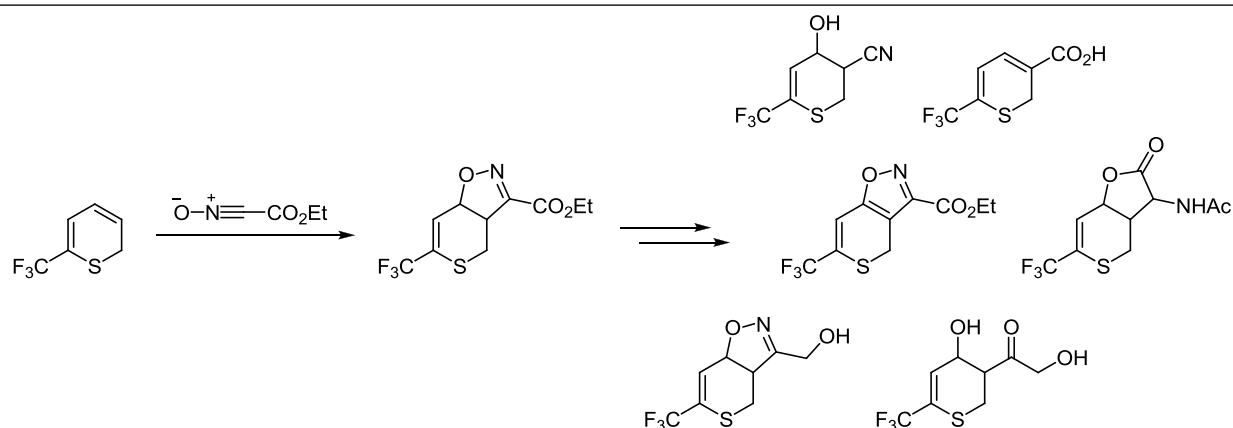


## Синтез и свойства 6-трифторметилзамещенных производных тиопирано[3,4-*d*]изоксазола

Сергей А. Серый<sup>1</sup>, Вадим М. Тимошенко<sup>1</sup>, Юрий Г. Власенко<sup>1</sup>,  
Эдуард Б. Русанов<sup>1</sup>, Юрий Г. Шермолович<sup>1\*</sup>

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

Поступило 23.04.2015  
Принято 19.05.2015



Первые представители новой гетероциклической системы 4,7а-дигидро-3аН-тиопирано[3,4-*d*]изоксазола, содержащие в положении 3 сложноэфирную, карбоксильную или гидроксиметильную группу, а в положении 6 – трифторметильную группу, получены реакцией [3+2] циклоприсоединения этил(цианокарбоксилат)-*N*-оксида к 6-трифторметил-2Н-тиопирану и последующими превращениями образующегося этил-6-трифторметил-4,7а-дигидро-3аН-тиопирано[3,4-*d*]изоксазол-3-карбоксилата. Реакции расщепления изоксазолинового цикла полученных соединений приводят к образованию производных 6-трифторметил-2Н-тиопирана с нитрильной или карбонилсодержащей группой в положении 3. Превращения тиопирановой части 4,7а-дигидро-3аН-тиопирано[3,4-*d*]изоксазола изучены на примере реакции Пуммерера продукта окисления атома серы – этил-6-трифторметил-4,7а-дигидро-3аН-тиопирано[3,4-*d*]изоксазол-3-карбоксилат-5-оксида, из которого получен этил-6-трифторметил-4Н-тиопирано[3,4-*d*]изоксазол-3-карбоксилат.

**Ключевые слова:** изоксазол, изоксазолин, нитрилоксид, тиопиран, тиопирано[3,4-*d*]изоксазол, восстановление, расщепление, реакция Пуммерера, [3+2] циклоприсоединение.

$\Delta^2$ -Изоксазолины (далее – просто изоксазолины) известны не только как ценные реагенты для органического синтеза,<sup>1,2</sup> но и как вещества с широким спектром биологической активности,<sup>3–5</sup> а также как потенциальные лиганды для металлокомплексных катализаторов энантиоселективных реакций.<sup>6</sup>

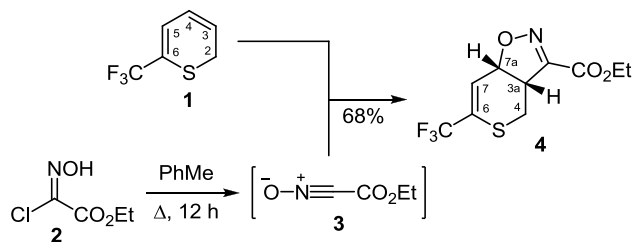
Целью настоящей работы было исследование возможности получения соединений с аннелированными изоксазолиновым и дигидропирановым циклами реакцией [3+2] циклоприсоединения 2Н-тиопиранов с нитрилоксидами. Реакции алкенов с нитрилоксидами – распространенный метод получения изоксазолинов.<sup>7</sup> Аналогичные реакции полифторалкил-2Н-тиопиранов являются перспективным, но неизученным способом получения новых фторсодержа-

щих гетероциклов, которые интересны в теоретическом и прикладном аспектах.<sup>8</sup> Продолжая исследования химии полифторалкилзамещенных 2Н-тиопиранов,<sup>9</sup> мы изучили возможность их применения в качестве диполярфильных компонентов в реакциях с нитрилоксидами. В качестве модельного диполярфила был выбран 6-трифторметил-2Н-тиопиран (**1**).<sup>9а</sup>

Мы нашли, что тиопиран **1** не реагирует с *N*-оксидами бензонитрила и *para*-нитробензонитрила, образующимися *in situ* при действии оснований на соответствующие гидроксамоилхлориды. Действие триэтиламина на этил(оксиминохлорацетат) (**2**)<sup>10</sup> приводит к более реакционноспособному этил(цианокарбоксилат)-*N*-оксиду (**3**), который взаимодействует с тиопираном **1** с образованием этил-6-трифторметил-4,7а-дигидро-3аН-

тиопирано[3,4-*d*]изоксазол-3-карбоксилата (**4**), но одновременное образование димера нитрилоксида осложняет выделение и очистку желаемого соединения. Термическое дегидрохлорирование оксиминохлор-ацетата **2** в кипящем толуоле<sup>11</sup> в присутствии эквимолярного количества тиопирана **1** минимизирует протекание побочных реакций, что позволило получить эфир **4** с выходом 68% (схема 1).

Схема 1



Присоединение нитрилоксида **3** протекает исключительно по связи C(3)=C(4) тиопирана **1**, о чем свидетельствуют данные спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C соединения **4**, а также результаты рентгеноструктурного исследования некоторых продуктов химических превращений соединения **4**, протекающих без разрушения бициклической системы. В частности, сигнал протона 3a-CH проявляется в спектре ЯМР <sup>1</sup>H при 3.56 м. д. в виде дублета дублетов дублетов за счет расщепления на диастереотопных протонах метиленовой группы 4-CH<sub>2</sub> и на протоне 7a-CH. Сигнал протона 7a-CH, в свою очередь, проявляется при 5.01 м. д. в виде дублета дублетов квартетов за счет расщепления на протонах в положениях 7-CH и 3a-CH, а также на ядрах фтора.

Таким образом, в реакции с этил(цианокарбоксилат)-*N*-оксидом (**3**) тиопиран **1** ведет себя подобно другим 1,3-диенам, в реакциях с которыми атом углерода диполя присоединяется к концевому атому углерода сопряженной системы<sup>12</sup>. Следует отметить, что присоединения нитрилоксида **3** ни по связи C(5)=C(6) тиопирана **1**, ни по связи C(6)=C(7) продукта **4** не происходит даже при применении избытка эфира **2**, что, возможно, связано со стерическими затруднениями со стороны трифторметильной группы.

Соединение **4** является первым представителем новой гетероциклической системы, объединяющей в себе структурные фрагменты изоксазолина и 3,4-дигидро-2*H*-тиопирана. Химические превращения каждого

из этих фрагментов могут привести к новым трифторметилсодержащим гетероциклам. В частности, реакции расщепления изоксазолинового цикла в соединении **4** представляют интерес для получения малоизученных трифторметилзамещенных производных тиопирана, содержащих различные функциональные группы в цикле.<sup>13</sup>

Известно,<sup>2</sup> что изоксазолин-3-карбоновые кислоты при декарбоксилировании претерпевают расщепление пятичленного цикла с образованием β-гидрокси-нитрилов, причем конфигурация заместителей при атомах C-4,5 изоксазолина сохраняется. Гидролизом эфира **4** мы с практически количественным выходом получили кислоту **5**; оптимальными условиями для проведения реакции является умеренное нагревание эфира **4** в смеси воды и уксусной и серной кислот. Нагревание кислоты **5** без растворителя до 130–140 °C привело к образованию *цис*-гидроксинитрила **6** (схема 2).

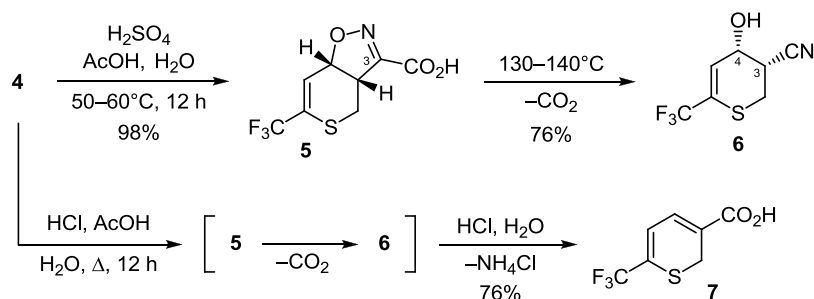
Значения вицинальных констант спин-спинового взаимодействия, наблюдаемые в спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения **6** ( $J_{H3,H4} = 4.7$ ,  $J_{H3,H2ax} = 7.9$ ,  $J_{H3,H2eq} = 2.5$ ,  $J_{H4,H5} = 3.1$  Гц), свидетельствуют о существовании этого соединения в растворе ДМСО-*d*<sub>6</sub> в конформации "полукресло" с экваториально ориентированной нитрильной группой и псевдоаксиально ориентированной гидроксигруппой. Гидроксицитрил **6** – первый пример трифторметилзамещенного тиопиранкарбонитрила.

Гидролиз эфира **4** в более жестких условиях (кипячение в смеси соляной и уксусной кислот в течение 12 ч) приводит к образованию карбоновой кислоты **7** – первого представителя 6-полифторалкил-2*H*-тиопиран-3-карбоновых кислот (схема 2).

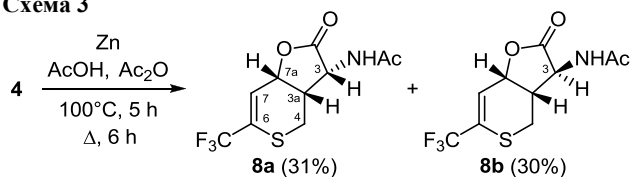
Другим возможным вариантом превращения изоксазолинового цикла является его восстановительное расщепление. Ранее было описано получение эфиров α-ацетиламино-γ-ацетокси кислот при действии цинк-медной пары в смеси уксусной кислоты и ее ангидрида на эфир замещенной изоксазолин-3-карбоновой кислоты.<sup>14</sup> Мы нашли, что обработка эфира **4** цинк-медной парой в тех же условиях или цинком при нагревании приводит не к продуктам расщепления пятичленного цикла, а к смеси диастереомерных лактонов **8a,b**, которые были выделены в индивидуальном виде с выходами 31 и 30% соответственно (схема 3).

Можно предположить, что реакция протекает через стадию образования α-ацетиламиноэфира **9**, при этом за счет восстановления связи C=N возникает новый

Схема 2

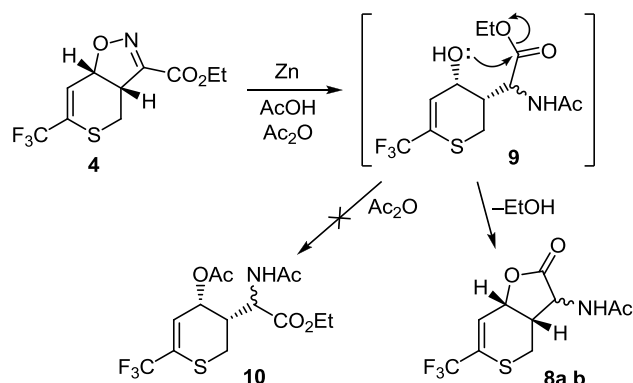


## Схема 3



хиральный центр, что обуславливает образование диастереомеров (схема 4). Вместо ацетилирования гидроксигруппы интермедиата **9**, которое приводило бы к ожидаемым эфирам **10**, происходит внутримолекулярная циклизация с отщеплением этанола и замыканием лактонного цикла, продуктами чего и являются соединения **8a,b**.

## Схема 4



Ацетиламинолактоны **8a,b** – первые представители ранее неизвестной гетероциклической системы – 3,3a,4,7a-тетрагидро-2H-тиопирано[4,3-*b*]фуранов. Строение одного из диастереомеров было установлено с помощью рентгеноструктурного исследования, на основании данных которого ему приписана структура **8a** (рис. 1).

В молекуле соединения **8a** протоны в положениях 3, 3a и 7a (на рис. 1 C(3)–H, C(4)–H и C(1)–H соответственно) находятся во взаимной *цис*-ориентации. Исходя из этого, другому изомеру с *транс*-ориентацией протона C(3)–H по отношению к протонам в положениях 3a и 7a мы приписали структуру **8b**.

Цикл C(4)C(5)S(1)C(6)C(7)C(1) молекулы соединения **8a** неплоский (максимальные отклонения атомов от среднеквадратической плоскости достигают 0.422 Å) и имеет конформацию уплощенная "полуванна": атомы

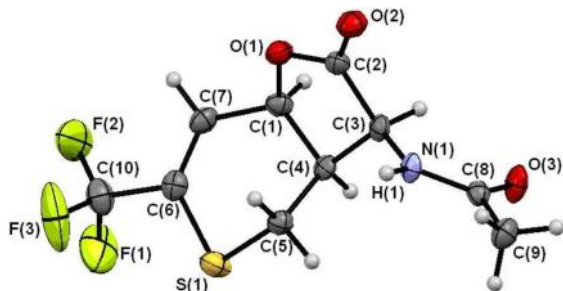


Рисунок 1. Общий вид молекулы соединения **8a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

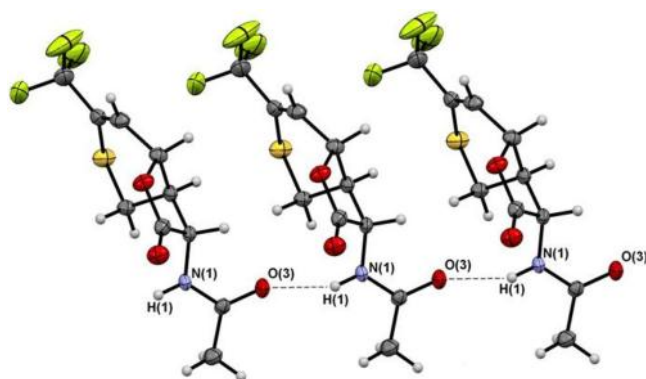


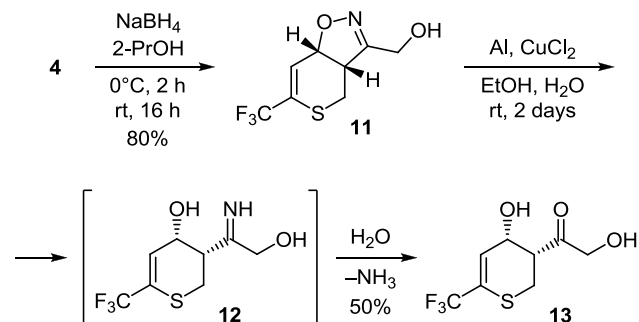
Рисунок 2. Фрагмент кристаллической упаковки соединения **8a**.

C(1)C(4)C(6)C(7)S(1) копланарны в пределах 0.040 Å, диэдральный угол между плоскостями C(4)S(1)C(6)C(7)C(1) и C(4)C(5)S(1) составляет 57.4°. Гетероцикл C(2)C(3)C(4)C(1)O(1) находится в конформации "конверт": фрагмент C(1)O(1)C(2)C(3) плоский в пределах 0.022 Å, а "уголок" C(3)C(4)C(1) формирует с ним угол 32.11°. Атом N(1) имеет плоскую тригональную конфигурацию (сумма валентных углов составляет 359.9(6)°).

В кристалле соединения **8a** молекулы формируют бесконечные цепи межмолекулярных водородных связей N(1)–H(1)···O(3) вдоль кристаллографической оси *b* со следующими параметрами: N(1)–O(3) 2.830(3) Å, N(1)–H(1) 0.83(3) Å, O(3)···H(1) 2.05(3) Å, N(1)H(1)O(3) 156(3)°, атом O(3) связан с базовыми атомами операциями симметрии *x*, *y*+1, *z* (рис. 2).

С боргидридом натрия в изопропанолу соединение **4** реагирует подобно другим эфирам изоксазолин-3-карбоновых кислот:<sup>15</sup> при сохранении изоксазолинового цикла происходит восстановление сложноэфирной группы и образование гидроксиметильного производного **11** (схема 5).

## Схема 5



Раскрытие изоксазолинового цикла соединения **11** было осуществлено при восстановлении алюминием в присутствии хлорида меди(II) в водно-спиртовой среде.<sup>16</sup> Вероятно, реакция происходит с изначальным расщеплением связи N–O и образованием имина **12**, который гидролизует до дигидроксикетона **13**, выделенного с выходом 50% (схема 5). Значения вицинальных констант спин-спинового взаимодействия, наблюдаемые в спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения **13** (в CDCl<sub>3</sub>),

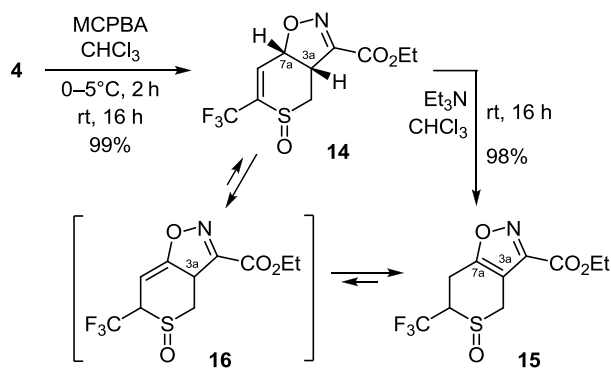
свидетельствуют о преобладании в растворе конформации типа "полукресло" с экваториальной ориентацией гидроксигруппы в положении 3 гетероцикла и псевдоаксиальной ориентацией гидроксила в положении 4 ( $J_{\text{H3,H4}} = 3.7$ ,  $J_{\text{H3,H2ax}} = 11.7$ ,  $J_{\text{H3,H2eq}} = 2.3$ ,  $J_{\text{H4,H5}} = 5.7$  Гц).

Следует отметить, что эфир **4** не изменяется при действии алюминия в аналогичных условиях, а соединение **11** не восстанавливается цинком в уксусной кислоте даже при длительном нагревании. Таким образом, природа заместителя в положении 3 полученных нами гетероциклов существенным образом влияет на их реакционную способность по отношению к восстанавливающим реагентам.

Синтетические возможности 6-трифторметил-4,7а-дигидро-3аН-тиопирано[3,4-*d*]изоксазола (**4**), связанные с превращением тиопиранового цикла, мы изучили на примере реакций сульфоксида **14**, полученного при действии на эфир **4** эквимолярного количества *meta*-хлорпероксибензойной кислоты (МСПВА) в хлороформе (схема 6).

Мы нашли, что сульфоксид **14** легко и полностью превращается в сульфоксид **15** при действии триэтиламина (схема 6). Данная реакция, по-видимому, аналогична немногим примерам изомеризации изоксазолинов, содержащих в положении 5 электронодефицитный ненасыщенный заместитель, например 1,1-диоксоизотиазол-5-ильную<sup>17</sup> или (2-фенилсульфонил)винильную<sup>18</sup> группу. Вероятный механизм реакции включает начальный 1,3-сдвиг протона с образованием интермедиата **16**. Такое предположение основано на известных фактах изомеризации  $\alpha,\beta$ -ненасыщенных сульфоксидов в  $\beta,\gamma$ -ненасыщенные<sup>19,20</sup> при действии оснований. Следующий 1,3-сдвиг протона приводит к практически необратимому превращению интермедиата **16** в конечный продукт **15**, чему способствует образование ароматического изоксазольного цикла. В данных условиях эфир **4** не изомеризуется, что объясняется более низкой подвижностью протона в положении 7а бицикла **4** по сравнению с протоном 7а-СН сульфоксида **14**.

Схема 6

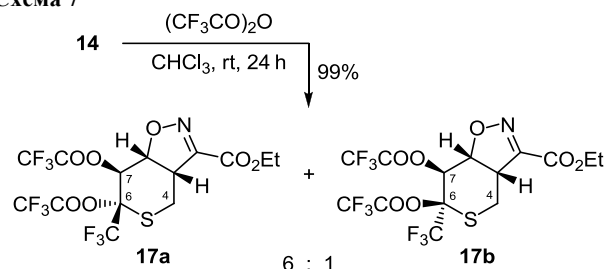


В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{13}\text{C}$  сульфоксидов **14** и **15** наблюдаются только одни наборы сигналов соответствующих ядер, что позволяет сделать вывод о

стереоспецифическом протекании реакций окисления и изомеризации, но полученные данные не позволяют нам однозначно установить ориентацию сульфинильной группы относительно изоксазолинового цикла в соединении **14** и относительно трифторметильной группы в соединении **15**.

Обработка сульфоксида **14** трифторуксусным ангидридом в хлороформе при комнатной температуре с высоким общим выходом приводит к образованию смеси диастереомерных бис(трифторацетатов) **17a,b** – продуктов присоединительной реакции Пуммерера,<sup>21</sup> характерной и для других 3,4-дигидро-2*H*-тиопиран-*S*-оксидов<sup>9b,22</sup> (схема 7). Образование продуктов введения трифторацетоксигруппы в положение 4 цикла не происходит. Соотношение диастереомеров **17a** и **17b** составляет 6:1, что было установлено при анализе спектра ЯМР  $^1\text{H}$  смеси. Преобладающий изомер был выделен с выходом 68% при перекристаллизации сырого продукта. На основании данных рентгеноструктурного исследования ему была приписана структура **17a** с *trans*-ориентацией трифторацетоксигруппы в положении 7 относительно изоксазолинового цикла и трифторацетоксигруппы в положении 6 (рис. 3).

Схема 7



В молекуле соединения **17a** 6-членный цикл неплоский и имеет конформацию искаженная "ванна": атомы C(3)S(1)C(5)C(6) и C(4)C(2)C(3)C(6) образуют плоскости (среднеквадратичное отклонение атомов из этих плоскостей составляет 0.167 и 0.072 Å соответственно), диэдральный угол между которыми составляет 32.2°. Пятичленный цикл C(1)C(2)C(3)N(1)O(1) плоский: среднеквадратичное отклонение атомов состав-

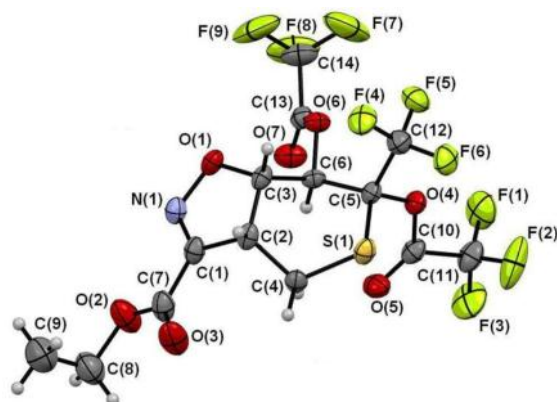


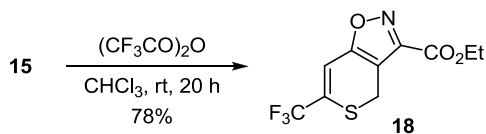
Рисунок 3. Общий вид молекулы соединения **17a** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

ляет лишь 0.039 Å. Длины связей S(1)–C(4) (1.803(3) Å) и S(1)–C(5) (1.806(3) Å) имеют одинаковые значения в пределах погрешности эксперимента. В целом распределение длин связей и валентных углов в соединении не имеет особенностей.

В отличие от соединения **17a**, которое вполне устойчиво, минорный изомер **17b** оказался нестабильным, из-за чего не удалось его выделить в индивидуальном виде и полностью охарактеризовать. Но данные спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  (в  $\text{CDCl}_3$ ) смеси трифторацетатов позволяют сделать выводы о стереохимии минорного изомера. Близкие по значению константы спин-спинового взаимодействия между протонами 7-CH и 7a-CH (9.9 Гц для изомера **17a**, 8.8 Гц для изомера **17b**), 7a-CH и 3a-CH (10.6 Гц для изомера **17a**, 10.3 Гц для изомера **17b**), 3a-CH и диастереотопными протонами метиленовой группы 4- $\text{CH}_2$  (11.8 и 6.5 Гц для изомера **17a**, 11.8 и 5.3 Гц для изомера **17b**) свидетельствуют о схожей конформации молекул этих соединений в растворе и об одинаковой ориентации заместителей при хиральных центрах, за исключением положения 6. Поскольку в соединении **17a** трифторацетоксигруппы имеют взаимную *транс*-ориентацию, соединению с *цис*-ориентированными трифторацетоксигруппами приписали структуру **17b**.

Взаимодействие сульфоксида **15** с трифторуксусным ангидридом в хлороформе проходит как реакция элиминирования по Пуммереру с образованием этилового эфира 6-трифторметил-4*H*-тиопирано[3,4-*d*]изоксазол-3-карбоновой кислоты (**18**), который был выделен с выходом 78% (схема 8). В данной реакции сульфоксид **15** ведет себя подобно *S*-оксидам 3,6-дигидро-2*H*-тиопиранов<sup>23</sup> и тетрагидротиопиранов,<sup>24</sup> в частности двойная связь образуется при том атоме углерода, который содержит электроноакцепторный заместитель.

#### Схема 8



Эфир **18** – представитель 4*H*-тиопирано[3,4-*d*]изоксазолов – гетероциклической системы, для которой ранее были известны только производные, аннелированные по связи C(6)=C(7) с карбо-<sup>25</sup> или гетероциклами.<sup>26</sup> Следует отметить, что обработка эфира **4** реагентами, ранее применявшимися для дегидрирования изоксазолинов и не окисляющими атом серы (DDQ<sup>27</sup>, NBS/ $\text{Et}_3\text{N}$ <sup>28</sup>,  $\text{Br}_2$ -DABCO<sup>29</sup>), не приводит к ожидаемому продукту **18** вообще или приводит к сложным смесям, содержащим лишь небольшие его количества. Поэтому приведенная нами последовательность превращений эфира **4** в сульфоксид **14** с последующей изомеризацией в сульфоксид **15** и элиминированием по Пуммереру является пока единственным способом получения 4*H*-тиопирано[3,4-*d*]изоксазолов и, несмотря на наличие трех стадий,

довольно удобным вследствие простоты проведения реакций и высоких выходов.

Таким образом, 6-трифторметил-2*H*-тиопиран региоселективно реагирует с *N*-оксидом этил(цианокарбоксилата) с образованием представителя новой гетероциклической системы – этил-6-трифторметил-4,7a-дигидро-3a*H*-тиопирано[3,4-*d*]изоксазол-3-карбоксилата, из которого далее получены соответствующие 3-карбоновая кислота, 3-гидроксиэтильное производное и *S*-оксид. Превращения изоксазолинового цикла позволили получить трифторметилзамещенные производные еще одной новой гетероциклической системы – 3,3a,4,7a-тетрагидро-2*H*-тиопирано[4,3-*b*]фурана, а также различные функциональные производные 6-трифторметил-2*H*-тиопирана. Найдено, что этил-6-трифторметил-4,7a-дигидро-3a*H*-тиопирано[3,4-*d*]изоксазол-3-карбоксилат-5-оксид вступает в присоединительную реакцию Пуммерера с трифторуксусным ангидридом, а при действии триэтиламина изомеризуется до соответствующего 6,7-дигидро-4*H*-тиопирано[3,4-*d*]изоксазол-5-оксида, из которого реакцией элиминирования по Пуммереру получен этил-6-трифторметил-4*H*-тиопирано[3,4-*d*]изоксазол-3-карбоксилат.

#### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance-400 (400 и 100 МГц соответственно). Спектры ЯМР  $^{19}\text{F}$  зарегистрированы на спектрометре Varian Gemini-200 (188 МГц). Растворители:  $\text{DMCO-}d_6$  (соединения **5**, **6**, **8a,b**) и  $\text{CDCl}_3$  (остальные соединения). В качестве внутреннего стандарта использованы ТМС (для ядер  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ) и  $\text{C}_6\text{F}_6$  (для ядер  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta_{\text{F}} -162.9$  м. д. относительно  $\text{CFCl}_3$ ). Масс-спектры записаны на приборе Hewlett-Packard 5890\5972 (GC/MS), ионизация ЭУ (70 эВ). Элементный анализ выполнен в лаборатории аналитической химии Института органической химии НАН Украины методами экспресс-гравиметрии (для С, Н), Прегля–Дюма (для N) и Шенигера (для S). Температуры плавления определены на приборе Voetius. Для колоночной хроматографии использован силикагель Merck 60 (40–63 мкм). Все растворители очищены согласно известным методикам. Контроль за ходом реакций осуществлен по спектрам ЯМР  $^{19}\text{F}$  реакционных смесей и методом ТСХ на пластинах Silufol-254 (проявление парами иода или УФ облучением при 254 нм).

**6-Трифторметил-2*H*-тиопиран (**1**).**<sup>9a</sup> Через 23.00 г (155 ммоль) трифтортиоацетилхлорида<sup>30</sup> при перемешивании и охлаждении до  $-40 \div -30$  °C в инертной атмосфере пропускают газообразный 1,3-бутадиен до обесцвечивания смеси. Полученный сырой аддукт трифторацетилхлорида и бутадиена выдерживают в вакууме водоструйного насоса в течение 1 мин при комнатной температуре, растворяют в 150 мл сухого ДМФА и нагревают раствор в атмосфере аргона на кипящей водяной бане в течение 1.5 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляют 150 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и экстрагируют пентаном (1 × 50 мл, 5 × 20 мл).

Объединенные органические экстракты промывают водой (2 × 20 мл), основную часть растворителя отгоняют при атмосферном давлении, остаток перегоняют в вакууме. Выход 20.07 г (78%), бледно-коричневая жидкость, т. кип. 60–62 °С (31 мм рт. ст.). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.34 (2H, д. к.,  $^3J = 5.4$ ,  $J_{\text{HF}} = 0.7$ , 2-CH<sub>2</sub>); 5.78 (1H, д. т.,  $^3J = 9.8$ ,  $^3J = 5.4$ , 3-CH); 6.13 (1H, д. д. к.,  $^3J = 9.8$ ,  $^3J = 5.9$ ,  $^5J_{\text{HF}} = 0.7$ , 4-CH); 6.66 (1H, д. к.,  $^3J = 5.9$ ,  $^4J_{\text{HF}} = 1.5$ , 5-CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 24.5 (с, C-2); 119.7 (к,  $^4J = 2$ , C-4); 122.4 (к,  $^1J_{\text{CF}} = 272$ , CF<sub>3</sub>); 123.8 (к,  $^3J_{\text{CF}} = 6$ , C-5); 125.4 (с, C-3); 125.6 (к,  $^2J_{\text{CF}} = 34$ , C-6). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: –66.3 ÷ –66.1 (м, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 166 [M]<sup>+</sup> (56), 165 [M–H]<sup>+</sup> (63), 97 (100), 69 [CF<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (33). Найдено, %: С 43.41; Н 3.05; S 19.26. C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 43.37; Н 3.03; S 19.30.

**(3aSR,7aRS)-Этил-6-трифторметил-4,7а-дигидро-3аН-тиопирано[3,4-*d*]изоксазол-3-карбоксилат (4).** Раствор 16.62 г (100 ммоль) тиопирана **1** и 15.15 г (100 ммоль) этил(оксиминохлорацетата) в 50 мл PhMe кипятят при перемешивании в течение 12 ч, затем растворитель отгоняют в вакууме, остаток перекристаллизовывают из минимального количества EtOH, получая чистый продукт. Фильтрат упаривают в вакууме, остаток хроматографируют на силикагеле, собирая фракцию с  $R_f$  0.50 (гексан–EtOAc, 5:1). Общий выход 19.10 г (68%), бесцветные кристаллы, т. пл. 83–85 °С (EtOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.40 (3H, т,  $^3J = 7.1$ , OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.50 (1H, д. д.,  $^2J = 12.5$ ,  $^3J = 12.5$ ) и 3.27 (1H, д. д.,  $^2J = 12.5$ ,  $^3J = 4.4$ , 4-CH<sub>2</sub>); 3.56 (1H, д. д. д.,  $^3J = 12.5$ ,  $^3J = 9.4$ ,  $^3J = 4.4$ , 3а-CH); 4.34–4.46 (2H, м, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 5.01 (1H, д. д. к.,  $^3J = 9.4$ ,  $^3J = 4.2$ ,  $^5J_{\text{HF}} = 2.0$ , 7а-CH); 6.83 (1H, д. к.,  $^3J = 4.2$ ,  $^4J_{\text{HF}} = 1.2$ , 7-CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 14.2 (с, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 26.2 (с, C-4); 44.2 (с, C-3а); 62.7 (с, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 78.0 (с, C-7а); 120.9 (к,  $^3J_{\text{CF}} = 5$ , C-7); 121.6 (к,  $^1J_{\text{CF}} = 274$ , CF<sub>3</sub>); 133.0 (к,  $^2J_{\text{CF}} = 34$ , C-6); 153.1 (с, C-3); 160.2 (с, C=O). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: –68.6 ÷ –67.7 (м, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 281 [M]<sup>+</sup> (11), 264 [M–OH]<sup>+</sup> (66), 166 [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> (100), 165 [C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> (68), 97 (80), 69 [CF<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (7). Найдено, %: С 42.80; Н 3.59; N 4.92; S 11.28. C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 42.71; Н 3.58; N 4.98; S 11.40.

**(3aSR,7aRS)-6-Трифторметил-4,7а-дигидро-3аН-тиопирано[3,4-*d*]изоксазол-3-карбоновая кислота (5).** В смеси 12 мл конц. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, 6 мл AcOH и 6 мл H<sub>2</sub>O суспендируют 3.375 г (12 ммоль) эфира **4**. Смесь нагревают при перемешивании на бане с температурой 50–60 °С в течение 12 ч, затем охлаждают, добавляют 50 мл H<sub>2</sub>O и экстрагируют продукт EtOAc (5 × 20 мл). Объединенные органические фазы промывают H<sub>2</sub>O (2 × 20 мл), высушивают над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривают досуха в вакууме. Выход 2.980 г (98%), бесцветные кристаллы, т. пл. 145–150 °С (с разл., из CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.57 (1H, д. д.,  $^2J = 12.9$ ,  $^3J = 12.0$ ) и 3.34 (1H, д. д.,  $^2J = 12.9$ ,  $^3J = 4.4$ , 4-CH<sub>2</sub>); 3.67 (1H, д. д. д.,  $J = 12.0$ ,  $^3J = 9.7$ ,  $^3J = 4.4$ , 3а-CH); 5.14 (1H, д. д. к.,  $^3J = 9.7$ ,  $^3J = 3.6$ ,  $^5J_{\text{HF}} = 2.0$ , 7а-CH); 6.96 (1H, д. к.,  $^3J = 3.6$ ,  $^4J_{\text{HF}} = 0.9$ , 7-CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д.

( $J$ , Гц): 25.7 (с, C-4); 43.8 (с, C-3а); 77.1 (с, C-7а); 121.9 (к,  $^1J_{\text{CF}} = 275$ , CF<sub>3</sub>); 123.2 (к,  $^3J_{\text{CF}} = 5$ , C-7); 130.4 (к,  $^2J_{\text{CF}} = 33$ , C-6); 154.4 (с, C-3); 161.3 (с, C=O). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: –68.2 ÷ –68.0 (м, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 253 [M]<sup>+</sup> (1), 209 [M–CO<sub>2</sub>]<sup>+</sup> (41), 156 [C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>F<sub>3</sub>OS]<sup>+</sup> (45), 87 (100), 69 [CF<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (14). Найдено, %: С 38.00; Н 2.45; N 5.51; S 12.59. C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 37.95; Н 2.39; N 5.53; S 12.66.

**(3SR,4RS)-4-Гидрокси-6-трифторметил-3,4-дигидро-2Н-тиопиран-3-карбонитрил (6).** На масляной бане с температурой 130–140 °С нагревают до расплавления 2.540 г (10 ммоль) кислоты **5** и интенсивно перемешивают до прекращения вспенивания (2–3 мин). После охлаждения сырой продукт очищают флеш-хроматографией на силикагеле, собирая фракцию с  $R_f$  0.30 (CHCl<sub>3</sub>–MeOH, 10:1). Выход 1.590 г (76%), светло-коричневые кристаллы, т. пл. 72–73 °С (CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.25 (1H, д. д.,  $^2J = 13.2$ ,  $^3J = 7.9$ , 2-CH<sub>ax</sub>); 3.43 (1H, д. д.,  $^2J = 13.2$ ,  $^3J = 2.5$ , 2-CH<sub>eq</sub>); 3.52 (1H, д. д. д.,  $^3J = 7.9$ ,  $^3J = 4.7$ ,  $^3J = 2.5$ , 3-CH); 4.43–4.54 (1H, м, 4-CH); 6.19 (1H, д.,  $^3J = 4.1$ , OH); 6.40 (1H, д. к.,  $^3J = 3.1$ ,  $^4J_{\text{HF}} = 1.0$ , 5-CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 24.3 (с, C-2); 31.5 (с, C-3); 61.4 (с, C-4); 118.7 (с, CN); 121.9 (к,  $^1J_{\text{CF}} = 274$ , CF<sub>3</sub>); 124.8 (к,  $^2J_{\text{CF}} = 33$ , C-6); 127.2 (к,  $^3J_{\text{CF}} = 5$ , C-5). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: –65.4 ÷ –65.0 (м, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 209 [M]<sup>+</sup> (41), 156 [M–C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N]<sup>+</sup> (47), 87 (100), 69 [CF<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (10). Найдено, %: С 40.21; Н 2.92; N 6.60; S 15.30. C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>F<sub>3</sub>NOS. Вычислено, %: С 40.19; Н 2.89; N 6.70; S 15.33.

**6-Трифторметил-2Н-тиопиран-3-карбоновая кислота (7).** Раствор 562 мг (2 ммоль) соединения **4** кипятят в смеси 2 мл AcOH, 2 мл H<sub>2</sub>O и 1 мл конц. HCl в течение 12 ч. Смесь упаривают в вакууме, остаток хроматографируют на силикагеле (элюент CHCl<sub>3</sub>), собирая окрашенную в желтый цвет фракцию с  $R_f$  0.10–0.15. Выход 321 мг (76%), желтые игольчатые кристаллы, т. пл. 171–172 °С (CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 3.69 (2H, с, 2-CH<sub>2</sub>); 6.83 (1H, д.,  $^3J = 6.0$ , 5-CH); 7.28 (1H, д.,  $^3J = 6.0$ , 4-CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 23.4 (с, C-2); 118.7 (с, C-3); 122.0 (к,  $^1J_{\text{CF}} = 273$ , CF<sub>3</sub>); 123.0 (к,  $^3J_{\text{CF}} = 5$ , C-5); 134.5 (к,  $^2J_{\text{CF}} = 34$ , C-6); 135.0 (с, C-4); 170.8 (с, COOH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.: –66.9 (с, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 210 [M]<sup>+</sup> (58), 209 [M–H]<sup>+</sup> (32), 165 [C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> (100), 69 [CF<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (27). Найдено, %: С 40.25; Н 2.46; S 15.19. C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 40.00; Н 2.40; S 15.26.

**(3RS,3aSR,7aRS)-N-(2-Оксо-6-трифторметил-3,3а,4,7а-тетрагидро-2Н-тиопирано[4,3-*b*]фуран-3-ил)ацетамид (8а) и (3SR,3aSR,7aRS)-N-(2-оксо-6-трифторметил-3,3а,4,7а-тетрагидро-2Н-тиопирано[4,3-*b*]фуран-3-ил)ацетамид (8б).** К раствору 2.812 г (10 ммоль) эфира **4** в 25 мл AcOH и 5 мл Ac<sub>2</sub>O при перемешивании небольшими порциями добавляют 5.230 г (80 ммоль) цинковой пыли. Смесь нагревают в течение 5 ч на кипящей водяной бане, затем кипятят в течение 6 ч, горячую смесь фильтруют, осадок промывают горячей AcOH (10 мл). Фильтрат упаривают в вакууме досуха, остаток растворяют в 50 мл EtOAc, промывают H<sub>2</sub>O

(5 × 5 мл), высушивают над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривают досуха, из остатка перекристаллизацией из минимального количества EtOAc получают изомер **8a**, из фильтрата колоночной хроматографией на силикагеле (элюент CCl<sub>4</sub>–2-PrOH, 10:1) получают изомер **8b** и дополнительное количество изомера **8a**.

**Изомер 8a.** Выход 870 мг (31%), бесцветные игольчатые кристаллы, т. пл. 224–225 °С, R<sub>f</sub> 0.60. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 1.96 (3H, с, COCH<sub>3</sub>); 2.37 (1H, д, д, <sup>2</sup>J = 13.0, <sup>3</sup>J = 13.0) и 2.96 (1H, д, д, <sup>2</sup>J = 13.0, <sup>3</sup>J = 3.9, 4-CH<sub>2</sub>); 2.89 (1H, д, д, д, <sup>3</sup>J = 13.0, <sup>3</sup>J = 7.9, <sup>3</sup>J = 5.0, <sup>3</sup>J = 3.9, 3a-CH); 5.22 (1H, д, д, к, <sup>3</sup>J = 5.0, <sup>3</sup>J = 4.6, <sup>5</sup>J<sub>HF</sub> = 2.1, 7a-CH); 5.34 (1H, д, д, <sup>3</sup>J = 8.0, <sup>3</sup>J = 7.9, 3-CH); 6.84 (1H, д, к, <sup>3</sup>J = 4.6, <sup>4</sup>J<sub>HF</sub> = 1.1, 7-CH); 8.36 (1H, д, <sup>3</sup>J = 8.0, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д. (J, Гц): 22.0 (с, CH<sub>3</sub>); 23.4 (с, C-4); 39.4 (с, C-3a); 51.6 (с, C-3); 69.6 (с, C-7a); 121.7 (к, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 273, CF<sub>3</sub>); 122.4 (к, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 5, C-7); 131.5 (к, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 34, C-6); 169.8 (с, C=O); 172.6 (с, C=O). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F, δ, м. д.: –65.9 ÷ –65.7 (м, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр m/z (I<sub>отн.</sub>, %): 222 [M–CH<sub>3</sub>CONH]<sup>+</sup> (13), 165 [C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> (100), 69 [CF<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (1), 43 [CH<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup> (17). Найдено, %: С 42.72; Н 3.59; N 5.00; S 11.30. C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 42.71; Н 3.58; N 4.98; S 11.40.

**Изомер 8b.** Выход 850 мг (30%), светло-коричневая стекловидная масса, R<sub>f</sub> 0.40. Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 1.90 (3H, с, COCH<sub>3</sub>); 2.98 (1H, д, д, <sup>2</sup>J = 13.6, <sup>3</sup>J = 5.4) и 3.43 (1H, д, д, <sup>3</sup>J = 13.6, <sup>3</sup>J = 3.2, 4-CH<sub>2</sub>); 3.13 (1H, д, д, д, <sup>3</sup>J = 9.9, <sup>3</sup>J = 8.0, <sup>3</sup>J = 5.4, <sup>3</sup>J = 3.2, 3a-CH); 4.53 (1H, д, д, <sup>3</sup>J = 9.9, <sup>3</sup>J = 7.9, 3-CH); 5.33 (1H, д, д, к, <sup>3</sup>J = 8.0, <sup>3</sup>J = 3.5, <sup>5</sup>J<sub>HF</sub> = 1.8, 7a-CH); 6.59 (1H, д, к, <sup>3</sup>J = 3.5, <sup>4</sup>J<sub>HF</sub> = 1.3, 7-CH); 8.41 (1H, д, <sup>3</sup>J = 7.9, NH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д. (J, Гц): 22.1 (с, CH<sub>3</sub>); 26.1 (с, C-4); 37.4 (с, C-3a); 49.2 (с, C-3); 70.4 (с, C-7a); 121.4 (к, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 277, CF<sub>3</sub>); 123.8 (к, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 5, C-7); 128.9 (к, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 33, C-6); 169.6 (с, C=O); 172.6 (с, C=O). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F, δ, м. д. (J, Гц): –66.0 ÷ –65.9 (м, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр m/z (I<sub>отн.</sub>, %): 222 [M–CH<sub>3</sub>CONH]<sup>+</sup> (16), 165 [C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> (100), 69 [CF<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (1), 43 [CH<sub>3</sub>COO]<sup>+</sup> (19). Найдено, %: С 42.78; Н 3.62; N 4.97; S 11.29. C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>S. Вычислено, %: С 42.71; Н 3.58; N 4.98; S 11.40.

**(3aSR,7aRS)-(6-Трифторметил-4,7a-дигидро-3aH-тиопирано[3,4-d]изоксазол-3-ил)метанол (11).** К раствору 2.812 г (10 ммоль) эфира **4** в 40 мл 2-PrOH при перемешивании и охлаждении на ледяной бане небольшими порциями добавляют 760 мг (20 ммоль) NaBH<sub>4</sub>. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч и оставляют на ночь, позволяя нагреться до комнатной температуры, затем разбавляют 20 мл H<sub>2</sub>O и по каплям добавляют 2 мл AcOH. После прекращения выделения газа продукт экстрагируют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 × 20 мл), объединенные экстракты промывают 20 мл H<sub>2</sub>O, высушивают над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривают досуха. Выход 1.915 г (80%), бесцветные кристаллы, т. пл. 87–88 °С (EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 2.53 (1H, д, д, <sup>2</sup>J = 12.4, <sup>3</sup>J = 12.4) и 3.14 (1H, д, д, <sup>2</sup>J = 12.4, <sup>3</sup>J = 4.4, 4-CH<sub>2</sub>); 3.40 (1H, д, д, д, <sup>3</sup>J = 12.4, <sup>3</sup>J = 9.1, <sup>3</sup>J = 4.4, 3a-CH); 4.51 (1H, АВ система, J<sub>AB</sub> = 14.8) и 4.53 (1H, АВ система, J<sub>AB</sub> = 14.8, CH<sub>2</sub>OH); 4.85 (1H, д, д, к, <sup>3</sup>J = 9.1, <sup>3</sup>J = 4.1,

<sup>5</sup>J<sub>HF</sub> = 1.8, 7a-CH); 6.75 (1H, д, к, <sup>3</sup>J = 4.1, <sup>4</sup>J<sub>HF</sub> = 0.9, 7-CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д. (J, Гц): 26.0 (с, C-4); 45.1 (с, C-3a); 57.5 (с, CH<sub>2</sub>OH); 75.4 (с, C-7a); 121.7 (к, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 5, C-7); 121.7 (к, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 273, CF<sub>3</sub>); 131.9 (к, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 34, C-6); 160.3 (с, C-3). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F, δ, м. д.: –68.1 ÷ –67.9 (м, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр m/z (I<sub>отн.</sub>, %): 239 [M]<sup>+</sup> (10), 222 [M–OH]<sup>+</sup> (12), 166 [C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>F<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> (100), 165 [C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>F<sub>3</sub>S]<sup>+</sup> (76), 69 [CF<sub>3</sub>]<sup>+</sup> (11). Найдено, %: С 40.20; Н 3.41; N 5.90; S 13.28. C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>S. Вычислено, %: С 40.17; Н 3.37; N 5.86; S 13.40.

**(3SR,4SR)-2-Гидрокси-1-(4-гидрокси-6-трифторметил-3,4-дигидро-2H-тиопиран-3-ил)этан-1-он (13).** К раствору 0.118 г (0.49 ммоль) соединения **11** в 10 мл EtOH добавляют 0.400 г (14.82 ммоль) порошкообразного алюминия и затем при интенсивном перемешивании – раствор 2.530 г (14.82 ммоль) CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O в 5 мл H<sub>2</sub>O порциями по 0.5 мл. Каждую следующую порцию добавляют после прекращения выделения водорода, вызванного добавлением предыдущей порции. После добавления всего раствора CuCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O гетерогенную смесь перемешивают в течение 2 сут при комнатной температуре, добавляют 1 г силикагеля, фильтруют, осадок на фильтре промывают 10 мл EtOH, фильтрат упаривают до объема 5 мл, продукт экстрагируют EtOAc (5 × 5 мл). Объединенные экстракты высушивают над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, упаривают досуха, остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле (элюент MeOH–CHCl<sub>3</sub>, 1:10). Выход 0.060 г (50%), бесцветные кристаллы, т. пл. 89–90 °С (CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 2.63 (1H, уш. с, OH); 2.87 (1H, д, д, д, <sup>3</sup>J = 11.7, <sup>3</sup>J = 2.3, <sup>3</sup>J = 3.7, 3-CH); 3.05 (1H, д, д, <sup>2</sup>J = 13.2, <sup>3</sup>J = 2.3, 2-CH<sub>eq</sub>); 3.16 (1H, д, д, <sup>2</sup>J = 13.2, <sup>3</sup>J = 11.7, 2-CH<sub>ax</sub>); 4.40 (1H, АВ система, J<sub>AB</sub> = 18.8) и 4.49 (1H, АВ система, J<sub>AB</sub> = 18.8, CH<sub>2</sub>OH); 4.68–4.75 (1H, м, 4-CH); 6.52 (1H, д, к, <sup>3</sup>J = 5.7, <sup>4</sup>J<sub>HF</sub> = 1.1, 5-CH). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C, δ, м. д. (J, Гц): 21.4 (с, C-2); 48.9 (с, C-3); 61.7 (с, C-4); 67.4 (с, CH<sub>2</sub>OH); 121.9 (к, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 275, CF<sub>3</sub>); 123.7 (к, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 5, C-5); 130.5 (к, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 34, C-6); 208.4 (с, C=O). Спектр ЯМР <sup>19</sup>F, δ, м. д.: –67.1 ÷ –67.3 (м, CF<sub>3</sub>). Масс-спектр m/z (I<sub>отн.</sub>, %): 242 [M]<sup>+</sup> (100), 199 (93), 185 (74), 129 (72), 97 (47), 69 [CF<sub>3</sub>]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 39.79; Н 3.79; S 13.16. 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.

**(3aSR,7aRS)-Этил-6-трифторметил-4,7a-дигидро-3aH-тиопирано[3,4-d]изоксазол-3-карбоксилат-5-оксид (14).** К раствору 1.410 г (5 ммоль) эфира **4** в 25 мл CHCl<sub>3</sub> при перемешивании и охлаждении на ледяной бане небольшими порциями добавляют 1.020 г (5 ммоль) 85% MCPBA. Смесь перемешивают при 0–5 °С в течение 2 ч и оставляют на ночь при комнатной температуре. Затем к смеси добавляют 25 мл CHCl<sub>3</sub> и 6 мл 1 M водного раствора NaHCO<sub>3</sub> и перемешивают до окончания выделения CO<sub>2</sub> (~3 ч). Органическую фазу отделяют, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривают досуха. Выход 1.472 г (99%), белые шелковистые кристаллы, т. пл. 137–138 °С (EtOH). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д. (J, Гц): 1.40 (3H, т, <sup>3</sup>J = 7.2, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 2.46 (1H, д, д, <sup>2</sup>J = 13.7, <sup>3</sup>J = 12.7) и 3.93 (1H, д, д, <sup>3</sup>J = 13.7, <sup>3</sup>J = 5.0, 4-CH<sub>2</sub>); 4.34–4.47 (3H, м, 3a-CH, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 5.54 (1H,

д. д. к,  $^3J = 11.0$ ,  $^3J = 3.4$ ,  $^5J_{\text{HF}} = 2.4$ , 7a-CH); 7.14 (1H, д. к,  $^3J = 3.4$ ,  $^4J_{\text{HF}} = 1.7$ , 7-CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. (J, Гц): 14.2 (с,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 35.0 (с, C-4); 43.8 (с, C-3a); 63.0 (с,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 77.3 (с, C-7a); 121.5 (к,  $^1J_{\text{CF}} = 274$ ,  $\text{CF}_3$ ); 132.4 (к,  $^3J_{\text{CF}} = 5$ , C-7); 137.9 (к,  $^2J_{\text{CF}} = 33$ , C-6); 153.0 (с, C-3); 159.4 (с, C=O). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.:  $-66.8 \div -66.2$  (м,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 297  $[\text{M}]^+$  (6), 281  $[\text{M}-\text{O}]^+$  (29), 264  $[\text{M}-\text{O}-\text{OH}]^+$  (100), 166  $[\text{C}_6\text{H}_5\text{F}_3\text{S}]^+$  (84), 165  $[\text{C}_6\text{H}_4\text{F}_3\text{S}]^+$  (62), 97 (81), 69  $[\text{CF}_3]^+$  (12), 44  $[\text{CO}_2]^+$ . Найдено, %: С 40.45; Н 3.45; N 4.75; S 10.68.  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С 40.41; Н 3.39; N 4.71; S 10.79.

**(6SR)-Этил-6-трифторметил-6,7-дигидро-4H-тиопирано[3,4-d]изоксазол-3-карбоксилат-5-оксид (15)**. К раствору 743 мг (2.5 ммоль) сульфоксида **13** в 5 мл  $\text{CHCl}_3$  добавляют 50 мг (0.5 ммоль)  $\text{Et}_3\text{N}$  и оставляют на ночь при комнатной температуре. Летучие компоненты удаляют в вакууме, остаток очищают флеш-хроматографией на силикагеле (элюент  $\text{EtOAc}$ ). Выход 730 мг (98%), белые игольчатые кристаллы, т. пл. 129–130 °С ( $\text{EtOH}$ ),  $R_f$  0.95. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (J, Гц): 1.44 (3H, т,  $^3J = 7.2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 3.36 (1H, д. д,  $^2J = 18.6$ ,  $^3J = 4.0$ ) и 3.64 (1H, д. д,  $^2J = 18.6$ ,  $^3J = 6.6$ , 7- $\text{CH}_2$ ); 4.09 (1H, д,  $^2J = 17.1$ ) и 4.36 (1H, д,  $^2J = 17.1$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 4.20 (1H, д. д. к,  $^3J = 6.6$ ,  $^3J = 4.0$ ,  $^3J_{\text{HF}} = 9.0$ , 6-CH); 4.47 (2H, к,  $^3J = 7.2$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. (J, Гц): 14.2 (с,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 17.5 (к,  $^3J_{\text{CF}} = 2$ , C-7); 43.3 (с, C-4); 57.0 (к,  $^2J_{\text{CF}} = 28$ , C-6); 62.7 (с,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 104.9 (с, C-3a); 123.4 (к,  $^1J_{\text{CF}} = 282$ ,  $\text{CF}_3$ ); 154.2 (с, C-3(7a)); 159.7 (с, C-7a(3)); 164.5 (с, C=O). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д. (J, Гц):  $-66.8$  (д, J = 9.0,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 297  $[\text{M}]^+$  (21), 252  $[\text{M}-\text{OC}_2\text{H}_5]^+$  (22), 208  $[\text{M}-\text{COOC}_2\text{H}_5-\text{O}]^+$  (27), 176 (100), 123 (65), 69  $[\text{CF}_3]^+$  (35). Найдено, %: С 40.42; Н 3.40; N 4.76; S 10.70.  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С 40.41; Н 3.39; N 4.71; S 10.79.

**(3aSR,6RS,7SR,7aRS)-Этил-6,7-бис(трифторацетокси)-6-трифторметил-4,6,7,7a-тетрагидро-3aH-тиопирано[3,4-d]изоксазол-3-карбоксилат (17a) и (3aSR,6SR,7SR,7aRS)-этил-6,7-бис(трифторацетокси)-6-трифторметил-4,6,7,7a-тетрагидро-3aH-тиопирано[3,4-d]изоксазол-3-карбоксилат (17b)**. К раствору 297 мг (1 ммоль) сульфоксида **14** в 5 мл  $\text{CHCl}_3$  добавляют 420 мг (2 ммоль) трифторуксусного ангидрида и оставляют при комнатной температуре на 1 сут. Летучие компоненты удаляют в вакууме, получают 502 мг (99%) смеси диастереомеров **17a** и **17b** в соотношении 6:1. При перекристаллизации технического продукта из минимального объема смеси гексан– $\text{EtOAc}$  (4:1) получают преобладающий диастереомер **17a**. Выход 346 мг (68%), бесцветные кристаллы, т. пл. 131–132 °С. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (J, Гц): 1.40 (3H, т,  $^3J = 7.3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 3.47 (1H, д. д,  $^2J = 14.6$ ,  $^3J = 6.2$ ) и 3.57 (1H, д. д,  $^2J = 14.6$ ,  $^3J = 12.1$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 4.33 (1H, д. д. д,  $^3J = 12.1$ ,  $^3J = 12.0$ ,  $^3J = 6.2$ , 3a-CH); 4.39 (2H, к,  $^3J = 7.3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 5.25 (1H, д. д,  $^3J = 12.0$ ,  $^3J = 9.7$ , 7a-CH); 6.14 (1H, д. к,  $^3J = 9.7$ ,  $^4J_{\text{HF}} = 1.6$ , 7-CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. (J, Гц): 14.1 (с,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 25.7 (с, C-4); 50.7 (с, C-3a); 63.1 (с,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 71.8 (с, C-7); 81.0 (к,  $^3J_{\text{CF}} = 3$ , C-7a); 90.2 (к,  $^2J_{\text{CF}} = 32$ , C-6); 113.7 (к,

$^1J_{\text{CF}} = 287$ ,  $\text{CF}_3$ ); 114.2 (к,  $^1J_{\text{CF}} = 285$ ,  $\text{CF}_3$ ); 122.0 (к,  $^1J_{\text{CF}} = 285$ ,  $\text{CF}_3$ ); 151.3 (с, C-3); 154.8 (к,  $^2J_{\text{CF}} = 45$ ,  $\text{CF}_3\text{C}=\text{O}$ ); 156.9 (к,  $^2J_{\text{CF}} = 45$ ,  $\text{CF}_3\text{C}=\text{O}$ ); 159.4 (с,  $\text{COOEt}$ ). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д. (J, Гц):  $-76.3$  (3F, с,  $\text{CF}_3\text{COO}$ );  $-75.8$  (3F, с,  $\text{CF}_3\text{COO}$ );  $-75.1 \div -75.0$  (3F, м, 6- $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 281  $[\text{M}-2\text{CF}_3\text{COO}]^+$  (15), 207  $[\text{M}-\text{COOC}_2\text{H}_5-\text{H}]^+$  (78), 165  $[\text{C}_6\text{H}_4\text{F}_3\text{S}]^+$  (80), 97  $[\text{CF}_3\text{COO}]^+$ , 69  $[\text{CF}_3]^+$  (20), 44  $[\text{CO}_2]^+$  (100). Найдено, %: С 33.20; Н 2.05; N 2.80; S 6.27.  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_9\text{NO}_7\text{S}$ . Вычислено, %: С 33.15; Н 1.99; N 2.76; S 6.32.

**Диастереомер 17b**. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (J, Гц) (указаны только сигналы, не перекрывающиеся с сигналами диастереомера **17a**): 3.13 (1H, д. д,  $^2J = 14.6$ ,  $^3J = 11.8$ ) и 3.31 (1H, д. д,  $^2J = 14.6$ ,  $^3J = 5.3$ , 4- $\text{CH}_2$ ); 4.24 (1H, д. д. д,  $^3J = 11.8$ ,  $^3J = 10.3$ ,  $^3J = 5.3$ , 3a-CH); 5.18 (1H, д. д,  $^3J = 10.3$ ,  $^3J = 8.8$ , 7a-CH); 5.84 (1H, д,  $^3J = 8.8$ , 7-CH). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д. (J, Гц):  $-76.1$  (3F, с,  $\text{CF}_3\text{COO}$ );  $-76.0$  (3F, с,  $\text{CF}_3\text{COO}$ );  $-73.5 \div -73.3$  (3F, м, 6- $\text{CF}_3$ ).

**Этил-6-трифторметил-4H-тиопирано[3,4-d]изоксазол-3-карбоксилат (18)**. К раствору 594 мг (2 ммоль) сульфоксида **15** в 2 мл  $\text{CHCl}_3$  добавляют 840 мг (4 ммоль) трифторуксусного ангидрида и оставляют при комнатной температуре на 20 ч. Летучие компоненты удаляют в вакууме, остаток хроматографируют на силикагеле (элюент  $\text{CHCl}_3$ ). Выход 436 мг (78%), бесцветные пластинчатые кристаллы, т. пл. 83–84 °С ( $\text{EtOH}$ ),  $R_f$  0.90. Спектр ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $\delta$ , м. д. (J, Гц): 1.44 (3H, т,  $^3J = 7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 4.38 (2H, с, 4- $\text{CH}_2$ ); 4.47 (2H, к,  $^3J = 7.1$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 7.08 (1H, к,  $^4J_{\text{HF}} = 1.3$ , 7-CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$ ,  $\delta$ , м. д. (J, Гц): 14.2 (с,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 23.1 (с, C-4); 62.7 (с,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 107.5 (с, C-3a); 112.3 (к,  $^3J_{\text{CF}} = 6$ , C-7); 121.5 (к,  $^1J_{\text{CF}} = 274$ ,  $\text{CF}_3$ ); 133.7 (к,  $^2J_{\text{CF}} = 35$ , C-6); 152.0 (с, C-3(7a)); 159.7 (с, C-7a(3)); 166.2 (с, C=O). Спектр ЯМР  $^{19}\text{F}$ ,  $\delta$ , м. д.:  $-67.3 \div -67.0$  (м,  $\text{CF}_3$ ). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 279  $[\text{M}]^+$  (7), 206  $[\text{M}-\text{COOC}_2\text{H}_5]^+$  (100), 85 (7), 69  $[\text{CF}_3]^+$  (2). Найдено, %: С 43.09; Н 2.96; N 5.06; S 11.20.  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_3\text{S}$ . Вычислено, %: С 43.01; Н 2.89; N 5.02; S 11.48.

**Рентгеноструктурное исследование соединений 8a и 17a**. Кристаллы соединения **8a**, пригодные для РСА, получены из насыщенного раствора в  $\text{MeCN}$  медленным испарением растворителя при комнатной температуре, кристаллы соединения **17a** – при медленном охлаждении горячего насыщенного раствора в смеси гексан– $\text{EtOAc}$ , 4:1. Исследования проведены на дифрактометре Bruker Apex II (MoK $\alpha$ -излучение) при температуре  $-100$  °С (соединение **8a**) и при комнатной температуре (соединение **17a**). Структура соединений **8a**, **17a** расшифрована прямым методом и уточнена по  $F$  (соединение **8a**) и  $F^2$  (соединение **17a**) МНК в полноматричном анизотропном приближении с использованием пакета программ CRYSTALS и SHELXTL.<sup>31,32</sup> Положения атомов водорода определены при помощи разностного фурье-синтеза и уточнены с фиксированными позиционными и температурными параметрами (лишь атом Н(1) для молекулы **8a** был уточнен изотропно). Полный набор рентгеноструктурных данных для соединений **8a**, **17a** депонирован в Кембридж-



ском банке структурных данных (депоненты CCDC 950546 и CCDC 1059765 соответственно).

Файл сопроводительной информации, содержащий спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  синтезированных соединений, а также данные РСА соединений **8a**, **17a**, доступен на сайте <http://hgs.osi.lv>.

### Список литературы

- Nagireddy, J. R.; Raheem, M.-A.; Haner, J.; Tam, W. *Curr. Org. Synth.* **2011**, *8*, 659.
- Koroleva, E. V.; Lakhvich, F. A. *Russ. Chem. Rev.* **1997**, *66*, 27. [*Успехи химии* **1997**, *66*, 31.]
- Konopiková, M.; Fišera, L.; Šturdík, E.; Ujhélová, R.; Varkondá, Š.; Hýblová, O. *Chem. Pap.* **1991**, *45*, 775.
- Kwon, T.; Heiman, A. S.; Oriaku, E. T.; Yoon, K.; Lee, H. J. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1048.
- Hwang, I. T.; Kim, H. R.; Jeon, D. J.; Hong, K. S.; Song, J. H.; Cho, K. Y. *J. Agric. Food Chem.* **2005**, *53*, 8639.
- Arai, M. A.; Kurashiki, M.; Arai, T.; Sasai, H. *Chirality* **2003**, *15*, 101.
- Belen'kii, L. I. In *Nitrile Oxides, Nitrones, and Nitronates in Organic Synthesis. Novel Strategies in Synthesis*; 2nd ed.; Feuer, H., Ed.; Wiley: Hoboken, 2008, Ch. 1, p. 1.
- (a) Gakh, A. A.; Shermolovich, Yu. G. *Curr. Top. Med. Chem.* **2014**, *14*, 952. (b) *Fluorinated Heterocyclic Compounds: Synthesis, Chemistry, and Applications*; Petrov, A. V., Ed.; Wiley: Hoboken, 2009. (c) *Fluorine in Heterocyclic Chemistry*; Nenajdenko, V., Ed.; Springer, 2014.
- (a) Siry, S. A.; Timoshenko, V. M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6406. (b) Siry, S. A.; Timoshenko, V. M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6260.
- Kozikowsky, A. P.; Adamczyk, M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 366.
- Caldirola, P.; De Amici, M.; De Micheli, C. *Heterocycles* **1985**, *23*, 2479.
- (a) Torrsell, K. B. G.; Hazell, A. C.; Hazell, R. G. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 5569. (b) Campbell, M. M.; Cosford, N. D. P.; Rae, D. R.; Sainsbury, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 765. (c) Lathbury, D. C.; Parsons, P. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 291. (d) Jedlovská, E.; Fišera, L. *Chem. Pap.* **1991**, *45*, 419.
- Siry, S. A.; Timoshenko, V. M.; Bouillon, J.-P. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *137*, 6.
- Hass, W.; König, W. A. *Liebigs Ann. Chem.* **1982**, 1615.
- Caldirola, P.; De Amici, M.; De Micheli, C.; Wade, P. A.; Price, D. T.; Berezna, J. F. *Tetrahedron* **1982**, *42*, 5267.
- Karpaviciene, I.; Lapinskaite, R.; Brukstus, A.; Cikotiene, I. *Synlett* **2012**, 381.
- Clerici, F.; Gelmi, M. L.; Soave, R.; Valle, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11285.
- Hwang, S. H.; Kurth, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 53.
- O'Connor, D. E.; Lyness, W. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3044.
- O'Connor, D. E.; Lyness, W. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3840.
- Craig, D.; Daniels, K.; MacKenzie, A. R. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 11263.
- Siry, S. A.; Timoshenko, V. M.; Vlasenko, Yu. G.; Baranova, G. V.; Zagorodnya, S. D.; Nesterova, N. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, *50*, 467. [*Химия гетероцикл. соединений* **2014**, 513.]
- Shimizu, H.; Kudo, N.; Kataoka, T.; Hori, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 2269.
- Heras, M.; Gulea, M.; Masson, S.; Philouze, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 160.
- (a) Fischer, W. *Helv. Chim. Acta.* **1991**, *74*, 1119. (b) Ramadas, S. R.; Vijaya Krishna, M. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1983**, *15*, 311. (c) Ramalingam, K.; Thyvelikakath, G. X.; Darrell Berlin, K.; Chesnut, R. W.; Brown, R. A.; Durham, N. N.; Ealick, S. E.; Van der Helm, D. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 847.
- (a) Fravolini, A.; Schiaffella, F.; Strappaghetta, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 29. (b) Cecchetti, V.; Fravolini, A.; Fringuelli, R.; Schiaffella, F. *Heterocycles* **1984**, *22*, 2293. (c) Cecchetti, V.; Fravolini, A.; Schiaffella, F. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, *19*, 1045.
- Chang, R. K.; Kim, K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 8499.
- King, G. S.; Magnus, P. D.; Rzepa, H. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, 437.
- Azarifar, D.; Khosravi, K.; Veisi, R.-A. *ARKIVOC* **2010**, (ix), 178.
- Sizov, A. Yu.; Kovregina, A. N.; Serdyuk, R. N.; Vorob'ev, M. V.; Porosyatnikov, V. A.; Tsvetkov, A. A.; Korneev, D. O.; Ermolov, A. F. *Russ. Chem. Bull.* **2006**, *55*, 1200. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2006**, 1156.]
- Watkin, D. J.; Prout, C. K.; Carruthers, J. R.; Betteridge, P. W. *CRYSTALS, Issue 10*; Chemical Crystallography Laboratory, University of Oxford: Oxford, 1996.
- Sheldrick, G. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Crystallogr.* **2008**, *A64*, 112.