

На правах рукописи



Коротаев Владислав Юрьевич

**3-НИТРО-2-ТРИФТОР(ТРИХЛОР)МЕТИЛ-2*H*-ХРОМЭНЫ:
СИНТЕЗ, РЕАКЦИИ НУКЛЕОФИЛЬНОГО ПРИСОЕДИНЕНИЯ И
ЦИКЛОПРИСОЕДИНЕНИЯ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

Екатеринбург – 2018

Работа выполнена в ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»

Научный консультант: доктор химических наук, профессор
Сосновских Вячеслав Яковлевич

Официальные оппоненты: **Иоффе Сема Лейбович**, доктор химических наук, профессор, ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук (г. Москва), ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных органических соединений

Горбунова Татьяна Ивановна, доктор химических наук, ФГБУН Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского Уральского отделения Российской академии наук (г. Екатеринбург), старший научный сотрудник лаборатории фторорганических соединений

Масливец Андрей Николаевич, доктор химических наук, профессор, ФГБОУ ВО «Пермский государственный национальный исследовательский университет» (г. Пермь), заведующий кафедрой органической химии

Ведущая организация: ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)», г. Челябинск

Защита диссертации состоится 01 октября 2018 года в 14.00 ч на заседании диссертационного совета Д 212.285.08 на базе ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина» по адресу: г. Екатеринбург, ул. Мира, 19, ауд. И-420 (зал Ученого совета).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»: <http://lib.urfu.ru/mod/data/view.php?d=51&rid=279450>.

Автореферат разослан «__» _____ 2018 г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета

Поспелова Татьяна Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы и степень разработанности темы исследования

3-Нитро-2*H*-хромены (3-нитро-2*H*-1-бензопираны) являются важными кислородсодержащими гетероциклами, которые благодаря своей доступности и высокой реакционной способности интенсивно изучаются в последние годы. Повышенное внимание к этому классу соединений обусловлено и тем, что многие производные хромена и хромана (3,4-дигидро-2*H*-1-бензопирана) широко распространены в растительном мире и зарекомендовали себя в качестве пестицидов и перспективных медицинских препаратов. Поэтому интерес, проявляемый к 3-нитро-2*H*-хроменам как исходным субстратам для получения более сложных биологически активных молекул, вполне закономерен.

Химические свойства 3-нитро-2*H*-хроеновой системы в первую очередь определяются наличием фрагмента β-нитростирола, однако и заместитель в положении 2, несмотря на то, что он связан с sp³-гибридизованным углеродным атомом, способен оказывать существенное влияние на скорость и направление некоторых реакций. Замена атома водорода Н(2) на более объемную трифтор(трихлор)метильную группу с ярко выраженным отрицательным индуктивным эффектом будет способствовать не только увеличению электрофильности атома С(4), но и повышению стереоселективности таких процессов, как нуклеофильное присоединение и циклоприсоединение по активированной нитрогруппой связи С=С.

С другой стороны, введение трифтор- и трихлорметильной группы в молекулы природных и синтетических соединений зачастую приводит к появлению у них новых полезных свойств. Согласно последним опубликованным данным 30% из всех известных фармацевтических препаратов содержат атом фтора или фторалкильную группу. Учитывая вышесказанное, работы, направленные на расширение синтетических возможностей хроеновой системы в целом, представляются актуальными и перспективными для дальнейших изысканий в области частично галогенированных кислородсодержащих гетероциклов и поиска новых биоактивных молекул.

До начала исследований, представленных в настоящей работе, сведения о методах получения и свойствах 2-галогенметилзамещенных 3-нитро-2*H*-хроенов в литературе отсутствовали. Поэтому введение трифтор(трихлор)метильной группы в положение 2 3-нитро-2*H*-хроеновой системы и исследование химических свойств этих новых СХ₃-содержащих гетероциклов в сравнении с негалогенированными аналогами является актуальной задачей. В настоящей работе в качестве таких объектов для сравнения выступали доступные 3-нитро-2-фенил-2*H*-хромены с различными заместителями в 6-ом положении.

Принимая во внимание тот факт, что многие конденсированные производные хромена и хромана встречаются в природе или представляют собой синтетические биологически активные соединения, изучение реакционной способности 3-нитро-2-тригалогенметил-2*H*-хроенов было ориентировано на поиск методов Δ³-аннелирования 2-тригалогенметил-2*H*-хроеновой системы карбо- или гетероциклом. С учетом специфики объектов исследования и современных принципов органического синтеза, приоритетными являлись методы, базирующиеся на стереоселективных и атом-экономных реакциях нуклеофильного присоединения и циклоприсоединения. Высокая регио- и стереоселективность таких процессов делает их незаменимым инструментом в синтезе сложных гетероциклических молекул с несколькими хиральными центрами из относительно про-

стых и коммерчески доступных предшественников. В частности, енамины кетонов и дикарбонильных соединений, 2-(1-фенилалкилиден)малонитрилы и 1-алкил-3,4-дигидроизохинолины, а также азометин-илиды, которые легко генерируются *in situ* из *N*-алкил- α -аминокислот и карбонильных соединений, представляют собой уникальные реагенты для получения аннелированных пяти- или шестичленным циклом производных хромана.

Цель работы состояла в разработке методов синтеза и исследовании синтетического потенциала новых представителей 3-нитро-2*H*-хроменов, содержащих трифтор(трихлор)метильную группу в положении 2. Достижение поставленной цели включало следующие задачи:

1. Разработка методов синтеза 3-нитро-2-трифтор(трихлор)метил-2*H*-хроменов.
2. Исследование взаимодействия 2-тригалогенметилзамещенных 3-нитро-2*H*-хроменов с нуклеофильными реагентами.
3. Изучение процессов циклоприсоединения с участием 3-нитро-2-трифтор(трихлор)метил-2*H*-хроменов.
4. Разработка методов Δ^3 -аннелирования 2-тригалогенметил-2*H*-хроеновой системы карбо- или гетероциклом.

Научная новизна и теоретическая значимость работы

Получены сведения о методах синтеза и реакционной способности новых 3-нитро-2-трифтор(трихлор)метил-2*H*-хроменов.

Изучено взаимодействие 3-нитро-2-трифтор(трихлор)метил-2*H*-хроменов с нуклеофильными реагентами, амбифилами и 1,3-диполями; выявлены особенности химических свойств данного класса соединений, обусловленные наличием тригалогенметильной группы в положении 2.

Изучены стереоселективные реакции 3-нитро-2-трифтор(трихлор)метил-2*H*-хроменов с ароматическими аминами и гидразингидратом. Установлено, что взаимодействие 2-CCl₃-хроменов с гидразингидратом в мягких условиях сопровождается рециклизацией пиранового цикла с образованием *N*-незамещенных пиразолидинов и является первым примером раскрытия пиранового цикла в ряду 3-нитро-2*H*-хроменов под действием динуклеофила.

Впервые исследовано присоединение к 2-замещенным 3-нитро-2*H*-хроменам натриевых солей ацетилацетона и ацетоуксусного эфира. На базе этой стереоселективной реакции разработан метод синтеза *транс,транс*-изомеров 4-(пиразол-4-ил)хроманов.

Исследовано взаимодействие 3-нитро-2-трифторметил-2*H*-хроменов с 2-(1-фенилалкилиден)малонитрилами. Обнаружена и изучена стереоселективная 1,5-миграция нитрогруппы в ряду 7-амино-10-метил-6а-нитро-9-фенил-6-трифторметил-6а,10а-дигидро-6*H*-бензо[с]хромен-8-карбонитрилов.

Изучено взаимодействие 3-нитро-2-трифтор(трихлор)метил-2*H*-хроменов с енаминами кетонов и 1,3-дикарбонильных соединений. Установлены факторы, контролирующие структуру и стереохимию образующихся продуктов.

Обнаружена и исследована атропоизомерия в ряду *транс,транс*- и *цис,цис*-изомеров 2,3,4-тризамещенных хроманов с экваториальным расположением заместителя при атоме С(4), обусловленная затрудненным вращением вокруг связи C_{sp3}-C_{sp2}.

Впервые исследовано взаимодействие 2-замещенных 3-нитро-2*H*-хроменов с 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинами и установлено, что присоединение этих 1,3-динуклеофилов к 2-CF₃-нитрохроменам при нагревании сопровождается внутримолекулярной циклизацией, ведущей к об-

разованию 6-трифторметил-8,9-дигидрохромено[4',3':4,5]пирроло[2,1-*a*]изохинолинов с пентациклическим скелетом ламелларинов.

Обнаружена и исследована атропоизомерия в ряду 14-арил-6-трифторметил-8,9-дигидрохромено[4',3':4,5]пирроло[2,1-*a*]изохинолинов, вызванная затрудненным вращением вокруг связи C_{sp2}-C_{sp2}, произведена количественная оценка барьера вращения.

Изучено регио- и стереоселективное [4+2]- и [3+2]-циклоприсоединение по активированной двойной связи 3-нитро-2-трифтор(трихлор)метил-2*H*-хроменов эфиров енолов, азида натрия и азометин-илидов.

Практическая значимость работы

Разработаны методы синтеза 2-трифтор(трихлор)метилзамещенных 3-нитро-2*H*-хроменов тандемной конденсацией салициловых альдегидов или их *N*-незамещенных иминов с (*E*)-1-нитро-3,3,3-трифтор(трихлор)пропенами.

Предложен одностадийный способ получения труднодоступных *N*-незамещенных *транс,транс*-3-арил-4-нитро-5-трихлорметилпиразолидинов из 3-нитро-2-трихлорметил-2*H*-хроменов и гидразингидрата.

Разработан метод прямого Δ^3 -бензоаннелирования 2-трифторметил-2*H*-хроменовой системы, базирующийся на домино-реакции 3-нитро-2-трифторметил-2*H*-хроменов с 2-(1-фенилалкилиден)малононитрилами в присутствии триэтиламина.

Разработаны стереоселективные методы получения 2,3,4-тризамещенных хроманов, содержащих одну или две карбонильные группы в боковой цепи в положении 4. На ряде репрезентативных примеров продемонстрировано использование этих хроманов в синтезе 5-трифторметил-5*H*-хромено[3,4-*b*]пиридинов и индивидуальных диастереомеров 4-тригалогенметил-2-фенилхромено[3,4-*b*]пирролин-3-оксидов.

Предложен простой и эффективный метод синтеза 6-трифторметил-8,9-дигидрохромено[4',3':4,5]пирроло[2,1-*a*]изохинолинов с пентациклическим скелетом ламелларинов из 3-нитро-2-трифторметил-2*H*-хроменов и 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинов.

На основе регио- и стереоселективных реакций [3+2]- и [4+2]-циклоприсоединения разработаны методы прямого Δ^3 -аннелирования 3-нитро-2-тригалогенметил-2*H*-хроменов пяти- и шестичленным гетероциклом.

Методология и методы исследования

Установление структуры и степени чистоты полученных соединений осуществлено с использованием спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C, ¹⁹F, ¹⁵N, двумерных гомо- и гетероядерных корреляций, масс-спектрометрии, элементного анализа, хроматографии и РСА. Атропоизомерия в ряду 2,3,4-тризамещенных хроманов и 14-арил-8,9-дигидро-6*H*-хромено[4',3':4,5]пирроло[2,1-*a*]изохинолинов изучена методами динамической спектроскопии ЯМР. Исследование 1,5-сигматропной миграции нитрогруппы выполнено с применением квантово-химических расчетов.

Степень достоверности и апробация результатов. Все результаты получены на сертифицированном оборудовании и согласуются с опубликованными экспериментальными данными по теме диссертации. Результаты работы представлены и обсуждены в рамках Молодежных школ по органической химии (Казань, 2005; Екатеринбург, 2008); International symposium on fluorine chemistry (Шанхай, 2005); Всероссийской конференции "Химия фтора" (Москва, 2006); Всероссийской конференции "Техническая химия" (Пермь, 2006, 2010, 2012); Российской молодежной научной

конференции "Проблемы теоретической и экспериментальной химии" (Екатеринбург, 2007–2009, 2011–2016); European Symposium on Fluorine Chemistry (Прага, 2007); Всероссийской научной конференции молодых ученых и студентов "Современное состояние и приоритеты развития фундаментальных наук в регионах" (Анапа, 2008); Международной конференции "Новые направления в химии гетероциклических соединений" (Пятигорск, 2013); Научно-технической конференции "Химия в федеральных университетах" (Екатеринбург, 2014); Международной научной конференции "Теоретическая и экспериментальная химия глазами молодежи" (Иркутск, 2015); Всероссийской юбилейной конференции с международным участием, посвященной 100-летию Пермского университета "Современные достижения химических наук" (Пермь, 2016); International Conference on Pharmaceutical Chemistry (Барселона, 2017); Всероссийской конференции с международным участием "Енамины в органическом синтезе" (Пермь, 2017).

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках госзадания (проект 4.733.2014/К) и Российского фонда фундаментальных исследований (проекты 04-03-32463, 06-03-04004-ННИО, 11-03-00126, 14-03-00179).

Положения, выносимые на защиту:

1. Методы синтеза 3-нитро-2-трифтор(трихлор)метил-2*H*-хроменов.
2. Взаимодействие 3-нитро-2-трифтор(трихлор)метил-2*H*-хроменов с нуклеофильными реагентами.
3. Реакции [3+2]- и [4+2]-циклоприсоединения с участием 3-нитро-2-трифтор(трихлор)метил-2*H*-хроменов.

Личный вклад автора. Автор принимал непосредственное участие в выборе объектов исследования, определении основных целей работы и путей их реализации, проведении экспериментов, обработке и интерпретации результатов. Все выводы, сделанные в работе, базируются на данных, полученных автором лично или при его непосредственном участии.

В ходе выполнения научных исследований под руководством автора был защищен ряд дипломных проектов, бакалаврских и магистерских диссертаций.

Публикации. Основное содержание работы опубликовано в виде 1 обзора и 27 статей в рецензируемых научных изданиях, а также представлено в виде 9 статей и 24 тезисов докладов на научных конференциях.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 396 страницах, состоит из введения, трех глав, заключения и списка литературы, включающего 289 наименований. Работа содержит 43 таблицы и 55 рисунков.

Благодарности

Автор выражает благодарность и признательность своему учителю и научному консультанту, д.х.н., профессору Сосновских В.Я. за постоянное внимание, поддержку и всестороннее содействие в выполнении работы; своим коллегам по кафедре за ценные советы, помощь и поддержку; своим соавторам за плодотворное сотрудничество; сотрудникам ЦКП "Спектроскопия и анализ органических соединений" Института органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН и ЦКП УрФУ за проведение физико-химических исследований; сотрудникам Института технической химии (г. Пермь) за тесное и плодотворное сотрудничество; сотрудникам Института органической химии и технологии (г. Краков, Польша) и Центра технологии и развития (г. Тарнов, Польша) за проведение квантово-химических расчетов.

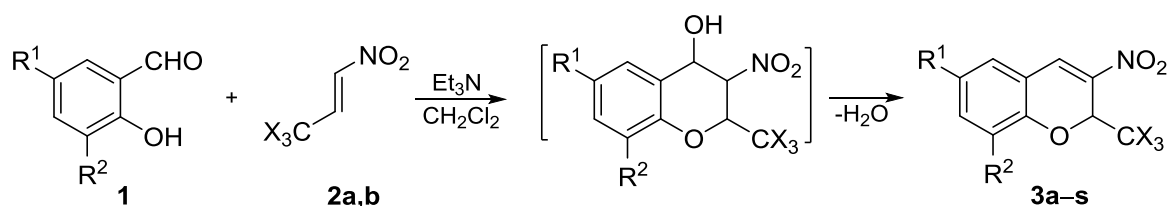
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** кратко сформулированы актуальность, цели и задачи исследования, научная новизна и практическая значимость работы. **Первая глава** представляет собой обзор литературы по синтезу, химическим свойствам и практическому использованию 3-нитро-2*H*-хроменов. Во **второй главе** обсуждаются результаты собственных исследований автора. **Третья глава** содержит описание методик эксперимента, физические и спектральные характеристики полученных соединений.

2.1. Методы синтеза 3-нитро-2-тригалогенметил-2*H*-хроменов

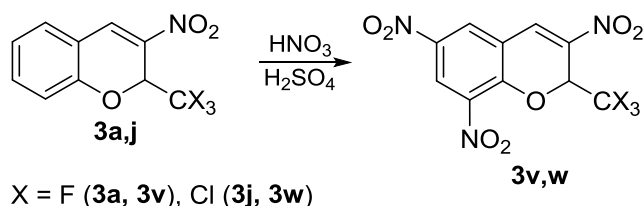
2.1.1. Синтез 3-нитро-2-трифтор(трихлор)метил-2*H*-хроменов и 3-нитро-2-трифторметил-2-фенил-2*H*-хроменов

3-Нитро-2-тригалогенметил-2*H*-хромены **3a–s** были синтезированы тандемной конденсацией салициловых альдегидов **1** с (*E*)-1-нитро-3,3,3-трифтор(трихлор)пропенами **2a,b**. Реакцию проводили в дихлорметане при ~20 °С, используя триэтиламин в качестве катализатора. Выходы хроменов **3a–s** составили 53–94%.



Хромен	X	R ¹	R ²	Выход (%)	Хромен	X	R ¹	R ²	Выход (%)
3a	F	H	H	76	3j	Cl	H	H	94
3b	F	Me	H	64	3k	Cl	Me	H	80
3c	F	MeO	H	55	3l	Cl	MeO	H	61
3d	F	H	EtO	74	3m	Cl	H	EtO	84
3e	F	Cl	H	85	3n	Cl	Cl	H	83
3f	F	Br	H	93	3o	Cl	Br	H	86
3g	F	Cl	Cl	65	3p	Cl	Cl	Cl	54
3h	F	Br	Br	68	3q	Cl	Br	Br	85
3i	F	NO ₂	H	75	3r	Cl	NO ₂	H	78
					3s	Cl	H	NO ₂	53

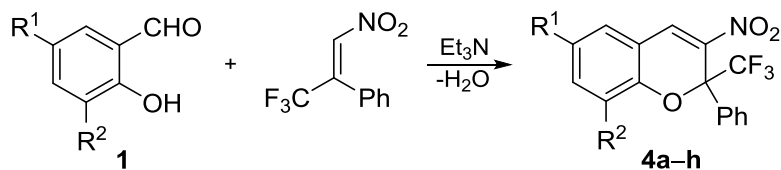
3,6,8-Тринитро-2-трифтор(трихлор)метил-2*H*-хромены **3v,w** получены нитрованием хроменов **3a,j** нитрующей смесью при 125 °С в течение 0.5 ч с выходами 89% и 81% соответственно.



X = F (**3a**, **3v**), Cl (**3j**, **3w**)

Конденсацией салициловых альдегидов с (*E*)-1-нитро-3,3,3-трифтор-2-фенилпропеном были синтезированы 3-нитро-2-трифторметил-2-фенил-2*H*-хромены **4a–g**, представляющие собой гибрид хроменов **3** и известных 2-арил-3-нитро-2*H*-хроменов **54**. Образование промежуточных 4-гид-

рокси-3-нитрохроманов, как и при синтезе хроменов **3**, не наблюдалось, а выходы целевых продуктов **4a–h** составили 64–96%.

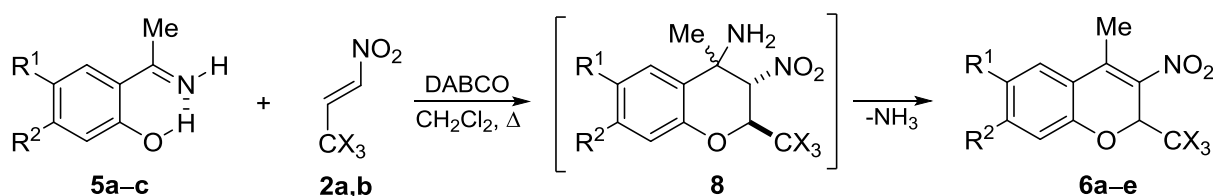


Хромен	R ¹	R ²	Выход (%)	Хромен	R ¹	R ²	Выход (%)
4a	H	H	96	4e	Cl	H	64
4b	Me	H	80	4f	Br	H	69
4c	MeO	H	95	4g	Cl	H	94
4d	H	EtO	89	4h	Br	H	95

Структура соединений **3a–w** и **4a–h** подтверждена элементным анализом и спектральными методами. Характерной особенностью спектров ЯМР ¹H хроменов **3** и **4** является наличие синглета винильного протона H(4) при 8.01–8.24 м.д.

2.1.2. Синтез 4-метил-3-нитро-2-трифтор(трихлор)метил-2H-хроменов

Тандемной конденсацией с участием нитроалкенов **2a,b** были получены и 4-метил-3-нитро-2-трифтор(трихлор)метил-2H-хромены **6a–e** с выходами 55–71%. В этом случае вместо 2-гидроксиацетофенонов использовали их более активные *N*-незамещенные имины **5a–c**. Реакцию проводили при кипячении в дихлорметане в присутствии DABCO (2–5 мол.%).



Имин	Алкен	R ¹	R ²	X	Хромен	Выход (%)	Время (ч)
5a	2b	H	H	Cl	6a	66	5
5b	2b	Me	H	Cl	6b^a	62	0.5
5c	2b	H	MeO	Cl	6c	55	8
5a	2a	H	H	F	6d	71	3
5b	2a	Me	H	F	6e	68	2

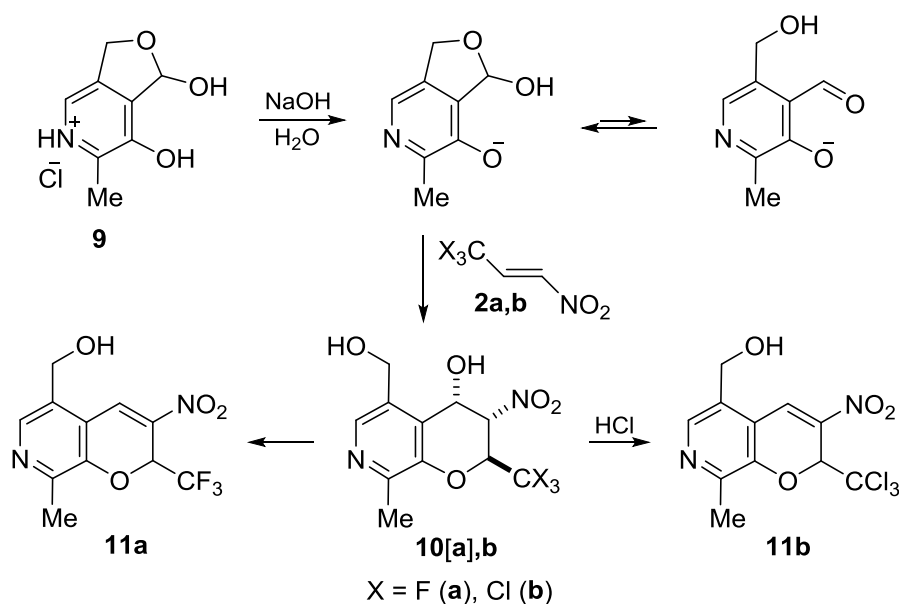
^a Получен из хромана **8b**.

Взаимодействие ими́на **5b** с нитроалкеном **2b** привело к образованию промежуточного 4,6-диметил-3-нитро-2-трихлорметилхроман-4-амина **8b** в виде смеси двух стереоизомеров в соотношении 82:18 (общий выход 60%), которые были легко трансформированы в хромен **6b** кипячением в толуоле под действием каталитических количеств конц. H₂SO₄.

2.1.3. Синтез 7-аза-3-нитро-2-трифтор(трихлор)метил-2H-хроменов

Для синтеза 7-аза-3-нитро-2-тригалогенметил-2H-хроменов из гидрохлорида пиридоксали и нитроалкенов **2a,b** оптимальным во всех отношениях, включая и экологические требования, ока-

залось проведение реакции в воде (2 мл на 1 ммоль нитроалкена) при ~ 20 °С и pH ~ 9 в присутствии гидроксида натрия (1.3 экв.). В указанных условиях в течение 15–30 мин были получены 7-азахромен **11a** из CF₃-нитроалкена **2a** и 7-азахроман-4-ол **10b** из CCl₃-нитроалкена **2b** с выходами 56 и 87% соответственно. Под действием конц. HCl соединение **10b** легко дегидратируется в 7-азахромен **11b** (выход 67%). Последний был синтезирован с таким же выходом и напрямую, минуя стадию выделения хроманола **10b**, если реакцию вели при нагревании до 45–50 °С. В случае с CF₃-нитроалкеном **2a** уже через 15 мин после смешения реагентов в качестве единственного продукта реакции удается выделить только 7-азахромен **11a**. Следует отметить и тот факт, что внутримолекулярная ацетализация пиридоксаль в 6-метил-1,3-дигидрофуро[3,4-*c*]пиридин-1,7-диол (**9**) благодаря своей обратимости не препятствует нуклеофильной атаке по альдегидной группе.

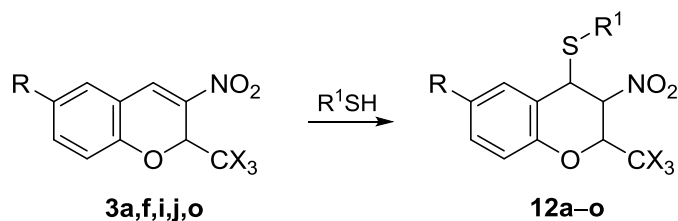


Строение соединений **10b** и **11a,b** подтверждено данными элементного анализа, спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁹F, а также ИК спектроскопии. 7-Азахроман-4-ол **10b** образовывался в виде одного диастереомера, о стереохимии которого можно было судить по величинам КССВ ($J_{2,3} = 7.9$ Гц, $J_{3,4} = 3.8$ Гц), характерным для *транс,цис*-изомера.

2.2. Реакции 3-нитро-2-тригалогенметил-2*H*-хроменов

2.2.1. Реакции с *S*- и *N*-нуклеофилами

Учитывая биологическую и синтетическую важность производных хромана, в настоящей работе изучено взаимодействие 3-нитро-2-тригалогенметил-2*H*-хроменов с рядом *S*- и *N*-нуклеофилов. Было обнаружено, что взаимодействие хроменов **3a,f,i,j,o** с *n*-тиокрезолом, этилмеркаптоацетатом и 2-меркаптоэтанолам в бензоле при 65 °С в течение 5 ч (метод *A*) или в CH₂Cl₂ в присутствии K₂CO₃ при ~ 20 °С в течение 2 сут (метод *B*) протекает как нуклеофильное присоединение меркаптанов по активированной двойной связи хроменов **3** и ведет к 2,3,4-тризамещенным хроманам **12a–o**.



Хромен	X	R	R ¹	Хроман	Хромен	X	R	R ¹	Хроман
3a	F	H	4-MeC ₆ H ₄	12a	3j	Cl	H	CH ₂ CO ₂ Et	12i
3f	F	Br	4-MeC ₆ H ₄	12b	3o	Cl	Br	CH ₂ CO ₂ Et	12j
3i	F	NO ₂	4-MeC ₆ H ₄	12c	3a	F	H	(CH ₂) ₂ OH	12k
3j	Cl	H	4-MeC ₆ H ₄	12d	3f	F	Br	(CH ₂) ₂ OH	12l
3o	Cl	Br	4-MeC ₆ H ₄	12e	3i	F	NO ₂	(CH ₂) ₂ OH	12m
3a	F	H	CH ₂ CO ₂ Et	12f	3j	Cl	H	(CH ₂) ₂ OH	12n
3f	F	Br	CH ₂ CO ₂ Et	12g	3o	Cl	Br	(CH ₂) ₂ OH	12o
3i	F	NO ₂	CH ₂ CO ₂ Et	12h					

О реакционной способности хроменов **3** в реакциях с *S*-нуклеофилами судили по их конверсии в условиях методов *A* и *B* (таблица 1), которая рассчитывалась по дублету CF₃-группы непрореагировавших хроменов **3a,f,i,j,o** в спектрах ЯМР ¹⁹F и по синглетам протонов Н(2) и/или Н(4) хроменов **3j,o** в спектрах ЯМР ¹H. Оказалось, что 2-CF₃-хромены более активны, чем 2-CCl₃-хромены, а введение в положение 6 хроеновой системы электроноакцепторного заместителя (NO₂, Br) приводит к повышению реакционной способности как тех, так и других. В случае 6-NO₂-2-CF₃-хромена **3i** конверсия достигает практически 100% независимо от используемого метода и строения меркаптана, в то время как реакции с 2-CCl₃-хроменом **3j** в тех же условиях протекают в среднем на 35% (метод *A*) и 45% (метод *B*).

Таблица 1. Конверсия хроменов **3a,f,i,j,o** в реакциях с *S*-нуклеофилами

Хроман	Реагент	Конверсия (%)	
		Метод <i>A</i>	Метод <i>B</i>
3a	HSC ₆ H ₄ Me-4	81	67
	HSCH ₂ CO ₂ Et	95	91
	HS(CH ₂) ₂ OH	47	95
3f	HSC ₆ H ₄ Me-4	94	96
	HSCH ₂ CO ₂ Et	83	65
	HS(CH ₂) ₂ OH	75	93
3i	HSC ₆ H ₄ Me-4	100	100
	HSCH ₂ CO ₂ Et	96	95
	HS(CH ₂) ₂ OH	100	98
3j	HSC ₆ H ₄ Me-4	41	30
	HSCH ₂ CO ₂ Et	48	72
	HS(CH ₂) ₂ OH	12	34
3o	HSC ₆ H ₄ Me-4	98	86
	HSCH ₂ CO ₂ Et	78	81
	HS(CH ₂) ₂ OH	76	79

Реакция присоединения меркаптанов по двойной связи хроменов **3** не является стереоселективной, так как во всех случаях наблюдалось образование четырех стереоизомеров с *транс,транс*- (*tt*), *транс,цис*- (*tc*), *цис,транс*- (*ct*) и *цис,цис*- (*cc*) конфигурациями при связях С(2)–С(3) и С(3)–С(4) соответственно. Стереохимия продуктов устанавливалась путем сравнения величин КССВ *J*_{2,3} и *J*_{3,4} с литературными данными по родственным молекулам, а также с помощью 2D ¹H–¹H NOESY спектров аддуктов **12d** (смесь *cc*- и *tc*-изомеров) и **12l** (смесь *tt*- и *ct*-изомеров) и рентгеноструктурного исследования кристаллов индивидуальных изомеров *tc*-**12d** и *ct*-**12f**.

При тщательном анализе величин КССВ в спектрах ЯМР ^1H полученных продуктов были установлены четыре группы констант $J_{2,3}$ и $J_{3,4}$, каждая из которых характеризует определенную диастереомерную форму. Максимальные для изученных соединений значения КССВ ($J_{2,3} = 7.4\text{--}9.5$ Гц и $J_{3,4} = 7.9\text{--}9.9$ Гц) указывают на аксиальное расположение атомов Н(2), Н(3) и псевдоаксиальное расположение атома Н(4), а следовательно, на *tt*-конфигурацию экваториальных заместителей в конформации близкой к "полукреслу". Средние по величине константы ($J_{2,3} = 6.1\text{--}7.6$ Гц и $J_{3,4} = 4.8\text{--}5.5$ Гц) были приписаны диастереомерам с *tc*-конфигурацией в конформации с экваториальной CX_3 -группой, так как аксиально-аксиальная КССВ обычно больше аксиально-экваториальной (уменьшение $J_{2,3}$ в этом случае по сравнению с *tt*-изомером может быть следствием искаженной конформации "полукресло"). Ранее для *ct*- и *cc*-изомеров 3-бром-3,4-дигидро-2-метил-2*H*-хроман-4-илацетата с экваториальной Me-группой указывались величины $J_{2,3} = 1.2$ Гц, $J_{3,4} = 2.5$ Гц и $J_{2,3} = 1.2$ Гц, $J_{3,4} = 5.0$ Гц соответственно, что позволило отнести найденные нами значения $J_{2,3} \sim J_{3,4} = 1.2\text{--}1.8$ Гц к *ct*-, а $J_{2,3} = 1.4\text{--}1.8$ Гц и $J_{3,4} = 5.4\text{--}5.6$ Гц – к *cc*-диастереомерам с экваториальной CX_3 -группой (рисунок 1).

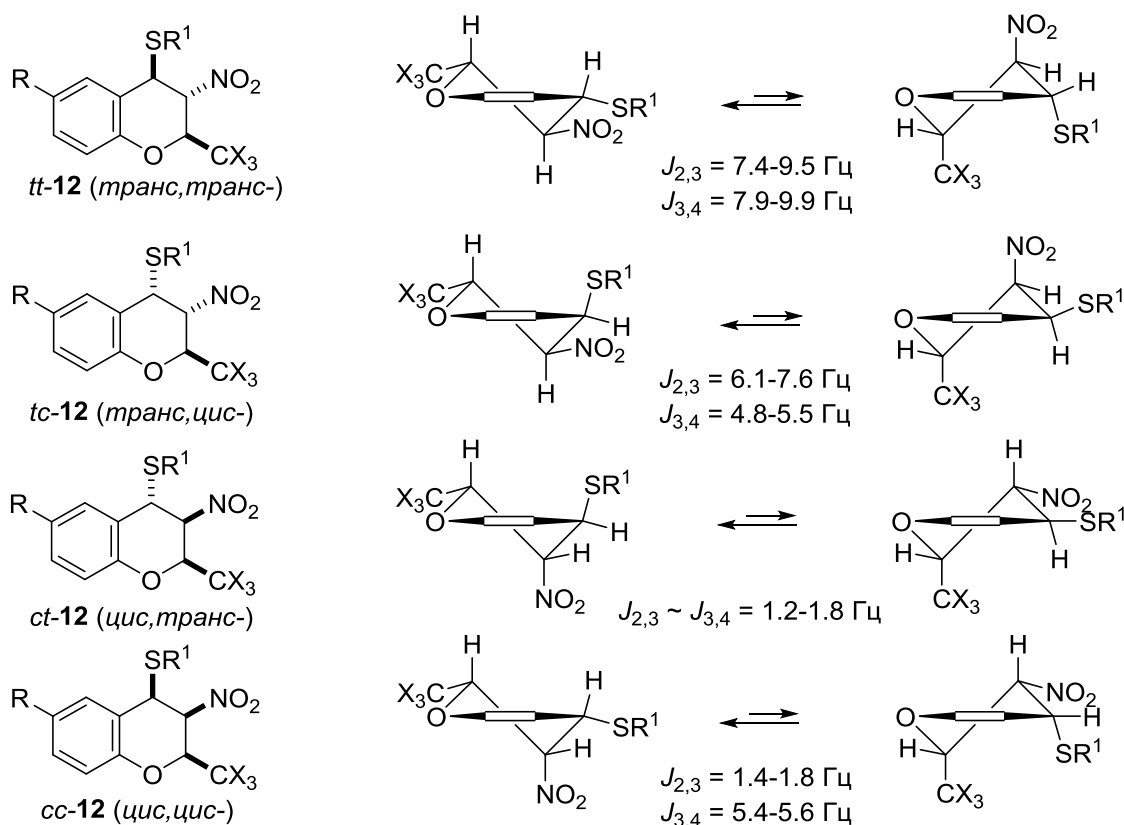
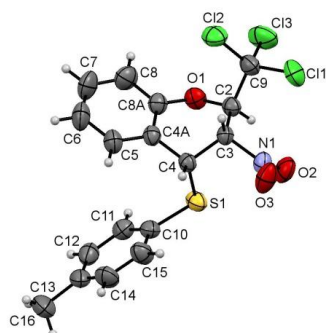
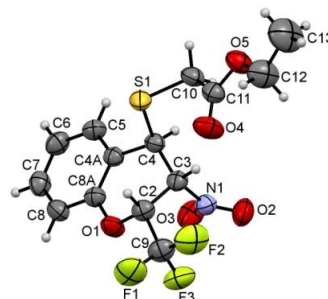
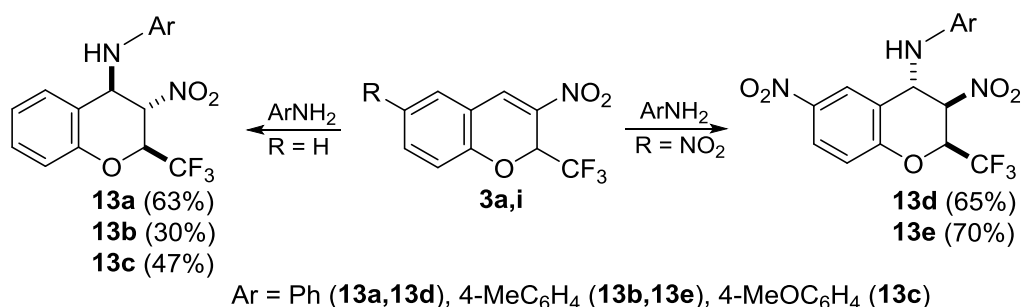


Рисунок 1. Изомерные хроманы **12** в конформации "полукресло", которая может быть искажена в реальной молекуле.

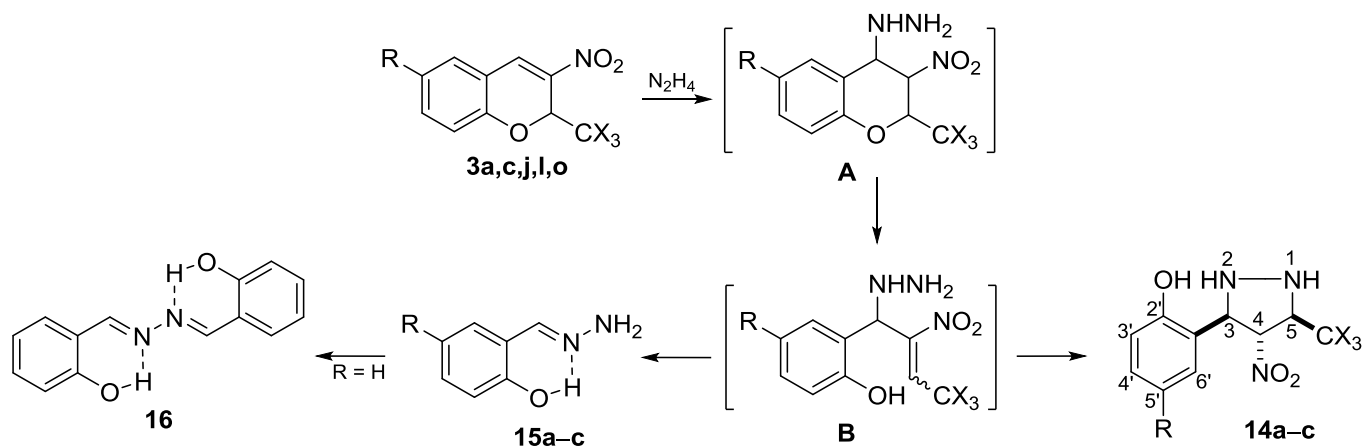
Для окончательного подтверждения выводов о строении диастереомерных форм, сделанных на основе анализа величин КССВ и 2D NOESY спектров, для кристаллов индивидуальных диастереомеров *tc*-**12d** и *ct*-**12f** было проведено рентгеноструктурное исследование. Строение молекул показано на рисунках 2 и 3 и подтверждает приписанную им конфигурацию.

Рисунок 2. Молекулярная структура соединения *trans*-12d.Рисунок 3. Молекулярная структура соединения *cis*-12f.

Далее было изучено взаимодействие 2- CF_3 -хроменов **3a,i** с ароматическими аминами, которое, в отличие от тиолов, протекало стереоселективно. Так, в реакциях 3-нитро-2-трифторметил-2*H*-хромена (**3a**) с анилином, *n*-толуидином и *n*-анизидином после кипячения в бензоле в течение 4–6 ч и перекристаллизации реакционной смеси из гексана или его смеси с дихлорметаном были получены 4-ариламино-3-нитро-2-трифторметилхромы **13a–c** в виде индивидуальных диастереомеров (выходы 30–63%), конфигурация и конформация которых установлены на основании данных ЯМР ^1H спектров. Большие величины КССВ $J_{2,3} = 10.5\text{--}10.6$ Гц и $J_{3,4} = 9.7$ Гц свидетельствуют о существовании пиранового фрагмента в конформации "полукресло" с 2- CF_3 и 3- NO_2 заместителями в экваториальных положениях и 4- NHAr группой в псевдоэкваториальном положении. Следовательно, соединения **13a–c** имеют *tt*-конфигурацию. Интересно, что взаимодействие 3,6-динитро-2-трифторметил-2*H*-хромена (**3i**) с анилином и *n*-толуидином заканчивается за 2 ч и приводит к хромам **13d,e** в виде *ct*-диастереомеров с $J_{2,3} \sim J_{3,4} = 1.9$ Гц. Следует также отметить, что замена в хроменах **3** тригалогенметильной группы на фенильную резко снижает их реакционную способность: 3-нитро-2-фенил-2*H*-хромен (**54a**) и 6-бром-3-нитро-2-фенил-2*H*-хромен (**54g**) либо не реагируют с анилином и этилмеркаптоацетатом в изученных нами условиях, либо дают сложные смеси продуктов, что свидетельствует о существенном вкладе CF_3 - и CCl_3 -групп в активацию двойной связи хроменов **3**.



Взаимодействие 3-нитро-2-трихлорметил-2*H*-хроменов **3j,l,o** с эквимольным количеством 60%-ного гидразингидрата в этаноле при комнатной температуре приводит к получению пиразолидинов **14a–c** в виде одного термодинамически более устойчивого 3,4-*транс*, 4,5-*транс*-диастереомера с выходами 56–73%. Возможный механизм процесса включает присоединение молекулы гидразина по атому С(4) (интермедиат **A**) с последующим раскрытием пиранового цикла и образованием интермедиата **B**, который замыкается в пиразолидиновый цикл путем внутримолекулярной атаки первичной аминогруппы по активированной двойной связи фрагмента нитроалкена.



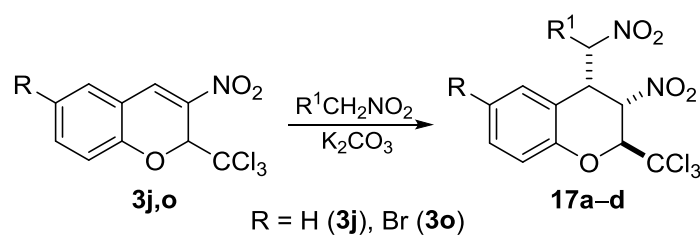
X = F: R = H (**3a**), MeO (**3c**); X = Cl: R = H (**3j**, **14a**), MeO (**3l**, **14b**), Br (**3o**, **14c**); R = H (**15a**), MeO (**15b**), Br (**15c**)

Побочным направлением реакции является распад интермедиата **B** до гидразона **15**, который становится доминирующим при увеличении количества гидразина или при проведении реакции в кипящем этаноле. В этих условиях из 2-CCl₃-хроменов **3j,l,o** в качестве основных продуктов были получены гидразоны **15a-c**, из которых **15a** выделен в виде смеси с азином **16** (продукт самоконденсации гидразона салицилового альдегида) в соотношении **15a:16** = 3:1. Взаимодействие 3-нитро-2-трифторметил-2*H*-хромена (**3a**) с гидразингидратом ведет к аналогичной смеси как при комнатной температуре, так и при охлаждении до 5 °С, а хромен **3c** при ~20 °С дает гидразон **15b** с выходом 41%.

2.2.2. Реакции с C-нуклеофилами

2.2.2.1. Нитроалканы

Было установлено, что нитрометан и нитроэтан легко присоединяются по нитроалкеновому фрагменту 2-CCl₃-хроменов **3j,o** в присутствии K₂CO₃ (2 сут, ~20 °С) с образованием 3-нитро-4-нитроалкил-2-трихлорметилхроменов **17a-d**.

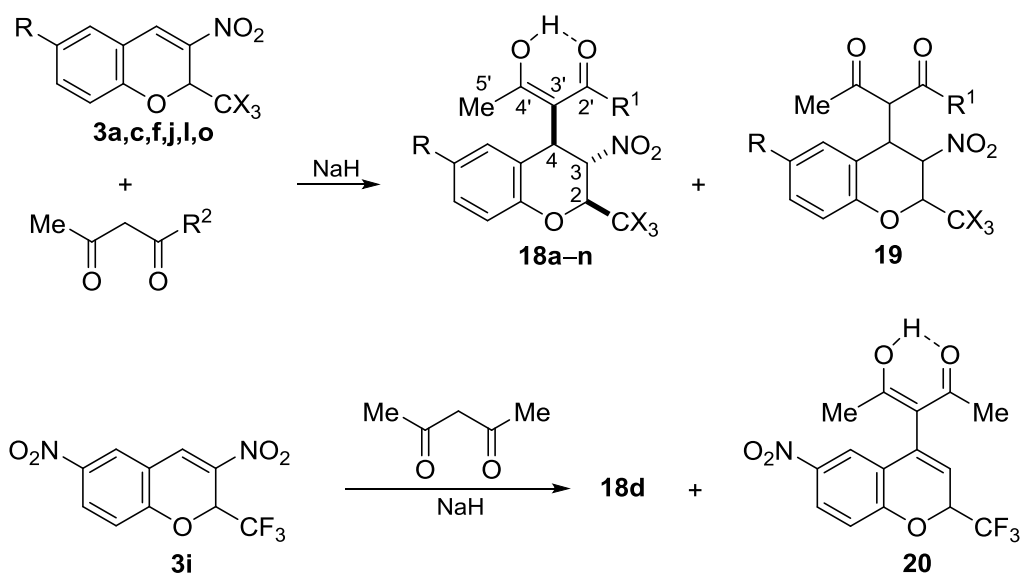


17	a	b	c	d
R	H	Br	H	Br
R ¹	H	H	Me	Me
Выход (%)	50	51	61	57

Хроманы **17a-d** были получены с выходами 50–61% после перекристаллизации реакционной смеси из гексана или его смеси с дихлорметаном, а их стереохимия (за исключением конфигурации экзоциклического атома углерода в **17c,d**) установлена на основании анализа величин КССВ и 2D NOESY эксперимента. Средние по величине КССВ ($J_{2,3} = 4.7\text{--}6.3$ Гц и $J_{3,4} = 4.6\text{--}5.4$ Гц) в хроменах **17a-d** свидетельствуют об их *транс,цис*-конфигурации, что подтверждается и спектром 2D NOESY соединения **17b**, в котором кросс-пик наблюдался только между протонами Н(3) и Н(4).

2.2.2.2. 1,3-Дикарбонильные соединения

Изучение взаимодействия хроменов **3a,c,f,i,j,l,o** с ацетилацетоном и ацетоуксусным эфиром в ТГФ в присутствии каталитических количеств NaH (2–3 сут, ~20 °С) показало, что реакция протекает как нуклеофильное присоединение метиленовой компоненты по активированной двойной связи хроменов. После перекристаллизации твердого остатка из системы гексан–дихлорметан во всех случаях с хорошими выходами (за исключением **18b,l**) были выделены *транс,транс*-2,3,4-тризамещенные хромены **18** с β-дикарбонильным фрагментом в положении 4, находящимся как в растворе CDCl₃, так и в кристаллическом состоянии, в енольной форме. Электронодонорная MeO-группа в 6-ом положении хроменов **3** существенно снижает реакционную способность двойной связи, что проявляется в низких выходах продуктов **18b** и **18l** (14 и 11% соответственно). В случае хромена **3i** происходило частичное элиминирование молекулы азотистой кислоты, в результате чего была получена смесь хромена **18d** и хромена **20** в соотношении 31:69. Малоновый и циануксусный эфиры не реагируют с хроменами **3f,o** в аналогичных условиях; не удалось также осуществить взаимодействие ацетоуксусного эфира с хроменом **3j** в присутствии Et₃N при кипячении в ТГФ в течение 2 ч.



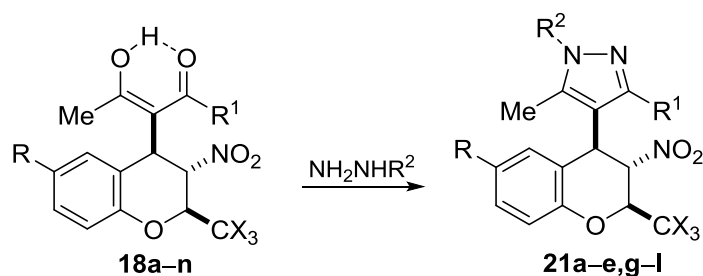
18	R	X	R ¹	Выход (%)	18	R	X	R ¹	Выход (%)
a	H	F	Me	50	h	NO ₂	Cl	Me	40
b	MeO	F	Me	14	i	H	F	OEt	52
c	Br	F	Me	32	j	Br	F	OEt	37
d	NO ₂	F	Me	50	k	H	Cl	OEt	74
e	H	Cl	Me	59	l	MeO	Cl	OEt	11
f	MeO	Cl	Me	56	m	Br	Cl	OEt	67
g	Br	Cl	Me	50	n	NO ₂	Cl	OEt	54

О стереохимии полученных продуктов можно было судить по большим значениям КССВ ($J_{2,3} = 7.6\text{--}10.3$ Гц и $J_{3,4} = 10.4\text{--}11.5$ Гц), указывающим на аксиальное расположение атомов Н(2), Н(3) и псевдоаксиальное расположение атома Н(4), а следовательно, на *транс,транс*-конфигурацию экваториальных заместителей в конформации "полукресло".

По данным спектров ЯМР ¹H, в растворе в CDCl₃ хромены **18a–n** находятся исключительно в кетоенольной форме (узкий синглет енольного гидроксила в слабом поле). Особо следует отме-

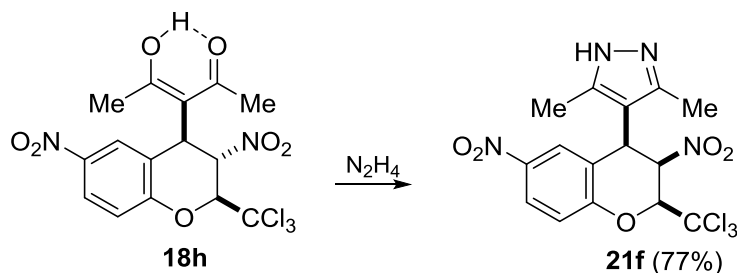
тить, что в спектрах ЯМР ^1H енольных форм соединений **18a–h** наблюдаются два сигнала метильных групп симметричного ацетилацетонильного фрагмента, неэквивалентность которых обусловлена затрудненным вращением вокруг связи C(4)–C(3'). В спектрах ЯМР ^1H реакционных смесей почти всегда присутствовала дикетоформа **19**, которая легко удалялась при перекристаллизации.

С целью разработки метода синтеза 4-гетарилхроманов с потенциальной биологической активностью было изучено взаимодействие соединений **18** с гидразинами в этаноле при $\sim 20^\circ\text{C}$. Реакции с гидразингидратом и метилгидразином привели к образованию *транс,транс*-4-(пиразол-4-ил)хроманов **21a–e,g–l** (выходы 30–84%) с константами $J_{2,3} = 7.6\text{--}9.8$ Гц и $J_{3,4} = 11.1\text{--}11.7$ Гц, которые при замене DMSO-d_6 на CDCl_3 почти не меняются, что говорит о нахождении хроманов **21** в этих растворителях в конформации "полукресло" с экваториальными заместителями.

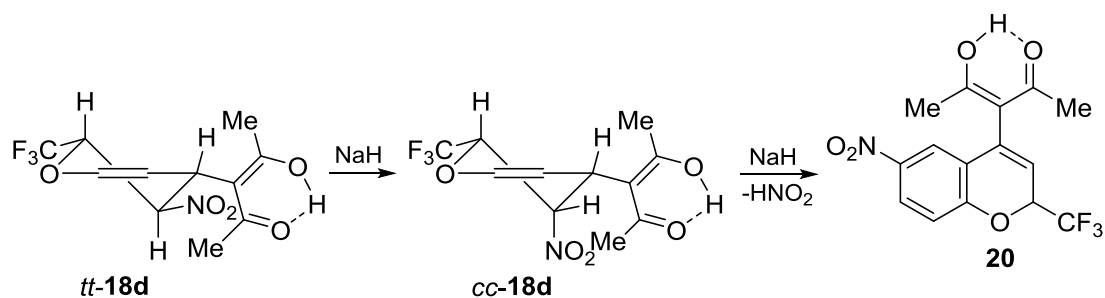


21	R	X	R ¹	R ²	Выход (%)	21	R	X	R ¹	R ²	Выход (%)
a	H	F	Me	H	78	g	H	F	Me	Me	83
b	Br	F	Me	H	73	h	Br	Cl	Me	Me	77
c	H	Cl	Me	H	82	i	H	F	OH	H	58
d	MeO	Cl	Me	H	84	j	H	Cl	OH	H	47
e	Br	Cl	Me	H	69	k	MeO	Cl	OH	H	42
f	NO ₂	Cl	Me	H	77	l	Br	Cl	OH	H	30

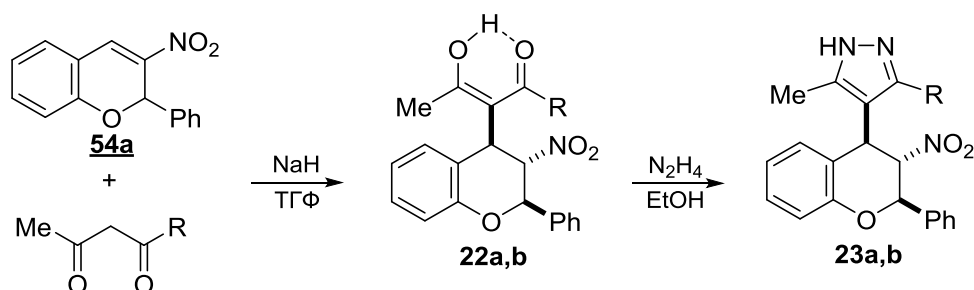
Таким образом, гетероциклизация β -дикарбонильного фрагмента под действием гидразина и метилгидразина не ведет к изменению стереохимии пиранового цикла. Единственным исключением является *транс,транс*-3,6-динитрохроман **18h**, взаимодействие которого с гидразингидратом сопровождается изменением конфигурации при атоме C(3) и дает *цис,цис*-пиразол **21f** с выходом 77%.



В спектре ЯМР ^1H этого соединения протон H(3) проявляется в виде триплета с $J_{2,3} \sim J_{3,4} = 4.0$ Гц при δ 6.06 м.д., а $\Delta\delta = \delta_{\text{H}(3)} - \delta_{\text{H}(2)} = 1.0$ м.д., что указывает на его *цис,цис*-строение. По-видимому, данный факт связан с 6-NO₂-группой, дополнительно увеличивающей кислотность водородных атомов пиранового цикла, в частности, атома H(3), что и способствует эпитимизации. Можно также предположить, что образование хромана **20** в смеси с *транс,транс*-хроманом **18d** протекает через эпитимизацию последнего в *цис,цис*-изомер **18d**, в котором благодаря антикопланарному расположению 3-NO₂-группы и атома H(4) облегчается элиминирование молекулы HNO₂.



3-Нитро-2-фенил-2*H*-хромен **54a**, к которому ранее не удалось присоединить тиолы и ариламины, реагирует в присутствии NaH с ацетилацетоном и ацетоуксусным эфиром и с выходами 56 и 18% соответственно дает *транс,транс*-хроманы **22a,b** ($J_{2,3} = 9.3\text{--}9.8$ Гц, $J_{3,4} = 10.5\text{--}10.9$ Гц). Как и вышеописанные 2-СХ₃-хроманы **18**, соединения **22a,b** под действием гидразингидрата превращаются в соответствующие 4-пиразолилхроманы **23a,b** с сохранением конфигурации пиранового цикла ($J_{2,3} = 9.5\text{--}9.8$ Гц, $J_{3,4} = 10.9\text{--}11.3$ Гц).



22a: R = Me (56%), **22b:** R = EtO (18%)

23a: R = Me (79%), **23b:** R = OH (80%)

С целью окончательного подтверждения вывода о *транс,транс*-строении хроманов **18** и **21**, сделанного на основе анализа величин КССВ, для кристаллов хромана **18i** было проведено рентгеноструктурное исследование. Строение молекулы **18i**, показанное на рисунке 4, подтверждает приписанную ей *транс,транс*-конфигурацию.

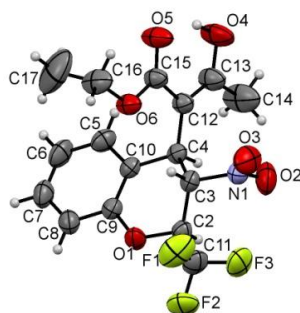


Рисунок 4. Молекулярная структура изомера *tt*-**18i**.

2.2.2.3. Атропоизомерия в ряду *транс,транс*- и *цис,цис*-тризамещенных хроманов **18** и **21**

Анализ спектров ЯМР ¹H *транс,транс*-изомеров хроманов **18a–h** и **21a–e** с экваториальным расположением всех заместителей, а также *цис,цис*-4-(пиразол-4-ил)хромана **21f**, в котором нитро-

группа занимает аксиальную позицию, выявил наличие двух сигналов метильных групп в симметричных ацетилацетонильном и пиразолильном заместителях в положении 4 хромана. Это становится возможным, если вращение вокруг связи $C(4_{sp^3})-C(3'_{sp^2})$ в соединениях **18** и связи $C(4_{sp^3})-C(4'_{sp^2})$ в пиразолах **21** затруднено. В этом случае метильные группы в ацетилацетонных производных **18a-h** и в полученных из них пиразолах **21a-f** являются диастереотопными и существенно отличаются по химическим сдвигам (δ 1.75–2.00 и 2.19–2.27 м.д. в $CDCl_3$ для **18**; δ 1.83–1.94 и 1.99–2.12 м.д. в $DMSO-d_6$ для **21**).

В связи с вышесказанным возникает вопрос о стабильности конформационных ротамеров, а при переходе от симметричных заместителей при атоме $C(4)$ хромановой системы к несимметричным, – и о конфигурации вдоль оси $C_{sp^3}-C_{sp^2}$ в соединениях **18i-n** и **21g-l**. Ответы на поставленные вопросы были получены при проведении экспериментов по наблюдению ЯЭО и динамических ЯМР экспериментов для ряда репрезентативных образцов. Так, 2D $^1H-^1H$ NOESY спектр аддукта **18n**, который существует исключительно в енольной форме, показал интенсивный кросс-пик $Me \leftrightarrow H(4)$ и слабый $Me \leftrightarrow H(5)$ при полном отсутствии корреляции с $H(3)$ (рисунок 5). Этот результат однозначно указывает на существование хромана **18n** в виде практически одного конфигурационно-стабильного атропоизомера с *анти*-расположением атома $H(4)$ и группы CO_2Et как в кристалле, так и в растворе. Сравнение химических сдвигов метильных групп в соединениях **18i-m** (δ 2.08–2.13 м.д.) и **18n** (δ 2.11 м.д.) позволяет распространить этот вывод на весь ряд хроманов **18i-n**, полученных из соответствующих нитрохроманов **3** и ацетоуксусного эфира.

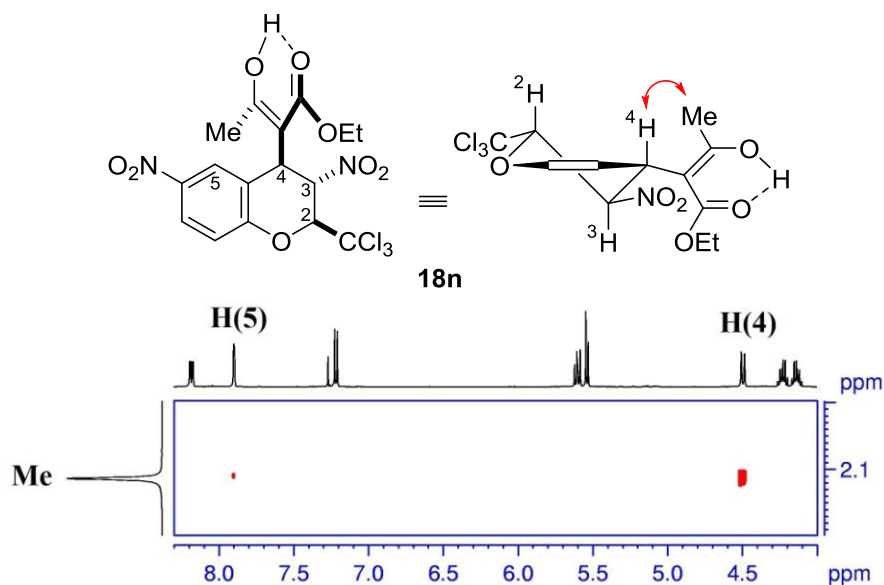


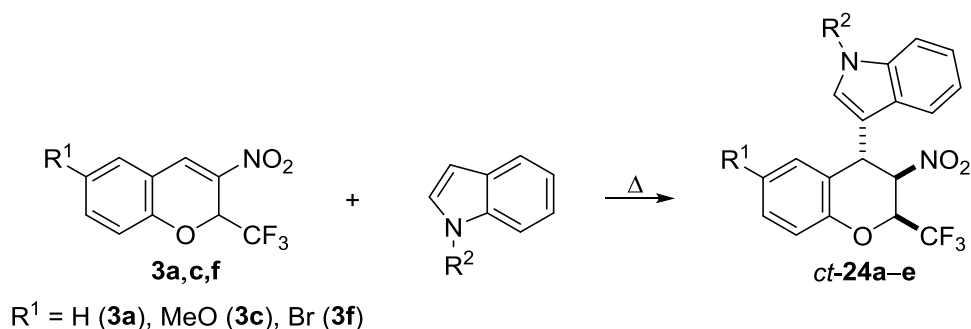
Рисунок 5. Фрагмент спектра 2D $^1H-^1H$ NOESY (500 МГц, $CDCl_3$) аддукта **18n**.

Затрудненное вращение вокруг связи $C(4)-C(4')$ наблюдается и в ряду пиразолов **21g-l**. Так, в спектре ЯМР 1H 4-[6-бром-3-нитро-2-трихлорметилхроман-4-ил]-1,3,5-триметил-1*H*-пиразола (**21h**) уже при комнатной температуре присутствует двойной набор сигналов протонов $H(3)$ и $H(4)$, а при небольшом охлаждении начинают проявляться четкие и хорошо разрешенные сигналы двух ротамеров **A-21h** и **B-21h** в соотношении 2:1 соответственно. В спектре 2D NOESY этого соединения в CD_2Cl_2 при -20 °C наблюдался ряд кросс-пигов ЯЭО, которые позволили однозначно отнести сигналы всех Me -групп и определить конфигурацию относительно связи $C(4)-C(4')$ (рисунок 6). Из рисунка 6а, на котором показаны кросс-пики с метильной группой при атоме азота ($Me(1')$),

альным расположением заместителя при атоме С(4), необходимо считаться с возможностью существования этих соединений в виде пары диастереомерных атропоизомеров.

2.2.2.4. Индолы и *N*-метилпиррол

В данной работе было изучено взаимодействие 3-нитро-2-тригалогенметил-2*H*-хроменов с индолом, *N*-метилиндолом и *N*-метилпирролом, гетероциклическая система которых встречается во многих биологически активных природных молекулах и важных с медицинской точки зрения синтетических соединениях. В первую очередь были исследованы более активные 2- CF_3 -замещенные хромены **3a,c** и установлено, что они реагируют с индолами в кипящем пиридине в течение 10–16 ч (метод *A*), давая 4-(индол-3-ил)хромены **24a,c,d** с выходами 60–72%. Оптимальным оказалось проведение реакции при 80 °С в среде азола, взятом в 3-кратном избытке (метод *B*), что позволило получить хромены **24a–e** без использования растворителя и катализатора с более высокими выходами (68–84%) и за меньшее время реакции (5–8 ч). Механизм процесса можно трактовать как нуклеофильное 1,4-присоединение по атому С(4) 3-нитрохроменов (присоединение по Михаэлю) или как алкилирование π -избыточных индолов в положение 3 по Фриделю-Крафтсу.



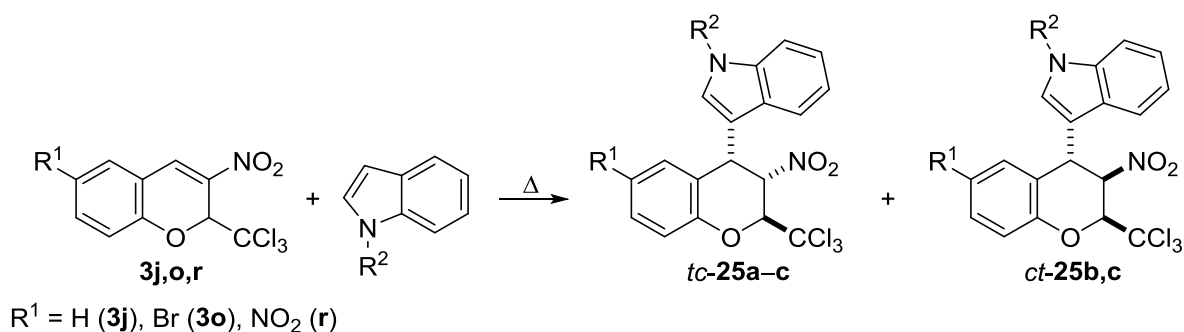
24	a	b	c	d	e
R^1	H	Br	MeO	H	Br
R^2	H	H	H	Me	Me
Время (ч)	6; 16 ^b	8	8; 15 ^b	5; 10 ^b	5
Выход (%)	68; 60 ^b	84	73; 72 ^b	68; 62 ^b	68

^a По методике *B*. ^b По методике *A*.

Реакции 2- CF_3 -хроменов **3a,c,f** с индолами как в условиях методики *A*, так и *B*, протекают с высокой стереоселективностью и после перекристаллизации продукта из системы дихлорметан–гексан приводят к 2,3,4-тризамещенным хроменам *ct*-**24a–e** в виде одного *цис,транс*-изомера. О стереохимии полученных продуктов можно было судить по небольшим значениям КССВ $J_{2,3} \approx J_{3,4} = 1.5\text{--}2.0$ Гц. В литературе для *цис,транс*-4-(индол-3-ил)-3-нитро-2-(4-хлорфенил)хромена, строение которого подтверждено данными РСА, указывались значения $J_{2,3} \approx J_{3,4} = 2.2$ Гц.

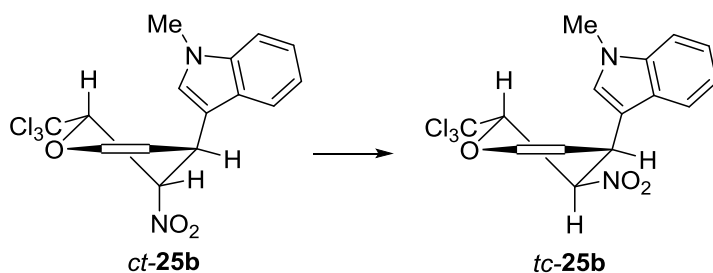
Выше было показано, что 2- CCl_3 -замещенные хромены менее активны, чем 2- CF_3 -замещенные, однако их реакционную способность можно увеличить введением в бензольное кольцо электроноакцепторных заместителей. Действительно, в условиях методики *B* (без растворителя) при увеличении времени реакции до 10–20 ч 2- CCl_3 -замещенные хромены **3j,o,r** реагируют с *N*-метилиндолом и индолом с образованием хроменов **25a–c** с выходами 30–70%. При этом самый низкий выход (30%) при наиболее продолжительном времени реакции (20 ч) наблюдался в случае незамещенного по бензольному кольцу хромена **3j**, что находится в полном соответствии с наблюде-

нием о пониженной реакционной способности двойной связи в 3-нитро-2-трихлорметил-2*H*-хромене **3j** по сравнению с 2-CF₃-аналогом **3a**.



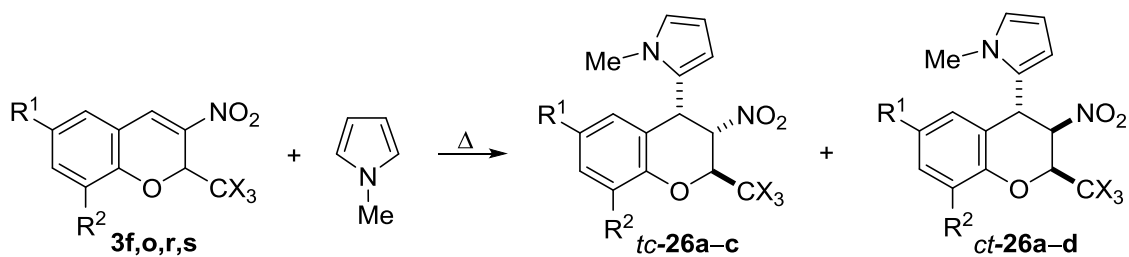
25	a	b	c
R ¹	H	Br	NO ₂
R ²	Me	Me	H
Выход (%)	30	61	70

В отличие от 2-CF₃-хроманов **24a–e**, полученных исключительно в виде одного *ct*-изомера, 2-CCl₃-хроман **25a** имеет *транс,цис*-конфигурацию, что следует из найденных значений КССВ $J_{2,3} = 6.7$ Гц и $J_{3,4} = 5.7$ Гц, которые хорошо согласуются с литературными данными для *транс,цис*-4-(индол-3-ил)-3-нитро-2-(4-хлорфенил)хромана, строение которого подтверждено данными РСА ($J_{2,3} = 9.3$ Гц, $J_{3,4} = 5.6$ Гц), и для *tc*-аддуктов **12**, образующихся в реакции хроменов **3** с тиолами ($J_{2,3} = 6.1–7.6$ Гц, $J_{3,4} = 4.8–5.5$ Гц). Интересно, что реакция хромена **3o** с *N*-метилиндолом привела к продукту, который после промывки гексаном представлял собой смесь состава *ct*-**25b**:*tc*-**25b** = 91:9. После перекристаллизации этой смеси из системы дихлорметан–гексан соотношение изомеров изменилось и составило *ct*-**25b**:*tc*-**25b** = 15:85, что является следствием эпимеризации при атоме С(3) и указывает на бóльшую термодинамическую стабильность *транс,цис*-изомера в случае 2-CCl₃-замещенных хроманов.



Реакция хромена **3r** с индолом как до перекристаллизации, так и после, давала смесь *транс,цис*- и *цис,транс*-хроманов **25c** с существенным преобладанием первого (87–92%).

Взаимодействие *N*-метилпиррола с 2-CCl₃-хроменами **3o,r** и **3s** ($R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{NO}_2$), имеющие электроноакцепторные заместители в положениях 6 и 8 ароматического цикла, в условиях методики *Б* дает *транс,цис*-хроمانы **26a–c** с содержанием *ct*-изомера от 2 до 13% (выходы 52–75%), а с 2-CF₃-хроменом **3f** – чистый *цис,транс*-хроман **26d** (выход 72%), который не удалось эпимеризовать в *tc*-изомер при кипячении в метаноле в присутствии карбоната калия. В этом случае значения КССВ для *tc*-изомеров составляют $J_{2,3} = 5.9–6.4$ Гц и $J_{3,4} = 5.6–5.8$ Гц, а для *ct*-изомеров – $J_{2,3} \approx J_{3,4} = 1.5–2.0$ Гц.



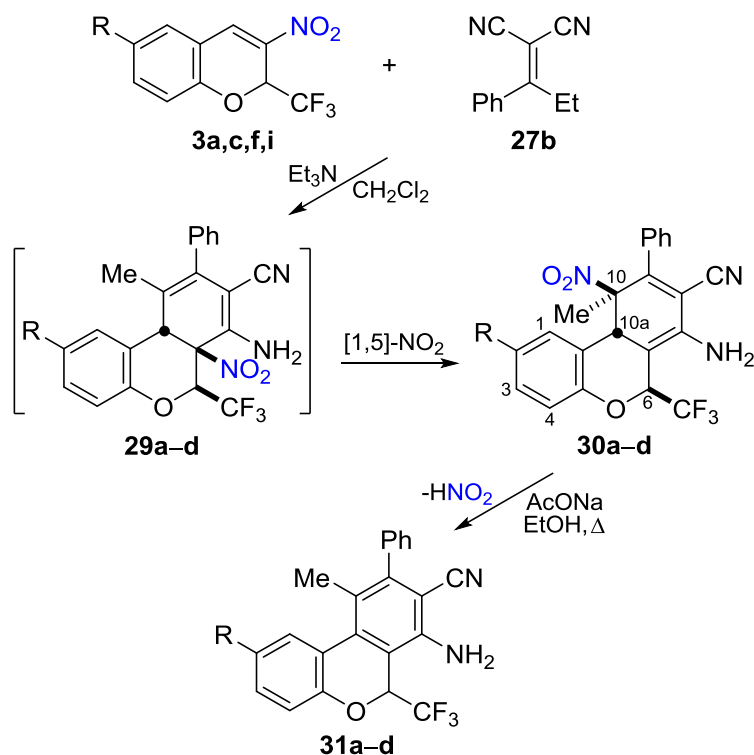
26	a	b	c	d
X	Cl	Cl	Cl	F
R ¹	Br	NO ₂	H	Br
R ²	H	H	NO ₂	H
Время (ч)	10	6	8	6
Выход (%)	65	52	75	72

На основании полученных данных можно заключить, что природа CX₃-группы оказывает решающее влияние на стереоселективность реакции с азолами: при X = F образуется только *ct*-изомер с *цис*-расположением CF₃- и NO₂-групп, в то время как при X = Cl основной изомер имеет *tc*-конфигурацию, при которой более объемная CCl₃-группа находится в *транс*-положении по отношению к NO₂-группе. Из четырех возможных диастереомеров, *tt*-, *cc*-, *tc*- и *ct*-, только в двух последних азольный фрагмент и тригалогенметильный заместитель находятся в *транс*-положении по отношению друг к другу, что, по-видимому, и контролирует стереохимию данной реакции. Отметим также, что присоединение индолов и *N*-метилпиррола к нитрохроменам **3** не ведет к появлению атропоизомеров, так как в полученных *цис,транс*- и *транс,цис*-аддуктах индольный цикл при атоме C(4) занимает псевдоаксиальное положение.

2.2.2.5. 2-(1-Фенилалкилиден)малононитрилы

Дибензо[*b,d*]пирановая система является основой скелета множества физиологически активных природных соединений и лекарственных препаратов, таких как каннабинол и его производные, которые представляют большой интерес благодаря своим полезным биологическим и фармакологическим свойствам. Существующие классические подходы к синтезу этой важной гетероциклической системы недавно были дополнены простым и эффективным методом, основанным на домино-реакции между 2-арил-3-нитро-2*H*-хроменами и илиденмалононитрилами. Учитывая универсальность этого подхода для синтеза полифункциональных производных бензола, мы исследовали взаимодействие 2-трифторметилзамещенных нитрохроменов **3a,c,f,i** с 2-(1-фенилэтилиден)- и 2-(1-фенилпропилиден)малононитрилами.

Было обнаружено, что 3-нитро-2-трифторметил-2*H*-хромены **3a,c,f,i**, реагируют с 2-(1-фенилэтилиден)малононитрилом (**27a**) в присутствии триэтиламина в дихлорметане при ~20 °C с образованием 7-амино-6-трифторметил-9-фенил-6*H*-бензо[*c*]хромено-8-карбонитрилов **28a-d** с выходами 33–64%. Реакция завершалась спустя 6 ч, а продукты **28** были выделены простым фильтрованием и представляли собой белые порошки. Домино-последовательность, включающая присоединение по Михаэлю, внутримолекулярную циклизацию и таутомеризацию через интермедиаты **A**, **B** и **C**, в данном случае сопровождалась отщеплением нитрогруппы.



R	30	Выход (%)	31	Выход (%)
H	a	58	a	84
MeO	b	45	b	89
Br	c	70	c	72
NO ₂	d	51	d	78

Характерной особенностью их спектров ЯМР ¹H в ДМСО-d₆ является наличие сильнополюсных сигналов ароматического протона Н(1) ($\delta = 6.07\text{--}6.64$ м.д. для соединений **30a–c**) и метильной группы ($\delta = 1.50\text{--}1.52$ м.д.).

Окончательное подтверждение их структуры и пространственного строения было сделано на основании РСА соединений **30a** и **30b** (рисунки 8, 9). Согласно этим данным наиболее предпочтительным для кристаллов соединений **30** является конформер с аксиальной трифторметильной и экваториальной нитрогруппой, а не наоборот. Из относительных конфигураций продуктов **124** и **30** следует, что наблюдаемая нами перегруппировка не сопровождается образованием катионных или радикальных интермедиатов и представляет собой стереоспецифичный согласованный сигма-тропный супраповерхностный процесс с одновременным разрывом старой и образованием новой связи C–NO₂.

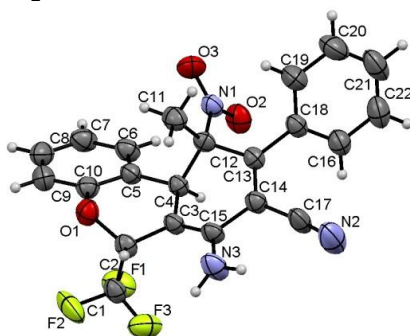


Рисунок 8. Молекулярная структура соединения **30a**.

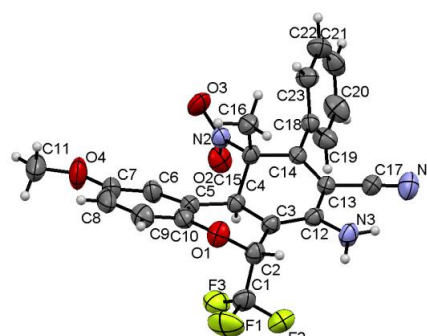


Рисунок 9. Молекулярная структура соединения **30b**.

Такое изменение направления реакции по сравнению с 2-арилнитрохроменами, несомненно, является результатом замены арильного заместителя на трифторметильную группу в пирановом цикле. Наблюдаемый NO₂-сдвиг, вероятно, обусловлен большим электронным отталкиванием между соседними CF₃- и NO₂-группами в соединениях **29** по сравнению с таковым между арильным заместителем и нитрогруппой в бензопиранах **124**. Сведения о [1,5]- и [1,3]-NO₂-сдвигах крайне ограничены и описывают миграцию нитрогруппы от третичного углеродного атома к атому углерода, имеющему водород, в продуктах *unco*-нитрования. О сигматропной [1,5]-миграции нитрогруппы между двумя третичными углеродными атомами ранее не сообщалось.

В то время как соединения **30a–d** достаточно стабильны в твердом состоянии и могут храниться при комнатной температуре в течение длительного времени, в растворе ДМСО-d₆ они подвергались обратимому и стереоспецифичному превращению в соответствующие изомеры **29**, спектральные характеристики которых оказались подобными таковым для соединений **124**. Наряду с этим из-за отщепления молекулы азотистой кислоты в растворе ДМСО-d₆ происходила частичная ароматизация соединений **29** и **30** в дибензо[*b,d*]пираны **31**. Соотношение **29:30:31** было установлено по интегральным интенсивностям сигналов группы CF₃ в спектрах ЯМР ¹⁹F (таблица 2). Как видно из данных таблицы 2, электронодонорная метокси группа облегчает оба процесса, тогда как электроноакцепторная нитрогруппа, напротив, замедляет их. Частичная изомеризация и ароматизация наблюдаются при выдерживании продуктов **30** в растворе ДМСО-d₆ при ~20 °С в течение 6–7 минут.

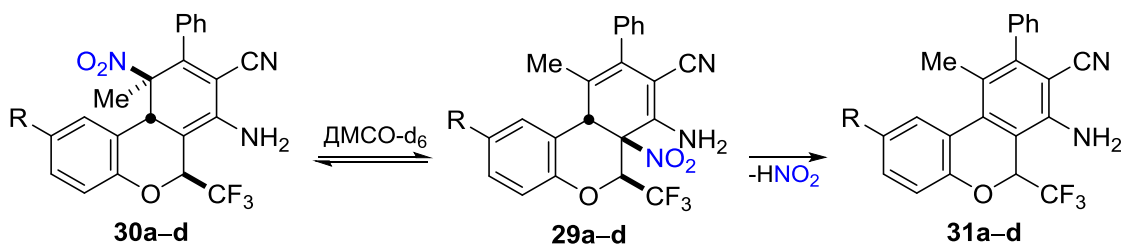


Таблица 2. Содержание соединений **29–31** в растворе ДМСО-d₆

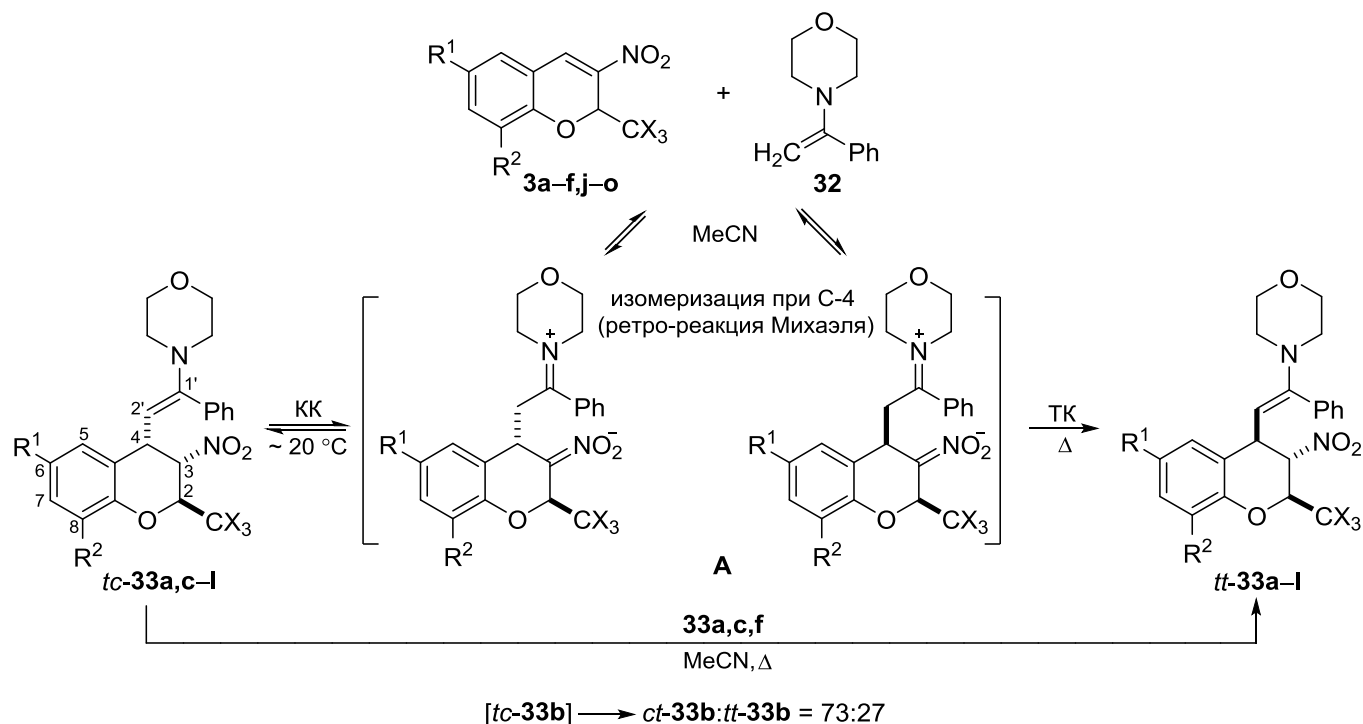
29–31	R	30 (%)	29 (%)	31 (%)
a	H	75	23	2
b	MeO	50	37	13
c	Br	85	14	1
d	NO ₂	90	5	5

Дибензо[*b,d*]пираны **31a–d** с выходами 72–89% были получены из продуктов перегруппировки **30a–d** при кипячении в этаноле в присутствии 1 экв. ацетата натрия в течение 4 ч. Их строение подтверждено элементным анализом и спектральными характеристиками.

2.2.2.6. Енамины кетонов α-Морфолиностирол

Взаимодействие нитрохроменов с енаминами кетонов ранее не исследовалось. На первом этапе была изучена реакция 3-нитро-2-тригалогенметил-2*H*-хроменов **3a–f,j–o** с α-морфолиностиролом **32** и обнаружено, что в среде сухого ацетонитрила в течение 3 ч при ~20 °С в отсутствие катализатора (метод *A*) она протекает как нуклеофильное присоединение по активированной двойной связи хроменов **3** и приводит к 2,3,4,-тризамещенным хроманам **33a–l** с выходами 54–87%. В

большинстве случаев в качестве основного продукта был выделен *транс,цис*-изомер ($^3J_{2,3} = 4.8\text{--}6.4$ Гц, $^3J_{2,3} = 5.3\text{--}5.8$ Гц). В то же время взаимодействие енамина **32** с нитрохромонами **3a,d,m** в аналогичных условиях вело к образованию смеси *транс,цис*- и *транс,транс*-изомеров ($^3J_{2,3} = 7.5\text{--}9.8$ Гц для *tc*-изомера, $^3J_{2,3} = 10.2\text{--}10.9$ Гц для *tt*-изомера), а хромон **3b** давал смесь хроманов *ct*-**33b** ($^3J_{2,3} \approx 1.7$ Гц) и *tt*-**33b** в соотношении 73:27.



Хроман	X	R ¹	R ²	Выход (%)		Соотношение диастереомеров (%) ^a	
				Метод		Метод	
				A	Б	A	Б
33a	F	H	H	74	65, 64 ^b	<i>tc</i> : <i>tt</i> (52:48) ^c	<i>tt</i> (100)
33b	F	Me	H	87	65	<i>ct</i> : <i>tt</i> (73:27)	<i>tt</i> (100)
33c	F	MeO	H	68	68 ^b	<i>tc</i> (100)	<i>tt</i> (100)
33d	F	H	EtO	69	84	<i>tc</i> : <i>tt</i> (76:24)	<i>tt</i> (100)
33e	F	Cl	H	85	32	<i>tc</i> (100)	<i>tt</i> (100)
33f	F	Br	H	69	47, 60 ^b	<i>tc</i> (100)	<i>tt</i> (100)
33g	Cl	H	H	83	79	<i>tc</i> (100)	<i>tt</i> (100)
33h	Cl	Me	H	68	78	<i>tc</i> (100)	<i>tt</i> : <i>tc</i> (67:33)
33i	Cl	MeO	H	54	38	<i>tc</i> (100)	<i>tt</i> : <i>tc</i> (89:11)
33j	Cl	H	EtO	72	78, 27 ^d	<i>tc</i> : <i>tt</i> (75:25)	<i>tt</i> : <i>tc</i> (54:46), <i>tt</i> (100) ^d
33k	Cl	Cl	H	83	77	<i>tc</i> (100)	<i>tc</i> : <i>tt</i> (81:19)
33l	Cl	Br	H	80	28 ^d	<i>tc</i> (100)	<i>tt</i> (100)

^a Установлено методом спектроскопии ЯМР ¹H реакционных смесей.

^b Из соответствующего хромона *tc*-**33** (60 °C, 3 ч).

^c При -10 °C получена смесь изомеров в соотношении *tc*:*tt* = 85:15.

^d Без растворителя (100 °C, 2 ч).

Если реакцию проводили при нагревании в ацетонитриле (60 °C для 2-CF₃-хромонен или 80 °C для 2-CCl₃-хромонен) (метод Б) или в отсутствие растворителя (взаимодействие с хромонами **3m,o**), то с выходами 27–84% были синтезированы хроманы *tt*-**33a-l** с *транс,транс*-конфигурацией заместителей при связях C(2)–C(3) и C(3)–C(4). Низкие выходы 2-CCl₃-аддуктов *tt*-**33j,l** (27–28%) при проведении процесса без растворителя обусловлены, по видимому, лабильностью трихлорметильной группы в 2-CCl₃-хромонах (см. раздел 2.2.3.2), что ведет к осмолению реакционной смеси при нагревании до 100 °C. Продукты *tt*-**33h** и *tt*-**33i** содержали 33 и 11% *tc*-изомеров *tc*-**33h** и

tc-**33i**, а в случае хромена **3n** в условиях методики *B* была выделена смесь диастереомерных хроманов *tc*-**33k** и *tt*-**33k** в соотношении 81:19.

Относительная *tt*-конфигурация и *E*-геометрия двойной связи 2,3,4-тризамещенных хроманов *tt*-**33** установлена на основании данных эксперимента 2D NOESY, выполненного для продукта *tt*-**33a**, в спектре которого наблюдались кросс-пики H(2) ↔ H(4), H(3) ↔ H(2') и H(2') ↔ N(CH₂)₂. Отнесение всех сигналов в спектрах *tt*-**33a** сделано с помощью 2D ¹H–¹³C HSQC и HMBC экспериментов. Однозначно стереохимия продуктов *tc*-**33a–l** и *tt*-**33a–l** была подтверждена с помощью РСА монокристаллов соединений *tc*-**33f** и *tt*-**33g** (рисунки 10, 11).

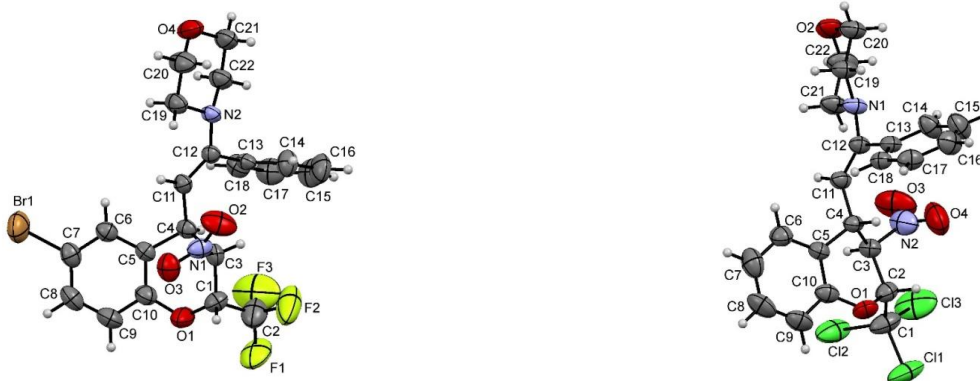
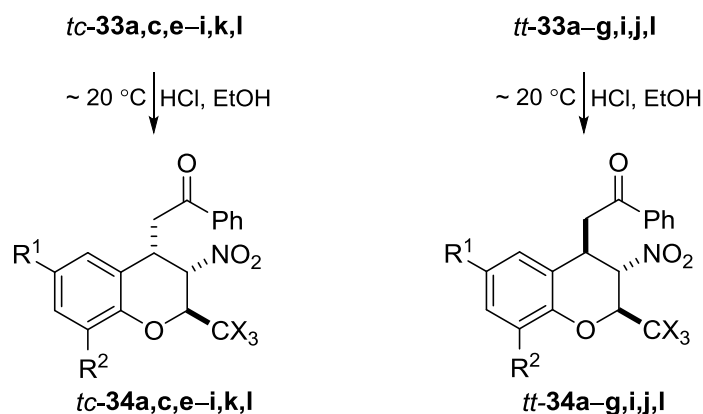


Рисунок 10. Молекулярная структура соединения *tc*-**33f**. **Рисунок 11.** Молекулярная структура соединения *tt*-**33g**.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что первая стадия реакции хроменов **3** с α-морфолиностиролом ведет к диполярному интермедиату **A** (реакция Михаэля), который не циклизуется в 1,2-оксазин *N*-оксид или в циклобутан в результате атаки иминиевого атома углерода кислородным атомом нитрогруппы или атомом C(3) амбидентного нитронат-аниона. Вместо этого происходит внутримолекулярный перенос одного метиленового протона и образование енаминов *tc*-**33**. Поскольку диастереомерные хроمانы *tc*-**33** и *tt*-**33** отличаются только относительной конфигурацией при атоме C(4), логично предположить, что соединения *tc*-**33** являются продуктами кинетического контроля (метод *A*), которые при нагреве вступают в ретро-реакцию Михаэля с разрывом связи C(4)–C(2') и переходят в термодинамически более стабильные хроمانы *tt*-**33** с экваториальным расположением всех трех объемных заместителей в бензопирановой системе (метод *B*). Действительно, аддукты *tt*-**33a,c,f** могут быть синтезированы из хроманов *tc*-**33a,c,f** нагреванием последних в ацетонитриле при 60 °C в течение 3 ч.

С целью установления энергетически более предпочтительных диастереомерных форм и влияния строения заместителя при C(4) на их стабильность методом DFT B3LYP/6-31G были рассчитаны относительные энергии четырех возможных стереоизомерных хроманов **33a,g** в газовой фазе. Оказалось, что в ряду хроманоенаминов **33a–l** наиболее стабильным является *tt*-диастереомер, относительная энергия которого примерно на 2.4 ккал·моль⁻¹ ниже, чем у *tc*-изомера. Это хорошо согласуется с экспериментальными данными и указывает на то, что обнаруженная изомеризация *tc*-**33** → *tt*-**33** при нагревании обусловлена большей термодинамической стабильностью *tt*-изомеров хроманоенаминов **33a–l**.

Кислотный гидролиз енаминов *tc*-**33** и *tt*-**33** в водном этаноле (1:1) в присутствии конц. HCl при ~20 °C в течение 2 сут протекает без изменения конфигурации хроманового фрагмента и ведет к соответствующим изомерам 3-нитро-2-тригалогенметил-4-фенацилхромана *tc*-**34** или *tt*-**34** с высокими выходами.



Хроман 33	X	R ¹	R ²	Продукт 34	Выход (%)	Хроман 33	X	R ¹	R ²	Продукт 34	Выход (%)
<i>tc</i> -33a	F	H	H	<i>tc</i> -34a	72	<i>tt</i> -33a	F	H	H	<i>tt</i> -34a	89
<i>tc</i> -33c	F	MeO	H	<i>tc</i> -34c	84	<i>tt</i> -33b	F	Me	H	<i>tt</i> -34b	93
<i>tc</i> -33e	F	Cl	H	<i>tc</i> -34e	77	<i>tt</i> -33c	F	MeO	H	<i>tt</i> -34c	82
<i>tc</i> -33f	F	Br	H	<i>tc</i> -34f	100	<i>tt</i> -33d	F	H	EtO	<i>tt</i> -34d	95
<i>tc</i> -33g	Cl	H	H	<i>tc</i> -34g	92	<i>tt</i> -33e	F	Cl	H	<i>tt</i> -34e	78
<i>tc</i> -33h	Cl	Me	H	<i>tc</i> -34h	95	<i>tt</i> -33f	F	Br	H	<i>tt</i> -34f	96
<i>tc</i> -33i	Cl	MeO	H	<i>tc</i> -34i	81	<i>tt</i> -33g	Cl	H	H	<i>tt</i> -34g	97
<i>tc</i> -33k	Cl	Cl	H	<i>tc</i> -34k	80	<i>tt</i> -33i	Cl	MeO	H	<i>tt</i> -34i	75 ^a
<i>tc</i> -33l	Cl	Br	H	<i>tc</i> -34l	90	<i>tt</i> -33j	Cl	H	EtO	<i>tt</i> -34j	68
						<i>tt</i> -33l	Cl	Br	H	<i>tt</i> -34l	100

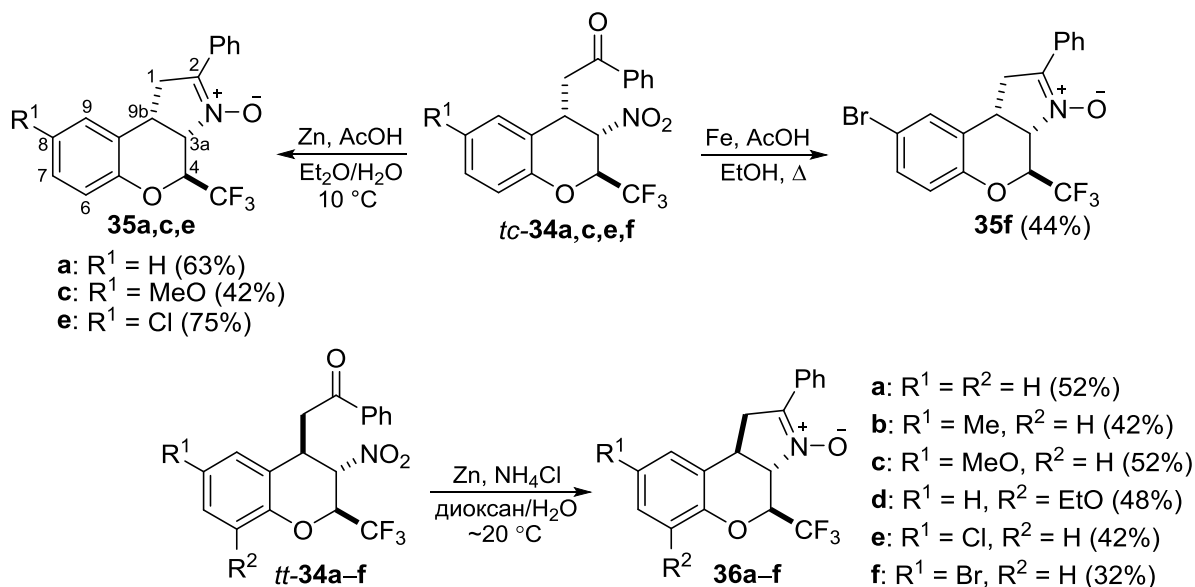
^a Продукт содержал 11% *tc*-изомера.

Данные элементного анализа, ИК, ЯМР ¹H и ¹⁹F спектров однозначно подтверждают структуру кетонов **34**. В спектрах ЯМР ¹H наблюдаются КССВ ³J_{2,3} = 4.6–6.0 и ³J_{3,4} = 4.6–5.5 Гц для *tc*- и ³J_{2,3} = 6.3–7.4 и ³J_{3,4} = 5.0–7.6 Гц для *tt*-изомеров. Промежуточные значения КССВ в *tt*-изомерах **34** по сравнению с таковыми в 4-меркапто- и 4-гетарилхроменах могут быть объяснены тем, что соединения *tt*-**33** в растворе находятся в виде равновесной смеси конформеров "полукресло" и "ванна". В то время как в твердом состоянии соединения **34** стабильны при комнатной температуре и могут храниться в течение длительного времени, сразу после растворения 4-фенацилхроменов *tc*-**34a,f** в ДМСO-d₆ в спектрах ЯМР ¹H обоих соединений появлялся второй набор сигналов с КССВ J_{2,3} = 1.9–2.0 и J_{3,4} = 0.9–1.3 Гц, характерный для *ct*-изомеров. Этот факт является следствием эпимеризации при атоме С(3) в результате протекания обратимого процесса протонирования-депротонирования под действием основного диметилсульфоксида и подтверждает *транс,цис*-конфигурацию исходных соединений.

Несмотря на то, что реакционная способность 3-нитро-2*H*-хроменов главным образом определяется нитроалкеновым фрагментом, заместитель в положении 2, связанный с sp³-гибризованным атомом углерода, может оказывать значительное влияние на скорость и стереоселективность реакций нуклеофильного присоединения, протекающих по атому С(4). Для оценки такого влияния были изучены реакции α-морфолиностирола **32** с 3-нитро-2-фенил-2*H*-хроменом (**54a**), содержащим 2-фенильный заместитель вместо тригалогенметильной группы. Взаимодействие хромена **54a** с енамином **32** в ацетонитриле при ~20 °C (метод А) или при 80 °C (метод В) приводит к образованию смесей диастереомерных продуктов с хорошими выходами, но с низкой стереоселективностью. Кислотный гидролиз полученных смесей происходит без изменения конфигурации диастереомеров и дает соответствующие 2-Ph-4-фенацилхромены. Наблюдаемое различие в соотношении стереоизомерных продуктов **33** между 2-CX₃-хроменами **3** и 2-фенилхроменом **54a**

указывает на то, что влияние объемной тригалогенметильной группы на стереоселективность реакции нуклеофильного присоединения является более существенным.

На примере 2-CF₃-замещенных кетонов **34a–f** было показано, что *tc*- и *tt*-изомеры 4-фенацилхроманов **34** могут быть стереоселективно восстановлены цинком или железом до 4-тригалогенметил-2-фенилхромено[3,4-*b*]пирролин-3-оксидов **35** и **36** без изменения конфигурации заместителей в хромановом цикле.



Строение продуктов **35a,c,e,f** и **36a–f** подтверждено данными элементного анализа, спектроскопии ЯМР ¹H, ¹³C, ¹⁹F, а также 2D ¹H–¹H COSY, ¹H–¹³C HSQC и ¹H–¹³C HMBC экспериментами. В спектрах ЯМР ¹H нитронов **36a–f** с *транс*-расположением водородных атомов Н(3а) и Н(9b) величины КССВ ³J_{3a,9b} составляют 12.2–12.4 Гц, тогда как в продуктах **35a,c,e,f** с *цис*-расположением этих атомов значения соответствующей КССВ меньше и составляют 7.8–8.0 Гц. Характерной особенностью нитронов **35** является отсутствие спин-спинового взаимодействия между протонами Н(3а) и Н(4), в то время как в нитронах **36** наблюдается *транс*-вицинальная КССВ ³J_{3a,4} = 8.4–8.7 Гц. Стереохимия соединения **35f** однозначно доказана методом РСА.

1-Морфолиноциклопентен

Далее мы изучили взаимодействие хроменов **3** с морфолиновым енамином циклопентанона. Было установлено, что в условиях кинетического контроля (–18 или 20 °С) 2-CX₃-нитрохромены **3** реагируют с 1-морфолиноциклопентеном (**37**) в абсолютном ацетонитриле, давая аддукты *ct*-**38a–n** в виде индивидуальных *ct*-изомеров с тризамещенной двойной связью в енаминном фрагменте, которые постепенно кристаллизуются из реакционной смеси в виде бесцветных призм. Данный процесс является равновесным, а скорость образования и выходы продуктов *ct*-**38a–n** определяются, главным образом, их растворимостью. Поэтому меньшие выходы 2-CF₃-хроменоенаминов *ct*-**38** по сравнению с 2-CCl₃-аналогами обусловлены их большей растворимостью в ацетонитриле (таблица 3). В то же время, использование в качестве растворителя *трет*-бутилметилового эфира, дихлорметана или метанола в реакции енамина **37** с хроменом **3a** (–18 °С, 48 ч) привело к снижению выхода аддукта *ct*-**38a** до 21–41%. Уменьшение выхода соединений *ct*-**38** при замене ацетонитрила другим растворителем происходило и в ряду 2-CCl₃-хроменов.

Подобно 2-СХ₃-нитрохроменам **3**, 3-нитро-2-фенил-2H-хромены **54a,b,g** при 20 °С реагируют с енамином **37** стереоселективно с образованием продуктов кинетического контроля *ct*-**38o-q**. Наибольшие выходы соединений *ct*-**38o-q** (58–82%) при наименьшем времени реакции (0.5–1 ч) получены в *трет*-бутилметиловом эфире, что обусловлено их низкой растворимостью в этом растворителе и быстрому смещению равновесия в сторону хроменоениаминов *ct*-**38o-q**.

При проведении реакции 2-СF₃-нитрохроменов **3a,c-f** с енамином **37** в абсолютном метаноле при 35 °С в течение 3–8 ч с выходами 39–78% были синтезированы термодинамически более стабильные хроменоениамины *tt*-**39a-e** с *транс,транс*-конфигурацией заместителей в пирановом цикле и тетразамещенной двойной связью в енаминном фрагменте (таблица 3). В ацетонитриле выходы аддуктов *tt*-**39a** и *tt*-**39b** снижаются на 10 и 17% соответственно. Независимо от выбранного растворителя хромены *tt*-**39**, как и их изомеры *ct*-**38**, постепенно кристаллизуются из реакционных смесей в виде бесцветных призм или мелкокристаллических белых порошков. Как увеличение времени реакции, так и повышение температуры до 40–60 °С, ведет к заметному осмолению в обоих растворителях. Следует отметить, что хромены *tt*-**39a**, *tt*-**39c** и *tt*-**39d** с выходами 52, 39 и 40% соответственно образуются и при нагревании хроменов **3a,d,e** в избытке енамина **37** (1.5 экв.) при 60 °С в течение 1 ч в отсутствие растворителя.

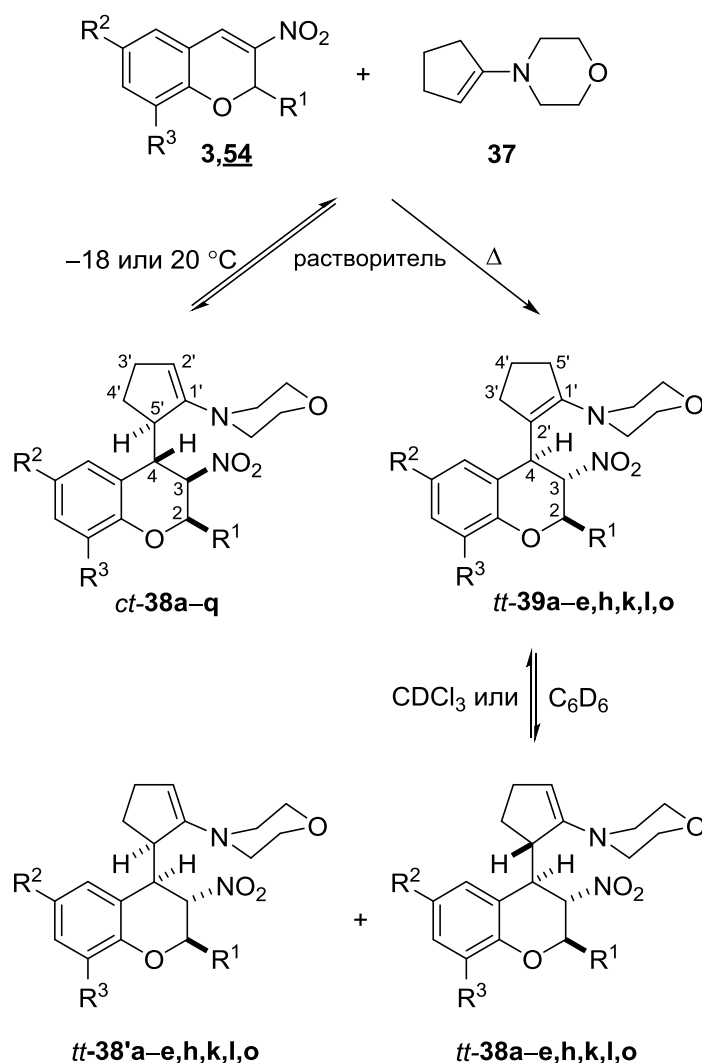


Таблица 3. Условия реакции и выходы хроманоенаминов *ct-38* и *tt-39*

Хроман	R ¹	R ²	R ³	Растворитель	Время (ч)	T (°C)	Хроман	Выход (%)
3a	CF ₃	H	H	MeCN	48	-18	<i>ct-38a</i>	58
3c	CF ₃	MeO	H	MeCN	48	-18	<i>ct-38b</i>	50
3d	CF ₃	H	EtO	MeCN	48	-18	<i>ct-38c</i>	49
3e	CF ₃	Cl	H	MeCN	48	-18	<i>ct-38d</i>	64
3f	CF ₃	Br	H	MeCN	48	-18	<i>ct-38e</i>	72
3g	CF ₃	Cl	Cl	MeCN	6	20	<i>ct-38f</i>	71
3h	CF ₃	Br	Br	MeCN	6	20	<i>ct-38g</i>	66
3j	CCl ₃	H	H	MeCN	24	20	<i>ct-38h</i>	68
3l	CCl ₃	MeO	H	MeCN	48	20	<i>ct-38i</i>	62
3m	CCl ₃	H	EtO	MeCN	48	20	<i>ct-38j</i>	52
3n	CCl ₃	Cl	H	MeCN	24	20	<i>ct-38k</i>	74
3o	CCl ₃	Br	H	MeCN	24	20	<i>ct-38l</i>	77
3p	CCl ₃	Cl	Cl	MeCN	24	20	<i>ct-38m</i>	78
3q	CCl ₃	Br	Br	MeCN	24	20	<i>ct-38n</i>	83
54a	Ph	H	H	<i>t</i> -BuOMe	1	20	<i>ct-38o</i>	72
54b	Ph	MeO	H	<i>t</i> -BuOMe	0.5	20	<i>ct-38p</i>	58
54g	Ph	Br	H	<i>t</i> -BuOMe	0.5	20	<i>ct-38q</i>	82
3a	CF ₃	H	H	MeOH	5	35	<i>tt-39a</i>	78
3c	CF ₃	MeO	H	MeOH	8	35	<i>tt-39b</i>	59
3d	CF ₃	H	EtO	MeOH	8	35	<i>tt-39c</i>	39
3e	CF ₃	Cl	H	MeOH	3	35	<i>tt-39d</i>	51
3f	CF ₃	Br	H	MeOH	3	35	<i>tt-39e</i>	47
3j	CCl ₃	H	H	CH ₂ Cl ₂	15 мин ^a	100	<i>tt-39h</i>	69 ^b
3n	CCl ₃	Cl	H	MeOH	6	40	<i>tt-39k</i>	54
3o	CCl ₃	Br	H	MeCN	6	40	<i>tt-39l</i>	46
54a	Ph	H	H	MeCN	4	60	<i>tt-39o</i>	34

^a В условиях микроволнового облучения.

^b Смесь изомеров в соотношении *tt-39h:ct-38h* = 64:36.

На основе 2-CCl₃- и 2-Ph-3-нитро-2*H*-хроменов соответствующие *транс,транс*-хроманоенамины *tt-39* образуются при более высокой температуре (таблица 3). Так, 6-галогензамещенные 2-CCl₃-хроманы *tt-39k,l* синтезированы с выходами 54 и 46% нагреванием раствора соответствующего хромена **3** и енамина **37** в метаноле или ацетонитриле при 40 °C в течение 6 ч, а 2-Ph-хроман *tt-39o* – в ацетонитриле в течение 4 ч при 60 °C. Продукт *tt-39h* в виде смеси с изомером *ct-38h* удалось получить только при микроволновом нагреве исходных компонентов в дихлорметане при 100 °C в течение 15 мин (суммарный выход 69%).

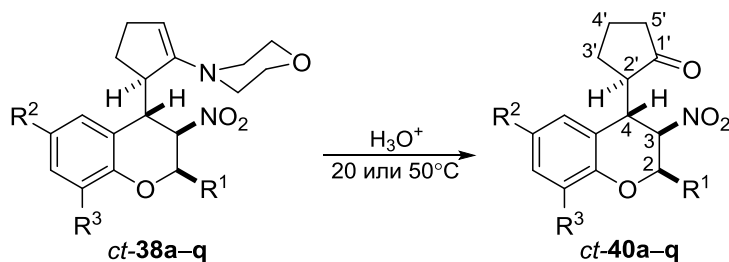
В растворе CDCl₃ или C₆D₆ хроманоенамины *tt-39* находятся в равновесии с эпимерными хроманами *tt-38* и *tt-38'* с тризамещенной двойной связью в енаминном фрагменте, отличающимися друг от друга только конфигурацией при атоме C(5'). Уже через 5 мин после растворения монокристаллов продуктов *tt-39* в дейтерорастворителе в спектрах ЯМР ¹H появляются два новых набора сигналов, каждый из которых наряду с сигналами протонов пиранового цикла содержит характерный уширенный синглет винильного протона, указывающий на наличие тризамещенной двойной связи в хроманах *tt-38* и *tt-38'*. В растворе C₆D₆ равновесие *tt-39* ⇌ *tt-38* + *tt-38'* устанавливается приблизительно через сутки и смещено в сторону хроманоенамина *tt-39* с тетразамещенной двойной связью.

Спектры ЯМР ^1H соединений *ct*-**38a–q** содержат характерные сигналы протонов пиранового цикла Н(2), Н(3) и Н(4), а также уширенный синглет винильного протона Н(2'), указывающий на наличие тризамещенной двойной связи в пятичленном цикле. О *цис, транс*-конфигурации хроманов *ct*-**38a–q** можно судить по малым величинам КССВ $J_{2,3} = 1.2\text{--}2.3$ Гц и $J_{3,4} = 0\text{--}1.0$ Гц. В спектрах ЯМР ^1H соединений *tt*-**39** присутствуют характерные сигналы протонов пиранового цикла, причем протон Н(4) проявляется в виде дублета в результате спин-спинового взаимодействия только с протоном Н(3). Этот факт, наряду с отсутствием в спектрах ЯМР ^1H сигнала винильного протона, свидетельствует о наличии тетразамещенной двойной связи в енаминном фрагменте. На *транс, транс*-расположение заместителей при атомах С(2), С(3) и С(4) в хроманах *tt*-**39** указывают большие значения констант $J_{2,3} = 7.7\text{--}10.1$ Гц и $J_{3,4} = 10.2\text{--}11.0$ Гц. Стереохимия аддуктов *ct*-**38h** и *tt*-**39a** подтверждена с помощью РСА (рисунки 12, 13).



Рисунок 12. Молекулярная структура соединения *ct*-**38h**. Рисунок 13. Молекулярная структура соединения *tt*-**39a**.

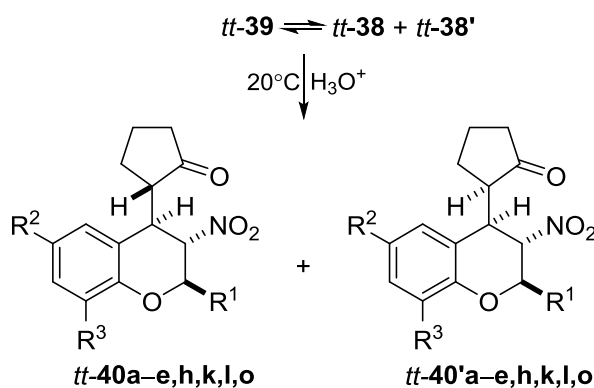
Гидролиз хроманоенаминов *ct*-**38a–q** в водном метаноле в мягких условиях (разб. HCl , 20°C , 24 ч для 2- CF_3 -хроманов *ct*-**38a–g** и 50°C , 5 ч для 2- CCl_3 - и 2-Ph-хроманов *ct*-**38h–q**) приводит к соответствующим хроманокетонам *ct*-**40a–q** с сохранением конфигурации как при атомах С(2), С(3), С(4), так и при атоме С(2') (он же атом С(5') в хроманах *ct*-**38**). При 50°C гидролиз 2- CF_3 -хроманоенаминов *ct*-**38** сопровождался образованием 2- CF_3 -хроменов **3** из-за протекания ретро-реакции Михаэля, а в ряде случаев происходила эпимеризация хроманокетонов *ct*-**40** в *tc*-**40** через *аци*-форму, ранее уже наблюдавшаяся в ряду 2,3,4-тризамещенных хроманов.



Хроман	R ¹	R ²	R ³	Выход (%)	Хроман	R ¹	R ²	R ³	Выход (%)
<i>ct</i> - 40a	CF_3	H	H	90	<i>ct</i> - 40j	CCl_3	H	EtO	87
<i>ct</i> - 40b	CF_3	MeO	H	71	<i>ct</i> - 40k	CCl_3	Cl	Cl	99
<i>ct</i> - 40c	CF_3	H	EtO	78	<i>ct</i> - 40l	CCl_3	Br	Br	91
<i>ct</i> - 40d	CF_3	Cl	Cl	83	<i>ct</i> - 40m	CCl_3	Cl	Cl	84
<i>ct</i> - 40e	CF_3	Br	Br	80	<i>ct</i> - 40n	CCl_3	Br	Br	81
<i>ct</i> - 40f	CF_3	Cl	Cl	85	<i>ct</i> - 40o	Ph	H	H	94
<i>ct</i> - 40g	CF_3	Br	Br	89	<i>ct</i> - 40p	Ph	MeO	H	91
<i>ct</i> - 40h	CCl_3	H	H	71	<i>ct</i> - 40q	Ph	Br	H	84
<i>ct</i> - 40i	CCl_3	MeO	H	70					

Цис,транс-конфигурация пиранового цикла и *анти*-расположение атомов водорода Н(4) и Н(2') в продуктах гидролиза *ct-40a–q* установлены с помощью рентгеноструктурного исследования монокристаллов хромана *ct-40l*. Геометрия молекулы хроманокетона *ct-9l* оказалась близкой к хроманоенимину *ct-38h* (рис. 11): ССl₃-группа также занимает экваториальную позицию, нитро-группа и енаминный фрагмент расположены *транс*-диаксиально, а пирановый цикл находится в конформации "полукресло". Эти данные хорошо согласуются с наблюдаемыми значениями констант $J_{2,3} = 1.5–2.6$ Гц и $J_{3,4} = 1.2–1.9$ Гц в спектрах ЯМР ¹Н продуктов гидролиза хроманов *ct-38a–q*. В то же время величина двугранного угла Н(15)–С(15)–С(4)–Н(4) в молекуле соединения *ct-40l* (–86.3°) больше, чем в хромане *ct-38h* (63.5°), в связи с чем вицинальные константы $J_{4,2'}$ в хроманокетонах *ct-40a–q* возрастают до 4.7–6.2 Гц по сравнению с хроманоениминами *ct-38a–q* ($J_{4,2'} = 2.3–3.1$ Гц).

Кислотный гидролиз хроманоениминов *tt-39* в неэпимеризующих условиях (разб. НСl, 20 °С, 24 ч) с высокими выходами ведет к образованию хроманокетонов *tt-40* и *tt-40'*, отличающихся друг от друга только конфигурацией при атоме С(2'), с преобладанием более стабильного эпимера *tt-40* с *анти*-расположением водородных атомов Н(4) и Н(2'). Если гидролиз хроманов *tt-39a,b,d,k* проводили при 50 °С в течение 5 ч, то содержание соответствующих эпимеров *tt-40* увеличивалось до 81–90%, однако выход 6-хлорзамещенного хромана *tt-40d* снижался до 55% из-за протекания побочной ретро-реакции Михаэля. Важно отметить, что эпимеризация при атоме С(3) не наблюдалась, а кетоны *tt-40* могут быть очищены от примеси минорного эпимера *tt-40'* простой перекристаллизацией из гексана. Гидролизом смеси хроманов *tt-39h* и *ct-38h*, полученной в условиях микроволнового облучения, с последующей очисткой продукта реакции колоночной хроматографией был синтезирован индивидуальный стереоизомер *tt-40h* с выходом 51%.



Хроман	R ¹	R ²	R ³	Выход (%)	Соотношение <i>tt-40:tt-40'</i> (%)
<i>tt-40a+tt-40'a</i>	CF ₃	H	H	80	69:31
<i>tt-40b+tt-40'b</i>	CF ₃	MeO	H	77	75:25
<i>tt-40c+tt-40'c</i>	CF ₃	H	EtO	92	79:21
<i>tt-40d+tt-40'd</i>	CF ₃	Cl	H	73	74:26
<i>tt-40e+tt-40'e</i>	CF ₃	Br	H	84	71:29
<i>tt-40h+tt-40'h</i>	CCl ₃	H	H	51 ^a	100:0 ^a
<i>tt-40k+tt-40'k</i>	CCl ₃	Cl	H	94	71:29
<i>tt-9l+tt-40'l</i>	CCl ₃	Br	H	96	63:37
<i>tt-40o+tt-40'o</i>	Ph	H	H	87	76:24

^a После очистки колоночной хроматографией.

Мы полагаем, что в неэпимеризующих условиях соотношение продуктов гидролиза *tt*-**40** и *tt*-**40'** определяется содержанием таутомеров *tt*-**39**, *tt*-**38** и *tt*-**38'** в растворе. Дополнительное количество более стабильного эпимера *tt*-**40** с *анти*-расположением атомов Н(4) и Н(2') при нагревании, по-видимому, образуется из менее устойчивого хромана *tt*-**40'** в результате эпимеризации при атоме С(2').

Стереохимия основных изомеров хроманокетонов *tt*-**40** строго доказана рентгеноструктурным исследованием кристаллов соединений *tt*-**40c** и *tt*-**40h** (рисунки 14, 15). Как видно из рисунка 14, пирановый цикл молекулы 2-СF₃-хромана *tt*-**40c** в твердом состоянии находится в конформации "полукресло", а все заместители в нем расположены трансoidalно и занимают экваториальные позиции. Молекула 2-ССl₃-хроманокетона *tt*-**40h** (рисунок 15) также имеет *транс,транс*-конфигурацию, однако пирановый цикл в ней принимает конформацию искаженной "ванны". По этой причине объемная трихлорметильная группа в молекуле *tt*-**40h** занимает экваториальную позицию, а нитрогруппа и кетонный фрагмент ориентированы аксиально. Различие в конформациях молекул соединений *tt*-**40c** и *tt*-**40h** приводит к уменьшению величин торсионных углов Н(2)–С(2)–С(3)–Н(3) и Н(3)–С(3)–С(4)–Н(4) от 178(2) и –157(2)° в хромане *tt*-**40c** до 131(2) и –85(3)° в хромане *tt*-**40h**.

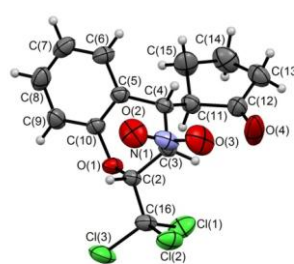
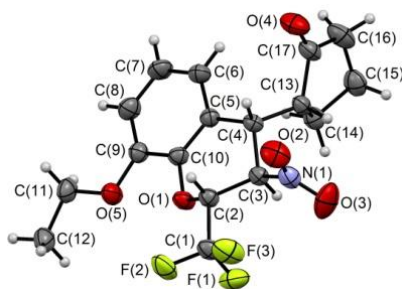


Рисунок 14. Молекулярная структура соединения *tt*-**40c**. **Рисунок 15.** Молекулярная структура соединения *tt*-**40h**.

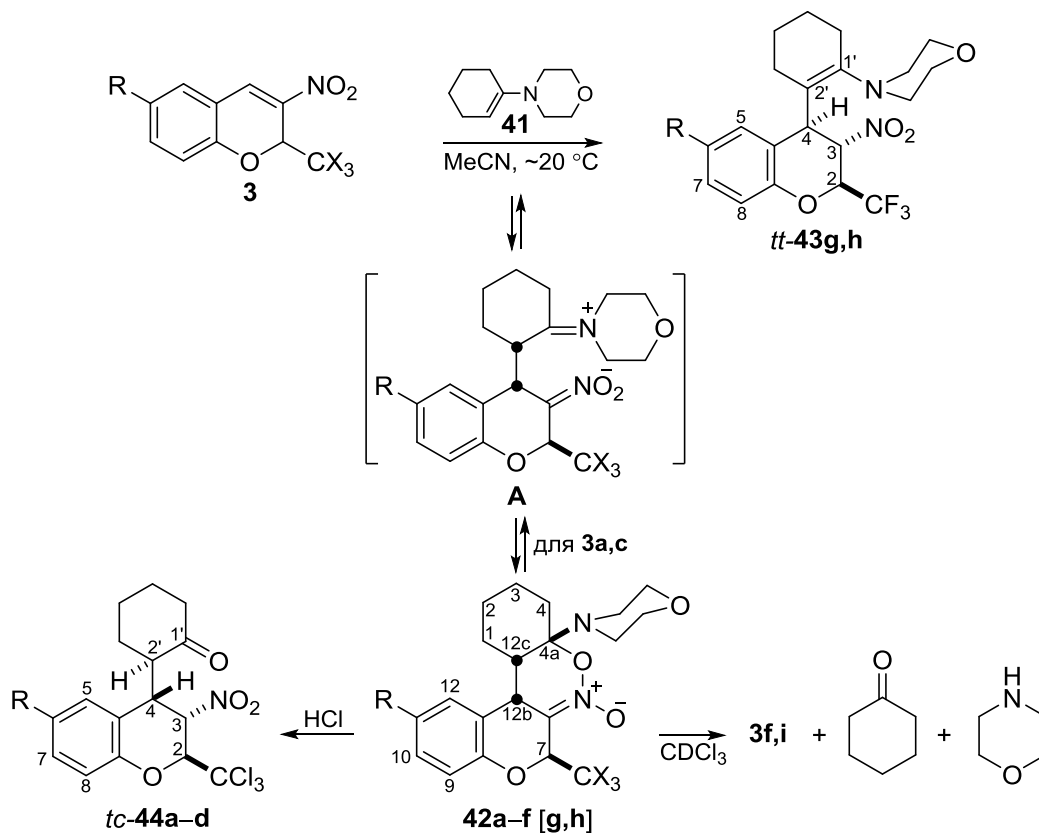
В растворах CDCl₃ и C₆D₆ 2-СX₃-хроманокетоны *tt*-**40**, вероятно, существуют в виде двух находящихся в динамическом равновесии конформеров "полукресло" и "ванна", что ведет к уменьшению вицинальных констант до $J_{2,3} = 6.4\text{--}7.5$ Гц и $J_{3,4} = 2.7\text{--}6.5$ Гц по сравнению с хроманоенаминами *tt*-**39** ($J_{2,3} = 7.7\text{--}10.1$ Гц, $J_{3,4} = 10.2\text{--}11.0$ Гц). Однако для 2-Ph-замещенного хромана *tt*-**40o**, у которого $J_{2,3} = 9.6$ Гц и $J_{3,4} = 9.8$ Гц, в растворе преобладает конформация "полукресло".

Выше было показано, что гидролиз соединений *tt*-**39** в мягких условиях протекает без изменения конфигурации пиранового цикла. Следовательно хроманоенамины *tt*-**38** и *tt*-**38'**, находящиеся в растворе в равновесии с аддуктами *tt*-**39**, как и хроманокетоны *tt*-**40** и *tt*-**40'**, являются *транс,транс*-изомерами и отличаются друг от друга только конфигурацией заместителей при атоме С(5'). В спектрах ЯМР ¹Н эпимерных 2-СX₃-хроманов *tt*-**38** и *tt*-**38'** независимо от используемого дейтерорастворителя наблюдались те же закономерности, что и у хроманокетонов *tt*-**40** и *tt*-**40'**, стереохимия которых была строго доказана методом РСА.

1-Морфолиноциклогексен

Аналогичная реакция хроменов **3** с 1-морфолиноциклогексеном (**41**) в условиях кинетического контроля (ацетонитрил, ~20 °С) ведет к образованию 1,2-оксазин-*N*-оксидов **42a–f** с выхода-

ми 32–82% в виде индивидуальных диастереомеров. Реакции полностью завершались спустя 1 ч (2-CCl₃-хромены **3j,l,o,r**) или через 0.5 ч в случае более активных 2-CF₃-хроменов **3f,i**, а продукты были выделены из реакционной смеси простым фильтрованием.



Соединение	R	X	Продукт	Время (ч)	Выход (%)
3j	H	Cl	42a	1	80
3o	Br	Cl	42b	1	69
3l	MeO	Cl	42c	1	82
3r	NO ₂	Cl	42d	1	32 ^a
3f	Br	F	42e	0.5	59
3i	NO ₂	F	42f	0.5	54
3a	H	F	43g	3 сут	48
3c	MeO	F	43h	3 сут	45
42a	H	Cl	44a	3	70
42b	Br	Cl	44b	3	78
42c	MeO	Cl	44c	3	53
42d	NO ₂	Cl	44d	3	58

^a В этом случае происходило частичное дегидрохлорирование.

Структура аддуктов **42a–f** подтверждена данными спектроскопии ИК и ЯМР. Отнесение всех сигналов в спектрах ЯМР ¹H и ¹³C соединения **42d** сделано на основании 2D ¹H–¹H COSY, ¹H–¹³C HSQC и HMBC экспериментов, причем в последнем спектре наблюдается кросс-пик через 4 связи между протоном Н(12b) и атомом углерода трихлорметильной группы, указывающий на их *цис*-ориентацию. Вывод о *цис*-расположении атомов Н(12b), Н(12с) и морфолинового фрагмента при атоме С(4а) в циклических нитронатах **42** сделан на основании анализа спектра 2D NOESY продукта **42b**, который содержит кросс-пики протона Н(12с) с протонами NCH₂ и Н(12b), а также кросс-пик Н(12b) ↔ NCH₂, что указывает на их близкое расположение в пространстве и подтверждает приведенную на схеме конфигурацию продуктов **42**. Из-за спин-спинового взаимодействия

с протоном Н(12с) ($\delta = 2.55$ м.д., CDCl_3) сигнал протона Н(12b) в спектре ЯМР ^1H соединения **42b** проявляется в виде уширенного дублета при $\delta = 4.53$ м.д. с КССВ $^3J = 6.0$ Гц. Метиновый протон Н(7), не имеющий кросс-пиков в 2D NOESY спектре, проявляется как дублет при $\delta = 6.09$ м.д. с КССВ $^4J = 0.8$ Гц, что, в свою очередь, обусловлено дальним спин-спиновым взаимодействием с протоном Н(12b). Слабый кросс-пик Н(7) \leftrightarrow Н(12b) наблюдается и в ^1H - ^1H COSY спектре соединения **42b**. Сигнал группы CF_3 в спектрах ЯМР ^{19}F нитронатов **42e,f**, в растворе CDCl_3 представляет собой дублет с $\delta = 86.7$ м.д. и $^3J_{\text{F,H}} = 7.0\text{--}7.1$ Гц.

Вероятный механизм реакции хроменов **3** с енамином **41** включает диастереоселективное присоединение енамина по активированной связи $\text{C}=\text{C}$, ведущее к образованию промежуточного бетаина **A** (присоединение по Михаэлю), и его последующую циклизацию в нитронаты **42** в результате внутримолекулярной атаки амбидентным нитронат-анионом иминиевого атома углерода.

Замена объемной трихлорметильной группы на трифторметильную не влияет на диастереоселективность процесса, но заметно снижает стабильность образующихся продуктов. В то время как циклические нитронаты **42e,f**, содержащие CF_3 -группу, достаточно стабильны в твердом виде и могут храниться в холодильнике при -10 °С в течение длительного времени, в растворах CDCl_3 и C_6D_6 происходило раскрытие оксаинового цикла, сопровождающееся ретро-реакцией Михаэля и гидролизом енамина **41**. Так, сразу после растворения соединений **42e** и **42f** в CDCl_3 , растворы содержали 28% и 25% соответствующего хромена **3** (по данным спектроскопии ЯМР ^{19}F), а раствор продукта **42e** в C_6D_6 содержал 6% исходного хромена **3f**. Наряду с хроменами **3f,i** в спектрах ЯМР ^1H соединений **42e,f** наблюдались заметные количества морфолина и циклогексанона. Природа галогена в тригалогенметильной группе оказывает влияние и на направление реакции хроменов с 1-морфолиноциклогексеном: взаимодействие 2- CF_3 -хроменов **3a,c** с енамином **41** в этих же условиях завершалось спустя 3 дня и вместо ожидаемых циклоаддуктов **42g,h** приводило к образованию *транс,транс*-2,3,4-замещенных хроманов *tt*-**43g,h** в виде бесцветных монокристаллов, стереохимия которых была подтверждена методом РСА.

Кислотный гидролиз 7- CCl_3 -нитронатов **42a-d** при кипячении в водном этаноле в присутствии конц. HCl в течение 3 ч приводит к *транс,цис*-изомерам хроманокетонов *tc*-**44a-d** с *анти*-расположением атомов водорода Н(4) и Н(2') (выходы 53–78%). *Транс,цис*-конфигурацию хроманового цикла в кетонах *tc*-**44a-d** подтверждают наблюдаемые значения вицинальных КССВ $J_{2,3} = 7.5\text{--}7.9$ и $J_{3,4} = 5.5\text{--}5.9$ Гц. Окончательный вывод о стереохимии продуктов гидролиза **44**, включая установление относительной конфигурации атома С(2'), был сделан на основании рентгеноструктурного исследования монокристаллов соединения **44c** (рисунок 16).

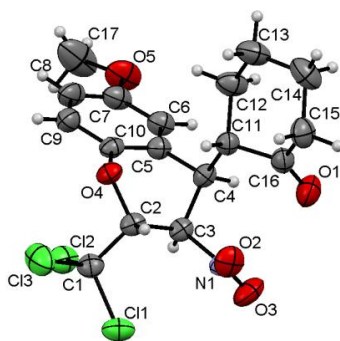
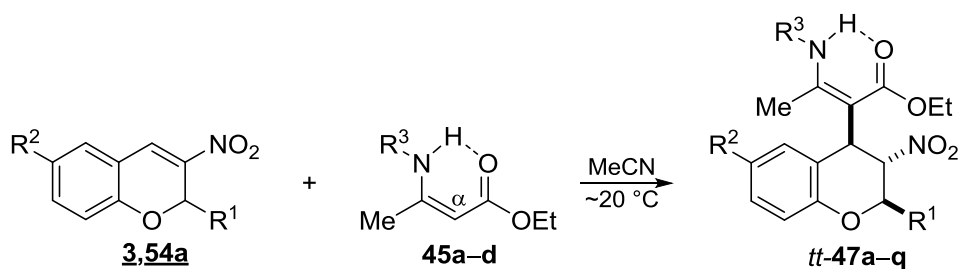


Рисунок 16. Молекулярная структура соединения *tc*-**44c**

2.2.2.7. Пуш-пульные енамины

Реакции нитрохроменов с пуш-пульными енаминами до последнего времени оставались малоисследованными. В настоящей работе было изучено взаимодействие 2-замещенных нитрохроменов **3** и **54a** с первичными, вторичными и третичными енаминами на основе ацетилацетона, бензоилацетона и ацетоуксусного эфира **45** и **46**, отличающимися конфигурацией C=C связи.

Было установлено, что нитрохромены **3** и 3-нитро-2-фенил-2*H*-хромен (**54a**) реагируют с енаминами ацетоуксусного эфира **45a–d** в ацетонитриле при комнатной температуре в течение 1–2 сут с образованием хроменоенаминов *tt*-**47a–q** в виде индивидуальных *транс,транс*-изомеров, строение которых установлено на основании данных элементного анализа, ИК, ЯМР ¹H, ¹⁹F, ¹³C спектров и РСА. Данная стереоселективная реакция позволяет вводить объемный хроманильный заместитель в α-положение енаминоэфиров и протекает не только с 2-CX₃-хроменами **3**, содержащими электроноакцепторные трифтор- и трихлорметильные группы, но и с 2-фенилзамещенным хроменом (**54a**). Выходы продуктов *tt*-**47** изменяются в широком интервале от 28 до 85% и мало зависят от природы заместителей как в хромене, так и в енамине.



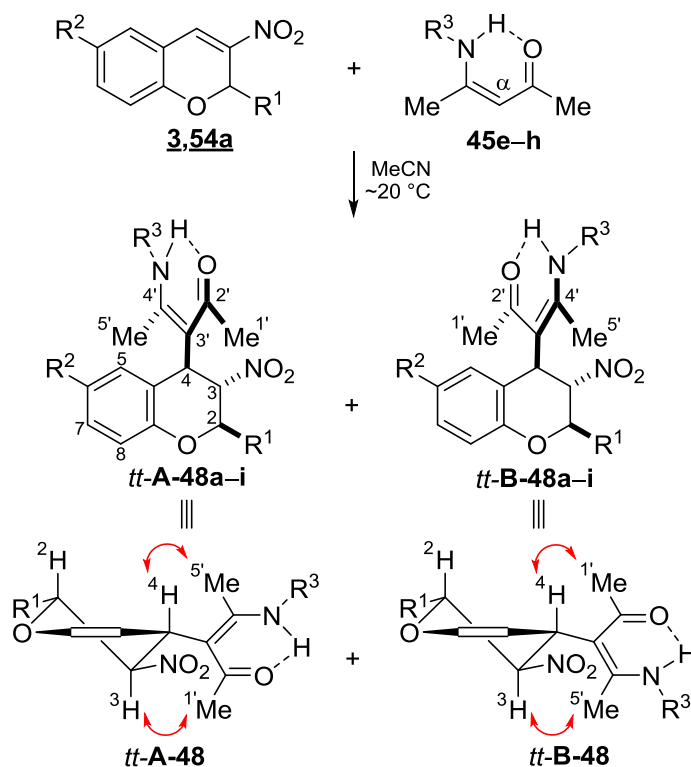
Хромен	R ¹	R ²	Енамин	R ³	Хроман	Выход (%) ^a
3a	CF ₃	H	45a	H	<i>tt</i> - 47a	83
3c	CF ₃	MeO	45a	H	<i>tt</i> - 47b	63
3f	CF ₃	Br	45a	H	<i>tt</i> - 47c	51
3a	CF ₃	H	45b	Me	<i>tt</i> - 47d	38
3f	CF ₃	Br	45b	Me	<i>tt</i> - 47e	55
3a	CF ₃	H	45c	Bn	<i>tt</i> - 47f	70
3f	CF ₃	Br	45c	Bn	<i>tt</i> - 47g	80
3j	CCl ₃	H	45a	H	<i>tt</i> - 47h	58
3l	CCl ₃	MeO	45a	H	<i>tt</i> - 47i	28
3o	CCl ₃	Br	45a	H	<i>tt</i> - 47j	38
3j	CCl ₃	H	45b	Me	<i>tt</i> - 47k	76
3o	CCl ₃	Br	45d	Et	<i>tt</i> - 47l	57
3o	CCl ₃	Br	45a	Me	<i>tt</i> - 47m	76
3j	CCl ₃	H	45c	Bn	<i>tt</i> - 47n	73
3o	CCl ₃	Br	45c	Bn	<i>tt</i> - 47o	85
54a	Ph	H	45b	Me	<i>tt</i> - 47p	57, 64 ^b
54a	Ph	H	45c	Bn	<i>tt</i> - 47q	37, 58 ^c

^a При ~20 °C, 1–2 суток, ацетонитрил.

^b При 80 °C, 2 ч, без растворителя.

^c Кипячение в этаноле, 6 ч.

В отличие от енаминов ацетоуксусного эфира **45a–d**, которые приводили практически только к одному продукту присоединения, в случае енаминов ацетилацетона **45e–h** в тех же условиях всегда наблюдалось образование двух изомерных хроманов *tt*-**A-48a–i** и *tt*-**B-48a–i** в соотношении 3:2, причем основной изомер при R³ = H становился минорным при R³ = Alk.



Хромен	R ¹	R ²	Енамин	R ³	Хроман	Выход (%) ^a	<i>tt</i> - A-48 : <i>tt</i> - B-48
3a	CF ₃	H	45e	H	<i>tt</i> - 48a	71	62:38
3f	CF ₃	Br	45e	H	<i>tt</i> - 48b	55	63:37
3a	CF ₃	H	45f	Me	<i>tt</i> - 48c	75	40:60
3a	CF ₃	H	45g	Bn	<i>tt</i> - 48d	47 ^b	40:60
3j	CCl ₃	H	45e	H	<i>tt</i> - 48e	25	60:40
3o	CCl ₃	Br	45e	H	<i>tt</i> - 48f	68	62:38
3j	CCl ₃	H	45f	Me	<i>tt</i> - 48g	46	40:60
3o	CCl ₃	Br	45h	Et	<i>tt</i> - 48h	84 ^b	44:56
54a	Ph	H	45g	Bn	<i>tt</i> - 48i	37 ^b , 25 ^c	42:58

^a При ~20 °С, 1–2 суток, ацетонитрил.

^b При 80 °С, 2 ч, без растворителя.

^c При 40 °С, 2 ч, ацетонитрил.

По спектрам ЯМР ¹H изомеров *tt*-**A-48e-i** и *tt*-**B-48e-i** было видно, что они имеют одинаково большие КССВ между протонами Н(2), Н(3) и Н(4) (³J_{2,3} = 7.7–10.2 Гц и ³J_{3,4} = 10.8–11.5 Гц в CDCl₃) и, следовательно, являются *транс,транс*-диастереомерами с экваториально расположенными заместителями. Кроме того, при R³ = Alk в области δ 12.7–13.1 м.д. наблюдались два близко расположенных сигнала NH протонов, участвующих в образовании ВМВС, что указывало на *Z*-конфигурацию аминокенонового фрагмента в обоих изомерах. Очень близкие ХС протонов Н(2) в хроманах *tt*-**A-48e-i** и *tt*-**B-48e-i** указывали на их близкое окружение, в то время как различие между ХС атомов Н(3) и Н(4) составляло около 0.2 м.д. и говорило об обратном (сигналы Н(3) смещались в сильное поле, а Н(4) – в слабое). При этом разница в ХС метильных групп для структуры *tt*-**A-48** составляла Δδ 0.11–0.41 м.д., а для *tt*-**B-48** – Δδ 0.32–0.66 м.д. В спектрах ЯМР ¹⁹F 2-CF₃-замещенных аддуктов *tt*-**48a-d** дублеты CF₃-групп имели почти одинаковый ХС (~84.6 м.д.), но отличались по КССВ (³J_{F,H} = 5.1–5.2 Гц для *tt*-**A-48** и ³J_{F,H} = 4.5–5.0 Гц для *tt*-**B-48**). На основании этих данных можно было предположить, что изомеры *tt*-**A-48** и *tt*-**B-48** являются диастереомерными *анти*- и *син*-атропоизомерами (по расположению ацетильной группы и атома Н(4)), возникновение которых связано с затрудненным вращением вокруг связи С(4)–С(3')).

Полное отнесение сигналов ^1H и ^{13}C в спектрах ЯМР стереоизомеров выполнено с помощью гетероядерных корреляционных экспериментов 2D ^1H - ^{13}C HSQC, HMBC на примере аддуктов *tt*-**48f** и *tt*-**48h**. В частности, однозначное отнесение метильных протонов основано на дальних корреляциях с углеродами карбонильных групп (δ_{C} 193–197 м.д.) или енаминных фрагментов (δ_{C} 163–166 м.д.). При этом выяснилось, что при переходе от изомера *tt*-**A-48** к изомеру *tt*-**B-48** сильнополюсная $\text{Me}(1')$ группа становилась слабополюсной, а слабополюсная $\text{Me}(5')$ группа – сильнополюсной.

Для доказательства наличия атропоизомерии и определения стереохимии, включая конфигурацию вдоль оси C_{sp^3} - C_{sp^2} , мы провели эксперименты по измерению ЯЭО как в одномерном (1D NOE с селективным возбуждением), так и двумерном варианте (2D ^1H - ^1H NOESY).

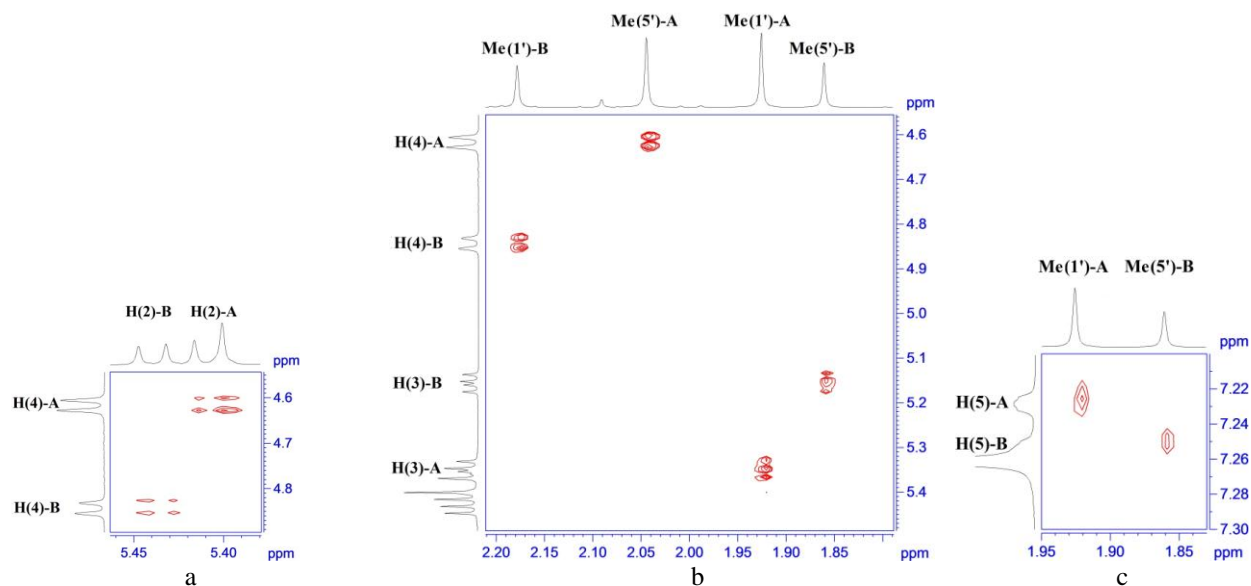


Рисунок 17. Фрагменты спектра 2D ^1H - ^1H NOESY (500 МГц, CDCl_3) аддукта *tt*-**48f**.

Структурные различия между изомерами аддукта *tt*-**48f** отчетливо видны в спектре 2D NOESY, который не только однозначно доказал *транс,транс*-конфигурацию пиранового цикла в обоих диастереомерах (см. кросс-пики между *цис*-протонами H(2)-A/H(4)-A и H(2)-B/H(4)-B на рисунке 17a), но и выявил интересные пространственные взаимосвязи между протонами метильных групп Me(1') и Me(5') аминокенонового фрагмента и циклическими протонами H(3) и H(4). Оказалось, что в мажорном изомере *tt*-**A-48f** с протоном H(3)-A сближены протоны метила при карбониле (H(1')-A), а с протоном H(4)-A – протоны енаминного метила (H(5')-A). Для минорного изомера **B-5f**, напротив, наблюдались только кросс-пики H(3)-B \leftrightarrow H(5')-B и H(4)-B \leftrightarrow H(1')-B (рисунок 17b), а в более слабом поле всегда оказывается Me группа, находящаяся вблизи к атому H(4). Кроме того, в мажорном изомере ароматический протон H(5)-A дает слабый кросс-пик с карбонильным метилом (Me(1')), а в минорном – с енаминным (Me(5')) (рисунок 17c). Подобные NOESY эксперименты с соединениями *tt*-**48h** и *tt*-**48i** показали аналогичные корреляции и подтвердили тот факт, что в случае незамещенной аминогруппы основной изомер имеет структуру *tt*-**A-48**, а в случае монозамещенной аминогруппы – *tt*-**B-48**.

Такие четкие и однозначные корреляции становятся возможными при обычных условиях только в случае заторможенного вращения вокруг связи, соединяющей ациклический и циклический фрагменты. При этом происходит фиксация их почти ортогонального расположения относительно друг друга из-за неблагоприятных стерических взаимодействий, возникающих между NO_2 -

группой и особенно атомом Н(5) хромановой системы с одной стороны, и псевдоэкваториальным аминокеноновым фрагментом с другой стороны. Таким образом, аддукты *tt*-**48a–i** представляют собой смеси сопоставимых количеств конфигурационно-стабильных атропоизомеров *tt*-**A-48** и *tt*-**B-48**, возникновение которых связано с затрудненным вращением псевдоэкваториального заместителя при атоме С(4).

В свете всего вышесказанного, образование только одного *транс,транс*-диастереомера *tt*-**47** в реакции хроменов **3** и **54a** с енаминами ацетоуксусного эфира **45a–d** требовало дополнительного исследования. Необходимо было выяснить, во-первых, возможна ли атропоизомерия в этом случае, иными словами, сохраняется ли заторможенное вращение вокруг связи С(4)–С(3') при замене в аминокеноновом фрагменте метильной группы на этокси группу, и, во-вторых, если такая возможность сохраняется, то какова конфигурация вдоль оси C_{sp^3} – C_{sp^2} полученного атропоизомера.

Для ответа на эти вопросы мы провели 2D NOESY эксперимент для аддукта *tt*-**47h**, который показал интенсивный кросс-пик $Me \leftrightarrow H(4)$ и слабый кросс-пик $Me \leftrightarrow H(5)$ при полном отсутствии корреляции с протоном Н(3), что однозначно указывало на существование соединения *tt*-**47h** в виде одного атропоизомера с *анти*-расположением атома Н(4) и группы CO_2Et как в кристалле (установлено методом РСА), так и в растворе (структура *tt*-**A-47**, рисунок 18). Сравнение ХС $Me(5')$ группы в *tt*-**A-48** (δ 2.01–2.12 м.д.) и Me -группы в *tt*-**A-47** (δ 1.97–2.09 м.д.) позволяет распространить этот вывод на весь ряд соединений *tt*-**A-47a–q**.

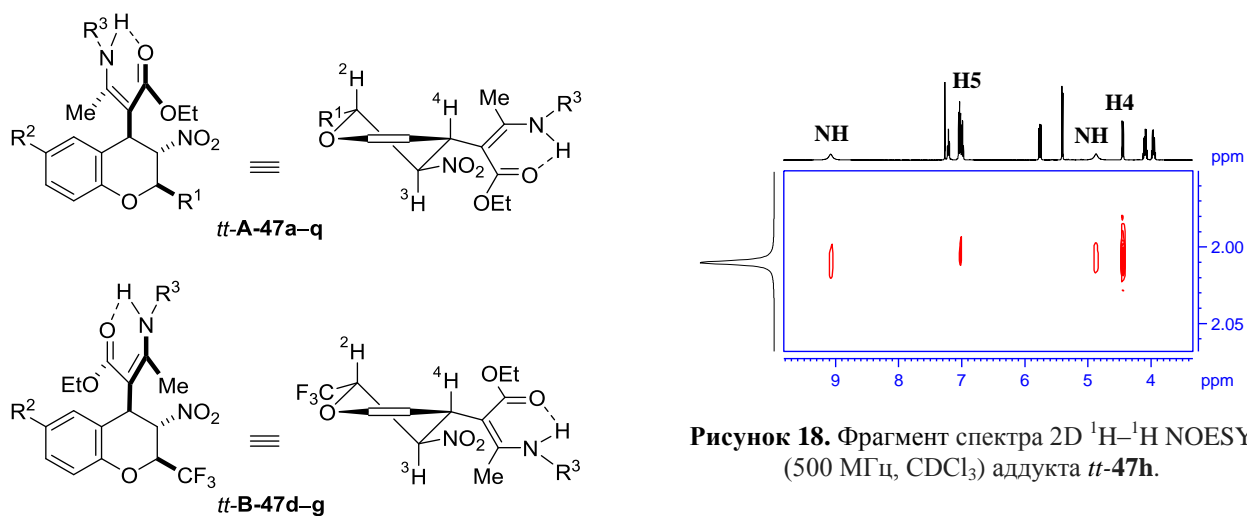
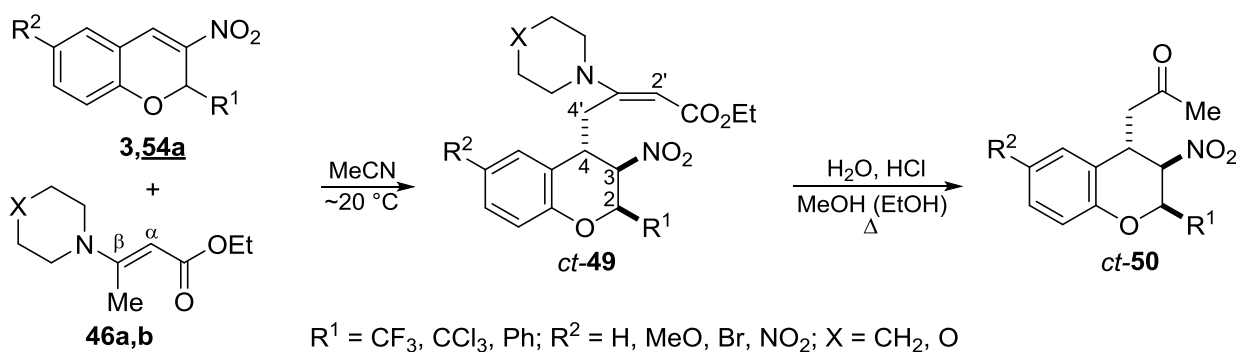


Рисунок 18. Фрагмент спектра 2D 1H - 1H NOESY (500 МГц, $CDCl_3$) аддукта *tt*-**47h**.

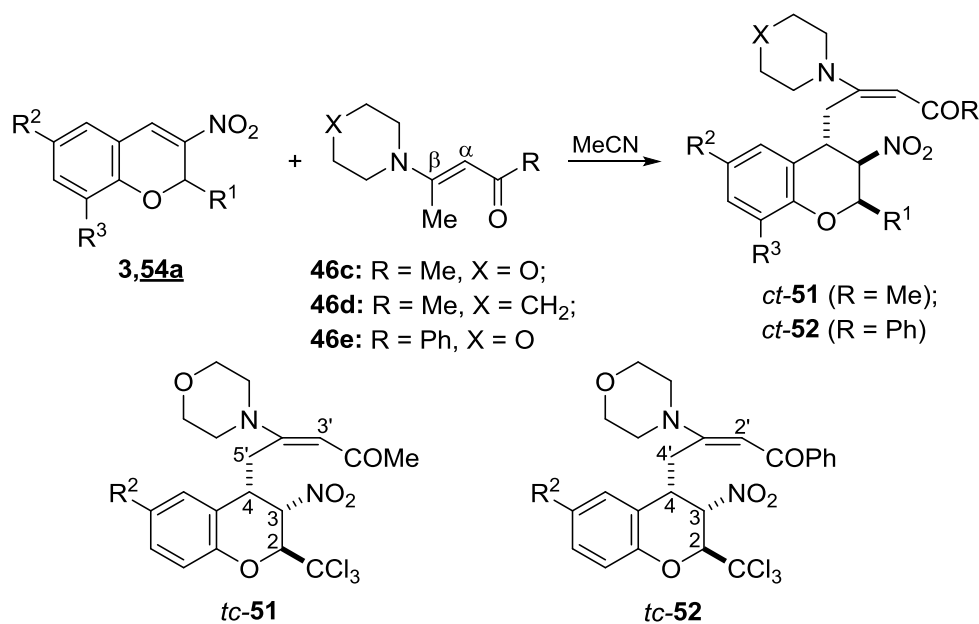
Третичные пуш-пульные енамины

При переходе от первичных и вторичных *Z*-енаминов **45**, стабилизированных ВМВС, к третичным *E*-енаминам **46a,b** на основе ацетоуксусного эфира и морфолина или пиперидина реакция с нитрохроменами **3** и **54a** в одинаковых условиях (ацетонитрил, ~ 20 °С, 1–2 сут) протекала иначе и с выходами 14–79% давала этил-3-морфолино(пиперидино)-4-(3-нитрохроман-4-ил)-2-бутеноаты *ct*-**49**. В данном случае енамины **46a,b** присоединяются к атому С(4) винилогичной β -Me группой, а продукты *ct*-**49** образуются в виде одного *ct*-диастереомера ($^3J_{2,3} \approx ^3J_{3,4} \approx 1.5$ Гц) с *E*-конфигурацией двойной связи в енаминном фрагменте. С наименьшими выходами (14–41%) были получены аддукты *ct*-**49b,c,i,j** из хроменов **3c,l**, содержащих электронодонорную MeO -группу в положении 6. Стереохимия 2,3,4-тризамещенных хроменоенаминов *ct*-**49** подтверждена методом РСА.



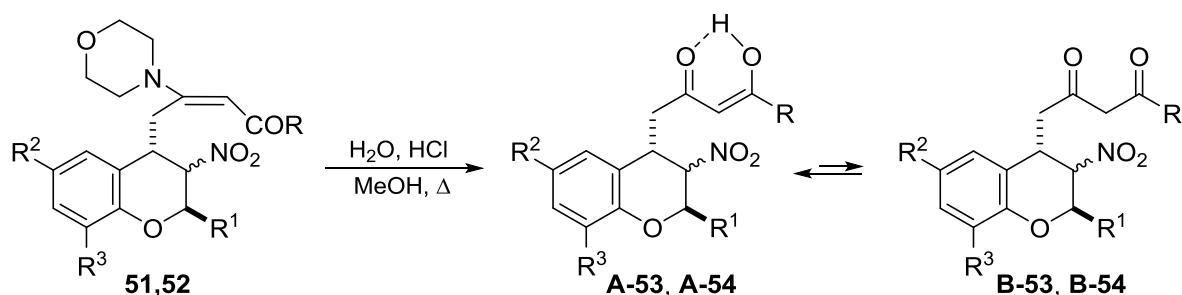
Гидролиз хроменоенаминов *ct*-**49** при кипячении в метаноле или в 70%-ном этаноле в присутствии каталитического количества конц. HCl в течение 6 ч сопровождается декарбоксилированием и дает 4-ацетонилхромы *ct*-**50** с выходами 16–91% без изменения конфигурации пиранового цикла ($^3J_{2,3} \approx ^3J_{3,4} \approx 2.0$ Гц). Самые низкие выходы (16–19%) наблюдались при гидролизе аддуктов с MeO-группой в положении 6.

Подобно енаминам **46a,b**, третичные *E*-енамины **46c–e** на основе ацетилацетона или бензоилацетона реагировали с нитрохроменами **3** и **54a** своей винилогичной β -метильной группой, давая соответствующие хроменоенамины **51** и **52** с выходами 24–87%.

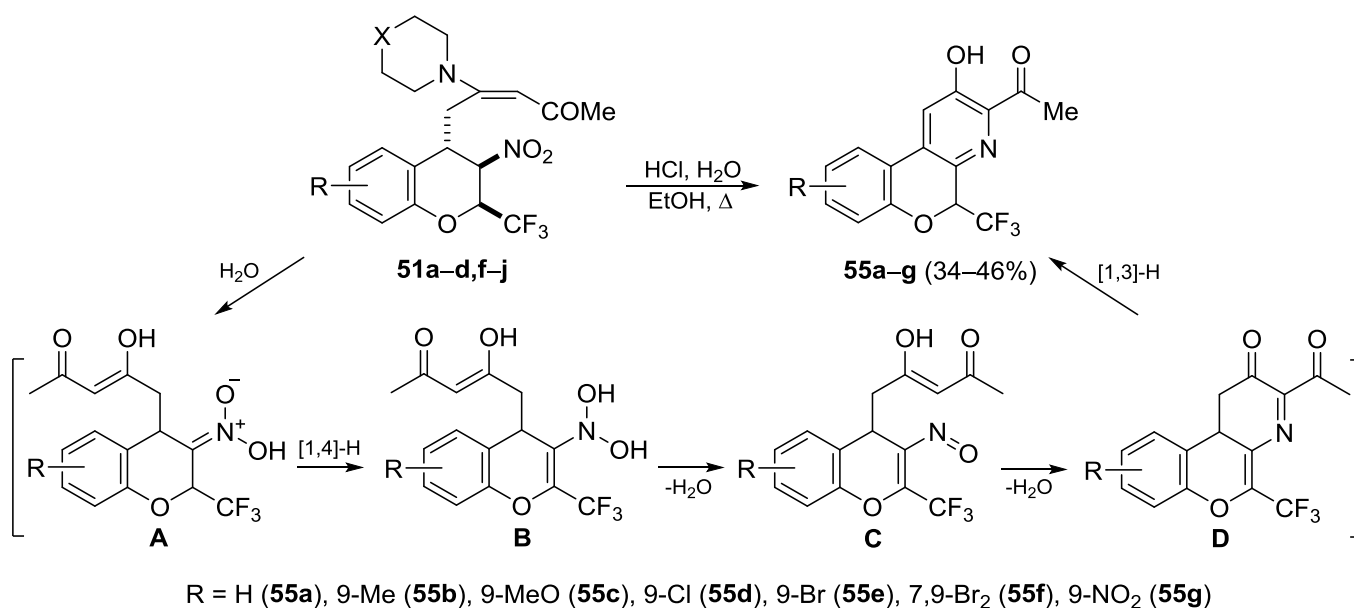


В большинстве случаев аддукты **51** и **52** представляли собой *цис,транс*-изомеры ($^3J_{2,3} \approx ^3J_{3,4} \approx 1.5$ Гц) с *E*-конфигурацией двойной связи в енаминном фрагменте. Лишь в шести реакциях с участием 2-CCl₃-хроменов в качестве единственных продуктов были получены *транс,цис*-изомеры *tc*-**51** ($^3J_{2,3} = 7.9–8.1$ Гц, $^3J_{3,4} = 5.4–5.5$ Гц), образование которых, вероятно, обусловлено эпимеризацией соответствующих *ct*-изомеров при атоме C(3). Стереохимия хроменоенаминов **51** и **52** надежно подтверждена с помощью PCA и спектроскопии 2D ¹H–¹H NOESY.

Кислотный гидролиз хроменоенаминов **51** и **52**, синтезированных из енамина бензоилацетона **46e**, при кипячении в водном метаноле в присутствии конц. HCl приводил к ожидаемым хроменодикетонам **53** (R = Me) и **54** (R = Ph) в виде смеси кето-енольных таутомеров **A** и **B** с сохранением конфигурации хроманового цикла (выходы 43–91%). По данным спектроскопии ЯМР ¹H, содержание дикетоформы **B** варьировалось в пределах 4–64% в зависимости от заместителей R–R³ и растворителя, в котором регистрировался спектр.



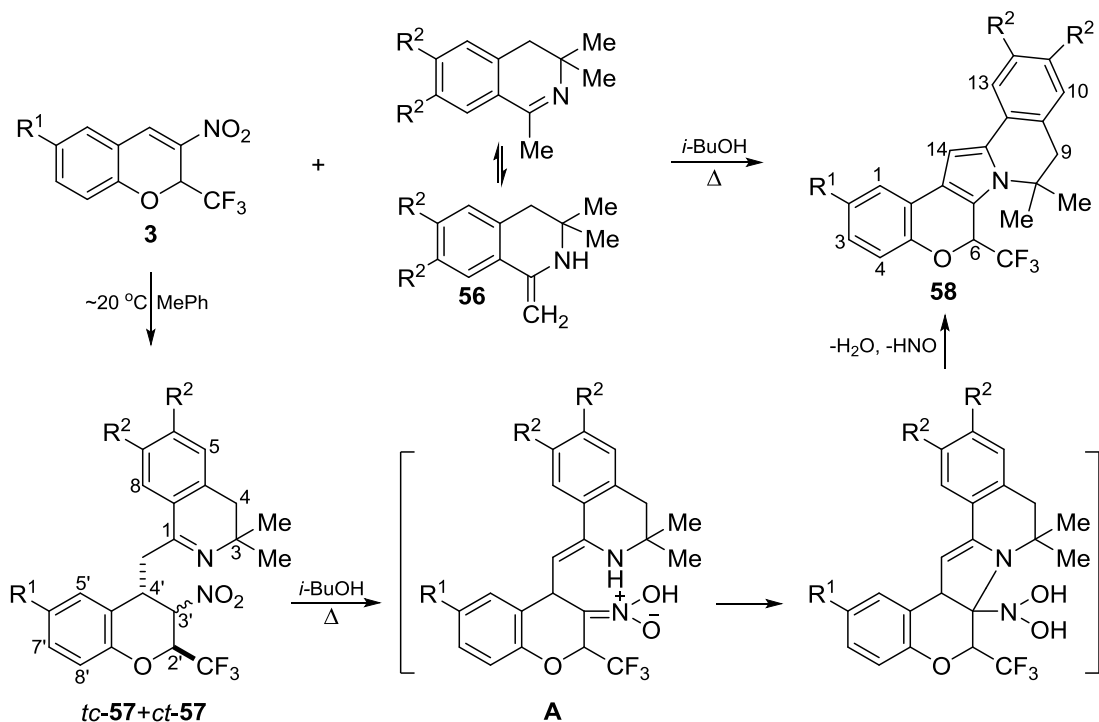
В аналогичных условиях гидролиз ацетилацетонильных производных 2- CF_3 -хроманов *ct*-**51** сопровождается внутримолекулярной гетероциклизацией и приводит к образованию 5-трифторметил-5*H*-хромено[3,4-*b*]пиридинов **55a–g** с выходами 34–46%. Структура соединений **55** однозначно подтверждена методами спектроскопии ЯМР ^1H , ^{19}F , ^{13}C , ^{15}N , масс-спектроскопии и данными элементного анализа.



Полученные результаты указывают на то, что природа заместителя в положении 2 хроманоенаминов кардинально влияет на процесс их кислотного гидролиза, который при наличии в исходном хромане трифторметильной группы принимает неожиданное направление по сравнению с гидролизом 2- CCl_3 - и 2-Ph-замещенных хроманоенаминов. Важно отметить, что этот новый процесс гетероциклизации допускает наличие как электронодонорных (Me, MeO), так и электроноакцепторных (Cl, Br, NO_2) заместителей в ароматическом цикле хромановой системы. Логично предположить, что циклизация соединений **51** в хроменопиридины **55** становится возможной благодаря высокой С–Н кислотности атома Н(2) в *аци*-форме **A** 2- CF_3 -хроманодикетонов, способной переходить в форму **B** в результате [1,4]-H сдвига (нитронат-гидроксиенаминная таутомерия). Последняя, в свою очередь, после дегидратации образует соответствующий α -нитрозоалкен **C**. Дальнейшее внутримолекулярное нуклеофильное присоединение винильного атома углерода боковой цепи к атому азота нитрозогруппы сопровождается дегидратацией и ведет к трициклическому интермедиату **D**, который в результате двух последовательных [1,3]-H сдвигов переходит в целевой хроменопиридин **55**. Вероятно из-за низкой кислотности водородного атома Н(2) 2- CCl_3 - и 2-Ph-замещенные хроманоенамины **51** не вступают в подобную циклизацию.

2.2.2.8. 1-Алкил-3,4-дигидроизохинолины

Взаимодействие 3-нитро-2*H*-хроменов с 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинами ранее исследовано не было. Нами установлено, что 1,3,3-триметил-3,4-дигидроизохинолины **56a–c** в толуоле при комнатной температуре присоединяются к наиболее электрофильному атому С(4) нитрохроменов **3a,c,f** 1-Ме-группой, давая аддукты реакции Михаэля **57a–f** в виде смеси примерно равных количеств *транс,цис*- и *цис,транс*-изомеров *tc*-**57** и *ct*-**57** с выходами 39–86%. Процесс протекает с участием енаминной формы соответствующего дигидроизохинолина **56**, образующейся в растворе в результате имин-енаминной таутомерии.

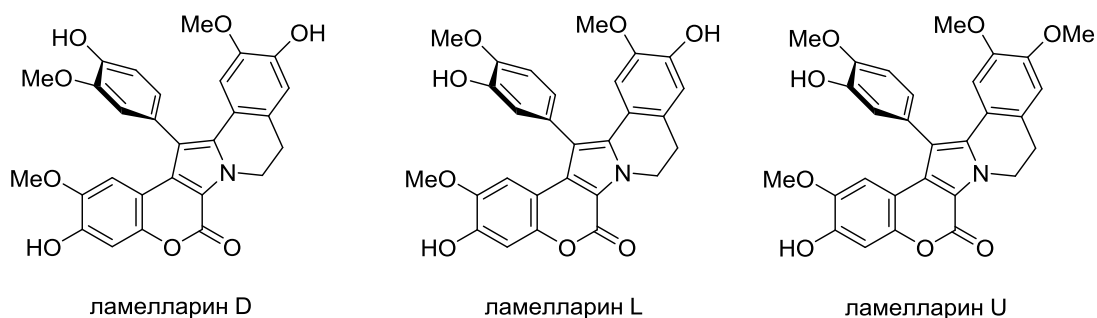


Хромен 3	R ¹	Изохинолин 56	R ²	Аддукт 57	Выход (%)	Продукт 58	Выход (%)	
							Метод А	Метод Б
3a	H	56a	H	57a	68	58a	58	48
3a	H	56b	Me	57b	73	58b	67	60
3a	H	56c	MeO	57c	81	58c	56	25
3c	MeO	56c	MeO	57d	84	58d	77	42
3f	Br	56b	Me	57e	39	58e	63	26
3f	Br	56c	MeO	57f	86	58f	75	61

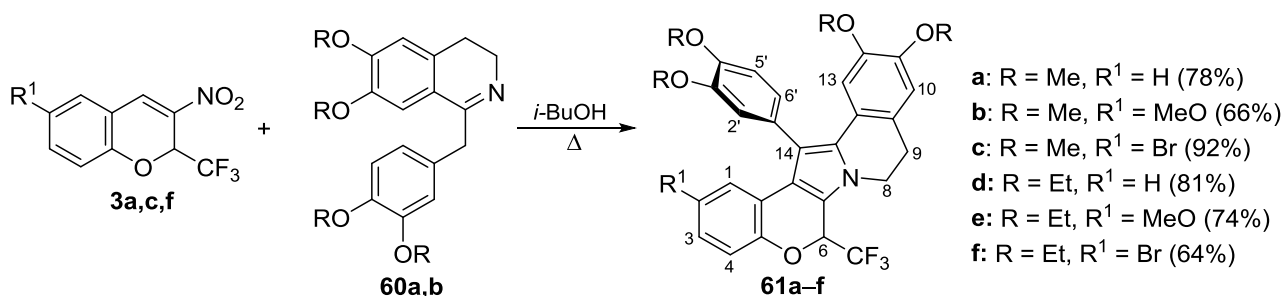
Кипячение стереоизомерных смесей хроменов **57a–f** в изобутаноле в течение 1 ч сопровождается внутримолекулярной циклизацией и ведет к пентациклическим хромено[4',3':4,5]пирроло[2,1-*a*]изохинолинам **58a–f** с выходами 56–77% (метод А). Продукты **58a–f**, но с меньшими выходами (25–61%), образуются и при непосредственном взаимодействии хроменов **3a,c,f** с дигидроизохинолинами **56a–c** в кипящем изобутаноле (метод Б). Наблюдаемый процесс циклизации известен как реакция Гроба и включает внутримолекулярное нуклеофильное присоединение атома азота N(2) к атому С(3') в *аци*-форме А с последующим элиминированием молекул воды и гипонитрической кислоты. Таким образом, соединения **57a–f** и **58a–f** могут быть получены из одних и тех же исходных компонентов путем варьирования условий реакции.

Следует отметить, что такой же пентациклический скелет, как и у продуктов реакции Гроба **58a–f**, имеет группа морских алкалоидов ламелларинов (например, ламелларины D, L и U), многие

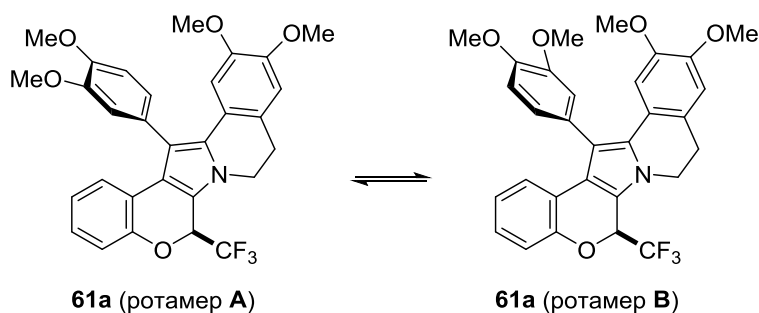
из которых обладают противоопухолевой, антибактериальной и противовоспалительной активностью, ингибируют обратную транскриптазу ВИЧ-1, биосинтез интерлейкина-1 и протеинкиназы, способны расщеплять ДНК.



Учитывая практическую значимость данного класса гетероциклов, а также с целью расширения границ применения метода синтеза хромено[4',3':4,5]пирроло[2,1-*a*]изохинолинов, основанного на реакции Гроба, нами было исследовано взаимодействие 2- CF_3 -нитрохроменов **3** с дигидропапаверином **60a** ($\text{R}^1 = \text{Me}$) и дротаверином **60b** ($\text{R}^1 = \text{Et}$), известным как лекарственный препарат "но-шпа". Оказалось, что и эти представители 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинов реагируют с хроменами **3a,c,f** при кипячении в изобутаноле в течение 45 мин, образуя целевые 6-трифторметилзамещенные 14-арил-8,9-дигидро-6*H*-хромено[4',3':4,5]пирроло[2,1-*a*]изохинолины **61a-f** с выходами 64–92%.



В спектрах ЯМР ^1H , ^{19}F и ^{13}C соединений **61a-f** в CDCl_3 и DMCO-d_6 , зарегистрированных при комнатной температуре, наблюдалось обменное уширение сигналов, которое полностью исчезало при нагревании растворов в DMCO-d_6 до 100–120 °С. Отнесение всех сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C соединения **61a** удалось сделать с помощью экспериментов 2D ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC и ^1H - ^{13}C HMBC, проведенных при 100 °С. Структуры продуктов **61b-f** были однозначно установлены путем сравнения их спектров со спектрами аддукта **61a**. Имеющиеся в литературе данные спектроскопии ЯМР и РСА для родственных молекул указывают на ортогональное расположение арильной группы пиррольного фрагмента к остальной части плоской пентациклической системы. По этой причине протоны Н(1) и Н(13) в соединениях **61a-f** находятся в области экранирования бензольного цикла, в результате чего их сигналы смещаются в сильное поле по сравнению с сигналами аналогичных протонов в соединениях **58a-f**, не имеющих заместителя в положении 14. Исходя из вышесказанного, наблюдаемое уширение сигналов в спектрах ЯМР продуктов **61a-f** обусловлено затрудненным вращением арильного фрагмента вокруг связи $\text{C}(14)\text{--}\text{C}(1')$, которое ведет к появлению атропоизомеров. Этот процесс был подробно изучен с помощью ЯМР ^1H и ^{19}F экспериментов, проведенных при разных температурах, на примере соединения **61a**.

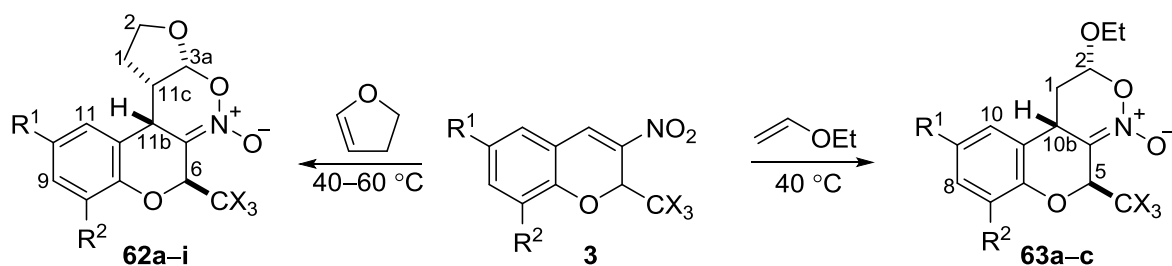


По данным спектров ЯМР ^1H и ^{19}F , зарегистрированных в интервале 183–293 К, удалось вычислить энергетический барьер вращения ΔG^\ddagger вокруг связи C(14)–C(1') в соединении **61a**. Сигналы ароматического протона H(13) ($\Delta\nu = 43.0$ Гц) и группы CF_3 ($\Delta\nu = 75.0$ Гц) коалесцировали при 285 К, из чего следует, что $\Delta G^\ddagger = 13.0$ ккал·моль $^{-1}$ и соединения **61a–f** не могут быть выделены в виде индивидуальных атропоизомеров.

2.2.3. Реакции циклоприсоединения

2.2.3.1. Гетеродиеновый синтез

Реакция хроменов **3** с 2,3-дигидрофураном при 40–60 °С в отсутствие растворителя в течение 1–7 сут или 3–10 ч (с хроменами **3l** и **3w**) ведет к получению тетрагидрохромено[3,4-*c*]фууро[3,2-*e*][1,2]оксазин-5-оксидов **62a–i** в виде индивидуальных *эндо*-аддуктов [4+2]-циклоприсоединения с *цис*-расположением атомов водорода H(3a), H(11b), H(11c) и тригалогенметильной группы относительно конденсированной гетероциклической системы. Образование 15% *экзо*-изомера наблюдалось только в реакции с 8-нитрохроменом **3s** (по данным спектроскопии ЯМР ^1H). По аналогичному пути протекает и взаимодействие 2- CCl_3 -нитрохроменов **3j,r,w** с винилэтиловым эфиром, приводя к *эндо*-дигидрохромено[3,4-*c*][1,2]оксазин-4-оксидам **63a–c** с выходами 15–48% без примеси *экзо*-изомера.



Хромен	R ¹	R ²	X	Аддукт	Время (сут) ^a	Выход (%)
3a	H	H	F	62a	3	47
3f	Br	H	F	62b	2	67
3i	NO ₂	H	F	62c	1	68
3j	H	H	Cl	62d	7	20
3o	Br	H	Cl	62e	4	49
3r	NO ₂	H	Cl	62f	2	40
3s	H	NO ₂	Cl	62g	2	30 ^c
3w	NO ₂	NO ₂	Cl	62h	3 ч	56
3l	MeO	H	Cl	62i	10 ч ^b	49
3a	H	H	Cl	63a	3	15
3r	NO ₂	H	Cl	63b	2	35
3w	NO ₂	NO ₂	Cl	63c	3 ч	46

^a При 40 °С. ^b При 60 °С. ^c *Эндо:экзо* = 85:15.

Введение электроноакцепторного заместителя в положения 6 и 8 значительно повышает реакционную способность хроменов **3**. Следует отметить, что 2- CF_3 -хромены более активны, чем CCl_3 -замещенные аналоги, а 3-нитро-2-фенил-2*H*-хромен **54a** с 2,3-дигидрофураном и винилэтиловым эфиром не реагирует. Пространственное строение аддукта **62d** однозначно установлено с помощью рентгеноструктурного исследования (рисунок 19).

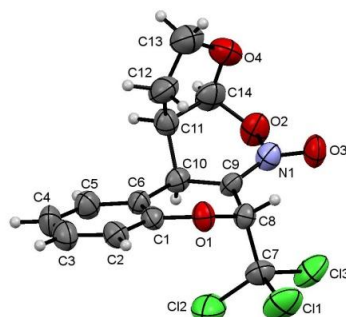
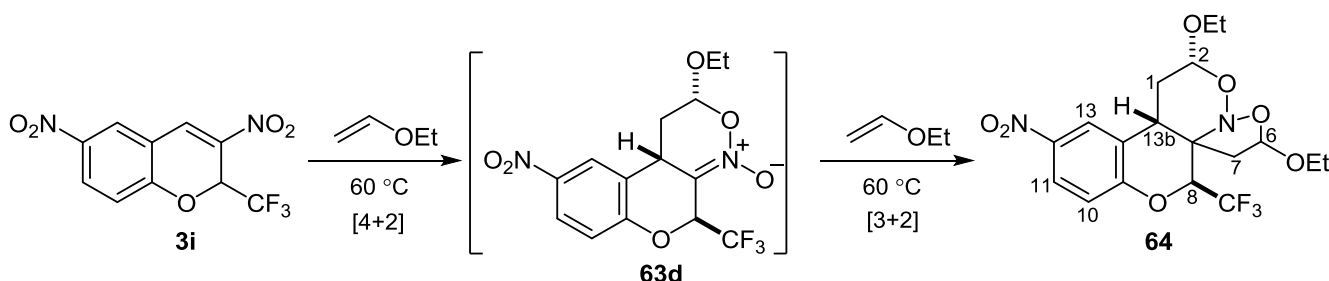


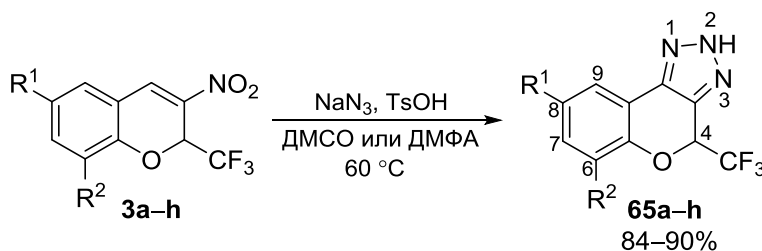
Рисунок 19. Молекулярная структура соединения **62d**.

Оказалось, что природа заместителя CX_3 играет важную роль в реакции с участием винилэтилового эфира. Так, более реакционноспособный 6-нитрохромен **3i** после обработки двумя эквивалентами этилвинилового эфира при 60 °С в течение 3 ч вместо ожидаемого нитроната **63d** давал тетрациклический аддукт **64** (выход 48%), образующийся в результате последовательного [4+2]-циклоприсоединения 4π-гетеродиеновой системы хромена **3i** к первой молекуле этилвинилового эфира, выступающей в качестве активированного диенофила, и спонтанного [3+2]-циклоприсоединения промежуточного нитроната **63d**, как 1,3-диполя, по двойной связи второй молекулы этилвинилового эфира.

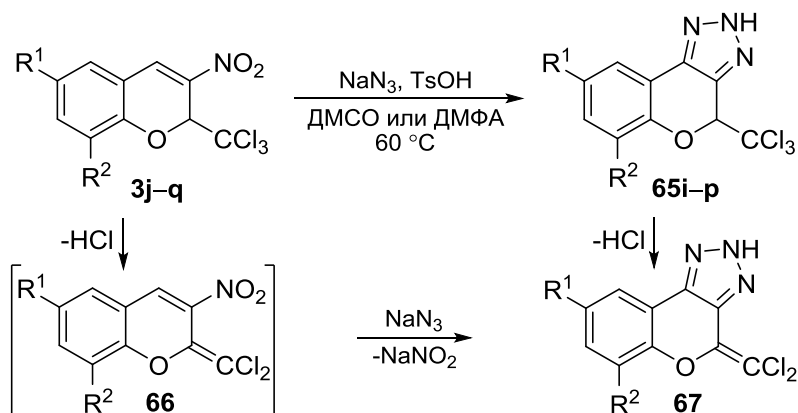


2.2.3.2. 1,3-Диполярное циклоприсоединение Азид натрия

Реакция 1,3-диполярного циклоприсоединения 3-нитро-2-трифторметил-2*H*-хроменов **3** с азидом натрия при умеренном нагревании в ДМСО или ДМФА в течение 10 мин сопровождается элиминированием нитрогруппы и ведет к 2,4-дигидрохромено[3,4-*d*][1,2,3]триазолам **65a-h** с высокими выходами независимо от донорно-акцепторных свойств заместителей R^1 и R^2 .



Максимальные выходы продуктов наблюдались при проведении процесса в присутствии 0.5 экв. *n*-толуолсульфокислоты благодаря дополнительной активации двойной связи исходного хромена за счет протонирования атома кислорода нитрогруппы. В аналогичных условиях 2-CCl₃-нитрохромены **3j–q** дают соответствующие триазолы **65i–p** с выходами 37–64%.



Меньшие выходы хроменотриазолов **65i–p** по сравнению с 4-CF₃-аналогами **65a–h** обусловлены образованием в качестве побочных продуктов 4-(дихлорметилиден)хромено[3,4-*d*]триазолов **67** при отщеплении молекулы HCl от триазолов **65i–p** под действием основных азид- и нитрит-анионов (по данным спектроскопии ЯМР ¹H и масс-спектрометрии). Нельзя исключить и образование соединений **67** в результате элиминирования HCl из 2-CCl₃-нитрохроменов **3j–q** с последующим присоединением азид натрия к промежуточным 2-(дихлорметилиден)хроменам **66**.

Строение хроменотриазола **65d** доказано с помощью РСА (рисунок 20). Как видно из рисунка, в твердом состоянии атом водорода триазольного фрагмента находится при атоме азота N(2).

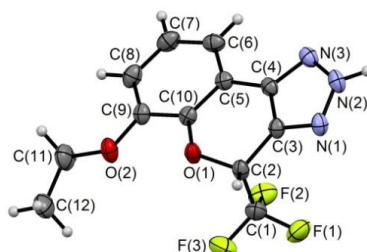
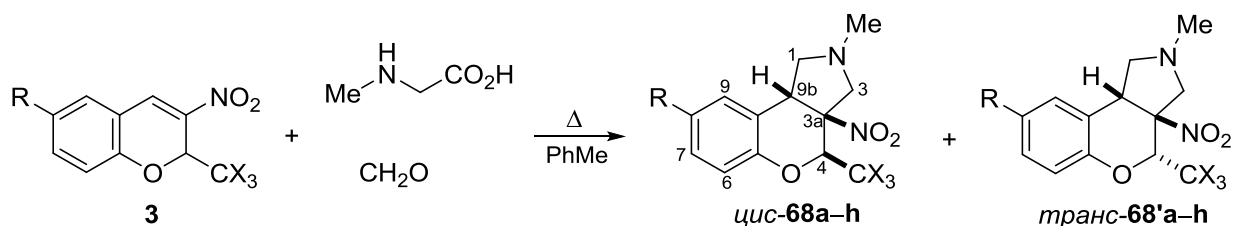


Рисунок 20. Молекулярная структура соединения **65d**.

Азометин-илиды

Взаимодействием 2-CX₃-хроменов **3** с азометин-илидом, генерируемым *in situ* из саркозина и параформальдегида, при кипячении в толуоле в течение 5–10 мин с одновременным азеотропным удалением воды были синтезированы хромено[3,4-*c*]пирролидины **68a–h** с выходами 77–97%. Во всех случаях преобладали изомеры с *цис*-расположением атома Н(9b), нитрогруппы и тригалогенметильного заместителя, что указывает на согласованный механизм циклоприсоединения с атакой двойной связи азометин-илидом с пространственно менее затрудненной стороны. Наличие *транс*-аддуктов **68'a–h** (3–30% по данным спектроскопии ЯМР ¹H), образующихся при атаке хромена илидом со стороны CX₃-группы, наблюдалось только в неочищенных продуктах.



Хромен	R	X	Аддукт	Выход (%)	Хромен	R	X	Аддукт	Выход (%)
3a	H	F	68a	97	3j	H	Cl	68e	89
3c	MeO	F	68b	77	3l	MeO	Cl	68g	85
3f	Br	F	68c	92	3o	Br	Cl	68f	80
3i	NO ₂	F	68d	93	3r	NO ₂	Cl	68h	78

Строение соединений **68a–h** установлено сравнением их спектров ЯМР ¹H и ¹³C со спектрами родственных 4-арил[3,4-*c*]хромено-пирролидинов. Стереохимия *цис*-изомера **68c** однозначно подтверждена методом РСА (рисунок 21).

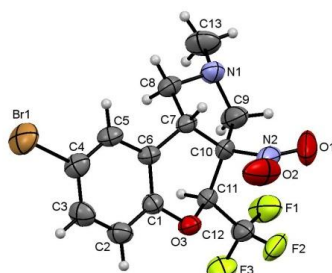
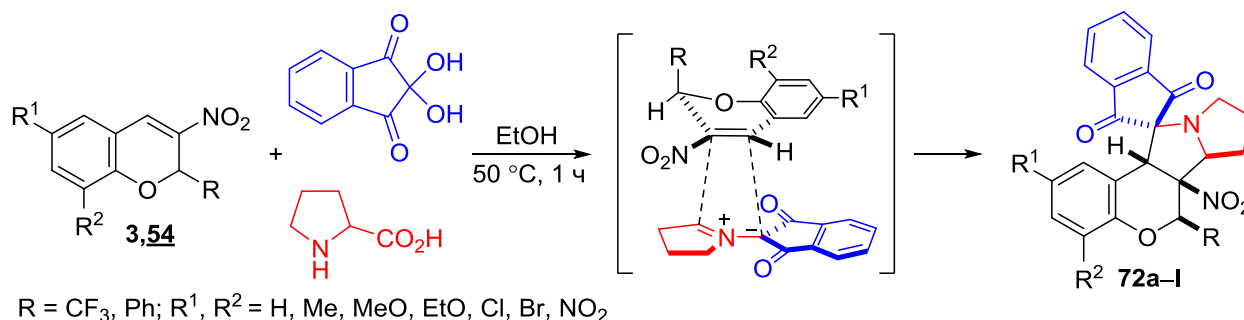


Рисунок 21. Молекулярная структура соединения **68c**.

Трехкомпонентная реакция 2-CF₃-нитрохроменов **3a–f,h,i,v** и 2-Ph-нитрохроменов **54a,b,g** со стабилизированным азометин-илидом, генерированным из нингидрина и пролина, привела к получению ранее не описанных *эндо*-спиро[хромено[3,4-*a*]пирролизидин-11,2'-инден]-1',3'-дионов **72a–l** с *цис*-расположением заместителя R и нитрогруппы с выходами 80–90%. Строение аддукта **72a** подтверждено с помощью РСА.



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Разработаны методы синтеза 2-трифтор(трихлор)метилзамещенных 3-нитро-2*H*-хроменов тандемной конденсацией салициловых альдегидов или их *N*-незамещенных иминов с (*E*)-1-нитро-3,3,3-трифтор(трихлор)пропенами.
2. Установлено, что взаимодействие 3-нитро-2-трифтор(трихлор)метил-2*H*-хроменов с меркаптанами приводит к образованию четырех стереоизомеров с *транс,транс*-, *транс,цис*-, *цис,транс*- и *цис,цис*-конфигурациями при связях C(2)–C(3) и C(3)–C(4) соответственно. При тщательном анализе величин КССВ в спектрах ЯМР ¹H полученных продуктов установлены четыре группы констант *J*_{2,3} и *J*_{3,4}, каждая из которых характеризует определенную диастереомерную форму.

3. Изучены стереоселективные реакции 3-нитро-2-трифтор(трихлор)метил-2*H*-хроменов с ароматическими аминами и гидразингидратом. Установлено, что взаимодействие 2-CCl₃-хроменов с гидразингидратом сопровождается рециклизацией пиранового цикла с образованием труднодоступных *N*-незамещенных пиразолидинов и является первым примером раскрытия пиранового цикла в ряду 3-нитро-2*H*-хроменов под действием динуклеофила.
4. Впервые исследовано присоединение к 2-замещенным 3-нитро-2*H*-хроменам натриевых солей ацетилацетона и ацетоуксусного эфира. На базе этой стереоселективной реакции разработан метод синтеза *транс,транс*-изомеров 4-(пиразол-4-ил)хроманов.
5. Исследовано взаимодействие 3-нитро-2-трифторметил-2*H*-хроменов с 2-(1-фенилалкилиден)малонитрилами. На основе этой домино-реакции разработан метод прямого Δ³-бензоаннелирования 2-трифторметил-2*H*-хроеновой системы. Обнаружена и изучена стереоселективная 1,5-миграция нитрогруппы в ряду 7-амино-10-метил-6а-нитро-9-фенил-6-трифторметил-6а,10а-дигидро-6*H*-бензо[с]хромен-8-карбонитрилов.
6. Изучено взаимодействие 3-нитро-2-трифтор(трихлор)метил-2*H*-хроменов с енаминами кетон и 1,3-дикарбонильных соединений. Установлены факторы, контролирующие структуру и стереохимию образующихся продуктов. Разработаны стереоселективные методы получения 2,3,4-тризамещенных хроманов, содержащих одну или две карбонильные группы в боковой цепи в положении 4. На ряде репрезентативных примеров продемонстрировано использование этих хроманов в синтезе 5-трифторметил-5*H*-хромено[3,4-*b*]пиридинов и индивидуальных диастереомеров 4-тригалогенметил-2-фенилхромено[3,4-*b*]пирролин-3-оксидов.
7. Обнаружена и исследована атропоизомерия в ряду *транс,транс*- и *цис,цис*-изомеров 2,3,4-тризамещенных хроманов с экваториальным расположением заместителя при атоме С(4), обусловленная затрудненным вращением вокруг связи C_{sp3}-C_{sp2}.
8. Впервые изучено взаимодействие 2-замещенных 3-нитро-2*H*-хроменов с 1-алкил-3,4-дигидроизохинолинами и установлено, что присоединение этих 1,3-динуклеофилов к 2-CF₃-нитрохроменам при нагревании сопровождается внутримолекулярной циклизацией, ведущей к образованию 6-трифторметил-8,9-дигидрохромено[4',3':4,5]пирроло[2,1-*a*]изохинолинов с пентациклическим скелетом ламелларинов.
9. Обнаружена и исследована атропоизомерия в ряду 14-арил-6-трифторметил-8,9-дигидрохромено[4',3':4,5]пирроло[2,1-*a*]изохинолинов, вызванная затрудненным вращением вокруг связи C_{sp2}-C_{sp2}, произведена количественная оценка барьера вращения.
10. Изучено регио- и стереоселективное [4+2]- и [3+2]-циклоприсоединение по активированной двойной связи 3-нитро-2-трифтор(трихлор)метил-2*H*-хроменов эфиров енолов, азида натрия и азометин-илидов. На базе этих реакций разработаны методы прямого Δ³-аннелирования 3-нитро-2-тригалогенметил-2*H*-хроменов пяти- и шестичленным гетероциклом.

Перспективы дальнейшей разработки темы исследования

Полученные в работе 3-нитро-2-трифтор(трихлор)метил-2*H*-хромены могут быть использованы в синтезе трифтор(трихлор)метилзамещенных аналогов природных и синтетических биологически активных соединений, таких как мундусерон, доксантрин и SKF38393.

Разработанный метод синтеза 8,9-дигидрохромено[4',3':4,5]пирроло[2,1-*a*]изохинолинов, основанный на циклизации Гроба, может применяться для получения морских алкалоидов ламелларинов с ярко выраженной биологической активностью.

Стереоселективные методы введения карбонильного и 1,3-дикарбонильного фрагмента в положение 4 и Δ³-аннелирования 3-нитро-2*H*-хроеновой системы могут являться основой для получения широкого ряда производных хромана с заданной конфигурацией пиранового цикла.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

Статьи в рецензируемых научных изданиях, определенных ВАК

1. **Коротаев В. Ю.** Синтез и свойства 3-нитро-2*H*-хроменов / **В. Ю. Коротаев**, **В. Я. Сосновских**, **А. Ю. Барков** // Успехи химии. – 2013. – Т. 82. – № 12. – С. 1081–1116 (2,25 п.л./0,75 п.л.).

2. **Korotaev V. Yu.** Synthesis of 3-substituted 2-trifluoro(trichloro)methyl-2*H*-chromenes by reaction of salicylaldehydes with activated trihalomethyl alkenes / **V. Yu. Korotaev**, I. B. Kutyashev, V. Ya. Sosnovskikh // *Heteroatom Chemistry*. – 2005. – V. 16. – № 6. – P. 492–496 (0,31 п.л./0,10 п.л.).
3. **Korotaev V. Yu.** Synthesis of 2,3,4-trisubstituted chromans via nucleophilic addition of *N*-, *C*-, and *S*-nucleophiles to 3-nitro-2-trihalomethyl-2*H*-chromenes. Stereochemical and conformational preferences / **V. Yu. Korotaev**, V. Ya. Sosnovskikh, I. B. Kutyashev, M. I. Kodess // *Letters in Organic Chemistry*. – 2005. – V. 2. – № 7. – P. 616–620 (0,31 п.л./0,08 п.л.).
4. **Коротаев В. Ю.** Взаимодействие 3-нитро-2-тригалогенметил-2*H*-хроменов с S и N-нуклеофилами. Синтез и стереохимия 2,3,4-тризамещенных хроманов / **В. Ю. Коротаев**, В. Я. Сосновских, И. Б. Кутяшев, М. И. Кодесс // *Известия РАН. Серия химическая*. – 2006. – № 2. – С. 309–321 (0,81 п.л./0,20 п.л.).
5. **Коротаев В. Ю.** Взаимодействие 3-нитро-2-тригалогенметил-2*H*-хроменов с C-нуклеофилами. Синтез 3-нитро-4-(пиразол-4-ил)-2-тригалогенметилхроманов / **В. Ю. Коротаев**, В. Я. Сосновских, И. Б. Кутяшев, М. И. Кодесс // *Известия РАН. Серия химическая*. – 2006. – № 11. – С. 1945–1955 (0,69 п.л./0,17 п.л.).
6. **Korotaev V. Yu.** Stereoselective synthesis of *N*-unsubstituted pyrazolidines from 3-nitro-2-trichloromethyl-2*H*-chromenes and hydrazine hydrate / **V. Yu. Korotaev**, I. B. Kutyashev, V. Ya. Sosnovskikh, M. I. Kodess // *Mendeleev Communication*. – 2007. – V. 17. – № 1. – P. 52–53 (0,13 п.л./0,03 п.л.).
7. **Коротаев В. Ю.** Взаимодействие 3-нитро-2-тригалогенметил-2*H*-хроменов с индолом, *N*-метилиндолом и *N*-метилпирролом. Стереоселективный синтез 4-азолил-3-нитро-2-тригалогенметилхроманов / **В. Ю. Коротаев**, В. Я. Сосновских, И. Б. Кутяшев // *Известия РАН. Серия химическая*. – 2007. – № 10. – С. 1985–1990 (0,38 п.л./0,13 п.л.).
8. **Korotaev V. Yu.** A simple and convenient synthesis of 4-methyl-3-nitro-2-trihalomethyl-2*H*-chromenes from *N*-unsubstituted imines of 2-hydroxyacetophenones and trichloro(trifluoro)ethylidene nitromethanes / **V. Yu. Korotaev**, V. Ya. Sosnovskikh, I. B. Kutyashev, A. Yu. Barkov, E. G. Matochkina, M. I. Kodess // *Tetrahedron*. – 2008. – V. 22. – № 3. – P. 5055–5060 (0,38 п.л. / 0,06 п.л.).
9. **Korotaev V. Yu.** A facile route to the pentacyclic lamellarin skeleton via Grob reaction between 3-nitro-2-(trifluoromethyl)-2*H*-chromenes and 1,3,3-trimethyl-3,4-dihydroisoquinolines / **V. Yu. Korotaev**, V. Ya. Sosnovskikh, I. B. Kutyashev, A. Yu. Barkov, Yu. V. Shklyayev // *Tetrahedron Letters*. – 2008. – V. 49. – № 37. – P. 5376–5379 (0,25 п.л./0,05 п.л.).
10. **Korotaev V. Yu.** Stereoselective hetero-Diels-Alder reaction of 3-nitro-2-trihalomethyl-2*H*-chromenes with 2,3-dihydrofuran and ethyl vinyl ether under solvent-free conditions / **V. Yu. Korotaev**, V. Ya. Sosnovskikh, M. A. Varabanov, E. S. Yasnova, M. A. Ezhikova, M. I. Kodess, P. A. Slepukhin // *Tetrahedron*. – 2010. – V. 66. – № 6. – P. 1404–1409 (0,38 п.л./0,05 п.л.).
11. **Korotaev V. Yu.** A simple synthesis of the lamellarin analogs from 3-nitro-2-(trifluoromethyl)-2*H*-chromenes and 1-benzyl-3,4-dihydroisoquinolines / **V. Yu. Korotaev**, V. Ya. Sosnovskikh, E. S. Yasnova, A. Yu. Barkov, Yu. V. Shklyayev // *Mendeleev Communication*. – 2010. – V. 20. – № 6. – P. 321–322 (0,13 п.л./0,03 п.л.).
12. **Korotaev V. Yu.** A simple synthesis of the pentacyclic lamellarin skeleton from 3-nitro-2-(trifluoromethyl)-2*H*-chromenes and 1-methyl(benzyl)-3,4-dihydroisoquinolines / **V. Yu. Korotaev**, V. Ya. Sosnovskikh, A. Yu. Barkov, P. A. Slepukhin, M. A. Ezhikova, M. I. Kodess, Yu. V. Shklyayev // *Tetrahedron*. – 2011. – V. 67. – № 45. – P. 8685–8689 (0,88 п.л./0,13 п.л.).
13. **Коротаев В. Ю.** Простой синтез функционализированных 7-аза-2*H*-хроменов из пиридоксала и нитроалкенов в водной среде / **В. Ю. Коротаев**, А. Ю. Барков, В. Я. Сосновских // *Известия РАН. Серия химическая*. – 2012. – № 3. – С. 671–674 (0,25 п.л./0,08 п.л.).
14. **Korotaev V. Yu.** Highly regio- and stereoselective addition of ethyl 3-aminobut-2-enoates to 2-substituted 3-nitro-2*H*-chromenes / **V. Yu. Korotaev**, A. Yu. Barkov, A. A. Sokovnina, V. Ya. Sosnovskikh // *Mendeleev Communication*. – 2013. – V. 23. – № 3. – P. 150–152 (0,19 п.л./0,05 п.л.).
15. **Korotaev V. Yu.** Synthesis of 5-(trifluoromethyl)-5*H*-chromeno[3,4-*b*]pyridines from 3-nitro-2-(trifluoromethyl)-2*H*-chromenes and aminoenones derived from acetylacetone and cyclic amines / **V. Yu. Korotaev**, A. Yu. Barkov, V. Ya. Sosnovskikh // *Tetrahedron Letters*. – 2013. – V. 54. – № 24. – P. 3091–3093 (0,19 п.л./0,06 п.л.).
16. **Korotaev V. Yu.** Highly diastereoselective 1,3-dipolar cycloaddition of nonstabilised azomethine ylides to 3-nitro-2-trihalomethyl-2*H*-chromenes: synthesis of 1-benzopyrano[3,4-*c*]pyrrolidines / **V. Yu.**

- Korotaev, A. Yu. Barkov, V. S. Moshkin, E. G. Matochkina, M. I. Kodess, V. Ya. Sosnovskikh // Tetrahedron.** – 2013. – V. 69. – № 40. – P. 8602–8608 (0,44 п.л./0,07 п.л.).
17. **Korotaev V. Yu.** Domino reaction of 3-nitro-2-(trifluoromethyl)-2*H*-chromenes with 2-(1-phenylalkylidene)malononitriles: synthesis of functionalized 6-(trifluoromethyl)-6*H*-dibenzo[*b,d*]pyrans and a rare case of [1,5] sigmatropic shift of the nitro group / **V. Yu. Korotaev, A. Yu. Barkov, V. Ya. Sosnovskikh // Tetrahedron.** – 2013. – V. 69. – № 46. – P. 9642–9647 (0,38 п.л./0,13 п.л.).
18. **Korotaev V. Yu.** Synthesis of chromeno[3,4-*c*][1,2]oxazine-*N*-oxides via formal [4+2] cycloaddition of 3-nitro-2-trihalomethyl-2*H*-chromenes with cyclohexanone and pinacolone enamines / **V. Yu. Korotaev, A. Yu. Barkov, E. G. Matochkina, M. I. Kodess, V. Ya. Sosnovskikh // Tetrahedron.** – 2014. – V. 70. – № 34. – P. 5161–5167 (0,44 п.л./0,09 п.л.).
19. **Korotaev V. Yu.** A DFT computational study on the molecular mechanism of the nitro group migration in the product derived from 3-nitro-2-(trifluoromethyl)-2*H*-chromene and 2-(1-phenylpropylidene)malononitrile / **A. Łapczuk-Krygier, V. Yu. Korotaev, A. Yu. Barkov, V. Ya. Sosnovskikh, E. Jasińska, R. Jasiński // Journal of Fluorine Chemistry.** – 2014. – V. 168. – № 12. – P. 236–239 (0,25 п.л./0,04 п.л.).
20. **Korotaev V. Yu.** Highly regio- and stereoselective addition of aminoenones to 2-substituted 3-nitro-2*H*-chromenes. Unexpected synthesis of 5-(trifluoromethyl)-5*H*-chromeno[3,4-*b*]pyridines / **V. Yu. Korotaev, A. Yu. Barkov, I. B. Kutyashev, I. V. Kotovich, M. A. Ezhikova, M. I. Kodess, V. Ya. Sosnovskikh // Tetrahedron.** – 2015. – V. 71. – № 18. – P. 2658–2669 (0,75 п.л./0,11 п.л.).
21. **Коротаев В. Ю.** Стереоселективное присоединение этил-3-морфолино(пиперидино)кродонатов к 2-тригалогенметил-3-нитро-2*H*-хроменам. Синтез 4-ацетонил-3-нитрохроманов / **В. Ю. Коротаев, И. Б. Кутяшев, А. Ю. Барков, В. Я. Сосновских // Химия гетероциклических соединений.** – 2015. – Т. 51. – № 5. – С. 440–446 (0,44 п.л./0,11 п.л.).
22. **Коротаев В. Ю.** Синтез *транс,транс*-2,3,4-тризамещенных хроманов из 3-нитро-2*H*-хроменов и енаминов ацетоуксусного эфира и ацетилацетона. Новый класс конфигурационно стабильных атропоизомеров / **В. Ю. Коротаев, А. Ю. Барков, М. А. Ежикова, М. И. Кодесс, В. Я. Сосновских // Химия гетероциклических соединений.** – 2015. – Т. 51. – № 6. – С. 531–540 (0,63 п.л./0,13 п.л.).
23. **Коротаев В. Ю.** Продукты присоединения ацетоуксусного эфира или ацетилацетона к 3-нитро-2*H*-хроменам – аксиально хиральные *транс,транс*-2,3,4-тризамещенные хроманы и пиразолы на их основе / **В. Ю. Коротаев, И. Б. Кутяшев, А. Ю. Барков, М. А. Ежикова, М. И. Кодесс, В. Я. Сосновских // Химия гетероциклических соединений.** – 2015. – Т. 51. – № 8. – С. 704–708 (0,31 п.л./0,05 п.л.).
24. **Korotaev V. Yu.** Uncatalyzed, highly stereoselective addition of α -morpholinostyrene to 3-nitro-2-(trihalomethyl)-2*H*-chromenes. Synthesis of *trans-cis*- and *trans-trans*-3-nitro-4-phenacyl-(2-trihalomethyl)chromanes / **V. Yu. Korotaev, I. V. Kotovich, A. Yu. Barkov, I. B. Kutyashev, M. I. Kodess, V. Ya. Sosnovskikh // Tetrahedron.** – 2016. – V. 72. – № 1. – P. 216–226 (0,69 п.л./0,11 п.л.).
25. **Коротаев В. Ю.** 3-Нитро-2-(трифторметил)-2-фенил-2*H*-хромены: синтез и реакции с нуклеофилами / **А. Ю. Барков, В. Ю. Коротаев, И. В. Котович, Н. С. Зимницкий, И. Б. Кутяшев, В. Я. Сосновских // Химия гетероциклических соединений.** – 2016. – Т. 52. – № 10. – С. 814–822 (0,56 п.л./0,09 п.л.).
26. **Коротаев В. Ю.** 3-Нитро-2-(тригалогенметил)-2*H*-хромены в реакции с азидом натрия: синтез 4-(тригалогенметил)-2,4-дигидрохромено[3,4-*d*][1,2,3]триазолов / **В. Ю. Коротаев, И. Б. Кутяшев, А. Ю. Барков, В. Я. Сосновских // Химия гетероциклических соединений.** – 2017. – Т. 53. – № 5. – С. 597–603 (0,44 п.л./0,11 п.л.).
27. **Korotaev V. Yu.** Highly diastereoselective synthesis of novel 2,3,4-trisubstituted chromanes via the reaction of 3-nitro-2-(trihalomethyl)- and 3-nitro-2-phenyl-2*H*-chromenes with 1-morpholinocyclopentene / **V. Yu. Korotaev, I. B. Kutyashev, A. Yu. Barkov, V. Ya. Sosnovskikh // Tetrahedron.** – 2017. – V. 73. – № 34. – P. 5122–5137 (1,00 п.л./0,25 п.л.).
28. **Коротаев В. Ю.** 2-Замещенные 3-нитро-2*H*-хромены в реакции с азометин-илидом из нингидрина и пролина: регио- и стереоселективный синтез спиро[хромено[3,4-*a*]пирролизидин-11,2'-инден]-1',3'-дионон / **В. Ю. Коротаев, И. Б. Кутяшев, А. Ю. Барков, В. Я. Сосновских // Химия гетероциклических соединений.** – 2017. – Т. 53. – № 11. – С. 1192–1198 (0,44 п.л./0,11 п.л.).