

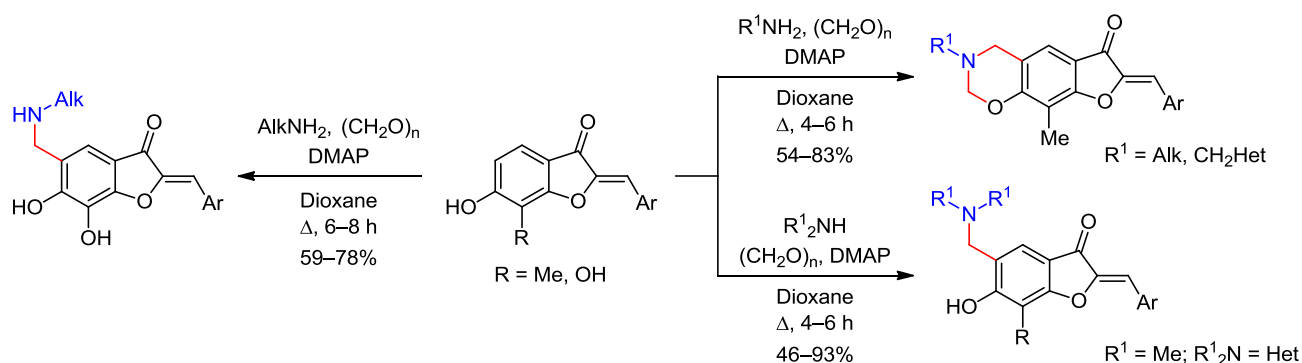
Особенности аминометилирования 7-замещенных 6-гидроксиауронов

Светлана П. Бондаренко¹, Михаил С. Фрасинюк^{2*}

¹ Национальный университет пищевых технологий,
ул. Владимирская, 68, Киев 01601, Украина; e-mail: svitlana.bondarenko@ukr.net

² Институт биоорганической химии и нефтехимии НАН Украины,
ул. Мурманская, 1, Киев 02094, Украина; e-mail: mykhaylo.frasinyuk@ukr.net

Поступило 28.04.2018
Принято после доработки 29.08.2018



Исследовано аминометилирование 7-замещенных 6-гидроксиауронов при участии первичных и вторичных аминов. Показано, что в случае 6-гидрокси-7-метилауронов образуются их 5-диалкиламинотильные производные или замещенные 7-бензилиден-3,4-дигидро-2*H*-фууро[3,2-*g*][1,3]бензоксазин-6(7*H*)-оны. Аминометилирование 6,7-дигидроксиауронов протекает с образованием исключительно 5-аминометильных производных.

Ключевые слова: аурун, основание Манниха, фууро[3,2-*g*][1,3]бензоксазин-6(7*H*)-он, аминометилирование.

Исследования реакции Манниха актуальны не только для органической, но и для медицинской химии и фармакологии. Аминометилирование производных флавоноидов во многих случаях улучшает их активность, растворимость и биодоступность, что играет важную роль в современных биологических исследованиях.¹ К тому же основания Манниха могут быть использованы и как промежуточные соединения для синтеза различных замещенных флавоноидов.²

Интерес к аминометилированию аурунов вызван не только их структурными особенностями и биологическим действием, но и отличием их биологических свойств от таковых изомерных флавонов, обусловленным биоизостерностью бензофуранонового цикла с аденином.³

Как сообщалось ранее, аминотильные производные 2-(гет)арилбензилиденбензофуран(2*H*)-3-онов могут быть получены двумя способами: аминометилированием их 6-гидроксипроизводных⁴ и конденсацией аминотильных производных бензофуран-3-она с

альдегидами.⁵ На сегодняшний день данными методами синтезированы только 7-аминометильные производные аурунов, что может быть обусловлено значительной реакционной способностью положений 5 и 7 6-гидрокси-2-арилиденбензофуран-3-онов по отношению к электрофильным реагентам.

В настоящей работе нами изучено аминометилирование производных 2-бензилиден-6-гидрокси-1-бензофуран-3(2*H*)-она, содержащих в положении 7 метильную или гидроксильную группы, часто встречающиеся в природных аурунах.⁶

Как оказалось, взаимодействие соединений **1a,b** с бисдиметиламинометаном протекает по положению 5 бензофуранонового цикла с высокими выходами диметиламинотильных производных **2a,b**. Так как 6,7-дигидроксиауроны **1c,d** формально могут быть рассмотрены как замещенные пирокатехины, их аминометилирование может происходить как по положению 4, так и по положению 5 бензофуранонового цикла, поскольку из-за несогласованного влияния замести-

телей электрофильная атака может протекать как по *орто*-положению к гидроксильной группе в положении 6, так и по *пара*-положению к гидроксильной группе в положении 7. Как показано ранее, аминотетилирование 7,8-дигидрокси-4-метилкумарина с подобным расположением гидроксильных групп протекает с образованием биспроизводных по положениям 5 и 6.⁷

В случае взаимодействия соединений **1c,d** с бисдиметиламинометаном наблюдалось образование моноаминометильных производных **2c,d**. Направление аминотетилирования и строение продуктов реакции определены на основании анализа двумерных спектров ЯМР.

Так, на основании ¹H–¹³C HMBC спектра соединения **2c** установлено соответствие сигналов диметиламиногруппы, метиленовой группы, а также атомов C-3',5' и C-2',6'. Сигналы метинового протона 2a-CH (6.56 м. д. в спектре ЯМР ¹H и 107.6 м. д. в спектре ЯМР ¹³C) выбраны на основании наличия в спектре ¹H–¹³C HMBC кросс-пика с атомами C-3' и C-5'. Наличие в спектре ¹H–¹³C HMBC пяти корреляций атома H-4 с атомами C-3, C-3a, C-6, C-7 и C-7a не может быть доказательством протекания аминотетилирования по положению 5, поскольку для альтернативной структуры 4-аминометильного производного также может наблюдаться кросс-пик H(5)–C(3) через 4 связи аналогично кросс-пику H(4)–C(7) в спектре 5-аминометильного производного **2c**.

Доказательством предполагаемой структуры 5-аминометильного производного **2c** является наличие кросс-пиков протонов группы CH₂ с атомами углерода при 116.6 и 117.2 м. д., а также с атомом C-6 (165.1 м. д.), что возможно только для этого изомера. Подтверждением этой структуры также является наличие сигналов ЯЭО протонов H-4 и 6-OH в условиях дополнительного насыщения на частоте группы CH₂ (рис. 1).

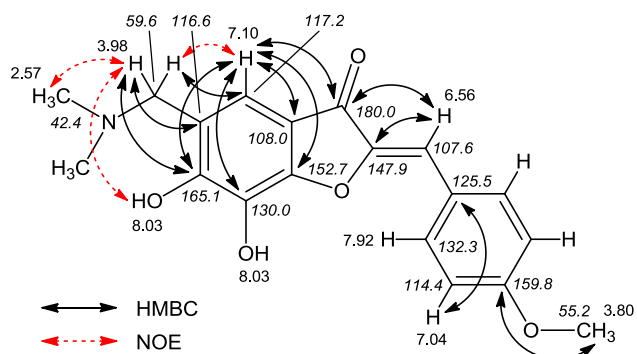


Рисунок 1. Основные корреляции в спектрах ¹H–¹³C HMBC и NOESY соединения **2c** (δ, м. д.).

Использование аминов пиперидина, морфолина и 1-метилпиперазина также позволило получить соответствующие аминотетильные производные **3a–c**, **4**, **5** (схема 1).

На примере этилового эфира изоникотиновой кислоты нами показана возможность применения классического подхода к аминотетилированию аурунов **1c,d**. Продукты реакции **3d,e** получены при нагревании аурунов с вторичным амином и параформом в диоксане.

Использование первичного амина и параформа для аминотетилирования 6-гидроксиаурунов **1a–d** привело к некоторым особенностям протекания реакций и структур образующихся аминотетильных производных в зависимости от заместителя в положении 7 ауруна. Как оказалось, взаимодействие 6-гидрокси-7-метилаурунов **1a,b** с алифатическими аминами и параформом протекает с образованием *N*-алкильных производных 7-бензилиден-3,4-дигидро-2*H*-фуоро[3,2-*g*][1,3]-бензоксазин-6(7*H*)-она **6a–f** (схема 2).

На протекание реакций и строение продуктов не влияло наличие электронодонорных или электроно-

Схема 1

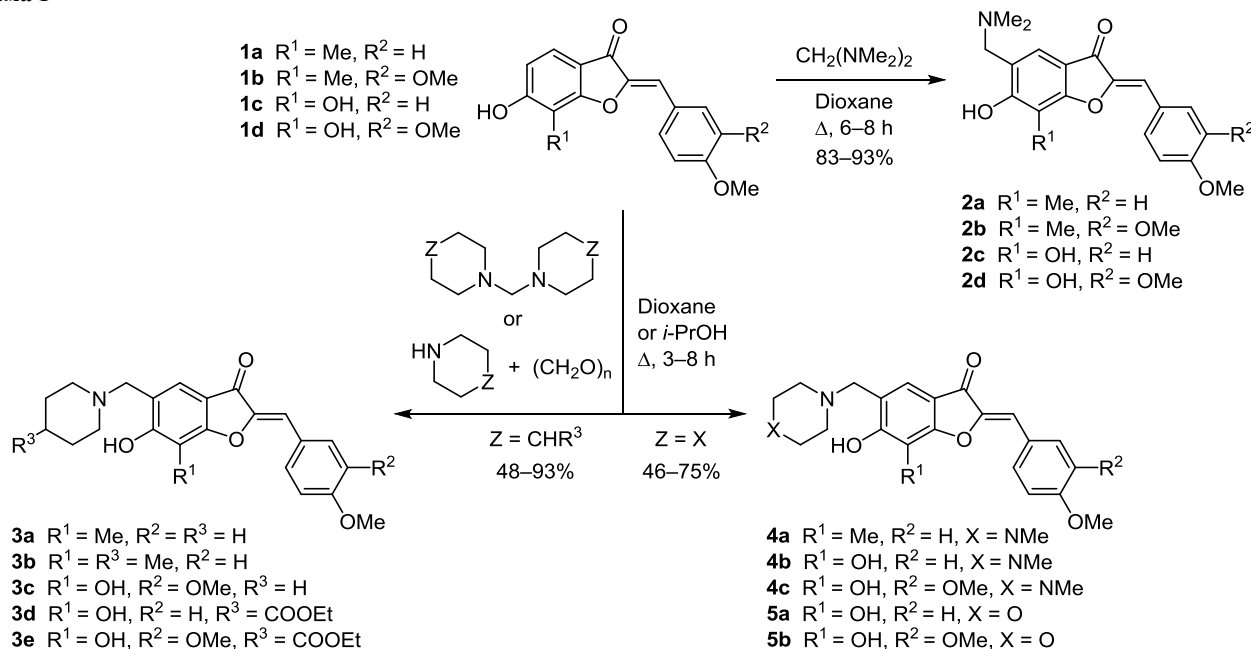
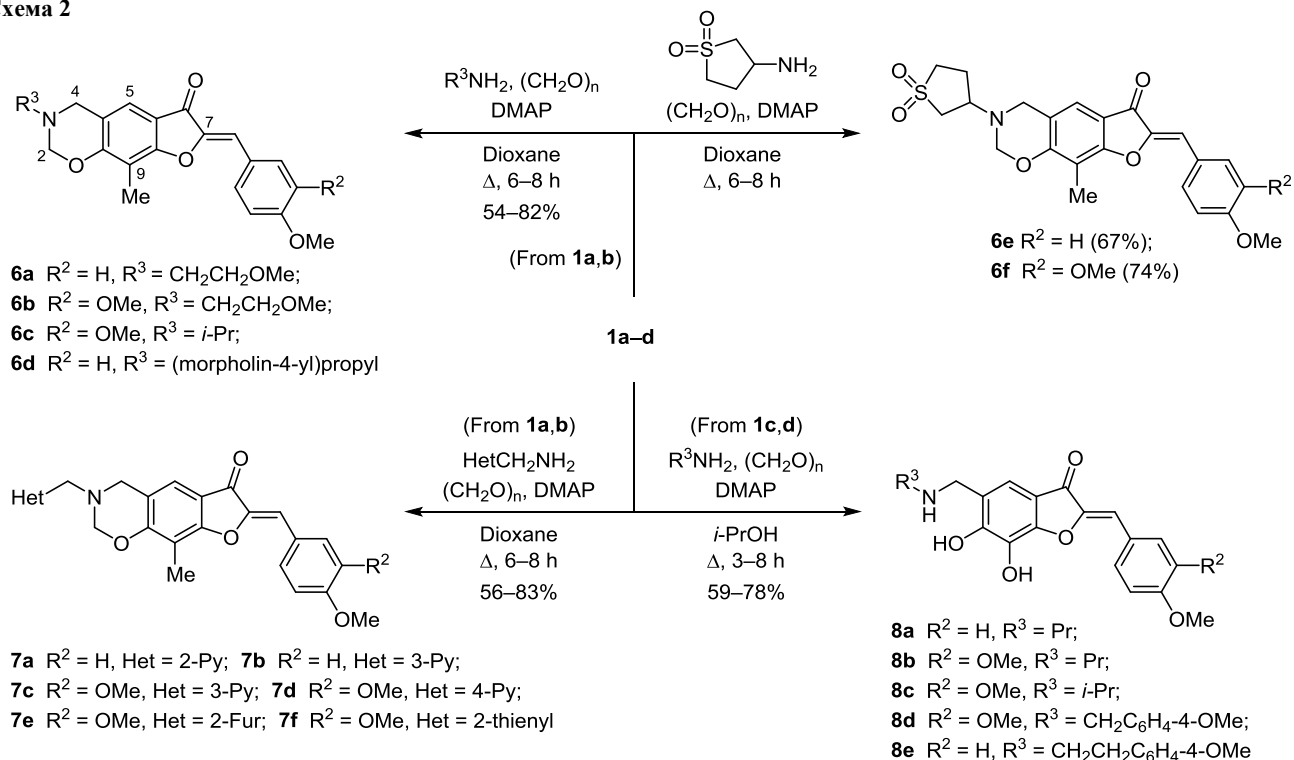


Схема 2



акцепторной (в случае 3-аминосульфолана) групп. Использование гетарилметиламинов также может быть с успехом применено для синтеза различных 3-гетарилметил-2-бензилиден-3,4-дигидро-2*H*-фуоро[3,2-*g*][1,3]бензоксазин-6(7*H*)-онов **7a–f**.

В то же время аминотетилирование 6,7-дигидроксиауронон **1c,d** с участием первичных аминов (алифатических аминов, 4-метоксибензиламина, 4-метоксифенетиламина) и параформа протекает с образованием 5-аминотетильных производных **8a–e**. В данном случае на структуру продуктов реакции не влиял избыток параформа, а также наличие электронодонорных групп в амине.

В спектрах ЯМР ¹H продуктов аминотетилирования 6-гидрокси-7-метилауронон **1a,b**, структура которых не вызывает сомнений, сигнал протона Н-4 соединений **2a,b**, **3a,b** и **4a** находится в области 7.21–7.27 м. д. Сигнал протона Н-5 7-бензилиден-3,4-дигидро-2*H*-фуоро[3,2-*g*][1,3]бензоксазин-6(7*H*)-онов **6a–e** и **7a–f** находится в области 7.18–7.34 м. д. В спектрах ЯМР ¹H 6,7-дигидроксипроизводных **2c,d**, **3c–e**, **4b,c**, **5a,b** и **8a–d** синглет протона Н-4 наблюдается в области 7.04–7.10 м. д., в то время как отсутствует более сильно-полюный сигнал, характерный для протона Н-5 6,7-дигидроксиауронон **1c,d**. Близость химических сдвигов этого протона соответствующих 6,7-дигидрокси- и 6-гидрокси-7-метилпроизводных также может служить доказательством протекания аминотетилирования 6,7-дигидроксиауронон **1c,d** по положению 5.

Таким образом, нами изучено аминотетилирование 7-замещенных 6-гидроксиауронон в различных условиях реакции Манниха. Показано, что взаимодействие 6-гидрокси-7-метилауронон с первичными или вторич-

ными аминами протекает в присутствии параформа как источника формальдегида и сопровождается образованием их 5-аминотетильных производных или 2-бензилиден-3,4-дигидро-2*H*-фуоро[2,3-*g*][1,3]бензоксазин-3(2*H*)-онов в зависимости от структуры амина. В то же время аминотетилирование 6,7-дигидроксиауронон протекает с образованием их 5-аминотетильных производных независимо от структуры амина.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H, ¹³C записаны на приборе Varian M400 (400 и 100 МГц соответственно) и Bruker 500 (500 и 125 МГц соответственно), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры зарегистрированы на приборе Agilent 1100 (химическая ионизация при атмосферном давлении). Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе varioMICROcube. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Merck 60 F₂₅₄, элюенты СНСl₃–MeOH (9:1, 19:1) или EtOAc.

Соединения **1a–c** получены по описаным методикам.⁸ Их спектральные характеристики соответствуют литературным.⁸

(2*Z*)-6,7-Дигидрокси-2-(3,4-диметоксибензилиден)-1-бензофуран-3(2*H*)-он (**1d**) синтезирован аналогично методике получения соединения **1c**.^{8b} Выход 5.96 г (76%), желтые кристаллы, т. пл. 234–235 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 3.83 (3H, с, OCH₃); 3.84 (3H, с, OCH₃); 6.74 (1H, д, *J* = 8.6, Н-5); 6.77 (1H, с, =CH–Ar); 7.10 (1H, д, *J* = 8.6, Н-5'); 7.14 (1H, д, *J* = 8.4, Н-4); 7.62 (1H, д, *J* = 2.0, Н-2'); 7.69 (1H, д, *J* = 8.4, *J* = 2.0, Н-6'); 9.53 (1H, с, 7-OH); 10.69 (1H, с, 6-OH). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.:

55.6 (2C); 111.1; 112.0; 112.8; 114.5 (2C); 115.5; 124.9; 125.3; 130.1; 146.5; 148.7; 150.4; 154.6; 155.2; 182.1. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 315 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 65.22; Н 4.61. $C_{17}H_{14}O_6$. Вычислено, %: С 64.97; Н 4.49.

Аминометилирование соединений 1a–d (общая методика). Метод I. К горячему раствору 2 ммоль 6-гидроксиауруна **1a–d** в 15 мл диоксана добавляют 2.4 ммоль соответствующего аминаля. Реакционную смесь кипятят в течение 6–8 ч, затем охлаждают, разбавляют 15–20 мл гексана, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси *i*-PrOH–гексан, 1:1.

Метод II. К горячему раствору 2 ммоль 6-гидроксиауруна **1a–d** в 15 мл *i*-PrOH (в случае соединений **1a,b** – диоксана) добавляют 2.5 ммоль амина, 90 мг (3 ммоль) параформа и 2–3 мг DMAP. Реакционную смесь кипятят в течение 3–8 ч, затем охлаждают, разбавляют 15–20 мл гексана, выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из MeCN или смеси *i*-PrOH–гексан, 1:1.

Метод III. К горячему раствору 2 ммоль 6-гидроксиауруна **1a–d** в 15 мл диоксана добавляют 2.5 ммоль первичного амина, 150 мг (5 ммоль) параформа и 2–3 мг DMAP. Реакционную смесь кипятят в течение 6–8 ч, затем охлаждают, упаривают, обрабатывают холодным *i*-PrOH. Выпавший осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси *i*-PrOH–гексан, 1:1, или диоксан–гексан, 1:4.

(2Z)-6-Гидрокси-5-[(диметиламино)метил]-2-(4-метоксибензилиден)-7-метил-1-бензофуран-3(2H)-он (2a). Выход 604 мг (89%, метод I), желтые кристаллы, т. пл. 178–180 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 2.28 (3H, с, 7- CH_3); 2.35 (6H, с, $N(CH_3)_2$); 3.67 (2H, с, CH_2); 3.84 (3H, с, OCH_3); 6.73 (1H, с, $=CH-Ar$); 6.96 (2H, д, $J = 8.8$, H-3',5'); 7.27 (1H, с, H-4); 7.84 (2H, д, $J = 8.8$, H-2',6'); 11.68 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д.: 7.7; 44.1; 55.5; 62.5; 108.6; 111.2; 112.8; 114.5; 117.8; 121.3; 125.7; 133.1; 147.2; 160.7; 165.5; 166.4; 183.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 340 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 71.05; Н 6.19; N 4.18. $C_{20}H_{21}NO_4$. Вычислено, %: С 70.78; Н 6.24; N 4.13.

(2Z)-6-Гидрокси-5-[(диметиламино)метил]-2-(3,4-диметоксибензилиден)-7-метил-1-бензофуран-3(2H)-он (2b). Выход 687 мг (93%, метод I), желтые кристаллы, т. пл. 227–229 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 2.23 (3H, с, 7- CH_3); 2.33 (6H, с, $N(CH_3)_2$); 3.65 (2H, с, CH_2); 3.89 (3H, с, OCH_3); 3.95 (3H, с, OCH_3); 6.69 (1H, с, $=CH-Ar$); 6.88 (1H, д, $J = 8.4$, H-5'); 7.24 (1H, с, H-4); 7.28–7.39 (1H, м, H-6'); 7.57–7.70 (1H, м, H-2'); 11.84 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д.: 7.5; 44.1; 55.7; 56.0; 62.4; 108.3; 111.1; 111.4; 112.7; 113.2; 117.8; 121.3; 125.5; 125.9; 147.2; 149.0; 150.3; 165.5; 166.2; 183.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 370 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 68.03; Н 6.09; N 3.50. $C_{21}H_{23}NO_5$. Вычислено, %: С 68.28; Н 6.28; N 3.79.

(2Z)-6,7-Дигидрокси-5-[(диметиламино)метил]-2-(4-метоксибензилиден)-1-бензофуран-3(2H)-он (2c).

Выход 567 мг (83%, метод I), желтые кристаллы, т. пл. 193–194 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 2.57 (6H, с, $N(CH_3)_2$); 3.80 (3H, с, OCH_3); 3.98 (2H, с, CH_2); 6.56 (1H, с, $=CH-Ar$); 7.04 (2H, д, $J = 8.8$, H-3',5'); 7.10 (1H, с, H-4); 7.92 (2H, д, $J = 8.8$, H-2',6'); 8.03 (2H, с, 2OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д.: 42.8; 55.7; 60.0; 108.0; 108.3; 114.9; 117.0; 117.8; 126.0; 130.4; 132.7; 148.3; 153.1; 160.2; 165.7; 180.4. Спектр ЯМР ^{13}C АРТ (100 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д.: 42.4 ($N(CH_3)_2$); 55.2 (OCH_3); 59.6 (5- CH_2); 107.6 ($=CH-Ar$); 108.0 (C-3a); 114.4 (C-3',5'); 116.6 (C-5); 117.2 (C-4); 125.5 (C-1'); 130.0 (C-7); 132.3 (C-2',6'); 147.9 (C-2); 152.7 (C-7a); 159.8 (C-4'); 165.1 (C-6); 180.0 (C-3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 342 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 66.59; Н 5.80; N 4.37. $C_{19}H_{19}NO_5$. Вычислено, %: С 66.85; Н 5.61; N 4.10.

(2Z)-6,7-Дигидрокси-5-[(диметиламино)метил]-2-(3,4-диметоксибензилиден)-1-бензофуран-3(2H)-он (2d). Выход 631 мг (85%, метод I), желтые кристаллы, т. пл. 150–152 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 2.59 (6H, с, $N(CH_3)_2$); 3.80 (3H, с, OCH_3); 3.82 (3H, с, OCH_3); 4.00 (2H, с, CH_2); 6.55 (1H, с, $=CH-Ar$); 7.06 (1H, д, $J = 8.5$, H-5'); 7.10 (1H, с, H-4); 7.52–7.63 (2H, м, H-2',6'). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м. д.: 42.4; 55.5; 55.6; 59.6; 107.7; 107.9; 112.0; 114.0; 116.5; 117.5; 124.3; 125.8; 130.0; 148.1; 148.7; 149.7; 152.6; 165.7; 179.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 372 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 64.43; Н 5.87; N 3.93. $C_{20}H_{21}NO_6$. Вычислено, %: С 64.68; Н 5.70; N 3.77.

(2Z)-6-Гидрокси-7-метил-2-(4-метоксибензилиден)-5-[(пиперидин-1-ил)метил]-1-бензофуран-3(2H)-он (3a). Выход 706 мг (93%, метод I), желтые кристаллы, т. пл. 183–184 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 1.22–1.82 (6H, м, 3",4",5"- CH_2); 2.24 (3H, с, 7- CH_3); 2.38–3.31 (4H, м, 2",6"- CH_2); 3.64 (2H, с, 5- CH_2); 3.79 (3H, с, OCH_3); 6.68 (1H, с, $=CH-Ar$); 6.91 (2H, д, $J = 8.3$, H-3',5'); 7.21 (1H, с, H-4); 7.80 (2H, д, $J = 8.3$, H-2',6'); 13.11 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 7.7; 23.7; 25.6; 53.4; 55.3; 61.6; 108.3; 110.9; 112.5; 114.4; 117.2; 121.3; 125.5; 132.9; 147.1; 160.5; 165.8; 166.1; 183.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 380 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 72.56; Н 6.87; N 3.40. $C_{23}H_{25}NO_4$. Вычислено, %: С 72.80; Н 6.64; N 3.69.

(2Z)-6-Гидрокси-7-метил-5-[(4-метилпиперидин-1-ил)метил]-2-(4-метоксибензилиден)-1-бензофуран-3(2H)-он (3b). Выход 614 мг (78%, метод I), желтые кристаллы, т. пл. 174–176 °С. Спектр ЯМР 1H (400 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д. (J , Гц): 0.92 (3H, д, $J = 6.4$, CH_3); 1.17–1.51 (3H, м, 3",5"- CH_A , 4"- CH); 1.60–1.76 (2H, м, 3",5"- CH_B); 2.02–2.18 (2H, м, 2",6"- CH_A); 2.26 (3H, с, 7- CH_3); 2.85–3.07 (2H, м, 2",6"- CH_B); 3.67 (2H, с, 5- CH_2); 3.81 (3H, с, OCH_3); 6.70 (1H, с, $=CH-Ar$); 6.93 (2H, д, $J = 8.7$, H-3',5'); 7.23 (1H, с, H-4); 7.82 (2H, д, $J = 8.7$, H-2',6'); 13.03 (1H, с, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$), δ , м. д.: 7.7; 21.6; 30.4; 33.9; 53.0; 55.4; 61.3; 108.3; 111.0; 112.6; 114.4; 117.3; 121.3; 125.6; 132.9; 147.2; 160.5; 165.8; 166.2; 183.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 394 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 73.39; Н 7.13; N 3.43. $C_{24}H_{27}NO_4$. Вычислено, %: С 73.26; Н 6.92; N 3.56.

(2Z)-6,7-Дигидрокси-2-(3,4-диметоксибензилиден)-5-[(пиперидин-1-ил)метил]-1-бензофуран-3(2H)-он (3c). Выход 568 мг (69%, метод I), желтые кристаллы, т. пл. 221–222 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.34–1.78 (6H, м, 3",4",5"- CH_2); 2.62–2.89 (4H, м, 2",6"- CH_2); 3.82 (3H, с, OCH_3); 3.83 (3H, с, OCH_3); 3.91 (2H, с, 5- CH_2); 6.61 (1H, с, $=\text{CH-Ar}$); 7.04 (1H, с, H-4); 7.07 (1H, д, $J = 8.4$, H-5'); 7.53–7.65 (2H, м, H-2',6'); 8.93 (2H, с, 2OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 22.6; 24.2; 52.0; 55.5 (2C); 59.0; 108.8; 109.6; 112.0; 114.1; 116.1; 116.7; 124.5; 125.5; 129.9; 147.4; 148.7; 149.8; 153.0; 162.2; 180.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 412 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 67.42; Н 6.34; N 3.66. $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С 67.14; Н 6.12; N 3.40.

Этил-1-[(2Z)-6,7-дигидрокси-2-(4-метоксибензилиден)-3-оксо-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил]метил]пиперидин-4-карбоксилат (3d). Выход 435 мг (48%, метод II), желтые кристаллы, т. пл. 198–200 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.16 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 1.56–1.72 (2H, м, 3",5"- CH_A); 1.83–1.97 (2H, м, 3",5"- CH_B); 2.32–2.46 (3H, м, 2",6"- CH_A , 4"- CH_2); 2.92–3.03 (2H, м, 2",6"- CH_B); 3.81 (3H, с, OCH_3); 3.84 (2H, с, 5- CH_2); 4.05 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 6.68 (1H, с, $=\text{CH-Ar}$); 7.00–7.12 (3H, м, H-4,3',5'); 7.96 (2H, д, $J = 8.4$, H-2',6'); 9.12 (2H, с, 2OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 14.1; 27.2; 50.8; 55.3; 58.7; 60.0; 109.6; 111.6; 114.5; 115.4; 117.9; 125.0; 129.9; 132.8; 146.8; 153.7; 158.2; 160.2; 173.7; 181.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 454 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 66.07; Н 6.22; N 3.27. $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{NO}_7$. Вычислено, %: С 66.21; Н 6.00; N 3.09.

Этил-1-[(2Z)-6,7-дигидрокси-2-(3,4-диметоксибензилиден)-3-оксо-2,3-дигидро-1-бензофуран-5-ил]метил]пиперидин-4-карбоксилат (3e). Выход 551 мг (57%, метод II), желтые кристаллы, т. пл. 204–204 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.18 (3H, т, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 1.57–1.70 (2H, м, 3",5"- CH_A); 1.87–1.97 (2H, м, 3",5"- CH_B); 2.34–2.46 (3H, м, 2",6"- CH_A , 4"- CH); 2.93–3.02 (2H, м, 2",6"- CH_B); 3.82 (6H, с, 2 OCH_3); 3.85 (2H, с, 5- CH_2); 4.07 (2H, к, $J = 7.1$, OCH_2CH_3); 6.68 (1H, с, $=\text{CH-Ar}$); 7.06 (1H, с, H-4); 7.09 (1H, д, $J = 8.5$, H-5'); 7.59 (1H, д, $J = 2.0$, H-2'); 7.64 (1H, д, $J = 8.5$, $J = 2.0$, H-6'). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 14.1; 27.2; 50.8; 55.5; 55.6; 58.8; 60.1; 110.0; 111.6; 112.0; 114.3; 115.4; 117.9; 124.9; 125.2; 129.8; 146.9; 148.7; 150.1; 153.8; 158.4; 173.8; 181.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 484 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 64.85; Н 6.27; N 3.17. $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_8$. Вычислено, %: С 64.59; Н 6.05; N 2.90.

(2Z)-6-Гидрокси-7-метил-5-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-2-(4-метоксибензилиден)-1-бензофуран-3(2H)-он (4a). Выход 592 мг (75%, метод I), желтые кристаллы, т. пл. 196–197 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.10–3.01 (14H, м, 7- CH_3 , NCH_3 , 2",3",5",6"- CH_2); 3.72 (2H, с, 5- CH_2); 3.83 (3H, с, OCH_3); 6.72 (1H, с, $=\text{CH-Ar}$); 6.94 (2H, д, $J = 8.3$, H-3',5'); 7.27 (1H, с, H-4); 7.82 (2H, д, $J = 8.3$, H-2',6'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 7.8; 45.9; 52.2; 54.7; 55.4; 61.0; 108.6; 111.4; 113.0; 114.5; 117.1; 121.7; 125.5; 133.1; 147.1; 160.6; 164.9; 166.3; 183.4. Масс-спектр, m/z

($I_{\text{отн}}$, %): 395 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 69.90; Н 6.38; N 7.17. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 70.03; Н 6.64; N 7.10.

(2Z)-6,7-Дигидрокси-5-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-2-(4-метоксибензилиден)-1-бензофуран-3(2H)-он (4b). Выход 595 мг (75%, метод I), желтые кристаллы, т. пл. 232–233 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 2.19 (3H, с, NCH_3); 2.32–2.45 (4H, м, 3",5"- CH_2); 2.54–2.70 (4H, м, 2",6"- CH_2); 3.80 (2H, с, 5- CH_2); 3.82 (3H, с, OCH_3); 6.70 (1H, с, $=\text{CH-Ar}$); 7.04 (1H, с, H-4); 7.06 (2H, д, $J = 8.6$, H-3',5'); 7.97 (2H, д, $J = 8.6$, H-2',6'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 42.3; 47.7; 49.7; 53.6; 55.8; 112.3; 113.5; 114.6; 114.9; 120.5; 124.7; 130.4; 134.0; 146.3; 154.0; 155.7; 161.0; 182.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 66.51; Н 5.97; N 7.30. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 66.65; Н 6.10; N 7.07.

(2Z)-6,7-Дигидрокси-2-(3,4-диметоксибензилиден)-5-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-1-бензофуран-3(2H)-он (4c). Выход 392 мг (46%, метод I), желтые кристаллы, т. пл. 204–206 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 2.19 (3H, с, NCH_3); 2.28–2.61 (8H, м, 2",3",5",6"- CH_2); 3.80 (2H, с, 5- CH_2); 3.82 (6H, с, 2 OCH_3); 6.70 (1H, с, $=\text{CH-Ar}$); 7.04 (1H, с, H-4); 7.07 (1H, д, $J = 8.5$, H-5'); 7.59 (1H, с, H-2'); 7.64 (1H, д, $J = 8.5$, H-6'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 45.4; 51.4; 54.1; 55.5; 55.6; 58.6; 110.3; 112.0; 112.1; 114.3; 115.0; 118.4; 125.0; 125.1; 129.8; 146.7; 148.7; 150.2; 154.0; 157.2; 181.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 427 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 64.51; Н 6.42; N 6.36. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$. Вычислено, %: С 64.78; Н 6.15; N 6.57.

(2Z)-6,7-Дигидрокси-2-(4-метоксибензилиден)-5-[(морфолин-4-ил)метил]-1-бензофуран-3(2H)-он (5a). Выход 506 мг (66%, метод I), желтые кристаллы, т. пл. 206–208 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 2.50–2.60 (4H, м, 2",6"- CH_2); 3.59–3.67 (4H, м, 3",5"- CH_2); 3.73 (2H, с, 5- CH_2); 3.81 (3H, с, OCH_3); 6.73 (1H, с, $=\text{CH-Ar}$); 7.05 (2H, д, $J = 9.0$, H-3',5'); 7.08 (1H, с, H-4); 7.99 (2H, д, $J = 9.0$, H-2',6'); 8.71 (2H, с, 2OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 52.3; 55.3; 58.8; 66.0; 110.4; 112.9; 114.5; 115.0; 119.0; 124.8; 129.9; 133.1; 146.5; 154.2; 155.5; 160.4; 181.9. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 384 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 65.91; Н 5.41; N 3.88. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С 65.79; Н 5.52; N 3.65.

(2Z)-6,7-Дигидрокси-2-(3,4-диметоксибензилиден)-5-[(морфолин-4-ил)метил]-1-бензофуран-3(2H)-он (5b). Выход 447 мг (54%, метод I), желтые кристаллы, т. пл. 209–211 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 2.51–2.57 (4H, м, 3",5"- CH_2); 3.59–3.67 (4H, м, 2",6"- CH_2); 3.74 (2H, с, 5- CH_2); 3.82 (3H, с, OCH_3); 3.83 (3H, с, OCH_3); 6.74 (1H, с, $=\text{CH-Ar}$); 7.05–7.09 (2H, м, H-4,5'); 7.60 (1H, д, $J = 2.0$, H-2'); 7.67 (1H, д, $J = 8.5$, $J = 2.0$, H-6'); 8.82 (2H, с, 2OH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. д.: 52.2; 55.6 (2C); 59.0; 66.0; 110.9; 111.9; 113.0; 114.5; 115.1; 118.9; 125.0; 125.2; 129.9; 146.5; 148.7; 150.3; 154.4; 155.5; 181.8. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 414 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 64.21; Н 5.83; N 3.53. $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{NO}_7$. Вычислено, %: С 63.92; Н 5.61; N 3.39.

(7Z)-9-Метил-7-(4-метоксибензилиден)-3-(2-метоксиэтил)-3,4-дигидро-2H-фууро[3,2-g][1,3]бензоксазин-6(7H)-он (6a). Выход 580 мг (76%, метод III), желтые кристаллы, т. пл. 170–171 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 2.24 (3H, с, 9-CH₃); 2.93 (2H, д, J = 5.2, NCH₂CH₂OMe); 3.37 (3H, с, NCH₂CH₂OCH₃); 3.54 (2H, т, J = 5.2, NCH₂CH₂OMe); 3.84 (3H, с, 4'-OCH₃); 4.07 (2H, с, 4-CH₂); 5.02 (2H, с, 2-CH₂); 6.74 (1H, с, =CH-Ar); 6.95 (2H, д, J = 8.9, H-3',5'); 7.25 (1H, с, H-5); 7.83 (2H, д, J = 8.8, H-2',6'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 7.8; 50.5; 51.0; 55.4; 59.1; 70.9; 84.4; 109.2; 111.5; 114.1; 114.5; 115.5; 120.7; 125.5; 133.1; 146.8; 159.7; 160.7; 164.5; 183.7. Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 370 [M+H+H₂O-CH₂O]⁺ (100). Найдено, %: С 69.47; Н 6.31; N 3.55. C₂₂H₂₃NO₅. Вычислено, %: С 69.28; Н 6.08; N 3.67.

(7Z)-7-(3,4-Диметоксибензилиден)-9-метил-3-(2-метоксиэтил)-3,4-дигидро-2H-фууро[3,2-g][1,3]бензоксазин-6(7H)-он (6b). Выход 634 мг (77%, метод III), желтые кристаллы, т. пл. 174–175 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 2.21 (3H, с, 9-CH₃); 2.92 (2H, д, J = 5.2, NCH₂CH₂OMe); 3.36 (3H, с, NCH₂CH₂OCH₃); 3.53 (2H, т, J = 5.2, NCH₂CH₂OMe); 3.91 (3H, с) и 3.96 (3H, с, 3',4'-OCH₃); 4.06 (2H, с, 4-CH₂); 5.02 (2H, с, 2-CH₂); 6.72 (1H, с, =CH-Ar); 6.90 (1H, д, J = 8.4, H-5'); 7.25 (1H, с, H-5); 7.34 (1H, д, J = 8.4, J = 2.0, H-6'); 7.63 (1H, д, J = 2.0, H-2'). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 7.6; 50.5; 51.0; 55.8; 56.0; 59.1; 70.9; 84.4; 109.0; 111.2; 111.8; 113.2; 114.0; 115.5; 120.8; 125.7; 125.8; 146.8; 149.0; 150.4; 159.7; 164.4; 183.5. Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 400 [M+H+H₂O-CH₂O]⁺ (100). Найдено, %: С 67.41; Н 6.35; N 3.67. C₂₃H₂₅NO₆. Вычислено, %: С 67.14; Н 6.12; N 3.40.

(7Z)-7-(3,4-Диметоксибензилиден)-3-изопропил-9-метил-3,4-дигидро-2H-фууро[3,2-g][1,3]бензоксазин-6(7H)-он (6c). Выход 649 мг (82%, метод III), желтые кристаллы, т. пл. 178–179 °С. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.13 (6H, д, J = 6.4, CH(CH₃)₂); 2.20 (3H, с, 9-CH₃); 3.06 (1H, септет, J = 6.4, CH(CH₃)₂); 3.91 (3H, с, OCH₃); 3.96 (3H, с, OCH₃); 4.07 (2H, с, 4-CH₂); 5.07 (2H, с, 2-CH₂); 6.71 (1H, с, =CH-Ar); 6.90 (1H, д, J = 8.4, H-5'); 7.25 (1H, с, H-5); 7.34 (1H, д, J = 8.4, J = 2.0, H-6'); 7.63 (1H, д, J = 2.0, H-2'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 7.6; 21.4; 47.6; 50.3; 55.7; 56.0; 81.9; 108.9; 111.1; 111.6; 113.2; 113.8; 117.0; 120.0; 125.6; 125.8; 146.8; 149.0; 150.4; 160.6; 164.3; 183.5. Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 384 [M+H+H₂O-CH₂O]⁺ (100). Найдено, %: С 70.01; Н 6.55; N 3.38. C₂₃H₂₅NO₅. Вычислено, %: С 69.86; Н 6.37; N 3.54.

(7Z)-9-Метил-7-(4-метоксибензилиден)-3-[(3-морфолин-4-ил)пропил]-3,4-дигидро-2H-фууро[3,2-g][1,3]бензоксазин-6(7H)-он (6d). Выход 487 мг (54%, метод III), желтые кристаллы, т. пл. 143–145 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 1.61–1.77 (2H, м, 3-CH₂CH₂CH₂); 2.18 (3H, с, 9-CH₃); 2.28–2.46 (6H, м, 3-CH₂CH₂CH₂, 3'',5''-CH₂); 2.70 (2H, т, J = 7.2, 3-CH₂CH₂CH₂); 3.60–3.71 (4H, м, 2'',6''-CH₂); 3.79 (3H, с, OCH₃); 3.95 (2H, с, 4-CH₂); 4.93 (2H, с, 2-CH₂); 6.67 (1H, с, =CH-Ar); 6.90 (2H, д, J = 8.4, H-3',5'); 7.18 (1H, с, H-5); 7.78 (2H, д, J = 8.4, H-2',6'). Спектр ЯМР ¹³C

(100 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 7.7; 25.1; 49.2; 50.1; 53.7; 55.3; 56.5; 66.9; 83.8; 109.0; 111.3; 113.9; 114.4; 115.4; 120.5; 125.4; 133.0; 146.6; 159.6; 160.6; 164.4; 183.4. Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 439 [M+H+H₂O-CH₂O]⁺ (100). Найдено, %: С 69.15; Н 6.88; N 6.45. C₂₆H₃₀N₂O₅. Вычислено, %: С 69.31; Н 6.71; N 6.22.

(7Z)-3-(1,1-Диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-9-метил-7-(4-метоксибензилиден)-3,4-дигидро-2H-фууро[3,2-g][1,3]бензоксазин-6(7H)-он (6e). Выход 592 мг (67%, метод III), желтые кристаллы, т. пл. 230–231 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J, Гц): 2.02–2.19 (1H, м) и 2.33–2.45 (1H, м, 4''-CH₂); 2.22 (3H, с, 9-CH₃); 2.94–3.14 (2H, м) и 3.22–3.44 (2H, м, 2'',5''-CH₂); 3.63–3.76 (1H, м, 3''-CH); 3.84 (3H, с, OCH₃); 4.13 (1H, д, J = 16.8) и 4.22 (1H, д, J = 16.8, 4-CH₂); 5.12 (1H, д, J = 10.3) и 5.19 (1H, д, J = 10.3, 2-CH₂); 6.76 (1H, с, =CH-Ar); 7.08 (2H, д, J = 8.2, H-3',5'); 7.34 (1H, с, H-5); 7.92 (2H, д, J = 8.2, H-2',6'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д.: 7.5; 27.3; 46.7; 50.9; 54.5; 55.2; 55.3; 81.6; 108.4; 110.8; 113.2; 114.6; 116.4; 120.3; 124.7; 133.0; 145.9; 159.6; 160.4; 163.4; 182.0. Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 430 [M+H₂O-CH₂O]⁺ (100). Найдено, %: С 62.29; Н 5.17; N 3.46; S 7.02. C₂₃H₂₃NO₆S. Вычислено, %: С 62.57; Н 5.25; N 3.17; S 7.26.

(7Z)-7-(3,4-Диметоксибензилиден)-3-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-9-метил-3,4-дигидро-2H-фууро[3,2-g][1,3]бензоксазин-6(7H)-он (6f). Выход 698 мг (74%, метод III), желтые кристаллы, т. пл. 225–226 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д. (J, Гц): 2.05–2.17 (1H, м) и 2.30–2.44 (1H, м, 4''-CH₂); 2.19 (3H, с, 9-CH₃); 2.94–3.17 (2H, м) и 3.19–3.52 (2H, м, 2'',5''-CH₂); 3.59–3.75 (1H, м, 3''-CH); 3.83 (3H, с, OCH₃); 3.85 (3H, с, OCH₃); 4.12 (1H, д, J = 16.8) и 4.20 (1H, д, J = 16.8, 4-CH₂); 5.11 (1H, д, J = 10.5) и 5.18 (1H, д, J = 10.5, 2-CH₂); 6.75 (1H, с, =CH-Ar); 7.08 (1H, д, J = 8.4, H-5'); 7.32 (1H, с, H-5); 7.50 (1H, д, J = 8.4, H-6'); 7.61–7.70 (1H, м, H-2'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, DMSO-d₆), δ, м. д.: 7.3; 27.3; 46.7; 50.9; 54.5; 55.1; 55.2; 55.5; 81.6; 108.3; 111.2; 111.8; 113.2; 113.3; 116.4; 120.3; 124.8; 125.5; 145.9; 148.6; 150.3; 159.5; 163.3; 181.9. Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 460 [M+H+H₂O-CH₂O]⁺ (100). Найдено, %: С 61.34; Н 5.59; N 3.20; S 6.53. C₂₄H₂₅NO₇S. Вычислено, %: С 61.13; Н 5.34; N 2.97; S 6.80.

(7Z)-9-Метил-7-(4-метоксибензилиден)-3-[(пиридин-2-ил)метил]-3,4-дигидро-2H-фууро[3,2-g][1,3]бензоксазин-6(7H)-он (7a). Выход 688 мг (83%, метод III), желтые кристаллы, т. пл. 197–199 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, CDCl₃), δ, м. д. (J, Гц): 2.25 (3H, с, 9-CH₃); 3.82 (3H, с, OCH₃); 3.99 (2H, с) и 4.01 (2H, с, 4-CH₂, NCH₂Net); 5.04 (2H, с, 2-CH₂); 6.72 (1H, с, =CH-Ar); 6.94 (2H, д, J = 8.7, H-3',5'); 7.10–7.24 (2H, м, H-5,5''); 7.33 (1H, д, J = 7.8, H-3''); 7.56–7.71 (1H, м, H-4''); 7.82 (2H, д, J = 8.7, H-2',6'); 8.51–8.62 (1H, м, H-6''). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃), δ, м. д.: 7.8; 49.9; 55.4; 57.2; 84.1; 109.3; 111.5; 114.2; 114.5; 115.2; 120.8; 122.5; 123.1; 125.5; 133.1; 136.7; 146.7; 149.8; 157.7; 159.5; 160.7; 164.5; 183.6. Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 403 [M+H+H₂O-CH₂O]⁺ (100). Найдено, %: С 72.19; Н 5.61; N 6.89. C₂₅H₂₂N₂O₄. Вычислено, %: С 72.45; Н 5.35; N 6.76.

(7Z)-9-Метил-7-(4-метоксибензилиден)-3-[(пиридин-3-ил)метил]-3,4-дигидро-2H-фууро[3,2-g][1,3]бензоксазин-6(7H)-он (7b). Выход 647 мг (78%, метод III), желтые кристаллы, т. пл. 187–188 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.27 (3H, с, 9- CH_3); 3.84 (3H, с, OCH_3); 3.89 (2H, с) и 3.97 (2H, с, 4- CH_2 , NCH_2Het); 4.99 (2H, с, 2- CH_2); 6.75 (1H, с, = CH-Ar); 6.96 (2H, д, $J = 8.8$, H-3',5'); 7.22 (1H, с, H-5); 7.28 (1H, д, $J = 8.0$, $J = 4.9$, H-5''); 7.61–7.74 (1H, м, H-4''); 7.84 (2H, д, $J = 8.8$, H-2',6'); 8.46–8.65 (2H, м, H-2'',6''). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 7.8; 49.8; 52.9; 55.4; 83.3; 109.4; 111.7; 114.4; 114.5; 115.0; 120.8; 123.6; 125.5; 133.1; 133.2; 136.6; 146.7; 149.2; 150.4; 159.4; 160.8; 164.6; 183.6. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 403 [$\text{M}+\text{H}+\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{O}$] $^+$ (100). Найдено, %: С 72.71; Н 5.61; N 6.93. $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, %: С 72.45; Н 5.35; N 6.76.

(7Z)-7-(3,4-Диметоксибензилиден)-9-метил-3-[(пиридин-3-ил)метил]-3,4-дигидро-2H-фууро[3,2-g]-[1,3]бензоксазин-6(7H)-он (7c). Выход 498 мг (56%, метод III), желтые кристаллы, т. пл. 201–202 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.22 (3H, с, 9- CH_3); 3.86 (2H, с) и 3.94 (5H, с, 4- CH_2 , NCH_2Het , OCH_3); 3.89 (3H, с, OCH_3); 4.96 (2H, с, 2- CH_2); 6.69 (1H, с, = CH-Ar); 6.88 (1H, д, $J = 8.3$, H-5'); 7.18 (1H, с, H-5); 7.26 (1H, д, $J = 7.9$, $J = 4.9$, H-5''); 7.32 (1H, д, $J = 8.3$, $J = 2.0$, H-6'); 7.59 (1H, д, $J = 2.0$, H-2'); 7.62–7.68 (1H, м, H-4''); 8.48–8.57 (2H, м, H-2'',6''). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 7.6; 49.6; 52.8; 55.7; 55.9; 83.3; 109.1; 111.1; 111.8; 113.2; 114.2; 114.9; 120.7; 123.5; 125.6; 133.0; 136.5; 146.6; 148.9; 149.1; 150.3; 150.4; 159.3; 164.3; 183.3. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 433 [$\text{M}+\text{H}+\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{O}$] $^+$ (100). Найдено, %: С 70.43; Н 5.18; N 6.39. $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 70.26; Н 5.44; N 6.30.

(7Z)-7-(3,4-Диметоксибензилиден)-9-метил-3-[(пиридин-4-ил)метил]-3,4-дигидро-2H-фууро[3,2-g]-[1,3]бензоксазин-6(7H)-он (7d). Выход 605 мг (68%, метод III), желтые кристаллы, т. пл. 198–199 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.23 (3H, с, 9- CH_3); 3.88 (2H, с) и 3.95 (5H, с, 4- CH_2 , NCH_2Het , OCH_3); 3.90 (3H, с, OCH_3); 4.99 (2H, с, 2- CH_2); 6.71 (1H, с, = CH-Ar); 6.90 (1H, д, $J = 8.4$, H-5'); 7.19 (1H, с, H-5); 7.26 (2H, д, $J = 5.6$, H-3',5''); 7.34 (1H, д, $J = 8.4$, $J = 2.0$, H-6'); 7.61 (1H, д, $J = 2.0$, H-2'); 8.56 (2H, д, $J = 5.6$, H-2'',6''). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 7.6; 49.8; 54.4; 55.7; 56.0; 83.8; 109.2; 111.2; 112.0; 113.3; 114.3; 114.9; 120.8; 123.5; 125.7 (2C); 146.7; 146.8; 149.0; 150.1; 150.5; 159.3; 164.4; 183.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 433 [$\text{M}+\text{H}+\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{O}$] $^+$ (100). Найдено, %: С 70.03; Н 5.17; N 6.48. $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 70.26; Н 5.44; N 6.30.

(7Z)-7-(3,4-Диметоксибензилиден)-9-метил-3-[(фуран-2-ил)метил]-3,4-дигидро-2H-фууро[3,2-g]-[1,3]бензоксазин-6(7H)-он (7e). Выход 659 мг (76%, метод III), желтые кристаллы, т. пл. 182–183 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.23 (3H, с, 9- CH_3); 3.88 (2H, с, NCH_2Het); 3.92 (3H, с, OCH_3) и 3.97 (3H, с, OCH_3); 4.00 (2H, с, 4- CH_2); 5.01 (2H, с, 2- CH_2); 6.19–6.25 (1H, м) и 6.29–6.36 (1H, м, H-3',4''); 6.73 (1H, с, = CH-Ar); 6.90 (1H, д, $J = 8.4$, H-5'); 7.24 (1H, с, H-5); 7.35 (1H, д, $J = 8.4$, $J = 2.0$, H-6'); 7.40 (1H, д, $J = 2.0$,

H-2'); 7.58–7.71 (1H, м, H-5''). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 7.6; 48.1; 49.4; 55.8; 56.0; 83.2; 109.1; 109.3; 110.4; 111.2; 111.9; 113.3; 114.3; 115.0; 120.9; 125.7 (2C); 142.8; 146.8; 149.0; 150.5; 151.0; 159.4; 164.4; 183.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 422 [$\text{M}+\text{H}+\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{O}$] $^+$ (100). Найдено, %: С 69.54; Н 5.61; N 3.17. $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С 69.27; Н 5.35; N 3.23.

(7Z)-7-(3,4-Диметоксибензилиден)-9-метил-3-[(тиофен-2-ил)метил]-3,4-дигидро-2H-фууро[3,2-g][1,3]бензоксазин-6(7H)-он (7f). Выход 611 мг (68%, метод III), желтые кристаллы, т. пл. 200–201 °С. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м. д. (J , Гц): 2.26 (3H, с, 9- CH_3); 3.94 (3H, с, OCH_3) и 3.99 (3H, с, OCH_3); 4.03 (2H, с) и 4.08 (2H, с, 4- CH_2 , NCH_2Het); 5.05 (2H, с, 2- CH_2); 6.76 (1H, с, = CH-Ar); 6.90–6.92 (1H, м, H-3''); 6.93 (1H, д, $J = 8.4$, H-5'); 6.96 (1H, д, $J = 5.1$, $J = 3.4$, H-4''); 7.25 (1H, с, H-5); 7.28–7.30 (1H, м, H-5''); 7.38 (1H, д, $J = 8.4$, $J = 1.9$, H-6'); 7.66 (1H, д, $J = 1.9$, H-2'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 7.7; 49.3; 50.3; 55.8; 56.0; 83.2; 109.1; 111.2; 112.0; 113.3; 114.3; 115.2; 121.0; 125.7; 125.8; 126.7; 126.8; 141.2; 146.8; 149.1; 150.5; 159.5; 164.5; 183.5. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 438 [$\text{M}+\text{H}+\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{O}$] $^+$ (100). Найдено, %: С 66.95; Н 5.33; N 3.40; S 7.28. $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 66.80; Н 5.16; N 3.12; S 7.13.

(2Z)-6,7-Дигидрокси-2-(4-метоксибензилиден)-5-[(пропиламино)метил]-1-бензофуран-3(2H)-он (8a). Выход 419 мг (59%, метод II), желтые кристаллы, т. пл. 213–214 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 0.92 (3H, т, $J = 7.3$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.49–1.72 (2H, м, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.81 (2H, т, $J = 7.5$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.81 (3H, с, OCH_3); 4.01 (2H, с, 5- CH_2); 6.44 (1H, с, = CH-Ar); 7.04 (2H, д, $J = 8.4$, H-3',5''); 7.07 (1H, с, H-4); 7.86 (2H, д, $J = 8.4$, H-2',6'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 11.2; 19.0; 45.1; 48.4; 55.6; 111.8; 114.1; 114.8; 116.8; 118.1; 124.7; 130.2; 133.7; 146.3; 153.1; 155.3; 160.8; 182.2. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 356 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: С 67.41; Н 5.81; N 4.18. $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 67.59; Н 5.96; N 3.94.

(2Z)-6,7-Дигидрокси-2-(3,4-диметоксибензилиден)-5-[(пропиламино)метил]-1-бензофуран-3(2H)-он (8b). Выход 501 мг (65%, метод II), желтые кристаллы, т. пл. 161–163 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 0.91 (3H, т, $J = 7.3$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1.56–1.70 (2H, м, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 2.81 (2H, т, $J = 7.5$, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$); 3.81 (6H, с, 2 OCH_3); 4.01 (2H, с, 5- CH_2); 6.43 (1H, с, = CH-Ar); 7.02–7.10 (2H, м, H-4,5''); 7.49–7.56 (2H, м, H-2',6'). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д.: 11.4; 19.3; 45.4; 48.7; 56.0; 56.1; 112.3; 112.5; 114.4; 114.9; 117.0; 118.5; 125.0; 126.2; 130.3; 146.6; 149.1; 151.0; 153.6; 155.9; 182.4. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 386 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: С 65.22; Н 6.30; N 3.49. $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С 65.44; Н 6.02; N 3.63.

(2Z)-6,7-Дигидрокси-2-(3,4-диметоксибензилиден)-5-[(изопропиламино)метил]-1-бензофуран-3(2H)-он (8c). Выход 455 мг (59%, метод II), желтые кристаллы, т. пл. 215–216 °С. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м. д. (J , Гц): 1.25 (6H, д, $J = 6.5$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3.23 (1H, септет, $J = 6.5$, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 3.81 (6H, с, 2 OCH_3); 4.03 (2H, с, 5- CH_2); 6.43 (1H, с, = CH-Ar); 7.06 (1H, д, $J = 8.4$, H-5'');

7.09 (1H, с, Н-4); 7.48–7.56 (2H, м, Н-2',6'). Спектр ЯМР ¹³C (100 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 19.0; 46.3; 48.3; 55.5 (2C); 105.7; 106.6; 112.0; 113.7; 116.2; 117.4; 123.8; 126.1; 130.0; 148.6; 149.3; 151.6; 169.0; 179.0. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 386 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 65.36; Н 6.18; N 3.70. C₂₁H₂₃NO₆. Вычислено, %: С 65.44; Н 6.02; N 3.63.

(2Z)-6,7-Дигидрокси-2-(3,4-диметоксибензилиден)-5-{{(4-метоксибензил)амино}метил}-1-бензофуран-3(2H)-он (8d). Выход 705 мг (76%, метод II), желтые кристаллы, т. пл. 215–217 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 3.76 (2H, с, 4'-OCH₃); 3.80 (6H, с, 3',4'-OCH₃); 3.96 (4H, с, CH₂NHCH₂Ar); 6.48 (1H, с, =CH–Ar); 6.97 (2H, д, *J* = 8.2, Н-3'',5''); 7.02 (1H, с, Н-4); 7.06 (1H, д, *J* = 8.9, Н-5'); 7.37 (2H, д, *J* = 8.2, Н-2'',6''); 7.45–7.62 (2H, м, Н-2',6'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 44.8; 50.0; 55.8; 56.2 (2C); 112.4; 112.6; 114.5; 115.0; 117.1; 118.5; 123.9; 125.1; 126.3; 130.3; 131.2; 132.4; 146.6; 149.2; 151.0; 153.6; 155.9; 160.2; 182.5. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 464 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 67.55; Н 5.21; N 3.25. C₂₆H₂₅NO₇. Вычислено, %: С 67.38; Н 5.44; N 3.02.

(2Z)-6,7-Дигидрокси-2-(4-метоксибензилиден)-5-{{[2-(4-метоксифенил)этил]амино}метил}-1-бензофуран-3(2H)-он (8e). Выход 698 мг (78%, метод II), желтые кристаллы, т. пл. 212–214 °С. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.86 (2H, т, *J* = 7.7) и 3.04 (2H, т, *J* = 7.7, NHCH₂CH₂Ar); 3.74 (3H, с, 4'-OCH₃); 3.82 (3H, с, 4'-OCH₃); 4.05 (2H, с, 5-CH₂); 6.48 (1H, с, =CH–Ar); 6.87 (2H, д, *J* = 8.0, Н-3'',5''); 7.03 (3H, д, *J* = 8.6, Н-3',5'); 7.07 (1H, с, Н-4); 7.16 (2H, д, *J* = 8.0, Н-2'',6''); 7.87 (2H, д, *J* = 8.6, Н-2',6'). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 31.2; 45.6; 48.7; 55.8; 56.1; 112.6; 114.6; 114.8; 115.3; 117.1; 118.7; 125.0; 129.6; 130.4; 130.5; 134.3; 146.7; 153.7; 155.8; 158.7; 161.4; 182.8. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 448 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 69.93; Н 5.48; N 3.40. C₂₆H₂₅NO₆. Вычислено, %: С 69.79; Н 5.63; N 3.13.

Файл сопроводительной информации, содержащий спектры ЯМР ¹H и ¹³C синтезированных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Список литературы

1. (a) Haudecoeur, R.; Boumendjel, A. *Curr. Med. Chem.* **2012**, 19, 2861. (b) Biersack, B.; Ahmed, K.; Padhye, S.; Schobert, R. *Expert Opin. Drug Discovery* **2018**, 13, 39.
2. Frasinuk, M. S.; Mrug, G. P.; Bondarenko, S. P.; Khilya, V. P.; Sviripa, V. M.; Syrotchuk, O. A.; Zhang, W.; Cai, X.; Fiandalo, M. V.; Mohler, J. L.; Liu, C.; Watt, D. S. *ChemMedChem* **2016**, 11, 600.
3. Hassan, G. S.; Georgey, H. H.; George, R. F.; Mohammed, E. R. *Future Med. Chem.* **2017**, 10, 27.
4. (a) Popova, A. V.; Bondarenko, S. P.; Frasinuk, M. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 592. [Химия гетероцикл. соединений, **2016**, 52, 592.] (b) Popova, A. V.; Mrug, G. P.; Kondratyuk, K. M.; Bondarenko, S. P.; Frasinuk, M. S. *Chem. Nat. Compd.* **2016**, 52, 1000. [Химия природ. соединений **2016**, 859.]
5. (a) Gao, M.; Wang, M.; Miller, K. D.; Zheng, Q.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 4342. (b) Nakano, H.; Saito, N.; Parker, L.; Tada, Y.; Abe, M.; Tsuganezawa, K.; Yokoyama, S.; Tanaka, A.; Kojima, H.; Okabe, T.; Nagano, T. *J. Med. Chem.* **2012**, 55, 5151. (c) 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.
6. Boucherle, B.; Peuchmaur, M.; Boumendjel, A.; Haudecoeur, R. *Phytochemistry* **2017**, 142, 92.
7. Загоревский, В. А.; Кирсанова, З. Д.; Зыков, Д. А. *Журн. орган. химии* **1966**, 2, 528.
8. (a) 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.] (b) Thomas, M. G.; Lawson, C.; Allanson, N. M.; Leslie, B. W.; Bottomley, J. R.; McBride, A.; Olusanya, O. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 423.