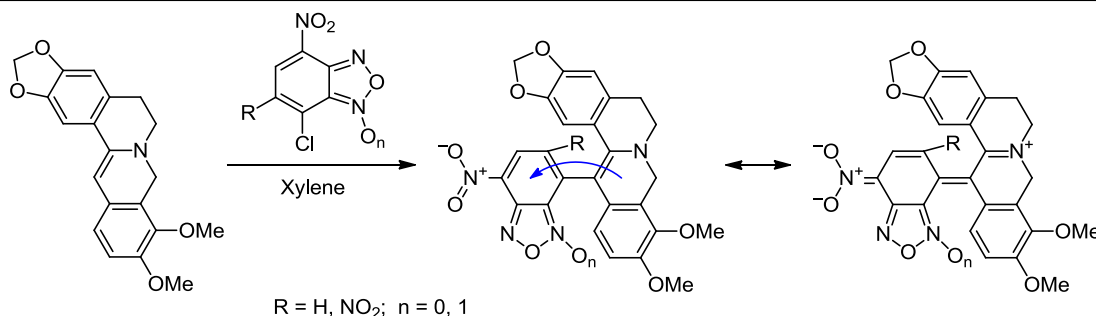


Синтез и строение нитроарильных производных дигидроберберина – потенциальных лигандов G-квадруплексов

Олег Н. Буров^{1*}, Сергей В. Курбатов¹, Михаил Е. Клецкий¹,
Александр Д. Загребаев¹, Игорь Е. Михайлов¹

¹ Южный федеральный университет,
ул. Зорге, 7, Ростов-на-Дону 344090, Россия; e-mail: bbole@gmail.com

Поступило 8.09.2016
Принято 1.11.2016



Разработан метод синтеза нитроарильных производных дигидроберберина, заключающийся во взаимодействии дигидроберберина и ароматических электрофилов (пикрилхлорида, 7-нитро-4-хлорбензофуразана, 5,7-динитро-4-хлорбензофуразана и 4,6-динитро-7-хлорбензофуросана). Полученные 13-замещенные дигидроберберина являются структурами со значительным внутримолекулярным переносом заряда и, по данным молекулярного докинга, могут эффективно связываться с G-квадруплексами теломерных фрагментов ДНК.

Ключевые слова: берберин, дигидроберберин, 4,6-динитробензофуразан, 4,6-динитробензофуросан, G-квадруплекс, молекулярный докинг, нуклеофильное ароматическое замещение, DFT-расчеты.

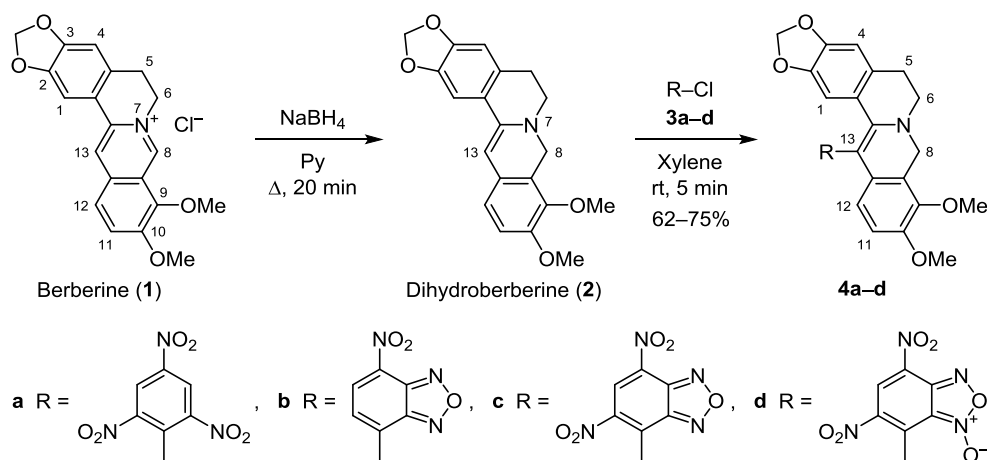
Широчайший спектр биологической активности берберина (**1**) и его производных, описанный в обзорах,^{1,2} мотивирует исследователей в области органического синтеза и медицинской химии к поиску новых путей структурной модификации этого алкалоида. Одной из наиболее привлекательных, на наш взгляд, областей применения производных берберина является возможность их связывания с G-квадруплексами теломерных участков ДНК,³ которые являются универсальными биомишенями в системной терапии онкологических заболеваний.^{4,5} Образование нековалентных комплексов с G-квадруплексами в промоторных участках онкогенов, а также в теломерных областях хромосом в сочетании с ингибированием теломеразы помогает остановить бесконтрольное деление раковых клеток и приводит к их апоптозу.⁶ G-квадруплексы, являющиеся специфической формой вторичной структуры для обогащенных дезоксигуанином участков ДНК, образованы четырьмя лежащими в одной плоскости основаниями гуанина. Они стабилизированы водородными

связями таким образом, что атомы кислорода карбонильных групп гуанина могут дополнительно взаимодействовать с плоскими органическими катионами и/или кислотами Льюиса.⁷

Производные берберина имеют значительное сродство к различным типам G-квадруплексов, что обусловлено наличием в них положительно заряженной протяженной π-системы.^{3,7} Берберины, как и другие планарные поликонденсированные гетероциклические системы, образуют с G-квадруплексами комплексы интеркаляционного типа,⁸ стабилизированные гидрофобными, ионными и вандерваальсовыми взаимодействиями. Возможно также внешнее неспецифическое связывание анионных или нейтральных лигандов с ДНК благодаря электростатическим взаимодействиям (в том числе водородным связям) лиганда с сахарофосфатным остовом ДНК.

Анализ основных типов координации малых молекул с G-квадруплексами привел к известным требованиям к структуре потенциальных лигандов, обобщен-

Схема 1



ным в обзорах.^{9,10} Во-первых, молекула потенциального лиганда должна включать плоские поликонденсированные циклические структуры, способные к стекингу. Во-вторых, желательно наличие дополнительных заряженных фрагментов, способных к образованию комплексов не только интеркаляционного, но и ионного типов.

Целью данной работы является синтез и исследование нитроарильных производных берберина, которые структурно соответствуют этим требованиям и обладают значительным внутримолекулярным переносом заряда, расширяющим возможности дополнительных полярных взаимодействий. Плодотворность использования для нитроарилрования производных берберина, содержащих енаминовый фрагмент, была ранее продемонстрирована на примере ацетонилберберина,¹¹ однако этот метод не позволил нам получить плоские структуры, необходимые для связывания с G-квадруплексами.

В данной работе мы впервые использовали дигидроберберин (2) в качестве субстрата для введения нитроарильных заместителей в положение 13. В качестве арилирующих агентов нами были выбраны высокоэлектрофильные хлорнитроарены: пикрилхлорид (3a), 7-нитро-4-хлорбензофуразан (3b), 5,7-динитро-4-хлорбензофуразан (3c) и 4,6-динитро-7-хлорбензофуросан (3d) (схема 1). Восстановление хлорида берберина (1) до дигидроберберина (2) проводилось по ранее описанной методике.¹²

Взаимодействие дигидроберберина (2) с эквивалентными количествами хлорнитроаренов 3a–d проводили в ксилоле при комнатной температуре. При этом быстро и с высокими выходами образовались 13-нитроарилпроизводные дигидроберберина 4a–d в виде глубоко окрашенных кристаллов (схема 1). Выбор ксилола в качестве реакционной среды обусловлен хорошей растворимостью в нем исходных соединений и побочных продуктов реакции. Целевые соединения выпадают в осадок в достаточно чистом виде.

Синтезированные нами ранее диарилы подобного типа, включающие электронодонорный и высокоэлектрофильный фрагмент, демонстрировали значи-

тельный внутримолекулярный перенос заряда через систему сопряженных связей.^{13,14} Экспериментальным свидетельством существенного вклада резонансных структур типа 4'a–d в распределение электронной плотности являются химические сдвиги сигналов протонов, расположенных рядом с атомом азота берберинового фрагмента (табл. 1, рис. 1). Следует отметить, что в структурных исследованиях азотсодержащих соединений помимо спектров ЯМР ¹H важнейшую роль играют также спектры ЯМР ¹⁵N.¹⁵ Однако, учитывая исключительную информативность спектров ЯМР ¹H для большинства химиков, а также надежность полученных с их помощью данных о химических сдвигах протонов, приближенных к катионному центру, в данной работе были использованы спектры ЯМР ¹H.

Для определения вклада биполярной составляющей в структуру полученных соединений 4a–d нами были проведены квантово-химические расчеты в рамках теории функционала плотности методом B3LYP в базисе 6-31G**. Такой уровень расчетов хорошо зарекомендовал себя в оценке электронных и геометрических характеристик нитропроизводных оксазолов¹⁴ и берберинов.¹⁶

В качестве важнейших параметров для оценки вклада биполярных структур нами были выбраны

Таблица 1. Химические сдвиги характеристических протонов и основные физические характеристики соединений 4a–d по данным расчетов методом B3LYP в базисе 6-31G**

Параметр	Соединение			
	4a	4b	4c	4d
Химический сдвиг 6-CH ₂ , δ, м. д.	3.18	3.26	4.05–4.12 4.30–4.37	4.12–4.17 4.98–5.04
Химический сдвиг 8-CH ₂ , δ, м. д.	4.55	4.62	4.97–5.14	5.32–5.37
Перенос заряда, ē	0.254	0.304	0.398	0.425
Дипольный момент, D	4.56	8.72	8.26	8.38
Длина связи C(13)–C(7'), Å*	1.480	1.471	1.461	1.460
Двугранный угол C(12')–C(13)–C(7')–C(6'), град.**	72	54	55	57

* Для соединения 4a приведена длина связи C(13)–C(1')

** Для соединения 4a приведен двугранный угол C(12)–C(13)–C(1')–C(2').

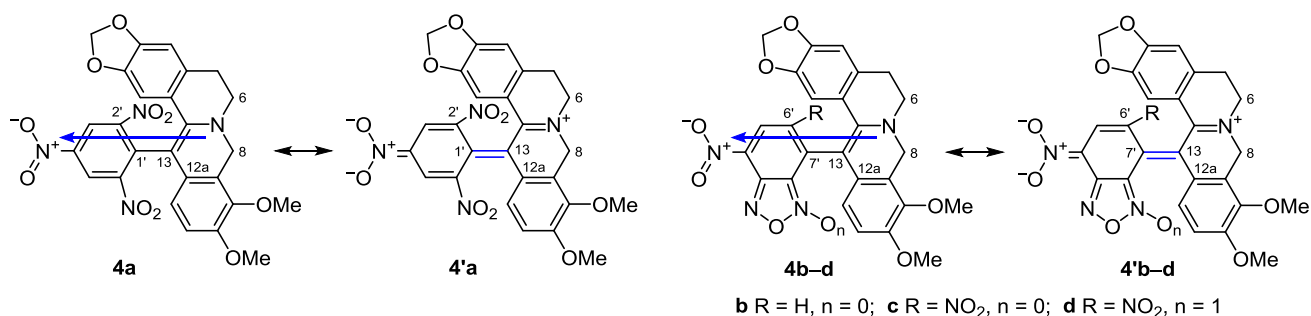


Рисунок 1. Направление дипольного момента (переноса заряда) и возможные резонансные структуры соединений **4a–d**.

внутримолекулярный перенос заряда на нитроарильный фрагмент, длина связи между берберининовым и нитроарильным фрагментами и угол поворота нитроарильного заместителя относительно плоскости берберининового фрагмента (табл. 1).

В качестве критерия переноса заряда был выбран суммарный малликеновский заряд на нитроарильном (берберининовом) фрагменте соединений **4a–d**. По табл. 1 видно, что в соединениях **4a–d** наблюдается значительный перенос заряда, причем направление переноса – с дигидроберберининового фрагмента на нитроарильный (рис. 1). Кроме того, в пользу значительного переноса заряда в указанном направлении свидетельствуют и рассчитанные значения дипольных моментов в молекулах соединений **4a–d** (табл. 1, направления дипольных моментов показаны на рис. 1). По мере увеличения переноса заряда в соединениях **4a–d** с берберининового фрагмента на нитроарильный увеличивается, очевидно, и вклад резонансных структур **4'a–d** с разделенными зарядами.

Отрицательный заряд в нитроарильном фрагменте сосредоточен преимущественно на атомах кислорода нитрогрупп. На рис. 2 видно, что углеродный скелет нитроарильного фрагмента в соединениях **4b–d** заряжен, как и берберининовый фрагмент, положительно.

В случае соединений **4a–d** со значительным переносом заряда коррелирует смещение в спектрах ЯМР ¹H химического сдвига протонов 6-CH₂ и 8-CH₂, наиболее приближенных к атому азота N-7 (табл. 1). Это обстоятельство также свидетельствует о существенном вкладе структур с разделенными зарядами. Слабо-

полный химический сдвиг в спектрах ЯМР ¹H протонов, расположенных в катионной части молекулы, обычно используется для оценки степени переноса заряда в биполярных спироциклах^{17,18} и внутримолекулярных π-комплексах.¹⁹

Соединения **4a–d** относятся к классу псевдокроссопрояженных систем,²⁰ о чем свидетельствуют данные наших квантово-химических расчетов. Так, отрицательно заряженный нитроарильный фрагмент повернут относительно положительно заряженного берберининового остова на 54–72° (табл. 1). Интересно отметить, что длина связи C(13)–C(7') (в соединении **4a** – C(13)–C(1')), по данным расчетов, является промежуточной между одинарной и двойной. При этом длина связи между нитроарильным и берберининовым фрагментами коррелирует с величиной переноса заряда.

Интересно, что связь C(13)–C(7'), сформировавшаяся в результате обсуждаемых реакций, является активированной как для электрофильной, так и для нуклеофильной атаки. Расчет индексов Парра²¹ показывает, что эта связь сильно поляризована: максимальный индекс электрофильности f_k^+ соответствует атому C(7') для соединений **4b–d** (атом C(1') для соединения **4a**), в то время как максимальный индекс нуклеофильности f_k^- – атому C(13) берберининового фрагмента. Из вышесказанного следует, что значительная некомпланарность соединений **4a–d** (табл. 1) делает связь C(13)–C(7') высокоактивной в реакциях присоединения. Это обстоятельство может быть весьма полезным при образовании слабых ассоциативных связей с ферментами или фрагментами нуклеиновых кислот.

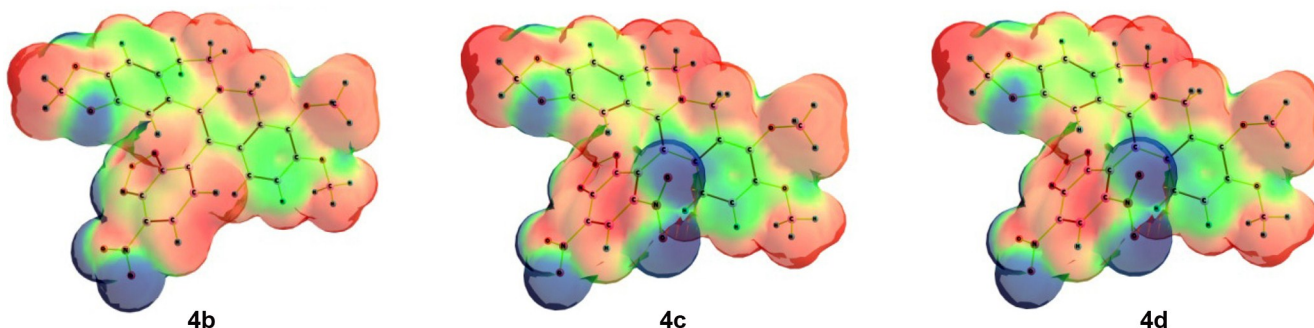


Рисунок 2. Поверхность электростатического потенциала оксадиазолов **4b–d**. Синим цветом отмечены области максимальных отрицательных значений потенциала, красным – области максимальных положительных значений.

Молекулярный докинг соединений 4a–d. Участки нуклеиновых кислот, способные образовывать G-квадруплексы, создают препятствия для синтеза ДНК полимеразы и обратными транскриптазами.²² *Ex vivo* показано, что квадруплексы вызывают апоптоз в опухолевых клетках.²³ Стабилизируя ДНК-квадруплексы в промоторах онкогенов, лиганды подавляют их гиперэкспрессию.²⁴ Дезактивация онкогенов лишает клетку белков, необходимых для поддержания патологического состояния.²⁵ Как отмечалось выше, структуры с внутримолекулярным переносом заряда на основе берберина могут оказаться перспективными лигандами для связывания с G-квадруплексами. Для подтверждения этой гипотезы нами было проведено моделирование докинг-процессов соединений **4a–d** с некоторыми G-квадруплексами из базы g4ldb.⁷ В качестве мишеней нами были выбраны такие типы квадруплексов, как **3QSC**, **3MIJ** и **2JWQ**.

Последовательность **2JWQ**²⁶ представляет собой фрагмент ДНК d[T₂AG₃], состоящий из трех сложных G-тетрад, соединенных между собой петлями с различным пространственным расположением.^{27–29} Последовательность **3QSC**³⁰ представляет собой фрагмент ДНК d(AG₃TUAG₃T₂), также состоящий из трех сложных G-тетрад. Участок **3MIJ**³¹ представляет собой последовательность r(UAG₃U₂AG₃U) РНК, способную образовывать двухцепочечные ассоциаты.

Установлено, что молекулы, которые взаимодействуют с любой из первых двух тетрад, стабилизируя структуру квадруплекса, приводят к дисфункции теломер вследствие нарушения теломер-белковых взаимодействий^{32,33} и, в частности, изменения связывания с теломеразой. Вещества, образующие комплексы со структурой **3MIJ**, также вызывают ингибирование теломеразы. Для раковых клеток теломераза является ключевым ферментом, так как она вовлечена в процесс их иммортализации путем предотвращения естественного разрушения теломер. Примечательно,

Таблица 2. Показатель константы ингибирования (pK_i) соединениями **4a–d** некоторых G-квадруплексов по результатам докинга

G-квадруплекс*	Соединение			
	4a	4b	4c	4d
3QSC	6.62	7.08	7.75	8.68
3MIJ	4.91	4.83	5.09	5.23
2JWQ	6.54	0.21	6.57	7.21

* Сокращения приведены по данным белковой базы данных (PDB ID).

что этот фермент активен в большинстве раковых клеток (85%) и неактивен или малоактивен в нормальных соматических клетках.^{34,35}

В качестве критерия эффективности взаимодействия лиганда с G-квадруплексом была использована общепринятая величина pK_i , то есть $-\lg$ константы "ингибирования" K_i , представляющей собой отношение произведения концентраций лиганда и G-квадруплекса к концентрации ими образуемого комплекса. На основании обобщения экспериментальных результатов были формализованы требования к характеристикам потенциальных квадруплексных лигандов. Перспективные G-лиганды должны показывать высокую аффинность к G-квадруплексу и хорошую селективность "квадруплекс/дуплекс" (константа связывания лиганда с G-квадруплексом ($1/K_i$) должна быть не меньше 10^6 M^{-1} , то есть, $pK_i \geq 6$).³⁶

Наибольшее сродство цвиттер-ионные производные берберина **4a–d** показали при интеркаляционном комплексообразовании с квадруплексами ДНК (табл. 2, рис. 3).

Наиболее прочное связывание соединений **4a–d** происходит с рыхлыми G-квадруплексами теломераз, образованными несколькими нитями ДНК (рис. 3). Интересно отметить, что в ряду оксадиазолов **4b–d** активность находится в прямой зависимости со значением внутримолекулярного переноса заряда. В то же

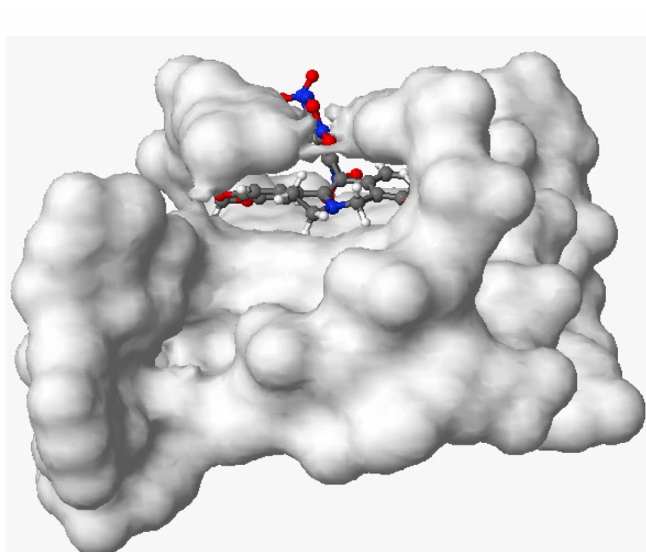
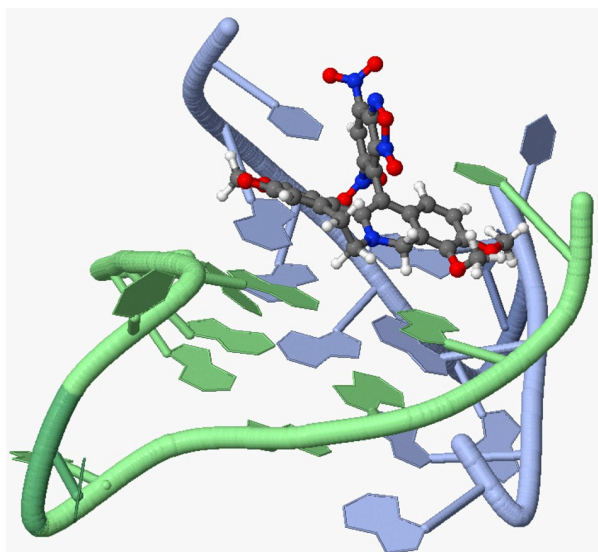


Рисунок 3. Комплекс соединения **4d** и G-квадруплекса **3QSC** в условном представлении ДНК (слева) и с учетом вандерваальсовых радиусов в квадруплексе (справа), по результатам моделирования с использованием онлайн-сервиса g4ldb.com.⁷

время для части G-квадруплексов соединение **4a** показало большие значения rK_i по сравнению с соединением **4b**, хотя последнее имеет больший перенос заряда. Это обстоятельство можно объяснить тем, что структура соединения **4a** менее планарна и легче вступает в дополнительные взаимодействия с фрагментами ДНК.

Наиболее прочное связывание, по результатам моделирования, показало соединение **4d** с последовательностью 3QSC (табл. 2, рис. 3). Как видно по рис. 3, динитрофуросановое производное **4d** образует интеркаляционный комплекс, в котором бербериновый остов находится между двумя петлями нуклеиновой кислоты и координирован с четырьмя фрагмента гуанина. Нитроарильный фрагмент в ассоциате расположен под значительным углом к бербериновому скелету и образует при этом две дополнительные водородные связи с группами NH тиминовых фрагментов.

Полученные нами результаты молекулярного докинга показали, что значительный внутримолекулярный перенос заряда в производных берберина может привести к образованию устойчивых комплексов включения с G-квадруплексами, дополнительная стабилизация которых достигается при связывании анионной части молекулы с негуаниновыми фрагментами квадруплексов.

Таким образом, нами разработан метод введения в молекулу берберина высокоэлектрофильных ароматических фрагментов путем образования новой углерод-углеродной связи по положению 13. Как следует из квантово-химических расчетов, полученные соединения являются структурами со значительным внутримолекулярным переносом заряда и по результатам молекулярного докинга могут быть использованы в качестве потенциальных лигандов G-квадруплексов теломерных фрагментов ДНК. Наличие электроноакцепторного плоского фрагмента может приводить к координации с дополнительными сайтами связывания молекулы ДНК.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker DPX-250 (250 и 63 МГц соответственно), внутренний стандарт ТМС. Отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H подтверждено на основании данных двумерной спектроскопии COSY и NOESY. Для спектров ЯМР ^{13}C характерно перекрывание ряда сигналов, поэтому их фактическое число меньше теоретического. Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на приборе Bruker micrOTOF II (ионизация электрораспылением). Измерения выполнены на положительных ионах (напряжение на капилляре 4500 В). Диапазон сканирования масс 50–3000 Да. Температуры разложения определены в стеклянных капиллярах на приборе ПТП. Для колоночной хроматографии использован силикагель Merck Silicagel 60 (70–230 мкм). В синтезах использованы коммерчески доступные гидрат хлорида берберина (**1**) (Alfa Aesar) и

7-нитро-4-хлорбензофуразан (**3b**) (Alfa Aesar). Дигидроберберин (**2**),¹² пикрилхлорид (**3a**),³⁷ 5,7-динитро-4-хлорбензофуразан (**3c**)³⁸ и 4,6-динитро-7-хлорбензофуросан (**3d**)³⁹ синтезированы по литературным методикам.

Синтез нитроарильных производных 4a–d (общая методика). К раствору 337 мг (1.0 ммоль) дигидроберберина (**2**) в 15 мл ксилола добавляют раствор 1.0 ммоль хлорнитроарена **3a–d** в 10 мл ксилола, перемешивают при комнатной температуре в течение 5 мин, выпавший осадок отфильтровывают, высушивают и хроматографируют на силикагеле (элюент CHCl_3 –EtOH, 10:1), полученные соединения **4a–d** перекристаллизовывают из изопропанола.

13-(2,4,6-Тринитрофенил)-7,8-дигидроберберин (4a). Выход 412 мг (75%), темно-зеленые игольчатые кристаллы, т. разл. $>157^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.78 (2H, т, $J = 7.5$, 5- CH_2); 3.18 (2H, т, $J = 7.5$, 6- CH_2); 3.82 (3H, с, 10- OCH_3); 3.88 (3H, с, 9- OCH_3); 4.55 (2H, с, 8- CH_2); 5.89 (2H, с, OCH_2O); 6.07 (1H, д, $J = 8.6$, H-12); 6.20 (1H, с, H-1); 6.61 (1H, д, $J = 8.6$, H-11); 6.65 (1H, с, H-4); 8.72 (2H, с, H-3',5'). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 31.0; 48.1; 49.2; 55.8; 60.8; 98.1; 101.3; 107.5; 108.3; 111.1; 116.2; 122.3; 123.0; 123.1; 126.6; 133.2; 136.4; 142.7; 144.3; 145.6; 145.9; 148.2; 151.3; 152.7. Найдено, m/z : 547.1090 $[\text{M}-\text{H}]^+$. $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_{10}$. Вычислено, m/z : 547.1096.

13-(7-Нитробензофуразан-4-ил)-7,8-дигидроберберин (4b). Выход 339 мг (68%), темно-зеленые игольчатые кристаллы, т. разл. $>130^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.93 (2H, т, $J = 5.6$, 5- CH_2); 3.26 (2H, т, $J = 5.7$, 6- CH_2); 3.81 (3H, с, 10- OCH_3); 3.87 (3H, с, 9- OCH_3); 4.62 (2H, с, 8- CH_2); 5.76 (2H, с, OCH_2O); 6.14 (1H, с, H-1); 6.35 (1H, д, $J = 8.6$, H-12); 6.60 (1H, с, H-4); 6.62 (1H, д, $J = 8.7$, H-11); 7.39 (2H, д, $J = 7.8$, H-5'); 8.43 (2H, д, $J = 7.8$, H-6'). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 26.6; 49.0; 52.0; 55.4; 61.2; 103.1; 109.1; 109.3; 112.0; 115.7; 116.8; 117.8; 121.5; 124.0 (2C); 126.3; 126.6; 132.8; 135.7; 145.0; 146.5; 146.7; 149.2 (2C); 153.8; 170.0. Найдено, m/z : 499.1241 $[\text{M}-\text{H}]^+$. $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_7$. Вычислено, m/z : 499.1248.

13-(5,7-Динитробензофуразан-4-ил)-7,8-дигидроберберин (4c). Выход 397 мг (73%), темно-фиолетовые игольчатые кристаллы, т. разл. $>119^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 3.07–3.16 (2H, м, 5- CH_2); 3.83 (3H, с, 10- OCH_3); 3.86 (3H, с, 9- OCH_3); 4.05–4.12 (1H, м) и 4.30–4.37 (1H, м, 6- CH_2); 4.97–5.14 (2H, м, 8- CH_2); 6.09 (1H, с) и 6.24 (1H, с, OCH_2O); 7.09 (1H, д, $J = 8.8$, H-11); 7.13 (1H, с, H-4); 7.56 (1H, д, $J = 8.7$, H-12); 7.60 (1H, с, H-1); 8.59 (1H, с, H-6'). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 26.4; 49.1; 52.6; 56.5; 61.5; 103.2; 109.8; 110.4; 112.7; 115.9; 117.1; 117.6; 121.7; 124.2; 124.5; 126.4; 127.2; 132.9; 135.6; 145.0; 146.5; 147.5; 149.7; 152.2; 153.9; 170.0. Найдено, m/z : 544.1108 $[\text{M}-\text{H}]^+$. $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_9$. Вычислено, m/z : 544.1099.

13-(5,7-Динитробензофуросан-4-ил)-7,8-дигидроберберин (4d). Выход 347 мг (62%), красные игольчатые кристаллы, т. разл. $>104^\circ\text{C}$. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 3.37–3.42 (2H, м, 5- CH_2); 4.12–

4.17 (1H, м) и 4.98–5.04 (1H, м, 6-CH₂); 5.20 (3H, с, 10-OCH₃); 5.24 (3H, с, 9-OCH₃); 5.32–5.37 (2H, м, 8-CH₂); 6.68 (2H, с, OCH₂O); 7.47 (1H, с, Н-4); 8.18 (1H, д, *J* = 8.9, Н-11); 8.36 (1H, д, *J* = 8.9, Н-12); 8.73 (1H, с, Н-1); 10.17 (1H, с, Н-6). Спектр ЯМР ¹³С (пиридин-*d*₅), δ, м. д.: 29.5; 43.5; 45.3; 57.1; 61.8; 103.2; 108.6; 109.6; 112.1; 128.0; 130.9; 131.7; 133.9; 135.8; 137.4; 148.3; 156.9; 165.5. Найдено, *m/z*: 562.1188 [M+H]⁺. C₂₆H₁₉N₅O₁₀. Вычислено, *m/z*: 562.1205.

Методика расчетов. Газофазные квантово-химические расчеты проведены в рамках теории функционала плотности в базисе 6-31G** с использованием функционала B3LYP, включающего трехпараметрический обменный функционал Беке и корреляционный функционал Ли–Янга–Парра.^{40,41} Индексы глобальной электрофильности ω рассчитаны по схеме, предложенной Парром.²¹ Для этого использованы энергии высшей занятой (ε_H) и низшей свободной (ε_L) орбиталей молекулы в основном электронном состоянии: ω = μ²/2η, где μ = (ε_H + ε_L)/2, η = ε_L – ε_H. Молекулярный докинг проводился с использованием онлайн-сервиса g4ldb.com.⁷

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект 14-13-00103).

Список литературы

1. Нечепуренко, И. В.; Салахутдинов, Н. Ф.; Толстиков, Г. А. *Химия в интересах устойчивого развития* **2010**, 18, 1.
2. Grycová, L.; Dostál, J.; Marek, R. *Phytochemistry* **2007**, 68, 150.
3. Zhang, W.-J.; Ou, T.-M.; Lu, Y.-J.; Huang, Y.-Y.; Wu, W.-B.; Huang, Z.-S.; Zhou, J.-L.; Wong, K.-Y.; Gu, L.-Q. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 5493.
4. Balasubramanian, S.; Hurley, L. H.; Neidle S. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2011**, 10, 261.
5. De Cian, A.; Lacroix, L.; Douarre, C.; Temime-Smaali, N.; Trentesaux, C.; Riou, J. F.; Mergny, J. L. *Biochimie* **2008**, 90, 131.
6. Cavallari, M.; Garbesi, A.; Di Felice, R. *J. Phys. Chem. B* **2009**, 113, 13152.
7. Li, Q.; Xiang, J.-F.; Yang, Q.-F.; Sun, H.-X.; Guan, A.-J.; Tang, Y.-L. *Nucleic Acids Res.* **2013**, 41, D1115.
8. Jiménez-Banzo, A.; Sagristà, M. L.; Mora, M.; Nonell, S. *Free Radical Biol. Med.* **2008**, 44, 1926.
9. Xiong, Y.-X.; Huang, Z.-S.; Tan, J.-H. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 97, 538.
10. Bhadra, K.; Kumar, G. S. *Biochim. Biophys. Acta* **2011**, 1810, 485.
11. Burov, O. N.; Kurbatov, S. V.; Morozov, P. G.; Kletskii, M. E.; Tatarov, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 772. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, 51, 772.]
12. Lyamzaev, K. G.; Pustovidko, A. V.; Simonyan, R. A.; Rokitskaya, T. I.; Domnina, L. V.; Ivanova O. Y.; Severina, I. I.; Sumbatyan, N. V.; Korshunova, G. A.; Tashlitsky, V. N.; Roginsky, V. A.; Antonenko, Y. N.; Skulachev, M. V.; Chernyak, B. V.; Skulachev, V. P. *Pharm. Res.* **2011**, 28, 2883.
13. Kurbatov, S.; Tatarov, A.; Minkin, V.; Goumont, R.; Terrier, F. *Chem. Commun.* **2006**, 4279.
14. Semenyuk, Yu. P.; Kochubei, A. S.; Morozov, P. G.; Burov, O. N.; Kletskii, M. E.; Kurbatov, S. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 50, 1731. [Химия гетероцикл. соединений **2014**, 1881.]
15. Larina, L. I.; Lopyrev, V. A. *Nitroazoles: Synthesis, Structure and Applications*; Springer: New York, 2009, 446 p.
16. Burov, O. N.; Kletskii, M. E.; Fedik, N. S.; Kurbatov, S. V.; Lisovin, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 997. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, 51, 997.]
17. Tkachuk, A. V.; Samarin, K. A.; Kletskii, M. E.; Burov, O. N.; Golikov, A. Yu.; Kurbatov, S. V.; Minkin, V. I. *Rus. J. Org. Chem.* **2014**, 50, 1223. [Журн. орган. химии **2014**, 50, 1237.]
18. Tkachuk, A. V.; Kurbatov, S. V.; Burov, O. N.; Kletskii, M. E.; Morozov, P. G.; Minkin, V. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 50, 26. [Химия гетероцикл. соединений **2014**, 32.]
19. Minkin, V. I.; Tkachuk, A. V.; Kletskii, M. E.; Steglenko, D. V.; Voronina, V. A.; Kurbatov, S. V. *Rus. Chem. Bull., Int. Ed.* **2013**, 62, 464. [Изв. АН, Сер. хим. **2013**, 464.]
20. Ramsden, C. A. *Tetrahedron* **2013**, 69, 4146.
21. Parr, R. G.; Szentpály, L. V.; Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1922.
22. Woodford, K. J.; Howell, R. M.; Usdin, K. *J. Biol. Chem.* **1994**, 269, 27029.
23. Qi, H.; Lin, C.-P.; Fu, X.; Wood, L. M.; Liu, A. A.; Tsai, Y.-C.; Chen, Y.; Barbieri, C. M.; Pilch, D. S.; Liu, L. F. *Cancer Res.* **2006**, 66, 11808.
24. Hurley, L. H. *Nat. Rev. Cancer* **2002**, 2, 188.
25. Weinstein, I. B.; Joe, A. K. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* **2006**, 3, 448.
26. Hounsou, C.; Guittat, L.; Monchaud, D.; Jourdan, M.; Saettel, N.; Mergny, J.-L.; Teulade-Fichou, M.-P. *ChemMedChem* **2007**, 2, 655.
27. Burge, S.; Parkinson, G. N.; Hazel, P.; Todd, A. K.; Neidle, S. *Nucleic Acids Res.* **2006**, 34, 5402.
28. Phan, A. T.; Kuryavyi, V.; Patel, D. J. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2006**, 16, 288.
29. Davis, J. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 668.
30. Campbell, N. H.; Abd Karim, N. H.; Parkinson, G. N.; Gunaratnam, M.; Petrucci, V.; Todd, A. K.; Vilar, R.; Neidle, S. *J. Med. Chem.* **2012**, 55(1), 209.
31. Collie, G. W.; Sparapani, S.; Parkinson, G. N.; Neidle, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 2721.
32. Gomez, D.; Aouali, N.; Londoño-Vallejo, A.; Lacroix, L.; Mégnin-Chanet, F.; Lemarteleur, T.; Douarre, C.; Shin-ya, K.; Mailliet, P.; Trentesaux, C.; Morjani, H.; Mergny, J.-L.; Riou, J.-F. *J. Biol. Chem.* **2003**, 278, 50554.
33. Burger, A. M.; Dai, F.; Schultes, C. M.; Reszka, A. P.; Moore, M. J.; Double, J. A.; Neidle, S. *Cancer Res.* **2005**, 65, 1489.
34. Kim, N. W.; Piatyszek, M. A.; Prowse, K. R.; Harley, C. B.; West, M. D.; Ho, P. L.; Coviello, G. M.; Wright, W. E.; Weinrich, S. L.; Shay, J. W. *Science* **1994**, 266, 2011.
35. Shay, J. W.; Bacchetti, S. *Eur. J. Cancer* **1997**, 33, 787.
36. Neidle, S. *FEBS J.* **2010**, 277, 1118.
37. Boyer, R.; Spencer, E. Y.; Wright, G. F. *Can. J. Res.* **1946**, 24B, 200.
38. Norris, W. P.; Chafin, A.; Spear, R. J.; Read, R. W. *Heterocycles* **1984**, 22, 271.
39. Шарнин, Г. П.; Левинсон, Ф. С.; Акимова, С. А.; Хасанов, Р. X. А. с СССР 627129; *Бюл. изобрет.* **1978**, (37).
40. Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, 38, 3098.
41. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648.