

Регио- и стереоселективное 1,3-диполярное циклоприсоединение азометин-илидов на основе изатинов и (тиа)пролина к 3-нитро-2-(трифтор(трихлор)метил)-2*H*-хроменам: синтез и цитотоксическая активность 6'-(тригалогенметил)-спиро[индолин-3,11'-хромено(тиа)пирролизидин]-2-онов

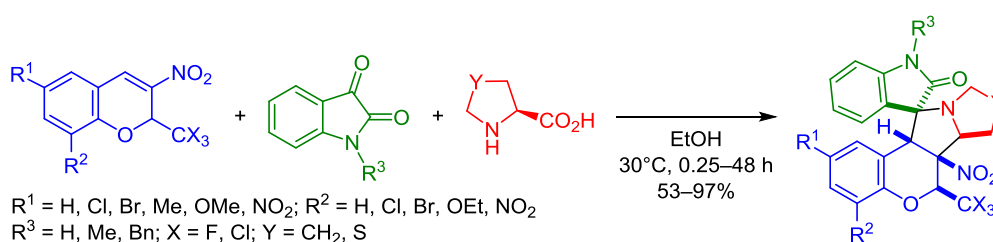
Игорь Б. Кутяшев¹, Мария В. Улитко¹, Алексей Ю. Барков¹, Николай С. Зимницкий¹, Владислав Ю. Коротаев^{1*}, Вячеслав Я. Сосновских¹

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 11.06.2021

Принято 15.07.2021



Разработан регио- и стереоселективный метод синтеза (трифтор(трихлор)метил)замещенных спиро[хромено(тиа)пирролизидин-оксидолов] с выходами 53–97%, основанный на трехкомпонентной реакции 3-нитро-2-(трифтор(трихлор)метил)-2*H*-хроменов с азометин-илидами, генерируемыми *in situ* из изатинов и L-(тиа)пролина, в EtOH при 30°C. Полученные соединения проявили высокую цитотоксическую активность к клеткам линии рака шейки матки человека HeLa и эмбриональной рабдомиосаркомы человека RD.

Ключевые слова: азометин-илиды, изатины, 3-нитро-2-(тригалогенметил)-2*H*-хромены, L-пролин, спиро[хромено(тиа)пирролизидин-оксидолы], L-тиапролин, 1,3-диполярное циклоприсоединение, цитотоксическая активность.

3-Нитро-2*H*-хромены являются важным классом кислородсодержащих гетероциклических соединений, которые, благодаря своей доступности и высокой реакционной способности, интенсивно изучаются в последние годы.¹ Повышенное внимание к этим соединениям обусловлено и тем, что многие производные хромена и хромана широко распространены в растительном мире и зарекомендовали себя в качестве пестицидов и перспективных медицинских препара-

тов.² Введение нитрогруппы в положение 3 хроменной системы нередко приводит к значительному увеличению биологической активности.³ Например, 2-нитроакроницин по своей ингибирующей активности по отношению к клеткам линии лейкемии человека L1210 в 300 раз превосходит акроницин.^{3a} Высокая противоопухолевая активность к различным видам рака обнаружена и у многих синтетических нитрохроменов, таких как BENC-511,^{3b} S14161,^{3c,d} DHM12 и DHM25^{3e} (рис. 1).

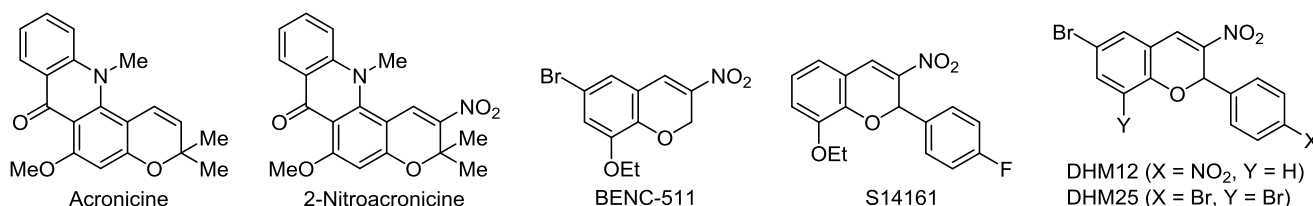


Рисунок 1. Биологически активные 3-нитро-2*H*-хромены.

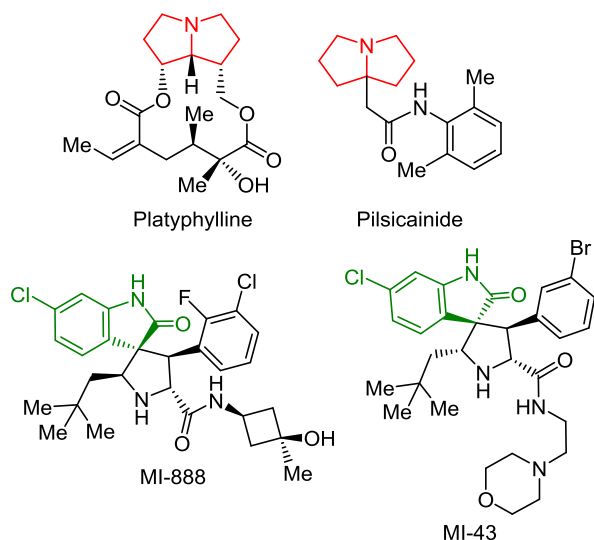


Рисунок 2. Биологически активные пирролизидины и спиро[пирролидиноксиндолы].

Пирролидиновые алкалоиды, многие из которых встречаются в природе, также обладают широким спектром биологической активности.⁴ В частности, растительный алкалоид платифиллин,^{4b,c} выделенный из крестовника широколистного (*Senecio platyphyllus*), используется в медицине как спазмолитическое, холинолитическое и сосудорасширяющее средство при спазмах гладкой мускулатуры органов брюшной полости, бронхиальной астме и артериальной гипертензии, а синтетический алкалоид пилсикаинид^{4f,g} (рис. 2) применяется для лечения сердечной аритмии.

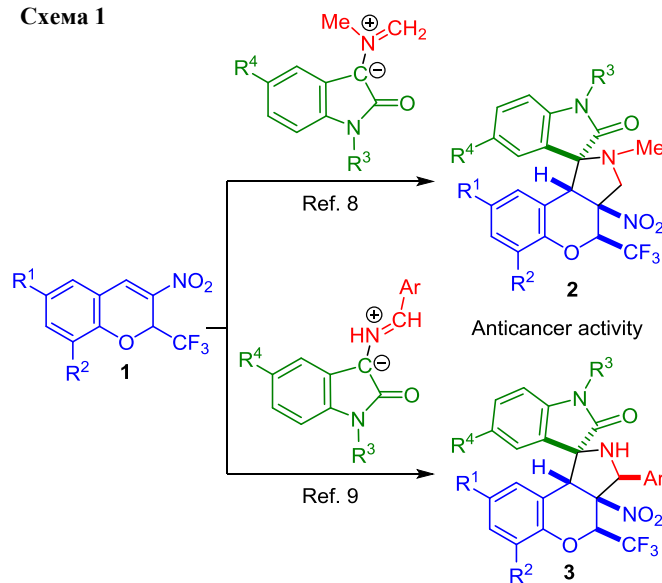
В последнее время большое внимание уделяется разработке методов получения новых производных индолин-2-она, содержащих спиро[пирроли(зи)диноновый фрагмент при атоме С-3.⁵ Это прежде всего связано с тем, что спиро[пирролидиноксиндолы], например MI-888 и MI-43 (рис. 2), являются мощными неспецифическими ингибиторами белок-белкового взаимодействия p53–MDM2 и обладают выраженным противораковым действием.⁶ Причина высокой цитотоксической активности спиро[пирролидиноксиндолы] заключается в связывании с белком MDM2, что ведет к высвобождению опухолевого супрессора p53 и активации апоптоза.^{6a} Поэтому разработка методов синтеза новых неспецифических ингибиторов, нацеленных на взаимодействие p53–MDM2, является актуальной задачей.

Один из подходов к синтезу спиро[пирроли(зи)динов базируется на регио- и стереоселективном 1,3-диполярном циклоприсоединении стабилизированных илидов на основе циклических карбонильных соединений и α -аминокислот к сопряженным нитроалкенам.^{5,7} В качестве таких алкенов могут выступать и 3-нитро-2-(трифтор(трихлор)метил)-2H-хромены, в которых β -нитростирольный фрагмент дополнительно активирован электроноакцепторной 2-тригалогенметильной группой.¹

Недавно мы показали, что 6-(трифторметил)спиро[хромено[пирролидин-1,3'-оксиндолы] **2** и **3**, продукты 1,3-диполярного циклоприсоединения стабилизирован-

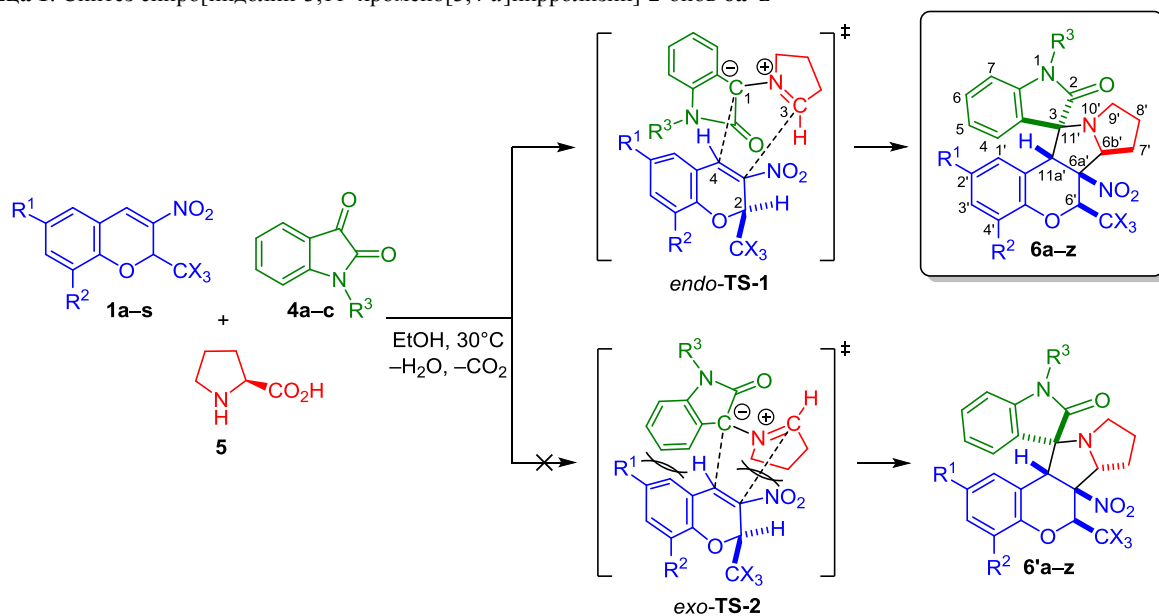
ных азометин-илидов, генерируемых *in situ* из изатинов и саркозина⁸ или бензиламинов,⁹ к 3-нитро-2-(трифторметил)-2H-хроменам **1** (схема 1), обладают выраженной цитотоксической активностью по отношению к клеткам линии рака шейки матки человека HeLa.

Схема 1



Продолжая наши исследования в области гетероаннелирования 3-нитро-2-(тригалогенметил)-2H-хроменов¹⁰ и принимая во внимание высокую биологическую активность производных спиро[пирроли(зи)диноксиндола], в настоящей работе мы исследовали (3+2)-циклоприсоединение азометин-илидов на основе изатинов и L-(тия)пролина к 2-(трифтор(трихлор)метил)замещенным нитрохроменам и изучили цитотоксическую активность полученных спироциклоаддуктов по отношению к клеткам линий рака шейки матки человека HeLa и эмбриональной рабдомиосаркомы человека RD.

Было обнаружено, что трехкомпонентная реакция 3-нитро-2-(трифтор(трихлор)метил)-2H-хроменов **1a–s** с изатинами **4a–c** и L-пролином **5** в EtOH при 30°C приводит к образованию 6'-(тригалогенметил)замещенных спиро[индолин-3,11'-хромено[3,4-*a*]пирролизин]-2-онов **6a–z** с выходами 72–97%. При использовании других растворителей (CH₂Cl₂, PhH, PhMe, MeOH, MeCN) в реакции с хроменом **1a** выходы соответствующих аддуктов **6** были на 10–30% ниже. Как видно по табл. 1, выходы продуктов **6a–z** мало зависят от донорно-акцепторных свойств групп R¹, R² в бензольном цикле нитрохромена **1** и от наличия алкильного заместителя R³ в изатине **4**, а 2-(трифторметил)-хромены более активны, чем 2-(трихлорметил)-хромены. В то же время введение электроноакцепторных заместителей (Cl, Br, NO₂) в положения 6 и 8 нитрохроменов **1e–i,p,r,s** сокращает время реакции до 15–20 мин, тогда как хромены **1b–d,k–m** с донорными группами (Me, OMe, OEt) в этих же положениях взаимодействуют с илидами из изатинов **4a,b** и L-пролина **5** в течение 40–60 мин. Объем заместителя

Таблица 1. Синтез спиро[индолин-3,11'-хромено[3,4-*a*]пирролизин]-2-онов 6а–z*

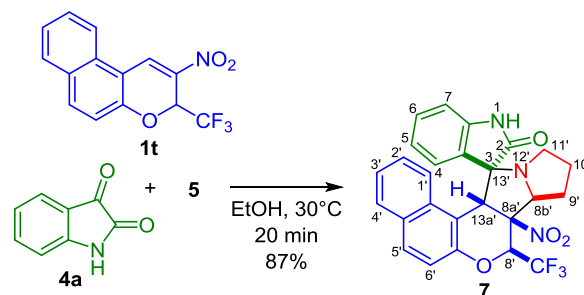
Хромен	X	R ¹	R ²	Изатин	R ³	Время, ч	Продукт	Выход, %	Хромен	X	R ¹	R ²	Изатин	R ³	Время, ч	Продукт	Выход, %
1a	F	H	H	4a	H	0.5	6a	90	1n	Cl	Cl	H	4a	H	0.5	6n	83
1b	F	Me	H	4a	H	0.7	6b	81	1o	Cl	Br	H	4a	H	0.5	6o	85
1c	F	OMe	H	4a	H	0.7	6c	83	1p	Cl	Br	Br	4a	H	0.3	6p	91
1d	F	H	OEt	4a	H	0.7	6d	78	1q	Cl	NO ₂	H	4a	H	0.5	6q	86
1e	F	Cl	H	4a	H	0.3	6e	75	1r	Cl	H	NO ₂	4a	H	0.3	6r	93
1f	F	Br	H	4a	H	0.3	6f	81	1s	Cl	NO ₂	NO ₂	4a	H	0.3	6s	97
1g	F	Br	Br	4a	H	0.25	6g	83	1a	F	H	H	4b	Me	0.3	6t	90
1h	F	NO ₂	H	4a	H	0.3	6h	95	1d	F	H	OEt	4b	Me	0.7	6u	91
1i	F	NO ₂	NO ₂	4a	H	0.25	6i	80	1g	F	Br	Br	4b	Me	0.3	6v	90
1j	Cl	H	H	4a	H	0.5	6j	68	1j	Cl	H	H	4b	Me	0.5	6w	79
1k	Cl	Me	H	4a	H	1.0	6k	76	1p	Cl	Br	Br	4b	Me	0.3	6x	86
1l	Cl	OMe	H	4a	H	1.0	6l	90	1a	F	H	H	4c	Bn	2.0	6y	87
1m	Cl	H	OEt	4a	H	1.0	6m	72	1j	Cl	H	H	4c	Bn	2.0	6z	89

* Количество реагентов и растворителя: 1.0 ммоль хромена 1a–s, 1.0 ммоль изатина 4a–c, 150 мг (1.3 ммоль) L-пролина 5, 6 мл EtOH.

R³ при атоме азота изатина 4 также оказывает заметное влияние на скорость циклоприсоединения, поэтому реакции хроменов 1a (X = F, R¹ = R² = H) и 1j (X = Cl, R¹ = R² = H) с илидом из *N*-бензилизатина (4c) завершаются лишь спустя 2 ч. Следует отметить, что тригалогенметильная группа в положении 2, несмотря на то, что связана с *sp*³-гибридизованным углеродным атомом, существенно активирует двойную связь в молекуле нитрохромена 1. Действительно, аналогичные спироаддукты из 2-арил-3-нитро-2*H*-хроменов были получены при многочасовом кипячении в PhMe¹¹ или в кипящем EtOH¹² в течение 2 ч.

В этих же условиях пространственно-затрудненный 2-нитро-3-(трифторметил)-3*H*-бензо[*f*]хромен (1t) в реакции с изатином 4a и L-пролином 5 образует спироциклоаддукт 7 с выходом 87% (схема 2).

Схема 2



Во всех случаях реакция циклоприсоединения приводила к образованию спироциклоаддуктов с *cis*-расположением нитрогруппы, атома водорода 11a'-CH (атома 13a'-CH в соединении 7) и тригалогенметильной

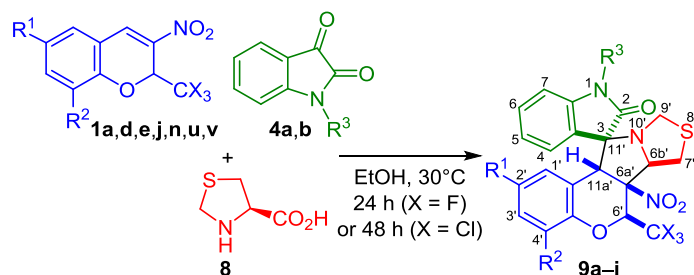
группы в пирановом цикле и *транс*-расположением нитрогруппы и карбонильной группы оксиндольного фрагмента в пирролизидиновом цикле в результате присоединения илида к атому С-4 хромена своим более замещенным атомом С-1 (табл. 1).

Вероятный механизм реакции включает *эндо*-присоединение более стабильного илида в *S*-конформации¹³ по двойной связи нитрохромена через переходное состояние **TS-1** со стороны атома водорода 2-СН хромена (табл. 1). Переходное состояние **TS-2** нестабильно из-за стерических препятствий как между арильными фрагментами оксиндола и хромена, так и между пирролидиновым фрагментом илида и пирановым циклом хромена. Поэтому продукты *экзо*-присоединения **6'a–z** не образуются. Наблюдаемая региоселективность, по-видимому, обусловлена зарядовым контролем процесса циклоприсоединения.^{5,7a–d}

Азометин-илиды, генерируемые *in situ* из изатинов и L-тиапролина **8**, менее активны, чем илиды на основе L-пролина **5**. Трехкомпонентные реакции с участием 3-нитро-2-(тригалогенметил)-2*H*-хроменов **1a,d,e,j,n,u,v**, изатинов **4a,b** и L-тиапролина **8** в EtOH при 30°C завершались лишь спустя 24 или 48 ч и приводили к получению спиро[хроменотиапирролизидиноксиндолов] **9a–i** (выходы 53–80%) с такой же регио- и стереохимией, как и у продуктов **6a–z** (табл. 2). Меньшие выходы аддуктов **9e–g,i**, вероятно, связаны с образованием нестабильных 2-(дихлорметилден)хроменов из хроменов **1j,n,v** в результате отщепления молекулы HCl под действием основного илида,^{10c} что заметно проявляется при увеличении времени реакции.

Спектры ЯМР ¹H соединений **6a–z**, **7** и **9a–i**, зарегистрированные в растворе DMSO-*d*₆, содержат синглет

Таблица 2. Синтез спиро[индолин-3,11'-хромено-[3',4':3,4]пирроло[1,2-*c*]тиазол]-2-онов **9a–i**



Хромен	X	R ¹	R ²	Изатин	R ³	Продукт	Выход, %
1a	F	H	H	4a	H	9a	68
1d	F	H	OEt	4a	H	9b	54
1e	F	Cl	H	4a	H	9c	71
1u	F	Cl	Cl	4a	H	9d	80
1j	Cl	H	H	4a	H	9e	53
1n	Cl	Cl	H	4a	H	9f	55
1v	Cl	Cl	Cl	4a	H	9g	60
1a	F	H	H	4b	Me	9h	75
1j	Cl	H	H	4b	Me	9i	55

* Количество реагентов и растворителя: 1.0 ммоль хромена **1a,d,e,j,n,u,v**, 1.0 ммоль изатина **4a,b**, 170 мг (1.3 ммоль) L-тиапролина **8**, 6 мл EtOH.

бензильного протона 11a'-СН (протона 13a'-СН в спектре соединения **7**) в интервале 4.79–5.41 м. д. и однозначно подтверждают образование региоизомеров с 3,11'-спиросочленением (в аддуктах **6a–z** и **9a–i**) или 3,13'-спиросочленением (в аддукте **7**). Протон Н-1' в соединениях **6a–z** и **9a–i** экранирован оксиндольным фрагментом и резонирует в более сильном поле при 5.63–7.21 м. д. по сравнению с остальными ароматическими протонами хромановой системы. Сигнал протона 6'-СН проявляется в виде квартета при 6.17–6.69 м. д. с КССВ ³J_{HF} = 5.5–6.7 Гц в спектрах 6'-(трифторметил)-замещенных аддуктов **6a–i,t–v,y** и **9a–d,h** или в виде синглета при 6.21–6.80 м. д. в спектрах соединений **6j–s,w,x,z** и **9e–g,i**. Спектры ЯМР ¹⁹F соединений **6a–i,t–v,y**, **7** и **9a–d,h** содержат дублет трифторметильной группы в интервале 91.5–94.6 м. д. В спектрах ЯМР ¹³C (трифторметил)замещенных хроменопирролизидинов **6a–i,t–v,y** и **7**, наряду с квартетами трифторметильной группы и атома С-6' (атома С-8' в соединении **7**) при 122.1–122.9 и 73.1–75.6 м. д. с КССВ ¹J_{CF} = 281.5–292.9 и ²J_{CF} = 31.0–33.0 Гц, присутствует квартет атома С-6b' (атома С-8b' в соединении **7**) пирролизидинового цикла в области 67.2–70.5 м. д. с КССВ ⁴J_{CF} = 1.9–3.4 Гц. Дальнее спин-спиновое взаимодействие между этими атомами с КССВ ⁴J_{CF} = 2.2–2.4 Гц наблюдалось ранее в спектрах ЯМР ¹³C (трифторметил)замещенных хромено[3,4-*c*]пирроли(зи)динов.¹⁴ ИК спектры соединений **6a–z**, **7** и **9a–i** содержат характерные полосы валентных колебаний амидной группы оксиндольного фрагмента при 1696–1729 см⁻¹ и нитрогруппы в интервалах 1541–1558 и 1328–1351 см⁻¹. В спектрах *N*-незамещенных циклоаддуктов **6a–s**, **7** и **9a–g** наблюдается полоса группы NH в интервале 3137–3415 см⁻¹.

Регио- и стереохимия продуктов **6a–z**, **7** и **9a–i** была однозначно подтверждена с помощью метода РСА, выполненного для соединения **6l**. Как видно по рис. 3, циклоаддукт **6l** действительно является региоизомером,

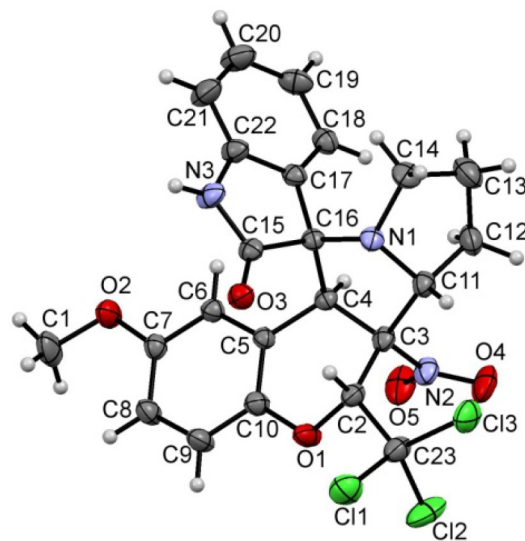


Рисунок 3. Молекулярная структура соединения **6l** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 30% вероятностью.

образующимся в результате присоединения атома С-1 азометин-илида к наиболее электрофильному атому С-4 хромена. Трихлорметильный заместитель, нитро-группа и атом водорода 11a'-СН находятся в *цис*-положении, а водородный атом 6b'-СН расположен трансидно относительно конденсированной тетрациклической системы. Пирановый цикл имеет конформацию "полу-кресло", а пятичленные циклы пирролизидиновой системы находятся в конформации "твист".

На ряде репрезентативных продуктов **6a–q,s,v,x,z, 7** и **9a,b,d,g** была исследована цитотоксическая активность по отношению к клеточным линиям рака шейки матки человека HeLa, эмбриональной рабдомиосаркомы человека RD и нормальных дермальных фибробластов человека HDF. В качестве препарата сравнения использовали известный противоопухолевый препарат камптотедин¹⁵ (табл. 3). Все исследованные

Таблица 3. Цитотоксическая активность (IC₅₀,* мкМ) соединений **6a–q,s,v,x,z, 7** и **9a,b,d,g** по отношению к клеточным линиям HeLa, RD и HDF

Соединение	Клеточная линия		
	HeLa	RD	HDF
6a	46.11 ± 0.69	56.72 ± 0.65	>300
6b	7.82 ± 0.19	88.90 ± 6.68	60.23 ± 3.00
6c	1.89 ± 0.37	8.16 ± 0.47	206.83 ± 23.30
6d	7.53 ± 0.60	8.56 ± 0.37	41.84 ± 4.45
6e	20.34 ± 3.85	76.47 ± 6.95	>300
6f	43.67 ± 8.73	37.97 ± 4.67	42.74 ± 2.91
6g	10.53 ± 0.88	0.62 ± 0.06	23.30 ± 3.36
6h	56.20 ± 8.43	56.20 ± 6.91	12.04 ± 0.83
6i	40.53 ± 5.67	12.38 ± 1.52	12.42 ± 0.99
6j	1.66 ± 0.28	132.96 ± 7.62	17.67 ± 3.65
6k	11.47 ± 0.66	2.32 ± 0.45	22.44 ± 3.57
6l	7.45 ± 0.74	7.49 ± 0.64	5.86 ± 0.40
6m	17.31 ± 1.55	9.69 ± 0.69	4.77 ± 0.13
6n	4.78 ± 0.27	1.65 ± 0.46	23.21 ± 3.65
6o	5.57 ± 0.95	7.58 ± 0.93	5.86 ± 0.47
6p	0.21 ± 0.12	10.15 ± 1.25	2.25 ± 0.45
6q	56.20 ± 7.31	56.47 ± 6.95	>300
6s	64.10 ± 7.05	31.36 ± 3.86	9.59 ± 0.96
6v	16.67 ± 2.67	54.29 ± 6.68	8.26 ± 0.81
6x	4.43 ± 0.66	5.30 ± 0.65	6.04 ± 0.65
6z	28.31 ± 4.25	45.49 ± 5.59	7.85 ± 0.63
7	–**	10.15 ± 1.25	70.38 ± 7.73
9a	19.90 ± 0.51	78.75 ± 9.32	80.57 ± 4.51
9b	51.16 ± 4.59	4.58 ± 1.52	1.39 ± 0.23
9d	19.38 ± 0.56	9.38 ± 0.80	>300
9g	31.55 ± 4.81	18.34 ± 1.73	57.86 ± 4.65
Камптотедин	1.66	1.73	323.27

* Полумаксимальная ингибирующая концентрация.

** Испытания не проводились.

соединения оказывают дозозависимый цитотоксический эффект на клетки линий HeLa и RD в диапазоне концентраций 10⁻⁷–10⁻⁵ М. Соединения **6g** (R¹ = R² = Br, R³ = H, X = F) и **6p** (R¹ = R² = Br, R³ = H, X = Cl) превосходят по своей активности камптотедин в отношении клеток RD и HeLa соответственно, но уступают ему по селективности. Соединение **6c** (R¹ = OMe, R² = R³ = H, X = F) наряду с высокой антипролиферативной активностью (IC₅₀ (HeLa) 1.89 мкМ, IC₅₀ (RD) 8.16 мкМ) оказывает минимальное цитотоксическое действие на клетки здоровых дермальных фибробластов человека (IC₅₀ (HDF) 206.83 мкМ) и является потенциальным кандидатом в препараты для лечения таких заболеваний, как рак шейки матки человека и рабдомиосаркома. Следует также отметить, что соединение **9b** в концентрациях 10⁻⁷–10⁻⁶ М, а соединение **9g** в концентрации 10⁻⁷ М оказывают пролиферативный эффект, а при повышении концентрации до 10⁻⁶–10⁻⁵ М – цитотоксический.

Таким образом, нами разработан одnoreакторный атомэкономный регио- и стереоселективный метод синтеза (тригалогенметил)замещенных спиро[хромено(тия)пирролизидиноксиндолов] с выраженной цитотоксической активностью по отношению к клеткам линий рака шейки матки человека HeLa и рабдомиосаркомы человека RD.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Bruker Alpha с использованием приставки нарушенного полного внутреннего отражения (кристалл ZnSe). Спектры ЯМР ¹H, ¹³C и ¹⁹F зарегистрированы на спектрометрах Bruker DRX-400, Bruker Avance 400 (400, 101 и 376 МГц соответственно) и Bruker Avance 500 (500, 126 и 471 МГц соответственно) в ДМСO-d₆, внутренние стандарты ТМС и C₆F₆. Масс-спектры высокого разрешения зарегистрированы на приборах Waters Xevo QTOF и Bruker maXis Impact HD с ионизацией электрораспылением. Элементный анализ выполнен на автоматическом анализаторе PerkinElmer 2400. Температуры плавления определены на приборе SMP40. Контроль за протеканием реакций и чистотой полученных соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ, элюент СНCl₃, проявление в УФ свете.

Исходные нитрохромены **1a–n** получены по известной методике.¹⁶

Синтез спиро[хромено(тия)пирролизидиноксиндолов] 6a–z, 7 и 9a–i (общая методика). Суспензию 1.0 ммоль нитрохромена **1a–t**, 1.0 ммоль изатина **4a–c** и 150 мг (1.3 ммоль) L-пролина **5** или 170 мг (1.3 ммоль) L-тиапролина **8** перемешивают в 6 мл EtOH при 30°C в течение времени, указанного в табл. 1 и 2. Затем смесь охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают, промывают сначала EtOH (3 × 1 мл), затем H₂O (5 × 1.0 мл) и сушат на воздухе при комнатной температуре.

(6'S*,6a'S*,6b'S*,11'S*,11a'R*)-6a'-Нитро-6'-(трифторметил)-6a',6b',7',8',9',11a'-гексагидро-6'H-спиро[индолин-

3,11'-хромено[3,4-а]пирролизин]-2-он (6a). Выход 400 мг (90%), бесцветный порошок, т. пл. 195–196°C (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3167, 1716, 1618, 1590, 1556, 1492, 1470, 1463, 1396, 1359, 1330. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.71–2.86 (6H, м, 3CH_2); 4.37 (1H, т, $J = 7.4$, 6b'-CH); 4.91 (1H, с, 11a'-CH); 6.17 (1H, д, $J = 7.7$, H-1'); 6.33 (1H, к, $^3J_{\text{HF}} = 6.6$, 6'-CH); 6.82 (1H, т. д, $J = 7.9$, $J = 1.3$, H-3'); 6.88 (1H, д, $J = 7.7$, H-7); 7.04 (1H, д, $J = 8.1$, H-4'); 7.19 (1H, т. д, $J = 7.7$, $J = 1.4$, H-2'); 7.20 (1H, т. д, $J = 7.5$, $J = 0.8$, H-5); 7.41 (1H, т. д, $J = 7.7$, $J = 0.9$, H-6); 7.71 (1H, д, $J = 7.5$, H-4); 10.52 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 24.4; 28.5; 48.6; 49.2; 67.4 (к, $^4J_{\text{CF}} = 2.1$, C-6b'); 74.1; 74.7 (к, $^2J_{\text{CF}} = 32.3$, C-6'); 91.9; 110.3; 116.6; 118.2; 122.6; 122.9 (к, $^1J_{\text{CF}} = 281.5$, CF_3); 123.0; 125.9; 126.2; 126.9; 128.9; 130.6; 142.8; 151.2; 177.6. Спектр ЯМР ^{19}F (471 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 94.0 (д, $^3J_{\text{FH}} = 6.6$, CF_3). Найдено, %: С 58.33; Н 3.76; N 9.36. $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 58.73; Н 4.14; N 9.34.

(6'S*,6a'S*,6b'S*,11'S*,11a'R*)-2'-Метил-6a'-нитро-6'-(трифторметил)-6a',6b',7',8',9',11a'-гексагидро-6'H-спиро[индолин-3,11'-хромено[3,4-а]пирролизин]-2-он (6b). Выход 370 мг (81%), бесцветный порошок, т. пл. 199–200°C (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3164, 1717, 1620, 1555, 1503, 1473, 1407, 1371, 1336. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.71–2.91 (6H, м, 3CH_2); 1.94 (3H, с, CH_3); 4.37 (1H, т, $J = 7.5$, 6b'-CH); 4.84 (1H, с, 11a'-CH); 5.91 (1H, с, H-1'); 6.26 (1H, к, $^3J_{\text{HF}} = 6.6$, 6'-CH); 6.90 (1H, д, $J = 7.7$, H-7); 6.92 (1H, д, $J = 8.4$, H-4'); 6.99 (1H, д. д, $J = 8.4$, $J = 1.6$, H-3'); 7.20 (1H, т, $J = 7.6$, H-5); 7.43 (1H, т. д, $J = 7.7$, $J = 0.6$, H-6); 7.70 (1H, д, $J = 7.5$, H-4); 10.52 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 20.2; 24.4; 28.5; 48.6; 49.6; 67.5 (к, $^4J_{\text{CF}} = 2.5$, C-6b'); 74.0; 74.9 (к, $^2J_{\text{CF}} = 32.1$, C-6'); 92.2; 110.2; 116.3; 117.8; 122.6; 122.9 (к, $^1J_{\text{CF}} = 281.9$, CF_3); 126.1; 126.2; 126.9; 129.4; 130.6; 131.6; 142.8; 149.2; 177.5. Спектр ЯМР ^{19}F (471 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 94.2 (д, $^3J_{\text{FH}} = 6.6$, CF_3). Найдено, %: С 59.31; Н 4.24; N 9.09. $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.33\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 59.35; Н 4.48; N 9.03.

(6'S*,6a'S*,6b'S*,11'S*,11a'R*)-2'-Метокси-6a'-нитро-6'-(трифторметил)-6a',6b',7',8',9',11a'-гексагидро-6'H-спиро[индолин-3,11'-хромено[3,4-а]пирролизин]-2-он (6c). Выход 390 мг (83%), бесцветный порошок, т. пл. 201–202°C (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3154, 1716, 1618, 1599, 1554, 1502, 1472, 1406, 1372, 1334. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.67–3.00 (6H, м, 3CH_2); 3.35 (3H, с, OCH_3); 4.41 (1H, т, $J = 7.1$, 6b'-CH); 4.90 (1H, с, 11a'-CH); 5.65 (1H, д, $J = 2.9$, H-1'); 6.17 (1H, к, $^3J_{\text{HF}} = 6.7$, 6'-CH); 6.77 (1H, д. д, $J = 8.9$, $J = 2.9$, H-3'); 6.91 (1H, д, $J = 7.7$, H-7); 6.99 (1H, д, $J = 8.9$, H-4'); 7.21 (1H, т, $J = 7.6$, H-5); 7.42 (1H, т, $J = 7.7$, H-6); 7.74 (1H, д, $J = 7.5$, H-4); 10.57 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 24.5; 28.2; 48.5; 50.3; 54.8; 67.7 (к, $^4J_{\text{CF}} = 3.1$, C-6b'); 73.9; 75.6 (к, $^2J_{\text{CF}} = 32.3$, C-6'); 93.2; 109.9; 110.3; 114.9; 117.5; 118.9; 122.6; 122.9 (к, $^1J_{\text{CF}} = 281.5$, CF_3); 126.3; 126.9; 130.7; 142.9; 145.4; 154.4; 177.4. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 94.6 (д, $^3J_{\text{FH}} = 6.7$, CF_3). Найдено, %: С 57.82; Н 4.16;

N 8.82. $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 58.11; Н 4.24; N 8.84.

(6'S*,6a'S*,6b'S*,11'S*,11a'R*)-6a'-Нитро-6'-(трифторметил)-4'-этоксид-6a',6b',7',8',9',11a'-гексагидро-6'H-спиро[индолин-3,11'-хромено[3,4-а]пирролизин]-2-он (6d). Выход 380 мг (78%), бесцветный порошок, т. пл. 205–206°C (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3202, 1715, 1619, 1589, 1559, 1487, 1472, 1396, 1370, 1329. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.31 (3H, т, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 1.70–2.85 (6H, м, 3CH_2); 4.00 (1H, д, к, $J = 9.6$, $J = 7.0$) и 4.02 (1H, д, к, $J = 9.6$, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 4.36 (1H, т, $J = 7.3$, 6b'-CH); 4.88 (1H, с, 11a'-CH); 5.74 (1H, д, $J = 7.8$, H-1'); 6.25 (1H, к, $^3J_{\text{HF}} = 6.5$, 6'-CH); 6.72 (1H, т, $J = 8.0$, H-2'); 6.84–6.90 (2H, м, H-3',7'); 7.18 (1H, т. д, $J = 7.6$, $J = 0.8$, H-5); 7.40 (1H, т. д, $J = 7.7$, $J = 0.9$, H-6); 7.69 (1H, д, $J = 7.5$, H-4); 10.49 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 14.5; 24.4; 28.4; 48.5; 49.4; 64.1; 67.4 (к, $^4J_{\text{CF}} = 2.2$, C-6b'); 73.9; 74.8 (к, $^2J_{\text{CF}} = 31.4$, C-6'); 92.0; 110.3; 112.9; 117.0; 119.1; 122.5; 122.7; 122.9 (к, $^1J_{\text{CF}} = 281.5$, CF_3); 126.1; 127.0; 130.6; 141.1; 142.7; 147.0; 177.5. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 94.3 (д, $^3J_{\text{FH}} = 6.5$, CF_3). Найдено, m/z : 490.1590 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, m/z : 490.1584.

(6'S*,6a'S*,6b'S*,11'S*,11a'R*)-6a'-Нитро-6'-(трифторметил)-2'-хлор-6a',6b',7',8',9',11a'-гексагидро-6'H-спиро[индолин-3,11'-хромено[3,4-а]пирролизин]-2-он (6e). Выход 360 мг (75%), бесцветный порошок, т. пл. 204–205°C (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3199, 1717, 1620, 1600, 1557, 1473, 1415, 1370, 1334. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.72–2.88 (6H, м, 3CH_2); 4.36 (1H, т, $J = 7.3$, 6b'-CH); 4.93 (1H, с, 11a'-CH); 6.08 (1H, д, $J = 2.4$, H-1'); 6.35 (1H, к, $^3J_{\text{HF}} = 6.5$, 6'-CH); 6.92 (1H, д, $J = 7.7$, H-7); 7.11 (1H, д, $J = 8.8$, H-4'); 7.21 (1H, т. д, $J = 7.6$, $J = 0.6$, H-5); 7.26 (1H, д. д, $J = 8.8$, $J = 2.4$, H-3'); 7.44 (1H, т. д, $J = 7.7$, $J = 0.8$, H-6); 7.69 (1H, д, $J = 7.5$, H-4); 10.61 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 24.4; 28.6; 48.6; 48.9; 67.4 (к, $^4J_{\text{CF}} = 3.0$, C-6b'); 74.1; 74.8 (к, $^2J_{\text{CF}} = 32.3$, C-6'); 91.0; 110.3; 118.5; 120.3; 122.6 (к, $^1J_{\text{CF}} = 281.5$, CF_3); 122.7; 125.6; 126.4 (3C); 128.9; 130.9; 142.7; 150.0; 177.5. Спектр ЯМР ^{19}F (471 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 93.8 (д, $^3J_{\text{FH}} = 6.5$, CF_3). Найдено, %: С 54.40; Н 3.46; N 8.80. $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_4 \cdot 0.33\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 54.39; Н 3.67; N 8.65.

(6'S*,6a'S*,6b'S*,11'S*,11a'R*)-2'-Бром-6a'-нитро-6'-(трифторметил)-6a',6b',7',8',9',11a'-гексагидро-6'H-спиро[индолин-3,11'-хромено[3,4-а]пирролизин]-2-он (6f). Выход 420 мг (81%), бесцветный порошок, т. пл. 197–198°C (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3190, 3166, 1716, 1620, 1599, 1557, 1473, 1413, 1371, 1357, 1334. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.72–2.87 (6H, м, 3CH_2); 4.35 (1H, т, $J = 7.3$, 6b'-CH); 4.93 (1H, т, 11a'-CH); 6.22 (1H, д, $J = 2.5$, H-1'); 6.35 (1H, к, $^3J_{\text{HF}} = 6.5$, 6'-CH); 6.92 (1H, д, $J = 7.7$, H-7); 7.05 (1H, д, $J = 8.8$, H-4'); 7.22 (1H, т. д, $J = 7.6$, $J = 0.6$, H-5); 7.37 (1H, д. д, $J = 8.8$, $J = 2.5$, H-3'); 7.44 (1H, т. д, $J = 7.7$, $J = 0.9$, H-6); 7.69 (1H, д, $J = 7.5$, H-4); 10.61 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 24.4; 28.6;

48.6; 48.8; 67.4 (κ, $^4J_{CF} = 2.4$, C-6b'); 74.2; 74.7 (κ, $^2J_{CF} = 32.5$, C-6'); 90.9; 110.3; 114.2; 118.8; 120.7; 122.6 (κ, $^1J_{CF} = 281.4$, CF₃); 122.7; 126.3; 126.4; 128.5; 130.9; 131.7; 142.7; 150.4; 177.5. Спектр ЯМР ^{19}F (471 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 93.8 (д, $^3J_{FH} = 6.5$, CF₃). Найдено, %: С 49.82; Н 3.49; N 7.97. C₂₂H₁₇BrF₃N₃O₄·0.33H₂O. Вычислено, %: С 49.83; Н 3.36; N 7.92.

(6'S*,6a'S*,6b'S*,11'S*,11a'R*)-2',4'-Дибром-6a'-нитро-6'-(трифторметил)-6a',6b',7',8',9',11a'-гексагидро-6'H-спиро[индолин-3,11'-хромено[3,4-а]пирролизин]-2-он (6g). Выход 500 мг (83%), бесцветный порошок, т. пл. 221–222°C (с разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3186, 3171, 1716, 1620, 1598, 1556, 1473, 1458, 1369, 1334. Спектр ЯМР 1H (400 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 1.70–2.83 (6H, м, 3CH₂); 4.34 (1H, т, J = 6.9, 6b'-CH); 5.01 (1H, с, 11a'-CH); 6.20 (1H, д, J = 2.2, H-1'); 6.45 (1H, κ, $^3J_{HF} = 6.3$, 6'-CH); 6.92 (1H, д, J = 7.7, H-7); 7.22 (1H, т, J = 7.6, H-5); 7.44 (1H, т, J = 7.7, H-6); 7.67 (1H, д, J = 7.6, H-4); 7.80 (1H, д, J = 2.2, H-3'); 10.63 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 24.4; 28.6; 48.5; 49.1; 67.4 (κ, $^4J_{CF} = 3.4$, C-6b'); 74.2; 75.2 (κ, $^2J_{CF} = 32.7$, C-6'); 90.6; 110.4; 111.2; 114.3; 122.1; 122.8; 123.8 (κ, $^1J_{CF} = 281.9$, CF₃); 126.1; 126.4; 128.0; 130.9; 134.2; 142.7; 147.4; 177.4. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 93.4 (д, $^3J_{FH} = 6.3$, CF₃). Найдено, %: С 43.78; Н 2.60; N 6.90. C₂₂H₁₆Br₂F₃N₃O₄. Вычислено, %: С 43.81; Н 2.67; N 6.97.

(6'S*,6a'S*,6b'S*,11'S*,11a'R*)-2',6a'-Динитро-6'-(трифторметил)-6a',6b',7',8',9',11a'-гексагидро-6'H-спиро[индолин-3,11'-хромено[3,4-а]пирролизин]-2-он (6h). Выход 470 мг (95%), бесцветный порошок, т. пл. 223–224°C (с разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3196, 3175, 1715, 1620, 1589, 1558, 1527, 1473, 1399, 1370, 1341. Спектр ЯМР 1H (400 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 1.72–2.82 (6H, м, 3CH₂); 4.34 (1H, т, J = 7.3, 6b'-CH); 5.08 (1H, с, 11a'-CH); 6.57 (1H, κ, $^3J_{HF} = 6.3$, 6'-CH); 6.90 (1H, д, J = 7.7, H-7); 7.03 (1H, д, J = 2.7, H-1'); 7.26 (1H, т, д, J = 7.6, J = 0.6, H-5); 7.35 (1H, д, J = 9.1, H-4'); 7.46 (1H, т, д, J = 7.7, J = 0.9, H-6); 7.70 (1H, д, J = 7.5, H-4); 8.11 (1H, д, д, J = 9.1, J = 2.7, H-3'); 10.56 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 24.5; 28.8; 48.3; 48.7; 67.4 (κ, $^4J_{CF} = 2.4$, C-6b'); 74.4; 74.8 (κ, $^2J_{CF} = 32.4$, C-6'); 89.3; 110.5; 117.8; 119.4; 122.0; 122.4 (κ, $^1J_{CF} = 282.0$, CF₃); 122.9; 124.9; 126.0; 126.5; 131.0; 142.1; 142.6; 155.8; 177.6. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 93.1 (д, $^3J_{FH} = 6.3$, CF₃). Найдено, %: С 53.91; Н 3.89; N 11.35. C₂₂H₁₇F₃N₄O₆. Вычислено, %: С 53.88; Н 3.49; N 11.43.

(6'S*,6a'S*,6b'S*,11'S*,11a'R*)-2',4',6a'-Тринитро-6'-(трифторметил)-6a',6b',7',8',9',11a'-гексагидро-6'H-спиро[индолин-3,11'-хромено[3,4-а]пирролизин]-2-он (6i). Выход 430 мг (80%), бесцветный порошок, т. пл. 209–210°C (с разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3205, 3158, 1706, 1619, 1601, 1564, 1547, 1470, 1409, 1350, 1334. Спектр ЯМР 1H (400 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 1.74–2.80 (6H, м, 3CH₂); 4.36 (1H, т, J = 7.0, 6b'-CH); 5.29 (1H, с, 11a'-CH); 6.70 (1H, κ, $^3J_{HF} = 6.3$, 6'-CH); 6.92 (1H, д, J = 7.7, H-7); 7.21 (1H, д, J = 2.6, H-1'); 7.28 (1H, д, J = 7.6, H-5); 7.48 (1H, т, J = 7.7, H-6); 7.70 (1H, д, J = 7.6, H-4); 8.77 (1H, д, J = 2.6, H-3'); 10.62 (1H, с,

NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 24.5; 28.6; 48.0; 48.5; 67.3 (κ, $^4J_{CF} = 1.9$, C-6b'); 74.4; 75.4 (κ, $^2J_{CF} = 33.0$, C-6'); 88.5; 110.7; 120.9; 121.9 (κ, $^1J_{CF} = 282.1$, CF₃); 122.7; 123.0; 125.2; 125.4; 126.6; 131.2; 137.8; 140.6; 142.5; 148.3; 177.4. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 92.9 (д, $^3J_{FH} = 6.0$, CF₃). Найдено, %: С 49.36; Н 3.48; N 12.69. C₂₂H₁₆F₃N₅O₈. Вычислено, %: С 49.35; Н 3.01; N 13.08.

(6'S*,6a'S*,6b'S*,11'S*,11a'R*)-6a'-Нитро-6'-(трихлорметил)-6a',6b',7',8',9',11a'-гексагидро-6'H-спиро[индолин-3,11'-хромено[3,4-а]пирролизин]-2-он (6j). Выход 340 мг (68%), бесцветный порошок, т. пл. 174–175°C (с разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3160, 1730, 1707, 1617, 1596, 1548, 1496, 1470, 1370, 1328. Спектр ЯМР 1H (500 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 1.68–2.73 (6H, м, 3CH₂); 4.85 (1H, с, 11a'-CH); 4.98 (1H, д, д, J = 9.2, J = 6.4, 6b'-CH); 6.16 (1H, д, J = 7.6, H-1'); 6.40 (1H, с, 6'-CH); 6.79 (1H, т, J = 7.9, H-3'); 6.87 (1H, д, J = 7.7, H-7); 7.00 (1H, д, J = 8.1, H-4'); 7.14–7.21 (2H, м, H-2',5); 7.39 (1H, т, J = 7.7, H-6); 7.67 (1H, д, J = 7.5, H-4); 10.43 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ, м. д.: 24.2; 29.3; 47.7; 50.6; 68.0; 73.3; 82.6; 92.2; 96.3; 110.2; 116.2; 118.4; 122.5 (2C); 125.4; 125.9; 127.1; 128.7; 130.5; 142.8; 151.7; 177.5. Найдено, %: С 53.39; Н 3.59; N 8.46. C₂₂H₁₈Cl₃N₃O₄. Вычислено, %: С 53.41; Н 3.67; N 8.49.

(6'S*,6a'S*,6b'S*,11'S*,11a'R*)-2'-Метил-6a'-нитро-6'-(трихлорметил)-6a',6b',7',8',9',11a'-гексагидро-6'H-спиро[индолин-3,11'-хромено[3,4-а]пирролизин]-2-он (6k). Выход 390 мг (76%), бесцветный порошок, т. пл. 181–182°C (с разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3137, 1709, 1620, 1599, 1545, 1503, 1471, 1416, 1334. Спектр ЯМР 1H (500 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 1.71–2.86 (6H, м, 3CH₂); 1.83 (3H, с, CH₃); 4.79 (1H, с, 11a'-CH); 4.98 (1H, д, д, J = 9.2, J = 6.4, 6b'-CH); 5.90 (1H, с, H-1'); 6.32 (1H, с, 6'-CH); 6.87 (1H, д, J = 7.7, H-7); 6.88 (1H, д, J = 8.3, H-4'); 6.98 (1H, д, д, J = 8.3, J = 1.6, H-3'); 7.19 (1H, т, J = 7.6, H-5); 7.41 (1H, т, д, J = 7.7, J = 0.8, H-6); 7.67 (1H, д, J = 7.5, H-4); 10.44 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц), δ, м. д.: 20.2; 24.2; 29.2; 47.6; 51.0; 68.1; 73.2; 82.8; 92.5; 96.3; 110.1; 116.0; 118.1; 122.5; 125.6; 125.9; 127.1; 129.2; 130.5; 131.1; 142.9; 149.6; 177.5. Найдено, m/z: 508.0602 [M+H]⁺. C₂₃H₂₁Cl₃N₃O₄. Вычислено, m/z: 508.0592.

(6'S*,6a'S*,6b'S*,11'S*,11a'R*)-2'-Метокси-6a'-нитро-6'-(трихлорметил)-6a',6b',7',8',9',11a'-гексагидро-6'H-спиро[индолин-3,11'-хромено[3,4-а]пирролизин]-2-он (6l). Выход 470 мг (90%), бесцветный порошок, т. пл. 169–170°C (с разл.). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3415, 1721, 1621, 1601, 1541, 1503, 1486, 1471, 1435, 1385, 1328. Спектр ЯМР 1H (500 МГц), δ, м. д. (J, Гц): 1.71–2.82 (6H, м, 3CH₂); 3.34 (3H, с, OCH₃); 4.84 (1H, с, 11a'-CH); 4.97 (1H, д, д, J = 8.7, J = 6.5, 6b'-CH); 5.66 (1H, д, J = 2.9, H-1'); 6.21 (1H, с, 6'-CH); 6.76 (1H, д, д, J = 9.0, J = 2.9, H-3'); 6.90 (1H, д, J = 7.7, H-7); 6.95 (1H, д, J = 9.0, H-4'); 7.19 (1H, т, J = 7.6, H-5); 7.41 (1H, т, д, J = 7.7, J = 1.0, H-6); 7.69 (1H, д, J = 7.5, H-4); 10.49 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ, м. д.: 24.2; 29.1; 47.5; 51.5; 54.7; 68.1; 73.0; 83.4; 93.0; 96.3; 109.4; 110.2; 114.5; 117.2; 119.2; 122.6; 126.0; 127.1; 130.5; 143.0; 145.7; 154.1;

177.4. Найдено, %: С 52.35; Н 3.80; N 8.06. $C_{23}H_{20}Cl_3N_3O_5$. Вычислено, %: С 52.64; Н 3.84; N 8.01.

(6'S*,6a'S*,6b'S*,11'S*,11a'R*)-6a'-Нитро-6'-(трихлорметил)-4'-этоксиге-6b',7',8',9',11a'-гексагидро-6'H-спиро[индолин-3,11'-хромено[3,4-а]пирролизин]-2-он (6m). Выход 390 мг (72%), бесцветный порошок, т. пл. 173–174°C (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3176, 3145, 1729, 1705, 1617, 1595, 1547, 1484, 1473, 1446, 1373, 1329. Спектр ЯМР 1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.29 (3H, т, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 1.71–2.70 (6H, м, $3CH_2$); 4.00 (1H, д, к, $J = 9.7$, $J = 7.0$) и 4.03 (1H, д, к, $J = 9.7$, $J = 7.0$, OCH_2CH_3); 4.83 (1H, с, 11a'-CH); 4.96 (1H, д, д, $J = 9.1$, $J = 6.4$, 6b'-CH); 5.74 (1H, д, $J = 7.8$, H-1'); 6.31 (1H, с, 6'-CH); 6.68 (1H, т, $J = 8.0$, H-2'); 6.83–6.88 (2H, м, H-3',7'); 7.16 (1H, т, д, $J = 7.6$, $J = 0.8$, H-5); 7.38 (1H, т, д, $J = 7.7$, $J = 1.0$, H-6); 7.66 (1H, д, $J = 7.5$, H-4); 10.42 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д.: 14.7; 24.1; 29.2; 47.5; 50.9; 64.6; 68.0; 73.1; 82.9; 92.3; 96.3; 110.2; 113.8; 116.9; 119.4; 122.2; 122.4; 125.8; 127.2; 130.4; 142.0; 142.9; 146.9; 177.4. Найдено, m/z : 538.0705 $[M+H]^+$. $C_{24}H_{23}Cl_3N_3O_5$. Вычислено, m/z : 538.0698.

(6'S*,6a'S*,6b'S*,11'S*,11a'R*)-6a'-Нитро-6'-(трихлорметил)-2'-хлорге-6b',7',8',9',11a'-гексагидро-6'H-спиро[индолин-3,11'-хромено[3,4-а]пирролизин]-2-он (6n). Выход 440 мг (83%), бесцветный порошок, т. пл. 185–186°C (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3185, 3149, 1708, 1619, 1599, 1546, 1485, 1471, 1416, 1335. Спектр ЯМР 1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.71–2.74 (6H, м, $3CH_2$); 4.88 (1H, с, 11a'-CH); 4.99 (1H, д, д, $J = 9.4$, $J = 6.4$, 6b'-CH); 6.06 (1H, д, $J = 2.5$, H-1'); 6.44 (1H, с, 6'-CH); 6.90 (1H, д, $J = 7.7$, H-7); 7.06 (1H, д, $J = 8.8$, H-4'); 7.20 (1H, т, д, $J = 7.6$, $J = 0.7$, H-5); 7.25 (1H, д, д, $J = 8.8$, $J = 2.5$, H-3'); 7.42 (1H, т, д, $J = 7.7$, $J = 0.9$, H-6); 7.67 (1H, д, $J = 7.5$, H-4); 10.52 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц), δ , м. д.: 24.2; 29.3; 47.9; 50.1; 68.1; 73.4; 82.5; 91.3; 95.9; 110.2; 118.1; 120.4; 122.6; 125.0; 125.8; 126.2; 126.5; 128.6; 130.8; 142.8; 150.4; 177.4. Найдено, m/z : 528.0048 $[M+H]^+$. $C_{22}H_{18}Cl_4N_3O_4$. Вычислено, m/z : 528.0060.

(6'S*,6a'S*,6b'S*,11'S*,11a'R*)-2'-Бромге-6a'-нитро-6'-(трихлорметил)-6a',6b',7',8',9',11a'-гексагидро-6'H-спиро[индолин-3,11'-хромено[3,4-а]пирролизин]-2-он (6o). Выход 490 мг (85%), бесцветный порошок, т. пл. 184–185°C (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3184, 3151, 1708, 1619, 1598, 1545, 1481, 1471, 1411, 1334. Спектр ЯМР 1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.69–2.75 (6H, м, $3CH_2$); 4.88 (1H, с, 11a'-CH); 4.99 (1H, д, д, $J = 9.4$, $J = 6.3$, 6b'-CH); 6.20 (1H, д, $J = 2.4$, H-1'); 6.44 (1H, с, 6'-CH); 6.90 (1H, д, $J = 7.7$, H-7); 7.00 (1H, д, $J = 8.7$, H-4'); 7.20 (1H, т, д, $J = 7.6$, $J = 0.6$, H-5); 7.36 (1H, д, д, $J = 8.7$, $J = 2.4$, H-3'); 7.42 (1H, т, д, $J = 7.7$, $J = 0.9$, H-6); 7.67 (1H, д, $J = 7.5$, H-4); 10.52 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д.: 24.2; 29.3; 47.9; 50.1; 68.1; 73.5; 82.4; 91.3; 95.9; 110.2; 113.6; 118.5; 120.9; 122.6; 126.2; 126.5; 128.0; 130.7; 131.5; 142.8; 150.9; 177.4. Найдено, %: С 45.91; Н 2.75; N 7.29. $C_{22}H_{17}BrCl_3N_3O_4$. Вычислено, %: С 46.06; Н 2.99; N 7.33.

(6'S*,6a'S*,6b'S*,11'S*,11a'R*)-2',4'-Дибромге-6a'-нитро-6'-(трихлорметил)-6a',6b',7',8',9',11a'-гексагидро-

6'H-спиро[индолин-3,11'-хромено[3,4-а]пирролизин]-2-он (6p). Выход 590 мг (91%), бесцветный порошок, т. пл. 186–187°C (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3197, 1714, 1696, 1620, 1556, 1472, 1461, 1407, 1331. Спектр ЯМР 1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.71–2.72 (6H, м, $3CH_2$); 4.96 (1H, с, 11a'-CH); 4.98 (1H, д, д, $J = 9.6$, $J = 6.3$, 6b'-CH); 6.17 (1H, д, д, $J = 2.3$, $J = 0.7$, H-1'); 6.56 (1H, с, 6'-CH); 6.90 (1H, д, $J = 7.8$, H-7); 7.21 (1H, т, д, $J = 7.6$, $J = 0.7$, H-5); 7.43 (1H, т, д, $J = 7.8$, $J = 0.9$, H-6); 7.65 (1H, д, $J = 7.6$, H-4); 7.77 (1H, д, $J = 2.3$, H-3'); 10.54 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д.: 24.2; 29.3; 48.1; 50.0; 67.9; 73.6; 82.7; 90.9; 95.5; 110.2; 110.9; 113.6; 121.9; 122.6; 126.1; 126.2; 127.4; 130.8; 133.9; 142.7; 147.8; 177.4. Найдено, %: С 40.25; Н 2.44; N 6.39. $C_{22}H_{16}Br_2Cl_3N_3O_4$. Вычислено, %: С 40.49; Н 2.47; N 6.44.

(6'S*,6a'S*,6b'S*,11'S*,11a'R*)-2',6a'-Динитро-6'-(трихлорметил)-6a',6b',7',8',9',11a'-гексагидро-6'H-спиро[индолин-3,11'-хромено[3,4-а]пирролизин]-2-он (6q). Выход 460 мг (86%), бесцветный порошок, т. пл. 177–178°C (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3271, 1698, 1620, 1586, 1552, 1527, 1485, 1473, 1398, 1346, 1332. Спектр ЯМР 1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.72–2.75 (6H, м, $3CH_2$); 5.02 (1H, д, д, $J = 9.9$, $J = 6.3$, 6b'-CH); 5.04 (1H, с, 11a'-CH); 6.68 (1H, с, 6'-CH); 6.88 (1H, д, $J = 7.7$, H-7); 7.02 (1H, д, $J = 2.8$, H-1'); 7.25 (1H, т, д, $J = 7.6$, $J = 0.9$, H-5); 7.29 (1H, д, $J = 9.1$, H-4'); 7.45 (1H, т, д, $J = 7.7$, $J = 0.8$, H-6); 7.69 (1H, д, $J = 7.5$, H-4); 8.11 (1H, д, д, $J = 9.1$, $J = 2.8$, H-3'); 10.46 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц), δ , м. д.: 24.3; 29.4; 48.3; 49.5; 68.2; 73.9; 82.4; 89.9; 95.5; 110.4; 117.3; 119.2; 121.6; 122.7; 124.9; 126.0; 126.4; 130.9; 141.6; 142.6; 156.4; 177.6. Найдено, %: С 48.66; Н 3.54; N 10.35. $C_{22}H_{17}Cl_3N_4O_6$. Вычислено, %: С 48.96; Н 3.17; N 10.38.

(6'S*,6a'S*,6b'S*,11'S*,11a'R*)-4',6a'-Динитро-6'-(трихлорметил)-6a',6b',7',8',9',11a'-гексагидро-6'H-спиро[индолин-3,11'-хромено[3,4-а]пирролизин]-2-он (6r). Выход 500 мг (93%), бесцветный порошок, т. пл. 186–187°C (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3190, 1715, 1615, 1593, 1548, 1529, 1469, 1351, 1335. Спектр ЯМР 1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.70–2.74 (6H, м, $3CH_2$); 5.01 (1H, д, д, $J = 10.0$, $J = 6.3$, 6b'-CH); 5.03 (1H, с, 11a'-CH); 6.44 (1H, д, $J = 7.8$, H-1'); 6.71 (1H, с, 6'-CH); 6.87 (1H, д, $J = 7.7$, H-7); 7.03 (1H, т, $J = 8.0$, H-2'); 7.20 (1H, т, д, $J = 7.6$, $J = 0.8$, H-5); 7.41 (1H, т, д, $J = 7.7$, $J = 0.9$, H-6); 7.67 (1H, д, $J = 7.5$, H-4); 8.11 (1H, д, д, $J = 8.2$, $J = 1.4$, H-3'); 10.48 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц), δ , м. д.: 24.2; 29.3; 48.2; 49.2; 68.0; 73.9; 82.3; 90.0; 95.3; 110.4; 121.2; 122.1; 122.6; 124.5; 126.3 (2C); 130.3; 130.8; 138.0; 142.7; 144.3; 177.6. Найдено, %: С 48.73; Н 3.16; N 10.28. $C_{22}H_{17}Cl_3N_4O_6$. Вычислено, %: С 48.96; Н 3.17; N 10.38.

(6'S*,6a'S*,6b'S*,11'S*,11a'R*)-2',4',6a'-Тринитро-6'-(трихлорметил)-6a',6b',7',8',9',11a'-гексагидро-6'H-спиро[индолин-3,11'-хромено[3,4-а]пирролизин]-2-он (6s). Выход 570 мг (97%), бесцветный порошок, т. пл. 209–210°C (с разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3205, 3158, 1706, 1619, 1601, 1564, 1547, 1470, 1409, 1350, 1334. Спектр ЯМР 1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.73–2.80 (6H, м, $3CH_2$); 5.03 (1H, д, д, $J = 10.0$, $J = 6.2$, 6b'-CH); 5.26 (1H, с, 11a'-CH); 6.88 (1H, с, 6'-CH); 6.89

(1H, д, $J = 7.7$, H-7); 7.19 (1H, д, $J = 2.6$, H-1'); 7.27 (1H, т, $J = 7.6$, H-5); 7.46 (1H, т, $J = 7.7$, H-6); 7.68 (1H, д, $J = 7.6$, H-4); 8.77 (1H, д, $J = 2.6$, H-3'); 10.52 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д.: 24.4; 29.4; 48.5; 48.7; 68.1; 74.2; 82.9; 88.7; 94.6; 110.6; 120.8; 122.3; 123.0; 124.7; 125.4; 126.6; 131.2; 137.4; 140.2; 142.5; 148.5; 177.6. Найдено, %: С 44.94; Н 2.62; N 11.66. $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_8$. Вычислено, %: С 45.19; Н 2.76; N 11.98.

(6'S*,6a'S*,6b'S*,11'S*,11a'R*)-1-Метил-6a'-нитро-6'-(трифторметил)-6a',6b',7',8',9',11a'-гексагидро-6'H-спиро[индолин-3,11'-хромено[3,4-а]пирролизин]-2-он (6f). Выход 410 мг (90%), бесцветный порошок, т. пл. 195–196°C (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1710, 1610, 1581, 1552, 1473, 1416, 1375, 1339. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.72–2.88 (6H, м, 3CH_2); 2.86 (3H, с, NCH_3); 4.39 (1H, т, $J = 7.4$, 6b'-CH); 4.95 (1H, с, 11a'-CH); 6.07 (1H, д, $J = 7.7$, H-1'); 6.32 (1H, к, $^3J_{\text{HF}} = 6.4$, 6'-CH); 6.78 (1H, т, д, $J = 7.6$, $J = 1.0$, H-3'); 7.03 (1H, д, $J = 7.6$, H-7); 7.04 (1H, д, $J = 7.8$, H-4'); 7.12 (1H, т, д, $J = 7.6$, $J = 1.4$, H-2'); 7.29 (1H, т, д, $J = 7.5$, $J = 0.8$, H-5); 7.53 (1H, т, д, $J = 7.7$, $J = 0.9$, H-6); 7.76 (1H, д, $J = 7.5$, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 24.4; 25.7; 28.4; 48.6; 49.4; 67.5 (к, $^4J_{\text{CF}} = 2.6$, C-6b'); 73.8; 74.8 (к, $^2J_{\text{CF}} = 32.4$, C-6'); 92.0; 109.4; 116.6; 118.0; 122.7; 122.8 (к, $^1J_{\text{CF}} = 281.8$, CF_3); 123.3; 125.6; 125.8; 126.1; 129.0; 130.7; 144.1; 151.2; 175.6. Спектр ЯМР ^{19}F (471 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 94.1 (д, $^3J_{\text{FH}} = 6.4$, CF_3). Найдено, m/z : 460.1477 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 460.1479.

(6'S*,6a'S*,6b'S*,11'S*,11a'R*)-1-Метил-6a'-нитро-6'-(трифторметил)-4'-этокси-6a',6b',7',8',9',11a'-гексагидро-6'H-спиро[индолин-3,11'-хромено[3,4-а]пирролизин]-2-он (6u). Выход 460 мг (91%), бесцветный порошок, т. пл. 186–187°C (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1696, 1614, 1583, 1558, 1472, 1404, 1374, 1342, 1325. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.31 (3H, т, $J = 6.9$, OCH_2CH_3); 1.70–2.85 (6H, м, 3CH_2); 2.86 (3H, с, NCH_3); 4.01 (2H, к, $J = 6.9$, OCH_2CH_3); 4.39 (1H, т, $J = 7.2$, 6b'-CH); 4.92 (1H, с, 11a'-CH); 5.63 (1H, д, $J = 8.0$, H-1'); 6.25 (1H, к, $^3J_{\text{HF}} = 6.5$, 6'-CH); 6.68 (1H, т, $J = 8.0$, H-2'); 6.85 (1H, д, $J = 8.0$, H-3'); 7.10 (1H, д, $J = 7.8$, H-7); 7.27 (1H, т, $J = 7.5$, H-5); 7.52 (1H, т, $J = 7.7$, H-6); 7.75 (1H, д, $J = 7.4$, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 14.5; 24.4; 25.7; 28.3; 48.5; 49.6; 64.0; 67.5 (к, $^4J_{\text{CF}} = 2.2$, C-6b'); 73.7; 74.9 (к, $^2J_{\text{CF}} = 32.2$, C-6'); 92.1; 109.3; 116.6; 119.0; 122.6; 122.8 (к, $^1J_{\text{CF}} = 281.6$, CF_3); 123.2; 125.7; 126.3; 130.7; 133.7; 141.1; 144.1; 147.0; 175.5. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 94.4 (д, $^3J_{\text{FH}} = 6.5$, CF_3). Найдено, m/z : 504.1737 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5$. Вычислено, m/z : 504.1741.

(6'S*,6a'S*,6b'S*,11'S*,11a'R*)-2',4'-Дибром-1-метил-6a'-нитро-6'-(трифторметил)-6a',6b',7',8',9',11a'-гексагидро-6'H-спиро[индолин-3,11'-хромено[3,4-а]пирролизин]-2-он (6v). Выход 560 мг (90%), бесцветный порошок, т. пл. 203–204°C (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1702, 1611, 1564, 1496, 1468, 1456, 1376, 1350. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.73–2.81 (6H, м, 3CH_2); 2.89 (3H, с, NCH_3); 4.36 (1H, т, $J = 7.4$, 6b'-CH); 5.05 (1H, с, 11a'-CH); 6.12 (1H, д, $J = 2.2$, H-1'); 6.43 (1H, к, $^3J_{\text{HF}} = 6.3$, 6'-CH); 7.15 (1H, д, $J = 7.7$, H-7); 7.31 (1H,

т, д, $J = 7.6$, $J = 0.8$, H-5); 7.56 (1H, т, д, $J = 7.7$, $J = 1.0$, H-6); 7.72 (1H, д, $J = 7.6$, H-4); 7.79 (1H, д, $J = 2.2$, H-3'). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц), δ , м. д.: 24.4; 25.9; 28.6; 48.5; 49.0; 67.4 (к, $^4J_{\text{CF}} = 2.2$, C-6b'); 74.0; 75.0 (к, $^2J_{\text{CF}} = 32.6$, C-6'); 90.3; 109.4; 111.3; 114.1; 122.0; 122.4 (к, $^1J_{\text{CF}} = 282.0$, CF_3); 123.5; 125.4; 126.1; 127.7; 131.1; 134.2; 144.0; 147.3; 175.5. Спектр ЯМР ^{19}F (471 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 93.4 (д, $^3J_{\text{FH}} = 6.3$, CF_3). Найдено, m/z : 617.9667 $[\text{M}+\text{H}]^+$. $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{Br}_2\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4$. Вычислено, m/z : 617.9668.

(6'S*,6a'S*,6b'S*,11'S*,11a'R*)-1-Метил-6a'-нитро-6'-(трихлорметил)-6a',6b',7',8',9',11a'-гексагидро-6'H-спиро[индолин-3,11'-хромено[3,4-а]пирролизин]-2-он (6w). Выход 400 мг (79%), бесцветный порошок, т. пл. 180–181°C (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1709, 1610, 1586, 1551, 1492, 1469, 1378, 1348. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.69–2.73 (6H, м, 3CH_2); 2.84 (3H, с, NCH_3); 4.89 (1H, с, 11a'-CH); 5.01 (1H, д, д, $J = 9.3$, $J = 6.4$, 6b'-CH); 6.05 (1H, д, $J = 7.8$, H-1'); 6.43 (1H, с, 6'-CH); 6.74 (1H, т, д, $J = 7.7$, $J = 1.0$, H-3'); 6.99 (1H, д, $J = 7.7$, H-7); 7.09 (1H, д, $J = 7.8$, H-4'); 7.17 (1H, т, д, $J = 7.7$, $J = 1.2$, H-2'); 7.27 (1H, т, д, $J = 7.5$, $J = 0.8$, H-5); 7.51 (1H, т, д, $J = 7.7$, $J = 1.0$, H-6); 7.73 (1H, д, $J = 7.5$, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д.: 24.2; 25.7; 29.3; 47.9; 50.6; 68.1; 73.2; 82.6; 92.2; 96.3; 109.3; 116.3; 118.2; 122.3; 123.2; 125.1; 125.7; 126.3; 128.8; 130.7; 144.2; 151.6; 175.6. Найдено, %: С 52.41; Н 3.96; N 8.00. $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 52.44; Н 4.21; N 7.98.

(6'S*,6a'S*,6b'S*,11'S*,11a'R*)-2',4'-Дибром-1-метил-6a'-нитро-6'-(трихлорметил)-6a',6b',7',8',9',11a'-гексагидро-6'H-спиро[индолин-3,11'-хромено[3,4-а]пирролизин]-2-он (6x). Выход 570 мг (86%), бесцветный порошок, т. пл. 168–169°C (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1699, 1612, 1551, 1494, 1453, 1373, 1336. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.70–2.70 (6H, м, 3CH_2); 2.88 (3H, с, NCH_3); 5.00 (1H, с, 11a'-CH); 5.01 (1H, д, д, $J = 9.6$, $J = 6.4$, 6b'-CH); 6.08 (1H, д, $J = 2.2$, H-1'); 6.57 (1H, с, 6'-CH); 7.13 (1H, д, $J = 7.8$, H-7); 7.30 (1H, т, $J = 7.5$, H-5); 7.55 (1H, т, $J = 7.7$, H-6); 7.70 (1H, д, $J = 7.4$, H-4); 7.77 (1H, д, $J = 2.2$, H-3'). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д.: 24.2; 25.9; 29.4; 48.2; 50.0; 68.0; 73.6; 82.7; 90.9; 95.5; 109.3; 110.9; 113.5; 121.8; 123.4; 125.5; 126.0; 127.2; 131.0; 134.0; 144.1; 147.8; 175.6. Найдено, %: С 40.70; Н 2.55; N 5.84. $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{Br}_2\text{Cl}_3\text{N}_5\text{O}_4 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: С 40.89; Н 2.83; N 6.22.

(6'S*,6a'S*,6b'S*,11'S*,11a'R*)-1-Бензил-6a'-нитро-6'-(трифторметил)-6a',6b',7',8',9',11a'-гексагидро-6'H-спиро[индолин-3,11'-хромено[3,4-а]пирролизин]-2-он (6y). Выход 470 мг (87%), бесцветный порошок, т. пл. 181–182°C (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1697, 1611, 1557, 1490, 1470, 1357, 1338. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.69–2.88 (6H, м, 3CH_2); 4.42 (1H, т, $J = 7.3$, 6b'-CH); 4.55 (1H, д, $J = 15.9$) и 4.78 (1H, д, $J = 15.9$, C_6H_5); 5.03 (1H, с, 11a'-CH); 6.11 (1H, д, $J = 7.5$, H-1'); 6.46 (1H, к, $^3J_{\text{HF}} = 6.4$, 6'-CH); 6.76 (1H, т, $J = 7.5$, H-3'); 6.80–6.84 (2H, м, H-2",6"); 6.92 (1H, д, $J = 7.9$, H-7); 7.08 (1H, д, $J = 8.2$, H-4'); 7.14–7.22 (3H, м, H-5,2',4"); 7.26 (2H, т, $J = 7.6$, H-3",5"); 7.41 (1H, т, $J = 7.7$, H-6); 7.82 (1H, д, $J = 7.5$, H-4). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц),

δ , м. д. (J , Гц): 24.4; 28.5; 42.6; 48.6; 49.1; 67.5 (κ , $^4J_{CF} = 2.3$, C-6b'); 73.7; 74.7 (κ , $^2J_{CF} = 32.1$, C-6'); 91.5; 109.9; 116.6; 117.6; 122.8 (κ , $^1J_{CF} = 281.7$, CF₃); 123.1; 123.3; 126.0; 126.1; 126.2; 126.7 (2C Ph); 127.2; 128.4 (2C Ph); 129.0; 130.6; 135.3; 143.2; 151.1; 176.0. Спектр ЯМР ^{19}F (471 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 93.9 (д, $^3J_{FH} = 6.4$, CF₃). Найдено, %: С 64.96; Н 4.28; N 7.63. C₂₉H₂₄F₃N₃O₄. Вычислено, %: С 65.04; Н 4.52; N 7.85.

(6'S*,6a'S*,6b'S*,11'S*,11a'R*)-1-Бензил-6a'-нитро-6'-(трихлорметил)-6a',6b',7',8',9',11a'-гексагидро-6'H,9'H-спиро[индолин-3,11'-хромено[3,4-а]пирролизин]-2-он (6z). Выход 520 мг (89%), бесцветный порошок, т. пл. 163–164°C (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1699, 1611, 1548, 1490, 1453, 1353, 1334. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.66–2.76 (6H, м, 3CH₂); 4.54 (1H, д, $J = 15.9$) и 4.79 (1H, д, $J = 15.9$, CH₂Ph); 4.98 (1H, с, 11a'-CH); 5.01–5.08 (1H, м, 6b'-CH); 6.11 (1H, д, $J = 7.7$, Н-1'); 6.57 (1H, с, 6'-CH); 6.74 (1H, т, $J = 7.7$, Н-3'); 6.76–6.82 (2H, м, Н-2'',6''); 6.88 (1H, д, $J = 7.6$, Н-7); 7.04 (1H, д, $J = 8.0$, Н-4'); 7.12–7.31 (5H, м, Н-5,2,3'',4'',5''); 7.39 (1H, т, $J = 7.6$, Н-6); 7.79 (1H, д, $J = 7.5$, Н-4). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д.: 24.2; 29.3; 42.6; 47.9; 50.3; 68.1; 73.2; 82.4; 91.6; 96.3; 109.8; 116.3; 117.7; 122.6; 123.2; 125.7; 126.0; 126.1; 126.7 (2C Ph); 127.2; 128.4 (2C Ph); 128.8; 130.5; 135.4; 143.2; 151.5; 176.0. Найдено, %: С 59.41; Н 4.24; N 6.97. C₂₉H₂₄Cl₃N₃O₄. Вычислено, %: С 59.55; Н 4.14; N 7.18.

(8'S*,8a'S*,8b'S*,13'S*,13a'R*)-8a'-Нитро-8'-(трифторметил)-8a',8b',9',10',11',13a'-гексагидро-8'H-спиро[бензо[5,6]индолин-3,13'-хромено[3,4-а]пирролизин]-2-он (7). Выход 430 мг (87%), бесцветный порошок, т. пл. 206–207°C (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3208, 1713, 1619, 1602, 1552, 1518, 1470, 1434, 1394, 1374, 1360, 1334. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.75–2.80 (6H, м, 3CH₂); 4.31 (1H, д, $J = 10.3$, $J = 6.4$, 8b'-CH); 5.41 (1H, с, 13a'-CH); 6.54 (1H, д, $J = 7.4$, Н-4); 6.67 (1H, к, $^3J_{HF} = 6.5$, 8'-CH); 6.72 (1H, д, $J = 8.5$, Н Ar); 6.78 (1H, т, д, $J = 6.7$, $J = 1.1$, Н Ar); 7.20 (1H, д, $J = 9.0$, Н Ar); 7.21 (1H, т, $J = 7.4$, Н-5); 7.27 (1H, т, $J = 7.6$, Н Ar); 7.36 (1H, т, $J = 7.5$, Н-6); 7.73–7.81 (3H, м, Н-7, Н Ar); 10.01 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 24.7; 28.2; 46.4; 47.7; 67.2 (κ , $^4J_{CF} = 2.3$, Н-8a'); 73.1 (κ , $^2J_{CF} = 31.0$, C-8'); 73.9; 86.8; 110.3; 110.5; 117.3; 122.4; 122.5; 122.9 (κ , $^1J_{CF} = 282.9$, CF₃); 123.9; 125.5; 125.9; 127.7; 128.3; 129.5; 129.6; 130.4; 130.9; 143.1; 149.1; 177.0. Спектр ЯМР ^{19}F (376 МГц), δ , м. д.: 92.8 (уш. с, CF₃). Найдено, %: С 61.85; Н 4.11; N 8.65. C₂₆H₂₀F₃N₃O₄·0.5H₂O. Вычислено, %: С 61.90; Н 4.20; N 8.33.

(6'S*,6a'S*,6b'R*,11'S*,11a'R*)-6a'-Нитро-6'-(трифторметил)-6a',6b',7',11a'-тетрагидро-6'H,9'H-спиро[индолин-3,11'-хромено[3',4':3,4]пирроло[1,2-с]гиазол]-2-он (9a). Выход 320 мг (68%), бесцветный порошок, т. пл. 272–273°C (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3266, 1729, 1612, 1556, 1518, 1493, 1468, 1393, 1368, 1333. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 3.25 (1H, т, $J = 10.0$) и 3.37 (1H, д, д, $J = 10.4$, $J = 6.3$, 7'-CH₂); 3.41 (1H, д, $J = 10.0$) и 4.17 (1H, д, $J = 10.0$, 9'-CH₂); 4.44 (1H, д, д, $J = 9.5$, $J = 6.3$, 6b'-CH); 4.86 (1H, с, 11a'-CH); 6.20

(1H, д, $J = 7.4$, Н-1'); 6.62 (1H, к, $^3J_{HF} = 5.5$, 6'-CH); 6.79–6.90 (2H, м, Н-7,3'); 7.03 (1H, д, $J = 8.1$, Н-4'); 7.17 (1H, т, $J = 7.5$, Н-2'); 7.21 (1H, т, $J = 7.5$, Н-5); 7.39 (1H, т, $J = 7.5$, Н-6); 7.72 (1H, д, $J = 7.5$, Н-4); 10.54 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 34.8; 46.9; 54.2; 69.4 (κ , $^4J_{CF} = 2.8$, C-6b'); 73.2 (κ , $^2J_{CF} = 31.8$, C-6'); 74.3; 87.3; 109.8; 116.1; 117.5; 122.2; 122.5 (κ , $^1J_{CF} = 281.7$, CF₃); 122.6; 124.8; 126.0; 127.2; 129.1; 130.9; 142.7; 150.6; 176.8. Спектр ЯМР ^{19}F (471 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 91.8 (д, $^3J_{FH} = 5.5$, CF₃). Найдено, m/z : 464.0887 [M+H]⁺. C₂₁H₁₇F₃N₃O₄S. Вычислено, m/z : 464.0886.

(6'S*,6a'S*,6b'R*,11'S*,11a'R*)-6a'-Нитро-6'-(трифторметил)-4'-этоксиг-6a',6b',7',11a'-тетрагидро-6'H,9'H-спиро[индолин-3,11'-хромено[3',4':3,4]пирроло[1,2-с]гиазол]-2-он (9b). Выход 270 мг (54%), бесцветный порошок, т. пл. 232–233°C (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3233, 1728, 1618, 1557, 1489, 1473, 1397, 1365, 1333. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 1.32 (3H, т, $J = 7.0$, OCH₂CH₃); 3.24 (1H, т, $J = 10.2$) и 3.36 (1H, д, д, $J = 10.6$, $J = 6.2$, 7'-CH₂); 3.39 (1H, д, $J = 10.0$, 9'-CH₂); 4.00 (1H, д, к, $J = 9.6$, $J = 7.0$) и 4.04 (1H, д, к, $J = 9.6$, $J = 7.0$, OCH₂CH₃); 4.16 (1H, д, $J = 10.0$, 9'-CH₂); 4.44 (1H, д, д, $J = 9.8$, $J = 6.2$, 6b'-CH); 4.83 (1H, с, 11a'-CH); 5.76 (1H, д, $J = 8.0$, Н-1'); 6.56 (1H, к, $^3J_{HF} = 5.6$, 6'-CH); 6.76 (1H, т, $J = 8.0$, Н-2); 6.84 (1H, д, $J = 7.6$, Н-7); 6.89 (1H, т, $J = 8.0$, Н-3'); 7.16 (1H, т, $J = 7.6$, Н-5); 7.39 (1H, т, $J = 7.6$, Н-6); 7.71 (1H, д, $J = 7.6$, Н-4); 10.53 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 14.5; 34.9; 47.0; 54.2; 64.2; 69.4 (κ , $^4J_{CF} = 2.9$, C-6b'); 73.3 (κ , $^2J_{CF} = 31.9$, C-6'); 74.2; 87.4; 109.8; 113.2; 117.2; 118.4; 122.2; 122.4; 122.6 (κ , $^1J_{CF} = 281.6$, CF₃); 124.9; 127.2; 130.9; 140.5; 142.8; 146.7; 176.8. Спектр ЯМР ^{19}F (471 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 92.0 (д, $^3J_{FH} = 5.6$, CF₃). Найдено, m/z : 508.1149 [M+H]⁺. C₂₃H₂₁F₃N₃O₅S. Вычислено, m/z : 508.1149.

(6'S*,6a'S*,6b'R*,11'S*,11a'R*)-6a'-Нитро-6'-(трифторметил)-2'-хлор-6a',6b',7',11a'-тетрагидро-6'H,9'H-спиро[индолин-3,11'-хромено[3',4':3,4]пирроло[1,2-с]гиазол]-2-он (9c). Выход 360 мг (71%), бесцветный порошок, т. пл. 278–279°C (с разл.). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3199, 1714, 1619, 1556, 1474, 1414, 1366, 1335. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 3.25 (1H, т, $J = 10.3$) и 3.40 (1H, д, д, $J = 10.6$, $J = 6.1$, 7'-CH₂); 3.43 (1H, д, $J = 10.0$) и 4.17 (1H, д, $J = 10.0$, 9'-CH₂); 4.45 (1H, д, д, $J = 9.9$, $J = 6.1$, 6b'-CH); 4.93 (1H, с, 11a'-CH); 6.11 (1H, д, $J = 2.4$, Н-1'); 6.62 (1H, к, $^3J_{HF} = 5.8$, 6'-CH); 6.88 (1H, д, $J = 7.6$, Н-7); 7.11 (1H, д, $J = 8.8$, Н-4'); 7.19 (1H, т, $J = 7.6$, Н-5); 7.29 (1H, д, д, $J = 8.8$, $J = 2.4$, Н-3'); 7.43 (1H, т, $J = 7.6$, Н-6); 7.70 (1H, д, $J = 7.6$, Н-4); 10.67 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 34.8; 46.5; 54.1; 69.3 (κ , $^4J_{CF} = 3.0$, C-6b'); 73.4 (κ , $^2J_{CF} = 31.9$, C-6'); 74.2; 86.8; 109.8; 118.1; 119.6; 122.2 (κ , $^1J_{CF} = 281.8$, CF₃); 122.3; 124.3; 125.4; 126.0; 127.4; 129.1; 131.2; 142.7; 149.5; 176.7. Спектр ЯМР ^{19}F (471 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 91.7 (д, $^3J_{FH} = 5.8$, CF₃). Найдено, m/z : 498.0497 [M+H]⁺. C₂₁H₁₆ClF₃N₃O₄S. Вычислено, m/z : 498.0497.

(6'S*,6a'S*,6b'R*,11'S*,11a'R*)-6a'-Нитро-6'-(трифторметил)-2',4'-дихлор-6a',6b',7',11a'-тетрагидро-6'H,9'H-спиро[индолин-3,11'-хромено[3',4':3,4]пирроло-

[1,2-с]тиазол]-2-он (9d). Выход 430 мг (80%), бесцветный порошок, т. пл. 298–299°C (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3194, 1718, 1620, 1556, 1470, 1405, 1365, 1334. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 3.23 (1H, т, $J = 10.3$, 7'-CH₂); 3.39–3.46 (2H, м, 7',9'-CH₂); 4.18 (1H, д, $J = 10.1$, 9'-CH₂); 4.46 (1H, д, $J = 9.9$, $J = 6.2$, 6b'-CH); 5.04 (1H, с, 11a'-CH); 6.06 (1H, д, $J = 2.2$, Н-1'); 6.69 (1H, к, $^3J_{\text{HF}} = 5.7$, 6'-CH); 6.89 (1H, д, $J = 7.6$, Н-7); 7.20 (1H, т, $J = 7.6$, Н-5); 7.43 (1H, т, $J = 7.6$, Н-6); 7.65 (1H, д, $J = 2.2$, Н-3'); 7.70 (1H, д, $J = 7.6$, Н-4); 10.70 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 34.8; 46.4; 54.1; 69.2 (к, $^4J_{\text{CF}} = 2.7$, С-6b'); 73.9 (к, $^2J_{\text{CF}} = 32.5$, С-6'); 74.1; 86.5; 110.0; 121.1; 121.5; 122.1 (к, $^1J_{\text{CF}} = 281.8$, CF₃); 122.5; 123.9; 124.3; 126.1; 127.5; 129.2; 131.4; 142.6; 145.6; 176.7. Спектр ЯМР ^{19}F (471 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 91.5 (д, $^3J_{\text{FH}} = 5.7$, CF₃). Найдено, m/z : 532.0109 [M+H]⁺. C₂₁H₁₅Cl₂F₃N₃O₄S. Вычислено, m/z : 532.0107.

(6'S*,6a'S*,6b'R*,11'S*,11a'R*)-6a'-Нитро-6'-(трихлорметил)-6a',6b',7',11a'-тетрагидро-6'H,9'H-спиро[индолин-3,11'-хромено[3',4':3,4]пирроло[1,2-с]тиазол]-2-он (9e). Выход 270 мг (53%), бесцветный порошок, т. пл. 239–240°C (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3261, 1730, 1616, 1551, 1495, 1469, 1372, 1332. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 3.25 (1H, т, $J = 10.0$, 7'-CH₂); 3.37–3.48 (2H, м, 7',9'-CH₂); 4.16 (1H, д, $J = 10.0$, 9'-CH₂); 4.86 (1H, с, 11a'-CH); 5.27 (1H, д, $J = 9.9$, $J = 6.1$, 6b'-CH); 6.15 (1H, д, $J = 7.3$, Н-1'); 6.73 (1H, с, 6'-CH); 6.77–6.89 (2H, м, Н-3',7'); 6.99 (1H, д, $J = 7.9$, Н-4'); 7.16 (1H, т, $J = 7.4$, Н-2'); 7.20 (1H, т, $J = 7.4$, Н-5); 7.39 (1H, т, $J = 7.4$, Н-6); 7.71 (1H, д, $J = 7.4$, Н-4); 10.48 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д.: 35.4; 48.3; 54.4; 70.5; 74.1; 80.8; 89.2; 96.0; 109.8; 115.9; 117.6; 122.1; 122.2; 124.8; 125.5; 127.4; 128.9; 130.9; 142.9; 151.5; 176.8. Найдено, m/z : 512.0005 [M+H]⁺. C₂₁H₁₇Cl₃N₃O₄S. Вычислено, m/z : 512.0000.

(6'S*,6a'S*,6b'R*,11'S*,11a'R*)-6a'-Нитро-6'-(трихлорметил)-2'-хлор-6a',6b',7',11a'-тетрагидро-6'H,9'H-спиро[индолин-3,11'-хромено[3',4':3,4]пирроло[1,2-с]тиазол]-2-он (9f). Выход 300 мг (55%), бесцветный порошок, т. пл. 223–224°C (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3265, 1714, 1617, 1553, 1472, 1330. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 3.22 (1H, т, $J = 10.3$) и 3.43 (1H, д, $J = 10.7$, $J = 6.1$, 7'-CH₂); 3.44 (1H, д, $J = 10.1$) и 4.16 (1H, д, $J = 10.1$, 9'-CH₂); 4.92 (1H, с, 11a'-CH); 5.27 (1H, д, $J = 9.9$, $J = 6.1$, 6b'-CH); 6.06 (1H, д, $J = 2.4$, Н-1'); 6.73 (1H, с, 6'-CH); 6.87 (1H, д, $J = 7.6$, Н-7); 7.06 (1H, д, $J = 8.8$, Н-4'); 7.18 (1H, т, $J = 7.6$, Н-5); 7.27 (1H, д, $J = 8.8$, $J = 2.4$, Н-3'); 7.42 (1H, т, $J = 7.6$, Н-6); 7.70 (1H, д, $J = 7.6$, Н-4); 10.60 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д.: 35.4; 47.9; 54.4; 70.4; 74.1; 80.9; 88.6; 95.6; 109.8; 117.9; 119.6; 122.3; 124.2; 125.0; 125.5; 127.5; 128.9; 131.2; 142.8; 150.3; 176.7. Найдено, m/z : 547.9580 [M+H]⁺. C₂₁H₁₆Cl₄N₃O₄S. Вычислено, m/z : 547.9581.

(6'S*,6a'S*,6b'R*,11'S*,11a'R*)-6a'-Нитро-6'-(трихлорметил)-2',4'-дихлор-6a',6b',7',11a'-тетрагидро-6'H,9'H-спиро[индолин-3,11'-хромено[3',4':3,4]пирроло[1,2-с]тиазол]-2-он (9g). Выход 350 мг (60%), бесцветный порошок, т. пл. 254–255°C (с разл.). ИК спектр,

ν , см^{-1} : 3265, 1720, 1617, 1555, 1468, 1406, 1328. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 3.23 (1H, т, $J = 10.3$, 7'-CH₂); 3.41–3.48 (2H, м, 7',9'-CH₂); 4.17 (1H, д, $J = 10.1$, 9'-CH₂); 5.03 (1H, с, 11a'-CH); 5.26 (1H, д, $J = 9.9$, $J = 6.1$, 6b'-CH); 6.01 (1H, д, $J = 2.2$, Н-1'); 6.80 (1H, с, 6'-CH); 6.88 (1H, д, $J = 7.6$, Н-7); 7.19 (1H, т, $J = 7.6$, Н-5); 7.43 (1H, т, $J = 7.6$, Н-6); 7.61 (1H, д, $J = 2.2$, Н-3'); 7.70 (1H, д, $J = 7.6$, Н-4); 10.63 (1H, с, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д.: 35.3; 47.8; 54.3; 70.4; 74.0; 81.4; 88.4; 95.2; 109.9; 120.9; 121.3; 122.3; 123.9 (2С); 125.5; 127.6; 128.9; 131.3; 142.8; 146.4; 176.6. Найдено, m/z : 581.9195 [M+H]⁺. C₂₁H₁₅Cl₃N₃O₄S. Вычислено, m/z : 581.9191.

(6'S*,6a'S*,6b'R*,11'S*,11a'R*)-1-Метил-6a'-нитро-6'-(трихлорметил)-6a',6b',7',11a'-тетрагидро-6'H,9'H-спиро[индолин-3,11'-хромено[3',4':3,4]пирроло[1,2-с]тиазол]-2-он (9h). Выход 360 мг (75%), бесцветный порошок, т. пл. 192–193°C (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1713, 1608, 1548, 1493, 1460, 1371, 1351. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.79 (3H, с, NCH₃); 3.27 (1H, т, $J = 10.3$, 7'-CH₂); 3.36–3.43 (2H, м, 7',9'-CH₂); 4.15 (1H, д, $J = 10.1$, 9'-CH₂); 4.46 (1H, д, $J = 9.7$, $J = 6.3$, 6b'-CH); 4.89 (1H, с, 11a'-CH); 6.07 (1H, д, $J = 7.6$, Н-1'); 6.62 (1H, к, $^3J_{\text{HF}} = 5.8$, 6'-CH); 6.81 (1H, т, $J = 7.5$, Н-3'); 7.03 (1H, д, $J = 7.6$, Н-4'); 7.08 (1H, д, $J = 7.7$, Н-7); 7.21 (1H, т, $J = 7.7$, Н-5); 7.26 (1H, т, $J = 7.5$, Н-2'); 7.51 (1H, т, $J = 7.7$, Н-6); 7.77 (1H, д, $J = 7.7$, Н-4). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 25.9; 34.8; 47.0; 54.2; 69.4 (к, $^4J_{\text{CF}} = 3.1$, С-6b'); 73.2 (к, $^2J_{\text{CF}} = 31.8$, С-6'); 74.2; 87.3; 108.9; 116.2; 117.3; 122.4; 122.5 (к, $^1J_{\text{CF}} = 281.9$, CF₃); 122.9; 124.1; 125.6; 126.8; 129.2; 131.0; 144.1; 150.6; 175.0. Спектр ЯМР ^{19}F (471 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 91.8 (д, $^3J_{\text{FH}} = 5.8$, CF₃). Найдено, m/z : 478.1038 [M+H]⁺. C₂₂H₁₉F₃N₃O₄S. Вычислено, m/z : 478.1043.

(6'S*,6a'S*,6b'R*,11'S*,11a'R*)-1-Метил-6a'-нитро-6'-(трихлорметил)-6a',6b',7',11a'-тетрагидро-6'H,9'H-спиро[индолин-3,11'-хромено[3',4':3,4]пирроло[1,2-с]тиазол]-2-он (9i). Выход 290 мг (55%), бесцветный порошок, т. пл. 234–235°C (с разл.). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1718, 1610, 1550, 1493, 1470, 1373, 1348. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц), δ , м. д. (J , Гц): 2.79 (3H, с, NCH₃); 3.27 (1H, т, $J = 10.3$, 7'-CH₂); 3.38–3.45 (2H, м, 7',9'-CH₂); 4.14 (1H, д, $J = 10.1$, 9'-CH₂); 4.89 (1H, с, 11a'-CH); 5.29 (1H, д, $J = 9.9$, $J = 6.1$, 6b'-CH); 6.02 (1H, д, $J = 7.5$, Н-1'); 6.76 (1H, с, 6'-CH); 6.77 (1H, т, $J = 7.5$, Н-3'); 6.99 (1H, д, $J = 7.5$, Н-4'); 7.06 (1H, д, $J = 7.7$, Н-7); 7.20 (1H, т, $J = 7.4$, Н-5); 7.25 (1H, т, $J = 7.5$, Н-2'); 7.51 (1H, т, $J = 7.7$, Н-6); 7.77 (1H, д, $J = 7.7$, Н-4). Спектр ЯМР ^{13}C (126 МГц), δ , м. д.: 25.9; 35.4; 48.4; 54.4; 70.5; 74.0; 80.8; 89.2; 95.9; 108.7; 116.0; 117.3; 121.9; 122.8; 124.1; 125.2; 126.9; 129.0; 131.0; 144.2; 151.4; 175.0. Найдено, m/z : 532.0240 [M+Li]⁺. C₂₂H₁₈Cl₃LiN₃O₄S. Вычислено, m/z : 532.0238.

Рентгеноструктурное исследование соединения 6l проведено при 295K на дифрактометре Xcalibur Eos с CCD-детектором по стандартной методике (MoK α -излучение, λ 0.71073 Å, графитовый монохроматор, ω -сканирование). Кристаллы, пригодные для РСА, получены медленным упариванием раствора соединения **6l** в MeCN. Структура соединения **6l** расшифрована

прямым методом с использованием комплекса программ SHELX.¹⁷ 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 соединения **61** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 1875227).

Исследование цитотоксической активности соединений 6a–q,s,v,x,z, 7 и 9a,b,d,g in vitro проведено на клеточных линиях рака шейки матки человека HeLa, рабдомиосаркомы человека RD и дермальных фибробластов человека HDF, полученных из Коллекции клеточных культур Института цитологии РАН (Санкт-Петербург, Россия). Клетки засевают в 96-луночные планшеты в посевной дозе $2 \cdot 10^5$ клеток/мл и культивируют при 37°C в течение 24 ч в модифицированной по способу Дульбекко среде Игла (DMEM) с 1% глутамина в присутствии 10% эмбриональной телячьей сыворотки и гентамицина (50 мг/л) в увлажненной атмосфере 5% CO₂, после чего в лунки добавляют исследуемые соединения **6a–q,s,v,x,z, 7 и 9a,b,d,g** в концентрациях 10⁻⁴, 10⁻⁵, 10⁻⁶, 10⁻⁷ М. Клетки инкубируют с соединениями **6a–q,s,v,x,z, 7 и 9a,b,d,g** в течение 72 ч, после чего проводят оценку жизнеспособности клеток с помощью стандартного МТТ-теста.¹⁸ Опыты проведены в трех повторностях с отрицательным (культуральная среда), положительным (раствор цитотоксического препарата камптотецина в концентрации 3 ммоль/л) контролями и контролем растворителя (ДМСО). Оценку результатов МТТ-теста проводят на планшетном фотометре BioTek ELx800 путем сравнения оптической плотности раствора формазана при длине волны 570 нм в опытных и контрольных лунках и рассчитывают индекс цитотоксичности (IC₅₀). Для проведения статистического анализа использованы программы Microsoft Excell и Statistika 2009. Рассчитаны параметры среднего арифметического значения и стандартной ошибки. За достоверные приняты различия средних значений по критерию Манна–Уитни при $p < 0.05$.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ¹H и ¹³C соединений **6a–z, 7 и 9a–i**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

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

Авторы выражают благодарность сотрудникам Центра коллективного пользования "Спектроскопия и анализ органических соединений" Института органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН и лаборатории комплексных исследований и экспертной оценки органических материалов Уральского федерального университета им. первого Президента России Б. Н. Ельцина за помощь в проведении физико-химических исследований.

Список литературы

- (a) Korotaev, V. Yu.; Kutyashev, I. B.; Barkov, A. Yu.; Sosnovskikh, V. Ya. *Russ. Chem. Rev.* **2019**, *88*, 27. [*Успехи химии* **2019**, *88*, 27.] (b) Vroemans, R.; Dehaen, W. In *Targets in Heterocyclic Systems*; Attanasi, O. A.; Merino, P.; Spinelli, D., Eds.; Società Chimica Italiana: Rome, 2018, vol. 22, p. 318. (c) Korotaev, V. Yu.; Sosnovskikh, V. Ya.; Barkov, A. Yu. *Russ. Chem. Rev.* **2013**, *82*, 1081. [*Успехи химии* **2013**, *82*, 1081.]
- (a) Prapat, R.; Ram, V. J. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 10476. (b) O'Connor, C. J.; Beckmann, H. S. G.; Spring, D. R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4444. (c) Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893. (d) Costa, M.; Dias, T. A.; Brito, A.; Proença, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *123*, 487.
- (a) Elomri, A.; Skaltsounis, A.-L.; Michel, S.; Tillequin, F.; Koch, M.; Rolland, Y.; Pierré, A.; Atassi, G. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 2165. (b) Han, K.; Xu, X.; Chen, G.; Zeng, Y.; Zhu, J.; Du, X.; Zhang, Z.; Cao, B.; Liu, Z.; Mao, X. *J. Hematol. Oncol.* **2014**, *7*, 9. (c) Jean, M.; Fouque, A.; Legembre, P.; van de Weghe, P. EP Patent 2853530A1. (d) Wang, S.; Li, J.; Du, Y.; Xu, Y.; Wang, Y.; Zhang, Z.; Xu, Z.; Zeng, Y.; Mao, X.; Cao, B. *J. Pharmacol. Sci.* **2017**, *134*, 197. (e) Fouqué, A.; Delalande, O.; Jean, M.; Castellano, R.; Josselin, E.; Malleter, M.; Shoji, K. F.; Hung, M. D.; Ramparivo, H.; Collette, Y.; van de Weghe, P.; Legembre, P. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 6559.
- (a) Hartmann, T.; Witte, L. In *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Pelletier, S. W., Ed.; Pergamon: Oxford, 1995, vol. 9, p. 155. (b) Bull, L. B.; Culvenor, C. C. J.; Dick, A. T. *The Pyrrolizidine Alkaloids: Their Chemistry, Pathogenicity and Other Biological Properties*; John Wiley & Sons: New York, 1968. (c) Robertson, J.; Stevens, K. *Nat. Prod. Rep.* **2017**, *34*, 62. (d) Cakmak, M.; Mayer, P.; Trauner, D. *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 543. (e) Becker, D. P.; Flynn, D. L.; Moormann, A. E.; Nosal, R.; Villamil, C. I.; Loeffler, R.; Gullikson, G. W.; Moummi, C.; Yang, D.-C. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1125. (f) Miyano, S.; Sumoto, K.; Satoh, F.; Shima, K.; Hayashimatsu, M.; Morita, M.; Aisaka, K.; Noguchi, T. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 714. (g) Sakai, R.; Inoue, D.; Ishibashi, K.; Inoue, M.; Shirayama, T.; Asayama, J.; Nakagawa, M. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **1995**, *25*, 953.
- (a) Boddy, A. J.; Bull, J. A. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 1026. (b) Izmet'ev, A. N.; Gazieva, G. A.; Kravchenko, A. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, *56*, 255. [*Химия гетероцикл. соединений* **2020**, *56*, 255.] (c) Gataullin, R. R. *Helv. Chim. Acta* **2020**, *103*, e2000137. (d) Nájera, C.; Sansano, J. M. *Pure Appl. Chem.* **2019**, *91*, 575.
- (a) Yu, B.; Yu, D.-Q.; Liu, H.-M. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 673. (b) Ding, K.; Lu, Y.; Nikolovska-Coleska, Z.; Qiu, S.; Ding, Y.; Gao, W.; Stuckey, J.; Roller, P. P.; Tomita, Y.; Deschamps, J. R.; Wang, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10130. (c) Ding, K.; Lu, Y.; Nikolovska-Coleska, Z.; Wang, G.; Qiu, S.; Shangary, S.; Gao, W.; Qin, D.; Stuckey, J.; Krajewski, K.; Roller, P. P.; Wang, S. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3432. (d) Ivanenkov, Y. A.; Vasilevski, S. V.; Beloglazkina, E. K.; Kukushkin, M. E.; Machulkin, A. E.; Veselov, M. S.; Chufarova, N. V.; Chernyagina, E. S.; Vanzcool, A. S.; Zyk, N. V.; Skvortsov, D. A.; Khutomenko, A. A.; Rusanov, A. L.; Tonevitsky, A. G.; Dontsova, O. A.; Majouga, A. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 404. (e) Wang, S.; Sun, W.; Zhao, Y.; McEachern, D.; Meaux, I.; Barrière, C.; Stuckey, J. A.; Meagher, J. L.; Bai, L.; Liu, L.; Hoffman-Luca, C. G.; Lu, J.; Shangary, S.; Yu, S.; Bernard, D.; Aguilar, A.; Dos-Santos, O.; Besret, L.; Guerif, S.; Pannier, P.;

- Gorge-Bernat, D.; Debussche, L. *Cancer Res.* **2014**, 74, 5855.
7. (a) Arumugam, N.; Kumar, R. S.; Almansour, A. I.; Perumal, S. *Curr. Org. Chem.* **2013**, 17, 1929. (b) Döndas, H. A.; Retamosa, M. G.; Sansano, J. M. *Synthesis* **2017**, 2819. (c) Korotaev, V. Yu.; Zimnitskiy, N. S.; Barkov, A. Yu.; Kutyashev, I. B.; Sosnovskikh, V. Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 905. [Химия гетероцикл. соединений **2018**, 54, 905.] (d) Singh, R.; Bhardwaj, D.; Saini, M. R. *RSC Adv.* **2021**, 11, 4760. (e) Arumugam, N.; Almansour, A. I.; Kumar, R. S.; Ali Al-Aizari, A. J. M.; Alaqeel, S. I.; Kansız, S.; Krishna, V. S.; Sriram, D.; Dege, N. *RSC Adv.* **2020**, 10, 23522. (f) Rao, M. P.; Gunaga, S. S.; Zuegg, J.; Pamarthi, R.; Ganesh, M. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 9390. (g) Chornous, V. A.; Mel'nik, O. Ya.; Mel'nik, D. A.; Rusanov, E. B.; Vovk, M. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 1423. [Журн. орган. химии **2015**, 51, 1454.] (h) Bakthadoss, M.; Sivakumar, N.; Devaraj, A.; Sharada, D. S. *Synthesis* **2011**, 2136.
8. Kutyashev, I. B.; Ulitko, M. V.; Barkov, A. Yu.; Zimnitskiy, N. S.; Korotaev, V. Yu.; Sosnovskikh, V. Ya. *New J. Chem.* **2019**, 43, 18495.
9. Korotaev, V. Yu.; Barkovskiy, S. V.; Kutyashev, 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.]
10. (a) Kutyashev, I. B.; Barkov, A. Yu.; Korotaev, V. Yu.; Sosnovskikh, V. Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 529. [Химия гетероцикл. соединений **2019**, 55, 529.] (b) Korotaev, V. Yu.; Kutyashev, I. B.; Barkov, A. Yu.; Rozhkova, Yu. S.; Plekhanova, I. V.; Shklyayev, Yu. V.; Sosnovskikh, V. Ya. *Tetrahedron Lett.* **2019**, 60, 150916. (c) Kutyashev, 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.] (d) Kutyashev, 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.] (e) Kutyashev, I. B.; Sannikov, M. S.; Kochnev, I. A.; Barkov, A. Yu.; Zimnitskiy, N. S.; Korotaev, V. Yu.; Sosnovskikh, V. Ya. *SynOpen* **2021**, 5, 1.
11. Rao, J. N. S.; Raghunathan, R. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 6568.
12. Nayak, S.; Mishra, S. K.; Bhakta, S.; Panda, P.; Baral, N.; Mohapatra, S.; Purohit, C. S.; Satha, P. *Lett. Org. Chem.* **2016**, 13, 11.
13. (a) Grigg, R.; Idle, J.; McMeekin, P.; Surendrakumar, S.; Vipond, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 2703. (b) Toma, Y.; Kunigami, M.; Watanabe, K.; Higashi, M.; Arimitsu, S. *J. Fluorine Chem.* **2016**, 189, 22. (c) Sobhi, C.; Nacereddine, A. K.; Djerourou, A.; Ríos-Gutiérrez, M.; Domingo, L. R. *J. Phys. Org. Chem.* **2017**, 30, e3637.
14. Korotaev, V. Yu.; Barkov, A. Yu.; Moshkin, V. S.; Matochkina, E. G.; Kodess, M. I.; Sosnovskikh, V. Ya. *Tetrahedron* **2013**, 69, 8602.
15. Wall, M. E.; Wani, M. C.; Cook, C. E.; Palmer, K. H.; McPhail, A. T.; Sim, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3888.
16. Korotaev, V. Yu.; Kutyashev, I. B.; Sosnovskikh, V. Ya. *Heteroat. Chem.* **2005**, 16, 492.
17. Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, A64, 112.
18. Mosmann, T. *J. Immunol. Methods* **1983**, 65, 55.