

Реакции Пуммерера тиопирановых производных как метод получения трифторметилзамещённых тиоланов, проявляющих противовирусную активность

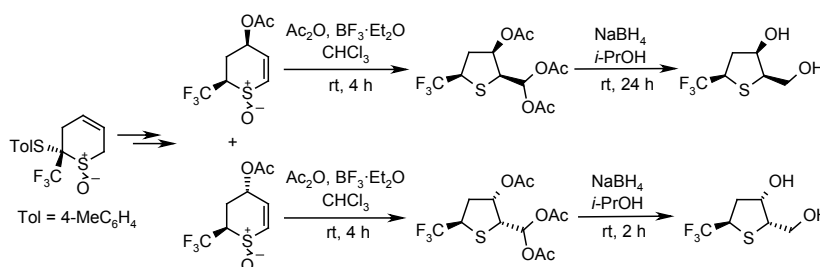
Сергей А. Серый¹, Вадим М. Тимошенко^{1*}, Юрий Г. Власенко¹,
Галина В. Баранова², Светлана Д. Загородняя², Надежда В. Нестерова²

¹ Институт органической химии НАН Украины,
ул. Мурманская, 5, Киев 02094, Украина; e-mail: vadim@ioch.kiev.ua

² Институт микробиологии и вирусологии им. Д. К. Заболотного НАН Украины,
ул. Академика Заболотного, 154, Киев Д03680, Украина; e-mail: svetazagorodnya@ukr.net

Поступило 4.02.2014

Принято 10.03.2014



2-(*para*-Толлилсульфанил)-2-трифторметил-3,6-дигидро-2*H*-тиопиран-1-оксиды при действии трифторуксусного ангидрида вступают в винилоговую реакцию Пуммерера с образованием 2-(*para*-толилсульфанил)-4-трифторацетокси-2-трифторметил-3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов. Их гидролиз, ацетилирование и свободнорадикальное десульфанилирование с последующим окислением атома серы приводит к 4-ацетокси-2-трифторметил-3,4-дигидро-2*H*-тиопиран-1-оксидам. Присоединительная реакция Пуммерера последних с уксусным ангидридом и эфиром трифторида бора проходит с сужением цикла и образованием 3-ацетокси-2-диацетоксиметил-5-(трифторметил)тиоланов, из которых при действии боргидрида натрия получены 3-гидрокси-2-гидрокси-метил-5-(трифторметил)тиоланы, обладающие противовирусной активностью.

Ключевые слова: дигидротиопиран, сульфоксид, тиолан, тиопиран, реакция Пуммерера, биологическая активность.

Реакция Пуммерера – важный инструмент органического синтеза, позволяющий получать функционально замещённые сульфиды при действии ангидридов карбоновых кислот и других электрофильных реагентов на сульфоксиды, содержащие атомы водорода в α -положении к сульфинильной группе.¹ В частности, реакции Пуммерера ди- и тетрагидротиопиран-1-оксидов были использованы для формирования гликозидной связи путём введения гетероатома в α -положение к атому серы при получении производных тиопираноз, представляющих интерес как потенциально биологически активные соединения.²

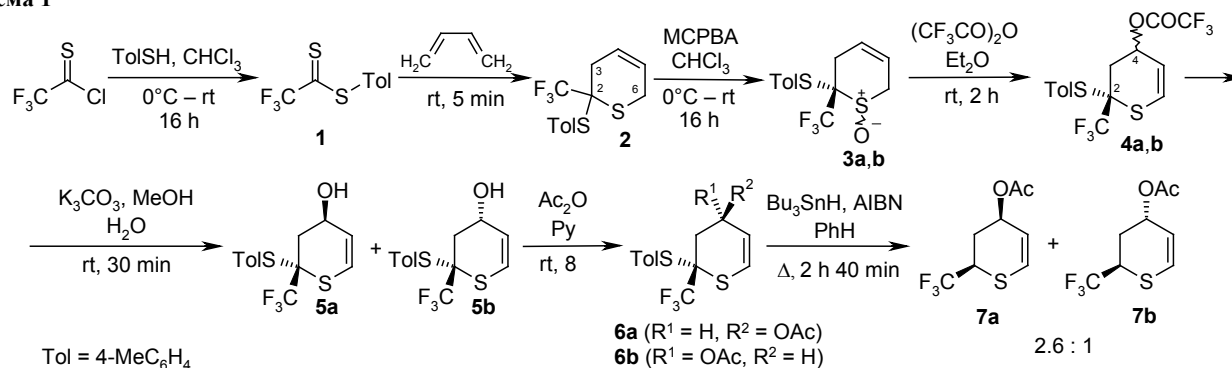
Ранее нами показано, что 3,4-диацетокси-6-трифторметил-3,4-дигидро-2*H*-тиопиран-1-оксиды вступают в присоединительную реакцию Пуммерера с образованием ацетилированных тиопираноз с трифторметильной группой в аномерном положении.³ В продолжение наших исследований⁴ по поиску методов синтеза полифторалкилзамещённых тиосахаров мы изучили возможности химической модификации дигидротиопирановых производных с другим взаимным расположением двойной связи и фторированного заместителя на основе реакции Пуммерера соответствующих 1-оксидов.

При взаимодействии дитиоэфира **1**, полученного из препаративно доступного трифтортиоацетилхлорида⁵ и *para*-толилмеркаптана, с 1,3-бутадиеном с высоким выходом по описанной нами ранее методике⁶ был получен 2-(*para*-толилсульфанил)-2-трифторметил-3,6-дигидро-2*H*-тиопиран (**2**), который и был выбран как модельный исходный объект для исследований (схема 1).

С помощью реакции циклоаддукта **2** с эквивалентным количеством *meta*-хлорпербензойной кислоты (MCPBA) в хлороформе с выходом 70% были получены сульфоксиды в виде смеси диастереомеров **3a,b** в соотношении 2:1, что было установлено по данным спектров ЯМР ¹H и ¹⁹F. Окисление протекает региоселективно по атому серы гетероцикла, не затрагивая двойную связь. Это подтверждается данными спектра ЯМР ¹³C смеси продуктов: смещение сигналов метиленовых групп 6-CH₂ сульфоксидов **3a,b** в слабое поле (47.7 и 46.0 м. д.) относительно сигнала метиленовой группы соединения **2** (25.0 м. д.) свидетельствует об окислении близлежащего эндоциклического атома серы.

Мы предположили, что соединения **3a,b** как β,γ -ненасыщенные сульфоксиды могут быть субстратами для

Схема 1



неклассического типа реакции Пуммерера – винило-вой реакции Пуммерера, которая позволяет вводить кислородсодержащий заместитель в γ -положение к атому серы. Подобные превращения были описаны ранее для 2-фосфонилзамещённых 3,6-дигидро-2*H*-тиопиран-1-оксидов.⁷ При взаимодействии с трифторуксусным ангидридом в эфире при комнатной температуре сульфоксиды **3a,b** дают с количественными выходами продукты винилового реакции Пуммерера – диастереомерные трифторацетаты **4a,b** в соотношении 2:1. Соединения **4a,b** оказались малоустойчивыми и постепенно разлагались даже при отрицательных температурах. Путём щелочного гидролиза в мягких условиях они были переведены в стабильные гидроксипроизводные **5a,b**. Индивидуальные диастереомеры **5a,b** были выделены с помощью хроматографического разделения их смеси с выходами 41 и 18% соответственно.

Гидроксипроизводные **5a,b** имеют два хиральных центра в положениях 2 и 4 гетероцикла и отличаются относительной конфигурацией в этих положениях. Данные спектроскопии ЯМР ¹H соединений **5a,b** позволяют установить ориентацию гидроксильных групп на основании значений констант спин-спиновой взаимодействия между протонами в положениях 4 и протонами метиленовых групп в положениях 3. Значения констант в мультиплете протона 4-СН преобладающего диастереомера **5a** (10.1 и 5.8 Гц) свидетельствуют о его псевдоаксиальной ориентации, следовательно, гидроксигруппа в мажорном диастереомере псевдоэкваториальна. В минорном диастереомере **5b** протон 4-СН псевдоэкваториальный, поскольку в его сигнале значительные константы отсутствуют (5.8 и 5.6 Гц), следовательно, гидроксигруппа занимает псевдоаксиальное положение.

Различная ориентация гидроксигрупп в соединениях **5a,b** позволяет допустить одинаковую ориентацию заместителей в положениях 2 для этих изомеров. Действительно, наблюдаемые в спектрах ЯМР ¹⁹F химические сдвиги трифторметильных групп (–72.79 м. д. для мажорного диастереомера, –73.70 м. д. для минорного) более характерны для экваториальной ориентации.^{8,9} Кроме того, согласно данным квантово-химических расчётов (DFT), для обоих соединений **5a,b** наиболее выгодными по энергии являются конформации молекул типа «полукресло» с экваториальными трифторметильными и аксиальными *para*-толилсульфанильными группами (на 2.0 и 2.6 ккал/моль выгоднее, чем конформеры с обратной

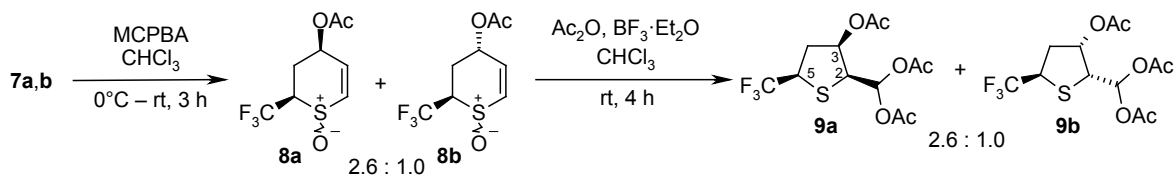
ориентацией заместителей). Исходя из этого, мажорному диастереомеру приписана структура **5a** с *cis*-ориентацией трифторметильной и гидроксильной групп, а минорному – структура **5b** с их *trans*-ориентацией.

Для защиты гидроксильных групп гидроксипроизводные **5a,b** были переведены в соответствующие ацетаты **6a,b**, из которых путём свободнорадикального десульфанилирования при действии трибутилстаннана были получены 4-ацетокси-2-(трифторметил)-3,4-дигидро-2*H*-тиопираны **7a,b** в виде смеси диастереомеров в соотношении 2.6:1.0. Следует отметить, что восстановление как изомера **6a**, так и изомера **6b** проходит с образованием одинаковой смеси диастереомеров. Более того, такое же соотношение изомеров **7a** и **7b** получается и при использовании не разделённой на изомеры смеси начальных гидроксипроизводных **5a,b**. То есть восстановление ацетатов **6a,b** в соединения **7a,b** проходит не стереоспецифично.

Попытки препаративного разделения смеси ацетатов **7a** и **7b** с помощью хроматографии были безуспешными, но анализ её спектра ЯМР ¹H позволил сделать вывод о стереохимии компонентов. Молекулы обоих диастереомеров находятся в конформации «полукресло» с аксиально ориентированными протонами 2-СН и экваториально ориентированными трифторметильными группами, что следует из значений вицинальных констант расщепления в сигналах протонов 2-СН (³J_{H-2,H-3ax} = 10.2 и 11.6 Гц для соединений **7a** и **7b** соответственно). Значения констант расщепления в сигнале протона 4-СН преобладающего диастереомера (³J_{H-4,H-3ax} = 8.4, ³J_{H-4,H-3eq} = 5.4 Гц) свидетельствуют о его псевдоаксиальной ориентации, следовательно, о *cis*-расположении заместителей в положениях 2 и 4, поэтому ему приписали структуру **7a**. Структура **7b** с *trans*-расположением заместителей была приписана минорному диастереомеру на основании псевдоэкваториальной ориентации протона 4-СН, что следует из малых значений констант расщепления между ним и протонами метиленовой группы (3.6 и 2.8 Гц).

Преобладание в смеси диастереомера **7a** можно объяснить тем, что молекула трибутилстаннана атакует промежуточный радикал преимущественно в *анти*-положение к ацетоксигруппе, что и ранее отмечалось при аналогичном десульфанилировании замещённых производных 2-(метилсульфанил)ди- и 2-(метилсульфанил)-тетрагидротииопиранов.¹⁰

Схема 2



При окислении смеси ацетатов **7a** и **7b** эквимольным количеством *meta*-хлорпербензойной кислоты были получены циклические α,β -ненасыщенные сульфоксиды **8a** и **8b** – каждый в виде смеси двух диастереомеров с разной ориентацией сульфонильной группы. Для дальнейшего исследования присоединительной реакции Пуммерера с целью введения кислородсодержащих заместителей по двойной связи смесь сульфоксидов использовали без её разделения.

Мы применили методику, использованную нами ранее для введения ацетоксигрупп по двойной связи в 3,4-диацетокси-6-трифторметил-3,4-дигидро-2*H*-тиопиран-1-оксидах.³ Однако мы обнаружили, что при обработке сульфоксидов **8a,b** уксусным ангидридом и эфиром трёхфтористого бора происходит не просто диацетоксилирование двойной связи, а и дальнейшие превращения, сопровождающиеся сужением цикла и образованием смеси только двух диастереомерных 3-ацетокси-2-диацетоксиметил-5-(трифторметил)тиоланов **9a,b** в соотношении 2.6:1.0. После хроматографического разделения смеси оба продукта были выделены с выходами 55 и 14% соответственно.

С помощью рентгеноструктурного исследования обладающего кристаллического тиоланового производного было однозначно установлено, что все три заместителя в пятичленном цикле имеют *cis*-ориентацию, которая соответствует структуре **9a**. Общий вид молекулы соединения **9a** приведён на рисунке. Центральный пятичленный гетероцикл C(1–4)–S(1) неплоский и имеет конформацию «конверт» (фрагмент C(2)–C(1)–S(1)–C(4) плоский в пределах 0.007 Å, угол между ним и «уголком» C(2)–C(3)–C(4) составляет 37.75°). В кристалле молекулы соединения **9a** образуют бесконечные цепи с помощью слабых межмолекулярных¹¹ коротких контактов C(4)–H···O(2) (C···O 3.204(7) Å, H···O 2.319 Å; C–H···O 147.8(3)°).

Для установления стереохимии минорного диастереомера было проведено сравнение вицинальных констант расщепления в его протонном спектре с константами в спектрах аналогичных по строению 3-гидрокси-5-фенилтиоланов, содержащих в положении 2 этокси-карбонильную или гидроксиметильную группу.¹² Наблюдаемые нами значения ($J_{H-3,H-2} = 4.1$, $J_{H-3,H-4A} = 3.7$, $J_{H-3,H-4B} = 3.0$, $J_{H-4A,H-5} = 9.6$, $J_{H-4B,H-5} = 6.9$ Гц) наиболее близки к значениям констант в спектрах ЯМР ¹H тиоланов, у которых фенильные группы в положении 5 ориентированы в *trans*-положение к паре других заместителей ($J_{H-3,H-2} = 4.0$, $J_{H-3,H-4A} = 3.3$, $J_{H-3,H-4B} = 2.6$, $J_{H-4A,H-5} = 10.6$, $J_{H-4B,H-5} = 5.9$ Гц для 2-этоксикарбонильного производного, $J_{H-3,H-2} = 4.0$, $J_{H-3,H-4A} = 3.3$, $J_{H-3,H-4B} = 2.3$, $J_{H-4A,H-5} = 10.6$, $J_{H-4B,H-5} = 5.3$ Гц для 2-гидроксиметильного), поэтому минорному изомеру приписали струк-

туру **9b**. То есть изомеры **9a,b** отличаются ориентацией группы CF₃ относительно пары заместителей в положениях 2 и 3.

Учитывая, что соотношение диастереомерных тиоланов **9a,b** в их смеси такое же, как и соотношение соединений **7a,b** и сульфоксидов **8a,b** (2.6:1.0), а также факт образования двух продуктов **9a,b** из четырёх сульфоксидов можно предположить, что ориентация сульфонильных групп на протекание реакции не влияет, а стереохимия продуктов определяется только конфигурацией заместителей в положениях 2 и 4 сульфоксидов: из смеси диастереомерных сульфоксидов **8a** получается тиолан **9a**, а из смеси сульфоксидов **8b** – тиолан **9b**.

Образование соединений с пятичленным циклом может быть объяснено на основании вероятного механизма данного превращения. По-видимому, сначала из сульфоксидов **8a,b** образуются соответствующие тиоальдозы **10a,b** – продукты присоединительной реакции Пуммерера и наиболее ожидаемые соединения, которые далее претерпевают перегруппировку через стадию образования тираниевых интермедиатов **11a,b**. Последние претерпевают раскрытие трёхчленного цикла до конечных продуктов **9a,b**. Подобные превращения известны для тиопираноз, содержащих в β -положении к атому серы шестичленного гетероцикла хорошую уходящую группу, например сульфат.^{13,14} В случае предполагаемой перегруппировки с участием атома серы тиоальдоз **10a,b** ацетоксигруппа превращается в хорошую уходящую группу путём комплексообразования с трифторидом бора.

Известны лишь немногие препаративно удобные методы получения тиоланов с трифторметильной группой в α -положении к атому серы, например перегруппировка Виттига аниона 2-трифтометил-2-фенил-1,3-дитиана¹⁵ и конденсация Дикмана диэтил-3-трифторметил-2-тиагексан-1,6-диоата.^{16,17} Другие методы, включающие реакцию серы с тетрафторэтиленом и 1,1,1-три-

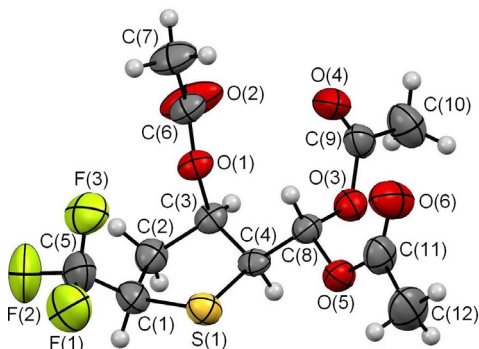
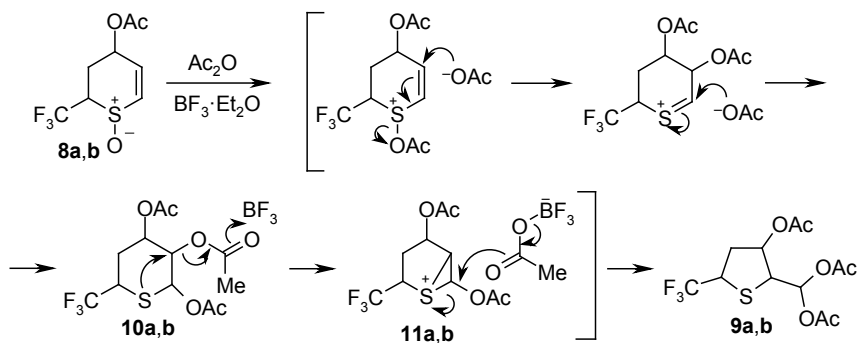


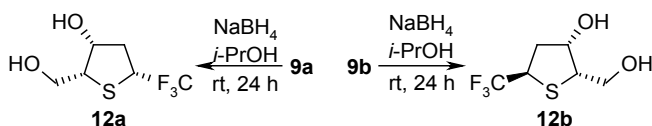
Рисунок 1. Молекулярное строение соединения **9a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью



фторпропенном,¹⁸ электрохимическое фторирование 2-метилтиолана,¹⁹ трифторметилирование сульфолена путём электрохимического окисления трифторацетат-аниона в его присутствии,^{20,21} или дают низкие выходы, или приводят к образованию трудноразделимых смесей нескольких соединений. Учитывая высокий общий выход и возможность разделения диастереомерных продуктов, реакция ненасыщенных сульфоксидов **8a,b** с уксусным ангидридом и эфиром трифторида бора может служить удобным методом получения тиолановых производных **9a,b**, содержащих трифторметильную группу и реакционноспособные функциональные заместители.

При действии на триацетаты **9a,b** боргидрида натрия в изопропанол при комнатной температуре были получены дигидроксипроизводные **12a,b** (схема 4). При этом восстановление диацетоксиметильных групп сопровождается также и расщеплением сложноэфирной связи в положении 3.

Схема 4



Для соединений **12a,b** была исследована биологическая активность *in vitro*, а именно цитотоксичность и активность против вируса Эпштейна–Барр (ВЭБ) в культуре клеток Raji (В-лимфоциты человека, трансформированные ВЭБ). Показателем цитотоксичности для обоих соединений считали их концентрацию, которая на 50% угнетает жизнеспособность клеток Raji. Токсичность оказалась невысокой для соединения **12a** (CC₅₀ 400 мкг/мл) и еще ниже для соединения **12b** (CC₅₀ 1000 мкг/мл), поэтому была изучена противовирусная активность данных соединений.

Table 1. Противовирусная активность соединений **12a,b**

Концентрация, мкг/мл	Уровень ингибирования накопления ДНК ВЭБ, %		
	12a	12b	Ганцикловир
10	7	50	100
50	8	90	100
100	76	100	100

Противовирусную активность соединений **12a,b** определяли по их способности подавлять репродукцию ВЭБ в культуре клеток Raji методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием ганцикловира в качестве препарата сравнения. Уровень подавления накопления вирусной ДНК в обработанных соединениями **12a,b** инфицированных клетках определяли по отношению к контрольным инфицированным клеткам, в которых накопление вирусной ДНК принимали за 100% (таблица).

Из полученных результатов следует, что оба соединения проявляют противовирусную активность, причём у изомера **12b** с *транс*-ориентацией трифторметильной группы к паре других заместителей в цикле она выше. Индекс селективности (отношение CC₅₀ к IC₅₀) для диола **12a** менее 8, для диола **12b** – 100, что свидетельствует о перспективности последнего для дальнейших исследований противовирусной активности.

Таким образом, 2-(*пара*-толилсульфанил)-2-трифторметил-3,6-дигидро-2*H*-тиопиран-1-оксиды реагируют с трифторуксусным ангидридом по пути винилового реакции Пуммерера, что позволяет получать 2-трифторметил-3,4-дигидро-2*H*-тиопираны с кислородсодержащими заместителями в положении 4. Реакция 4-ацетокси-2-трифторметил-3,4-дигидро-2*H*-тиопиран-1-оксидов с уксусным ангидридом и эфиром трифторида бора не останавливается на стадии диацетоксилирования двойной связи, а приводит к пятичленным гетероциклам – 3-ацетокси-2-диацетоксиметил-5-(трифторметил)тиоланам. Полученные из последних при действии боргидрида натрия 3-гидрокси-2-гидроксиметил-5-(трифторметил)тиоланы обладают угнетающим действием по отношению к вирусу Эпштейна–Барр, при этом их активность зависит от взаимной ориентации заместителей в цикле.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H зарегистрированы на спектрометрах Varian VXR-300 (300 МГц, соединения **1, 2**) и Bruker Avance 400 (400 МГц, остальные соединения). Спектры ЯМР ¹³C записаны на спектрометре Bruker Avance 400 (100 МГц). Спектры ЯМР ¹⁹F зарегистрированы на спектрометре Varian Gemini-200 (188 МГц). Растворители: C₆D₆ (соединения **4a,b**), ацетон-*d*₆ (соединения **9a,b**) и CDCl₃ (остальные соединения). Внутренний стандарт для спектров ЯМР ¹H и ¹³C – ТМС, для спектров ЯМР ¹⁹F – C₆F₆ (δ_F = –162.9 м. д. относительно CFCl₃). При описании спектров смесей диастереомеров сигналы преобладающего компонента отмечены звездочкой (*). Масс-

спектры получены на приборе Hewlett-Packard 5890/5972 (GC/MS), ионизация ЭУ при 70 эВ. Для колоночной хроматографии использован силикагель Merck 60 (40–63 мкм). Элементный анализ выполнен в Лаборатории аналитической химии Института органической химии НАН Украины. Температуры плавления определены на столике Voetius. Все растворители были предварительно очищены согласно известным методикам. Ход реакций контролировали по спектрам ЯМР ^{19}F реакционных смесей и методом ТСХ на пластинках Silufol-254 (визуализация хроматограмм парами иода или УФ облучением при 254 нм). Квантово-химические расчёты (DFT) проведены с помощью программного пакета ORCA.²² Структуры **5a,b** полностью оптимизированы в приближении RI-BP86^{23,24} с использованием базиса TZVP.²⁵ Значения энергии скорректированы с учётом поправок на колебания при 0 К. Эффекты растворителя (CHCl_3) смоделированы с помощью сольватационной модели COSMO.²⁶

пара-Толилтрифторацетат (1). К раствору 9.20 г (61.94 ммоль) трифтортиоацетилхлорида в 15 мл CHCl_3 при перемешивании и охлаждении на ледяной бане быстро добавляют 7.35 г (59.17 ммоль) *n*-толилмеркаптана. После прекращения интенсивного выделения HCl смесь оставляют на ночь, растворитель и избыток тиоацетилхлорида отгоняют в вакууме, остаток фильтруют через слой силикагеля (2×2 см), элюент CCl_4 . Выход 12.50 г (90%), вишнёво-красная жидкость, т. кип. 110–112 °C (12 мм рт. ст.). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.44 (3H, с, CH_3); 7.29 (2H, д, $^3J = 8.2$, H Ar); 7.35 (2H, д, $^3J = 8.2$, H Ar). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –66.0 (CF_3). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 236 [$\text{M}]^+$ (50), 235 (48), 167 (17), 91 [C_7H_7] $^+$ (12). Найдено, %: С 45.90; Н 3.02; S 27.00. $\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 45.75; Н 2.99; S 27.14.

(2RS)-2-(пара-Толилсульфанил)-2-трифторметил-3,6-дигидро-2H-тиопиран (2). Через 12.00 г (50.79 ммоль) дитиоэфира **1** при перемешивании пропускают газобразный бутадиев до обесцвечивания (4 мин) и ещё в течение 1 мин. Реакционную смесь выдерживают в вакууме (10–20 мм рт. ст.) на кипящей водяной бане в течение 1 мин. Выход 14.45 г (98%), бледно-жёлтая вязкая жидкость. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.05–2.18 (1H, м) и 2.56–2.72 (1H, м, 3- CH_2); 2.36 (3H, с, CH_3); 3.10–3.27 (1H, м) и 3.61–3.75 (1H, м, 6- CH_2); 5.64–5.76 (1H, м, H-5); 5.93–6.07 (1H, м, H-4); 7.14 (2H, д, $^3J = 8.0$, H Ar); 7.46 (2H, д, $^3J = 8.0$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (*J*, Гц): 21.4 (CH_3); 25.0 (C-6); 27.8 (C-3); 67.1 (кв, $J_{\text{CF}} = 31$, C-2); 126.6 (кв, $J_{\text{CF}} = 283$, CF_3); 124.7, 125.9 (C-4,5); 127.1 (C-4 Ar); 129.7, 137.5 (C-2,3,5,6 Ar); 140.7 (C-1 Ar). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –74.1 (CF_3). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 290 [$\text{M}]^+$ (1), 167 (37), 147 (34), 124 [$\text{C}_7\text{H}_7\text{SH}]^+$ (100), 97 (26), 91 [C_7H_7] $^+$ (24). Найдено, %: С 53.59; Н 4.60; S 22.00. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{S}_2$. Вычислено, %: С 53.77; Н 4.51; S 22.08.

(2RS)-2-(пара-Толилсульфанил)-2-трифторметил-3,6-дигидро-2H-тиопиран-1-оксиды 3a,b. К раствору 12.00 г (41.33 ммоль) дигидротииопирана **2** в 100 мл CHCl_3 при перемешивании и охлаждении на ледяной бане добавляют небольшими порциями 8.40 г (41.37 ммоль) 85% *мета*-хлорпербензойной кислоты. Смеси позволяют нагреться до комнатной температуры, оставляют на ночь, промывают 1 М раствором NaHCO_3 и

водой. Органическую фазу высушивают над Na_2SO_4 и упаривают досуха. Остаток хроматографируют на силикагеле (элюент EtOAc –гексан, 1:2), собирая фракцию с R_f 0.50. Выход 8.90 г (70%), светло-коричневое масло. По данным спектра ЯМР ^1H , продукт представляет собой смесь диастереомеров **3a** и **3b** в соотношении 2:1. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 2.19–2.28 (0.67H, м) и 3.10–3.19 (0.67H, м, 3- CH_2^*); 2.29–2.41 (3.33H, м, 3- CH_A , CH_3 , CH_3^*); 2.56–2.65 (0.33H, м, 3- CH_B); 3.53 (0.67H, д, $^2J = 17.7$) и 4.16–4.28 (0.67H, м, 6- CH_2^*); 3.89 (0.33H, д, д, $^2J = 16.0$, $^3J = 6.0$) и 4.03–4.12 (0.33H, м, 6- CH_2); 5.43–5.50 (0.33H, м) и 5.59–5.66 (0.33H, м, H-4,5); 5.69–5.77 (1.34H, м, H-4*,5*); 7.13–7.18 (2H, м, H Ar*, H Ar); 7.42 (1.34H, д, $^3J = 8.1$, H Ar*); 7.50 (0.66H, д, $^3J = 8.0$, H Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (*J*, Гц): 21.4 (CH_3 , CH_3^*); 21.5 (к, $J_{\text{CF}} = 2$, C-3*); 28.7 (к, $J_{\text{CF}} = 2$, C-3); 46.0 (C-6*); 47.7 (C-6); 67.5 (к, $J_{\text{CF}} = 25$, C-2*); 71.9 (к, $J_{\text{CF}} = 25$, C-2); 115.9 (C-5*); 118.4 (C-5); 122.6 (C-4 Ar*); 122.7 (C-4 Ar); 123.8 (C-4*); 125.5 (C-4); 125.7 (к, $J_{\text{CF}} = 284$, CF_3^*); 125.9 (к, $J_{\text{CF}} = 283$, CF_3); 129.9 (C Ar); 130.0 (C Ar*); 137.6 (C Ar*); 138.6 (C Ar); 141.2 (C-1 Ar); 141.4 (C-1 Ar*). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д. (*J*, Гц): –69.0 (CF_3^*); –69.7 (CF_3). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 258 [$\text{M-SO}]^+$ (43), 165 [$\text{C}_6\text{H}_4\text{F}_3\text{S}]^+$ (28), 124 [$\text{C}_7\text{H}_7\text{SH}]^+$ (58), 123 [$\text{C}_7\text{H}_7\text{S}]^+$ (59), 91 [C_7H_7] $^+$ (65), 44 [$\text{CS}]^+$ (100). Найдено, %: С 51.06; Н 4.31; S 20.79. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{OS}_2$. Вычислено, %: С 50.97; Н 4.28; S 20.93.

(2RS,4RS)-, (2RS,4SR)-2-(пара-Толилсульфанил)-4-трифторацетокси-2-трифторметил-3,4-дигидро-2H-тиопираны 4a,b. К раствору 8.78 г (28.66 ммоль) смеси сульфоксидов **3a,b** в 50 мл Et_2O добавляют при перемешивании 3.60 г (17.10 ммоль) трифторуксусного ангидрида, через 1 ч добавляют такое же количество ангидрида. Ещё через 1 ч смесь промывают холодным 1 М раствором NaHCO_3 до нейтральной реакции, затем водой, быстро высушивают над Na_2SO_4 и выпаривают досуха при температуре не выше комнатной. Выход 11.50 г (99%), неустойчивое тёмно-бурое масло. По данным спектра ЯМР ^1H , продукт представляет собой смесь диастереомерных трифторацетатов **4a** и **4b** в соотношении 2:1. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.86–2.13 (3.33H, м, 3- CH_A , CH_3^* , CH_3); 2.15 (0.67H, д, д, $^2J = 13.6$, $^3J = 9.0$) и 2.25 (0.67H, д, д, $^2J = 13.6$, $^3J = 6.0$, 3- CH_2^*); 2.47 (0.33H, д, д, $^2J = 13.6$, $^3J = 6.0$, 3- CH_B); 5.19 (0.33H, д, д, $^3J = 10.2$, $^3J = 2.4$, H-5); 5.23 (0.67H, д, д, $^3J = 10.4$, $^3J = 2.5$, H-5*); 5.27–5.33 (0.33H, м, 4-CH); 5.36 (0.67H, д, д, $^3J = 10.4$, $^4J = 1.2$, H-6*); 5.39 (0.33H, д, д, $^3J = 10.2$, $^4J = 1.5$, H-6); 5.71–5.80 (0.67H, м, 4-CH*); 6.74 (0.66H, д, $^3J = 8.0$, H Ar); 6.82 (1.34H, д, $^3J = 8.0$, H Ar*); 7.40 (0.66H, д, $^3J = 8.0$, H Ar); 7.47 (1.34H, д, $^3J = 8.0$, H Ar*). Спектр ЯМР ^{19}F , δ , м. д.: –70.9 (2- CF_3); –72.0 (2- CF_3^*); –75.0 (COCF_3^* , COCF_3). Найдено, %: С 44.60; Н 3.15; S 15.60. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{O}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: С 44.78; Н 3.01; S 15.94.

(2RS,4RS)-4-Гидрокси-2-(пара-толилсульфанил)-2-трифторметил-3,4-дигидро-2H-тиопиран (5a) и (2RS,4SR)-4-гидрокси-2-(пара-толилсульфанил)-2-трифторметил-3,4-дигидро-2H-тиопиран (5b). К раствору 11.00 г (27.34 ммоль) смеси эфиров **4a,b** в 100 мл MeOH добавляют 4.15 г (30.00 ммоль) K_2CO_3 , 20 мл H_2O и перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляют 100 мл H_2O , экстрагируют

Et₂O (5 × 50 мл), органическую фазу промывают водой, высушивают над Na₂SO₄ и упаривают досуха. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CHCl₃–MeOH, 20:1), получают индивидуальные изомеры **5a** и **5b**.

Изомер 5a. Выход 3.435 г (41%), светло-коричневая вязкая жидкость, *R*_f 0.64. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.91 (1H, уш. с, OH); 2.19 (1H, д. д., ²*J* = 13.5, ³*J* = 10.1) и 2.44 (1H, д. д. д., ²*J* = 13.5, ³*J* = 5.8, ⁴*J* = 0.8, 3-CH₂); 2.37 (3H, с, CH₃); 4.87 (1H, д. д. д. д., ³*J* = 10.1, ³*J* = 5.8, ³*J* = 2.1, ⁴*J* = 1.6, 4-CH); 5.98 (1H, д. д. д., ³*J* = 10.1, ³*J* = 2.1, ⁴*J* = 0.8, H-5); 6.06 (1H, д. д., ³*J* = 10.1, ⁴*J* = 1.6, H-6); 7.16 (2H, д., ³*J* = 7.8, H Ar); 7.47 (2H, д., ³*J* = 7.8, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (*J*, Гц): 21.5 (CH₃); 36.6 (C-3); 60.2 (к, *J*_{CF} = 28, C-2); 62.9 (C-4); 118.9 (C-5); 123.8 (C-6); 124.9 (C-4 Ar); 125.9 (к, *J*_{CF} = 283, CF₃); 129.8 (C Ar); 138.1 (C Ar); 141.2 (C-1 Ar). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: –73.7 (CF₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 182 [M–C₇H₈S]⁺ (15), 165 [C₆H₄F₃S]⁺ (35), 124 [C₇H₈S]⁺ (78), 91 [C₇H₇]⁺ (100). Найдено, %: C 51.03; H 4.30; S 20.81. C₁₃H₁₃F₃OS₂. Вычислено, %: C 50.97; H 4.28; S 20.93.

Изомер 5b. Выход 1.174 г (18%), желтоватая вязкая жидкость, *R*_f 0.80. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.33 (1H, д. д., ²*J* = 14.6, ³*J* = 5.8) и 2.52 (1H, д. д., ²*J* = 14.6, ³*J* = 5.6, 3-CH₂); 2.38 (3H, с, CH₃); 2.59 (1H, уш. с, OH); 4.34–4.42 (1H, м, 4-CH); 6.03 (1H, д. д., ³*J* = 10.4, ³*J* = 3.0, H-5); 6.08 (1H, д., ³*J* = 10.4, H-6); 7.17 (2H, д., ³*J* = 8.0, H Ar); 7.50 (2H, д., ³*J* = 8.0, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (*J*, Гц): 21.4 (CH₃); 35.3 (C-3); 62.2 (к, *J*_{CF} = 27, C-2); 63.5 (C-4); 118.2 (C-5); 125.1 (C-6); 125.6 (C-4 Ar); 125.9 (к, *J*_{CF} = 282, CF₃); 129.7 (C Ar); 138.0 (C Ar); 141.0 (C-1 Ar). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: –72.8 (CF₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 306 [M]⁺ (9), 183 [M–C₇H₇S]⁺ (38), 182 [M–C₇H₈S]⁺ (38), 165 [C₆H₄F₃S]⁺ (83), 124 [C₇H₈S]⁺ (100), 91 [C₇H₇]⁺ (71). Найдено, %: C 51.10; H 4.33; S 20.90. C₁₃H₁₃F₃OS₂. Вычислено, %: C 50.97; H 4.28; S 20.93.

(2RS,4RS)-4-Ацетокси-2-(пара-толилсульфанил)-2-трифторметил-3,4-дигидро-2H-тиопиран (6a). Перемешивают 2.00 г (6.53 ммоль) гидроксисоединения **5a** с 2.00 г (19.59 ммоль) Ac₂O и 0.56 г (7.10 ммоль) пиридина при комнатной температуре в течение 8 ч. Добавляют 50 мл гексана, промывают водой (5 × 20 мл). Органический слой высушивают над Na₂SO₄, упаривают досуха, остаток очищают флеш-хроматографией на силикагеле (элюент CHCl₃). Выход 2.03 г (89%), светло-коричневая жидкость, *R*_f 0.90. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.09 (3H, с, COCH₃); 2.27 (1H, д. д., ²*J* = 13.6, ³*J* = 10.0) и 2.48 (1H, д. д. д., ²*J* = 13.6, ³*J* = 5.8, ⁴*J* = 0.7, 3-CH₂); 2.36 (3H, с, ArCH₃); 5.88 (1H, д. д. д., ³*J* = 10.4, ³*J* = 2.4, ⁴*J* = 0.7, H-5); 5.94 (1H, д. д. д. д., ³*J* = 10.0, ³*J* = 5.8, ³*J* = 2.4, ⁴*J* = 1.5, 4-CH); 6.13 (1H, д. д., ³*J* = 10.4, ⁴*J* = 1.5, H-6); 7.15 (2H, д., ³*J* = 7.8, H Ar); 7.54 (2H, д., ³*J* = 7.8, H Ar). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: –73.7 (CF₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 224 [M–C₇H₈S]⁺ (22), 165 [C₆H₄F₃S]⁺ (100), 124 [C₇H₈S]⁺ (29), 91 [C₇H₇]⁺ (24), 43 [AcO]⁺ (19). Найдено, %: C 51.78; H 4.40; S 18.32. C₁₅H₁₅F₃O₂S₂. Вычислено, %: C 51.71; H 4.34; S 18.41.

(2RS,4SR)-4-Ацетокси-2-(пара-толилсульфанил)-2-трифторметил-3,4-дигидро-2H-тиопиран (6b) получают аналогично из 1.00 г (3.26 ммоль) гидроксисоединения **5b**.

Выход 1.080 г (95%), жёлтое масло, *R*_f 0.80 (силикагель, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.07 (3H, с, COCH₃); 2.09 (1H, д. д. к., ²*J* = 14.1, ³*J* = 9.2, ⁴*J*_{H-F} = 1.5) и 2.64 (1H, д. д. д., ²*J* = 14.1, ³*J* = 5.8, ⁴*J* = 0.6, 3-CH₂); 2.38 (1H, с, ArCH₃); 5.43–5.51 (1H, м, 4-CH); 5.75 (1H, д. д. д., ³*J* = 10.3, ³*J* = 2.7, ⁴*J* = 0.6, H-5); 6.11 (1H, д. д., ³*J* = 10.3, ⁴*J* = 1.8, H-6); 7.15–7.21 (2H, м, H Ar); 7.49–7.55 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (*J*, Гц): 21.2 (CH₃); 21.5 (CH₃); 34.0 (C-3); 59.1 (к, *J* = 28, C-2); 65.8 (к, *J* = 2, C-4); 120.0, 121.6 (C-5,6); 124.0 (C-4 Ar); 126.1 (к, *J* = 284, CF₃); 129.8 (C Ar); 138.3 (C Ar); 141.3 (C-1 Ar); 170.3 (C=O). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д.: –71.7 ÷ –72.5 (м, CF₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 348 [M]⁺ (2), 224 [M–C₇H₈S]⁺ (22), 165 [C₆H₄F₃S]⁺ (100), 124 [C₇H₈S]⁺ (28), 91 [C₇H₇]⁺ (24), 43 [AcO]⁺ (15). Найдено, %: C 51.78; H 4.42; S 18.30. C₁₅H₁₅F₃O₂S₂. Вычислено, %: C 51.71; H 4.34; S 18.41.

(2RS,4RS)-4-Ацетокси-2-трифторметил-3,4-дигидро-2H-тиопиран (7a) и (2RS,4SR)-4-ацетокси-2-трифторметил-3,4-дигидро-2H-тиопиран (7b). Реакцию проводят в атмосфере аргона. К кипящему раствору 1.74 г (5.00 ммоль) ацетата **6a** в 20 мл PhH при перемешивании добавляют раствор 1.63 г (5.58 ммоль) Вu₃SnH и 20 мг (0.12 ммоль) AIBN в 5 мл PhH (по 1 мл через каждые 10 мин). После прибавления всего восстановителя кипятят смесь в течение 2 ч и отгоняют растворитель в вакууме при температуре не выше 35 °С. Остаток растворяют в 15 мл петролейного эфира и экстрагируют продукт MeCN (3 × 5 мл). Объединённые ацетонитрильные фазы выпаривают досуха, остаток хроматографируют на силикагеле (элюент гексан–EtOAc, 10:1) и получают смесь диастереомерных ацетатов **7a** и **7b** в соотношении 2.6:1.0. Выход 0.69 г (61%), подвижная жёлтая жидкость, *R*_f 0.40. По аналогичной методике из 0.74 г (2.12 ммоль) соединения **6b** получают 0.33 г (69%) смеси ацетатов **7a** и **7b** такого же состава, из 0.40 г (1.15 ммоль) смеси соединений **6a** и **6b** получают 0.17 г (65%) такой же смеси соединений **7a** и **7b**.

Соединение 7a. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.08 (3H, с, CH₃); 2.18 (1H, д. д. д., ²*J* = 13.5, ³*J* = 10.2, ³*J* = 8.4) и 2.49 (1H, д. д. д. д., ²*J* = 13.5, ³*J* = 5.4, ³*J* = 3.4, ⁴*J* = 0.6, 3-CH₂); 3.88 (1H, д. д. к., ³*J* = 10.2, ³*J* = 3.4, ³*J*_{HF} = 7.8, 2-CH); 5.44 (1H, д. д. д. д., ³*J* = 8.4, ³*J* = 5.4, ³*J* = 3.0, ⁴*J* = 1.8, 4-CH); 5.78 (1H, д. д. д., ³*J* = 10.4, ³*J* = 3.0, ⁴*J* = 0.6, H-5); 6.21 (1H, д. д., ³*J* = 10.4, ⁴*J* = 1.8, H-6). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (*J*, Гц): 21.1 (CH₃); 27.3 (к, *J*_{CF} = 2, C-3); 40.7 (к, *J*_{CF} = 31, C-2); 65.7 (C-4); 120.8 (C-5); 121.3 (C-6); 125.3 (кв, *J*_{CF} = 278, CF₃); 170.5 (C=O). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д. (*J*, Гц): –72.3 (д, ³*J*_{FF} = 7.8, CF₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 226 [M]⁺ (8), 167 [M–AcO]⁺ (26), 166 [M–AcOH]⁺ (67), 147 (22), 97 (100), 69 [CF₃]⁺ (8), 43 [AcO]⁺ (60).

Соединения 7b. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.03 (1H, д. д. д., ²*J* = 14.3, ³*J* = 11.6, ³*J* = 3.6) и 2.39 (1H, д. д. д., ²*J* = 14.3, ³*J* = 3.2, ³*J* = 2.8, ⁴*J* = 0.5, 3-CH₂); 2.08 (3H, с, CH₃); 3.84 (1H, д. д. к., ³*J* = 11.6, ³*J* = 2.8, ³*J*_{HF} = 7.6, 2-CH); 5.37–5.42 (1H, м, 4-CH); 5.98 (1H, д. д. д., ³*J* = 10.0, ³*J* = 5.3, ⁴*J* = 0.5, H-5); 6.35 (1H, д., ³*J* = 10.0, H-6). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (*J*, Гц): 21.2 (CH₃); 27.4 (к, *J*_{CF} = 2, C-3); 38.7 (к, *J*_{CF} = 30, C-2); 63.4 (C-4); 118.5 (C-5); 123.5 (C-6); 125.6 (к, *J*_{CF} = 278, CF₃); 170.0 (C=O). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д. (*J*, Гц): –72.2 (д, ³*J*_{FF} = 7.6, CF₃). Масс-спектр, *m/z*

($I_{\text{отн}}$, %): 226 [M]⁺ (6), 167 [M–AcO]⁺ (38), 166 [M–AcOH]⁺ (63), 147 (30), 97 (100), 69 [CF₃]⁺ (10), 43 [AcO]⁺ (45). Найдено, %: С 42.57; Н 4.09; S 14.11. С₈H₉F₃O₂S. Вычислено, %: С 42.48; Н 4.01; S 14.17.

(2RS,4RS)-4-Ацетокси-2-трифторметил-3,4-дигидро-2H-тиопиран-1-оксид (8a) и **(2RS,4SR)-4-ацетокси-2-трифторметил-3,4-дигидро-2H-тиопиран-1-оксид (8b)**. К раствору 1.00 г (4.42 ммоль) смеси соединений **7a,b** в 10 мл CHCl₃ при перемешивании и охлаждении на ледяной бане добавляют 0.90 г (4.43 ммоль) 85% *мета*-хлорпербензойной кислоты. Через 3 ч смесь обрабатывают так же, как и при получении сульфоксидов **3a,b**. Выход 1.07 г (99%), вязкое желтое масло. Продукт представляет собой смесь сульфоксидов **8a** и **8b** (соотношение 2.6:1), каждый из которых в свою очередь представляет собой смесь двух диастереомеров.

Диастереомерные сульфоксиды 8a (соотношение 6:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.90 (0.86H, д. д. д, ²*J* = 14.6, ³*J* = 13.0, ³*J* = 9.6) и 2.62 (0.86H, д. д. д. д, ²*J* = 14.6, ³*J* = 5.1, ³*J* = 2.1, ⁵*J* = 1.7, 3-CH₂*); 2.10–2.12 (3H, м, CH₃*, CH₃); 2.38–2.44 (0.14H, м) и 2.57–2.66 (0.14H, м, 3-CH₂); 3.12 (0.14H, д. д. к, ³*J* = 13.0, ³*J* = 1.7, ³*J*_{HF} = 7.7, 2-CH); 3.58 (0.86H, д. д. кв, ³*J* = 13.0, ³*J* = 2.1, ³*J*_{HF} = 7.9, 2-CH*); 5.49 (0.14H, д. д. д. д, ³*J* = 11.3, ³*J* = 5.9, ³*J* = 2.1, ⁴*J* = 2.1, 4-CH); 5.66 (0.86H, д. д. д, ³*J* = 9.6, ³*J* = 5.1, ³*J* = 2.3, 4-CH*); 6.29 (0.86H, д. д, ³*J* = 10.4, ³*J* = 2.3, Н-5*); 6.43 (0.14H, д. д, ³*J* = 10.4, ³*J* = 2.3, Н-5); 6.51 (0.86H, д. д, ³*J* = 10.4, ⁵*J* = 1.7, Н-6*); 6.80 (0.14H, д, ³*J* = 10.4, Н-6). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д. (*J*, Гц): –68.2 (д, ³*J*_{HF} = 7.7, CF₃), –68.4 (д, ³*J*_{HF} = 7.9, CF₃*).

Диастереомерные сульфоксиды 8b (соотношение 2.5:1.0). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.05 (0.71H, д. д. д, ²*J* = 16.1, ³*J* = 4.3, ³*J* = 2.2, ⁴*J* = 1.2) и 2.35–2.43 (0.71H, м, 3-CH₂*); 2.14 (2.14H, с, CH₃*); 2.15 (0.86H, с, CH₃); 2.22–2.28 (0.29H, м) и 2.87 (0.29H, д. д. д, ²*J* = 15.5, ³*J* = 12.7, ³*J* = 4.1, 3-CH₂); 3.40 (0.29H, д. д. к, ³*J* = 12.7, ³*J* = 1.7, ³*J*_{HF} = 8.0, 2-CH); 3.68 (0.71H, д. д. к, ³*J* = 12.4, ³*J* = 2.2, ³*J*_{HF} = 8.3, 2-CH*); 5.36–5.41 (0.71H, м, 4-CH*); 5.52–5.59 (0.29H, м, 4-CH); 6.36 (0.71H, д. д. д, ³*J* = 10.2, ³*J* = 4.3, ⁴*J* = 1.2, Н-5*); 6.46–6.50 (0.29H, м, Н-5); 6.55 (0.71H, д, ³*J* = 10.2, Н-6*); 6.85 (д, ³*J* = 10.1, Н-6). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д. (*J*, Гц): –67.7 (д, ³*J*_{HF} = 8.0, CF₃); –68.00 (д, ³*J*_{HF} = 8.3, CF₃*). Найдено, %: С 39.80; Н 3.79; S 13.15. С₈H₉F₃O₂S. Вычислено, %: С 39.67; Н 3.75; S 13.24.

(2SR,3RS,5RS)-3-Ацетокси-2-диацетоксиметил-5-(трифторметил)тиолан (9a) и **(2SR,3RS,5SR)-3-ацетокси-2-диацетоксиметил-5-(трифторметил)тиолан (9b)**. К раствору 0.95 г (3.93 ммоль) смеси 4-ацетокси-2-трифторметил-3,4-дигидро-2H-тиопиран-1-оксидов **8a,b** в 40 мл CHCl₃ добавляют 2.04 г (20 ммоль) Ac₂O, 2.85 г (20 ммоль) BF₃·Et₂O и перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь промывают 1 М раствором NaHCO₃ до прекращения газовой выделению, потом 40 мл H₂O, высушивают над Na₂SO₄ и упаривают досуха. Выход 1.281 г (95%), жёлтое масло. Продукт представляет собой смесь изомеров **9a** и **9b** в соотношении 2.6:1. После разделения с помощью колонной хроматографии на силикагеле (элюент CCl₄–EtOAc, 4:1) получают индивидуальные соединения **9a** и **9b**.

Триацетат 9a. Выход 0.750 г (55%), желтоватые кристаллы, т. пл. 75–76 °С (гексан), *R*_f 0.60. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.03 (3H, с, CH₃); 2.04 (3H, с, CH₃); 2.07 (3H, с, CH₃); 2.40 (1H, д. д. д, ²*J* = 13.8, ³*J* = 6.9, ³*J* = 6.6) и 2.67 (1H, д. д. д, ²*J* = 13.8, ³*J* = 8.7, ³*J* = 5.4, 4-CH₂); 4.09 (1H, д. д, ³*J* = 6.4, ³*J* = 5.7, 2-CH); 4.26 (1H, д. д. к, ³*J* = 8.7, ³*J* = 6.6, ³*J*_{HF} = 8.7, 5-CH); 5.43 (1H, д. д. д, ³*J* = 6.9, ³*J* = 5.7, ³*J* = 5.3, 3-CH); 7.04 (1H, д, *J* = 6.4, CH(OAc)₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 20.6 (2CH₃); 20.7 (CH₃); 34.5 (к, *J*_{C-F} = 2, C-4); 45.2 (к, *J*_{CF} = 32, C-5); 52.1 (C-2); 74.8 (C-3); 88.4 (CH(OAc)₂); 127.2 (к, *J*_{CF} = 276, CF₃); 168.5 (C=O); 168.6 (C=O); 170.3 (C=O). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д. (*J*, Гц): –69.4 (д, ³*J*_{HF} = 8.7, CF₃). Найдено, %: С 42.01; Н 4.41; S 9.25. C₁₂H₁₅F₃O₆S. Вычислено, %: С 41.86; Н 4.39; S 9.31.

Триацетат 9b. Выход 0.190 г (14%), жёлтое вязкое масло, *R*_f 0.80. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д.: 2.01 (3H, с, CH₃); 2.04 (3H, с, CH₃); 2.07 (3H, с, CH₃); 2.34 (1H, д. д. д, ³*J* = 13.7, ³*J* = 9.6, ³*J* = 3.8) и 2.54 (1H, д. д. д, ³*J* = 13.7, ³*J* = 6.8, ³*J* = 2.9, 4-CH₂); 4.25 (1H, д. д, ³*J* = 8.2, ³*J* = 4.1, 2-CH); 4.38 (1H, д. д. к, ³*J* = 9.6, ³*J* = 6.9, ³*J*_{HF} = 7.5, 5-CH); 5.61 (1H, д. д. д, ³*J* = 4.1, ³*J* = 3.8, ³*J* = 2.9, 3-CH); 7.03 (1H, д, ³*J* = 8.2, CH(OAc)₂). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (*J*, Гц): 20.5 (CH₃); 20.6 (CH₃); 20.9 (CH₃); 36.6 (к, *J*_{CF} = 2, C-4); 47.5 (к, *J*_{CF} = 31, C-5); 54.3 (C-2); 75.3 (C-3); 88.5 (CH(OAc)₂); 127.5 (к, *J*_{CF} = 274, CF₃); 168.4 (C=O); 168.6 (C=O); 170.3 (C=O). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д. (*J*, Гц): –69.6 (д, ³*J*_{HF} = 7.5, CF₃). Найдено, %: С 41.98; Н 4.45; S 9.10. C₁₂H₁₅F₃O₆S. Вычислено, %: С 41.86; Н 4.39; S 9.31.

(2RS,3RS,5RS)-3-Гидрокси-2-гидроксиметил-5-(трифторметил)тиолан (12a). К раствору 318 мг (0.92 ммоль) соединения **9a** в 3 мл *i*-PrOH добавляют 120 мг (3.15 ммоль) NaBH₄, перемешивают в течение 8 ч при комнатной температуре и оставляют на ночь. Затем добавляют 3 мл H₂O, 1.5 мл 50% водного раствора HF и перемешивают в течение 1 ч. Смесь нейтрализуют добавлением 1 М раствора NaHCO₃, продукт экстрагируют EtOAc (10 × 5 мл). Органическую фазу промывают равным объёмом воды, высушивают над Na₂SO₄ и упаривают досуха. Остаток очищают колонной хроматографией на силикагеле (элюент CHCl₃–MeOH, 5:1). Выход 128 мг (68%), бесцветное масло, *R*_f 0.75. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.20 (1H, д. д. д, ²*J* = 13.4, ³*J* = 9.3, ³*J* = 9.0) и 2.46 (1H, д. д. д, ²*J* = 13.4, ³*J* = 8.0, ³*J* = 5.9, 4-CH₂); 3.47–3.58 (3H, м, 2-CH, 2OH); 3.75 (1H, д. д, ²*J* = 11.8, ³*J* = 4.8) и 3.99 (1H, д. д, ³*J* = 11.8, ³*J* = 8.2, CH₂OH); 3.81 (1H, д. д. к, ³*J* = 9.0, ³*J* = 8.0, ³*J*_{HF} = 7.9, 5-CH); 4.62 (1H, д. д. д, ³*J* = 9.5, ³*J* = 5.9, ³*J* = 5.9, 3-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (*J*, Гц): 34.2 (C-4); 43.9 (к, *J*_{CF} = 32, C-5); 50.4 (C-2); 63.1 (CH₂OH); 75.9 (C-3); 126.1 (к, *J*_{CF} = 277, CF₃). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д. (*J*, Гц): –72.4 (д, ³*J*_{HF} = 7.9, CF₃). Найдено, %: С 35.70; Н 4.59; S 15.50. С₆H₉F₃O₂S. Вычислено, %: С 35.64; Н 4.49; S 15.86.

(2RS,3RS,5SR)-3-Гидрокси-2-гидроксиметил-5-(трифторметил)тиолан (12b) получают аналогично из 160 мг (0.46 ммоль) триацетата **9b**. Выход 80 мг (85%), желтоватое масло, *R*_f 0.80 (CHCl₃–MeOH, 5:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.14 (1H, д. д. д, ²*J* = 13.4, ³*J* = 7.9, ³*J* = 4.1) и 2.36 (1H, д. д. д, ²*J* = 13.4, ³*J* = 7.5, ³*J* = 4.0, 4-CH₂); 3.36 (2H, уш. с, 2OH); 3.69 (1H, д. д. д, ³*J* = 4.2,

$^3J = 5.5$, $^3J = 5.5$, 2-CH); 3.91–3.94 (2H, м, CH₂OH); 4.07 (1H, д. д. к, $^3J = 7.9$, $^3J = 7.5$, $^3J_{\text{HF}} = 7.8$, 5-CH); 4.71 (1H, д. д. д, $^3J = 4.2$, $^3J = 4.1$, $^3J = 4.0$, 3-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д. (J, Гц): 37.8 (к, J_{CF} = 2, C-4); 46.7 (к, J_{CF} = 31, C-5); 53.5 (C-2); 61.6 (CH₂OH); 75.5 (C-3); 126.6 (к, J_{CF} = 278, CF₃). Спектр ЯМР ¹⁹F, δ, м. д. (J, Гц): –72.1 (д, $^3J_{\text{HF}} = 7.8$, CF₃). Найдено, %: С 35.90; Н 4.60; S 15.70. C₆H₉F₃O₂S. Вычислено, %: С 35.64; Н 4.49; S 15.86.

Рентгеноструктурное исследование соединения 9a. Кристаллы, пригодные для РСА, были получены путём медленного упаривания раствора соединения 9a в смеси Et₂O и гексана. Полный набор рентгеноструктурных данных для соединения 9a депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 983951).

Исследование биологической активности. Культивирование клеток Raji производят в питательной среде RPMI 1640, содержащей эмбриональную сыворотку телёнка (10%), антибиотики (стрептомицин и пенициллин по 100 мкг/мл) и L-глутамин (2 ммоль/л). Начальные разведения исследуемых соединений готовят на ДМСО, рабочее – на питательной среде. Цитотоксическое действие соединений 12a,b определяют при внесении их рабочих растворов в культуру клеток Raji до концентраций 2000, 1000, 500, 250, 125 и 62.5 мкг/мл с последующим инкубированием в течение 48 ч при 37 °С, после чего определяют процент жизнеспособных клеток с помощью МТТ-теста (МТТ – бромид 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенилтетразолия, Sigma, США) по стандартной методике.²⁹ Используя программу линейной регрессии Microsoft Excel для Pentium Pro, вычисляют концентрацию соединений 12a,b, угнетающую жизнедеятельность клеток на 50% по сравнению с контрольными образцами. Антивирусную активность тест-агентов определяют по уровню подавления репродукции вируса Эпштейна–Барр в культуре клеток Raji методом ПЦР при концентрациях соединений 12a,b 10, 50, 100 мкг/мл в трёх повторах. Референс-препарат – ганцикловир («Цимевен» производства Hoffmann La Roche Ltd., Швейцария). Инфицирование проводят по ранее представленной методике.³⁰ Используют набор «AmpliSens® EBV-скрин/монитор-FL» (AmpliSens, Россия) согласно рекомендациям изготовителя с детекцией в реальном времени (амплификатор qTOWER 2.0/2.2, Analytik Jena, Германия) по известной методике.³¹

Список литературы

- (a) Feldman, K. S. *Tetrahedron* **2006**, 62, 5003.
(b) Smith, L. H. S.; Coote, S. C.; Sneddon, H. F.; Procter, D. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 5832.
- (a) Santoyo Gonzalez, F.; Garcia Mendoza, P.; Lopez Apricio, F. J. *Carbohydr. Res.* **1988**, 183, 227. (b) Fujita, J.; Matsuda, H.; Yamamoto, K.; Morii, Y.; Hashimoto, M.; Okuno, T.; Hashimoto, K. *Tetrahedron* **2004**, 60, 6829.
- (c) Watanabe, Y.; Sakakibara, T. *Tetrahedron* **2009**, 65, 599.
(d) Yoshimura, Y.; Yamazaki, Y.; Saito, Y.; Takahata, H. *Tetrahedron* **2009**, 65, 9091.
- Siry, S. A.; Timoshenko, V. M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6260.
- Siry, S. A.; Timoshenko, V. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6406.
- Sizov, A. Yu.; Kovregin, A. N.; Serdyuk, R. N.; Vorob'ov, M. V.; Porosyatnikov, V. A.; Tsvetkov, A. A.; Korneev, D. O.; Yermolov, A. F. *Russ. Chem. Bull.* **2006**, 55, 1200. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2006**, 1156.]
- Timoshenko, V. M.; Siry, S. A.; Rozhenko, A. B.; Shermolovich, Yu. G. *J. Fluorine Chem.* **2010**, 131, 172.
- Denancé, M.; Legay, R.; Gaumont, A.-C.; Gulea, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4329.
- Dolbier, W. L., Jr. *Guide to Fluorine NMR for Organic Chemists*; John Wiley & Sons: Hoboken, 2009, p. 140.
- Alexeenko, A. N.; Nazaretian, V. P. *J. Fluorine Chem.* **1994**, 69, 241.
- Heras, M.; Gulea, M.; Masson, S.; Phillouze, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 160.
- Зефилов, Ю. В.; Зоркий, П. М. *Успехи химии* **1995**, 64, 446.
- Juárez, E.; García, A.; Hommer, H.; Salas, M.; Gordillo, B. *Heteroat. Chem.* **2006**, 17, 289.
- Hughes, N. A.; Kuhajda, K.-M.; Miljkovic, D. A. *Carbohydr. Res.* **1994**, 257, 299.
- Robina, I.; Vogel, P.; Witzczak, Z. *Curr. Org. Chem.* **2001**, 5, 1177.
- Ikehira, H.; Tanimoto, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, 57, 2474.
- Hromatka, O.; Binder, D.; Eichinger, K. *Monatsh. Chem.* **1974**, 105, 127.
- Binder, D.; Noe, C. R.; Baumann, K.; Wildburger, J. M. F.; *Arch. Pharm.* **1985**, 318, 243.
- Krespan, C. G. *J. Org. Chem.* **1962**, 27, 3588.
- Abe, T.; Nagase, S.; Baba, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1973**, 46, 3845.
- Renaud, R. N.; Champagne, P. J.; Savard, M. *Can. J. Chem.* **1979**, 57, 2617.
- Dmowski, W.; Kozłowski, T. *J. Fluorine Chem.* **1998**, 87, 179.
- Neese, F. *ORCA – an ab initio, Density Functional and Semiempirical Program Package, Version 2.7*; University of Bonn, 2009.
- Neese, F. *J. Comp. Chem.* **2003**, 24, 1740.
- Ahlrichs, R.; Bär, M.; Häser, M.; Horn, H.; Kölmel, C. *Chem. Phys. Lett.* **1989**, 162, 165.
- Schäfer, A.; Huber, C.; Ahlrichs, R. *J. Chem. Phys.* **1994**, 100, 5829.
- Sinneker, S.; Rajendran, A.; Klamt, A.; Diedenhofen, M.; Neese, F. *J. Phys. Chem. A* **2006**, 110, 2235.
- Berridge, M. V.; Herst, P. M.; Tan, A. S. *Biotechnol. Annu. Rev.* **2005**, 11, 127.
- Загородня, С. Д.; Нестерова, Н. В. *Мікробіол. журн.* **2011**, 73(2), 65.
- Щербинская, А. М.; Дяченко, Н. С.; Рыбалко, С. Л.; Носач, Л. М.; Дядюн, С. Т.; Вринчану, Н. О. В кн. *Доклинические исследования лекарственных средств (методические рекомендации)*, Стефанова, А. В., Ред.; Киев, 2001, с. 371.