

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10) **PL 245989 B1**

(12)

Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **441936**

(22) Data zgłoszenia: **2022.08.04**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2024.02.05 BUP 06/2024**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2024.11.12 WUP 46/2024**

(51) MKP:

C07C 13/32 (2006.01)

C07C 57/50 (2006.01)

C07C 51/347 (2006.01)

C07C 51/64 (2006.01)

(73) Uprawniony z patentu:

POLITECHNIKA WARSZAWSKA, Warszawa, PL

(72) Twórca(-y) wynalazku:

ARTUR KASPRZAK, Ożarów Mazowiecki, PL

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Oliwia Czarnocka, Warszawa, PL

(54) Tytuł:

Kwas 4-(sumanenyloetynylo)benzoesowy i sposób jego otrzymywania

PL 245989 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku jest kwas 4-(sumanenyloetynylo)benzoesowy i sposób jego otrzymywania.

Sumanen został pierwszy raz otrzymany w roku 2003 przez Sakurai'a i współpracowników (Sakurai, H.; Daiko, T.; Hirao, T. *Science* 2003, 301 (5641), 1878–1878). Od tej pory opracowano metody modyfikacji sumanenu w celu nadania mu nowych właściwości w kierunku potencjalnych zastosowań (Amaya, T.; Hirao, T. *Chem. Commun.* 2011, 47 (38), 10524; Saito, M.; Shinokubo, H.; Sakurai, H. *Mater. Chem. Front.* 2018, 2 (4), 635–661; Alvi, S.; Ali, R. *Beilstein J. Org. Chem.* 2020, 16, 2212–2259). Jednymi z najciekawszych zastosowań sumanenu jest jego użycie w roli receptora molekularnego (Kasprzak, A.; Kowalczyk, A.; Jagielska, A.; Wagner, B.; Nowicka, A. M.; Sakurai, H. *Dalton Trans.* 2020, 49 (29), 9965–9971; Kasprzak, A.; Sakurai, H. *Dalton Trans.* 2019, 48 (46), 17147–17152; Kasprzak, A.; Sakurai, H. *Chem. Commun.* 2021, 57 (3), 343–346) lub bloku budulcowego materiałów funkcjonalnych, np. materiałów porowatych (Hisaki, I.; Toda, H.; Sato, H.; Tohnai, N.; Sakurai, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56 (48), 15294–15298; Yakiyama, Y.; Hasegawa, T.; Sakurai, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2019, 141 (45), 18099–18103).

W literaturze chemicznej pokazano, że typ połączenia pomiędzy szkieletem sumanenu a wprowadzonym podstawnikiem (np. ugrupowaniem aromatycznym) istotnie wpływa na właściwości fotofizyczne otrzymywanych pochodnych (Ngamsomprasert, N.; Panda, G.; Higashibayashi, S.; Sakurai, H. *J. Org. Chem.* 2016, 81 (23), 11978–11981; Amaya, T.; Mori, K.; Wu, H.-L.; Ishida, S.; Nakamura, J.; Murata, K.; Hirao, T. *Chem. Commun.* 2007, No. 19, 190–21904). Pożądane jest zapewnienie komunikacji elektronowej (π -sprzężenia) w obrębie całej cząsteczki. W tym celu, sumanen można modyfikować podstawnikami organicznymi poprzez bezpośrednie tworzenie wiązań węgiel-węgiel, korzystnie poprzez tworzenie wiązań nienasyconych (wiązanie podwójne lub potrójne węgiel-węgiel). Za literaturą chemiczną można stwierdzić, że jedną z najczęściej stosowanych metod tworzenia wiązań węgiel-węgiel jest reakcja Suzuki-Miyaury. Modyfikacja sumanenu na drodze reakcji Suzuki-Miyaury została wcześniej opisana w literaturze chemicznej (Amaya, T.; Hirao, T. *Chem. Rec.* 2015, 15 (1), 310–321; Hisaki, I.; Toda, H.; Sato, H.; Tohnai, N.; Sakurai, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56 (48), 15294–15298; Toda, H.; Yakiyama, Y.; Shoji, Y.; Ishiwari, F.; Fukushima, T.; Sakurai, H. *Chem. Lett.* 2017, 46 (9), 1368–1371; Shrestha, B. B.; Higashibayashi, S.; Sakurai, H. *Beilstein J. Org. Chem.* 2014, 10, 841–847; Amaya, T.; Nakata, T.; Hirao, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131 (31), 10810–10811). Co ciekawe, pomimo ogólnej wiedzy, że jodki arylowe są bardziej reaktywne w reakcji sprzęgania w porównaniu z odpowiednimi bromkami aryłowymi, w przeważającej liczbie przykładów modyfikacji sumanenu na drodze reakcji Suzuki-Miyaury, w roli substratu jest stosowany bromosumanen a nie jodosumanen.

Tak jak wspomniano powyżej, w celu zapewnienia komunikacji elektronowej (π -sprzężenia) w obrębie całej cząsteczki (modyfikowanego sumanenu) pożądane jest tworzenie wiązań nienasyconych (wiązanie podwójne lub potrójne węgiel-węgiel) pomiędzy sumaneniem a wprowadzonym podstawnikiem organicznym. Reakcja sprzęgania Sonogashiry, skutkująca wprowadzeniem do cząsteczek łącznika typu akinowego (wiązanie potrójne węgiel-węgiel), jest korzystną w tym celu metodą. W literaturze chemicznej brak jest przykładów dokładnego opisanie metody modyfikacji sumanenu na drodze reakcji sprzęgania Sonogashiry. Z tego powodu, w literaturze chemicznej nie są znane pochodne sumanenu modyfikowane na drodze sprzęgania Sonogashiry, które zawierałyby grupy funkcyjne nadające sumanenowi nowe właściwości i umożliwiające dalszą rozbudowę strukturalną szkieletu sumanenu w celu potencjalnych zastosowań.

Istnieje zatem potrzeba opracowania nowych metod modyfikacji sumanenu na drodze reakcji sprzęgania, w szczególności metod, które zachodzą w łagodnych warunkach, są selektywne i wydajne oraz pozwalają na zapewnienie sprzężenia elektronowego w obrębie całej cząsteczki, tak jak ma to miejsce w przypadku sprzęgania Sonogashiry. Dodatkowo, pożądane jest nie tylko zapewnienie komunikacji elektronowej (π -sprzężenia) w obrębie całej cząsteczki modyfikowanego sumanenu, ale również jednoczesne wprowadzenie na powierzchnię sumanenu możliwie łatwą metodą grup funkcyjnych umożliwiających dalszą modyfikację, np. grup karboksylowych.

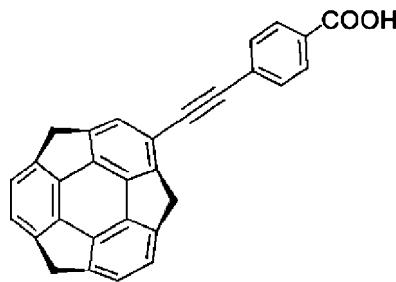
Wiadome jest, że synteza pochodnych sumanenu wymaga zastosowania odpowiednich warunków reakcji, różniących się znacznie od procedur stosowanych w modyfikacji prostych związków aromatycznych, przy czym dobór odpowiednich warunków syntezy pochodnych sumanenu otrzymanych na drodze sprzęgania Sonogashiry nie jest oczywisty dla znawcy w dziedzinie. Po drugie, dla znawcy w dziedzinie nie jest oczywista możliwość zastosowania niezabezpieczonych pochodnych, np. kwasów

karboksylowych zamiast odpowiadających im estrów, w procesie modyfikacji sumanenu na drodze reakcji Sonogashiry.

Celem wynalazku jest opracowanie selektywnego, łatwego i wydajnego sposobu otrzymywania pochodnej sumanenu w jednoetapowej reakcji sprzęgania Sonogashiry.

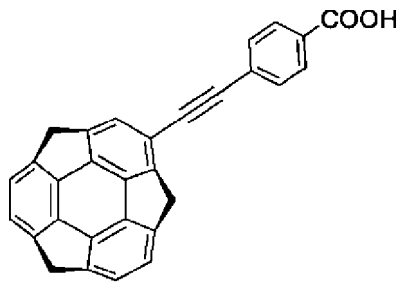
Nieoczekiwanie okazało się, kwas 4-(sumanenyloetynylo)benzoesowy można selektywnie, łatwo i wydajnie otrzymać w jednoetapowej reakcji sprzęgania Sonogashiry stosując łatwo dostępne reagenty, łagodne warunki reakcji i bez konieczności stosowania zabezpieczonych pochodnych kwasu 4-etynylobzoesowego w roli substratu.

Przedmiotem wynalazku jest kwas 4-(sumanenyloetynylo)benzoesowy o wzorze 1.



wzór 1

Kolejnym przedmiotem wynalazku jest sposób otrzymywania kwasu 4-(sumanenyloetynylo)benzoesowego o wzorze 1



wzór 1

charakteryzujący się tym, że przygotowuje się mieszaninę halogenosumanenu, katalizatora palladowego(II), jodku miedzi(I) w trietyloaminie, następnie mieszaninę ogrzewa się w temperaturze od 35 do 60°C przez 15–30 minut w atmosferze gazu obojętnego, po czym dodaje się roztwór kwasu 4-etynylobzoesowego w mieszaninie tetrahydrofuranu i trietyloaminy lub *N,N*-dimetyloformamidu i trietyloaminy, następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się przez 12–24 godziny w temperaturze od 35 do 60°C w atmosferze gazu obojętnego, po czym do mieszaniny dodaje się roztwór kwasu solnego a uzyskany osad wydziela się z mieszaniny reakcyjnej na drodze ekstrakcji, a czysty produkt wyodrębnia się na drodze chromatografii kolumnowej.

Korzystnie halogenosumanen jest wybrany spośród bromosumanenu i jodosumanenu. Korzystnie halogenosumanen stanowi jodosumanen.

Korzystnie katalizator palladowy(II) jest wybrany spośród chlorku bis(trifenylfosfino)palladu(II) i chlorku [1,1'-bis-(difenylfosfino)ferroceno]palladu(II). Korzystnie katalizator palladowy(II) stanowi chlorek bis(trifenylfosfino)palladu(II).

Korzystnie rozpuszczalnikiem kwasu 4-etynylobzoesowego jest mieszanina tetrahydrofuranu i trietyloaminy w stosunku objętościowym od 1:2 do 2:1. Korzystnie rozpuszczalnikiem kwasu 4-etynylobzoesowego jest mieszanina tetrahydrofuranu i trietyloaminy w stosunku objętościowym 2:1.

Korzystnie rozpuszczalnikiem kwasu 4-etynylobzoesowego jest mieszanina *N,N*-dimetyloformamidu i trietyloaminy w stosunku objętościowym od 1:2 do 2:1. Korzystnie rozpuszczalnikiem kwasu 4-etynylobzoesowego jest mieszanina *N,N*-dimetyloformamidu i trietyloaminy w stosunku objętościowym 2:1.

Korzystnie temperatura reakcji wynosi 50°C.

Korzystnie halogenosumanen, katalizator palladowy(II), jodek miedzi(I) i kwas 4-etynylobzoesowy stosuje się w proporcji 1 : 0,1 : 0,05 : 1,5.

Korzystnie stężenie roztworu kwasu solnego wynosi $1 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$.

Zaletą sposobu według wynalazku jest możliwość uzyskania kwasu 4-(sumanenylotynylo)benzoesowego, w której ugrupowanie kwasu benzoesowego jest połączone ze szkieletem sumanenu za pomocą wiązania potrójnego zapewniającego korzystną komunikację elektronową pomiędzy jednostkami budulcowymi cząsteczki, w jednym etapie i z dobrą wydajnością, bez konieczności stosowania w syntezie zabezpieczonej pochodnej kwasu 4-etynylobenzoesowego, np. w postaci estru. Prowadzenie sposobu według wynalazku jest jednoetapowe a dzięki zastosowaniu odpowiedniej mieszaniny rozpuszczalników, temperatury reakcji i odpowiedniej pochodnej halogenosumanenu proces syntezy jest wydajny i wysoce selektywny.

Wynalazek ilustrują następujące przykłady wykonania

Przykład 1

Mieszaninę jodosumanenu (2-jodo-4,7-dihydro-1H-tricyklopenta[def,jkl,pqr]trifenylenu; 10,0 mg, 0,026 mmol, 1 równ.), chlorku bis(trifenylfosfino)palladu(II) (1,8 mg, 0,0026 mmol, 0,1 równ.) i jodku miedzi(I) (0,3 mg, 0,0013 mmol, 0,05 równ.) w trietyloaminie (2 ml) ogrzewa się w temperaturze 50°C przez 15 minut w atmosferze gazu obojętnego. Następnie, w atmosferze argonu dodaje się roztwór kwasu 4-etynylobenzoesowego (5,0 mg, 0,040 mmol, 1,5 równ.) w tetrahydrofuranie (2 ml) i trietyloaminie (1 ml). Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze 50°C przez 24 godziny w atmosferze gazu obojętnego. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się roztwór kwasu solnego o stężeniu $1 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ (20 ml). Mieszaninę ekstrahuje się chlorkiem metylenu (2x15 ml), octanem etylu (1x20 ml), przemywa solanką, suszy bezwodnym siarczanem magnezu, odsącza na sączku karbowanym a roztwór zatęża. Czysty produkt wyodrębnia się na drodze chromatografii kolumnowej (SiO_2 ; 5% MeOH/ CH_2Cl_2). W wyniku reakcji otrzymuje się 7,5 mg produktu o wzorze 1 w postaci jasnobrażowego osadu. Wydajność reakcji wynosi 71%.

^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz, ppm), δ_{H} 7,98-7,96 (m, 2H), 7,67-7,66 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,25-7,21 (m, 4H), 4,87 (d, $J = 20.3 \text{ Hz}$, 1H), 4,76-4,70 (2xd, $2x J = 20.0 \text{ Hz}$, 2H), 3,71 (d, $J = 20.3 \text{ Hz}$, 1H), 3,62 (d, $J = 20.0 \text{ Hz}$, 1H), 3,56 (d, $J = 20.0 \text{ Hz}$, 1H).

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz, ppm), 166,9, 151,4, 149,5, 149,2, 149,1 (2C), 148,6, 148,4, 148,3, 148,2, 147,5, 147,4, 147,3, 131,5 (2C), 130,0, 129,6 (2C), 126,9, 126,5, 124,6, 124,5, 124,0, 123,9, 116,7, 91,5, 90,2, 41,5, 41,7, 41,3.

HRMS (ESI): obliczono dla wzoru: $\text{C}_{30}\text{H}_{17}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+ = 409,1223$, oznaczono: m/z 409,1228.

R_f (5% MeOH/ CH_2Cl_2) = 0,28.

Przykład 2

Mieszaninę bromosumanenu (2-bromo-4,7-dihydro-1H-tricyklopenta[def,jkl,pqr]trifenylenu; 8,9 mg, 0,026 mmol, 1 równ.), chlorku bis(trifenylfosfino)palladu(II) (1,8 mg, 0,0026 mmol, 0,1 równ.) i jodku miedzi(I) (0,3 mg, 0,0013 mmol, 0,05 równ.) w trietyloaminie (2 ml) ogrzewa się w temperaturze 50°C przez 15 minut w atmosferze gazu obojętnego. Następnie, w atmosferze argonu dodaje się roztwór kwasu 4-etynylobenzoesowego (5,0 mg, 0,040 mmol, 1,5 równ.) w tetrahydrofuranie (2 ml) i trietyloaminie (1 ml). Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze 50°C przez 24 godziny w atmosferze gazu obojętnego. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się roztwór kwasu solnego o stężeniu $1 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ (20 ml). Mieszaninę ekstrahuje się chlorkiem metylenu (2x15 ml), octanem etylu (1x20 ml), przemywa solanką, suszy bezwodnym siarczanem magnezu, odsącza na sączku karbowanym a roztwór zatęża. Czysty produkt wyodrębnia się na drodze chromatografii kolumnowej (SiO_2 ; 5% MeOH/ CH_2Cl_2). W wyniku reakcji otrzymuje się 2,7 mg produktu o wzorze 1 w postaci jasnobrażowego osadu. Wydajność reakcji wynosi 25%.

Przykład 3

Mieszaninę jodosumanenu (2-jodo-4,7-dihydro-1H-tricyklopenta[def,jkl,pqr]trifenylenu; 10,0 mg, 0,026 mmol, 1 równ.), chlorku bis(trifenylfosfino)palladu(II) (1,8 mg, 0,0026 mmol, 0,1 równ.) i jodku miedzi(I) (0,3 mg, 0,0013 mmol, 0,05 równ.) w trietyloaminie (2 ml) ogrzewa się w temperaturze 50°C przez 15 minut w atmosferze gazu obojętnego. Następnie, w atmosferze argonu dodaje się roztwór kwasu 4-etynylobenzoesowego (5,0 mg, 0,040 mmol, 1,5 równ.) w tetrahydrofuranie (2 ml) i trietyloaminie (1 ml). Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze 35°C przez 24 godziny w atmosferze gazu obojętnego. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się roztwór kwasu solnego o stężeniu $1 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$ (20 ml). Mieszaninę ekstrahuje się chlorkiem metylenu (2x15 ml), octanem etylu (1x20 ml), przemywa solanką, suszy bezwodnym siarczanem magnezu, odsącza na sączku karbowanym a roztwór zatęża. Czysty produkt wyodrębnia się na drodze chromatografii kolumnowej (SiO_2 ; 5%

MeOH/CH₂Cl₂). W wyniku reakcji otrzymuje się 6,4 mg produktu o wzorze 1 w postaci jasnobrązowego osadu. Wydajność reakcji wynosi 61%.

Przykład 4

Mieszaninę jodosumanenu (2-jodo-4,7-dihydro-1H-tricyklopenta[def,jkl,pqr]trifenylenu; 10,0 mg, 0,026 mmol, 1 równ.), chlorku bis(trifenylfosfino)palladu(II) (1,8 mg, 0,0026 mmol, 0,1 równ.) i jodku miedzi(I) (0,3 mg, 0,0013 mmol, 0,05 równ.) w trietyloaminie (2 ml) ogrzewa się w temperaturze 50°C przez 15 minut w atmosferze gazu obojętnego. Następnie, w atmosferze argonu dodaje się roztwór kwasu 4-etynylobenzoowego (5,0 mg, 0,040 mmol, 1,5 równ.) w *N,N*-dimetyloformamidzie (2 ml) i trietyloaminie (1 ml). Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze 60°C przez 24 godziny w atmosferze gazu obojętnego. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się roztwór kwasu solnego o stężeniu 1 mol·dm⁻³ (20 ml). Mieszaninę ekstrahuje się chlorkiem metylenu (2x15 ml), octanem etylu (1x20 ml), przemywa solanką, suszy bezwodnym siarczanem magnezu, odsącza na sączku karbowanym a roztwór zatęża. Czysty produkt wyodrębnia się na drodze chromatografii kolumnowej (SiO₂; 5% MeOH/CH₂Cl₂). W wyniku reakcji otrzymuje się 7,0 mg produktu o wzorze 1 w postaci jasnobrązowego osadu. Wydajność reakcji wynosi 67%.

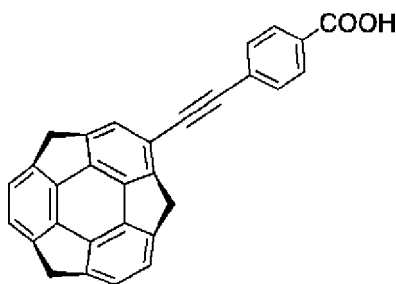
Przykład 5

Mieszaninę jodosumanenu (2-jodo-4,7-dihydro-1H-tricyklopenta[def,jkl,pqr]trifenylenu; 10,0 mg, 0,026 mmol, 1 równ.), chlorku [1,1'-bis-(difenylofosfino)ferroceno]palladu(II) (1,9 mg, 0,0026 mmol, 0,1 równ.) i jodku miedzi(I) (0,3 mg, 0,0013 mmol, 0,05 równ.) w trietyloaminie (2 ml) ogrzewa się w temperaturze 50°C przez 15 minut w atmosferze gazu obojętnego. Następnie, w atmosferze argonu dodaje się roztwór kwasu 4-etynylobenzoowego (5,0 mg, 0,040 mmol, 1,5 równ.) w tetrahydrofuranie (2 ml) i trietyloaminie (1 ml). Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w temperaturze 50°C przez 24 godziny w atmosferze gazu obojętnego. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodaje się roztwór kwasu solnego o stężeniu 1 mol·dm⁻³ (20 ml). Mieszaninę ekstrahuje się chlorkiem metylenu (2x15 ml), octanem etylu (1x20 ml), przemywa solanką, suszy bezwodnym siarczanem magnezu, odsącza na sączku karbowanym a roztwór zatęża. Czysty produkt wyodrębnia się na drodze chromatografii kolumnowej (SiO₂; 5% MeOH/CH₂Cl₂). W wyniku reakcji otrzymuje się 6,4 mg produktu o wzorze 1 w postaci jasnobrązowego osadu. Wydajność reakcji wynosi 62%.

Przedmiotowy związek o wzorze 1 może mieć zastosowanie w chemii analitycznej jako receptor molekularny lub w chemii materiałowej i organicznej jako związek wyjściowy w syntezie funkcjonalnych związków organicznych zawierających szkielet sumanenu.

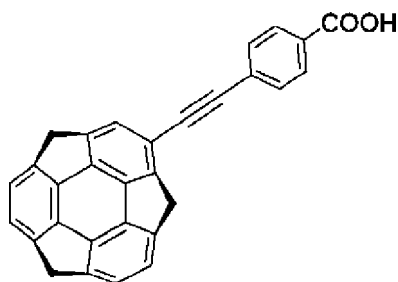
Zastrzeżenia patentowe

1. Kwas 4-(sumanenyloetynylo)benzoowy o wzorze 1



wzór 1

2. Sposób otrzymywania kwasu 4-(sumaneniloetynylo)benzoesowego o wzorze 1



wzór 1

znamienny tym, że przygotowuje się mieszaninę halogenosumanenu, katalizatora palladowego(II), jodku miedzi(I) w trietyloaminie, następnie mieszaninę ogrzewa się w temperaturze od 35 do 60°C przez 15–30 minut w atmosferze gazu obojętnego, po czym dodaje się roztwór kwasu 4-etynylobenzoesowego w mieszaninie tetrahydrofuranu i trietyloaminy lub *N,N*-dimetyloformamidu i trietyloaminy, następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się przez 12–24 godziny w temperaturze od 35 do 60°C w atmosferze gazu obojętnego, po czym do mieszaniny dodaje się roztwór kwasu solnego a uzyskany osad wydziela się z mieszaniny reakcyjnej na drodze ekstrakcji, a czysty produkt wyodrębnia się na drodze chromatografii kolumnowej.

3. Sposób według zastrzeżenia 2, **znamienny tym**, że halogenosumanen jest wybrany spośród bromosumanenu i jodosu
4. Sposób według zastrzeżenia 3, **znamienny tym**, że halogenosumanen stanowi jodosumanen.
5. Sposób według któregośkolwiek z zastrzeżeń 2 do 4, **znamienny tym**, że katalizator palladowy(II) jest wybrany spośród chlorku bis(trifenylfosfino)palladu(II) i chlorku [1,1'-bis-(difenylfosfino)ferroceno]palladu(II).
6. Sposób według zastrzeżenia 5, **znamienny tym**, że katalizator palladowy(II) stanowi chlorek bis(trifenylfosfino)palladu(II).
7. Sposób według któregośkolwiek z zastrzeżeń 2 do 6, **znamienny tym**, że rozpuszczalnikiem kwasu 4-etynylobenzoesowego jest mieszanina tetrahydrofuranu i trietyloaminy w stosunku objętościowym od 1:2 do 2:1.
8. Sposób według zastrzeżenia 7, **znamienny tym**, że rozpuszczalnikiem kwasu 4-etynylobenzoesowego jest mieszanina tetrahydrofuranu i trietyloaminy w stosunku objętościowym 2:1.
9. Sposób według któregośkolwiek z zastrzeżeń 2 do 8, **znamienny tym**, że rozpuszczalnikiem kwasu 4-etynylobenzoesowego jest mieszanina *N,N*-dimetyloformamidu i trietyloaminy w stosunku objętościowym od 1:2 do 2:1
10. Sposób według zastrzeżenia 9, **znamienny tym**, że rozpuszczalnikiem kwasu 4-etynylobenzoesowego jest mieszanina *N,N*-dimetyloformamidu i trietyloaminy w stosunku objętościowym 2:1.
11. Sposób według któregośkolwiek z zastrzeżeń 2 do 10, **znamienny tym**, że temperatura reakcji wynosi 50°C.
12. Sposób według któregośkolwiek z zastrzeżeń 2 do 11, **znamienny tym**, że halogenosumanen, katalizator palladowy(II), jodek miedzi(I) i kwas 4-etynylobenzoesowy stosuje się w proporcji 1 : 0,1 : 0,05 : 1,5.
13. Sposób według któregośkolwiek z zastrzeżeń 2 do 12, **znamienny tym**, że stężenie roztworu kwasu solnego wynosi 1 mol·dm⁻³.