

## WŁAŚCIWOŚCI KOORDYNACYJNE (-)-CYTYZyny ORAZ JEJ POCHODNYCH – ANALIZA SPEKTRALNA I RENTGENOSTRUKTURALNA KOMPLEKSÓW

**ANNA K. PRZYBYŁ, MACIEJ KUBICKI, RENATA JASTRZĄB**

Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, ul. Umultowska 89b, 61-614 Poznań

**Abstrakt:** Po raz pierwszy zaprezentujemy kompleksy (-)-cytyzyny oraz 1,n-di(12H-cytyzyno-12-yl)alkilowych pochodnych z jonami miedzi i cynku oraz jonami metali I grupy układu okresowego. Otrzymane związki zostały poddane analizie rentgenowskiej oraz spektralnej z zastosowaniem metod: ESI-MS, NMR, UV, Vis i EPR. Okazuje się, że w roztworze jony metalu koordynowane są przez drugorzędowy atom azotu (pierścień C), natomiast w ciele stałym udowodniono, że jon metalu koordynowany jest przez atom tlenu grupy laktamowej pierścienia A.

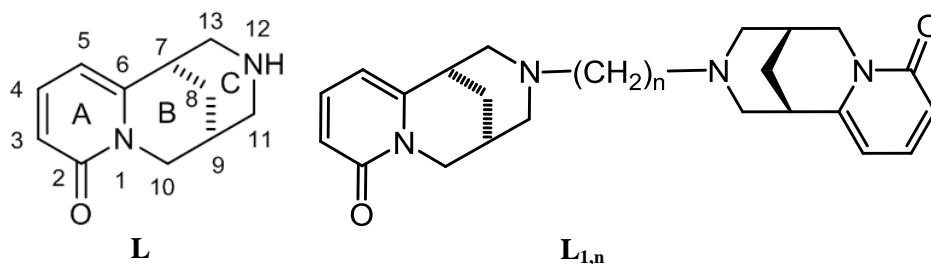
### Wprowadzenie:

Wzrost zainteresowania (-)-cytyzyną, otrzymywaną na drodze ekstrakcji z nasion złotokapu (*Laburnum anagyroides*), wiąże się z jej interakcją z aminokwasami tworzącymi strukturę receptorów nikotynowo-acetylocholinowymi (nAChrs).[1-4] Właściwości blokujące tego alkaloidu zostały wykorzystane przez przemysł farmaceutyczny i jako środek ułatwiający rzucenie nałogu palenia tytoniu znalazł swoje miejsce na Polskim rynku (Desmoxan® i Tabex®). Ze względu na interakcje z receptorami nACh (-)-cytyzyna i jej pochodne są również bardzo obiecującymi związkami w łagodzeniu objawów chorób neurologicznych, w szczególności choroby Alzheimera, Parkinsona i ADHD.[5] Ten fakt może wiązać się z możliwością koordynacji jonów miedzi przez cytyzynę, gdyż najnowsze badania wykazały, że obecność miedzi w tkankach mózgu przyspiesza proces rozwoju choroby Alzheimera.[6] Ciekawostką jest również fakt, że w badaniach na gryzoniach zauważono, że cytyzyna wykazuje właściwości redukujące pociąg do alkoholu.[7,8] (-)-Cytyzyna jest dobrym substratem w syntezach adduktów poprzez drugorzędowy atom azotu w pierścieniu C lub poprzez atom C3 i C5 w pierścieniu A (Rys. 1). Ponadto, stwierdzono, że właśnie modyfikacja chemiczna tego związku polepsza właściwości penetracji bariery krew-mózg i stąd też wpływ pochodnych cytyzyny na układ krążenia.[9]

Od ponad kilkunastu lat prowadzone są badania kompleksowania jonów metali przez alkaloidy chinolizydynowe.[10] Jednakże jak do tej pory nie zwracano uwagi na właściwości koordynacyjne alkaloidów trójcyklicznych, w tym bioaktywnej (-)-cytyzyny. W organizmach żywych wiele procesów życiowych zachodzi przy współudziale jonów metali, a jony miedzi należą do jednych z ważniejszych mikroelementów, które oddziałują zarówno z kwasami nukleinowymi jak i białkami, a przez to wpływają na zmianę ich właściwości.

Również coraz szersze zastosowanie znajdują białka, zawierające tzw. palce cynkowe (zinc fingers) jako specyficzne modyfikatory genów, zarówno w badaniach podstawowych jak i próbach leczenia chorób dziedzicznych. Są to białka odpowiedzialne za regulację transkrypcji z matrycy DNA na RNA, a domena palców cynkowych Cys2-His2 jest najczęstszym motywem wiążącym DNA u eucaryota, oraz drugą domeną białkową w ludzkim genomie (2%) [11]

Przedstawiona praca jest częścią projektu mającego na celu analizę zależności pomiędzy właściwościami spektroskopowymi, a strukturą molekularną i rozkładem ładunku elektronowego jak i aktywnością biologiczną, w tym fungistatyczną alkaloidów chinolizydynowych., w szczególności cytyzyny i jej 1,n-di(12H-cytyzyno-12-yl)alkilowych-pochodnych.



**Rysunek 1.** Struktura (-)cytyzyny (**L**) oraz 1,n-di(12H-cytyzyno-12-yl)alkilowych-pochodne (**L<sub>1,n</sub>**; gdzie n=1-6).

### Część eksperymentalna:

W tej pracy omówione zostaną kompleksy (-)cytyzyny (**L**) z wybranymi solami miedzi oraz cynku:  $\text{CuCl}_2$  (**1**),  $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$  (**2**),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$  (**3**),  $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$  (**4**),  $\text{CuSO}_4$  (**5**), and  $\text{ZnCl}_2$  (**6**),  $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2$  (**7**),  $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2$  (**8**). 1,n-Di(12H-cytyzyno-12-yl)alkilowych-pochodne (**L<sub>1,1</sub>**; **L<sub>1,2</sub>**; **L<sub>1,3</sub>**; **L<sub>1,4</sub>**; **L<sub>1,5</sub>** oraz **L<sub>1,6</sub>**) (Rys. 1) otrzymane zostały na drodze syntezy cytyzyny (**L**) z odpowiednimi dibromoalkilami z zastosowaniem promieniowania mikrofalowego (DMF; 120°C; 300W).

(-)Cytyzynę (**L**) wyizolowano z nasion złotokapu (*Laburnum anagyroides*).[12,13] Kompleksy zostały otrzymane w drodze bezpośredniej reakcji ligandu z odpowiednia solą w stosunku stechiometrycznym 1:1 w roztworze metanolewym, refluks przez 6 godzin. Otrzymane kompleksy analizowano za pomocą ESI-MS, NMR, UV, Vis oraz EPR jak i poddając analizie rentgenograficznej. Pomiary widm masowych ESI-MS wykonano na spektrometrze mas Waters/Micromass (Manchester, Wielka Brytania) ZQ (aparatur z pojedynczym kwadrupolem, oprogramowanie MassLynx V4.0).

W celu określenia składu i stałych trwałości tworzących się połączeń kompleksowych wykorzystano komputerową analizę danych potencjometrycznych (program Hyperquad). Miareczkowanie prowadzono w temperaturze  $+20 \pm 1^\circ\text{C}$ , w atmosferze helu, przy stałej sile jonowej  $\mu=0.1$  ( $\text{KNO}_3$ ). Tytrantem był roztwór NaOH wolny od  $\text{CO}_2$ . W celu określenia sposobu koordynacji w tworzących się kompleksach przeprowadzono badania spektroskopowe UV-vis na spektrofotometrze ThermoFisher Scientific, model Evolution 300 (lampa ksenonowa) 450-950 nm, 0,2 nm, 120nm/min. Badania elektronowego rezonansu paramagnetycznego (EPR) wykonano w temperaturze 196 °C za pomocą aparatu SE/X 2547 Radiopan. Analizy vis i EPR przeprowadzono w roztworze wodnym (vis) oraz wodno-glikolowym 3:1 (EPR) przy stosunku molowym składników 1:1 i stężeniu 0.005 M.

Widma NMR zmierzono na aparacie Bruker ADVANCE II 600 MHz. Związki mierzone były w roztworach  $\text{D}_2\text{O}$  (w odniesieniu do dioxanu). Wartości pH z uwzględnieniem zależności  $\text{pD} = \text{pH}_{\text{odeczyt pehametru}} + 0.4$  nastawiane wobec NaOD i DCl. Do analizy NMR kompleksów miedzi zastosowano stężenie liganda 0.01 M w stosunku molowym M:L(L) 1:100, a więc badania NMR przeprowadzono przy niedomiarze jonów miedzi, w celu

zmniejszenia efektu poszerzania sygnałów pochodzących od atomów węgla znajdujących się w bezpośrednim sąsiedztwie skoordynowanego jonu miedzi.

Do przeprowadzenia pomiarów X-ray użyto dyfraktometru Supernowa (z detektorem Atlas) oraz Excalibur E firmy Agilent oraz programu sterującego dyfraktometrem CrysAlisPro. Dane zebrano w temperaturze 100(1)K, OxfordCryostat - kontrola temp. Struktury rozwiązano za pomocą programu SIR-92,[14] a następnie udokładniono pełnomacierzową metodą najmniejszych kwadratów używając programu SHELXL-2013.[15] Oba te programy są częścią pakietu WinGX.[16]

### Wyniki:

Badania mają na celu rozszerzenia zasobów biblioteki pochodnych (-)cytyzyny. W tym celu, na drodze reakcji omawianego alkaloidu jako substratu z odpowiednimi solami otrzymano kompleksy cytyzyny z Cu(II) (Rys. 2) i Zn(II) oraz na skalę mikro otrzymano pochodne dicytyzyn:  $L_{1,1}$ ;  $L_{1,2}$ ;  $L_{1,3}$ ;  $L_{1,4}$ ;  $L_{1,5}$  oraz  $L_{1,6}$  (1,n-di(12H-cytyzyno-12-yl)alkilowe-pochodne) również z jonami metali I grupy (Rys.3).

Analiza makromolekuła, a zwłaszcza złożonych biocząsteczek, stała się możliwa po wprowadzeniu technik łagodnej, tzw. „miękkiej” jonizacji (ang. *soft ionization*), zwłaszcza takich jak jonizacja przez elektrorozpylanie (*electrospray ionization*, ESI). Podczas tej jonizacji praktycznie nie dochodzi do fragmentacji cząsteczek analitu. Metoda ta stała się bardzo atrakcyjna w badaniach biologicznie czynnych związków naturalnych i syntetycznych o strukturze kompleksów „gość-gospodarz”.

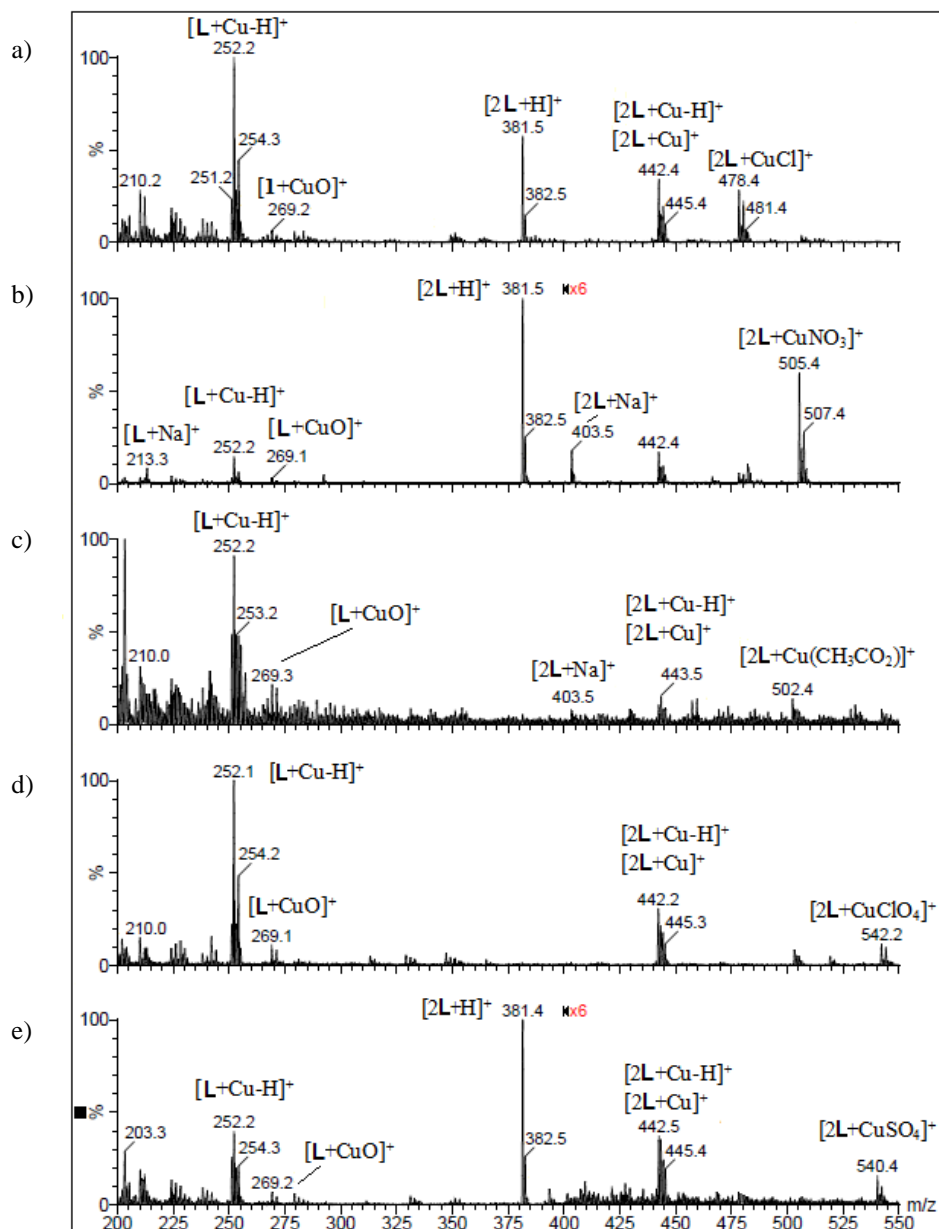
Stosując spektroskopię ESI-MS, która jest odpowiednią metodą do analizy związków kompleksowych, przeprowadzono testy w skali mikro na cytyzynie oraz 1,n-di(12H-cytyzyno-12-yl)alkilowych-pochodnych. (rys.2 i 3). Badania te wykazały właściwości koordynacyjne jonów metali grupy I i II oraz  $Cu^{+2}$  i  $Zn^{+2}$  analizowanych związków.

Na rysunku 2 przedstawiono widma ESI-MS (-)cytyzyny z jonami  $Cu^{+2}$ , na których widoczne są charakterystyczne jony izotopowe Cu(II), aczkolwiek przypisania odnoszą się do najbardziej rozpowszechnionego jonu izotopowego  $^{63}Cu$ .

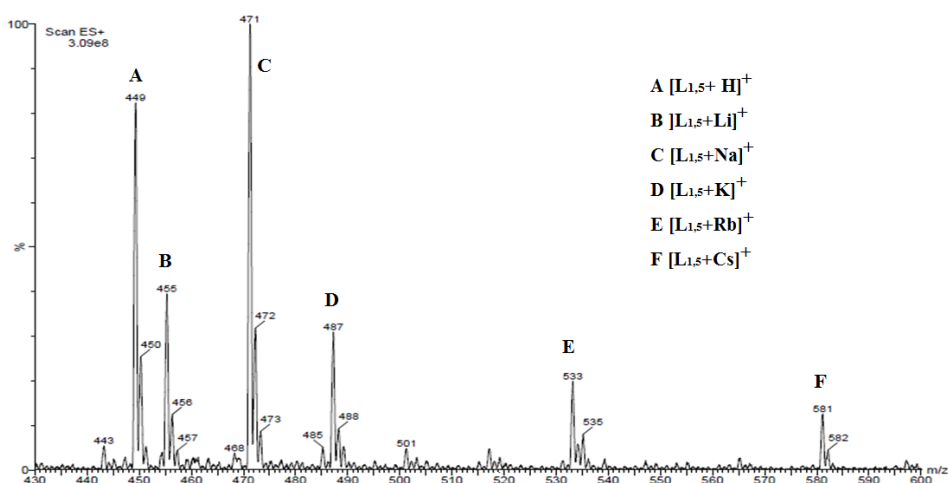
Ponadto, można wnioskować, że cytyzyna tworzy kompleksy 1:1 oraz 2:1. Jednakże w zależności od przeciwnonu sygnały  $[L+Cu-H]^+$  ( $m/z=252$ ) odpowiadające kompleksom Cu(II):L są intensywne dla soli  $CuCl_2$  (**1**),  $Cu(CH_3CO_2)_2$  (**3**) oraz  $Cu(ClO_4)_2$  (**4**) podczas gdy sygnał  $[2L+H]^+$  cechuje się mniejszą intensywnością. W przypadku kompleksów **2** oraz **5** odwrotna sytuacja ma miejsce. Natomiast, cytyzyna z solami Zn(II) nie tworzy jonów  $[2L+Zn]^+$  i  $[2L+Zn-H]^+$ , ale intensywność sygnałów pochodzących od jonów  $[L+Zn-H]^+$  ( $m/z=253$ ) i  $[L+ZnX]^+$  oraz  $[2L+ZnX]^+$  jest porównywalna. Jony  $[L+CuX]^+$  w kompleksach cytyzyny (L) z solami Cu(II) nie są obserwowane, a jedynie  $[2L+CuX]^+$ . Zatem, na podstawie spektroskopii ESI-MS, można stwierdzić że cytyzyna i jej pochodne wykazują właściwości kompleksotwórcze, pozostaje jednak kwestia w jaki sposób jon metalu jest skoordynowany przez cząsteczki alkaloidów.

Analizowano widma mas wybranych związków: cytyzyny (L) oraz 1,n-di(12H-cytyzyno-12-yl)alkilowych pochodnych ( $L_{1,n}$ ) zarejestrowane po dodaniu mieszaniny litowców:  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Rb^+$  oraz  $Cs^+$ . Z sygnałów na widmach można wnioskować o stechiometrii 1:1 kompleksowania jonów metali (Rys. 3). Również tworzą się kompleksy dimerów  $L_{1,1}$ - $L_{1,5}$ , ale tylko przy dużych stężeniach, stąd na widmie najintensywniejsze są jony o stechiometrii 1:1 z jonami metali, a nie 2:1. Wynika z nich pewna tendencja do powstawania kompleksów  $L_{1,1}$  i  $L_{1,2}$  z jonami  $Na^+$  oraz  $K^+$ . Z widm wnioskujemy, że jon  $[L_{1,n}Na]^+$  należy do najintensywniejszych. Jednak należy wziąć pod uwagę, że właśnie tego jonu  $Na^+$  jest najwięcej w przyrodzie i stąd jego dominacja na widmie. Natomiast, jony charakteryzujące się niską gęstością ładunku jak  $Rb^+$  czy

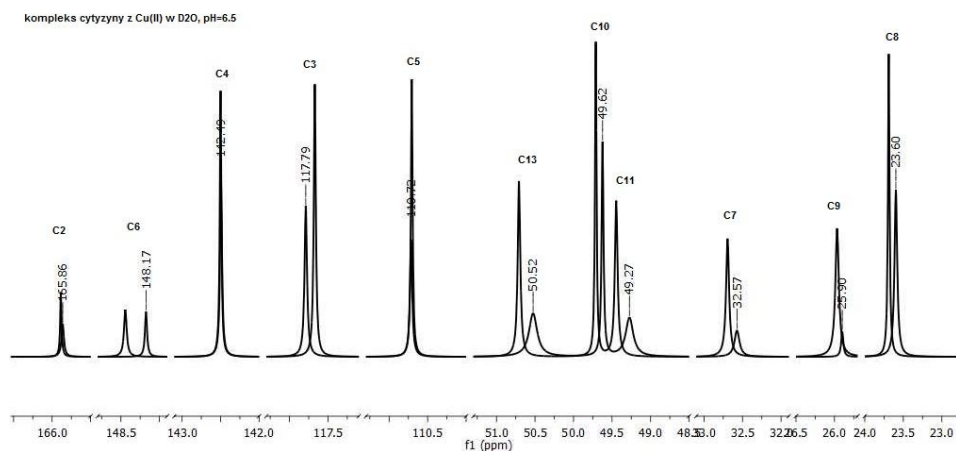
$\text{Cs}^+$  w niewielkim stopniu tworzą kompleksy z  $\text{L}_{1,1}$  i  $\text{L}_{1,2}$ , co dużym stopniu związane jest z zawadą steryczną. Jednak w przypadku  $\text{L}_{1,3}$  –  $\text{L}_{1,5}$  intensywność sygnałów pochodzących od tych skompleksowanych atomów metali wzrasta.



**Rysunek 2.** Widma ESI-MS zawierające cytyzynę (**L**) i sole miedzi Cu(II): a) **L**/CuCl<sub>2</sub> (**1**), b) **L**/Cu(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**2**), c) **L**/Cu(CH<sub>3</sub>COO)<sub>2</sub> (**3**), d) **L**/Cu(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> (**4**), e) **L**/CuSO<sub>4</sub> (**5**). Pomiary wykonano w roztworach metanolowych przy  $cv=130$ .



**Rysunek 3.** Zbiorcze widmo ESI-MS przedstawiające właściwości kompleksotwórcze 1,5-di(12H-cytosyno-12-yl)pentanu ( $L_{1.5}$ ) z solami jonów I grupy. Pomiary wykonano w roztworach metanolowych przy  $cv=130$ .



**Rysunek 4.**  $^{13}C$  NMR – porównanie przesunięć chemicznych: (-)cytyny ( $L$ , z przypisanymi atomami węgla) i z kompleksem Cu(II) ( $2$ , przypisanie przesunięć chemicznych -  $\delta$  [ppm]). Widmo zmierzono w  $D_2O$ , dioksan - standard, 600 MHz.

Wiadomym jest, że cytyzyna ( $L$ ) może koordynować jony metalu zarówno poprzez drugorzędowy atom azotu N12 w pierścieniu C jak i poprzez atom tlenu grupy laktamowej w pierścieniu A. Dane literaturowe dotyczące struktur rentgenowskich kompleksów cytyzyny z Pt(II), Pt(IV) oraz Pd(II) opisują koordynację tylko poprzez donorowy atom azotu N12 pierścienia C.[17,18]

Spektroskopia NMR kompleksów: **1** ( $L/CuCl_2$ ), **2** ( $L/Cu(NO_3)_2$ ) oraz **7** ( $L/Zn(NO_3)_2$ ) potwierdziła koordynację jonów metali przez cytyzynę i w roztworach dane były zgodne z danymi literaturowymi.[17,18] Analizując przesunięcia chemiczne, stwierdzono, że obserwowany jest efekt kompleksowania na przykładzie sygnałów pochodzących od atomów węgla w pierścieniu C oraz B: C7, C11 i C13, które uległy przesunięciu w

stronę wyższego pola w porównaniu z atomami samego liganda (Rys. 4, Tabela 1), a zatem dane te potwierdziły koordynację jonów metali przez N12 w pierścieniu C.

**Tabela 1.**  $^{13}\text{C}$ -NMR – przesunięcia chemiczne ( $\delta$  [ppm]) cytyzyny (**L**) i jej kompleksów z Cu(II) kompleks **2** oraz Zn(II) kompleks **7**,  $\text{D}_2\text{O}$  przy pH = 6,5 (600 MHz, dioksan).

At. C	<b>L</b>	<b>2<sup>b</sup></b>	$\Delta\delta$	<b>7<sup>b</sup></b>	$\Delta\delta$
2	165.89	165.86	-0.03	165.89	+0.01
3	117.67	117.79	+0.12	117.75	+0.12
4	142.50	142.49	-0.01	142.51	+0.01
5	110.71	110.72	+0.01	110.74	+0.04
6	148.44	148.17	-0.27	148.22	-0.22
7	32.69	32.57 <sup>a</sup>	-0.14	32.55	-0.14
8	23.69	23.60	-0.09	23.60	-0.09
9	25.97	25.90 <sup>a</sup>	-0.07	25.87	-0.1
10	49.71	49.62	-0.09	49.64	-0.07
11	49.45	49.27 <sup>a</sup>	-0.18	49.34	-0.1
13	50.71	50.52 <sup>a</sup>	-0.19	50.60	-0.11

<sup>a</sup> szerokie sygnały;  $\Delta\delta$  [ppm] różnice przesunięć chemicznych kompleksu i ligandu (**L**).

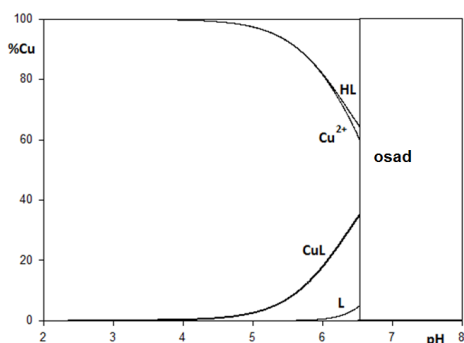
<sup>b</sup> –stężenie **L**: 0.01M; stosunek molowy 1:100 (Cu:**L** oraz Zn:**L**).

Stosunkowo niewielkie różnice w przesunięciach chemicznych ( $\Delta\delta$ ), odpowiednich atomów węgla liganda (**L**) jak i badanego kompleksu (Tabela 1), pozwalają na wyciągnięcie wniosków, że koordynacja jonu metalu nie ma wpływu na zmianę stereochemii cząsteczki cytyzyny, albowiem tego typu zmiany konformacji zwykle skutkują znacznie większymi różnicami w  $\Delta\delta$  – rzędu 10 ppm.[19] Ponadto, w przypadku widm kompleksów cytyzyny z solami Cu(II) właśnie sygnały atomów C7, C11 i C13 charakteryzują się niższą intensywnością oraz rozmytym kształtem (Rys. 4). Widma NMR kompleksów Cu(II), że względu na paramagnetyzm zmierzone zostały przy stukrotnym nadmiarze liganda w stosunku do soli miedzi, tak aby efekt poszerzenia linii był jak najmniejszy. Efekt ten jest też potwierdzeniem, że ligand koordynuje tylko jeden jon  $\text{Cu}^{+2}$ , gdyż w przypadku potencjalnych cząsteczek z dwoma jonami  $\text{Cu}^{+2}$  dochodzi do zniesienia wspomnianego efektu poszerzenia linii.[20-23]

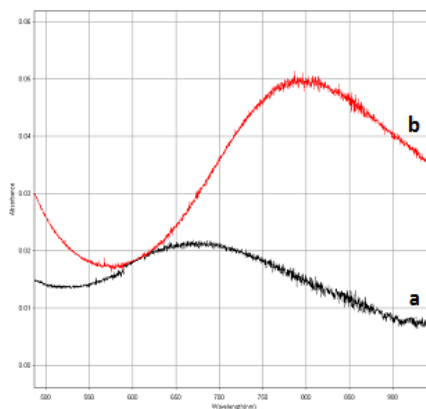
Jak wynika z krzywej dystrybucji form reakcja kompleksowania w układzie Cu(II)/cytyzyna(**L**) rozpoczyna się od pH około 4,5 wraz z deprotonacją cytyzyny (Rys 5). Od pH około 6,5 w układzie występuje osad co uniemożliwiło badania powyżej tej wartości. Na podstawie rozkładu form ustalono pH, w którym dominuje kompleks Cu**L** i przy tej wartości pH przygotowywano próbki do dalszych badań spektroskopowych EPR i vis, mających na celu określenie składu wewnętrznej sfery koordynacyjnej.

Na podstawie parametrów spektralnych vis i EPR kompleksu Cu**L** znajdującego się w roztworze określono, że w wewnętrznej sferze koordynacyjnej jonu miedzi znajduje się jeden atom azotu oraz atomy tlenu.

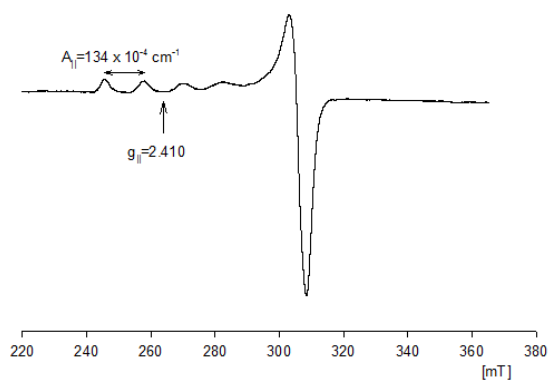
Na uwagę zasługuje fakt, że w przypadku kompleksu stałego analiza EPR (Rys. 6) jednoznacznie wskazała na udział w koordynacji tylko atomów tlenu cytyzyny. Z drugiej strony potwierdziła koordynację jednego jonu  $\text{Cu}^{+2}$  (rys 8), gdyż występowanie dwóch jonów miedzi skutkowałoby zanikiem struktury nadsubtelnej w widmie EPR,[24,25] a takiej sytuacji nie zaobserwowano, stąd wniosek, że tego typu kompleksy w badanych układach nie tworzą się. Również parametry spektralne EPR jak i UV (Rys. 6 i 7) potwierdzają dane odczytane z widm NMR o koordynacji jonu metalu przez atom azotu N12 w pierścieniu C.



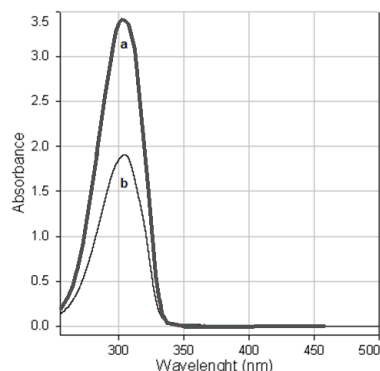
**Rysunek 5.** Krzywa dystrybucji form tworzących się przy  $C_{Cu}=0.001M$  i  $C_L=0.001M$  w układzie Cu(II)/cytisine(L).



**Rysunek 6.** Widma Vis: a) kompleks CuL przy pH=6.5 w układzie ( $C_{Cu(II)}=0.01M$ ; Cu(II)/L 1:1. b) widmo rozpuszczonego kompleksu 1.

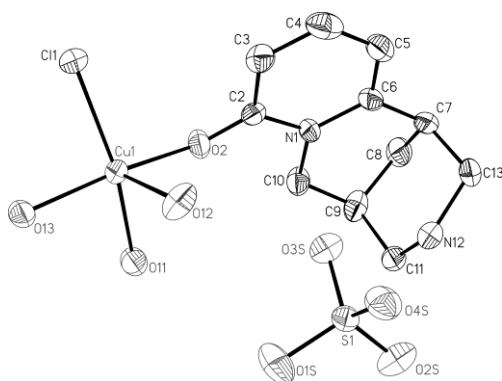


**Rysunek 7.** Widmo EPR kompleksu cytyzyny z  $CuSO_4$  (5).

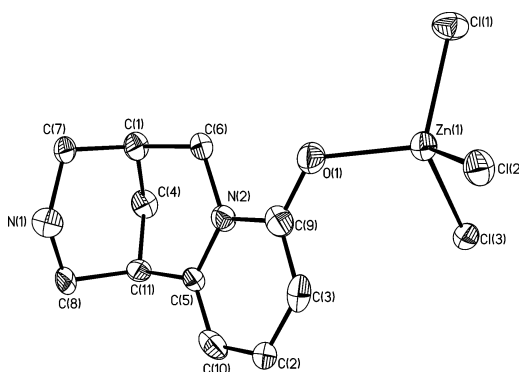


**Rysunek 8.** Widmo UV:  
a) wolnej zasady cytyzyny (L);  
b) kompleksu Zn(II)/L (5).

A zatem na podstawie analiz spektralnych MS, NMR, EPR, UV i vis jest możliwe określenie składu jak i miejsca koordynacji, stąd zaskakujące były wyniki analizy rentgenostrukturalnej, które wykazały, że w ciele stałym to atom tlenu grupy laktamowej pierścienia A koordynuje jon metalu (Rys. 9 i 10), a nie tak jak zostało stwierdzone na podstawie analiz przeprowadzonych w roztworach, czyli poprzez sprotonowany drugorzędowy atom azotu (N12) w pierścieniu C. Wynik ten też jest odmienny od danych literaturowych analiz rentgenostrukturalnych odnoszących się do koordynacji jonów Pt(II), Pt(IV) oraz Pd(II) poprzez atom N12.[17,18]



**Rysunek 9.** Struktura kompleksu cytyzyny z kationem  $\text{Cu}^{+2}$  (**5**) w obrazie elipsoid drgań termicznych (50% prawdopodobieństwa). Atomy wodoru zostały pominięte dla lepszej przejrzystości prezentowanej struktury.



**Rysunek 10.** Struktura kompleksu cytyzyny z kationem  $\text{Zn}^{+2}$  (**6**) w obrazie elipsoid drgań termicznych (50% prawdopodobieństwa). Atomy wodoru zostały pominięte dla lepszej przejrzystości przedstawianej struktury.

### Wnioski:

Pomiary pozwalają wnioskować, że cytyzyna jak i jej di-pochodne z jonami litowców tworzą kompleksy o stechiometrii 1:1. Zauważono, że wszystkie protonowane cytyzyny tym chętniej dimeryzują im mniejszy jest kation metalu. Jednak w procesie dimeryzacji *N*-metylocytyzyna (**L**<sub>2</sub>) w znacznym stopniu różni się od pozostałych ligandów. **L**<sub>2</sub> znacznie chętniej dimeryzuje z kationami większymi jak  $\text{Rb}^+$  oraz  $\text{Cs}^+$  aniżeli z jonami  $\text{Na}^+$  i  $\text{K}^+$ . Natomiast z sodem i potasem najchętniej dimeryzuje cytyzyna (**L**), a spośród dicytyzyn takie preferencje wykazuje 1,3-dicytyzynopropan (**L**<sub>1,3</sub>). Natomiast, 1,2-dicytyzyna oraz 1,5-dicytyzynopentan (**L**<sub>1,5</sub>) łatwiej tworzą kompleksy z jonem litu.

Koordinacja jonów metali przez bioaktywne związki ma duże znaczenie w dalszych badaniach nad aktywnością cytyzyny jak i innych alkaloidów chinolizydynowych. Te podstawowe dane już będą mogły znaleźć zastosowanie jako modelowe związki w dalszych procesach opisujących wpływ jonów na strukturę molekularną oraz układy elektronowe ligandów chinolizydynowych. Ponadto, (-)-cytyzyna jako ligand kompleksujący jony i to nie tylko miedzi i cynku może znaleźć potencjalne zastosowanie jako narzędzie służące do wiązania metali w organizmach żywych.



### Podziękowania:

Projekt finansowany przez Narodowe Centrum Badań i Rozwoju z Funduszy Norweskich (Norway Grants) w ramach Programu Badań Polsko-Norweskich: Pol-Nor/203119/32/2013), pt.: "Superior bio-friendly systems for enhanced wood durability".

### Literatura:

- [1] J. Rouden, M.-C. Lasne, J. Blanchet, J. Baudoux, *Chem. Rev.* 114 (2014) 712-778.
- [2] P. Tutka, *Expert. Opin. Investig. Drugs* 17 (2008) 1473-1485.
- [3] L.E. Hebert, J. Weuve, P.A. Scherr, D.A. Evans, *Neurology* 80 (2013) 1778-1783.
- [4] B. Tasso, C.C. Boido, E. Terranova, C. Gotti, L. Riganti, F. Clementi, R. Artali, G. Bombieri, F. Meneghetti, F. Sparatore, *J. Med. Chem.* 52 (2009) 4345-4357.
- [5] C.C. Boido, B. Tasso, V. Boido, F. Sparatore, *Farmaco.* 58 (2003) 265-277.
- [6] [www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1302212110](http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1302212110) I. Singha, A.P. Sagarea, M. Comaa, D. Perlmuttera, R. Geleind, R.D. Bella, R.J. Deanea, E. Zhonga, M. Parisia, J. Ciszewski, R.T. Kaspera, R. Deanea
- [7] R.K. Sajja, S. Rahman, *Alcohol* 47 (2013) 299-307.
- [8] R. Sotomayor-Zárate, K. Gysling, U.E. Busto, B.K. Cassels, L. Tampier, M.E. Quintanilla, *Psychopharmacology* 227 (2013) 287-298.
- [9] E.M. Jutkiewicz, K.C. Rice, F.I. Carroll, J.H. Woods, *Drug Alcohol Depend.* 131 (2013) 284-297.
- [10] B. Jasiewicz, *Mini-Reviews Org. Chem.* 6 (2009) 275-282.
- [11] Radosław Lach, Położyć łapę na genach czyli nowe wykorzystanie starych białek. <http://bioinfo.mol.uj.edu.pl/articles/Lach05>
- [12] A.K. Przybył, M. Kubicki, *J. Mol. Struct.* 985 (2011) 157-166.
- [13] E. Marriere, J. Rouden, V. Tadino, M.-C. Lasne, *Org. Lett.* 8 (2000) 1121-1124.
- [14] A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacobozzo, A. Guagliardi, M.C. Burla, G. Polidori, M. Camalli, *J. Appl. Cryst.* 27 (1994) 435.
- [15] G.M. Sheldrick, *Acta Cryst. A*64 (2008) 112-122.
- [16] L.J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.* 45 (2012) 849-854.
- [17] S. Bouquillon, J. Rouden, J. Muzart, M.-C. Lasne, M. Hervieu, A. Leclaire, B. Tinant, *C.R. Chimie* 9 (2006) 1301-1308.
- [18] R.A. Khisamutdinov, V.V. Potapov, Y.I. Murinov, I.O. Maidanova, I.P. Baikova, *Russ. J. Inorg. Chem.* 45 (2000) 372-377.
- [19] B. Jasiewicz, B. Warżajtis, U. Rychlewska, *Polyhedron* 989 (2011) 51-59.
- [20] A. Rocchi, D. Valensin, C. Aldinucci, G. Giani, R. Barbucci, E. Gaggelli, H. Kozłowski, G. Valensin, *J. Inorg. Biochemistry* 117 (2012) 326-333.
- [21] R. Jastrzab, *New J. Chem.* 34 (2010) 2867-2874.
- [22] L. Lomozik, R. Jastrzab, A. Gasowska, *Polyhedron* 19 (2000) 1145-1154.
- [23] G. Kotowycz, O. Suzuki, *Biochemistry* 12 (1973) 5325-5328.
- [24] L. Lomozik, L. Bolewski, R. Dworcak, *J. Coord. Chem.* 41 (1997) 261-274.
- [25] R. Barbucci, M.J.M. Campbell, *Inorg. Chim. Acta* 16 (1976) 113-120.