

Etanolaren erabilera jasangarria biomolekulen eraldaketan

(EtOH as chemical feedstock toward the modification of biomolecules)

Carlota Girón-Elola, Paula Andrade-Sampedro, Arkaitz Correa*

Katalisi Jasangarria Ikerketa Taldea, Kimika Organikoa I Saila,
Kimika Fakultatea (UPV/EHU, Donostia)

LABURPENA: Artikulu honetan, Pd bidez katalizatutako zenbait konposatu fenoliko esaguratsuren C–H azetilazio gidatua aurkezten dugu, etanola errektibo kimiko gisa erabiliz. Metodo hau urarekin bateragarria da, erregioselektibitate auresangarria dauka eta fenol konplexuen eraldaketa ahalbidetzen du, hala nola tirosina duten peptidoak, estrogenoak eta beste farmako ezagun batzuk.

GAKO-HITZAK: etanola, azetilazioa, katalisia, fenolak, biomolekulak.

ABSTRACT: *We report a Pd-catalyzed directed C–H acetylation of a collection of relevant phenol-containing compounds with ethanol as chemical feedstock. This tagging technique is distinguished by its water compatibility, predictable regioselectivity and features the modification of intricate phenols, including tyrosine-containing peptides, estrogens and other top-selling pharmaceuticals.*

KEYWORDS: *ethanol, acetylation, catalysis, phenols, biomolecules.*

* **Harremanetan jartzeko/Corresponding author:** Arkaitz Correa, Kimika Organikoa I Saila, Kimika Fakultatea, Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU), Tolosa Hiribidea, 72 20018 Donostia-Gipuzkoa).  <https://orcid.org/0000-0002-9004-3842>, arkaitz.correa@ehu.eus

Nola aipatu/How to cite: Girón-Elola, Carlota; Andrade-Sampedro, Paula; Correa, Arkaitz (2025). «Etanolaren erabilera jasangarria biomolekulen eraldaketan», *Ekaia*, 48, 2025, DOI: <https://doi.org/10.1387/ekaia.27329>

Jasoa: martxoak 03, 2025; Onartua: maiatzak 06, 2025

ISSN 0214-9001-eISSN 2444-3225 / © UPV/EHU Press

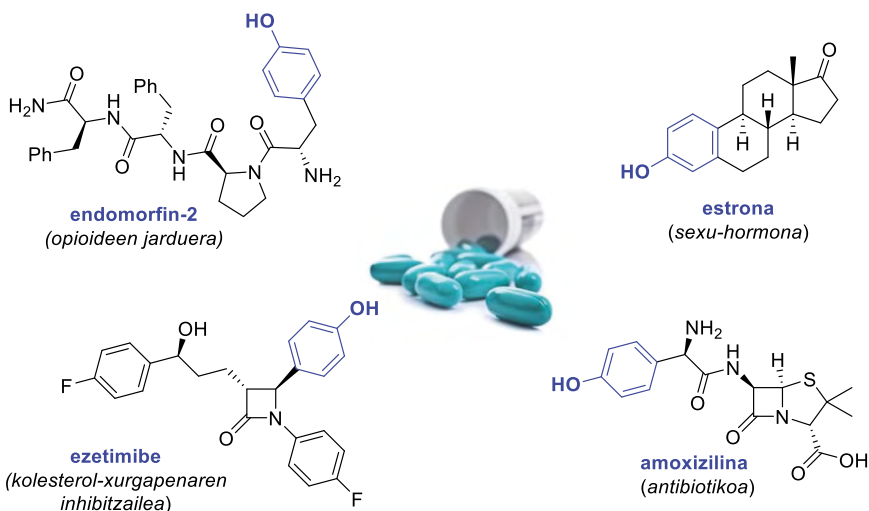


Lan hau Creative Commons Aitortu-EzKomertziala-PartekatuBerdin 4.0 Nazioartekoa lizentzia baten mende dago

1. SARRERA

1.1. Kimika Jasangarria

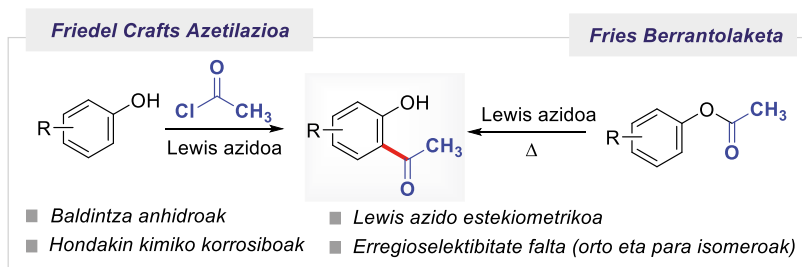
Anastas eta Warner-ek 1998an «Kimika Berdearen 12 Printzipioak» ezarri zituztenetik, garapen jasangarria oinarritzko helburua bihurtu da prozesu sintetiko berriak diseinatzean [1]. Ondorioz, azken hamarkadetan ugaritu egin dira konposatu kimiko finak eta komertzialak ekoizteko prozedura seguru eta jasangarriagoak. Bereziki, askotariko karbono-iturri berriztagarriak erabiltzea funtsezko helburua bihurtu da kimika organikoaren esparruan. Adibidez, etanola (EtOH) baliabide merkea, ugaria (urtero 85 milioi tonatik gorako ekoizpena dauka) eta berriztagarria den arren, normalean disolbatzaile moduan erabiltzen da soilik; izan ere, etanola C–C loturak sortzeko erabili ahal izatea ez da oraindik ezaguna. 2017. urtean BASF enpresak egindako inkesta baten arabera [2], konposatu organikoak ekoizteko erabilitako karbono-iturrien 20,8 milioi tonetatik soilik % 13 zetorren iturri berriztagarrietatik; gainerakoaren % 76 petrolio gordinetik, % 10 gas naturaletik eta % 1 ikatzetik zetozen. Horren ondorioz, etanola C₂ karbono-iturri gisa erabiltzeak hainbat abantaila ekar ditzake garapen jasangarriarako. Artikulu honetan, etanolaren erabilera sintetikoa aurkezteaz gain, haren bitartez fenolez osatutako biomolekulen azilazioa gauzatzeko garatu den teknika berri baten deskribapena egiten da, Pd-katalizatzaile bat erabiliz [3].



1. irudia. Fenola duten molekula bioaktiboak.

1.2. Fenolen garrantzia

Fenolaren presentzia oso nabarmena da produktu natural askoren egituraren barruan; ongarrietan, sendagaietan, tindagaietan eta konposatu aromatikoetan aurki dezakegu, beste tokiak beste (1. irudia). Adibidez, tiro-sina izeneko aminoazidoak, estrogenoak eta amoxizilina antibiotikoak, besteak beste, fenol bat daukate haien egitura [4]. Ondorioz, kimika organikoaren alorrean, garrantzi handiko erronka da fenol deribatuen konplexutasun molekularra handitzeko tresna sintetiko berriak garatzea. Friedel-Crafts azetilazioa fenolen funtzionalizaziorako metodo erabilgarrienetako bat da (1. eskema). Era berean, Fries berrantolaketa *orto*-hidroxi aril zetonak lortzeko alternatiba bat da, dagokien O-azilatutako fenolen bidez. Erreakzio hauek industria mailan oso ezagun eta erabiliak izan arren, ondorio kaltegarriak sortzen dituzte erregioselektibitate maila baxuak, azetil kloruro kopuru handien erabilerak eta halogenatutako Lewis azido hondakinen sorrerak [5]. Hori dela eta, beharrezkotzat har daiteke fenolen azetilazio praktikorako prozesu berritzaileak garatzea, jasangarriagoak diren erreaktiboak erabiliz eta erregioselektibitatea lortuz. Izan ere, azetil taldea funtzio-talde baliagarria da ligazio kimikoaren esparruan. Gainera, argitaratutako azken ikerketen arabera, aminoazido sekuentzietan azetil taldeen presentzia oso baliagarria izan daiteke antigorputz-droga konjugatuak sortzeko, oxima loturaren bidez.[6]

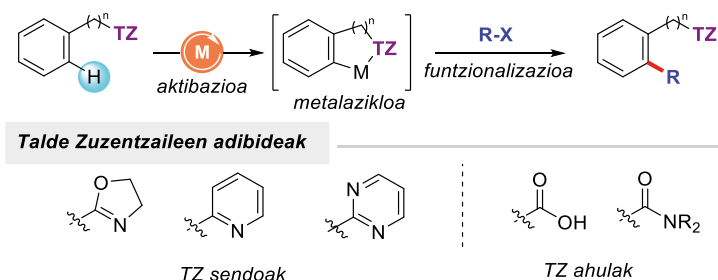


1. eskema. Fenolen azetilazio klasikoak.

1.3. C–H funtzionalizazioa

C–H funtzionalizazioaren esparruak zeharo aldatu du analisi erretrosintetikoaren ikuspegia. Teknika honen oinarria da C–H loturak puskatu eta haiek beste talde funtzionalekin edota molekulekin ordezkatzeta. C–H loturak konposatu organikoen osagai nagusiak izanik, konposatuaren dibertsifikaziorako askotariko aukerak eskaintzen dituzte eta, ondorioz, C–H loturen aktibazioa sintesi organikoaren tresna modernoa izatera pasatu da [7]. Erreakzio hauek ekonomia atomiko handiko prozesuak dira; izan ere, ez

da funtzio-talde baten presentzia behar erreakzioa gerta ahal izan dadin. C–H loturak aktibatzeke metodoen artean oso ezagunak eta erabilgarriak dira Lewis base den talde bat erabiltzen dutenak. Base honi talde zuzentzaile (TZ) deritzo, «directing group» ingelesez (2.eskema). Hura metal katalizatzaile batekin koordinatzen denean, osatutako konplexuak C–H lotura espezifiko baten aktibazio energia-maila apaltzen du eta, horrela, C–H lotura horren apurketa erraztu. Oro har, osatutako bost edo sei atomoko metalazikloa TZarekiko *orto* posizioan dagoen C–H lotura aktibatzen du. Hala ere, *meta* eta *para* posizioak aktibatzeke metodoak ere garatu dira. [8]



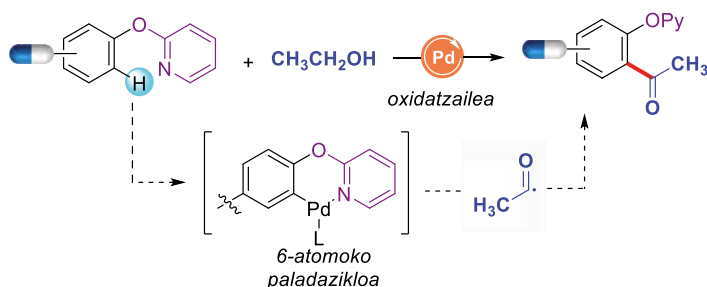
2. eskema. C–H funtzionalizazio gidatua.

Azken urteotan, metalek katalizatutako fenolen C(sp²)–H funtzionalizazio ugari argitaratu dira, ohiko metodoak baino jasangarriagoak eta selektiboagoak direnak. Metodologia gehienak fenol egituraren elektroifaberastasunaz baliatzen dira eraztun aromatikoan elektroizaleak gehitzeko [9]. Aldiz, fenolen eta nukleozaleak diren taldeen arteko erreakzioa gerta dadin bestelako taktikak behar dira, hala nola funtzionalizazio gidatua. Azken honek nukleozaleen adizioa ahalbidetzen du C–H aktibazioaren bidez sortutako bitartekari organometalikoan. Azetilo taldearen kasuan, sortutako azil erradikalek izaera anfibilikoa erakusten duten arren, gehienbat nukleozaleak dira eta, ondorioz, bestelako errektibitatea izan dezakete Friedel-Crafts azetilazio klasikoan parte hartzen duten azilio espezieekin alderatuta [10].

1.4. Helburua

Gure taldeak paladioak katalizatutako tirosina deribatuen azilazioari buruz argitaratu dituen ikerketetan oinarrituta [11], lan honetan azetilazio-metodo bat deskribatuko dugu Pd-a katalizatzaile gisa erabiliz. Zehazki, aurreikusi genuen 2-piridil eter unitatea beharrezkoa zela aldehidoak azilo-iturri gisa erabiltzen direnean tirosinen funtzionalizazioaren kasuan *orto*-selektibitatea lortzeko. Artikulu honetan, fenolez osa-

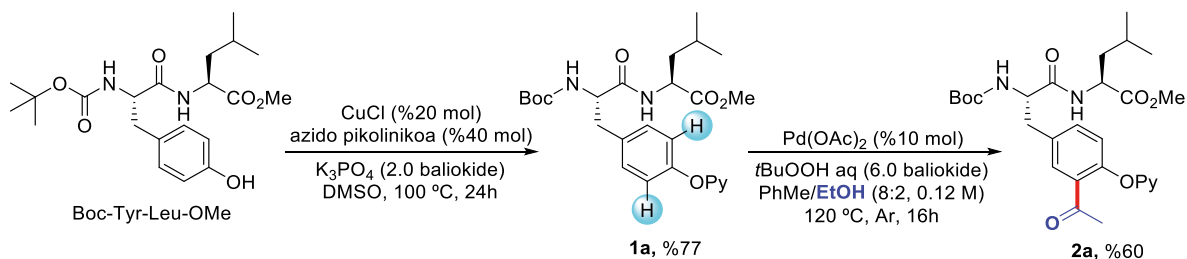
tutako beste hainbat konposaturen azetilazioa deskribatzen da, etanola azetilo iturri bezala erabiliz inguru oxidatzaileetan [3]. Hemen, halogenatu gabeko C iturrien bitartez konposatu fenolikoak azetilatzeko estrategia osagarri bat aurkeztzen dugu, merke eta seguruak diren erreaktiboak erabiliz tirosina duten peptidoei eta beste mota batzuetako farmakoei aplikatu dakiekena. 2-Piridil eter taldea TZ gisa erabiltzen denez, erregioselektibitatea guztiz kontrolatzen da erregioisomero bakarria eratzeko (3. eskema).



3. eskema. C–H azetilazio gidatua.

2. EMAITZAK ETA EZTABAIDA

Peptidoen eraldaketan egindako ikerketekin lotuta [12], EtOH-a azetilo-iturri berri gisa erabiltzeko aukera aztertu nahi izan genuen azetilazio-metodo jasangarri bat garatzeko helburuz. Prozesua ahalbidetuko zuten erreaktibo guztiak sakon aztertu ondoren, aurreikusitako azetilazioa bideragarria zela aurkitu genuen, erregioselektibitate eta etekin nabarmekin.



4. eskema. Dipeptido baten C–H azetilazio gidatua.

Tirosinaren eta beste konposatu fenolikoen C–H funtzionalizazioan izan duen arrakastaren ondorioz [11, 13], 2-piridileter unitatea TZ gisa aukeratu zen optimizazio-prozesua egiteko (4. eskema). **1a** Dipeptidoa substratu-eredu gisa erabiliz, Pd(OAc)₂ erreakzio hau ahalbidetzeko katalizatzaile optimoa zela erabaki zen, beste Pd iturri batzuk (PdCl₂, Pd(dba)₂ edo Pd(OPiv)₂) baino aktibitate katalitiko hobea erakutsi baitzuen [3a]. Bestalde, azil erradikalaren sorrerarako oxidazio-baldintza sendoak beharrezkoak zirenez, *tert*-butil hidroperoxidoaren ur disoluzio baten 6.0 baliokide nahitaezkoak zirela ondorioztatu zen. Probatutako oxidatzaileen artean (K₂S₂O₈, PIDA edo di-*tert*-butil peroxidoa), peroxido hau izan zen erreakzioa ahalbidetu zuen bakarra. Bestalde, EtOH-aren kopuru optimoa 25 baliokide zirela zehaztu zen. Izan ere, baliokide gutxiago erabiltzean edo EtOH-a disolbatzaile gisa erabiltzean erreakzioaren inhibizio partziala edo osoa gertatu zen. Era berean, disolbatzaileak funtsezko rola izan zuen optimizazio-prozesuan eta toluenoa nabarmendu zen probatutako beste disolbatzaileen gainetik. Garrantzitsua da azpimarratzea etekin on bat lortzeko tenperatura optimoa 120 °C-koa dela. Aire-atmosferapean erreakzioa etekin sintetiko baliagarriarekin gertatu zen arren (% 53), baldintza inerteak erabiltzean emaitza hobekak lortu ziren. Azkenik, TZaren izaerak erreakzioaren emaitzan eragin handia zuela egiaztatu genuen: erabilitako beste TZ batzuek, hala nola pirimidina eta karbamatoa, piridileterra baino askoz erreaktibitate baxuagoa erakutsi zuten. Gainera, TZrik gabe azetilazioa ezin dela gertatu ondorioztatu genuen.

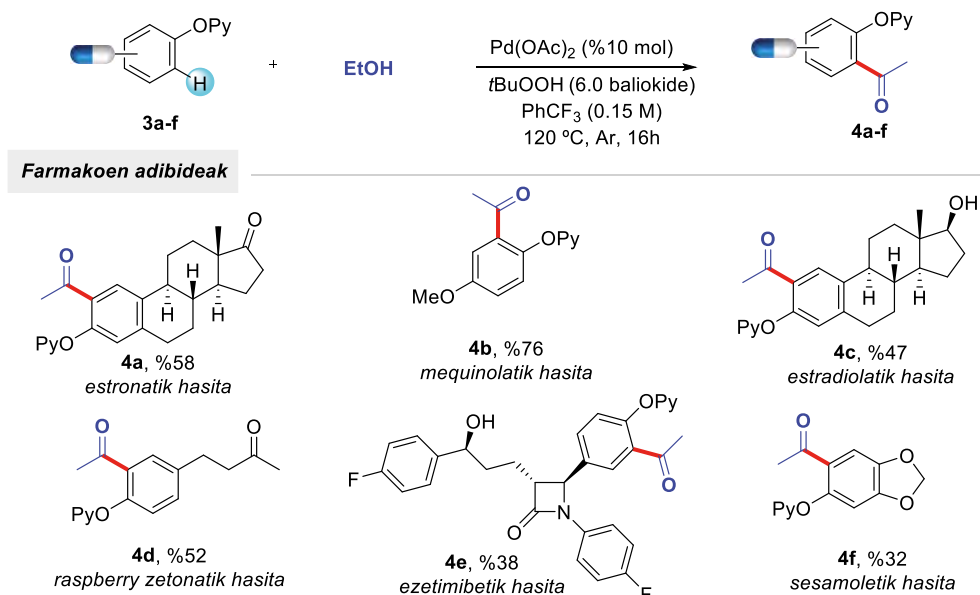
Haien aktibitate biologiko eta egonkortasun metaboliko nabarmenari esker, peptido ez-naturalek garrantzi handia dute kimika biologiko eta farmazia-industriaren alorretan. Hori dela eta, gure taldean peptido konplexuak dibertsifikatzeko metodologiaren garapenean kokatu dugu arreta azken urteetan. Gure azetilazio-metodorako erreakzio-baldintzak optimizatu ondoren, tamaina txikiko eta ertaineko peptidoen azetilazioa aztertu genuen.

Azpimarratzekoa da erreakzioa bateragarria izan zela Ala (**2b**), Tyr (**2c**), Ile (**2c**), Ser (**2d**), Glu (**2e**), Asp (**2f**) eta Arg (**2i**) bezalako aminoazidoak, beste askoren artean, zituzten peptidoekin, eta dagozkien peptido azetilatuak etekin moderatu eta onekin lortu zirela (5. eskema). Hala ere, kontuan hartu behar da oxidatzeko joera duten taldeak, hala nola aminak, alkoholak, azido karboxilikoak eta guanidina, babestu behar izan zirela. Bestalde, **2g** hexapeptidoa eta **2h** tetrapeptidoa ere etekin handiz azetilatu ziren. Peptido hauek garrantzi biologiko nabarmena dute neuromedina *N* eta endomorfina-2 biomolekulen sekuentzia osatzen dutelako. Gainera, erreakzioa gramoko eskalan egitea ere izan zen posible, etekin aipagarritz (% 62). Beraz, gure metodoak biomolekula konplexuen markaketan duen erabilgarritasun handia erakusten du ikerketa honek.



<https://doi.org/10.1387/ekaia.27329>

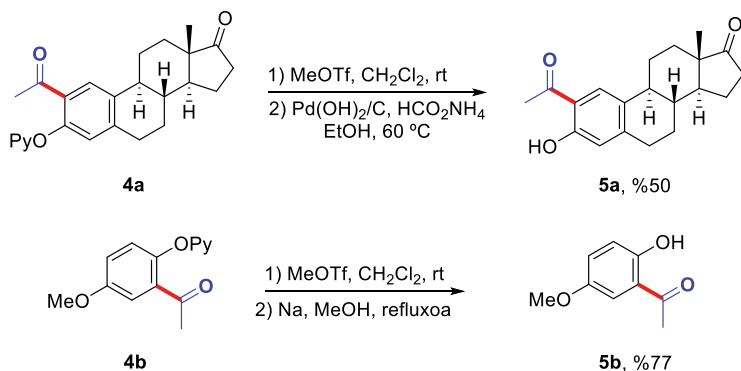
Emaitza hau ikusita, beste biomolekula eta farmako interesgarri batzuen eraldaketa egin genuen (6. eskema). Estrona bezalako estrogenoek hidroxiarilo egitura duten biomolekulen artean familia garrantzitsua osatzen duten arren, teknika gutxi aurki ditzakegu haien dibertsifikazio kimikorako. Horregatik, gure metodoa, estronaz gain, estradiol sexu-hormona **4c** azetilatzeko ere aplikatu genuen, nahiz eta hark bere egituran alkohol libre bat eduki. Bestalde, mequinol-a (**4b**, larruazalaren depigmentaziorako erabiltzen den konposatua), raspberry zetona (**4d**, osagarri dietetikoa), sesamol-a (**4f**, janari osagaia) eta konplexutasun kimiko handiko ezetimibe-a (**4e**, kolesterolaren xurgapenaren inhibitzailea) bezalako beste farmako batzuen *orto*-azetilazioa ere egin zen, selektiboki. Hau oso azpimarragarria da; *orto*-selektibitatea lortzea zaila izango litzateke Friedel-Crafts azetilazioa bezalako beste metodoak aplikatuta, haien egituran dauden funtzio-taldeen eraginagatik erregioisomero desberdinak lortuko liratekeelako. Emaitza hauek erakusten dute gure metodoak tolerantzia duela funtzio-talde askorekin, eta baita erabilgarritasuna duela hidroxiarilo konposatu konplexu askoren dibertsifikazio selektiborako.



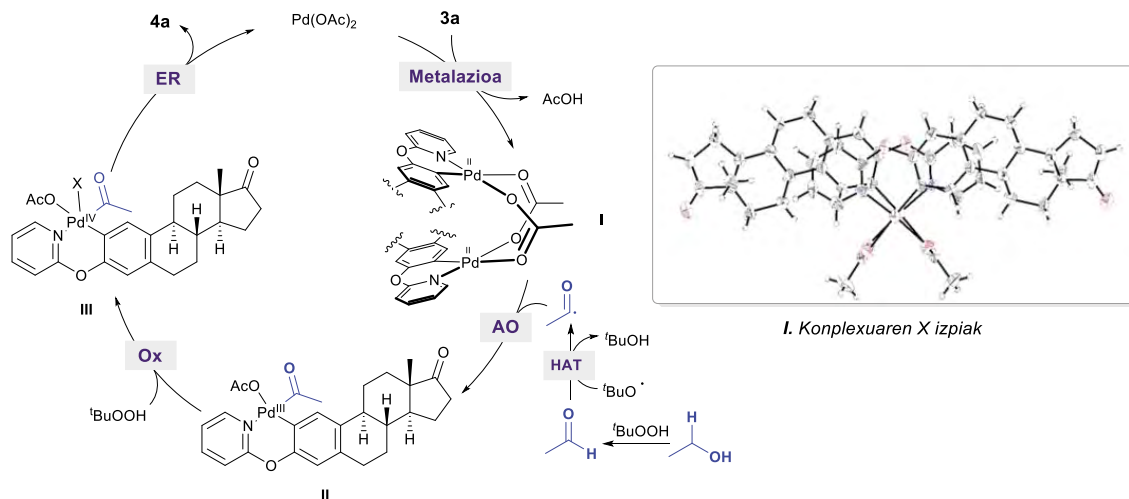
6. eskema. Farmakoen C–H azetilazio gidatua.

Molekula hauen guztien azetilazioa egin ondoren, azkeneko erronka TZa desbabestea izan zen. Hori maiz egin da hidroxiarilo sinpleetan, metil triflatoarekin eta sodioa duen disoluzio alkoholiko baten tratamendua-rekin. Hala ere, egitura konplexuko biomolekulen kasuan gehienetan ez

da arrakastatsua izan metodo honen aplikazioa. Horregatik, egitura sinplea duen mequinolaren kasuan, aurretik aipatutako baldintzak aplikatu ahal izan ziren, eta dagokion produktu fenolikoa (**5a**) % 77ko etekinarekin lortu. Guztiatik ere, konplexuagoa den estronaren kasuan, prozedura alternatibo bat erabili behar izan zen, metilazio/hidrogenazio sekuentzia batean oinarritua. Modu honetan, **5b** produktua % 50eko etekinaz lortu zen (7. eskema).



7. eskema. TZaren desbabespena.



8. eskema. Paladioaz katalizatutako azetilazio erreakzioaren proposamen mekanistikoa.

Kimika organiko sintetikoaren alorrean interes handia izan badu ere, erreakzio honetarako proposatu den mekanismoa hipotesi hutsa izan da orain arte. Horregatik, ikerketa sakon bat aurrera eramatea erabaki genuen, 8. eskeman azaltzen den mekanismoa proposatzera eraman gintuena. Erreakzioa Pd-aren koordinazioarekin hasiko litzateke eta ondoren *orto*-metalazioa gertatuko litzateke, **I**. konplexua osatzeko. Konplexu hau laborategian isolatu ahal izan genuen, eta xehetasun handiz karakterizatu ondoren ¹H-EMN eta X izpien bidez, 8. eskeman azaltzen den Pd konplexu dimerikoaren egitura duela zehaztu ahal izan genuen. Jarraian, etanolaren oxidaziotik *in situ* sortutako azetilo erradikal nukleozalearen adizio oxidatzailea gertatuko litzateke Pd(III) bitartekari bat osatzeko. Azken hau azkar oxidatuko litzateke erreakzio-baldintza oxidatzaileak kontuan hartuta, Pd(IV) espezie bat sortzeko. Azken bi bitartekari hauek monomero gisa adierazi diren arren, ikerketa gehiago behar dira haien izaera monomero edo dimerikoa zehazteko. Azkenik, azetilatatutako produktua eliminazio erreduzitzailaren bitartez lortuko litzateke.

Azpmarratzekoa da kontrol-esperimentu zenbaiten bidez ziurtasun handiz frogatzea lortu genuela **I**. konplexua azetilazio erreakzioaren bitartekari bat dela [3b]. Alde batetik, **I**. konplexua katalizatzaile gisa erabili genuenean **4a** produktu azetilatu % 43ko etekinarekin lortu genuen. Beste alde batetik, froga estekiometrikok egin genituen **I**. konplexua erreakzioaren substratu gisa erabiliz, eta **4a** produktua % 32ko etekinarekin lortu genuen.

4. ONDORIOAK

Laburbilduz, ikerketa honetan erakutsi egin dugu EtOH-ak duen erabilgarritasuna fenola duten peptidoak eta beste mota batzuetako farmako konplexuak modu jasangarrian eraldatzeko. Metodo hau eskalagarria da eta abantaila ugari ditu, hala nola ekonomikoa dela eta urarekin bateragarria dela. Gainera, erabilitako talde zuzentzailea oso erraz gehitu eta kentzen da. Ezaugarri hauen guztien ondorioz, Pd bidez katalizatutako azetilazio erreakzio hau tresna erabilgarria dela esan dezakegu, interes biologikoa duten konposatu ugari eraldatzeko.

ESKER ONAK

Egileek Ministerio de Ciencia e Innovación-i (PID2021-122889NB-I00, MCI/AEI/FEDER, UE) eta Eusko Jaurlaritzari (GV, IT1741-22) eskerrak eman nahi dizkiete. Halaber, egileek SGiker-i (UPV/EHU) laguntza teknikoa ere eskertu nahi diote. C.Girón-Elolak Ministerio de Universidades-i esker ona adierazten dio FPU laguntzagatik (FPU22/00522).

BIBLIOGRAFIA

- [1] ANASTAS, P. eta EGHBALI, N. 2010. «Green Chemistry: Principles and Practice». *Chem. Soc. Rev.*, **39**, 301.
- [2] MEYER, C. C., STAFFORD, N. P., CHENG, M. J. eta KRISCHE, M. J. 2021. «Ethanol: Unlocking an Abundant Renewable C2-Feedstock for Catalytic Enantioselective C–C Coupling». *Angew. Chem. Int. Ed.*, **60**, 10542.
- [3] (a) URRUZUNO, I., ANDRADE-SAMPEDRO, P. eta CORREA, A. 2021. «Late-Stage C–H Acylation of Tyrosine-Containing Oligopeptides with Alcohols». *Org. Lett.*, **23**, 7279. (b) GIRÓN-ELOLA, C. eta CORREA, A. 2024. «C–H Acylation as an Enabling Tool to Tag Phenolic Drugs». *Org. Chem. Front.*, **11**, 7235.
- [4] SCOTT, K. A., COX, P. B. eta NJARDARSON, J. T. 2022. «Phenols in Pharmaceuticals: Analysis of a Recurring Motif». *J. Med. Chem.*, **65**, 7044.
- [5] OHATA, J. 2024. «Friedel-Crafts reactions for biomolecular chemistry». *Org. Biomol. Chem.*, **22**, 3544.
- [6] JAMES, A. M., NORMAN, A. A. I., HOUGHTON, J. W., PRAG H. A., LOGAN, R., ANTROBUS, R., HARTLEY, R. C. and MURPHY, M. P. 2022. «Native chemical ligation approach to sensitively probe tissue acyl-CoA pools». *Cell Chem. Bio.*, **29**, 1232.
- [7] (a) ZHANG, L. eta RITTER, T. 2022. «Perspective on Late-Stage Aromatic C–H Bond Functionalization». *J. Am. Chem. Soc.*, **144**, 2399. (b) GUILLEMARD, L., KAPLANERIS, N., ACKERMANN, L. eta JOHANSSON, M. J. 2021. «Late-stage C–H functionalization offers new opportunities in drug discovery». *Nat. Rev. Chem.*, **5**, 522.
- [8] (a) DUTTA, U., MAITI, S. BHATTACHARYA, T. eta MAITI, D. 2021. «Arene diversification through distal C(sp²)–H functionalization». *Science*, **372**, eabd5992. (b) SAMBIAGIO, C., SCHÖNBAUER, D., BLIECK, R., DAO-HUY, T., POTOTSCHNIG, G., SCHAAF, T., WIESINGER, T., ZIA, M. F., WENDEL-DELDORF, J., BESSET, T., MAES, B. U. W., eta SCHNÜRCH, M. 2018. «A Comprehensive Overview of Directing Groups Applied in Metal-Catalysed C–H Functionalisation Chemistry». *Chem. Soc. Rev.*, **47**, 6603.
- [9] (a) BRUFANI, G., DI ERASMO, B., LI, C.-J. eta VACCARO, L. 2024. «Csp²–H functionalization of phenols: an effective access route to valuable materials via Csp²–C bond formation». *Chem. Sci.*, **15**, 3831. (b) HUANG, Z. eta LUMB, J.-P. 2019. «Phenol-Directed C–H Functionalization». *ACS Catal.*, **9**, 521.
- [10] (a) SAMONY, K. L. eta KIM, D. K. 2023. «Acetal Radicals: Synthetic Access and Applications». *ChemCatChem*, **15**, e202301091. (b) ZHANG, Y., ZHANG, Y., LIN, J. eta HUANG, H. 2023. «Radical acylation: concepts, synthetic applications and directions». *Org. Chem. Front.*, **10**, 1056.
- [11] SAN SEGUNDO, M. eta CORREA, A. 2020. «Site-Selective Aqueous C–H Acylation of Tyrosine-Containing Oligopeptides with Aldehydes». *Chem. Sci.*, **11**, 11531.

- [12] (a) ANDRADE-SAMPEDRO, P. eta CORREA, A. 2024. «Iron-Catalyzed Late-Stage Radical C–H Alkylamination of Phenol-Containing Drugs and Biomolecules». *Org. Lett.*, **26**, 8668. (b) GIRÓN-ELOLA, C., SASIAIN, I., SÁNCHEZ-FERNÁNDEZ, R., PAZOS, E. eta CORREA, A. 2023. «Site-Selective C–H Amination of Phenol-Containing Biomolecules». *Org. Lett.*, **25**, 4383. (c) ANDRADE-SAMPEDRO, P., MATXAIN, J. M. eta CORREA, A. 2022. «Ru-Catalyzed C–H Hydroxylation of Tyrosine-Containing Di- and Tripeptides toward the Assembly of L-DOPA Derivatives». *Adv. Synth. Catal.*, **364**, 2072. (d) GUERRERO, I. eta CORREA, A. 2020. «Cu-Catalyzed Site-Selective C(sp²)-H Radical Trifluoromethylation of Tryptophan-Containing Peptides». *Org. Lett.*, **22**, 1754; (e) SAN SEGUNDO, M. eta CORREA, A. 2019. «Pd-catalyzed site-selective C(sp²)-H radical acylation of phenylalanine containing peptides with aldehydes». *Chem. Sci.*, **10**, 8872.
- (a) LOU, S.-J., CHEN, Q., WNAG, Y.-F., XU, D.-Q., DU, X.-H., HE, J.-Q., MAO, Y.-J. eta XU, Z.-Y. 2015. «Selective C–H Bond Fluorination of Phenols with a Removable Directing Group: Late-Stage Fluorination of 2-Phenoxyl Nicotinate Derivatives». *ACS Catal.*, **5**, 2846. (b) CHU, J.-H., CHEN, S.-T., CHIANG, M.-F. eta WU, M.-J. 2015. «Palladium-Catalyzed Direct Ortho Aroylation of 2-Phenoxypyridines with Aldehydes and Catalytic Mechanism Investigation». *Organometallics*, **34**, 953. (c) LIU, B., JIANG, H.-Z. eta SHI, B.-F. 2014. «Palladium-Catalyzed Oxidative Olefination of Phenols Bearing Removable Directing Groups under Molecular Oxygen» *J. Org. Chem.*, **79**, 1521. (d) YAO, J., FENG, R., WU, Z., LIU, Z. eta ZHANG, Y. 2013. «Palladium-Catalyzed Decarboxylative Coupling of α -Oxocarboxylic Acids with C(sp²)-H of 2-Aryloxy pyridines» *Adv. Synth. Catal.*, **355**, 1517.