

Посвящается профессору В. Я. Сосновских в связи с его 70-летием

[3+2]-Аннелирование 2-замещенных 3-нитро-2*H*-хроменов с меркаптоацетальдегидом: стереоселективный синтез тетрагидро-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-3-олов

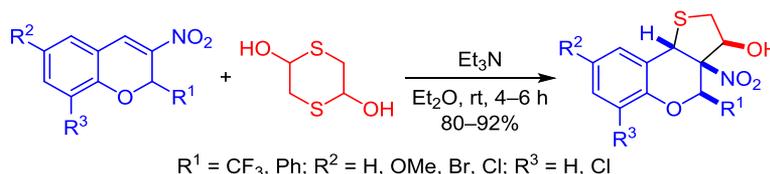
Алексей Ю. Барков¹, Иван А. Кочнев¹, Никита С. Симонов¹, Игорь Б. Кутяшев¹,
Николай С. Зимницкий¹, Владислав Ю. Коротаев^{1*}, Вячеслав Я. Сосновских¹

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 26.09.2021

Принято после доработки 9.11.2021



Разработан диастереоселективный метод синтеза 4-трифторметил- и 4-фенилзамещенных 3а-нитро-2,3,3а,9b-тетрагидро-4*H*-тиено[3,2-*c*]хромен-3-олов с выходами 80–92% с *цис*-расположением заместителей при атомах С-3, С-3а, С-4 и атома водорода 9b-СН из доступных 3-нитро-2*H*-хроменов и 2,5-дигидрокси-1,4-дителиана. Данный подход основан на тандеме реакций Михаэля и Генри между 3-нитро-2*H*-хроменами и генерируемым *in situ* меркаптоацетальдегидом в Et₂O при комнатной температуре в течение 4–6 ч с использованием Et₃N в качестве катализатора.

Ключевые слова: 2,5-дигидрокси-1,4-дителиан, 3-нитро-2*H*-хромены, тетрагидротииено[3,2-*c*]хромен-3-олы, внутримолекулярная реакция Генри, тиа-реакция Михаэля.

Δ^3 -Аннелированный хромановый каркас присутствует в широком ряде природных и синтетических биологически активных молекул.¹ Например, природный (+)-гематоксилин является мощным ингибитором протеинтирозинкиназы,^{2a} а также потенциальным антиВИЧ-1 агентом,^{2b} в то время как фидуксозин проявляет селективность к $\alpha 1$ -адренорецепторам и предлагается в качестве улучшенного аналога тамсулозина для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы^{2c} (рис. 1). Более того, многие производные хромана обладают низкой цитотоксичностью и высокой мембранной проницаемостью, что делает их весьма привлекательными в качестве кандидатов в лекарственные препараты.³ Поэтому разработка простых и эффективных методов синтеза новых Δ^3 -аннелированных производных хромана, позволяющих варьировать заместители в хромановом остове, является актуальной задачей.

Тетрагидротииофеновый фрагмент также встречается в природных соединениях, лекарственных препаратах и кандидатах в лекарства.⁴ Так, кофермент биотин участвует в регуляции баланса белков и жиров, углеводного обмена и других жизненно важных процессах.^{4a} Тетро-

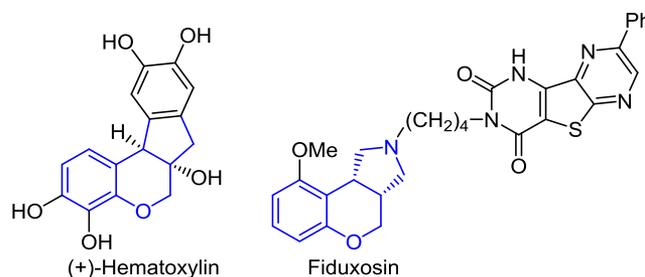


Рисунок 1. Биологически активные Δ^3 -аннелированные производные хромана.

нотиодин является антагонистом рецептора холецистокинина В,^{4b} а цвиттер-ионное производное тиолана – коталанол – мощным ингибитором глюкозидазы.^{4c} Небулозин F, недавно выделенный из морских теребеллид *Eurpolymnia nebulosa*, проявил высокую антиоксидантную активность (рис. 2).^{4d}

Исходя из вышесказанного, аннелирование тиоланового цикла с хромановой системой может привести к получению новых биоактивных производных хромана. 3-Нитро-2*H*-хромены, благодаря доступности и широкому спектру реакционной способности, активно исполь-

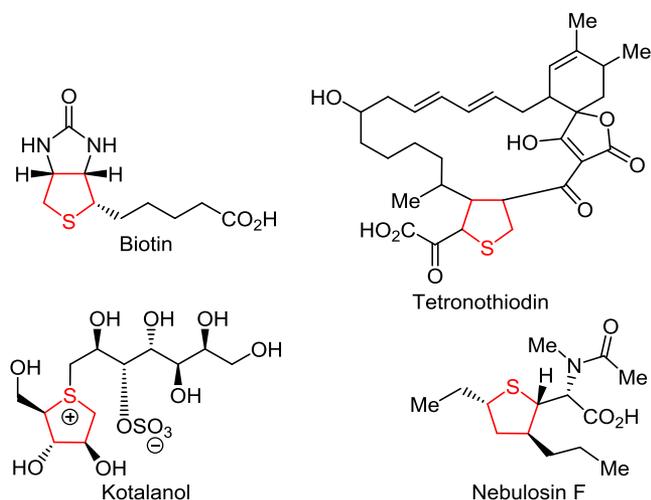


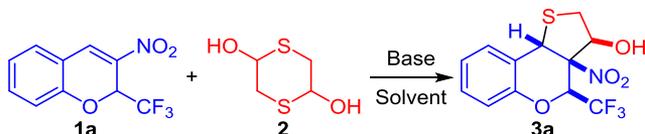
Рисунок 2. Биологически активные производные тетрагидро-тиофена.

зуются в синтезе Δ^3 -аннелированных производных хромена и хромана.⁵ В то же время сведения об аннелировании 3-нитро-2*H*-хроменов с тиолановым и тиофеновым циклом весьма ограничены. Ранее сообщалось о синтезе тиено[2,3-*b*]хроменов^{6a} и тиено[3,2-*c*]хроманов^{6b} из 2-арил-3-нитро-2*H*-хроменов, причем у тиенохроманов была обнаружена высокая антибактериальная активность.^{6b}

Хорошо известно, что введение трифторметильной группы в биологически активную молекулу нередко ведет к улучшению ее фармакологических свойств за счет повышения липофильности и метаболической стабильности.⁷ Наши исследования в первую очередь направлены на разработку методов карбо- и гетероаннелирования 3-нитро-2-(тригалогенметил)-2*H*-хроменов.^{5a,b} Недавно мы изучили 1,3-диполярное циклоприсоединение стабилизированных азометин-илидов по двойной связи 2-замещенных нитрохроменов и предложили ряд регио- и стереоселективных методов синтеза трифтор(трихлор)метилсодержащих спирохромено[3,4-*c*]пирроли(зи)динов с выраженной противоопухолевой активностью.⁸ В настоящей работе мы сообщаем о диастереоселективном [3+2]-аннелировании 2-трифторметил- и 2-фенилзамещенных 3-нитро-2*H*-хроменов **1a–j** с меркаптоацетальдегидом, генерируемым *in situ* из 2,4-дигидрокси-1,4-дителиана (**2**), с образованием тетрагидротиено[3,2-*c*]хромен-3-олов **3a–j**.

Меркаптоацетальдегид является эффективным 1,3-амбифильным реагентом в однокатализаторных методах синтеза производных тетрагидротиофена и тиофена из электрофильных алкенов. Обычно эти тандемные реакции проводят в присутствии основного катализатора, используя коммерчески доступный 2,5-дигидрокси-1,4-дителиан (**2**) в качестве предшественника меркаптоацетальдегида.⁹ Однако реакции дителиана **2** с нитростиролами отличались низкой диастереоселективностью.¹⁰ Логично было ожидать более высокую стереоселективность в реакциях дителиана **2** с хроменами **1** из-за меньшей конформационной подвижности интермедиатов. Для проверки этого предположения мы

Таблица 1. Оптимизация условий тандемной реакции получения тетрагидротиено[3,2-*c*]хромен-3-ола **3a***



Опыт	Основание	Растворитель	Выход,** %
1	Et ₃ N	<i>t</i> -BuOMe	90
2	Et ₃ N	Et ₂ O	90
3	DABCO	Et ₂ O	87
4	DBU	Et ₂ O	54
5	K ₂ CO ₃	Et ₂ O	89***
6	Et ₃ N	1,4-Диоксан	87
7	Et ₃ N	CH ₂ Cl ₂	27
8	Et ₃ N	PhMe	80
9	Et ₃ N	EtOH	81

* Общие условия: 122 мг (0.5 ммоль) нитрохромена **1a**, 38 мг (0.25 ммоль) дителиана **2**, 0.05 ммоль основания, 2 мл растворителя, 25°C, 4 ч.

** По данным спектроскопии ЯМР ¹⁹F реакционных смесей.

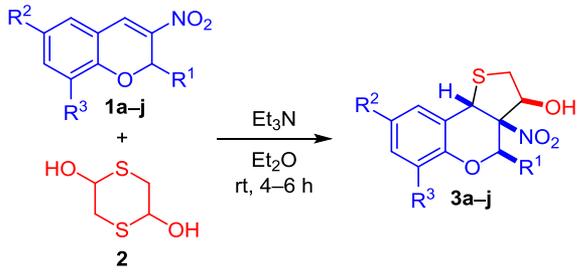
*** Реакцию проводили в течение 8 ч.

изучили модельную реакцию хромена **1a** с дителианом **2**, приводящую к образованию тетрагидротиено[3,2-*c*]хромен-3-ола **3a** (табл. 1).

Продукт **3a** был получен с выходами 87–90%, когда реакцию проводили в Et₂O или *t*-BuOMe при комнатной температуре в течение 4 ч в присутствии Et₃N или DABCO (табл. 1, опыты 1–3). Если в качестве основания использовали K₂CO₃, то время реакции увеличилось вдвое (опыт 5). Максимальные выходы целевого продукта наблюдались в таких растворителях, как Et₂O, *t*-BuOMe и 1,4-диоксан (опыты 1–3, 5, 6). В CH₂Cl₂, PhMe и EtOH выходы хромена **3a** были на 9–63% ниже (опыты 7–9). Независимо от природы катализатора и растворителя, избыток диастереомера (*de*) с *cis*-расположением заместителей при атомах С-3, С-3a, С-4 и атома водорода 9b-CH составил 94% (по данным спектроскопии ЯМР ¹⁹F реакционных смесей).

В оптимизированных условиях из нитрохроменов **1a–j** в Et₂O при комнатной температуре в присутствии Et₃N в течение 4–6 ч были синтезированы 4-трифторметил- и 4-фенилтетрагидротиено[3,2-*c*]хромен-3-олы **3a–j** с выходами 80–92% (табл. 2).

Как видно по табл. 2, наличие донорной метокси-группы в положении 6 исходного хромена **1** увеличивает время реакции на 1 ч и снижает выходы хроменов **3b,g** на 9–10%, в то время как введение атомов галогена в положения 6 и 8 приводит к снижению диастереоселективности процесса, не оказывая заметного влияния на выход целевого продукта. Независимо от заместителя R¹ суммарное содержание минорных изомеров в неочищенных продуктах не превышало 13%, от которых основные изомеры **3a–j** были очищены промывкой смесью гексан–CH₂Cl₂. Отметим, что 4-фенилзамещенные тиенохроманы **3f,h,i** с выходами 76–85% были получены ранее из хроменов **1f,h,i** и дителиана **2** при кипячении в EtOH в течение 5 ч.^{6b}

Таблица 2. Условия синтеза и выходы тетрагидрохиено-[3,2-с]хромен-3-олов **3a–j***


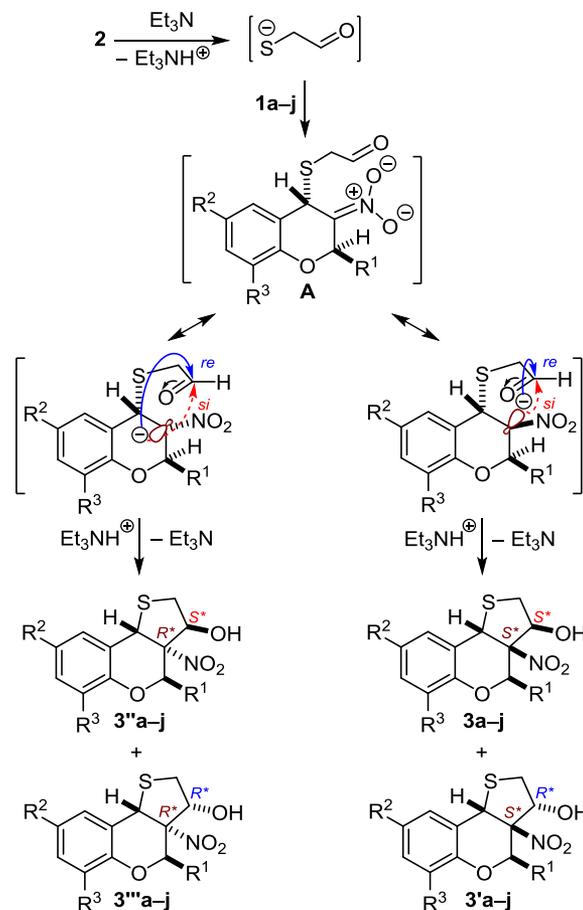
Хромен	R ¹	R ²	R ³	Время, ч	Продукт	Выход, %	de,** %
1a	CF ₃	H	H	4	3a	90	94
1b	CF ₃	OMe	H	5	3b	80	94
1c	CF ₃	Br	H	4	3c	91	84
1d	CF ₃	Cl	H	4	3d	89	80
1e	CF ₃	Cl	Cl	4	3e	86	74
1f	Ph	H	H	5	3f	92	88
1g	Ph	OMe	H	6	3g	83	88
1h	Ph	Br	H	5	3h	90	84
1i	Ph	Cl	H	5	3i	91	84
1j	Ph	Cl	Cl	5	3j	88	82

* Количество реагентов и растворителя: 0.5 ммоль хромена **1a–j**, 38 мг (0.25 ммоль) дитиана **2**, 7 мкл (0.05 ммоль) Et₃N, 2 мл Et₂O.

** По данным спектроскопии ЯМР ¹H и ¹⁹F реакционных смесей.

Вероятный механизм реакции, приводящей к получению продуктов **3a–j**, включает нуклеофильное присоединение аниона меркаптоацетальдегида атомом серы к атому С-4 хромена со стороны атома водорода 2-СН хромена (реакция Михаэля) как с пространственно менее затрудненной и последующую внутримолекулярную атаку альдегидной группы в нитронате **A** атомом С-3 с *si*-стороны (реакция Генри). Минорные диастереомеры **3'a–j**, **3''a–j**, **3'''a–j** могут образовываться как в результате атаки формильной группы с *re*-стороны, так и за счет инверсии атома С-3 в интермедиате **A** (схема 1). Образование подобных стереоизомеров наблюдалось в реакциях дитиана **2** с β-алкил-β-нитростиролами.^{10c}

ИК спектры продуктов **3a–j** содержат характерные полосы ν(OH) при 3409–3619 см⁻¹ и ν(NO₂) в интервалах 1540–1557 и 1326–1376 см⁻¹. Спектры ЯМР ¹H соединений **3a–j**, зарегистрированные в растворе CDCl₃, содержат синглет бензильного протона 9b-СН в области 5.25–5.33 м. д., квартет (соединения **3a–e**) или синглет (соединения **3f–j**) протона 4-СН при 5.03–5.13 и 5.47–5.57 м. д. соответственно и уширенный синглет группы ОН в области 2.73–3.37 м. д. Сигналы диастереотопных протонов группы 2-СН₂ проявляются в виде двух дублетов дублетов при 2.96–3.03 и 3.23–3.24 м. д. с КССВ ²J = 11.8–11.9, ³J = 4.1–5.0 Гц в спектрах 4-CF₃-замещенных тиенохроменов **3a–e** или дублета и дублета дублетов при 3.10–3.14 и 3.49–3.50 м. д. соответственно с КССВ ²J = 12.2–12.5, ³J = 4.3–4.4 Гц в спектрах 4-Ph-замещенных тиено-

Схема 1

хроменов **3f–j**. Сигнал метинового протона 3-СН смещен в слабое поле и проявляется как триплет в области 5.12–5.17 м. д. в спектрах соединений **3a–e** или дублет при 4.71–7.76 м. д. в спектрах соединений **3f–j**.

Спектры ЯМР ¹⁹F продуктов **3a–e** содержат дублеты трифторметильной группы в интервале 90.9–91.1 м. д. с КССВ ³J_{FH} = 6.1–6.4 Гц, а в спектрах ЯМР ¹³C этих соединений присутствуют квартеты трифторметильной группы и атомов С-4, С-3 при 122.4–122.7, 72.2–72.8 и 75.8–76.0 м. д. соответственно с КССВ ¹J_{CF} = 283.2–283.6, ²J_{CF} = 33.6–34.5 и ⁴J_{CF} = 2.4–2.7 Гц.

В спектрах ЯМР ¹H и ¹⁹F минорных изомеров **3'**, **3''** и **3'''** наблюдались характерные сигналы протонов тиолового фрагмента и дублеты трифторметильной группы, незначительно отличающиеся друг от друга значениями химических сдвигов и КССВ. Ввиду малого содержания этих диастереомеров в реакционных смесях нам не удалось получить их в индивидуальном виде и более детально изучить их строение.

Относительная конфигурация соединений **3a–j** однозначно подтверждена с помощью метода РСА, выполненного для соединения **3b** (рис. 3). Группы CF₃, NO₂, ОН и атом водорода 9b-СН в молекуле соединения **3b** расположены цисоидно относительно конденсированной трициклической системы, а пирановый и тиоловый циклы находятся в конформациях "полукресло" и "твист" соответственно.

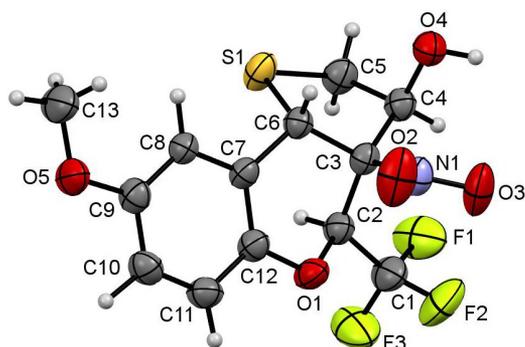


Рисунок 3. Молекулярная структура соединения **3b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

На примере реакции ацилирования мы показали возможность модификации продуктов **3a–j** по гидроксильной группе. Обработка соединений **3a–j** Ac_2O в пиридине привела к получению ацетатов **4a–j** с выходами 85–95% (табл. 3). Близкие химические сдвиги и КССВ протонов тиолонового цикла и протона 4-СН в спектрах тиенохроманов **3a–j** и их ацетатов **4a–j** указывают на сохранение относительной конфигурации конденсированной трициклической системы в этих условиях. Попытки ароматизации тиолонового цикла в ацетатах **4a–j** под действием Na_2CO_3 и AcONa при кипячении в PhMe или EtOH потерпели неудачу – во всех случаях наблюдалось сильное осмоление.

Таким образом, нами разработан одnoreакторный диастереоселективный метод синтеза тетрагидротieno[3,2-*c*]хромен-3-олов, сочетающих в себе две гетероциклические системы, лежащих в основе целого ряда природных и биологически активных молекул. Возможность варьирования заместителей в хромановом цикле и модификации гидроксильной группы тиолонового цикла открывает путь к получению широкого спектра Δ^3 -аннелированных производных хромана, представляющих интерес для медицинской химии.

Таблица 3. Условия синтеза и выходы ацетатов **4a–j***

Хроман	R ¹	R ²	R ³	Время, ч	Продукт	Выход, %
3a	CF ₃	H	H	18	4a	90
3b	CF ₃	OMe	H	19	4b	85
3c	CF ₃	Br	H	18	4c	95
3d	CF ₃	Cl	H	18	4d	90
3e	CF ₃	Cl	Cl	18	4e	95
3f	Ph	H	H	19	4f	92
3g	Ph	OMe	H	20	4g	87
3h	Ph	Br	H	19	4h	95
3i	Ph	Cl	H	19	4i	94
3j	Ph	Cl	Cl	19	4j	93

* Количество реагентов и растворителя: 0.5 ммоль хромана **3a–j**, 94 мкл (1.0 ммоль) Ac_2O , 2 мл пиридина.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на спектрометре Shimadzu IRSpirit-T с использованием приставки нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО). Спектры ЯМР ^1H и ^{19}F записаны на спектрометрах Bruker DRX-400 (400 и 376 МГц соответственно) и Bruker Avance 500 (500 и 471 МГц соответственно) в CDCl_3 , внутренние стандарты – ТМС (для ядер ^1H) и C_6F_6 (для ядер ^{19}F). Спектры ЯМР ^{13}C зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 500 (126 МГц) в CDCl_3 , внутренний стандарт – сигнал растворителя (77.2 м. д.). Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на приборе Bruker maXis Impact HD с ионизацией электрораспылением. Элементный анализ выполнен на автоматическом анализаторе PerkinElmer 2400. Температуры плавления определены на приборе SMP40.

Исходные нитрохроманы **1a–j** получены по известным методикам.¹¹

Синтез хроманов 3a–j (общая методика). Смесь 0.5 ммоль соответствующего нитрохромана **1a–j**, 38 мг (0.25 ммоль) 2,5-дигидрокси-1,4-дитиана (**2**) и 7 мкл (5 мг, 0.05 ммоль) сухого Et_3N в 2 мл сухого Et_2O перемешивают при комнатной температуре в течение 4–6 ч (табл. 2). Затем растворитель упаривают, к остатку добавляют 5 мл 10% водного раствора AcOH , осадок отфильтровывают, промывают H_2O (3×1 мл) и сушат при 80°C . С целью очистки от примесей минорных диастереомеров высушенный продукт промывают смесью CH_2Cl_2 –гексан, 1:5.

(3S*,3aS*,4S*,9bS*)-3a-Нитро-4-(трифторметил)-2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-тиено[3,2-*c*]бензопиран-3-ол (3a). Выход 145 мг (90%), бежевый порошок, т. пл. $132\text{--}133^\circ\text{C}$ (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3549, 1542, 1487, 1458, 1404, 1366, 1328. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.96 (1H, д. д., $J = 11.8$, $J = 4.7$, 2- CH_2); 3.23 (1H, д. д., $J = 11.8$, $J = 5.0$, 2- CH_2); 3.13 (1H, уш. с, OH); 5.09 (1H, к, $^3J_{\text{HF}} = 6.4$, 4-CH); 5.12 (1H, т, $J = 4.9$, 3-CH); 5.33 (1H, с, 9b-CH); 7.01 (1H, д, $J = 8.2$, H-6); 7.08 (1H, т. д., $J = 7.7$, $J = 1.0$, H-8); 7.20 (1H, д, $J = 7.7$, H-9); 7.25 (1H, т. д., $J = 8.2$, $J = 1.4$, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 32.5; 42.1; 72.2 (к, $^3J_{\text{CF}} = 33.7$, C-4); 76.0 (к, $^4J_{\text{CF}} = 2.5$, C-3); 93.2, 117.3; 121.7; 122.7 (к, $^1J_{\text{CF}} = 283.4$, CF_3); 123.8; 129.4 (2C); 149.6. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 90.9 (д, $^3J_{\text{FH}} = 6.4$, CF_3). Найдено, %: C 44.57; H 3.13; N 4.37. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$. Вычислено, %: C 44.86; H 3.14; N 4.36.

(3S*,3aS*,4S*,9bS*)-8-Метокси-3a-нитро-4-(трифторметил)-2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-тиено[3,2-*c*]бензопиран-3-ол (3b). Выход 141 мг (80%), бежевый порошок, т. пл. $130\text{--}131^\circ\text{C}$ (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3402, 1557, 1501, 1467, 1366, 1326. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.96 (1H, д. д., $J = 11.8$, $J = 4.7$, 2- CH_2); 3.23 (1H, д. д., $J = 11.8$, $J = 4.9$, 2- CH_2); 3.29 (1H, уш. с, OH); 3.78 (3H, с, OCH_3); 5.03 (1H, к, $^3J_{\text{HF}} = 6.4$, 4-CH); 5.12 (1H, т, $J = 4.8$, 3-CH); 5.30 (1H, с, 9b-CH); 6.68 (1H, д, $J = 2.9$, H-9); 6.80 (1H, д. д., $J = 9.0$, $J = 2.9$, H-7); 6.94 (1H, д, $J = 9.0$, H-6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц):

32.6; 42.5; 55.9; 72.4 (к, $^3J_{CF} = 33.6$, C-4); 76.0 (к, $^4J_{CF} = 2.4$, C-3); 93.4; 113.3; 115.7; 118.2; 122.4; 122.7 (к, $^1J_{CF} = 283.6$, CF₃); 143.5; 155.7. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 91.1 (д, $^3J_{FH} = 6.4$, CF₃). Найдено, %: С 43.81; Н 3.55; N 3.92. C₁₃H₁₂F₃NO₅S·0.25H₂O. Вычислено, %: С 43.89; Н 3.54; N 3.94.

(3S*,3aS*,4S*,9bS*)-8-Бром-3а-нитро-4-(трифторметил)-2,3,3а,9b-тетрагидро-4H-тиено[3,2-с][1]бензопиран-3-ол (3с). Выход 182 мг (91%), белый порошок, т. пл. 146–147°C (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3610, 1556, 1481, 1392, 1374, 1333. Спектр ЯМР 1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.99 (1H, д, д, $J = 11.9$, $J = 4.2$, 2-CH₂); 3.23 (1H, д, д, $J = 11.9$, $J = 4.9$, 2-CH₂); 3.30 (1H, уш. с, OH); 5.06 (1H, к, $^3J_{HF} = 6.2$, 4-CH); 5.14 (1H, т, $J = 4.6$, 3-CH); 5.27 (1H, с, 9b-CH); 6.91 (1H, д, $J = 8.6$, H-6); 7.33 (1H, д, $J = 2.2$, H-9); 7.36 (1H, д, д, $J = 8.6$, $J = 2.2$, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 32.8; 42.0; 72.3 (к, $^3J_{CF} = 34.0$, C-4); 75.8 (к, $^4J_{CF} = 2.7$, C-3); 92.9; 116.0; 119.1; 122.5 (к, $^1J_{CF} = 283.3$, CF₃); 123.8; 132.0; 132.5; 148.9. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 90.9 (д, $^3J_{FH} = 6.2$, CF₃). Найдено, %: С 36.47; Н 2.40; N 3.66. C₁₂H₉BrF₃NO₄S. Вычислено, %: С 36.02; Н 2.27; N 3.50.

(3S*,3aS*,4S*,9bS*)-3а-Нитро-4-(трифторметил)-8-хлор-2,3,3а,9b-тетрагидро-4H-тиено[3,2-с][1]бензопиран-3-ол (3d). Выход 158 мг (89%), белый порошок, т. пл. 144–145°C (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3615, 1555, 1484, 1389, 1376, 1333. Спектр ЯМР 1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.99 (1H, д, д, $J = 11.9$, $J = 4.2$, 2-CH₂); 3.23 (1H, д, д, $J = 11.9$, $J = 4.8$, 2-CH₂); 3.37 (1H, уш. с, OH); 5.06 (1H, к, $^3J_{HF} = 6.3$, 4-CH); 5.14 (1H, т, $J = 4.5$, 3-CH); 5.27 (1H, с, 9b-CH); 6.96 (1H, д, $J = 8.7$, H-6); 7.18 (1H, д, $J = 2.4$, H-9); 7.21 (1H, д, д, $J = 8.7$, $J = 2.4$, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 32.7; 42.0; 72.3 (к, $^3J_{CF} = 34.0$, C-4); 75.8 (к, $^4J_{CF} = 2.6$, C-3); 92.9; 118.7; 122.5 (к, $^1J_{CF} = 283.3$, CF₃); 123.3; 128.8; 129.0; 129.6; 148.3. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 90.9 (д, $^3J_{FH} = 6.3$, CF₃). Найдено, %: С 40.27; Н 2.46; N 3.60. C₁₂H₉ClF₃NO₄S. Вычислено, %: С 40.52; Н 2.55; N 3.94.

(3S*,3aS*,4S*,9bS*)-3а-Нитро-4-(трифторметил)-6,8-дихлор-2,3,3а,9b-тетрагидро-4H-тиено[3,2-с][1]бензопиран-3-ол (3е). Выход 168 мг (86%), бежевый порошок, т. пл. 213–214°C (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3619, 1554, 1464, 1438, 1390, 1375, 1331. Спектр ЯМР 1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 3.03 (1H, д, д, $J = 11.9$, $J = 4.1$, 2-CH₂); 3.24 (1H, д, д, $J = 11.9$, $J = 4.8$, 2-CH₂); 3.12 (1H, уш. с, OH); 5.13 (1H, к, $^3J_{HF} = 6.2$, 4-CH); 5.17 (1H, т, $J = 4.5$, 3-CH); 5.28 (1H, с, 9b-CH); 7.10 (1H, д, д, $J = 2.4$, $J = 0.6$, H-9); 7.33 (1H, д, д, $J = 2.4$, $J = 0.6$, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 33.1; 42.5; 72.8 (к, $^3J_{CF} = 34.5$, C-4); 75.8 (к, $^4J_{CF} = 2.6$, C-3); 93.0; 122.4 (к, $^1J_{CF} = 283.2$, CF₃); 123.4; 124.7; 127.4; 128.7; 129.9; 144.7. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 90.9 (д, $^3J_{FH} = 6.1$, CF₃). Найдено, %: С 37.13; Н 2.20; N 3.60. C₁₂H₈Cl₂F₃NO₄S. Вычислено, %: С 36.94; Н 2.07; N 3.59.

(3S*,3aS*,4R*,9bS*)-3а-Нитро-4-фенил-2,3,3а,9b-тетрагидро-4H-тиено[3,2-с][1]бензопиран-3-ол (3f). Выход 152 мг (92%), белый порошок, т. пл. 169–170°C (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3551, 1540, 1487, 1456, 1369, 1330. Спектр ЯМР 1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.76 (1H, уш. с,

OH); 3.10 (1H, д, $J = 12.5$, 2-CH₂); 3.50 (1H, д, д, $J = 12.5$, $J = 4.4$, 2-CH₂); 4.72 (1H, д, $J = 4.4$, 3-CH); 5.31 (1H, с, 9b-CH); 5.53 (1H, с, 4-CH); 6.98 (1H, д, д, $J = 8.3$, $J = 1.3$, H-6); 7.04 (1H, т, д, $J = 7.6$, $J = 1.3$, H-8); 7.20–7.26 (2H, м, H-7,9); 7.32 (2H, д, д, $J = 7.5$, $J = 1.6$, H-2,6 Ph); 7.40–7.48 (3H, м, H-3–5 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 33.6; 43.1; 76.0; 76.6; 98.7; 117.5; 121.7; 122.7; 127.3 (2C); 128.8 (2C); 128.9; 129.4; 130.0; 133.8; 152.5. Найдено, %: С 62.03; Н 4.50; N 4.18. C₁₇H₁₅NO₄S. Вычислено, %: С 61.99; Н 4.59; N 4.25.

(3S*,3aS*,4R*,9bS*)-8-Метокси-3а-нитро-4-фенил-2,3,3а,9b-тетрагидро-4H-тиено[3,2-с][1]бензопиран-3-ол (3g). Выход 149 мг (83%), белый порошок, т. пл. 197–198°C (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3409, 1544, 1495, 1452, 1369, 1333. Спектр ЯМР 1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.80 (1H, уш. с, OH); 3.10 (1H, д, $J = 12.2$, 2-CH₂); 3.49 (1H, д, д, $J = 12.2$, $J = 4.4$, 2-CH₂); 3.80 (3H, с, OCH₃); 4.71 (1H, д, $J = 4.4$, 3-CH); 5.28 (1H, с, 9b-CH); 5.47 (1H, с, 4-CH); 6.74 (1H, д, $J = 2.9$, H-9); 6.80 (1H, д, д, $J = 8.9$, $J = 2.9$, H-7); 6.91 (1H, д, $J = 8.9$, H-6); 7.28–7.33 (2H, м, H-2,6 Ph); 7.40–7.47 (3H, м, H-3–5 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 33.7; 43.4; 55.9; 76.3; 76.6; 98.9; 113.4; 115.2; 118.3; 122.3; 127.3 (2C); 128.8 (2C); 130.0; 133.9; 146.4; 154.9. Найдено, m/z : 382.0717 [M+Na]⁺. C₁₈H₁₇NNaO₅S. Вычислено, m/z : 382.0720.

(3S*,3aS*,4R*,9bS*)-8-Бром-3а-нитро-4-фенил-2,3,3а,9b-тетрагидро-4H-тиено[3,2-с][1]бензопиран-3-ол (3h). Выход 184 мг (90%), белый порошок, т. пл. 230–231°C (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3533, 1547, 1479, 1454, 1369, 1357, 1323. Спектр ЯМР 1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.73 (1H, уш. с, OH); 3.12 (1H, д, $J = 12.3$, 2-CH₂); 3.49 (1H, д, д, $J = 12.3$, $J = 4.4$, 2-CH₂); 4.71 (1H, д, $J = 4.4$, 3-CH); 5.25 (1H, с, 9b-CH); 5.50 (1H, с, 4-CH); 6.87 (1H, д, $J = 8.6$, H-6); 7.27–7.36 (4H, м, H-7,9, H-2,6 Ph); 7.41–7.48 (3H, м, H-3–5 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 33.6; 42.8; 76.1; 76.4; 98.3; 114.8; 119.3; 123.9; 127.2 (2C); 128.9 (2C); 130.2; 131.9 (2C); 133.3; 151.7. Найдено, m/z : 429.9713 [M+Na]⁺. C₁₇H₁₄BrNNaO₄S. Вычислено, m/z : 429.9719.

(3S*,3aS*,4R*,9bS*)-3а-Нитро-4-фенил-8-хлор-2,3,3а,9b-тетрагидро-4H-тиено[3,2-с][1]бензопиран-3-ол (3i). Выход 166 мг (91%), белый порошок, т. пл. 219–220°C (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3597, 1545, 1482, 1453, 1368, 1359, 1316. Спектр ЯМР 1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.79 (1H, уш. с, OH); 3.12 (1H, д, $J = 12.3$, 2-CH₂); 3.49 (1H, д, д, $J = 12.3$, $J = 4.4$, 2-CH₂); 4.71 (1H, д, $J = 4.4$, 3-CH); 5.25 (1H, с, 9b-CH); 5.50 (1H, с, 4-CH); 6.92 (1H, д, $J = 8.6$, H-6); 7.15–7.23 (2H, м, H-7,9); 7.30 (2H, д, $J = 6.9$, H-2,6 Ph); 7.40–7.51 (3H, м, H-3–5 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 33.6; 42.9; 76.1; 76.5; 98.3; 118.9; 123.3; 127.2 (2C); 127.5; 128.9 (2C); 129.0; 130.0; 130.2; 133.4; 151.2. Найдено, %: С 56.09; Н 3.70; N 3.83. C₁₇H₁₄ClNO₄S. Вычислено, %: С 56.12; Н 3.88; N 3.85.

(3S*,3aS*,4R*,9bS*)-3а-Нитро-4-фенил-6,8-дихлор-2,3,3а,9b-тетрагидро-4H-тиено[3,2-с][1]бензопиран-3-ол (3j). Выход 175 мг (88%), бежевый порошок, т. пл. 216–217°C (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3501, 1549, 1464, 1453, 1360, 1319. Спектр ЯМР 1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.90 (1H, уш. с, OH); 3.14 (1H, д, $J = 12.3$, 2-CH₂);

3.50 (1H, д, д, $J = 12.3, J = 4.3$, 2-CH₂); 4.76 (1H, д, $J = 4.3$, 3-CH); 5.26 (1H, с, 9b-CH); 5.57 (1H, с, 4-CH); 7.13 (1H, д, $J = 1.8$, Н-9); 7.29–7.36 (3H, м, Н-7, Н-2,6 Ph), 7.42–7.49 (3H, м, Н-3–5 Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 33.6; 43.0; 76.3 (2C); 98.2; 123.2; 124.4; 127.1 (2C); 127.2; 127.4; 129.0 (2C); 129.4; 130.2; 132.9; 147.3. Найдено, %: С 51.16; Н 3.40; N 3.53. C₁₇H₁₃Cl₂NO₄S. Вычислено, %: С 51.27; Н 3.29; N 3.52.

Синтез ацетатов 4a–j (общая методика). Раствор 0.5 ммоль соответствующего хромана 3a–j и 94 мкл (102 мг, 1.0 ммоль) Ac₂O перемешивают в 2 мл сухого пиридина при комнатной температуре в течение 18–20 ч (табл. 3). Затем реакционную смесь при перемешивании выливают в 10 мл холодной H₂O. Осадок отфильтровывают, промывают холодной H₂O (3 × 1 мл) и сушат при 80°C.

(3S*,3aS*,4S*,9bS*)-3a-Нитро-4-(трифторметил)-2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-тиено[3,2-c][1]бензопиран-3-илацетат (4a). Выход 163 мг (90%), бежевый порошок, т. пл. 182–183°C (с разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1756, 1557, 1489, 1462, 1452, 1376, 1362, 1329. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц), δ, м. д. (J , Гц): 2.15 (3H, с, CH₃); 3.09 (1H, д, д, $J = 13.1, J = 2.0$, 2-CH₂); 3.30 (1H, д, д, $J = 13.1, J = 4.3$, 2-CH₂); 5.05 (1H, к, $^3J_{HF} = 5.9$, 4-CH); 5.40 (1H, с, 9b-CH); 6.22 (1H, д, д, $J = 4.3, J = 2.0$, 3-CH); 7.04 (1H, д, $J = 8.2$, Н-6); 7.09 (1H, т, д, $J = 7.6, J = 1.0$, Н-8); 7.20 (1H, д, д, $J = 7.6, J = 1.4$, Н-9); 7.27 (1H, т, д, $J = 8.2, J = 1.4$, Н-7). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J , Гц): 20.9; 31.9; 44.6; 72.4 (к, $^3J_{CF} = 34.4$, С-4); 76.7 (к, $^4J_{CF} = 3.5$, С-3); 91.8; 117.5; 120.7; 122.4 (к, $^1J_{CF} = 282.1$, CF₃); 123.9; 129.1; 129.6; 150.6; 168.9. Спектр ЯМР ¹⁹F (376 МГц), δ, м. д. (J , Гц): 91.5 (д, $^3J_{FH} = 5.9$, CF₃). Найдено, m/z : 386.0284 [M+Na]⁺. C₁₄H₁₂F₃NNaO₅S. Вычислено, m/z : 386.0280.

(3S*,3aS*,4S*,9bS*)-8-Метокси-3a-нитро-4-(трифторметил)-2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-тиено[3,2-c][1]бензопиран-3-илацетат (4b). Выход 167 мг (85%), порошок кремового цвета, т. пл. 144–145°C (с разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1756, 1557, 1500, 1462, 1434, 1374, 1364, 1332. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ, м. д. (J , Гц): 2.14 (3H, с, CH₃); 3.08 (1H, д, д, $J = 13.0, J = 1.9$, 2-CH₂); 3.29 (1H, д, д, $J = 13.0, J = 4.2$, 2-CH₂); 3.79 (3H, с, OCH₃); 5.00 (1H, д, $^3J_{HF} = 5.9$, 4-CH); 5.36 (1H, с, 9b-CH); 6.20 (1H, д, д, $J = 4.2, J = 1.9$, 3-CH); 6.68 (1H, к, $J = 2.9$, Н-9); 6.82 (1H, д, д, $J = 9.0, J = 2.9$, Н-7); 6.96 (1H, д, $J = 9.0$, Н-6). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J , Гц): 20.9; 32.0; 44.9; 55.9; 72.4 (к, $^3J_{CF} = 34.3$, С-4); 76.8 (к, $^4J_{CF} = 3.6$, С-3); 92.0; 113.2; 115.7; 118.4; 119.1; 121.4; 122.4 (к, $^1J_{CF} = 282.2$, CF₃); 144.4; 155.7; 168.9. Спектр ЯМР ¹⁹F (471 МГц), δ, м. д. (J , Гц): 91.5 (д, $^3J_{FH} = 5.9$, CF₃). Найдено, %: С 45.77; Н 3.68; N 3.50. C₁₅H₁₄F₃NO₆S. Вычислено, %: С 45.80; Н 3.59; N 3.56.

(3S*,3aS*,4S*,9bS*)-8-Бром-3a-нитро-4-(трифторметил)-2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-тиено[3,2-c][1]бензопиран-3-илацетат (4c). Выход 211 мг (95%), бежевый порошок, т. пл. 176–177°C (с разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1753, 1553, 1482, 1381, 1371, 1336. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ, м. д. (J , Гц): 2.15 (3H, с, CH₃); 3.10 (1H, д, д, $J = 13.1, J = 1.7$, 2-CH₂); 3.30 (1H, д, д, $J = 13.1, J = 4.2$, 2-CH₂); 5.03 (1H, к, $^3J_{HF} = 5.8$, 4-CH); 5.34 (1H, с, 9b-CH);

6.21 (1H, д, д, $J = 4.2, J = 1.7$, 3-CH); 6.93 (1H, д, $J = 8.7$, Н-6); 7.33 (1H, д, $J = 2.3$, Н-9); 7.38 (1H, д, д, $J = 8.7, J = 2.3$, Н-7). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J , Гц): 20.9; 32.0; 44.2; 72.4 (к, $^3J_{CF} = 34.5$, С-4); 76.5 (к, $^4J_{CF} = 3.6$, С-3); 91.4; 116.1; 119.2; 122.2 (к, $^1J_{CF} = 282.3$, CF₃); 122.8; 131.7; 132.6; 149.7; 168.8. Спектр ЯМР ¹⁹F (471 МГц), δ, м. д. (J , Гц): 91.4 (д, $^3J_{FH} = 5.8$, CF₃). Найдено, %: С 38.08; Н 2.62; N 3.20. C₁₄H₁₁BrF₃NO₅S. Вычислено, %: С 38.03; Н 2.51; N 3.17.

(3S*,3aS*,4S*,9bS*)-3a-Нитро-4-(трифторметил)-8-хлор-2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-тиено[3,2-c][1]бензопиран-3-илацетат (4d). Выход 179 мг (90%), порошок кремового цвета, т. пл. 172–173°C (с разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1753, 1554, 1485, 1381, 1371, 1338. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ, м. д. (J , Гц): 2.15 (3H, с, CH₃); 3.10 (1H, д, д, $J = 13.1, J = 1.6$, 2-CH₂); 3.30 (1H, д, д, $J = 13.1, J = 4.2$, 2-CH₂); 5.03 (1H, с, $^3J_{HF} = 5.8$, 4-CH); 5.34 (1H, с, 9b-CH); 6.21 (1H, д, д, $J = 4.2, J = 1.6$, 3-CH); 6.99 (1H, д, $J = 8.8$, Н-6); 7.19 (1H, д, $J = 2.4$, Н-9); 7.24 (1H, д, д, $J = 8.8, J = 2.4$, Н-7). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J , Гц): 20.9; 32.0; 44.3; 72.5 (к, $^3J_{CF} = 34.7$, С-4); 76.5 (к, $^4J_{CF} = 3.5$, С-3); 91.5; 118.8; 122.2 (к, $^1J_{CF} = 282.2$, CF₃); 122.3; 128.7; 128.9; 129.7; 149.1; 168.8. Спектр ЯМР ¹⁹F (471 МГц), δ, м. д. (J , Гц): 91.4 (д, $^3J_{FH} = 5.8$, CF₃). Найдено, %: С 42.27; Н 2.95; N 3.54. C₁₄H₁₁ClF₃NO₅S. Вычислено, %: С 42.28; Н 2.79; N 3.52.

(3S*,3aS*,4S*,9bS*)-3a-Нитро-4-(трифторметил)-6,8-дихлор-2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-тиено[3,2-c][1]бензопиран-3-илацетат (4e). Выход 205 мг (95%), бежевый порошок, т. пл. 173–174°C (с разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1755, 1557, 1467, 1370. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ, м. д. (J , Гц): 2.15 (3H, с, CH₃); 3.11 (1H, д, д, $J = 13.1, J = 2.0$, 2-CH₂); 3.31 (1H, д, д, $J = 13.1, J = 4.2$, 2-CH₂); 5.08 (1H, к, $^3J_{HF} = 5.7$, 4-CH); 5.34 (1H, с, 9b-CH); 6.21 (1H, д, д, $J = 4.2, J = 2.0$, 3-CH); 7.10 (1H, д, $J = 2.3$, Н-9); 7.36 (1H, д, $J = 2.3$, Н-7). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J , Гц): 20.9; 32.0; 44.4; 72.8 (к, $^3J_{CF} = 35.0$, С-4); 76.4 (к, $^4J_{CF} = 3.6$, С-3); 91.4; 122.0 (к, $^1J_{CF} = 282.4$, CF₃); 123.6 (2C); 127.1; 128.8; 130.1; 145.2; 168.7. Спектр ЯМР ¹⁹F (471 МГц), δ, м. д. (J , Гц): 91.5 (д, $^3J_{FH} = 5.7$, CF₃). Найдено, %: С 38.68; Н 2.52; N 3.16. C₁₄H₁₀Cl₂F₃NO₅S. Вычислено, %: С 38.91; Н 2.33; N 3.24.

(3S*,3aS*,4R*,9bS*)-3a-Нитро-4-фенил-2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-тиено[3,2-c][1]бензопиран-3-илацетат (4f). Выход 171 мг (92%), белый порошок, т. пл. 250–251°C (с разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1750, 1545, 1487, 1455, 1445, 1364. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц), δ, м. д. (J , Гц): 2.04 (3H, с, CH₃); 3.13 (1H, д, $J = 13.2$, 2-CH₂); 3.56 (1H, д, д, $J = 13.2, J = 4.0$, 2-CH₂); 5.43 (1H, с, 9b-CH); 5.57 (1H, д, $J = 4.0$, 3-CH); 5.60 (1H, с, 4-CH); 6.99 (1H, д, $J = 8.0$, Н-6); 7.05 (1H, т, $J = 7.5$, Н-8); 7.21–7.26 (2H, м, Н-7,9); 7.32–7.37 (2H, м, Н-2,6 Ph); 7.43–7.49 (3H, м, Н-3–5 Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 20.9; 32.6; 44.6; 75.9; 78.2; 95.9; 117.7; 121.4; 122.8; 127.3 (2C); 128.9 (2C); 129.1; 129.2; 130.1; 133.3; 152.7; 169.1. Найдено, m/z : 394.0720 [M+Na]⁺. C₁₉H₁₇NNaO₅S. Вычислено, m/z : 394.0720.

(3S*,3aS*,4R*,9bS*)-8-Метокси-3a-нитро-4-фенил-2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-тиено[3,2-c][1]бензопиран-

3-илацетат (4g). Выход 175 мг (87%), белый порошок, т. пл. 252–253°C (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1747, 1544, 1494, 1444, 1431, 1366. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.03 (3H, с, CH_3); 3.14 (1H, д, $J = 13.2$, 2- CH_2); 3.56 (1H, д, д, $J = 13.2$, $J = 4.1$, 2- CH_2); 3.80 (3H, с, OCH_3); 5.40 (1H, с, 9b-CH); 5.54 (1H, с, 4-CH); 5.56 (1H, д, $J = 4.1$, 3-CH); 6.74 (1H, д, $J = 2.9$, H-9); 6.80 (1H, д, д, $J = 8.9$, $J = 2.9$, H-7); 6.92 (1H, д, $J = 8.9$, H-6); 7.30–7.37 (2H, м, H-2,6 Ph); 7.41–7.50 (3H, м, H-3–5 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.9; 32.7; 44.9; 55.8; 76.2; 78.2; 96.1; 113.4; 115.2; 118.5; 122.0; 127.2 (2C); 128.8 (2C); 130.1; 133.5; 146.5; 155.0; 169.1. Найдено, m/z : 424.0828 [M+Na] $^+$. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NNaO}_6\text{S}$. Вычислено, m/z : 424.0825.

(3S*,3aS*,4R*,9bS*)-8-Бром-3a-нитро-4-фенил-2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-тиено[3,2-c][1]бензопиран-3-илацетат (4h). Выход 214 мг (95%), белый порошок, т. пл. 232–233°C (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1754, 1543, 1479, 1457, 1364. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.04 (3H, с, CH_3); 3.14 (1H, д, $J = 13.2$, 2- CH_2); 3.55 (1H, д, д, $J = 13.2$, $J = 4.1$, 2- CH_2); 5.36 (1H, с, 9b-CH); 5.56 (1H, д, $J = 4.1$, 3-CH); 5.57 (1H, с, 4-CH); 6.88 (1H, д, $J = 8.5$, H-6); 7.29–7.88 (4H, м, H-7,9, H-2,6 Ph); 7.41–7.50 (3H, м, H-3–5 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.9; 32.6; 44.2; 76.0; 77.9; 95.6; 114.9; 119.4; 132.5; 127.2 (2C); 128.9 (2C); 130.3; 131.7; 132.1; 132.9; 151.8; 169.1. Найдено, %: C 50.65; H 3.47; N 3.22. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{BrNO}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 50.68; H 3.58; N 3.11.

(3S*,3aS*,4R*,9bS*)-3a-Нитро-4-фенил-8-хлор-2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-тиено[3,2-c][1]бензопиран-3-илацетат (4i). Выход 191 мг (94%), белый порошок, т. пл. 229–230°C (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1757, 1544, 1482, 1364. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.04 (3H, с, CH_3); 3.15 (1H, д, $J = 13.2$, 2- CH_2); 3.56 (1H, д, д, $J = 13.2$, $J = 4.1$, 2- CH_2); 5.36 (1H, с, 9b-CH); 5.56 (1H, д, $J = 4.1$, 3-CH); 5.57 (1H, с, 4-CH); 6.93 (1H, д, $J = 8.4$, H-6); 7.20 (1H, д, д, $J = 8.4$, $J = 2.4$, H-7); 7.21 (1H, д, $J = 2.4$, H-9); 7.29–7.35 (2H, м, H-2,6 Ph); 7.43–7.52 (3H, м, H-3–5 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.9; 32.6; 44.3; 76.1; 77.9; 95.6; 119.0; 123.0; 127.2 (2C); 127.6; 128.8; 128.9 (2C); 129.2; 130.3; 132.9; 151.3; 169.1. Найдено, %: C 56.29; H 4.15; N 3.39. $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClNO}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 56.23; H 3.97; N 3.45.

(3S*,3aS*,4R*,9bS*)-3a-Нитро-4-фенил-6,8-дихлор-2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-тиено[3,2-c][1]бензопиран-3-илацетат (4j). Выход 205 мг (93%), белый порошок, т. пл. 220–221°C (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1758, 1549, 1467, 1453, 1368. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.04 (3H, с, CH_3); 3.16 (1H, д, $J = 13.2$, 2- CH_2); 3.57 (1H, д, д, $J = 13.2$, $J = 4.1$, 2- CH_2); 5.36 (1H, с, 9b-CH); 5.60 (1H, д, $J = 4.1$, 3-CH); 5.63 (1H, с, 4-CH); 7.13 (1H, д, $J = 2.2$, H-9); 7.30–7.38 (3H, м, H-7, H-2,6 Ph); 7.44–7.51 (3H, м, H-3–5 Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.9; 32.6; 44.4; 76.3; 77.8; 95.5; 123.4; 124.0; 127.1 (2C); 127.2; 127.4; 129.0 (2C); 129.5; 130.4; 132.4; 147.4; 169.0. Найдено, %: C 52.12; H 3.54; N 3.13. $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено, %: C 51.83; H 3.43; N 3.18.

Рентгеноструктурное исследование соединения **3b** проведено при температуре 295K на дифрактометре Xcalibur Eos с CCD-детектором по стандартной мето-

дике (MoKa-излучение, λ 0.71073 Å, графитовый монохроматор, ω -сканирование). Кристаллы, пригодные для РСА, получены медленным упариванием раствора соединения **3b** в 1,4-диоксане. Структура соединения **3b** расшифрована прямым методом с использованием комплекса программ SHELX.¹² 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 2111972).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **3** и **4 a–j**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 20-03-00716) и в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования РФ (проект FEUZ-2020-0052).

Авторы выражают благодарность сотрудникам ЦКП "Спектроскопия и анализ органических соединений" Института органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН за помощь в проведении физико-химических исследований.

Список литературы

- (a) Costa, M.; Dias, T. A.; Brito, A.; Proença, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *123*, 487. (b) Pratap, R.; Ram, V. *J. Chem. Rev.* **2014**, *114*, 10476. (c) Goel, A.; Kumar, A.; Raghuvanshi, A. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 1614.
- (a) Lin, L.-G.; Xie, H.; Li, H.-L.; Tong, L.-J.; Tang, C.-P.; Ke, C.-Q.; Liu, Q.-F.; Lin, L.-P.; Geng, M.-Y.; Jiang, H.; Zhao, W.-M.; Ding, J.; Ye, Y. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4419. (b) Ishii, H.; Koyama, H.; Hagiwara, K.; Miura, T.; Xue, G.; Hashimoto, Y.; Kitahara, G.; Aida, Y.; Suzuki, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1469. (c) 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.
- Nicolaou, K. C.; Pfefferkorn, J. A.; Roecker, A. J.; Cao, G.-Q.; Barluenga, S.; Mitchell, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9939.
- (a) Zemleni, J.; Wijeratne, S. S. K.; Hassan, Y. I. *BioFactors* **2009**, *35*, 36. (b) Ohtsuka, T.; Kotaki, H.; Nakayama, N.; Itezo, Y.; Shimma, N.; Kudoh, T.; Kuwahara, T.; Arisawa, M.; Yokose, K.; Seto, H. *J. Antibiot.* **1993**, *46*, 11. (c) Yoshikawa, M.; Murakami, T.; Yashiro, K.; Matsuda, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1339. (d) Calabro, K.; Jennings, L. K.; Lasserre, P.; Doohan, R.; Rodrigues, D.; Reyes, F.; Ramos, C.; Thomas, O. P. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 14026.
- (a) Korotaev, V. Yu.; Sosnovskikh, V. Ya.; Barkov, A. Yu. *Russ. Chem. Rev.* **2013**, *82*, 1081. [*Успехи химии* **2013**, *82*, 1081.] (b) Korotaev, V. Yu.; Kutuyashev, I. B.; Barkov, A. Yu.; Sosnovskikh, V. Ya. *Russ. Chem. Rev.* **2019**, *88*, 27. [*Успехи химии* **2019**, *88*, 27.] (c) Soares, M. I. L.; Gomes, C. S. B.; Nunes, S. C. C.; Pais, A. A. C. C.; Pinho e Melo, T. M. V. D. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 5441. (d) Dai, C.; Luo, N.; Wang, S.; Wang, C. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2828. (e) Baral, N.; Mishra, D. R.;

- Mishra, N. P.; Mohapatra, S.; Raiguru, B. P.; Panda, P.; Nayak, S.; Nayak, M.; Kumar, P. S. *J. Heterocycl. Chem.* **2020**, 57, 575. (f) Mishra, M.; Mishra, N. P.; Raiguru, B. P.; Das, T.; Mohapatra, S.; Nayak, S.; Mishra, D. R.; Panda, J.; Sahoo, D. K. *ChemistrySelect* **2021**, 6, 3570.
6. (a) Xie, J.; Ding, C. CN Patent 105949218A. (b) Yu, L.-S.-H.; Dong, J.-L.; Gao, Z.-J.; Wang, J.; Xie, J.-W. *Synthesis* **2018**, 1667.
7. (a) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320. (b) Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 2529. (c) Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 422.
8. (a) Kutuyashev, I. B.; Barkov, A. Yu.; Zimnitskiy, N. S.; Korotaev, V. Yu.; Sosnovskikh, V. Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 861. [Химия гетероцикл. соединений **2019**, 55, 861.] (b) Kutuyashev, I. B.; Kochnev, I. A.; Cherepkova, A. A.; Zimnitskiy, N. S.; Barkov, A. Yu.; Korotaev, V. Yu.; Sosnovskikh, V. Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 56, 1302. [Химия гетероцикл. соединений **2020**, 56, 1302.] (c) Kutuyashev, I. B.; Sannikov, M. S.; Kochnev, I. A.; Barkov, A. Y.; Zimnitskiy, N. S.; Korotaev, V. Y.; Sosnovskikh, V. Y. *SynOpen* **2021**, 5, 1.
- (d) Korotaev, V. Yu.; Barkovskii, S. V.; Kutuyashev, I. B.; Ulitko, M. V.; Barkov, A. Yu.; Zimnitskiy, N. S.; Kochnev, I. A.; Sosnovskikh, V. Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, 57, 679. [Химия гетероцикл. соединений **2021**, 57, 679.] (e) Kutuyashev, I. B.; Ulitko, M. V.; Barkov, A. Yu.; Zimnitskiy, N. S.; Korotaev, V. Yu.; Sosnovskikh, V. Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, 57, 751. [Химия гетероцикл. соединений **2021**, 57, 751.]
9. Luna, I. S.; da Cruz, R. M. D.; da Cruz, R. M. D.; de Araújo, R. S. A.; Mendonça-Junior, F. J. B. *Curr. Org. Synth.* **2018**, 15, 1026.
10. (a) O'Connor, C. J.; Roydhouse, M. D.; Przybył, A. M.; Wall, M. D.; Southern, J. M. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2534. (b) McNabola, N.; O'Connor, C. J.; Roydhouse, M. D.; Wall, M. D.; Southern, J. M. *Tetrahedron* **2015**, 71, 4598. (c) Meninno, S.; Volpe, C.; Della Sala, G.; Capobianco, A.; Lattanzi, A. *Belstein J. Org. Chem.* **2016**, 12, 643.
11. (a) Korotaev, V. Yu.; Kutuyashev, I. B.; Sosnovskikh, V. Ya. *Heteroat. Chem.* **2005**, 16, 492. (b) Sakakibara, T.; Koezuka, M.; Sudoh, R. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, 51, 3095.
12. (a) Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, A64, 112. (b) Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, 42, 339.