

# Неэмпирическое квантово-химическое исследование различных структурных форм алкалоида берберина

В. И. Данилов, В. У. Дайлидонис<sup>1</sup>, Д. Н. Говорун, Л. А. Заика, Н. Курита<sup>2</sup>, А. И. Потопальский, В. М. Харченко

Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины  
Ул. Академика Заболотного, 150, Киев, 03143, Украина

<sup>1</sup> Институт теоретической физики им. Н. Н. Боголюбова НАН Украины  
Ул. Метрологическая, 14-б, Киев, 03143, Украина

<sup>2</sup> Технологический университет Тохеаши, 441-8580, Япония

vid@ipnet.kiev.ua

*Представлены результаты неэмпирического квантово-химического исследования энергетических и структурных свойств всех возможных форм алкалоида берберина (катиона и трех таутомеров), обладающих большим разнообразием биологической и фармакологической активности. Катион берберина изучен методом DFT с обменно-корреляционными (комбинированными) (PW91, BLYP PBE/PW91) и гибридными (B3LYP, B3PW91) функционалами, а также более современным методом MP2, учитывающим коррекцию электронов. Молекулярные орбитали представлены атомными базисными системами 6-31G(d, p) и 6-311G(d, p). Аммониевая, карбинольная (псевдооснование) и аминокальдегидная формы рассчитаны методом DFT на уровне теории B3LYP/6-31G(d, p). Обнаружено, что полная оптимизация геометрии независимо от уровня используемой теории приводит к неплоской пропеллер-закрученной и изогнутой пространственной структуре всех форм берберина. Вычисленные значения длин и углов связей находятся в хорошем согласии с экспериментальными рентгеноструктурными данными. Выяснено, что в газовой фазе карбинольная форма является наиболее предпочтительным таутомером, тогда как аминокальдегидная — менее стабильна (на 12,65 ккал/моль). Самым нестабильным таутомером оказалась аммониевая форма — она на 10,65 ккал/моль менее выгодна, чем аминокальдегидный таутомер.*

*Ключевые слова:* берберин, таутомерия, квантово-химические расчеты методами DFT и MP2, пространственная структура

**Введение.** Алкалоид берберин (катион и три таутомера) обладает большим разнообразием биологической и фармакологической активности. Природный аналог берберина содержится, в основном, в растениях, из которых его выделяют в виде солей гидрохлорида или сульфата. Берберин — изохинолиновый алкалоид, существующий в водном растворе в виде четвертичного аммониевого катиона

или четвертичного аммониевого основания (согласно номенклатуре IUPAC, 9,10-диметокси-5,6-дигидро[1,3]диоксо[4,5-g]изохино[3,2-a]изохинолин-7-илий). Он представляет собой тетразамещенный алкалоид с метилendioксигруппами в положениях C2 и C3 и двумя метоксигруппами в положениях C9 и C10 (рис. 1).

Структурная формула алкалоида берберина, представленная в большинстве статей и монографий, соответствует в действительности катиону  $[C_{20}H_{18}NO_4]^+$ .

© В. И. ДАНИЛОВ, В. У. ДАЙЛИДОНИС, Д. Н. ГОВОРУН, Л. А. ЗАИКА, Н. КУРИТА, А. И. ПОТОПАЛЬСКИЙ, В. М. ХАРЧЕНКО, 2007

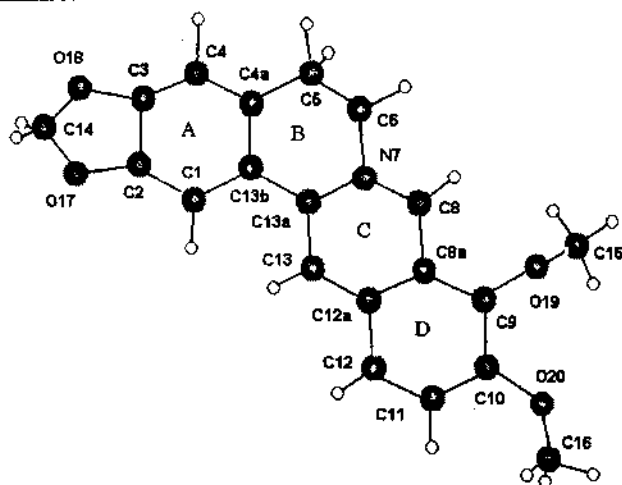


Рис. 1. Структурная формула катиона берберина с нумерацией тяжелых атомов и обозначением конденсированных колец

Берберин проявляет биологическую активность по отношению к большому количеству разнообразных микроорганизмов, включая бактерии, грибки, простейшие и хламидии [1, 2]. Противоопухолевая активность берберина, как считают, определяется его способностью интеркалировать в ДНК, избирательно связываясь с АТ-богатыми ее областями. Как и для других интеркалирующих агентов, такое комплексобразование обусловлено его плоской сопряженной структурой — свойством, облегчающим интеркаляцию и последующий стекинг с соседними парами оснований. Связывание берберина раскручивает двойную спираль ДНК на  $11^\circ$  [3], что согласуется с интеркаляционным способом взаимодействия. Кроме того, результаты компьютерного моделирования комплексов протоберберин—ДНК свидетельствуют о том, что в спираль ДНК интеркалируют только кольца С и D, в то время как кольца А и В находятся за пределами внутренней части спирали, в малом желобке [3].

Одной из наиболее важных молекулярных мишеней для противоопухолевых препаратов является ДНК-топоизомераза, образующая ковалентную связь с обоими тяжами спиральной ДНК, разрывая и высвобождая ее сахаро-фосфатные связи. Берберин принадлежит к структурному классу органических катионов, способных ингибировать ДНК-топоизомеразу, индуцируя диссоциацию комплекса этого фермента с ДНК (так называемое отравление топоизомеразы). Отравляющий эффект топоизомеразы протоберберинными алкалоидами связывают с противоопухолевой активностью [3].

Берберин-содержащие продукты являются эф-

фективными противоинфекционными агентами широкого спектра действия, для которых мишенью служит малый желобок ДНК. Они составляют перспективную группу соединений для так называемой низкомолекулярной антигенной терапии (SMAT), которая находит все более широкое применение и, в частности, интенсивно поддерживается Агентством обороны США по передовым исследовательским проектам.

В присутствии гидроксильных ионов четвертичные протоберберинные катионы могут существовать в трех таутомерных формах [4]: аммониевой, карбинольной и открытой аминоальдегидной. В щелочном растворе катион берберина превращается в карбинольную форму — свободное основание, называемое псевдооснованием. Иначе говоря, в присутствии аниона  $\text{OH}^-$  четвертичные протоберберинные катионы алкалоидов превращаются в 8-гидроксипроизводные. Свободные основания являются нестабильными 8-гидроксиаддуктами, их изучают с помощью  $^1\text{H}$ - и  $^{13}\text{C}$ -ЯМР-спектроскопии [7]. Структура свободных оснований подтверждена также масс-спектрометрией. В работе [5] предполагается, что 8-гидроксиаддукт и гидроксид четвертичного алкалоида берберина сосуществуют в растворе.

Стандартные физико-химические методы не позволяют зафиксировать наличие аминоальдегидной формы [6]. Поэтому большинство исследователей полагают, что альдегидная форма в щелочной среде отсутствует. В то же время многие химические реакции указывают на ее наличие в щелочной среде: очевидно, что альдегидная форма существует в этих условиях в незначительных концентрациях.

Для изучения берберина использованы разные экспериментальные подходы [1]. Наибольший прогресс достигнут в исследовании свойств катиона берберина, при этом его физико-химические свойства, в частности, электронная структура остались неизученными, что может быть важным для процессов его комплексобразования с различными биомолекулами. Совсем недавно появилось первое квантово-химическое исследование катиона берберина [7]. В нем представлены значения длин и углов связей, полученные на уровне теорий HF/6-31G\*\*, HF/6-311G\*\* и V3LYP/6-311G\*\*.

В то же время структурная информация для таутомерных форм берберина в настоящее время отсутствует. Наконец, до настоящего времени так и не выяснено, в какой степени трансформируется

структура берберина при переходе в конденсированную фазу. Таким образом, теоретические исследования в газовой фазе необходимы не только для получения энергетических и структурных характеристик таутомерных форм берберина, но и количественного определения его комплексобразующей способности.

Нами впервые выполнено экстенсивное квантово-химическое изучение энергетических и структурных свойств катиона берберина для выяснения возможных молекулярных механизмов его биологического действия, некоторых физико-химических свойств, а также зависимости полученных результатов от использованного метода и базиса.

**Материалы и методы.** В этой работе применен метод дискретного преобразования Фурье (DFT) с обменно-корреляционными (комбинированными) (PW91, BLYP PBE/PW91) и гибридными (B3LYP и B3PW91) функционалами. Кроме того, расчет пространственной структуры катиона берберина выполнен более совершенным методом MP2, учитывающим коррекцию электронов, в приближении замороженного остова. Геометрию оптимизировали с использованием стандартных базисных наборов 6-31G(d, p) и 6-311G(d, p). Гидроксид берберина может существовать в растворе как равновесная смесь трех таутомерных форм — аммониевой, карбинольной и аминокальдегидной, они изучены методом DFT с функционалом B3LYP/6-31G(d, p).

Расчеты методом DFT проведены с применением функционала PW91/6-311G(d, p) и пакета CA-Che 5.04. Для расчетов с функционалами BLYP/6-311G(d, p), B3LYP/6-311G(d, p), PBE/PW91/6-311G(d, p) и B3PW91/6-311G(d, p) использован пакет PC GAMESS (версия 7.0 квантово-химического пакета GAMESS (US)) [8, 9].

Ниже представлены основные результаты наших расчетов методами MP2/6-31G(d, p) и DFT/B3PW91/6-311G(d, p), оказавшиеся наиболее согласующимися между собой и близкими с экспериментальными данными.

**Результаты и обсуждение.** В таблице суммированы значения длин связей, угла propeller twist (PT) и дипольного момента (D) для катиона берберина, вычисленные методами MP2/6-31G(d, p) и DFT/B3PW91/6-311G(d, p).

Там же приведены их экспериментальные значения для дигидрата бромида [10], азида и тиоцианата берберина [11], полученные рентгеноструктурным методом.

Следует отметить, что экспериментальные данные для некоторых связей в указанных производных берберина [10–12] отличаются в диапазоне от 0,001 до 0,029 Å.

Сравнение теоретических и экспериментальных значений длин и углов связей (последние в таблице не приведены из-за их отсутствия в [10–12]) показывает хорошее согласие между ними. Из работ [10, 11] следует, что самая короткая длина в солях берберина наблюдается для иминной связи N7–C8 в кольце С, а наиболее длинными являются связи C4–C5 ( $sp^2-sp^3$ ) и C5–C6 ( $sp^3-sp^3$ ). Аналогичный вывод позволяют сделать наши теоретические данные (таблица). Согласно экспериментальным данным, конформации катионов всех солей берберина очень подобны между собой. Прежде всего, четвертичные катионы берберина состоят из плоских шестичленных колец. Отклонение от планарности наблюдается только в частично насыщенном кольце В. Оно принимает конформацию изогнутого полукресла, в которой атомы C5 и C6 значительно отклонены от плоскости ароматических колец А и С. Во всех соединениях диоксолановое кольцо C2–O17–C14–O18–C3 незначительно отличается от плоской структуры. В бербериновом катионе две метоксигруппы ориентированы в противоположные стороны относительно друг друга, скорее всего, из-за стерической затрудненности. Метоксигруппа в положении C10 (O20–C16) лежит почти в плоскости кольца D, а метоксигруппа в положении C9 — почти перпендикулярно к нему. По данным расчетов, независимо от теоретического метода четвертичный катион является относительно плоской структурой. В целом теоретические результаты, полученные методами MP2 и B3PW91 (рис. 2), находятся в хорошем согласии с имеющимися экспериментальными данными.

Следует отметить, что в молекуле берберина два ароматических фрагмента (кольцо А и конденсированные кольца С и D) различимы. Согласно экспериментальным данным [10, 11], угол между плоскостями этих двух фрагментов лежит в интервале  $10^\circ+16^\circ$ . В то же время, по результатам, полученным методами MP2/6-31G(d, p) и DFT/B3PW91/6-311G(d, p), величина этого угла составляет  $24^\circ$  и  $21^\circ$  соответственно. Как видно, теоретически вычисленное значение угла заметно отличается от экспериментального. Это позволяет сделать вывод о том, что при переходе из газовой фазы в кристалл молекула берберина уплощается. Во всех

Значения длин связей ( $\text{\AA}$ ) катиона берберина, вычисленные двумя методами, и их экспериментальные величины [10, 11] для производных берберина

Связь	Расчет методом		Эксперимент [10, 11]		
	MP2	DFT/B3PW91	Дигидрат бромид берберина	Азид берберина	Тиоцианат берберина
C1-C2	1,379	1,369	1,358	—	—
C1-C13b	1,414	1,416	1,409	—	—
C2-C3	1,399	1,396	1,359	—	—
C2-O17	1,366	1,355	1,376	1,380	1,366
C3-C4	1,382	1,376	1,373	—	—
C3-O18	1,364	1,347	1,370	1,379	1,366
C4-C4a	1,403	1,400	1,397	—	—
C4a-C5	1,505	1,505	1,506	1,504	1,506
C4a-C13b	1,410	1,404	1,390	1,400	1,402
C5-C6	1,516	1,515	1,499	1,509	1,500
C6-N7	1,484	1,479	1,485	1,492	1,484
N7-C8	1,339	1,332	1,320	1,334	1,332
N7-C13a	1,388	1,389	1,393	1,391	1,390
C8-C8a	1,400	1,393	1,395	1,398	1,400
C8a-C9	1,416	1,423	1,417	—	—
C8a-C12a	1,436	1,430	1,424	1,423	1,410
C9-C10	1,404	1,397	1,375	—	—
C9-O19	1,360	1,342	1,358	1,376	1,364
C10-C11	1,419	1,414	1,408	—	—
C10-O20	1,349	1,346	1,349	1,358	1,350
C11-C12	1,381	1,375	1,358	—	—
C12-C12a	1,411	1,430	1,400	—	—
C12a-C13	1,404	1,406	1,398	1,404	1,406
C13-C13a	1,387	1,377	1,368	—	—
C13a-C13b	1,463	1,463	1,470	1,464	1,469
C14-O17	1,440	1,430	1,409	1,433	1,433
C14-O18	1,441	1,434	1,439	1,442	1,430
C15-O19	1,449	1,438	1,414	1,443	1,427
C16-O20	1,438	1,425	1,435	1,431	1,436
PT, °	24	21	—	10—15	—
Дипольный момент, Д	3,917	3,740	—	—	—

экспериментально изученных структурах катионы упакованы в centrosymmetric пары, которые, в свою очередь, образуют столбцы, параллельные одной кристаллографической оси. Пространство между столбцами занято анионами и молекулами воды, что свидетельствует о наличии в кристаллах водородных связей.

Таким образом, в кристаллах действуют значительные силы, оказывающие заметное влияние на пространственную структуру берберина и при-

водящие к компактной пространственной укладке молекул.

Из вышеизложенного следует, что пространственная структура катиона берберина, полученная в результате его квантово-химического изучения, свидетельствует, скорее всего, об интеркаляции в спираль ДНК колец C и D. Это находится в согласии с результатами компьютерного моделирования комплексов протоберберин—ДНК (см. «Введение»).

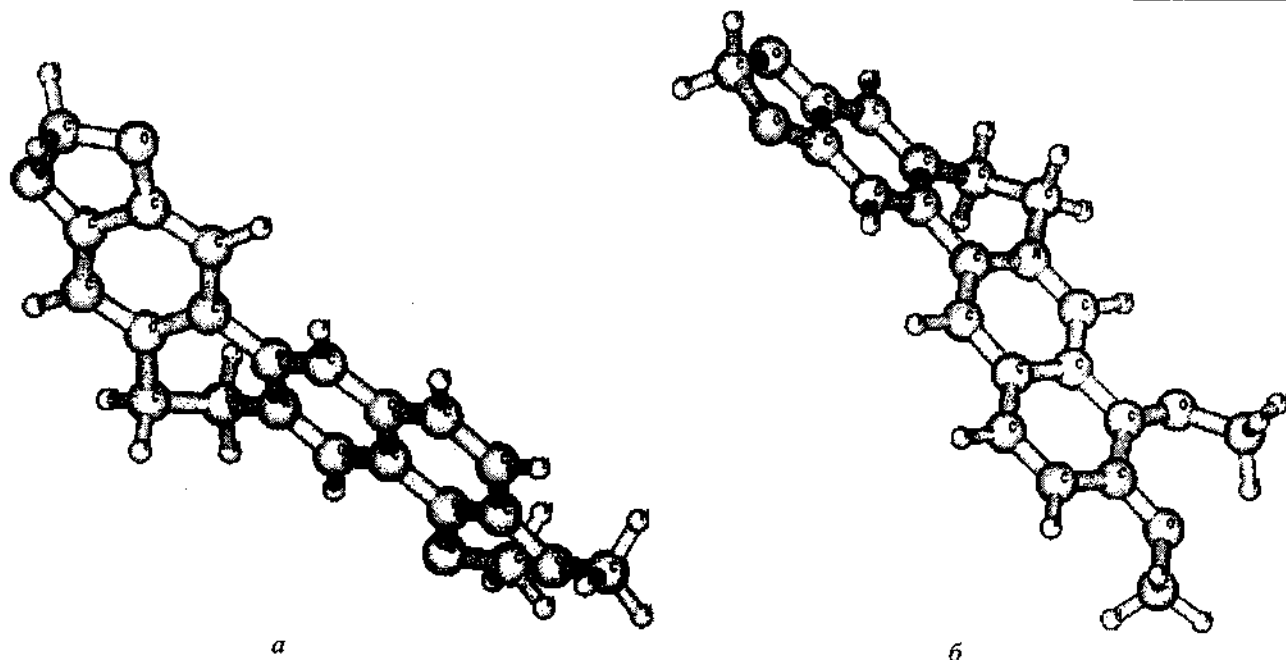


Рис. 2. Пространственные структуры катиона берберина, оптимизированные методами MP2/6-31G(d, p) (a) и V3PW91/6-31G(d, p) (б)

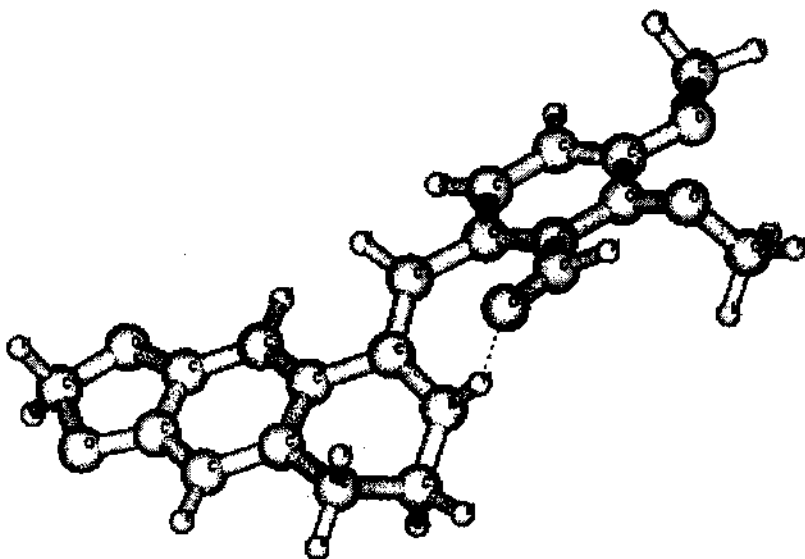


Рис. 3. Пространственная структура карбинольной формы берберина (псевдооснования), оптимизированная методом V3LYP/6-31G(d, p) (пунктиром обозначена внутримолекулярная водородная связь)

Результаты расчетов трех таутомерных форм, выполненных методом DFT/V3LYP/6-31G(d, p), показали, что в газовой фазе энергетически наиболее выгодным таутомером является карбинольная (нейонная, прототропная) форма — так называемое псевдооснование (рис. 3). Из данных рис. 3 следует, что между группой N-H и карбонильным атомом кислорода образуется внутримолекулярная водородная связь. Псевдооснование имеет дипольный момент 3,183 Д.

Следующей по стабильности является аминокальдегидная форма (рис. 4, a). Этот таутомер на 12,65 ккал/моль энергетически менее выгодный. Его дипольный момент составляет 1,915 Д. Поэтому в растворе эта форма будет стабилизироваться в меньшей степени, чем карбинольная.

Наименее выгодным таутомером является аммониевая (ионная, ионотропная) форма (рис. 4, б), которая на 10,65 ккал/моль менее стабильна, чем аминокальдегидная.

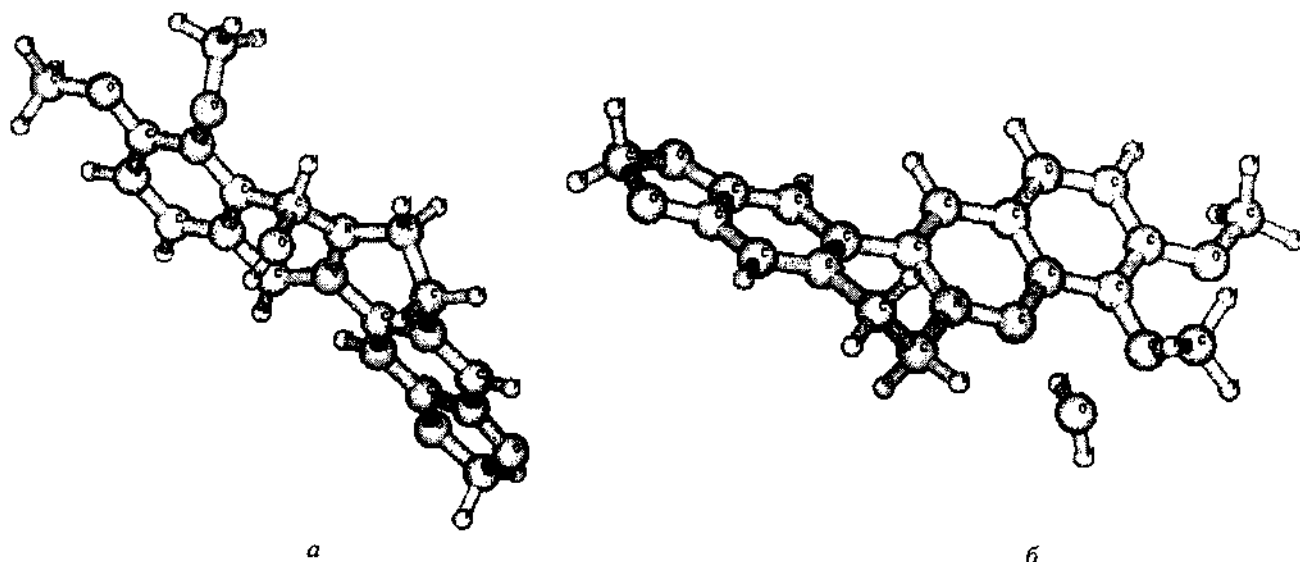


Рис. 4. Пространственные структуры аминокальдегидной (а) и аммониевой (б) форм берберина, полученные методом DFT/B3LYP/6-31G(d, p)

Этот факт не вызывает удивления, поскольку в газовой фазе крайне невыгодно существование цвиттериона гидроксида берберина, имеющего положительный заряд на одном из своих фрагментов (аммониевая форма) и отрицательный — на другом (гидроксид).

Действительно, если начальная структура гидроксида берберина в газовой фазе может быть представлена как  $[C_{20}H_{18}NO_4]^+ [OH^-]$ , то в результате расчета его конечная оптимизированная структура имеет вид  $[C_{20}H_{17}NO_4] \cdot H_2O$ . Иначе говоря, чтобы гидроксид берберина не содержал локализованных зарядов на своих различных фрагментах, его гидроксильный ион присоединяет протон из аммониевой формы и образует молекулу воды, тесно связанную (возможно, за счет водородной связи) с фрагментом  $[C_{20}H_{17}NO_4]$ . В то же время эта форма обладает большим дипольным моментом, составляющим 5,066 Д, что, очевидно, в растворе оказывает на нее значительное стабилизирующее действие.

Хотя структура катиона берберина хорошо известна из рентгеноструктурных данных [10—12], строение свободного основания четвертичного изохинолинового алкалоида до недавнего времени детально не исследовано. Некоторые данные экспериментального изучения свободного берберинового основания представлены в работе [13].

Вычисленные значения длин и углов связей для псевдооснования берберина (8-гидроксицидигидроберберина) хорошо согласуются с эксперимен-

тально определенными величинами. Все длины и углы связей в 8-гидроксицидигидроберберине находятся в границах стандартных значений. Согласно данным расчетов, длина связи C8—OH составляет 1,436 Å, в то время как эксперимент дает величину, равную 1,440 Å.

Теоретическое значение суммы трех валентных углов атома азота составляет 359,99°, тогда как экспериментальное — 353,98°. Этот факт указывает на то, что гибридизация атома азота близка к  $sp^2$ . Частично гидрогенизированный гетероцикл В принимает конформацию искривленного полукресла, тогда как конформация кольца С имеет вид мелкого полукресла, при этом атом С8 отклоняется от плоскости на 0,373 Å. Полуаминоацетальная гидроксильная группа С8—ОН находится в аксиальном положении по отношению к кольцу С. Метоксигруппа, присоединенная к атому С9, почти перпендикулярна плоскости кольца D, в то время как другая метоксигруппа размещена почти в его плоскости.

Теоретически вычисленные величины торсионных углов равны 117,0° [C8a—C9—O19—C15], -66,7° [C10—C9—O19—C15], -176,7° [C9—C10—O20—C16] и 1,8° [C11—C10—O20—C16]. Соответствующие экспериментальные значения углов составляют -117,7°; 71,3°; 175,7° и -3,6°.

Таким образом, имеется очень хорошее согласие между теоретическими и экспериментальными данными. Подобно четвертичным бербериновым солям это является общей особенностью четвертич-

них берберінових 8-аддуктов. С достаточной степенью точности диоксолановое кольцо C2-C3-O18-C14-O17 является плоским (среднее отклонение от плоскости равно 0,0511 Å. Угол между ароматическим кольцами А и D равен 148,5°, что близко к данным эксперимента.

В заключение можно сделать вывод о том, что использование современных неэмпирических методов квантовой химии для изучения всех возможных таутомеров алкалоида берберина и его катиона приводит к хорошему количественному согласию структурных параметров с экспериментально полученными значениями.

V. I. Danilov, V. U. Dailidonis, D. M. Hovorun, L. A. Zayika, N. Kurita, A. I. Potopalsky, V. M. Kharchenko

Non-empirical quantum-chemical study of various structural forms of berberin alkaloid

#### Summary

The results of the extensive theoretical study on the energy and structural properties of all possible alkaloid berberine forms (berberine cation and three tautomeric forms of berberine), displaying a great variety of biological and pharmacological activities, are presented. The DFT method with exchange-correlation (combined) functionals (PW91, BLYP, PBEPW91) and hybrid functionals (B3LYP, B3PW91) as well as MP2 method were used for the berberine cation. Molecular orbitals were represented by the atomic basis sets 6-31G(d, p) and 6-311G(d, p). The ammonium, carbinol (pseudobase) and amino-aldehyde forms were calculated by the DFT method with B3LYP/6-31G(d, p) functional. Full geometry optimization regardless of the theory level was shown to result in the intrinsically non-planar propeller-twisted and buckled spatial structure of all berberine forms. The calculated lengths and angles of bonds were shown to have good correlation with the experimental data obtained by X-ray analysis. From the comparison of relative stabilities of the tautomeric forms, it was elucidated that carbinol form is the most preferable tautomer in gas phase, while amino-aldehyde form is less stable (by 12.65 kcal/mol). The least stable tautomer was the ammonium one, being 10.65 kcal/mol less stable than amino aldehyde tautomer.

Keywords: berberine, tautomerism, pseudobase, quantum chemical calculations, DFT, MP2, spatial structure.

V. I. Данилов, В. У. Дайлідоніс, Д. М. Говорун, Л. А. Зайка, Н. Куріта, А. І. Потопальський, В. М. Харченко

Неемпіричне квантово-хімічне дослідження різних структурних форм алкалоїду берберину

#### Резюме

Представлено результати неемпіричного квантово-хімічного дослідження енергетичних і структурних властивостей усіх можливих форм алкалоїду берберину (катиона і трьох таутомерів) з великим різноманіттям біологічної і фармакологічної активності. Катион берберину вивчено методом DFT з обмінно-кореляційними (комбінованими) (PW91, BLYP PBEPW91) та гібридними (B3LYP, B3PW91) функціоналами, а також більш сучасним методом MP2, який враховує корекцію електронів. Молекулярні орбіталі представлено атомними базисни-

ми системами 6-31G(d, p) і 6-311G(d, p). Амонієва, карбінольна (псевдооснова) і аміноальдегідна форми розраховано методом DFT на рівні теорії B3LYP/6-31G(d, p). Виявлено, що повна оптимізація геометрії на різних рівнях теорії призводить до неплоскої пропелер-закрученої і вигнутої просторової структури берберінових форм. Обчислені величини довжин зв'язків і кутів між ними узгоджуються з експериментальними рентгеноструктурними даними. З'ясовано, що карбінольна форма є найвигіднішим таутомером у газовій фазі, а аміноальдегідна — менш стабільна (на 12,65 ккал/моль). Найнестабільнішим таутомером виявилася амонієва форма, яка на 10,65 ккал/моль менш вигідна, ніж аміноальдегідний таутомер.

Ключові слова: берберин, таутомерія, квантово-хімічні розрахунки, DFT, MP2, просторова структура.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Потопальський А. И., Петличная Л. И., Ивасивка С. И. Модификация алкалоида берберина.—Киев: Наук. думка, 1982.—112 с.
2. Birdsall T. C., Kell G. S. Berberine: therapeutic potential of an alkaloid found in several medicinal plants // *Alt. Med. Rev.*—1997.—2.—P. 94—103.
3. Li T.-K., Bathory E., LaVoie E. J., Srinivasan A. R., Olson W. K., Sowers R. R., Liu L. F., Pilch D. S. Human topoisomerase I poisoning by protoberberines: potential roles for both drug-DNA and drug-enzyme interactions // *Biochemistry.*—2000.—39.—P. 7107—7116.
4. Beke D. Heterocyclic pseudobases // *Adv. Heterocycl. Chem.*—1963.—1.—P. 1047.
5. Marek R., Seckarova P., Hulova D., Marek J., Dostal, Sklenar V. Palmatine and berberine isolation artifacts // *J. Nat. Prod.*—2003.—66.—P. 481—486.
6. Simanek V., Preininger V., Hegerova S., Santavy F. The tautomerism of quaternary salts of isoquinoline type. The effect of the position and nature of electron donating substituents on the spectroscopic and polarographic behaviour of these substances // *Coll. Czech. Chem. Commun.*—1972.—37.—P. 2746—2763.
7. Huang M.-J., Lee K. S., Harley S. J. Nuclear magnetic resonance spectral analysis and molecular properties of berberine // *Int. J. Quant. Chem.*—2005.—105.—P. 396—409.
8. Schmidt M. W., Baldrige K. K., Boatz J. A., Elbert S. T., Gordon M. S., Jensen J. H., Koseki S., Matsunaga N., Nguyen K. A., Su S. J., Windus T. L., Dupuis D., Montgomery J. A. General atomic and molecular electronic structure system // *J. Comput. Chem.*—1993.—14.—P. 1347—1363.
9. Granovsky Alex A. <http://classic.chem.msu.su/gran/gamess/index.html>.
10. Kariuki B. M., Jonson W. Five salts of berberine // *Acta Cryst.*—1995.—C51.—P. 1234—1240.
11. Man S., Potacek M., Necas M., Zak Z., Dostal J. Molecular and crystal structures of three berberine derivatives // *Molecules.*—2001.—6.—P. 433—441.
12. Blasko G., Cordell G. A., Bhamarapravati S., Beecher C. W. Carbon-13 NMR assignments of berberine and sanguinarine // *Heterocycles.*—1988.—27.—P. 911—916.
13. Dostal J., Man S., Seckarova P., Hulova D., Necas M., Potacek M., Tousek J., Dommissie R., Dongen W. V., Marek R. Berberine and coptisine free bases // *J. Mol. Struct.*—2004.—687.—P. 135—142.

УДК 577.11

Надійшло до редакції 31.03.06