

3-Нитро-2-(трифторметил)-2-фенил-2*H*-хромены в реакции с *N*-метилазометин-илидом: стереоселективный синтез 3а,4,4-тризамещенных хромено[3,4-*c*]пирролидинов

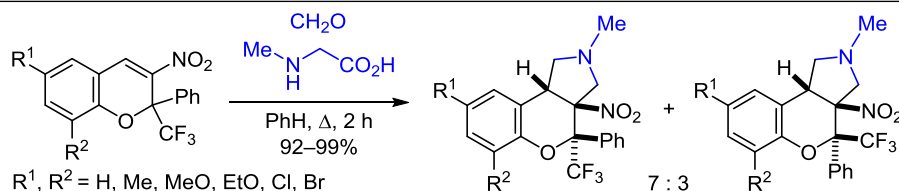
Владислав Ю. Коротаев^{1*}, Игорь Б. Кутяшев¹,
Алексей Ю. Барков¹, Вячеслав Я. Сосновских¹

¹ Институт естественных наук и математики

Уральского федерального университета им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
пр. Ленина, 51, Екатеринбург 620000, Россия; e-mail: korotaev.vladislav@urfu.ru

Поступило 20.08.2018

Принято 20.09.2018



1,3-Диполярное циклоприсоединение нестабилизированного азометин-илида, полученного *in situ* из саркозина и параформа, по активированной нитрогруппой двойной связи 3-нитро-2-(трифторметил)-2-фенил-2*H*-хроменов при кипячении в бензоле в течение 2 ч протекает стереоселективно и ведет к преимущественному образованию хромено[3,4-*c*]пирролидинов с *транс*-расположением трифторметильной группы и нитрогруппы. Строение полученных продуктов подтверждено РСА.

Ключевые слова: нестабилизированные азометин-илиды, 3-нитро-2-(трифторметил)-2-фенил-2*H*-хромены, хромено[3,4-*c*]пирролидины, 1,3-диполярное циклоприсоединение.

Структурный фрагмент пирано[3,4-*c*]пирролидина является важной составной частью биологически активных соединений.¹ Особый интерес представляют производные хромено[3,4-*c*]пирролидина, многие из которых зарекомендовали себя в качестве перспективных лекарственных препаратов.² В частности, фидуксозин проявляет $\alpha 1A/\alpha 1B$ -селективность по отношению к адренорецепторам и предлагается как улучшенный аналог тамсулозина для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы,^{2a,b} а соединение S33138 способно блокировать дофаминовый рецептор D₃ и может использоваться для лечения когнитивных расстройств, шизофрении и болезни Паркинсона (рис. 1).^{2c,d}

Несмотря на выраженную биоактивность, хромено[3,4-*c*]пирролидины являются малоизученным классом гетероциклических соединений, а способы их получения немногочисленны и базируются на стереоселективных реакциях нуклеофильного присоединения и циклоприсоединения.³ Простой и эффективный метод синтеза *цис*-сочлененных хромено[3,4-*c*]пирролидинов, которому в последнее время уделяется большое внимание, основан на 1,3-диполярном циклоприсоединении азометин-илидов по активированной нитрогруппой

связи С=C 3-нитро-2*H*-хроменов.⁴ При этом если исходный нитрохромен содержит только один заместитель в положении С-2, то 1,3-диполь преимущественно атакует двойную связь со стороны менее объемного атома водорода 2-СН. Так, присоединение азометин-илида, генерируемого *in situ* из параформальдегида и саркозина, к 2-арил- и 2-тригалогенметилзамещенным 3-нитро-2*H*-хроменам **1** приводит к образованию хромено[3,4-*c*]пирролидинов **2** и **3** с *цис*-расположением заместителя R (R = Ar, CX₃) и нитрогруппы в пирановом цикле (схема 1).⁵ В связи с этим представляло интерес выяснить реакционную способность

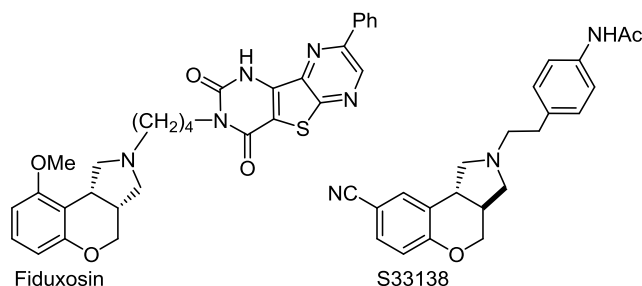
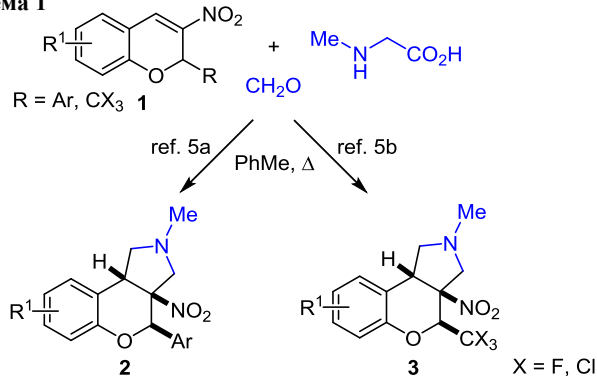


Рисунок 1. Биологически активные *N*-алкилированные производные *цис*- и *транс*-хромено[3,4-*c*]пирролидина.

Схема 1



2,2-дизамещенных 3-нитро-2*H*-хроменов с разными заместителями при атоме С-2.

Недавно мы сообщили о получении 2-трифторметил-2-фенил-2*H*-хроменов **4**,^{6a} являющихся гибридами 2-Ph- и 2-CF₃-2*H*-хроменов **1**, и их взаимодействии с енаминами^{6a} и азидом натрия.^{6b} В продолжение изучения влияния 2-тригалогенметильной группы на реакционную способность 3-нитро-2*H*-хроменов и стереоселективность процессов, протекающих с их участием,⁷ в настоящей работе исследовано [3+2]-циклоприсоединение азометин-илидов, полученных из формальдегида и саркозина, к 3-нитро-2*H*-хроменам **4** и разработан стереоселективный метод синтеза 3а,4,4-тризамещенных хромено[3,4-*c*]пирролидинов.

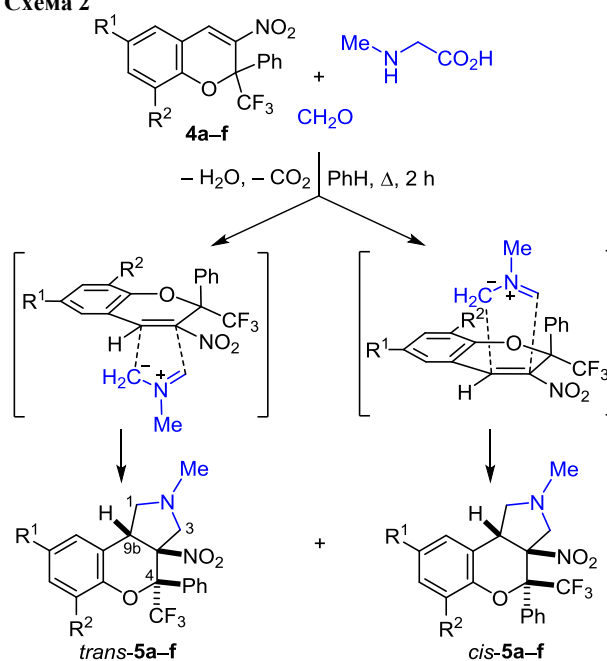
Поскольку для хроменов **4** устойчивой является конформация, в которой фенильный заместитель расположен аксиально,^{6a} можно ожидать, что атака азометин-илидом двойной связи со стороны экваториальной группы CF₃ будет более выгодна. Действительно, в реакции нитрохроменов **4a–f** с илидом на основе формальдегида и саркозина в кипящем PhH в течение 2 ч с выходами 92–99% были получены смеси хромено[3,4-*c*]пирролидинов *транс*-**5a–f** и *цис*-**5a–f** с преобладанием диастереомера с *транс*-расположением нитрогруппы и группы CF₃ в пирановом цикле (схема 2, табл. 1).

Как видно по табл. 1, выходы продуктов **5a–f** не зависят от донорно-акцепторных свойств заместителей R¹ и R², а содержание минорного *цис*-изомера не превышает 30–33%.

Спектры ЯМР ¹H смесей диастереомерных аддуктов **5a–f**, записанные в растворе ДМСО-*d*₆, содержат характерные дублеты метиленовых протонов 3-CH₂ в области 4.05–4.79 м. д. с КССВ ²J = 11.2–12.1 Гц и триплет бензильного протона 9b-CH при 4.05–4.79 м. д. с КССВ ²J = 6.7–7.9 Гц. В спектрах ЯМР ¹³C как *транс*-, так и *цис*-изомеров соединений **5a–f** наблюдаются квартеты группы CF₃ и атома С-4 в области 122.9–124.0 и 78.2–80.8 м. д. соответственно с КССВ ¹J_{CF} = 289.1–292.6 и ²J_{CF} = 27.6–28.5 Гц. В ИК спектрах продуктов **5a–f** присутствуют характерные полосы колебаний ν(NO₂) в интервалах 1549–1557 и 1337–1342 см⁻¹.

Взаимодействием пирролидинов **5a–f** с щавелевой кислотой в смеси гексан–Me₂CO (8:3) с высокими выходами (67–84%) синтезированы соответствующие оксалаты **6a–f**. В результате такой обработки содержание *цис*-изомеров в оксалатах **6c,d** уменьшилось до

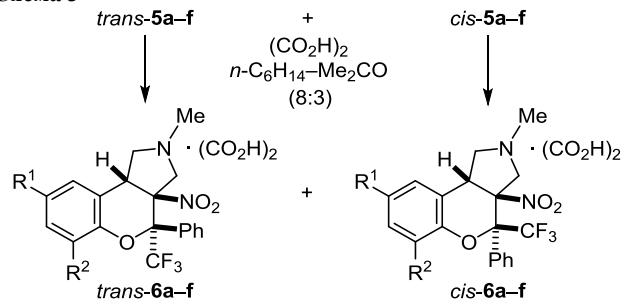
Схема 2

Таблица 1. Выходы и соотношение изомеров хромено[3,4-*c*]пирролидинов **5a–f**

Аддукт	R ¹	R ²	Выход, %	Соотношение <i>транс</i> : <i>цис</i>
5a	H	H	95	67:33
5b	Me	H	98	68:32
5c	MeO	H	96	69:31
5d	H	EtO	99	70:30
5e	Cl	Cl	92	69:31
5f	Br	Br	93	69:31

24 и 19% соответственно, а 6,8-дигалогензамещенные производные **6e,f** были практически полностью очищены от примеси *цис*-аддукта (схема 3, табл. 2).

Схема 3

Таблица 2. Выходы и соотношение изомеров оксалатов **6a–f**

Оксалат	R ¹	R ²	Выход, %	Соотношение <i>транс</i> : <i>цис</i>
6a	H	H	84	69:31
6b	Me	H	84	68:32
6c	MeO	H	79	76:24
6d	H	EtO	76	81:19
6e	Cl	Cl	68	96:4
6f	Br	Br	67	100:0

Индивидуальные *транс*-изомеры **5a–f** были получены действием водного раствора NaOH на суспензию предварительно промытых Me₂CO оксалатов **6a–f** в CH₂Cl₂ (схема 4, табл. 3).

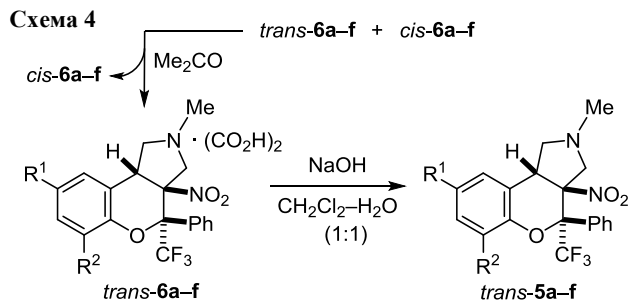


Таблица 3. Выходы и температуры плавления *транс*-изомеров **5a–f**

<i>транс</i> -Изомер	R ¹	R ²	Выход, %	Т. пл., °С
5a	H	H	62	101–102
5b	Me	H	64	114–115
5c	MeO	H	67	111–112
5d	H	EtO	60	152–153
5e	Cl	Cl	63	186–187
5f	Br	Br	67	184–185

Пространственное строение основных *транс*-изомеров **5a–f** подтверждено РСА кристаллов соединения *транс*-**5d** (рис. 2). Циклоаддукт *транс*-**5d** действительно является изомером, в котором нитрогруппа и трифторметильная группа расположены трансoidalно, причем последняя занимает аксиальную позицию. У аннелированных друг с другом пиранового и пирролидинового циклов *цис*-3a,9b-экваториально-аксиальное сочленение и конформации "искаженное полукресло" и "твист" соответственно.

Такая же конформация пиранового цикла, но с *транс*-расположением группы CF₃ относительно пирролидинового фрагмента, по-видимому, и у соединений *цис*-**5a–f** (рис. 3). На аксиальное расположение три-

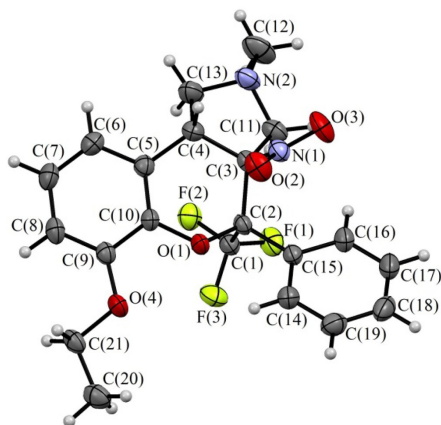


Рисунок 2. Молекулярная структура соединения *транс*-**5d** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30% вероятностью.

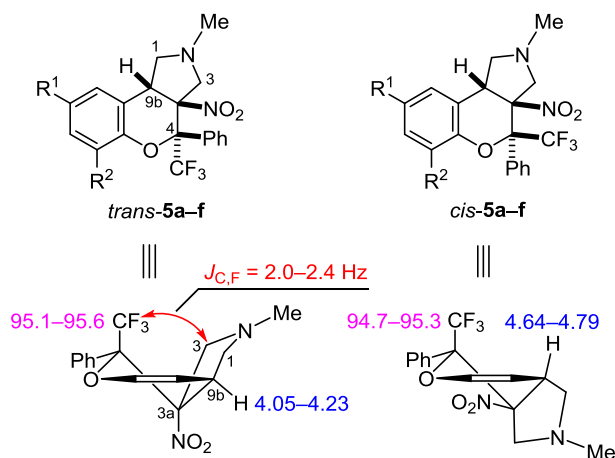


Рисунок 3. Сигналы протона 9b-CH и группы CF₃ в спектрах ЯМР ¹H и ¹⁹F соединений **5a–f**, записанных в ДМСО-*d*₆ (δ, м. д.).

фторметильного заместителя в обоих диастереомерах указывают близкие химические сдвиги групп CF₃ в спектрах ЯМР ¹⁹F *транс*- и *цис*-аддуктов **5a–f**, зарегистрированных в ДМСО-*d*₆ (94.7–95.3 м. д. и 95.1–95.6 м. д. соответственно). Псевдоэкваториальный протон 9b-CH в *транс*-изомерах **5a–f** проявляется в виде триплета в области 4.05–4.23 м. д., а в *цис*-изомерах **5a–f** он находится в псевдоаксиальном положении и вследствие дезэкранирующего влияния группы CF₃ смещается в более слабое поле (4.64–4.79 м. д.). В спектрах ЯМР ¹³C соединений *транс*-**5a–f** из-за близкого расположения группы CF₃ и атома С-3 пирролидинового цикла последний проявляется в виде квартета при 60.4–61.1 м. д. с КССВ $J_{CF} = 2.0–2.4$ Гц. В *цис*-изомерах такое спин-спиновое взаимодействие через пространство отсутствует. Следует отметить и большую химическую неэквивалентность метиленовых протонов 3-CH₂ в *транс*-изомерах **5a–f** (Δδ 1.15–1.22 м. д.) по сравнению с *цис*-изомерами (Δδ 0.38–0.54 м. д.). Эти же закономерности наблюдаются в спектрах ЯМР ¹H, ¹⁹F и ¹³C стереоизомерных оксалатов **6a–f**.

К сожалению, взаимодействие нитрохроменов **4a–f** с илидом, полученным из формальдегида и пролина, протекало неселективно и вело к образованию смесей, содержащих примерно одинаковые количества четырех регио- и стереоизомерных продуктов, разделить которые нам не удалось.

Таким образом, циклоприсоединение азометинида, полученного из формальдегида и саркозина, к 3-нитро-2-(трифторметил)-2-фенил-2*H*-хроменам преимущественно происходит со стороны экваториальной трифторметильной группы и ведет к предпочтительному образованию хромено[3,4-*c*]пирролидинов с *транс*-расположением групп NO₂ и CF₃. Различная растворимость оксалатов стереоизомерных аддуктов в ацетоне позволяет очистить основной изомер от примеси минорного *цис*-изомера.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Bruker Alpha с приставкой НПВО (кристалл ZnSe). Спектры ЯМР ¹H и ¹⁹F записаны на спектрометре

Bruker DRX-400 (400 и 376 МГц соответственно) в ДМСО- d_6 , внутренние стандарты – ТМС и C_6F_6 . Спектры ЯМР ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance-500 (126 МГц) в ДМСО- d_6 , внутренний стандарт – сигнал растворителя (40.0 м. д.). Масс-спектры высокого разрешения (ионизация электро-распылением) записаны на приборе Waters Xevo QToF. Элементный анализ выполнен на автоматическом анализаторе PE 2400. Температуры плавления определены на приборе SMP40.

Исходные нитрохромены **4a–f** получены по известной методике.^{6a}

Синтез хромено[3,4-с]пирролидинов 5a–f (общая методика). Смесь 1.0 ммоль соответствующего нитрохромена **4a–f**, 0.18 г (6.0 ммоль) параформа и 0.22 г (2.5 ммоль) саркозина в 5 мл PhH кипятят в колбе с насадкой Дина–Старка при перемешивании в течение 2 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, остаток непрореагировавшего саркозина отфильтровывают. Из фильтрата удаляют растворитель при пониженном давлении, а остаток, представляющий собой смесь стереоизомеров продукта, промывают H_2O и высушивают при пониженном давлении при комнатной температуре. Получают хроменопирролидины **5a–f** в виде смеси *транс*- и *цис*-изомеров.

(3aS*,4R*,9bR*)-2-Метил-3a-нитро-4-(трифторметил)-4-фенил-1,2,3,3a,4,9b-гексагидрохромено[3,4-с]пиррол (транс-5a) и **(3aS*,4S*,9bR*)-2-метил-3a-нитро-4-(трифторметил)-4-фенил-1,2,3,3a,4,9b-гексагидрохромено[3,4-с]пиррол (цис-5a)**, смесь изомеров *транс:цис* = 67:33. Выход 0.36 г (95%), светло-желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1557, 1494, 1455, 1365, 1342. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): *транс*-изомер: 2.29 (1H, т, $J = 8.1$, 1-СНН); 2.34 (3H, с, NCH₃); 3.09 (1H, д, $J = 12.0$, 3-СНН); 3.67 (1H, т, $J = 8.7$, 1-СНН); 4.10 (1H, т, $J = 7.5$, 9b-CH); 4.27 (1H, д, $J = 12.0$, 3-СНН); 7.11–7.27 (4H, м, H Ar); 7.39–7.51 (5H, м, H Ph); *цис*-изомер: 2.09 (3H, с, NCH₃); 2.27 (1H, д, д, $J = 9.2$, $J = 5.3$, 1-СНН); 2.66 (1H, д, $J = 11.2$, 3-СНН); 3.04 (1H, д, $J = 11.2$, 3-СНН); 4.71 (1H, т, $J = 6.7$, 9b-CH); 7.27–7.37 (4H, м, H Ar); 7.52–7.69 (5H, м, H Ph); сигнал протона 1-СНН перекрывается с сигналом протона 1-СНН *транс*-изомера. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): *транс*-изомер: 40.8 (NCH₃); 43.2 (C-9b); 60.5 (к, $J = 2.3$, C-3); 60.6 (C-1); 79.7 (к, $J = 27.8$, C-4); 98.4; 116.9; 123.2 (к, $J = 289.8$, CF₃); 123.7; 126.9 (2C Ph); 127.7; 128.2; 128.3 (2C Ph); 128.4; 129.9; 131.2; 148.6; *цис*-изомер: 40.4 (NCH₃); 41.2 (C-9b); 62.0; 63.2; 78.2 (к, $J = 27.7$, C-4); 97.4; 116.5; 123.5 (к, $J = 292.3$, CF₃); 123.5; 126.7 (к, $J = 2.0$, 2C Ph); 127.8; 128.1; 128.2; 128.3 (2C Ph); 130.0; 132.2; 148.4. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: *транс*-изомер: 95.1 (с, CF₃); *цис*-изомер: 95.0 (с, CF₃). Найдено, m/z : 379.1263 [M+H]⁺. C₁₉H₁₈F₃N₂O₃. Вычислено, m/z : 379.1264.

(3aS*,4R*,9bR*)-2,8-Диметил-3a-нитро-4-(трифторметил)-4-фенил-1,2,3,3a,4,9b-гексагидрохромено[3,4-с]пиррол (транс-5b) и **(3aS*,4S*,9bR*)-2,8-диметил-3a-нитро-4-(трифторметил)-4-фенил-1,2,3,3a,4,9b-гексагидрохромено[3,4-с]пиррол (цис-5b)**, смесь изомеров *транс:цис* = 68:32. Выход 0.38 г (98%), светло-желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1555, 1499, 1454, 1338.

Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): *транс*-изомер: 2.26 (3H, с, CH₃); 2.34 (3H, с, NCH₃); 2.28 (1H, т, $J = 8.2$, 1-СНН); 3.07 (1H, д, $J = 12.0$, 3-СНН); 3.64 (1H, т, $J = 8.5$, 1-СНН); 4.05 (1H, т, $J = 7.5$, 9b-CH); 4.25 (1H, д, $J = 12.0$, 3-СНН); 7.01–7.16 (3H, м, H-6,7,9); 7.38–7.49 (5H, м, H Ph); *цис*-изомер: 2.09 (3H, с, NCH₃); 2.29 (3H, с, CH₃); 2.26 (1H, д, д, $J = 9.2$, $J = 5.3$, 1-СНН); 2.62 (1H, д, $J = 11.2$, 3-СНН); 3.04 (1H, д, $J = 11.2$, 3-СНН); 4.64 (1H, т, $J = 6.7$, 9b-CH); 7.01–7.16 (3H, м, H-6,7,9); 7.51–7.66 (5H, м, H Ph); сигнал протона 1-СНН перекрывается с сигналом протона 1-СНН *транс*-изомера. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): *транс*-изомер: 20.2 (CH₃); 40.8 (NCH₃); 43.2 (C-9b); 60.5 (к, $J = 2.2$, C-3); 60.6 (C-1); 79.7 (к, $J = 27.8$, C-4); 98.5; 116.7; 123.2 (к, $J = 289.8$, CF₃); 123.3; 126.9 (2C Ph); 127.8; 128.2; 128.3 (2C Ph); 129.0; 129.8; 132.7; 146.5; *цис*-изомер: 20.2 (CH₃); 40.4 (NCH₃); 41.3 (C-9b); 62.0; 63.2; 78.2 (к, $J = 27.7$, C-4); 97.6; 116.2; 123.5 (к, $J = 292.3$, CF₃); 126.7 (к, $J = 1.9$, 2C Ph); 127.9; 128.2; 128.3 (2C Ph); 129.9; 131.2; 132.3; 132.7; 146.3. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: *транс*-изомер: 95.1 (с, CF₃); *цис*-изомер: 95.2 (с, CF₃). Найдено, m/z : 393.1419 [M+H]⁺. C₂₀H₂₀F₃N₂O₃. Вычислено, m/z : 393.1421.

(3aS*,4R*,9bR*)-2-Метил-8-метокси-3a-нитро-4-(трифторметил)-4-фенил-1,2,3,3a,4,9b-гексагидрохромено[3,4-с]пиррол (транс-5c) и **(3aS*,4S*,9bR*)-2-метил-8-метокси-3a-нитро-4-(трифторметил)-4-фенил-1,2,3,3a,4,9b-гексагидрохромено[3,4-с]пиррол (цис-5c)**, смесь изомеров *транс:цис* = 69:31. Выход 0.39 г (96%), светло-желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1555, 1499, 1450, 1341. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): *транс*-изомер: 2.34 (3H, с, NCH₃); 2.29 (1H, т, $J = 8.1$, 1-СНН); 3.06 (1H, д, $J = 11.8$, 3-СНН); 3.67 (1H, т, $J = 8.5$, 1-СНН); 4.07 (1H, т, $J = 7.5$, 9b-CH); 4.26 (1H, д, $J = 11.8$, 3-СНН); 6.78 (1H, д, $J = 3.0$, H-9); 6.89 (1H, д, $J = 8.9$, $J = 3.0$, H-7); 7.12 (1H, д, $J = 8.9$, H-6); 7.38–7.50 (5H, м, H Ph); *цис*-изомер: 2.09 (3H, с, NCH₃); 2.23 (1H, д, д, $J = 9.2$, $J = 5.8$, 1-СНН); 2.59 (1H, д, $J = 11.2$, 3-СНН); 3.63 (1H, д, д, $J = 9.2$, $J = 8.1$, 1-СНН); 4.66 (1H, т, $J = 7.0$, 9b-CH); 6.85 (1H, д, д, $J = 8.9$, $J = 3.0$, H-7); 6.94 (1H, д, $J = 3.0$, H-9); 7.08 (1H, д, $J = 8.9$, H-6); 7.51–7.67 (5H, м, H Ph); сигнал протона 3-СНН перекрывается с сигналом протона 3-СНН *транс*-изомера. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): *транс*-изомер: 41.3 (NCH₃); 44.2 (C-9b); 55.8 (CH₃O); 61.0 (C-1); 61.1 (к, $J = 2.3$, C-3); 80.3 (к, $J = 27.6$, C-4); 99.0; 112.5; 114.8; 118.3; 123.7 (к, $J = 290.0$, CF₃); 127.5 (2C Ph); 128.7 (2C Ph); 128.8; 130.3; 131.8; 142.8; 155.7; *цис*-изомер: 40.9 (NCH₃); 42.4 (C-9b); 55.9 (CH₃O); 62.7; 63.8; 78.8 (к, $J = 27.7$, C-4); 98.3; 112.6; 114.5; 117.9; 124.0 (к, $J = 292.6$, CF₃); 127.2 (к, $J = 1.6$, 2C Ph); 128.7 (2C Ph); 128.8, 130.4; 132.8; 142.6; 155.8. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: *транс*-изомер: 95.2 (с, CF₃); *цис*-изомер: 95.3 (с, CF₃). Найдено, m/z : 409.1370 [M+H]⁺. C₂₀H₂₀F₃N₂O₄. Вычислено, m/z : 409.1370.

(3aS*,4R*,9bR*)-2-Метил-3a-нитро-4-(трифторметил)-4-фенил-6-этокси-1,2,3,3a,4,9b-гексагидрохромено[3,4-с]пиррол (транс-5d) и **(3aS*,4S*,9bR*)-2-метил-3a-нитро-4-(трифторметил)-4-фенил-6-этокси-1,2,3,3a,4,9b-гексагидрохромено[3,4-с]пиррол (цис-5d)**, смесь изомеров *транс:цис* = 70:30. Выход 0.42 г (99%),

бесцветные призмы, т. пл. 135–136 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1549, 1474, 1337. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): *транс*-изомер: 1.39 (3H, т, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 2.29 (1H, т, $J = 8.0$, 1-СНН); 2.32 (3H, с, NCH_3); 3.08 (1H, д, $J = 11.8$, 3-СНН); 3.65 (1H, т, $J = 8.4$, 1-СНН); 4.16 (1H, т, $J = 7.4$, 9b-CH); 4.16 (1H, д, к, $J = 9.9$, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 4.18 (1H, д, к, $J = 9.9$, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 4.23 (1H, д, $J = 11.8$, 3-СНН); 6.72–6.76 (1H, м, Н-7); 6.98–7.04 (2H, м, Н-8,9); 7.37–7.45 (5H, м, Н Ph); *цис*-изомер: 1.31 (3H, т, $J = 6.9$, CH_3); 2.19 (1H, д, д, $J = 9.2$, $J = 5.9$, 1-СНН); 2.09 (3H, с, NCH_3); 2.57 (1H, д, $J = 11.3$, 3-СНН); 3.11 (1H, д, $J = 11.3$, 3-СНН); 3.61 (1H, т, $J = 8.6$, 1-СНН); 4.09 (1H, д, к, $J = 10.0$, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 4.14 (1H, д, к, $J = 10.0$, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 4.66 (1H, т, $J = 6.8$, 9b-CH); 6.87–6.90 (1H, м, Н-7); 6.96–7.08 (2H, м, Н-8,9); 7.52–7.70 (5H, м, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): *транс*-изомер: 14.6 (CH_3); 40.8 (NCH_3); 43.1 (C-9b); 60.7 (C-1); 60.9 (к, $J = 2.4$, C-3); 64.1 (OCH_2); 79.8 (к, $J = 28.1$, C-4); 98.3; 112.1; 118.8; 123.2 (к, $J = 289.1$, CF_3); 123.6; 125.0; 126.8 (2C Ph); 128.3 (2C Ph); 129.8; 131.3; 138.0; 147.4; *цис*-изомер: 14.6 (CH_3); 40.4 (NCH_3); 41.8 (C-9b); 62.2; 63.3; 64.3 (OCH_2); 78.2 (к, $J = 28.0$, C-4); 97.8; 112.5; 118.9; 123.4 (к, $J = 292.2$, CF_3); 123.5; 126.0; 126.7 (к, $J = 1.5$, 2C Ph); 128.2 (2C Ph); 129.9; 132.4; 138.0; 147.3. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: *транс*-изомер: 94.5 (с, CF_3); *цис*-изомер: 95.0 (с, CF_3). Найдено, m/z : 423.1523 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 423.1526.

(3aS*,4R*,9bR*)-2-Метил-3a-нитро-4-(трифторметил)-4-фенил-6,8-дихлор-1,2,3,3a,4,9b-гексагидрохромено[3,4-с]пиррол (*транс*-5e) и (3aS*,4S*,9bR*)-2-метил-3a-нитро-4-(трифторметил)-4-фенил-6,8-дихлор-1,2,3,3a,4,9b-гексагидрохромено[3,4-с]пиррол (*цис*-5e), смесь изомеров *транс:цис* = 69:31. Выход 0.41 г (92%), белый порошок, т. пл. 161–162 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1550, 1454, 1340. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): *транс*-изомер: 2.30 (1H, т, $J = 8.5$, 1-СНН); 2.37 (3H, с, NCH_3); 3.13 (1H, д, $J = 12.1$, 3-СНН); 3.70 (1H, т, $J = 8.4$, 1-СНН); 4.22 (1H, т, $J = 7.9$, 9b-CH); 4.33 (1H, д, $J = 12.1$, 3-СНН); 7.40 (1H, д, д, $J = 2.3$, $J = 1.0$, Н-9); 7.45–7.56 (5H, м, Н Ph); 7.71 (1H, д, $J = 2.3$, Н-6); *цис*-изомер: 2.10 (3H, с, NCH_3); 2.22 (1H, д, д, $J = 9.2$, $J = 6.1$, 1-СНН); 2.64 (1H, д, $J = 11.4$, 3-СНН); 3.12 (1H, д, $J = 11.4$, 3-СНН); 3.62 (1H, т, $J = 8.7$, 1-СНН); 4.78 (1H, т, $J = 7.0$, 9b-CH); 7.53–7.70 (9H, м, Н-6,9, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): *транс*-изомер: 40.6 (NCH_3); 44.0 (C-9b); 60.2 (C-1); 60.4 (к, $J = 2.0$, C-3); 80.6 (к, $J = 28.1$, C-4); 98.0; 122.5; 122.9 (к, $J = 290.0$, CF_3); 126.3; 126.6 (2C Ph); 127.6; 128.2; 128.5; 128.6 (2C Ph); 130.3; 130.5; 143.7; *цис*-изомер: 40.1 (NCH_3); 41.9 (C-9b); 62.2; 63.0; 79.1 (к, $J = 28.5$, C-4); 97.4; 122.1; 123.2 (к, $J = 291.9$, CF_3); 126.4; 126.6 (2C Ph); 127.1; 128.0, 128.2; 128.6 (2C Ph); 130.3; 131.4; 143.4. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: *транс*-изомер: 95.4 (с, CF_3); *цис*-изомер: 94.7 (с, CF_3). Найдено, m/z : 447.0483 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 447.0485.

(3aS*,4R*,9bR*)-6,8-Дибром-2-метил-3a-нитро-4-(трифторметил)-4-фенил-1,2,3,3a,4,9b-гексагидрохромено[3,4-с]пиррол (*транс*-5f) и (3aS*,4S*,9bR*)-6,8-дибром-2-метил-3a-нитро-4-(трифторметил)-4-

фенил-1,2,3,3a,4,9b-гексагидрохромено[3,4-с]пиррол (*цис*-5f), смесь изомеров *транс:цис* = 69:31. Выход 0.50 г (93%), белый порошок, т. пл. 151–152 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1553, 1448, 1341. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): *транс*-изомер: 2.29 (1H, т, $J = 8.5$, 1-СНН); 2.37 (3H, с, NCH_3); 3.12 (1H, д, $J = 12.1$, 3-СНН); 3.71 (1H, т, $J = 8.4$, 1-СНН); 4.23 (1H, т, $J = 7.9$, 9b-CH); 4.34 (1H, д, $J = 12.2$, 3-СНН); 7.45–7.60 (6H, м, Н Ph, Н-9); 7.91 (1H, д, $J = 2.3$, Н-6); *цис*-изомер: 2.10 (3H, с, NCH_3); 2.20 (1H, д, д, $J = 9.3$, $J = 6.1$, 1-СНН); 2.62 (1H, д, $J = 11.5$, 3-СНН); 3.13 (1H, д, $J = 11.5$, 3-СНН); 3.61 (1H, т, $J = 8.7$, 1-СНН); 4.79 (1H, т, $J = 7.1$, 9b-CH); 7.55–7.72 (9H, м, Н-9, Н Ph); 7.87 (1H, д, $J = 2.2$, Н-6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): *транс*-изомер: 40.6 (NCH_3); 44.0 (C-9b); 60.2 (C-1); 60.4 (к, $J = 2.0$); 80.8 (к, $J = 28.1$, C-4); 98.1; 111.9; 115.6; 122.9 (к, $J = 290.3$, CF_3); 126.7 (2C); 127.3; 128.6 (2C); 129.7; 130.3; 130.6; 133.5; 145.1; *цис*-изомер: 40.1 (NCH_3); 42.0 (C-9b); 62.2; 63.1; 79.2 (к, $J = 28.1$, C-4); 97.5; 111.4; 115.6; 123.1 (к, $J = 291.8$, CF_3); 126.6 (к, $J = 1.5$, 2C Ph); 128.2; 128.5 (2C Ph); 129.8; 130.2; 131.4; 133.3; 144.8. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: *транс*-изомер: 95.6 (с, CF_3); *цис*-изомер: 94.8 (с, CF_3). Найдено, m/z : 534.9471 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{Br}_2\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, m/z : 534.9474.

Синтез оксалатов хромено[3,4-с]пирролидинов 6a–f. Соответствующую смесь диастереомерных хромено[3,4-с]пирролидинов **5a–f** растворяют в 9 мл смеси гексан– Me_2CO , 8:3. К полученному раствору при перемешивании добавляют раствор 0.11 г (1.2 ммоль) щавелевой кислоты в 2 мл сухого Me_2CO и выдерживают в течение 30 мин. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают H_2O (5×1 мл) и сушат при 100 °С. Получают продукты **6a–f** в виде белых порошков.

Оксалат (3aS*,4R*,9bR*)-2-метил-3a-нитро-4-(трифторметил)-4-фенил-1,2,3,3a,4,9b-гексагидрохромено[3,4-с]пиррола (*транс*-6a) и оксалат (3aS*,4S*,9bR*)-2-метил-3a-нитро-4-(трифторметил)-4-фенил-1,2,3,3a,4,9b-гексагидрохромено[3,4-с]пиррола (*цис*-6a), смесь изомеров *транс:цис* = 69:31. Выход 0.39 г (84%), т. пл. 209–210 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1751, 1651, 1560, 1492, 1455, 1361, 1336. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): *транс*-изомер: 2.35 (1H, т, $J = 8.0$, 1-СНН); 2.37 (3H, с, NCH_3); 3.14 (1H, д, $J = 12.0$, 3-СНН); 3.68 (1H, т, $J = 8.4$, 1-СНН); 4.12 (1H, т, $J = 7.4$, 9b-CH); 4.30 (1H, д, $J = 12.0$, 3-СНН); 7.10–7.36 (4H, м, Н Ag); 7.38–7.51 (5H, м, Н Ph); *цис*-изомер: 2.13 (3H, с, NCH_3); 2.73 (1H, д, $J = 11.4$, 3-СНН); 3.10 (1H, д, $J = 11.4$, 3-СНН); 3.65 (1H, т, $J = 8.6$, 1-СНН); 4.72 (1H, т, $J = 6.7$, 9b-CH); 7.10–7.69 (9H, м, Н Ag, Н Ph); сигнал протона 1-СНН *цис*-изомера перекрывается с сигналом NCH_3 *транс*-изомера. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): *транс*-изомер: 40.9 (NCH_3); 43.3 (C-9b); 60.4 (к, $J = 2.4$, C-3); 60.5 (C-1); 79.7 (к, $J = 27.9$, C-4); 98.3; 117.0; 123.2 (к, $J = 289.7$, CF_3); 123.8; 127.0 (2C Ph); 127.8; 128.3; 128.4 (2C Ph); 128.5; 130.0; 131.2; 148.7; 161.2 (2C CO_2H); *цис*-изомер: 40.6 (NCH_3); 41.3 (C-9b); 61.9; 63.1; 78.2 (к, $J = 27.6$, C-4); 97.4; 116.6; 123.4 (к, $J = 292.2$, CF_3); 123.4; 124.7; 126.8 (к, $J = 1.8$, 2C Ph); 127.9; 128.2; 128.4 (2C Ph); 130.1; 132.1; 148.5; 161.2 (2C CO_2H). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: *транс*-изомер: 95.1 (с, CF_3); *цис*-

изомер: 95.0 (с, CF₃). Найдено, %: С 53.77; Н 4.24; N 6.05. C₁₉H₁₇F₃N₂O₃·(CO₂H)₂. Вычислено, %: С 53.85; Н 4.09; N 5.98.

Оксалат (3aS*,4R*,9bR*)-2,8-диметил-3a-нитро-4-(трифторметил)-4-фенил-1,2,3,3a,4,9b-гексагидрохромено[3,4-с]пиррола (транс-6b) и оксалат (3aS*,4S*,9bR*)-2,8-диметил-3a-нитро-4-(трифторметил)-4-фенил-1,2,3,3a,4,9b-гексагидрохромено[3,4-с]пиррола (цис-6b), смесь изомеров *транс:цис* = 68:32. Выход 0.40 г (84%), т. пл. 214–215 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1730, 1634, 1563, 1502, 1451, 1365, 1328. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): *транс*-изомер: 2.26 (3H, с, CH₃); 2.33 (1H, т, *J* = 7.9, 1-СНН); 2.35 (3H, с, NCH₃); 3.11 (1H, д, *J* = 11.8, 3-СНН); 3.66 (1H, т, *J* = 8.6, 1-СНН); 4.06 (1H, т, *J* = 7.4, 9b-СН); 4.28 (1H, д, *J* = 11.8, 3-СНН); 7.00–7.17 (3H, м, Н-6,7,9); 7.38–7.49 (5H, м, Н Ph); *цис*-изомер: 2.12 (3H, с, CH₃); 2.29 (3H, с, NCH₃); 2.67 (1H, д, *J* = 11.4, 3-СНН); 3.08 (1H, д, *J* = 11.4, 3-СНН); 3.62 (1H, т, *J* = 9.2, 1-СНН); 4.65 (1H, т, *J* = 6.7, 9b-СН); 7.00–7.17 (3H, м, Н-6,7,9); 7.51–7.67 (5H, м, Н Ph); сигнал протона 1-СНН *цис*-изомера перекрывается с сигналами *транс*-изомера. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (*J*, Гц): *транс*-изомер: 20.2 (8-СН₃); 41.0 (NCH₃); 43.2 (С-9b); 60.3 (к, *J* = 2.3, С-3); 60.4 (С-1); 79.7 (к, *J* = 27.8, С-4); 98.2; 116.4; 122.8; 123.2 (к, *J* = 289.5, CF₃); 127.0 (2С Ph); 127.9; 128.4 (2С Ph); 129.2; 130.0; 131.1; 132.8; 146.5; 161.2 (2С СО₂H); *цис*-изомер: 20.3 (8-СН₃); 40.7 (NCH₃); 41.5 (С-9b); 61.6; 62.9; 78.1 (к, *J* = 28.2, С-4); 97.5; 116.8; 123.5 (к, *J* = 292.4, CF₃); 123.9; 126.7 (к, *J* = 1.6, 2С Ph); 128.0; 128.4 (2С Ph); 129.0; 130.1; 131.1; 132.0; 146.4; 161.2 (2С СО₂H). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м. д.: *транс*-изомер: 95.0 (с, CF₃); *цис*-изомер: 95.1 (с, CF₃). Найдено, %: С 54.57; Н 4.44; N 5.84. C₂₀H₁₉F₃N₂O₃·(CO₂H)₂. Вычислено, %: С 54.78; Н 4.39; N 5.81.

Оксалат (3aS*,4R*,9bR*)-2-метил-8-метокси-3a-нитро-4-(трифторметил)-4-фенил-1,2,3,3a,4,9b-гексагидрохромено[3,4-с]пиррола (транс-6с) и оксалат (3aS*,4S*,9bR*)-2-метил-8-метокси-3a-нитро-4-(трифторметил)-4-фенил-1,2,3,3a,4,9b-гексагидрохромено[3,4-с]пиррола (цис-6с), смесь изомеров *транс:цис* = 76:24. Выход 0.39 г (79%), т. пл. 213–214 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1727, 1615, 1563, 1500, 1462, 1428, 1365, 1328. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): *транс*-изомер: 2.33 (1H, т, *J* = 8.2, 1-СНН); 2.36 (3H, с, NCH₃); 3.11 (1H, д, *J* = 11.9, 3-СНН); 3.69 (1H, т, *J* = 8.6, 1-СНН); 3.73 (3H, с, CH₃O); 4.08 (1H, т, *J* = 7.3, 9b-СН); 4.29 (1H, д, *J* = 11.9, 3-СНН); 6.79 (1H, д, *J* = 2.8, Н-9); 6.90 (1H, д, *J* = 8.9, *J* = 2.8, Н-7); 7.19 (1H, д, *J* = 8.9, Н-6); 7.37–7.57 (5H, м, Н Ph); *цис*-изомер: 2.12 (3H, с, NCH₃); 2.30 (1H, д, *J* = 11.5, 3-СНН); 3.76 (3H, с, CH₃O); 3.65 (1H, т, *J* = 8.8, 1-СНН); 4.68 (1H, т, *J* = 7.0, 9b-СН); 6.86 (1H, д, *J* = 8.9, *J* = 2.8, Н-7); 6.95 (1H, д, *J* = 2.8, Н-9); 7.09 (1H, д, *J* = 8.9, Н-6); 7.52–7.67 (5H, м, Н Ph); сигналы протонов 1-СНН и 3-СНН *цис*-изомера перекрываются с сигналами *транс*-изомера. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (*J*, Гц): *транс*-изомер: 41.0 (NCH₃); 43.6 (С-9b); 55.4 (CH₃O); 60.3 (С-1); 60.4 (к, *J* = 2.4, С-3); 79.8 (к, *J* = 27.6, С-4); 98.2; 112.0; 114.6; 118.0; 123.2 (к, *J* = 289.6, CF₃); 123.9; 127.1 (2С Ph); 128.4 (2С Ph); 130.0; 131.1; 142.4; 155.3; 161.1 (2С СО₂H); *цис*-изомер:

40.7 (NCH₃); 42.0 (С-9b); 55.5 (CH₃O); 61.7; 62.9; 78.2 (к, *J* = 28.4, С-4); 97.6; 112.1; 114.3; 117.6; 123.5 (к, *J* = 292.7, CF₃); 123.8; 126.8 (к, *J* = 1.6, 2С Ph); 128.4 (2С Ph); 130.1; 132.1; 142.3; 145.4; 161.1 (2С СО₂H). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м. д.: *транс*-изомер: 95.1 (с, CF₃); *цис*-изомер: 95.3 (с, CF₃). Найдено, %: С 52.92; Н 4.29; N 5.73. C₂₀H₁₉F₃N₂O₄·(CO₂H)₂. Вычислено, %: С 53.02; Н 4.25; N 5.62.

Оксалат (3aS*,4R*,9bR*)-2-метил-3a-нитро-4-(трифторметил)-4-фенил-6-этокси-1,2,3,3a,4,9b-гексагидрохромено[3,4-с]пиррола (транс-6d) и оксалат (3aS*,4S*,9bR*)-2-метил-3a-нитро-4-(трифторметил)-4-фенил-6-этокси-1,2,3,3a,4,9b-гексагидрохромено[3,4-с]пиррола (цис-6d), смесь изомеров *транс:цис* = 81:19. Выход 0.39 г (76%), т. пл. 206–207 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1726, 1614, 1563, 1492, 1475, 1361, 1326. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): *транс*-изомер: 1.39 (3H, т, *J* = 7.0, ОСН₂СН₃); 2.29 (1H, т, *J* = 7.8, 1-СНН); 2.34 (3H, с, NCH₃); 3.12 (1H, д, *J* = 11.8, 3-СНН); 3.66 (1H, т, *J* = 8.6, 1-СНН); 4.12 (1H, т, *J* = 7.4, 9b-СН); 4.15 (1H, д, к, *J* = 10.2, *J* = 7.0, ОСННСН₃); 4.18 (1H, д, к, *J* = 10.2, *J* = 7.0, ОСННСН₃); 4.25 (1H, д, *J* = 11.8, 3-СНН); 6.74 (1H, д, *J* = 6.8, *J* = 1.6, Н-7); 6.96–7.05 (2H, м, Н-8,9); 7.36–7.46 (5H, м, Н Ph); *цис*-изомер: 1.31 (3H, т, *J* = 6.9, ОСН₂СН₃); 2.11 (3H, с, NCH₃); 2.62 (1H, д, *J* = 11.3, 3-СНН); 3.62 (1H, т, *J* = 9.2, 1-СНН); 4.11 (1H, д, к, *J* = 10.2, *J* = 7.0, ОСННСН₃); 4.14 (1H, д, к, *J* = 10.2, *J* = 7.0, ОСННСН₃); 4.67 (1H, т, *J* = 6.8, 9b-СН); 6.89 (1H, д, *J* = 6.8, *J* = 1.6, Н-7); 6.96–7.09 (2H, м, Н-8,9); 7.53–7.58 (5H, м, Н Ph); сигналы протонов 1-СНН и 3-СНН *цис*-изомера перекрываются с сигналами *транс*-изомера. Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (*J*, Гц): *транс*-изомер: 14.6 (СН₃); 40.8 (NCH₃); 43.1 (С-9b); 60.6 (С-1); 60.9 (к, *J* = 2.2, С-3); 64.2 (ОСН₂); 79.9 (к, *J* = 28.1, С-4); 98.2; 112.2; 118.8; 123.2 (к, *J* = 289.5, CF₃); 123.7; 124.8; 126.8 (2С Ph); 128.4 (2С Ph); 129.9; 131.2; 138.1; 147.5; 161.1 (2С СО₂H); *цис*-изомер: 14.6 (СН₃); 40.5 (NCH₃); 41.8 (С-9b); 62.0; 63.2; 64.3 (ОСН₂); 78.2 (к, *J* = 28.2, С-4); 97.8; 112.6; 118.9; 124.6 (к, *J* = 292.8, CF₃); 123.6; 124.8; 126.7 (к, *J* = 1.6, 2С Ph); 128.3 (2С Ph); 130.0; 132.3; 138.1; 147.3; 161.1 (2С СО₂H). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м. д.: *транс*-изомер: 94.5 (с, CF₃); *цис*-изомер: 95.1 (с, CF₃). Найдено, %: С 54.28; Н 4.26; N 5.47. C₂₁H₂₁F₃N₂O₄·(CO₂H)₂. Вычислено, %: С 53.91; Н 4.52; N 5.47.

Оксалат (3aS*,4R*,9bR*)-2-метил-3a-нитро-4-(трифторметил)-4-фенил-6,8-дихлор-1,2,3,3a,4,9b-гексагидрохромено[3,4-с]пиррола (транс-6е) и оксалат (3aS*,4S*,9bR*)-2-метил-3a-нитро-4-(трифторметил)-4-фенил-6,8-дихлор-1,2,3,3a,4,9b-гексагидрохромено[3,4-с]пиррола (цис-6е), смесь изомеров *транс:цис* = 96:4. Выход 0.30 г (68%), т. пл. 231–232 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1730, 1649, 1569, 1492, 1464, 1416, 1369, 1330. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): *транс*-изомер: 2.32 (1H, т, *J* = 8.3, 1-СНН); 2.38 (3H, с, NCH₃); 3.15 (1H, д, *J* = 12.1, 3-СНН); 3.71 (1H, т, *J* = 8.4, 1-СНН); 4.23 (1H, т, *J* = 7.7, 9b-СН); 4.35 (1H, д, *J* = 12.1, 3-СНН); 7.40 (1H, д, *J* = 2.1, Н-7(9)); 7.45–7.57 (5H, м, Н Ph); 7.71 (1H, д, *J* = 2.1, Н-9(7)); *цис*-изомер: 2.14 (3H, с, NCH₃); 2.31 (1H, д, *J* = 9.4, *J* = 5.8, 1-СНН); 2.72 (1H, д, *J* = 11.6, 3-СНН); 3.17 (1H, д, *J* = 11.6, 3-СНН);

3.64 (1H, т, $J = 8.8$, 1-СНН); 4.79 (1H, т, $J = 6.9$, 9b-СН); 7.56 (1H, д, $J = 2.5$, Н-6); 7.57–7.70 (7H, м, Н-7,9, Н Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): *транс*-изомер: 40.7 (NCH₃); 43.9 (C-9b); 60.0 (C-1); 60.2 (к, $J = 2.1$, C-3); 80.6 (к, $J = 28.0$, C-4); 97.8; 122.6; 122.9 (к, $J = 289.5$, CF₃); 126.4; 126.6 (3C); 127.7; 128.4; 128.7 (2C Ph); 130.4 (2C); 143.7; 161.0 (2C CO₂H). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: *транс*-изомер: 95.4 (с, CF₃); *цис*-изомер: 94.7 (с, CF₃). Найдено, %: С 46.83; Н 3.13; N 5.28. C₁₉H₁₅Cl₂F₃N₂O₃·(CO₂H)₂. Вычислено, %: С 46.95; Н 3.19; N 5.21.

Оксалат (3aS*,4R*,9bR*)-6,8-дибром-2-метил-3a-нитро-4-(трифторметил)-4-фенил-1,2,3,3a,4,9b-гексагидрохромено[3,4-с]пиррола (*транс*-6f). Выход 0.42 г (67%), т. пл. 231–232 °С (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1720, 1652, 1567, 1497, 1455, 1367, 1327. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.31 (1H, т, $J = 8.2$, 1-СНН); 2.38 (3H, с, NCH₃); 3.13 (1H, д, $J = 12.1$, 3-СНН); 3.71 (1H, т, $J = 8.5$, 1-СНН); 4.23 (1H, т, $J = 7.9$, 9b-СН); 4.35 (1H, д, $J = 12.1$, 3-СНН); 7.44–7.60 (6H, м, Н-7(9), Н Ph); 7.91 (1H, д, $J = 1.6$, Н-9(7)). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 40.7 (NCH₃); 43.9 (C-9b); 60.0 (C-1); 60.1 (к, $J = 2.1$, C-3); 80.8 (к, $J = 28.3$, C-4); 97.7; 112.0; 115.7; 122.8 (к, $J = 290.1$, CF₃); 126.7 (3C); 128.7 (2C Ph); 129.8; 130.3; 130.4; 133.8; 145.2; 161.0 (2C CO₂H). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (J , Гц): 95.6 (с, CF₃). Найдено, %: С 40.24; Н 2.51; N 4.54. C₁₉H₁₅Br₂F₃N₂O₃·(CO₂H)₂. Вычислено, %: С 40.28; Н 2.74; N 4.57.

Очистка *транс*-изомеров хромено[3,4-с]пирролидинов 5a–f от примеси *цис*-изомеров. Соответствующую смесь 1.0 ммоль оксалатов диастереомерных хромено[3,4-с]пирролидинов 6a–f промывают Me₂CO (5 × 1 мл), растворяют в 3 мл CH₂Cl₂ и добавляют раствор 0.05 г (1.3 ммоль) NaOH в 3 мл H₂O. Полученную смесь перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре, органическую часть отделяют и сушат над безводным Na₂SO₄. После удаления растворителя при пониженном давлении твердый остаток перекристаллизовывают из гексана. Получают хромено[3,4-с]пирролидины *транс*-5a–f в виде белых порошков. Выходы и температуры плавления индивидуальных *транс*-изомеров 5a–f приведены в табл. 3.

Рентгеноструктурное исследование соединения *транс*-5d проведено при температуре 22 °С на дифрактометре Xcalibur 3 с CCD-детектором по стандартной методике (CuK α -излучение, графитовый монохроматор, ω -сканирование). Кристаллы, пригодные для РСА, получены медленным упариванием раствора соединения *транс*-5d в CH₂Cl₂. Структура соединения *транс*-5d расшифрована прямым методом с использованием комплекса программ SHELX97.⁸ Положения всех неводородных атомов уточнены в анизотропном приближении независимо, положения атомов водорода рассчитаны геометрически и уточнены по модели "наездник" с зависимыми тепловыми параметрами. Полный набор рентгеноструктурных данных депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1862682).

Список литературы

- Ievlev, M. Yu.; Ershov, O. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 590. [Химия гетероцикл. соединений **2018**, *54*, 590.]
- (a) Hancock, A. A.; Buckner, S. A.; Brune, M. E.; Esbenshade, T. A.; Ireland, L. M.; Katwala, S.; Milicic, I.; Meyer, M. D.; Kerwin, J. F., Jr.; Williams, M. J. *Pharmacol. Exp. Ther.* **2002**, *300*, 478. (b) Haight, A. R.; Bailey, A. E.; Baker, W. S.; Cain, M. H.; Copp, R. R.; DeMattei, J. A.; Ford, K. L.; Henry, R. F.; Hsu, M. C.; Keyes, R. F.; King, S. A.; McLaughlin, M. A.; Melcher, L. M.; Nadler, W. R.; Oliver, P. A.; Parekh, S. I.; Patel, H. H.; Seif, L. S.; Staeger, M. A.; Wayne, G. S.; Wittenberger, S. J.; Zhang, W. *Org. Process Res. Dev.* **2004**, *8*, 897. (c) Dubuffet, T.; Newman-Tancredi, A.; Cussac, D.; Audinot, V.; Loutz, A.; Millan, M. J.; Lavielle, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2059. (d) Millan, M. J.; Buccafusco, J. J.; Loiseau, F.; Watson, D. J.; Decamp, E.; Fone, K. C.; Thomasson-Perret, N.; Hill, M.; Mocaer, E.; Schneider, J. S. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2010**, *13*, 1035.
- (a) Meyer, M. D.; Altenbach, R. J.; Basha, F. Z.; Carroll, W. A.; Drizin, I.; Kerwin, J. F.; Wendt, M. D. US Patent 5891882. (b) Wang, C.; Yang, X.; Raabe, G.; Enders, D. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2629. (c) Sato, T.; Miyazaki, T.; Arai, T. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10346. (d) Buev, E. M.; Moshkin, V. S.; Sosnovskikh, V. Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 167. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, *53*, 167.]
- (a) Döndas, H. A.; Retamosa, M. G.; Sansano, J. M. *Synthesis* **2017**, 2819. (b) Singh, M. S.; Chowdhury, S.; Koley, S. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 1603. (c) Korotaev, V. Yu.; Sosnovskikh, V. Ya.; Barkov, A. Yu. *Russ. Chem. Rev.* **2013**, *82*, 1081. [Успехи химии **2013**, *82*, 1081.] (d) Rao, J. N. S.; Raghunathan, R. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6568.
- (a) Nyerges, M.; Virányi, A.; Marth, G.; Dancsó, A.; Blaskó, G.; Töke, L. *Synlett* **2004**, 2761. (b) Korotaev, V. Yu.; Barkov, A. Yu.; Moshkin, V. S.; Matochkina, E. G.; Kodess, M. I.; Sosnovskikh, V. Ya. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8602.
- (a) Barkov, A. Yu.; Korotaev, V. Yu.; Kotovich, I. V.; Zimnitskiy, N. S.; Kutyashev, I. B.; Sosnovskikh, V. Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 814. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, *52*, 814.] (b) Korotaev, V. Yu.; Kutyashev, I. B.; Barkov, A. Yu.; Sosnovskikh, V. Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 597. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, *53*, 597.]
- (a) Korotaev, V. Yu.; Sosnovskikh, V. Ya.; Barabanov, M. A.; Yasnova, E. S.; Ezhikova, M. A.; Kodess, M. I.; Slepukhin, P. A. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1404. (b) Korotaev, V. Yu.; Sosnovskikh, V. Ya.; Barkov, A. Yu.; Slepukhin, P. A.; Ezhikova, M. A.; Kodess, M. I.; Shklyaev, Yu. V. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8685. (c) Korotaev, V. Yu.; Barkov, A. Yu.; Sosnovskikh, V. Ya. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9642. (d) Korotaev, V. Yu.; Barkov, A. Yu.; Kutyashev, I. B.; Kotovich, I. V.; Ezhikova, M. A.; Kodess, M. I.; Sosnovskikh, V. Ya. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 2658. (e) Korotaev, V. Yu.; Kotovich, I. V.; Barkov, A. Yu.; Kutyashev, I. B.; Kodess, M. I.; Sosnovskikh, V. Ya. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 216. (f) Korotaev, V. Yu.; Kutyashev, I. B.; Barkov, A. Yu.; Sosnovskikh, V. Ya. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 5122. (g) Korotaev, V. Yu.; Kutyashev, I. B.; Barkov, A. Yu.; Sosnovskikh, V. Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, *53*, 1192. [Химия гетероцикл. соединений **2017**, *53*, 1192.]
- Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112.