

## Непредвиденные продукты взаимодействия перхлоратов нуклеиновых оснований пуринового ряда с ацетилацетоном, вызывающие одонитевые разрывы в молекуле ДНК

Полина С. Здерева<sup>1</sup>, Григорий В. Беженарь<sup>1</sup>, Анастасия Н. Соколова<sup>2</sup>, Борис В. Папонов<sup>2\*</sup>, Андрей М. Румянцев<sup>3</sup>, Елена В. Самбук<sup>3</sup>, Дмитрий Н. Майстренко<sup>4</sup>, Олег Е. Молчанов<sup>4</sup>

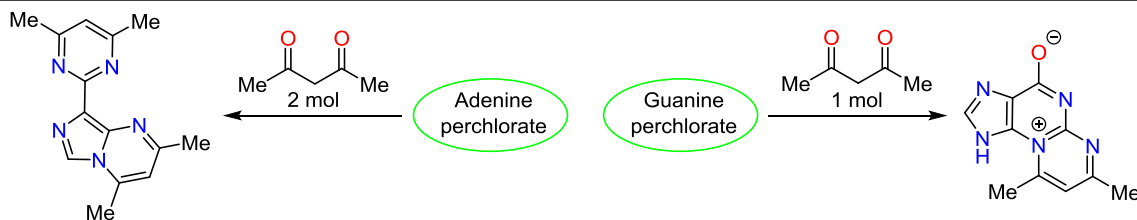
<sup>1</sup> Средняя общеобразовательная школа № 280 Санкт-Петербурга им. М. Ю. Лермонтова, ул. Садовая, 52, Санкт-Петербург 190103, Россия; e-mail: polina.zdereva@yandex.ru

<sup>2</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова, кафедра общей и биоорганической химии, ул. Льва Толстого, 6-8, Санкт-Петербург 197022, Россия; e-mail: paponov.orgchem@gmail.com

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Университетская наб., 7/9, Санкт-Петербург 199034, Россия; e-mail: e.sambuk@spbu.ru

<sup>4</sup> Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. А. М. Гранова, ул. Ленинградская, 70, Санкт-Петербург 197758, Россия; e-mail: molchanovo@mail.ru

Поступило 26.06.2024  
Принято после доработки 19.07.2024

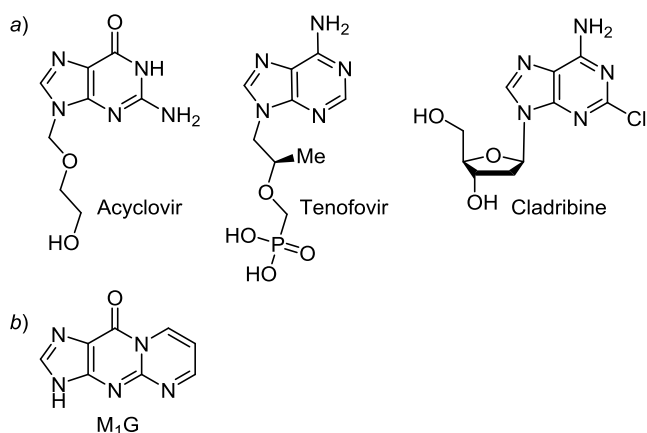


Впервые изучены реакции перхлоратов нуклеиновых оснований пуринового ряда с простейшим 1,3-дикетоном – ацетилацетоном. Показано, что аденин взаимодействует с ацетилацетоном в молярном соотношении 1:2, претерпевая раскрытие пиримидинового фрагмента бицикла, потерю одноуглеродного фрагмента в виде молекулы муравьиной кислоты и рециклизацию в 8-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-2,4-диметилимидазо[1,5-*a*]пиримидин. Гуанин, в свою очередь, взаимодействует с ацетилацетоном в соотношении 1:1 и образует 7,9-диметил-3*H*-пиримидо[2,1-*b*]пурин-10-ий-4-олат. При этом регио-направленность гетероциклизации отлична от той, что наблюдается в реакции гуанина с малоновым диальдегидом при *in vitro* и *in vivo* образовании минорного нуклеинового основания M<sub>1</sub>G. Синтезированные соединения способны вызывать одонитевые разрывы в макромолекулах ДНК.

**Ключевые слова:** аденин, гуанин, ДНК, перхлорат, пурины, одонитевые разрывы, раскрытие цикла.

Пуриновые основания являются неотъемлемой частью нуклеиновых кислот,<sup>1</sup> а также АТФ и ГТФ – важнейших молекул в энергетическом обмене в клетках живых организмов.<sup>2</sup> Среди производных пуринов есть соединения, обладающие противовирусными (ацикловир),<sup>3</sup> в том числе антиВИЧ (тенофовир),<sup>4</sup> и противоопухолевыми (кладрибин)<sup>5</sup> свойствами (рис. 1а). Во всех этих случаях речь идет о дериватизации атома азота в положении 9 пуринового бицикла. При этом пурины считаются относительно стабильными и низкореакционноспособными гетероциклическими системами, но на деле могут претерпевать раскрытие как пиримидинового, так и имидазольного цикла бицикла.<sup>6</sup>

Оба пуриновых нуклеиновых основания содержат в пиримидиновом фрагменте бицикла экзоциклическую аминогруппу и соседний с ней эндоциклический атом (или атомы в случае гуанина) азота, образующие пары 1,3-динуклеофильных реакционных центров, потенциально способных к гетероциклизации с такими 1,3-диэлектрофилами, как β-дикарбонильные соединения, β-кетоксиры и α,β-ненасыщенные кетоны. Такие циклизации должны вести к формированию пиримидо-пуриновых систем. Так, для гуанина известны реакции гетероциклизации с участием экзоциклической аминогруппы и атома азота в положении 1 пиримидинового фрагмента молекулы. Эти реакции были обнаружены и для малонового диальдегида, который в результате



**Рисунок 1.** а) Наиболее известные пуриносодержащие лекарства. б) Структура минорного пуринового основания M<sub>1</sub>G.

взаимодействия с гуанином образовывал окрашенный в желтый цвет флуоресцирующий пиримидо[1,2-а]пурин-10-он и окрашивал макромолекулы ДНК в желтый цвет.<sup>7,8</sup> Эта же реакция была распространена на гуанозин и дегидрогуанозин.<sup>9,10</sup>

Ряд пиримидо[1,2-а]пурин-10-онов, содержащих заместители в положении 7 трицикла, был получен реакцией гидрохлорида гуанина с 2-замещенными малоновыми альдегидами.<sup>11</sup> Позже было показано, что пиримидо[1,2-а]пурин-10-он является одним из эндогенных минорных нуклеиновых оснований и может участвовать в процессах мутагенеза и канцерогенеза.<sup>12</sup> Сейчас данное нуклеиновое основание более известно как M<sub>1</sub>G (рис. 1б).

Подобные *in vivo* и *in vitro* циклизации известны также для гуанина, гуаниносодержащих нуклеотидов и нуклеозидов с простейшим α,β-ненасыщенным альдегидом – акролеином.<sup>13–15</sup> В этом случае гетероциклизация также проходила с участием экзоциклического атома азота в положении 1 гуанинового бицикла и образовывалась смесь 6-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидропиримидо[1,2-а]пурин-10(3H)-она и 8-гидрокси-5,6,7,8-тетрагидропиримидо[1,2-а]пурин-10(3H)-она, также способных к участию в процессах мутагенеза и канцерогенеза.<sup>16</sup>

Реакции с карбонильными 1,3-диэлектрофилами, не содержащими альдегидной группы, для гуанина не описаны. Возможно, это связано с плохой растворимостью гуанина и его солей в органических растворителях. Мы решили исследовать в таких реакциях перхлораты пуриновых нуклеиновых оснований. В ходе работы были синтезированы перхлораты гуанина и аденина. При анализе литературных данных было обнаружено, что перхлорат гуанина не был известен ранее. К удивлению, первое упоминание о перхлорате аденина относится к 2011 г.,<sup>17</sup> несмотря на то, что обе соли легко образуются перекристаллизацией соответствующего нуклеинового основания из HClO<sub>4</sub>. При этом гуанин, судя по всему, образует диперхлорат. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H диперхлората гуанина **1** не имеет принципиальных отличий от спектров других солей гуанина. Они содержат два близкорасположенных

синглета протонов СН с химическим сдвигом 9.02 м. д. и два сильно уширенных синглета протонов групп NH и NH<sub>2</sub> с химическими сдвигами 11.50 и 7.04 м. д. соответственно.

В качестве электрофильных компонентов реакции были выбраны ацетоуксусный эфир, бензальацетон и ацетилацетон, как β-кетозфир, α,β-ненасыщенный кетон и β-дикетон. β-Кетозфир и α,β-ненасыщенный кетон в реакцию не вступили. В то время как в случае ацетилацетона реакция легко протекала в различных условиях. Оптимальными условиями для реакции перхлоратов гуанина (**1**) и аденина (**2**) с ацетилацетоном (**3**) оказалось нагревание реагентов в небольшом количестве ДМФА при температуре 120°C. Строение полученных соединений было установлено методами спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и масс-спектрометрии.

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H продукта реакции диперхлората гуанина (**1**) с ацетилацетоном (**3**), записанном в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, наблюдались сигналы алифатических протонов с химическими сдвигами 2.72 и 3.26 м. д. и интегральными интенсивностями по 3 протона каждый. В области сигналов ароматических протонов проявляются 2 синглета с интегральной интенсивностью в 1 протон каждый с химическими сдвигами 7.76 и 8.63 м. д. Уширенный синглет с интегральной интенсивностью в 1 протон с химическим сдвигом 14.98 м. д. отнесен нами к сигналу протона NH имидазольного фрагмента гуанина. В масс-спектре продукта был зарегистрирован пик молекулярного иона [M+H]<sup>+</sup> с *m/z* 216. Полученный нами продукт был белого цвета и не обладал люминесценцией в желтой области. Эти свойства отличали его от основания M<sub>1</sub>G. Очевидно, что исследуемая реакция протекает с участием экзоциклической аминогруппы гуанина и соседнего с ней атома азота в положении 1 или 3 молекулы. Для циклизации с участием атома азота в положении 1 гуанина будет реализовываться структура 6,8-диметилпиримидо[1,2-а]пурин-10(3H)-она (диметилпроизводного M<sub>1</sub>G), а в случае циклизации с участием атома азота в положении 3 – структура 7,9-диметил-1H-пиримидо[2,1-б]пурин-10-ий-4-олата. Продукты реакции гетероциклизации с участием атома азота в положении 1 и 3 гуанина будут изомерными и будут содержать подобные наборы сигналов в спектрах ЯМР. В то же время в молекуле 7,9-диметил-1H-пиримидо[2,1-б]пурин-10-ий-4-олата протоны метильной группы в положении 9 трицикла будут сближены с протоном NH имидазольного цикла, что не будет наблюдаться для 7,9-диметилпроизводного M<sub>1</sub>G.

Поэтому для продукта взаимодействия перхлората гуанина с ацетилацетоном был записан двумерный спектр NOESY. В спектре NOESY фиксируются кросс-пики между протонами метильных групп в положении 7 и 9 трицикла и протоном в положении 8 пиримидинового фрагмента молекулы, что характерно для обеих предложенных структур, а также кросс-пик между протоном метильной группы в положении 9 и протоном NH имидазольного цикла (рис. 2). Таутомерия, характерная для подвижных имидазольных протонов NH, в значительной мере понижает интен-

Схема 1

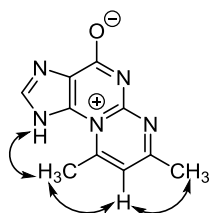
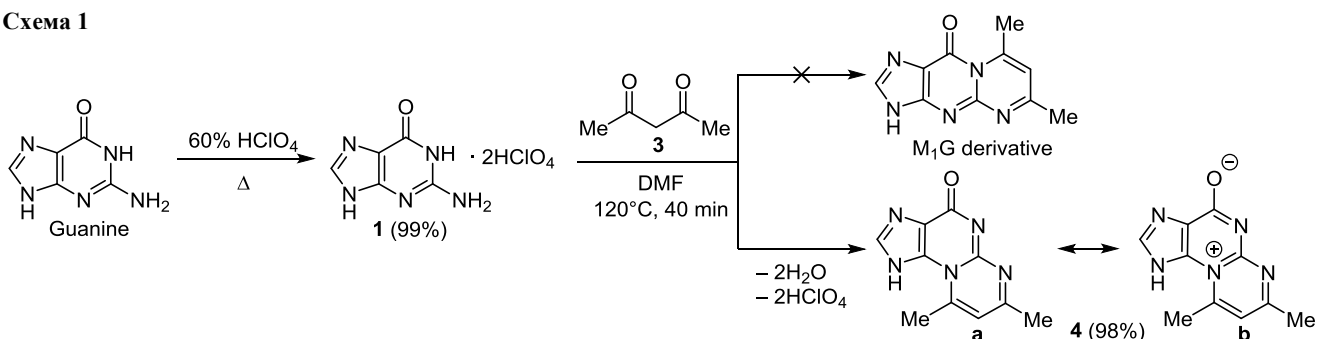


Рисунок 2. Основные взаимодействия в спектре NOESY соединения 4.

сивность их сигнала в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  продукта реакции, но в спектре NOESY это взаимодействие наблюдается вполне отчетливо.

Таким образом, продуктом реакции диперхлората гуанина (1) и ацетилацетона (3) является 7,9-диметил-пиримидо[2,1-*b*]пурин-4(1*H*)-он (4) (схема 1).

Соединение 4 представлено на схеме в виде двух резонансных структур, одна из которых содержит разделенные заряды. В этой структуре положительный заряд находится на узловом атоме азота в положении 10 молекулы, а отрицательно заряженный атом кислорода находится в олатной форме. Таким образом, возникает задача оценки вкладов этих резонансных структур в строение пиримидопурина 4.

Для оценки вкладов резонансных структур рассчитывалась их относительная энергия в рамках теории функционала плотности (DFT) (функционал B3LYP, базис 6-31G) с учетом растворителя (воды) с относительной диэлектрической постоянной 78.54. Относительная энергия резонансной структуры **b** (структура с разделенными зарядами) (125.86 кДж/моль) на 0.75 кДж/моль меньше, чем энергия резонансной структуры **a** (классическая структура) (126.61 кДж/моль). Это доказывает, что резонансная структура **b** вносит больший вклад в строение молекулы.

Энергии HOMO и LUMO для резонансной структуры **b** меньше, чем соответствующие энергии для резонансной структуры **a**. Это еще раз показывает, что резонансная структура с разнесенными зарядами более стабильная (табл. 1).

Таблица 1. Значения энергий HOMO и LUMO для резонансных структур соединения 4

Резонансная структура	HOMO, eV	LUMO, eV
<b>a</b>	-6.158	-2.168
<b>b</b>	-6.217	-2.326

Длина связи C=O в олатной группе резонансной структуры **b** по расчетным данным составляет 1.257 Å, а в амидной группе резонансной структуры **a** – 1.241 Å. Так как в структуре **a** присутствует кросс-сопряжение, связь C=O длиннее, чем в структуре **b**, система которой полностью сопряжена.<sup>18</sup>

В структуре **a** положительный заряд локализован на атомах углерода гуанинового фрагмента молекулы, а отрицательный заряд – на атомах азота и атоме кислорода, аннелированный к пуриновому бициклу цикл пиримидина в результате реакции с ацетилацетоном в целом нейтрален. В то же время в структуре **b** отрицательный заряд в значительной мере локализован на олатном атоме кислорода, положительный заряд – на кватернизованном атоме азота и на метильной группе в положении 9 трицикла, а также на других атомах углерода пиримидинового фрагмента молекулы (рис 3). Исходя из проведенных расчетов, молекула 4 в водных растворах должна существовать преимущественно в олатной форме.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  продукта реакции перхлората аденина (2) с ацетилацетоном (3), записанном в ДМСО-*d*<sub>6</sub>, проявлялись сигналы алифатических протонов с химическими сдвигами 2.63, 2.68. и 2.77 м. д. и интегральными интенсивностями по 3, 6, 3 протона соответственно. В области ароматических протонов проявляются 3 синглета с интегральной интенсивностью в 1 протон каждый с химическими сдвигами 7.10, 7.48 и 8.96 м. д. соответственно. Таким образом, очевидно, что в состав продукта реакции входят 2 молекулы ацетилацетона, что было подтверждено значительным возрастанием выхода реакции при проведении ее при молярном соотношении реагентов 1:2. Метильные группы одной молекулы ацетилацетона эквивалентны, а другой – нет. В масс-спектре продукта был зарегистрирован пик молекулярного иона  $[\text{M}+\text{H}]^+$  с *m/z* 254, что соответствует продукту конденсации аденина с двумя молекулами ацетилацетона с потерей одноуглеродного фрагмента.

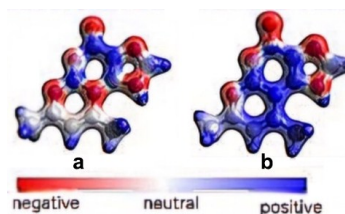
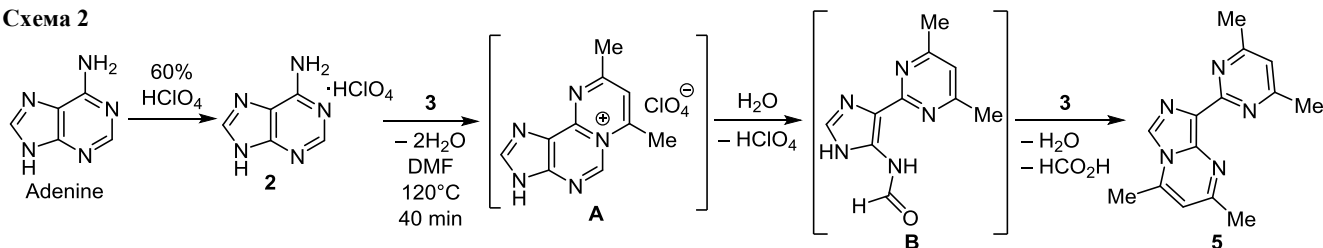


Рисунок 3. Представление поверхностного электростатического потенциала соединения 4 (расчеты B3LYP/6-31G).

Схема 2



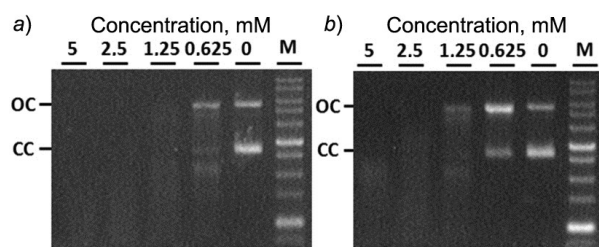
Можно предположить, что первым этапом реакции является атака карбонильной группы ацетилацетона (**3**) по эндоциклическому атому азота в положении 1 пуринового бицикла с последующим замыканием шестичленного цикла по экзоциклической аминогруппе. Такие гетероциклизации известны для реакции аденозина и 3',5'-ди-*O*-ацетил-2'-дезоксиаденозина с диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты. Полученные пуринопиримидиновые системы претерпевали раскрытие центрального цикла при гидролизе в присутствии оснований или в реакциях с диметиламином.<sup>19,20</sup>

В нашем случае, атом азота в положении 1 перхлората аденина кватернизуется в ходе реакции с ацетилацетоном и раскрытие цикла протекает самопроизвольно, что подтверждается материалами обзора,<sup>6</sup> где показано, что кватернизация этого атома часто приводит к раскрытию пиримидинового фрагмента пуринов в целом и аденина в частности. Вторая молекула ацетилацетона вовлекается в процесс циклоконденсации по имидазольному атому азота с формированием шестичленного цикла имидазопиримидиновой системы. Наличие сахара в положении 9 делает такую циклизацию невозможной для аденозина и его производных. Одноуглеродный фрагмент отщепляется из интермедиата в виде муравьиной кислоты. Таким образом, продуктом реакции оказывается 8-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-2,4-диметилимидазо[1,5-*a*]пиримидин (**5**) (схема 2).

Разрывы в молекулах ДНК являются необычайно распространенными и опасными первичными повреждениями.<sup>21,22</sup> В связи с этим в процессе эволюции живые системы выработали целый набор механизмов защиты от таких повреждений и их исправления. Нарушение работы систем репарации является причиной развития ряда наследственных заболеваний.<sup>23</sup> Механизмы репарации одонитевых и двунитевых разрывов в ДНК демонстрируют как сходные части, так и значительные различия.<sup>24</sup>

Было изучено действие соединений **4** и **5** на плазмидную ДНК pBR322. Подобный подход часто применяется для анализа способности различных веществ вызывать разрывы в молекулах ДНК<sup>24,25</sup> или для исследования защитных свойств различных соединений.<sup>26</sup> Показано, что соединения **4** и **5** расщепляют молекулы ДНК и при этом преимущественно вносят в них одонитевые разрывы (рис. 4).

Полученные в работе 7,9-диметилпиримидо[2,1-*b*]пурин-4(1*H*)-он и 8-(4,6-диметилпиримидин-2-ил)-2,4-диметилимидазо[1,5-*a*]пиримидин зможно использо-



**Рисунок 4.** Электрофореграммы плазмидной ДНК pBR322 после инкубации в присутствии соединений *a*) **4** и *b*) **5**. Указано расположение фракций плазмидной ДНК, представляющих сверхспирализованные молекулы (СС) и молекулы в расслабленной конформации, содержащие одонитевые разрывы (ОС). М – маркер длин ДНК 1kb (Евроген, Россия).

вать для дальнейших исследований специфического ответа клетки именно на одонитевые разрывы, изучения работы систем репарации, а также для поиска веществ, защищающих клетки от этого типа первичных повреждений.

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C зарегистрированы на спектрометре Bruker BioSpin AG Avance III HD 400 (400 и 100 МГц соответственно) в ДМСO-*d*<sub>6</sub>. В качестве внутренних стандартов использованы остаточные сигналы растворителя (2.49 м. д. для ядер <sup>1</sup>H и 39.5 м. д. для ядер <sup>13</sup>C). Масс-спектры высокого разрешения записаны на приборе Bruker micrOTOF, ионизация электрораспылением. Элементный анализ соединения **1** выполнен на элементном анализаторе Euro EA3028-НТ для одновременного определения С, Н, N по методу Дюма–Прегля. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ с использованием пластин ALUGRAM Xtra SIL G/UV254, элюент *n*-BuOH–AcOH–H<sub>2</sub>O, 2:2:1.

**Диперхлорат гуанина (1).** Суспензию 2 г (13 ммоль) гуанина в 20 мл 60% HClO<sub>4</sub> при перемешивании нагревают в термостойком стакане до растворения гуанина. При охлаждении из раствора выпадает осадок диперхлората гуанина в виде бесцветного мелкокристаллического осадка. Выход 4.62 г (99%), т. пл. 153–155°C (с разл.) (60% HClO<sub>4</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 7.04 (2H, уш. с, NH<sub>2</sub>); 8.30 (1H, уш. с, NH пиримидин); 9.02 (1H, с, CH); 11.50 (1H, уш. с, NH имидазол). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 107.7; 137.1; 150.5; 153.7; 155.5. Найдено, %: С 17.02; Н 1.98; N 19.93. С<sub>5</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>9</sub>. Вычислено, %: С 17.06; Н 2.00; N 19.89.

**7,9-Диметилпиримидо[2,1-*b*]пурин-4(1*H*)-он (4).** Раствор 1 г (4 ммоль) диперхлората гуанина (**1**) и 0.5 мл

(5 ммоль) ацетилацетона (**3**) в 1 мл ДМФА нагревают при 120°C и через 20 мин наблюдают образование осадка. Еще через 20 мин реакционную смесь охлаждают, добавляют 10 мл *i*-PrOH и отфильтровывают осадок. Продукт не требует дальнейшей очистки. Выход 600 мг (98% в расчете на диперхлорат гуанина), т. пл. 206–208°C (ДМФА). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 2.72 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.26 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 7.76 (1H, с, CH); 8.63 (1H, с, CH); 14.98 (1H, с, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д.: 23.9; 25.0; 116.4; 118.3; 142.2; 144.2; 148.7; 152.4; 155.6; 174.2. Найдено, *m/z*: 216.2193 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>N<sub>5</sub>O. Вычислено, *m/z*: 216.2199.

**Перхлорат аденина (2)** получают по описанному методу<sup>17</sup> перекристаллизацией основания аденина из 60% HClO<sub>4</sub>.

**8-(4,6-Диметилпиримидин-2-ил)-2,4-диметилимидазо-[1,5-*a*]пиримидин (5)**. Раствор 500 мг (2 ммоль) перхлората аденина (**2**) и 0.5 мл (5 ммоль) ацетилацетона (**3**) в 0.5 мл ДМФА нагревают при 120°C и через 20 мин наблюдают образование осадка. Еще через 20 мин реакционную смесь охлаждают, добавляют 10 мл *i*-PrOH и отфильтровывают бледно-желтый осадок. Выход 0.483 г (91%). Сырой продукт **5** перекристаллизовывают из смеси *i*-PrOH–H<sub>2</sub>O, 1:4. Выход очищенного продукта 414 мг (78%), бледно-желтые иголки, т. пл. 267–268°C (*i*-PrOH–H<sub>2</sub>O). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: 2.63 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.68 (6H, с, 2CH<sub>3</sub> пиримидин); 2.77 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 7.10 (1H, с, CH); 7.48 (1H, с, CH); 8.96 (1H, с, CH). Спектр <sup>13</sup>C ЯМР, δ, м. д.: 17.7; 23.0; 25.5; 112.3; 117.9; 118.5; 140.9; 143.67; 154.5; 163.8; 168.2. Найдено, *m/z*: 254.3140 [M+H]<sup>+</sup>. C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>5</sub>. Вычислено, *m/z*: 254.3111.

**Изучение влияния соединений 4 и 5 на однонитевые и двунитевые разрывы ДНК.** Для анализа способности соединений **4** и **5** вносить разрывы в ДНК использована плаزمида pBR322 (Thermo Fisher Scientific, США). Плазмиду нарабатывают с использованием штамма бактерий *Escherichia coli* DH5a (Thermo Fisher Scientific, США), выделяют с помощью набора Plasmid Miniprep (Евроген, Россия) и разводят в воде. Концентрацию растворов ДНК определяют с помощью спектрофотометра Nanodrop 2000c (Thermo Fisher Scientific, США). Пробы объемом 15 мкл, содержащие 500 нг плазмидной ДНК, смешивают с 15 мкл водных растворов исследуемых соединений. Итоговые концентрации веществ в экспериментальных пробах составляют 5, 2.5, 1.25 и 0.625 мМ. Пробы инкубируют в течение 24 ч при 37°C и анализируют с помощью метода электрофореза в 1% агарозном геле. Все эксперименты проводят в трех повторностях. Полное расщепление ДНК в пробах с высокими концентрациями соединений свидетельствует о внесении ими разрывов в ДНК. При концентрации 0.625 мМ уменьшение фракции сверхспирализованной плазмиды (по сравнению с контролем) при сохранении и увеличении фракции соответствующей расслабленной конформации свидетельствует о том, что соединения вносят преимущественно одностебельные разрывы в ДНК.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C, масс-спектры высокого разрешения, необработанные изображения электрофоретических диаграмм для соединений **4**, **5**, а также спектр NOESY и квантово-химические расчеты для соединения **4**, доступны на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

*Работа выполнена в рамках государственного задания Российскому научному центру радиологии и хирургических технологий им. А. М. Гранова "Создание препарата на основе наноформинновационных синтетических противопухольных антибиотиков, включающих гетероциклические системы с кватернизованным атомом азота и стирильными фрагментами в виде конъюгатов с векторами адресной доставки к микроокружению опухоли" (регистрационный номер ЕГИСУ: 1023022200055-4-3.2.21;3.1.3).*

### Список литературы

- Nelson, D. L.; Cox, M. M.; Hoskins, A. A. *Lehninger Principles of Biochemistry*; Macmillan Learning: New-York, 2021, 8th ed.
- Skulachev, V. P.; Bogachev, A. V.; Kasparinsky, F. O. *Membrane Bioenergetics* [in Russian]; Moscow University Press: Moscow, 2010.
- Whitley, R. J.; Gnann, J. W., Jr. *N. Engl. J. Med.* **1992**, *327*, 782.
- Kearney, B. P.; Flaherty, J. F.; Shah, J. *Clin. Pharmacol. Pharmacokin.* **2004**, *43*, 595.
- Beutler, E. *Lancet* **1992**, *340*, 952.
- Leškovskis, K.; Zaķis, J. M.; Novosjolova, I.; Turks, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *36*, 5027.
- Brooks, B. R.; Klammer, L. *Eur. J. Biochem.* **1968**, *5*, 178.
- Reiss, U.; Tappel, A. L.; Chio, K. S. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1972**, *48*, 921.
- Seto, H.; Okuda, T.; Takesue, T.; Ikemura, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 1799.
- Marnett, L. J.; Basu, A. K.; O'Hara, S. M.; Weller, P. E.; Rahman, A. F. M. M.; Oliver, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1348.
- Moschel, R. C.; Leonard, N. J. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 294.
- Marnett, L. J. *Mutat. Res.* **1999**, *424*, 83.
- Galliani, G.; Pantarotto, C. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4491.
- Chung, F. L.; Young, R.; Hecht, S. S. *Cancer Res.* **1984**, *44*, 990.
- Zhang, S.; Villalta, P. W.; Wang, M.; Hecht, S. S. *Chem. Res. Toxicol.* **2007**, *20*, 565.
- Singh, V.; Fedeles, B. I.; Li, D.; Delaney, J. C.; Kozekov, I. D.; Kozekova, A.; Marnett, L. J.; Rizzo, C. J.; Essigmann, J. M. *Chem. Res. Toxicol.* **2014**, *27*, 1619.
- Fun, H. K.; Goh, J. H.; Maity, A. C.; Goswami, S. *Acta Crystallogr., Sect. E: Struct. Rep. Online* **2011**, *E67*, 427.
- Bernhardt, P. V.; Wentrup, C. *Aust. J. Chem.* **2012**, *65*, 371.
- Petra, D. G. I.; de Boer, R. F.; Koomen, G. J.; Meeuwenoord, N. J.; Kuyl-Yeheskiely, E.; van der Marel, G. A.; van Boom, J. H. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1996**, *115*, 99.
- de Boer, F.; Petra, D. G. I.; Wanner, M. J.; Boesaart, A.; Koomen, G. J. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids* **1995**, *14*, 349.
- Cannan, W. J.; Pederson, D. S. *J. Cell Physiol.* **2016**, *231*, 3.
- Caldecott, K. W. *Trends Biochem. Sci.* **2024**, *49*, 68.
- Caldecott, K. W. *Nat. Rev. Genet.* **2008**, *9*, 619.
- Ma, A.; Dai, X. *Cell Cycle* **2018**, *17*, 73.
- Celik, H.; Arinç, E. *J. Pharm. Pharm. Sci.* **2010**, *13*, 231.
- Mishra, K.; Srivastava, P. S.; Chaudhury, N. K. *Radiat. Res.* **2011**, *176*, 613.