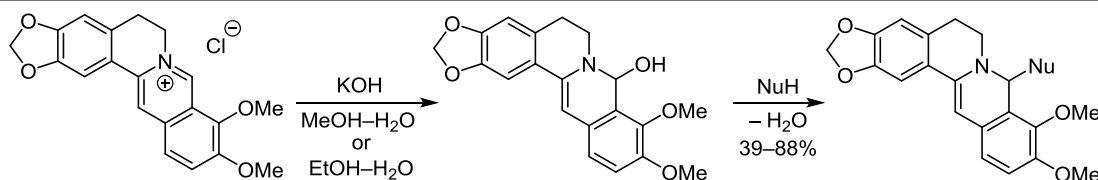


Синтез и исследование новых электронейтральных производных берберина

Александр Д. Загребаев¹, Олег Н. Буров^{1*}, Михаил Е. Клецкий¹,
Антон В. Лисовин¹, Сергей В. Курбатов¹, Олег Д. Демехин¹

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

Поступило 2.11.2021
Принято 1.12.2021



Экспериментально, а также квантово-химическими расчетами DFT/B3LYP и *ab initio* MP2/HF в базе 6-311+G(d,p) показана возможность получения электронейтральных 8-замещенных берберинов. В щелочных средах берберин способен замещаться по положению С-8 с помощью таких С-нуклеофилов, как метилкетоны, эфиры уксусной кислоты, нитрилы, геминальные ди- и тригалогеналканы. Этот процесс протекает постадийно. Вначале берберин атакуется гидроксид-анионом с образованием ковалентно связанного 8-гидоксиберберина, далее происходит взаимодействие 8-гидоксиберберина с нуклеофилом, находящимся в неионизированной (молекулярной) форме.

Ключевые слова: берберин, дигидроберберин, нуклеофильное замещение, С-нуклеофилы, расчеты DFT.

Алкалоид берберин (**1**), согласно данным многочисленных работ, хотя и применяется при лечении органов ЖКТ^{1–3} и заболеваний, связанных с уровнем сахара⁴ или холестерина,⁵ тем не менее обладает значительно более широким спектром активности (например, противораковой,^{6–10} антибактериальной,^{7,8,11} противовирусной,^{12,13} противовоспалительной¹⁴ и антинейродегенеративной,¹⁵ а также может выступать в качестве антиоксиданта^{16,17}). Главной особенностью при усвоении берберина человеком является высокая летальная доза.¹⁸ Также известно, что этот алкалоид обладает высокой синергетической активностью, и его применение совместно с антибиотиками и другими химиотерапевтическими препаратами существенно повышает их эффективность.^{5,19,20}

Во многих работах было показано, что при функционализации берберина можно существенно увеличить его фармакологическую активность и, как следствие, снизить действующую концентрацию.^{5,11,21} При этом основным направлением функционализации берберина является его модификация по положениям С-8, С-9 и С-13, но на сегодняшний день наиболее изученными являются его 9- и 13-замещенные производные.⁵

В литературе детально описаны три способа функционализации берберинового остова по положению С-9 (схема 1). В первом – берберин (**1**) взаимодействует со

слабыми нуклеофилами (как правило, с первичными аминами). Данный процесс, согласно исследованию,²² приводит к образованию 9-*N*-алкилпроизводных **2**. Два других способа относятся к получению 9-*O*-алкил- и 9-*O*-ацилпроизводных **3** и **5** (через 9-*O*-гидроксипроизводное **4**). Однако авторы работ^{23–26} рассматривали их лишь в качестве методов получения узконаправленных антибактериальных или противораковых препаратов. Модификация берберина (**1**) по положению С-9 в настоящее время главным образом используется для "настройки" биологической активности и рассматривается скорее в качестве прикладной, нежели инновационной методики.

Более перспективными представляются 13-замещенные производные берберина, продемонстрировавшие разнообразный спектр биологических свойств.^{5,11,21,27} Однако для их получения необходимо использовать реакции с электрофилами, которые из-за кулоновского отталкивания не способны непосредственно взаимодействовать с катионом берберина. Для того чтобы активировать электрофильное замещение в берберине (**1**), исследователи разработали методы его предварительного восстановления с получением промежуточной электронейтральной формы (схема 2).^{28–31}

Простейший способ получения электронейтральной формы берберина (**1**) – гидрирование при помощи боргидрида натрия или алюмогидрида лития.²⁹ Также

Схема 1

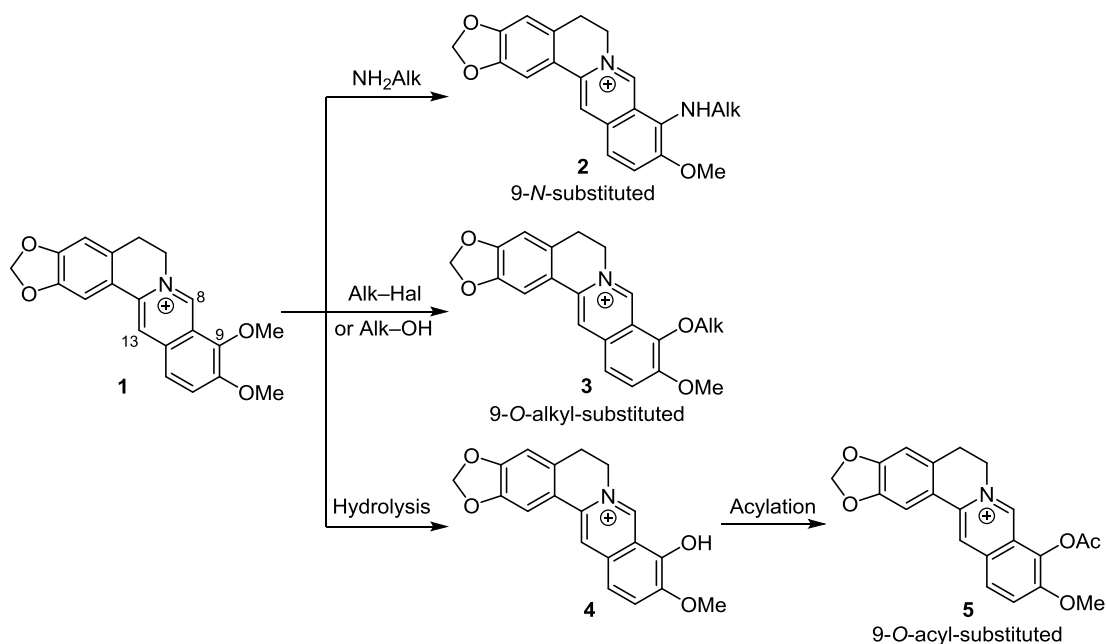
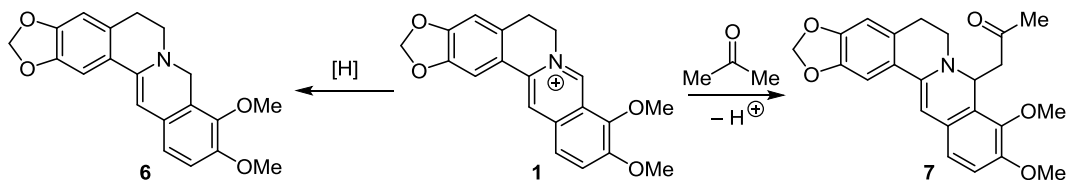
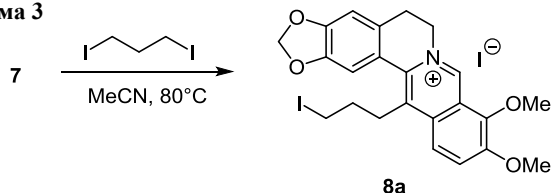


Схема 2



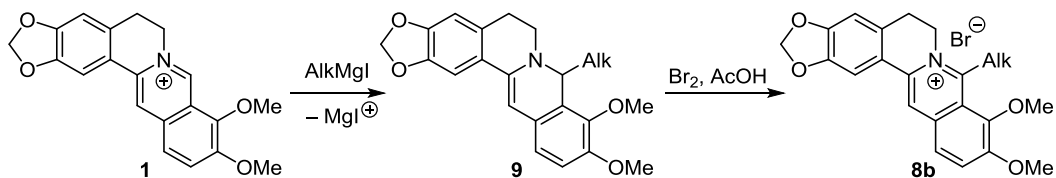
известна реакция берберина (**1**) с ацетонил-анионом, получаемым действием на ацетон крепкого раствора щелочи.^{30,31} В обоих случаях образуются так называемые дигидроберберины **6** или **7**.³¹ Благодаря наличию в восстановленной форме енаминового фрагмента, подобные структуры уже могут легко атаковаться электрофилами по положению 13. При этом производят окисление замещенного берберина **7** с элиминированием заместителя из положения С-8 и образованием катионной формы **8a** (схема 3).³⁰

Схема 3



Еще один способ получения восстановленных форм берберинов **9** – реакция с металлорганическими алкилирующими реагентами (реактивами Гриньяра). Далее восстановленную систему **9** окисляют до катионной формы **8b** (схема 4).^{12,32,33} Однако данный метод не

Схема 4



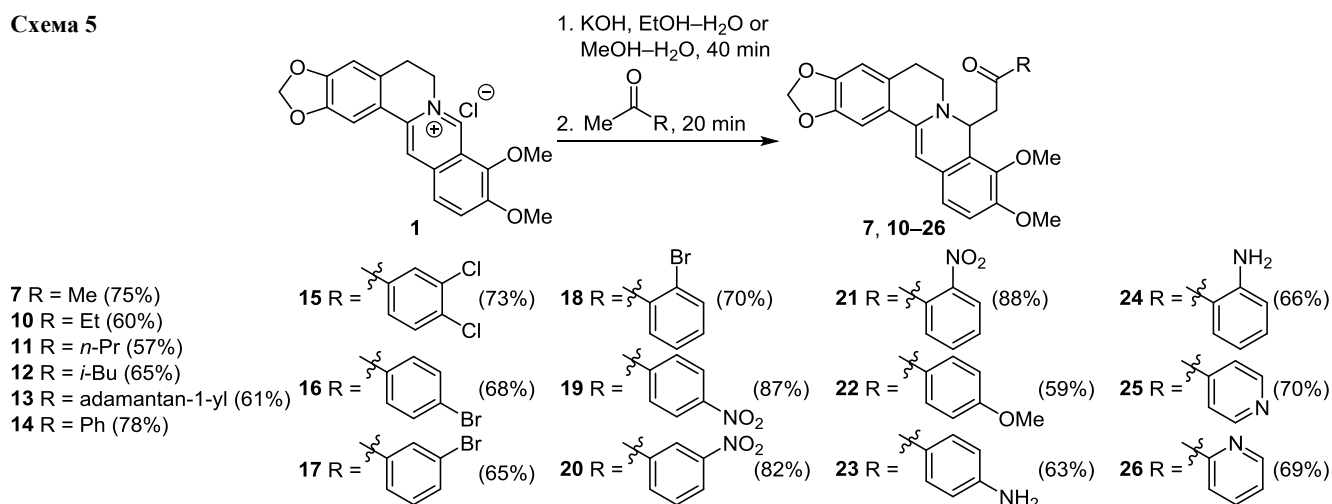
нашел широкого применения на практике, так как имеет низкий выход целевого продукта.

Недавно было показано, что введение электрофила в положение С-13 не всегда приводит к элиминированию заместителя из положения С-8.³⁴ Более того, получаемые восстановленные формы 13-замещенных берберинов продемонстрировали высокую биологическую активность, а также оказались амфифильными веществами.^{35,36}

Целью настоящей работы стало получение ранее неописанных электронейтральных 8-замещенных производных берберина для последующего использования их в реакциях электрофильного замещения по положению С-13. Широкий круг восстановленных по положению С-8 систем был нами впервые детально изучен экспериментально и квантово-химически.

В нашей работе за основу был выбран метод ацетилирования берберина по положению С-8, когда алкилкетоны выступают в качестве активных С-нуклеофилов. Мы изучили влияние структур их гомологов на реакцию способность берберина (**1**), а также разработали универсальную методику формирования связи С-С по положению С-8 берберинового остова. Нами впервые были апробированы метилалкилкетоны

Схема 5



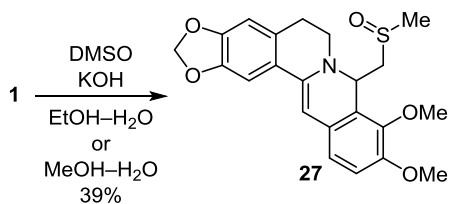
и метиларилкетоны различной природы (схема 5), легко вступившие во взаимодействие с берберином (**1**) с образованием соответствующих восстановленных электронейтральных продуктов.

В ряду метиларилкетонов мы варьировали ароматический фрагмент для определения влияния соответствующих заместителей на реакцию нуклеофильной атаки берберина (**1**). При этом использовались различные донорные и акцепторные заместители: хлор-, бром-, нитро-, amino- и метоксигруппы (схема 5). 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 около 20 мин. При наличии в структуре кетонов дополнительных нуклеофильных центров (аминогрупп) реакция замещения протекала исключительно по метильной группе ацетильного фрагмента с образованием структур **23**, **24**.

Отсюда следует, что именно соседняя с метильной группой карбонильная группа активирует его в реакции нуклеофильной атаки. 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. Для сравнения: кислотность метильной группы в ацетоне достаточно высока – pK_a 21.³⁷

Далее в качестве C-нуклеофила рассматривался структурный аналог ацетона – ДМСО, pK_a которого 35, что существенно выше,³⁷ чем у ацетона, и потому мы ожидали, что атака ДМСО берберинового катиона по положению C-8 протекать не будет. Тем не менее нам удалось с умеренным выходом выделить соответствующий продукт **27** (схема 6).

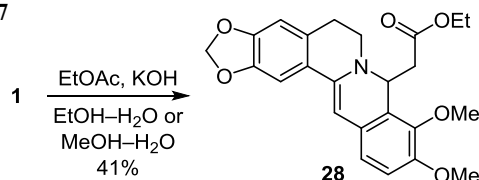
Схема 6



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

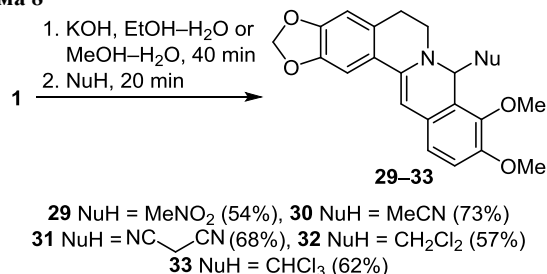
Затем мы перешли от карбонильной группы к менее электроноакцепторной сложноэфирной (схема 7). Электронные свойства сложноэфирного фрагмента оказались достаточными для проведения процесса восстановления берберинового катиона, однако выход соответствующего продукта **28** оказался весьма умеренным и сопоставимым с выходом продукта **27**. Сходство процессов с ДМСО и EtOAc коррелирует со значением константы кислотности (pK_a 30).

Схема 7



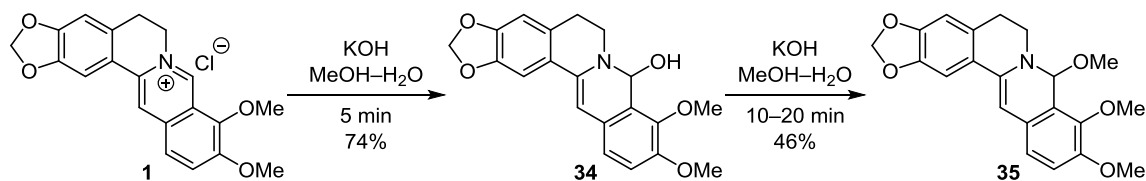
На следующем этапе мы перешли к π - и σ -акцепторам другой природы – к нитрилам (ацетонитрилу и малондинитрилу), к MeNO₂ и хлорорганическим веществам (CHCl₃ и CH₂Cl₂). Поскольку эти соединения являются характерными СН-кислотами,^{19,37} с ними также удалось провести все реакции замещения с получением продуктов **29–33** (схема 8).

Схема 8



Однако при попытке использовать в качестве СН-кислот такие более слабые нуклеофилы, как малоновый эфир и ацетилацетон, получить целевые

Схема 9



соединения нам не удалось. Использование бутилхлорида также не привело к получению соответствующего производного, в отличие от CH₂Cl₂ или CHCl₃, содержащих несколько атомов хлора.

Для понимания границ применимости нашей методологии мы впервые рассчитали по алгоритму, представленному в работе,³⁸ параметр нуклеофильности N кетонов и других нуклеофильных агентов. 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 также, согласно расчетам, является нуклеофилом средней силы ($N = 10.60$), и потому реакция с ним протекает хуже и с меньшим выходом целевого продукта (табл. S1, файл сопроводительных материалов). Однако параметр нуклеофильности все же не позволил выстроить в четкий ряд (коррелирующий с экспериментальными данными) величины N внутри указанного интервала значений. 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. S1, файл сопроводительных материалов). Однако и этот параметр, как и параметр N , не отразил закономерности протекания процессов для ряда нуклеофилов.

Для того, чтобы определить, почему одни нуклеофилы способны вступать во взаимодействие с берберинем (1), а другие нет, нами были проведены DFT квантово-химические расчеты в базе B3LYP/6-311+G (d,p) энергетических эффектов реакций (далее будут приведены значения изменения энергий Гиббса ΔG). 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, заменяя ион Cl⁻ на ион OH⁻ и

образуя при этом ковалентно связанный электронейтральный 8-гидоксиберберин (34).^{18,28,39} При дополнительном перемешивании реакционной смеси в течение 10–20 мин интермедиат 34 постепенно переходит в 8-метоксиберберин 35 (схема 9).^{18,28,40}

Таким образом, получаем два возможных направления дальнейшей реакции нуклеофильного замещения: взаимодействие с нуклеофилом NuH либо 8-гидоксиберберина (34), либо 8-метоксиберберина (35) (схема 10).

Для квантово-химического изучения механизма образования 8-замещенных берберинейных производных (из-за очевидной сложности молекулярной структуры) реакционный узел процесса был нами промоделирован хлоридом 7,8-диметоксиизохинолина (1a) (схема 11). Как показали расчеты, все термодинамические характеристики реакций замещения в модельном ряду (реакция (2)) коррелируют с соответствующими величинами реакции (1) (схема 11, табл. 1).

В целом для моделирования термодинамики процессов достаточно использовать простейшую соль изохинолина (N⁺-H-производное). При переходе к N-метильной соли изохинолина 34b закономерности в изменении энергетических эффектов сохраняются (табл. S2, файл сопроводительных материалов). Кроме того, соли изохинолина также способны присоединять гидроксид-анион по положению C-1,⁴¹ что делает их реакционную способность полностью аналогичной берберину.

Из данных расчетов видно, что только образование ковалентно связанного электронейтрального 8-гидоксиберберина (34) (1-гидроксиизоидного 34a 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 производных 7 (7a), 10–33 (10–33 a) из катионных форм 1 и 1a видно, что процессы эти во всех случаях эндотермичны ($\Delta G > 0$). Это позволяет предположить, что реакция замещения и в берберине (1), и в его модели 1a протекает сложнее и не сводится к простому взаимодействию с ионизированными нуклеофилами. По данным эксперимента, изначально образующаяся энергетически нестойкая ионная пара OH⁻ – катион берберина оранжевого цвета спонтанно реорганизуется в ковалентно связанный 8-гидокси-

Схема 10

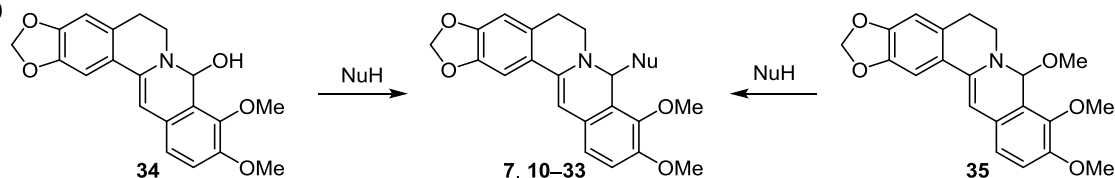


Схема 11

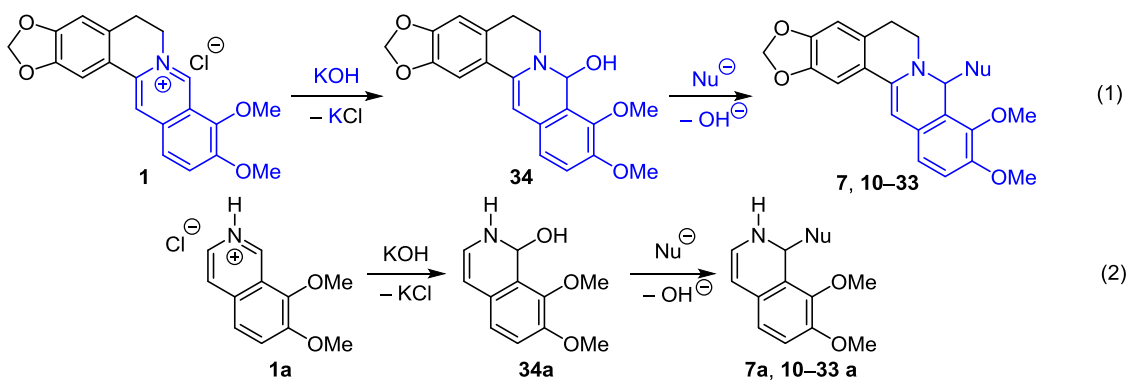


Таблица 1. Относительная энергия Гиббса (ΔG , ккал/моль) производных берберина (**1**) и его модели **1a**, полученных по реакциям (1) и (2)*

Реакция	Продукт							
	34 (34a)	7 (7a)	14 (14a)	27 (27a)	30 (30a)	31 (31a)	32 (32a)	33 (33a)
(1)	-15.8	35.5	37.1	34.2	31.1	32.2	32.6	34.7
(2)	-8.4	36.5	38.3	36.5	36.9	36.8	34.2	38.6

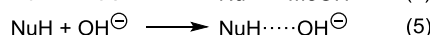
* Расчеты DFT в базе B3LYP/6-311+G(d,p). За ноль отсчета принята суммарная энергия исходных реагентов.

берберин (**34**),^{18,28} осадок бледно-желтого цвета. Энергия Гиббса для ковалентных структур **34** (**34a**) ниже, чем для разделенных ионных пар соответственно на 26.1 и 12.2 ккал/моль. В структурах **34** и **34a** длины связей C–OH соответственно равны 1.46 и 1.45 Å.

Структура 8-гидоксиберберина (**34**) была также доказана спектроскопией ЯМР,⁴⁰ причем наиболее характерным является сигнал протона в положении C-8. В спектре хлорида берберина (**1**) этот сигнал регистрируется при 9.19 м. д., а в спектре 8-гидоксиберберина (**34**) он проявляется уже при 6.16 м. д., как и в спектрах остальных 8-замещенных производных. Кроме того, одновременное введение щелочи и исследуемого кетона не приводит к сокращению времени синтеза целевых соединений, но приводит к уменьшению их выходов. Ранее была описана подобная синтетическая особенность при получении производных метил-, этил-, бутил-, фенацетилкетон.³⁹ Отдельно стоит отметить, что целевые 8-замещенные берберины можно получать не только одностадийно, но и постадийно. При этом на первой стадии образуется и выделяется 8-гидоксиберберин, а на второй стадии 8-гидоксиберберин в водно-спиртовом растворе взаимодействует с кетонами в присутствии эквимолярных количеств щелочи. Выходы целевых 8-замещенных продуктов в постадийных процессах не превышают 30–40%.

Отдельный интерес представляет состояние нуклеофила в реакции атаки берберина (**1**) и его модели **1a**. Так, в присутствии щелочи возможна реакция депротонирования нуклеофила NuH с последующим взаимодействием с одной из его анионных форм (схема 12, реакции (3)–(6)). Для того чтобы оценить возможность образования таких анионных форм, нами были рассчитаны термодинамические эффекты реакций депротони-

Схема 12



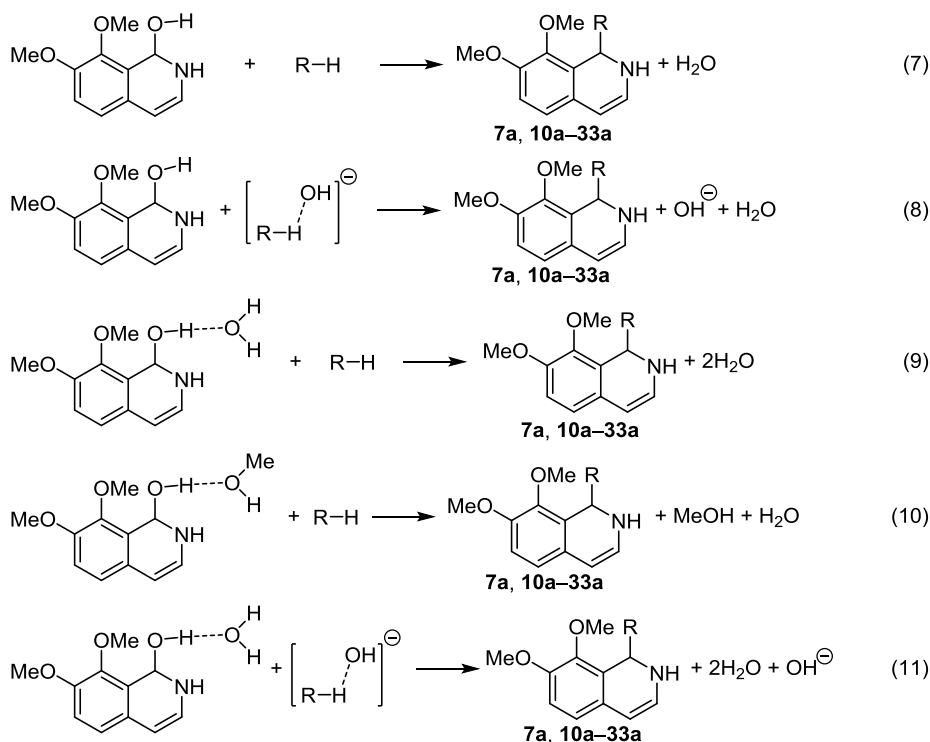
рования нуклеофилов (табл. S2, файл сопроводительных материалов).

Согласно результатам расчетов DFT, не все нуклеофилы в сильнощелочных средах способны образовывать анионную форму по реакциям (3)–(6) (табл. S3, файл сопроводительных материалов). Так, например, ионизация MeOAc или CH₂Cl₂ является эндотермическим процессом. Кроме того, термодинамические характеристики взаимодействия ионизированных нуклеофилов с модельным соединением **34a** также противоречат данным эксперимента (табл. S4, файл сопроводительных материалов), 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 (**1**) образовывать гидраты,^{22,42} можно предположить, что реакции рассматриваемого типа протекают в сложных гидратных комплексах. Для проверки этого обстоятельства мы рассчитали термодинамические эффекты ряда реакций (схема 13, табл. 2). При этом в качестве продуктов мы рассматривали как ассоциаты между молекулами H₂O 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.

По данным расчетов (табл. 2), реакции модельной системы **34a** с исследуемыми нуклеофилами протекают в комплексах по реакции (9), что полностью согласуется с экспериментальными данными: только в случае реакции (9) с участием электронейтрального нуклеофила и моногидратированного субстрата все процессы для разных R являются экзотермическими, в то время как по реакциям (7), (8) и (10), (11) для отдельных R предсказаны эндотермические процессы.

Схема 13

Таблица 2. Относительная энергия Гиббса (ΔG , ккал/моль) в модельных реакциях (7)–(11)*

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

* Расчеты DFT в базе V3LYP/6-311+G(d,p). За ноль отсчета принята суммарная энергия реагентов, продукты реакции рассматриваются как бесконечно разделенные реагенты.

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.³⁸

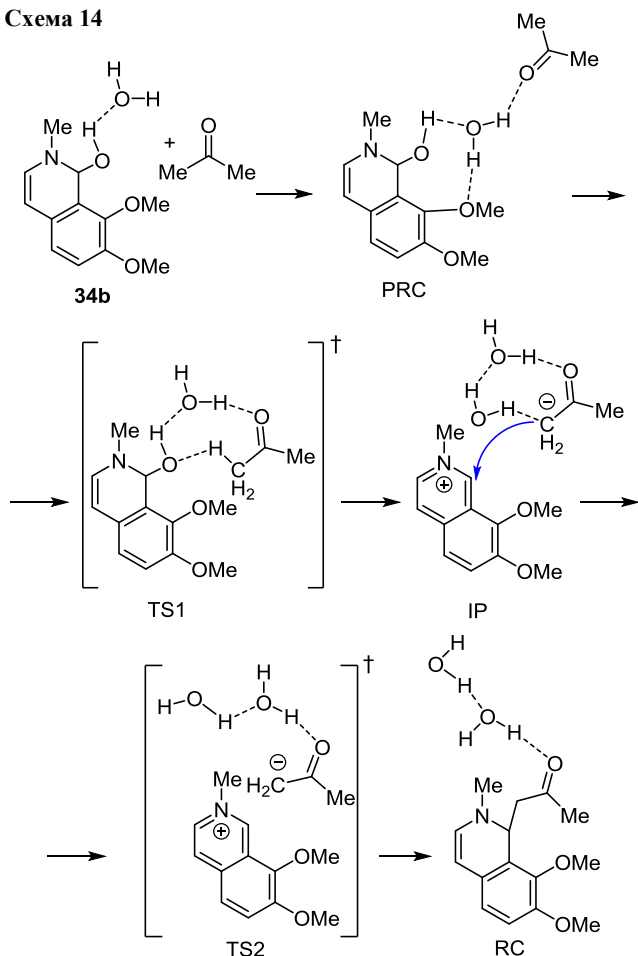
Для расчетов МЭП реакции (9) мы воспользовались *ab initio* расчетами в базе MP2/HF/6-311+G(d,p).

Кроме того, для предотвращения ошибок, связанных с возможностью образования водородных связей между реагентами и протоном NH модельного субстрата **34a**, 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 (**34b**) (схема 14).

Как показали расчеты, на первой стадии процесса атом кислорода ацетона координируется с протонами H₂O с образованием предреакционного комплекса PRC с относительной энергией 6.7 ккал/моль (рис. 1) (эндотермичность (ΔG) предреакционных комплексов достаточно распространена и наблюдалась ранее⁴³). Далее в переходном состоянии TS1 атом кислорода гидроксигруппы координируется с протоном метильной группы ацетона. При этом ацетон, сольватированный двумя молекулами H₂O, с барьером 43.6 ккал/моль образует с изохинолиновой системой интермедиат – сольватно-разделенную ионную пару IP (разделение зарядов ~1.00 e⁻). 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 H₂O.

С помощью AIM-анализа⁴⁴ нами были рассчитаны связевые пути для всех ассоциатов на МЭП, представленном на схеме 14. В исходном моногидрате 2-метил-7,8-диметокси-1,2-изохинолин-1-ола **34b** обнаруживаются две практически изоэнергетические водородные связи: одна – с протоном гидроксильной группы изохинолинового фрагмента, другая – с атомом кислорода метоксигруппы (рис. 2). Подобные взаимодействия достаточно прочно удерживают молекулу H₂O вблизи реакционного центра.

Схема 14



В то же время при включении в трехмолекулярный ассоциат PRC молекулы ацетона молекула H_2O 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 (рис. 2), причем наиболее прочная водородная связь образуется между протоном одной из молекул H_2O и атомом кислорода карбонильной группы. При этом вторая молекула H_2O дополнительно участвует в аттрактивном взаимодействии с метиленовым звеном ацетонильного аниона, однако энергия этой связи значительно меньше энергий водородных связей $\text{O}-\text{H}\cdots\text{O}$.

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 **34b** и будет полностью отсутствовать в производных берберина (**1**).

В продукте реакции RC две молекулы H_2O связаны между собой одной водородной связью, близкой по энергии к водородной связи между атомами кислорода карбонильной группы и протоном одной из молекул

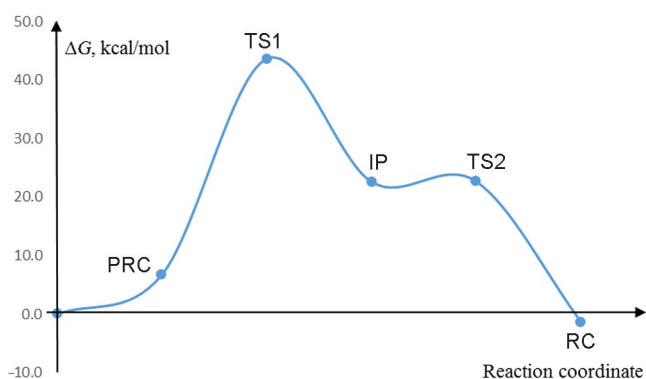


Рисунок 1. МЭП модельной реакции (9), протекающей по механизму, представленному на схеме 14. *Ab initio* расчеты в базе MP2/HF/6-311+G(d,p) в MeOH .

H_2O . Таким образом, в продукте реакции RC связывание молекул H_2O с изохинолиновым фрагментом значительно меньше, чем в исходном ассоциате и в PRC, что позволяет получать восстановленные продукты типа **7b** в индивидуальном, а не в ассоциированном состоянии. По данным расчетов, распад ассоциата RC на конечный продукт **7b** и димер H_2O протекает с выигрышем энергии в 8.6 ккал/моль.

Таким образом, проведенные нами исследования обнаружили различную реакционную способность нуклеофилов по отношению к берберину. Нейтральные мягкие нуклеофилы замещают метоксигруппу в положении С-9 берберинового остова, что выгодно термодинамически.²² В случае жестких анионных нуклеофилов (гидроксид-ионов) на первой стадии за счет электростатического взаимодействия спонтанно образуется электронейтральный 8-гидоксиберберин, который вступает уже во взаимодействие с метилкетонами или другими СН-кислотными реагентами в неионизированном (молекулярном) состоянии. Только под влиянием гидроксигруппы 8-гидоксиберберина происходит формирование анионной формы кетона, которая присоединяется в положение С-8, исключая при этом образование продуктов замещения 9-метоксигруппы.

Экспериментально показано, что в щелочных средах берберин способен образовывать восстановленные формы с помощью таких С-нуклеофилов, как метилкетоны, эфиры уксусной кислоты, нитрилы, геминальные ди- и тригалогеналканы. Этот процесс протекает в щелочно-спиртовой среде постадийно. Вначале берберин атакуется ионом OH^- с образованием электронейтрального 8-гидоксиберберина. Далее происходит взаимодействие 8-гидоксиберберина с нуклеофилом, находящимся в неионизированной (молекулярной) форме. Важнейшую координирующую роль в реакции замещения гидроксигруппы в 8-гидоксиберберине играет молекула H_2O , находящаяся вблизи реакционного центра моногидратированного субстрата.

Для протекания реакции замещения гидроксигруппы в 8-гидоксиберберине необходимо наличие в структуре нуклеофила акцепторного фрагмента, расположенного вблизи СН-реакционного центра, способного координироваться водородными связями с окружением

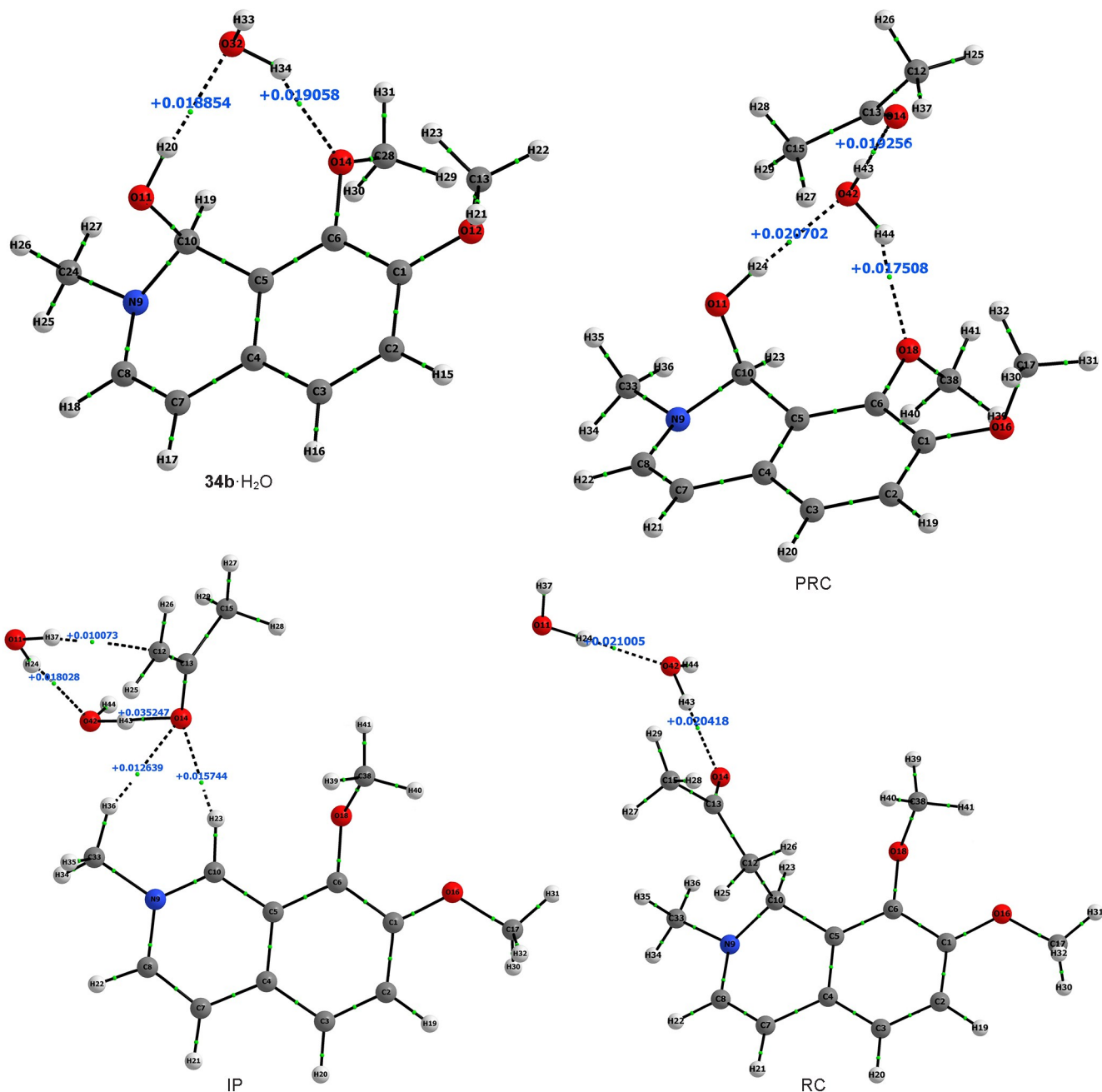


Рисунок 2. Значения электронной плотности $\rho(r_c)$ для систем, показанных на схеме 14, по данным AIM-анализа.

реакционного центра. Нуклеофилы, эффективные для замещения по положению С-8 в берберине, должны характеризоваться параметром нуклеофильности N в интервале от 10.00 до 14.00 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.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker DPX-250 (250 и 63 МГц соответственно) в CDCl_3 , $\text{DMSO-}d_6$, а также в $\text{CCl}_2=\text{CCl}_2$, 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 перекрытие 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.

Использованы коммерчески доступные гидрат хлорида берберина (1), кетоны и алкилнитрилы. Аналитические данные соединений 7,^{30,31} 33⁴⁵ и 34^{28,32}

полностью соответствуют ранее описанным. Соединения **10**, **11** получены по соответствующим методикам, описанным в патенте.⁴⁶

Получение 8-замещенных берберинов 10–34 (общая методика). К раствору 372 мг (1.0 ммоль) хлорида берберина (**1**) в 25 мл EtOH или MeOH и 15 мл H₂O добавляют 2 г KOH и интенсивно перемешивают в течение 40 мин. Затем к полученному раствору приливают раствор 3 ммоль соответствующего нуклеофила в 10 мл EtOH или MeOH и продолжают перемешивание еще 20 мин. Далее раствор вливают в 250 мл охлажденной H₂O. Осадок отфильтровывают на фильтре Шотта, промывают теплой H₂O и перекристаллизовывают из смеси H₂O–MeOH, 1:1.

1-(9,10-Диметокси-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксо-4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохинолин-8-ил)бутан-2-он (10). Выход 244 мг (60%), желтые игольчатые кристаллы, т. пл. 142–144°C (с разл.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 2.06–2.08 (3H, м, CH₂C(O)CH₂CH₃); 2.30–2.37 (1H, м, 5-CH₂); 2.72–2.85 (3H, м, CH₂C(O)CH₂CH₃, 6-CH₂); 2.92–3.01 (1H, м, 5-CH₂); 3.19–3.31 (2H, м, 6-CH₂, CH₂C(O)CH₂CH₃); 3.72–3.77 (1H, м, CH₂C(O)CH₂CH₃); 3.80 (6H, с, 9,10-OCH₃); 5.22–5.26 (1H, т, J = 5.5, 8-CH); 6.03 (3H, с, OCH₂O, H-13); 6.73–6.91 (3H, м, H-4,11,12); 7.28 (1H, с, 1-CH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), 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 [M]⁺. C₂₄H₂₅NO₅. Вычислено, m/z: 407.1733.

1-(9,10-Диметокси-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксо-4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохинолин-8-ил)пентан-2-он (11). Выход 240 мг (57%), желтые игольчатые кристаллы, т. пл. 131–133°C (с разл.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 0.80–0.86 (3H, т, J = 7.4, CH₂C(O)CH₂CH₂CH₃); 1.48–1.56 (2H, м, CH₂C(O)CH₂CH₂CH₃); 2.22–2.28 (2H, т, J = 7.3, CH₂C(O)CH₂CH₂CH₃); 2.32–2.39 (1H, м, CH₂C(O)CH₂CH₂CH₃); 2.76–2.84 (2H, м, 6-CH₂); 3.03–3.12 (1H, м, CH₂C(O)CH₂CH₂CH₃); 3.29–3.37 (2H, м, 5-CH₂); 3.84 (3H, с, 9-OCH₃); 3.90 (3H, с, 10-OCH₃); 5.33–5.38 (1H, м, 8-CH); 5.89 (1H, с, H-13); 5.95 (2H, с, OCH₂O); 6.58 (1H, с, H-4); 6.77–6.80 (2H, м, H-11,12); 7.14 (1H, с, H-1). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), 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 [M]⁺. C₂₅H₂₇NO₅. Вычислено, m/z: 421.1889.

1-(9,10-Диметокси-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксо-4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохинолин-8-ил)-4-метилпентан-2-он (12). Выход 285 мг (65%), светло-оранжевые игольчатые кристаллы, т. пл. 122–124°C (с разл.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 0.83–0.85 (6H, д, J = 6.4, CH₂C(O)CH₂CH(CH₃)₂); 1.99–2.07 (1H, м, CH₂C(O)CH₂CH(CH₃)₂); 2.15–2.18 (2H, д, J = 6.1, CH₂C(O)CH₂CH(CH₃)₂); 2.28–2.36 (1H, м, CH₂C(O)CH₂CH(CH₃)₂); 2.76–2.84 (2H, м, 6-CH₂); 3.04–3.13 (1H, м, CH₂C(O)CH₂CH(CH₃)₂); 3.30–3.37 (2H, м, 5-CH₂); 3.84 (3H, с, 9-OCH₃); 3.90 (3H, с, 10-OCH₃); 5.34–5.38 (1H, м, 8-CH); 5.89 (1H, с, H-13); 5.93–5.94 (2H, с,

OCH₂O); 6.58 (1H, с, H-4); 6.72–6.80 (2H, м, H-11,12); 7.14 (1H, с, H-1). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), 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 [M]⁺. C₂₆H₂₉NO₅. Вычислено, m/z: 435.2046.

1-(Адамантан-1-ил)-2-(9,10-диметокси-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксо-4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохинолин-8-ил)этан-1-он (13). Выход 310 мг (61%), светло-желтые игольчатые кристаллы, т. пл. 145–147°C (с разл.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.62–1.64 (6H, м, 3CH₂); 1.70–1.71 (6H, м, 3CH₂); 1.98–1.99 (3H, м, 3CH); 2.11–2.19 (2H, м, CH₂); 2.74–2.78 (2H, м, 5,6-CH₂); 3.25–3.31 (1H, м, 5-CH₂); 3.37–3.47 (1H, м, 6-CH₂); 3.87 (3H, с, 9-OCH₃); 3.90 (3H, с, 10-OCH₃); 5.47–5.51 (1H, м, 8-CH); 5.93 (1H, с, H-13); 5.96–5.98 (2H, м, OCH₂O); 6.59 (1H, с, H-4); 6.79 (2H, с, H-11,12); 7.18 (1H, с, H-1). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), 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 [M]⁺. C₃₂H₃₅NO₅. Вычислено, m/z: 513.2515.

2-(9,10-Диметокси-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксо-4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохинолин-8-ил)-1-фенилэтан-1-он (14). Выход 355 мг (78%), бледно-оранжевые игольчатые кристаллы, т. пл. 121–123°C (с разл.) (т. пл. 140–141°C (Me₂CO)⁴²). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 2.11–2.16 (1H, м, CH₂C(O)Ph); 3.03–3.11 (1H, м, CH₂C(O)Ph); 3.68–3.73 (2H, м, 6-CH₂); 3.98–4.06 (2H, м, 5-CH₂); 4.12 (3H, с, 9-OCH₃); 4.21 (3H, с, 10-OCH₃); 5.87–5.91 (1H, м, 8-CH); 6.20 (1H, с, H-13); 6.23 (2H, с, OCH₂O); 6.79 (1H, с, H-4); 6.96–7.04 (2H, м, H-11,12); 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 ¹³C (CDCl₃), 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]⁺. C₂₈H₂₅NO₅. Вычислено, m/z: 455.1733.

2-(9,10-Диметокси-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксо-4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохинолин-8-ил)-1-(3,4-дихлорфенил)этан-1-он (15). Выход 381 мг (73%), светло-желтые игольчатые кристаллы, т. пл. 140–141°C (с разл.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 2.75–2.83 (2H, м, 6-CH₂); 2.96–3.03 (1H, м, 5-CH₂); 3.33–3.44 (3H, м, 5-CH₂, CH₂C(O)Ar); 3.81 (3H, с, 9-OCH₃); 3.89 (3H, с, 10-OCH₃); 5.41–5.46 (1H, м, 8-CH); 5.89 (1H, с, H-13); 5.95 (2H, с, OCH₂O); 6.56 (1H, с, H-4); 6.76 (2H, с, H-11,12); 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 ¹³C (CDCl₃), 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]⁺. C₂₈H₂₃Cl₂NO₅. Вычислено, m/z: 523.0953.

1-(4-Бромфенил)-2-(9,10-диметокси-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксо-4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохинолин-8-ил)этан-1-он (16). Выход 362 мг (68%), темно-оран-

жевые 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, 5,6- CH_2); 2.85–2.92 (1H, м, 6- CH_2); 3.27–3.31 (2H, м, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Ar}$); 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, 8-CH); 5.86 (1H, с, Н-13); 5.89 (2H, с, OCH_2O); 6.50 (1H, с, Н-4); 6.71 (2H, с, Н-11,12); 7.07 (1H, с, Н-1); 7.56 (2H, д, $J = 7.4$, Н-3',5'); 7.61–7.64 (2H, м, Н-2',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 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{BrNO}_5$. 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]изохинолин-8-ил)этан-1-он (17). 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- CH_2); 3.32–3.36 (2H, м, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Ar}$); 3.47–3.55 (1H, м, 6- CH_2); 3.82 (3H, с, 9- OCH_3); 3.90 (3H, с, 10- OCH_3); 3.94–4.02 (1H, м, 5- CH_2); 5.47–5.51 (1H, м, 8-CH); 5.90–5.94 (3H, м, OCH_2O , Н-13); 6.55 (1H, с, Н-4); 6.76 (2H, с, Н-11,12); 7.13 (1H, с, Н-1); 7.19–7.25 (1H, м, Н-5'); 7.59 (1H, д, $J = 8.0$, Н-4'); 7.76 (1H, д, $J = 7.8$, Н-6'); 7.93 (1H, с, Н-2'). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), 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 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{BrNO}_5$. Вычислено, m/z : 533.0838.

1-(2-Бромфенил)-2-(9,10-диметокси-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохинолин-8-ил)этан-1-он (18). Выход 373 мг (70%), светло-желтые игольчатые кристаллы, т. пл. 168–170°C (с разл.). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.77–2.82 (2H, м, 6- CH_2); 3.39–3.44 (2H, м, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Ar}$); 3.69–3.84 (2H, м, 5- CH_2); 3.84 (3H, с, 9- OCH_3); 3.91 (3H, с, 10- OCH_3); 5.54–5.58 (1H, м, 8-CH); 5.91 (1H, с, Н-13); 5.93–5.94 (2H, м, OCH_2O); 6.56 (1H, с, Н-4); 6.71–6.79 (2H, м, Н-11,12); 7.13 (1H, с, Н-1); 7.23–7.26 (2H, м, Н-4',5'); 7.37 (1H, д, $J = 8.0$, Н-3'); 7.54 (1H, д, $J = 7.8$, Н-6'). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), 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 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{BrNO}_5$. Вычислено, m/z : 533.0838.

2-(9,10-Диметокси-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохинолин-8-ил)-1-(4-нитрофенил)этан-1-он (19). Выход 430 мг (87%), фиолетовые игольчатые кристаллы, т. пл. 162–163°C (с разл.). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.69–2.86 (2H, м, 6- CH_2); 3.13–3.18 (1H, м, 5- CH_2); 3.37–3.48 (3H, м, 5- CH_2 , $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Ar}$); 3.79 (3H, с, 9- OCH_3); 3.87 (3H, с, 10- OCH_3); 5.41–5.45 (1H, м, 8-CH); 5.85 (1H, с, Н-13); 5.95 (2H, с, OCH_2O); 6.56 (1H, с, Н-4); 6.68–6.75 (2H, м, Н-11,12); 7.07 (1H, с, Н-1); 7.87 (2H, д, $J = 8.9$, Н-2',6'); 8.13 (2H, д, $J = 8.9$, Н-3',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; 112.3; 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 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7$. 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 (20). 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, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Ar}$); 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, 8-CH); 5.90 (1H, с, Н-13); 5.95 (2H, с, OCH_2O); 6.56 (1H, с, Н-4); 6.73–6.75 (2H, м, Н-11,12); 7.12 (1H, с, Н-1); 7.25–7.27 (1H, м, Н-5'); 8.06 (1H, д, $J = 7.3$, Н-6'); 8.66 (1H, д, $J = 3.5$, Н-4'); 8.96 (1H, с, Н-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 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_7$. 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 (21). 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, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Ar}$); 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, 8-CH); 6.02 (1H, с, Н-13); 6.15–6.17 (2H, с, OCH_2O); 6.20 (1H, с, Н-4); 6.36–6.39 (2H, м, Н-11,12); 7.20 (1H, с, Н-1); 7.54–7.58 (2H, м, Н-4',5'); 8.14–8.20 (2H, м, Н-3',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 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7$. 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 (22). Выход 286 мг (59%), светло-желтые 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 , $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Ar}$); 3.34–3.39 (2H, м, 5,6- CH_2); 3.60–3.69 (1H, м, 5- CH_2); 3.84 (3H, с, 9- OCH_3); 3.86 (3H, с, OCH_3); 3.91 (3H, с, 10- OCH_3); 5.54–5.59 (1H, м, 8-CH); 5.96 (3H, с, OCH_2O , Н-13); 6.56 (1H, с, Н-4); 6.80 (2H, с, Н-11,12); 6.85 (2H, д, $J = 6.9$, Н-3',5'); 7.18 (1H, с, Н-1); 7.89 (2H, д, $J = 7.9$, Н-2',6'). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), 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 $[\text{M}]^+$. $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{NO}_6$. Вычислено, m/z : 485.1838.

1-(4-Аминофенил)-2-(9,10-диметокси-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохинолин-8-ил)этан-1-он (23). Выход 306 мг (63%), светло-оранжевые игольчатые кристаллы, т. пл. 152–154°C (с разл.) (т. пл. 152–154°C (Me_2CO)⁴²). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.69–2.79 (3H, м, 6- CH_2 , $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Ar}$); 3.34–3.38 (2H, м, 5,6- CH_2); 3.59–3.68 (1H, м, 5- CH_2);

3.85 (3H, с, 9-OCH₃); 3.92 (3H, с, 10-OCH₃); 4.09 (2H, с, NH₂); 5.56–5.60 (1H, м, 8-CH); 5.95–5.96 (3H, с, OCH₂O, H-13); 6.55 (1H, с, H-4); 6.58 (2H, д, *J* = 8.0, H-3',5'); 6.80 (2H, с, H-11,12); 7.19 (1H, с, H-1); 7.77 (2H, д, *J* = 8.6, H-2',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-дигидро-6H-[1,3]диоксола[4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохинолин-8-ил)этан-1-он (24). 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, 5,6-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, 8-CH); 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-11,12); 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]диоксола[4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохинолин-8-ил)-1-(пиридин-4-ил)этан-1-он (25). Выход 320 мг (70%), светло-желтые игольчатые кристаллы, т. пл. 154–156°C (с разл.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.68–2.91 (2H, м, 6-CH₂); 3.10–3.17 (1H, м, 5-CH₂); 3.36–3.50 (3H, м, 5-CH₂, CH₂C(O)Ar); 3.78 (3H, с, 9-OCH₃); 3.87 (3H, с, 10-OCH₃); 5.40–5.45 (1H, м, 8-CH); 5.84 (1H, с, H-13); 5.95 (2H, с, OCH₂O); 6.56 (1H, с, H-4); 6.67–6.75 (2H, м, H-11,12); 7.06 (1H, с, H-1); 7.86 (2H, д, *J* = 8.8, H-2',6'); 8.12 (2H, д, *J* = 8.8, H-3',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; 112.4; 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 [M]⁺. C₂₇H₂₄N₂O₅. Вычислено, *m/z*: 456.1685.

2-(9,10-Диметокси-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксола[4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохинолин-8-ил)-1-(пиридин-2-ил)этан-1-он (26). Выход 315 мг (69%), светло-желтые игольчатые кристаллы, т. пл. 151–153°C (с разл.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.73–2.93 (2H, м, 6-CH₂); 3.17–3.25 (1H, м, 5-CH₂); 3.37–3.58 (2H, м, CH₂C(O)Ar, 5-CH₂); 3.79–3.83 (6H, м, 9,10-OCH₃); 3.81–3.89 (1H, м, CH₂C(O)Ar); 5.53–5.57 (1H, м, 8-CH); 5.85 (1H, с, H-13); 5.92–5.93 (2H, м, OCH₂O); 6.55 (1H, с, H-4); 6.70–6.77 (2H, м, H-11,12); 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 ¹³C (CDCl₃), 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 [M]⁺. C₂₇H₂₄N₂O₅. Вычислено, *m/z*: 456.1685.

8-[(Метилсульфинил)метил]-9,10-диметокси-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксола[4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохинолин (27). Выход 160 мг (39%), светло-желтые игольчатые кристаллы, т. пл. 119–121°C (с разл.). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.56 (3H, с, CH₂S(O)CH₃); 2.37–2.42 (1H, м, 6-CH₂); 2.75–2.76 (2H, м, 5,6-CH₂); 3.01–3.10 (1H, м, 5-CH₂); 3.33–3.34 (2H, м, CH₂S(O)CH₃); 3.82 (3H, с, 9-OCH₃); 3.87 (3H, с, 10-OCH₃); 5.28–5.33 (1H, м, 8-CH); 5.87 (1H, с, H-13); 5.92 (2H, с, OCH₂O); 6.55 (1H, с, H-4); 6.71–6.78 (2H, м, H-11,12); 7.11 (1H, с, H-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]диоксола[4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохинолин-8-ил)ацетат (28). 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, 8-CH); 5.86 (1H, с, H-13); 5.92 (2H, с, OCH₂O); 6.55 (1H, с, H-4); 6.70–6.77 (2H, м, H-11,12); 7.10 (1H, с, H-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]диоксола[4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохинолин (29). 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, 8-CH); 5.91–5.92 (2H, м, OCH₂O); 6.07 (1H, с, H-13); 6.59 (1H, с, H-4); 6.84 (1H, д, *J* = 8.4, H-12); 6.95 (1H, д, *J* = 8.4, H-11); 7.14 (1H, с, H-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]диоксола[4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохинолин-8-ил)ацетонитрил (30). 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, 5,6-CH₂); 3.11–3.39 (1H, м, 5-CH₂); 3.55–3.79 (2H, м, 8-CH₂CN); 3.95 (3H, с, 9-OCH₃); 4.00 (3H, с, 10-OCH₃); 6.02 (2H, с, OCH₂O); 6.07–6.09 (1H, м, 8-CH); 6.28–6.34 (1H, м, H-13); 6.69 (1H, с, H-4); 6.95–7.04 (2H, м, H-11,12); 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]диоксо-4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохинолин-8-ил)малононитрил (31). Выход 272 мг (68%), желтые игольчатые кристаллы, т. пл. 140–142°C (с разл.). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.95–3.38 (2H, м, 6- CH_2); 3.70–3.79 (2H, м, 5- CH_2); 3.95 (3H, с, 9- OCH_3); 4.00–4.04 (4H, м, 10- OCH_3 , $\text{CH}(\text{CN})_2$); 6.02 (2H, с, OCH_2O); 6.07 (1H, с, 8-CH); 6.33 (1H, с, H-13); 6.69 (1H, с, H-4); 6.94–7.03 (2H, м, H-11,12); 7.32 (1H, с, H-1). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), 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 [$\text{M}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 401.1376.

9,10-Диметокси-8-(дихлорметил)-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксо-4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохинолин (32). Выход 240 мг (57%), желтые игольчатые кристаллы, т. пл. 167–169°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 3.07–3.24 (2H, м, 6- CH_2); 3.47–3.55 (1H, м, 5- CH_2); 3.62–3.66 (1H, м, 5- CH_2); 3.87 (3H, с, 9- OCH_3); 3.95 (3H, с, 10- OCH_3); 4.85 (1H, с, 8-CH); 5.93–5.95 (3H, м, OCH_2O , CHCl_2); 6.27 (1H, с, H-13); 6.58 (1H, с, H-4); 6.77–6.88 (2H, м, H-11,12); 7.17 (1H, с, H-1). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{CCl}_2=\text{CCl}_2$), 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 [$\text{M}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_4$. Вычислено, m/z : 419.0691.

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^{47,48} и корреляционный функционал Ли–Янга–Парра.⁴⁹ Выбор базиса, широко используемого для изучения процессов нуклеофильной атаки,^{50,51} 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 03⁵² на кластере Silver химического факультета Южного федерального университета. Природа стационарных точек установлена на основании расчета частот нормальных колебаний (матрицы Гессе).⁵³ МЭП реакций получены при помощи градиентного спуска из переходных состояний в прямом и обратном направлениях переходного вектора.⁵⁴ Переход от расчетов DFT к методу *ab initio* ранее обоснован.⁵⁵ Расчеты в растворителе выполнены в рамках модели поляризуемого континуума.^{56,57} В качестве растворителя выбран MeOH.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **10–20**, **22–32** а также данные квантово-химических расчетов, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта 20-33-90262.

Список литературы

1. Khin-Maung-U; Myo-Khin; Nyunt-Nyunt-Wai; Aye-Kyaw; Tin-U. *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)* **1985**, 291(6509), 1601.
2. Simeon, S.; Rios, J. L.; Villar, A. *Plant. Med. Phytother.* **1989**, 23, 202.
3. Ding, Y.; Ye, X.; Zhu, J.; Zhu, X.; Li, X.; Chen, B. *J. Funct. Foods* **2014**, 7, 229.
4. Hedayati, N.; Oskouei, Z.; Tabeshpour, J.; Naeini, M. B. *Eur. J. Pharmacol.* **2021**, 913, 174590.
5. Nechepurenko, I. V.; Boyarskikh, U. A.; Khvostov, M. V.; Baev, D. S.; Komarova, N. I.; Filipenko, M. L.; Tolstikova, T. G.; Salakhutdinov, N. F. *Chem. Nat. Compd.* **2015**, 51, 916.
6. Fang, J.-Y. *Study of Berberine Hydrochloride in Prevention of Colorectal Adenomas Recurrence*; NCT02226185, 2019.
7. Zhang, W.-J.; Ou, T.-M.; Lu, Y.-J.; Huang, Y.-Y.; Wu, W.-B.; Huang, Z.-S.; Zhou, J.-L.; Wong, K.-Y.; Gu, L.-Q. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 5493.
8. Balasubramanian, S.; Hurley, L. H.; Neidle, S. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2011**, 10, 261.
9. De Cian, A.; Lacroix, L.; Douarre, C.; Temime-Smaali, N.; Trentesaux, C.; Riou, J.-F.; Mergny, J.-L. *Biochimie* **2008**, 90, 131.
10. Cavallari, M.; Garbesi, A.; Di Felice, R. *J. Phys. Chem. B* **2009**, 113, 13152.
11. Liu, Y.-X.; Xiao, C.-L.; Wang, Y.-X.; Li, Y.-H.; Yang, Y.-H.; Li, Y.-B.; Bi, C.-W.; Gao, L.-M.; Jiang, J.-D.; Song, D.-Q. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 52, 151.
12. Iwasa, K.; Lee, D.-U.; Kang, S.-I.; Wiegrebbe, W. *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 1150.
13. Iwasa, K.; Nishiyama, Y.; Ichimaru, M.; Moriyasu, M.; Kim, H.-S.; Wataya, Y.; Yamori, T.; Takashi, T.; Lee, D.-U. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, 34, 1077.
14. Ivanovska, N.; Philipov, S. *Int. J. Immunopharmacol.* **1996**, 18, 553.
15. Ji, H.-F.; Shen, L. *Molecules* **2011**, 16, 6732.
16. Lau, C.-W.; Yao, X.-Q.; Chen, Z.-Y.; Ko, W.-H.; Huang, Y. *Cardiovasc. Drug Rev.* **2006**, 19, 234.
17. Tang, J.; Feng, Y.; Tsao, S.; Wang, N.; Curtain, R.; Wang, Y. *J. Ethnopharmacol.* **2009**, 126, 5.
18. Нечепуренко, И. В.; Салахутдинов, Н. Ф.; Толстикова, Г. А. *Химия в интересах устойчивого развития* **2010**, 18, 1.
19. Iwasa, K.; Moriyasu, M.; Yamori, T.; Tsuruo, T.; Lee, D.-U.; Wiegrebbe, W. *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 896.
20. McCubrey J. A.; Abrams, S. L.; Lertpiriyapong, K.; Cocco, L.; Ratti, S.; Martelli, A. M.; Candido, S.; Libra, M.; Murata, R. M.; Rosalen, P. L.; Lombardi, P.; Montalto, G.; Cervello, M.; Gizak, A.; Rakus, D.; Steelman, L. S. *Adv. Biol. Regul.* **2018**, 67, 190.
21. Bremner, J. B.; Samosorn, S. *Aust. J. Chem.* **2003**, 56, 871.
22. Burov, O. N.; Kletskii, M. E.; Fedik, N. S.; Kurbatov, S. V.; Lisovin, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 997.
23. Krivogorsky, B.; Pemat, J. A.; Douglas, K. A.; Czerniecki, N. J.; Grundt, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 2980.
24. Ma, Y.; Ou, T.-M.; Tan, J.-H.; Hou, J.-Q.; Huang, S.-L. Gu, L.-Q.; Huang, Z.-S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 3414.
25. Pustovidko, A. V.; Rokitskaya, T. I.; Severina, I. I.; Simonyan, R. A.; Trendeleva, T. A.; Lyamzaev, K. G.; Antonenko, Y. N.; Rogov, A. G.; Zvyagilskaya, R. A.; Skulachev, V. P.; Chernyak, B. V. *Mitochondrion* **2013**, 13, 520.
26. Basu, A.; Jaisankar, P.; Kumar, G. S. *PLoS ONE* **2013**, 8, e58279.
27. Samosorn, S. *Development of Berberine-Based Derivatives as Novel Antimicrobial Agents. A Thesis Submitted in Fulfillment of the Requirements of the Award of the Degree*; Wollongong, Australia, 2005.
28. Möhrle, H.; Biegholdt, M. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1982**, 315, 919.

29. Lyamzaev, K. G.; Pustovidko, A. V.; Simonyan, R. A.; Rokitskaya, T. I.; Domnina, L. V.; Ivanova, O. Yu.; Severina, I. I.; Sumbatyan, N. V.; Korshunova, G. A.; Tashlitsky, V. N.; Roginsky, V. A.; Antonenko, Y. N.; Skulachev, M. V.; Chernyak, B. V.; Skulachev, V. P. *Pharm. Res.* **2011**, 28, 2883.
30. Franceschin, M.; Rossetti, L.; D'Ambrosio, A.; Schirripa, S.; Bianco, A.; Ortaggi, G.; Savino, M.; Schultes, C.; Neidle, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 1707.
31. Awe, W.; Buerhop, R. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1961**, 294, 178.
32. Li, Y.-H.; Fu, H.-G.; Su, F.; Gao, L.-M.; Tang, S.; Bi, C.-W.; Li, Y.-H.; Wang, Y.-X.; Song, D.-Q. *BMC Chem.* **2013**, 7, 117.
33. Tillhon, M.; Guamán-Ortiz, L. M.; Lombardi, P.; Scovassi, A. I. *Biochem. Pharmacol.* **2012**, 84, 1260.
34. Burov, O. N.; Kurbatov, S. V.; Morozov, P. G.; Kletskii, M. E.; Tatarov, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 772.
35. Demekhin, O. D.; Zagrebaev, A. D.; Burov, O. N.; Kletskii, M. E.; Pavlovich, N. V.; Bereznyak, E. A.; Tsimbalistova, M. V.; Kurbatov, S. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 1128.
36. Burov, O. N.; Kurbatov, S. V.; Kletskii, M. E.; Zagrebaev, A. D.; Mikhailov, I. E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 335.
37. Reutov, O. A.; Butin, K. P.; Beletskaya, I. P. *Russ. Chem. Rev.* **1974**, 43, 17.
38. Orlandi, M.; Escudero-Casao, M.; Licini, G. *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 3555.
39. Marek, R.; Sečkářová, P.; Hulová, D.; Marek, J.; Dostál, J.; Sklenář, V. *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 481.
40. Grycová, L.; Dostál, J.; Marek, R. *Phytochemistry* **2007**, 68, 150.
41. Šimánek, V.; Preininger, V.; Hegerová, S.; Šantavý, F. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1972**, 37, 2746.
42. Kariuki, B. M.; Jones, W. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1995**, C51, 1234.
43. Kletskii, M. E.; Burov, O. N.; Dalinger, I. L.; Shevelev, S. A. *Comput. Theor. Chem.* **2014**, 1033, 31.
44. Bader, R. F. W. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 893.
45. Hayashi, K.; Minoda, K.; Nagaoka, Y.; Hayashi, T.; Uesato, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 1562.
46. Qin, H.; Wang, W.; Zhang, Zh.; Wu, L.; Deng, A.; Yu, J.; Li, Zh. CN Patent 201110325435.
47. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648.
48. Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, 38, 3098.
49. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785.
50. Burov, O. N.; Kletskii, M. E.; Gulevskaya, A. V. *Russ. Chem. Bull.* **2013**, 62, 1156.
51. Suzdalev, K. F.; Den'kina, S. V.; Starikova, A. A.; Dvurechensky, V. V.; Kletsky, M. E.; Burov, O. N. *Mendeleev Commun.* **2011**, 21, 231.
52. Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A., Jr.; Vreven, 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.
53. Schlegel, H. B. *Theor. Chim. Acta* **1984**, 66, 333.
54. Hirsh, M.; Quapp, W. *Chem. Phys. Lett.* **2004**, 395, 150.
55. Kim, M.-C.; Sim, E.; Burke, K. *J. Chem. Phys.* **2011**, 134, 171103.
56. Simkin, B. Ya.; Sheikhet, I. I. *Quantum Chemical and Statistical Theory of Solutions: A Computational Approach*; Ellis Horwood: London, 1995.
57. Cancès, E.; Mennucci, B.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* **1997**, 107, 3032.