

## Синтез серо- и азотсодержащих макроциклических лактамов и лактонов

Г. Ю. Ишмуратов,<sup>@</sup> М. П. Яковлева, В. А. Выдрина, О. О. Шаханова,  
Н. М. Ишмуратова, А. Г. Толстиков

*Институт органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук, 450054 Уфа, Российская Федерация*

*@E-mail: insect@anrb.ru*

*В обзоре приведены синтезы серо- и азотсодержащих макроциклических лактамов и лактонов, обладающих антибиотической (тиазинотриеномицин E, туггацины A и B, гризевиридин), противовоспалительной (галипептин A), противораковой (склеритодермин A) и противоопухолевой (спирухостатин A, депсипептид FK228, лейнамицин и апротоксин A) активностью, а также действием ингибитора деацетилазы гистонов (HDAC) (ларгазол) и иммунодепрессанта (патеамин).*

**Ключевые слова:** Серо- и азотсодержащие макроциклические лактоны и лактамы, синтез, биологическая активность.

## Synthesis of Macrocyclic Lactams and Lactones Containing Sulfur and Nitrogen

Gumer Yu. Ishmuratov,<sup>@</sup> Marina P. Yakovleva, Valentina A. Vydrina,  
Olga O. Shakhanova, Nailya M. Ishmuratova, and Alexander G. Tolstikov

*Institute of Organic Chemistry, Ufa Scientific Centre of RAS, 450054 Ufa, Russia*

*@Corresponding author E-mail: insect@anrb.ru*

*The review presents the synthesis of sulfur- and nitrogen-containing macrocyclic lactams and lactones with antibiotic (thiazinotrienomycins E, thuggacins A and B, griseoviridin), antiphlogistic (halipeptin A), anticancer (scleritodermin A) and antineoplastic (spiruchostatin A, leinamycin and apratoxin A) activities, as well as histone deacetylases (HDAC) inhibitors (largazole) and immunosuppressant (pateamine).*

**Keywords:** Macrocyclic lactams and lactones containing sulfur and nitrogen, synthesis, biological activity.

### Введение

В последние десятилетия из различных природных источников выделено множество циклических пептидов. Особое место среди них занимают представители, содержащие один или несколько сложноэфирных фрагментов, так как они обладают широким спектром биологической активности, в частности, антимикробным и противоопухолевым действием, что привлекает к ним внимание со стороны фармакологов и химиков-синтетиков. Изучение этого нового класса антибиотиков представляет несомненный интерес в связи с воз-

можностью их использования в медицине. Характерной особенностью данных макроциклических соединений является высокое содержание атомов азота и серы. Анализ строения серо- и азотсодержащих макролактамов и лактонов позволил выявить фармакофорные группы в их молекулах [тиазольное (оксазольное) или тиазолиновое кольца, бензо-3-оксодигидро-тиазиновую или бензотиазольную группы, сульфидный мостик и др.] и разделить их на несколько групп.

Рассмотрение в данном обзоре десяти групп подобных антибиотиков, их строения и возможных путей синтеза, по нашему мнению, может дать достаточно

полное представление о состоянии исследований в этой быстроразвивающейся области биологически активных веществ.

## 1. Синтез ансамицинового антибиотика тиазинотриеномицина *E*

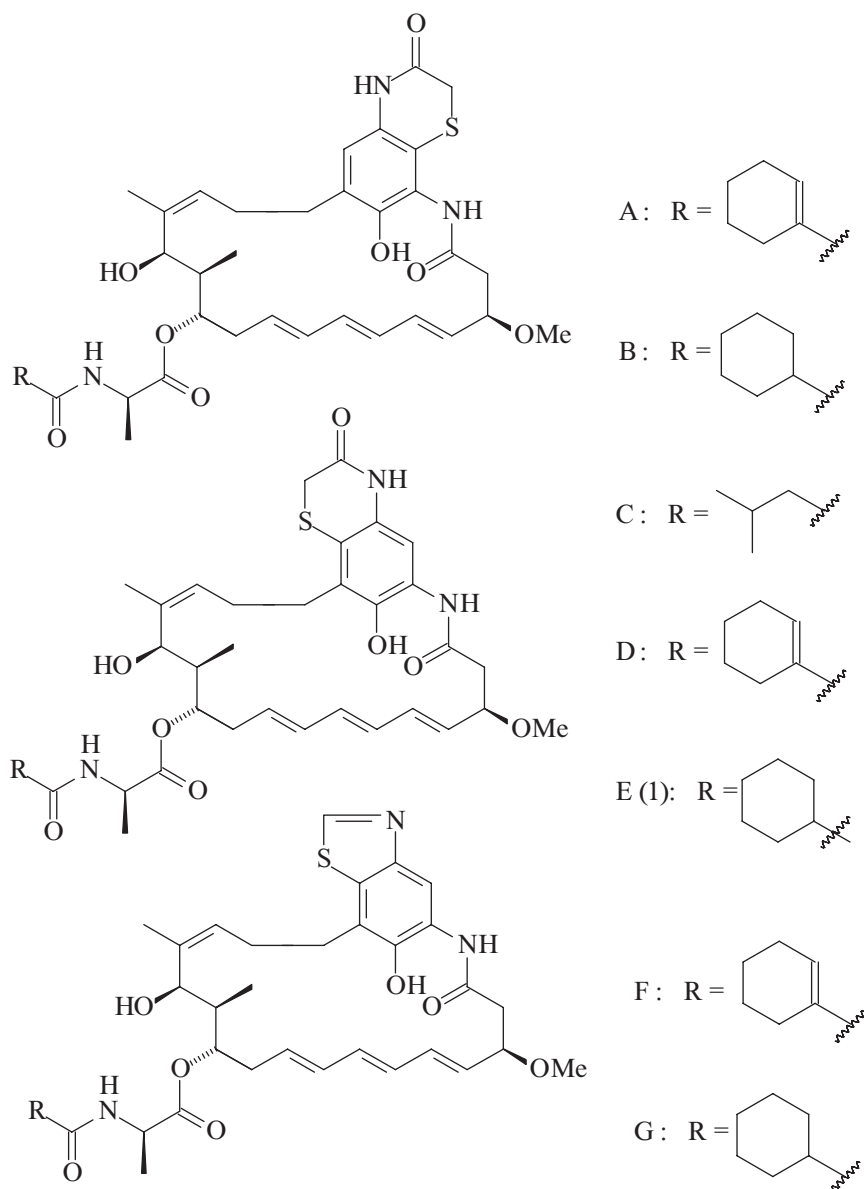
В первую группу макроциклов, содержащих бензо-3-оксидигидротиазиную или бензотиазольную группировку, лактамную функцию и сопряженную триеновую систему, входят тиазинотриеномицины *A-G* – новый класс ансамициновых антибиотиков, выделенных из культуральной жидкости почвенных бактерий *Streptomyces* sp. и проявляющих высокую цитотоксичность против клеток рака шейки матки, желудка, толстой кишки и молочной железы человека.<sup>[1,2]</sup>

В литературе представлен синтез только одного представителя этого класса – тиазинотриеномицина *E* (**1**),<sup>[3,4]</sup> ретросинтетический анализ молекулы которого показал возможность получения его через

тиазинотриеномицинол (**2**), доступный сочетанием блок-синтонов **3** и **4** (Схема 1).

Формирование азотсеросодержащего фрагмента соединения **3** выполнено взаимодействием литиевой соли метилтиогликолята **7** с пентазамещенным бензолом **5** по атому фтора с последующим восстановлением нитрогрупп, сопровождавшимся спонтанной циклизацией в бензолактам **6** (Схема 2).

Для образования 2*S*-метил-1*S*,3*R*-диолевой системы в соединении **4** осуществлены реакции гидридного восстановления сопряженного кетона **9** с помощью  $\text{Me}_4\text{NBH}(\text{OAc})_3$ , доступного из алкенола **8**, и превращения образующегося непредельного спирта **10** в сульфен **11** реакцией Мицунобу с тетразолзамещенным тиолом **16** с последующим окислением. Формирование триеновой системы *E*-конфигурации выполнено последовательными реакциями кросс-сочетания по Стиле *E*-ненасыщенных станната **15** и иодида **13**. Последний получен промотируемым с помощью азоизобутиронитрила (AIBN) гидростаннированием



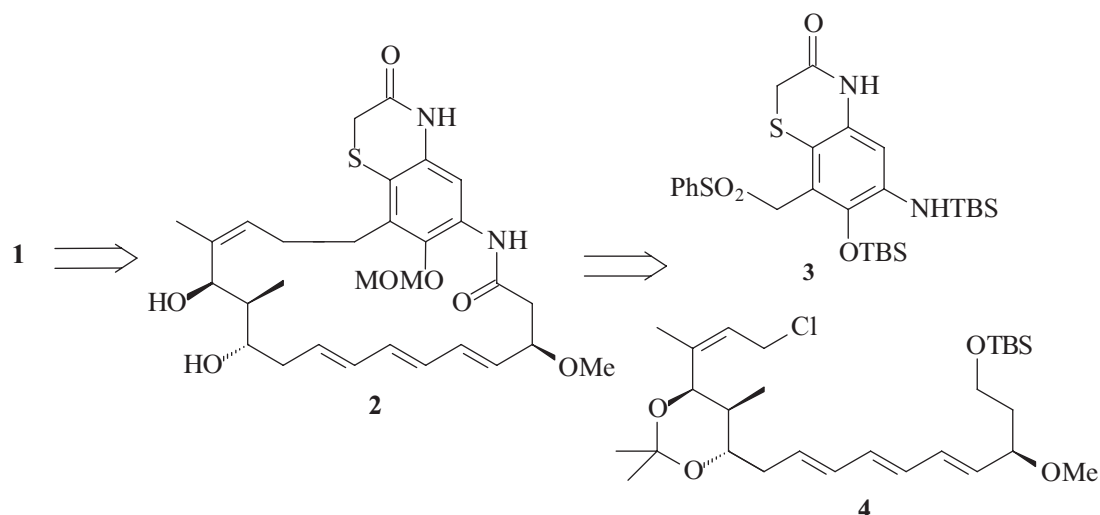
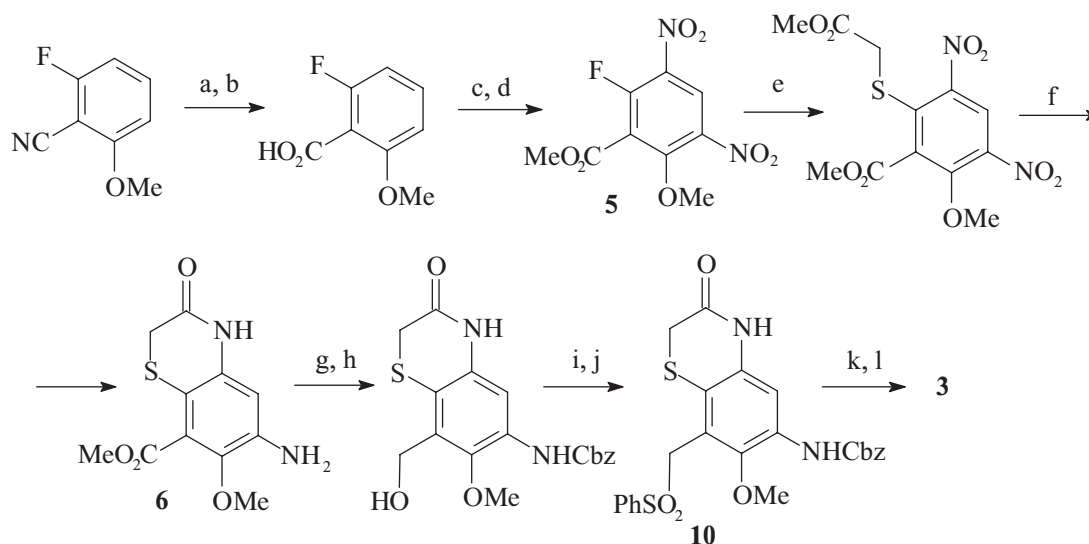


Схема 1.



- a)  $t\text{Bu}_2\text{AlH}$ , toluene,  $-78^\circ\text{C}$  (95%); b)  $\text{KMnO}_4$ , acetone,  $\Delta$  (98%); c)  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , MeOH (97%);  
 d)  $\text{NO}_2\text{BF}_4$ , sulfolane,  $50^\circ\text{C}$  (95%); e)  $\text{LiSCH}_2\text{COOMe}$  (7), DMF, LiOH (90%); f)  $\text{SnCl}_2$ , MeOH, HCl,  $\Delta$  (35%);  
 g)  $\text{CbzCl}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , acetone (95%); h)  $\text{LiHBtEt}_3$ , 15-crown-5, THF,  $0^\circ\text{C}$  (60%); i)  $\text{TsCl}$ , DMAP,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;  
 j)  $\text{PhSO}_2\text{Na}$ , NaI, DMF,  $60^\circ\text{C}$  (66%); k)  $\text{BBr}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$  (85%); l)  $\text{TBSOTf}$ , DMF,  $\text{Et}_3\text{N}$  (60%).

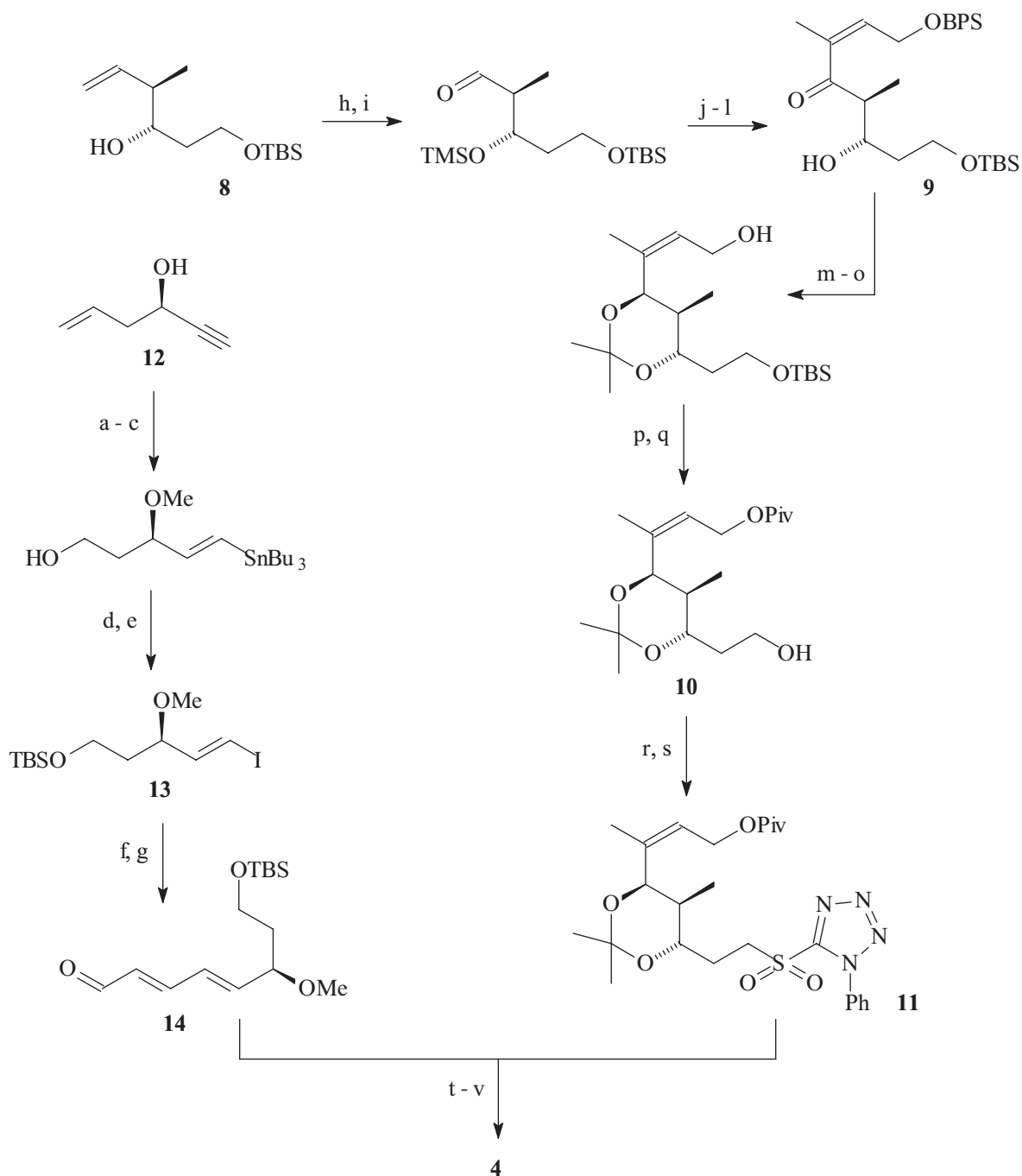
Схема 2.

енинового спирта **12** с последующим олефинированием промежуточно образующегося диенового альдегида **14** илидом из сульфона **11** по модифицированной реакции Жулия<sup>[5]</sup> (Схема 3).

Сочетанием аллильного иодида **17**, полученного из хлорида **4**, с сульфеном **3** построена углеродная цепь ациклического предшественника тиазинотриеномицинола (**2**) – аминокислоты **18**, макролактамизация которой проведена в присутствии соли Мукаяма. Синтез завершен этерификацией спирта **2** ангидридом *N*-защищенного *D*-аланина (Схема 4).

## 2. Синтез противоопухолевых агентов спирохостатина *A* и депсипептида FK228

В другую группу макроциклов, содержащих наряду с лактамными функциями и лактонную, а также образующий бициклическую структуру дисульфидный мостик, включены спирохостатины *A* (**19**) и *B* – класс природных бициклических депсипептидов, выделенных из культуральной жидкости условно-патогенных бактерий *Pseudomonas sp.*<sup>[6]</sup> Их структура подобна структуре нового бициклического депсипептида FK228 (FR901228)



a) MeI, <sup>n</sup>BuLi, Et<sub>2</sub>O, DMSO (92 %); b) O<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O, -78°C; PPh<sub>3</sub> (68%); c) Bu<sub>3</sub>SnH, AIBN, toluene, 100°C (67%);  
 d) TBSOTf, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; e) I<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (96 %); f) Bu<sub>3</sub>Sn-CH=CH-OH (**15**), Pd(MeCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMF, THF;  
 g) oxalyl chloride, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78 °C (86 %); h) TMSOTf, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 2,6-lutidine (95 %); i) O<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; PPh<sub>3</sub> (92%);

j) I-CH=CH-OBPS, <sup>t</sup>BuLi, Et<sub>2</sub>O, -78°C (77%); k) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH; l) MnO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (87%);  
 m) Me<sub>4</sub>NBH(OAc)<sub>3</sub>, MeCN, HOAc, -20 °C (98%); n) Me<sub>2</sub>C(OMe)<sub>2</sub>, TsOH, 0 °C (93 %); o) NaOH, DMPU, H<sub>2</sub>O (91%);

p) PivCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, THF (100%); q) Bu<sub>4</sub>NF, THF (100%); r) Ph (**16**), PPh<sub>3</sub>, DEAD, THF;  
 s) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, (NH<sub>4</sub>)<sub>6</sub>Mo<sub>7</sub>O<sub>24</sub>·4H<sub>2</sub>O, EtOH, 0 °C (71 %); t) KHMDS, THF, -78 °C (85%);  
 u) <sup>t</sup>Bu<sub>2</sub>AlH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C (93%); v) MsCl, LiCl, DMF, 2,6-lutidine (78%).

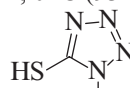
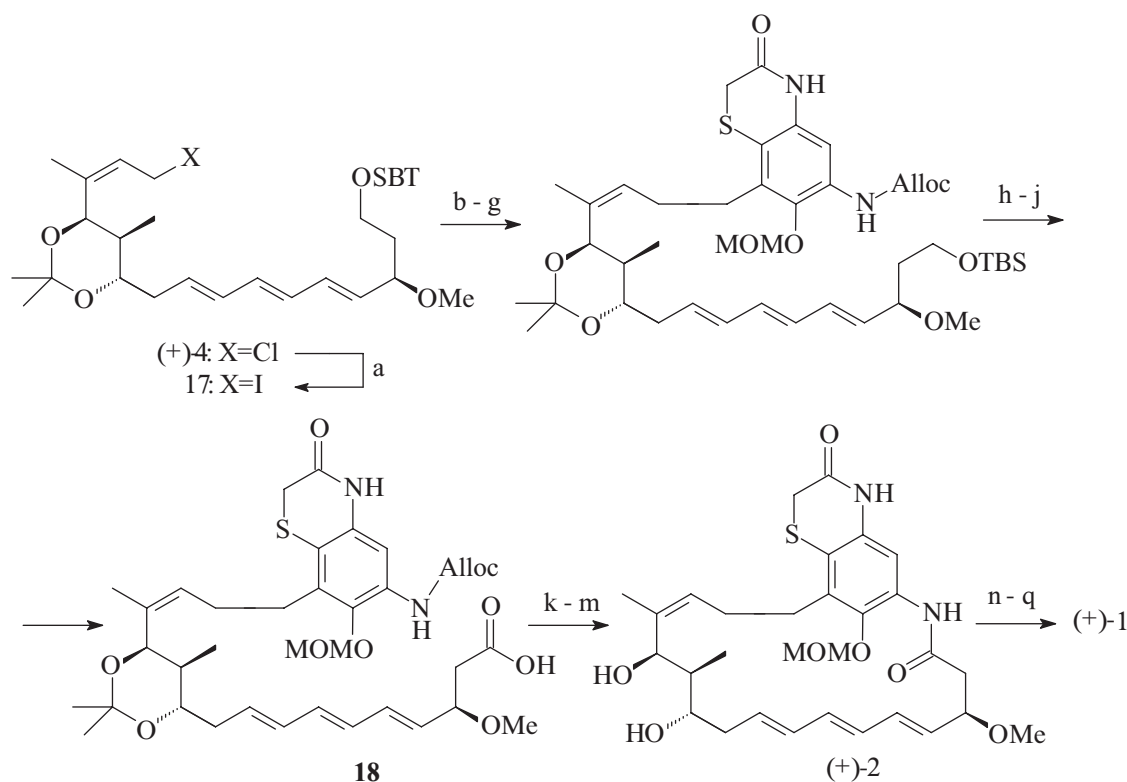


Схема 3.



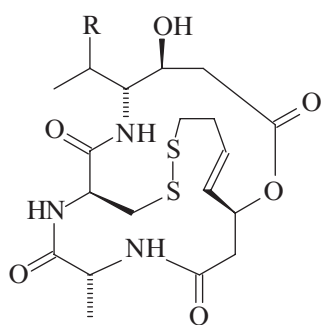
- a) 2,6-di-*tert*-butyl-4-methylpyridine, NaI, acetone; b) **3**, NaHMDS, THF, -78 °C (64%);  
 c) Na (Hg), Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, MeOH, 0°C; d) SiO<sub>2</sub>, CHCl<sub>3</sub> (89%); e) AllocCl, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, acetone (84%);  
 f) Bu<sub>4</sub>NF, HOAc, THF, 0°C; g) MOMCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, *i*Pr<sub>2</sub>NEt (75 %); h) Bu<sub>4</sub>NF, THF (88%);  
 i) Py·SO<sub>3</sub>, DMSO, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; j) NaClO<sub>2</sub>, 2-methyl-2-butene, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>·2H<sub>2</sub>O, *t*BuOH, H<sub>2</sub>O (43%);  
 k) Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, dimedone, THF; l) 2-chloro-1-methylpyridinium iodide, Et<sub>3</sub>N, toluene, THF (61%);  
 m) CSA, MeOH (90%); n) (Fmoc-*D*-Ala)<sub>2</sub>O, DMAP, THF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C; o) Et<sub>2</sub>NH, THF;  
 p) BOP, THF, Et<sub>3</sub>N, *c*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>CO<sub>2</sub>H; q) HCl, THF (28%).

Схема 4.

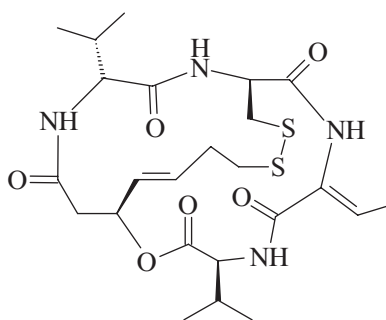
**(20)** из культуральной жидкости *Chromobacterium violaceum*, который является природным ингибитором деацетилазы гистонов (HDAC) и проявляет значительную *in vitro* противоопухолевую активность в отношении раковых клеток мышей и человека.<sup>[7-9]</sup> Сходство их структуры и потенциально мощная ингибирующая активность послужили толчком к синтезу.

В литературе представлено несколько подходов<sup>[10,11]</sup> к спирохостатину **A (19)**, ключевыми стадиями в которых служили реакции образования лактонной и лактамной групп макроцикла.

Так, синтез<sup>[12]</sup> спирохостатина **A (19)** включал макролактонизацию гидроксикислоты **21** с последующим формированием дисульфидной связи. Последняя, в



**19**: spiruchostatin A (R = Me)  
 spiruchostatin B (R = Et)



**20**: FK228

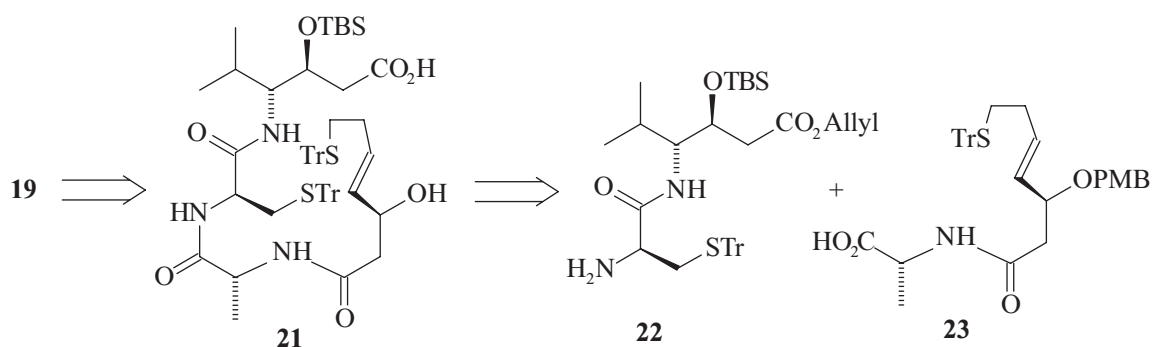
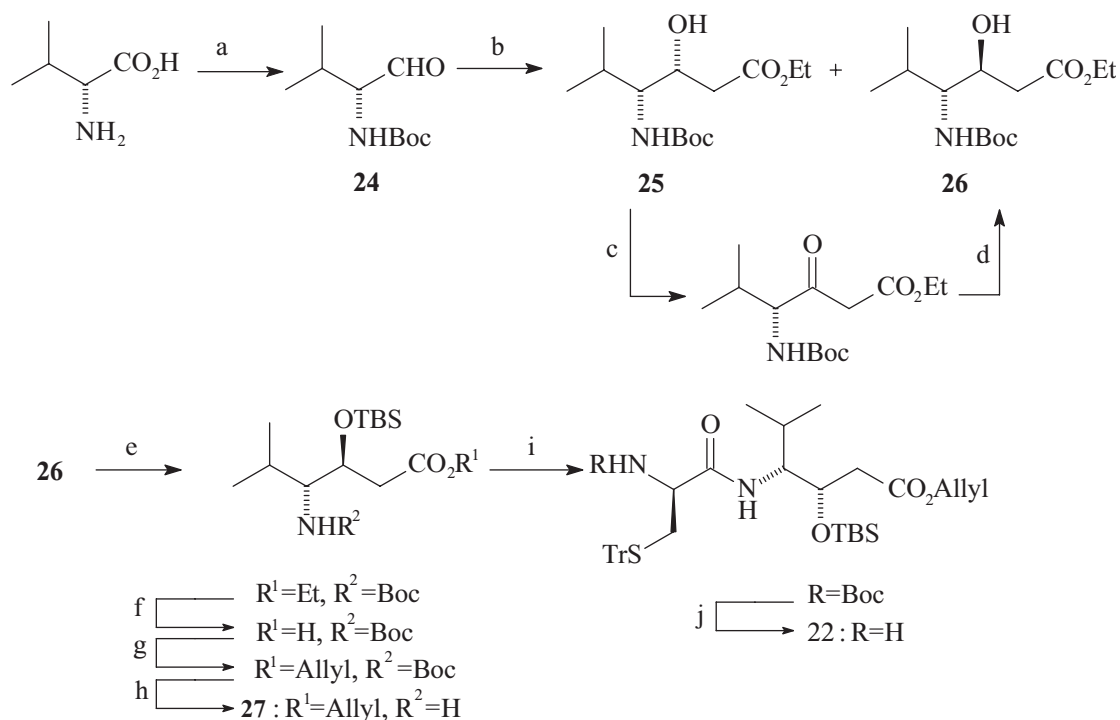


Схема 5.



a) <sup>[17]</sup>; b) LDA, MeCO<sub>2</sub>Et, THF, -78 °C (63 % for **25**, 30 % for **26**); c) Jones reagent, acetone, 0 °C (80 %); d) KBH<sub>4</sub>, MeOH, -40 °C (82 % for **26**, 6 % - **25**); e) TBSCl, imidazole, DMF (84 %); f) NaOH, EtOH (82 %); g) CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>Br, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF (91 %); h) TMSOTf, 2,6-lutidine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (90 %);

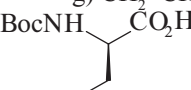
i)  (28), PyBOP, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, MeCN (88 %); j) TMSOTf, 2,6-lutidine, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (99 %).

Схема 6.

свою очередь, могла быть получена при сочетании сегментов **22** и **23** через образование амидной связи (Схема 5).

В синтезе блок-синтона **22** *N*-защищенный валиналь **24**, доступный из *L*-валина,<sup>[13]</sup> вовлечен в реакцию альдольной конденсации с этилацетатом. В результате получена смесь диастереомерных гидроксиэфиров **25** и **26**, которую через окисление и стереоспецифическое восстановление превратили в

необходимый диастереоизомер **26**, а полученная из него кислота **27** конденсирована с производным цистеина **28** (Схема 6).

Получение сегмента **23** включало реакцию олефинирования по Жюлиа-Косиенски<sup>[14]</sup> сульфеном **29** функционализированного альдегида **32**, доступного согласно<sup>[15]</sup>, хроматографическое выделение *E*-изомера алкенола **30a**, переведенного в кислоту **31**, и конденсацию её с производным *D*-аланина **33** (Схема 7).

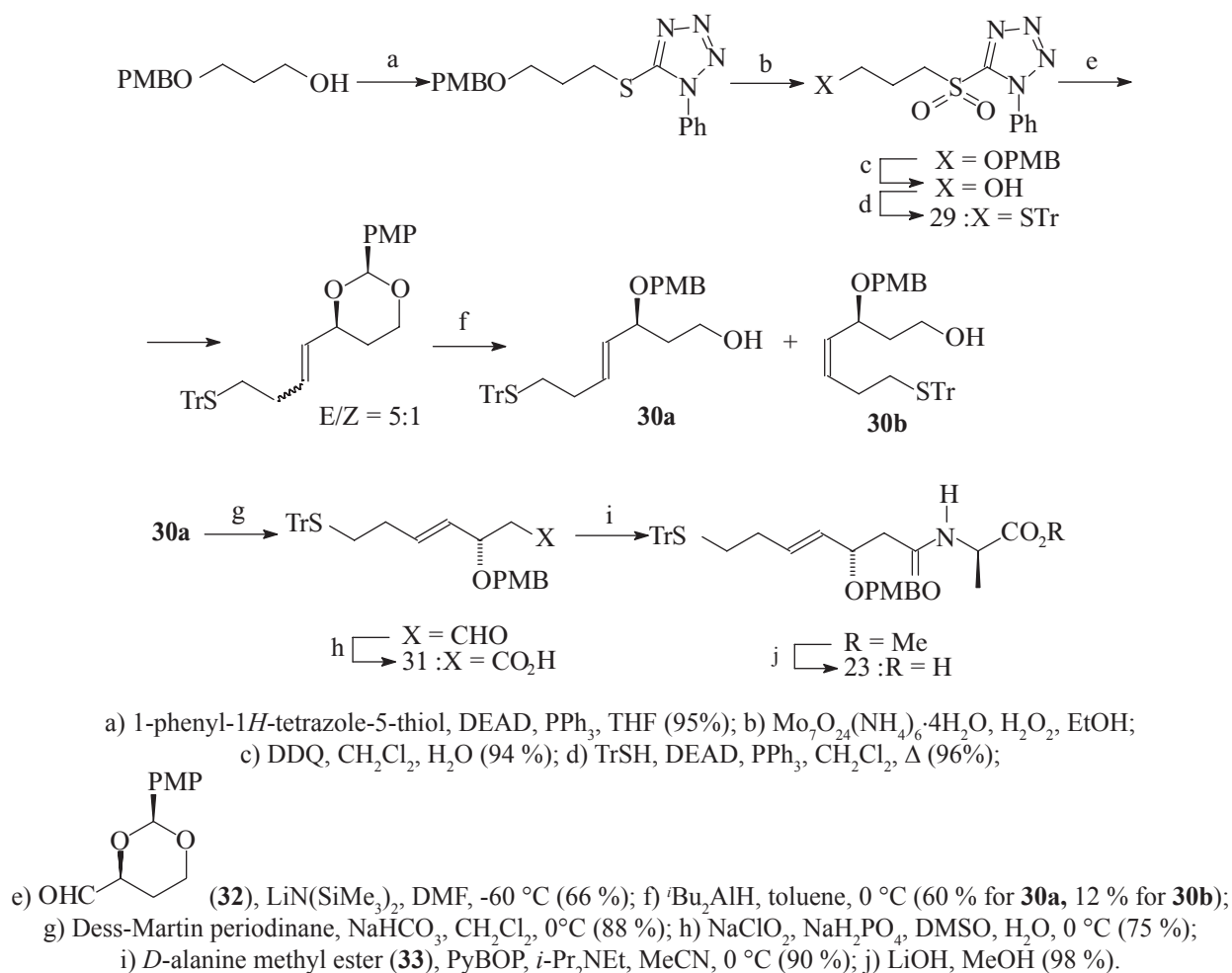


Схема 7.

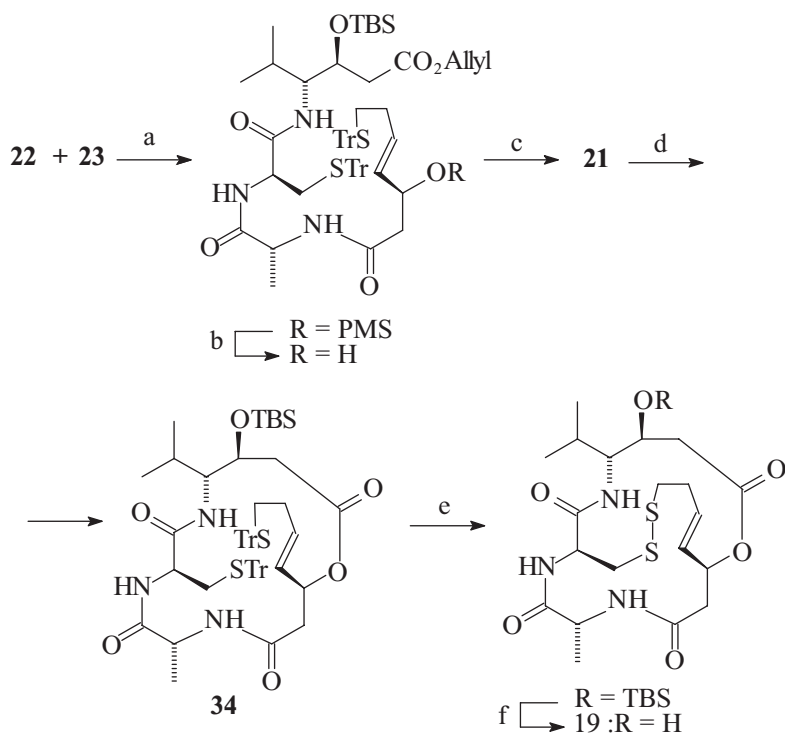


Схема 8.

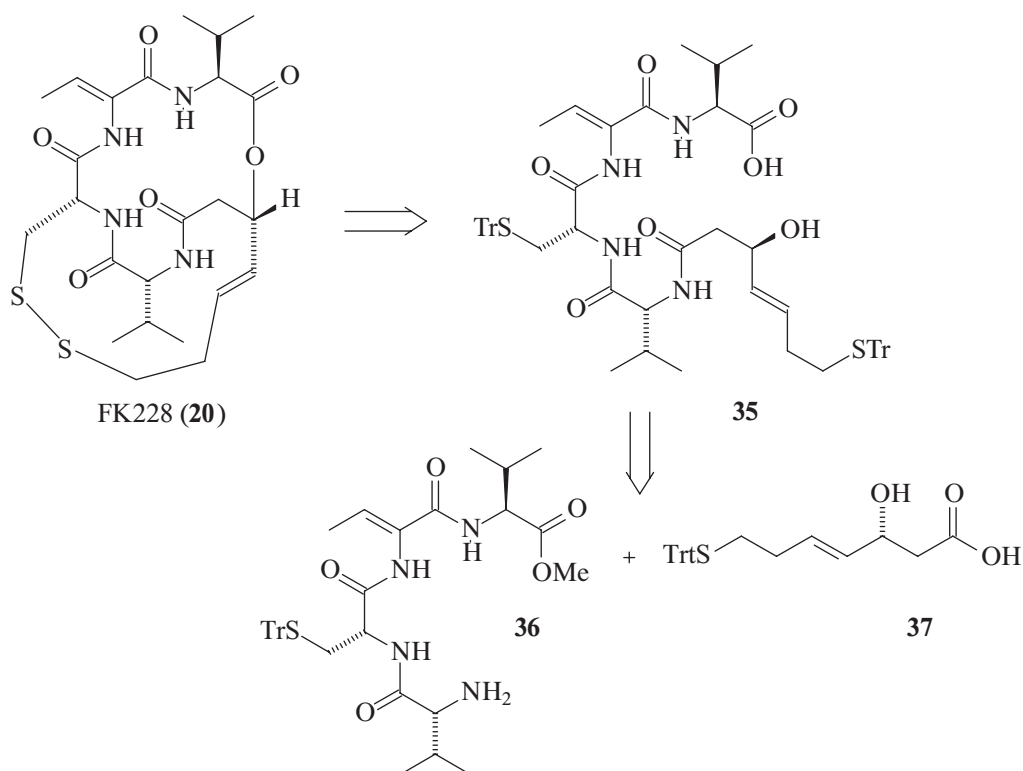
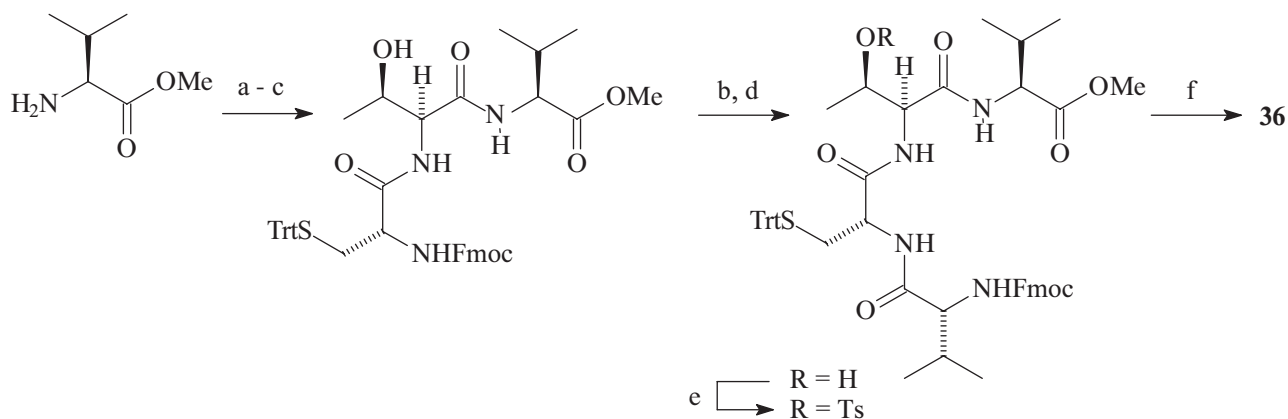


Схема 9.



a) Fmoc-*L*-Thr, BOP, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (95 %); b) Et<sub>2</sub>NH; c) Fmoc-*D*-Cys(STrt), BOP, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (97 %); d) Fmoc-*D*-Val, BOP, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (86 %); e) Ts<sub>2</sub>O (97 %); f) DABCO, Et<sub>2</sub>NH (96 %).

Схема 10.

Взаимодействие синтонов **22** и **23** проходило с образованием амидной связи и приводило к гидроксикислоте **21**, макроциклизация которой по методу Шиина<sup>[16]</sup> и формирование дисульфидного мостика в соединении **34** завершили синтез спирохостатина **A** (**19**) (Схема 8).

Ретросинтетический анализ молекулы противоопухолевого бициклического депептида FK228 (**20**) показал возможность её получения реакцией макролактонизации ациклического предшественника **35**, который образован при сочета-

нии тетрапептида **36** и тиокислоты **37**, с последующим формированием дисульфидного мостика<sup>[17]</sup> (Схема 9).

Тетрапептид **36** синтезирован из производных *L*-аминокислот (валина, треонина и цистеина) стандартным образом при катализе гексафторфосфатом (бензотриазол-1-илокси)трис(диметиламино)фосфония (BOP-реагентом)<sup>[17-19]</sup> (Схема 10).

В литературе предложено несколько подходов к синтезу тиокислоты **37**,<sup>[17,20,21]</sup> один из которых<sup>[22]</sup> базировался на стереоселективных трансформациях аце-



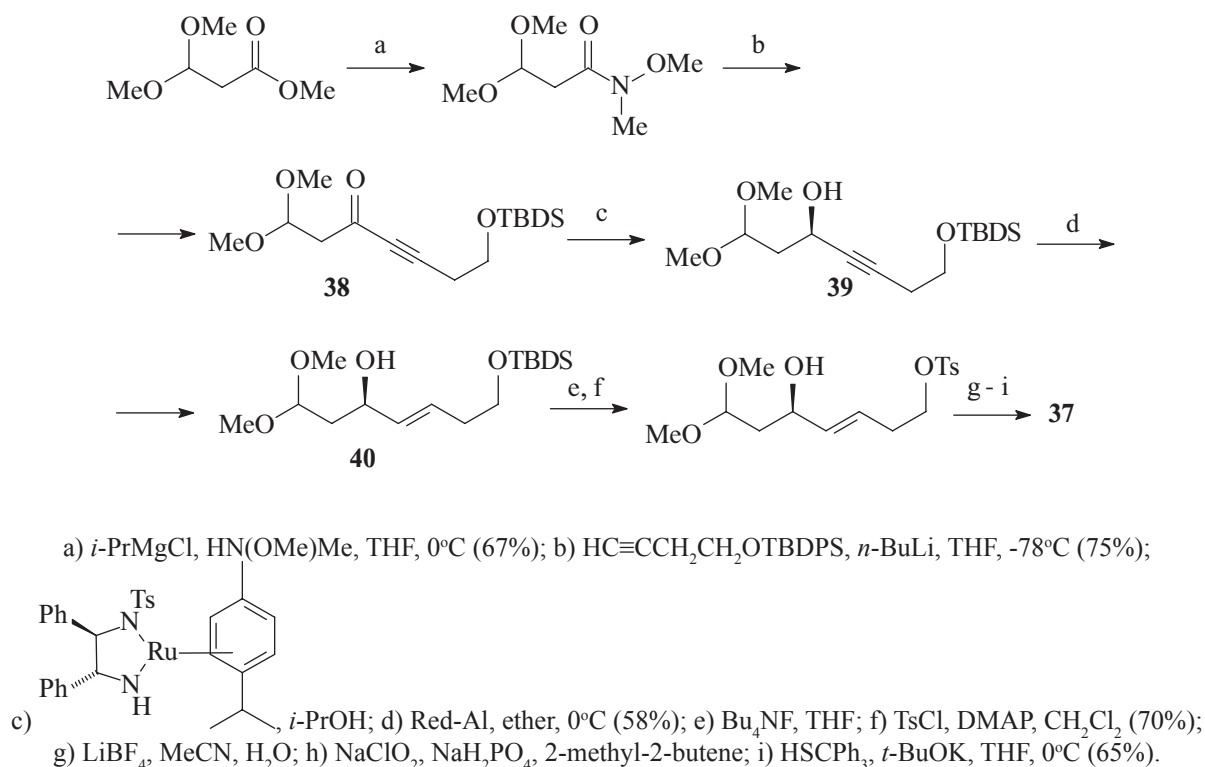


Схема 11.

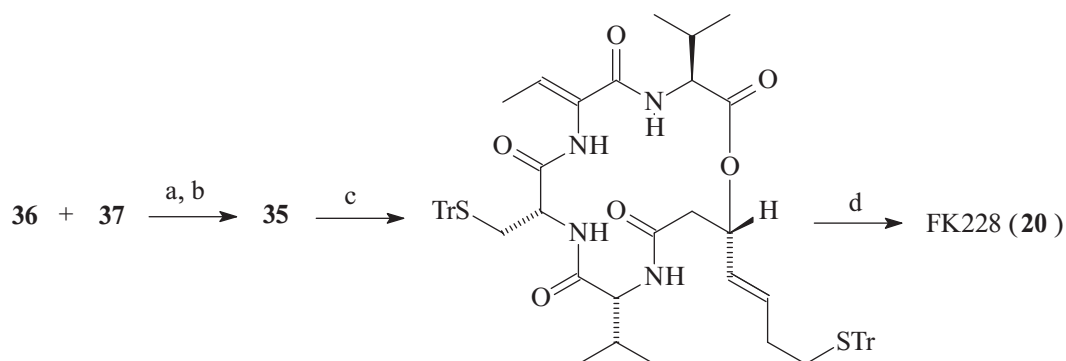


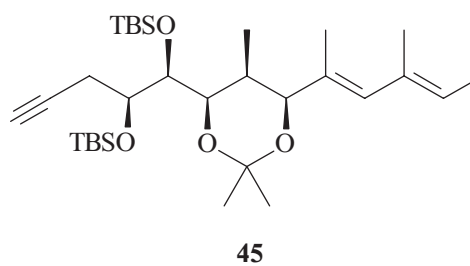
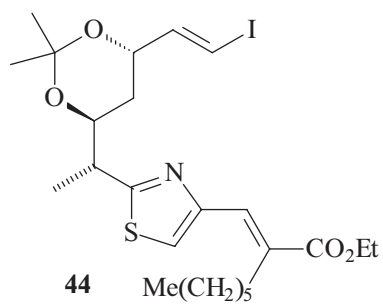
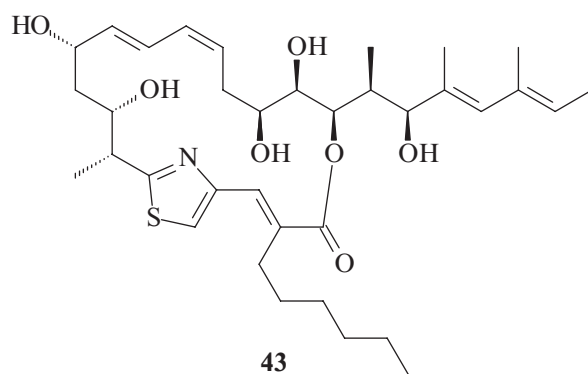
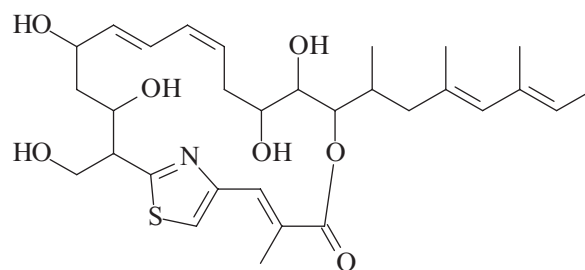
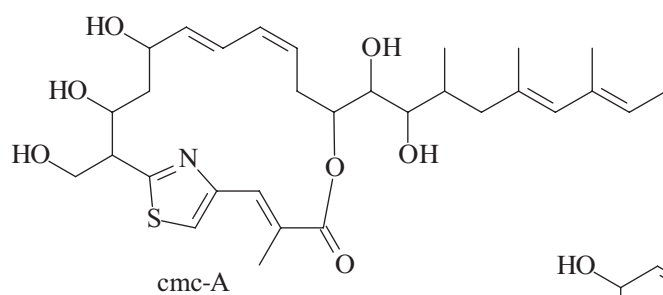
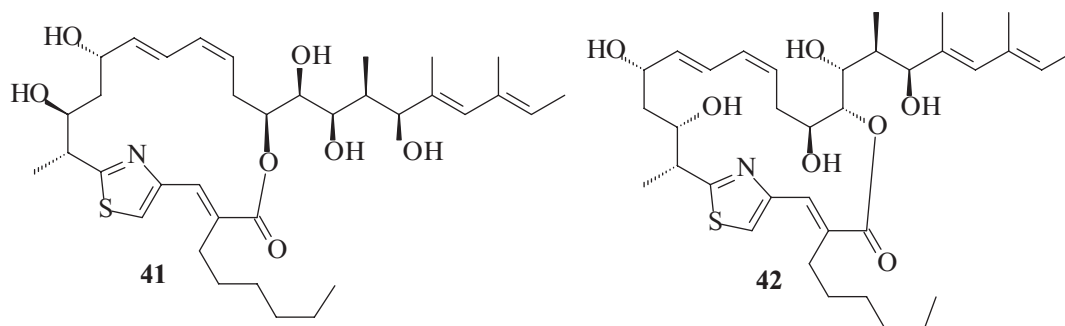
Схема 12.

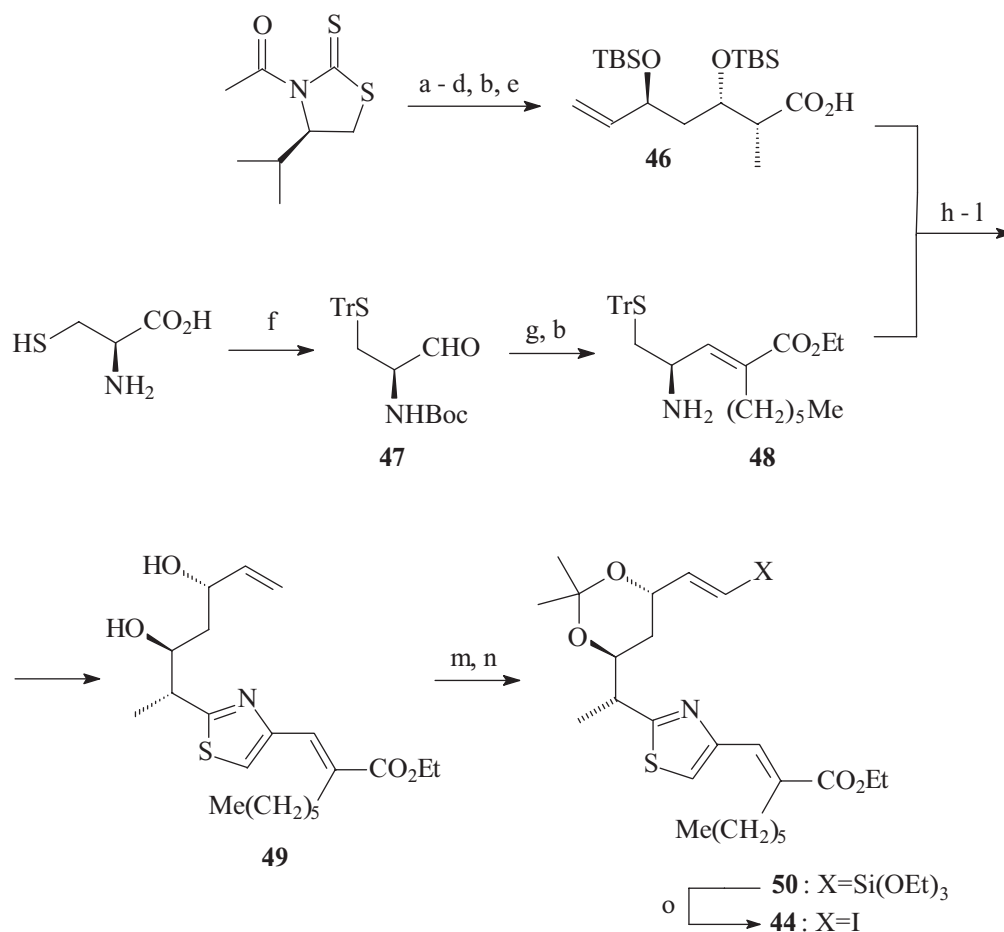
тиленового кетона **38**: асимметрического гидридного восстановления по Нойори<sup>[23]</sup> до пропаргилового спирта **39** и селективного перевода его в *E*-алкен **40** (Схема 11).

Взаимодействие тиокислоты **37** с тетрапептидом **36** при катализе гексафторфосфатом бензотриазол-1-илокси-трис-(диметиламино)фосфония (BOP), циклизация гидроксикислоты **35** в условиях реакции Мицунобу<sup>[24]</sup> и образование дисульфидного мостика под действием  $\text{I}_2$  в метаноле<sup>[20]</sup> завершило синтез FR-901375 (FK228) (**20**) (Схема 12).

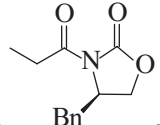
### 3. Синтез антибиотиков - туггацинов *A* и *B*

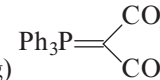
Большая группа биологически и фармакологически активных соединений содержит в своем составе тиазольное (или оксазольное) кольцо. Так, новые высокоактивные антибиотики – туггацины *A* (**41**), *B* (**42**), *cmc-A* и *cmc-C*, выделенные из микобактерий *Sorangium cellulosum* и *Chondromyces crocatus* и проявляющие активность против музейных и полевых штаммов *Mycobacterium tuberculosis*, являются уникальными тиазолсодержащими макролидами с боковыми цепями

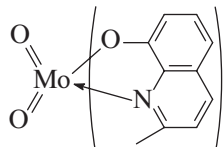




- a)  $\text{TiCl}_4$ , *i*- $\text{Pr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ ; then  $\text{CH}_2=\text{CHCHO}$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  (100 %);  
 b) TBSOTf, 2,6-lutidine,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  (93 %, 96 %, 79 %); c) *i*- $\text{Bu}_2\text{AlH}$ , toluene,  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  (94 %);

- d)  $\text{Bu}_2\text{BOTf}$ , *i*- $\text{Pr}_2\text{NEt}$ , ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$  (100 %); e)  $\text{LiOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ , THF,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$  (74 %);

- f) <sup>[34]</sup>; g)  (51),  $\text{CHCl}_3$ ,  $\Delta$  (94 %); h) TBTU, HOBT, *i*- $\text{Pr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 %);

- i)  $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ , EtOH, ethyl acetate,  $\text{NaBH}_4$  (82 %); j)  (52), Dean-Stark conditions, benzene (95%);

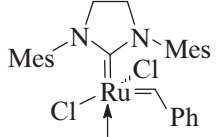
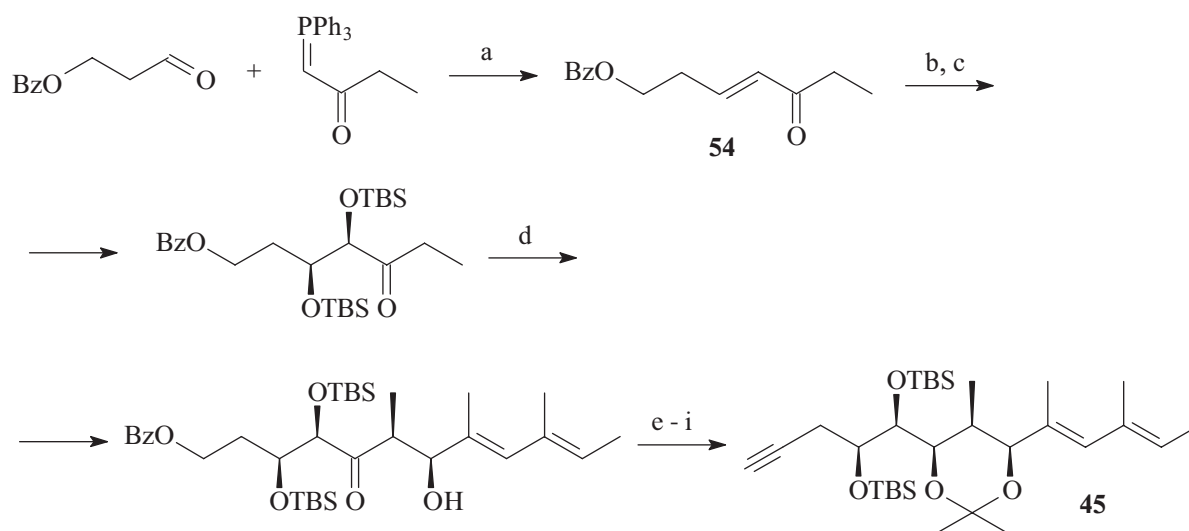
- k)  $\text{NiO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (74 %); l)  $\text{Bu}_4\text{NF}$ , THF (74 %); m)  $(\text{EtO})_3\text{SiCH}=\text{CH}_2$ ,  (53),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\Delta$  (61%);  
 n) 2,2-DMP, PPTS (72 %); o) MeOH,  $\text{KHF}_2$  then  $\text{I}_2$  (94 %).

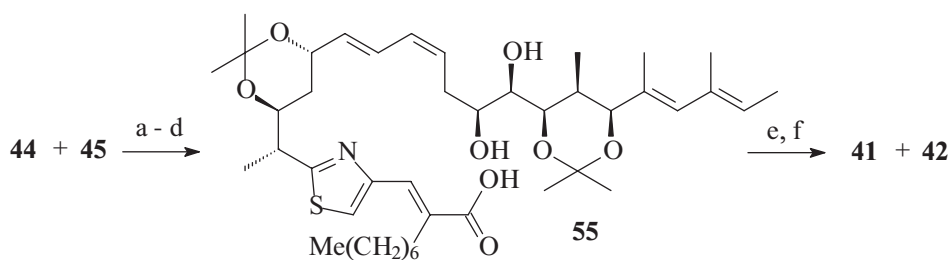
Схема 13.



a)  $\text{CHCl}_3$ , 40 °C (70 %); b) AD-mix  $\alpha^{\#}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $t\text{-BuOH}$ , 0 °C (78 %); c) TBSOTf, 2,6-lutidine,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -78 °C (79 %);

d)  $\text{O}=\text{C}(\text{CH}_2)_2\text{C}(\text{Me})=\text{CH}_2$ ,  $\text{TiCl}_4$ , DIEA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -78 °C (88 %); e)  $\text{Et}_2\text{BOMe}$ ,  $\text{NaBH}_4$ , THF/MeOH, -30 °C (89 %);  
 f) 2,2-DMP, CSA, DMF (92 %); g)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH (95 %); h)  $\text{Pr}_4\text{N}^+\text{RuO}_4^-$ , NMO, MS 3 Å,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (90%);  
 i) Bestmann's reagent,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH, 0 °C (89%).

Схема 14.



a)  $[\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2]$ , CuI,  $\text{Et}_3\text{N}$ , MeCN, -20 °C (74 %); b)  $\text{Bu}_4\text{NE}$ , THF (99 %); c) KOH (90 %);  
 d) Lindlar catalyst, Py (56 %); e) MS 4 Å, MNBA, DMAP, toluene, 70 °C (54 %); f) CSA, MeOH (38 %).

Схема 15.

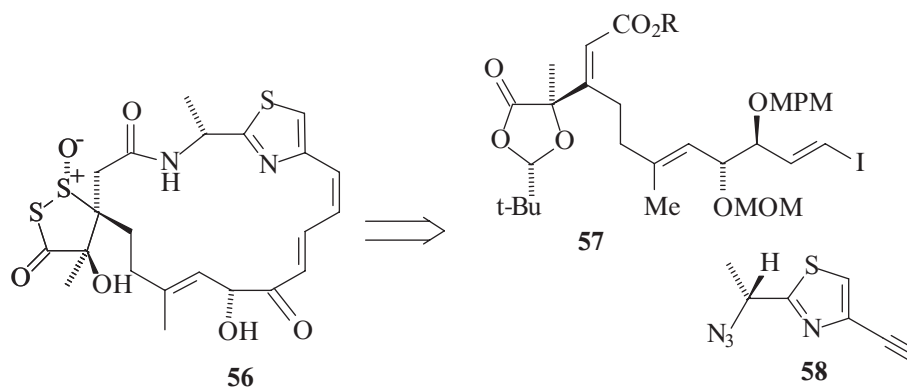


Схема 16.

$\alpha^{\#}$  AD-mix  $\alpha$ -1,4-бис(9-*O*-дигидрохинидил)фталазин,  $\text{K}_2\text{Fe}(\text{CN})_6$ ,  $\text{OsO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .

по обе стороны лактонной группы.<sup>[25,26]</sup> При стоянии в растворе туггацин **A** (**41**) претерпевает ацильный сдвиг, приводя к смеси туггацинов **B** (**42**) и **C** (**43**).<sup>[25]</sup>

Ретросинтетический анализ молекул туггацинов **41-43** предполагал образование их из двух блок-синтонов **44** и **45**.<sup>[27]</sup>

Конвергентный синтез первого из них осуществлен из двух хиральных непредельных соединений: кислоты **46**, полученной последовательными реакциями альдольной конденсации с акролеином по Нагао<sup>[28]</sup> и Эвансу,<sup>[29]</sup> и амина **48** – продукта реакции олефинирования по Виттигу доступного альдегида **47**<sup>[30]</sup> илидом **51**. Формирование тиазольного фрагмента проведено в две стадии: сначала происходит образование амидной связи между фрагментами **46** и **48** в присутствии тетрафторбората *O*-(1*H*-бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилмочевины (TBTU), а затем (после удаления защитной группы) – циклизация под действием молибденового катализатора **52**. Образующийся терминальный алкен **49** переведен в винилиодид **44** *E*-конфигурации через промежуточный винилсилан **50** – продукт кросс-метатезиса в присутствии катализатора Граббса II **53** (Схема 13).

Введение асимметрических центров в молекулу блок-синтона **45** проведено последовательными стереоселективными реакциями дигидроксилирования по Шарплессу<sup>[31]</sup> олефина **54** и альдольной конденсации по Эвансу (Схема 14).

Сборка углеродного скелета молекул туггацинов **A** (**41**) и **B** (**42**) выполнена реакциями кросс-сочетания по Соногашира<sup>[32]</sup> непредельного иодида **44** с терминальным ацетиленом **45** в присутствии палладиевого катализатора и макролактонизацией полученного ациклического предшественника **55** по методу Шиина (Схема 15).

#### 4. Синтез противоопухолевого агента лейнамицина

Другим тиазолсодержащим макроциклом, включающим лактамную группу, является лейнамицин **56**, выделенный из культуральной жидкости *Streptomyces sp.* и обладающий мощной противоопухолевой активностью в отношении рака шейки матки человека и мышинной лейкемии.<sup>[33-35]</sup>

Ретросинтетический анализ<sup>[36]</sup> молекулы лейнамицина **56** показал возможность получения его из двух фрагментов **57** и **58** с последующим формированием серосодержащего цикла (Схема 16).

Получение первого блок-синтона **57** проведено из *L*-молочной кислоты, переведенной согласно<sup>[37]</sup> в диоксоланон **59**. Стереоселективное введение в молекулу последнего остатка сопряженного циклогексанона и расщепление его позволили получить монозамещенную дикислоту **60**, превращенную в алленовый тиоэфир **61** реакцией Виттига. Метилированием последнего и изомеризацией двойной связи был получен сопряженный альдегид **62**, вовлеченный в реакцию асимметрической альдольной конденсации по Мукайма и Кобаяши<sup>[38]</sup> с получением *анти*-альдольного продукта **63**, переведенного, согласно методу Такаи,<sup>[39]</sup> в *E*-виниловый иодид **57** (Схема 17).

Синтез второго блока **58** из *L*-молочной кислоты<sup>[40]</sup> включал переводение её в ацетоксиамид **64**, замену оксо- на тио-функцию при действии реагента Лоусена и взаимодействие полученного тиоамида **65** с бромэтилпируватом, сопровождаемое спонтанной циклизацией в замещенный 4,5-дигидромиазол **66**. Формирование ацетиленового фрагмента с помощью последовательности реакций дибромметилирования промежуточного альдегида, дегидробромирования соединения **67** и введение азидной группы реакцией Мицунобу завершили синтез блока **58** (Схема 18).

Катализированное сочетание ненасыщенного иодида **57** с терминальным ацетиленом **58** по методу Соногашира и последующее гидрирование на катализаторе Линдлара позволили построить *E,Z*-сопряженную систему ациклического предшественника **68**, макролактонизация которого проведена в присутствии *bis*(2-оксо-3-оксазолидинил)фосфинхлорида (BOP-Cl) (Схема 19).

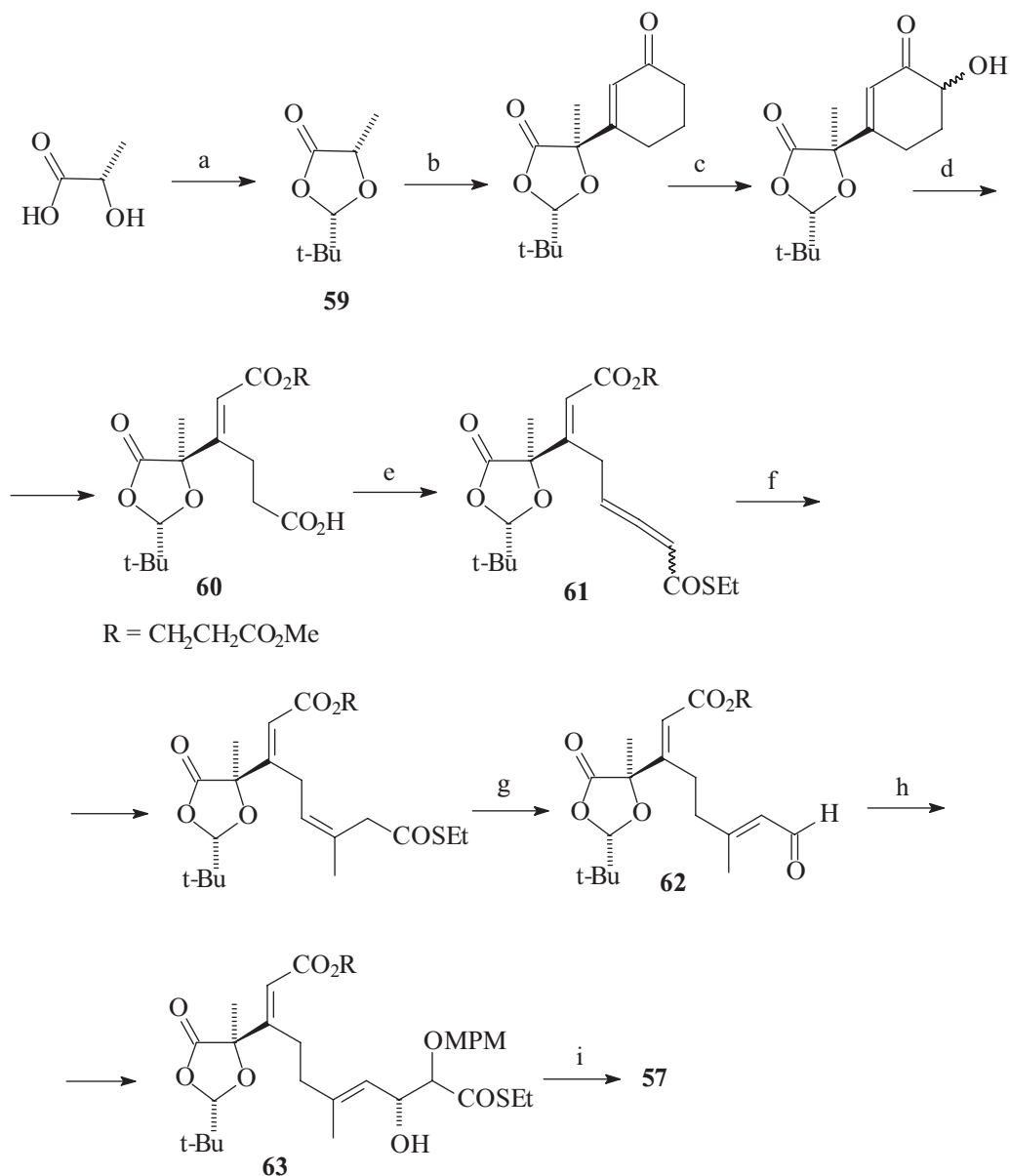
Для формирования серосодержащего фрагмента диоксоланон **69** был переведен в  $\alpha$ -бромкетон **70**, обработка которого  $H_2S$  позволяет образовать спиросульфид **71**.<sup>[41]</sup> Введение второго атома серы выполнено через промежуточный оксим **72**, перегруппировка которого по Бекману и тиолиз приводили к тиолэфиру **73**, замыкание S-S связи в котором и стереоселективное окисление завершило синтез лейнамицина **56** (Схема 20).

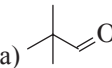
#### 5. Синтез стрептограминового антибиотика гризеомирина

Макроциклом, содержащим лактамную группу, оксазольный и тиалактольный фрагменты, является гризеомирин (**74**), относящийся к группе стрептограминовых антибиотиков широкого спектра действия, впервые выделенный из почвенных бактерий *Streptomyces griseus* и проявляющий *in vitro* активность к различным патогенным бактериям и грибам<sup>[42]</sup> (Схема 21).

Ретросинтетический анализ молекулы **74** показывал возможность её получения из двух блок-синтонов **75** и **76**,<sup>[43]</sup> хотя полный синтез еще не осуществлен. Представлен стереоселективный синтез  $C_{11}$ - $C_{26}$  фрагмента **75** для макроцикла **74**<sup>[44]</sup> из монозащищенного диола **77**, который биокаталитическим ацилированием переведен в *S*-энантиомер (*S*-**77**). Полученный из него акрилат **78** вовлечен в реакцию метатезиса на катализаторе Граббса для создания сопряженной системы лактона **79**. Эпоксидирование последнего и обработка PhSeSePh и  $NaBH_4$  приводила к образованию *син*-1,3-диольной системы в эфире **80**.<sup>[45]</sup> Последовательное наращивание углеродной цепи соединения **81**, проведенное с помощью реакций Виттига и Гриньяра, и катализированная обработка  $NaN_3$  полученного непредельного ацетата **82** позволили сформировать *E,E*-сопряженную систему азиозифира **83**. Сочетанием соответствующей ему кислоты с эфиром *L*-серина и обработкой промежуточного соединения **84** солью Бургесса было образовано оксазольное кольцо в молекуле  $C_{11}$ - $C_{26}$  фрагмента **75** для гризеомирина **74** (Схема 22).

Для синтеза второго блок-синтона **76** гризеомирина **74** в литературе предложено несколько подходов,<sup>[42,43,46,47]</sup> в основе которых лежала реакция



- a) , pentane, Δ (87%); b) LDA, THF, 3-ethoxy-2-cyclohexen-1-one, -78°C, then HCl (69%);  
 c) TMSOTf, Et<sub>3</sub>N, Et<sub>2</sub>O, 0°C; *m*-CPBA, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, 0°C; HCl, THF (91%);  
 d) H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub>, THF; 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride, Et<sub>3</sub>N, THF then HO(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, DMAP (59%);  
 Jones reagent, acetone, 0°C (99%); e) (COCl)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; Ph<sub>3</sub>P=CHCOSEt, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (73%);  
 f) Me<sub>2</sub>CuLi, PhOH, Et<sub>2</sub>O, -78°C (87%); g) Et<sub>3</sub>SiH, Pd/C, acetone; DABCO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (92%);

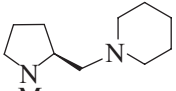
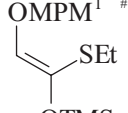
- h) , *n*-Bu<sub>2</sub>Sn(OAc)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> then , -78°C (92%);  
 i) MeOCH<sub>2</sub>Cl, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Δ (91%); Et<sub>3</sub>SiH, Pd-C, acetone (99%); CHI<sub>3</sub>, CrCl<sub>2</sub>, THF (66%).

Схема 17.

#MPM – *para*-метоксибензил.

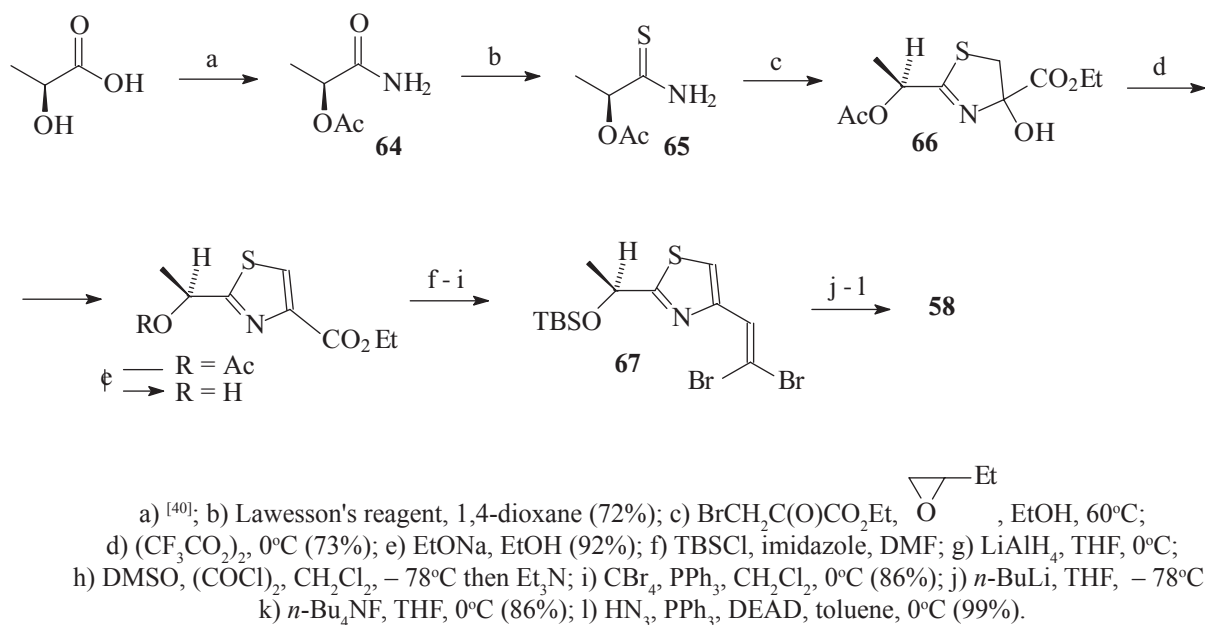


Схема 18.

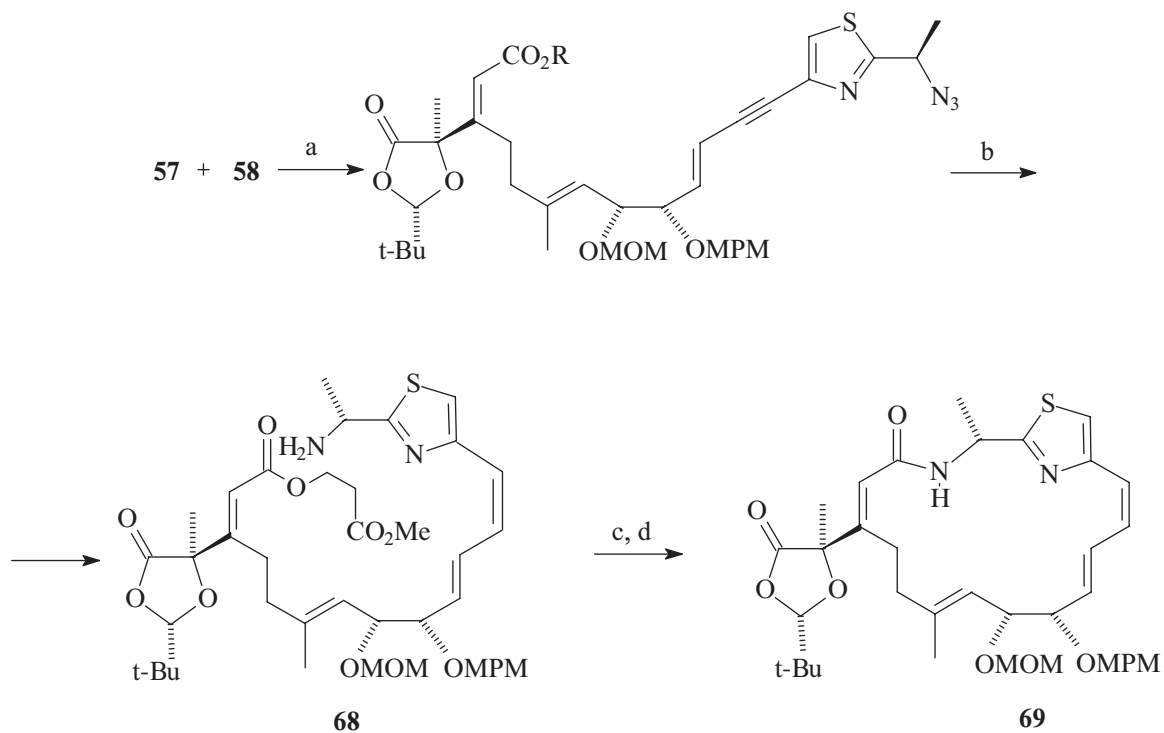
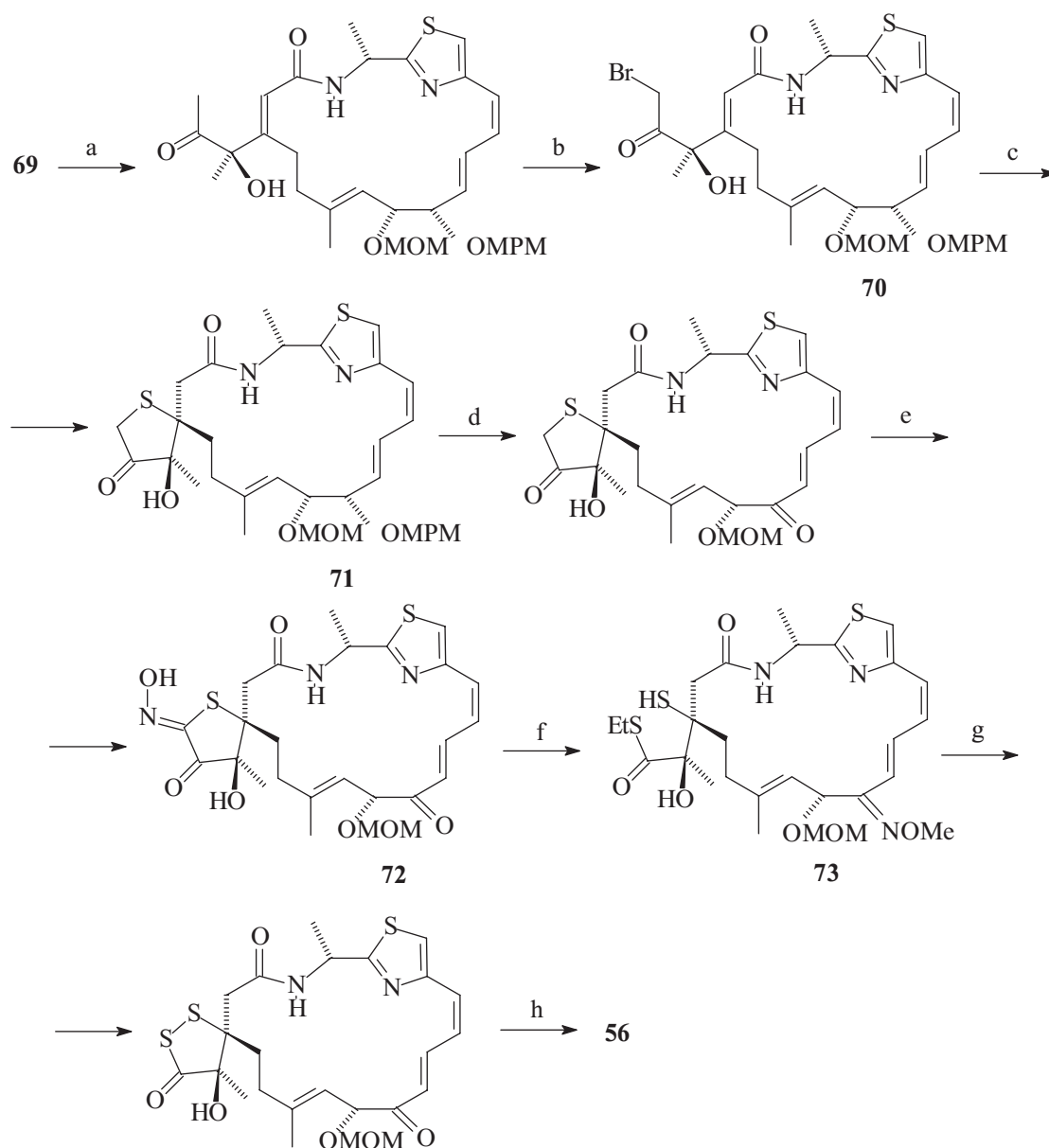


Схема 19.



a) *p*-TsOMe, *n*-BuLi, -78 °C (94 %); Al(Hg), THF, H<sub>2</sub>O (95 %);  
 b) TMSCl, DBU, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, Δ; NBS, MeCN, H<sub>2</sub>O, 0 °C; HClO<sub>4</sub>, THF (77 %); c) H<sub>2</sub>S, Et<sub>3</sub>N, THF (80 %);  
 d) DDQ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O (95 %); e) *i*-AmONO, NaOMe (74 %); f) MeONH<sub>2</sub>·HCl, Py, MeOH (94 %);  
 2,6-trichlorobenzoyl chloride, Py, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; EtSH, KH, THF (52 %); g) NaSH, THF then I<sub>2</sub> (82 %); HCHO, HCl, acetone  
 (64 %); h) HCl, AcOH, 0 °C (61 %); *m*-CPBA, THF, 0 °C (84 %).

Схема 20.

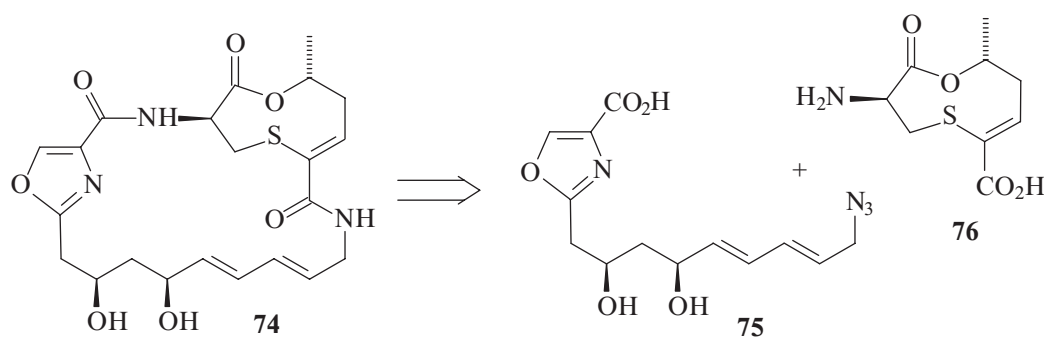
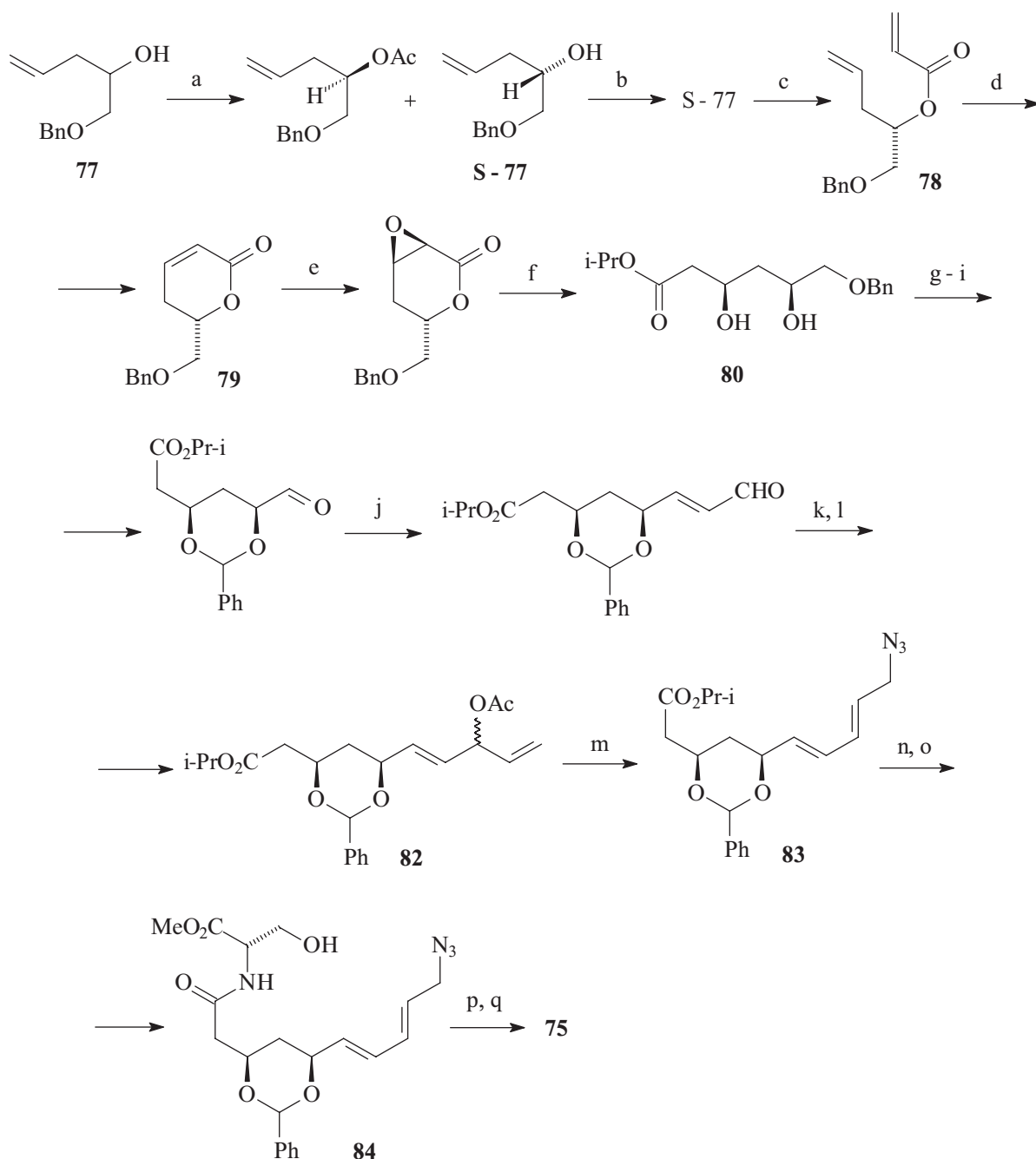


Схема 21.





- a) immobilized lipase PS-30,  $\text{CH}_2=\text{C}(\text{Me})\text{OAc}$ ,  $\text{MeOCH}_2\text{CH}_2\text{OMe}$ ,  $37^\circ\text{C}$ ; b)  $\text{SiO}_2$ ;  
 c)  $\text{CH}_2=\text{CHCOCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP,  $-15^\circ\text{C}$  (75%);  
 d)  $(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2\text{Ru}=\text{CHPh}$ ,  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $40^\circ\text{C}$  (91%); e)  $\text{NaOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{MeOH}$  (81%);  
 f)  $\text{PhSeSePh}$ ,  $\text{NaBH}_4$ ,  $i\text{-PrOH}$  (90%); g)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{OH})_2$ ,  $\text{EtOAc}$  (91%); h)  $\text{PhCH}(\text{OMe})_2$ ,  $p\text{-TsOH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (91%);  
 i)  $(\text{COCl})_2$ , DMSO,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ; j)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCHO}$ , benzene,  $\Delta$  (70%); k)  $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ;  
 l)  $\text{Ac}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (74%); m)  $\text{Pd}(\text{PPh})_4$ ,  $\text{NaN}_3$ ,  $\text{THF}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $65^\circ\text{C}$  (81%); n)  $\text{NaOH}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ;  
 o) *N*-methylmorpholine, isobutyl chloroformate, serine methyl ester,  $\text{HCl}$ ,  $\text{THF}$ ,  $-30^\circ\text{C}$  (80%); p) Burgess salt,  $\text{THF}$ ,  $\Delta$ ; q)  $\text{BrCCl}_3$ , DBU,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$  (62%).

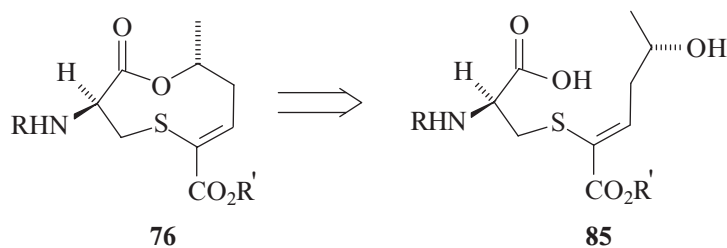
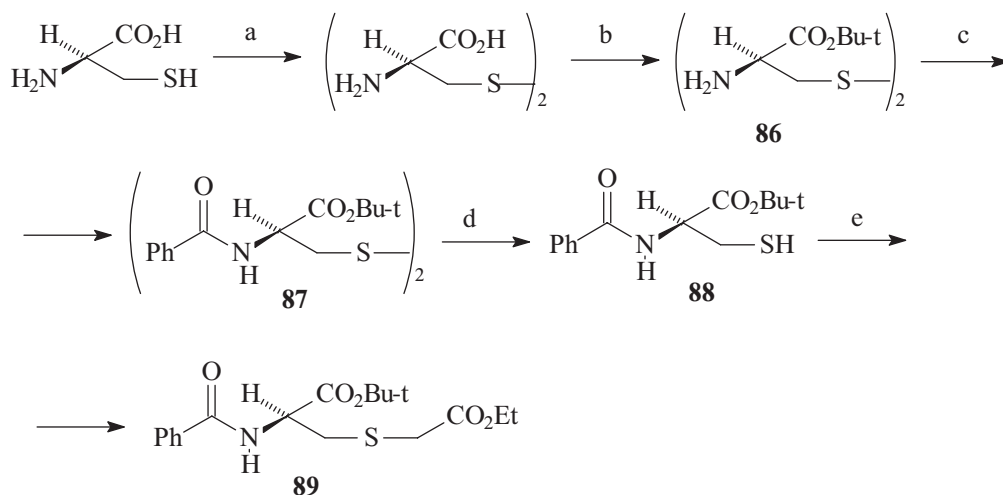
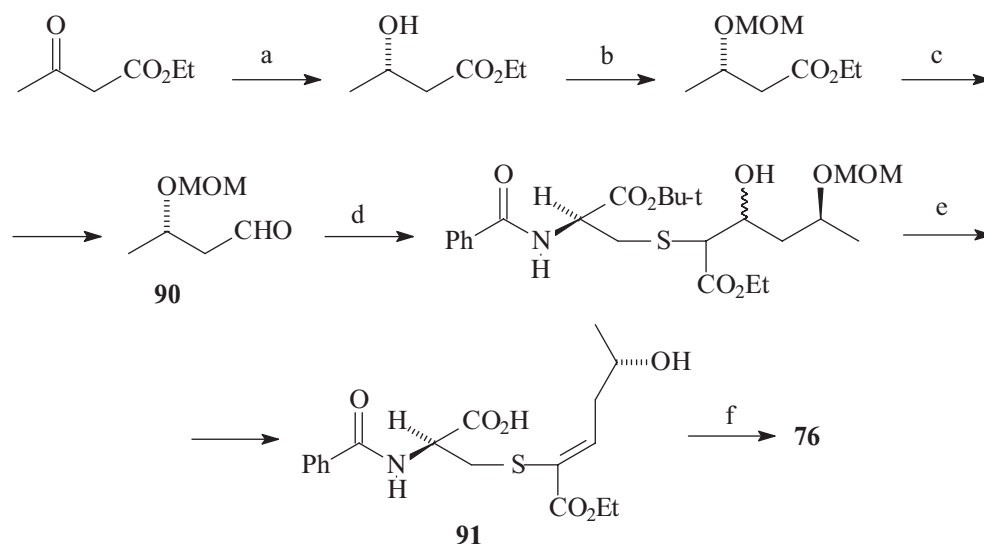


Схема 23.



a) <sup>[48]</sup>; b) MeCO<sub>2</sub>(*t*-Bu), 60% HClO<sub>4</sub> (83%); c) PhCOCl, Py, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (92%); d) NaBH<sub>4</sub>, EtOH (70%); e) MeONa, BrCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, MeOH, Δ (86%).

Схема 24.



a) Baker's yeast, 30°C (70%); b) CH<sub>2</sub>(OMe)<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>C=CHCH<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub>, I<sub>2</sub> (90%); c) *i*-Bu<sub>2</sub>AlH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -78°C (86%); d) **89**, *t*-BuMgCl, CeCl<sub>3</sub>, THF, -78°C (65%); e) CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O, NaI, MeCN, Δ (96%); f) Ph<sub>2</sub>PyP, DTBAD, benzene (68%).

Схема 25.

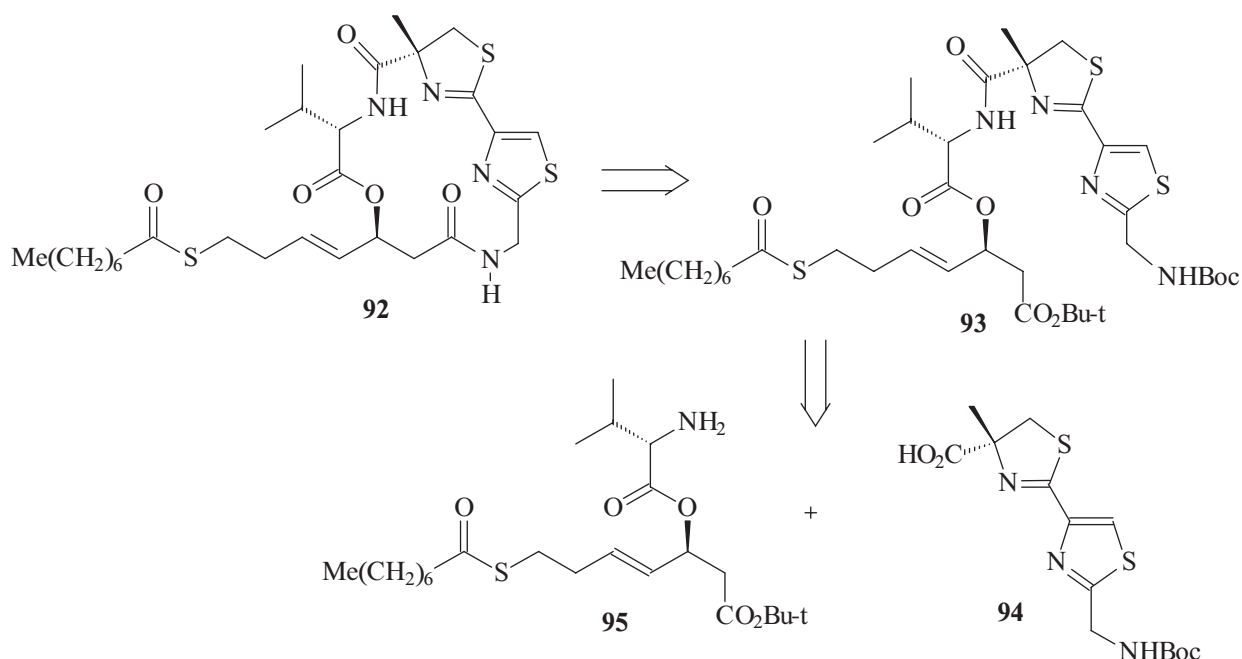


Схема 26.

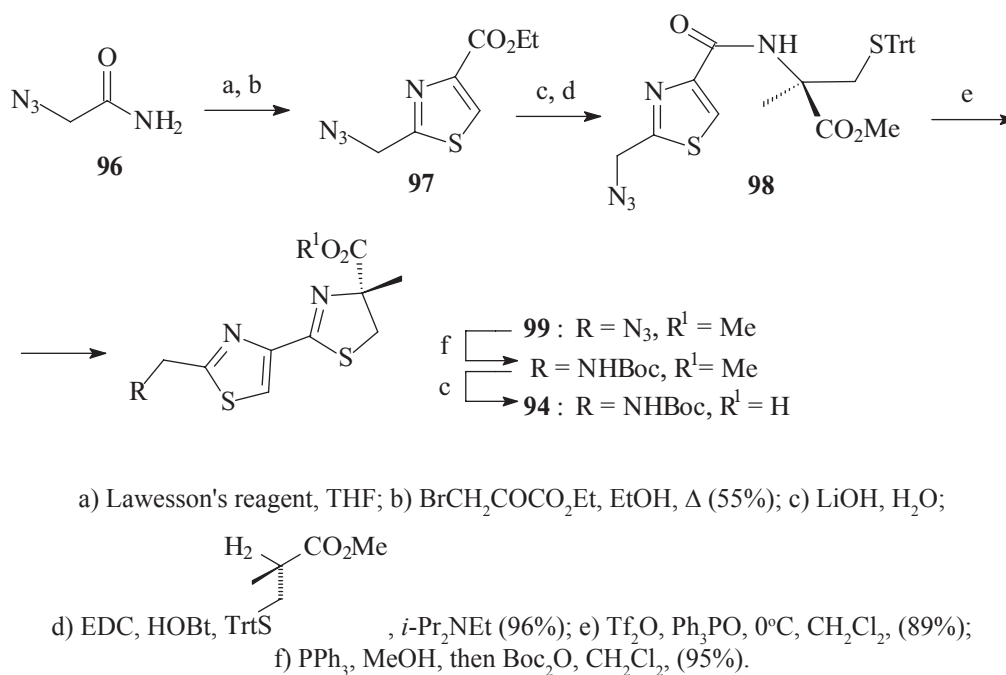


Схема 27.

циклизации гидроксикислоты **85** по Мицунобу (Схема 23).

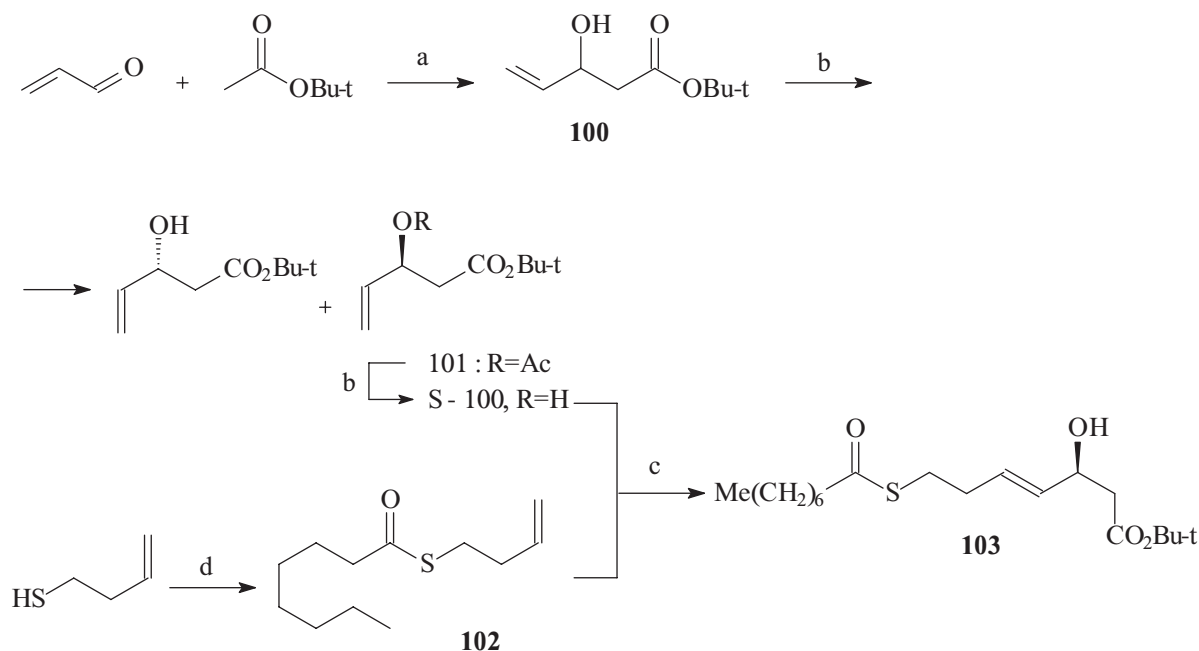
Так, в синтезе<sup>[43]</sup> авторы трансформировали *D*-цистеин через промежуточные диэфир **86** и диамид **87** в тиол **88**, формирование C-S связи в котором происходило при взаимодействии с этил  $\alpha$ -бромацетатом (Схема 24).

Альдольная конденсация генерированного из эфира **89** карбаниона с хиральным альдегидом **90**, полученным из ацетоуксусного эфира энантиоспецифическим восстановлением пекарскими дрожжами, и

последующая дегидратация приводили к ациклическому предшественнику **91**, лактонизация которого в условиях реакции Мицунобу завершила синтез блок-синтона **76** (Схема 25).

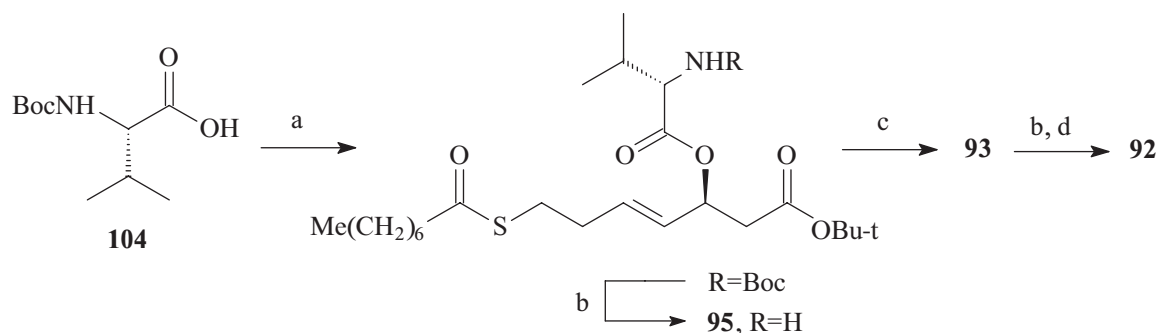
## 6. Синтез ингибитора деацетилазы гистонов (HDAC) – ларгазола

Макроциклический ларгазол **92**, включающий в свой состав тиазол-тиазолиновый фрагмент, две



a) LDA,  $-78^{\circ}\text{C}$ ; b) Lipase PS-30,  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{OAc}$ , pentane; c)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , MeOH,  $-30^{\circ}\text{C}$  (85%); d) Grubbs' 2nd catalyst,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (67%); e)  $\text{Me}(\text{CH}_2)_6\text{C}(\text{O})\text{Cl}$ .

Схема 28.



a) 2,4,6- $\text{Cl}_3\text{-C}_6\text{H}_2\text{-COCl}$ ,  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ , then **103**, DMAP (91%); b)  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;  
c) **94**, HATU, HOAt,  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (66%); d) HATU, HOAt,  $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40%).

Схема 29.

лактамы и лактонную функции, был выделен из морских цианобактерий *Symploca sp.* и проявил свойства ингибитора деацетилазы гистонов (HDAC).<sup>[49]</sup>

В литературе приведены многочисленные методики синтеза ларгазола **92**,<sup>[50-58]</sup> отличающиеся методами создания тиазол-тиазолинового фрагмента, стадиями макроциклизации и введения боковой цепи. Один из них<sup>[58]</sup> базировался на макролактамизации ациклического предшественника **93**, который, в свою очередь, был получен из двух синтонов **94** и **95** (Схема 26).

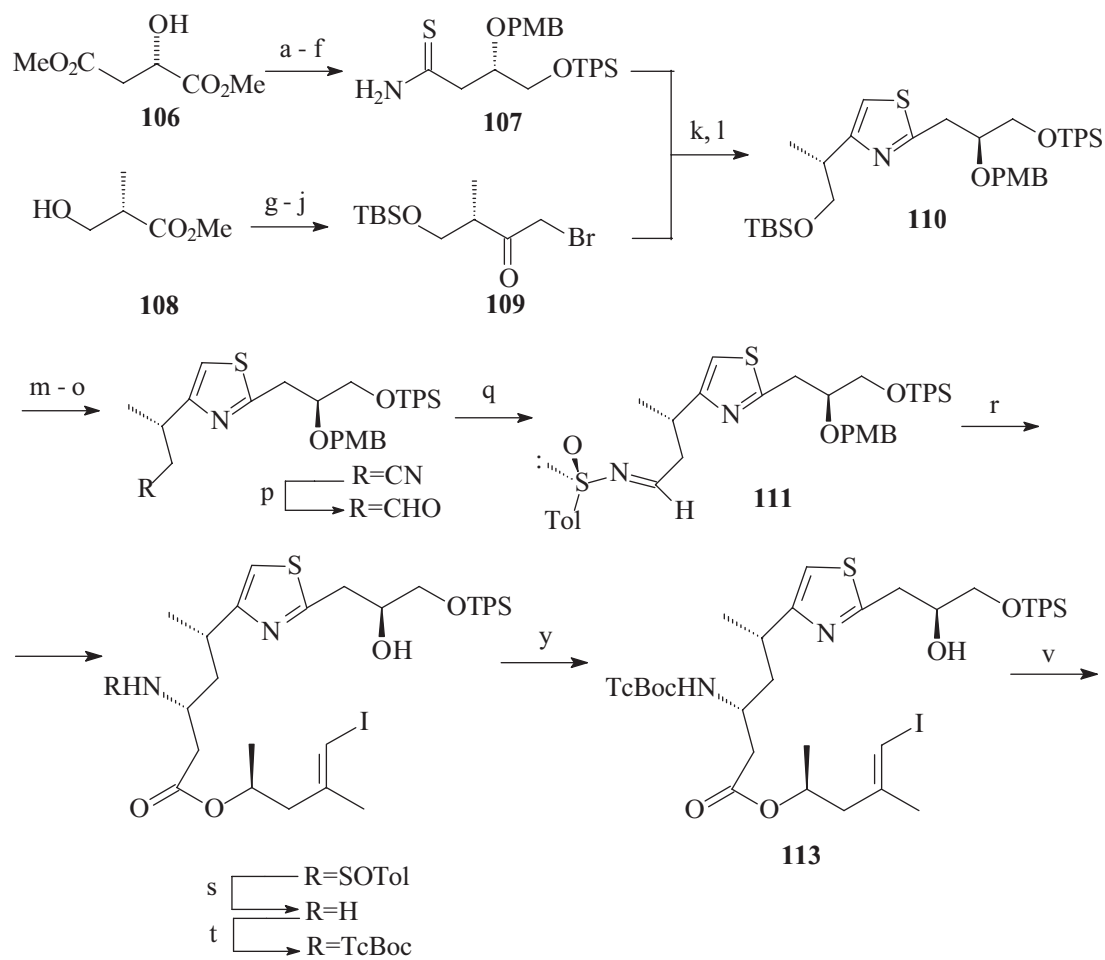
Формирование тиазол-тиазолинового фрагмента в аминокислоте **94** проведено последовательностью реакций, включающих замену оксо-группы доступного<sup>[59]</sup>

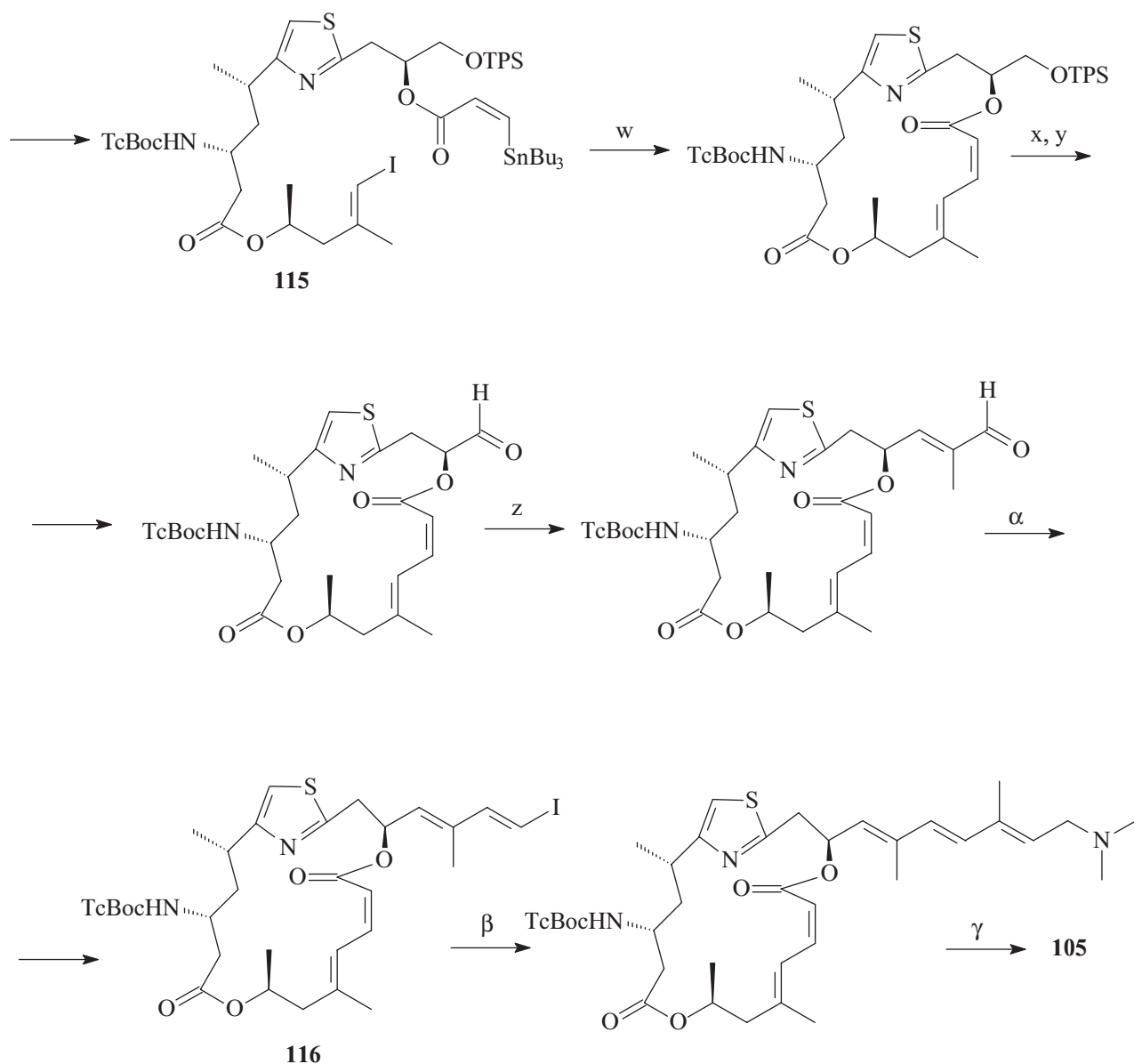
2-азидоацетамида **96** на тио-функцию при обработке реагентом Лоусона, взаимодействие с этилбромпируватом, приводящее к образованию тиазольного фрагмента соединения **97**, взаимодействие соответствующей ему кислоты с защищенным  $\alpha$ -метилцистеином и циклизацию, согласно<sup>[60]</sup>, полученного функционализированного амида **98** с образованием тиазолина **99** (Схема 27).

Для синтеза блока **95** предпринято наведение оптической активности в аллильном спирте **100**, полученном при конденсации акролеина с *tert*-бутилацетатом, при действии липазы *Amano*. Полученный *S*-ацетат **101** селективно переведен в спирт *S*-**100** и вовлечен в *E*-стереоселективную реакцию кросс-

Таблица 1.

	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
	 Патеамин А (105)	NH <sub>2</sub>	Me
		H	H
		NHBoc	Me
		NHBoc	Me
		NHBoc	Me
		NHC(O)OPh	Me
		NHC(O)CF <sub>3</sub>	Me





- a)  $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ ,  $\text{NaBH}_4$ , THF (92%); b)  $\text{TPSCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (93%); c)  $\text{PMBoc}(=\text{NH})\text{CCl}_3$ , CSA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (76%);  
 d)  $\text{LiOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , THF (90%); e)  $\text{ClCO}_2\text{Et}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{NH}_4\text{OH}$  (93%); f) Lawesson's reagent, THF (99%);  
 g)  $\text{TBSCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (95%); h)  $\text{HNMeOMe HCl}$ ,  $\text{AlMe}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\Delta$  (61%); i)  $\text{MeMgBr}$ , THF,  $0^\circ\text{C}$  (94%);  
 j)  $\text{LiHMDS}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ,  $\text{TMSCl}$ ,  $\text{Br}_2$  (86%); k) 2,6-lutidine,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; l)  $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ , Py,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-30^\circ\text{C}$  (64%);  
 m)  $\text{AcOH}$ , THF,  $\text{H}_2\text{O}$  (92%); n)  $\text{MsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; o)  $\text{NaCN}$ , DMSO,  $60^\circ\text{C}$  (77%);

- p)  $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$ , toluene,  $0^\circ\text{C}$  (85%); q) (*R*)-tolylsulfonamide,  $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $50^\circ\text{C}$  (64%); r)  $\text{O}=\text{C}-\text{O}-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}(\text{I})-\text{CH}_3$  (**112**),  $\text{LiHMDS}$ , THF,  $-78^\circ\text{C}$  (63%); s)  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , MeOH (95%); t)  $\text{TcBocCl}$ , Py,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$  (89%); y) DDQ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  (87%);  
 v) (*Z*)-3-tributylstannylpropenoic acid, 2,4,6-trichlorobenzoyl chloride,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP, toluene,  $-30^\circ\text{C}$  (67%);  
 w)  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ ,  $\text{Ph}_3\text{As}$ , DMF,  $55^\circ\text{C}$  (65%); x) TBAF, AcOH, THF (78%); y) Dess-Martin, Py,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (70%);  
 z) 2-(triphenylphosphoralidene)propionaldehyde,  $\Delta$  (73%);  $\alpha$ )  $\text{CrCl}_2$ ,  $\text{CHI}_3$ , THF (68%);  
 $\beta$ )  $\text{Bu}_3\text{Sn}-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}(\text{Me})-\text{CH}(\text{NMe}_2)-\text{CH}_3$  (**117**),  $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$ , DMF (36%);  $\gamma$ )  $\text{Cd-Pb}$ ,  $\text{NH}_4\text{OAc}$ , THF,  $\Delta$  (73%).

Схема 30.

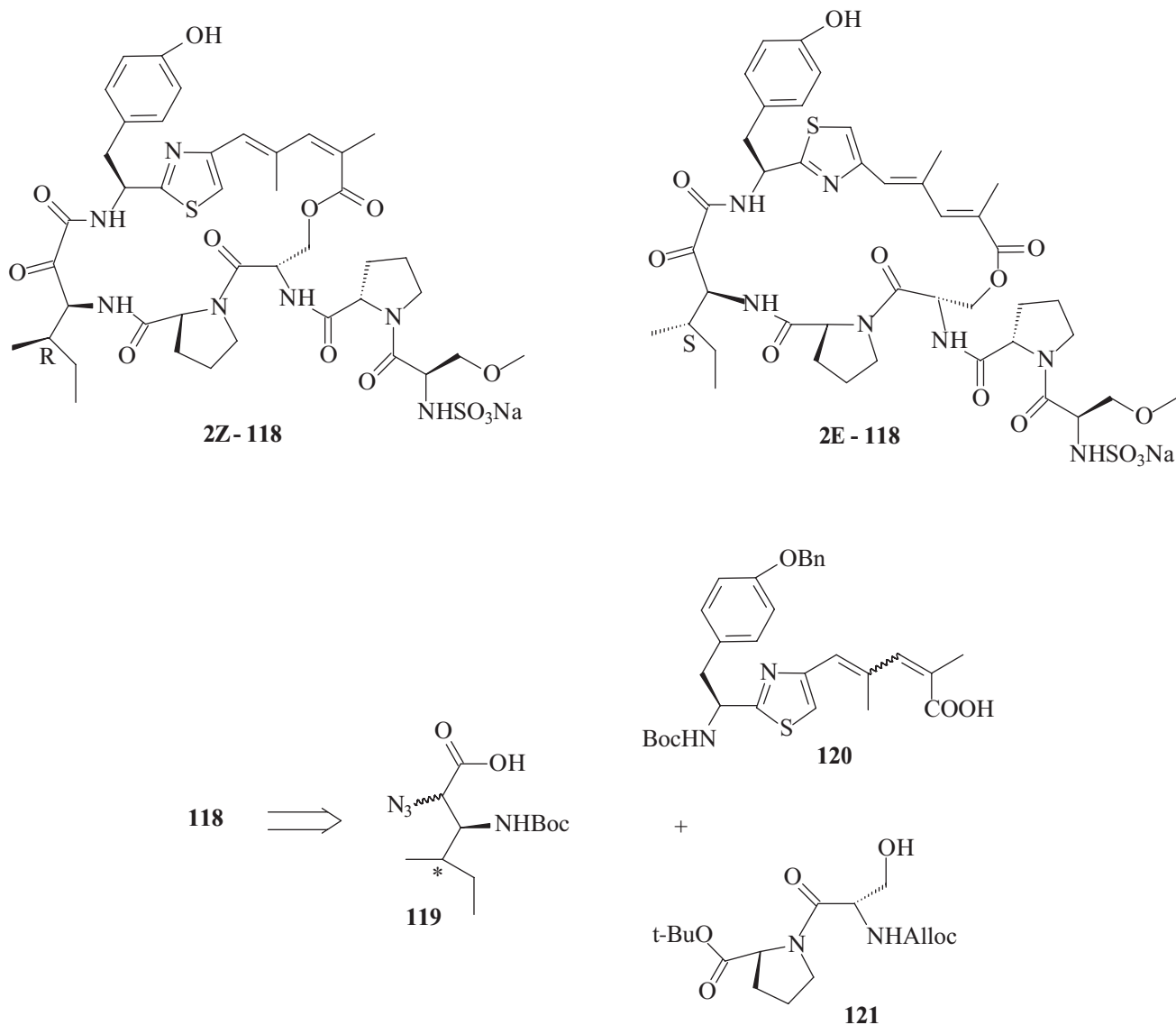


Схема 31.

метатезиса на катализаторе Граббса с тиоэфиром **102** (Схема 28).

Этерификация полученного спирта **103**, защищенным *L*-валином **104**, проведенная в условиях реакции Ямагучи, и катализированное образование обеих амидных связей завершили синтез ларгазола **92** (Схема 29).

## 7. Синтез иммунодепрессанта патеамина

Тиазольная и две лактонные группы входят в состав кольца макролида патеамина **A** (**105**) (Таблица 1), выделенного из морской губки *Mycale* sp. и имеющего свойства мощного иммунодепрессанта с низкой цитотоксичностью.<sup>[61]</sup>

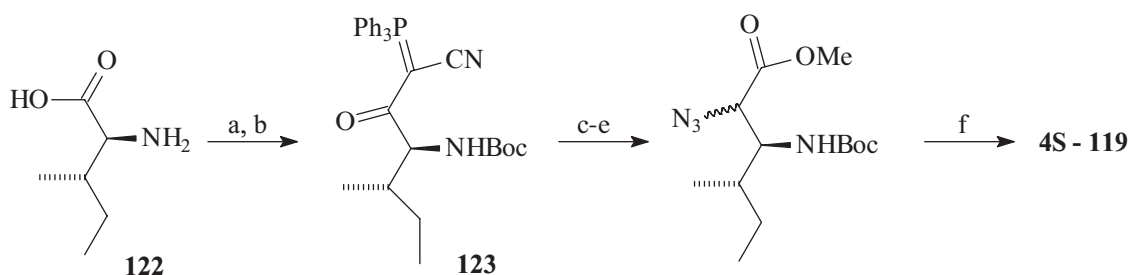
В литературе представлены синтезы патеамина **A** (**105**)<sup>[61-63]</sup> и его биологически активных аналогов, различающихся строением боковых цепей.<sup>[64]</sup>

В одном из них<sup>[61]</sup> формирование тиазольного фрагмента соединения **110** проведено при взаимодействии

по модифицированному методу Ганча<sup>[65]</sup> тиоамида **107** и  $\alpha$ -бромкетона **109**, полученных из метиловых эфиров *L*-молочной (**106**) и 3-гидрокси-2*S*-метилпропионовой (**108**) кислот, соответственно. Введение аминной компоненты и формирование первой сложноэфирной группы проведено при сочетании сульфинилимида **111** с енолятом сложного эфира **112**, вторая образована при этерификации по Ямагучи вторичного спирта **113** *Z*-ненасыщенной кислотой **114**. Проведенные в условиях реакции Стилле замыкание цикла иодстаннана **115** и введение азотсодержащего фрагмента в боковую цепь при взаимодействии соединений **116** и **117** завершили синтез патеамина **A** (**105**) (Схема 30).

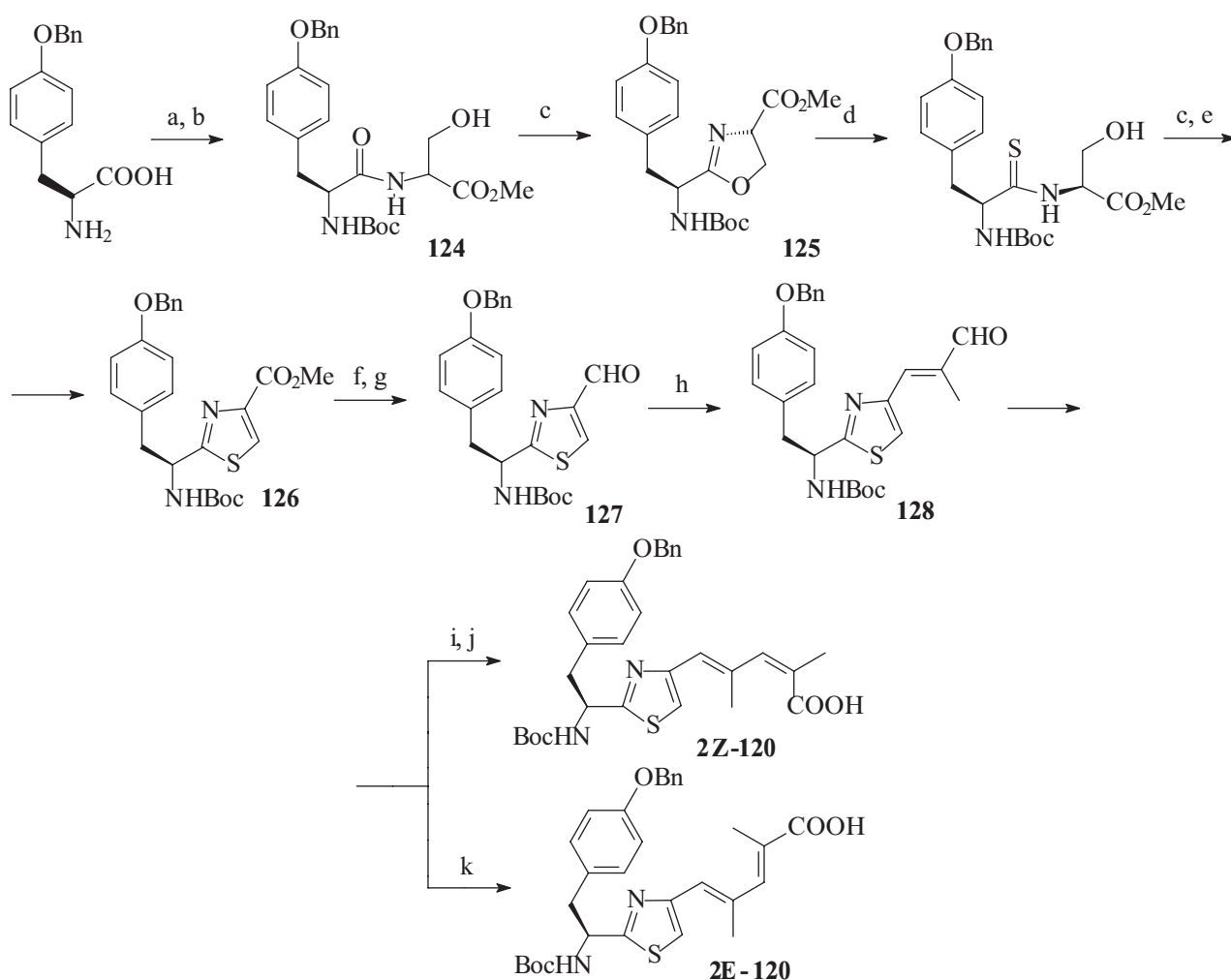
## 8. Синтез противоракового агента склеритодермина *A*

Еще одним макроциклом, содержащим тиазольное кольцо, лактонную и три лактамные функции в кольце, является склеритодермин *A* (**118**), выделенный из



- a)  $(\text{Boc})_2\text{O}$ , NaOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , *t*-BuOH; b)  $\text{PPh}_3=\text{CHCN}$ , EDCI, DMAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (73%); c)  $\text{O}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , MeOH,  $-78^\circ\text{C}$ ;  
d)  $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ; e)  $\text{HN}_3$ , DEAD,  $\text{PPh}_3$ , THF (53%); f) LiOH, MeOH (100%).

## Схема 32.

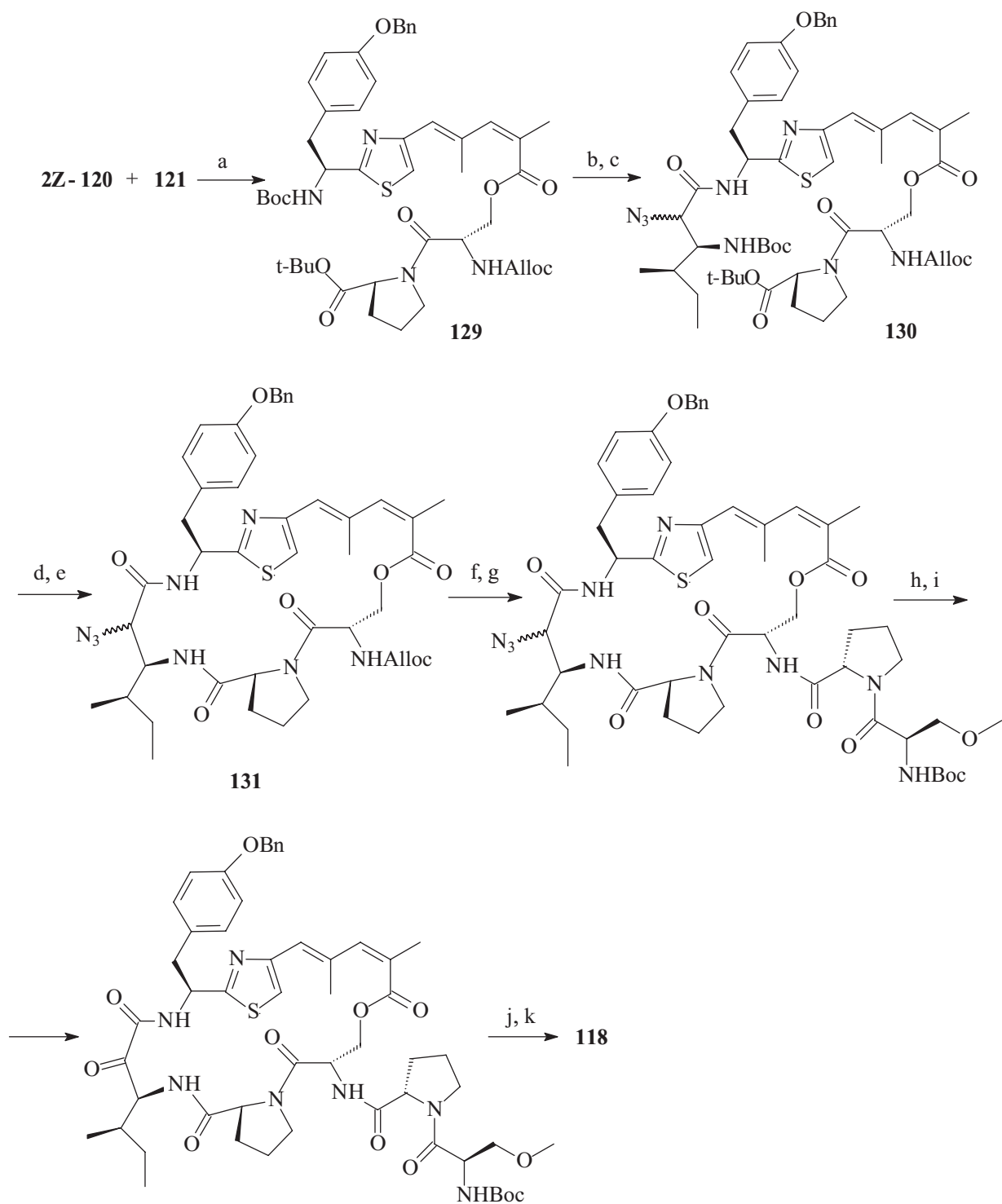


- a)  $(\text{Boc})_2\text{O}$ , NaOH,  $\text{H}_2\text{O}$ , *t*-BuOH; b) H-Ser-OMe·HCl, DCC, HOBT· $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (96%);  
c) DAST,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;  $-78^\circ\text{C}$  (87%); d)  $\text{H}_2\text{S}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , MeOH (92%); e) DBU,  $-40^\circ\text{C}$ ;  $\text{BrCCl}_3$ ,  $0^\circ\text{C}$  (80%);

- f)  $\text{LiAlH}_4$ ,  $0^\circ\text{C}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ; g)  $\text{MnO}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (80%); h)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCHO}$ , benzene,  $\Delta$  (92%); i)  $(\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}(\text{Me})\text{CO}_2\text{Et}$ , KHMDS, 18-crown-6, THF; j) LiOH, THF, MeOH,  $\text{H}_2\text{O}$  (80%); k)  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$ , NaH, THF (90%).

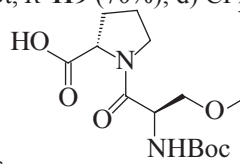
## Схема 33.





a)  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{Cl}_3\text{C}_6\text{H}_2\text{COCl}$ , DMAP, THF (80%); b) HCl, AcOEt; c) EDCI, HOBT, *R*-**119** (70%); d)  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;

e) PyBOP, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt (54%); f)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{PhSiH}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; g) EDCI, HOBT, h)  $\text{H}_2$ , Lindlars catalyst, MeOH; i)  $\text{CHOCOOH}$ ,  $\text{CuSO}_4$ , buffer, MeCN (51%); j)  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ , pentamethylbenzene; k)  $\text{SO}_3$  Py, MeCN,  $\text{NaHCO}_3$  (80%).



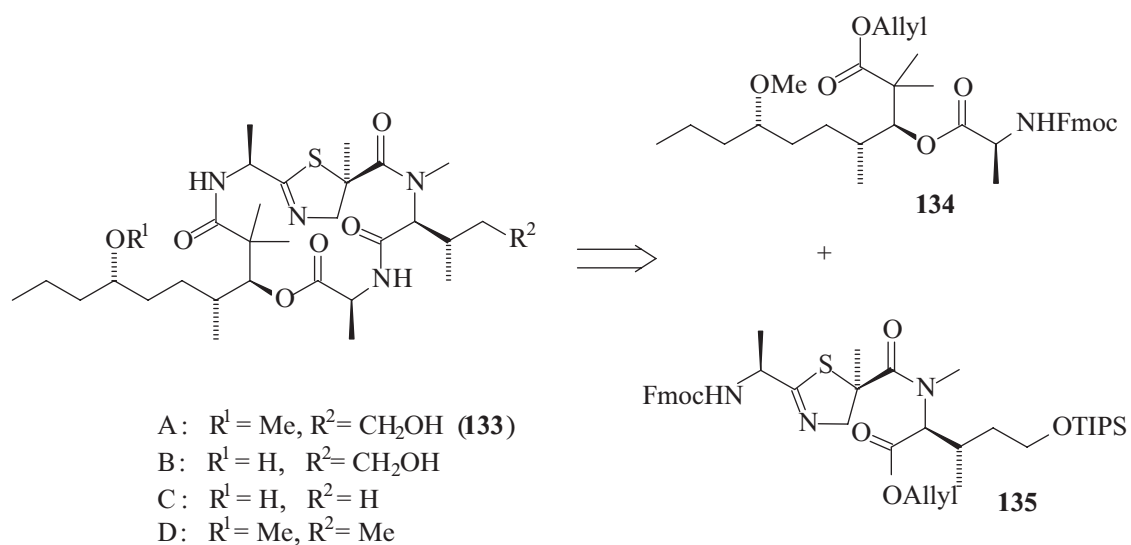
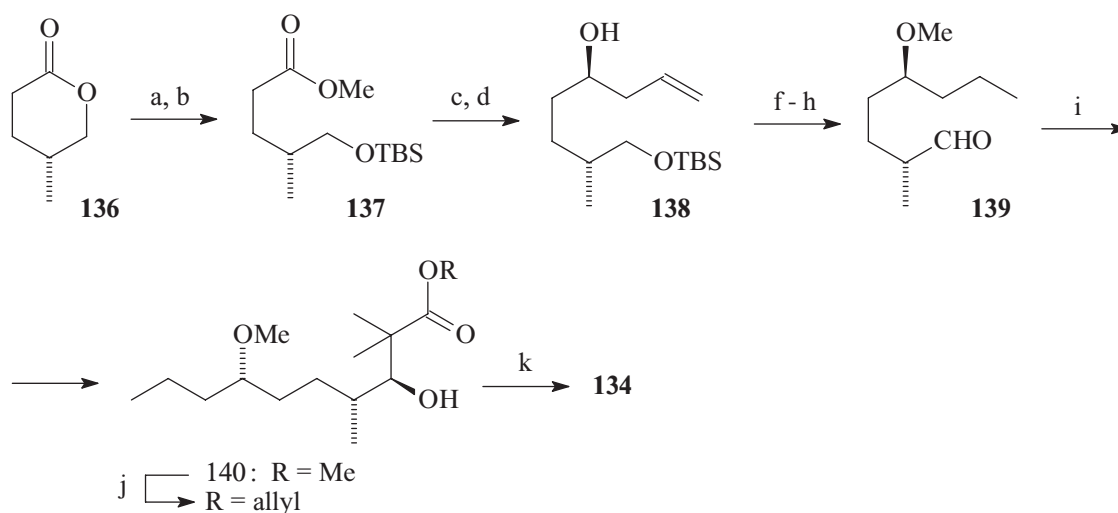


Схема 35.



a) NaOMe, MeOH, 0°C (82%); b) TBSCl, imidazole, DMF (98%); c) *i*-Bu<sub>2</sub>AlH, Et<sub>2</sub>O, -100°C;  
 d) *D*-β-allyldiisopinocampheylborane then H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, NaOH (90%); e) NaH, MeI, DMF (91%); f) Bu<sub>4</sub>NF, THF (90%);

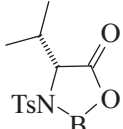
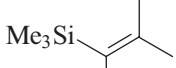
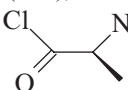
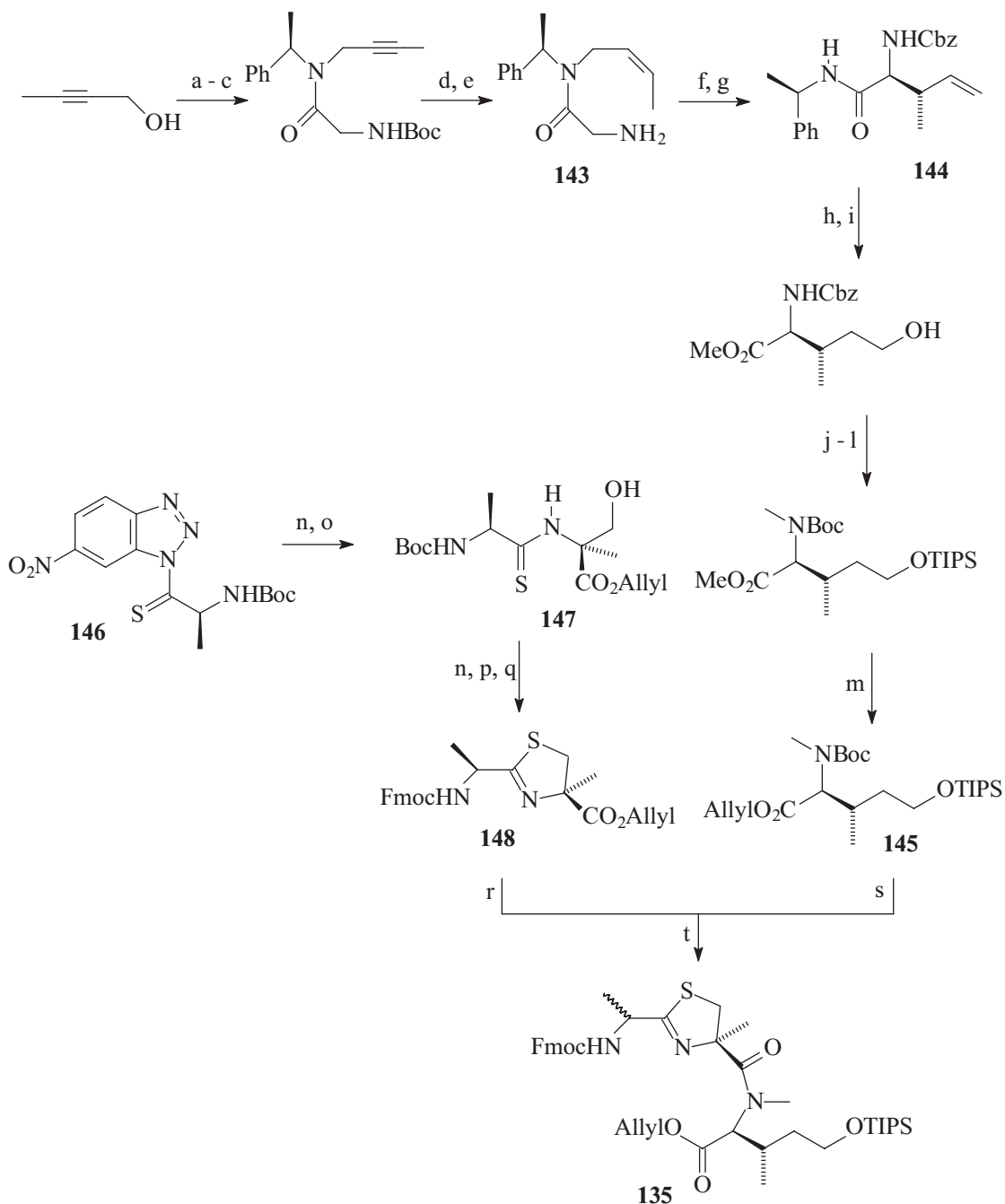
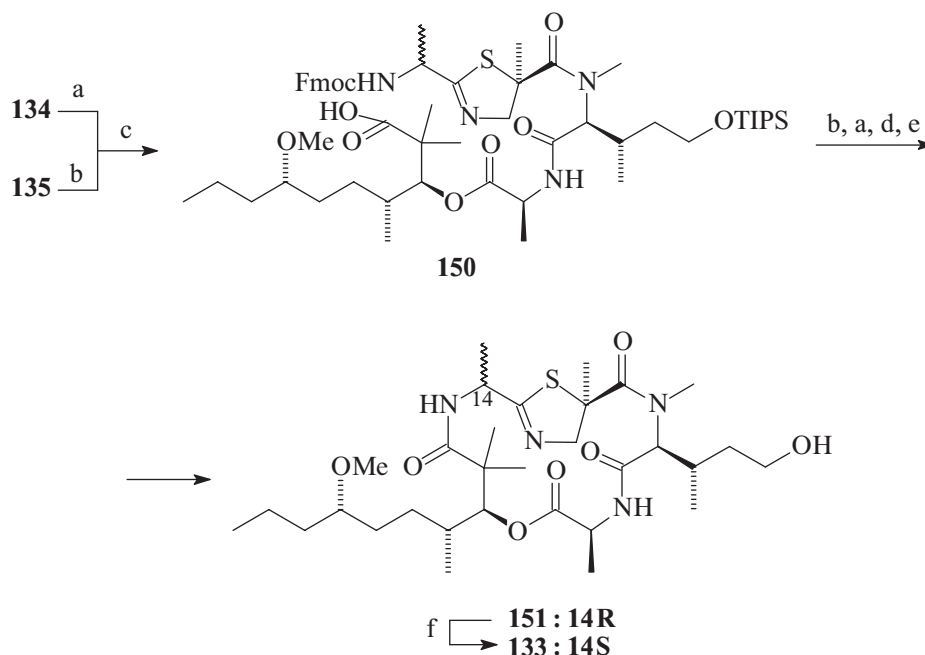
g) H<sub>2</sub>, Pt-C, EtOAc (99%); h) Swern oxidation (85%); i)  (**141**),  (**142**), -78°C (95%);  
 j) LiOH, H<sub>2</sub>O, THF, MeOH then allyl bromide, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMSO (92%); k)  (**9**), DMAP, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -15°C (95%).

Схема 36.



- a)  $\text{MsCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$  (82%); b) (*R*)- $\alpha$ -methylbenzylamine (80%); c)  $\text{BocNHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{EDCI}$ ,  $\text{HOBT}$ , *i*- $\text{Pr}_2\text{NEt}$  (96%);  
 d)  $\text{H}_2$ , Lindlar catalyst,  $\text{Et}_2\text{O}$  (91%); e)  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (96%); f)  $\text{LiHMDS}$ ,  $\text{THF}$ ;  
 g) benzyl chloroformate,  $\text{Et}_3\text{N}$  (52%); h)  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $\Delta$  then  $\text{CH}_2\text{N}_2$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$  (76%);  
 i)  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  then  $\text{H}_2\text{O}_2$ ,  $\text{NaOH}$ , buffer (72%); j)  $\text{TIPSCl}$ , imidazole,  $\text{DMAP}$  (89%); k)  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd-C}$ ,  $(\text{Boc})_2\text{O}$ ,  $\text{MeOH}$ ;  
 l)  $\text{Ag}_2\text{O}$ ,  $\text{MeI}$ ,  $\text{DMF}$ ,  $50^\circ\text{C}$  (94%); m)  $\text{LiOH}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{THF}$ ,  $\text{MeOH}$  then allyl bromide,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{DMSO}$  (92%);  
 n)  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; o)  $\text{BocHN} \begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{CO}_2\text{Allyl} \end{array}$  (**149**),  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50%);  
 p)  $\text{FmocOSu}$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , dioxane,  $\text{H}_2\text{O}$  (75%); q)  $\text{DAST}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$  (89%); r)  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ , *N*-methylaniline,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ;  
 s)  $\text{AlCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; t)  $\text{BEP}$ , *i*- $\text{Pr}_2\text{NEt}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (71%).



a) Et<sub>2</sub>NH, MeCN; b) [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>], *N*-methylaniline, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; c) BEP, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (71%);  
 d) HATU, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, DMF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; e) Bu<sub>4</sub>NF, THF (27% for **151**, 5% for **133**); f) Bu<sub>4</sub>NF, THF (**133** : **151** = 2.4 : 1).

### Схема 38.

морских губок *Scleritoderma sp.* и проявляющий *in vitro* цитотоксичность против ряда раковых клеток человека.<sup>[66]</sup>

В литературе представлены синтезы как первоначально предложенной (**2Z-118**), так и уточненной (**2E-118**) структур склеритодермина *A*.<sup>[67,68]</sup>

Ретросинтетический анализ молекул (**2Z-118**) и (**2E-118**) показал возможность их получения из трех блок-синтонов: (*4R*)- или (*4S*)-изомера α-азидо-β-аминокислоты (**119**), (**2Z,4E**)- или (**2E,4E**)-сопряженного тиазольного производного **120** и дипептида **121**, состоящего из *L*-пролина и *L*-серина (Схема 31).

Синтез блока (*4S*-**119**) из *L*-алло-изолейцина (**122**) включал взаимодействие (после защиты аминогруппы) с илидом из PPh<sub>3</sub>=CHCN,<sup>[69]</sup> озонлиз соединения **123** по методу Вассермана<sup>[70]</sup> и взаимодействие с HN<sub>3</sub> по Мицунобу<sup>[71]</sup> (Схема 32). Синтетический блок (*4R*-**119**) синтезирован из другого изомера **122**.

Тиазолсодержащий синтон **120** получен из дипептида **124**, состоящего из *L*-серина и *L*-тирозина, с использованием реакции тиолиза<sup>[72]</sup> промежуточного оксазолина **125**. Сложноэфирная функция в полученном тиазоле **126** переведена в карбонильную,<sup>[67]</sup> и соединение **127** вовлечено в реакцию олефинирования по Виттигу, приводящую исключительно к *E*-ненасыщенному альдегиду **128**. Олефинирование последнего в условиях реакции Хорнера-Эммонса в модификации Стилла-Дженари<sup>[69]</sup> позволило построить (**2Z,4E**)-сопряженную систему синтона (**2Z-120**), а олефинирование по Хорнеру-

Уодсворту-Эммонсу<sup>[68]</sup> получить (**2E,4E**)-олефин (**2E-120**) (Схема 33).

Для синтеза молекулы (**2Z-118**) сочетанием синтонов (**2Z-120**) и **121** по Ямагучи сформирована сложноэфирная функция соединения **129**, введение амидных связей выполнено катализированным взаимодействием последнего с синтоном **119** и макролактамизацией ациклического предшественника **130**. Формирование боковой цепи проведено взаимодействием амина из **131** с дипептидом **132**, состоящим из *L*-пролина и *L*-серина<sup>[68]</sup> (Схема 34). Синтез молекулы (**2E-118**) проведен по этой же схеме с применением синтонов (**2Z-120**) и (*S*-**119**).

## 9. Синтез противовоспалительного агента галипептина *A*

В группу макроциклов, включающих в свой состав тиазолиновое кольцо, лактоную и три лактамные группировки, объединены галипептины *A* (**133**), *B-D*, выделенные из морских губок *Haliclona sp.* и *Leiosella sp.*<sup>[73]</sup> и проявляющие противовоспалительные свойства.<sup>[74]</sup> Приведенные в литературе синтезы галипептина *A* (**133**)<sup>[73,75,76]</sup> основаны на сочетании двух блок-синтонов **134** и **135** (Схема 35).

Исходный для **134** метилвалеролактон (**136**) был трансформирован в силиловый эфир (**137**), восстановление сложноэфирной функции которого и вовлечение промежуточного альдегида в асимметрическое аллилборирование по Брауну<sup>[77]</sup> дали гомоаллильный

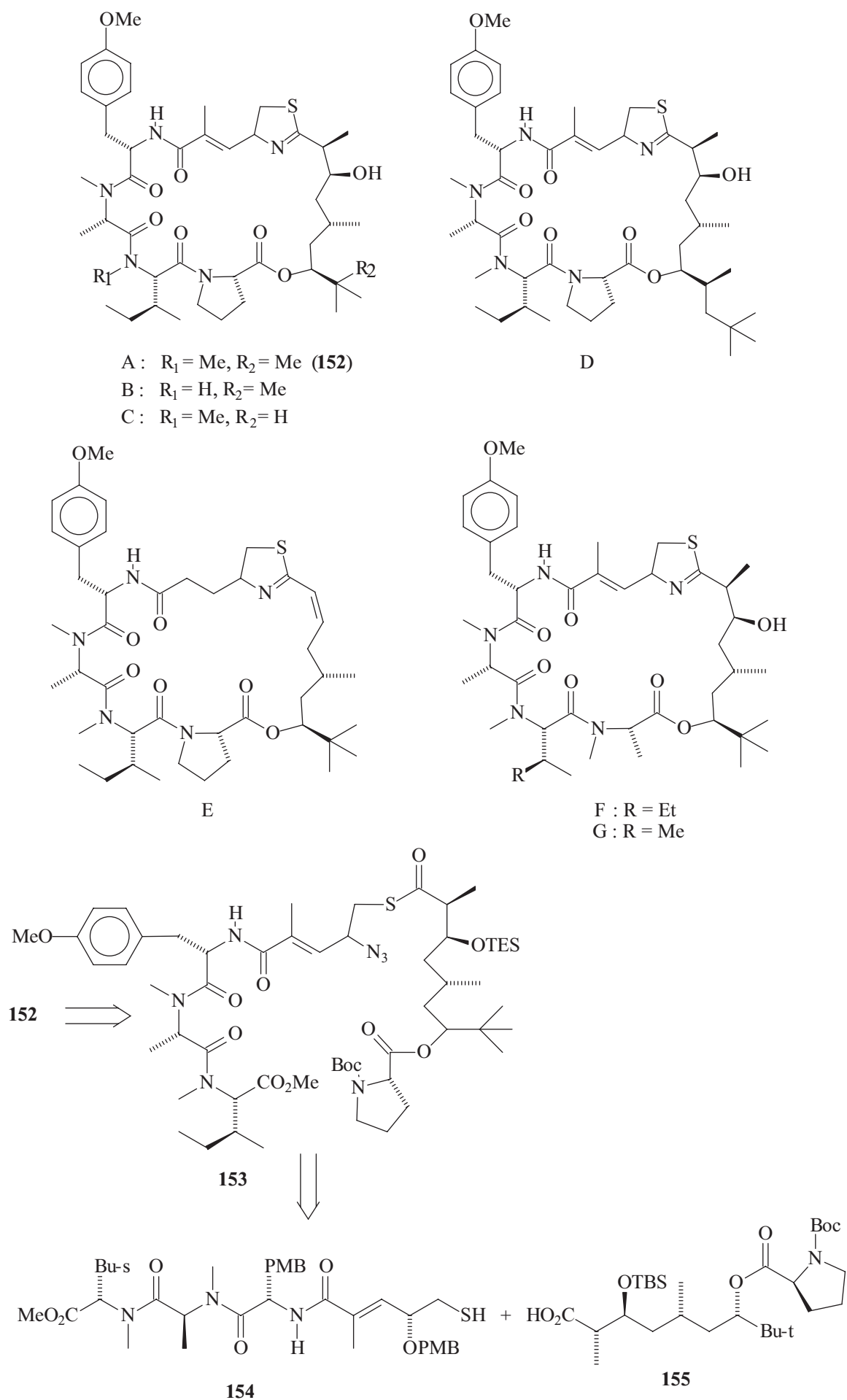
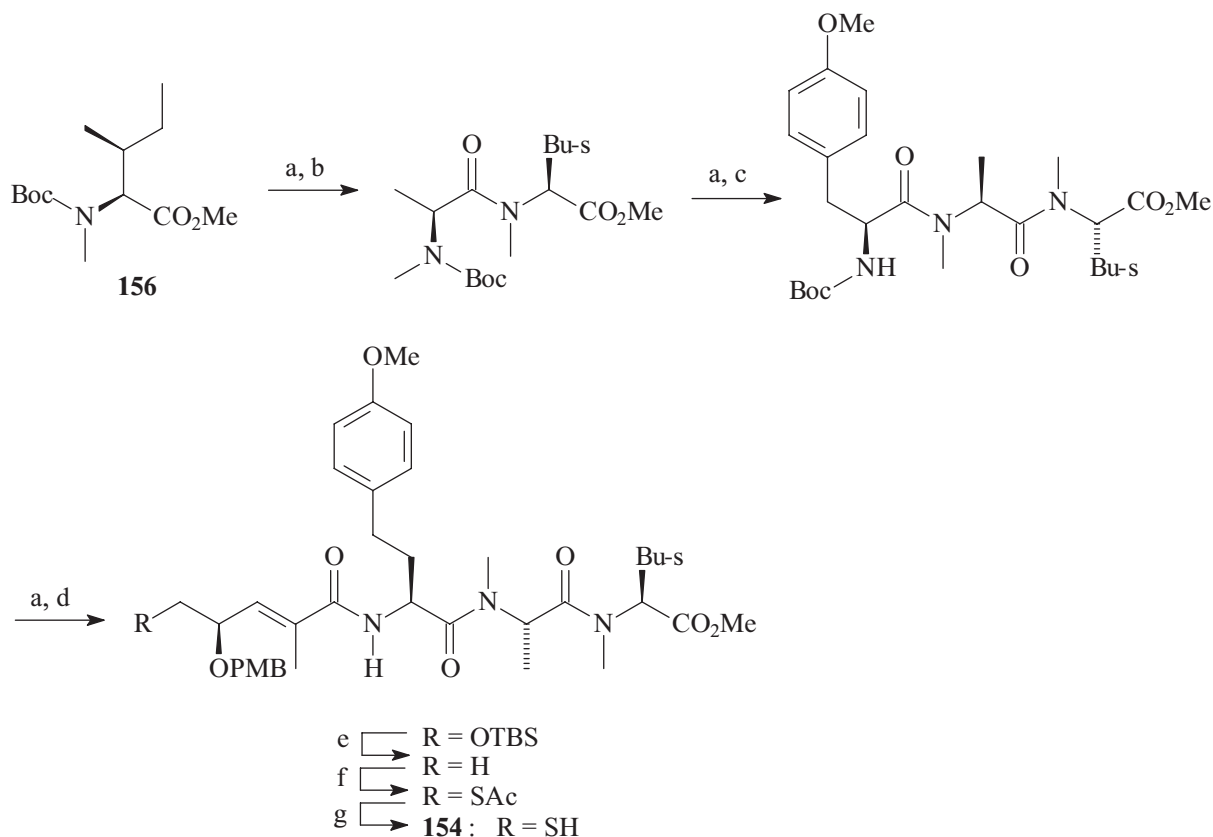


Схема 39.



a)  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; b) PyAOP, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Boc-*N*-Me-Ala-OH (**157**) (79%);

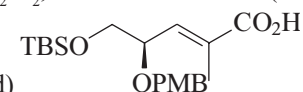
c) PyAOP, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , Boc-*O*-Me-Tyr-OH (**158**) (95%); d)  (**159**), PyAOP, Et<sub>3</sub>N, DMF (76%); e) HF·Py, THF (96%); f) DIAD, PPh<sub>3</sub>, AcSH (85%); g) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 0°C.

Схема 40.

эфир **138**, переведенный в насыщенный альдегид **139**. Обработкой последнего 1-(триметилсилилокси)-1-метокси-2-метил-1-пропеном (**142**) в присутствии борана **141** получено гидрокси-производное **140** в виде единственного стереоизомера, ацилированное хлорангидридом *L*-аланина (Схема 36).

Конвергентный синтез синтона **135** осуществлен реакцией катализируемого 2-бром-1-этилтетрафторборатом пиридиния (ВЕР) сочетания соединений **145** и **148**, доступных соответственно из непердельного аминоконида **143** с использованием приводящей в основном к необходимому анти-продукту **144** асимметрической аза-Кляйзеновской перегруппировки, и тиоалкилированием производного серина **149** агентом **146** с последующим формированием тиазольного кольца в соединении **147** при катализе Pd<sup>0</sup> (Схема 37).

Катализируемое взаимодействие синтонов **134** и **135** приводило к образованию ациклического предшественника **150**, макролактаимизация которого и эимеризация 14*R*-асимметрического центра завершили синтез галипептина *A* (**133**) (Схема 38).

## 10. Синтез противоопухолевого агента апротоксина *A*

К группе макролидов, содержащих в основной цепи тиазолиновое кольцо, лактоную и четыре лактамные функции, относятся апротоксины *A* (**152**), В-*G*, выделенные из морских цианобактерий *Lyngbya sp.*<sup>[78]</sup> и обладающие цитотоксичностью *in vitro* против различных опухолевых клеток человека и животных.<sup>[79]</sup>

В литературе<sup>[30,80-82]</sup> представлены синтезы только апротоксина *A* (**152**), один из которых<sup>[81]</sup> основан на макролактаимизации ациклического предшественника **153**, доступного при сочетании двух блок-синтонов **154** и **155** (Схема 39).

Соединение **154** представляет из себя тетрапептид, полученный инициируемым с помощью гексафторфосфата (7-азабензотриазол-1-илокси)трипирролидинфосфония (PyAOP) сочетанием производных изолейцина (**156**), аланина (**157**), тирозина (**158**) и цистеина (**159**)<sup>[82]</sup> (Схема 40).

Синтон **155** получен из оптически активного непердельного спирта **160** – продукта асимметрической

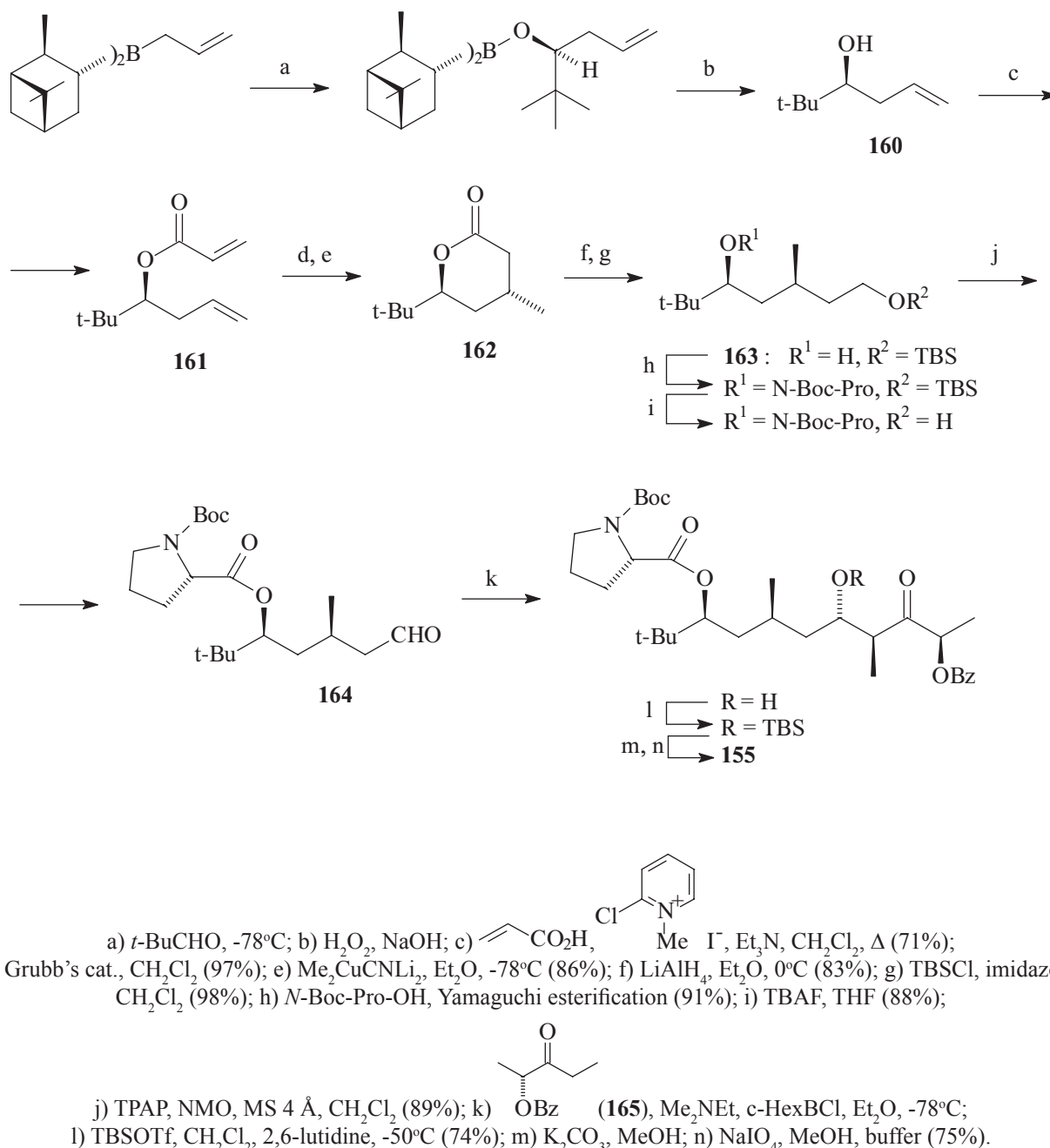


Схема 41.

конденсации изокамфеилаллилборана с трет-амиловым альдегидом по Брауну. Ацилирование соединения **160** акриловой кислотой, метатезис полученного диена **161** на катализаторе Граббса и сопряженное присоединение метилкупратного реагента позволили стереоселективно ввести метильную группу в соединение **162**. Синтез синтона **155** был завершён последовательностью следующих реакций: гидридное восстановление лактона **162**, этерификация хемоселективно защищенного диола **163** *L*-пролином по Ямагучи и селективная альдольная конденсация альдегида **164** с бензоилоксикетоном (**165**), приводящая исключительно к продукту *анти*-присоединения<sup>[81]</sup> (Схема 41).

Образование тиоэфирной связи при взаимодействии блоков **154** и **155** приводит к образованию

ациклического предшественника апротоксина *A* – соединения **153**, циклизация которого проведена при катализе RuAOP (Схема 42).

Таким образом, в представленном обзоре рассмотрены синтезы десяти групп серо- и азотсодержащих макроциклических лактамов и лактонов, обладающих антибиотической (тиазинотриеномицин *E*, туггацины *A* и *B*, гризевирин), противовоспалительной (галипептин *A*), противораковой (склеритодермин *A*) и противоопухолевой (спирухостатин *A*, депсипептид *FK228*, лейнамицин и апротоксин *A*) активностью, а также действием ингибитора деацетилазы гистонов (HDAC) (ларгазол) и иммунодепрессанта (патеамин) с использованием на ключевой стадии циклизации реакций макролактонизации и макролактамизации.

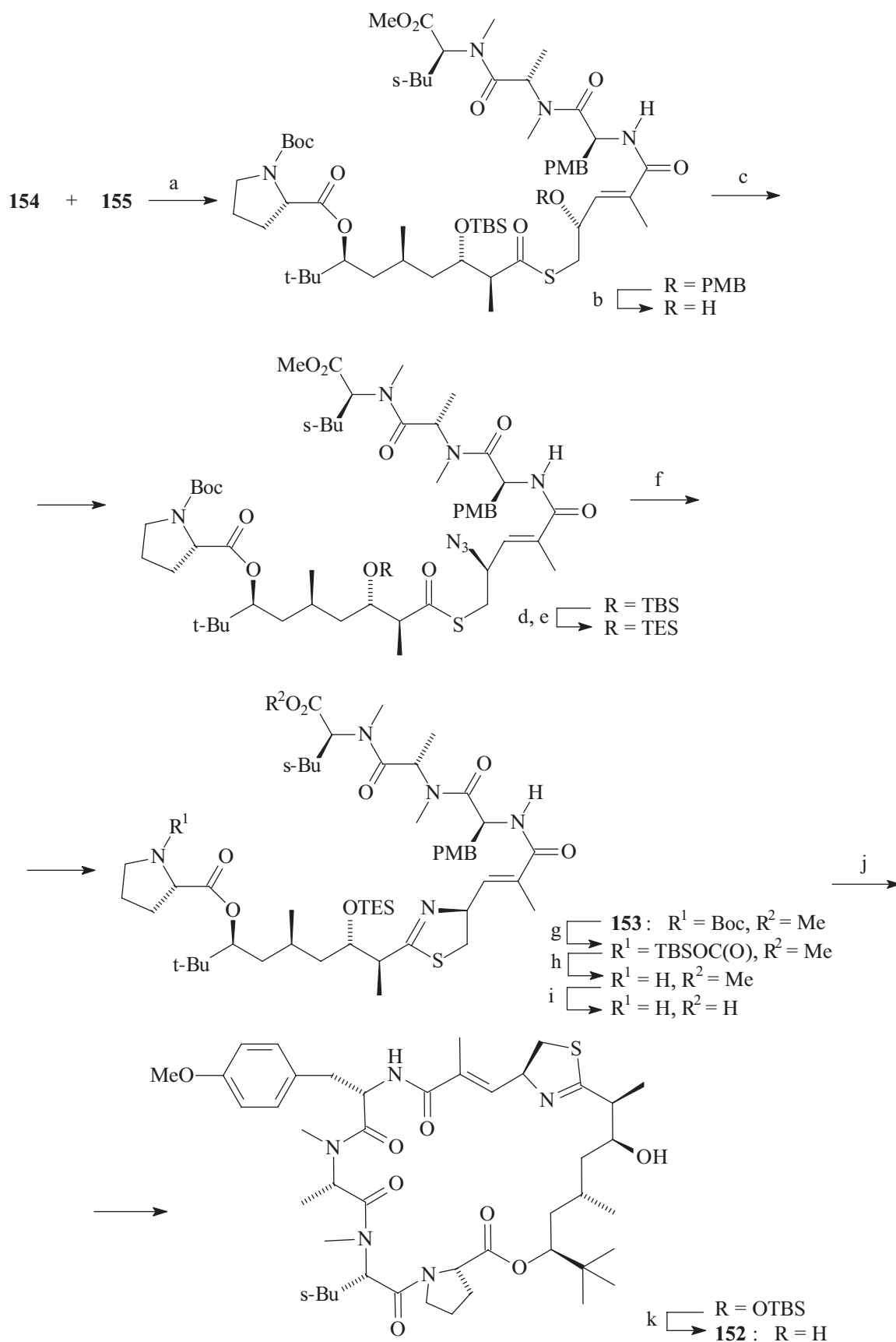


Схема 42.



## Список литературы

## References

- Hosokawa N., Naganawa H., Iinuma H., Hamada M., Takeuchi T. *J. Antibiot.* **1995**, *48*, 471-478.
- Hosokawa N., Naganawa H., Hamada M., Iinuma H., Takeuchi T. *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 886-894.
- Smith A.B., Wan Z. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1491-1494.
- Smith A.B., Wan Z. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3738-3753.
- Pospisil J., Marko I.E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5983-5986.
- Masuoka Y., Nagai A., Shin-ya K., Furihata K., Nagai K., Suzuki K., Hayakawa Y., Seto H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 41-44.
- Ueda H., Nakajima H., Hori Y., Fujita T., Nishimura M., Goto T., Okuhara M. *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 301-310.
- Shigematsu N., Ueda H., Takase S., Tanaka H., Yamamoto K., Tada T. *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 311-314.
- Ueda H., Manda T., Matsumoto S., Mukumoto S., Nishigaki F., Kawamura I., Shimomura K. *J. Antibiot.* **1994**, *47*, 315-323.
- Takizawa T., Watanabe K., Narita K., Kudo K., Oguchi T., Abe H., Katoh T. *Heterocycles* **2008**, *76*, 275-290.
- Yurek-George A., Habens F., Brimmell M., Packham G., Ganesan A. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1030-1031.
- Calandra N.A., Cheng Y.L., Kocak K.A., Miller J.S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1971-1974.
- Fehrentz J.-A., Castro B. *Synthesis* **1983**, 676-678.
- Blakemore P.R., Cole W.J., Kocienski P.J., Morley A. *Synlett.* **1998**, 26-28.
- Hoffmann R.W., Mas G., Brandl T. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3455-3464.
- Shiina I., Kubota M., Oshiumi H., Hashizume M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1822-1830.
- Chen Y., Gambs C., Abe Y., Wentworth P., Jr., Janda K. D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 8902-8905.
- Greshock T.J., Johns D.M., Noguchi Y., Williams R.M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 613-616.
- Yurek-George A., Cecil A. R. L., Mo A. H. K., Wen S., Rogers H., Habens F., Maeda S., Yoshida M., Packham G., Ganesan A. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5720-5726.
- Li K. W., Wu J., Xing W., Simon J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7237-7238.
- Wen S., Packham G., Ganesan A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9353-9361.
- Greshock T.J., Johns D.M., Noguchi Y., Williams R.M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 613-616.
- Matsumura K., Hashiguchi S., Ikariya T., Noyori R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8738-8739.
- Mitsunobu O. *Synthesis* **1981**, 1-28.
- Steinmetz H., Irschik H., Kunze B., Reichenbach H., Hofle G., Jansen R. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5822-5832.
- Bock M., Buntin K., Muller R., Kirschning A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2308-2311.
- Bock M., Dehn R., Kirschning A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 9134-9137.
- Nagao Y., Hagiwara Y., Kumagai T., Ochiai M., Inoue T., Hashimoto K., Fujita E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2391-2393.
- Evans D.A., Bartroli J., Shih T.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2127-2129.
- Doi T., Numajiri Y., Munakata A., Takahashi T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 531-534.
- Nogradi M. *Stereoselektivnyy Sintez [Stereoselective Synthesis]*. Moskva: Mir, **1989**. 408 p. (in Russ.).
- Wipf P., Graham T.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15346-15347.
- Hara M., Asano K., Kawamoto I., Takiguchi T., Katsumata S., Takahashi K., Nakano H. *J. Antibiot.* **1989**, *42*, 1768-1774.
- Kanda Y., Ashizawa T., Kakita S., Takahashi Y., Kono M., Yoshida M., Saitoh Y., Okabe M. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1330-1332.
- Kanda Y., Ashizawa T., Saitoh Y., Saito H., Gomi K., Okabe M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, *8*, 909-912.
- Kanda Y., Fukuyama T. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8451-8452.
- Seebach D., Naef R. *Helv. Chim. Acta.* **1981**, *64*, 2704-2708.
- Mukaiyama T., Uchiro H., Shiina I., Kobayashi S. *Chem. Lett.* **1990**, *19*, 1019-1022.
- Takai K., Nitta K., Utimoto K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7408-7410.
- Schmidt U., Gleich P., Griesser H., Utz R. *Synthesis* **1986**, 992-998.
- Yamada H., Takahashi T., Kanda Y., Saiton Y., Fukuyama T. *Heterocycles* **1996**, *43*, 267-270.
- Kuligowski C., Bezzenine-Lafollee S., Chaume G., Mahuteau J., Barriere J.-C., Bacque E., Pancrazi A., Ardisson J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4565-4568.
- Marcantoni E., Massaccesi M., Petrini M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4553-4559.
- Ghosh A. K., Lei H. *Synthesis* **2002**, 371-374.
- Ghosh A. K., Lei H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4779-4781.
- Butera J., Rini J., Helquist P. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 3676-3678.
- Moreau X., Campagne J.-M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5346-5350.
- Amaral M.J.S.A., Macedo M.A., Oliveira M.I.A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I.* **1977**, 205-206.
- Taori K., Paul V. J., Luesch H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1806-1087.
- Souto J.A., Vaz E., Lepore I., Poppler A.-C., Franci G., Alvarez R., Altucci L., de Lera A.R. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 4654-4667.
- Ying Y., Taori K., Kim H., Hong J., Luesch H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8455-8459.
- Bowers A., West N., Taunton J., Schreiber S.L., Bradner J.E., Williams R.M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11219-11222.
- Bowers A.A., Greshock T.J., West N., Estiu G., Schreiber S.L., Wiest O., Williams R.M., Bradner J.E. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2900-2905.
- Nasveschuk C.G., Ungermannova D., Liu X., Phillips A.J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3595-3598.
- Ying Y., Liu Y., Byeon S. R., Kim H., Luesch H., Hong J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4021-4024.
- Bowers A.A., West N., Newkirk T.L., Troutman-Youngman A.E., Schreiber S.L., Wiest O., Bradner J.E., Williams R.M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1301-1304.
- Zeng X., Yin B., Hu Z., Liao C., Liu J., Li S., Li Z., Nicklaus M.C., Zhou G., Jiang S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1368-1371.
- Ghosh A. K., Kulkarni S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3907-3909.
- Dyke J. M., Levita G., Morris A., Ogden J.S., Dias A.A., Algarra M., Santos J.P., Costa M.L., Rodrigues P., Barros M.T. *J. Phys. Chem A.* **2004**, *108*, 5299-5307.
- You S.-Li, Razavi H., Kelly J.W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 83-85.
- Remuiñán M.J., Pattenden G. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7367-7371.
- Romo D., Rzasz R.M., Shea H.A., Park K., Langenhan J.M., Sun L., Akhiezer A., Liu J.O. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 12237-12254.
- Rzasz R.M., Shea H.A., Romo D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 591-592.
- Romo D., Choi N.S., Li S., Buchler I., Shi Z., Liu J.O. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10582-10588.
- Hassner A., Stumer C. *Organic Syntheses Based on Name Reactions and Unnamed Reactions*. Great Britain: Pergamon, **1994**. 453 p.

66. Schmidt E.W., Raventos-Suarez C., Bifano M., Menendez A.T., Fairchild C.R., Faulkner D.J. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 475-478.
67. Sellanes D., Campot F., Nunez I., Lin G., Esposito P., Dematteis S., Saldana J., Dominguez L., Manta E., Serra G. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5384-5395.
68. Liu S., Cui Y.-M., Nan F.-J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3765-3768.
69. Sellanes D., Manta E., Serra G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 1827-1830.
70. Wasserman H.H., Ho W.-B. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4364-4366.
71. Mitsunobu O., Yamada M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, *40*, 2380-2382.
72. Wipf P., Miller C.P., Venkatraman S., Fritch P.C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6395-6398.
73. Nicolaou K.C., Schlawe D., Kim D.W., Longbottom D.A., de Noronha R.G., Lizos D.E., Manam R.R., Faulkner D.J. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 6197-6211.
74. Randazzo A., Bifulco G., Giannini C., Bucci M., Debitus C., Cirino G., Gomez-Paloma L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10870-10876.
75. Yu S., Pan X., Ma D. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 6572-6584.
76. Nicolaou K.C., Kim D.W., Schlawe D., Lizos D.E., de Noronha R.G., Longbottom D.A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4925-4929.
77. Brown H.C., Jadhav P.K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2092-2093.
78. Tidgewell K., Engene N., Byrum T., Media J., Doi T., Valeriote F.A., Gerwick W.H. *ChemBioChem.* **2010**, *11*, 1458-1466.
79. Luesch H., Yoshida W.Y., Moore R.E., Paul V.J., Corbett T.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5418-5423.
80. Numajiri Y., Takahashi T., Doi T. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 111-125.
81. Chen J., Forsyth C.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8734-8735.
82. Ma D., Zou B., Cai G., Hu X., Liu J.O. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7615-7626.

Received 15.03.2012

Accepted 04.09.2012