

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ЮЖНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи



Загребаев Александр Дмитриевич

**Производные берберина с внутримолекулярным переносом заряда: синтез и
химиотерапевтическая активность**

Специальность 1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:

Доктор химических наук, профессор

Курбатов Сергей Васильевич

Ростов-на-Дону – 2022

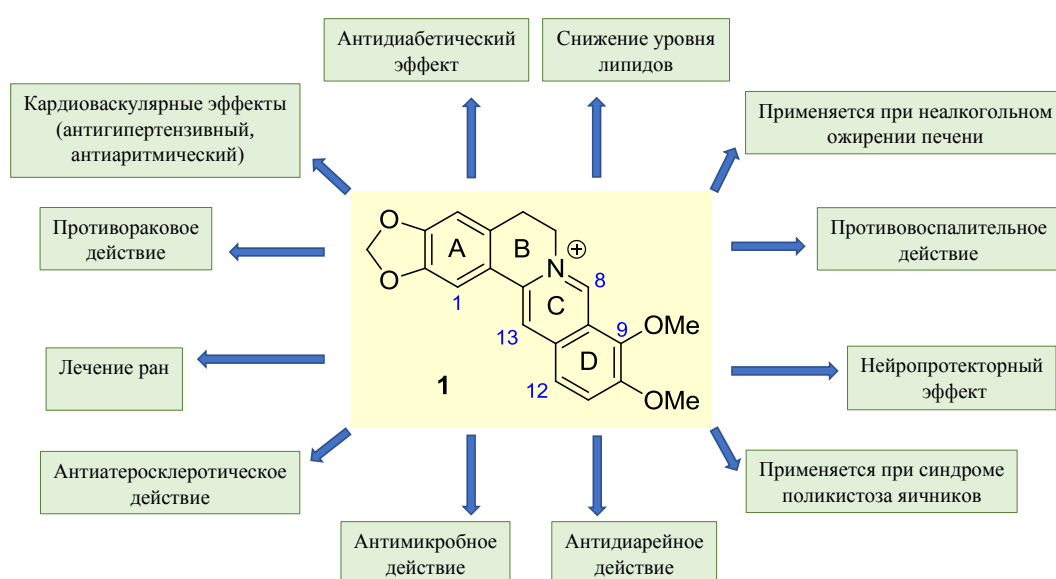
Оглавление

Введение.....	4
Глава 1. Литературный обзор.....	10
1.1. Берберин и другие протобербериновые алкалоиды	10
1.2. Пути модификации берберина.....	14
1.3. Способы модификации цикла С берберинового остова	15
1.3.1. Реакции с металлорганическими реагентами.....	18
1.3.2. Реакция восстановления.	23
1.3.3. Образование 8- <i>N</i> -производных берберина.....	25
1.3.4. Реакции с кетонами и СН-кислотами в щелочной среде	28
1.3.5. 13-Замещенные берберины	35
Глава 2. Обсуждение результатов	50
2.1. Первые 13-нитроарилдигидроберберины	50
2.2. Получение новых 8- <i>C</i> -дигидроберберинов.....	57
2.2.1. Квантово-химическое изучение взаимодействия СН-кислот с берберином в щелочных средах.....	62
2.3. Получение новых 8- <i>N</i> -дигидроберберинов.....	72
2.3.1. Квантово-химическое изучение взаимодействия амидов с берберином в щелочных средах	75
2.4. Выявление наиболее биологически активного нитроарильного заместителя в ряду 13-нитроарилдигидроберберинов 187-189.....	79
2.5. Синтез 8-замещенных дигидроберберинов, содержащих нитробензофуразановый фрагмент в положении С-13	82
2.6. Теоретическое исследование взаимодействия 13-нитроарил-8-замещенных дигидроберберинов с G-квадруплексами	87
2.7. Изучение антибактериальной и противовирусной активности 13-нитроарил-8- замещенных дигидроберберинов	93
Глава 3. Экспериментальная часть	98
3.1. 8- <i>C</i> -Дигидроберберины.....	100
3.2. 8- <i>N</i> -Дигидроберберины.....	108

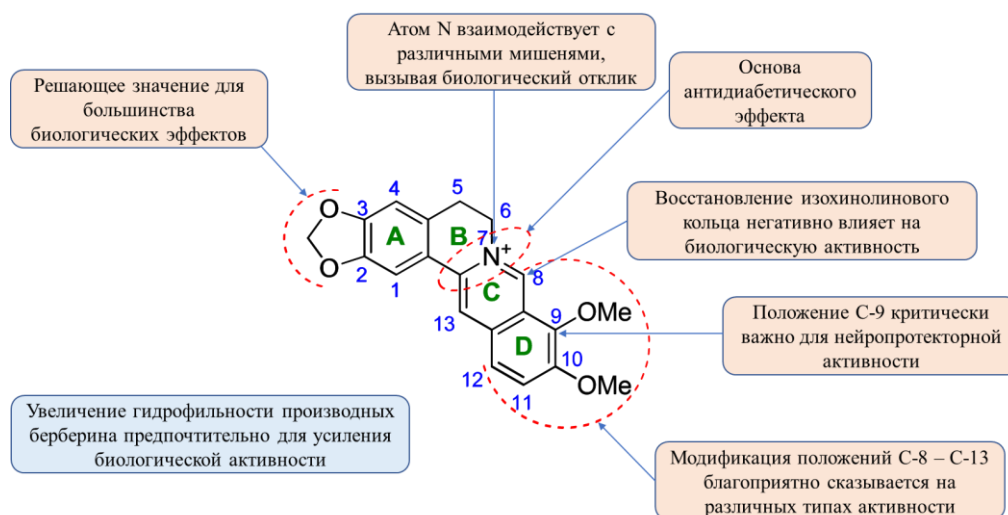
3.3. 8-С,13-Нитроарилдигидроберберины.....	111
3.4. Окисление 13-замещенных восстановленных берберинов	126
Список сокращений и условных обозначений.....	130
Список литературы	132
Приложение А. Схема S1.....	149
Приложение Б. Параметр нуклеофильности N и значения свободной энергии (ΔG, ккал/моль) по реакции на схеме S1.	150
Приложение В. Значения свободной энергии (ΔG, ккал/моль) для реакций 3-6 на схеме 81.....	151
Приложение Г. Схема S3.....	152
Приложение Д. Относительная свободная энергия (ΔG) взаимодействия анионных нуклеофилов с соединением 34а, ккал/моль (схема S2). Сумма полных свободных энергий исходных реагентов принимается за нулевую точку.....	153
Приложение Е. Рассчитанные значения $\log P$ и $tPSA$ ((Площадь полярной поверхности, $\text{\AA}^2$), для всех 8-замещенных дигидроберберинов.	154
Приложение Ж. Рассчитанные значения $\log P$ и $tPSA$ ((Площадь полярной поверхности, $\text{\AA}^2$), для всех 8,13-дизамещенных дигидроберберинов.	155

Введение

Берберин – широко распространённый в природе алкалоид изохинолинового ряда, обнаруженный в таких растениях, как коптис китайский, желтокорень канадский, кустарники семейства барбарисовые и многих других. Различные части растений, содержащих берберин, широко применяются в традиционной китайской и индийской аюрведической медицине. Берберин обладает широким спектром биологической активности, представленной на схеме[1].



Сегодня этот алкалоид находится в поле зрения ученых всего мира: по данным Scopus, за последние десять лет (2012–2022 гг.) опубликовано более 7800 работ, касающихся берберина. При этом исследований по получению его производных значительно меньше – всего 430 работ. Особое химическое строение берберина (1) приводит к тому, что его функционализация, являясь достаточно нетривиальной задачей, ограничена рядом факторов. Описано четыре основных направления модификации берберина (1) по кольцам C и D, позволяющих варьировать его структуру и свойства в широких пределах. По сути, целей для структурной модификации берберина всего две. Цель первая: изменение фармакокинетических и фармакодинамических параметров для увеличения терапевтического потенциала его производных. При этом основную идею для выбора путей модификации можно проиллюстрировать следующей схемой:



Цель вторая: использовать берберин как транспортную функцию для адресной доставки активного компонента к мишени. Поскольку берберин – это липофильный катион, как и ионы Скулачева[2], он имеет высокое сродство к митохондриям и его можно использовать в качестве “*cargo*” для таргетной доставки активных компонентов, – например, паклитаксела[3] при лечении различных онкологических заболеваний.

Липофильность, то есть способность легко проникать и/или адсорбироваться на митохондриальных мембранах и всех типах бактериальных клеточных стенок, является ключевой характеристикой берберина и его производных. Эту особенность широко используют и при разработке антибактериальных препаратов на основе 13–замещенных берберинов. Все известные 13–производные берберина можно получить только с помощью реакций электрофильного замещения в восстановленных формах берберина: являясь положительно заряженной частицей, берберин не способен напрямую вступать во взаимодействие с электрофилами.

Методы получения 13–замещенных производных берберина ограничены исключительно примерами алкилирования и направлены на получение только катионных форм, поскольку промежуточные 8,13–дизамещенные соединения обычно претерпевают спонтанную деструкцию с отщеплением заместителя из 8–го положения. Как следствие, до настоящего момента в литературе упомянуты лишь единичные примеры создания стабильных 8,13–дизамещенных восстановленных берберинов. В то же время разработка методов получения структурно устойчивых 8,13–дизамещенных форм берберина позволила бы получать производные берберина с полезными гибридными свойствами, объединяющими значительный химиотерапевтический

потенциал 8-замещенных дигидроберберинов и 13-замещенных катионных форм. Решению такой актуальной проблемы и посвящена настоящая диссертационная работа.

Цель работы: с использованием универсальных, легко масштабируемых и модифицируемых молекулярных платформ на основе берберина разработать методы формирования углерод-углеродных связей, способствующие получению новых потенциальных лекарственных веществ.

Для достижения поставленной цели в работе решался ряд задач.

Задача первая – синтетическая:

Разработать методы формирования C–C и C–N связей, позволяющие получать на основе берберина различные 8–C– и 8–N–дигидроберберины. Разработать методы формирования C–C связей, позволяющие на основе 8-замещенных дигидроберберинов получать различные 8,13-дизамещенные цвиттер-ионные соединения с возможностью тонкой настройки липофильности для прицельного действия на различные биологические мишени. Варьируя заместители, можно будет получить эффективный мультимодальный биологически активный субстрат с наименьшими побочными действиями, работающий при этом в минимальной концентрации.

Задача вторая – теоретическая:

Физическими методами установить строение полученных соединений (протонная, углеродная, корреляционная и гетерокорреляционная ЯМР-спектроскопия). При помощи квантово-химических DFT и *ab initio*/MP2 расчетов с учетом эффектов сольватации в базисах 6–31G(d,p), 6–31++G(d,p), 6–311++G(d,p)

–изучить особенности строения полученных соединений;

- определить реакционные центры и возможные пути деструкции соединений;

- получить электронные и структурные критерии для прогноза минимально-энергетических путей внутри- и межмолекулярных реакций с участием исходных скаффолдов;

- с помощью докинг-моделирования определить наиболее перспективные соединения, способные с высокой селективностью действовать на определенные последовательности ДНК.

Задача третья – медико-биологическая:

Провести биологические испытания полученных соединений на различные патогены бактериальной и вирусной природы.

Научная новизна. Разработан метод синтеза 8-замещенных дигидроберберинов, заключающийся в обработке катионных форм берберина метиларил- или метилалкилкетонами в щелочной среде. Установлена применимость этого подхода к широкому классу СН- и NH-кислот. Разработан метод построения новых углерод-углеродных связей между sp^2 -гибридными атомами углерода, приводящий к образованию 13-нитроарилдигидроберберинов. Показана структурная стабильность некатионных (электронейтральных) 13-нитроарилпроизводных берберина вследствие значительного внутримолекулярного переноса электронной плотности с берберинового остова на нитроарильный фрагмент. Экспериментально доказана химиотерапевтическая активность восстановленных 13-нитроарилберберинов в качестве противомикробных и противовирусных агентов.

Обнаружена способность берберина вступать в реакции с широким рядом СН-кислот по положению С-8 в щелочных средах. Установлено, что такой процесс является многостадийным. На первой стадии образуется 8-гидроксидигидроберберин, который является основанием, депротонирующим СН-кислоты. Это обстоятельство позволяет вводить во взаимодействие с берберином даже слабые СН-кислоты, не способные в значительной мере депротонироваться в водных средах.

Полученные 8-С-замещенные дигидроберберины открывают путь к введению электрофильных заместителей в положение С-13 берберинового остова с образованием некатионных 8,13-дизамещенных дигидроберберинов. Разработанная методология представляет пример *umprolung*-процесса, приводящего к принципиально новому классу потенциальных химиотерапевтических агентов на основе берберина.

Полученные производные 13-нитроарилдигидроберберина проявили антимикробную активность по отношению к грамотрицательным бактериям *Escherichia coli*, грамположительным бактериям *Staphylococcus aureus*, а также к штаммам *Alpha influenza virus* (вирус гриппа А серотип H1N1).

Методология и методы исследования. Диссертация выполнена с применением современных физико-химических методов исследования (одномерная ЯМР-спектроскопия на ядрах ^1H , ^{13}C , двумерная гетероядерная ЯМР-спектроскопия (COSY,

HSQC, HMBC)). Молекулярные формулы новых соединений определялись с помощью масс-спектропии высокого разрешения HRMS.

Положения, выносимые на защиту:

– Взаимодействие берберина с СН-кислотами (в отличие от NH-кислот) в щелочных средах проходит при активации электрофильного агента (берберина), а не нуклеофильного.

– Взаимодействие 8-С-дигидроберберинов с хлорнитроарилами приводит к образованию 8,13-дизамещенных дигидроберберинов, в то время как взаимодействие 8-N-дигидроберберинов с хлорнитроарилами приводит к 8-гидрокси-13-нитроарилдигидроберберинам.

– Причина структурной стабильности 8,13-дизамещенных дигидроберберинов – внутримолекулярный перенос электронной плотности.

Степень достоверности и апробация работы.

Все основные положения диссертации опубликованы в 8 работах, из них 3 статьи в журнале «Химия гетероциклических соединений». Результаты работы были представлены на научных конференциях различного уровня в виде стендовых и устных докладов: IV Международная конференция «Современные синтетические методологии для создания лекарственных препаратов и функциональных материалов» (MOSM2020) (г. Екатеринбург, 2020), XVII ежегодная молодежная научная конференция «Наука и технологии Юга России» (г. Ростов-на-Дону, 2021), «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней». Школа-конференция молодых ученых «Органическая химия: традиции и современность» (г. Сочи, 2021), Всероссийский конгресс по химии гетероциклических соединений «KOST-2021» (г. Сочи, 2021), Северо-Кавказский симпозиум по органической химии (г. Ставрополь, 2022). Публикации полностью отражают основное содержание работы.

Диссертация выполнялась при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант **20-33-90262** «Аспиранты»).

Автор выражает глубокую благодарность доценту О.Н. Бурову не только за большую методическую помощь, но и за знания и навыки, переданные мне в процессе совместных исследований.

Объем и структура работы.

Диссертация состоит из трех глав. Первая представляет собой обзор литературных данных по методам получения 8-замещенных дигидроберберинов и 13-замещенных берберинов. Вторая глава посвящена синтезу и обсуждению полученных результатов для 8-замещенных дигидроберберинов и 8,13-дизамещенных дигидроберберинов. Рассмотрены механизмы реакций образования 8-С и 8-*N*-дигидроберберинов и биологические свойства 8,13-дизамещенных дигидроберберинов. Третья глава – экспериментальная часть, содержащая прописи проведенных синтезов, а также детали физико-химических измерений. В заключении приводятся выводы, список использованных литературных источников (171 ссылка) и использованных сокращений, а также приложения.

Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста и содержит 91 схему, 11 таблиц и 15 рисунков и 5 страниц приложений.

Глава 1. Литературный обзор

Методам структурной модификации берберина посвящено достаточно больше количество обзоров. Например, «Изохинолиновые алкалоиды растений: достижения в области химии и биологии берберина»[1], «Берберин: химия и биологическая активность»[4], и «Четвертичные протобербериновые алкалоиды»[5]. Литературный обзор диссертации будет включать общую характеристику берберина и протобербериновых алкалоидов и пути модификации по циклу С, прежде всего по положениям С–8 и С–13, недостаточно освещенным в современной литературе.

1.1. Берберин и другие протобербериновые алкалоиды

Протоберберины – это обширный класс природных алкалоидов, часто встречающихся в корневых системах растений семейств рутовых, лютиковых, маковых и барбарисовых. Примерами таких растений являются желтокорень канадский (*Hydrastis canadensis*), барбарис индийский (*Berberis aristata*), желтоцвет китайский (*Coptis chinensis*), желтоцвет японский (*Coptis japonica*), бархат амурский (*Phellodendron amurense*), бархат китайский (*Phellodendron chinense*) и другие [6]. Группа протоберберинов объединяет более 35 природных соединений, содержащих частично восстановленную тетрациклическую изохинолино[3,2-а]изохинолиниевую структуру. К ним относятся берберин (1), пальматин (2), колумбагин (3), коптисин (4), ятропорицин (5), канадин (6), нандинин (7), стилапин (8) и ламбертин (9) и др[7,8] (схема 1). История открытия протобербериновых алкалоидов началась в XIX веке с работы Шевалье и Пельтана, выделивших берберин из жёлтодревестника (*Xanthoxylum clava Herculis*) и описавших его под названием ксантопикрит.

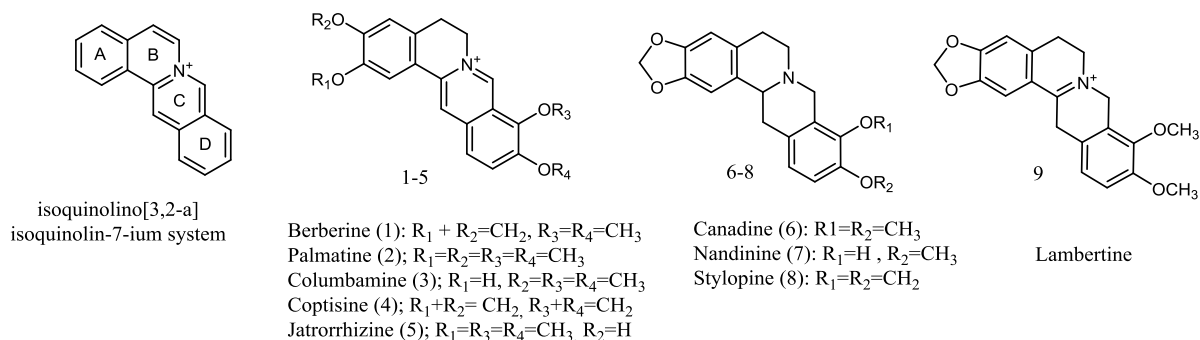


Схема 1 - Структуры протобербериновых алкалоидов

Вещества с частично ненасыщенными кольцами **В** и **С** наиболее широко представлены среди природных тетрациклических производных изохинолина. Часто под термином протоберберины понимаются производные, у которых кольцо **В** частично восстановленное, а кольцо **С** ароматическое. Биогенетически такие протоберберины образуются из тетрагидроформ в результате каскадов ферментативных процессов окисления. Протобербериновые алкалоиды играют важную роль в качестве предшественников в биосинтезе множества родственных систем. Возможные пути структурных их превращений можно проиллюстрировать схемой 2 [9].

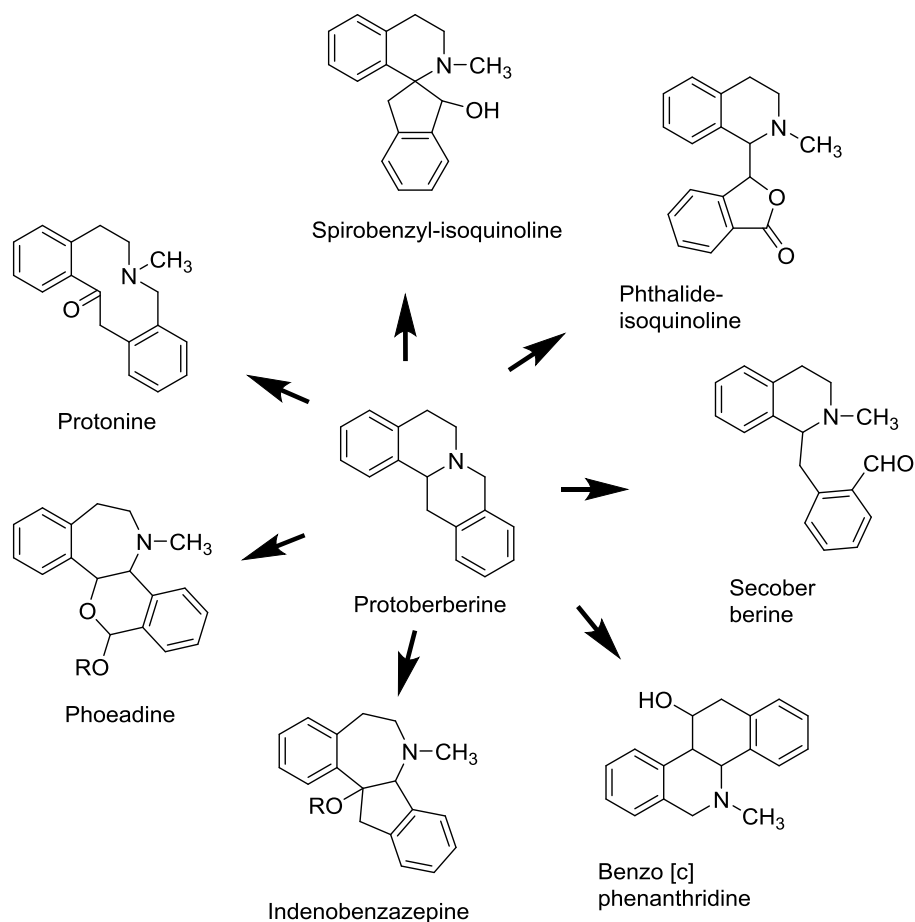


Схема 2

Протоберберины, как и многие изохинолиновые алкалоиды, имеют четвертичный атом азота и существуют в виде солей. Несмотря на ароматический характер, солевые протоберберины и их свободные основания склонны к гидратации с нарушением ароматичности кольца С, а также к дальнейшей реакции размыкания цикла. По этой причине в щелочных растворах протоберберинов присутствует смесь трех таутомерных форм (схема 3) [8,10].

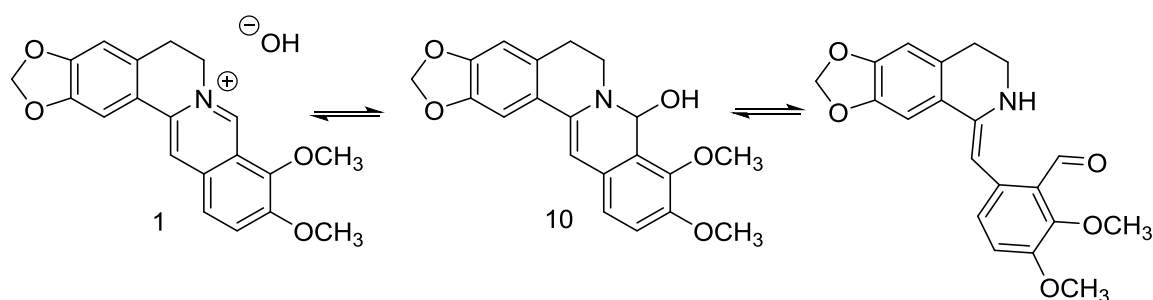


Схема 3

Большое число растений, богатых тетрациклическими изохинолиновыми алкалоидами, нашло разнообразное применение в традиционной медицине многих народов[11]. Некоторые протоберберины способны инициировать сокращение гладкой мускулатуры матки, оказывать противоязвенное действие и замедлять процессы привыкания к алкоголю.

Берберин (1), канадин (6) и другие протобербериновые алкалоиды могут быть получены из доступного недорогого сырья в больших количествах. Основным способом получения берберина (1) является экстракция из растительного сырья спиртом в нейтральной среде, либо с добавлением уксусной кислоты. Удаление всех сопутствующих веществ, как правило, осуществляется осаждением берберина (1) в виде хлорида, сульфата или иодида. Часто применяются комбинированные методы экстракции: под воздействием микроволнового излучения или жидкостная экстракция под давлением. Для выделения берберина (1) также широко используют ультрафильтрацию, хроматографическое разделение на крупнопористых или ионообменных смолах[10]. На сегодняшний день промышленность в ограниченных количествах производит только берберин (1), применяемый в качестве биологически активных добавок (БАД) и как краситель в микроскопии.

Существует большое количество исследований, показывающих эффективность берберина (**1**) в борьбе с патогенными факторами[12–14], вызывающими различные заболевания. Большая их часть подтвердила, что берберин (**1**) действительно способен помогать в профилактике и лечении таких заболеваний, как ожирение[15,16], диабет [17–21], жировое заболевание печени[21], в поражениях сердечной мышцы[23] и коронарной артерии[24], в болезни Альцгеймера[25–29], а также способен проявлять кровоостанавливающее[30,31], антиоксидантную[32–38], противовирусную[39–42], антибактериальную[6,24,43–46], противовоспалительную[6,47–49], противогрибковую, антипротозойную[50] и противораковую активности[51–55]. Особым свойством берберина (**1**) является его синергетическая активность[56]. Так, при совместном применении с другими лекарственными средствами берберин (**1**) существенно влияет на их действие, часто приводя к значительному уменьшению необходимых для терапии концентраций[57]. На сегодняшний день берберин (**1**) относится к привилегированным структурам (prevel/ struct), способным влиять на течение бактериальных инфекций и селективно взаимодействовать с различными формами ядерных ДНК[58–62] и митохондриями[21,63,64]. Именно поэтому в последние десятилетия внимание ученых всего мира привлекает способность берберина (**1**) оказывать влияние на протекание и развитие онкологических заболеваний[51,55].

Токсичность берберина (**1**) была исследована тремя различными способами: внутривенно (**ВВ**), внутривенно (**ВВ**) и внутривенно (**ВВ**). Было показано, что уровень токсичности определяется способом введения мышам. В результате значение LD₅₀ по **ВВ** составил 9,04 мг/кг, для **ВЖ** – 57,61 мг/кг. Группа **ВЖ** не имела количественно измеримых LD₅₀ и составляла не менее 83,20 г/кг[65]. Этот эффект объясняется нарушением нормального всасывания в кровоток при пропуске берберина через ЖКТ[66]. Пероральное введение берберина в индивидуальном состоянии указало на более низкий его уровень в сыворотке человека, чем пероральное введение дозы неочищенного экстракта желтокорня, содержащего берберин. Это свидетельствует о том, что другие компоненты растения могут ограничивать выведение или увеличивать поглощение берберина (**1**) после перорального приема[12]. В результате фармакологических исследований было показано, что берберин (**1**) распределяется в почках, сердце, селезенки, легких и в головном мозге, больше всего в печени, где его метаболизм составляет примерно 33% через 1 час после введения.

Тем не менее, на сегодняшний день ни один протобербериновый алкалоид не нашел применения в медицине в качестве «золотого стандарта». В Государственной фармакопее Российской Федерации в качестве медицинского препарата описан только сульфат берберина как желчегонное средство.

В то же время, разнообразная биологическая активность берберина (**1**), низкая токсичность и незначительные побочные свойства позволяют рассматривать алкалоид как перспективный скаффолд для разносторонней модификации и разработки на его основе новых лекарственных препаратов.

1.2. Пути модификации берберина

Согласно эмпирическому правилу Липински[67–68], берберин (**1**) удовлетворяет всем критериям и может являться неплохим лекарственным веществом, однако, согласно экспериментальным данным проявляемая активность зачастую является недостаточной для полноценного фармацевтического использования в качестве основного или единственного терапевтического агента. По литературным данным, одним из ключевых факторов является его низкая растворимость и достаточно высокая действующая концентрация. Для минимизации этих факторов исследователи предпринимают многочисленные попытки модифицировать алкалоид, и вводят в его структуру дополнительные группы, влияющие как на растворимость в целом, так и на гидрофильность в частности.

Особое химическое строение берберина (**1**) приводит к тому, что его функционализация ограничена рядом факторов и является достаточно непростой задачей. В частности, наличие кватернизованного изохинолинового атома азота в положении N–7 существенно затрудняет возможность электрофильной модификации алкалоида из-за электростатического отталкивания реагентов, а проведение реакций в жестких условиях может вести к раскрытию кольца C, в некоторых случаях сопровождающегося рециклизациями[4]. В настоящее время описано четыре основных направления, по которым можно осуществлять модификацию берберина (**1**) в достаточно широких пределах (схема 4).

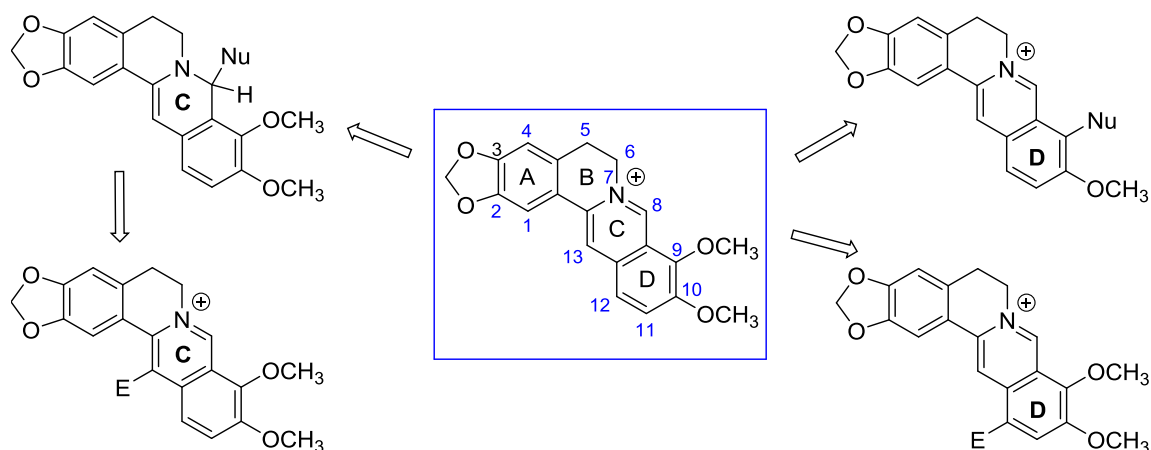


Схема 4

Цикл **A** является практически нереакционноспособным ни по отношению к нуклеофилам (так как не сопряжен с электроакцепторным пиридиновым атомом азота), ни по отношению к электрофилам (из-за положительного заряда на бербериновом скелете в целом). Для восстановленного цикла **B** нет описанных реакций прямой модификации, все производные по положениям C-5 и C-6 были получены опосредованно при химической «сборке» берберинового скелета из различных фрагментов[69]. Получение производных по положениям C-5 и C-6 является многостадийным процессом с низким суммарным выходом и представляет, скорее, фундаментальный интерес. Модификации циклов **C** и **D**, в свою очередь, получили широкое распространение и позволяют получать разнообразные продукты.

1.3. Способы модификации цикла **C** берберинового остова

Производные берберина (**1**) на основе модификации цикла **C** являлись исторически первыми и впервые были получены еще в конце XIX века. Так, Гаце в 1890 году описал продукт присоединения к берберину ацетона в щелочных средах[70]. Полученные по реакциям нуклеофильного присоединения соединения такого типа получили название дигидроберберинов, хотя сам 8-Н дигидроберберин был получен несколькими десятилетиями позже. Изучая возможные реакции берберина по кольцу **C**, учеными был сделан вывод, что ключевым фактором в реакционной способности является изохинолиниевая структура. Именно по аналогии с производными изохинолиния исследователи предположили, что берберин в щелочных средах может образовывать

псевдооснования и предложили механизм формирования 8-замещенных дигидроберберинов (схема 5)[70].

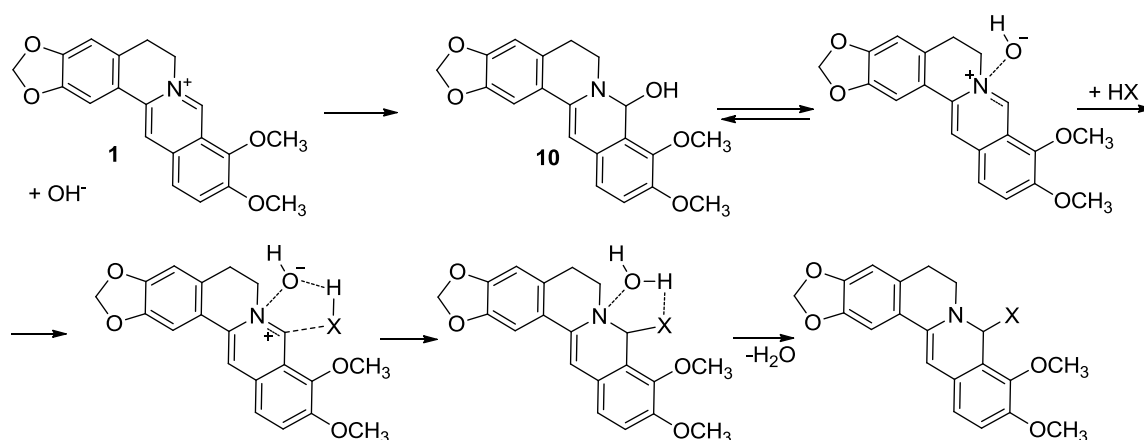


Схема 5

В качестве первичного продукта взаимодействия берберина (1) со щелочами в спиртовых средах исследователи выделили берберинол (10) (8-гидоксиберберин (10))[71]. Далее берберинол (10) формирует активную форму нуклеофила, атакующего положение С-8. Кроме того, исследования показали[70], что при обработке берберинола (10) метиловым или этиловым спиртом образуются соответствующие 8-алкоксидигидроберберины 11–13[4,5], которые, однако, являются неустойчивыми и легко гидролизуются до исходного берберинола (10) (схема 6).

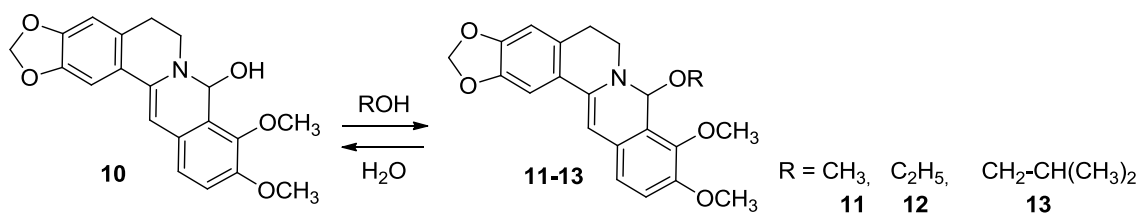


Схема 6

Также известно[5], что при нагревании 8-гидоксидигидроберберина (10) происходит образование димерного продукта берберина (14) (схема 7).

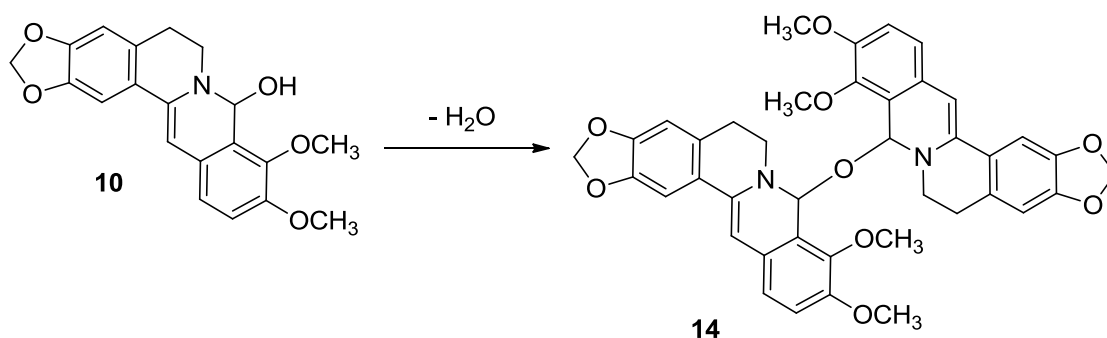


Схема 7

Робинсон[70] в пробных экспериментах обнаружили, что берберин (**1**) легко конденсируется с амидами (карбамид и фталимид), 2-метилиндолом, ацетофеноном, 1-инданолом, циклогексанолом, 2,4-динитротолуолом, 2,4,6-тринитротолуолом, диэтилмалонатом, этилацетоацетатом, этилфенилацетатом, фенилацетонитрилом и инденом, однако, соответствующие продукты выделены и описаны ими не были.

Получение незамещенного 8-дигидроберберина (**15**) было описано Гадамером в 1905 году[72] (схема 8). При нагревании берберина (**1**) в сильнощелочных средах происходило диспропорционирование берберинола (**10**) на 8-оксоберберин (**16**) и 8-гидроберберин (**15**).

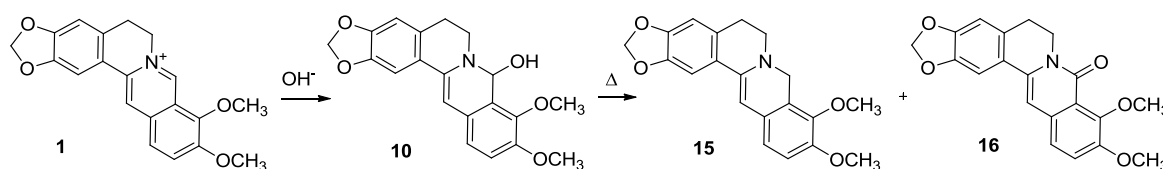


Схема 8

Гадамером также сообщалось о том, что дигидроберберин (**15**) может достаточно быстро окисляться кислородом воздуха до исходной катионной формы берберина (**1**) (схема 10). Стоит отметить, что исследователи основное внимание уделяли структуре берберина и его форм именно в органической части, не упоминая противоион. По всей видимости, противоионом в подобных условиях могут выступать либо гидроксид-, либо гидрокарбонат-анион.

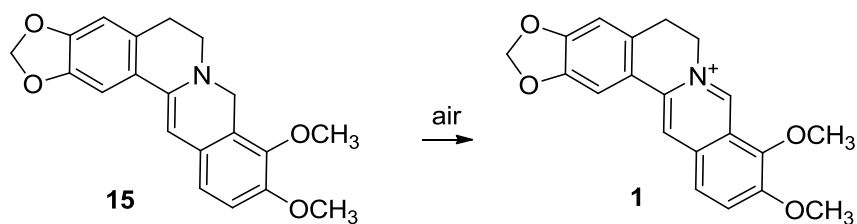


Схема 9

В 1918 году Уильям Перкин младший поднял вопрос не только об окислении дигидроберберина (**15**), но и о диспропорционировании дигидроберберина (**15**) до тетрагидроберберина (**17**) и катионной формы берберина (**1**) [73] (схема 10). Протоионом берберина (**1**) при этом также могут выступать либо гидроксид-, либо гидрокарбонат-анион.

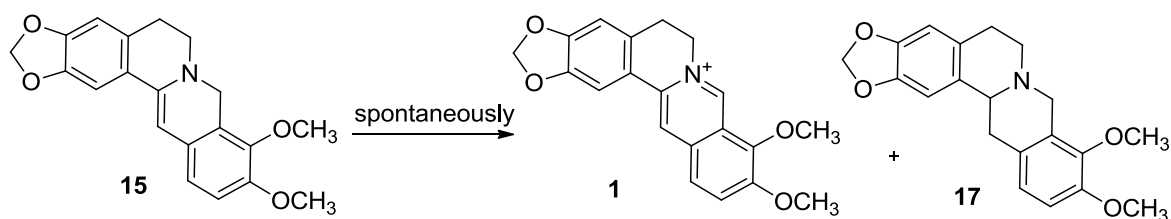


Схема 10

Позднее, исследуя особенности модификации алкалоида по положению С–8, удалось существенно расширить круг возможных дигидроформ берберина. В основном, все реакции по положению С–8 можно классифицировать на четыре основных типа:

- реакции с металлоорганическими реагентами (как правило алкильной природы) [74–76];
- реакция восстановления [77];
- реакции с кетонами и СН–кислотами в щелочной среде;
- реакция с применением амидов щелочных металлов [78–81].

1.3.1. Реакции с металлоорганическими реагентами

Сложность применения металлоорганических реагентов для получения 8–алкил– или 8–арилберберин **18–21** обусловлена наличием в структуре берберина молекул кристаллизационной воды [82], причем, берберин (**1**) не удастся полностью избавить от

них. Так, длительное нагревание коммерчески доступного гидрата берберина переменного состава под вакуумом при температуре порядка 120 °С позволяет получить моногидрат берберина, но не безводную форму[57]. Нагревание до более высоких температур приводит не к дегидратации, а к гидролизу, когда кристаллизационная вода замещает метоксигруппу берберина (**1**) в положении С–9 с образованием берберрубина (**22**)[4] (схема 11).

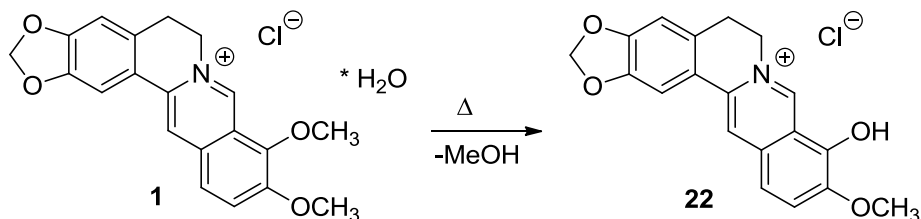


Схема 11

Таким образом, кристаллизационная вода является неотъемлемой частью структуры берберина (**1**). По этой причине в работах[76–77] применяется минимум пятикратный избыток металлоорганического реагента по отношению к хорошо высушенному сульфату берберина (схема 12). Примечательно, что выходы целевых продуктов при этом достаточно низкие.

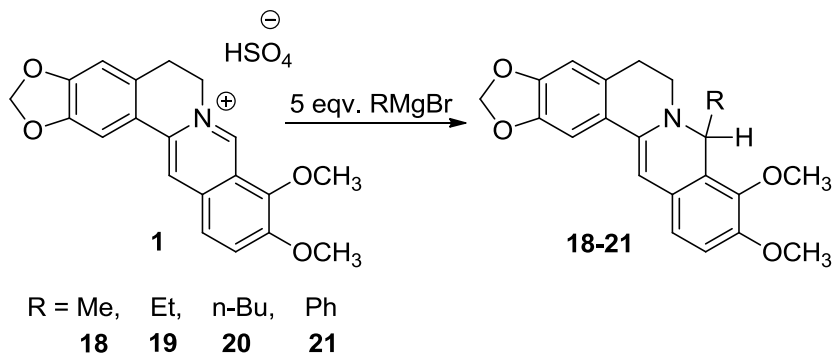


Схема 12

Существенно позже[83], в 1982 году, исследователи применили уже 10 кратный избыток реагента Гриньяра, получив целевые продукты с 80% выходом. Также[76] описана возможность эффективного окисления полученного 8-фенилдигидроберберина (**21**) действием ацетата двухвалентной ртути. Множественные исследования, посвященные 8-алкил- и 8-арилдигидроберберинам **18–33**, продемонстрировали

универсальность методики применения реактива Гриньяра для модификации берберина по 8–положению (схема 13)[84].

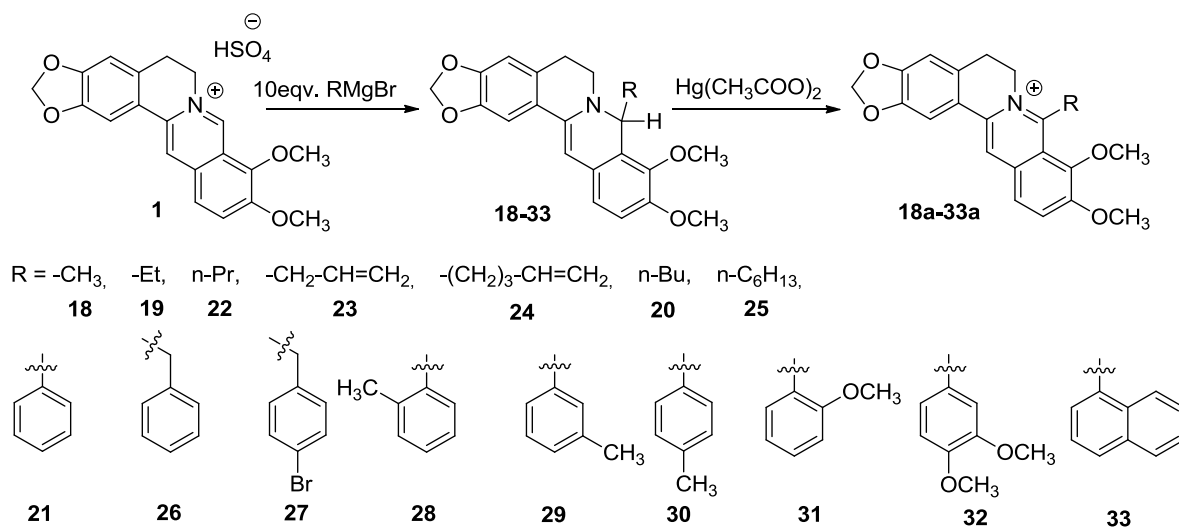


Схема 13

Ранее применение металлоорганических реагентов было довольно распространенным методом модификации берберина, причем, катионные 8–производные берберина типа соединений **18a–33a** продемонстрировали перспективные биологические свойства. Последнее обстоятельство стимулировало исследователей к введению в положение С–8 как ряда фенильных заместителей[83] с образованием структур **34–38**, так и ряда алкильных заместителей с образованием структур **39–41** (схема 14)[84–85].

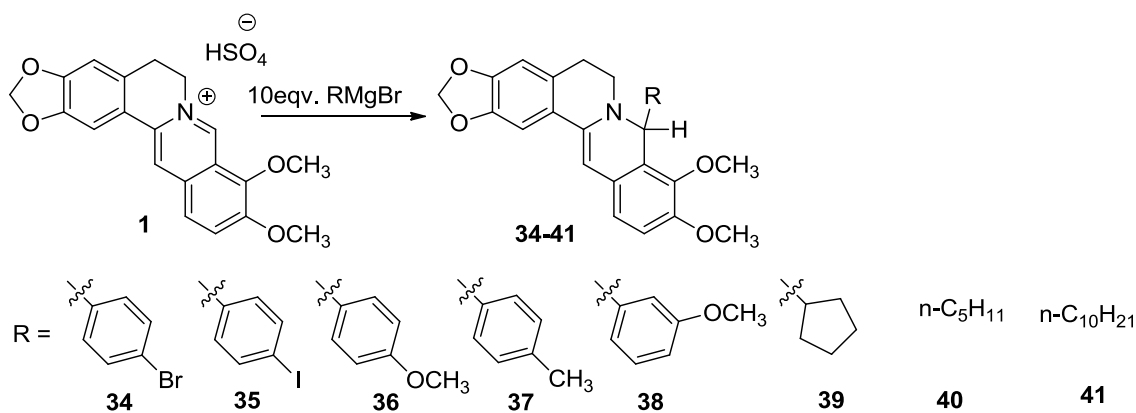


Схема 14

Также был разработан метод получения 8-арилберберинов[76] при действии реактива Гриньяра на 8-гидроксидигидроберберин (**10**). При этом происходит замещение гидроксигруппы на арильную или алкильную функцию с образованием соединений **18**, **21**, **30**, **32–33**, а применение ацетата ртути приводило к ароматизации пиридинового кольца **C** и образованию соответствующих катионных продуктов **18a**, **21a**, **30a**, **32a–33a** (схема 15).

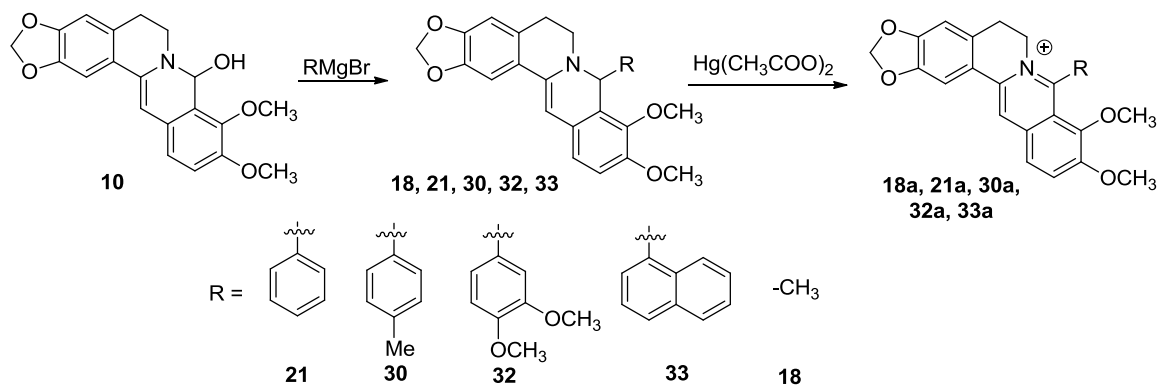


Схема 15

Таким образом, последовательное использование реактивов Гриньяра и ацетата ртути предоставляет возможность введения в положение С–8 берберина разнообразных алкильных и ароматических фрагментов, – как моноциклических, так и бициклических (схемы 12–15)[4].

По аналогичной методике в работах[74,86] были получены и исследованы 8-ω-алкенилдигидроберберины **42–45** (схема 16). Кроме того, было показано, что двойная связь аллильного фрагмента обладала такой же реакционной способностью в реакциях восстановления, что и енаминовый фрагмент дигидроберберинового скелета[74], а направление восстановления зависело только от условий проведения реакции.

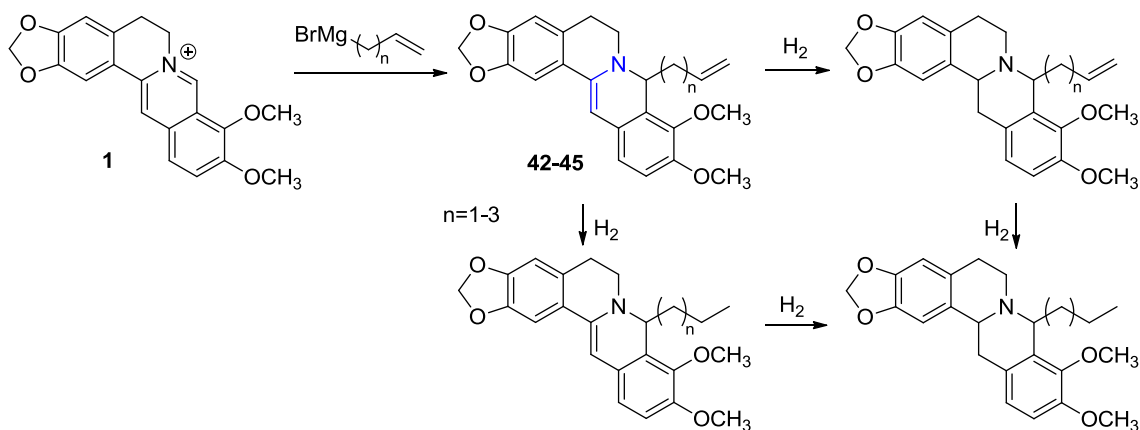


Схема 16

Для получения катионных форм 8-замещенных берберинов была проведена попытка заменить ртутьсодержащий окисляющий агент на бром, и в результате исследователям удалось получить как 8-R-берберины **19a–22a**, так и 12-бром-8-R-производные **19b–22b**[87] (схема 17). Для обеспечения суммарного высокого выхода продуктов **19a–22a** и **19b–22b** использовался существенный избыток брома (10 эквивалентов) в уксусной кислоте. При использовании эквимольного количества брома замещения по 12-положению не наблюдалось.

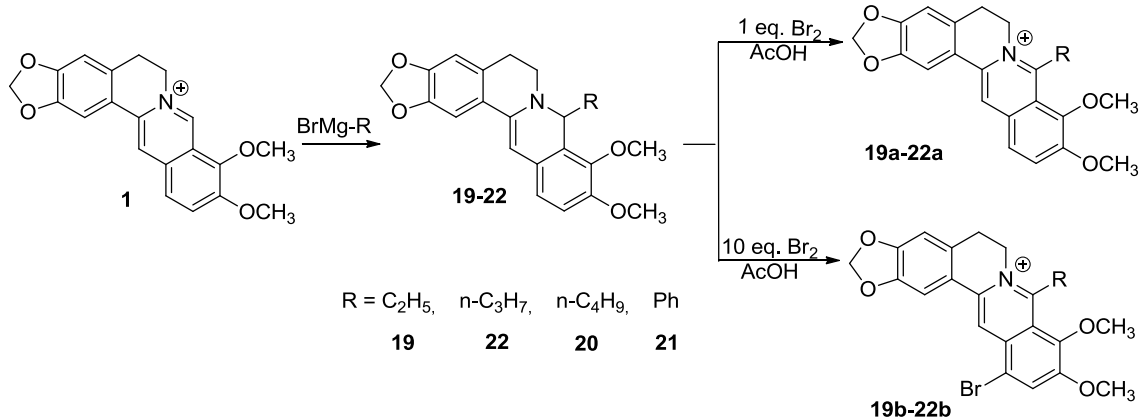


Схема 17

Использование реактивов Гриньяра позволяет получать не только 8-алкил-, 8-арилберберины или их дигидроформы, но и 8,8-дизамещенные дигидроберберины. Так, при обработке 8-хлорберберина **46** метилмагнийбромидом, этилмагнийбромидом или бензилмагнийбромидом образуются соответствующие 8,8-диалкилдигидроберберины **47–50** [88,89] (схема 18).

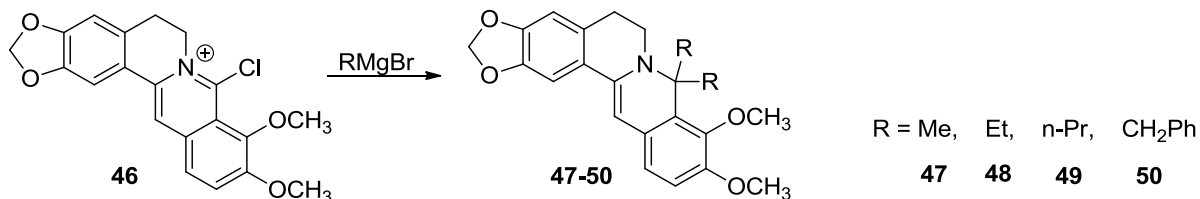


Схема 18

Для алкилирования берберина (**1**) применялись не только магниорганические реагенты. Так, австралийские исследователи[57] проводили эксперименты с оловоорганическими производными аллила (схема 19). Применение аллилтрибутилолова позволило увеличить выход 8-аллилдигиброберберина (**42**) до 92% (при использовании аллилмагнийбромида выход производного **42** составляет порядка 80%).

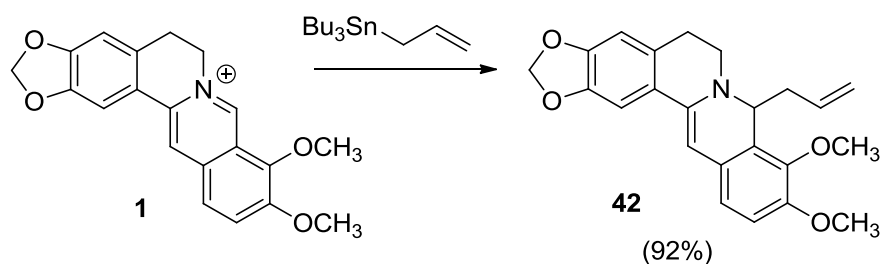


Схема 19

1.3.2. Реакция восстановления

Для селективного восстановления кольца **C** используются такие стандартные поставщики гидрид-иона, как боргидрид натрия и алюмогидрид лития[77] (схема 20).

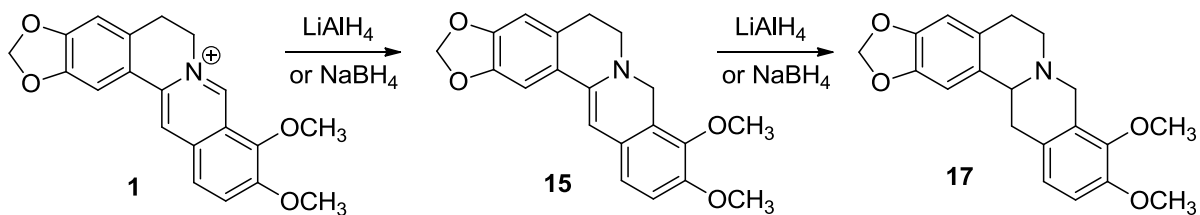


Схема 20

Реакция имеет постадийный характер и сначала приводит к дигидроберберину (**15**), а далее к тетрагидроберберину (**17**). Применение эквимольного количества боргидрида или алюмогидрида в мягких условиях дает дигидроберберин (**15**) с количественным выходом. Отмечается, что на реакцию большое влияние оказывает растворитель, в котором проводится синтез. Так, максимальные выходы продуктов восстановления наблюдались в тетрагидрофуране (суммарный выход 84%) и метаноле (выход 85%). Однако реакция в ТГФ приводит к одномоментному образованию ди- и тетрагидроберберина даже при эквимольном соотношении реагентов, тогда как реакция в спирте приводит к образованию только дигидроберберина (**15**). Оптимизировав методику восстановления, исследователям удалось существенно упростить выделение дигидроберберина (**15**), заменив тетрагидрофуран на раствор K_2CO_3 в метаноле (выход реакции 97%)[90]. В настоящее время существует несколько способов восстановления берберина (**1**), основные подходы к выбору растворителей, среды и условий приведены в обзорах[4,5].

К недостатку дигидроберберина (**15**) можно отнести его склонность как к окислению на воздухе, так и диспропорционированию. При этом вопрос о противоионе при окислении на воздухе остается открытым, поскольку гидроксид берберина должен самопроизвольно переходить в берберинол (**10**), а этого не наблюдается. Для селективного окисления дигидроберберина (**15**) в качестве окислителя применяют галогены и ацетат двухвалентной ртути (схема 21). Тетрагидроберберин (**17**) является стабильным и не подвержен самопроизвольным процессам деструкции. Для его окисления в берберин (**1**) используют галогены, галогенсукцинимиды, и ацетат ртути.

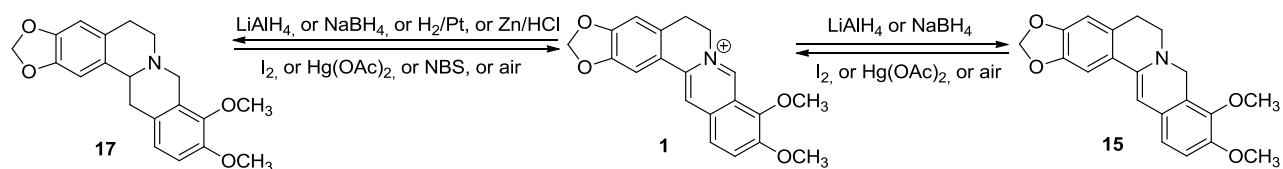


Схема 21

В работе[9] указано, что применение сильных окислителей (таких, как кислород (с облучением) или *m*-хлорнадбензойная кислота) для окисления дигидроберберина (**15**) позволяет выделить 13-гидоксиберберин **51** со средним выходом 40% (схема 22).

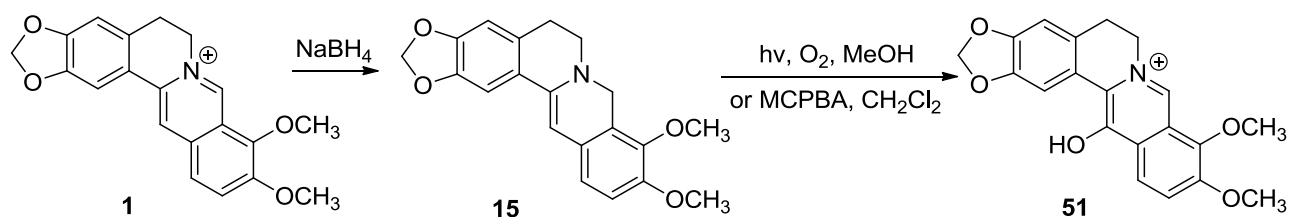


Схема 22

1.3.3. Образование 8-*N*-производных берберина

Развивая предположения Робинсонов[70], в 1982 году группа немецких[10] исследователей изучила взаимодействие берберина (1) с ароматическими аминами и производными гидросиламинов в щелочных средах. По их предположению, реакция нуклеофильной атаки берберина происходила через стадию раскрытия цикла **C**, вследствие чего альдегид **52** мог реагировать с *N*-нуклеофилами по реакции Шиффа (схема 23). В результате конденсации енаминов **53** самопроизвольно циклизуется с образованием целевых 8-*N*-ариламинодигидроберберинов **54–57**.

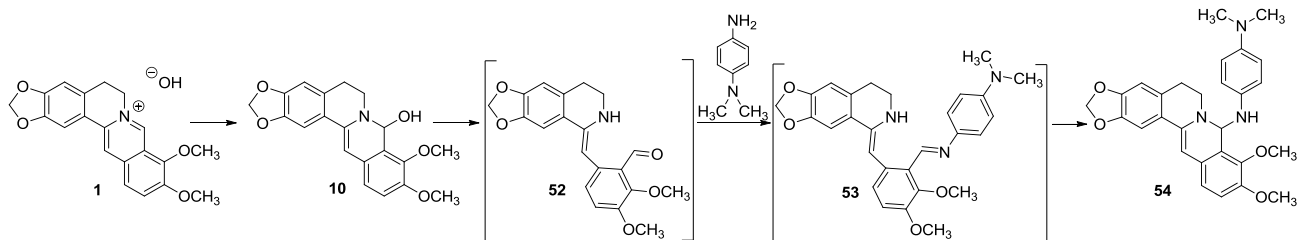


Схема 23

Тем не менее, попытки выделить промежуточные продукты типа **53** претерпевали неудачу и в случае аминов, и в случае замещенных гидразинон или гидросиламинов, а из реакционной смеси удавалось выделить исключительно 8-*N*-ариламинодигидроберберины **54–57** (схема 24).

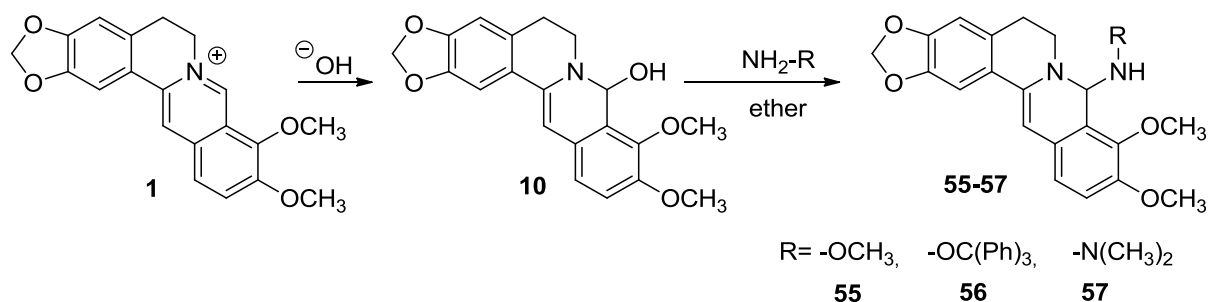


Схема 24

Сам 8-аминодигидроберберин (**58**) впервые был получен позже, чем 8-*N*-арилпроизводные[78], по реакции в жидком аммиаке в присутствии калия. В дальнейшем исследователи выяснили, что простое перемешивание гидросульфата берберина в жидком аммиаке в течение 5 часов позволяет получить 8-аминодигидроберберин (**58**) с выходом 15% (схема 25). Однако при применении амида калия выход целевого продукта удалось увеличить до 70%[78].

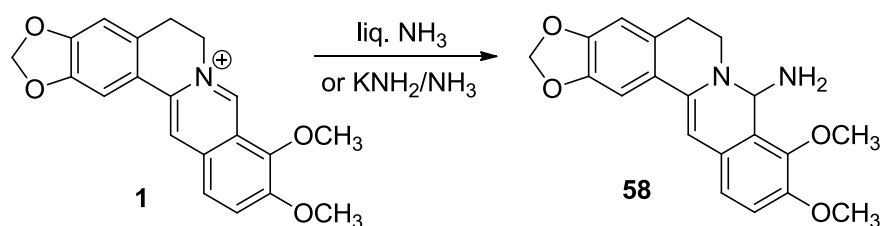


Схема 25

Для получения новых 8-*N*-дигидроберберинов в качестве нуклеофилов были предложены производные пиррол-анионов, полученных депротонированием гидридом натрия[80]. Реакцию проводили в безводных средах при комнатной температуре. Образующиеся 8-*N*-замещенные дигидроберберины **59–62** выпадали в осадок с выходами порядка 55–60% (схема 26). Высокий выход реакций нуклеофильного присоединения объясняется присутствием сильного основания (гидрида натрия).

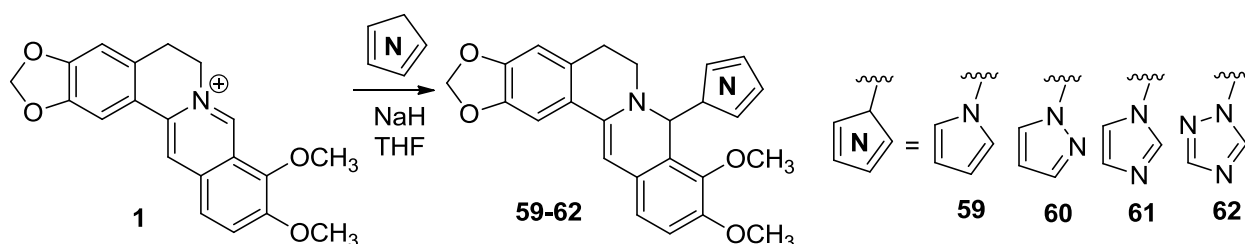


Схема 26

Позднее были получены другие 8-*N*-дигидроберберины **63–69**, несущие в своей структуре уже индольные, индазольные и карбазольные фрагменты[79–81] (схема 27). Выход целевых структур сохранялся в пределах 40%, но введение дополнительного акцепторного заместителя в бензольное кольцо индола увеличивало выход производных до 60%.

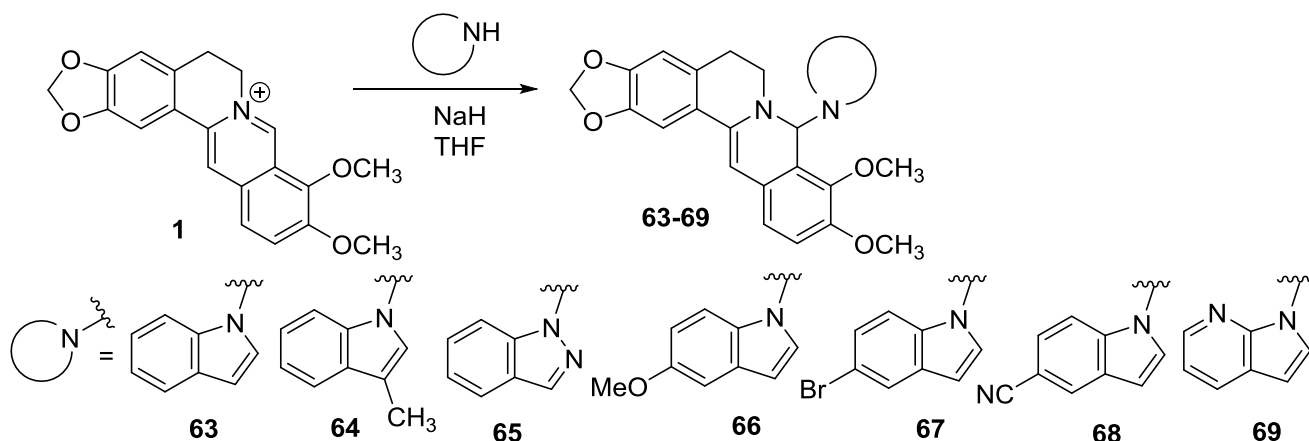


Схема 27

Кроме прямого введение NH-производных в положение С-8 берберинового скелета в основных средах, описаны и многостадийные процессы, приводящие к электронейтральным 8-*N*-берберинам. На первой стадии процесса 8-оксоберберин (**16**) хлорируется с образованием хлорида 8-хлорберберина (**70**)[88]. Изначально авторы предполагали несколько иной вид соединения **70** – ковалентную неполярную форму 8,8-дихлордигидроберберина (**71**) (схема 28). Однако согласно результатам ЯМР исследования, соединение **70** является положительно заряженным, что продемонстрировано химсдвигом обеих метоксигрупп. В случае дигидропроизводных сигналы соответствующих протонов регистрируются в диапазоне 3.9–4.0 м. д., но в случае соединения **70** метоксигруппы проявились около 4.17 м. д. Кроме того, в работе приведены результаты HRMS, что дополнительно подтверждает структуру **70** (m/z , M^+ $C_{20}H_{17}ClNO_4$:170,0845).

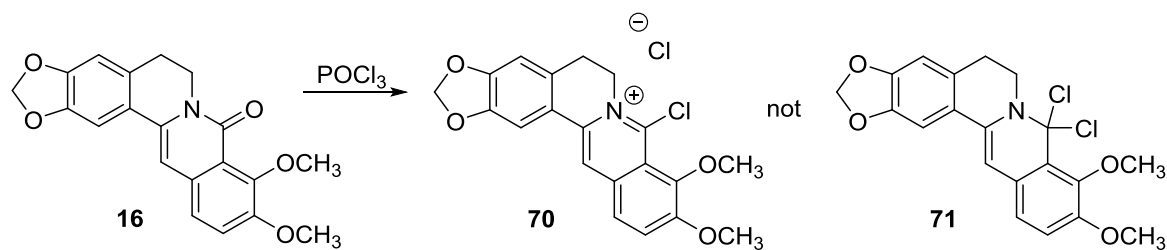


Схема 28

Хлорид 8-хлорберберина (**70**) является довольно реакционноспособной формой, способной легко взаимодействовать с разнообразными нуклеофилами[88,89]. В качестве нуклеофилов могут выступать, например, как ранее описанные металлоорганические соединения, так и *N*-нуклеофилы: аммиак, метиламин, *n*-пропиламин, анилин, *n*-толуидин, ацетамид (схема 29).

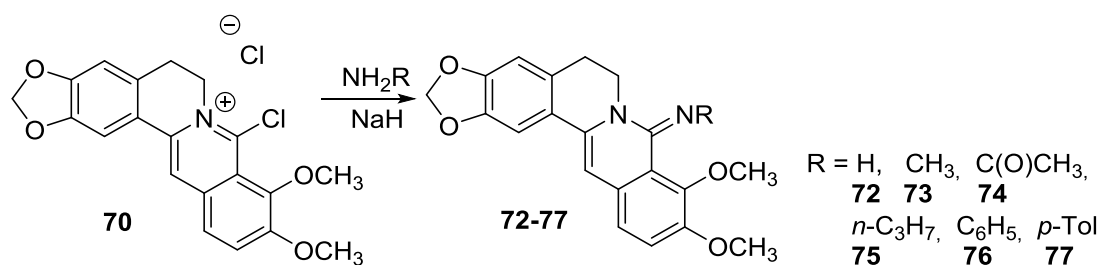


Схема 29

Получаемые этим методом 8-*N*-производные **72-77**, хотя и электронейтральны, тем не менее, представляют собой енаминовые продукты окисления 8-*N*-аминодигидроберберинов.

1.3.4. Реакции с кетонами и СН-кислотами в щелочной среде

Еще в XIX веке работа Робинсонов[70] показала возможность конденсации берберина с широким классом кетонов. Так, в 1961 году[91] было подробно описано взаимодействие берберина с ацетоном в щелочной среде. Предполагалось, что 8-гидроксидигидроберберин (**10**) образующийся в щелочном растворе, представляет собой бифункциональное вещество (альдегид и амин) (схема 3). В соответствии с этим предположением, Аве и сотрудники провели реакцию конденсации, синтезировав 8-ацетонилдигидроберберин (**78**) (схема 30).

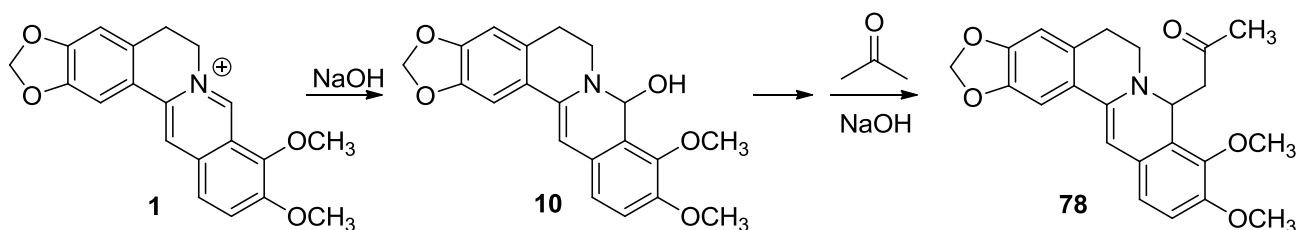


Схема 30

Интересно, что реакций мягкого окисления соединения **78** до **78a** до сих пор не описано, что вероятно связано с низкой энергией связи C₈–C_{exo}, и из-за склонности 8-ацетонил дигидроберберина к элиминированию ацетона (схема 31).

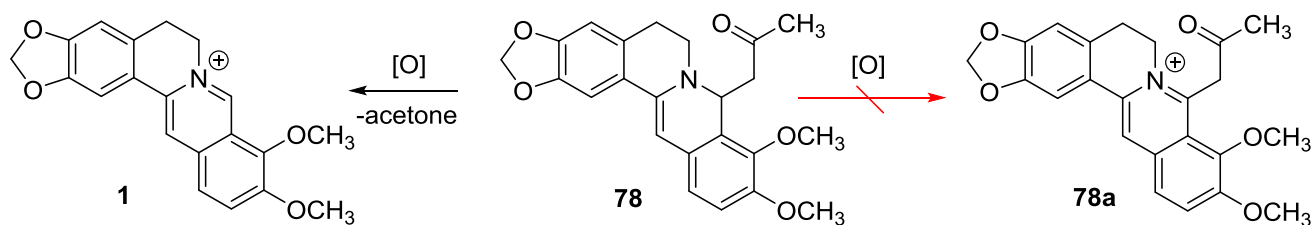


Схема 31

Использование сильных окислителей при попытке получить соединение **78a** приводит к образованию некатионных форм. Так, при действии 1% раствора перманганата калия окисление приводит сначала к дигидроксилированию по положениям C–13 и C–13a, с последующей альдольной конденсацией и образованием неооксиацетонберберина (**79**) с выходом 63%[4]. При попытке обработать производное **79** раствором соляной кислоты происходит элиминирование ацетона и образование производного **51** (схема 32). Реакция с соляной кислотой показывает, что 8-ацетонилпроизводные являются ацидофобными соединениями и легко элиминируют заместитель из положения C–8. Соединение **51** также может быть получено с высоким выходом (84%) действием сильного окислителя (OsO₄) на исходный 8-ацетонилдигидроберберин (**78**)[9].

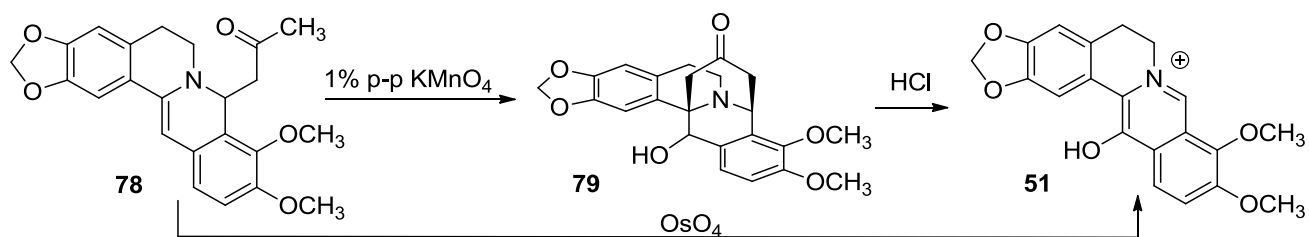


Схема 32

Оба приведенных метода следует применять осторожно, так как при перегреве реакционной смеси происходит раскрытие берберинового кольца С[92] и образование большого количества неразделимых продуктов окисления. В обзоре[4] подробно приводятся примеры реакций восстановления 8-ацетонилдигидроберберина. Применение избыточного количества боргидрида натрия приводит к полному восстановлению кольца С и замещению ацетонила на гидрид с образованием тетрагидроберберина (**17**) (схема 33). Действие эквивалентного количества боргидрида в метаноле все равно не позволяет сохранить ацетонил в качестве заместителя и приводит сразу к двум продуктам – дигидроберберину (**15**) и тетрагидроберберину (**17**).

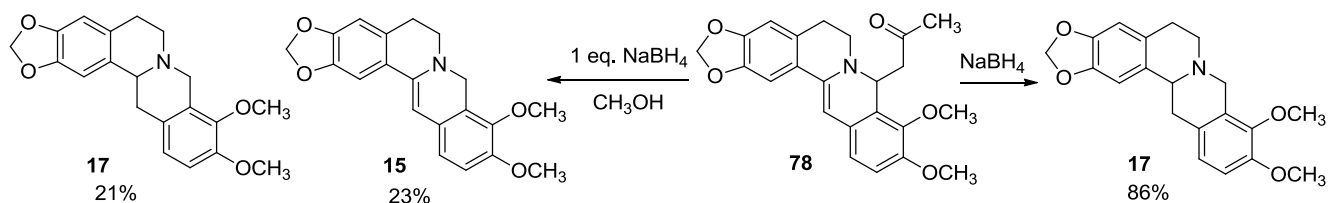


Схема 33

Применение же в качестве восстановителя алюмогидрида лития позволяет восстановить ацетонильный фрагмент до изопропионильного с высоким выходом производного **80** (схема 34).

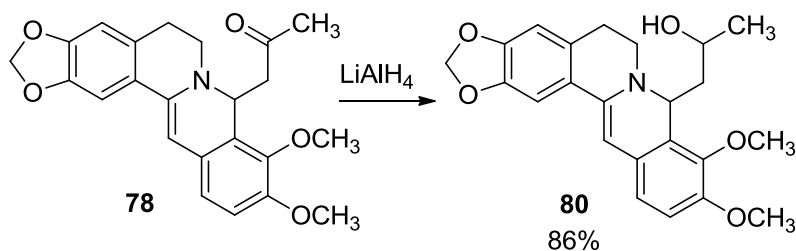


Схема 34

8-Ацетонилдигидроберберин (**78**) – не единственный известный представитель производных метилкетонов. В 1981 году группа украинских исследователей синтезировала ряд метилен-кетопроизводных дигидроберберина **78**, **81–83** (схема 35). Реакцию проводили в крепком водном растворе щелочи. В работе были применены такие метилкетоны, как ацетон, метилэтилкетон, ацетофенон и пара-аминоацетофенон[93].

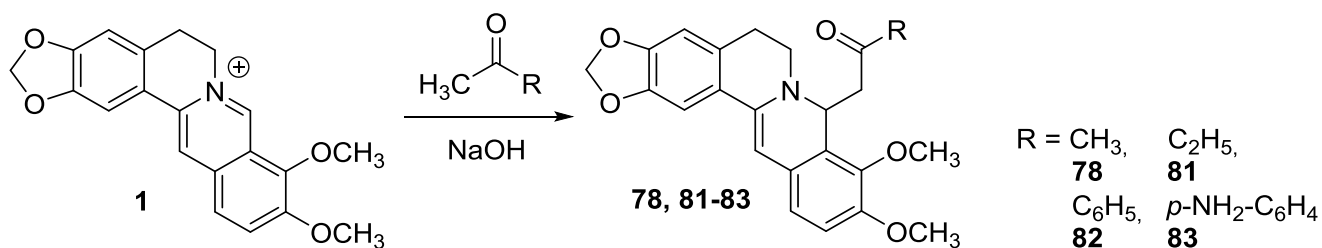


Схема 35

Также было показано, что в качестве C-нуклеофилов можно использовать не только метилкетоны. В работе[88] доказана возможность использования хлорида 8-хлорберберина (**70**) в качестве реакционноспособного электрофила в реакциях с метиленактивными соединениями. При активации гидридом натрия молонодинитрила, ацетилацетона, молоновых эфиров и малондинитрила происходит конденсация с образованием продуктов **84–87** (схема 36).

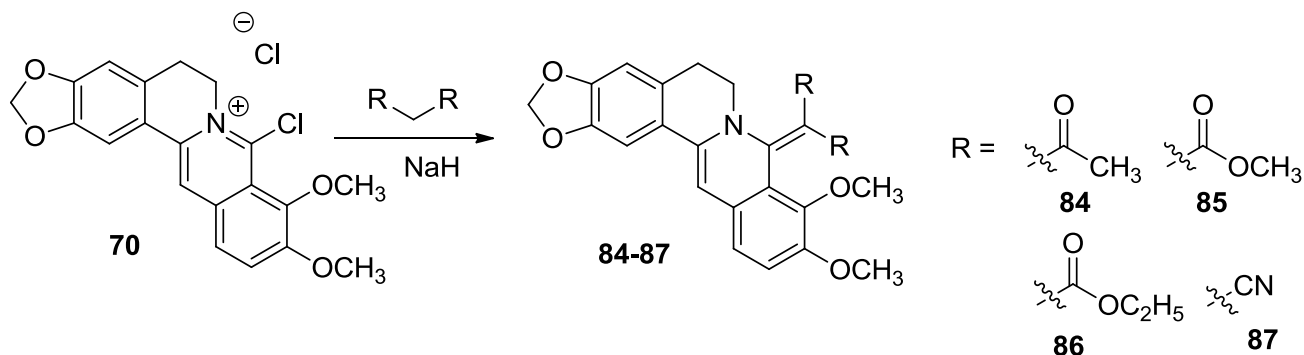


Схема 36

Было показано, что нет необходимости использовать 8-хлорберберин (**70**) в качестве активной формы: даже сам исходный берберин (**1**) способен взаимодействовать с молонодинитрилом, ацетонитрилом, хлористым метиленом и нитрометаном с образованием продуктов **88–90** (схема 37).

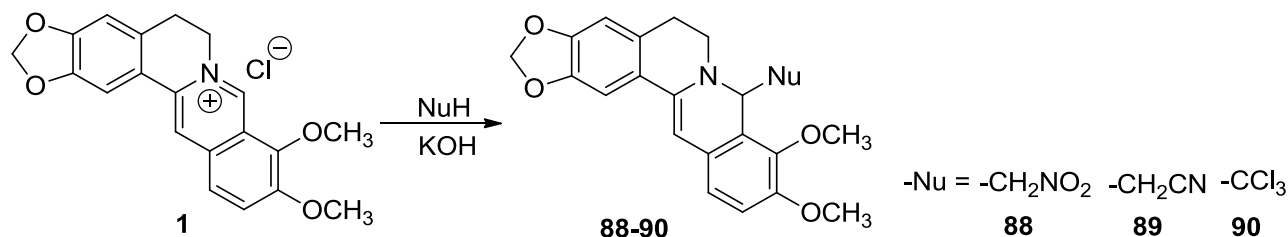


Схема 37

Как было показано ранее, образование продукта **90** не требует применение сильных оснований. Впервые 8-трихлорметилдигидроберберин (**90**) был синтезирован случайно при попытке экстрагировать 8-гидроксидигидроберберин (**10**) хлороформом в присутствии аммиака[4,9]. Предполагается два пути протекания этого процесса (схема 38): 1) силы щелочного раствора достаточно чтобы провести депротонирование хлороформа с образованием его активной формы – трихлорметил карбаниона; 2) хлороформ сам по себе выступает в качестве хорошего нуклеофила и сам способен замещать гидроксигруппу в положении С–8.

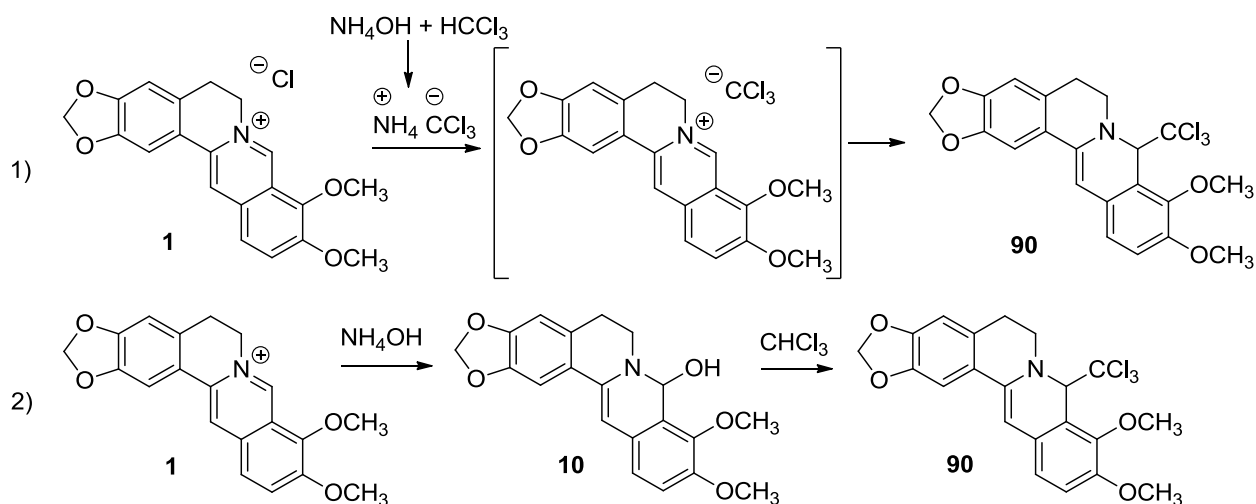
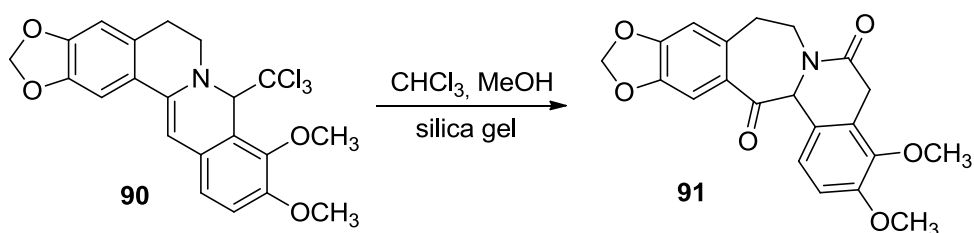


Схема 38

В работе[94] впервые провели целенаправленный синтез соединения **107** в присутствии аммиака и оптимизировали условия протекания процесса. Позже в работе[95] было доказано, что в реакции участвует не исходный берберин (**1**), а 8-гидроксидигидроберберин (**10**). Интересно что 8-трихлорметилдигидроберберин (**90**) невозможно разделить путем хроматографирования[9]. Так, при попытке

хроматографирования исходного соединения **90** выделяется вещество **91**, содержащее семичленный цикл (схема 39).



Дополнительно ко всем вышеперечисленным методам функционализации алкалоида описаны способы получения производных дигидроберберина с заместителями CN[4,97,98], N₃, SCH₃[80] в положении С–8. По своей сути соединения **95–97** формируются путем замены противоиона берберина (**1**) на анион соответствующего нуклеофила. По аналогии с гидроксидом берберина, анион нуклеофильно присоединяется по положению С–8, образуя нерастворимые в воде ковалентные структуры **95–97** (схема 42).

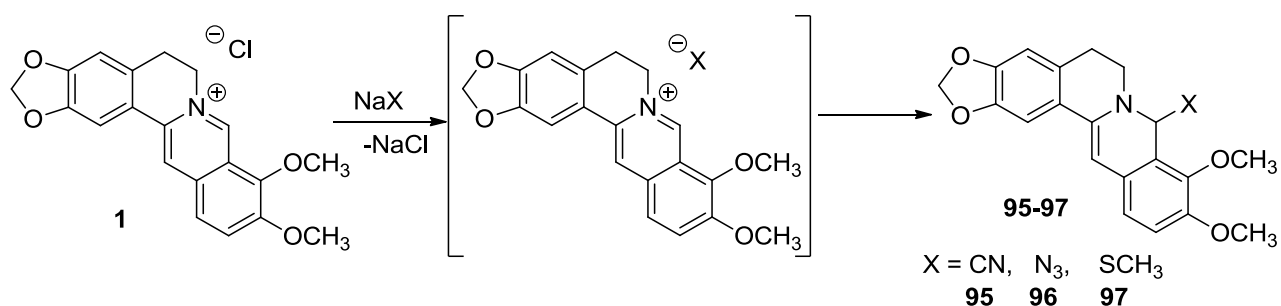


Схема 42

Присоединение реагентов в положение С–8 бербериновой системы возможно не только в щелочных средах, но и в кислых. Так, при выдерживании берберина (**1**) в метиловом спирте, насыщенном хлорододородом, при облучении ультрафиолетовым светом с длиной волны 254 нм происходит присоединение молекулы метанола к берберину через метильную группу[4,99,100], а не через атом кислорода, как в щелочных средах[100]. Продукт присоединения **98a** фиксировался методами ЯМР, выделить его в свободном состоянии не удалось. Однако при гидрировании реакционной смеси боргидридом натрия с выходом 57% был получен продукт его восстановления **98**. Аналогичное превращение было осуществлено с 13–метилберберинном (**99**), который дал соответствующий тетрагидроберберин **100** с выходом 72%. Выделить катионную форму **100a** в случае 13–метилпроизводного также не удалось (схема 44).

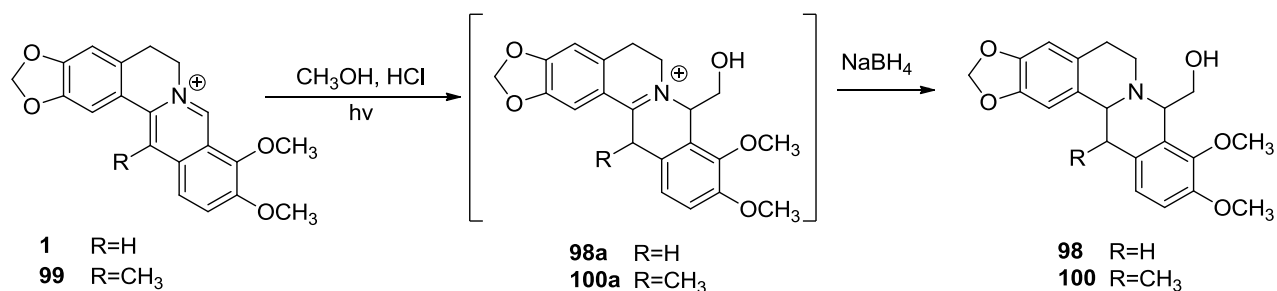


Схема 43

1.3.5. 13-Замещенные берберины

Как отмечалось ранее (схема 22), применение сильных окислителей для перевода дигидроберберинов в катионные формы может приводить к введению заместителей в положение С-13 берберинового остова. Аналогичные процессы можно наблюдать и в случае 8-оксоберберина (**16**). Так, обработка 8-оксоберберина (**16**) ацетатом свинца в хлористом метиле приводит к образованию 8,13-дизамещенного продукта (**101**) с высоким выходом. Сам же 8-оксоберберина (**16**) можно получить действием на берберин концентрированным раствором гексацианофератом (III) калия с выходом порядка 30% (схема 44).

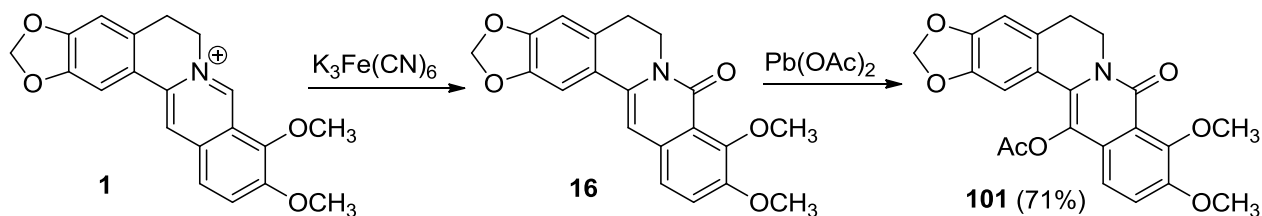


Схема 44

Введение гидроксильной группы в положение С-13 можно осуществить не только в присутствии переходных металлов, но и в более мягких условиях. Так, при обработке 8-оксоберберина (**16**) раствором соляной кислоты в метаноле удастся выделить двузамещенный продукт **102**[9] (схема 45).

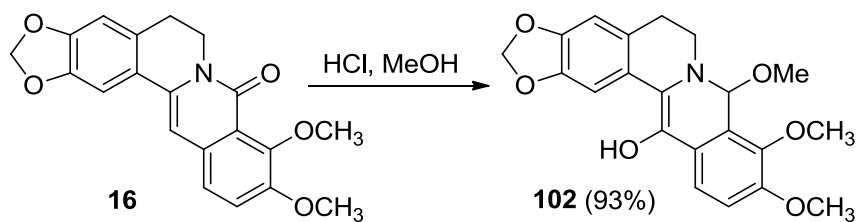


Схема 45

Однако методы формирования связи С–О в положении С–13 не нашли широкого применения в химии берберина, – в отличие от методов формирования углерод–углеродных связей, причем, введение заместителей в положение С–13 осуществляется в восстановленных формах берберина. Так 8–дигидроберберин (**15**) и 8–ацетонилдигидроберберин (**78**) по своей природе являются енаминами и способны взаимодействовать с различными электрофилами. Однако согласно обзору[4] 8–ацетонилдигидроберберин (**78**), реагируя с алкилгалогенидами, самостоятельно способен элиминировать ацетон, образуя катионные 13–замещенные продукты **99**, **103–105** (схема 46). Также сообщается, что в реакции в качестве побочного продукта выделяется исходный берберин (**1**).

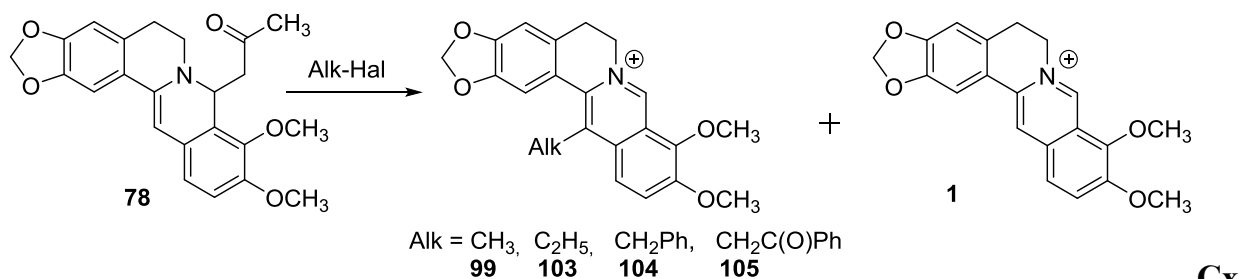


схема 46

Дигидроберберин, согласно данным того же обзора, дает катионные иминиевые производные **106–109**, причем, берберин как побочный продукт в этом случае отсутствует[4] (схема 47).

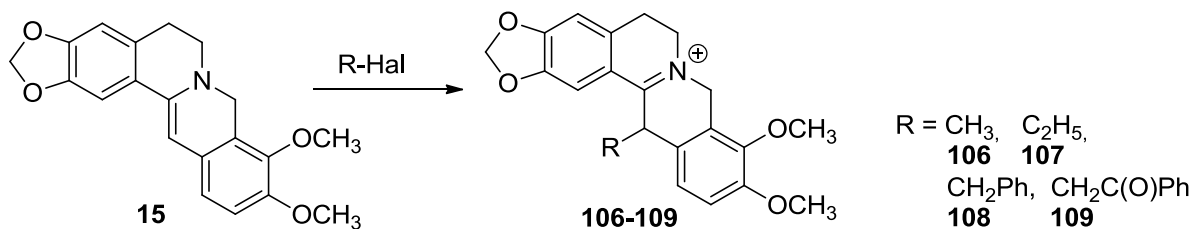


Схема 47

Описанные ранее производные **106–109** являются, скорее, редким исключением специфических условий проведения процесса, нежели закономерностью. Чаще сообщается о синтезе катионных 13-замещенных берберинов типа **103–105**, синтезированных из дигидроберберина (**15**). Кроме того, все исследования 13-производных тесно сопряжены с проявляемой ими биологической активностью. Так в работе[101,102] были получены и исследованы некоторые 13-алкилпроизводные берберина **110a–116a**, содержащие замещенные арильные фрагменты (схема 48). В результате исследователи сделали вывод, что наличие замещенного арильного фрагмента в положении С–13 сильно влияет на конечную биологическую активность целевых веществ. На примере соединений **110a–116a** было показано, что заместитель исключительно в *para*-положении финильного кольца оказывает существенно большее влияние на проявляемую биологическую активность. В качестве физиологически приемлемой формы исследовалась активность хлоридов **110a–116a**, а не бромидов **110–116** (схема 48). Замещение галогена в ионной паре осуществлялось действием на производные **110–116** хлоридом серебра.

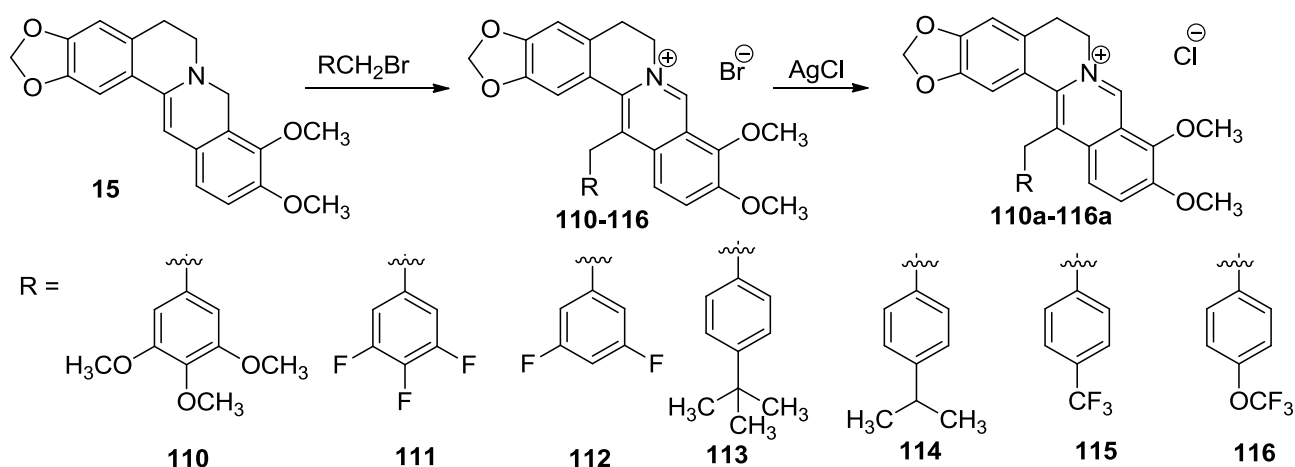


Схема 48

В последующей работе этой исследовательской группы были изучены как ранее полученные, так и другие 13–производные[90]. В случае применения дигидроберберина (15), варьируя методику проведения эксперимента, можно получить и 13–замещенные дигидроберберины, однако, продукты **117'** и **118'** препаративно не были выделены. Исследователи применили *N*-хлорсукцинимид в качестве окислителя производных **117'** и **118'** для увеличения выхода катионных продуктов **117** и **118** (схема 49).

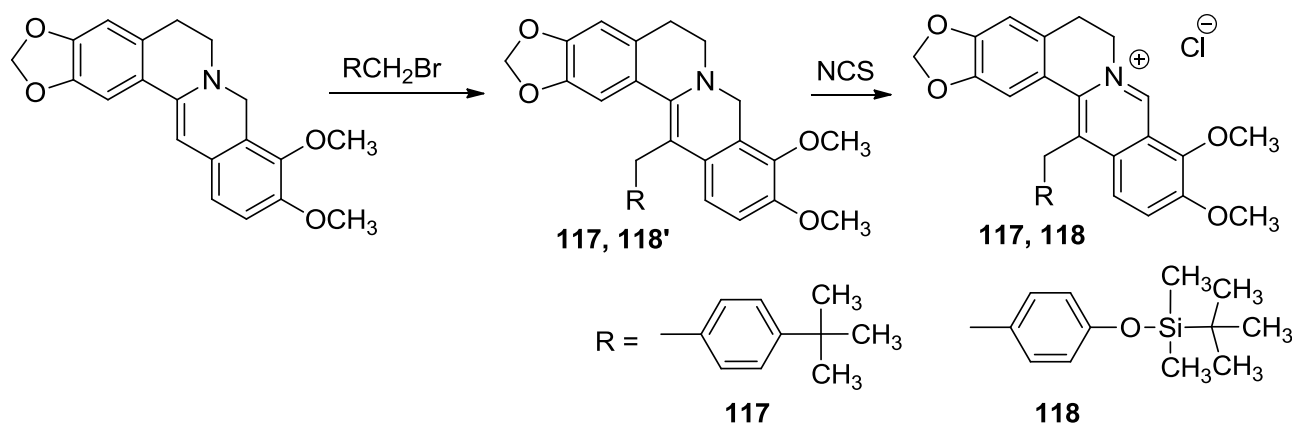


Схема 49

Длинноцепочечные (**119–127**) и циклические (**128**) 13–алкилзамещенные берберины описаны в целом ряде работ[103,104]. Все они были получены по аналогичным методикам с бромалканами в присутствии иодида натрия. Главным условием для протекания реакции с образованием продуктов **123–128** является применение исключительно дигидроберберинов в качестве активированной формы субстрата (схема 50) [105,106].

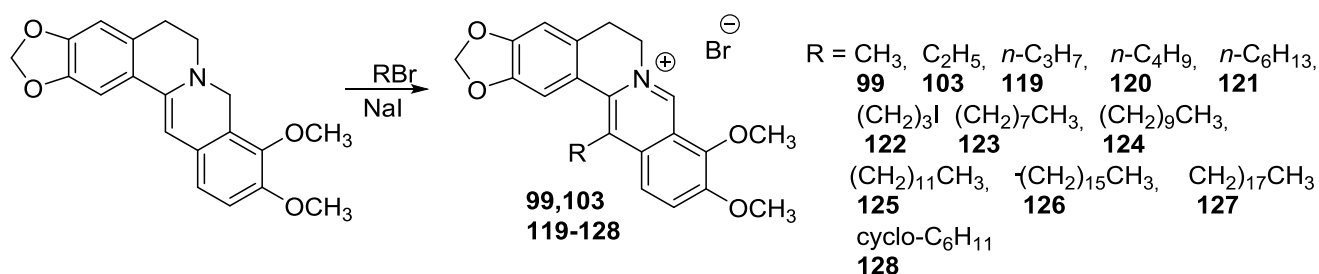
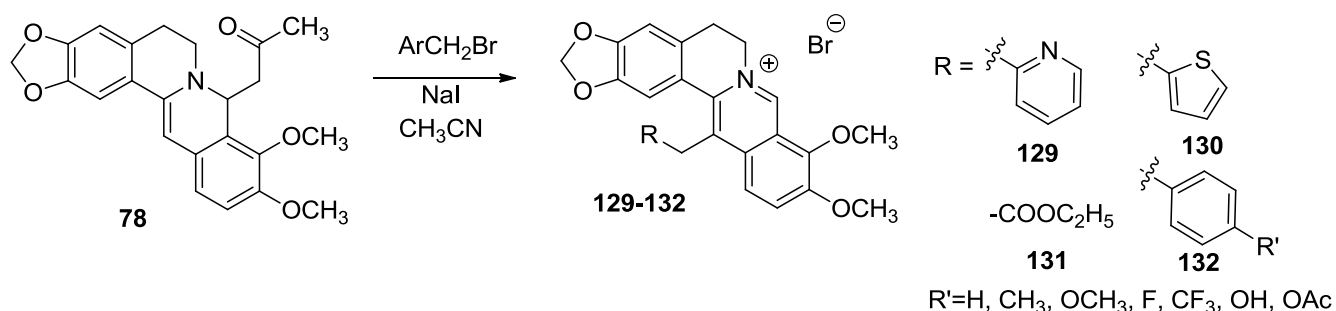


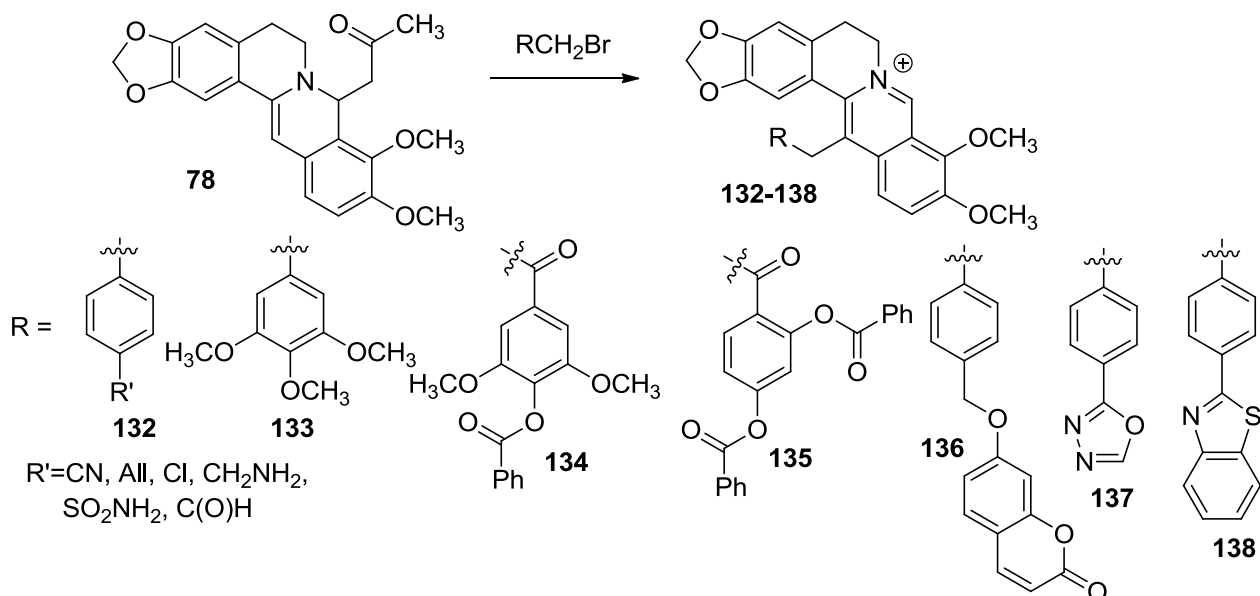
Схема 50

Реакции 8–ацетонилдигидроберберина (**78**) с ароматическими производными галогеналканов также широко изучены и также приводят к образованию бромидов

катионных 13-замещенных продуктов **129–132** без применения внешних окислителей[107] (схема 51).



В работах[108,109] была продемонстрирована возможность применения 8-ацетонилберберина (**78**) в качестве активированного енамина по отношению к бромалканам. При этом исследователям удалось ввести во взаимодействие довольно сложные по строению галогеналканы с образованием катионных продуктов **132–138** (схема 52).



В качестве активированной енаминовой формы берберина можно использовать, по сути, различные 8-замещенные дигидроберберины. Так, при алкилировании 8-аллилдигидроберберина (**42**) наблюдается образование лишь 13-замещенных

берберинов **104**, **105**, **139–140** без использования внешнего окислителя, причём следов берберина в реакциях исследователи не обнаружили (схема 53)[4].

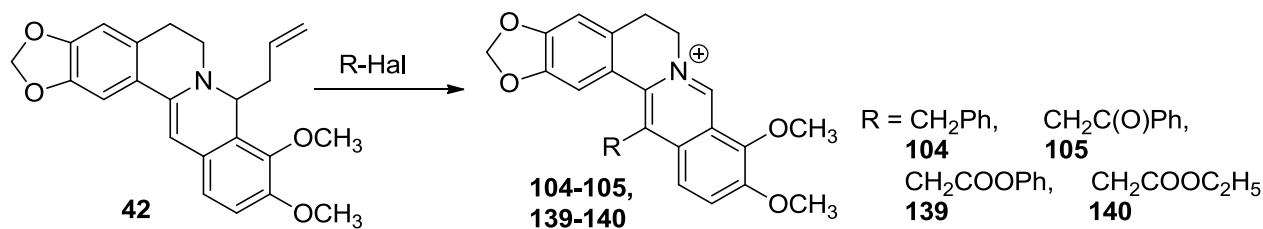


Схема 53

В работе[110] исследователи выдвинули предположение о причине такой селективности в реакции замещения. По их мнению, реакция протекает через образование интермедиата **141**, который способен элиминировать аллильный заместитель сразу по двум возможным путям. При присоединении алкильного фрагмента по 13-положению происходит смещение электронной плотности с атома азота с образованием иминиевого интермедиата **141**. Далее интермедиат **141** может элиминировать заместитель из положения 8 с одновременной ароматизацией пиридинового кольца и образованием продукта **104**. Кроме того, интермедиат **141** может претерпевать 1,3-сигматропную перегруппировку аллильного заместителя, изомеризуясь в аддукт **142**. Далее интермедиат **142** может элиминировать аллил-анион из положения C-13a и протон из положения C-13, образуя ароматический продукт **104** (схема 54).

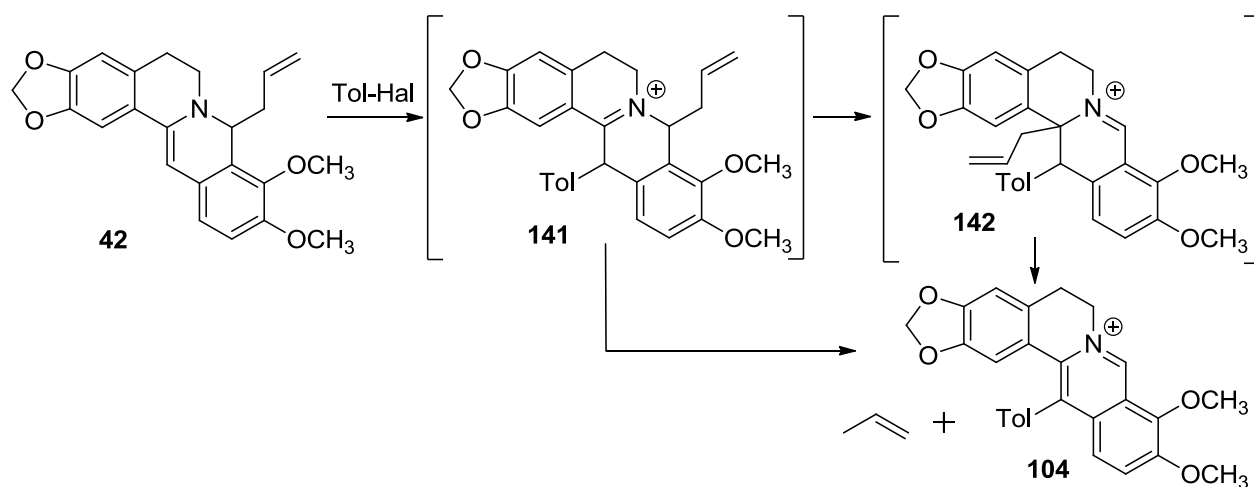


Схема 54

В основном, реакции алкилирования затрагивали лишь алкилы относительно простого состава либо замещенные бензилы. Однако[57] в рамках исследования, посвященного 8-замещенным берберинам, группой австралийских ученых были синтезированы производные **105**, **131**, **143** со сложноэфирными группами в положении С-13 (схема 55). Интересно, что подобные взаимодействия характерны не только для 8-аллилдигидроберберина (**42**), но и для дигидроберберина (**15**).

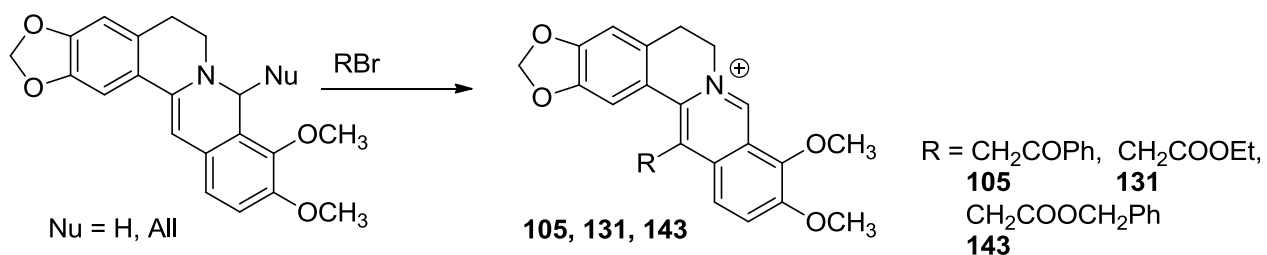


Схема 55

Позднее круг 13-производных на основе эфиров и амидов существенно расширился за счет систем, где в качестве заместителей через гидролизуемый линкер (сложноэфирную или амидную группу) находилась другая гетероароматическая система (индол) **144–145** (схема 56). Также ученые получили и негидролизуемый продукт **146**. Однако из-за сложной структуры вводимых алкилов, а также многостадийности процесса выходы целевых веществ **144–146** составляли порядка 10–34%.

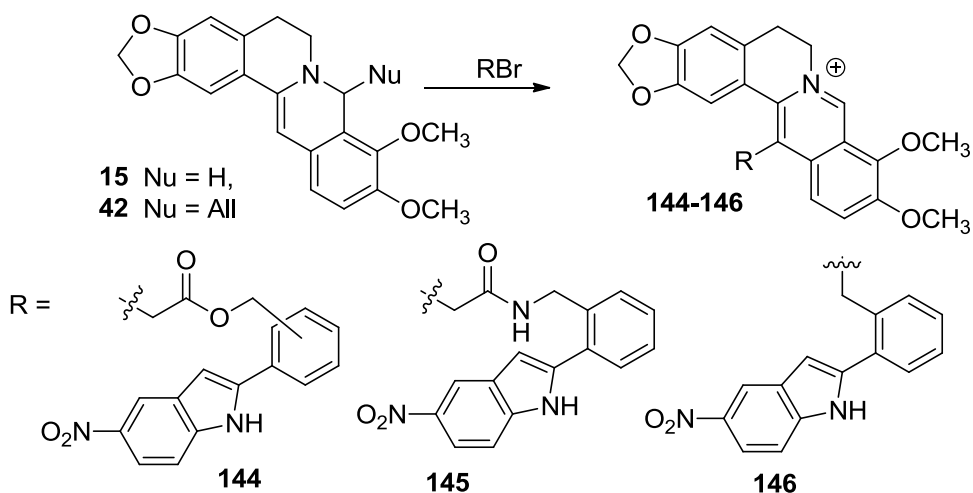


Схема 56

Из более ранних исследований известно, что пара-замещенные фенильные заместители должны обладать максимально выраженной биологической активностью[102]. Группа австралийских исследователей получила весь спектр замещенных для проверки этого утверждения на системах, привитых к берберину через сложноэфирный линкер[111]. Эта работа подтвердила, что именно пара-замещенный продукт **144** оказался более биологически активным, нежели его мета- и пара- изомеры.

Полученные в работе[57] соединения продемонстрировали высокую антибактериальную активность, что стимулировало других исследователей дальше расширять круг возможных 13-производных. Немного позже на основе гидролизуемых линкеров уже другая группа исследователей[63,112] получила другие 13-замещенные берберина. Согласно предположению исследователей основной мишенью для проявления активности выступает клеточная митохондрия. По этой причине исследователи решили заменить индольную биологически активную группу на парахиноны. Синтетический подход также немного отличался от описанного ранее. Дигидроберберин (**15**) вводился в реакцию с коммерчески доступным бромэтилацетатом для получения продукта **174**. Далее продукт **131** восстанавливался до тетрагидроформы **147** и производился гидролиз сложноэфирной группы действием гидроксида лития с образованием продукта **148**. Стадия восстановления до тетрагидроформы необходима, так как дигидропроизводные являются ацидофобными соединениями[89]. Далее кислотная группа соединения **148** вводилась во взаимодействие с галогеналканом с образованием дигидроберберина **149**, и далее обрабатывался *N*-бромсукцинимидом, для получения 13-замещенной катионной формы **150** (схема 57). Подобная логика синтеза сложных 13-замещенных берберинов была применена и в ряде других работ[57,63].

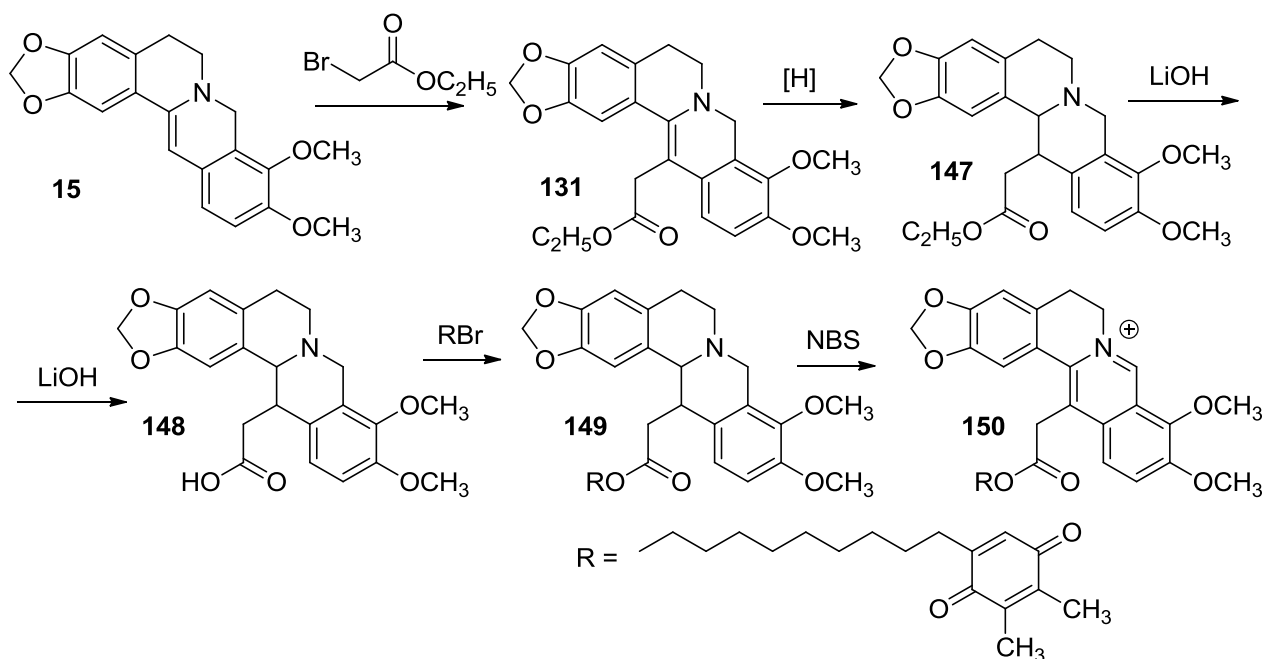


Схема 57

В качестве перспективного заместителя в положении С–13 также был рассмотрен дифенилметильный фрагмент[113]. При этом была предпринята попытка оценить зависимость между длиной линкера (который объединяет берберин и дифенилметильный фрагмент) и биологической активностью производных **151–158** (схема 58). В синтезе применялись как бромалканы, так и соответствующие альдегиды.

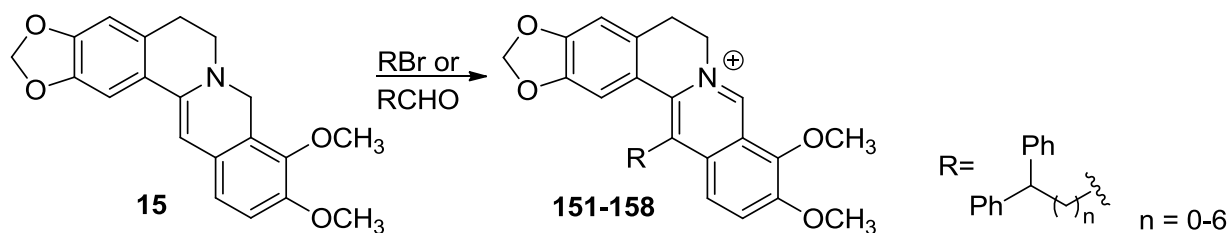


Схема 58

Для введения алкильных заместителей в положение С–13 берберинового остова используются не только галогеналканы, – можно использовать в качестве электрофилов и альдегиды[4]. Так, на первой стадии реакции образуются промежуточные соединения **159a–d**, которые в присутствии кислот–катализаторов элиминируют воду и заместитель из положения С–8. В результате наблюдается образование катионных продуктов **99**, **119–121** (схема 59).

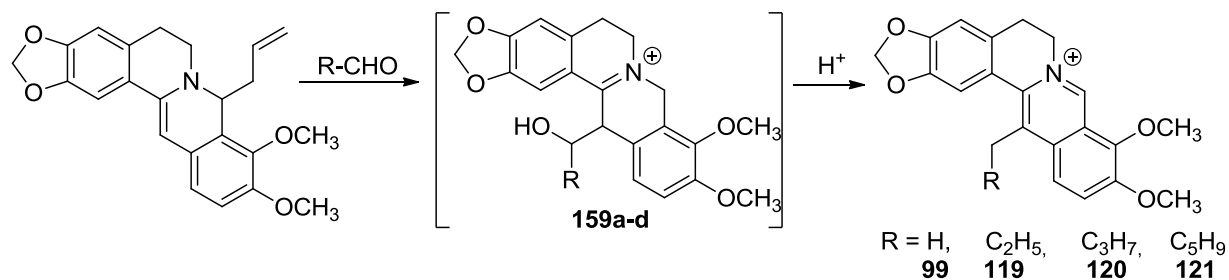


Схема 59

Применение альдегидов в качестве электрофилов является менее распространенным методом, в отличие от применения галогеналканов. Зачастую это связано с условиями, в которых проводят конденсацию, а именно с необходимостью применять кислотный катализ.

В работе[114] исследователи использовали в качестве электрофилов пиридин-содержащие альдегиды с различной длиной углерод-углеродного линкера. Целевые соединения **160–165** рассматривались в качестве перспективных антибактериальных соединений (схема 60).

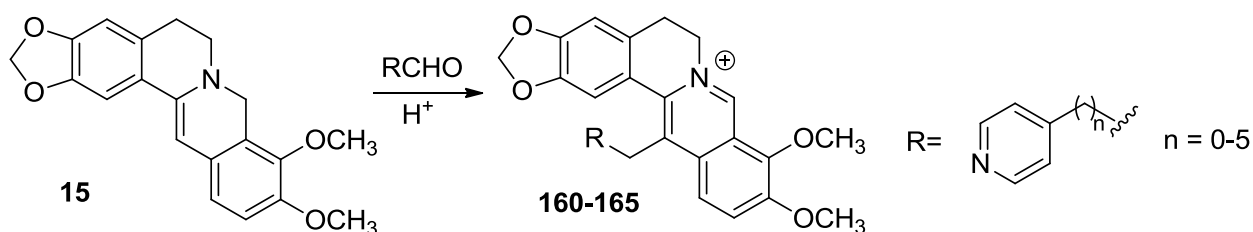


Схема 60

Дигидроберберины также можно применять в реакции с изоцианатами и изотионатами. Соединения **166–167** выступают в качестве первых описанных 8,13-дизамещенных дигидроберберинов (схема 61)[4].

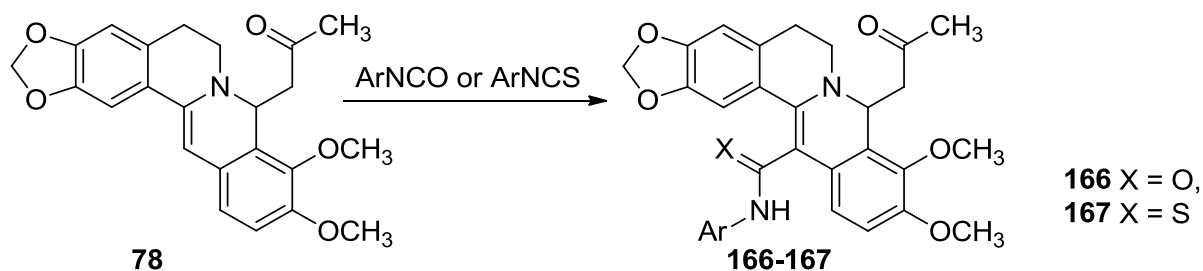


Схема 61

К характерным свойствам енаминов, которыми, по сути, и являются дигидроберберины, относятся реакции циклоприсоединения, что представлено в обзоре[4] на примере реакции дигидроберберина (**15**) с диметилвым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты. Реакция образования продукта **168** при этом протекает с расширением кольца **C** (схема 62).

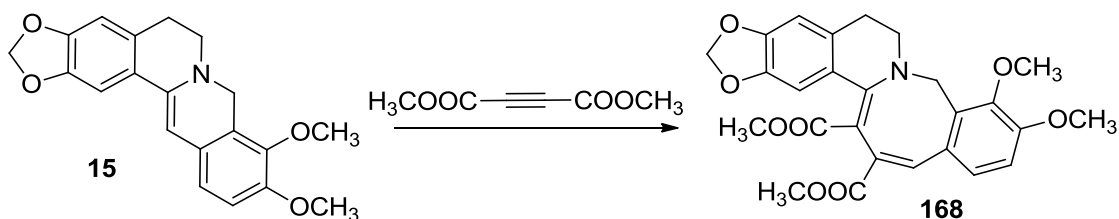


Схема 62

Взаимодействие дигидроберберина (**15**) с арилсульфаниламидами, как предполагается в обзоре[4], протекает по пути 2+1-циклоприсоединения и приводит к образованию катионного продуктов **169–170** (схема 63).

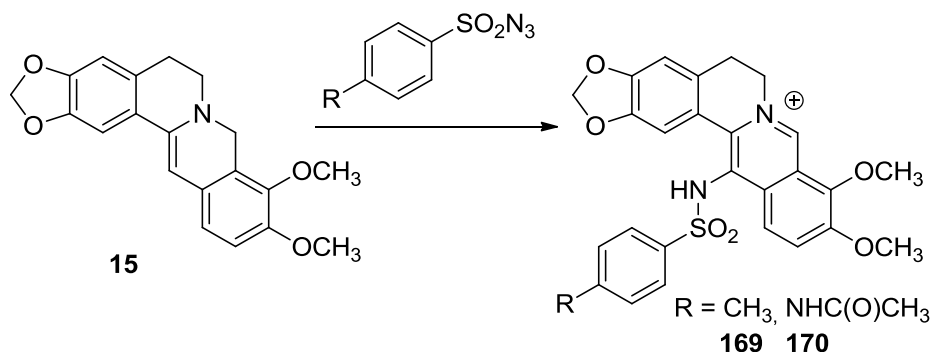


Схема 63

Ведение заместителей в положение C-13 берберинового остова не является конечной точкой модификации алкалоида, поскольку для введения заместителей

доступно еще и кольцо **D**. Метоксигруппу в положении С–9 можно заменять различными нуклеофильными агентами. Образующиеся при этом 9,13–дизамещенные берберина являются достаточно широким классом производных[112]. Соединения такого вида в основном получают постадийно из 13–производных берберина. Например, на первой стадии из 8–ацетонилдигидроберберина (**78**) синтезируют 13–замещенный продукт **114**. Далее по известным методикам производное **114** подвергают гидролизу, при котором метоксильная группа в положении С–9 замещается на гидроксильную с образованием 13–замещенного берберрубина **171**. Гидролиз, как правило, осуществляют путем кипячения берберинов в ДМФА. Далее 13–замещенный берберрубин **171** обрабатывается различными ацилирующими или алкилирующими агентами. В результате образуются 9,13–дизамещенные берберины **172–180** (схема 64).

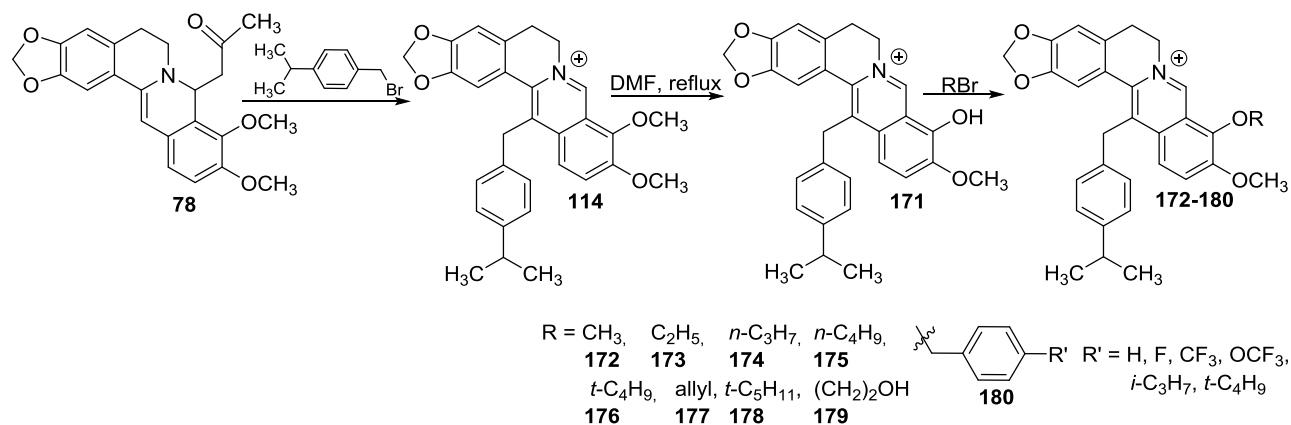


Схема 64

Благодаря проведенному исследованию, было показано, что 9,13–дизамещенные берберины являются перспективным направлением исследования. При введении дополнительного заместителя биологическая активность также увеличивается более чем в два раза[112], причем активность зависит от липофильности вводимого фрагмента и не зависит от его сложности.

В то же время, 8,13–дизамещенные берберины остаются мало изученными, хотя и проявляют высокую антигрибковую активность[4]. Существует также единственное[79] 8–*N*,13–дизамещенное производное берберина **181**. Однако его получали не прямым методом (берберин=>8–*N*–дигидроберберин=>8–,13–дизамещенный берберин), а из готового 13–замещенного продукта **108** действием пиррола в безводной среде в присутствии гидроксида натрия (схема 65).

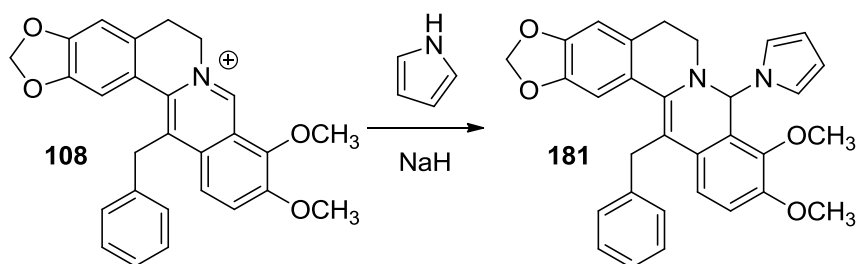


Схема 65

Развивая методы формилирования дигидроберберина, группой китайских ученых впервые был получен новый вид берберина, который исследователи назвали циклоберберин **182**[115]. На первой стадии процесса дигидроберберин вводится во взаимодействие с глиоксалем с образованием 13-замещенного продукта **183** (схема 66). Далее, при нагревании с соляной кислотой соединение **183** циклизуется с образованием циклоберберина **182**.

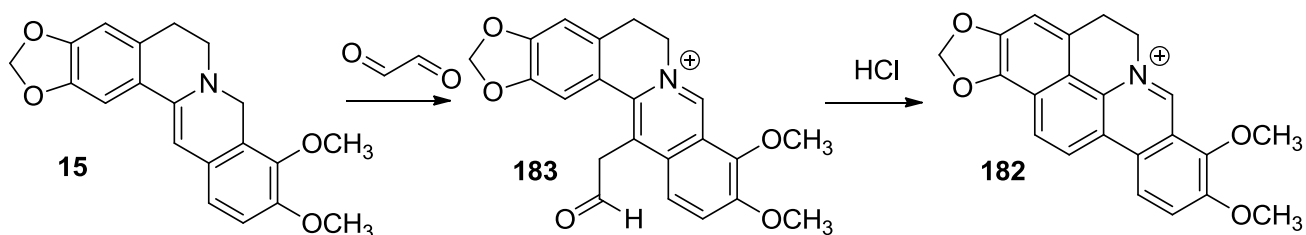


Схема 66

По своей сути циклоберберин **182** повторяет все химические свойства самого берберина, позволяя восстанавливать кольцо **C** до дигидроциклоберберина **184**[116–118] или вводить в положение **C**–8 алкильные заместители с образованием 8-замещенных дигидроциклоберберин **185**[118] (схема 67). Полученные восстановленные формы **184**, **185** также являются енаминами и могут в дальнейшем взаимодействовать с электрофилами по положению **C**–14 с образованием катионных продуктов **186**.

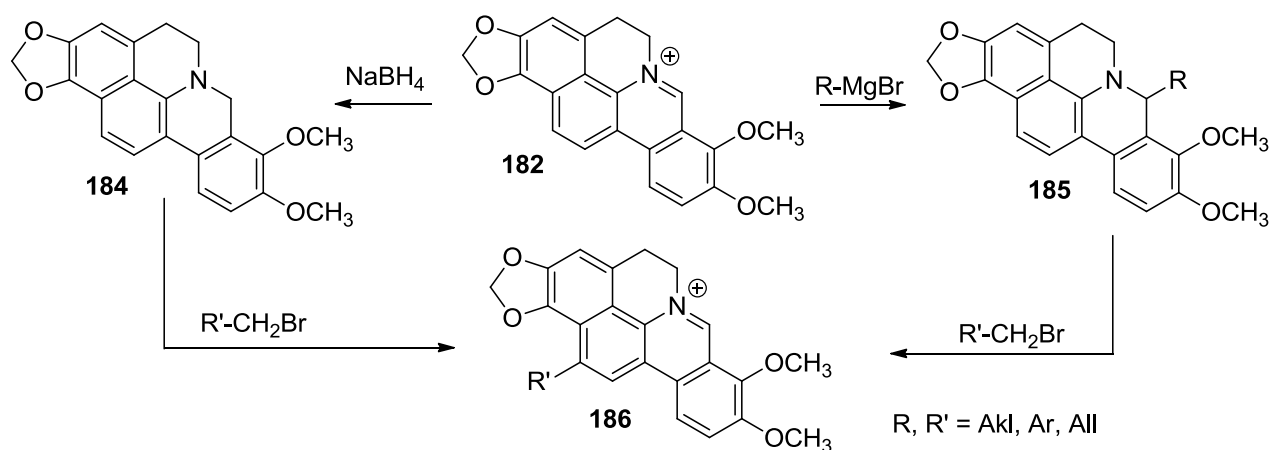


Схема 67

Как видно из литературных источников, в качестве активированных енаминов в реакциях электрофильного замещения по 13-положению применяются исключительно 8-дигидро-, 8-ацетонил- и в редких случаях 8-аллилдигидроберберины. При этом в качестве наиболее эффективного дигидроберберина описывается именно 8-аллилдигидроберберин (42), так как его применение позволяет добиться максимального выхода целевых соединений. Но все же намного чаще применяется именно 8-дигидроберберин (15). Его синтез в качестве промежуточного соединения требует меньше экономических и технологических требований. В свою очередь, согласно исследованиям, 8-ацетонилдигидроберберин (78) обладает относительно 8-дигидроберберина (15) большей стабильностью в реакциях с галогеналканами, при этом производные ацетонилберберина более ацидофобны.

Таким образом, из обзора литературных данных видно, что недостаточно изученными остаются следующие вопросы:

- Для получения 8-замещенных дигидроберберинов использованы только некоторые C-нуклеофилы, вводимые по различным методикам;
- Получение 8-N-дигидроберберинов ограничено кругом (арил-)амино- и пиррольных производных;
- Методы получения 13-замещенных берберином ограничены введением алкильных заместителей;
- Одновременное введение заместителей в положения C-8 и C-13 с сохранением дигидробербериновой природы остова практически не исследовано;

– Отсутствуют синтетические подходы для получения электронейтральных 13-замещенных берберинов, где заместитель в положении C-13 сопряжен с бербериновым остовом и может участвовать в переносе электронной плотности с бербериновой системы на акцепторные фрагменты.

Решению этих задач и посвящено настоящее диссертационное исследование.

Глава 2. Обсуждение результатов

2.1. Первые 13–нитроарилдигидроберберины

Как говорилось выше, 8,13–дизамещенные берберины остаются малоизученными, хотя и проявляют высокую антигрибковую активность[4]. Ранее в нашей лаборатории была продемонстрирована принципиальная возможность получения стабильных 13–замещенных 8–ацетонилберберинов, несущих нитроарильный фрагмент[119]. По аналогии с более ранними исследованиями, в качестве перспективного фармакоформного фрагмента использовали производные бензофураксана и бензофуразана[120–122]. Реакция взаимодействия берберина с хлорнитроарилами протекала одnoreакторно в ацетоне в щелочной среде.

Очевидно, что для введения в π –дефицитный катион берберина электрофильного фрагмента необходимо сначала трансформировать положительно заряженное ядро в π –акцепторную систему. Подобная методология является разновидностью *umpolung*–подхода. *Umpolung* или инверсия полярности – это подход при котором осуществляется химическая модификация субстрата или функциональной группы таким образом, что она меняет свою реакционную способность на противоположную [123]. Схематически суть *umpolung*–подхода можно отобразить иллюстрацией Хариша Телеле (колледж Образовательного общества Tapi Valley), представленной на рисунке 1.

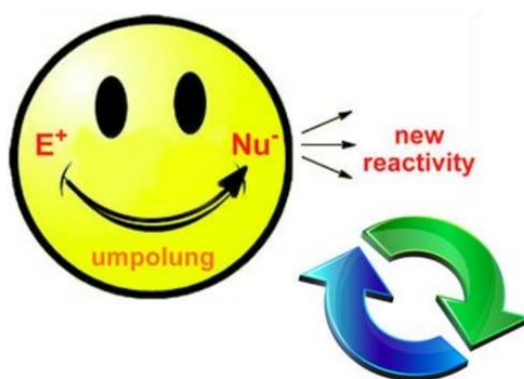


Рисунок 1 – Условное изображения принципов *umpolung*–подхода

В рамках umpolung-подхода введение анионного заместителя в положение С–8 берберинового остова приводит к формированию енаминового фрагмента. При этом на атоме углерода С–13 возникает частично отрицательный заряд, и такая система проявляет уже электрофильные свойства (Рисунок 2).

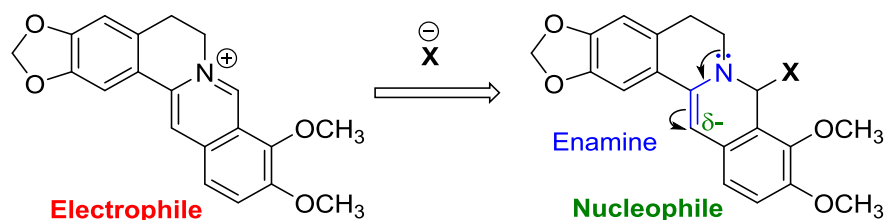


Рисунок 2 – Применение umpolung-подхода для берберина

В рамках umpolung методологии на первом этапе мы исследовали возможность получения 13-нитроарил производных дигидро- и 8-ацетонилдигидроберберинов.

По методике, представленной на схеме 35, нами был получен и выделен 8-ацетонилдигидроберберин (**78**), который мы ввели во взаимодействие с хлорнитроарилами в спирте с получением 8-ацетонил-13-нитроарил дигидроберберинов **187a–d** (схема 68).

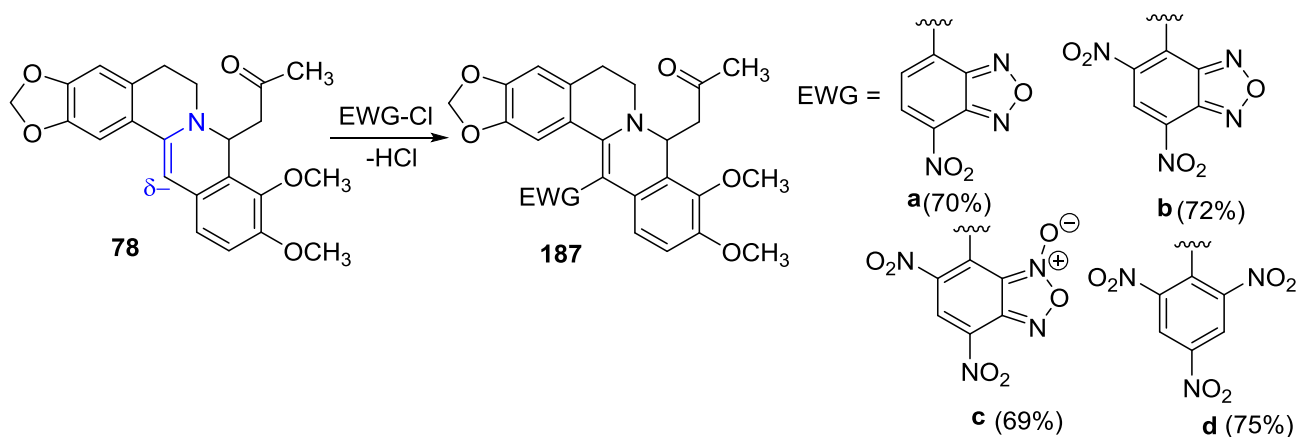


Схема 68

Аналогичным образом мы провели взаимодействие дигидроберберина **15**, (полученного в соответствии со схемой 20) с хлорнитроарилами для получения производных **188a–d** (Схема 69).

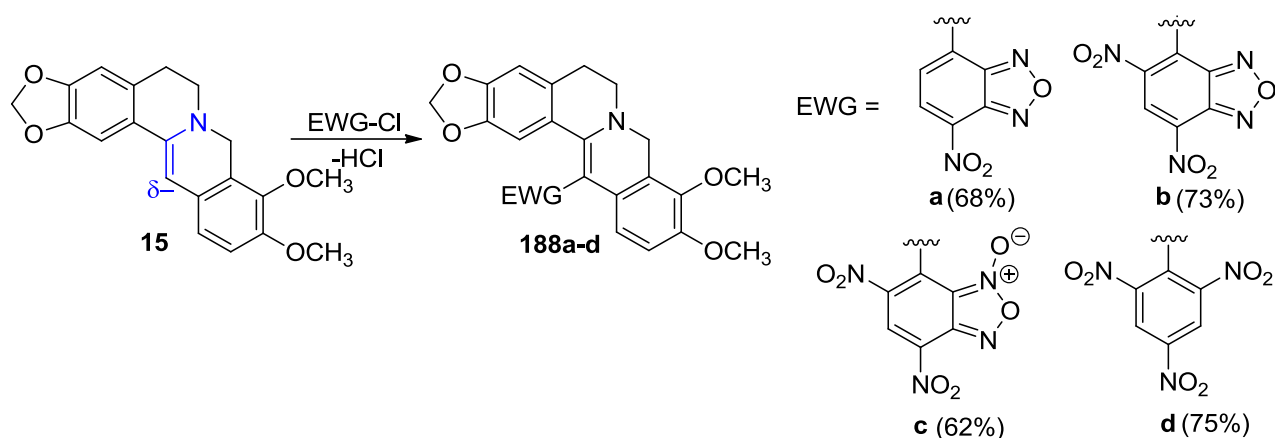


Схема 69

Хлорнитроарилы, применяемые в реакциях, являются сильными электрофилами или суперэлектрофилами, и легко вступали в реакцию с образованием соответствующих продуктов **187–188**. Реакция проходила спонтанно без нагревания в течение 1–2 минут. Ход процесса зависел от растворителя, в котором проводили реакцию. В то время как выход производных **187a,d** и **188a,d** не сильно зависел от условий протекания реакций, синтезы производных **187b,c** и **188b,c** продемонстрировали сильную избирательность к растворителю. Максимальный выход производных **187b,c** и **188b,c** наблюдался в ацетонитриле или ацетоне при применении избыточного количества свежeproкаленного карбоната калия. Синтез производных **187–188** также возможно проводить в ДМСО, ДМФА, диэтиловом эфире, бензоле и тетрагидрофуране.

Реакции же в хлороформе, хлористом метиле или этилацетате неизбежно приводили к деструкции основного продукта, что существенно снижало выходы целевых соединений. Данный факт мы связываем с ацидофобностью 13-замещенных восстановленных берберина **187–188**. Кроме того, 13-нитроарил производные **187–188** мгновенно разрушались при появлении следовых количествах паров летучих кислот. Для подтверждения ацидофобности соединений **187–188** мы провели обработку их спиртовых растворов водными растворами минеральных кислот (Схема 70). При этом образуется смесь двух соединений – исходного берберина (**1**) и 13-нитроарилберберина **189a–d**, причем, 13-нитроарилберберины **189** образовывались лишь в следовых количествах.

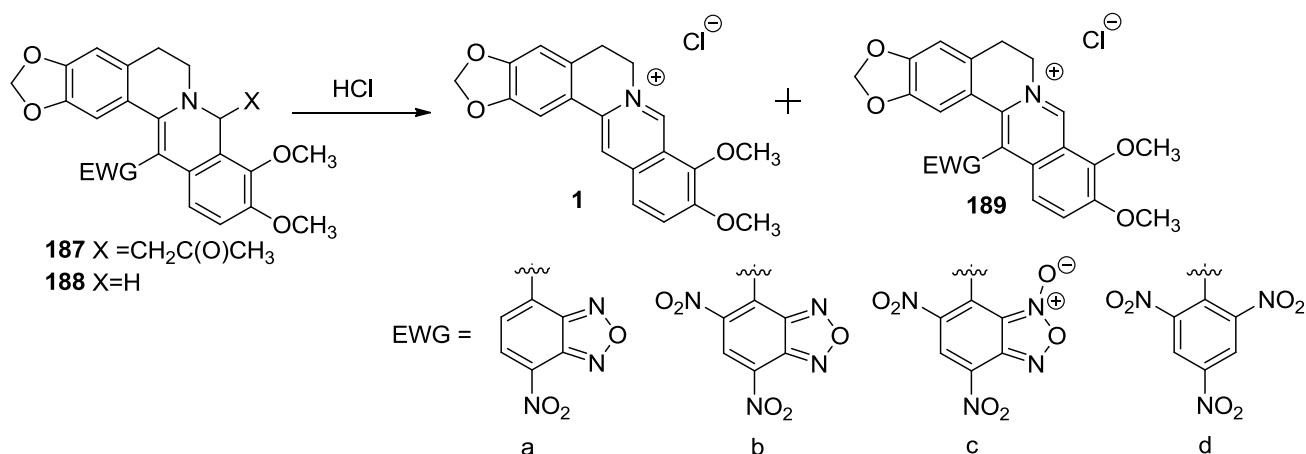


Схема 70

Таким образом, можно сделать вывод, что все целевые 13-нитроарильные восстановленные берберины являются ацидофобными, и их невозможно исследовать в кислых средах.

Очевидно, что в структуре 13-нитроарилдигидроберберинов **187–188** присутствуют нитрогруппы, сопряженные с атомом азота пиррольного типа в положении С–7 и структуры **187–188** являются системами с внутримолекулярным переносом электронной плотности, благодаря чему для них характерна глубокая окраска и хорошая растворимость в полярных средах. Для оценки величины переноса электронной плотности в системах **187–189** нами были проведены квантово-химические DFT – расчеты в базисе B3LYP/6–311+G(d,p). Наши расчеты показали (таблица 1), что действительно наблюдается существенный перенос электронной плотности на нитроарильный фрагмент. Интересно, что в случае дигидропроизводных **188** перенос электронной плотности немного меньше, чем в случае 8-ацетонильных аналогов **187**. Кроме того, в катионных производных **189a–d** перенос электронной плотности на нитроарильный фрагмент составляет 0.03–0.08 e^- , что можно объяснить высокой акцептирующей способностью катионного берберинового остова.

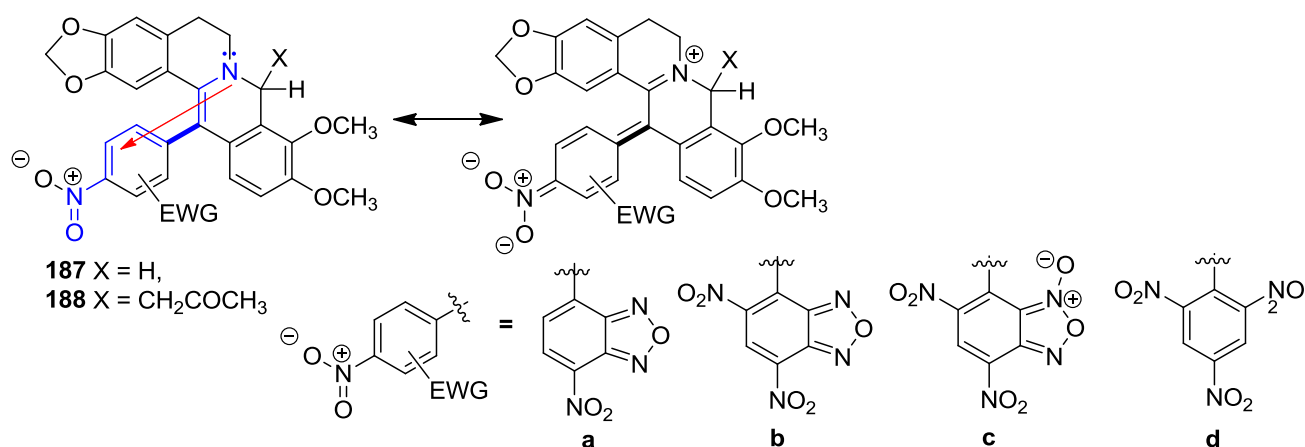


Схема 71

Таблица 1 – Величина переноса электронной плотности на нитроарильный фрагмент в структурах **187–188**

Структура	187a	187b	187c	187d	188a	188b	188c	188d
Перенос заряда, $\bar{e}$	0.314	0.438	0.479	0.302	0.304	0.398	0.425	0.254

Кроме того, акцептирующее влияние нитроарильного фрагмента можно наблюдать и в спектрах ЯМР ^1H . Для производных **188a–d** наиболее характеристическим является сигнал протонов метиленового звена С–8. В исходном дигидроберберине (**15**) сигнал от протонов метиленового звена регистрируется при 3.82–3.95 м.д., в то время как для производных **188 a–d** при 4.64, 4.97–5.14, 5.32–5.37 и 4.55, соответственно. На спектре 13-нитроарилдигидроберберина **188a** (Рисунок 3) видно, что сигналы протонов фуразанового фрагмента представлены удвоенным дублетом. Это обстоятельство можно объяснить наличием двух ротамеров из-за невозможности свободного вращения нитроарильного фрагмента.

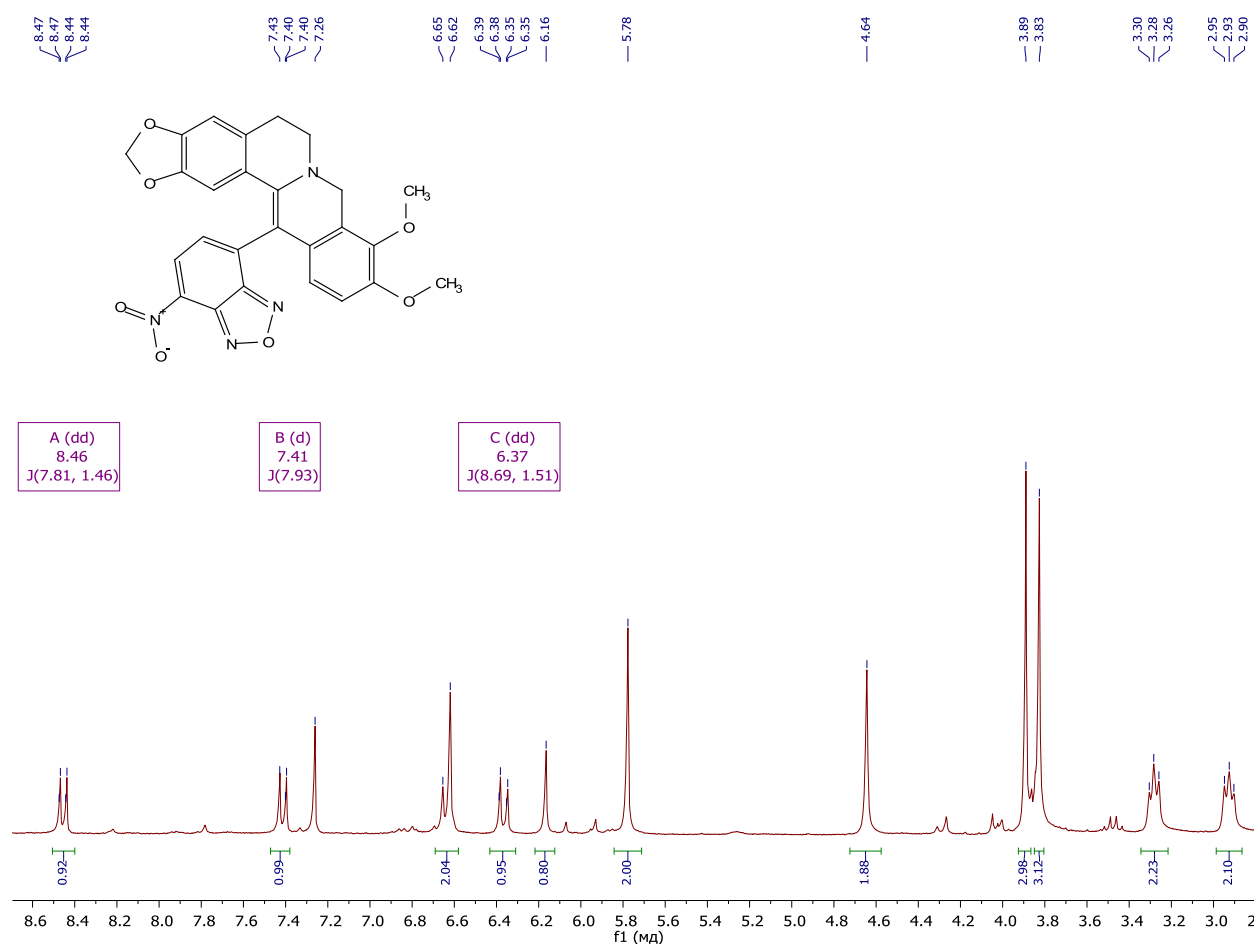


Рисунок 3 – ЯМР спектр 13–нитроарилдигидроберберина **188a**

По литературным данным наибольший интерес представляли катионные формы 13–замещенных берберина и нами была предпринята попытка селективно окислить производные **187–188** до 13–замещенных берберинов **189**, что привело бы к формированию кватернизованного ароматического пиридинового кольца. При попытке применить уже известные окислительные системы нам не удалось сохранить заместитель ни в положении С–8, ни в положении С–13. По этой причине была разработана новая методика мягкого окисления 13–замещенных восстановленных берберинов **187, 188** действием взвеси хлорида серебра на свету в ацетонитриле. Реакция протекает мягко, и нам удалось получить 13–производные берберина **189** с высоким выходом (схема 10).

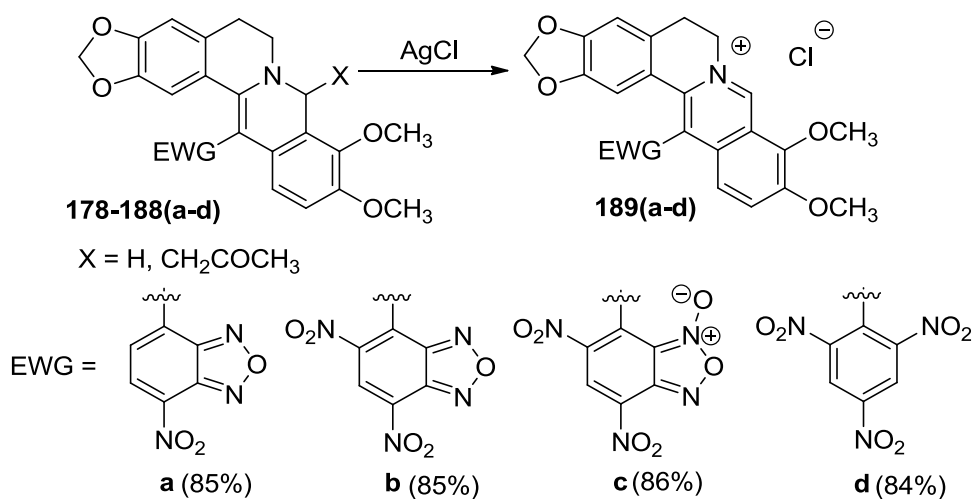
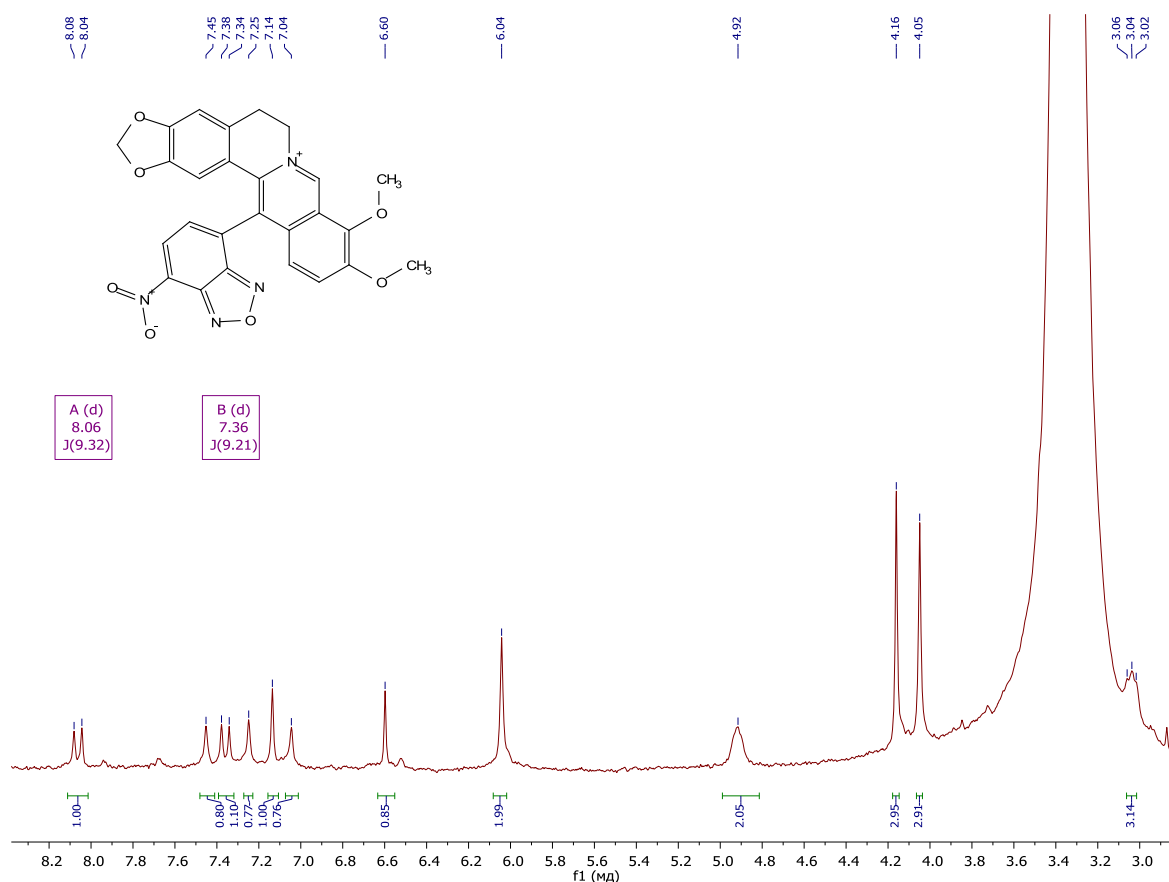


Схема 72

В спектрах ЯМР ^1H производных **189** сигнал протона в положении С–8 регистрируются в области 8.47–9.60 м. д. Кроме того, сигналы всех протонов смещены в область слабого поля, по сравнению с сигналами протонов в структурах **188**. Пример спектра 13–нитроарилдигидроберберина **189a** представлен на рисунке 4.

Рисунок 4 – ЯМР спектр 13–нитроарилдигидроберберина **189a** в ДМСО– d_6

Полученные таким образом хлориды 13-замещенных берберинов **189a-d** являются красными кристаллическими веществами, мало растворимыми в органических растворителях. При попытке растворить катионные производные **189a-d** в воде или ДМСО происходит их медленная деградация. Так, при длительном (от 4 до 10 часов) хранении водного раствора наблюдается практически полная деградация с образованием исходного берберина и гидроксинитроарила (Схема 73). Интересно, что несолеподобные структуры **187a-d** и **188a-d** обладали большей растворимостью в воде, нежели хлориды 13-производных берберина **189a-d**.

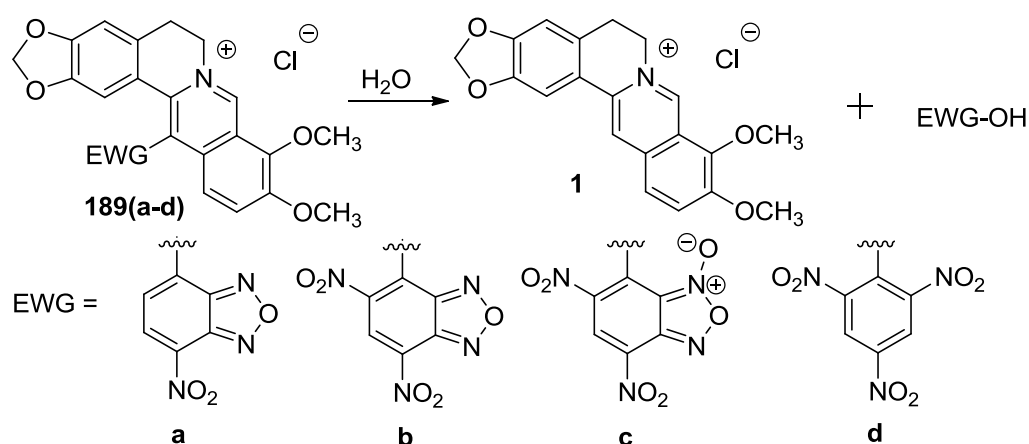


Схема 73

Растворы соединений в ДМСО демонстрировали уже большую структурную стабильность и сохранялись в растворах несколько дней без существенных следов деградации.

2.2. Получение новых 8-С-дигидроберберинов

Как отмечалось в литературном обзоре, исследователями практически не предпринимались попытки увеличить множество 8-замещенных производных берберина, – они рассматривались лишь как полупродукты в синтезе 13-замещенных берберинов. Таким образом, целью второго этапа нашей работы стало получение ранее неописанных электронейтральных 8-замещенных производных берберина для последующего использования их в реакциях электрофильного замещения по положению С-13. За основу был выбран метод ацетонилирования берберина по положению С-8,

когда алкилкетоны выступают в качестве активных С–нуклеофилов, которые, как предполагалось ранее, генерируются в водно–спиртовом растворе щелочи. Нами впервые были апробированы метилалкилкетоны и метиларилкетоны различной природы (схема 74). Все они вступают во взаимодействие с берберинем (1) с образованием соответствующих восстановленных электронейтральных продуктов **81–83**, **190–204**[95].

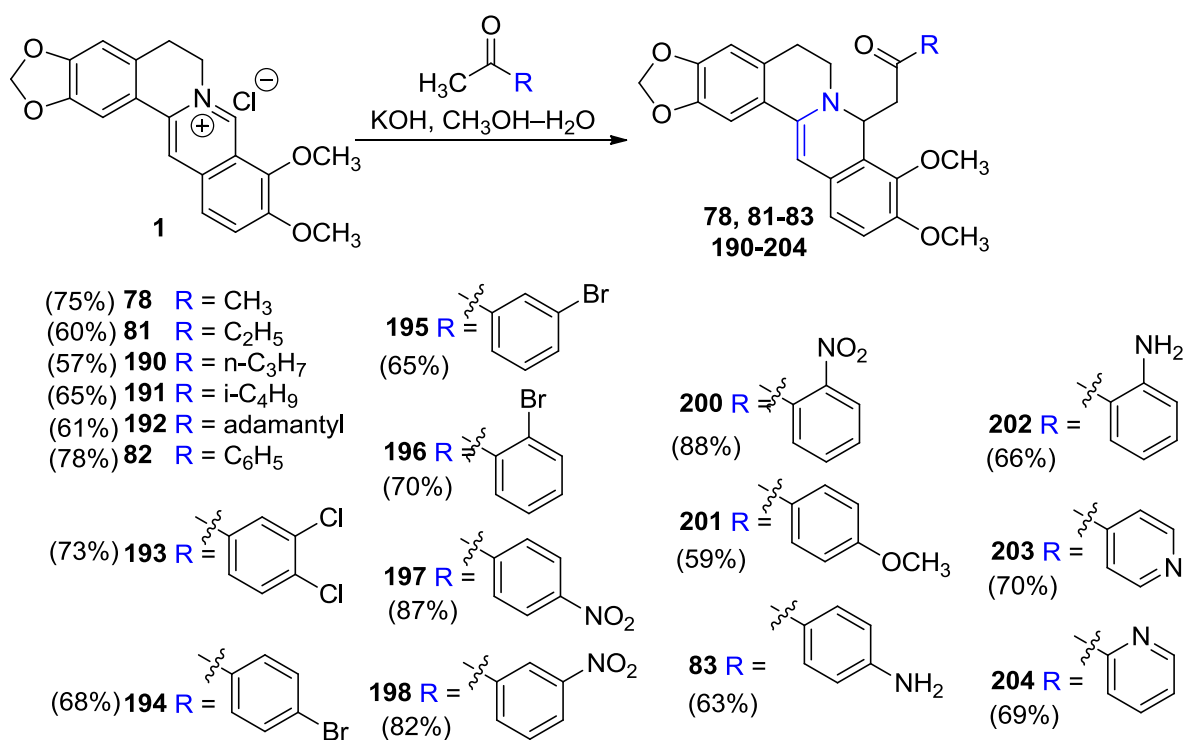


Схема 74

В ряду метиларилкетонов мы варьировали ароматический фрагмент для определения влияния соответствующих заместителей на реакцию нуклеофильной атаки берберина. При этом использовались различные донорные и акцепторные заместители: хлор–, бром–, нитро–, амино– и метоксигруппы (схема 74). Интересно, что, независимо от того, какие заместители находились в арильном фрагменте, реакции восстановления берберина (1) метиларилкетонами протекали примерно с одной и той же скоростью, причем, время реакции составляло ~20 мин. При наличии в структуре кетонов дополнительных нуклеофильных центров (аминогрупп) реакция замещения протекала исключительно по метильной группе при карбониле с образованием структур **83**, **202**.

Таким образом, мы показали, что в реакции нуклеофильной атаки активируется именно метильная группа, связанная с карбонилом. Поскольку известно, что реакция с

ацетоном возможна лишь в сильнощелочных средах, можно предположить, что чем более кислым является протон метильной группы, тем легче будет проходить реакция (кислотность ацетона достаточно высока: $pK_a = 21$ [124]). В качестве C-нуклеофила рассматривался структурный аналог ацетона – диметилсульфоксид, кислотность которого существенно ниже[124], чем у ацетона ($pK_a=35$). В водных растворах ДМСО не склонен к депротонированию в ощутимых количествах, тем не менее, нам удалось с умеренным выходом выделить соответствующий продукт **205** (схема 75).

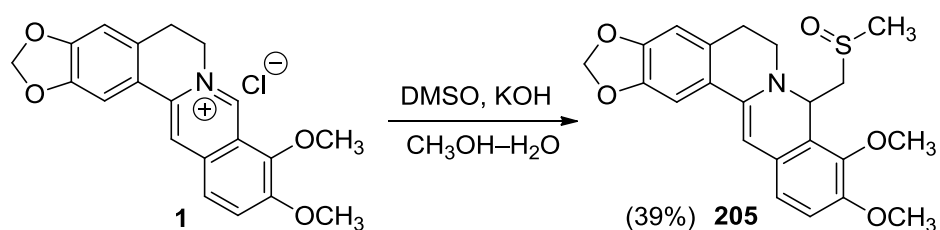


Схема 75

В спектре ЯМР ^1H сигналы метиленового звена при сульфоксидной группе магнитно не эквивалентны и проявляются в виде уширенных синглетов в области 2.15 м. д. и 3.33 м. д. (Рисунок 5). Сигналы метильного звена при сульфоксильной группе регистрируются в виде синглета в области 1.56 м. д.

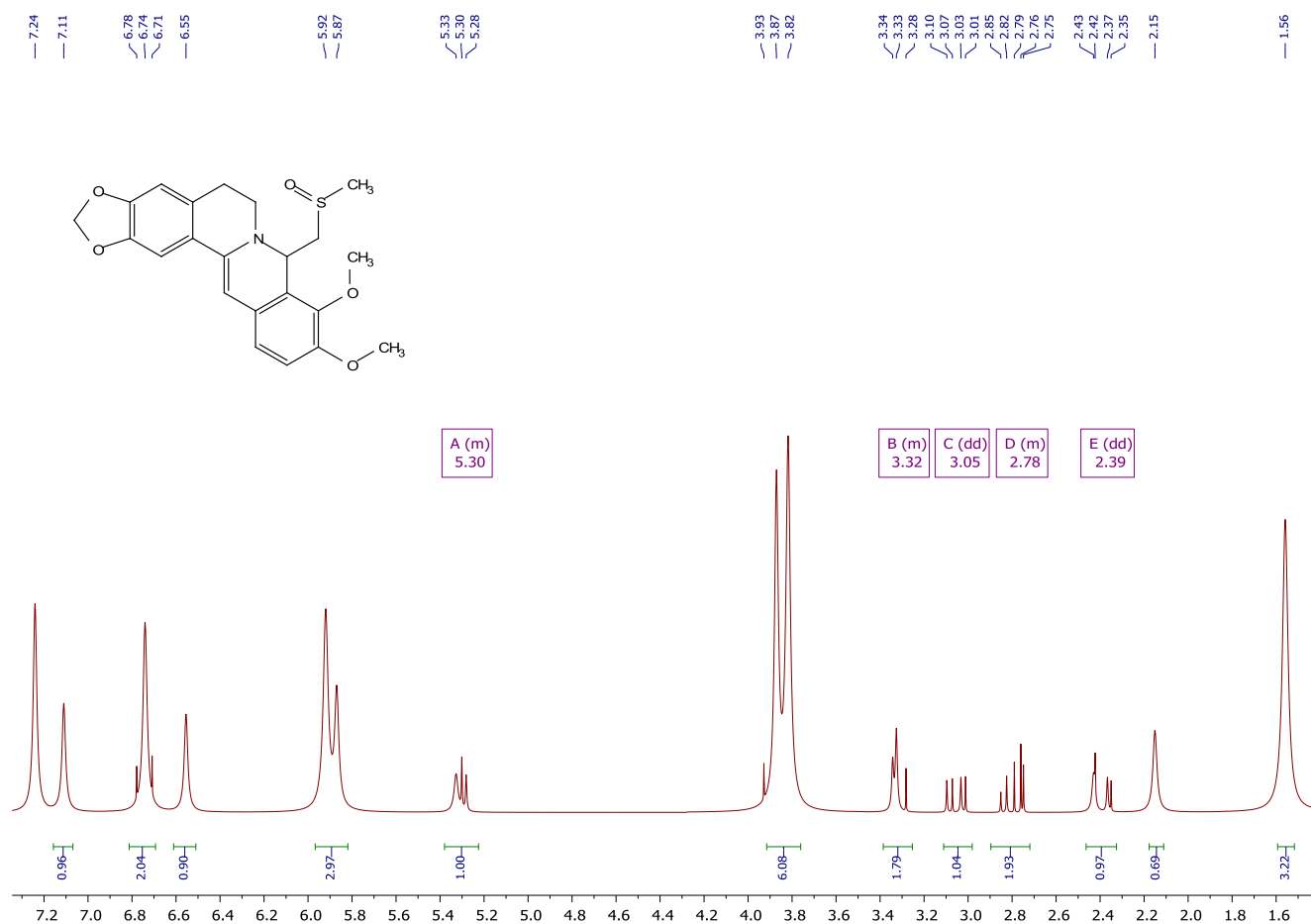


Рисунок 5 – Спектр ЯМР ^1H производного **205** в CDCl_3

Это обстоятельство позволило предположить, что значение показателя кислотности pK_a не может выступать индексом реакционной способности для рассматриваемого процесса.

Следующим шагом на пути изучения границ применимости исследуемого процесса стал переход от карбонильной группы к менее электроноакцепторной сложноэфирной (схема 76). Метильная группа сложных эфиров уксусной кислоты проявляла умеренные СН–кислотные свойства, это позволило при взаимодействии берберина с этилацетатом в щелочных средах получить соответствующий продукт **206** с весьма умеренным выходом, сопоставимым с выходом продукта **205**.

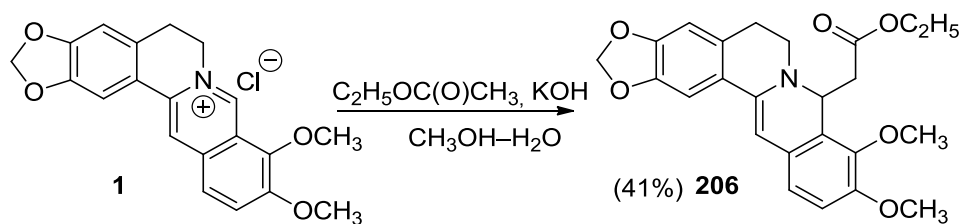


Схема 76

Все исследование выше соединения содержали фрагмент $\text{CH}_3\text{X(O)}^-$ и для существенного расширения круга СН-кислот мы перешли к π - и σ -акцепторам другой природы – к нитрилам (ацетонитрилу и малондинитрилу), к нитрометану и хлорорганическим веществам (CHCl_3 и CH_2Cl_2). Подобные соединения являются характерными СН-кислотами[125,126] и должны были, по нашему мнению, присоединяться в ионизированном состоянии к берберину (1). Нам удалось выделить соответствующие продукты **88–90, 207–208** с выходами 54–73% (схема 77).

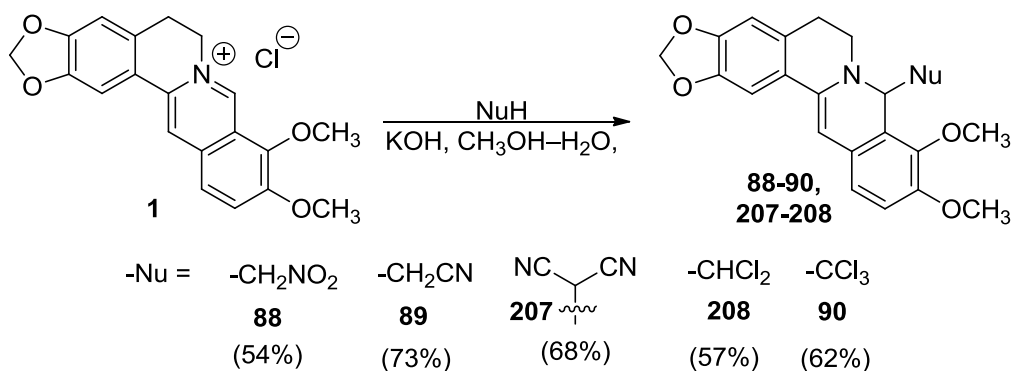


Схема 77

Таким образом, мы показали, что метилкетоны, эфиры уксусной кислоты, ди- и тригалогеналканы, нитрилы карбоновых кислот и нитрометан способны в щелочных средах присоединяться к берберину с образованием соответствующих 8-С-дигидроберберинов.

В то же время, при попытке использовать в качестве СН-кислот такие соединения, как малоновый эфир и ацетилацетон, получить целевые соединения не удалось. Использование бутилхлорида также не привело к получению соответствующего производного, – в отличие от CH_2Cl_2 или CHCl_3 , содержащих несколько атомов хлора.

Все полученные 8-С-дигидроберберины являются относительно устойчивыми веществами и практически не разрушаются при хранении. Тем не менее, длительное воздействие кислорода воздуха приводит к их медленному окислению до исходного берберина (1).

Для понимания границ применимости нашей методологии мы рассчитали по алгоритму, представленному в работе,[127] параметр нуклеофильности N кетонов и других использованных СН-кислот. Расчеты показали, что все рассмотренные кетоны относятся к нуклеофилам средней активности ($10.00 < N < 14.00$), и чем больше рассчитанный параметр N , тем активнее нуклеофил (для сравнения, у классического нуклеофила диэтиламина $N = 14.68$). ДМСО, согласно расчетам, является нуклеофилом средней силы ($N = 10.60$), и потому реакция с ним протекает хуже и с меньшим выходом целевого продукта (табл. S1 в приложении). Однако параметр нуклеофильности N все же не позволил выстроить четкий ряд, коррелирующий с экспериментальными данными. Мы полагаем, что, являясь характеристикой реакции депротонирования нуклеофила, параметр N не учитывает (впрочем, как и другие индексы реакционной способности) реальные условия протекания реакции.

В качестве альтернативного параметра, определяющего характер нуклеофильной атаки, нами также была рассмотрена величина изменения свободной энергии при образовании анионного нуклеофила (схема S1 и табл. S2 в приложении). Однако и этот параметр, как и параметр N , не отразил закономерности протекания процессов для ряда нуклеофилов.

Таким образом, индексов реакционной способности, которые могли бы прогнозировать возможность протекания взаимодействия берберина с СН-кислотами выявить не удалось.

2.2.1. Квантово-химическое изучение взаимодействия СН-кислот с берберинем в щелочных средах

Для того, чтобы определить, почему одни нуклеофилы способны вступать во взаимодействие с берберинем, а другие нет, нами были проведены квантово-химические расчеты в рамках теории функционала плотности (DFT) в базисе B3LYP/6-311+G(d,p) энергетических эффектов реакций (далее будут приведены величины

изменения энергий Гиббса ΔG в ккал/моль). Для выявления роли каждого из веществ в реакционной смеси мы рассмотрели несколько последовательных стадий процесса.

По данным расчетов, на первой стадии исходная ионная пара хлорид–анион – берберин–катион взаимодействует с концентрированным водно–спиртовым раствором щелочи, безбарьерно заменяя ион Cl^- на ион OH^- и образуя при этом ковалентно связанный электронейтральный 8–гидоксиберберин **10**. Эти расчеты полностью согласуются с экспериментальными данными: при перемешивании хлорида берберина в щелочном растворе образуется 8–гидоксиберберин с выходом более 90%. При дополнительном перемешивании реакционной смеси в течение ~20 минут 8–гидоксиберберин (**10**) постепенно переходит в 8–метоксиберберин **11** (схема 78)[5].

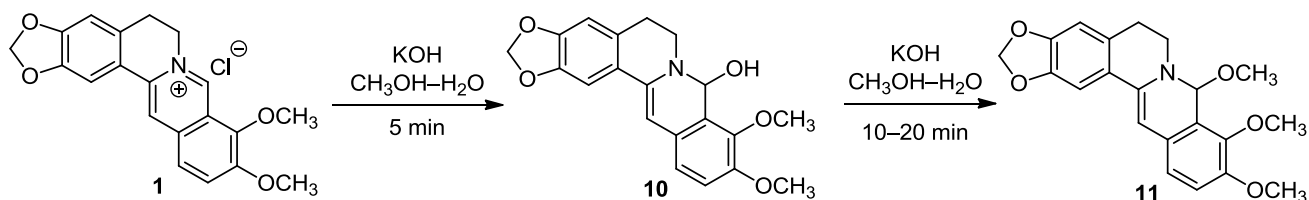


Схема 78

Таким образом, получаем два возможных направления дальнейшей реакции нуклеофильного замещения: взаимодействие с нуклеофилом NuH либо 8–гидоксиберберина **34**, либо 8–метоксиберберина **35** (схема 79).

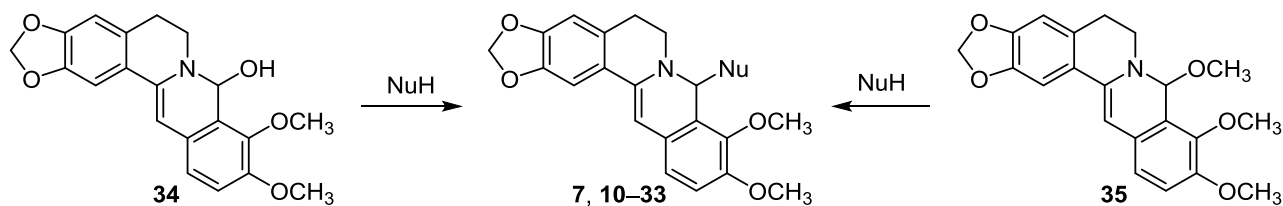


Схема 79

Для более общего описания нуклеофильной реакции присоединения к бербериновой системе реакционный узел процесса моделировался гидрохлоридом 7,8–диметоксиизохинолиния **1m** (схема 80). Здесь и далее для удобства сопоставления продуктов, экспериментально проведенных и модельных реакции будет использована та же нумерация, индекс **m** будет относиться к модельным соединениям на основе 7,8–

диметоксиизохинолиния, а индекс **n** на основе 2-метил-7,8-диметоксиизохинолиния, содержащим те же заместители, что и синтезированные производные берберина в положении С-8.

Моделирование было необходимо сразу по нескольким причинам. Во-первых, берберин – достаточно сложный для теоретического изучения изохинолиновый алкалоид, и упрощение структуры позволит существенно сократить время квантово-химических расчетов. Во-вторых, результаты расчетов для хлорида 7,8-диметоксиизохинолиния **1m** позволят наметить пути функционализации других протобербериновых алкалоидов.

Как показали расчеты, все термодинамические характеристики реакций замещения в модельном ряду (реакция (2)) коррелируют с соответствующими величинами для реакции с берберином (реакция (1)) (схема 80 и табл. 2).

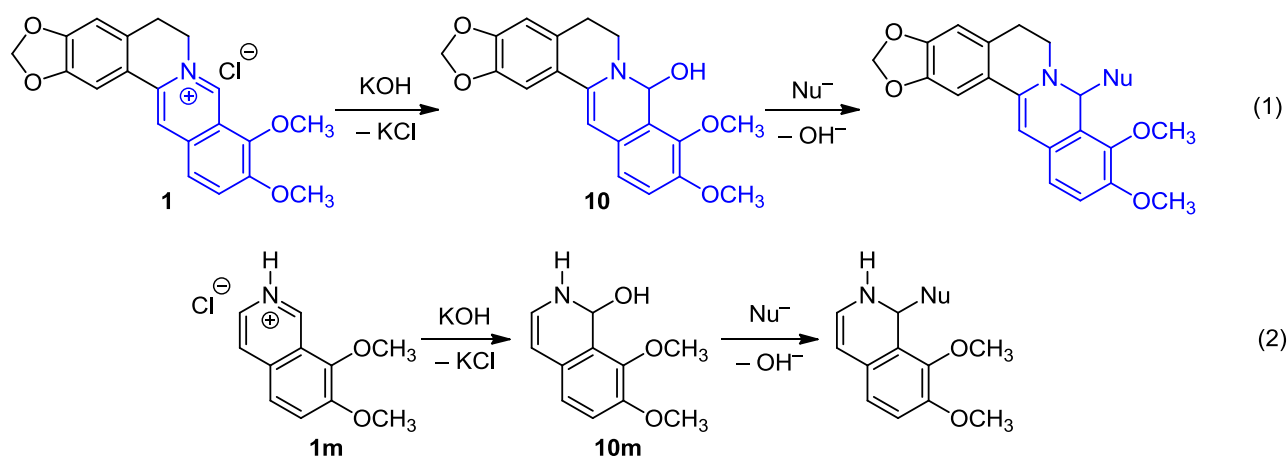


Таблица 2 – Относительные энергии Гиббса (ΔG , ккал/моль) в процессах, протекающих по уравнениям (1) и (2) на схеме 80

Реакция	–Nu						
	ОН	CH ₂ C(O)CH ₃	CH ₂ C(O)Ph	CH ₂ S(O)CH ₃	CH ₂ CN	CH(CN) ₂	CCl ₃
(1)	–15.8	35.5	37.1	34.2	31.1	32.2	34.7
(2)	–8.4	36.5	38.3	36.5	36.9	36.8	38.6

* DFT-расчеты в базисе B3LYP/6–311+G(d,p). За ноль отсчета принята суммарная полная энергия реагентов.

В целом, для моделирования термодинамики процессов достаточно использовать простейшую соль изохинолиния (N^+-H -производное). При переходе к *N*-метильной соли изохинолиния **10n** закономерности в изменении энергетических эффектов сохраняются. Кроме того, соли изохинолиния также способны присоединять гидроксид-анион по положению 1[128], что делает их реакционную способность полностью аналогичной берберину.

Из данных расчетов видно, что только образование ковалентно связанного электронейтрального 8-гидроксидигидроберберина **10** (1-гидроксироизодного **10m** в случае изохинолина) выгодно термодинамически. Поэтому в дальнейшем мы будем рассматривать именно эту форму как исходный субстрат для взаимодействия с нуклеофилами. Кроме того, при рассмотрении стадии формирования дигидропроизводных из катионных форм **1** и **1m** видно, что эти процессы во всех случаях эндотермичны ($\Delta G > 0$). Это позволяет предположить, что реакция замещения и в берберине, и в его модели протекает сложнее и не сводится к простому взаимодействию с ионизированными нуклеофилами.

По данным эксперимента, изначально образующаяся энергетически неустойчивая ионная пара катион берберина $\bullet OH^-$ оранжевого цвета спонтанно реорганизуется в ковалентно связанный 8-гидроксидигидроберберин **10** (осадок бледно-желтого цвета). Свободная энергия Гиббса для ковалентных структур **10** (**10m**) ниже, чем для разделенных ионных пар, соответственно, на 26.1 и 12.2 ккал/моль. В структурах **10** и **10m** длины связей C–OH соответственно равны 1.46 и 1.45 Å. Структура 8-гидроксидигидроберберина (**10**) была также доказана спектроскопией ЯМР, причем наиболее характерным является сигнал протона в положении C–8. В спектре хлорида берберина (**1**) этот сигнал регистрируется при 9.54 м. д., а в спектре 8-гидроксидигидроберберина (**10**) он проявляется уже при 5.64 м. д., как и в спектрах остальных 8-замещенных производных.

Одновременное введение щелочи и исследуемых кетонов как правило не приводит к сокращению времени синтеза целевых соединений, но приводит к уменьшению их выхода. Ранее была описана такая синтетическая особенность при получении производных метил-, этил-, бутил-, фенацилкетонов. Отдельно стоит отметить, что целевые 8-замещенные дигидроберберины можно получать не только одnoreакторно, но и постадийно. При этом на первой стадии образуется и выделяется 8-

гидроксидигидроберберин (**10**), а на второй стадии 8-гидроксидигидроберберин (**10**) в водно-спиртовом растворе взаимодействует с кетонами в присутствии эквимольных количеств щелочи. Выходы целевых 8-замещенных продуктов в постадийных процессах не превышают 30–40%.

Отдельный интерес представляет структура нуклеофила в реакции атаки берберина и его модели. Так, в присутствии щелочи возможна реакция депротонирования нуклеофила NuH с последующим взаимодействием с одной из его анионных форм (схема 81, реакции (3)–(6)). Для того, чтобы оценить возможность образования таких анионных форм, нами были рассчитаны термодинамические эффекты реакций депротонирования нуклеофилов (табл. S2 в приложении).

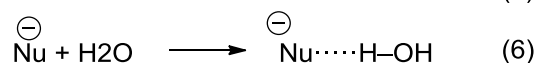
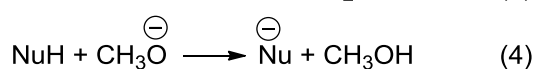
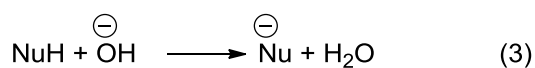


Схема 81

В соответствии с результатами DFT-расчетов, не все нуклеофилы в сильнощелочных средах способны образовывать анионную форму по реакциям (3)–(6) (табл. S2 в приложении). Так, например, ионизация метилацетата или CH_2Cl_2 является эндотермическим процессом. Кроме того, термодинамические характеристики взаимодействия ионизированных нуклеофилов с модельным соединением **10m** также противоречат данным эксперимента (табл. S3 в приложении), например, в случае ацетона или ацетофенона. Таким образом, можно сделать вывод о том, что в исследуемых процессах нуклеофил вступает в реакцию в неионизированной (молекулярной) форме.

Учитывая склонность берберина образовывать гидраты[82,129], можно предположить, что реакции рассматриваемого типа протекают в сложных гидратных комплексах. Для проверки этого обстоятельства мы рассчитали термодинамические эффекты ряда реакций на схеме 82 (табл. 3). При этом в качестве продуктов мы рассматривали как ассоциаты между молекулами H_2O и гидроксид-ионом или

метанолом, так и бесконечно разделенные молекулы. Как показали расчеты, учет возможного образования комплексов такого рода практически не влияет на термодинамику процессов: экзотермический или эндотермический характер реакций (7)–(11) сохраняется.

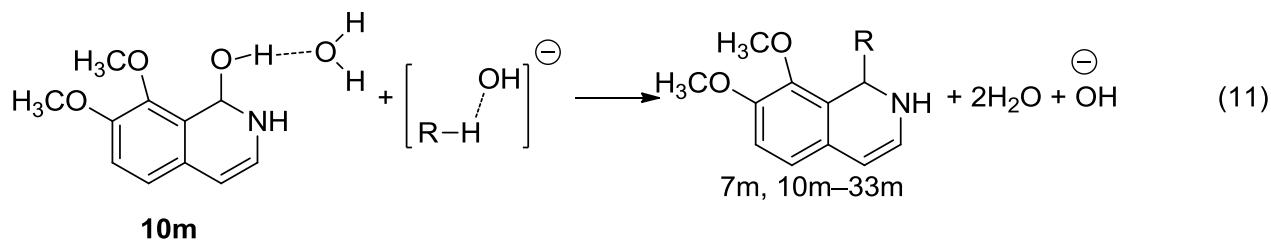
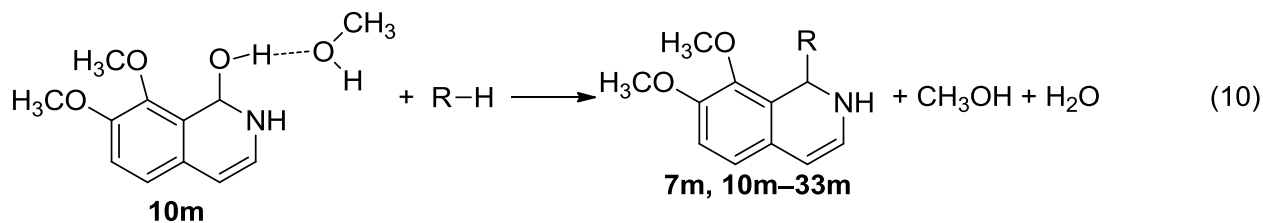
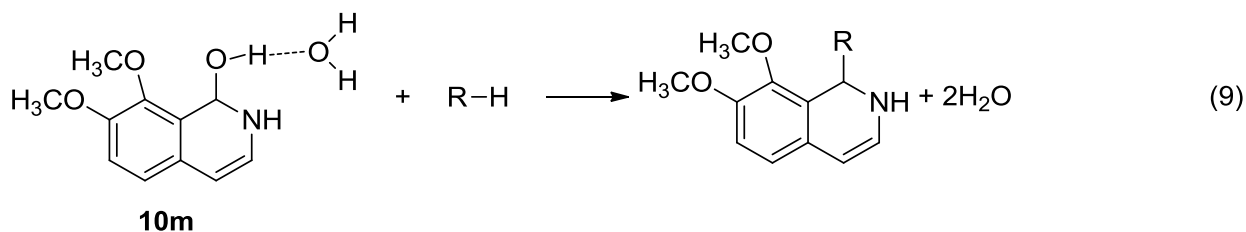
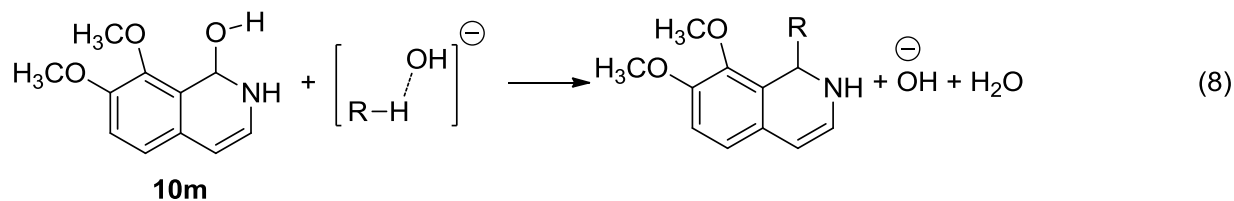
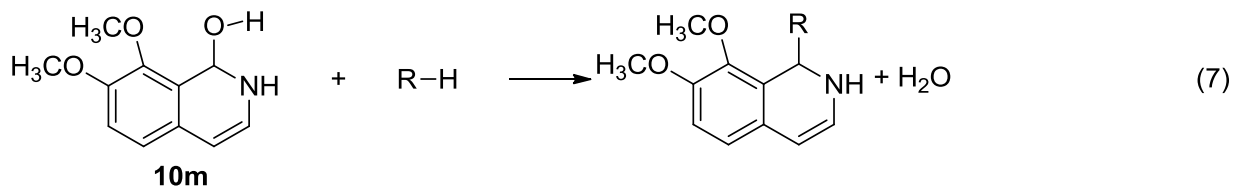
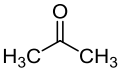
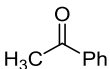
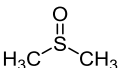
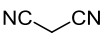


Схема 82

Таблица 3 – Относительные энергии Гиббса (ΔG , ккал/моль) в процессах, протекающих по уравнениям (7)–(11) на схеме 82*

R–H	Реакция				
	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)
	–1.4	–14.5	–3.7	–2.1	–23.1
	0.4	–12.7	–1.9	–0.3	–21.3
	–1.4	–13.9	–3.6	–2.0	–22.4
	–1.0	–11.2	–3.3	–1.7	–19.7
	–1.1	17.1	–3.4	–1.8	8.5
	–3.7	–12.2	–6.0	–4.4	–20.8
	0.7	–4.2	–1.5	0.0	–12.8

* DFT–расчеты в базисе B3LYP/6–311+G(d,p). За ноль отсчета принята суммарная полная энергия реагентов, продукты реакции рассматриваются как бесконечно разделенные молекулы.

По данным расчетов (табл. 3), реакции модельной системы **10m** с нуклеофилами протекают в комплексах по уравнению (9). Только в случае реакции (9) с участием электронейтрального нуклеофила и моногидратированного субстрата все процессы для разных СН–кислот являются экзотермическими, в то время как по реакциям (7), (8) и (10), (11) для отдельных СН–кислот предсказываются эндотермические процессы.

Для расчетов минимально–энергетического пути (МЭП) реакции (9) в качестве нуклеофила RH был выбран простейший кетон – ацетон, обеспечивающий замену гидроксильной группы на ацетонильный фрагмент. Известно, что нуклеофильность ацетона близка к нуклеофильности галогеналканов и нитрилов, и потому реакционные свойства последних можно достаточно надежно моделировать ацетоном[127].

Для изучения МЭП реакции (9) мы воспользовались *ab initio* расчетами в базисе MP2//HF/6–311+G(d,p). Кроме того, для предотвращения ошибок, связанных с возможностью образования водородных связей между реагентами и протоном NH модельного субстрата **10m**, протон при атоме азота был заменен на метильную группу.

Таким образом, в качестве модельного субстрата выступил моногидрат 2-метил-7,8-диметокси-1,2-дигидроизохинолин-1-ола (**10n**) (схема 83).

Как показали расчеты, на первой стадии атом кислорода ацетона координируется с протонами воды с образованием предреакционного комплекса **PRC** с относительной энергией 6.7 ккал/моль (Рисунок 6). Далее в переходном состоянии **TS1** атом кислорода гидроксигруппы координируется с протоном метильной группы ацетона. При этом ацетонил-анион, сольватированный двумя молекулами H_2O , с барьером 43.6 ккал/моль превращается в интермедиат – сольватно-разделенную ионную пару **IP** (разделение зарядов ~ 1.00 е). На следующем этапе происходит низкобарьерная перегруппировка ионной пары в конечный ассоциат **RC** с образованием новой связи C–C. Продукт реакции **RC** при этом остается сольватированным двумя молекулами H_2O .

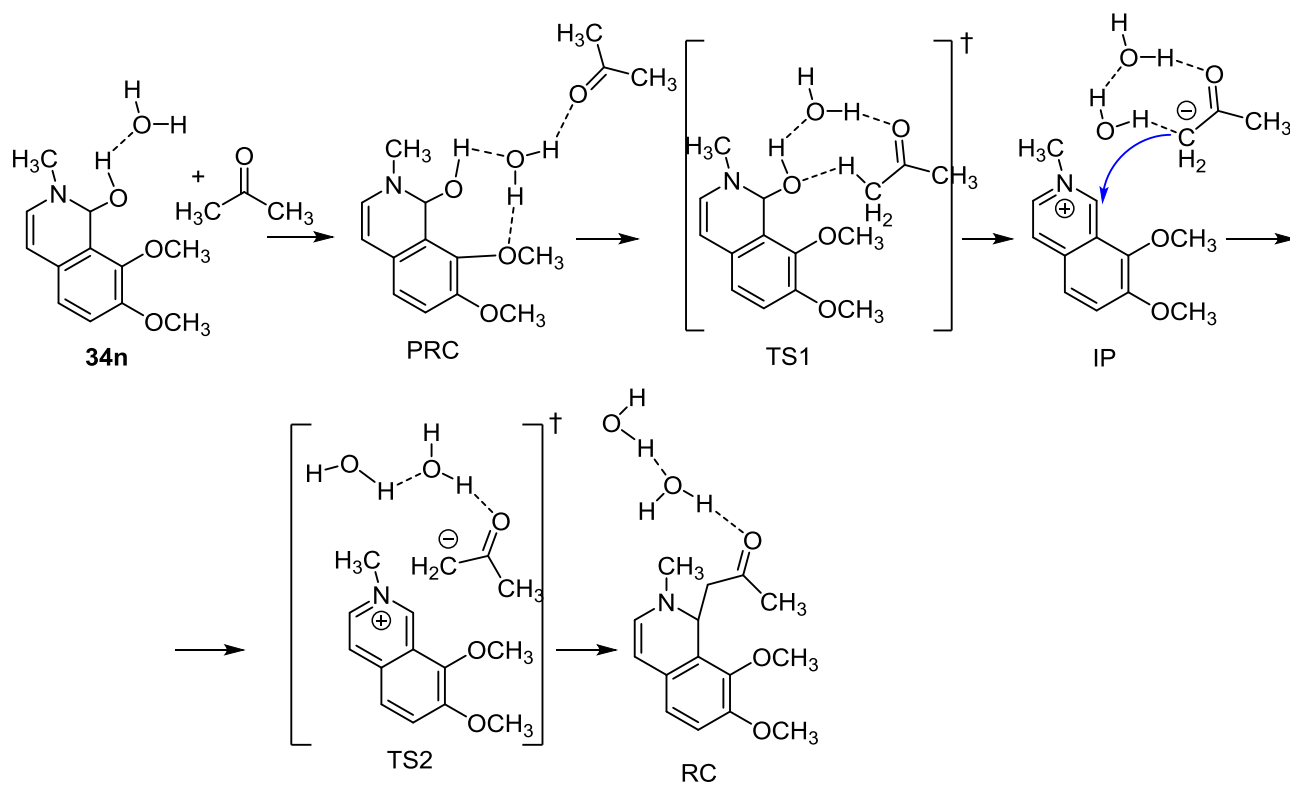


Схема 83

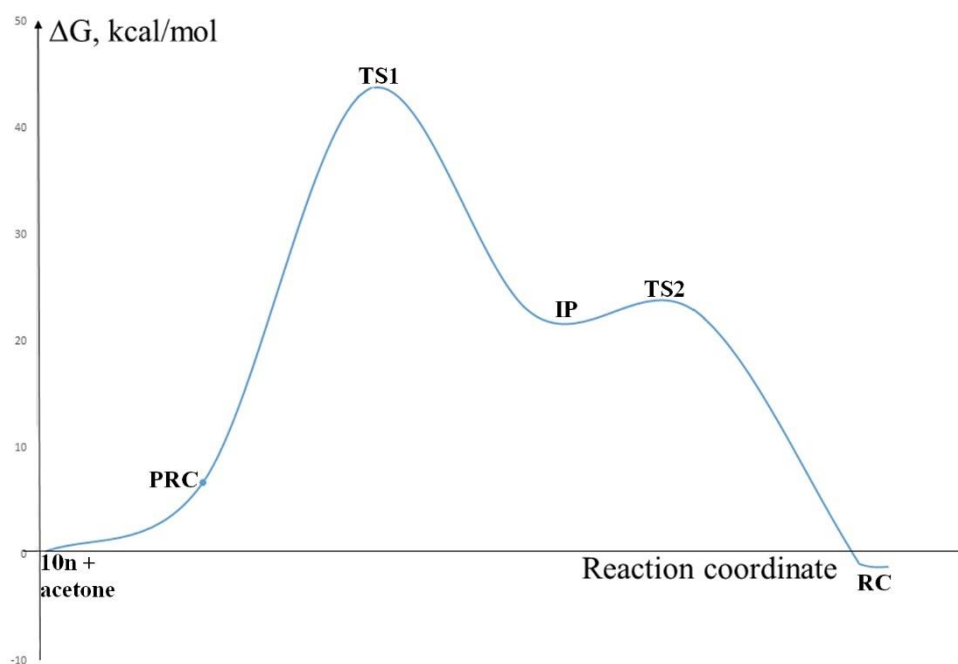


Рисунок 6 – МЭП модельной реакции (9), протекающей по механизму, представленному на схеме 83. *Ab initio* расчеты в базе MP2//HF/6–311+G(d,p) в MeOH. Сольватационные эффекты учитывались по схеме PCM

С помощью AIM–анализа[130] нами были рассчитаны связевые пути во всех ассоциатах вдоль МЭП на схеме 83. В исходном моногидрате 7,8–диметокси–2–метил–1,2–изохинолин–1–ола **10n** обнаруживаются две практически изоэнергетические водородные связи: одна – с протоном гидроксильной группы изохинолинового фрагмента, другая – с атомом кислорода метоксигруппы (Рисунок 7). Подобные взаимодействия достаточно прочно удерживают молекулу воды вблизи реакционного центра.

В то же время, при включении в трехмолекулярный ассоциат **PRC** молекулы ацетона молекула воды выполняет координирующую функцию, образуя третью водородную связь с атомом кислорода карбонильной группы. При этом несколько ослабляется водородная связь между протоном H_2O и атомом кислорода метоксигруппы. Интересно, что в интермедиате **IP** присутствуют две водородные связи (Рисунок 7), причем, наиболее прочная водородная связь образуется между протоном одной из молекул H_2O и атомом кислорода карбонильной группы. При этом вторая молекула воды участвует в аттрактивном взаимодействии с метиленовым звеном

ацетонильного аниона, однако энергия этой связи значительно меньше энергий водородных связей $O-H\cdots O$.

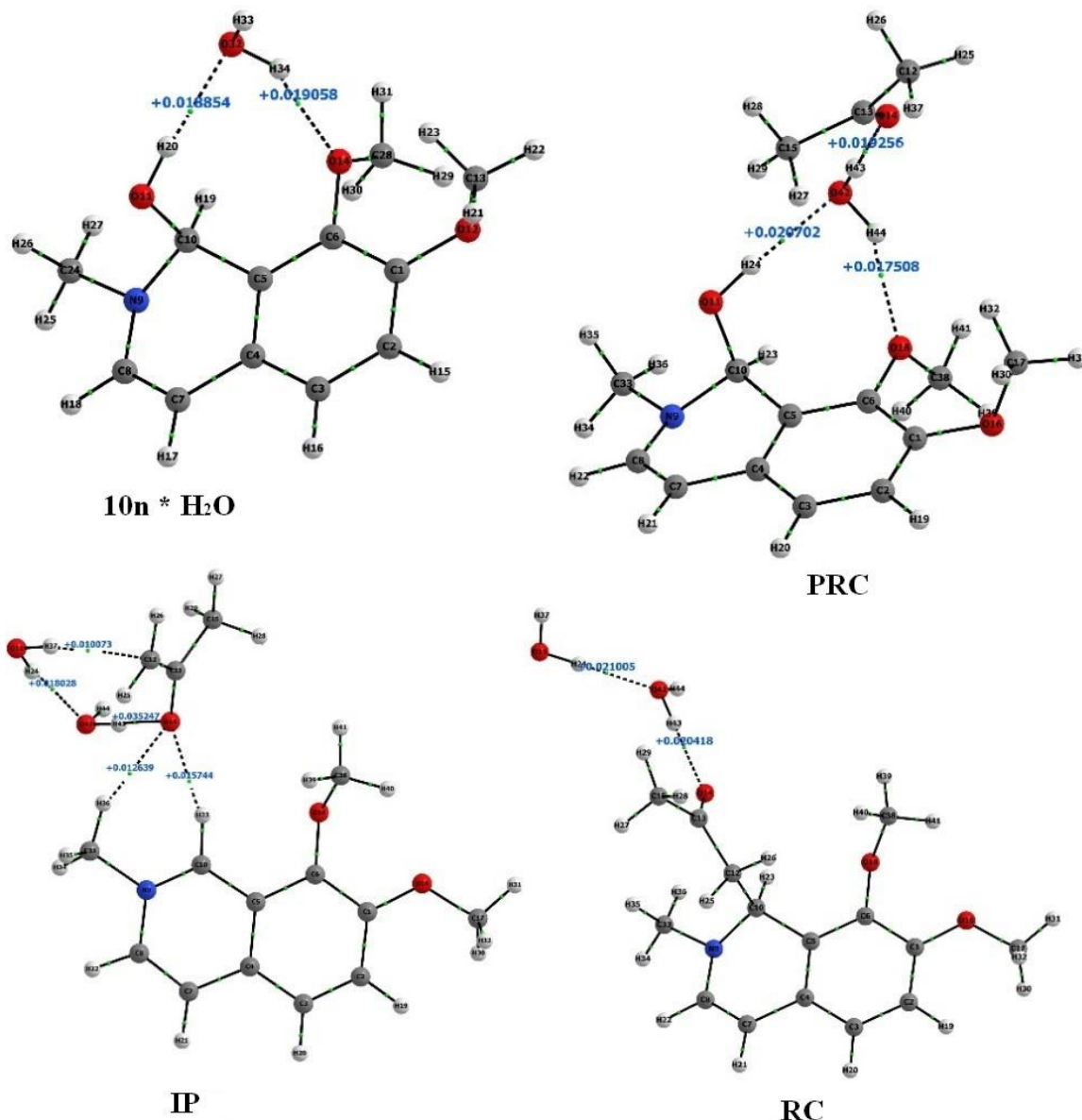


Рисунок 7 – Значения электронной плотности $\rho(r_c)$ для систем, показанных на схеме 83, по данным AIM-анализа

Обращают на себя внимание два необычных связевых пути: слабое взаимодействие атома кислорода карбонильной группы ацетонильного фрагмента и протона реакционного центра и еще более слабое взаимодействие с протоном метильной группы при атоме азота. Последнее характерно исключительно для модельного производного изохинолина и будет полностью отсутствовать в производных берберина.

В продукте реакции **RC** две молекулы воды связаны между собой одной водородной связью, близкой по энергии к водородной связи между атомами кислорода

карбонильной группы и протоном одной из молекул воды. Таким образом, в продукте реакции **RC** связывание молекул воды с изохинолиновым фрагментом значительно меньше, чем в исходном ассоциате и в **PRC**, что позволяет получать восстановленные продукты типа **78n** в индивидуальном, а не в ассоциированном состоянии. По данным расчетов, распад ассоциата **RC** на конечный продукт **78n** и димер воды протекает с выигрышем энергии в 8.6 ккал/моль.

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что на первой стадии образования 8-замещенных дигидроберберинов в щелочных средах за счет электростатического взаимодействия спонтанно образуется электронейтральный 8-гидроксидигидроберберин (**10**), который вступает уже во взаимодействие с метилкетонами или другими СН-кислотными реагентами в неионизированном (молекулярном) состоянии. Только под влиянием гидроксигруппы происходит формирование анионной формы СН-кислоты, которая присоединяется по положению С-8.

Для протекания реакции замещения гидроксигруппы в 8-гидроксидигидроберберине (**10**) необходимо наличие в структуре нуклеофила акцепторного фрагмента, расположенного вблизи СН-реакционного центра, способного координироваться водородными связями с окружением реакционного центра. Нуклеофилы, эффективные для замещения по положению С-8 в берберине (**1**), должны характеризоваться параметром нуклеофильности *N* в интервале от 10.00 до 27.00 единиц для соответствующих анионных форм. Более тонкое ранжирование внутри этого интервала невозможно из-за участия нуклеофила в исследуемом процессе в молекулярной, а не анионной форме.

2.3. Получение новых 8-*N*-дигидроберберинов

Исследованные выше процессы относятся к формированию 8-С-дигидроберберинов, при этом из литературного обзора видно, что замещенные дигидроберберины не ограничены лишь 8-С производными. Однако из литературных данных известно лишь небольшое число 8-*N* производных дигидроберберина, и мы решили расширить разработанную нами методику функционализации берберина с учетом вышеуказанных требований к нуклеофильным агентам. Нами были выбраны

производные амидов органических кислот, а также некоторые их структурные аналоги (мочевина, тиомочевина и биурет). Реакцию проводили по отработанной для СН–кислот методике, однако уже при первой попытке мы столкнулись с низкими выходами целевых 8-*N*-дигидроберберинов **209–215** (схема 84).

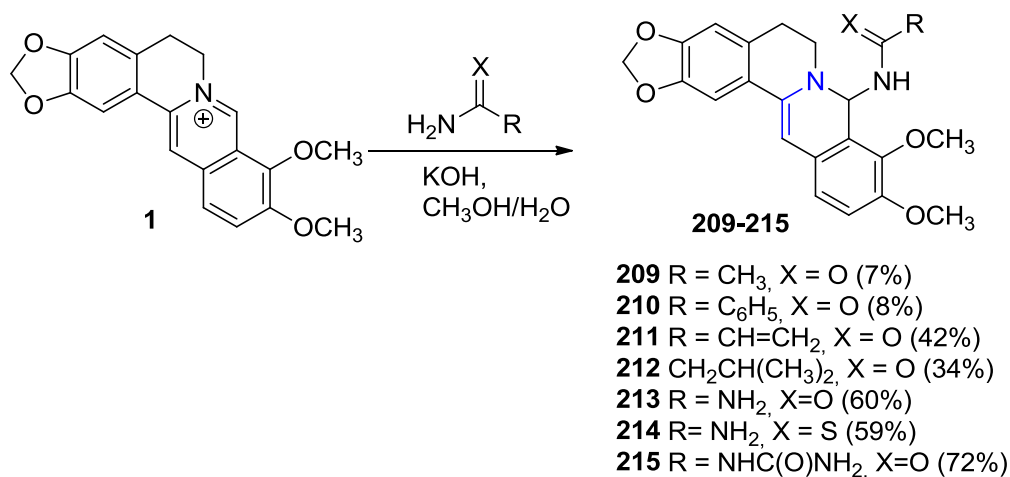


Схема 84

В спектрах ЯМР ¹H производных **209–215** обращает на себя внимания магнитная неэквивалентность некоторых сигналов. В частности, в спектре соединения **214** сигналы протонов метиленового звена в положении С–5 не эквивалентны друг другу, причем, сигнал от каждого протона представлен удвоенным триплетом 2.68–2.78 и 3.28–3.40 м. д. (Рисунок 8). Сигналы метиленового звена в положении С–6 проявляются сложным двухпротонным мультиплетом в области 3.65–3.75 м. д. Подобную особенность можно объяснить наличием хирального центра при атоме С–8

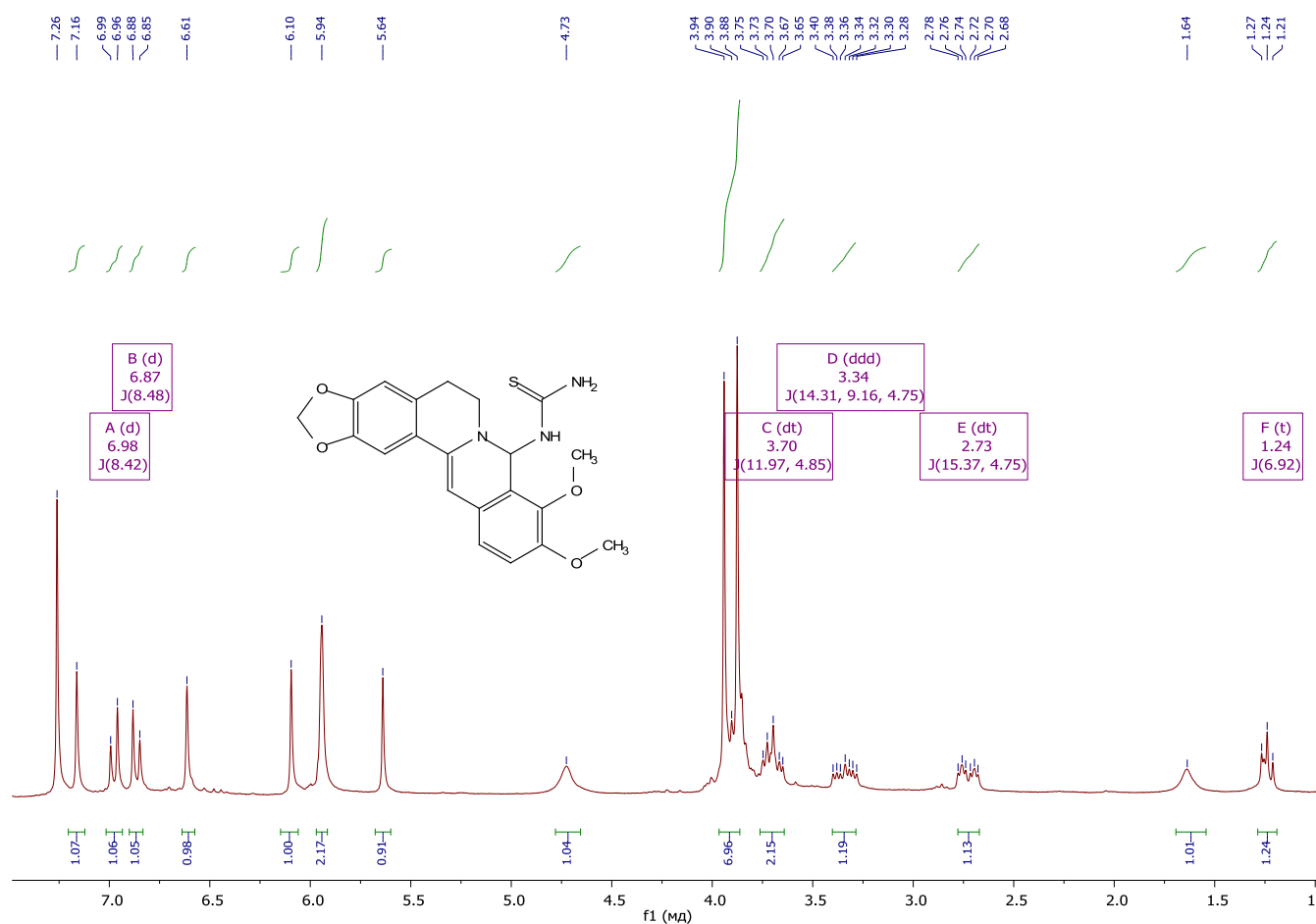


Рисунок 8 – Спектр ЯМР ^1H производного **214** в CDCl_3

Интересно, что в случае мочевины, тиомочевины и биурета выходы целевых 8-*N*-дигидроберберинов **213–215** оказались сопоставимы с выходами некоторых 8-*C*-дигидроберберинов. Кроме того, нами было замечено, что синтез с биуретом позволяет получить один единственный изомер по крайнему NH_2 звену, при этом продукта по NH звену нам не удалось зафиксировать вовсе. Также производные **213–215** обладали существенно большей устойчивостью при хранении, чем производные **209–212**. Производные **209–210** и вовсе разрушались при контакте в дистиллированной водой в течение 1–5 минут. Это позволило предположить, что реакция с *N*-нуклеофилами протекает уже по другому пути. Для того, чтобы подтвердить эту гипотезу, мы воспользовались квантово-химическими расчетами.

2.3.1. Квантово–химическое изучение взаимодействия амидов с берберином в щелочных средах

На первой стадии было решено применить апробированную модель берберина (**1**), – хлорид 2–метил–7,8–диметоксиизохинолина **1n**, – которая, как было показано ранее, адекватно представляет реакционный центр. Дополнительно мы все же сравнили термодинамический эффект реакции карбамидов с хлоридами 2–метил–7,8–диметоксиизохинолина **1n** и берберина (**1**) (схема 85 и табл. 4).

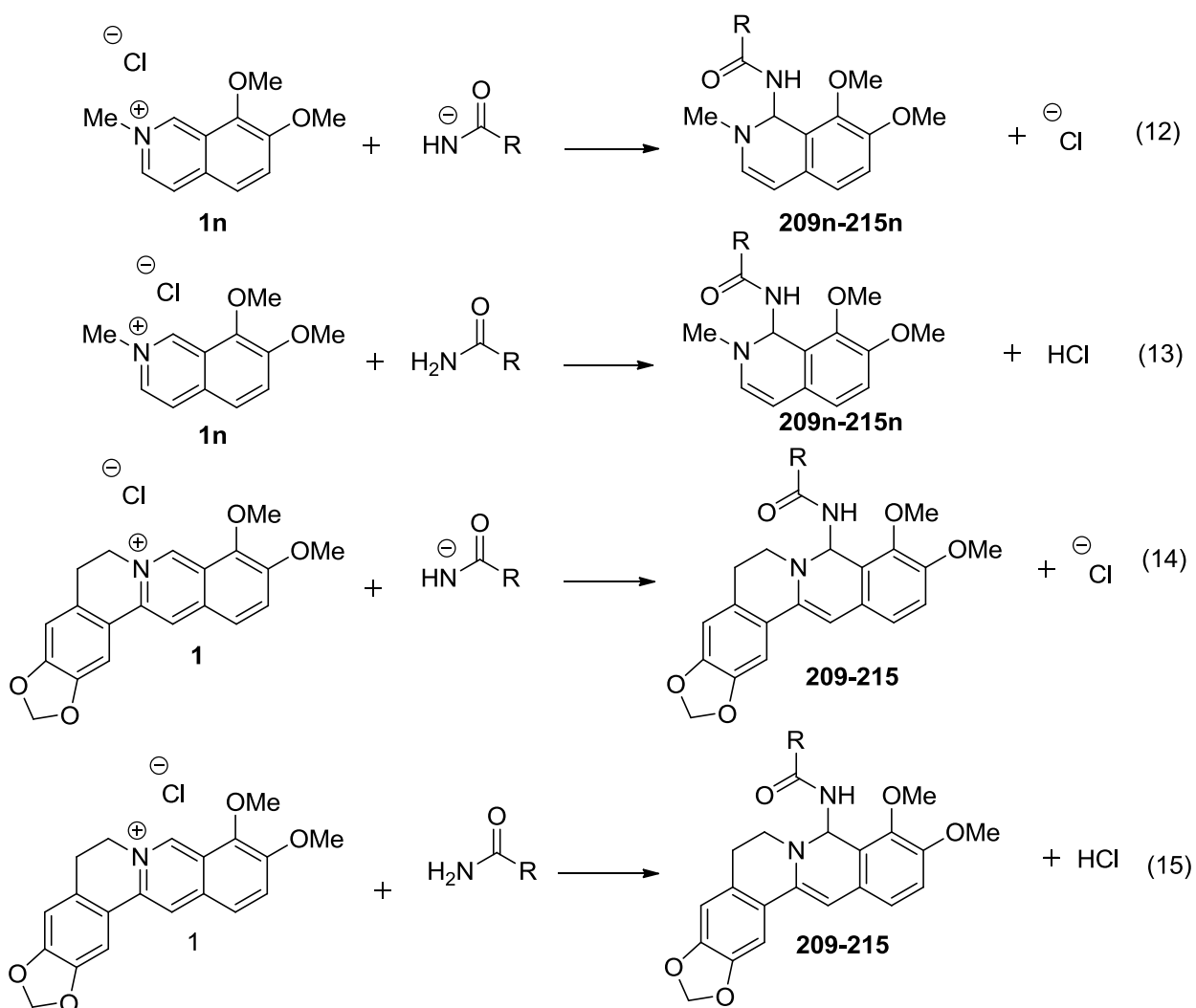


Схема 85

Таблица 4 – Относительные энергии Гиббса (ΔG , ккал/моль) в процессах, протекающих по уравнениям (12)–(15) на схеме 85*

Реакция	R				
	CH ₃	CH=CH ₂	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	NH ₂	NH–C(O)–NH ₂
(12)	–6.8	–5.0	–7.6	–7.7	–3.0
(13)	34.9	34.4	34.2	35.5	34.2
(14)	–11.3	–5.9	–11.3	–10.8	–2.0
(15)	33.0	36.0	33.1	35.1	34.6

* DFT–расчеты в базисе B3LYP/6–311+G(d,p). За ноль отсчета принята суммарная полная энергия реагентов, продукты реакции рассматриваются как бесконечно разделенные молекулы.

Как видно из результатов расчетов, закономерности в изменении энергетических эффектов сохраняются для реакции хлоридов 2–метил–7,8–диметоксиизохинолина **1n** и берберина (**1**) с электронейтральным и ионизированным ацетамидом. Кроме того, было замечено, что в случае применения N–нуклеофилов в электронейтральной форме (в отличие от C–нуклеофилов) энергетический эффект реакции является эндотермическим. Однако в случае ионизированной формы энергетический эффект реакции становится экзотермическим, причем, образование продуктов **209–215** и **209n–215n** протекает безбарьерно.

Из результатов квантово–химических расчетов следует, что методику проведения эксперимента необходимо модифицировать. Вместо перемешивания исходного берберина в водно–спиртовом растворе щелочи и получения, активированного 8–гидроксидигидроберберина (**10**), стоит на первой стадии получить раствор ионизированной формы N–нуклеофила и лишь затем уже добавлять берберин (**1**). Однако при выделении продуктов по–прежнему наблюдалась их деградация.

Квантово–химическое изучение процесса показало, что основная проблема низких выходов соединений **209–215** заключается в термодинамической нестабильности целевых 8–N–дигидроберберинов по отношению к воде и щелочи (схема 86 и табл. 5).

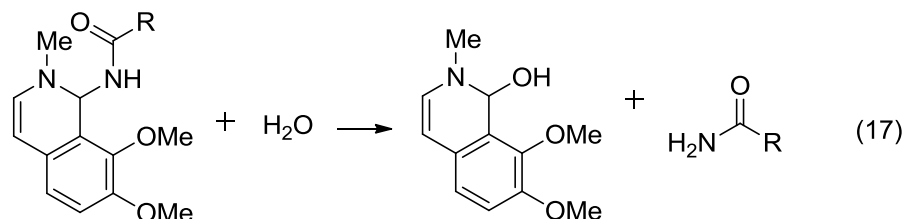
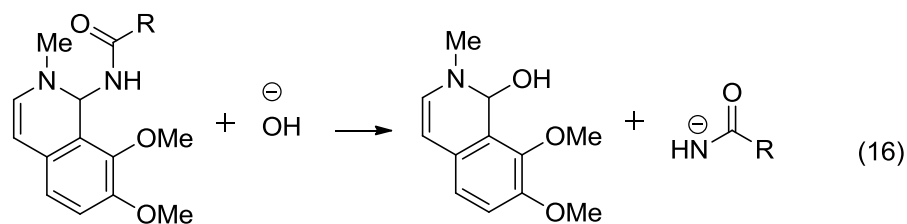


Схема 86

Таблица 5 – Относительные энергии Гиббса (ΔG , ккал/моль) в процессах, протекающих по уравнениям (16)–(17) на схеме 86*

Реакция	R				
	CH ₃	CH=CH ₂	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	NH ₂	NH–C(O)–NH ₂
(16)	–5.4	–7.2	–4.6	–4.4	–9.1
(17)	–1.0	–0.5	–0.3	–1.6	–0.3

* DFT–расчеты в базисе B3LYP/6–311+G(d,p). За ноль отсчета принята суммарная полная энергия реагентов, продукты реакции рассматриваются как бесконечно разделенные молекулы.

Расчеты показали экзотермичность реакции нуклеофильного замещения амидной группы 8-*N*-дигидроберберинон на 8-гидроксигруппу как под действием воды, так и щелочи. Таким образом, для увеличения выхода целевых соединений **209–215** реакцию необходимо проводить достаточно быстро и в безводных средах.

Ранее мы сообщали о том, что исходный берберин способен быстро взаимодействовать со щелочью с образованием 8-гидроксидигидроберберина (**10**). Однако в процессах образования 8-*N*-дигидроберберинон **209–215** в безводных средах мы наблюдали лишь следовые количества соединения **10**. Это можно объяснить тем, что 8-гидроксидигидроберберин (**10**) может участвовать в образовании продуктов **209–215**. И действительно, по данным расчетов, гидроксипроизводное **10n** взаимодействует с ионизированным амидом с образованием целевых продуктов **209n–205n**, причем,

образующийся гидроксид-анион сольватируется тремя молекулами спирта с образованием ассоциата (схема 87 и табл. 6).

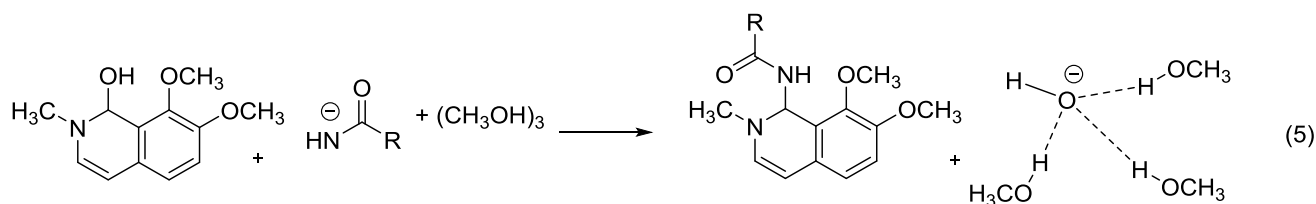


Схема 87

Таблица 6 – Относительные энергии Гиббса (ΔG , ккал/моль) в процессах, протекающих по уравнению (5) на схеме 87*

	R				
	CH ₃	CH=CH ₂	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	NH ₂	NH-C(O)-NH ₂
ΔG	-5.3	-3.5	-6.1	-6.3	-1.6

* DFT-расчеты в базисе B3LYP/6-311+G(d,p). За ноль отсчета принята суммарная полная энергия реагентов.

Поскольку хроматографические методы выделения всех 8-замещенных дигидроберберинов приводят к их частичной деструкции, для 8-С-замещенных дигидроберберинов нами применялись методы высаживания и промывания. Как правило, после проведения процесса в реакционную смесь добавляют большой объем охлажденной дистиллированной воды. При этом все непрореагировавшие исходные соединения переходят в раствор, а продукт нуклеофильной атаки выпадает в осадок. На этом принципе построены практически все существующие методы выделения 8-замещенных дигидроберберинов.

Однако в случае 8-*N*-дигидроберберинов **209–215** применение воды недопустимо. По этой причине нами было решено заменить метод высаживания на экстракцию. К экстрагирующему агенту предъявляются следующие требования: добавляемый растворитель должен легко смешиваться с изопропиловым спиртом; растворитель должен быть химически инертным по отношению к восстановленным берберинам. Таким требованиям отвечают бензол, толуол, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир и гексан. Хлороформ, хлористый метилен, ацетон и этилацетат могут вступать в реакцию

с 8-*N*-дигидроберберинами, предположительно, замещая амидный фрагмент, или, из-за содержащейся кислоты, приводить к деструкции с образованием исходного берберина (1).

В гексане и толуоле целевые восстановленные соединения **209–215** практически не растворялись, в бензоле частично растворим исходный берберин. Таким образом, тетрагидрофуран и диэтиловый эфир оказались наиболее эффективными растворителями для экстракции 8-*N*-дигидроберберинов **209–215**. Применяв метод экстракции 8-*N*-дигидроберберинов, нам удалось существенно увеличить выход соединений вплоть до количественных.

2.4. Выявление наиболее биологически активного нитроарильного заместителя в ряду 13-нитроарилдигидроберберинов 187–189

Перед тем как приступить к синтезу 13-нитроарил-8-замещенных дигидроберберинов, мы оценили потенциальный терапевтический потенциал производных **187–189**. Для этого нами были изучены их противовирусные свойства. Тесты проводились в Лаборатории экспериментальной химиотерапии Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера под руководством профессор В.В. Зарубаева. Также проводилось тестирование на наличие цитостатической активности соединений. Из таблицы 7 видно, что производные **178–188** проявляют существенно более высокую противовирусную активность по отношению к вирусу гриппа A/Puerto Rico/8/34 H1N1 на клетках MDCK. В ходе проведенных исследований изучались параметры CC_{50} – цитотоксическая концентрация при которой погибает 50% клеток, IC_{50} – концентрация полумаксимального ингибирования (является показателем концентрации лекарственного вещества, необходимого для 50% ингибирования вирусных частиц *in vivo*) и их отношение $SI = CC_{50}/CI_{50}$ – индекс селективности. Отметим, что вещество считается перспективным для дальнейшего исследования и использования в качестве противовирусного агента в том случае, когда индекс селективности $SI > 10$.

Таблица 7 – Величины параметров CC_{50} (мкг/мл), IC_{50} (мкг/мл) и коэффициента селективности (SI)

Структура	187A	187B	187C	187D	188A	188B	188C	188D	189A	189C
CC_{50}	300.0	280.0	40.0	11.5	114.0	7.4	115	11.5	44	9.3
IC_{50}	9.9	20.3	20.0	2	9.7	>3	50	2	8.3	2
SI	30	14	2	6	12	2	2	6	5	5

В случае противовирусной активности производные на основе моонитробензофуразана **187a** и **188a** продемонстрировали большую активность в своих рядах, чем остальные нитроарильные заместители.

На втором этапе биологических исследований мы оценили антибактериальную активность соединений **187–189** (Рисунок 9). Согласно проведенным исследованиям (табл. 8), катионные соединения обладают менее выраженной антибактериальной активностью по сравнению со своими восстановленными аналогами.

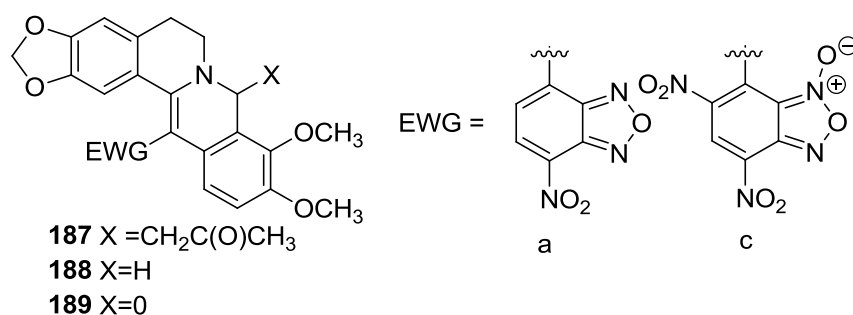


Рисунок 9 – Структуры наиболее значимых производных **187–189** по результату биоиспытаний

Таблица 8 – Минимальная подавляющая концентрация (MIC) и минимальная концентрация деструкции биопленки (C_{bfd}) производных берберина

Структура	MIC / C_{bfd} , мкг/мл						
	1	189c	189a	187a	187c	188a	188c
<i>Staphylococcus aureus</i>	256 / 8	>256 / 4	256 / 4	>128 / 4	>1024 / –	256 / 4	>512 / 4
<i>Escherichia coli</i>	>256 / 8	>256 / 4	>256 / 4	32 / 4	>1024 / –	64 / 4	>256 / 4

Биоплёнка – обладающее пространственной и метаболической структурой сообщество (колония) микроорганизмов, расположенных на какой-либо поверхности. Предполагается, что около двух третей бактериальных инфекций у людей связаны именно с биопленками. Кроме того, инфекции, связанные с ростом биопленки, обычно сложно поддаются лечению, поскольку образование биопленок – это один из механизмов формирования антибиотикорезистивности[131].

Из-за деградации соединений **189a–d** в воде и ДМСО использование 13-замещенных берберинов в качестве антибактериальных препаратов затруднительно. В противоположность этому, полученные нами цвиттер-ионные производные берберина **187a–d**, **188a–d** обладают более высокой растворимостью в воде и водном спирте. Значительный внутримолекулярный перенос заряда придает соединениям **187–188** необходимую стабильность и растворимость в воде. Из таблицы 8 видно, что производные на основе моонитробензофуразана **187a** и **188a** продемонстрировали большую активность в своих рядах.

Производные фуроксана изначально рассматривались нами в качестве соединений-лидеров, поскольку в литературе именно они описывались как биологически максимально активные нитроарилы. Однако после проведения биоиспытаний катионных **198** и восстановленных берберинов стало понятно, что моонитробензофуразановые производные (**a**) демонстрируют большую биологическую активность в сравнении с производными фуроксана (**c**). По этой причине нами было

решено отказаться от производных фуросана в пользу производных фуразана и далее работать только с ними.

2.5. Синтез 8-замещенных дигидроберберинов, содержащих нитробензофуразановый фрагмент в положении С-13

Далее 8-замещенные дигидроберберины вводились во взаимодействие с 7-хлор-4-нитробензофуразаном для получения гибридных дизамещенных продуктов с выходами 42–87% (см. Экспериментальную часть).

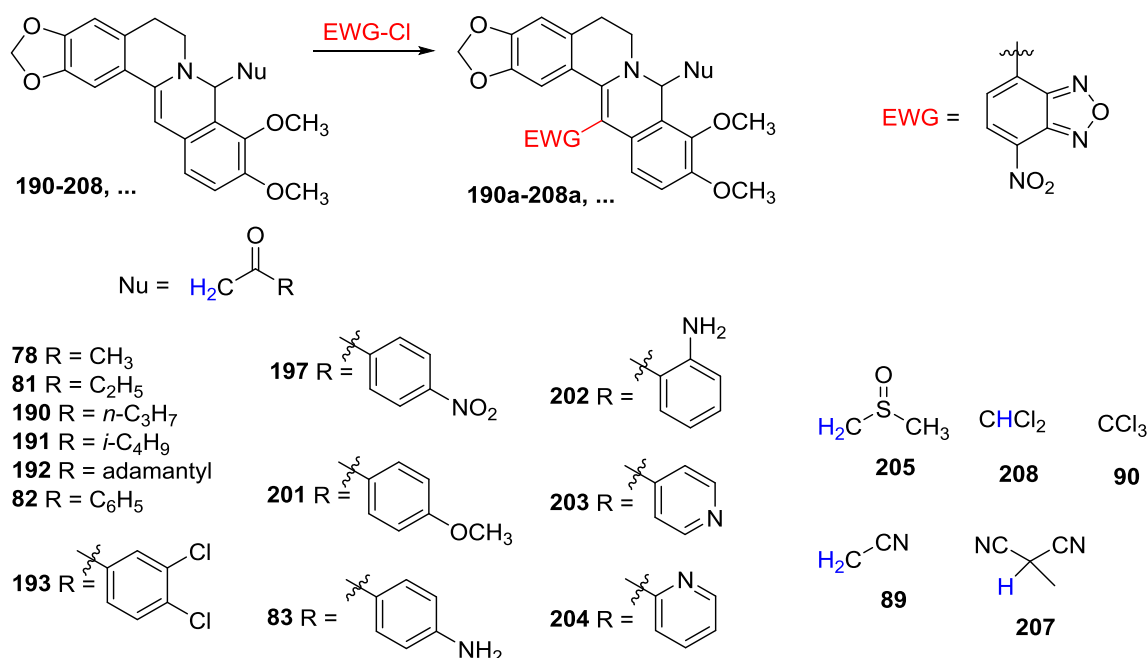


Схема 88

Целевые дизамещенные продукты были синтезированы различными способами, однако наиболее интересным аспектом является отсутствие необходимости применения катализаторов и какого-либо термического воздействия, поскольку использованный нами 4-хлор-7-нитробензофуразан это сильный электрофил, способный взаимодействовать даже со слабыми нуклеофилами. Реакции можно проводить в бензоле, ацетонитриле или в диметилформамиде. Требования к растворителю выдвигались следующие: поскольку часть соединений являются амфифильными и растворяются практически во всех растворителях, они заранее синтезировались в неполярных средах.

Бензол больше всех других подходит под данное требование, так как нет никакой необходимости обрабатывать реакционную смесь перед внесением ее в хроматографическую колонку. Однако некоторые восстановленные дигидроберберины оказались трудно растворимыми в бензоле, и реакция проходила гетерогенно что снижало выход целевых соединений. В случае ацетонитрила внесение реакционной смеси на колонку приводило к сильному смешению реагентов и недостаточно эффективному разделению. Применение хлороформа, хлористого метилена, ацетона или этилацетата не позволяло «чисто» провести реакцию конденсации, так как выделяющийся дизамещенный продукт частично реагировал с растворителем приводя к образованию смесей, содержащих сразу несколько дизамещенных. Зачастую, подобные смеси не обладали требуемой стабильностью и разрушались в процессе разделения. Использование сухого тетрагидрофурана позволяло проводить синтез аналогично бензолу, однако при разделении наблюдается частичная деструкция дизамещенных.

Диметилформамид можно применять лишь в случае, когда заместитель в положении С-8 несет в своей структуре ароматический заместитель. В данном случае методика проведения синтеза существенно упрощается, так как образующиеся дизамещенные берберины легко высаживаются из раствора ДМФА действием охлажденной воды. При этом в образующимся осадке присутствует смесь всего трех соединений, которые легко разделяются перекристаллизацией из гептана или тетрахлорэтилена. Кроме того, присутствие основания может положительно повлиять на выходы конечных соединений, связывая хлороводород, образующийся в ходе реакции.

Кроме того, было показано, что нет необходимости выделять чистые 8-замещенные дигидропроизводные берберина для их дальнейшего использования в качестве енаминовой структуры в реакциях с хлорнитроарилами. Такой результат был зафиксирован для ряда производных берберина, благодаря чему продемонстрирована возможность применять 8-замещенные дигидроберберины с заместителем любой сложности (схема 89).

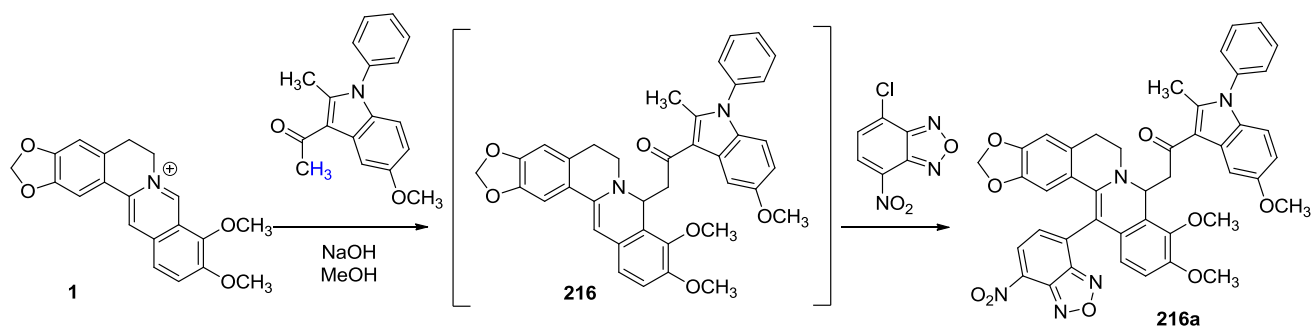
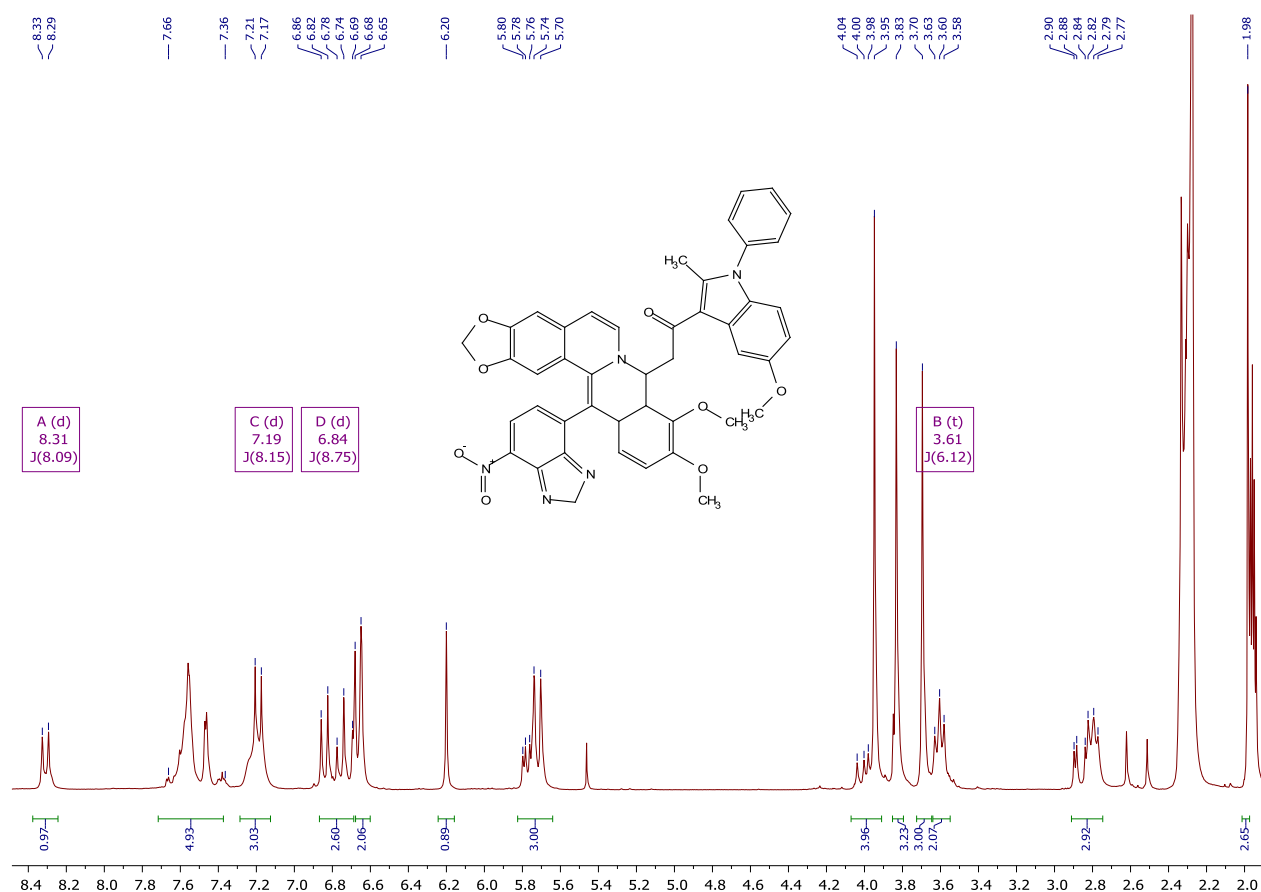


Схема 89

Как видно из ЯМР спектра, приведенного на рисунке 10, соединение **216a** является замещённым дигидроберберином с типичными для таких соединений химсдвигами.

Рисунок 10 – Спектр ЯМР ¹H производного **216a** в CD₃CN

Наиболее важным этапом для проведения химической модификации является удаление гидроксида калия из реакционной смеси после проведения нуклеофильной реакции восстановления. Следовательно, наиболее эффективный алгоритм синтеза 8,13-дизамещенных дигидроберберинов выглядит так: 1) введение исходного берберина в

реакцию с соответствующими *C*-нуклеофилами в присутствии спиртового раствора гидроксида калия; 2) далее, из реакционной массы методом высаживания или экстракцией проводится выделение смеси, содержащей соответствующие 8-замещенные дигидроберберины; 3) на следующем этапе смесь 8-замещенных дигидроберберинов без дополнительной очистки можно ввести во взаимодействие с хлорнитроарилами в присутствии триэтиламина.

По аналогии с 8-*C*-дигидроберберинами была предпринята попытка синтеза 8-*N*,13-нитроарилдигидроберберинов из соответствующих 8-*N*-дигидроберберинов **209–215**. Предполагалось, что синтезируемые 8-*N*,13-нитроарилдигидроберберины будут менее устойчивы, но биологически более активны, чем соответствующие 8-*C*,13-дизамещенные. Однако применение ранее разработанных подходов к синтезу дизамещенных не позволяют синтезировать производные на основе 8-*N*-дигидроберберинов. В случае всех применяемых 8-*N*-дигидроберберинов **209–215** удастся выделить лишь продукт гидролиза **217** с высоким выходом (схема 90). При этом зафиксировать соответствующие 8-*N*,13-дизамещенные производные не удастся. Кроме того, при использовании избытка хлорнитробензофуразана при длительном перемешивании удастся выделить производное **218**.

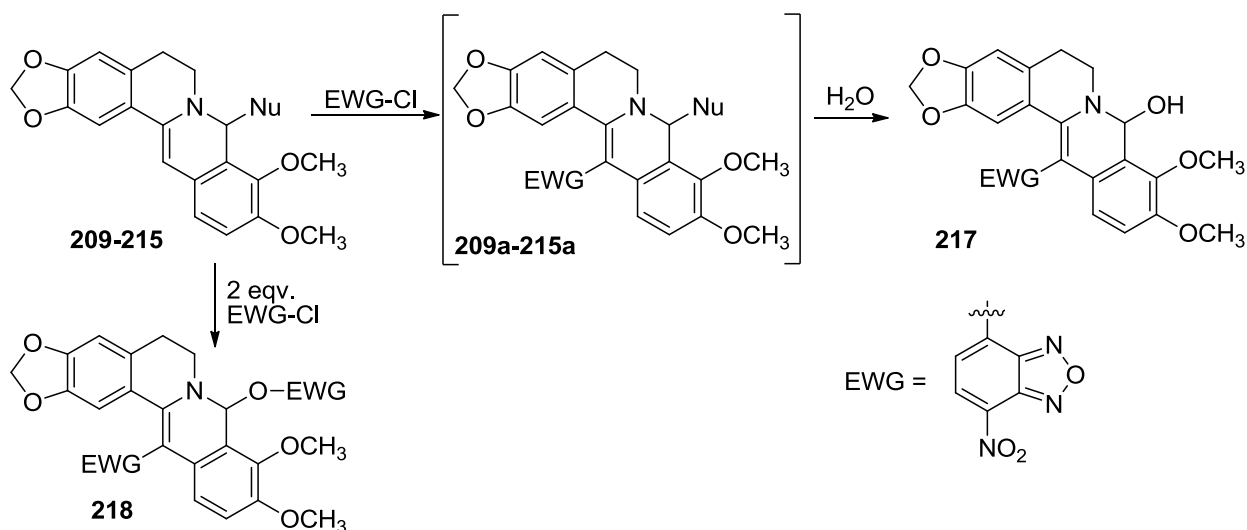


Схема 90

В спектре производного **217** наблюдается достаточно сложная картина сигналов (Рисунок 11). Сигналы метиленовых звеньев *C*-5 и *C*-6 представлены четырьмя группами сигналов, сигналы метоксильных групп регистрируются как два набора

синглетов разной интенсивности, а сигналы протона в положении С–8 представляют собой мультиплет в области 5.38–5.47. Столь сложную спектральную картину можно объяснить наличием хирального центра при атоме С–8 и наличием атропоизомерного центра в положении С–13 из-за объемного нитроарильного заместителя. Присутствие таких двух центров в молекуле может приводить к образованию четырех различных продуктов. Однако только в случае соединения **217** мы видим спектральное отличие всех четырех форм. По всей видимости, это связано с наличием гидроксигруппы в положении С–8, которая обладает значительным экранирующим эффектом.

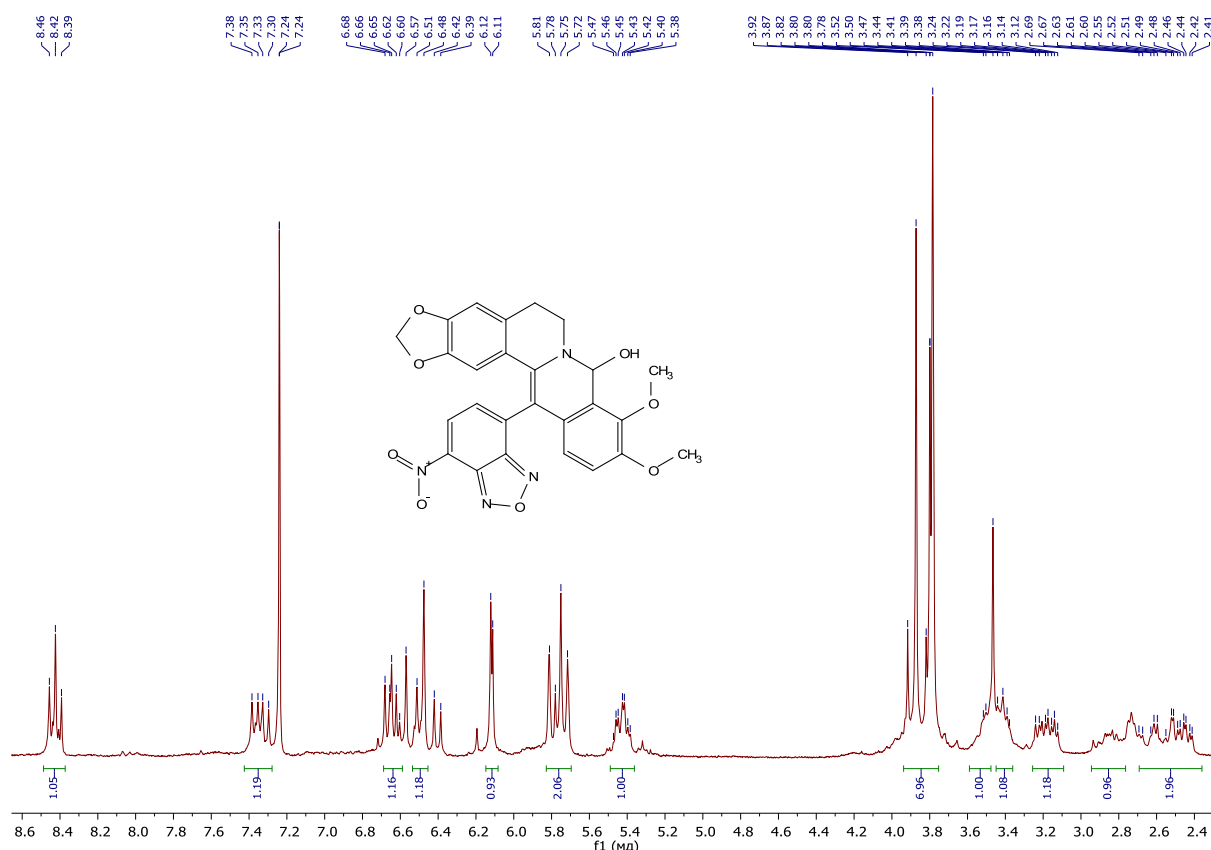


Рисунок 11 – Спектр ЯМР ^1H производного **217** в CDCl_3

Гидролиз соединений **209a–215a** до производного **217** позволил получить ранее недоступное другими способами производное. Поскольку взаимодействие 10–гидроксиберберрубина (**15**) с хлорнитроарилами, как и взаимодействие 13–нитроарилберберинов со щелочами приводит к образованию берберина (**1**) и гидроксинитроарила.

Соединение **217** является весьма перспективным, поскольку содержит в положении С–8 свободную гидроксильную группу, которую можно вводить в дальнейшие

функционализации. Кроме того, производное **217** является перспективным соединением для биологических исследований, поскольку гидроксильная группа способна дополнительно связываться с полярными фрагментами биомолекул.

Все полученные 13-нитроарилдигидроберберины достаточно стабильны по отношению к свету, однако его длительное воздействие приводит к частичной деструкции с образованием исходного берберина.

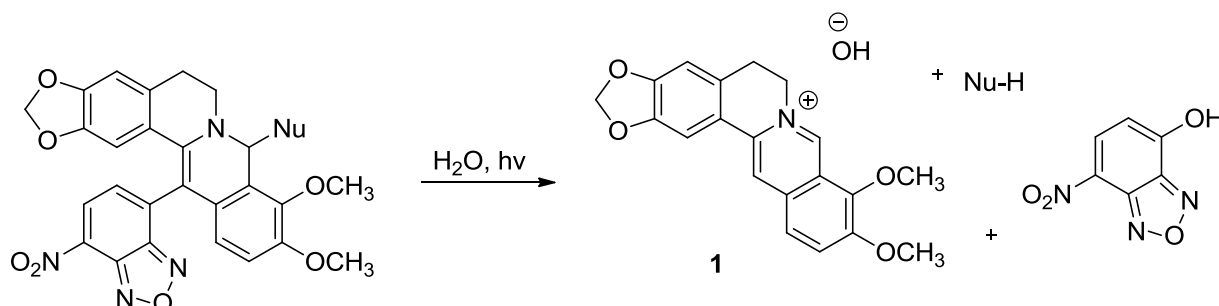


Схема 91

Длительное хранение таких соединений возможно лишь в сухом состоянии и в темном месте.

2.6. Теоретическое исследование взаимодействия 13-нитроарил-8-замещенных дигидроберберинов с G-квадруплексами

В литературе часто упоминается информация о том, что берберин и его производные способны связываться с нуклеиновыми кислотами. При этом важно учитывать как канонические (уотсон-криковские) формы ДНК, так и ее неканонические (хугстиновские) формы[132]. Известно, что при объединении четырех гуаниновых оснований могут образовываться такие неканонические структуры, как G-квадруплексы, которые могут стабилизироваться катионами Na^+ и K^+ при координации с двумя сложными тетрадами (Рисунок 12)[133-135].

Подобные структуры встречаются на концах хромосом в так называемых теломерных областях, а также в регуляторных областях генов[137]. Подавление экспрессии (сайленсинг) онкогенов является мишенью для противораковых препаратов[138], а небольшие молекулы (акридины, триазины, порфирины и

антрахиноны), способные стабилизировать G–квадрупольные структуры, действуют, как противораковые агенты благодаря способности ингибировать теломеразу[139-141].

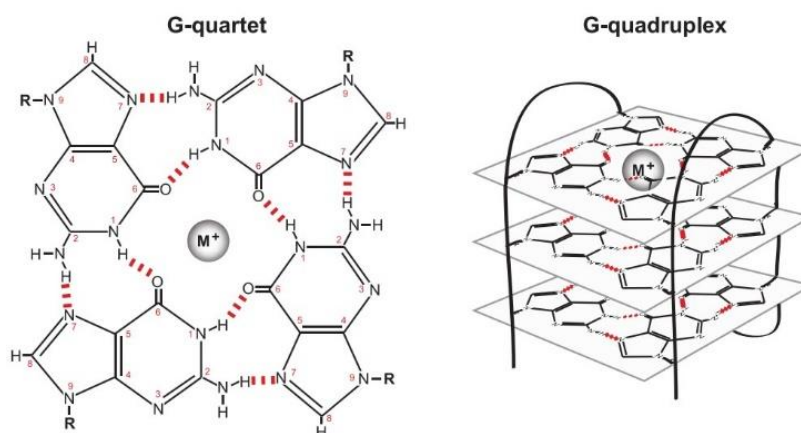


Рисунок 12 – Условное изображение G–квадруплекса, состоящего из 3–х гуаниновых тетрад. Линией обозначен углеводно–фосфатный остов[136]

Теломерные участки содержат последовательности ДНК из нескольких тысяч оснований, которые защищают концы хромосом от рекомбинации, деградации нуклеазой и сквозного синтеза. При этом формирование G–квадруплекса может быть связано с «закреплением» конца хромосомы, приводящим к возникновению структуры, устойчивой к нуклеазам и к ассоциации хромосом. Недавние исследования показывают, что G–квадруплексная структура играет ключевую роль во взаимодействии с теломеразой, и это указывает на ее потенциальную терапевтическую значимость при лечении рака[142-145]. Определено[146], что нуклеотидная последовательность типа $d(\text{TTAGGG})_4$, аналогичная по составу теломеру человека, может выступать модельной мишенью при разработке новых ингибиторов теломеразы.

Известно, что G–квадрупольные структуры в теломерных участках играют важную роль при взаимодействии с теломеразой как со структурной, так и с функциональной точки зрения[147-151]. В работе[152] было показано, что берберин ингибирует удлинение теломерных участков теломеразой и связывается с G–квадруплексом[153].

До настоящего времени роль G–квадруплекса в развитии опухолевой клетки является дискуссионной. Существуют экспериментальные работы, которые подтверждают обе точки зрения: G–квадруплекс способен как облегчать связывание теломеразы с теломерным концом[154], так и, наоборот, предотвращать связывание

теломеразы с теломерным концом, тем самым секвестрируя теломерный фрагмент ДНК[155].

Проонкогенная или антионкогенная роль G–квадруплексов, по–видимому, зависит от способа их образования. В живой клетке в случае, если G–квадруплекс образуется из разных цепей ДНК (межмолекулярный G–квадруплекс), удлинение теломерного конца затруднительно. В случае же, когда G–квадруплекс образуется в пределах одной цепи ДНК (внутримолекулярный G–квадруплекс), он вполне может являться сайтом связывания с теломеразой.

Ранее изучалось взаимодействие берберина с различными структурами G–квадруплексов в сравнении с другим протоберберинным алкалоидом – коралином[104]. В этой работе была продемонстрирована более высокая селективность связывания берберина с G–квадруplexами, нежели с канонической структурой ДНК.

Докинг–исследования позволяют оценить, в какой мере исследуемое соединение способно селективно связываться с G–квадруplexами. Подобные расчеты позволяют численно определить сродство компонентов фермент–субстратного комплекса. Соответственно, чем выше полученное значение константы ингибирования (pK_i), тем прочнее вещество образует комплексы с лигандной системой (формула (1)).

$$pK_i = -\lg\left(\frac{[\text{Лиганд}] \cdot [\text{Квадруплекс}]}{[\text{Комплекс}]}\right) \quad (1)$$

Чем выше показатель константы ингибирования фермент–субстратного комплекса, тем выше теоретическая биологическая активность рассчитываемых структур. Подобное взаимодействие можно проиллюстрировать с помощью рисунка 13.

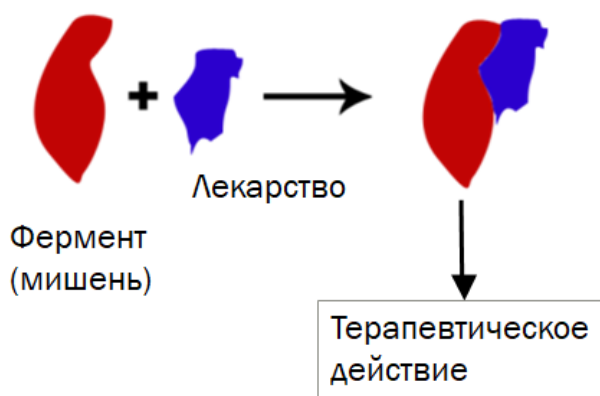


Рисунок 13 – Схематичное изображение биологического действия биологически активных веществ

Для молекулярного докинга использовалась программная среда g4ldb[156], в которой представлены экспериментально полученные и описанные G–квадруплексы.

Для начала стоит отметить, что для оценки противораковых свойств подходят не любые комплексы, образуемые с неканоническими структурами ДНК и G–квадруплексами, в частности. Также важным аспектом противораковой активности, связанной с G–квадруплексами, является возможность обратимого комплексообразования. Расчетная константа ингибирования (pK_i) не должна превышать 9 единиц, так как превышение данной величины говорит о необратимом процессе связывания с фрагментом ДНК, что нежелательно. Обратимое взаимодействие веществ с ДНК можно разделить на четыре основных класса:

1. Интеркаляционное связывание – процесс, при котором активная молекула или ион проникает и удерживается между соседними парами нуклеиновых оснований внутри G–квадруплекса[157].

2. Связывание с большой или малой бороздкой ДНК без проникновения между парами оснований. Большинство ДНК–взаимодействующих белков связываются с большой бороздкой, тогда как небольшие молекулы (с молекулярной массой менее 1 кДа) связываются с малой бороздкой[158]. Подобный тип взаимодействия неспецифичен и характерен как для G–квадруплексов, так и для канонической B–формы ДНК.

3. Связывание снаружи спирали. Этот тип связывания построен на электростатическом взаимодействии между анионными фосфатными группами цепи ДНК или РНК с катионными группами соединения. Такое внешнее связывание также может рассматриваться как переходное состояние перед интеркалированием или связыванием с бороздками и не является специфическим.

4. Стекинг-взаимодействие характерно для G–квадруплексов. При таком типе взаимодействия вещество образует невалентные взаимодействия с наружной частью G–тетрады в местах перегибов цепей без проникновения во внутреннюю полость.

Второй и третий тип взаимодействия можно отнести, в целом, к боковому типу перекрывания. Подобный тип взаимодействия может наблюдаться в любых типах как канонических, так и неканонических структур нуклеиновых кислот и не является специфичным. Основные типы взаимодействия субстратов с ДНК представлены на рисунке 14.

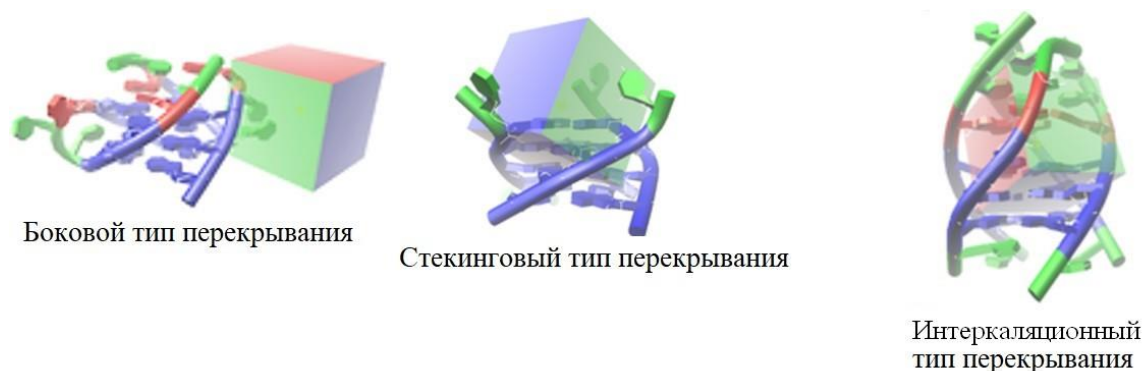


Рисунок 14 – Схематическое изображение фермент–субстратных комплексов веществ с G–квадруплексами

Максимальные значения показателя константы ингибирования (pK_i) продемонстрировали производные берберина именно при интеркаляционном комплексообразовании. Однако некоторые G–квадруплексы способны образовывать с производными берберина стабильные комплексы стекингвого типа или комплексы с боковым типом перекрывания (связывание с большой или малой бороздкой ДНК или связывание снаружи спирали). Для того, чтобы вещество могло рассматриваться как селективный агент, стабилизирующий G–квадруплексы, константы селективного и неселективного связывания должны отличаться на два или более порядков, что и наблюдается в случае производных всех 13–замещенных дигидроберберинов.

Из расчетов следует, что все электронейтральные модификации берберина стабилизируют G–квадруплексы, образуя комплексы интеркаляционного типа, а значит являются перспективными для дальнейшего лабораторного исследования.

В случае G–квадруплекса **3QCR** при переходе от берберина (**1**) к 13–замещенным дигидроберберинам увеличивается показатель константы ингибирования комплекса. По всей видимости, это связано с увеличением протяженности цепи сопряжения в производных берберина (чем более развита π –система, тем сильнее она способна взаимодействовать с одной G–тетрадой). При переходе к более сложным G–квадруплексам **3QSC** и **3QSF** показатели констант ингибирования увеличиваются благодаря дополнительному связыванию с негуаниновыми фрагментами.

Производные **89a** и **217** продемонстрировали рекордные величины констант связывания. В этих случаях бербериновый остов оптимально ориентирован

относительно центра квадруплекса, а заместитель в положении С–13 компактно расположен в пространстве между двумя углеводно–фосфатными цепями.

Наибольшее сродство к ДНК 13–замещенные берберина показали, как и следовало ожидать, при интеркаляционном способе комплексообразования.

В ряду соединений **188a–d** наиболее прочное связывание происходит с рыхлыми G–квадруплексами теломераз, образованными несколькими нитями ДНК. Интересно отметить, что в ряду оксадиазолов **188a–d** активность находится в прямой зависимости со значением внутримолекулярного переноса заряда. При этом наиболее прочное связывание, по результатам моделирования, показало соединение **188c** с последовательностью 3QSC. Как видно из рисунка 15, динитрофуроксановое производное **188c** 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.

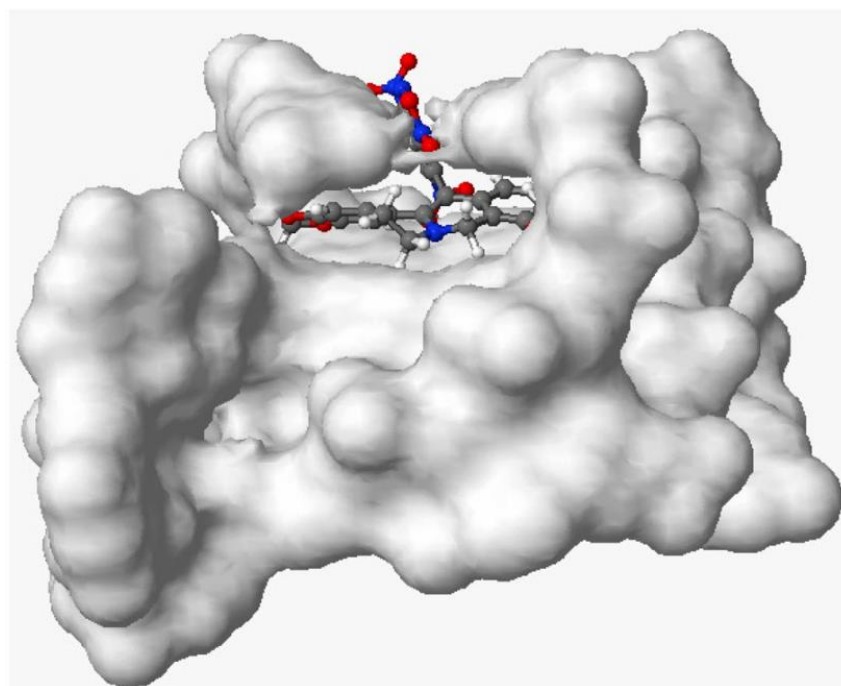


Рисунок 15 – Комплекс соединения **188c** и G–квадруплекса 3QSC с учетом вандерваальсовых радиусов в квадруплексе, по результатам моделирования с использованием онлайн–сервиса g4ldb.com

По данным молекулярного докинга, для 13–нитроарилдигидроберберинов образование комплексов с G–квадруплексами интеркаляционного типа более чем на три порядка выгоднее, чем комплексообразование с формированием ассоциатов других типов.

Таким образом, непланарность 13–нитроарилдигидроберберинов приводит к увеличению стабилизирующего действия по отношению к G–квадруплексам по сравнению с исходным берберином. Наличие заместителя в положении C–8 также ведет к дополнительному селективному связыванию с G–квадруплексами

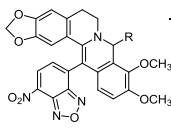
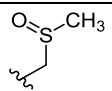
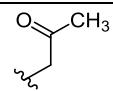
По результатам молекулярного докинга нами показано, что 13–нитроарилдигидроберберины могут быть селективными комплексообразователями для стабилизации некоторых представителей G–квадруплексов, и, следовательно, являются перспективными субстанциями для дальнейшего изучения в качестве агентов, направленных на лечение онкологических заболеваний.

2.7. Изучение антибактериальной и противовирусной активности 13–нитроарил–8–замещенных дигидроберберинов

Для всех полученных в ходе исследования ди– и монозамещенных производных берберина были проведены теоретические исследования с целью определения влияния природы заместителей в положении C–8. В качестве маркеров были выбраны следующие величины: показатель константы распределения октанол/вода ($\log P$) и площадь топологической полярной поверхности (tPSA). Параметр $\log P$ отражает способность молекулы проникать сквозь первичный защитный слой – бактериальную мембрану. Согласно расширенному правилу Липински[67-68], значение параметра $\log P$ должно находиться в интервале -0.4 до $+5.6$. Значения параметров $\log P$ и tPSA представлены в таблицах 9, S4 и S5 (в приложении).

Как видно из таблиц, практически все 8–замещенные дигидроберберины удовлетворяют данному требованию, однако они обладают недостаточной растворимостью, что накладывает ряд ограничений на область их потенциального применения в качестве биологически активных субстанций. В свою очередь, 13–замещенные дигидроберберины, являясь растворимыми в воде соединениями, потенциально могут иметь более широкие области применения.

Таблица 9 – Рассчитанные параметры logP и tPSA для некоторых производных дигидроберберинов

	R							Берберин 1
	 217	 205a	 207a	0 189a	 188a	 187a	 88a	
logP	4.56	4.31	3.93	1.12	5.45	5.21	4.98	−0.77
tPSA, Å ²	146.15	142.99	173.50	125.69	125.92	142.99	177.73	39.93

Параметр logP никак не связан с растворимостью соединений, но позволяет лишь говорить о концентрационном распределении веществ в гетерофазной системе октанол/вода, однако все указанные выше соединения (за исключением соединения **189a**) являются хорошо растворимыми в воде веществами. Растворимость в воде и подходящие значения параметра logP позволяют утверждать, что 13-замещенные дигидроберберины перспективны для дальнейшего исследования их биологической активности.

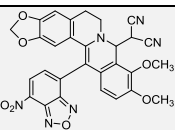
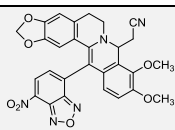
Еще одним требованием, предъявляемым расширенным правилом Липински, является параметр tPSA, который не должен лежать в пределах 90–140 Å². Как видно из таблицы 9 и S5 (в приложении), далеко не все 13-замещенные дигидроберберины удовлетворяют этому требованию, и для соединений, где tPSA превышает 140 Å², следует ожидать повышенной цитотоксичности.

Ряд 13-замещенных дигидроберберинов для исследования их антибактериальных свойств был отправлен в ФКУЗ «Ростовский–на–Дону ордена Трудового Красного Знамени научно–исследовательский противочумный институт» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Исследованием проводилось под руководством Е.А Березняк. Первичное тестирование проводилось диско–диффузионным методом, в котором бумажный диск пропитывался раствором исследуемого соединения. Методика эксперимента предполагает, что для проявления антибактериальной активности тестируемое вещество самостоятельно посредством диффузии транспортируется из диска в среду, содержащую бактериальные колонии, где и проявляет свою активность. Результаты эксперимента фиксируются визуально по

возникновению зоны подавления роста микроорганизмов. Однако, согласно результатам исследования, ни одно из отправленных на исследования производных не оказало видимой антибактериальной активности. Это связано с тем, что все изученные 13-замещенные дигидроберберины образуют прочные ассоциаты с компонентами питательной среды и не диффундируют в ней. Таким образом, диско-диффузионный метод не применим для выявления биологической активности 13-замещенных дигидроберберинов.

Для определения антибактериальных свойств 13-замещенных дигидроберберинов необходимо проводить исследования в более разбавленных растворах методом последовательных разбавлений. Метод последовательных разбавлений позволил выявить антибактериальную активность большинства производных дигидроберберинов. Однако подавляющее большинство исследованных образцов показало антибактериальную активность сопоставимую с активностью исходного берберина (**1**). Исследование антибактериальной активности 13-замещенных дигидроберберинов проводились на культурах *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* и *Salmonella typhimurium*. В качестве веществ сравнения использовались два антибиотика широкого спектра действия – меропенем (MIC= 16 мкг/мл) и ампициллин (MIC= 32 мкг/мл). Производное **207a** показало специфическую антибактериальную активность (таблица 10): оно не уничтожает все бактерии, а угнетает их активное деление – единичные микроорганизмы все еще присутствовали в тестируемой среде. Угнетающее действие на ряд бактериальных культур может быть использовано при применении производного **207a** в качестве вспомогательного антибактериального агента в комплексном подходе лечения бактериальных инфекций. В свою очередь, производное **89a** показало достаточно хорошие результаты по отношению к золотистому стафилококку (таблица 10).

Таблица 10 – Значения минимальной ингибирующей концентрации соединений **89a** и **207a** по отношению к микроорганизмам (MIC, мкг/мл)

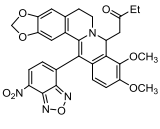
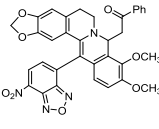
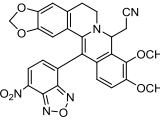
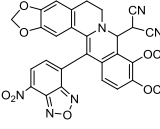
БАКТЕРИАЛЬНАЯ КУЛЬТУРА	СОЕДИНЕНИЕ	
	 207a	 89a
<i>E. Coli</i>	16*	>512
<i>S. Aureus</i>	>128*	64
<i>S. Typhimurim</i>	>512	>512
<i>S. Epidermidis</i>	>8*	>512

*Вещество проявляет угнетающее действие на микроорганизмы.

В результате биоиспытаний было показано, что 13–замещенные дигидроберберины обладают антибактериальной активностью и могут применяться в дальнейших исследованиях для выявления специфической антимикробной активности по отношению к различным типам микроорганизмов.

На следующем этапе проведения оценки биологической активности было решено определить противовирусные свойства целевых 13–замещенных дигидроберберинов. Для этого ряд таких соединений был исследован в Лаборатории экспериментальной химиотерапии Санкт–Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера. Исследование проводилось на *Alpha influenza virus* (вирус гриппа А). Внутри вида вируса гриппа А применялся серотип H1N1.

Таблица 11 – Величины параметров CC₅₀ (мкг/мл), IC₅₀ (мкг/мл) и коэффициента селективности (SI)

Соединение	 190a	 82a	 89a	 207a	Берберин 1[159]
CC ₅₀ , мкг/мл	100.9	111.0	3.5	64.0	40.0
IC ₅₀ , мкг/мл	5.5	13.0	0.2	30.0	20.0
SI	18	9	18	2	2

К сожалению, из-за пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 дальнейшее изучение противовирусной активности 13-замещенных дигидроберберинов было временно приостановлено из-за перепрофилирования работы института Пастера.

Тем не менее, имеющиеся данные дают возможность утверждать, что целевые 13-замещенные дигидроберберины проявляют себя как перспективные противовирусные агенты, способные с хорошей селективностью действовать на вирус гриппа A/Puerto Rico/8/34 H1N1. Кроме того, из результатов видно, что природа заместителя в положении C-8 оказывает существенное влияние на оказываемую противовирусную активность.

Большинство исследованных 13-нитроарилберберинов (табл. 11 и 7) имеют индекс селективности $SI > 10$, что делает их перспективными для дальнейшего изучения в качестве противовирусных препаратов, направленных, например, на вирусы Коксаки[160]. Кроме того, 13-нитроарилдигидроберберины в большинстве случаев проявляют ингибирующую активность (параметр IC_{50}) в меньших концентрациях, чем исходный берберин.

Глава 3. Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker DPX-250 (250 и 63 МГц соответственно) в CDCl_3 , $\text{DMCO}-d_6$, CD_3CN и $\text{CCl}_2=\text{CCl}_2$, внутренний стандарт – ТМС. Отнесения сигналов в спектрах ЯМР ^1H сделаны на основании данных двумерной спектроскопии COSY и NOESY (время смешения 0.6–1.3 с). 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) в режиме регистрации положительных ионов (напряжение на капилляре 4500 В). Диапазон сканирования масс 50–3000 Да. Температуры плавления определены в стеклянных капиллярах на приборе ПТП. Для колоночной хроматографии использован силикагель Merck Silicagel 60 (70–230 мкм).

Использованы коммерчески доступные гидрат хлорида берберина (**1**), кетоны и алкилнитрилы. Физические и спектральные характеристики соединений **78**, **81**, **190**[104] и **90**[145], **10** полностью соответствуют ранее описанным.

Получение 8-С-замещенных берберинов 10–34 (общая методика). К раствору 372 мг (1.0 ммоль) хлорида берберина (**1**) в 25 мл EtOH и 15 мл H_2O добавляют 2 г КОН и интенсивно перемешивают 40 мин. Затем к полученному раствору приливают раствор 3 ммоль соответствующего С-нуклеофила в 10 мл EtOH и продолжают перемешивание еще 20 мин. Далее раствор вливают в 250 мл охлажденной H_2O . Осадок отфильтровывают на фильтре Шотта, промывают теплой H_2O и перекристаллизовывают из смеси $\text{H}_2\text{O} : \text{MeOH}$, 1:1.

Получение 8-N-замещенных берберинов (общая методика). К раствору 2 г КОН в 25 мл EtOH и добавляют 372 мг (1.0 ммоль) хлорида берберина (**1**) и интенсивно перемешивают 40 мин. Затем к полученному раствору добавляют раствор 1 ммоль соответствующего N-нуклеофила в 10 мл этанола и продолжают перемешивание еще 20 мин. Далее в реакционную смесь приливают 150 мл диэтилового эфира. Осадок отфильтровывают на фильтре Шотта, промывают диэтиловым эфиром. Эфир отгоняют на ротационном испарителе и перекристаллизовывают из MeOH.

Получение 8-С,13-нитроарил дигидроберберинов. (общая методика для замещенных 8-ацетофенон дигидроберберинов). В сухом охлажденном до 5°C ДМФА

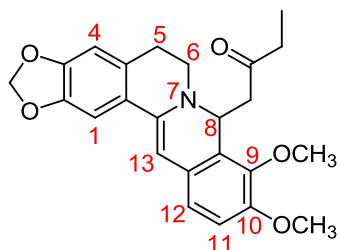
растворяют при перемешивании 1 ммоль соответствующего дигидроберберина. Далее к раствору медленно добавляется раствор 1 ммоль соответствующего хлорнитроарила в ДМФА и продолжают перемешивание в течение часа. Далее к раствору приливают охлажденную воду. Осадок отфильтровывают на фильтре Шотта, промывают холодной водой, высушивают и перекристаллизовывают из тетрахлорэтилена или гептана.

Получение 8-С,13-нитроарил дигидроберберинов. (общая методика для не ацетофеноновых производных). В сухом охлажденном до 5–7°C бензоле растворяют при перемешивании 1 ммоль соответствующего дигидроберберина. Далее к раствору медленно добавляется раствор 1 ммоль соответствующего хлорнитроарила в ацетонитриле и продолжают перемешивание в течение часа. После этого реакционную смесь переносят на хроматографическую колонку и разделяют (элюент бензол, сорбент SiO₂). Собирают вторую фракцию сине-зеленого цвета с R_f = 0.6. Продукт перекристаллизовывают из тетрахлорэтилена или метанола.

Методика расчетов. В настоящей работе квантово-химические расчеты проведены в рамках теории функционала плотности (DFT) в базисе 6–311+G(d,p) с использованием функционала B3LYP, включающего трехпараметрический обменный функционал Беке[162] и корреляционный функционал Ли–Янга–Парра[163]. Выбор базиса, широко используемого для изучения процессов нуклеофильной атаки[164,165], продиктован сложностью как алкалоидов, так и механизмов реакций. При необходимости проведены также расчеты *ab initio* в том же базисе. Полная оптимизация геометрии структур, отвечающих стационарным точкам на МЭП, проведена до значения градиента 10⁻⁷ хартри/бор по программному комплексу Gaussian 09⁵¹ на кластере Silver химического факультета Южного федерального университета. Природа стационарных точек установлена на основании расчета частот нормальных колебаний (матрицы Гессе) [167]. МЭП реакций получены при помощи градиентного спуска из переходных состояний в прямом и обратном направлениях переходного вектора[168]. Переход от расчетов DFT к методу *ab initio* ранее обоснован в работе[169]. Расчеты в растворителе выполнены в рамках модели поляризуемого континуума (PCM)[170,171]. В качестве растворителя выбран метанол.

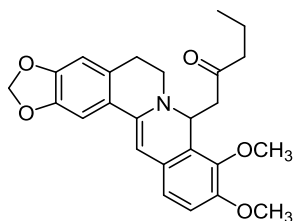
3.1. 8-С-Дигидроберберины

1-(9,10-Диметокси-5,8-дигидро-6Н-[1,3]диоксоло-[4,5-*g*]изохинолино[3,2-*a*]изохиолин-8-ил)бутан-2-он **81**.



Выход 244 мг (60%), желтые игольчатые кристаллы, т. пл. 142–144°C (с разл.). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.06–2.08 (3H, м, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.30–2.37 (1H, м, 5- CH_2); 2.72–2.85 (3H, м, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, 6- CH_2); 2.92–3.01 (1H, м, 5- CH_2); 3.19–3.31 (2H, м, 6- CH_2 , $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.72–3.77 (1H, м, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.80 (6H, с, 9- OCH_3 , 10- OCH_3); 5.22–5.26 (1H, т, $J = 5.5$, H-8); 6.03 (3H, с, OCH_2O , H-13); 6.73–6.91 (3H, м, H-4, H-11, H-12); 7.28 (1H, с, 1-CH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 30.0; 30.6; 40.2; 46.2; 47.1; 54.3; 56.3; 60.6; 95.4; 101.4; 104.4; 108.3; 112.7; 118.7; 123.6; 125.5; 127.9; 129.2; 138.4; 143.6; 146.8; 147.4; 150.0. Найдено, m/z : 407.1730 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_5$. Вычислено, m/z : 407.1733.

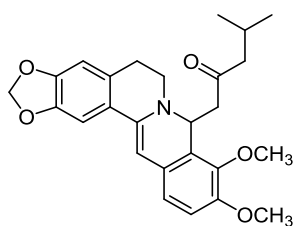
1-(9,10-Диметокси-5,8-дигидро-6Н-[1,3]диоксоло-[4,5-*g*]изохинолино[3,2-*a*]изохиолин-8-ил)пентан-2-он **190**.



Выход 240 мг (57%), желтые игольчатые кристаллы, т. пл. 131–133°C (с разл.). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.80–0.86 (3H, т, $J = 7.4$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.48–1.56 (2H, м, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.22–2.28 (2H, т, $J = 7.3$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.32–2.39 (1H, м, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.76–2.84 (2H, м, 6- CH_2); 3.03–3.12 (1H, м, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.29–3.37 (2H, м, 5- CH_2); 3.84 (3H, с, 9- OCH_3); 3.90 (3H, с, 10- OCH_3); 5.33–5.38 (1H, м, H-8); 5.89 (1H, с, H-13); 5.95 (2H, с, OCH_2O); 6.58 (1H, с, H-4); 6.77–6.80 (2H, м, H-11, H-12); 7.14 (1H, с, H-1). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 13.7; 17.3; 30.4; 45.4; 45.6; 47.7; 54.2; 56.1; 60.7; 76.5; 77.0; 77.6; 95.0; 101.0; 104.2; 107.9; 112.1; 118.5; 123.8; 125.6; 127.8; 129.0; 138.5; 143.7; 146.6; 147.3; 150.2. Найдено, m/z : 421.1891 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_5$. Вычислено, m/z : 421.1889.

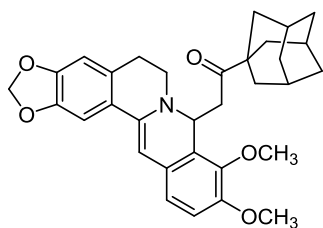
1-(9,10-Диметокси-5,8-дигидро-6Н-[1,3]диоксоло-[4,5-*g*]изохинолино[3,2-*a*]изохиолин-8-ил)-4-метилпентан-2-он **191**.

Выход 285 мг (65%), светло-оранжевые игольчатые кристаллы, т. пл. 122–124°C (с разл.). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 0.83–0.85 (6H, д, $J = 6.4$,



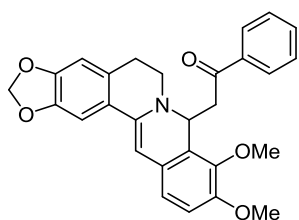
$\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$; 1.99–2.07 (1H, м, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.15–2.18 (2H, д, $J = 6.1$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.28–2.36 (1H, м, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.76–2.84 (2H, м, 6- CH_2); 3.04–3.13 (1H, м, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3.30–3.37 (2H, м, 5- CH_2); 3.84 (3H, с, 9- OCH_3); 3.90 (3H, с, 10- OCH_3); 5.34–5.38 (1H, м, H-8); 5.89 (1H, с, H-13); 5.93–5.94 (2H, с, OCH_2O); 6.58 (1H, с, H-4); 6.72–6.80 (2H, м, H-11, H-12); 7.14 (1H, с, H-1). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 22.5; 24.5; 30.4; 46.0; 47.8; 52.6; 54.0; 56.1; 94.9; 101.0; 104.2; 107.9; 112.0; 118.5; 123.9; 125.6; 127.8; 129.0; 138.4; 143.6; 146.7; 147.3; 150.2. Найдено, m/z : 435.2045 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_5$. Вычислено, m/z : 435.2046.

1-(Адамантан-1-ил)-2-(9,10-диметокси-5,8-дигидробН-[1,3]диоксоло[4,5- g]изохинолино[3,2- a]изохинолин-8-ил)этан-1-он **192**.



Выход 310 мг (61%), светло-желтые игольчатые кристаллы, т. пл. 145–147°C (с разл.). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.62–1.64 (6H, м, 3 CH_2); 1.70–1.71 (6H, м, 3 CH_2); 1.98–1.99 (3H, м, 3CH); 2.11–2.19 (2H, м, CH_2); 2.74–2.78 (2H, м, 5- CH_2 , 6- CH_2); 3.25–3.31 (1H, м, 5- CH_2); 3.37–3.47 (1H, м, 6- CH_2); 3.87 (3H, с, 9- OCH_3); 3.90 (3H, с, 10- OCH_3); 5.47–5.51 (1H, м, H-8); 5.93 (1H, с, H-13); 5.96–5.98 (2H, м, OCH_2O); 6.59 (1H, с, H-4); 6.79 (2H, с, H-11, H-12); 7.18 (1H, с, H-1). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 27.9; 36.5; 38.0; 46.7; 48.2; 52.9; 56.1; 60.8; 94.7; 101.0; 104.2; 107.9; 111.8; 118.4; 124.4; 125.7; 128.0; 129.1; 138.4; 143.5; 146.5; 147.2; 150.2; 213.7. Найдено, m/z : 513.2516 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{NO}_5$. Вычислено, m/z : 513.2515.

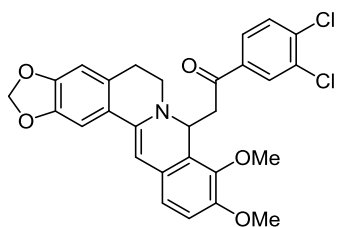
2-(9,10-Диметокси-5,8-дигидро-6Н-[1,3]диоксоло-[4,5- g]изохинолино[3,2- a]изохинолин-8-ил)-1-фенилэтан-1-он **82**.



Выход 355 мг (78%), бледно-оранжевые игольчатые кристаллы, т. пл. 121–123°C (с разл.) (т. пл. 140–141°C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.11–2.16 (1H, м, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Ar}$); 3.03–3.11 (1H, м, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Ar}$); 3.68–3.73 (2H, м, 6- CH_2); 3.98–4.06 (2H, м, 5- CH_2); 4.12 (3H, с, 9- OCH_3); 4.21 (3H, с, 10- OCH_3); 5.87–5.91 (1H, м, H-8); 6.20 (1H, с, H-13); 6.23 (2H, с, OCH_2O); 6.79 (1H, с, H-4); 6.96–7.04 (2H, м, H-11, H-12); 7.46 (1H, с, H-14); 7.64–7.67 (2H, м, H-3'); 7.72–7.78 (1H, м, H-2'); 8.21 (2H, д, $J = 8.2$, H-1'). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{CCl}_2=\text{CCl}_2$), δ , м. д.: 26.1; 31.0; 42.1; 48.4; 55.3; 56.1; 60.4; 67.8; 77.4; 95.3; 101.0; 104.5; 108.0; 112.6; 118.5; 124.1; 126.2; 128.3; 128.5; 128.7; 129.0; 132.4; 137.7;

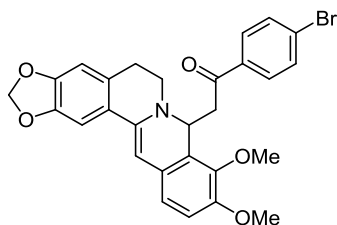
138.4; 144.1; 146.8; 147.4; 150.2; 197.0. Найдено, m/z : 455.1734 $[M]^+$. $C_{28}H_{25}NO_5$. Вычислено, m/z : 455.1733.

2-(9,10-Диметокси-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксоло-[4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохиолин-8-ил)-1-(3,4-дихлорфенил)этан-1-он **193**.



Выход 381 мг (73%), светло-желтые игольчатые кристаллы, т. пл. 140–141°C (с разл.). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 2.75–2.83 (2H, м, 6- CH_2); 2.96–3.03 (1H, м, 5- CH_2); 3.33–3.44 (3H, м, 5- CH_2 , $CH_2C(O)Ar$); 3.81 (3H, с, 9- OCH_3); 3.89 (3H, с, 10- OCH_3); 5.41–5.46 (1H, м, H-8); 5.89 (1H, с, H-13); 5.95 (2H, с, OCH_2O); 6.56 (1H, с, H-4); 6.76 (2H, с, H-11, H-12); 7.11 (1H, с, H-1); 7.39–7.42 (1H, м, H-5'); 7.6 (1H, д, $J = 2.0$, H-1'); 7.82 (1H, д, $J = 2.0$, H-2'). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м. д.: 30.3; 41.1; 47.7; 56.2; 60.8; 95.3; 101.1; 104.2; 107.9; 112.5; 118.8; 122.7; 125.4; 127.4; 127.7; 128.9; 130.4; 130.5; 130.8; 132.9; 136.9; 137.2; 138.6; 143.7; 146.7; 147.4; 150.1; 196.8. Найдено, m/z : 523.0955 $[M]^+$. $C_{28}H_{23}Cl_2NO_5$. Вычислено, m/z : 523.0953.

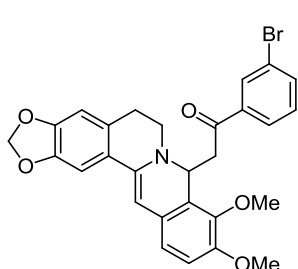
1-(4-Бромфенил)-2-(9,10-диметокси-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксоло-[4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохиолин-8-ил)этан-1-он **194**.



Выход 362 мг (68%), темно-оранжевые игольчатые кристаллы, т. пл. 178–180°C (с разл.). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 2.68–2.76 (2H, м, 5- CH_2 , 6- CH_2); 2.85–2.92 (1H, м, 6- CH_2); 3.27–3.31 (2H, м, $CH_2C(O)Ar$); 3.40–3.49 (1H, м, 5- CH_2); 3.75 (3H, с, 9- OCH_3); 3.82 (3H, с, 10- OCH_3); 5.39–5.44 (1H, м, H-8); 5.86 (1H, с, H-13); 5.89 (2H, с, OCH_2O); 6.50 (1H, с, H-4); 6.71 (2H, с, H-11, H-12); 7.07 (1H, с, H-1); 7.56 (2H, д, $J = 7.4$, H-3', H-5'); 7.61–7.64 (2H, м, H-2', H-6'). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м. д.: 26.5; 30.3; 41.0; 47.8; 55.8; 56.1; 60.8; 95.2; 101.0; 104.2; 107.9; 112.4; 118.7; 123.1; 125.5; 127.8; 127.9; 128.9; 129.9; 131.6; 131.9; 136.0; 138.5; 146.6; 147.3; 150.1; 198.1. Найдено, m/z : 533.0837 $[M]^+$. $C_{28}H_{24}BrNO_5$. Вычислено, m/z : 533.0838.

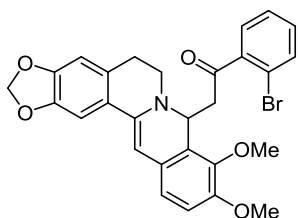
1-(3-Бромфенил)-2-(9,10-диметокси-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксоло-[4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохиолин-8-ил)этан-1-он **195**.

Выход 347 мг (65%), темно-оранжевые игольчатые кристаллы, т. пл. 169–170°C (с разл.). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 2.69–2.82 (1H, м, 6- CH_2); 2.89–2.96 (1H,



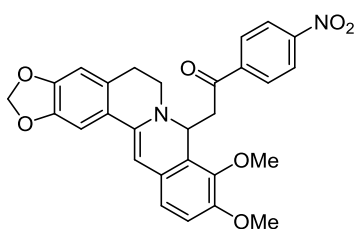
м, 5-CH₂); 3.32–3.36 (2H, м, CH₂C(O)Ar); 3.47–3.55 (1H, м, 6-CH₂); 3.82 (3H, с, 9-OCH₃); 3.90 (3H, с, 10-OCH₃); 3.94–4.02 (1H, м, 5-CH₂); 5.47–5.51 (1H, м, H-8); 5.90–5.94 (3H, м, OCH₂O, H-13); 6.55 (1H, с, H-4); 6.76 (2H, с, H-11, H-12); 7.13 (1H, с, H-1); 7.19–7.25 (1H, м, H-5'); 7.59 (1H, д, $J = 8.0$, H-4'); 7.76 (1H, д, $J = 7.8$, H-6'); 7.93 (1H, с, H-2'). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 30.4; 41.4; 47.8; 55.8; 56.1; 60.8; 95.2; 101.0; 104.2; 107.9; 112.4; 118.7; 122.7; 123.0; 125.5; 126.9; 127.8; 128.9; 129.9; 130.2; 131.4; 131.5; 135.6; 136.0; 138.5; 139.0; 143.7; 146.6; 147.3; 150.1; 197.5. Найдено, m/z : 533.0836 [M]⁺. C₂₈H₂₄BrNO₅. Вычислено, m/z : 533.0838.

1-(2-Бромфенил)-2-(9,10-диметокси-5,8-дигидробН-[1,3]диоксоло[4,5-*g*]изохинолино[3,2-*a*]изохинолин-8-ил)этан-1-он 196.



Выход 373 мг (70%), светло-желтые игольчатые кристаллы, т. пл. 168–170°C (с разл.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 2.77–2.82 (2H, м, 6-CH₂); 3.39–3.44 (2H, м, CH₂C(O)Ar); 3.69–3.84 (2H, м, 5-CH₂); 3.84 (3H, с, 9-OCH₃); 3.91 (3H, с, 10-OCH₃); 5.54–5.58 (1H, м, H-8); 5.91 (1H, с, H-13); 5.93–5.94 (2H, м, OCH₂O); 6.56 (1H, с, H-4); 6.71–6.79 (2H, м, H-11, H-12); 7.13 (1H, с, H-1); 7.23–7.26 (2H, м, H-4', H-5'); 7.37 (1H, д, $J = 8.0$, H-3'); 7.54 (1H, д, $J = 7.8$, H-6'). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 30.5; 45.4; 48.2; 54.3; 56.1; 60.8; 95.1; 101.0; 104.2; 107.9; 112.1; 118.6; 119.3; 123.6; 125.6; 127.2; 127.9; 129.1; 129.3; 131.7; 133.9; 138.4; 140.8; 143.6; 146.6; 147.3; 150.2; 201.6. Найдено, m/z : 533.0839 [M]⁺. C₂₈H₂₄BrNO₅. Вычислено, m/z : 533.0838.

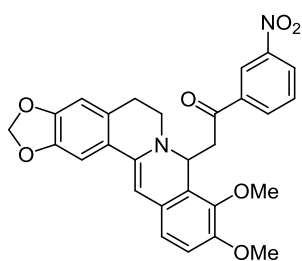
2-(9,10-Диметокси-5,8-дигидро-6Н-[1,3]диоксоло-[4,5-*g*]изохинолино[3,2-*a*]изохинолин-8-ил)-1-(4-нитрофенил)этан-1-он 197.



Выход 430 мг (87%), фиолетовые игольчатые кристаллы, т. пл. 162–163°C (с разл.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 2.69–2.86 (2H, м, 6-CH₂); 3.13–3.18 (1H, м, 5-CH₂); 3.37–3.48 (3H, м, 5-CH₂, CH₂C(O)Ar); 3.79 (3H, с, 9-OCH₃); 3.87 (3H, с, 10-OCH₃); 5.41–5.45 (1H, м, H-8); 5.85 (1H, с, H-13); 5.95 (2H, с, OCH₂O); 6.56 (1H, с, H-4); 6.68–6.75 (2H, м, H-11, H-12); 7.07 (1H, с, H-1); 7.87 (2H, д, $J = 8.9$, H-2', H-6'); 8.13 (2H, д, $J = 8.9$, H-3', H-5'). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 30.3; 41.2; 47.7; 56.1; 56.3; 60.8; 95.6; 101.1; 104.1; 107.9; 112.3; 118.8; 122.5;

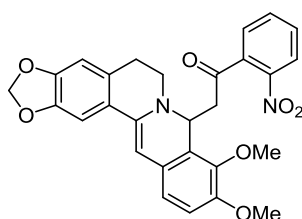
123.3; 125.4; 127.7; 128.8; 129.3; 138.7; 141.8; 143.7; 146.7; 147.5; 149.9; 150.1; 197.4. Найдено, m/z : 500.1741 $[M]^+$. $C_{28}H_{26}N_2O_7$. Вычислено, m/z : 500.1740.

2-(9,10-Диметокси-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксоло-[4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохинолин-8-ил)-1-(3-нитрофенил)этан-1-он **198**.



Выход 405 мг (82%), светло-фиолетовые игольчатые кристаллы, т. пл. 122–124°C (с разл.). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 2.73–2.88 (2H, м, 6- CH_2); 3.02–3.09 (1H, м, 5- CH_2); 3.36–3.39 (2H, м, $CH_2C(O)Ar$); 3.45–3.53 (1H, м, 5- CH_2); 3.79 (3H, с, 9- OCH_3); 3.86 (3H, с, 10- OCH_3); 5.45–5.49 (1H, м, H-8); 5.90 (1H, с, H-13); 5.95 (2H, с, OCH_2O); 6.56 (1H, с, H-4); 6.73–6.75 (2H, м, H-11, H-12); 7.12 (1H, с, H-1); 7.25–7.27 (1H, м, H-5'); 8.06 (1H, д, $J = 7.3$, H-6'); 8.66 (1H, д, $J = 3.5$, H-4'); 8.96 (1H, с, H-2'). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м. д.: 30.3; 41.1; 47.7; 55.8; 56.2; 60.8; 95.4; 101.1; 104.2; 107.9; 112.5; 118.8; 122.8; 123.3; 125.4; 127.8; 128.9; 132.6; 135.6; 138.6; 143.7; 146.7; 147.4; 149.9; 150.1; 153.0; 197.8. Найдено, m/z : 500.1583 $[M]^+$. $C_{28}H_{24}N_2O_7$. Вычислено, m/z : 500.1584.

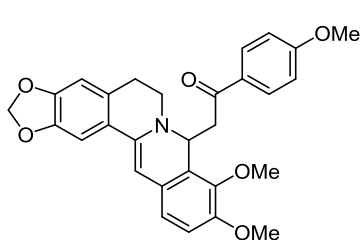
2-(9,10-Диметокси-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксоло-[4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохинолин-8-ил)-1-(2-нитрофенил)этан-1-он **200**.



Выход 440 мг (88%), светло-коричневые игольчатые кристаллы, т. пл. 118–120°C (с разл.). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 2.81–2.87 (2H, м, 6- CH_2); 3.05–3.08 (2H, м, $CH_2C(O)Ar$); 3.35–3.45 (2H, м, 5- CH_2); 3.61 (3H, с, 9- OCH_3); 3.64 (3H, с, 10- OCH_3); 5.45–5.47 (1H, м, H-8); 6.02 (1H, с, H-13); 6.15–6.17 (2H, с, OCH_2O); 6.20 (1H, с, H-4); 6.36–6.39 (2H, м, H-11, H-12); 7.20 (1H, с, H-1); 7.54–7.58 (2H, м, H-4', H-5'); 8.14–8.20 (2H, м, H-3', H-6'). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м. д.: 29.0; 39.6; 42.5; 43.2; 47.8; 55.1; 56.3; 59.1; 101.3; 104.2; 107.9; 109.2; 124.3; 125.4; 128.0; 128.7; 129.9; 132.0; 132.7; 141.1; 141.2; 145.3; 147.4; 147.5; 147.6; 197.2. Найдено, m/z : 500.1746 $[M]^+$. $C_{28}H_{26}N_2O_7$. Вычислено, m/z : 500.1740.

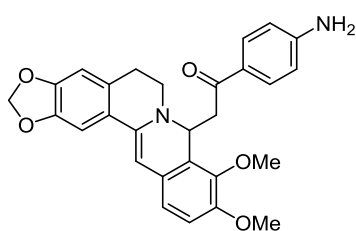
2-(9,10-Диметокси-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксоло-[4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохинолин-8-ил)-1-(4-метоксифенил)этан-1-он **201**.

Выход 286 мг (59%), светложелтые игольчатые кристаллы, т. пл. 144–146°C (с разл.). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 2.75–2.86 (3H, м, 6- CH_2 , $CH_2C(O)Ar$); 3.34–3.39 (2H, м, 5- CH_2 , 6- CH_2); 3.60–3.69 (1H, м, 5- CH_2); 3.84 (3H, с, 9- OCH_3); 3.86



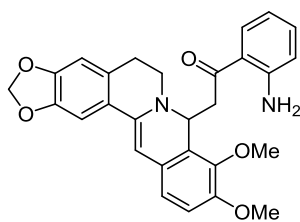
(3H, с, OCH₃); 3.91 (3H, с, 10-OCH₃); 5.54–5.59 (1H, м, H–8); 5.96 (3H, с, OCH₂O, H–13); 6.56 (1H, с, H–4); 6.80 (2H, с, H–11, H–12); 6.85 (2H, д, $J = 6.9$, H–3', H–5'); 7.18 (1H, с, H–1); 7.89 (2H, д, $J = 7.9$, H–2', H–6'). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 30.4; 41.1; 47.9; 55.5; 56.2; 60.8; 94.9; 101.0; 104.2; 107.9; 112.2; 113.6; 118.5; 123.7; 125.6; 130.0; 130.7; 138.5; 143.7; 146.6; 147.2; 150.1; 163.3; 197.4. Найдено, m/z : 485.1837 [M]⁺. C₂₉H₂₇NO₆. Вычислено, m/z : 485.1838.

1-(4-Аминофенил)-2-(9,10-диметокси-5,8-дигидробензо[1,3]диоксоло[4,5-*g*]изохинолино[3,2-*a*]изохинолин-8-ил)этан-1-он **83**.



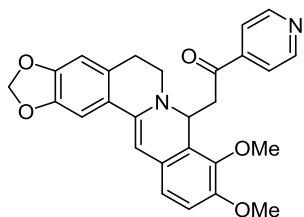
Выход 306 мг (63%), светло-оранжевые игольчатые кристаллы, т. пл. 152–154°C (с разл.) (т. пл. 152–154°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 2.69–2.79 (3H, м, 6-CH₂, CH₂C(O)Ar); 3.34–3.38 (2H, м, 5-CH₂, 6-CH₂); 3.59–3.68 (1H, м, 5-CH₂); 3.85 (3H, с, 9-OCH₃); 3.92 (3H, с, 10-OCH₃); 4.09 (2H, с, NH₂); 5.56–5.60 (1H, м, H–8); 5.95–5.96 (3H, с, OCH₂O, H–13); 6.55 (1H, с, H–4); 6.58 (2H, д, $J = 8.0$, H–3', H–5'); 6.80 (2H, с, H–11, H–12); 7.19 (1H, с, H–1); 7.77 (2H, д, $J = 8.6$, H–2', H–6'). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 30.4; 41.0; 47.9; 55.4; 56.2; 60.8; 94.7; 101.0; 104.3; 107.9; 112.2; 113.7; 118.5; 123.9; 125.7; 127.8; 128.1; 129.1; 130.9; 138.6; 143.7; 146.5; 147.2; 150.1; 151.0; 196.9. Найдено, m/z : 470.1842 [M]⁺. C₂₈H₂₆N₂O₅. Вычислено, m/z : 470.1842.

1-(2-Аминофенил)-2-(9,10-диметокси-5,8-дигидробензо[1,3]диоксоло[4,5-*g*]изохинолино[3,2-*a*]изохинолин-8-ил)этан-1-он **202**.



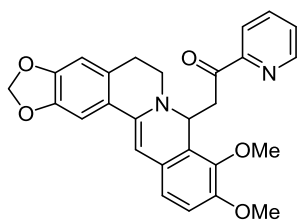
Выход 310 мг (66%), оранжевые игольчатые кристаллы, т. пл. 127–129°C (с разл.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 2.72–2.88 (2H, м, 5-CH₂, 6-CH₂); 3.29–3.34 (3H, м, 5-CH₂, CH₂C(O)Ar); 3.53–3.62 (1H, м, 6-CH₂); 3.83 (3H, с, 9-OCH₃); 3.90 (3H, с, 10-OCH₃); 5.50–5.55 (1H, м, H–8); 5.93–5.95 (3H, с, OCH₂O, H–13); 6.26 (2H, с, NH₂); 6.47–6.51 (1H, м, H–5'); 6.53 (1H, с, H–4); 6.58–6.62 (1H, м, H–4'); 6.77 (2H, с, H–11, H–12); 7.19 (1H, с, H–1); 7.19–7.23 (1H, м, H–2'); 7.64–7.68 (1H, м, H–6'). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 42.1; 47.8; 56.1; 56.2; 60.8; 94.8; 101.0; 104.3; 107.3; 107.8; 112.3; 115.7; 117.1; 118.5; 123.5; 125.7; 128.0; 129.0; 131.8; 134.2; 134.4; 138.6; 143.7; 146.6; 147.2; 150.0; 150.4; 201.1. Найдено, m/z : 470.1843 [M]⁺. C₂₈H₂₆N₂O₅. Вычислено, m/z : 470.1842.

2-(9,10-Диметокси-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксоло-[4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохиолин-8-ил)-1-(пиридин-4-ил)этан-1-он **203**.



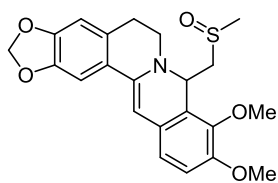
Выход 320 мг (70%), светло-желтые игольчатые кристаллы, т. пл. 154–156°C (с разл.). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.68–2.91 (2H, м, 5- CH_2); 3.10–3.17 (1H, м, 6- CH_2); 3.36–3.50 (3H, м, 6- CH_2 , $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Ar}$); 3.78 (3H, с, 9- OCH_3); 3.87 (3H, с, 10- OCH_3); 5.40–5.45 (1H, м, H-8); 5.84 (1H, с, H-13); 5.95 (2H, с, OCH_2O); 6.56 (1H, с, H-4); 6.67–6.75 (2H, м, H-11, H-12); 7.06 (1H, с, H-1); 7.86 (2H, д, $J = 8.8$, H-2', H-6'); 8.12 (2H, д, $J = 8.8$, H-3', H-5'). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 30.3; 41.2; 47.7; 56.1; 56.3; 60.8; 95.6; 101.1; 104.1; 107.9; 112.4; 118.8; 122.5; 123.4; 125.4; 127.7; 128.8; 129.3; 138.7; 141.8; 143.7; 146.7; 147.5; 149.9; 150.1; 197.4. Найдено, m/z : 456.1687 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, m/z : 456.1685.

2-(9,10-Диметокси-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксоло-[4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохиолин-8-ил)-1-(пиридин-2-ил)этан-1-он **204**.



Выход 315 мг (69%), светло-желтые игольчатые кристаллы, т. пл. 151–153°C (с разл.). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.73–2.93 (2H, м, 5- CH_2); 3.17–3.25 (1H, м, 6- CH_2); 3.37–3.58 (2H, м, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Ar}$, 6- CH_2); 3.79–3.83 (6H, м, 9,10- OCH_3); 3.81–3.89 (1H, м, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Ar}$); 5.53–5.57 (1H, м, H-8); 5.85 (1H, с, H-13); 5.92–5.93 (2H, м, OCH_2O); 6.55 (1H, с, H-4); 6.70–6.77 (2H, м, H-11, H-12); 7.01 (1H, с, H-1); 7.27–7.36 (1H, м, H-5'); 7.73–7.80 (1H, м, H-4'); 7.98 (1H, д, $J = 7.8$, H-6'); 8.48 (1H, д, $J = 4.6$, H-3'). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 30.4; 40.3; 47.5; 55.4; 56.1; 60.5; 95.9; 101.0; 104.2; 107.7; 112.2; 118.6; 121.8; 123.4; 125.9; 126.5; 128.0; 128.9; 136.5; 138.7; 143.9; 146.4; 146.5; 147.1; 148.6; 150.1; 153.8; 199.6. Найдено, m/z : 456.1683 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, m/z : 456.1685.

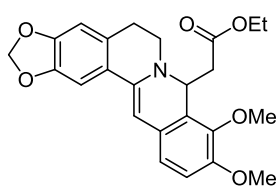
8-[(Метилсульфинил)метил]-9,10-диметокси-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохиолин **205**.



Выход 160 мг (39%), светло-желтые игольчатые кристаллы, т. пл. 119–121°C (с разл.). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.56 (3H, с, $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$); 2.37–2.42 (1H, м, 6- CH_2); 2.75–2.76 (2H, м, 5- CH_2 , 6- CH_2); 3.01–3.10 (1H, м, 5- CH_2); 3.33–3.34 (2H, м, $\text{CH}_2\text{S}(\text{O})\text{CH}_3$); 3.82 (3H, с, 9- OCH_3); 3.87 (3H, с, 10- OCH_3); 5.28–5.33 (1H, м, H-8); 5.87

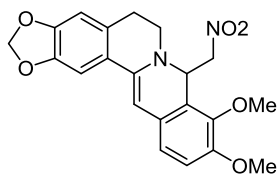
(1H, с, Н-13); 5.92 (2H, с, OCH₂O); 6.55 (1H, с, Н-4); 6.71–6.78 (2H, м, Н-11, Н-12); 7.11 (1H, с, Н-1). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 29.7; 30.4; 30.8; 30.9; 46.2; 47.7; 54.3; 56.1; 60.7; 95.1; 101.0; 104.2; 107.9; 112.1; 118.6; 123.6; 125.6; 127.7; 129.0; 138.5; 143.6; 146.7; 147.3; 150.1. Найдено, *m/z*: 413.1299 [M]⁺. C₂₂H₂₃NO₅S. Вычислено, *m/z*: 413.1297.

Этил-2-(9,10-диметокси-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксоло-[4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохиолин-8-ил)ацетат 206.



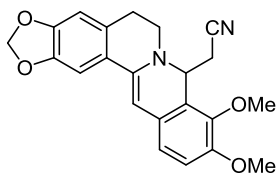
Выход 174 мг (41%), ярко-желтые игольчатые кристаллы, т. пл. 111–113°C (с разл.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 0.92–0.97 (3H, м, OCH₂CH₃); 2.21–2.38 (3H, м, 6-CH₂, OCH₂CH₃); 2.75–2.82 (2H, м, CH₂C(O), 6-CH₂); 2.99–3.08 (1H, м, 5-CH₂); 3.26–3.34 (2H, м, CH₂C(O), 5-CH₂); 3.82 (3H, с, 9-OCH₃); 3.87 (3H, с, 10-OCH₃); 5.30–5.34 (1H, м, Н-8); 5.86 (1H, с, Н-13); 5.92 (2H, с, OCH₂O); 6.55 (1H, с, Н-4); 6.70–6.77 (2H, м, Н-11, Н-12); 7.10 (1H, с, Н-1). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 7.9; 30.4; 36.9; 44.9; 47.7; 54.4; 56.1; 60.8; 95.0; 101.0; 104.2; 107.9; 112.1; 118.5; 123.7; 125.6; 127.8; 128.8; 129.1; 138.5; 143.7; 146.6; 147.3; 150.2. Найдено, *m/z*: 423.1684 [M]⁺. C₂₄H₂₅NO₆. Вычислено, *m/z*: 423.1682.

9,10-Диметокси-8-(нитрометил)-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохиолин 88.



Выход 215 мг (54%), оранжевые игольчатые кристаллы, т. пл. 120–122°C (с разл.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.65–2.75 (1H, м, 6-CH₂); 3.26–3.37 (1H, м, 6-CH₂); 3.62–3.72 (1H, м, 5-CH₂); 3.81–3.83 (2H, м, CH₂NO₂, 5-CH₂); 3.85 (3H, с, 9-OCH₃); 3.86–3.88 (1H, м, CH₂NO₂); 3.91 (3H, с, 10-OCH₃); 5.61 (1H, с, Н-8); 5.91–5.92 (2H, м, OCH₂O); 6.07 (1H, с, Н-13); 6.59 (1H, с, Н-4); 6.84 (1H, д, *J* = 8.4, Н-12); 6.95 (1H, д, *J* = 8.4, Н-11); 7.14 (1H, с, Н-1). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 30.5; 51.6; 56.4; 61.0; 73.5; 97.5; 101.1; 104.2; 105.6; 108.2; 114.6; 114.9; 118.6; 125.1; 128.8; 129.4; 137.6; 146.4; 146.8; 147.5; 149.7. Найдено, *m/z*: 396.1317 [M]⁺. C₂₁H₂₀N₂O₆. Вычислено, *m/z*: 396.1321.

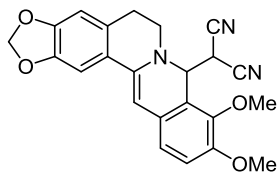
2-(9,10-Диметокси-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксоло-[4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохиолин-8-ил)ацетонитрил 89.



Выход 275 мг (73%), оранжевые игольчатые кристаллы, т. пл. 127–129°C (с разл.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.94–3.00 (3H, м, 5-CH₂, 6-CH₂); 3.11–3.39 (1H, м, 5-CH₂); 3.55–

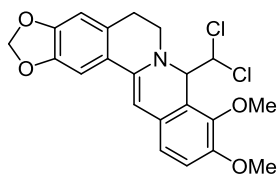
3.79 (2H, м, CH₂CN); 3.95 (3H, с, 9-OCH₃); 4.00 (3H, с, 10-OCH₃); 6.02 (2H, с, OCH₂O); 6.07–6.09 (1H, м, H-8); 6.28–6.34 (1H, м, H-13); 6.69 (1H, с, H-4); 6.95–7.04 (2H, м, H-11, H-12); 7.25 (1H, с, H-1). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 30.5; 56.4; 61.0; 73.6; 97.5; 101.1; 104.2; 105.6; 108.2; 114.6; 114.9; 118.6; 125.1; 128.8; 129.4; 137.6; 145.8; 146.8; 147.5; 149.7. Найдено, *m/z*: 376.1426 [M]⁺. C₂₂H₂₀N₂O₄. Вычислено, *m/z*: 376.1423.

2-(9,10-Диметокси-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксоло-[4,5-*g*]изохинолино[3,2-*a*]изохиолин-8-ил)малононитрил **207**.



Выход 272 мг (68%), желтые игольчатые кристаллы, т. пл. 140–142°C (с разл.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.95–3.38 (2H, м, 6-CH₂); 3.70–3.79 (2H, м, 5-CH₂); 3.95 (3H, с, 9-OCH₃); 4.00–4.04 (4H, м, 10-OCH₃, CH(CN)₂); 6.02 (2H, с, OCH₂O); 6.07 (1H, с, H-8); 6.33 (1H, с, H-13); 6.69 (1H, с, H-4); 6.94–7.03 (2H, м, H-11, H-12); 7.32 (1H, с, H-1). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 30.5; 51.6; 56.4; 61.0; 73.6; 97.5; 101.1; 104.2; 105.6; 108.2; 114.6; 114.9; 118.6; 125.1; 128.8; 129.4; 137.6; 146.4; 146.8; 147.5; 149.7. Найдено, *m/z*: 401.1372 [M]⁺. C₂₃H₁₉N₃O₄. Вычислено, *m/z*: 401.1376.

9,10-Диметокси-8-(дихлорметил)-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксоло[4,5-*g*]изохинолино[3,2-*a*]изохиолин **208**.

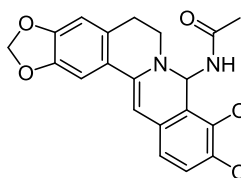


Выход 240 мг (57%), желтые игольчатые кристаллы, т. пл. 167–169°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 3.07–3.24 (2H, м, 6-CH₂); 3.47–3.55 (1H, м, 5-CH₂); 3.62–3.66 (1H, м, 5-CH₂); 3.87 (3H, с, 9-OCH₃); 3.95 (3H, с, 10-OCH₃); 4.85 (1H, с, H-8); 5.93–5.95 (3H, м, OCH₂O, CHCl₂); 6.27 (1H, с, H-13); 6.58 (1H, с, H-4); 6.77–6.88 (2H, м, H-11, H-12); 7.17 (1H, с, H-1). Спектр ЯМР ¹³C (CCl₂=CCl₂), δ, м. д.: 15.3; 25.4; 30.3; 46.3; 55.7; 57.7; 60.0; 67.1; 76.8; 78.8; 83.2; 94.3; 100.5; 104.4; 107.3; 113.7; 113.8; 118.3; 119.5; 125.2; 128.4; 129.0; 137.3; 146.1; 146.4; 147.0; 149.3. Найдено, *m/z*: 419.0697 [M]⁺. C₂₁H₁₉Cl₂NO₄. Вычислено, *m/z*: 419.0691.

3.2. 8-*N*-Дигидроберберины

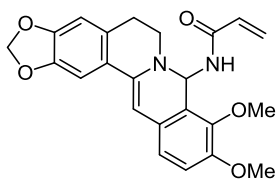
N-(9,10-диметокси-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксоло[4,5-*g*]изохинолино[3,2-*a*]изохиолин-8-ил)ацетамид **209**.

Выход 360 мг (98%), светло-оранжевые игольчатые кристаллы, т. пл. 106–109°C (с разл.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.06 (3H, с, C(O)CH₃); 2.39–2.46 (1H, м,



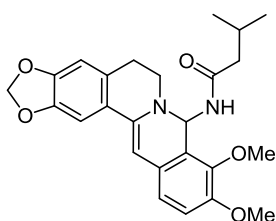
5-CH₂); 2.78–2.86 (1H, м, 6-CH₂); 3.04–3.13 (1H, м, 5-CH₂); 3.31–3.38 (2H, м, 6-CH₂, NH₂C(O)); 3.85 (3H, с, 9-OCH₃); 3.91 (3H, с, 10-OCH₃); 5.32–5.36 (1H, м, H-8); 5.90 (1H, с, H-13); 5.96 (2H, с, OCH₂O); 6.59 (1H, с, H-4); 6.77 (2H, с, H-11, H-12); 7.14 (1H, с, H-1). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 30.05; 46.86; 56.26; 60.44; 60.86; 64.41; 94.89; 101.12; 104.21; 108.04; 113.64; 119.22; 120.73; 125.11; 127.12; 129.55; 137.62; 144.79; 146.80; 147.57; 150.15; 168.73. Найдено, *m/z*: 395,1606 [M-H]⁺. C₂₂H₂₃N₂O₅⁺. Вычислено, *m/z*: 395,1601.

N-(9,10-диметокси-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксало[4,5-*g*]изохинолино[3,2-*a*]изохинолин-8-ил)акриламид **211**.



Выход 235 мг (64%), желто-зеленые игольчатые кристаллы, т. пл. 131–134°C (с разл.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.84–3.10 (2H, м, 5-CH₂); 3.61–3.77 (2H, м, 6-CH₂); 3.98 (6H, с, 9-OCH₃, 10-OCH₃); 4.06–4.16 (1H, м, NH); 5.70–5.75 (1H, дд, *J* = 10.3, 1.4, CH=CH₂); 5.96–6.03 (1H, дд, *J* = 16.9, 10.3 CH=CH₂); 6.06 (2H, с, OCH₂O); 6.17 (1H, с, H-8); 6.29–6.32 (1H, д, *J* = 9.0, H-11); 6.36–6.43 (1H, дд, *J* = 16.9, 1.4, CH=CH₂); 6.72 (1H, с, H-13); 7.01 (1H, с, H-4); 7.02 (1H, с, H-1); 7.05–7.09 (1H, д, *J* = 9.0, H-12). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 30.05; 46.98; 56.28; 60.59; 60.87; 95.00; 101.11; 104.20; 108.04; 113.75; 119.23; 120.61; 125.07; 127.13; 127.45; 129.56; 130.70; 137.59; 144.88; 146.79; 147.58; 150.20; 163.96. Найдено, *m/z*: 407,1598 [M-H]⁺. C₂₃H₂₃N₂O₅⁺. Вычислено, *m/z*: 407,1601.

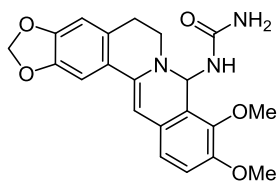
N-(9,10-диметокси-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксало[4,5-*g*]изохинолино[3,2-*a*]изохинолин-8-ил)-3-метилбутанамид **212**.



Выход 355 мг (97%), светло-желтые игольчатые кристаллы, т. пл. 113–115°C (с разл.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.03 (3H, т, *J* = 7.0, CH(CH₃)₂), 1.24 (3H, т, *J* = 7.0, CH(CH₃)₂); 2.93–2.86 (2H, м, CH(CH₃)₂, 5-CH₂); 3.14–3.34 (2H, м, 6-CH₂, 6-CH₂); 3.51–3.57 (2H, м, 6-CH₂); 3.63–3.78 (2H, м, C(O)CH₂); 3.88 (3H, с, 9-OCH₃); 3.94 (3H, с, 10-OCH₃); 3.97 (1H, с, NH₂C(O)); 5.95 (2H, с, OCH₂O); 6.01 (1H, с, H-8); 6.27 (1H, с, H-13); 6.63 (1H, с, H-4); 7.01–6.83 (2H, м, H-11, H-12); 7.18 (1H, с, H-1). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 18.44; 30.53; 51.62; 56.36; 58.44; 61.01; 73.52; 97.51; 101.09; 104.17;

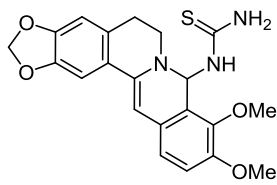
105.54; 108.18; 114.59; 118.81; 125.06; 128.75; 129.36; 137.61; 146.40; 146.76; 147.50; 149.71; 158.16. Найдено, m/z : 437,2074 $[M-H]^+$. $C_{25}H_{29}N_2O_5^+$. Вычислено, m/z : 437,2071.

1-(9,10-диметокси-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксало[4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохиолин-8-ил)мочевина **213**.



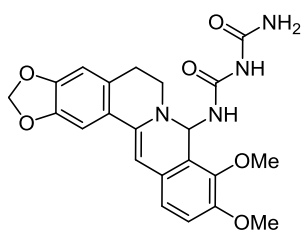
Выход 225 мг (60%), светло-желтые игольчатые кристаллы, т. пл. 133–134°C (с разл.). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 1.61 (2H, с, $C(O)NH_2$); 2.68–2.78 (1H, м, 5- CH_2); 3.30–3.40 (1H, м, 6- CH_2); 3.65–3.76 (2H, м, $NHC(O)$, 5- CH_2); 3.79–3.85 (1H, м, 5- CH_2); 3.88 (3H, с, 10- OCH_3); 3.94 (3H, с, 9- OCH_3); 4.00–4.03 (1H, м, H-6); 5.64 (1H, с, H-8); 5.94 (2H, с, OCH_2O); 6.10 (1H, с, H-13); 6.61 (1H, с, H-4); 6.85–6.88 (1H, д, $J = 8.4$, H-11); 6.96–6.99 (1H, д, $J = 8.4$, H-12); 7.16 (1H, с, H-1). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м. д.: 30.54; 51.64; 56.38; 61.02; 73.55; 97.54; 101.10; 104.19; 108.19; 114.63; 114.92; 118.66; 125.09; 128.77; 129.39; 137.64; 146.43; 146.79; 147.52; 149.73. Найдено, m/z : 396,1558 $[M-H]^+$. $C_{21}H_{22}N_3O_5^+$. Вычислено, m/z : 396,1554.

1-(9,10-диметокси-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксало[4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохиолин-8-ил)тиомочевина **214**.



Выход 220 мг (59%), светло-оранжевые игольчатые кристаллы, т. пл. 129–133°C (с разл.). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 1.64 (1H, уш.с, $NHC(S)NH_2$); 2.68–2.78 (1H, м, 5- CH_2); 3.28–3.40 (1H, м, 6- CH_2); 3.65–3.75 (2H, м, 5- CH_2 , 6- CH_2); 3.88–3.94 (7H, м, 10- OCH_3 , 9- OCH_3 , $NHC(S)NH_2$); 4.73 (1H, с, $NHC(S)NH_2$); 5.64 (1H, с, H-8); 5.94 (2H, с, OCH_2O); 6.10 (1H, с, H-13); 6.61 (1H, с, H-4); 6.85–6.88 (1H, д, $J = 8.5$, H-11); 6.96–6.99 (1H, д, $J = 8.4$, H-12); 7.16 (1H, с, H-1). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м. д.: 30.55; 51.64; 56.39; 61.01; 73.55; 97.54; 101.10; 104.19; 105.58; 108.19; 114.65; 114.92; 118.65; 125.10; 128.77; 129.40; 137.63; 146.44; 146.79; 147.52; 149.73. Найдено, m/z : 412,1331 $[M-H]^+$. $C_{21}H_{22}N_3O_4S^+$. Вычислено, m/z : 412,1326.

1-(9,10-диметокси-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксало[4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохиолин-8-ил)биурет **215**.

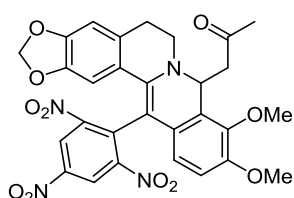


Выход 270 мг (72%), светло-оранжевые игольчатые кристаллы, т. пл. 142–144°C (с разл.). Спектр ЯМР 1H ($DMSO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 2.50–2.74 (1H, м, 6- CH_2); 3.59–3.69 (2H, м, 5- CH_2 , 6- CH_2); 3.82–3.83 (7H, м, 9- OCH_3 , 9- OCH_3 , NH); 4.06–4.10 (1H, м,

5-CH₂); 5.62 (1H, с, H-8); 5.98 (2H, с, OCH₂O); 6.26–6.24 (1H, д, $J = 5.8$, H-13); 6.75–6.73 (1H, д, $J = 5.3$, H-4); 6.88–6.85 (1H, д, $J = 8.0$, H-11); 7.08–7.03 (1H, д, $J = 8.0$, H-12); 7.28–7.26 (1H, д, $J = 5.1$, H-1); 8.23 (2H, с, NH₂); 8.26 (1H, с, C(O)NHC(O)). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆), δ, м. д.: 30.21; 51.45; 56.61; 61.03; 73.27; 97.99; 101.43; 104.29; 106.06; 108.57; 114.68; 115.26; 118.98; 124.92; 128.95; 129.49; 137.34; 146.44; 146.91; 147.59; 149.75. Найдено, m/z : 439,1609 [M-H]⁺. C₂₂H₂₃N₄O₆⁺. Вычислено, m/z : 439,1612.

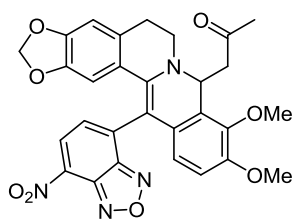
3.3. 8-С,13-Нитроарилдигидроберберины

1-(9,10-диметокси-13-(2,4,6-тринитрофенил)-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксало[4,5-*g*]изохинолино[3,2-*a*]изохинолин-8-ил)пропан-2-он **187d**.



Выход 450 мг (75%), тёмно-зелёные игольчатые кристаллы, Т. разл. 87–90°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 2.06 (3H, с, C(O)CH₃); 2.47 (1H, д.д, $J = 16.5, 3.3$) и 3.15 (1H, д.д, $J = 16.5, 8.5$, CH₂C(O)CH₃); 2.57–2.83 (2H, м, 5-CH₂); 3.24 (1H, д.д.д, $J = 12.2, 12.1, 3.5$) и 3.44 (1H, д.д.д, $J = 12.1, 4.6, 2.5$, 6-CH₂); 3.80 (3H, с, 10-OCH₃); 3.91 (3H, с, 9-OCH₃); 5.39 (1H, д.д, $J = 8.5, 3.3$, 8-CH); 5.86 (1H, д, $J = 1.3$) и 5.89 (1H, д, $J = 1.3$, OCH₂O); 6.06 (1H, д, $J = 8.6$, H-12); 6.12 (1H, с, H-1); 6.63 (1H, д, $J = 8.6$, H-11); 6.63 (1H, с, H-4); 8.59 (1H, д, $J = 2.4$, H-5'); 8.85 (1H, д, $J = 2.4$, H-3'). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 31.1; 31.3; 47.9; 49.8; 53.5; 55.9; 60.8; 97.4; 101.4; 107.0; 108.4; 111.7; 116.0; 122.1; 122.7; 124.2; 124.9; 125.4; 133.1; 136.0; 139.7; 143.3; 146.0; 148.2; 151.2; 152.7; 152.8; 207.4. Найдено, m/z : 627.1334 [M+Na]⁺. C₂₉H₂₄N₄NaO₁₁⁺. Вычислено, m/z : 627.1339.

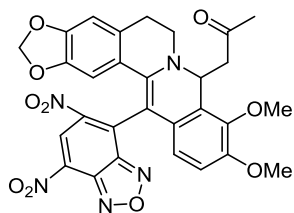
1-(9,10-диметокси-13-(7-нитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-4-ил)-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксало[4,5-*g*]изохинолино[3,2-*a*]изохинолин-8-ил)пропан-2-он **187a**.



Выход 390 мг (70%), тёмно-зелёные игольчатые кристаллы, Т.разл. 136–139°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 2.07 (3H, с, C(O)CH₃); 2.56 (1H, д.д, $J = 16.3, 3.3$) и 3.24 (1H, д.д, $J = 16.3, 8.2$, CH₂C(O)CH₃); 2.73–2.98 (2H, м, 5-CH₂); 3.45–3.63 (2H, м, 6-CH₂); 3.82 (3H, с, 10-OCH₃); 3.91 (3H, с, 9-OCH₃); 5.49 (1H, д.д, $J = 8.2, 3.3$, 8-CH); 5.77 (2H, с, OCH₂O); 6.21 (1H, с, H-1); 6.54 (1H, д, $J = 8.7$, H-12); 6.60 (1H, с, H-4); 6.71 (1H, д, $J = 8.7$, H-11); 7.36 (1H, д, $J = 8.0$, H-6'); 8.41 (1H, д, $J = 8.0$, H-5'). Спектр ЯМР

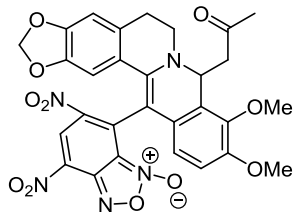
^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 30.5; 31.0; 47.1; 49.5; 54.5; 56.0; 60.9; 101.4; 104.1; 108.1; 108.7; 111.8; 118.1; 124.5; 125.0; 126.9; 127.1; 131.7; 133.1; 139.4; 143.2; 143.7; 145.7; 148.6; 150.8; 151.4; 207.0. Найдено, m/z : 579.1486 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{NaO}_8^+$. Вычислено, m/z : 579.1492.

1–(13–(5,7–динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол–4–ил)–9,10–диметокси–5,8–дигидро–6Н–[1,3]диоксало[4,5–g]изохинолино[3,2–a]изохинолин–8–ил)пропан–2–он
187b.



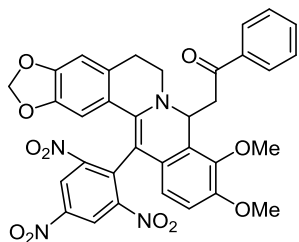
Выход 310 мг (51%), темно-фиолетовые игольчатые кристаллы, Т.разл. 127–130°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.18 (3H, с, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 2.77–2.92 (2H, м, 5– CH_A , $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 3.31 (1H, д.д.д, $J = 16.2, 16.2, 5.4$, 5– CH_2); 3.66 (1H, д.д.д, $J = 16.2, 13.3, 4.1$, 5– CH_2), 4.71 (1H, д.д.д, $J = 13.3, 5.4, 2.4$, 6– CH_2); 3.93 (3H, с, 10– OCH_3); 3.96 (3H, с, 9– OCH_3); 4.08 (1H, д. д, $J = 18.6, 10.8$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 5.70 (1H, д.д, $J = 10.8, 2.5$, Н–8); 6.05 (1H, д, $J = 0.9$), 6.13 (1H, д, $J = 0.9$, OCH_2O); 6.78 (1H, с, Н–4); 6.93 (1H, д, $J = 8.7$, Н–11); 6.93 (1H, с, Н–1); 7.36 (1H, д, $J = 8.7$, Н–12); 8.92 (1H, с, Н–5'). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 27.6; 30.0; 45.6; 51.0; 56.2; 59.2; 61.5; 103.0; 109.6; 109.7; 112.1; 112.5; 117.2; 118.5; 123.4; 123.5; 124.2; 127.6; 129.0; 133.1; 135.8; 144.2; 145.7; 147.9; 149.0; 152.1; 154.4; 206.4. Найдено, m/z : 624.1337 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{NaO}_{10}^+$. Вычислено, m/z : 624.1343.

7–(9,10–диметокси–8–(2–оксопропил)–5,8–дигидро–6Н–[1,3]диоксало[4,5–g]изохинолино[3,2–a]изохинолин–13–ил)–4,6–динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол 1–оксид
187с.



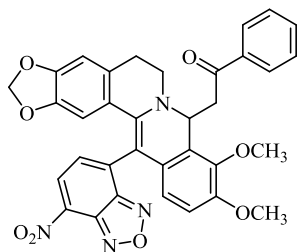
Выход 430 мг (72%), темно-красные игольчатые кристаллы, Т.разл. 102–103°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.07 (3H, с, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 2.22–2.30 (1H, м, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 3.90–3.98 (1H, м, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$); 4.12 (3H, с, 10– OCH_3); 4.36 (3H, с, 9– OCH_3); 5.29–5.40 (2H, м, 6– CH_2); 6.02 (1H, м, Н–8); 6.15 (2H, с, OCH_2O); 6.88 (1H, с, Н–4); 7.33 (1H, д, $J = 8.7$, Н–11); 7.85 (1H, с, Н–1); 8.26 (1H, д, $J = 8.7$, Н–12); 10.61 (1H, с, Н–5'); Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 27.6; 50.0; 55.8; 57.1; 62.9; 83.2; 102.2; 105.1; 108.7; 114.3; 119.2; 120.0; 120.3; 122.5; 126.4; 128.9; 130.7; 132.0; 137.8; 137.9; 155.4; 153.9; 154.5; 156.5; 161.8; 178.9; 184.4; Найдено, m/z : 644.1337 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{NaO}_{11}^+$. Вычислено, m/z : 644.1323.

2-(9,10-диметокси-13-(2,4,6-тринитрофенил)-5,8-дигидро-6Н-[1,3]диоксало[4,5-*g*]изохинолоно[3,2-*a*]изохинолин-8-ил)-1-фенилэтан-1-он **82d**.



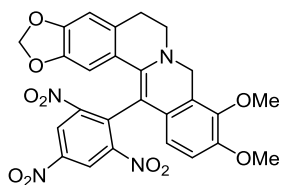
Выход 265 мг (47%), красные игольчатые кристаллы, Т. разл. 104–105°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.72–2.79 (1H, м, 5- CH_2); 2.89–2.96 (1H, дд, $J = 16.03, 2.82$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Ph}$); 3.22–3.33 (1H, тд, $J = 12.52, 3.18$, 6- CH_2); 3.47–3.53 (1H, м, 5- CH_2); 3.84–3.94 (2H, м, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Ph}$, 6- CH_2); 3.86 (3H, с, 10- OCH_3); 3.99 (3H, с, 9- OCH_3); 5.66–5.71 (1H, дд, $J = 9.05, 2.77$, H-8); 5.90–5.95 (2H, м, OCH_2O); 6.16–6.19 (2H, м, H-1,11); 6.64 (1H, с, H-4); 6.70–6.73 (1H, д, $J = 8.63$, H-12); 7.43–7.46 (2H, м, *p*-Ph); 7.50–7.56 (2H, м, *m*-Ph); 7.98–8.04 (2H, м, *o*-Ph); 8.67–8.68 (1H, д, $J = 2.36$, H-3'); 8.95–8.96 (1H, д, $J = 2.36$, H-5'). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 31.24; 43.05; 49.92; 97.27; 101.27; 124.07; 124.91; 125.43; 132.83; 136.00; 136.85; 139.78; 143.30; 145.85; 148.07; 151.22; 152.70; 198.80. Найдено, m/z : 667,1595 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{34}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_{11}^+$. Вычислено, m/z : 667,1598.

2-(9,10-диметокси-13-(7-нитробензо[*c*][1,2,5]оксадиазол-4-ил)-5,8-дигидро-6Н-[1,3]диоксало[4,5-*g*]изохинолоно[3,2-*a*]изохинолин-8-ил)-1-фенилэтан-1-он **82a**.



Выход 450 мг (73%), тёмно-зелёные игольчатые кристаллы, т. разл. 127–128°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.72 (1H, д, $J = 15$, 6- CH_2); 2.87–2.96 (1H, м, 5- CH_2); 3.06 (1H, дд, $J = 5.0, 2.5$, 6- CH_2); 3.54 (1H, д, $J = 5.0$, 5- CH_2); 3.74 (3H, с, 9- OCH_3); 3.80–3.92 (2H, м, CH_2COPh); 3.96 (3H, с, 10- OCH_3); 5.71 (1H, с, H-8); 5.74 (2H, с, OCH_2O); 6.33 (1H, д, $J = 8.66$, H-11); 6.53 (1H, с, H-1); 6.62 (1H, д, $J = 8.71$, H-12); 7.30–7.47 (5H, м, Ph); 7.93 (1H, д, $J = 8.36$, H-1'); 8.42 (1H, д, $J = 7.65$, H-2'). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 29.6; 30.8; 41.7; 49.2; 54.5; 55.4; 60.1; 100.7; 103.2; 107.4; 108.2; 111.4; 116.9; 124.4; 124.8; 127.2; 128.0; 128.1; 129.5; 129.7; 132.0; 132.3; 137.7; 139.5; 142.9; 143.0; 145.1; 147.4; 150.3; 151.5. Найдено, m/z : 618,1757. $\text{C}_{34}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_8^+$. Вычислено, m/z : 618,1751.

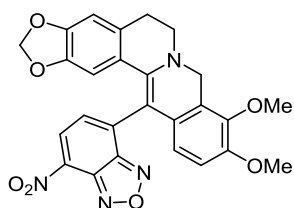
9,10-диметокси-13-(2,4,6-тринитрофенил)-5,8-дигидро-6Н-[1,3]диоксало[4,5-*g*]изохинолино[3,2-*a*]изохинолин **188d**.



Выход 410 мг (75%), темно-зеленые игольчатые кристаллы, Т. разл. 157–158°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);

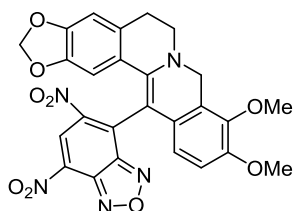
3.88 (3H, с, 9–OCH₃); 4.55 (2H, с, 8–CH₂); 5.89 (2H, с, OCH₂O); 6.07 (1H, д, $J = 8.6$, H–12); 6.20 (1H, с, H–1); 6.61 (1H, д, $J = 8.6$, H–11); 6.65 (1H, с, H–4); 8.72 (2H, с, H–3', H–5'). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 31.0; 48.1; 49.2; 55.8; 60.8; 98.1; 101.3; 107.5; 108.3; 111.1; 116.2; 122.3; 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 [M–H]⁺. C₂₆H₂₁N₄O₁₀⁺. Вычислено, m/z : 547.1096.

9,10-диметокси-13-(7-нитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-4-ил)-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксало[4,5-*g*]изохинолино[3,2-*a*]изохинолин 188a.



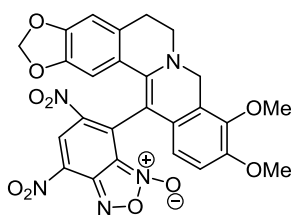
Выход 340 мг (68%), темно-зеленые игольчатые кристаллы, Т. разл. 130–131°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 2.93 (2H, т, $J = 5.6$, 5–CH₂); 3.26 (2H, т, $J = 5.7$, 6–CH₂); 3.81 (3H, с, 10–OCH₃); 3.87 (3H, с, 9–OCH₃); 4.62 (2H, с, 8–CH₂); 5.76 (2H, с, OCH₂O); 6.14 (1H, с, H–1); 6.35 (1H, д, $J = 8.6$, 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–4'). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), 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; 126.3; 126.6; 132.8; 135.7; 145.0; 146.5; 146.7; 149.2; 153.8; 170.0. Найдено, m/z : 499.1241 [M–H]⁺. C₂₆H₂₁N₄O₇⁺. Вычислено, m/z : 499.1248.

13-(5,7-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-4-yl)-9,10-диметокси-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксало[4,5-*g*]изохинолино[3,2-*a*]изохинолин 188b.



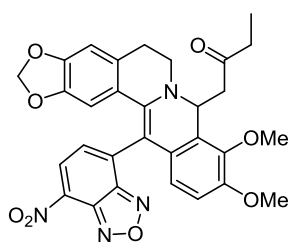
Выход 225 мг (42%), темно-фиолетовые игольчатые кристаллы, Т. разл. 119–120°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ , м. д. (J , Гц): 3.07–3.16 (2H, м, 5–CH₂); 3.83 (3H, с, 10–OCH₃); 3.86 (3H, с, 9–OCH₃); 4.05–4.12 (1H, м, 6–CH₂); 4.30–4.37 (1H, м, 6–CH₂); 4.97–5.14 (2H, м, H–8); 6.09 (1H, с, H–1); 6.24 (1H, с, OCH₂O); 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–4'); 8.59 (1H, с, H–4'). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*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 [M–H]⁺. C₂₆H₂₀N₅O₉⁺. Вычислено, m/z : 544.1099.

7-(9,10-диметокси-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксало[4,5-*g*]изохинолино[3,2-*a*]изохинолин-13-ил)-4,6-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазоле 1-оксид 188с.



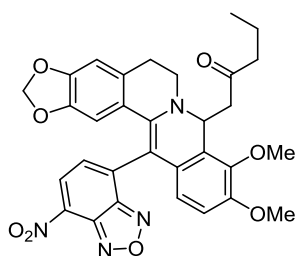
Выход 350 мг (62%), красные игольчатые кристаллы, Т. разл. 104–105°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 3.37–3.42 (2H, м, 5- CH_2); 4.12–4.17 (1H, м, 6- CH_2) и 4.98–5.04 (1H, м, 6- CH_2); 5.20 (3H, с, 10- OCH_3); 5.24 (3H, с, 9- OCH_3); 5.32–5.37 (2H, м, 8- CH_2); 6.68 (2H, с, OCH_2O); 7.47 (1H, с, H-4); 8.18 (1H, д, $J = 8.9$, H-11); 8.36 (1H, д, $J = 8.9$, H-12); 8.73 (1H, с, H-1); 10.17 (1H, с, H-4'). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), 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 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_{10}^+$. Вычислено, m/z : 562.1205.

1-(9,10-диметокси-13-(7-нитробензо[с][1,2,5]оксодиазол-4-ил)-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксало[4,5-*g*]изохинолино[3,2-*a*]изохинолин-8-ил)бутан-2-он **81a**.



Выход 355 мг (62%), темно-зеленые игольчатые кристаллы, Т. разл. 117–118°C. Спектр ЯМР ^1H (CD_3CN), δ , м. д. (J , Гц): 2.66 (3H, уш. с., $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.33–3.45 (2H, м, 5- CH_2 , 6- CH_2); 3.63–3.81 (3H, м, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$, 5- CH_2 , 6- CH_2); 3.91 (3H, с, 10- OCH_3); 3.93 (3H, с, 9- OCH_3); 3.86–3.95 (3H, м, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$); 5.77 (1H, уш.с., H-8); 6.03 (2H, с, OCH_2O); 6.31 (1H, с, H-1); 6.69–6.75 (2H, д, H-11, H-12); 6.92–6.95 (1H, д, H-5'); 7.10–7.13 (1H, д, H-4'); 7.29 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3CN), δ , м. д.: 30.1; 34.0; 51.4; 55.8; 57.0; 60.2; 67.2; 73.5; 97.8; 101.2; 103.8; 105.9; 106.7; 108.0; 114.7; 114.9; 118.6; 118.7; 128.9; 129.5; 129.6; 137.3; 137.4; 145.1; 146.9; 147.6; 149.9; 153.1. Найдено, m/z : 571.1749 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_8^+$. Вычислено, m/z : 571.1751.

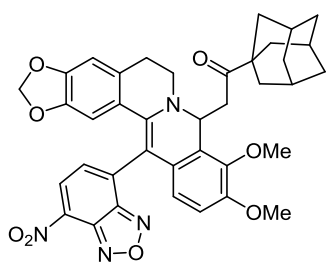
1-(9,10-диметокси-13-(7-нитробензо[с][1,2,5]оксодиазол-4-ил)-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксало[4,5-*g*]изохинолино[3,2-*a*]изохинолин-8-ил)пентан-2-он **190a**.



Выход 340 мг (58%), темно-зеленые игольчатые кристаллы, Т. разл. 107–109°C. Спектр ЯМР ^1H (CD_3CN), δ , м. д. (J , Гц): 0.78–0.84 (3H, т, $J = 7.41$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.44–1.51 (2H, дд, $J = 7.34$, 14.71, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.36–2.43 (2H, дд, $J = 7.18$, 11.57, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.50–2.58 (1H, дд, $J = 3.65, 15.82$, 5- CH_2); 3.28–3.37 (1H, дд, $J = 8.38$, 15.68, 6- CH_2); 3.48–3.55 (1H, м, 5- CH_2); 3.58–3.66 (2H, м, 6- CH_2 , $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.85 (3H, с, 10- OCH_3); 3.88–3.95 (1H, м, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.93 (3H, с, 9- OCH_3); 5.54–5.57 (1H, дд, $J = 3.56$, 8.33, H-8); 5.82–

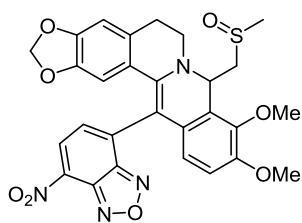
5.84 (2H, дд, $J = 0.86$, 3.49, OCH_2O); 6.62–6.66 (2H, м, H–1, H–11); 6.79–6.85 (2H, м, H–4, H–12); 7.62–7.66 (1H, д, $J = 7.90$, H–5`); 8.62–8.66 (1H, д,  $J = 7.87$ , H–4`). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3CN), δ , м. д.: 12.69; 16.86; 30.23; 44.97; 45.44; 49.29; 54.32; 55.41; 60.00; 101.32; 107.72; 108.41; 111.80; 115.77; 118.20; 125.11; 125.20; 127.45; 129.91; 132.08; 133.03; 134.55; 138.91; 143.15; 143.93; 145.04; 145.56; 148.09; 150.77; 207.98. Найдено, m/z : 585,1906 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_8^+$. Вычислено, m/z : 585,1907.

1–((1*r*,3*R*,5*S*)–адамантан–1–ил)–2–(1–(9,10–диметокси–13–(7–нитробензо[*c*][1,2,5]оксодиазол–4–ил)–5,8–дигидро–6*H*–[1,3]диоксало[4,5–*g*]изохинолино[3,2–*a*]изохинолин–8–ил)этан–1–он **192a**.



Выход 390 мг (54%), сине–зеленые игольчатые кристаллы, Т. разл. 121–123°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.59–1.65 (12H, м, 6 CH_2); 1.93 (3H, уш.с., 3CH); 2.31–2.39 (1H, м, 5– CH_2); 2.82–2.87 (2H, м, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$); 3.51–3.71 (3H, м, 5– CH_2 , 6– CH_2); 3.85 (3H, с, 10– OCH_3); 3.93 (3H, с, 9– OCH_3); 5.59–5.64 (1H, м, H–8); 5.81 (2H, с, OCH_2O); 6.32 (1H, с, H–1); 6.62 (1H, с, H–4); 6.70–6.79 (2H, м, H–11, H–12); 7.37–7.40 (1H, д, $J = 8.11$, H–4`); 8.42–8.45 (1H, д,  $J = 8.10$ , H–5`). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 27.78; 36.41; 37.97; 46.70; 49.86; 54.12; 56.07; 61.01; 101.38; 104.05; 104.41; 108.16; 108.72; 111.69; 118.01; 120.35; 124.42; 124.74; 125.73; 127.43; 131.82; 133.29; 139.22; 143.16; 143.81; 145.82; 148.80; 150.74; 151.28; 213.77. Найдено, m/z : 677,2530 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{38}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_8^+$. Вычислено, m/z : 677,2533.

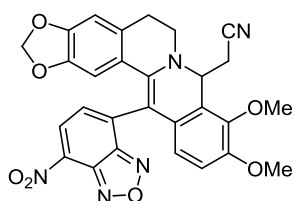
9,10–диметокси–8–((метилсульфанил)метил)–13–(7–нитробензо[*c*][1,2,5]оксадиалоз–4–ил)–5,8–дигидро–6*H*–[1,3]диоксало[4,5–*g*]изохинолино[3,2–*a*]изохинолин **205a**.



Выход 210 мг (37%), зеленые игольчатые кристаллы, Т. разл. 98–101°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.11 (3H, с, $\text{C}(\text{S})\text{CH}_3$); 2.55–2.63, (1H, м, 5– CH_2); 2.91–2.97 (2H, м, 5– CH_2 , 6– CH_2); 3.22–3.32 (1H, м, 6– CH_2); 3.53–3.58 (2H, м, $\text{CH}_2\text{C}(\text{S})$); 3.85 (3H, с, 10– OCH_3); 3.95 (3H, с, 10– OCH_3); 5.49–5.54 (1H, м, H–8); 5.81 (2H, с, OCH_2O); 6.22 (1H, с, H–1); 6.51–6.55 (1H, д, $J = 8.70$, H–11); 6.63 (1H, с, H–4); 6.71–6.75 (1H, д, $J = 8.79$, H–11); 7.37–7.40 (1H, д, $J = 7.92$, H–4`); 8.44–8.47 (1H, д,  $J = 7.92$ , H–5`). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3CN), δ , м. д.: 29.90; 30.05; 46.18; 49.00; 55.58; 60.27; 101.60; 104.44; 104.55; 107.70; 108.53; 111.87; 118.39; 123.88; 124.77; 124.98; 126.01;

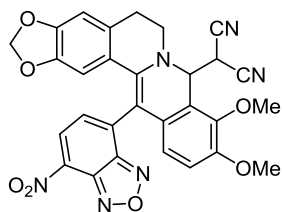
127.17; 132.19; 133.19; 138.46; 143.19; 144.07; 145.64; 148.34; 150.75; 151.47; 206.70. Найдено, m/z : 577,1318 $[M+H]^+$. $C_{28}H_{25}N_4O_8S^+$. Вычислено, m/z : 577,1315.

2-(1-(9,10-диметокси-13-(7-нитробензо[с][1,2,5]оксодиазол-4-ил)-5,8-дигидро-6Н-[1,3]диоксало[4,5-*g*]изохинолино[3,2-*a*]изохинолин-8-ил))ацетонитрил **89а**.



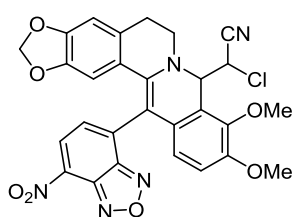
Выход 290 мг (55%), сине-зеленые игольчатые кристаллы, Т. разл. 98-101°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 2.86–2.89 (1H, м, 5- CH_2); 3.20–3.30 (1H, м, 6- CH_2); 3.52–3.56 (1H, м, 5- CH_2); 3.83 (3H, с, 10- OCH_3); 3.93–3.97 (4H, с, 10- OCH_3 , CH_2CN); 4.21–4.31 (2H, м, 6- CH_2 , CH_2CN); 5.48–5.53 (1H, м, H-8); 5.79 (2H, с, OCH_2O); 6.00 (1H, с, H-1); 6.49–6.53 (1H, м, H-11); 6.62 (1H, с, H-4); 6.70–6.73 (1H, м, H-12); 7.63–7.66 (1H, д, H-4'); 8.45–8.48 (1H, д, H-5'). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м. д.: 29.26; 47.27; 56.04; 56.39; 60.42; 101.42; 107.54; 110.43; 112.08; 112.62; 117.69; 123.65; 123.95; 126.18; 126.60; 128.74; 130.42; 130.66; 132.62; 135.48; 135.93; 139.32; 143.62; 146.89; 147.64; 147.86; 150.99. Найдено, m/z : 540,1442 $[M+H]^+$. $C_{28}H_{22}N_5O_7^+$. Вычислено, m/z : 540,1441.

2-(1-(9,10-диметокси-13-(7-нитробензо[с][1,2,5]оксодиазол-4-ил)-5,8-дигидро-6Н-[1,3]диоксало[4,5-*g*]изохинолино[3,2-*a*]изохинолин-8-ил))малононитрил **207а**.



Выход 220 мг (61%), темно-зеленые игольчатые кристаллы, Т. разл. 119–121°C. Спектр ЯМР 1H ($DMSO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 3.20–3.25 (2H, т, $J = 3.23$, 5- CH_2); 4.09 (3H, с, 10- OCH_3); 4.12 (3H, с, 9- OCH_3); 4.94–4.99 (2H, т, $J = 4.97$, 6- CH_2); 6.19 (2H, с, OCH_2O); 7.09 (1H, с, H-8); 7.79 (1H, с, H-1); 7.99–8.07 (2H, м, H-11, H-5'); 8.17–8.23 (1H, м, H-12); 8.69–8.72 (1H, д, $J = 8.71$, H-4'); 8.96 (1H, с, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C ($DMSO-d_6$), δ , м. д.: 26.80; 55.64; 57.44; 62.38; 102.55; 105.89; 108.57; 108.87; 120.68; 120.89; 121.86; 123.97; 127.21; 131.02; 131.11; 133.00; 133.45; 134.33; 137.92; 144.13; 145.88; 148.14; 150.28; 150.84. Найдено, m/z : 565,1391 $[M+H]^+$. $C_{29}H_{21}N_6O_7^+$. Вычислено, m/z : 565,1393.

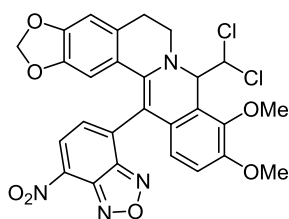
2-хлоро-2-(1-(9,10-диметокси-13-(7-нитробензо[с][1,2,5]оксодиазол-4-ил)-5,8-дигидро-6Н-[1,3]диоксало[4,5-*g*]изохинолино[3,2-*a*]изохинолин-8-ил))ацетонитрил **207`а**.



Выход 240 мг (42%), зеленые игольчатые кристаллы, Т. разл. 103–105°C. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 2.97–3.11 (2H, м, 5- CH_2); 3.54–3.65 (2H, м, 6- CH_2); 3.83 (3H, с, 10- OCH_3); 3.86 (3H, с, 9- OCH_3); 4.90–4.92 (1H, д, $J = 5.71$, $CHCl$); 5.10–5.12 (1H, д,

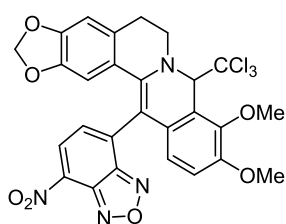
$J = 5.76$, H-8); 5.98 (2H, с, OCH₂O); 6.13 (1H, с, H-1); 6.75–6.81 (2H, м, H-4, H-11); 6.97–7.00 (1H, д, $J = 8.44$, H-12); 7.96–7.99 (1H, д, $J = 7.91$, H-4'); 8.62–8.65 (1H, д, $J = 7.89$, H-4'). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆), δ , м. д.: 30.22; 44.64; 49.22; 56.57; 61.09; 95.95; 101.53; 104.51; 108.58; 114.68; 116.78; 117.62; 118.26; 119.10; 124.88; 128.09; 128.49; 129.19; 132.41; 132.97; 134.72; 137.21; 143.86; 145.04; 145.43; 149.83; 150.66. Найдено, m/z : 574,1048 [M+H]⁺. C₂₈H₂₁ClN₅O₇⁺. Вычислено, m/z : 574,1051.

8-(дихлорметил)-9,10-диметокси-13-(7-нитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-4-ил)-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксало[4,5-*g*]изохинолино[3,2-*a*]изохинолин **208a**.



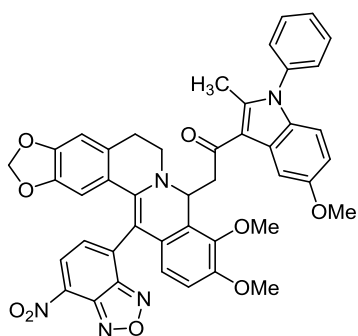
Выход 160 мг (27%), зеленые игольчатые кристаллы, Т. разл. 116–117°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 2.60–2.68 (1H, м, 5-CH₂); 3.28–3.34 (1H, м, 6-CH₂); 3.58–3.63 (2H, м, 5-CH₂, 6-CH₂); 3.90 (3H, с, 10-OCH₃); 4.00 (3H, с, 9-OCH₃); 5.55–5.59 (1H, м, H-8); 5.86 (3H, с, OCH₂O, CHCl₂); 6.27 (1H, с, H-1); 6.56–6.59 (2H, д, H-11); 6.67 (1H, с, H-4); 6.76–6.80 (1H, д, H-12); 7.42–7.46 (1H, д, H-5'); 8.50–8.53 (1H, д, H-4'). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 47.10; 49.43; 54.29; 60.89; 98.76; 101.32; 108.08; 108.61; 111.79; 117.90; 124.59; 124.91; 127.09; 127.56; 128.73; 131.46; 132.97; 139.55; 143.56; 145.67; 148.42; 148.69; 150.75. Найдено, m/z : 583,0710 [M+H]⁺. C₂₇H₂₁Cl₂N₄O₇⁺. Вычислено, m/z : 583,0709.

9,10-диметокси-13-(7-нитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-4-ил)-8-(трихлорметил)-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксало[4,5-*g*]изохинолино[3,2-*a*]изохинолин **90a**.



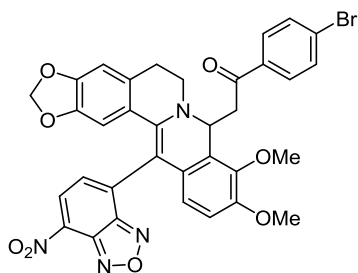
Выход 155 мг (25%), зеленые игольчатые кристаллы, Т. разл. 105–106°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 2.74–2.84 (1H, м, 5-CH₂); 3.08–3.27 (1H, м, 6-CH₂); 3.69–3.84 (8H, м, 5-CH₂, 6-CH₂, 10-OCH₃, 9-OCH₃); 5.67 (1H, д, $J = 4.64$, H-8); 6.15 (2H, с, OCH₂O); 6.56 (1H, с, H-1); 6.85–6.91 (1H, д, $J = 7.02$, H-11); 7.07–7.12 (2H, м, H-4, H-12); 7.55–7.60 (1H, д, $J = 7.56$, H-4'); 8.16–8.22 (1H, д, $J = 7.41$, H-5'). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 27.31; 48.85; 52.94; 61.63; 78.18; 100.00; 102.46; 107.42; 110.92; 112.88; 123.87; 124.03; 126.20; 126.44; 128.21; 130.58; 132.64; 134.84; 135.59; 139.37; 146.89; 147.37; 147.87; 151.49; 162.44. Найдено, m/z : 617,0324 [M+H]⁺. C₂₇H₂₀Cl₃N₄O₇⁺. Вычислено, m/z : 617,0319.

2-(1-(9,10-диметокси-13-(7-нитробензо[с][1,2,5]оксодиазол-4-ил)-5,8-дигидро-6Н-[1,3]диоксало[4,5-*g*]изохинолино[3,2-*a*]изохинолин-8-ил))-1-(5-метокси-2-метил-1-фенил-1Н-индол-3-ил)этан-1-он **216a**.



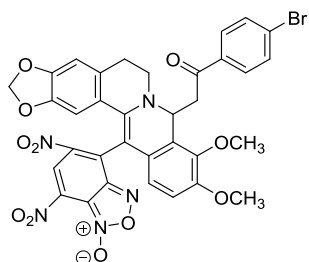
Выход 435 мг (56%), ярко-зеленые игольчатые кристаллы, Т. разл. 129–130°C. Спектр ЯМР ^1H (CD_3CN), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.33 (3H, с, CH_3); 2.77–2.84 (3H, м, 5- CH_2 , 6- CH_2); 3.58–3.63 (2H, т, *J* = 6.12, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$); 3.70 (3H, с, OCH_3); 3.83 (3H, с, 10- OCH_3); 3.95 (3H, с, 9- OCH_3); 3.98–4.04 (1H, м, 6- CH_2); 5.70–5.74, 5.76–5.80 (1H, м, H-8); 6.20 (1H, с, H-1); 6.65–6.68 (2H, д, *J* = 8.75, OCH_2O); 6.69–6.86 (2H, м, H-6', 7'); 7.17–7.21 (3H, м, C-4', Ph); 7.46–7.47 (1H, уш.с., H-4); 7.56 (3H, уш.с., Ph); 8.29–8.33 (1H, д, *J* = 8.09, H-5'). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3CN), δ , м. д.: 13.55; 29.69; 44.63; 49.67; 55.24; 55.62; 56.31; 60.46; 103.90; 105.06; 107.54; 108.49; 111.02; 111.14; 111.82; 115.26; 118.91; 124.29; 125.81; 126.95; 127.46; 128.08; 129.06; 129.80; 132.00; 132.76; 133.09; 136.04; 137.60; 143.22; 144.07; 145.14; 145.54; 148.65; 150.83; 156.04; 194.05. Найдено, *m/z*: 778,2439 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{44}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_9^+$. Вычислено, *m/z*: 778,2435.

1-(4-бромфенил)-2-(1-(9,10-диметокси-13-(7-нитробензо[с][1,2,5]оксодиазол-4-ил)-5,8-дигидро-6Н-[1,3]диоксало[4,5-*g*]изохинолино[3,2-*a*]изохинолин-8-ил))этан-1-он **194a**.



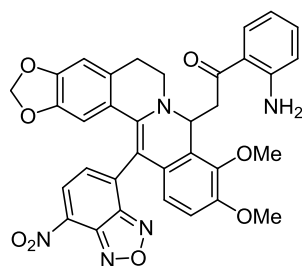
Выход 550 мг (79%), ярко-зеленые игольчатые кристаллы, Т. разл. 129–131°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (*J*, Гц): 2.89 (2H, т, *J* = 7.0, 5- CH_2); 2.96–3.21 (2H, к, *J* = 7.5, CH_2COAr); 3.46 (2H, т, *J* = 1.37, 6- CH_2); 3.68 (3H, с, 9- CH_3); 3.82 (3H, с, 10- CH_3); 4.44 (1H, т, *J* = 1.5, H-8); 6.04 (2H, с, OCH_2O); 6.89 (1H, с, H-4); 6.95 (1H, с, H-11); 6.96 (1H, с, H-1); 7.17 (1H, д, *J* = 7.26, H-12); 7.66 (1H, д, *J* = 7.24, H-5'); 7.69 (2H, д, *J* = 7.26, H-2', H-3'); 7.88 (2H, д, *J* = 7.26, H-1', H-4'); 8.17 (1H, д, *J* = 7.24, H-6'). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 29.0; 49.1; 56.1; 56.5; 60.2; 71.7; 101.2; 105.3; 109.7; 110.0; 111.4; 119.5; 121.5; 121.8; 123.7; 125.8; 127.5; 128.0; 129.4; 129.8; 129.8; 131.1; 131.5; 131.5; 135.3; 135.7; 137.8; 143.0; 143.4; 144.3; 144.5; 145.9; 149.2; 200.1. Найдено, *m/z*: 697,0853. $\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{BrN}_4\text{O}_8^+$. Вычислено, *m/z*: 697,0856.

4-(8-(2-(4-бромфенил)-2-оксоэтил)-9,10-диметокси-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксало[4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохинолин-13-ил)-5,7-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-1-оксид **194с**.



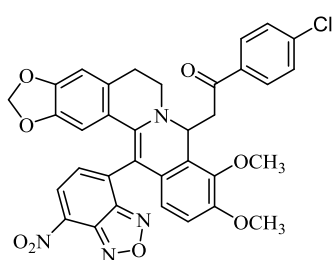
Выход 365 мг (48%), кроваво-красные игольчатые кристаллы, Т. разл. 144–146°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.89 (2H, д, $J = 1.37$, 5- CH_2); 2.96–3.21 (2H, м, CH_2CO); 3.46 (2H, д, $J = 1.37$, 6- CH_2); 3.68 (3H, с, 10- OCH_3); 3.82 (3H, с, 9- OCH_3); 4.44 (1H, т, $J = 1.50$, H-8); 6.04 (2H, с, OCH_2O); 6.89 (1H, с, H-4); 6.95 (1H, с, H-11); 6.96 (1H, с, H-1); 7.17 (1H, д, $J = 7.26$, H-12); 7.69 (2H, д, $J = 7.26$, H-2', H-3'); 7.88 (2H, д, $J = 7.26$, H-1', H-4'); 8.81 (1H, с, H-5'). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 29.0; 49.1; 56.1; 56.5; 60.3; 71.3; 109.7; 101.2; 105.3; 110.0; 111.4; 119.5; 119.9; 121.5; 127.5; 128.0; 128.0; 129.4; 129.8; 129.8; 129.6; 131.1; 131.5; 131.5; 135.7; 136.1; 137.8; 143.1; 144.3; 144.5; 145.9; 145.9; 149.2; 200.1. Найдено, m/z : 758,0659. $\text{C}_{34}\text{H}_{25}\text{BrN}_5\text{O}_{11}^+$. Вычислено, m/z : 758,0656.

1-(2-аминофенил)-2-(9,10-диметокси-13-(7-нитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-4-ил)-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксало[4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохинолин-8-ил)этан-1-он **202a**.



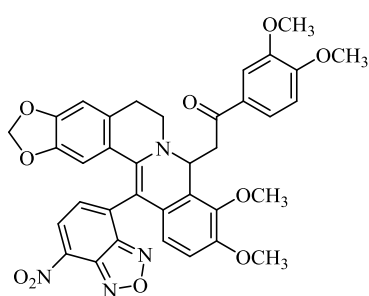
Выход 490 мг (78%), темно-зеленые с синим оттенком, игольчатые кристаллы, Т. разл. 121–124°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.87–2.98 (1H, м, 5- CH_2); 3.04–3.12 (1H, м, 6- CH_2); 3.44–3.59 (3H, м, 5- CH_2 , $\text{CH}_2\text{C(O)}$); 3.64–3.73 (1H, м, 6- CH_2); 3.85 (3H, с, 10- OCH_3); 3.98 (3H, с, 9- OCH_3); 5.62–5.67 (1H, дд, $J = 7.67$, 3.72, H-8); 5.76–5.79 (2H, м, OCH_2O); 6.16 (1H, с, H-1); 6.41–6.43 (1H, д, $J = 8.70$, H-11); 6.47–6.63 (3H, м, H-4, Ar); 6.68–6.72 (1H, д, $J = 8.62$, H-12); 7.18–7.26 (2H, м, H-4', Ar); 7.58–7.62 (1H, м, Ar); 8.44–8.47 (1H, д, $J = 7.78$, H-5'). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 30.72; 42.89; 49.29; 56.09; 60.89; 101.17; 103.77; 107.90; 108.68; 111.90; 115.80; 117.03; 117.75; 118.24; 120.35; 124.80; 125.04; 127.28; 128.37; 129.07; 131.26; 131.83; 132.57; 134.50; 139.86; 143.40; 145.44; 148.00; 150.56; 150.75; 151.49; 200.33. Найдено, m/z : 634,1861 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{34}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_8^+$. Вычислено, m/z : 634,1860.

1-(4-хлорфенил)-2-(9,10-диметокси-13-(7-нитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-4-ил)-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксало[4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохинолин-8-ил)этан-1-он **193`a**.



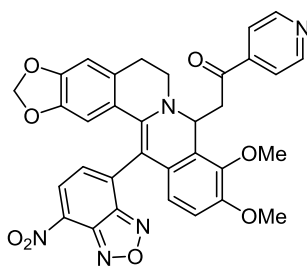
Выход 404 мг (62%), темно-зеленые игольчатые кристаллы, Т. разл. 122–123°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 3.13–3.20 (2H, м, 5- CH_2); 3.43–3.52 (3H, м, 6- CH_2 , $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$); 3.66–3.79 (7H, м, 10- OCH_3 , 6- CH_2 , 9- OCH_3); 5.46 (1H, м, H-8); 5.78–5.83 (2H, д, $J = 12.26$, OCH_2O); 6.11 (1H, с, H-1); 6.49–6.52 (1H, д, $J = 9.19$, H-11); 6.76–6.80 (2H, к, $J = 8.57, 4.57$, Ar); 7.38–7.42 (3H, д, $J = 8.68$, H-12, Ar); 7.79–7.82 (1H, д, $J = 7.66$, H-4'); 8.55–8.58 (1H, д, $J = 7.66$, H-5'). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 29.96; 49.09; 56.43; 60.83; 104.83; 108.31; 108.61; 112.73; 119.00; 124.69; 127.36; 129.12; 130.54; 132.94; 133.11; 135.69; 138.03; 138.58; 143.25; 144.18; 145.48; 148.12; 150.76; 151.48; 197.30. Найдено, m/z : 653,1358 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{ClN}_4\text{O}_8^+$. Вычислено, m/z : 653,1361.

2-(9,10-диметокси-13-(7-нитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-4-ил)-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксало[4,5- g]изохинолино[3,2- a]изохинолин-8-ил)-1-(3,4-диметоксифенил)этан-1-он **201`а**.



Выход 487 мг (72%), зеленые игольчатые кристаллы, Т. разл. 143–144°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 2.76 (2H, уш.с., 5- CH_2); 3.00–3.07 (1H, м, 5- CH_2); 3.44–3.57 (2H, м, 6- CH_2 , $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$); 3.66 (3H, с, 3- OCH_3); 3.74 (3H, с, 4- OCH_3); 3.76 (3H, с, 10- OCH_3); 3.78–3.81 (1H, м, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$); 3.83 (3H, с, 9- OCH_3); 5.48–5.53 (1H, д, $J = 11.27$, H-8); 5.80–5.83 (2H, д, $J = 7.69$, OCH_2O); 6.17 (1H, с, H-1); 6.56–6.60 (1H, д, $J = 8.57$, H-11); 6.79 (1H, с, Ar); 6.80–6.85 (2H, дд, $J = 8.69, 3.64$, Ar); 7.26 (1H, с, H-4); 7.34–7.37 (1H, д, $J = 8.03$, H-5'); 7.43–7.48 (1H, д, $J = 8.46$, H-12); 8.51–8.54 (1H, д, $J = 8.06$, H-4'). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 25.94; 26.80; 29.85; 49.30; 56.68; 60.91; 65.39; 101.71; 105.12; 108.34; 108.67; 110.62; 111.13; 112.67; 119.16; 123.63; 124.69; 125.26; 127.46; 130.01; 133.02; 133.10; 137.85; 137.91; 143.27; 144.28; 145.54; 148.35; 148.92; 150.80; 151.33; 153.62; 196.51. Найдено, m/z : 679,1966 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{36}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_{10}^+$. Вычислено, m/z : 679,1962.

2-(9,10-диметокси-13-(7-нитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-4-ил)-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксало[4,5- g]изохинолино[3,2- a]изохинолин-8-ил)-1-(пиридин-4-ил)этан-1-он **203а**.

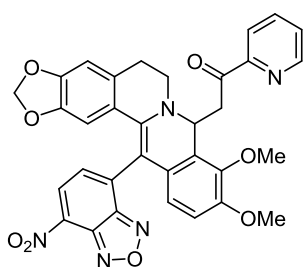


Выход 410 мг (66%), темно-зеленые игольчатые кристаллы,

Т. разл. 127–128°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 2.77–2.82 (1H, м, 5- CH_2); 3.28–3.70 (3H, м, 6- CH_2 , $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$); 3.28–3.78 (5H, м, 6- CH_2 , 5- CH_2 , 10- OCH_3); 3.82 (3H, с, 9- OCH_3); 5.51–5.67 (1H, м, H-8); 6.06 (2H, с, OCH_2O); 6.58 (1H, с, H-1);

6.61–6.62 (1H, д, $J = 7.23$, H-11); 7.11–7.15 (3H, м, H-12, H-4); 7.62–7.63 (1H, д, $J = 7.67$, H-4'); 8.11–8.14 (2H, д, $J = 7.47$, o-Ar); 8.17–8.19 (1H, д, $J = 7.71$, H-5'); 8.27–8.30 (2H, д, $J = 7.47$, m-Ar). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 26.32; 44.03; 49.97; 54.89; 56.04; 60.43; 101.40; 107.36; 109.98; 110.44; 112.74; 123.57; 123.86; 124.20; 126.14; 126.61; 128.61; 129.09; 130.50; 130.64; 132.32; 135.60; 136.29; 139.33; 140.73; 143.55; 146.89; 147.67; 147.88; 148.65; 150.55; 196.03. Найдено, m/z : 620,1701 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_8^+$. Вычислено, m/z : 620,1703.

2-(9,10-диметокси-13-(7-нитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-4-ил)-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксало[4,5- g]изохинолино[3,2- a]изохинолин-8-ил)-1-(пиридин-2-ил)этан-1-он **204a**.



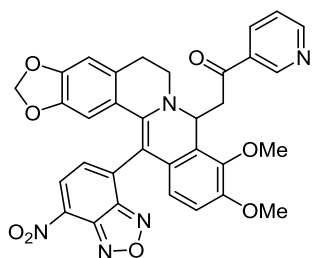
Выход 465 мг (75%), темно-зеленые игольчатые кристаллы,

Т. разл. 131–134°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 2.77–2.89 (2H, м, 5- CH_2); 3.51–3.64 (4H, м, 6- CH_2 , $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})$); 3.73 (3H, с, 10- OCH_3); 3.75 (3H, с, 9- OCH_3); 5.53–5.64 (1H, м, H-8); 5.82 (2H, с, OCH_2O); 5.94 (1H, с, H-1); 6.53–6.62 (1H, д, $J = 8.55$,

H-11); 6.90–6.99 (2H, м, H-12, H-4); 7.29–7.38 (1H, уш.д, $J = 7.26$, H-4'); 7.44–7.54 (1H, м, H-2(Ar)); 7.83–7.95 (2H, м, H-3(Ar); H-4(Ar)); 8.37–8.42 (1H, м, H-5(Ar)); 8.50–8.59 (1H, уш.д, $J = 7.33$, H-5'). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д.: 29.28; 42.78; 46.99; 54.68; 56.01; 60.42; 101.39; 107.38; 109.98; 110.44; 112.63; 122.95; 123.62; 124.44; 125.05; 126.09; 126.65; 128.63; 130.55; 132.27; 135.56; 136.27; 137.85; 139.37; 144.26; 146.89; 147.87; 149.13; 150.78; 153.71; 192.84. Найдено, m/z : 620,1704 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{33}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_8^+$. Вычислено, m/z : 620,1703.

2-(9,10-диметокси-13-(7-нитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-4-ил)-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксало[4,5- g]изохинолино[3,2- a]изохинолин-8-ил)-1-(пиридин-3-ил)этан-1-он **203a**.

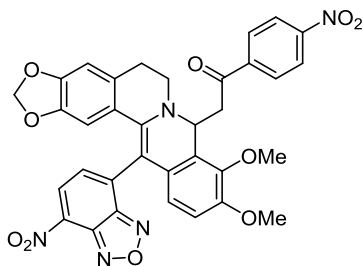
Выход 365 мг (59%), темно-зеленые игольчатые кристаллы, Т. разл. 98–101°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 2.52–2.60 (1H, м, 5- CH_2); 3.10–3.19 (1H, дд,



$J = 15.02, 7.57, 6\text{-CH}_2$); 3.38–3.62 (2H, м, 5-CH₂, 6-CH₂); 3.80 (3H, с, 10-OCH₃); 3.82–3.83 (2H, м, CH₂C(O)); 3.88 (3H, с, 9-OCH₃); 5.42–5.47 (1H, дд, $J = 7.62, 4.46$, H-8); 5.76–5.78 (2H, дд, $J = 5.84, 1.05$, OCH₂O); 5.96–6.00 (1H, д, $J = 10.75$, H-11); 6.32 (1H, с, H-1); 6.50–6.54 (1H, д, $J = 8.42$, о-Ar); 6.72–6.86 (3H, м, m-Ar, H-4, H-12); 7.30–7.45 (3H, м, p-Ar, о'-Ar, H-4'); 8.44–8.47 (1H, д, $J = 7.92$, H-5').

Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆), δ , м. д.: 29.90; 30.07; 46.17; 49.00; 54.60; 60.26; 100.82; 101.60; 104.49; 107.70; 108.53; 108.65; 111.87; 118.37; 118.97; 124.80; 124.96; 127.18; 128.34; 128.93; 130.37; 132.19; 133.18; 138.49; 143.19; 144.07; 145.64; 148.32; 150.76; 151.49; 151.93; 206.67. Найдено, m/z : 620,1699 [M+H]⁺. C₃₃H₂₆N₅O₈⁺. Вычислено, m/z : 620,1703.

2-(9,10-диметокси-13-(7-нитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-4-ил)-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксало[4,5-*g*]изохинолино[3,2-*a*]изохинолин-8-ил)-1-(4-нитрофенил)этан-1-он **197a**.

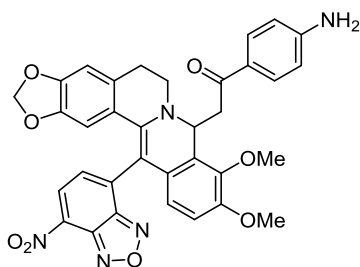


Выход 425 мг (65%), темно-зеленые игольчатые кристаллы, Т. разл. 131–132°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ , м. д. (J , Гц): 2.82–2.93 (1H, м, 5-CH₂); 3.17–3.32 (2H, м, CH₂C(O)); 3.59–3.71 (2H, м, 5-CH₂, 6-CH₂); 3.79 (4H, уш.с., 6-CH₂, 10-OCH₃); 3.83 (3H, с, 9-OCH₃); 5.13–5.26 (1H, м, H-8);

6.16 (2H, с, OCH₂O); 6.61 (1H, с, H-1); 6.86–6.88 (1H, д, $J = 7.26$, H-11); 7.11–7.13 (1H, д, $J = 7.31$, H-12); 7.21 (1H, с, H-4); 7.61–7.64 (2H, д, $J = 9.75$, о-Ar); 7.82–7.84 (1H, д, $J = 8.79$, H-4'); 8.17–8.19 (1H, д, $J = 8.73$, H-5'); 8.78–8.80 (2H, д, $J = 9.71$, m-Ar). Спектр ЯМР ¹³C (DMSO-*d*₆), δ , м. д.: 29.31; 42.91; 47.02; 54.80; 56.01; 60.42; 101.40; 107.36; 109.98; 110.44; 112.54; 121.25; 123.65; 124.65; 126.12; 126.66; 128.61; 130.04; 130.64; 133.34; 135.60; 136.26; 139.26; 141.76; 144.31; 146.89; 147.67; 147.88; 149.46; 150.75; 196.39. Найдено, m/z : 664,1606 [M+H]⁺. C₃₄H₂₆N₅O₁₀⁺. Вычислено, m/z : 664,1601.

1-(4-аминофенил)-2-(9,10-диметокси-13-(7-нитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-4-ил)-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксало[4,5-*g*]изохинолино[3,2-*a*]изохинолин-8-ил)этан-1-он **83a**.

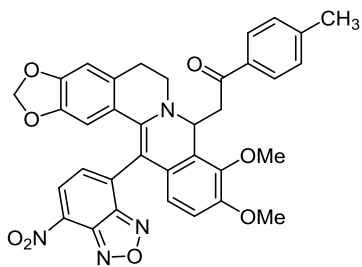
Выход 545 мг (87%), сине-зеленые игольчатые кристаллы, Т. разл. 126–128°C. Спектр ЯМР ¹H (DMSO-*d*₆), δ , м. д. (J , Гц): 2.75–2.85 (2H, 5-CH₂); 3.45–3.59 (4H, м, CH₂C(O); 6-CH₂); 3.79 (3H, с, 10-OCH₃); 3.84, (3H, с, 9-OCH₃); 5.51–5.59 (1H, уш.д, $J =$



19.73, H-8); 5.86–5.89 (2H, д, $J = 7.83$, OCH₂O); 6.08 (2H, уш.с., NH₂); 6.41–6.44 (3H, м, m-Ar, H-1); 6.76–6.79, (1H, д, $J = 8.01$, H-11); 6.83 (1H, с, H-4); 6.87–6.91 (1H, д, $J = 8.09$, H-12); 7.37–7.41 (1H, д, $J = 8.25$, H-4`); 7.53–7.57 (2H, д,  $J = 8.35$ , o-Ar); 8.46–8.49 (1H, д,  $J = 8.16$ , H-5`)). Спектр ЯМР

¹³C (DMSO-*d*₆), δ , м. д.: 29.56; 49.50; 56.47; 57.01; 60.90; 101.87; 105.80; 108.49; 108.85; 112.92; 119.51; 124.30; 124.74; 126.04; 127.38; 131.22; 132.95; 133.55; 137.35; 143.29; 144.48; 145.84; 148.94; 150.85; 151.04; 154.35; 194.94. Найдено, m/z : 634,1864 [M+H]⁺. C₃₄H₂₈N₅O₈⁺. Вычислено, m/z : 634,1860.

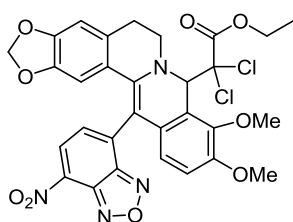
2-(9,10-диметокси-13-(7-нитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-4-ил)-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксало[4,5-*g*]изохинолино[3,2-*a*]изохинолин-8-ил)-1-(*p*-толил)этан-1-он **201a**.



Выход 370 мг (59%), темно-зеленые игольчатые кристаллы, Т. разл. 118–120°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 2.36 (3H, с, CH₃); 2.69–2.81 (1H, м, 5-CH₂); 3.01–3.09 (1H, м, 6-CH₂); 3.51–3.54 (2, м, 5-CH₂, 6-CH₂); 3.68–3.81 (2H, м, CH₂C(O)); 3.82 (3H, с, 10-OCH₃); 3.94 (3H, с, 9-OCH₃);

5.66–5.73 (1H, м, H-8); 5.77 (2H, с, OCH₂O); 6.10 (1H, с, H-1); 6.45–6.48 (1H, д, $J = 8.62$, H-11); 6.56 (1H, с, H-4); 6.69–6.72 (1H, д, $J = 8.82$, H-12); 7.13–7.16 (2H, д, $J = 8.05$, m-Ar); 7.26–7.30 (1H, д, $J = 7.57$, H-4`); 7.75–7.78 (2H, д,  $J = 8.13$ , o-Ar); 8.43–8.46 (1H, д,  $J = 7.66$ , H-5`)). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м. д.: 21.65; 30.63; 42.04; 49.49; 55.55; 56.08; 60.94; 101.00; 101.24; 101.24; 103.81; 107.98; 108.59; 111.90; 117.85; 124.76; 124.91; 125.28; 127.21; 128.55; 128.58; 129.29; 131.43; 132.73; 132.91; 134.36; 139.67; 143.32; 144.19; 145.52; 148.18; 150.77; 151.49; 197.99. Найдено, m/z : 633,1910 [M+H]⁺. C₃₅H₂₉N₄O₈⁺. Вычислено, m/z : 633,1907.

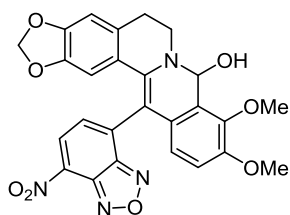
этил 2,2-дихлоро-2-(1-(9,10-диметокси-13-(7-нитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-4-ил)-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксало[4,5-*g*]изохинолино[3,2-*a*]изохинолин-8-ил))ацетат **206`a**.



Выход 190 мг (29%), синие игольчатые кристаллы, Т. разл. 98–101°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м. д. (J , Гц): 1.19–1.26 (3H, т, $J = 6.99$, CH₂CH₃); 2.74–2.78 (1H, м, 5-CH₂); 3.06–3.14 (2H, м, 5-CH₂, 6-CH₂); 3.45–3.53 (2H, к, $J = 7.04$, CH₂CH₃); 3.74 (3H, с,

10-OCH₃); 3.79 (1H, м, 6-CH₂); 3.82 (3H, с, 9-OCH₃); 5.72–5.77 (2H, дд, $J = 12.71, 1.33$, OCH₂O); 5.79 (1H, с, H-8); 6.26–6.29 (1H, д, $J = 8.62$, H-11); 6.57 (1H, с, H-1); 6.70 (1H, с, H-4); 6.73–6.77 (1H, д, $J = 8.72$, H-11); 7.68–7.71 (1H, м, H-5'); 8.52 (1H, д, $J = 7.59$, H-4'). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 30.87; 49.70; 55.94; 60.76; 65.90; 101.30; 104.82; 107.95; 108.36; 112.77; 118.98; 122.28; 124.11; 127.18; 129.20; 131.12; 131.30; 131.84; 132.36; 135.91; 138.87; 142.77; 143.33; 144.17; 145.46; 148.04; 150.34; 151.38; 151.84. Найдено, m/z : 655,0920 [M+H]⁺. C₃₀H₂₅Cl₂N₄O₉⁺. Вычислено, m/z : 655,0920.

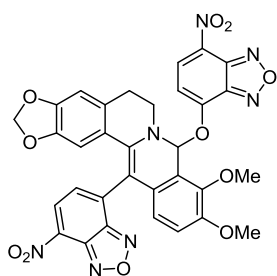
9,10-диметокси-13-(7-нитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-4-ил)-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксало[4,5-*g*]изохинолино[3,2-*a*]изохинолин-8-ол **217**.



В раствор 1.1 ммоль 8-N-дигидроберберина в 15 мл сухого ДМФА медленно при перемешивании добавляют раствор (10мл), содержащий 1 ммоль хлорнитробензофуразана перемешивают 40 мин. Далее в раствор добавляется 30 мл CCl₄ и 100 мл H₂O. Органический слой отделяется, промывается водой и высушивается. Продукт перекристаллизовывают из метанола.

Выход 245 мг (48%), темно-синие игольчатые кристаллы, Т. разл. 98-101°C. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J , Гц): 2.41–2.52 (1H, м, 5-CH₂); 2.67–2.79 (1H, м, 6-CH₂); 3.12–3.24 (1H, м, 5-CH₂); 3.40–3.53 (2H, м, OH, 6-CH₂); 3.78–3.87 (6H, м, 10-OCH₃, 9-OCH₃); 5.38–5.46 (1H, м, H-8); 5.75 (2H, уш.с., OCH₂O); 6.12 (1H, с, H-1); 6.39–6.68 (3H, м, H-4, H-11, H-12); 7.30–7.38 (1H, м, H-4'); 8.39–8.46 (1H, м, H-5'). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 30.55; 47.10; 49.52; 55.98; 60.91; 94.79; 101.33; 103.91; 107.86; 108.49; 111.80; 117.93; 124.55; 127.06; 131.43; 131.64; 132.74; 139.22; 139.40; 143.10; 143.58; 145.61; 148.39; 150.69; 151.33; 207.58. Найдено, m/z : 517,1279 [M+H]⁺. C₂₆H₂₁N₄O₈⁺. Вычислено, m/z : 517,1281

9,10-диметокси-13-(7-нитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-4-ил)-8-((7-нитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-4-ил)окси)-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксало[4,5-*g*]изохинолино[3,2-*a*]изохинолин **218**.



В раствор 1.1 ммоль 8-N-дигидроберберина в 15 мл сухого ДМФА медленно при перемешивании добавляют раствор, содержащий 2,2 ммоль хлорнитробензофуразана в 10мл ДМФА, перемешивают 40 мин. Далее в раствор добавляется 30 мл CCl₄ и 100 мл H₂O. Органический слой отделяется, промывается водой и

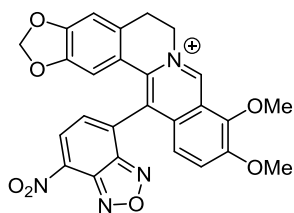
высушивается. Продукт перекристаллизовывают из метанола.

Выход 310 мг (47%), темно-синие игольчатые кристаллы, Т. разл. 98-101°C. Спектр ЯМР ^1H (CD_3CN), δ , м. д. (J , Гц): 2.71–2.80 (1H, м, 5- CH_2); 2.88–3.03 (2H, м, 5- CH_2 , 6- CH_2); 3.62 (3H, с, 10- OCH_3); 3.73–3.77 (4H, м, 6- CH_2 , 9- OCH_3); 5.68 (2H, с, OCH_2O); 6.07 (1H, с, H-8); 6.48–6.50 (1H, д, $J = 8.65$, H-11); 6.61 (1H, с, H-1); 6.67 (1H, с, H-4); 6.81–6.84 (1H, д, $J = 8.72$, H-11); 7.60 (1H, уш.с., H-4'); 7.69–7.72 (1H, д, $J = 7.56$, H-4''); 8.48–8.50 (1H, д, $J = 7.54$, H-5'); 8.55–8.58 (1H, д, $J = 7.58$, H-5''). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3CN), δ , м. д.: 30.38; 48.89; 55.55; 56.35; 60.04; 101.42; 104.67; 107.45; 108.37; 112.75; 119.12; 122.85; 124.78; 127.36; 129.25; 132.06; 132.15; 132.64; 132.92; 134.80; 136.08; 136.73; 138.54; 139.09; 143.21; 143.82; 144.15; 145.23; 147.68; 150.34; 151.23; 151.87.

3.4. Окисление 13-замещенных восстановленных берберинов

В 10 мл ацетонитрила растворяют 1 ммоль соответствующего 8-производного-13-нитроарил берберина **187** или **188** добавляют 2 ммоль хлорида серебра. Окисление проводят при комнатной температуре и перемешивании в течение пяти часов до формирования серо-сизого осадка металлического серебра. Полученный осадок отфильтровывают, маточный раствор упаривают в токе воздуха при комнатной температуре. Сухой остаток помещают на хроматографическую колонку (2*20 см) и препаративно разделяют. В качестве сорбента используют силикагель, в качестве элюента – смесь хлористый метилен/этанол 10/1, собирают вторую фракцию оранжевого цвета с $R_f = 0.2$. Осадок перекристаллизовывают из 60% водного спирта.

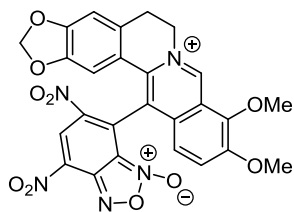
*9,10-диметокси-13-(7-нитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-4-ил)-5,6-дигидро-[1,3]диоксало[4,5- g]изохинолино[3,2- a]изохинолин-7-иум хлорид **189a**.*



Выход 425 мг (85%), оранжевые игольчатые кристаллы, Т. разл. 93–94°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMSO}-d_6$), δ , м. д. 3.13 (2H, тд, $J = 7.1$, 1.0); 3.87 (6H, д, $J = 15.7$); 4.44 (2H, т, $J = 7.1$); 5.99 (2H, с); 6.86–6.81 (2H, м); 7.80–7.72 (2H, м); 7.87 (1H, д, $J = 7.5$); 8.47 (1H, д, $J = 7.5$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$) δ м. д. 148.8; 147.8; 146.5; 142.4; 139.3; 136.7;

136.1; 134.7; 133.0; 132.9; 132.1; 130.9; 129.5; 126.2; 121.8; 120.9; 118.6; 109.2; 108.2; 101.6; 61.6; 56.8; 56.2; 27.3. Найдено, m/z : 499.12 $[M]^+$. $C_{26}H_{19}N_4O_7$. Вычислено, m/z : 499.46.

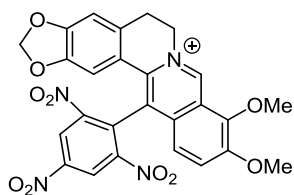
*Хлорид 7-(9,10-диметокси-5,6-дигидро-[1,3]диоксало[4,5-*g*]изохинолино[3,2-*a*]изохинолин-7-иум-13-ил)-4,6-*



динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол 1-оксида 189с.

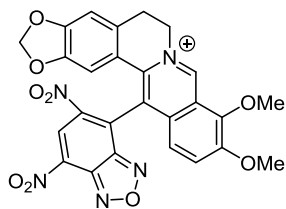
Выход 480 мг (86%), оранжевые игольчатые кристаллы, Т. разл. 86–87°C. Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6), δ , м. д. 3.08 (1H, тд, $J = 7.1, 1.0$); 3.83 (1H, s); 3.88 (1H, s); 4.43 (1H, т, $J = 7.1$); 5.99 (1H, s); 6.85–6.78 (1H, m); 7.77 (1H, д, $J = 7.8$); 9.60 (1H, с). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6) δ м. д. 148.9; 147.7; 147.1; 146.9; 146.3; 142.1; 139.4; 135.4; 134.9; 133.8; 132.3; 126.8; 126.2; 126.2; 121.6; 120.5; 118.2; 109.2; 108.4; 101.7; 61.5; 56.8; 56.2; 26.7. Найдено, m/z : 559,61 $[M]^+$. $C_{26}H_{18}N_5O_{10}^+$. Вычислено, m/z : 560,10.

*9,10-диметокси-13-(2,4,6-тринитрофенил)-5,6-дигидро-[1,3]диоксало[4,5-*g*]изохинолино[3,2-*a*]изохинолин-7-иум хлорид 189d.*



Выход 455 мг (84%), бледно-оранжевые игольчатые кристаллы, Т. разл. 95–96°C. Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6), δ , м. д. 3.13 (1H, тд, $J = 7.1, 1.0$); 3.88 (1H, s); 3.84 (1H, s); 4.43 (1H, т, $J = 7.1$); 5.98 (1H, s); 6.86–6.78 (1H, m); 7.82–7.75 (1H, m); 9.62 (1H, s). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6) δ м. д. 148.9; 147.8; 147.7; 146.9; 146.6; 144.5; 139.3; 135.7; 134.0; 132.3; 129.9; 126.3; 125.5; 121.4; 120.3; 118.2; 109.2; 108.0; 107.9; 101.7; 61.5; 56.8; 56.2; 27.1. Найдено, m/z : 547,11 $[M]^+$. $C_{26}H_{19}N_4O_{10}$. Вычислено, m/z : 547,46.

*13-(5,7-динитробензо[с][1,2,5]оксадиазол-4-ил)-9,10-диметокси-5,6-дигидро-[1,3]диоксало[4,5-*g*]изохинолино[3,2-*a*]изохинолин-7-иум хлорид 189b.*



Выход 430 мг (79%), бледно-оранжевые игольчатые кристаллы, Т. разл. 95–96°C. Спектр ЯМР 1H (DMSO- d_6), δ , м. д.: 3.21–3.26 (2H, м, 5- CH_2); 4.10 (3H, с, 10- OCH_3); 4.13 (3H, с, 9- OCH_3); 4.94–4.99 (2H, м, 6- CH_2); 6.21 (2H, с OCH_2O); 7.12 (1H, с, H-1); 7.83 (1H, с, H-4); 8.01–8.05 (1H, д, $J = 9.14$, H-11); 8.22–8.26 (1H, д, $J = 9.17$, H-12); 8.97 (1H, с, H-8); 10.16 (1H, с, H-4'). Спектр ЯМР ^{13}C (DMSO- d_6) δ м. д.: 27.89, 50.32, 56.22, 61.12, 94.02, 101.97, 107.66, 109.48, 111.01, 117.36, 120.98, 124.78, 129.59, 134.31,

142.87, 143.22, 146.66, 149.92, 152.08, 153.04, 169.06, 207.40. Найдено, m/z : 544,48 $[M]^+$.

$C_{26}H_{18}N_5O_9^+$. Вычислено, m/z : 544,10.

Заключение

1. Разработанная универсальная методика формирования новых С–С связей путем проведения нуклеофильной атаки берберинового остова по положению С–8 позволяет получать широкий круг 8–С–дигидроберберинов. В щелочных средах происходит не активация щелочами (депротонирование) нуклеофильных агентов (СН–кислот), а активация электрофильного реагента (берберина) при введении гидроксильной группы в положение С–8.

2. Показано, что реакция берберина с С–нуклеофилами в щелочных средах протекает постадийно, и важнейшую роль в ней играет наличие в берберине кристаллизационной воды, без которой реакция протекать не может.

3. Формирование новой С–N связи при взаимодействии берберина с N–нуклеофилами протекает через стадию депротонирования амидов в отсутствие воды, так как целевые 8–N–дигидроберберины неустойчивы в водных средах.

4. 8–С– и 8–N–производные берберина можно вводить в реакции с хлорнитроарилами с образованием стабильных дизамещенных некатионных структур – потенциальных мультимодальных лекарственных препаратов.

5. Перенос электронной плотности в 13–нитроарилдигидроберберинах на нитроарильный является важнейшим фактором стабилизации некатионных форм дигидроберберинов. Наличие внутримолекулярного переноса электронной плотности придает структуре уникальные физико–химические свойства и отчасти влияет на биологическую активность.

6. Меньшая полярность, внутримолекулярный перенос электронной плотности и непланарность структуры 13–нитроарилдигидроберберинов приводит к усилению противовирусной активности по сравнению с берберином.

Список сокращений и условных обозначений

ab initio/MP2 – метод расчета корреляционной энергии в рамках теории возмущения Меллера-Плессета второго порядка

Ac – ацетильная группа

Ar – арил

B3LYP – трехпараметризованный функционал Беке-Ли-Янга-Парра (англ. Becke, 3-parameter, Lee-Yang-Parr)

COSY – корреляционная спектроскопия ядерного магнитного резонанса (англ. correlation spectroscopy)

DFT – метод функционала плотности (англ. density functional theory)

DMSO, ДМСО – диметилсульфоксид

Eq. - эквивалент

Et – CH₂CH₃ группа

HMBC – гетероядерная многосвязная корреляционная спектроскопия

HRMS – Масс-спектроскопия высокого разрешения

i-Pr – изо-пропил

Me – CH₃ группа

NBS – *N*-бромсукцинимид

NOESY – ядерная магнитно-резонансная спектроскопия с эффектом Оверхаузера (англ. nuclear Overhauser effect spectroscopy)

pK_a – показатель константы кислотности

Pr – пропил

t – трет-бутил

д. – дублет

д.д. – дублет дублетов

д.д.д. – дублет дублетов дублетов

д.т. – дублет триплетов

ДМФА – *N,N*-Диметилформамид

к. – квартет

м. – мультиплет

м. д., ppm – миллионные доли

с. – синглет

т. – триплет

уш.д. – уширенный дублет

уш.с. – уширенный синглет

ЯМР-спектроскопия – спектроскопия ядерного магнитного резонанса

Список литературы

1. Singh, S. Plant isoquinoline alkaloids: Advances in the chemistry and biology of berberine / S. Singh, N. Pathak, E. Fatima, A.S. Negi // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2021. – Vol. 226. – С. 113839.
2. Pustovidko, A.V. Derivatives of the cationic plant alkaloids berberine and palmatine amplify protonophorous activity of fatty acids in model membranes and mitochondria / A.V. Pustovidko, T.I. Rokitskaya, I.I. Severina, R.A. Simonyan, et al. // *Mitochondrion*. – 2013. – Vol. 13. – №. 5. – С. 520-525.
3. Cheng, Y. Mitochondria-targeting nanomedicine self-assembled from GSH-responsive paclitaxel-ss-berberine conjugate for synergetic cancer treatment with enhanced cytotoxicity / Y. Cheng, Y. Ji // *Journal of Controlled Release*. – 2020. – Vol. 318. – С. 38-49.
4. Нечепуренко, И.В. Берберин: химия и биологическая активность / И.В. Нечепуренко, Н.Ф. Салахутдинов, Г.А. Толстиков // *Химия в интересах устойчивого развития*. – 2010. – Vol. 18. – № 1. – С. 1-23.
5. Grycová, L. Quaternary protoberberine alkaloids / L. Grycová, J. Dostál, R. Marek // *Phytochemistry*. – 2007. – Vol. 68 – №. 2. – С. 150–175.
6. Imanshahidi, M. Pharmacological and therapeutic effects of *Berberis vulgaris* and its active constituent, berberine / M. Imanshahidi, H. Hosseinzadeh // *Phytother Res*. – 2008. – Vol. 22. – №. 8. – С. 999-1012.
7. Salminen, K.A. Time-dependent inhibition of CYP2C19 by isoquinoline alkaloids: in vitro and in silico analysis / K.A. Salminen, M. Rahnasto-Rilla, R. Väänänen, P. Imming, et al. // *Drug metabolism and disposition*. – 2015. – Vol. 43. – №. 12. – С. 1891-1904.
8. Семенов, А.А. Очерк химии природных соединений / Новосибирск: наука. Сибирская издательская фирма РАН, 2000. – С. 498-501.
9. Hanaoka M. Transformation reactions of protoberberine alkaloids // *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*. – Academic Press, 1988. – Vol. 33. – С. 141-230.
10. Möhrle, H. Die Struktur des „Berberinoxims“ □ nach Gadamer / H. Möhrle, M. Biegholdt // *Archiv der Pharmazie*. – 1982. – Vol. 315. – №. 11. – С. 919-925.

11. Kondo, Y. Organic and Biological Aspects of Berberine Alkaloids // *Heterocycles*. — 1976. — Vol. 4. — №. 1. — С. 197–219.
12. Hwang, B.Y. Antimicrobial constituents from goldenseal (the Rhizomes of *Hydrastis canadensis*) against selected oral pathogens / B.Y. Hwang, S.K. Roberts, L.R. Chadwick, C.D. Wu, et al. // *Planta Med.* — 2003. — Vol. 69. — №. 07. — С. 623-627.
13. Chae, S.H. Growth-inhibiting effects of *Coptis japonica* root-derived isoquinoline alkaloids on human intestinal bacteria / S.H. Chae, I.H. Jeong, D.H. Choi, J.W. Oh, et al. // *J. Agric. Food Chem.* — 1999. — Vol. 47. — №. 3. — С. 934-938.
14. Pepeljnjak, S. The antimicrobic effect of berberine and tinctura berberidis / S. Pepeljnjak, J. Petricic // *Pharmazie*. — 1992. — Vol. 47. — №. 4. — С. 307-308.
15. Kong, W. Berberine is a novel cholesterol-lowering drug working through a unique mechanism distinct from statins / W. Kong, J. Wei, P. Abidiv, M. Lin, et al. // *Nat. Med.* — 2004. — Vol. 10. — №. 12. — С. 1344-1351.
16. Минаева В. Г. Лекарственные растения Сибири / Минаева В.Г // Новосибирск: Наука. Сиб. Отделение, 1991. — С. 282.
17. Yin, J. Traditional chinese medicine in treatment of metabolic syndrome / J. Yin, H. Zhang, J. Ye // *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. — 2008. — Vol. 8. — №. 2. — С. 99-111.
18. Hui, H. Hypoglycemic herbs and their action mechanisms / H. Hui, G. Tang, V. Liang, W. Go // *Chin Med.* — 2009. — Vol. 4. — №. 1. — С. 1-11.
19. Yin, J. Efficacy of berberine in patients with type 2 diabetes mellitus / J. Yin, H. Xing, J. Ye // *Metabolism*. — 2008. — Vol. 57. — №. 5. — С. 712-717.
20. Yang, J. Berberine improves insulin sensitivity by inhibiting fat store and adjusting adipokines profile in human preadipocytes and metabolic syndrome patients \ J. Yang, J. Yin, H. Gao, L. Xu, et al. // *Evid Based Complement Alternat Med.* — 2012. — С. 9.
21. Xia, X. Berberine improves glucose metabolism in diabetic rats by inhibition of hepatic gluconeogenesis / X. Xia, Ji. Yan, Yu. Shen, K. Tang, et al. // *PLoS one*. — 2011. — Vol. 6. — №. 2. — С. e16556.
22. Liu, Y. Update on Berberine in Nonalcoholic Fatty Liver Disease / Y. Liu, L. Zhang, H. Song, G. Ji // *Evid Based Complement Alternat Med.* — 2013. — С. 308134.

23. Bagade, A. Cardiovascular effects of berberine: a review of the literature / A. Bagade, V. Tumbigeremutt, G. Pallavi // *Journal of restorative medicine*. – 2017. – Vol. 6. – №. 1. – С. 37-45.
24. Cordell, G.A. The potential of alkaloids in drug discovery / G.A. Cordell, M.L. Quinn-Beattle, N.R. Farnsworth // *Phytother Res*. – 2001. – Vol. 15. – №. 3. – С. 183-205.
25. Barnham, K.J. Neurodegenerative diseases and oxidative stress \ K.J. Barnham, C.L. Masters, A.I. Bush // *Nat. Rev. Drug. Discov*. – 2004. – Vol. 3. – №. 3. – С. 205-214.
26. Jomova, K. Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders / K. Jomova, D. Vondrakova, M. Lawson, M. Valko // *Mol. Cell Biochem*. – 2010. – Vol. 345. – №. 1. – С. 91-104.
27. Markesbery, W.R. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease / W.R. Markesbery // *Free Radic. Biol. Med*. – 1997. – Vol. 23. – №. 1. – С. 134-147.
28. Agostinho, P. Neuroinflammation, oxidative stress and the pathogenesis of Alzheimer's disease / P. Agostinho, R.A. Cunha, C. Oliveira // *Curr. Pharm. Des*. – 2010. – Vol. 16. – №. 25. – С. 2766-2778.
29. Butterfield, D.A. Roles of amyloid beta-peptide-associated oxidative stress and brain protein modifications in the pathogenesis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment / D.A. Butterfield, T. Reed, S.F. Newman, R. Sultana // *Free Radic. Biol. Med*. – 2007. – Vol. 43. – №. 5. – С. 658-677.
30. Погоцкая, Г.Н. Новый экстрагент для извлечения алкалоидов барбариса обыкновенного / Г.Н. Погоцкая, Г.Н. Бузук, О.Р. Диковицкая // *Бюллетень Брянского отделения РБО*. – 2013. – №. 2 (2). – С. 113-119.
31. Кароматов, И.Д. Лекарственное растение – барбарис / И.Д. Кароматов, Д.Р. Рахматова // *Биология и интегративная медицина*. – 2019. – №. 1 (29). – С. 197-220.
32. Basha, S.A. Effect of berberine and (+/-)-bicuculline isolated from *Corydalis chaerophylla* on spore germination of some fungi / S.A. Basha, R.K. Mishra, R.N. Jha, V.B. Pandey, et al. // *Folia Microbiol (Praha)*. – 2002. – Vol. 47. – №. 2. – С. 161-165.
33. Jung, H.A. Anti-Alzheimer and antioxidant activities of *Coptidis Rhizoma* alkaloids / H.A. Jung, B.S. Min, T. Yokozawa, J.H. Lee, et al. // *Biol. Pharm. Bull*. – 2009. – Vol. 32. – №. 8. – С. 1433-1438.

34. Racková, L. Antiradical and antioxidant activities of alkaloids isolated from *Mahonia aquifolium*. Structural aspects / L. Racková, M. Májeková, D. Kost'álová, M. Stefek // *Bioorg. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 12. – №. 17. – C. 4709-4715.
35. Yokozawa, T. Protective role of *Coptidis Rhizoma* alkaloids against peroxynitrite-induced damage to renal tubular epithelial cells / T. Yokozawa, A. Satoh, E.J. Cho, Y. Kashiwada, et al. // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 57. – №. 3. – C. 367-374.
36. Yokozawa, T. *Coptidis Rhizoma*: Protective effects against peroxynitrite-induced oxidative damage and elucidation of its active components / T. Yokozawa, A. Ishida, Y. Kashiwada, E.J. Cho, et al. // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 56. – №. 4. – C. 547-556.
37. Sarna, L.K. Berberine inhibits NADPH oxidase mediated superoxide anion production in macrophages / L.K. Sarna, N. Wu, S.Y. Hwang, Y.L. Siow, et al. // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 88. – №. 3. – C. 369-378.
38. Hsieh, Y.S. Protective effects of berberine against low-density lipoprotein (LDL) oxidation and oxidized LDL-induced cytotoxicity on endothelial cells / Y.S. Hsieh, W.H. Kuo, T.W. Lin, H.R. Chang, et al. // *J. Agric. Food Chem.* – 2007. – Vol. 55. – №. 25. – C. 10437-10445.
39. Patil, T. Antimicrobial Profile of Antidiabetic Drug: Berberine / S. Patil, S. Patil, A. Patil // *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research.* – 2015. – Vol. 7. – №. 1. – C. 45-50.
40. Zha, W. Berberine Inhibits HIV Protease Inhibitor-Induced Inflammatory Response by Modulating ER Stress Signaling Pathways in Murine Macrophages / W. Zha, G. Liang, Ji. Xiao, E.J. Studer, et al. // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5. – №. 2. – C. e9069.
41. Mahata, S. Berberine modulates AP-1 activity to suppress HPV transcription and downstream signaling to induce growth arrest and apoptosis in cervical cancer cells / S. Mahata, A.C. Bharti, Sh. Shukla, Ab. Tyagi, et al. // *Mol Cancer.* – 2011. – Vol. 10. – №. 1. – C. 1-14.
42. Chin, L-W. Anti-herpes simplex virus effects of berberine from *Coptidis rhizoma*, a major component of a Chinese herbal medicine, *Ching-Wei-San* / Y-W. Cheng, S-S. Lin, Y-Y. Lai // *Archives of Virology.* – 2010. – Vol. 155. – №. 12. – C. 1933-1941.
43. Kobayashi, Y. Inhibitors of DNA topoisomerase I and II isolated from the *Coptis* rhizomes / Y. Kobayashi, Y. Yamashita, N. Fujii, K. Takaboshi, et al. // *Planta Med.* – 1995. – Vol. 61. – №. 05. – C. 414-418.

44. Chen, W.H. Synthesis of lined berberine dimers and their remarkably enhanced DNA-binding affinities / W.H. Chen, J.Y. Pang, Y. Qin, Q. Peng, et al. // *Bioorg Med Chem Lett.* – 2005. – Vol. 15. – №. 10. – C. 2689-2692.
45. Krishnan, P. The 9-position in berberine analogs is an important determinant of DNA topoisomerase II inhibition / P. Krishnan, K. Bastow // *Anti-Cancer Drug Des.* – 2000. – Vol. 15. – №. 4. – C. 255-264.
46. Pang, J.Y. Synthesis and DNA-binding affinities of monomodified berberines / J.Y. Pang, Y. Qin, W.H. Chen, G.A. Luo, et al. // *Bioorg Med Chem.* – 2005. – Vol. 13. – №. 20. – C. 5835-5840.
47. Mehta, N. Purinergic receptor P2X7: a novel target for anti-inflammatory therapy / N. Mehta, M. Kaur, M. Singh, S. Chand, et al. // *Bioorganic & medicinal chemistry.* – 2014. – Vol. 22. – №. 1. – C. 54-88.
48. Shirwaikar, A. In vitro antioxidant studies on the benzyl tetra isoquinoline alkaloid berberine / A. Shirwaikar, A. Shirwaikar, K. Rajendran, I.S. Punitha // *Biol. Pharm. Bull.* – 2006. – Vol. 29. – №. 9. – C. 1906-1910.
49. Scarpini, E. Treatment of Alzheimer's disease: Current status and new perspectives / E. Scarpini, P. Scheltens, H. Feldman // *Lancet Neurol.* – 2003. – Vol. 2. – №. 9. – C. 539-547.
50. Dkhil, M.A. Role of berberine in ameliorating *Schistosoma mansoni*-induced hepatic injury in mice // *Biol Res.* – 2014. – Vol. 47. – №. 1. – C. 1-7.
51. Tan, W. Berberine hydrochloride: anticancer activity and nanoparticulate delivery system / W. Tan, Yi. Li, Me. Chen, Y. Wang // *International Journal of Nanomedicine.* – 2011. – Vol. 6. – C. 1773.
52. Ren, J. Sequence and structural selectivity of nucleic acid binding ligands / J. Ren, J.B. Chaires // *Biochemistry.* – 1999. – Vol. 38. – №. 49. – C. 16067-16075.
53. Tan, W. Anti-cancer natural products isolated from chinese medicinal herbs / W. Tan, Ji. Lu, M. Huang, Yi. Li, M et al. // *Chinese medicine.* – 2011. – Vol. 6. – №. 1. – C. 1-15.
54. Xu, J. Anticancer effect of berberine based on experimental animal models of various cancers: a systematic review and meta-analysis / J. Xu, Y. Long, L. Ni, X. Yuan, et al. // *BMC Cancer.* – 2019. – Vol. 19. – №. 1. – C. 1-20.

55. Salminen, K.A. Inhibition of human drug metabolizing cytochrome P450 enzymes by plant isoquinoline alkaloids / K.A. Salminen, A. Meyer, L. Jerabkova, L.E. Korhonen, et al. // *Phytomedicine*. – 2011. – Vol. 18. – №. 6. – C. 533-538.
56. McCubrey, J.A. Effects of berberine, curcumin, resveratrol alone and in combination with chemotherapeutic drugs and signal transduction inhibitors on cancer cells – Power of nutraceuticals / J.A. McCubrey, S.L. Abrams, K. Lertpiriyapong, L. Cocco, et al. // *Advances in biological regulation*. – 2018. – Vol. 67. – C. 190-211.
57. Samosorn, S. Development of berberine-based derivatives as novel antimicrobial agents, PhD thesis, Department of Chemistry, University of Wollongong, 2005.
58. Anis, K.V. Role of Berberine as an Adjuvant Response Modifier During Tumour Therapy in Mice / K.V. Anis, G. Kuttan, R. Kuttan // *Pharm. Pharmacol. Commun.* – 1999. – Vol. 5. – №. 12. – C. 697-700.
59. Slaninova, I. Interaction of benzo[c]phenanthridine and protoberberine alkaloids with animal and yeast cells / I. Slaninova, E. Taborska, H. Bochorakova, J. Slanina // *Cell Biol. Toxicol.* – 2001. – Vol. 17. – №. 1. – C. 51-63.
60. Kettmann, V. In vitro cytotoxicity of berberine against HeLa and L1210 cancer cell lines / V. Kettmann, D. Kostalova, S. Jantova, M. Cernakova, et al. // *Pharmazie*. – 2004. – Vol. 59. – №. 7. – C. 548-551.
61. Colombo, M.L. Cytotoxicity evaluation of natural coptisine and synthesis of coptisine from berberine / M.L. Colombo, C. Bugatti, A. Mossa, N. Pescalli, et al. // *Farmaco*. – 2001. – Vol. 56. – №. 5-7. – C. 403-409.
62. Wright, C.W. In vitro antiplasmodial, antiamoebic, and cytotoxic activities of some monomeric isoquinoline alkaloids / C.W. Wright, S.J. Marshall, P.F. Russell, M.M. Anderson, et al. // *J. Nat. Prod.* – 2000. – Vol. 63. – №. 12. – C. 1638-1640.
63. Lyamzaev, K.G. Novel mitochondria-targeted antioxidants: plastoquinone conjugated with cationic plant alkaloids berberine and palmatine / K.G. Lyamzaev, A.V. Pustovidko, R.A. Simonyan, T.I. Rokitskaya, et al. // *Pharmaceutical research*. – 2011. – Vol. 28. – №. 11. – C. 2883-2895.
64. Shi, X. Anticancer effects of honokiol via mitochondrial dysfunction are strongly enhanced by the mitochondria-targeting carrier berberine / X. Shi, T. Zhang, H. Lou, Hu. Song, et al. // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2020. – Vol. 63. – №. 20. – C. 11786-11800.

65. Schmeller, T. Biochemical activities of berberine, palmatine and sanguinarine mediating chemical defence against microorganisms and herbivores / T. Schmeller, B. Latz-Bruning, M. Wink // *Phytochemistry*. – 1997. – Vol. 44. – №. 2. – C. 257-266.
66. Amin, A.H. Berberine sulfate: antimicrobial activity, bioassay, and mode of action / A.H. Amin, T.V. Subbaiah, K.M. Abbasi // *Can J Microbiol*. – 1969. – Vol. 15. – №. 9. – C. 1067-1076.
67. Lipinski C. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings / C.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy, P.J. Feeney // *Adv. Drug Deliv. Rev.* – 2001. – Vol. 46. – №. 3. – C. 3–26.
68. Lipinski, C.A. Lead-and drug-like compounds: the rule-of-five revolution // *Drug discovery today: Technologies*. – 2004. – Vol. 1. – №. 4. – C. 337-341.
69. Wang, J.T. Novel berberine-based derivatives with potent hypoglycemic activity / J.-T. Wang, J.-G. Peng, J.-Q. Zhang, Zh.-X. Wang, et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2019. – Vol. 29. – №. 23. – C. 126709.
70. Robinson, G.M. LXXXII. – Researches on pseudo-bases. Part II. Note on some berberine derivatives and remarks on the mechanism of the condensation reactions of pseudo-bases / G.M. Robinson, R. Robinson // *Journal of the Chemical Society, Transactions*. – 1917. – Vol. 111. – C. 958-969.
71. Dostál, J. Berberine and coptisine free bases / J. Dostal, S. Man , P. Seckarova, D. Hulova, et al. // *Journal of Molecular Structure*. – 2004. – Vol. 687. – №. 1-3. – C. 135-142.
72. Perkin, W.H. LXV. – A study of some derivatives of berberine closely allied to derivatives of cryptopine // *Journal of the Chemical Society, Transactions*. – 1918. – Vol. 113. – C. 722-765.
73. Haworth, R.D. CCXIX. – ψ -Berberine / R.D. Haworth, W.H. Perkin, J. Rankin // *Journal of the Chemical Society, Transactions*. – 1924. – Vol. 125. – C. 1686-1701.
74. Awe, W. The 9-allyldesoxyberberine and its behavior in reduction and oxidation processes. X. Report on berbine derivatives / W. Awe, H. Ketels // *Archiv der Pharmazie und Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft*. – 1954. – Vol. 287. – №. 9-10. – C. 574-582.
75. Awe, W. Über die Verwendung von amalgamiertem Zink zur Reduktion von Dehydro- berbiniumsalsen zu Berbin- Derivaten und über einige neue Derivate des Berbins

(III. Mitteil. über Derivate des Berbins) // Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series). – 1934. – Vol. 67. – №. 5. – C. 836-840.

76. Feist, K. Über einige Homologe des Berberins / K. Feist, W. Awe // Archiv der Pharmazie. – 1933. – Vol. 271. – №. 1. – C. 36-51.

77. Awe, W. Hydrierungen von C=C- Doppelbindungen in Berberin- und Anderen Isochinolin- Basen mit Natriumborant und Lithiumborant / W. Awe, H. Wichmann, R. Buerhop // Chemische Berichte. – 1957. – Vol. 90. – №. 9. – C. 1997-2003.

78. Man, S. Berberine and coptisine in liquid ammonia / S. Man, J. Dostal, M. Necas, Z. Zák, et al. // Heterocyclic Communications. – 2001. – Vol. 7. – №. 3. – C. 243-248.

79. Maier, L. Structural study of 8-azole derivatives of protoberberine alkaloids: experimental and quantum chemical approach / L. Maier, T. Solomek, M. Pipiška, Z. Kríz, et al. // Tetrahedron. – 2010. – Vol. 66. – №. 47. – C. 9277-9285.

80. Grycová, L. Covalent bonding of azoles to quaternary protoberberine alkaloids / L. Grycova, D. Hulova, L. Maier, S. Standara, et al. // Magnetic Resonance in Chemistry. – 2008. – Vol. 46. – №. 12. – C. 1127-1134.

81. Kadam, S.S. Understanding the NMR properties and conformational behavior of indole vs. azaindole group in protoberberines: NICS and NCS analysis / S.S. Kadam, J. Toušek, L. Maier, M. Pipiška, et al. // Journal of Molecular Structure. – 2012. – Vol. 1028. – C. 31-38.

82. Burov, O.N. Experimental and quantum-chemical study of nucleophilic substitution mechanism in berberine / O.N. Burov, M.E. Kletskii, N.S. Fedik, S.V. Kurbatov, et al. // Chemistry of Heterocyclic Compounds. – 2015. – Vol. 51. – №. 11. – C. 997-1007.

83. Srivastava, P.C. Potential cerebral perfusion agents. Synthesis and evaluation of berberine analogues / P.C. Srivastava, M.L. Tedjamulia, F.F. Knapp Jr // Journal of heterocyclic chemistry. – 1986. – Vol. 23. – №. 4. – C. 1167-1169.

84. Wang, Y. Synthesis and biological evaluation of 8-substituted berberine derivatives as novel anti-mycobacterial agents / Y. Wang, H. Fu, Yi. Li, Ji. Jiang, et al. // Acta Pharmaceutica Sinica B. – 2012. – Vol. 2. – №. 6. – C. 581-587.

85. Li, Y.H. Synthesis and structure– activity relationship of 8-substituted protoberberine derivatives as a novel class of antitubercular agents / Y.-H. Li, H.-G. Fu, F. Su, L.-M. Gao, et al. // Chemistry Central Journal. – 2013. – Vol. 7. – №. 1. – C. 1-8.

86. Cushman, M. A novel ring system arising from intramolecular oxidative cyclization of 8-(4-pentenyl) dihydroberberine / M. Cushman, D.A. Patrick, P.H. Toma, S.R. Byrm // *Tetrahedron letters*. – 1989. – Vol. 30. – №. 51. – C. 7161-7164.
87. Iwasa, K. Antimicrobial activity of 8-alkyl-and 8-phenyl-substituted berberines and their 12-bromo derivatives / K. Iwasa, D.-U. Lee, S.-I. Kang, W. Wiegrebe // *Journal of natural products*. – 1998. – Vol. 61. – №. 9. – C. 1150-1153.
88. Moniot, J.L. Chemistry of 8- chloroberberine / J.L. Moniot, T.M. Kravetz, H. Abd El Rahman, M. Shamma // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 1979. – Vol. 68. – №. 6. – C. 705-708.
89. Cheng, Z. 8,8-Dimethyldihydroberberine with improved bioavailability and oral efficacy on obese and diabetic mouse models / Z. Cheng, A.-F. Chen, F. Wu, L. Sheng, et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2010. – Vol. 18. – №. 16. – C. 5915-5924.
90. Jang, M.J. Selective inhibition of MAPKK Wis1 in the stress-activated MAPK cascade of *Schizosaccharomyces pombe* by novel berberine derivatives / M.J. Jang, M. Jwa, J.-H. Kim, K. Song // *Journal of Biological Chemistry*. – 2002. – Vol. 277. – №. 14. – C. 12388-12395.
91. Awe, W. The discovery of the stereo isomers 9-(2'-hydroxypropyl)-9-desoxyberberine and 9-(2'-hydroxypropyl)-16, 17-dihydro-9-desoxyberberine including a study on the reduction action of lithium aluminum hydride, lithium boron hydride and sodium boron hydride in various solvents / W. Awe, R. Buerhop // *Archiv der Pharmazie und Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft*. – 1961. – Vol. 294. – C. 178-190.
92. Kondo, Y. Reactions of Protoberberine-Type Alkaloids. IX. The Structure of a KMnO₄ Oxidation Product of Acetoneberberine.(I) / Y. Kondo, T. Takemoto // *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. – 1972. – Vol. 20. – №. 10. – C. 2134-2136.
93. Petlichnaya, L.I. Berberin and ketone condensation products absorption and their uv-spectra and ir-spectra / L.I. Petlichnaya, N.M. Turkevich, A.F. Mynka // *Ukrainskii khimicheskii zhurnal*. – 1981. – Vol. 47. – №. 8. – C. 864-867.
94. Marek, R. Palmatine and berberine isolation artifacts / R. Marek, P. Seckarova, D. Hulova, J. Marek, et al. // *Journal of natural products*. – 2003. – Vol. 66. – №. 4. – C. 481-486.

95. Zagrebaev, A.D. The synthesis and investigation of new electroneutral berberine derivatives / A.D. Zagrebaev, O.N. Burov, M.E. Kletskii, A.V. Lisovin, et al. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2022. – Vol. 58. – №. 1. – C. 45-57.
96. Li, X. Trifluoromethylation of dihydrocoptisines and the effect on structural stability and XBP1-activating activity / X. Li, H.-J. Zhang, Z.-H. Li, L.-Q. Wu, et al. // *Journal of Asian Natural Products Research*. – 2022. – Vol. 24. – №. 4. – C. 388-396.
97. Vennerstrom, J.L. Protoberberine alkaloids as antimalarials / J.L. Vennerstrom, D.L. Klayman // *Journal of medicinal chemistry*. – 1988. – Vol. 31. – №. 6. – C. 1084-1087.
98. Suau, R. The Polonovski–Potier Reaction of Berbine N-Oxides. Synthesis of 8-Hydroxymethyl and 8-Methylberbines / R. Suau, F. Nájera, R. Rico // *Tetrahedron*. – 2000. – Vol. 56. – №. 49. – C. 9713-9723.
99. Suau, R. Photochemical hydroxymethylation of protoberberine alkaloids. Total synthesis of (±)-solidaline / R. Suau, F. Nájera, R. Rico // *Tetrahedron letters*. – 1996. – Vol. 37. – №. 20. – C. 3575-3578.
100. Suau, R. Hydroxymethylation of protoberberine alkaloids by photoinduced SET. The total synthesis of (±)-solidaline / R. Suau, F. Nájera, R. Rico // *Tetrahedron*. – 1999. – Vol. 55. – №. 13. – C. 4019-4028.
101. Park, K.S. HWY-289, a novel semi-synthetic protoberberine derivative with multiple target sites in *Candida albicans* / Ka.-S. Park, K.-Ch. Kang, K.-Y. Kim, P.-Y. Jeong, et al. // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2001. – Vol. 47. – №. 5. – C. 513-519.
102. Park, K.D. Synthesis of 13-(substituted benzyl) berberine and berberrubine derivatives as antifungal agents / K.D. Park, J.H. Lee, S.H. Kim, T.H. Kang, et al. // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. – 2006. – Vol. 16. – №. 15. – C. 3913-3916.
103. Lee, G.E. Synthesis and structure–activity relationships of novel, substituted 5,6-dihydrodibenzo [a,g] quinolizinium P2X7 antagonists / G.E. Lee, H.-S. Lee, S.D. Lee, J.-H. Kim, et al. // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. – 2009. – Vol. 19. – №. 3. – C. 954-958.
104. Franceschin, M. Natural and synthetic G-quadruplex interactive berberine derivatives / M. Franceschin, L. Rossetti, A. D'Ambrosio, S. Schirripa, et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2006. – Vol. 16. – №. 6. – C. 1707-1711.
105. Liu, Y.X. Synthesis, structure–activity relationship and in vitro anti-mycobacterial evaluation of 13-n-octylberberine derivatives / Y.-X. Liu, Ch.-L. Xiao, Ya.-X.

Wang, Y.-H. Li, et al. // *European journal of medicinal chemistry*. – 2012. – Vol. 52. – C. 151-158.

106. Fu, S. Discovery of mitochondria-targeting berberine derivatives as the inhibitors of proliferation, invasion and migration against rat C6 and human U87 glioma cells / S. Fu, Y. Xie, J. Tuo, Ya. Wang, et al. // *MedChemComm*. – 2015. – Vol. 6. – №. 1. – C. 164-173.

107. Wang, J. The synthesis and antistaphylococcal activity of 9, 13-disubstituted berberine derivatives / J.Wang, T.Yang, H.Chen, Yu.-N.Xu, L.-F.Yu, T.Liu, J.Tang, Z.Yi, C.-G.Yang, W.Xue, F.Yang // *European journal of medicinal chemistry*. – 2017. – Vol. 127. – C. 424-433.

108. Mahapatra, A. Synthesis and antitubercular activity of berberine derivatives / A. Mahapatra, V. Maheswari, N.P. Kalia, V.S. Rajput, et al. // *Chemistry of Natural Compounds*. – 2014. – Vol. 50. – №. 2. – C. 321-325.

109. Olleik, H. Synthesis and evaluation of the antibacterial activities of 13-substituted berberine derivatives / H. Olleik, T. Yacoub, L. Hoffer, S.M. Gnansounou, et al. // *Antibiotics*. – 2020. – Vol. 9. – №. 7. – C. 381.

110. Bremner, J.B. 8-Allyldihydroberberine as an alternative precursor for the synthesis of 13-substituted berberine derivatives / J.B. Bremner, S. Samosorn // *Australian journal of chemistry*. – 2003. – Vol. 56. – №. 9. – C. 871-873.

111. Dolla, N.K. On the mechanism of berberine–INF55 (5-nitro-2-phenylindole) hybrid antibacterials / N.K. Dolla, Ch. Chen, J. Larkins-Ford, R. Rajamuthiah, et al. // *Australian journal of chemistry*. – 2014. – Vol. 67. – №. 10. – C. 1471-1480.

112. Park, K.D. Synthesis and antifungal activity of a novel series of 13-(4-isopropylbenzyl) berberine derivatives / K.D. Park, S.J. Cho, J.S. Moon, S.U. Kim // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. – 2010. – Vol. 20. – №. 22. – C. 6551-6554.

113. Bhowmik, D. Synthesis of new 13-diphenylalkyl analogues of berberine and elucidation of their base pair specificity and energetics of DNA binding / D. Bhowmik, F. Buzzetti, G. Fiorillo, F. Orzi, et al. // *MedChemComm*. – 2014. – Vol. 5. – №. 2. – C. 226-231.

114. Chatterjee, S. New 13-pyridinealkyl berberine analogues intercalate to DNA and induce apoptosis in HepG2 and MCF-7 cells through ROS mediated p53 dependent pathway: biophysical, biochemical and molecular modeling studies / S. Chatterjee, S. Mallick, F. Buzzetti, G. Fiorillo, et al. // *Rsc Advances*. – 2015. – Vol. 5. – №. 110. – C. 90632-90644.

115. Li, Y.B. Discovery, synthesis and biological evaluation of cycloprotoberberine derivatives as potential antitumor agents / Ya.-B. Li, W.-L. Zhao, Y.-X. Wang, C.-X. Zhang, et al. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2013. – Vol. 68. – C. 463-472.
116. Yang, Y.S. Evolution and antibacterial evaluation of 8-hydroxy-cycloberberine derivatives as a novel family of antibacterial agents against MRSA / Y.-Sh. Yang, W. Wei, X.-X. Hu, Sh. Tang, et al. // *Molecules*. – 2019. – Vol. 24. – №. 5. – C. 984.
117. Fan, T.Y. Synthesis and antibacterial evaluation of 13-substituted cycloberberine derivatives as a novel class of anti-MRSA agents / T.-Y. Fan, Ya.-X. Wang, Sh. Tang, X.-X. Hu, et al. // *European journal of medicinal chemistry*. – 2018. – Vol. 157. – C. 877-886.
118. Yang, Y.S. Synthesis and biological evaluation of 7-substituted cycloberberine derivatives as potent antibacterial agents against MRSA / Y.-Sh. Yang, X. Lu, Q.-X. Zeng, J. Pang, et al. // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2019. – Vol. 168. – C. 283-292.
119. Burov, O.N. Synthesis of the first 13-nitroaryl derivatives of 8-acetonylberberine / O.N. Burov, S.V. Kurbatov, P.G. Morozov, M.E. Kletskii, et al. // *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. – 2015. – Vol. 51. – №. 8. – C. 772-774.
120. Граник, В.Г. Оксид азота (NO) / В.Г. Граник, Н.Б. Григорьев – Новый путь к поиску лекарств, М.: Вузовская книга, 2004. – С. 339.
121. Левинсон, Ф.С. Бензофуразан по реакции орто-нитрохлорбензола с азидом натрия / Ф.С. Левинсон, М.И. Евгеньев, Р.В. Варганов, Р.Х. Хасанов, et al. // *Вестник Казанского технологического университета*. – 2010. – №. 6. – С. 35-41.
122. Norris, W.P. Synthesis and thermal rearrangement of 5-chloro-4, 6-dinitrobenzofuroxan / W.P. Norris, A. Chafin, R.J. Spear, R.W. Read // *Heterocycles (Sendai)*. – 1984. – Vol. 22. – №. 2. – C. 271-274.
123. Seebach, D. Umpolung of amine reactivity. Nucleophilic α - (secondary amino)- alkylation via metalated nitrosamines / D.Seebach, D.Enders // *Angewandte Chemie International Edition in English*. – 1975. – Vol. 14. – №. 1. – C. 15-32.
124. Reutov, O.A. Equilibrium Acidity of Carbon–Hydrogen Bonds in Organic Compounds / O.A. Reutov, K.P. Butin, I.P. Beletskaya // *Russian Chemical Reviews*. – 1974. – Vol. 43. – №. 1. – C. 17.

125. Iwasa, K. In vitro cytotoxicity of the protoberberine-type alkaloids / K. Iwasa, M. Moriyasu, T. Yamori, T. Turuo, et al. // *Journal of natural products*. – 2001. – Vol. 64. – №. 7. – C. 896-898.
126. Tillhon, M. Berberine: new perspectives for old remedies / M. Tillhon, L.M. Guama'n Ortiz, P. Lombardi, A.I. Scovassi // *Biochemical pharmacology*. – 2012. – Vol. 84. – №. 10. – C. 1260-1267.
127. Orlandi, M. Nucleophilicity Prediction via Multivariate Linear Regression Analysis / M. Orlandi, M. Escudero-Casao, G. Licini // *The Journal of organic chemistry*. – 2021. – Vol. 86. – №. 4. – C. 3555-3564.
128. Šímanek, V. The tautomerism of quaternary salts of isoquinoline type. The effect of the position and nature of electron donating substituents on the spectroscopic and polarographic behaviour of these substances / V. Šímanek, V. Preininger, S. Hegerová, F. Šantavý // *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*. – 1972. – Vol. 37. – №. 8. – C. 2746-2763.
129. Kariuki, B.M. Five salts of berberine / B.M. Kariuki, W. Jones // *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications*. – 1995. – Vol. 51. – №. 6. – C. 1234-1240.
130. Bader, R.F.W. A quantum theory of molecular structure and its applications // *Chemical Reviews*. – 1991. – Vol. 91. – №. 5. – C. 893-928.
131. Лямин, А.В. Проблемы в медицине, связанные с бактериальными плёнками / А.В. Лямин, Е.А. Боткин, А.В. Жестков // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2012. – Vol. 14. – №. 4. – C. 268-275.
132. Bachurin, S.S. Non-canonical DNA structures: Comparative quantum mechanical study / S.S. Bachurin, M.E. Kletskii, O.N. Burov, S.V. Kurbatov // *Biophysical Chemistry*. – 2018. – Vol. 235. – C. 19-28.
133. Willamson, J.R. Monovalent cation-induced structure of telomeric DNA: the G-quartet model / J.R. Willamson, M.K. Raghuraman, T.R. Cech // *Cell*. – 1989. – Vol. 59. – №. 5. – C. 871-880.
134. Parkinson, G.N. Crystal structure of parallel quadruplexes from human telomeric DNA / G.N. Parkinson, M.P. Lee, S. Neidle // *Nature*. – 2002. – Vol. 417. – №. 6891. – C. 876-880.

135. Luu, K.N. Structure of the human telomere in K⁺ solution: an intramolecular (3+1) G-quadruplex scaffold / K.N. Luu, A.T. Phan, V. Kuryavyi, L. Lacroix, et al. // *J Am Chem Soc.* – 2006. – Vol. 128. – №. 30. – C. 9963-9970.
136. Edwards, D.N. Intramolecular telomeric G-quadruplexes dramatically inhibit DNA synthesis by replicative and translesion polymerases, revealing their potential to lead to genetic change / D.N. Edwards, A. Machwe, Zh. Wang, D.K. Orren // *PloS one.* – 2014. – Vol. 9. – №. 1. – C. e80664.
137. Han, H. G-quadruplex DNA: a potential target for anti-cancer drug design / H. Han, L.H. Hurley // *Trends Pharmacol Sci.* – 2000. – Vol. 21. – №. 4. – C. 136-142.
138. Mergny, J.L. G-quadruplex DNA: a target for drug design / J.L. Mergny, C. Hélène // *Nature medicine.* – 1998. – Vol. 4. – №. 12. – C. 1366-1367.
139. S.Neidle, Telomere maintenance as a target for anticancer drug discovery / S. Neidle, G. Parkinson // *Nature Reviews Drug Discovery.* – 2002. – Vol. 1. – №. 5. – C. 383-393.
140. Kelland, L.R. Overcoming the immortality of tumour cells by telomere and telomerase based cancer therapeutics—current status and future prospects // *European journal of cancer.* – 2005. – Vol. 41. – №. 7. – C. 971-979.
141. Fletcher, T.M. Telomerase: a potential therapeutic target for cancer // *Expert Opinion on Therapeutic Targets.* – 2005. – Vol. 9. – №. 3. – C. 457-469.
142. Neidle, S. The structure of telomeric DNA / S. Neidle, G.N. Parkinson // *Current opinion in structural biology.* – 2003. – Vol. 13. – №. 3. – C. 275-283.
143. Chou, S.H. DNA aptamers as potential anti-HIV agents / S.H. Chou, K.H. Chin, A.H.J. Wang // *Trends in biochemical sciences.* – 2005. – Vol. 30. – №. 5. – C. 231-234.
144. Bertuch, A.A. The maintenance and masking of chromosome termini / A.A. Bertuch, V. Lundblad // *Current opinion in cell biology.* – 2006. – Vol. 18. – №. 3. – C. 247-253.
145. Autexier, C. The structure and function of telomerase reverse transcriptase / C. Autexier, N.F. Lue // *Annu. Rev. Biochem.* – 2006. – Vol. 75. – C. 493-517.
146. Gavathiotis, E. Structure of the parallel-stranded DNA quadruplex d (TTAGGGT) 4 containing the human telomeric repeat: evidence for A-tetrad formation from NMR and molecular dynamics simulations / E. Gavathiotis, M.S. Searle // *Organic & biomolecular chemistry.* – 2003. – Vol. 1. – №. 10. – C. 1650-1656.

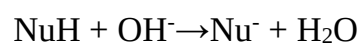
147. Šimánek, V. Benzophenanthridine alkaloids // *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*. – Academic Press, 1985. – Vol. 26. – C. 185-240.
148. Bhakuni, D.S. Protoberberine alkaloids / D.S. Bhakuni, S. Jain // *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*. – Academic Press, 1986. – Vol. 28. – C. 95-181.
149. Bentley, K.W. β -Phenylethylamines and the isoquinoline alkaloids // *Natural product reports*. – 2001. – Vol. 18. – №. 2. – C. 148-170.
150. Debnath D. Physico chemical studies on the interaction of isoquinoline alkaloids with nucleic acids, PhD thesis, University of Calcutta, 1992.
151. Zaug, A.J. Human POT1 disrupts telomeric G-quadruplexes allowing telomerase extension in vitro / A.J. Zaug, E.R. Podell, T.R. Cech // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2005. – Vol. 102. – №. 31. – C. 10864-10869.
152. Naasani, I. FJ5002: a potent telomerase inhibitor identified by exploiting the disease-oriented screening program with COMPARE analysis / I. Naasani, H. Seimiya, T. Yamori, T. Tsuruo // *Cancer Research*. – 1999. – Vol. 59. – №. 16. – C. 4004-4011.
153. Xing, F. Molecular recognition of nucleic acids: coralyne binds strongly to poly (A) / F. Xing, G. Song, J. Ren, J.B. Chaires, et al. // *FEBS letters*. – 2005. – Vol. 579. – №. 22. – C. 5035-5039.
154. Moye, A.L. Telomeric G-quadruplexes are a substrate and site of localization for human telomerase / A.L. Moye, K.C. Porter, S.B. Cohen, T. Phan, et al. // *Nature communications*. – 2015. – Vol. 6. – №. 1. – C. 1-12.
155. Shi, D.F. Quadruplex-interactive agents as telomerase inhibitors: synthesis of porphyrins and structure – activity relationship for the inhibition of telomerase / D.F. Shi, R.T. Wheelhouse, D. Sun, L.H. Hurley // *Journal of medicinal chemistry*. – 2001. – Vol. 44. – №. 26. – C. 4509-4523.
156. Li, Q. G4LDB: a database for discovering and studying G-quadruplex ligands / Q. Li, J.-F. Xiang, Q.-F. Yang, H.-X. Sun, et al. // *Nucleic acids research*. – 2013. – Vol. 41. – №. D1. – C. D1115-D1123.
157. Lerman, L.S. Structural considerations in the interaction of DNA and acridines // *Journal of molecular biology*. – 1961. – Vol. 3. – №. 1. – C. 18-IN14.
158. Reddy, B.S.P. Synthetic DNA minor groove-binding drugs / B.S.P. Reddy, S.M. Sondhi, J.W. Lown // *Pharmacology & therapeutics*. – 1999. – Vol. 84. – №. 1. – C. 1-111.

159. Yan, Y.Q. Anti- influenza activity of berberine improves prognosis by reducing viral replication in mice / Y.-Q. Yan, Y.-J. Fu, Sh. Wu, H.-Q. Qin, et al. // *Phytotherapy research*. – 2018. – Vol. 32. – №. 12. – C. 2560-2567.
160. Zeng, Q.X. Synthesis and biological evaluation of berberine derivatives as a new class of broad-spectrum antiviral agents against Cocksackievirus B / Q.-X. Zeng, H.-Q. Wang, W. Wei, T.-T. Guo, et al. // *Bioorganic Chemistry*. – 2020. – Vol. 95. – C. 103490.
161. Hayashi, K. Antiviral activity of berberine and related compounds against human cytomegalovirus / K. Hayashi, K. Minoda, Y. Nagaoka, T. Hayashia, et al. // *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. – 2007. – Vol. 17. – №. 6. – C. 1562-1564.
162. Becke, A. D. A new inhomogeneity parameter in density-functional theory // *The Journal of chemical physics*. – 1998. – Vol. 109. – №. 6. – C. 2092-2098.
163. Lee, C. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density / C. Lee, W. Yang, R.G. Parr // *Physical review B*. – 1988. – Vol. 37. – №. 2. – C. 785.
164. Burov, O.N. Quantum chemical studies of the oxidative alkylation of diazinones / O.N. Burov, M.E. Kletskii, A.V. Gulevskaya // *Russian Chemical Bulletin*. – 2013. – Vol. 62. – №. 5. – C. 1156-1163.
165. Suzdalev, K.F. Reaction of 1-(oxiran-2-ylmethyl)-1H-indole-3-carboxaldehyde with amines / K.F. Suzdalev, S.V. Den'kina, A.A. Starikova, V.V. Dvurechensky, et al. // *Mendeleev Communications*. – 2011. – Vol. 21. – №. 4. – C. 231-233.
166. Frisch, T.G.W. Gaussian 03, Revision E.01 / T.G.W. Frisch, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, et al. // Wallingford CT: Gaussian, Inc., 2004.
167. Schlegel, B.H. Estimating the hessian for gradient-type geometry optimizations // *Theoretica chimica acta*. – 1984. – Vol. 66. – №. 5. – C. 333-340.
168. Hirsch, M. The reaction pathway of a potential energy surface as curve with induced tangent / M. Hirsch, W. Quapp // *Chemical physics letters*. – 2004. – Vol. 395. – №. 1-3. – C. 150-156.
169. Kim, M.C. Communication: Avoiding unbound anions in density functional calculations / M.C. Kim, E. Sim, K. Burke // *The Journal of chemical physics*. – 2011. – Vol. 134. – №. 17. – C. 171103.

170. Simkin, B.I.A. Quantum chemical and statistical theory of solutions: a computational approach / B.I.A. Simkin, I.I. Sheĭkhet – Ellis Horwood, Prentice Hall, 1995. – C. 158-167.
171. Cances, E. A new integral equation formalism for the polarizable continuum model: Theoretical background and applications to isotropic and anisotropic dielectrics / E. Cances, B. Mennucci, J. Tomasi // The Journal of chemical physics. – 1997. – Vol. 107. – №. 8. – C. 3032-3041.

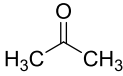
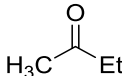
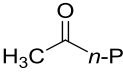
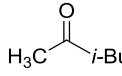
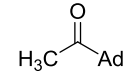
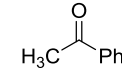
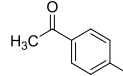
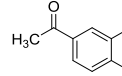
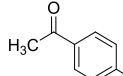
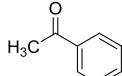
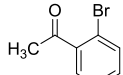
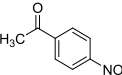
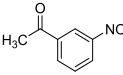
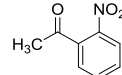
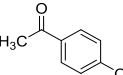
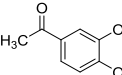
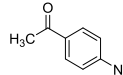
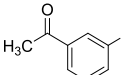
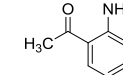
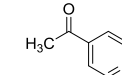
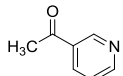
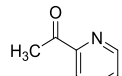
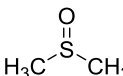
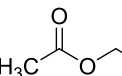
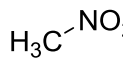
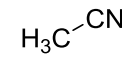
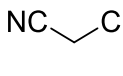
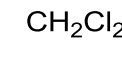
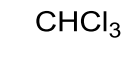
Приложение А

Схема S1



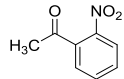
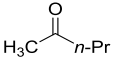
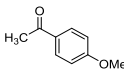
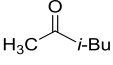
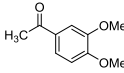
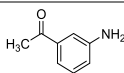
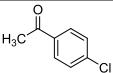
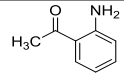
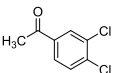
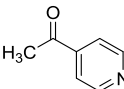
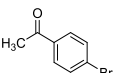
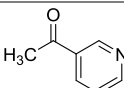
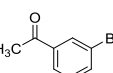
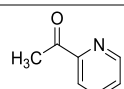
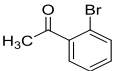
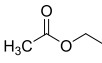
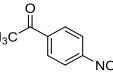
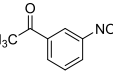
Приложение Б

Таблица Б.1 - Параметр нуклеофильности N и значения свободной энергии (ΔG , ккал/моль) по реакции на схеме S1

NuH										
ΔG	-1.6	-1.3	-0.9	-1.1	-0.2	-3.6	-4.8	-6.5	-5.0	-5.7
N	13.08	13.36	13.37	13.94	13.87	19.01	20.38	21.32	20.59	20.58
NuH										
ΔG	-8.2	-8.9	-7.6	-8.1	-1.8	-2.8	0.1	-2.7	-5.3	-7.7
N	19.28	27.03	24.59	24.04	18.02	18.41	17.01	18.53	19.34	21.63
NuH										
ΔG	-6.1	-5.0	10.2	3.7	-17.3	1.8	-29.1	6.9	-8.7	
N	20.93	20.39	10.60	10.68	14.72	13.96	16.97	13.32	13.62	

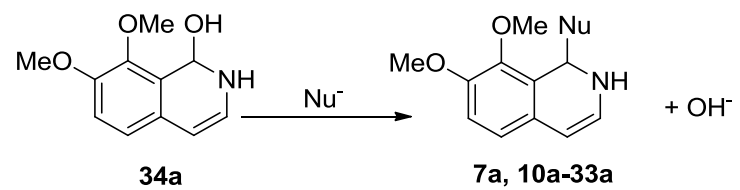
Приложение В

Таблица В.1 - Значения свободной энергии (ΔG , ккал/моль) для реакций 3-6 на схеме 81

NuH	Ур. 1	Ур. 2	Ур. 3	Ур. 4	Ур. 5	NuH	Ур. 1	Ур. 2	Ур. 3	Ур. 4	Ур. 5
	-1.3	-0.9	7.6	1.1	6.4		-8.1	-7.7	8.2	-2.5	10.7
	-0.9	-0.5	5.6	1.6	4.1		-1.8	-1.4	8.3	2.4	5.8
	-1.1	-0.8	8.0	2.6	5.3		-2.8	-2.4	8.0	0.5	7.5
	-0.2	0.2	7.6	3.5	4.2		-2.7	-2.4	8.0	0.9	7.2
	-4.8	-4.4	7.8	-4.6	12.3		-5.3	-4.9	7.9	-1.6	9.6
	-6.5	-6.1	7.5	-2.0	9.6		-7.7	-7.3	7.5	-3.5	11.1
	-5.0	-4.7	8.5	-5.0	13.5		-5.0	-4.6	7.8	-1.1	8.9
	-5.7	-5.4	8.2	-2.2	10.4		10.2	10.6	7.2	13.9	-6.7
	-8.2	-7.8	6.8	-3.9	10.7		3.7	4.1	8.6	6.2	2.4
	-8.9	-8.5	6.9	-4.6	11.5	CH ₂ Cl ₂	6.9	7.2	3.2	6.3	-3.1
	-7.6	-7.2	7.7	-3.8	11.5						

Приложение Г

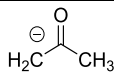
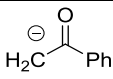
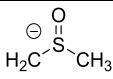
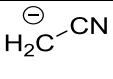
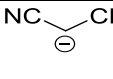
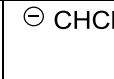
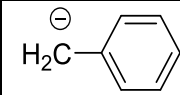
Схема S3



Приложение Д

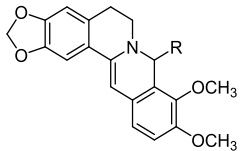
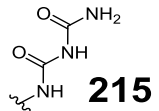
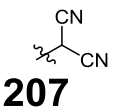
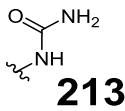
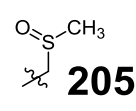
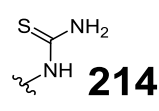
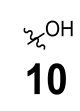
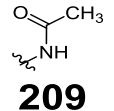
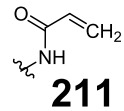
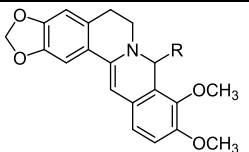
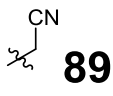
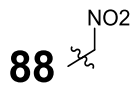
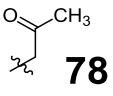
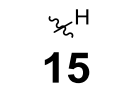
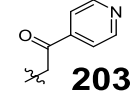
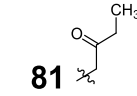
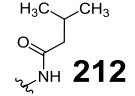
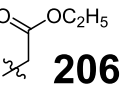
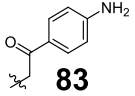
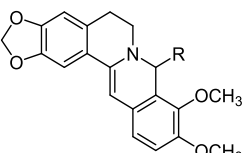
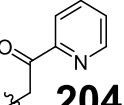
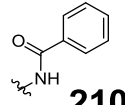
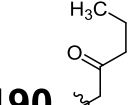
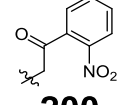
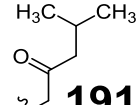
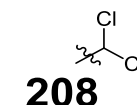
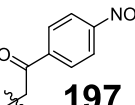
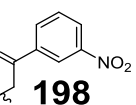
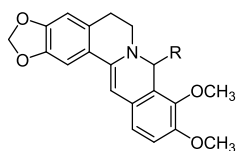
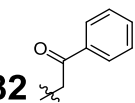
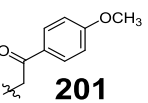
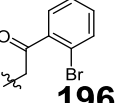
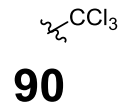
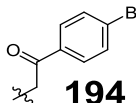
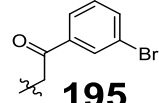
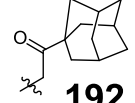
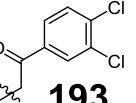
Таблица Д. 1 - Относительная свободная энергия (ΔG) взаимодействия анионных нуклеофилов с соединением 34а, ккал/моль (схема S2).

Сумма полных свободных энергий исходных реагентов принимается за нулевую точку

Nu ⁻							
ΔG	0.1	4.0	-11.6	-2.8	28.0	-10.6	-19.0

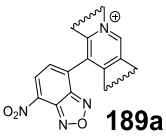
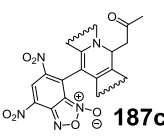
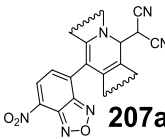
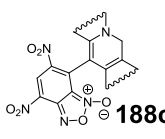
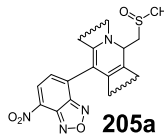
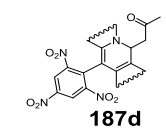
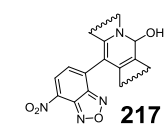
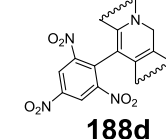
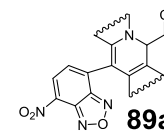
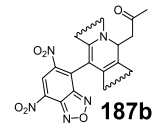
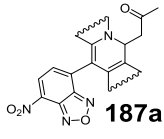
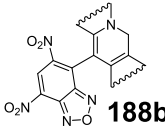
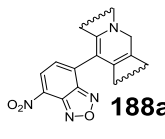
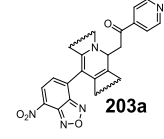
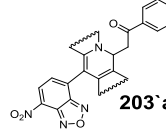
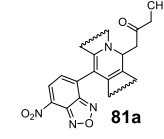
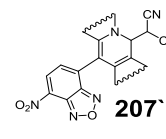
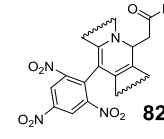
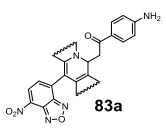
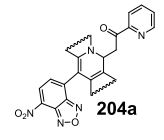
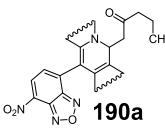
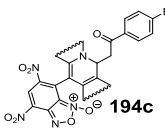
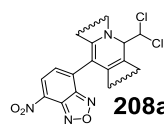
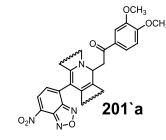
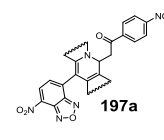
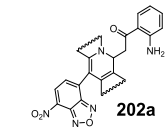
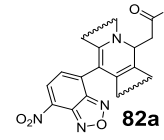
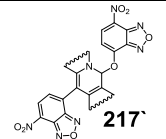
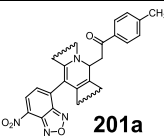
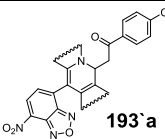
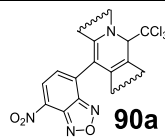
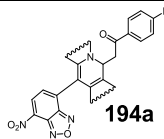
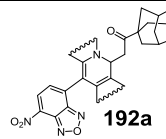
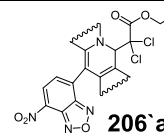
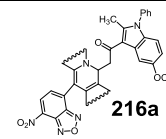
Приложение Е

Таблица Е. 1 - Рассчитанные значения logP и tPSA ((Площадь полярной поверхности, Å²), для всех 8-замещенных дигидроберберинов

	8-R								
	Берберин (1)	 215	 207	 213	 205	 214	 10	 209	 211
ClogP	-0.77	2.32	2.36	2.63	2.75	2.86	3.00	3.01	3.19
tPSA	39.93	124.38	87.74	95.28	57.23	78.21	60.39	69.26	69.26
	8-R								
	 89	 88	 78	 15	 203	 81	 212	 206	 83
ClogP	3.37	3.41	3.65	3.88	4.16	4.18	4.47	4.48	4.55
tPSA	63.95	91.97	57.23	40.16	69.59	57.23	69.26	66.46	83.25
	8-R								
	 204	 210	 190	 200	 191	 208	 197	 198	
ClogP	4.56	4.62	4.71	4.97	5.10	5.13	5.17	5.17	
tPSA	69.59	69.26	57.23	109.04	57.23	40.16	109.04	109.04	
	8-R								
	 82	 201	 196	 90	 194	 195	 192	 193	
ClogP	5.26	5.48	5.94	6.18	6.20	6.20	6.31	6.67	
tPSA	57.23	66.46	57.23	40.16	57.23	57.23	57.23	57.23	

Приложение Ж

Таблица Ж. 1 - Рассчитанные значения logP и tPSA ((Площадь полярной поверхности, Å²), для всех 8,13-дизамещенных дигидроберберинов

Произв.	 189a	 187c	 207a	 188c	 205a	 187d	 217	 188d	 89a
ClogP	1.12	3.75	3.93	3.99	4.31	4.43	4.56	4.67	4.93
tPSA	125.69	217.18	173.50	200.11	142.99	212.66	146.15	195.59	149.71
Произв.	 187b	 187a	 188b	 188a	 203a	 203'a	 81a	 207'a	 82d
ClogP	5.03	5.21	5.27	5.45	5.73	5.73	5.74	5.90	6.05
tPSA	194.80	142.99	177.73	125.92	155.35	155.35	142.99	149.71	212.66
Произв.	 83a	 204a	 190a	 194c	 208a	 201'a	 197a	 202a	 82a
ClogP	6.11	6.13	6.27	6.31	6.69	6.72	6.73	6.77	6.83
tPSA	169.01	155.35	142.99	217.18	125.92	161.45	194.80	169.01	142.99
Произв.	 217'	 201a	 193'a	 90a	 194a	 192a	 206'a	 216a	
ClogP	7.15	7.33	7.62	7.74	7.77	7.87	7.92	10.08	
tPSA	220.91	142.99	142.99	125.92	142.99	142.99	152.22	155.46	