

## Синтез анабазинсодержащих аминотимильных производных 6-гидроксиауронон

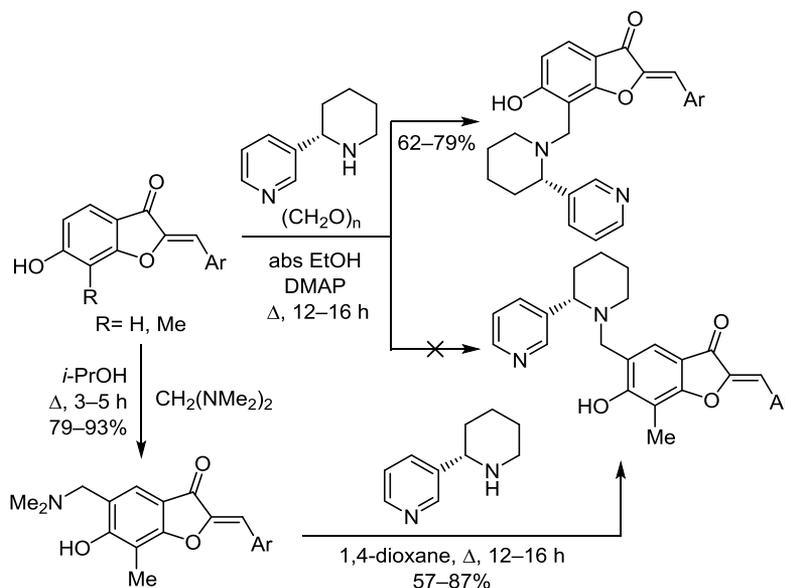
Антонина В. Попова<sup>1</sup>, Светлана П. Бондаренко<sup>2</sup>,  
Валентина И. Виноградова<sup>3</sup>, Михаил С. Фрасинюк<sup>1\*</sup>

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

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

<sup>3</sup> Институт химии растительных веществ  
им. академика С. Ю. Юнусова АН Республики Узбекистан,  
пр. Мирзо Улугбека, 77, Ташкент 700170, Узбекистан; e-mail: 1946viv@mail.ru

Поступило 20.02.2019  
Принято 25.03.2019



Исследовано аминотимильрование аурунон с участием анабазина. Показано, что в случае 6-гидроксиауронон реакция протекает селективно с образованием 7-аминотимил-6-гидроксиауронон, в то время как 5-аминотимил-6-гидрокси-7-метилауронон могут быть получены в результате переаминирования под действием анабазина 5-диметиламинотимильных производных 6-гидрокси-7-метилауронон.

**Ключевые слова:** анабазин, бензофуран-3(2H)-он, 6-гидроксиауруон, аминотимильрование, основание Манниха.

Анабазин (3-[(2S)-пиперидин-2-ил]пиридин) (1) и его производные являются ингибиторами холинэстеразы,<sup>1</sup> а также агонистами никотиновых ацетилхолиновых рецепторов,<sup>2</sup> которые в настоящее время рассматриваются в качестве важных мишеней при разработке новых препаратов для лечения дисфункций нервной системы. Из-за сильной токсичности применение анабазина в практической медицине и сельском хозяйстве ограничено. Вместе с тем алкилирование или

ацилирование этого алкалоида по атому азота пиперидинового цикла приводит к снижению токсичности.<sup>2a,3</sup> К тому же выделенные из корней *Alangium chinense* алкалоиды, являющиеся производными (2S)-N-(2-гидроксибензил)анабазина, подавляют развитие воспалительных процессов периферической нервной системы.<sup>4</sup>

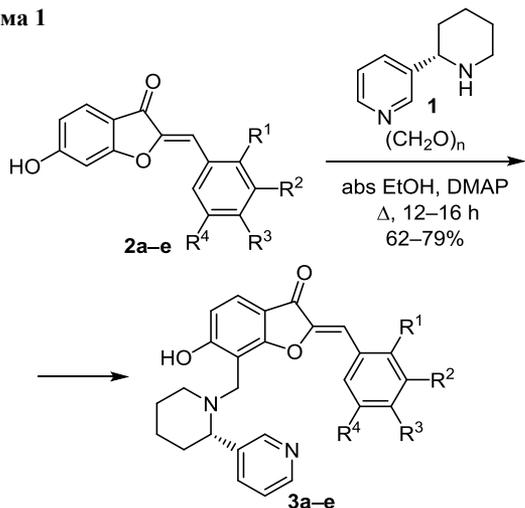
Одним из перспективных путей модификации анабазина является введение его в реакцию Манниха.

Анализ литературных данных свидетельствует об успешном применении анабазина в аминотилировании ацетиленов в присутствии  $\text{CuCl}$ ,<sup>5</sup> *N*-бензильные производные анабазина были получены в результате восстановительного аминирования.<sup>6</sup>

В качестве СН-субстратов для аминотилирования с участием анабазина нами выбраны ауруны, являющиеся представителями минорного подкласса флавоноидов, аминотилирование которых с участием простых аминов описано ранее.<sup>7</sup> К тому же известно, что их производные являются ингибиторами холинэстеразы.<sup>8</sup>

Оказалось, что предложенный нами метод для аминотилирования изофлавонов<sup>9</sup> с участием анабазина (**1**) оказался эффективным и в случае введения в реакцию 6-гидроксиаурунов **2a–e**. Взаимодействие исходных аурунов **2a–e** с анабазином (**1**) и параформом в абсолютном  $\text{EtOH}$  в присутствии 4-(диметиламино)пиридина (DMAP) протекает региоселективно и сопровождается образованием 7-аминотильных производных **3a–e** (схема 1), что подтверждается наличием КССВ 8.4–8.9 Гц между протонами Н-4 и Н-5.

Схема 1



**a**  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}$ ,  $\text{R}^3 = \text{OMe}$ ; **b**  $\text{R}^1 = \text{R}^3 = \text{OMe}$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}$ ;  
**c**  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{OMe}$ ,  $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$ ; **d**  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{OMe}$ ,  $\text{R}^4 = \text{H}$ ;  
**e**  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{OMe}$

Нагревание 6-гидрокси-7-метилаурунов **4a–e** с анабазином (**1**) и параформом как в абсолютном  $\text{EtOH}$ , так и в 1,4-диоксане не привело к ожидаемым продуктам аминотилирования. По всей видимости, невысо-

кая реакционная способность анабазина, обусловленная наличием электроакцепторного пиридинового цикла, а также стерическими затруднениями, предопределяет невозможность протекания электрофильного замещения по положению С-5 бензилиденбензофуран-3(2*H*)-онового цикла, менее реакционно-способному, чем положение С-7.

Для аминотилирования аурунов по положению С-5 нами разработан метод переаминирования 5-диметиламинотильных производных **5a–e**, которые, как нами показано ранее,<sup>7b</sup> могут быть синтезированы с высокими выходами при взаимодействии 6-гидрокси-7-метилаурунов **4a–e** с бисдиметиламинотетаном. Показано, что нагревание оснований Манниха **5a–e** с избытком анабазина (**1**) в 1,4-диоксане сопровождается образованием аминотильных производных ауруна **6a–e**, содержащих фрагмент анабазина.

Строение анабазинсодержащих оснований Манниха – аурунов **3a–e** и **6a–e** – подтверждено с помощью спектроскопии ЯМР и масс-спектрометрии. В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  этих соединений, кроме сигналов аурунового и анабазинового фрагментов, присутствуют два дублета метиленовой группы с КССВ 13.9–15.1 Гц, характерными для геминальных протонов.

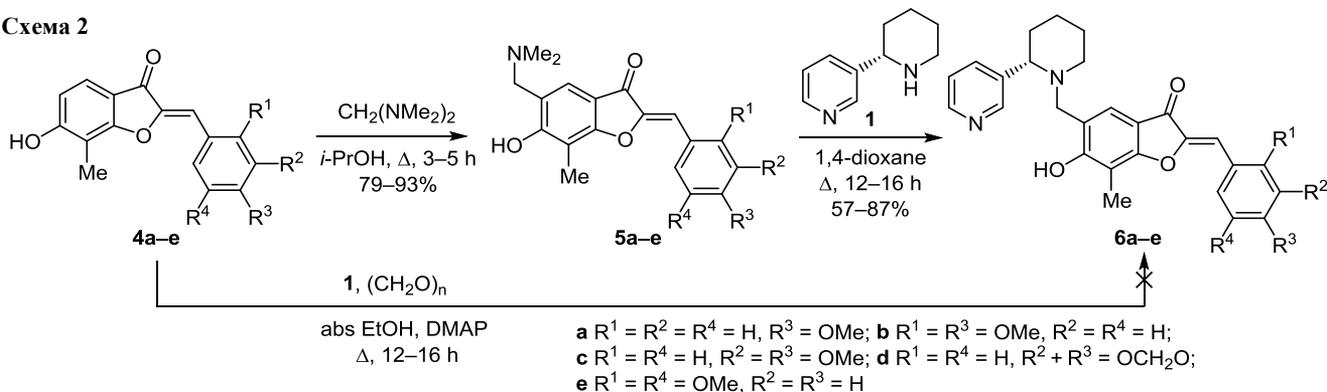
Таким образом, нами разработаны методы синтеза анабазинсодержащих производных 6-гидроксиаурунов. Аминотилирование бензилиденбензофуран-3(2*H*)-онового цикла с участием анабазина протекает по положению 7 в условиях реакции Манниха, в то время как удобным синтетическим подходом для получения 5-(анабазин-1-ил)метильных производных 6-гидрокси-7-метилаурунов является переаминирование 5-диметиламинотилаурунов под действием анабазина.

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на приборе Varian M400 (400 и 100 МГц соответственно) и Bruker Avance 500 (500 и 125 МГц соответственно), внутренний стандарт ТМС. Масс-спектры записаны на приборе Agilent 1100 (химическая ионизация при атмосферном давлении). Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе vario MICRO cube. Контроль за ходом реакций и чистотой полученных соединений проведен методом ТСХ на пластинах Мерк 60  $\text{F}_{254}$ , элюенты  $\text{CHCl}_3$ – $\text{MeOH}$  (9:1, 19:1) и  $\text{EtOAc}$ .

**Синтез 6-гидроксиаурунов 2a–e и 4a–e** (общая методика). К раствору 1.50 г (10 ммоль) 6-гидроксибензо-

Схема 2



фуран-3(2*H*)-она (для синтеза соединений **2a–e**) или 1.64 г (10 ммоль) 6-гидрокси-7-метилбензофуран-3(2*H*)-она (для синтеза соединений **4a–e**) и 10 ммоль ароматического альдегида в 50 мл смеси ДМФА–EtOH, 1:1 добавляют 2.3 мл 50% водного раствора КОН. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4–6 ч (окончание реакции определяют методом ТСХ). Затем реакционную смесь при интенсивном перемешивании выливают в 50 мл горячей H<sub>2</sub>O и нейтрализуют концентрированной HCl до pH 4–5, фильтруют выпавший осадок, промывают H<sub>2</sub>O, сушат и кристаллизуют из смеси ДМФА–MeOH, 1:1. Данные спектров ЯМР соединений **2a–e**<sup>7c,8c</sup> и **4a,c**<sup>10</sup> соответствуют литературным.

**(2*Z*)-6-Гидрокси-2-(2,4-диметоксибензилиден)-7-метил-1-бензофуран-3(2*H*)-он (4b).** Выход 2.59 г (83%), желтые кристаллы, т. пл. 287–289 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.20 (3H, с, 7-CH<sub>3</sub>); 3.84 (3H, с) и 3.89 (3H, с, 2',4'-OCH<sub>3</sub>); 6.65 (1H, д, *J* = 2.5, H-3'); 6.69–6.81 (2H, м, H-5,5'); 7.01 (1H, с, =CHAr); 7.44 (1H, д, *J* = 8.4, H-4); 8.15 (1H, д, *J* = 8.7, H-6); 11.00 (1H, уш. с, 6-OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, ДМСO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 7.6; 55.5; 55.9; 98.2; 103.9; 106.6; 107.6; 111.9; 112.8; 113.3; 122.5; 132.2; 146.3; 159.7; 162.3; 163.7; 165.6; 181.8. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 313 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 69.37; Н 5.41. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 69.22; Н 5.16.

**(2*Z*)-2-(1,3-Бензодиоксол-5-илметилиден)-6-гидрокси-7-метил-1-бензофуран-3(2*H*)-он (4d).** Выход 2.34 г (79%), желтые кристаллы, т. пл. 293–295 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.19 (3H, с, 7-CH<sub>3</sub>); 6.10 (2H, с, OCH<sub>2</sub>O); 6.71 (1H, с, =CHAr); 6.76 (1H, д, *J* = 8.4, H-5); 7.03 (1H, д, *J* = 8.4, H-7'); 7.44 (1H, д, *J* = 8.4, H-4); 7.46 (2H, д, *J* = 8.4, H-6'); 7.52 (1H, д, *J* = 1.6, H-4'); 10.95 (1H, уш. с, 6-OH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, ДМСO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 7.6; 101.6; 107.6; 108.9; 109.9; 110.5; 112.0; 112.6; 122.6; 126.4; 126.9; 146.5; 147.8; 148.5; 163.9; 165.7; 181.8. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 297 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 69.17; Н 4.00. C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 68.92; Н 4.08.

**(2*Z*)-6-Гидрокси-2-(2,5-диметоксибензилиден)-7-метил-1-бензофуран-3(2*H*)-он (4e).** Выход 2.84 г (91%), желтые кристаллы, т. пл. 295–297 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, ДМСO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 2.18 (3H, с, 7-CH<sub>3</sub>); 3.79 (3H, с) и 3.84 (3H, с, 2',5'-OCH<sub>3</sub>); 6.76 (1H, д, *J* = 8.4, H-5); 6.93–7.06 (3H, м, =CHAr, H-3',4'); 7.43 (1H, д, *J* = 8.4, H-4), 7.76 (1H, д, *J* = 3.1, H-6'). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, ДМСO-*d*<sub>6</sub>), δ, м. д.: 7.4; 55.1; 56.1; 103.2; 107.6; 112.0; 112.4; 112.5; 114.9; 117.2; 121.0; 122.7; 147.6; 152.5; 152.9; 164.0; 165.8; 181.9. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 313 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 69.01; Н 4.92. C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 69.22; Н 5.16.

**Синтез 7-(анабазин-1-ил)-7-гидроксиауронон 3a–e** (общая методика). К горячему раствору 2 ммоль 6-гидроксиауронона **2a–e** в 15 мл абсолютного EtOH добавляют 0.80 мл (5 ммоль) анабазина (**1**), 150 мг (5 ммоль в пересчете на формальдегид) параформа, 5 мг DMAP и кипятят реакционную смесь в течение 12–16 ч, затем охлаждают и упаривают растворитель при пониженном давлении. Полученный остаток очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента EtOAc.

**(2*Z*)-6-Гидрокси-2-(4-метоксибензилиден)-7-{{(2*S*)-2-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил}метил}-1-бензофуран-3(2*H*)-он (3a).** Выход 337 мг (76%), желтые кристаллы, т. пл. 193–195 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.46–1.62 (1H, м), 1.69–1.89 (3H, м), 1.89–2.01 (2H, м), 2.28–2.41 (1H, м), 3.26–3.37 (1H, м) и 3.41–3.50 (1H, м, CH и CH<sub>2</sub> пиперидин); 3.64 (1H, д, *J* = 14.9) и 3.93 (1H, д, *J* = 14.9, CH<sub>2</sub>); 3.86 (3H, с, 4'-OCH<sub>3</sub>); 6.60 (1H, д, *J* = 8.4, H-5); 6.72 (1H, с, =CHAr); 6.97 (2H, д, *J* = 8.4, H-3',5'); 7.31 (1H, д, д, *J* = 8.0, *J* = 4.8, H-5''); 7.53 (1H, д, *J* = 8.4, H-4); 7.73 (2H, д, *J* = 8.4, H-2',6'); 7.76–7.82 (1H, м, H-4''); 8.53 (1H, д, д, *J* = 4.8, *J* = 1.6, H-6''); 8.65 (1H, д, *J* = 2.3, H-2''). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 24.6; 25.6; 36.0; 51.2; 54.2; 55.5; 67.0; 104.5; 111.8; 113.5; 113.8; 114.6; 124.3; 124.8; 125.3; 133.0; 135.0; 137.6; 146.8; 149.7; 160.8; 165.4; 166.5; 182.7. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 443 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 73.05; Н 6.70; N 6.56. C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 73.28; Н 5.92; N 6.33.

**(2*Z*)-6-Гидрокси-2-(2,4-диметоксибензилиден)-7-{{(2*S*)-2-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил}метил}-1-бензофуран-3(2*H*)-он (3b).** Выход 293 мг (62%), желтые кристаллы, т. пл. 193–195 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.51–1.65 (1H, м), 1.73–2.02 (5H, м), 2.28–2.40 (1H, м), 3.29–3.37 (1H, м) и 3.41–3.48 (1H, м, CH и CH<sub>2</sub> пиперидин); 3.64 (1H, д, *J* = 14.9) и 3.94 (1H, д, *J* = 14.9, CH<sub>2</sub>); 3.88 (3H, с) и 3.90 (3H, с, 2',4'-OCH<sub>3</sub>); 6.47 (1H, д, *J* = 2.4, H-3'); 6.61 (1H, д, *J* = 8.5, H-5); 6.65 (1H, д, д, *J* = 8.5, *J* = 2.4, H-5''); 7.29 (1H, с, =CHAr); 7.33 (1H, д, д, *J* = 8.0, *J* = 4.8, H-5''); 7.56 (1H, д, *J* = 8.5, H-4); 7.78–7.85 (1H, м, H-4''); 8.06 (1H, д, *J* = 8.5, H-6'); 8.55 (1H, д, д, *J* = 4.8, *J* = 1.6, H-6''); 8.66 (1H, д, *J* = 2.3, H-2''). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 24.6; 25.6; 36.0; 51.2; 54.1; 55.5; 55.6; 66.9; 98.1; 104.4; 105.7; 106.0; 113.2; 114.0; 114.6; 124.2; 124.6; 132.7; 134.9; 137.7; 146.8; 149.6; 160.3; 162.4; 165.2; 166.2; 182.6. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 473 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 71.40; Н 6.11; N 6.02. C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 71.17; Н 5.97; N 5.93.

**(2*Z*)-6-Гидрокси-2-(2,3-диметоксибензилиден)-7-{{(2*S*)-2-пиридин-3-илпиперидин-1-ил}метил}-1-бензофуран-3(2*H*)-он (3c).** Выход 374 мг (79%), желтые кристаллы, т. пл. 184–186 °С. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д. (*J*, Гц): 1.48–1.64 (1H, м), 1.74–1.89 (3H, м), 1.92–2.01 (2H, м), 2.28–2.40 (1H, м), 3.28–3.37 (1H, м) и 3.40–3.48 (1H, м, CH и CH<sub>2</sub> пиперидин); 3.63 (1H, д, *J* = 15.1) и 3.93 (1H, д, *J* = 15.1, CH<sub>2</sub>); 3.89 (3H, с) и 3.90 (3H, с, 2',3'-OCH<sub>3</sub>); 6.62 (1H, д, *J* = 8.4, H-5); 6.97 (1H, д, д, *J* = 8.3, *J* = 1.4, H-4'); 7.15–7.22 (1H, м, H-5''); 7.23 (1H, с, =CHAr); 7.33 (1H, д, д, *J* = 8.0, *J* = 4.7, H-5''); 7.57 (1H, д, *J* = 8.4, H-4); 7.70 (1H, д, д, *J* = 8.0, *J* = 1.4, H-6'); 7.77–7.83 (1H, м, H-4''); 8.55 (1H, д, д, *J* = 4.8, *J* = 1.6, H-6''); 8.65 (1H, д, *J* = 2.7, H-2''). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (125 МГц, CDCl<sub>3</sub>), δ, м. д.: 24.6; 25.6; 36.0; 51.2; 54.2; 56.0; 61.7; 67.0; 104.5; 105.5; 113.5; 113.6; 113.7; 123.0; 124.3; 125.0; 126.9; 134.9; 137.6; 148.5; 149.2; 149.7; 152.9; 165.6; 166.8; 182.8. Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 473 [M+H]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 70.92; Н 6.21; N 6.05. C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 71.17; Н 5.97; N 5.93.

**(2*Z*)-6-Гидрокси-7-{{(2*S*)-2-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил}метил}-2-(2,3,4-триметоксибензилиден)-1-бензо-**

**фуран-3(2H)-он (3d)**. Выход 327 мг (65%), желтые кристаллы, т. пл. 121–123 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.48–1.63 (1H, м), 1.72–2.02 (5H, м), 2.27–2.39 (1H, м), 3.28–3.37 (1H, м) и 3.39–3.47 (1H, м, СН и  $\text{CH}_2$  пиперидин); 3.62 (1H, д,  $J = 14.9$ ) и 3.95 (1H, д,  $J = 14.9$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3.89 (3H, с), 3.95 (3H, с) и 3.96 (3H, с, 2',3',4'- $\text{OCH}_3$ ); 6.61 (1H, д,  $J = 8.4$ , Н-5'); 6.84 (1H, д,  $J = 8.9$ , Н-5); 7.16 (1H, с, =CHAr); 7.34 (1H, д, д,  $J = 7.9$ ,  $J = 4.8$ , Н-5"); 7.56 (1H, д,  $J = 8.4$ , Н-4); 7.78–7.83 (1H, м, Н-4"); 7.85 (1H, д,  $J = 8.9$ , Н-6'); 8.55 (1H, д, д,  $J = 4.8$ ,  $J = 1.6$ , Н-6"); 8.65 (1H, д,  $J = 2.2$ , Н-2"). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 24.5; 25.5; 35.9; 51.1; 54.1; 56.1; 60.9; 61.9; 66.9; 104.3; 105.8; 107.8; 113.3; 113.8; 119.6; 124.2; 124.7; 126.6; 134.9; 137.6; 142.2; 147.5; 149.6; 153.8; 155.1; 165.2; 166.3; 182.5. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 503  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 69.14; Н 6.24; N 5.39.  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$ . Вычислено, %: С 69.31; Н 6.02; N 5.57.

**(2Z)-6-Гидрокси-7-[[2S)-2-пиридин-3-илпиперидин-1-ил]метил]-2-(3,4,5-триметоксибензилиден)-1-бензофуран-3(2H)-он (3e)**. Выход 377 мг (75%), желтые кристаллы, т. пл. 194–196 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.49–1.62 (1H, м), 1.71–2.03 (5H, м), 2.18–2.29 (1H, м) и 3.20–3.38 (2H, м, СН и  $\text{CH}_2$  пиперидин); 3.56 (1H, д,  $J = 14.7$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3.92–3.96 (7H, м,  $\text{CH}_2$ , 3',5'- $\text{OCH}_3$ ); 3.91 (3H, с, 4'- $\text{OCH}_3$ ); 6.61 (1H, д,  $J = 8.5$ , Н-5); 6.67 (1H, с, =CHAr); 7.08 (2H, с, Н-2',6'); 7.32 (1H, д, д,  $J = 7.9$ ,  $J = 4.8$ , Н-5"); 7.54 (1H, д,  $J = 8.5$ , Н-4); 7.70–7.78 (1H, м, Н-4"); 8.51–8.57 (2H, м, Н-2",6"). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 24.6; 25.6; 35.7; 51.3; 54.6; 56.1; 61.2; 67.7; 104.4; 108.6; 111.7; 113.6; 124.4; 125.0; 128.1; 134.9; 137.5; 139.7; 147.6; 149.5; 150.0; 153.3; 165.4; 166.4; 182.5. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 503  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 69.52; Н 6.16; N 5.41.  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6$ . Вычислено, %: С 69.31; Н 6.02; N 5.57.

**Синтез диметиламинометил-6-гидрокси-7-метил-ауронон 5a–e** (общая методика). К горячему раствору 2 ммоль 6-гидроксиауронона **4a–e** в 15 мл *i*-PrOH добавляют 0.33 мл (2.4 ммоль) бисдиметиламинометана и кипятят реакционную смесь в течение 3–5 ч, затем охлаждают, разбавляют 15–20 мл гексана, фильтруют выпавший осадок и кристаллизуют из смеси *i*-PrOH–гексан, 1:2. Физико-химические и спектральные характеристики соединений **5a,c** опубликованы нами ранее.<sup>7b</sup>

**(2Z)-6-Гидрокси-5-[(диметиламино)метил]-2-(2,4-диметоксибензилиден)-7-метил-1-бензофуран-3(2H)-он (5b)**. Выход 583 мг (79%), желтые кристаллы, т. пл. 173–175 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.28 (3H, с, 7- $\text{CH}_3$ ); 2.35 (6H, с,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 3.67 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 3.85 (3H, с) и 3.86 (3H, с, 2',4'- $\text{OCH}_3$ ); 6.45 (1H, д,  $J = 2.4$ , Н-3'); 6.61 (1H, д, д,  $J = 8.7$ ,  $J = 2.4$ , Н-5'); 7.28 (2H, с, =CHAr, Н-4); 8.26 (1H, д,  $J = 8.5$ , Н-6'); 10.94 (1H, уш. с, 6-ОН). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 7.7; 44.1; 55.5; 55.7; 62.5; 98.1; 105.5; 105.7; 108.4; 113.1; 115.0; 117.6; 121.2; 133.0; 147.2; 160.2; 162.3; 165.2; 166.1; 183.5. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 370  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 68.52; 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.

**(2Z)-2-(1,3-Бензодиоксол-5-илметилиден)-5-[(диметиламино)метил]-6-гидрокси-7-метил-1-бензофуран-3(2H)-он (5d)**. Выход 600 мг (85%), желтые кристаллы, т. пл.

192–194 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.30 (3H, с, 7- $\text{CH}_3$ ); 2.38 (6H, с,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 3.70 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 6.05 (2H, с,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ); 6.71 (1H, с, =CHAr); 6.89 (1H, д,  $J = 8.1$ , Н-7"); 7.27–7.35 (2H, м, Н-4',6'); 7.56 (1H, с, Н-4). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (100 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 7.8; 44.1; 62.5; 101.6; 108.6; 108.8; 110.5; 111.2; 112.7; 117.8; 121.3; 127.0; 127.2; 147.2; 148.2; 148.8; 165.7; 166.3; 183.4. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 354  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 67.71; Н 5.19; N 4.08.  $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_5$ . Вычислено, %: С 67.98; Н 5.42; N 3.96.

**(2Z)-6-Гидрокси-5-[(диметиламино)метил]-2-(2,5-диметоксибензилиден)-7-метил-1-бензофуран-3(2H)-он (5e)**. Выход 642 мг (87%), желтые кристаллы, т. пл. 155–156 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.27 (3H, с, 7- $\text{CH}_3$ ); 2.37 (6H, с,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ); 3.69 (2H, с,  $\text{CH}_2$ ); 3.85 (3H, с) и 3.87 (3H, с, 2',5'- $\text{OCH}_3$ ); 6.85 (1H, д,  $J = 9.0$ , Н-3'); 6.91 (1H, д, д,  $J = 9.0$ ,  $J = 3.0$ , Н-4'); 7.30 (1H, с, =CHAr); 7.32 (1H, с, Н-4); 7.93 (1H, д,  $J = 3.0$ , Н-6'). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 7.7; 44.2; 55.7; 56.3; 62.5; 105.1; 108.5; 112.1; 112.8; 115.8; 117.3; 117.8; 121.5; 122.4; 148.4; 153.4; 153.5; 165.7; 166.4; 183.5. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 370  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 68.07; Н 6.44; N 3.98.  $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{NO}_5$ . Вычислено, %: С 68.28; Н 6.28; N 3.79.

**Синтез 5-(анабазин-1-ил)-6-гидрокси-7-метил-ауронон 6a–e** (общая методика). К горячему раствору 1 ммоль соединения **5a–e** в 5 мл 1,4-диоксана добавляют 0.32 мл (2 ммоль) анабазина (**1**) и кипятят реакционную смесь в течение 12–16 ч, затем охлаждают и упаривают растворитель при пониженном давлении. Полученный остаток очищают методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием в качестве элюента  $\text{EtOAc}$ .

**(2Z)-6-Гидрокси-2-(4-метоксибензилиден)-7-метил-5-[[2S)-2-пиридин-3-илпиперидин-1-ил]метил]-1-бензофуран-3(2H)-он (6a)**. Выход 315 мг (69%), желтые кристаллы, т. пл. 130–132 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.50–1.56 (1H, м), 1.72–2.14 (5H, м), 2.17–2.20 (1H, м) и 3.18–3.29 (2H, м, СН и  $\text{CH}_2$  пиперидин); 2.30 (3H, с, 7- $\text{CH}_3$ ); 3.10 (1H, д,  $J = 14.0$ ) и 3.98 (1H, д,  $J = 14.0$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3.87 (3H, с, 4'- $\text{OCH}_3$ ); 6.75 (1H, с, =CHAr); 6.98 (2H, д,  $J = 8.6$ , Н-3',5'); 7.18 (1H, с, Н-4); 7.35 (1H, д, д,  $J = 7.9$ ,  $J = 4.8$ , Н-5"); 7.78 (1H, д,  $J = 8.0$ , Н-4"); 7.86 (2H, д,  $J = 8.6$ , Н-2',6'); 8.57 (1H, д,  $J = 4.0$ , Н-6"); 8.62 (1H, д,  $J = 2.3$ , Н-2"). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 7.8; 24.6; 25.6; 35.7; 53.4; 55.4; 58.5; 67.0; 108.5; 111.4; 113.1; 114.5; 117.4; 121.5; 124.2; 125.6; 133.1; 135.0; 137.6; 147.1; 149.6; 160.7; 164.5; 166.1; 183.4. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 457  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 73.51; Н 6.03; N 6.27.  $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ . Вычислено, %: С 73.66; Н 6.18; N 6.14.

**(2Z)-6-Гидрокси-2-(2,4-диметоксибензилиден)-7-метил-5-[[2S)-2-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил]метил]-1-бензофуран-3(2H)-он (6b)**. Выход 278 мг (57%), желтые кристаллы, т. пл. 129–131 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.46–1.56 (1H, м), 1.72–1.95 (5H, м), 2.13–2.18 (1H, м) и 3.18–3.28 (2H, м, СН и  $\text{CH}_2$  пиперидин); 2.29 (3H, с, 7- $\text{CH}_3$ ); 3.09 (1H, д,  $J = 14.2$ ) и 3.98 (1H, д,  $J = 14.2$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3.87 (6H, с, 2',4'- $\text{OCH}_3$ ); 6.46 (1H, д,  $J = 2.4$ , Н-3'); 6.63 (1H, д, д,  $J = 8.7$ ,  $J = 2.4$ , Н-5'); 7.18 (1H, с, Н-4); 7.29 (1H, с,

=CHAr); 7.34 (1H, д, д,  $J = 7.8, J = 4.8$ , H-5''); 7.74–7.83 (1H, м, H-4''); 8.26 (1H, д,  $J = 8.7$ , H-6'); 8.56 (1H, д, д,  $J = 4.8, J = 1.6$ , H-6''); 8.62 (1H, д,  $J = 2.3$ , H-2''). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 7.8; 24.7; 25.6; 35.8; 53.4; 55.6; 55.7; 58.5; 67.1; 98.2; 105.7; 108.5; 113.4; 115.0; 117.3; 121.5; 124.2; 133.1; 135.0; 137.7; 147.2; 149.6; 160.3; 162.3; 164.1; 165.9; 183.3. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 487  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 71.33; Н 6.34; N 5.71.  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 71.59; Н 6.21; N 5.76.

**(2Z)-6-Гидрокси-2-(3,4-диметоксибензилиден)-7-метил-5-[[2S)-2-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил]метил]-1-бензофуран-3(2H)-он (6c).** Выход 424 мг (87%), желтые кристаллы, т. пл. 125–127 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.46–1.56 (1H, м), 1.69–1.83 (5H, м), 1.89–1.92 (1H, м), 3.09–3.12 (1H, м) и 3.17–3.29 (1H, м, СН и  $\text{CH}_2$  пиперидин); 2.28 (3H, с, 7- $\text{CH}_3$ ); 3.11 (1H, д,  $J = 14.0$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3.94 (3H, с) и 3.96–4.01 (4H, м,  $\text{CH}_2$ , 3',4'- $\text{OCH}_3$ ); 6.74 (1H, с, =CHAr); 6.93 (1H, д,  $J = 8.3$ , H-5''); 7.18 (1H, с, H-4); 7.31–7.40 (2H, м, H-6',5''); 7.67 (1H, д,  $J = 2.0$ , H-2''); 7.74–7.80 (1H, м, H-4''); 8.56 (1H, д, д,  $J = 4.8, J = 1.6$ , H-6''); 8.62 (1H, д,  $J = 2.3$ , H-2''). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 7.6; 24.6; 25.6; 35.7; 53.4; 55.8; 56.0; 58.5; 67.0; 108.3; 111.2; 111.6; 113.0; 113.3; 117.5; 121.6; 124.2; 125.6; 125.8; 135.0; 137.6; 147.1; 149.0; 149.6; 150.4; 164.5; 165.9; 183.2. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 487  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 71.72; Н 6.40; N 5.51.  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 71.59; Н 6.21; N 5.76.

**(2Z)-2-(1,3-Бензодиоксол-5-илметилен)-6-гидрокси-7-метил-5-[[2S)-2-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил]метил]-1-бензофуран-3(2H)-он (6d).** Выход 301 мг (64%), желтые кристаллы, т. пл. 134–136 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.48–1.56 (1H, м), 1.72–1.95 (5H, м), 2.13–2.19 (1H, м) и 3.17–3.29 (2H, м, СН и  $\text{CH}_2$  пиперидин); 2.29 (3H, с, 7- $\text{CH}_3$ ); 3.10 (1H, д,  $J = 13.9$ ) и 3.97 (1H, д,  $J = 13.9$ ,  $\text{CH}_2$ ); 6.04 (2H, с,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ); 6.69 (1H, с, =CHAr); 6.87 (1H, д,  $J = 8.1$ , H-7''); 7.17 (1H, с, H-4); 7.29 (1H, д, д,  $J = 8.1, J = 1.7$ , H-6'); 7.34 (1H, д, д,  $J = 7.9, J = 4.7$ , H-5''); 7.54 (1H, д,  $J = 1.7$ , H-4''); 7.74–7.81 (1H, м, H-4''); 8.53–8.58 (1H, м, H-6''); 8.59–8.65 (1H, м, H-2''). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 7.8; 24.6; 25.6; 35.7; 53.4; 58.5; 67.0; 101.6; 108.6; 108.8; 110.5; 111.4; 113.0; 117.5; 121.5; 124.2; 127.1; 135.0; 137.6; 147.1; 148.2; 148.8; 149.6; 149.7; 164.6; 166.0; 183.3. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 471  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 71.71; Н 5.31; N 6.20.  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 71.48; Н 5.57; N 5.95.

**(2Z)-6-Гидрокси-2-(2,5-диметоксибензилиден)-7-метил-5-[[2S)-2-(пиридин-3-ил)пиперидин-1-ил]метил]-1-бензофуран-3(2H)-он (6e).** Выход 385 мг (79%), желтые кристаллы, т. пл. 194–196 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.50–1.56 (1H, м), 1.72–1.95 (5H, м), 2.14–2.20 (1H, м) и 3.18–3.29 (2H, м, СН и  $\text{CH}_2$  пиперидин); 2.28 (3H, с, 7- $\text{CH}_3$ ); 3.10 (1H, д,  $J = 14.0$ ) и 3.98 (1H, д,  $J = 14.0$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3.85 (3H, с) и 3.88 (3H, с, 2',5'- $\text{OCH}_3$ ); 6.85 (1H, д,  $J = 9.0$ , H-3''); 6.92 (1H, д, д,  $J = 9.0, J = 3.1$ , H-4''); 7.18 (1H, с, H-4); 7.30 (1H, с, =CHAr); 7.35 (1H, д, д,  $J = 8.0, J = 4.8$ , H-5''); 7.71–7.81 (1H, м, H-4''); 7.92 (1H, д,  $J = 3.1$ , H-6'); 8.55–8.57 (1H, м, H-6''); 8.62 (1H, с, H-2''). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  (125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 7.7; 24.6; 25.6; 35.7; 53.4; 55.7; 56.3;

58.5; 67.1; 105.2; 108.5; 112.0; 113.0; 115.8; 117.3; 117.5; 121.7; 122.3; 124.2; 135.0; 137.6; 148.2; 149.6; 149.7; 153.4; 153.5; 164.5; 166.0; 183.3. Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 487  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 71.81; Н 6.42; N 5.84.  $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$ . Вычислено, %: С 71.59; Н 6.21; N 5.76.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  всех синтезированных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

### Список литературы

- (a) Tilyabaev, Z.; Dalimov, D. N.; Kushiev, Kh. Kh.; Gafurov, M. B.; Abdvakhobov, A. A. *Chem. Nat. Compd.* **1994**, *30*, 15. [Химия природ. соединений **1994**, 19.] (b) Rozengart, E. V.; Basova, N. E.; Suvorov, A. A. *J. Evol. Biochem. Physiol.* **2006**, *42*, 11. [Журн. эвол. биохим. и физиол. **2006**, *42*, 11.]
- (a) Насиров, С. X.; Хазбиевич, И. С. *Фармакология алкалоидов Anabasis arphylla L. и клиническое применение анабазина гидрохлорида*; Аничков, С. В., Ред.; ФАН: Ташкент, 1982. (b) Bhatti, B. S.; Strachan, J.-P.; Breining, S. R.; Miller, C. H.; Tahiri, P.; Crooks, P. A.; Deo, N.; Day, C. S.; Caldwell, W. S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3497. (c) Lee, S. T.; Wildeboer, K.; Panter, K. E.; Kem, W. R.; Gardner, D. R.; Molyneux, R. J.; Chang, C.-W. T.; Soti, F.; Pfister, J. A. *Neurotoxicol. Teratol.* **2006**, *28*, 220. (d) Mastropaolo, J.; Rosse, R. B.; Deutsch, S. I. *Behav. Brain Res.* **2004**, *153*, 419. (e) Sarkar, T. K.; Basak, S.; Wainer, I.; Moaddel, R.; Yamaguchi, R.; Jozwiak, K.; Chen, H.-T.; Lin, C.-C. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 6691.
- Anichkov, S.; Khromov-Borisov, N.; Zakharova, N.; Gaft, S.; Bekhtereva, É.; Rudenko, A. *Pharm. Chem. J.* **1976**, *10*, 1478. [Хим.-фарм. журн. **1976**, *10*(11), 53.]
- Zhang, Y.; Liu, Y.-B.; Li, Y.; Ma, S.-G.; Li, L.; Qu, J.; Zhang, D.; Chen, X.-G.; Jiang, J.-D.; Yu, S.-S. *J. Nat. Prod.* **2013**, *76*, 1058.
- (a) Kabdrisova, A. Z.; Faskhutdinov, M. F.; Yu, V. K.; Praliev, K. D.; Fomicheva, E. E.; Shin, S. N.; Berlin, K. D. *Chem. Nat. Compd.* **2007**, *43*, 437. [Химия природ. соединений **2007**, 360.] (b) Mavrov, M. V.; Zlotin, S. G. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2007**, *56*, 1637. [Изв. АН, Сер. хим. **2007**, 1576.] (c) Mavrov, M. V.; Zlotin, S. G. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2009**, *58*, 1921. [Изв. АН, Сер. хим. **2009**, 1860.]
- Тлеганов, Р. Т. *Химия растит. сырья* **2008**, (1), 115.
- (a) Popova, A. V.; Bondarenko, S. P.; Frasinuk, M. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 592. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, *52*, 592.] (b) Bondarenko, S. P.; Frasinuk, M. S. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 765. [Химия гетероцикл. соединений **2018**, *54*, 765.] (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.
- (a) Mughal, E. U.; Sadiq, A.; Murtaza, S.; Rafique, H.; Zafar, M. N.; Riaz, T.; Khan, B. A.; Hameed, A.; Khan, K. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 100. (b) Liew, K.-F.; Chan, K.-L.; Lee, C.-Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *94*, 195. (c) Lee, Y. H.; Shin, M. C.; Yun, Y. D.; Shin, S. Y.; Kim, J. M.; Seo, J. M.; Kim, N.-J.; Ryu, J. H.; Lee, Y. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 231.
- Bondarenko, S. P.; Frasinuk, M. S.; Mrug, G. P.; Vinogradova, V. I.; Khilya, V. P. *Chem. Nat. Compd.* **2018**, *54*, 1068. [Химия природ. соединений **2018**, 907.]
- 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.]