

В. В. Гаврилов¹, В. А. Старцева², Л. Е. Никитина², О. А. Лодочникова³,
О. И. Гнездилов⁴, С. А. Лисовская⁵, Н. И. Глушко⁵, Е. Н. Климовицкий¹

СИНТЕЗ И ПРОТИВОГРИБКОВАЯ АКТИВНОСТЬ СУЛЬФИДОВ, СУЛЬФОКСИДОВ, СУЛЬФОНОВ НА ОСНОВЕ (1S)-(-)-β-ПИНЕНА

¹ Химический институт им. А. М. Бутлерова КГУ, Казань, Россия;

² Казанский государственный медицинский университет, Казань, Россия;

³ Институт органической и физической химии им. А. Е. Арбузова КНЦ РАН, Казань, Россия;

⁴ Казанский физико-технический институт им. Е. К. Завойского КНЦ РАН, Казань, Россия;

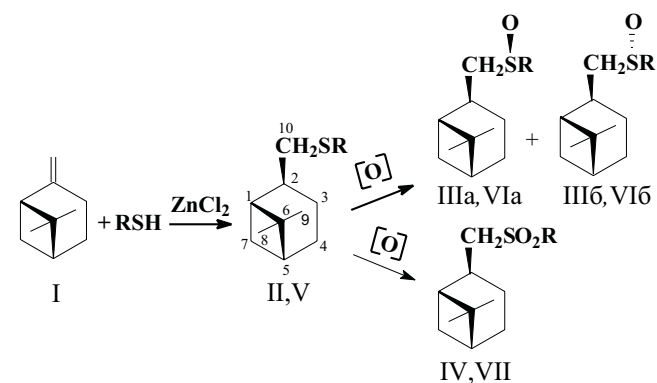
⁵ Казанский НИИ эпидемиологии и микробиологии, Казань, Россия

Присоединением 2-меркаптоэтанола и метилового эфира меркаптоуксусной кислоты к двойной связи (1S)-(-)-β-пинена получены сульфиды пинанового ряда, имеющие *цис*-конфигурацию. При окислении сульфидов *m*-хлорнадбензойной кислотой выделены соответствующие сульфоксиды и сульфоны. Проведен скрининг антимикотической активности полученных соединений, исследована динамика изменения противогрибковых свойств в рядах сульфид-сульфоксид-сульфон.

Ключевые слова: сульфиды, сульфоксиды, сульфоны пинанового ряда, противогрибковая активность.

Монотерпены — природные соединения с широким спектром биологической активности, включая противогрибковое действие. В состав дезинфицирующих средств входят спирты и кетоны терпенового ряда [1, 2]. Ранее нами сообщалось об обнаружении противогрибковой активности у некоторых моно- и бициклических терпенсульфидов на основе карвона и *цис*-вербенола, полученных с использованием тиолов различной структуры [3, 4]. Насколько нам известно, противогрибковая активность серусодержащих терпеноидов на основе β-пинена не исследовалась.

Описаны сульфиды на основе β-пинена [5], бис-сульфоны на основе (1*R*)-(-)-миртеналя [6], а также гидроксисульфоксиды пинанового ряда [7, 8]. С целью выявления новых фармакологических свойств у серусодержащих производных (1*S*)-(-)-β-пинена I, нами получены соединения II–VII. Целевые продукты II–VII очищены колоночной хроматографией на силикагеле и охарактеризованы методами ЯМР-спектроскопии. Состав подтвержден элементным анализом или методом масс-спектрометрии (табл. 1).



[O] = *m*-хлорнадбензойная кислота, R = CH₂COOCH₃ (II–IV), CH₂CH₂OH (V–VII).

Ранее нами установлено, что сульфиды II, V представляют собой продукты присоединения против правила Марковникова с сохранением пинановой структуры [5], однако строгого приписания конфигурации сделать не удалось. Однозначный вывод о *цис*-расположении фрагмента –SCH₂CH₂OH по отношению к *гем*-диметильной группе получен на основании данных РСА продуктов VI и VII. Данные РСА эксперимента будут подробно обсуждены в отдельной публикации. Принадлежность метиловых эфиров II–IV также к *цис*-изомерам доказана встречным синтезом — переводом сложноэфирной функции в спиртовую, то есть восстановлением соединения II в сульфид V алюмогидридом лития.

Отнесение сигналов углеродных атомов в спектрах ЯМР ¹³C соединений (II–VII) проводилось с привлечением литературных данных по кислородсодержащим монотерпеноидам пинанового ряда [9–11]. Данные спектров ЯМР ¹H и ¹³C реакционных смесей сульфидов (II, V) свидетельствуют о том, что реакции I с тиолами в присутствии хлорида цинка протекают с высокой степенью регио- и стереоселективности и приводят к образованию в качестве основного продукта *цис*-изомера пинановой структуры, на долю которого приходится ≈ 85%. Из спектров ЯМР реакционных смесей сульфоксидов (III, VI) следует, что реакции окисления протекают с низкой селективностью и приводят в обоих случаях к смеси 2 диастереомеров в соотношении ≈ 1:1. В масс-спектрах аддуктов (II–IV, VI) присутствуют пики молекулярных ионов с соответствующими *m/z*, а также характерные для пинановой системы пики ионов с *m/z* 136, 121, 93, 55 [12, 13]. Строение сульфида (V) подтверждено окислением его в сульфон (IV), данные элементного анализа которого соответствуют вычисленным.

Названия и спектральные характеристики полученных соединений

Соединение	Название и спектральные характеристики
II	Метил({(1S,2R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ил}метил}тио)ацетат. ПМП-спектр (CDCl ₃), δ, м.д.: 0,99 (с, 3H, H-9), 1,18 (с, 3H, H-8), 1,19 (м, 1H, H-7), 1,52 (м, 1H, H-3), 1,72 – 2,08 (м, 4H, H-1, H-2, 2H-4), 2,22 (м, 1H, H-3), 2,35 (м, 1H, H-7), 2,53 (м, 1H, H-5), 2,70 (м, 2H, H-10), 3,20 (м, 2H, SCH ₂), 3,73 (с, 3H, OCH ₃). ЯМР (¹³ C) спектр, δ, м.д.: 22,51 (C-3), 23,74 (C-9), 26,68 (C-4), 28,50 (C-8), 33,86 (C-7), 34,08 (C-5), 40,44 (C-6), 40,95 (C-2), 41,35 (C-1), 41,79 (C-10), 45,95 (SCH ₂), 52,85 (OCH ₃), 171,60 (CO). Масс-спектр, m/z (I _{отн.} , %): 242 (M ⁺ , 6), 227 (1), 199 (1), 169 (86), 159 (3), 136 (27), 123 (22), 107 (18), 93 (42), 81 (53), 67 (100), 55 (40), 41 (44).
III	Метил({(1S,2R,5S,S_R)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ил}метил}сульфинил)ацетат и метил({(1S,2R,5S,S_R)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ил}метил}сульфинил)ацетат. ПМП спектр (CDCl ₃), δ, м.д.: 1,05, 1,06 (с, 3H, H-9), 1,24, 1,26 (с, 3H, H-8), 1,01 (м, 1H, H-7), 1,64 (м, 1H, H-3), 1,69 – 2,09 (м, 4H, H-1, H-2, 2H-4), 2,18 (м, 1H, H-3), 2,42 (м, 1H, H-7), 2,71 (м, 1H, H-5), 2,90 – 3,10 (м, 2H, H-10), 3,64, 3,71 (м, 2H, SOCH ₂), 3,82 (с, 3H, OCH ₃). ЯМР (¹³ C) спектр, δ, м.д.: 21,88, 22,72 (C-3), 23,86 (C-9), 26,51, 26,63 (C-4), 28,40, 28,44 (C-8), 33,47, 33,75 (C-7), 35,44, 35,73 (C-5), 39,24, 39,34 (C-6), 41,51, 41,54 (C-1), 45,39, 47,30 (C-2), 56,64, 56,93 (C-10), 53,53 (OCH ₃), 61,63, 62,53 (SOCH ₂), 166,36 (CO). Масс-спектр, m/z (I _{отн.} , %): 258 (M ⁺ , 6), 241 (35), 227 (4), 185 (43), 159 (4), 135 (26), 122 (23), 107 (20), 93 (83), 81 (100), 69 (85), 67 (54), 55 (39), 41 (79), 39 (15), 29 (10).
IV	Метил({(1S,2R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ил}метил}сульфонилацетат. ПМП-спектр (CDCl ₃), δ, м.д.: 1,06 (с, 3H, H-9), 1,25 (с, 3H, H-8), 1,05 (м, 1H, H-7), 1,75 (м, 1H, H-3), 1,81 – 2,09 (м, 4H, H-1, H-2, 2H-4), 2,22 (м, 1H, H-3), 2,41 (м, 1H, H-7), 2,84 (м, 1H, H-5), 3,35 – 3,52 (м, 2H, H-10), 3,85 (с, 3H, OCH ₃), 3,98 (м, 2H, SO ₂ CH ₂). ЯМР (¹³ C) спектр, δ, м.д.: 22,53 (C-3), 23,72 (C-9), 26,52 (C-4), 28,25 (C-8), 33,21 (C-7), 35,10 (C-5), 39,09 (C-6), 41,31 (C-1), 47,28 (C-2), 58,79 (C-10), 53,97 (OCH ₃), 61,54 (SO ₂ CH ₂), 164,70 (CO). Масс-спектр, m/z (I _{отн.} , %): 274 (M ⁺ , 15), 256 (4), 219 (12), 178 (3), 159 (6), 145 (14), 136 (100), 121 (99), 108 (49), 93 (93), 81 (93), 67 (84), 55 (79), 41 (84), 35 (34).
V	2-({(1S,2R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ил}метил}тио)этанол. ПМП-спектр (CDCl ₃), δ, м.д.: 0,95 (с, 3H, H-9), 1,15 (с, 3H, H-8), 1,16 (м, 1H, H-7), 1,50 (м, 1H, H-3), 1,80 – 2,07 (м, 4H, H-1, H-2, 2H-4), 2,19 (м, 1H, H-3), 2,34 (м, 1H, H-7), 2,42 (м, 1H, H-5), 2,49 – 2,62 (м, 2H, H-10), 2,66 (м, 2H, SCH ₂), 2,81 (1H, OH), 3,69 (м, 2H, CH ₂ OH). ЯМР (¹³ C) спектр, δ, м.д.: 22,68 (C-3), 23,85 (C-9), 26,72 (C-4), 28,57 (C-8), 33,86 (C-7), 34,94 (C-5), 39,25 (C-6), 39,53 (C-2), 41,71 (C-1), 41,86 (C-10), 46,09 (SCH ₂), 60,86 (CH ₂ OH).
VI	2-({(1S,2R,5S,S_R)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ил}метил}сульфинил)этанол и 2-({(1S,2R,5S,S_R)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ил}метил}сульфинил)этанол. ПМП-спектр (CDCl ₃), δ, м.д.: 1,00 (с, 3H, H-9), 1,20 (с, 3H, H-8), 1,21 (м, 1H, H-7), 1,46 – 1,58 (м, 1H, H-3), 1,82 – 2,08 (м, 4H, H-1, H-2, 2H-4), 2,21 (м, 1H, H-3), 2,36 (м, 1H, H-7), 2,42 (м, 1H, H-5), 2,54 – 2,66 (м, 2H, H-10), 2,70 (м, 2H, SOCH ₂), 3,70 (м, 2H, CH ₂ OH). ЯМР (¹³ C) спектр, δ, м.д.: 22,85 (C-3), 23,91, 23,93 (C-9), 26,53, 26,65 (C-4), 28,42, 28,46 (C-8), 33,58, 33,77 (C-7), 35,46, 35,87 (C-5), 39,26, 39,34 (C-6), 41,54, 41,57 (C-1), 45,60, 47,31 (C-2), 54,34, 54,70 (C-10), 57,27 (CH ₂ OH), 61,48, 62,19 (SOCH ₂). Масс-спектр, m/z (I _{отн.} , %): 230 (M ⁺ , 1), 213 (62), 185 (26), 169 (8), 137 (26), 121 (27), 107 (17), 93 (71), 81 (100), 69 (80), 55 (54), 41 (53), 29 (12).
VII	2-({(1S,2R,5S)-6,6-диметилбицикло[3.1.1]гепт-2-ил}метил}сульфонилацетат)этанол. ПМП-спектр (CDCl ₃), δ, м.д.: 1,05 (с, 3H, H-9), 1,24 (с, 3H, H-8), 1,07 (м, 1H, H-7), 1,72 (м, 1H, H-3), 1,88 – 2,08 (м, 4H, H-1, H-2, 2H-4), 2,18 – 2,30 (м, 1H, H-3), 2,40 (м, 1H, H-7), 2,61 (1H, OH), 2,84 (м, 1H, H-5), 3,21 (м, 2H, SO ₂ CH ₂), 3,18 – 3,31 (м, 2H, H-10), 4,16 (м, 2H, CH ₂ OH). ЯМР (¹³ C) спектр, δ, м.д.: 22,85 (C-3), 23,81 (C-9), 26,57 (C-4), 28,29 (C-8), 33,25 (C-7), 35,04 (C-5), 39,11 (C-6), 41,34 (C-1), 47,45 (C-2), 56,40 (C-10), 57,11 (CH ₂ OH), 62,78 (SO ₂ CH ₂). C ₁₂ H ₂₂ O ₃ S.

Экспериментальная химическая часть

Спектры ЯМР получены на приборе “Bruker Avance” (Германия) с рабочей частотой 400,13 и 100,61 МГц для ядер ¹H и ¹³C соответственно. Растворитель — CDCl₃, внутренний эталон — ГМДС. Для детализации отнесения линий ЯМР в спектрах использовали запись в режиме DEPT-135°. Для соединения VII привлекали и двухмерную гетероядерную корреляционную спектроскопию ЯМР ¹³C(¹H), используя программу HMQC. Масс-спектры электронного удара получены на приборе TRACE MS “Finnigan MAT” (США), при энергии ионизирующих электронов 70 эВ, температуре ионного источника 200 °С. Для выделения и очистки продуктов реакций применялся метод адсорбционной хроматографии на силикагеле “L” (100/160 μ). В качестве элюентов использовался гексан, а также смеси гексан — диэтиловый эфир и гексан — этилацетат. Контроль за ходом реакций и качеством разделения реакционных смесей осуществляли

методом ТСХ на пластинах “Silufol” (проявители I₂ и смесь этанол — серная кислота — анисовый альдегид, 90:5:5). В работе использовался (1S)-(-)-β-пинен (ee = 98 %) фирмы Acros organics, 2-меркаптоэтанол, метиловый эфир меркаптоуксусной кислоты и μ-хлорнадбензойная кислота фирмы Aldrich. Очистка и сушка растворителей производилась согласно известным методикам [14].

Реакции (1S)-(-)-β-пинена I с тиолами. Общая методика. К раствору 37 ммоль I в 50 мл CH₂Cl₂ добавили последовательно при комнатной температуре и перемешивании 40 ммоль соответствующего тиола в 20 мл CH₂Cl₂ и свежепрокаленный ZnCl₂ на кончике скальпеля. Через 5 – 7 дней в реакционную смесь добавили 200 мл воды, экстрагировали CH₂Cl₂ (20 мл · 4), сушили сульфатом магния, концентрировали в вакууме, продукты выделяли колоночной хроматографией на силикагеле. Сульфид II — светло-желтое маслообразное вещество, выход 55,6 % (из 5 г I). Элюент — петролейный эфир (40/70) — диэтиловый

Противогрибковая активность соединений пинанового ряда

Соединение	С.а. непат.	С.а. пат	С.р.	Р.р.	Р.т.	Р.с.	Е.ф.	А.н.	А.ф.
I	+/-	+/-	+	-	-	+/-	+/-	-	-
II	-	-	-	-	-	-	-	-	-
III	+	+	+	+	3+	2+	2+	2+	+
IV	+/-	+/-	+	+	2+	+	+	+	+/-
V	+/-	+/-	-	+/-	+/-	+/-	+	+	+/-
VI	+/-	+	+/-	+/-	+	+	+/-	+/-	+
VII	+/-	+/-	+	+/-	+	+/-	+/-	+/-	+/-

С.а.: *Candida albicans*, С.р.: *Candida parapsilosis*, Р.р.: *Rhodotorula rubra*, Р.т.: *Penicillium tardum*, Р.с.: *Penicillium chrysogenum*, Е.ф.: *Epidermophyton floccosum*, А.н.: *Aspergillus niger*, А.ф.: *Aspergillus fumigatus*.

эфир, 10:1. Сульфид V — прозрачное маслообразное вещество, выход 50,1 % (из 3,94 г I). Элюент — петролейный эфир (40/70) — диэтиловый эфир, 20:1.

Восстановление сульфида II алюминидом лития. Раствор 0,11 г (0,45 ммоль) сульфида II в 5 мл тетрагидрофурана прикапывали к раствору 0,04 г (1,05 ммоль) алюминидом лития в 8 мл тетрагидрофурана. Смесь кипятили 8 ч, затем к реакционной массе добавляли последовательно 0,05 г воды, 0,05 г 15 % раствора гидроксида натрия в воде и 0,15 г воды. Осадок отфильтровывали на бумажном фильтре, раствор сушили хлористым кальцием. После концентрирования в вакууме и колоночной хроматографии на силикагеле выделили 0,06 г прозрачного маслообразного вещества V, выход 61,7 %. Элюент — петролейный эфир (40/70) — этилацетат, 5:1.

Окисление сульфидов II, V до сульфоксидов III, VI. Общая методика. К охлажденному до -15°C раствору 0,4 ммоль сульфидов II, V в 5 мл CH_2Cl_2 прикапывали раствор 0,46 ммоль *мета*-хлорпербензойной кислоты в 15 мл CH_2Cl_2 и оставляли на 1 сут при комнатной температуре. После отделения осадка раствор насыщали газообразным аммиаком. Кристаллическую массу фильтровали, остаток концентрировали в вакууме, очищали колоночной хроматографией на силикагеле. Сульфоксид III — бесцветное маслообразное вещество, выход 75 % (из 0,86 г II). Элюент — петролейный эфир (40/70) — этилацетат, 1:1. Сульфоксид VI — белые кристаллы с т. пл. $113-117^{\circ}\text{C}$, выход 69,5 % (из 1,31 г V). Элюент — хлористый метилен — ацетон, 1:1.

Окисление сульфидов II, V до сульфонов IV, VII. Общая методика. К охлажденному до -15°C раствору 0,4 ммоль сульфидов II, V в 5 мл CH_2Cl_2 прибавляли по каплям раствор 0,85 ммоль *мета*-хлорпербензойной кислоты в 35 мл CH_2Cl_2 . Реакционную массу оставляли при комнатной температуре на 24 ч. Разработка аналогична синтезу сульфоксидов III, VI. Сульфид IV — бесцветное маслообразное вещество, выход 80,9 % (из 0,55 г II). Элюент — петролейный эфир (40/70) — этилацетат, 1:1. Сульфид VII — белые кристаллы с т. пл. $68,5-69^{\circ}\text{C}$, выход 81,0 % (из 0,6 г V). Элюент — хлористый метилен.

Экспериментальная биологическая часть

В работе использовали штаммы, поддерживаемые в коллекции КНИИЭМ: *Aspergillus niger* ВКМ F-412, *Aspergillus fumigatus* ВКМ F-219, *Penicillium tardum* ВКМ F-263, *Penicillium chrysogenum* ВКМ F-347, *Candida albicans* Y-4, а также штаммы дрожжеподобных грибов и дерматомицетов, выделенные от больных микозами кожи и слизистых: *Candida albicans* 228, *Candida parapsilosis*, *Candida kruzei*, *Rhodotorula rubra*, *Epidermophyton floccosum* [15, 16].

Исследование противогрибковой активности соединений I–VII проводили аппликационным диско-диффузионным методом на модифицированном агаре Сабуро. Посевы тест-культуры (суспензию спор) наносили

из расчета 1 млн КОЕ/чашка. Посевы инкубировали в течение 8 сут при 28°C [17]. Исследуемые вещества растворяли в легколетучих растворителях (этанол, ацетон) и наносили на бумажные диски из расчета 1 мг вещества на диск. Диски высушивали в стерильных условиях до полного удаления растворителя.

Знаком «+» в табл. 2 обозначена зона задержки роста 1–3 мм (слабая активность); знаком «2+» — зона задержки роста 3–5 мм (умеренная активность); знаком «3+» обозначена зона задержки роста ≥ 5 мм, что соответствует высокой активности. Отсутствие активности обозначено знаком «–», а знаком «+/-» в таблице обозначена зона задержки роста до 1 мм (очень слабая активность). В качестве отрицательного контроля использовали диски без препаратов, обработанные растворителем аналогичным образом. В качестве положительных контролей использовали диски с фунгицидным препаратом «Полисепт» («4+»).

Установлено, что (1S)-(-)- β -пинен I, а также спирты, содержащие сульфидную, сульфоксидную и сульфоновую функции (соединения V, VI и VII соответственно), а также сульфид II со сложноэфирным фрагментом при насыщенном пинановом скелете проявляют слабую противогрибковую активность (табл. 2).

Сульфид IV проявляет умеренную активность против грибов *Penicillium tardum*, а сульфоксид III оказался наиболее активным антимикотиком среди всех протестированных соединений.

Из табл. 2 видно, что сульфоксид III проявляет высокую активность против грибов *Penicillium tardum* и умеренную активность против грибов *Penicillium chrysogenum*, *Epidermophyton floccosum*, *Aspergillus fumigatus*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Патент РФ 2197994 (2003); *РЖ Химия*, 03.10-190.325П (2003).
2. Патент Франции 9408130 (1996), *РЖ Химия*, 70548 П (1999).
3. И. А. Вакуленко, В. А. Старцева, Л. Е. Никитина и др., *Тез. докл. VI Всеросс. конф. "Химия и техн. раст. веществ"*, Сыктывкар (2006), с. 235.

4. Е. В. Сиразиева, В. А. Старцева, Л. Е. Никитина и др., *Тез. докл. Межд. конф. "Орган. химия от Бутлерова и Бейльштейна до соврем"*, Санкт-Петербург (2006), с. 447.
5. Л. Е. Никитина, С. А. Диева, В. В. Племенков и др., *Ж. общей химии*, **71**(8), 1233 – 1237 (2001).
6. М. Е. Vargas-Diaz, S. Lagunas-Rivera, P. Joseph-Nathan, et al., *Tetrahedron Lett.*, **46**, 3297 – 3300 (2005).
7. D. J. Procter, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 335 – 354 (2001).
8. Л. Е. Никитина, В. А. Старцева, С. А. Диева и др., *Химия природн. соедин.*, **42**(2), 178 – 181 (2006).
9. J. M. Coxon, G. J. Hudes, P. J. Steel, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **8**, 1351 – 1355 (1984).
10. D. A. Forsyth, S. Mahmoud, B. C. Giessen, *Org. Magn. Reson.*, **19**(2), 89 – 90 (1982).
11. В. И. Лысенков, Т. И. Пекк, Е. Т. Липпмаа и др., *Журн. орган. химии*, **17**(8), 1616 – 1625 (1981).
12. A. Gavras, J. Dunogues, R. Galas, et al., *J. Org. Chem.*, **49**, 442 – 444 (1984).
13. F. Chatzopoulos-Ouar and G. Descotes, *J. Org. Chem.*, **49**, 118 – 120 (1984).
14. А. Вайсбергер, Э. Проскауэр, Д. Риддик и др., *Органические растворители*, Изд-во ИЛ, Москва (1958).
15. Р. А. Аравийский, Н. Н. Климко, Н. В. Васильева, *Диагностика микозов*, Издательский дом СПбМАПО, Санкт-Петербург (2004), сс. 17 – 33.
16. Д. Саттон, А. Фотергилл, М. Ринальди, *Определитель патогенных и условно патогенных грибов*, Мир, Москва (2001).
17. Н. Б. Градова, Е. С. Бабусенко, И. Б. Горнова, *Лабораторный практикум по общей микробиологии*, ДеЛи принт, Москва (2004), сс. 111 – 113.

Поступила 24.01.08

SYNTHESIS AND ANTIFUNGAL ACTIVITY OF SULFIDES, SULFOXIDES, AND SULFONES BASED ON (1S)-(-)- β -PINENE

V. V. Gavrilov¹, V. A. Startseva², L. E. Nikitina², O. A. Lodochnikova³, O. I. Gnezdilov⁴, S. A. Lisovskaya⁵, N. I. Glushko⁵, and E. N. Klimovitskii¹

¹ Butlerov Chemical Institute, Kazan State University, Kazan, 420008, Russia;

² Kazan State Medical University, Kazan, 420008, Russia;

³ Arbuzov Institute of Organic and Physical Chemistry, Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Kazan, 420088, Russia;

⁴ E. K. Zavoisky Physicotechnical Institute, Kazan Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Kazan, Russia;

⁵ Kazan Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Kazan, Russia

A series of pinanyl sulfides possessing *cis*-configuration have been synthesized using addition of 2-mercaptoethanol and thioglycolic acid methyl ether to the double bond of (1S)-(-)- β -pinene. The corresponding sulfoxides and sulfones have been synthesized using the oxidation of sulfides with 3-chloroperbenzoic acid. The thioterpenoids obtained have been tested for antifungal activity. The dynamics of variation of the antimicrobial properties in the sulfide – sulfoxide – sulfone series has been investigated.

Key words: pinane derivatives, sulfides, sulfoxides, sulfones, antifungal activity.