

Посвящается памяти профессора, доктора химических наук А. Я. Запевалова

Два подхода к регио- и стереоселективному синтезу *N*-незамещенных 3-арил-4-(трифторметил)-4*H*-спиро[хромено[3,4-*c*]пирролидин-1,3'-оксиндолы]

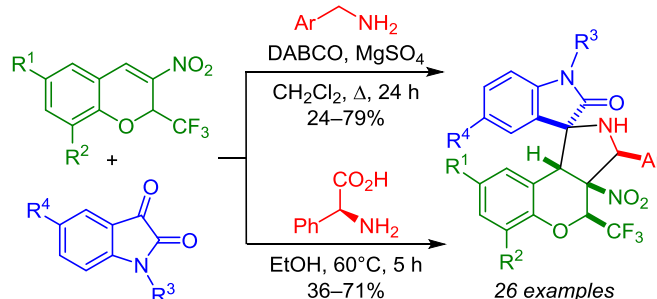
Владислав Ю. Коротаев^{1*}, Савелий В. Барковский¹, Игорь Б. Кутяшев¹, Мария В. Улитко¹, Алексей Ю. Барков¹, Николай С. Зимницкий¹, Иван А. Кочнев¹, Вячеслав Я. Сосновских¹

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 3.04.2021

Принято после доработки 17.05.2021



$R^1 = \text{H, Br, Me, OMe, NO}_2$; $R^2 = \text{H, Br, OEt}$; $R^3 = \text{H, Me, Et, Bn}$; $R^4 = \text{H, Br, Me}$
 $\text{Ar} = \text{Ph, 2-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 2\text{-BrC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4, 3\text{-F}_3\text{CC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$

Разработан регио- и стереоселективный метод синтеза *N*-незамещенных 3-арил-4-(трифторметил)-4*H*-спиро[хромено[3,4-*c*]пирролидин-1,3'-оксиндолы] с выходами 24–79%, основанный на трехкомпонентной реакции 3-нитро-2-(трифторметил)-2*H*-хроменов с азотин-илидами, генерируемыми *in situ* из бензиламинов и изатинов, при кипячении в CH_2Cl_2 в течение 24 ч. 4-(Трифторметил)-3-фенил-4*H*-спиро[хромено[3,4-*c*]пирролидин-1,3'-оксиндолы] с выходами 36–71% могут быть получены трехкомпонентной реакцией 3-нитро-2-(трифторметил)-2*H*-хроменов, изатинов и *L*-фенилглицина в EtOH при 60°C в течение 5 ч. Полученные соединения проявили цитотоксическую активность по отношению к клеткам линии рака шейки матки человека HeLa в микромолярном диапазоне концентраций.

Ключевые слова: азотин-илиды, бензиламины, изатины, 3-нитро-2-(трифторметил)-2*H*-хромены, спиро[пирролидин-1,3'-оксиндолы], спирохромено[3,4-*c*]пирролидины, *L*-фенилглицин, 1,3-диполярное циклоприсоединение, цитотоксическая активность.

Структурный фрагмент спиро[пирролидиноксиндола] входит в состав многих природных и синтетических биологически активных соединений.¹ В частности,

спирооксиндолы MI-888 и **1–3** (рис. 1), содержащие арильный заместитель в *N*-незамещенном пирролидиновом цикле, проявляют противоопухолевую,² анти-

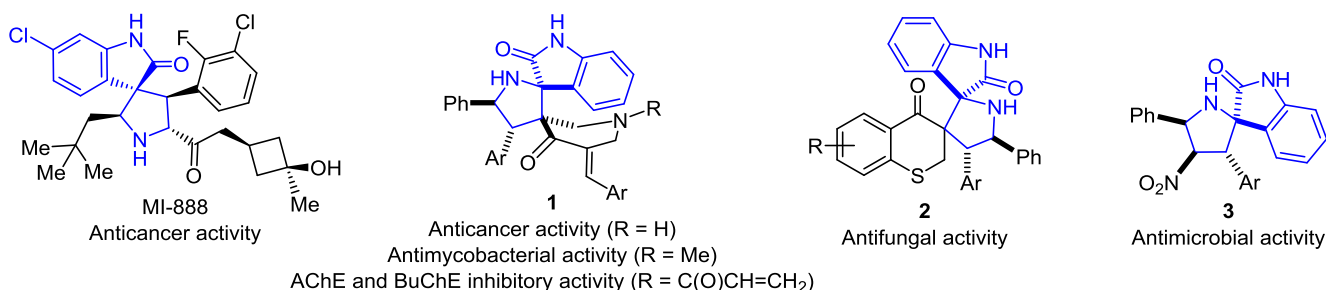


Рисунок 1. Биологически активные *N*-незамещенные арилспиро[пирролидиноксиндолы].

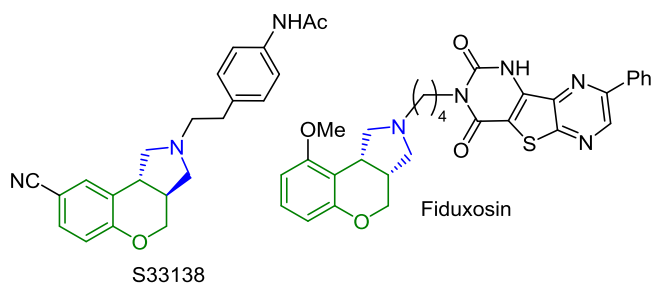


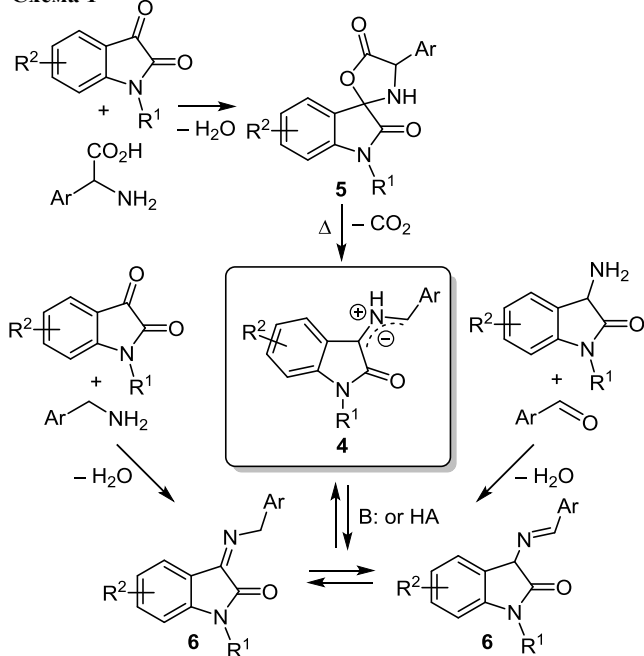
Рисунок 2. Биологически активные хромено[3,4-*c*]пирролидины.

микобактериальную,³ противогрибковую⁴ и антимикробную⁵ активность, а также способны ингибировать ацетилхолинэстеразу и бутилхолинэстеразу.⁶

Биологическая активность обнаружена и у производных хромено[3,4-*c*]пирролидина (рис. 2). Так, соединение S33138 блокирует дофаминовый рецептор D₃,^{7a} а фидуксозин является селективным антагонистом α₁-адренорецепторов.^{7b}

Удобный одnoreакторный регио- и стереоселективный метод синтеза *N*-незамещенных α-арилспиро[пирролидиноксиндолов] базируется на 1,3-диполярном циклоприсоединении к активированным алкенам стабилизированных азометин-илидов **4**, которые можно генерировать *in situ* различными методами. Первый из них основан на декарбоксилации неустойчивых спирооксазолидинонов **5**, образующихся при взаимодействии изатинов с α-ариламиноуксусными кислотами,^{2b,3,4,8} из которых коммерчески доступен лишь фенилглицин. Другой подход включает генерирование илидов **4** из иминов **6** под действием основания или кислоты.⁹ В свою очередь, иминопроизводные **6** могут быть получены *in situ* из бензиламинов и изатинов^{8f,9a-g} или из бензальдегидов и 3-аминооксиндолов^{9h,1} (схема 1), однако последние являются труднодоступным классом соединений.¹⁰

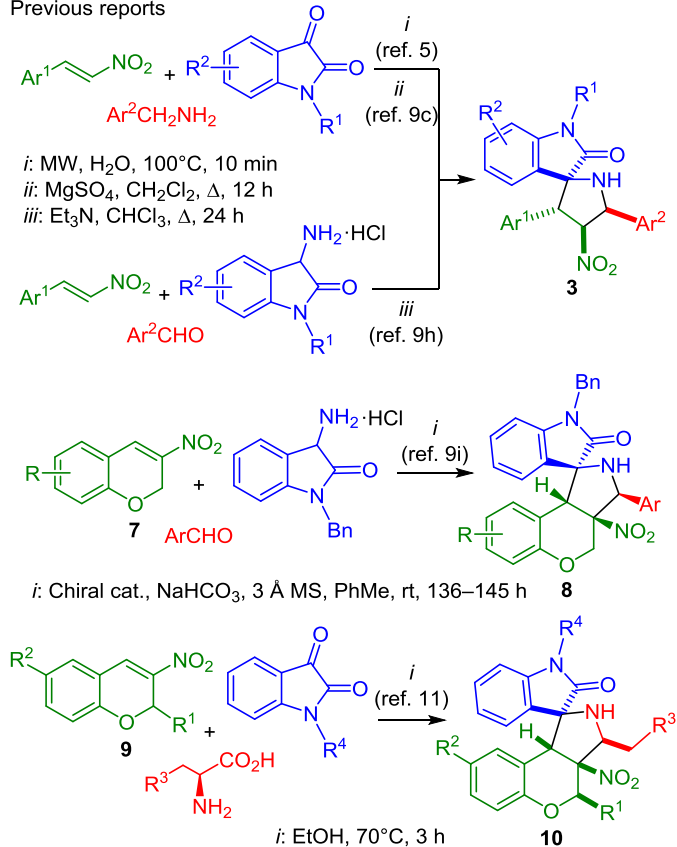
Схема 1



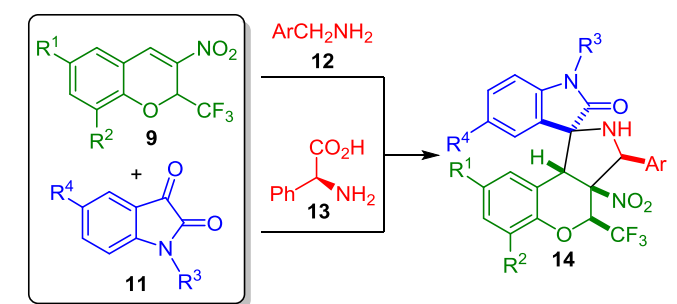
Указанные методы генерирования азометин-илидов **4** были успешно использованы для получения *N*-незамещенных спиро[пирролидиноксиндолов] **3** из β-нитростиролов.^{5,9c,h} В то же время в литературе практически отсутствуют сведения о реакциях илидов **4** с 3-нитро-2*H*-хроменами. Имеется лишь одно сообщение, в котором описан асимметрический синтез 3-арилспиро[хромено[3,4-*c*]пирролидин-1,3'-оксиндолов] **8** из 2-незамещенных нитрохроменов **7**, бензальдегидов и 3-амино-*N*-бензилизатинов в присутствии хирального катализатора⁹ⁱ (схема 2).

Схема 2

Previous reports



This work

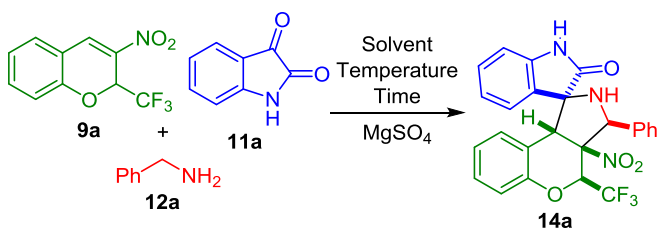


Недавно нами был разработан регио- и стереоселективный метод синтеза спиро[хромено[3,4-*c*]пирролидин-1,3'-оксиндолов] **10** трехкомпонентной реакцией 2-(трифторметил)- и 2-фенилзамещенных 3-нитро-2*H*-хроменов **9** с азометин-илидами на основе коммерчески доступных изатинов и первичных α-аминокислот¹¹ (схема 2). Продолжая наши исследо-

вания в области карбо- и гетероаннелирования 3-нитро-2-(тригалогенметил)-2*H*-хроменов¹² и принимая во внимание высокую биологическую активность производных спиро[пирролидинохсиндола],^{1–6} в настоящей работе мы изучили два подхода к синтезу *N*-незамещенных 3-арил-4-(трифторметил)-4*H*-спиро[хромено[3,4-*c*]пирролидин-1,3'-оксиндолы] **14** исходя из 3-нитро-2-(трифторметил)хроменов **9**, изатинов **11** и бензиламинов **12** или *L*-фенилглицина (**13**) (схема 2).

С целью получения спиро[хромено[3,4-*c*]пирролидин-1,3'-оксиндолы] **14** из хроменов **9**, изатинов **11** и бензиламинов **12** мы провели оптимизацию условий трехкомпонентной реакции между хроменом **9a**, изатином **11a** и бензиламином (**12a**), приводящей к продукту **14a**, используя безводный MgSO₄ для связывания выделяющейся в процессе образования азометинида 4 H₂O. О степени превращения исходного нитрохромена **9a** судили по интегральной интенсивности сигналов фторсодержащих соединений в спектрах ЯМР ¹⁹F реакционных смесей (табл. 1).

Таблица 1. Оптимизация условий трехкомпонентной реакции получения спиро[хромено[3,4-*c*]пирролидин-1,3'-оксиндола] **14a***



Опыт	Растворитель	Температура, °C	Время, ч	Количество бензиламина 12a , экв.	Конверсия хромена 9a , ** %	Выход продукта 14a , %
1	CH ₂ Cl ₂	25	24	1.0	45	40
2	CH ₂ Cl ₂	25	24	1.5	51	48
3	CH ₂ Cl ₂	25	48	1.5	62	59
4	CH ₂ Cl ₂	25	48	1.0***	77	75
5	CH ₂ Cl ₂	25	48	1.0* ⁴	58	52
6	CH₂Cl₂	40	24	1.0***	83	78
7	CH ₂ Cl ₂	40	24	1.0* ⁴	69	64
8	CHCl ₃	25	48	1.0***	69	65
9	CHCl ₃	61	7	1.0***	76	70
10	ДХЭ	80	6	1.0***	24	17
11	ТГФ	40	24	1.0***	68	56
12	ДМСО	60	6	1.5	63	28
13	PhMe	60	5	1.5	54	50
14	MeOH	60	24	1.0***	49	41
15	EtOH	60	24	1.0***	13	8

* Количество реагентов и растворителя: 61 мг (0.25 ммоль) 3-нитро-2-(трифторметил)-2*H*-хромена (**9a**), 37 мг (0.25 ммоль) изатина **11a**, 60 мг (0.50 ммоль) MgSO₄, 3 мл растворителя.

** По данным спектра ЯМР ¹⁹F реакционной смеси.

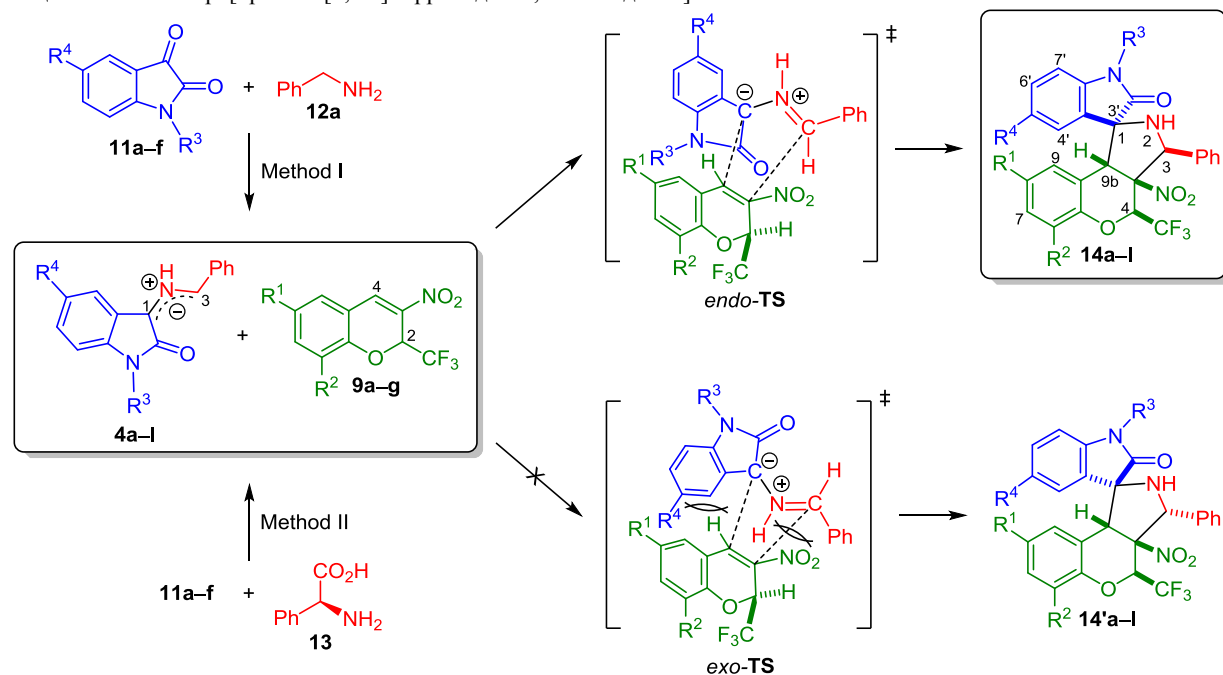
*** Реакция проведена в присутствии 0.1 экв. DABCO.

*⁴ Реакция проведена в присутствии 0.1 экв. Et₃N.

Было установлено, что данная реакция в CH₂Cl₂ при комнатной температуре при эквимолярном соотношении реагентов приводит к получению целевого продукта **14a** с выходом 40% (табл. 1, опыт 1). Использование полуторного избытка бензиламина (**12a**) в этих же условиях привело к увеличению выхода соединения **14a** до 48 и 59%, когда реакцию проводили в течение 24 и 48 ч соответственно (опыты 2 и 3). Добавление в реакционную смесь DABCO (0.1 экв.) в качестве катализатора не только повысило выход спироаддукта **14a** до 75%, но и позволило отказаться от избытка бензиламина (**12a**) (опыт 4). Et₃N как катализатор оказался менее эффективным и при комнатной температуре, и при кипячении (опыты 5 и 7). Наилучший результат был достигнут, когда реакцию проводили при кипячении в CH₂Cl₂ в течение 24 ч в присутствии 0.1 экв. DABCO (опыт 6). Если в качестве растворителя использовали CHCl₃, то выход продукта при комнатной температуре был ниже на 10% (опыт 8) выхода продукта при использовании CH₂Cl₂ (опыт 4), тогда как при кипячении в CHCl₃ время реакции было сокращено до 7 ч, а выход целевого соединения **14a** составил 70% (опыт 9). Использование 1,2-дихлорэтана в качестве более высококипящего растворителя с целью сокращения времени реакции оказалось безуспешным – конверсия хромена **9a** составила лишь 24%, причем реакция сопровождалась образованием побочных продуктов неустановленного строения (опыт 10). Образование побочных продуктов наблюдалось и в ТГФ уже при 40°C (опыт 11). В ДМСО при 60°C конверсия хромена **9a** составила 63%, однако выход продукта **14a** был невысоким (28%) из-за сложности его выделения из реакционной смеси (опыт 12).

Ранее отмечалось,^{8f,9f,i} что реакции с участием илидов **4**, генерированных из 3-иминоизатинов **6**, с хорошими выходами протекают в PhMe, EtOH, MeOH или в смеси MeOH–PhMe при комнатной температуре или при нагревании. В нашем случае ни один из этих растворителей не привел к удовлетворительному результату (табл. 1, опыты 13–15). Во всех экспериментах конверсия хромена **9a** была невысокой. Попытка проведения реакции в H₂O при микроволновом облучении (100°C, 10 мин)⁵ также была безуспешной – происходило сильное осмоление реакционной смеси. Следует также отметить, что ни в одном из опытов образования регио- или стереоизомеров соединения **14a** не наблюдалось (установлено по данным спектров ЯМР ¹⁹F реакционных смесей).

По оптимизированной методике из хроменов **9a–g**, изатинов **11a–f** и бензиламина (**12a**) были получены спиро[хромено[3,4-*c*]пирролидин-1,3'-оксиндолы] **14a–l** с выходами 24–78% (табл. 2, метод I). Как видно по табл. 2, выходы аддуктов **14** мало зависят от донорно-акцепторных свойств заместителей R¹, R² в хромене **9**, а также и от алкильного заместителя R³ при атоме азота в изатине **11**. В то же время в реакции хромена **9a** с азометинилидом из бензиламина (**12a**) и 5-бромизатина (**11c**) циклоаддукт **14i** был синтезирован с самым низким выходом (24%, опыт 9), что, вероятно,

Таблица 2. Синтез спиро[хромено[3,4-с]пирролидин-1,3'-оксидолов] **14a-l***

Опыт	Хромен	R ¹	R ²	Изатин	R ³	R ⁴	Продукт	Выход, %	
								Метод I	Метод II
1	9a	H	H	11a	H	H	14a	78	63
2	9b	Me	H	11a	H	H	14b	60	62
3	9c	OMe	H	11a	H	H	14c	55	65
4	9d	Br	H	11a	H	H	14d	47	59
5	9e	Br	Br	11a	H	H	14e	56	63
6	9f	Br	OEt	11a	H	H	14f	53	52
7	9g	NO ₂	H	11a	H	H	14g	57	56
8	9a	H	H	11b	H	Me	14h	76	62
9	9a	H	H	11c	H	Br	14i	24	36
10	9a	H	H	11d	Me	H	14j	53	55
11	9a	H	H	11e	Et	H	14k	70	71
12	9a	H	H	11f	Bn	H	14l	59	62

* Количество реагентов и растворителя: 0.25 ммоль ммоль хромена **9a–g**, 0.25 ммоль ммоль изатина **11a–f**, 27 мкл (0.25 ммоль) бензиламина (**12a**) или 45 мг (0.30 ммоль) L-фенилглицина (**13**).

Метод I: 3 мг (0.025 ммоль) DABCO, 60 мг (0.50 ммоль) MgSO_4 , 3 мл CH_2Cl_2 .

Метод II: 1 мл EtOH.

обусловлено плохой растворимостью изатина **11c** в CH_2Cl_2 .

Учитывая результаты предыдущих исследований^{8,11} и коммерческую доступность соответствующих реагентов, мы осуществили альтернативный подход к синтезу соединений **14a–l** из хроменов **9a–g**, основанный на генерировании азометин-илидов **4a–l** *in situ* из изатинов **11a–f** и L-фенилглицина (**13**) (табл. 2, метод II). Когда эта реакция проводилась в EtOH при 60°C в течение 5 ч, целевые продукты **14a–l** были синтезированы с выходами 36–71%. При более высоких темпе-

ратурах наблюдалось заметное осомление реакционных смесей. Как и в условиях метода I, природа заместителей R¹–R³ в хроменах **9a–g** и изатинах **11a–f** не оказывала существенного влияния на выходы аддуктов **14a–l**, а реакция с участием изатина **11c** и на этот раз сопровождалась наименьшим выходом (36%, опыт 9). Отметим, что в условиях методов I и II соединения **14a–l** были выделены из реакционных смесей простым фильтрованием и очищены от примесей промывкой EtOH и H₂O без применения перекристаллизации или колоночной хроматографии.

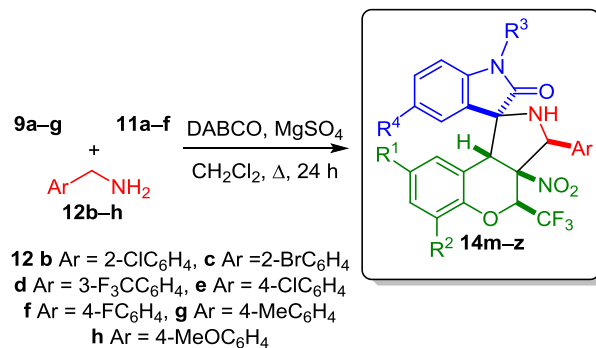
Независимо от используемого метода, 1,3-диполярное циклоприсоединение илидов **4a–l** к хроменам **9a–g** приводило к образованию индивидуальных регио- и стереоизомеров продуктов **14a–l** с *цис*-расположением нитрогруппы, атома водорода 9b-CH и трифторметильной группы относительно конденсированной трициклической системы в результате присоединения илида **4a–l** к наиболее электрофильному атому С-4 хромена **9a–g** более замещенным атомом С-1 (табл. 2). Наблюдаемая региоселективность, по-видимому, обусловлена зарядовым контролем процесса 1,3-диполярного циклоприсоединения стабилизированного азометин-илида **4a–l** к полярному фрагменту β-нитростирола в хроменах **9a–g**.^{8a,b}

Предполагаемый механизм реакции включает *эндо*-присоединение S-илида **4a–l**, конформация которого стабилизирована 1,5-ВЗМО взаимодействием между орбиталями атома кислорода группы С=О и атома углерода связи С=N,¹³ к хромену **9a–g** в результате атаки илида со стороны менее объемного атома водорода 2-CH хромена через переходное состояние *эндо*-TS. Переходное состояние *экзо*-TS нестабильно из-за неблагоприятных стерических взаимодействий как между арильными фрагментами оксиндола и хромена, так и между заместителем при атоме С-3 илида и пирановым циклом хромена (табл. 2). Поэтому, в отличие от нитростиролов,^{9h} продукты *экзо*-присоединения **14'a–l** не образуются.

Далее мы изучили трехкомпонентную реакцию нитрохроменов **9a–g**, изатинов **11a–f** и бензиламинов **12b–h**, содержащих заместители в различных положениях бензольного цикла. Было обнаружено, что в условиях метода I данная реакция приводит к образованию 3-арилзамещенных спиро[хромено[3,4-с]пирролидин-1,3'-оксиндол] **14m–z** с выходами 26–79% и такой же регио- и стереоселективностью, как у соединений **14a–l**. И в этом случае выходы спироаддуктов **14m–z** не зависят ни от донорно-акцепторных свойств, ни от положения заместителя в аминах **12b–h**, а самый низкий выход (26%), несмотря на увеличение времени реакции в 1.5 раза, наблюдался в реакции с участием труднорастворимого в CH₂Cl₂ изатина **11c** (табл. 3, опыт 11). Как и соединения **14a–l**, продукты **14m–z** были выделены в аналитически чистом виде после промывки реакционных смесей EtOH и H₂O без использования перекристаллизации или колоночной хроматографии.

Спектры ЯМР ¹H соединений **14a–z**, зарегистрированные в растворах CDCl₃, содержат характерный синглет бензильного протона 9b-CH в области 4.87–5.12 м. д., а также два дублета или слегка уширенных синглетов протонов 2-NH и 3-CH пирролидинового цикла при 2.46–2.74 и 5.85–6.55 м. д. соответственно с КССВ 3.4–5.8 Гц, что однозначно подтверждает пространственное строение циклоаддуктов **14a–z**. Сигнал протона 4-CH смещен в слабое поле относительно сигнала протона 9b-CH и проявляется в виде квартета при 5.37–5.72 м. д. с КССВ ³J_{NH} = 5.8–7.1 Гц. Сигнал ароматического протона Н-9 экранирован оксиндоль-

Таблица 3. Синтез спиро[хромено[3,4-с]пирролидин-1,3'-оксиндол] **14m–z***



Опыт	Продукт	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Ar	Выход, %
1	14m	H	H	H	H	4-ClC ₆ H ₄	58
2	14n	H	H	H	H	4-MeC ₆ H ₄	73
3	14o	H	H	H	H	4-MeOC ₆ H ₄	49
4	14p	H	H	H	H	4-FC ₆ H ₄	79
5	14q	Me	H	H	H	2-ClC ₆ H ₄	50
6	14r	OMe	H	H	H	2-BrC ₆ H ₄	53
7	14s	Br	H	H	H	3-F ₃ CC ₆ H ₄	68
8	14t	Br	OEt	H	H	4-MeOC ₆ H ₄	61
9	14u	NO ₂	H	H	H	4-ClC ₆ H ₄	58
10	14v	H	H	H	Me	4-FC ₆ H ₄	55
11	14w	Br	Br	H	Br	2-ClC ₆ H ₄	26**
12	14x	Br	OEt	Me	H	4-FC ₆ H ₄	72
13	14y	OMe	H	Et	H	4-ClC ₆ H ₄	79
14	14z	Br	H	Bn	H	3-F ₃ CC ₆ H ₄	75

* Количество реагентов и растворителя: 0.25 ммоль хромена **9a–g**, 0.25 ммоль изатина **11a–f**, 0.25 ммоль бензиламина **12b–h**, 3 мг (0.025 ммоль) DABCO, 60 мг (0.50 ммоль) MgSO₄, 3 мл CH₂Cl₂.

** Время реакции 36 ч.

ным заместителем и лежит в более сильном поле, чем сигналы протонов Н-6,7,8 бензольного цикла хромена. В спектрах ЯМР ¹⁹F продуктов **14a–z** сигнал трифторметильной группы проявляется в виде уширенного синглета в узкой области 97.9–99.6 м. д. В спектрах ЯМР ¹³C соединений **14a–z** наблюдаются характерные квартеты трифторметильной группы и атома С-4 в интервалах 122.9–123.7 и 74.5–76.0 м. д. соответственно с КССВ ¹J_{CF} = 285.4–289.6 и ²J_{CF} = 31.0–32.6 Гц. ИК спектры соединений **14a–z** содержат полосы валентных колебаний группы NH при 3294–3415 см⁻¹, группы С=О при 1679–1735 см⁻¹ и нитрогруппы в интервалах 1549–1567 и 1332–1349 см⁻¹.

Стереохимия циклоаддуктов **14a–z** подтверждена с помощью двумерного эксперимента NOESY, выполненного для соединения **14c** (рис. 3), и рентгеноструктурного анализа соединения **14p** (рис. 4). В спектре NOESY продукта **14c**, наряду с кросс-пиками 9b-CH↔Н-9 и 1'-NH↔Н-7', присутствуют кросс-пики

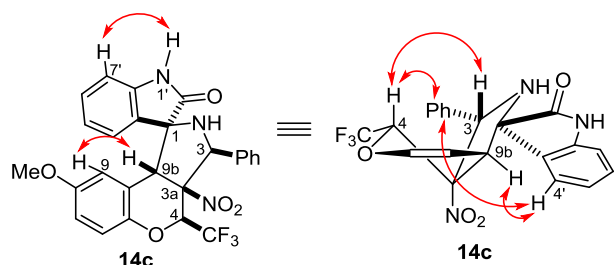


Рисунок 3. Основные корреляции в двумерном спектре NOESY соединения **14c**.

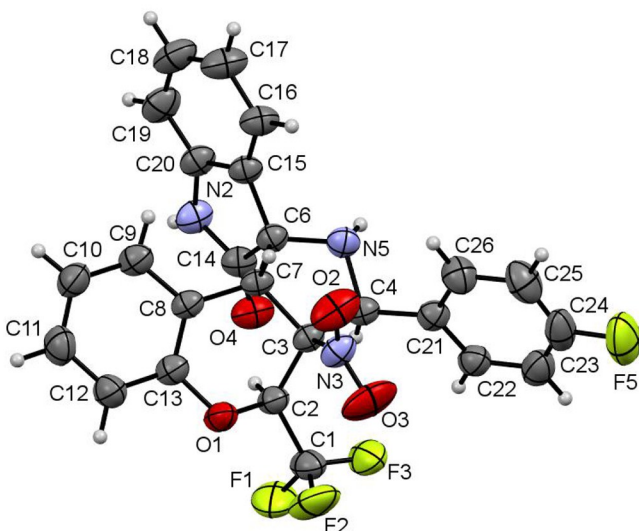


Рисунок 4. Молекулярная структура соединения **14p** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

4-CH \leftrightarrow 3-CH, 4-CH \leftrightarrow Ph, H-4' \leftrightarrow Ph и H-4' \leftrightarrow 9b-CH, что указывает на *цис*-расположение трифторметильной группы, атома водорода 9b-CH, фенильной группы и арильного фрагмента спирооксидола относительно конденсированной трициклической системы.

Относительная конфигурация соединений **14a–z** однозначно доказана с помощью метода PCA для монокристаллов аддукта **14p** (рис. 4). Как видно по рисунку, соединение **14p** действительно является изомером, в котором заместители при атомах C-2,3,4 расположены *цис*оидно, а трифторметильная группа занимает экваториальную позицию. Пирановый и пирролидиновый циклы находятся в конформациях "полукресло" и "твист" соответственно.

На ряде репрезентативных соединений **14a,c,d,e,j,l** была изучена их цитотоксическая активность по отношению к клеточным линиям рака шейки матки человека HeLa и нормальных дермальных фибробластов человека HDF. В качестве препарата сравнения использовали известный противоопухолевый препарат камптотецин.¹⁴ Результаты исследования представлены в табл. 4. Все исследуемые соединения проявили цитотоксическую активность по отношению к клеткам линии HeLa в микромолярном диапазоне концентраций, причем соединения **14d,j,l** по своей активности превосходят камптотецин почти в 10 раз. Наряду с этим, соединения **14a,e,l** продемонстрировали высокую

Таблица 4. Цитотоксическая активность (IC₅₀,* мкМ) соединений **14a,c,d,e,j,l** по отношению к клеточным линиям HeLa и HDF

Соединение	Клеточная линия	
	HeLa	HDF
14a	1.74 ± 0.45	129.99 ± 11.25
14c	1.15 ± 0.364	7.07 ± 0.45
14d	0.32 ± 0.05	77.31 ± 5.48
14e	1.62 ± 0.52	959.19 ± 36.34
14j	0.47 ± 0.04	68.43 ± 5.39
14l	0.71 ± 0.05	194.90 ± 15.97
Камптотецин	1.66 ± 0.97	323.27 ± 28.92

* Полумаксимальная ингибирующая концентрация.

селективность относительно здоровых клеток HDF и являются потенциальными кандидатами в препараты для лечения онкологических заболеваний.

Таким образом, нами разработаны два простых и эффективных метода синтеза *N*-незамещенных 3-арил-4-(трифторметил)-4*H*-спиро[хромено[3,4-*c*]пирролидин-1,3'-оксидолов] из 3-нитро-2-(трифторметил)-2*H*-хроменов. Оба подхода обеспечивают примерно одинаковые выходы целевых продуктов, представляющих несомненный интерес в качестве потенциальных противоопухолевых препаратов.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на фурье-спектрометре Shimadzu IRSpirit-T с использованием приставки нарушенного полного внутреннего отражения. Спектры ЯМР ¹H и ¹⁹F (400 и 376 МГц соответственно) зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance DRX-400 в CDCl₃, внутренние стандарты TMC и C₆F₆. Спектры ЯМР ¹³C (126 МГц) зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 500 в CDCl₃, внутренний стандарт – сигнал растворителя (77.2 м. д.). Двумерный эксперимент NOESY (400 МГц) выполнен на спектрометре Bruker Avance 400, время смешивания 0.3 с. 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 нитрохромены **9a–g** получены по известной методике.¹⁵

Синтез спиро[хромено[3,4-*c*]пирролидин-1,3'-оксидолов] **14a–z** (общая методика). Метод I. Суспензию 0.25 ммоль изатина **11a–f**, 0.25 ммоль бензиламина **12a–h** и 60 мг (0.50 ммоль) безводного MgSO₄ в 3 мл сухого CH₂Cl₂ перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляют 0.25 ммоль нитрохромена **9a–g**, 3 мг (0.025 ммоль) DABCO и суспензию перемешивают при кипячении в течение 24 ч (36 ч для соединения **14w**). Смесь охлаждают до комнатной температуры, осадок отфильтровывают и промывают CH₂Cl₂ (3 × 0.5 мл). Растворитель из филь-

рата упаривают при пониженном давлении, к остатку добавляют 1 мл 70% EtOH, осадок отфильтровывают, промывают H₂O (3 × 1 мл) и сушат при 100°C.

Метод II. Смесь 0.25 ммоль нитрохромена **9a–g**, 0.25 ммоль изатина **11a–f** и 45 мг (0.30 ммоль) L-фенилглицина (**13**) в 2 мл EtOH перемешивают при 55–60°C в течение 5 ч, затем охлаждают до комнатной температуры. Осадок отфильтровывают и промывают H₂O (3 × 1 мл). К фильтрату добавляют 5 мл H₂O, осадок отфильтровывают и промывают сначала 70% EtOH (3 × 0.5 мл), а затем H₂O (3 × 1 мл). Объединенные осадки сушат при 100°C.

(1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-3a-Нитро-4-(трифторметил)-3-фенил-2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-он (14a). Выход 94 мг (78%, метод I), 76 мг (63%, метод II), белый порошок, т. пл. 189–190°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3291, 1698, 1622, 1590, 1552, 1544, 1507, 1492, 1475, 1395, 1364, 1349, 1338. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.68 (1H, уш. с, 2-NH); 5.04 (1H, с, 9b-CH); 5.45 (1H, к, *J* = 7.0, 4-CH); 5.92 (1H, с, 3-CH); 6.59 (1H, д, *J* = 7.5, H-9); 6.81–6.91 (2H, м, H-8,7); 7.06 (1H, д, *J* = 7.7, H-6); 7.18 (1H, т, *J* = 7.6, H-7); 7.26–7.32 (2H, м, H-5', 1'-NH); 7.35–7.49 (6H, м, H-6', H Ph); 8.04 (1H, д, *J* = 7.5, H-4'). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (*J*, Гц): 51.2; 67.9; 70.6; 75.3 (к, *J* = 31.2, C-4); 97.1; 110.3; 118.0; 121.2; 123.5 (к, *J* = 287.6, CF₃); 124.0; 124.1; 125.6; 126.7; 127.5 (2C); 129.1 (2C); 129.6; 129.9; 130.5 (2C); 135.2; 140.8; 151.6; 179.4. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м. д.: 98.6 (уш. с, CF₃). Найдено, *m/z*: 482.1323 [M+H]⁺. C₂₅H₁₉F₃N₃O₄. Вычислено, *m/z*: 482.1322.

(1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-8-Метил-3a-нитро-4-(трифторметил)-3-фенил-2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-он (14b). Выход 74 мг (60%, метод I), 77 мг (62%, метод II), белый порошок, т. пл. 194–195°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3346, 1695, 1622, 1557, 1488, 1475, 1458, 1401, 1341. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.10 (3H, с, CH₃); 2.68 (1H, уш. с, 2-NH); 4.98 (1H, с, 9b-CH); 5.40 (1H, к, *J* = 6.7, 4-CH); 5.91 (1H, с, 3-CH); 6.36 (1H, с, H-9); 6.87 (1H, д, *J* = 7.7, H-7); 6.91–7.02 (2H, м, H-6,7); 7.15 (1H, с, 1'-NH); 7.30 (1H, т, *J* = 7.6, H-5'); 7.35–7.49 (6H, м, H-6', H Ph); 8.05 (1H, д, *J* = 7.5, H-4'). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (*J*, Гц): 20.8; 51.2; 68.0; 70.6; 75.3 (к, *J* = 31.5, C-4); 97.1; 110.2; 117.6; 120.7; 123.6 (к, *J* = 287.4, CF₃); 124.1; 125.5; 126.9; 127.4 (2C); 129.1 (2C); 129.9; 130.2; 130.4; 130.5; 133.4; 135.2; 140.8; 149.4; 179.5. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м. д.: 98.7 (уш. с, CF₃). Найдено, *m/z*: 496.1483 [M+H]⁺. C₂₆H₂₁F₃N₃O₄. Вычислено, *m/z*: 496.1479.

(1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-8-Метокси-3a-нитро-4-(трифторметил)-3-фенил-2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-он (14c). Выход 70 мг (55%, метод I), 83 мг (65%, метод II), белый порошок, т. пл. 209–210°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3312, 1692, 1622, 1608, 1555, 1499, 1487, 1474, 1458, 1340. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.70 (1H, д, *J* = 5.5, 2-NH); 3.50 (3H, с, OCH₃); 5.00 (1H, с, 9b-CH); 5.40 (1H, к, *J* = 6.7, 4-CH); 5.91 (1H, д, *J* = 5.5, 3-CH); 6.07 (1H, д, *J* = 2.9, H-9); 6.68 (1H, д, *J* = 8.9, *J* = 2.9, H-7); 6.86 (1H, д, *J* = 7.6, H-7); 6.96 (1H, д, *J* = 8.9, H-6); 7.18 (1H,

с, 1'-NH); 7.28 (1H, т, *J* = 7.6, H-5'); 7.36–7.48 (6H, м, H-6', H Ph); 8.03 (1H, д, *J* = 7.5, H-4'). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (*J*, Гц): 51.7; 55.5; 67.9; 70.5; 75.6 (к, *J* = 31.8, C-4); 97.0; 110.1; 110.8; 115.5; 118.9; 121.6; 123.6 (к, *J* = 287.2, CF₃); 124.2; 125.7; 127.6 (2C Ph); 129.1 (2C Ph); 129.9; 130.5 (2C); 135.4; 140.8; 145.6; 155.6; 179.0. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м. д.: 98.5 (уш. с, CF₃). Найдено, *m/z*: 512.1430 [M+H]⁺. C₂₆H₂₁F₃N₃O₅. Вычислено, *m/z*: 512.1428.

(1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-8-Бром-3a-нитро-4-(трифторметил)-3-фенил-2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-он (14d). Выход 66 мг (47%, метод I), 83 мг (59%, метод II), белый порошок, т. пл. 219–220°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3373, 1697, 1621, 1555, 1475, 1457, 1409, 1339. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.69 (1H, д, *J* = 3.5, 2-NH); 4.97 (1H, с, 9b-CH); 5.43 (1H, к, *J* = 6.6, 4-CH); 5.88 (1H, д, *J* = 3.5, 3-CH); 6.70 (1H, д, *J* = 1.5, H-9); 6.91 (1H, д, *J* = 7.6, H-7); 6.95 (1H, д, *J* = 8.9, H-6); 7.25–7.32 (3H, м, H-7,5', 1'-NH); 7.39–7.46 (6H, м, H-6', H Ph); 8.02 (1H, д, *J* = 7.5, H-4'). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (*J*, Гц): 50.9; 68.0; 70.5; 75.4 (к, *J* = 31.9, C-4); 96.5; 110.4; 116.3; 119.8; 123.3 (к, *J* = 287.5, CF₃); 123.4; 124.3; 125.6; 127.5 (2C); 129.1 (2C); 129.4; 130.0 (2C); 130.8; 132.6; 135.0; 140.6; 150.8; 179.0. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м. д.: 98.7 (уш. с, CF₃). Найдено, *m/z*: 560.0417 [M+H]⁺. C₂₅H₁₈BrF₃N₃O₄. Вычислено, *m/z*: 560.0427.

(1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-6,8-Дибром-3a-нитро-4-(трифторметил)-3-фенил-2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-он (14e). Выход 89 мг (56%, метод I), 101 мг (63%, метод II), белый порошок, т. пл. 225–226°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3368, 1699, 1615, 1553, 1472, 1430, 1407, 1341. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.72 (1H, д, *J* = 5.4, 2-NH); 4.96 (1H, с, 9b-CH); 5.49 (1H, к, *J* = 6.8, 4-CH); 5.98 (1H, д, *J* = 5.4, 3-CH); 6.67 (1H, д, *J* = 2.0, H-9); 6.92 (1H, д, *J* = 7.7, H-7); 7.20 (1H, с, 1'-NH); 7.30 (1H, т, *J* = 7.7, H-5'); 7.39–7.49 (6H, м, H-6', H Ph); 7.57 (1H, д, *J* = 2.0, H-7); 8.06 (1H, д, *J* = 7.7, H-4'). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (*J*, Гц): 50.8; 68.1; 70.3; 75.5 (к, *J* = 31.3, C-4); 96.4; 110.3; 113.3; 116.2; 122.9 (к, *J* = 287.4, CF₃); 124.3; 124.8; 125.5; 127.2 (2C); 128.3; 129.1 (2C); 129.6; 130.0; 130.8; 134.3; 135.5; 140.4; 147.8; 178.5. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м. д.: 98.7 (уш. с, CF₃). Найдено, *m/z*: 639.9507 [M+H]⁺. C₂₅H₁₇Br₂F₃N₃O₄. Вычислено, *m/z*: 639.9512.

(1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-8-Бром-3a-нитро-4-(трифторметил)-3-фенил-6-этокси-2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-он (14f). Выход 80 мг (53%, метод I), 79 мг (52%, метод II), белый порошок, т. пл. 199–200°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3349, 1698, 1618, 1605, 1567, 1491, 1471, 1427, 1393, 1341. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.47 (3H, т, *J* = 7.0, CH₂CH₃); 2.72 (1H, уш. с, 2-NH); 4.07 (1H, д, *J* = 9.5, *J* = 7.0) и 4.10 (1H, д, *J* = 9.5, *J* = 7.0, CH₂CH₃); 4.91 (1H, с, 9b-CH); 5.43 (1H, к, *J* = 6.8, 4-CH); 5.93 (1H, с, 3-CH); 6.32 (1H, д, *J* = 2.0, H-9); 6.89 (1H, д, *J* = 2.0, H-7); 6.90 (1H, д, *J* = 7.7, H-7); 7.15 (1H, с, 1'-NH); 7.29 (1H, т, *J* = 7.7, H-5'); 7.38–7.48 (6H, м, H-6', H Ph); 8.06 (1H, д, *J* = 7.6, H-4'). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (*J*, Гц):

14.7; 51.0; 65.2; 68.4; 70.5; 75.3 (к, $J = 31.6$, C-4); 96.8; 110.3; 116.2; 116.5; 120.5; 123.3 (к, $J = 288.1$, CF₃); 124.2; 124.5; 125.6; 127.4 (2C); 129.2 (2C); 130.0; 130.2; 130.6; 134.6; 140.7; 140.8; 149.4; 178.9. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м. д.: 98.9 (уш. с, CF₃). Найдено, m/z : 604.0680 [M+H]⁺. C₂₇H₂₂BrF₃N₃O₅. Вычислено, m/z : 604.0689.

(1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-3a,8-Динитро-4-(трифторметил)-3-фенил-2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-он (14g). Выход 75 мг (57%, метод I), 74 мг (56%, метод II), белый порошок, т. пл. 206–207°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3355, 1703, 1622, 1557, 1528, 1475, 1457, 1430, 1419, 1399, 1341. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.74 (1H, д, $J = 5.5$, 2-NH); 5.08 (1H, с, 9b-CH); 5.59 (1H, к, $J = 6.3$, 4-CH); 5.86 (1H, д, $J = 5.5$, 3-CH); 6.92 (1H, д, $J = 7.7$, H-7'); 7.14 (1H, с, 1'-NH); 7.21 (1H, д, $J = 9.0$, H-6); 7.35 (1H, т, $J = 7.7$, H-5'); 7.41–7.48 (6H, м, H-6', H Ph); 7.52 (1H, д, $J = 2.6$, H-9); 8.04 (1H, д, $J = 7.6$, H-4'); 8.10 (1H, д, $J = 9.0$, $J = 2.6$, H-7). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (J , Гц): 50.9; 67.9; 70.6; 75.7 (к, $J = 32.4$, C-4); 96.0; 110.8; 118.9; 122.2; 123.0; 123.1 (к, $J = 286.9$, CF₃); 124.7; 125.4; 125.5; 127.5 (2C); 129.2 (2C); 129.4; 130.2; 131.2; 134.8; 140.4; 143.8; 156.5; 179.0. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м. д.: 98.4 (уш. с, CF₃). Найдено, %: С 57.40; Н 3.26; N 10.64. C₂₅H₁₇F₃N₄O₆. Вычислено, %: С 57.04; Н 3.26; N 10.64.

(1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-5'-Метил-3a-нитро-4-(трифторметил)-3-фенил-2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-он (14h). Выход 94 мг (76%, метод I), 77 мг (62%, метод II), белый порошок, т. пл. 146–147°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3346, 1695, 1622, 1556, 1499, 1489, 1474, 1458, 1401, 1341. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.47 (3H, с, CH₃); 2.65 (1H, д, $J = 4.8$, 2-NH); 5.02 (1H, с, 9b-CH); 5.46 (1H, к, $J = 6.7$, 4-CH); 5.90 (1H, д, $J = 4.8$, 3-CH); 6.58 (1H, д, $J = 7.9$, H-9); 6.73 (1H, д, $J = 7.9$, H-7'); 6.84 (1H, т, $J = 7.6$, H-8); 7.05 (1H, д, $J = 7.9$, H-6); 7.14–7.20 (2H, м, H-7,6'); 7.39–7.49 (6H, м, 1'-NH, H Ph); 7.81 (1H, с, H-4'). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (J , Гц): 21.4; 51.1; 67.8; 70.7; 75.4 (к, $J = 31.8$, C-4); 97.1; 110.2; 117.9; 121.1; 123.5 (к, $J = 287.4$, CF₃); 123.9; 126.0; 126.7; 127.5 (2C); 129.1 (2C); 129.5; 129.9; 130.4; 130.7; 133.8; 135.3; 138.3; 151.6; 179.7. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м. д.: 98.5 (уш. с, CF₃). Найдено, %: С 63.00; Н 3.96; N 8.50. C₂₆H₂₀F₃N₃O₄. Вычислено, %: С 63.03; Н 4.07; N 8.48.

(1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-5'-Бром-3a-нитро-4-(трифторметил)-3-фенил-2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-он (14i). Выход 34 мг (24%, метод I), 50 мг (36%, метод II), белый порошок, т. пл. 184–185°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3341, 3294, 1720, 1618, 1590, 1552, 1491, 1477, 1464, 1368, 1349. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.68 (1H, уш. с, 2-NH); 5.01 (1H, с, 9b-CH); 5.37 (1H, к, $J = 6.4$, 4-CH); 5.90 (1H, уш. с, 3-CH); 6.63 (1H, д, $J = 6.6$, H-9); 6.75 (1H, д, $J = 7.6$, H-7'); 6.88 (1H, т, $J = 6.6$, H-8); 7.07 (1H, д, $J = 7.9$, H-6); 7.19 (1H, т, $J = 7.8$, H-7); 7.33–7.56 (7H, м, 1'-NH, H-6', H Ph); 8.18 (1H, с, H-4'). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (J , Гц): 51.1; 68.2; 70.5; 75.1 (к, $J = 31.5$, C-4); 96.7; 111.8; 116.7; 118.2; 121.2; 123.5 (к, $J = 288.0$, CF₃);

124.1; 126.7; 127.4 (2C); 129.0; 129.2 (2C); 129.8; 130.1; 132.6; 133.4; 134.7; 139.7; 151.5; 179.0. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м. д.: 99.0 (уш. с, CF₃). Найдено, %: С 53.27; Н 2.92; N 7.49. C₂₅H₁₇BrF₃N₃O₄. Вычислено, %: С 53.59; Н 3.06; N 7.50.

(1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-1'-Метил-3a-нитро-4-(трифторметил)-3-фенил-2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-он (14j). Выход 66 мг (53%, метод I), 68 мг (55%, метод II), белый порошок, т. пл. 165–166°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3346, 1702, 1614, 1586, 1567, 1490, 1472, 1458, 1454, 1418, 1376, 1351. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.65 (1H, д, $J = 5.4$, 2-NH); 2.88 (3H, с, NCH₃); 5.03 (1H, с, 9b-CH); 5.49 (1H, к, $J = 6.4$, 4-CH); 5.98 (1H, д, $J = 5.4$, 3-CH); 6.44 (1H, д, $J = 7.5$, H-9); 6.80–6.87 (2H, м, H-8,7'); 7.08 (1H, д, $J = 8.0$, H-6); 7.20 (1H, т. д, $J = 7.5$, $J = 1.1$, H-7); 7.30 (1H, т, $J = 7.5$, H-5'); 7.37–7.50 (6H, м, H-6', H Ph); 8.04 (1H, д, $J = 7.5$, H-4'). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (J , Гц): 25.9; 51.3; 68.0; 70.4; 75.4 (к, $J = 31.7$, C-4); 97.2; 108.5; 118.1; 121.2; 123.5; 123.6 (к, $J = 287.5$, CF₃); 124.1; 125.0; 126.3; 127.5 (2C); 129.1 (2C); 129.6; 129.8; 130.0; 130.5; 135.4; 143.9; 151.7; 177.4. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м. д.: 98.6 (уш. с, CF₃). Найдено, m/z : 496.1474 [M+H]⁺. C₂₆H₂₁F₃N₃O₄. Вычислено, m/z : 496.1479.

(1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-3a-Нитро-4-(трифторметил)-3-фенил-1'-этил-2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-он (14k). Выход 89 мг (70%, метод I), 90 мг (71%, метод II), белый порошок, т. пл. 182–183°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3339, 1698, 1612, 1586, 1565, 1489, 1469, 1420, 1372, 1346. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 0.97 (3H, т, $J = 7.2$, CH₂CH₃); 2.65 (1H, д, $J = 5.8$, 2-NH); 3.26 (1H, д, к, $J = 14.3$, $J = 7.2$) и 3.60 (1H, д, к, $J = 14.3$, $J = 7.2$, CH₂CH₃); 5.04 (1H, с, 9b-CH); 5.52 (1H, к, $J = 6.6$, 4-CH); 5.99 (1H, д, $J = 5.8$, 3-CH); 6.47 (1H, д, $J = 7.6$, H-9); 6.81 (1H, т, $J = 7.6$, H-8); 6.87 (1H, д, $J = 7.6$, H-7'); 7.07 (1H, д, $J = 8.0$, H-6); 7.19 (1H, т, $J = 7.8$, H-7); 7.29 (1H, т, $J = 7.5$, H-5'); 7.35–7.49 (6H, м, H-6', H Ph); 8.04 (1H, д, $J = 7.5$, H-4'). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д. (J , Гц): 12.2; 34.6; 51.3; 67.9; 70.2; 75.5 (к, $J = 31.9$, C-4); 97.2; 108.6; 118.1; 121.1; 123.5 (к, $J = 287.3$, CF₃); 123.7; 123.9; 125.2; 126.6; 127.5 (2C); 129.0 (2C); 129.5; 129.8; 130.1; 130.5; 135.5; 143.1; 151.7; 176.9. Спектр ЯМР ¹⁹F, δ , м. д.: 98.5 (уш. с, CF₃). Найдено, %: С 63.50; Н 4.29; N 8.25. C₂₇H₂₂F₃N₃O₄. Вычислено, %: С 63.65; Н 4.35; N 8.25.

(1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-1'-Бензил-3a-нитро-4-(трифторметил)-3-фенил-2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-он (14l). Выход 84 мг (59%, метод I), 89 мг (62%, метод II), белый порошок, т. пл. 173–174°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3337, 1699, 1615, 1561, 1489, 1469, 1454, 1420, 1364, 1353, 1332. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (J , Гц): 2.71 (1H, д, $J = 4.3$, 2-NH); 4.36 (1H, д, $J = 15.5$) и 4.79 (1H, д, $J = 15.5$, CH₂Ph); 5.12 (1H, с, 9b-CH); 5.64 (1H, к, $J = 6.5$, 4-CH); 5.99 (1H, д, $J = 4.3$, 3-CH); 6.42 (1H, д, $J = 7.6$, H-9); 6.73 (1H, т. д, $J = 7.6$, $J = 1.1$, H-8); 6.77 (1H, д, $J = 7.6$, H-7'); 6.94–7.00 (2H, м, H Ph); 7.09 (1H, д, $J = 8.2$, H-6); 7.18–7.24 (4H, м, H-5', H Ph); 7.27 (1H, т. д, $J = 7.5$, $J = 1.1$, H-7); 7.34 (1H, т, $J = 7.5$, H-6'); 7.39–7.51 (5H, м, H Ph);

8.02 (1H, д, $J = 7.5$, H-4'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 44.0; 51.3; 67.6; 70.4; 75.8 (к, $J = 32.0$, C-4); 97.3; 109.7; 118.2; 120.5; 123.5 (к, $J = 286.6$, CF_3); 123.9; 124.1; 125.0; 126.7; 127.7 (4C); 127.8; 128.8 (2C); 129.0 (2C); 129.4; 129.7; 129.8; 130.5; 135.3; 135.7; 143.4; 151.9; 177.5. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 98.1 (уш. с, CF_3). Найдено, %: С 67.03; Н 4.15; N 7.30. $\text{C}_{32}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 67.25; Н 4.23; N 7.35.

(1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-3a-Нитро-4-(трифторметил)-3-(4-хлорфенил)-2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-он (14m). Выход 75 мг (58%, метод I), белый порошок, т. пл. 191–192°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3353, 3329, 1713, 1704, 1690, 1621, 1587, 1553, 1487, 1473, 1459, 1410, 1369, 1335. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.60 (1H, уш. с, 2-NH); 5.05 (1H, с, 9b-CH); 5.43 (1H, к, $J = 7.1$, 4-CH); 5.89 (1H, уш. с, 3-CH); 6.57 (1H, д, $J = 7.2$, H-9); 6.82–6.89 (2H, м, H-8,7'); 7.06 (1H, д, $J = 8.3$, $J = 1.0$, H-6); 7.16–7.22 (2H, м, H-7, 1'-NH); 7.29 (1H, т, д, $J = 7.5$, $J = 0.9$, H-5'); 7.36–7.43 (5H, м, H-6', H Ar); 8.00 (1H, д, $J = 7.5$, H-4'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 50.9; 66.8; 70.4; 75.4 (к, $J = 32.4$, C-4); 96.8; 110.4; 118.0; 120.7; 123.4 (к, $J = 287.1$, CF_3); 124.0; 124.2; 125.6; 126.7; 128.9 (2C); 129.3 (2C); 129.6; 130.2; 130.6; 134.0; 135.9; 140.7; 151.6; 179.3. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 98.3 (уш. с, CF_3). Найдено, %: С 57.97; Н 3.58; N 8.03. $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 58.21; Н 3.32; N 8.15.

(1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-3a-Нитро-3-(*n*-толил)-4-(трифторметил)-2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-он (14n). Выход 90 мг (73%, метод I), белый порошок, т. пл. 170–171°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3360, 1701, 1622, 1552, 1492, 1484, 1472, 1462, 1389, 1371, 1336. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.37 (3H, с, CH_3); 2.67 (1H, д, $J = 5.6$, 2-NH); 5.03 (1H, с, 9b-CH); 5.42 (1H, к, $J = 6.8$, 4-CH); 5.89 (1H, д, $J = 5.6$, 3-CH); 6.59 (1H, д, $J = 7.5$, H-9); 6.84–6.90 (2H, м, H-8,7'); 6.99 (1H, уш. с, 1'-NH); 7.07 (1H, д, $J = 8.3$, $J = 1.0$, H-6); 7.18–7.24 (3H, м, H-7, H Ar); 7.28 (1H, т, д, $J = 7.5$, $J = 1.0$, H-5'); 7.33 (2H, д, $J = 8.1$, H Ar); 7.39 (1H, т, д, $J = 7.5$, $J = 1.2$, H-6'); 8.05 (1H, д, $J = 7.5$, $J = 1.2$, H-4'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 21.4; 51.2; 67.9; 70.6; 75.3 (к, $J = 31.8$, C-4); 97.1; 110.4; 118.0; 121.2; 123.5 (к, $J = 287.5$, CF_3); 123.9; 124.1; 125.5; 126.7; 127.3 (2C); 129.5; 129.8 (2C); 130.4; 130.5; 132.0; 139.9; 140.8; 151.6; 179.6. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 98.8 (уш. с, CF_3). Найдено, %: С 62.79; Н 3.95; N 8.41. $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 63.03; Н 4.07; N 8.48.

(1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-3-(4-Метоксифенил)-3a-нитро-4-(трифторметил)-2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-он (14o). Выход 63 мг (49%, метод I), белый порошок, т. пл. 176–177°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3362, 1708, 1611, 1583, 1557, 1512, 1487, 1473, 1458, 1448, 1409, 1369, 1340. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.64 (1H, уш. с, 2-NH); 3.82 (3H, с, OCH_3); 5.02 (1H, с, 9b-CH); 5.40 (1H, к, $J = 6.7$, 4-CH); 5.87 (1H, уш. с, 3-CH); 6.58 (1H, д, $J = 7.4$, H-9); 6.82–6.88 (2H, м, H-8,7'); 6.93 (2H, д, $J = 8.7$, H Ar); 7.06 (1H, д, $J = 8.2$, $J = 1.0$, H-6); 7.15–

7.22 (2H, м, H-7, 1'-NH); 7.28 (1H, т, $J = 7.5$, H-5'); 7.35–7.41 (3H, м, H-6', H Ar); 8.04 (1H, д, $J = 7.5$, H-4'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 51.1; 55.4; 67.7; 70.5; 75.4 (к, $J = 32.3$, C-4); 97.0; 110.4; 114.5 (2C); 118.0; 121.2; 123.5 (к, $J = 287.8$, CF_3); 123.9; 124.1; 125.5; 126.7; 127.0; 128.7 (2C); 129.5; 130.4; 130.5; 140.8; 151.6; 160.8; 179.5. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 98.8 (уш. с, CF_3). Найдено, %: С 60.79; Н 3.84; N 8.10. $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: С 61.06; Н 3.94; N 8.22.

(1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-3a-Нитро-4-(трифторметил)-3-(4-фторфенил)-2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-он (14p). Выход 99 мг (79%, метод I), белый порошок, т. пл. 187–188°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3326, 1705, 1619, 1585, 1567, 1510, 1492, 1484, 1471, 1458, 1414, 1341. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.59 (1H, д, $J = 4.7$, 2-NH); 5.04 (1H, с, 9b-CH); 5.42 (1H, к, $J = 6.3$, 4-CH); 5.89 (1H, д, $J = 4.7$, 3-CH); 6.56 (1H, д, $J = 7.5$, H-9); 6.80–6.90 (2H, м, H-8,7'); 7.05 (1H, д, $J = 8.1$, H-6); 7.07–7.14 (2H, м, H-7, 1'-NH); 7.17 (1H, т, $J = 7.5$, H-5'); 7.28 (1H, т, $J = 7.6$, H-6'); 7.34–7.50 (4H, м, H Ar); 8.00 (1H, д, $J = 7.5$, H-4'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 50.9; 66.9; 70.3; 75.4 (к, $J = 32.1$, C-4); 96.8; 110.3; 116.1 (д, $J = 21.7$, C-3,5 Ar); 118.0; 120.8; 123.4 (к, $J = 287.1$, CF_3); 124.0; 124.2; 125.6; 126.7; 129.4 (д, $J = 8.4$, C-2,6 Ar); 129.6; 130.3; 130.5; 131.2; 140.7; 151.6; 163.8 (д, $J = 249.0$, C-4 Ar); 179.4. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 50.4 (с, 4- FC_6H_4); 98.4 (уш. с, CF_3). Найдено, %: С 59.99; Н 3.42; N 8.35. $\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 60.12; Н 3.43; N 8.41.

(1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-8-Метил-3a-нитро-4-(трифторметил)-3-(2-хлорфенил)-2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-он (14q). Выход 66 мг (50%, метод I), белый порошок, т. пл. 185–186°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3314, 1705, 1624, 1551, 1501, 1488, 1474, 1364, 1349. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.11 (3H, с, CH_3); 2.46 (1H, уш. с, 2-NH); 4.95 (1H, с, 9b-CH); 5.57 (1H, к, $J = 7.0$, 4-CH); 6.38 (1H, с, 3-CH); 6.59 (1H, уш. с, H-9); 6.82 (1H, д, $J = 7.5$, H-7'); 6.92–7.01 (2H, м, H-6,7); 7.19–7.49 (7H, м, 1'-NH, H-5',6', H Ar); 8.03 (1H, д, $J = 7.5$, H-4'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 20.8; 51.0; 63.8; 70.2; 74.5 (к, $J = 31.1$, C-4); 97.9; 110.0; 117.9; 121.5; 123.7 (к, $J = 289.5$, CF_3); 124.0; 125.7; 126.7; 127.6; 128.1; 130.2; 130.3; 130.4; 130.7; 130.8; 133.2; 133.4; 134.2; 140.8; 149.2; 180.0. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 99.5 (уш. с, CF_3). Найдено, %: С 58.64; Н 3.52; N 7.81. $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: С 58.93; Н 3.61; N 7.93.

(1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-3-(2-Бромфенил)-8-метокси-3a-нитро-4-(трифторметил)-2,3,3a,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-он (14r). Выход 78 мг (53%, метод I), белый порошок, т. пл. 194–195°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3315, 1703, 1624, 1549, 1498, 1473, 1363, 1342. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.54 (1H, д, $J = 3.8$, 2-NH); 3.49 (3H, с, OCH_3); 4.97 (1H, с, 9b-CH); 5.59 (1H, к, $J = 7.1$, 4-CH); 6.08 (1H, д, $J = 2.7$, H-9); 6.60–6.67 (2H, м, 3-CH, H-7); 6.83 (1H, д, $J = 7.6$, H-7'); 6.96 (1H, д, $J = 8.9$, H-6); 7.23–7.30 (2H, м, H-5', H Ar); 7.32–7.40 (2H, м, H-6', H Ar); 7.51 (1H, д, $J = 7.8$, H Ar); 7.57 (1H, с, 1'-NH); 7.68 (1H, д, $J = 7.9$,

H Ar); 8.05 (1H, д, $J = 7.5$, H-4'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 51.2; 55.4; 66.0; 70.2; 74.5 (κ , $J = 30.7$, C-4); 97.8; 110.2; 110.5; 115.5; 119.1; 122.5; 123.7 (κ , $J = 289.6$, CF_3); 124.1; 124.6; 125.8; 128.2; 128.6; 130.5; 130.6; 131.2; 133.6; 135.0; 140.9; 145.2; 155.5; 179.3. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 99.6 (уш. с, CF_3). Найдено, %: C 52.91; H 3.32; N 7.04. $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{BrF}_3\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: C 52.90; H 3.24; N 7.12.

(1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-8-Бром-3а-нитро-4-(трифторметил)-3-[3-(трифторметил)фенил]-2,3,3а,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-он (14s). Выход 107 мг (68%, метод I), белый порошок, т. пл. 198–199°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3361, 1693, 1621, 1558, 1473, 1406, 1335. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.65 (1H, д, $J = 4.3$, 2-NH); 5.02 (1H, с, 9b-CH); 5.44 (1H, κ , $J = 6.3$, 4-CH); 5.94 (1H, д, $J = 4.3$, 3-CH); 6.67 (1H, с, H-9); 6.93 (1H, д, $J = 7.6$, H-7'); 6.96 (1H, д, $J = 8.7$, H-6); 7.27–7.36 (3H, м, H-7,5', 1'-NH); 7.44 (1H, т, $J = 7.6$, H-6'); 7.55 (1H, т, $J = 7.7$, H Ar); 7.64–7.71 (2H, м, H Ar); 7.72 (1H, с, H Ar); 7.99 (1H, д, $J = 7.5$, H-4'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 50.5; 66.6; 70.2; 75.4 (κ , $J = 32.2$, C-4); 96.1; 110.5; 116.4; 119.8; 122.7; 123.1 (κ , $J = 286.8$, CF_3); 123.9 (κ , $J = 272.6$, CF_3); 124.5; 124.7 (κ , $J = 3.4$, C-2/C-4 Ar); 125.6; 126.8 (κ , $J = 3.4$, C-4/C-2 Ar); 129.4; 129.6 (2C); 131.0; 131.1; 131.5 (κ , $J = 32.7$, C-3 Ar); 132.7; 136.7; 140.5; 150.7; 179.0. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 98.0 (уш. с, CF_3); 99.1 (с, CF_3). Найдено, %: C 49.43; H 2.61; N 6.56. $\text{C}_{26}\text{H}_{16}\text{BrF}_6\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 49.70; H 2.57; N 6.69.

(1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-8-Бром-3а-нитро-3-(4-метокси-фенил)-4-(трифторметил)-6-этоксид-2,3,3а,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-он (14t). Выход 96 мг (61%, метод I), белый порошок, т. пл. 148–149°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3328, 1712, 1612, 1557, 1514, 1484, 1473, 1340. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.46 (3H, т, $J = 6.9$, CH_2CH_3); 2.67 (1H, д, $J = 3.5$, 2-NH); 3.82 (3H, с, OCH_3); 4.05 (1H, д, $J = 9.3$, $J = 6.9$) и 4.08 (1H, д, $J = 9.3$, $J = 6.9$, CH_2CH_3); 4.88 (1H, с, 9b-CH); 5.39 (1H, κ , $J = 6.6$, 4-CH); 5.87 (1H, д, $J = 3.5$, 3-CH); 6.31 (1H, с, H-9); 6.86 (1H, с, H-7); 6.89 (1H, д, $J = 7.7$, H-7'); 6.92 (2H, д, $J = 8.5$, H Ar); 7.28 (1H, т, $J = 7.6$, H-5'); 7.32–7.42 (4H, м, 1'-NH, H-6', H Ar); 8.05 (1H, д, $J = 7.6$, H-4'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 14.7; 50.8; 55.4; 61.2; 65.2; 68.2; 70.3; 75.3 (κ , $J = 31.5$, C-4); 96.7; 110.3; 114.5 (2C); 116.1; 116.3; 120.3; 123.3 (κ , $J = 288.3$, CF_3); 124.1; 125.6; 126.4; 128.5 (2C); 130.3; 130.6; 140.6; 140.7; 149.3; 160.9; 179.0. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 99.0 (уш. с, CF_3). Найдено, %: C 52.93; H 3.70; N 6.48. $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{BrF}_3\text{N}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: C 53.01; H 3.65; N 6.62.

(1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-3а,8-Динитро-4-(трифторметил)-3-(4-хлорфенил)-2,3,3а,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-он (14u). Выход 82 мг (58%, метод I), белый порошок, т. пл. 230–231°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3360, 1693, 1621, 1559, 1473, 1457, 1405, 1336. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.67 (1H, д, $J = 4.0$, 2-NH); 5.10 (1H, с, 9b-CH); 5.58 (1H, κ , $J = 6.5$, 4-CH); 5.85 (1H, д, $J = 4.0$, 3-CH); 6.94 (1H, д, $J = 7.6$, H-7'); 7.00 (1H, с, 1'-NH); 7.21 (1H, д, $J = 8.8$,

H-6); 7.36 (1H, т, $J = 7.5$, H-5'); 7.39–7.51 (6H, м, H-6',9, H Ar); 8.00 (1H, д, $J = 7.5$, H-4'); 8.12 (1H, д, $J = 8.8$, $J = 1.9$, H-7). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 50.7; 66.7; 70.3; 75.8 (κ , $J = 32.6$, C-4); 95.9; 110.7; 119.0; 121.7; 123.0; 123.6 (κ , $J = 287.8$, CF_3); 124.8; 125.5 (2C); 129.0 (2C); 129.1; 129.5 (2C); 131.4; 133.7; 136.2; 140.3; 143.9; 156.5; 178.6. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 97.9 (уш. с, CF_3). Найдено, %: C 52.38; H 2.81; N 9.62. $\text{C}_{25}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{N}_4\text{O}_6 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$. Вычислено, %: C 52.69; H 3.01; N 9.83.

(1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-5'-Метил-3а-нитро-4-(трифторметил)-3-(4-фторфенил)-2,3,3а,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-он (14v). Выход 71 мг (55%, метод I), белый порошок, т. пл. 182–183°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3331, 1703, 1627, 1567, 1509, 1492, 1457, 1337. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.47 (3H, с, CH_3); 2.57 (1H, д, $J = 5.2$, 2-NH); 5.03 (1H, с, 9b-CH); 5.43 (1H, κ , $J = 6.5$, 4-CH); 5.87 (1H, д, $J = 5.2$, 3-CH); 6.56 (1H, д, $J = 7.6$, H-9); 6.72 (1H, д, $J = 7.9$, H-7'); 6.83 (1H, т, $J = 7.6$, H-8); 7.04 (1H, д, $J = 8.1$, H-6); 7.07–7.12 (2H, м, H Ar); 7.13–7.19 (2H, м, H-7,6'); 7.42–7.48 (2H, м, H Ar); 7.75 (1H, с, 1'-NH); 7.78 (1H, с, H-4'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 21.4; 50.9; 66.8; 70.5; 75.5 (κ , $J = 31.8$, C-4); 96.9; 110.2; 116.0; 116.2; 117.9; 120.8; 123.4 (κ , $J = 286.9$, CF_3); 123.9; 126.0; 126.7; 129.4; 129.5 (2C); 130.2; 130.8; 131.4; 133.9; 138.3; 151.7; 162.7; 164.6; 179.6. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 50.3 (с, 4- FC_6H_4); 98.3 (уш. с, CF_3). Найдено, %: C 60.78; H 3.68; N 8.12. $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 60.82; H 3.73; N 8.18.

(1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-5',6,8-Трибром-3а-нитро-4-(трифторметил)-3-(2-хлорфенил)-2,3,3а,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-он (14w). Выход 48 мг (26%, метод I), белый порошок, т. пл. 184–185°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3415, 3386, 1735, 1720, 1617, 1553, 1476, 1450, 1400, 1359, 1344. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.51 (1H, д, $J = 3.4$, 2-NH); 4.95 (1H, с, 9b-CH); 5.69 (1H, κ , $J = 6.6$, 4-CH); 6.55 (1H, д, $J = 3.4$, 3-CH); 6.72 (1H, с, H-9); 6.82 (1H, д, $J = 8.2$, H-7'); 7.28–7.41 (2H, м, H Ar); 7.46–7.50 (5H, м, 1'-NH, H-7,6', H Ar); 8.16 (1H, с, H-4'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 50.6; 63.7; 70.1; 74.9 (κ , $J = 31.5$, C-4); 97.0; 112.0; 113.7; 116.3; 117.0; 123.1 (κ , $J = 289.3$, CF_3); 125.2; 127.9; 128.1; 128.2; 129.2; 130.4; 131.2; 132.0; 132.4; 133.8; 134.1; 135.9; 139.5; 148.0; 178.1. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 99.3 (уш. с, CF_3). Найдено, %: C 40.05; H 1.94; N 5.57. $\text{C}_{25}\text{H}_{14}\text{Br}_3\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 39.90; H 1.88; N 5.58.

(1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-8-Бром-1'-метил-3а-нитро-4-(трифторметил)-3-(4-фторфенил)-6-этоксид-2,3,3а,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-он (14x). Выход 114 мг (72%, метод I), белый порошок, т. пл. 197–198°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3362, 1693, 1610, 1560, 1511, 1489, 1471, 1453, 1421, 1397, 1376, 1332. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.47 (3H, т, $J = 6.9$, CH_2CH_3); 2.58 (1H, д, $J = 3.6$, 2-NH); 2.94 (3H, с, NCH_3); 4.07 (1H, д, $J = 9.2$, $J = 6.9$) и 4.13 (1H, д, $J = 9.2$, $J = 6.9$, CH_2CH_3); 4.87 (1H, с, 9b-CH); 5.40 (1H, κ , $J = 5.8$, 4-CH); 5.95 (1H, д, $J = 3.6$, 3-CH); 6.20 (1H, с, H-9); 6.85–6.93 (2H, м, H-7,7'); 7.06–7.15 (2H, м,

H Ar); 7.30 (1H, т, $J = 7.5$, H-5'); 7.41–7.52 (3H, м, H-6', H Ar); 8.04 (1H, д, $J = 7.5$, H-4'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 14.7; 25.9; 50.8; 65.1; 67.6; 70.1; 75.1 (к, $J = 31.0$, C-4); 96.4; 108.6; 115.8; 116.2 (3C, д, $J = 21.6$, C-3,5 Ar); 120.1; 123.3 (к, $J = 288.2$, CF_3); 124.2; 124.4; 125.2; 129.2 (2C, д, $J = 8.3$, C-2,6 Ar); 129.7; 130.6 (к, $J = 2.5$, C-1 Ar); 130.7; 140.5; 143.7; 149.3; 163.7 (д, $J = 249.0$, C-4 Ar); 177.2. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 50.5 (с, 4- FC_6H_4); 98.7 (уш. с, CF_3). Найдено, %: C 52.75; H 3.43; N 6.52. $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{BrF}_4\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: C 52.85; H 3.48; N 6.60.

(1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-8-Метокси-3а-нитро-4-(трифторметил)-3-(4-хлорфенил)-1'-этил-2,3,3а,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-он (14y). Выход 114 мг (79%, метод I), белый порошок, т. пл. 193–194°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3361, 1699, 1615, 1557, 1500, 1489, 1468, 1404, 1370, 1342. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.97 (3H, т, $J = 7.2$, CH_2CH_3); 2.57 (1H, д, $J = 4.7$, 2-NH); 3.30 (1H, д, к, $J = 14.4$, $J = 7.2$, CH_2CH_3); 3.49 (3H, с, OCH_3); 3.64 (1H, д, к, $J = 14.4$, $J = 7.2$, CH_2CH_3); 5.00 (1H, с, 9b-CH); 5.46 (1H, к, $J = 5.9$, 4-CH); 5.93 (1H, д, $J = 2.8$, H-9); 5.95 (1H, д, $J = 4.7$, 3-CH); 6.72 (1H, д, д, $J = 8.9$, $J = 2.8$, H-7); 6.88 (1H, д, $J = 7.7$, H-7'); 6.98 (1H, д, $J = 8.9$, H-6); 7.29 (1H, т, $J = 7.5$, H-5'); 7.35–7.48 (5H, м, H-6', H Ar); 7.99 (1H, д, $J = 7.5$, H-4'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 12.2; 34.6; 51.4; 55.3; 66.7; 70.0; 75.7 (к, $J = 31.6$, C-4); 96.9; 108.6; 110.7; 115.3; 118.8; 121.1; 123.4 (к, $J = 286.8$, CF_3); 124.0; 125.2; 129.0 (2C); 129.2 (2C); 129.8; 130.6; 134.4; 135.7; 143.1; 145.6; 155.4; 177.0. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 98.1 (уш. с, CF_3). Найдено, %: C 58.52; H 4.01; N 7.27. $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_5$. Вычислено, %: C 58.60; H 4.04; N 7.32.

(1S*,3S*,3aS*,4S*,9bR*)-1'-Бензил-8-бром-3а-нитро-4-(трифторметил)-3-[3-(трифторметил)фенил]-2,3,3а,9b-тетрагидро-4H-спиро[хромено[3,4-с]пиррол-1,3'-индолин]-2'-он (14z). Выход 134 мг (75%, метод I), белый порошок, т. пл. 165–166°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3291, 1699, 1679, 1610, 1555, 1497, 1485, 1469, 1449, 1408, 1375, 1339. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.68 (1H, д, $J = 4.9$, 2-NH); 4.45 (1H, д, $J = 15.7$) и 4.84 (1H, д, $J = 15.7$, CH_2Ph); 5.10 (1H, с, 9b-CH); 5.72 (1H, к, $J = 6.0$, 4-CH); 5.87 (1H, д, $J = 4.9$, 3-CH); 6.51 (1H, д, $J = 1.1$, H-9); 6.78 (1H, д, $J = 7.7$, H-7'); 6.95–7.02 (3H, м, H-6, H Ph); 7.21–7.35 (5H, м, H-7,5', H Ar, H Ph); 7.38 (1H, т, $J = 7.6$, H-6'); 7.54 (1H, т, $J = 7.8$, H Ar); 7.68 (2H, т, $J = 8.0$, H Ph); 7.76 (1H, с, H Ar); 7.95 (1H, д, $J = 7.5$, H-4'). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 44.2; 50.7; 66.1; 70.2; 76.0 (к, $J = 32.6$, C-4); 96.3; 110.1; 116.3; 119.9; 123.1 (к, $J = 285.4$, CF_3); 123.7; 124.0 (к, $J = 272.4$, CF_3); 124.6; 124.9; 125.0 (к, $J = 3.6$, C-2(4) Ar); 126.7 (к, $J = 3.7$, C-4(2) Ar); 127.1 (2C); 128.0; 128.7; 129.2 (2C); 129.5 (2C); 131.1; 131.4 (2C, к, $J = 32.6$, C-3 Ar); 132.7; 134.9; 137.3; 143.3; 151.1; 177.6. Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: 97.2 (уш. с, CF_3); 99.1 (с, CF_3). Найдено, %: C 55.27; H 3.14; N 5.91. $\text{C}_{33}\text{H}_{22}\text{BrF}_6\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 55.17; H 3.09; N 5.85.

Рентгеноструктурное исследование соединения **14p** 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 **14p** в CH_2Cl_2 . Структура соединения **14p** расшифрована прямым методом с использованием комплекса программ SHELX.¹⁶ Положения всех неводородных атомов уточнены в анизотропном приближении независимо, положения атомов водорода помещены в геометрически рассчитанные позиции и уточнены по модели "наездник" с зависимыми тепловыми параметрами. Полный набор рентгеноструктурных данных соединения **14p** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 2074446).

Исследование цитотоксической активности соединений **14a,c,d,e,j,l in vitro** проведено на линиях клеток рака шейки матки человека HeLa 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% CO_2 , после чего в лунки добавляют исследуемые соединения **14a,c,d,e,j,l** в различных концентрациях. Клетки инкубируют с соединениями **14a,c,d,e,j,l** в течение 72 ч, после чего проводят оценку жизнеспособности клеток с помощью стандартного МТТ-теста.¹⁷ Опыты проведены в трех повторностях с отрицательным (культуральная среда), положительным (раствор цитотоксического препарата камптотецина в концентрации 3 ммоль/л) контролями и контролем растворителя (DMCO). Оценку результатов МТТ-теста проводят на планшетном фотометре Tescan Infinite M200 PRO путем сравнения оптической плотности раствора формазана при длине волны 570 нм в опытных и контрольных лунках и рассчитывают индекс цитотоксичности (IC_{50}). 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 $p < 0.05$.

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) Galliford, C. V.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 8748. (b) Yu, B.; Yu, D.-Q.; Liu, H.-M. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 97, 673. (c) Saraswat, P.; Jeyabalan, G.; Hassan, M. Z.; Rahman, M. U.; Nyola, N. K. *Synth. Commun.* **2016**, 46, 1643. (d) Zhou, L.-M.; Qu, R.-Y.; Yang, G.-F. *Expert Opin. Drug Discovery* **2020**, 15, 603. (e) Boddy, A. J.; Bull, J. A. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8, 1026.
- (a) Zhao, Y.; Yu, S.; Sun, W.; Liu, L.; Lu, J.; McEachern, D.; Shargary, S.; Bernard, D.; Li, X.; Zhao, T.; Zou, P.; Sun, D.; Wang, S. *J. Med. Chem.* **2013**, 56, 5553. (b) Almansour, A. I.; Kumar, R. S.; Beevi, F.; Shirazi, A. N.; Osman, H.; Ismail, R.; Choon, T. S.; Sullivan, B.; McCaffrey, K.; Nahhas, A.; Parang, K.; Ali, M. A. *Molecules* **2014**, 19, 10033.
- Kumar, R. R.; Perumal, S.; Senthilkumar, P.; Yogeewari, P.; Sriram, D. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 5731.
- Wu, F.; Liang, G.-C.; Zhou, G.; Liu, Q.-J.; Zhang, C.-C.; Yu, J.-J.; Dong, X.-H.; Song, Y.-L. *Lett. Org. Chem.* **2016**, 13, 206.
- Mali, P. R.; Rao, L. C.; Bangade, V. M.; Shirsat, P. K.; George, S. A.; Babu, N. J.; Meshram, H. M. *New J. Chem.* **2016**, 40, 2225.
- Kia, Y.; Osman, H.; Kumar, R. S.; Basiri, A.; Murugaiyah, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 1815.
- (a) Millan, M. J.; Buccafusco, J. J.; Loiseau, F.; Watson, D. J. G.; Decamp, E.; Fone, K. C. F.; Thomasson-Perret, N.; Hill, M.; Mocaer, E.; Schneider, J. S. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **2010**, 13, 1035. (b) 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.
- (a) Izmetsev, A. N.; Gazieva, G. A.; Kravchenko, A. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 56, 255. [Химия гетероцикл. соединений **2020**, 56, 255.] (b) Arumugam, N.; Kumar, R. S.; Almansour, A. I.; Perumal, S. *Curr. Org. Chem.* **2013**, 17, 1929. (c) Rajesh, S. M.; Perumal, S.; Menéndez, J. C.; Yogeewari, P.; Sriram, D. *MedChemComm* **2011**, 2, 626. (d) Wang, Y.; Chen, Y. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 1545. (e) Angyal, A.; Demjén, A.; Harmat, V.; Wölfling, J.; Puskás, L. G.; Kanizsai, I. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 4273. (f) Filatov, A. S.; Knyazev, N. A.; Molchanov, A. P.; Panikorovsky, T. L.; Kostikov, R. R.; Larina, A. G.; Boitsov, V. M.; Stepanov, A. V. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 959.
- (a) Sarraf, Y.; Hamzehloueian, M.; Alimohammadi, K.; Yeganegi, S. *J. Mol. Struct.* **2012**, 1030, 168. (b) Xiao, J.-A.; Zhang, H.-G.; Liang, S.; Ren, J.-W.; Yang, H.; Chen, X.-Q. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 11577. (c) Tian, L.; Hu, X.-Q.; Li, Y.-H.; Xu, P.-F. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 7213. (d) Kumar, A.; Gupta, G.; Bishnoi, A. K.; Saxena, R.; Saini, K. S.; Konwar, R.; Kumar, S.; Dwivedi, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 839. (e) Zhao, H.-W.; Yang, Z.; Meng, W.; Tian, T.; Li, B.; Song, X.-Q.; Chen, X.-Q.; Pang, H.-L. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 2492. (f) Suman, K.; Thennarasu, S. *RSC Adv.* **2015**, 5, 79413. (g) Peňaska, T.; Ormandyová, K.; Mečiarová, M.; Filo, J.; Šebesta, R. *New J. Chem.* **2017**, 41, 5506. (h) Sun, H.; Wang, X.; Chen, Y.; Ouyang, L.; Liu, J.; Zhang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 5434. (i) Wu, S.; Zhu, G.; Wei, S.; Chen, H.; Qu, J.; Wang, B. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 807.
- (a) Huang, T.; Kong, D.; Liu, L.; Wang, Q.; Wu, M. *Synthesis* **2020**, 1387. (b) Di Carlo, F. J.; Lindwall, H. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67, 199.
- Kutyashev, I. B.; Barkov, A. Yu.; Korotaev, V. Yu.; Sosnovskikh, V. Ya. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 529. [Химия гетероцикл. соединений **2019**, 55, 529.]
- (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.; Kutyashev, I. B.; Barkov, A. Yu.; Sosnovskikh, V. Ya. *Russ. Chem. Rev.* **2019**, 88, 27. [Успехи химии **2019**, 88, 27.] (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) 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. (e) Kutyashev, I. B.; Ulitko, M. V.; Barkov, A. Yu.; Zimnitskiy, N. S.; Korotaev, V. Yu.; Sosnovskikh, V. Ya. *New J. Chem.* **2019**, 43, 18495. (f) 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.] (g) 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.
- (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, 3637.
- 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.
- Korotaev, V. Yu.; Kutyashev, I. B.; Sosnovskikh, V. Ya. *Heteroat. Chem.* **2005**, 16, 492.
- (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.
- Mosmann, T. *J. Immunol. Methods* **1983**, 65, 55.