

Sonogashira reakcija

Grgičević, Ivan

Undergraduate thesis / Završni rad

2020

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:217:814912>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-03-07**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Ivan Grgičević

Student 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

Sonogashira reakcija

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Vesna Petrović Peroković

Zagreb, 2020.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

20. kolovoza 2020.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

25. rujna 2020.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Vesna Petrović Peroković

Potpis:

Sadržaj

§ KRATICE	VI
§ SAŽETAK.....	VIII
§ 1. UVOD.....	1
1.1. Povijest.....	1
§ 2. SONOGASHIRA REAKCIJA.....	3
2.1. Reakcijski uvjeti Sonogashira reakcija.....	3
2.1.1. <i>Supstrati</i>	<i>3</i>
2.1.2. <i>Baze.....</i>	<i>4</i>
2.2. Katalizatori i ligandi korišteni u Sonogashira reakciji.....	5
2.2.1. <i>Uobičajeni katalizatori</i>	<i>5</i>
2.2.2. <i>Katalizatori prijelaznih metala</i>	<i>6</i>
2.2.3. <i>Zlato i srebro kao ko-katalizatori</i>	<i>6</i>
2.2.4. <i>Dendrimerni paladijevi kompleksi kao katalizatori.....</i>	<i>8</i>
2.2.5. <i>Paladijevi katalizatori koji u strukturi sadrže dušik</i>	<i>9</i>
2.2.6. <i>N-heterociklički karben-paladijevi kompleksi.....</i>	<i>10</i>
2.2.7. <i>Arendiazonijske soli kao prekursori</i>	<i>12</i>
2.2.8. <i>Dizajn liganada i njihova primjena</i>	<i>13</i>
2.3. Mehanizam Sonogashira reakcije.....	14
2.3.1. <i>Ciklus paladija.....</i>	<i>15</i>
2.3.2. <i>Ciklus bakra</i>	<i>15</i>
2.3.3. <i>Mehanizam Sonogashira reakcije bez korištenja bakrovog ko-katalizatora</i>	<i>15</i>
2.4. Mehanističke studije	17
2.5. Regio- i stereoselektivnost Sonogashira reakcije.....	19
2.6. Podvrste Sonogashira reakcija.....	20
2.6.1. <i>Sonogashira reakcija bez dodatka bakrovog ko-katalizatora.....</i>	<i>20</i>
2.6.2. <i>Inverzna Sonogashira reakcija</i>	<i>20</i>
2.7. Ograničenja Sonogashira reakcija	21
§ 3. PRIMJENA SONOGASHIRA REAKCIJE U ORGANSKOJ SINTEZI	23
3.1. Prirodni spojevi.....	23
3.2. Reakcije alkiniliranja	26
3.3. Aktivni farmaceutski spojevi	27
3.4. Sintaza polimernih materijala.....	31
§ 4. LITERATURNI IZVORI.....	32

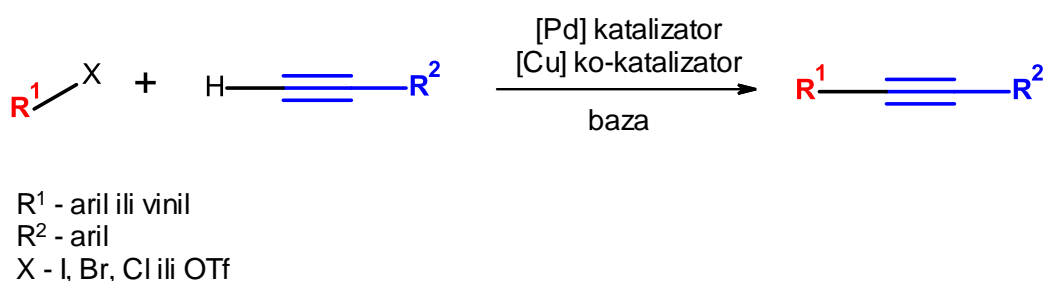
§ KRATICE

ACN	acetonitril
ADHD	poremećaj manjka koncentracije i hiperaktivnosti (<i>engl.</i> A ttention D eficit H yperactivity D isorder)
API	aktivni farmaceutski pripravci (<i>engl.</i> A ctive P harmaceutical I ngredients)
Cy	cikloheksilna skupina
dba	dibenzilidenacetonski ligand
DBMP	6-di- <i>tert</i> -butil-4-metilpiridin
DCE	dikloretan
DFT	teorija funkcionala gustoće čestica (<i>engl.</i> D ensity F unctional T heory)
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamid
dppe	1,2-bis(difenilfosfin)etanski ligand
dppf	1,1'-bis(difenilfosfin)ferocenski ligand
dppp	1,3-bis(difenilfosfin)propanski ligand
Et	etilna skupina
PEPPSI	piridinom poboljšani predkatalizatori za pripremu, stabilizaciju i inicijaciju reakcije (<i>engl.</i> P yridine – E nhanced P recatalyst P reparation S tabilization and I nitiation)
<i>i</i> -Pr	izopropilna skupina
NHK	<i>N</i> -heterociklički karbeni
NMP	<i>N</i> -metilpirolidon
NMR	nuklearna magnetska rezonancija (<i>engl.</i> nuclear magnetic resonance)
OA	korak oksidativne adicije
OTf	triflatna skupina
Ph	fenilna skupina
ppb	dijelova na bilion (<i>engl.</i> p arts p er b ilion)
RE	korak reduktivne eliminacije
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butilna skupina
TBAA	<i>tert</i> -butil-acetoacetat
TBAB	tetrabutilamonijev bromid

TEA	triethylamin
THF	tetrahydrofuran
TM	transmetilirajući korak
XRPD	difrakcija rendgenskih zraka na praškastome uzorku (<i>engl. X-Ray Powder Diffraction</i>)

§ SAŽETAK

Sonogashira reakcija je reakcija unakrsnog spajanja terminalnih alkina s aril-halogenidima ili vinil-halogenidima pri čemu dolazi do nastajanja veze ugljik – ugljik između terminalnog atoma ugljika alkina i sp^2 hibridiziranog atoma ugljika aril- ili vinil-halogenida (slika 1).¹ Reakcija je katalizirana smjesom paladij – bakar, u kojoj bakar ima ulogu ko-katalizatora. Ovakvi se katalizatori u sintetskoj organskoj kemiji koristi za dobivanje konjugiranih acetilenskih spojeva, važne skupine spojeva u farmaceutskoj industriji, prirodnim produktima i u nanomaterijalima.



Slika 1. Općeniti shematski prikaz Sonogashira reakcije

Sonogashira reakcija se provodi u blagim uvjetima, uobičajeno na sobnoj temperaturi, u vodenom mediju te uz korištenje slabe baze, zbog čega se široko primjenjuje u raznim područjima organske sinteze, primjerice u sintezi farmaceutskih pripravaka, prirodnih proizvoda, raznih organskih spojeva, pa čak i nanomaterijala.¹ Ovakvi blagi uvjeti olakšavaju i pojednostavljaju pripremu čak i vrlo kompleksnih molekula. U farmaceutskoj industriji primjeri primjene Sonogashira reakcije uključuju sintezu tazarotena,² koji se koristi kao lijek za psorijazu i akne, za pripremu *SIB-1508Y*, poznatog pod nazivom altiniklin,³ koji je agonist nikotinskog receptora i drugih farmaceutskih pripravaka.

§ 1. UVOD

1.1. Povijest

Reakcije alkiniranja aril-halogenida uz uporabu aromatskih acetilena opisane su 1975. godine od strane tri neovisna izvora; Cassar⁴, Dieck i Heck⁵ te Sonogashira, Tohda i Hagihara.⁶ Sve opisane reakcije koriste paladijev katalizator za dobivanje istih produkata. Ipak, postupci Cassara i Hecka uključuju reakcije koje koriste samo paladij kao katalizator uz prilično oštre reakcijske uvjete, primjerice visoke temperature. U Sonogashirinim postupcima opisan je dodatak bakrovog ko-katalizatora paladijevim kompleksima, što je omogućilo provođenje reakcija u blažim reakcijskim uvjetima i s izvrsnim prinosima. Brzi razvoj paladij/bakar katalitičkih sustava omogućio je bezbroj raznih primjena u organskoj sintetskoj kemiji dok su uvjeti koje su koristili Cassara i Heck, možda i nepravedno, zaboravljeni. (slika 2)⁷



Slika 2. Naslovnica časopisa *Chem. Soc. Rev.* **40** (2011), broja posvećenog paladijem kataliziranim reakcijama⁷

Izuzetna vrijednost ove reakcije vidi se iz podatka da još uvijek traju brojna istraživanja iste u svrhu razumijevanja mehanizma te optimiranja sintetskih mogućnosti, kao i istraživanja njene uporabe za pripremu spojeva koji su od sintetske, medicinske ili industrijske važnosti.⁷ U skupini reakcija unakrsnog spajanja po broju publikacija Sonogashira reakcija odmah je iza Suzukijeve i Heckove reakcije,⁸ a termin „Sonogashira“ na *SciFinder* platformi daje preko 1500 referenci, ako gledamo radove u stručnim časopisima između 2007. i 2010. godine.⁷

Sonogashira reakcija postala je toliko poznata da se često sve reakcije koje koriste moderne organometalne katalizatore za spajanje alkilnih skupina nazivaju nekom vrstom Sonogashira reakcije, unatoč činjenici da se te reakcije ne provode u istim uvjetima kao i izvorna Sonogashira reakcija.⁷

§ 2. SONOGASHIRA REAKCIJA

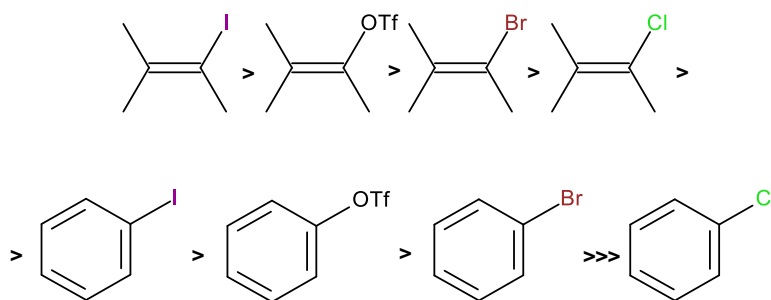
2.1. Reakcijski uvjeti Sonogashira reakcija

U većini slučajeva Sonogashira reakcija provodi se u blagim uvjetima, obično na sobnoj temperaturi.⁹ Reakcijski uvjeti su bazični, najčešće se dodaju organski alkilamini kao što je dietilamin⁶ koji također služi i kao otapalo. Uloga baze je neutralizirati halogenovodik koji nastaje kao nusprodukt u reakciji. DMF, THF ili razni eteri također su prikladan izbor otapala, a isto tako i druge baze koje nisu amini, kao što su kalijev ili cezijev karbonat. Uz navedeno, važno je napomenuti da u reakcijskoj smjesi ne smije biti zraka jer su paladijevi(0) kompleksi nestabilni u prisutnosti kisika, koji favorizira nastajanje homovezanih acetilena.

U novije vrijeme razvoj organopaladijevih katalizatora koji su stabilni na zraku, odnosno otporni na utjecaj kisika, omogućio je da se Sonogashira reakcije provode pod normalnom atmosferom. Uz sve spomenuto, Al-Zoubi i suradnici uspješno su razvili regioselektivnu metodu za dobivanje 1,2,3-trihalogenarenskih derivata s dobrim ili vrlo dobrim iskorištenjima pri sobnoj temperaturi pod argonom.¹⁰

2.1.1. Supstrati

Supstrati klasične Sonogashira reakcije su terminalni alkini i aril- ili vinil-halogenidi. Prvi korak katalitičkog ciklusa Sonogashira reakcije je oksidativna adicija aril- ili vinil-halogenida na aktivirani fosfin-paladijev kompleks. Reaktivnost halogenidnih supstrata u takvoj oksidativnoj adiciji prikazana je na slici 3.¹¹



Slika 3. Usporedba reaktivnosti aril- i vinil-halogenida – supstrata Sonogashira reakcije¹¹

Također, alternativa aril- ili vinil- haogenidima su arendiazonijske soli iz kojih se *in situ* generiraju prekursori koji se kasnije vežu na terminalnu trostruku vezu alkina u Sonogashira reakciji.¹²

Aktivacija aril-halogenida otežana je zbog slabije elektrofilnosti takvih spojeva. Iako su jod-derivati reaktivniji, oni su i skuplji i nestabilniji od ostalih halogenidnih i triflatnih analoga. Manje reaktivni supstrati mogu se modificirati kako bi se povećala reaktivnost prema oksidativnoj adiciji. Primjer je modifikacija u kojoj se dodaje elektron-odvlačeća skupina na arilni dio supstrata R^1-X kako bi se smanjila elektronska gustoća između R^1 i X te time postiglo da X , koji nije jod, postane dobra izlazeća skupina (slika 1). Reaktivnost u koraku oksidativne adicije pospješuje se i korištenjem elektronski bogatih fosfinskih liganada.¹¹

Terminalni alkini kao supstrati u Sonogashira reakciji u svojoj strukturi mogu sadržavati različite funkcijske skupine kompatibilne s uvjetima ove reakcije. Iako su Sonogashira i suradnici za reakciju koristili alkine bez dodatnih funkcijskih skupina, kasnija istraživanja su pokazala da alkini mogu sadržavati arilne, hetarilne, alkenilne, alkilne i trialkilsililne funkcijske skupine. U nekim slučajevima funkcijske skupine alkina pridonosile su vezanju čak i u odsutnosti bakrovog ko-katalizatora. Primjerice, trimetilsililaceten se koristio kako bi se dobio terminalni aceten u procesu poznatom kao Sila-Sonogashira reakcija.¹³

2.1.2. Baze

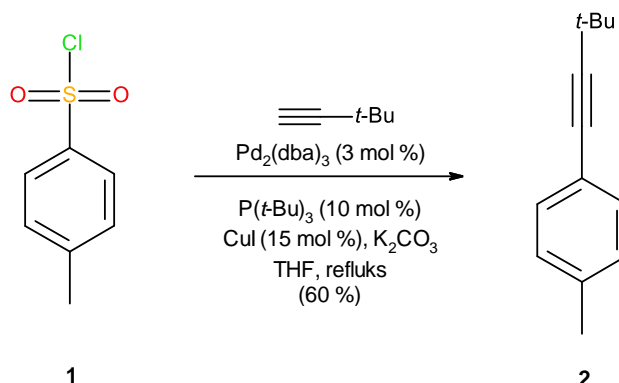
Zbog vrlo važne uloge baza u Sonogashira reakciji, organski amini, koji se u tu svrhu uobičajeno koriste, moraju biti u suvišku u reakcijskoj smjesi kako bi se reakcija odvijala. Naime, baze se dodaju u suvišku u odnosu na halogenidni supstrat kako bi neutralizirale halogenovodik koji nastaje kao nusprodukt u reakciji. Primijećeno je da korištenjem sekundarnih amina u Sonogashira reakcijama bez bakrovog ko-katalizatora, kao što su piperidin, morfolin ili diizopropilamin u kombinaciji s [*trans*- $RPdX(PPH_3)_2$] kompleksom, može doći do reverzibilne supstitucije jednog trifenilfosfinskog liganda s bazom. Konstanta ravnoteže te reakcije ovisi o supstituentu, halogenom elementu, bazičnosti, te o stereokemiji amina. Izmjena oba liganda nije primijećena.¹⁴ Kako bi se izbjegla kompetitivnost baze i alkina za vezanje na paladijev centar, potrebno je amine dodavati u suvišku i na taj način potaknuti preferiranu supstituciju. Utjecaj supstituiranog kompleksa baze na mehanizam Sonogashira reakcije nije do kraja razjašnjen.

2.2. Katalizatori i ligandi korišteni u Sonogashira reakciji

2.2.1. Uobičajeni katalizatori

Za klasičnu Sonogashira reakciju potrebna su dva katalizatora, paladijev(0) kompleks i bakrova(I) sol, konkretno halogenid. Uobičajeni primjeri paladijevih katalizatora uključuju i one koji sadrže fosfinske ligande kao što je $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$. Također, neki od katalizatora koji se često koriste je i $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$, ali i kompleksi koji sadrže bidentantne difenilfosfinske ligande kao što su $[\text{Pd}(\text{dppe})\text{Cl}_2]$, $[\text{Pd}(\text{dppp})\text{Cl}_2]$, ili $[\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2]$. Negativna strana takvih katalizatora je što zahtijevaju veće količine paladija u reakciji (do 5 mol %), kao i veću količinu bakrovog ko-katalizatora.¹¹ Zbog toga je za Sonogashira i slične reakcije vrlo važan razvoj učinkovitijih katalizatora na bazi paladij – fosfornih kompleksa.

Kao primjer, pokazano je da kombinacija katalizatora $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ i liganda $[\text{P}(t\text{-Bu})_3]$ katalizira vezanje terminalne alkilne skupine na *p*-toluensulfonil-klorid i daje odgovarajući alkin uz kalijev karbonat kao bazu, u dobrom iskorištenju (slika 4).¹⁵



Slika 4. Shematski prikazu Sonogashira reakcije koja koristi paladijev katalizator u obliku bidentatnog fosfinskog liganda generiranog *in situ* iz $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$ i $[\text{P}(t\text{-Bu})_3]$ ¹⁵

Paladijevi(II) kompleksi u suštini su predkatalizatori jer se moraju reducirati do paladija(0), i tek tada mogu sudjelovati u reakciji. Takvi paladijevi(II) kompleksi stabilniji su od paladij(0) kompleksa i mogu se čuvati u uobičajenim laboratorijskim uvjetima duže vrijeme.¹⁶ Paladij(II) se reducira do paladija(0) *in situ* u reakcijskoj smjesi pomoću baze i fosfinskog liganda, ili pomoću nekog drugog reaktanta, što pokreće reakciju.¹⁷ Primjerice, oksidacija trifenilfosfina do trifenilfosfin-oksida dovodi do *in situ* formiranja paladija(0) kada se kao katalizator koristi $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2]$.

Bakrove(I) halogenidne soli kao što je bakrov(I) jodid reagiraju s terminalnim alkinom pri čemu nastaje bakrov(I) acetilid, koji pak reagira s aril- ili vinil-halogenidom u reakciji spajanja. U ovoj je reakciji bakar(I) ko-katalizator i koristi se kako bi se reakcija ubrzala.⁷

2.2.2. Katalizatori prijelaznih metala

U posljednje vrijeme razvijene su niklom katalizirane Sonogashira reakcije što omogućava vezanje neaktiviranih alkil-halogenida na acetilen bez upotrebe paladija, iako je bakrov ko-katalizator svejedno neophodan.¹⁸

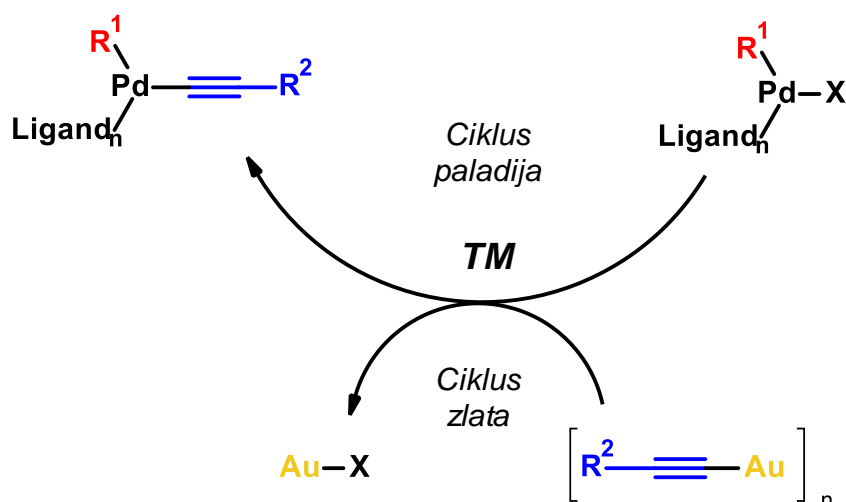
Također je pokazana uporaba zlata u heterogenoj katalizi što je prikazano vezanjem fenilacetilena i jodbenzena uz pomoć kombinacije elementarnog zlata i cerijevog oksida kao katalizatora.^{19,20} U ovom slučaju, kataliza se odvija heterogeno na nanočesticama zlata,^{20,21} uz zlato(0) kao aktivno mjesto. Selektivnost prema željenom produktu može se poboljšavati uz pomoć reagensa kao što su cerijev(IV)-oksid i lantanov(III)-oksid.²²

Uz nikel i zlato, željezom katalizirane Sonogashira reakcije proučavane su kao relativno jeftina i ne-toksična alternativa paladiju. U ovom slučaju, željezov(III) klorid je katalizator, a cezijev karbonat baza, što teorijski omogućava reakciju u kojoj nema ni paladija niti bakra i koja bi se odvijala potpuno novim mehanizmom.²³ Uspjeh korištenja drugih prijelaznih metala kao alternativa paladijevim katalizatorima ipak je upitan. Razlog tome je kontaminacija reagensa malim količinama paladija pa se ovi novi teorijski sintetski putevi čine kao malo vjerojatni ili čak nemogući.²⁴ Razna istraživanja su pokazala da organski i anorganski polazni materijali za Sonogashira reakcije mogu sadržavati dovoljne količine paladija (u ppb mjerilu) koji će katalizirati reakciju.²⁵ Mehanizam Sonogashira reakcije bez dodatka bakrovog ko-katalizatora dobro je poznat.

2.2.3. Zlato i srebro kao ko-katalizatori

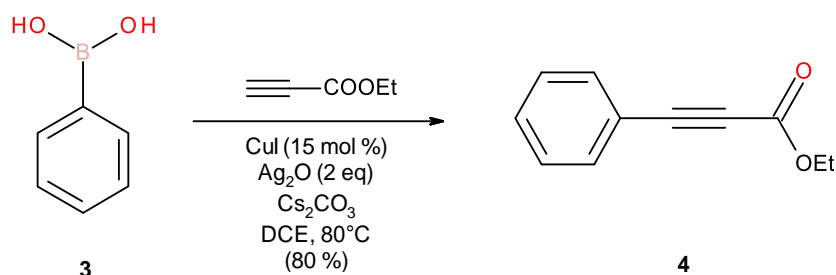
Objavljena je i vrlo učinkovita metoda upotrebe zlata i paladija za Sonogashira reakcije strukturno i elektronski različitih aril-i heteroaril-halogenida.

Ortogonalna reaktivnost ova dva metala pokazuje visoku selektivnost i toleranciju prema raznim funkcijskim skupinama. Kratke mehanističke studije takve reakcije pokazale su da međuprodukt zlato(I) acetilid ulazi u paladijev katalitički ciklus u koraku transmetaliranja (slika 5).²⁶



Slika 5. Shematski prikaz koraka transmetaliranja izdvojen iz kompletnog katalitičkog ciklusa zlatom ko-katalizirane Sonogashira reakcije²⁶

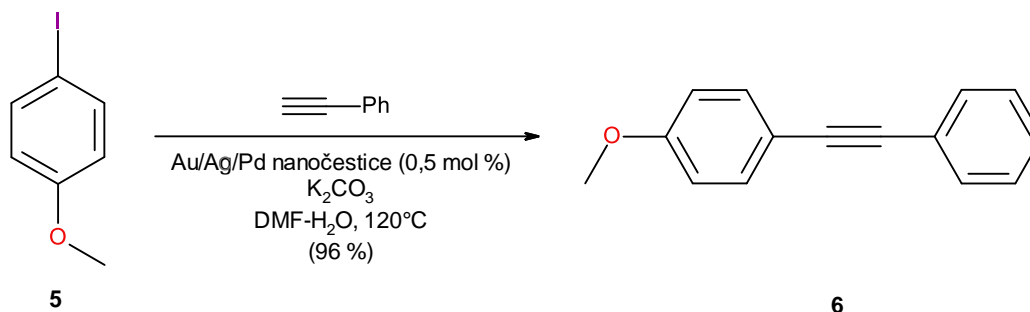
U nekim slučajevima stehiometrijske količine srebrvog oksida mogu se koristiti uz bakrov(I) jodid u Sonogashira reakciji bez korištenja liganada.¹¹ Primjerice, kada se elektronima siromašni alkini koriste u uvjetima Sonogashira reakcije, može doći do neželjenog vezanja i nastanka produkata Michaelove adicije.^{27,28,29} Kako bi se spriječila neželjena reakcija, Sonogashira reakcije mogu se provoditi vezanjem terminalnih alkina s arilboronskim kiselinama ili aril-trimetoksisilanima. Pan i suradnici opisali su sintezu bakrom katalizirane Sonogashira reakcije arilboronske kiseline s terminalnim alkinom uz srebrv oksid na zraku (slika 6).³⁰



Slika 6. Shematski prikaz bakrom i srebrom ko-katalizirana Sonogashira reakcije bez dodatka liganda³⁰

Pripremljeni su i trimetalni zlato - srebro - paladij nanočestični katalizatori koji su u malim koncentracijama (0,5 mol %) korišteni u Sonogashira reakciji vezanja aril-jodida, bromida i

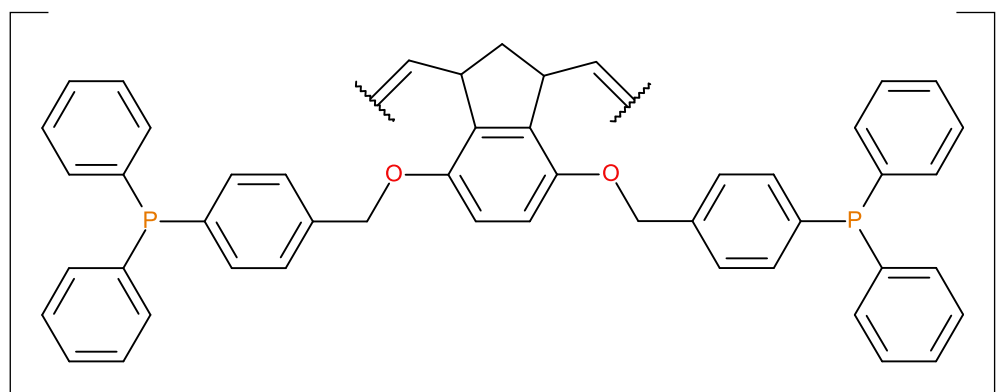
klorida s fenilacetenom (slika 7). Reakcija je provođena uz prisutnost kalijevog karbonata u smjesi vode i DMF-a na 120 °C. Nanočestični katalizator kasnije se odvojio od reakcijske smjese pomoću ultracentrifuge i korišten je do tri puta bez gubitaka katalitičkih svojstava.³¹



Slika 7. Shematski prikaz Sonogashira reakcija katalizirane trimetalnim Au/Ag/Pd nanočesticama³¹

2.2.4. Dendrimerni paladijevi kompleksi kao katalizatori

Regeneracija često vrlo skupih katalizatora iz reakcijske smjese općenito predstavlja velik problem u primjeni metalom kataliziranih reakcija na velikim skalama.¹¹ Strukture poznate kao metalodendrimeri koriste prednosti homogene i heterogene katalize jer su dobro topivi i strukturno definirani u smislu da ima više katalitičkih centara na jednoj molekuli, a s druge strane mogu se lako izolirati nakon reakcije taloženjem, ultrafiltracijom ili ultracentrifugiranjem.³² Neki nedavni primjeri govore o korištenju dendrimernog paladijevog kompleksa u Sonogashira reakciji bez prisutnosti bakrovog ko-katalizatora. Za Sonogashira reakcije aril-jodida i bromida na 25 - 120 °C, nekoliko generacija nakon bidentatnog fosfina paladija(II), koriste se poliamino-dendrimerni katalizatori otopljeni u trietilaminu, ali s jako lošim iskorištenjima.³³ Dendrimerni katalizatori bi se u normalnim uvjetima mogli izolirati taloženjem i filtracijom pa iskoristiti do pet puta uz smanjenu aktivnost, čiji je uzrok raspad dendrimera, a ne gubitak paladija. Ovakvi dendrimerni katalizatori pokazuju negativan dendrimerni efekt što znači da se efikasnost katalizatora smanjuje, iako stvaranje dendrimera raste. Polimerni fosfinski ligand (slika 8), koji se lako može izolirati i ponovo koristiti, dobiven je otvaranjem prstena praćenog polimerizacijom derivata norborena, a zatim korišten u bakrom ko-kataliziranoj Sonogashira reakciji metil-4-jodbenzoata i fenilacetilena koristeći $[\text{Pd}(\text{dba})_2 \cdot \text{CHCl}_3]$ kao izvor paladija.³⁴ Unatoč činjenici da je katalizator regeneriran filtracijom, primijećen je pad u aktivnosti za 4-8 %.

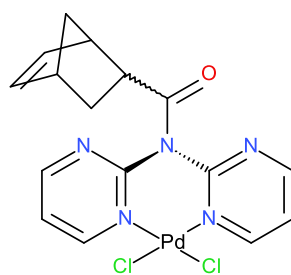


7

Slika 8. Strukturna formula polimernog fosfinskog liganda korištenog u klasičnoj Sonogashira reakciji³⁴

2.2.5. Paladijevi katalizatori koji u strukturi sadrže dušik

Heterociklički sustavi poput piridina i pirimidina pokazali su dobre kompleksacijske karakteristike prema paladiju i mogu se koristiti u pripravi katalizatora prikladnih za Sonogashira reakcije. U reakciji vezanja jod-, brom- i klorbenzena s fenilacetenom uz *n*-butilamin kao bazu u THF-u na 65 °C, koristi se dipirimidil-paladijev kompleks prikazan na slici 9, bez bakrovog ko-katalizatora. Sva strukturna svojstva ovog kompleksa su karakterizirana snimanjem i interpretacijom XRPD difraktograma, što je potvrdilo opaženu aktivnost.³⁵

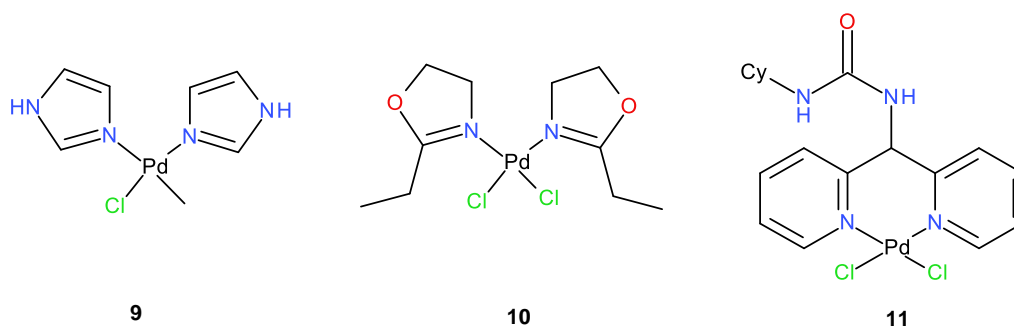


8

Slika 9. Strukturna formula molekule dipirimidil-paladijevog kompleksa³⁵

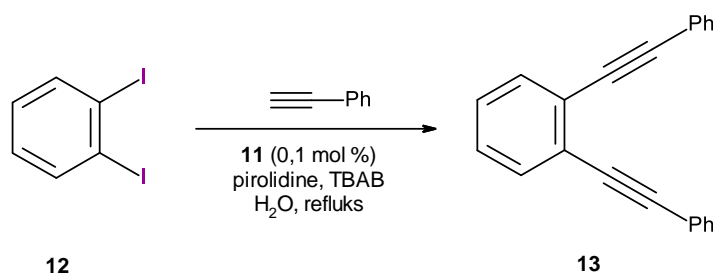
Katalizatori koji sadrže paladij-dušik komplekse pokazali su se učinkoviti u Sonogashira reakcijama, prvenstveno za reakcije bez dodatka bakrova ko-katalizatora.³⁵ Katalizator **9**, bis-imidazoil-paladijev kompleks, može katalizirati vezanje terminalnih alkina i aril-jodida uz dodatak male količine katalizatora (0,02 mol %), kada se koristi u prisutnosti piperidina.³⁶

Slično tome, dodatak male količine bis-oksazolin-paladijevog katalizatora **10** (0,055 mol %) koristi se za reakciju fenilacetilena i jodbenzena uz bakrov(I) jodid kao ko-katalizator.^{37,38}



Slika 10. Strukturne formule molekula paladij-dušik kompleksa kao katalizatora^{36,37,38,39}

Nedavno su Sotiriou-Leventis i suradnici u Sonogashira reakcijama aril-jodida i bromida sa fenilacetenom koristili dipiridil-paladijeve komplekse (**11**) vezane na nosač od silika-gela bez dodatka bakrovog ko-katalizatora uz uporabu tetrabutylamonijevog acetata (TBAA) kao baze u DMF-u na sobnoj temperaturi.⁴⁰ Gil-Moltó i suradnici opisuju korištenje ovog kompleksa u reakciji aril-jodida i bromida u vrijućoj vodi u prisutnosti zraka, koristeći pirolidin kao bazu i *tert*-butilamonijev bromid (TBAB), iako je njegova učinkovitost bila veća uz NMP kao otapalo. Također, u sličnim uvjetima dipiridil-paladijevi katalizatori koriste se za Sonogashira reakciju dobivanja disupstituiranog produkta prikazanog na slici 11.³⁹

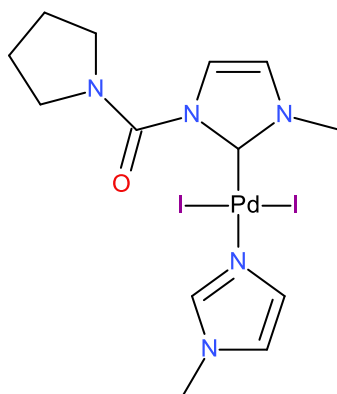


Slika 11. Shematski prikaz disupstitucijske Sonogashira reakcije katalizirane dipiridil-paladijevim kompleksom **11**³⁹

2.2.6. *N*-heterociklički karben-paladijevi kompleksi

N-heterociklički karbeni (NHK) postali su jedni od najvažnijih liganada u reakcijama koje su katalizirane prijelaznim metalima. Uspjeh uobičajenih *N*-heterocikličkih karbena pripisan je njihovim σ -donirajućim mogućnostima u usporedbi s fosfinima, a koja je još veća kod neuobičajenih *N*-heterocikličkih karbena. Kada se koriste kao ligandi u paladijevim kompleksima, *N*-heterociklički karbeni imaju važan doprinos u stabilizaciji i aktivaciji

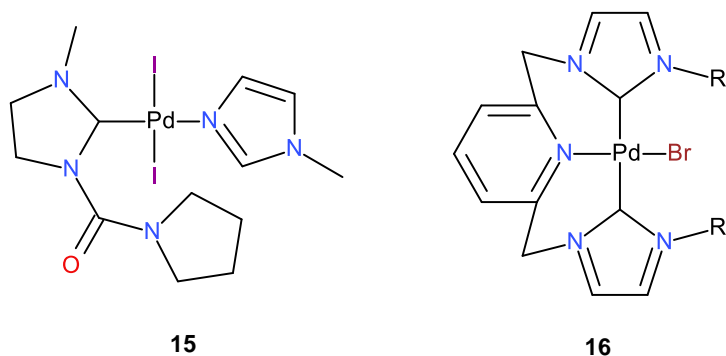
predkatalizatora te nalaze primjenu u mnogim područjima organometalne homogene katalize, pa tako i u Sonogashira reakcijama.^{11,41,42}



14

Slika 12. Strukturna formula odabranog paladij(II) kompleksa s uobičajenim NHK ligandom⁴³

Na slikama 13 i 14 prikazane su strukturne formule još nekih karben-paladijevih kompleksa koji se koriste u Sonogashira reakciji. Katalizator **15** katalizira Sonogashira reakcije aril-bromida u prisutnosti trifenilfosfina i bakrovog(I) jodida.³⁸ Bis-karben-paladijev katalizator **16** također katalizira bakrom ko-katalizirane reakcije pri refluxu piridina, uz dobra iskorištenja.⁴⁴

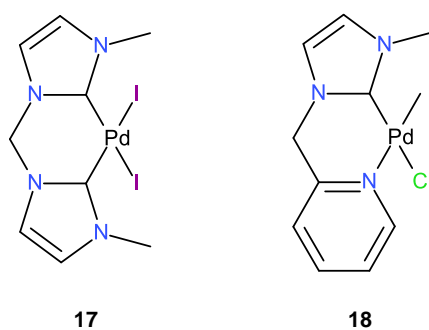


15

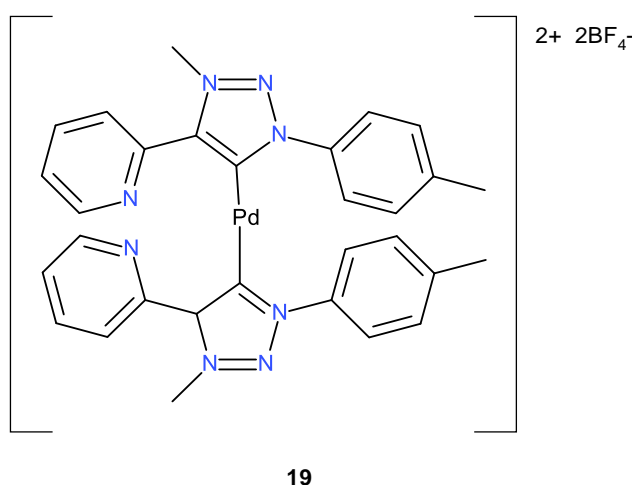
16

Slika 13. Strukturne formule nekih karben-paladijevih kompleksa^{38,44}

N-heterociklički karben-paladijevi katalizatori mogu se koristiti i za Sonogashira reakcije bez prisutnosti bakrovog ko-katalizatora. Primjerice, *N*-heterociklički karben-paladijev katalizator **17** koristi se u reakciji fenilacetilena i 2-bromacetofenona u prisutnosti Et₃N.⁴⁵ Katalizator **18** koristi se za istu Sonogashira reakciju uz dodatak vrlo male količine katalizatora (0,1 mol %), iako je u tim uvjetima iskorištenje reakcije prilično slabo.⁴⁶

Slika 14. Strukturne formule nekih *N*-heterocikličkih karben-paladijevih katalizatora^{45,46}

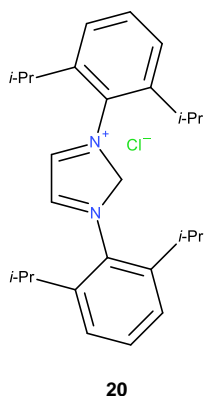
Zanimljiv primjer neuobičajenog *N*-heterocikličkog karbena je derivat mesoionske 1,2,3-triazol-5-ilidenske strukture. Kationski paladijev katalizator tipa **PEPSI**, primjerice **iPEPSI** (*engl. internal Pyridine – Enhanced Precatalyst Preparation Stabilization and Initiation*) učinkovito katalizira Sonogashira reakciju u vodi kao jedinom otapalu u aerobnim uvjetima bez prisutnosti bakra, amina, fosfina i ostalih uobičajenih sudionika Sonogashira reakcije (slika 15).⁴¹ Ciklički paladijevi kompleksi stabilni su i imaju dobra katalitička svojstva kada se koriste u Sonogashira reakcijama.

Slika 15. Strukturna formula molekule PEPSI katalizatora⁴¹

2.2.7. Arendiazonijeve soli kao prekursori

Arendiazonijeve soli pokazale su se kao alternativa aril-halogenidima kao supstratima u Sonogashira reakcijama. Zlato(I) klorid koristio se kao ko-katalizator u kombinaciji s paladijevim(II) kloridom u reakciji arendiazonijeve soli i terminalnih alkina, uz 6-di-*tert*-butil-4-metilpiridin (DBMP) kao bazu, u acetonitrilu kao otapalu i pri sobnoj temperaturi. U ovom postupku provedenom u prisutnosti bis-2,6-diizopropilfenildihidroimidazolijeva klorida (slika

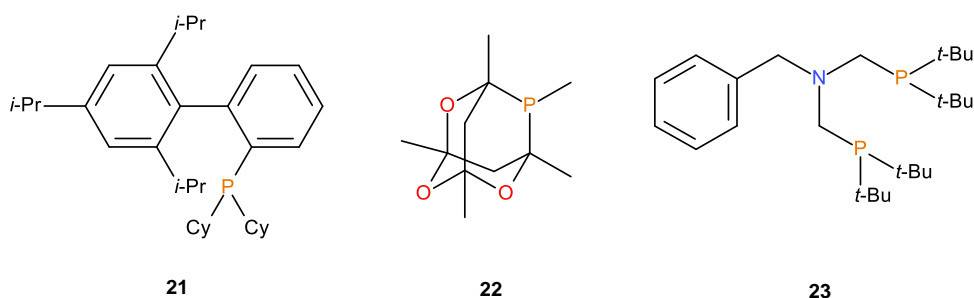
16) (*i*-Pr NHK) (5 mol %), *in situ* se generirao NHK – paladijev kompleks.¹² Ovakva se reakcija može provoditi počevši od anilina koji se transformiraju u diazonijeve soli, nakon čega slijedi *in situ* Sonogashira reakcija, da bi konačno bili prevedeni u alkin vezanjem s fenilacetenom.



Slika 16. Strukturna formula bis-2,6-diizopropilfenildihidroimidazolijeva klorida

2.2.8. Dizajn liganada i njihova primjena

U Sonogashira reakcijama promjene u katalitičkoj aktivnosti i stabilnosti katalizatora paladijem postižu se raznim modifikacijama liganada. Elektronima bogati fosfinski ligandi, umjesto uobičajenih trifenilfosfinskih liganada, mogu ubrzati oksidativnu adiciju aril-halogenida.¹¹ Također, sterički voluminozni ligandi mogu pospješiti disocijaciju aktiviranog paladijevog katalizatora iz stanja mirovanja.⁴⁷ Zbog toga se sterički voluminozniji ligandi koriste kako bi se generirali odgovarajući kompleksi iz slabo koordiniranih paladijevih kompleksa i/ili spojeva kao što su Pd(OAc)₂ ili [Pd₂(dba)₃]. Kombiniranjem elektronski bogatih i sterički voluminoznijih liganada pospješuje se Sonogashira reakcija.



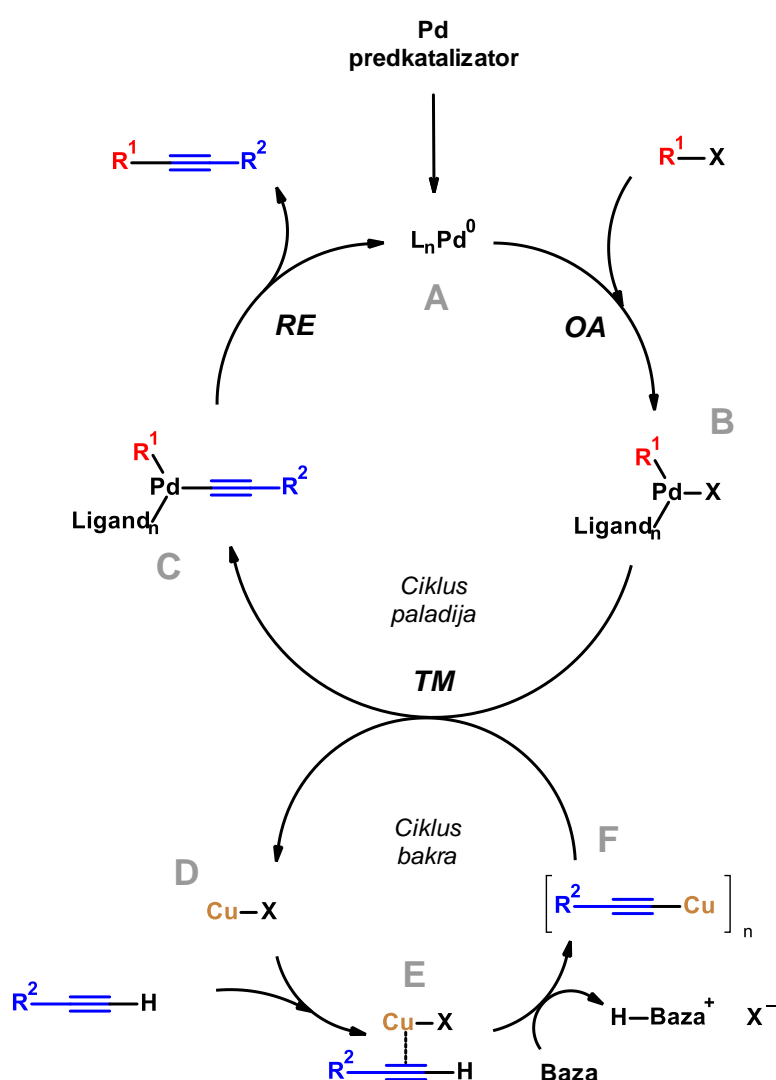
Slika 17. Strukturne formule molekula fosfinskih liganada koji se koriste u Sonogashira reakcijama^{48,49,50}

Elektronima bogat i sterički voluminozan ligand **21** (slika 17) koristi se u Sonogashira reakciji bez dodatka bakrovog ko-katalizatora, a uz prisutnost [(PhCN)₂Cl₂] i cezijeveog

karbonata kao baze.⁴⁸ Ligand **22** može katalizirati ko-kataliziranu Sonogashira reakciju aril-jodida na sobnoj temperaturi uz $[\text{Pd}_2(\text{dba})_3]$.⁴⁹ Paladijev katalizator dobiven iz $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ i bis-(*tert*-butil)aminometilfosfina, ligand **23**, dovoljno je reaktivan da može efikasno katalizirati Sonogashira reakciju aril-klorida bez dodatka bakrovog ko-katalizatora.⁵⁰

2.3. Mehanizam Sonogashira reakcije

Mehanizam Sonogashira reakcije nije do kraja razjašnjen, ali je poznato da se sastoji od dva katalitička ciklusa, ciklusa paladija, koji je dobro opisan za većinu reakcija unakrsnog spajanja, te manje poznatog ciklusa bakra (slika 18).¹¹



Slika 18. Shematski prikaz katalitičkog ciklusa Sonogashira reakcije katalizirane sustavom paladij-bakar^{11,51}

2.3.1. Ciklus paladija

U prvom se ciklusu (ciklus paladija) paladijev predkatalizator aktivira dodatkom liganda te se tako dobije aktivirani paladij(0) oblik katalizatora (slika 18, **A**). Za aktivaciju se koriste različiti ligandi čiji odabir određuje vrstu aktiviranog katalizatora. Tako, primjerice, uz uporabu strukturno jednostavnijih fosfina kao što je trifenilfosfin (PPh_3) nastaje biligandni kelat, a kod sterički voluminoznijih fosfina kao što je tri-(*o*-tolil)fosfin ($[\text{P}(o\text{-Tol})_3]$), primijećeno je nastajanje monoligandnih kelata.⁴¹ Isto tako, neki radovi ukazuju na nastajanje anionskog kompleksa u kojem je paladij(0) trostruko koordiniran, $[\text{L}_2\text{Pd}^0\text{Cl}]^-$, koji bi mogao biti katalizator u prisutnosti halogenidnog aniona, u ovom slučaju kloridnog aniona.⁵¹

Aktivirani paladij(0) katalizator uključen je u korak oksidativne adicije (**OA**) s aril- ili vinil-halogenidom u kojem nastaje paladij(II) vrsta, **B**. Kao i kod ranije navedenog primjera nastajanja kelata prilikom aktivacije katalizatora, struktura međuprodukta **B** ovisi o korištenim ligandima. Korak oksidativne adicije smatra se korakom koji određuje brzinu kemijske reakcije.

Kompleks **B** reagira s bakrenim acetilidom, odnosno s kompleksom **F**, u koraku transmetaliranja (**TM**), odnosno izmjene liganada s jednog metala na drugi, prilikom čega nastaje kompleks **C** i regenerirani bakrov katalizator. Struktura kompleksa **C** ovisi o svojstvima vezanih liganada. Da bi lagano došlo do reduktivne eliminacije (**RE**), reaktivne skupine supstrata moraju biti vrlo blizu, primjerice u *cis* orijentaciji. Ako su reaktivne skupine supstrata u *trans* orijentaciji, prije reduktivne eliminacije dolazi do *trans-cis* izomerizacije. Prilikom reduktivne eliminacije, produkt reakcije izlazi iz kompleksa, a aktivirana paladijeva vrsta se regenerira i može ponovno koristiti u reakciji.

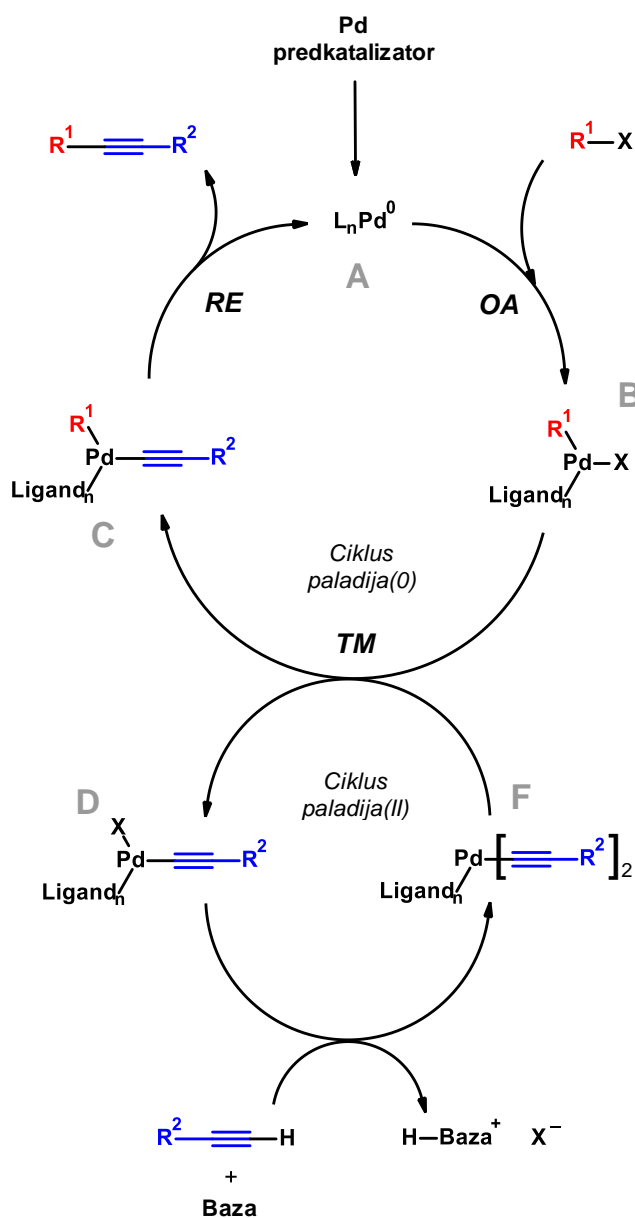
2.3.2. Ciklus bakra

Ciklus bakra nije do kraja razjašnjen (slika 18). Pretpostavlja se da prisutnost baze rezultira stvaranjem π -alkilnog kompleksa **E**. Nastajanje kompleksa povećava kiselost terminalnog atoma vodika i nakon deprotoniranja rezultira nastajanjem bakrovog acetilidnog kompleksa **F**. Acetilid **F** tada ulazi u reakciju transmetaliranja (**TM**) s paladijevim međuproduktom **B**.

2.3.3. Mehanizam Sonogashira reakcije bez korištenja bakrovog ko-katalizatora

Iako bakrove soli povećavaju iskorištenje Sonogashira reakcije, njihova uporaba ima nekoliko loših strana, kao što je korištenje reagensa štetnih za okoliš, nastajanje nusprodukata u obliku alkilnog dimera poznatog kao *Glaserov nusprodukt* koji je neželjeni nusprodukt reakcije dva

alkina, te uklanjanje kisika iz reakcijske smjese da se spriječi nastajanje nusprodukata. Zbog toga je puno truda uloženo u razvoj Sonogashira reakcija koje ne koriste bakrov ko-katalizator. Uz razvoj novih sintetskih postupaka, mnogo je eksperimentalnih i računalnih studija rađeno kako bi se objasnio ovaj reakcijski mehanizam.⁵² Sve donedavno je mehanizam reakcije koja ne koristi bakrov ko-katalizator bio predmet brojnih rasprava.⁷ Tek je 2018. godine skupina pod vodstvom Janeza Košmrlja sa sveučilišta u Ljubljani dokazala da se reakcija odvija kroz dva međusobno povezana paladij(0) i paladij(II) katalitička ciklusa (slika 19).⁵³



Slika 19. Shematski prikaz katalitičkog ciklusa Sonogashira reakcija bez korištenja bakrovog ko-katalizatora⁵³

Slično kao u mehanizmu originalne Sonogashira reakcije, paladij(0) ciklus počinje oksidativnom adicijom (OA) aril-halogenida ili aril-triflata na paladij(0) katalizator, pri čemu nastaje kompleks **B** i aktivira se aril-halogenid (triflat) koji tako može sudjelovati u reakciji. Acetilen se aktivira u drugom, paladij(II) posredovanom ciklusu. Fenilaceten dokazano tvori paladijev mono-acetilidni kompleks **D** kao i paladijev bis-acetilidni kompleks **F** pod blagim reakcijskim uvjetima. Obje aktivirane vrste, kompleksi **B** i **F**, sudjeluju u koraku transmetaliranja (TM) pri čemu nastaju kompleks **C** i regenerirani kompleks **D**. Produkti reduktivne eliminacije (RE), disupstituirani alkilni produkt i regenerirani paladij(0) katalizator završavaju paladij(0) katalitički ciklus.

Kako je već spomenuto, amini mogu biti kompetitivni fosfinima te da mogu sudjelovati kao ligandi u opisanim vrstama reakcija. Zbog toga je važno da baze budu dodavane u suvišku kako bi se potaknula željena reakcija.^{53,54,55}

2.4. Mehanističke studije

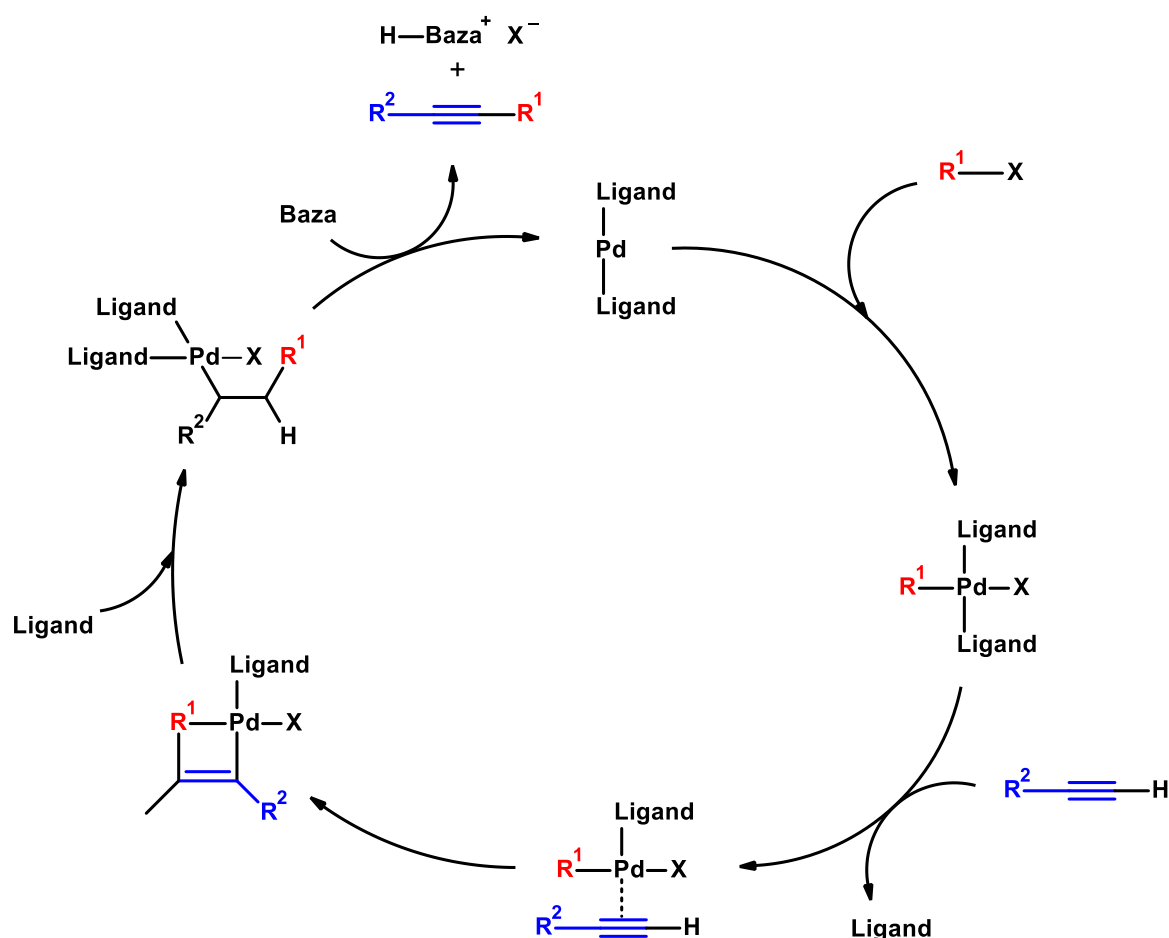
Kao što je već spomenuto, mehanizam Sonogashira reakcije nije do kraja razjašnjen, ali je katalitički ciklus prikazan na slici 18 općenito prihvaćen. Pokušaji izolacije i karakterizacije pretpostavljenih paladijevih međuprodukata iz homogene Sonogashira reakcije pokazali su se vrlo izazovnim. Ipak, neki međuprodukti su izolirani i identificirani pomoću NMR spektroskopije.¹¹ Alternativne metode za potvrdu predloženog mehanizma usmjerene su prema korištenju heterogene katalize i analiziranju prolaznih organometalnih međuprodukata, kao i provođenju kinetičkih mjerenja koristeći plinsku kromatografiju.^{56,57,58}

Struktura katalizator uključenog u katalitički ciklus i dalje je predmet rasprave. Monoligandni paladijev katalizator može biti detektiran kada je neutralni ligand sterički voluminozan, što upućuje na to da katalizator disocira prije oksidativne adicije.⁵⁹ Također je primijećeno da bidentantni kelat može tvoriti anionski paladijev kompleks ako otopina sadrži anione kao što su halogenidi. Primjerice, $[L_2Pd^0Cl]$ može nastati iz $[Pd^0L_2]$ u prisutnosti kloridnog iona.⁶⁰ Stoga se pretpostavlja da je anionski paladijev kompleks pravi katalizator u katalitičkom ciklusu Sonogashira reakcije.⁶¹

Kao što je već spomenuto, amini su tipične baze koje se koriste u Sonogashira reakciji, te je predloženo da u prisutnosti baze nastaje π -alkinilni bakrov kompleks tako što se bakrova sol ponaša kao Lewisova kiselina i koordinira se na trostruku vezu alkina. To omogućava deprotoniranje alkina već u prisutnosti slabih organskih baza kao što su amini pri čemu nastaje

bakrov acetilid. Ipak, predloženi kompleks nije izoliran i karakteriziran.⁶⁰ Berger i suradnici u priopćenju iz 2005. godine karakterizirali su π -alkinilni srebrov kompleks pomoću NMR spektroskopije u Sonogashira reakciji provedenoj uz paladijev katalizator i srebrov ko-katalizator.⁶¹ Ovakvi eksperimentalni izvještaji pružaju dokaze o postojanju sličnih π -alkinilnih kompleksa koji nastaju tijekom paladij/bakar kataliziranih reakcija.

Mehanizam Sonogashira reakcije bez bakra kao ko-katalizatora proučavan je pomoću kinetičkih eksperimenata kao i pomoću računa teorije funkcionala gustoće čestica (*engl.* Density Functional Theory, DFT). Kvantno-mehanički i DFT računi dali su velik doprinos predloženom alternativnom mehanističkom putu nazvanom karbopaladizacija (slika 20).

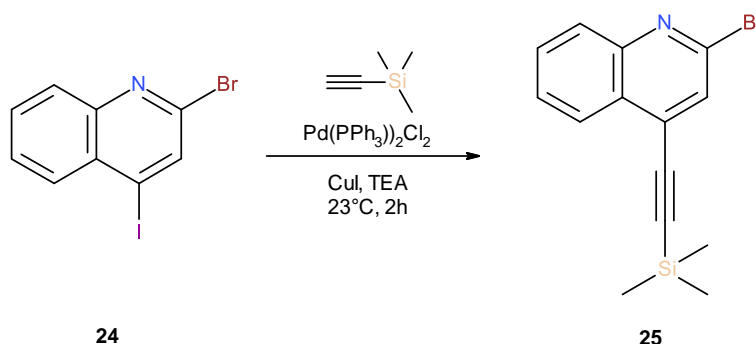


Slika 20. Shematski prikaz alternativnog mehanističkog puta Sonogashira reakcije koji nije dokazan⁶²

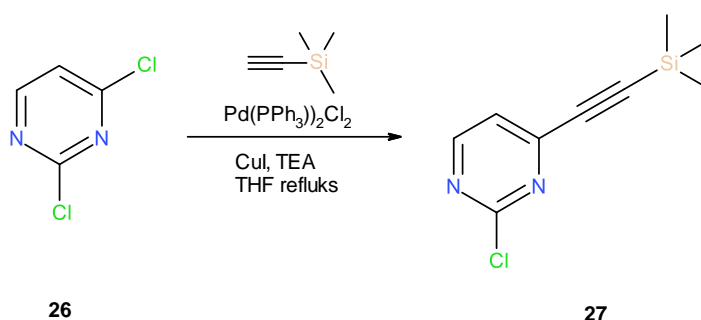
Ipak, DFT računi i teorijske mehanističke studije pokazale su da je energija aktivacije za taj ciklus previsoka i posljedično da je ciklus prikazan na slici 3 vjerojatniji mehanizam reakcije.⁶²

2.5. Regio- i stereoselektivnost Sonogashira reakcije

Disupstituirani aril- ili vinil-halogenidi omogućavaju proučavanje regioselektivnosti Sonogashira reakcija. U spojevima s dva različita atoma halogena kao što je 2-brom-4-jodkinolin, acetilen se veže na atom ugljika na koji je vezan reaktivniji, jodidni supstituent (slika 21). Supstrati koji imaju vezana dva ista halogenidna supstituenta favoriziraju alkiniliranje na više elektrofilnoj poziciji (slika 22).⁶³

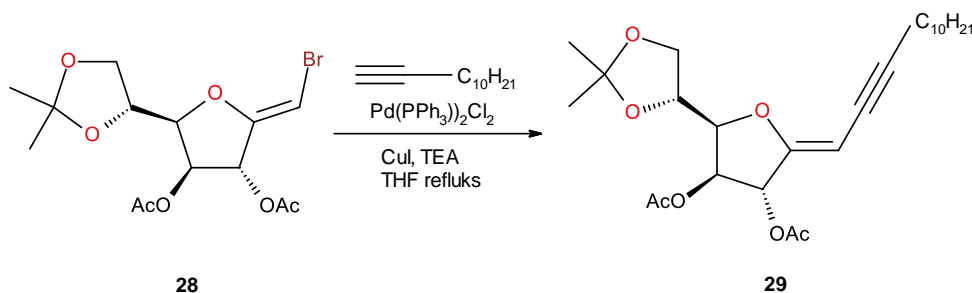


Slika 21. Shematski prikaz selektivne Sonogashira reakcije disupstituiranog kinolina⁶³



Slika 22. Shematski prikaz regioselektivne Sonogashira reakcije diklorarilnog supstrata⁶³

Što se tiče stereokemije, nastanak $C(sp^2)$ - $C(sp)$ veze ne generira nove stereocentre u finalnom produktu, a nisu zamijećene niti promjene konfiguracije početnih spojeva (slika 23).^{64,65}



Slika 23. Shematski prikaz pripreve enina Sonogashira reakcijom uz zadržavanje konfiguracije polaznog vinil-halogenida⁶⁵

2.6. Podvrste Sonogashira reakcija

2.6.1. Sonogashira reakcija bez dodatka bakrovog ko-katalizatora

Bakrov ko-katalizator dodaje se u reakcijsku smjesu kako bi se povećala reaktivnost acetilenskih reaktanata. Međutim, prisutnost bakra može rezultirati stvaranjem alkilnih dimera što vodi reakciji koja je poznata kao *Glaserova reakcija*, a u stvari predstavlja neželjeno, homovezivanje acetilenskih reaktanata nakon oksidacije. Da bi se to spriječilo, kada se Sonogashira reakcija odvija uz prisutnost bakrovog ko-katalizatora, potrebno je reakciju raditi u inertnoj atmosferi i na taj način izbjeći neželjenu dimerizaciju. Varijante Sonogashira reakcije bez dodatka bakrovih soli razvijene su kako bi se spriječilo nastajanje neželjenih nusprodukata.^{16,66} Postoje i drugi razlozi zbog kojih bi se bakar trebao izbjegavati, poput reakcija vezanja koje koriste supstrate koji su potencijalni bakrovi ligandi, primjerice porfirini u obliku slobodnih baza.¹¹

2.6.2. Inverzna Sonogashira reakcija

Kod inverzne Sonogashira reakcije, reaktanti su arilni ili vinilni spojevi te alkinil-halogenidi.⁶⁷ Tan i suradnici 2018. godine opisali su alkiniliranje benzilnih metilnih etera (17 primjera), arilnih estera (31 primjer) i arilnih ketona (20 primjera) uz korištenje rodijeveg katalizatora. Također, prvi puta je opisana i funkcionalizacija *ortho* položaja inače slabo koordinirajućih benzilnih etera.⁶⁸ Rodijem katalizirano alkiniliranje arilnih estera i arilnih ketona odvija se u blažim reakcijskim uvjetima, 45 – 70 °C za estere i 25 – 90 °C za ketone, u odnosu na nedavno opisano korištenje iridijeveg katalizatora (120 °C).

Moguće je i alkiniranje vinilnih C–H veza α,β -nezasićenih estera i ketona korištenjem rodijevih katalizatora. Također, ostale ne tako česte funkcijske skupine kao što su amini, tioeteri, sulfoksidi, sulfoni, fenilni esteri i karbamati se mogu koristiti kao usmjerujuće skupine za ovaj tip reakcije. Provedene mehanističke studije pokazale su da se reakcija alkiniranja događa preko limitirajućeg koraka C–H aktivacije mehanizmom elektrofilne supstitucije, praćena vezanjem bromalkina i eliminacijom broma. Naime, iridijev kompleks u prvom koraku predloženog mehanizma supstituira jedan vodikov atom iz aromatskog prstena acetofenona na čije se mjesto u sljedećem koraku veže alkin uz eliminaciju broma.⁶⁹

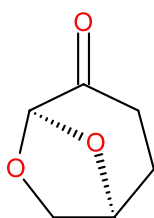
2.7. Ograničenja Sonogashira reakcija

Unatoč širokim mogućnostima primjene, Sonogashira reakcija ima nekoliko velikih ograničenja. Soli bakra korištene kao ko-katalizatori vrlo su štetne za okoliš te ih je teško ukloniti iz reakcijske smjese. Isto tako, nakon izlaganja reakcijske smjese zraku, bakrov acetilid ulazi u sporednu reakciju homo-vezanja, smanjujući učinkovitost reakcije i iskorištenja.^{66,70} Iako provođenje Sonogashira reakcije bez dodatka bakrovih ko-katalizatora može ukloniti neke od navedenih problema, i ova vrsta reakcije jako je štetna za okoliš jer i dalje koristi paladijeve katalizatore, ali i zahtijeva velike količine baza kao što su amini.¹¹ Također je primijećeno da neki komercijano dostupni paladijevi katalizatori kao što je paladijev(II) klorid sadrže male količine bakrovih soli. Stoga je moguće da Sonogashira reakcije kod kojih se ne dodaje bakrov ko-katalizator zapravo sadrže bakar, a već mala količina bakrovih soli može imati primjetan utjecaj na ukupnu reakciju.⁷¹

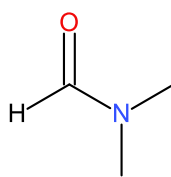
Što se tiče mehanističkih ograničenja reakcije, Sandtorv i Bjørsvik proučavali su potencijal i ograničenja Sonogashira reakcije 4-jodimidazola i 27 različitih aromatskih i alifatskih alkina. Iskorištenja su se kretala od 16 % za 3-metoksiprop-1-in do 93 % za etinilciklopentan. Prilikom ispitivanja je primijećeno da alkinoli slabije ili uopće ne reaguju. Nakon uvođenja zaštitne skupine na hidroksilnu skupinu u vidu tert-budit-dimetil silana, iskorištenja su drastično porasla. Rađeni su i DFT i kvantno-mehanički računi i eksperimentalni rezultati su u većini slučajeva korelirali s računskima. Naime, prije uvođenja zaštitne skupine, potencijal trostruke veze nije bio dovoljan da bi se reakcija ostvarila, ali nakon uvođenja zaštitne skupine, potencijal je bio u rasponu potrebnom za odvijanje Sonogashira reakcije.⁷²

Još jedno ograničenje Sonogashira reakcije jest i upotreba DMF-a kao otapala zbog raznih regulatornih promjena u posljednje vrijeme, kao i potrebe da se koriste otapala i reagensi koji imaju manje negativan utjecaj na okoliš. Poznato je da se Sonogashira reakcije mogu odvijati u različitim otapalima, ali proces ovisi o upotrebi polarnih aprotičnih otapala kao što je DMF. Čak 41 % reakcija opisanih u literaturi provedene su u DMF-u. Wilson i suradnici su 2016. godine izdvojili su ciren, (1*S*,5*R*)-6,8-dioksabiciklo[3.2.1]oktan-4-on, dobiven iz celuloze, kao alternativu DMF-u u Sonogashira reakcijama.⁷³

Konačno, iako je primijećena osjetljivost otapala na jake baze, razvijena je blaga i robusna varijanta Sonogashira reakcije korištenjem otapala biološkog porijekla poput cirena kao zamjene za DMF.⁷³

**Ciren**

Vrelište: 203 °C
Gustoća: 1,25 g/cm³

**DMF**

Vrelište: 153 °C
Gustoća: 0,94 g/cm³

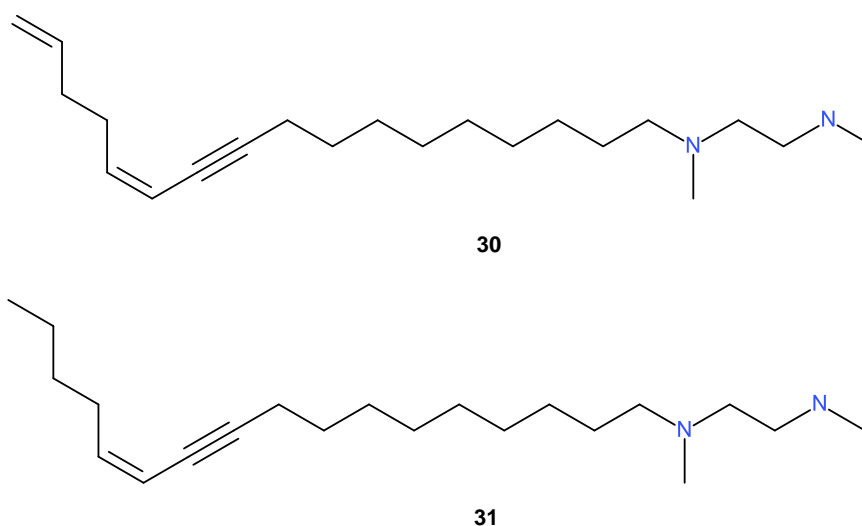
Slika 24. Strukturne formule molekula cirena i DMF-a i usporedba nekih fizikalnih svojstava⁷³

§ 3. PRIMJENA SONOGASHIRA REAKCIJE U ORGANSKOJ SINTEZI

3.1. Prirodni spojevi

Mnogi prirodni metaboliti sadrže alkilne ili eninske funkcijske skupine, pa se zato Sonogashira reakcija često koristi u sintezi takvih spojeva.⁷⁴ Nekoliko novijih i obećavajućih primjena ove vrste reakcija u sintezi prirodnih spojeva isključivo koristi klasičan bakrom ko-katalizirani pristup.

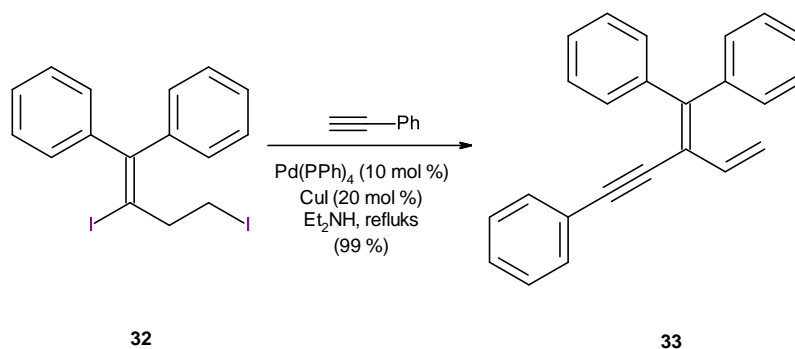
1,3-eninska skupina važna je strukturna jedinica koja se često pojavljuje u biološki aktivnim i prirodnim spojevima.⁷⁵ Slika 25 prikazuje strukturne formule dvaju spojeva s eninskom skupinom koji su izolirani kao smjesa iz ružičaste morske spužve (*Clathrina reticulum*).



Slika 25. Strukturne formula molekula 1,3-enina izoliranih iz ružičaste morske spužve *Clathrina reticulum*⁷⁵

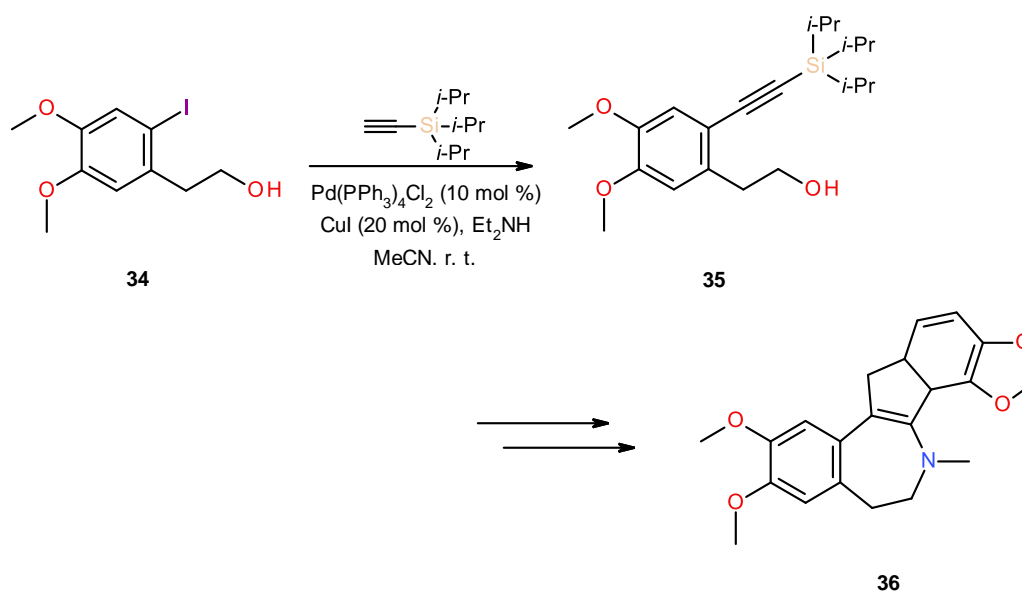
Eninska skupina sintetski može se dobiti iz vinilnih sustava i terminalnih alkina koristeći stereospecifične postupke kojima se zadržava konfiguracija kao što je Sonogashira reakcija. Vinil-jodidi najreaktivniji su od svih vinil-halogenida u reakciji oksidativne adicije na paladijev(0) katalizator, te je njihova primjena najčešća u Sonogashira reakcijama. Oni su, naime, najpogodniji jer zbog svoje visoke reaktivnosti zahtijevaju najblaže reakcijske uvjete.

Zanimljiva reakcija je i priprava spojeva čiji je centralni dio molekule buta-1,3-dienski sustva koji na položaju 2 ima vezan supstituent s alkinilnom skupinom koji su dobiveni vezanjem dijodida i fenilacetilena (slika 26).⁷⁶ Korištenje dijodida u Sonogashira reakciji za dobivanje mono-supstituiranog produkta u visokim iskorištenjima u ovome radu opisano je po prvi puta.



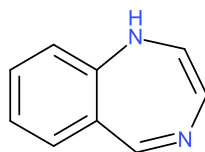
Slika 26. Shematski prikaz sinteze 3-benzhidrilidenpent-4-en-1-inilbenzena korištenjem Sonogashira reakcije⁷⁶

Reakcija se također koristi u sintezi raznih benzilkinolina, indolnih alkaloida i benzofuropiranona, u svrhu dobivanja njihovih međuprodukata. Primjerice, Sonogashira uvjeti korišteni su za reakciju aril-jodidnog alkohola i tris-(izopropil)sililacetilena čime se dobio alkinski međuprodukt u sintezi bulgaramina, alkaloida iz skupine benzodiazepina (slika 27).¹¹



Slika 27. Shematski prikaz primjene Sonogashira reakcije u sintezi bulgaramina (**36**)¹¹

Benzodiazepini su klasa psihoaktivnih lijekova čija je okosnica nastala spajanjem benzenskog i diazepinskog prstena (slika 28).

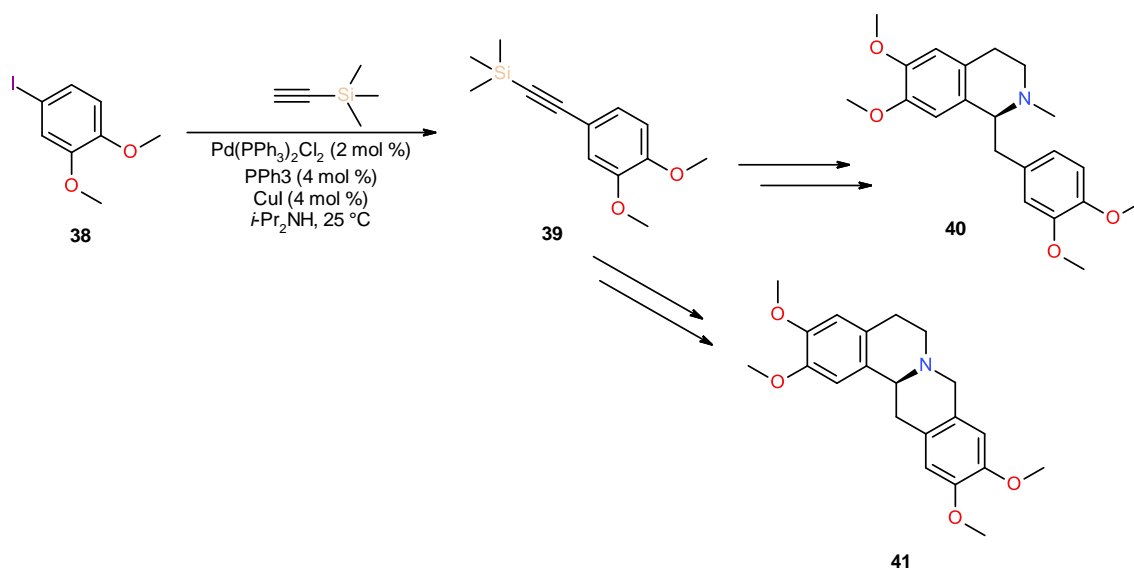


37

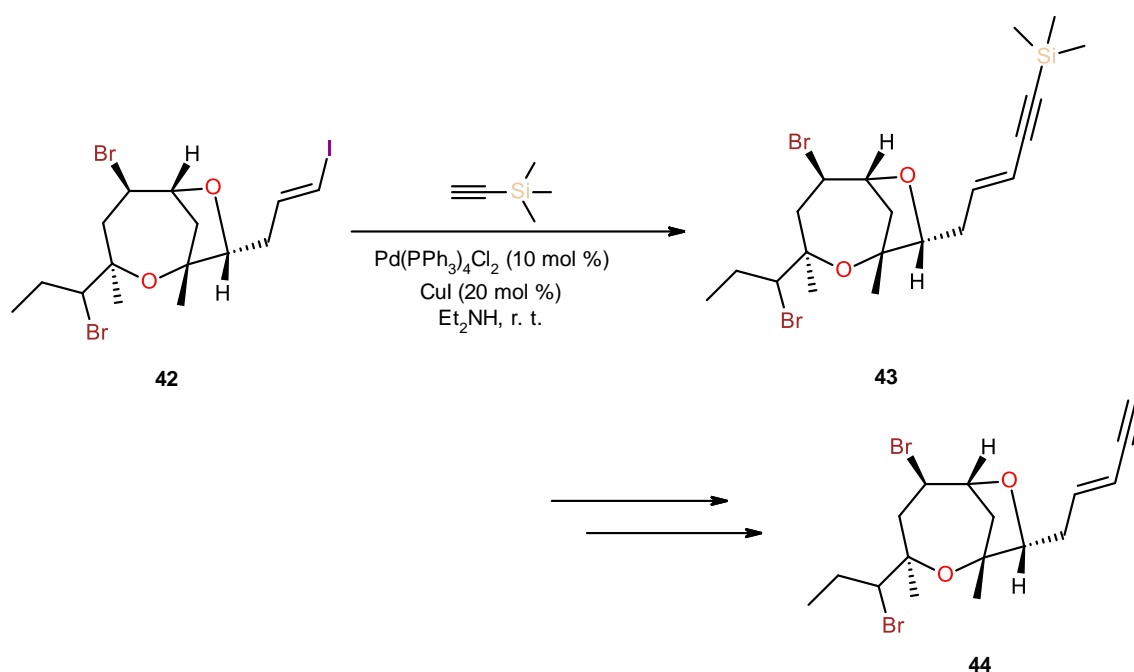
Slika 28. Strukturna formula molekule 1,4-benzodiazepina

Prvi lijek iz skupine benzodiazepina, klordiazepoksid (trgovačko ime *Librium*), slučajno je otkrio Leo Sternbach, austrijski kemičar, 1955. godine, te ga je na tržište plasirao *Hoffmann-La Roche* 1960. godine. Ista kompanija od 1963. godine na tržištu prodaje i najrašireniji lijek iz klase diazepama, poznatiji pod trgovačkim nazivom Valium®.⁷⁷ Godine 1977. benzodiazepini su bili najprepisivaniji lijekovi na tržištu.⁷⁸

Postoji još nedavnih primjera korištenja aril-jodida za pripremu intermedijera korištenjem klasičnih Sonogashira uvjeta koji, nakon ciklizacije, daju prirodne spojeve u obliku benzokinolina⁷⁹ ili indolnih alkaloida.⁸⁰ Primjer toga je sinteza benzokinolinskih alkaloida (+)-(*S*)-laudanozina (**40**) i (-)-(*S*)-ksilopinina (**41**). Sinteza ovih spojeva koristi Sonogashira reakciju za dobivanje ugljične okosnice svake od molekula (slika 29).⁷⁹

Slika 29. Shematski prikaz primjene Sonogashira reakcije u sintezi prirodnih spojeva (+)-(*S*)-laudanozina (**40**) i (-)-(*S*)-ksilopinina (**41**)⁷⁹

Sonogashira reakcija se koristi i u sintezi (-)-izoprelaufucina, metabolita koji se može izolirati iz crvenih algi. Njegov međuprodukt se dobiva Sonogashira reakcijom vinil-jodida i trimetilsililacetilena što je prikazano na slici 30.¹¹

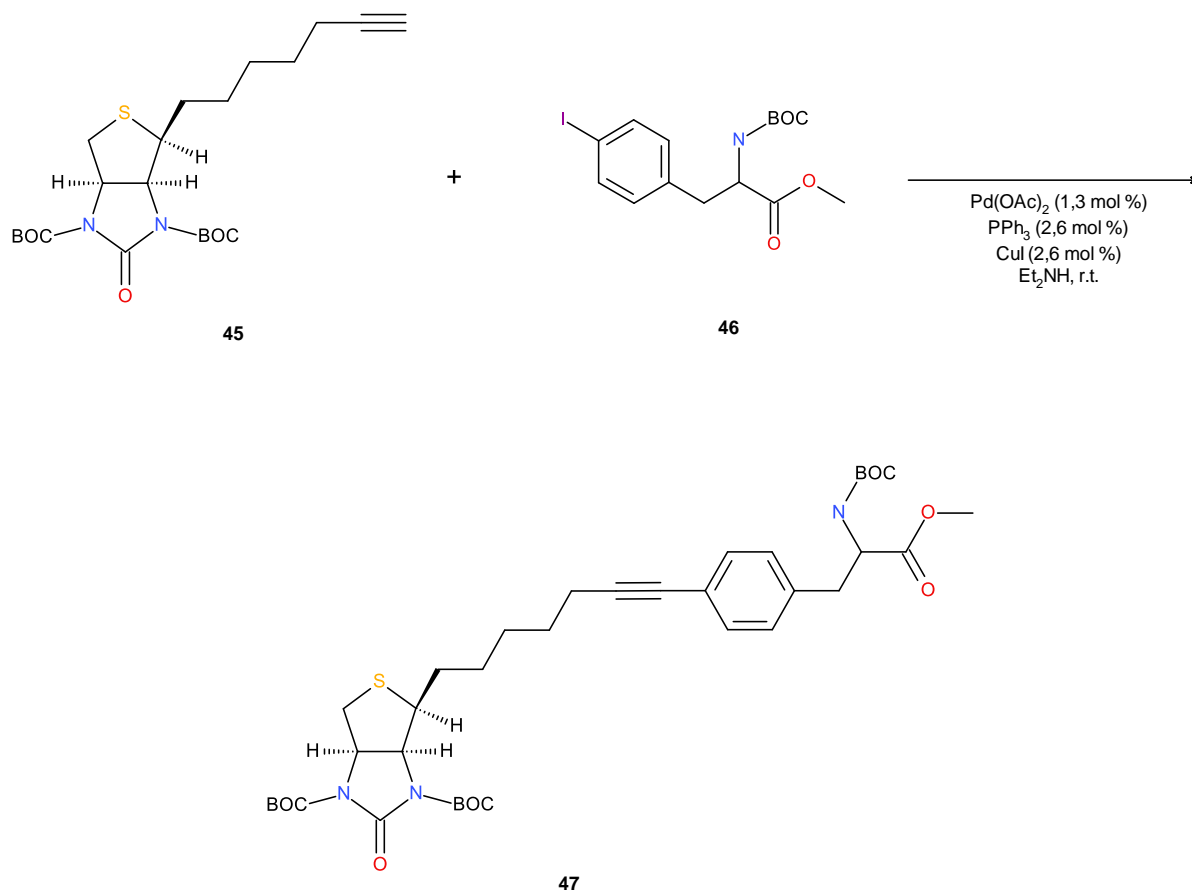


Slika 30. Shematski prikaz primjene Sonogashira reakcije u sintezi (-)-izoprelaufucina (**44**)¹¹

3.2. Reakcije alkiniranja

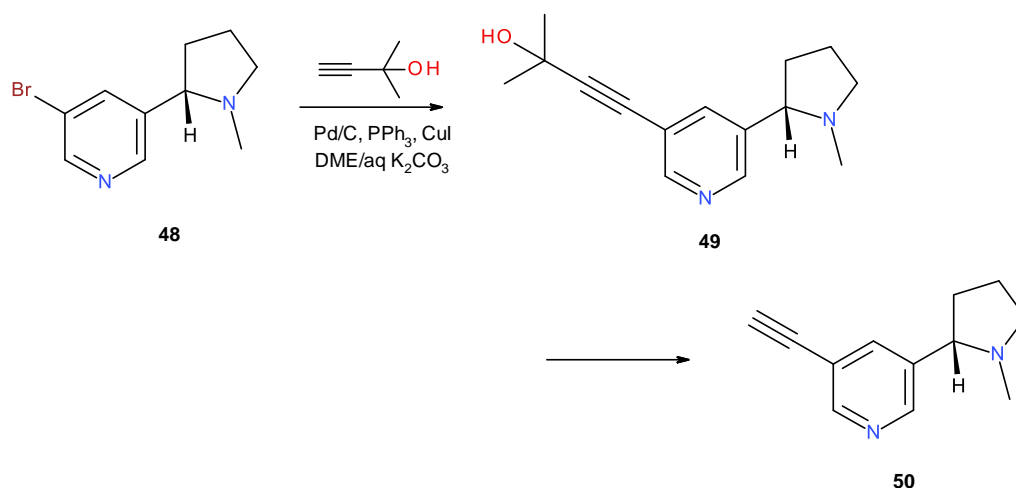
Središnji dio mehanizma Sonogashira reakcije u kojoj se koristi bakar kao ko-katalizator, kao i kod one koja se odvija bez njega, jest vezanje terminalnih alkena i aromatskog prstena. Postoji mnogo primjera koji prikazuju primjenu Sonogashira reakcije koristeći aril-halogenide pa je vrlo teško izdvojiti ilustrativan.

Nedavni opisi takvih Sonogashira reakcija (slika 31) govore o vezanju jodiranog fenilalanina s terminalnim alkinom, dobivenim iz D-biotina, koristeći *in situ* pripremljen paladijev(0) katalizator, što je omogućilo pripravu produkta za bioanalitičku primjenu.⁸¹ Također postoje i primjeri vezanja spojeva već vezanih na alilne smole pomoću paladijevog(0) katalizatora, koji pospješuje skidanje supstrata sa smole i posljedično Sonogashira reakciju u otopini.⁸²

Slika 31. Shematski prikaz alkiniliranja fenilalanina⁸¹

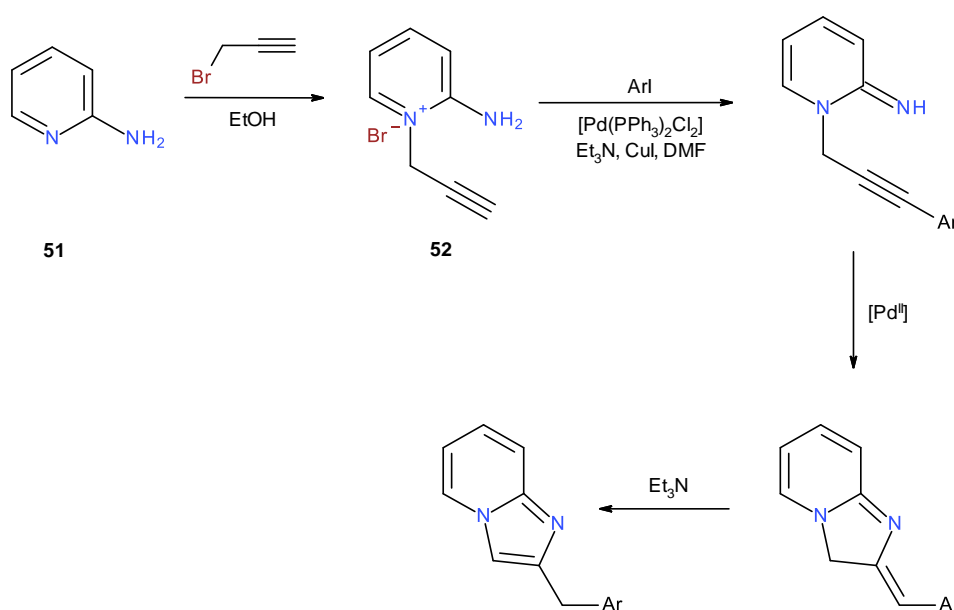
3.3. Aktivni farmaceutski spojevi

Mogućnost korištenja različitih supstrata Sonogashira reakciju čini reakcijom koja se vrlo često primjenjuje u organskoj sintezi širokog spektra spojeva koji se koriste kao aktivni farmaceutski pripravci (*engl.* Active Pharmaceutical Ingredients, API). Jedan od takvih farmaceutskih primjena je sinteza spoja *SIB-1508Y*, poznatijeg pod imenom altiniklin (**16**). Altiniklin je agonist nikotinskih receptora acetilkolina koji je pokazao potencijal u liječenju Parkinsonove bolesti, Alzheimerove bolesti, Tourettovog sindroma, šizofrenije, poremećaja koncentracije i hiperaktivnosti (*engl.* Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD).^{3,83} Altiniklin je ispitivan u Fazi II kliničkih studija, ali nisu zamijećena poboljšanja u djelovanju lijeka na Parkinsonovu bolest u odnosu na terapiju u primjeni, kao ni poboljšanja kognitivnih sposobnosti ispitivanih subjekta.^{84,85} Reakcija dobivanja intermedijera klasična je bakrom katalizirana Sonogashira reakcija prikazana na slici 32. Reakcija se odvija uz visoko iskorištenje (92 %) uz upotrebu zaštićenog acetilena.



Slika 32. Shematski prikaz primjene Sonogashira reakcije u sintezi *SIB-1508Y* poznatijeg kao altiniklin (**50**)^{3,83}

Sonogashira reakcija učinkovito se koristi i prilikom sinteze raznih imidazopiridinskih derivata, koji su zbog svoje biološke aktivnosti i raznih kliničkih primjena izrazito zanimljiva klasa spojeva.^{86,87} Središnji prstenasti strukturni motiv prisutan je u strukturama brojnih antiviralnih⁸⁸ i antiparazitskih^{89,90} lijekova kao lijekova za herpes.^{91,92} Iako je razvijeno nekoliko procedura dobivanja imidazo[1,2-a]piridina^{93,94} niti jedan primjer sinteze imidazopiridina koristeći Sonogashira reakciju nije bio opisan u literaturi do reakcije prikazane na slici 33.⁹⁵

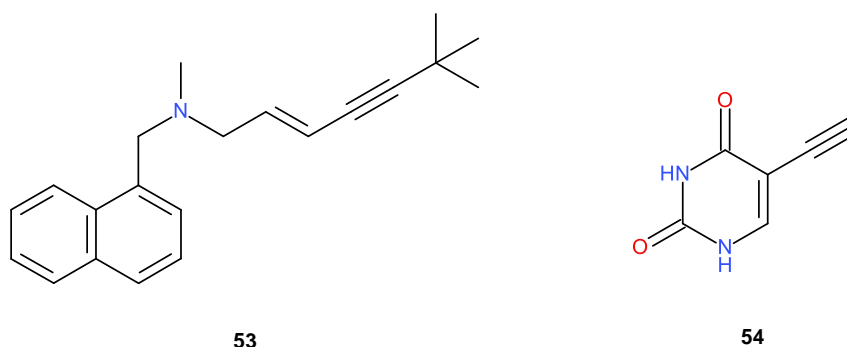


Slika 33. Shematski prikaz sinteze imidazopiridinskih derivata⁹⁵

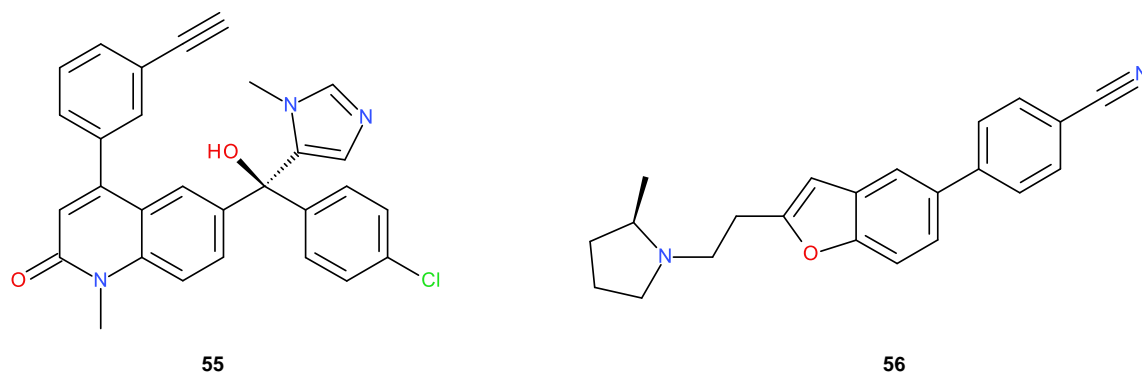
Osim u sintezi na maloj skali prilikom istraživanja lijekova, Sonogashira reakcija primjenjuje se i u proizvodnji lijekova na velikoj skali. Zbog kompleksnosti, korištenja metalnih katalizatora i ko-katalizatora, te dugotrajne optimizacije reakcijskog procesa, reakcije kao što je Sonogashira uobičajeno se izbjegavaju koristiti na proizvodnoj skali. Ipak, kod sinteze sve većeg broja lijekova, Sonogashira reakcija je neizbježna. U Tablici 1 prikazani su primjeri lijekova čija sinteza uključuje Sonogashira reakciju, dok su finalne strukture aktivnih farmaceutskih supstanci proizvoda iz tablice prikazani na slikama 34 i 35.⁹⁶

Tablica 1. Neki aktivni farmaceutski spojevi u čijoj sintezi je korištena Sonogashira reakcija uz neke sintetske detalje⁹⁶

Trgovačko ime/Struktura	Proizvođač	Upotreba	Sintetska skala	Reakcijski uvjeti
Terbinafin (Lamsil) 53	Sandoz/Novartis	Gljivična infekcija nokta	Više tonska	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ / CuI butilamin/ H_2O
Eniluracil 54	GlaxoSmithKline	Rak	>60 kg	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ / CuI
55	Pfizer	Rak	44 kg	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 2-metilbut-3-in-2-ol CuI, Et_3N , EtOAc
ABT-239 56	Abbot Laboratories	Potencijalno ADHD	1-2 kg	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ / CuI 20°C

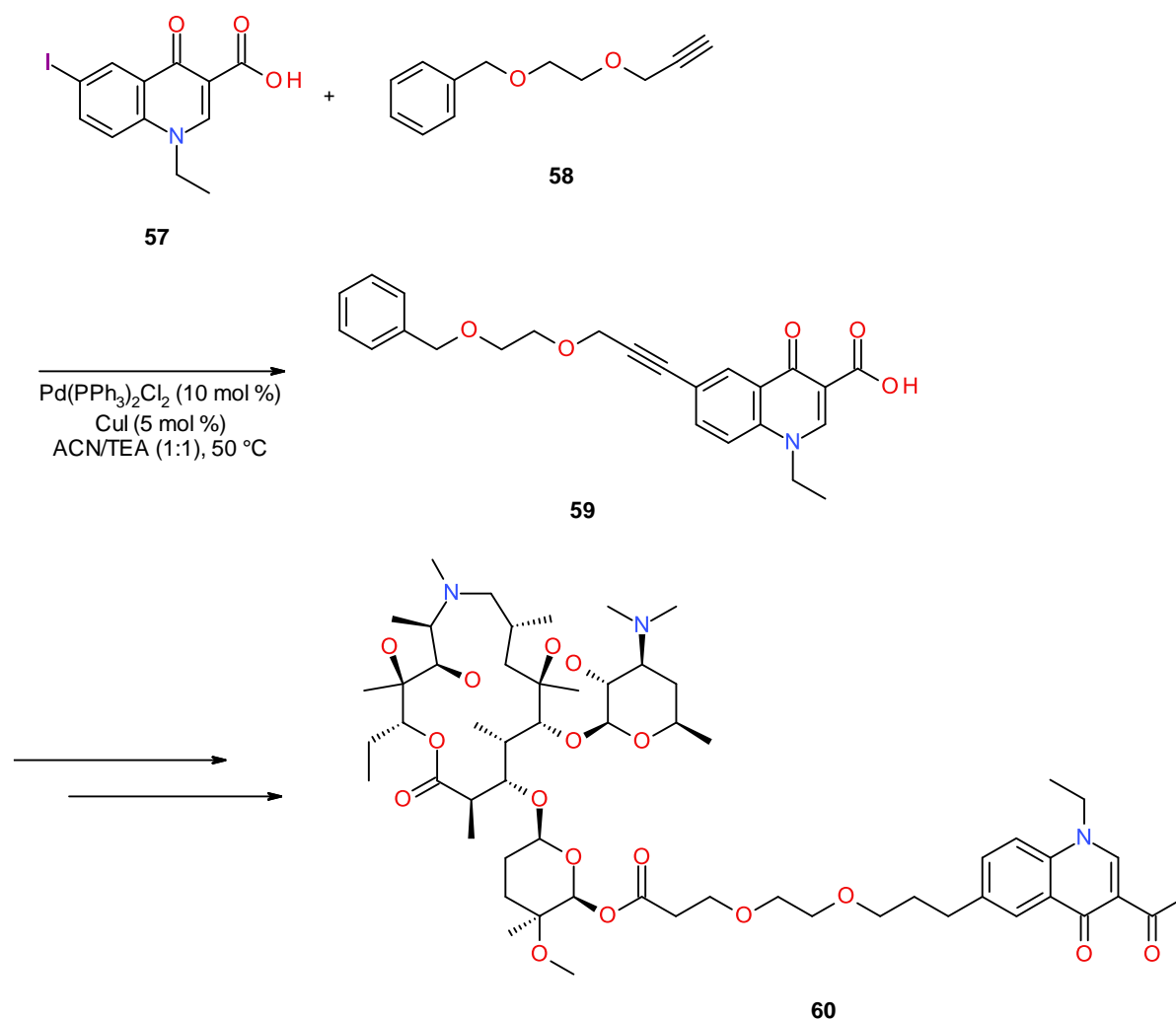


Slika 34. Strukturne formule lijekova Terbinafin (**53**) i Eniluracil (**54**) sintetiziranih uz korištenje Sonogashira reakcije⁹⁶



Slika 35. Strukturne formule lijekova tvrtke Pfizer (**55**) i ABT-239 tvrtke Abbot Laboratories (**56**) sintetiziranih uz korištenje Sonogashira reakcije⁹⁶

Primjer primjene Sonogashira reakcije u istraživanju lijekova je i priprava 14- i 15-članih makrolida s ω -kinolonskom jedinicom na kladinozi.

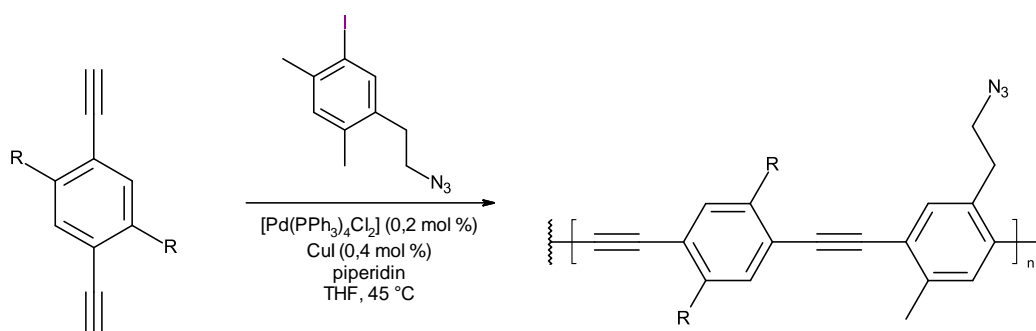


Slika 36. Shematski prikaz primjene Sonogashira reakcije za pripravu međuprodukta u sintezi potencijalnog makrolidnog antibiotika (**60**)⁹⁷

Na priređene kinolonske međuprodukte, Sonogashira reakcijom na položaju C-6 konstruirana je heteroalkilna poveznica određene dužine koja na kraju ima karboksilnu kiselinu. Ove molekule su esterskom vezom regioselektivno vezane na 4"-OH položaj azitromicina. Molekule su pokazale antibakterijsku aktivnost, a najbolju aktivnost imao je spoj s etilnom skupinom vezanom na N-1 atom dušika kinolonskog dijela molekule, prikazan na slici 36 (**60**). Sonogashira reakcija pripreme međuprodukata provedena je u smjesi acetonitrila i trietilamina (1:1) uz bis-trifenilfosfinpaladijev(II) klorid ($\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$) i bakrov(I) jodid na 50 °C. Reakcija dobivanja međuprodukta te strukturna formula finalnog makrolidnog produkta (**60**) prikazane su na slici 36.⁹⁷

3.4. Sinteza polimernih materijala

Iako je Sonogashira reakcija važna za pripravu prirodnih spojeva, također ima bitnu ulogu i u kemiji materijala. Alkinski supstrati omogućavaju sintezu razgranate mreže visoko konjugiranih π -sustava, što je bitno za elektrooptička i elektronska svojstva molekula. Razni poli(fenilenetileni) dobiveni su tzv. *one-pot* Sonogashira reakcijom nakon vezanja arilalkina i aril-jodida što je prikazano na slici 37.¹¹



Slika 37. Shematski prikaz nastajanja polimerizacijskog produkta korištenjem Sonogashira reakcije¹¹

§ 4. LITERATURNI IZVORI

1. K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.* **653** (2002) 46-49.
2. A. O. King, N. Yasuda, *Top. Organomet. Chem.* **9** (2005) 646-650.
3. A. O. King, N. Yasuda, *Top. Organomet. Chem.* **6** (2004) 205-245.
4. L. Cassar, *J. Organomet. Chem.* **93** (1975) 253-257.
5. H. A. Dieck, R. F. Heck, *J. Organomet. Chem.* **93** (1975) 259-263.
6. K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **16** (1975) 4467-4470.
7. R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Soc. Rev.* **40** (2011) 5084-5121.
8. C. C. C. Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem., Int. Ed.* **51** (1975) 5062-5085.
9. A. L. Kohnen, R. L. Danheiser, S. E. Denmark, X. Liu, *Org. Syn.* **84** (2007) 77-87.
10. R. M. Al-Zoubi, M. K. Al-Omari, W. K. Al-Jammal, M. J. Ferguson, *RSC Adv.* **10** (2020) 16366-16376.
11. R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **107** (2007) 874-922.
12. B. Panda, T. K. Sarkar, *Chem. Commun.* **46** (2010) 3131-3133.
13. R. R. Tykwinski, *Angew. Chem., Int. Ed.* **42** (2003) 1566-1568.
14. A. Jutand, S. Négri, A. Principaud, *Eur. J. Inorg. Chem.* **4** (2005) 631-635.
15. C. Amatore, A. Jutand, *J. Organomet. Chem.* **576** (1999) 254-278.
16. V. P. W. Bohm, W. A. Herrmann, *Eur. J. Org. Chem.* **200** (2000) 3679-3681.
17. L. Yin, J. Liebscher, *Chem. Rev.* **107** (2006) 133-173.
18. O. Vechorkin, D. Barmaz, V. Proust, X. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **131** (2009) 12078-12079.
19. C. Gonzalez-Arallano, A. Abad, A. Corma, H. Garcia, M. Iglesias, F. Sanchez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **46** (2007) 1536-1538.
20. A. Corma, R. Juarez, M. Boronat, F. Sanchez, M. Iglesias, H. Garcia, *Chem. Commun.* **47** (2011) 1446-1448.
21. G. Kyriakou, S. K. Beaumont, S. M. Humphrey, C. Antonetti, R. M. Lambert, *ChemCatChem* **2** (2010) 1444-1449.
22. S. K. Beaumont, G. Kyriakou, R. M. Lambert, *J. Am. Chem. Soc.* **132** (2010) 12246-12248.

23. M. Carril, A. Correa, C. Bolm, *Angew. Chem.* **120** (2008) 4940-4943.
24. T. Lauterbach, M. Livendahl, A. Rosellon, P. Espinet, A. M. Echavarren, *Org. Lett.* **12** (2010) 3006-3009.
25. L. G. Tolnai, Z. S. Gonda, Z. Novák, *Chem. – Eur. J.* **16** (2010) 11822-11826.
26. B. Panda, T. K. Sarkar, *Synthesis* **45** (2013) 817-829.
27. H. Doucet, J. Hierso, *Angew. Chem. Int. Ed.* **46** (2007) 834-871.
28. C. S. Consorti, F. R. Flores, F. Rominger, J. Dupont, *Adv. Synth. Catal.* **348** (2006) 133-141.
29. E. Negishi, L. Anastasia, *Chem. Rev.* **103** (2003) 1979-2017.
30. C. Pan, F. Luo, W. Wang, Z. Ye, J. Cheng, *Tetrahedron Lett.* **50** (2009) 5044-5046.
31. P. Venkatesan, J. Santhanalakshmi, *Langmuir* **26** (2010) 12225-12229.
32. D. Astruc, K. Heuzé, S. Gatard, D. Méry, S. Nlate, L. Plault, *Adv. Synth. Catal.* **347** (2005) 329-338.
33. K. Heuzé, D. Méry, D. Gauss, D. Astruc, *Chem. Commun.* **18** (2003) 2274-2275.
34. Y. Yang, T. Luh, *J. Org. Chem.* **68** (2003) 9870-9873.
35. M. R. Buchmeiser, T. Schareina, R. Kempe, K. Wurst, *J. Organomet. Chem.* **634** (2001) 39-46.
36. S. B. Park, H. Alper, *Chem. Commun.* **11** (2004) 1306-1307.
37. R. A. Gossage, H. A. Jenkins, P. N. Yadav, *Tetrahedron Lett.* **45** (2004) 7689-7691.
38. C. R. Eisnor, R. A. Gossage, P. N. Yadav, *Tetrahedron* **62** (2006) 3395-3401.
39. J. Gil-Moltó, C. Nójera, *Eur. J. Org. Chem.* **19** (2005) 4073-4081.
40. C. Sotiriou-Leventis, X. Wang, S. Mulik, A. Thangavel, N. Leventis, *Synth. Commun.* **38** (2008) 2285-2298.
41. M. Gazvoda, M. Virant, A. Pevec, D. Urankar, A. Bolje, M. Kočevár, J. Košmrlj, *Chem. Commun.* **52** (2016) 1571-1574.
42. C. M. Crudden, D. P. Allen, *Coord. Chem. Rev.* **248** (2004): 2247-2273.
43. R. A. Batey, M. Shen, A. J. Lough, *Org. Lett.* **4** (2002) 1411-1414.
44. E. Mas-Marzá, A. M. Segarra, C. Claver, E. Peris, E. Fernández, *Tetrahedron Lett.* **44** (2003) 6595-6599.
45. W. A. Herrmann, C. P. Reisinger, M. Spiegler, *J. Organomet. Chem.* **557** (1998) 93-96.
46. D. S. McGuinness, K. J. Cavell, *Organometallics* **19** (2000) 741-748.

47. F. Barrios-Landeros, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **127** (2005) 6944-6945.
48. D. Gelman, S. L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed.* **42** (2003) 5993-5996.
49. G. Adjabeng, T. Brenstrum, C. S. Frampton, A. J. Robertson, J. Hillhouse, J. McNulty, A. Capretta, *J. Org. Chem.* **69** (2004) 5082-5086.
50. T. Brenstrum, J. Clattenburg, J. Britten, S. Zavorine, J. Dyck, A. J. Robertson, J. McNully, A. Capretta, *Org. Lett.* **8** (2006) 103-105.
51. C. Amatore, A. Jutand, *Acc. Chem. Res.* **33** (2000) 314-321.
52. A. Soheili, J. Albaneze-Walker, J. A. Murry, P. G. Dormer, D. L. Hughes, *Org. Lett.* **5** (2003) 4191-4194.
53. M. Gazvoda, M. Virant, B. Pinter, J. Košmrlj, *Nat. Commun.* **9** (2018) Article number 4814.
54. A. Tougerti, S. Negri, A. Jutand, *Chem. – Eur. J.* **13** (2007) 666-676.
55. H. Plenio, *Angew. Chem., Int. Ed.* **47** (2008) 6954-6956.
56. B. M. Choudary, S. Madhi, M. L. Kantam, B. Sreedhar, Y. Iwasawa, *J. Am. Chem. Soc.* **126** (2004) 2292-2293.
57. T. Posset, J. Bumel, *J. Am. Chem. Soc.* **128** (2006) 8394-8395.
58. E. H. Niemela, A. F. Lee, I. J. S. Fairlamb, *Tetrahedron Lett.* **45** (2004) 3593-3595.
59. J. P. Stambuli, M. Buhl, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **124** (2002) 9346-9347.
60. P. Bertus, F. Fecourt, C. Bauder, P. Pale, *New J. Chem.* **28** (2004) 12-14.
61. U. Letinois-Halbes, P. Pale, S. Berger, *J. Org. Chem.* **70** (2005) 9185-9190.
62. M. Karak, L. A. Barbosa, G. C. Hargaden, *RSC Adv.* **4** (2014) 53442-53466.
63. X. Deng, N. S. Mani, *Org. Lett.* **8**, (2006) 269-272.
64. J. J. Lee, E. J. Corey, *Name Reactions for Homologation, Part 1*, Wiley New York, 2009.
65. J. C. Lopez, S. Valverde, A. Barrio, A. Pedregosa A. M. Gomez, *Tetrahedron Lett.* **45** (2004) 6307-6310.
66. D. Mery, K. Heuze, D. Astruc, *Chem. Commun.* **15** (2003) 1934–1935.
67. A. Dudnik, V. Gevorgyan, *Angew. Chem., Int. Ed.* **49** (2010) 2096-2098.
68. E. Tan, O. Quinonero, M. E. de Orbe, A. M. Echavarren, *ACS Catal.* **8** (2018) 2166-2172.
69. X. Li, G. Wu, X. Liu, Z. Zhu, Y. Huo, H. Jiang, *J. Org. Chem.* **82** (2017) 13003-13011.
70. A. Elangovan, Y. H. Wang, T. I. Ho, *Org. Lett.* **5** (2003) 1841-1844.

71. J. Gil-Moltó, C. Nájera, *Adv. Synth. Catal.* **348** (2006) 1874-1882.
72. A. H. Sandtorv, H. Bjørsvik, *Eur. J. Org. Chem.* **21** (2015) 4658-4666.
73. K. L. Wilson, A. R. Kennedy, J. Murray, B. Greatrex, C. Jamieson, A. J. B. Watson, *Beilstein J. Org. Chem.* **12** (2016) 2005-2011.
74. B. C. Hong, R. Y. Nimje, *Curr. Org. Chem.* **10** (2006) 2191-2225.
75. A. Rudi, M. Schleyer, Y. Kashman, *J. Nat. Prod.* **63** (2000) 1434-1436.
76. L. X. Shao, M. Shi, *J. Org. Chem.* **70** (2005) 8635-8637.
77. E. Shorter, *Benzodiazepines A Historical Dictionary of Psychiatry*, Oxford University Press, Oxford 2005, str. 41-42.
78. A. M. Washton, J. E. Zweben, *Treating Alcohol and Drug Problems in Psychotherapy Practice – Doing What Works*, Guilford Publications, New York, 2011, str 47.
79. D. Mujahidin, S. Doye, *Eur. J. Org. Chem.* **13** (2005) 2689-2693.
80. J. M. Pedersen, W. R. Bowman, M. R. J. Elsegood, A. J. Fletcher, P. J. Lovell, *J. Org. Chem.* **70** (2005) 10615-10618.
81. C. Corona B. K. Bryant J. B. Arterburn, *Org. Lett.* **8** (2006) 1883-1886.
82. J. Tulla-Puche, G. Barany, *Tetrahedron* **61** (2005) 2195-2201.
83. L. S. Bleicher, N. D. P. Cosford, A. Herbaut, J. S. McCallum, I. A. McDonald, *J. Org. Chem.* **63** (1998) 1109-1118.
84. D. X. Wang, H. Booth, N. Lerner-Marmarosh, T. S. Osdene, L. G. Abood, *Drug Dev. Res.* **45** (1998) 10-16.
85. Parkinson Study Group, *Neurology* **66** (2006) 408-410.
86. C. Enguehard-Gueiffier, F. Fauvelle, J.-C. Debouzy, A. Peinnequin, I. Thery, V. Dabouis, A. Gueiffier, *Eur. J. Pharm. Sci.* **24** (2005) 219-227.
87. K. F. Byth, J. D. Culshaw, S. Green, S. E. Oakes, A. P. Thomas, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **14** (2004) 2245-2248
88. G. Puerstinger, J. Paeshuyse, E. Declercq, J. Neyts, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **17** (2007) 390-393.
89. T. Biftu, D. Feng, M. Fisher, G.-B. Liang, X. Qian, A. Scribner, R. Dennis, S. Lee, P. A. Liberator, C. Brown, A. Gurnett, P. S. Leavitt, D. Thompson, J. Mathew, A. Misura, S. Samaras, T. Tamas, J. F. Sina, K. A. McNulty, C. G. McKnight, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **16** (2006) 2479-2483.

90. M. A. Ismail, R. K. Arafa, T. Wenzler, R. Brun, F. A. Tanious, W. D. Wilson, D. W. Boykin, *Bioorg. Med. Chem.* **16** (2008) 683-691.
91. K. S. Gudmundsson, B. A. Johns, *Org. Lett.* **5** (2003) 1369-1372.
92. K. S. Gudmundsson, B. A. Johns, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **17** (2007) 2735-2739.
93. J. T. Kuethe, A. Wong, I. W. Davies, *J. Org. Chem.* **69** (2004) 7752-7754.
94. R. C. F. Jones, P. Dimopoulos, S. C. Coles, M. E. Light, M. B. Hursthouse, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **15** (2000) 2331-2342.
95. M. Bakherad, H. Nasr-Isfahani, A. Keivanloo, N. Doostmohammadi, *J. Organomet. Chem.* **49** (2008) 3819-3822.
96. V. L. Budarin, P. S. Shuttleworth, J. H. Clark, R. Luque, *Curr. Org. Synth.* **7** (2010) 614-627.
97. M. Matanović Škugor, V. Štimac, I. Palej, Đ. Lugarić, H. Čipčić Paljetak, D. Filić, M. Modrić, I. Đilović, D. Gembarovski, S. Mutak, V. Eraković Haber, D. J. Holmes, Z. Ivezić-Schoenfeld, S. Alihodžić, *Bioorg. Med. Chem.* **18** (2010) 6547-6558.