

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

УДК 547.72:547.279.5

doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.133-148

## ОКИСЛЕНИЕ ХИРАЛЬНЫХ БИС-ТИОЭФИРОВ РЯДА 2(5*H*)-ФУРАНОНА ДО ДИСУЛЬФОКСИДОВ

А.М. Хабибрахманова<sup>1</sup>, Э.С. Раббаниева<sup>1</sup>, Д.П. Герасимова<sup>2</sup>,  
О.А. Лодочникова<sup>1</sup>, Л.З. Латыпова<sup>1</sup>, А.Р. Курбангалиева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, 420008, Россия

<sup>2</sup>Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова  
ФИЦ Казанский научный центр РАН, г. Казань, 420088, Россия

### Аннотация

Синтезированы новые дисульфидные производные на основе 3,4-дихлор-2(5*H*)-фуранона, алифатических дитиолов и монотерпеновых спиртов. В реакциях 5(5*S*)-(1-ментилокси)- и 5(5*S*)-(1-борнилокси)-2(5*H*)-фуранонов с этан-1,2-дитиолом и пропан-1,3-дитиолом в ацетоне в среде основания получены хиральные бис-тиоэфиры, в молекулах которых фрагмент дитиола соединяет два пятичленных цикла по атомам углерода C<sup>4</sup>. Действие избытка *m*-хлорнадбензойной кислоты (2.0–3.2 экв.) на бис-тиоэфиры привело к образованию соответствующих моно- и дисульфоксидов, несущих фрагменты 1-ментола или 1-борнеола в 5-м положении лактонного кольца. Для выделения продуктов в индивидуальном виде использованы методы колоночной хроматографии и дробной перекристаллизации. Строение синтезированных гетероциклов доказано методами спектроскопии ИК и ЯМР, состав подтвержден данными метода масс-спектрометрии высокого разрешения. Молекулярная структура трех дисульфоксидов охарактеризована методом рентгеноструктурного анализа.

**Ключевые слова:** 2(5*H*)-фураноны, алифатические дитиолы, бис-тиоэфиры, дисульфоксиды, оптическая активность, рентгеноструктурный анализ

### Введение

Гетероциклические соединения ряда 2(5*H*)-фуранона весьма разнообразны, проявляют широкий спектр практически полезных свойств и демонстрируют высокую востребованность в органическом синтезе. Фрагмент ненасыщенного  $\gamma$ -лактона входит в состав многих природных и синтетически полученных биологически активных веществ. Фураноны рассматриваются как потенциальные противоопухолевые и противовоспалительные средства, фунгициды, бактерициды, инсектициды, антибиотики и т. д. [1–9].

Особое внимание привлекает синтез серосодержащих производных ряда 2(5*H*)-фуранона. Сераорганические соединения приобретают все большую значимость по мере исследования роли серы в биологических процессах, новых материалах и химическом синтезе. Моно- и дитиоэфиры и продукты их окисления (моно- и дисульфоксиды, моно- и дисульфоны) нашли применение в многочисленных

асимметрических реакциях, в фитотерапии, а также в качестве ароматизаторов и консервантов в пищевой промышленности [10–16].

В последние десятилетия наблюдается устойчивый интерес исследователей к хиральным соединениям серы. Серосодержащие соединения имеют большое значение в асимметрическом синтезе, поскольку многие реакции могут эффективно протекать под стереоконтролем хиральных вспомогательных серосодержащих веществ, которые впоследствии легко удаляются в мягких условиях посредством восстановления или отщепления. Наиболее широко в асимметрических превращениях используются оптически активные сульфоксиды. На сегодняшний день хиральная сульфинильная группа является одним из универсальных и наиболее эффективных хиральных регуляторов в образовании связей С–С и С–Х [14, 17]. Стереогенный сульфинильный атом серы также присутствует в структурах ряда биологически значимых молекул, таких как сульфорафан, омепразол или его (*S*)-изомер – эзомепразол, модафинил, сулиндак и фипронил [12–14, 18].

Потенциальной биологической активностью обладают сульфинильные производные гетероциклических соединений. Так, в литературе описаны соединения, несущие ненасыщенное  $\gamma$ -лактонное кольцо и серосодержащий фрагмент, которые проявили ярко выраженное ингибирующее действие на клеточные линии рака молочной железы MCF-7 [6] и шейки матки HeLa [7, 8], а также гепатоцеллюлярной карциномы человека SMMC-7721 [8, 9]. В связи с этим актуальной является задача синтеза и изучения свойств новых стереоизомерно чистых сернистых производных 2(*5H*)-фуранонового ряда.

Ранее нами были разработаны удобные методы получения оптически активных тиоэфиров и сульфонов [19, 20], *бис*-тиоэфиров и дисульфонов [21] на основе 5(*S*)-(*l*-ментилокси)- и 5(*S*)-(*l*-борнилокси)-2(*5H*)-фуранонов и серосодержащих моно- или бинуклеофильных реагентов. В настоящей работе мы описываем синтез новых стереоизомерно чистых дисульфоксидов из соответствующих *бис*-тиоэфиров терпенсодержащих 2(*5H*)-фуранонов.

## 1. Результаты и их обсуждение

В качестве объектов исследования выбраны производные фуранона с двумя атомами серы – *бис*-тиоэфиры **1–4** (схема 1), синтезированные с помощью таких *S,S*-бинуклеофильных реагентов, как алифатические дитиолы. Реакции окисления подобных субстратов могут приводить к целому ряду различных сераорганических соединений, поэтому основное внимание мы уделили подбору экспериментальных условий для селективного окисления *бис*-тиоэфиров **1–4** до соответствующих дисульфоксидов, а также выделению полученных продуктов в стереоизомерно чистом виде.

Исходные хиральные *бис*-тиоэфиры **1–4**, в молекулах которых фрагмент –SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S– или –SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S– связывает два пятичленных цикла по атомам углерода C<sup>4</sup> были получены по разработанной ранее методике [21]. Реакции оптически активных 5(*S*)-(*l*-ментилокси)- и 5(*S*)-(*l*-борнилокси)-3,4-дихлор-2(*5H*)-фуранонов с этан-1,2-дитиолом или пропан-1,3-дитиолом протекали в основной среде (соотношение фуранон / дитиол / основание равно 2:1:2).

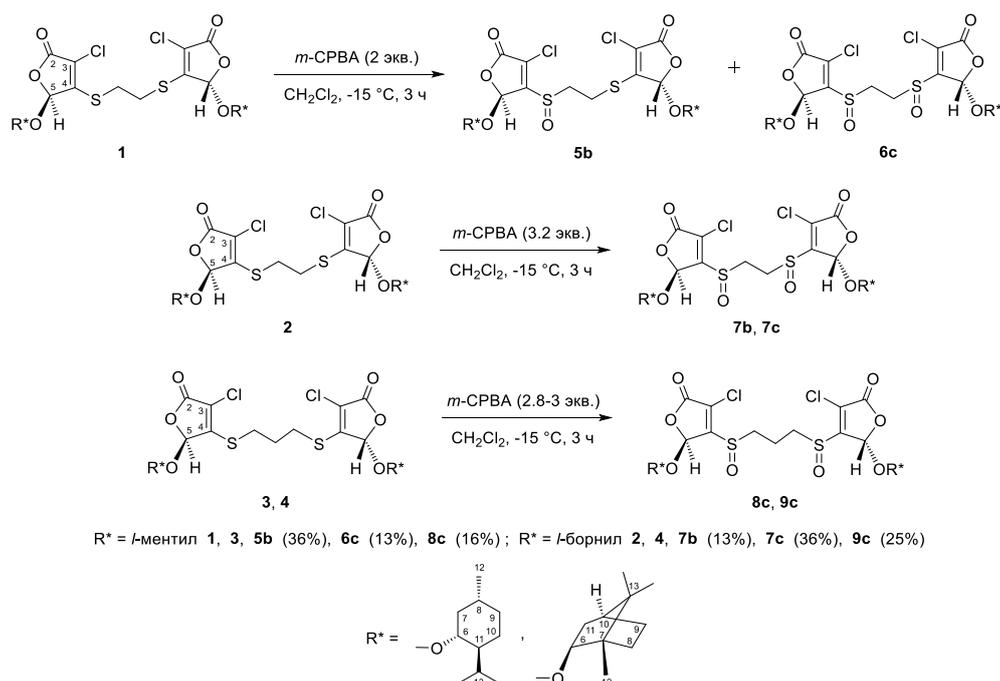


Схема 1. Реакции окисления бис-тиоэфиров **1–4** до сульфоксидов

Выделенные (*S,S*)-стереоизомеры бис-тиоэфиров **1–4** далее были окислены до соответствующих дисульфоксидов под действием избытка *m*-хлорнадбензойной кислоты (*m*-CPBA). Реакции проводили в хлористом метиле при выдерживании реакционных смесей при температуре  $-15\text{ }^\circ\text{C}$  в течение 3 ч с использованием избытка окислителя (схема 1). По данным метода спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  в исследуемых реакциях образовывались смеси нескольких продуктов окисления с преобладанием одного из них. При действии 2 экв. *m*-CPBA на бис-тиоэфир **1** получена смесь моносульфоксида **5b** в виде двух диастереомеров **5a** + **5b**, дисульфоксида **6** и бис-тиоэфира **1** в соотношении 4:10:5:3. Обработка бис-тиоэфиров **2–4** бóльшим избытком окислителя (2.8–3.2 экв. *m*-CPBA) привела к преимущественному образованию дисульфоксидов **7–9**.

В результате разработки реакционных смесей выделено 6 новых продуктов неполного окисления бис-тиоэфиров – это моносульфоксид **5b** и дисульфоксиды **7b** и **6c–9c**. Для дисульфоксида **7** индивидуализированы два диастереомера: преобладающий стереоизомер **7c** и минорный **7b** (схема 1). Соединения **5b**, **6c**, **7b**, **8c** и **9c** получены в виде бесцветных твердых веществ, соединение **7c** – в виде бесцветного маслообразного вещества. Строение продуктов доказано методами спектроскопии ИК и ЯМР, состав подтвержден данными метода масс-спектрометрии высокого разрешения.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  моносульфоксида **5b** наблюдаются два синглета одинаковой интенсивности от двух метиновых протонов у атомов углерода  $\text{C}^5$  фураноновых колец при  $\delta$  5.81 и 6.31 м.д., мультиплеты от протонов этандитиольного фрагмента в области  $\delta$  3.1–4.0 м.д., а также удвоение сигналов протонов ментильного остатка.

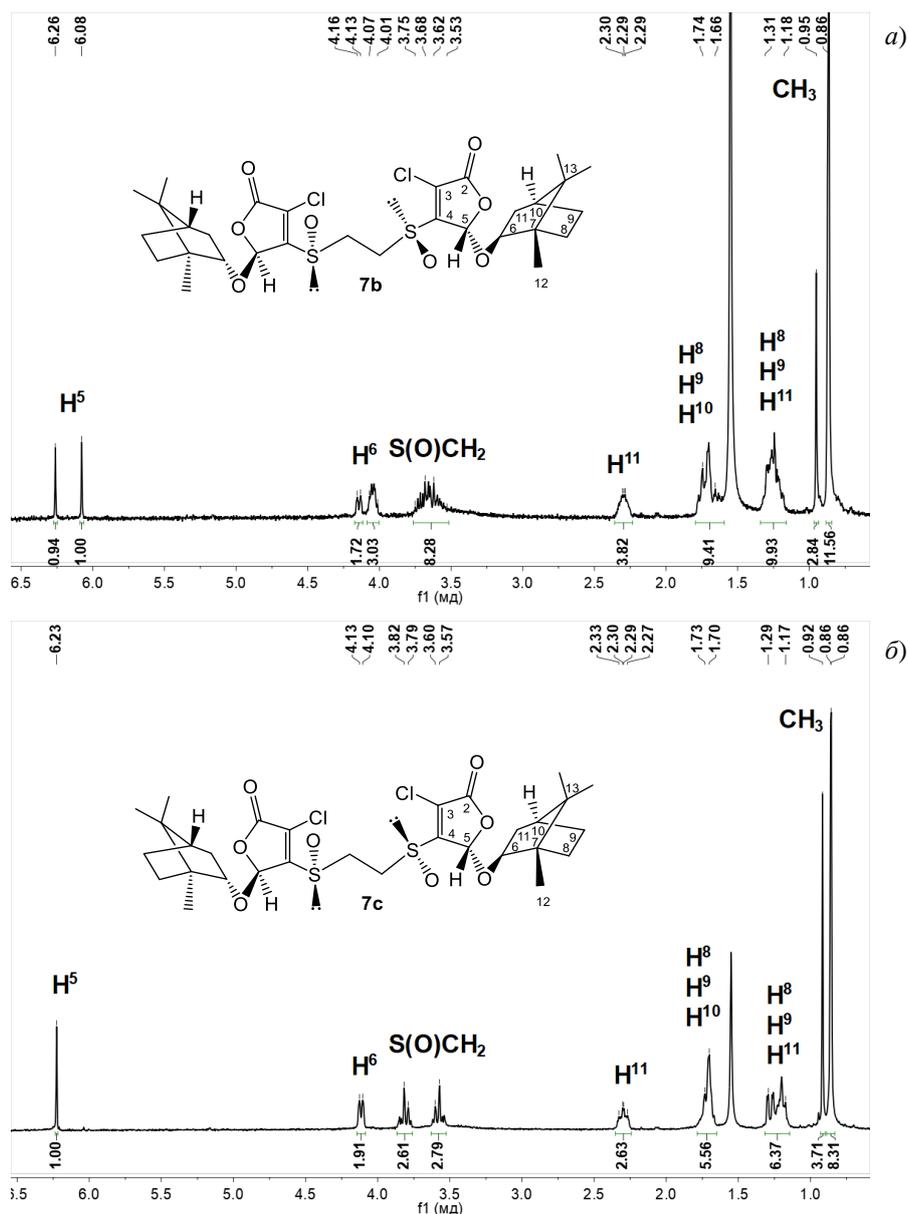


Рис. 1. Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц) дисульфоксидов **7b** (а) и **7c** (б)

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  двух диастереомеров соединения **7** сигналы метиновых протонов у атомов углерода  $\text{C}^5$  лактонного цикла проявляются различным образом. Если для преобладающего стереоизомера **7c** наблюдается один синглет при  $\delta$  6.23 м.д., то для минорного изомера **7b** в данной области присутствуют два синглета при  $\delta$  6.08 и 6.26 м.д. (рис. 1).

В ИК-спектрах сульфоксидов **5b**, **7b** и **6c–9c** присутствуют полосы поглощения валентных колебаний  $\text{C–H}$ -связей в области  $2800\text{--}3000\text{ см}^{-1}$ , карбонильной группы в области  $1777\text{--}1802\text{ см}^{-1}$ ,  $\text{C=C}$ -связей лактонного цикла в области  $1600\text{--}1637\text{ см}^{-1}$ , а также появляется узкий интенсивный сигнал в области  $1009\text{--}1035\text{ см}^{-1}$ , присущий валентным колебаниям сульфинильной группы.

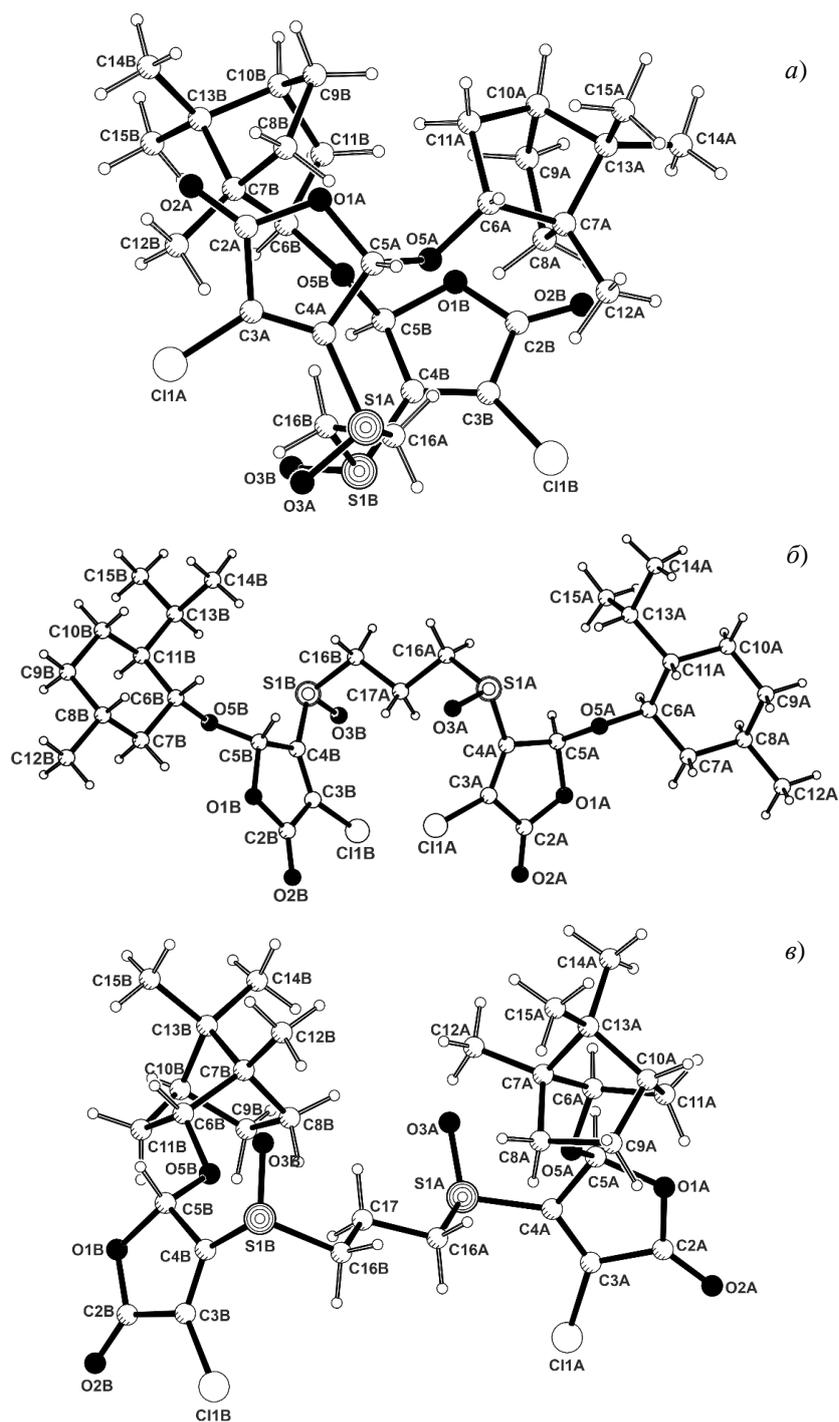


Рис. 2. Геометрия молекул дисульфидов **7b** (а), **8c** (б) и **9c** (в) в кристалле

Методом рентгеноструктурного анализа (РСА) охарактеризована молекулярная структура дисульфидов **7b**, **8c** и **9c** (рис. 2).

Структура индивидуальных дисульфидов расшифрована в орторомбической  $C222_1$  (**7b**), триклинной  $P1$  (**8c**) и моноклинной  $P2_1$  (**9c**) хиральных про-

странственных группах. Асимметрическая часть ячейки кристаллов соединений **7b** и **9c** представлена единственной молекулой ( $Z' = 1$ ). Соединение в кристалле **8c** представлено двумя независимыми молекулами ( $Z' = 2$ ). Во всех трех кристаллах данные метода РСА подтверждают природную конфигурацию ментильного/борнильного остова, а также заданную (*S*)-конфигурацию атома С<sup>5</sup>. Что касается сульфинильных групп, то в соединениях **8c** и **9c** атомы серы имеют одинаковую конфигурацию ( $R(S^{1A}), R(S^{1B})$ ), а в соединении **7b** – разную ( $S(S^{1A}), R(S^{1B})$ ). Пятичленный цикл во всех молекулах плоский. В кристалле соединения **7b** для гибкого фрагмента  $-S(O)CH_2CH_2S(O)-$  наблюдается транс-оидная конформация. В кристалле соединений **8c** и **9c** соединительный мостик  $-S(O)CH_2CH_2CH_2S(O)-$  также находится полностью в транс-оидной конформации. Общую конформацию молекулы **7b** в кристалле можно определить как «свернутую», молекул А и В в кристалле **8c** – как «развернутую», молекулы **9c** – как «зигзагообразную» (рис. 2).

## 2. Экспериментальная часть

**2.1. Оборудование и реагенты.** ИК-спектры синтезированных соединений получали на Фурье-спектрометре Tensor 27 (Bruker, Германия) в диапазоне волновых чисел 4000–400 см<sup>-1</sup>. Регистрацию спектров проводили с применением дополнительной приставки PIKE MIRacle (PIKE Technologies, США), использующей принцип нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО). Спектры ЯМР <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H}, <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C COSY и <sup>1</sup>H–<sup>13</sup>C HSQC регистрировали на приборе Bruker AVANCE III 400 NanoBay (Bruker, США) с рабочей частотой 400.17 МГц (<sup>1</sup>H) и 100.62 МГц (<sup>13</sup>C) при температуре 20 °С для растворов в CDCl<sub>3</sub>. Химический сдвиг определялся относительно сигналов остаточных протонов дейтерорастворителя ( $\delta_H = 7.26$  м.д.,  $\delta_C = 77.16$  м.д.). Масс-спектры высокого разрешения получали на тандемном квадруполь-времяпролетном масс-спектрометре с электроспрейной ионизацией Agilent 6550 iFunnel Q-TOF LC/MS (Agilent Technologies, США). Анализ методом ТСХ проводили на пластинах Sorbfil ПТСХ-АФ-А-УФ (ИМИД, Россия), пятна проявляли в УФ-свете при 254 нм. Для колоночной хроматографии использовали силикагель 60 А (0.060–0.200 мм, Acros Organics). Температуры плавления измеряли на нагревательном столике Boetius (VEB Wägetechnik Rapido, Германия) и не корректировали. Измерение оптического вращения проводили на поляриметре PerkinElmer Model 341 (PerkinElmer, США) с использованием кюветы на 1 мл при температуре 20 °С на D-линии натрия ( $\lambda$  589 нм) (*c* дана в г/100 мл).

Кристаллы дисульфоксидов **7b**, **8c** и **9c** получены из этанола.

Монокристалльное рентгеноструктурное исследование соединений **7b**, **8c** и **9c** выполнено на автоматическом трехкружном дифрактометре Bruker D8 QUEST (Bruker, Германия) с двумерным детектором PHOTON III и микрофокусной рентгеновской трубкой I $\mu$ S DIAMOND (Incoates, Германия) ( $\lambda[MoK_{\alpha}] = 0.71073 \text{ \AA}$ ) при  $T = 108(2)$  К для соединений **7b**, **8c** и при  $T = 105(2)$  К для соединения **9c**. Сбор, редактирование данных и уточнение параметров элементарных ячеек проводили с использованием пакета программ APEX3. Структуры расшифрованы прямым методом с использованием SHELXT [22] и уточнены полноматричным методом наименьших квадратов по  $F^2$  сначала в изотропном, затем в анизотропном

Табл. 1

Основные кристаллографические параметры структур **7b**, **8c** и **9c** по рентгенодифракционным данным для монокристаллов

Соединение	<b>7b</b>	<b>8c</b>	<b>9c</b>
Брутто-формула	C <sub>30</sub> H <sub>40</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>8</sub> S <sub>2</sub>	C <sub>31</sub> H <sub>46</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>8</sub> S <sub>2</sub>	C <sub>31</sub> H <sub>42</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>8</sub> S <sub>2</sub>
Молекулярная масса	663.68	681.74	677.71
Кристаллографический класс	орторомбический	триклинный	моноклинный
Пространственная группа	C222 <sub>1</sub> (No. 20)	P1 (No. 1)	P2 <sub>1</sub> (No. 4)
Параметры элементарной ячейки: <i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> , Å; α, β, γ, °	9.8392(7) 20.7639(15) 34.237(3)	5.5267(9), 15.419(3), 20.072(3); 79.665(5), 84.889(5), 89.999(5)	6.9834(5), 18.6141(12), 12.9479(8); 104.967(2)
Объем элементарной ячейки, Å <sup>3</sup>	6994.6(9)	1675.8(5)	1625.99(19)
Z/Z'	8/1	2/2	2/1
Вычисленная плотность, г см <sup>-3</sup>	1.260	1.351	1.384
Коэффициент поглощения, мм <sup>-1</sup>	0.349	0.366	0.377
F(000)	2800	724	716
Диапазон сбора отражений, °	1.962–26.997	1.541–26.999	1.628–27.000
Диапазон индексов	-12 ≤ <i>h</i> ≤ 12 -26 ≤ <i>k</i> ≤ 26 -43 ≤ <i>l</i> ≤ 43	-7 ≤ <i>h</i> ≤ 7 -19 ≤ <i>k</i> ≤ 19 -25 ≤ <i>l</i> ≤ 25	-8 ≤ <i>h</i> ≤ 8 -23 ≤ <i>k</i> ≤ 23 -16 ≤ <i>l</i> ≤ 16
Общее число / независимых отражений ( <i>R</i> <sub>int</sub> )	46758/7653 (0.1072)	64080/14522 (0.0883)	38239/7070 (0.1129)
<i>R</i> σ	0.0780	0.0885	0.1009
<i>T</i> <sub>max</sub> / <i>T</i> <sub>min</sub>	0.7460/0.5699	0.6303/0.5632	0.7460/0.6810
Число наблюдаемых отражений [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	5980	11934	6330
Количество отражений / число констрейнов / число параметров	7653/0/392	14522/3/781	7070/1/394
GOOF	1.026	1.023	1.365
<i>R</i> [ <i>I</i> > 2σ( <i>I</i> )]	<i>R</i> 1 = 0.0543, <i>wR</i> 2 = 0.1111	<i>R</i> 1 = 0.0973, <i>wR</i> 2 = 0.2346	<i>R</i> 1 = 0.0563, <i>wR</i> 2 = 0.0853
<i>R</i> (по всем отражениям)	<i>R</i> 1 = 0.0784, <i>wR</i> 2 = 0.1203	<i>R</i> 1 = 0.1168, <i>wR</i> 2 = 0.2496	<i>R</i> 1 = 0.0960, <i>wR</i> 2 = 0.0872
Параметр Флака	0.04(5)	0.08(3)	-0.10(2)
Остаточные экстремумы электронной плотности, е Å <sup>-3</sup>	0.432 и -0.506	3.019 и -0.681	1.643 и -0.922
Номер депонента в КБСД	2232886	2232887	2232888

приближении (для всех неводородных атомов) с использованием программ *SHELXL* [23] в пакете программ *Olex2* [24]. Координаты атомов водорода рассчитаны на основании стереохимических критериев и уточнены по соответствующим моделям «наездника». Анализ межмолекулярных взаимодействий и рисунки выполнены с использованием программы *PLATON* [25].

Кристаллографические данные структур соединений **7b**, **8c** и **9c** депонированы в Кембриджском банке структурных данных (<http://www.ccdc.cam.ac.uk>), регистрационные номера и важнейшие характеристики приведены в табл. 1.

*m*-Хлорнадбензойную кислоту (Acros Organics) использовали без дополнительной очистки. Все остальные реагенты и органические растворители очищали и сушили перед использованием по стандартным методикам [26].

**2.2. Методики синтеза исследуемых соединений.** 4,4'-(Этан-1,2-диилдисульфандиил)*bis*(5(*S*)-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексилокси]-3-хлор-2(5*H*)-фуранон) (**1**), 4,4'-(этан-1,2-диилдисульфандиил)*bis*(5(*S*)-[(1*S*,2*R*,4*S*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси]-3-хлор-2(5*H*)-фуранон) (**2**), 4,4'-(пропан-1,3-диилдисульфандиил)*bis*(5(*S*)-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексилокси]-3-хлор-2(5*H*)-фуранон) (**3**) и 4,4'-(пропан-1,3-диилдисульфандиил)*bis*(5(*S*)-[(1*S*,2*R*,4*S*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси]-3-хлор-2(5*H*)-фуранон) (**4**) синтезировали по известной методике [21].

**Окисление *bis*-тиоэфира 1 *m*-хлорнадбензойной кислотой (2 экв.).** В круглодонной колбе на 50 мл, снабженной магнитной мешалкой, к раствору 0.25 г (0.4 ммоль) *bis*-тиоэфира **1** в хлористом метиле (5 мл) при температуре  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$  медленно прикапывали охлажденный раствор 0.14 г (0.8 ммоль) *m*-CPBA в хлористом метиле (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при температуре  $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Контроль за ходом реакции осуществляли с помощью спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$ . Реакционную смесь промывали 5%-ным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (20 мл), органический слой отделяли, растворитель досуха вакуумировали. По данным метода спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  полученный твердый остаток содержал исходный *bis*-тиоэфир **1**, два диастереомерных моносulfоксида и один дисulfоксид в соотношении 3:4:10:5. Полученную смесь очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат – петролейный эфир, 1:1). Три основные фракции упаривали досуха, полученные остатки анализировали после дополнительной очистки.

Бесцветный твердый остаток фракции с  $R_f = 0.61$  содержал *bis*-тиоэфир **1** (13%, 33 мг). Бесцветный твердый остаток фракции с  $R_f = 0.54$  содержал моносulfоксид **5** в виде двух диастереомеров **5a** + **5b** (50 %, 0.13 г) в соотношении 2:5. Индивидуальный стереоизомер **5b** выделен методом перекристаллизации из гексана. Бесцветный твердый остаток фракции с  $R_f = 0.41$  досуха вакуумировали, растирали в гексане и выделяли дисulfоксид **6c**.

**1-[(5-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-Изопропил-5-метилциклогексилокси]-3-хлор-2(5*H*)-фуранонил)sulfинил]-2-[(5-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексилокси]-3-хлор-2(5*H*)-фуранонил)sulfанил]этан (**5b**).** Бесцветные кристаллы. Выход 36% (94 мг).  $T_{\text{пл}} = 83\text{ }^{\circ}\text{C}$ .  $R_f$  0.57 (этилацетат – гексан, 1:1).  $[\alpha]_D^{20} = +102.0$  ( $\text{CHCl}_3$ ,  $c = 0.22$ ). ИК-спектр,  $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ : 2959, 2931, 2875 (C–H); 1791, 1777 (C=O); 1600 (C=C<sub>лакт</sub>); 1016 (SO). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J/\text{Гц}$ ): 0.80, 0.81, 0.92, 0.93, 0.940, 0.944 все д (18H, 4CH<sub>3</sub> (*i*Pr), 2H<sup>12</sup>,  $^3J = 7.0$ ), 0.70–1.21 м (6H, 2H<sup>7</sup>, 2H<sup>9</sup>, 2H<sup>10</sup>), 1.22–1.55 м (4H, 2H<sup>8</sup>, 2H<sup>11</sup>), 1.59–1.83 м (4H, 2H<sup>9</sup>, 2H<sup>10</sup>), 2.14–2.41 м (4H, 2H<sup>7</sup>, 2H<sup>13</sup>), 3.17–3.36 м (1H, S(O)CH<sub>2</sub>), 3.52–3.66 м (2H, H<sup>6</sup>, SCH<sub>2</sub>), 3.67–3.92 м (3H, H<sup>6</sup>, SCH<sub>2</sub>, S(O)CH<sub>2</sub>), 5.81 с (1H, H<sup>5</sup>–C<sup>5</sup>–C<sup>4</sup>–S), 6.31 с (1H, H<sup>5</sup>–C<sup>5</sup>–C<sup>4</sup>–S(O)). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.): 15.69, 15.98, 21.16, 21.28, 22.22, 22.26 (CH<sub>3</sub> (2C<sup>12</sup>,

4*i*Pr)), 22.66, 22.87 (C<sup>10</sup>), 23.55 (SCH<sub>2</sub>), 25.30, 25.50 (C<sup>13</sup>), 31.76 (2C<sup>8</sup>), 33.95, 34.01 (C<sup>9</sup>), 42.24, 42.40 (C<sup>7</sup>), 48.22, 48.28 (C<sup>11</sup>), 52.59 (S(O)CH<sub>2</sub>), 83.87, 84.31 (C<sup>6</sup>), 100.97, 102.52 (C<sup>5</sup>), 120.84, 128.52 (C<sup>3</sup>), 151.70, 156.16 (C<sup>4</sup>), 162.68, 164.60 (C<sup>2</sup>). Найдено: *m/z* 668.2241 [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>. C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>7</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено: M + NH<sub>4</sub> = 668.2244.

**1,2-Бис[(5-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексилокси]-3-хлор-2(5*H*)-фуранонил)сульфинил]этан (6с)**. Бесцветное твердое вещество. Выход 13% (34 мг). *T*<sub>пл</sub> = 33 °C. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +179.5 (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1.0). ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2960, 2932, 2876 (C–H); 1797 (C=O); 1629 (C=C<sub>лакт</sub>); 1018 (SO). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., *J*/Гц): 0.79 д (6H, CH<sub>3</sub> (*i*Pr), <sup>3</sup>*J* = 6.9), 0.89 д (6H, CH<sub>3</sub> (*i*Pr), <sup>3</sup>*J* = 7.0), 0.95 д (6H, H<sup>12</sup>, <sup>3</sup>*J* = 6.5), 0.70–1.16 м (6H, 2H<sup>7</sup>, 2H<sup>9</sup>, 2H<sup>10</sup>), 1.20–1.33 м (2H, H<sup>11</sup>), 1.36–1.49 м (2H, H<sup>8</sup>), 1.61–1.76 м (4H, 2H<sup>9</sup>, 2H<sup>10</sup>), 2.15–2.34 м (4H, 2H<sup>7</sup>, 2H<sup>13</sup>), 3.44–3.58 м (2H, S(O)CH<sub>2</sub>), 3.62–3.79 м (4H, 2H<sup>6</sup>, S(O)CH<sub>2</sub>), 6.30 с (2H, H<sup>5</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 15.74, 21.30 (4CH<sub>3</sub> (*i*Pr)), 22.26 (2C<sup>12</sup>), 22.66 (2C<sup>10</sup>), 25.15 (2C<sup>13</sup>), 31.82 (2C<sup>8</sup>), 33.91 (2C<sup>9</sup>), 42.50 (2C<sup>7</sup>), 44.90 (2S(O)CH<sub>2</sub>), 48.38 (2C<sup>11</sup>), 84.45 (2C<sup>6</sup>), 101.07 (2C<sup>5</sup>), 129.31 (2C<sup>3</sup>), 155.70 (2C<sup>4</sup>), 162.48 (2C<sup>2</sup>). Найдено: *m/z* 684.1821 [M + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>. C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>Cl<sub>2</sub>NO<sub>8</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено: M + NH<sub>4</sub> = 684.2193.

**1,2-Бис[(5(*S*)-[(1*S*,2*R*,4*S*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси]-3-хлор-2(5*H*)-фуранонил)сульфинил]этан (7)** синтезировали аналогично соединению **5** из бис-тиоэфира **2** (0.41 г, 0.6 ммоль) и *m*-CPBA (0.32 г, 1.9 ммоль). По данным метода спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>H бесцветный твердый остаток, полученный после вакуумирования, содержал дисульфоксид **7с**, дисульфоксид **7б**, моносulfоксид **1** и моносulfоксид **2** в соотношении 10:2:3:0.6. Полученную смесь очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат – петролейный эфир, 1:1). Три основные фракции упаривали досуха, полученные остатки анализировали после дополнительной очистки.

Бесцветный твердый остаток фракции с *R*<sub>f</sub> = 0.60 содержал моносulfоксид **1** + моносulfоксид **2** (19%, 77 мг) в соотношении 5:1 и небольшие примеси других фуранонсодержащих соединений. Бесцветный твердый остаток фракции с *R*<sub>f</sub> = 0.41 содержал дисульфоксид **7б** (14%, 59 мг). Бесцветный твердый остаток фракции с *R*<sub>f</sub> = 0.30 содержал дисульфоксид **7с** (38%, 0.16 г). Фракции перекристаллизовывали из этанола и выделяли индивидуальные стереоизомеры **7б** и **7с**.

**Диастереомер 7б** (по данным метода PCA один сульфинильный атом серы имеет (*S*)-конфигурацию, другой – (*R*)-конфигурацию). Бесцветные кристаллы. Выход 13% (55 мг). *T*<sub>пл</sub> = 101 °C. [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = +134.4 (CHCl<sub>3</sub>, *c* = 1.45). ИК-спектр, ν, см<sup>-1</sup>: 2987, 2961, 2886 (C–H); 1796 (C=O); 1624 (C=C<sub>лакт</sub>); 1022 (SO). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 0.86 с (12H, CH<sub>3</sub> (*i*Pr)), 0.95 с (6H, H<sup>12</sup>), 1.13–1.37 м (6H, 2H<sup>8</sup>, 2H<sup>9</sup>, 2H<sup>11</sup>), 1.57–1.82 м (6H, 2H<sup>8</sup>, 2H<sup>9</sup>, 2H<sup>10</sup>), 2.21–2.39 м (2H, H<sup>11</sup>), 3.46–3.80 м (3H, S(O)CH<sub>2</sub>), 3.96–4.23 м (3H, 2H<sup>6</sup>, S(O)CH<sub>2</sub>), 6.08, 6.26 оба с (2H, H<sup>5</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 13.94, 18.87, 18.89, 19.67, 19.71 (CH<sub>3</sub> (2C<sup>12</sup>, 4*i*Pr)), 26.95, 27.07, 28.08, 28.17 (C<sup>8</sup>, C<sup>9</sup>), 36.73 (2C<sup>11</sup>), 44.43 (S(O)CH<sub>2</sub>), 44.92 (2C<sup>10</sup>), 45.06 (S(O)CH<sub>2</sub>), 47.87, 47.91 (C<sup>7</sup>), 49.78, 49.80 (C<sup>13</sup>), 90.85, 91.11 (C<sup>6</sup>), 101.96, 102.03 (C<sup>5</sup>), 129.34, 131.17 (C<sup>3</sup>), 154.18, 155.48 (C<sup>4</sup>), 162.52, 162.64 (C<sup>2</sup>). Найдено: *m/z* 663.1622 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>30</sub>H<sub>41</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено: M + H<sup>+</sup> = 663.1614.

**Диастереомер 7с.** Бесцветное маслообразное вещество. Выход 36% (0.15 г).  $[\alpha]_D^{20} = +252.0$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 0.19$ ). ИК-спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2961, 2940, 2889 (C–H); 1797 (C=O); 1631 (C=C<sub>лакт</sub>); 1020 (SO). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): 0.857, 0.860 оба с (12H, CH<sub>3</sub> (*i*Pr)), 0.92 с (6H, H<sup>12</sup>), 1.10–1.36 м (6H, 2H<sup>8</sup>, 2H<sup>9</sup>, 2H<sup>11</sup>), 1.63–1.83 м (6H, 2H<sup>8</sup>, 2H<sup>9</sup>, 2H<sup>10</sup>), 2.22–2.37 м (2H, H<sup>11</sup>), 3.49–3.65 м (2H, S(O)CH<sub>2</sub>), 3.73–3.90 м (2H, S(O)CH<sub>2</sub>), 4.06–4.17 м (2H, H<sup>6</sup>), 6.23 с (2H, H<sup>5</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): 13.78 (2C<sup>12</sup>), 18.82, 19.63 (4CH<sub>3</sub> (*i*Pr)), 26.99, 28.03 (2C<sup>8</sup>, 2C<sup>9</sup>), 36.58 (2C<sup>11</sup>), 44.84, 45.04 (2C<sup>10</sup>, 2S(O)CH<sub>2</sub>), 47.81 (2C<sup>7</sup>), 49.69 (2C<sup>13</sup>), 91.13 (2C<sup>6</sup>), 102.14 (2C<sup>5</sup>), 128.62 (2C<sup>3</sup>), 155.40 (2C<sup>4</sup>), 162.38 (2C<sup>2</sup>). Найдено:  $m/z$  663.1614 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>30</sub>H<sub>41</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено: M + H<sup>+</sup> = 663.1614.

**1,3-Бис[5-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-изопропил-5-метилциклогексилокси]-3-хлор-2(5*H*)-фуранонил]сульфинил]пропан (8)** синтезировали аналогично соединению **5** из бис-тиоэфира **3** (0.41 г, 0.6 ммоль) и *m*-CPBA (0.31 г, 1.8 ммоль). Бесцветный твердый остаток, полученный после вакуумирования, содержал смесь нескольких продуктов окисления, которую очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат – петролейный эфир, 1:1). Основную фракцию с  $R_f = 0.54$  досуха вакуумировали, полученный остаток трижды перекристаллизовывали из этанола и выделяли индивидуальный стереоизомер **8с** в виде бесцветных кристаллов (по данным метода PCA оба сульфинильных атома серы имеют (*R*)-конфигурацию). Выход 16% (67 мг).  $T_{пл} = 142$  °C.  $R_f$  0.43 (этилацетат – гексан, 1:1).  $[\alpha]_D^{20} = +165.0$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 0.72$ ). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2970, 2945, 2927, 2876, 2852 (C–H); 1802, 1785 (C=O); 1621, 1610 (C=C<sub>лакт</sub>), 1021, 1014, 1009 (SO). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.,  $J/\Gamma$ ): 0.81 д (6H, CH<sub>3</sub> (*i*Pr), <sup>3</sup> $J = 6.9$ ), 0.92 д (6H, CH<sub>3</sub> (*i*Pr), <sup>3</sup> $J = 7.1$ ), 0.95 д (6H, H<sup>12</sup>, <sup>3</sup> $J = 6.5$ ), 0.74–1.16 м (6H, 2H<sup>7</sup>, 2H<sup>9</sup>, 2H<sup>10</sup>), 1.21–1.37 м (2H, H<sup>11</sup>), 1.37–1.55 м (2H, H<sup>8</sup>), 1.61–1.75 м (4H, 2H<sup>9</sup>, 2H<sup>10</sup>), 2.18–2.38 м (4H, 2H<sup>7</sup>, 2H<sup>13</sup>), 2.41 квинтет (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup> $J = 7.3$ ), 3.15 д.т (2H, А-часть АВХ<sub>2</sub>-системы, SCH<sub>2</sub>, <sup>2</sup> $J_{AB} = -13.0$ , <sup>3</sup> $J_{AX} = 7.3$ ), 3.63 д.т (2H, В-часть АВХ<sub>2</sub>-системы, SCH<sub>2</sub>, <sup>2</sup> $J_{AB} = -13.0$ , <sup>3</sup> $J_{BX} = 7.3$ ), 3.72 д.д.д (2H, H<sup>6</sup>, <sup>3</sup> $J = 10.7$ , <sup>3</sup> $J = 4.2$ ), 6.32 с (2H, H<sup>5</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$ , м.д.): 15.73 (2CH<sub>3</sub> (*i*Pr)), 17.62 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21.36, 22.27 (CH<sub>3</sub> (2C<sup>12</sup>, 2*i*Pr)), 22.68 (2C<sup>10</sup>), 25.23 (2C<sup>13</sup>), 31.77 (2C<sup>8</sup>), 34.01 (2C<sup>9</sup>), 42.32 (2C<sup>7</sup>), 48.37 (2C<sup>11</sup>), 50.69 (2S(O)CH<sub>2</sub>), 84.28 (2C<sup>6</sup>), 101.16 (2C<sup>5</sup>), 128.41 (2C<sup>3</sup>), 156.42 (2C<sup>4</sup>), 162.82 (2C<sup>2</sup>). Найдено:  $m/z$  681.2069 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>31</sub>H<sub>47</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено: M + H<sup>+</sup> = 681.2084.

**1,3-Бис[5(*S*)-[(1*S*,2*R*,4*S*)-1,7,7-триметилбицикло[2.2.1]гептан-2-илокси]-3-хлор-2(5*H*)-фуранонил]сульфинил]пропан (9)** синтезировали аналогично соединению **5** из фуранона **4** (0.39 г, 0.6 ммоль) и *m*-CPBA (0.30 г, 1.7 ммоль). Бесцветный твердый остаток, полученный после вакуумирования, содержал смесь нескольких продуктов окисления, которую очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: этилацетат – петролейный эфир, 1:1). Основную фракцию с  $R_f = 0.41$  досуха вакуумировали, полученный остаток перекристаллизовывали из этанола и выделяли индивидуальный стереоизомер **9с** в виде бесцветных кристаллов (по данным метода PCA оба сульфинильных атома серы имеют (*R*)-конфигурацию). Выход 25% (0.11 г).  $T_{пл} = 162$  °C.  $R_f$  0.33 (этилацетат – гексан, 1:1).  $[\alpha]_D^{20} = +183.2$  (CHCl<sub>3</sub>,  $c = 0.42$ ). ИК спектр,  $\nu$ , см<sup>-1</sup>: 2993, 2960, 2929, 2891,

2878 (C–H); 1787, 1777 (C=O); 1637, 1630 (C=C<sub>лакт</sub>); 1035, 1023 (SO). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 0.87 с (12H, CH<sub>3</sub> (iPr)), 0.96 с (6H, H<sup>12</sup>), 1.15–1.41 м (6H, 2H<sup>8</sup>, 2H<sup>9</sup>, 2H<sup>11</sup>), 1.64–1.89 м (6H, 2H<sup>8</sup>, 2H<sup>9</sup>, 2H<sup>10</sup>), 2.22–2.38 м (2H, H<sup>11</sup>), 2.44 квинтет (2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, <sup>3</sup>J = 7.4), 3.23 д.т (2H, А-часть АВХ<sub>2</sub>-системы, SCH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> = –13.0, <sup>3</sup>J<sub>AX</sub> = 7.4), 3.68 д.т (2H, В-часть АВХ<sub>2</sub>-системы, SCH<sub>2</sub>, <sup>2</sup>J<sub>AB</sub> = –13.0, <sup>3</sup>J<sub>BX</sub> = 7.4), 4.09–4.22 м (2H, H<sup>6</sup>), 6.27 с (2H, H<sup>5</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 13.96 (2C<sup>12</sup>), 17.52 (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 18.91, 19.71 (4CH<sub>3</sub> (iPr)), 27.11, 28.16 (2C<sup>8</sup>, 2C<sup>9</sup>), 36.72 (2C<sup>11</sup>), 44.95 (2C<sup>10</sup>), 47.90 (2C<sup>7</sup>), 49.85 (2C<sup>13</sup>), 51.23 (2S(O)CH<sub>2</sub>), 90.73 (2C<sup>6</sup>), 102.06 (2C<sup>5</sup>), 128.65 (2C<sup>3</sup>), 156.07 (2C<sup>4</sup>), 162.87 (2C<sup>2</sup>). Найдено: *m/z* 677.1758 [M + H]<sup>+</sup>. C<sub>31</sub>H<sub>43</sub>Cl<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>. Вычислено: M + H<sup>+</sup> = 677.1771.

### Заключение

Синтезированы и спектрально охарактеризованы новые хиральные дисульфидные производные 2(5*H*)-фуранона, несущие ментильный или борнильный фрагмент в пятом положении лактонного цикла. Моно- и дисульфоксиды фуранонового ряда получены в реакциях неполного окисления соответствующих бис-тиоэфиров избытком *m*-хлорнадбензойной кислоты. Методом РСА охарактеризована молекулярная структура трех стереоизомерно чистых дисульфоксидов. Полученные результаты имеют важное значение в плане разработки удобных препаративных методов синтеза оптически активных дитиопроизводных и продуктов их окисления на основе хлорированных 2(5*H*)-фуранонов с остатком терпеновых спиртов у атома углерода C<sup>5</sup> лактонного цикла.

Ранее было показано, что оптически активные сульфидные производные 5-ментилокси- и 5-борнилокси-2(5*H*)-фуранонов проявили выраженную противогрибковую и антимикробную активность в отношении клеток *C. albicans*, *S. aureus* и смешанных инфекций *S. aureus* – *C. albicans*, а также способность подавлять процессы образования и роста биопленок указанными микроорганизмами [19, 20, 27, 28]. Для данных гетероциклов также был выявлен эффект синергизма при их комбинировании с антибиотиками и противогрибковыми средствами в отношении *C. albicans* и *S. aureus*. Синтезированные в настоящей работе хиральные бис-тиоэфиры и дисульфоксиды ряда 2(5*H*)-фуранона являются перспективными исходными и промежуточными соединениями в органическом синтезе при получении новых лекарственных препаратов и соединений с практически полезными свойствами.

**Благодарности.** Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

Рентгеноструктурные исследования проведены за счет государственного задания ФИЦ КазНЦ РАН.

### Литература

1. Singh S., Sharma P.K., Kumar N., Dudhe R. Furanone derivatives: Diverse biological activities // Int. J. Pharm. Sci. – 2011. – V. 2, No 3, Suppl. 1. – P. S51–S61.

2. León-Rojas A.F., Urbina-González J.M. Las furan-2[5H]-onas ( $\Delta^{\alpha\beta}$ -butenolidas), su preparación e importancia biológica // Av. Quím. – 2015. – V. 10, No 1. – P. 67–78.
3. Rossi R., Lessi M., Manzini C., Marianetti G., Bellina F. Synthesis and biological properties of 2(5H)-furanones featuring bromine atoms on the heterocyclic ring and/or brominated substituents // Curr. Org. Chem. – 2017. – V. 21, No 11. – P. 964–1018. – doi: 10.2174/1385272821666170111151917.
4. Husain A., Khan S.A., Iram F., Iqbal Md 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. – doi: 10.1016/j.ejmech.2019.03.021.
5. Villamizar-Mogotocoro A.-F., León-Rojas A.-F., Urbina-González J.-M.  $\Delta^{\alpha\beta}$ -Butenolides [furan-2(5H)-ones]: Ring construction approaches and biological aspects – A mini-review // Mini-Rev. Org. Chem. – 2020. – V. 17, No 8. – P. 922–945. – doi: 10.2174/1570193X17666200220130735.
6. Yang K., Yang J.-Q., Luo S.-H., Mei W.-J., Lin J.-Y., Zhan J.-Q., Wang Z.-Y. Synthesis of N-2(5H)-furanonyl sulfonyl hydrazone derivatives and their biological evaluation *in vitro* and *in vivo* activity against MCF-7 breast cancer cells // Bioorg. Chem. – 2021. – V. 107. – Art. 104518. – doi: 10.1016/j.bioorg.2020.104518.
7. Li X., Li X.-Q., Liu H.-M., Zhou X.-Z., Shao Z.-H. Synthesis and evaluation of antitumor activities of novel chiral 1,2,4-triazole Schiff bases bearing  $\gamma$ -butenolide moiety // Org. Med. Chem. Lett. – 2012. – V. 2. – Art. 26. – doi: 10.1186/2191-2858-2-26.
8. Wei M.-X., Zhang J., Ma F.-L., Li M., Yu J.-Y., Luo W., Li X.-Q. Synthesis and biological activities of dithiocarbamates containing 2(5H)-furanone-piperazine // Eur. J. Med. Chem. – 2018. – V. 155. – P. 165–170. – doi: 10.1016/j.ejmech.2018.05.056.
9. Wei M.-X., Yu J.-Y., Liu X.-X., Li X.-Q., Yang J.-H., Zhang M.-W., Yang P.-W., Zhang S.-S., He Y. Synthesis and biological evaluation of novel artemisone-piperazine-tetronamide hybrids // RSC Adv. – 2021. – V. 11, No 30. – P. 18333–18341. – doi: 10.1039/d1ra00750e.
10. Прилежаева Е.Н. Сульфоны и сульфоксиды в полном синтезе биологически активных природных соединений // Усп. химии. – 2000. – Т. 69, Вып. 5. – С. 403–446.
11. Ahmad I., Shagufta. Sulfones: An important class of organic compounds with diverse biological activities // Int. J. Pharm. Pharm. Sci. – 2015. – V. 7, No 3. – P. 19–27.
12. 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. – doi: 10.1055/s-0039-1690803.
13. Skolia E., Gkizis P.L., Kokotos C.G. Aerobic photocatalysis: Oxidation of sulfides to sulfoxides // ChemPlusChem. – 2022. – V. 87, No 4. – Art. e202200008. – doi: 10.1002/cplu.202200008.
14. Fernández I., Khiar N. Recent developments in the synthesis and utilization of chiral sulfoxides // Chem. Rev. – 2003. – V. 103, No 9. – P. 3651–3705. – doi: 10.1021/cr990372u.
15. Boukouvalas J., Albert V. Regiospecific synthesis of Cepanolide, a cancer chemoprotective micronutrient found in green onions // Tetrahedron Lett. – 2012. – V. 53, No 24. – P. 3027–3029. – doi: 10.1016/j.tetlet.2012.04.007.
16. Jin Z., Xu B., Hammond G.B. Green synthesis of vicinal dithioethers and alkenyl thioethers from the reaction of alkynes and thiols in water // Eur. J. Org. Chem. – 2010. – V. 2010, No 1. – P. 168–173. – doi: 10.1002/ejoc.200901101.
17. Pellissier H. Asymmetric domino reactions. Part A: Reactions based on the use of chiral auxiliaries // Tetrahedron. – 2006. – V. 62, No 8. – P. 1619–1665. – doi: 10.1016/j.tet.2005.10.040.
18. Kielbasiński P., Kwiatkowska M., Cierpiał T., Rachwałski M., Leśniak S. The sulfanyl group: Its importance for asymmetric synthesis and biological activity // Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem. – 2019. – V. 194, No 7. – P. 649–653. – doi: 10.1080/10426507.2019.1602622.

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. – doi: 10.3389/fmicb.2017.02246.
20. 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. – doi: 10.3390/pathogens12010026.
21. Хабибрахманова А.М., Раббаниева Э.С., Герасимова Д.П., Исламов Д.Р., Латыпова Л.З., Лодочникова О.А., Курбангалиева А.Р. Оптически активные бистеоэфир и дисульфоны на основе 2(5H)-фуранона и дитиолов: синтез и строение // *Журн. орган. химии.* – 2022. – Т. 58, Вып. 8. – С. 886–896. – doi: 10.31857/S0514749222080122.
22. 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. – doi: 10.1107/S2053273314026370.
23. Sheldrick G.M. Crystal structure refinement with SHELXL // *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.* – 2015. – V. 71, Pt. 1. – P. 3–8. – doi: 10.1107/S2053229614024218.
24. 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. – doi: 10.1107/S0021889808042726.
25. Spek A.L. Structure validation in chemical crystallography // *Acta Crystallogr., Sect. D: Biol. Crystallogr.* – 2009. – V. 65, No 2. – P. 148–155. – doi: 10.1107/S090744490804362X.
26. Гордон А. Спутник химика: Физико-химические свойства, методики, библиография. – М.: Мир, 1976. – 541 с.
27. Sharafutdinov I.S., Ozhegov G.D., Sabirova A.E., Novikova V.V., Lisovskaya S.A., Khabibrakhmanova A.M., Kurbangalieva A.R., Bogachev M.I., Kayumov A.R. Increasing susceptibility of drug-resistant *Candida albicans* to fluconazole and terbinafine by 2(5H)-furanone derivative // *Molecules.* – 2020. – V. 25, No 3. – Art. 642. – doi: 10.3390/molecules25030642.
28. Пат. № 2765470 РФ. Антибактериальное средство в форме геля на основе гентамицина и производного 2(5H)-фуранона / И.С. Шарафутдинов, А.М. Хабибрахманова, А.Р. Курбангалиева, А.Р. Каюмов. – № 2021107575; заявл. 23.03.2021; опубл. 31.01.2022, Бюл. № 4. – 5 с.

Поступила в редакцию 16.12.2022

Принята к публикации 01.02.2023

---

**Хабибрахманова Алсу Мунавировна**, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории биофункциональной химии

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

**Раббаниева Энзе Салимзяновна**, аспирант кафедры органической и медицинской химии

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

**Герасимова Дарья Павловна**, младший научный сотрудник лаборатории дифракционных методов исследования

Институт органической и физической химии им. А.Е. Арбузова ФИЦ Казанский научный центр РАН

ул. Ак. Арбузова, д. 8, г. Казань, 420088, Россия

E-mail: [darya.p\\_gerasimova@mail.ru](mailto:darya.p_gerasimova@mail.ru)

**Лодочникова Ольга Александровна**, кандидат химических наук, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории биофункциональной химии

Казанский (Приволжский) федеральный университет

ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия

E-mail: [lod\\_olga@mail.ru](mailto:lod_olga@mail.ru)

**Латыпова Лилия Зиннуровна**, кандидат химических наук, старший преподаватель кафедры органической и медицинской химии

Казанский (Приволжский) федеральный университет

ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия

E-mail: [llatypov@kpfu.ru](mailto:llatypov@kpfu.ru)

**Курбангалиева Альмира Рафаэловна**, кандидат химических наук, доцент кафедры органической и медицинской химии

Казанский (Приволжский) федеральный университет

ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия

E-mail: [akurbang@kpfu.ru](mailto: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)

2023, vol. 165, no. 1, pp. 133–148

ORIGINAL ARTICLE

doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.133-148

### Oxidation of Chiral 2(5*H*)-Furanone *Bis*-Thioethers to Disulfoxides

A.M. Khabibrakhmanova<sup>a\*</sup>, E.S. Rabbanieva<sup>a\*\*</sup>, D.P. Gerasimova<sup>b\*\*\*</sup>,  
O.A. Lodochnikova<sup>a\*\*\*\*</sup>, L.Z. Latypova<sup>a\*\*\*\*\*</sup>, A.R. Kurbangaliev<sup>a\*\*\*\*\*</sup>

<sup>a</sup>Kazan Federal University, Kazan, 420008 Russia

<sup>b</sup>Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, FRC Kazan Scientific Center,  
Russian Academy of Sciences, Kazan, 420088 Russia

E-mail: <sup>\*</sup>[AMHabibrahmanova@kpfu.ru](mailto:AMHabibrahmanova@kpfu.ru), <sup>\*\*</sup>[EnSRabbanieva@kpfu.ru](mailto:EnSRabbanieva@kpfu.ru),

<sup>\*\*\*</sup>[darya.p\\_gerasimova@mail.ru](mailto:darya.p_gerasimova@mail.ru), <sup>\*\*\*\*</sup>[lod\\_olga@mail.ru](mailto:lod_olga@mail.ru), <sup>\*\*\*\*\*</sup>[llatypov@kpfu.ru](mailto:llatypov@kpfu.ru),  
<sup>\*\*\*\*\*</sup>[akurbang@kpfu.ru](mailto:akurbang@kpfu.ru)

Received December 16, 2022; Accepted February 1, 2023

### Abstract

Novel disulfinyl derivatives based on 3,4-dichloro-2(5*H*)-furanone, aliphatic dithiols, and monoterpene alcohols were synthesized. Chiral *bis*-thioethers in the molecules of which the dithiol fragment links two five-membered cycles at C<sup>4</sup> atoms were obtained in the reactions of 5(*S*)-(*l*-menthyloxy)- and 5(*S*)-(*l*-bornyloxy)-2(5*H*)-furanones with ethane-1,2-dithiol and propane-1,3-dithiol in acetone in basic medium. The action of an excess of *m*-chloroperoxybenzoic acid (2.0–3.2 equiv.) on *bis*-thioethers led to the formation of the corresponding mono- and disulfoxides bearing *l*-menthol or *l*-borneol fragments at the 5th position of the lactone ring. The methods of column chromatography and fractional recrystallization were used for the isolation of individual products. The structure of the synthesized heterocycles was proved by IR and NMR spectroscopy, and their composition was confirmed by high-resolution mass

spectrometry. The molecular structure of the three disulfoxides was characterized by X-ray diffraction analysis.

**Keywords:** 2(5*H*)-furanones, aliphatic dithiols, bis-thioethers, disulfoxides, optical activity, X-ray diffraction analysis

**Acknowledgments.** This study was supported by the Kazan Federal University Strategic Academic Leadership Program (PRIORITY-2030).

The XRD study was carried out under the state assignment to the FRC Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences.

### Figure Captions

Scheme 1. Oxidation reactions of bis-thioethers **1–4** to sulfoxides.

Fig. 1. <sup>1</sup>H NMR spectra (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) of disulfoxides **7b** (a) and **7c** (b).

Fig. 2. Molecular geometry of disulfoxides **7b** (a), **8c** (b), and **9c** (c) in a crystal.

### References

1. Singh S., Sharma P.K., Kumar N., Dudhe R. Furanone derivatives: Diverse biological activities. *Int. J. Pharm. Sci.*, 2011, vol. 2, no. 3, suppl. 1, pp. S51–S61.
2. León-Rojas A.F., Urbina-González J.M. Las furan-2[5*H*]-onas ( $\Delta^{\alpha\beta}$ -butenolidas), su preparación e importancia biológica. *Av. Quím.*, 2015, vol. 10, no. 1, pp. 67–78. (In Spanish)
3. 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. doi: 10.2174/1385272821666170111151917.
4. Husain A., Khan S.A., Iram F., Iqbal Md 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. doi: 10.1016/j.ejmech.2019.03.021.
5. Villamizar-Mogotocoro A.-F., León-Rojas A.-F., Urbina-González J.-M.  $\Delta^{\alpha\beta}$ -Butenolides [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. doi: 10.2174/1570193X17666200220130735.
6. Yang K., Yang J.-Q., Luo S.-H., Mei W.-J., Lin J.-Y., Zhan J.-Q., Wang Z.-Y. Synthesis of *N*-2(5*H*)-furanonyl sulfonyl hydrazone derivatives and their biological evaluation *in vitro* and *in vivo* activity against MCF-7 breast cancer cells. *Bioorg. Chem.*, 2021, vol. 107, art. 104518. doi: 10.1016/j.bioorg.2020.104518.
7. Li X., Li X.-Q., Liu H.-M., Zhou X.-Z., Shao Z.-H. Synthesis and evaluation of antitumor activities of novel chiral 1,2,4-triazole Schiff bases bearing  $\gamma$ -butenolide moiety. *Org. Med. Chem. Lett.*, 2012, vol. 2, art. 26. doi: 10.1186/2191-2858-2-26.
8. Wei M.-X., Zhang J., Ma F.-L., Li M., Yu J.-Y., Luo W., Li X.-Q. Synthesis and biological activities of dithiocarbamates containing 2(5*H*)-furanone-piperazine. *Eur. J. Med. Chem.*, 2018, vol. 155, pp. 165–170. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.05.056.
9. Wei M.-X., Yu J.-Y., Liu X.-X., Li X.-Q., Yang J.-H., Zhang M.-W., Yang P.-W., Zhang S.-S., He Y. Synthesis and biological evaluation of novel artemisone-piperazine-tetronamide hybrids. *RSC Adv.*, 2021, vol. 11, no. 30, pp. 18333–18341. doi: 10.1039/d1ra00750e.
10. Prilezhaeva E.N. Sulfones and sulfoxides in the total synthesis of biologically active natural compounds. *Russ. Chem. Rev.*, 2000, vol. 69, no. 5, pp. 367–408. doi: 10.1070/RC2000v069n05ABEH000561.
11. Ahmad I., Shagufta. Sulfones: An important class of organic compounds with diverse biological activities. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, 2015, vol. 7, no. 3, pp. 19–27.
12. 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. doi: 10.1055/s-0039-1690803.
13. Skolia E., Gkizis P.L., Kokotos C.G. Aerobic photocatalysis: Oxidation of sulfides to sulfoxides. *ChemPlusChem*, 2022, vol. 87, no. 4, art. e202200008. doi: 10.1002/cplu.202200008.
14. Fernández I., Khair N. Recent developments in the synthesis and utilization of chiral sulfoxides. *Chem. Rev.*, 2003, vol. 103, no. 9, pp. 3651–3705. doi: 10.1021/cr990372u.

15. Boukouvalas J., Albert V. Regiospecific synthesis of Cepanolide, a cancer chemoprotective micro-nutrient found in green onions. *Tetrahedron Lett.*, 2012, vol. 53, no. 24, pp. 3027–3029. doi: 10.1016/j.tetlet.2012.04.007.
16. Jin Z., Xu B., Hammond G.B. Green synthesis of vicinal dithioethers and alkenyl thioethers from the reaction of alkynes and thiols in water. *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, vol. 2010, no. 1, pp. 168–173. doi: 10.1002/ejoc.200901101.
17. Pellissier H. Asymmetric domino reactions. Part A: Reactions based on the use of chiral auxiliaries. *Tetrahedron*, 2006, vol. 62, no. 8, pp. 1619–1665. doi: 10.1016/j.tet.2005.10.040.
18. Kielbasiński P., Kwiatkowska M., Cierpień T., Rachwałski M., Leśniak S. The sulfinyl group: Its importance for asymmetric synthesis and biological activity. *Phosphorus, Sulfur, Silicon Relat. Elem.*, 2019, vol. 194, no. 7, pp. 649–653. doi: 10.1080/10426507.2019.1602622.
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(5*H*)-furanone against planktonic and biofilm associated methicillin-resistant and -susceptible *Staphylococcus aureus*. *Front. Microbiol.*, 2017, vol. 8, art. 2246. doi: 10.3389/fmicb.2017.02246.
20. 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. doi: 10.3390/pathogens12010026.
21. 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. doi: 10.1134/S1070428022080127.
22. 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. doi: 10.1107/S2053273314026370.
23. Sheldrick G.M. Crystal structure refinement with *SHELXL*. *Acta Crystallogr., Sect. C: Struct. Chem.*, 2015, vol. 71, pt. 1, pp. 3–8. doi: 10.1107/S2053229614024218.
24. 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. doi: 10.1107/S0021889808042726.
25. Spek A.L. Structure validation in chemical crystallography. *Acta Crystallogr., Sect. D: Biol. Crystallogr.*, 2009, vol. 65, no. 2, pp. 148–155. doi: 10.1107/S090744490804362X.
26. Gordon A. *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)
27. Sharafutdinov I.S., Ozhegov G.D., Sabirova A.E., Novikova V.V., Lisovskaya S.A., Khabibrakhmanova A.M., Kurbangalieva A.R., Bogachev M.I., Kayumov A.R. Increasing susceptibility of drug-resistant *Candida albicans* to fluconazole and terbinafine by 2(5*H*)-furanone derivative. *Molecules*, 2020, vol. 25, no. 3, art. 642. doi: 10.3390/molecules25030642.
28. Sharafutdinov I.S., Khabibrakhmanova A.M., Kurbangalieva A.R., Kayumov A.R. Antibacterial agent in form of gel based on gentamycin and 2(5*H*)-furanone derivative. Patent RF no. 2765470, 2021. (In Russian)

**Для цитирования:** Хабибрахманова А.М., Раббаниева Э.С., Герасимова Д.П., Лодоchnikova O.A., Латыпова Л.З., Курбангалиева А.Р. Окисление хиральных бис-тиоэфиров ряда 2(5*H*)-фуранона до дисульфоксидов // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2023. – Т. 165, кн. 1. – С. 133–148. – doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.133-148.

**For citation:** 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. doi: 10.26907/2542-064X.2023.1.133-148. (In Russian)