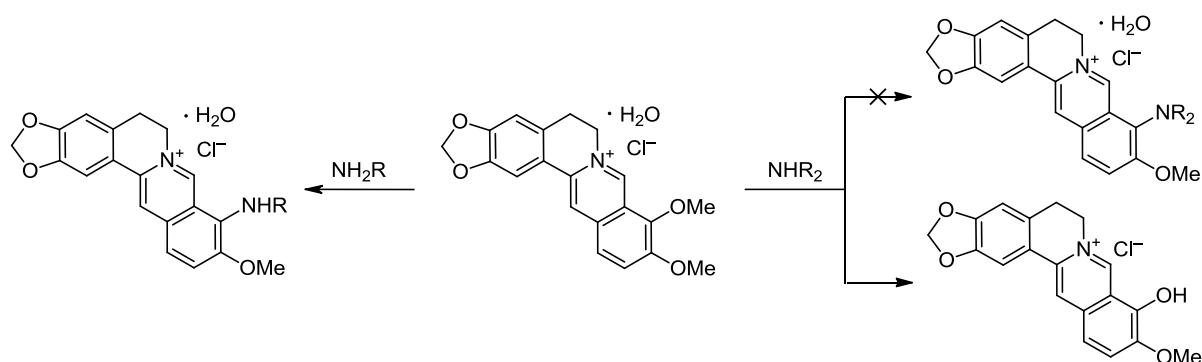


Экспериментальное и квантово-химическое изучение механизма нуклеофильного замещения в берберине

Олег Н. Буров^{1*}, Михаил Е. Клецкий¹, Никита С. Федик¹,
Сергей В. Курбатов¹, Антон В. Лисовин¹

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

Поступило 4.11.2015
Принято 14.12.2015



Экспериментально и при помощи квантово-химических расчетов в рамках теории функционала плотности (DFT/B3LYP) в базе 6-31G** установлены принципиальные различия в механизмах взаимодействия алкалоида берберина с первичными и вторичными аминами. Показано, что нуклеофильное замещение 9-метоксигруппы первичным амином протекает через стадию образования σ -комплекса и приводит к 9-алкиламинопроизводным берберина. Аналогичное замещение с участием вторичного амина не реализуется из-за несоответствия термодинамическим требованиям. При этом вторичный амин участвует в реакции не как атакующий нуклеофил, а как бифункциональный катализатор гидролиза берберина до берберрубина. Движущей силой всех протекающих процессов является стабилизация продуктов образующимися в них водородными связями. На основе полученных результатов разработан новый эффективный препаративный метод получения берберрубина, являющегося одним из ключевых прекурсоров в модификации берберина. Синтезированы новые 9-моноалкиламинопроизводные берберина, содержащие индольные фрагменты.

Ключевые слова: берберин, берберрубин, алкиламинирование, каталитический гидролиз, DFT-расчеты.

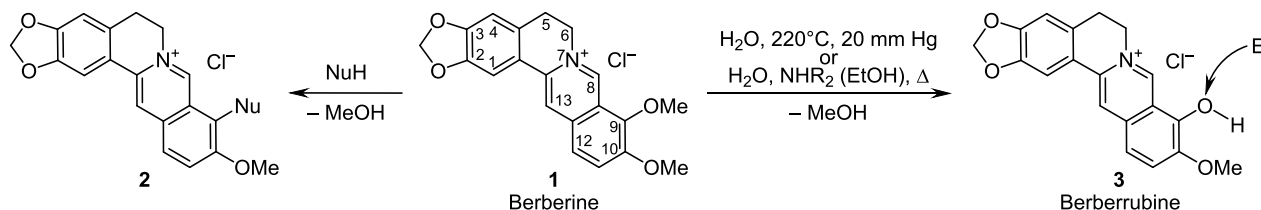
Алкалоид берберин (хлорид берберина) обладает уникальным комплексом терапевтически значимых свойств, подробно рассмотренных в недавних обзорах.^{1–6} Он проявляет кровоостанавливающее, спазмолитическое, антигастритное, гиполипидемическое, антиаритмическое и гипотензивное действие. Экспериментально доказана его противомикробная, противоопухолевая и противолейкозная активность. Берберин также используется в медицинской химии как весьма реакционноспособный скаффолд, содержащий по меньшей мере четыре точки диверсификации: С-8, С-9, С-13 и N-7.

Основные методы получения производных берберина описаны в обзоре.⁷ При этом особый интерес представляют 9-О- и 9-N-алкилпроизводные берберина, что обусловлено двумя причинами. Во-первых, они проявляют ценные лекарственные свойства: противо-

стоят болезни Альцгеймера и старческому слабоумию и повышают уровень ацетилхолина через ингибирование ацетилхолинэстеразы (AChE).^{8,9} Во-вторых, они способны участвовать в π - π -взаимодействиях с G-квадруплексом.^{10–12} При этом введение аминогруппы в положение 9 берберина приводит к значительному воздействию на теломерный G-квадруплекс ДНК и на ингибирующую активность в отношении теломеразы, что может быть вызвано увеличением электростатического взаимодействия между концевой аминогруппой в боковой цепи и фосфатным остовом G-квадруплекса ДНК.¹³

Было сообщено,¹² что 9-N-замещенные производные берберина проявляют выраженное тормозящее влияние на транскрипцию гена с-Мус в опухолевых клетках и более высокую цитотоксичность по сравнению с бербе-

Схема 1



рином.¹¹ Таким образом, разработка методов функционализации, в частности, аминирования берберина по положению 9, является исключительно актуальной задачей медицинской химии.

Для функционализации берберина чаще всего применяют два метода (схема 1): нуклеофильное замещение 9-метоксигруппы берберина (1) (образуются продукты с общей структурой 2) и взаимодействие берберрубина (3) (ОН-производного берберина) с электрофилами.

В качестве нуклеофилов (NuH) обычно используют первичные алифатические амины, а в качестве электрофилов – алкилгалогениды¹⁴ и галогениды.¹⁵ Примечательно, что, по данным Chemical Abstracts, до сих пор не описано ни одного 9-диалкиламинопроизводного берберина, тогда как большая нуклеофильность вторичных аминов, по сравнению с первичными, априори должна способствовать их активности в замещении 9-метоксигруппы.

Целью настоящего исследования стало выяснение причин такой необычной селективности берберина к строению амина. Для этого нами впервые было проведено сравнительное экспериментальное и квантово-химическое (DFT-расчеты в базе ВЗLYP/6-31G**) изучение взаимодействия берберина с первичными и вторичными аминами.

1. Взаимодействие берберина с метиламином

Все ранее предложенные методы синтеза 9-аминопроизводных берберина приводили к получению целевых продуктов с выходами от 25 до 60% (большинство производных были получены с выходами 40–45%). При этом в качестве основной методики синтеза использовалось многочасовое кипячение берберина с соответствующим амином в абсолютном спирте.^{9,11,16} Впервые нами разработанная методика реакции взаимодействия берберина с аминами без использования растворителя позволила получить 9-аминоберберины 4a–d с более высокими выходами – 50–60% (схема 2).

В аналогичных условиях взаимодействие берберина с вторичными аминами не приводит к образованию 9-диалкиламинопроизводных. Для объяснения такого результата нами был рассчитан минимальный энергетический путь (МЭП) нуклеофильной атаки берберина (1) метиламином. По полученным данным, этот процесс в конечном счете приводит к образованию соли 4e, состоящей из катиона метиламинопроизводного и хлорид-аниона (схема 2).

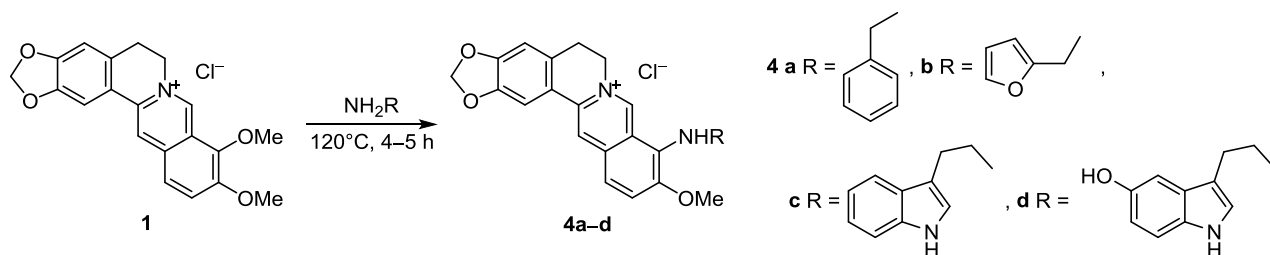
Для этой ионной пары нами были обнаружены 3 устойчивых топомера, из которых в наиболее стабильном (топере 4e) Cl⁻ координирован с протоном аминогруппы. Он стабильнее топомера 4e', в котором в сторону Cl⁻ развернута метильная группа, на 6.6 ккал/моль и на 17.5 ккал/моль стабильнее топомера 4e'', в котором хлорид-ион координирован с протоном Н-13 (рис. 1).

Для трех систем 4e нами был проведен топологический анализ функции распределения электронной плотности в рамках модели "атомы в молекулах" (AIM).¹⁷ Согласно полученным данным, в наиболее стабильном топере 4e существуют два связывающих взаимодействия. Нами были обнаружены критические точки (3,-1), характерные для укороченного контакта Cl⁻⋯H–N [$\rho(r_c) = 1.1 \cdot 10^{-2}$, $\nabla^2\rho(r_c) = 3.1 \cdot 10^{-2}$], и близкое по величине слабое связывающее взаимодействие Cl⁻⋯H(8) [$\rho(r_c) = 1.1 \cdot 10^{-2}$, $\nabla^2\rho(r_c) = 3.2 \cdot 10^{-2}$]* (рис. 1). Именно такая двойная координация стабилизирует систему на 6.6 ккал/моль (с учетом поправки на энергию нулевых колебаний ZPE). В то же время тономерные формы 4e' и 4e'' характеризуются только одним связываемым взаимодействием хлорид-иона с бербериновым остовом (рис. 1). Более подробные данные содержатся в таблице S1 в файле сопроводительных материалов.

Нуклеофильная атака берберина метиламином начинается с безбарьерного образования ассоциата 5, более стабильного, чем изолированные реагенты, на

* $\rho(r_c)$ – Электронная плотность; $\nabla^2\rho(r_c)$ – лапласиан электронной плотности.

Схема 2



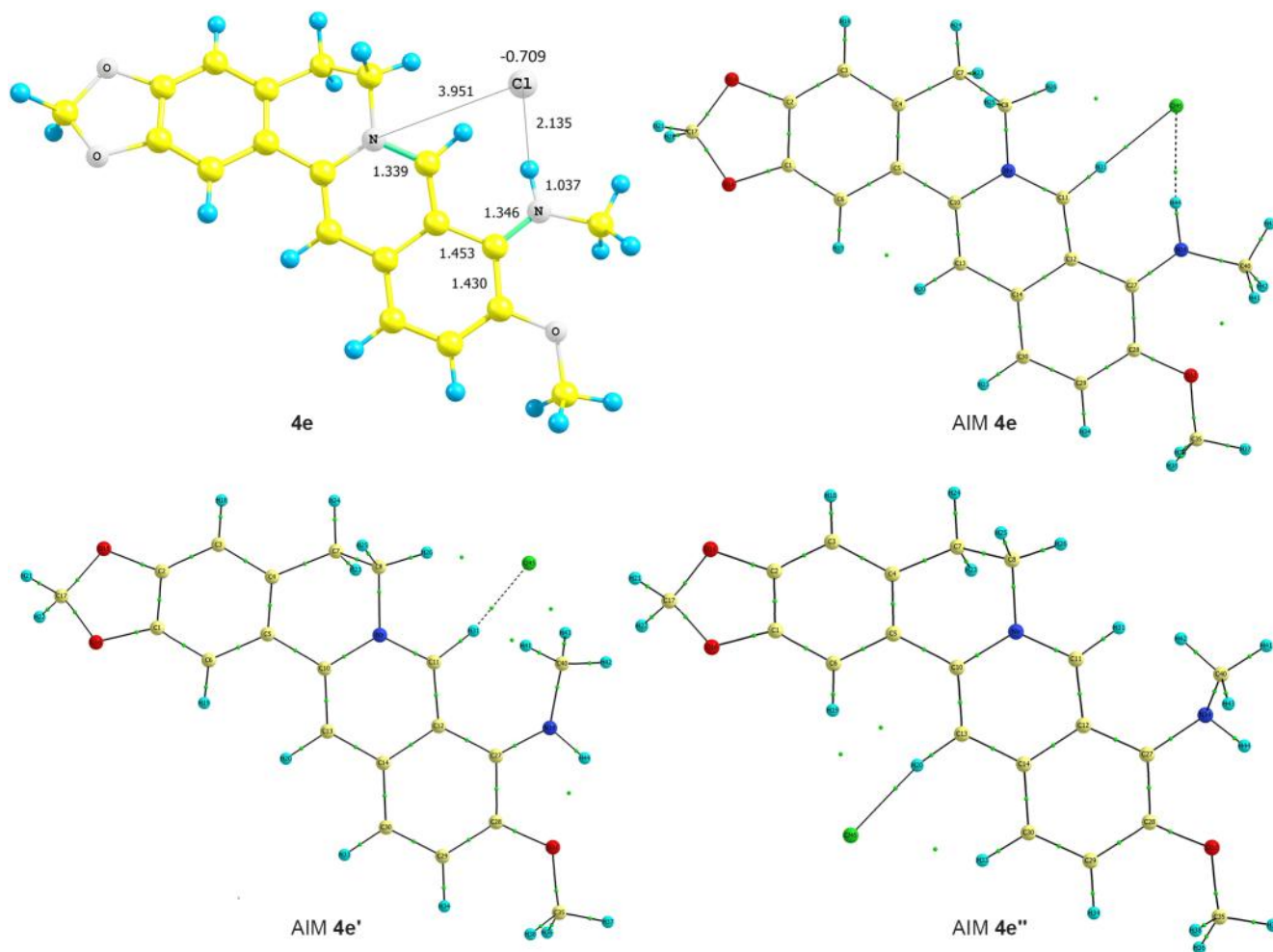
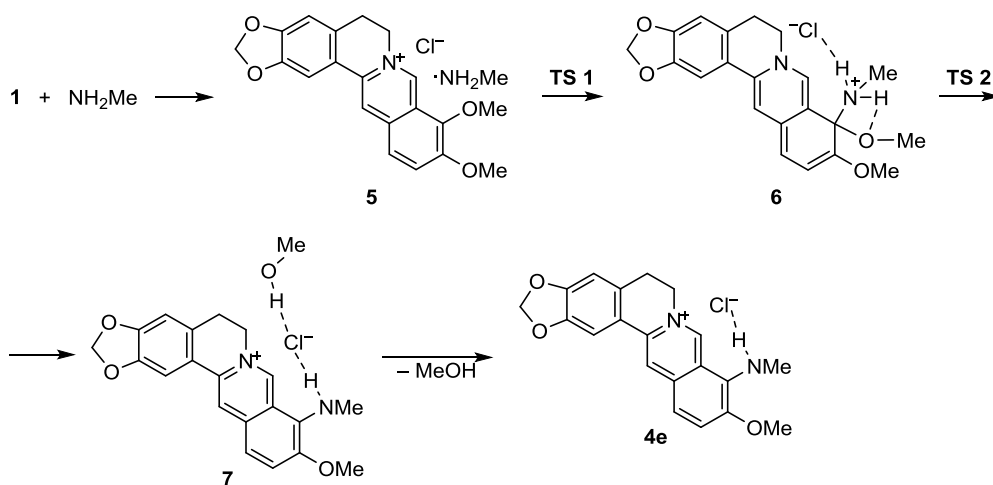


Рисунок 1. Рассчитанные межатомные расстояния (в Å) в 9-*N*-метилберберине (**4e**). Показаны также связевые пути в трех топомерах соединения **4e**.

5.3 ккал/моль. Далее через переходные состояния **TS 1** и **TS 2** и интермедиат **6**, стабилизированный водородной связью, происходит поэтапная низкобарьерная реакция, которая завершается образованием комплекса **7**, стабилизированного цепочкой из двух

последовательных водородных связей. В целом весь рассмотренный процесс термодинамически выгоден (схема 3, рис. 2; важнейшие стационарные точки МЭП приведены в таблице S2 в файле сопроводительных материалов).

Схема 3



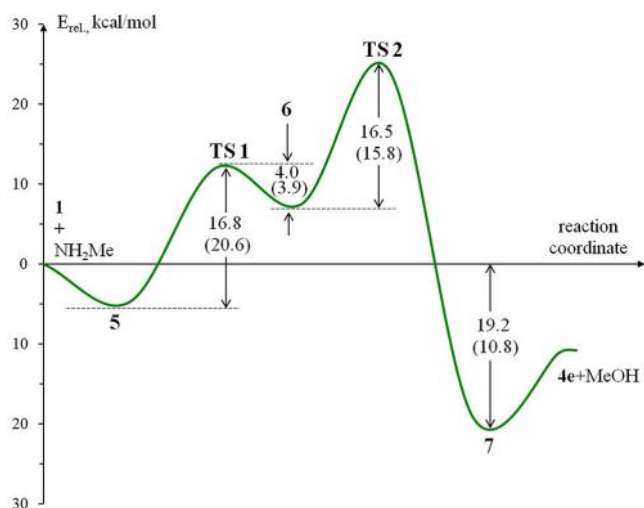


Рисунок 2. МЭП аминирования берберина метиламином. Относительные энергии приведены с учетом поправок ZPE. В скобках указаны значения относительных свободных энергий Гиббса. За начало отсчета принята суммарная энергия изолированных реагентов (см. схему 3 и табл. S2).

В то же время в случае диметиламина образование 9-*N,N*-диметилберберина (**4f**) в бимолекулярном нуклеофильном процессе термодинамически невыгодно, так как суммарная энергия бесконечно разделенных молекул **4f** и метанола оказалась выше энергий реагентов на 1.4 ккал/моль (схема 4, табл. S3). При этом в системе **4f** хлорид-анион вытеснен на периферию соли и уже практически не стабилизирует ее дополнительными аттрактивными взаимодействиями, как было в случае первичного амина в соединении **4e** (рис. 3, результаты AIM-анализа представлены на рис. S10 в сопроводительных материалах).

Схема 4

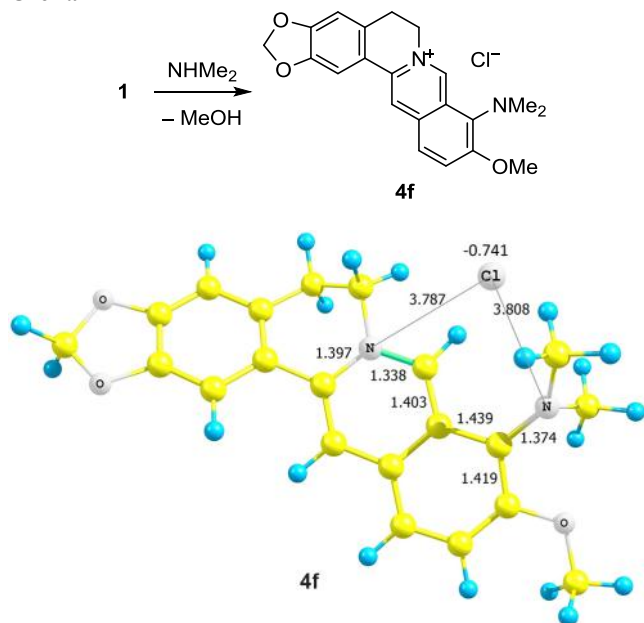


Рисунок 3. Рассчитанные межатомные расстояния (в Å) в 9-*N,N*-диметилберберине (**4f**). Показан также малликовенский заряд на ионе хлора.

2. Взаимодействие берберина с гидратированными аминами

2.1. Первичные амины

В кристаллах берберин (**1**) имеет довольно сложную структуру. По данным РСА, его кристаллическая ячейка, помимо органического катиона, содержит также хлорид-анион и четыре молекулы воды, ассоциированные водородными связями (рис. 4).¹⁸

Не менее сложно устроены и структуры его 9-аминопроизводных **4**. Например, по данным рентгенодифракционного исследования, соединение **4a** кристаллизуется в виде кристаллосольвата хлоридсодержащей соли с двумя независимыми молекулами **4a**, а также водой и нитробензолом в соотношении 2:3:1 (рис. 5). Большое число доноров и акцепторов протона в соединении **4a** приводит к сложной системе водородных связей. Так, в кристалле образуются хлоргидратные цепи, в которых наблюдается чередование шестичленных $(\text{H}_2\text{O})_4\text{Cl}_2$ и четырехчленных циклов $(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2$. Расстояния $\text{Cl}\cdots\text{H}-\text{O}$ и $\text{O}\cdots\text{H}-\text{O}$, характеризующие прочность водородных связей, в указанных цепях составляют 2.306(4)–2.334(4) и 2.002 (2) Å соответственно. Молекулы воды, вовлеченные в образование четырехчленных циклов, также образуют водородные связи с аминогруппами катионов с расстояниями $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}$ в диапазоне 2.104–2.192 Å

Из полученных экспериментальных и расчетных данных очевидно, что и в исходном берберине (**1**), и в продуктах его аминирования **4** важнейшим структурным фактором является присутствие в зоне реакции кристаллизационной воды. Именно поэтому на следующем этапе мы провели расчеты МЭП взаимодействия берберина с гидратированными метил- и диметиламинами. На первоначальном этапе мы рассмотрели прямую атаку берберина гидратом метиламина (**8**), когда молекула воды выступает в качестве бифункционального катализатора процесса (схема 5).

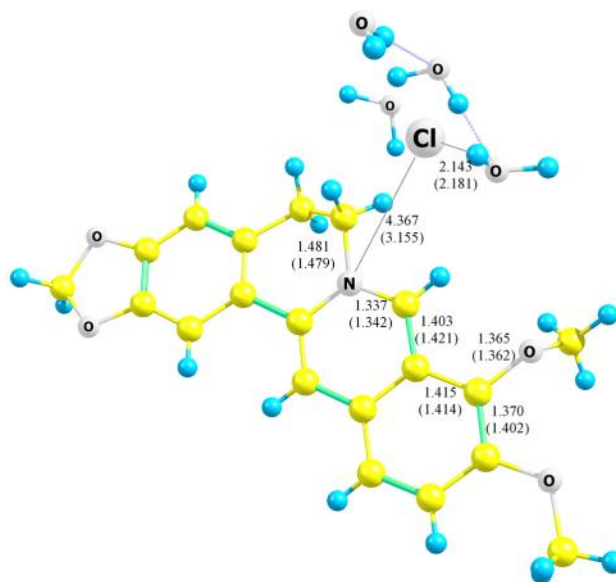


Рисунок 4. Структура берберина в кристалле, по данным РСА.¹⁸ В скобках указаны данные наших DFT-расчетов.

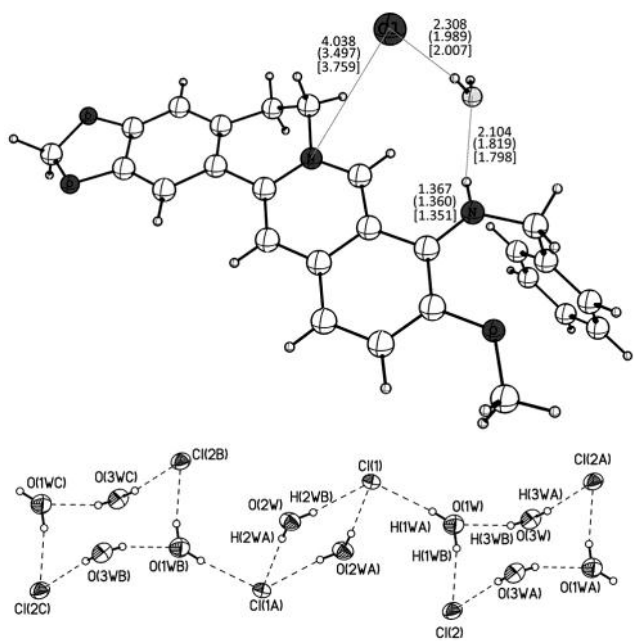


Рисунок 5. Сверху: основные геометрические характеристики 9-*N*-бензилберберина (**4a**), по данным РСА. Рассчитанные геометрические характеристики указаны в круглых скобках. В квадратных скобках указаны квантово-химически рассчитанные значения для моногидрата 9-*N*-метилберберина (**4e**). Межатомные расстояния в Å. Снизу: хлоридатные цепи в кристалле 9-*N*-бензилберберина (**4a**), по данным РСА.

Процесс начинается с безбарьерного образования предреакционного ассоциата **9**, в котором молекула воды связана водородной связью с атомом кислорода метоксигруппы при атоме С-10, а амин связан водородной связью с водой, предоставляя для ее образования свой протон. Ассоциат **9** стабильней системы бесконечно разделенных реагентов на 0.8 ккал/моль.

Далее из ассоциата **9** с барьером 10.8 ккал/моль образуется комплекс Мейзенгеймера **10'**, в котором происходит 1,3-сигматропная миграция иона гидроксония (перенос протона от аминогруппы к метоксигруппе

молекулой воды) и образуется ассоциат **10''** (рис. 6, табл. S4 в файле сопроводительных материалов). Переносу протона на МЭП отвечает уплощенный участок ("плато") с барьерами, не превышающими 1–2 ккал/моль. Следует отметить, что один из атомов водорода в молекуле воды во время всех стадий процесса связан с хлорид-ионом, стабилизируя систему. В ходе аминирования образуется ассоциат **11**, состоящий из *N*-метилберберина, молекулы метанола, воды и хлорид-иона, объединенных водородными связями. Образование ассоциата **11** термодинамически выгодно и сопровождается выигрышем в 17.5 ккал/моль относительно исходного ассоциата **9**.

Далее мы рассмотрели иную последовательность событий: вначале атака молекулой воды с образованием комплекса берберрубина **14** и лишь затем атака амином, приводящая к *N*-метилберберину **16** (схема 6). В этом случае, по расчетам, взаимодействие берберина с гидратированным метиламином **8** происходит строго поэтапно. Процесс начинается с образования ассоциата **12**, в котором связаны молекула вода и метиламин, причем вода предоставляет для образования водородной связи протон, в отличие от комплекса **9**. Ассоциат **12** стабильней системы бесконечно разделенных реагентов на 10.1 ккал/моль.

На первом этапе, активационной барьер которого **TS 5** равен 17.9 ккал/моль, происходит атака берберина молекулой воды по положению С(9) с образованием комплекса Мейзенгеймера (структура **13'**, минимум на МЭП, рис. 6). После этого на второй стадии происходит 1,3-сигматропная миграция метиламмония (перенос протона) с атома кислорода воды на атом кислорода метоксигруппы. Следует отметить, что это превращение протекает практически безбарьерно, и разность энергий промежуточных структур и изомеров **13'** и **13''** весьма незначительна – в пределах 1–2 ккал/моль ("плато" на МЭП, рис. 6). На третьей стадии процесса с барьером **TS 6** всего в 2.6 ккал/моль происходит образование термодинамически стабильной системы **14** – на самом деле трехмолекулярного ассоциата метиламина, метанола и берберрубина.

Схема 5

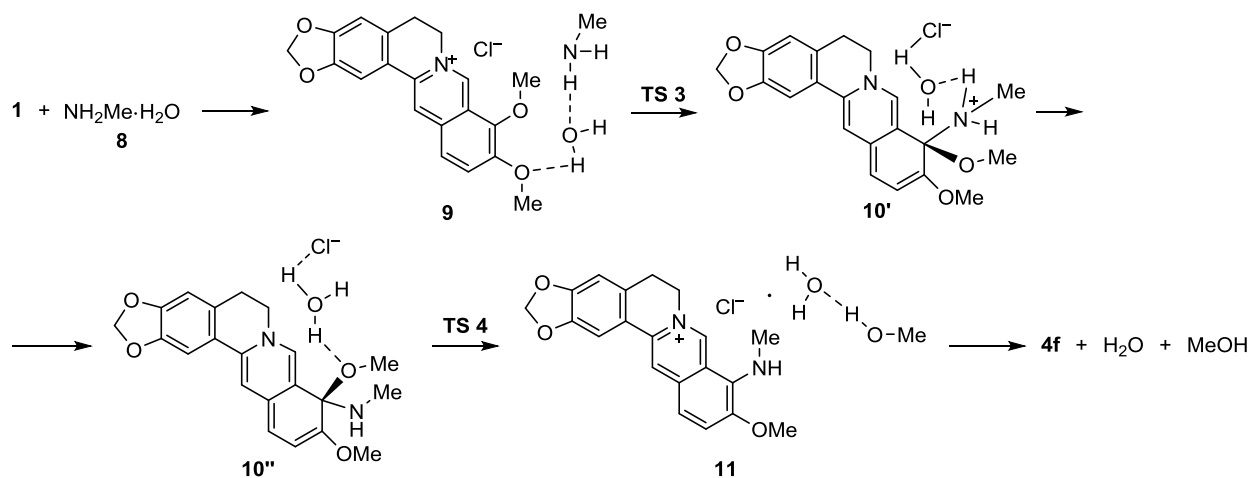
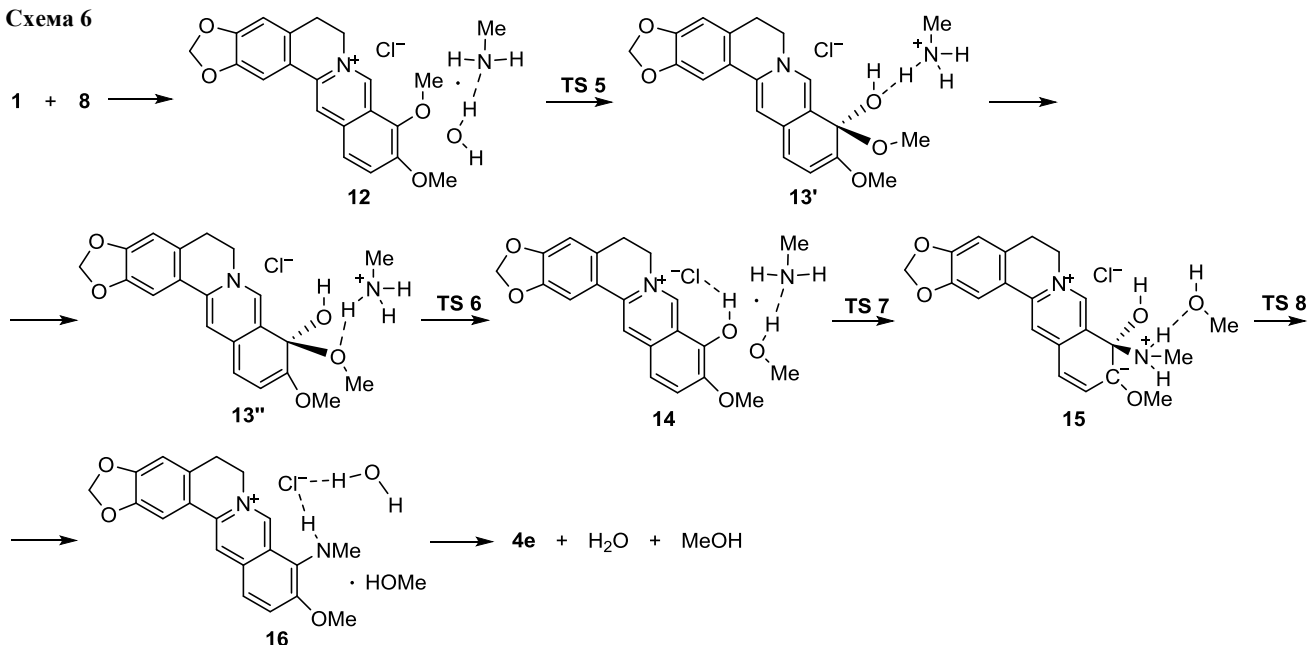


Схема 6



Обращает на себя внимание то, что на первых трех стадиях процесса, представленного на схеме 6, молекула метиламина постоянно вовлечена в водородный мостик $N\cdots H\cdots O$, структурно меняясь весьма незначительно. В процессе 1,3-сигматропного сдвига длина связи $O\cdots H$ от структуры **12** к берберрубиновому комплексу **14**, несмотря на значительный размер мигрирующего иона аммония, также меняется слабо (по данным DFT-расчетов, от 1.790 до 1.768 Å), что коррелирует с малыми энергетическими затратами на активацию этой стадии. Для прояснения роли метиламина в образовании берберрубина (**3**) (**12**→**14**) мы провели расчеты взаимодействия берберина (**1**) с димером воды – изоэлектронным аналогом гидрата метиламина (**8**) (схема 7).

Ранее экспериментально было установлено, что гидролиз берберина приводит к образованию берберрубина (**3**), если этот процесс происходит в экстремальных условиях – при высоких температурах и низком давлении (схема 1).¹⁹ Действительно, по данным наших расчетов, МЭП такого процесса, на котором вначале формируется комплекс **17**, более стабильный, чем система бесконечно разделенных реагентов на 24.6 ккал/моль, проходит далее через три высоколежащих по энергии переходных состояния. Первое из них (**TS 9**) является лимитирующим – барьер этой стадии максимален и составляет 33.0 ккал/моль (табл. S5 в файле сопроводительных материалов).

На первой стадии образуется кинетически и термодинамически неустойчивый σ -комплекс **18'**. Далее из

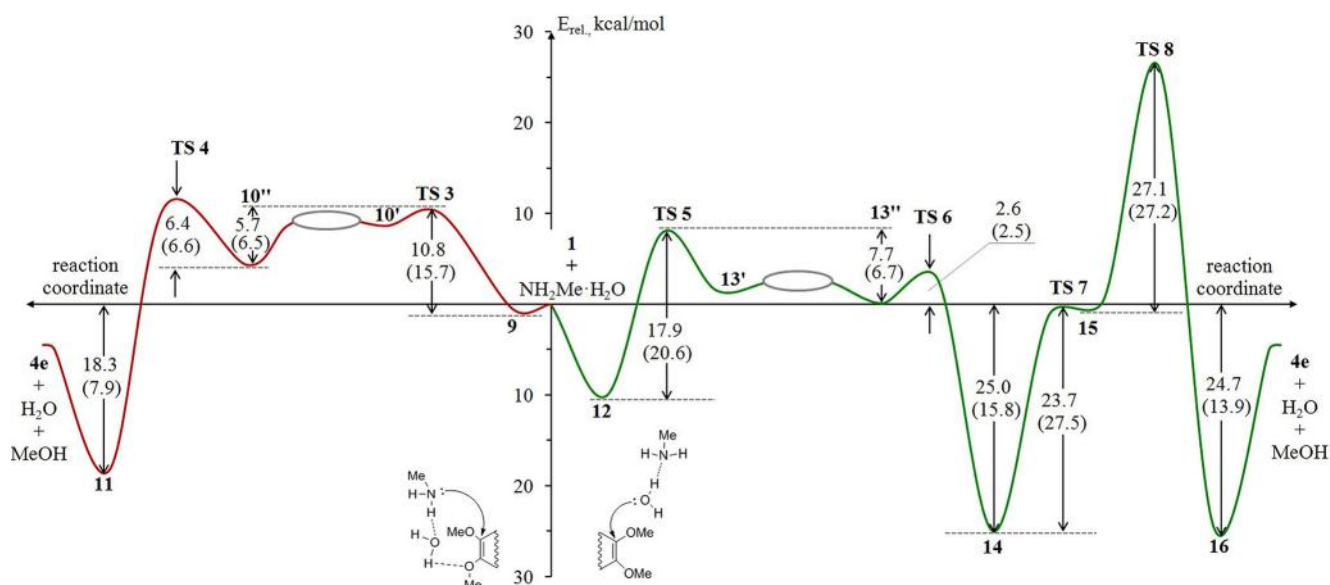
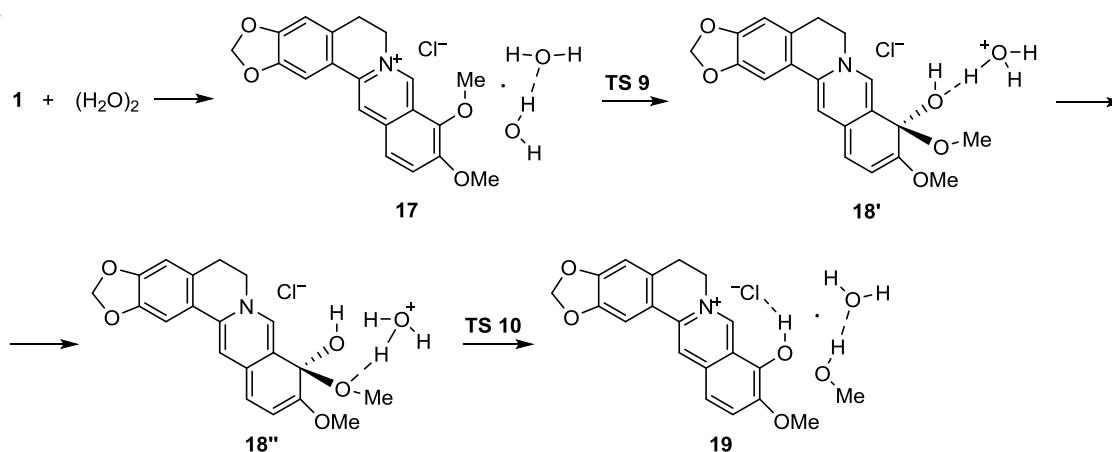


Рисунок 6. МЭП аминирования берберина (**1**) гидратом метиламина (**8**) через стадию образования комплекса **14** (правая полуось) и прямого аминирования (левая полуось). Относительные энергии приведены с учетом поправок ZPE. В скобках указаны значения относительных свободных энергий Гиббса. За начало отсчета принята суммарная энергия изолированных реагентов.

Схема 7



комплекса **18'** через промежуточные стационарные точки, незначительно отличающиеся друг от друга по энергии, происходит перенос второй (дальней) молекулы воды от замещающей группы OH к уходящей метоксильной (образование комплекса **18''**) ("плато" на рис. 7). В этом смысле последовательность стадий при гидролизе берберина (**1**) димером воды принципиально не отличается от гидролиза берберина (**1**) гидратом метиламина (**8**). Длина связи O...H в водородном мостике при переходе от структуры **17** к структуре **19** через переходное состояние **TS 10** также меняется несущественно – по данным расчетов, от 1.888 до 1.762 Å. В конечном счете, как и ожидалось, образуется комплекс берберрубина с гидратированным метанолом **19**.

Следует также отметить, что относительные значения барьеров лимитирующих первых стадий гидролиза берберина димером воды и гидратом метиламина (рис. 6, 7) коррелируют с индексами глобальной электрофильности Парра, рассчитанными по известной схеме для обоих реагентов.²¹ Как и ожидалось, для комплекса **8** значение ω составляет 0.37 эВ, а для

димера (H₂O)₂ 0.56 эВ, что означает уменьшение нуклеофильности при переходе от гидрата метиламина к димеру воды.

При этом в водной среде возможно образование двух изомерных комплексов **8** и **8'**. Очевидно, что трехкоординированный атом азота в комплексе **8** обеспечивает процесс аминирования берберина, а двухкоординированный атом кислорода в комплексе **8'** обеспечивает гидролиз берберина по положению C(9) (рис. 8).

Очевидно, что гидролиз димером воды, хотя и выгоден термодинамически (энергетический эффект равен 9.9 ккал/моль), тем не менее осуществим только в жестких условиях эксперимента, что соответствует известным экспериментальным методикам. Более того, проясняется при этом и роль молекулы метиламина в превращении берберина (**1**) в берберрубин (**3**): очевидно, метиламин выполняет роль бифункционального катализатора, облегчая протекание первой (лимитирующей) стадии процесса.

Возвращаясь к схеме 6, отметим, что главная особенность взаимодействия берберина с гидратом метил-

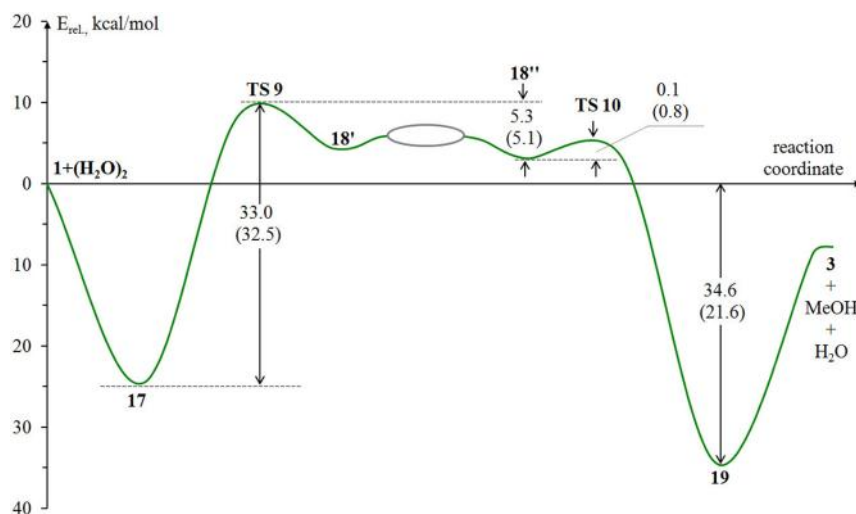


Рисунок 7. МЭП гидролиза берберина димером воды. Относительные энергии приведены с учетом поправок ZPE. В скобках указаны значения относительных свободных энергий Гиббса. За начало отсчета принята суммарная энергия изолированных реагентов.

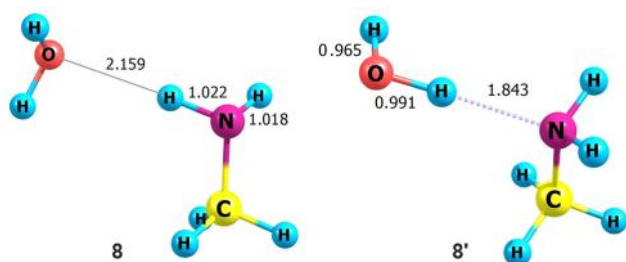


Рисунок 8. Структуры ассоциатов метиламин–вода (**8**) по данным расчетов V3LYP/6-31G**. Важнейшие межатомные расстояния в Å.

амина состоит в том, что дальнейшее аминирование берберрубина (**3**) по схеме **14**→**15**→**16** должно проходить в более жестких условиях, по сравнению с первыми тремя стадиями. Действительно, расчеты показали, что превращение **14**→**15** происходит с высоким барьером **TS 7** в 23.7 ккал/моль (рис. 6), и образующийся при этом комплекс **15**, стремясь к ароматизации, преодолевает другой значительный барьер **TS 8** в 27.1 ккал/моль.

Получение аминопроизводного **16** из комплекса берберрубина **14** происходит с небольшим проигрышем в энергии, равным всего 0.3 ккал/моль. Дополнительная проверка стационарных точек **14** и **16** в расчетах *ab initio* (RHF/6-31G**) показала, что конечный продукт реакции **16** стабильнее продукта гидролиза **14** на 0.8 ккал/моль. Обращает на себя внимание то, что молекула метанола в ассоциате **16** водородно не связана с остальными фрагментами. Несмотря на то что в целом термодинамический выигрыш процесса составляет 14.6 ккал/моль по отношению к исходной системе **12**, при кинетическом контроле стадий **14**→**15**→**16** в относительно мягких условиях получения соединений **4a–d** неосуществимо.

Итак, из данных квантово-химических расчетов следует, что взаимодействие с метиламином с меньшими энергетическими затратами приводит непосредственно к 9-аминопроизводным берберина. Присутствие в исходном берберине (**1**) кристаллизационной воды облегчает его прямое аминирование, однако может привести к образованию незначительного количества продукта гидролиза – берберрубина (**3**).

2.1. Вторичные амины

Нами было также экспериментально изучено взаимодействие берберина с вторичными алифатическими аминами: пиперидином, морфолином, пиперазином,

N-пиперонилпиперазином и гомопиперазином. В течение 1–24 ч реакции проводились при температуре кипения безводных растворителей: этанола, бутанола и ацетонитрила. Реакции с безводными пиперидином и морфолином проводили также без растворителя при температурах кипения аминов. Ни в одном из случаев нам не удалось зафиксировать образование и выделить из реакции соответствующее 9-*N*-диалкилпроизводное берберина. Оказалось, что при взаимодействии берберина с вторичными аминами с выходом 23–82% в каждом эксперименте выделялся продукт гидролиза берберина – берберрубин (**3**) (схема 1).

Поскольку протекание гидролиза в безводных средах может быть объяснено только наличием связанной (кристаллизационной) воды в самом берберине, мы получили полностью безводный берберин нагреванием гидрата берберина в вакууме над P₂O₅.²² При взаимодействии в абсолютных спиртах вторичных аминов и лишённого связанной (кристаллизационной) воды берберина гидролиз вообще не наблюдался, и в реакционной смеси присутствовали только реагенты в неизменном виде. В то же время образование берберрубина **3** происходило даже при добавлении каталитических количеств (0.2 экв.) вторичного амина.

Для квантово-химического изучения аминирования берберина вторичными аминами в качестве простейшей расчетной модели нами был выбран процесс в комплексе берберина с гидратом диметиламина (схема 8).

Реакция аминирования берберина (**1**) диметиламином начинается с образования термодинамически стабильного комплекса **20**, более стабильного, чем система изолированных реагентов, на 10.5 ккал/моль, в котором молекула диметиламина вовлечена в водородную связь N⋯H⋯Cl. Однако первоначальная атака атома C-9 амином термодинамически невыгодна, так как конечный ассоциат **21** менее стабилен, чем реагенты, на 11.5 ккал/моль (табл. S6 в файле сопроводительных материалов). Последнее обстоятельство можно объяснить отсутствием в продукте **21** стабилизирующих (аттрактивных) взаимодействий хлорид-иона и протонов гидроксильных групп (рис. S10 в сопроводительных материалах). Кроме того, в системе **21** молекулы воды и метанола не удаляются на большое расстояние от реакционного узла. Молекула воды при этом оказывается связанной через мостиковый атом водорода с диметиламиногруппой, а молекула метанола в ассоциате **21**, как показал AIM-анализ, не связана с остальной частью системы водородными связями.

Схема 8

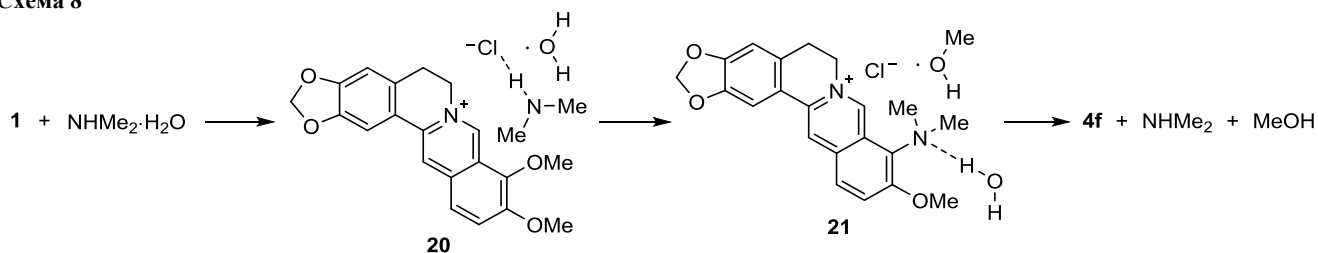
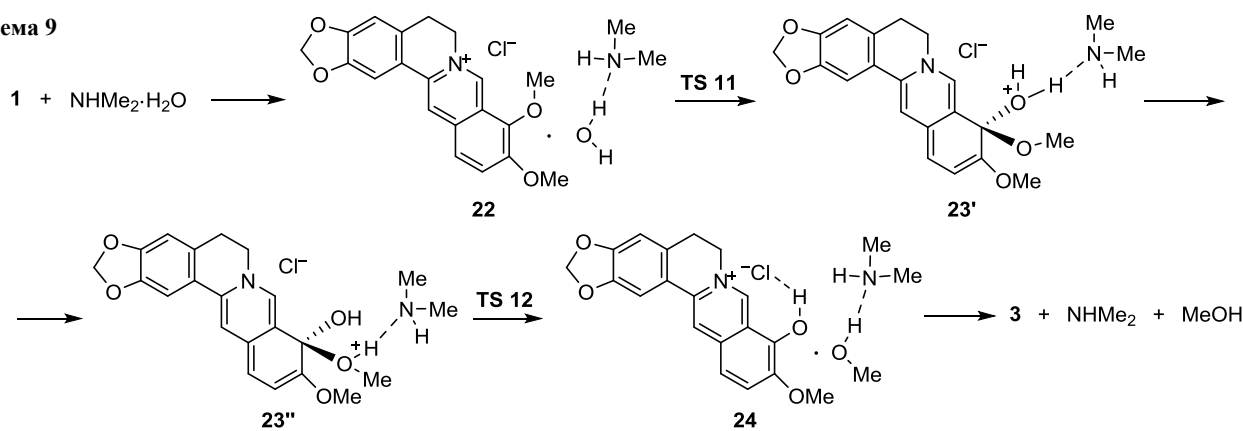


Схема 9



При изменении порядка атаки на берберин (1) – сначала водой, потом диметиламином – выводы меняются принципиально (схема 9).

Так, по данным расчетов, первые две стадии процесса гидролиза берберина (1) гидратом диметил-амина (схема 9) аналогичны тем, которые установлены для взаимодействия берберина (1) с гидратом метил-амина (8) (схема 6). Вначале образуется ассоциат 22, более стабильный, чем изолированные реагенты, на 9.9 ккал/моль (рис. 9). Далее гидрат диметил-амина атакует положение С-9, что приводит к образованию термодинамически устойчивого комплекса 23'. Именно эта стадия реакции является лимитирующей для всего процесса, а ее барьер TS 11 равен 16.6 ккал/моль (рис. 9, табл. S7 в файле сопроводительных материалов).

Затем происходит 1,3-сигматропный сдвиг иона диметиламмония с одного атома кислорода на другой (23'→23''). Этой постадийной миграции отвечает, как и прежде, "плато" на МЭП, вдоль которого изменение энергий локальных минимумов и конформационных барьеров не превышают 2–3 ккал/моль. При этом активный центр молекулы не претерпевает заметной перестройки (рис. 9).

На третьем этапе от аддукта 23'' отщепляется ассоциат из метанола и диметил-амина, что требует затрат энергии всего в 3.0 ккал/моль (переходное состояние TS 12). Образующийся продукт 24 значительно (на 25.5 ккал/моль) устойчивее исходной системы разделенных реагентов.

Экспериментально и при помощи квантово-химических расчетов показано, что в случае первичных аминов предпочтительно протекание процесса прямого аминирования по положению С-9 берберина, а не аминирование продукта его предварительного гидролиза (берберрубина). В присутствии кристаллизационной воды процесс аминирования диметиламином сводится к постадийному гидролизу по связи О–Ме при атоме С-9 с образованием в итоге берберрубина. Процесс прямого аминирования по этому же атому не происходит по энергетическим причинам. Для объяснения того, что в случае атаки атома С-9 берберина гидратом метил-амина протекание реакции значительно облегчается, мы сопоставили индексы локальной нуклеофильности ω_k^- на атомах азота. По расчетам, при переходе от метил-амина к его моногидрату индекс $\omega_k^-(N)$ в реакции аминирования возрастает от 0.18 до 0.32 эВ.

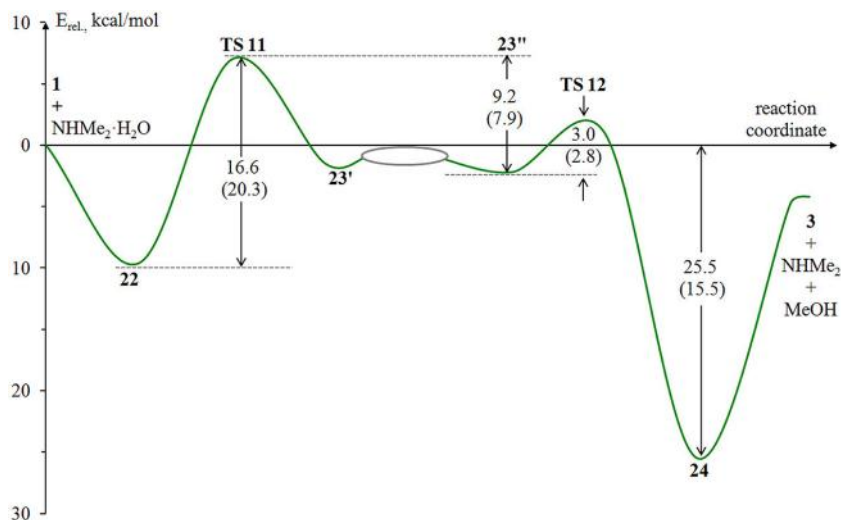


Рисунок 9. МЭП нуклеофильной атаки берберина (1) гидратом диметил-амина. Относительные энергии приведены с учетом поправок ZPE. В скобках указаны значения относительных свободных энергий Гиббса. За начало отсчета принята суммарная энергия изолированных реагентов.

Тот же эффект наблюдается и при сравнении изолированного диметиламина и его гидрата: $\omega_k^-(N)$ возрастает в реакции аминирования берберина от 0.14 до 0.26 эВ. Однако решающим фактором в выборе механизма нуклеофильной атаки атома С(9) – аминирование или гидролиз – является термодинамика процесса. В случае аминирования термодинамика реакции, очевидно, неблагоприятна, и в системе происходит гидролиз по указанному центру. Кроме того, можно заключить, что движущей силой всех протекающих процессов является стабилизация продукта в результате образования водородных связей.

Результаты работы показали, что методы синтеза 9-диалкиламинопроизводных берберина, аналогичные тем, что были разработаны для моноалкиламинопроизводных, являются бесперспективными, и необходим поиск новых синтетических подходов. К последним можно, очевидно, отнести замену аниона и включение целевой молекулы в сольватную оболочку или в состав соответствующего комплекса.

Настоящее исследование позволяет предложить принципиально новый метод получения 9-гидроксипроизводных берберина, отличающийся от описанных ранее существенно более мягкими условиями и высокими выходами, что может быть особенно ценно для гидролиза лабильных производных берберина.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР 1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker DPX-250 (250 и 63 МГц соответственно) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт ТМС. Отнесения сигналов в спектрах ЯМР 1H сделаны на основании данных двумерной спектроскопии COSY и NOESY (время смещения 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. Измерения выполнены на положительных ионах (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). В синтезах использованы коммерчески доступные гидрат хлорида берберина, триптамин, серотонин, пиперазин, гомопиперазин, морфолин, пиперонилпиперазин (Alfa Aesar), бензиламин (Lancaster Synthesis), фурфуриламин (Acros Organics).

Методика расчетов. В настоящей работе газофазные квантово-химические расчеты проведены в рамках теории функционала плотности (DFT) в базисе 6-31G** с использованием функционала B3LYP, включающего трехпараметрический обменный функционал Беке^{23,24} и корреляционный функционал Ли–Янга–Парра.²⁵ Выбор базиса, широко используемого для изучения процессов нуклеофильной атаки,^{26–28} продиктован сложностью как алкалоидов, так и механизмов реакций. При необходимости проведены также расчеты *ab initio* в том же базисе орбиталей.

Полная оптимизация геометрии структур, отвечающих стационарным точкам на МЭП, проведена до значения градиента 10^{-7} хартри/бор по программному комплексу Gaussian 03²⁹ на кластере Silver Департамента химии ЮФУ.

Природа стационарных точек установлена на основании расчета частот нормальных колебаний (матрицы Гессе).³⁰ МЭП реакций получены при помощи градиентного спуска из переходных состояний в прямом и обратном направлениях переходного вектора.³¹ Анализ функции распределения электронной плотности в рамках модели AIM выполнен по известной методике.¹⁷

Синтез хлорида берберрубина (3). К раствору 372 мг (1.0 ммоль) хлорида берберина (1) в 25 мл этанола добавляют 3.0 ммоль вторичного амина, кипятят в колбе с обратным холодильником в течение 4–5 ч, этанол отгоняют. Остаток хроматографируют на силикагеле (элюент $CHCl_3$ –EtOH, 10:1), собирая фракцию с R_f 0.40, перекристаллизовывают из ТГФ или ацетона. Выход 65–82%, красные игольчатые кристаллы, т. разл. 279–282 °С (т. разл. 270–285 °С¹⁹). Берберрубин идентичен, полученному ранее.¹⁹

Синтез 9-N-замещенных берберинов 4a–d (общая методика). К 372 мг (1.0 ммоль) хлорида берберина добавляют 5.0 ммоль соответствующего амина, нагревают 4–5 часов при температуре 120 °С, реакционную смесь промывают ацетоном (3 × 10 мл) для удаления остатков амина. Сухой остаток хроматографируют на силикагеле (элюент $CHCl_3$ –EtOH 10:1), полученные соединения перекристаллизовывают из ацетона или ТГФ.

Хлорид N-бензилберберина (4a) аналогичен, полученному ранее.⁸ Выход 289 мг (65%).

Хлорид N-(фуран-2-илметил)берберина (4b). Выход 240 мг (58%), красные игольчатые кристаллы, т. пл. 270–272 °С (ТГФ). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.15–3.19 (2H, м, 5- CH_2); 3.95 (3H, с, 10- OCH_3); 4.70–4.78 (4H, м, 6- CH_2 , NCH_2); 6.16 (2H, с, OCH_2O); 6.19 (1H, д, $J = 2.8$, H-3'); 6.29 (1H, д, д, $J = 2.8$, $J = 2.5$, H-4'); 6.76 (1H, уш. с, NH); 7.08 (1H, с, H-4); 7.53–7.58 (2H, м, H-12, H-5'); 7.77 (1H, с, H-1); 7.94 (1H, д, $J = 8.8$, H-11); 8.74 (1H, с, H-13); 10.09 (1H, с, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 27.0; 44.0; 55.5; 57.3; 102.5; 106.7; 107.7; 108.9; 110.8; 118.3; 120.3; 121.0; 125.3; 130.7; 133.5; 136.0; 136.4; 142.7; 146.5; 148.1; 150.0; 135.9. Найдено, m/z : 401.1486 $[M-Cl]^+$. $C_{24}H_{21}N_2O_4$. Вычислено, m/z : 401.1496.

Хлорид N-[2-(1H-индол-3-ил)этил]берберина (4c). Выход 298 мг (60%), красные игольчатые кристаллы, т. пл. 279–280 °С (ацетон). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 3.05 (2H, т, $J = 5.0$, NCH_2CH_2); 3.18–3.22 (2H, м, 5- CH_2); 3.89–3.94 (2H, м, NCH_2CH_2); 3.96 (3H, с, OCH_3); 4.70–4.76 (2H, м, 6- CH_2); 6.18 (2H, с, OCH_2O); 6.48 (1H, м, 9-NH); 6.96 (1H, т, $J = 7.4$, H-5'); 7.03–7.06 (1H, м, H-6'); 7.09 (1H, с, H-2'); 7.20 (1H, с, H-4); 7.35 (1H, д, $J = 7.9$, H-7'); 7.47–7.54 (2H, м, H-12, H-4'); 7.77 (1H, с, H-1); 7.88 (1H, д, $J = 8.7$, H-11); 8.68 (1H, с, H-13); 9.95 (1H, с, H-8); 10.92 (1H, с, 1'-NH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 24.5; 27.8; 53.1; 56.3; 102.1; 102.6; 105.2; 108.8; 110.5; 112.0; 117.9; 118.6; 118.8; 120.3; 121.5; 122.2; 123.7; 127.4; 129.8; 132.5; 133.9; 136.8; 146.6; 147.8; 148.9;

149.9; 166.3. Найдено, m/z : 464.1966 $[M-Cl]^+$. $C_{29}H_{26}N_3O_3$
Вычислено, m/z : 464.1969.

**Хлорид *N*-[2-(5-гидрокси-1*H*-индол-3-ил)этил]бер-
берина (4d).** Выход 288 мг (56%), красные игольчатые
кристаллы, т. разл. 256–258 °С (ТГФ). Спектр ЯМР 1H ,
 δ , м. д. (J , Гц): 2.94–3.05 (6H, м, $N(CH_2)_2$, 5- CH_2); 3.75
(3H, с, 10- OCH_3); 4.50–4.54 (2H, м, 6- CH_2); 6.09 (2H, с,
 OCH_2O); 6.52 (1H, д, $J = 7.9$, H-12); 6.60–6.64 (2H, м,
H-6', 9-NH); 6.83 (1H, с, H-2'); 6.97 (1H, с, H-4); 7.11
(1H, с, H-4'); 7.14 (1H, д, $J = 8.8$, H-7'); 7.32 (1H, д,
 $J = 7.9$, H-11); 7.63 (1H, с, H-1); 8.09 (1H, с, H-13); 8.76
(1H, уш. с, OH); 9.16 (1H, с, H-8); 10.68 (1H, с, 1'-NH).
Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 23.7; 27.8; 39.7; 53.3; 102.1;
102.5; 105.2; 108.8; 109.0; 112.0; 112.3; 118.0; 120.1;
121.8; 122.2; 124.1; 128.0; 129.9; 131.3; 132.4; 134.0;
146.5; 147.8; 148.9; 149.7; 150.8 Найдено, m/z : $[M-Cl]^+$
 $C_{29}H_{26}N_3O_4$. Вычислено, m/z : 480.1918.

**Рентгеноструктурное исследование соединения
4а.** Кристаллы, пригодные для РСА, были получены
медленным упариванием раствора соединения **4а**
в нитробензоле. Кристаллы бесцветные состава
 $C_{26}H_{23}ClN_2O_3 \cdot 0.5C_6H_5NO_2 \cdot 1.5H_2O$ (M 535.49). Рентгено-
дифракционное исследование проведено на автоматическом
дифрактометре Bruker APEX II (графитовый
монокроматор, $\lambda(MoK\alpha)$ 0.71073 Å, ω -сканирование)
при 120 К. Эмпирический учет поглощения и кор-
рекция систематических ошибок выполнены по про-
грамме SADABS. Структура расшифрована прямым
методом и уточнена полноматричным МНК по F^2_{hkl} с
анизотропными тепловыми параметрами для всех
неводородных атомов. Положения атомов водорода
аминогрупп и воды найдены из разностного фурье-
синтеза, положения атомов водорода при атомах
углерода рассчитаны. Расшифровка и уточнение про-
водились с использованием пакета программ SHELX
версии 2009-9.13.³² Полные кристаллографические
данные депонированы в Кембриджском банке струк-
турных данных³³ (депонент CCDC 1421105).

Файл сопроводительных материалов, содержащий
геометрические характеристики структур **5–24** и
переходных состояний, а также полные и относитель-
ные энергии (в таблицах) для всех стационарных точек
на МЭП реакций, доступен на сайте <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена в рамках проектной части
государственного задания Минобрнауки России
№ 4.129.2014/К.

Список литературы

- Saha, S. K.; Khuda-Bukhsh, A. R. *Eur. J. Pharmacol.* **2013**, 714, 239.
- Siow, Y. L.; Sarna, L.; Karmin, O. *Food Res. Int.* **2011**, 44, 2409.
- Khazir, J.; Mir, B. A.; Pilcher, D. L.; Riley, D. L. *Phytochem. Lett.* **2004**, 7, 173.
- Crycova, L.; Dostal, J.; Marek, R. *Phytochem.* **2007**, 68, 150.
- Ji, H.-F.; Shen, L. *Molecules* **2011**, 16, 6732.
- Krivogorsky, B.; Pernat, J. A.; Douglas, K. A.; Czerniecki, N. J.; Grundt, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 2980.
- Нечепуренко, И. В.; Салахутдинов, Н. Ф.; Толстиков, Г. А. *Химия в интересах устойчивого развития* **2010**, 18, 1.
- Shan, W.-J.; Huang, L.; Zhou, Q.; Meng, F.-Ch.; Li, X.-Sh. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 5885.
- Huang, L.; Shi, A.; He, F.; Li, X. *Bioorgan. Med. Chem.* **2010**, 18, 1244.
- Ma, Y.; Ou, T.-M.; Hou, J.-Q.; Lu, Y.-J.; Tan, J.-H.; Gu, L.-Q.; Huang, Zh.-Sh. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 7582.
- Ma, Y.; Ou, T.-M.; Tan, J.-H.; Hou, J.-Q.; Huang, Sh.-L.; Gu, L.-Q.; Huang, Zh.-Sh. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 1906.
- Huang, L.; Luo, Z.; He, F.; Shi, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 6649.
- Ma, Y.; Ou, T.-M.; Tan, J.-H.; Hou, J.-Q.; Huang, Sh.-L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 3414.
- Bodiwala, H. S.; Sabde, S.; Mitra, D.; Bhutani, K. K.; Singh, I. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 1045.
- Burov, O. N.; Kurbatov, S. V.; Morozov, P. G.; Kletskii, M. E.; Tatarov, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 772. [*Химия гетероцикл. соединений* **2015**, 51, 772.]
- Lam, Y. *Int. J. Pharma Sci. Res.* **2014**, 5, 350.
- Бейдер, Р. *Атомы в молекулах. Квантовая теория*; Мир: Москва, 2001.
- Kariuki, B. M.; Jones, W. *Acta Cryst. Sect. C* **1995**, 51, 1234.
- Iwasa, K.; Kamiguchi, M.; Uek, M.; Taniguchi, M. *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, 31, 469.
- Gorb, L.; Podolyan, E.; Dziekonski, P.; Sokalski, W. A.; Leszczynski, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10119.
- Jovené, C.; Jacquet, M.; Marrot, J.; Bourdreux, F.; Kletsky, M. E.; Burov, O. N.; Gonçalves, A.-M.; Goumont, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 6451.
- Elliott, I. W. *J. Heterocycl. Chem.* **1967**, 4, 639.
- Becke, A. D. *Phys. Rev. A.* **1988**, 38, 3098.
- Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648.
- Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B.* **1988**, 37, 785.
- Burov, O. N.; Kletskii, M. E.; Gulevskaya, A. V. *Russ. Chem. Bull.* **2013**, 62, 1156. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2013**, 1155.]
- Kletskii, M. E.; Burov, O. N.; Dalinger, I. L.; Shevelev, S. A. *Comp. Theor. Chem.* **2014**, 1033, 31.
- Suzdalev, K. F.; Den'kina, S.V.; Starikova, A. A.; Dvurechensky, V. V.; Kletsky, M. E.; Burov, O. N. *Mendeleev Commun.* **2011**, 21, 231.
- Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A.; Vreven, Jr. T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, J. D.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C.; Pople, J. A. *Gaussian 03*; Gaussian, Inc.: Wallingford, 2004.
- Schlegel, H. B. *Theor. Chim. Acta* **1984**, 66, 333.
- Hirsh, M.; Quapp, W. *Chem. Phys. Lett.* **2004**, 395, 150.
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, A64, 112.
- Allen, F. H. *Acta Crystallogr., Sect. B: Struct. Sci.* **2002**, B58, 380.