

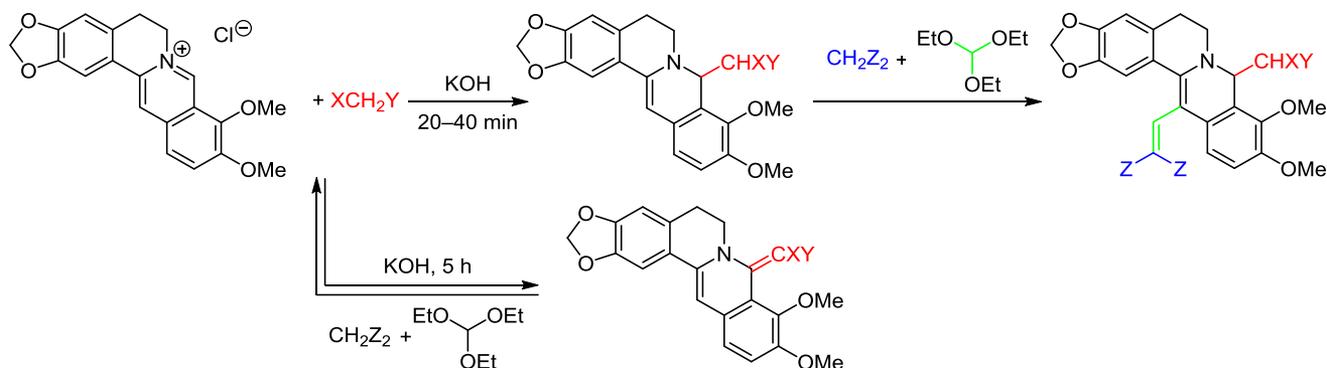
Структурная модификация берберина с использованием СН-кислот и винилэтиловых эфиров на их основе

Олег Д. Демехин¹, Олег Н. Буров^{1*}, Михаил Е. Клецкий¹,
Сергей В. Курбатов¹, Елена А. Березняк², Алена В. Тришина²

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

² Ростовский-на-Дону ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский
противочумный институт Федеральной службы по надзору
в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека,
ул. М. Горького, 117/40, Ростов-на-Дону 344002, Россия
e-mail: labbiobez@mail.ru

Поступило 5.09.2022
Принято после доработки 26.09.2022



Показано, что эффективными модификаторами структуры берберина по положению С-8 являются такие СН-кислоты, как малондинитрил, ацетонитрил и другие. На примере малондинитрила, диметилбарбитуровой кислоты и кислоты Мельдрума выявлено, что модификаторами по положению С-13 могут выступать винилэтиловые эфиры, полученные при взаимодействии СН-кислот и триэтилортоформиата. В щелочной среде с помощью ацетонитрила и малондинитрила могут быть получены как 8-замещенные дигидроберберины с sp^3 -гибридным атомом углерода С-8, так и дигидроберберины с экзоциклической двойной связью при том же атоме. Определено, что стабильность 13-замещенных дигидроберберинов зависит от природы заместителей в положении С-8 и в винильном фрагменте при атоме С-13. По данным молекулярного докинга, полученные 8-замещенные дигидроберберины с экзоциклической двойной связью и 13-замещенные дигидроберберины перспективны для дальнейших исследований в системной терапии онкологических заболеваний.

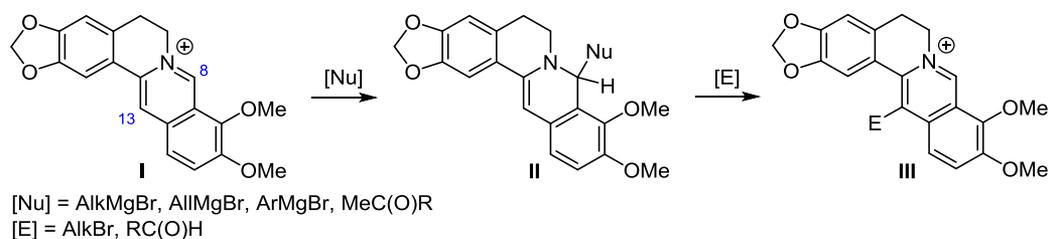
Ключевые слова: берберин, винилэтиловые эфиры, дигидроберберин, СН-кислоты, G-квадруплексы.

Основные алкалоиды, содержащиеся в корневых системах растений семейств рутовых, лютиковых и барбарисовых, относятся к классу так называемых протоберберинов. Примеры таких растений: желтокорень канадский (*Hydrastis canadensis*) и барбарис индийский (*Berberis aristata*), желтоцвет китайский (*Coptis chinensis*) и желтоцвет японский (*Coptis japonica*), бархат амурский (*Phellodendron amurense*) и бархат китайский (*Phellodendron chinense*) и ряд других.¹ История протобербериновых алкалоидов началась в XIX в. с работы Шевалье и Пельтана, выделивших важнейший изохинолиновый алкалоид берберин

из желтодревесника (*Zanthoxylum clava-herculis*) и описавших его под названием ксантопикрит.²

К настоящему времени проведено большое количество исследований, доказавших эффективность берберина в борьбе с различными патогенными факторами.^{3,4} Оказалось, что берберин может помочь в профилактике и лечении ожирения,⁵ диабета,⁶ жирового заболевания печени,⁷ поражений сердечной мышцы⁸ и коронарной артерии,⁹ болезни Альцгеймера,¹⁰ а также способен проявлять кровоостанавливающую, антиоксидантную,¹¹ противовирусную,¹² антибактериальную,¹³ противовоспалительную и противо-

Схема 1



раковую¹⁴ активность. Разнообразная биологическая активность берберина, низкая токсичность и незначительные побочные действия позволяют рассматривать алкалоид как перспективный скаффолд для разносторонней модификации и разработки на его основе новых лекарственных препаратов. Производные берберина активно исследуются в качестве антибиотиков широкого спектра действия,^{15,16} способных бороться с антибиотикорезистентными формами микроорганизмов.¹⁷ Кроме того, берберин является липофильным катионом, эффективно координирующимся со свободно живущими бактериальными клетками, а также способствует разрушению бактериальных пленок и диссипации бактерий из колоний. В качестве наиболее перспективных форм берберина обычно рассматриваются его 13-замещенные заряженные (катионные) производные, которые обладают выраженной антибактериальной активностью и способны оказывать воздействие на лекарственно-резистентные формы золотистого стафилококка¹⁸ и туберкулеза.¹⁹

Целью нашей работы является модификация структуры берберина СН-кислотами и их производными для получения 8-монозамещенных и 8-замещенных 13-винилдигидроберберин в качестве систем с потенциальной биологической активностью.

Традиционно в качестве основного способа создания замещенных берберин (схема 1) рассматривается путь предварительного генерирования активированной енаминовой структуры II через взаимодействие берберина (представленного катионом I) с анионными нуклео-

филами с последующим взаимодействием с электрофильными агентами (чаще всего с галогеналканами^{19,20} и альдегидами²¹).

Недавно нами было показано, что в положение С-8 остова берберина (I) в щелочных средах можно ввести такие нуклеофилы, как СН-кислоты, с образованием 8-монозамещенных дигидроберберинов 2a–c.²² Реакция протекает как двустадийный процесс: сначала формируется 8-гидроксиберберин, который далее взаимодействует с СН-кислотами с образованием продуктов 2a–c (схема 2).

Однако в настоящей работе мы впервые показали, что нуклеофильная атака берберина (I) по положению С-8 может развиваться и по другому пути (схема 3). Так, при 5-часовом перемешивании при комнатной температуре смеси берберина (I) с ацетонитрилом или малондинитрилом в щелочных средах образуются продукты 3a,b с экзоциклической двойной связью. По всей видимости, такая реакция протекает уже через промежуточную стадию образования оксоберберина,²³ который далее конденсируется с нитрилами как с СН-кислотами (схема 3).

В настоящей работе монозамещенные дигидроберберины 2a–c были введены во взаимодействие (по методике, разработанной ранее для дигидроберберина и 8-ацетонилберберина^{24,25}) с винилэтиловыми эфирами, полученными конденсацией СН-кислот с триэтилортоформатом (метод I, схема 4). Как и в предыдущих работах, можно не выделять винилэтиловые эфиры из реакционной смеси, а получать их *in situ*, то есть

Схема 2

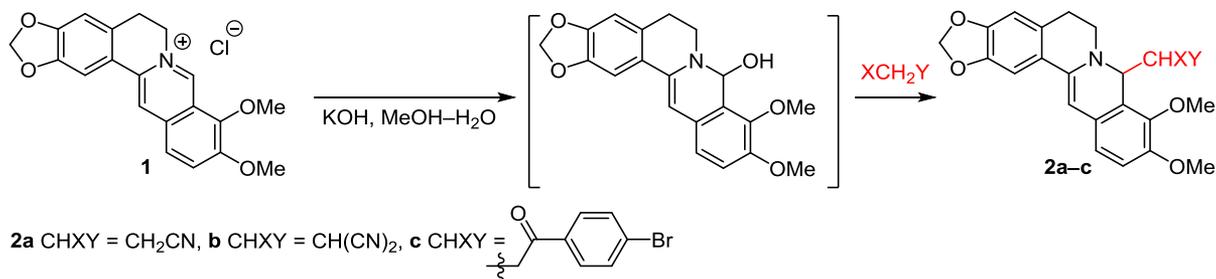


Схема 3

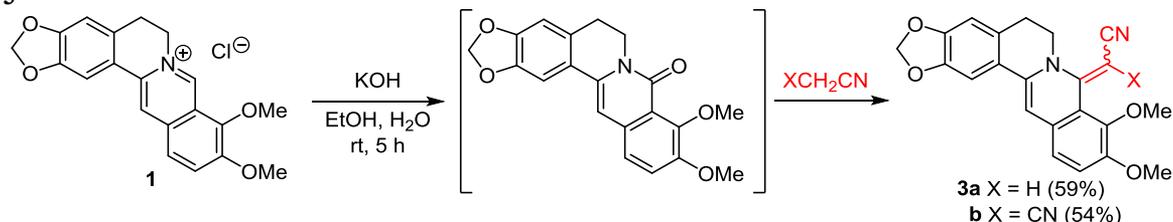
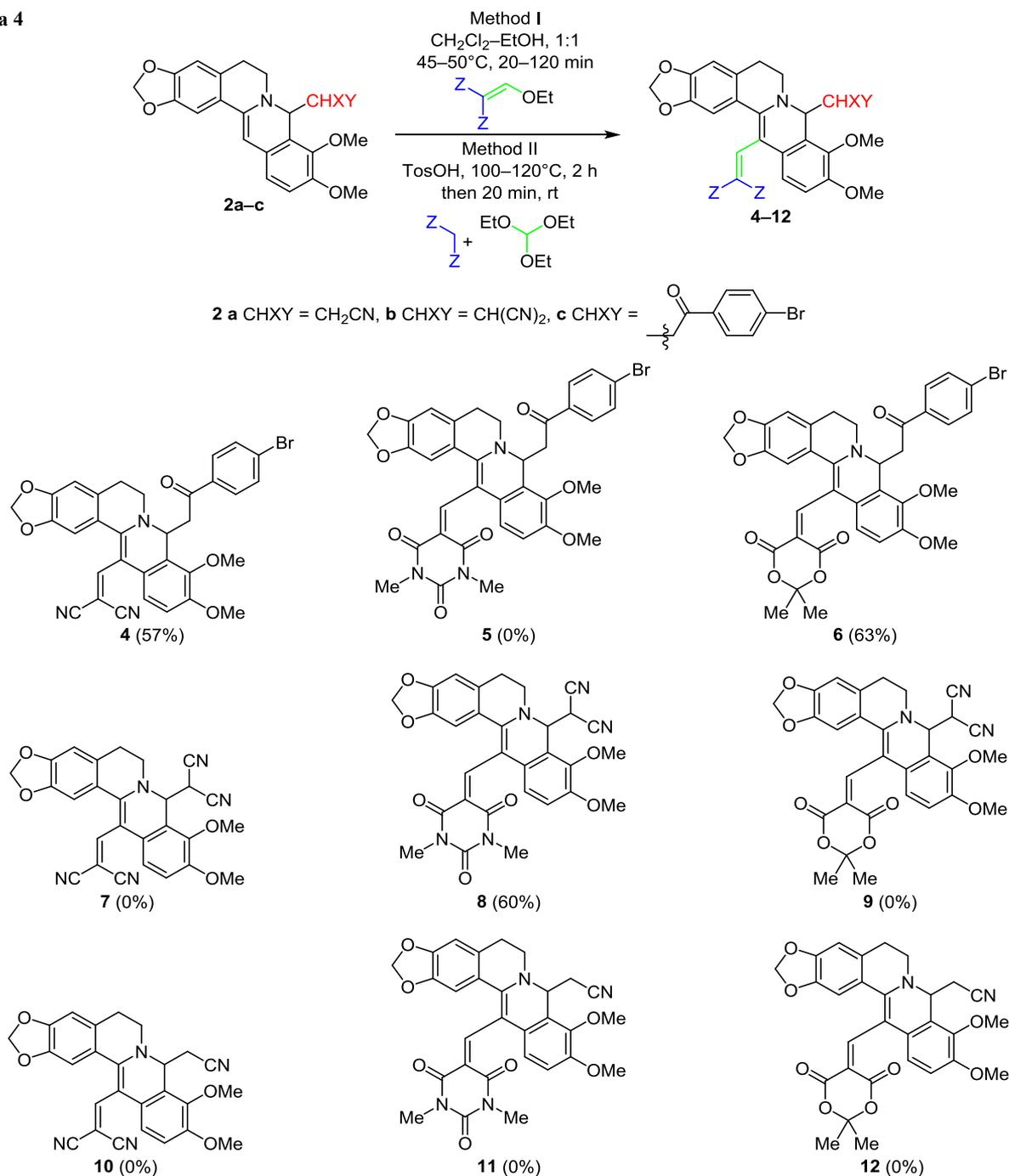


Схема 4



вводить дигидроберберины **2a–c** в смесь триэтилортоформиата с соответствующей СН-кислотой после 2-часового кипячения при 120°C (метод II, схема 4).

Выходы целевых соединений **4–12** не зависят от способа получения. Тем не менее метод II является предпочтительным, поскольку не требует выделения промежуточного замещенного винилэтилового эфира. В случае дигидроберберина **2c** нам удалось получить продукт взаимодействия с производным малондинитрила – соединение **4**, и соединение **6** – продукт взаимодействия с производным на основе кислоты Мельдрума. Взаимодействие с производным диметилбарбитуровой кислоты протекало крайне медленно и

сопровождалось сильным осмолением, что не позволило выделить продукт **5**. В случае же дигидроберберина **2b** мы наблюдали иную картину: производные **7** и **9** нам выделить не удалось из-за их деструкции, причем основным продуктом реакции оказался берберин (**1**). В свою очередь, производное **8** оказалось структурно более устойчивым и могло быть очищено и охарактеризовано. При взаимодействии дигидроберберина **2a** с замещенными винилэтиловыми эфирами (метод I) или со смесью ацетонитрила и триэтилортоформиата (метод II) во всех случаях наблюдалось покраснение реакционной смеси, характерное для образования 8,13-дизамещенных берберинов **10–12**, однако при хромато-

Схема 5

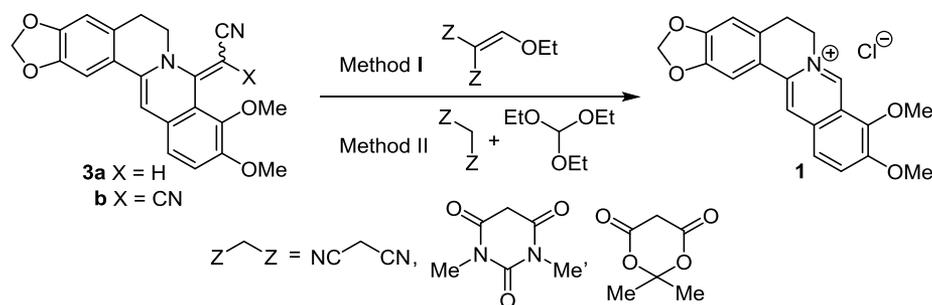
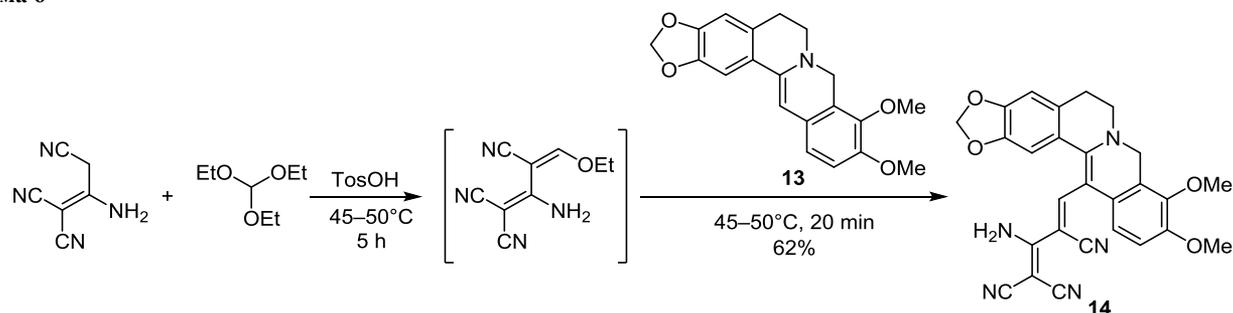


Схема 6



графическом выделении происходила их деструкция с образованием берберина (**1**).

Взаимодействие дигидроберберинов **3a,b** с замещенными этоксиэтиленами (метод I) или СН-кислотами в среде триэтилортоформиата (метод II) сопровождалось образованием берберина (**1**) (схема 5). Реакция, по всей видимости, развивается как атака по экзоциклической двойной связи и приводит к образованию неустойчивых продуктов и отщеплению заместителя из положения С-8.

Отметим также, что эффективной СН-кислотой для создания винилэтилового эфира, необходимого для модификации берберина (**1**) по атому С-13, является 2-амино-1,1,3-трицианопропен, который можно рассматривать как своеобразный димер малонитрила.²⁶ 2-Амино-1,1,3-трицианопропен был введен нами во взаимодействие с триэтилортоформиатом в присутствии каталитических количеств толуолсульфокислоты при температуре 45–50°C и далее *in situ* – во взаимодействие с дигидроберберинем (**13**). В результате был получен устойчивый продукт **14** (схема 6).

Аналогичный процесс с участием 8-замещенных дигидроберберинов **2a–c** сопровождался осмолением реакционной смеси, и соответствующие продукты нам выделить не удалось.

Все синтезированные соединения были подвергнуты скринингу в качестве потенциально антимикробных средств диско-диффузионным методом на культурах *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae* и *Staphylococcus aureus*. Для всех культур у всех соединений зоны подавления оказались меньше, чем у исходного берберина (**1**). Наименьшая ингибирующая концентрация для всех производных оказалась больше 512 мг/л.

В то же время структуры типа **3–14** могут оказаться перспективными лигандами для связывания с G-квадруплексами, являющимися универсальными биомишенями в системной терапии онкологических заболеваний.²⁷ Образование нековалентных комплексов с G-квадруплексами в промоторных участках онкогенов, а также в теломерных областях хромосом в сочетании с ингибированием теломеразы помогает остановить бесконтрольное деление раковых клеток и приводит к их апоптозу. Для подтверждения этой гипотезы нами были промоделированы процессы связывания вышеперечисленных соединений с некоторыми G-квадруплексами из базы g4ldb.^{28,29} В качестве целевых G-квадруплексов были выбраны 6S15, 6JWD и 3R6R, показавшие наибольшую стабилизацию при образовании интеркаляционных комплексов с берберинем.^{30–32} Как видно из табл. 1, только производное **7**

Таблица 1. Энергия аффинности берберина (**1**) и его производных **3a,b**, **4–12**, **14** к G-квадруплексам, ккал/моль

G-квадруплекс	Соединение													
	1	3a	3b	4	5	6	7	8	9	10	11	12	14	
6S15	-6.6	-7.1	-7.1	-6.2	-6.5	-6.8	-5.4	-5.6	-5.6	-6.3	-6.6	-6.8	-6.6	
6JWD	-6.5	-6.1	-6.3	-6.6	-5.7	-7.1	-5.5	-5.2	-5.6	-6.8	-6.3	-7.3	-7.2	
3R6R (центр 1)	-6.6	-7.0	-7.1	-7.4	-8.0	-8.1	-6.3	-7.2	-7.2	-6.5	-7.2	-7.2	-6.7	
3R6R (центр 2)	-6.6	-6.9	-7.1	-7.4	-8.3	-8.4	-6.2	-7.2	-7.2	-6.5	-7.7	-7.6	-6.6	
3R6R (центр 4)	-6.7	-7.0	-7.1	-7.1	-7.4	-7.1	-6.7	-7.0	-6.9	-7.0	-7.3	-7.2	-7.1	

уступает берберину (**1**) в способности стабилизировать G-квадруплексы, а все остальные производные дигидроберберинов продемонстрировали соизмеримую, а в некоторых случаях большую аффинность к G-квадруплексам, чем сам берберин (**1**). Особенно заметен рост аффинности дигидроберберинов к четвертому активному центру связывания квадруплекса 3R6R, что говорит о большей селективности к нему дигидроберберинов. Таким образом, полученные дигидроберберины являются перспективными соединениями для дальнейшего исследования противораковой активности.

Показано, что с помощью СН-кислот можно эффективно модифицировать берберин с образованием монозамещенных по атому С-8 продуктов. Причем взаимодействие берберина в щелочных средах с нитрилами в качестве СН-кислот позволяет получить как 8-замещенные дигидроберберины с sp^3 -гибридным атомом С-8, так и дигидроберберины с экзоциклической двойной связью при том же атоме. В свою очередь, 8-замещенные дигидроберберины с sp^3 -гибридным атомом углерода С-8 могут быть вовлечены во взаимодействие с помощью винилэтиловых эфиров на основе СН-кислот для получения далее дизамещенных продуктов. В свою очередь, взаимодействие триэтилортоформиата с СН-кислотами указывает на возможность использования продуктов такого процесса в качестве электрофильных агентов для введения заместителей в положение С-13 берберинового остова. Стабильность 13-замещенных дигидроберберинов зависит от электронной природы заместителей. По результатам молекулярного докинга, полученные 13-замещенные дигидроберберины и 8-замещенные дигидроберберины с экзоциклической двойной связью могут быть использованы в качестве лигандов для стабилизации G-квадруплексов теломерных фрагментов ДНК: полученные производные продемонстрировали большую аффинность к G-квадруплексам, чем исходный берберин.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H (250 МГц), ^{13}C (63 МГц), COSY, NOESY, ^1H - ^{13}C HMQC и HMBC зарегистрированы на спектрометре Bruker DPX-250 при 25°C. Внутренний стандарт – остаточные сигналы дейтерорастворителей (CDCl_3 : 7.26 м. д. для ядер ^1H и 77.0 м. д. для ядер ^{13}C ; $\text{DMSO}-d_6$: 2.50 м. д. для ядер ^1H и 39.7 м. д. для ядер ^{13}C). Масс-спектры высокого разрешения записаны на спектрометре Finnigan MAT INCOS 50, ионизация ЭУ, 70 эВ. Температуры плавления определены в стеклянных капиллярах на приборе ПТП и не исправлены. Хроматографирование проведено на колонках с SiO_2 , Al_2O_3 II-III степени активности по Брокману.

Дигидроберберин (**13**),³³ 8-замещенные дигидроберберины **2a–c**²² и замещенные этоксиэтилены²⁵ синтезированы по ранее описанным методикам.

Синтез соединений 3a,b (общая методика). К раствору 372 мг (1.0 ммоль) хлорида берберина (**1**) в 25 мл EtOH и 15 мл H_2O добавляют 2 г КОН и интенсивно перемешивают в течение 40 мин. Затем к полученному раствору приливают раствор 3 ммоль соответствующего нитрила

в 10 мл EtOH и перемешивают еще 5 ч. Далее раствор выливают в 250 мл охлажденной H_2O . Осадок отфильтровывают на фильтре Шотта, промывают теплой H_2O и перекристаллизовывают из смеси H_2O – MeOH , 1:1.

2-(9,10-Диметокси-5,6-дигидро-8H-[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохинолин-8-илиден)ацетонитрил (3a). Выход 221 мг (59%), оранжевые игольчатые кристаллы, т. пл. 165–166°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 2.88–2.93 (2H, м, 6- CH_2); 3.85 (3H, с, OCH_3); 3.92 (3H, с, OCH_3); 4.22–4.27 (2H, м, 5- CH_2); 6.00 (2H, с, OCH_2O); 6.08 (1H, с, H-13); 6.41 (1H, с, H-4); 6.69 (1H, с, CHCN); 7.08–7.12 (3H, м, H-1,11,12). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 29.7 (C-5); 49.9 (C-6); 56.5 (10- OCH_3); 60.7 (CHCN); 67.1 (9- OCH_3); 101.4 (OCH_2O); 102.8 (C-13); 104.7 (C-4); 107.6 (C-1); 116.0 (C-11); 119.6 (CN); 121.8 (C-12); 122.1 (C-8a); 124.2 (C-13b); 127.8 (C-4a); 129.2 (C-9); 136.3 (C-13a); 147.3 (C-10); 147.8 (C-8); 148.3 (C-3); 151.6 (C-2); 153.6 (C-12a). Найдено, m/z : 374.1262 [$\text{M}+\text{H}$]⁺. $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 374.1267.

2-(9,10-Диметокси-5,6-дигидро-8H-[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохинолин-8-илиден)малондинитрил (3b). Выход 201 мг (54%), оранжевые кристаллы, т. пл. 275–276°C. Физико-химические характеристики соединения соответствуют ранее описанным.³⁴

Синтез 13-замещенных берберинов 4–12 (общая методика). Метод I. К раствору 1 ммоль замещенного этоксиэтилена в 5 мл ортоэфира (или смеси CH_2Cl_2 – EtOH , 1:1) добавляют 1 ммоль восстановленного берберина **2a–c**, продувают аргоном и нагревают при температуре 45–50°C в течение 20–120 мин до получения маслянистого раствора. Реакционную смесь разделяют методом колоночной хроматографии на силикагеле (2 × 20 см), используя в качестве элюента смесь CH_2Cl_2 – EtOH , 100:1. Собирают окрашенную фракцию с R_f 0.6–0.7. Продукты перекристаллизовывают из тетрагидроэтилена.

Метод II. В круглодонной колбе на 10 мл растворяют 1.1 ммоль СН-кислоты в 5 мл триэтилортоформиата, добавляют 0.05–0.10 ммоль толуолсульфокислоты, колбу продувают аргоном, нагревают при температуре 100–120°C в течение 2 ч до растворения осадка, далее добавляют 1 ммоль дигидроберберина **2a–c**, продувают аргоном и перемешивают в течение 20 мин при комнатной температуре до получения маслянистого раствора. Реакционную смесь разделяют методом колоночной хроматографии на силикагеле (2 × 20 см), используя в качестве элюента смесь CH_2Cl_2 – EtOH , 100:1. Собирают окрашенную фракцию с R_f 0.6–0.7. Продукт перекристаллизовывают из тетрагидроэтилена.

5-(8-[2-(4-Бромфенил)-2-оксоэтил]-9,10-диметокси-5,6-дигидро-8H-[1,3]диоксо[4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохинолин-13-ил)метилиден)малондинитрил (4). Выход 347 мг (57%), красные игольчатые кристаллы, т. пл. 171–172°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.63–2.75 (2H, м, 5- CH_2); 3.02–3.09 (2H, м, 13'- CH_2); 3.61–3.73 (1H, м, 6- CH_2); 3.88 (3H, с, OCH_3); 3.90 (3H, с, OCH_3); 4.54–4.61 (1H, м, 6- CH_2); 5.80–5.84 (1H, м, 8-CH); 5.93 (1H, с, OCH_2O); 5.98 (1H, с, OCH_2O); 6.62 (1H, с,

H-4); 6.98 (1H, с, H-11); 7.21 (1H, с, H-1); 7.37–7.45 (2H, м, H-12, H Ar); 7.49–7.58 (1H, м, H Ar); 7.84 (2H, д, $J = 7.5$, H Ar); 8.24 (1H, с, 13-CH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 28.0 (C-5); 40.6 (8-CH₂); 50.2 (C-6); 56.3 (10-OCH₃); 57.2 (C-8); 61.1 (9-OCH₃); 94.3 (C-2'); 102.0 (OCH₂O); 107.7 (C-4); 109.6 (CN); 111.0 (C-1); 113.6 (C-11); 117.4 (C-12); 121.2 (C-13); 125.3 (C-13b); 128.3 (C-2" Ar); 128.5 (C-3" Ar); 129.7 (C-8a); 133.5 (C-1'); 134.3 (C-12a); 136.5 (C-4a); 143.3 (C-13a); 146.6 (CBr Ar); 150.0 (C-2); 152.0 (C-3); 153.0 (C-9, C-1" Ar); 169.0 (C-10); 198.5 (CO). Найдено, m/z : 609.0896 $[\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{H}]^+$. $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{BrN}_3\text{O}_5$. Вычислено, m/z : 609.0899. Найдено, m/z : 611.0867 $[\text{M}(^{81}\text{Br})+\text{H}]^+$. $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{BrN}_3\text{O}_5$. Вычислено, m/z : 611.0879.

5-({8-[2-(4-Бромфенил)-2-оксоэтил]-9,10-диметокси-5,6-дигидро-8H-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохинолин-13-ил}метилден)-2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-дион (6). Выход 427 мг (63%), красные игольчатые кристаллы, т. пл. 152–154°C. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.36 (3H, с, CH₃); 1.47 (3H, с, CH₃); 3.17–3.32 (2H, м, 5,8'-CH₂); 3.61–3.74 (2H, м, 5,6-CH₂); 3.88 (3H, с, OCH₃); 3.90 (3H, с, OCH₃); 4.45–4.62 (2H, м, 6,8'-CH₂); 5.79 (1H, с, H-13); 5.83 (1H, с, OCH₂O); 5.96 (1H, с, OCH₂O); 6.68 (1H, с, H-4); 6.99 (1H, д, $J = 8.6$, H-11); 7.28 (1H, с, H-1); 7.46–7.57 (3H, м, H-12, H Ar); 7.71 (2H, д, $J = 8.6$, H Ar); 8.28 (1H, с, 13-CH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 22.9 (CH₃); 28.1 (C-5); 41.0 (8-CH₂); 50.0 (C-6); 56.3 (10-OCH₃); 57.1 (C-8); 61.1 (9-OCH₃); 101.4 (OCH₂O); 102.0 (C(CH₃)₂); 108.8 (C-4); 111.1 (C-1); 113.7 (CO–C–CO); 117.2 (C-11); 120.9 (C-12); 124.8 (C-8a); 129.0 (C-13b); 129.6 (C-12a); 129.9 (C-2" Ar); 132.0 (C-3" Ar); 134.8 (C-4a); 135.0 (C-13a); 137.4 (C-8); 143.3 (CBr Ar); 144.6 (C-8'); 146.7 (C-2); 150.0 (C-3,9); 152.0 (C-10); 168.8 (CO); 197.4 (CO). Найдено, m/z : 687.1100 $[\text{M}(^{79}\text{Br})+\text{H}]^+$. $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{BrNO}_9$. Вычислено, m/z : 687.1104. Найдено, m/z : 689.1082 $[\text{M}(^{81}\text{Br})+\text{H}]^+$. $\text{C}_{35}\text{H}_{31}\text{BrNO}_9$. Вычислено, m/z : 689.1083.

2-{13-[(1,3-Диметил-2,4,6-триоксотетрагидропиримидин-5(2H)-илиден)метил]-9,10-диметокси-5,6-дигидро-8H-[1,3]диоксоло[4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохинолин-8-ил}малонодинитрил (8). Выход 340 мг (60%), желтые игольчатые кристаллы, т. пл. 132–134°C (с разл.). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.32–2.40 (1H, м, 5-CH₂); 2.60–2.67 (1H, м, 5-CH₂); 3.21 (3H, с, NCH₃); 3.22 (3H, с, NCH₃); 3.68–3.72 (1H, м, 6-CH₂); 3.79 (3H, с, OCH₃); 3.81 (3H, с, OCH₃); 3.98–4.01 (1H, м, 6-CH₂); 4.38–4.45 (1H, м, CH(CN)₂); 5.46–5.51 (1H, м, 8-CH); 5.86–5.92 (2H, м, OCH₂O); 6.59 (1H, с, H-4); 6.91 (1H, д, $J = 8.6$, H-11); 7.09 (1H, с, H-1) 7.42 (1H, д, $J = 8.6$, H-12); 7.88 (1H, с, 13-CH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 26.9 (CH(CN)₂); 27.7 (N–CH₃); 28.9 (N–CH₃); 29.6 (C-5); 44.7 (8-CH₂); 50.3 (C-6); 56.1 (10-OCH₃); 57.2 (C-8); 61.0 (9-OCH₃); 102.0 (OCH₂O); 107.7 (C-4); 108.2 (CN); 110.9 (C-1); 111.2 (CN); 113.6 (C-11); 116.9 (C-2'); 117.6 (C-12); 120.5 (C-13); 125.0 (C-8a); 129.1 (C-12a); 130.8 (C-13b); 134.5 (C-4a); 143.1 (C-13a); 146.7 (C-9); 150.2 (C-2); 152.4 (C-3); 153.0 (C-10); 159.4 (C-1'); 169.7 (CO); 173.2 (CO). Найдено, m/z : 567.1752 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_7$. Вычислено, m/z : 567.1754.

2-Амино-4-(9,10-диметокси-5,6-дигидро-8H-[1,3]-диоксоло[4,5-g]изохинолино[3,2-a]изохинолин-13-ил)-бута-1,3-диен-1,1,3-трикарбонитрил (14). В круглодонной колбе на 10 мл растворяют 1 ммоль 2-амино-1,1,3-трицианопропена²⁶ в 5 мл триэтилортоформиата, добавляют 0.05–0.10 ммоль толуолсульфокислоты, колбу продувают аргоном, нагревают при температуре 45–50°C в течение 5 ч до растворения осадка, далее добавляют 1 ммоль дигидроберберина (13), продувают аргоном и нагревают при температуре 45–50°C в течение 20 мин до получения маслянистого раствора. Реакционную смесь разделяют методом колоночной хроматографии на силикагеле (2 × 20 см), используя в качестве элюента смесь CH₂Cl₂–EtOH, 100:1. Собирают окрашенную фракцию с R_f 0.6. Продукт перекристаллизовывают из тетрагидроэтилена. Выход 297 мг (62%), красные игольчатые кристаллы, т. разл. 146–147°C. Спектр ЯМР ^1H ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 2.88–3.10 (2H, м, 5-CH₂); 3.75–3.89 (9H, м, 2OCH₃, 6-CH₂, CH₂CN); 4.37–4.43 (1H, м, 6-CH₂); 4.64–4.71 (2H, м, 13-CH); 6.04 (2H, с, OCH₂O); 6.83 (1H, с, H-4); 7.00–7.11 (3H, м, H-1,11,12). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 25.9 (C-5); 50.5 (C-6); 51.5 (C-8); 56.3 (10-OCH₃); 59.4 (C-1'); 60.4 (9-OCH₃); 101.7 (OCH₂O); 106.0 (C-4); 108.6 (C-1); 113.4 (C-11); 122.8 (C-2'); 122.9 (C-4'); 124.5 (C-12); 125.1 (C-8a); 125.4 (3CN); 125.5 (C-13,13b); 125.8 (C-12a); 126.3 (C-4a); 144.9 (C-2); 147.2 (C-3,9); 147.4 (C-10); 147.4 (C-13a); 150.9 (C-3'). Найдено, m/z : 479.1588 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 479.1594.

Биологическая активность синтезированных соединений исследована диско-диффузионным методом в агаре Мюллера–Хинтона при прямом определении антибактериальной активности соединения для заданной концентрации.³⁵

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ^1H и ^{13}C , а также масс-спектры высокого разрешения всех синтезированных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-33-90263.

Список литературы

- Salminen, K. A.; Rahnasto-Rilla, M.; Väänänen, R.; Imming, P.; Meyer, A.; Horling, A.; Poso, A.; Laitinen, T.; Raunio, H.; Lahtela-Kakkonen, M. *Drug Metab. Dispos.* **2015**, *43*, 1891.
- Chevallier, M. M.; Palletan, G. *J. Chim. Med., Pharm., Toxicol.* **1826**, *2*, 314.
- Chae, S. H.; Jeong, I. H.; Choi, D. H.; Oh, J. W.; Ahn, Y. J. *J. Agric. Food Chem.* **1999**, *47*, 934.
- Hwang, B. Y.; Roberts, S. K.; Chadwick, L. R.; Wu, C. D.; Kinghorn, A. D. *Planta Med.* **2003**, *69*, 623.
- Kong, W.; Wei, J.; Abidi, P.; Lin, M.; Inaba, S.; Li, C.; Wang, Y.; Wang, Z.; Si, Sh.; Pan, H.; Wang, Sh.; Wu, J.; Wang, Y.; Li, Z.; Liu, J.; Jiang, J.-D. *Nat. Med.* **2004**, *10*, 1344.
- Yin, J.; Zhang, H.; Ye, J. *Endocr., Metab. Immune Disord. Drug Targets* **2008**, *8*, 99.
- Liu, Y.; Zhang, L.; Song, H.; Ji, G. *J. Evidence-Based Complementary Altern. Med.* **2013**, 308134.

8. Aravind, B.; Tumbigeremutt, V.; Pallavi, G. *J. Restor. Med.* **2017**, 1, 37.
9. Cordell, G. A.; Quinn-Beattle, M. L.; Farnsworth, N. R. *Phytother. Res.* **2001**, 15, 183.
10. Barnham, K. J.; Masters, C. L.; Bush, A. I. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2004**, 3, 205.
11. Basha, S. A.; Mishra, R. K.; Jha, R. N.; Pandey, V. B.; Singh, U. P. *Folia Microbiol. (Praha)* **2002**, 47, 161.
12. Patil, T.; Patil, S.; Patil, Sh.; Patil, A. *Int. J. Pharmacogn. Phytochem. Res.* **2015**, 7(1), 45.
13. Imanshahidi, M.; Hosseinzadeh, H. *Phytother. Res.* **2008**, 22, 999.
14. Tan, W.; Li, Y.; Chen, M.; Wang, Y. *Int. J. Nanomed.* **2011**, 6, 1773.
15. Rana, T.; Singh, S.; Kaur, N.; Pathania, K.; Farooq, U. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* **2014**, 26, 101.
16. Ball, A. R.; Casadei, G.; Samosorn, S.; Bremner, J. B.; Ausubel, F. M.; Moy, T. I.; Lewis, K. *ACS Chem. Biol.* **2006**, 1, 594.
17. Chu, M.; Yin, Y.-n.; Wang, X.; Chu, Zh.-y.; Zhang, M.-b.; Ding, R.; Wang, Yu.-d. *Clin. Microbiol.* **2014**, 3, 150.
18. Fan, T.-Yu.; Wang, Ya.-X.; Tang, Sh.; Hu, X.-X.; Zen, Q.-X.; Pang, J.; Yang, Yu.-Sh.; You, Xu.-F.; Song, D.-Q. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 157, 877.
19. Liu, Ya.-X.; Xiao, Ch.-L.; Wang, Ya.-X.; Li, Y.-H.; Yang, Ya.-H.; Li, Ya.-B.; Bi, Ch.-W.; Gao, L.-M.; Jiang, J.-D.; Song, D.-Q. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 52, 151.
20. Fu, S.; Xie, Y.; Tuo, J.; Wang, Y.; Zhu, W.; Wu, S.; Hu, H. *MedChemComm.* **2015**, 6, 164.
21. Нечепуренко, И. В.; Салахутдинов, Н. Ф.; Толстиков, Г. А. *Химия в интересах устойчивого развития* **2010**, 18, 1.
22. Zagrebaev, A. D.; Burov, O. N.; Kletskii, M. E.; Lisovin, A. V.; Kurbatov, S. V.; Demekhin, O. D. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2022**, 58, 45.
23. Perkin, W. H., Jr. *J. Chem. Soc., Trans.* **1918**, 113, 722.
24. Demekhin, O. D.; Zagrebaev, A. D.; Burov, O. N.; Kletskii, M. E.; Pavlovich, N. V.; Bereznyak, E. A.; Tsimbalištova, M. V.; Kurbatov, S. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 1128.
25. Demekhin, O. D.; Burov, O. N.; Kletskii, M. E.; Lisovin, A. V.; Kurbatov, S. V.; Bereznyak, E. A.; Trishina, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2022**, 58, 144.
26. Mittelbach, M. *Monatsh. Chem.* **1985**, 116, 689.
27. Balasubramanian, S.; Hurley, L. H.; Neidle, S. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2011**, 10, 261.
28. Li, Q.; Xiang, J.-F.; Yang, Q.-F.; Sun, H.-X.; Guan, A.-J.; Tang, Ya-L. *Nucleic Acids Res.* **2013**, 41(D1), D1115.
29. Wang, Yu.-H.; Yang, Q.-F.; Lin, X.; Chen, D.; Wang, Zh.-Yi.; Chen, B.; Han, H.-Yi.; Chen, H.-D.; Cai, K.-C.; Li, Q.; Yang, Sh.; Tang, Ya-L.; Li, F. *Nucleic Acids Res.* **2022**, 50(D1), D150.
30. Papi, F.; Bazzicalupi, C.; Ferraroni, M.; Ciolli, G.; Lombardi, P.; Khan, A. Y.; Kumar, G. S.; Gratteri, P. *ACS Med. Chem. Lett.* **2020**, 11, 645.
31. Wang, F.; Wang, C.; Liu, Y.; Lan, W.; Han, H.; Wang, R.; Huang, S.; Cao, C. *Chem. Commun.* **2020**, 56, 2099.
32. Bazzicalupi, C.; Ferraroni, M.; Bilia, A. R.; Scheggi, F.; Gratteri, P. *Nucleic Acids Res.* **2013**, 41, 632.
33. 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.
34. Moniot, J. L.; Kravetz, T. M.; Abd el Rahman, H.; Shamma, M. *J. Pharm. Sci.* **1979**, 68, 705.
35. Семина, Н. А.; Сидоренко, С. В.; Резван, С. П.; Грудинина, С. А.; Страчунский, Л. С.; Стецок, О. У.; Козлов, П. С.; Эдельштейн, М. В.; Ведьмина, Е. А.; Столярова, Л. Г.; Власова, И. В.; Середа, З. С. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* **2004**, 6(4), 306.