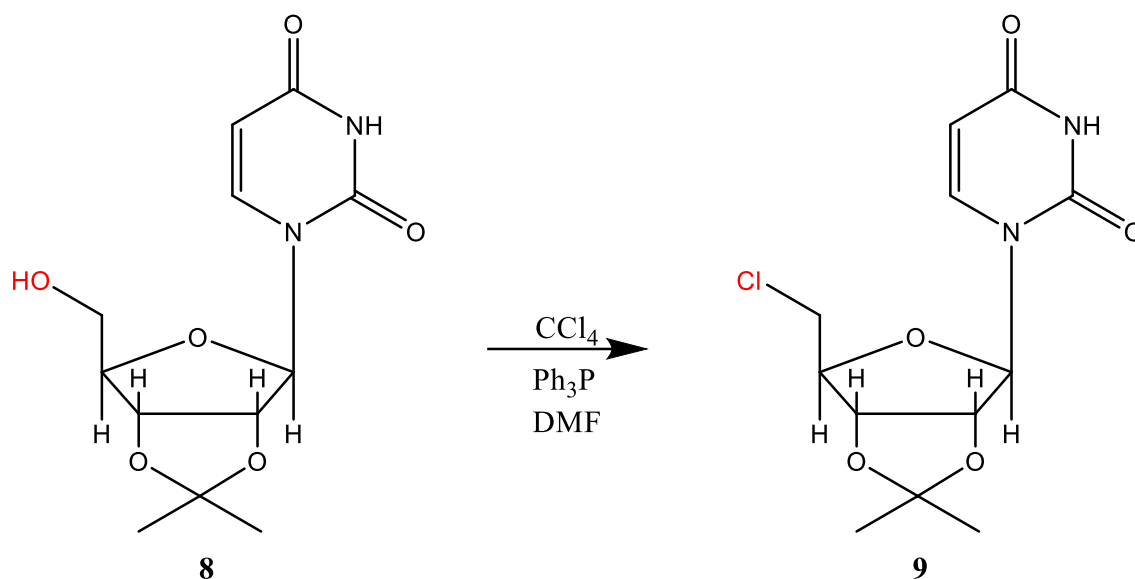
2.2.1. Ovisnost brzine Appelove reakcije o otapalu

Brzina kemijske reakcije ovisi o vrsti otapala, stoga je detaljno proučavana kinetika reakcije u $\text{Ph}_3\text{P}/\text{CCl}_4$ sustavu kako bi se odredilo koja su otapala najoptimalnija za Appelovu reakciju. Općenito, poznato je da su dipolni moment i dielektrična konstanta ključni elementi koji utječu na brzinu kemijske reakcije. Veći dipolni moment i veća dielektrična konstanta znači da će brzina Appelove reakcije biti veća zbog toga što nastaje nabijena vrsta kao međuprodukt. Opaženo je kako je i aktivacijska entropija jedan od ključnih faktora koji utječe na brzinu kemijske reakcije. Primjerice, kada se reakcija provodi u acetonitrilu (CH_3CN) i benzonitrilu ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CN}$) reakcija ide vrlo brzo, a kada je prisutan samo tetraklorometan (CCl_4) reakcija je vrlo spora ili je uopće nema. Ostala pogodna otapala su primjerice diklormetan (CH_2Cl_2) i 1,2-dikloretnan ($\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$).¹

2.3. Halogeniranje u organskoj sintezi upotrebom Appelove reakcije

2.3.1. Reakcije supstitucije hidroksilne skupine alkohola halogenim elementom

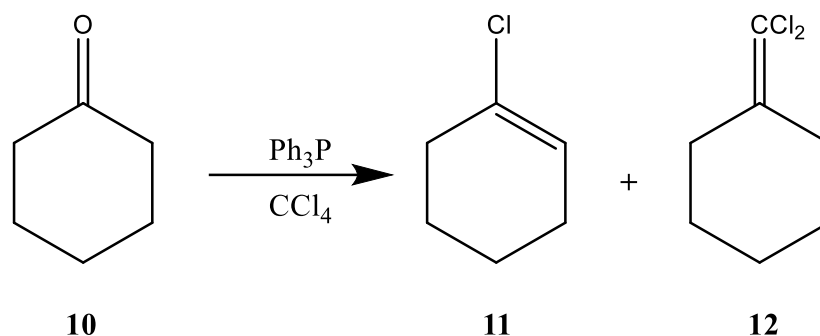
Klasičan primjer reakcije kloriranja već je prethodno spomenut, a on se tiče kloriranja alkohola, ali isto tako moguće je klorirati i spojeve s tiolnom skupinom. U reakciji se najčešće upotrebljavaju tercijarni fosfini (R_3P) poput Ph_3P **1** u tetraklorometanu kao otapalu uz odgovarajući alkohol. Budući da se ovakva reakcija provodi u blagim uvjetima, pogodna je i za prirodne spojeve poput ugljikohidrata te za supstituciju OH skupine ribonukleozida s halogenim elementom. Na taj način moguće je klorirati 2',3'-*O*-izopropilidenuridin (**8**) s CCl_4 u DMF-u kao otapalu pri sobnoj temperaturi pri čemu nastaje 5'-kloro derivat ribonukleozida **9** u 86 %-tnom iskorištenju (shema 3.). Zbog blagih reakcijskih uvjeta i selektivnosti ove reakcije, glikozidna veza s vezanom nukleobazom ostala je očuvana te dolazi do supstitucije primarne OH skupine ribonukleozida.⁵



Shema 3. Reakcija kloriranja ribonukleozida na primjeru 2',3'-*O*-izopropilidenuridina

2.3.2. Reakcije kloriranja aldehida i ketona

Mehanizam reakcije aldehida i ketona sa sustavom $\text{PPh}_3/\text{CCl}_4$ razlikuje se od mehanizma reakcije s alkoholima. U reakcijama spojeva s karbonilnom skupinom mehanizam ide putem već prethodno spomenutih (diklorometilen)fosforana ($\text{Ph}_3\text{P}=\text{CCl}_2$) i (dikloro)fosforana (Ph_3PCl_2) pri čemu će nastati 1,1-dikloralkeni i diklorometilenski spojevi. Situacija je vrlo slična i s enolizabilnim ketonima (molekula s više α vodikovih atoma).¹ Primjerice ako se cikloheksanon **10** zagrijava na refluks u dušikovoj atmosferi uz dodatak trifenilfosfina i tetraklorometana, taloži fosfinski oksid i nastaje smjesa produkata u različitim iskorištenjima, pa tako 1-klorocikloheks-1-en (**11**) nastaje u 62 %-tnom iskorištenju, a (diklorometilen)cikloheksan (**12**) u iskorištenju od svega 3 % (shema 4).⁶

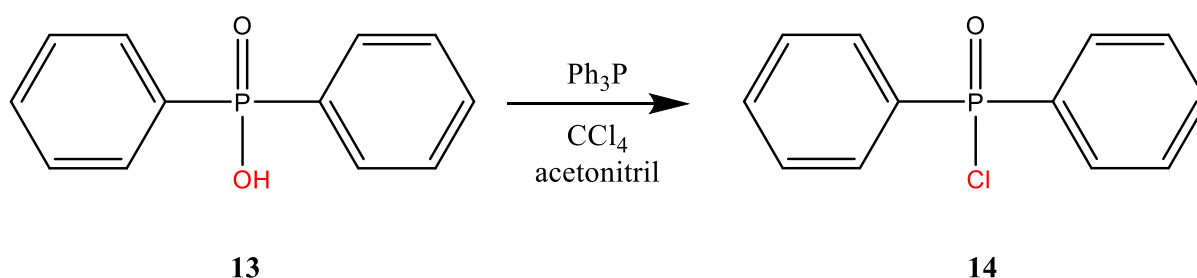


Shema 4. Prikaz reakcije kloriranja cikloheksanona uz upotrebu sustava $\text{Ph}_3\text{P}/\text{CCl}_4$.

2.3.3. Reakcije kloriranja karboksilnih kiselina i oksofosfornih kiselina

Budući da karboksilne kiseline u sklopu svoje funkcionalne skupine također sadrže hidroksilnu skupinu, dokazana je mogućnost pretvorbe karboksilnih kiselina u acil-kloride. Medij u kojem se provodi ova pretvorba relativno je blag što posljedično omogućuje da se potencijalno i spojevi koji su nestabilni i osjetljivi lako pretvaraju u druge molekulske vrste.

Acil-kloride moguće je dobiti i iz estera fosforne kiseline ($\text{R}_2\text{P}(\text{O})\text{OH}$) i fosfinske kiseline (H_3PO_2) u vrlo dobrim iskorištenjima od 50–60 %. Jedan primjer takve reakcije prikazan je na shemi 5. Difenilfosfinska kiselina **13** uz $\text{PPh}_3/\text{CCl}_4$ sustav u acetonitrilu kao otapalu reagira dajući difenilfosfinski klorid **14** (shema 5).¹



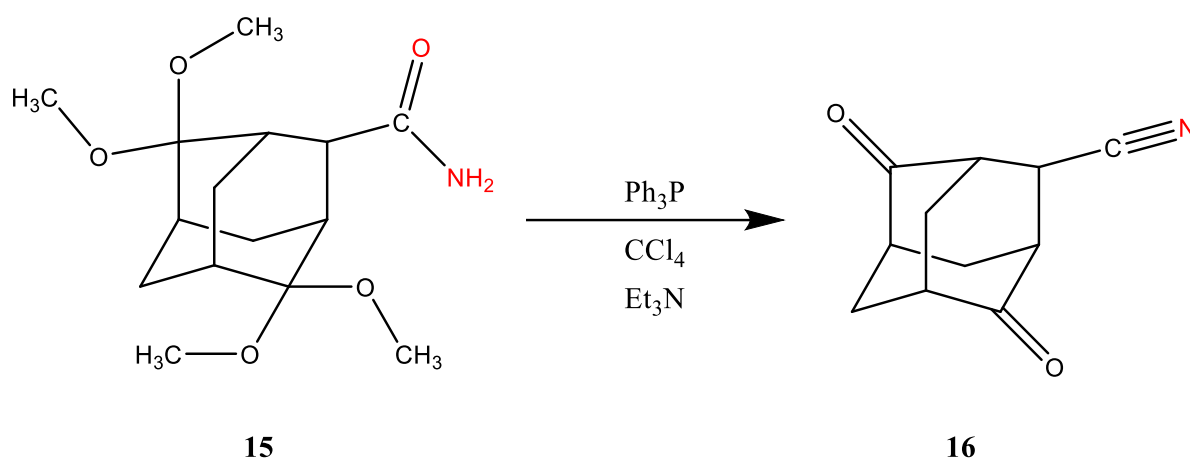
Shema 5. Prikaz reakcije kloriranja difenilfosfinske kiseline u difenilfosfinski klorid upotrebom $\text{Ph}_3\text{P}/\text{CCl}_4$ sustava u acetonitrilu kao otapalu

2.4. Reakcije dehidriranja pomoću Appelove reakcije

2.4.1. Tvorba nitrila iz karboksamida

Općenito, nitrili su spojevi koji sadrže cijano-skupinu i svrstavaju se u derivate karboksilnih kiselina te su od velike važnosti u organskoj sintezi jer se mnoštvo drugih spojeva može dobiti iz njih. Tako se ispostavilo da $\text{Ph}_3\text{P}/\text{CCl}_4$ sustav može također poslužiti i kao sredstvo za

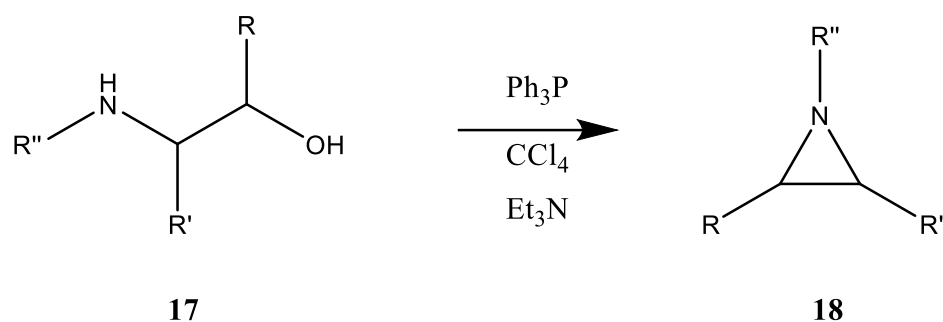
uklanjanje vode odnosno dehidratiranje primarnih amida pri čemu nastaju nitrili. Reakcijski uvjeti za ovakav tip reakcije moraju biti bazični pa se stoga kao baze najčešće koriste one koje u svojoj strukturi sadrže dušik, poput trietilamina ($N(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), piridina ($\text{C}_6\text{H}_5\text{N}$) i slično. Primjerice, Rolf Appel je surađivao s drugim znanstvenicima i objavili su rad gdje je uspješno izvedena pretvorba 4,4,8,8-tetrametoksiadamantan-2-karboksamida (**15**) u 4,8-dioksoadamantan-2-karbonitril (**16**) (shema 6).^{7,8}



Shema 6. Reakcija dehidratiranja 4,4,8,8-tetrametoksiadamantan-2-karboksamida u 4,8-dioksoadamantan-2-karbonitril

2.4.2. Tvorba aziridina iz *N*-supstituiranih β -amino alkohola

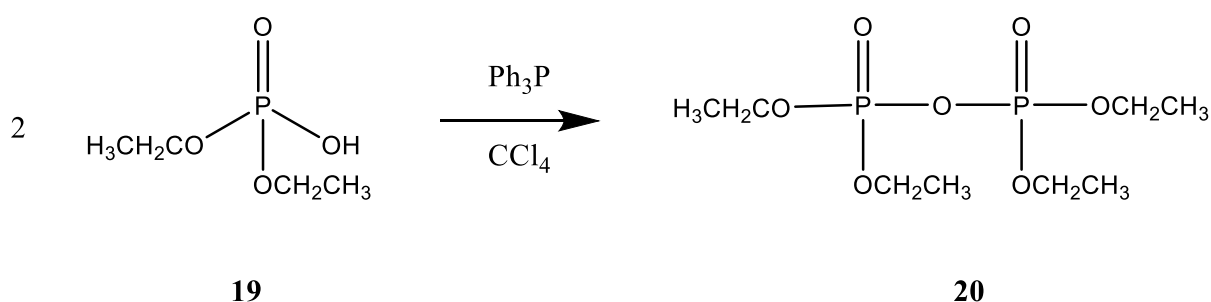
Jedna od mogućnosti Appelove reakcije je tvorba vrlo zanimljivih spojeva poput aziridina **18**.^{1,9} Radi se o organskom spoju koji se sastoji od napetog tročlanog prstena nalik ciklopropanu gdje je prisutna tzv. banana veza. Pokazalo se da su aziridini vrlo korisni u sintezi kationskog polimera polietilenimina (PEI) koji nastaje polimerizacijom aziridina. Jedna od primjena polietilenimina je u genetičkom inženjerstvu u procesima transfekcije gdje se polietilenimin upotrebljava kao vektor (prenositelj) oligonukleotida i plazmida u stanicu.¹⁰ Što se tiče same sinteze aziridina (shema 7.) koji služi kao prekursor za sintezu drugih važnih spojeva, njegova sinteza se odvija u jednom koraku pri blagim reakcijskim uvjetima u dobrim iskorištenjima. S obzirom da je to u suštini Appelova reakcija, potreban je $\text{PPh}_3/\text{CCl}_4$ sustav uz prisustvo *N*-supstituiranih β -amino alkohola **17**.¹



Shema 7. Opći prikaz reakcije pretvorbe N-supstituiranih β -amino alkohola u aziridin pomoću $\text{PPh}_3/\text{CCl}_4$ sustava

2.4.3. Intermolekulska dehidratacija

Za dvokomponentni sustav koji sadrži samo $\text{Ph}_3\text{P}/\text{CCl}_4$ sustav primijećeno je da je kod određenih spojeva moguće intermolekulsko uklanjanje vode. Naime, ukoliko se u reakcijskoj smjesi nalazi dietil-fosfat (dietil-fosforna kiselina, **19**) zajedno s $\text{Ph}_3\text{P}/\text{CCl}_4$, za očekivati bi bilo da će doći do reakcije supstitucije OH skupine u halogen. Međutim, u ovom slučaju doći će do nastajanja anhidrida odnosno tetraetil difosfata **20**.¹ Nastali spoj se komercijalno češće naziva tetraetil-pirofosfat (TEPP) i njegova sinteza je prikazana na shemi 8. Upotrebljava se kao insekticid pa čak i za liječenje autoimune bolesti mijastenije gravis u svrhu povećanja snage kod pacijenata.¹¹



Shema 8. Prikaz intermolekulske dehidratacije na primjeru nastajanja tetraetil-pirofosfata (TEPP)

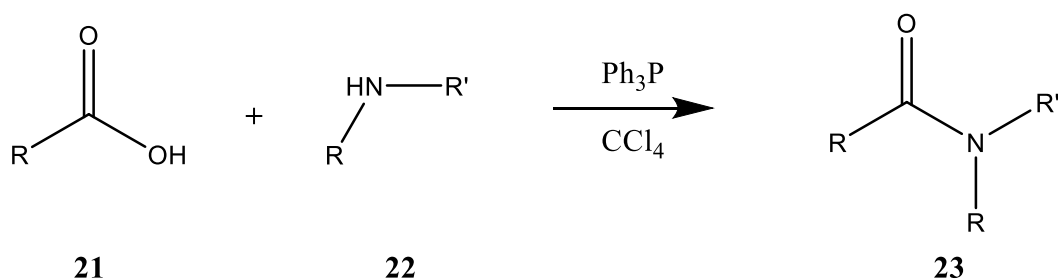
Reakcija intermolekulske dehidratacije nije samo primijećena kod reakcija u kojoj nastaju anhidridi već je i vrlo česta kod reakcija esterifikacije i reakcija gdje dolazi do tvorbe amida. Što se tiče tvorbe amida, biti će opisan jedan od načina sinteze. Najprije se trifenilfosfin (Ph_3P)

i tetraklormetan (CCl_4) refluksiraju 30 minuta u tetrahidrofuranu (THF). Ovdje je očigledno da se radi o trokomponentnom sustavu za koje su zabilježena bolja iskorištenja reakcija nego kada se odmah krene s četverokomponentnim sustavima, gdje bi u ovom slučaju četvrta komponenta bila karboksilna kiselina **21**. Iz tog se razloga u ovom slučaju karboksilna kiselina dodaje tek kada se prethodno priređena reakcijska smjesa ohladi na temperaturu od $5\text{ }^\circ\text{C}$. Potom se dodaje 2 ekvivalenta amina **22** željene strukture te se ponovno reakcijska smjesa zagrijava oko 45 minuta, pri čemu nastaje odgovarajući amid **23** koji se različitim metodama poput destilacije, sublimacije ili ekstrakcijom s eterom se može izolirati iz reakcijske smjese. U sljedećoj tablici dan je pregled iskorištenja reakcija ovisno o korištenoj kiselini i aminu.¹²

Tablica 1. Prikaz iskorištenja reakcija nastajanja amida upotrebom različitih vrsta kiselina i amina

Kiselina	Amin	Iskorištenje reakcije, %
octena	<i>tert</i> -butil	97
octena	difenil	85
benzojeva	<i>tert</i> -butil	87
benzojeva	difenil	61

Radi boljeg uvida u prethodno opisani postupak, reakcija je sumarno prikazana na shemi 9.



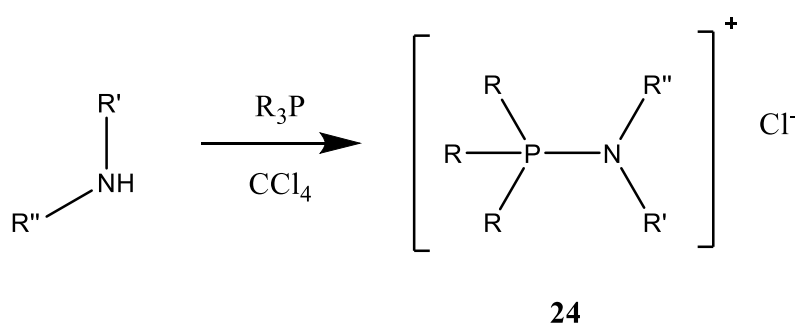
Shema 9. Opći prikaz reakcije nastajanja amida intermolekulskim dehidratiranjem

Kod reakcija esterifikacije, slično kao i kod tvorbe amida, bolja iskorištenja su opažena kada se alkohol dodaje kao zadnja komponenta u reakcijsku smjesu. Ukoliko se kiselina i alkohol dodaju zajedno, opažena su niža iskorištenja reakcije.

2.5. Nastajanje P-N veza

2.5.1. Nastajanje aminofosfonijevih klorida i iminofosforana

Kao što je u uvodu napomenuto, Appelova reakcija pruža i mogućnosti nastajanja veze između atoma dušika i fosfora. Upravo takav primjer spojeva su aminofosfonijevi kloridi opće formule $[R_3P - NR'R'']^+ Cl^-$ **24** koji nastaju reakcijom amonijaka, primarnih ili sekundarnih amina s tercijarnim fosfinima (R_3P) uz tetraklormetan (CCl_4) (shema 10.). Kako bi se dobili iminofosforani izvršava se deprotonacija aminofosfonijevih klorida odgovarajućom bazom.¹



$R', R'' = H, \text{ alkilna skupina, arilna skupina i } N(CH_3)_2$

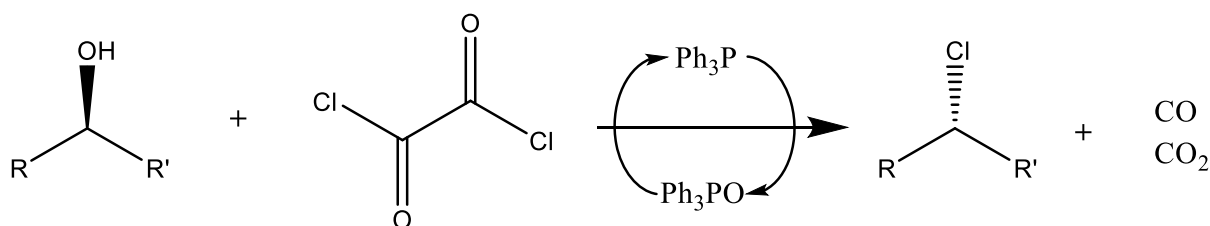
Shema 10. Opći prikaz reakcije nastajanja aminofosfonijevih klorida

2.6. Katalitička Appelova reakcija

Krajem 20. stoljeća među svjetskom populacijom raste samosvijest o očuvanju planeta Zemlje, pa je tako 16. rujna 1987. donesen Montrealski protokol¹³ kako bi se smanjila upotreba freona i halogeniranih ugljikovodika poput tetraklormetana (CCl_4), koji je jedna od ključnih komponenata Appelove reakcije. U posljednje vrijeme sve je aktualnija zelena kemija koja jako dobiva na značaju zato što se supstancije i postupci štetni za okoliš žele zamijeniti s ekološki prihvatljivijim varijantama ili se pak radi na otvaranju mogućnosti ponovne upotrebe određenih produkata, poput trifenilfosfin-oksida (PPh_3O). Upravo iz navedenih razloga, mijenja se i kemija, pa su stoga znanstvenici radili na modifikaciji Appelove reakcije i tako je osmišljena katalitička Appelova reakcija koja će u nastavku biti detaljnije opisana.

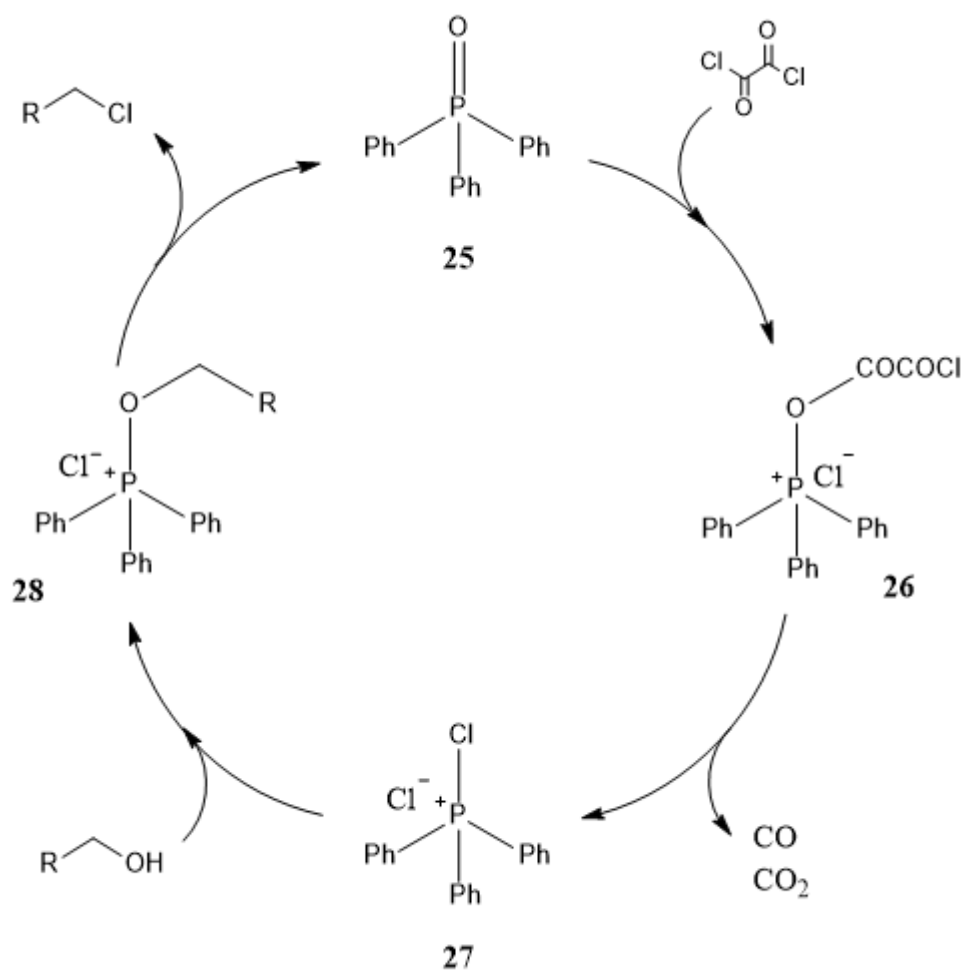
2.6.1. Katalitička Appelova reakcija

Već je prethodno napomenuto da trifenilfosfin-oksida nastaje kao nusprodukt Appelove reakcije. Osim problema zbrinjavanja ovog nusprodukta, on nerijetko otežava pročišćavanje željenog produkta uobičajenim metodama (ekstrakcija, prekrizacija, kromatografija). Stoga su znanstvenici radili na metodama pomoću kojih će se omogućiti regeneracija trifenilfosfinskog oksida (Ph_3PO) *in situ*. Međutim, jedan od problema je to što je dvostruka veza između atoma fosfora i kisika kod nastalog trifenilfosfin-oksida izrazito jaka, što dodatno otežava proces katalize jer su potrebni žestoki reakcijski uvjeti. Tom problemu se doskočilo na način da se fosfinski oksidi pretvaraju u klorofosfonijeve soli ($[\text{Ph}_3\text{PCl}]^+\text{Cl}^-$) – (CPS) u blagim uvjetima, čime se izbjegava redukcija trifenilfosfinskog oksida. Kako bi se omogućio nastanak klorofosfonijeve soli *in situ* dodaje se oksalil-klorid (COCl_2) u reakcijsku smjesu koja sadrži nastali trifenilfosfin-oksida (shema 11.).



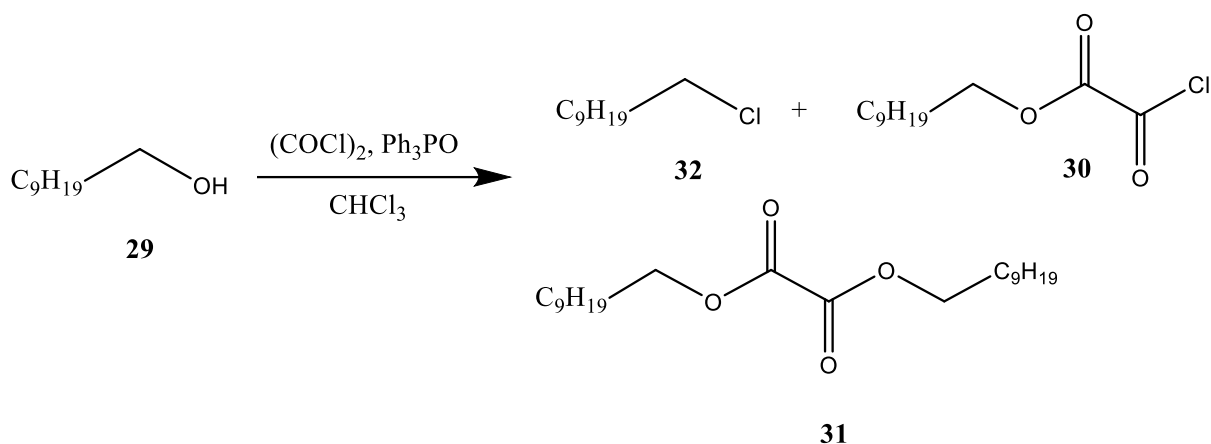
Shema 11. Sumarni prikaz reakcije kataliziranog kloriranja trifenilfosfinskog oksida

Razmatrajući sam mehanizam katalitičke reakcije predložen od strane Rossa M. Dentona, trifenil-fosfinski oksid (Ph_3PO , **25**) se pomoću oksalil-klorida, (COCl_2), u kloroformu (CHCl_3) pretvara u klorofosfonijeve soli **27**. Nastala sol potom reagira s alkoholom pri čemu nastaje odgovarajući alkil-halogenid u izrazito dobrim iskorištenjima. Upravo to čini okosnicu katalitičkog procesa koji se temelji na konstantnoj regeneraciji klorofosfonijeve soli, što je omogućeno kontinuiranim dodavanjem (COCl_2) u reakcijsku smjesu (shema 12.).



Shema 12. Mehanizam katalitičke Appelove reakcije predložen od strane Rossa M. Dentona¹⁴

Međutim, cijela priča oko katalitičke reakcije nije crno-bijela iz razloga što su opažene i sporedne reakcije, koje se pri određenim uvjetima mogu kontrolirati. Primjerice, ukoliko se kao početni reaktant uzme alkohol dekanol (**29**) kojem se dodaje oksalil-klorid, opaženo je da nastaju tri glavna produkta u reakciji. Jedan od produkata koji nastaje je kloroglikosilat **30**, diester **31** i 1-klorodekanol **32** kao glavni produkt (shema 13.).¹⁴ U tablici 2 navedena su iskorištenja reakcija ovisno o načinu i vremenu dodavanja supstrata u reakcijsku smjesu (optimizacija uvjeta). Ukoliko se istovremeno uz 15 mol% Ph_3PO u reakcijsku smjesu dodaju oksalil-klorid i dekanol, nakon 7 h grijanja opaženo je vrlo dobro iskorištenje reakcije od 83 % (optimizacijski eksperiment 1). Ako se sve to isto napravi, uz iznimku da se oksalil-klorid i dekanol dodaju uz 10 mol% Ph_3PO onda se iskorištenje smanji na 75 %. (optimizacijski eksperiment 2).^{14,15}



Shema 13. Prikaz reakcije nastajanja glavnog produkta **32** i sporednih produkata **30** i **31**.

Tablica 2. Prikaz optimizacijskih eksperimenata u svrhu smanjenja sporednih reakcija nastajanja klorogliksilata **30** i diestera **31**.

Optimizacijski eksperiment	Ph_3PO mol%	Način i vrijeme dodavanja reaktanata	Iskorištenje reakcije, % (nastanak alkil-halogenida)
1	15	29 i $(\text{COCl})_2$ dodani u $(\text{COCl})_2$ + Ph_3PO nakon 7 h	83
2	10	29 i $(\text{COCl})_2$ dodani u $(\text{COCl})_2$ + Ph_3PO nakon 7 h	75
3	0	29 dodan u $(\text{COCl})_2$	0
4	100	29 dodan u $(\text{COCl})_2$ + Ph_3PO	80

2.6.2. Odabir optimalnog otapala za katalitičku Appelovu reakciju

Prethodno opisana metoda katalitičke Appelove reakcije koju je predložio Ross M. Denton pogodna je metoda halogeniranja ukoliko se upotrebljavaju primarni, sekundarni, benzilni

alkoholi i slično. Tercijarni alkoholi se nisu pokazali kao pogodni supstrati zbog tvorbe nereaktivnih vrsta i steričkih smetnji s obzirom da jedan od koraka uključuje S_N2 reakciju, koja kod tercijarnih supstrata ne ide. S druge pak strane, reakcija ne zadovoljava uvjete zelene kemije zbog upotrebe otapala poput kloroforma ($CHCl_3$), stoga će u dotičnom poglavlju biti opisana upotreba nekih drugih otapala koji zadovoljavaju više kriterija. Jedan od kriterija je da iskorištenje reakcije bude na zadovoljavajućoj razini, a drugo je da se koriste otapala koja su ekološki prihvatljiva.

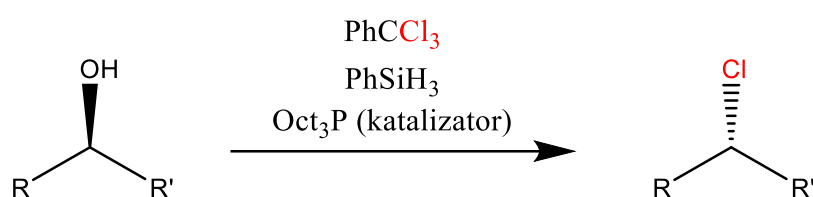
Otapala koja su ispitivana i obrađena su dimetil-karbonat (DMC) i etil-acetat (EtOAc), budući da zadovoljavaju prethodno navedene kriterije. U svakoj reakcijskoj smjesi se nalazi Ph_3PO i odgovarajuće otapalo. Ph_3PO se pretvara u klorofosfonijevu sol (CPS) dodatkom 1 mol dm^{-3} oksalil-klorida ($COCl_2$) i potom se otopini dodaje 1 mol dm^{-3} benzilnog alkohola (BnOH). Ukoliko se kao otapalo uzme etil-acetat (EtOAc), bez dodatka baze opažena su loša iskorištenja reakcije zbog kiselijih uvjeta (reakcija 1). Ukoliko se doda *N,N*-diizopropiletilamin (DIPEA, Hünigova baza) iskorištenje reakcije se znatno poboljšalo (reakcija 2). Treba uzeti u obzir da je i vrijeme dodavanja reagensa bitna varijabla koja utječe na iskorištenje reakcije, zato što ukoliko se Hünigova baza najprije doda benzilnom alkoholu (BnOH) te potom takva smjesa doda u reakcijsku smjesu, iskorištenje reakcije je izvrsno, u iznosu od 95 % (reakcija 3). S druge pak strane ako se uzme DMC kao otapalo, dobivaju se izvrsna iskorištenja reakcije i bez dodatka baze (reakcija 4), a ako se poveća koncentracija alkohola s 1 mmol / mL na 2 mmol / mL te koncentracija ($COCl_2$) s 1 mmol / mL na 2 mmol / mL , iskorištenje se još malo poveća (reakcija 5).¹⁵

Tablica 3. Prikaz iskorištenja reakcije katalitičke Appelove reakcije ovisno o otapalu i bazi

Reakcija	Otapalo	Ph_3PO mol%	Ekvivalenti baze	Iskorištenje reakcije, %
1	EtOAc	15	0	21
2	EtOAc	15	0.2	50
3	EtOAc	15	0.2	95
4	DMC	15	0	83
5	DMC	15	0	88

2.6.3. Organokatalitička Appelova reakcija putem katalitičke redoks P(III)/P(V) reakcije

Razmatrajući prethodno opisane metode katalitičke Appelove reakcije, treba naglasiti da se radilo o reakcijama kod kojih ne dolazi do promjene oksidacijskih stanja atoma fosfora. Metoda koja je opisana u dotičnom poglavlju je u suštini redoks reakcija u kojoj se koristi benzotriklorid (PhCCl_3) kao izvor klora te trioktilfosfin (Oct_3P) kao katalizator u uvjetima bez dodatnih otapala. Prednost ove metode je to što se koristi relativno jeftin klorirajući reagens pomoću kojeg se mogu klorirati alkoholi, ali čak i epoksidi i oksetani.



Shema 14. Opći prikaz reakcije organokatalitičke Appelove reakcije putem katalitičke redoks reakcije

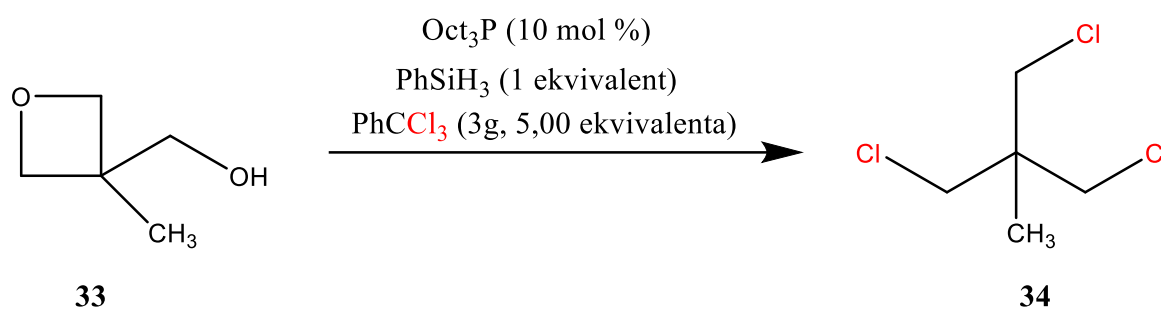
S razlogom su izabrani reagensi koji su prikazani na shemi 14, gdje se kao alkohol koristio 4-fenil-1-butanol. Naime, ukoliko se reakcijska smjesa zagrijava pri temperaturi od $100\text{ }^\circ\text{C}$ oko 24h uz odabir reagensa koji su prikazani na shemi 14., nastat će klorirani produkt u 93 %-tnom iskorištenju (reakcija 1). Ukoliko se reakcijska smjesa ne zagrijava, onda je iskorištenje reakcije znatno manje i ono iznosi 82 % (reakcija 2). Međutim, ako se kao izvor klora uzme CCl_4 umjesto PhCCl_3 uz iste reakcijske uvjete kao prethodna reakcija 2., iskorištenje reakcije iznosi svega 45 % (reakcija 3).

Tablica 4. Prikaz iskorištenja reakcija ovisno o korištenom reagensu

Reakcija	Katalizator (10 mol %)	Ekvivalent silana	Izvor klora	Iskorištenje reakcije, %
1	Oct_3P	PhSiH_3 (1,00)	PhCCl_3	93
2	Oct_3P	PhSiH_3 (1,00)	PhCCl_3	82
3	Oct_3P	PhSiH_3 (1,00)	CCl_4	45

4	Oct ₃ P	Ph ₂ SiH ₂ (1,50)	CCl ₄	7
5	Oct ₃ P	PhSiH ₃ (1,00)	C ₂ H ₄ (CO) ₂ NCl	8

Zanimljivo je kod ove metode, koja se zapravo zasniva na katalitičkim uvjetima koji su karakteristični za Appelovu reakciju, da su opažene i mogućnosti kloriranja spojeva poput četveročlanih heterocikličkih spojeva kao što su derivati oksetana **33**, kao što je prikazano na shemi 15.¹⁶



Shema 15. Reakcija katalitičkog kloriranja derivata oksetana **33** putem katalitičke redoks P(III)/P(V) reakcije

2.6.4. Metode pročišćavanja reakcijske smjese i uklanjanja katalizatora iz katalitičke Appelove reakcije

Sastavni dio sinteze svakog spoja u kemiji je pročišćavanje i izolacija konačnog produkta iz reakcijske smjese, što uvelike može utjecati i na iskorištenje reakcije ovisno o načinu na koji se to izvršava. U laboratoriju je Ph₃PO najpoželjnije ukloniti kromatografijom na koloni, međutim pokazalo se da su neki produkti reakcija osjetljivi na materijal od kojeg je sačinjena stacionarna faza. Stoga je u ovom poglavlju dan pregled pet najčešćih metoda koje se koriste u svrhu izolacije konačnog produkta reakcije bez upotrebe kromatografskih tehnika. Ph₃PO predstavlja veliki problem u odjeljivanju i pročišćavanju reakcijskih smjesa, pogotovo ako se radi o reakcijama koje se izvode na velikoj skali, kao primjerice u industrijama.

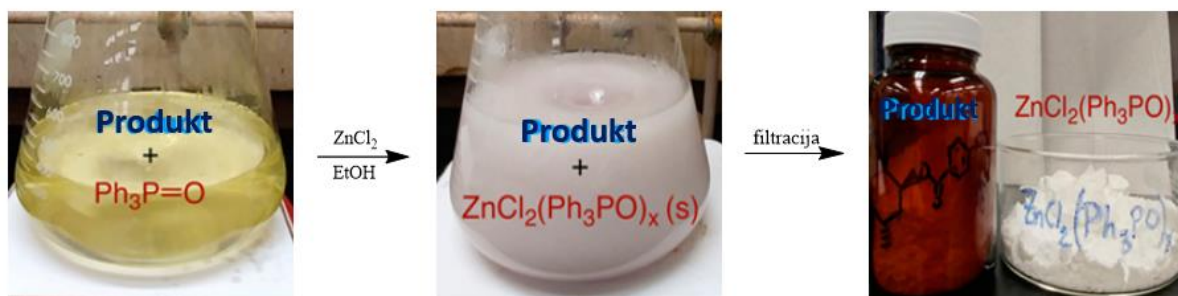
U prvoj metodi najprije se odvoje tvari koje su hlapljive iz reakcijske smjese koja sadrži 1,0 mmol Ph₃PO, a ono što preostane u reakcijskoj smjesi se suspendira u 25 mL cikloheksana. Potom se dodaje (COCl)₂ što dovodi do razvijanja plinova i taloženja klorofosfonijeve soli (CPS). Takva smjesa se ostavi stajati oko 1h u inertnoj dušikovoj atmosferi te se onda sloj cikloheksana odfiltrira, a otapalo se ukloni u vakuumu.

Drugi način kako se Ph_3PO može odvojiti iz reakcijske smjese je dodatkom cinkovog klorida (ZnCl_2). Metoda je nešto lošija od prethodne, ali sama izvedba je puno jednostavnija.

Ukoliko se Ph_3PO kao katalizator reakcije zamijeni s fosfinskim katalizatorom koji sadrži piridinski prsten u svojoj strukturi, uočeno je da taj katalizator daje loša iskorištenja u pretvorbi alkohola u alkil-kloride te nastaju nusprodukti kao i kod reakcije prikazane na shemi 13. Razlog zašto se koristio taj katalizator jest zbog toga što se pretpostavljalo da se na kraju reakcije može jednostavno istaložiti iz reakcijske smjese i tako ukloniti ili pak da se može ukloniti ekstrakcijom, međutim dotična metoda se nije pokazala uspješnom. Postoje i metode gdje se koristi kombinacija ZnCl_2 s nekim polarnim otapalom poput etanola, tetrahidrofurana (THF) i etil-acetatom kako bi Ph_3PO istaložio u obliku kompleksa $\text{ZnCl}_2(\text{Ph}_3\text{PO})_x$, koji se kasnije može izolirati filtracijom (slika 1).¹⁸

Za četvrtu metodu se pokazalo da se destilacijom mogu u vrlo visokim iskorištenjima izolirati hlapljivi alkil-kloridi i bromidi.

Ukoliko dobiveni spojevi nisu pogodni za vakuumsku destilaciju, onda se dimetil-karbonat (DMC) razrjeđuje s vodom pri čemu se željeni produkt ekstrahira s etil-acetatom (EtOAc). Ph_3PO se uklanja na način da se u vakuumu uklanja otapalo pri čemu taloži Ph_3PO .^{15,17,18}



Slika 1. Prikaz izolacije Ph_3PO upotrebom ZnCl_2 u etanolu kao polarnom otapalu (slika je preuzeta i doradena iz reference 18.)

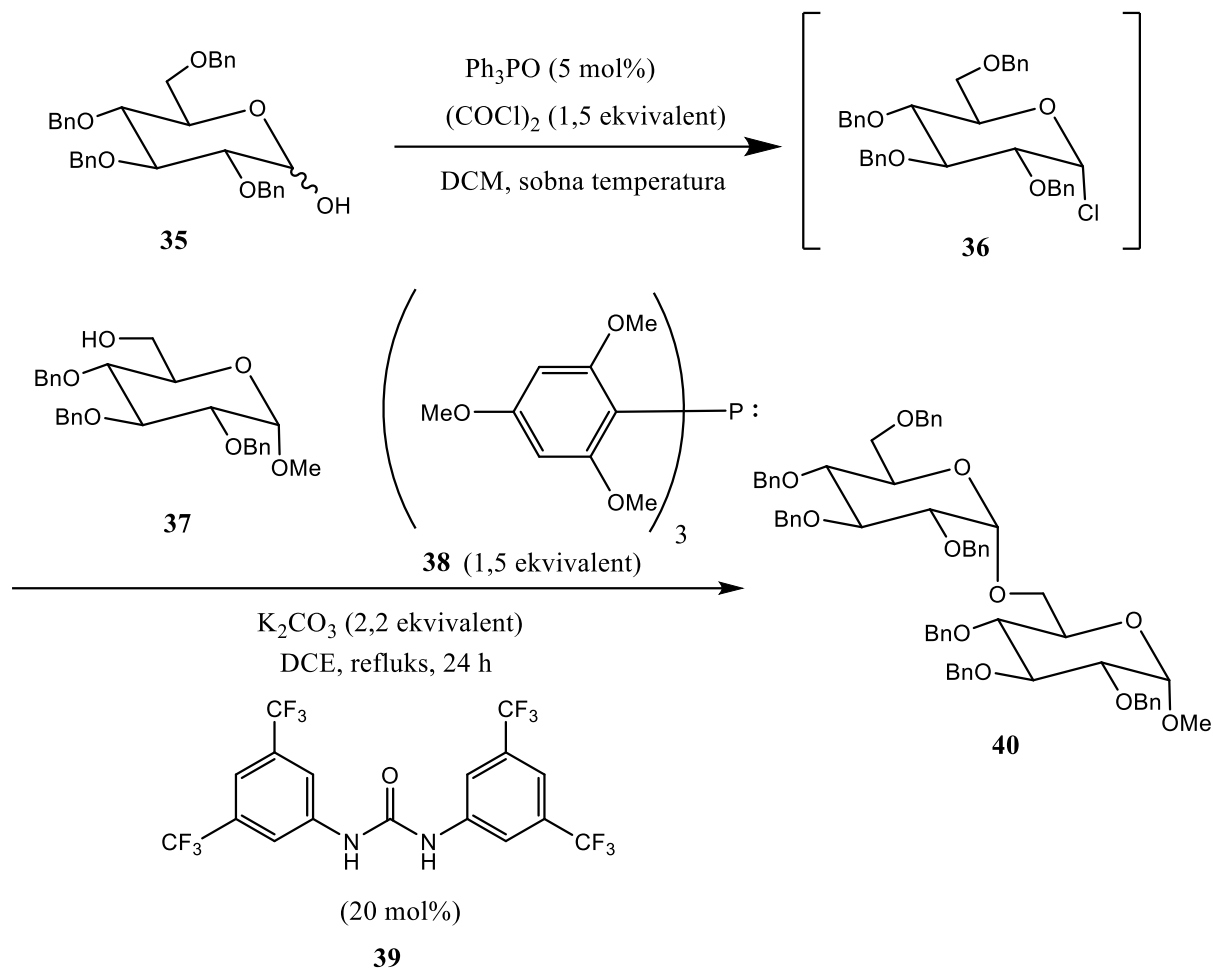
2.7. Neke od primjena Appelove reakcije

2.7.1. Sinteza glikozil-klorida

Glikozil-kloridi mogu poslužiti kao prekursori u sintezi oligosaharida odnosno ugljikohidrata koji se sastoje od 2-10 monosaharidnih jedinica međusobno povezanih glikozidnom vezom.

Postoje metode pomoću kojih je moguće stereoselektivno sintetizirati glikozil-kloride upotrebom katalitičke Appelove reakcije - krenuvši od glikozilnih hemiacetala **35**, uz iznimku da se kao otapalo neće koristiti CHCl_3 , već diklormetan (DCM). Vrlo je bitno da reakcijski sustav sadrži Ph_3PO jer inače u kombinaciji s DCM neće doći do reakcije, stoga je uočeno da što reakcijski sustav sadrži više Ph_3PO , vrijeme reakcije je kraće te je pretvorba u glikozil-kloride uspješnija.

U suštini, reakcije sinteze glikozil-klorida zadovoljavaju norme u kontekstu očuvanja okoliša zato što su jedini nusprodukti koji nastaju u reakcijskoj smjesi: trifenilfosfin-oksidi (Ph_3PO), klorovodična kiselina (HCl) i plinovi poput ugljikova monoksida (CO) i ugljikova dioksida (CO_2).¹⁹ Na shemi 16. prikazana je jedna takva reakcija nastajanja glikozil-klorida **36**, gdje se odmah nakon što nastane dodaje K_2CO_3 i akceptor, odnosno monosaharid **37**, koji će omogućiti da u konačnici nastane disaharid, te fosfinski derivat **38** i derivat uree **39**.¹⁹



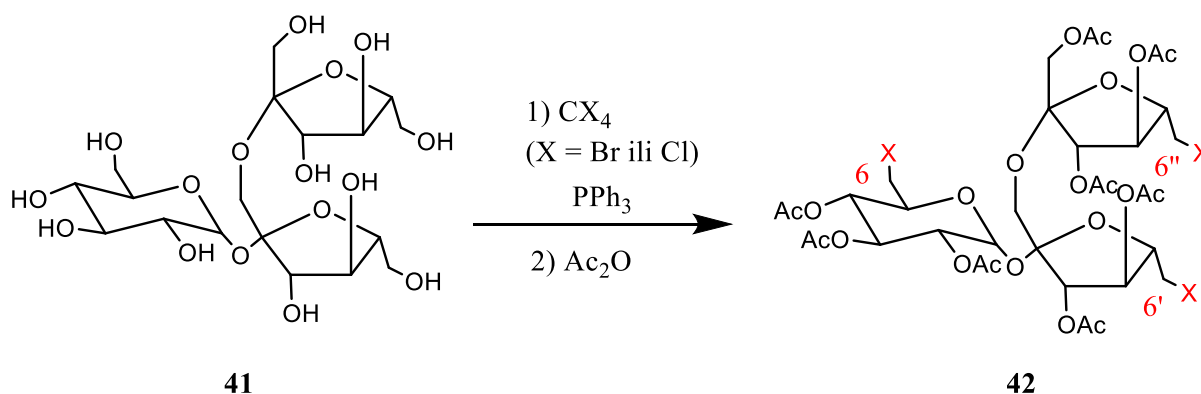
Shema 16. Prikaz reakcije nastajanja disaharida **40** iz glikozil klorida **36** u uvjetima katalitičke Appelove reakcije

2.7.2. Tvorba umjetnih zaslađivača pomoću Appelove reakcije

Fruktooligosaharidi (FOS) su skupina ugljikohidrata koji se nalaze u prirodi i koji se koriste kao alternativni zaslađivači u prehrani iz razloga što sadrže puno manje kalorija nego običan šećer (saharoza) koji se svakodnevno koristi u prehrani. Fruktooligosaharidi su privukli interes znanstvenika iz razloga što se pomoću Appelove reakcije ta skupina spojeva može prevesti u druge derivate ugljikohidrata koji imaju poboljšana svojstva u kontekstu slatkoće.

Jedan od poznatijih fruktooligosaharida je 1-kestoza **41** koja se inače može naći u medu i određenim skupinama biljaka. Upravo ono što je interesantno je to da se regioselektivnim

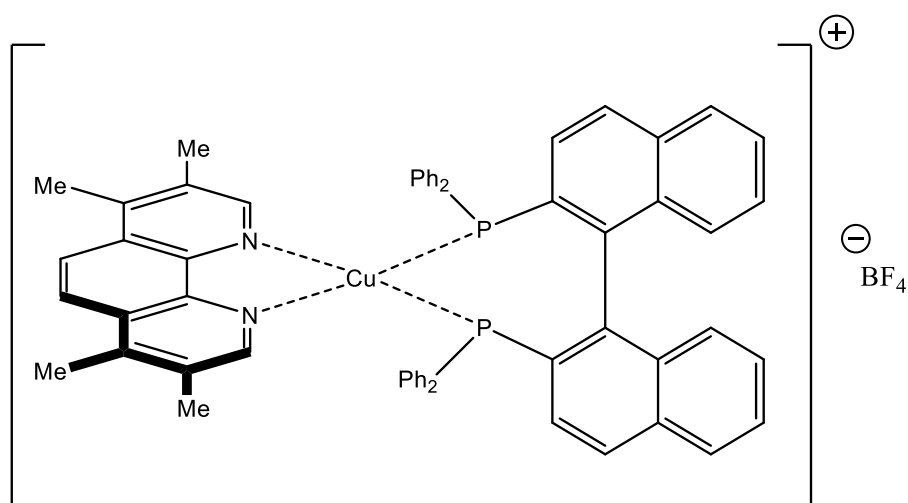
halogeniranjem određenih hidroksilnih skupina može povećati slatkoća, što omogućuje potencijalnu primjenu u prehrambenoj industriji. Tako u konačnici nastaje derivat 1-kestoze **42** koji je halogeniran na 6, 6' i 6'' položajima, što je potvrđeno nuklearnom magnetskom rezonancijom (NMR) (shema 17).²⁰



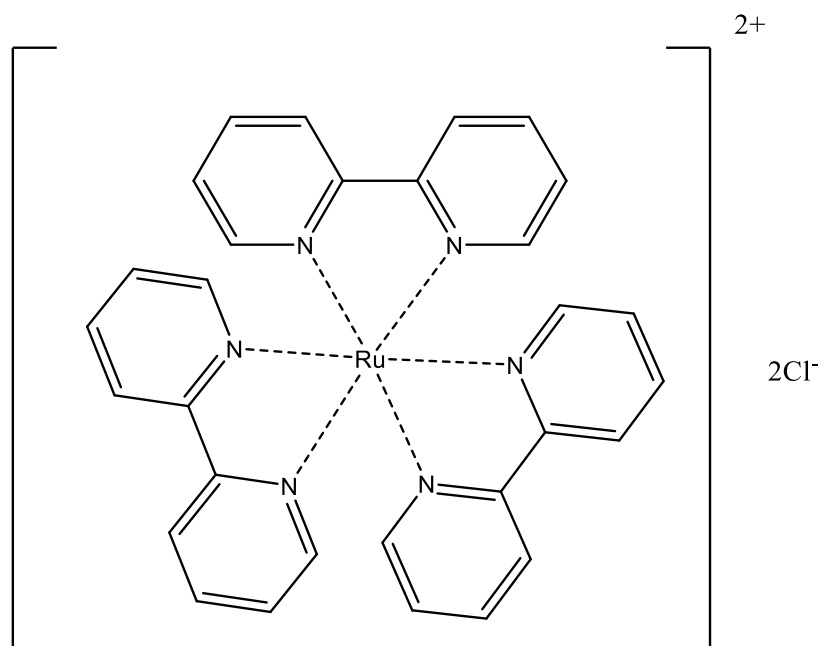
Shema 17. Prikaz reakcije nastajanja halogeniranog derivata 1-kestoze

2.7.3. Primjena Appelove reakcije u fotokemiji

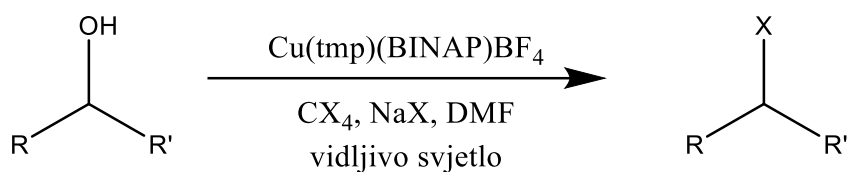
U pretvorbi alkohola u odgovarajuće halogenide mogu sudjelovati i određeni fotokatalizatori. Tako je primijećeno da je upotrebom male količine fotokatalizatora poput Cu(tmp)(BINAP)BF₄ (slika 2.) i Ru(bpy)₃Cl₂ (slika 3.) moguće alkohole pretvoriti u halogenide i to u izvrsnim iskorištenjima ovisno o korištenom alkoholu kao supstratu reakcije. Prednost ovakve metode pripreve halogenida, naspram klasične Appelove reakcije je u tome što su potrebni blagi reakcijski uvjeti i zbog toga što ne nastaju nusprodukti poput fosfinskih oksida.



Slika 2. Prikaz kompleksa fotokatalizatora Cu(tmp)(BINAP)BF₄

Slika 3. Prikaz kompleksa fotokatalizatora $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$

Budući da se radi o fotokemijskim reakcijama (shema 18.) potrebni su i određeni izvori svjetlosnog zračenja pa se stoga u tu svrhu koriste LED (*light-emitting diode*) lampe određenih boja, ovisno o tome pri kojim valnim duljinama UV-vis spektra apsorbiraju fotokatalizatori.²¹

Shema 18. Prikaz reakcije halogeniranja upotrebom fotokatalizatora $\text{Cu}(\text{tmp})(\text{BINAP})\text{BF}_4$

Općenito, cilj je razvijati katalizatore na temelju onih metala koji su dostupniji u prirodi. Stoga isplativije je unaprjeđivati reakcije s katalizatorom koje sadrže bakar nego one koje imaju prethodno spomenuti rutenij zato što osim efikasnosti reakcija treba razmatrati i njihovu ekonomsku isplativost.

2.8. Zaključak

Reakcija prevođenja alkohola u odgovarajuće alkil-halogenide upotrebom sustava PPh_3/CX_4 ($\text{X}=\text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) naziva se Appelova reakcija prema njemačkom kemičaru Rolfu Appelu. Radi se o reakciji koja je vrlo važna u organskoj sintezi iz razloga što se može primijeniti u brojne svrhe poput halogeniranja, dehidratiranja, tvorbe veza između dušika i fosfora, a odlikuje je izrazito visoka stereoselektivnost u usporedbi s nekim drugim reakcijama halogeniranja. S vremenom je Appelova reakcija dobila određene modifikacije i unaprjeđenja u svrhu zamjene toksičnih reagenasa s onima koji su ekološki prihvatljiviji i s ciljem da produkti uz upotrebu određenih reaktanata i otapala nastaju u visokim iskorištenjima. Jasno je da će se Appelova reakcija u daljnjoj budućnosti nastaviti unaprjeđivati budući da se radi o vrlo korisnoj i perspektivnoj reakciji u organskoj sintezi.

§ 3. LITERATURNI IZVORI

1. R. Appel, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **14** (1975) 801–811.
2. L. Wade ml. *Organska kemija, Školska knjiga*, Zagreb, 2017, str. 218.
3. H. A. van Kalker, S. H. A. M. Leenders, C. R. A. Hommersom, F. P. J. T. Rutjes, F. L. van Delft, *Chem. - Eur. J.* **17** (2011) 11290.
4. <https://www.organic-chemistry.org/namedreactions/appel-reaction.shtml> (datum pristupa: 2. kolovoza 2021.)
5. J. P. H. Verheyden, J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.* **37** (1972) 2289–2290.
6. N. S. Isaacs, D. Kirkpatrick, *J. C. S. Chem. Comm.* **8** (1972) 443
7. R. Appel, R. Kleinstueck, K. D. Ziehn, *Chemischer Informationsdienst. Organische Chemie* **2** (1971) 104.
8. S. A. Shipilovskikh, V. Y. Vaganov, E. I. Denisova, A. E. Rubtsov, A. V. Malkov *Org. Lett.* **20** (2018) 728–731.
9. *Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide* **71** (1999) 337.
10. O. Boussif, F. Lezoualc'h, M. A. Zanta, M. D. Mergny, D. Scherman, B. Demeneix, J. P. Behr, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **92** (1995) 7297–7301.
11. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/tetraethyl_pyrophosphate#section=Drug-and-Medication-Information (datum pristupa 6. kolovoza 2021.)
12. J. H. Schauble, E. H. Freed, M. D. Swerdloff, *J. Org. Chem* **36** (1971) 1302–1305.
13. <https://www.unep.org/ozonaction/who-we-are/about-montreal-protocol> (datum pristupa 8. kolovoza 2021.)
14. R. M. Denton, J. An, B. Adeniran, *Chem. Commun.* **46** (2010) 3025–3027.
15. A. Jordan, R. M. Denton, H. F. Sneddon, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **8** (2020) 2300–2309.
16. L. Longwitz, S. Jopp, T. Werner, *J. Org. Chem.* **84** (2019) 7863–7870.
17. P. A. Byrne, K. V. Rajendran, J. Muldoon, D. G. Gilheany, *Org. Biomol. Chem.* **10** (2012) 3531–3537.
18. D. C. Batesky, M. J. Goldfogel, D. J. Weix, *J. Org. Chem.* **82** (2017) 9931–9936.
19. I. Pongener, K. Nikitin, E. M. McGarrigle, *Org. Biomol. Chem.* **17** (2019) 7531–7535.
20. Z. P. Tachrim, T. Nakamura, Y. Sakihama, Y. Hashidoko, M. Hashimoto, *Arkivoc* **7** (2018) 1-7
21. C. Minozzi, J. C. Greiner-Petel, S. Parisien-Collete, S. K. Collins, *Beilstein J. Org. Chem.* **14** (2018) 2730–2736.

1. ¹ R. Appel, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **14** (1975) 801–811.
2. ² L. Wade ml. *Organska kemija, Školska knjiga*, Zagreb, 2017, str. 218.
3. ³ H. A. van Kalker, S. H. A. M. Leenders, C. R. A. Hommersom, F. P. J. T. Rutjes, F. L. van Delft, *Chem. - Eur. J.* **17** (2011) 11290.
4. ⁴ <https://www.organic-chemistry.org/namedreactions/appel-reaction.shtm> (datum pristupa 2. kolovoza 2021.)
5. ⁵ J. P. H. Verheyden, J. G. Moffatt, *J. Org. Chem.* **37** (1972) 2289–2290.
6. ⁶ N. S. Isaacs, D. Kirkpatrick, *J. C. S. Chem. Comm.* **8** (1972) 443
7. ⁷ R. Appel, R. Kleinstueck, K. D. Ziehn, *Chemischer Informationsdienst. Organische Chemie* **2** (1971) 104.
8. ⁸ S. A. Shipilovskikh, V. Y. Vaganov, E. I. Denisova, A. E. Rubtsov, A. V. Malkov *Org. Lett.* **20** (2018) 728–731.
9. ⁹ *Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide* **71** (1999) 337.
10. ¹⁰ O. Boussif, F. Lezoualc'h, M. A. Zanta, M. D. Mergny, D. Scherman, B. Demeneix, J. P. Behr, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **92** (1995) 7297–7301.
11. ¹¹ https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/tetraethyl_pyrophosphate#section=Drug-and-Medication-Information (datum pristupa 6. kolovoza 2021.)
12. ¹² J. H. Schauble, E. H. Freed, M. D. Swerdloff, *J. Org. Chem* **36** (1971) 1302–1305.
13. ¹³ <https://www.unep.org/ozonaction/who-we-are/about-montreal-protocol> (datum pristupa 8. kolovoza 2021.)
14. ¹⁴ R. M. Denton, J. An, B. Adeniran, *Chem. Commun.* **46** (2010) 3025–3027.
15. ¹⁵ A. Jordan, R. M. Denton, H. F. Sneddon, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **8** (2020) 2300–2309.
16. ¹⁶ L. Longwitz, S. Jopp, T. Werner, *J. Org. Chem.* **84** (2019) 7863–7870.

-
17. ¹⁷ P. A. Byrne, K. V. Rajendran, J. Muldoon, D. G. Gilheany, *Org. Biomol. Chem.* **10** 3531–3537.
 18. ¹⁸ D. C. Batesky, M. J. Goldfogel, D. J. Weix, *J. Org. Chem.* **82** (2017) 9931–9936.
 19. ¹⁹ I. Pongener, K. Nikitin, E. M. McGarrigle, *Org. Biomol. Chem.* **17** (2019) 7531–7535.
 20. ²⁰ Z. P. Tachrim, T. Nakamura, Y. Sakihama, Y. Hashidoko, M. Hashimoto, *Arkivoc* **7** (2018)
 21. ²¹ C. Minozzi, J. C. Greiner-Petel, S. Parisien-Collete, S. K. Collins, *Beilstein J. Org. Chem.* **14** (2018) 2730–2736.