

HORYZONTY NAUKI 2016
– FORUM PRAC DYPLOMOWYCH,
WYDZIAŁ CHEMII UJ, 17–18 MAJA 2016

SYNTEZA I REDUKCJA PROCHIRALNYCH IMIN
SYNTHESIS AND REDUCTION OF PROCHIRAL
IMINES

Tomasz Artur Berniak

*Wydział Chemii, Uniwersytet Jagielloński
ul. Ingardena 3, 30-06 Kraków
e-mail: tberniak@gmail.com*

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Gossypol

2. Iminy

2.1. Wstęp

2.2. Reakcje otrzymywania imin

2.3. Tautomeria iminowo-enaminowa

2.4. Aspekty stereochemiczne

2.5. Redukcja imin

Uwagi końcowe

Podziękowania

Piśmiennictwo cytowane



nał pracę dyplomową pt. „Synteza nowej klasy chelatujących żywic jonowymien-nych do usuwania śladowych zanieczyszczeń z wody” uzyskując tytuł magistra (15 czerwca 2016 r.).

Tomasz Berniak urodził się w 1992 roku w Krakowie. Po ukończeniu w 2011 roku I Liceum Ogólnokształcącego im. Bartłomieja Nowodworskiego w Krakowie rozpoczął studia I stopnia na kierunku Chemia na Wydziale Chemii Uniwersytetu Jagiellońskiego. Pracę dyplomową licencjacką pt. „Synteza i redukcja prochiralnych imin” wykonał w Zespole Stereokontrolowanej Syntezy Organicznej pod opieką prof. dr hab. Jacka Młynarskiego (19 września 2014 r.). Studia II stopnia odbył na kierunku Chemia UJ, gdzie w Zespole Chemii Polimerów pod kierunkiem dr hab. Ewy Witek wyko-

ABSTRACT

Natural chemical compounds and their derivatives could be used for designing new classes of anticancer, antifungal or antiviral drugs. One of those compounds is gossypol, isolated from grains of wool. Gossypol's derivatives can freely penetrate the blood-brain barrier (BBB).

This basic review considers synthesis and reduction of prochiral imines. Gossypol derivatives belong to imines. Imines as unstable compounds, hydrolyze in contact with a small amount of water. There are substrates for preparation of oximes and its derivatives. In this article three methods of imines production are presented. There are: (a) reaction of aldehyde or ketones with primary amine, (b) addition of Grignard reagents to nitriles and (c) pyrolysis of alkyl azide. The first one is discussed in details with specific description of the mechanism of both steps: first stage - addition to form a hemiaminal, second one - dehydration with formation of imine. Many conditions such as acid power, value of pH reaction and environment (preferably anhydrous) have influence on the formation rate of imines and determine each of two stages, i.e. addition and dehydration.

Furthermore, the imines-enamines tautomeric and stereochemical aspects with possible attack of nucleophile molecules to the carbon atom of the C=N bond from the *Si* or *Re* side of prochiral imines as well as potential ways of imines reductions to amines by using commonly used reducers (NaCNBH₃) are discussed. Moreover, two new methods of reduction are presented: the first - with using trichlor acids catalyzed chiral Lewis's bases and the second one - asymmetric hydrogenation of imines.

Keywords: ketimines, gossypol, aldimines, Schiff bases, oximes

Słowa kluczowe: ketiminy, gossypol, aldiminy, zasady Schiffa, oksymy

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

AChE	– acetylocholinesteraza
BBB	– bariera krew-mózg (ang. <i>blood-brain-barrier</i>)
IUPAC	– Międzynarodowa Unia Chemii Czystej i Stosowanej (ang. <i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>)
M	– muskaryna
OP	– związki organofosforanowe

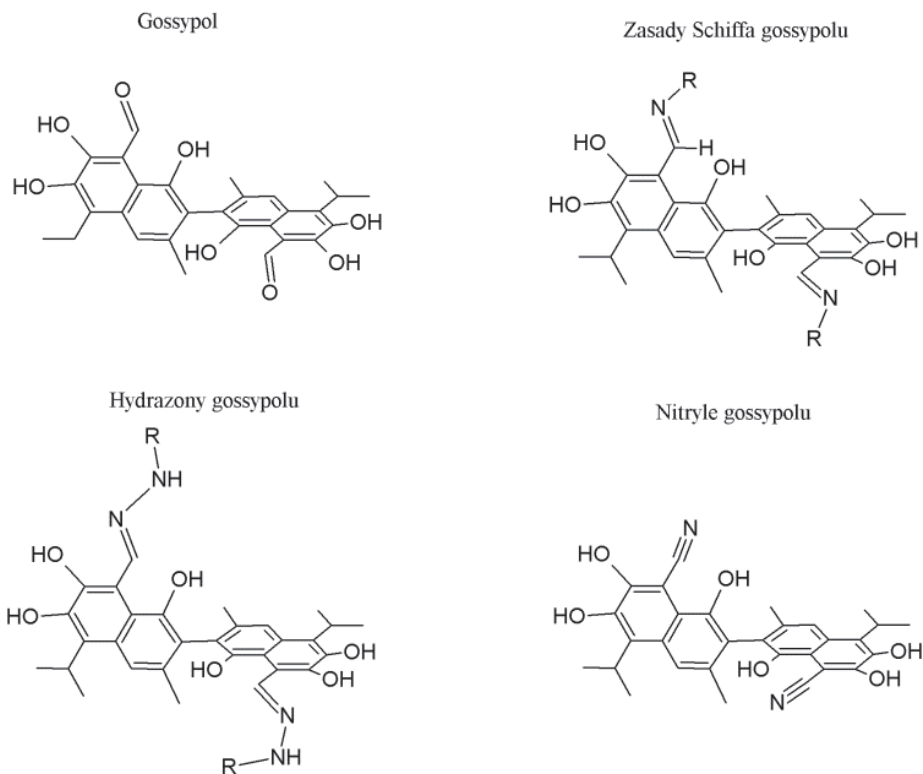
WPROWADZENIE

Niniejsza praca powstała na bazie pracy licencjackiej pt. „Synteza i redukcja prochiralnych imin” obronionej 19 września 2014 r.

Iminy są grupą związków organicznych biorących udział w wielu procesach biochemicznych, w których jest wykorzystywana ich wysoka aktywność. Przykładowo, iminy występują jako łącznik retinalu z lizyną w opsynie – białku, które wraz z grupą prostetyczną tworzy cząsteczkę fotoreceptora odpowiedzialnego za mechanizm widzenia – rodopsynę [1]. Stanowią one kluczowy substrat w tworzeniu aminokwasu alaniny, która jest otrzymywana poprzez redukcyjne aminowanie kwasu pirogronowego. W tej reakcji początkowe iminy powstają z kwasu pirogronowego oraz pochodnej witaminy B₆ – pirydoksaminy [2].

1. GOSSYPOL

Gossypol, zaliczany do terpenoidów, jest silnie toksycznym, żółtym pigmentem obecnym w nasionach bawełny *Gossypium Herbaceum*. Toksyczność związku wynika z posiadania dwóch grup aldehydowych, co wyklucza jego bezpośrednie zastosowanie w medycynie [13]. Dlatego też poprzez modyfikacje gossypolu, a zarazem blokowanie grup aldehydowych otrzymano mniej toksyczne pochodne umożliwiając jego zastosowanie jako powszechnego składnika wielu medykamentów. Przykładami stosowanych pochodnych są zasady Schiffa, hydrazony i nitryle (Rys. 1) [3, 4]. Właściwości toksyczne pochodnych gossypolu zależą od dostępności fenolowych atomów tlenu [5]. Natomiast w przypadku zasad Schiffa, właściwości przeciwbakteryjne zależą od struktury związku oraz wielkości i polarności podstawników przy karbonylowym atomie węgla.



Rysunek 1. Wzór strukturalny gossypolu i jego pochodnych
 Figure 1. The structural formula of gossypol and its derivatives

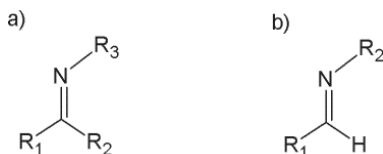
Związki te są wykorzystywane głównie do produkcji leków przeciwnowotworowych, przeciwgrybicznych, przeciwwirusowych (np. przeciw wirusowi HIV), antymalarycznych, lecz najbardziej znane są jako składnik środków antykoncepcyjnych dla mężczyzn. Znajdują również szerokie zastosowanie jako herbicyd.

2. IMINY

2.1. WSTĘP

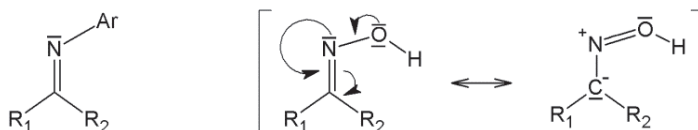
Iminy są to związki o ogólnym wzorze przedstawionym na Rysunku 2.

Charakterystycznym elementem struktury cząsteczek imin jest obecność podwójnego wiązania pomiędzy atomami azotu i węgla. Iminy jako grupę związków cechuje duża różnorodność właściwości fizykochemicznych. Wynika to z możliwości wprowadzenia różnych podstawników przy atomie azotu. Ponadto rodzaj podstawnika wpływa na trwałość imin.



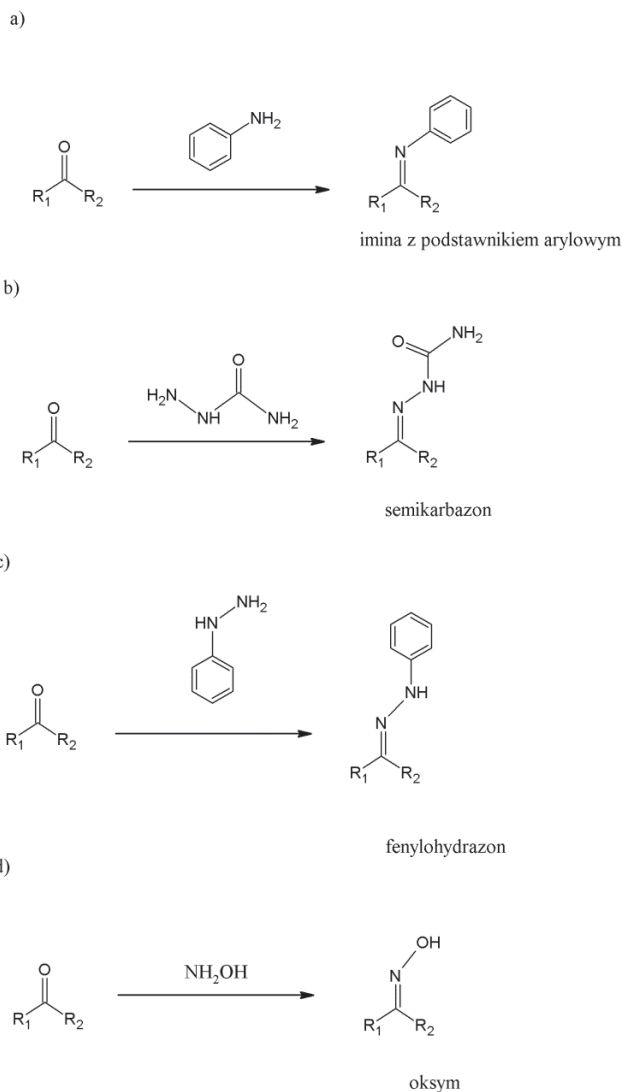
Rysunek 2. Wzór ogólny: ketimin (a) i aldimin (b)
Figure 2. General formula: ketimines (a) and aldimines (b)

Iminy są związkami bardzo nietrwałymi, które w kontakcie już z niewielką ilością wody ulegają hydrolizie. Dlatego też ich syntezę wykonuje się w warunkach bezwodnych stosując odpowiednio dobrane substraty zawierające śladowe ilości wody. Zgodnie z definicją IUPAC, iminy zawierające grupę węglowodorową na atomie azotu nazywa się zasadami Schiffa, co uważane jest często jako synonim azometinów [6]. Podstawnikami stabilizującymi strukturę imin są grupy aryłowe oraz elektrodonorowe (np. -OH), których obecność powoduje wystąpienie sprzężenia pomiędzy wiązaniem C=N a elektroujemną grupą (Rys. 3).



Rysunek 3. Struktura imin stabilizowana podstawnikiem aryłowym oraz elektrodonorowym
Figure 3. The structure of imines stabilized aryl and electro donor chemical entity

Delokalizacja wiązania powoduje zmniejszenie cząstkowego ładunku dodatniego (δ^+) na karbonylowym atomie węgla, a tym samym większą energię LUMO, co powoduje, że powstały związek jest mniej podatny na możliwy atak innego nukleofila. W taki sposób można otrzymać zmodyfikowane iminy tworzące odrębną grupę związków, m.in. oskymy, fenylhydrazony i semikarbazony. W przypadku oksymów, podobnie jak dla imin, w zależności od rodzaju podstawników R₁, R₂ wyróżnia się ketoksymy (dla dwóch podstawników węglowodorowych) lub aldoksymy (kiedy jeden z nich jest protonem). Reakcje otrzymywania trwałych imin przedstawiono na Rysunku 4. Oksymy, podobnie jak zasady Schiffa i hydrazony, znalazły zastosowanie w przemyśle farmaceutycznym. Są to związki, które ze względu na swoją budowę strukturalną oraz hydrofobowy charakter potrafią przeniknąć przez barierę krew-mózg (BBB), tym samym będąc przez ostatnie sześć dekad w kręgu badań wielu naukowców i toksykologów [7]. Jest to tym bardziej ciekawe, ponieważ spośród wszystkich leków, tylko około 5% wykazuje zdolność do pokonania BBB oraz efektywnego działania w całym mózgu.



Rysunek 4. Reakcje otrzymywania imin, semikarbazonów, fenylohydrazonów i oksymów
 Figure 4. Obtaining reaction of imines, semicarbazones, oximes and phenylhydrazones

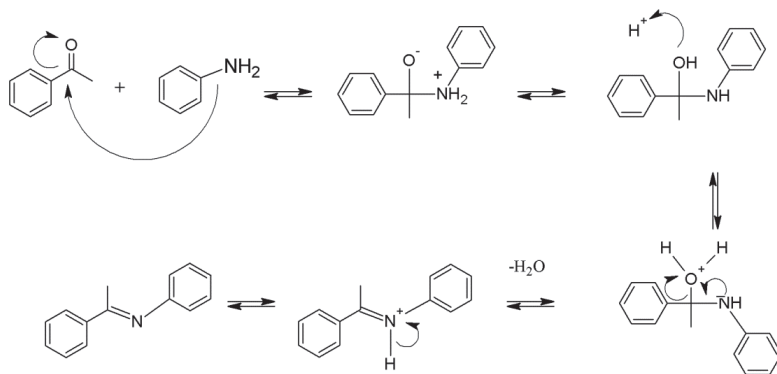
Budowę tych związków charakteryzują następujące parametry: ciężar cząsteczkowy (< 450 Da); powierzchnia polarna ($60\text{--}70 \text{ \AA}^2$), liczba wiązań zdolnych do rotacji (< 8), liczba H-donorów (≤ 3), liczba H-akceptorów (< 7) [3]. Podane reguły są zgodne z Zasadami Lipińskiego określającymi możliwość wykorzystania danego związku chemicznego jako leku farmaceutycznego. Zdolność do pokonania BBB została zaobserwowana w trakcie badań kilku parametrów chemicznych charakteryzujących ilościowe zmiany składników odżywczych pobieranych poprzez barierę krew-mózg wchodzących w interakcje z biologicznymi strukturami. Pomiar wspo-

mnianych wyżej parametrów pozwolił na precyzyjne określenie grupy związków zdolnych do pokonania BBB, wśród których znalazły się niektóre związki z grupy oksymów. Dalsze ich badanie pod względem farmakokinetycznym i farmakodynamicznym wykazały działanie zapobiegające uszkodzeniom mózgu (głównie ośrodkowi oddechowemu) oraz odtruwające przeciw związkom organofosforanowym (OP). Związki te hamują aktywność acetylocholinesterazy (AChE), a w przypadku gazów bojowych (sarin, soman, tabun, VX) ich działanie jest nieodwracalne. Oksymy są to polarne związki, dobrze rozpuszczalne w wodzie, które podobnie jak iminy występują w odmianach tautomerycznych. Słabo pokonują BBB, a delokalizacja wiązania C=N powoduje obniżenie ich reaktywności, przykładowo – zdolność reaktywowania AChE wynosi $< 5\%$ [7]. Dość niska reaktywność w konsekwencji prowadzi do utrudnionego badania działania oksymów jako środków o właściwościach odtruwających organizm. Dokładny mechanizm przedstawionej wyżej reakcji w dalszym ciągu pozostaje nie do końca poznany.

Optymalny zakres stężenia oksymów w mózgu nie został określony, jednak przyjmuje się, że stężenie to nie powinno przekroczyć 10%. Ponadto związki te przeciwdziałają głównym i ubocznym efektom muskaryny (M), związkowi z rodziny alkaloidów, który jest silnie trujący, blokujący działanie AChE, występujący w wielu grzybach, np. w muchomorze czerwonym [7].

2.2. REAKCJE OTRZYMYWANIA IMIN

Iminy otrzymuje się głównie w reakcjach aldehydów lub ketonów z pierwszorzędowymi aminami. W szczególnym przypadku, gdy atom azotu lub węgla w wiązaniu C=N sąsiaduje z aromatycznym podstawnikiem, iminy są na tyle trwałe, że możliwe jest ich wydzielenie z mieszaniny poreakcyjnej. Na Rysunku 5 pokazano mechanizm przykładowej reakcji otrzymywania trwałej iminy.

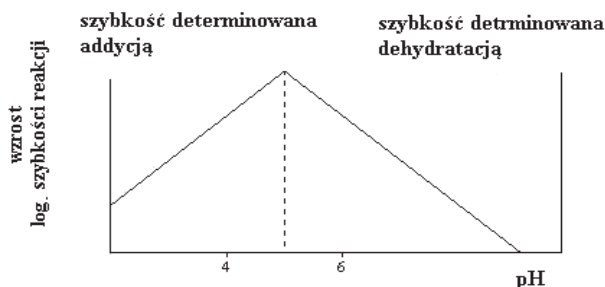


Rysunek 5. Mechanizm syntezy iminy na przykładzie reakcji acetofenonu z aniliną

Figure 5. Mechanism of imine synthesis – example reaction of acetophenone with aniline

Omawiana reakcja wymaga zastosowania katalizatora kwasowego oraz dodatku związku, zdolnego do usuwania powstającej wody. Najczęściej stosowane są świeżo zaktywowane sita molekularne, siarczan(VI) magnezu – MgSO_4 lub aparat Deana-Starka. Jest to niezbędne, ponieważ iminy są związkami nietrwałymi, które pod wpływem wody hydrolizują do związków karbonylowych i amin. Najłatwiej hydrolyzie ulegają iminy z podstawnikami alkilowymi, w przypadku których nie występują stabilizujące strukturę sprzężenia, występujące natomiast w iminach z podstawnikami aryłowymi (Rys. 3a). Hydroliza oskymów, fenylhydrasonów, semikarbazonów i zasad Schiffa możliwa jest natomiast wyłącznie w kwaśnych roztworach wodnych [8]. Reakcja ketonu z pierwszorzędową aminą zachodzi bardzo powoli. Mechanizm syntezy składa się z dwóch etapów. W pierwszym zachodzi addycja, która prowadzi do powstania produktu pośredniego – hemiaminalu. Etap ten zachodzi najszybciej przy $\text{pH} = 4$, jednak nie zależy od obecności kwasu. W drugim etapie następuje dehydratacja z wytworzeniem iminy oraz wody jako produktu ubocznego. Etap ten determinowany jest obecnością kwasu, który jest konieczny do protonowania grupy hydroksylowej, co prowadzi do odłączenia cząsteczki wody i utworzenia produktu końcowego – iminy. Duży wpływ na przedstawioną reakcję ma wartość pH środowiska, w którym jest prowadzona. Użycie zbyt mocnego kwasu (zbyt niskie pH) spowalnia pierwszy etap reakcji, co spowoduje otrzymanie mniejszej ilości hemiaminalu, w konsekwencji finalnego produktu. Natomiast użycie zbyt słabego kwasu (wysokie pH) spowoduje brak wystarczającej ilości protonów w mieszaninie reakcyjnej, a w konsekwencji utrudnioną protonację grupy hydroksylowej i zajście dehydrogenacji. Uwzględniając wszystkie czynniki wpływające na przebieg reakcji, optymalna wartość pH przy jakim powinna być prowadzona synteza wynosi 4–6 (przy ograniczeniu dostępu wody) [2]. Obecność wody można ograniczyć stosując „suchy”, pozbawiony wody rozpuszczalnik, substancje do pochłaniania wody, np. wspomniane wcześniej sita molekularne oraz wykonując syntezę w atmosferze osuszonego gazu.

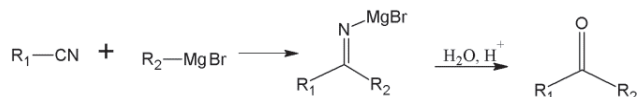
Podsumowując, czynnikiem który wpływa na szybkość tworzenia imin jest wartość pH , która determinuje zarówno etap addycji jak i dehydratacji. Obecność kwasu w mieszaninie reakcyjnej w pierwszym etapie nie jest potrzebna do jej zajścia, natomiast w drugim etapie, obecność kwasu jest już konieczna. Na Rysunku 6 przedstawiono poglądowy wykres zależności logarytmu szybkości reakcji od wartości pH [2].



Rysunek 6. Wykres zależności logarytmu szybkości reakcji od pH [2]

Figure 6. Chart of dependence logarithm of the reaction rate on pH [2]

Kolejną reakcją otrzymywania imin jest reakcja addycji odczynników Grignarda do nityryli. W reakcji tej powstaje sól – ketimina, która następnie pod wpływem kwaśnego środowiska ulega hydrolizie do ketonu oraz lotnego amoniaku (Rys. 7) [2].



Rysunek 7. Schemat addycji odczynników Grignarda

Figure 7. Scheme of addition of Grignard reagents

Inną znaną reakcją otrzymywania imin jest wysokotemperaturowy proces pirolizy azydki alkilowego. Pirolizowana substancja pod wpływem wysokiej temperatury początkowo ulega rozkładowi z utworzeniem nietrwałej pierwszorzędowej aminy i wydzieleniem azotu i następnie przegrupowaniu do iminy. Syntezę tę prowadzi się w atmosferze beztlenowej z możliwością zastosowania katalizatora obniżającego temperaturę reakcji. Na Rysunku 8 przedstawiono mechanizm reakcji pirolizy azydki alkilowego [9].



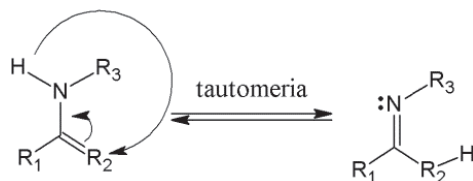
Rysunek 8. Mechanizm reakcji pirolizy azydki alkilowego

Figure 8. Mechanism of pyrolysis of the alkyl azide reaction

2.3. TAUTOMERIA IMINOWO-ENAMINOWA

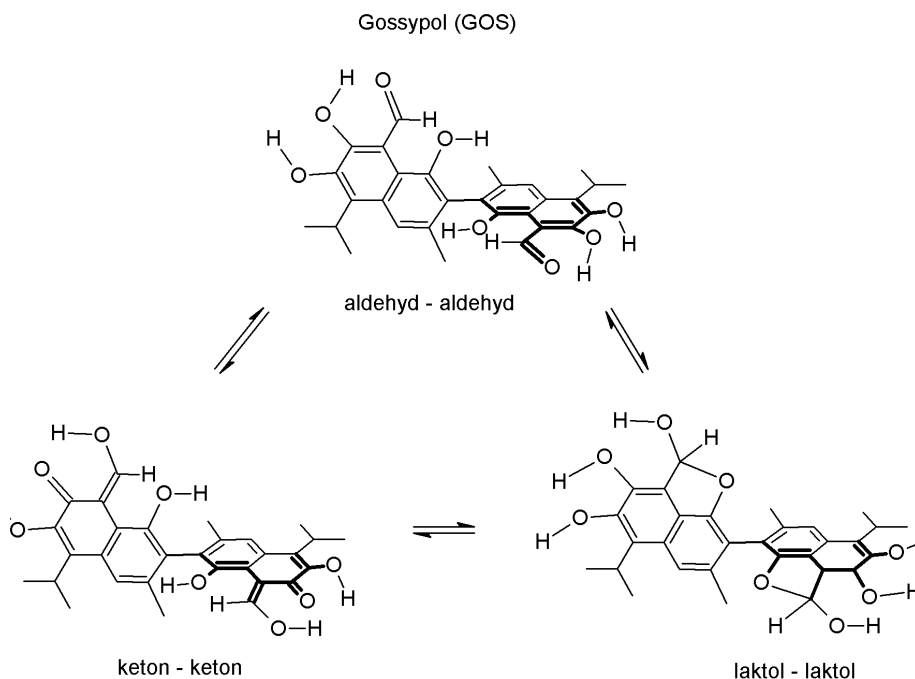
Jak wcześniej wspomniano, iminy można otrzymać w reakcjach aldehydów lub ketonów z pierwszorzędowymi aminami. Zarówno iminy jak i enaminy są związkami pomiędzy którymi może zachodzić przemiana izomeryczna. Przemiana ta nosi nazwę tautomerii iminowo-enaminowej [10], która polega na przenoszeniu

atomu wodoru pomiędzy atomami węgla i azotu występujących w charakterystycznym wiązaniu grupy iminowej i enaminowej (Rys. 9).



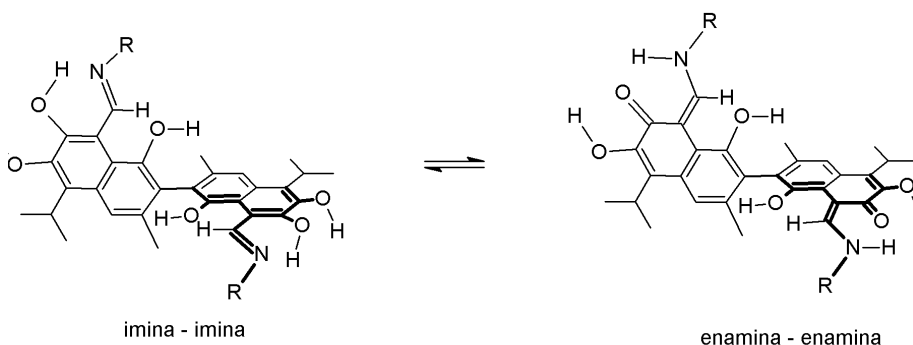
Rysunek 9. Schemat tautomerii iminowo-enaminowej
Figure 9. Scheme of imine-enamine tautomerism

Gossypol i jego pochodne (zasady Schiffa, hydrazony) występują w tautomerycznych formach przedstawionych na Rys. 10 [4]. Gossypol występuje w formach aldehyd-aldehyd, keton-keton oraz laktol-laktol. Zasady Schiffa gossypolu natomiast występują w formach imina-imina oraz enamina-enamina, a hydrazony gossypolu w formach *N*-imina-*N*-imina oraz *N*-enaminy-*N*-enaminy (Rys. 1) [4]. W rezultacie, zarówno gossypol jak i zasady Schiffa, bez względu na rodzaj podstawnika i rozpuszczalnika mogą występować w różnych formach tautomerycznych, stabilizowanych przez wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe [3].

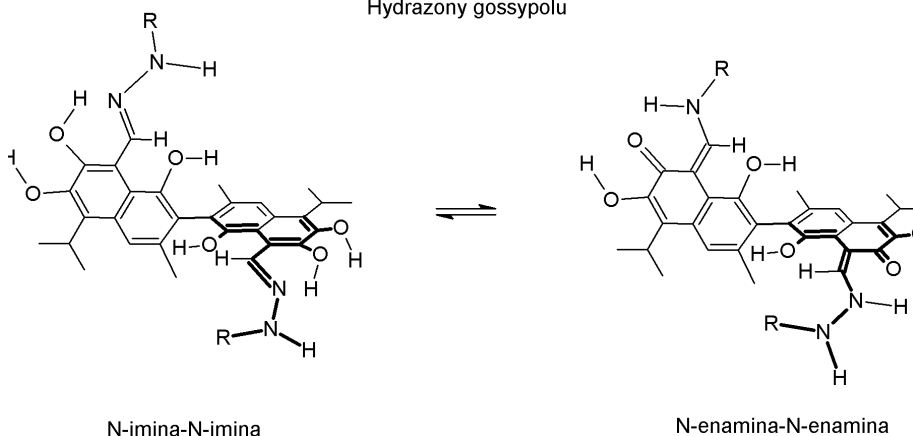


Rysunek 10. Tautomeryczne formy gossypolu oraz jego pochodnych [4]
Figure 10. Tautomeric forms of gossypol and its derivatives [4]

Zasady Schiffa gossypolu



Hydrazony gossypolu

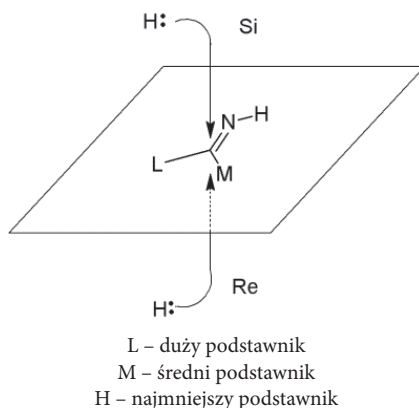


Rysunek 10. Ciąg dalszy
Figure 10. Continuation

2.4. ASPEKTY STEREOCHEMICZNE

Iminy stanowią grupę związków wykazujących stereozomerię geometryczną *E* i *Z*. Obecność dwóch podstawników przy iminowym atomie węgla i jednego podstawnika przy atomie azotu daje możliwość syntezowania nowych, jeszcze nie zbadanych, imin. Taka specyficzna budowa stwarza możliwość, otrzymania nowych związków o różnej konfiguracji. Zasady Schiffa posiadające polarne podstawniki przeważnie wykazują działanie przeciwbakteryjne. Wybierając do syntezy keton zawierający dwie różne grupy boczne przy karbonylowym atomie węgla można uzyskać prochiralne iminy. Atom węgla wiązania C=N zmieniający się w centrum chiralne pod wpływem ataku nukleofila nazywamy prochiralnym atomem węgla. Atak nukleofila może nastąpić zarówno od strony *Re* jak i *Si*, które wyznacza się zgodnie z regułami Cahna-Ingolda-Pre-

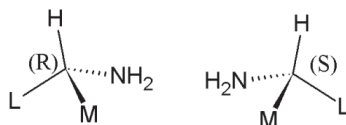
loga, dla strony Re zgodnie z ruchem wskazówek zegara, natomiast dla strony Si przeciwnie do ruchu wskazówek zegara [11]. Stosowanie prochiralnych ketonów jest kluczowe w przeprowadzanej syntezie. Otrzymane prochiralne iminy mogą być następnie zastosowane do syntezy optycznie czystych amin poprzez asymetryczną redukcję.



Rysunek 11. Schematyczny rysunek ataku anionu wodorkowego od strony Re i Si prochiralnej iminy
Figure 11. Scheme of attack hydride anion from the sides Re and Si prochiral imine

2.5. REDUKCJA IMIN

Iminy są grupą związków, które mogą ulegać redukcji do amin. Ogólny proces otrzymywania amin ze związków karbonylowych, pośrednio przez redukcję imin nosi nazwę redukcyjnego aminowania [2]. W przypadku wcześniej wspomnianych prochiralnych imin, po redukcji otrzymuje się parę enancjomerów amin. Iminy można redukować przy pomocy bardzo popularnych reduktorów takich jak np. tetrahydroboran sodu (NaBH_4), tetrahydroglinian litu (LiAlH_4) lub najczęściej stosowanego do redukcji imin – cyjanotrihydroboranu sodu (NaCNBH_3), w związku z posiadaniem elektronoakceptorowej grupy cyjankowej umożliwiającej łatwiejszy transport anionu wodorkowego [11]. W tych przypadkach, redukcja imin prowadzi do uzyskania par enancjomerów chiralnej aminy (Rys. 12).



Rysunek 12. Para enancjomerów chiralnej aminy
Figure 12. A pair of the enantiomers of a chiral amine

Enancjomery niektórych amin wykazują odmienne właściwości chemiczne. Znanym związkiem tego typu był talidomid, składnik leku w formie racematu, którego jeden z enancjomerów, w przeciwieństwie do drugiego, działał szkodliwie na organizm człowieka (uszkadzał DNA płodu). Dalsze badania nad określeniem ich właściwości prowadzone były przy zastosowaniu stereo kontrolowanych metod otrzymywania imin. Jedną z nich jest asymetryczna redukcja wiązania C=N z użyciem trichlorosilanów katalizowana chiralnymi zasadami Lewisa [12]. Aby związki te wykazywały efektywne właściwości redukujące, wymagana jest aktywacja zasadą Lewisa, co w rezultacie tworzy sześciokoordynacyjny kompleks wodorokrzemianu. Kobayashi i in. [13], zasugerowali zastosowanie DMF, związku, który może aktywować trichlorosilan powodując redukcję różnych grup związków, takich jak: ketony, aldehydy i aldiminy.

Inną metodą otrzymania chiralnych amin jest asymetryczne uwodornienie imin, które obok redukcyjnego hydrosililowania stanowi jedną z bardziej znanych technik otrzymywania takich związków. Jako katalizatory zastosowano chiralne kwasy Lewisa, związki rutenu, irydu, palladu i tytanu. Pozwoliło to na stereokontrolowane uwodornienie iminy i otrzymanie z dość dużym nadmiarem enancjomerycznym produktu. Katalizatory irydowe szczególnie stosowane są wobec alifatycznych oraz cyklicznych imin powodując ich bezpośrednie uwodornienie. Mechanizm tej reakcji jest dość charakterystyczny, w związku z brakiem wiązania podłoża (substratu) z centrum metalicznym podczas uwodornienia. Hopmann i Bayer w jednej ze swoich prac [14], stawiają problem wielkości osiągniętej enancjoselektywności w takich układach. Stereokontrolowana reakcja uwodornienia iminy katalizowanej irydem stanowi mało poznane obszary nauki i to właśnie wymaga dalszych badań. Stereokontrola reakcji może być regulowana za pomocą słabych oddziaływań katalizatora z podłożem, a to może być modyfikowane poprzez dodatek rozpuszczalników lub innych związków.

UWAGI KOŃCOWE

Od wielu lat iminy stanowią grupę związków będących w kręgu zainteresowania wielu naukowców i toksykologów. W przedstawionej pracy opisano metody syntezy i redukcji prochiralnych imin ze szczególnym omówieniem reakcji ketonu lub aldehydu z pierwszorzędową aminą. Iminy jako związki nietrwałe oraz ulegające hydrolizie w kontakcie z wodą, w przyszłości mogą stać się prekursorem nowej klasy leków.

PODZIĘKOWANIA

Serdeczne podziękowania kieruję do dr Daniela Łowickiego za pomoc merytoryczną podczas pisania niniejszej pracy oraz do dr hab. Ewy Witek i mgr. Marcina Szewczyka za cenne rady i pomoc w redagowaniu tekstu.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] J.M. Berg, J.L. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemia*, PWN, Warszawa 2005.
- [2] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Chemia Organiczna, Część 1*, Wydawnictwo Naukowo-Techniczne, Warszawa 2001.
- [3] P. Przybylski, K. Pyta, D. Remlein-Starosta, G. Schroeder, B. Brzezinski, F. Bartl, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, **19**, 1996.
- [4] P. Przybylski, K. Pyta, J. Stefańska, M. Ratajczak-Sitarz, A. Katrusiak, A. Huczyński, B. Brzezinski, *Eur. J. Med. Chem.*, 2009, **44**, 4393.
- [5] V.-T. Dao, C. Gaspard, M. Mayer, G.H. Werner, S.N. Nguyen, R.J. Michelot, *Eur. J. Med. Chem.*, 2000, **35**, 805.
- [6] International Union of Pure and Applied Chemistry, *Compendium of Chemical Terminology, Gold Book, Version 2.3.3*, 24.04.2014.
- [7] V.A. Voicu, J. Bajgar, A. Medvedovici, F.S. Radulescu, D.S. Miron, *J. App. Toxicol.*, 2010, **30**, 719.
- [8] G. Schroeder, *Materiały supramolekularne*, Betagraf P.U.H, Poznań 2008.
- [9] J. March, *Chemia Organiczna, Reakcje, mechanizmy, budowa*, Wydawnictwo Naukowo-Techniczne, McGraw-Hill, Warszawa 1975.
- [10] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Chemia Organiczna, Część 2*, Wydawnictwo Naukowo-Techniczne, Wydanie I, Warszawa 2001.
- [11] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Chemia Organiczna, Część 3*, Wydawnictwo Naukowo-Techniczne, Warszawa 2001.
- [12] S. Jones, C.J.A. Warner, *Org. Biomol. Chem.*, 2012, **10**, 2189.
- [13] S. Kobayashi, M. Yasuda, I. Hachiya, *Chem. Lett.*, 1996, 407.
- [14] K.H. Hopmann, A. Bayer, *Coord. Chem. Rev.* 2014, **268**, 59.

Praca wpłynęła do Redakcji 20 lipca 2016