

УДК 547.978.1 + 547.833.3 + 615.31

## Берберин: химия и биологическая активность

И. В. НЕЧЕПУРЕНКО, Н. Ф. САЛАХУТДИНОВ, Г. А. ТОЛСТИКОВ

Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН, проспект Академика Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090 (Россия)

E-mail: [niv@nioch.nsc.ru](mailto:niv@nioch.nsc.ru)

(Поступила 10.03.09; после доработки 26.03.09)

### Аннотация

В обзоре обобщены материалы, касающиеся химии и фармакологических свойств доступного в условиях России растительного алкалоида берберина. Рассмотрены методы выделения берберина из растительного сырья и биологическая активность берберина и его синтетических производных. Подробно представлены реакции берберина и его гидрированных производных, протекающие как с сохранением протоберберинового скелета, так и с его изменением.

**Ключевые слова:** изохинолиновые алкалоиды, протобербериновые алкалоиды, берберин, дигидроберберин, ламбертин, тетрагидроберберин, канадин, енамины, *Berberis*, *Phellodendron*, *Hydrastis*, противомикробная активность, антибактериальная активность, антигрибковая активность

### Оглавление

Введение . . . . .	1
Источники берберина в природе и методы выделения . . . . .	2
Химические превращения берберина и его производных . . . . .	3
Берберин . . . . .	3
Присоединение нуклеофилов по изохинолиниевому фрагменту . . . . .	3
Реакции окисления . . . . .	5
Прочие реакции берберина . . . . .	7
Енаминовые производные берберина . . . . .	9
Тетрагидроберберин (канадин) и его производные . . . . .	13
Биологическая активность берберина и его производных . . . . .	19
Заключение . . . . .	20

### ВВЕДЕНИЕ

Изохинолиновый алкалоид берберин **1** – один из широко распространенных представителей семейства протобербериновых алкалоидов. К этому семейству относятся также алкалоиды ятроноррицин **2**, колумбамин **3**, пальматин **4**, коптизин **5** и гидрированные производные ламбертин **6**, канадин **7** и другие родственные соединения (схема 1).

Различные виды растений, содержащие протобербериновые алкалоиды, издавна применялись в традиционной медицине Индии, Китая, Тибета и Японии в основном как про-

тивомикробные и антибактериальные средства. Богатый опыт применения в фитотерапии накоплен для растений рода *Berberis* (барбарис), которые применялись в японской народной медицине при холере и бактериальной диарее [1], в индийской медицине – для лечения лейшманиоза и малярии, а также в качестве abortивного средства. Такие свойства барбариса, как желчегонное, спазмолитическое и кровоостанавливающее действие, связывают со специфической активностью берберина. Барбарис обладает кровоостанавливающим действием при маточных и почечных кровотечениях, снижает артериальное

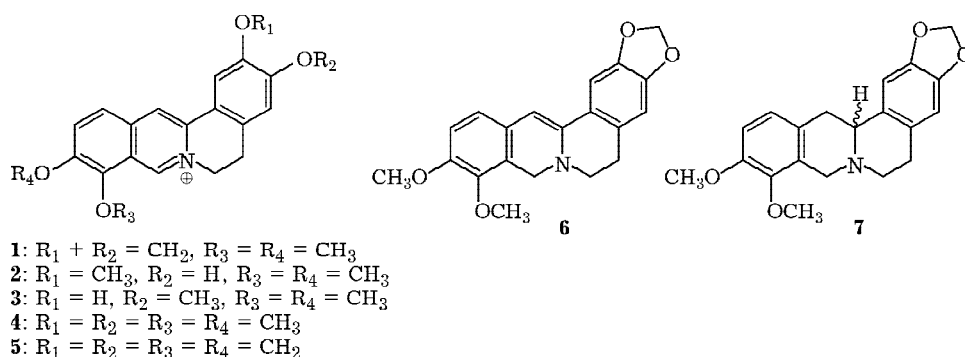


Схема 1.

давление, ослабляет сердечную деятельность. Используется при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при головной боли, запорах и др. [2]. Несомненно-го интереса заслуживают недавние сведения о гипохолестеринемическом действии берберина, отличающегося по механизму от действия статинов [3]. Модификации молекулы берберина позволили получить его производные, обнаружившие ценные фармакологические свойства. Помимо барбариса в фитотерапии широко применялись и другие виды растений, содержащие берберин и прочие протоберберинового алкалоиды. Бархат амурский (*Phellodendron amurense*) использовался в Японии против дизентерии, а хохлатка (*Corydalis*) – как анальгетик и спазмолитик при зубной боли. Желтокорень канадский (*Hydrastis canadensis*, goldenseal, золотая печать) применялись в качестве тонизирующего, противовоспалительного и препарата, снижающего кровяное давление, антикатарального средств, при воспалениях желудочно-кишечного тракта и верхних дыхательных путей.

Таким образом, доступный в условиях России растительный алкалоид берберин может рассматриваться как исходное соединение для получения фармакологически перспективных агентов. В этой связи следует подчеркнуть важность обобщения материалов, касающихся химии и фармакологических свойств берберина. Настоящий обзор наиболее полно по сравнению с имеющимися в литературе работами [4–6] освещает данный вопрос. В обзоре рассматриваются реакции берберина и его гидрированных производных, протекающие как с сохранением протоберберинового

скелета, так и с его изменением. Реакции других протоберберинового алкалоидов (как правило, весьма похожие) в настоящей работе не приводятся. Коротко рассмотрены методы выделения берберина из растительного сырья и биологическая активность берберина и его синтетических производных. Не обсуждаются методы синтеза протоберберинового соединений на основе ациклических предшественников.

#### ИСТОЧНИКИ БЕРБЕРИНА В ПРИРОДЕ И МЕТОДЫ ВЫДЕЛЕНИЯ

Берберин продуцируется многими видами растений, в том числе барбарисом (*Berberis*), василистником (*Thalictrum*), чистотелом (*Chelidonium*), желтокорнем канадским (*Hydrastis canadensis* L.), бархатом амурским (*Phellodendron amurense*) и др. [7, 8]. Однако основными источниками берберина служат различные виды барбарисов (Азия) и желтокорень канадский (Америка). На территории бывшего Советского Союза берберин выделяли из коры корней и молодых побегов барбарисов *B. heteropoda* [9], *B. amurensis* [10], *B. sibirica* [11], *B. heterobotrus* [12], *B. thunbergii* [13]. Например, *B. sibirica* (рис. 1), произрастающий в Карагандинской области, содержит в корнях 0.98 % берберина, а в молодых побегах – 0.14 %, в листьях берберина практически нет [11]. Кроме того, широко разрабатывается получение берберина из клеточных культур растений родов *Thalictrum*, *Coptis*, *Phellodendron* [14–22].

Классические методики выделения берберина основаны на экстракции спиртом в нейтральной среде или с добавлением уксусной

Рис. 1. Побеги барбариса сибирского (*Berberis sibirica*).

кислоты, удалении сопутствующих веществ и осаждении берберина в виде хлорида [12, 23], гидросульфата [24, 25] или йодида [26]. Применялись модифицированные варианты экстракции: под действием микроволнового облучения [27–29] или жидкостная экстракция под давлением [30]. Для выделения берберина использовали ультрафильтрацию [31], хроматографическое разделение на крупнопористых [32] или ионообменных смолах [33, 34]. Физико-химические характеристики берберина и других протобербериновых алкалоидов обобщены в обзоре [6].

#### ХИМИЧЕСКИЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ БЕРБЕРИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

При анализе литературных данных обращает на себя внимание некоторая путаница с названиями производных берберина. Так, соли **1** называли берберином либо берберина хлоридом (сульфатом и т.д.) (схема 2). Соединение **8** называли и берберином, и берберинолом (более предпочтительное, на наш взгляд, название), и 8-гидроксидигидроберберинном.

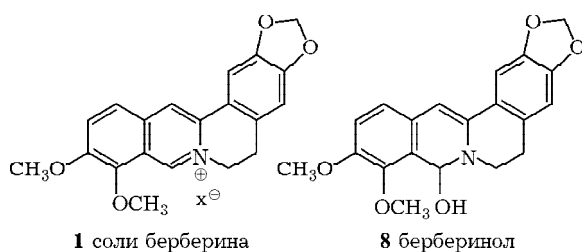
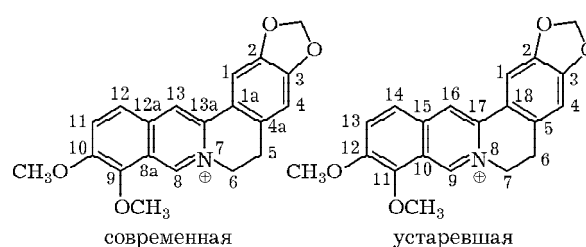


Схема 2.

Поэтому зачастую трудно установить, какая именно форма алкалоида вводилась в реакцию – соль **1** или псевдооснование **8**. Соединение **6** называли либо дигидроберберинном либо дигидро-дезоксидигидроберберинном. Дополнительные сложности вносило также использование различных способов нумерации атомов в молекуле в некоторых статьях. Ниже приведены современная (используемая авторами обзора) и устаревшая системы нумерации атомов в молекуле берберина.



#### Берберин

**Присоединение нуклеофилов по изохинолиниевому фрагменту.** Для изохинолиниевой системы солей берберина характерно нуклеофильное присоединение по положению **8**. В подавляющем числе работ берберин выделялся в виде хлорида **1a** или гидросульфата **16**, в связи с чем были подробно изучены их превращения в щелочных условиях (схема 3). Обработка солей берберина **1a**, **б** щелочью приводит к образованию берберинола **8**, а не четвертичного основания **1в**. Процесс протекает в водно-этанольной среде при pH > 13 [35, 36]. Несмотря на то что для изохинолиниевых солей возможно существование равновесия между карбинольной **8**, третичной аммониевой **1в** (X = OH<sup>-</sup>) и альдегидной **9** формами, для берберина наличие форм **1в** и **9** не подтверждено [35, 37]. Из хлорида берберина под действием щелочи в CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> образуются берберинол и его димеры (8R, 8'R) и (8R, 8'S) в соотношении 10 : 2 : 1 [38]. При проведении реакции солей берберина **1a**, **б** с горячей водной щелочью при доступе воздуха образуется оксоберберин **10** (выход 46 %) [46, 38] (схема 4).

Берберинол **8**, полученный *in situ* из солей **1a**, **б**, реагирует с алкоголями и аминами, давая O-эфиры **11** [39, 40] и азотистые

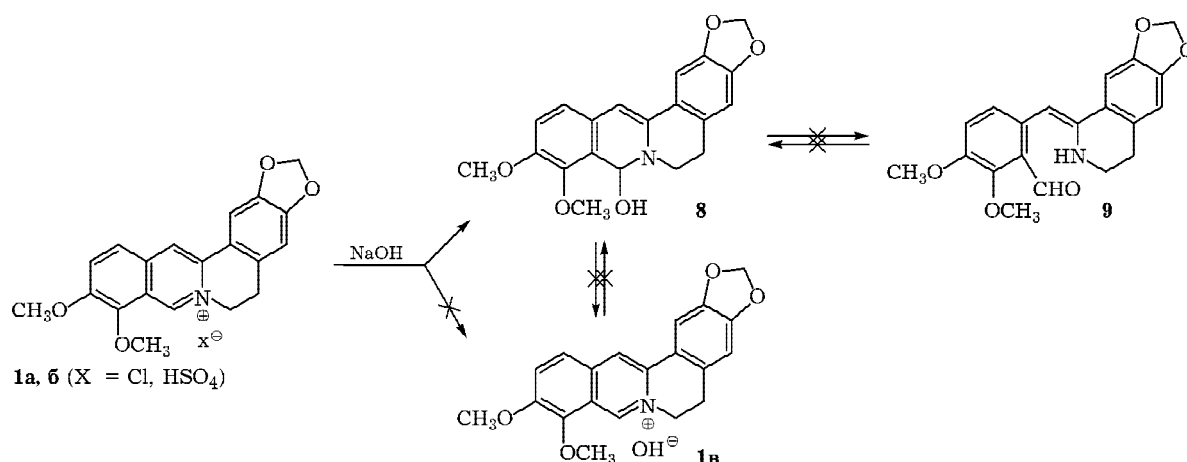


Схема 3.

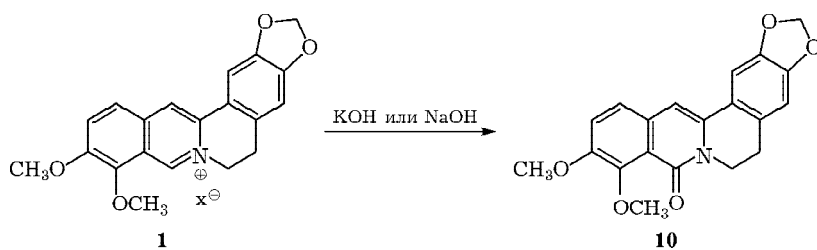


Схема 4.

соединения **12** [36, 41]. Особого внимания заслуживает присоединение ацетона, приводящее к образованию ацетонберберина **13** [42–45]. В щелочной среде происходит взаимодействие берберина **1a, б** с хлороформом с обра-

зованием аддукта **14**, поэтому при выделении бербериновых алкалоидов в щелочной среде целесообразно не использовать хлороформ для экстракции [39, 46] (схема 5). При взаимодействии берберина хлорида **1** с цианидами так-

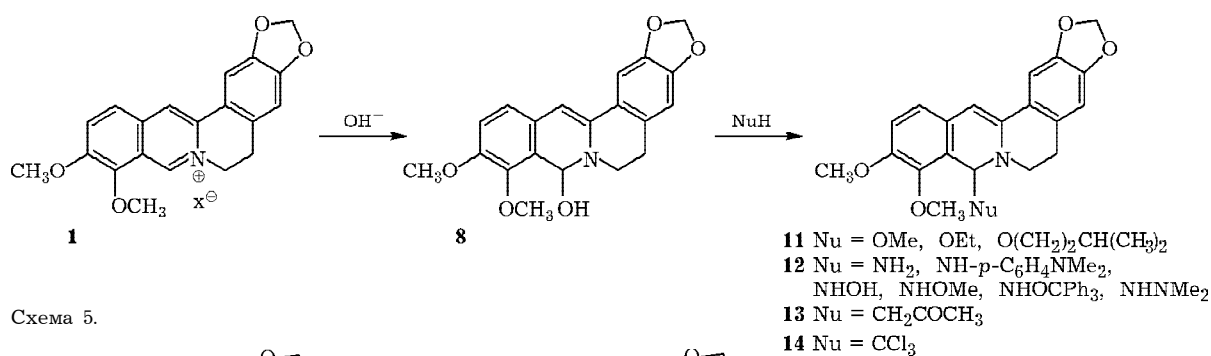
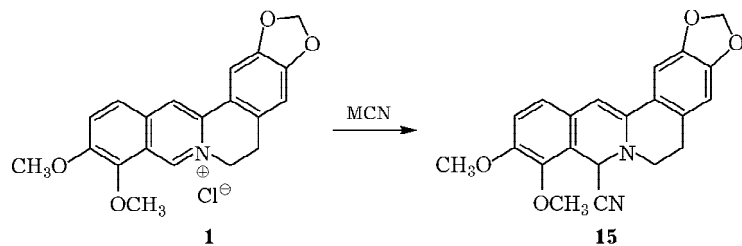
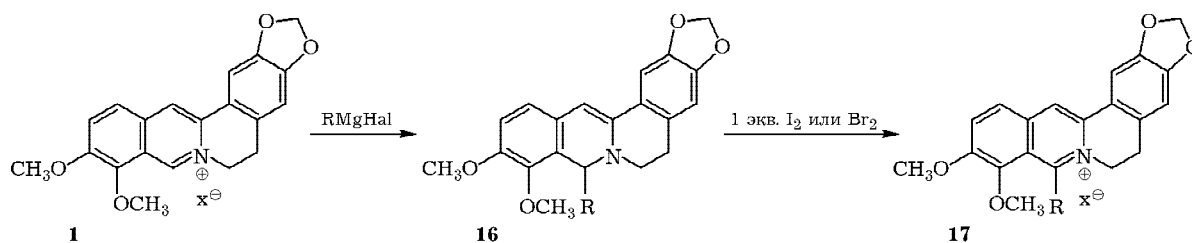


Схема 5.



$M = \text{Na}$  (89%),  $\text{K}$  (95%)

Схема 6.



R = Me, Et, Pr,  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2=\text{CH}-(\text{CH}_2)_3$ , Bu,  $\text{C}_6\text{H}_{13}$ , Ph,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4-p\text{Br}$ ,  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{SnBu}_3$ , 2-Me $\text{C}_6\text{H}_4$ , 3-Me $\text{C}_6\text{H}_4$ , 4-Me $\text{C}_6\text{H}_4$ , 2-MeOC $_6\text{H}_4$ , 3,4-(MeO) $_2\text{C}_6\text{H}_3$ , 1-naphthyl

Схема 7.

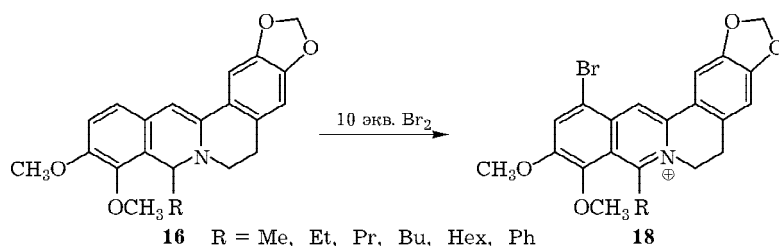


Схема 8.

же протекает нуклеофильное присоединение с образованием нитрила **15** [46, 47] (схема 6).

Целый ряд работ посвящен взаимодействию солей берберина **1** с реагентами Гриньяра, в результате которого образуются 8-алкилдигидроберберины **16** [48–59] (схема 7). Эта реакция имеет важное значение, поскольку позволяет получать С-8 замещенные алкилберберины **17** путем дегидрирования соединений **16** действием 1 экв. йода [54, 55] или брома [48]. Избыток брома (10 экв.) приводит к образованию 12-бром-8-алкилберберинов **18** [48] (схема 8).

**Реакции окисления.** Берберин **1** подвергал окислению перманганатом [60–62] и азотной кислотой [63, 64] с образованием продуктов деструкции **19–21** (схема 9). При окислении берберина **1** ферроцианидом калия было получено димерное соединение оксидиберберин, строение которого не было установлено [65]. Димер диспропорционирует с образованием берберина **1** и оксидиберберинов **22**, **23** [65, 66] (схема 10). При фотохимическом окислении берберина **1** в метаноле был получен метоксиберберинфенолбетаин **24** [67], а при сенсibilизированном фотоокислении в

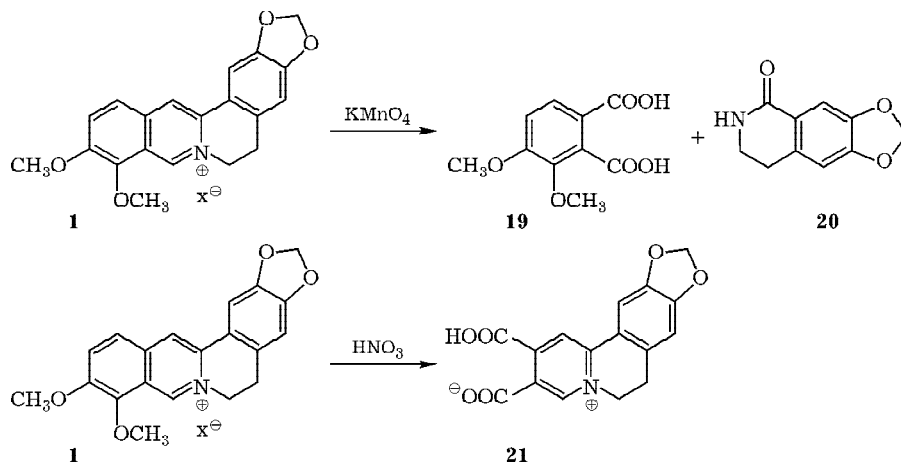


Схема 9.

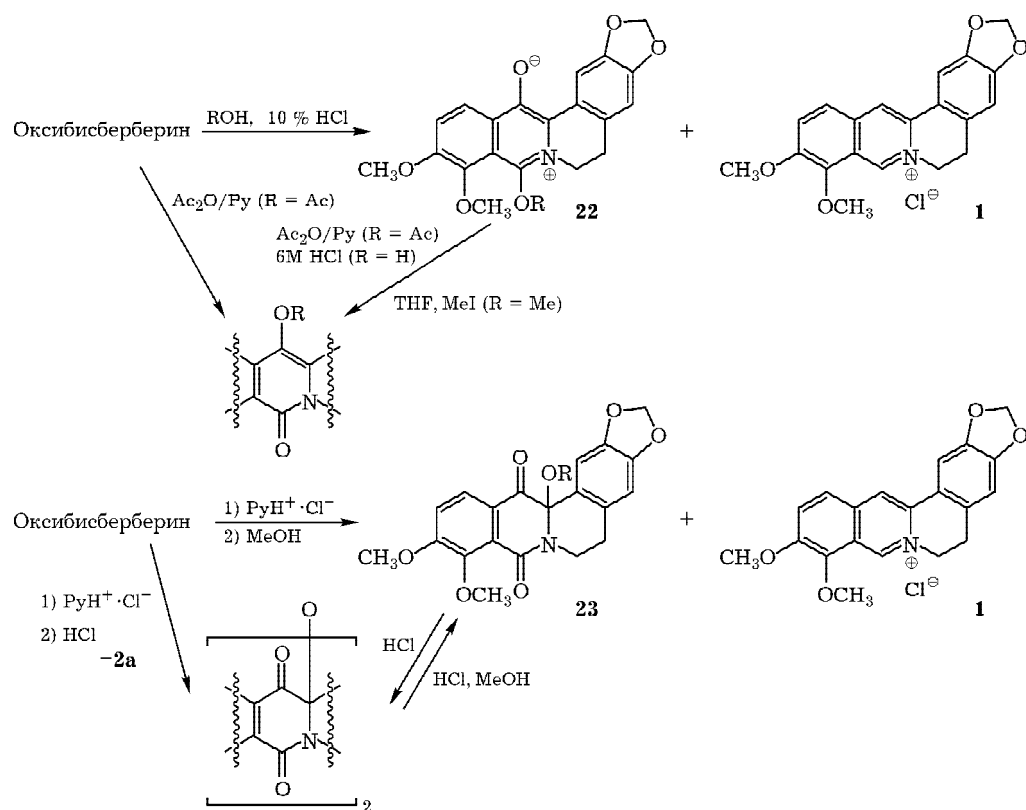


Схема 10.

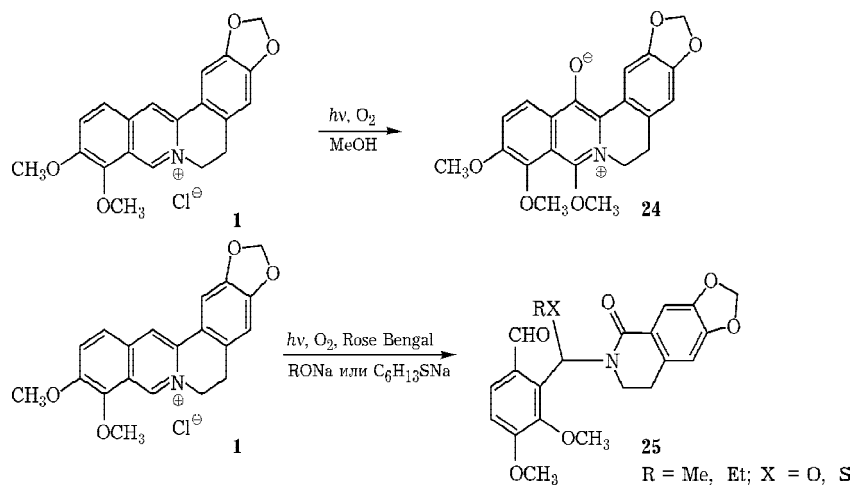


Схема 11.

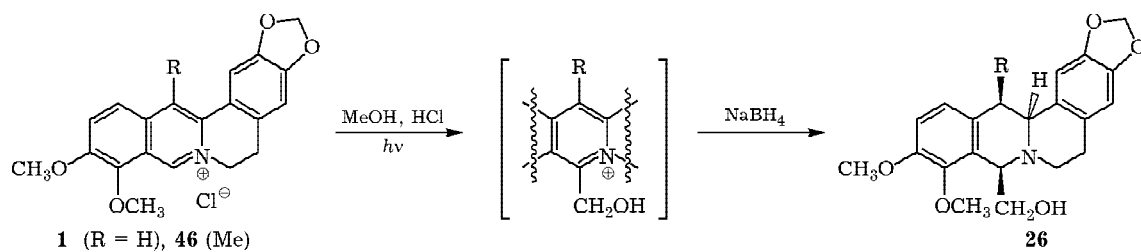
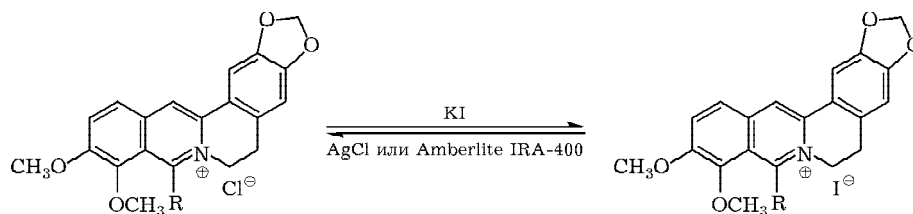


Схема 12.

присутствии алкоголятов или тиолятов – соединения **25** [68] (схема 11). При фотохимическом процессе в кислой среде возможно радикальное присоединение метанола; восстановление промежуточно образующейся иминиевой соли боргидридом натрия приводит к образованию тетрагидроберберинов **26** [69] (схема 12).

**Прочие реакции берберина.** Обмен аниона в хлоридах берберина **1** и 8-алкил-берберина **17** проводили действием KI [70], NaSCN или NaN<sub>3</sub> [71], а также на ионообменных смолах [48] (схема 13). Полное дезалкилирование берберина **1** проходит под действием хлорида алюминия или VBr<sub>3</sub> с образованием

2,3,9,10-тетрагидроксипротоберберина **27** [72] (схема 14). Обработка флороглюцином в кислой среде позволяет избирательно провести дезалкилирование 2,3-О-метиленовой группы [73]. Последующее метилирование гидроксильных групп (например, диазометаном) приводит к образованию пальматина **4**. При пиролизе берберина **1** в вакууме [74, 91] либо в атмосфере CO<sub>2</sub> [75] происходит селективное отщепление 9-О-метильной группы с образованием берберрубина **28**, который был использован в синтезе димерных производных берберина **29** (схема 15). Реакцией Раймера – Тимана получено 13-формил-8-оксипроизводное **30** [46] (схема 16). Однако, как уже упоминалось выше, в данной реакции вместо бербе-



**1** (R = H), **17** (R = Me, Et, Pr, Bu, Hex, Ph)

Схема 13.

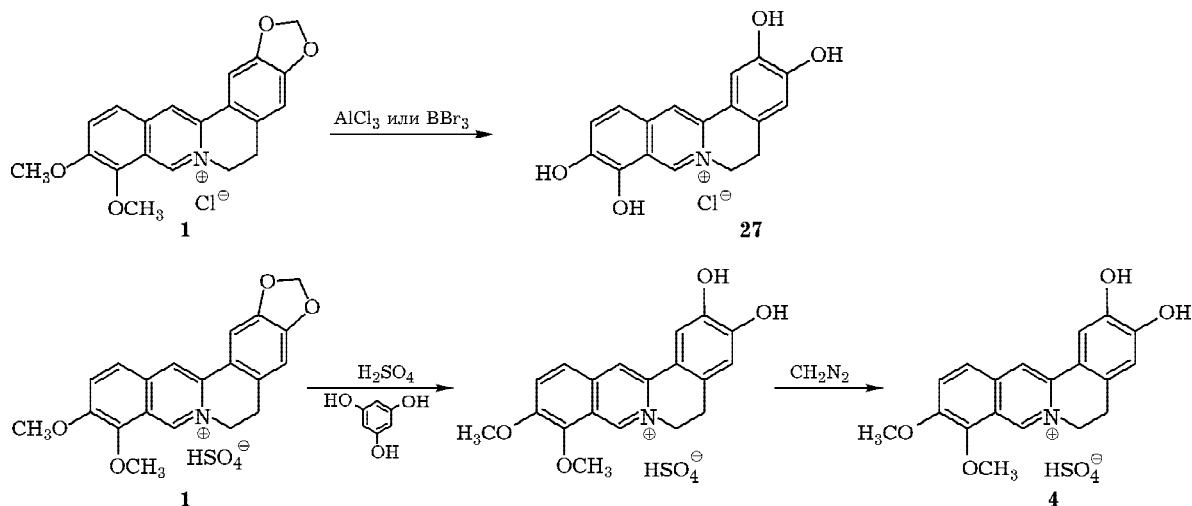


Схема 14.

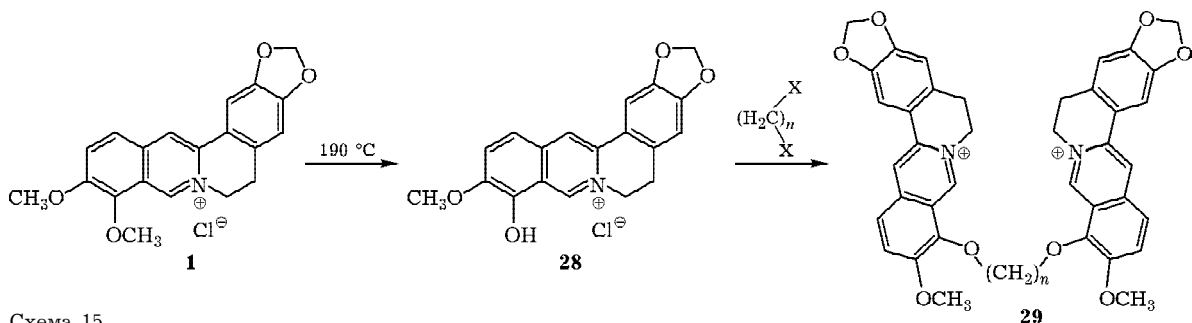


Схема 15.

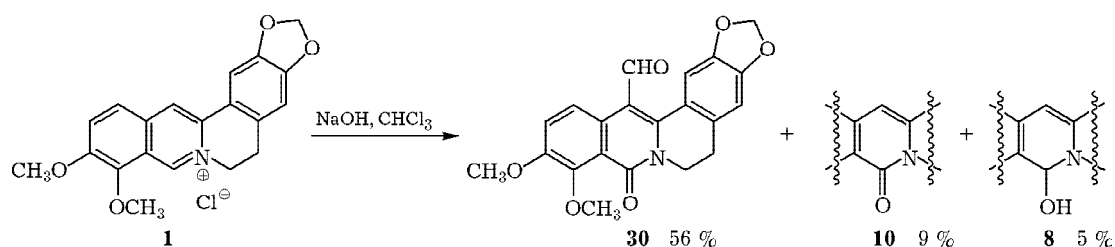


Схема 16.

ринола **8**, вероятно, было получено 8-CCl<sub>3</sub>-производное берберина **14**.

Берберин **1** вступает в реакции циклоприсоединения разных типов, такие как [1+2]-циклоприсоединение дихлоркарбена с образованием соединения **31** [76] или [2+4]-циклоприсоединение этилвинилового эфира с образованием аддукта **32** [77] (схема 17). Взаимодействие берберина с 20-кратным избыт-

ком силиксидиена **33** протекает как нуклеофильное присоединение диена по положению 8 с последующим внутримолекулярным присоединением по Михаэлю и образованием алкалоида карачина **34** (выход 66%) [78] (схема 18).

При взаимодействии берберина **1** с ацетатом натрия и уксусным ангидридом протекает последовательное нуклеофильное присоединение по положению 8, ацилирование об-

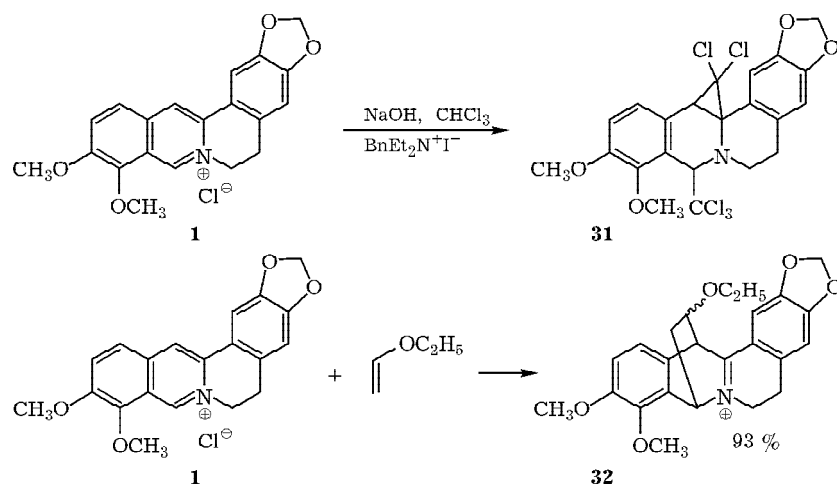


Схема 17.

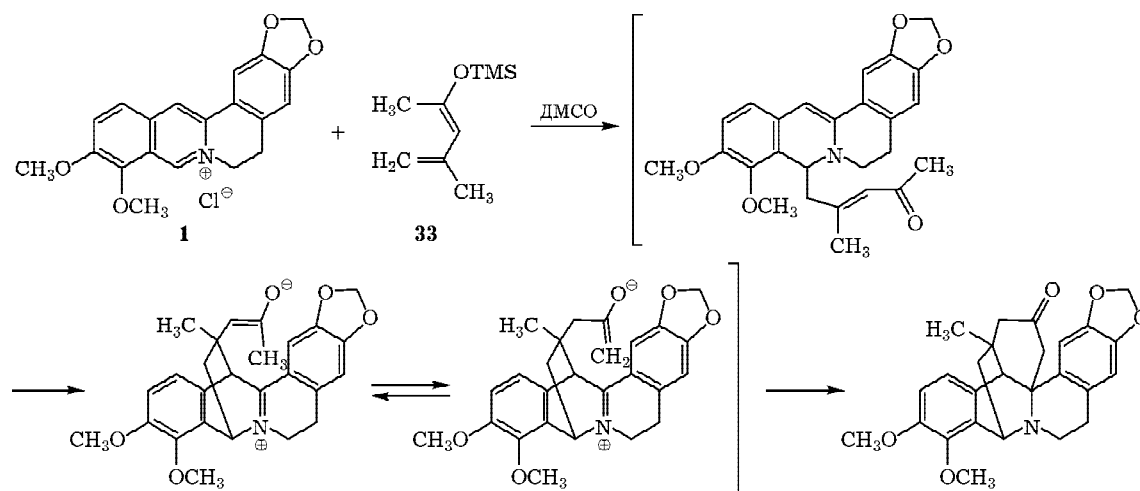


Схема 18.

34



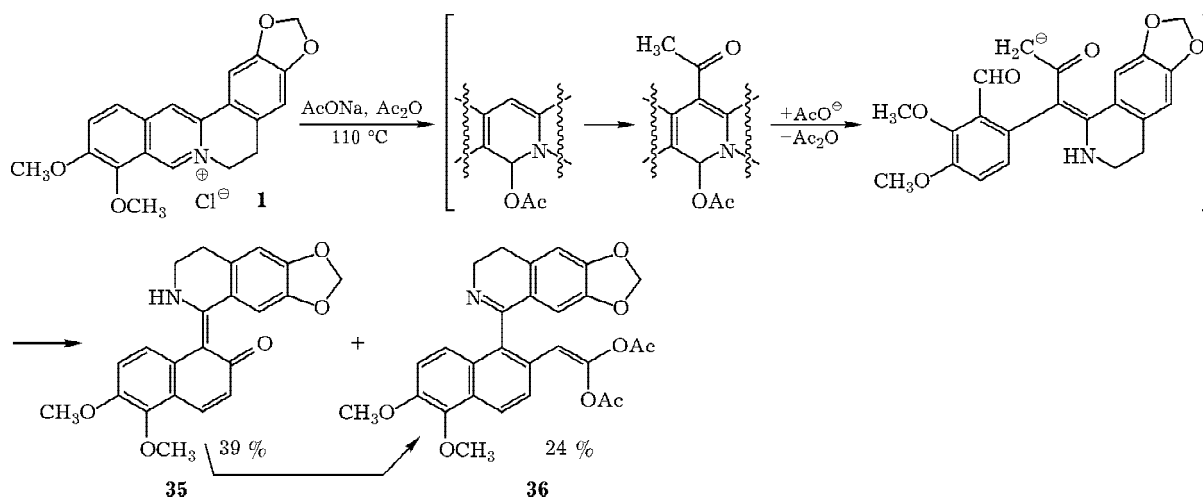


Схема 19.

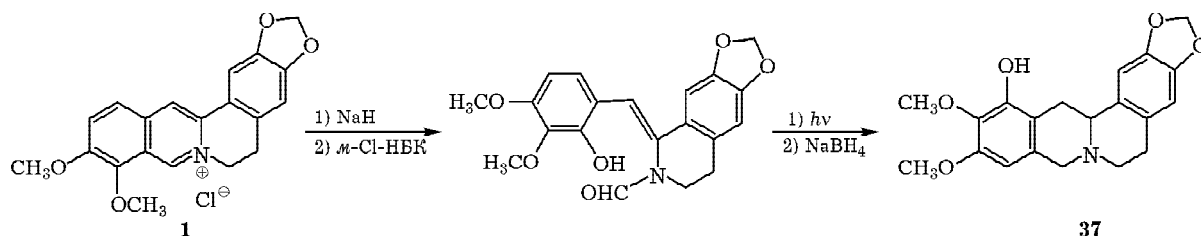


Схема 20.

разовавшегося енамина и раскрытие кольца с последующей внутримолекулярной альдольной конденсацией, приводящей к образованию нафталиновых производных **35** и **36** [79] (схема 19). При взаимодействии берберина с гидридом натрия и *m*-Cl-НБК происходит расщепление изохинолиниевой системы. Фоточиклизация интермедиата и последующее восстановление борогидридом натрия приводят к образованию псевдоберберина **37** [80] (схема 20).

### Енаминовые производные берберина

Дигидроберберин **6** выделяли из растений рода *Glaucidium palmatum* (ранее *Hydrastis palmatum*) либо получали селективным восстановлением берберина **1** борогидридом в ТГФ [81, 102] или алюмогидридом в эфире [82, 89] (схема 21). В результате гидроборирования соединения **6** образуются *цис*- и *транс*-офиокарпины **38**, **39** [81]. При сенси-

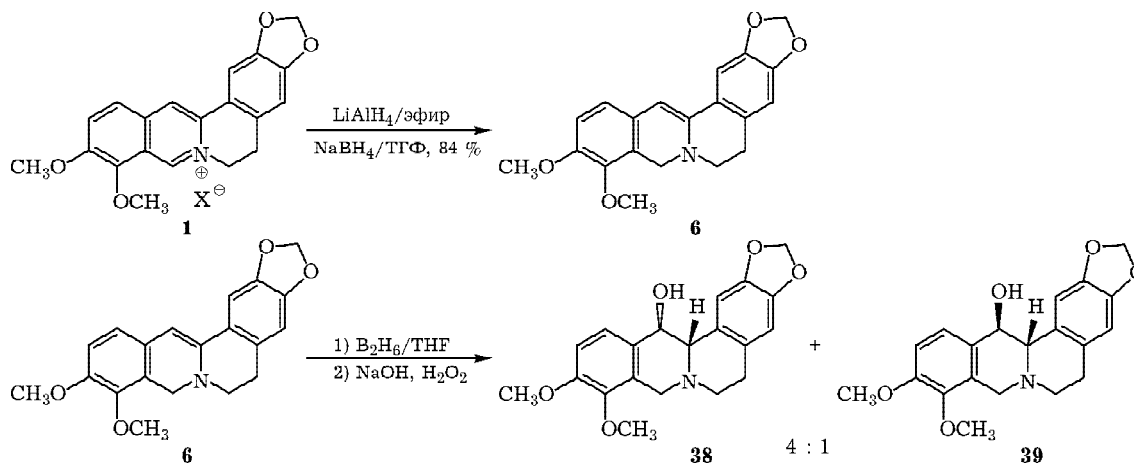


Схема 21.

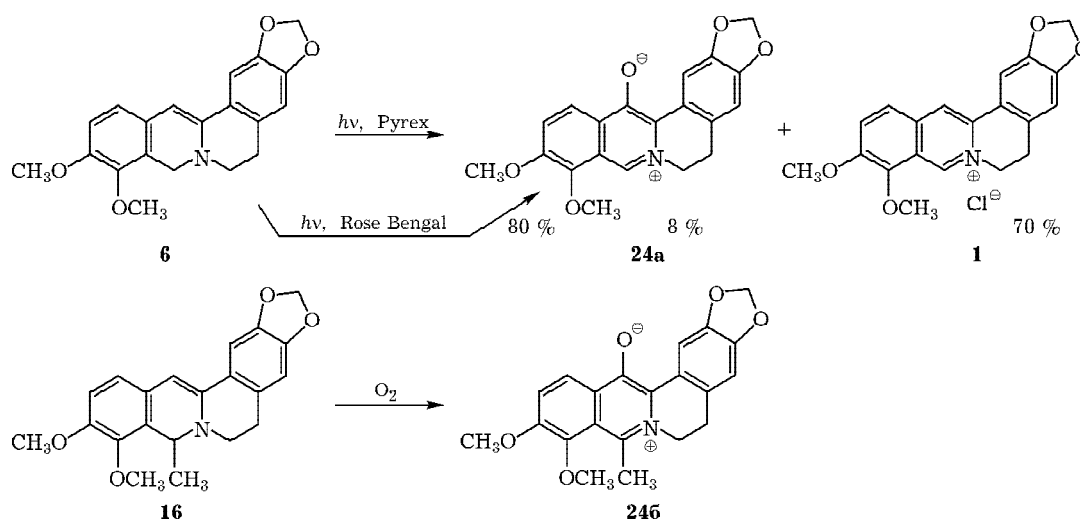


Схема 22.

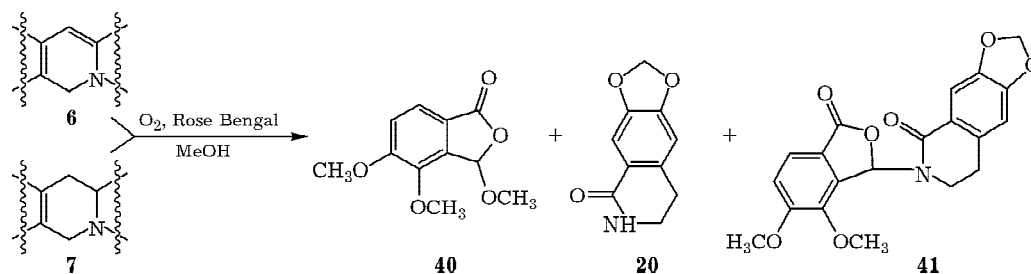


Схема 23.

билизированном фотохимическом окислении (Rose Bengal) дигидроберберина **6** [83] и 8-метилдигидроберберина **16** [56] в качестве основных продуктов получены берберинфенол-бетаины **24a, б** (схема 22). В то же время, по данным работы [84], в аналогичной реакции при фотоокислении как дигидроберберина **6**, так и тетрагидроберберина **7**, протекает деструкция и образуются соединения **40, 20, 41** с выходом 8, 18, 53% и 14, 20 и 32% соответственно (схема 23).

Окисление ацетонберберина **13** 1% раствором  $\text{KMnO}_4$ , вероятно, протекает посред-

ством дигидроксилирования двойной связи и последующей внутримолекулярной альдольной конденсации. В качестве основного продукта выделен неооксиацетонберберин **42a** [85, 86] (схема 24). При окислении 13-метилацетонберберина **13б** основным продуктом является продукт расщепления гетероцикла **43**, при этом наблюдалось образование лишь небольшого количества соединений **42б, 44** [87] (схема 25).

Дигидропроизводные берберина **6, 13** вступают в реакции, характерные для енаминов [88]. Так, алкилирование **6** алкилгалогенидами дает соли иммония **45** [49, 89] (схема 26).

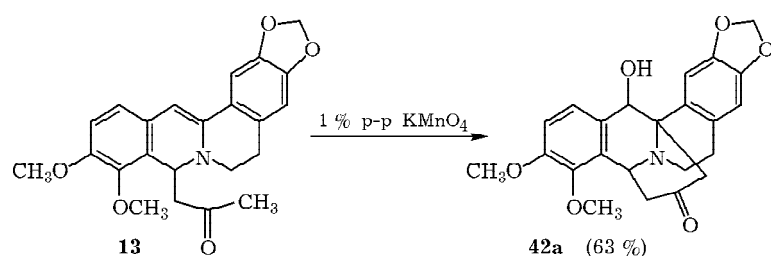


Схема 24.

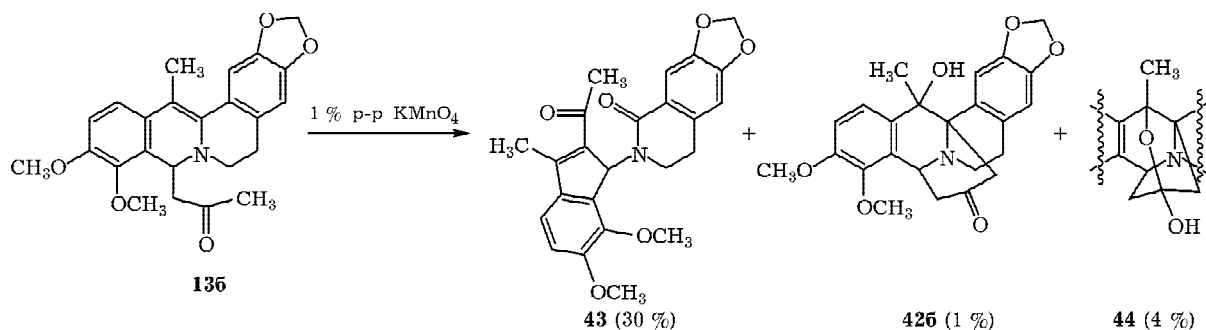


Схема 25.

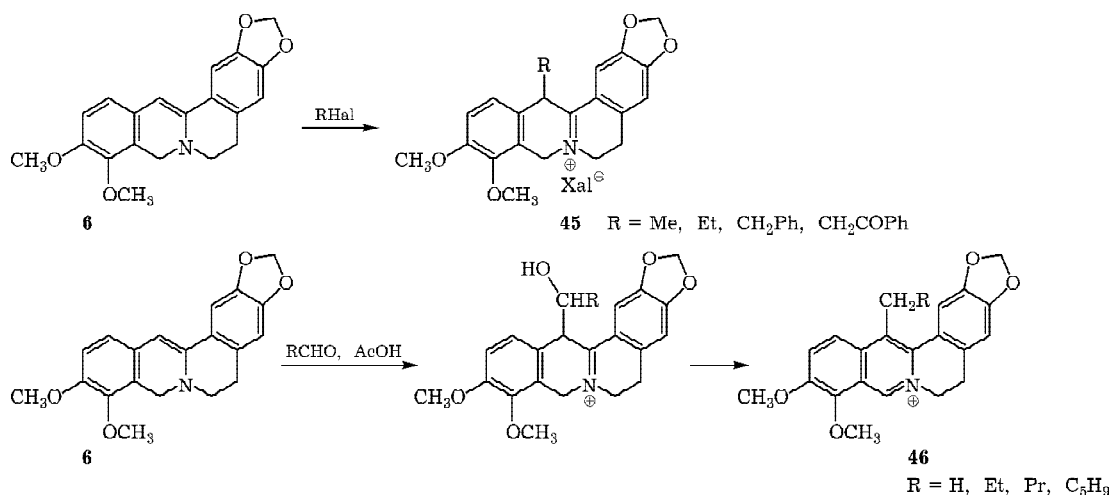


Схема 26.

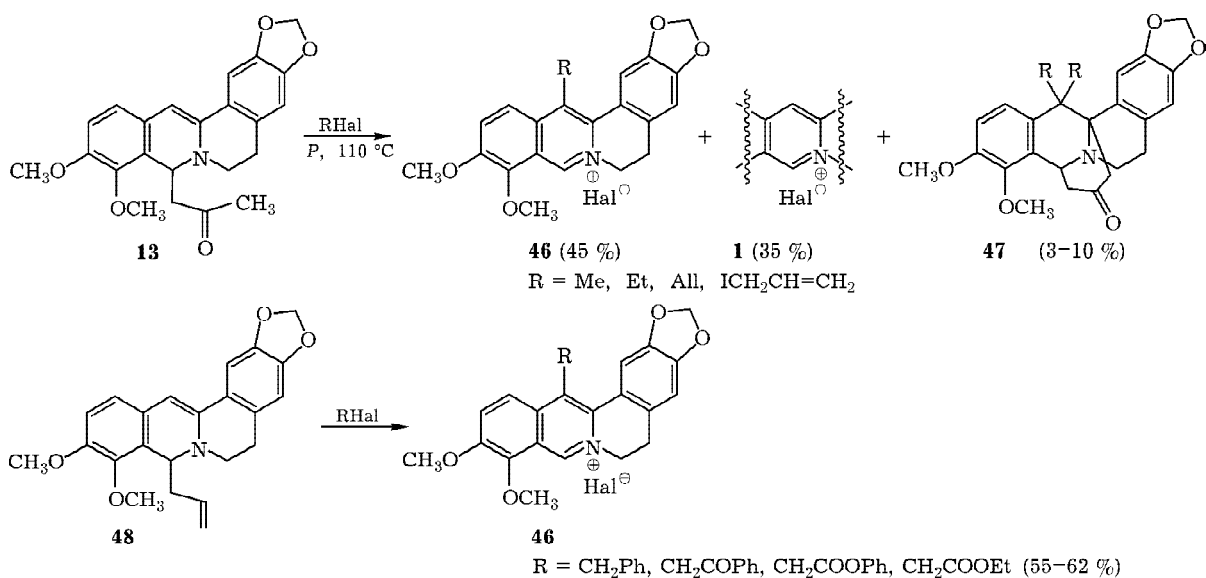


Схема 27.

Конденсация с альдегидами, протекающая в растворе уксусной кислоты, — это внутримолекулярная окислительно-восстановительная реакция, в результате которой образуются соли 13-алкилбербериниев **46** [90, 47, 91, 92].

Алкилирование ацетонберберина **13** сопровождается отщеплением ацетонового фрагмента с образованием 13-алкилбербериниев **46**. Параллельно протекает процесс, в ходе которого образуется соль берберина **1** [93, 89,

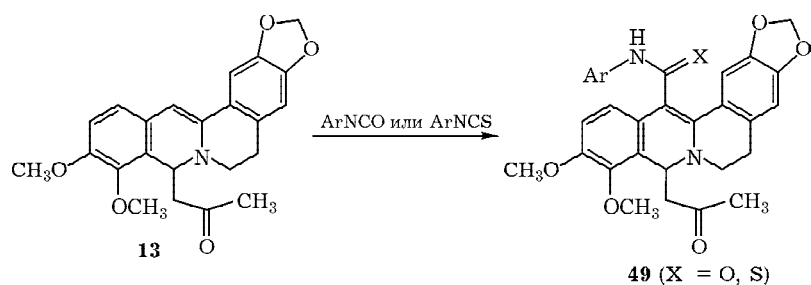


Схема 28.

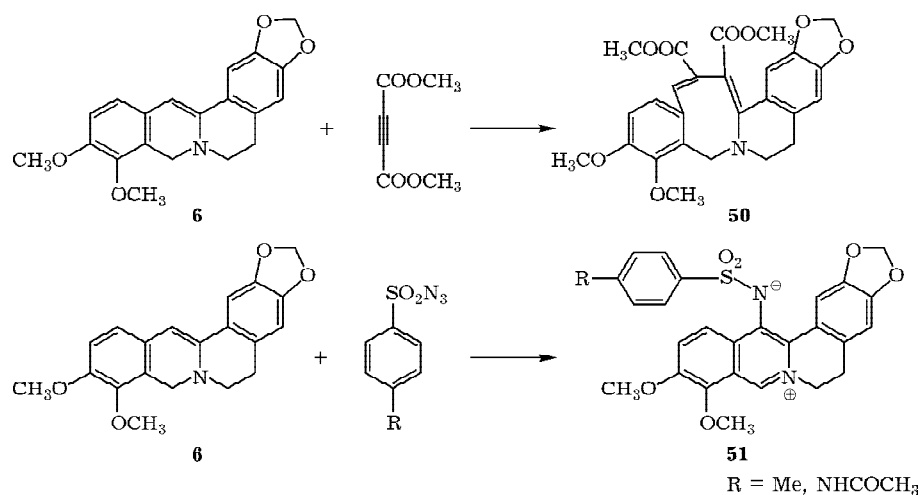


Схема 29.

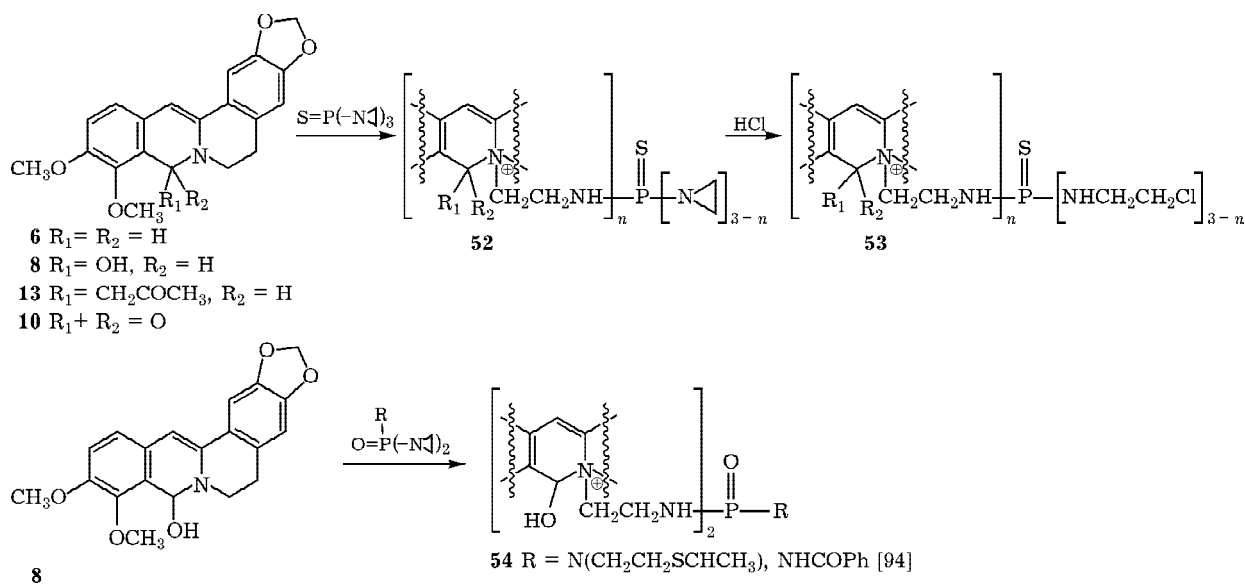


Схема 30.

91, 42, 45] (схема 27). Одним из минорных продуктов алкилирования ацетонберберина является кетон **47**. Характерно, что алкилирование 8-аллилдигидроберберина **48** протекает только с образованием соединений **46** [59]. Взаимодействие ацетонберберина **13** с арил-

изоцианатами и изотиоцианатами позволяет получить соединения **49** [49] (схема 28). [2+2]-Циклоприсоединение дигидроберберина **6** с диметилловым эфиром ацетилендикарбоновой кислоты с образованием соединения **50** также представляет собой типичную енаминовую

реакцию [49, 88] (схема 29). Взаимодействие дигидроберберина **6** с арилсульфониламидами, вероятно, протекает через [2+1]-циклоприсоединение промежуточно образующегося нитрена с последующим раскрытием азиридинового цикла и образованием 13-замещенных берберинов **51**. Дигидроберберин **6**, берберинол **8**, берберинацетон **13** и 8-оксоберберин **10** реагируют с азиридиновыми фосфамидами и тиофосфамидами с образованием четвертичных аммониевых солей **52–54** [94, 95] (схема 30).

#### Тетрагидроберберин (канадин) и его производные

Тетрагидроберберин **7** получали из растений рода *Hydrastis canadensis*, а также восстановлением берберина **1** или дигидроберберина **6**. Восстановление берберина **1** проводили цинком в кислой среде [23, 96, 97], водородом на катализаторе [98–100], борогидридом натрия в этаноле или метаноле [47, 101–104] (схема 31). При использовании  $\text{NaV}[\text{}^3\text{H}]_4$  или  $\text{NaV}[\text{}^2\text{H}]_4$  были получены соот-

ветствующие 8,13,13а-тритиевое [50] или 8,13а-дейтериевое производные тетрагидроберберина **7** [105]. Восстановление берберубина **28** борогидридом натрия с последующим дейтерированием и метилированием диазометаном позволяет получить дейтерированный аналог тетрагидроберберина **7a** [75]. Диастереомерное расщепление рацемического тетрагидроберберина на (-)- и (+)-изомеры **7** возможно провести кристаллизацией солей с хиральными (+)-ди-О,О'-*n*-толуолил-*D*-винной кислотой [47], (+)-10-камфорсульфонокислотой (В-2-56) [104, 110] или  $\alpha$ -бромкамфорсульфонокислотой [106, 107] (схема 32).

Восстановление 13-алкилберберинов **46** или солей иммония **45** борогидридами приводит к образованию тетрагидроберберинов **55**, у которых алкильный заместитель в положении цикла 13 и протон при С-13а имеют *транс*-расположение относительно друг друга [49, 89] (схема 33). Соединения **55** являются аналогами группы 13-метилтетрагидропротобербериновых алкалоидов семейства *Corydalis*, в которую входят алкалоиды та-

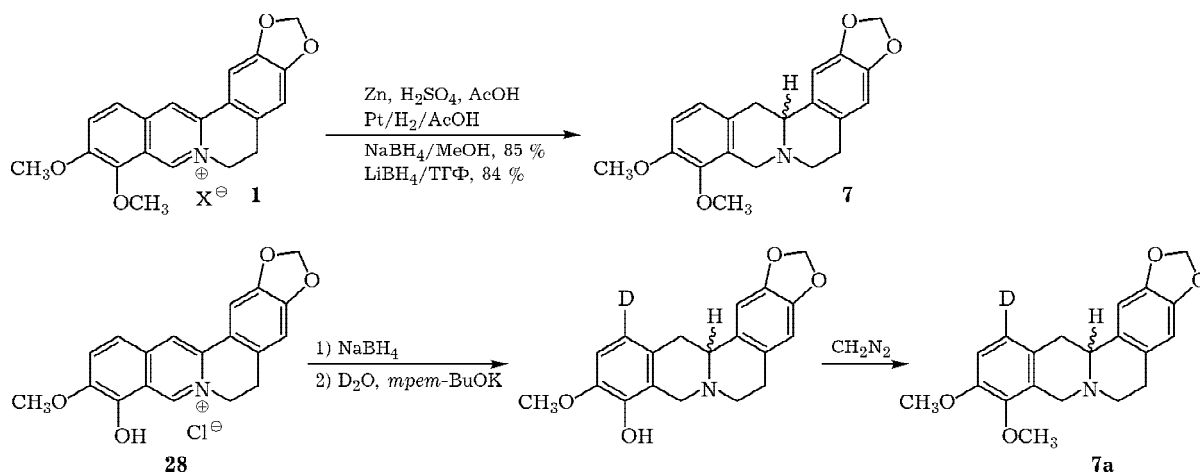


Схема 31.

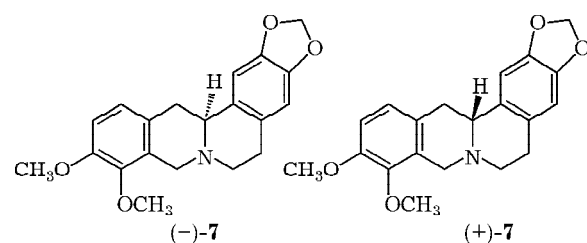


Схема 32.

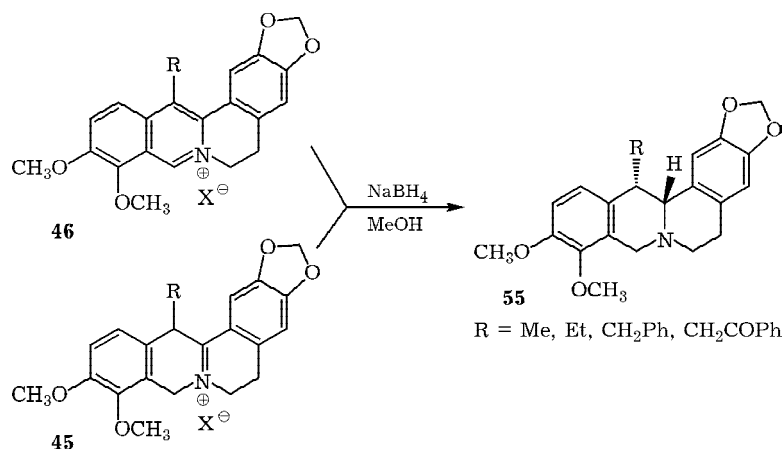


Схема 33.

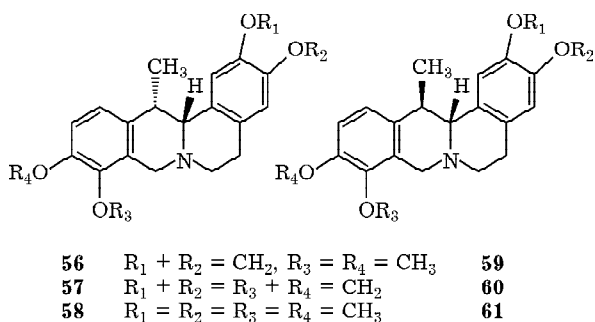


Схема 34.

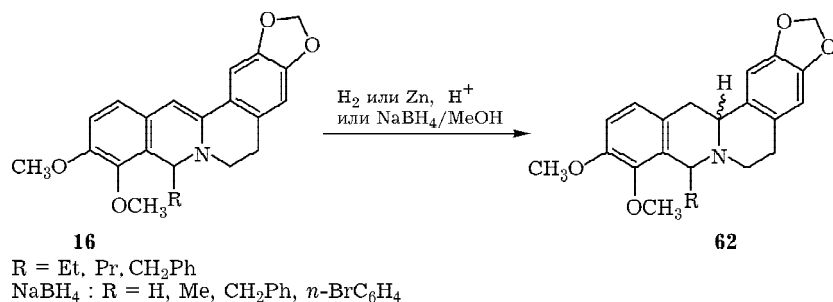


Схема 35.

ликтрикавин **56**, тетрагидрокоридамин **57**, коридалин **58**, мезоталиктравин **59**, мезотетрагидрокоридамин **60**, мезокоридалин **61** и др. (схема 34). 8-Алкилдигидроберберины **16** восстанавливали в 8-алкилтетрагидроберберины **62** водородом на катализаторе [49, 54, 55, 57] или борогидридами [102, 50, 52, 108] (схема 35).

Хинолизидиноый фрагмент скелета тетрагидроберберина **7** обладает гибкостью благодаря наличию атома азота N-7 [7], однако за счет двух аннелированных ароматических циклов эта структура более жесткая по срав-

нению со структурой незамещенного хинолизидина. В результате ряда последовательных инверсий атома азота и конверсий циклов *транс*- и *цис*-конформеры тетрагидроберберина **7** находятся в равновесии друг с другом (схема 36). Сравнительный анализ спектров КД соединения **7** и *транс*- и *цис*-N-метильных производных **66**, **67** показывает, что тетрагидроберберин **7** находится преимущественно в *транс*-конформации. Величина  $\Delta G_{25}^0$  перехода из *транс*-формы в *цис*-форму составляет 3 кДж/моль, что соответствует соотно-

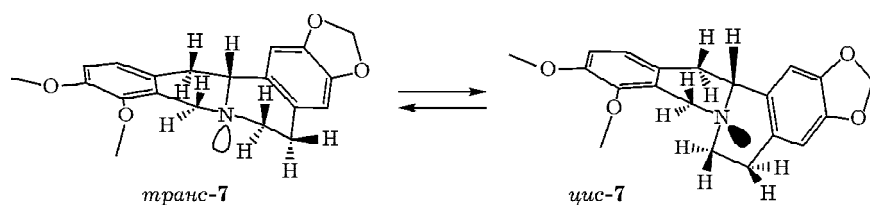


Схема 36.

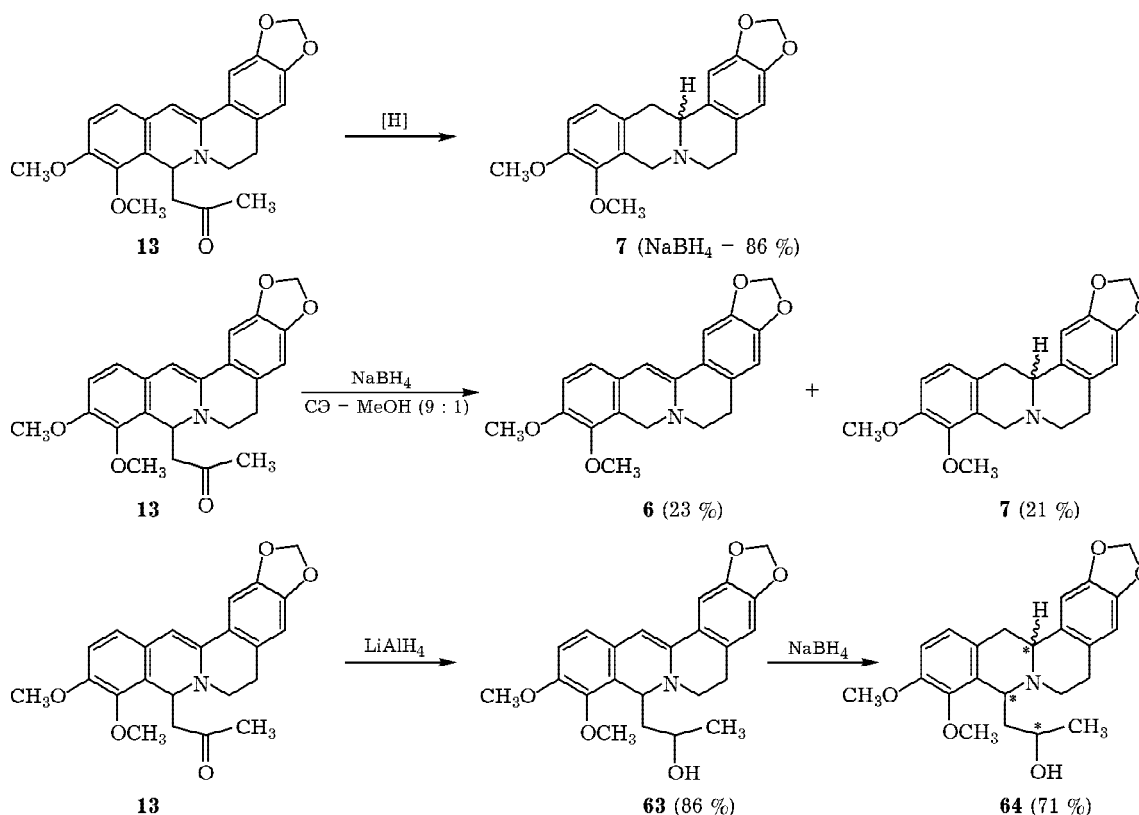


Схема 37.

шению *транс*-/*цис*-конформеров, примерно равному 4 : 1 [8]. Однако введение заместителей в хинолизидиновую систему, в том числе и к атому азота, может существенно сдвигать положение равновесия [109].

При восстановлении ацетонберберина **13** натрием во влажном эфире, амальгамой натрия, изопропилатом алюминия, водородом на Pd/C, NaBH<sub>4</sub> в метаноле происходит отщепление ацетонового фрагмента с образованием тетрагидроберберина **7** [102, 104] (схема 37). Борогидрид натрия в смеси эфир – метанол (9 : 1) дает смесь дигидро- и тетрагидросоединений **6** и **7** с выходом 23 и 21 % соответственно [102]. Алюмогидрид лития восстанавливает ацетонберберин **13** до спирта **63**

[44], после чего возможно восстановить борогидридом натрия двойную связь в цикле с образованием диастереомерной смеси замещенных тетрагидроберберинонов **64** [102, 44].

Тетрагидроберберин **7** окисляли в соли берберина **1** действием йода [70], бромсукцинимидом [111] или ферментативно [112–114] (схема 38). Снятие метиленовой эфирной группы тетрагидроберберина **7** с образованием соединения **65** проводили действием BCl<sub>3</sub> [9], AlBr<sub>3</sub> + HBr [10], флороглюцином в серной кислоте [117, 118] (схема 39).

Взаимодействием тетрагидроберберина **7** с алкилгалогенидами получены четвертичные аммониевые соли [96, 105, 119, 101, 104], которые представляют собой смесь *транс*-

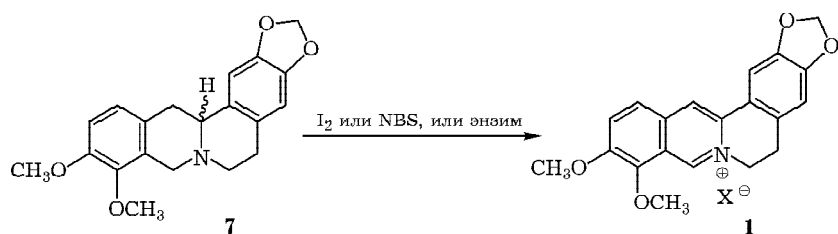


Схема 38.

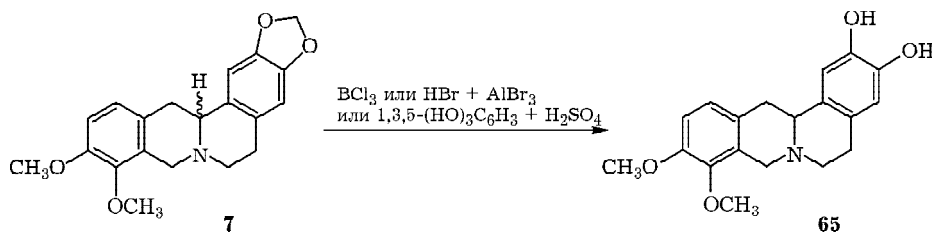


Схема 39.

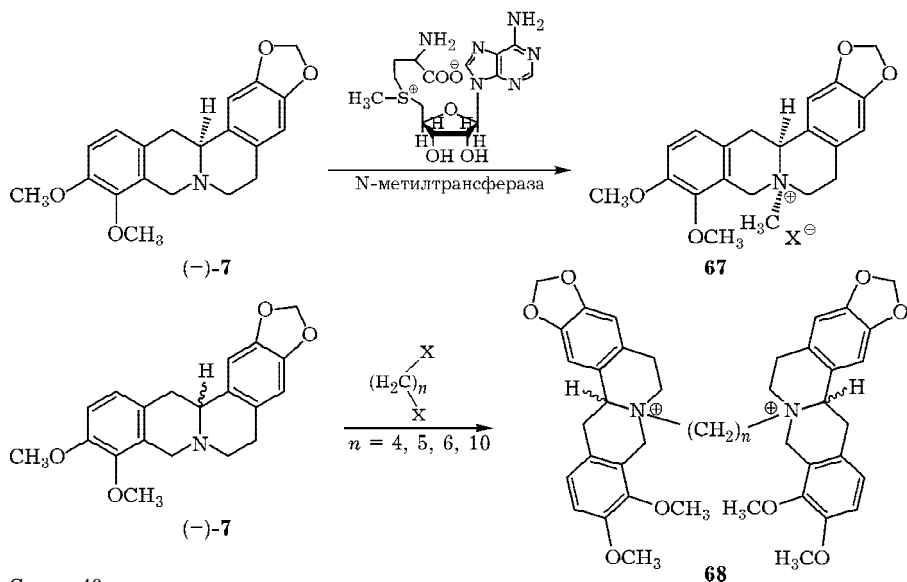
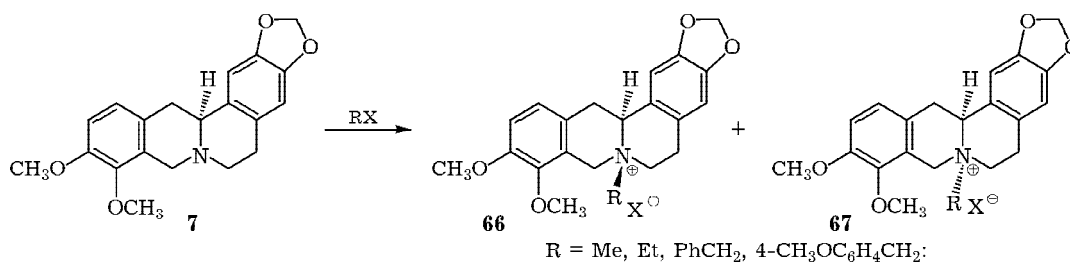


Схема 40.

и *цис*-изомеров **66**, **67** (схема 40). Соотношение между изомерами зависит от алкилирующего агента. Так, метилирование йодистым метилом приводит к образованию смеси *транс*- и *цис*-изомеров **66**, **67** в соотношении 75 : 25. Это свидетельствует о том, что *транс*-изомер **66** образуется из *транс*-конформера тетрагидроберберина **7**, а *цис*-изомер **67** — из *цис*-конформера **7** [110]. При алкилирова-

нии бензилбромидом преобладает *цис*-изомер **67** (соотношение *транс* : *цис* = 8 : 84 для  $R = PhCH_2$ ) [11]. Селективное метилирование с образованием чистого *цис*-изомера **67** возможно осуществить с использованием S-аденозил-L-метионина и N-метилтрансферазы [121]. Бис-аммониевые соли **68** получены с более низкими выходами [122]. Полученные N-алкильные соли **66**, **67** могут разла-



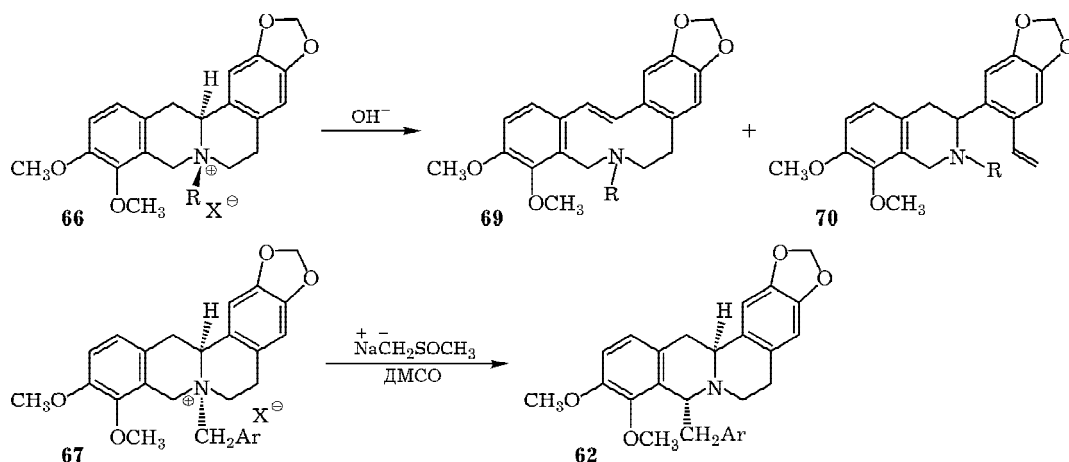


Схема 41.

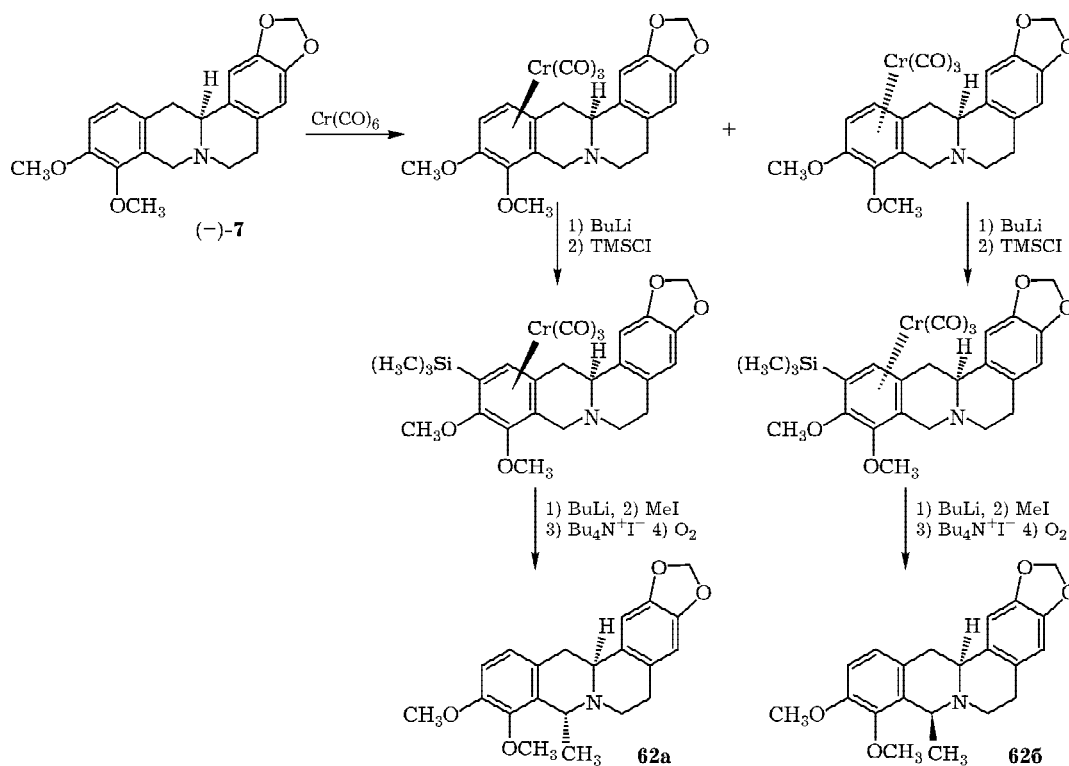


Схема 42.

гаться с образованием продуктов элиминирования по Гофману **69**, **70** [120, 105, 101] или перегруппировываться по Стивенсу под действием димилнатрия в ДМСО с образованием 8-замещенных тетрагидроберберинов **62** [120] (схема 41).

Стереоселективное алкилирование по положению 8 проведено металлизированием комплекса (-)-тетрагидроберберина **7** с карбониллом хрома [52] (схема 42). При окислении тетрагидроберберина **7** или 13-метилтетрагидро-

берберина **56** *мета*-хлорнадбензойной кислотой в качестве основного продукта образуется *транс*-изомер N-оксида **71**, тогда как *цис*-изомер **72** присутствовал только в следовых количествах [47, 123, 124] (схема 43). *Цис*-изомер N-оксида был получен с выходом 9% при окислении пероксидом водорода [47].

N-оксид **71** под действием натрия в аммиаке переходит в нитрон **73**, который перегруппировывается в амид **74** с невысоким выходом [124] (схема 44). При взаимодействии

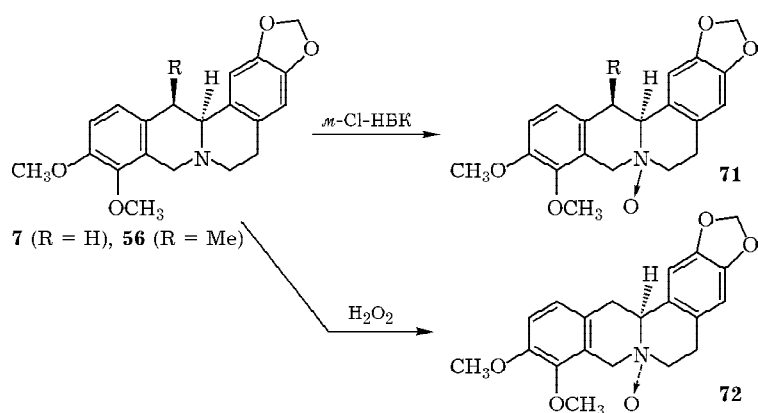


Схема 43.

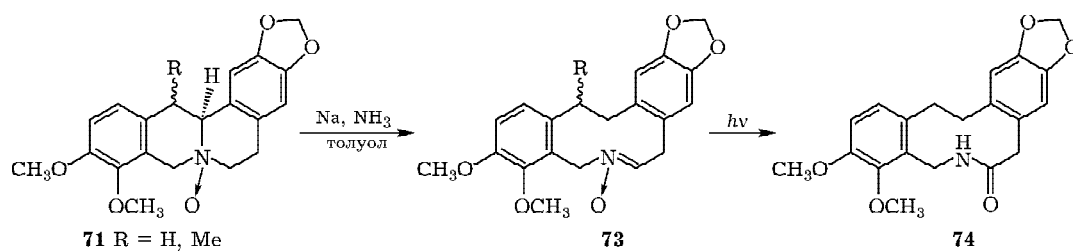


Схема 44.

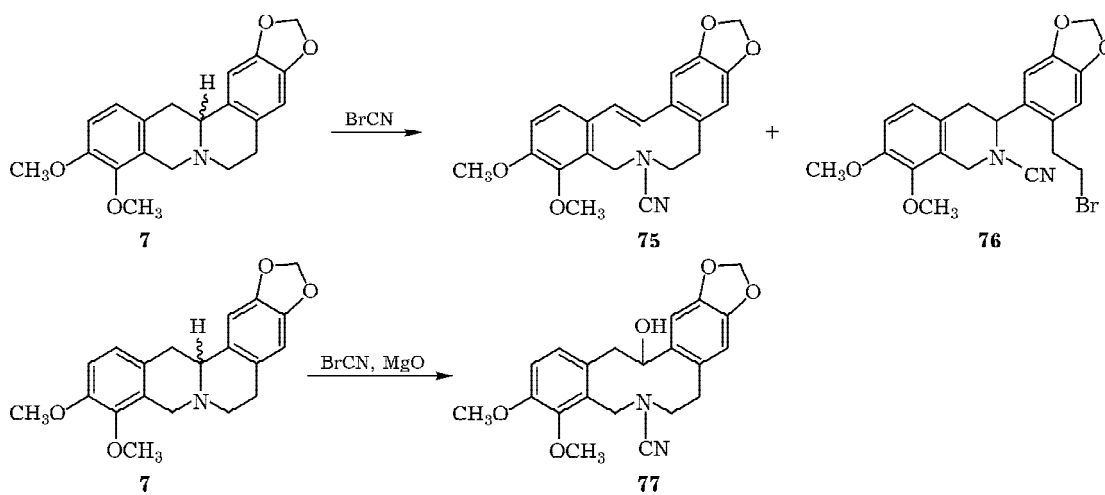


Схема 45.

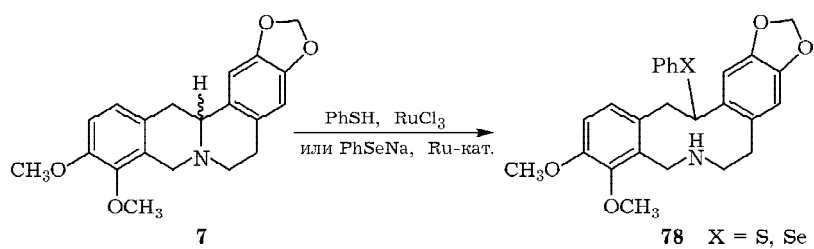


Схема 46.

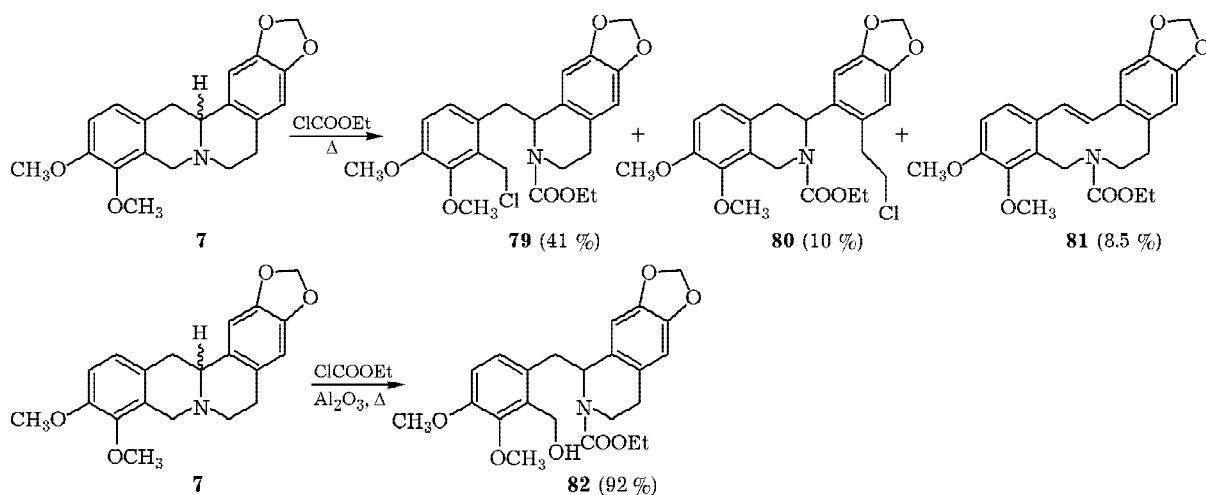


Схема 47.

тетрагидроберберина **7** с бромцианом получены продукты элиминирования по Гофману **75–77** [101, 105, 125] (схема 45). При катализе солями рутения тетрагидроберберин **7** реагирует с тиолятами и селенолятами с образованием вторичного амина **78** [126, 127] (схема 46). Ацилирование тетрагидроберберина **7** этилхлороформатом приводит к образованию сложной смеси продуктов **79–81** [128–130] (схема 47). В то же время проведение этой реакции с добавлением оксида алюминия приводит к получению индивидуального продукта – соединения **82** [70].

#### БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ БЕРБЕРИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

Берберин хлорид **1** относится ко 2-му классу токсичных веществ. Его среднесмертельная доза ( $LD_{50}$ ) при внутрибрюшном введении составила 50 мг/кг для мышей [131], а для берберинола **8** – 22 мг/кг [94]. Дигидроберберин **6** и оксоберберин **10** обладают более низкой токсичностью:  $LD_{50}$  = 190 и 240 мг/кг соответственно.

Несмотря на то что берберинсодержащие растения нашли применение в качестве противомикробных и антибактериальных средств, сам берберин обладает невысокой активностью в этой области. Так, он оказался малоэффективным против грам-отрицательных бактерий. Его минимальная ингибирующая концентрация (МИС) составляет, мг/л: для *Candida*

*albicans* – 500, для *E. coli* >2000 [90], для *Bacillus subtilis* – 500, для *Salmonella enteritidis* – 250 [132], для *Pseudomonas aeruginosa* >1000, для *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus sanguis* ATCC 10556 – 500 [133]. Берберин малоэффективен также против *Serratia liquefaciens*, *Citrobacter* MFBF, *Providentia stuardii* [134].

По отношению к грам-положительным бактериям берберин проявляет несколько большую активность. Для *Staphylococcus aureus* (X) МИС составляет 250 мг/л [90], для *Fusobacterium nucleatum* (ATCC 25586) – 15.6 мг/л [135]. Берберин ингибирует рост вредных кишечных бактерий *Clostridium perfringens* ATCC 13124, *Clostridium paraputrificum* ATCC 25780, не оказывая влияния на молочнокислые бактерии *Bifidobacterium bifidum* ATCC 29521, *Bifidobacterium longum* ATCC 15707, *Bifidobacterium adolescents* ATCC 15073, *Lactobacillus acidophilus* JCM 1028 и *Lactobacillus casei* ATCC 14916 [136].

Введение в молекулу берберина алкильных заместителей значительно увеличивает антимикробную и антибактериальную активность берберина. Так, для 13-алкилзамещенных берберинов **46** активность против *Staphylococcus aureus* возрастает в ряду R = Me < Et < Pr < Bu < Hex. 13-Гексилберберин в 64 раза более эффективно действует на *S. aureus* (X) (МИС 3.91 мг/л) и в 128 раз более эффективно на *S. aureus* ATCC 3061 (МИС 7.82 мг/л) по сравнению с берберином [90, 136, 93, 137]. 8-Алкилзамещенные берберины **17**

проявляют несколько большую активность по сравнению с 13-замещенными производными, но самую высокую и универсальную активность показали 12-бром-8-алкилберберины **18**.

Наиболее активные соединения в этом ряду – 12-бром-8-гексил- и 8-бутилберберины – хорошо ингибируют даже грам-отрицательные бактерии. Так, активность 12-бром-8-гексилберберина превышает таковую для самого берберина в 64 раза при действии на *Staphylococcus aureus* (МИС = 3.9 мг/л), в 256 раз – на *Bacillus subtilis* (3.9 мг/л), в 128 раз – на *Salmonella enteritidis* (3.9 мг/л), в 32 раза – на *Candida albicans* (15.6 мг/л) и в 16 раз – на *E. coli* (125 мг/л) [48]. 8,13-Дибензилпроизводное берберина **83** проявляет антистафилококковую активность (МИС = 0.48 мг/л), но не обладает активностью *in vivo* [49]. Берберинэтиленамид **53** активен против *Staphylococcus mutant* 209 УФ-2 (0.0035 мг/л) [94].

Энамин **49** обладает антигрибковой активностью *in vitro* против *Trichophyton interdigitale* (МИС = 125 мг/л) [49]. 13- и 8,13-Замещенные берберины проявляют антигрибковую активность против *Candida*, *Epidermophyton* [138].

Берберин эффективен против некоторых видов плазмодий малярийного комара *Plasmodium falciparum*: IC<sub>50</sub> = 0.968 мкмоль/л для штамма K1 [139], 0.08 мкмоль/л для штамма K39 и 1.98 мкмоль/л для штамма V1/S [140]. Против других видов плазмодий берберин менее эффективен: IC<sub>50</sub> = 141 и 148 нг/мл для штаммов D-6 и W-2 соответственно; не действует на *P. berghei* [141].

Берберин применяется при лечении сердечно-сосудистых заболеваний в качестве гипополипидемического средства [142]. Так, при приеме берберина в течение трех месяцев у пациентов уменьшалось содержание холестерина на 29 %, триглицеридов – на 35 % и LDL-холестерина – на 25 % [3].

N-Алкильные производные тетрагидроберберина **66** эффективны в качестве антиаритмического средства [143], имеются данные об их гипогликемической активности (R = CH<sub>2</sub>Ph): содержание сахара в крови уменьшается на 146 мг/дл [96]. Берберин способен временно понижать кровяное давление путем ингибирования ацетилхолинэстеразы [1].

Берберин не очень эффективно ингибирует моноаминоксидазу (МАО, фермент, разрушающий нейротрансмиттер норэпинефрин): K<sub>i</sub> = 110 мкмоль/л, IC<sub>50</sub> = 126 мкмоль/л [144].

Изучалась цитотоксичность (IC<sub>50</sub>) берберина против различных видов опухолей: лимфома Дальтона асцитных раковых клеток: >1000 мг/л, клетки L929: 40 мг/л [145], HeLa клетки рака матки человека: 7.2 мг/л, IC<sub>100</sub> = 74.6 мг/л; аденокарцинома шейки матки человека >20 мг/л [146]. Клетки линий HT 29, LoVo, LoVo/Dx карциномы прямой кишки человека: 1.90 мг/л; человеческая карцинома носоглотки KB: 7.32 мкмоль/л [139]. Клетки L1210 лейкемии мышей 3.5 мг/л, IC<sub>100</sub> = 32.2 мг/л [147], L1210/CDDP – 0.4 мг/л, L1210 – 0.37 мг/л [148].

Берберин проявляет дозозависимую противораковую активность, уменьшая гибель животных с перевитой саркомой на 60, 53 и 33 % в дозах 5, 2.5 и 0.5 мг/кг соответственно [149].

Для берберина обнаружена антипролиферативная активность при ингибировании раковых клеток кератиноцитов (IC<sub>50</sub> = 30 мкмоль/л) *in vitro* [150], апоптоз-стимулирующее действие в отношении HeLa клеток рака матки человека при дозах 100 и 150 мг/л [147].

При введении производных берберина в молекулу известного противоопухолевого препарата тиофосфамида получены производные, также обладающие противоопухолевым действием. Наибольшую активность показал берберинэтиленамид **53**, в дозе 25 мг/кг торможение опухолей составило 80–100 % и для саркомы Крокера – 66 % [94]. Как один из вариантов противораковой и противоопухолевой терапии изучалось связывание берберина и его производных с ДНК. В ряду димерных производных наибольшее связывание показало соединение **29** с n = 3 [74].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, берберин – доступный для получения на территории России растительный алкалоид, методы выделения его хорошо разработаны. Наиболее подробно изучены реакции восстановления и окисления, реакции нуклеофильного присоединения к

изохинолиниевой системе берберина и электрофильного присоединения к енаминовой системе дигидроберберинов. Наличие у берберина и его производных противомикробной, антибактериальной, антигрибковой, а также гипополидеммической и противоопухолевой активности позволяет рассматривать берберин как привлекательный объект для химических трансформаций с целью направленного усиления его нативной биологической активности.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Kondo Y. // *Heterocycles*. 1976. Vol. 4, № 1. P. 197–219.
- Минаева В. Г. Лекарственные растения Сибири. Новосибирск: Наука, 1991. С. 41.
- Kong W., Wei J., Abidiv P., Lin M., Inaba S., Li C., Wang Y., Wang Z., Li Sh., Pan H., Wang Sh., Wu J., Wang Y., Li Z., Liu J., Jiang J. // *Nat. Med.* 2004. Vol. 10. No. 12. P. 1344–1351.
- Shamma M. // *The Isoquinoline Alkaloids. Chemistry and Pharmacology. "Organic Chemistry"* / A. T. Blomquist, H. Wasserman (eds). NY: Acad. press, GmbH: Verlag Chem., 1972. Vol. 25. P. 284.
- Hanaoka M. // *The Alkaloids*. NY: Acad. press, 1988. Vol. 33. P. 141.
- Grycova L., Dostal J., Marek R. // *Phytochem.* 2007. Vol. 68. P. 150–175.
- The Alkaloids. Chemistry and Physiology* / Manske R. H. F., Holmes H. L. (eds). NY: Acad. press, 1954. Vol. 4. P. 77–118.
- С. Ю. Юнусов. Алкалоиды. Ташкент: ФАН, 1981. С. 134–140.
- Юсупов М. М., Каримов А., Левкович М. Г., Абдуллаев Н. Д., Шакиров Р. // *ХПС*. 1993. № 3. С. 53–59.
- Юсупов М. М., Каримов А., Шакиров Р., Горовой П. Г., Фасхутдинов М. Ф. // Там же. С. 401–404.
- Каримов А., Левкович М. Г., Абдуллаев Н. Д., Шакиров Р. // Там же. С. 424–428.
- Каримов А., Фасхутдинов М. Ф., Абдуллаев Н. Д., Левкович М. Г., Мильгром Е. Г., Рашкес Я. В., Шакиров Р. // *ХПС*. 1993. № 6. С. 869–873.
- Хамидов И. И., Арипова С. Ф., Каримов А., Юсупов М. М. // *ХПС*. 1997. № 5. С. 763–764.
- Смирнов А. В., Урманцева В. В., Гукасова Е. А., Гавевская О. А., Байрамшвили Д. И. // *Биотехнол.* 2000. № 1. С. 14–22.
- Скуратова Е. В., Гольд В. М., Юшкова Е. В. // *Биотехнол.* 2004. № 2. С. 24.
- Пат. РФ № 2146704, 2000.
- Сараев И. В., Величко Н. А., Репях С. М. // *Хим. раст. сырья*. 2000. № 2. С. 37–39.
- Pat. Japan № 1165391, 1989.
- Pat. Japan № 61285988, 1986.
- Pat. Japan № 57144992, 1982.
- Pat. Japan № 52003816, 1977.
- Pat. USA № 4717664, 1988.
- Орехов А. П. // *Хим-фарм. пром-сть*. 1934. № 1. С. 19–22.
- А. с. СССР № 1290584, 1985; Захаров В. П., Либизов Н. И., Асланов Х. А. Лекарственные вещества из растений и способы их производства. Ташкент: ФАН, 1980. С. 126.
- А. с. СССР № 1757675, 1992.
- А. с. СССР № 123700, 1984; Таджибаев М. М., Заторская И. Н., Лутфуллин К. Л., Шакиров Т. Т. // *ХПС*. 1974. № 1. С. 48–50.
- Guo X., Wang R., Yun W., Lin Sh., Han Q. // *Shaanxi Shifan Daxue Xuebao*. 1997. Vol. 25, № 1. P. 47–49 (Chem. Abstr., 126, 320953).
- Guo J., Li X., Yang J., Li L., Jian Ch. // *Huagong Jinzhan*. 2003. Vol. 22, No. 12. P. 1338 (Chem. Abstr., 144, 177027).
- Chen A.-H., Lee Y.-T., Chen Ch.-Y. // *J. Chin. Chem. Soc.* 2005. Vol. 52, No. 4. P. 781 (Chem. Abstr., 144, 57749).
- Schieffer G. W., Pfeiffer K. // *J. Liq. Chromatogr. & Rel. Technol.* 2001. Vol. 24, No. 16. P. 2415 (Chem. Abstr., 137, 11077); Ong E. Sh., Len Sh. M. // *Anal. Chim. Acta*. 2003. Vol. 482, No. 1. P. 81 (Chem. Abstr., 139, 155041).
- Li Sh.-L., Mao D.-F., Ou X.-Ch., Du Q.-Y. // *Shuichuli Jishu*. 2000. Vol. 26, No. 1. P. 22 (Chem. Abstr., 132, 284352).
- Pat. China № 1374280, 2002. (Chem. Abstr., 140, 25158).
- Pat. Korea № 100302487, 2001.
- Pat. Japan № 62025991; 62012777, 1987.
- Simanek V., Preininger V., Hagerova S., Santavy F. // *Coll. Czech. Chem. Comm.* 1972. Vol. 37, No. 8. P. 2746–2763.
- Moehrl H., Biegholdt M. // *Arch. Pharm.* 1982. Bd. 315, No. 11. P. 919–925.
- Skinner B. // *J. Chem. Soc.* 1950. P. 823.
- Dostal J., Man S., Seckarova P., Necas M., Potacek M., Tousek J., Dommise R., Dongen W. V., Marek R. // *J. Mol. Struct.* 2004. Vol. 687, No. 1–3. P. 135–142.
- Marek R., Seckarova P., Hulova D., Marek J., Dostal J., Sklenar V. // *J. Nat. Prod.* 2003. Vol. 66, No. 4. P. 481–486.
- Robinson G. M., Robinson R. // *J. Chem. Soc.* 1917. Vol. 111. P. 958–968.
- Man S., Dostal J., Necas M., Zak Z., Potacek M. // *Heterocycl. Commun.* 2001. Vol. 7, No. 3. P. 243–248.
- M. Franceschin, L. Rossetti, A. D'Ambrosio, Schirripa S., Bianco A., Ortaggi G., Savino M., Schultes Ch., Neidle S. // *Bioorgan. Med. Chem. Lett.* 2006. No. 6. P. 1707–1711.
- Gaze R. // *Arch. Pharm.* 1890. Bd. 228, No. 10–11. P. 604–662.
- Awe W., Buerhop R. // *Arch. Pharm.* 1961. Bd. 294. P. 178–190.
- Naruto S., Nishimura H., Kaneko H. // *Chem. Pharm. Bull.* 1975. Vol. 23. P. 1271–1275.
- Nyasse B., Nkwengoua E., Sondengam B., Denier C., Willson M. // *Pharmazie*. 2002. Vol. 57, No. 6. P. 358–361.
- Suau R., Najera F., Rico R. // *Tetrahedron*. 2000. Vol. 56, No. 49. P. 9713–9724.
- Iwasa K., Lee D.-U., Kang S.-I., Wiegrebe W. // *J. Nat. Prod.* 1998. Vol. 61, No. 9. P. 1150–1153.
- Viswanathan N., Balakrishnan V. // *Ind. J. Chem. B.* 1978. Vol. 16. P. 1100–1103.
- Srivastava P. C., Tedjamulia M. L., Knapp F. F. // *J. Heterocycl. Chem.* 1986. Vol. 23. P. 1167–1169.
- Freund M. // *Chem. Ber.* 1904. Bd. 37, No. 3. P. 3334–3337.
- Baird P. D., Blagg J., Davies S. G., Sutton K. H. // *Tetrahedron*. 1988. Vol. 44, No. 1. P. 171–186.

- 53 Blagg J., Davies S. G. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1986. Vol. 6. P. 492-493.
- 54 Freund M., Mayer F. // *Chem. Ber.* 1907. Bd. 40, No. 2. P. 2604-2614.
- 55 Awe W., Ketels H. // *Arch. Pharm.* 1954. Bd. 287, No. 9-10. P. 574-581.
- 56 Cushman M., Patrick D. A., Toma P. H., Byrn S. R. // *Tetrahedron Lett.* 1989. Vol. 30, No. 51. P. 7161-7164.
- 57 Awe W. // *Chem. Ber.* 1934. Bd. 67, No. 5. P. 836-840.
- 58 Freund M., Beck H. // *Chem. Ber.* 1904. Bd. 37, No. 2. P. 1942-1946.
- 59 Bremner J. B., Samosorn S. // *Aust. J. Chem.* 2003. Vol. 56, No. 9. P. 871-874.
- 60 Perkin W. H. // *J. Chem. Soc.* 1889. Vol. 55. P. 63-90.
- 61 Perkin W. H. // *J. Chem. Soc.* 1890. Vol. 57. P. 992-1106.
- 62 Schmidt E., Schilbach C. // *Arch. Pharm.* 1887. Bd. 225, No. 4. P. 164-181.
- 63 Chinnasamy P., Shamma M. // *Can. J. Chem.* 1979. Vol. 57. P. 1647-1651.
- 64 Dobbie J. J., Lauder A. // *J. Chem. Soc.* 1902. Vol. 81. P. 145-156.
- 65 Moniot J. L., Shamma M. // *J. Org. Chem.* 1979. Vol. 44, No. 24. P. 4337-4342.
- 66 Moniot J. L., Hindenlang D. M., Shamma M. // *Ibid.* P. 4343-4346.
- 67 Hanaoka M., Mukai Ch., Arata Y. // *Heterocycles.* 1977. Vol. 6, No. 7. P. 895-898.
- 68 Contreras M. L., Rivas S., Rozas R. // *Heterocycles.* 1984. Vol. 22, No. 1. P. 101-106.
- 69 Suau R., Najera F., Rico R. // *Tetrahedron Lett.* 1996. Vol. 37, No. 20. P. 3575-3578.
- 70 Kametani T., Noguchi I., Saito K., Kaneda S. // *J. Chem. Soc. C.* 1969. Vol. 15. P. 2036-2038.
- 71 Man S., Potacek M., Necas M., Zak Z., Dostal J. // *Molecules.* 2001. Vol. 6, No. 5. P. 433-441.
- 72 Oberlin M. // *Arch. Pharm.* 1927. Bd. 265, No. 10-24. P. 256-288.
- 73 Spaeth E., Quietensky H. // *Chem. Ber.* 1925. Vol. 58, No. 10. P. 2267-2272.
- 74 Chen W.-H., Pang J.-Y., Qin Y., Peng Q., Cai Z., Jiang Z.-H. // *Bioorgan. Med. Chem. Lett.* 2005. Vol. 15, No. 10. P. 2689-2692.
- 75 Barton D. H. R., Hesse R. H., Kirby G. W. // *J. Chem. Soc.* 1965. No. 11. P. 6379-6389.
- 76 Manikumar G., Shamma M. // *J. Org. Chem.* 1981. Vol. 46, No. 2. P. 386-389.
- 77 Bradsher C. K., Day F. H. // *Tetrahedron Lett.* 1975. No. 5. P. 409-410.
- 78 Stevens R. V., Pruitt J. R. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1983. Vol. 23. P. 1425.
- 79 Shamma M., Smeltz L. A., Moniot J. L., Toke L. // *Tetrahedron Lett.* 1975. Vol. 16, No. 44. P. 3803-3806.
- 80 Hanaoka M., Cho W. J., Marutani M., Mukai Ch. // *Chem. Pharm. Bull.* 1987. Vol. 35, No. 1. P. 195-199.
- 81 Elliott I. W. // *J. Heter. Chem.* 1967. No. 4. P. 639-640.
- 82 Schmid H., Karrer P. // *Helv. Chim. Acta.* 1949. No. 32. P. 960-965.
- 83 Kondo Y., Imai J., Inoue H. // *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1. 1980. No. 4. P. 911-918.
- 84 Hanaoka M., Mukai Ch., Hamanaka I., Seki K., Arata Y. // *Chem. Pharm. Bull.* 1982. Vol. 30, No. 8. P. 2793-2796.
- 85 Kondo Y., Takemoto T. // *Chem. Pharm. Bull.* 1972. Vol. 20. P. 2134-2136.
- 86 Iwasa J., Naruto Sh. // *Yakugaku Zasshi.* 1966. Vol. 86, No. 6. P. 534-538. (Chem. Abstr., 65, 12247).
- 87 Naruto S., Nishimura H., Kaneko H. // *Chem. Pharm. Bull.* 1975. Vol. 23. P. 1276-1282.
- 88 *The Chemistry of Enamines* / Z. Rappoport (ed.). Chichester: Wiley, 1994. 1683 P.
- 89 Takemoto T., Kondo Y. // *Yakugaku Zasshi.* 1962. Vol. 82. P. 1408-1417 (Chem. Abstr., 59, 688).
- 90 Iwasa K., Kamigauchi M., Sugiura M., Nanba H. // *Planta Med.* 1997. Vol. 63, No. 3. P. 196-198.
- 91 Pavelka S., Kovar J. // *Collect. Czech. Chem. Commun.* 1976. Vol. 41. P. 3654-3669.
- 92 Bersch H. W. // *Arch. Pharm.* 1950. Bd. 283, No. 3. P. 192-203.
- 93 Iwasa K., Kamigauchi M., M. Ueki, M. Taniguchi // *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* 1996. Vol. 31, No. 6. P. 469-478.
- 94 Петличная Л. И., Ивасивка С. В., Погопальский А. И. // *Хим.-фарм. журн.* 1981. Т. 15, № 7. С. 46-50.
- 95 Петличная Л. И., Туркевич Н. М. // *Фарм. журн.* 1975. Т. 30, № 6. С. 40-43.
- 96 Bian X., He L., Yang G. // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006. Vol. 16, No. 5. P. 1380-1383.
- 97 Tomita M., Abe T. // *Yakugaku Zasshi.* 1952. Vol. 72. P. 735-738 (Chem. Abstr., 47, 3323).
- 98 Bersch H. W., Seufert W. // *Chem. Ber.* 1937. Bd. 70, No. 5. P. 1121-1126.
- 99 Colombo M. L., Bugatti C., Mossa A., Pescalli N., Piazzoni L., Pezzoni G., Menta E., Spinelli S., Johnson F., Gupta R. C., Dasaradhi L. // *Farmac.* 2001. Vol. 56, No. 5-7. P. 403-409.
- 100 Tani Ch., Ishibashu K., Wada M. // *Yakugaku Zasshi.* 1954. Vol. 74. P. 315 (Chem. Abstr., 49, 3210).
- 101 Sallay I., Ayres R. H. // *Tetrahedron.* 1963. No. 19. P. 1397-1407.
- 102 Awe W., Wichmann H., Buerhop R. // *Chem. Ber.* 1957. Bd. 90, № 9. P. 1997-2003; *Arch. Pharm.* 1960. Bd. 293, No. 10. P. 907-917.
- 103 Mirza R. // *J. Chem. Soc.* 1957. No. 10. P. 4400-4401.
- 104 Takao N., Kamigauchi M., Okada M. // *Helv. Chim. Acta.* 1983. Vol. 66, No. 40. P. 473-484.
- 105 Jeffs P. W., Scharver J. D. // *J. Am. Chem. Soc.* 1976. Vol. 98, No. 14. P. 4301.
- 106 Gadamer J. // *Arch. Pharm.* 1901. Bd. 239, No. 9. P. 648-663; 1905. Bd. 243, No. 1. P. 31-43; 1910. Bd. 248, No. 1. P. 43-80.
- 107 Spaeth E., Julian P. L. // *Chem. Ber.* 1931. Bd. 64, No. 1. P. 1131-1137.
- 108 Hanaoka M., Hirasawa T., Cho W. J., Yasuda Sh. // *Chem. Pharm. Bull.* 2000. Vol. 48, No. 3. P. 399-404.
- 109 Садыков А. С., Асланов Х. А., Қушмуралов Ю. К. *Алкалоиды хинолизидинового ряда: химия, стереохимия, биогенез.* М.: Наука, 1975. С. 191-198.
- 110 Kamigauchi M., Yoshida M., Noda Y., Nishijo J., In Y., Tomoo K., Ohishi H., Ishida T. // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2003. Vol. 76, No. 3. P. 587-594.
- 111 Rao K. V., Kapicak L. S. // *J. Heterocycl. Chem.* 1976. Vol. 13. P. 1073-1077.
- 112 Amann M., Nagakura N., Zenk M. H. // *Tetrahedron Lett.* 1984. Vol. 25, No. 9. P. 953-954.
- 113 Yamada Y., Okada N. // *Phytochem.* 1985. Vol. 24, No. 1. P. 63-66.
- 114 Okada N., Shinmyo A., Okada H., Yamada Y. // *Phytochem.* 1988. Vol. 27, No. 4. P. 979-982.
- 115 Hanaoka M., Nagami K., Hirai Y., Sakurai Sh.-I., Yasuda Sh. // *Chem. Pharm. Bull.* 1985. Vol. 33, No. 6. P. 2273-2280.
- 116 Mosettig E., Burger A. // *J. Am. Chem. Soc.* 1930. Vol. 52, No. 7. P. 2988-2994.

- 117 Spaeth E., Lang N. // *Chem. Ber.* 1921. Vol. 54, No. 11. P. 3074–3078.
- 118 Spaeth E., Mosettig E. // *Chem. Ber.* 1926. Bd. 59, No. 7. P. 1496–1500; 1927. Bd. 60, No. 2. P. 383–389.
- 119 Shamma M., Jones C. D., Weiss J. A. // *Tetrahedron.* 1969. Vol. 25, No. 18. P. 4347–4355.
- 120 Valpuesta M., Diaz A., Suau R., Torres G. // *Eur. J. Org. Chem.* 2004. Vol. 21. P. 4313–4318.
- 121 Rueffer M., Zumstein G., Zenk M. H. // *Phytochem.* 1990. Vol. 29, No. 12. P. 3727–3733.
- 122 Gray A. P., Spinner E. E., Cavallito Ch. J. // *J. Am. Chem. Soc.* 1954. Vol. 76, No. 10. P. 2792–2797.
- 123 Chinnasamy P., Minard R. D., Shamma M. // *Tetrahedron.* 1980. Vol. 36, No. 11. P. 1515–1519.
- 124 Iwasa K., Chinnasamy P., Shamma M. // *J. Org. Chem.* 1981. Vol. 46, No. 7. P. 1378–1383.
- 125 Roensch H. // *J. Prakt. Chem.* 1972. Bd. 314. P. 382–384.
- 126 Murahashi Sh.-I., Yano T. // *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1979. No. 6. P. 270–271.
- 127 Murahashi Sh.-I., Yano T. // *J. Am. Chem. Soc.* 1980. Vol. 102, No. 7. P. 2456–2458.
- 128 Hanaoka M., Nagami K., Inoue M., Yasuda Sh. // *Chem. Pharm. Bull.* 1983. Vol. 31, No. 8. P. 2685–2690.
- 129 Hanaoka M., Nagami K., Imanishi T. I. // *Heterocycles.* 1979. Vol. 12, No. 4. P. 497–498.
- 130 Prior S., Wiegrebe W., Sariyar G. // *Arch. Pharm.* – 1982. Bd. 315, No. 3. P. 273–283.
- 131 Anis K. V., Kuttan G., Kuttan R. // *Pharm. Pharmacol. Commun.* 1999. Vol. 5, No. 12. P. 697–700.
- 132 Kamiguchi M., Kanbara N., Sugiura M., Iwasa K., Ohishi H., Ishida T. // *Helv. Chim. Acta.* 2004. Vol. 87, No. 1. P. 264–271.
- 133 Scazzocchio F., Cometa M. F., Tomassini L., Palmery M. // *Planta Med.* 2001. Vol. 67, No. 6. P. 561–564.
- 134 Pepeljnjak S., Petricic J. // *Pharmazie.* 1992. Vol. 47, No. 4. P. 307–308.
- 135 Hwang B. Y., Roberts S. K., Chadwick L. R., Wu C. D., Kinghorn A. D. // *Planta Med.* 2003. Vol. 69, No. 7. P. 623–627.
- 136 Chae S.-H., Jeong I.-H., Choi D.-H., Oh J.-W., Ahn Y.-J. // *J. Agric. Food Chem.* 1999. Vol. 47, No. 3. P. 934–938.
- 137 Iwasa K., Nanba H., Lee D.-U., Kang S.-I. // *Planta Med.* 1998. Vol. 64, No. 8. P. 748–751.
- 138 Pat. USA 6030978, 2000.
- 139 Wright C. W., Marshall S. J., Russell P. F., Anderson M. M., Phillipson J. D., Kirby G. C., Warhurst D. C., Schiff P. L. // *J. Nat. Prod.* 2000. Vol. 63, No. 12. P. 1638–1640.
- 140 Silikas N., McCall D. L. C., Sharples D., Watkins W. M., Waigh R. D., Barber J. // *Pharm. Sci.* 1996. Vol. 2, No. 1. P. 55–58.
- 141 Vennerstrom J. L., Klayman D. L. // *J. Med. Chem.* 1988. Vol. 31, No. 6. P. 1084–1087.
- 142 Pat. USA 223836, 2006.
- 143 Pat. China 1071666, 1993.
- 144 Kong L. D., Cheng Ch. H. K., Tan R. X. // *Planta Med.* 2001. Vol. 67, No. 1. P. 74–76.
- 145 Anis K. V., Kuttan G., Kuttan R. // *Pharm. Pharmacol. Commun.* 1999. Vol. 5, No. 12. P. 697–700.
- 146 Slaninova I., Taborska E., Bochorakova H., Slanina J. // *Cell Biol. Toxicol.* 2001. Vol. 17, No. 1. P. 51–66.
- 147 Kettmann V., Kostalova D., Jantova S., Cernakova M., Drimal J. // *Pharmazie.* 2004. Vol. 59, No. 7. P. 548–551.
- 148 Colombo M. L., Bugatti C., Mossa A., Pescalli N., Piazzoni L., Pezzoni G., Menta E., Spinelli S., Johnson F., Gupta R. C. Dasaradhi L. // *Farmaco.* 2001. Vol. 56, No. 5–7. P. 403–409.
- 149 Anis K. V., Rajeshkumar N. V., Kuttan R. // *J. Pharm. Pharmacol.* 2001. Vol. 53, No. 5. P. 763–768.
- 150 Mueller K., Zierys K., Gawlik I. // *Planta Med.* 1995. Vol. 61, No. 1. P. 74–75.