

基于DMP氧化和HWE反应的半乳糖修饰

刘兵¹, 杨钰¹, 胡钰¹, 孟非凡¹, 郑胜彪¹, 姜兵^{1,2,*}

¹ 安徽科技学院化学与材料工程学院, 安徽 凤阳 233100

² 中国科学技术大学化学系, 合肥 230026

摘要: 为更好地将前沿新知识、新理论、新技术和新方法应用于高年级本科综合实验教学环节, 设计了基于Dess-Martin (DMP)氧化和Horner-Wadsworth-Emmons (HWE)反应的双丙酮半乳糖的修饰实验。通过调研醇的氧化和醛的烯基化的方法设计实践方案, 通过过氧硫酸氢钾复合盐(oxone)氧化邻碘苯甲酸制备2-碘酰基苯甲酸(IBX), 在乙酸和乙酸酐作用下将其转化为DMP, 再利用DMP实现双丙酮半乳糖的氧化, 最后通过HWE反应实现可差向异构醛的烯基化。运用多种显色方法的薄层色谱分析(TLC)技术对反应进程进行监测, 利用Schlenk技术实现无水无氧操作, 通过柱层析技术分离纯化目标产物, 化合物的结构和纯度通过红外光谱、核磁共振波谱和高分辨率质谱得到了表征。DMP氧化具有条件温和、操作简单、产率和选择性高以及低毒性等优点。设计方案的实践内容比较丰富, 具有较强的设计性和综合性, 有利于实现学生知识、能力和素质的有机融合, 培养学生解决复杂问题的综合能力和高级思维。

关键词: DMP氧化; HWE反应; 双丙酮半乳糖; Schlenk技术; 柱层析技术

中图分类号: G64; O62

Glycoside Modification Based on DMP Oxidation and HWE Reaction

Bing Liu¹, Yu Yang¹, Yu Hu¹, Feifan Meng¹, Shengbiao Zheng¹, Bing Jiang^{1,2,*}

¹ College of Chemistry and Materials Engineering, Anhui Science and Technology University, Fengyang 233100, Anhui Province, China.

² Department of Chemistry, University of Science and Technology of China, Hefei 230026, China.

Abstract: To better integrate cutting-edge knowledge, theories, technologies, and methods into senior undergraduate comprehensive experimental courses, this paper designed an experiment involving the modification of diacetone-D-galactose based on Dess-Martin (DMP) oxidation and Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) reactions. We established experimental procedures by researching the oxidation of alcohols and the alkenylation of aldehydes. 2-iodoacylbenzoic acid (IBX) was synthesized by oxidizing o-iodobenzoic acid with potassium peroxydisulfate (oxone). This was then transformed into DMP under the influence of acetic acid and acetic anhydride. DMP was subsequently employed to oxidize diacetone-D-galactose, and the HWE reaction was finally used to achieve the differential isomeric aldehyde alkenylation. The progress of the reaction was monitored using thin-layer chromatography (TLC) with various staining methods. Schlenk technique was adopted for anhydrous and anaerobic operations, and the target products were isolated and purified through column chromatography. The structure and purity of the compounds were characterized using infrared spectroscopy, nuclear magnetic resonance spectroscopy, and high-resolution mass spectrometry. DMP oxidation has the advantages of mild conditions, simple operations, high yield and selectivity, and low toxicity. The designed experimental procedures are comprehensive, rich in content, and emphasizes integrative nature, which is beneficial for the organic integration of students' knowledge, capabilities, and qualities, while cultivating their ability to tackle complex problems and develop advanced thinking skills.

收稿: 2023-05-17; 录用: 2023-08-11; 网络发表: 2023-08-21

*通讯作者, Email: jbin@ustc.edu.cn

基金资助: 安徽省质量工程项目(2021xskc016, 2022jyxm352); 安徽科技学院校级质量工程项目专业认证专项(X2021085, X2021086, Xj2021079)

Key Words: Dess-Martin oxidation; Horner-Wadsworth-Emmons reaction; Diacetone-D-galactose; Schlenk technology; Column chromatography

糖类是自然界三大生物大分子(糖类、油脂和蛋白质)之一, 不仅能作为生物体的功能物质和结构组成, 还在生物学领域起着至关重要的作用^[1]。糖类结构的构建无疑是糖科学研究必须要解决的基础问题之一。糖类具有不同构型、多种官能团、多个中心手性和复杂的分支, 普遍存在端位差向异构化现象, 因此糖类化合物具有复杂的结构。自然界中即使本质上相同的糖类分子之间在结构上也存在微小差异, 因此人类想分离纯化天然糖类化合物是非常不容易的。糖分子并非基因直接控制得到的, 试图通过聚合酶链式反应或者生物工程的方法得到糖分子是很难实现的^[2,3], 因此糖分子的合成将是解决其来源的重要方式之一。目前糖分子的构建主要包括羟基的保护^[4]、糖基化^[5]和官能团的修饰^[6]。虽然糖化学合成的相关研究已经发展一百多年, 但是糖分子的人工构建仍然是化学合成领域的短板之一。

将醇氧化为醛或酮有很多方法,早期常用铬酸、重铬酸盐、吡啶氯铬酸盐等铬(IV)试剂,基本已经被更温和的无毒试剂替代(图1)。利用二甲亚砜(DMSO)和草酰氯的Swern氧化是一种成熟的方法,而苛刻的超低温环境极大限制了它的应用^[7]。高价碘试剂是一种条件温和、选择性好、产率高且毒性低的绿色氧化剂,无疑是一种具有吸引力的方法^[8]。

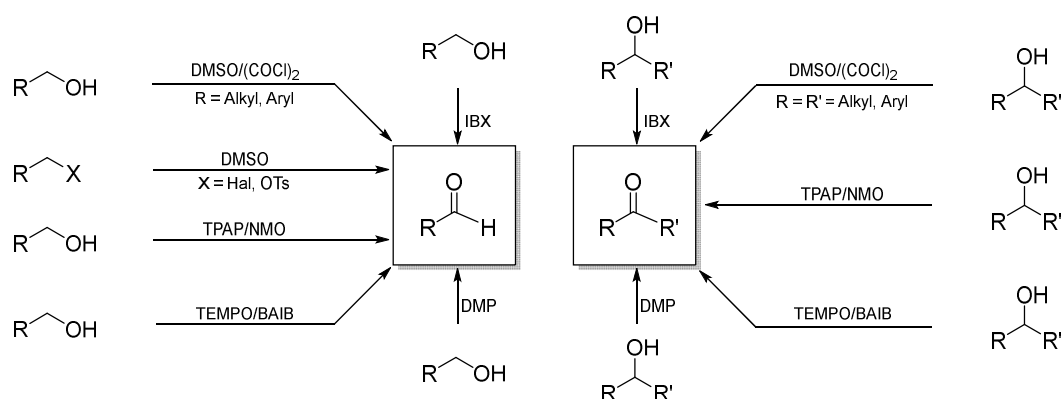


图1 醇氧化为醛酮的方法

Dess-Martin氧化是现代有机合成中常用的氧化反应之一，在有机合成化学中具有非常重要的地位。1983年，Martin和他的学生Dess合成了1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3-酮(DMP)^[9]。该化合物不仅制备方法简单，而且可以在温和的条件下选择性地地将醇氧化为醛或者酮，底物分子中的醚键等许多官能团都具有较好的兼容性。Dess和Martin通过分离鉴定反应中间体提出了反应的机理(图2)^[10]：首先醇作为亲核试剂通过S_N2反应取代了DMP中一个乙酸根离子，得到单烷氧基二乙酰氧基高价(V)碘中间体，该中间体歧化，离去一分子乙酸，得到醛酮和低反应性的三价碘物种。

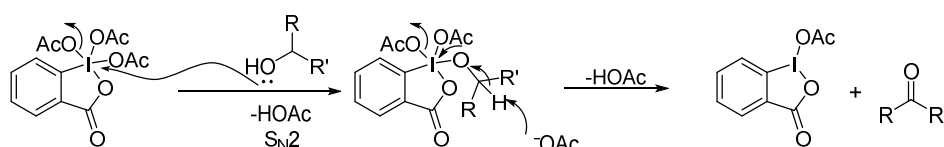


图2 DMP氧化的机理

1958年, Leopold Horner等利用烷基二苯基氧磷的负离子和醛酮反应成功制备了烯炔^[11]。这一对 Wittig反应的改进被称为Horner-Wittig反应(或Horner反应)。直到20世纪60年代早期, Wadsworth和

Emmons成功利用磷酸酯合成了烯烃,这一改进才被广泛应用于有机合成(图3)^[12]。相比Wittig反应,HWE反应具有原料廉价易得、反应活性更高、应用范围更广和后处理简洁等优势。

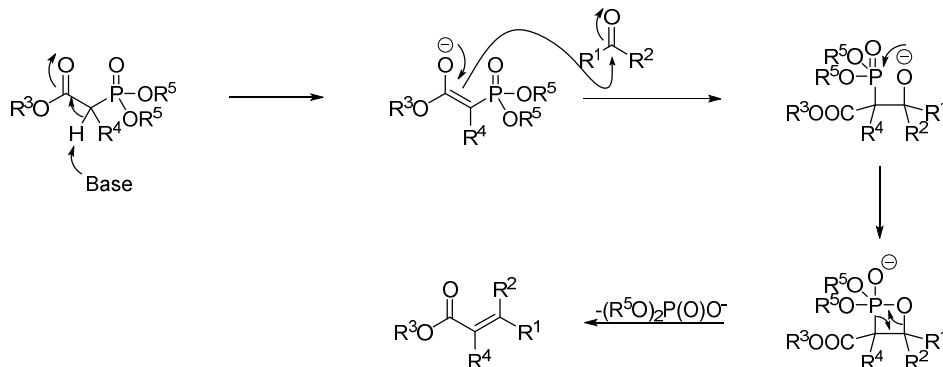


图3 HWE反应的机理

根据专业人才培养方案和教学目标,本实验设计了基于DMP氧化和HWE反应修饰双丙酮半乳糖:

(1) 对目标化合物进行逆合成分析(图4)。通过对醇的氧化和醛酮的烯基化方法进行文献调研,小组讨论不同方法的优缺点并设计合理可行的实践方案。培养学生综合解决复杂问题和设计实验的能力。

(2) 利用Oxone氧化邻碘苯甲酸得到IBX,然后在乙酸和乙酸酐作用下将IBX转化为DMP。一方面可以巩固规范性加反应和减压抽滤的基本操作,另一方面可以掌握无水无氧操作技术(Schlenk技术)。Schlenk技术是化学领域中最重要实验技术之一,主要是利用双排管将空气和水蒸气置换为惰性气体。和手套箱相比,该技术对设备、操作和维护的要求更低。将Schlenk技术引入高年级本科生实践教学,在丰富教学内容的同时,还能拓展学生的眼界,有利于推进研究型教学模式。

(3) 通过DMP氧化将双丙酮半乳糖氧化为醛。培养学生运用TLC技术和钼酸铵锶(CAM)、2,4-二硝基苯肼(DNP)和碱性高锰酸钾等显色方法监测化学反应进程。

(4) 运用HWE反应实现可差向异构醛的烯基化反应。

该实践方案主要培养学生掌握Schlenk技术、薄层色谱分析技术、柱层析技术。掌握核磁共振和红外光谱测试技术表征化合物结构的方法,掌握核磁共振波谱和红外光谱图的解析方法。本实践方案采取两人一组的双教师助教协助的小班教学模式,教学内容丰富,适合作为一个20学时实践周的教学实验,能够将反映新知识、新理论、新技术和新方法的科研成果设计为适合高年级本科生的综合实践教学内容,有利于促进科教融合的研究型教学模式。管制药品的储存和取用以及规范的固液废弃物的后处理过程可以加强学生对安全意识和环保意识等的教育。

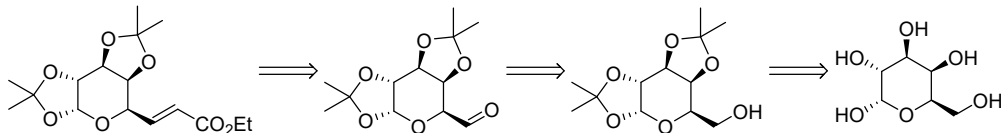


图4 逆合成分析

1 实验部分

1.1 实验原理

1.1.1 DMP的制备

早在19世纪末就发现了IBX,在有机溶剂中溶解性差限制了它的广泛应用^[13]。1983年,Dess和

Martin将IBX转化为溶解性较好的DMP,该方法用了有致癌性的溴酸钾,且反应后的残留物污染环境^[14]。Santagostino等报道了用Oxone替代溴酸钾的方法,Oxone是一种高效清洁且易保存的氧化剂^[15]。DMP试剂的具体合成流程如图5所示:首先利用Oxone氧化邻碘苯甲酸得到IBX。然后在乙酸和乙酸酐的作用下乙酰化,将IBX转化为DMP。

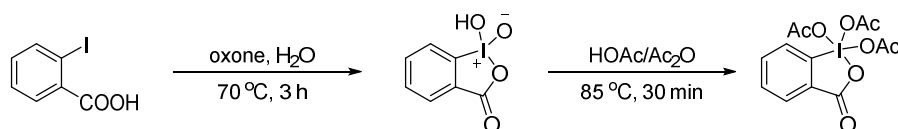


图5 DMP的制备方法

1.1.2 双丙酮半乳糖的修饰

实践方案如图6所示,双丙酮半乳糖可以直接从化学试剂商购买,也可以在浓硫酸催化和氯化锌的作用下,通过半乳糖和丙酮脱水缩合制备(本实践方案不包含双丙酮半乳糖的制备)^[16]。接下来用碳酸氢钠作碱,在DMP作用下将一级醇氧化为醛^[17]。最后用一水合氢氧化锂作碱,通过HWE反应实现可差向异构醛的烯基化反应^[18]。

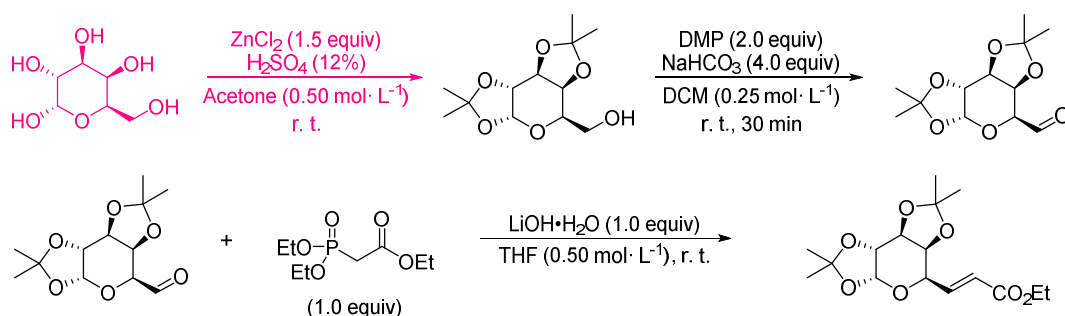


图6 双丙酮半乳糖的修饰

1.2 试剂和耗材

1.2.1 试剂

双丙酮半乳糖,邻碘苯甲酸,Oxone,丙酮,冰醋酸,乙酸酐,乙醚,碳酸氢钠,二氯甲烷(DCM),石油醚(PE),乙酸乙酯(EA),硫代硫酸钠,碳酸钠,氯化钠,硫酸镁,膦酰基乙酸三乙酯,一水合氢氧化锂,四氢呋喃(THF),硫酸钠,乙醇,钼酸铵,硫酸铈,浓硫酸,DNP,高锰酸钾,碳酸钾,氢氧化钠,以上试剂均为分析纯。

1.2.2 显色剂

CAM: 分别用去离子水(45 mL)将钼酸铵(5 g)和硫酸铈(2 g)完全溶解并混合均匀,缓慢滴入浓硫酸(10 mL)。

DNP: 将浓硫酸(30 mL)缓慢滴入去离子水(40 mL)中并恢复至室温,将其缓慢加入2,4-二硝基苯肼(6 g)的乙醇(100 mL)溶液中。

碱性高锰酸钾: 分别用去离子水(100 mL)将高锰酸钾(1.5 g)和碳酸钾(10 g)完全溶解并混合均匀,再加入氢氧化钠(0.125 g)。

1.2.3 耗材

石英砂,硅胶粉(200–300目),TLC板(GF254),硅藻土,气球,铅笔,毛细管,离心管,注射器,脱脂棉,橡胶塞,胶头滴管,丁腈手套,活性炭口罩,称量纸。

1.3 仪器和表征方法

布氏漏斗，抽滤瓶，玻璃棒，烧杯，抽滤漏斗，试管，圆底烧瓶，三口烧瓶，锥形瓶，称量瓶，量筒，广口瓶，层析柱，双排管，油泡器，鸡心瓶，茄形瓶，抽滤漏斗，分液漏斗，防溅球，加热枪，三通阀，护目镜，其他仪器见表1。

表1 实验仪器

仪器名称	型号	生产厂家
电磁式气泵	ACO-001	日生
旋转蒸发仪	RE-2010	河南胜博
制冰机	IMS-50	常熟雪科
循环真空泵	SHZ-D(III)	河南胜博
低温搅拌器	DLSB-5/10	巩义科瑞
烘箱	DGG-9140A	上海森信
分析天平	ME204E	瑞士Mettler Toledo
油泵	2XZ-2	上海森信
冰箱	BCD-213TM(E)	合肥美的
手提式紫外灯	WFH-204B	上海精科
磁力搅拌器	MS-H-Pro	大龙兴创
核磁共振波谱仪	AVANCE NEO 400	德国布鲁克
傅立叶红外光谱仪	Nicolet iS50 ATR	美国赛默飞
高分辨率质谱	XEVO G2 Q-TOF	美国安捷伦

1.4 实验步骤

1.4.1 IBX的制备

实验步骤：称取Oxone (36.15 g, 58.8 mmol)置于250 mL单口烧瓶中，加入搅拌子和130 mL去离子水并置于磁力搅拌器上，在搅拌下加入邻碘苯甲酸(9.92 g, 40 mmol)，塞上橡胶塞并扎上气球，用油浴将悬浮液加热至70 °C并在该温度下保持3 h (如图7，注意：温度不能高于70 °C)。

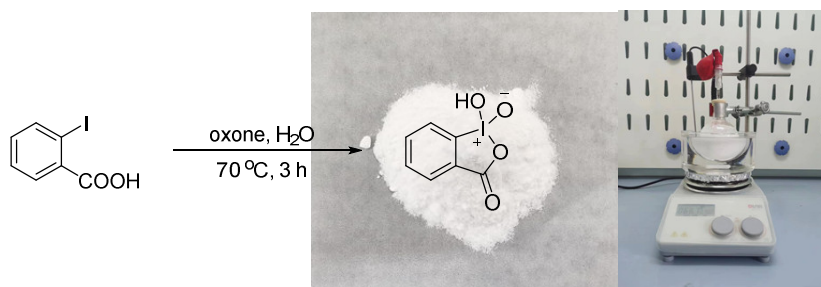


图7 IBX的制备

后处理：将反应液冷却至室温，然后置于冰水浴中冷却30分钟，接下来将白色悬浮液减压抽滤，再用冷水(25 mL × 6)和冷丙酮(20 mL × 2)洗涤得到白色固体，将滤纸上的固体转移至100 mL茄形瓶(注意：空瓶需要称重)中，用三通阀将其在减压下抽干并碾碎得到白色固体粉末IBX，最后称重计算产率(9.63 g, 产率86%)。

1.4.2 DMP的制备

实验步骤：称取IBX (8.40 g, 30 mmol)置于100 mL三口烧瓶中，加入搅拌子，将左侧口用橡胶塞塞上，中间口加一个冷凝管，在冷凝管上塞上橡胶塞，右侧口连上三通阀，利用双排管将反应装置中的空气置换为氮气(抽换气三次)，然后在冷凝管上端橡胶塞上扎上氮气球。接下来用注射器向反应装置中依次加入乙酸(23.42 g, 22.3 mL, 390 mmol)和乙酸酐(27.87 g, 25.6 mL, 273 mmol)。将反应装置加热至85 °C并在该温度下剧烈搅拌30 min (如图8)。此时，会观察到白色悬浊液逐渐变为黄色溶液。

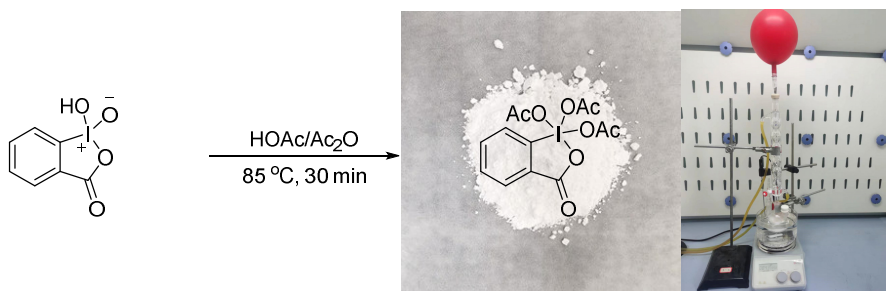


图8 制备DMP

后处理：将反应装置冷却至室温，然后置于冰水浴中冷却析出白色固体，接下来将白色悬浮液减压抽滤，再用乙醚(25 mL × 3)洗涤，将滤纸上的固体转移至100 mL茄形瓶(注意：空瓶需要称重)中，用三通阀将其在减压下抽干并碾碎得到白色固体粉末DMP (注意：DMP对水分非常敏感，暴露在过多的水分环境中是造成实验失败的主要原因。)，最后称重计算产率。

1.4.3 DMP氧化

实验步骤：称取双丙酮-D-半乳糖(2.60 g, 10 mmol)置于250 mL单口烧瓶中(注意：不必用火焰干燥烧瓶或特别小心排除反应中水分，少量的水对反应有促进作用)，加入搅拌子和40 mL DCM，在室温和搅拌下依次加入碳酸氢钠(3.36 g, 40 mmol)和DMP (8.48 g, 20 mmol)。通过TLC (展开剂体积比为PE/EA = 7:3, CAM显色)监测反应进程，如果TLC显示反应不完全可适当补加少量DMP (图9)。

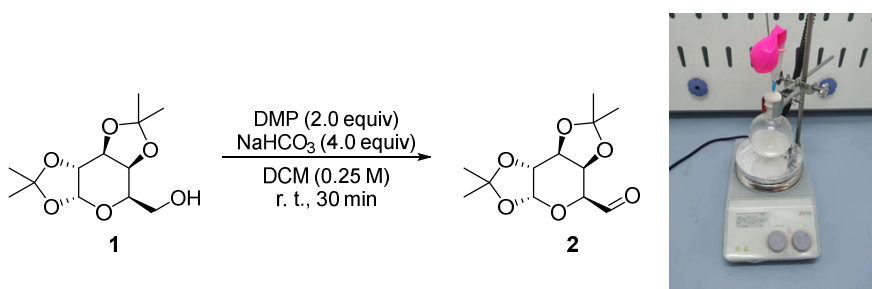


图9 DMP氧化

后处理：当TLC显示双丙酮半乳糖已经反应完全，用25 mL DCM稀释，随后缓慢加入体积比为1:1:1的饱和硫代硫酸钠水溶液(30 mL)、饱和碳酸氢钠水溶液(30 mL)和水(30 mL)的混合液。得到的混合物在室温下剧烈搅拌30 min得到澄清的两相，分液得到有机相，水相用DCM萃取(20 mL × 3)，合并有机相并依次用水(20 mL)和饱和食盐水(20 mL)洗涤，用无水硫酸镁干燥，减压抽滤并旋干溶剂。得到的黄色油状粗产品不需要进一步纯化直接投入下一步反应。

1.4.4 HWE反应

实验步骤：将粗产品用20 mL THF溶解并转移至100 mL单口烧瓶，加入搅拌子和磷酸基乙酸三乙酯(2.24 g, 2.0 mL, 10 mmol)，然后在搅拌下加入一水合氢氧化锂(0.42 g, 10 mmol)，在室温下反应过夜(图10)。通过TLC (展开剂体积比为PE/EA = 4 : 1, DNP和碱性高锰酸钾显色)监测反应进程。

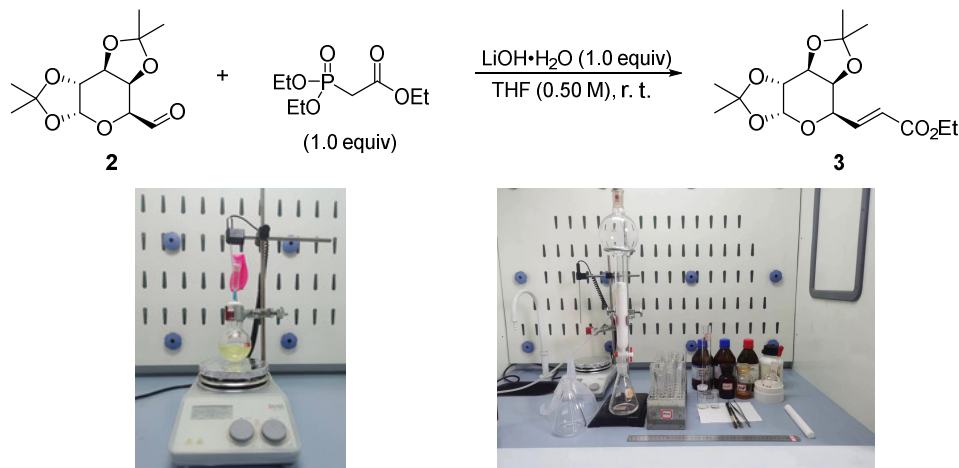


图10 HWE反应

后处理：当TLC显示醛已经反应完全(约10 h)，取出搅拌子并旋干溶剂，粗产品用二氯甲烷萃取(15 mL × 3)并使用饱和食盐水(20 mL)洗涤有机相。有机相依次用无水硫酸镁干燥，减压抽滤，旋干溶剂并通过柱层析(展开剂体积比为PE/EA = 4:1)分离得到白色固体目标产物(2.29 g, 两步反应总产率70%)。

2 结果与讨论

2.1 TLC和柱层析分析

TLC是一种操作简便、监测速度快、分离效果好和检测灵敏度高的微量分析技术，常用于有机反应的监测。DMP氧化(图11A和11B)：反应液以 $V_{PE} : V_{EA} = 7 : 3$ 为展开剂作TLC分析，S为双丙酮半乳糖，P为DMP氧化反应液，M为二者的混合点。HWE反应(图11C和11D)：反应液以 $V_{PE} : V_{EA} = 8 : 2$ 为展开剂作TLC分析，S为DMP氧化粗产品，P为HWE反应液，M为二者的混合点。TLC表明，DMP氧化和HWE反应均进行得比较完全。

HWE反应后的反应液经过后处理得到粗产品，使用湿法装柱，湿法上样(少量DCM溶解)，先用 $V_{PE} : V_{EA} = 85 : 15$ 为洗脱剂进行柱层析分离出第一个杂质点，再用 $V_{PE} : V_{EA} = 80 : 20$ 为洗脱剂分离出目标产物。

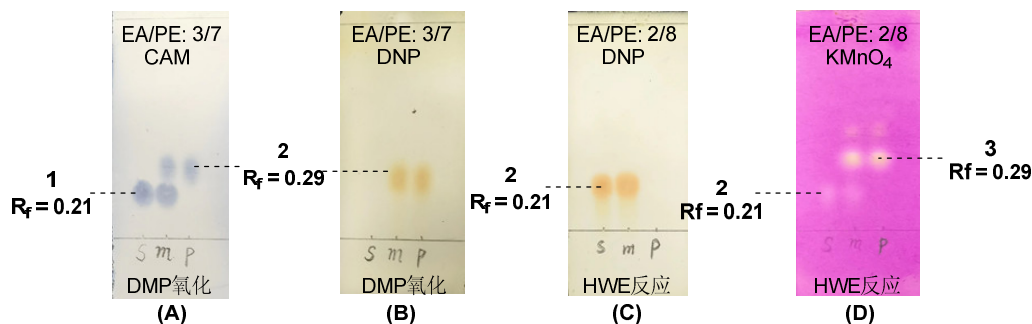


图11 TLC分析

2.2 红外光谱分析

化合物**3**纯化后的红外光谱如图12, 2985.85、2936.25和2905.90 cm^{-1} 处的吸收峰为C—H键的对称和不对称伸缩振动, 1716.33 cm^{-1} 处的强吸收峰为羰基的伸缩振动, 1665.18 cm^{-1} 处的吸收峰为碳碳双键的伸缩振动, 1064.46 cm^{-1} 处的吸收峰为—C—O—C—上的C—O键伸缩振动。

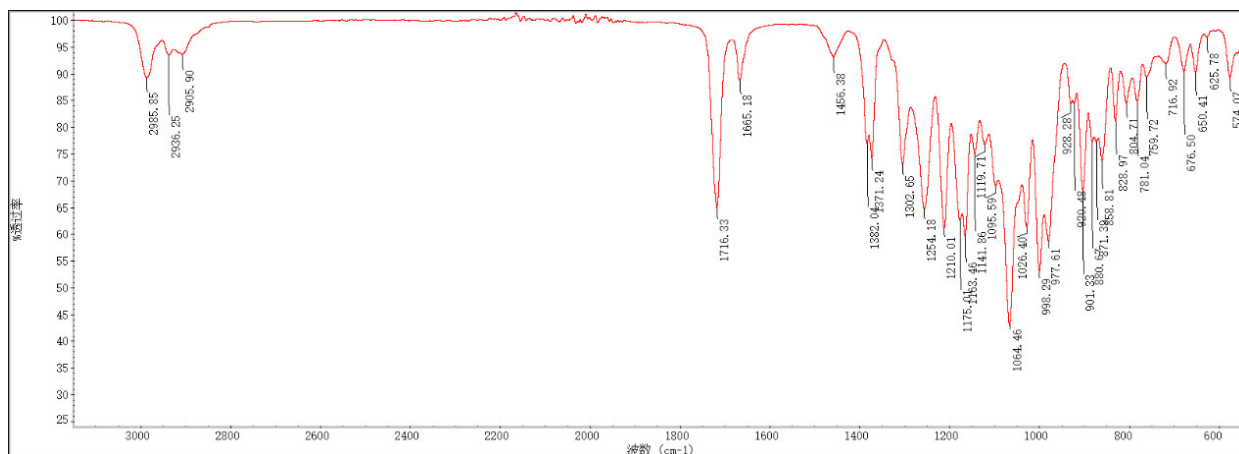


图12 粗产品和化合物3的红外光谱

2.3 核磁共振波谱分析

2.3.1 DMP的核磁共振氢谱

DMP的核磁共振氢谱见图13。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.29 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.08 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.00 (s, 6H)。

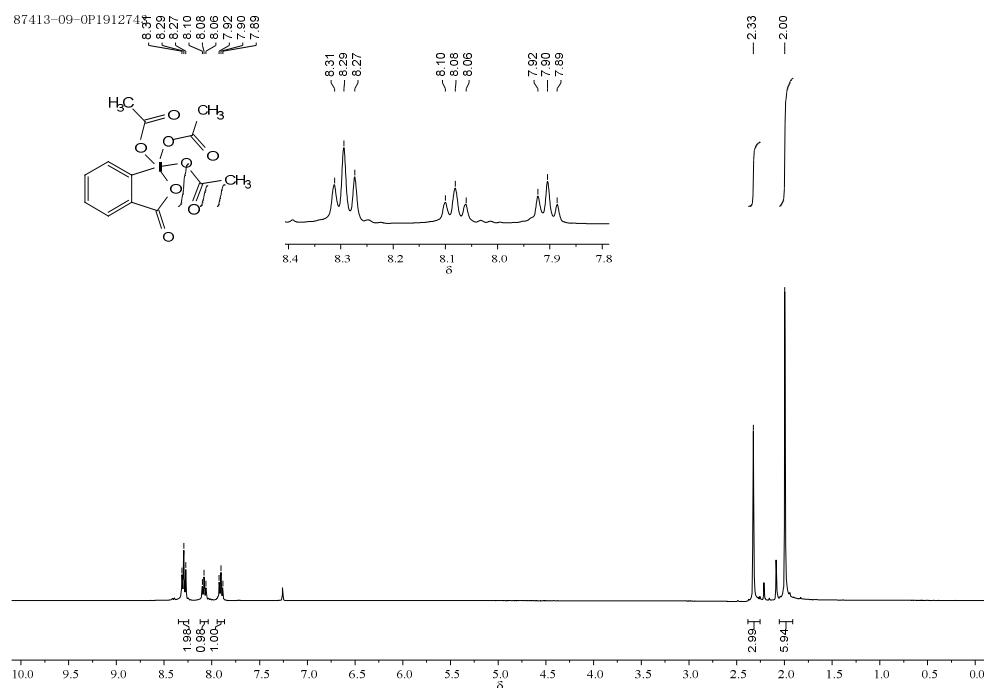


图13 DMP的氢谱

2.3.2 DMP氧化粗产品的核磁共振氢谱和碳谱

未纯化化合物2粗产品的核磁共振氢谱和碳谱见图14和图15。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.64 (s, 1H), 5.69 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.69 – 4.60 (m, 2H), 4.41 (dd, $J = 5.0, 2.4$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.46 (s, 3H), 1.37 (s, 3H), 1.34 (s, 3H)。

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 200.26, 110.03, 109.04, 96.25, 73.21, 71.73, 70.49, 70.39, 26.01, 25.80, 24.81, 24.24。

粗产品核磁表明不需要进一步纯化可以直接投入下一步反应。

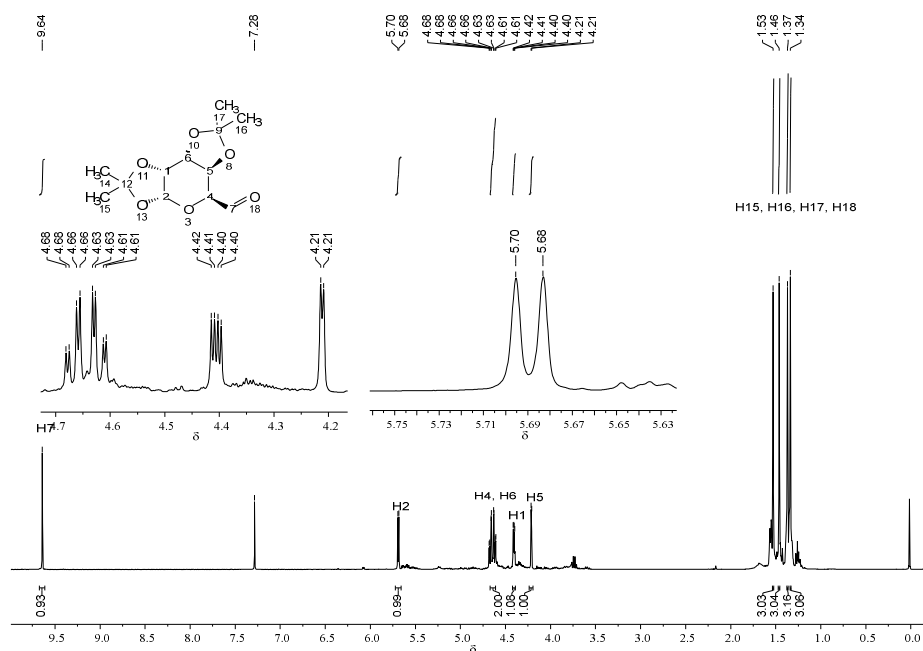


图14 未纯化化合物2粗产品的氢谱

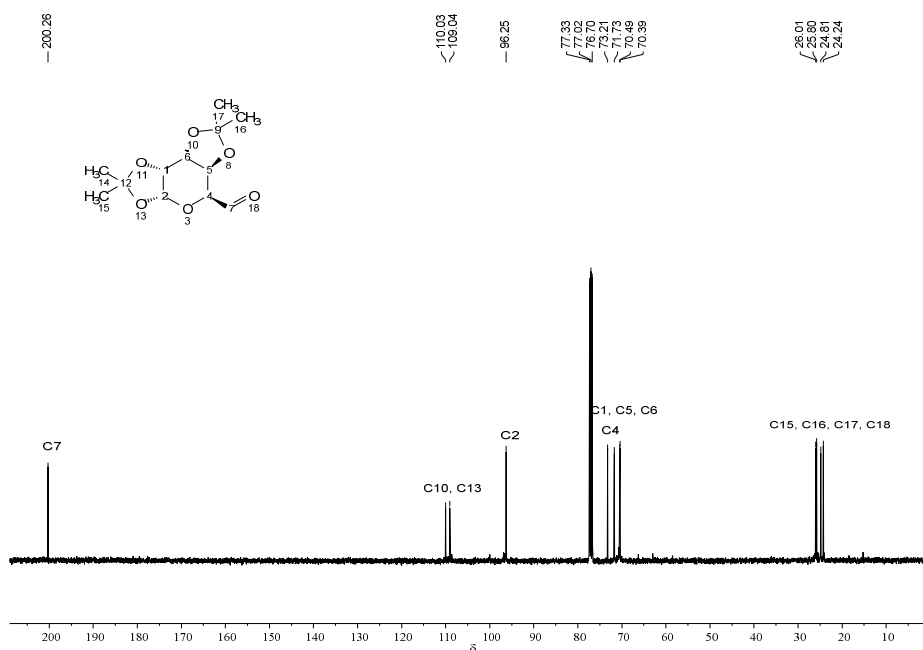


图15 未纯化化合物2粗产品的碳谱

图17 化合物3的H-H COSY谱

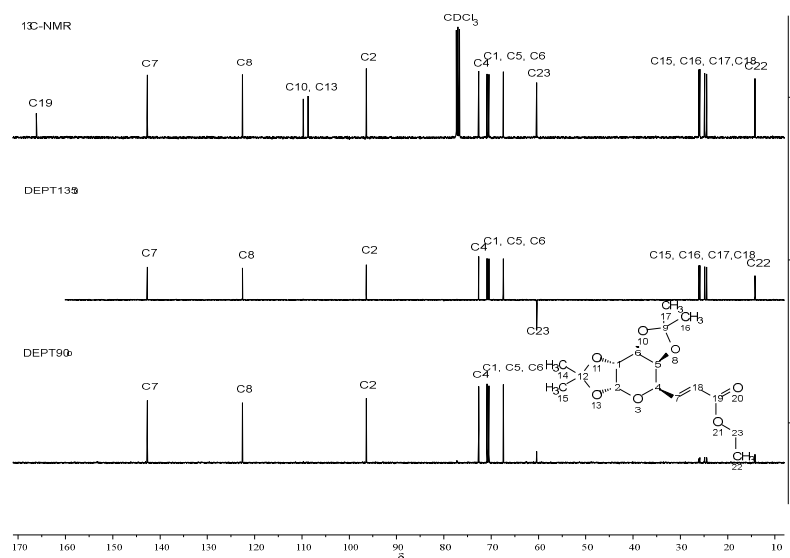


图18 化合物3的碳谱

2.4 高分辨率质谱分析

化合物3的ESI电离源高分辨率质谱见图19。分子加氢和加铵峰理论值分别为329.1600和346.1866，实际测量值分别为329.1606和346.1868，测量值均在误差允许范围内。

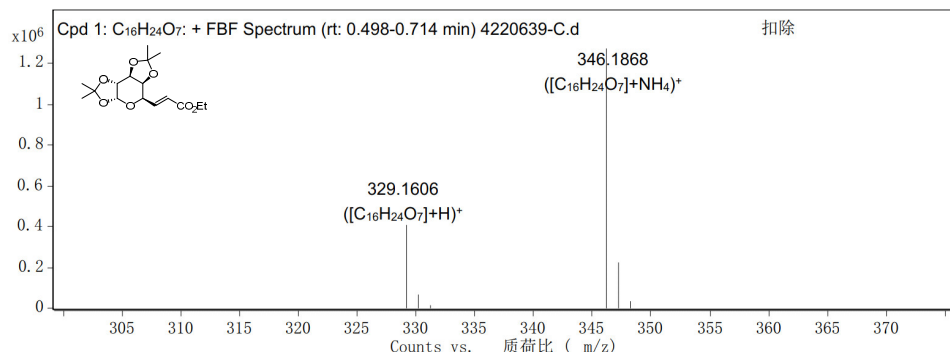


图19 化合物3的ESI-MS图

2.5 教学实践

本实践项目已经实际应用于开展本科实验教学，并且运行了三轮。采取的是线上线下混合式教学模式，上课前学生需要完成以下内容：① 通过查阅文献和工具书等总结归纳醇氧化的方法及其优缺点；② 总结归纳构建烯烃的方法及其优缺点；③ 总结归纳保护醇的方法及其优缺点；④ 学完学习通单元操作视频；⑤ 根据查询的资料和视频学习写好预习报告。实践环节直接操作，采取小班分组教学，每班20人左右，每两人一组，两个老师指导评分，勤工助学学生协助。实践结束后学生根据实验过程中记录的数据和现象，结合结构表征数据的分析完善实践报告。实践方案经过三轮的验证，绝大部分学生实验的结果和本论文基本一致。通过实践教学改革，学生学习了新知识和新理论，基本掌握了有机合成的新技术和新方法，普遍反映所学内容在毕业论文设计、研究生复试、药企工作和深造学习有较大帮助。

3 结语

本文推荐了一个20学时的糖化学反应实验,实践内容包括DMP试剂的制备、双丙酮-D-半乳糖的氧化和HWE反应三个部分,训练内容不仅涵盖回流、减压抽滤、干燥、萃取等基础实验操作,还将旋转蒸发仪、TLC技术、Schlenk技术、柱层析技术、红外光谱技术、核磁共振波谱技术和质谱技术等融合到了一个综合性实验中。将能够反映新知识、新理论、新技术和新方法的科研过程引入高年级本科生的实践教学环节,有助于激发学生的科研兴趣和锻炼学生的综合实验能力。

实践周学时说明:第一步IBX的制备,反应需要4学时(需完成层析柱的装柱过程),后处理需要2学时;第二步DMP的制备,反应需要2学时,分离需要2学时;第三步DMP氧化,反应需要2学时,后处理需要2学时;第四步HWE反应,反应需要2学时,后处理需要2学时,柱层析需要2学时。实验过程中冗余的时间可以灵活安排仪器的清洗过程(涉及碱缸和酸缸的使用)和烘干过程。

参 考 文 献

- [1] 尹健,叶新山. 药学进展, **2020**, *44* (7), 381.
- [2] Wang, H.; Wu, P. R.; Zhao, X.; Zeng, J.; Wan, Q. *Acta Chim. Sin.* **2019**, *77*, 231.
- [3] Boons, G. J.; Guo, Z. *Carbohydrate-Based Vaccines and Immunotherapies*; Wiley: Hoboken, NJ, USA, 2009.
- [4] 叶辉,肖聪,陆良秋. 有机化学, **2018**, *38*, 1897.
- [5] Yong, W.; Ye, X. S. *Acta Chim. Sin.* **2019**, *77*, 581.
- [6] 王咏诗,叶新山. 中国科学, **2018**, *48*, 1307.
- [7] 麻远. 大学化学, **2013**, *28* (5), 39.
- [8] Grelier, G.; Darses, B.; Dauban, P. *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 1508.
- [9] Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155.
- [10] Chipman, A. *Asian J. Org. Chem.* **2022**, *11*, e202100522.
- [11] Horner, L.; Hoffmann, H. M. R.; Wippel, H. G. *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 61.
- [12] Roman, D.; Sauer, M.; Beemelmans, C. *Synthesis* **2021**, *53*, 2713.
- [13] 张书瑜,吴昊天,汤峨. 有机化学, **2021**, *41*, 490.
- [14] Banerjee, A.; Banerjee, G. C.; Bhattacharya, S.; Banerjee, S.; Samaddar, H. *J. Indian Chem. Soc.* **1981**, *58*, 605.
- [15] Frigerio, M.; Santagostino, M.; Sputore, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4537.
- [16] Shubhra, G.; Josemon, G. *React. Funct. Polym.* **2020**, *157*, 104766.
- [17] Jakas, A.; Višnjevac, A.; Jerić, I. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 3766.
- [18] Prasanna, R.; Purushothaman, S.; Raghunathan, R. *Tetrahedron* **2020**, *76*, 131398.