

С. А. Серый<sup>1</sup>, В. М. Тимошенко<sup>1\*</sup>, Ю. Г. Власенко<sup>1</sup>,  
Г. В. Баранова<sup>2</sup>, С. Д. Загородняя<sup>2</sup>, Н. В. Нестерова<sup>2</sup>

**РЕАКЦИИ ПУММЕРЕРА ТИОПИРАНОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ  
КАК МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ ТРИФТОРМЕТИЛ-  
ЗАМЕЩЁННЫХ ТИОЛАНОВ, ПРОЯВЛЯЮЩИХ  
АНТИВИРУСНУЮ АКТИВНОСТЬ**

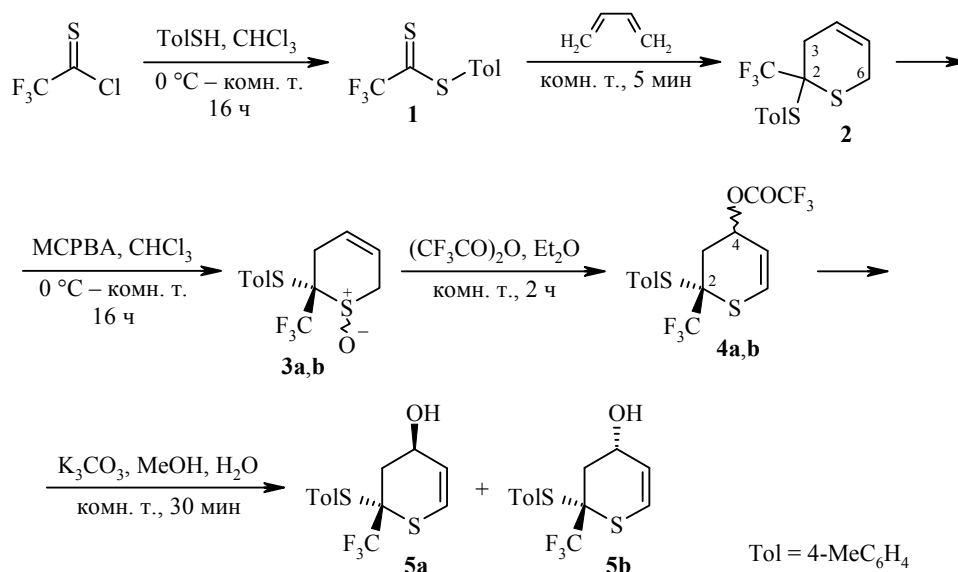
2-(*n*-Толилсульфанил)-2-(трифторметил)-3,6-дигидро-2*H*-тиопиран-1-оксиды при действии трифторуксусного ангидрида вступают в винилоговую реакцию Пуммерера с образованием 2-(*n*-толилсульфанил)-4-(трифторацетокси)-2-(трифторметил)-3,4-дигидро-2*H*-тиопиранов. Их гидролиз, ацелирование и свободнорадикальное 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-(гидроксиметил)-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  $\alpha$ -положении к сульфинильной группе [1, 2]. В частности, реакции Пуммерера ди- и тетрагидротиопиран-1-оксидов были использованы для формирования гликозидной связи путём введения гетероатома в  $\alpha$ -положение к атому серы при получении производных тиопираноз, представляющих интерес как потенциально биологически активные соединения [3–6].

Ранее нами показано, что 3,4-(диацетокси)-6-(трифторметил)-3,4-дигидро-2*H*-тиопиран-1-оксиды вступают в присоединительную реакцию Пуммерера с образованием ацелированных тиопираноз с трифторметильной группой в аномерном положении [7]. В продолжение наших исследований [8] 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 трифтортиоацетилхлорида [9] и *n*-толилмеркаптана, с 1,3-бутадиеном с высоким выходом по описанной нами ранее методике [10] был получен 2-(*n*-толилсульфанил)-2-(трифторметил)-3,6-дигидро-2*H*-тиопиран (**2**), который и был выбран как модельный исходный объект для исследований.



С помощью реакции циклоаддукта **2** с эквимольным количеством *m*-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 <sup>1</sup>H и <sup>19</sup>F. Окисление протекает региоселективно по атому серы гетероцикла, не затрагивая двойную связь. Это подтверждается данными спектра ЯМР <sup>13</sup>C смеси продуктов: смещение сигналов метиленовых групп 6-CH<sub>2</sub> 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.

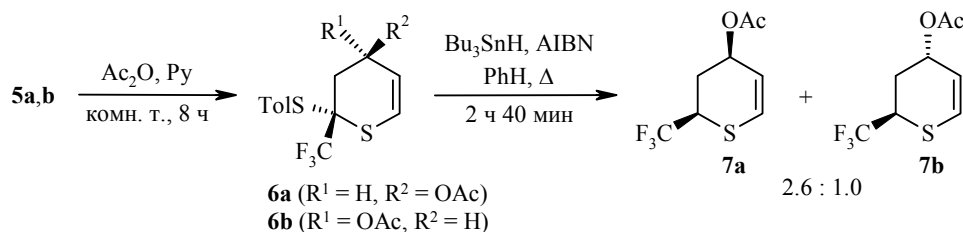
Мы предположили, что соединения **3a,b** как β,γ-ненасыщенные сульфоксиды могут быть субстратами для неклассического типа реакции Пуммерера – винилового реакции Пуммерера, которая позволяет вводить кислородсодержащий заместитель в γ-положение к атому серы. Подобные превращения были описаны ранее для 2-фосфонилзамещённых 3,6-дигидро-2*H*-тиопиран-1-оксидов [11]. 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 <sup>1</sup>H соединений **5a,b** позволяют установить ориентацию гидроксильных групп на основании значений констант спин-спинового взаимодействия между протонами в положениях 4 и протонами метиленовых групп в положениях 3. Значения констант в мультиплете протона 4-CH преобладающего диастереомера **5a** (10.1 и 5.8 Гц) свидетель-

ствуют 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  $^{19}\text{F}$  химические сдвиги трифторметильных групп ( $-72.79$  м. д. для мажорного диастереомера,  $-73.70$  м. д. для минорного) более характерны для экваториальной ориентации [12, 13]. 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 *n*-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 *цис*-ориентацией трифторметильной и гидроксильной групп, а минорному – структура **5b** с их *транс*-ориентацией.

Для защиты гидроксильных групп гидроксипроизводные **5a,b** были переведены в соответствующие ацетаты **6a,b**, из которых путём свободно-радикального 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.



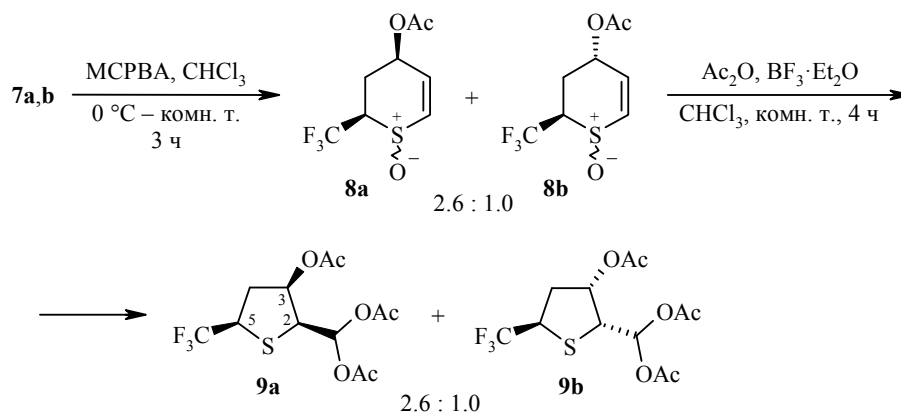
Попытки препаративного разделения смеси ацетатов **7a** и **7b** с помощью хроматографии были безуспешными, но анализ её спектра ЯМР  $^1\text{H}$  позволил сделать вывод о стереохимии компонентов. Молекулы обоих диастереомеров находятся в конформации "полукресло" с аксиально ориентированными протонами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

тона 4-СН, что следует из малых значений констант расщепления между ним и протонами метиленовой группы (3.6 и 2.8 Гц).

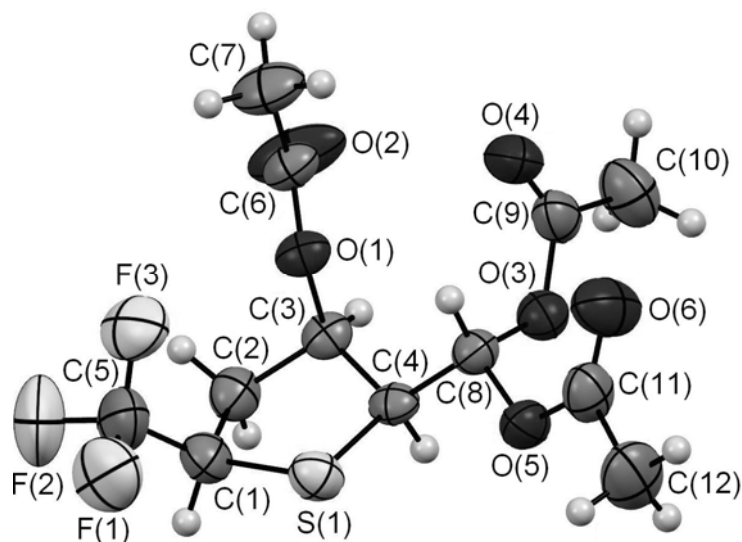
Преобладание в смеси диастереомера **7a** можно объяснить тем, что молекула трибутилстаннана атакует промежуточный радикал преимущественно в *анти*-положение к ацетоксигруппе, что и ранее отмечалось при аналогичном десульфанилировании замещённых производных 2-(метилсульфанил)ди- и 2-(метилсульфанил)тетрагидротиопиранов [14].

При окислении смеси ацетатов **7a** и **7b** эквимольным количеством *m*-хлорпербензойной кислоты были получены циклические  $\alpha,\beta$ -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 [7]. 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 преобладающего кристаллического тиоланового производного было однозначно установлено, что все три заместителя в пятичленном цикле имеют *цис*-ориентацию, которая соответствует структуре **9a**. Общий вид молекулы соединения **9a** приведён на рисунке. Центральный пятичленный гетероцикл С(1–4)–S(1) неплоский и имеет конформацию "конверт" (фрагмент С(2)–С(1)–S(1)–С(4) плоский в пределах 0.007 Å, угол между ним и "уголком" С(2)–С(3)–С(4) составляет 37.75°). В кристалле молекулы соединения **9a** образуют бесконечные цепи с помощью слабых межмолекулярных [15] коротких контактов С(4)–Н···О(2) (С···О 3.204(7) Å, Н···О 2.319 Å; С–Н···О 147.8(3)°).



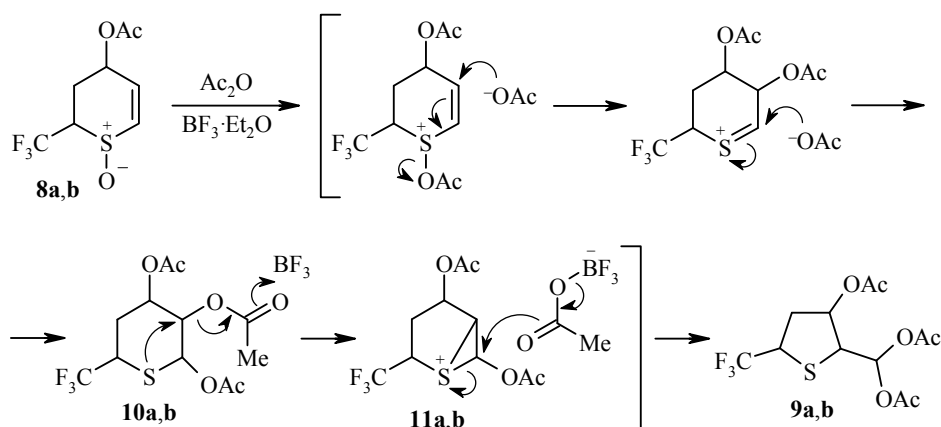
Молекулярное строение соединения **9a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью

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 этоксикарбонильную или гидроксиметильную группу [16]. Наблюдаемые нами значения ( $J_{\text{H-3,H-2}} = 4.1$ ,  $J_{\text{H-3,H-4A}} = 3.7$ ,  $J_{\text{H-3,H-4B}} = 3.0$ ,  $J_{\text{H-4A,H-5}} = 9.6$ ,  $J_{\text{H-4B,H-5}} = 6.9$  Гц) наиболее близки к значениям констант в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  тиоланов, у которых фенильные группы в положении 5 ориентированы в *транс*-положение к паре других заместителей ( $J_{\text{H-3,H-2}} = 4.0$ ,  $J_{\text{H-3,H-4A}} = 3.3$ ,  $J_{\text{H-3,H-4B}} = 2.6$ ,  $J_{\text{H-4A,H-5}} = 10.6$ ,  $J_{\text{H-4B,H-5}} = 5.9$  Гц для 2-этоксикарбонильного производного,  $J_{\text{H-3,H-2}} = 4.0$ ,  $J_{\text{H-3,H-4A}} = 3.3$ ,  $J_{\text{H-3,H-4B}} = 2.3$ ,  $J_{\text{H-4A,H-5}} = 10.6$ ,  $J_{\text{H-4B,H-5}} = 5.3$  Гц для 2-гидроксиметильного), поэтому минорному изомеру приписали структуру **9b**. То есть изомеры **9a,b** отличаются ориентацией группы  $\text{CF}_3$  относительно пары заместителей в положениях 2 и 3.

Учитывая, что соотношение диастереомерных тиоланов **9a,b** в их смеси такое же, как и соотношения 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**.

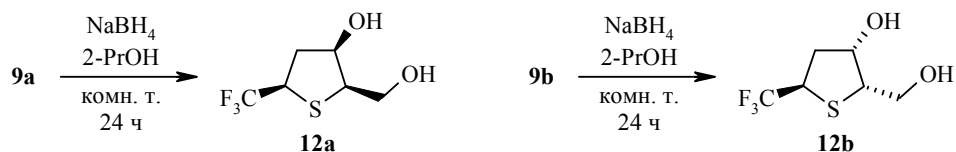
Образование соединений с пятичленным циклом может быть объяснено на основании вероятного механизма данного превращения. По-видимому, сначала из сульфоксидов **8a,b** образуются соответствующие тиоальдозы **10a,b** – продукты присоединительной реакции Пуммерера и наиболее ожидаемые соединения, которые далее претерпевают перегруппировку через стадию образования тирианиевых интермедиатов **11a,b**. Последние претерпевают раскрытие трёхчленного цикла до конечных продуктов **9a,b**. Подобные превращения известны для тиопираноз, содержащих в  $\beta$ -положении к атому серы шестичленного гетероцикла хорошую уходящую группу, например

сульфонат [17, 18]. 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  $\alpha$ -положении к атому серы, например перегруппировка Виттига аниона 2-(трифтометил)-2-фенил-1,3-дителиана [19] и конденсация Дикмана диэтил-3-(трифторметил)-2-тиагексан-1,6-диоата [20, 21]. Другие методы, включающие реакцию серы с тетрафторэтиленом и 1,1,1-трифторпропенем [22], электрохимическое фторирование 2-метилтиолана [23], трифторметилирование сульфолена путём электрохимического окисления трифторацетат-аниона в его присутствии [24, 25], 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 искусственным 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 изопропанолу при комнатной температуре были получены дигидроксипроизводные **12a,b**. При этом восстановление диацетоксиметильных групп сопровождается также и расщеплением сложноэфирной связи в положении 3.



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** ( $\text{CC}_{50}$  400 мкг/мл) и еще ниже для соединения **12b** ( $\text{CC}_{50}$  1000 мкг/мл), поэтому была изучена противовирусная активность данных соединений.

### Противовирусная активность соединений **12a,b**

Концентрация, мкг/мл	Уровень ингибирования накопления ДНК ВЭБ, %		
	<b>12a</b>	<b>12b</b>	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 антивирусную активность, причём у изомера **12b** с *транс*-ориентацией трифторметильной группы к паре других заместителей в цикле она выше. Индекс селективности (отношение  $CC_{50}$  к  $IC_{50}$ ) для диола **12a** менее 8, для диола **12b** – 100, что свидетельствует о перспективности последнего для дальнейших исследований противовирусной активности.

Таким образом, 2-(*n*-толилсульфанил)-2-(трифторметил)-3,6-дигидро-2*H*-тиопиран-1-оксиды реагируют с трифторуксусным ангидридом по пути винилоговой 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  $^{13}C$  записаны на спектрометре Bruker Avance 400 (100 МГц). Спектры ЯМР  $^{19}F$  зарегистрированы на спектрометре Varian Gemini-200 (188 МГц). Растворители:  $C_6D_6$  (соединения **4a,b**), ацетон- $d_6$  (соединения **9a,b**) и  $CDCl_3$  (остальные соединения). Внутренний стандарт для спектров ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  – ТМС, для спектров ЯМР  $^{19}F$  –  $C_6F_6$  ( $\delta_F = -162.9$  м. д. относительно  $CFCl_3$ ). 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  $^{19}F$  реакцион-

ных смесей и методом ТСХ на пластинах Silufol-254 (визуализация хроматограмм парами иода или УФ облучением при 254 нм). Квантово-химические расчёты (DFT) проведены с помощью программного пакета ORCA [26]. Структуры **5a,b** полностью оптимизированы в приближении RI-BP86 [27, 28] с использованием базиса TZVP [29]. Значения энергии скорректированы с учётом поправок на колебания при 0 К. Эффекты растворителя (CHCl<sub>3</sub>) смоделированы с помощью сольватационной модели COSMO [30].

***n*-Толилтрифторацетат (1)**. К раствору 9.20 г (61.94 ммоль) трифтортиоацетилхлорида в 15 мл CHCl<sub>3</sub> 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<sub>4</sub>. Выход 12.50 г (90%), вишнево-красная жидкость, т. кип. 110–112 °С (12 мм рт. ст.). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.44 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 7.29 (2H, д, <sup>3</sup>*J* = 8.2, H Ar); 7.35 (2H, д, <sup>3</sup>*J* = 8.2, H Ar). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F, δ, м. д.: –66.0 (CF<sub>3</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 236 [M]<sup>+</sup> (50), 235 (48), 167 (17), 91 [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup> (12). Найдено, %: С 45.90; Н 3.02; S 27.00. C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>F<sub>3</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 45.75; Н 2.99; S 27.14.

**(2*RS*)-2-(*n*-Толилсульфанил)-2-(трифторметил)-3,6-дигидро-2*H*-тиопиран (2)**. Через 12.00 г (50.79 ммоль) дитиоэфира **1** при перемешивании пропускают газобразный бутadiен 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 <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.05–2.18 (1H, м) и 2.56–2.72 (1H, м, 3-CH<sub>2</sub>); 2.36 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 3.10–3.27 (1H, м) и 3.61–3.75 (1H, м, 6-CH<sub>2</sub>); 5.64–5.76 (1H, м, H-5); 5.93–6.07 (1H, м, H-4); 7.14 (2H, д, <sup>3</sup>*J* = 8.0, H Ar); 7.46 (2H, д, <sup>3</sup>*J* = 8.0, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д. (*J*, Гц): 21.4 (CH<sub>3</sub>); 25.0 (C-6); 27.8 (C-3); 67.1 (кв, *J*<sub>C-F</sub> = 31, C-2); 126.6 (кв, *J*<sub>C-F</sub> = 283, CF<sub>3</sub>); 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 <sup>19</sup>F, δ, м. д.: –74.1 (CF<sub>3</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 290 [M]<sup>+</sup> (1), 167 (37), 147 (34), 124 [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SH]<sup>+</sup> (100), 97 (26), 91 [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup> (24). Найдено, %: С 53.59; Н 4.60; S 22.00. C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 53.77; Н 4.51; S 22.08.

**(2*RS*)-2-(*n*-Толилсульфанил)-2-(трифторметил)-3,6-дигидро-2*H*-тиопиран-1-оксиды **3a,b****. К раствору 12.00 г (41.33 ммоль) дигидротииопирана **2** в 100 мл CHCl<sub>3</sub> при перемешивании и охлаждении на ледяной бане добавляют небольшими порциями 8.40 г (41.37 ммоль) 85% *m*-хлорпербензойной кислоты. Смеси позволяют нагреваться до комнатной температуры, оставляют на ночь, промывают 1 М раствором NaHCO<sub>3</sub> и водой. Органическую фазу высушивают над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривают досуха. Остаток хроматографируют на силикагеле (элюент EtOAc–гексан, 1:2), собирая фракцию с *R*<sub>f</sub> 0.50. Выход 8.90 г (70%), светло-коричневое масло. По данным спектра ЯМР <sup>1</sup>H, продукт представляет собой смесь диастереомеров **3a** и **3b** в соотношении 2:1. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.19–2.28 (0.67H, м) и 3.10–3.19 (0.67H, м, 3-CH<sub>2</sub>\*); 2.29–2.41 (3.33H, м, 3-CH<sub>A</sub>, CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>\*); 2.56–2.65 (0.33H, м, 3-CH<sub>B</sub>); 3.53 (0.67H, д, <sup>2</sup>*J* = 17.7) и 4.16–4.28 (0.67H, м, 6-CH<sub>2</sub>\*); 3.89 (0.33H, д, д, <sup>2</sup>*J* = 16.0, <sup>3</sup>*J* = 6.0) и 4.03–4.12 (0.33H, м, 6-CH<sub>2</sub>); 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, <sup>3</sup>*J* = 8.1, H Ar\*); 7.50 (0.66H, д, <sup>3</sup>*J* = 8.0, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д. (*J*, Гц): 21.4 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>\*); 21.5 (к, *J*<sub>C-F</sub> = 2, C-3\*); 28.7 (к, *J*<sub>C-F</sub> = 2, C-3); 46.0 (C-6\*); 47.7 (C-6); 67.5 (к, *J*<sub>C-F</sub> = 25, C-2\*); 71.9 (к, *J*<sub>C-F</sub> = 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*<sub>C-F</sub> = 284, CF<sub>3</sub>\*); 125.9 (к, *J*<sub>C-F</sub> = 283, CF<sub>3</sub>); 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 <sup>19</sup>F, δ, м. д. (*J*, Гц): –69.0 (CF<sub>3</sub>\*); –69.7 (CF<sub>3</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 258 [M–SO]<sup>+</sup> (43), 165 [C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> (28), 124 [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>SH]<sup>+</sup> (58), 123 [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>S]<sup>+</sup> (59), 91 [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup> (65), 44 [CS]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 51.06; Н 4.31; S 20.79. C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 50.97; Н 4.28; S 20.93.

**(2*RS*,4*RS*)- и (2*RS*,4*SR*)-2-(*n*-Толилсульфанил)-4-(трифторацетокси)-2-(трифторметил)-3,4-дигидро-2*H*-тиопираны **4a,b****. К раствору 8.78 г (28.66 ммоль) смеси



сульфоксидов **3a,b** в 50 мл Et<sub>2</sub>O 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<sub>3</sub> до нейтральной реакции, затем водой, быстро высушивают над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и выпаривают досуха при температуре не выше комнатной. Выход 11.50 г (99%), неустойчивое тёмно-бурое масло. По данным спектра ЯМР <sup>1</sup>H, продукт представляет собой смесь диастереомерных трифторацетатов **4a** и **4b** в соотношении 2:1. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.86–2.13 (3.33H, м, 3-CH<sub>A</sub>, CH<sub>3</sub><sup>\*</sup>, CH<sub>3</sub>); 2.15 (0.67H, д. д., <sup>2</sup>*J* = 13.6, <sup>3</sup>*J* = 9.0) и 2.25 (0.67H, д. д., <sup>2</sup>*J* = 13.6, <sup>3</sup>*J* = 6.0, 3-CH<sub>2</sub><sup>\*</sup>); 2.47 (0.33H, д. д., <sup>2</sup>*J* = 13.6, <sup>3</sup>*J* = 6.0, 3-CH<sub>B</sub>); 5.19 (0.33H, д. д., <sup>3</sup>*J* = 10.2, <sup>3</sup>*J* = 2.4, H-5); 5.23 (0.67H, д. д., <sup>3</sup>*J* = 10.4, <sup>3</sup>*J* = 2.5, H-5<sup>\*</sup>); 5.27–5.33 (0.33H, м, 4-CH); 5.36 (0.67H, д. д., <sup>3</sup>*J* = 10.4, <sup>4</sup>*J* = 1.2, H-6<sup>\*</sup>); 5.39 (0.33H, д. д., <sup>3</sup>*J* = 10.2, <sup>4</sup>*J* = 1.5, H-6); 5.71–5.80 (0.67H, м, 4-CH<sup>\*</sup>); 6.74 (0.66H, д., <sup>3</sup>*J* = 8.0, H Ar); 6.82 (1.34H, д., <sup>3</sup>*J* = 8.0, H Ar<sup>\*</sup>); 7.40 (0.66H, д., <sup>3</sup>*J* = 8.0, H Ar); 7.47 (1.34H, д., <sup>3</sup>*J* = 8.0, H Ar<sup>\*</sup>). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F, δ, м. д.: –70.9 (2-CF<sub>3</sub>); –72.0 (2-CF<sub>3</sub><sup>\*</sup>); –75.0 (COCF<sub>3</sub><sup>\*</sup>, COCF<sub>3</sub>). Найдено, %: С 44.60; Н 3.15; S 15.60. C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>F<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 44.78; Н 3.01; S 15.94.

**(2RS,4RS)-4-Гидрокси-2-(*n*-толилсульфанил)-2-(трифторметил)-3,4-дигидро-2H-тиопиран (5a) и (2RS,4SR)-4-гидрокси-2-(*n*-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<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 20 мл H<sub>2</sub>O и перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляют 100 мл H<sub>2</sub>O, экстрагируют Et<sub>2</sub>O (5 × 50 мл), органическую фазу промывают водой, высушивают над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривают досуха. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CHCl<sub>3</sub>–MeOH, 20:1), получают индивидуальные изомеры **5a** и **5b**.

**Изомер 5a.** Выход 3.435 г (41%), светло-коричневая вязкая жидкость, *R*<sub>f</sub> 0.64. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.91 (1H, уш. с, OH); 2.19 (1H, д. д., <sup>2</sup>*J* = 13.5, <sup>3</sup>*J* = 10.1) и 2.44 (1H, д. д. д., <sup>2</sup>*J* = 13.5, <sup>3</sup>*J* = 5.8, <sup>4</sup>*J* = 0.8, 3-CH<sub>2</sub>); 2.37 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 4.87 (1H, д. д. д. д., <sup>3</sup>*J* = 10.1, <sup>3</sup>*J* = 5.8, <sup>3</sup>*J* = 2.1, <sup>4</sup>*J* = 1.6, 4-CH); 5.98 (1H, д. д. д., <sup>3</sup>*J* = 10.1, <sup>3</sup>*J* = 2.1, <sup>4</sup>*J* = 0.8, H-5); 6.06 (1H, д. д., <sup>3</sup>*J* = 10.1, <sup>4</sup>*J* = 1.6, H-6); 7.16 (2H, д., <sup>3</sup>*J* = 7.8, H Ar); 7.47 (2H, д., <sup>3</sup>*J* = 7.8, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д. (*J*, Гц): 21.5 (CH<sub>3</sub>); 36.6 (C-3); 60.2 (к, *J*<sub>C-F</sub> = 28, C-2); 62.9 (C-4); 118.9 (C-5); 123.8 (C-6); 124.9 (C-4 Ar); 125.9 (к, *J*<sub>C-F</sub> = 283, CF<sub>3</sub>); 129.8 (C Ar); 138.1 (C Ar); 141.2 (C-1 Ar). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F, δ, м. д.: –73.7 (CF<sub>3</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 182 [M–C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>S]<sup>+</sup> (15), 165 [C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> (35), 124 [C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>S]<sup>+</sup> (78), 91 [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup> (100). Найдено, %: С 51.03; Н 4.30; S 20.81. C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 50.97; Н 4.28; S 20.93.

**Изомер 5b.** Выход 1.174 г (18%), желтоватая вязкая жидкость, *R*<sub>f</sub> 0.80. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.33 (1H, д. д., <sup>2</sup>*J* = 14.6, <sup>3</sup>*J* = 5.8) и 2.52 (1H, д. д., <sup>2</sup>*J* = 14.6, <sup>3</sup>*J* = 5.6, 3-CH<sub>2</sub>); 2.38 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.59 (1H, уш. с, OH); 4.34–4.42 (1H, м, 4-CH); 6.03 (1H, д. д., <sup>3</sup>*J* = 10.4, <sup>3</sup>*J* = 3.0, H-5); 6.08 (1H, д., <sup>3</sup>*J* = 10.4, H-6); 7.17 (2H, д., <sup>3</sup>*J* = 8.0, H Ar); 7.50 (2H, д., <sup>3</sup>*J* = 8.0, H Ar). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д. (*J*, Гц): 21.4 (CH<sub>3</sub>); 35.3 (C-3); 62.2 (к, *J*<sub>C-F</sub> = 27, C-2); 63.5 (C-4); 118.2 (C-5); 125.1 (C-6); 125.6 (C-4 Ar); 125.9 (к, *J*<sub>C-F</sub> = 282, CF<sub>3</sub>); 129.7 (C Ar); 138.0 (C Ar); 141.0 (C-1 Ar). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F, δ, м. д.: –72.8 (CF<sub>3</sub>). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн.</sub>, %): 306 [M]<sup>+</sup> (9), 183 [M–C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>S]<sup>+</sup> (38), 182 [M–C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>S]<sup>+</sup> (38), 165 [C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> (83), 124 [C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>S]<sup>+</sup> (100), 91 [C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup> (71). Найдено, %: С 51.10; Н 4.33; S 20.90. C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>OS<sub>2</sub>. Вычислено, %: С 50.97; Н 4.28; S 20.93.

**(2RS,4RS)-4-Ацетокси-2-(*n*-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) Ac<sub>2</sub>O 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривают досуха, остаток очищают флеш-хроматографией на силикагеле (элюент CHCl<sub>3</sub>). Выход 2.03 г (89%), светло-коричневая жидкость, *R*<sub>f</sub> 0.90. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (*J*, Гц): 2.09 (3H, с, COCH<sub>3</sub>); 2.27 (1H, д. д., <sup>2</sup>*J* = 13.6, <sup>3</sup>*J* = 10.0) и 2.48 (1H, д. д. д., <sup>2</sup>*J* = 13.6, <sup>3</sup>*J* = 5.8, <sup>4</sup>*J* = 0.7, 3-CH<sub>2</sub>); 2.36 (3H, с, ArCH<sub>3</sub>); 5.88 (1H, д. д. д., <sup>3</sup>*J* = 10.4, <sup>3</sup>*J* = 2.4, <sup>4</sup>*J* = 0.7, H-5); 5.94 (1H, д. д. д. д., <sup>3</sup>*J* = 10.0,

$^3J = 5.8$ ,  $^3J = 2.4$ ,  $^4J = 1.5$ , 4-CH); 6.13 (1H, д. д.,  $^3J = 10.4$ ,  $^4J = 1.5$ , H-6); 7.15 (2H, д.,  $^3J = 7.8$ , H Ar); 7.54 (2H, д.,  $^3J = 7.8$ , H Ar). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.:  $-73.7$  ( $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 224 [ $\text{M}-\text{C}_7\text{H}_8\text{S}$ ] $^+$  (22), 165 [ $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}_3\text{S}$ ] $^+$  (100), 124 [ $\text{C}_7\text{H}_8\text{S}$ ] $^+$  (29), 91 [ $\text{C}_7\text{H}_7$ ] $^+$  (24), 43 [ $\text{AcO}$ ] $^+$  (19). Найдено, %: С 51.78; Н 4.40; S 18.32.  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_2\text{S}_2$ . Вычислено, %: С 51.71; Н 4.34; S 18.41.

**(2RS,4SR)-4-Ацетокси-2-(*n*-толилсульфанил)-2-(трифторметил)-3,4-дигидро-2H-тиопиран (6b)** получают аналогично из 1.00 г (3.26 ммоль) гидроксипроизводного **5b**. Выход 1.080 г (95%), жёлтое масло,  $R_f$  0.80 (силикагель,  $\text{CHCl}_3$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.07 (3H, с,  $\text{COCH}_3$ ); 2.09 (1H, д. д. к.,  $^2J = 14.1$ ,  $^3J = 9.2$ ,  $^4J_{\text{H-F}} = 1.5$ ) и 2.64 (1H, д. д. д.,  $^2J = 14.1$ ,  $^3J = 5.8$ ,  $^4J = 0.6$ , 3- $\text{CH}_2$ ); 2.38 (1H, с,  $\text{ArCH}_3$ ); 5.43–5.51 (1H, м, 4-CH); 5.75 (1H, д. д.,  $^3J = 10.3$ ,  $^3J = 2.7$ ,  $^4J = 0.6$ , H-5); 6.11 (1H, д. д.,  $^3J = 10.3$ ,  $^4J = 1.8$ , H-6); 7.15–7.21 (2H, м, H Ar); 7.49–7.55 (2H, м, H Ar). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 21.2 ( $\text{CH}_3$ ); 21.5 ( $\text{CH}_3$ ); 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,  $J = 284$ ,  $\text{CF}_3$ ); 129.8 (C Ar); 138.3 (C Ar); 141.3 (C-1 Ar); 170.3 (C=O). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.:  $-71.7 \div -72.5$  (м,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 348 [ $\text{M}$ ] $^+$  (2), 224 [ $\text{M}-\text{C}_7\text{H}_8\text{S}$ ] $^+$  (22), 165 [ $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}_3\text{S}$ ] $^+$  (100), 124 [ $\text{C}_7\text{H}_8\text{S}$ ] $^+$  (28), 91 [ $\text{C}_7\text{H}_7$ ] $^+$  (24), 43 [ $\text{AcO}$ ] $^+$  (15). Найдено, %: С 51.78; Н 4.42; S 18.30.  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{O}_2\text{S}_2$ . Вычислено, %: С 51.71; Н 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)  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  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  $35^\circ\text{C}$ . Остаток растворяют в 15 мл петролейного эфира и экстрагируют продукт  $\text{MeCN}$  ( $3 \times 5$  мл). Объединённые ацетонитрильные фазы выпаривают досуха, остаток хроматографируют на силикагеле (элюент гексан– $\text{EtOAc}$ , 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  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.08 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 2.18 (1H, д. д. д.,  $^2J = 13.5$ ,  $^3J = 10.2$ ,  $^3J = 8.4$ ) и 2.49 (1H, д. д. д.,  $^2J = 13.5$ ,  $^3J = 5.4$ ,  $^3J = 3.4$ ,  $^4J = 0.6$ , 3- $\text{CH}_2$ ); 3.88 (1H, д. д. к.,  $^3J = 10.2$ ,  $^3J = 3.4$ ,  $^3J_{\text{H-F}} = 7.8$ , 2-CH); 5.44 (1H, д. д. д. д.,  $^3J = 8.4$ ,  $^3J = 5.4$ ,  $^3J = 3.0$ ,  $^4J = 1.8$ , 4-CH); 5.78 (1H, д. д. д.,  $^3J = 10.4$ ,  $^3J = 3.0$ ,  $^4J = 0.6$ , H-5); 6.21 (1H, д. д.,  $^3J = 10.4$ ,  $^4J = 1.8$ , H-6). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 21.1 ( $\text{CH}_3$ ); 27.3 (к,  $J_{\text{C-F}} = 2$ , C-3); 40.7 (к,  $J_{\text{C-F}} = 31$ , C-2); 65.7 (C-4); 120.8 (C-5); 121.3 (C-6); 125.3 (кв,  $J_{\text{C-F}} = 278$ ,  $\text{CF}_3$ ); 170.5 (C=O). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц):  $-72.3$  (д,  $^3J_{\text{F-H}} = 7.8$ ,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 226 [ $\text{M}$ ] $^+$  (8), 167 [ $\text{M}-\text{AcO}$ ] $^+$  (26), 166 [ $\text{M}-\text{AcOH}$ ] $^+$  (67), 147 (22), 97 (100), 69 [ $\text{CF}_3$ ] $^+$  (8), 43 [ $\text{AcO}$ ] $^+$  (60).

**Соединения 7b**. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.03 (1H, д. д. д.,  $^2J = 14.3$ ,  $^3J = 11.6$ ,  $^3J = 3.6$ ) и 2.39 (1H, д. д. д.,  $^2J = 14.3$ ,  $^3J = 3.2$ ,  $^3J = 2.8$ ,  $^4J = 0.5$ , 3- $\text{CH}_2$ ); 2.08 (3H, с,  $\text{CH}_3$ ); 3.84 (1H, д. д. к.,  $^3J = 11.6$ ,  $^3J = 2.8$ ,  $^3J_{\text{H-F}} = 7.6$ , 2-CH); 5.37–5.42 (1H, м, 4-CH); 5.98 (1H, д. д. д.,  $^3J = 10.0$ ,  $^3J = 5.3$ ,  $^4J = 0.5$ , H-5); 6.35 (1H, д.,  $^3J = 10.0$ , H-6). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 21.2 ( $\text{CH}_3$ ); 27.4 (к,  $J_{\text{C-F}} = 2$ , C-3); 38.7 (к,  $J_{\text{C-F}} = 30$ , C-2); 63.4 (C-4); 118.5 (C-5); 123.5 (C-6); 125.6 (к,  $J_{\text{C-F}} = 278$ ,  $\text{CF}_3$ ); 170.0 (C=O). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц):  $-72.2$  (д,  $^3J_{\text{F-H}} = 7.6$ ,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 226 [ $\text{M}$ ] $^+$  (6), 167 [ $\text{M}-\text{AcO}$ ] $^+$  (38), 166 [ $\text{M}-\text{AcOH}$ ] $^+$  (63), 147 (30), 97 (100), 69 [ $\text{CF}_3$ ] $^+$  (10), 43 [ $\text{AcO}$ ] $^+$  (45). Найдено, %: С 42.57; Н 4.09; S 14.11.  $\text{C}_8\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_2\text{S}$ . 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  $\text{CHCl}_3$  при пере-

мешивании и охлаждении на ледяной бане добавляют 0.90 г (4.43 ммоль) 85% *m*-хлорпербензойной кислоты. Через 3 ч смесь обрабатывают так же, как и при получении сульфоксидов **3a,b**. Выход 1.07 г (99%), вязкое жёлтое 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  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.90 (0.86H, д. д. д.,  $^2J = 14.6$ ,  $^3J = 13.0$ ,  $^3J = 9.6$ ) и 2.62 (0.86H, д. д. д. д.,  $^2J = 14.6$ ,  $^3J = 5.1$ ,  $^3J = 2.1$ ,  $^5J = 1.7$ , 3-CH<sub>2</sub>\*); 2.10–2.12 (3H, м, CH<sub>3</sub>\*, CH<sub>3</sub>); 2.38–2.44 (0.14H, м) и 2.57–2.66 (0.14H, м, 3-CH<sub>2</sub>); 3.12 (0.14H, д. д. к.,  $^3J = 13.0$ ,  $^3J = 1.7$ ,  $^3J_{\text{H-F}} = 7.7$ , 2-CH); 3.58 (0.86H, д. д. кв.,  $^3J = 13.0$ ,  $^3J = 2.1$ ,  $^3J_{\text{H-F}} = 7.9$ , 2-CH\*); 5.49 (0.14H, д. д. д. д.,  $^3J = 11.3$ ,  $^3J = 5.9$ ,  $^3J = 2.1$ ,  $^4J = 2.1$ , 4-CH); 5.66 (0.86H, д. д. д.,  $^3J = 9.6$ ,  $^3J = 5.1$ ,  $^3J = 2.3$ , 4-CH\*); 6.29 (0.86H, д. д.,  $^3J = 10.4$ ,  $^3J = 2.3$ , H-5\*); 6.43 (0.14H, д. д.,  $^3J = 10.4$ ,  $^3J = 2.3$ , H-5); 6.51 (0.86H, д. д.,  $^3J = 10.4$ ,  $^5J = 1.7$ , H-6\*); 6.80 (0.14H, д.,  $^3J = 10.4$ , H-6). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): –68.2 (д.,  $^3J_{\text{H-F}} = 7.7$ , CF<sub>3</sub>), –68.4 (д.,  $^3J_{\text{H-F}} = 7.9$ , CF<sub>3</sub>\*).

**Диастереомерные сульфоксиды 8b** (соотношение 2.5:1.0). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.05 (0.71H, д. д. д.,  $^2J = 16.1$ ,  $^3J = 4.3$ ,  $^3J = 2.2$ ,  $^4J = 1.2$ ) и 2.35–2.43 (0.71H, м, 3-CH<sub>2</sub>\*); 2.14 (2.14H, с, CH<sub>3</sub>\*); 2.15 (0.86H, с, CH<sub>3</sub>); 2.22–2.28 (0.29H, м) и 2.87 (0.29H, д. д. д.,  $^2J = 15.5$ ,  $^3J = 12.7$ ,  $^3J = 4.1$ , 3-CH<sub>2</sub>); 3.40 (0.29H, д. д. к.,  $^3J = 12.7$ ,  $^3J = 1.7$ ,  $^3J_{\text{H-F}} = 8.0$ , 2-CH); 3.68 (0.71H, д. д. к.,  $^3J = 12.4$ ,  $^3J = 2.2$ ,  $^3J_{\text{H-F}} = 8.3$ , 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.,  $^3J = 10.2$ ,  $^3J = 4.3$ ,  $^4J = 1.2$ , H-5\*); 6.46–6.50 (0.29H, м, H-5); 6.55 (0.71H, д.,  $^3J = 10.2$ , H-6\*); 6.85 (д.,  $^3J = 10.1$ , H-6). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): –67.7 (д.,  $^3J_{\text{H-F}} = 8.0$ , CF<sub>3</sub>); –68.00 (д.,  $^3J_{\text{H-F}} = 8.3$ , CF<sub>3</sub>\*). Найдено, %: С 39.80; Н 3.79; S 13.15. C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. 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-2*H*-тиопиран-1-оксидов **8a,b** в 40 мл CHCl<sub>3</sub> добавляют 2.04 г (20 ммоль) Ac<sub>2</sub>O, 2.85 г (20 ммоль) BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O и перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь промывают 1 М раствором NaHCO<sub>3</sub> до прекращения газовой выделенной, потом 40 мл H<sub>2</sub>O, высушивают над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 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 колоночной хроматографии на силикагеле (элюент CCl<sub>4</sub>–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  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.03 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.04 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.07 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.40 (1H, д. д. д.,  $^2J = 13.8$ ,  $^3J = 6.9$ ,  $^3J = 6.6$ ) и 2.67 (1H, д. д. д.,  $^2J = 13.8$ ,  $^3J = 8.7$ ,  $^3J = 5.4$ , 4-CH<sub>2</sub>); 4.09 (1H, д. д.,  $^3J = 6.4$ ,  $^3J = 5.7$ , 2-CH); 4.26 (1H, д. д. к.,  $^3J = 8.7$ ,  $^3J = 6.6$ ,  $^3J_{\text{H-F}} = 8.7$ , 5-CH); 5.43 (1H, д. д. д.,  $^3J = 6.9$ ,  $^3J = 5.7$ ,  $^3J = 5.3$ , 3-CH); 7.04 (1H, д.,  $J = 6.4$ , CH(OAc)<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.: 20.6 (2CH<sub>3</sub>); 20.7 (CH<sub>3</sub>); 34.5 (к,  $J_{\text{C-F}} = 2$ , C-4); 45.2 (к,  $J_{\text{C-F}} = 32$ , C-5); 52.1 (C-2); 74.8 (C-3); 88.4 (CH(OAc)<sub>2</sub>); 127.2 (к,  $J_{\text{C-F}} = 276$ , CF<sub>3</sub>); 168.5 (C=O); 168.6 (C=O); 170.3 (C=O). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): –69.4 (д.,  $^3J_{\text{H-F}} = 8.7$ , CF<sub>3</sub>). Найдено, %: С 42.01; Н 4.41; S 9.25. C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S. 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  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д.: 2.01 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.04 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.07 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.34 (1H, д. д. д.,  $^3J = 13.7$ ,  $^3J = 9.6$ ,  $^3J = 3.8$ ) и 2.54 (1H, д. д. д.,  $^3J = 13.7$ ,  $^3J = 6.8$ ,  $^3J = 2.9$ , 4-CH<sub>2</sub>); 4.25 (1H, д. д.,  $^3J = 8.2$ ,  $^3J = 4.1$ , 2-CH); 4.38 (1H, д. д. к.,  $^3J = 9.6$ ,  $^3J = 6.9$ ,  $^3J_{\text{H-F}} = 7.5$ , 5-CH); 5.61 (1H, д. д. д.,  $^3J = 4.1$ ,  $^3J = 3.8$ ,  $^3J = 2.9$ , 3-CH); 7.03 (1H, д.,  $^3J = 8.2$ , CH(OAc)<sub>2</sub>). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 20.5 (CH<sub>3</sub>); 20.6 (CH<sub>3</sub>); 20.9 (CH<sub>3</sub>); 36.6 (к,  $J_{\text{C-F}} = 2$ , C-4); 47.5 (к,  $J_{\text{C-F}} = 31$ , C-5); 54.3 (C-2); 75.3 (C-3); 88.5 (CH(OAc)<sub>2</sub>); 127.5 (к,  $J_{\text{C-F}} = 274$ , CF<sub>3</sub>); 168.4 (C=O); 168.6 (C=O); 170.3 (C=O). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): –69.6 (д.,  $^3J_{\text{H-F}} = 7.5$ , CF<sub>3</sub>). Найдено, %: С 41.98; Н 4.45; S 9.10. C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S. 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 2-PrOH добавляют 120 мг (3.15 ммоль)  $\text{NaBH}_4$ , перемешивают в течение 8 ч при комнатной температуре и оставляют на ночь. Затем добавляют 3 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , 1.5 мл 50% водного раствора HF и перемешивают в течение 1 ч. Смесь нейтрализуют добавлением 1 М раствора  $\text{NaHCO}_3$ , продукт экстрагируют  $\text{EtOAc}$  (10 × 5 мл). Органическую фазу промывают равным объёмом воды, высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и упаривают досуха. Остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент  $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ , 5:1). Выход 128 мг (68%), бесцветное масло,  $R_f$  0.75. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.20 (1H, д. д. д.,  $^2J = 13.4$ ,  $^3J = 9.3$ ,  $^3J = 9.0$ ) и 2.46 (1H, д. д. д.,  $^2J = 13.4$ ,  $^3J = 8.0$ ,  $^3J = 5.9$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 3.47–3.58 (3H, м, 2- $\text{CH}$ , 2OH); 3.75 (1H, д. д.,  $^2J = 11.8$ ,  $^3J = 4.8$ ) и 3.99 (1H, д. д.,  $^3J = 11.8$ ,  $^3J = 8.2$ ,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 3.81 (1H, д. д. к.,  $^3J = 9.0$ ,  $^3J = 8.0$ ,  $^3J_{\text{H-F}} = 7.9$ , 5- $\text{CH}$ ); 4.62 (1H, д. д. д.,  $^3J = 9.5$ ,  $^3J = 5.9$ ,  $^3J = 5.9$ , 3- $\text{CH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 34.2 (C-4); 43.9 (к,  $J_{\text{C-F}} = 32$ , C-5); 50.4 (C-2); 63.1 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 75.9 (C-3); 126.1 (к,  $J_{\text{C-F}} = 277$ ,  $\text{CF}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц):  $-72.4$  (д,  $^3J_{\text{H-F}} = 7.9$ ,  $\text{CF}_3$ ). Найдено, %: C 35.70; H 4.59; S 15.50.  $\text{C}_6\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: C 35.64; H 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 ( $\text{CHCl}_3\text{-MeOH}$ , 5:1). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.14 (1H, д. д. д.,  $^2J = 13.4$ ,  $^3J = 7.9$ ,  $^3J = 4.1$ ) и 2.36 (1H, д. д. д.,  $^2J = 13.4$ ,  $^3J = 7.5$ ,  $^3J = 4.0$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 3.36 (2H, уш. с, 2OH); 3.69 (1H, д. д. д.,  $^3J = 4.2$ ,  $^3J = 5.5$ ,  $^3J = 5.5$ , 2- $\text{CH}$ ); 3.91–3.94 (2H, м,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 4.07 (1H, д. д. к.,  $^3J = 7.9$ ,  $^3J = 7.5$ ,  $^3J_{\text{H-F}} = 7.8$ , 5- $\text{CH}$ ); 4.71 (1H, д. д. д.,  $^3J = 4.2$ ,  $^3J = 4.1$ ,  $^3J = 4.0$ , 3- $\text{CH}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 37.8 (к,  $J_{\text{C-F}} = 2$ , C-4); 46.7 (к,  $J_{\text{C-F}} = 31$ , C-5); 53.5 (C-2); 61.6 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 75.5 (C-3); 126.6 (к,  $J_{\text{C-F}} = 278$ ,  $\text{CF}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц):  $-72.1$  (д,  $^3J_{\text{H-F}} = 7.8$ ,  $\text{CF}_3$ ). Найдено, %: C 35.90; H 4.60; S 15.70.  $\text{C}_6\text{H}_9\text{F}_3\text{O}_2\text{S}$ . Вычислено, %: C 35.64; H 4.49; S 15.86.

**Рентгеноструктурное исследование соединения 9a.** Кристаллы, пригодные для РСА, были получены путём медленного упаривания раствора соединения **9a** в смеси  $\text{Et}_2\text{O}$  и гексана. Рентгеноструктурное исследование монокристалла соединения **9a** с линейными размерами  $0.20 \times 0.25 \times 0.55$  мм проведено при комнатной температуре на автоматическом CCD дифрактометре Bruker Apex II (MoK $\alpha$ -излучение,  $\lambda$  0.71068 Å,  $\theta_{\text{max}}$  27.9°,  $-23 \leq h \leq 23$ ,  $-11 \leq k \leq 13$ ,  $-11 \leq l \leq 11$ ). Всего было собрано 19295 отражений (3280 независимых отражений,  $R_{\text{int}}$  0.054). Кристаллы соединения **9a** моноклинные,  $a$  17.9545(6),  $b$  9.9919(4),  $c$  8.7627(3) Å;  $\beta$  89.9982(3)°;  $V$  1572.0(1) Å<sup>3</sup>;  $M$  344.31;  $Z$  4;  $d_{\text{выч}}$  1.455 г/см<sup>3</sup>;  $\mu$  2.62 см<sup>-1</sup>;  $F(000)$  712, пространственная группа  $P2_1/c$ . Структура расшифрована прямым методом и уточнена МНК в полноматричном анизотропном приближении с использованием комплекса программ Crystals [31]. В уточнении использовано 1991 отражение с  $I > 2\sigma(I)$  (199 уточняемых параметров, число отражений на параметр 10.0). Положения всех атомов водорода были выявлены из разностного синтеза электронной плотности и уточнены изотропно. При уточнении была использована весовая схема Чебышева [32] с четырьмя параметрами: 46.2, 71.4, 34.2, 7.52. Окончательные значения факторов расходимости  $R(F^2)$  0.0748 и  $R_w(F^2)$  0.1687,  $GOOF$  0.9763. Остаточная электронная плотность из разностного ряда Фурье составляет  $-0.34$  и  $0.29$  e/Å<sup>3</sup>. Полный набор рентгеноструктурных данных для соединения **9a** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депонент CCDC 983951).

**Исследования 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, рабочие – 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 [33]. 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 [34]. 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 [35].

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. K. S. Feldman, *Tetrahedron*, **62**, 5003 (2006).
2. L. H. S. Smith, S. C. Coote, H. F. Sneddon, D. J. Procter, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **49**, 5832 (2010).
3. F. Santoyo Gonzalez, P. Garcia Mendoza, F. J. Lopez Apricio, *Carbohydr. Res.*, **183**, 227 (1988).
4. J. Fujita, H. Matsuda, K. Yamamoto, Y. Morii, M. Hashimoto, T. Okuno, K. Hashimoto, *Tetrahedron*, **60**, 6829 (2004).
5. Y. Watanabe, T. Sakakibara, *Tetrahedron*, **65**, 599 (2009).
6. Y. Yoshimura, Y. Yamazaki, Y. Saito, H. Takahata, *Tetrahedron*, **65**, 9091 (2009).
7. S. A. Siry, V. M. Timoshenko, *Tetrahedron Lett.*, **52**, 6260 (2011).
8. S. A. Siry, V. M. Timoshenko, *Tetrahedron Lett.*, **51**, 6406 (2010).
9. А. Ю. Сизов, А. Н. Коврегин, Р. Н. Сердюк, М. В. Воробьев, В. А. Поросятников, А. А. Цветков, Д. О. Корнеев, А. Ф. Ермолов, *Изв. АН, Сер. хим.*, 1156 (2006). [*Russ. Chem. Bull.*, **55**, 1200 (2006).]
10. V. M. Timoshenko, S. A. Siry, A. B. Rozhenko, Yu. G. Shermolovich, *J. Fluorine Chem.*, **131**, 172 (2010).
11. M. Denancé, R. Legay, A.-C. Gaumont, M. Gulea, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 4329 (2008).
12. W. L. Dolbier, Jr., *Guide to Fluorine NMR for Organic Chemists*, John Wiley & Sons, Hoboken, 2009, p. 140.
13. A. N. Alexeenko, V. P. Nazaretian, *J. Fluorine Chem.*, **69**, 241 (1994).
14. M. Heras, M. Gulea, S. Masson, C. Phillouze, *Eur. J. Org. Chem.*, 160 (2004).
15. Ю. В. Зефирова, П. М. Зоркий, *Успехи химии*, **64**, 446 (1995).
16. E. Juárez, A. García, H. Hommer, M. Salas, B. Gordillo, *Heteroat. Chem.*, **17**, 289 (2006).
17. N. A. Hughes, K.-M. Kuhajda, D. A. Miljkovic, *Carbohydr. Res.*, **257**, 299 (1994).
18. I. Robina, P. Vogel, Z. Witzak, *Curr. Org. Chem.*, **5**, 1177 (2001).
19. H. Ikehira, S. Tanimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **57**, 2474 (1984).
20. O. Hromatka, D. Binder, K. Eichinger, *Monatsh. Chem.*, **105**, 127 (1974).
21. D. Binder, C. R. Noe, K. Baumann, J. M. F. Wildburger, *Arch. Pharm.*, **318**, 243 (1985).
22. C. G. Krespan, *J. Org. Chem.* **27**, 3588 (1962).
23. T. Abe, S. Nagase, H. Baba, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **46**, 3845 (1973).
24. R. N. Renaud, P. J. Champagne, M. Savard, *Can. J. Chem.*, **57**, 2617 (1979).
25. W. Dmowski, T. Kozłowski, *J. Fluorine Chem.*, **87**, 179 (1998).
26. F. Neese, *ORCA – an ab initio, Density Functional and Semiempirical Program Package*, Version 2.7, University of Bonn, 2009.
27. F. Neese, *J. Comp. Chem.*, **24**, 1740 (2003).
28. R. Ahlrichs, M. Bär, M. Häser, H. Horn, C. Kölmel, *Chem. Phys. Lett.*, **162**, 165 (1989).

29. A. Schäfer, C. Huber, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.*, **100**, 5829 (1994).
30. S. Sinneker, A. Rajendran, A. Klamt, M. Diedenhofen, F. Neese, *J. Phys. Chem. A*, **110**, 2235 (2006).
31. D. J. Watkin, C. K. Prout, J. R. Carruthers, P. W. Betteridge, *CRYSTALS*, Issue 10, Chemical Crystallography Laboratory, University of Oxford, 1996.
32. J. R. Carruthers, D. J. Watkin, *Acta Crystallogr., Sect. A: Cryst. Phys., Diffr., Theor. Gen. Crystallogr.*, **A35**, 698 (1979).
33. M. V. Berridge, P. M. Herst, A. S. Tan, *Biotechnol. Annu. Rev.*, **11**, 127 (2005).
34. С. Д. Загородня, Н. В. Нестерова, *Мікробіол. журн.*, **73**, № 2, 65 (2011).
35. А. М. Щербинская, Н. С. Дяченко, С. Л. Рыбалко, Л. М. Носач, С. Т. Дядюн, Н. О. Вринчану, в кн. *Доклинические исследования лекарственных средств (методические рекомендации)*, под ред. А. В. Стефанова, Киев, 2001, с. 371.

<sup>1</sup> *Институт органической химии НАН Украины,  
ул. Мурманская, 5, Киев 02094, Украина  
e-mail: vadim@ioch.kiev.ua*

*Поступило 4.02.2014*

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