

# Wittigova reakcija

---

Razum, Marta

Undergraduate thesis / Završni rad

2017

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:217:401619>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-06-26**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu  
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET  
Kemijски odsjek

Marta Razum

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

# WITTIGOVA REKCIJA

## Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentor rada: Doc. dr. sc. Ivana Biljan

Zagreb, 2017.



Datum predaje prve verzije Završnog rada:

5. srpnja 2017.

Datum predaje korigirane verzije Završnog rada:

14. kolovoza 2017.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

22. rujna 2017.

Mentor rada: Doc. dr. sc. Ivana Biljan

Potpis:



# Sadržaj

<b>§ Sažetak.....</b>	<b>vii</b>
<b>§ 1. Uvod .....</b>	<b>8</b>
<b>§ 2. Prikaz odabrane teme .....</b>	<b>9</b>
<b>2.1. Priroda ilida .....</b>	<b>9</b>
<b>2.2. Wittigova reakcija .....</b>	<b>10</b>
2.2.1. „Klasična“ Wittigova reakcija .....	10
2.2.2. Horner-Wadsworth-Emmonsova (HWE) reakcija .....	14
2.2.3. Horner-Wittigova reakcija.....	15
2.2.4. Još o stereoselektivnosti reakcije.....	17
<b>2.3. Moderna interpretacija Wittigove reakcije.....</b>	<b>18</b>
2.3.1. Betain mehanizam.....	18
2.3.2. Bergelsonov „C-P-O-C“ betain mehanizam .....	20
2.3.3. Schweizerov mehanizam .....	21
2.3.4. Kinetička kontrola Wittigove reakcije.....	22
<b>2.4. Wittigova reakcija u neklasičnim uvjetima.....</b>	<b>23</b>
2.4.1. Wittigova reakcija u vodenim medijima.....	23
2.4.2. Wittigova i Horner-Wadsworth-Emmonsova (HWE) reakcija u dvofaznom mediju.....	24
2.4.3. Wittigova reakcija bez otapala.....	25
2.4.4. Wittigova reakcija u fluoriranim fazama .....	25
2.4.5. Wittigova reakcija u kombinaciji s drugim reakcijama u neklasičnim uvjetima.....	25
2.4.6. Wittigova reakcija pod utjecajem ozračivanja svjetlom .....	26
<b>2.5. Prednosti i nedostaci Wittigove reakcije .....</b>	<b>26</b>
<b>2.6. Uporaba Wittigove reakcije .....</b>	<b>27</b>
<b>§ 3. Literaturni izvori .....</b>	<b>28</b>



## § Sažetak

U Wittigovoj sintezi dolazi do reakcije aldehida ili ketona s fosfornim ilidima (fosforanima) pri čemu nastaju odgovarajući alken i fosfin-oksidi. Početni korak u mehanizmu reakcije jest nukleofilna adicija negativno nabijenog atoma ugljika ilida na karbonilni ugljikov atom. Pri tome nastaje međuprodukt betain, koji procesom ciklizacije prelazi u međuprodukt oksafosfetan. Daljnjim tijekom reakcije dolazi do eliminacije i nastajanja alkena. Ovo je opće prihvaćen mehanizam Wittigove reakcije koji se može pronaći u literaturi iako još nije sasvim razjašnjeno pojavljuje li se betain kao međuprodukt. Njegova prisutnost dokazana je spektroskopski, ali samo u obliku kompleksa s litijevim solima.

Glavna prednost Wittigove reakcije je mogućnost utjecaja na stereoselektivnost reakcije odabirom odgovarajućeg ilida. S obzirom na prirodu ilida razlikujemo stabilizirane, polustabilizirane i nestabilizirane ilide. Stabilizirani ilidi manje su reaktivni od ostalih ilida i u reakciji s aldehydima uglavnom daju *E*-alkene, odnosno dolazi do *trans*-stereoselektivnosti. Nestabilizirani ilidi u reakciji s aldehydima daju *Z*-alkene odnosno preferirana je *cis*-stereoselektivnost.

Osim Wittigove reakcije valja spomenuti i Horner-Wadsworth-Emmonsovu (HWE) i Horner-Wittigovu reakciju, gdje se kao ilidi koriste fosfonatni anioni odnosno anioni fosfin-oksida. Takav tip Wittigovih reakcija koristi se za pripravu alkena koji sadrže elektron-odvlačeću skupinu.

Modernom interpretacijom Wittigove reakcije bez prisutnosti litijevih soli utvrđena je ireverzibilnost reakcije. U uvjetima bez litijevih soli Wittigova reakcija nestabiliziranih ilida pod kinetičkom je kontrolom. Osim promatranja Wittigove reakcije u klasičnim uvjetima, u novije vrijeme reakcija se podvrgava ne tako klasičnim uvjetima kao što su dvofazni mediji, fluorirane faze, ozračivanje svjetlom itd.



## § 1. Uvod

George Wittig 1954. godine otkrio je nov način stereoselektivne pripreme alkena, za što je nagrađen Nobelovom nagradom iz kemije 1979. godine.

U „klasičnoj“ Wittigovoj reakciji reakcijom ilida i aldehida ili ketona nastaje odgovarajući alken i trifenilfosfin-oksid. Sami ilidi su karbanionidni spojevi u kojima negativni naboj na ugljiku stabilizira pozitivno nabijeni heteroatom, u ovom slučaju fosfor.<sup>1</sup>

Postoji širok spektar fosfornih reagensa koji mogu sudjelovati u Wittigovoj reakciji i po njihovoj prirodi Wittigovu reakciju dijelimo na tri glavne skupine: prva je „klasična“ Wittigova reakcija u kojoj se koriste ilidi fosfora, zatim HWE reakcija gdje se koriste fosfonatni anioni te na kraju Horner-Wittigova reakcija s anionima fosfin-oksida.<sup>2</sup>

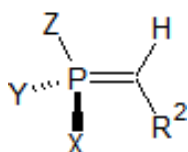
Ključni korak mehanizma Wittigove reakcije jest nukleofilna adicija ilida na elektrofilnu karbonilnu skupinu aldehida ili ketona, čime nastaje četveročlani prsten iz kojeg nastaju produkti reakcije.

Čimbenici koji utječu na stereoselektivnost reakcije dobro su poznati i mogu se fino kontrolirati kroz pažljiv odabir fosfornog reagensa i uvjeta reakcije.<sup>2</sup> Ovaj osvrt na Wittigovu reakciju najviše će se baviti „klasičnom“ Wittigovom reakcijom.

## § 2. Prikaz odabrane teme

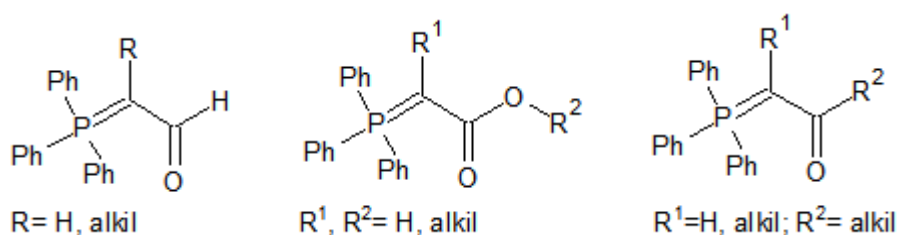
### 2.1. Priroda ilida

Ilid je neutralna molekula koja sadrži negativan i pozitivan naboj. Delokalizacija naboja omogućava podjelu ilida na tri glavne skupine: stabilizirani, polustabilizirani i nestabilizirani ilidi.<sup>3</sup> Fosforni ilidi nastaju djelovanjem baze kao što je butillitij, natrijev amid, natrijev hidrid itd. na fosfonijeve soli, a same fosfonijeve soli nastaju reakcijom fosfina i alkil-halida.<sup>4</sup> Fosforovi ilidi razlikuju se, s obzirom na prirodu skupine ( $R^2$ ) vezane na  $\alpha$ -ugljikov atom (slika 1). Ako je  $R^2$  neka alkilna skupina, ilid je nestabiliziran odnosno reaktivan, i takvi ilidi nisu stabilni na zraku.<sup>3</sup> U slučajevima kad je  $R^2$  neka arilna skupina ilid je manje podložan hidrolizi te se takvi ilidi nazivaju polustabiliziranima. Stabilizirani ilidi su ilidi kod kojih je  $R^2$  anion-stabilizirajuća tj. elektron-odvlačeća skupina kao što je karbonilna, esterska i nitrilna skupina, te su takvi ilidi stabilni na zraku.<sup>3</sup>

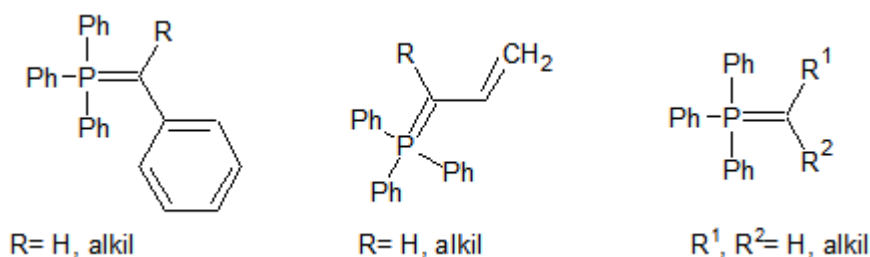


Slika 1. Fosforni ilid.

Slike 2 i 3 prikazuju stabilizirane i polustabilizirane trifenilfosfonijeve ilide kod kojih su X, Y i Z fenilne skupine (Ph).

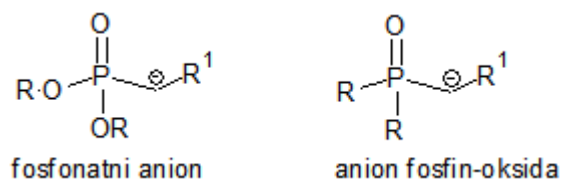


Slika 2. Stabilizirani ilidi.<sup>5</sup>

Slika 3. Polustabilizirani ilidi.<sup>5</sup>

Većina ilida brzo reagira s karbonilnim skupinama, odnosno aldehidima i ketonima. Nestabilizirani ilidi trenutno reagiraju s karbonilima pri niskim temperaturama, reakcija polustabiliziranih ilida i karbonila traje od nekoliko sekundi do nekoliko minuta, a neki trifenilfosfonijevi ilidi pri normalnim uvjetima ne podliježu Wittigovoj reakciji ili je pak potrebno zagrijati reakcijsku smjesu.<sup>3</sup>

Osim ilida fosfora (npr.  $\text{Ph}_3\text{PCH}_2$ ), moguća je uporaba fosfonatnih aniona te aniona fosfin-oksida. Na slici 4 dan je općeniti prikaz strukture fosfonatnog aniona i aniona fosfin-oksida. Negativan naboj aniona nalazi se na  $\alpha$ -ugljikovom atomu (slika 4).

Slika 4. Prikaz strukture fosfonatnog aniona i aniona fosfin-oksida.<sup>2</sup>

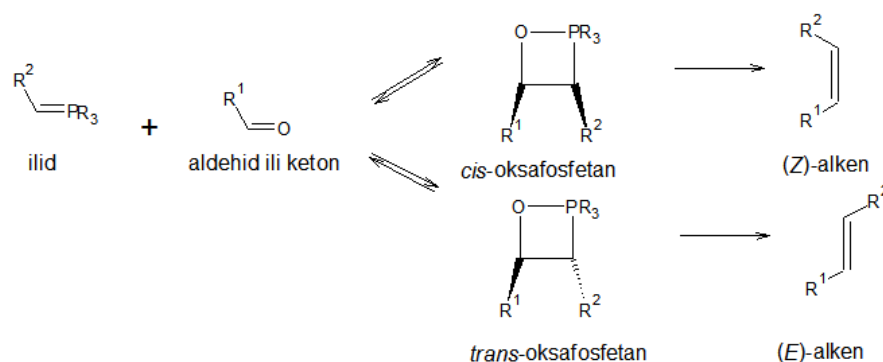
S obzirom na ilide korištene u reakciji razlikujemo „klasičnu“ Wittigovu reakciju, HWE te Horner-Wittigovu reakciju.<sup>2</sup>

## 2.2. Wittigova reakcija

### 2.2.1. „Klasična“ Wittigova reakcija

Reakcijom ilida fosfora i aldehida ili ketona nastaje odgovarajući alken i fosfin-oksid. Međuprodukt u reakciji jest betain, zwitterion, odnosno oksafosfetan, četveročlani prsten koji se sastoji od dva atoma ugljika, jednog atoma kisika i jednog atoma fosfora.<sup>6</sup> Slika 5 prikazuje mehanizam Wittigove reakcije, odnosno nastanak međuprodukta oksafosfetana te konačnog

produkta. Reakcija je općenita i omogućuje pripremu velikog broja alkena sa dobrom kontrolom stereoselektivnosti.<sup>2</sup>



Slika 5. Mehanizam Wittigove reakcije.<sup>2</sup>

Stereokemijska kontrola sinteze alkena Wittigovom reakcijom može se postići na više načina. U otopinama bez soli uobičajeno je da ilidi reagiraju s aldehydima dajući međuprodukt betain koji je većinom u *erythro* konfiguraciji. Ako je korak nastajanja betaina ireverzibilan dolazi do nastanka produkta u kojem prevladava velika količina *cis*-alkena.<sup>2</sup> U otopinama u kojima su prisutne litijeve soli nastali međuprodukt stabilniji je u *threo* konfiguraciji.<sup>7</sup> *Trans*-selektivnost prevladava ako je korak nastajanja betaina reverzibilan i raspad međuprodukta na reaktante brz. Brzina reakcije, povratna reakcija sinteze betaina i stereoselektivnost reakcije pod utjecajem su liganada vezanih na atom fosfora, te ovise o prirodi otapala i nekim tvarima dodanim u reakcijsku smjesu, kao što su npr. anorganske soli.<sup>7</sup>

Podliježe li Wittigova reakcija kinetičkoj ili termodinamičkoj kontroli, odnosno nastaje li *Z*- ili *E*-alken, ovisi o prirodi ilida korištenog na početku reakcije.<sup>2</sup> Dodatni čimbenici koji daju prednost nastanku *E*-alkena navedeni su u tablici 1. Kod stabiliziranih ilida R<sup>2</sup> supstituent (slika 1) je anion-stabilizirajuća odnosno elektron-odvlačeća skupina. Takvi ilidi karakterizirani su delokalizacijom negativnog naboja kroz rezonantne strukture samog ilida. Rezonantno stabilizirani ilidi fosfora uvijek doprinose nastanku termodinamički stabilnijih alkena.<sup>7</sup>

Zbog relativno slabe bazičnosti takvih rezonantno stabiliziranih ilida, nukleofilna adicija na karbonilne spojeve jest endergoni proces.<sup>7</sup> Reakcija nije spontana već je potrebno dovesti energiju kako bi do reakcije uopće došlo, a promjena slobodne energije je pozitivna. Rezonantno stabilizirani ilidi su manje reaktivni od ostalih ilida i obično reagiraju samo s aldehydima dajući *E*-alkene (*trans*-stereoselektivnost).<sup>2</sup> Kao što je već spomenuto,

nukleofilnom adicijom ilida na karbonilni ugljikov atom nastaje međuprodukt betain. *Erythro-* i *threo-*betain daju *cis-* odnosno *trans-*alkene. *Trans-*izomer je zbog konjugacije za otprilike 4 kcal mol<sup>-1</sup> stabilniji od *cis-*izomera,<sup>7</sup> i može se pretpostaviti da je odgovarajuće prijelazno stanje manje energije te da je preferirani put reakcije *threo-trans* put. Još jedan doprinos favoriziranju *threo-trans* puta su elektron-odvlačeća svojstva supstituenta što omogućuje oslobađanje *trans-*oksafosfetana.<sup>2</sup>

Nadalje, ako je karbonilni spoj jako reaktivan, a nukleofilnost ilida dovoljno jaka, povratni raspad međuprodukta može biti preduhitren eliminacijom trifenilfosfin-oksida.<sup>7</sup> U takvim slučajevima sinteza alkena je pod kinetičkom kontrolom te dolazi do porasta udjela *Z-*alkena. U reakcijama s alifatskim ili aromatskim aldehydima, količina *cis-*izomera u smjesi produkata značajno raste ako je aprotosko otapalo zamijenjeno protonskim ili ako su u reakcijsku smjesu dodane topljive litijeve soli. Npr. reakcijom trifenilfosfonijevog karbetoksimetilida i benzaldehida omjer *cis-* i *trans-* produkata jest 2:98 ako je kao otapalo korišten benzen, no u slučaju korištenja etanola kao otapala omjer izomera iznosi 15:85.<sup>7</sup> *Trans-*selektivnost poboljšava se zamjenom fenilnih liganada alkilnim. Takva supstitucija destabilizira ilid fosfora, ali dolazi do stabilizacije fosfin-oksida čime se smanjuje mogućnost eliminacije, a time i porast udjela *Z-*alkena.<sup>7</sup>

Tablica 1. Čimbenici koji preferiraju *E-* odnosno *Z-*alken kod stabiliziranih i nestabiliziranih alkena.<sup>2</sup>

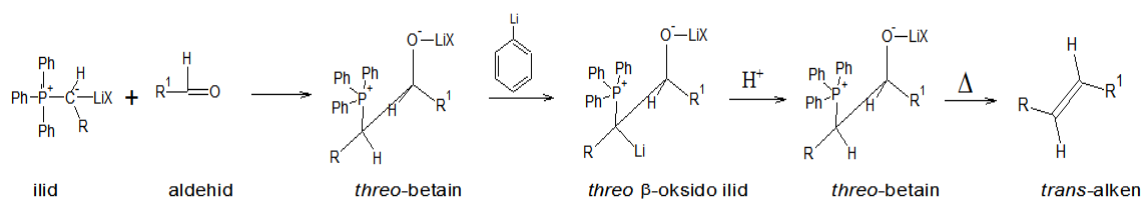
STABILIZIRANI ILIDI	
ČIMBENICI KOJI DAJU PREDNOST <i>E-</i> ALKENU	ČIMBENICI KOJI NE DAJU PREDNOST <i>E-</i> ALKENU
Aprotoski uvjeti Katalitička količina benzojeve kiseline	$\alpha$ -oksigenirani aldehidi ili metanol kao otapalo Li, Mg soli
NESTABILIZIRANI ILIDI	
ČIMBENICI KOJI DAJU PREDNOST <i>Z-</i> ALKENU	ČIMBENICI KOJI NE DAJU PREDNOST <i>Z-</i> ALKENU
Alifatski aldehidi Fenil kao R skupina na ilidu fosfora Niska temperatura	Male skupine na ilidu fosfora Cikličke skupine na ilidu fosfora Aromatski ili $\alpha,\beta$ -nezasićeni aldehidi

Nestabilizirani ilidi sadrže anion-destabilizirajuću odnosno elektron-otpuštajuću skupinu (npr. alkilne skupine). Reakcije takvih ilida su pod kinetičkom kontrolom i većinom nastaju *Z*-alkeni.<sup>2</sup> Dodatni čimbenici koji daju prednost nastanku *Z*-alkena navedeni su u tablici 1. Proces je, za razliku od stabiliziranih i polustabiliziranih ilida, egzergoni odnosno reakcija je spontana i promjena slobodne energije je negativna.<sup>7</sup>

Pri nastajanju alkena prijelazno stanje energetski je dovoljno nisko što omogućava međuproduktima da velika većina prijeđe u produkte prije nego što dođe do povratne reakcije i raspada na reaktante.<sup>7</sup> Reakcija između trifenilfosfonijevih ilida i alifatskih aldehida je ireverzibilna. Ireverzibilnost, pa čak i djelomična reverzibilnost Wittigove reakcije omogućuje uvid u *erythro/threo* omjer betaina na temelju izomernog sastava konačnog produkta. *Cis*-stereoselektivnost se gubi, odnosno smanjuje ako je supstituent na  $\alpha$ -ugljikovom atomu nestabiliziranog ilida sekundarni ili tercijarni alkil. Razlog smanjenja *cis*-stereoselektivnosti jest činjenica da velike skupine uzrokuju povećanje steričkih smetnji, većinom u *erythro* međuproduktu.<sup>7</sup>

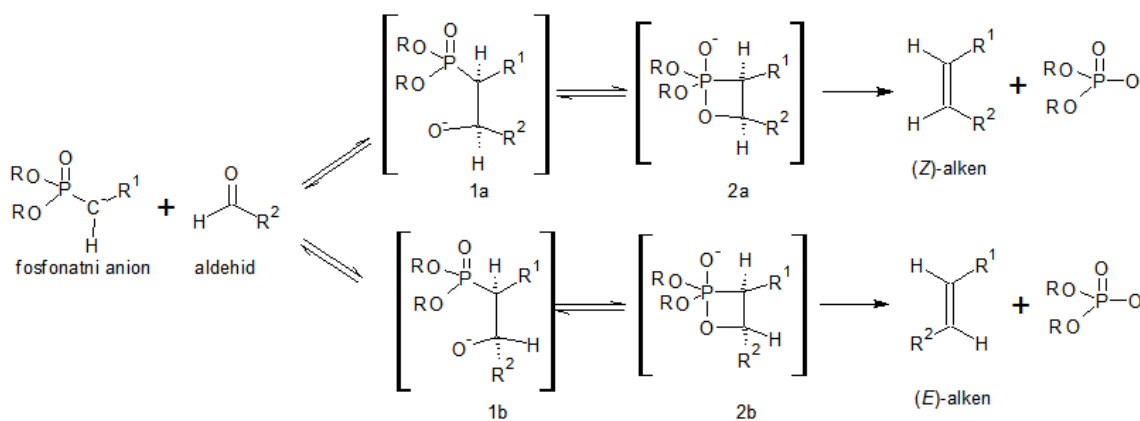
Sintezom ilida iz fosfonijevih soli djelovanjem *n*-butilitija ili fenilitija omogućena je prisutnost litijevih soli u otopini.<sup>4</sup> Prisutne soli ne reagiraju s reaktantima reakcije, ali utječu na stereoselektivnost same reakcije. Na početku reakcije litijeve soli vežu se na fosforov ilid, a kasnije, nakon adicije ilida na karbonilni spoj, na betain.<sup>7</sup> Posljedica toga je snižavanje slobodne energije ilida i betaina. Zbog smanjenja energije ilida i betaina dolazi do porasta faktora reverzibilnosti reakcije, a time i kinetički favorizirani *erythro*-betain prelazi u *threo* oblik.<sup>7</sup> Time litijeve soli pomiču *erythro/threo* betain ravnotežu na stranu *threo* spoja te je omogućena *trans*-stereoselektivna sinteza jednostavnih alkena.

Ključan korak pri *trans*-stereoselektivnoj sintezi alkena bio je pronalazak metode kojom se postiže brza ravnoteža dijastereoizomernih betaina.<sup>7</sup> Jedna od takvih metoda jest  $\alpha$ -metalacija betaina čime nastaje središte za brzu konfiguracionu inverziju u blizini fosforova atoma. Na slici 6 prikazan je mehanizam  $\alpha$ -metalacije betaina. Nakon postizanja ravnoteže nastali  $\beta$ -oksidilid, dodatkom jednog ekvivalenta tvari koja je proton-donor (npr. HCl, H<sub>2</sub>O), može se vratiti natrag u betain. Ovakvim postupkom udio *threo*-betaina iznosi čak 99% i moguća je priprema gotovo čistog *trans*-alkena pri višim temperaturama i uz uporabu polarnog otapala.<sup>7</sup>

Slika 6.  $\alpha$ -metalacija betaina i nastajanje *trans*-alkena.<sup>7</sup>

### 2.2.2. Horner-Wadsworth-Emmonssova (HWE) reakcija

Reakcija fosfonatnog aniona i karbonilnog spoja naziva se Horner-Wadsworth-Emmonssova (HWE) reakcija. Korišteni fosfonatni anioni reaktivniji su od stabiliziranih ilida korištenih u „klasičnoj“ Wittigovoj reakciji te zbog toga reagiraju i s aldehydima i ketonima, što je ujedno i jedna od prednosti nad „klasičnom“ reakcijom.<sup>2</sup> Osim toga, nastali nusprodukt reakcije topljiv je u vodi i moguće ga je lako odvojiti od željenog produkta.<sup>2</sup> Reakcijom fosfonatnog aniona i aldehida nastaje oksoanionski međuprodukt odnosno četveročlani prstenasti međuprodukt, na slici 7 označen kao 2a odnosno 2b, iz kojeg daljnjom reakcijom nastaje odgovarajući alken.<sup>2</sup>

Slika 7. Horner-Wadsworth-Emmonssova (HWE) reakcija.<sup>2</sup>

Na stereoselektivnost reakcije najviše utječe odabir fosfonatnog aniona. Ostali čimbenici koji daju prednost nastanku *E*- odnosno *Z*-alkena navedeni su u tablici 2. Veliki supstituenti na fosfonatnom anionu, ali i na karbonilnom spoju pogoduju nastajanju *E*-alkena, a razlog su manje steričke smetnje prilikom nastanka cikličkog međuprodukta. Adicija fosfonatnog

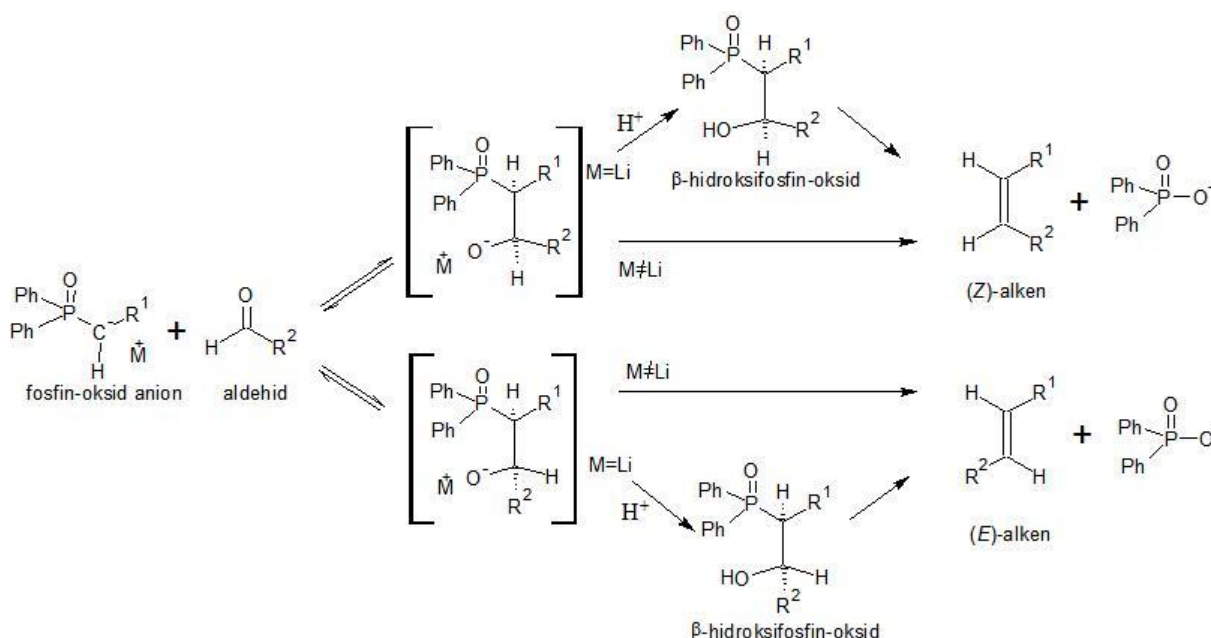
aniona na keton ili aldehid rezultira umjerenom *E*-stereoselektivnošću, no adicija na ketone zahtijeva žešće uvjete.<sup>2</sup>

Tablica 2. Čimbenici koji preferiraju *E*- odnosno *Z*-alken u Horner-Wadsworth-Emmonsovoj (HWE) reakciji.<sup>2</sup>

ČIMBENICI KOJI DAJU PREDNOST <i>E</i> -ALKENU	ČIMBENICI KOJI DAJU PREDNOST <i>Z</i> -ALKENU
Veliki supstituenti, R, na fosfonatnom anionu	Uporaba bis(2,2,2-trifluoroetil)fosfonata
Veliki supstituenti, R <sup>1</sup> , na karbanionu	Uporaba cikličkih fosfonata

### 2.2.3. Horner-Wittigova reakcija

Horner-Wittigova reakcija jest priprava alkena tako da se na početku fosfin-oksida tretira bazom, a kasnije dolazi do adicije njegovog aniona na aldehid. Uporabom baza litija omogućena je izolacija nastalog međuprodukta u reakciji, β-hidroksifosfin-oksida.<sup>2</sup>



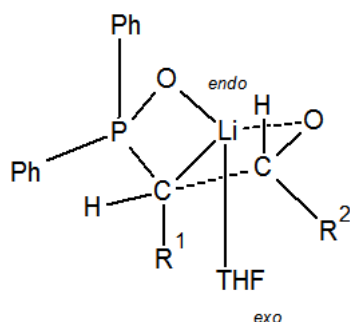
Slika 8. Horner-Wittigova reakcija.<sup>2</sup>



Kao što je već rečeno, korištenjem litijevih baza moguće je reakciju podijeliti na dva koraka: adiciju fosfin-oksida na aldehid ili keton, te eliminaciju fosfinske kiseline s  $\beta$ -hidroksifosfin-oksida kako bi nastao odgovarajući alken. Na slici 8 prikazan je mehanizam Horner-Wittigove reakcije sa i bez litijeve baze. Dakle, uz prisutnost litijevih baza i izvođenjem reakcije pri niskim temperaturama omogućena je izolacija već spomenutog međuprodukta, te u takvim uvjetima prevladava *erythro* međuprodukt, a time i sinteza *Z*-alkena.<sup>2</sup> Ako je supstituent  $R^1$  na fosfin-oksid anionu u mogućnosti stabilizirati negativan naboj na  $\alpha$ -karbanionu i ako u reakcijskoj smjesi nisu prisutne litijeve baze prevladava *threo* međuprodukt, odnosno *E*-alken.<sup>2</sup> Dodatni čimbenici koji utječu na stereoselektivnost Horner-Wittigove reakcije navedeni su u tablici 3.

Prema ovom modelu prijelaznog stanja Horner-Wittigove reakcije prikazanom na slici 9, skupine  $R^1$  i  $R^2$  zauzimaju *exo* položaj koji je manje sterički zahtjevan, te je preferiran nastanak *Z*-alkena.<sup>8</sup> Porastom  $R^1$  skupine dolazi i do porasta steričkih smetnji između  $R^1$  i  $R^2$  skupina te  $R^1$  i Ph-P prstena, te time  $R^1$  skupina prelazi u pseudo-ekvatorijalnu *endo* poziciju i smanjuje se *Z*-stereoselektivnost. Ako je  $R^1$  skupina jako mala (npr. metilna skupina), manje 1,3-diaksijalne interakcije smanjit će *Z*-stereoselektivnost.<sup>2</sup> Nadalje, povećanjem  $R^2$  skupine također dolazi do porasta steričkih smetnji sa  $R^1$  skupinom, a time dolazi i do smanjenja *Z*-selektivnosti.

Korištenjem fosfin-oksida koji sadrži nestabilizirajuću R skupinu nije moguće postići visoku *E*-stereoselektivnost.<sup>2</sup>



Slika 9. Model prijelaznog stanja Horner-Wittigove reakcije.<sup>2</sup>

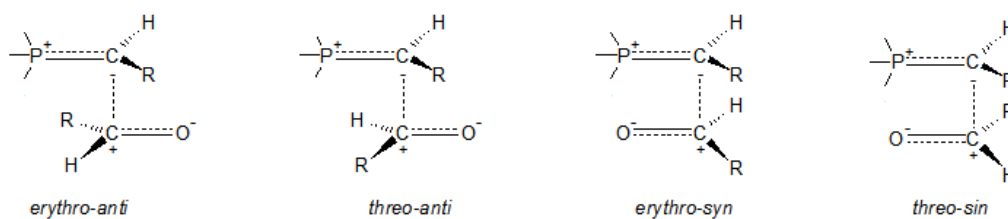
Tablica 3. Čimbenici koji preferiraju *E*- odnosno *Z*-alken u Horner-Wittigovoj reakciji.<sup>2</sup>

ČIMBENICI KOJI DAJU PREDNOST <i>E</i> - ALKENU	ČIMBENICI KOJI DAJU PREDNOST <i>Z</i> - ALKENU
Reakcija u jednom koraku; korištenje nelitijevih baza	Reakcija u dva koraka; izolacija <i>erythro</i> β-hidroksifosfin-oksida
Oksidacija β-hidroksifosfin-oksida praćena redukcijom NaBH <sub>4</sub>	Oksidacija β-hidroksifosfin-oksida praćena redukcijom NaBH <sub>4</sub> /CeCl <sub>3</sub>

Korištenjem reducensa NaBH<sub>4</sub> nastaje *threo* β-hidroksifosfin-oxid, no uz prisutnost CeCl<sub>3</sub> dolazi do porasta udjela *erythro* β-hidroksifosfin-oksida. Osim već navedenih čimbenika koji utječu na stereoselektivnost reakcije, niska temperatura te uporaba THF/TMEDA (tetrahidrofuran/tetrametiletilendiamin) otapala doprinose *Z*-selektivnosti.<sup>2</sup>

#### 2.2.4. Još o stereoselektivnosti reakcije

U uvjetima u kojima je reakcija pod kinetičkom kontrolom kao glavni međuprodukt pojavljuje se *erythro* betain. U uvjetima ravnoteže i uz prisutnost litijevih soli kao glavni međuprodukt javlja se *threo* betain. Navedene činjenice mogu se protumačiti geometrijom prijelaznog stanja (Slika 10).<sup>7</sup>

Slika 10. Geometrije prijelaznog stanja.<sup>7</sup>

Ako se atom fosfora i atom kisika nalaze u *anti* orijentaciji, zbog steričkih razloga daje se prednost *erythro* konfiguraciji. U nepolarnim otapalima atom kisika i atom fosfora nalaze se u *syn* orijentaciji zbog privlačnih dipol interakcija.<sup>7</sup> Ugljik-ugljik veza ostvaruje se tako da u većini nastaje termodinamički nestabilniji izomer.<sup>7</sup> Primjeri takvih reakcija su Diels-Alder reakcije, reakcija između konjugiranog diena i supstituiranog alkena kojom nastaje

supstituirani cikloheksan, zatim ciklodimerizacijske reakcije koje dovode do nastanka četveročlanih prstena, nastajanje ciklopropana gdje se kao međuprodukt pojavljuje karben itd. Zbog toga se smatra da je *cis*-stereoselektivnost Wittigove reakcije posljedica općenitije *syn*-stereoselektivnosti same reakcije nastajanja ugljik-ugljik veze. Iz toga slijedi da je *erythro* betain dominantan međuprodukt u svim tipovima Wittigove reakcije bez obzira na prirodu ilida i aldehida.<sup>7</sup> *Threo* betain postaje značajan pod uvjetima kinetičke kontrole ako su supstituenti ilida veliki ligandi kao što su fenil i cikloheksil.

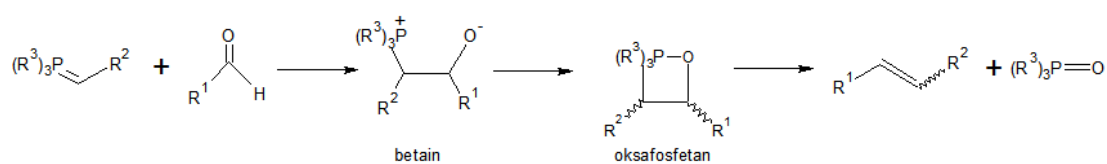
### 2.3. Moderna interpretacija Wittigove reakcije

Wittigove reakcije nastabiliziranih, polustabiliziranih i stabiliziranih ilida u uvjetima bez litijevih soli odvijaju se pod kinetičkom kontrolom pri čemu je oksafosfetan jedini međuprodukt.<sup>3</sup> Dokaz ove tvrdnje jesu predloženi mehanizmi Wittigove reakcije, odnosno njihova detaljna analiza.

#### 2.3.1. Betain mehanizam

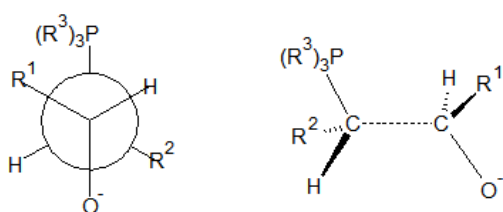
Nukleofilnom adicijom ilida na karbonilni spoj nastaje betain koji se zatim zatvara u četveročlani prsten, oksafosfetan, te na kraju dolazi do njegovog raspada na alken i fosfin-oksid. Na slici 11 prikazan je betain mehanizam sa nastalim međuproduktima, betainom i oksafosfetanom. Na početku razvijanja mehanizma Wittigove reakcije svi eksperimentalni podaci upućivali su na postojanje betaina kao međuprodukta, a eksperimentalnih dokaza koji bi upućivali suprotno nije bilo dovoljno.<sup>3</sup>

Najznačajniji, odnosno najvažniji dokaz koji ide u prilog ovom mehanizmu Wittigove reakcije jest produkt koji nastaje tretiranjem reakcijske smjese ilida i karbonilnog spoja bromovodikom. Nastali produkt je  $\beta$ -hidroksifosfonijeva sol, a spektroskopskom analizom utvrđeno je da je to betain-LiBr kompleks.<sup>3</sup> Kasnije je dokazano da nije potrebno imati betain kao međuprodukt reakcije da bi nastao betain-LiBr kompleks. Betain-LiBr kompleks može nastati i podvrgavanjem oksafosfetana uvjetima reakcije tako da nastane  $\beta$ -hidroksifosfonijeva sol koja zatim reagira s litijevim bromidom dajući betain-LiBr kompleks.<sup>3</sup> U Wittigovoj reakciji spektroskopski je utvrđeno postojanje betain-LiBr kompleksa i oksafosfetana dok prisutnost nekompleksiranog betaina nije utvrđena.<sup>4</sup>

Slika 11. Betain mehanizam.<sup>3</sup>

Visoka *Z*-stereoselektivnost Wittigovih reakcija bez prisutnosti litijevih soli posljedica je adicije ilida na karbonilni spoj na način da nastane *anti*-betain kod kojeg kut P-C-C-O iznosi 180°.<sup>3</sup> Smanjenjem steričkih odbijanja u prijelaznom stanju kut između susjednih R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> skupina, prikazanih na slici 12, iznosi 180°, što daje *anti-erythro*-betain koji podliježe rotaciji veze do *syn*-konformacije i zatvaranju prstena do *cis*-oksafofsetana koji naposljetku dovodi do *Z*-alkena.<sup>3</sup> Navedena *Z*-selektivnost posljedica je i kinetički favoriziranog nastanka *erythro*-betaina.

Sudeći prema navedenim obrazloženjima stereoselektivnosti, sve Wittigove reakcije nestabiliziranih ilida trebale bi biti ireverzibilne i visoko *Z*-stereoselektivne, što zapravo nije slučaj. U nekim istraživanjima uočena je slaba stereoselektivnost reakcije pa čak i visoka *E*-stereoselektivnost.<sup>9</sup> Dakle, betain mehanizam nije u mogućnosti predvidjeti *Z*-selektivnost Wittigove reakcije nestabiliziranih ilida.

Slika 12. *Anti* konformer *erythro* betaina.<sup>3</sup>

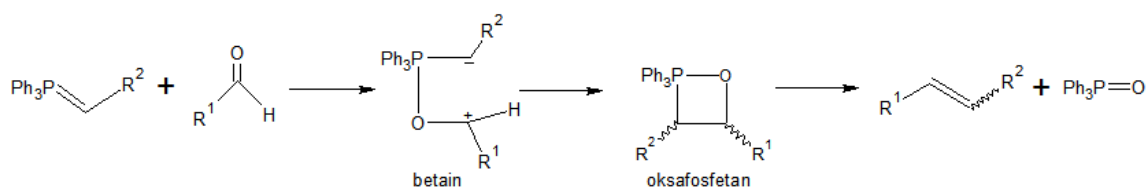
Wittigove reakcije stabiliziranih ilida, trifenilfosfonijevih ilida, obično su visoko *E*-stereoselektivne.<sup>3</sup> Do porasta *E*-selektivnosti dolazi ako je ireverzibilni raspad na alken i fosfin-oksid brži za *trans*-oksafofsetan nego za *cis*-oksafofsetan ili ako je nastajanje oksafofsetana ireverzibilan korak u reakciji. Reakcije trifenilfosfonijevih polustabiliziranih ilida pokazuju malu ili nikakvu stereoselektivnost.<sup>3</sup>

Povećanje stabilnosti ilida trebalo bi rezultirati povećanjem stabilnosti betaina i/ili oksafofsetana. Kod stabiliziranih ilida, povratna reakcija, odnosno raspad međuprodukata na aldehid i ilid, dovodi do veće *E*-stereoselektivnosti ako je raspad međuprodukata na produkte reakcije brži za *trans*-oksafofsetan nego za *cis*-oksafofsetan ili ako je zatvaranje prstena ireverzibilno i brže za *threo*-betain nego za njegov *erythro* izomer.<sup>3</sup> Nadalje, dodatkom metanola u reakcijsku smjesu nestabiliziranih ilida prije raspada oksafofsetana, dolazi do visoke *E*-stereoselektivnosti. Bez prisutnosti metanola, ili ako je dodan nakon raspada oksafofsetana dolazi do porasta *Z*-stereoselektivnosti.<sup>3</sup>

### 2.3.2. Bergelsonov „C-P-O-C“ betain mehanizam

Nukleofilnim napadom karbonilnog kisika na atom fosfora na ilidu nastaje „C-P-O-C“ betain s nabojima na ugljikovim atomima, a zatim dolazi do zatvaranja prstena odnosno nastanka oksafofsetana te njegovog raspada na odgovarajući alken i fosfin-oksid.<sup>10</sup>

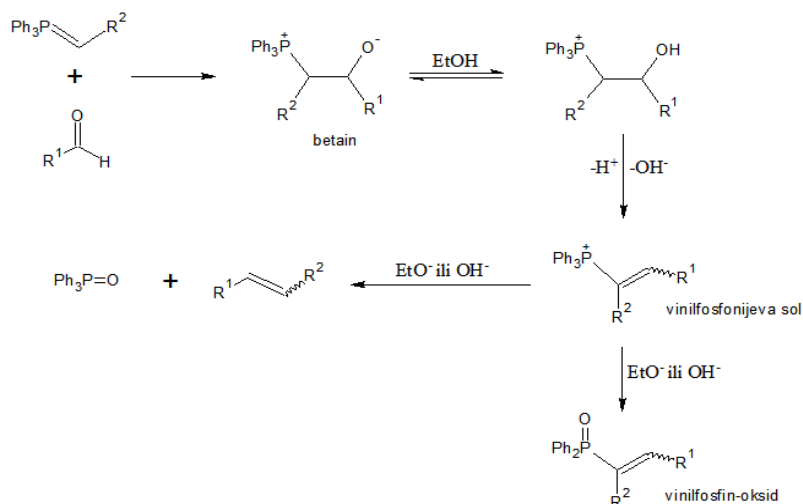
Karbonilni spojevi sadrže pozitivan parcijalni naboj na ugljikovom atomu kod Wittigovih reakcija bez obzira na prirodu korištenog ilida. Međutim, u Bergelsonovom tipu betain mehanizma, prikazanom na slici 13, karbonilni spoj trebao bi imati negativan parcijalni naboj zbog pojave pozitivnog parcijalnog naboja na karbonilnom ugljikovom atomu tijekom reakcije.<sup>10</sup> To je dokaz da ovaj tip betain mehanizma nije točan, i još k tome NMR spektroskopijom nije utvrđeno postojanje dipolarnog međuprodukta tijekom Wittigove reakcije.<sup>3</sup>



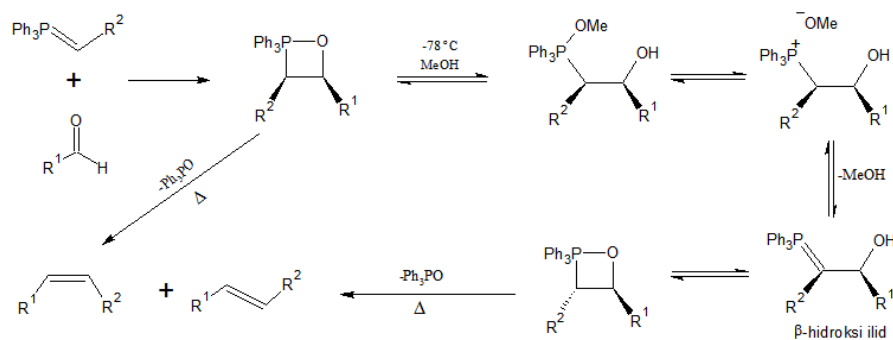
Slika 13. Bergelsonov betain mehanizam.<sup>3</sup>

## 2.3.3. Schweizerov mehanizam

Prema Schweizerovom mehanizmu prikazanom na slici 14, betain koji je nastao reakcijom između aldehida i ilida, protonira se uporabom alkohola kao otapala. Zatim dolazi do eliminacije  $\text{H}^+$  i  $\text{OH}^-$  iona te nastanka vinilfosfonijeve soli. Nastala sol podliježe nukleofilnom napadu alkoksida ili hidroksida pri čemu dolazi do nastanka alkena i, u ovom slučaju, trifenilfosfin-oksida ili vinilfosfin-oksida.<sup>11</sup>

Slika 14. Schweizerov mehanizam.<sup>3</sup>

No, detaljnijim istraživanjem navedenog mehanizma dokazano je da Wittigovi produkti, alken i fosfin-oksid nastaju raspadom oksafosfetana koji pak nastaje ciklizacijom betaina, što znači da se sinteza vinilfosfin-oksida i alkena odvija različitim putevima.<sup>3</sup> I kod Schweizerovog mehanizma korištenjem nestabiliziranih ilida te dodatkom metanola pri niskim temperaturama dolazi do visoke *E*-stereoselektivnosti. U reakcijama bez metanola (ili ako je dodan u reakcijsku smjesu nakon zagrijavanja na sobnu temperaturu) dolazi do porasta *Z*-stereoselektivnosti reakcije. Razlog takvog utjecaja metanola jest nastajanje  $\beta$ -hidroksifosfin-oksida iz oksafosfetana i metanola, te njegovo deprotoniranje i nastanak  $\beta$ -hidroksi ilida koji prijenosom protona s hidroksilne skupine može ponovno formirati oksafosfetan. Mehanizam ove reakcije prikazan je na slici 15.<sup>3</sup> Vjerojatnije je da je vinilfosfonijeva sol nastala reakcijom oksafosfetana i etanola, bez betaina.



Slika 15. Predloženi mehanizam Wittigove reakcije preko  $\beta$ -hidroksi ilida, uz prisutnost alkohola.<sup>3</sup>

#### 2.3.4. Kinetička kontrola Wittigove reakcije

Wittigova reakcija bez prisutnosti litijevih soli odvija se ireverzibilno. Kod nestabiliziranih ilida oksafosfetan se mora pojaviti u reakciji ili kao međuprodukt ili kao prijelazno stanje, štoviše on je i jedini uočeni međuprodukt.<sup>3</sup>

Litijev bromid utječe na stereoselektivnost reakcije nastajanja oksafosfetana. Međutim, ako je LiBr dodan u reakcijsku smjesu nakon sinteze oksafosfetana onda nema utjecaja na njegovu stereoselektivnost. Nastajanje oksafosfetana jest ireverzibilno u reakcijama alifatskih aldehida, a umanjena *Z*-stereoselektivnost posljedica je utjecaja litijevih kationa na sintezu oksafosfetana.<sup>3</sup> Nastali oksafosfetani nestabilni su na zraku i pri višim temperaturama te povišenjem temperature reakcijske smjese dolazi do njihova raspada na alken i fosfin-oksidi.

Sintezom oksafosfetana deprotoniranjem  $\beta$ -hidroksifosfin-oksida, znači ne Wittigovom reakcijom, pokazano je da iz *erythro*  $\beta$ -hidroksifosfin-oksida nastaje samo *cis*-oksafosfetan, odnosno samo *Z*-alken dok *threo*  $\beta$ -hidroksifosfin-oksidi daju samo *trans*-oksafosfetan, odnosno *E*-alken.<sup>3</sup> *Cis*- i *trans*- izomeri oksafosfetana ne prelaze jedan u drugog u uvjetima bez litijevih soli, stoga je kinetička kontrola Wittigove reakcije nestabiliziranih ilida uspostavljena ako je *cis/trans* omjer oksafosfetana jednak *Z/E* omjeru alkena.

U Wittigovim reakcijama polustabiliziranih ilida, provedenim pri nižim temperaturama, spektroskopski nije moguće uočiti oksafosfetan,<sup>3</sup> te zbog toga *Z/E* omjer alkena nije moguće usporediti s omjerom *cis/trans* izomera oksafosfetana. Da je Wittigova reakcija polustabiliziranih ilida pod kinetičkom kontrolom dokazano je pripremom oksafosfetana deprotoniranjem  $\beta$ -hidroksifosfin-oksida. Rezultati su bili isti kao i kod nestabiliziranih ilida. *Erythro*  $\beta$ -hidroksifosfin-oksidi daju *cis*-oksafosfetan, odnosno samo *Z*-alken. *Threo*  $\beta$ -

hidroksifosfin-oksida daje samo *trans*-oksafofsetan, odnosno *E*-alken.<sup>3</sup> Iako ovom metodom dolazi do nastanka betaina u procesu stvaranja oksafofsetana to ne znači da je on nužan i u Wittigovoj reakciji.

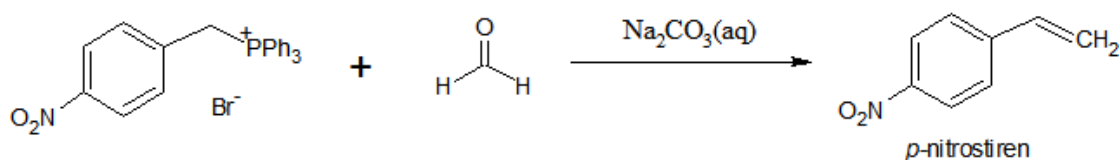
Wittigova reakcija se odvija pod kinetičkom kontrolom jer je nastajanje međuprodukta ireverzibilno. Nastanak oksafofsetana u Wittigovoj reakciji ne odvija se preko međuprodukta betaina. Dokaz za to je različit *cis/trans* omjer oksafofsetana koji je nastao deprotoniranjem  $\beta$ -hidroksifosfin-oksida i onog nastalog u Wittigovoj reakciji.<sup>3</sup>

## 2.4. Wittigova reakcija u neklasičnim uvjetima

Mnogi stabilizirani ilidi su relativno inertni u vodi i na zraku, dok su reaktivni u reakcijama s aldehidima i ketonima. Isto vrijedi i za polustabilizirane ilide.<sup>3</sup> Za Wittigovu reakciju smatralo se da mora biti izvođena u inertoj atmosferi i bez doticaja s vodom. U novije vrijeme mnoge Wittigove i HWE reakcije izvode se uz prisutnost vode i pri atmosferskim uvjetima.

### 2.4.1. Wittigova reakcija u vodenim medijima

1973. godine objavljen je rad koji opisuje mogućnost pripreme *p*-nitrostirena. Na slici 16 prikazana je sinteza *p*-nitrostirena iz odgovarajućeg polustabiliziranog ilida fosfora i 40%-tnog formaldehida (formalina) u vodenoj otopini natrijevog karbonata.<sup>5</sup>



Slika 16. Sinteza *p*-nitrostirena.<sup>5</sup>

Fosfonijeve soli i ilidi fosfora (fosforani) koji su topljivi u vodi nastaju zamjenom fenilnog supstituenta hidroksifenilnom skupinom. Takvom zamjenom ustanovljeno je da *meta*-hidroksi supstituirane fosfonijeve soli daju najbolje rezultate, dok bis-hidroksifenil supstituirane fosfonijeve soli i karboksifenil supstituirane fosfonijeve soli pokazuju slabu reaktivnost.<sup>5</sup>



Fosfonijeve soli bazirane na polietilen glikolu topljive su u vodi te u blagim bazičnim uvjetima prelaze u ilid fosfora, koji u reakciji s benzaldehidom daje 1,2-difeniletan.<sup>5</sup> Fosforani, aldehidi i ketoni koji su relativno netopljivi u vodenim medijima podliježu Wittigovoj reakciji.

U reakciji polustabiliziranih ilida fosfora u vodenom mediju, sintetiziranih *in situ* iz odgovarajuće fosfonijeve soli, LiCl potiče Wittigovu reakciju i potiskuje raspad ilida.

#### 2.4.2. Wittigova i Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) reakcija u dvofaznom mediju

Wittigova reakcija može se odvijati pod uvjetima faznoprinosive katalize.<sup>5</sup> PTC (*engl.* Phase Transfer Catalysis) je poseban oblik heterogene katalize. Upotrebom faznoprinosivog katalizatora moguće je otopiti ionske reaktante, koji su često topljivi u vodenoj, ali netopljivi u organskoj fazi, i omogućiti njihovu međusobnu interakciju iako se nalaze u različitim fazama.<sup>12</sup> Wittigova reakcija može se odvijati u smjesi diklormetana i 50%-tne otopine natrijevog hidroksida sa tetrabutilamonijevim jodidom kao faznim katalizatorom.<sup>5</sup>

Reakcije sa fosfonijevim solima, odnosno nestabiliziranim ilidima fosfora, rezultiraju prinosima od 20 do 51%. Sa polustabiliziranim ilidima prinos raste na 65-88%, a *E/Z* omjer nastalih alkena približno iznosi 1:1.<sup>5</sup> Wittigova reakcija moguća je i sa stabiliziranim ilidima u dvofaznom reakcijskom sustavu heksana i vode, gdje je za miješanje faza tijekom reakcije korišten ultrazvuk.

Prednost takve pripreme alkena jest lako odvajanje nastalih produkata budući da su alkeni topljivi u organskoj fazi, dok nastali fosfin-oksidi zaostaju na granici vodene i organske faze.<sup>5</sup> Wittigova reakcija može se odvijati u micelarnim otopinama natrijevog dodecilsulfata (SDS) u vodi, te su u takvim reakcijama ilidi pripremljeni *in situ*.

Kasnija istraživanja otkrila su utjecaj vode i krunastih etera na HWE reakcije kod korištenja  $K_2CO_3$  ili NaOH kao baze. Mnoge HWE reakcije aldehida i ketona, u vodenim otopinama  $K_2CO_3$ , s trietilfosfonacetatom i dietil-2-oksoalkanfosfonatom na sobnoj temperaturi daju produkte reakcije s dobrim prinosom.<sup>5</sup> 2,2,2-trikloretan-1,1-diol i formaldehid mogu reagirati u ovakvim uvjetima. Pri višim temperaturama (pri približno 100°C) dolazi do hidrolize trietilfosfonacetata i 2,2,2-trikloretan-1,1-diol prelazi u kloroform.  $KF \cdot 2H_2O$  je prikladan katalizator u kruto-tekućim reakcijama. Aluminijski oksid, cinkov oksid, barijev oksid i magnezijev oksid su također pogodni fazni katalizatori, s time da su u vodi najučinkovitiji magnezijev i barijev oksid.<sup>5</sup>

Jačina baze potrebna za reakciju ovisi o kiselosti reaktanata kako u Wittigovoj reakciji tako i u HWE reakciji. Npr. benziltrifenilfosfonijev klorid ( $pK_a=17,4$ ) i etil-2-dietoksifosfinil acetat ( $pK_a=18,6$ ) umjereno su kiseli te se kao baza može koristiti neki alkalijski hidroksid. Manje kiseli HWE reagensi kao što je dietilbenzil fosfonat ( $pK_a=27,5$ ) mogu se upotrijebiti u kruto-tekućem PTC sustavu.<sup>5</sup> Takva reakcija uključuje adsorpciju HWE reagensa na NaOH krutinu, zatim deprotoniranje, PTC potpomognutu migraciju deprotoniranog HWE reagensa u organski sloj i na kraju slijedi reakcija s karbonilnim spojem.<sup>5</sup>

Osim kruto-tekućeg faznog procesa postoji i plin-tekućina fazni proces gdje karbonilni spoj i ilid fosfora pod tlakom prolaze kroz termostatiranu kolonu kalijevog karbonata.<sup>5</sup>

#### 2.4.3. Wittigova reakcija bez otapala

Triaril- i trialkililfosfonijevi i benzilfosfonijevi bromidi mogu nastati izravnom reakcijom trifenilfosfin hidrobromida ili trialkilfosfin hidrobromida s alilnim ili benzilnim alkoholom u uvjetima bez otapala. Takva reakcija može se znatno ubrzati mikrovalnim zračenjem.<sup>5</sup>

U smjesama fosfonijevih soli bez otapala uz prisutnost kalijevog karbonata u suvišku dolazi do nastanka ilida fosfora.<sup>5</sup> Nastali ilidi mogu se izolirati ako se radi o stabiliziranim ilidima. U slučaju polustabiliziranih ili nestabiliziranih ilida, smjesa fosfonijevih soli bez otapala, karbonilni spoj i  $K_2CO_3$  mogu izravno reagirati dajući produkte Wittigove reakcije.<sup>5</sup>

#### 2.4.4. Wittigova reakcija u fluoriranim fazama

Perfluorirani ilidi u fluoriranim otapalima omogućuju jednostavno odvajanje nastalih produkata, odnosno alkena od fosfin-oksida.<sup>5</sup> Dodatkom vode u reakcijsku smjesu dolazi do odvajanja alkena, a perfluorirani fosfin-oksid odvaja se uporabom perfluoro otapala D-100.<sup>13</sup> Nakon isparavanja dodanog otapala perfluorirani fosfin-oksid tretira se otopinom triklorsilana u toluenu pri čemu dolazi do redukcije do odgovarajućeg fosfina.<sup>5</sup>

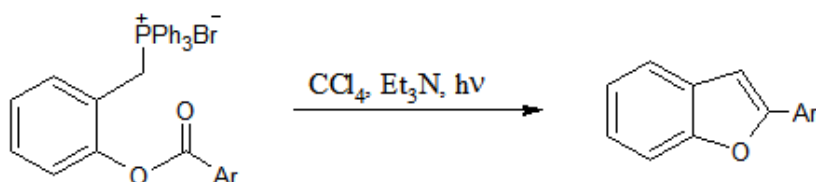
#### 2.4.5. Wittigova reakcija u kombinaciji s drugim reakcijama u neklasičnim uvjetima

Zbog relativne stabilnosti polustabiliziranih i stabiliziranih ilida moguće su kombinacije Wittigove reakcije s reakcijama transformacije koje uključuju nastajanje ugljik-ugljik veze.<sup>5</sup> Primjer takvih reakcija jest Suzuki-Miyaura križno vezanje, zatim Sonogashira vezanje i

Heckova reakcija. Spomenute reakcije se odvijaju u dvofaznom sustavu te se za takav tip reakcija koriste katalizatori paladija.<sup>5</sup> Promatrana je kombinacija Suzuki-Miyaura i Heckove reakcije s Wittigovom reakcijom u organskim otapalima kao što je DMSO (dimetil sulfoksid) u atmosferi dušika.<sup>5</sup>

#### 2.4.6. Wittigova reakcija pod utjecajem ozračivanja svjetlom

Nedavno je pokazano da esterski ostaci također podliježu Wittigovoj reakciji. Ozračivanjem aril-oksi-benziltrifenilfosfonijeva bromida svjetlom uz prisutnost trietilamina nastaje 2-arilbenzofuran. Reakcija je prikazana na slici 17.<sup>5</sup>

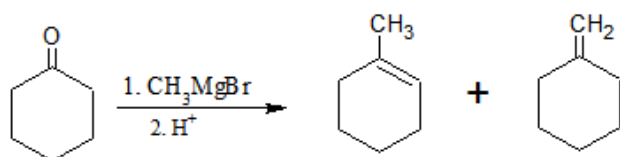


Slika 17. Sinteza 2-arilbenzofurana.<sup>5</sup>

Reakciju je moguće izvesti i u mraku, ali samo ako je prisutan aluminijev oksid i mikrovalno zračenje.

## 2.5. Prednosti i nedostaci Wittigove reakcije

Osnovna prednost Wittigove reakcije nad drugim načinima sinteze alkena jest regiospecifičnost reakcije. Alken nastaje vezanjem  $\alpha$ -ugljika ilida na karbonilni ugljikov atom, a dvostruka C-C veza pojavljuje se izričito na mjestu prethodne C-O veze na karbonilnom spoju.<sup>3,14</sup> Kao primjer sinteze alkena može se navesti adicija Grignardovog reagensa na karbonilni spoj pri čemu nastaje smjesa alkena. Na slici 18 prikazana je sinteza smjese alkena nastala adicijom Grignardovog reagensa na cikloheksanon.



Slika 18. Adicija Grignardovog reagensa na karbonilni spoj.<sup>7</sup>

Nadalje, blagi uvjeti reakcije,<sup>3</sup> laka dostupnost početnih reaktanata<sup>14</sup> te raznolikost ilida omogućuju sintezu i kompleksnijih alkena. Glavni nedostatak jest osjetljivost reakcije na steričke smetnje te zbog toga reakcija nije pogodna za sintezu tetrasupstituiranih alkena.<sup>14</sup>

## 2.6. Uporaba Wittigove reakcije

Wittigova reakcija u početku se primjenjivala samo za sintezu dugolančanih nezasićenih masnih kiselina, a kasnije je otkrivena mogućnost izolacije *cis*-konfiguriranih karotenoida, pigmenta u kloroplastima.<sup>7</sup> Trifenilfosfonijevi alkilidi učinkoviti su za sintezu piretrina, insekticida kao što je *cis*-piretin i *cis*-jasmon. *Cis*-stereoselektivna sinteza alkena korisna je u polju kemije steroida, a *trans*-stereoselektivnost korisna je u sintezi geraniola (monoterpenoida i alkohola koji se nalazi u mnogim eteričnim uljima) i farnesola (alkohola, također prisutnog u eteričnim uljima).<sup>7</sup>

### § 3. Literaurni izvori

1. S. H. Pine, *Organska kemija*, 3. promijenjeno izd., Školska knjiga, Zagreb, 1994
2. M. Edmonds, A. Abell, *ChemInform* (2004) 1-17.
3. P. A. Byrne, D.G. Gilheany, *Chem. Soc. Rev.* **42** (2013) 6670-6696.
4. M. B. Smith, J. Marsh, J. March, *March's advanced organic chemistry: Reactions, mechanisms, and structure*, 6th edn., Wiley-Blackwell, United Kingdom, 2007
5. Y. Al Jasem, R. El-Esawi, T. Thiemann, *J. Chem. Res.*, **38** (2014) 453-463.
6. <http://www.chem.ucla.edu/~harding/IGOC/O/oxaphosphetane.html> (datum pristupa 26. srpnja 2016.)
7. M. Schlosser, u E. Eliel, N. Allinger(ur.), *Topics in Stereochemistry*, Vol. 5, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, 1970, str. 1-5, 7-9, 13-21.
8. J. Clayden, S. Warren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **35** (1996) 241-270.
9. P. A. Byrne, K. V. Rajendran, J. Muldoon, D. G. Gilheany, *Org. Biomol. Chem.* **10** (2012) 3531-3537.
10. L. D. Bergelson, M. M. Shemyakin, *Tetrahedron* **19** (1963) 149-159.
11. E. E. Schweizer, D. M. Crouse, T. Minami, A. T. Wehman, *J. Chem. Soc. D* **17** (1971) 1000-1001.
12. <https://www.hielscher.com/ultrasonically-induced-and-enhanced-phase-transfer-catalysis.htm> (datum pristupa 26. srpnja 2016.)
13. <http://fluorous.com/fluorous-solvents.php> (datum pristupa 27. srpnja 2016)
14. S. Trippett, *The Wittig Reaction*, Department of Chemistry, University of Leicester, U.K.