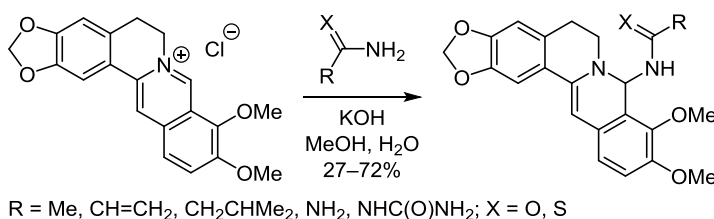


Взаимодействие берберина с амидами в щелочных средах: экспериментальное и квантово-химическое исследование

Александр Д. Загребав¹, Олег Н. Буров^{1*}, Михаил Е. Клецкий¹, Сергей В. Курбатов¹

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

Поступило 20.03.2022
Принято после доработки 14.06.2022



Экспериментально и при помощи квантово-химических расчетов, основанных на теории функционала плотности (B3LYP/6-311+G(d,p)), показана возможность получения электронейтральных 8-амидопроизводных дигидроберберина. В щелочных средах амиды способны депротонироваться с образованием амид-анионов, которые, в свою очередь, могут присоединяться к бербериновому остову по положению С-8. Конкурирующими процессами при этом выступают реакции образования 8-гидрокси- или 8-алкоксиберберина.

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

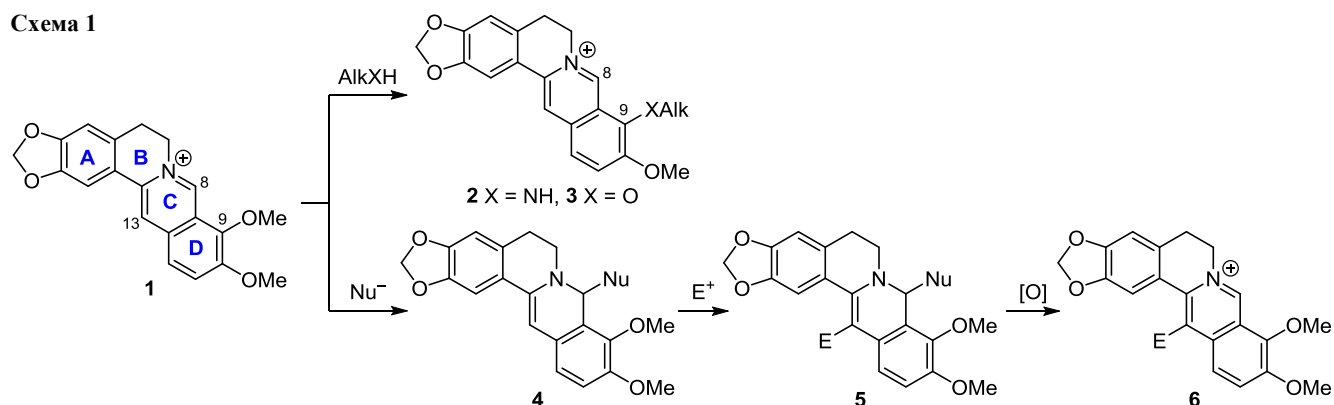
Берберин (**1**) (схема 1) проявляет широкий спектр биологической активности и применяется в качестве биологически активной добавки (БАД)¹ и при лечении различных нейродегенеративных,² онкологических^{1,3,4} и инфекционных^{5,6} заболеваний. В качестве БАД^{1,7} берберин используется при диабете,^{8,9} для регулирования уровня сахара^{10,11} и холестерина¹² в крови. Модификация алкалоида по различным положениям приводит к увеличению обнаруживаемой в экспериментах *in vitro* антибактериальной,^{5,13,14} противораковой^{1,3,4} и противовирусной активности.¹⁵

Наиболее исследованным путем модификации берберинового скелета является использование нуклео-

филов для замещения 9-метоксигруппы с образованием 9-*N*-производных **2**¹⁶ и 9-*O*-производных **3**^{12,15,16} (схема 1). Используемые в этом случае нуклеофилы являются электронейтральными.

При взаимодействии берберина (**1**) с анионными нуклеофилами происходит присоединение последних по положению С-8.^{5,7,12,17–23} Результатом подобных реакций, как правило, является образование активированных енаминовых структур **4**, способных далее свободно взаимодействовать с электрофилами^{2,7,20–23} (схема 1). Биологическая активность берберина (**1**) часто связывалась с наличием кватернизованного атома азота пиридиниевого типа,²⁴ восстановленные же

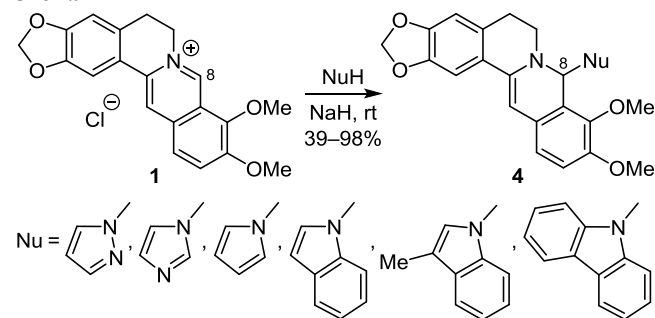
Схема 1



производные чаще рассматривались в качестве промежуточных структур для дальнейшего взаимодействия с электрофилами.^{19,20,22,25,26} Однако современные исследования показали, что наличие заряженного атома азота является необязательным фактором для проявления биологической активности.²⁶

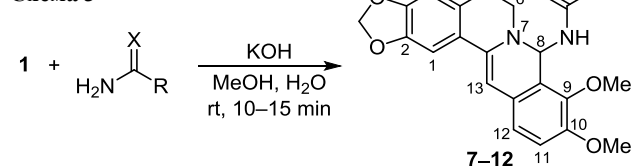
На основе восстановленных форм берберина **4** были синтезированы разнообразные 8,13-дизамещенные^{18,20,21,23,26} (соединения **5**) и 13-монозамещенные^{11,22,25} берберины (соединения **6**). Наличие биологической активности у 8,13-дизамещенных берберинов **5** позволяет рассматривать заместитель в положении С-8 как дополнительную фармакофорную группу, способную влиять на биологическую активность и позволяющую варьировать физико-химические свойства дизамещенных форм. До недавнего времени для получения 8-замещенных дигидроберберинов использовались в основном С-нуклеофилы.^{7,27} Однако впервые 8-аминодигидроберберины были описаны уже в 1982 г.²⁸ Согласно предложенному тогда механизму, вначале берберин активируется под действием нуклеофильной частицы HO^- , в результате чего происходит внутримолекулярное раскрытие цикла С с образованием альдегидной группы, способной далее взаимодействовать с различными аминами.²⁸ Позднее было показано, что реакция с аммиаком может протекать и без применения щелочи.²⁹ Также были получены разнообразные 8-производные берберина общей структуры **4**, содержащие в своем составе гетероароматические группы^{7,30} (схема 2). Тем не менее до настоящего времени подобные соединения все еще не нашли широкого применения. При получении 8-аминодигидроберберина и его гетероциклических аналогов в качестве активной формы нуклеофила выступают амиды, генерируемые действием такого сильного основания, как гидрид натрия.

Схема 2



Целью нашего исследования является экспериментальное и квантово-химическое изучение путей образования 8-амидо- и 8-тиоамидодигидроберберинов для расширения круга потенциально биологически активных производных берберина (**1**). По аналогии с работой, посвященной взаимодействию берберина (**1**) с метилкетонами,²² в качестве NH-кислотных аналогов метилкетонов нами были выбраны амиды, то есть метильная группа была заменена на изоэлектронную амидную NH_2 , а в качестве основания нами также использовался гидроксид калия (схема 3).

Схема 3



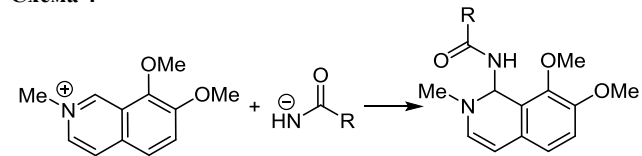
7 R = Me, X = O (27%); **8** R = $\text{CH}=\text{CH}_2$, X = O (64%)
9 CH_2CHMe_2 , X = O (34%); **10** R = NH_2 , X = O (60%)
11 R = NH_2 , X = S (59%); **12** R = NHC(O)NH_2 , X = O (72%)

Полученные производные **7–12** содержат в своей структуре енаминовый фрагмент, а значит являются перспективными системами для дальнейшей функционализации. Так, максимальный по значению индекс локальной электрофильности Фукуи³¹ соответствует атому углерода С-13, а не атомам азота в заместителе (табл. S1, файл сопроводительных материалов), что делает производные **7–12** перспективными системами для дальнейшей селективной модификации по положению С-13.

Максимальные выходы продуктов **7–12** наблюдались при одномоментном введении всех компонентов в водно-спиртовой раствор щелочи. Предварительное взаимодействие берберина (**1**) со щелочью приводило к уменьшению выходов целевых продуктов. Это обстоятельство существенно отличает взаимодействие амидов с берберином (**1**) от взаимодействия метилкетонов и берберина (**1**). Для того, чтобы понять природу различия взаимодействия кетонов и амидов с берберином (**1**), нами были выполнены квантово-химические расчеты, основанные на теории функционала плотности (Density Functional Theory (DFT)) в приближении B3LYP с базисом 6-311+G(d,p) по методике, описанной ранее.²²

Все использованные амиды в условиях реакции могут частично депротонироваться с образованием карбамид-анионов: показатели констант ионизации амидов меньше pK_a метанола (табл. S1, файл сопроводительных материалов). Образовавшийся под действием щелочи карбамид-анион, в отличие от неионизированного амида, может безбарьерно присоединяться к изохинолиновой системе со значительным выигрышем энергии (схема 4, табл. S2, файл сопроводительных материалов). Как и в предыдущей работе,²² в качестве упрощенной модели берберина (**1**) мы использовали катион 2-метил-7,8-диметоксиизохинолина. Так, в случае ацетамид-аниона энергетический выигрыш составляет 6.8 ккал/моль.

Схема 4



Конкурирующим процессом для реакций нуклеофильного присоединения карбамид-анионов является процесс присоединения гидроксид-аниона с образованием 8-гидрокси-дигидроберберина (схема S3, файл

сопроводительных материалов). Однако, в отличие от метилкетонов, карбамиды способны замещать гидроксигруппу 8-гидроксиберберина в анионных формах с выигрышем энергии от 1.3 до 6.3 ккал/моль (табл. S4 и S5, схемы S4 и S5, файл сопроводительных материалов).

Кроме того, квантово-химические расчеты показали, что в водных средах 8-амидодигидроберберины способны гидролизываться с образованием 8-гидроксидигидроберберина и исходных амидов (табл. S6 и схема S6, файл сопроводительных материалов). Таким образом, синтез производных 7–12 и их выделение должны осуществляться в неводных средах для предотвращения деструкции.

Расчеты показали, что взаимодействие амидов с берберинном – это безбарьерная реакция нуклеофильного присоединения карбамид-анионов, полученных при депротонировании амидов щелочью, к изохинолиновой системе, что отличает этот процесс от взаимодействия кетонов с берберинном, где кетоны взаимодействуют в неионизированном (молекулярном) состоянии с 8-гидроксидигидроберберинном. В исследуемых в настоящей работе процессах мы не наблюдали замещения 9-метоксигруппы в берберине. Это обстоятельство можно объяснить двумя причинами. Во-первых, атом азота в амидах сопряжен с карбонильной группой и является очень слабым нуклеофилом, неспособным заместить метоксигруппу в ароматическом цикле. Во-вторых, анионные карбамиды должны координироваться в первую очередь с пиридиниевым циклом, несущим положительный заряд вследствие электростатического притяжения, присоединяясь исключительно по положению С-8 берберинового остова.

Итак, экспериментально и с использованием квантово-химических расчетов показано, что в щелочных неводных средах берберин способен взаимодействовать с карбамидами по положению С-8. Этот процесс протекает в щелочно-спиртовой среде постадийно. Вначале карбамид депротонируется до соответствующего карбамид-аниона и далее присоединяется по положению С-8 берберинового остова.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker DPX-250 (250 и 63 МГц соответственно) в CDCl_3 или $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт – ТМС. Отнесения сигналов в спектрах ЯМР ^1H сделаны на основании данных двумерной спектроскопии COSY и NOESY (время смешения 0.6–1.3 с). Для спектров ЯМР ^{13}C характерно перекрывание ряда сигналов, поэтому их фактическое число меньше теоретического. Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на приборе Bruker micrOTOF II (ионизация электро-распылением) 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.

Получение 8-замещенных берберинов 7–12 (общая методика). К раствору 372 мг (1.0 ммоль) хлорида берберина (**1**) в 15 мл MeOH и 15 мл H_2O добавляют раствор, содержащий 1.0 ммоль соответствующего амида и 2 г KOH в 10 мл MeOH. Смесь перемешивают в течение 10–15 мин. Далее раствор вливают в 250 мл охлажденной H_2O . Осадок отфильтровывают на фильтре Шотта, промывают 500 мл холодной H_2O и перекристаллизовывают из смеси H_2O –MeOH, 1:1.

N-(9,10-Диметокси-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксо- [4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохинолин-8-ил)ацетамид (7). Выход 99 мг (27%), светло-оранжевые игольчатые кристаллы, т. пл. 106–109°C (с разл.). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.06 (3H, с, NHC(O)CH_3); 2.39–2.46 (1H, м, 5- CH_2); 2.78–2.86 (1H, м, 6- CH_2); 3.04–3.13 (1H, м, 5- CH_2); 3.31–3.38 (2H, м, 6- CH_2 , NH); 3.85 (3H, с, 9- OCH_3); 3.91 (3H, с, 10- OCH_3); 5.32–5.36 (1H, м, 8-CH); 5.90 (1H, с, 13-CH); 5.96 (2H, с, OCH_2O); 6.59 (1H, с, H-4); 6.77 (2H, с, H-11,12); 7.14 (1H, с, H-1). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 30.1; 46.9; 56.3; 60.4; 60.9; 64.4; 94.9; 101.1; 104.2; 108.0; 113.6; 119.2; 120.7; 125.1; 127.1; 129.5; 137.6; 144.8; 146.8; 147.6; 150.2; 168.7. Найдено, m/z : 395.1606 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, m/z : 395.1602.

N-(9,10-Диметокси-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксо- [4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохинолин-8-ил)акриламид (8). Выход 237 мг (64%), желто-зеленые игольчатые кристаллы, т. пл. 131–134°C (с разл.). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.84–3.10 (2H, м, 5- CH_2); 3.61–3.77 (2H, м, 6- CH_2); 3.98 (6H, с, 9,10- OCH_3); 4.06–4.16 (1H, м, NH); 5.73 (1H, д, д, $J = 10.3$, $J = 1.4$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 6.02 (1H, д, д, $J = 16.9$, $J = 10.3$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 6.06 (2H, с, OCH_2O); 6.17 (1H, с, 8-CH); 6.31 (1H, д, $J = 9.0$, H-11); 6.40 (1H, д, д, $J = 16.9$, $J = 1.4$, $\text{CH}=\text{CH}_2$); 6.72 (1H, с, 13-CH); 7.01 (1H, с, H-4); 7.02 (1H, с, H-1); 7.07 (1H, д, $J = 9.0$, H-12). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 30.1; 47.0; 56.3; 60.6; 60.9; 95.0; 101.1; 104.2; 108.0; 113.8; 119.2; 120.6; 125.1; 127.1; 127.5; 129.6; 130.7; 137.6; 144.9; 146.8; 147.6; 150.2; 164.0. Найдено, m/z : 407.1598 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, m/z : 407.1602.

N-(9,10-Диметокси-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксо- [4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохинолин-8-ил)-3-метил-бутанамид (9). Выход 125 мг (34%), светло-желтые игольчатые кристаллы, т. пл. 113–115°C (с разл.). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.03 (3H, т, $J = 7.0$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 1.24 (3H, т, $J = 7.0$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 2.86–2.93 (2H, м, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, 5- CH_2); 3.14–3.34 (2H, м, 5,6- CH_2); 3.51–3.57 (1H, м, 6- CH_2); 3.63–3.78 (2H, м, $\text{C}(\text{O})\text{CH}_2$); 3.88 (3H, с, 9- OCH_3); 3.94 (3H, с, 10- OCH_3); 3.97 (1H, с, NH); 5.95 (2H, с, OCH_2O); 6.01 (1H, с, 8-CH); 6.27 (1H, с, 13-CH); 6.63 (1H, с, H-4); 6.83–7.01 (2H, м, H-11,12); 7.18 (1H, с, H-1). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 18.4; 30.5; 51.6; 56.4; 58.4; 61.0; 73.5; 97.5; 101.1; 104.2; 105.5; 108.2; 114.6; 118.8; 125.1; 128.8; 129.4; 137.6; 146.4; 146.8; 147.5; 149.7; 158.2. Найдено, m/z : 437.2074 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, m/z : 437.2071.

1-(9,10-Диметокси-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксо- [4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохинолин-8-ил)мочевина (10). Выход 222 мг (60%), светло-желтые игольчатые

кристаллы, т. пл. 133–134°C (с разл.). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.61 (2H, уш. с, NH_2); 2.68–2.78 (1H, м, 5- CH_2); 3.30–3.40 (1H, м, 6- CH_2); 3.65–3.76 (2H, м, NH , 5- CH_2); 3.79–3.85 (1H, м, 6- CH_2); 3.88 (3H, с, 10- OCH_3); 3.94 (3H, с, 9- OCH_3); 4.00–4.03 (1H, м, 6- CH_2); 5.64 (1H, с, 8-CH); 5.94 (2H, с, OCH_2O); 6.10 (1H, с, 13-CH); 6.61 (1H, с, Н-4); 6.87 (1H, д, $J = 8.4$, Н-11); 6.98 (1H, д, $J = 8.4$, Н-12); 7.16 (1H, с, Н-1). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 30.8; 51.9; 56.7; 58.8; 61.3; 73.8; 97.8; 101.4; 104.5; 108.5; 114.9; 115.2; 118.9; 125.4; 129.1; 129.7; 137.9; 146.7; 147.1; 147.8; 150.0; 160.0. Найдено, m/z : 396.1558 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, m/z : 396.1554.

1-(9,10-Диметокси-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксо-4,5-гизохинолино[3,2-а]изохинолин-8-ил)тиооксеевина (11). Выход 218 мг (59%), светло-оранжевые игольчатые кристаллы, т. пл. 129–133°C (с разл.). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.64 (1H, уш. с, NH_2); 2.68–2.78 (1H, м, 5- CH_2); 3.28–3.40 (1H, м, 6- CH_2); 3.65–3.75 (2H, м, 5,6- CH_2); 3.88–3.94 (7H, м, 9,10- OCH_3 , NH_2); 4.73 (1H, с, уш. NH); 5.64 (1H, с, 8-CH); 5.94 (2H, с, OCH_2O); 6.10 (1H, с, 13-CH); 6.61 (1H, с, Н-4); 6.85–6.88 (1H, д, $J = 8.5$, Н-11); 6.96–6.99 (1H, д, $J = 8.4$, Н-12); 7.16 (1H, с, Н-1). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 30.6; 51.6; 56.4; 61.0; 73.6; 97.5; 101.1; 104.2; 105.6; 108.2; 114.7; 114.9; 118.7; 125.1; 128.8; 129.4; 137.6; 146.4; 146.8; 147.5; 149.7. Найдено, m/z : 412.1331 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$. Вычислено, m/z : 412.1326.

1-(9,10-Диметокси-5,8-дигидро-6H-[1,3]диоксо-4,5-гизохинолино[3,2-а]изохинолин-8-ил)биурет (12). Выход 266 мг (72%), светло-оранжевые игольчатые кристаллы, т. пл. 142–144°C (с разл.). Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMFSO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): (сигналы минорного конформера отмечены звездочкой (*)) 2.62–2.74 (1H, м, 5- CH_2); 3.59–3.69 (2H, м, 6,5- CH_2); 3.82–3.83 (7H, м, 9,10- OCH_3 , NH); 4.06–4.10 (1H, м, 6- CH_2); 5.62 (1H, с, 8-CH); 5.98 (2H, с, OCH_2O); 6.24/6.26* (1H, с, 13-CH); 6.73/6.75* (1H, с, Н-4); 6.87 (1H, уш. д, $J = 8.0$, Н-11); 7.05/7.07* (1H, д, $J = 8.0$, Н-12); 7.26/7.28* (1H, с, Н-1); 8.23 (2H, с, NH_2); 8.26 (1H, с, $\text{C}(\text{O})\text{NHC}(\text{O})$). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMFSO}-d_6$), δ , м. д.: 30.2; 51.5; 56.6; 61.0; 73.3; 98.0; 101.4; 104.3; 106.1; 108.6; 114.7; 115.3; 119.0; 124.9; 129.0; 129.5; 137.3; 146.4; 146.9; 147.6; 149.8. Найдено, m/z : 439.1609 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_6$. Вычислено, m/z : 439.1612.

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^{32,33} и корреляционный функционал Ли–Янга–Парра.³⁴ Выбор базиса, широко используемого для изучения процессов нуклеофильной атаки,^{35–37} продиктован сложностью как структуры алкалоидов, так и механизмов реакций. Полная оптимизация геометрии структур, отвечающих стационарным точкам на минимальном энергетическом пути реакции (МЭП), проведена до значения градиента 10^{-7} хартри/бор по программному комплексу Gaussian 09³⁸ на кластере Black Южного федерального университета (Россия). Природа стационарных точек установлена на основании расчета частот нормальных колебаний

(матрицы Гессе).³⁹ МЭП реакций получены при помощи градиентного спуска из переходных состояний в прямом и обратном направлениях переходного вектора.⁴⁰ Расчеты в растворителе выполнены в рамках модели поляризуемого континуума.^{41,42} В качестве растворителя для расчетов выбран MeOH. Индексы локальной электрофильности рассчитаны по методике, предложенной Парром.⁴³

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединений 7–12, а также данные квантово-химических расчетов, доступен на сайте журнала.

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

Список литературы

- Sun, Y.; Xun, K.; Wang, Y.; Chen, X. *Anti-Cancer Drugs* **2009**, *20*, 757.
- Kulkarni, S. K.; Dhir, A. *Phytother. Res.* **2010**, *24*, 317.
- Tan, W.; Li, Y.; Chen, M.; Wang, Y. *Int. J. Nanomed.* **2011**, *1773*.
- 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.
- 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. *Chem. Cent. J.* **2013**, *7*, 117.
- Vuddanda, P. R.; Chakraborty, S.; Singh, S. *Expert Opin. Invest. Drugs* **2010**, *19*, 1297.
- Нечепуренко, И. В.; Салахутдинов, Н. Ф.; Толстикова, Г. А. *Химия в интересах устойчивого развития* **2010**, *18*, 1.
- Yin, J.; Zhang, H.; Ye, J. *Endocr., Metab. Immune Disord.: Drug Targets* **2008**, *8*, 99.
- Hui, H.; Tang, G.; Go, V. L. W. *Chin. Med.* **2009**, *4*, 11.
- Chen, Ya.; Wang, Ya.; Zhang, J.; Sun, C.; Lopez, A. *Int. Scholarly Res. Not.* **2011**, 519371.
- Xia, X.; Yan, J.; Shen, Y.; Tang, K.; Yin, J.; Zhang, Y.; Yang, D.; Hua, L.; Ye, J.; Weng, J. *PLoS One* **2011**, *6*, e16556.
- Nechepurenko, I. V.; Boyarskikh, U. A.; Khvostov, M. V.; Baev, D. S.; Komarova, N. I.; Filipenko, M. L.; Salakhutdinov, N. F. *Chem. Nat. Compd.* **2015**, *51*, 916.
- Liu, Y.-X.; Xiao, C.-L.; Wang, Y.-X.; Li, Y.-H.; Yang, Y.-H.; Li, Y.-B.; Bi, Ch.-W.; Gao, L.-M.; Jiang, J.-D.; Song, D.-Q. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *52*, 151.
- Iwasa, K.; Moriyasu, M.; Yamori, T.; Turuo, T.; Lee, D.-U.; Wiegrebe, W. *J. Nat. Prod.* **2001**, *64*, 896.
- Hayashi, K.; Minoda, K.; Nagaoka, Y.; Hayashi, T.; Uesato, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 1562.
- Burov, O. N.; Kletskii, M. E.; Fedik, N. S.; Kurbatov, S. V.; Lisovin, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 997.
- Grycová, L.; Dostál, J.; Marek, R. *Phytochemistry* **2007**, *68*, 150.
- 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.
- Bremner, J. B.; Samosorn, S. *Aust. J. Chem.* **2003**, *56*(9), 871.
- Burov, O. N.; Kurbatov, S. V.; Kletskii, M. E.; Zagrebaev, A. D.; Mikhailov, I. E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 335.
- 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.
22. Zagrebaev, A. D.; Burov, O. N.; Kletskii, M. E.; Lisovin, S. V.; Kurbatov, S. V.; Demekhin, O. D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2022**, 58, 45.
23. Burov, O. N.; Kurbatov, S. V.; Morozov, P. G.; Kletskii, M. E.; Tatarov, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 772.
24. Šimánek, V.; Preininger, V.; Hegerová, S.; Šantavý, F. *Coll. Czech. Chem. Commun.* **1972**, 37, 2746.
25. Olleik, H.; Yacoub, T.; Hoffer, L.; Gnansounou, S. M.; Benhaïem-Henry, K.; Nicoletti, C.; Mekhalfi, M.; Pique, V.; Perrier, J.; Hijazi, A.; Baydoun, E.; Raymond, J.; Piccerelle, P.; Robin, M. *Antibiotics* **2020**, 9, 381.
26. Iwasa, K.; Kamigauchi, M.; Ueki, M.; Taniguchi, M. *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, 31, 469.
27. Li, X.; Zhang, H.-J.; Li, Z.-H.; Wu, L.-Q.; Deng, A.-J.; Qin, H.-L. *J. Asian Nat. Prod. Res.* **2022**, 24, 388.
28. Möhrle, H.; Biegholdt, M. *Arch. Pharm.* **1982**, 315, 919.
29. Man, S.; Dostal, J.; Nečas, M.; Zák, Z.; Potaček, M. *Heterocycl. Commun.* **2001**, 7, 243.
30. Grycová, L.; Hulová, D.; Maier, L.; Standara, S.; Nečas, M.; Lemière, F.; Kares, R.; Dostál, J.; Marek, R. *Magn. Reson. Chem.* **2008**, 46, 1127.
31. Parr, R. G.; von Szentpály, L.; Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1922.
32. Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 5648.
33. Becke, A. D. *Phys. Rev. A* **1988**, 38, 3098.
34. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, 37, 785.
35. Kletskii, M. E.; Burov, O. N.; Dalinger, I. L.; Shevelev, S. A. *Comput. Theor. Chem.* **2014**, 1033, 31.
36. Burov, O. N.; Kletskii, M. E.; Gulevskaya, A. V. *Russ. Chem. Bull.* **2013**, 62, 1156.
37. Suzdalev, K. F.; Den'kina, S. V.; Starikova, A. A.; Dvurechensky, V. V.; Kletsky, M. E.; Burov, O. N. *Mendeleeev Commun.* **2011**, 21, 231.
38. 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, 2003.
39. Schlegel, H. B. *Theor. Chim. Acta* **1984**, 66, 333.
40. Hirsh, M.; Quapp, W. *Chem. Phys. Lett.* **2004**, 395, 150.
41. Simkin, B. Ya.; Sheikhet, I. I. *Quantum Chemical and Statistical Theory of Solutions: A Computational Approach*; Ellis Horwood: London, 1995.
42. Cancès, E.; Mennucci, B.; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* **1997**, 107, 3032.
43. Parr, R. G.; Yang, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press: New York, 1989.