

Синтез и аминотетилирование региоизомерных 6-гидрокси-4-метил- и 4-гидрокси-6-метилауронон

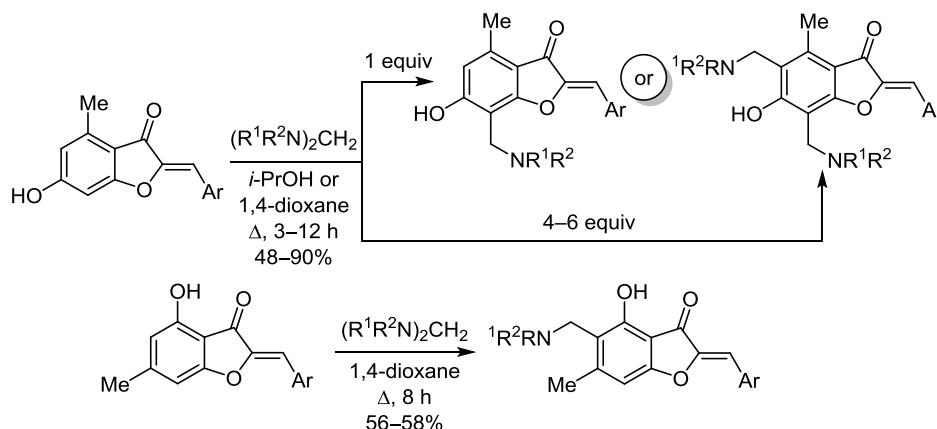
Антонина В. Попова¹, Светлана П. Бондаренко², Михаил С. Фрасинюк^{1*}

¹ Институт биоорганической химии и нефтехимии им. В. П. Кухаря НАН Украины, ул. Мурманская, 1, Киев 02094, Украина; e-mail: mykhaylo.frasinyuk@ukr.net

² Национальный университет пищевых технологий, ул. Владимирская, 68, Киев 01601, Украина; e-mail: svitlana.bondarenko@ukr.net

Поступило 8.08.2018

Принято 3.09.2018



Синтезированы региоизомерные 6-гидрокси-4-метил- и 4-гидрокси-6-метилауронон. Исследовано их аминотетилирование под действием аминалей вторичных аминов. Показано, что реакция протекает селективно с образованием 7-аминометил-6-гидрокси-4-метил- и 5-аминометил-4-гидрокси-6-метилауронон соответственно. Применение избытка аминалей позволяет получать 5,7-бисаминометильные производные 6-гидрокси-4-метилауронон.

Ключевые слова: бензофуран-3(2*H*)-он, 4-гидрокси-6-метилауронон, 6-гидрокси-4-метилауронон, аминотетилирование, основание Манниха.

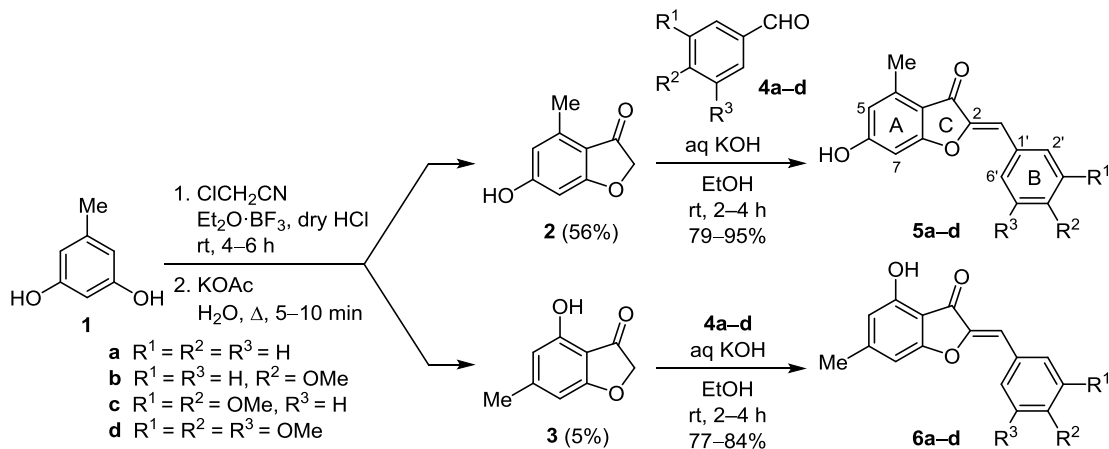
Ключевой предпосылкой для исследования особенностей аминотетилирования аурунон (2-бензильден-1-бензофуран-3(2*H*)-онон), природных соединений, составляющих минорный класс флавоноидов, является высокий фармакологический потенциал этих соединений и их производных.¹ Ранее было показано, что аминотетилирование аурунон, содержащих гидроксигруппу в положении 6 цикла А, протекает исключительно с образованием 7-аминометильных производных,² а при наличии заместителя в положении 7 – реакция протекает по положению 5.³ Наличие гидроксигруппы в цикле В направляет электрофильное замещение по соответствующим активным положениям этого цикла.⁴

В то же время на примере родственных производных хромона было показано, что электронодонорные заместители ориентируют аминотетилирование по различным положениям, при этом определяющим направление реакции фактором является их взаимное распо-

ложение. Так, аминотетилирование 5,7-дигидрокси-производных флавоноидов может протекать с образованием 6-⁵ и 8-аминометильных⁶ производных или их смеси,⁷ а при использовании 2-кратного избытка аминотетилирующего реагента – с образованием 6,8-бисаминометильных производных.⁸ В случае же их частично *O*-метилированных производных наблюдается различная направленность реакции аминотетилирования. Так, аминотетилирование 7-гидрокси-5-метоксиизофлавонон и 7-гидрокси-5-метилизофлавонон протекает исключительно по положению 8 хромонового цикла,⁹ а введение в реакцию 5-гидрокси-7-метоксиизофлавонон приводит к образованию смеси 6- и 8-аминометильных производных.¹⁰

В настоящей работе нами изучено аминотетилирование региоизомерных производных аурунон, содержащих гидроксильную и метильную группы в положениях 4 и 6 цикла А. В качестве аминотетилирующих

Схема 1



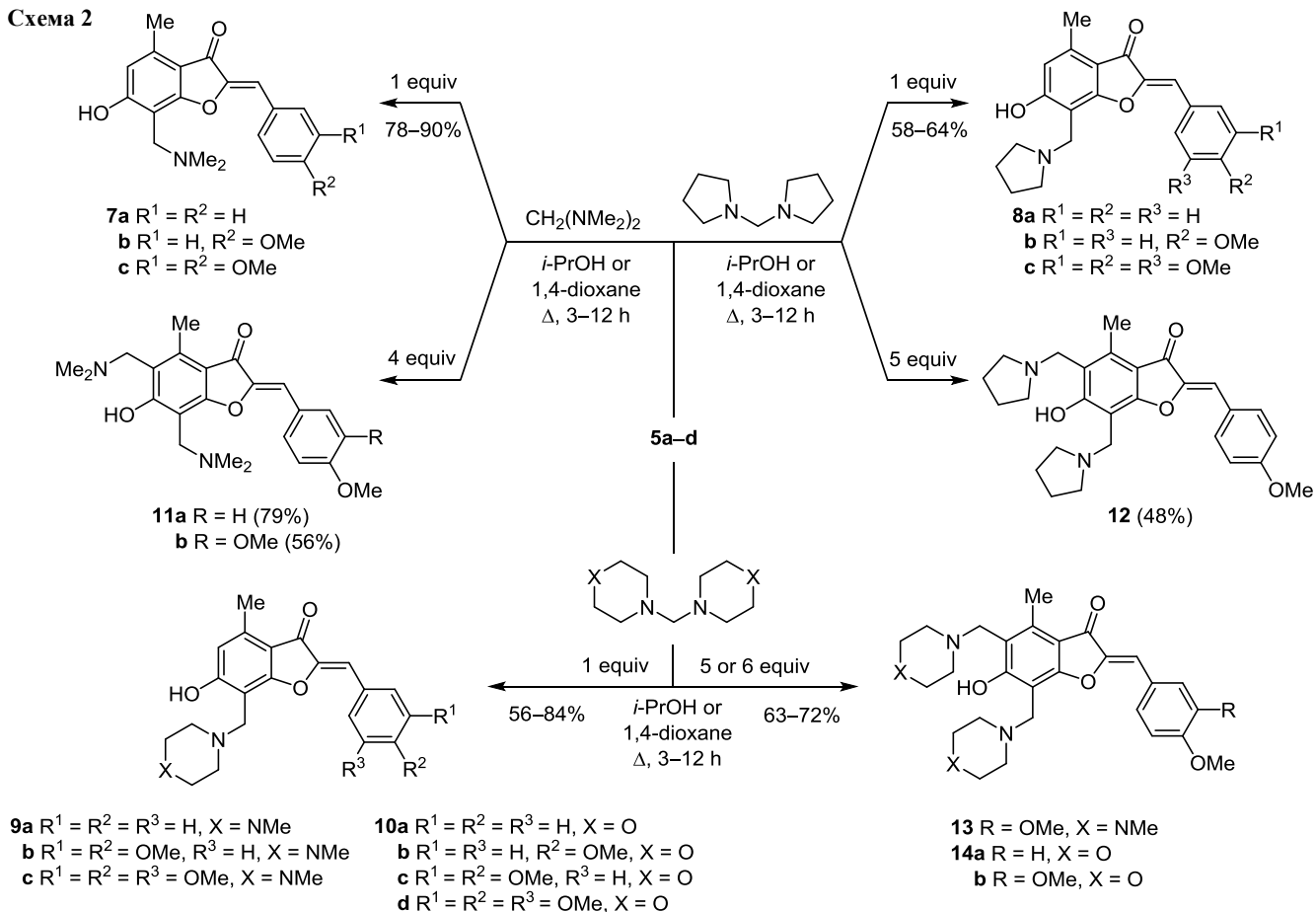
реагентов были выбраны аминали вторичных аминов, поскольку они являются одними из наиболее удобных и реакционноспособных средств с хемоселективностью, как и у классических аминотилирующих агентов.

Взаимодействием 5-метилрезорцина (орцина) (**1**) с хлорацетонитрилом в среде $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ при пропускании сухого HCl с последующим гидролизом образующихся кетиминов получена смесь 2,4-дигидрокси-6-метил- α -хлор- и 2,6-дигидрокси-4-метил- α -хлорацетофенонов, которая без разделения изомеров была подвергнута циклизации в бензофуран-3(2H)-оны **2**, **3** под действием KOAc в H_2O (схема 1). Полученная при этом

смесь 6-гидрокси-4-метилбензофуран-3(2H)-она (**2**) и 4-гидрокси-6-метилбензофуран-3(2H)-она (**3**) была разделена путем многократной экстракции CHCl_3 . Дальнейшая конденсация бензофуран-3(2H)-онов **2**, **3** с ароматическими альдегидами **4a–d** под действием KOH позволила получить региоизомерные ауруны **5a–d** и **6a–d**.

Нагревание 6-гидрокси-4-метилаурунов **5a–d** с эквивалентным количеством аминалей, полученных взаимодействием параформа с диметиламином, пирролидином, 1-метилпиперазином и морфолином, в *i*-PrOH протекает с образованием 7-аминометильных производных **7a–c**, **8a–c**, **9a–c** и **10a–d** (схема 2). Их струк-

Схема 2



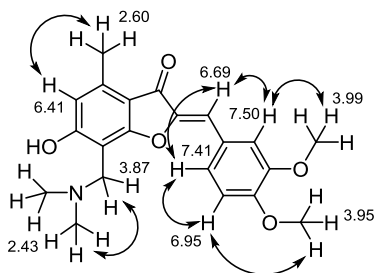


Рисунок 1. Основные корреляции в спектре NOESY соединения **7c** (δ , м. д.).

туры были доказаны с помощью двумерной спектроскопии NOESY (рис. 1). Так, в спектре NOESY соединения **7c** присутствует кросс-пик протонов H-5 и 4-CH₃ (рис. 1).

Следует отметить, что, согласно данным ЖХМС анализов, в условиях проведения реакции образование вероятных 5-аминометильных производных не наблюдалось. В некоторых случаях при использовании 20–50% избытка аминотилирующего реагента наблюдалось образование примесей 5,7-бисаминометильных производных. Аминотилирование соединений **5b,c** со значительным избытком аминаля, в отличие от 4-незамещенных 6-гидроксиауронон, ^{2c} приводит к образованию исключительно 5,7-бисаминометильных производных **11a,b**, **12**, **13** и **14a,b** (схема 2). В данном случае наличие дополнительной метильной группы в положении 4 значительно повышает реакционную способность при взаимодействии с электрофильными реагентами. Тем не менее протекание реакции бисаминометилирования возможно только при использовании значительного избытка аминаля и определяется его реакционной способностью. Для некоторых аминалей нами было установлено оптимальное соотношение реагент–субстрат для получения 5,7-бисаминометильных производных: для образования соединений **11a,b** необходимым является применение 4-кратного избытка бис(диметиламино)метана, для получения продуктов **12**, **13** необходим 5-кратный избыток аминалей, а для получения соединений **14a,b** – 6-кратный избыток диморфолинометана (в этом случае наиболее подходящим растворителем оказался 1,4-диоксан).

Аминотилирование 4-гидрокси-6-метилауронон **6a–d** под действием аминалей изучено на примере соединения **6b**. Как оказалось, для проведения реакции аминотилирования необходимо применение 1,4-диоксана как растворителя. Продукты аминотилирования ауронон **6b** были идентифицированы как 5-аминометильные производные **15a,b** (схема 3).

Схема 3

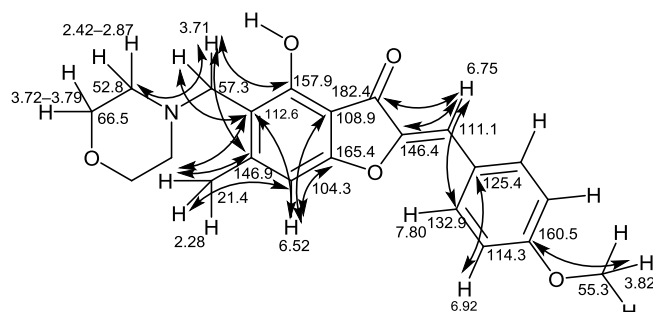
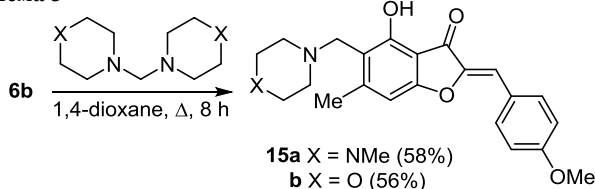


Рисунок 2. Основные корреляции в спектре ¹H–¹³C HMBC соединения **15b** (δ , м. д.).

Для определения структуры соединений **15a,b** была использована двумерная спектроскопия ЯМР. Так, с помощью спектра ¹H–¹³C HSQC соединения **15b** сделаны отнесения сигналов группы 6-CH₃, аминотильного фрагмента и связанных с атомами водорода атомов углерода арильного фрагмента (рис. 2). Сигнал с химическим сдвигом 6.75 м. д. был отнесен к экзоциклическому бензилиденовому протону, благодаря наличию кросс-пиков с сигналами карбонильной группы при 182.4 м. д. и атомов C-2' и C-6' при 132.9 м. д. в спектре ЯМР ¹H–¹³C HMBC. Доказательством структуры соединения **15b** является наличие кросс-пиков сигналов метиленовой группы (3.71 м. д.) с сигналами атомов C-4, C-5 и C-6 при 157.9, 112.6 и 146.9 м. д. соответственно в спектре ¹H–¹³C HMBC. Наблюдаемые кросс-пики сигнала атома H-7 (6.52 м. д.) с сигналами атомов C-3a, C-5 и C-7a (108.9, 112.6 и 165.4 м. д. соответственно) служат доказательством в пользу структуры 5-аминометильного производного **15b**, а не альтернативного 7-аминометильного производного, поскольку в последнем случае маловероятно наличие кросс-пики сигналов протона H-5 и углерода C-7a через 4 связи.

Таким образом, нами синтезированы 6-гидрокси-4-метил- и 4-гидрокси-6-метилауронон. Показано, что их взаимодействие с различными аминалями протекает региоселективно с образованием 7-аминометильных производных 6-гидрокси-4-метилауронон и 5-аминометильных производных 4-гидрокси-6-метилауронон соответственно. Использование 4–6-кратного избытка аминотилирующего агента позволяет получать 5,7-бисаминометильные производные 6-гидрокси-4-метилауронон.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H, NOESY, ¹H–¹³C HSQC и ¹H–¹³C HMBC записаны на спектрометре Varian M400 (400 МГц), спектры ЯМР ¹³C записаны на спектрометрах Varian M400 и Bruker Avance-500 (100 и 125 МГц соответственно) в ДМСO-*d*₆ (соединения **2**, **3**, **5a–d**, **6a–d**, **11a**) и CDCl₃ (соединения **7a–c**, **8a–c**, **9a–c**, **10a–d**, **11b**, **12**, **13**, **14a,b**, **15a,b**), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на приборе Agilent 1100 (ХИ при атмосферном давлении). Температуры плавления определены на приборе Buchi B-535. Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе vario MICRO cube. Контроль за ходом реакций и чистотой

той полученных соединений проведен методом ТСХ на пластинах Мерск 60 F₂₅₄, элюент СНСl₃–МеОН (9:1; 19:1) или ЕtОAc.

Синтез бензофуран-3(2H)-онов 2, 3. Через раствор 25.0 г (202 ммоль) орцина (**1**) и 15.1 г (200 ммоль) СlСН₂СN в 100 мл Еt₂O·BF₃ при перемешивании пропускают безводный НСl в течение 4–6 ч. Реакционную смесь оставляют на ночь при комнатной температуре, затем осторожно выливают в 500 мл горячей Н₂O, кипятят в течение 2 ч, охлаждают и фильтруют смесь 2,4-дигидрокси-6-метил- α -хлор- и 2,6-дигидрокси-4-метил- α -хлорацетофенонов. Осадок переносят в 200 мл горячей Н₂O, доводят до кипения и добавляют при энергичном перемешивании 20 г (205 ммоль) КОAc. Реакционную смесь нагревают в течение 5–10 мин, охлаждают до 70–80 °С, выпавший осадок, представляющий собой практически чистый 6-гидрокси-4-метилбензофуран-3(2H)-он (**2**), отфильтровывают, промывают горячей Н₂O и сушат. После охлаждения из маточного раствора выпадает смесь бензофуран-3(2H)-онов **2** и **3**, которую отфильтровывают, промывают Н₂O и сушат. Общий выход смеси изомеров 22.5 г (69%). Для разделения изомерных бензофуран-3(2H)-онов осадок несколько раз кипятят в 10-кратном объеме СНСl₃, охлаждают и отфильтровывают нерастворимый осадок соединения **2**. Полноту растворения продукта **3** оценивают с помощью ТСХ. Фильтрат, представляющий собой смесь, обогащенную соединением **3**, упаривают и экстрагируют холодным СНСl₃ 4-гидрокси-6-метилбензофуран-3(2H)-он (**3**). После разделения изомеров **2** и **3** их кристаллизуют из ЕtОН.

6-Гидрокси-4-метилбензофуран-3(2H)-он (2). Выход 18.4 г (56%), желтые кристаллы, т. пл. 195–197 °С (т. пл. 245 °С¹¹). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.40 (3H, с, 4-СН₃); 4.61 (2H, с, СН₂); 6.29 (1H, с, Н-5); 6.30 (1H, с, Н-7); 10.72 (1H, уш. с, 6-ОН). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц), δ , м. д.: 17.4; 75.1; 96.0; 111.3; 112.3; 139.9; 166.1; 176.0; 197.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 165 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 66.07; Н 5.17. С₉H₈O₃. Вычислено, %: С 65.85; Н 4.91.

4-Гидрокси-6-метилбензофуран-3(2H)-он (3). Выход 1.50 г (5%), желтые кристаллы, т. пл. 137–139 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.24 (3H, с, 6-СН₃); 4.59 (2H, с, СН₂); 6.25 (1H, с, Н-5); 6.36 (1H, с, Н-7); 10.63 (1H, уш. с, 4-ОН). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц), δ , м. д.: 22.1; 74.6; 103.4; 107.3; 109.0; 150.6; 156.0; 174.3; 196.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 165 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 65.60; Н 5.07. С₉H₈O₃. Вычислено, %: С 65.85; Н 4.91.

Синтез 6-гидрокси-4-метилауронон 5a–d и 4-гидрокси-6-метилауронон 6a–d (общая методика). К раствору 1.64 г (10 ммоль) соответствующего бензофуран-3(2H)-она **2** или **3** и 10 ммоль ароматического альдегида **4a–d** в 50 мл ЕtОН добавляют 2.3 мл 50% водного раствора КОН. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2–4 ч и окончание реакции определяют методом ТСХ. Реакционную смесь выливают в 50 мл горячей Н₂O при интенсивном перемешивании и нейтрализуют концентрированной НСl до рН 4–5. Выпавший осадок фильтруют, промывают Н₂O, сушат

и кристаллизуют из смеси ДМФА–МеОН, 1:1 (соединения **5a–d**) или МеОН (соединения **6a–d**).

(Z)-2-Бензилиден-6-гидрокси-4-метилбензофуран-3(2H)-он (5a). Выход 1.99 г (79%), желтые кристаллы, т. пл. 260–262 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.48 (3H, с, 4-СН₃); 6.45 (1H, с, Н-5); 6.58 (1H, с, Н-7); 6.65 (1H, с, =СНАr); 7.30–7.58 (3H, м, Н-3',4',5'); 7.76–7.99 (2H, м, Н-2',6'); 11.06 (1H, уш. с, 6-ОН). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц), δ , м. д.: 17.5; 96.3; 109.3; 111.2; 113.6; 128.9; 129.3; 130.9; 132.2; 140.9; 147.6; 165.9; 168.2; 182.0. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 253 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 76.45; Н 4.53. С₁₆H₁₂O₃. Вычислено, %: С 76.18; Н 4.79.

(Z)-6-Гидрокси-4-метил-2-(4-метоксибензилиден)-бензофуран-3(2H)-он (5b). Выход 2.51 г (89%), желтые кристаллы, т. пл. 253–255 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.49 (3H, с, 4-СН₃); 3.80 (3H, с, 4'-ОСН₃); 6.45 (1H, с, Н-5); 6.57 (1H, с, Н-7); 6.65 (1H, с, =СНАr); 7.02 (2H, д, J = 8.8, Н-3',5'); 7.86 (2H, д, J = 8.8, Н-2',6'); 10.95 (1H, уш. с, 6-ОН). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц), δ , м. д.: 17.4; 55.3; 96.2; 109.7; 111.5; 113.4; 114.5; 124.7; 132.7; 140.6; 146.4; 160.2; 165.6; 167.8; 181.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 283 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 72.21; Н 4.72. С₁₇H₁₄O₄. Вычислено, %: С 72.33; Н 5.00.

(Z)-6-Гидрокси-2-(3,4-диметоксибензилиден)-4-метилбензофуран-3(2H)-он (5c). Выход 2.90 г (93%), желтые кристаллы, т. пл. 234–236 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.49 (3H, с, 4-СН₃); 3.81 (3H, с) и 3.82 (3H, с, 3',4'-ОСН₃); 6.45 (1H, с, Н-5); 6.59 (1H, с, Н-7); 6.66 (1H, с, =СНАr); 7.05 (1H, д, J = 8.3, Н-5'); 7.48–7.57 (2H, м, Н-2',6'); 10.95 (1H, уш. с, 6-ОН). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц), δ , м. д.: 17.4; 55.5; 96.2; 110.1; 111.5; 111.9; 113.4; 114.1; 124.8; 124.9; 140.6; 146.4; 148.7; 150.2; 165.5; 167.8; 181.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 313 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 69.04; Н 5.33. С₁₈H₁₆O₅. Вычислено, %: С 69.22; Н 5.16.

(Z)-6-Гидрокси-4-метил-2-(3,4,5-триметоксибензилиден)бензофуран-3(2H)-он (5d). Выход 3.25 г (95%), желтые кристаллы, т. пл. 260–262 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.48 (3H, с, 4-СН₃); 3.72 (3H, с, 4'-ОСН₃); 3.84 (6H, с, 3',5'-ОСН₃); 6.45 (1H, д, J = 2.0, Н-5); 6.59 (1H, д, J = 2.0, Н-7); 6.63 (1H, с, =СНАr); 7.26 (2H, с, Н-2',6'); 10.98 (1H, уш. с, 6-ОН). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц), δ , м. д.: 17.4; 55.9; 60.1; 96.3; 108.6; 109.9; 111.3; 113.5; 127.6; 138.9; 140.7; 147.0; 152.9; 165.7; 167.9; 181.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 343 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 66.39; Н 5.17. С₁₉H₁₈O₆. Вычислено, %: С 66.66; Н 5.30.

(Z)-2-Бензилиден-4-гидрокси-6-метилбензофуран-3(2H)-он (6a). Выход 1.97 г (78%), желтые кристаллы, т. пл. 147–149 °С. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.31 (3H, с, 6-СН₃); 6.44 (1H, с, Н-5); 6.64 (1H, с, Н-7); 6.69 (1H, с, =СНАr); 7.32–7.51 (3H, м, Н-3',4',5'); 7.90 (2H, д, J = 7.6, Н-2',6'); 10.75 (1H, уш. с, 4-ОН). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц), δ , м. д.: 22.2; 102.9; 107.0; 109.3; 111.4; 128.9; 129.3; 130.8; 132.3; 147.1; 150.4; 157.1; 166.3; 180.7. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 253 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 76.02; Н 4.55. С₁₆H₁₂O₃. Вычислено, %: С 76.18; Н 4.79.

(Z)-4-Гидрокси-6-метил-2-(4-метоксибензилиден)-бензофуран-3(2H)-он (6b). Выход 2.31 г (82%), желтые кристаллы, т. пл. 150–152 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.32 (3H, с, 6- CH_3); 3.80 (3H, с, 4'- OCH_3); 6.43 (1H, с, H-5); 6.66 (1H, с, H-7); 6.68 (1H, с, = CHAr); 7.03 (2H, д, $J = 8.5$, H-3',5'); 7.87 (2H, д, $J = 8.5$, H-2',6'); 10.95 (1H, уш. с, 4-ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), δ , м. д.: 22.2; 55.3; 103.1; 107.3; 109.8; 111.0; 114.5; 124.8; 132.7; 145.8; 150.0; 156.6; 160.3; 166.1; 180.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 283 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 72.21; Н 4.75. $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 72.33; Н 5.00.

(2)-4-Гидрокси-2-(3,4-диметоксибензилиден)-6-метил-бензофуран-3(2H)-он (6c). Выход 2.40 г (77%), желтые кристаллы, т. пл. 200–202 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.31 (3H, с, 6- CH_3); 3.80 (3H, с) и 3.82 (3H, с, 3',4'- OCH_3); 6.42 (1H, с, H-5); 6.66 (1H, с, H-7); 6.67 (1H, с, = CHAr); 7.03 (1H, д, $J = 8.4$, H-5'); 7.49 (1H, д, $J = 8.4$, $J = 2.0$, H-6'); 7.53 (1H, д, $J = 2.0$, H-2'); 10.92 (1H, уш. с, 4-ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ , м. д.: 22.1; 55.4; 55.5; 103.2; 107.3; 110.3; 111.0; 111.9; 113.9; 124.9; 145.8; 148.7; 150.0; 150.2; 156.5; 166.0; 180.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 313 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 69.03; Н 5.40. $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_5$. Вычислено, %: С 69.22; Н 5.16.

(Z)-4-Гидрокси-6-метил-2-(3,4,5-триметоксибензилиден)бензофуран-3(2H)-он (6d). Выход 2.88 г (84%), желтые кристаллы, т. пл. 195–197 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.31 (3H, с, 6- CH_3); 3.72 (3H, с, 4'- OCH_3); 3.83 (6H, с, 3',5'- OCH_3); 6.42 (1H, с, H-5); 6.64 (1H, с, H-7); 6.67 (1H, с, = CHAr); 7.25 (2H, с, H-2',6'); 10.96 (1H, уш. с, 4-ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), δ , м. д.: 22.1; 55.9; 60.1; 103.2; 107.1; 108.5; 109.9; 111.2; 127.7; 138.9; 146.4; 150.2; 152.9; 156.6; 166.1; 180.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 343 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 66.48; Н 5.22. $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_6$. Вычислено, %: С 66.66; Н 5.30.

Синтез 7-аминометил-6-гидрокси-4-метилауронон 7a–c, 8a–c, 9a–c и 10a–d (общая методика). К горячему раствору 2 ммоль 6-гидрокси-4-метилауронон 5a–d в 15 мл *i*-PrOH добавляют 2.2 ммоль соответствующего амина и кипятят в течение 3–5 ч. Окончание реакции определяют методом ТСХ. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют 15–20 мл гексана, фильтруют выпавший осадок и кристаллизуют из смеси *i*-PrOH–гексан, 1:2.

(Z)-2-Бензилиден-6-гидрокси-7-[(диметиламино)метил]-4-метилбензофуран-3(2H)-он (7a). Выход 483 мг (78%), желтые кристаллы, т. пл. 188–190 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.45 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.58 (3H, с, 4- CH_3); 3.89 (2H, с, 7- CH_2); 6.40 (1H, с, H-5); 6.71 (1H, с, = CHAr); 7.33–7.49 (3H, м, H-3',4',5'); 7.82 (2H, д, $J = 7.3$, H-2',6'); 10.74 (1H, уш. с, 6-ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), δ , м. д.: 18.0; 44.6; 54.9; 102.1; 110.2; 111.9; 114.3; 128.9; 129.3; 131.1; 133.0; 140.9; 148.3; 165.8; 167.1; 183.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 310 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 73.65; Н 6.45; N 4.79. $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 73.77; Н 6.19; N 4.53.

(Z)-6-Гидрокси-7-[(диметиламино)метил]-4-метил-2-(4-метоксибензилиден)бензофуран-3(2H)-он (7b).

Выход 597 мг (88%), желтые кристаллы, т. пл. 180–182 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.44 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.58 (3H, с, 4- CH_3); 3.85 (3H, с, 4'- OCH_3); 3.88 (2H, с, 7- CH_2); 6.39 (1H, с, H-5); 6.68 (1H, с, = CHAr); 6.97 (2H, д, $J = 8.8$, H-3',5'); 7.77 (2H, д, $J = 8.8$, H-2',6'); 10.79 (1H, уш. с, 6-ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ , м. д.: 18.0; 44.7; 55.0; 55.5; 102.1; 110.5; 112.2; 114.1; 114.5; 125.6; 132.8; 140.7; 147.2; 160.5; 165.5; 166.7; 183.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 70.52; Н 6.07; N 3.91. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 70.78; Н 6.24; N 4.13.

(Z)-6-Гидрокси-7-[(диметиламино)метил]-2-(3,4-диметоксибензилиден)-4-метилбензофуран-3(2H)-он (7c). Выход 665 мг (90%), желтые кристаллы, т. пл. 165–167 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.43 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.60 (3H, с, 4- CH_3); 3.87 (2H, с, 7- CH_2); 3.95 (3H, с) и 3.99 (3H, с, 3',4'- OCH_3); 6.41 (1H, с, H-5); 6.69 (1H, с, = CHAr); 6.95 (1H, д, $J = 8.4$, H-5'); 7.41 (1H, д, $J = 8.4$, $J = 2.0$, H-6'); 7.50 (1H, д, $J = 2.0$, H-2'). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), δ , м. д.: 18.0; 44.8; 55.0; 55.8; 56.0; 102.0; 110.7; 111.3; 112.1; 113.5; 114.1; 125.2; 125.9; 140.8; 147.3; 149.0; 150.3; 165.4; 166.6; 183.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 370 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 68.53; Н 6.39; N 3.52. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 68.28; Н 6.28; N 3.79.

(Z)-2-Бензилиден-6-гидрокси-4-метил-7-(пирролин-1-илметил)бензофуран-3(2H)-он (8a). Выход 389 мг (58%), желтые кристаллы, т. пл. 198–201 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.81–2.06 (4H, м, 3,4- CH_2 пирролидин); 2.58 (3H, с, 4- CH_3); 2.71–2.92 (4H, м, 2,5- CH_2 пирролидин); 4.09 (2H, с, 7- CH_2); 6.39 (1H, с, H-5); 6.71 (1H, с, = CHAr); 7.32–7.56 (3H, м, H-3',4',5'); 7.82 (2H, д, $J = 7.3$, H-2',6'); 9.74 (1H, уш. с, 6-ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), δ , м. д.: 18.0; 23.9; 51.0; 53.8; 102.5; 110.1; 111.7; 114.4; 128.9; 129.2; 131.1; 133.0; 140.9; 148.4; 165.5; 167.5; 183.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 336 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 75.11; Н 6.23; N 4.43. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 75.20; Н 6.31; N 4.18.

(Z)-6-Гидрокси-4-метил-2-(4-метоксибензилиден)-7-(пирролин-1-илметил)бензофуран-3(2H)-он (8b). Выход 490 мг (67%), желтые кристаллы, т. пл. 168–170 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.85–1.96 (4H, м, 3,4- CH_2 пирролидин); 2.58 (3H, с, 4- CH_3); 2.70–2.87 (4H, м, 2,5- CH_2 пирролидин); 3.85 (3H, с, 4'- OCH_3); 4.08 (2H, с, 7- CH_2); 6.38 (1H, с, H-5); 6.68 (1H, с, = CHAr); 6.96 (2H, д, $J = 8.6$, H-3',5'); 7.77 (2H, д, $J = 8.6$, H-2',6'); 8.14 (1H, уш. с, 6-ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), δ , м. д.: 18.0; 23.9; 51.0; 53.8; 55.5; 102.4; 110.4; 112.0; 114.2; 114.5; 125.7; 132.8; 140.6; 147.3; 160.5; 165.2; 167.1; 183.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 366 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 72.08; Н 6.55; N 3.97. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 72.31; Н 6.34; N 3.83.

(Z)-6-Гидрокси-4-метил-7-(пирролин-1-илметил)-2-(3,4,5-триметоксибензилиден)бензофуран-3(2H)-он (8c). Выход 545 мг (64%), желтые кристаллы, т. пл. 180–182 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.83–1.94 (4H, м, 3,4- CH_2 пирролидин); 2.55 (3H, с, 4- CH_3); 2.64–2.77 (4H, м, 2,5- CH_2 пирролидин); 3.88 (3H, с, 4'- OCH_3); 3.91 (6H, с, 3',5'- OCH_3); 3.99 (2H, с, 7- CH_2); 6.36 (1H, с, H-5);

6.58 (1H, с, =CHAr); 7.09 (2H, с, Н-2',6'); 11.40 (1H, уш. с, 6-ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), δ , м. д.: 17.9; 23.7; 51.0; 54.1; 56.0; 61.0; 102.5; 108.3; 110.3; 111.8; 114.2; 128.3; 139.3; 140.7; 147.9; 153.2; 165.1; 166.9; 183.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 67.61; Н 6.38; N 3.47. $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С 67.75; Н 6.40; N 3.29.

(Z)-2-Бензилиден-6-гидрокси-4-метил-7-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]бензофуран-3(2H)-он (9a). Выход 488 мг (67%), желтые кристаллы, т. пл. 195–197 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.31 (3H, с, NCH_3); 2.37–3.03 (11H, м, 4- CH_3 , Н пиперазин); 3.92 (2H, с, 7- CH_2); 6.38 (1H, с, Н-5); 6.69 (1H, с, =CHAr); 7.31–7.53 (3H, м, Н-3',4',5'); 7.74–7.87 (2H, м, Н-2',6'); 11.21 (1H, уш. с, 6-ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), δ , м. д.: 18.0; 45.9; 52.7; 53.4; 54.9; 101.6; 110.4; 112.1; 114.2; 128.9; 129.3; 131.1; 132.8; 140.9; 148.2; 165.9; 166.4; 183.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 72.77; Н 6.78; N 7.83. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 72.51; Н 6.64; N 7.69.

(Z)-6-Гидрокси-2-(3,4-диметоксибензилиден)-4-метил-7-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]бензофуран-3(2H)-он (9b). Выход 662 мг (78%), желтые кристаллы, т. пл. 201–203 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.28 (3H, с, NCH_3); 2.31–3.02 (11H, м, 4- CH_3 , Н пиперазин); 3.85 (2H, с, 7- CH_2); 3.88 (3H, с) и 3.90 (3H, с, 3',4'- OCH_3); 6.32 (1H, с, Н-5); 6.60 (1H, с, =CHAr); 6.86 (1H, д, $J = 8.4$, Н-5'); 7.27 (1H, д, $J = 8.4$, $J = 1.9$, Н-6'); 7.46 (1H, д, $J = 1.9$, Н-2'); 10.62 (1H, уш. с, 6-ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), δ , м. д.: 17.9; 45.9; 52.9; 53.5; 54.8; 55.7; 56.0; 101.4; 110.8; 111.2; 112.3; 113.2; 114.0; 125.3; 125.7; 140.8; 147.1; 148.9; 150.3; 165.5; 165.9; 183.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 67.98; Н 6.87; N 6.86. $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 67.91; Н 6.65; N 6.60.

(Z)-6-Гидрокси-4-метил-7-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-2-(3,4,5-триметоксибензилиден)бензофуран-3(2H)-он (9c). Выход 764 мг (84%), желтые кристаллы, т. пл. 164–166 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.27 (3H, с, NCH_3); 2.32–3.01 (11H, м, 4- CH_3 , Н пиперазин); 3.83 (2H, с, 7- CH_2); 3.85 (3H, с, 4'- OCH_3); 3.86 (6H, с, 3',5'- OCH_3); 6.33 (1H, с, Н-5); 6.55 (1H, с, =CHAr); 6.84 (1H, уш. с, 6-ОН); 7.05 (2H, с, Н-2',6'). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), δ , м. д.: 17.9; 45.8; 53.0; 53.4; 54.7; 56.0; 61.0; 101.4; 108.3; 110.6; 112.1; 114.1; 128.2; 139.4; 141.0; 147.7; 153.2; 165.5; 166.0; 183.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 65.92; Н 6.41; N 6.32. $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 66.06; Н 6.65; N 6.16.

(Z)-2-Бензилиден-6-гидрокси-4-метил-7-(морфолин-4-илметил)бензофуран-3(2H)-он (10a). Выход 394 мг (56%), желтые кристаллы, т. пл. 184–186 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.59 (3H, с, 4- CH_3); 2.71 (4H, с, 3,5- CH_2 морфолин); 3.80 (4H, с, 2,6- CH_2 морфолин); 3.94 (2H, с, 7- CH_2); 6.41 (1H, с, Н-5); 6.72 (1H, с, =CHAr); 7.33–7.51 (3H, м, Н-3',4',5'); 7.82 (2H, д, $J = 7.4$, Н-2',6'); 9.62 (1H, уш. с, 6-ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ , м. д.: 18.0; 53.2; 53.9; 66.8; 101.3; 110.6; 112.3; 114.2; 129.0; 129.4; 131.1; 132.8; 141.2; 148.1; 166.0;

166.1; 183.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 352 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 71.85; Н 6.28; N 4.18. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 71.78; Н 6.02; N 3.99.

(Z)-6-Гидрокси-4-метил-2-(4-метоксибензилиден)-7-(морфолин-4-илметил)бензофуран-3(2H)-он (10b). Выход 481 мг (63%), желтые кристаллы, т. пл. 177–179 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.58 (3H, с, 4- CH_3); 2.66–2.79 (4H, м, 3,5- CH_2 морфолин); 3.69–3.83 (4H, м, 2,6- CH_2 морфолин); 3.86 (3H, с, 4'- OCH_3); 3.93 (2H, с, 7- CH_2); 6.39 (1H, с, Н-5); 6.69 (1H, с, =CHAr); 6.97 (2H, д, $J = 8.6$, Н-3',5'); 7.77 (2H, д, $J = 8.6$, Н-2',6'); 9.73 (1H, уш. с, 6-ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ , м. д.: 17.9; 53.1; 53.9; 55.5; 66.8; 101.2; 110.8; 112.5; 114.1; 114.5; 125.5; 132.9; 140.9; 147.0; 160.6; 165.7; 183.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 382 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 69.50; Н 6.33; N 3.89. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 69.28; Н 6.08; N 3.67.

(Z)-6-Гидрокси-2-(3,4-диметоксибензилиден)-4-метил-7-(морфолин-4-илметил)бензофуран-3(2H)-он (10c). Выход 560 мг (68%), желтые кристаллы, т. пл. 183–185 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.54 (3H, с, 4- CH_3); 2.56–2.75 (4H, м, 3,5- CH_2 морфолин); 3.64–3.83 (4H, м, 2,6- CH_2 морфолин); 3.87 (2H, с, 7- CH_2); 3.90 (3H, с) и 3.94 (3H, с, 3',4'- OCH_3); 6.36 (1H, с, Н-5); 6.64 (1H, с, =CHAr); 6.90 (1H, д, $J = 8.4$, Н-5'); 7.34 (1H, д, $J = 8.4$, $J = 2.0$, Н-6'); 7.44 (1H, д, $J = 2.0$, Н-2'); 9.21 (1H, уш. с, 6-ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ , м. д.: 17.9; 53.3; 53.9; 55.8; 56.0; 66.7; 101.1; 111.0; 111.3; 112.5; 113.4; 114.0; 125.2; 125.7; 141.0; 147.1; 149.0; 150.3; 165.5; 165.6; 183.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 66.89; Н 6.38; N 3.56. $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С 67.14; Н 6.12; N 3.40.

(Z)-6-Гидрокси-4-метил-7-(морфолин-4-илметил)-2-(3,4,5-триметоксибензилиден)бензофуран-3(2H)-он (10d). Выход 662 мг (75%), желтые кристаллы, т. пл. 182–184 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.54 (3H, с, 4- CH_3); 2.56–2.70 (4H, м, 3,5- CH_2 морфолин); 3.68–3.79 (4H, м, 2,6- CH_2 морфолин); 3.85 (2H, с, 7- CH_2); 3.87 (3H, с, 4'- OCH_3); 3.90 (6H, с, 3',5'- OCH_3); 6.37 (1H, с, Н-5); 6.59 (1H, с, =CHAr); 7.07 (2H, с, Н-2',6'). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), δ , м. д.: 17.9; 53.4; 53.9; 56.1; 61.1; 66.6; 101.1; 108.4; 110.7; 112.3; 114.1; 128.2; 139.5; 141.2; 147.7; 153.3; 165.7; 183.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 65.51; Н 6.42; N 3.32. $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{NO}_7$. Вычислено, %: С 65.29; Н 6.16; N 3.17.

Синтез 5,7-бисаминометил-6-гидрокси-4-метил-ауронон 11a,b, 12, 13 и 14a,b (общая методика). К горячему раствору 2 ммоль 6-гидрокси-4-метил-ауронона **5a–d** в 15 мл *i*-PrOH (при синтезе соединений **11a,b, 12, 13**) или 1,4-диоксана (при синтезе соединений **14a,b**) добавляют 8–12 ммоль соответствующего аминаля (схема 2) и кипятят реакционную смесь в течение 10–12 ч. Окончание реакции определяют методом ТСХ. Реакционную смесь охлаждают, разбавляют 15–20 мл гексана, фильтруют выпавший осадок и кристаллизуют из смеси *i*-PrOH–гексан, 1:3.

(Z)-6-Гидрокси-5,7-бис[(диметиламино)метил]-4-метил-2-(4-метоксибензилиден)бензофуран-3(2H)-он (11a). Выход 626 мг (79%), желтые кристаллы, т. пл.

158–160 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.29 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.39 (6H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.51 (3H, с, 4- CH_3); 3.66 (2H, с) и 3.75 (2H, с, 5,7- CH_2); 3.80 (3H, с, 4'- OCH_3); 6.50 (1H, с, $=\text{CHAr}$); 7.02 (2H, д, $J = 8.3$, H-3',5'); 7.86 (2H, д, $J = 8.3$, H-2',6'). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), δ , м. д.: 13.3; 42.8; 44.5; 51.0; 55.2; 55.3; 103.7; 106.5; 107.2; 114.4; 117.3; 125.5; 132.2; 137.7; 147.4; 159.7; 166.1; 172.6; 180.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 69.92; Н 7.03; N 6.91. $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 69.68; Н 7.12; N 7.07.

(Z)-6-Гидрокси-5,7-бис(диметиламино)метил-2-(3,4-диметоксибензилиден)-4-метилбензофуран-3(2H)-он (11b). Выход 478 мг (56%), желтые кристаллы, т. пл. 176–178 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.28 (12H, с, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$); 2.55 (3H, с, 4- CH_3); 3.59 (2H, с) и 3.60 (2H, с, 5,7- CH_2); 3.86 (3H, с) и 3.94 (3H, с, 3',4'- OCH_3); 6.58 (1H, с, $=\text{CHAr}$); 6.85 (1H, д, $J = 8.4$, H-5'); 7.27 (1H, д, $J = 8.7$, $J = 2.1$, H-6'); 7.55 (1H, д, $J = 2.1$, H-2'); 12.43 (1H, уш. с, 6-ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ , м. д.: 13.6; 44.1; 45.3; 51.8; 55.8; 55.9; 56.3; 105.5; 110.3; 111.0; 113.0; 116.9; 125.2; 125.9; 138.0; 147.0; 148.9; 150.0; 165.8; 166.8; 183.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (20), 382 $[\text{M}+\text{H}-\text{Me}_2\text{NH}]^+$ (100), 425 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (100). Найдено, %: С 67.82; Н 7.02; N 6.34. $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 67.59; Н 7.09; N 6.57.

(Z)-6-Гидрокси-4-метил-2-(4-метоксибензилиден)-5,7-бис(пирролидин-1-илметил)бензофуран-3(2H)-он (12). Выход 431 мг (48%), желтые кристаллы, т. пл. 149–151 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.74–1.91 (8H, м, Н пирролидин); 2.64–2.76 (8H, м, Н пирролидин); 2.62 (3H, с, 4- CH_3); 3.84 (2H, с) и 3.92 (2H, с, 5,7- CH_2); 3.85 (3H, с, 4'- OCH_3); 6.66 (1H, с, $=\text{CHAr}$); 6.95 (2H, д, $J = 8.4$, H-3',5'); 7.83 (2H, д, $J = 8.4$, H-2',6'); 10.24 (1H, уш. с, 6-ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ , м. д.: 13.8; 23.7; 23.8; 47.6; 52.7; 53.5; 54.0; 55.4; 105.7; 110.0; 111.0; 114.4; 117.5; 125.9; 132.8; 137.6; 147.3; 160.4; 165.9; 167.1; 184.0. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 449 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (70), 378 $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_4\text{H}_9\text{N}]^+$ (100), 447 $[\text{M}-\text{H}]^-$ (100). Найдено, %: С 72.12; Н 7.03; N 6.48. $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 72.30; Н 7.19; N 6.25.

(Z)-6-Гидрокси-2-(3,4-диметоксибензилиден)-4-метил-5,7-бис[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]бензофуран-3(2H)-он (13). Выход 741 мг (69%), желтые кристаллы, т. пл. 187–189 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.12–2.88 (25H, м, 4- CH_3 , NCH_3 , Н пиперазин); 3.61 (2H, с) и 3.74 (2H, с, 5,7- CH_2); 3.85 (3H, с) и 3.88 (3H, с, 3',4'- OCH_3); 6.59 (1H, с, $=\text{CHAr}$); 6.85 (1H, д, $J = 8.4$, H-5'); 7.34 (1H, д, $J = 8.4$, $J = 2.0$, H-6'); 7.42 (1H, д, $J = 2.0$, H-2'). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), δ , м. д.: 13.9; 46.0; 50.7; 52.5; 52.9; 54.7; 54.8; 55.0; 56.1; 104.5; 110.8; 111.4; 111.6; 113.4; 116.8; 125.3; 125.9; 139.0; 147.1; 149.1; 150.3; 165.9; 166.0; 183.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 537 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 67.39; Н 7.76; N 10.19. $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: С 67.14; Н 7.51; N 10.44.

(Z)-6-Гидрокси-4-метил-2-(4-метоксибензилиден)-5,7-бис(морфолин-4-илметил)бензофуран-3(2H)-он (14a). Выход 692 мг (72%), желтые кристаллы, т. пл. 186–188 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.51–2.69 (11H, м, 4- CH_3 , Н морфолин); 3.72–3.78 (8H, м, Н морфолин);

3.70 (2H, с) и 3.83 (2H, с, 5,7- CH_2); 3.87 (3H, с, 4'- OCH_3); 6.71 (1H, с, $=\text{CHAr}$); 6.98 (2H, д, $J = 8.7$, H-3',5'); 7.83 (2H, д, $J = 8.7$, H-2',6'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц), δ , м. д.: 14.0; 51.4; 53.0; 53.5; 55.1; 55.5; 66.8; 67.0; 104.3; 110.8; 112.0; 114.6; 116.5; 125.6; 132.9; 139.4; 147.0; 160.7; 165.4; 166.1; 184.0. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 67.22; Н 6.45; N 5.61. $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 67.48; Н 6.71; N 5.83.

(Z)-6-Гидрокси-2-(3,4-диметоксибензилиден)-4-метил-5,7-бис(морфолин-4-илметил)бензофуран-3(2H)-он (14b). Выход 643 мг (63%), желтые кристаллы, т. пл. 183–185 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.51–2.62 (8H, м, Н морфолин); 3.71–3.76 (8H, м, Н морфолин); 2.65 (3H, с, 4- CH_3); 3.70 (2H, с) и 3.80 (2H, с, 5,7- CH_2); 3.94 (3H, с) и 3.99 (3H, с, 3',4'- OCH_3); 6.69 (1H, с, $=\text{CHAr}$); 6.93 (1H, д, $J = 8.4$, H-5'); 7.41 (1H, д, $J = 8.4$, $J = 1.9$, H-6'); 7.54 (1H, д, $J = 1.9$, H-2'). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), δ , м. д.: 13.9; 51.4; 52.9; 53.6; 55.2; 56.1; 66.8; 66.9; 104.3; 111.1; 111.3; 111.9; 113.4; 116.4; 125.4; 125.8; 139.4; 147.0; 149.1; 150.4; 165.4; 166.0; 183.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 511 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 65.96; Н 6.98; N 5.61. $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7$. Вычислено, %: С 65.87; Н 6.71; N 5.49.

Синтез 5-аминометил-4-гидрокси-6-метилауранов 15a,b (общая методика). К раствору 282 мг (1 ммоль) аурана **6b** в 5 мл 1,4-диоксана добавляют 0.2 мл (1.1 ммоль) аминаля 1-метилпиперазина или 0.2 мл (1.1 ммоль) аминаля морфолина и кипятят в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждают, растворитель упаривают при пониженном давлении, а остаток кристаллизуют из смеси *i*-PrOH–гексан, 1:5.

(Z)-4-Гидрокси-6-метил-5-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-2-(4-метоксибензилиден)бензофуран-3(2H)-он (15a). Выход 221 мг (58%), желтые кристаллы, т. пл. 195–197 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.16–2.98 (14H, м, 6- CH_3 , NCH_3 , Н пиперазин); 3.70 (2H, с, 5- CH_2); 3.81 (3H, с, 4'- OCH_3); 6.48 (1H, с, H-7); 6.72 (1H, с, $=\text{CHAr}$); 6.91 (2H, д, $J = 8.7$, H-3',5'); 7.79 (2H, д, $J = 8.7$, H-2',6'). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), δ , м. д.: 21.4; 45.9; 52.5; 54.5; 55.4; 57.0; 104.0; 108.9; 110.9; 113.0; 114.4; 125.5; 132.9; 146.5; 146.8; 158.4; 160.5; 165.4; 182.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 70.26; Н 6.40; N 7.36. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 70.03; Н 6.64; N 7.10.

(Z)-4-Гидрокси-6-метил-2-(4-метоксибензилиден)-5-(морфолинометил)бензофуран-3(2H)-он (15b). Выход 213 мг (56%), желтые кристаллы, т. пл. 186–188 °С. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.28 (3H, с, 6- CH_3); 2.42–2.87 (4H, м, 3'',5''- CH_2); 3.71 (2H, с, 5- CH_2); 3.72–3.79 (4H, м, 2'',6''- CH_2); 3.82 (3H, с, 4'- OCH_3); 6.52 (1H, с, H-7); 6.75 (1H, с, $=\text{CHAr}$); 6.92 (2H, д, $J = 8.8$, H-3',5'); 7.80 (2H, д, $J = 8.8$, H-2',6'). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц), δ , м. д.: 21.4 (6- CH_3); 52.8 (2C, C-3'',5''); 55.3 (4'- OCH_3); 57.3 (5- CH_2); 66.5 (2C, C-2'',6''); 104.3 (C-7); 108.7 (C-3a); 111.1 ($=\text{CH}-\text{Ar}$); 112.6 (C-5); 114.3 (2C, C-3',5'); 125.4 (C-1'); 132.9 (2C, C-2',6'); 146.4 (C-2); 146.9 (C-6); 157.9 (C-4); 160.5 (C-4'); 165.4 (C-7a); 182.4 (C-3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 382 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 69.39; Н 6.35; N 3.87. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 69.28; Н 6.08; N 3.67.

Список литературы

1. Haudecoeur, R.; Boumendjel, A. *Curr. Med. Chem.* **2012**, 19, 2861.
2. (a) Popova, A. V.; Bondarenko, S. P.; Frasinuk, M. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 592. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, 52, 592.] (b) Carrasco, M. P.; Newton, A. S.; Gonçalves, L.; Góis, A.; Machado, M.; Gut, J.; Nogueira, F.; Hänscheid, T.; Guedes, R. C.; dos Santos, D. J. V. A.; Rosenthal, P. J.; Moreira, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 80, 523. (c) Popova, A. V.; Frasinuk, M. S.; Bondarenko, S. P.; Zhang, W.; Xie, Y.; Martin, Z. M.; Cai, X.; Fiandalo, M. V.; Mohler, J. L.; Liu, C.; Watt, D. S.; Sviripa, V. M. *Chem. Pap.* **2018**, 72, 2443.
3. Popova, A. V.; Bondarenko, S. P.; Podobii, E. V.; Frasinuk, M. S.; Vinogradova, V. I. *Chem. Nat. Compd.* **2017**, 53, 708. [Химия природ. соединений **2017**, 603.]
4. Li, Y.; Qiang, X.; Luo, L.; Yang, X.; Xiao, G.; Liu, Q.; Ai, J.; Tan, Z.; Deng, Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2017**, 126, 762.
5. Zhen, J.; Dai, Y.; Villani, T.; Giurleo, D.; Simon, J. E.; Wu, Q. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 5355.
6. (a) Gao, L.; Zu, M.; Wu, S.; Liu, A.-L.; Du, G.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 5964. (b) Zhang, S.; Ma, J.; Bao, Y.; Yang, P.; Zou, L.; Li, K.; Sun, X. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 7127. (c) Helgren, T. R.; Sciotti, R. J.; Lee, P.; Duffy, S.; Avery, V. M.; Igbino, O.; Akoto, M.; Hagen, T. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 327. (d) Hoang, T. K.-D.; Huynh, T. K.-C.; Do, T. H.-T.; Nguyen, T.-D. *Chem. Pap.* **2018**, 72, 1399.
7. (a) Nguyen, T. B.; Wang, Q.; Guéritte, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 7076. (b) Nguyen, T. B.; Lozach, O.; Surpateanu, G.; Wang, Q.; Retailleau, P.; Iorga, B. I.; Meijer, L.; Guéritte, F. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 2811.
8. (a) Bondarenko, S. P.; Levenets, A. V.; Frasinuk, M. S.; Khilya, V. P. *Chem. Nat. Compd.* **2003**, 39, 271. [Химия природ. соединений **2003**, 211.] (b) Bondarenko, S. P.; Frasinuk, M. S. *Chem. Nat. Compd.* **2013**, 49, 841. [Химия природ. соединений **2013**, 724.] (c) Bondarenko, S. P.; Frasinuk, M. S.; Khilya, V. P. *Chem. Nat. Compd.* **2012**, 48, 26. [Химия природ. соединений **2012**, 29.]
9. (a) Mrug, G. P.; Bondarenko, S. P.; Khilya, V. P.; Frasinuk, M. S. *Chem. Nat. Compd.* **2013**, 49, 235. [Химия природ. соединений **2013**, 203.] (b) Frasinuk, M. S.; Mrug, G. P.; Fedoryak, O. D.; Bondarenko, S. P. *Chem. Nat. Compd.* **2012**, 48, 570. [Химия природ. соединений **2012**, 514.]
10. Frasinuk, M. S.; Mrug, G. P.; Bondarenko, S. P.; Sviripa, V. M.; Zhang, W.; Cai, X.; Fiandalo, M. V.; Mohler, J. L.; Liu, C.; Watt, D. S. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 11292.
11. Mák, M.; Nógrádi, M.; Szöllösy, Á. *Tetrahedron* **2006**, 62, 8425.