

Ендиновые антибиотики и их модели: новые возможности химии ацетиленов

И.А.Маретина, Б.А.Трофимов

Иркутский институт химии им. А.Е.Фаворского
Сибирского отделения Российской академии наук
664033 Иркутск, ул. Фаворского, 1, факс (3952)396–046

Рассмотрены строение и химические свойства ендинов — соединений с системой сопряженных кратных связей, присутствие которой в молекулах ендиновых противоопухолевых антибиотиков обеспечивает высокую активность последних. Обсуждается механизм биологического действия ендинов, основанный на циклоароматизации ендинового хромофора с образованием высокоактивных бензоидных 1,4-дирадикалов, которые селективно разрушают ДНК. Проанализированы основные стратегии синтеза ендиновых структур. Библиография — 291 ссылка.

Оглавление

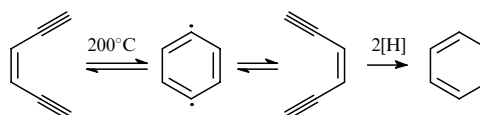
I. Введение	913
II. Типичные представители ендиновых антибиотиков	914
III. Реакции циклоароматизации ендинов	917
IV. Синтез ендиновых антибиотиков и их аналогов	924
V. Введение ендинового фрагмента в органические соединения других классов	929
VI. Заключение	931

I. Введение

Роль антибиотиков в природе и жизни человека трудно переоценить. Среди них соединения с сопряженными двойными и тройными углерод-углеродными связями занимают особое место. Первые вещества с ацетиленовыми, винилацетиленовыми и ацетилен-алленовыми системами связей были обнаружены в конце XIX века в некоторых растениях и грибах. Поскольку молекулы, содержащие такие фрагменты, как правило, неустойчивы, их присутствие в природных объектах казалось необычным. Однако по мере накопления экспериментальных фактов выяснилось, что подобного рода соединения типичны для живой природы, широко в ней представлены и выполняют важные функции, в том числе антибиотиков, фунгицидов и инсектицидов. К началу 1970-х годов было выделено и изучено свыше 600 природных ацетиленовых соединений. Опубликованные к этому времени работы были обобщены в фундаментальной монографии Кучерова, Маврова и Держинского.¹

Первые представители ендиновых антибиотиков — природных противоопухолевых веществ — были открыты во

второй половине XX века.^{2–6} Этому предшествовало открытие Бергманом термической циклоароматизации (Z)-3-ен-1,5-диеновых систем (ендинов), впоследствии названной его именем.⁷



Оказалось, что дирадикальные интермедиаты, образующиеся при циклизации ендинов,⁸ селективно атакуют участки ДНК, ответственные за функционирование клеток.

К концу XX века структура ендиновых противоопухолевых антибиотиков была в общих чертах изучена, но многие важные детали, особенно относящиеся к их синтезу, реакционной способности, механизму физиологического действия, оставались невыясненными. Поэтому внимание исследователей к разработке новых подходов к их синтезу и к построению моделей их функционирования не ослабевает. Успехи в области конструирования ендиновых систем привели к получению большого числа синтетических аналогов известных природных представителей этого класса антибиотиков.

Изучение факторов, влияющих на процесс циклоароматизации ендинов, завершилось созданием простой модели расщепления ДНК под действием образующихся бензоидных[†] дирадикалов (см., например,⁸). Появились второе и третье поколения ендиновых антибиотиков, более актив-

И.А.Маретина. Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории непериферических гетероатомных соединений ИРХ СО РАН. E-mail: mironov_evgenii@mail.ru
Б.А.Трофимов. Академик, директор того же института. Телефон: (3952)511–431, e-mail: admin@irioch.irk.ru
Область научных интересов авторов: химия алкинов, синтез и реакционная способность непериферических гетероатомных соединений.

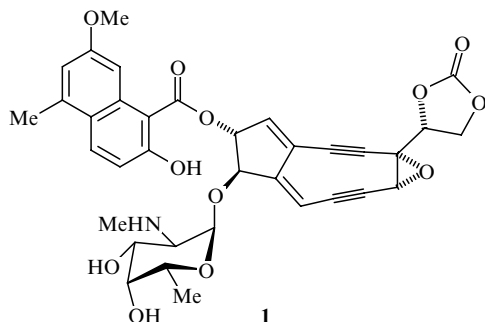
[†] Систематическое название родоначальника ряда таких дирадикалов — 1,4-фенилен или 1,4-дидегидробензол, однако для соответствия общепринятому в литературе термину далее по тексту они называются бензоидными дирадикалами.

ных, чем природные, по отношению к опухолевым клеткам. Настоящий обзор посвящен исследованиям в этой области, выполненным в основном в течение последних десяти лет.

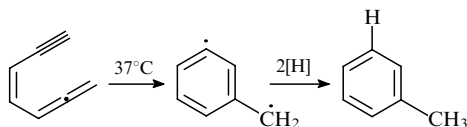
II. Типичные представители эндиновых антибиотиков

1. Неокарциностатин

Неокарциностатин был выделен из культуры *Streptomyces carzinostaticus* var. F-41 в 1965 г.² Это первый из охарактеризованных природных эндиновых антибиотиков. Он представляет собой комплекс (1:1) апопротеина (пептид из 113 аминокислот) с хромофором **1**. Позднее было показано, что хромофорный компонент (в современной литературе по данной тематике общепринято его сокращенное обозначение NCS) имеет бициклический диендиновый скелет.^{2,8–11}



Биологическая активность NCS связана с реакцией циклоароматизации Z-ениналеновой системы по Майерс–Сайто:⁹

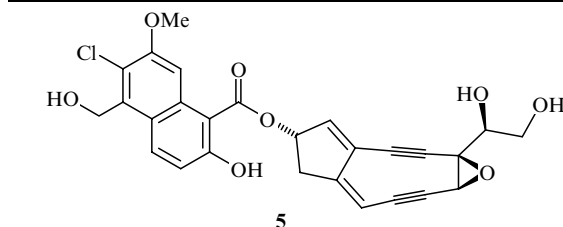
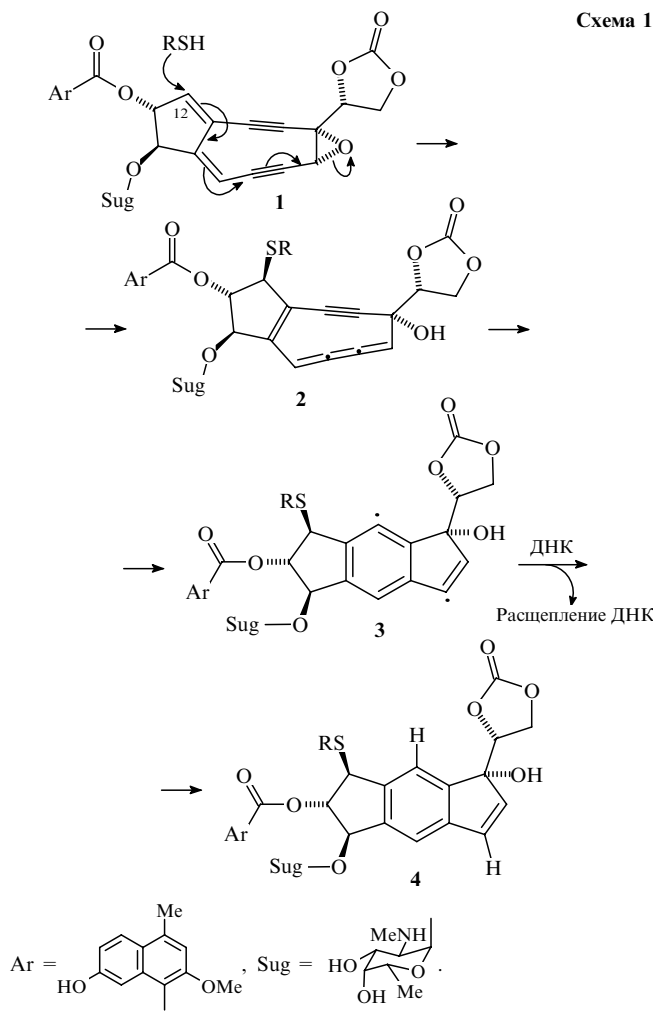


Механизм разрушения ДНК хромофором неокарциностатина^{2,8} представлен на схеме 1. Каскад реакций, приводящих к расщеплению ДНК, инициируется специфической нуклеофильной атакой по углеродному атому С(12). Присоединение нуклеофила (например, свободной сульфидной группы из окружающих хромофор белков) вызывает перегруппировку связей в цикле, сопровождающуюся раскрытием оксирана с формированием кумулена **2**. (В модельных синтезах активация идет за счет внешнего нуклеофила, например метилтиогликолата.) Неустойчивый интермедиат **2** быстро подвергается циклоароматизации с образованием дирадикала **3**. Последний отрывает водород от ДНК, вызывая ее разрушение и превращаясь при этом в соединение **4**. Кумуленовый интермедиат **2** проявляется в спектрах ЯМР при низких температурах.^{2, 12, 13}

Взаимодействие дирадикала с ДНК начинается с отрыва атома водорода от положения С(5) дезоксирибозного фрагмента (основной путь реакции).¹⁴ Последующие стадии приводят к разрушению цепи ДНК.

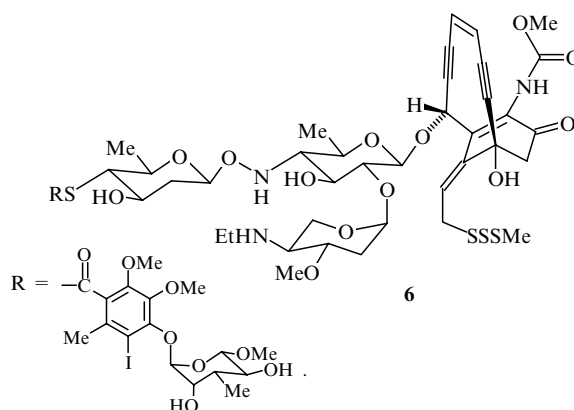
Уникальный аналог неокарциностатина — непотеино-вый антибиотик N 1999 A2, являющийся сильнейшим ингибитором роста опухолевых клеток и бактерий, был выделен из *Streptomyces* sp. AJ 9493.^{15–20} Цитотоксические свойства этого аналога в отношении некоторых видов опухолей превосходят действие неокарциностатина. Молекула N 1999 A2 (**5**) также содержит девятичленное эндиновое кольцо, но, в отличие от неокарциностатина, в ней нет ни сопутствующего пептида, ни остатка сахара.¹⁸

Схема 1



2. Калихеамицины, наменамицин, шишидзимицины

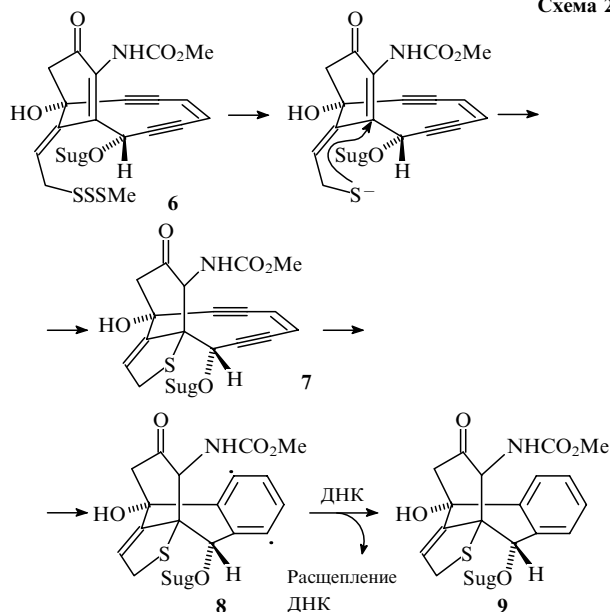
Калихеамицины — семейство антибиотиков, выделенных из *Micromonospora echinospora* ssp. *Calichensis*.^{2,21} Ниже приведена структура одного из них — калихеамицина γ₁ (**6**).



Представители этого семейства антибиотиков активны в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий в концентрациях ниже $1 \text{ мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$ (см. ^{2-6, 22}), а также в отношении различных злокачественных опухолей в концентрациях $0.15-5 \text{ мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$. Биологическая активность этих соединений проявляется в селективном расщеплении двухнитевой ДНК *in vivo*, причем выяснено, что углеводная часть молекулы ответственна за селективную координацию с малой бороздкой ДНК (предпочтительно связывается с участками, богатыми пиримидинсодержащими нуклеотидами).^{3, 6, 23-29}

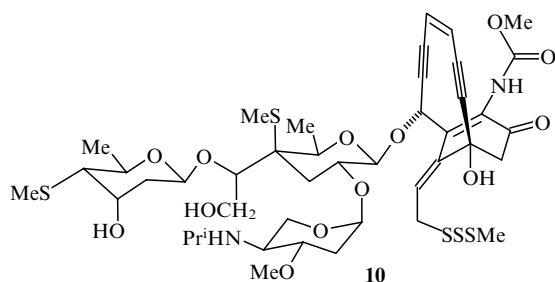
Агликон калихеамицина имеет жесткое бициклическое ядро. Ендиновый фрагмент, входящий в состав десятичленного цикла, способен вступать в циклизацию Бергмана. Аллильный трисульфидный фрагмент активизирует процесс (схема 2).^{8, 23} При атаке нуклеофила по центральному атому серы трисульфидного фрагмента образуется тиольная группа, которая внутримолекулярно присоединяется по двойной связи (реакция Михаэля), приводя к ендину 7, крайне склонному к циклоароматизации с образованием высокоактивного 1,4-бензоидного дирадикала 8. Последний отрывает водород от ДНК, вызывая ее расщепление. Ароматическое соединение 9, образовавшееся в результате присоединения атомов водорода, было идентифицировано²¹ по спектрам ЯМР при низких температурах.^{23, 30}

Схема 2



Sug — углеводный фрагмент.

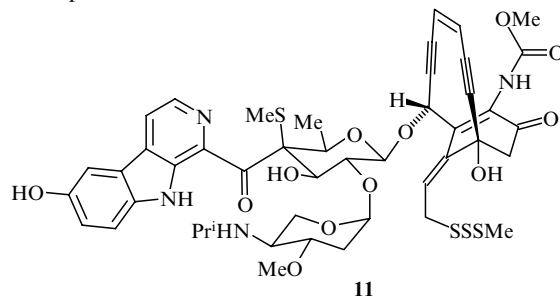
Наменамицин (10) выделяют из морских асцидий *Polysyncraton lithostrotum* (семейство *Didemnidae* с острова Фиджи). Из 1 кг замороженной массы асцидий можно получить 1 мг антибиотика. Его строение и цитотоксические свойства близки к таковым для калихеамицина и эсперамицина.^{16, 31}



Наменамицин проявляет цитотоксическую активность *in vitro* со средним показателем $\text{IC}_{50} \sim 3.5 \text{ нг} \cdot \text{мл}^{-1}$, противоопухолевую активность *in vivo* по отношению к модельной лейкемии P388 на крысах (увеличение продолжительности жизни на 40% при дозах $3 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$), а также антимикробное действие (см. ниже). Его меньшая активность по отношению к деградации ДНК и более высокая избирательность по сравнению с калихеамицином связаны с различиями в строении углеводного фрагмента.¹⁶

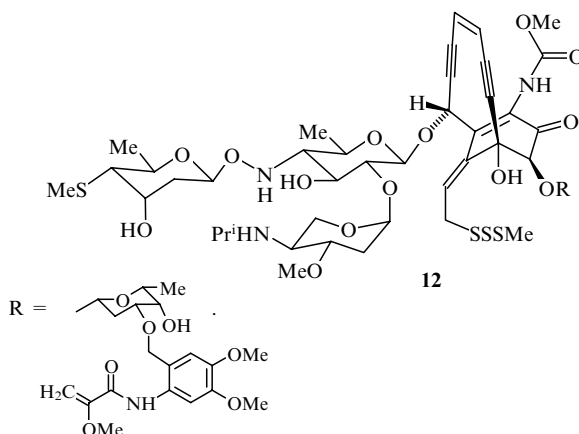
Организмы	Минимальная концентрация ингибирования, $\text{мг} \cdot \text{мл}^{-1}$		
	наменамицин	каlicheамицин	пенициллин G
<i>Bacillus subtilis</i>	0.03	0.00005	0.25
<i>Candida albicans</i>	0.25	0.03	> 128

Шишидзимицин (11) выделяют из метанольного или этанольного экстракта асцидий.^{9, 32} В его углеводной части содержится 6-гидрокси-β-карболиновый фрагмент, а агликоном является производное 13-(2-метилтрисульфанилэтил-иден)бицикло[7.3.1]тридека-4,9-диен-2,6-диин-11-она. Он проявляет существенно более высокую цитотоксичность по сравнению с наменамицином, не содержащим β-карболинового гетероцикла.



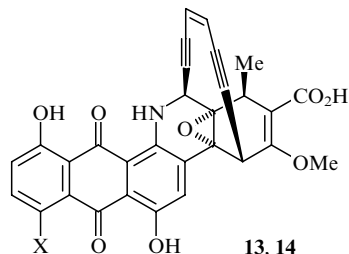
3. Эсперамицины

Эсперамицин — исключительно активный природный антибиотик широкого спектра действия. Он был выделен из *Actinomadura verrucospora* Pto *Esperanza* в 1985 г.⁹ Структура эсперамицина подобна структуре калихеамицинов. Молекула эсперамицина содержит бициклический ендиновый остов. Абсолютные конфигурации эсперамицина A₁ (12) и калихеамицинов были определены одновременно.³³ Эсперамицины наряду с калихеамицинами являются наиболее сильными из известных противоопухолевых препаратов. Они проявляют активность в отношении ряда модельных опухолей в концентрациях $\sim 0.1 \text{ мкг} \cdot \text{мл}^{-1}$.



4. Динемиины

Динемиицин А (**13**) — первый из открытых представителей этого семейства антибиотиков — выделен из *Micromonospora chersina*.^{9, 34–36} Он проявляет высокую активность против многих видов опухолей и продлевает жизнь крысам, зараженным лейкемией P388 и меланомой B16. Его высокая активность сочетается с низкой токсичностью.³⁵ Другим членом этого семейства является деоксидинемиицин (**14**), выделенный из *Micromonospora globosa* MG331-hF6.²



X = OH (**13**), H (**14**).

Отличительной особенностью динемиицинов является комбинация десятичленного мостикового эндиинового цикла с антрахиноновым фрагментом. Рентгеноструктурный анализ показал, что антрахиноновая часть молекулы скошена по отношению к эндиinovому циклу.^{36–40}

Предполагаемый механизм расщепления ДНК с участием динемиицина А начинается с восстановления хинона **13** (схема 3).^{8,9} Далее следует раскрытие эпоксидного цикла с образованием интермедиата **15**. Последний под действием нуклеофила (например, гидроксид-аниона) превращается в диол **16** с неустойчивой полициклической системой кратных связей, которая быстро циклоароматизируется с образова-

нием 1,4-бензоидного дирадикала **17**. Последний расщепляет ДНК. Конечный продукт **18** получается в результате окисления полиола **19**.^{2, 41, 42}

5. Кедарцидин, C-1027, мадуропептин

В процессе исследования неокарциностана и механизма его действия стало ясно, что имеется целая группа эндиинового антибиотиков, представляющих собой нековалентно связанные комплексы между неустойчивыми хромофорами и стабилизирующими их протеинами. Так были открыты хромофоры кедарцидина,^{2, 8, 9, 43–51} C-1027^{2, 8, 9, 52–55} и мадуропептина.^{2, 56, 57} Кедарцидиновый хромофор (**20**) впервые был описан в 1991 г.² Противоопухолевые препараты на основе кедарцидина, подобно другим эндииновым антибиотикам, также активны в отношении грамположительных бактерий.⁴³

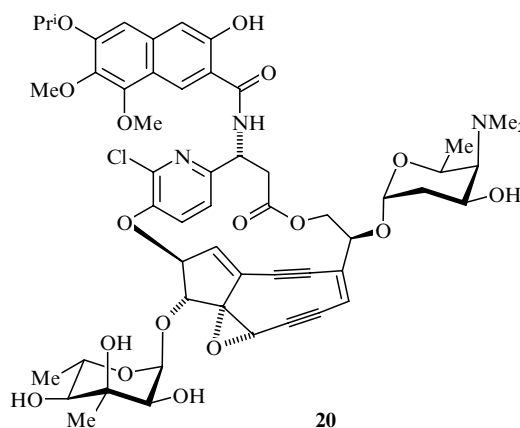
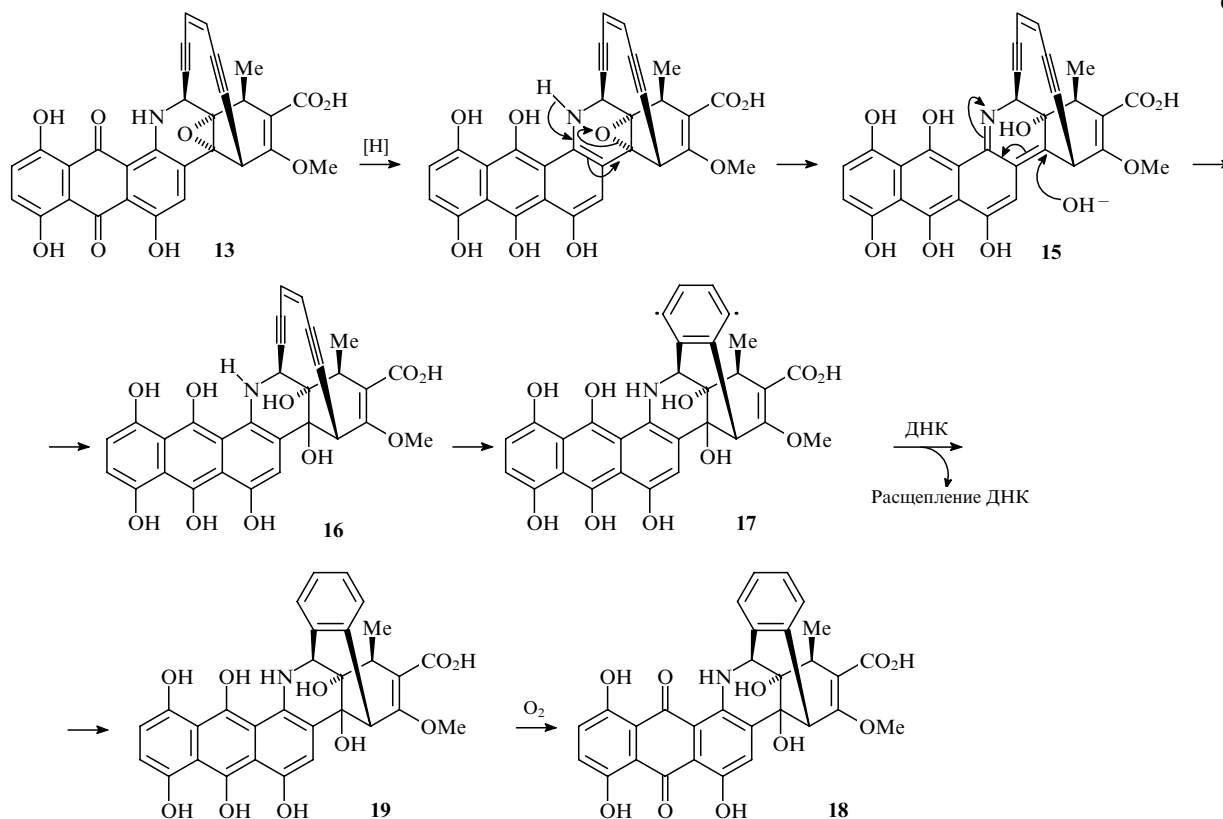
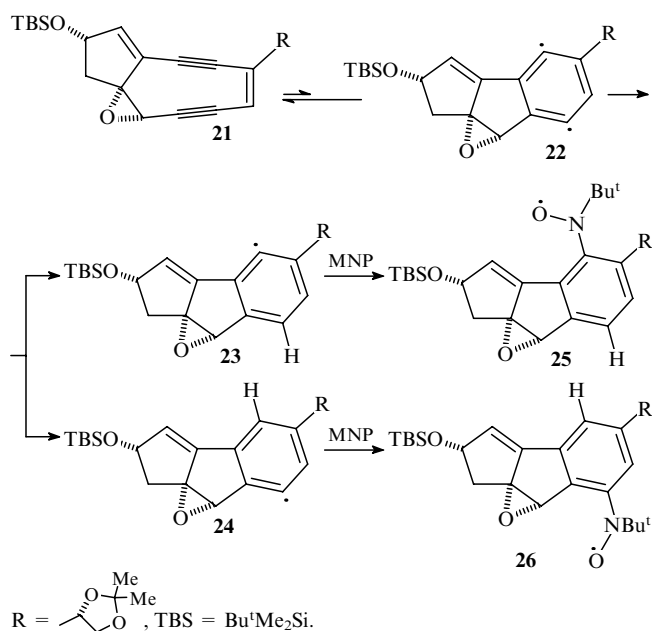


Схема 3



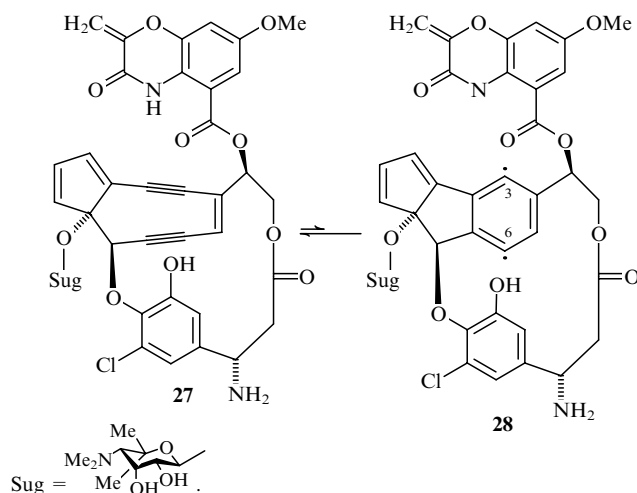
Кедарцидиновый апопротеин существует в нескольких формах.² Основная форма содержит 114 аминокислотных остатков с преобладанием аланина и серина (молекулярные массы 1029, 1015 и 1001). Если для неокардиостатина молярное соотношение апопротеин : хромофор составляет 1 : 1, то для кедарцидина оно изменяется от 1 : 1 до 18 : 1. Расщепление ДНК кедарцидином напоминает действие неокардиостатина.⁴³

Аналог кедарцидинового хромофора **21** существует в виде равновесной смеси с продуктом циклоароматизации — 1,4-дидегидробензолом **22**. Данная система изучалась методом спиновой ловушки,^{58, 59} в качестве которой использовали 2-метил-2-нитропропан (MNP). Улавливались промежуточные монорадикалы **23** и **24**, обладающие различной реакционной способностью.



Спин-аддукты **25** и **26**, образующиеся в соотношении 2 : 1, были охарактеризованы методами ЭПР и масс-спектрометрии.⁵⁹

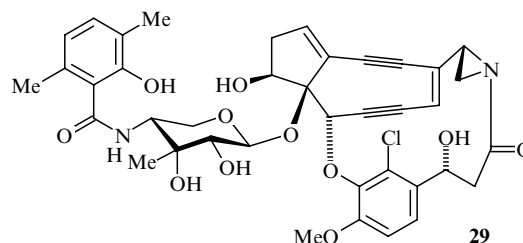
Чрезвычайно активный противоопухолевый антибиотик С-1027, содержащий полипептид и диендиновый хромофор **27**, выделен из культуральной жидкости *Streptomyces globisporus*.² На сегодняшний день это наиболее лабильный из девятичленных эндиновых хромофоров.⁹ Хромофор **27** устойчив, только когда он связан с апопротеином. В свобод-



ном виде он подвергается быстрой циклоароматизации даже при комнатной температуре.^{60–72} В отличие от других представителей данного подсемейства, циклоароматизация соединения **27** протекает без тиольной активации.⁹

Установлен двухстадийный механизм процесса отрыва дирадикалом **28** атомов водорода от ДНК. Сначала в результате присоединения одного атома водорода по положению 6 медленно образуется свободный монорадикал, а затем происходит быстрое присоединение второго атома Н по положению 3 с образованием ароматической структуры.⁷³ Радикальные интермедиаты, образующиеся в процессе расщепления ДНК антибиотиком С-1027, улавливали с помощью спиновых ловушек, и спин-аддукты регистрировали по спектрам ЭПР, а также масс-спектрометрически.^{60, 73} Эти данные помогают понять механизм действия антибиотика в процессах расщепления ДНК.^{59, 73}

Антибиотик мадуропептин, обладающий бактерицидной и противоопухолевой активностью, выделен в 1990 г. из *Actinomadura madurae*.^{2, 9, 56, 57} Он представляет собой комплекс (1 : 1) водорастворимого протеина, состоящего из 32 аминокислот, и эндинового хромофора **29**.



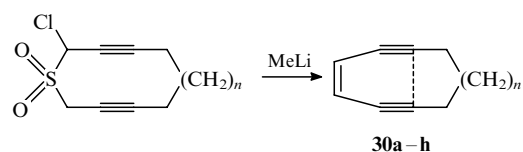
Мадуропептин также способен к образованию дирадикалов без активации.⁹

III. Реакции циклоароматизации эндинов

Реакции циклоароматизации эндинов привлекли всеобщее внимание вследствие их большого синтетического потенциала и возможностей применения в фармацевтической химии.[‡] о чем свидетельствуют многочисленные публикации: монографии,^{2, 6} обзоры,^{8, 9, 74, 75} а также оригинальные статьи (см., например, работы^{76–79}). Ниже рассматриваются результаты экспериментального изучения и квантово-химического моделирования эндиновых систем. Следует отметить, что кроме термической реакции Бергмана возможны и другие (гомолитические и гетеролитические) варианты инициирования циклоароматизации.

1. Склонность к циклоароматизации

Первая теория, связывающая склонность эндиновой системы к циклоароматизации с расстоянием между ацетиленовыми связями, принадлежит Николау, который исследовал циклоароматизацию моноциклических эндинов **30a–h**.⁹¹



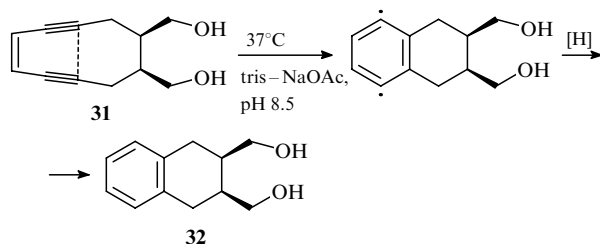
$n = 1$ (a), 2 (b), 3 (c), 4 (d), 5 (e), 6 (f), 7 (g), 8 (h).

[‡] Доказано, что противоопухолевая активность природных антибиотиков напрямую связана с их способностью к циклоароматизации.^{80–90}

Десятичленный циклический ендиин **30a** ($n = 1$) не был получен, но продукты его циклоароматизации идентифицированы. Остальные соединения были выделены в свободном виде. Из них только десятичленный ендиин **30b** вступает в реакцию циклоароматизации при умеренных температурах, соединения **30c–h** в этих условиях не циклизуются.

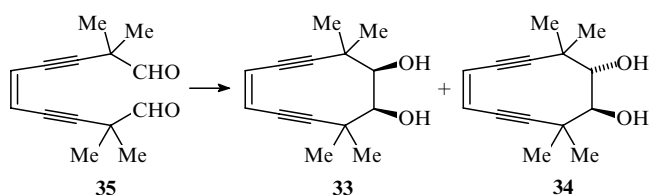
Таким образом, можно видеть, что легкость циклоароматизации ендиинового макроцикла зависит от расстояния между крайними ацетиленовыми атомами углерода. Критическим значением является диапазон 3.2–3.3 Å; в этом случае реакция проходит с заметной скоростью при умеренной температуре. Расчеты и кинетические данные позволили оценить энергию переходного состояния этой реакции.⁹¹

В диоле **31** расстояние между крайними ацетиленовыми атомами составляет 3.20 Å, и он циклизуется при 37°C. Диол **31** легко расщепляет ДНК, при этом конечный продукт **32** в тех же условиях с ДНК не взаимодействует.⁹¹

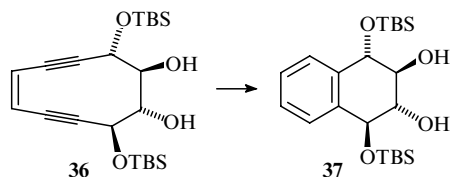


tris (трис) — $\text{HOCH}_2\text{C}(\text{CH}_2\text{OH})(\text{NH}_2)\text{CH}_2\text{OH}$.

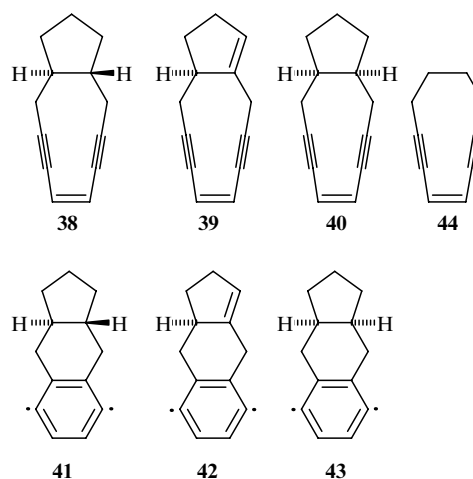
Диолы **33** и **34**, синтезированные из диальдегида **35**, расщепляют ДНК *in vitro* (трис-ацетатный буфер, pH 8.5); при этом период полупревращения составляет 4 ч при 50°C.⁹²



В работах^{93,94} описан синтез энантимерно чистых десятичленных циклических тетрагидроксиендиinov из L-тартратов. Введение силильных защитных групп позволяет регулировать скорость циклоароматизации соединения **36** (снятие защиты ускоряет процесс). Период полупревращения соединения **36** в продукт **37** составляет 2 ч при 50°C и pH 8.5.⁹⁴



Измерение расстояния между ацетиленовыми связями — наиболее простой способ предсказания склонности ендииновой системы к ароматизации. Более фундаментальный подход заключается в оценке теплоты образования дирадикала. Для ряда ендиinov **38–40**, моделирующих хромофory антибиотиков калихеамицинового семейства, полуэмпирическими расчетами (метод AM1) определены⁹⁵ расстояния между терминальными атомами углерода ацетиленовых фрагментов и энтальпии образования соответствующих дирадикалов **41–43**.



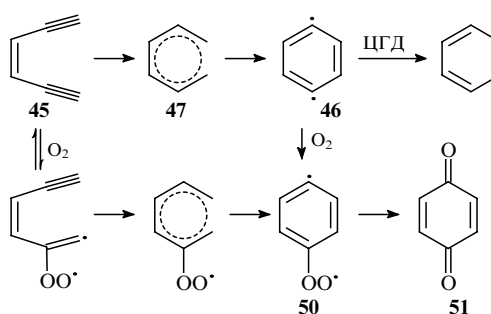
Соединение	Расстояние, Å	Дирадикал	ΔH_f , ккал·моль ⁻¹
38	3.24	41	48.2
39	3.09	42	40.9
40	2.98	43	38.1

Расчеты предсказывают для этих соединений убывание склонности к циклоароматизации (**40** > **39** > **38**) от *цис*-сочлененного к *транс*-сочлененному бициклу, что коррелирует с изменением расстояния между ацетиленовыми атомами углерода. Соединение **38** должно быть значительно менее реакционноспособным, чем простейший десятичленный моноциклический ендиин **44**, который очень медленно подвергается циклоароматизации при 25°C (расчитанная теплота образования соответствующего дирадикала 45.2 ккал·моль⁻¹).²

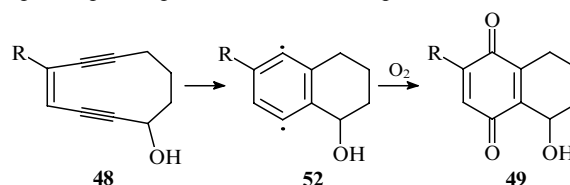
2. Дирадикальный маршрут циклизации ендиinov

Простейший пример циклизации Бергмана — превращение гекс-3-ен-1,5-диина (**45**) в 1,4-дидегидробензол (**46**) через переходное состояние **47**, сопровождающийся отрывом атома водорода от 1,4-циклогексадиена (ЦГД) и образованием бензола (схема 4).

Схема 4



Недавно было обнаружено,⁹⁶ что продуктом циклизации ендиина **48** в водной среде (в присутствии следов кислорода) является хинон **49**, причем его выход пропорционален концентрации растворенного в воде кислорода.

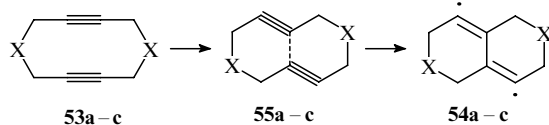


$\text{R} = \text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{CF}_3$.

В этой связи был предложен еще один путь радикальной циклизации ендиина **45** через окисление кислородом с образованием пероксидного дирадикала **50** и далее хинона **51**. Возможные пути радикальной циклизации ендиина **45** (см. схему 4) были изучены теоретически (расчет DFT, базис 6-31 G*).^{86,96–98} Для триплетных и синглетных дирадикалов и нейтральных частиц, образующихся в процессе циклизации соединений **45** и **48**, осуществлена оптимизация геометрии, оценены их относительные энергии и барьеры реакций. Для учета влияния растворителя часть расчетов повторена с использованием модели поляризованной среды (модель PCM).

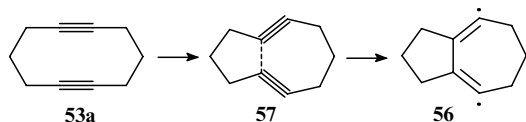
Показано, что дирадикал **52** в газовой фазе не может реагировать с O₂. Не подтверждается также и допущение о прямой реакции ендиина **48** с кислородом.⁸⁶ Для решения вопроса о природе промежуточного дирадикала был изучен термоллиз 1,6-циклодекадиена в газовой фазе.^{99,100}

Проведены⁹⁹ расчеты методом MO (CASSCF(8,8)/6-31 G*) газовой фазной реакции трансаннулярного замыкания циклов десятичленных циклических диенов **53a–c** в соответствующие бицикло[4.4.0]дека-1,6-диен-2,7-диилы **54a–c**.



X = CH₂ (a), NH (b), O (c).

Оптимизированы геометрии основных состояний **53a–c**, переходных состояний **55a–c** и интермедиатов **54a–c**. Показано, что энергия активации перехода **53** → **54** зависит от расстояния между тройными связями. Переходу по маршруту **53a** → **57** → **56** соответствует более высокая энергия активации, чем переходу по маршруту **53a** → **55a** → **54a**.⁹⁹

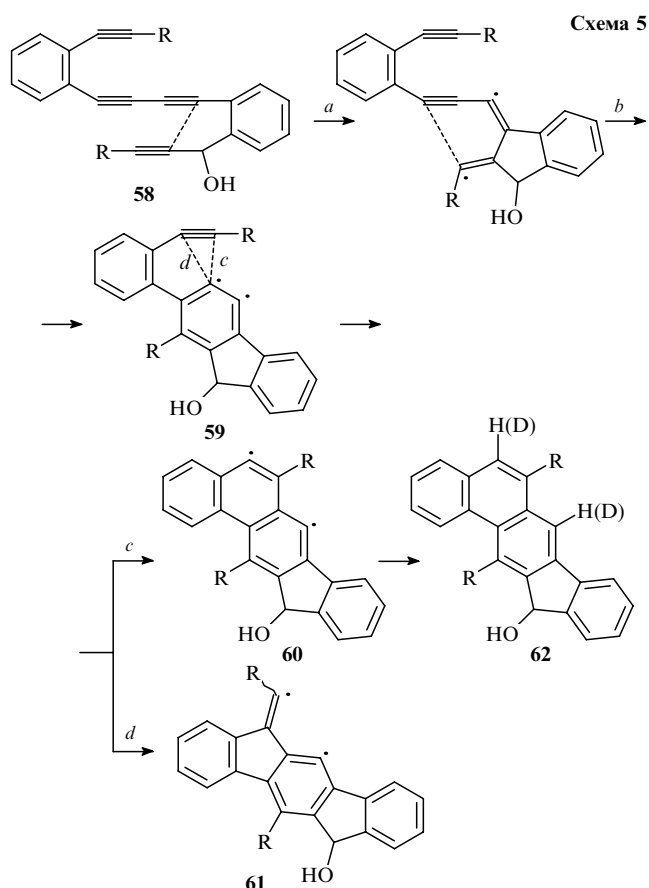


Ароматические ендиины **58** циклизуются при 25°C с образованием конденсированных систем (схема 5).^{8,101}

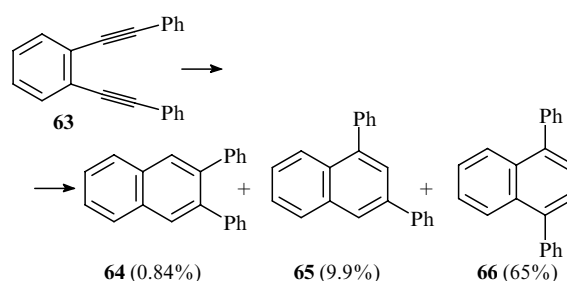
Термоллиз соединений **58** приводит к инициированию циклоароматизации ацетиленовых связей по пути *a* и сопровождается тандемной радикальной циклизацией по пути *b* в σ,σ-дегидробензолные дирадикалы **59**.¹⁰¹ Далее дирадикалы **59** вступают в термическую радикальную циклизацию (по пути *c* или *d*) с образованием двух типов дирадикалов — **60** и **61** соответственно.

В частности, таким путем из тетраина **58** (R = C≡CSiMe₃) с выходом 10% был получен продукт **62**. Синтез соединения **62** сопровождается образованием большого количества побочных продуктов. Термоллиз того же тетраацетилена в метаноле-d₄ приводит к образованию d₂-**62**, содержащего дейтерий исключительно в положениях 5 и 7 (см. схему 5).¹⁰¹

При термической циклизации (320°C, 3 ч) 1,2-бис(фенилэтинил)бензола (**63**) ожидаемый 1,2-дифенилнафталин **64** был обнаружен в следовых количествах (0.84%).¹⁰² Главными продуктами циклизации оказались изомерные нафталины **65** и **66**, образовавшиеся за счет миграции фенильных групп.

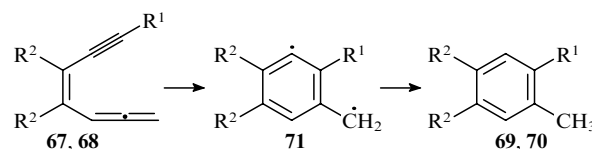


R = H, SiMe₃, Ph, C≡CSiMe₃.



Анализ термодинамики этих превращений проведен с использованием квантово-химических расчетов (DFT). Циклоароматизация таких ендинов в присутствии теллура протекает в мягких условиях.¹⁰³

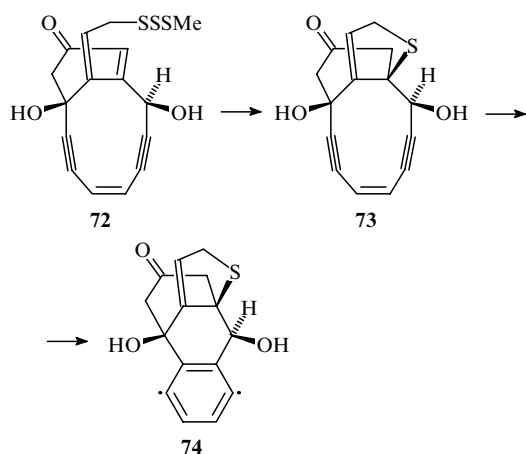
Циклизация алкеновых енинов **67** и **68** в бензолные (**69**) и нафталиновые (**70**) соединения проходит при 50–100°C через дирадикалы **71**.^{50,104,105}



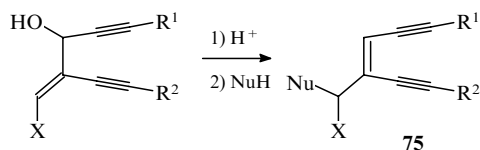
R¹ = H, Alk, Ph; R₂² = H₂ (**67**, **69**), (CH₃)₄ (**68**, **70**).

Для выяснения механизма реакции проведены квантово-химические расчеты геометрических параметров радикалов **71** и термодинамических параметров реакций их образования.¹⁰⁴

Как отмечено выше, важным свойством природных эндинов является то, что некоторые химические реакции переводят их из стабильной формы (например, **72**) в реакционноспособную форму (**73**), которая с высокой скоростью превращается в бензоидный дирадикал (**74**).^{106–109}

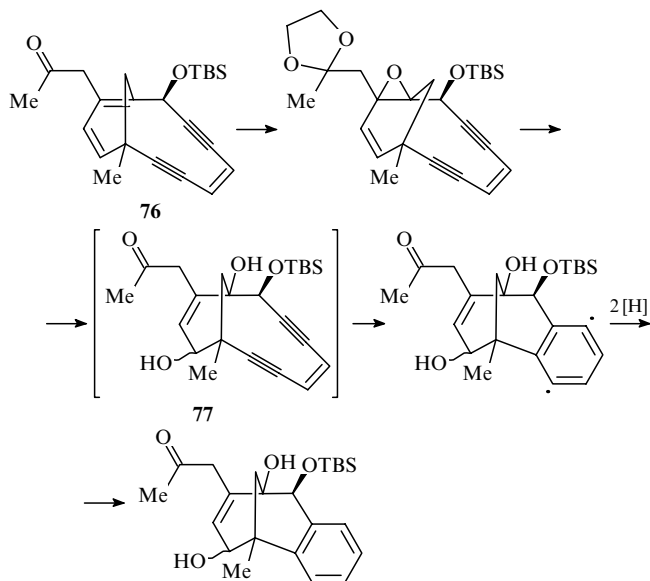


Примером активации хромофора через изомеризацию кратных связей может служить синтез *цис*-ендинов **75** кислотнo-катализируемой перегруппировкой 1,2-диалкинилпроп-2-ен-1-олов в присутствии и в отсутствие нуклеофильных реагентов — спиртов и тиолов.¹¹⁰

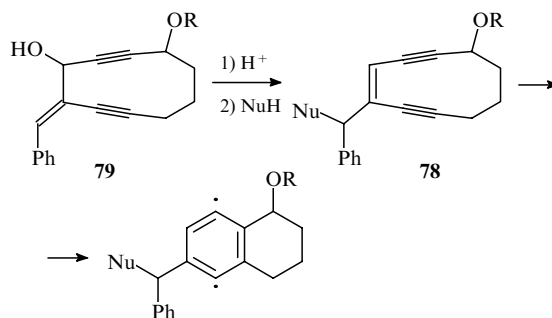


X = H, Ar; Nu = OH, OMe, SMe; R¹ = CH₂SPh; R² = (CH₂)₄OMe.

Активацию эндиновой системы связей в соединении **76**, которое моделирует калихеамицин, путем перегруппировки кратных связей, приводящей к более склонной к циклоароматизации структуре **77**, изучали экспериментально и с помощью квантово-химических расчетов.¹¹¹ Образующийся в результате циклоароматизации эндиина **77** дирадикал после восстановления с высоким выходом дает соответствующий кетодиол.



Осуществлена циклоароматизация 10-членного высоконапряженного эндиина **78**, полученного из термически стабильного предшественника **79**.^{112, 113}



Nu = OH, OEt; R = антрахинон-2-карбонил.

Кислотная дегидратация спирта **79** дает аллильный интермедиат, который атакуется нуклеофилом исключительно по γ-атому углерода, образуя эндиин **78**, склонный к циклоароматизации.^{114–116} Предполагается, что такая же аллильная перегруппировка имеет место при нагревании спирта **79** в слабосредной среде в присутствии ДНК.¹¹⁷

Образование активных эндинов путем аллильной перегруппировки, очевидно, лежит в основе механизма действия хромофоров мадулопептина^{118, 119} и кедарцидина.⁵⁸

3. Электрофильная активация циклизации

Альтернативой C(1)–C(6)-циклизации эндинов типа *о*-бис(2-фенилэтил)бензола (**63**), идущей через образование дирадикала **80**, может быть C(1)–C(5)-циклизация, приводящая к бензопентафульвенам через дирадикал **81** (схема 6).¹²⁰

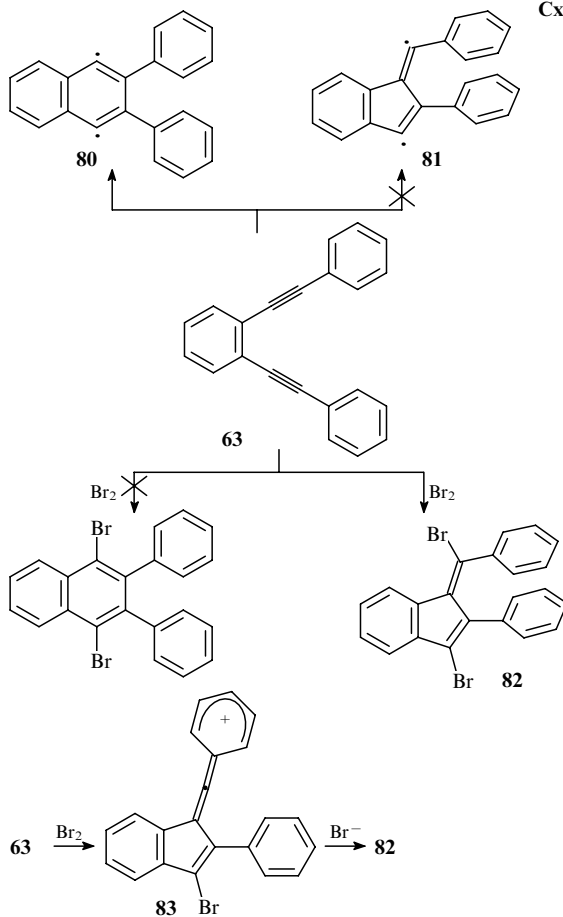


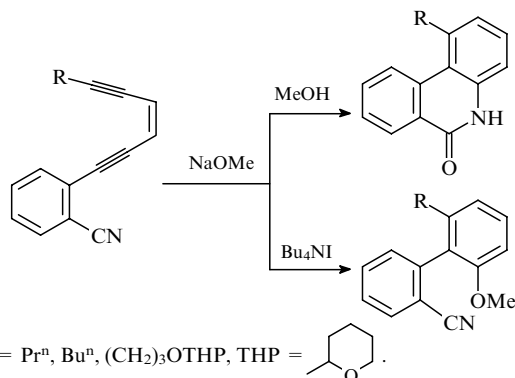
Схема 6

Энергетический барьер образования нафталинового дирадикала **80** достаточно высок (40 ккал·моль⁻¹, согласно квантово-химическим расчетам UBS-B3LYP/6-31 G*). Найдено, что в отличие от гомолитической реакции, приводящей к нафталиновым производным, реакция исходного эндиина **63** с бромом приводит к образованию фульвена **82**.¹²⁰ Циклизация соединения **63** под действием молекулы брома проходит через образование катиона **83**.

4. Циклизация под действием нуклеофилов

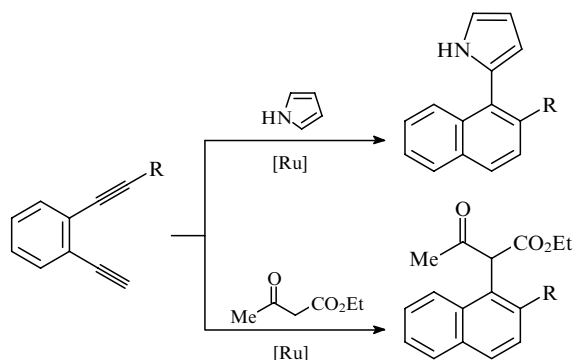
Циклизация нефункционализированных эндиinov по дирадикальному маршруту и через электрофильное присоединение приводит соответственно к бензолам или функционализированным фульвенам.¹²¹ Ароматизацию эндиinov под действием оснований (анионную циклизацию Бергмана) можно использовать для функционализации бензольного ядра нуклеофилами.^{122–124}

Разработан общий метод получения функционализированных ароматических соединений из эндиinov, ключевой стадией которого является циклоароматизация эндиинового фрагмента под действием нуклеофилов.¹²² В зависимости от условий проведения реакции и строения субстрата могут быть получены либо бенз[с]фенантридины, либо биарилы. Если метилат-анион атакует нитрильную функцию, то происходит циклоароматизация, приводящая к фенантридинам. Если же атака идет по ацетиленовому атому C(2) эндиинового системы, то образуются биарилы.¹²²



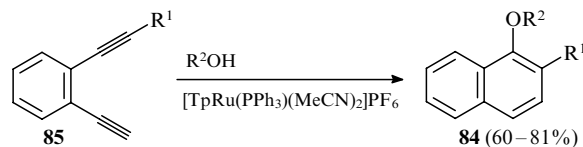
R = Prⁿ, Buⁿ, (CH₂)₃OTHP, THP = 3,4-dihydro-2H-pyran.

Циклизация эндиinov с терминальной ацетиленовой группой под действием нейтральных нуклеофилов (воды, спиртов, анилина, ацетилаcetона, пирролов, диметилмалоната), катализируемая комплексом рутения [TpRu(PPh₃)(MeCN)₂]·PF₆ (Tp — гидротрис(пирозол-1-ил)борат), может служить общим способом получения функционализированных бензолов и нафталинов.



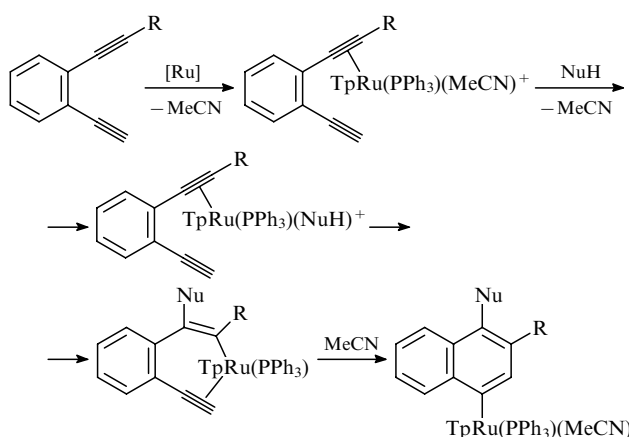
R = H, Me; [Ru] = [TpRu(PPh₃)(MeCN)₂]PF₆.

В частности, этот метод был использован для синтеза 1-алкокси-2-замещенных нафталинов **84** действием воды и ряда спиртов (*n*-бутилового, *изо*-бутилового, *трет*-бутилового) на эндиины **85**.¹²¹



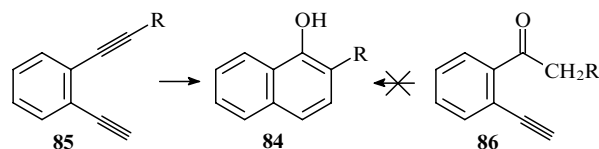
R¹ = H, Me, Et; R² = H, Buⁿ, Buⁱ, Bu^s, Bu^t.

В данном случае присоединение нуклеофила по замещенной тройной связи и спонтанная циклизация эндиинового системы происходят в координационной сфере рутения.^{121, 125–128}



Предполагается участие в процессе винилрутениевых и винилиденрутениевых интермедиатов.¹²¹

Такого рода циклоароматизация эндиinov весьма необычна, так как электрофильные металлокомплексы, как правило, катализируют гидратацию терминальных алкинов **85** в кетоны **86**.¹²⁹ Доказано, что последние не являются интермедиатами циклоароматизации, потому что в изучаемых условиях не образуют нафтолов.¹³⁰

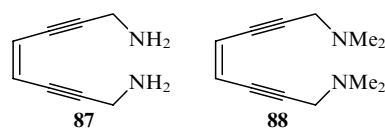


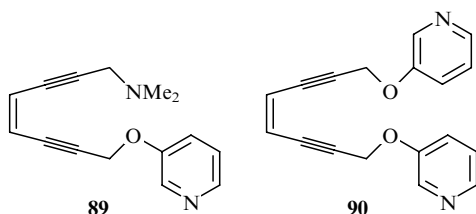
5. Циклоароматизация гетероатомных эндиinov

Особенности циклоароматизации эндиinov при наличии в их молекуле гетероатомов целесообразно рассматривать на примере азотсодержащих представителей, так как они вызывают наибольший интерес.^{131–133}

а. Ациклические азотсодержащие эндиины

На термическую циклизацию эндиinov **87–90** в присутствии ЦГД оказывают влияние стерические факторы.^{131–133}

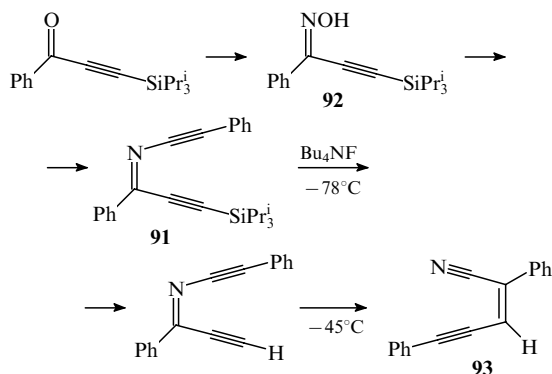




Причину этого авторы работы¹³¹ видят в затрудненном вращении заместителей относительно ацетиленовых групп ендиинового фрагмента. Ендиин **88** циклизуется только при 186°C, тогда как для производного 3-гидроксипиридина **90** температура циклизации равна 149°C, что связывают с облегчением вращающихся заместителей. Температура циклоароматизации 1,6-ди(3-пиридил)гекс-3-ен-1,5-диина, в котором пиридиновые циклы непосредственно связаны с ацетиленовыми группами, возрастает до 195°C.

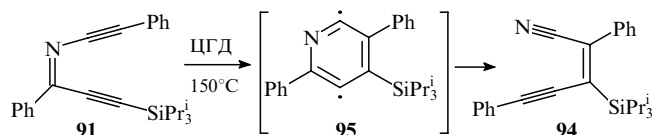
6. C,N-Диалкилимины (аза-ендиины)

Замена sp^2 -атома углерода ендиина на атом азота дает C,N-диалкилимины **91**. Такие соединения синтезируют из оксимов ацетиленовых кетонов **92**.¹³⁴



Снятие защиты с ацетиленового фрагмента в соединении **91** приводит к дестабилизации молекулы, и при температуре -45°C происходит перегруппировка, приводящая к производному β -фенилэтинилакрилонитрила **93** (выход 89%).¹³⁵

При термоллизе защищенного аза-ендиина **91** (нагревание в хлорбензоле в присутствии 20 экв. ЦГД в запаянной трубке при 150°C в течение трех дней) был выделен 2,5-дифенил-3-триизопропилсилепент-2-ен-4-иннитрил (**94**) с выходом 35%.¹³⁵

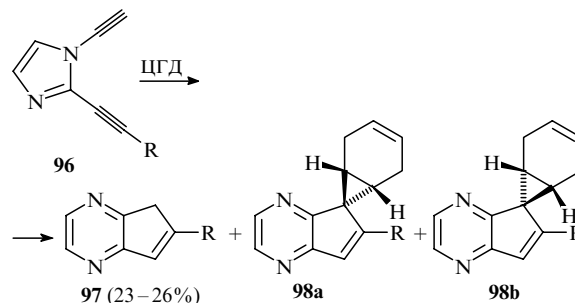


Реакция предположительно проходит через образование 2,5-дидегидропиридинового интермедиата **95** (аза-циклизация Бергмана), который быстро подвергается раскрытию цикла (ретро-аза-циклизация Бергмана).¹³⁵ Дирадикальные интермедиаты не были выделены, хотя методом хромато-масс-спектрометрии зарегистрировано образование пиридиновых продуктов при термоллизе аза-ендиinov в кислых условиях.¹³⁵

Описаны синтез и превращения диалкинилдiazенов (диаза-ендиinov), обладающих противоопухолевым действием.¹³⁶

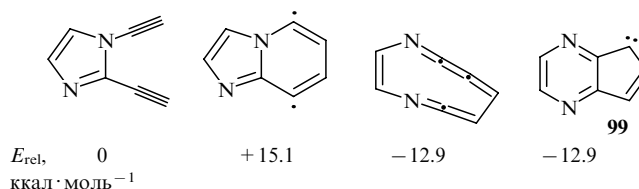
в. Гетероарендиины

При термической циклизации по Бергману 1,2-диалкилимидазолов **96** (нагревание в запаянной трубке с ЦГД при 75–100°C, 2–4 сут) наряду с 5H-циклопентапиразином (**97**) образуются спиробифидро[4.1.0]гептан-7,5-5H-циклопентапиразины **98a,b**.^{137, 138}

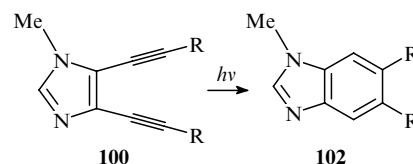


R = H, Alk, Ar.

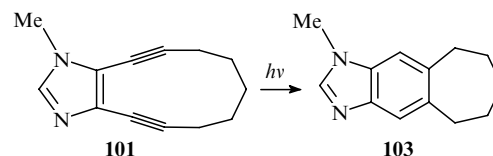
Квантово-химические расчеты (B3LYP/6-31G*) относительных энергий возможных интермедиатов данного процесса свидетельствуют о предпочтительности образования циклопентапиразинкарбеновых интермедиатов **99**.¹³⁸



Изучена фотоиндуцируемая (при облучении ртутной лампой 450 Вт) циклизация ряда 1-метил-2,3-диэтилимидазолов **100** и их макроциклического аналога **101** с образованием соответствующих бензимидазолов **102** и **103**.^{139, 140}



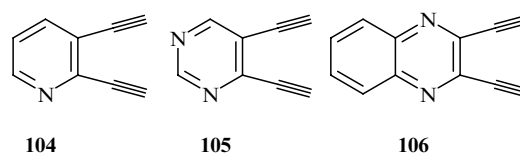
R = Me, Buⁿ, Ph.



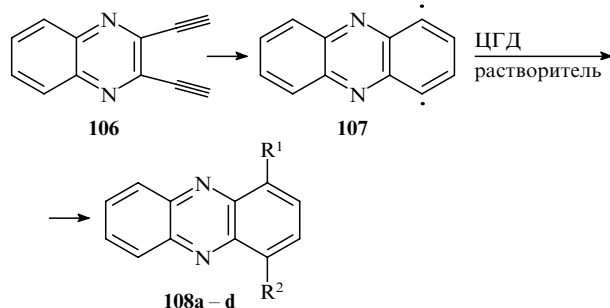
Продукты циклоароматизации **102** образуются с хорошими выходами. Бициклическое соединение **101** способно при низких температурах расщеплять плазмидную ДНК.¹⁴⁰

Хотя основной фактор, влияющий на циклизацию ендиinov, — это расстояние между терминальными ацетиленовыми атомами,^{141, 142} электронные эффекты также сказываются на этом процессе.^{143–145}

Влияние электронных факторов и среды на циклизацию гетероарендиinov **104–106** изучено в работе¹⁴³.



Найдено, что наличие электронодефицитного гетероаренового фрагмента снижает энергию активации реакции.¹⁴⁶ На примере циклизации 2,3-диэтинилхиноксалина (**106**) показано, что кинетика реакции существенно зависит от природы растворителя (ацетонитрил, метанол, бензол, диоксан, четыреххлористый углерод, ТГФ), причем период полупревращения может меняться от 361 до 16 мин.¹⁴³ Циклизация в каждом растворителе изучалась как в присутствии ЦГД, так и без него (т.е. источником атомов водорода был либо ЦГД, либо растворитель). Исключение ЦГД из реакционной смеси не оказывало заметного влияния на строение продуктов циклизации и их выходы. Менее полярные растворители обеспечивали более высокие выходы продуктов циклизации. В большинстве растворителей основным продуктом реакции был феназин **108a**, в бензоле и четыреххлористом углероде доминировали продукты взаимодействия дирадикала **107** с растворителем (**108b–d**).¹⁴³

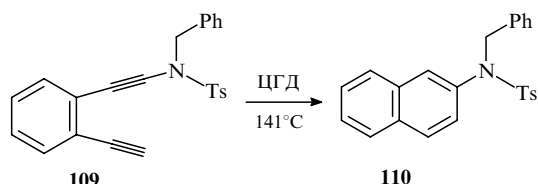


$R^1 = R^2 = \text{H}$ (a), Ph (b), Cl (c); $R^1 = \text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—}$, $R^2 = \text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—CH}_2\text{—}$ (d).

Растворитель	Период полураспада, мин	Продукты циклизации	Выход, %
Ацетонитрил	361	108a	7
Метанол	312	108a	2
Бензол	96	108b	58
Диоксан	60	108a	15
CCl_4	14	108c	81
ТГФ	16	108a + 108d	36, 9

г. Ендиинсульфонамиды

При изучении термической циклизации *N*-бензил-*N*-(2-этилфенил)этинил-*n*-толуолсульфонамида (**109**), приводящей к нафталину **110** (141°C, бензол:ЦГД = 2:1), установлено, что период полупревращения этого соединения (44 мин) значительно меньше, чем у родоначальника ряда — 1,2-диэтинилбензола.¹⁴⁷ Это свидетельствует об активирующем влиянии сульфамидной группы на процесс циклизации, одновременно она понижает чувствительность инаминного фрагмента к гидролизу.¹⁴⁸



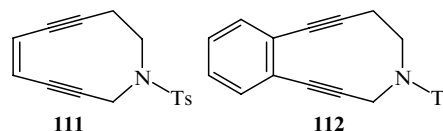
$\text{Ts} = \text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Me-4}$.

Этот пример еще раз подтверждает общую закономерность: σ -акцепторные заместители у терминаль-

ного ацетиленового атома углерода ендиина увеличивают его склонность к циклоароматизации.

Синтезу и реакционной способности циклических ендиинсульфонамидов посвящены работы^{149–153}.

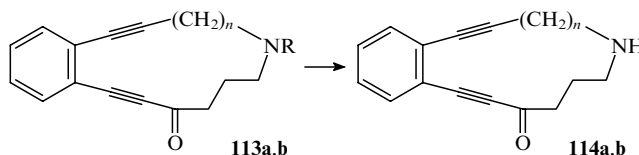
Ендиинсульфонамиды имеют определенные преимущества перед углеродными и серными аналогами в реакции циклоароматизации. В частности, наличие короткой связи C—N (1.47 Å), которая короче связей C—C (1.54 Å) и C—S (1.81 Å) в соответствующих аналогах, приводит к уменьшению расстояния между терминальными ацетиленовыми атомами углерода. Так, в сульфамиде **111** оно составляет всего 3.24 Å,⁹¹ т.е. соответствует критическому расстоянию, обеспечивающему легкую циклизацию.



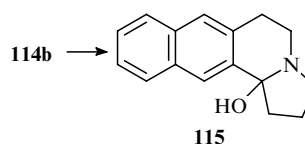
Гетероциклическое соединение **111** медленно подвергается циклоароматизации уже при 25°C в CDCl_3 с образованием тетрагидроизохинолина.¹⁵² В ацетонитриле период его полураспада при 23°C составляет 72 ч, что соответствует энергии активации 18 ккал·моль^{−1}.

Циклоароматизация сульфамида **112** протекает при 62°C с периодом полураспада 52 ч. Его пониженную реакционную способность по сравнению с ендином **111** авторы связывают с меньшим выигрышем резонансной энергии в переходном состоянии, а также с различной степенью пирамидальности атома азота.¹⁵²

Снятие защитной группы с азотной функции 12-членного ендиина **113a** приводит к вполне стабильному циклическому аминокетону **114a**. В то же время его 13-членный гомолог — аминокетон **114b** — оказался неустойчивым, он быстро превращается в продукт циклоароматизации **115**.¹⁵³ В этом случае циклизация Бергмана стимулируется параллельной трансаннулярной циклизацией с участием аминной и карбонильной функций.

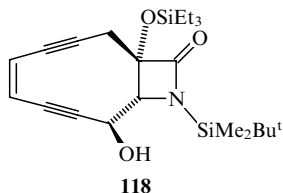
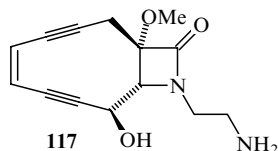
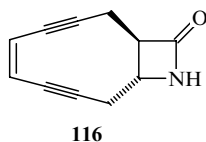


$R = \text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2\text{-4}$; $n = 1$ (a), 2 (b).



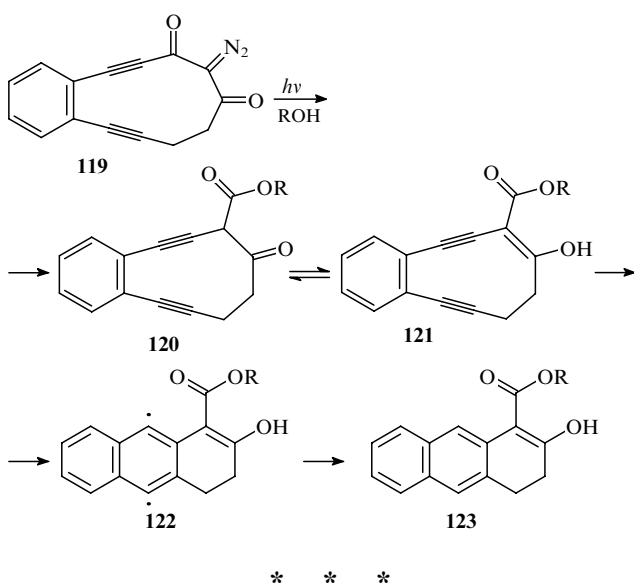
д. Лактендиины

Такое название получили десятичленные ендиины, конденсированные с β -лактамом.^{154–156} Наличие *транс*-сочленения циклов в молекулах соединений **116–118** придает им относительную термостабильность. Циклоароматизация инициируется раскрытием β -лактамного цикла.¹⁵⁵ Защищенное по атому азота соединение **118** не способно расщеплять ДНК, но после снятия защиты ендиин становится активным.¹⁵⁵ Родоначальник ряда замещенных лактендинов — бицикл **116** — легко вступает в реакцию циклоароматизации (период полупревращения составляет 36 ч при температуре 30°C).¹⁵⁴



е. Циклические эндиины с диазокарбонильным фрагментом

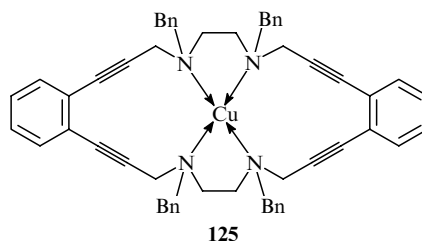
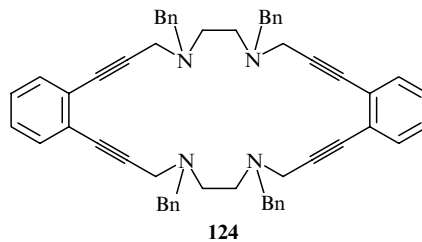
Облучение 11-членных эндиinov с диазо-β-дикарбонильным фрагментом приводит (через перегруппировку Вульфа) к реакционноспособным десятичленным структурам. Так, фотолиз эндиина **119** вызывает его перегруппировку в кетоэфир **120**,¹⁵⁷ который находится в равновесии с енолом **121**. Последний подвергается быстрой циклоароматизации в реакционноспособный дирадикал **122**, который в присутствии доноров водорода дает дигидроантрацен **123**. Эти реакции послужили основой для развития новой концепции активации эндиinовых антибиотиков, основанной на фотохимических превращениях функциональных групп, находящихся по соседству с эндиinовым хромофором.



В кратком обзоре невозможно рассмотреть особенности циклоароматизации всех типов гетероатомных эндиinov. Отметим лишь, что наряду с азотсодержащими эндиinовыми системами изучаются также соединения с другими гетероатомами, находящимися по соседству с эндиinовой системой, в том числе с атомами серы.^{158–160}

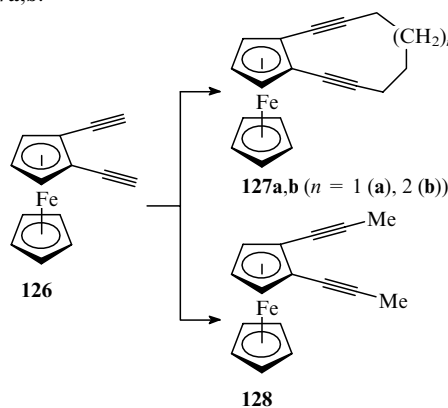
6. Металлокомплексные эндиины

На протекание термической циклоароматизации эндиinov влияет комплексообразование. Так, образование комплекса между эндиinом **124** и медью приводит к уменьшению расстояния между ацетиленовыми атомами углерода, в результате чего температура циклоароматизации комплекса **125** снижается на 70°C по сравнению с таковой для исходного лиганда **124**.¹⁶¹

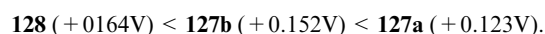


В работе¹⁶² описан синтез ряда эндиinовых макроциклических лигандов и их комплексов с солями меди и цинка и проведена оценка (методом ДСК) их относительной реакционной способности в процессах циклоароматизации.

Депротонирование диэтинилферроцена (**126**) бутиллитием и обработка полученного дианиона диiodбутаном (или диiodпентаном) приводит к эндиinовым комплексам **127a,b**.¹⁶³



Аналогично получали метильное производное **128**. Пролетается корреляция между величиной напряжения цикла в соединениях **127a,b** (по результатам расчетов *ab initio*) и их способностью к электрохимическому окислению:



Такого же рода тенденция имеет место в изменениях их потенциалов ионизации как в газовой, так и в жидкой фазах.¹⁶³

IV. Синтез эндиinовых антибиотиков и их аналогов

В рамках данной статьи невозможно описать полные синтезы эндиinовых антибиотиков и их аналогов, поэтому мы ограничимся кратким рассмотрением общих подходов.

Наиболее часто для получения эндиinov используют катализируемое комплексами Pd(0) или Cu(I) кросс-сочетание винил- или арилдигалогенидов с терминальными ацетиленами в условиях реакции Соногаширы.¹⁶⁴ Хорошие результаты дает катализируемая Pd(0) реакция (Z)-1,2-бис(триметилстаннил)этинов с иодалкинами (кросс-сочетание Стилле).^{165,166} Большое число методов синтеза *цис*-эндиinov основано на введении двойной связи в 1,5-дииновые системы. При этом используются восстановительное элими-

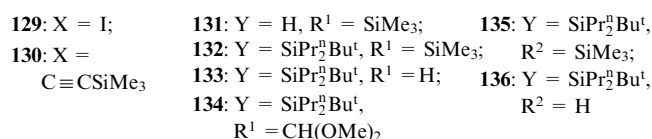
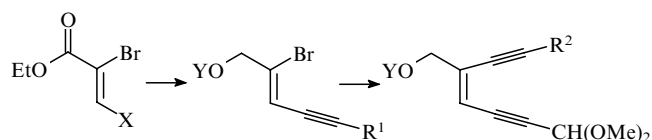
нирование,¹⁶⁷ кислотно-каталитическое¹⁶⁸ и основно-каталитическое¹⁶⁹ элиминирование спиртов, диолов,¹⁷⁰ реакции Дильса–Альдера¹⁷¹ и перегруппировки аллиловых спиртов.^{116–118, 172} Значительная часть работ по этой тематике посвящена синтезу неокардиостатинового хромофора^{2, 51, 173–176} и его аналогов.^{177, 178}

Типичные стратегии построения эндиновой системы кратко описаны ниже.

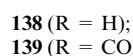
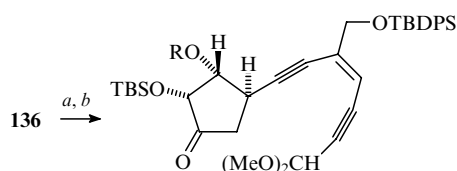
1. Построение бициклической диендиновой системы

Для синтеза функционализированной бициклической системы эндиновых антибиотиков может быть использована альдольная конденсация.^{179, 180} При синтезе систем, родственных хромофору NCS и кедарцидину, исходным строительным блоком часто является дигидроксилированный цикlopentenон.^{181–184} Ранние подходы к синтезу бициклического ядра NCS описаны Майерсом.^{185, 186} В недавно вышедшей статье Хирама с соотр.¹⁸⁷ представлен усовершенствованный подход к построению молекулы этого хромофора, основанный на конвергентной схеме синтеза. В ряде синтезов для защиты тройных связей нашли применение карбонилы кобальта.^{42, 188–190}

Типичный синтез бициклической эндиновой системы включает: 1) построение эндинового фрагмента из простейших исходных; 2) его сопряженное присоединение к енону для построения цикlopентенонового фрагмента; 3) замыкание бицикла с использованием альдольной реакции.¹⁸⁰ Полученный из этилпропиолата бромидэтилен **129** конденсируют с триметилсилилацетиленом и образовавшийся эндиновый эфир **130** восстанавливают до спирта **131**. Защита гидроксигруппы с использованием *трет*-бутилдипропилхлорсилана (соединение **132**) и снятие защиты с ацетиленовой функции приводят к терминальному алкину **133**. Из него получают ацеталь **134**. Далее следуют кросс-сочетание с триметилсилилацетиленом в присутствии Pd(II) с образованием соединения **135** и снятие защиты, завершающееся образованием эндиина **136**.¹⁸⁰



Сопряженное присоединение эндиина **136** к енону **137** осуществляют через алкинилалюминиевое производное.¹⁸⁰ Выход продукта **138** составляет 51%.

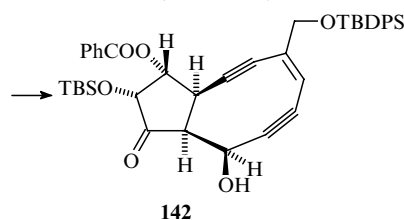
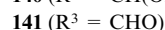
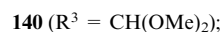
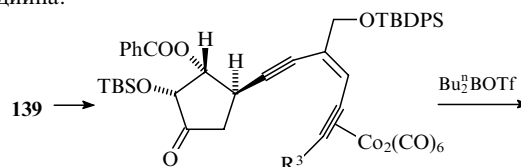


TBDPS = SiPr₂ⁿBu^t;

a — BuLi, THF, 0 → –78°C, 30 мин; b — Et₂AlCl, (137).

Работа с аддуктом **138** требует бензоатной защиты (превращение в соединение **139**) и защиты одной из тройных

связей карбонилем кобальта с получением комплекса **140** (84%).¹⁹¹ Ацеталь **140** переводится в альдегид **141**, циклизация которого (обработка трифлатом ди-*n*-бутилбора и триэтиламино) приводит к эндиину **142** (выход 75%). Данная схема обеспечивает высокую стереоселективность синтеза эндиина.

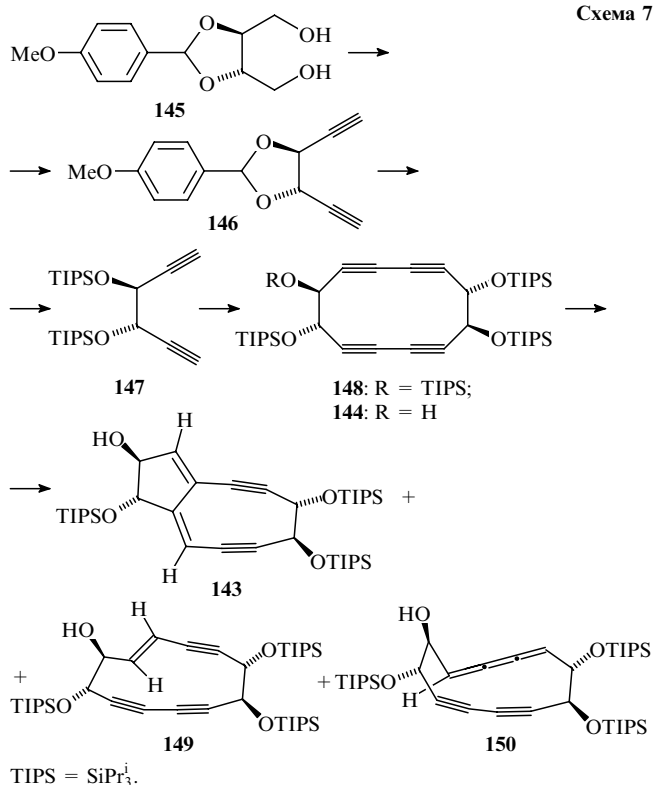


Большинство хромофоров эндиновых антибиотиков содержат десятичленный цикл.^{2, 4} Часть исследований по конструированию бициклического ядра эндиновых антибиотиков ориентирована на получение цикла большего размера (как легче образующегося) с последующим его сужением. Классический пример такого подхода продемонстрирован в работе¹⁹², которая представляет собой первый пример использования электроциклизации с образованием дирадикалов.

Описан¹⁹³ синтез бициклического ядра эндиина **143** путем восстановительной циклизации 12-членного тетраинового предшественника **144** (схема 7).

Синтезированный из L-тарtrate диол **145** окислением и последующим метилированием переводится в бис(ди-

Схема 7

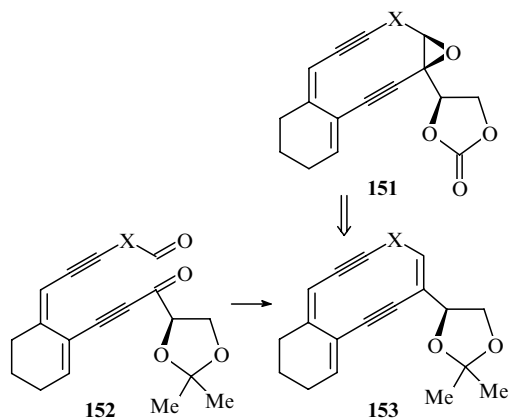


бромоленинированный) продукт. Обработка последнего *n*-бутиллитием (4 экв.) дает диин **146**. Удалением ацетальной защиты с последующей постановкой триизопропилсилильной защиты гидроксильных групп (**146** → **147**) и окислительной димеризацией в присутствии медных производных диин превращали в симметричный циклический тетраин **148**.¹⁹³

Ключевой стадией синтеза является восстановительная циклизация несимметричного тетраина **144** под действием $\text{NaAlH}(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2)_3$ и KHMDS, которая приводит к бициклу **143** и двум изомерным продуктам: *транс*-олефину **149** и кумулену **150**.¹⁹³

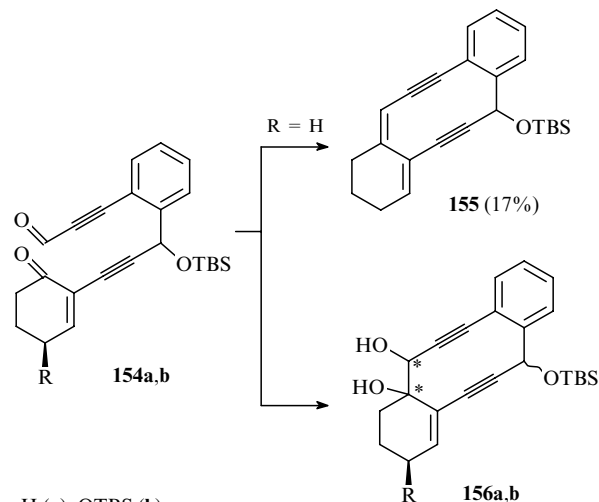
Интерес к неокарциностатиновому хромофору стимулировал поиск его более стабильных аналогов и разработку многочисленных новых методов синтеза. Так, в ряде работ показано, что для замыкания диендиинового бицикла перспективно использование реакции Мак-Мерри (сочетание карбонильных соединений под действием комплексов титана(0)).^{194–200}

На пути к моделям NCS, содержащим эпокси группу и карбонатный цикл (соединения **151**), авторы работ^{195–198} синтезировали диендиинового альдегидокетоны **152** и успешно провели замыкание бицикла по Мак-Мерри с образованием триендиинового продукта **153**.



X = CH_2CH_2 , CMe_2 .

Альтернативный ретросинтез подобных бициклических систем предполагает разбиение диенового цикла по второй двойной связи в его составе. Этот подход также был реализован с использованием циклизации под действием комплексов титана.¹⁹⁹ В данном случае в реакцию вводили альдегидокетоны **154a,b**. Олефинирование удалось провести лишь для незамещенного соединения **154a**.

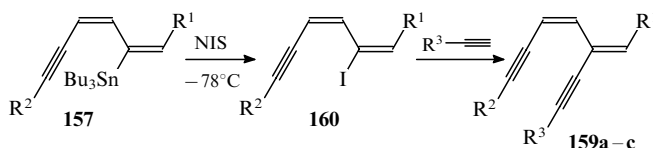


R = H (a), OTBS (b).

В случае бисилированного альдегидокетона **154b** оказалось эффективным пинаконовое сочетание (проведенное с тем же титановым реагентом, но при -20°C). Отмечено, что оба пинаконовых сочетания — **154a** → **156a** и **154b** → **156b** — завершаются диастереоселективно. Выходы диолов **156a,b** (60 и 40%) значительно выше, чем олефина **155**.¹⁹⁹

Аналоги природных антибиотиков, имеющих диендиинового фрагмент,^{200–202} синтезируют также из α -бромциклопентенона,^{203–205} бис(енолтрифлатов),^{206–208} и ксилита.²⁰⁹

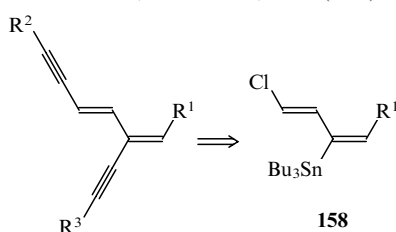
Предложена стереоконтролируемая и гибкая стратегия синтеза ациклических (*Z,E*)- и (*E,E*)-диендинов из доступных оловоорганических производных **157** и **158**.²¹⁰



159a: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Ph}$, $\text{R}^3 = \text{CH}(\text{OH})\text{Me}$;

159b: $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{SiMe}_3$, $\text{R}^3 = \text{CH}(\text{OH})\text{Me}$;

159c: $\text{R}^1 = \text{Ph}$, $\text{R}^2 = \text{SiMe}_3$, $\text{R}^3 = (\text{CH}_2)_2\text{OH}$.

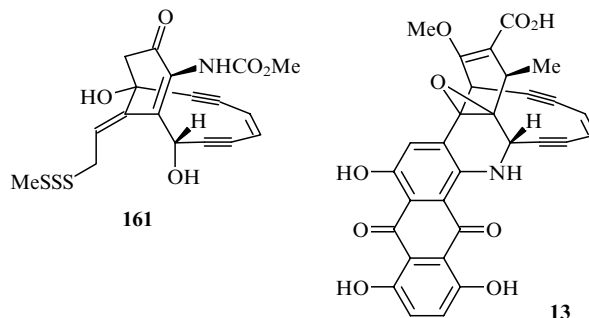


Например, синтез (*Z,E*)-диендинов **159a–c** начинается исходя из диенинов **157**.²¹⁰ Применение *N*-иодсукцинимиды позволяет стереоселективно получать производные **160**, которые при кросс-сочетании с терминальными алкинами в присутствии Pd/Cu-катализатора дают диендины **159a–c**. Обработка и концентрирование реакционных смесей на дезактивированном силикагеле дает чистые (*Z,E*)-диендины **159a–c** (выходы 49–51%).²¹⁰

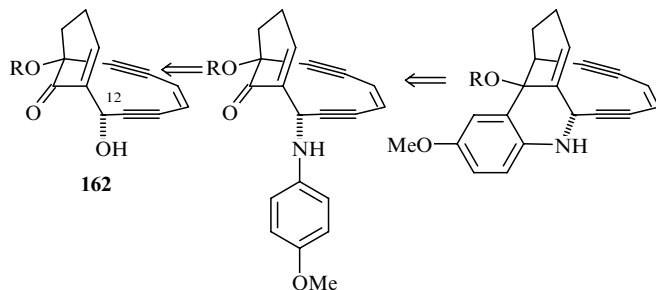
2. Калихеамицин и родственные молекулы

Вслед за первыми публикациями, посвященными структуре калехеамицина, появились работы о построении его эндиинового остова.^{21, 23, 30, 211–216} Полный синтез калехеамицин-агликона (калехеамицинона) и его аналогов осуществлен Данишевским.²¹⁷ Им же проведено сравнение поведения калехеамицина γ_1^1 и калехеамицинона в реакциях деструкции ДНК, указавших на важность наличия фрагментов углевода в природном продукте.²³ Полный синтез калехеамицина γ_1^1 , осуществленный Николау,²¹⁸ включает 28 стадий (общий выход 1.4%).

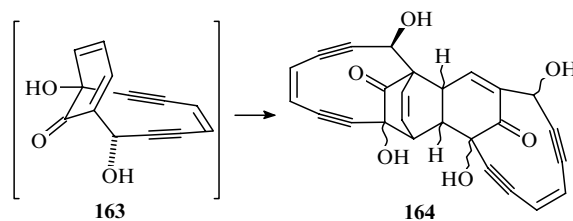
В литературе описаны несколько способов синтеза калехеамицинона (**161**) (см.^{211–216, 219}) и динемидина (**13**), имеющего бициклический остов близкого строения.^{214–216}



Заслуживает внимания попытка²¹³ осуществить взаимопревращение аналогов калихеамицинона и динемиина, вызванная очевидным структурным подобием этих двух молекул. Возможный путь такого превращения — замещение гидроксильной группы в положении 12 соединения **162** на анилиновый фрагмент с сохранением конфигурации и внутримолекулярное арилирование.



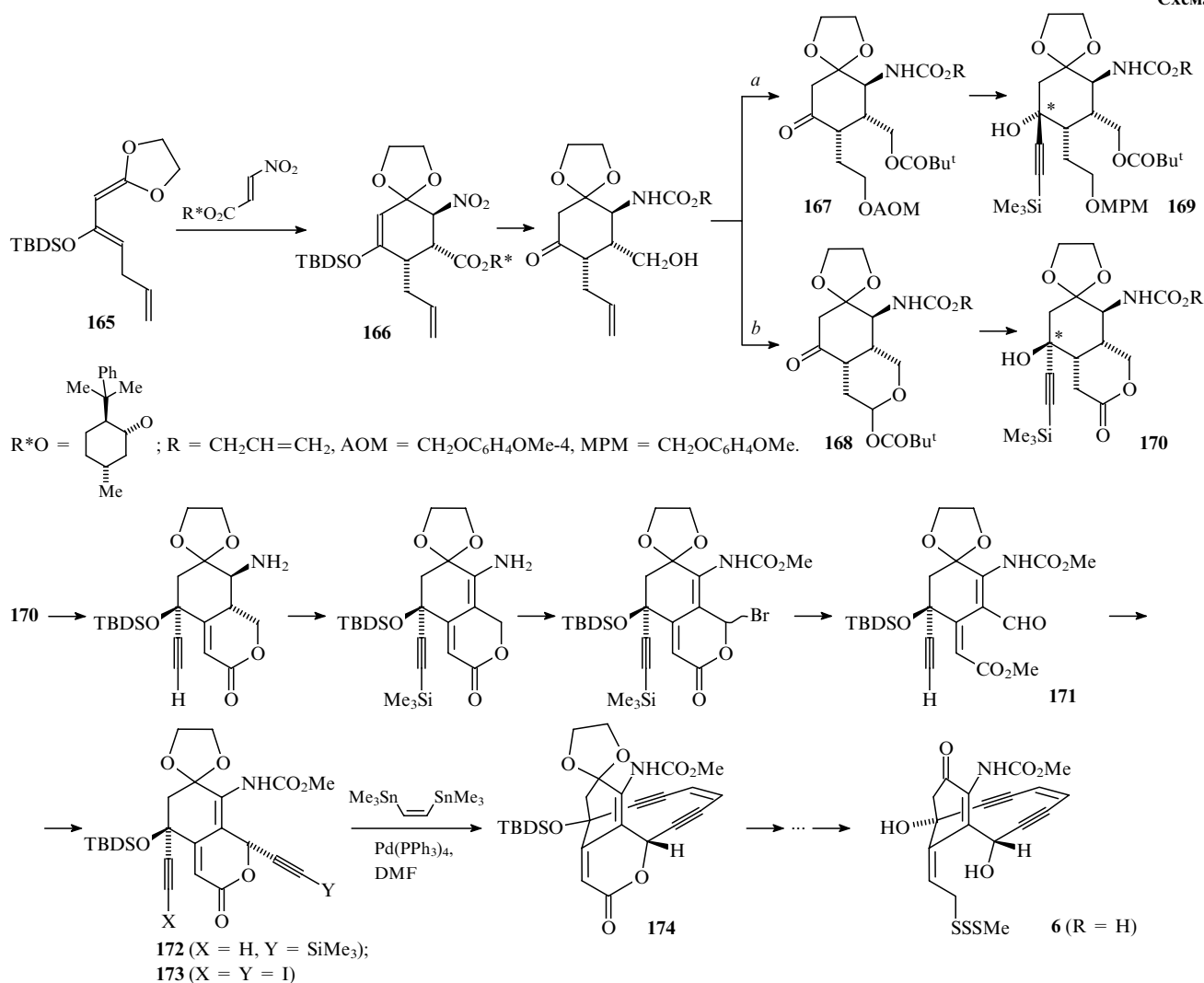
Однако образующиеся в этом синтезе промежуточные продукты — бициклические кетоны **163** — оказались склонными к димеризации за счет [2+4]-циклоприсоединения. Удаление защиты с кетонной группы приводило к димерам **164** с различной стереохимией сочленения колец.²¹³



Детали синтеза оптически чистого калихеамицинона приведены в работах^{220–222}. Синтез начинается со стереоселективной реакции Дильса – Альдера между кетенацеталем **165** и хиральным R*-3-нитропропеноатом, содержащим остаток (–)-8-фенилментола (схема 8).²²² Таким образом, нужная стереохимия скелета закладывается на начальной стадии. Далее аддукт **166** по двум маршрутам переводят в кетоны **167** (путь a) и **168** (путь b). Эти кетоны присоединяют по карбонильной функции триметилсилилацетиленид лития, образуя продукты *син*- и *анти*-присоединения — карбинолы **169** и **170** соответственно.

При превращении спиртов **169** и **170** в (–)-калихеамицинон стереогенные центры, за исключением C*, претерпевают рацемизацию, и оба диастереомера в итоге образуют один и тот же конечный продукт.²²²

Схема 8



Последующая серия стадий окисления (для введения двойных связей), смены защитных групп, галогенирования и гидролиза приводят к альдегидоэфиру **171**, который стереоселективно присоединяет триметилсилилацетиленид лития, давая диин **172**. Замыкание калихеамицинового остова осуществляли реакцией диодида **173** с *цис*-бис(триметилстанил)этином с образованием предшественника **174**. Еще в 9 стадий проводили введение трисульфидного заместителя и создание (после удаления защиты) нужной функционализации.^{223, 224}

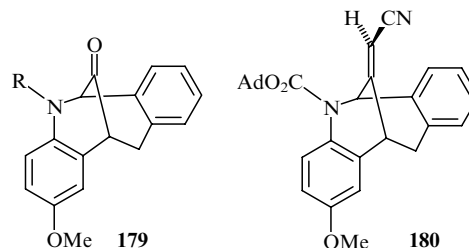
3. Динемин и его аналоги

Особенностям строения, механизму активации и полному синтезу динеминного хромофора посвящены работы Николау,² Данишевского,²¹⁷ Майерса^{225, 226} и других исследователей.^{35, 227, 228}

Синтез ендиинового фрагмента динемина показан на схеме 9.⁴² Тетрагидропиранильный эфир гепт-4-ен-2,6-диин-1-ола реагирует с защищенными 3-гидроксихинолинами **174a,b** переводится в аддукты **175a,b**. Снятие тетрагидропиранильной защиты и реакция с $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ приводит к комплексам **176a,b**, которые циклизуются в бициклы **177a,b**. Декомплексация последних дает продукты **178**. Структура ендиина **178b** доказана методом РСА.²²⁹

Обнаружены большие различия в скоростях ароматизации синтезированных ендиinov, несмотря на то что расстоя-

ние между ацетиленовыми связями в них приблизительно одинаково. Измерение скорости циклоароматизации ендиина **178b** с образованием соединения **179** в интервале температур от 65 до 114°C позволило рассчитать термодинамические параметры реакции.⁴² Данные эксперимента, экстраполированные к 37°C, показывают, что образец **178b** устойчив в физиологических условиях.

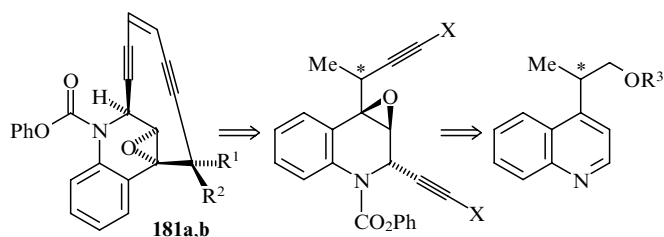


Амин **178d** подвергается циклоароматизации в ТГФ при нагревании до 51–67°C. Скорость циклоароматизации амина **178d** увеличивается с ростом температуры быстрее, чем это происходит у карбамата **178b**. При 37°C амин **178d** циклизуется в 1.6 раза быстрее, чем карбамат **178b**, а при 65°C различие увеличивается в 20 раз. Циклоароматизация нитрила, полученного из кетона **178b**, приводит к соединению **180**. При 37°C эта реакция протекает в 500 раз быстрее, чем циклоароматизация кетона **178b**, хотя расстояние между ацетиленовыми связями в этих соединениях практически одинаково.⁴²

Синтез нафто[2,3-*h*]хинолиновой части молекулы динемина описан в работах^{42, 230, 231}.

Последующее развитие химии динемина^{232–236} подтвердило связь его особых противоопухолевых свойств с наличием 10-членного ендиинового цикла.^{237–242} Поэтому становится актуальным проведение исследований в области синтеза аналогов динемина второго поколения.

Осуществлен полный синтез двух диастереомерных аналогов динемина (**181a,b**) и изучена их активность по отношению к деструкции ДНК.^{243–246} Ретросинтетический анализ представлен ниже.

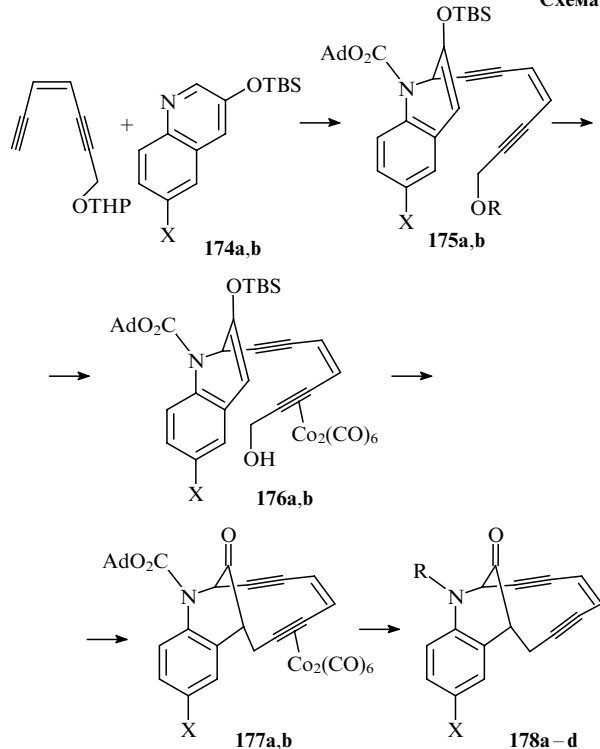


$\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Me}$ (a); $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{H}$ (b).

В качестве исходных веществ выбраны хиральные производные хинолина, получаемые^{247, 248} в оптически чистом виде разделением энантиомеров или микробиологическим путем. Стереоселективное присоединение защищенного ацетиленда к хинолинам **182** и последующая модификация спиртовой функции приводят к альдегидам **183** (схема 10). Для введения второй тройной связи альдегиды **183** переводили в дибромолефины **184** и далее в алкины **185**.²⁴³ Замыкание макроцикла проводили под действием *цис*-бис(триметилстанил)этена. Для осуществления кросс-сочетания диин **185** превращали в диодид **186**.

Раскрытие эпиксидного цикла (при обработке *n*-толуол-сульфокислотой) в целевых ендиинах **181a,b** приводит к их быстрой циклизации по Бергману.^{249, 250} После нейтрализации кислоты триэтиламино и перемешивания в течение 24 ч

Схема 9



178a: X = H, R = AdO₂C;
178b: X = OMe, R = AdO₂C;
178c: X = H, R = H;
178d: X = OMe, R = H.

X = H (a), OH (b);

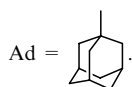
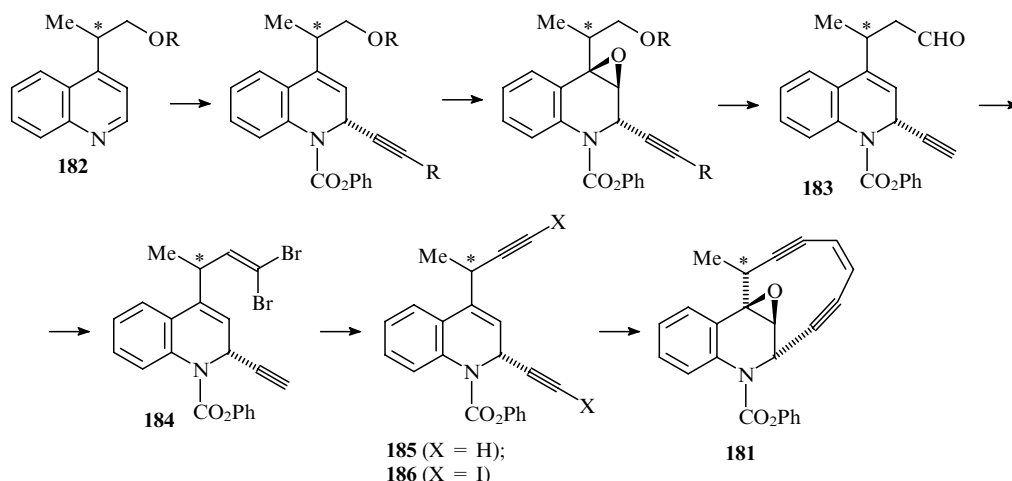
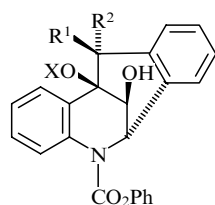


Схема 10



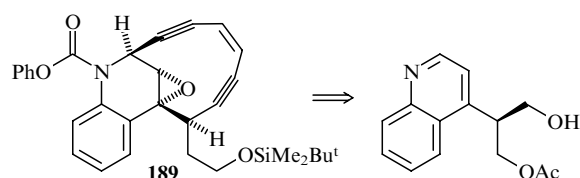
в присутствии ЦГД (как донора атомов водорода) выделены диол **187** и моноэтисилат **188**.



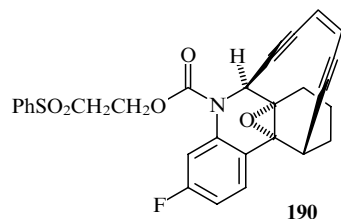
187 ($R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{X} = \text{H}$);
188 ($R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{Me}$, $\text{X} = \text{Ts}$)

При биологических испытаниях выявлена высокая активность эндинов **181a,b** по отношению к плазмидной ДНК.²⁵¹

Описан стереоселективный синтез простейшего аналога динемидина **189**, который активен против плазмидной ДНК.²⁵²



Изучена способность к циклоароматизации и биологическая активность трициклического эндиина **190**.²⁵³



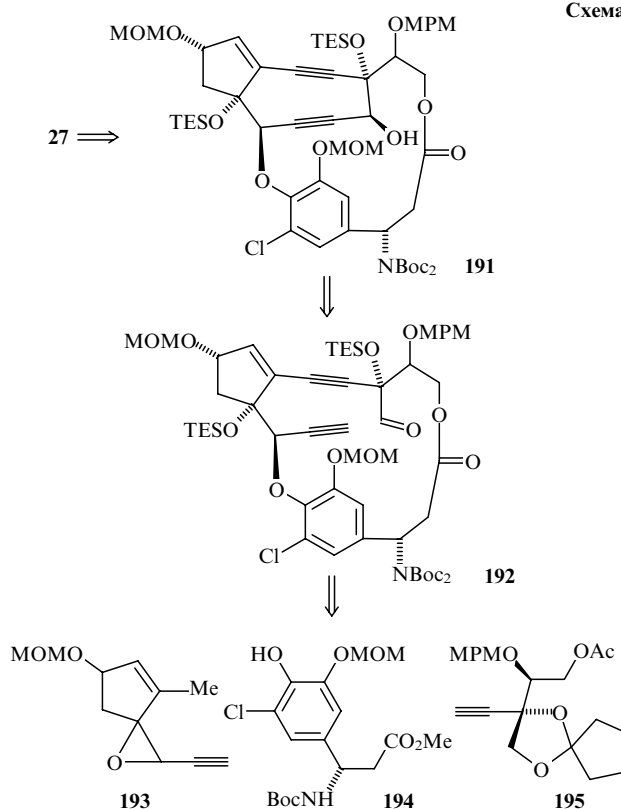
4. Антибиотик C-1027

Высокая биологическая активность эндиинового антибиотика C-1027 стимулировала исследования по построению его девятичленного цикла^{254, 255} и полному синтезу.^{60, 256–265}

Ретросинтетический анализ⁶⁰ макролида хромофора **27** представлен на схеме 11.

Полный синтез молекулы **27** завершается введением в остои **191** аминасахара и бензоксаина с одновременным образованием двух двойных связей. Поскольку диин **191**

Схема 11



MOM = MeOCH₂, TES = Et₃Si.

неустойчив (это подтверждено опытами на модельных соединениях), необходимо сконструировать систему макролактона раньше, чем девятичленный цикл. Диин **191** получается циклизацией альдегида **192** под действием системы LiN(SiMe₃)₂–CeCl₃. В свою очередь, альдегид **192** синтезируют конвергентным сочетанием трех фрагментов — **193**, **194** и **195**.⁶⁰

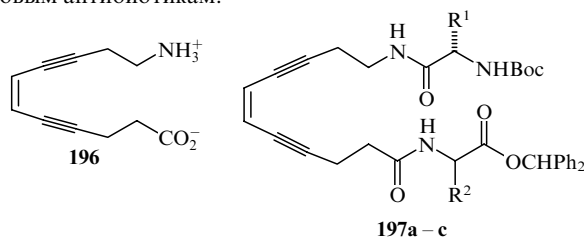
V. Введение эндиинового фрагмента в органические соединения других классов

Долгое время исследования эндинов были сосредоточены на их синтезе и реакционной способности. Однако когда стало ясно, что биологическая активность данного класса

соединений связана именно с наличием (Z)-1,5-диин-3-енового фрагмента,^{266–271} стали предприниматься попытки ввести этот структурный элемент в иные классы биологически активных и природных соединений. Приведем несколько типичных примеров.

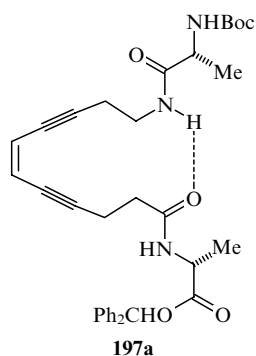
1. Ендииновые трипептиды

В работе²⁷² описан синтез аминокислоты **196** и пептидов **197a–c** — перспективных соединений на пути к новым ендиновым антибиотикам.



$R^1 = R^2 = \text{Me}$ (**a**), **Bn** (**b**); $R^1 = \text{Me}$, $R^2 = \text{CH}_2\text{OH}$ (**c**).

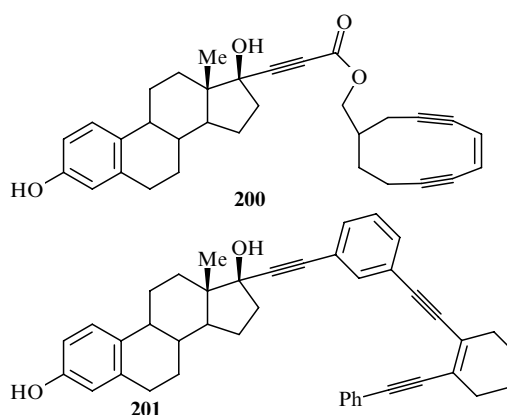
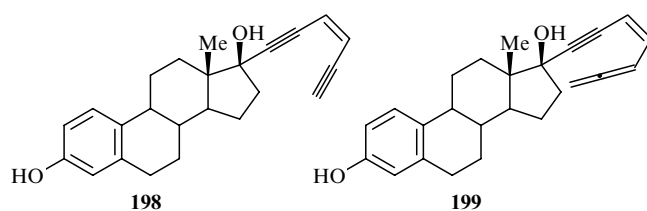
Циклоароматизация защищенных ендиновых пептидов **197a–c** приводит к полимерам. Метод ДСК показал,²⁷² что реакция характеризуется изотермическим пиком, характерным для циклизации Бергмана. Пептид **197b** циклизуется легче (135°C), чем пептид **197a** (180°C), что связано с наличием водородной связи в последнем.



Анализ изменений в спектрах ЯМР пептида **197a** в зависимости от температуры указывает на стабилизацию его конформаций водородной связью (аналогичная картина наблюдается и для свободной аминокислоты **196**).²⁷³

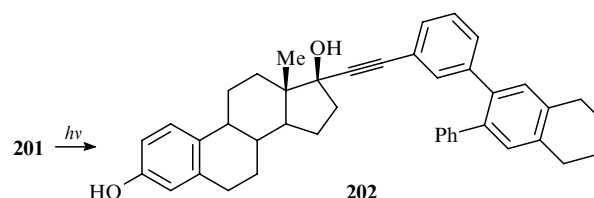
2. Ендиновые эстрогены

Введением заместителей, содержащих ендиновую систему, в молекулу эстрадиола получено семейство стероидных гормонов **198–201**.^{274, 275}

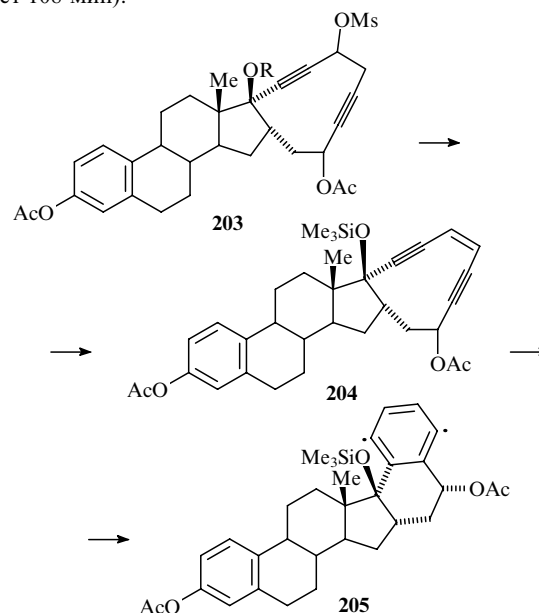


Как и оказалось, ендиинил- и ениналленилэстрогены **198** и **199** продуцируют дирадикалы в процессах циклоароматизации по Бергману или Майерсу.^{276–281} Последние отрывают атомы водорода от ДНК и протеинов, что приводит к их деградации и агрегации.

Соединение **201** претерпевает фотоциклоароматизацию по Бергману в продукт **202**.^{274, 282–284} Получен ряд эстроген-ендиновых конъюгатов и определена их афинность по отношению к рецептору hER6.



Производные эстрадиола типа **203**[§] после элиминирования метансульфонокислоты превращаются в ендиновые стероиды **204**, циклизующиеся с образованием бензоидного дирадикала **205** при 25°C (период полупревращения составляет 108 мин).²⁸⁷

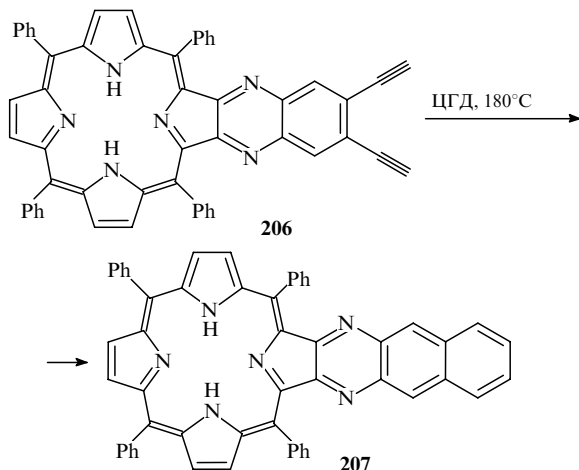


$R = \text{H}, \text{SiMe}_3$; $\text{Ms} = \text{MeSO}_2$.

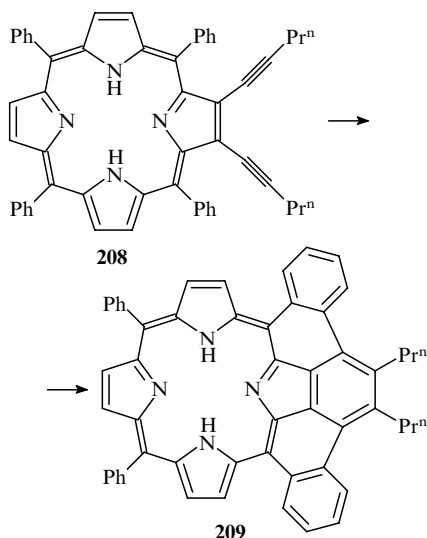
§ Синтез производных **203** описан в работах^{285–287}.

3. Порфиринендиины

В работе²⁸⁸ описан синтез порфирина **206**, содержащего ендиновый фрагмент. Нагревание (180°C) производного **206** в присутствии ЦГД приводит к циклоароматизации с образованием порфирина **207**.



Порфиринендиин **208** с дизамещенными тройными связями циклизуется своеобразно — с вовлечением соседних фенильных групп и образованием высококонденсированного ароматического фрагмента в составе порфириновой системы **209**.²⁸⁹



Описаны фотоактивируемые порфириновые ендины, подвергающиеся циклоароматизации под действием облучения.^{290, 291}

VI. Заключение

За последнее десятилетие достигнут значительный прогресс в области химии ендинов, и поток информации об этих своеобразных ацетиленовых производных растет. Структуры описанных выше природных и синтетических веществ, активно разрушающих раковые клетки и подавляющих бактерии и микробы, отличаются большим разнообразием, но всех их связывает наличие (Z)-3-ен-1,5-диинового фрагмента. Его основное химическое свойство и причина уникального биологического действия — способность к циклоароматизации с участием двух ацетиленовых связей, приводящей к 1,4-

бензоидным дирадикалам. Эта реакция сегодня является предметом активного теоретического и экспериментального изучения не только потому, что она помогает разобраться в химии ендиновых антибиотиков, но и потому, что это новый исключительно мощный синтетический метод органической химии вообще¹²¹ и химии ацетилена — в частности.

Актуальным остается поиск новых типов ендиновых структур, активных в отношении селективной деструкции ДНК, среди которых, по-видимому, особенно перспективны азотсодержащие ендины (диалкинилдiazены).¹³⁶

Литература

1. В.Ф.Кучеров, М.В.Мавров, А.Р.Держинский. *Природные полиацетиленовые соединения*. Наука, Москва, 1972
2. K.C.Nicolaou, A.Smith. In *The Eneidyne Antibiotics; Modern Acetylene Chemistry*. (Eds P.J.Stang, F.L.Diederich). VCH, Weinheim; New York; Basel; Cambridge; Tokyo, 1995. P. 203
3. *Eneidyne Antibiotics as Antitumor Agents*. (Eds D.B.Borders, T.W.Doyle). Marsel Dekker, New York, 1995
4. *Neocarzinostatin. The Past, Present and Future of an Anticancer Drug*. (Eds H.Maeda, K.Edo, N.Ishida). Springer, Tokyo, 1997
5. J.W.Grissom, G.U.Gunawardena, D.Klingberg, D.Huang. *Tetrahedron*, **52**, 6453 (1996)
6. Z.Xi, I.H.Goldberg. In *Comprehensive Natural Products Chemistry*. Vol. 7. (Eds D.H.R.Barton, K.Nakanishi, O.Meth-Cohn). Pergamon Press, New York, 1999. P. 553
7. R.R.Jones, R.G.Bergmann. *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 660 (1972)
8. A.Basak, S.Mandal, S.S.Bag. *Chem. Rev.*, **103**, 4077 (2003)
9. U.Galm, M.H.Hager, S.G.van Lanen, J.Ju, J.S.Thorson, B.Shein. *Chem. Rev.*, **105**, 739 (2005)
10. T.Tanaka, M.Hirama, K.-I.Fujita, S.Imajo, M.Ishiguro. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1205 (1993)
11. K.-H.Kim, B.M.Kwon, A.G.Myers, D.C.Rees. *Science*, **262**, 1042 (1993)
12. J.-M.A.Battigello, M.Cui, S.Roshong, B.J.Carter. *Bioorg. Med. Chem.*, **3**, 839 (1995)
13. J.B.Biggins, K.C.Onwuene, J.S.Thorson. *Science*, **301**, 1537 (2003)
14. G.Pratviel, J.Bernadou, B.Meunier. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **34**, 746 (1995)
15. X.L.Gao, A.Stassinopoulos, J.S.Rice, I.H.Goldberg. *Biochemistry*, **34**, 40 (1995)
16. L.A.McDonald, T.L.Capson, G.Krishnamurthy, W.-D.Ding, G.A.Ellestad, V.S.Bernan, W.M.Maiese, P.Lassota, C.Discalfani, R.A.Kramer, C.M.Ireland. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 10898 (1996)
17. A.G.Myers, M.E.Kort, M.Hammond. *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 2965 (1997)
18. T.Ando, M.Ishii, T.Kajiura, T.Kameyama, K.Miwa, Y.Sugiura. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 6495 (1998)
19. S.Kobayashi, R.S.Reddy, Y.Sugiura, D.Sasaki, N.Miyagawa, M.Hirama. *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 2887 (2001)
20. S.Kobayashi, S.Ashizawa, Y.Takahashi, Y.Sugiura, M.Nagaoka, M.J.Lear, M.Hirama. *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 11294 (2001)
21. P.C.Dedon, A.A.Salzberg, J.H.Xu. *Biochemistry*, **32**, 7064 (1993)
22. A.C.Weymouth-Wilson. *Nat. Prod. Rep.*, **14**, 99 (1997)
23. D.L.J.Clive, Y.Bo, Y.Tao, S.Daigneault, Y.-J.Wu, G.V.Meignán. *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 10332 (1998)
24. M.Chatterjee, P.J.Smith, C.A.Townsend. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 1938 (1996)
25. D.C.Mulhearn, S.M.Bachrach. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 9415 (1996)
26. S.Moutel, J.Prandi. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 9167 (1998)
27. R.E.Whitwam, J.Ahlert, T.R.Holman, M.Ruppen, J.S.Thorson. *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 1556 (2000)
28. M.Wu, D.Stoermer, T.D.Tullius, C.A.Townsend. *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 12884 (2000)
29. M.F.Semmelhack, M.Jaskowski, R.Sarpong, D.M.Ho. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 4947 (2002)
30. M.D.Lee, T.S.Dunne, C.C.Chang, M.M.Siegel, G.O.Morton, G.A.Ellestad, W.J.McGahren, D.B.Borders. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 985 (1992)

31. M.D.Lee, G.A.Ellestad, D.B.Borders. *Acc. Chem. Res.*, **24**, 235 (1991)
32. N.Oku, S.Matsunaga, N.Fusetani. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 2044 (2003)
33. G.Ulibarri, W.Nadler, T.Skyrdstrup, H.Audrain, A.Chiaroni, C.Riche, D.S.Grierson. *J. Org. Chem.*, **60**, 2753 (1995)
34. M.Konishi, H.Ohkuma, T.Tsuno, T.Oki, G.D.Van Duyne, J.Clardy. *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 3715 (1990)
35. K.C.Nicolaou, W.-M.Dai. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **30**, 1387 (1991)
36. A.G.Myers, P.C.Hogan, A.R.Hurd, S.D.Goldberg. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **41**, 1062 (2002)
37. K.C.Nicolaou, W.M.Dai. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 8908 (1992)
38. T.Nishikawa, A.Ino, M.Isobe. *Tetrahedron*, **50**, 5621 (1994)
39. P.Magnus, D.Parry, T.Iliadis, S.A.Eisenbeis, R.A.Fairhurst. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1543 (1994)
40. Y.P.Hong, L.Woo. *J. Korean Chem. Soc.*, **42**, 467 (1998)
41. W.-M.Dai, A.Wu, W.Hamaguchi. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 4211 (2001)
42. P.Magnus, S.A.Eisenbeis, R.A.Fairhurst, T.Iliadis, N.A.Magnus, D.Parry. *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 5591 (1997)
43. S.J.Hofstead, J.A.Matson, A.R.Malacko, H.Marquardt. *J. Antibiot.*, **45**, 1250 (1992)
44. W.-M.Dai, J.Wu, A.Wu. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 4091 (1998)
45. F.Yoshimura, S.Kawata, M.Hirama. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 8281 (1999)
46. O.Gebauer, R.Bruckner. *Synthesis*, 588 (2000)
47. A.G.Myers, A.R.Hurd, P.C.Hogan. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 4583 (2002)
48. I.Ohashi, M.J.Lear, F.Yoshimura, M.Hirama. *Org. Lett.*, **6**, 719 (2004)
49. T.Usuki, M.Inoue, M.Hirama, T.Tanaka. *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 3022 (2004)
50. C.F.Crasto, G.B.Jones. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 4891 (2004)
51. H.H.Wenk, M.Winkler, W.Sander. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **42**, 502 (2003)
52. D.A.Evans, M.R.Wood, B.W.Trotter, T.I.Richardson, J.C.Barrow, J.L.Katz. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **37**, 2700 (1998)
53. D.A.Evans, C.J.Dinsmore, P.S.Watson, M.R.Wood, T.I.Richardson, B.W.Trotter, J.L.Katz. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **37**, 2704 (1998)
54. M.E.Layton, C.A.Morales, M.D.Shair. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 773 (2002)
55. K.C.Nicolaou, C.N.C.Boddy. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 10451 (2002)
56. K.C.Nicolaou, K.Koide. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 3667 (1997)
57. K.C.Nicolaou, K.Koide, J.Xu, M.H.Izraelewicz. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 3671 (1997)
58. Y.Koyama, M.J.Lear, F.Yoshimura, I.Ohashi, T.Mashimo, M.Hirama. *Org. Lett.*, **7**, 267 (2005)
59. T.Usuki, T.Mita, M.J.Lear, P.Das, F.Yoshimura, M.Inoue, M.Hirama, K.Akiyama, S.Tero-Kubota. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **43**, 5249 (2004)
60. M.Inoue, T.Sasaki, S.Hatano, M.Hirama. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **43**, 6500 (2004)
61. K.-i.Iida, M.Hirama. *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 8875 (1995)
62. K.-i.Iida, S.Fukuda, T.Tanaka, M.Hirama, S.Imajo, M.Ishiguro, K.-i.Yoshida, T.Otani. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 4997 (1996)
63. Y.-J.Xu, Z.Xi, Y.-S.Zhen, I.H.Goldberg. *Biochemistry*, **36**, 14975 (1997)
64. M.Hirama. *Pure Appl. Chem.*, **69**, 525 (1997)
65. Y.-J.Xu, Y.-S.Zhen, I.H.Goldberg. *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 1133 (1997)
66. T.Mita, S.Kawata, M.Hirama. *Chem. Lett.*, 959 (1998)
67. P.R.Schreiner. *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 4184 (1998)
68. C.G.Cramer. *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 6261 (1998)
69. P.G.Wenthold, R.R.Squires, W.C.Lineberger. *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 5279 (1998)
70. T.Tanaka, S.Fukuda-Ishisaka, M.Hirama, T.Otani. *J. Mol. Biol.*, **309**, 267 (2001)
71. K.Toyama, S.Iguchi, H.Sakazaki, T.Oishi, M.Hirama. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **74**, 997 (2001)
72. T.Usuki, M.Inoue, K.Akiyama, M.Hirama. *Chem. Lett.*, 1148 (2002)
73. M.Hirama, K.Akiyama, T.Tanaka, T.Noda, K.-i.Iida, I.Sato, R.Hanaishi, S.Fukuda-Ishisaka, M.Ishiguro, T.Otani, J.E.Leet. *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 720 (2000)
74. K.K.Wang. *Chem. Rev.*, **96**, 207 (1996)
75. D.S.Rawat, J.M.Zaleski. *Synlett*, 393 (2004)
76. S.V.Kovalenko, S.Peabody, M.Manoharan, R.J.Clark, I.V.Alabugin. *Org. Lett.*, **6**, 2457 (2004)
77. M.J.Marsella, K.Yoon, S.Estassi, F.S.Tham, D.B.Borchardt, B.H.Bui, P.R.Schreiner. *J. Org. Chem.*, **70**, 1881 (2005)
78. S.W.Peabody, B.Breiner, S.V.Kovalenko, S.Patil, I.V.Alabugin. *Org. Biomol. Chem.*, **3**, 218 (2005)
79. A.Poloukhine, V.V.Popik. *Chem. Commun.*, 617 (2005)
80. K.C.Nicolaou, W.M.Dai, Y.P.Hong, K.K.Baldrige, J.S.Siegel, S.C.Tsay. *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 7944 (1993)
81. S.Kawata, F.Yoshimura, J.Irie, H.Ehara, M.Hirama. *Synlett*, 250 (1997)
82. M.Chisato, K.Eiji, O.Takao, H.Miyoji. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 737 (2000)
83. E.Kraka, D.Cremer. *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 8245 (2000)
84. G.B.Jones, P.M.Warner. *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 2134 (2001)
85. B.König, W.Pitsch, M.Klein, R.Vasold, M.Prall, P.R.Schreiner. *J. Org. Chem.*, **66**, 1742 (2001)
86. G.B.Jones, P.M.Warner. *J. Org. Chem.*, **66**, 8669 (2001)
87. A.G.Myers, Y.Horiguchi. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 4363 (1997)
88. J.M.O'Connor, L.I.Lee, P.Gantzel, A.L.Rheingold, K.-C.Lam. *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 12057 (2000)
89. G.X.Wang, S.Iguchi, M.Hirama. *J. Org. Chem.*, **66**, 2146 (2001)
90. I.V.Alabugin, M.Manoharan, S.V.Kovalenko. *Org. Lett.*, **4**, 1119 (2002)
91. K.C.Nicolaou, G.Zuccarello, C.Riemer, V.A.Estevez, W.M.Dai. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 7360 (1992)
92. K.C.Nicolaou, E.J.Sorensen, R.Discordia, C.-K.Hwang, R.G.Bergman, R.E.Minto, K.N.Bharucha. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **31**, 1044 (1992)
93. B.M.Comanita, M.A.Heuft, T.Rietveld, A.G.Fallis. *Isr. J. Chem.*, **40**, 241 (2000); *PJKUM.*, **21**, 19E114 (2002)
94. M.Klein, M.Zabel, G.Bernhardt, B.König. *J. Org. Chem.*, **68**, 9379 (2003)
95. M.F.Semmelhack, Y.Gu, D.M.Ho. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 5583 (1997)
96. L.H.Jones, C.W.Harwig, P.Wentworth Jr., A.Simeonov, A.D.Wentworth, S.Py, J.A.Ashley, R.A.Lerner, K.D.Janda. *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 3607 (2001)
97. I.Suzuki, M.Wakayama, A.Shigenaga, H.Nemoto, M.Shibuya. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 10019 (2000)
98. P.Das, T.Mita, M.J.Lear, M.Hirama. *Chem. Commun.*, 2624 (2002)
99. G.Haberhauer, R.Gleiter. *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 4664 (1999)
100. W.R.Roth, T.Wasser, R.Gleiter, H.Weigl. *Liebigs Ann./Recl.*, 1329 (1997)
101. K.Miyawaki, T.Kawano, I.Ueda. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 6923 (1998)
102. J.P.Johnson, D.A.Bringley, E.E.Wilson, K.D.Lewis, L.W.Beck, A.G.Matzger. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 14708 (2003)
103. C.A.Landis, M.M.Payne, D.L.Eaton, J.E.Anthony. *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 1338 (2004)
104. P.W.Musch, B.Engels. *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 5557 (2001)
105. I.Suzuki, S.Uno, Y.Tsuchiya, A.Shigenaga, H.Nemoto, M.Shibuya. *Bio. Med. Chem. Lett.*, **14**, 2959 (2004); *Chem. Abstr.*, **141**, 88942 (2004)
106. M.E.Maier. *Synlett*, 13 (1995)
107. Y.Yang, J.L.Petersen, K.K.Wang. *J. Org. Chem.*, **68**, 5832 (2003)
108. H.Lhermitte, D.S.Grierson. *Contemp. Org. Synth.*, **3**, 93 (1996)
109. L.Zhao, J.Ahlert, Y.Xue, J.S.Thorson, D.H.Sherman, H.-w.Liu. *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 9881 (1999)
110. W.-M.Dai, J.Wu, K.C.Fong, M.Y.H.Lee, C.W.Lau. *J. Org. Chem.*, **64**, 5062 (1999)
111. M.F.Semmelhack, R.Sarpong, J.Bergman, D.M.Ho. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 541 (2002)
112. W.-M.Dai, K.C.Fong, C.W.Lau, L.Zhou, W.Hamaguchi, S.Nishimoto. *J. Org. Chem.*, **64**, 682 (1999)

113. N.Kato, S.Shimamura, S.Khan, F.Takeda, Y.Kikai, M.Hirama. *Tetrahedron*, **60**, 3161 (2004)
114. W.-M.Dai, K.C.Fong, H.Danjo, S.-i.Nishimoto. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **35**, 779 (1996)
115. W.-M.Dai, K.C.Fong. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 8413 (1996)
116. W.-M.Dai, M.Y.H.Lee. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 8149 (1998)
117. G.Lamm, L.Wong, G.R.Pack. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 3325 (1996)
118. C.Roger, D.S.Grierson. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 27 (1998)
119. N.Kato, S.Shimamura, Y.Kikai, M.Hirama. *Synlett*, 2107 (2004)
120. P.R.Schreiner, M.Prall, V.Lutz. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **42**, 5757 (2003)
121. A.Odedra, C.-J.Wu, T.B.Pratap, C.-W.Huang, Y.-F.Ran, R.-S.Liu. *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 3406 (2005)
122. M.-J.Wu, C.-F.Lin, W.-D.Lu. *J. Org. Chem.*, **67**, 5907 (2002)
123. M.-J.Wu, C.-Y.Lee, C.-F.Lin. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **41**, 4077 (2002)
124. T.Bekele, S.R.Brunette, M.A.Lipton. *J. Org. Chem.*, **68**, 8471 (2003)
125. K.-L.Yeh, B.Liu, C.-Y.Lo, H.-L.Huang, R.-S.Liu. *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 6510 (2002)
126. H.-C.Shen, S.Pal, J.-J.Lian, R.-S.Liu. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 15762 (2003)
127. R.J.Madhushaw, M.-Y.Lin, S.M.Abu Sohel, R.-S.Liu. *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 6895 (2004)
128. R.J.Madhushaw, C.-Y.Lo, C.-W.Hwang, M.-D.Su, H.-C.Shen, S.Pal, I.R.Shaikh, R.-S.Liu. *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 15560 (2004)
129. E.Mizushima, K.Sato, T.Hayashi, M.Tanaka. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **41**, 4563 (2002)
130. M.Tokunaga, Y.Wakatsuki. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **37**, 2867 (1998)
131. D.S.Rawat, J.M.Zaleski. *Chem. Commun.*, 2493 (2000)
132. P.J.Benites, D.S.Rawat, J.M.Zaleski. *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 7208 (2000)
133. D.S.Rawat, J.M.Zaleski. *Synth. Commun.*, **32**, 1489 (2002)
134. W.M.David, S.M.Kerwin. *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 1464 (1997)
135. L.Feng, D.Kumar, S.M.Kerwin. *J. Org. Chem.*, **68**, 2234 (2003)
136. F.Denonne, P.Seiler, F.Diederich. *Helv. Chim. Acta*, **86**, 3096 (2003)
137. A.K.Nadipuram, W.M.David, D.Kumar, S.M.Kerwin. *Org. Lett.*, **4**, 4543 (2002)
138. S.M.Kerwin, A.K.Nadipuram. *Synlett*, 1404 (2004)
139. Z.Zhao, Y.Peng, N.K.Dalley, J.F.Cannon, M.A.Peterson. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 3621 (2004)
140. Z.Zhao, J.G.Peacock, D.A.Gubler, M.A.Peterson. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 1373 (2005)
141. J.Hoffner, M.J.Schottelius, D.Feichtinger, P.Chen. *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 376 (1998)
142. C.-S.Kim, K.C.Russell. *J. Org. Chem.*, **63**, 8229 (1998)
143. C.-S.Kim, K.C.Russell. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 3835 (1999)
144. I.Suzuki, U.Tsuchiya, A.Shigenaga, H.Nemoto, M.Shibuya. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 6779 (2002)
145. I.Suzuki, A.Shigenaga, H.Nemoto, M.Shibuya. *Heterocycles*, **62**, 503 (2004)
146. A.Basak, J.C.Shain. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 1623 (1998)
147. M.Klein, B.König. *Tetrahedron*, **60**, 1087 (2004)
148. L.Brandsma. *Preparative Acetylenic Chemistry*. (2nd Ed.). Elsevier, Amsterdam, 1988. P. 187
149. B.König, H.Hollnagel, B.Ahrens, P.G.Jones. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **34**, 2538 (1995)
150. A.Basak, S.Mandal. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 4241 (2002)
151. A.Basak, H.M.Bdour, J.C.Shain. *J. Indian Chem. Soc.*, **76**, 679 (1999); *PJKUM.*, **24**, 19JK76 (2001)
152. B.König. *Eur. J. Org. Chem.*, 381 (2000)
153. A.Basak, S.K.Roy, S.Mandal. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **44**, 132 (2005)
154. J.C.Shain, U.K.Khamrai, A.Basak. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 6067 (1997)
155. L.Banfi, G.Guanti. *Tetrahedron Lett.*, **43**, 7427 (2002)
156. L.Banfi, G.Guanti, M.Rasparini. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 9539 (1998)
157. A.Bogdanova, V.V.Popik. *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 14153 (2003)
158. I.Suzuki, A.Shigenaga, A.Manabe, H.Nemoto, M.Shibuya. *Tetrahedron*, **59**, 5691 (2003)
159. K.D.Lewis, M.P.Rowe, A.J.Matzger. *Tetrahedron*, **60**, 7191 (2004)
160. S.Bhattacharyya, M.Pink, M.-H.Baik, J.M.Zaleski. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **44**, 592 (2005)
161. A.Basak, J.C.Shain. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 3029 (1998)
162. T.Chandra, M.Pink, J.M.Zaleski. *J. Inorg. Chem.*, **40**, 5878 (2001)
163. K.K.Baldrige, B.T.Donovan-Merkert, J.M.O'Connor, L.I.Lee, A.Closson, D.Fandrick, T.Tran, K.D.Bunker, M.Fouzi, P.Gantzel. *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 763 (2003)
164. K.Sonogashira. In *Comprehensive Organic Synthesis. Vol. 3*. (Eds B.M.Trost, I.Fleming). Pergamon Press, New York, 1991. P. 521
165. J.K.Stille. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **25**, 508 (1986)
166. M.H.Nantz, D.K.Moss, J.D.Spence, M.M.Olmstead. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **37**, 470 (1998)
167. A.G.Myers, P.S.Dragovich. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 5859 (1992)
168. M.Yoshimatsu, H.Yamada, H.Shimizu, T.Kataoka. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 2107 (1994)
169. T.Takahashi, H.Tanaka, A.Matsuda, H.Yamada, T.Matsumoto, Y.Sugiura. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2433 (1996)
170. M.F.Semmelhack, G.G.Gallagher, W.-d.Ding, G.Krishnamurthy, R.Babine, G.A.Ellestad. *J. Org. Chem.*, **59**, 4357 (1994)
171. M.E.Bunnage, K.C.Nicolaou. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **35**, 1110 (1996)
172. W.-M.Dai, A.X.Wu, M.Y.H.Lee, Y.H.Mavis, K.W.Lai. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 4215 (2001)
173. I.H.Goldberg. *Frontiers in Pharmacology and Therapeutics, Cancer Chemotherapy*. Blackwell, Oxford, 1992
174. M.F.Braña, M.Moran, J.P.de Vega, I.Pita-Romero. *J. Org. Chem.*, **61**, 1369 (1996)
175. A.G.Myers, J.Liang, M.Hammond, P.M.Harrington, Y.Wu, E.Y.Kuo. *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 5319 (1998)
176. Y.Q.Lin, G.B.Jones, G.S.Hwang, L.Kappen, I.H.Goldberg. *Org. Lett.*, **7**, 71 (2005)
177. W.K.Pogozelski, T.D.Tullius. *Chem. Rev.*, **98**, 1089 (1998)
178. N.W.Gaikward, G.-S.Hwang, I.H.Goldberg. *Org. Lett.*, **6**, 4833 (2004)
179. S.Caddick, V.M.Delisser. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 2355 (1997)
180. S.Caddick, V.M.Delisser, V.E.Doyle, S.Khan, A.G.Avent, S.Vile. *Tetrahedron*, **55**, 2737 (1999)
181. A.G.Myers, M.Hammond, Y.-S.Wu, J.-N.Xiang, P.M.Harrington, E.Y.Kuo. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 10006 (1996)
182. T.Takahashi, H.Tanaka, H.Yamada, T.Matsumoto, Y.Sugiura. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **36**, 1524 (1997)
183. S.Caddick, S.Khan, N.J.Smith, D.M.Barr, V.M.Delisser. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 5035 (1997)
184. S.D.Bull, S.G.Davies, D.J.Fox, M.Gianotti, P.M.Kelly, C.Pierres, E.D.Savory, A.D.Smith. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, 1858 (2002)
185. A.G.Myers, P.M.Harrington, E.Y.Kuo. *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 694 (1991)
186. A.G.Myers, P.M.Harrington, B.M.Kwon. *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 1086 (1992)
187. S.Kobayashi, M.Hori, G.X.Wang, M.Hirama. *J. Org. Chem.*, **71**, 636 (2006)
188. A.J.M.Caffyn, K.M.Nicolas. In *Comprehensive Organometallic Chemistry II. Vol. 12*. (Ed. L.S.Hegedus). Elsevier, Oxford, 1995. P. 685
189. G.B.Jones, J.M.Wright, T.M.Rush, G.W.Plourde II, T.F.Kelton, J.E.Mathews, R.S.Huber, J.P.Davidson. *J. Org. Chem.*, **62**, 9379 (1997)
190. D.Vourloumis, K.D.Kim, J.L.Peterson, P.A.Magriotis. *J. Org. Chem.*, **61**, 4848 (1996)
191. P.Magnus. *Tetrahedron*, **50**, 1397 (1994)
192. J.Mayer, F.Sondheimer. *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 602 (1966)
193. A.G.Myers, S.D.Goldberg. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 9633 (1998)
194. J.Suffert, R.Brückner. *Lett. Sci. Chim.*, 25 (1996)
195. M.Eckhardt, R.Brückner. *Angew. Chem.*, **108**, 1185 (1996)
196. M.Eckhardt, R.Brückner. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **35**, 1093 (1996)
197. M.Eckhardt, R.Brückner. *Liebigs Ann./Recl.*, 947 (1997)
198. F.Ferri, R.Brückner. *Liebigs Ann./Recl.*, 961 (1997)
199. M.Rucker, R.Brückner. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 7353 (1997)

200. T.Takahashi, H.Tanaka, T.Doi, H.Yamada. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **56**, 987 (1998)
201. M.Alami, F.Ferri. *Synlett*, 755 (1996)
202. F.Ferri, M.Alami. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 7971 (1996)
203. P.A.Wender, M.J.Tebbe. *Tetrahedron*, **50**, 1419 (1994)
204. Y.Matsumoto, Y.Kuwatani, I.Ueda. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3197 (1995)
205. K.Tochima, K.Ohta, K.Yanagawa, T.Kano, M.Nakata, M.Kinoshita, S.Matsumura. *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 10825 (1995)
206. M.Eckhardt, R.Brückner, J.Suffert. *Tetrahedron Lett.*, **36**, 5167 (1995)
207. J.Suffert, E.Abraham, S.Raepfel, R.Brückner. *Liebigs Ann.*, 447 (1996)
208. K.Brickmann, F.Hambloch, J.Suffert, R.Brückner. *Liebigs Ann.*, 457 (1996)
209. K.Toshima, K.Yanagawa, K.Ohta, T.Kano, M.Nakata. *Tetrahedron Lett.*, **35**, 1573 (1994)
210. M.Bujard, F.Ferri, M.Alami. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 4243 (1998)
211. I.Churcher, D.Hallett, P.Magnus. *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 3518 (1998)
212. I.Churcher, D.Hallett, P.Magnus. *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 10350 (1998)
213. I.Churcher, D.Hallett, P.Magnus. *Tetrahedron*, **55**, 1597 (1999)
214. M.D.Shair, T.-Y.Yoon, S.J.Danishefsky. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **34**, 1721 (1995)
215. S.J.Danishefsky, M.D.Shair. *J. Org. Chem.*, **61**, 16 (1996)
216. M.D.Shair, T.Y.Yoon, K.K.Mosny, T.C.Chou, S.J.Danishefsky. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 9509 (1996)
217. J.Aiyer, S.A.Hitchcock, D.Denhart, K.K.-C.Liu, S.J.Danishefski, D.M.Crothers. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33**, 855 (1994)
218. A.L.Smith, E.N.Pitsinos, C.-K.Hwang, Y.Mizuno, H.Saimoto, G.R.Scarlato, T.Suzuki, K.C.Nicolaou. *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 7612 (1993)
219. D.L.J.Clive, Y.Tao, Y.X.Bo, Y.-Z.Hu, N.Selvakumar, S.Sun, S.Daigneault, Y.-J.Wu. *Chem. Commun.*, 1341 (2000)
220. R.S.Coleman, E.B.Grant. *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 10889 (1995)
221. D.L.J.Clive, N.Selvakumar. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 2543 (1996)
222. D.L.J.Clive, Y.Bo, N.Selvakumar, R.McDonald, B.D.Santasiero. *Tetrahedron*, **55**, 3277 (1999)
223. S.Piguel, G.Ulibarri, D.S.Grierson. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 291 (1999)
224. S.Piguel, G.Ulibarri, D.S.Grierson. *Tetrahedron Lett.*, **40**, 295 (1999)
225. A.G.Myers, M.E.Fraley, N.J.Tom. *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 11556 (1994)
226. A.G.Myers, M.E.Fraley, N.J.Tom, S.B.Cohen, D.Madar. *Chem. Biol.*, **2**, 33 (1995)
227. Y.Sakamoto, T.Takahashi. *Synlett*, 513 (1995)
228. T.Takahashi, Y.Sakamoto, H.Yamada, S.Usui, Y.Fukazama. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **34**, 1345 (1995)
229. V.M.Lynch, R.A.Fairhurst, T.N.Iliadis, P.Magnus, B.E.Davis. *Acta Crystallogr., Sect C.*, **51**, 782 (1995)
230. T.Okita, M.Isobe. *Tetrahedron*, **51**, 3737 (1995)
231. P.Magnus, R.Carter, M.Davies, J.Elliott, T.Pitterna. *Tetrahedron*, **52**, 6283 (1996)
232. K.C.Nicolaou, J.L.Gross, M.A.Kerr, R.H.Lemus, K.Ikeda, K.Ohe. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33**, 781 (1994)
233. A.G.Myers, N.J.Tom, M.E.Fraley, S.B.Cohen, D.J.Madar. *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 6072 (1997)
234. J.Davies, H.Wang, T.Taylor, K.Warabi, X.-H.Huang, R.J.Andersen. *Org. Lett.*, **7**, 5233 (2005)
235. M.E.Maier, F.Bosse, A.J.Niestroj. *Eur. J. Org. Chem.*, 1 (1999)
236. H.Masahiro. *Synth. Org. Chem. Jpn.*, **58**, 482 (2000)
237. L.Banfi, G.Guanti. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **34**, 2393 (1995)
238. T.Nishikawa, M.Yoshikai, K.Obi, T.Kawai, R.Unno, T.Jomori, M.Isobe. *Tetrahedron*, **51**, 9339 (1995)
239. L.Banfi, A.Basso, G.Guanti. *Tetrahedron*, **53**, 3249 (1997)
240. L.Banfi, G.Guanti. *Eur. J. Org. Chem.*, 1543 (1998)
241. L.Banfi, G.Guanti. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 6523 (2000)
242. L.Banfi, G.Guanti, A.Basso. *Eur. J. Org. Chem.*, 939 (2000)
243. G.Guanti, R.Riva. *Org. Biomol. Chem.*, **1**, 3967 (2003)
244. H.Tanaka, H.Yamada, A.Matsuda, T.Takahashi. *Synlett*, 381 (1997)
245. G.Guanti, R.Riva. *Chem. Commun.*, 1171 (2000)
246. L.Banfi, G.Guanti. *Eur. J. Org. Chem.*, 3745 (2002)
247. G.Guanti, S.Perrozzi, R.Riva. *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 3923 (1998)
248. G.Guanti, S.Perrozzi, R.Riva. *Tetrahedron: Asymmetry*, **13**, 2703 (2002)
249. L.Banfi, G.Guanti, A.Mugnoli, R.Riva. *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 2481 (1998)
250. V.Farina, V.Krishnamurthy, W.J.Scott. *Org. React.*, **50**, 1 (1997)
251. R.Unno, H.Michishita, H.Inagaki, Y.Baba, T.Jomori, T.Nishikawa, M.Isobe. *Chem. Pharm. Bull.*, **45**, 125 (1997)
252. L.Banfi, A.Basso, V.Gandolfo, G.Guanti, R.Riva. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 4221 (2004)
253. Y.P.Hong, K.S.Ryoo, J.H.Choi. *J. Korean Chem. Soc.*, **48**, 447 (2004); *Chem. Abstr.*, **142**, 155698 (2005)
254. K.Iida, M.Hirama. *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 10310 (1994)
255. I.Sato, K.Toyama, T.Kikuchi, M.Hirama. *Synlett*, 1308 (1998)
256. W.Tuntiwechapikul, W.M.David, D.Kumar, M.Salazar, S.M.Kerwin. *Biochemistry*, **41**, 5283 (2002)
257. M.Inoue, T.Kikuchi, M.Hirama. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 6439 (2004)
258. S.Caddick, S.Khan. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1971 (1995)
259. L.Yu, S.Mah, T.Otani, P.Dedon. *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 8877 (1995)
260. Y.Okuno, T.Iwashita, T.Otani, Y.Sugiura. *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 4729 (1996)
261. M.Inoue, S.Hatano, M.Kodama, T.Sasaki, T.Kikuchi, M.Hirama. *Org. Lett.*, **6**, 3833 (2004)
262. I.Sato, T.Kikuchi, M.Hirama. *Chem. Lett.*, 511 (1999)
263. I.Sato, Y.Akahori, T.Sasaki, T.Kikuchi, M.Hirama. *Chem. Lett.*, 867 (1999)
264. A.G.Myers, S.D.Goldberg. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **39**, 2732 (2000)
265. T.Sasaki, M.Inoue, M.Hirama. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 5299 (2001)
266. T.A.Zeidan, S.V.Kovalenko, M.Manoharan, I.V.Alabugin. *J. Org. Chem.*, **71**, 962 (2006)
267. A.Basak, S.S.Bag, P.A.Majumder, A.K.Das, V.Bertolasi. *J. Org. Chem.*, **69**, 6927 (2004)
268. I.Suzuki, A.Shigenaga, H.Nemoto, M.Shibuya. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 1955 (2004)
269. S.Yamaguchi, M.Miyasato, K.Tamao. *Chem. Lett.*, 1104 (2003)
270. T.Kawano, H.Inai, K.Miyawaki, I.Ueda. *Tetrahedron Lett.*, **46**, 1233 (2005)
271. M.Fild, C.Thöne, S.Tötös. *Eur. J. Inorg. Chem.*, 749 (2004)
272. Amit Basak, K.R.Rudra, S.S.Bag, Ajoy Basak. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1805 (2002)
273. A.Basak, S.S.Bag, H.M.M.Bdour. *Chem. Commun.*, 2614 (2003)
274. F.S.Fouad, J.M.Wright, G.Plourade II, A.D.Purohit, J.K.Wyatt, A.El-Shafey, G.Huang, C.F.Crasto, Y.Lin, G.B.Jones. *J. Org. Chem.*, **70**, 9789 (2005)
275. A.Purohit, J.Wyatt, G.Hynd, J.Wright, A.El-Shafey, N.Swamy, R.R.Ray, G.B.Jones. *Tetrahedron Lett.*, **42**, 8579 (2001)
276. G.B.Jones, J.M.Wright, G.Hynd, J.K.Wyatt, M.Yancisin, M.A.Brown. *Org. Lett.*, **2**, 1863 (2000)
277. C.-F.Lin, P.-C.Hsieh, W.-D.Lu, H.-F.Chieu, M.-J.Wu. *Bioorg. Med. Chem.*, **9**, 1707 (2001)
278. G.B.Jones, J.M.Wright, G.W.Plourade II, G.Hynd, R.S.Huber, J.E.Mathews. *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 1937 (2000)
279. G.B.Jones, J.M.Wright, G.W.Plourade II, A.D.Purohit, J.K.Wyatt, G.Hynd, F.Fouad. *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 9872 (2000)
280. A.E.Clark, E.R.Davidson, J.M.Zaleski. *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 2650 (2001)
281. N.Choy, B.Blanco, J.Wen, A.Krishan, K.C.Russell. *Org. Lett.*, **2**, 3761 (2000)
282. H.Gao, J.A.Katzenellenbogen, R.Garg, C.Hansch. *Chem. Rev.*, **99**, 723 (1999)
283. S.Py, C.W.Harwig, S.Banerjee, D.L.Brown, A.G.Fallis. *Tetrahedron Lett.*, **39**, 6139 (1998)

284. G.B.Jones, G.Hynd, J.M.Wright, A.Purohit, G.W.Plourde II, R.S.Huber, J.E.Mathews, A.Li, M.W.Kilgore, G.J.Bubley, M.Yancisin, M.A.Brown. *J. Org. Chem.*, **66**, 3688 (2001)
285. C.Meert, J.Wang, P.J.De Clercq. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 2179 (1997)
286. J.Wang, P.J.De Clercq. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **34**, 1749 (1995)
287. J.Wang, P.J.De Clercq. *Tetrahedron Lett.*, **37**, 3395 (1996)
288. J.D.Spence, E.D.Cline, D.M.LLagostera, P.S.O'Toole. *Chem. Commun.*, 180 (2004)
289. M.Nath, M.Pink, J.M.Zaleski. *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 478 (2005)
290. F.S.Fouad, C.F.Crasto, Y.Q.Lin, G.B.Jones. *Tetrahedron Lett.*, **45**, 7753 (2004)
291. J.J.Wang, G.F.Han, J.G.Yin, X.R.Wu, Y.Zhao, B.A.Gong, Y.K.Shim. *Chin. J. Chem.*, **21**, 674 (2003); *Index Chem.*, **173**, 668 082 (2004)

ENEDIYNE ANTIBIOTICS AND THEIR MODELS: NEW PROSPECTS OF ACETYLENE CHEMISTRY

I.A.Maretina, B.A.Trofimov

*A.E.Favorsky Irkutsk Institute of Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
1, Ul. Favorskogo, 664033 Irkutsk, Russian Federation, Fax +7(3952)396-046*

Structures and chemical properties of enediynes, viz., compounds comprising a system of conjugated double and triple bonds, are surveyed. The presence of enediyne moiety in molecules of enediyne anti-cancer antibiotics enables the high activity of the latters. The mechanism of biological action of enediynes is discussed originating from cycloaromatisation of the enediyne chromophore resulting in highly active benzoid 1,4-diradicals which cleave DNA selectively. Main strategies of enediyne synthesis are analysed. Bibliography — 291 references.

Received 10th January 2006