

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

УДК 547.72+547.279.52

doi: 10.26907/2542-064X.2024.4.563-589

ОПТИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ СУЛЬФОКСИДЫ НА ОСНОВЕ 2(5*H*)-ФУРАНОНА И МОНОТЕРПЕНОВЫХ СПИРТОВ: СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ

А.М. Хабибрахманова¹, Р.Г. Фаизова¹, Д.П. Герасимова², Е.Ю. Трizza¹,
О.А. Лодочникова^{1,2}, А.Р. Каюмов¹, Л.З. Латыпова¹, А.Р. Курбангалиева¹

¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, 420008, Россия

²Институт органической и физической химии имени А.Е. Арбузова ФИЦ «Казанский
научный центр РАН», г. Казань, 420088, Россия

Аннотация

Синтезирована серия оптически активных 5(*S*)-(1-борнилокси)- и 5(*S*)-(1-ментилокси)-2(5*H*)-фуранонов с арилтиогруппой у атома углерода С(4) γ -лактонного кольца и изучены реакции их окисления различными реагентами. При действии *m*-хлорнадбензойной кислоты (*m*-CPBA) или пероксида водорода в уксусной кислоте на арилтиоэфиры получены новые сульфоксиды 2(5*H*)-фуранона в виде смесей двух диастереомеров. Методами дробной перекристаллизации и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) выделены образцы индивидуальных стереоизомеров сульфоксидов, которые охарактеризованы методами ИК- и ЯМР-спектроскопии. Молекулярная структура восьми стереоизомерно чистых соединений подтверждена с помощью рентгеноструктурного анализа (РСА). Оценена антибактериальная активность новых сульфоксидов ряда 2(5*H*)-фуранона в отношении клеток *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. Выявлен ряд соединений, которые обладают способностью подавлять рост и образование биопленки *S. aureus*.

Ключевые слова: 2(5*H*)-фураноны, лактоны, сульфоксиды, окисление, стереохимия, оптическая активность, антибактериальная активность, рентгеноструктурный анализ.

Введение

Сульфоксиды составляют важный класс сераорганических соединений. Данные вещества, благодаря проявляемой биологической и химической активности, высокой оптической стабильности, эффективности как носителей хиральной информации, доступности в обеих энантиомерных формах, играют значимую роль в медицинской и фармакологической химии, материаловедении, органическом синтезе и т. д. [1–7]. Препараты, содержащие сульфинильную группу, являются эффективными средствами в профилактике различных патологических состояний человека, таких как рак, сахарный диабет, хроническое воспаление, болезни Альцгеймера и Паркинсона [1]. Стереогенный сульфинильный атом серы присутствует также в составе ряда природных биологически значимых молекул [1–4, 7]. Например, сульфоксиды способствуют проявлению уникальных свойств (антиоксидантных, противомикробных) у растений рода *Allium*, в частности у чеснока

и лука, которые широко используются в народной медицине [2]. Сульфорафан, содержащийся в брокколи и брюссельской капусте, обладает антимикробными и противоопухолевыми свойствами [1, 2]. Другой природный сульфоксид, бициклический октапептид α -аманитин, грибной токсин, также может использоваться в лечении онкологических заболеваний [2]. Среди важных препаратов на основе сульфоксидов следует выделить модафинил, сулиндак, омепразол, фулвестрант, фипронил и т. д. [1–3]. Фулвестрант используется против метастатического рака молочной железы, а модафинил – для лечения гиперсомнии, обусловленной нарколепсией. Сулиндак является пролекарством и с помощью ферментов печени биотрансформируется до соответствующего активного сульфида, проявляющего противовоспалительное и обезболивающее действие. Омепразол или его (*S*)-изомер – эзомепразол являются ингибиторами протонной помпы, за счет чего блокируют секрецию соляной кислоты в желудке. Данные препараты широко применяются в лечении заболеваний, связанных с гиперсекрецией желудочного сока. Фипронил обладает инсектицидными свойствами, поэтому часто используется в сельском хозяйстве, ветеринарии и бытовой дезинсекции [1–3].

Привлекательными объектами исследований в данной области также являются сульфоксиды на основе гетероциклов ряда 2(5*H*)-фуранона, в том числе оптически активные. 2(5*H*)-Фураноны представляют собой органические соединения, относящиеся к группе α,β -ненасыщенных лактонов, которые играют важную роль в органической и медицинской химии. Известно, что вещества, несущие в своей структуре 2(5*H*)-фураноновый скелет, проявляют широкий спектр биологической активности, включая противоопухолевую, антимикробную, противогрибковую, противовирусную, противовоспалительную и антиоксидантную [8–12]. Сочетание двух биологически активных фрагментов – сульфинильной группы и γ -лактонного цикла – позволит расширить круг соединений, представляющих интерес в плане поиска и создания новых лекарственных средств и веществ с практически полезными свойствами.

Ранее нами были предложены методы получения различных сернистых производных 3,4-дигалоген-2(5*H*)-фуранонов [13–17] и продуктов их окисления [15–18], а также изучена их биологическая активность [16, 19–21]. Среди синтезированных соединений обнаружены производные фуранона с выраженными антимикробными, противогрибковыми и противовоспалительными свойствами, а также гетероциклы, которые в комбинации с антибиотиками аминокликозидного ряда и противогрибковыми средствами проявили эффект синергизма в отношении микроорганизмов в составе моно- и смешанных культур. Целью настоящего исследования является синтез новых оптически активных сульфоксидов на основе 2(5*H*)-фуранонов, тиофенолов и монотерпеновых спиртов, а также скрининг способности полученных сульфинилсодержащих продуктов подавлять рост бактерий и образование биопленок *E. coli* и *S. aureus*.

1. Результаты и их обсуждение

1.1. Синтез сульфоксидов 2(5*H*)-фуранона. Исходные оптически активные тиоэфиры 2(5*H*)-фуранонового ряда **1–12** были получены из 5(*S*)-(1-борнилокси)- и 5(*S*)-(1-ментилокси)-3,4-дигалоген-2(5*H*)-фуранонов и ароматических тиолов в условиях основного катализа по разработанной ранее методике [16].

С целью превращения тиоэфиров **1–12** в соответствующие хиральные сульфоксиды было опробовано действие нескольких окислительных систем. Проведенная ранее оценка эффективности использования различных окислителей (H_2O_2 , *m*-хлорнадбензойная кислота (*m*-CPBA), Оксон, NaIO_4 , Bu^tOOH) в отношении арилтиоэфиров **2(5*H*)-фуранона** показала, что в случае 4-арилсульфанильных производных наилучшие результаты были достигнуты с помощью *m*-CPBA [17]. Поскольку для получения сульфоксидов в каждом конкретном случае необходимо тщательно подбирать условия проведения реакций окисления, в данной работе оценено влияние действия пероксида водорода, *m*-CPBA и Оксона на выход целевых сульфоксидов **13–24** на примере хирального тиоэфира **1**.

Реакцию окисления тиоэфира **1** 33%-ным раствором H_2O_2 (1.7 экв.) проводили в уксусной кислоте при перемешивании реакционной смеси при комнатной температуре в течение 6 сут (схема 1). По данным метода спектроскопии ЯМР ^1H , реакционная смесь содержала тиоэфир **1**, сульфоксид **13** (в виде смеси двух диастереомеров) и сульфону **25** в соотношении 1 : 14 : 3. Увеличение времени синтеза приводило к повышению доли сульфону **25** в реакционной смеси и уменьшению выхода целевого сульфоксидов **13**.

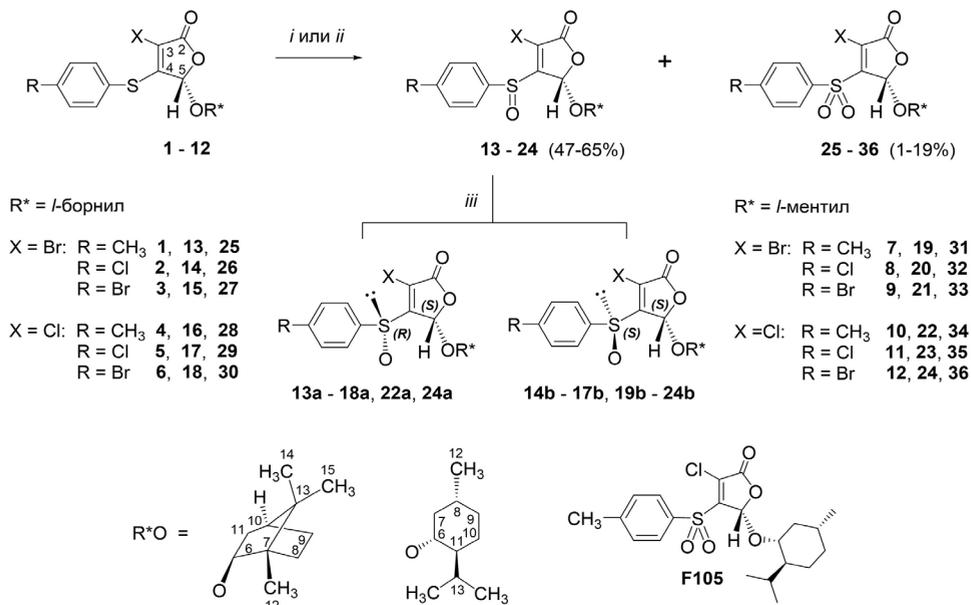


Схема 1. Синтез оптически активных сульфоксидов. Реагенты и условия: *i*. H_2O_2 (1.7 экв.), AcOH , $t_{\text{комн.}}$ 6 сут; *ii*. *m*-CPBA (1.2 экв.), CH_2Cl_2 , -15°C , 3 ч; *iii*. разделение диастереомеров

При действии *m*-CPBA (1.2 экв.) на тиоэфир **1** в CH_2Cl_2 при температуре -15°C в течение 3 ч была получена смесь исходного фуранона **1**, сульфоксидов **13** и сульфону **25** в соотношении 2 : 5 : 1. В эксперименте с использованием Оксона наблюдалась низкая растворимость тиоэфира **1** в смеси ацетон–вода. Отметим, что реакции окисления тиоэфиров Оксоном проводят в водно-органических средах [22]. Анализ протонного спектра, зарегистрированного после 2 сут перемешивания, показал, что реакционная смесь содержала главным образом исходный фуранон **1** и лишь следовые количества продуктов окисления **13** и **25**

(соотношение тиоэфир **1** / сульфоксид **13** / сульфон **25** равно 33 : 5 : 1). Проблема низкой растворимости органических сульфидов в водно-органических средах отмечалась и ранее [22].

Аналогичные условия реакции окисления были применены в отношении тиоэфиров **2**, **3**, **5**, **6**, **10–12** (система $\text{H}_2\text{O}_2/\text{AcOH}$) и **4**, **7–9** (*m*-CPBA), что позволило получить новые сульфоксиды **14–24** в качестве преобладающих продуктов (схема 1). Во всех реакциях наблюдались неполная конверсия исходных тиоэфиров **2–12** и образование продуктов переокисления – соответствующих сульфонов **26–36**. В литературе описаны примеры органических сульфидов, при окислении которых независимо от используемого метода всегда образуются смеси сульфоксида и сульфона [17, 23, 24].

Ввиду появления нового хирального центра – сульфинильного атома серы – сульфоксиды **13–24** образовались в виде смесей двух диастереомеров **a** + **b** (схема 1). В данной работе обозначение «**a**» дано диастереомеру сульфоксида с (*R*)-конфигурацией атома серы, а обозначение «**b**» – с (*S*)-конфигурацией, установленной по данным рентгеноструктурного анализа (РСА), которые обсуждаются ниже. Об образовании диастереомеров судили по удвоению большинства сигналов в спектрах ЯМР ^1H и $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ как сырых реакционных смесей, так и выделенных сульфоксидов **13–24**. Соотношение диастереомеров оценено по значениям интегральных интенсивностей двух синглетов метиновых протонов у атома углерода C(5) в области δ 6.0–6.2 м.д. Анализ спектров ЯМР ^1H реакционных смесей показал, что соотношения диастереомерных сульфоксидов **a** : **b** заметно различаются (в экспериментальной части приведены соответствующие значения для каждого из сульфоксидов).

Продукты реакций окисления разделены методом колоночной хроматографии на силикагеле. Целевые сульфоксиды **13–24** выделены в виде смесей двух диастереомеров с выходами 47–65 %. Последующая дробная перекристаллизация из гексана позволила получить образцы индивидуальных стереоизомеров **13a–18a**, **22a**, **24a**, **14b–17b** и **19b–24b** в виде бесцветных твердых веществ (схема 1), которые были охарактеризованы спектральными методами и вовлечены в исследование их антибактериальной активности.

В случае соединений **16** и **17** для разделения обоих диастереомерных сульфоксидов дополнительно использован метод обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с хиральной колонкой “YMC CHIRAL Amylose-SA”. Таким способом выделены индивидуальные образцы целевых сульфоксидов **16a** и **16b**, **17a** и **17b** с временами удерживания 11.0 и 12.0, 12.0 и 12.6 мин соответственно.

Строение новых сульфоксидов фуранонового ряда **13–24** доказано методами ИК- и ЯМР-спектроскопии, состав подтвержден данными масс-спектрометрии высокого разрешения. В ИК спектрах сульфоксидов присутствуют полосы поглощения валентных колебаний C–N связей (2800–3030 cm^{-1}), карбонильной группы (1772–1803 cm^{-1}), связей C=C лактонного цикла (1603–1646 cm^{-1}) и ароматического кольца (1462–1600 cm^{-1}), а также появляется узкий интенсивный сигнал в области 1009–1024 cm^{-1} , присущий валентным колебаниям сульфинильной группы.

Анализ одномерных и двумерных ($^1\text{H}-^1\text{H}$ COSY, $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HSQC) спектров позволил провести полное соотнесение наблюдаемых сигналов атомов углерода

с сигналами соответствующих атомов водорода в спектрах ЯМР ^1H сульфоксидов **13–24**. На рис. 1 в качестве примера приведены спектры ЯМР ^1H индивидуальных диастереомеров сульфоксида **24a** и **24b**.

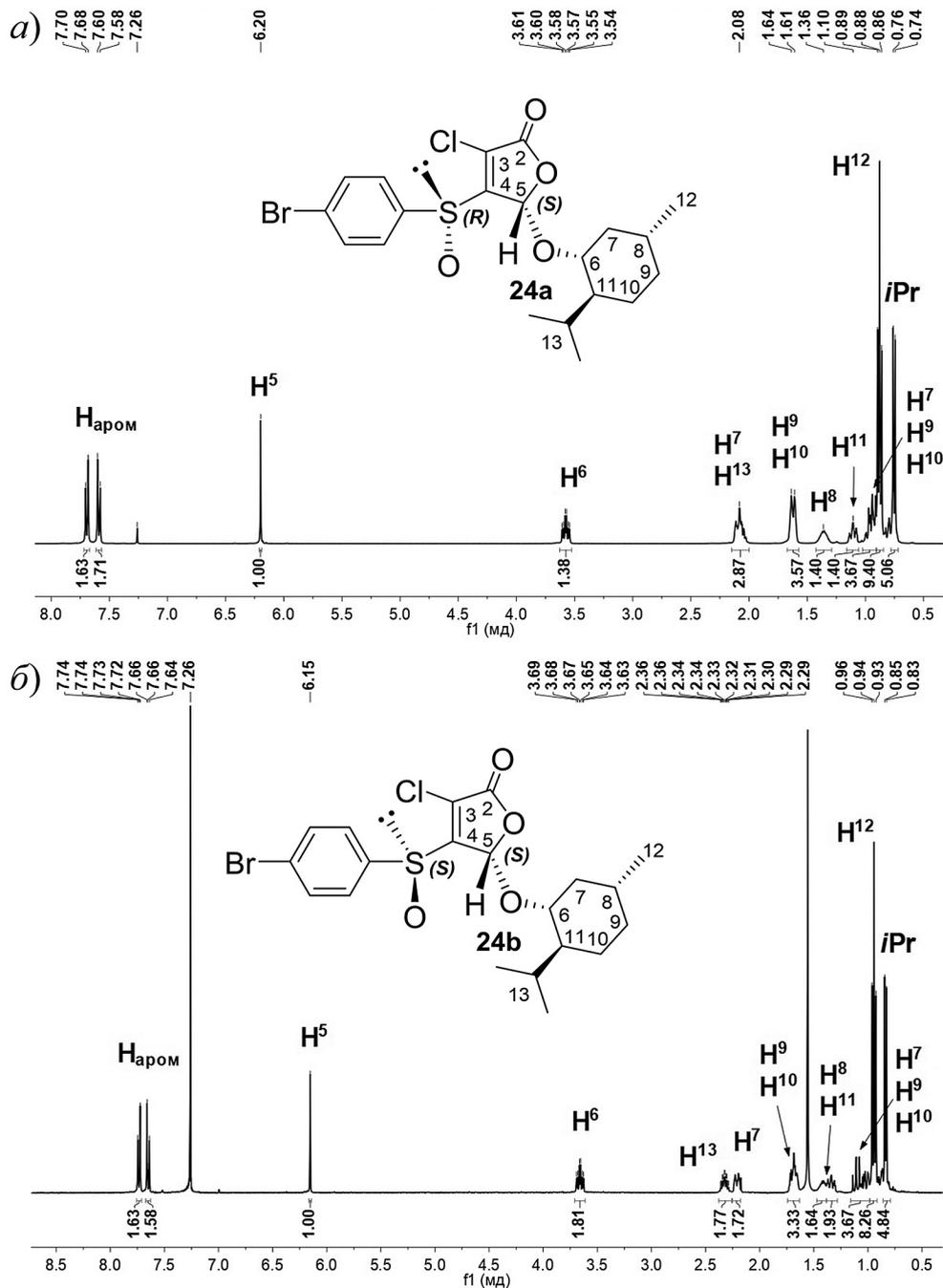


Рис. 1. Спектры ЯМР ^1H (CDCl_3 , 400 МГц) изомерных сульфоксидов **24a** (а) и **24b** (б)

В спектрах ЯМР ^1H сульфоксидов **13–24** присутствуют синглет метинового протона у атома углерода C(5) при δ_{H} 6.01–6.20 м.д. и AA'BB'-мультиплет в обла-

сти δ_{H} 7.3–7.8 м.д., соответствующий протонам ароматического кольца. Фрагменты терпеновых спиртов представлены в спектрах сигналами протонов трех метильных групп в области сильных полей (δ_{H} 0.7–1.0 м.д.), сигналом метинового протона у атома углерода C(6) в области δ_{H} 3.5–4.1 м.д., а также сложными мультиплетами от остальных протонов в области δ_{H} 0.6–2.4 м.д. Кроме того, в спектрах ЯМР ^1H соединений **13a**, **16a**, **16b**, **19b** и **22a** наряду с указанными сигналами присутствует синглет в области δ_{H} 2.43–2.46 м.д., относящийся к протонам метильной группы *n*-толилтиозаместителя. Следует отметить, что в спектрах ЯМР ^1H сульфоксидов на основе 5-ментилоксифуранона **19–24** химические сдвиги метинового протона у атома углерода C(5) двух разных диастереомеров близки ($\Delta\delta_{\text{H}}$ 0.04–0.09 м.д.), тогда как в случае борнильных аналогов **13–18** разница в химических сдвигах чуть больше ($\Delta\delta_{\text{H}}$ 0.05–0.15 м.д.).

Методом РСА охарактеризована молекулярная структура сульфоксидов **13a–16a**, **20b**, **21b**, **23b** и **24b** (рис. 2). Структура соединений расшифрована в моноклинной $P2_1$ (**13a**, **14a** и **16a**) и орторомбической $P2_12_12_1$ (**15a**, **20b**, **21b**, **23b** и **24b**) хиральных пространственных группах. Пятичленный цикл во всех молекулах плоский. Асимметрическая часть ячейки кристаллов исследованных соединений представлена единственной молекулой ($Z' = 1$). Во всех кристаллах данные РСА подтверждают природную конфигурацию борнильного и ментильного остова, заданную (*S*)-конфигурацию атома C(5) лактонного цикла, а также конфигурацию сульфинильного атома серы: в молекулах **13a–16a** – (*R*) (диастереомер **a**), в молекулах **20b**, **21b**, **23b** и **24b** – (*S*) (диастереомер **b**).

Сопоставление данных спектроскопии ЯМР ^1H , полученных как для сырых реакционных смесей, так и для выделенных чистых диастереомеров, а также данных РСА для индивидуальных стереоизомеров **13a–16a**, **20b**, **21b**, **23b** и **24b** позволяет заключить, что в случае 5-борнилоксипроизводных фуранона **13–16** в реакциях наблюдается небольшое преобладание (*5S,SR*)-диастереомера сульфоксида – диастереомера **a**, для которого характерен более слабopольный сигнал метинового протона у атома углерода C(5). Для ментилоксипроизводных фуранона **20**, **21**, **23** и **24** в преобладающем количестве образуется (*5S,SS*)-диастереомер сульфоксида – диастереомер **b** с более сильнополюсным сигналом метинового протона у атома углерода C(5). Несмотря на то, что для сульфоксидов **17–19** и **22** отсутствуют данные РСА, можно предположить, что и для этих соединений будет сохраняться указанная тенденция.

1.2. Скрининг сульфоксидов на антибактериальную активность. Для большинства синтезированных сульфинильных производных 2(*5H*)-фуранона был проведен скрининг способности подавлять рост бактерий и образование бактериальных биопленок *E. coli* и *S. aureus*. В качестве препаратов сравнения были выбраны известный биоцид – бензалкония хлорид и сульфон на основе 5-ментилокси-2(*5H*)-фуранона с условным обозначением **F105** (схема 1), для которого ранее была показана способность подавлять образование биопленок золотистым стафилококком (*S. aureus*) [19].

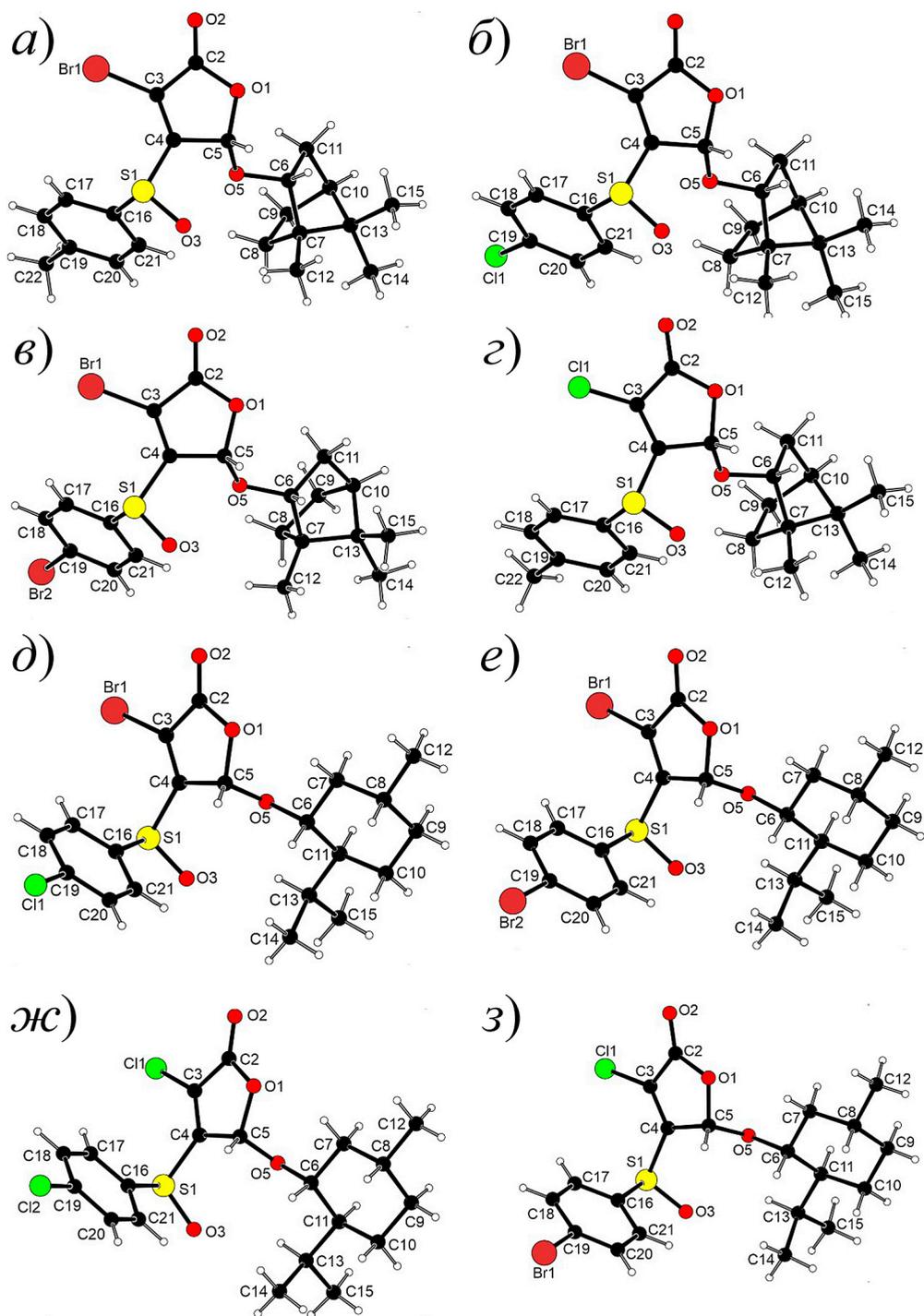


Рис. 2. Геометрия молекул сульфоксидов 13a (а), 14a (б), 15a (в), 16a (г), 20b (д), 21b (e), 23b (ж) и 24b (з) в кристалле

В табл. 1 для исследуемых соединений приведены значения минимальных концентраций, подавляющих рост бактерий (МПК) и образование биопленок (МБПК). Ни одно из этих соединений не проявило способности подавлять рост

грамотрицательной бактерии *E. coli*. Однако сульфоксиды продемонстрировали высокую антибактериальную активность против клеток грамположительной бактерии *S. aureus*, что, вероятно, обусловлено низкой способностью 2(5H)-фуранонов проникать сквозь клеточные стенки грамотрицательных бактерий, имеющих сложную структуру из двух мембран. Согласно полученным результатам (табл. 1) пять сульфоксидов (**13a**, **14b**, **17a**, **19b** и **24b**) среди протестированных соединений имели более низкую (в 4–8 раз) МБПК в отношении клеток *S. aureus*, чем МПК. Следовательно, эти соединения обладают способностью подавлять образование биопленок. Отметим, что соединения **14a**, **15a**, **16a**, **20b** и **23b** обладали способностью к подавлению роста бактерий при тех же концентрациях, что и вещества сравнения (бензалкония хлорид и фуранон **F105**), а также подавляли образование биопленки, по-видимому, за счет отсутствия роста бактерий.

Табл. 1

МПК и МБПК сульфоксидов ряда 2(5H)-фуранона в отношении *E. coli* и *S. aureus*

Соединение	<i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>	
	Концентрация, мкг/мл			
	МПК	МБПК	МПК	МБПК
13a	> 64	> 64	8	2
14a	> 64	> 64	1	1
14b	> 64	> 64	4	1
15a	> 64	> 64	1	1
16a	> 64	> 64	1	2
17a	> 64	> 64	16	4
18a	> 64	> 64	4	2
19b	> 64	> 64	8	2
20b	> 64	> 64	1	1
22b	> 64	> 64	2	4
23b	> 64	> 64	2	1
24a	> 64	> 64	4	2
24b	> 64	> 64	8	1
Бензалкония хлорид	> 64	> 64	2	1
F105	> 64	> 64	2	1

Таким образом, соединения **13a**, **14b**, **17a**, **19b** и **24b** представляют интерес в качестве потенциальных ингибиторов образования биопленок стафилококка, а сульфоксиды **14a**, **15a**, **16a**, **20b** и **23b** могут быть использованы в качестве антибактериальных соединений, однако необходимы дальнейшие исследования стабильности, безопасности и механизма действия этих соединений.

2. Экспериментальная часть

2.1. Оборудование и реагенты. ИК спектры соединений получены на Фурье-спектрометре Tensor 27 (Bruker, Германия), оснащенный дополнительной приставкой нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО) PIKE MIRacle (PIKE Technologies, США), в диапазоне волновых чисел от 4000 до 400 см⁻¹. Спектры ЯМР ¹H, ¹³C {¹H}, ¹H–¹H COSY и ¹H–¹³C HSQC зарегистрированы на приборе Bruker AVANCE III 400 NanoBay (Bruker, США) с рабочей частотой 400.17 МГц (¹H) и 100.62 МГц (¹³C) при температуре 20 °С для растворов

в CDCl_3 . Химические сдвиги приведены относительно сигналов остаточных протонов дейтерорастворителя ($\delta_{\text{H}} = 7.26$ м.д., $\delta_{\text{C}} = 77.16$ м.д.). Масс-спектры высокого разрешения получены на квадруполь-времяпролетном масс-спектрометре с электроспрейной ионизацией Bruker micrOTOF-QIII (Bruker, Германия) и тандемном квадруполь-времяпролетном масс-спектрометре с электроспрейной ионизацией Agilent 6550 iFunnel Q-TOF LC/MS (Agilent Technologies, США). Анализ методом тонкослойной хроматографии проведен на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ (ИМИД, Россия) с использованием CH_2Cl_2 в качестве элюента, пятна проявлены в УФ свете при 254 нм. Для колоночной хроматографии использован силикагель 60 А (0.060–0.200 мм, Acros Organics, Бельгия). Температуры плавления измерены на автоматическом приборе OptiMelt MPA100 (Stanford Research Systems, США) и нагревательном столике Boetius (VEB Wägetechnik Rapido, Германия) и не корректированы. Измерение оптического вращения проведено на поляриметрах PerkinElmer Model 341 (PerkinElmer, США) и P-2200 (JASCO, Япония) в CHCl_3 при температуре 20 °С на D-линии натрия (λ 589 нм) (c дана в г/100 мл).

Хроматографическое разделение выполнено на модульном препаративном хроматографе LC-20 Prominence (Shimadzu, Япония) со спектрофотометрическим детектором в условиях обращенно-фазовой ВЭЖХ на колонке CHIRAL Amylose-SA (250×4.6 мм, 5 мкм) (YMC, Япония) с градиентным элюированием смесью 0.1%-ной трифторуксусной кислоты в воде (А) и ацетонитрила, содержащего 0.1 % трифторуксусной кислоты (Б). Скорость потока элюента составляла 1 мл/мин. УФ-детектирование проводили при 254 нм.

Кристаллы сульфоксидов **13a–16a**, **20b**, **21b**, **23b** и **24b** получены из гексана.

m-Хлорнадбензойная кислота (Acros Organics, Бельгия) использована без дополнительной очистки. Все остальные реагенты и органические растворители перед использованием были очищены и высушены по стандартным методикам [25].

2.2. Рентгеноструктурные исследования. Монокристалльное рентгеноструктурное исследование соединений выполнено на автоматическом четырехкружном дифрактометре Bruker KAPPA APEX II CCD (Bruker, Германия) ($\lambda[\text{MoK}_\alpha] = 0.71073$ Å) при T 296(2) К (для **13a**, **14a** и **16a**), трехкружных дифрактометрах XtaLab Synergy-S (Rigaku, Япония) ($\lambda[\text{CuK}_\alpha] = 1.54184$ Å) при T 100(2) К (для **15a** и **24b**) и Bruker D8 QUEST (Bruker, Германия) с двумерным детектором PHOTON III и микрофокусной рентгеновской трубой I μ S DIAMOND (Incoatec, Германия) ($\lambda[\text{MoK}_\alpha] = 0.71073$ Å) при T 100(2) К (для **20b**, **21b** и **23b**). Сбор, редактирование данных и уточнение параметров элементарных ячеек проведены с использованием пакета программ *CrysAlisPro* и *APEX3*. Структуры расшифрованы прямым методом с использованием *SHELXT* [26] и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по F^2 сначала в изотропном, затем в анизотропном приближении (для всех неводородных атомов) с использованием программ *SHELXL* [27] в пакете программ *Olex2* [28]. Координаты атомов водорода рассчитаны на основании стереохимических критериев и уточнены по соответствующим моделям «наездника». Атомы водорода метильных групп были помещены в вычисленное положение и уточнены поворотом группы с идеализированными валентными углами. Анализ межмолекулярных взаимодействий и рисунки выполнены с использованием программы *PLATON* [29].

Кристаллографические данные структур **13a–16a**, **20b**, **21b**, **23b** и **24b** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (<http://www.ccdc.cam.ac.uk>), регистрационные номера и основные характеристики приведены в табл. 2 и 3.

Рентгеноструктурные исследования проведены в ЦКП-САЦ ФИЦ КазНЦ РАН при поддержке государственного задания ФИЦ КазНЦ РАН.

Табл. 2

Основные кристаллографические параметры структур **13a–16a** по рентгенодифракционным данным для монокристаллов

Соединение	13a	14a	15a	16a
Брутто-формула	$C_{21}H_{25}BrO_4S$	$C_{20}H_{22}BrClO_4S$	$C_{20}H_{22}Br_2O_4S$	$C_{21}H_{25}ClO_4S$
Молекулярная масса	453.38	473.79	518.25	408.92
Кристаллографический класс	моноклинный	моноклинный	орторомбический	моноклинный
Пространственная группа	$P2_1$ (No. 4)	$P2_1$ (No. 4)	$P2_12_12_1$ (No. 19)	$P2_1$ (No. 4)
Параметры элементарной ячейки: $a, b, c, \text{Å}$; $\alpha, \beta, \gamma, ^\circ$	11.559(3), 7.630(2), 13.208(4); 113.375(5)	11.4986(8), 7.4735(6), 13.1288(10); 113.199(3)	6.84290(10), 14.1816(3), 21.3893(5)	11.289(12), 7.640(8), 13.345(13); 113.108(16)
Объем элементарной ячейки, Å^3	1069.3(5)	1036.99(14)	2075.69(7)	1058.7(19)
Z/Z'	2 / 1	2 / 1	4 / 1	2 / 1
Вычисленная плотность, г см^{-3}	1.408	1.517	1.658	1.283
Коэффициент поглощения, мм^{-1}	2.042	2.234	6.089	0.302
$F(000)$	468	484	1040	432
Диапазон сбора отражений, $^\circ$	3.155–27.000	3.339–26.990	3.7400–75.4100	3.026–27.000
Диапазон индексов	$-14 \leq h \leq 14$, $-9 \leq k \leq 5$, $-16 \leq l \leq 16$	$-14 \leq h \leq 14$, $-9 \leq k \leq 9$, $-16 \leq l \leq 16$	$-5 \leq h \leq 8$, $-13 \leq k \leq 17$, $-27 \leq l \leq 26$	$-14 \leq h \leq 13$, $-6 \leq k \leq 9$, $-16 \leq l \leq 17$
Общее число / число независимых отражений (R_{int})	9113 / 2981 (0.0720)	13856 / 4453 (0.0262)	11146 / 4196 (0.0440)	8962 / 3357 (0.1349)
R_σ	0.0810	0.0306	0.0461	0.1754
Число наблюдаемых отражений [$I > 2\sigma(I)$]	1933	4282	4025	1496
Количество отражений / число констрейнов / число параметров	2981 / 1 / 248	4453 / 1 / 247	4196 / 0 / 247	3357 / 1 / 249
Качество фиттинга	1.008	1.040	1.093	0.959
$R [I > 2\sigma(I)]$	$R_1 = 0.0486$, $wR_2 = 0.0898$	$R_1 = 0.0254$, $wR_2 = 0.0620$	$R_1 = 0.0327$, $wR_2 = 0.0851$	$R_1 = 0.0729$, $wR_2 = 0.1467$
R (по всем отражениям)	$R_1 = 0.0923$, $wR_2 = 0.1038$	$R_1 = 0.0272$, $wR_2 = 0.0627$	$R_1 = 0.0341$, $wR_2 = 0.0860$	$R_1 = 0.1829$, $wR_2 = 0.1986$
Параметр Флака	–0.007(15)	–0.003(5)	–0.051(18)	0.3(2)
Остаточные экстремумы электронной плотности, $e \text{Å}^{-3}$	0.409 и –0.333	0.430 и –0.518	0.503 и –0.556	0.274 и –0.323
Номер депонента в КБСД	2277816	2277817	2277818	2277815

Табл. 3

Основные кристаллографические параметры структур **20b**, **21b**, **23b** и **24b** по рентгенодифракционным данным для монокристаллов

Соединение	20b	21b	23b	24b
Брутто-формула	$C_{20}H_{24}BrClO_4S$	$C_{20}H_{24}Br_2O_4S$	$C_{20}H_{24}Cl_2O_4S$	$C_{20}H_{24}BrClO_4S$
Молекулярная масса	475.81	520.27	431.35	475.81
Кристаллографический класс	орторомбический	орторомбический	орторомбический	орторомбический
Пространственная группа	$P2_12_12_1$ (No. 19)	$P2_12_12_1$ (No. 19)	$P2_12_12_1$ (No. 19)	$P2_12_12_1$ (No. 19)
Параметры элементарной ячейки: $a, b, c, \text{Å}; \alpha, \beta, \gamma, ^\circ$	9.5017(6), 9.8903(6), 22.6723(13)	9.4608(6), 9.9462(5), 22.7354(11)	9.5444(3), 9.9193(3), 22.4245(8)	9.5088(2), 9.9758(2), 22.5260(5)
Объем элементарной ячейки, Å^3	2130.6(2)	2139.4(2)	2123.01(12)	2136.77(8)
Z/Z'	4/1	4/1	4/1	4/1
Вычисленная плотность, г см^{-3}	1.483	1.615	1.350	1.479
Коэффициент поглощения, мм^{-1}	2.175	3.909	0.426	4.875
$F(000)$	976	1048	904	976
Диапазон сбора отражений, $^\circ$	2.247–26.000	2.235–25.997	2.245–25.987	3.925–76.425
Диапазон индексов	$-11 \leq h \leq 11,$ $-12 \leq k \leq 12,$ $-27 \leq l \leq 27$	$-11 \leq h \leq 11,$ $-12 \leq k \leq 12,$ $-28 \leq l \leq 28$	$-11 \leq h \leq 11,$ $-12 \leq k \leq 12,$ $-27 \leq l \leq 27$	$-11 \leq h \leq 9,$ $-12 \leq k \leq 12,$ $-28 \leq l \leq 21$
Общее число / число независимых отражений (R_{int})	43580 / 4182 (0.0413)	25828 / 4207 (0.0518)	34043 / 4167 (0.0286)	11990 / 4310 (0.0409)
R_σ	0.0199	0.0351	0.0163	0.0413
Число наблюдаемых отражений [$I > 2\sigma(I)$]	4082	3926	4097	4190
Количество отражений / число констрейнов / число параметров	4182 / 0 / 247	4207 / 0 / 248	4167 / 0 / 247	4310 / 0 / 247
Качество фиттинга	1.046	1.050	1.063	1.092
$R [I > 2\sigma(I)]$	$R_1 = 0.0183,$ $wR_2 = 0.0456$	$R_1 = 0.0223,$ $wR_2 = 0.0457$	$R_1 = 0.0194,$ $wR_2 = 0.0519$	$R_1 = 0.0291,$ $wR_2 = 0.0772$
R (по всем отражениям)	$R_1 = 0.0191,$ $wR_2 = 0.0460$	$R_1 = 0.0259,$ $wR_2 = 0.0467$	$R_1 = 0.0199,$ $wR_2 = 0.0522$	$R_1 = 0.0298,$ $wR_2 = 0.0778$
Параметр Флака	-0.005(3)	-0.014(4)	-0.004(12)	-0.016(11)
Остаточные экстремумы электронной плотности, $e \text{ Å}^{-3}$	0.224 и -0.234	0.282 и -0.244	0.200 и -0.186	0.276 и -0.301
Номер депонента в КБСД	2277813	2277814	2277811	2277812

2.3. Методики синтеза исследуемых соединений. 5(*S*)-3-Бром-4-[(4-метилфенил)сульфанил]-5-[(1*S*,2*R*,4*S*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси]-2(5*H*)-фуранон (**1**), 5(*S*)-3-бром-5-[(1*S*,2*R*,4*S*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси]-4-[(4-хлорфенил)сульфанил]-2(5*H*)-фуранон (**2**),

5(*S*)-3-бром-4-[(4-бромфенил)сульфанил]-5-[(1*S*,2*R*,4*S*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси]-2(5*H*)-фуранон (**3**), 5(*S*)-4-[(4-метилфенил)сульфанил]-5-[(1*S*,2*R*,4*S*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси]-3-хлор-2(5*H*)-фуранон (**4**), 5(*S*)-[(1*S*,2*R*,4*S*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси]-3-хлор-4-[(4-хлорфенил)сульфанил]-2(5*H*)-фуранон (**5**), 5(*S*)-4-[(4-бромфенил)сульфанил]-5-[(1*S*,2*R*,4*S*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси]-3-хлор-2(5*H*)-фуранон (**6**), 5(*S*)-3-бром-5-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексилокси]-4-[(4-метилфенил)сульфанил]-2(5*H*)-фуранон (**7**), 5(*S*)-3-бром-5-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексилокси]-4-[(4-хлорфенил)сульфанил]-2(5*H*)-фуранон (**8**), 5(*S*)-3-бром-4-[(4-бромфенил)сульфанил]-5-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексилокси]-2(5*H*)-фуранон (**9**), 5(*S*)-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексилокси]-4-[(4-метилфенил)сульфанил]-3-хлор-2(5*H*)-фуранон (**10**), 5(*S*)-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексилокси]-3-хлор-4-[(4-хлорфенил)сульфанил]-2(5*H*)-фуранон (**11**) и 5(*S*)-4-[(4-бромфенил)сульфанил]-5-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексилокси]-3-хлор-2(5*H*)-фуранон (**12**) синтезированы по известной методике [16].

Окисление тиоэфиров пероксидом водорода (общая методика). В круглодонную колбу на 50 мл поместили магнитную мешалку и раствор тиоэфира **1** (0.72 г (1.6 ммоль) в 25 мл ледяной АсОН) и при перемешивании прилили 0.28 мл (2.8 ммоль) 33%-ного раствора H₂O₂. Реакционную смесь перемешивали в течение 6 сут при комнатной температуре, затем досуха вакуумировали. По данным метода спектроскопии ЯМР ¹H, бесцветный твердый остаток содержал смесь тиоэфира **1**, сульфоксида **13** (в виде смеси двух диастереомеров) и сульфона **25** в соотношении 1 : 14 : 3. Полученную смесь очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CH₂Cl₂). Три основные фракции упарили досуха. Бесцветный твердый остаток фракции с R_f 0.61 содержал тиоэфир **1** (7 мг, 1 %), с R_f 0.41 – сульффон **25** (38 мг, 5 %) и с R_f 0.18 – смесь диастереомерных сульфоксидов **13a** + **13b** (0.40 г, 55 %) в соотношении 1 : 0.3. Методом дробной перекристаллизации из гексана выделен образец индивидуального (**5*S*,*S*R**)-3-бром-4-[(4-метилфенил)сульфанил]-5-[(1*S*,2*R*,4*S*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси]-2(5*H*)-фуранона (**13a**). Выход составил 0.10 г (14 %), бесцветные кристаллы, т. пл. 138 °С, R_f 0.18, [α]_D²⁰ +106.0 (с 1.0, CHCl₃). ИК спектр, ν/см⁻¹: 2985, 2944, 2928, 2875 (C–H); 1775 (C=O); 1612 (C=C_{лакт}); 1598, 1496 (C=C_{аром}); 1021 (SO). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., J/Гц): 0.84 (с, 6 H, C(14)H₃, C(15)H₃), 0.94 (с, 3 H, C(12)H₃), 1.03–1.20 (м, 3 H, H(8), H(9), H(11)), 1.50–1.73 (м, 3 H, H(8), H(9), H(10)), 2.13–2.29 (м, 1 H, H(11)), 2.43 (с, 3 H, Me (*p*-Tol)), 3.98–4.06 (м, 1 H, H(6)), 6.12 (с, 1 H, H(5)), 7.36, 7.75 (м, 4 H, AA'BB', Ar, N = J_{AB} + J_{AB'} = 8.1). Спектр ЯМР ¹³C {¹H} (δ, м.д.): 13.90 (C(12)), 18.90, 19.72 (C(14), C(15)), 21.73 (Me (*p*-Tol)), 26.48, 28.12 (C(8), C(9)), 36.87 (C(11)), 44.87 (C(10)), 47.85 (C(7)), 49.70 (C(13)), 90.19 (C(6)), 103.40 (C(5)), 118.49, 125.97, 130.47, 137.42, 143.44 (C(3), C(Ar)), 161.85 (C(4)), 164.01 (C(2)). Масс-спектр: найдено *m/z* 475.0551 [M+Na]⁺, вычислено для C₂₁H₂₅BrNaO₄S⁺ 475.0549.

3-Бром-5-[(1*S*,2*R*,4*S*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси]-4-[(4-хлорфенил)сульфанил]-2(5*H*)-фуранон (14**) синтезировали аналогично соединению **13** из тиоэфира **2** (0.83 г, 1.8 ммоль) действием 33%-ного раствора H₂O₂ (0.31 мл, 3.1 ммоль) в 33 мл ледяной АсОН. Соотношение тиоэфир **2** : сульфоксид**

14 : сульфон **26** равно 1 : 11 : 3. Бесцветный твердый остаток фракции с R_f 0.60 содержал тиоэфир **2** (17 мг, 2 %), с R_f 0.49 – сульфон **26** (9 мг, 1 %) и с R_f 0.21 – смесь диастереомерных сульфоксидов **14a** + **14b** (0.44 г, 52 %) в соотношении 1 : 0.7. Индивидуальные стереоизомеры **14a** и **14b** выделены методом дробной перекристаллизации из гексана. **(5S,SR)-3-Бром-5-[(1S,2R,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси]-4-[(4-хлорфенил)сульфинил]-2(5H)-фуранон (14a)**. Выход 38 мг (4 %), бесцветные кристаллы, т. пл. 110 °С, R_f 0.22, $[\alpha]_D^{20} +105.0$ (c 0.18, CHCl_3). ИК спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 2984, 2961, 2882 (C–H); 1789 (C=O); 1617 (C=C_{лакт}); 1577, 1479 (C=C_{аром}); 1015 (SO). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.83, 0.84 (оба с, по 3 H, C(14)H₃, C(15)H₃), 0.92 (с, 3 H, C(12)H₃), 1.02–1.18 (м, 3 H, H(8), H(9), H(11)), 1.34–1.47 (м, 1 H, H(8) или H(9)), 1.53–1.74 (м, 2 H, H(8) или H(9), H(10)), 2.13–2.32 (м, 1 H, H(11)), 3.96–4.08 (м, 1 H, H(6)), 6.17 (с, 1 H, H(5)), 7.54, 7.78 (м, 4 H, AA'BB', Ar, $N = J_{AB} + J_{AB'} = 8.5$). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (δ , м.д.): 13.90 (C(12)), 18.87, 19.69 (C(14), C(15)), 26.41, 28.11 (C(8), C(9)), 36.90 (C(11)), 44.82 (C(10)), 47.85 (C(7)), 49.64 (C(13)), 90.38 (C(6)), 103.23 (C(5)), 119.54, 126.95, 130.07, 138.90, 138.94 (C(3), C(Ar)), 161.06 (C(4)), 163.66 (C(2)). Масс-спектр: найдено m/z 495.0008 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrClNaO}_4\text{S}^+$ 495.0003. **(5S,SS)-3-Бром-5-[(1S,2R,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси]-4-[(4-хлорфенил)сульфинил]-2(5H)-фуранон (14b)**. Выход 19 мг (2 %), бесцветное твердое вещество, т. пл. 136 °С, R_f 0.21, $[\alpha]_D^{20} +16.8$ (c 0.1, CHCl_3). ИК спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 2962, 2883 (C–H); 1783 (C=O); 1603 (C=C_{лакт}); 1578, 1476 (C=C_{аром}); 1024 (SO). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.87, 0.88 (оба с, по 3 H, C(14)H₃, C(15)H₃), 0.96 (с, 3 H, C(12)H₃), 1.17–1.37 (м, 3 H, H(8), H(9), H(11)), 1.64–1.79 (м, 2 H, H(8) или H(9), H(10)), 1.80–1.91 (м, 1 H, H(8) или H(9)), 2.20–2.31 (м, 1 H, H(11)), 3.99–4.09 (м, 1 H, H(6)), 6.02 (с, 1 H, H(5)), 7.57, 7.77 (м, 4 H, AA'BB', Ar, $J_{AB} = J_{AB'} = 8.3$, $J_{AA'} = J_{BB'} = 1.7$, $J_{AB'} = J_{AB} = 0.2$). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (δ , м.д.): 13.80 (C(12)), 18.91, 19.73 (C(14), C(15)), 26.67, 28.07 (C(8), C(9)), 36.71 (C(11)), 44.96 (C(10)), 47.84 (C(7)), 49.80 (C(13)), 90.14 (C(6)), 103.65 (C(5)), 119.42, 127.13, 130.29, 139.05, 139.33 (C(3), C(Ar)), 160.28 (C(4)), 163.92 (C(2)). Масс-спектр: найдено m/z 495.0009 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrClNaO}_4\text{S}^+$ 495.0003.

3-Бром-4-[(4-бромфенил)сульфинил]-5-[(1S,2R,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси]-2(5H)-фуранон (15) синтезировали аналогично соединению **13** из тиоэфира **3** (0.67 г, 1.3 ммоль) действием 33%-ного раствора H_2O_2 (0.22 мл, 2.2 ммоль) в 25 мл ледяной AcOH . Соотношение тиоэфир **3** : сульфоксид **15** : сульфон **27** равно 2 : 12 : 3. Бесцветный твердый остаток фракции с R_f 0.63 содержал тиоэфир **3** (7 мг, 1 %), с R_f 0.51 – сульфон **27** (57 мг, 8 %) и с R_f 0.22 – смесь диастереомерных сульфоксидов **15a** + **15b** (0.36 г, 52 %) в соотношении 1 : 0.8. Индивидуальные стереоизомеры **15a** и **15b** выделены методом дробной перекристаллизации из гексана. **(5S,SR)-3-Бром-4-[(4-бромфенил)сульфинил]-5-[(1S,2R,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси]-2(5H)-фуранон (15a)**. Выход 21 мг (3 %), бесцветные кристаллы, т. пл. 146 °С, R_f 0.21, $[\alpha]_D^{20} +204.5$ (c 0.91, CHCl_3). ИК спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3004, 2991, 2960, 2946, 2926, 2890 (C–H); 1774 (C=O); 1613 (C=C_{лакт}); 1574, 1471 (C=C_{аром}); 1021 (SO). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.84 (с, 6 H, C(14)H₃, C(15)H₃), 0.92 (с, 3 H, C(12)H₃), 1.01–1.21 (м, 3 H, H(8), H(9), H(11)), 1.32–1.45 (м, 1 H, H(8) или H(9)), 1.54–1.74 (м, 2 H, H(8) или H(9), H(10)), 2.15–2.29 (м, 1 H, H(11)),

3.95–4.08 (м, 1 H, H(6)), 6.17 (с, 1 H, H(5)), 7.66–7.76 (м, 4 H, Ar). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (δ , м.д.): 13.91 (C(12)), 18.87, 19.69 (C(14), C(15)), 26.40, 28.11 (C(8), C(9)), 36.90 (C(11)), 44.80 (C(10)), 47.85 (C(7)), 49.63 (C(13)), 90.38 (C(6)), 103.22 (C(5)), 119.54, 127.01, 127.21, 132.98, 139.59 (C(3), C(Ar)), 161.04 (C(4)), 163.67 (C(2)). Масс-спектр: найдено m/z 518.9656 $[\text{M}+\text{H}]^+$; вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{Br}_2\text{O}_4\text{S}^+$ 518.9659. **(5S,5S)-3-Бром-4-[(4-бромфенил)сульфинил]-5-[(1S,2R,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси]-2(5H)-фуранон (15b)**. Выход 7 мг (1 %), бесцветное твердое вещество, т. пл. 100–102 °С, R_f 0.22. ИК спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 2962, 2953, 2926, 2891, 2873, 2854 (C–H); 1772 (C=O); 1646 (C=C_{лакт}); 1573, 1470 (C=C_{аром}); 1024 (SO). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.87 (с, 6 H, C(14)H₃, C(15)H₃), 0.96 (с, 3 H, C(12)H₃), 1.16–1.35 (м, 3 H, H(8), H(9), H(11)), 1.63–1.78 (м, 2 H, H(8) или H(9), H(10)), 1.79–1.91 (м, 1 H, H(8) или H(9)), 2.18–2.32 (м, 1 H, H(11)), 3.98–4.08 (м, 1 H, H(6)), 6.01 (с, 1 H, H(5)), 7.69, 7.73 (м, 4 H, AA'BB', Ar, $N = J_{\text{AB}} + J_{\text{AB}'} = 7.9$). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (δ , м.д.): 13.83 (C(12)), 18.94, 19.75 (C(14), C(15)), 26.70, 28.10 (C(8), C(9)), 36.74 (C(11)), 45.00 (C(10)), 47.87 (C(7)), 49.82 (C(13)), 90.17 (C(6)), 103.64 (C(5)), 119.53, 127.20, 127.68, 133.23, 139.69 (C(3), C(Ar)), 160.17 (C(4)), 163.90 (C(2)). Масс-спектр: найдено m/z 518.9658 $[\text{M}+\text{H}]^+$; вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{Br}_2\text{O}_4\text{S}^+$ 518.9659.

5-[(1S,2R,4S)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси]-3-хлор-4-[(4-хлорфенил)сульфинил]-2(5H)-фуранон (17) синтезировали аналогично соединению **13** из тиоэфира **5** (0.92 г, 2.2 ммоль) действием 33%-ного раствора H_2O_2 (0.37 мл, 3.7 ммоль) в 35 мл ледяной AcOH . Соотношение тиоэфир **5** : сульфоксид **17** : сульфон **29** равно 1 : 23 : 9. Бесцветный твердый остаток фракции с R_f 0.61 содержал тиоэфир **5** (9 мг, 1 %), с R_f 0.49 – сульфон **29** (0.19 г, 19 %) и с R_f 0.21 – смесь диастереомерных сульфоксидов **17a** + **17b** (0.54 г, 57 %) в соотношении 1 : 0.9. Индивидуальные стереоизомеры **17a** и **17b** выделены методами дробной перекристаллизации из гексана и обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент Б 65–90 % в течение 30 мин). **(5S,5S)-5-[(1S,2R,4S)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси]-3-хлор-4-[(4-хлорфенил)сульфинил]-2(5H)-фуранон (17a)**. Выход 19 мг (2 %), бесцветное твердое вещество, т. пл. 108–110 °С, R_f 0.21. ИК спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 2993, 2964, 2948, 2927, 2890 (C–H); 1789, 1775 (C=O); 1624 (C=C_{лакт}); 1576, 1478 (C=C_{аром}); 1023 (SO). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.835, 0.838 (оба с, по 3 H, C(14)H₃, C(15)H₃), 0.92 (с, 3 H, C(12)H₃), 1.01–1.21 (м, 3 H, H(8), H(9), H(11)), 1.33–1.47 (м, 1 H, H(8) или H(9)), 1.56–1.75 (м, 2 H, H(8) или H(9), H(10)), 2.14–2.32 (м, 1 H, H(11)), 3.95–4.10 (м, 1 H, H(6)), 6.18 (с, 1 H, H(5)), 7.55, 7.75 (м, 4 H, AA'BB', Ar, $J_{\text{AB}} = J_{\text{AB}'} = 8.2$, $J_{\text{AA}'} = J_{\text{BB}'} = 2.2$, $J_{\text{AB}'} = J_{\text{AB}} = 0.3$). Масс-спектр: найдено m/z 451.0506 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{NaO}_4\text{S}^+$ 451.0508. **(5S,5S)-5-[(1S,2R,4S)-1,7,7-Триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси]-3-хлор-4-[(4-хлорфенил)сульфинил]-2(5H)-фуранон (17b)**. Выход 28 мг (3 %), бесцветное твердое вещество, R_f 0.21. Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.87 (с, 6 H, C(14)H₃, C(15)H₃), 0.97 (с, 3 H, C(12)H₃), 1.15–1.38 (м, 3 H, H(8), H(9), H(11)), 1.44–1.58 (м, 2 H, H(8) или H(9), H(10)), 1.76–1.91 (м, 1 H, H(8) или H(9)), 2.18–2.33 (м, 1 H, H(11)), 3.99–4.10 (м, 1 H, H(6)), 6.08 (с, 1 H, H(5)), 7.58, 7.76 (м, 4 H, AA'BB', Ar, $N = J_{\text{AB}} + J_{\text{AB}'} = 7.9$). Масс-спектр: найдено m/z 451.0505 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{NaO}_4\text{S}^+$ 451.0508.

4-[(4-Бромфенилсульфинил)-5-[(1S,2R,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси]-3-хлор-2(5H)-фуранон (18) синтезировали аналогично соединению **13** из тиоэфира **6** (0.87 г, 1.9 ммоль) действием 33%-ного раствора H_2O_2 (0.32 мл,

3.2 ммоль) в 35 мл ледяной АсОН. Соотношение тиоэфир **6** : сульфоксид **18** : сульффон **30** равно 1 : 17 : 7. Бесцветный твердый остаток фракции с R_f 0.62 содержал тиоэфир **6** (9 мг, 1 %), с R_f 0.45 – сульффон **30** (86 мг, 9 %) и с R_f 0.20 – смесь диастереомерных сульфоксидов **18a** + **18b** (0.52 г, 56 %) в соотношении 1 : 0.9. Методом дробной перекристаллизации из гексана выделен образец индивидуального **(5S,SR)-4-[(4-бромфенилсульфинил]-5-[(1S,2R,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси]-3-хлор-2(5H)-фуранона (18a)**. Выход 28 мг (3 %), бесцветное твердое вещество, т. пл. 144 °С, R_f 0.22, $[\alpha]_D^{20} +122.5$ (с 1.0, CHCl₃). ИК спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3002, 2991, 2955, 2889 (C–H); 1780, 1772 (C=O); 1623 (C=C_{лакт}); 1573, 1478 (C=C_{аром}); 1023 (SO). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., J/Гц): 0.84 (с, 6 H, C(14)H₃, C(15)H₃), 0.92 (с, 3 H, C(12)H₃), 1.02–1.20 (м, 3 H, H(8), H(9), H(11)), 1.33–1.46 (м, 1 H, H(8) или H(9)), 1.55–1.79 (м, 2 H, H(8) или H(9), H(10)), 2.15–2.32 (м, 1 H, H(11)), 3.95–4.10 (м, 1 H, H(6)), 6.18 (с, 1 H, H(5)), 7.67, 7.71 (м, 4 H, AA'BB', Ar, $N = J_{AB} + J_{AB'} = 8.7$). Спектр ЯМР ¹³C {¹H} (δ, м.д.): 13.90 (C(12)), 18.88, 19.70 (C(14), C(15)), 26.40, 28.11 (C(8), C(9)), 36.91 (C(11)), 44.80 (C(10)), 47.84 (C(7)), 49.64 (C(13)), 90.44 (C(6)), 101.93 (C(5)), 126.81, 127.21, 133.03, 138.74, 139.58 (C(3), C(Ar)), 156.65 (C(4)), 163.06 (C(2)). Масс-спектр: найдено m/z 473.0167 [M+H]⁺; вычислено для C₂₀H₂₃BrClO₄S⁺ 473.0183.

5-[(1R,2S,5R)-2-Изопропил-5-метилциклогексилокси]-4-[(4-метилфенил)сульфинил]-3-хлор-2(5H)-фуранон (22) синтезировали аналогично соединению **13** из тиоэфира **10** (0.75 г, 1.9 ммоль) действием 33%-ного раствора H₂O₂ (0.32 мл, 3.2 ммоль) в 50 мл ледяной АсОН. Соотношение тиоэфир **10** : сульфоксид **22** : сульффон **34** равно 1 : 12 : 2. Бесцветный твердый остаток фракции с R_f 0.66 содержал тиоэфир **10** (15 мг, 2 %), с R_f 0.58 – сульффон **34** (8 мг, 1 %) и с R_f 0.13 – смесь диастереомерных сульфоксидов **22a** + **22b** (0.46 г, 59 %) в соотношении 2 : 1. Индивидуальные стереоизомеры **22a** и **22b** выделены методом дробной перекристаллизации из гексана. **(5S,SR)-5-[(1R,2S,5R)-2-Изопропил-5-метилциклогексилокси]-4-[(4-метилфенил)сульфинил]-3-хлор-2(5H)-фуранон (22a)**. Выход 8 мг (1 %), бесцветные кристаллы, R_f 0.15, $[\alpha]_D^{20} -49.0$ (с 0.18, CHCl₃). ИК спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 2963, 2933, 2876 (C–H); 1794 (C=O); 1627 (C=C_{лакт}); 1599, 1496 (C=C_{аром}); 1018 (SO). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., J/Гц): 0.84 (д, 3 H, Me (Prⁱ), $J = 6.9$), 0.93 (д, 3 H, C(12)H₃, $J = 6.6$), 0.95 (д, 3 H, Me (Prⁱ), $J = 7.1$), 0.72–1.17 (м, 3 H, H(7), H(9), H(10)), 1.26–1.49 (м, 2 H, H(8), H(11)), 1.60–1.75 (м, 2 H, H(9), H(10)), 2.15–2.28 (м, 1 H, H(7)), 2.38 (септд, 1 H, H(13), $J_1 = 6.9$, $J_2 = 2.3$), 2.46 (с, 3 H, Me (*p*-Tol)), 3.66 (д.д.д, 1 H, H(6), $J_1 = 10.7$, $J_2 = 4.5$), 6.16 (с, 1 H, H(5)), 7.38, 7.66 (м, 4 H, AA'BB', Ar, $N = J_{AB} + J_{AB'} = 8.2$). Спектр ЯМР ¹³C {¹H} (δ, м.д.): 16.02 (Me (Prⁱ)), 21.30 (C(12)), 21.80 (Me (*p*-Tol)), 22.29 (Me (Prⁱ)), 22.82 (C(10)), 25.10 (C(13)), 31.76 (C(8)), 34.06 (C(9)), 42.25 (C(7)), 48.17 (C(11)), 84.17 (C(6)), 101.85 (C(5)), 125.94, 127.90, 130.65, 137.26, 143.89 (C(3), C(Ar)), 157.24 (C(4)), 163.73 (C(2)). Масс-спектр: найдено m/z 433.1212 [M+Na]⁺; вычислено для C₂₁H₂₇ClNaO₄S⁺ 433.1211. **(5S,SS)-5-[(1R,2S,5R)-2-Изопропил-5-метилциклогексилокси]-4-[(4-метилфенил)сульфинил]-3-хлор-2(5H)-фуранон (22b)**. Выход 55 мг (7 %), бесцветное твердое вещество, т. пл. 165–166 °С, R_f 0.13, $[\alpha]_D^{20} +85.0$ (с 0.1, CHCl₃). ИК спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 2970, 2955, 2939, 2925, 2871, 2854 (C–H); 1802 (C=O); 1617 (C=C_{лакт}); 1596, 1493 (C=C_{аром}); 1013 (SO). Спектр ЯМР ¹H (δ, м.д., J/Гц): 0.76 (д, 3 H, Me (Prⁱ), $J = 6.9$), 0.88 (д, 3 H, C(12)H₃, $J = 7.3$), 0.89 (д, 3 H, Me (Prⁱ), $J = 6.8$), 0.69–1.05 (м, 3 H, H(7), H(9), H(10)), 1.11–1.25 (м, 1 H, H(11)), 1.29–1.45 (м, 1 H, H(8)), 1.56–1.71 (м, 2 H, H(9), H(10)), 2.06–2.24 (м, 2 H, H(7), H(13)), 2.44

(с, 3 H, Me (*p*-Tol)), 3.57 (д.д.д, 1 H, H(6), $J_1 = 10.6$, $J_2 = 4.5$), 6.11 (с, 1 H, H(5)), 7.36, 7.64 (м, 4 H, AA'BB', Ar, $N = J_{AB} + J_{AB'} = 8.1$). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (δ , м.д.): 15.92 (Me (Prⁱ)), 21.24 (C(12)), 21.71 (Me (*p*-Tol)), 22.23 (Me (Prⁱ)), 22.71 (C(10)), 24.60 (C(13)), 31.73 (C(8)), 33.94 (C(9)), 42.27 (C(7)), 48.12 (C(11)), 83.56 (C(6)), 101.22 (C(5)), 125.70, 128.65, 130.48, 137.57, 143.39 (C(3), C(Ar)), 157.54 (C(4)), 163.46 (C(2)). Масс-спектр: найдено m/z 433.1214 [M+Na]⁺; вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{ClNaO}_4\text{S}^+$ 433.1211.

5-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексилокси]-3-хлор-4-[(4-хлорфенил)сульфинил]-2(5*H*)-фуранон (23) синтезировали аналогично соединению **13** из тиоэфира **11** (1.08 г, 2.6 ммоль) действием 33%-ного раствора H_2O_2 (0.44 мл, 4.4 ммоль) в 70 мл ледяной AcOH. Соотношение тиоэфир **11** : сульфоксид **23** : сульфен **35** равно 1 : 8 : 1. Бесцветный твердый остаток фракции с R_f 0.57 содержал тиоэфир **11** (54 мг, 5 %), с R_f 0.48 – сульфен **23** (81 мг, 7 %) и с R_f 0.18 – смесь диастереомерных сульфоксидов **23a** + **23b** (0.57 г, 51 %) в соотношении 0.8 : 1. Методом дробной перекристаллизации из гексана выделен образец индивидуального (**5*S*,5*S*)-5-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексилокси]-3-хлор-4-[(4-хлорфенил)сульфинил]-2(5*H*)-фуранона (23b)**). Выход 11 мг (1 %), бесцветные кристаллы, т. пл. 100 °C, R_f 0.18, $[\alpha]_D^{20} + 32.1$ (с 0.1, CHCl_3). ИК спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 2971, 2951, 2936, 2923, 2873, 2854 (C–H); 1802 (C=O); 1627 (C=C_{лакт}); 1581, 1480 (C=C_{аром}); 1015 (SO). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.84 (д, 3 H, Me (Prⁱ), $J = 6.9$), 0.93 (д, 3 H, Me (Prⁱ), $J = 7.0$), 0.95 (д, 3 H, C(12)H₃, $J = 7.6$), 0.72–1.21 (м, 3 H, H(7), H(9), H(10)), 1.26–1.50 (м, 2 H, H(8), H(11)), 1.59–1.80 (м, 2 H, H(9), H(10)), 2.12–2.27 (м, 1 H, H(7)), 2.33 (септ.д, 1 H, H(13), $J_1 = 7.0$, $J_2 = 2.2$), 3.66 (д.д.д, 1 H, H(6), $J_1 = 10.7$, $J_2 = 4.4$), 6.16 (с, 1 H, H(5)), 7.58, 7.73 (м, 4 H, AA'BB', Ar, $J_{AB} = J_{AB'} = 8.4$, $J_{AA'} = J_{BB'} = 2.1$, $J_{AB'} = J_{AB} = 0.2$). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (δ , м.д.): 16.02 (Me (Prⁱ)), 21.29 (C(12)), 22.26 (Me (Prⁱ)), 22.84 (C(10)), 25.23 (C(13)), 31.77 (C(8)), 34.03 (C(9)), 42.27 (C(7)), 48.21 (C(11)), 84.35 (C(6)), 101.76 (C(5)), 127.14, 128.80, 130.29, 138.81, 139.39 (C(3), C(Ar)), 156.33 (C(4)), 163.37 (C(2)). Масс-спектр: найдено m/z 453.0666 [M+Na]⁺; вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{Cl}_2\text{NaO}_4\text{S}^+$ 453.0665.

4-[(4-Бромфенил)сульфинил]-5-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексилокси]-3-хлор-2(5*H*)-фуранон (24) синтезировали аналогично соединению **13** из тиоэфира **12** (1.20 г, 2.6 ммоль) действием 33%-ного раствора H_2O_2 (0.44 мл, 4.4 ммоль) в 65 мл ледяной AcOH. Соотношение тиоэфир **12** : сульфоксид **24** : сульфен **36** равно 1 : 6 : 1. Бесцветный твердый остаток фракции с R_f 0.53 содержал тиоэфир **12** (72 мг, 6 %), с R_f 0.43 – сульфен **36** (64 мг, 5 %) и с R_f 0.27 – смесь диастереомерных сульфоксидов **24a** + **24b** (0.58 г, 47 %) в соотношении 0.8 : 1. Индивидуальные стереоизомеры **24a** и **24b** выделены методом дробной перекристаллизации из гексана. (**5*S*,5*R*)-4-[(4-Бромфенил)сульфинил]-5-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексилокси]-3-хлор-2(5*H*)-фуранон (24a)**). Выход 52 мг (4 %), бесцветное твердое вещество, т. пл. 143 °C, R_f 0.22, $[\alpha]_D^{20} + 137.0$ (с 0.1, CHCl_3). ИК спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 2959, 2940, 2925, 2870, 2853 (C–H); 1803 (C=O); 1619 (C=C_{лакт}); 1570, 1467 (C=C_{аром}); 1009 (SO). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.75 (д, 3 H, Me (Prⁱ), $J = 6.9$), 0.87 (д, 3 H, Me (Prⁱ), $J = 7.1$), 0.89 (д, 3 H, C(12)H₃, $J = 6.6$), 0.69–1.03 (м, 3 H, H(7), H(9), H(10)), 1.04–1.19 (м, 1 H, H(11)), 1.26–1.49 (м, 1 H, H(8)), 1.54–1.74 (м, 2 H, H(9), H(10)), 1.96–2.22 (м, 2 H, H(7), H(13)), 3.57 (д.д.д, 1 H, H(6), $J_1 = 10.6$, $J_2 = 4.5$), 6.20 (с, 1 H, H(5)), 7.58, 7.68 (м, 4 H, AA'BB', Ar, $J_{AB} = J_{AB'} = 8.3$, $J_{AA'} = J_{BB'} = 2.1$,

$J_{AB'} = J_{A'B} = 0.3$). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (δ , м.д.): 15.89 (Me (Prⁱ)), 21.25 (C(12)), 22.21 (Me (Prⁱ)), 22.67 (C(10)), 24.58 (C(13)), 31.74 (C(8)), 33.87 (C(9)), 42.25 (C(7)), 48.14 (C(11)), 83.57 (C(6)), 101.03 (C(5)), 126.73, 127.12, 129.51, 132.91, 139.68 (C(3), C(Ar)), 156.72 (C(4)), 163.07 (C(2)). Масс-спектр: найдено m/z 497.0158 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{BrClNaO}_4\text{S}^+$ 497.0159. **(5S,SS)-4-[(4-Бромфенил)сульфинил]-5-[(1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклогексилокси]-3-хлор-2(5H)-фуранон (24b)**. Выход 25 мг (2 %), бесцветные кристаллы, т. пл. 96 °С, R_f 0.15, $[\alpha]_D^{20} +27.1$ (c 0.1, CHCl_3). ИК спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 2968, 2950, 2936, 2923, 2872, 2854 (C–H); 1801 (C=O); 1626 (C=C_{лакт}); 1576, 1473, 1465 (C=C_{аром}); 1012 (SO). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.84, 0.93 (оба д, по 3 H, Me (Prⁱ), $J = 6.9$), 0.95 (д, 3 H, C(12)H₃, $J = 7.3$), 0.70–1.17 (м, 3 H, H(7), H(9), H(10)), 1.26–1.50 (м, 2 H, H(8), H(11)), 1.60–1.77 (м, 2 H, H(9), H(10)), 2.13–2.25 (м, 1 H, H(7)), 2.32 (септ.д, 1 H, H(13), $J_1 = 7.0$, $J_2 = 2.3$), 3.66 (д.д.д, 1 H, H(6), $J_1 = 10.7$, $J_2 = 4.5$), 6.15 (с, 1 H, H(5)), 7.65, 7.74 (м, 4 H, AA'BB', Ar, $J_{AB} = J_{A'B'} = 8.3$, $J_{AA'} = J_{BB'} = 1.9$, $J_{AB'} = J_{A'B} = 0.3$). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (δ , м.д.): 16.02 (Me (Prⁱ)), 21.29 (C(12)), 22.26 (Me (Prⁱ)), 22.82 (C(10)), 25.22 (C(13)), 31.76 (C(8)), 34.01 (C(9)), 42.26 (C(7)), 48.19 (C(11)), 84.36 (C(6)), 101.76 (C(5)), 127.19, 127.72, 128.90, 133.22, 139.40 (C(3), C(Ar)), 156.18 (C(4)), 163.35 (C(2)). Масс-спектр: найдено m/z 497.0156 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{BrClNaO}_4\text{S}^+$ 497.0159.

Окисление тиоэфиров *m*-CPBA (общая методика). В плоскодонную колбу на 50 мл помещали магнитную мешалку, раствор тиоэфира **1** (0.30 г, 0.7 ммоль) в 15 мл CH_2Cl_2 при температуре –15 °С и медленно прикапывали охлажденный раствор *m*-CPBA (0.14 г, 0.8 ммоль) в 5 мл CH_2Cl_2 . Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при температуре –15 °С. Далее реакционную смесь экстрагировали водой (3 × 50 мл), органический слой отделяли и вакуумировали досуха. По данным метода спектроскопии ЯМР ^1H , бесцветный твердый остаток содержал смесь тиоэфира **1**, сульфоксида **13** (в виде двух диастереомеров) и сульфона **25** в соотношении 2 : 5 : 1, а также *m*-хлорбензойную кислоту. Полученную смесь очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент – CH_2Cl_2). Три основные фракции упарили досуха. Бесцветный твердый остаток фракции с R_f 0.61 содержал тиоэфир **1** (62 мг, 21 %), с R_f 0.41 – сульфон **25** (37 мг, 11 %) и с R_f 0.18 – смесь диастереомерных сульфоксидов **13a** + **13b** (0.20 г, 64 %) в соотношении 1 : 0.7. Методом дробной перекристаллизации из гексана выделен образец индивидуального **(5S,SR)-3-бром-4-[(4-метилфенил)сульфинил]-5-[(1S,2R,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси]-2(5H)-фуранона (13a)**. Выход 28 мг (9 %), бесцветные кристаллы.

4-[(4-Метилфенил)сульфинил]-5-[(1S,2R,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси]-3-хлор-2(5H)-фуранон (16) синтезировали аналогично соединению **13** из тиоэфира **4** (0.24 г, 0.6 ммоль) действием *m*-CPBA (0.14 г, 0.8 ммоль). Соотношение тиоэфир **4** : сульфоксид **16** : сульфон **28** равно 1 : 13 : 6. Бесцветный твердый остаток фракции с R_f 0.60 содержал тиоэфир **4** (7 мг, 3 %), с R_f 0.49 – сульфон **28** (41 мг, 15 %) и с R_f 0.23 – смесь диастереомерных сульфоксидов **16a** + **16b** (0.15 г, 57 %) в соотношении 1 : 0.9. Индивидуальные стереоизомеры **16a** и **16b** выделены методами дробной перекристаллизации из гексана и обращенно-фазовой ВЭЖХ (градиент Б 70–100 % в течение 25 мин). **(5S,SR)-4-[(4-Метилфенил)сульфинил]-5-[(1S,2R,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси]-3-хлор-2(5H)-фуранон (16a)**. Выход 10 мг (4 %), бесцветные кристаллы,

т. пл. 119 °С, R_f 0.24, $[\alpha]_D^{20} +73.6$ (с 0.1, CHCl_3). ИК спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 2985, 2954, 2944, 2926, 2875 (C–H); 1784 (C=O); 1624 (C=C_{лакт}); 1600, 1497 (C=C_{аром}); 1016 (SO). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.84 (с, 6 H, C(14) H_3 , C(15) H_3), 0.94 (с, 3 H, C(12) H_3), 1.04–1.24 (м, 3 H, H(8), H(9), H(11)), 1.47–1.72 (м, 3 H, H(8), H(9), H(10)), 2.13–2.30 (м, 1 H, H(11)), 2.44 (с, 3 H, Me (*p*-Tol)), 3.95–4.05 (м, 1 H, H(6)), 6.12 (с, 1 H, H(5)), 7.36, 7.71 (м, 4 H, AA'BB', Ar, $N = J_{AB} + J_{AB'} = 8.0$). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (δ , м.д.): 13.89 (C(12)), 18.89, 19.72 (C(14), C(15)), 21.72 (Me (*p*-Tol)), 26.48, 28.11 (C(8), C(9)), 36.87 (C(11)), 44.87 (C(10)), 47.83 (C(7)), 49.70 (C(13)), 90.22 (C(6)), 102.12 (C(5)), 125.74, 128.44, 130.52, 137.45, 143.44 (C(3), C(Ar)), 157.54 (C(4)), 163.42 (C(2)). Масс-спектр: найдено m/z 409.1231 $[\text{M}+\text{H}]^+$; вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClO}_4\text{S}^+$ 409.1235. **(5S,SS)-4-[(4-Метилфенил)сульфинил]-5-[(1S,2R,4S)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси]-3-хлор-2(5H)-фуранон (16b)**. Выход 13 мг (5 %), бесцветное твердое вещество, R_f 0.24, $[\alpha]_D^{20} +27.4$ (с 0.1, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.86 (с, 6 H, C(14) H_3 , C(15) H_3), 0.97 (с, 3 H, C(12) H_3), 1.14–1.36 (м, 3 H, H(8), H(9), H(11)), 1.59–1.83 (м, 3 H, H(8), H(9), H(10)), 2.16–2.32 (м, 1 H, H(11)), 2.45 (с, 3 H, Me (*p*-Tol)), 3.99–4.10 (м, 1 H, H(6)), 6.08 (с, 1 H, H(5)), 7.39, 7.69 (м, 4 H, AA'BB', Ar, $N = J_{AB} + J_{AB'} = 8.0$). Масс-спектр: найдено m/z 409.1237 $[\text{M}+\text{H}]^+$; вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ClO}_4\text{S}^+$ 409.1235.

3-Бром-5-[(1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклогексилокси]-4-[(4-метилфенил)сульфинил]-2(5H)-фуранон (19) синтезировали аналогично соединению **13** из тиоэфира **7** (1.00 г, 2.3 ммоль) действием *m*-CPBA (0.47 г, 2.7 ммоль). Соотношение тиоэфир **7** : сульфоксид **19** : сульфон **31** равно 2 : 9 : 1. Бесцветный твердый остаток фракции с R_f 0.57 содержал тиоэфир **7** (0.13 г, 13 %), с R_f 0.45 – сульфон **31** (75 мг, 7 %) и с R_f 0.10 – смесь диастереомерных сульфоксидов **19a** + **19b** (0.67 г, 65 %) в соотношении 0.1 : 1. Методом дробной перекристаллизации из гексана выделен образец индивидуального **(5S,SS)-3-бром-5-[(1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклогексилокси]-4-[(4-метилфенил)сульфинил]-2(5H)-фуранона (19b)**. Выход 52 мг (5 %), бесцветное твердое вещество, т. пл. 172 °С, R_f 0.10, $[\alpha]_D^{20} +113.9$ (с 0.1, CHCl_3). ИК спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 2955, 2940, 2924, 2870, 2855 (C–H); 1794 (C=O); 1606 (C=C_{лакт}); 1595, 1492 (C=C_{аром}); 1013 (SO). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.76 (д, 3 H, Me (Prⁱ), $J = 7.0$), 0.87 (д, 3 H, Me (Prⁱ), $J = 7.1$), 0.89 (д, 3 H, C(12) H_3 , $J = 6.6$), 0.69–1.06 (м, 3 H, H(7), H(9), H(10)), 1.13–1.22 (м, 1 H, H(11)), 1.29–1.43 (м, 1 H, H(8)), 1.48–1.79 (м, 2 H, H(9), H(10)), 2.07–2.27 (м, 2 H, H(7), H(13)), 2.44 (с, 3 H, Me (*p*-Tol)), 3.58 (д.д.д, 1 H, H(6), $J_1 = 10.7$, $J_2 = 4.5$), 6.11 (с, 1 H, H(5)), 7.36, 7.67 (м, 4 H, AA'BB', Ar, $N = J_{AB} + J_{AB'} = 8.2$). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (δ , м.д.): 15.93 (Me (Prⁱ)), 21.26 (C(12)), 21.72 (Me (*p*-Tol)), 22.25 (Me (Prⁱ)), 22.74 (C(10)), 24.59 (C(13)), 31.76 (C(8)), 33.97 (C(9)), 42.30 (C(7)), 48.16 (C(11)), 83.52 (C(6)), 102.49 (C(5)), 118.59, 125.91, 130.44, 137.53, 143.39 (C(3), C(Ar)), 161.83 (C(4)), 164.08 (C(2)). Масс-спектр: найдено m/z 477.0708 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{BrNaO}_4\text{S}^+$ 477.0706.

3-Бром-5-[(1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклогексилокси]-4-[(4-хлорфенил)сульфинил]-2(5H)-фуранон (20) синтезировали аналогично соединению **13** из тиоэфира **8** (0.83 г, 1.8 ммоль) действием *m*-CPBA (0.37 г, 2.2 ммоль). Соотношение тиоэфир **8** : сульфоксид **20** : сульфон **32** равно 3 : 13 : 2. Бесцветный твердый остаток фракции с R_f 0.58 содержал тиоэфир **8** (0.14 г, 17 %), с R_f 0.52 – сульфон **32** (51 мг, 6 %) и с R_f 0.22 – смесь диастереомерных сульфок-

сидов **20a** + **20b** (0.56 г, 65 %) в соотношении 0.7 : 1. Методом дробной перекристаллизации из гексана выделен образец индивидуального **(5S,5S)-3-бром-5-[(1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклогексилокси]-4-[(4-хлорфенил)сульфинил]-2(5H)-фуранона (20b)**. Выход 77 мг (9 %), бесцветные кристаллы, т. пл. 121–122 °С, R_f 0.15, $[\alpha]_D^{20} +1.1$ (c 0.1, CHCl_3). ИК спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 2971, 2951, 2935, 2923, 2873, 2848 (C–H); 1796 (C=O); 1618 (C=C_{лакт}); 1480, 1465 (C=C_{аром}); 1016 (SO). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.83 (д, 3 H, Me (Prⁱ), $J = 6.9$), 0.93 (д, 3 H, Me (Prⁱ), $J = 6.8$), 0.95 (д, 3 H, C(12)H₃, $J = 7.5$), 0.73–1.16 (м, 3 H, H(7), H(9), H(10)), 1.26–1.48 (м, 2 H, H(8), H(11)), 1.60–1.75 (м, 2 H, H(9), H(10)), 2.12–2.25 (м, 1 H, H(7)), 2.34 (септ.д, 1 H, H(13), $J_1 = 7.1$, $J_2 = 2.4$), 3.65 (д.д.д, 1 H, H(6), $J_1 = 10.7$, $J_2 = 4.4$), 6.10 (с, 1 H, H(5)), 7.57, 7.74 (м, 4 H, AA'BB', Ar, $J_{AB} = J_{A'B'} = 8.2$, $J_{AA'} = J_{BB'} = 2.0$, $J_{AB'} = J_{A'B} = 0.3$). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (δ , м.д.): 16.03 (Me (Prⁱ)), 21.30 (C(12)), 22.27 (Me (Prⁱ)), 22.80 (C(10)), 25.14 (C(13)), 31.77 (C(8)), 34.01 (C(9)), 42.28 (C(7)), 48.18 (C(11)), 84.29 (C(6)), 102.98 (C(5)), 119.20, 127.19, 130.27, 138.96, 139.33 (C(3), C(Ar)), 160.51 (C(4)), 163.97 (C(2)). Масс-спектр: найдено m/z 497.0158 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{BrClNaO}_4\text{S}^+$ 497.0159.

3-Бром-4-[(4-бромфенил)сульфинил]-5-[(1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклогексилокси]-2(5H)-фуранон (21) синтезировали аналогично соединению **13** из тиоэфира **9** (0.89 г, 1.8 ммоль) действием *m*-CPBA (0.36 г, 2.1 ммоль). Соотношение тиоэфир **9** : сульфоксид **21** : сульфон **33** равно 2 : 10 : 1. Бесцветный твердый остаток фракции с R_f 0.54 содержал тиоэфир **9** (0.13 г, 15 %), с R_f 0.48 – сульфон **33** (31 мг, 3 %) и с R_f 0.18 – смесь диастереомерных сульфоксидов **21a** + **21b** (0.54 г, 59 %) в соотношении 1 : 2. Методом дробной перекристаллизации из гексана выделен образец индивидуального **(5S,5S)-3-бром-4-[(4-бромфенил)сульфинил]-5-[(1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклогексилокси]-2(5H)-фуранона (21b)**. Выход 70 мг (8 %), бесцветные кристаллы, т. пл. 117–118 °С, R_f 0.18, $[\alpha]_D^{20} +2.6$ (c 0.1, CHCl_3). ИК спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 2966, 2950, 2935, 2922, 2872, 2848 (C–H); 1794 (C=O); 1618 (C=C_{лакт}); 1574, 1462 (C=C_{аром}); 1012 (SO). Спектр ЯМР ^1H (δ , м.д., $J/\text{Гц}$): 0.83, 0.93 (оба д, по 3 H, Me (Prⁱ), $J = 6.9$), 0.95 (д, 3 H, C(12)H₃, $J = 7.2$), 0.71–1.22 (м, 3 H, H(7), H(9), H(10)), 1.26–1.48 (м, 2 H, H(8), H(11)), 1.60–1.76 (м, 2 H, H(9), H(10)), 2.14–2.27 (м, 1 H, H(7)), 2.34 (септ.д, 1 H, H(13), $J_1 = 7.0$, $J_2 = 2.3$), 3.65 (д.д.д, 1 H, H(6), $J_1 = 10.7$, $J_2 = 4.5$), 6.10 (с, 1 H, H(5)), 7.66, 7.73 (м, 4 H, AA'BB', Ar, $J_{AB} = J_{A'B'} = 8.3$, $J_{AA'} = J_{BB'} = 2.0$, $J_{AB'} = J_{A'B} = 0.3$). Спектр ЯМР $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (δ , м.д.): 16.04 (Me (Prⁱ)), 21.30 (C(12)), 22.26 (Me (Prⁱ)), 22.80 (C(10)), 25.14 (C(13)), 31.77 (C(8)), 34.01 (C(9)), 42.28 (C(7)), 48.18 (C(11)), 84.30 (C(6)), 102.97 (C(5)), 119.30, 127.24, 127.66, 133.20, 139.58 (C(3), C(Ar)), 160.37 (C(4)), 163.94 (C(2)). Масс-спектр: найдено m/z 540.9654 $[\text{M}+\text{Na}]^+$; вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{Br}_2\text{NaO}_4\text{S}^+$ 540.9654.

Окисление тиоэфира 1 Оксоном. В круглодонную колбу на 50 мл помещали магнитную мешалку, раствор тиоэфира **1** (0.15 г, 0.3 ммоль) в 15 мл ацетона при температуре –15 °С и приливали охлажденный раствор Оксона (0.31 г, 0.5 ммоль) в 6 мл воды. Наблюдали образование бесцветного осадка. Реакционную смесь выдерживали при охлаждении в течение 3 ч, затем – 2 сут при комнатной температуре. Далее реакционную смесь промывали водой (20 мл), отделяли органический слой и вакуумировали растворитель досуха.

По данным метода спектроскопии ЯМР ^1H , полученный твердый остаток содержал исходный тиоэфир **1** и следовые количества сульфоксида **13** и сульфона **25** (соотношение S / SO / SO₂ = 33 : 5 : 1).

2.4. Биологические исследования.

2.4.1. Штаммы и условия культивирования. В работе использованы штаммы из американской коллекции микроорганизмов: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 и *Escherichia coli* ATCC 25922. Культивирование бактерий проводили в питательной среде LB (г/л): триптон – 10, дрожжевой экстракт – 5, NaCl – 5, pH 8.5. Для получения бактериальных биопленок использовали среду БМ-бульон (BM-medium) (г/л) [30]: пептон – 0.7, глюкоза – 0.5, MgSO₄ × 7H₂O – 0.2, CaCl₂ – 0.005.

2.4.2. Определение МПК проводили методом микроразведений в среде Мюллера-Хинтон (Sigma, Германия) согласно рекомендациям EUCAST [31]. Исследуемые вещества разводили средой в 96-луночном пластиковом планшете в концентрациях 1–64 мкг/мл. Лунки засеивали 200 мкл бактериальной культуры (КОЕ 2–9 × 10⁶) в среде Мюллера-Хинтон с последующей инкубацией при 37 °C в течение 24 ч. МПК выражали как наименьшую концентрацию вещества, при которой отсутствовал бактериальный рост.

2.4.3. Определение МБПК проводили в 96-луночных адгезивных пластиковых планшетах Cell Culture Plate (SPL Life Sciences Co., Ltd., Корея) как описано в [32] с модификациями [19]. Бактерии выращивали 48 ч без качания при 37 °C в БМ-бульоне в лунках по 200 мкл с начальной плотностью культуры бактерий 3 × 10⁷ КОЕ/мл. В опытные лунки дополнительно вносили исследуемые вещества до конечных концентраций 1–64 мкг/мл. По завершении культивирования удаляли культуральную жидкость из лунок, однократно промывали дистиллированной водой, просушивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем в лунки вносили 100 мкл 1%-ного раствора кристаллического фиолетового (Sigma-Aldrich, Германия) в 96%-ном EtOH и инкубировали при комнатной температуре в течение 20 мин с закрытой крышкой. Далее лунки промывали дистиллированной водой, связавшийся краситель элюировали 96%-ным EtOH (100 мкл на лунку) и измеряли поглощение при длине волны 570 нм на микропланшетном ридере Tecan Infinite 200 Pro (Tecan Group Ltd., Швейцария). В качестве контроля использовали чистые лунки, в которых не проводилось инкубирования бактерий, но проводились все манипуляции процесса окрашивания. МБПК выражали как наименьшую концентрацию, при которой происходило подавление образования биопленок на 50 %.

Статистическая обработка результатов. Все эксперименты выполнены в трех биологических повторах с тремя техническими повторами в каждом опыте. Данные МПК и МБПК представлены в виде медианы.

Заключение

При действии на хиральные 4-арилсульфанильные производные 2(5*H*)-фуранона *m*-CPBA (1.2 экв.) или пероксида водорода (1.7 экв.) в уксусной кислоте синтезированы новые сульфоксиды 2(5*H*)-фуранона с борнильным или ментильным фрагментом у атома углерода C(5) лактонного цикла. Для выделения индивидуальных стереоизомеров сульфоксидов применены методы колоночной хроматографии, дробной перекристаллизации из гексана и обращенно-фазовой ВЭЖХ. В случае использования в качестве окислителя H₂O₂ наблюдалась боль-

шая конверсия исходных соединений, а продукты окисления образовывались примерно в том же соотношении, что и в реакции с *m*-СРВА. Изучение антибактериальной активности оптически активных сульфоксидов позволило выявить соединения, способные подавлять рост *S. aureus* и образование им биопленок. При этом эффект проявляется при концентрациях соединений равных или ниже, чем для известного антисептика хлорида бензалкония.

Благодарности. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-73-10182, <https://rscf.ru/project/23-73-10182>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Gangemi C.M.A., D'Agostino E., Aversa M.C., Barattucci A., Bonaccorsi P.M.* Sulfoxides and disulfides from sulfenic acids: Synthesis and applications // *Tetrahedron*. 2023. V. 143. Art. 133550. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2023.133550>.
2. *Wojaczynska E., Wojaczynski J.* Sulfoxides in medicine // *Curr. Opin. Chem. Biol.* 2023. V. 76. Art. 102340. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2023.102340>.
3. *Spyropoulou C.K., Skolia E., Flesariu D.F., Zissimou G.A., Gkizis P.L., Triandafyllidi I., Athanasiou M., Iskos G., Koutentis P.A., Kokotos C.G.* 3*H*-Phenothiazin-3-one: A photocatalyst for the aerobic photochemical oxidation of sulfides to sulfoxides // *Adv. Synth. Catal.* 2023. V. 365, No 15. P. 2643–2650. <https://doi.org/10.1002/adsc.202300516>.
4. *Salom-Roig X., Bauder C.* Recent applications in the use of sulfoxides as chiral auxiliaries for the asymmetric synthesis of natural and biologically active products // *Synthesis*. 2020. V. 52, No 7. P. 964–978. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1690803>.
5. *Jia T., Wang M., Liao J.* Chiral sulfoxide ligands in asymmetric catalysis // *Top. Curr. Chem.* 2019. V. 377, No 2. Art. 8. <https://doi.org/10.1007/s41061-019-0232-9>.
6. *Pellissier H.* Asymmetric domino reactions. Part A: Reactions based on the use of chiral auxiliaries // *Tetrahedron*. 2006. V. 62, No 8. P. 1619–1665. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.10.040>.
7. *Fernandez I., Khair N.* Recent developments in the synthesis and utilization of chiral sulfoxides // *Chem. Rev.* 2003. V. 103, No 9. P. 3651–3705. <https://doi.org/10.1021/cr990372u>.
8. *León-Rojas A.F., Urbina-González J.M.* Las furan-2[5*H*]-onas ($\Delta^{\alpha,\beta}$ -butenolidas), su preparación e importancia biológica // *Av. Quim.* 2015. V. 10, No 1. P. 67–78.
9. *Rossi R., Lessi M., Manzini C., Marianetti G., Bellina F.* Synthesis and biological properties of 2(5*H*)-furanones featuring bromine atoms on the heterocyclic ring and / or brominated substituents // *Curr. Org. Chem.* 2017. V. 21, No 11. P. 964–1018. <https://doi.org/10.2174/138527282166617011151917>.
10. *Husain A., Khan S.A., Iram F., Iqbal A., Asif M.* Insights into the chemistry and therapeutic potential of furanones: A versatile pharmacophore // *Eur. J. Med. Chem.* 2019. V. 171. P. 66–92. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.03.021>.
11. *Villamizar-Mogotocoro A.-F., León-Rojas A.-F., Urbina-González J.-M.* $\Delta^{\alpha,\beta}$ -Butenolidas [furan-2(5*H*)-ones]: Ring construction approaches and biological aspects – a mini-review // *Mini-Rev. Org. Chem.* 2020. V. 17, No 8. P. 922–945. <https://doi.org/10.2174/1570193X17666200220130735>.
12. *Kayumov A.R., Sharafutdinov I.S., Trizna E.Yu., Bogachev M.I.* Chapter 6 – Antistaphylococcal activity of 2(5*H*)-furanone derivatives // *Yadav M.K., Singh B.P. (Eds) New and Future Developments in Microbial Biotechnology and Bioengineering: Microbial Biofilms.* Elsevier, 2020. P. 77–89. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64279-0.00006-2>.

13. *Kurbangalieva A.R., Devyatova N.F., Bogdanov A.V., Berdnikov E.A., Mannafov T.G., Krivolapov D.B., Litvinov I.A., Chmutova G.A.* Synthesis of novel arylthio derivatives of mucochloric acid // *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2007. V. 182, No 3. P. 607–630. <https://doi.org/10.1080/10426500601015989>.
14. *Kurbangalieva A.R., Lodochnikova O.A., Devyatova N.F., Berdnikov E.A., Gnezdilov O.I., Litvinov I.A., Chmutova G.A.* Structural diversity of interaction products of mucochloric acid and its derivatives with 1,2-ethanedithiol // *Tetrahedron.* 2010. V. 66, No 52. P. 9945–9953. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.10.047>.
15. *Хабибрахманова А.М., Раббаниева Э.С., Герасимова Д.П., Исламов Д.Р., Латыпова Л.З., Лодочникова О.А., Курбангалиева А.Р.* Оптически активные бистиоэфиры и дисульфоны на основе 2(5H)-фуранона и дитиолов: синтез и строение // *Журн. орган. химии.* 2022. Т. 58, Вып. 8. С. 886–896. <https://doi.org/10.31857/S0514749222080122>.
16. *Khabibrakhmanova A.M., Faizova R.G., Lodochnikova O.A., Zamalieva R.R., Latypova L.Z., Trizna E.Y., Porfiryev A.G., Tanaka K., Sachenkov O.A., Kayumov A.R., Kurbangalieva A.R.* The novel chiral 2(5H)-furanone sulfones possessing terpene moiety: Synthesis and biological activity // *Molecules.* 2023. V. 28, No 6. Art. 2543. <https://doi.org/10.3390/molecules28062543>.
17. *Латыпова Л.З., Сайгитбаталова Е.Ш., Чулакова Д.Р., Лодочникова О.А., Курбангалиева А.Р., Бердников Е.А., Чмутова Г.А.* Тиоэфиры, сульфоны и сульфоксиды 2(5H)-фуранонового ряда: синтез и строение // *Журн. орган. химии.* 2014. Т. 50, Вып. 4. С. 532–545.
18. *Хабибрахманова А.М., Раббаниева Э.С., Герасимова Д.П., Лодочникова О.А., Латыпова Л.З., Курбангалиева А.Р.* Окисление хиральных бис-тиоэфиров ряда 2(5H)-фуранона до дисульфоксидов // *Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки.* 2023. Т. 165, Кн. 1. С. 133–148. <https://doi.org/10.26907/2542-064X.2023.1.133-148>.
19. *Sharafutdinov I.S., Trizna E.Y., Baydamshina D.R., Ryzhikova M.N., Sibgatullina R.R., Khabibrakhmanova A.M., Latypova L.Z., Kurbangalieva A.R., Rozhina E.V., Klinger-Stobel M., Fakhrullin R.F., Pletz M.W., Bogachev M.I., Kayumov A.R., Makarewicz O.* Antimicrobial effects of sulfonyl derivative of 2(5H)-furanone against planktonic and biofilm associated methicillin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus* // *Front. Microbiol.* 2017. V. 8. Art. 2246. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02246>.
20. *Sharafutdinov I.S., Pavlova A.S., Akhatova F.S., Khabibrakhmanova A.M., Rozhina E.V., Romanova Y.J., Fakhrullin R.F., Lodochnikova O.A., Kurbangalieva A.R., Bogachev M.I., Kayumov A.R.* Unraveling the molecular mechanism of selective antimicrobial activity of 2(5H)-furanone derivative against *Staphylococcus aureus* // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20, No 3. Art. 694. <https://doi.org/10.3390/ijms20030694>.
21. *Sulaiman R., Trizna E., Kolesnikova A., Khabibrakhmanova A., Kurbangalieva A., Bogachev M., Kayumov A.* Antimicrobial and biofilm-preventing activity of *l*-borneol possessing 2(5H)-furanone derivative F131 against *S. aureus*–*C. albicans* mixed cultures // *Pathogens.* 2023. V. 12, No 1. Art. 26. <https://doi.org/10.3390/pathogens12010026>.
22. *Hussain H., Green I.R., Ahmed I.* Journey describing applications of ox-one in synthetic chemistry // *Chem. Rev.* 2013. V. 113, No 5. P. 3329–3371. <https://doi.org/10.1021/cr3004373>.
23. *Ruano J.L.G., Bercial F., Fraile A., Castro A.M.M., Martin M.R.* Stereoselectivity control in Diels–Alder reactions of 4-thiosubstituted 5-alkoxyfuranones: Synthesis and reactivity of enantiopure 4-sulfinyl and sulfonyl 5-(*l*-menthyloxy)furan-2(5H)-ones // *Tetrahedron: Asymmetry.* 2000. V. 11, No 23. P. 4737–4752. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(00\)00471-7](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(00)00471-7).

24. *Mata E.G.* Recent advances in the synthesis of sulfoxides from sulfides // Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem. 1996. V. 117, No 1. P. 231–286. <https://doi.org/10.1080/10426509608038790>.
25. *Гордон А., Форд Р.* Спутник химика: Физико-химические свойства, методики, библиография. М.: Мир, 1976. 541 с.
26. *Sheldrick G.M.* SHELXT – integrated space-group and crystal-structure determination // Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv. 2015. V. 71, Pt. 1. P. 3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053273314026370>.
27. *Sheldrick G.M.* Crystal structure refinement with SHELXL // Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem. 2015. V. 71, Pt. 1. P. 3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>.
28. *Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H.* OLEX2: A complete structure solution, refinement and analysis program // J. Appl. Crystallogr. 2009. V. 42, No 2. P. 339–341. <https://doi.org/10.1107/S0021889808042726>.
29. *Spek A.L.* Structure validation in chemical crystallography // Acta Crystallogr., Sect. D: Biol. Crystallogr. 2009. V. 65, Pt. 2. P. 148–155. <https://doi.org/10.1107/S090744490804362X>.
30. *Kayumov A.R., Khakimullina E.N., Sharafutdinov I.S., Trizna E.Y., Latypova L.Z., Hoang T.L., Margulis A.B., Bogachev M.I., Kurbangalieva A.R.* Inhibition of biofilm formation in *Bacillus subtilis* by new halogenated furanones // J. Antibiot. 2015. V. 68, No 5. P. 297–301. <https://doi.org/10.1038/ja.2014.143>.
31. *Leclercq R., Cantón R., Brown D.F.J., Giske C.G., Heisig P., MacGowan A.P., Mouton J.W., Nordmann P., Rodloff A.C., Rossolini G.M., Soussy C.-J., Steinbakk M., Winstanley T.G., Kahlmeter G.* EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing // Clin. Microbiol. Infect. 2013. V. 19, No 2. P. 141–160. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03703.x>.
32. *O'Toole G.A., Kolter R.* Initiation of biofilm formation in *Pseudomonas fluorescens* WCS365 proceeds via multiple, convergent signalling pathways: A genetic analysis // Mol. Microbiol. 1998. V. 28, No 3. P. 449–461. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1998.00797.x>.

Поступила в редакцию 02.04.2024

Принята к публикации 30.04.2024

Хабибрахманова Алсу Мунавировна, кандидат химических наук, научный сотрудник НИЛ биофункциональной химии Химического института имени А.М. Бутлерова

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: AMHabibrahmanova@kpfu.ru

Фаизова Роза Гумеровна, младший научный сотрудник НИЛ биофункциональной химии Химического института имени А.М. Бутлерова

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: RoGFaizova@kpfu.ru

Герасимова Дарья Павловна, младший научный сотрудник лаборатории дифракционных методов исследования

Институт органической и физической химии имени А.Е. Арбузова ФИЦ «Казанский научный центр РАН»

ул. Академика Арбузова, д. 8, г. Казань, 420088, Россия
E-mail: darya.p.gerasimova@mail.ru

Тризна Елена Юрьевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник НИЛ «Природные антимикробные препараты» Института фундаментальной медицины и биологии

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: trizna91@mail.ru

Лодочникова Ольга Александровна, кандидат химических наук, старший научный сотрудник НИЛ биофункциональной химии Химического института имени А.М. Бутлерова; заведующий лабораторией дифракционных методов исследования

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия

Институт органической и физической химии имени А.Е. Арбузова ФИЦ «Казанский научный центр РАН»

ул. Академика Арбузова, д. 8, г. Казань, 420088, Россия
E-mail: lod_olga@mail.ru

Каюмов Айрат Рашитович, доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой генетики Института фундаментальной медицины и биологии

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: kairatr@yandex.ru

Латыпова Лилия Зиннуровна, кандидат химических наук, старший преподаватель кафедры органической и медицинской химии Химического института имени А.М. Бутлерова

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: llatypov@kpfu.ru

Курбангалиева Альмира Рафаэловна, кандидат химических наук, доцент, доцент кафедры органической и медицинской химии Химического института имени А.М. Бутлерова

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: akurbang@kpfu.ru

ISSN 2542-064X (Print)

ISSN 2500-218X (Online)

UCHENYE ZAPISKI KAZANSKOGO UNIVERSITETA. SERIYA ESTESTVENNYE NAUKI
(Proceedings of Kazan University. Natural Sciences Series)

2024, vol. 166, no. 4, pp. 563–589

ORIGINAL ARTICLE

doi: 10.26907/2542-064X.2024.4.563-589

Optically Active Sulfoxides from 2(5*H*)-Furanone and Monoterpene Alcohols: Synthesis, Structure, and Antibacterial Activity

A.M. Khabibrakhmanova^{a*}, *R.G. Faizova*^{a**}, *D.P. Gerasimova*^{b***}, *E.Y. Trizna*^{a****},
O.A. Lodochnikova^{a,b*****}, *A.R. Kayumov*^{a*****}, *L.Z. Latypova*^{a*****},
A.R. Kurbanalieva^{a*****}

^aKazan Federal University, Kazan, 420008 Russia

^bArbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center,
Russian Academy of Sciences, Kazan, 420088 Russia

E-mail: *AMHabibrahmanova@kpfu.ru, **RoGFaizova@kpfu.ru, ***darya.p.gerasimova@mail.ru,
****trizna91@mail.ru, *****lod_olga@mail.ru, *****kairatr@yandex.ru, *****llatypov@kpfu.ru,
*****akurbang@kpfu.ru

Received April 2, 2024; Accepted April 30, 2024

Abstract

A series of optically active 5(*S*)-(*l*-bornyloxy)- and 5(*S*)-(*l*-menthyloxy)-2(5*H*)-furanones with an arylthio group at the C(4) position of the γ -lactone ring was synthesized and studied for its oxidation reactions with various reagents. Novel 2(5*H*)-furanone sulfoxides were obtained as mixtures of two diastereoisomers through the oxidation of arylthioethers with *m*-chloroperbenzoic acid (*m*-CPBA) or hydrogen peroxide

in acetic acid. Individual stereoisomers of these sulfoxides were isolated using recrystallization and high-performance liquid chromatography (HPLC) and characterized by IR and NMR spectroscopy. The molecular structures of eight stereoisomerically pure compounds were confirmed by X-ray diffraction (XRD) analysis. The antibacterial activity of the novel sulfoxides against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* was assessed, with a number of compounds found to inhibit bacterial growth and biofilm formation in *S. aureus*.

Keywords: 2(5*H*)-furanones, lactones, sulfoxides, oxidation, stereochemistry, optical activity, antibacterial activity, X-ray diffraction analysis

Acknowledgments. This study was supported by the Russian Science Foundation (project no. 23-73-10182, <https://rscf.ru/en/project/23-73-10182/>).

Conflicts of Interest. The authors declare no conflicts of interest.

Figure Captions

Scheme 1. Synthesis of optically active sulfoxides. Reagents and conditions: *i.* H₂O₂ (1.7 eq.), AcOH, *t*_{room}, 6 days; *ii.* *m*-CPBA (1.2 eq.), CH₂Cl₂, –15 °C, 3 hours; *iii.* separation of diastereomers.

Fig. 1. ¹H NMR spectra (CDCl₃, 400 MHz) of sulfoxides **24a** (*a*) and **24b** (*b*).

Fig. 2. Molecular geometry of sulfoxides **13a** (*a*), **14a** (*b*), **15a** (*c*), **16a** (*d*), **20b** (*e*), **21b** (*f*), **23b** (*g*), and **24b** (*h*) in the crystal.

References

1. Gangemi C.M.A., D'Agostino E., Aversa M.C., Barattucci A., Bonaccorsi P.M. Sulfoxides and disulfides from sulfenic acids: Synthesis and applications. *Tetrahedron*, 2023, vol. 143, art. 133550. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2023.133550>.
2. Wojaczyńska E., Wojaczyński J. Sulfoxides in medicine. *Curr. Opin. Chem. Biol.*, 2023, vol. 76, art. 102340. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2023.102340>.
3. Spyropoulou C.K., Skolia E., Flesariu D.F., Zissimou G.A., Gkizis P.L., Triandafillidi I., Athanasiou M., Itskos G., Koutentis P.A., Kokotos C.G. 3*H*-Phenothiazin-3-one: A photocatalyst for the aerobic photochemical oxidation of sulfides to sulfoxides. *Adv. Synth. Catal.*, 2023, vol. 365, no. 15, pp. 2643–2650. <https://doi.org/10.1002/adsc.202300516>.
4. Salom-Roig X., Bauder C. Recent applications in the use of sulfoxides as chiral auxiliaries for the asymmetric synthesis of natural and biologically active products. *Synthesis*, 2020, vol. 52, no. 7, pp. 964–978. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1690803>.
5. Jia T., Wang M., Liao J. Chiral sulfoxide ligands in asymmetric catalysis. *Top. Curr. Chem.*, 2019, vol. 377, no. 2, art. 8. <https://doi.org/10.1007/s41061-019-0232-9>.
6. Pellissier H. Asymmetric domino reactions. Part A: Reactions based on the use of chiral auxiliaries. *Tetrahedron*, 2006, vol. 62, no. 8, pp. 1619–1665. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.10.040>.
7. Fernandez I., Khair N. Recent developments in the synthesis and utilization of chiral sulfoxides. *Chem. Rev.*, 2003, vol. 103, no. 9, pp. 3651–3705. <https://doi.org/10.1021/cr990372u>.
8. León-Rojas A.F., Urbina-González J.M. Las furan-2[5*H*]-onas (Δ^{αβ}-butenolidas), su preparación e importancia biológica. *Av. Quim.*, 2015, vol. 10, no. 1, pp. 67–78. (In Spanish)
9. Rossi R., Lessi M., Manzini C., Marianetti G., Bellina F. Synthesis and biological properties of 2(5*H*)-furanones featuring bromine atoms on the heterocyclic ring and / or brominated substituents. *Curr. Org. Chem.*, 2017, vol. 21, no. 11, pp. 964–1018. <https://doi.org/10.2174/1385272821666170111151917>.
10. Husain A., Khan S.A., Iram F., Iqbal A., Asif M. Insights into the chemistry and therapeutic potential of furanones: A versatile pharmacophore. *Eur. J. Med. Chem.*, 2019, vol. 171, pp. 66–92. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.03.021>.
11. Villamizar-Mogotocoro A.-F., León-Rojas A.-F., Urbina-González J.-M. Δ^{αβ}-Butenolidas [furan-2(5*H*)-ones]: Ring construction approaches and biological aspects – a mini-review. *Mini-Rev. Org. Chem.*, 2020, vol. 17, no. 8, pp. 922–945. <https://doi.org/10.2174/1570193X17666200220130735>.
12. Kayumov A.R., Sharafutdinov I.S., Trizna E.Yu., Bogachev M.I. Chapter 6 – Antistaphylococcal activity of 2(5*H*)-furanone derivatives. In: Yadav M.K., Singh B.P. (Eds.) *New and Future*

- Developments in Microbial Biotechnology and Bioengineering: Microbial Biofilms*. Elsevier, 2020, pp. 77–89. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64279-0.00006-2>.
13. Kurbangalieva A.R., Devyatova N.F., Bogdanov A.V., Berdnikov E.A., Mannafov T.G., Krivolapov D.B., Litvinov I.A., Chmutova G.A. Synthesis of novel arylthio derivatives of mucochloric acid. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 2007, vol. 182, no. 3, pp. 607–630. <https://doi.org/10.1080/10426500601015989>.
 14. Kurbangalieva A.R., Lodochnikova O.A., Devyatova N.F., Berdnikov E.A., Gnezdilov O.I., Litvinov I.A., Chmutova G.A. Structural diversity of interaction products of mucochloric acid and its derivatives with 1,2-ethanedithiol. *Tetrahedron*, 2010, vol. 66, no. 52, pp. 9945–9953. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2010.10.047>.
 15. Khabibrakhmanova A.M., Rabbanieva E.S., Gerasimova D.P., Islamov D.R., Latypova L.Z., Lodochnikova O.A., Kurbangalieva A.R. Optically active bithioethers and disulfones derived from furan-2(5*H*)-one and dithiols: Synthesis and structure. *Russ. J. Org. Chem.*, 2022, vol. 58, no. 8, pp. 1160–1169. <https://doi.org/10.1134/S1070428022080127>.
 16. Khabibrakhmanova A.M., Faizova R.G., Lodochnikova O.A., Zamalieva R.R., Latypova L.Z., Trizna E.Y., Porfiryev A.G., Tanaka K., Sachenkov O.A., Kayumov A.R., Kurbangalieva A.R. The novel chiral 2(5*H*)-furanone sulfones possessing terpene moiety: Synthesis and biological activity. *Molecules*, 2023, vol. 28, no. 6, art. 2543. <https://doi.org/10.3390/molecules28062543>.
 17. Latypova L.Z., Saigitbatalova E.S., Chulakova D.R., Kurbangalieva A.R., Berdnikov E.A., Chmutova G.A. Sulfides, sulfones, and sulfoxides of the furan-2(5*H*)-one series. Synthesis and structure. *Russ. J. Org. Chem.*, 2014, vol. 50, no. 4, pp. 521–534. <https://doi.org/10.1134/S1070428014040149>.
 18. Khabibrakhmanova A.M., Rabbanieva E.S., Gerasimova D.P., Lodochnikova O.A., Latypova L.Z., Kurbangalieva A.R. Oxidation of chiral 2(5*H*)-furanone bis-thioethers to disulfoxides. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki*, 2023, vol. 165, no. 1, pp. 133–148. <https://doi.org/10.26907/2542-064X.2023.1.133-148>. (In Russian)
 19. Sharafutdinov I.S., Trizna E.Y., Baydamshina D.R., Ryzhikova M.N., Sibgatullina R.R., Khabibrakhmanova A.M., Latypova L.Z., Kurbangalieva A.R., Rozhina E.V., Klinger-Stobel M., Fakhruullin R.F., Pletz M.W., Bogachev M.I., Kayumov A.R., Makarewicz O. Antimicrobial effects of sulfonyl derivative of 2(5*H*)-furanone against planktonic and biofilm associated methicillin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus*. *Front. Microbiol.*, 2017, vol. 8, art. 2246. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.02246>.
 20. Sharafutdinov I.S., Pavlova A.S., Akhatova F.S., Khabibrakhmanova A.M., Rozhina E.V., Romanova Y.J., Fakhruullin R.F., Lodochnikova O.A., Kurbangalieva A.R., Bogachev M.I., Kayumov A.R. Unraveling the molecular mechanism of selective antimicrobial activity of 2(5*H*)-furanone derivative against *Staphylococcus aureus*. *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, vol. 20, no. 3, art. 694. <https://doi.org/10.3390/ijms20030694>.
 21. Sulaiman R., Trizna E., Kolesnikova A., Khabibrakhmanova A., Kurbangalieva A., Bogachev M., Kayumov A. Antimicrobial and biofilm-preventing activity of *l*-borneol possessing 2(5*H*)-furanone derivative F131 against *S. aureus*–*C. albicans* mixed cultures. *Pathogens*, 2023, vol. 12, no. 1, art. 26. <https://doi.org/10.3390/pathogens12010026>.
 22. Hussain H., Green I.R., Ahmed I. Journey describing applications of oxone in synthetic chemistry. *Chem. Rev.*, 2013, vol. 113, no. 5, pp. 3329–3371. <https://doi.org/10.1021/cr3004373>.
 23. Ruano J.L.G., Bercial F., Fraile A., Castro A.M.M., Martín M.R. Stereoselectivity control in Diels–Alder reactions of 4-thiosubstituted 5-alkoxyfuranones: Synthesis and reactivity of enantio-pure 4-sulfinyl and sulfonyl 5-(*l*-menthyloxy)furan-2(5*H*)-ones. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2000, vol. 11, no. 23, pp. 4737–4752. [https://doi.org/10.1016/S0957-4166\(00\)00471-7](https://doi.org/10.1016/S0957-4166(00)00471-7).
 24. Mata E.G. Recent advances in the synthesis of sulfoxides from sulfides. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 1996, vol. 117, no. 1, pp. 231–286. <https://doi.org/10.1080/10426509608038790>.
 25. Gordon A., Ford R. *Sputnik khimika: Fiziko-khimicheskie svoistva, metodiki, bibliografiya* [The Chemist’s Companion: A Handbook of Practical Data, Techniques, and References]. Moscow, Mir, 1976. 541 p. (In Russian)
 26. Sheldrick G.M. *SHELXT* – integrated space-group and crystal-structure determination. *Acta Crystallogr., Sect. A: Found. Adv.*, 2015, vol. 71, pt. 1, pp. 3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053273314026370>.

27. Sheldrick G.M. Crystal structure refinement with *SHELXL*. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.*, 2015, vol. 71, pt. 1, pp. 3–8. <https://doi.org/10.1107/S2053229614024218>.
28. Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H. *OLEX2*: A complete structure solution, refinement and analysis program. *J. Appl. Crystallogr.*, 2009, vol. 42, no. 2, pp. 339–341. <https://doi.org/10.1107/S0021889808042726>.
29. Spek A.L. Structure validation in chemical crystallography. *Acta Crystallogr., Sect. D: Biol. Crystallogr.*, 2009, vol. 65, pt. 2, pp. 148–155. <https://doi.org/10.1107/S090744490804362X>.
30. Kayumov A.R., Khakimullina E.N., Sharafutdinov I.S., Trizna E.Y., Latypova L.Z., Hoang T.L., Margulis A.B., Bogachev M.I., Kurbangalieva A.R. Inhibition of biofilm formation in *Bacillus subtilis* by new halogenated furanones. *J. Antibiot.*, 2015, vol. 68, no. 5, pp. 297–301. <https://doi.org/10.1038/ja.2014.143>.
31. Leclercq R., Cantón R., Brown D.F.J., Giske C.G., Heisig P., MacGowan A.P., Mouton J.W., Nordmann P., Rodloff A.C., Rossolini G.M., Soussy C.-J., Steinbakk M., Winstanley T.G., Kahlmeter G. EUCAST expert rules in antimicrobial susceptibility testing. *Clin. Microbiol. Infect.*, 2013, vol. 19, no. 2, pp. 141–160. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03703.x>.
32. O'Toole G.A., Kolter R. Initiation of biofilm formation in *Pseudomonas fluorescens* WCS365 proceeds via multiple, convergent signalling pathways: A genetic analysis. *Mol. Microbiol.*, 1998, vol. 28, no. 3, pp. 449–461. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1998.00797.x>.

Для цитирования: Хабибрахманова А.М., Фаизова Р.Г., Герасимова Д.П., Тризна Е.Ю., Лодоchnikova О.А., Каюмов А.Р., Латыпова Л.З., Курбангалиева А.Р. Оптически активные сульфоксиды на основе 2(5H)-фуранона и монотерпеновых спиртов: синтез, строение и антибактериальная активность // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. 2024. Т. 166, кн. 4. С. 563–589. <https://doi.org/10.26907/2542-064X.2024.4.563-589>.

For citation: Khabibrakhmanova A.M., Faizova R.G., Gerasimova D.P., Trizna E.Y., Lodochnikova O.A., Kayumov A.R., Latypova L.Z., Kurbangalieva A.R. Optically active sulfoxides from 2(5H)-furanone and monoterpene alcohols: synthesis, structure, and antibacterial activity. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennyye Nauki*, 2024, vol. 166, no. 4, pp. 563–589. <https://doi.org/10.26907/2542-064X.2024.4.563-589>. (In Russian)