

Азосочетание производных берберина: экспериментальное и квантово-химическое изучение

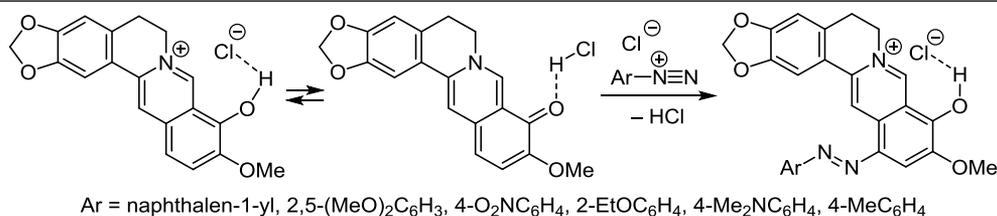
Андрей А. Попов¹, Ангелина Н. Дряпак¹, Олег Н. Буров^{1*}, Михаил Е. Клецкий¹,
Александр Д. Загребаев¹, Анна В. Ткачук¹, Сергей В. Курбатов¹,
Анна В. Алешукина², Елена В. Голошва², Кристина Г. Маркова²,
Ираида С. Березинская², Татьяна И. Твердохлебова²

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

² Ростовский научно-исследовательский институт
микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора,
пер. Газетный, 119, Ростов-на-Дону 344000, Россия; e-mail: aaleshukina@mail.ru

Поступило 27.02.2023

Принято после доработки 12.06.2023



Экспериментально и при помощи квантово-химических расчетов, основанных на теории функционала плотности, в базе B3LYP/6-31G(d,p) показана возможность получения 12-(арилдизо)берберрубинов. В слабощелочных средах берберрубин способен замещаться по положению 12 в реакции азосочетания с солями арилдиазония. Этот процесс протекает поэтапно: вначале берберрубин переходит в цвиттер-ионную форму 9-оксоберберина, которая далее в качестве нуклеофила вступает в реакцию азосочетания с солями арилдиазония с образованием единственного продукта с *транс*-конфигурацией фрагментов относительно двойной связи N=N. Полученные 12-(арилдизо)берберрубины могут быть использованы в качестве потенциальных антибиотических агентов, что показано на примере полирезистентной культуры *Acinetobacter Iwoffii*.

Ключевые слова: берберин, берберрубин, соли диазония, расчеты DFT, электрофильное замещение.

Широкое применение берберина и его производных в медицине и медицинской химии отражено в ряде обзоров, посвященных как использованию самого берберина, так и его ковалентно модифицированных производных.¹ К важнейшим биологическим мишеням берберина и его производных относятся клеточные мембраны бактерий² и мембраны митохондрий.³ Сродство берберинового остова к последним так велико, что он часто используется в качестве липофильного катиона в структурах типа ионов Скулачёва,⁴ а также в качестве молекулы-транспортера для адресной доставки лекарственных веществ.⁵

Одним из перспективных подходов к созданию фотоуправляемых биологических мембран является включение в структуру мембранотропных веществ фрагмента фотоактивного азобензола, способного к изомеризации *Z-E* под действием облучения.⁶ Целью нашей работы является экспериментальное и теоретическое исследование условий получения производных

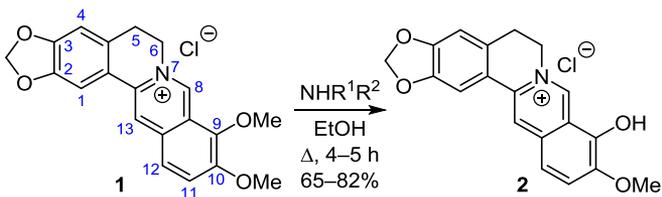
берберина с арилазогруппой в положении 12 берберинового фрагмента.

Очевидно, что электрофильная атака солями диазония молекулы берберина затруднена вследствие электроноакцепторного действия аннелированного пиридиниевого цикла: известные электрофильные реакции берберина по положению 12 ограничиваются лишь бромированием⁷ и нитрованием.⁸ В подобных случаях часто перспективным является подход *umprolung*. *Umprolung*, или инверсия полярности, – это методология, при которой осуществляется химическая модификация субстрата или функциональной группы таким образом, чтобы они изменили свою реакционную способность на противоположную.⁹ Плодотворность применения подхода *umprolung* была ранее нами продемонстрирована на примере электрофильного замещения в производных дигидроберберина по положению 13.¹⁰

Для активации положения 12 берберинового фрагмента мы предлагаем в качестве системы с инверти-

рованной полярностью использовать известный продукт гидролиза берберина – берберрубин, нуклеофильная реакционная способность которого может быть существенно выше. Ранее мы изучили взаимодействие берберина (**1**) с ДМФА или любыми вторичными аминами, приводящее к образованию берберрубина (**2**)¹¹ (схема 1).

Схема 1



Мы обнаружили, что ввести во взаимодействие берберин (**1**) с солями диазония не представляется возможным: конверсии берберина (**1**) в продукт азосочетания не наблюдалось. В то же время берберрубин (**2**) вступал во взаимодействие с солями арилдиазония. Разработанная методика азосочетания берберрубина (**2**) приводит, как и ожидалось, к получению 12-арилдиазо-9-гидоксиберберубинов **3a–f** (схема 2). Взаимодействие берберрубина (**2**) с различными солями арилдиазония протекает при pH 7.5–8.0, причем противоионом как в солях диазония, так и в берберрубине (**2**) выступает хлорид-ион. Использование гидросульфатов арилдиазония приводило к образованию малорастворимых продуктов – гидросульфатов 12-арилдиазо-9-гидоксиберберубинов, аналогичных структурам **3a–f**. Продукты азосочетания **3a–f** умеренно растворимы в неполярных растворителях (CH₂Cl₂, CHCl₃, ТГФ) и достаточно хорошо – в

Схема 2

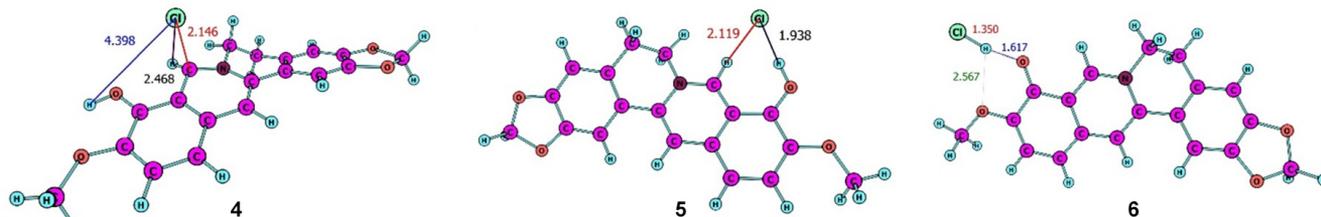
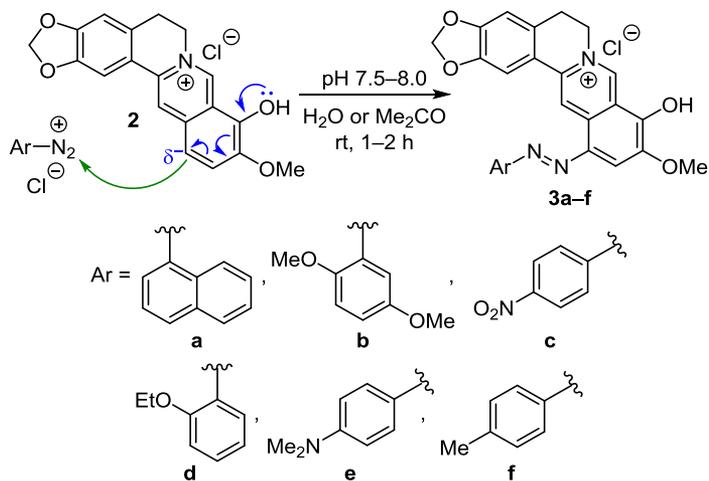


Рисунок 1. Важнейшие рассчитанные межатомные расстояния в структурах 4–6, в Å.

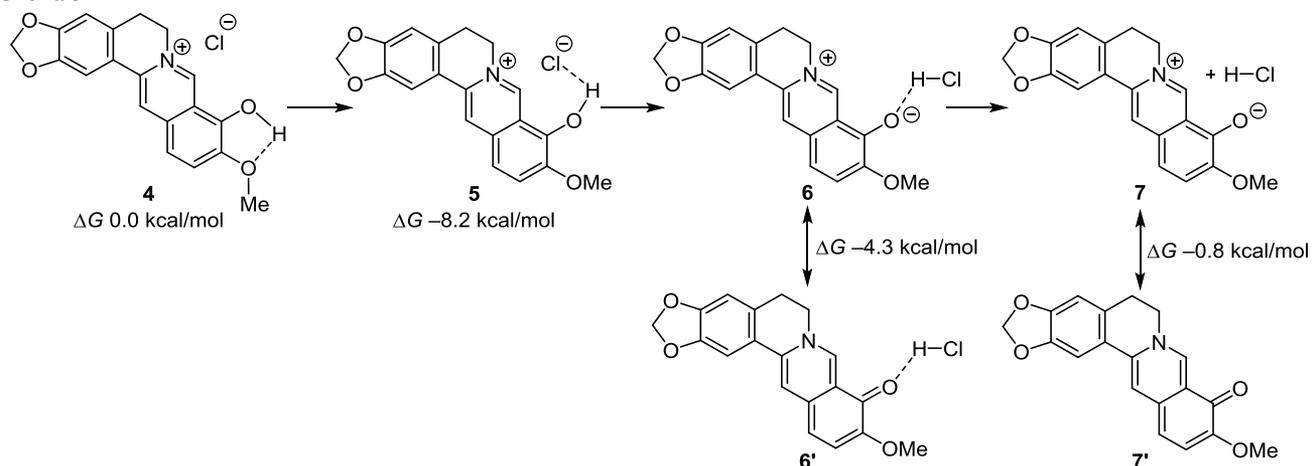
растворителях с высокой полярностью (MeCN, MeOH, ДМСО, ДМФА, H₂O).

Все синтезированные соединения были подвергнуты первичному скринингу в качестве потенциальных антимикробных средств диско-диффузионным методом¹² на культурах *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas putida*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter lwoffii*, *Candida albicans* и *Candida krusei*. Для всех культур, кроме *A. lwoffii*, минимальные ингибирующие концентрации производных **3a–f** оказались выше, чем для исходного берберина (**1**). В случае *A. lwoffii*, способного вызывать катетер-ассоциированные инфекции у пациентов с ослабленным иммунитетом, производные **3a–f** образовали зоны подавления 8–10 мм при концентрации 0.1 мг/мл, превзойдя исходный берберин (**1**), способный подавлять рост этого вида только при концентрации 1 мг/мл. Стоит отметить, что *A. lwoffii* устойчив ко многим дезинфицирующим средствам, облучению и высушиванию,¹³ что делает (арилдиазо)берберубины **3a–f** перспективными соединениями для дальнейшего исследования биологической активности на более широком круге микроорганизмов.

Для понимания механизма реакции берберрубина (**2**) с солями арилдиазония нами были проведены квантово-химические расчеты, основанные на теории функционала плотности (DFT) в базисе B3LYP/6-31G(d,p). Поскольку реакции азосочетания берберрубина (**2**) и солей диазония протекают с сопоставимыми скоростью и выходами в различных средах (H₂O, MeCN, Me₂CO), то есть не зависят от природы растворителя, расчеты нами были проведены для газовой фазы. На первом этапе была проанализирована исходная структура берберрубина (**2**). В литературных источниках берберрубин (**2**) описывается двумя различными структурами: четвертичной изохинолиниевой с фенольной функцией¹⁴ и электронейтральной, как производное изохинолин-8-она.¹⁵

Для четвертичной изохинолиниевой структуры в ранее опубликованных работах вообще не учитывалась природа аниона. В то же время для берберина (**1**) и его производных противоион нельзя рассматривать как независимую частицу в составе ионной пары (как утверждалось в работе¹¹): природа координации и локализация аниона существенно влияют на реакционную способность гетероциклической системы в целом. Проведенные нами расчеты показывают, что хлорид-ион может располагаться в берберрубиновом ассоциате по-разному (структуры 4–6, рис. 1). Так, в исходной структуре 4, аналогичной по строению берберину (**1**),¹¹ анион располагается над плоскостью кватернизированной изохинолиниевой системы и дополнительно не связан ни с протоном гидроксигруппы в положении 9, ни с протоном при атоме С-8 (межатомные расстояния доста-

Схема 3



точно велики: 4.398 и 2.468 Å соответственно). Интересно, что при этом хлорид-ион существенно сближен с атомом С-8 (на расстоянии 2.146 Å). Расстояние между протоном гидроксигруппы в положении 9 и атомом кислорода метоксигруппы в положении 10 равно 2.08 Å.

Для сравнения термодинамической стабильности в ряду структур 4–7 за начало отсчета энергии Гиббса была принята энергия структуры 4. Результаты расчетов представлены на схеме 3. В структуре 5, термодинамически более устойчивой (на 8.2 ккал/моль), чем структура 4, хлорид-ион располагается в плоскости бербберрубина (2) и ассоциирован сразу с двумя атомами водорода: протоном в положении 8 и протоном гидроксильной группы в положении 9 (2.119 и 1.938 Å соответственно, рис. 1). По данным расчетов, система 5 является структурно нежесткой, допуская движение атома хлора в плоскости вокруг связи ОН с образованием интермедиата 6. При этом происходит существенное сближение атома хлора с атомом водорода гидроксильной группы в положении 9 и трансформация бербберрубина (2) в гидрохлорид (система 6 на 3.9 ккал/моль менее стабильна, чем система 5). Переход от структуры 6 (ее резонансная форма 6') к бесконечно разделенным цвиттер-иону 7 и хлороводороду является, как и ожидалось, эндотермическим процессом (ΔG 3.5 ккал/моль). Таким образом, система 5

соответствует четвертичной изохинолиниевой структуре из работы,¹⁴ а структура 7 (или ее резонансная форма 7') соответствует изохинолин-8-ону в работе.¹⁵

Для оценки степени связывания хлорид-иона в структурах 5 и 6 нами был проведен их анализ методом AIM (atoms in molecules).¹⁶ Как видно по рис. 2, в системе 5 хлорид-ион одновременно координирован двумя водородными связями с атомом С-8 и атомом кислорода гидроксильной группы в положении 9. Энергии связи при этом достаточно велики: значение $\Delta\rho(r_c)$ составляет 0.034 и 0.047 соответственно. Кроме того, значения параметра $\nabla^2\rho(r_c)$ для этих атомов равны +0.075 и +0.067, что говорит о прочной связи ионного типа. В то же время в структуре 6 атом хлора входит в состав молекулы хлороводорода с энергией связи $\text{H}\cdots\text{Cl}$ $\Delta\rho(r_c)$ 0.211. Протон молекулы HCl связан прочной связью с атомом кислорода в положении С-9 с энергией $\Delta\rho(r_c)$ 0.055. Кроме того, значение параметра $\nabla^2\rho(r_c)$ для связи $\text{H}\cdots\text{Cl}$ составляет -0.646, что свидетельствует о ее ковалентной природе, а для связи $\text{H}\cdots\text{O}$ равно +0.142, что характерно для прочной связи ионного (водородного) типа.

Важнейший вывод из квантово-химических расчетов состоит в том, что бербберрубин (2) не является структурно жесткой системой с локализованными положениями атомов, а представляет собой динамичную систему с подвижными хлорид-ионом и протоном.

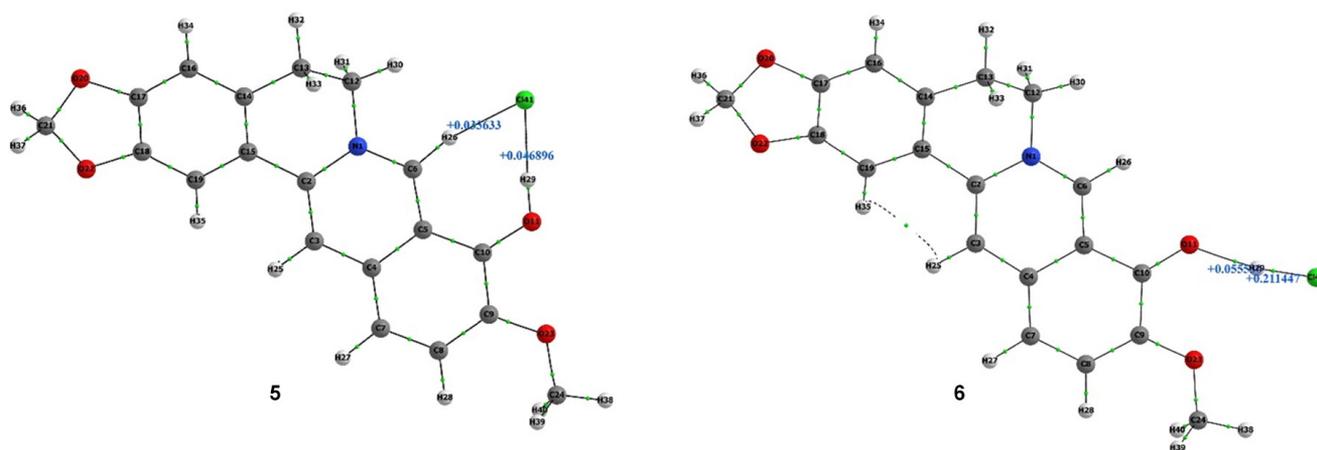


Рисунок 2. Значения параметра $\Delta\rho(r_c)$ для связевых путей с участием хлорид-иона по результатам анализа методом AIM структур 5 и 6.

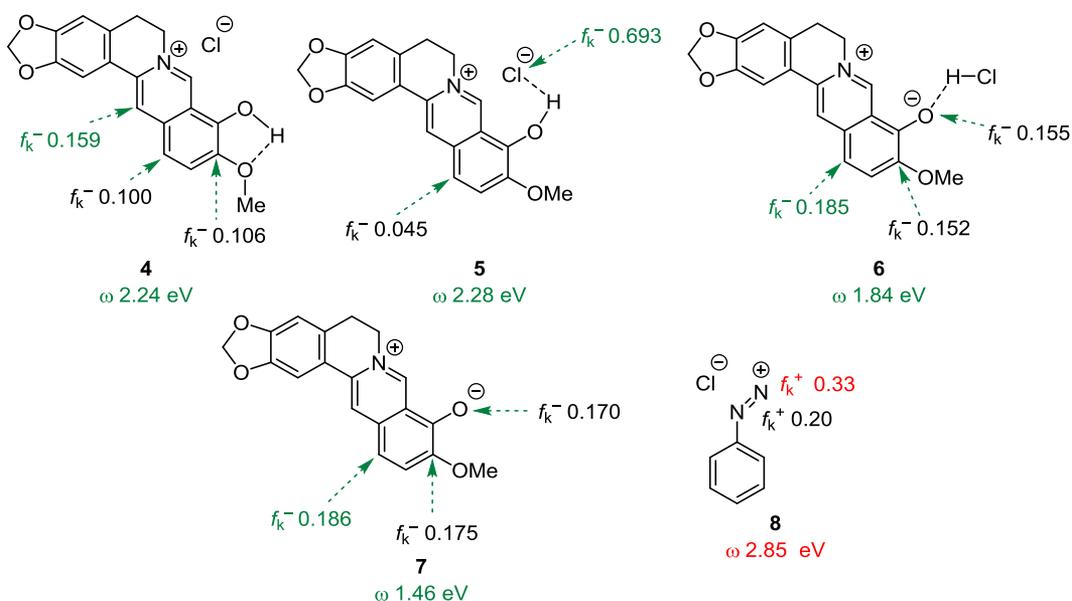


Рисунок 3. Индексы реакционной способности Парра ω и Фукуи f_k^-/f_k^+ в структурах 4–8.

Для объяснения направления реакций электрофильного замещения в соединениях 4–8 нами были рассчитаны индексы реакционной способности Парра (экспериментальная часть). Как видно из результатов расчетов (рис. 3), в системе реагентов хлорид берберрубина – хлорид фенилдиазония электрофилом является соль диазония 8, для которой индекс глобальной электрофильности Парра ω 2.85 эВ, что выше, чем индекс глобальной электрофильности любой из рассматриваемых форм берберрубина (2). В то же время наиболее нуклеофильными являются формы берберрубина 6 и 7. Поскольку взаимодействие берберрубина (2) с солями диазония является реакцией электрофильного замещения, направление реакции демонстрирует индекс Фукуи f_k^- для берберрубина (2). Для наиболее термодинамически стабильной формы 5 индекс f_k^- в положении 12 составляет всего 0.045. В то же время для наиболее нуклеофильных форм 6 и 7 индексы f_k^- в положении 12 составляют 0.185 и 0.186 соответственно, что полностью совпадает с направлением экспериментально наблюдаемого процесса.

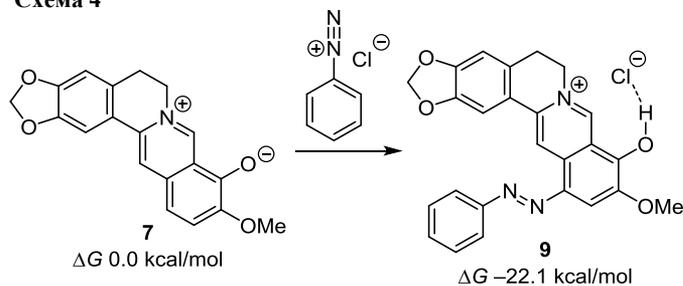
Системы 6 и 7 могут быть представлены в виде резонанса электронейтральных форм 6', 7' и цвиттер-ионных форм 6, 7 (схема 3). По результатам расчетов натуральных зарядов в базисе B3LYP/6-31G(d,p), в системах 6 и 7 на атоме кислорода в положении 9 локализован значительный заряд $-0.65 e$, что соответствует цвиттер-ионной форме. При этом положительный заряд, как и в любой четвертичной аммониевой соли, сосредоточен на атомах углерода C-6,8,13а, соседних с атомом азота.

Таким образом, расчеты индексов Парра и зарядов на атомах показывают, что в реакции с электрофилами будут вступать цвиттер-ионные формы берберрубина 6 и 7, содержащие фрагмент изохинолин-8-она, как в свободном состоянии, так и в виде гидрохлорида. Более того, поскольку исследуемая реакция азосочетания проводится нами в слабощелочных средах, равновесие между формами 5, 6 и 7 будет постепенно

смещаться в сторону продукта 7 в результате связывания HCl щелочными агентами, а само взаимодействие берберрубина (2) с солями диазония, в сущности, протекает аналогично реакции азосочетания фенолятов с солями диазония.

Далее нами были рассчитаны термодинамические характеристики реакции взаимодействия берберрубина (2) с солями диазония. Из расчетов следует, что образование продукта замещения 9 из системы 7 термодинамически выгодно и сопровождается большим выигрышем энергии в 22.1 ккал/моль (схема 4). Положение хлорид-иона в системе 9 аналогично ранее наблюдавшемуся: термодинамически наиболее стабильная форма на схеме 4 аналогична по топологии связывания системе 5 (схема 3). При этом конечный продукт 9 будет образовываться в результате отщепления протона из положения 12 берберрубина (2) и миграции хлорид-иона от арилдиазониевого фрагмента.

Схема 4



Значительный выигрыш в энергии при образовании систем 9 может свидетельствовать о том, что модификация арилдиазониевого фрагмента в широких пределах не окажет существенного влияния на экзотермичность процесса. Это согласуется с данными эксперимента, например системы 3с,е образуются с сопоставимой скоростью в однотипных условиях.

Таким образом, в настоящей работе нами впервые разработан метод введения арилдиазониевых фрагмен-

тов в реакции электрофильной атаки берберрубинового остова по положению 12 солями диазония в слабощелочных средах, что позволяет получить широкий круг 12-(арилдиазо)берберрубинов. Квантово-химические расчеты показали, что в изучаемом процессе хлорид берберрубина выступает в качестве нуклеофила, а хлорид арилдиазония – электрофила. Нами показано, что берберрубин – структурно нежесткая система, в которой наблюдается подвижность хлорид-иона и протона. Способность берберрубина образовывать цвиттер-ионную форму позволяет ему, в отличие от берберина, вступать во взаимодействие с электрофилами по положению 12.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance DPX-250 (250 и 63 МГц соответственно) в CDCl_3 , $\text{DMCO}-d_6$, внутренний стандарт – ТМС. Отнесения сигналов в спектрах ЯМР ^1H сделаны на основании данных двумерной спектроскопии COSY и NOESY (время смещения 0.6–1.3 с). Для спектров ЯМР ^{13}C характерно перекрывание ряда сигналов, поэтому их фактическое число меньше теоретического. Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на приборе Bruker micrOTOF II (ионизация 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. Для колоночной хроматографии использован силикагель Merck Silicagel 60 (70–230 мкм).

Использованы коммерчески доступные гидрохлорид берберина (1) и амины. Берберрубин (2) получен по ранее описанной методике.¹¹

Синтез производных 12-(арилдиазо)берберрубинов 3a–f (общая методика). В химический стакан на 50 мл помещают раствор 358 мг (1 ммоль) берберрубина (2) в 20 мл Me_2CO (или дистиллированной H_2O) и перемешивают в течение 10–15 мин на магнитной мешалке. После максимального растворения берберрубина (2) добавляют раствор 1 ммоль соответствующей соли арилдиазония (подщелоченной до pH 7–8) в 10 мл Me_2CO или H_2O . Перемешивание продолжают в течение 1–2 ч. Об окончании реакции свидетельствует обильный яркий малиновый осадок. Осадок отделяют центрифугированием, затем промывают холодной H_2O до исчезновения окрашивания растворителя. Промытый осадок обрабатывают насыщенным раствором NaCl , экстрагируют Et_2O или CH_2Cl_2 (3×15 мл) и сушат в токе воздуха.

12-[(Нафталин-1-ил)диазенил]берберрубин (3a). Выход 286 мг (56%), красные игольчатые кристаллы, т. пл. 265–266°C (EtOH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 3.10 (2H, т, $J = 5.8$, 5- CH_2); 4.01 (3H, с, 10- OCH_3); 4.37 (2H, т, $J = 5.8$, 6- CH_2); 6.09 (2H, с, 2- CH_2); 6.75 (1H, с, H-4); 7.39 (1H, с, H-14); 7.53–7.68 (3H, м, H Ar); 7.82–7.93 (3H, м, H Ar); 8.15 (1H, с, H-11); 8.88 (1H, с, H-13); 9.00 (1H, д, д, $J = 8.2$, $J = 0.8$, H Ar); 9.08 (1H, с, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C ($\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 29.8; 49.3; 55.9; 101.7; 108.3; 108.7; 112.7; 112.8; 114.2; 119.2; 125.3; 127.4; 130.0; 131.0; 133.0; 133.2; 137.8; 143.2; 144.3; 145.6;

146.7; 148.4; 150.8; 151.3; 163.6. Найдено, m/z : 476.1602 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$. $\text{C}_{29}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 476.1610.

12-[(2,4-Диметоксифенил)диазенил]берберрубин (3b). Выход 301 мг (58%), красные игольчатые кристаллы, т. пл. 279–280°C (EtOH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 3.15 (2H, т, $J = 6.1$, 5- CH_2); 3.89 (3H, с, 10- OCH_3); 4.00 (3H, с, 5'- OCH_3); 4.03 (3H, с, 2'- OCH_3); 4.44 (2H, т, $J = 6.1$, 6- CH_2); 6.09 (2H, с, 2- CH_2); 6.77 (1H, с, H-4); 6.90 (1H, д, д, $J = 8.9$, $J = 3.1$, H-4'); 7.02 (1H, д, $J = 8.9$, H-3'); 7.39 (1H, д, $J = 3.1$, H-6'); 7.41 (1H, с, H-14); 8.01 (1H, с, H-11); 8.99 (1H, с, H-13); 9.12 (1H, с, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 28.4; 53.4; 55.7; 55.8; 57.0; 101.9; 102.0; 105.2; 107.1; 108.3; 113.7; 113.8; 114.8; 118.9; 122.0; 128.5; 130.1; 133.5; 135.6; 144.0; 145.2; 148.4; 149.7; 150.4; 151.5; 154.1. Найдено, m/z : 486.1658 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_6$. Вычислено, m/z : 486.1665.

12-[(4-Нитрофенил)диазенил]берберрубин (3c). Выход 306 мг (60%), фиолетовые игольчатые кристаллы, т. пл. 259–260°C (EtOH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 3.19 (2H, т, $J = 6.0$, 5- CH_2); 3.93 (3H, с, 10- OCH_3); 4.49 (2H, т, $J = 6.0$, 6- CH_2); 6.14 (2H, с, 2- CH_2); 6.82 (1H, с, H-4); 7.44 (1H, с, H-14); 7.93 (2H, д, $J = 9.0$, H Ar); 8.02 (1H, с, H-11); 8.36 (2H, д, $J = 9.0$, H Ar); 8.87 (1H, с, H-13); 9.12 (1H, с, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 28.3; 53.6; 55.8; 101.8; 102.2; 105.1; 105.4; 108.5; 113.5; 119.5; 121.5; 121.8; 122.4; 125.0; 128.9; 132.8; 133.9; 148.6; 150.3 (2C); 151.9. Найдено, m/z : 322.1076 $[\text{M}-\text{O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}_2+\text{H}-\text{Cl}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{NO}_4$. Вычислено, m/z : 322.1074.

12-[(2-Этоксифенил)диазенил]берберрубин (3d). Выход 329 мг (65%), красные игольчатые кристаллы, т. пл. 272–273°C (EtOH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 1.56 (3H, т, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 3.13 (2H, т, $J = 6.1$, 5- CH_2); 3.97 (3H, с, 10- OCH_3); 4.29 (2H, к, $J = 7.0$, CH_2CH_3); 4.42 (2H, т, $J = 6.1$, 6- CH_2); 6.09 (2H, с, 1- CH_2); 6.76 (1H, с, H-4); 7.05–7.10 (2H, м, H Ar); 7.31–7.34 (1H, м, H Ar); 7.41 (1H, с, H-14); 7.76–7.80 (1H, м, H Ar); 8.05 (1H, с, H-11); 8.89 (1H, с, H-13); 9.10 (1H, с, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 15.1; 28.4; 53.3; 55.6; 65.4; 102.0; 105.3; 106.5; 108.3; 113.5; 114.7; 116.9; 118.8; 121.2; 122.0; 128.5; 129.4; 130.2; 133.5; 135.2; 143.8; 145.2; 148.2; 149.6; 151.5; 155.3; 171.9. Найдено, m/z : 470.1701 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, m/z : 470.1716.

12-[(4-Диметиламино)фенил]диазенил]берберрубин (3e). Выход 244 мг (48%), красные игольчатые кристаллы, т. пл. 252–253°C (1,4-диоксан). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 3.09–3.14 (8H, м, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, 5- CH_2); 3.97 (3H, с, 10- OCH_3); 4.40 (2H, т, $J = 6.1$, 6- CH_2); 6.09 (2H, с, 1- CH_2); 6.75 (1H, с, H-4); 6.83 (2H, д, $J = 9.0$, H Ar); 7.40 (1H, с, H-14); 7.86 (2H, д, $J = 9.0$, H Ar); 8.01 (1H, с, H-11); 8.82 (1H, с, H-13); 9.09 (1H, с, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 28.5; 40.5; 53.2; 55.7; 101.9; 105.1; 105.9; 108.3; 112.1; 113.7; 118.5; 122.3; 123.5; 128.3; 129.4; 131.6; 134.2; 144.8; 145.3; 148.2; 149.3; 150.9; 151.6; 171.2. Найдено, m/z : 469.1863 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$. $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 469.1876.

12-[(*m*-Толлил)диазенил]берберрубин (3f). Выход 255 мг (54%), красные игольчатые кристаллы, т. пл. 270–272°C (EtOH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.44 (3H, с, CH_3); 3.13 (2H, т, $J = 5.9$, 5- CH_2); 3.96 (3H, с, 10- OCH_3); 4.42 (2H, т, $J = 6.0$, 6- CH_2); 6.10 (2H, с, 1- CH_2); 6.77 (1H, с, H-4); 7.28 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar); 7.39 (1H, с,

H-14); 7.79 (2H, д, $J = 8.4$, H Ar); 8.00 (1H, с, H-11); 8.82 (1H, с, H-13); 9.09 (1H, с, H-8). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м. д.: 21.4; 28.4; 53.3; 55.7; 102.0; 105.3; 105.6; 108.3; 113.4; 118.7; 121.8; 122.0; 128.5; 129.2; 129.7; 133.4; 135.0; 138.5; 145.2; 148.2; 149.6; 151.6; 151.9; 171.9. Найдено, m/z : 440.1605 $[\text{M}-\text{Cl}]^+$. $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 440.1605.

Квантово-химические расчеты проведены в рамках теории функционала плотности (DFT) в базисе 6-31G(d,p) с использованием функционала B3LYP, включающего трехпараметрический обменный функционал Беке¹⁷ и корреляционный функционал Ли–Янга–Парра.¹⁸ Выбор базиса, широко используемого для изучения процессов электрофильной атаки, продиктован сложностью алкалоидов и механизмов реакций с их участием. Полная оптимизация геометрии структур, отвечающих стационарным точкам на минимально-энергетических путях реакций, проведена до значения градиента 10^{-7} хартри/бор по программному комплексу Gaussian 09¹⁹ на кластере Black НИИ физической и органической химии Южного федерального университета. Природа стационарных точек установлена на основании расчета частот нормальных колебаний (матрицы Гессе).²⁰ Индексы локальной и глобальной электрофильности рассчитаны по методике Парра.²¹

Биологические исследования. Все синтезированные соединения подвергнуты первичному скринингу в качестве потенциальных антимикробных средств диско-диффузионным методом¹² на культурах *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *P. putida*, *S. maltophilia*, *A. lwoffii*, *C. albicans*, *C. krusei*. Культуры получены из рабочего музея Лаборатории вирусологии, микробиологии и молекулярно-биологических методов исследования Ростовского научно-исследовательского института микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора. Штаммы микроорганизмов изолированы при обследовании объектов медицинских организаций г. Ростова-на-Дону, идентифицированы масс-спектрометрическим методом MALDI-TOF на инструменте Bruker Microflex Vyotyper и по признаку множественной устойчивости к антимикробным препаратам отнесены к госпитальным.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ^1H , ^{13}C , а также масс-спектры высокого разрешения соединений **3a–f**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Список литературы

- (a) Нечепуренко, И. В.; Салахутдинов, Н. Ф.; Толстиков, Г. А. *Химия в интересах устойчивого развития* **2010**, *18*, 1. (b) Grycová, L.; Dostál, J.; Marek, R. *Phytochemistry* **2007**, *68*, 150. (c) 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.
- (a) Chu, M.; Xiao, R.; Yin, Y.; Wang, X.; Chu, Z.; Zhang, M.; Ding, R.; Wang, Y. *Clin. Microbiol.* **2014**, *3*, 1000150. (b) Zhang, X.; Sun, X.; Wu, J.; Wu, Y.; Wang, Y.; Hu, X.; Wang, X. *Front. Microbiol.* **2020**, *11*, 621. (c) Zorić, N.; Kosalec, I.; Tomić, S.; Bobnjarić, I.; Jug, M.; Vlajnić, T.; Vlajnić, J. *BMC Complement. Altern. Med.* **2017**, *17*, 268.
- Pereira, G. C.; Branco, A. F.; Matos, J. A. C.; Pereira, S. L.; Parke, D.; Perkins, E. L.; Serafim, T. L.; Sardão, V. A.

- Santos, M. S.; Moreno, A. J. M.; Holy, J.; Oliveira, P. J. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2007**, *323*, 636.
- Pustovidko, A. V.; Rokitskaya, T. I.; Severina, I. I.; Simonyan, R. A.; Trendeleva, T. A.; Lyamzaev, K. G.; Antonenko, Yu. N.; Rogov, A. G.; Zvyagilskaya, R. A.; Skulachev, V. P.; Chemyak, B. V. *Mitochondrion* **2013**, *13*, 520.
- Tuo, J.; Xie, Yu.; Song, J.; Chen, Yi.; Guo, Q.; Liu, X.; Ni, X.; Xu, D.; Huang, H.; Yin, Sh.; Zhu, W.; Wu, J.; Hu, H. *J. Mater. Chem. B* **2016**, *4*, 6856.
- (a) Di Martino, M.; Sessa, L.; Di Matteo, M.; Panunzi, B.; Piotto, S.; Concilio, S. *Molecules* **2022**, *27*, 5643. (b) Mart, R. J.; Allemann, R. K. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 12262.
- Nechepurenko, I. V.; Boyarskikh, U. A.; Komarova, N. I.; Polovinka, M. P.; Filipenko, M. L.; Lifshits, G. I.; Salakhutdinov, N. F.; Tolstikov, G. A. *Dokl. Chem.* **2011**, *439*, 204.
- Wang, B.; Deng, A.-J.; Li, Z.-H.; Wang, N.; Qin, H.-L. *Molecules* **2020**, *25*, 1871.
- Seebach, D.; Enders, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1975**, *14*, 15.
- (a) Burov, O. N.; Kurbatov, S. V.; Kletskii, M. E.; Zagrebaev, A. D.; Mikhailov, I. E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 335. (b) 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. (c) Demekhin, O. D.; Burov, O. N.; Kletskii, M. E.; Kurbatov, S. V.; Bereznyak, E. A.; Trishina, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2022**, *58*, 621.
- Burov, O. N.; Kletskii, M. E.; Fedik, N. S.; Kurbatov, S. V.; Lisovin, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, *51*, 997.
- Семина, Н. А.; Сидоренко, С. В.; Резван, С. П.; Грудинина, С. А.; Страчунский, Л. С.; Стецюк, О. У.; Козлов, П. С.; Эдельштейн, М. В.; Ведьмина, Е. А.; Столярова, Л. Г.; Власова, И. В.; Середя, З. С. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* **2004**, *6*, 306.
- Rathinavelu, S.; Zavros, Ya.; Merchant, J. L. *Microbes Infect.* **2003**, *5*, 651.
- Iwasa, K.; Kamigauchi, M.; Uek, M.; Taniguchi, M. *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, *31*, 469.
- Delgado-Camón, A.; Jarne, C.; Cebolla, V. L.; Larrañaga, O.; de Cózar, A.; Cossío, F. P.; Vara, Y.; Domínguez, A.; Membrado, L.; Galbán, J.; Garriga, R. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 6148.
- Kumar, P. S. V.; Raghavendra, V.; Subramanian, V. *J. Chem. Sci.* **2016**, *128*, 1527.
- Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1998**, *109*, 2092.
- Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.
- Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. *Gaussian 09, Revision A.02*; Gaussian, Inc.: Wallingford, 2016.
- Schlegel, H. B. *Theor. Chim. Acta.* **1984**, *66*, 333.
- Parr, R. G.; Yang, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*; Oxford University Press: New York, 1989.