

۵ و ۶ اسفندماه ۱۳۹۴ دانشگاه یزد

سنتر مقیاس بالای ۲- متیل آلایل آمین هیدروکلرید توسط واکنش Delépine: یک ماده اولیه اصلی جهت سنتر ۲- متوکسی ایزوبوتیل ایزونیتریل (MIBI) بعنوان ماده موثره کیت رادیودارویی ^{99m}Tc -MIBI

صادق زاده، مسعود* - کشاورز باقری، مریم

سازمان انرژی اتمی ایران، پژوهشگاه علوم و فنون هسته‌ای، پژوهشکده کاربرد پرتوها

چکیده:

۲-متوکسی ایزوبوتیل ایزونیتریل (MIBI) به عنوان ماده موثره کیت رادیودارویی ^{99m}Tc -MIBI که به عنوان یک عامل پرفیوژن قلبی و همچنین جهت تشخیص سرطان سینه شناخته شده است، مورد استفاده قرار می‌گیرد. این ترکیب با استفاده از ۲-متیل آلایل آمین هیدروکلرید به عنوان یک ماده اولیه اصلی طی یک فرآیند سه مرحله‌ای سنتز شده است. در این تحقیق، ۲-متیل آلایل آمین هیدروکلرید توسط واکنش Delépine از طریق واکنش رفلاکس ۳-کلرو-۲-متیل-۱-پروپین و هگزا متیلن تترا آمین در محیط کلروفرم تهیه می‌گردد. واکنش هیدرولیز با HCl اتانولی محصول کریستالین بی رنگی با خلوص شیمیایی بیش از ۹۷ درصد و بازده کلی ۵۲ درصد را ایجاد می‌نماید.

کلمات کلیدی: واژگان کلیدی: ۲-متیل آلایل آمین هیدروکلرید، واکنش Delépine، ۲-متوکسی ایزوبوتیل ایزونیتریل (MIBI)

مقدمه:

ترکیب ۲-متوکسی ایزوبوتیل ایزونیتریل (MIBI) وقتی با ^{99m}Tc نشاندار می‌شود، به عنوان یک رادیوداروی تشخیصی جهت تهیه اسکن قلب بکار می‌رود. این کمپلکس (^{99m}Tc -MIBI) به علت دارا بودن خاصیت چربی دوستی جذب عضله قلب شده و به همین دلیل در بررسی‌های تصویربرداری پرفیوژن قلب کاربرد دارد [۱]. ضمناً این رادیودارو علاوه بر تهیه اسکن قلب، برای تهیه اسکن پاراتیروئید، پستان و برخی موارد دیگر نظیر تشخیص برخی سرطان‌ها کاربرد دارد [۲]. پیش ماده MIBI حدود دو دهه است که در ایران سنتز گردیده و پس از فرمولاسیون به صورت کیت سرد به مراکز هسته‌ای کشور ارسال می‌گردد. تاکنون، چندین روش برای سنتز آن گزارش شده است که هر کدام دارای معایب و مزایایی هستند [۳ و ۴]. در سال ۱۹۹۴، گروه تحقیقاتی جی فرو فلورز موفق به ارائه بهترین روش برای سنتز این ترکیب شدند [۵]. به علاوه، چندین روش جدیدتر نیز برای سنتز این ترکیب تا سال ۲۰۱۴ گزارش شده است [۶] که به دلیل

بیست و دومین کنفرانس هسته‌ای ایران

۱۶ و ۱۷ شهریور ۱۳۹۴ دانشگاه یزد

برخی محدودیت های آزمایشگاهی هنوز در ایران کاربردی نشده اند و در حال حاضر ترکیب MIBI با استفاده از روش گزارش شده توسط گرو تحقیقاتی فلورز تهیه می گردد. در این روش، از ۲-متیل آلایل آمین هیدروکلرید بعنوان یک ماده اولیه کلیدی و مهم استفاده می شود که در نهایت پس از انجام سه مرحله متوالی به ماده موثره MIBI تبدیل می شود. ترکیب ۲-متیل آلایل آمین هیدروکلرید، در حقیقت نمک هیدروکلرید یک آمین نوع اول می باشد. سنتز آمین های نوع اول بسته به ساختمان شیمیایی آنها همیشه با چالش مواجه بوده است. واکنش کلاسیک افزایش آمونیاک به آلکیل کلریدها جهت سنتز آمین نوع اول، به دلیل آلکیلاسیون متوالی امکان پذیر نمی باشد [۷]. هرچند گزارش هایی مبنی بر واکنش گاز آمونیاک با متالیل کلریدها در حلال متانول بدون آب به عنوان روشی که آلکیلاسیون متوالی را ضمن سنتز آمین نوع اول کنترل می کند، انتشار یافته است [۸]، ولی با این حال جدا سازی نمک هیدروکلرید آمین نوع اول خالص از محصولات آلکیلاسیون متوالی کار دشواری است. بعلاوه، شرایط واکنش با گاز آمونیاک نیز مشکلات تنفسی جدی به همراه خواهد داشت. سایر روش هایی که به منظور سنتز آمین نوع اول شناخته شده اند، نظیر واکنش گابریل [۹]، واکنش ایزوپروپیل استات با ۲و۲-دی متیل اتیلن ایمین [۱۰] و یا آزدایی از الکل های متناظر [۱۱] نیز مستلزم انجام واکنش های دشوار و مراحل خالص سازی پیچیده می باشند که سنتز این ماده اولیه در مقیاس زیاد را غیرممکن می سازد. در سال ۱۸۹۷، بهترین روش جهت سنتز آمین های نوع اول با استفاده از هگزامتیلن تترآمین توسط Delépine گزارش گردیده است [۱۲ و ۱۳]. از مهمترین مزایای این روش نسبت به روش های قبلی، سهولت سنتز این ترکیب در مقیاس زیاد، حذف محصولات آلکیلاسیون متوالی و تولید آمین بصورت خالص می باشد. بعلاوه، مواد اولیه مصرفی قابل دسترس و ارزان قیمت بوده و همچنین واکنش به راحتی انجام پذیر می باشد. همچنین، از دیگر مزایای این روش می توان به حصول بازده بیشتر محصول نسبت به سایر روش های گزارش شده قبلی اشاره نمود.

در حال حاضر، ترکیب ۲-متیل آلایل آمین هیدروکلرید توسط دو کمپانی Aldrich و Izotop تولید و با قیمت بسیار بالا عرضه می شود. به علاوه، از آنجایی که سنتز آن کاملاً در انحصار کمپانی های مذکور می باشد، تا کنون هیچ روش سنتزی در مقیاس بالا جهت سنتز این ترکیب گزارش نشده است و تنها مختصری در مورد سنتز این ترکیب در برخی از کنفرانس ها ارائه گردیده است [۱۴]. همچنین روش هایی که در برخی از مقالات جهت سنتز آن گزارش گردیده است بصورت روتین و تولید انبوه قابل استفاده نمی باشند [۸-۱۱]. در این تحقیق، با استفاده از روش Delépine که بهترین روش جهت سنتز آمین های نوع اول محسوب می شود [۱۲ و ۱۳]، موفق به سنتز این ترکیب شدیم. با توجه به اینکه این روش در صورت عدم کنترل شرایط انجام آن، در نهایت می تواند منجر به تولید آمین نوع اول با بازده نسبتاً کم شود، در

۱۶ و ۱۷ شهریور ۱۳۹۴ دانشگاه یزد

تحقیق حاضر سعی شده است تا بتوانیم ضمن بهینه سازی شرایط انجام واکنش و مراحل خالص سازی محصول (شامل تنظیم pH محلول و خالص سازی محصول ناخالص) ترکیب مذکور را با بازده نسبتاً خوب تولید نمائیم.

روش کار :

۱- روش تجربی:

۱-۱- مواد شیمیایی مورد استفاده: کلیه مواد و حلال های مورد استفاده شامل هگزامتیلن تترآمین، ۳-کلرو-۲-متیل-۱-پروپن، کلروفرم، دی اتیل اتر، ۲-بوتانول، هیدروکلریک اسید ۳۷٪ و اتیل استات از دو شرکت آلمانی مرک و سیگما-آلد ریچ خریداری شده اند.

۱-۲- دستگاه‌ها: جهت شناسایی محصولات و تعیین میزان خلوص آنها از دستگاه های تعیین نقطه ذوب (Electrothermal model 9100)، طیف سنجی مادون قرمز تبدیل فوریه (FT-IR, Bomem, MB100 series)، طیف سنجی جرمی (Mass, HP (Agilent technologies) 5937)، طیف سنجی رزونانس مغناطیسی هسته هیدروژن ($^1\text{H-NMR}$) و طیف سنجی رزونانس مغناطیسی هسته کربن ($^{13}\text{C-NMR}$) استفاده گردیده است (Bruker, DRX-500- (AVANCE).

۱-۳- سنتز ترکیب ۱- (۲-متیل آلایل) -۷،۵،۳-تری آزا-۱-آزونیاتری سیکلو[۱،۱،۳،۳] [۷،۳] دکان کلرید (نمک ۲-متیل آلایل هگزامینیوم کلرید): ابتدا مقدار ۰/۷۱۴ مول (۱۰۰ گرم) از ترکیب هگزامتیلن تترآمین را در یک بالن دو دهانه یک لیتری ریخته و به آن ۵۰۰ میلی لیتر کلروفرم اضافه می نماییم. از ترکیب ۳-کلرو-۲-متیل-۱-پروپن را توسط قیف دکانتور اضافه می کنیم. زمانی که دمای حمام روغن به 70°C رسید، ۱/۵ مول (۱۴۶/۵ میلی لیتر) از ترکیب ۳-کلرو-۲-متیل-۱-پروپن را قطره قطره و ظرف مدت زمان ۳۰ دقیقه به محلول در حال جوش می افزاییم. اندکی پس از افزایش، رسوب تشکیل می شود. پس از اتمام افزایش، پس از رفلاکس واکنش به مدت ۴ ساعت در دمای 70°C ، محتوای بالن در سرد شده و رسوب حاصل تحت خلاء صاف گردیده و با کلروفرم سرد شستشو داده می شود. نمک جمع آوری شده در آون با دمای 50°C خشک گردیده و توزین می شود.

۱-۴- سنتز ۲-متیل آلایل آمین هیدروکلرید: ابتدا مقدار ۰/۶۰۷ مول (۱۴۰ گرم) از نمک ۲-متیل آلایل هگزامینیوم کلرید را در ۷۵۰ میلی لیتر اتانول ۹۶٪ و با همزدن شدید حل می نماییم. سپس مقدار ۱/۸۷ مول (۱۵۰ میلی لیتر) اسید کلریدریک ۳۷٪ را طی مدت زمان ۳۰ دقیقه به آن اضافه می کنیم. میزان pH محلول پس از افزایش تمامی اسید به حدود یک خواهد رسید. پس از گذشت ۲۴ ساعت از شروع واکنش، رسوب حاصل صاف گردیده و مجدداً ۰/۱۲۵ مول (۱۰)

۱۶ و ۱۷ شهریور ۱۳۹۴ دانشگاه یزد

میلی لیتر) اسید کلریدریک ۳۷٪ دیگر به زیر صافی اضافه شده تا دوباره pH محلول به مقدار قبل برسد و سپس اجازه می‌دهیم محتوای واکنش ۲۴ ساعت دیگر در دمای اتاق هم بخورد تا واکنش هیدرولیز کامل شود. بخش ابتدایی حلال واکنش را با روتاری و در دمای ۳۰-۴۰ °C و بخش‌های پایانی را در دمای ۵۰-۵۵ °C تبخیر می‌کنیم. در نهایت رسوب سفید محبوس شده در جسم روغنی زرد رنگ باقی می‌ماند. با افزودن مقدار ۲۰۰ میلی لیتر کلروفرم و هم زدن در دمای اتاق، رسوب سفید رنگ باقیمانده را صاف نموده و مجدداً حلال محلول زیرصافی را توسط روتاری تبخیر می‌نماییم. در این صورت، جسم ژله‌ای براقی تشکیل خواهد شد که به محض سرد شدن منجمد خواهد شد. حال به این ترکیب مقدار ۱۵ میلی لیتر اتانول مطلق اضافه کرده و سعی می‌کنیم تا با کمک حرارت آن را در اتانول حل نماییم. به سوسپانسیون حاصل ۵۰۰ میلی لیتر دی اتیل اتر افزوده و به کمک سرما کریستال‌های سفید رنگ براق ۲-متیل آلایل آمین هیدروکلرید تشکیل می‌شود.

نتایج :

۱- داده‌های طیفی حاصل از سنتز ترکیب ۲-متیل آلایل هگزامینیوم کلرید: ۱۵۴/۵ گرم از ترکیب ۲-متیل آلایل هگزامینیوم کلرید با بازده ۹۴٪ و خلوص شیمیایی بیش از ۹۹٪ حاصل می‌گردد.

M.p. 168-170 °C; IR (KBr) ν_{max} : 3367, 2987, 2941, 1632, 1469, 1268, 1113, 927, 804 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, D_2O) δ_H : 1.85 (3H, -CH₃), 3.41 (2H, -N⁺CH₂C(CH₃)=CH₂), 4.46-4.65 (6H, dd, J = 2.34, 12.86 Hz, -NCH₂N⁺-), 5.04 (6H, -NCH₂N-), 5.23 (1H, -(CH₃)C=CH_a), 5.47 (1H, -(CH₃)C=CH_b); ^{13}C NMR (125 Hz, D_2O) δ_C : 23.8 (-CH₃), 63.2 (-N⁺CH₂C(CH₃)=CH₂), 70.5 (-NCH₂N-), 78.9 (-NCH₂N⁺-), 127.4 (=CH₂), 131.1 (-C=); m/z (EI, 70 eV): 232 (32%, M⁺ + 2), 231 (12%, M⁺ + 1), 230 (64%, M⁺).

۲- داده‌های طیفی حاصل از سنتز ترکیب ۲-متیل آلایل آمین هیدروکلرید: محصول مورد نظر با بازده حدود ۵۲٪ و خلوص شیمیایی بیش از ۹۷٪ حاصل می‌گردد [۱۲ و ۱۳].

M.p. 180-183 °C; IR (KBr) ν_{max} : 3395, 3314, 3025, 2990, 2916, 2723, 1643, 1596, 1447, 1216, 1119, 881, 752 cm^{-1} ; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, CD_6SO) δ_H : 1.65 (3H, -CH₃), 3.30 (2H, -N⁺CH₂C(CH₃)=CH₂), 4.84 (1H, -(CH₃)C=CH_a), 4.92 (1H, -(CH₃)C=CH_b), 8.35 (3H, -NH₃⁺); ^{13}C NMR (125 Hz, D_2O) δ_C : 21.3 (-CH₃), 44.8 (-N⁺CH₂C(CH₃)=CH₂), 115.4 (=CH₂), 137.7 (-C=); m/z (EI, 70 eV): 109 (32%, M⁺ + 2), 107 (70%, M⁺), 77 (62%), 55 (100%, M⁺ - NH₃Cl), 42 (95%, M⁺ - CH₂NH₃Cl).

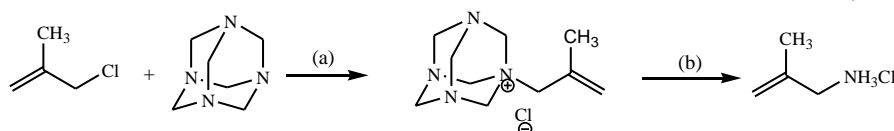
بحث و نتیجه گیری :

۱- جنبه‌های کاربردی سنتز مقیاس بالای ۲-متیل آلایل آمین هیدروکلرید:

در این تحقیق ما بر روی سنتز مقیاس بالای ترکیب ۲-متیل آلایل آمین هیدروکلرید با استفاده از روش Delépine تمرکز نمودیم تا بتوانیم این ماده اولیه گران قیمت را با بازدهی قابل قبول جهت جایگزینی با ماده وارداتی در روش تولید کیت MIBI که یکی از مهمترین و عمده ترین محصولات تولیدی کشور می‌باشد، عرضه نماییم. ترکیب ۲-متیل آلایل آمین

۱۶ و ۱۷ شهریور ۱۳۹۴ دانشگاه یزد

هیدروکلرید طی یک واکنش دو مرحله‌ای سنتز می‌گردد. مرحله اول جهت تهیه نمک ۲-متیل آلیل هگزامینیوم کلرید و با استفاده از مواد اولیه در دسترس و ارزان قیمت هگزامتیلن تترآمین و ۳-کلرو-۲-متیل-۱-پروپین تحت رفلکس در حلال کلروفرم انجام می‌پذیرد (شکل ۱). سپس در مرحله دوم، این حد واسط توسط هیدرولیز اسیدی در محیط اتانول و انجام مراحل خالص سازی دقیق به محصول نهایی خالص تبدیل خواهد شد. مرحله اول به راحتی منجر به تولید نمک ۲-متیل آلیل هگزامینیوم کلرید با راندمان بیش از ۹۰ درصد و خلوص شیمیایی بیش از ۹۹ درصد می‌گردد (شکل ۱). انجام دقیق مرحله دوم نقش به‌سزایی در سنتز ۲-متیل آلیل آمین هیدروکلرید با خلوص بالا دارد.



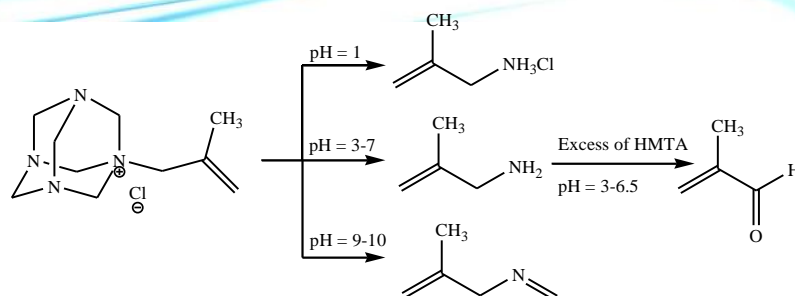
Reagents and reaction conditions: (a): CHCl_3 , 70 °C, 4.5 h; (b): EtOH (96%), HCl (37%), pH = 1, r.t, 48 h.

شکل ۱. شمای سنتز ۲-متیل آلیل آمین هیدروکلرید توسط واکنش Delépine

۱-۱- بهینه سازی مرحله هیدرولیز اسیدی:

واکنش مرحله دوم با هیدرولیز نمک ۲-متیل آلیل هگزامینیوم کلرید توسط HCl غلیظ (۳۷٪) در حلال اتانول ۹۶ درصد آغاز می‌گردد و پس از انجام واکنش به مدت ۴۸ ساعت در دمای اتاق خاتمه می‌یابد. نکته حائز اهمیت در روند واکنش تنظیم pH محلول ضمن انجام فرآیند هیدرولیز و همچنین در مرحله اول خالص سازی می‌باشد. در این تحقیق، تلاش شده است که با اعمال تغییرات مناسب بر روی pH محلول در مرحله خالص سازی مرحله دوم، راندمان نهایی محصول را بهبود ببخشیم. بر اساس مقالات منتشر شده، واکنش هیدرولیز اسیدی نمک ۲-متیل آلیل هگزامینیوم کلرید بسته به میزان pH واکنش، می‌تواند به محصولات متنوعی منجر گردد (شکل ۲) [۱۵]. هیدرولیز این نمک که از واکنش بین هگزامتیلن تترآمین و یک آلکیل کلرید نوع اول حاصل شده باشد، در محیط اسیدی قوی (pH = ۱) منجر به تشکیل نمک هیدروکلرید آمین نوع اول خواهد شد که توسط Delépine گزارش گردید [۱۲ و ۱۳]. چنانچه واکنش هیدرولیز در pH حدود ۳-۷ انجام شود، ابتدا ترکیب آمین نوع اول حاصل شده که در حضور نمک اضافی به آلدئید متناظر تبدیل خواهد شد. واکنش هیدرولیز در محیط قلیایی (pH = ۹-۱۰)، محصول ایمین را ایجاد می‌نماید (شکل ۲). از آنجایی که محصول جانبی واکنش هیدرولیز نمک ۲-متیل آلیل هگزامینیوم کلرید، دی اتیل استال فرمالدهید می‌باشد، میزان pH محیط تاثیر زیادی در تشکیل این حدواسط فرآر، حضور و یا خروج آن از محیط واکنش و همچنین میزان تشکیل فرم آمین آزاد ترکیب ۲-متیل آلیل آمین می‌گذارد.

۵ و ۶ اسفندماه ۱۳۹۴ دانشگاه یزد



شکل ۲. تاثیر pH مرحله دوم واکنش بر روی تنوع و راندمان محصولات اصلی و فرعی واکنش

۱-۲- خالص سازی محصول نیمه جامد روغنی و تهیه کریستال های خالص:

چنانچه شرایط واکنش و همچنین مراحل خالص سازی با دقت زیاد انجام نپذیرد، امکان دستیابی به کریستال های خالص ۲-متیل آلایل آمین فراهم نخواهد گشت. علاوه بر این، تداخل محصول فرعی دیگر این واکنش هیدرولیز (نمک کلرید آمونیوم)، با محصول اصلی نیز یکی دیگر از چالش های سنتز این ترکیب محسوب می شود. بنابراین، پس از پایان مرحله هیدرولیز اسیدی و تبخیر حلال های اتانول، آب و همچنین ترکیب دی اتیل استال فرمالدهید تولید شده توسط روتاری (ابتدا در دمای $30-40^{\circ}\text{C}$ و بخش های پایانی در دمای $50-55^{\circ}\text{C}$)، فرآیند حذف نمک معدنی کلرید آمونیوم توسط انحلال باقیمانده نیمه جامد روغنی در حلال کلروفرم انجام می پذیرد. زیرصافی حاصل، پس از تبخیر کلروفرم و ایجاد محصول روغنی که در سرما منجمد می گردد، توسط روش خالص سازی حلال-ضد حلال (اتانول:دی اتیل اتر) محصول نیمه جامد محتوی جسم روغنی (فرم آمین آزاد ترکیب ۲-متیل آلایل آمین) به دست می آید. برای این منظور، محصول روغنی منجمد شده در حداقل حجم اتانول حل شده و پس از افزایش چندین حجم از اتر و به کمک سرما، محصول کریستالین ۲-متیل آلایل آمین هیدروکلرید تشکیل می گردد. همچنین، در مراحل خالص سازی مرحله دوم باید تا حد امکان این دو نمک معدنی و آلی را از یکدیگر جدا نماییم. برای این منظور، از تنظیمات pH در حین انجام واکنش، تفاوت در میزان حلالیت آنها در حلال های مختلف و همچنین عملیات نمک زدایی با استفاده از حلال کلروفرم در حین انجام مراحل خالص سازی بهره برده ایم.

بطور خلاصه، در این تحقیق ترکیب ۲-متیل آلایل آمین هیدروکلرید با استفاده از روش Delépine و با بهینه سازی شرایط انجام واکنش و مراحل خالص سازی با بازده خوب و در مقیاس بالا سنتز گردید. تنظیمات دقیق pH محلول در حین انجام واکنش و مراحل خالص سازی، استفاده از تفاوت حلالیت محصول اصلی با محصولات فرعی و جداسازی دقیق نمک معدنی (آمونیم کلرید) از نمک آلی (۲-متیل آلایل آمین هیدروکلرید) تشکیل شده در این واکنش از نقاط عطف این روش نسبت به سایر روش های گزارش شده قبلی جهت سنتز آمین های نوع اول می باشد. در نهایت، با

۵ و ۶ اسفندماه ۱۳۹۴ دانشگاه یزد

بهینه کردن شرایط خاص سازی واکنش می توان محصول مورد نظر را که یک ماده اولیه وارداتی و گران قیمت جهت تهیه کیت رادیودارویی $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ می باشد را با بازده کلی ۵۲٪ نسبت به ترکیب هگزامتیلن تترآمین سنتز نمود.

مراجع :

- [1] R. Taillefer, L. Laflamme, G. Dupras, M. Picard and et al., *European Journal of Nuclear Medicine*, **13**, 515-522, 1988.
- [2] C. H. Kao, S. J. Wang, T. J. Liu, *European Journal of Nuclear Medicine*, **21**, 432-436, 1994.
- [3] A. J. van Wyk, A. van Aswegen, O. Knoesen and et al., *International Journal of Applied Radiation and Isotopes*, **42**, 687-689, 1991.
- [4] L. Te-Wei, T. Gann, S. Chang-Shinn, C. Shyh-Yi, *U.S. Patent 5346995* (1994).
- [5] G. Ferro-Flores, L. Ramirez-Garcia, J. Lezama and et al., *Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry*, **188**, 409-415, 1994.
- [6] P. Morel, *U.S. Patent 8703987B2* (2014).
- [7] M. Jerry, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure* (3rd ed.), New York: Wiley, ISBN 0-471-85472-7, 846, 1985.
- [8] R. Kuku, *Indonesian Journal of Nuclear Science and Technology*, **1**, 1-12, 2000.
- [9] R. H. F. Manske, *Organic Synthesis*, **2** (1943) 83-84.
- [10] P. E. Fanta and A. S. Deutsch, *Journal of Organic Chemistry*, **23**, 72-74, 1958.
- [11] R. Adams and T. L. Cairns, *Journal of the American Chemistry Society*, **61**, 2464-2467, 1939.
- [12] M. Delépine, *Bulletin - Société chimique de France*, **17**, 290-297, 1897.
- [13] A. T. Bottini, V. Dev, J. Klinck, *Organic Synthesis*, **5**, 121-123, 1973.
- [14] J. Baquerizo, J. Lopez, A. Robles, B. Ramos, M. Castro, *Radiopharmacy*, **Year 5**, Number 21, 2003.
- [15] N. Blazevic, D. Kolbah, B. Belin, V. Sunjic, F. Kajfez, *Synthesis*, **1979**, 161-176, 1979.