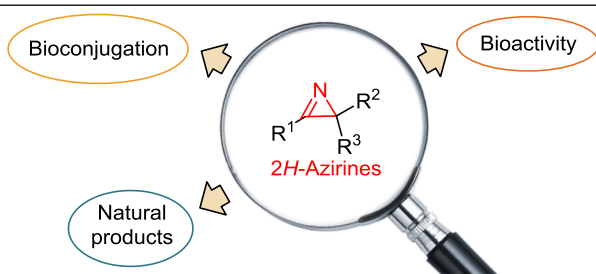


## 2*H*-Азирины в медицинской химии

Павел А. Сахаров<sup>1</sup>, Михаил С. Новиков<sup>1</sup>, Николай В. Ростовский<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Институт химии Санкт-Петербургского государственного университета,  
Университетская наб., 7/9, Санкт-Петербург 199034, Россия  
e-mail: n.rostovskiy@spbu.ru

Поступило 14.12.2020  
Принято после доработки 15.02.2021



В обзоре представлен анализ опубликованных в период с 1971 по 2020 г. исследований, посвященных изучению биологической активности природных и синтетических производных 2*H*-азирина, их использованию для биоконъюгации, а также поиску некоторых новых синтетических приемов структурной модификации азиринов с целью улучшения их биологической активности.

**Ключевые слова:** 2*H*-азирины, биоконъюгация, биологическая активность, природные соединения, циклоприсоединение.

2*H*-Азирины, наименьшие по размеру ненасыщенные гетероциклы с одним атомом азота, сочетают в себе два ценных качества: высокое напряжение трехчленного цикла и вместе с тем достаточную для химических исследований стабильность, из-за чего они всегда привлекали к себе пристальное внимание химиков как энергоемкие полифункциональные синтетические блоки. В последнее десятилетие интерес к химии азиринов резко возрос, что хорошо прослеживается по появлению большого количества обзоров, посвященных этой теме,<sup>1–9</sup> и десяткам других публикаций, появившихся только за последние два года. Это связано, с одной стороны, с появлением целого ряда новых удобных методов синтеза азиринов,<sup>10–20</sup> а с другой – с богатой и активно развивающейся химией этих соединений.<sup>19–37</sup> Азирины привлекательны не только как полезные синтетические блоки для конструирования новых ациклических и гетероциклических молекул, но и как потенциальные биологически активные соединения. Примеров изучения биологической активности производных 2*H*-азирина не так много, что, вероятно, связано с распространенным заблуждением об их исключительно низкой стабильности и априорным отнесением этих соединений к так называемому классу PAINS (pan-assay interference compounds – соединения, которые часто дают ложноположительные

результаты в ходе скрининга биоактивности). Тем не менее структурный фрагмент 2*H*-азирина не фигурирует в списке PAINS.<sup>38–40</sup> В настоящей обзорной статье описываются имеющиеся на данный момент данные по биологической активности природных и синтетических производных 2*H*-азирина, а также недавно появившиеся примеры их использования для биоконъюгации.

### Получение и биологическая активность 2*H*-азирин-2-карбоновых кислот и их эфиров

Первым известным представителем природных азиринокрбиновых кислот (и 2*H*-азиринов в целом) является азириномицин ((*S*)-3-метил-2*H*-азирин-2-карбоновая кислота) (**1**) (рис. 1), продуцируемый актиномицетами *Streptomyces aureus*.<sup>41</sup> Азириномицин не был выделен в виде индивидуального чистого соединения вследствие его высокой нестабильности. Тем не менее в 1971 г. Миллер и соавторы установили строение азириномицина на основании данных для его метилового эфира, полученного метилированием диазометаном, и продукта восстановления,<sup>42</sup> а Стэпли и сотр.

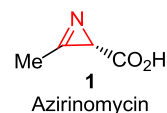


Рисунок 1. Структура антибиотика азириномицина (**1**).

**Таблица 1.** Антибактериальная активность азириномицина (**1**) и его метилового эфира

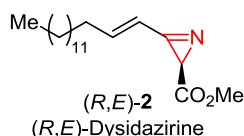
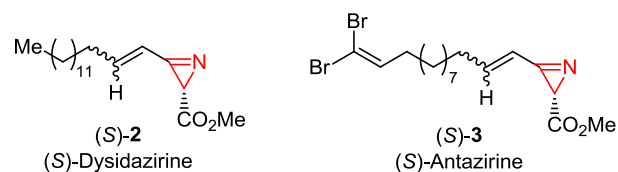
Микроорганизм	Диаметр зоны ингибирования, мм	
	Азириномицин ( <b>1</b> ) (0.3 мг/мл)	Метилловый эфир азириномицина (10 мг/мл)
<i>Escherichia coli</i>	11	27
<i>Bacillus</i> sp.	15	32
<i>Proteus vulgaris</i>	19	22
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13	27
<i>Serratia marcescens</i>	7	28
<i>Bacillus subtilis</i>	19	29
<i>Sarcina lutea</i>	14	24
<i>Staphylococcus aureus</i>	24	16
<i>Streptococcus faecalis</i>	19	14
<i>Alcaligenes faecalis</i>	7	24
<i>Brucella bronchiseptica</i>	7	29
<i>Salmonella gallinarum</i>	13	29
<i>Vibrio percolans</i>	7	29
<i>Xanthomonas vesicatoria</i>	7	25

охарактеризовали антибактериальные свойства азириномицина, используя его разбавленный экстракт.<sup>41</sup>

Как азириномицин (**1**), так и его метилловый эфир проявляли антибактериальную активность в отношении широкого круга бактерий (табл. 1).<sup>41</sup> Однако спектры активности этих соединений различались: азириномицин показал высокую активность против *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus faecalis*, а метилловый эфир азириномицина, наоборот, проявил самую низкую активность в отношении этих культур. Хотя полученные результаты в силу отсутствия чистых образцов азириномицина и не отличались достаточной точностью, тем не менее они впервые продемонстрировали, что производные 2*H*-азирина могут быть объектами медицинской химии.

Перекрестная резистентность азириномицина (**1**) и его метилового эфира была изучена на ряде штаммов *Escherichia coli*, резистентных *in vitro* к различным антибиотикам. В целом оба соединения показали активность против всех протестированных штаммов. Перекрестная резистентность наблюдалась между виомицином и азириномицином (**1**), а штаммы, устойчивые к эомицину и тетрациклину, оказались устойчивыми к метилому эфиру азириномицина.<sup>41</sup>

Второй представитель природных 2*H*-азиринов – метилловый эфир 3-(пентадец-1-ен-1-ил)-2*H*-азириин-2-карбоновой кислоты ((*R,E*)-дисидазирин) ((*R,E*)-**2**) – был выделен в 1988 г. из метанольного экстракта морской губки *Dysidia fragilis*, собранной на Фиджи (рис. 2).<sup>43</sup> Как сам экстракт, так и выделенный азириин

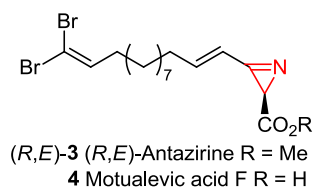
**Рисунок 2.** Структура (*R,E*)-дисидазирина ((*R,E*)-**2**).**Рисунок 3.** Структуры (*S*)-дисидазирина (*S*)-**2** и (*S*)-антазирина (*S*)-**3**.

(*R,E*)-**2**, оказавшийся действующим веществом экстракта, обладали цитотоксичностью по отношению к клеткам лейкемии L1210 и подавляли рост нескольких микроорганизмов. (*R,E*)-Дисидазирин ((*R,E*)-**2**) в индивидуальном виде оказался цитотоксичным при концентрации 0.27 мкг/мл, а минимальная ингибирующая концентрация (МИК) в диско-диффузионном методе как для грамотрицательных бактерий (*Pseudomonas aeruginosa*), так и для дрожжей (*Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*) составила 4 мкг/диск. Это открытие положило начало активному поиску длинноцепочечных азиринокрбонных кислот и их производных в природных объектах и исследованиям этих соединений.

Немного позже, в 1995 г., из тех же губок *Dysidia fragilis*, но собранных на острове Понпеи, были выделены другие представители класса азиринов – *Z*- и *E*-изомеры (*S*)-дисидазирина ((*S*)-**2**) и (*S*)-антазирина ((*S*)-**3**) (рис. 3).<sup>44</sup>

Известно, что экстракт губки *Siliquariaspongia* sp. эффективно подавляет рост метициллин-резистентного золотистого стафилококка (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) и золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*). С целью установления активного противомикробного вещества данного экстракта Бьюли и сотр. в 2009 г. провели его анализ и выделили новую длинноцепочечную азириин-2-карбоновую кислоту **4** (мотуалевою кислоту F) и ее метилловый эфир ((*R,E*)-антазириин) ((*R,E*)-**3**) (рис. 4).<sup>45</sup>

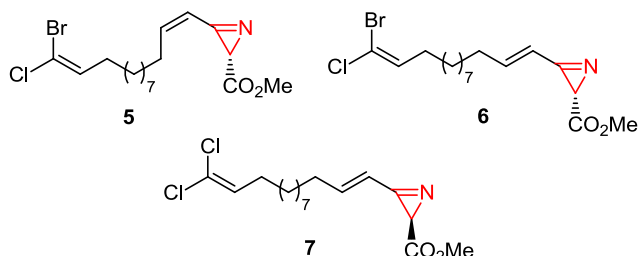
Анализ антимикробной активности азиринов (*R,E*)-**3** и **4** показал, что именно кислота **4** обуславливает активность экстракта. В диско-диффузионном методе кислота **4** подавляла рост MRSA и *Staphylococcus aureus* при концентрации 5 и 2 мкг/диск соответственно, тогда как эфир (*R,E*)-**3** в концентрации 50 мкг/диск не проявил активности в отношении данных штаммов. Аналогичные результаты были получены методом микроразведения в бульоне (МИК для кислоты **4** составили 1.2 и 3.9 мкг/мл для *Staphylococcus aureus* и MRSA соответственно). Оба упомянутых выше соединения неактивны против *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterococcus faecium*.<sup>45</sup>

**Рисунок 4.** Структуры (*R,E*)-антазирина ((*R,E*)-**3**) и мотуалевой кислоты F (**4**).

В 2008 г. из губок *Dysidia fragilis*, собранных на острове Понпеи, было выделено шесть различных производных 2*H*-азирина. Три из них были выделены впервые (азирины **5–7**, рис. 5), а остальные оказались известными соединениями: (*R,E*)-дисидазирином ((*R,E*)-**2**), (*S,Z*)-антазирином ((*S,Z*)-**3**) и (*S,E*)-антазирином ((*S,E*)-**3**). С помощью хиральной ВЭЖХ было показано, что ни один из выделенных азиринов не является энантиомерно чистым соединением. Энантиомерный избыток (*ee*) варьировался от 4 до 78%, причем для *Z*-изомеров он был значительно выше, чем для *E*-изомеров. Примечательно, что повторный анализ образца 1988 г. показал, что за 20 лет хранения (*R,E*)-дисидазирин ((*R,E*)-**2**) претерпел частичную рацемизацию (значение *ee* упало с 89 до 22%). Соединения (*S,Z*)-**3**, (*S,E*)-**3** и **5–7** проявляют умеренную цитотоксическую активность *in vitro* на клетках рака толстой кишки НСТ-116 (IC<sub>50</sub> варьируется от 5.3 до 8.6 мкг/мл). Хотя, как отмечалось выше, в 1988 г. было показано, что азирин (*R,E*)-**2** обладает значительной активностью против *Candida albicans*,<sup>43</sup> Скеппер и Молински не обнаружили у азиринов (*S,Z*)-**3**, (*S,E*)-**3** и **5–7** активности против этих микроорганизмов (*Candida albicans* ATCC 14503, *Candida albicans* UCD-FR1, *Candida albicans* 96-489), а также против других дрожжей (*Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* и *Cryptococcus neoformans* var. *gatti*).<sup>46</sup>

Скеппер и Молински предположили, что противогрибковая активность азиринов в значительной степени зависит от заместителей на конце алкенильной цепи, длины этой цепи или же от обоих этих параметров. Для проверки этой гипотезы они синтезировали азирины (*R,Z*)-**2** и (*R,Z*)-**8** (схема 1, а).<sup>47</sup> Синтез геометрического изомера (*R,Z*)-дисидазирина ((*R,Z*)-**2**) – (*R,E*)-дисидазирина ((*R,E*)-**2**) – впервые был опубликован в 1995 г. и заключался в обработке *N*-сульфинилазиридина LDA (схема 1, б).<sup>48,49</sup> Однако для синтеза азиринов с *Z*-алкенильным заместителем такой метод оказался непригодным, и поэтому азирины (*R,Z*)-**2** и (*R,Z*)-**8** в работе<sup>47</sup> были получены по разработанной ранее асимметрической реакции Небера, катализируемой хинидином.<sup>50</sup>

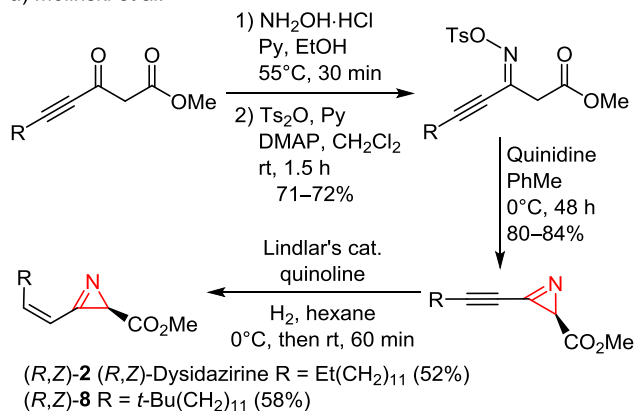
Азирины (*R,Z*)-**2** и (*R,Z*)-**8** были исследованы на противогрибковую активность против видов *Candida* и *Cryptococcus*.<sup>47</sup> Синтезированный (*R,Z*)-дисидазирин ((*R,Z*)-**2**) показал высокую активность в отношении всех штаммов, за исключением *Candida krusei*. Это согласуется с активностью (*R,E*)-дисидазирина ((*R,E*)-**2**), определенной в 1988 г.<sup>43</sup> Напротив, азирин (*R,Z*)-**8**,



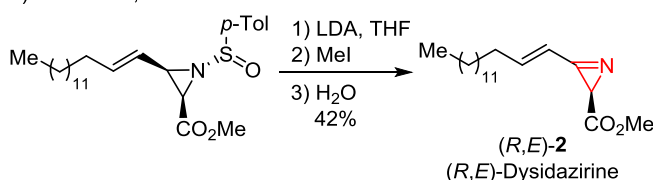
**Рисунок 5.** Структуры азиринов **5–7**, выделенных из губок *Dysidia fragilis*.

### Схема 1

а) Molinski et al.<sup>47</sup>

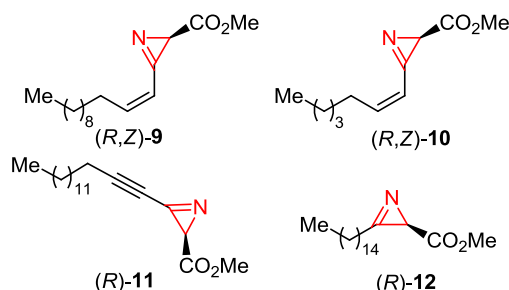


б) Titus et al.,<sup>48</sup> Liu et al.<sup>49</sup>



содержащий объемную *tert*-бутильную группу, оказался практически неактивным против всех штаммов. Кардинальные различия в активности азиринов (*R,Z*)-**2** и (*R,Z*)-**8** свидетельствуют о том, что противогрибковая активность (*R*)-дисидазирина ((*R*)-**2**) является специфической и действительно определяется не только его активностью как акцептора Михаэля, то есть способностью присоединять к своей высокоэлектрофильной сопряженной азабутадиеновой системе нуклеофильные остатки аминокислот, но и природой липидной цепи.

Для изучения этого влияния была синтезирована серия азиринов **9–12** с различной длиной боковой цепи и ее неперпендикулярностью (рис. 6). Синтез проводили по асимметрическому варианту реакции Небера, представленному на схеме 1. Результаты исследования противогрибковой активности полученных соединений, а также азирина (*R,Z*)-**8** представлены в табл. 2. Среди азиринов **2**, **8–12** *E*- и *Z*-изомеры (*R*)-дисидазирина ((*R*)-**2**) являются наиболее активными соединениями против всех исследованных штаммов и имеют значения МИК в диапазоне 2–16.8 мкг/мл.<sup>51</sup> Азирины с более короткой цепью (*R,Z*)-**9** и (*R,Z*)-**10** сопоставимы по активности с (*R,Z*)-дисидазирином ((*R,Z*)-**2**), хотя флуконазол-резистентный штамм *Candida albicans* UCD-FR1



**Рисунок 6.** Структуры азиринов **9–12**.

Таблица 2. Противогрибковая активность азиринов 2, 8–12 (МИК, мкг/мл)

Грибки	Соединение							
	( <i>R,Z</i> )-2	<i>rac</i> -( <i>Z</i> )-2	( <i>R,E</i> )-2	( <i>R,Z</i> )-8	( <i>R,Z</i> )-9	( <i>R,Z</i> )-10	( <i>R</i> )-11	( <i>R</i> )-12
<i>Candida albicans</i> ATCC 14503	8	2.3	8.4	>64	5.5	8	4.7	14.6
<i>Candida albicans</i> UCD-FR1	8	2	8	>64	1.1	>16	1.1	>16
<i>Candida albicans</i> 96-489	4	2.2	>16	>64	2	1.1	2	8
<i>Candida glabrata</i>	4	4	4.1	16	4.5	4	16	8.5
<i>Candida krusei</i>	16	15	16.8	>64	17	16	16.1	>20
<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>grubii</i>	2	1.9	4.1	9	4.3	1	4.6	8.2
<i>Cryptococcus neoformans</i> var. <i>gatti</i>	2	0.5	8	>64	1	1	4	2

оказался чувствителен к азирину (*R,Z*)-9, но не чувствителен к азирину (*R,Z*)-10. У алкинильного аналога (соединение (*R*)-11) активность к большей части штаммов сохраняется, однако алкильный аналог (азирин (*R*)-12) теряет активность ко всем исследованным грибковым штаммам. И наконец, *трет*-бутильный аналог (азирин (*R,Z*)-8), как и следовало ожидать, практически не обладает противогрибковой активностью. Важно отметить, что конфигурация атома С-2 не оказывает значительного влияния на активность. Рацемический (*Z*)-дисазириин (*rac*-(*Z*)-2) демонстрирует высокую активность против всех штаммов, сравнимую (или даже немного выше) с активностью энантиомерно обогащенного (*R,Z*)-дисазириина ((*R,Z*)-2).

На основе приведенных выше результатов для дисазириина 2, антазирина 3 и их аналогов можно предположить, что противогрибковая активность определяется конкретными структурными признаками, а не неспецифической токсичностью. Авторы работы<sup>51</sup> для описания этого типа активности предлагают модель двухточечного связывания. По их предположению, липидная цепь занимает гидрофобный карман ограниченного объема, в который не помещаются объемные группы, что объясняет потерю активности, например, при переходе к азирину 8. Полярный электрофильный азириновый фрагмент, являющийся мощным акцептором Михаэля и способный к ковалентному связыванию с нуклеофильными сайтами (например, цистеина или лизина) в дистальном участке, вероятно, взаимодействует с одним или несколькими нуклеофильными аминокислотными остатками. Требование ненасыщенности цепи при атоме С-3 азирина для проявления высокой противогрибковой активности подтверждает последнюю гипотезу. (*R,Z*)-Дисазириин ((*R,Z*)-2), вероятно, являясь более сильным акцептором Михаэля по сравнению с его (*R,E*)-изомером, проявляет более высокую противогрибковую активность против штаммов *Candida albicans*. Следует отметить, что природный (*R*)-дисазириин ((*R*)-2) и другие длинноцепочечные азирины напоминают по своей структуре сфингозин и его непосредственного предшественника сфинганин (рис. 7) и могут действовать как анти-метаболизмы, которые конкурентно ингибируют метаболизм сфинголипидов.<sup>51</sup>

В 2019 г. на основе каталитической изомеризации 5-хлоризоксазолов 13а–т был разработан первый общий

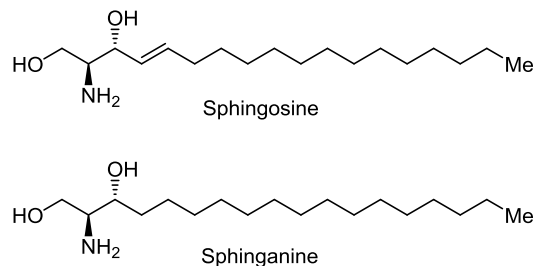
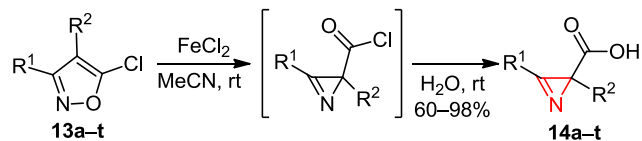


Рисунок 7. Структуры сфингозина и сфинганина.

метод синтеза труднодоступных азиринов-2-карбоновых кислот 14а–т (схема 2). Метод оказался пригоден для получения как неприродных азиринокислот, так и упомянутого ранее природного соединения – азириномицина в рацемической форме (соединение 14о).<sup>52</sup>

## Схема 2



**a** R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H; **b** R<sup>1</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = H; **c** R<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = H  
**d** R<sup>1</sup> = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = H; **e** R<sup>1</sup> = 2-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = H  
**f** R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = H; **g** R<sup>1</sup> = 4-*t*-BuC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = H  
**h** R<sup>1</sup> = 2,4-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H; **i** R<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = H  
**j** R<sup>1</sup> = 2,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H; **k** R<sup>1</sup> = 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = H  
**l** R<sup>1</sup> = furan-2-yl, R<sup>2</sup> = H; **m** R<sup>1</sup> = thiophen-2-yl, R<sup>2</sup> = H  
**n** R<sup>1</sup> = 1-(4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)-1*H*-pyrrol-2-yl, R<sup>2</sup> = H; **o** R<sup>1</sup> = Me, R<sup>2</sup> = H  
**p** R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>; **q** R<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = Ph  
**r** R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>2</sup> = Ph; **s** R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = Me  
**t** R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>C≡CH

Была исследована антибактериальная активность полученных кислот 14а–т в отношении штаммов группы ESKAPE, результаты для соединений-лидеров 14а, б, д, е, м приведены в табл. 3 в сравнении с активностью сульфаметоксазола.<sup>52</sup> МИК некоторых 2*H*-азирин-2-карбоновых кислот были аналогичны МИК препарата сравнения, а *Staphylococcus aureus* оказалась более чувствительна к действию соединений 14а, б, д, е, чем к действию сульфаметоксазола. Следует отметить, что метиловый эфир кислоты 14а проявлял активность только против *Klebsiella pneumoniae*. Этот факт еще раз подтверждает выдвинутую ранее гипотезу о том, что антибактериальная активность азиринов-2-карбоновых кислот связана не только с наличием азиринового

Таблица 3. Антибактериальная и цитотоксическая активность азиринов 14a,b,d,e,m

Соединение	МИК, мкг/мл						Выживаемость клеток, * %	
	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>	ARPE-19	HEK293
14a	9	9	37	75	9	9	64.7 ± 0.2	67.1 ± 7.6
14b	9	9	37	150	150	150	45.3 ± 8.1	57.4 ± 13.1
14d	75	4.5	18	150	150	75	32.1 ± 3.1	61.7 ± 2.7
14e	37	9	18	150	150	150	73.0 ± 3.2	67.2 ± 2.9
14m	>150	150	150	37	9	>150	68.6 ± 11.8	62.0 ± 7.2
Сульфаметоксазол	4	16	16	32	8	8	–	–

\* При концентрации азиринов 100 мкМ.

цикла. Важно, что полученные кислоты, содержащие арильный заместитель при атоме С-3, оказались умеренно цитотоксичными на клетках пигментного эпителия сетчатки ARPE-19 и почечного эпителия HEK293 (табл. 3). В целом клеточная линия HEK293 была менее чувствительна к цитотоксическому действию тестируемых соединений по сравнению с клеточной линией ARPE-19. Наименьшая выживаемость клеток клеточной линии ARPE-19 была обнаружена в результате воздействия соединений 14b,d в концентрации 100 мкМ.

Совсем недавно с помощью реакций Пассерини (схема 3) и Уги (схема 4) была успешно модифицирована карбоксильная группа азиринов-2-карбоновых кислот 14. В результате были получены азириносодержащие депсипептиды 15a–x и дипептиды 16a–e.<sup>53</sup>

Схема 3

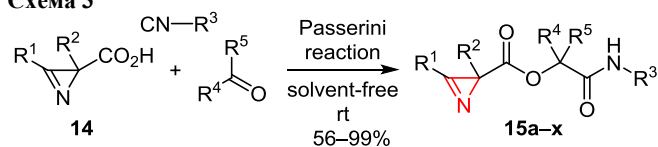
a–x R<sup>2</sup> = R<sup>5</sup> = H; a R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = *t*-Bu, R<sup>4</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>b R<sup>1</sup> = 4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>3</sup> = *t*-Bu, R<sup>4</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>c R<sup>1</sup> = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>3</sup> = *t*-Bu, R<sup>4</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>d R<sup>1</sup> = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>3</sup> = *t*-Bu, R<sup>4</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>e R<sup>1</sup> = 2-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>3</sup> = *t*-Bu, R<sup>4</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>f R<sup>1</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>3</sup> = *t*-Bu, R<sup>4</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>g R<sup>1</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>3</sup> = *t*-Bu, R<sup>4</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>h R<sup>1</sup> = thiophen-2-yl, R<sup>3</sup> = *t*-Bu, R<sup>4</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>i R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = *t*-Bu, R<sup>4</sup> = 4-F<sub>3</sub>CC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>j R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = *t*-Bu, R<sup>4</sup> = 2-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>k R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = *t*-Bu, R<sup>4</sup> = 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>l R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = *t*-Bu, R<sup>4</sup> = furan-2-ylm R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = *t*-Bu, R<sup>4</sup> = *n*-heptyln R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = *t*-Bu, R<sup>4</sup> = MeCH=CHo R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = *t*-Bu, R<sup>4</sup> = PhCH=CHp R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = *t*-Bu, R<sup>4</sup> = Hq R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = *t*-Bu, R<sup>4</sup> = *c*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>r R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = *t*-Bu, R<sup>4</sup> = Bzs R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = *c*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, R<sup>4</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>t R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = 2,6-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R<sup>4</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>u R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, R<sup>4</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>v R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, R<sup>4</sup> = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>w R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = *n*-octyl, R<sup>4</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>x R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>Ts, R<sup>4</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>y R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = Me, R<sup>3</sup> = *t*-Bu, R<sup>4</sup> = 4-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>5</sup> = Hz R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = *t*-Bu, R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = Me

Схема 4

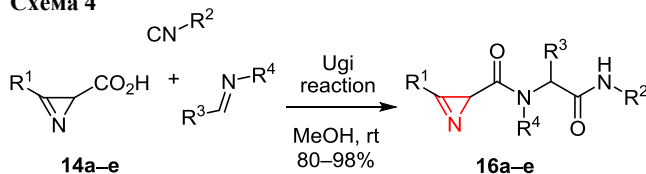
a R<sup>1</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = *t*-Bu, R<sup>3</sup> = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>4</sup> = Meb R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = *t*-Buc R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = Ph, R<sup>2</sup> = CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Etd R<sup>1</sup> = 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = *t*-Bu, R<sup>3</sup> = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>4</sup> = Mee R<sup>1</sup> = 3,4-(MeO)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, R<sup>2</sup> = *c*-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>, R<sup>3</sup> = 4-O<sub>2</sub>NC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>4</sup> = Me

Таблица 4. Антибактериальная активность азиринов 15b,d,e,k,x

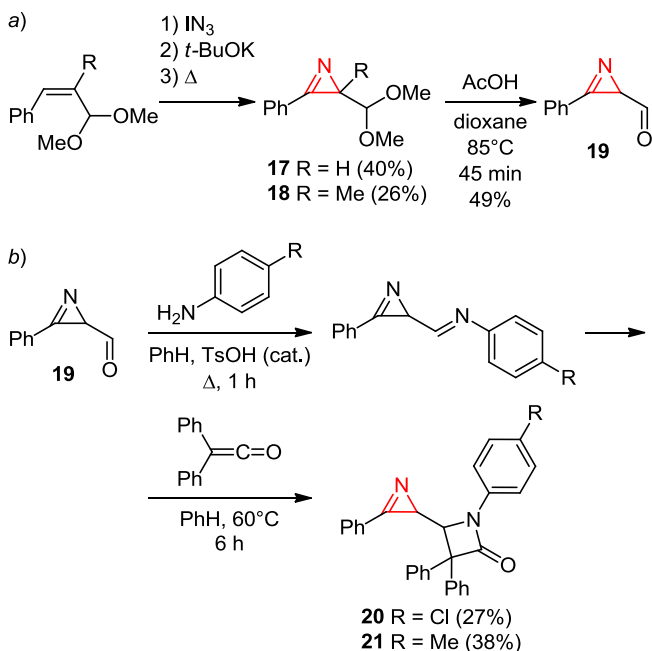
Соединение	МИК, мкг/мл			
	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Enterobacter cloacae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
15b	37	150	9	150
15d	37	>150	37	150
15e	16	75	16	150
15k	37	>150	37	75
15x	75	>150	37	150
Сульфаметоксазол	4	8	16	8

Анализ диско-диффузионным методом показал, что почти все испытанные соединения 15 и 16 влияют на рост по меньшей мере одного из четырех использованных патогенов ESKAPE. По данным метода микроразведения в бульоне для соединений-лидеров (табл. 4), наибольшая антибактериальная активность была обнаружена против *Enterococcus faecium* (соединение 15e, МИК 16 мкг/мл) и *Staphylococcus aureus* (соединения 15b,e, МИК 9 и 16 мкг/мл соответственно). Примечательно, что соединение 15b более активно подавляло рост *Staphylococcus aureus* в сравнении с сульфаметоксазолом. Сравнительный анализ результатов показал, что в целом антибактериальная активность азириносодержащих депсипептидов 15 несколько ниже, чем азиринов-2-карбоновых кислот 14 (табл. 3, 4).

#### Получение и биологическая активность других производных 2*H*-азирина

Помимо азиринокрбоновых кислот, была изучена биологическая активность и других представителей 2*H*-азиринов, например азиринов 17–21 (схема 5).

## Схема 5



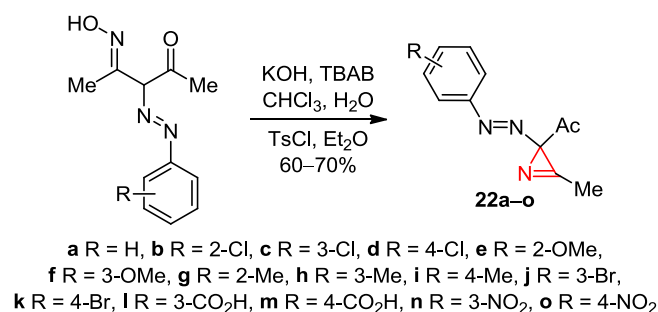
Азирины **17** и **18** были получены термоллизом соответствующих винилазидов, которые, в свою очередь, синтезировали из алкенов (схема 5, a). 2-Формилазирин **19** получали нагреванием азирина **17** в смеси диоксана и AcOH, а азирины **20** и **21** были синтезированы по Штаудингеру из имина 2-формилазирина **19** и дифенилкетена (схема 5, b).<sup>54</sup>

Азирины **17–19** оказались практически неактивными в отношении четырех линий опухолевых клеток: HL-60 (лейкемия), HCT-8 (рак толстой кишки), MDA-MB-435 (меланома) и SF-295 (рак ЦНС).<sup>54</sup> Однако азирины **20** и **21**, содержащие азетидиноновый заместитель, проявили высокую ингибирующую активность в отношении клеток всех тестируемых линий, со значениями IC<sub>50</sub> в диапазоне 1.1–10.5 и 3.9–26.6 мкМ соответственно. Для выяснения непосредственной связи цитотоксичности с повреждением клеточной мембраны была исследована гемолитическая активность этих соединений. Азирины **20** и **21** не показали гемолитической активности при наивысшей анализируемой концентрации (557.9 и 583.9 мМ соответственно). Дополнительно проведенные эксперименты показали, что

азирины **20** и **21** вызывают апоптоз клеток линии HL-60. Также следует отметить, что ни один из азиринов **17–21** не проявил антибактериальной активности против *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli*.

На антибактериальную активность были протестированы различные 1-[2-(арилдiazенил)-3-метил-2H-азирин-2-ил]этаноны **22a–o** (схема 6).<sup>55</sup> Они были получены по реакции Небера из соответствующих оксимов.

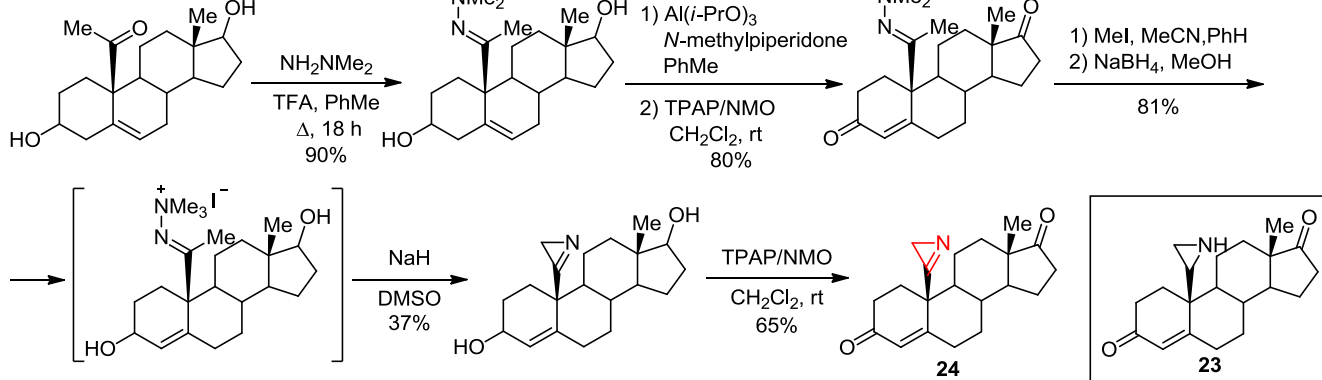
## Схема 6



Было обнаружено, что все протестированные азирины **22a–o** обладают заметной активностью *in vitro* против как грамположительных, так и грамотрицательных штаммов. Антибактериальная активность азиринов **22a–o** увеличивается при введении в фенильный цикл атомов брома, хлора, метоксигрупп и карбоксильных групп. Причем введение атома хлора в *орто*-положение, а атома брома и метоксигруппы в *мета*-положение увеличивает активность соединения по сравнению с активностью их позиционных изомеров. Наиболее активными членами ряда оказались бромзамещенные азирины **22j,k**.<sup>55</sup>

Достаточно давно известно, что мощным ингибитором плацентарной ароматазы человека является азиридин **23** (схема 7).<sup>56</sup> Было установлено, что его ингибирующее действие основано на координации азиридинового атома азота с гемовым железом ароматазы. Авторы работы<sup>57</sup> исследовали активность его дегидроаналога – азирина **24**, в котором неподеленная электронная пара атома азота еще более стерически доступна для связывания. Кроме того, при наличии кратной связи в трехчленном цикле появляется возможность ковалентного связывания в активном центре фермента, что

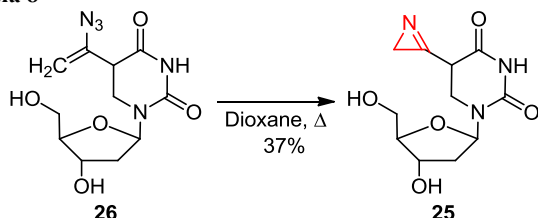
## Схема 7



должно приводить к необратимому ингибированию. Азириин **24** получали по реакции Небера из соответствующего иодида триметилгидразония. Оказалось, что азириин **24** является умеренным ингибитором ароматазы *in vitro* (IC<sub>50</sub> 5.5 мкМ, использовали 2.5 М раствор тестостерона в качестве субстрата), менее активным, чем азиридин **23**.<sup>56,57</sup>

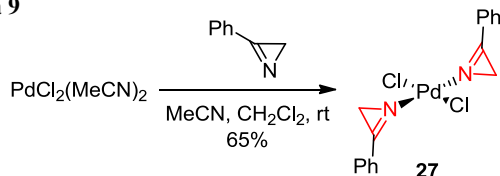
Еще одним азириновым производным, биологическая активность которого была исследована, является азириин **25** (схема 8). Предшественник азириина **25**, винилазид **26**, проявил заметную противовирусную активность *in vitro* против вируса простого герпеса 1-го типа (HSV-1) и вируса ветряной оспы (VZV). Авторы синтезировали азириин **25** из азида **26** и проверили, не обусловлена ли биоактивность азида **26** активностью азириина **25**, в который он может превращаться в процессе тестирования активности. Однако оказалось, что азириин **25** не проявляет противовирусной активности против вируса HSV-1, вируса простого герпеса 2-го типа (HSV-2), VZV и цитомегаловируса (CMV).<sup>58</sup>

Схема 8



Полезные биологические свойства могут проявлять не только сами 2*H*-азирины, но и их комплексы с металлами. Первые комплексы были получены еще в 1978 г. путем замещения в PdCl<sub>2</sub>(PhCN)<sub>2</sub> двух бензонитрильных лигандов на азириновые.<sup>59</sup> Позднее из ацетонитрильного комплекса палладия был синтезирован комплекс **27** с 3-фенил-2*H*-азирином (схема 9) и проверена его цитотоксическая и антимикробная активность.<sup>60</sup>

Схема 9



Цитотоксичность комплекса **27** изучалась на клеточных линиях WM115 (меланома), HL-60 и NALM-6 (лейкемия) с использованием цисплатина и карбоплатина для сравнения. Значение IC<sub>50</sub> комплекса **27** оказалось почти таким же, как у карбоплатина, на клеточной линии HL-60 (4.6 и 4.3 мкМ соответственно) и гораздо ниже IC<sub>50</sub> карбоплатина на клетках WM115 (84.6 и 422.2 мкМ соответственно). Однако значения IC<sub>50</sub> цисплатина на каждой из трех линий были ниже, чем у исследуемого комплекса **27**. Антимикробная активность комплекса **27** была исследована методом микроразведения в бульоне. Минимальная ингибирую-

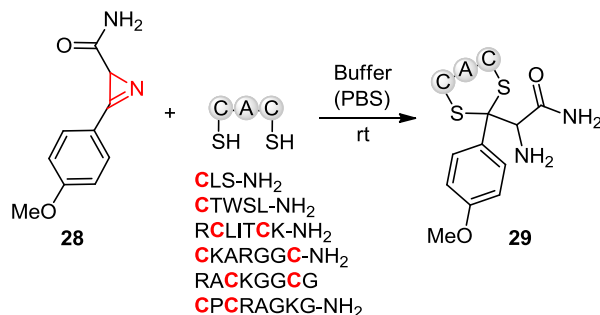
щая концентрация комплекса **27** для грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*) составила 300 мкг/мл, для грамотрицательных бактерий и грибка (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*) значения МИК оказались выше 300 мкг/мл.<sup>60</sup>

### Использование 2*H*-азиринов для биокоњуогации

Использование азиринов в медицинской химии не ограничивается их применением только как биоактивных веществ. Скеппер и сотр. еще в 2008 г. высказывали предположение о том, что азирины, выступая в качестве акцепторов Михаэля, могут взаимодействовать с остатками аминокислот биомолекул.<sup>47</sup> В 2020 г. эта гипотеза нашла подтверждение в работе Чен и сотр., посвященной использованию азиринов для связывания двух тиольных фрагментов пептида (схема 10). В эту реакцию могут вступать как дизамещенные азирины – 3-арил-2*H*-азирин-2-карбоксилаты и 3-арил-2*H*-азирин-2-карбоксамиды, так и монозамещенные – 3-арил-2*H*-азирины. Свое внимание авторы сосредоточили на азириин-2-карбоксамиде, так как по их предположению такие азирины должны быть наиболее растворимыми в водных средах. Оптимизация условий реакции 3-фенил-2*H*-азириин-2-карбоксамиде с тиофенолом показала, что наибольший выход продукта двойного присоединения тиола достигается в натрий-фосфатном буферном растворе. Наиболее эффективным из протестированных в этой реакции азиринов оказался 3-(4-метоксифенил)-2*H*-азириин-2-карбоксамид (**28**). В оптимизированных условиях были проведены реакции азириина **28** с различными пептидами и получена серия тиаоацеталей **29**. Из пептидов, содержащих два цистеиновых остатка, образовывались циклические тиаоацетали, а пептиды с одним остатком цистеина давали ациклические тиаоацетали с участием двух пептидных молекул. Следует отметить, что все реакции проводились при комнатной температуре в водном растворе, при этом присутствие в аминокислотных остатках таких групп как NH<sub>2</sub>, OH и CO<sub>2</sub>H не влияло на эффективность протекания реакции с тиольной функцией.<sup>61</sup>

Химическая модификация белков играет важную роль в достижении биологических и терапевтических целей.<sup>62</sup> Например, введение флуоресцентной метки в белок в живых клетках позволяет отслеживать его внутриклеточный транспорт, а также оптически изме-

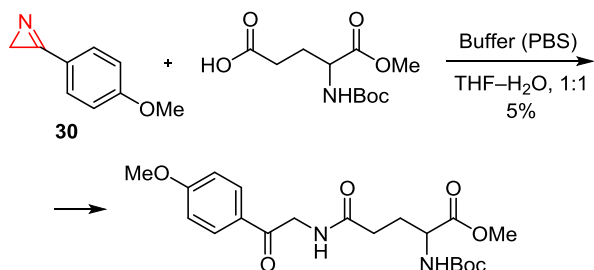
Схема 10



Conversion was quantitative in each case (determined by LC-MS)

рять физиологические параметры. На данный момент известно несколько реагентов для модификации карбоксильных групп белков: диазосоединения,<sup>63,64</sup> реагент Вудварда К<sup>65</sup> и тетразолы.<sup>66,67</sup> Обозначенная выше актуальность модификации белков активизирует исследования по поиску новых модифицирующих реагентов. Совсем недавно был предложен метод хемоселективной модификации карбоксильных групп в белках в условиях как *in vitro*, так и *in situ* с использованием 3-арил-2*H*-азирин (схема 11).<sup>68</sup>

Схема 11



Было показано, что 3-(4-метоксифенил)азирин (**30**) может взаимодействовать с *N*-Вос-защищенными производными цистеина, гистидина, лизина и тирозина, но не взаимодействует с аналогичными производными серина и метионина. Эксперименты с серией азирин **31–40** (рис. 8), содержащих алкинильный фрагмент, и бычьим сывороточным альбумином с последующей обработкой флуоресцентным азидом (TAMRA-N<sub>3</sub>) привели к появлению сильных флуоресцентных полос в образцах, полученных с использованием азирин **31**, **33–35**, **38–40**. Эти полосы оказались сильнее, чем при обработке модельного пептида IAA-алкином, что указывает на то, что азирин "сшиваются" не только с цистеином и лизином. Последнее подтверждается также тем, что предварительная обработка NHS- и IAA-алкинами не снижала флуоресценции.

При тестировании алкинсодержащего азирин **39** в реакции с незамещенным пептидом SYWCDFENTQHRMK было обнаружено, что модифицируются только остатки глутаминовой (E) и аспарагиновой (D) кислот. Чтобы определить, может ли азирин **39** селективно метить остаток глутаминовой кислоты в условиях *in vitro* и *in situ*, был исследован профиль мечения альдегиддегидрогеназы (ALDH1) – фермента, содержащего остаток глутаминовой кислоты. Было показано, что только функциональный остаток E269 модифицируется азирин **39**, что подтвердило превосходную специфичность введения метки. Авторы также исследовали профиль мечения живых раковых клеток млекопитающих, MCF-7, THP1, HeLa и HEK293, с помощью азирин **31–40**. Наиболее эффективным реагентом среди них оказался азирин **39**. На примере азирин **39** с помощью визуализационных экспериментов было установлено, что азирин метка локализовалась в клетке в основном в ядре и частично в цитозоле, что указывает на то, что реагент модифицирует именно белки, входящие в состав ядра.<sup>68</sup>

Лим и Лин предложили еще один способ конъюгации белков в биологической среде при нейтральном pH и комнатной температуре. Он основан на фотоиндуцируемом циклоприсоединении азирин к активированному алкену. На первом этапе из лизоцима **41** и сукцинимидного эфира азирин **42** был получен азиринсодержащий лизоцим **43** (схема 12, a). Жидкостная хромато-масс-спектрометрия показала, что образовалось 44% моноацилированного, 23% диацилированного и 7% триацилированного лизоцима, а также осталось 26% непрореагировавшего лизоцима. На втором этапе провели реакцию фотоиндуцируемого циклоприсоединения азирин **43** с диметилфумаратом в натрий-фосфатном буфере (PBS) (схема 12, b). После двухминутного освещения светом с длиной волны 302 нм конверсия азирин **43** в пирролин **44** составила 80% (согласно ЖХ-МС). Причем никаких явных побочных

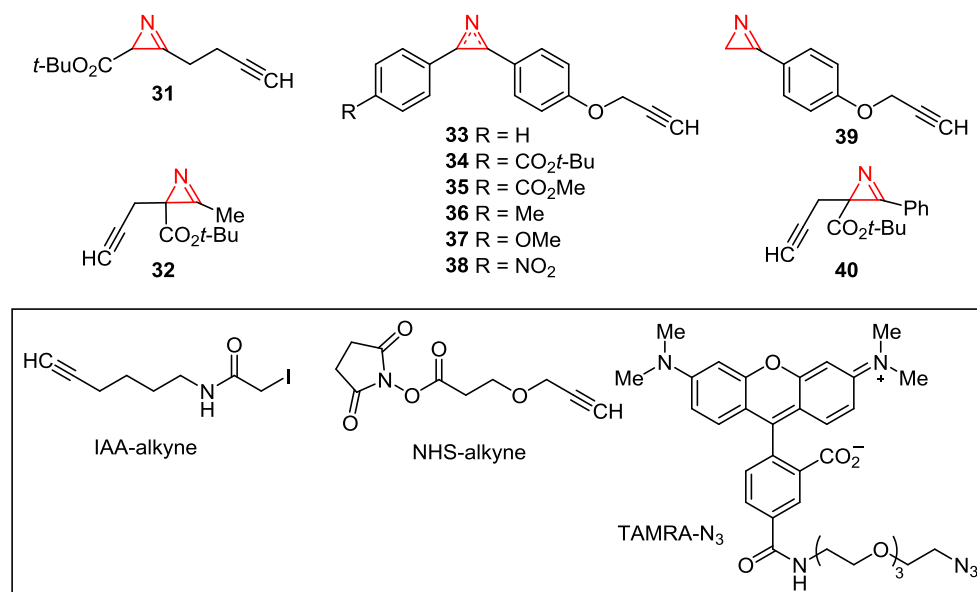
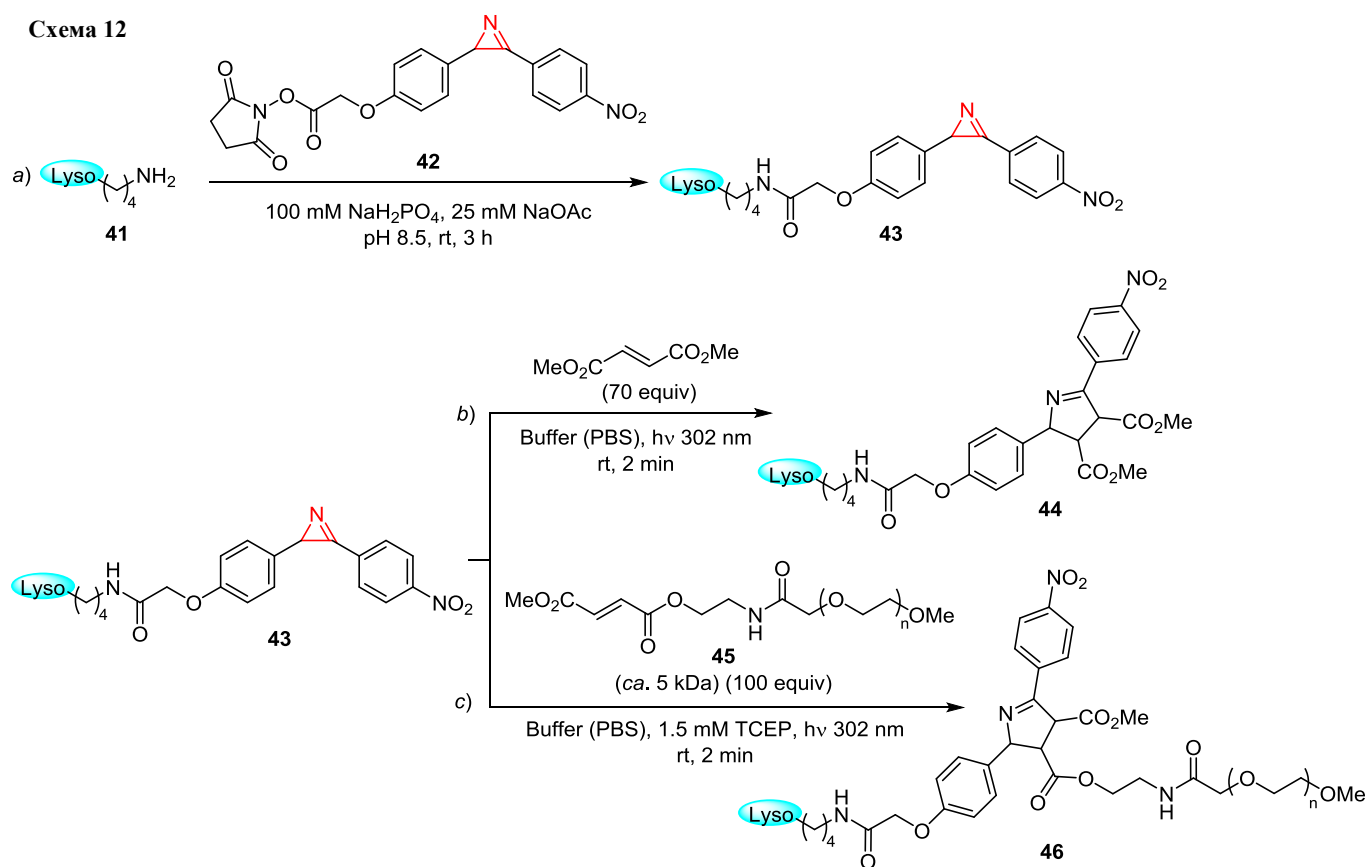
Рисунок 8. Структуры азирин **31–40**, IAA-алкина, NHS-алкина и азида TAMRA-N<sub>3</sub>.



Схема 12



продуктов, в том числе продуктов присоединения по Михаэлю лизоцима к диметилфумарату, обнаружено не было. Для определения выхода и селективности циклоприсоединения в аналогичных условиях была проведена реакция азирина **43** со смешанным фумаратом **45**, ковалентно связанным с монодисперсным полиэтиленгликолем (молекулярный вес около 5 кДа) (схема 12, c). Селективность реакции, как и в первом случае, оказалась высокой. Немаловажно то, что продукты присоединения по Михаэлю и в этом случае не образуются, что было подтверждено методом электрофореза в полиакриламидном геле. С учетом выхода 74% на стадии ацилирования лизоцима суммарный выход пирролина **46** на две стадии, измеренный денситометрически, составил 41%.<sup>69</sup>

Таким образом, производные 2H-азирина являются не только уникальными синтетическими блоками, незаменимыми в синтезах самых разных классов органических соединений, но и перспективными объектами для биологических исследований, а также кандидатами для разработки эффективных лекарственных средств. Исследования последних лет показали, что азиринины представляют собой в целом достаточно стабильные соединения, способные обеспечить воспроизводимые результаты в химических и биологических экспериментах. Нет сомнения в том, что синтез и биологические исследования новых производных азирин-карбоновых кислот, в особенности содержащих био-генные элементы структуры или их аналоги, и в бли-

жайшее время будут оставаться в фокусе внимания специалистов. И наконец, с учетом большого количества разработанных в настоящее время удобных методов селективного раскрытия азиринового цикла по любой из трех связей азирининовая химия открывает широкие возможности для плодотворных исследований в области биоконъюгации.

Работа выполнена при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации (грант МК-2698.2019.3).

### Список литературы

1. Nakamura, S. *Chem.-Asian J.* **2019**, 14, 1323.
2. Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Rostovskii, N. V. *Tetrahedron* **2019**, 75, 2555.
3. Ramkumar, N.; Voskressensky, L. G.; Sharma, U. K.; Van der Eucken, E. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 795. [Химия гетероцикл. соединений **2019**, 55, 795.]
4. Galenko, E. E.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 637. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, 52, 637.]
5. Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S. In *Synthesis of 4- to 7-membered Heterocycles by Ring Expansion: Aza-, Oxa- and Thiaheterocyclic Small-Ring Systems. Topics in Heterocyclic Chemistry*; D'hooghe, M., Ha, H.-J., Eds.; Springer: Cham, 2015, vol. 41, p. 143.
6. Huang, C.-Y.; Doyle, A. G. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 8153.
7. Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S. *Tetrahedron* **2013**, 69, 3363.
8. Alves, M. J.; Costa, F. T. In *Heterocyclic Targets in Advanced Organic Synthesis*; Carreiras, M. C., Marco-Contelles, J., Eds.; Research Signpost: Kerala, 2011, p. 145.

9. Padwa, A. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Ed.; Elsevier, 2010, vol. 99, p. 1.
10. Alves, C.; Grosso, C.; Barrulas, P.; Paixão, J. A.; Cardoso, A. L.; Burke, A. J.; Lemos, A.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Synlett* **2020**, 553.
11. Babaoglu, E.; Hilt, G. *Chem.–Eur. J.* **2020**, *26*, 8879.
12. Li, L.; Han, F.; Nie, X.; Hong, Y.; Ivlev, S.; Meggers, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 12392.
13. Funt, L. D.; Krivolapova, Y. V.; Khoroshilova, O. V.; Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 4182.
14. Zhang, G.; Wang, Y.; Xu, J.; Sun, J.; Sun, F.; Zhang, Y.; Zhang, C.; Du, Y. *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 947.
15. Galenko, E. E.; Shakirova, F. M.; Bodunov, V. A.; Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 2283.
16. Feng, L.; Yang, C.; Xia, W. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8323.
17. Xiong, H.; Ramkumar, N.; Chiou, M.-F.; Jian, W.; Li, Y.; Su, J.-H.; Zhang, X.; Bao, H. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 122.
18. He, X.; Yue, X.; Zhang, L.; Wu, S.; Hu, M.; Li, J.-H. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 3517.
19. De, A.; Santra, S.; Hajra, A.; Zyryanov, G. V.; Majee, A. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 11735.
20. Agafonova, A. V.; Smetanin, I. A.; Rostovskii, N. V.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S. *Synthesis* **2019**, 4582.
21. Zhang, J.; Yang, M.; Liu, J.-B.; He, F.-S.; Wu, J. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 3225.
22. Shen, G.; Wang, Z.; Huang, X.; Gong, S.; Zhang, J.; Tang, Z.; Sun, M.; Lv, X. *Dalton Trans.* **2020**, 49, 13993.
23. Angyal, A.; Demjén, A.; Wölfling, J.; Puskás, L. G.; Kanizsai, I. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 3587.
24. Deng, H.; Liu, T.-T.; Ding, Z.-D.; Yang, W.-L.; Luo, X.; Deng, W.-P. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 3247.
25. Molina, A.; Diaz-Tendero, S.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 5050.
26. Shao, J.; Shu, K.; Liu, S.; Zhu, H.; Zhang, J.; Zhang, C.; Zeng, L.-H.; Chen, W. *Synlett* **2021**, 316.
27. Feng, F.-F.; Li, J.-K.; Liu, X.-Y.; Zhang, F.-G.; Cheung, C. W.; Ma, J.-A. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 10872.
28. Sun, Y.; Sun, H.; Wang, Y.; Xie, F. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6756.
29. Bucher, C. B.; Linden, A.; Heimgartner, H. *Chem. Biodiversity* **2020**, *17*, e2000246.
30. Carramiñana, V.; Ochoa de Retana, A. M.; de los Santos, J. M.; Palacios, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *185*, 111771.
31. Peng, Q.; Guo, D.; Zhang, B.; Liu, L.; Wang, J. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 12427.
32. Hu, H.; Wang, C.; Lai, H.; Wang, S.; Ni, H.; Yu, W.; Cao, P. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 3686.
33. De, A.; Santra, S.; Zyryanov, G. V.; Majee, A. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3926.
34. Paternoga, J.; Opatz, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 7067.
35. Zhang, H.-J.; Xie, Y.-C.; Yin, L. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 1699.
36. Karki, B. S.; Devi, L.; Pokhriyal, A.; Kant, R.; Rastogi, N. *Chem.–Asian J.* **2019**, *14*, 4793.
37. Koronotov, A. N.; Rostovskii, N. V.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, *55*, 1185. [Химия гетероцикл. соединений **2019**, *55*, 1185.]
38. Baell, J. B.; Nissink, J. W. M. *ACS Chem. Biol.* **2018**, *13*, 36.
39. Baell, J.; Walters, M. A. *Nature* **2014**, *513*, 481.
40. Baell, J. B.; Holloway, G. A. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 2719.
41. Stapley, E. O.; Hendlin, D.; Jackson, M.; Miller, A. K.; Hernandez, S.; Mata, J. M. *J. Antibiot.* **1971**, *24*, 42.
42. Miller, T. W.; Tristram, E. W.; Wolf, F. J. *J. Antibiot.* **1971**, *24*, 48.
43. Molinski, T. F.; Ireland, C. M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2103.
44. Salomon, C. E.; Williams, D. H.; Faulkner, D. J. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1463.
45. Keffer, J. L.; Plaza, A.; Bewley, C. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1087.
46. Skepper, C. K.; Molinski, T. F. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2592.
47. Skepper, C. K.; Dalisay, D. S.; Molinski, T. F. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5269.
48. Davis, F. A.; Liu, H.; Liang, C.-H.; Reddy, G. V.; Zhang, Y.; Fang, T.; Titus, D. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8929.
49. Davis, F. A.; Reddy, G. V.; Liu, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3651.
50. Verstappen, M. M. H.; Ariaans, G. J. A.; Zwanenburg, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8491.
51. Skepper, C. K.; Dalisay, D. S.; Molinski, T. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 2029.
52. Sakharov, P. A.; Koronotov, A. N.; Khlebnikov, A. F.; Novikov, M. S.; Glukharev, A. G.; Rogacheva, E. V.; Kraeva, L. A.; Sharoyko, V. V.; Tennikova, T. B.; Rostovskii, N. V. *RSC Adv.* **2019**, *9*, 37901.
53. Rostovskii, N. V.; Koronotov, A. N.; Sakharov, P. A.; Agafonova, A. V.; Novikov, M. S.; Khlebnikov, A. F.; Rogacheva, E. V.; Kraeva, L. A. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 9448.
54. Maia, D. P.; Wilke, D. V.; Mafezoli, J.; Nunes da Silva, J.; de Moraes, M. O.; Pessoa, C.; Costa-Lotufo, L. V. *Chem. Biol. Interact.* **2009**, *180*, 220.
55. Sahu, V.; Sharma, P.; Kumar, A. *Med. Chem. Res.* **2013**, *22*, 2476.
56. Njar, V. C. O.; Safi, E.; Silverton, J. V.; Robinson, C. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1993**, 1161.
57. Njar, V. C. O.; Düerkop, J.; Hartmann, R. W. *Steroids* **1996**, *61*, 138.
58. Kumar, R.; Wiebe, L. I.; Knaus, E. E. *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 1609.
59. Hassner, A.; Bunnell, C. A.; Haltiwanger, K. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 57.
60. Budzisz, E.; Bobka, R.; Hauss, A.; Roedel, J. N.; Wirth, S.; Lorenz, I.-P.; Rozalska, B.; Więckowska-Szakiel, M.; Krajewska, U.; Rozalski, M. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 5925.
61. Chen, Y.; Yang, W.; Wu, J.; Sun, W.; Loh, T.-P.; Jiang, Y. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 2038.
62. Krall, N.; da Cruz, F. P.; Boutureira, O.; Bernardes, G. J. L. *Nat. Chem.* **2016**, *8*, 103.
63. Zhang, X.; Wang, J.-H.; Tan, D.; Li, Q.; Li, M.; Gong, Z.; Tang, C.; Liu, Z.; Dong, M.-Q.; Lei, X. *Anal. Chem.* **2018**, *90*, 1195.
64. McGrath, N. A.; Andersen, K. A.; Davis, A. K. F.; Lomax, J. E.; Raines, R. T. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 752.
65. Martín-Gago, P.; Fansa, E. K.; Winzker, M.; Murarka, S.; Janning, P.; Schultz-Fademrecht, C.; Baumann, M.; Wittinghofer, A.; Waldmann, H. *Cell Chem. Biol.* **2017**, *24*, 589.
66. Li, Z.; Qian, L.; Li, L.; Bernhammer, J. C.; Huynh, H. V.; Lee, J.-S.; Yao, S. Q. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 2002.
67. Cheng, K.; Lee, J.-S.; Hao, P.; Yao, S. Q.; Ding, K.; Li, Z. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 15044.
68. Ma, N.; Hu, J.; Zhang, Z.-M.; Liu, W.; Huang, M.; Fan, Y.; Yin, X.; Wang, J.; Ding, K.; Ye, W.; Li, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 6051.
69. Lim, R. K. V.; Lin, Q. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 7993.