

УДК 557.1

Возможные механизмы образования оксетана в биосинтезе таксола*

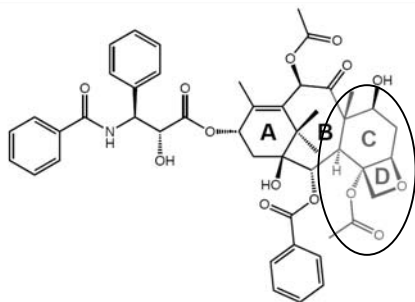
Дан Вилленберг, Дин Дж. Тангилло

Университет штата Калифорния в Дэвисе, Химический факультет. One Shields Avenue, Davis, California, 95616, USA, E-mail tantillo@chem.ucdavis.edu

Введение

С момента появления первых публикаций о таксоле [1] это соединение стало очень популярным объектом исследований благодаря его необычной структуре и успешному применению в качестве терапевтического средства против раковых заболеваний различной природы. За период более 40 лет выполнено огромное число работ, посвященных изучению строения таксола [2], его биосинтезу [3], лабораторным синтезам [4–6], промышленному производству [7, 8] и биологической активности [9], но, как это ни удивительно, молекула таксола все еще таит в себе много секретов.

Особый интерес представляет биосинтез кольца D в таксоле **1**.



1 Таксол

Кольцо D представляет собой оксетановый цикл или его близкий аналог. При изучении соотношений «структура—свойство» было установлено, что этот цикл необходим для связывания с микротрубочками в клетках [10]. Фермент, который катализирует образование этого цикла в живой природе, по-прежнему остается тайной, а создание кольца D часто является главной трудностью в химическом синтезе таксола в лаборатории [11]. В нескольких исследовательских группах были сформулированы приемлемые с химической точки зрения гипотезы о механизмах биосинтеза подструктуры, содержащей оксетаниловый сложный эфир [12–14], но еще предстоит выяснить, насколько справедливы эти гипотезы [15].

Мы надеемся, что результаты представленного здесь теоретического исследования составят хороший фундамент для дальнейших теоретических и экспериментальных работ в этой области.

Методы исследования

Геометрия исследованных нами структур, содержащих оксетановый цикл, была оптимизирована для условий газовой фазы с применением комплекса программ Gaussian 03 [16] (рисунки выполнены с помощью программы Ball & Stick 4.0a12 [17]). При этом применялись либо трехпараметровый гибридный функционал Бекке в сочетании с корреляционным функционалом Ли, Янга и Парра [18–21], либо теория возмущений второго порядка Мёллера—Плессе [22], или однопараметровый функционал Бароне и Адамо в сочетании с модификацией Пердью и Вонга для учета обменной корреляции и с корреляционным функционалом Perdew—Wang 91 [23]; во всех случаях использовались базисы 6-31+G(d,p). Эти расчетные методы далее обозначаются как B3LYP/6-31+G(d,p), MP2/6-31+G(d,p) и mPW1PW91/6-31+G(d,p), соответственно. Метод Хартри—Фока с базисом 6-31G(d) [24] (обозначаемый далее как HF/6-31G(d)) использовался для воспроизведения геометрии структур по Свинделлу и Франклу [25]. Исследуемые структуры, помеченные одним индексом, например X, соответствуют минимумам на ППЭ, а структуры, помеченные двумя индексами, например TSXtoY, соответствуют седловым точкам первого порядка, т.е. переходным состояниям, соединяющим минимумы X и Y. Если при анализе молекулярных колебаний в стационарных точках возникали сомнения относительно природы мнимой частоты, сопряжение седловых точек с минимумами подтверждалось построением внутренней координаты реакции [25, 26].

В расчет структур вводились поправки на энергию нулевых колебаний (масштабирующий множитель не использовался).

Результаты и их обсуждение

Мы начали работу с рассмотрения предложенных в литературе гипотез о механизмах, которые пригодны для изучения структур с оксетановым циклом с помощью квантовохимических расчетов. На рис. 1 представлены три использованные нами возможные схемы, включающие эпоксидный эфир в качестве предшественника оксетана. Модельная система, которую мы использовали в наших расчетах, содержала углеродный скелет

* Перевод с английского докт. хим. наук Ю.А. Устынюка.

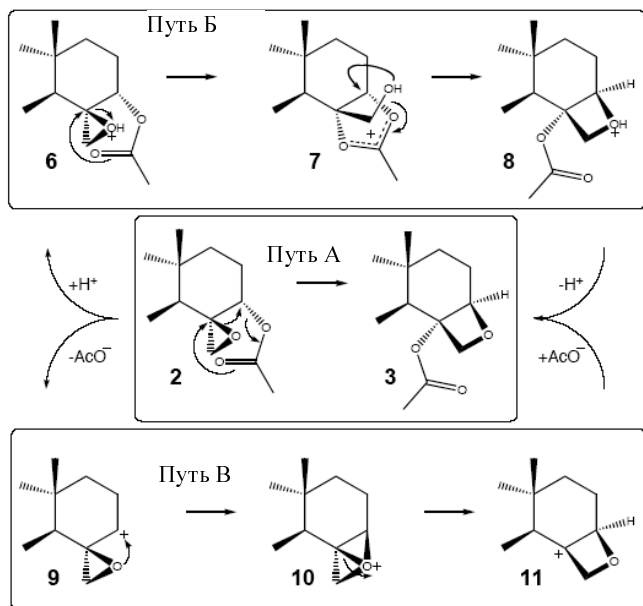


Рис. 1. Три изученных реакционных пути образования оксетанового цикла.

Путь А — нейтральный, концентный; путь Б — ступенчатый, катализируемый кислотой; путь В — диссоциативный

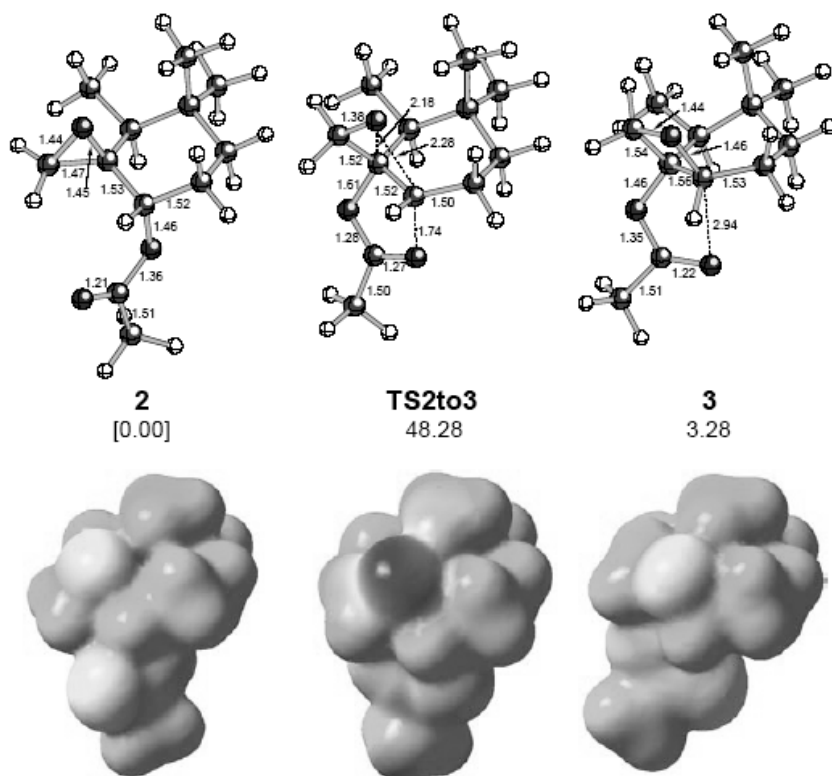


Рис. 2. Верхний ряд — геометрические и энергетические параметры нейтрального сложного эпоксиэфира 2, перегруппивающегося в оксетаниловый сложный эфир 3 через переходное состояние TS2to3 (реакционный путь А). Нижний ряд — поверхности электростатического потенциала примерно для той же ориентации.

Межатомные расстояния здесь и на следующих рисунках указаны в Å, энергия — в ккал/моль. Геометрия рассчитана методом B3LYP/6-31+G(d,p); значения энергии рассчитаны относительно 2

циклов С и D таксола, а в положения, где цикл В присоединяется к циклу С, были введены метильные группы (см. формулу 1). Эта система выделена на формуле 1.

Путь А, не включающий заряженных интермедиатов

Незаряженный эпоксиэфир 2 (путь А на рис. 1) может претерпевать перегруппировку в одну стадию (т.е. концертную) в желаемый продукт 3 с оксетановым циклом (рис. 2). В структуре переходного состояния TS2to3 длины разрывающейся (2,18 Å) и образующейся (2,28 Å) С—О связей различаются только на 0,10 Å у мигрирующего атома кислорода, а в мигрирующей сложноэфирной группе разность длин связей составляет 0,13 Å (1,74 Å — разрывающаяся связь С—О и 1,61 Å — образующаяся С—О связь).

Такая структура указывает на то, что перегруппировка является не только синхронным процессом, но и осуществляется по концертному механизму. Активационный барьер этой перегруппировки составляет 48,28 ккал/моль, что неудивительно, если принять во внимание условия расчета (газовая фаза) и значительное разделение зарядов в переходном состоянии, которое можно рассматривать как состоящее из двух фрагментов — алкоксидного аниона и диоксакарбениевого катиона.

Поверхности электростатического потенциала (см. рис. 2) указывают на такую структуру: заряды в переходном состоянии TS2to3 разделены в большей степени, чем в исходном соединении 2 и продукте перегруппировки 3. Из этого можно сделать вывод, что фермент, способный катализировать такой процесс, должен селективно стабилизировать разделение зарядов, чтобы существенно понизить барьер реакции [27].

Отметим, что эта реакция аналогична диотропным перегруппировкам, описанным Ритцем, в которых две группы мигрируют одна за другой в концертном процессе. Однако в этом случае одна из групп (ацетатная) в исходном соединении и конечном продукте использует для связывания с углеродным скелетом разные атомы, и поэтому ее следует рассматривать скорее как гибридные [1,2] и [2,3] сигма-тропные сдвиги, чем последовательность двух [1,n] сдвигов.

Попытки локализовать в расчете цвиттерионный диоксакарбениево-алкоксидный интермедиат 4 (рис. 3) — интермедиат такого типа, который можно ожидать при поэтапной перегруппировке в нейтральной системе, — оказались безуспешными. Исходные структуры при таких попытках в ходе оптимизации неизменно перегруппировывались в 2, 3 или в ортоэфир 5. Ортоэфир 5 лежит на 3,4 ккал/моль выше по энергии, чем 2, что делает его по энергии эквивалентным 3. Можно представить себе активный центр фермента, катализирующего процесс, протекающий по механизму А, который подавляет об-

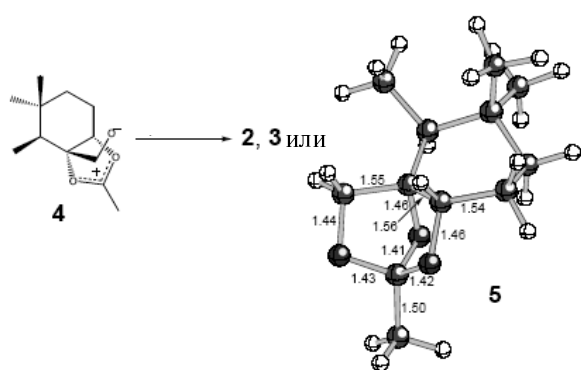


Рис. 3. Попытка геометрической оптимизации интермедиата **4** приводит к **2, 3** или сложному ортоэфиру **5**.

Расчет методом (B3LYP/6-31+G(d,p))

образование ортоэфира, используя различные геометрические требования для перехода **2** к **3** или **5** [28].

Попутно отметим, что Джинер и Фаралдос изучали вопрос о том, могут ли ортоэфиры типа **5**, эпоксиэфи-

ры типа **2** и оксетаниловые эфиры **3** в таксоле и сходных молекулах выступать в роли скрытых электрофилов в биологических системах. Они высказали мысль о том, что эти напряженные и высокорекционноспособные соединения в биологических условиях могут перегруппировываться и реагировать с белками, образуя ковалентные связи лиганд—фермент в ситуациях, не связанных с образованием комплексов таксола с микротрубочками. Установлено, что микротрубочки связывают таксол за счет нековалентных взаимодействий.

Путь Б, протекающий через протонированное состояние

Добавление протона в структуру **2** приводит к переходу отconcertной перегруппировки, протекающей по схеме А, к поэтапному процессу (путь Б на рис. 1), при этом существенно увеличивается стабильность интермедиата **4**. Образующийся в качестве интермедиата диоксакарбениевый ион **7** (рис. 4) обладает самой низкой энергией из всех структур, которые нам удалось локализовать при изучении реакционного пути Б. Превращение **6** в **7** протекает безбарьерно

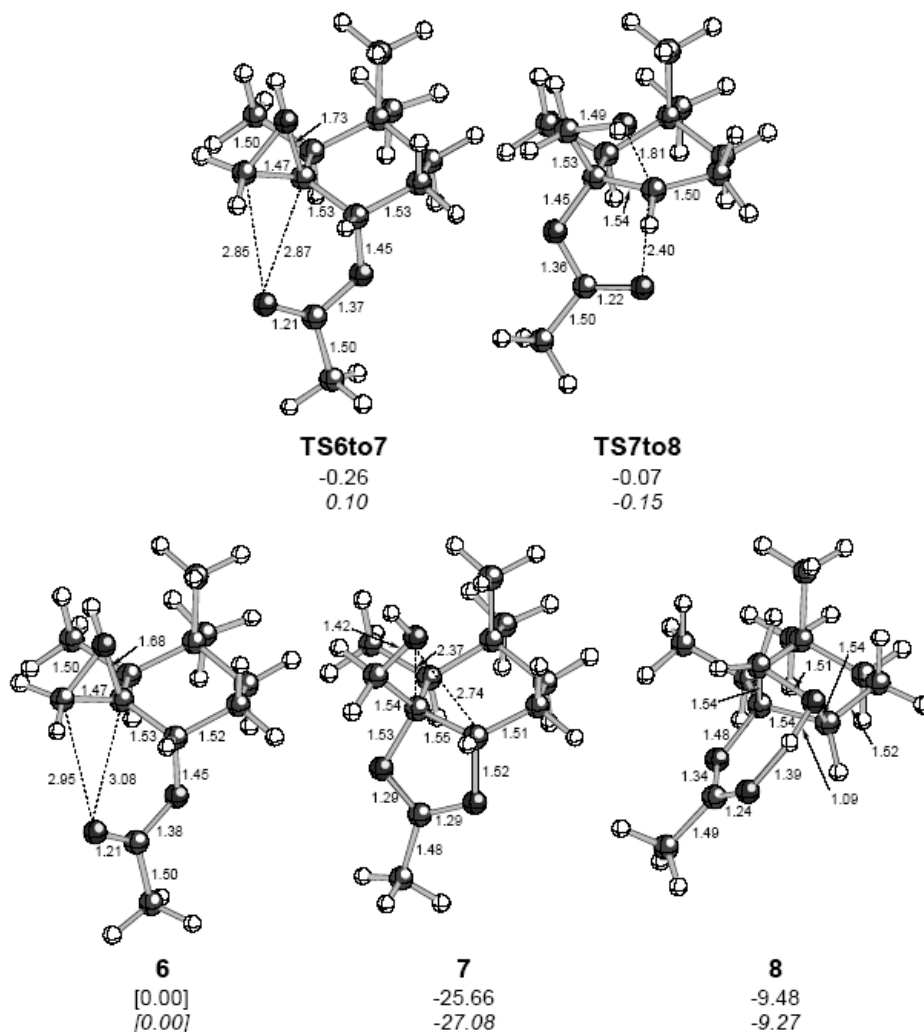


Рис. 4. Геометрические и энергетические параметры эпоксиониевого иона **6**, перегруппировывающегося в диоксакарбениевый ион **7** (интермедиат) и затем в оксетаниевый ион **8**, и переходных состояний TS6to7, TS7to8.

Геометрия рассчитана методом B3LYP/6-31+G(d,p). Значения энергии (относительно **6**) рассчитаны с учетом поправки на энергию нулевых колебаний и без учета поправки к урсиву

(рассчитанный барьер составляет $-0,26$ ккал/моль при учете поправки на энергию нулевых колебаний и $0,1$ ккал/моль без учета этой поправки), что согласуется с малыми различиями в геометрии между эпоксиониевым ионом **6** и переходным состоянием **TS6to7**: разрывающаяся связь С—О удлинится только на $0,05$ Å (от $1,68$ до $1,73$ Å) и атом кислорода эфирной группы приближается всего на $0,19$ Å (от $3,06$ до $2,87$ Å) к более электрофильному углероду в эпоксидном кольце. Малые изменения в энергии и геометрии при переходе от **6** к **TS6to7** позволяют характеризовать **TS6to7** как очень раннее переходное состояние. Если переместить протон на другую сторону эпоксидного кольца, то получаются аналогичные структуры, энергии которых лежат несколько выше (порядка на $0,5$ ккал/моль).

Переход от **7** к **8** связан с преодолением значительного барьера ($25,6$ ккал/моль и $26,9$ ккал/моль без учета поправки на энергию нулевых колебаний). При катализе этой реакции ферментом преодоление такого барьера вполне возможно, и вероятно при биосинтезе удастся можно избежать образования побочных продуктов из интермедиата **7**.

Один из способов селективной стабилизации **TS7to8**, может заключаться во введении в активный центр донора водородной связи, располагаемого около атома кислорода разрывающейся связи С—О. Отметим, что в структуре **8** формируется внутримолекулярная водородная связь, которая способствует стабилизации оксетаниевого иона, но она не стабилизирует переходное состояние для его образования. Ротамер **8**, в котором сложноэфирная группа повернута так, что эта водородная связь разрывается, лежит по энергии на $13,0$ ккал/моль выше, чем **8**, хотя энергия таких взаимодействий почти наверняка переоценивается в расчетах для газофазных условий.

Диссоциативный путь (путь В)

Путь В, предложенный Свинделлом [12], включает в качестве интермедиата необычный оксабициклобутониевый ион **10** (см. рис. 1 и рис. 5). Поскольку эта структура весьма необычна, мы сочли необходимым исследовать путь В несколькими теоретическими методами. Стационарные точки для **10**, **TS10to11** и **11** были локализованы в расчетах всеми тремя использованными методами (B3LYP, mPW1PW91 и MP2 во всех

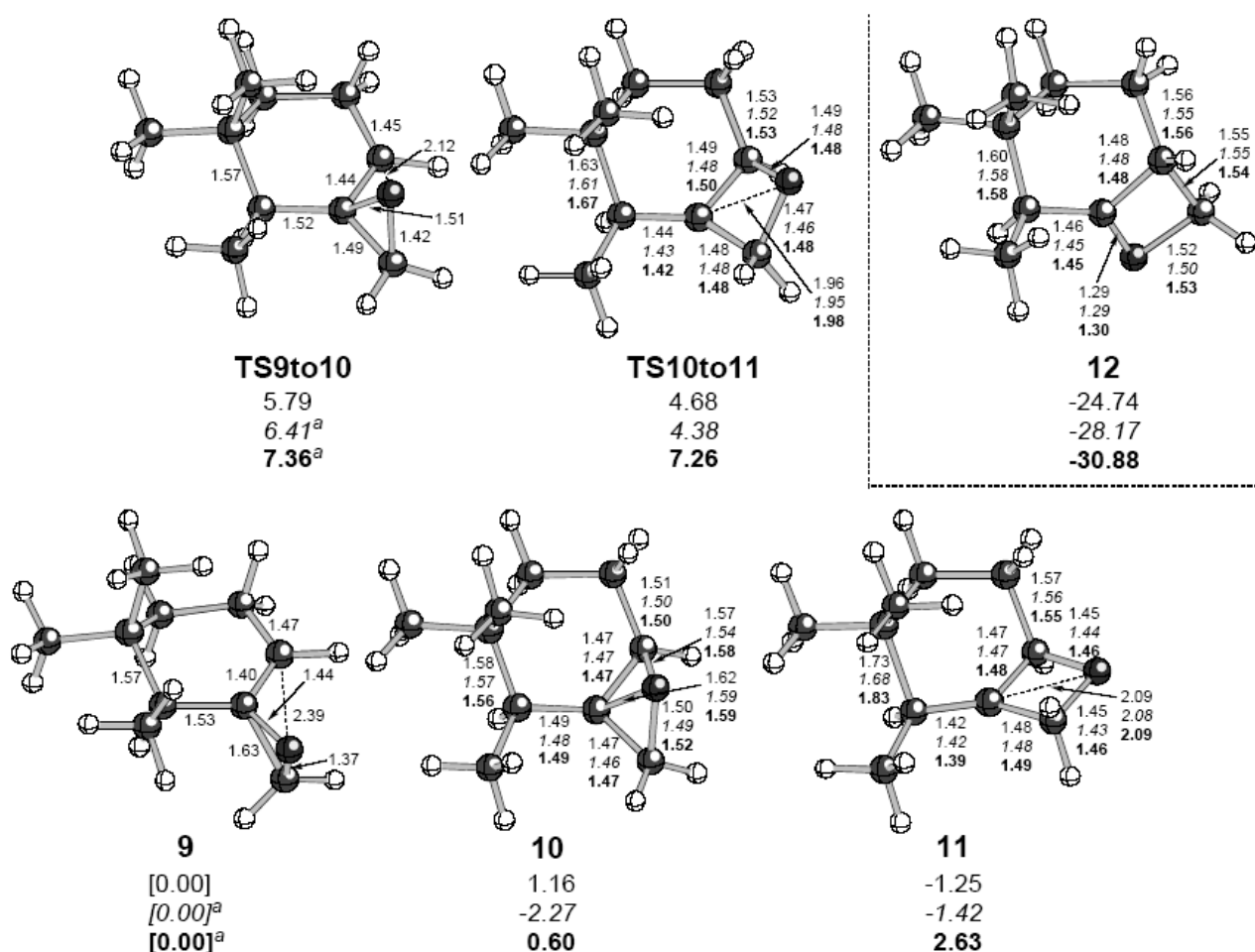


Рис. 5. Геометрические и энергетические параметры исходной эпоксиструктуры **9**, интермедиата **10** и конечной структуры с оксетановым циклом **11**, а также возможного интермедиата **12** (реакционный путь В).

Геометрия рассчитана методом B3LYP/6-31+G(d,p). Значения энергии (относительно **9**) рассчитаны тремя методами: B3LYP/6-31+G(d,p) с поправкой на энергию нулевых колебаний, mPW1PW91/6-31+G(d,p) без поправки (курсив) и MP2/6-31+G(d,p) без поправки (жирный шрифт); индексом ^a отмечена энергия, рассчитанная для единичных структур без оптимизации геометрии, вычисленной методом B3LYP/6-31+G(d,p).

случаях с базисными наборами 6-31+G(d,p)). Стационарные точки для **9** и **TS9to10** мы смогли локализовать только методом B3LYP/6-31+G(d,p). Все попытки локализовать эти структуры с помощью методов mPW1PW91 и MP2 приводили либо к **10**, либо к **12** (очевидный тупик с точки зрения биосинтеза таксола), хотя при использовании геометрии, оптимизированной методом B3LYP/6-31+G(d,p), удается получить разумные оценки энергии структур **9** и **TS9to10** (см. рис. 5).

Следует отметить, что Свинделл нашел свидетельства в пользу образования интермедиатов, напоминающих по строению структуру **12**, в аналогичных системах при некоторых экспериментальных условиях и установил, что эта структура лежит по энергии на 24,8 ккал/моль ниже, чем **9**, что не удивительно. Энергетические и геометрические параметры, рассчитанные всеми тремя методами, согласуются в разумных пределах. Переход от **9** к **10** осуществляется с активационным барьером, значения которого лежат в пределах от 5,8 ккал/моль (B3LYP/6-31+G(d,p)) до 7,4 ккал/моль (MP2/6-31+G(d,p)) (расчет в единичной

точке без оптимизации). Интермедиат **10** весьма близок по энергии к **9** во всех случаях, разность энергий составляет от -2,3 ккал/моль (mPW1PW91/6-31+G(d,p)) до 1,2 ккал/моль (B3LYP/6-31+G(d,p)). Самая длинная из трех связей C—O в **10** та, которая разрывается в **TS10to11**, попадает в интервал от 1,59 Å (mPW1PW91/6-31+G(d,p)) и MP2/6-31+G(d,p)) до 1,62 Å (B3LYP/6-31+G(d,p)), что соответствует интервалу расстояний, которые можно ожидать для связи C—O в напряженных эпоксониевых ионах [29]. Энергия переходного состояния **TS10to11** составляет 4,68 ккал/моль (B3LYP/6-31+G(d,p)), 4,38 ккал/моль (mPW1PW91/6-31+G(d,p)) и 7,26 ккал/моль (MP2/6-31+G(d,p)) и она немного ниже, чем энергия **TS9to10** в каждом случае.

Структура **11** наиболее чувствительна к методам расчета высокого уровня. При использовании метода MP2 в **11** значительно сильнее проявляется гиперконъюгация со связью C—C циклогексанового кольца, чем при расчетах двумя другими методами: длина этой связи увеличивается от 1,68 Å (mPW1PW91/6-

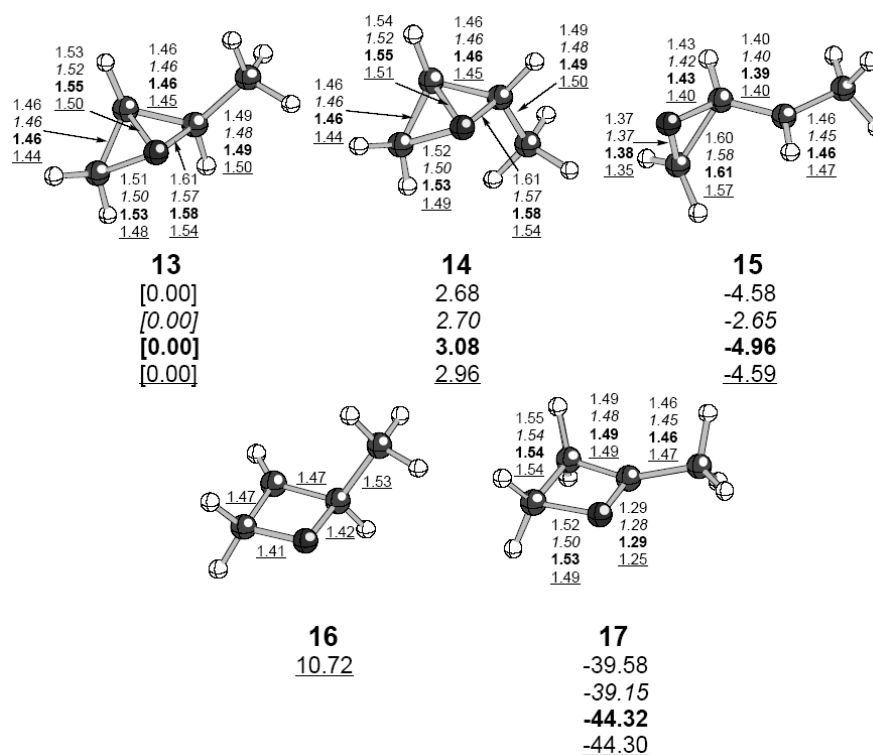
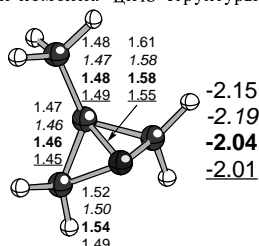


Рис. 6. Геометрические и энергетические параметры структур **13**–**17**.

Геометрия рассчитана методом B3LYP/6-31+G(d,p). Значения энергии (относительно **13**) рассчитаны с учетом поправки на энергию нулевых колебаний четырьмя методами: B3LYP/6-31+G(d,p), mPW1PW91/6-31+G(d,p) (курсив), MP2/6-31+G(d,p) (жирный шрифт), HF/6-31G(d) (значения подчеркнуты). Структура **16** найдена только в расчете методом HF/6-31G(d).

В структуре геометрического изомера, показанного на рис. 5, где метильная группа расположена у центрального атома углерода, наблюдается ожидаемое удлинение центральной связи C—O. Аналогичная структура, возникающая при перегруппировке таксола, могла бы представлять собой комбинацию структуры **13** и структуры, приведенной ниже:



31+G(d,p)) до 1,83 Å (MP2/6-31+G(d,p)). Для соседней связи C—C⁺ наблюдается та же тенденция: расчет методом MP2/6-31+G(d,p) дает оценку длины связи на 0,03 Å меньше, чем в расчетах по методам B3LYP/6-31+G(d,p) и mPW1PW91/6-31+G(d,p). В любом случае ион **11** подготовлен для атаки карбоксилат-анионом, которая ведет к продукту, напоминающему таксол. Возможно, что это будет тот же самый карбоксилат, который первоначально отщепляется при образовании **9**. Поскольку этот процесс протекает безбарьерно, нет сомнений в том, что такая перегруппировка может осуществляться, хотя для предотвращения конкурирующих перегруппировок и других побочных реакций (например через структуры, подобные **12**) [12], по-видимому, необходим фермент.

В работе Франкла и Свинделла [15] приведены экспериментальные и теоретические свидетельства в пользу протекания перегруппировки по пути типа В. В их модельной системе структуры (**13**–**16**) (рис. 6) сначала были оптимизированы методом HF/6-31G(d), а затем их энергии вычисляли путем единичных расчетов для этих геометрий методом MP2/6-31G(d).

Мы провели оптимизацию на более высоком уровне теории и с более широкими базами, при этом были получены те же геометрические параметры, что и найденные этими авторами. Исключение составляет структура вторичного катиона **16**, которая была локализована только в расчете HF/6-31G(d). Все попытки найти структуру **16** в расчетах другими методами в ходе оптимизации приводили к **17** (продукт, образу-

ющийся за счет 1,2-сдвига водорода). Это и не удивительно, если принять во внимание, что при расчете методом HF/6-31G(d) энергия системы **17** ниже на 55 ккал/моль, чем энергия **16**. Поскольку энергии, полученные этим методом, согласуются с энергиями, рассчитанными методами более высокого уровня (возможно вследствие случайной компенсации ошибок), различия в геометрии оказываются достаточно значительными, что приводит к различию в энергиях при расчетах в одной точке без оптимизации с использованием методов более высокого уровня.

Нас особенно интересовали структуры необычных карбокатионов [30–35] и их взаимосвязи с гетероатомными аналогами. Мы рассчитали структуры **18**, **19**, **20** — полных углеродных аналогов **9**, **10**, **11** (рис. 7).

Перегруппировка исходного α-циклопропильного катиона **18** в неклассический бициклобутоновый катион **19** отличается весьма малым барьером (4,3 ккал/моль с учетом поправки на энергию нулевых колебаний). Связи C—C в бициклобутоновом скелете следует рассматривать как длинные (1,58 и 1,64 Å) и даже очень длинные (1,86 Å). Структура **19** содержит мостиковую метиленовую группу в противоположность классическому катиону **20**. Но безбарьерный переход **19** в **20** высвобождает лишь около 1 ккал/моль (1,3 ккал/моль с учетом поправки). На этом уровне метода расчета полный процесс оказывается эндотермическим (2,4 ккал/моль с учетом поправки), но, как показывает расчет тем же методом, та же трансформа-

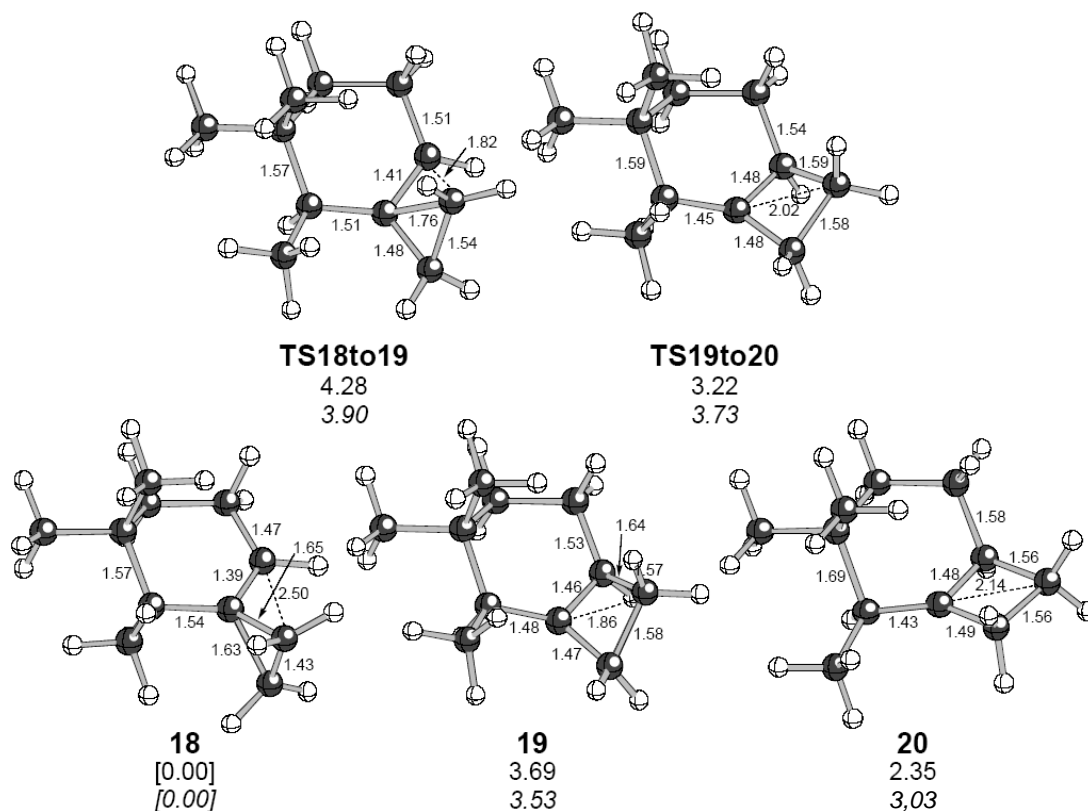


Рис. 7. Геометрические и энергетические параметры структур **18**, **19**, **20** и переходных состояний TS18to19 и TS19to20.

Геометрия рассчитана методом B3LYP/6-31+G(d,p). Значения энергии (относительно **18**) рассчитаны с учетом поправки на энергию нулевых колебаний и без учета поправки (курсив)

ция кислородного аналога (см. рис. 5) в целом экзотермична и связана с несколько более высокими энергетическими барьерами. Но в целом оба этих процесса сравнимы по энергии.

Заключение

В связи с тем, что представленные расчеты выполнены для условий газовой фазы, а фермент, катализирующий образование кольца D в таксоле, до сих пор не описан, мы не можем расчетным путем определить, какой из механизмов А, Б или В более предпочтителен и будет реализоваться в условиях живой природы. Однако можно определить, какие типы реакционной способности этих систем должен увеличивать фермент в каждом из трех путей. Например, для того чтобы процесс протекал по пути А, фермент должен создавать для субстрата такое окружение, которое бы значительно стабилизировало разделение зарядов в переходном состоянии TS2to3. Как только фермент, катализирующий образование кольца D, будет открыт, на основании анализа фермент-субстратных взаимодействий появится возможность сделать выбор между рассмотренными механизмами. Результаты наших расчетов, представленных в этой статье, создают хорошую начальную основу для дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wani M.C., Taylor H.L., Wall M.E., Coggon P., McPhail A.T. *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, v. 93, p. 2325–2327.
2. Mastropaolo D., Camerman A., Luo Y., Brayer G.D., Camerman N. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1995, v. 92, p. 6920–6924.
3. Croteau R., Ketchum R.E.B., Long R.M., Kaspera R., Wildung M.R. *Phytochem. Rev.*, 2006, v. 5, p. 75–97.
4. Holton R.A., Somoza C., Kim H.-B., Liang F., Biediger R.J., Boatman P.D., Shindo M., Smith C.C., Kim S., Nadizadeh H., Suzuki Y., Tao C., Vu P., Tang S., Zhang P., Murthi K.K., Gentile L.N., Liu J.H. *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, v. 116, p. 1597–1598.
5. Holton R.A., Kim H.-B., Somoza C., Liang F., Biediger R.J., Boatman P.D., Shindo M., Smith C.C., Kim S., Nadizadeh H., Suzuki Y., Tao C., Vu P., Tang S., Zhang P., Murthi K.K., Gentile L.N., Liu J.H. *Ibid.*, 1994, v. 116, p. 1599–1600.
6. Nicolaou K.C., Nantermet P.G., Ueno H., Guy R.K., Couladouros E.A., Sorensen E.J. *Ibid.*, 1995, v. 117, p. 624–633.
7. Tabata H. *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.*, 2004, v. 7, p. 1–23.
8. Wuts P.G.M. *Curr. Opin. Drug Disc. Devel.*, 1998, v. 1, p. 329–337.
9. Schiff P.B., Fant J., Horwitz S.B. *Nature*, 1979, v. 277, p. 665–667.
10. Wang M., Cornett B., Nettles J., Liotta D.C., Snyder J.P. *J. Org. Chem.*, 2000, v. 65, p. 1059–1068.
11. Paquette L.A., Lo H.Y. *Ibid.*, 2003, v. 68, p. 2282–2289.
12. Swindell C.S., Britcher S.F. *Ibid.*, 1986, v. 51, p. 793–797.
13. Guéritte-Voegelein F., Guénard D., Potier P. *J. Nat. Prod.*, 1987, v. 50, p. 9–18.
14. Hefnerl J., Rubenstein S.M., Ketchum R.E.B., Gibson D.M., Williams R.M., Croteau R. *Chem. Biol.*, 1996, v. 3, p. 479–489.
15. Francl M.M., Hansell G., Patel B.P., Swindell C.S. *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, v. 112, p. 3535–3539.
16. Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Montgomery J.A., Jr., Vreven T., Kudin K.N., Burant J.C., Millam J.M., Iyengar S.S., Tomasi J., Barone V., Mennucci B., Cossi M., Scalmani G., Rega N., Petersson G.A., Nakatsuji H., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Klene M., Li X., Knox J.E., Hratchian H.P., Cross J.B., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R.E., Yazyev O., Austin A.J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J.W., Ayala P.Y., Stefanov B.B., Liu G., Liashenko A., Piskorz P., Komaromi I., Martin R.L., Fox D.J., Keith T., Al-Laham M.A., Peng C.Y., Nanayakkara A., Challacombe M., Gill P.M.W., Johnson B., Chen W., Wong M.W., Gonzalez C., Pople J.A. *Gaussian 03, Revision B.04*; Pittsburgh PA: Gaussian, Inc., 2003.
17. Müller N., Falk A. Ball & Stick 4.0a12, Molecular Graphics Software for MacOS. Johannes Kepler University Linz, 2000.
18. Becke A.D. *J. Chem. Phys.*, 1993, v. 98, p. 5648–5652.
19. Stephens P.J., Devlin F.J., Chabalowski C.F., Frisch M.J. *J. Phys. Chem.*, 1994, v. 98, p. 11623–11627.
20. Lee C., Yang W., Parr R.G. *Phys. Rev. B*, 1988, v. 37, p. 785–789.
21. Becke A.D. *J. Chem. Phys.*, 1993, v. 98, p. 1372–1377.
22. Möller C., Plesset M.S. *Phys. Rev.*, 1934, v. 46, p. 618–622.
23. Adamo C., Barone V. *J. Chem. Phys.*, 1998, v. 108, p. 664–675.
24. Hahriharan P.C., Pople J.A. *Theor. Chim. Acro.*, 1973, v. 28, p. 213–222.
25. Gonzalez C., Schlegel H.B. *J. Phys. Chem.*, 1990, v. 94, p. 5523–5527.
26. Fukui K. *Acc. Chem. Res.*, 1981, v. 14, p. 363–368.
27. Reetz M.T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1972, v. 11, p. 129–130, 130–131; Reetz M.T. *Tetrahedron*, 1973, v. 29, p. 2189–2194; Reetz M.T. *Adv. Organomet. Chem.*, 1977, v. 16, p. 33–65.
28. Giner J.-L., Faraldos J.A. *Helv. Chim. Acta*, 2003, v. 86, p. 3613–3622.
- 28a. Parness J., Horwitz S.B. *J. Cell Biol.*, 1981, v. 91, p. 479–487.
29. Zhao Y., Truhlar, D.G. *J. Org. Chem.*, 2007, v. 72, p. 295–298.
30. Gutta P., Tantillo D.J. *J. Org. Lett.*, 2007, v. 9, p. 1069–1071.
31. Siebert M.R., Tantillo D.J. *J. Phys. Org. Chem.*, in press.
32. Ponec R., Bultinck P., Gutta P., Tantillo D.J. *J. Phys. Chem. A*, 2006, v. 110, p. 3785–3789.
33. Siebert M.R., Tantillo D.J. *J. Org. Chem.*, 2006, v. 71, p. 645–654.
34. Gutta P., Tantillo D.J. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, v. 44, p. 2719–2723.
35. Ponec R., Yuzhakov G., Tantillo D.J. *J. Org. Chem.*, 2004, v. 69, p. 2992–2996.