

PROCES SAMO-DYSPROPORCJONOWANIA ENANCJOMERÓW PODCZAS CHROMATOGRAFII KOLUMNOWEJ

SELF-DISPROPORTIONATION OF ENANTIOMERS VIA COLUMN CHROMATOGRAPHY

**Alicja Wzorek^{1,*}, Magdalena Kwiatkowska¹,
Mariusz Urbaniak¹, Barbara Gawdzik¹**

*¹Instytut Chemii, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach,
ul. Uniwersytecka 7, 25-406 Kielce
e-mail: awzorek@ujk.edu.pl

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Podstawy teoretyczne SDE

1.1. Definicja i terminologia stosowana w badaniach SDE

1.2. Podstawy fizykochemiczne SDE w warunkach chromatograficznych

2. Proces SDE towarzyszący chromatografii kolumnowej amidów

2.1. Pochodne 1-feniloetyloaminy

2.2. Pochodne α -aminokwasów

2.3. Pochodne β -aminokwasów

3. Proces SDE z udziałem związków z centrum stereogennym na atomie siarki

4. Proces SDE z udziałem związków chiralnych osiowo, pochodnych chinazolinonu

5. Badania SDE z udziałem flurbiprofenu

6. Przykłady praktycznego zastosowania SDE


Uwagi końcowe

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane


Dr hab. Alicja Wzorek, prof. UJK uzyskała stopień doktora w dyscyplinie chemii na Wydziale Chemii Uniwersytetu Warszawskiego w 2009 roku. Stopień doktora habilitowanego uzyskała w Centrum Badań Molekularnych i Makromolekularnych PAN w Łodzi w 2019 roku. Zainteresowania naukowe skupiają się na syntezie związków makrocyklicznych i aktywnych biologicznie, reakcjach z zastosowaniem biokatalizatorów i metodach enancjomerycznego wzbogacania związków chiralnych w warunkach achiralnych.



 <https://orcid.org/0000-0001-9041-7034>


Dr Magdalena Kwiatkowska, stopień naukowy doktora uzyskała na Wydziale Inżynierii i Technologii Chemicznej Politechniki Krakowskiej, broniąc dysertację pt. „Stereochemiczne i kinetyczne studia [2+4] cykloaddycji cyklopentadienu ze sprzężonymi nitroalkenami”, której promotorem był prof. dr hab. inż. Andrzej Barański. Jej zainteresowania naukowe skupiają się na mechanistycznych aspektach reakcji pericyklicznych, enancjomerycznym wzbogacaniu związków chiralnych oraz syntezie związków aktywnych biologicznie.



 <https://orcid.org/0000-0003-4961-6634>

Dr hab. Mariusz Urbaniak, prof. UJK pracę w Instytucie Chemii w Kielcach rozpoczął pod kierownictwem prof. Krystyny Rotkiewicz. Stopień naukowy doktora w zakresie chemii fizycznej połączeń supramolekularnych uzyskał w 2002 r. na Uniwersytecie Jagiellońskim. Stopień doktora habilitowanego nauk chemicznych uzyskał w roku 2018 na Uniwersytecie Opolskim. Jego zainteresowania naukowe obejmują syntezę związków biologicznie czynnych, supramolekuł i ich kompleksów oraz spektroskopię i spektrometrię mas.



 <https://orcid.org/0000-0002-3179-542X>

Dr hab. inż. Barbara Gawdzik, prof. UJK zatrudniona jako profesor w Instytucie Chemii Wydziału Nauk Ścisłych i Przyrodniczych Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach. Specjalizuje się w syntezie i modyfikacjach strukturalnych różnych klas związków organicznych zawierających w swej strukturze układy hetero- i makrocykliczne o potencjalnych właściwościach biologicznych.



 <https://orcid.org/0000-002-4355-7381>

ABSTRACT

The review is devoted to self-disproportionation of enantiomers (SDE) phenomenon which has been observed for many different classes of chiral organic compounds. The SDE phenomenon occurs when the fractionation of an enantioenriched sample due the application of a physicochemical process under achiral conditions results in the variation of the proportion of the enantiomers present across the fractions, though the overall composition in terms of the sample ee remains unchanged. The SDE process can be considered in terms of separating the excess enantiomer from the racemate. The basic terminology related to SDE was described. The formation of the SDE under chromatographic conditions is the result of an association process occurring in a solution of a chiral, non-racemic compound. Information on preferred interactions leading to homo-/heterochiral supramolecules can be provided by quantum chemical calculations, NMR spectroscopy and comparison of crystal structures of the racemic and enantiomeric crystals.

Several examples of the chromatographic experiments with different classes of compounds were given in two purposes 1) to highlight the possibility of application SDE during column chromatography as the method for enantiopurification of the chiral, non-racemic compounds; 2) to demonstrate that a standard workup (chromatographic purification, evaporation) can alter the stereochemical outcome of asymmetric reactions.

Keywords: chirality, chromatography, association, enantiomeric enrichment, intermolecular interactions

Słowa kluczowe: chiralność, chromatografia, asocjacja, enancjomeryczne wzbogacanie, oddziaływania międzycząsteczkowe

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

SDE	– samo-dysproporcjonowanie enancjomerów
ee	– nadmiar enancjomeryczny
NMR	– magnetyczny rezonans jądrowy
DFT	– teoria funkcyjonału gęstości (ang. <i>Density Functional Theory</i>)
HPLC	– wysokosprawna chromatografia cieczowa
MPLC	– średniociśnieniowa chromatografia cieczowa
MTBE	– eter <i>tert</i> -butylowo metylowy
R _f	– współczynnik retencji
MPS	– sulfotlenek <i>n</i> -pentylowo metylowy
AcOEt	– octan etylu
GABA	– kwas gamma-aminomasłowy
PBD	– pirolo[2,1- <i>c</i>][1,4]benzodiazepina
NLPZ	– niesteroidowy lek przeciwzapalny
CDCl ₃	– deuterowany chloroform
ESI	– jonizacja przez elektrorozpylanie (ang. <i>Electrospray Ionisation</i>)
Bn	– grupa benzyłowa
Gly	– glicyna
Cbz	– grupa benzyloksykarbonyłowa

WPROWADZENIE

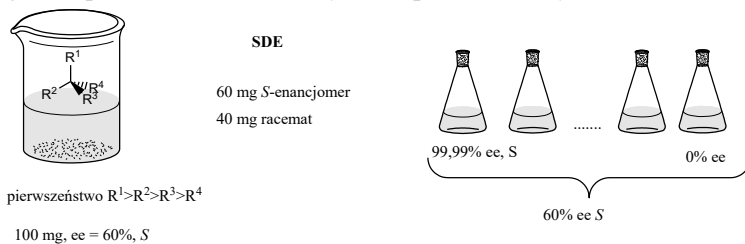
Pozyskiwanie enancjomerycznie czystych związków odgrywa kluczową rolę w chemii, medycynie i farmacji, a także w wielu gałęziach przemysłu, m.in. kosmetycznym i agrochemicznym. Enancjomery danego związku wykazują identyczne właściwości fizykochemiczne w warunkach achiralnych, jednakże zmieniają się one diametralnie w warunkach chiralnych, w których przykładowo mogą wykazywać różnice w szybkości reakcji asymetrycznej, a także we właściwościach biologicznych. W ostatnich latach nastąpił duży postęp w rozwoju reakcji asymetrycznych związanych z zastosowaniem efektywnych katalizatorów, jednak w wielu przypadkach w dalszym ciągu niezbędny jest etap enancjomerycznego wzbogacania powstających związków chiralnych. Jak dotąd, jedyną wciąż stosowaną metodą pozostaje krystalizacja i chromatografia z zastosowaniem chiralnych faz stacjonarnych. Istotnym ograniczeniem krystalizacji jest możliwość zastosowania jej tylko dla związków stałych, przy czym dobór odpowiedniego rozpuszczalnika, jeśli w ogóle możliwy, często jest procesem czasochłonnym. Z tego też względu możliwość zastosowania zjawiska samo-dysproporcjonowania enancjomerów (ang. self-disproportionation of enantiomers, SDE) towarzyszącego standardowej, achiralnej chromatografii kolumnowej do enancjomerycznego wzbogacania związków chiralnych może mieć duże znaczenie praktyczne, jako prosta metoda laboratoryjna, niewymagająca dużych nakładów finansowych. Kolejnym ważnym aspektem badań nad zjawiskiem SDE jest wyjaśnienie mechanizmu jego powstawania. Jest to o tyle znaczące, że zjawisko to jest rozpatrywane jako jeden z możliwych mechanizmów powstawania homochiralności, a zatem ma związek z powstaniem życia na Ziemi.[1–4]

1. PODSTAWY TEORETYCZNE SDE

1.1. DEFINICJA I TERMINOLOGIA STOSOWANA W BADANIACH SDE

Proces samo-dysproporcjonowania (SDE) może być obserwowany dla związków chiralnych w postaci nieracemicznej ($0\% < ee < 99,9\%$) podczas przemian fizykochemicznych, takich jak krystalizacja, sublimacja, destylacja, jak również może towarzyszyć chromatografii kolumnowej. Polega on na spontanicznym podziale związku na co najmniej dwie frakcje, które różnią się proporcją enancjomerów w porównaniu z wyjściowym składem enancjomerycznym próbki.[5–7] Należy podkreślić, że proces SDE zachodzi w achiralnych warunkach i nie dotyczy sytuacji rozdziału enancjomerów, dotyczy sytuacji odseparowania nadmiarowego enancjomeru od racematu. Przykładowo dysponujemy próbką związku chiralnego o masie 100 mg z 60% nadmiarem enancjomerycznym. Oznacza to, że próbka zawiera 60 mg pojedynczego enancjomeru i 40 mg racematu, a zatem tylko 60 mg

pojedynczego enancjomeru jest dostępne i w idealnym przypadku, czyli 100% wydajności procesu SDE, może być odseparowane (Rysunek 1).



Rysunek 1. Ogólna idea procesu SDE
Figure 1. General concept of the SDE

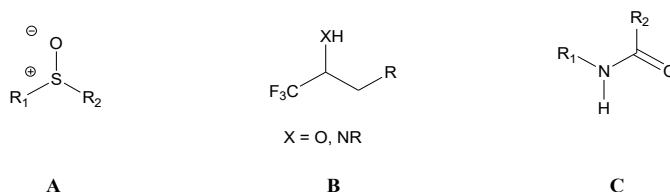
Zgodnie z zaprezentowanym opisem wydajność procesu SDE (W_{SDE}), definiowana jest jako iloraz masy wyizolowanej enancjomerycznie czystej próbki do maksymalnej wydajności (W_{max}), ograniczonej wartością nadmiaru enancjomerycznego wyjściowej próbki.[8]

$$\text{Wydajność SDE } (W_{SDE}) = \frac{\text{masa enancjomerycznie czystej próbki}}{W_{max} \text{ (jako masa)}} \times 100\%$$

Dla celów porównawczych efektu SDE wykazywanego przez różne związki, wprowadzono parametr "Wzmocnienie SDE" (ang. magnitude of the SDE) opisywane symbolem Δee , definiowane jako różnica pomiędzy frakcjami o największym i najmniejszym ee.[8]

$$\text{Wzmocnienie SDE } (\Delta ee) = ee \text{ frakcji o najwyższym ee} - ee \text{ frakcji o najniższym ee}$$

Na podstawie badań naukowych wprowadzono pojęcie "grup SDE-forycznych" (ang. SDE-phoric groups), do których jak do tej pory, zaliczono wiązanie sufinyłowe, amidowe, a także grupę CF_3 – przyłączoną do asymetrycznego atomu węgla w alkoholach i aminach (Rysunek 2).[9] Obecność takich ugrupowań w cząsteczce sugeruje, że podczas chromatografii kolumnowej może być generowany silny efekt SDE.

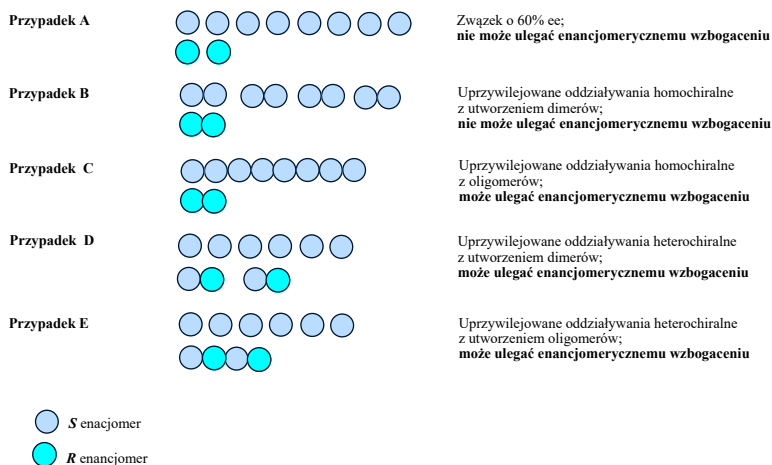


Rysunek 2. Grupy SDE-foryczne [9]
Figure 2. SDE-phoric groups [9]

Badania nad efektem SDE z udziałem innych klas związków trwają i jest wysoce prawdopodobne, że inne wiązania/ugrupowania wiązań będą zaliczone do grup SDE-forycznych. Dodatkowym celem wprowadzenia pojęcia grup SDE-forycznych było zachęcenie naukowców do przeprowadzania testów na obecność SDE zwłaszcza tam, gdzie produkty reakcji asymetrycznych są oczyszczane za pomocą achiralnej chromatografii kolumnowej, tak aby mieć pewność, że efekt SDE nie miał wpływu na końcowy stereochemiczny wynik reakcji.[10, 11]

1.2. PODSTAWY FIZYKOCHEMICZNE SDE W WARUNACH CHROMATOGRAFICZNYCH

Podstawą występowania zjawiska SDE w warunkach chromatograficznych jest tworzenie w roztworze homo-/hetero-chiralnych supramolekularnych struktur poprzez wiązania międzycząsteczkowe, takie jak silne wiązanie wodorowe, halogenowe, oddziaływania dipolowe, a także słabsze oddziaływania typu van der Waalsa lub π - π . Możliwości takich oddziaływań prowadzące do asocjatyw o różnej rzędowości w roztworze chiralnego związku o nadmiarze enancjomerycznym 60% przedstawione są na rysunku 3.[12]

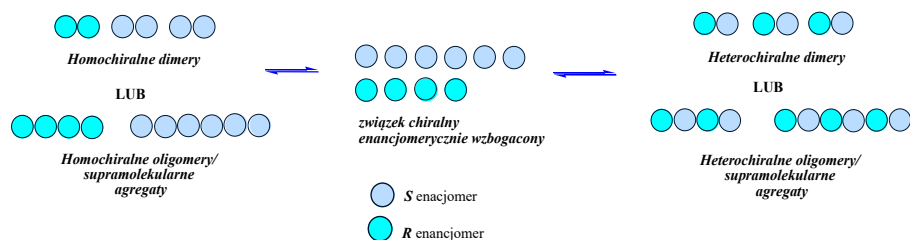


Rysunek 3. Możliwości oddziaływań w roztworze związku chiralnego, nieracemicznego o 60% ee
 Figure 3. Possibilities for the interactions in solution of chiral, non-racemic compound of 60% ee

Przypadek A dotyczy sytuacji, gdy cząsteczki nie oddziałują ze sobą w roztworze, proces ich asocjacji nie następuje i w związku z tym enancjomeryczne wzbogacenie na drodze chromatografii kolumnowej nie może mieć miejsca.

Przypadek B przedstawia sytuację, w której preferowane jest tworzenie wiązań homochiralnych z wytworzeniem homochiralnych dimerów. Powstałe homochiralne dimery nie różnią się masą, w związku z tym nie mogą ulec enancjomerycznemu wzbogaceniu. W kolejnym modelu (Przypadek C) uprzywilejowane są również oddziaływania homochiralne, ale z wytworzeniem wyżej rzędowych oligomerów. Oligomery te różnią się masą cząsteczkową, a zatem mieszanina taka może ulec enancjomerycznemu wzbogaceniu. Przypadki D i E przedstawiają sytuację, w której cząsteczki oddziałują ze sobą poprzez uprzywilejowane wiązania heterochiralne z utworzeniem odpowiednio dimerów lub wyżej rzędowych oligomerów. W obu przypadkach powstają asocjaty, które różnią się masą i mogą ulegać enancjomerycznemu wzbogaceniu w warunkach chromatograficznych.[12]

W warunkach rzeczywistych mamy do czynienia z równowagą dynamiczną pomiędzy monomerami i strukturami wyżej rzędowymi: hetero-/homo-chiralnymi dimerami i oligomerami w zależności od trwałości wytworzonych oddziaływań i asocjatów (Rysunek 4).



Rysunek 4. Równowaga dynamiczna w roztworze związku chiralnego, nieracemicznego
Figure 4. Dynamic equilibrium in the solution of chiral, non-racemic compound

W konsekwencji procesu asocjacji w warunkach chromatograficznych możemy otrzymać frakcje, które różnią się proporcją enancjomerów. W przypadku chromatografii HPLC i MPLC możliwe jest uzyskanie chromatogramów z wyraźną granicą pomiędzy frakcją enancjomerycznie czystą i frakcją racemiczną, natomiast w przypadku chromatografii flash i napędzanej grawitacyjnie otrzymanie frakcji enancjomerycznie czystej jest nadal możliwe, jednak z mniejszą wydajnością, ponadto zmiany nadmiaru enancjomerycznego w poszczególnych frakcjach są stopniowe.[13]

Proces asocjacji jest również obecny w roztworze racemicznym, który prowadzi również do ustalenia równowagi dynamicznej. W tym jednak przypadku bez względu na to jakie oddziaływania są preferowane, powstają tożsame pod względem masy

asocjaty i w warunkach achiralnych (bez obecności zewnętrznej chiralności np. w postaci chiralnego pomocnika) rozdział nie jest możliwy.[5]

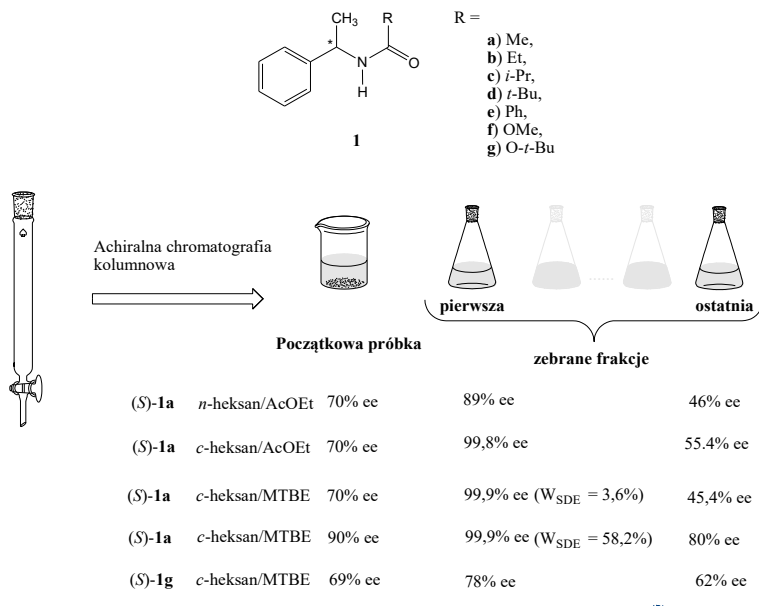
Jak do tej pory nie ma odpowiednich narzędzi, które pozwoliłyby na jednoznaczne określenie, jakie oddziaływania i jakiej rzędowości asocjaty powstają w roztworze chiralnego związku w postaci nieracemicznej. Pewnych informacji może dostarczyć porównanie sieci krystalicznych obu form enancjomerycznie czystej i racemicznej danego związku chiralnego. Dodatkowo za pomocą obliczeń kwantowo-chemicznych metodą DFT, można porównać trwałość homo- i heterochiralnych asocjatów. Tworzenie asocjatów w roztworach związków chiralnych, w postaci nieracemicznej dla wybranych związków potwierdzono za pomocą spektroskopii NMR.[14–16]

2. PROCES SDE TOWARZYSZĄCY CHROMATOGRAFII KOLUMNOWEJ AMIDÓW

2.1. POCHODNE 1-FENYLOETYLOAMINY

Związki zawierające wiązanie amidowe w swojej strukturze mogą tworzyć supramolekularne asocjaty z wykorzystaniem wiązania wodorowego pomiędzy silnie elektroujemnym atomem tlenu i atomem wodoru związanym z atomem azotu. Dodatkowo wprowadzając podstawniki o różnym charakterze w obrębie grupy amidowej można sterować mocą tego wiązania tak, aby wzmacniać lub osłabiać proces asocjacji, a co za tym idzie wielkość SDE. Nic więc dziwnego, że pierwsze doniesienie literaturowe na temat SDE towarzyszące achiralnej, napędzanej grawitacyjnie chromatografii kolumnowej dotyczyło związków amidowych i pochodzi z 1984 roku.[17]

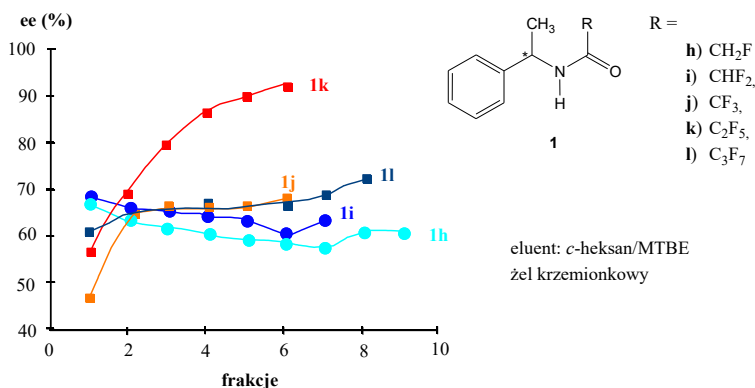
Na rysunku 5 przedstawiona jest struktura amidów **1** otrzymanych w wyniku reakcji acylowania 1-feniloetyloaminy, zawierające podstawniki w grupie acylowej o różnym zatłoczeniu przestrzennym **1a-e** jak również podstawniki o różnych efektach elektronowych **1f-g**. Amidy te zastosowano jako związki modelowe w badaniach nad efektem SDE na drodze klasycznej chromatografii kolumnowej.[9, 18]

Rysunek 5. Chromatografia kolumnowa z udziałem amidów **1a-g**Figure 5. Column chromatography with amides **1a-g**

Podczas standardowej chromatografii na żelu krzemionkowym związek **1a** ulegał procesowi SDE w każdym zastosowanym eluencie, tak dobranym aby współczynnik retencji R_f miał porównywalną wartość ok. 0,2.[9] Na rysunku 5 przedstawiono wybrane wyniki. Proces asocjacji był najbardziej efektywny w mieszaninie *c*-heksan/MTBE. Już podczas chromatografii próbki **1a** z 70% ee otrzymano enancjomerycznie czystą frakcję z wydajnością 3,6%. Gdy przeprowadzono analogiczny eksperyment dla amidu **1a** z 90% ee otrzymano enancjomerycznie czystą frakcję z 58,2% wydajnością. Zaprezentowane przykłady potwierdzają, że dla niektórych związków towarzyszący chromatografii kolumnowej efekt SDE może być metodą enancjomerycznego wzbogacania.[18] W przypadku pozostałych amidów obecność rozbudowanych sterycznie podstawników w grupie acylowej redukowała proces asocjacji i efekt SDE, niemniej jednak cały czas efekt ten był obecny.[9]

Interesujące wyniki otrzymano podczas chromatografii amidów zawierających atomy fluoru w grupie acylowej.[19] Obecność silnie elektrododatnich atomów fluoru może zwiększać oddziaływania międzycząsteczkowe, jak również może się przyczyniać do zaburzania tego procesu.

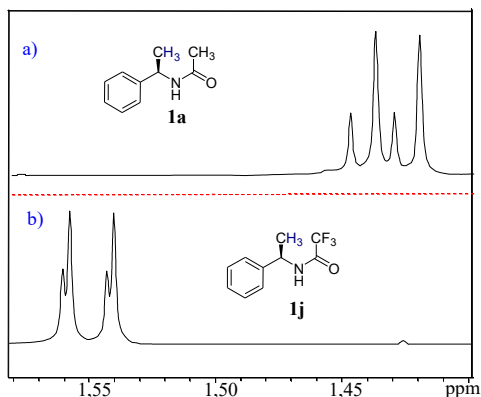
Obecność jednego lub dwóch atomów fluoru w grupie acylowej zaburzyło proces asocjacji w warunkach chromatograficznych i spowodowało znaczącą redukcję obserwowanego efektu SDE podczas chromatografii kolumnowej w najbardziej optymalnych warunkach dla amidu **1a**, wartość Δe_e wyniosła jedynie 9,8 dla **1h** i 8,0 dla **1i**. Tak jak w przypadku chromatografii amidu **1a** również w przypadku eksperymentów z amidami **1h** i **1i** otrzymano ten sam profil elucji, tzn. frakcje enancjomerycznie wzbogacone były wymywane jako pierwsze, świadczy to o tym samym sposobie asocjacji (Rysunek 6).



Rysunek 6. Profile elucji fluoro-amidów **1h-l**
Figure 6. Elution profiles for fluorine-amides **1h-l**

W przypadku amidów zawierających grupy perfluoroalkilowe **1j,k,l**, otrzymane profile elucyjne były przeciwne do profilu elucji związku modelowego **1a**. Oznacza to, że w przypadku amidów z grupami perfluoroalkilowymi zmienia się sposób asocjacji cząsteczek w roztworze. Cząsteczki muszą przyjąć takie ułożenie, aby silnie elektroujemne grupy perfluoroalkilowe były oddalone od siebie tak, aby nie występowały odpychające oddziaływania destabilizujące supramolekularny twór.[19]

Porównując wyniki chromatografii kolumnowej amidu **1a** i jego fluorowego analogu **1j**, zawierającego grupę CF_3 – zaobserwowano spadek wielkości obserwowanego efektu SDE. Jak wspomniano powyżej efekt asocjacji ma miejsce również podczas spektroskopii NMR i objawia się pojawieniem dwóch sygnałów dla tego samego jądra. Na rysunku 7 przedstawione są fragmenty widm protonowego rezonansu jądrowego z sygnałami pochodzącymi od protonów grupy CH_3 – w pozycji benzylowej w amidach: **1a** i **1j**.[20]



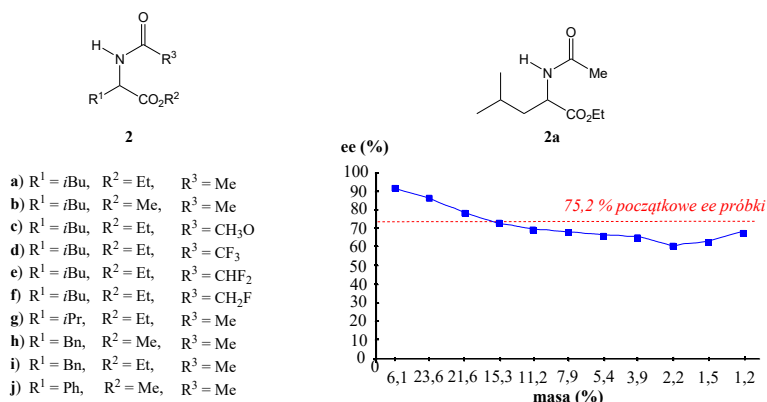
Rysunek 7. Fragment widm ^1H NMR dla amidów **1a** i **1j** z sygnałami dla grupy CH_3 – w pozycji benzylowej
Figure 7. Part of the ^1H NMR spectra of amides **1a** and **1j** with signals for CH_3 – group in the benzylo position

Zmniejszenie separacji sygnałów w przypadku amidu **1j** jest również obserwowane na widmie ^1H NMR. Może to być wynikiem znacznego przesunięcia równowagi w kierunku pojedynczych cząsteczek lub zmiany preferencji między asocjatami homo- i heterochiralnymi. Obliczenia kwantowo-chemiczne metodą DFT przeprowadzone dla dimerów homo- i heterochiralnych amidu **1a** wykazały, że w przypadku tego związku dimery heterochiralne są trwalsze od dimerów homochiralnych.[18]

Najsilniejszym efektem SDE w grupie perfluoroamidów charakteryzował się amid **1k**, zawierający grupę $-\text{CF}_2\text{CF}_3$. W chromatograficznym eksperymencie amidu **1k** (68% ee, 80 mg) w polarnym eluencie *c*-heksan/MTBE (4 :1) dla którego R_f wynosił 0,6 otrzymano dwie frakcje: frakcja pierwsza zawierała 62 mg amidu **1k** z 65% ee; frakcja druga: 13 mg amidu z 82% ee.

2.2. POCHODNE α -AMINOKWASÓW

Analogiczne badania przeprowadzono dla estrów metylowych i etylowych *N*-acylowanych α -aminokwasów **2**.

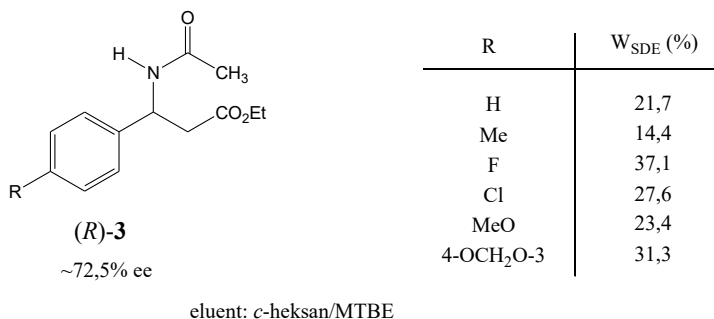
Rysunek 8. Struktura estrów N-acylowych α -aminokwasów i profil elucji związku **2a**Figure 8. Structure of esters of N- acetylated α -amino acids and elution profile of **2a**

W przypadku tej grupy pochodnych amidowych stwierdzono, że ulegają one SDE w każdym zastosowanych warunkach chromatograficznych, jednak rzadko możliwe jest otrzymanie enancjomerycznie czystej frakcji. Obecność grupy estrowej jako dodatkowej grupy funkcyjnej wpływa na proces asocjacji. Na rysunku 8 przedstawiono przykładowy profil elucji otrzymany dla chromatografii kolumnowej z udziałem estru etylowego N-acetylo-L-leucyny **2a** na żelu krzemionkowym jako fazie stacjonarnej i mieszaninie *n*-heksan/AcOEt jako eluencie. Podobnie jak w przypadku pochodnych fluorowych 1-feniloetyloaminy **1h–j** obecność atomów fluoru zaburza proces asocjacji i zmniejsza wielkość obserwowanego SDE. Dla pochodnej **2d**, zawierającej grupę CF₃C(O)– parametr Δee wyniósł $-3,1$, z wyraźnie odwróconym profilem elucji w porównaniu do analogu CH₃C(O)– **2a**. Dla tych dwóch amidów przeprowadzono optymalizację homo-/hetero- chiralnych dimerów metodą DFT. W przypadku związku **2a** to dimer heterochiralny jest trwalszy od dimeru homochiralnego o $0,11$ kcal/mol, natomiast w przypadku pochodnej **2d**, dimer utworzony z jednostek homochiralnych jest trwalszy aż o $5,95$ kcal/mol od dimeru heterochiralnego. Wyniki obliczeń kwantowo-chemicznych sugerują, że pochodne te w warunkach chromatograficznych ulegają procesowi asocjacji w odmienny sposób.[21]

2.3. POCHODNE β -AMINOKWASÓW

Silny proces asocjacji w warunkach chromatograficznych obserwowany był dla β -aminokwasów, zawierających grupę CF₃– przyłączoną do stereogennego atomu węgla.[5] Kolejne badania z udziałem estrów etylowych N-acetylo β -aminokwasów

3 dowiodły, że obecność grupy CF_3 – nie jest warunkiem koniecznym, aby nastąpił proces SDE.[22]

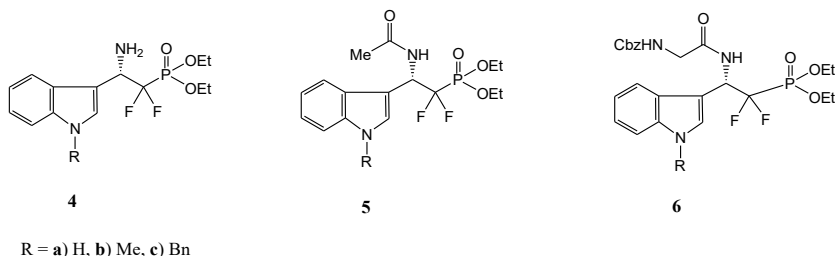


Rysunek 9. Struktura estrów etylowych N-acetylo β -aminokwasów **3**

Figure 9. Structure of ethyl ester of N-acetyl β -amino acids **3**

Przeprowadzona optymalizacja warunków chromatograficznych potwierdziła obecność SDE w każdym zastosowanych warunkach, jednak największe wzmocnienie SDE zaobserwowano dla eluentu składającego się z *c*-heksanu i MTBE. Jak zamieszczono na rysunku 9, chromatografia kolumnowa dla każdej pochodnej z tej grupy amidów dostarczyła enancjomerycznie czystą frakcję z relatywnie wysoką wydajnością, co potwierdza, że chromatografia kolumnowa i obecny silny efekt SDE może być metodą enancjomerycznego wzbogacania tej grupy związków.

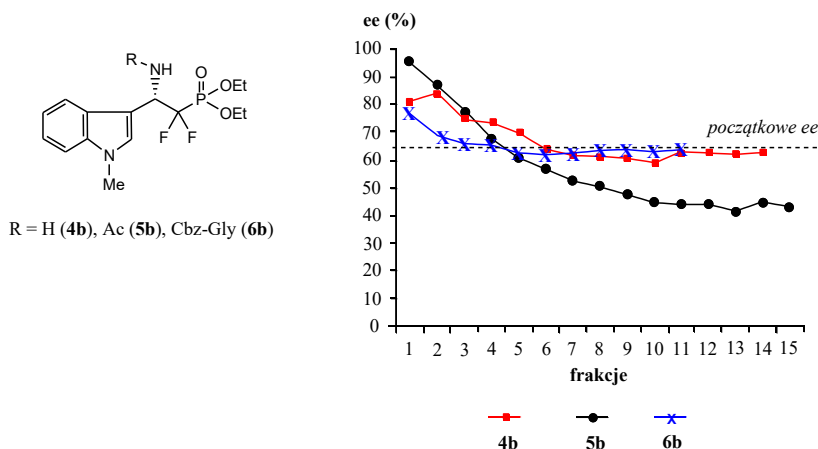
Otrzymane wyniki badań dla β -aminokwasów **3**, były inspiracją do podjęcia analogicznych badań dla pochodnych kwasu β -aminofosfonowego **4**, zawierających atomy fluoru w swojej strukturze i heteroaromatyczny podstawnik 3-indolowy. Zainteresowanie syntezą nowych pochodnych kwasu β -aminofosfonowego wynika z ich dużej aktywności biologicznych i możliwości aplikacyjnych.[23]



Rysunek 10. Struktura pochodnych kwasu β -aminofosfonowego **4-6**

Figure 10. Structures of the derivative of β -amino phosphonic acid **4-6**

Badania chromatograficzne przeprowadzono dla pochodnych zawierających wolną grupę aminową, N-acylowych pochodnych jak również dla dipeptydów, odpowiednio **4**, **5** i **6** (Rysunek 10). Tak jak w przypadku innych pochodnych amidowych silny proces asocjacji w warunkach chromatograficznych przyczyniający się do powstawania SDE był obserwowany, jednak w mniejszym stopniu w porównaniu z pochodnymi β -aminokwasów **3**.



Rysunek 11. Profile elucji dla pochodnych kwasu β -aminofosfonowego z wolną grupą aminową **4b**, N-acetylowej pochodnej **5b** i dipeptydu **6b**

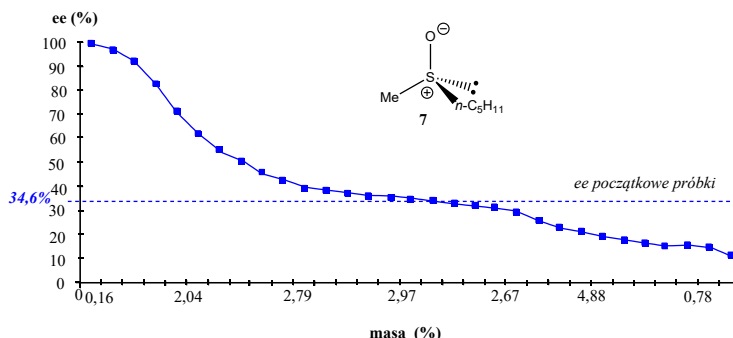
Figure 11. Elution profiles for derivatives of β -amino phosphonic acid with free amine group **4b**, N-acetyl derivative **5b** and dipeptide **6b**

Spadek wielkości SDE jest szczególnie widoczny w przypadku pochodnych dipeptydowych **6**. Przyczyną może być obecność kilku miejsc wiążących, które konkurują w procesie asocjacji.[23] Na rysunku 11 zamieszczono profile elucji dla związków z wolną grupą aminową **4b**, N-acetylowej pochodnej **5b** i dipeptydu **6b**.

3. PROCES SDE Z UDZIAŁEM ZWIĄZKÓW Z CENTRUM STEREOGENNYM NA ATOMIE SIARKI

Sulfotlenek metyloowo *n*-pentyłowy (**7**, MPS), związek o stosunkowo prostej budowie, bez dodatkowych grup funkcyjnych, mogący tworzyć asocjaty poprzez wiązanie typu dipol-dipol wykazał dużą tendencję do generowania SDE w warunkach klasycznej chromatografii kolumnowej.[24, 25] Sulfotlenek ten w postaci enancjomerycznie wzbogaconej w *R*-enancjomer został otrzymany metodą Andersa[26, 27] w reakcji zachodzącej poprzez sulfonian metyloowy (sulfonian Phillipsa)[28] ze stosunkowo niskim nadmiarem enancjomerycznym równym 34,6% ee. Niski nadmiar enancjomeryczny związku modelowego w badaniach nad efektem

SDE pozwolił oszacować, na ile metoda chromatograficzna może być efektywna i przydatna w enancjomerycznym wzbogacaniu tej grupy związków.



Rysunek 12. Profil elucji dla chromatografii kolumnowej MPS z 34,6% ee w mieszaninie AcOEt/*n*-heksan (5:1) jako eluencie

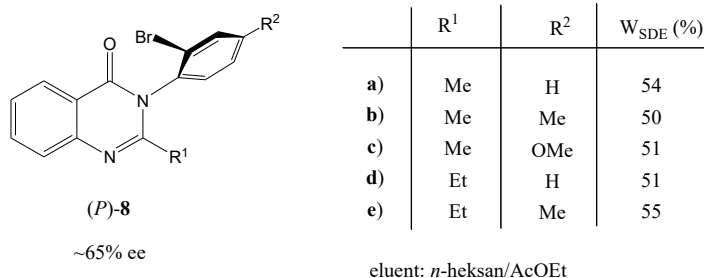
Figure 12. Elution profile for column chromatography of the MPS of 34,6% ee in AcOEt/*n*-hexan (5:1) as an eluent.

Obecność grupy sulfinyowej i możliwość wytwarzania silnego międzycząsteczkowego oddziaływania dipol-dipol powoduje silną tendencję do asocjacji i generowania znacznego efektu SDE. Na rysunku 12 przedstawiony jest profil elucji otrzymany dla chromatografii kolumnowej w najbardziej optymalnych warunkach, sprzyjających SDE. Jak widać możliwe było otrzymanie enancjomerycznie czystej frakcji wychodząc z próbki o niskim nadmiarze enancjomerycznym. Wielkość SDE była obniżona w przypadku, gdy w zastosowanych eluentach obecny był metanol lub aceton.

4. PROCES SDE Z UDZIAŁEM ZWIĄZKÓW CHIRALNYCH OSIOWO, POCHODNYCH CHINAZOLINONU

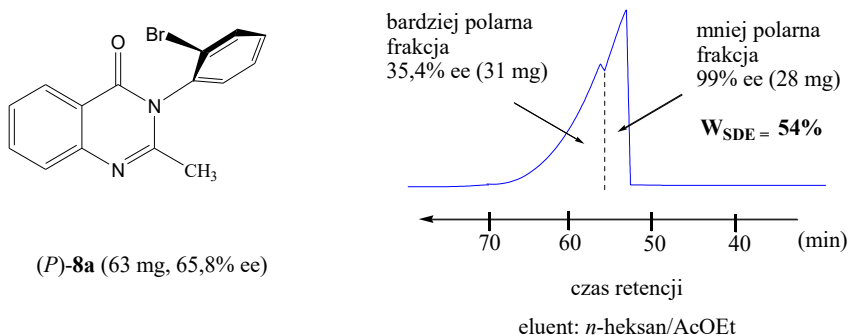
Pochodne chinazolinonu **8** zaliczane do grupy receptorów GABA-ergicznym są związkami chiralnymi osiowo na skutek zahamowanej rotacji wokół wiązania C–N. Związki te otrzymuje się poprzez reakcję asymetrycznej desymetryzacji z nadmiarami enancjomerycznymi w przedziale 28-99% ee.[29] Tylko nieliczne udało się otrzymać w postaci enancjomerycznie czystej. Do procesu ich enancjomerycznego wzbogacania zastosowano achiralną chromatografię MPLC i towarzyszący jej proces SDE.[30] Chromatografię MPLC przeprowadzono stosując żel krzemionkowy i dobierając tak polarność eluentu *n*-heksan/AcOEt, aby czas

retencji wyniósł około jednej godziny. Na rysunku 13 zamieszczono strukturę pochodnych **8** i wartości wydajności otrzymane dla próbek z wyjściowym 65% ee.



Rysunek 13. Struktura pochodnych chinazolinonu **8**
Figure 13. Structures of the quinazolinone derivatives **8**

Na chromatogramach analizowanych związków widoczna była wyraźna granica pomiędzy frakcjami enancjomerycznie czystymi i „bardziej racemicznymi”. Dla przykładu na rysunku 14 zamieszczono chromatogram otrzymany dla związku (*P*)-**8a** z początkowym 65,8% ee. Frakcja zawierająca enancjomerycznie czysty związek charakteryzowała się mniejszą polarnością i była wymywana jako pierwsza.



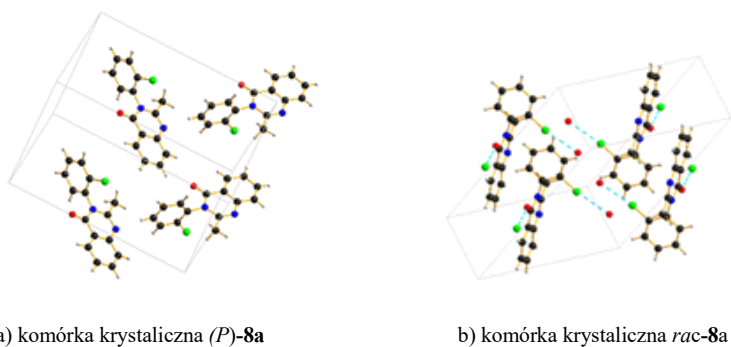
Rysunek 14. Chromatogram MPLC związku (*P*)-**8a** z 65,8% ee
Figure 14. MPLC chart for compound (*P*)-**8a** of 65,8% ee

Jak wynika z przeprowadzonych badań chromatografia MPLC jest efektywną metodą enancjomerycznego wzbogacania pochodnych chinazolinonu **8**, dla wszystkich związków odseparowano pochodne **8** z 99% ee i wysoką wydajnością (powyżej 50%).

Dla porównania przeprowadzono również badania stosując klasyczną, napędzaną grawitacyjnie chromatografię kolumnową z użyciem zarówno żelu

krzemionkowego jak i tlenku glinu jako faz stacjonarnych. We wszystkich zastosowanych warunkach silny efekt SDE towarzyszył chromatografii kolumnowej, jednak najbardziej optymalnym eluentem, sprzyjającym generowaniu silnego SDE był chlorek metylenu i żel krzemionkowy jako faza stacjonarna. Zgodnie z przewidywaniami metoda MPLC okazała się metodą bardziej skuteczną w enancjomerycznym wzbogacaniu tych związków. W przypadku chromatografii napędzanej grawitacyjnie otrzymano profile elucji, w których w sposób stopniowy zmieniała się proporcja enancjomerów, od wartości najwyższej (>90% ee) do wartości najniższej (>30% ee).

Silny efekt SDE obserwowany dla pochodnych chinazolinonu **8** był spowodowany silną asocjacją cząsteczek w warunkach chromatograficznych poprzez wytworzenie silnego międzycząsteczkowego wiązania halogenowego pomiędzy atomem bromu jednej cząsteczki i atomem tlenu drugiej cząsteczki. Bardzo istotnych informacji na temat uprzywilejowanych oddziaływań homo-lub hetero-chiralnych i możliwego mechanizmu SDE dostarcza analiza struktur krystalicznych form racemicznej i enancjomerycznie czystej dla związku **8a**. Jak wynika z rysunku 15, wiązanie halogenowe tworzy się tylko pomiędzy cząsteczkami heterochiralnymi w kryształach formy racemicznej.



Rysunek 15. Struktury krystaliczne dla a) enancjomeru (*P*)-**8a**; b) racemicznego **8a**

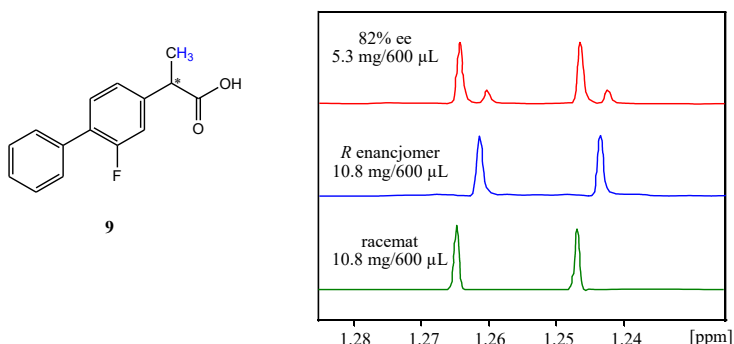
Figure 15. Crystal structures of a) enantiomer (*P*)-**8a**; b) racemic **8a**

Obecność wiązania halogenowego powoduje, że kryształy racemiczne są bardziej trwałe od kryształów chiralnych. Potwierdzają to również parametry fizyczne, takie jak temperatura topnienia, gęstość kryształów. Są one wyższe dla kryształów racemicznych i wynoszą odpowiednio 140-142 °C i 1,650 g/cm³ (przy 105°C i 1,605 g/cm³ dla kryształów chiralnych).[31]

5. BADANIA SDE Z UDZIAŁEM FLURBIPROFENU

Flurbiprofen (**9**) zaliczany do niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) został wybrany jako związek modelowy w kompleksowych badaniach nad SDE na drodze chromatografii kolumnowej i sublimacji.[32] Obliczenia kwantowo chemiczne metodą DFT wykazały, że dimer homochiralny utworzony poprzez wiązania wodorowe z udziałem dwóch grup karboksylowych jest trwalszy o 2,64 kcal/mol od dimeru heterochiralnego. Związek ten wykazywał SDE w warunkach chromatograficznych jak i podczas sublimacji, jednak efekt ten nie był znaczący. Wartości parametru Δe_e oscylowały w zakresie 5–13% dla chromatografii kolumnowej i 2–12% podczas sublimacji.

Przeprowadzono również badania asocjacji cząsteczek flurbiprofenu za pomocą technik NMR. Proces asocjacji objawiający się pojawieniem dwóch sygnałów dla tego samego jądra zależał od rozpuszczalnika. Również od rozpuszczalnika zależała preferencja oddziaływań homo-/heterochiralnych. W deuterowanym toluenie preferowane były oddziaływania heterochiralne, a podwójne sygnały obserwowano na widmach ^1H , ^{19}F i ^{13}C NMR. Dla przykładu na rysunku 16 przedstawiono fragmenty widm protonowych z sygnałami protonów grupy CH_3 – wykonane dla stężonych roztworów flurbiprofenu w postaci: enancjomerycznie wzbogaconej, enancjomerycznie czystej i racematu.

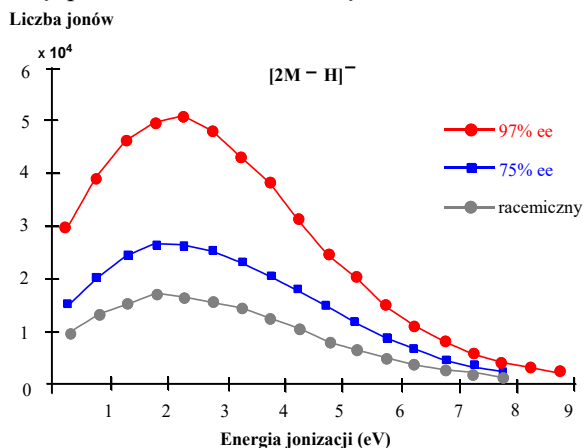


Rysunek 16. Sygnały ^1H NMR protonów CH_3 – dla stężonych próbek (*R*)-flurbiprofenu i *rac*-flurbiprofenu oraz dla stężonej próbki enancjomerycznie wzbogaconego (*R*)-flurbiprofenu o 82% ee w toluenie- d_6

Figure 16. The ^1H NMR signal of the CH_3 – protons for concentrated (*R*)-flurbiprofen and *rac*-flurbiprofen samples and for a concentrated sample of enantioenriched (*R*)-flurbiprofen of 82% ee in toluene- d_6

Badania NMR wykazały, że w rozpuszczalnikach: *c*-heksan- d_{12} /MTBE (4:1) i CDCl_3 dimer homochiralny był trwalszy. W rozpuszczalniku *c*-heksan- d_{12} /MTBE (4:1) nie zaobserwowano rozdzielenia sygnałów dla żadnych jąder, natomiast dla CDCl_3 tylko w przypadku grupy CH_3 – na widmach ^1H NMR.

W rozpuszczalnikach polarnych, takich jak 1,4-dioksan- d_8 i acetonitryl- d_3 proces asocjacji był zredukowany. Z tego też względu nie określono za pomocą NMR preferencji oddziaływań. Preferencję oddziaływań w roztworach polarnych określono za pomocą spektrometrii mas, metodą ESI.



Rysunek 17. Liczba jonów dla jonu dimeru $[2M - H]^-$ jako funkcji energii jonizacji dla roztworów 0,5 mg/ml flurbiprofenu w acetonitrylu

Figure 17. Ion counts for the $[2M - H]^-$ dimer ion vs. ionization energy for solutions of 0.5 mg/mL flurbiprofen in acetonitrile

Jak wynika z rysunku 17, jon dimeru homochiralnego był bardziej trwały w acetonitrylu w zastosowanych warunkach pomiaru.

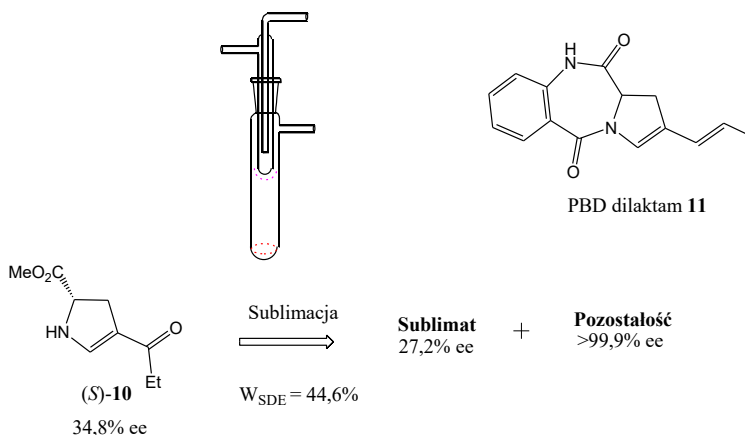
Niestety próby korelacji wyników badań procesu asocjacji za pomocą NMR z otrzymanymi profilami elucji podczas chromatografii kolumnowej i możliwości przewidywania, która frakcja będzie eluowała jako pierwsza, nie powiodły się.

6. PRZYKŁADY PRAKTYCZNEGO ZASTOSOWANIA SDE

Za wyjątkiem dobrze znanej i powszechnie stosowanej krystalizacji, w literaturze naukowej opisanych jest jak dotąd tylko kilka przykładów praktycznego zastosowania zjawiska SDE jako metody enancjomerycznego wzbogacania związków chiralnych.[29, 30]

W wyniku sublimacji estru metylowego kwasu 4-propionyl-2,3-dihydro-1H-pirol-2-karboksylowego (**10**), związku pośredniego w syntezie pirol[2,1-c][1,4]benzodiazepiny (PBD, **11**), o właściwościach antybakteryjnych i cytostacyjnych względem komórek rakowych, zastosowano proces sublimacji do otrzymania enancjomerycznie czystego związku. Jak zaprezentowano na rysunku 18, proces sublimacji estru **10** o początkowym nadmiarze enancjomerycznym 34,8% prowadził do otrzymania dwóch frakcji: pozostałości o czystości optycznej powyżej

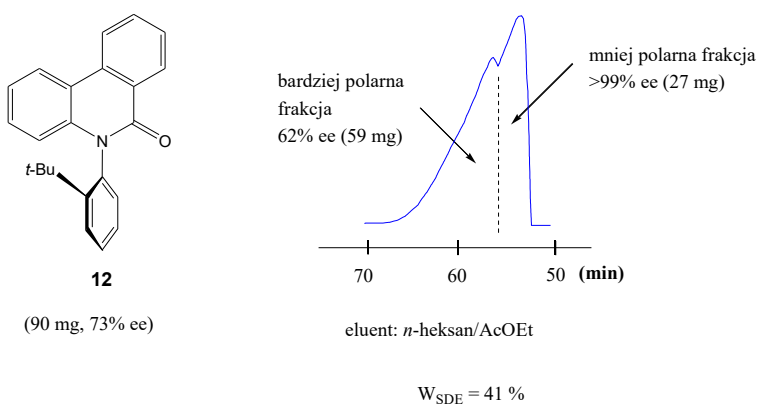
99,9% ee i enancjomerycznie zubożonego sublimatu (27,2% ee). Zastosowanie efektu SDE towarzyszącemu sublimacji pozwoliło na otrzymanie enancjomerycznie czystego, finalnego dilaktamu PBD **11**. [33]



Rysunek 18. Enancjomeryczne wzbogacenie estru (S)-**10**, związku przejściowego w syntezie PBD dilaktamu **11** w procesie sublimacji

Figure 18. Enantiomeric enrichment of the (S)-**10** ester, an intermediate in the synthesis of PBD dilactam **11** by sublimation process

Kolejnym przykładem praktycznego zastosowania zjawiska SDE jest enancjomeryczne wzbogacenie chiralnego osiowo laktamu **12** podczas MPLC na żelu krzemionkowym jako fazy stacjonarnej i zastosowaniem mieszaniny heksanu i octanu etylu jako eluentu.

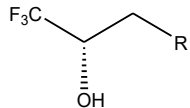


Rysunek 19. Chromatogram MPLC laktamu **12** z 73% ee

Figure 19. MPLC chart for lactam **12** of 73% ee

Na otrzymanym chromatogramie, zarejestrowanym dla próbki o początkowym nadmiarze enancjomerycznym 73% ee, zaobserwowano wyraźną granicę rozdzielenia pików. Analiza frakcji, odpowiadających pikom za pomocą HPLC na kolumnie chiralnej potwierdziła, że pierwszą wymywaną frakcją jest frakcja zawierająca enancjomerycznie czysty związek (>99,9% ee) z wydajnością 41%, natomiast druga, bardziej polarna frakcja była enancjomerycznie zubożona w porównaniu z wyjściową próbką (Rysunek 19).[34]

Chromatografia kolumnowa typu flash na żelu krzemionkowym, w eluencie *c*-heksan/benzen/eter di-*tert*-butylowy (1/1/0,1) przeprowadzona dla chiralnych alkoholi **13** o początkowym nadmiarze enancjomerycznym 75% ee, zawierających w swojej strukturze grupę CF₃– przyłączoną do stereogennego atomu węgla, dostarczyła enancjomerycznie czystych związków z dużą wydajnością.[35]

 <p>(<i>S</i>)-13 75% ee</p>	<table border="0" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">R</th> <th style="text-align: right; padding: 2px;">W_{SDE} (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">a) NHBn,</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">35</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">b) NMe₂,</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">39</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">c) NEt₂,</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">41</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">d) NH₂,</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">44</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">e) N(CH₂)₅,</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">40</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">f) OEt</td> <td style="text-align: right; padding: 2px;">53</td> </tr> </tbody> </table>	R	W _{SDE} (%)	a) NHBn,	35	b) NMe ₂ ,	39	c) NEt ₂ ,	41	d) NH ₂ ,	44	e) N(CH ₂) ₅ ,	40	f) OEt	53
R	W _{SDE} (%)														
a) NHBn,	35														
b) NMe ₂ ,	39														
c) NEt ₂ ,	41														
d) NH ₂ ,	44														
e) N(CH ₂) ₅ ,	40														
f) OEt	53														

Rysunek 20. Chromatografia typu flash dla CF₃– amino alkoholi **13**
Figure 20. Flash chromatography for CF₃– amino alcohols **13**

Warto podkreślić, że chromatografię kolumnową i towarzyszący jej proces SDE w przeciwieństwie do krystalizacji można również zastosować jako metodę enancjomerycznego wzbogacania związków w stanie ciekłym. Pochodne **13c** i **13f** to ciecze i jak zaprezentowano na rysunku 20, enancjomerycznie czyste frakcje otrzymano z wysoką wydajnością.

UWAGI KOŃCOWE

Proces SDE początkowo był postrzegany przez naukowców jako zjawisko nieoczekiwane, którego pojawienie się przysparzało problemów w pracy laboratoryjnej, jak również generowało dodatkową pracę.[36, 37] Dalsze badania dowiodły, że SDE może stanowić nową, tanią i dostępną w każdym laboratorium metodę enancjomerycznego wzbogacania związków chiralnych, tak jak zaprezentowano w przytoczonych przykładach.

Na uwagę zasługuje fakt, że SDE może zmieniać rzeczywisty stereochemiczny wynik reakcji asymetrycznych podczas chromatograficznego oczyszczania i rozdzielania produktów, jak również podczas odparowywania w warunkach próżni. W związku z tym zachęcamy do przeprowadzania testów potwierdzających zjawisko SDE, a także postulujemy, aby namiar enancjomeryczny produktów określać tuż po zakończeniu reakcji, przed przystąpieniem do dalszych etapów izolowania i oczyszczania.[10, 11, 38]

PODZIĘKOWANIE

Pracę dedykujemy Panu Profesorowi Czesławowi Wawrzeńczykowi za jego wsparcie i inspiracje do pracy naukowej oraz wszelką okazaną pomoc na różnych płaszczyznach.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] R. Breslow, Z.-L. Cheng, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, **107**, 5723.
- [2] D. K. Kondepudi, R. J. Kaufman, N. Singh, *Science*, 1990, **250**, 975.
- [3] C. Viedma, *Phys. Rev. Lett.*, 2005, **94**, 065504.
- [4] Y. Saito, H. Hyuga, *Rev. Mod. Phys.*, 2013, **85**, 603.
- [5] V. A. Soloshonok, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **45**, 766.
- [6] K. D. Klika V. A., Soloshonok, *Helv. Chim. Acta*, 2014, **97**, 1583.
- [7] V. A. Soloshonok, C. Roussel, O. Kitagawa, A. E. Sorochinsky, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 4180.
- [8] J. Han, O. Kitagawa, A. Wzorek, K.D. Klika, V.A. Soloshonok, *Chem. Sci.*, 2018, **9**, 1718.
- [9] A. Wzorek, A. Sato, J. Drabowicz, V.A. Soloshonok, *J. Chromatogr. A*, 2016, **1467**, 270.
- [10] J. Han, A. Wzorek, K.D. Klika, V.A. Soloshonok, *Molecules*, 2021, **26**, Article Number: 2757.
- [11] V.A. Soloshonok, A. Wzorek and K.D. Klika, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2017, **28**, 1430.
- [12] J. Martens, R. Bhushan, *Helv. Chim. Acta*, 2014, **97**, 161.
- [13] J. Han, A. Wzorek, V.A. Soloshonok, K. D. Klika, *Electrophoresis*, 2019, **40**, 1869.
- [14] T. Williams, R. G. Pitcher, P. Bommer, J. Gutzwiller, M. Uskokovic, *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, **91**, 1871.
- [15] A. Dobashi, N. Saito, Y. Motoyama and S. Hara, *J. Am. Chem. Soc.*, 1986, **108**, 307.
- [16] B. S. Jursic and S. I. Goldberg, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 7172.
- [17] R. Charles, E. Gil-Av, *J. Chromatogr.*, 1984, **298**, 516.
- [18] A. Wzorek, A. Sato, J. Drabowicz, V.A. Soloshonok, K.D. Klika, *Helv. Chim. Acta*, 2015, **98**, 1147.
- [19] A. Wzorek, A. Kamizela, Azusa Sato, V.A. Soloshonok, *J. Fluor. Chem.*, 2017, **196**, 37.
- [20] J. Han, S. Fustero, H. Moriwaki, A. Wzorek, V.A. Soloshonok, K.D. Klika, *The Self-Disproportionation of Enantiomers (SDE): Fluorine as an SDE-Phoric Substituent in Organofluorine Chemistry: Synthesis, Modeling, and Applications*. Szabó, K.J.; Selander, N. (Editors), Wiley-VCH, Weinheim, 2021, Ch. 9, pp. 281
- [21] T. Hosaka, T. Imai, A. Wzorek, M. Marcinkowska, A. Kolbus, O. Kitagawa, V.A. Soloshonok, K.D. Klika, *Amino Acids*, 2019, **51**, 283.
- [22] A. Wzorek, A. Sato, J. Drabowicz, V.A. Soloshonok, K.D. Klika, *Amino Acids*, 2016, **48**, 605.

- [23] M. Kwiatkowska, M. Marcinkowska, A. Wzorek, R. Pajkert, J. Han, K. D. Klika, V. A. Soloshonok, G. V. Röschenthaler, *Amino Acids*, 2019, **51**, 1377.
- [24] A. Wzorek, K.D. Klika, J. Drabowicz, A. Sato, J. L. Aceña, V.A. Soloshonok, *Org. Biomol. Chem.*, 2014, **12**, 4738.
- [25] J. Han, V.A. Soloshonok, K.D. Klika, J. Drabowicz, A. Wzorek, *Chem.Soc. Rev.*, 2018, **47**, 1307.
- [26] K. K. Andersen, W. Gaffield, N. E. Papanikolaou, J. Foley and R. I. Perkins, *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, **86**, 5637.
- [27] K. K. Andersen, *J. Org. Chem.*, 1964, **29**, 1953.
- [28] H. Phillips, *J. Chem. Soc.*, 1925, **127**, 2552.
- [29] M. Matsuoka, M. Goto, A. Wzorek, V. A. Soloshonok and O. Kitagawa, *Org.Lett.*, 2017, **19**, 2650.
- [30] S. Terada, M. Hirai, A. Honzawa, O. Kitagawa, A. Kamizela, A. Wzorek, V.A. Soloshonok, *Chem.—Eur. J.*, 2017, **23**, 14631.
- [31] T. Imai, E. Nijjima, S. Terada, A. Wzorek, V. A. Soloshonok, A. Hori and O. Kitagawa, *CrystEngComm*, 2019, **21**, 3385.
- [32] M. Kwiatkowska, A. Wzorek, A. Kolbus, M. Urbaniak, J. Han, V. A. Soloshonok and K. Klika, *Symmetry-Basel*, 2021, **13**, 543.
- [33] S. Abás, C. Arróniz, E. Molins, C. Escolano, *Tetrahedron*, 2018, **74**, 867.
- [34] M. Takahashi, H. Tanabe, T. Nakamura, D. Kuribara, T. Yamazaki & O. Kitagawa, *Tetrahedron*, 2010, **66**, 288.
- [35] A. E. Sorochinsky, T. Katagiri, T. Ono, A. Wzorek, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, *Chirality*, 2013, **25**, 365.
- [36] P. Diter, S. Taudien, O. Samuel, H. B. Kagan, *J. Org. Chem.* 1994, **59**, 370.
- [37] J. Drabowicz, A. Jasiak, A. Wzorek, A. Sato, V. A. Soloshonok, *Arkivoc*, 2017, part ii, 557.
- [38] J. Han, R. Dembiński, V. A. Soloshonok, K. D. Klika, *Molecules*, 2021, **26**, 3994.

Praca wpłynęła do Redakcji 3 marca 2023 r.