

Синтез и фунгицидная активность метилсульфанилметилловых эфиров производных левоглюкозенона

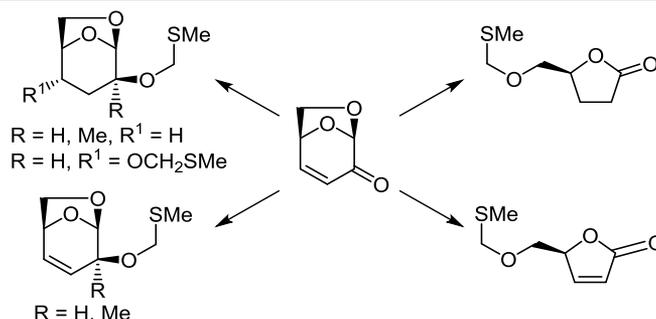
Булат Т. Шарипов^{1*}, Анна Н. Давыдова¹, Алена С. Рябова²,
Наиля Ф. Галимзянова², Фарид А. Валеев¹

¹ Уфимский институт химии РАН,
пр. Октября, 71, Уфа 450054, Россия; e-mail: sharipovbt@anrb.ru

² Уфимский институт биологии РАН,
пр. Октября, 69, Уфа 450054, Россия; e-mail: galnailya@yandex.ru.

Поступило 6.12.2018

Принято 16.01.2019



На основе левоглюкозенона синтезирован ряд производных, содержащих гидроксильные группы при атомах С-4 или С-2 и С-4, или гидроксильную и метильную группы при атоме С-4, а также 4-гидрокси-метилбутанолиды. Производные с гидроксильными группами получены в виде метилсульфанилметилловых эфиров. Установлено, что соединения с 6,8-диоксабицикло[3.2.1]-октановым циклом проявляют фунгицидную активность по отношению к *Rhizoctonia solani*. Показано, что присутствие метилсульфанилметилового фрагмента в цикле способно усилить фунгицидную активность соединений.

Ключевые слова: γ -бутанолиды, левоглюкозенон, метилсульфанилметилловые эфиры, фунгицидная активность, *Rhizoctonia solani*.

Левоглюкозенон – уникальное соединение, которое имеет преимущество перед другими веществами, получаемыми из возобновляемого биосырья: он легкодоступен путем пиролиза любых целлюлозосодержащих материалов. В структуре левоглюкозенона сочетаются 6,8-диоксабицикло[3.2.1]октановый каркас, еноновая система, кетогруппа и ацетальный центр. 1,6-Ангидромостик блокирует ацетальный центр и стерически экранирует молекулу, обеспечивая регио- и стереоселективность. Все эти признаки, сочетающиеся в одной молекуле, превращают левоглюкозенон в удобное исходное хиральное соединение для практического синтеза разнообразных энантимерно чистых производных, используемых в синтезе природных соединений.¹ На основе левоглюкозенона получены различные биологически активные природные соединения и их аналоги: углеводы,² нуклеозиды,³ γ -бутиролактоны,⁴ феромоны,⁵ простагландины.⁶ Известен ряд модификаций левоглюкозенона в направлении соединений, обладающих практически значимыми биоло-

гическими свойствами: цитотоксической активностью,⁷ антимикробным эффектом,⁸ гербицидным действием.⁹

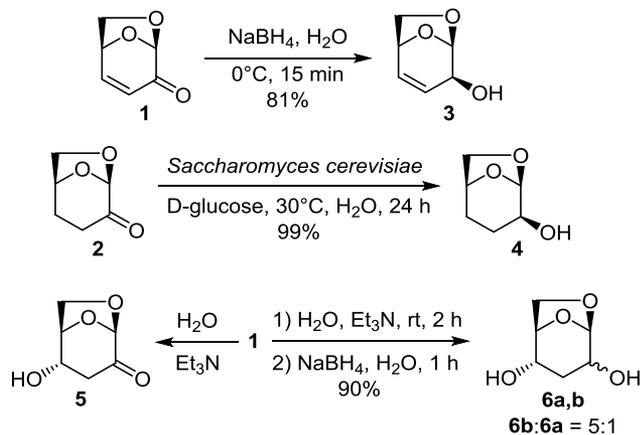
Последние успехи применения производных левоглюкозенона в качестве замены токсических растворителей в промышленности делают его перспективной био-платформой не только для лабораторного синтеза, но и для индустрии.¹⁰

В данной работе мы представляем результаты по синтезу производных левоглюкозенона, из которых защищенные метилсульфанилметильной группой гидроксипроизводные проявили новый вид биологической активности – фунгицидную активность по отношению к микроскопическим грибам *Bipolaris sorokiniana*, *Fusarium oxysporum* и *Rhizoctonia solani*.

При модификации левоглюкозенона (1) мы использовали несколько практических трансформаций: окса-реакцию Михаэля, 1,2-алкилирование и восстановление кетогруппы. Следует заметить, что дигидро-левоглюкозенон (цирен (Cyrene™) (2)), легко получаемый гидрированием,¹¹ коммерчески доступен. Известно,

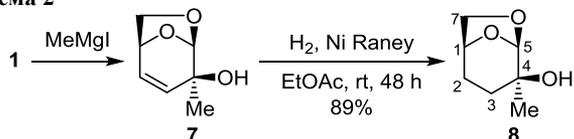
что левоглюкозенон (**1**) стерео- и региоселективно восстанавливается NaBH_4 в воде с образованием карбинола **3**¹² (схема 1). Диастереомерно чистый спирт **4** получили путем специфического восстановления цирена (**2**) с использованием хлебопекарных дрожжей (*Saccharomyces cerevisiae*).¹³ По реакции Михаэля выдерживанием левоглюкозенона (**1**) в воде в присутствии Et_3N в течение 2 ч получили гидроксикетон **5**.¹² Мы эту реакцию использовали в однократном процессе, где непосредственно после гидратации левоглюкозенона (**1**) полученный гидроксикетон **5** восстановили NaBH_4 в водной среде до диолов **6a,b**.

Схема 1



Реакцией левоглюкозенона (**1**) с MeMgI в системе $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-Et}_2\text{O}$ синтезировали спирт **7**¹⁴ (схема 2). В результате того, что подобное метилирование цирена (**2**) протекает с образованием смеси продуктов,^{11b,15} насыщенный спирт **8** получили гидрогенированием спирта **7** на никеле Ренея.

Схема 2



Еще одним коротким путем модификации производных левоглюкозенона является окисление по Байеру–Виллигеру с получением бутан-4-олидов, содержащих блокированную формильную группой первичную гидроксиметильную группу.¹⁶ Ранее нами разработан эффективный метод окисления по Байеру–Виллигеру аддуктов Дильса–Альдера левоглюкозенона (**1**) с 1,3-диенами с получением в одну стадию деблокированных γ -бутанолидов путем кипячения аддуктов в присутствии 30% H_2O_2 и кислот в *i*-PrOH.¹⁷ Мы изучили окисление цирена **2** с 30% H_2O_2 в присутствии *p*-TsOH, что привело к формированию бутанолида **9** с выходом 85% (табл. 1).

Амберлист-15, хорошо зарекомендовавший себя как кислотный катализатор для гидролиза формильной группы в γ -бутанолидах,^{16b,c} оказался способным активировать окисление цирена (**2**) при комнатной температуре. При проведении реакции в *i*-PrOH за 2 сут выход деблокированного продукта **9** составил 44%,

Таблица 1. Окисление по Байеру–Виллигеру цирена (**2**) и левоглюкозенона (**1**)*

Соединение	Катализатор (количество)	Растворитель	Температура, °C	Время, ч	Выход, %
2	<i>p</i> -TsOH (1 моль)	<i>i</i> -PrOH	80	2	85
2	Амберлист-15 (1 моль)	<i>i</i> -PrOH	25	48	44
2	Амберлист-15 (1 моль)	H_2O	25	48	46
2	Амберлист-15 (2 моль)	H_2O	25	48	68
2	Амберлист-15 (2 моль)	–	50	1	87
2	Амберлист-15 (2 моль)	H_2O	50	1	87
2	Амберлист-15 (2 моль)	H_2O	50	2	84**
1	Амберлист-15 (2 моль)	H_2O	50	1	76
1	Амберлист-15 (2 моль)	H_2O	50	2	70**

* Условия реакции: 10 ммоль кетона **1** или **2**, 50 ммоль H_2O_2 .

** Условия реакции: 10 ммоль кетона **1** или **2**, 10 ммоль H_2O_2 .

аналогично реакция протекает в воде. Увеличение в два раза количества Амберлиста-15 позволило за то же время повысить выход бутанолида **9** до 68%.

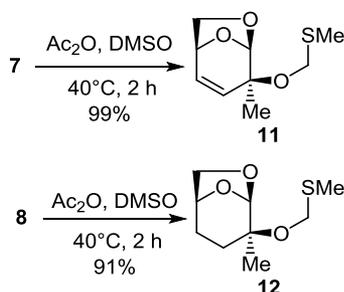
Для увеличения выхода бутанолида **9** нами проведена реакция при 50 °C без добавления растворителя. Продукт образовался с выходом 87% уже после 1 ч реакции, однако процесс оказался неуправляемым из-за его высокой экзотермичности. Разбавление реакционной смеси водой в соотношении 1:1 позволяет обеспечивать лучший контроль над реакцией без уменьшения выходов.

Использование избытка H_2O_2 эффективно для достижения полной конверсии, но требует его нейтрализации для исключения взрывов при обработке реакционной смеси. Для уменьшения остаточных количеств H_2O_2 мы изучили окисление с использованием 1 экв. 30% H_2O_2 . Это привело к незначительному снижению конверсии и выхода, но позволило почти полностью исключить стадию нейтрализации H_2O_2 .

Окисление по Байеру–Виллигеру левоглюкозенона (**1**) в *i*-PrOH в присутствии *p*-TsOH привело к образованию сложной смеси продуктов. Окисление левоглюкозенона (**1**) 5-кратным избытком 30% H_2O_2 в воде с Амберлиста-15 позволило получить лактон **10** с выходом 76% (табл. 1). Использование эквимольных количеств окислителя дало лактон **10** с выходом 70%. Следует отметить, что в данных условиях не происходит эпитермеризация при атоме C-5.

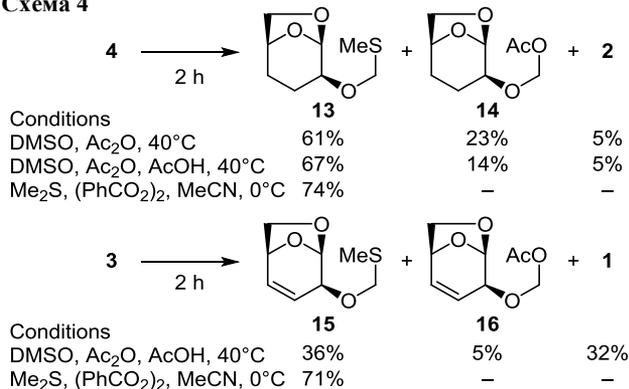
Последующее направление работы состояло в блокировании свободных гидроксильных групп в виде метилсульфанилметильных эфиров полученных выше соединений. Данное превращение может быть осуществимо с помощью систем $\text{DMCO-Ac}_2\text{O}$,^{14,18} $\text{DMCO-Ac}_2\text{O-AcOH}$,¹⁹ $\text{Me}_2\text{S-(PhCO}_2)_2\text{-MeCN}$.²⁰ Количественный синтез метилсульфанилметилового эфира **11** осуществили путем нагревания до 40 °C спирта **7** в системе $\text{Ac}_2\text{O-DMCO}$ (схема 3).¹⁴ Аналогично получили насыщенный продукт **12**.

Схема 3



Защита гидроксильной группы спирта **4** в системе ДМСО–Ac₂O прошла с образованием нужного эфира **13**, побочного ацетата **14** и продукта окисления цирена (**2**) (схема 4). Использование системы ДМСО–Ac₂O–AcOH, которая чаще применяется для этих целей,¹⁹ дало эфир **13** с выходом 67%. Реакция ДМСО с аллиловым спиртом **3** в этих условиях приводит к повышению выхода продукта окисления левоглюкозенона (**1**) до 32%, выход целевого эфира **15** составил 36%. Попытка синтеза метилтиометилового эфира из спирта **5** завершилась дегидратацией с образованием левоглюкозенона (**1**) с выходом 76%. С целью увеличения выхода эфиров **13** и **15** нами опробован метод, заключающийся в обработке спиртов Me₂S в присутствии (PhCO₂)₂. В результате из спиртов **4** и **3** получены эфиры **13** и **15** с выходами 74 и 71% соответственно.

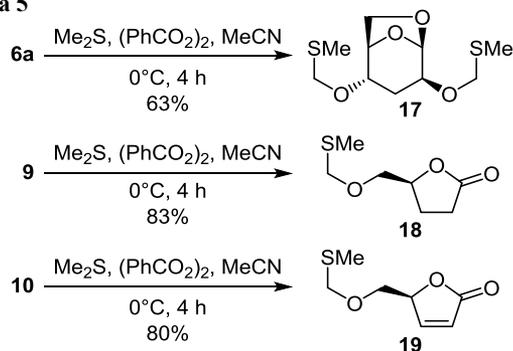
Схема 4



Синтез бисметилсульфанилметилового эфира **17** осуществили на 2S-изомере **6a** с использованием смеси Me₂S–(PhCO₂)₂ (схема 5). Гидроксильные группы γ-бутанолидов **9** и **10** также защитили с применением Me₂S. В обоих случаях превращение шло мягко с образованием эфиров **18** и **19** с выходами 83 и 80% соответственно. Следует отметить, что данный метод позволяет более эффективно блокировать гидроксильную группу в γ-бутанолиде **9**, чем в ранее описанном синтезе с использованием метилхлорметилсульфида, где выход продукта **18** составил лишь 46%.²¹

Все метилсульфанилметильные производные **11–13**, **15**, **17–19**, левоглюкозенона (**1**) и спирт **7** протестированы на фунгицидную активность по отношению к микроскопическим грибам *Rhizoctonia solani*, *Bipolaris sorokiniana*, *Fusarium oxysporum*, поражающим сельскохозяйственные культуры (табл. 2). Соединения испытывали в виде растворов в ДМФА в концентрации 0.5%.

Схема 5



По результатам биологических испытаний установлено, что большинство изученных соединений в концентрации 0.5% оказывали выраженное фунгицидное воздействие на *Rhizoctonia solani*, почти или полностью подавляя их рост. По отношению к микроскопическому грибу *Bipolaris sorokiniana* лактон **19** проявил фунгицидное действие, подавляя развитие. Остальные метилтиометилы по отношению к *Bipolaris sorokiniana* и *Fusarium oxysporum* проявили фунгистатическую активность в разной степени.

Интересно то, что не содержащие серу соединения, такие как левоглюкозенона (**1**) и спирт **7**, также подавляли рост микроскопических грибов, а насыщенный эфир **12** с метильной группой при атоме С-4 оказался наименее активным.

В дополнение аналогичным методом обнаружено бактерицидное действие левоглюкозенона (**1**) в концентрации 0.5% по отношению к актинобактериям *Streptomyces xanthophaeus* и *Streptomyces atroolivaceus*.

Таким образом, соединения, содержащие в своей структуре 6,8-диоксацикло[3.2.1]октановый цикл, способны проявлять фунгицидную активность по отношению к *Rhizoctonia solani* и фунгистатическое действие на микромицеты *Bipolaris sorokiniana* и *Fusarium*

Таблица 2. Оценка влияния соединений на развитие тест-культур грибов (подавление развития воздушного мицелия в зоне действия соединения, мм)

Соединение	<i>Rhizoctonia solani</i>	<i>Bipolaris sorokiniana</i>	<i>Fusarium oxysporum</i>
1	13.0 ± 3.0	13.0 ± 1.0	14.0 ± 3.0
7	31.6 ± 3.2	Задержка развития гриба	13.3 ± 0.7
11	Рост микромицетов отсутствует	Задержка развития гриба	15.0 ± 3.0
12	–*	–	–
13	30.1 ± 4.7	Задержка развития гриба	–
15	Рост микромицетов отсутствует	–	–
17	Рост микромицетов отсутствует	–	–
18	Рост микромицетов отсутствует	–	–
19	Рост микромицетов отсутствует	Рост микромицетов отсутствует	–

* Отсутствует или незначительная зона действия.

oxysporum. Наличие метилсульфанилметильной группы в молекуле способно усилить фунгицидную активность соединений.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на приборах Shimadzu IR Prestige-21 или Bruker Tensor 27 в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance III 500 MHz (500 и 125 МГц соответственно) в CDCl_3 (использование других растворителей указано в каждом конкретном случае), внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя (CDCl_3 : 7.27 м. д. для ядер ^1H , 77.1 м. д. для ядер ^{13}C ; CD_3OD : 3.30 м. д. для ядер ^1H , 49.0 м. д. для ядер ^{13}C). Большинство спектров ЯМР ^{13}C записано в режиме DEPT или Jmod. Для соединения **4** дополнительно получены двумерные спектры COSY, ^1H – ^{13}C HSQC, NOESY. Масс-спектры зарегистрированы на хромато-масс-спектрометре Shimadzu LCMS-2010 EV с одним квадруполом в режимах регистрации положительных и отрицательных ионов при потенциалах капилляра 4.5 и –3.5 кВ соответственно, ионизация электрораспылением, элюент MeCN – H_2O (для соединения **19** элюент MeOH – H_2O). Элементный анализ выполнен на CHNS (O)-анализаторе Euro-2000. Углы оптического вращения определены на поляриметре PerkinElmer-341. Температуры плавления определены на приборе Voetius с визуальным устройством РНМК 05. Для аналитической ТСХ применены пластины Sorbfil марки ПТСХ-АФ-А, изготовитель ЗАО "Сорбполимер" (Краснодар). Колончатая хроматография проведена с использованием силикагеля Macherey-Nagel 60 (размер частиц 0.063–0.2 мм).

Спирты **5**¹² и **7**¹⁴ получены по методикам, описанным в литературе.

(1S,4S,5R)-6,8-Диоксибицикло[3.2.1]окт-2-ен-4-ол (3). К охлажденному до 0 °С раствору 1.00 г (7.93 ммоль) левоглюкозенона (**1**) в 20 мл H_2O добавляют 0.31 г (7.93 ммоль) 98% NaBH_4 . Через 15 мин добавляют 2 мл ацетона для разложения избытка NaBH_4 . Водный слой экстрагируют CHCl_3 , органические слои объединяют, сушат над MgSO_4 . Растворитель отгоняют, остаток хроматографируют, элюент петролейный эфир – EtOAc , градиент от 2:1 до 1:1. Выход 0.82 г (81%), т. пл. 67–68 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ –33.7° (с 1.0, CHCl_3). Перекристаллизация из системы петролейный эфир – CH_2Cl_2 дает кристаллы с т. пл. 70–71 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ –29.4 (с 1.0, CHCl_3) (т. пл. 70–70.5 °С, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ –30° (CHCl_3)¹²). R_f 0.35 (петролейный эфир – EtOAc , 1:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.55 (1H, уш. с, OH); 3.67 (1H, д. д, $J = 6.6$, $J = 4.2$) и 3.78 (1H, д, $J = 6.6$, 7- CH_2); 4.25 (1H, уш. с, 4-CH); 4.58 (1H, т, $J = 4.2$, 1-CH); 5.43 (1H, д, $J = 2.0$, 5-CH); 5.63 (1H, д. т, $J = 9.9$, $J = 2.1$, 3-CH); 6.04 (1H, д. д, $J = 9.9$, $J = 4.2$, 2-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 68.7 (C-7); 70.7 (C-1); 71.1 (C-4); 101.3 (C-5); 129.1, 130.6 (C-2,3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 129 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 56.31; Н 6.36. $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_3$. Вычислено, %: С 56.24; Н 6.29.

(1S,4S,5R)-6,8-Диоксибицикло[3.2.1]октан-4-ол (4). В круглодонной колбе, снабженной магнитной мешалкой, термометром и счетчиком пузырьков, растворяют

39 г D-глюкозы в 390 мл воды. Добавляют 50 г хлебопекарных дрожжей (*Saccharomyces cerevisiae*) и перемешивают в течение 1 ч при 30 °С. По истечении 1 ч к смеси добавляют 5.00 г (39.0 ммоль) цирена (**2**) и продолжают перемешивать при той же температуре еще 24 ч. Реакционную смесь отфильтровывают, фильтрат упаривают, остаток хроматографируют, элюент петролейный эфир – EtOAc , градиент от 2:1 до 1:1. Выход 5.02 г (99%), частично кристаллизующееся масло, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ –134.2° (с 1.0, CHCl_3), $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ –132.8° (с 1.0, H_2O) (т. пл. ~28 °С (нечеткие), $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$ –133° (с 0.6, H_2O)²²). R_f 0.3 (петролейный эфир – EtOAc , 1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3418, 1131, 1070, 985, 900. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.49 (1H, д. т. д, $J = 12.9$, $J = 10.0$, $J = 6.1$, 3- $\text{CH}_{\text{эндо}}$); 1.57 (1H, д. д, $J = 13.9$, $J = 6.1$) и 1.82–1.91 (1H, м, 2- CH_2); 1.98–2.04 (1H, м, 3- $\text{CH}_{\text{экзо}}$); 2.18 (1H, уш. с, OH); 3.58 (1H, д. д, $J = 10.0$, $J = 6.2$, 4-CH); 3.79 (1H, д. д, $J = 7.1$, $J = 5.4$) и 3.83 (1H, д, $J = 7.1$, 7- CH_2); 4.46–4.49 (1H, м, 1-CH); 5.30 (1H, с, 5-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 26.0 (C-3); 27.8 (C-2); 68.2 (C-7); 70.0 (C-4); 72.8 (C-1); 102.9 (C-5). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 131 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 55.45; Н 7.79. $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 55.37; Н 7.74.

(1R,2S,4S,5R)-6,8-Диоксибицикло[3.2.1]октан-2,4-диол (6a) и (1R,2S,4R,5R)-6,8-диоксибицикло[3.2.1]октан-2,4-диол (6b). Раствор 1.00 г (7.93 ммоль) левоглюкозенона (**1**) и 0.55 мл (3.96 ммоль) триэтиламина в 60 мл H_2O перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем добавляют 0.31 г (7.93 ммоль) 98% NaBH_4 и перешивают еще около 1 ч. Добавляют 3 мл AcOH для разложения избытка NaBH_4 . Растворитель упаривают на роторном испарителе, остаток (смесь спиртов **6a,b**) хроматографируют, элюент EtOAc .

Соединение 6a. Выход 0.87 г (75%), белое аморфное вещество, $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ –156° (с 1.0, H_2O) ($[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ –156° (с 0.73, H_2O)²³). R_f 0.2 (EtOAc). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3374, 1181, 1091, 971, 902. Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м. д. (J , Гц): 1.70 (1H, д. д. д, $J = 14.3$, $J = 10.7$, $J = 4.5$) и 1.91 (1H, д. д. д. д, $J = 14.3$, $J = 6.0$, $J = 3.1$, $J = 1.7$, 3- CH_2); 3.71 (1H, д. д, $J = 7.6$, $J = 5.5$) и 3.76 (1H, д, $J = 7.6$, 7- CH_2); 3.74–3.80 (1H, м, 2-CH); 3.79 (1H, д. д. д, $J = 10.7$, $J = 6.0$, $J = 1.1$, 4-CH); 4.36–4.40 (1H, м, 1-CH); 5.22 (1H, с, 5-CH). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD), δ , м. д.: 32.6 (C-3); 66.0 (C-7); 66.1 (C-4); 67.4 (C-2); 76.6 (C-1); 102.8 (C-5). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 188 $[\text{M}+\text{MeCN}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 49.43; Н 6.83. $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 49.31; Н 6.90.

Соединение 6b. Выход 0.17 г (15%), белое аморфное вещество, $[\alpha]_{\text{D}}^{24}$ –78° (с 0.5, H_2O) ($[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ –79.9° (H_2O)²⁴). R_f 0.25 (EtOAc). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3370, 1179, 1091, 975, 905. Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м. д. (J , Гц): 1.74 (1H, д, $J = 16.2$) и 2.13 (1H, д. т, $J = 16.2$, $J = 4.8$, 3- CH_2); 2.15 (1H, уш. с, OH); 3.65–3.68 (1H, м, 2-CH); 3.78–3.86 (2H, м, 7- $\text{CH}_{\text{экзо}}$, 4-CH); 3.91 (1H, д, $J = 7.9$, 7- $\text{CH}_{\text{эндо}}$); 3.96 (1H, уш. с, OH); 4.57–4.62 (1H, м, 1-CH); 5.41 (1H, с, 5-CH). Спектр ЯМР ^{13}C (D_2O), δ , м. д.: 29.5 (C-3); 65.3 (C-7); 65.7, 65.9 (C-2,4); 77.0 (C-1); 101.6 (C-5). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 188 $[\text{M}+\text{MeCN}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: С 49.46; Н 6.80. $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 49.31; Н 6.90.

(1S,4S,5R)-4-Метил-6,8-диоксибицикло[3.2.1]октан-4-ол (8). К раствору 1.00 г (7.04 ммоль) спирта **7** в 10 мл EtOAc добавляют 0.1 г активированного никеля Ренея. Реакционную смесь перемешивают в атмосфере

H₂. Через 48 ч реакционную смесь отфильтровывают, фильтрат концентрируют, остаток хроматографируют, элюент петролейный эфир – EtOAc, градиент от 3:1 до 1:1. Выход 0.90 г (89%), бесцветное масло, $[\alpha]_D^{20} -77.1^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃). *R_f* 0.3 (петролейный эфир – EtOAc, 2:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3443, 1131, 1085, 988, 892. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 1.17 (3H, с, CH₃); 1.45–1.54 (1H, м, 2-CH_{экзо}); 1.56–1.70 (2H, м, 3-CH₂); 1.75–1.90 (1H, м, 2-CH_{эндо}); 2.48 (1H, уш. с, OH); 3.70–3.75 (1H, м) и 3.80 (1H, д, *J* = 6.7, 7-CH₂); 4.41–4.48 (1H, м, 1-CH); 4.93 (1H, с, 5-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 21.8 (CH₃); 27.3 (C-2); 31.9 (C-3); 67.4 (C-7); 70.5 (C-4); 73.2 (C-1); 105.9 (C-5). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 127 [M–H₂O+H]⁺ (100). Найдено, %: С 58.23; Н 8.46. C₇H₁₂O₃. Вычислено, %: С 58.32; Н 8.39.

Окисление левоглокозенона (1) и цирена (2) по Байеру–Виллигеру (общая методика). Метод I (окисление с 5 экв. 30% H₂O₂ и Амберлиста-15). К охлажденному до 0 °С раствору 10.0 ммоль кетона **1** или **2** и 42 мг (2.0 ммоль) Амберлиста-15 (концентрация активных центров ≥ 4.7 экв./кг) в 1.5 мл воды по каплям добавляют 5.1 мл (5 ммоль) 30% H₂O₂. После завершения добавления H₂O₂ реакционную смесь нагревают до 50 °С и перемешивают в течение 1 ч, охлаждают до комнатной температуры и обрабатывают насыщенным раствором Na₂SO₃ до исчезновения перекисей (определяют с помощью 10% раствора KI). Затем воду отгоняют при пониженном давлении, осадок отфильтровывают, промывают EtOH. Фильтрат упаривают на роторном испарителе, остаток хроматографируют на SiO₂, элюент петролейный эфир – EtOAc, градиент от 2:1 до 1:1.

Метод II (окисление с 1 экв. 30% H₂O₂ и Амберлиста-15). К охлажденному до 0 °С раствору 10.0 ммоль кетона **1** или **2** и 42 мг (2.0 ммоль) Амберлиста-15 (концентрация активных центров ≥ 4.7 экв./кг) в 1.5 мл воды по каплям добавляют 1.02 мл (1 ммоль) 30% H₂O₂. После завершения добавления H₂O₂ реакционную смесь нагревают до 50 °С и перемешивают в течение 2 ч. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры. Остаточные количества перекиси, если они есть, нейтрализуют Na₂SO₃. Амберлист-15 отфильтровывают от реакционной смеси, промывают водой, фильтрат концентрируют при пониженном давлении, остаток хроматографируют на SiO₂, элюент петролейный эфир – EtOAc, градиент от 2:1 до 1:1 (или перегоняют при пониженном давлении 0.7–0.9 мбар).

(S)-5-(Гидроксиметил)дигидрофуран-2(3H)-он (9) получают из 1.28 г (10.0 ммоль) цирена (**2**) согласно методу I или II. Выход 1.01 г (87%, метод I), 0.97 г (84%, метод II), бесцветное масло, $[\alpha]_D^{26} +57.0^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃) ($[\alpha]_D^{20} +52.9^\circ$ (*c* 0.01, CHCl₃)^{16c}). *R_f* 0.2 (петролейный эфир – EtOAc, 1:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3409, 1761, 1188, 1062, 936, 653. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 2.09 (1H, д. д. д. д, *J* = 18.1, *J* = 10.0, *J* = 8.0, *J* = 7.2) и 2.22 (1H, д. д. д. д, *J* = 18.1, *J* = 9.8, *J* = 7.6, *J* = 5.9, 4-CH₂); 2.47 (1H, д. д. д, *J* = 17.9, *J* = 9.8, *J* = 8.0) и 2.56 (1H, д. д. д, *J* = 17.9, *J* = 10.0, *J* = 5.9, 3-CH₂); 3.58 (1H, уш. с, OH); 3.58 (1H, д, *J* = 12.5, *J* = 4.6) и 3.82 (1H, д, *J* = 12.5, *J* = 3.7, CH₂OH); 4.55–4.60 (1H, м, 5-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 23.1 (C-4); 28.7 (C-3);

63.9 (CH₂OH); 81.0 (C-5); 178.2 (C-2). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 158 [M+MeCN+H]⁺ (100). Найдено, %: С 51.62; Н 6.99. C₅H₈O₃. Вычислено, %: С 51.72; Н 6.94.

(S)-5-(Гидроксиметил)фуран-2(5H)-он (10) получают из 1.26 г (10.0 ммоль) левоглокозенона (**1**). Выход 0.88 г (76%, метод I), 0.80 г (70%, метод II); бесцветное частично кристаллизующееся масло, $[\alpha]_D^{26} -113.5^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃) ($[\alpha]_D^{20} -114.5^\circ$ (*c* 0.1, CHCl₃)^{16b}). *R_f* 0.2 (петролейный эфир – EtOAc, 1:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3415, 2941, 1728, 1170, 1050. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д. (*J*, Гц): 3.74 (1H, д. д, *J* = 12.3, *J* = 4.9) и 3.94 (1H, д. д, *J* = 12.3, *J* = 3.8, CH₂OH); 5.10–5.16 (1H, м, 5-CH); 6.15 (1H, д. д, *J* = 5.8, *J* = 1.9, 3-CH); 7.50 (1H, д. д, *J* = 5.8, *J* = 1.4, 4-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м. д.: 62.0 (CH₂OH); 84.4 (C-5); 122.7 (C-3); 154.2 (C-4); 173.7 (C-2). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 115 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 52.73; Н 5.28. C₅H₈O₃. Вычислено, %: С 52.63; Н 5.30.

Метилсульфанилметилирование гидроксильных групп спиртов 3, 4, 6а, 7–10 (общая методика). Метод III (метилсульфанилметилирование действием ДМСО и Ac₂O). Раствор 5 ммоль спирта **3**, **4**, **7** или **8** в 10 мл ДМСО и 10 мл Ac₂O перемешивают в течение 2 ч при 40 °С. В реакционную смесь добавляют лед и обрабатывают насыщенным раствором NaHCO₃ до прекращения выделения газа. Водную фазу экстрагируют EtOAc, объединенные экстракты промывают раствором NaHCO₃, водой и сушат над MgSO₄, упаривают, остаток хроматографируют на SiO₂, элюент петролейный эфир – EtOAc, градиент от 5:1 до 2:1.

Метод IV (метилсульфанилметилирование действием ДМСО, Ac₂O и AcOH). Раствор 1.0 ммоль спирта **3** или **4** в смеси 1.5 мл ДМСО, 1.0 мл Ac₂O и 0.4 мл AcOH перемешивают в течение 2 ч при 40 °С. В реакционную смесь добавляют лед и обрабатывают насыщенным раствором NaHCO₃ до прекращения выделения газа. Водную фазу экстрагируют EtOAc, объединенные экстракты промывают раствором NaHCO₃, водой и сушат над MgSO₄, упаривают, остаток хроматографируют на SiO₂, элюент петролейный эфир – EtOAc, градиент от 5:1 до 2:1.

Метод V (метилсульфанилметилирование действием Me₂S, (PhCO₂)₂, MeCN). В раствор 1.0 ммоль спирта **3**, **4**, **6а**, **9** или **10** в 4.0 мл абсолютного ацетонитрила при 0 °С добавляют 0.58 мл (8 ммоль) Me₂S. Далее в 4 порции (порция через каждые 30 мин) добавляют 986 мг (4 ммоль) перекиси бензоила. После 2 ч перемешивания при 0 °С смесь разбавляют Et₂O, промывают насыщенным раствором NaHCO₃. Водную фазу экстрагируют Et₂O, сушат над MgSO₄, упаривают, остаток хроматографируют на SiO₂, элюент петролейный эфир – EtOAc, градиент от 5:1 до 2:1.

(1S,4S,5R)-4-Метил-4-[(метилсульфанил)метокси]-6,8-диоксабицикло[3.2.1]окт-2-ен (11) получают из 710 мг (5.0 ммоль) спирта **7** согласно методу III. Выход 999 мг (99%). Спектральные характеристики эфира **11** идентичны приведенным ранее.¹⁴

(1S,4S,5R)-4-Метил-4-[(метилсульфанил)метокси]-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан (12) получают из 720 мг (5.0 ммоль) спирта **8** согласно методу III. Выход 928 мг (91%), бесцветное масло, $[\alpha]_D^{20} -45.8^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃). *R_f* 0.35 (петролейный эфир – EtOAc, 3:1).

ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1484, 1095, 1045, 987, 931. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.30 (3H, с, CH_3); 1.51–1.56 (1H, м) и 1.65–1.69 (1H, м, 2- CH_2); 1.83–1.91 (1H, м) и 1.93 (1H, д, д, $J = 12.7$, $J = 5.4$, 3- CH_2); 2.18 (3H, с, CH_3); 3.76 (1H, д, д, $J = 7.1$, $J = 4.8$) и 3.85 (1H, д, $J = 7.1$, 7- CH_2); 4.43–4.49 (1H, м, 1-CH); 4.61 (1H, д, $J = 11.1$) и 4.64 (1H, д, $J = 11.1$, CH_2S); 5.17 (1H, с, 5-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.2 (CH_3); 19.5 (CH_3); 27.2 (C-2); 28.3 (C-3); 67.3 (CH_2S); 67.7 (C-7); 73.4 (C-1); 76.7 (C-4); 104.2 (C-5). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 205 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: С 52.99; Н 7.73; S 15.56. $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 52.91; Н 7.89; S 15.70.

(1S,4S,5R)-4-[(Метилсульфанил)метокси]-6,8-диоксибицикло[3.2.1]октан (13) и **[(1S,4S,5R)-6,8-диоксибицикло[3.2.1]октан-4-илокси)метил]ацетат (14)** получают в виде смеси, содержащей также цирен (2), из 650 мг (5.0 ммоль, метод III) или 130 мг (1.0 ммоль, методы IV, V) спирта 4.

(1S,4S,5R)-4-[(Метилсульфанил)метокси]-6,8-диоксибицикло[3.2.1]октан (13). Выход 580 мг (61%, метод III), 127 мг (67%, метод IV), 141 мг (74%, метод V), бесцветное масло, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -73.0^\circ$ (c 1.0, CHCl_3). R_f 0.3 (петролейный эфир – EtOAc , 3:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1437, 1134, 1072, 970, 902, 680. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.57 (1H, д, д, $J = 13.0$, $J = 6.1$, 2- $\text{CH}_{\text{экзо}}$); 1.65 (1H, д, д, $J = 12.6$, $J = 10.5$, $J = 6.1$, 3- $\text{CH}_{\text{эндо}}$); 1.82–1.88 (1H, м, 2- $\text{CH}_{\text{эндо}}$); 1.90–1.95 (1H, м, 3- $\text{CH}_{\text{экзо}}$); 2.10 (3H, с, CH_3); 3.67 (1H, д, д, $J = 9.3$, $J = 6.1$, 4-CH); 3.76 (1H, д, д, $J = 7.2$, $J = 6.0$) и 3.84 (1H, д, $J = 7.2$, 7- CH_2); 4.59–4.64 (1H, м, 1-CH); 4.60 (1H, д, $J = 11.7$) и 4.64 (1H, д, $J = 11.7$, CH_2S); 5.37 (1H, с, 5-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.5 (CH_3); 22.5 (C-3); 27.8 (C-2); 68.3 (C-7); 73.0 (C-1); 73.1 (CH_2S); 73.5 (C-4); 101.2 (C-5). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 191 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: С 50.60; Н 7.49; S 16.76. $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 50.50; Н 7.42; S 16.85.

[(1S,4S,5R)-6,8-диоксибицикло[3.2.1]октан-4-илокси)метил]ацетат (14). Выход 232 мг (23%, метод III), 28 мг (14%, метод IV), бесцветное масло, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -81.3^\circ$ (c 1.0, CHCl_3). R_f 0.3 (петролейный эфир – EtOAc , 2:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1739, 1216, 1122, 1013, 943, 756. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.61 (1H, д, д, $J = 13.6$, $J = 5.9$, 2- $\text{CH}_{\text{экзо}}$); 1.71 (1H, д, д, д, $J = 12.8$, $J = 10.4$, $J = 5.9$, 3- $\text{CH}_{\text{эндо}}$); 1.84–1.89 (1H, м, 2- $\text{CH}_{\text{эндо}}$); 1.94–2.00 (1H, м, 3- $\text{CH}_{\text{экзо}}$); 2.07 (3H, с, CH_3); 3.62 (1H, д, д, $J = 10.1$, $J = 6.0$, 4-CH); 3.79 (1H, д, д, $J = 7.1$, $J = 6.0$) и 3.87 (1H, д, $J = 7.1$, 7- CH_2); 4.44–4.49 (1H, м, 1-CH); 5.24 (1H, д, $J = 6.4$) и 5.34 (1H, д, $J = 6.4$, OCH_2O); 5.39 (1H, с, 5-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.1 (CH_3); 22.7 (C-3); 27.7 (C-2); 68.3 (C-7); 72.9 (C-1); 77.0 (C-4); 87.9 (OCH_2O); 101.2 (C-5); 170.3 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 220 [$\text{M}-\text{OAc}+2\text{H}_2\text{O}+\text{MeCN}$] $^+$ (100). Найдено, %: С 53.49; Н 7.07. $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_5$. Вычислено, %: С 53.46; Н 6.98.

(1S,4S,5R)-6,8-Диоксибицикло[3.2.1]октан-4-ол (2). Выход 32 мг (5%, метод III), 6 мг (5%, метод IV).

(1S,4S,5R)-4-[(Метилсульфанил)метокси]-6,8-диоксибицикло[3.2.1]окт-2-ен (15) и **[(1S,4S,5R)-6,8-диоксибицикло[3.2.1]окт-2-ен-4-илокси)метил]ацетат (16)** получают в виде смеси, содержащей также левогликозенон (1), из 128 мг (1.0 ммоль) спирта 3 согласно методу IV. Эфир 15 также получают из 128 мг (1.0 ммоль) спирта 3 согласно методу V.

(1S,4S,5R)-4-[(Метилсульфанил)метокси]-6,8-диоксибицикло[3.2.1]окт-2-ен (15). Выход 68 мг (36%, метод IV), 133 мг (71%, метод V), бесцветное масло, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +9.1^\circ$ (c 1.0, CHCl_3). R_f 0.3 (CH_2Cl_2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1216, 1074, 967, 757. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.08 (3H, с, CH_3); 3.67 (1H, м) и 3.85 (1H, д, $J = 6.6$, 7- CH_2); 4.44 (1H, с, 4-CH); 4.53–4.57 (1H, м, 1-CH); 4.62 (1H, д, $J = 11.8$) и 4.69 (1H, д, $J = 11.8$, CH_2S); 5.54 (1H, д, $J = 1.5$, 5-CH); 5.60 (1H, д, д, $J = 9.9$, $J = 1.5$, 3-CH); 6.03 (1H, д, д, $J = 9.9$, $J = 4.1$, 2-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.5 (CH_3); 71.3 (C-7); 71.4 (C-4); 73.9 (C-1); 74.0 (CH_2S); 100.2 (C-5); 126.0 (C-2); 131.2 (C-3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 189 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: С 51.12; Н 6.47; S 16.93. $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 51.04; Н 6.43; S 17.03.

[(1S,4S,5R)-6,8-Диоксибицикло[3.2.1]окт-2-ен-4-илокси)метил]ацетат (16). Выход 10 мг (5%), бесцветное масло, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -11.2^\circ$ (c 1.0, CHCl_3). R_f 0.2 (CH_2Cl_2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1730, 1226, 1117, 975, 831. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.07 (3H, с, CH_3); 3.75 (1H, д, д, $J = 6.6$, $J = 4.2$) и 3.93 (1H, д, $J = 6.6$, 7- CH_2); 4.44 (1H, уш. с, 4-CH); 4.63 (1H, т, $J = 4.2$, 1-CH); 5.27 (1H, д, $J = 6.4$) и 5.45 (1H, д, $J = 6.4$, OCH_2O); 5.57 (1H, т, $J = 2.1$, 5-CH); 5.65 (1H, д, т, $J = 9.9$, $J = 2.1$, 3-CH); 6.13 (1H, д, д, д, $J = 9.9$, $J = 4.1$, $J = 1.0$, 2-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.7 (CH_3); 71.9 (C-4); 72.0 (C-7); 78.0 (C-1); 89.1 (OCH_2O); 101.0 (C-5); 126.4 (C-2); 132.3 (C-3); 170.9 (CO). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 218 [$\text{M}-\text{OAc}+2\text{H}_2\text{O}+\text{MeCN}$] $^+$ (100). Найдено, %: С 54.08; Н 5.95. $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_5$. Вычислено, %: С 54.00; Н 6.04.

Левогликозенон (1). Выход 40 мг (32%).

Метилтиометилирование 144 мг (1.0 ммоль) спирта (5) согласно методу IV дает левогликозенон (1). Выход 96 мг (76%).

(1R,2S,4S,5R)-2,4-Бис[(метилсульфанил)метокси]-6,8-диоксибицикло[3.2.1]октан (17) получают из 146 мг (1.0 ммоль) спирта 6а согласно методу V. Выход 168 мг (63%), бесцветное масло, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -26.0^\circ$ (c 1.0, CHCl_3). R_f 0.4 (петролейный эфир – EtOAc , 3:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1074, 1036, 975, 903. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.71 (1H, д, д, д, $J = 14.5$, $J = 10.5$, $J = 4.4$) и 2.11–2.15 (1H, м, 3- CH_2); 2.11 (3H, с, CH_3); 2.15 (3H, с, CH_3); 3.77 (1H, д, $J = 7.2$) и 3.80 (1H, д, д, $J = 7.2$, $J = 5.2$, 7- CH_2); 3.83–3.87 (1H, м, 2-CH); 3.87 (1H, д, д, $J = 10.5$, $J = 5.0$, 4-CH); 4.50–4.54 (1H, м, 1-CH); 4.61 (1H, д, $J = 11.8$), 4.65 (1H, д, $J = 11.8$), 4.66 (1H, д, $J = 11.8$) и 4.74 (1H, д, $J = 11.8$, 2 CH_2S); 5.46 (1H, с, 5-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 13.6 (CH_3); 13.7 (CH_3); 27.7 (C-3); 66.5 (C-7); 71.5 (C-4); 71.9 (C-2); 72.6 (CH_2S); 73.6 (CH_2S); 74.7 (C-1); 101.0 (C-5). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 267 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: С 45.01; Н 6.83; S 23.98. $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{S}_2$. Вычислено, %: С 45.09; Н 6.81; S 24.07.

(S)-5-[(Метилсульфанил)метокси]дигидрофуран-2(3H)-он (18) получают из 116 мг (1.0 ммоль) лактона 9 согласно методу V. Выход 146 мг (83%), бесцветное масло, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +27.3^\circ$ (c 1.0, CHCl_3). R_f 0.3 (петролейный эфир – EtOAc , 3:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2925, 1769, 1216, 1109, 948, 757. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 2.06 (3H, с, CH_3); 2.03–2.09 (1H, м) и 2.22–2.28 (1H, м, 4- CH_2); 2.45 (1H, д, д, д, $J = 17.3$, $J = 9.9$, $J = 7.3$) и 2.51 (1H, д, д, д, $J = 17.3$, $J = 10.0$, $J = 6.4$, 3- CH_2); 3.58 (1H,

д. д., $J = 10.8$, $J = 4.4$) и 3.70 (1H, д. д., $J = 10.8$, $J = 3.0$, CH₂O); 4.58 (1H, д., $J = 11.7$) и 4.61 (1H, д., $J = 11.7$, CH₂S); 4.61–4.64 (1H, м, 5-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.8 (CH₃); 24.0 (C-4); 28.4 (C-3); 69.1 (CH₂O); 75.6 (CH₂S); 78.6 (C-5); 177.3 (C-2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 177 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: C 47.73; H 6.95; S 18.16. C₇H₁₂O₃S. Вычислено, %: C 47.71; H 6.86; S 18.19.

(S)-5-[(Метилсульфанил)метокси]фуран-2(5H)-он (19) получают из 114 мг (1.0 ммоль) лактона **10** согласно методу V. Выход 139 мг (80%), бесцветное масло, $[\alpha]_D^{20} -112.4^\circ$ (с 1.0, CHCl₃). R_f 0.2 (петролейный эфир – EtOAc, 3:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 2922, 1785, 1741, 1164, 1086, 957, 820. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J , Гц): 2.07 (3H, с, CH₃); 3.73 (1H, д. д., $J = 10.6$, $J = 5.2$) и 3.78 (1H, д. д., $J = 10.6$, $J = 4.4$, CH₂O); 4.61 (2H, с, CH₂S); 5.14–5.20 (1H, м, 5-CH); 6.12 (1H, д. д., $J = 5.8$, $J = 2.0$, 3-CH); 7.46 (1H, д. д., $J = 5.8$, $J = 1.4$, 4-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.8 (CH₃); 66.8 (CH₂O); 75.7 (CH₂S); 81.9 (C-5); 122.7 (C-3); 153.6 (C-4); 172.8 (C-2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 192 [M–Me+MeOH+H]⁺ (100). Найдено, %: C 48.36; H 5.80; S 18.36. C₇H₁₀O₃S. Вычислено, %: C 48.26; H 5.79; S 18.41.

Оценку фунгицидной активности проводят методом диффузии в агар.²⁵ Поверхность питательной среды (картофельно-глюкозный агар), разлитой по 15 мл в чашки Петри диаметром 70 мм, засевают суспензией спор тест-культур грибов с плотностью 10⁴ КОЕ/мл. Затем в среде сверлом диаметром 10 мм вырезают лунку, в которую помещают 100 мкл растворов испытываемых соединений. Фунгицидную активность оценивают по диаметру зоны подавления роста микромицетов, а также наблюдая за развитием тест-культур с использованием светового микроскопа LeicaDM 1000 при увеличении 10×. Повторность трехкратная. Контролем служит развитие грибов на питательной среде. Время инкубации 7 сут при 28 °С. В качестве тест-культур используют *Bipolaris sorokiniana*, *Fusarium oxysporum*, *Rhizoctonia solani*.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР всех синтезированных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена по теме госзадания (№ АААА-А17-117011910022-5, АААА-А18-118022190098-9) и при финансовой поддержке РФФИ (грант 17-43-020166 р_а).

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП "Химия" Уфимского института химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН.

Список литературы

- (a) Miftakhov, M. S.; Valeev, F. A.; Gaisina, I. N. *Russ. Chem. Rev.* **1994**, 63, 869. [*Успехи химии* **1994**, 63, 922.] (b) Sarotti, A. M.; Zanardi, M. M.; Spanevello, R. A.; Suárez, A. G. *Curr. Org. Synth.* **2012**, 9, 439. (c) Comba, M. B.; Tsai, Y.-h.; Sarotti, A. M.; Mangione, M. I.; Suárez, A. G.; Spanevello, R. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 590.
- (a) Matsumoto, K.; Ebata, T.; Koseki, K.; Kawakami, H.; Matsushita, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 2309. (b) Matsumoto, K.; Ebata, T.; Koseki, K.; Kawakami, H.; Matsushita, H. *Heterocycles* **1991**, 32, 2225.
- (a) Kuno, H.; Niihata, S.; Ebata, T.; Matsushita, H. *Heterocycles* **1995**, 41, 523. (b) Jung, M. E.; Kiankarimi, M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8133.
- Ebata, T.; Matsumoto, K.; Yoshikoshi, H.; Koseki, K.; Kawakami, H.; Matsushita, H. *Heterocycles* **1990**, 31, 1585.
- (a) Valeev, F. A.; Gorobets, E. V.; Tsyppysheva, I. P.; Singizova, G. Sh.; Kalimullina, L. Kh.; Safarov, M. G.; Shitikova, O. V.; Miftakhov, M. S. *Chem. Nat. Compd.* **2003**, 39, 563. [*Химия природ. соединений* **2003**, 39, 465.] (b) Mori, M.; Chuman, T.; Kato, K.; Mori, K. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4593. (c) Witczak, Z. J.; Li, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2595.
- Tolstikov, G. A.; Valeev, F. A.; Gaisina, I. N.; Spirikhin, L. V.; Miftakhov, M. S. *J. Org. Chem. USSR* **1992**, 28, 1659. [*Журн. орган. химии* **1992**, 28, 2072.]
- (a) Witczak, Z. J.; Kaplon, P.; Dey, P. M. *Carbohydr. Res.* **2003**, 338, 11. (b) Czubatka-Bienkowska, A.; Sarnik, J.; Macieja, A.; Galita, G.; Witczak, Z. J.; Poplawski, T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, 27, 2713. (c) Giri, G. F.; Danielli, M.; Marinelli, R. A.; Spanevello, R. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 3955.
- Giri, G. F.; Viarengo, G.; Furlán, R. L. E.; Suárez, A. G.; Garcia Vescovi, E.; Spanevello, R. A. *Ind. Crops Prod.* **2017**, 105, 113.
- Henzell, R. F.; Furneaux, R. H.; Tyler, P. C. *Pestic. Sci.* **1990**, 30, 59.
- (a) Court, G. R.; Lawrence, C. H.; Raverty, W. D.; Duncan, A. J. US Patent US20120111714. (b) Alves Costa Pacheco, A.; Sherwood, J.; Zhenova, A.; McElroy, C. R.; Hunt, A. J.; Parker, H. L.; Farmer, T. J.; Constantinou, A.; De bruyn, M.; Whitwood, A. C.; Raverty, W.; Clark, J. H. *ChemSusChem* **2016**, 9, 3503.
- (a) Sherwood, J.; De bruyn, M.; Constantinou, A.; Moity, L.; McElroy, C. R.; Farmer, T. J.; Duncan, T.; Raverty, W.; Hunta A. J.; Clark, J. H. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 9650. (b) Shafizadeh, F.; Chin, P. S. *Carbohydr. Res.* **1977**, 58, 79.
- Shafizadeh, F.; Furneaux, R. H.; Stevenson, T. T. *Carbohydr. Res.* **1979**, 71, 169.
- (a) Fantin, G.; Fogagnolo, M.; Guerzoni, M. E.; Medici, A.; Pedrini, P.; Poli, S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 924. (b) Inoue, T.; Hosomi, K.; Araki, M.; Nishide, K.; Node, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 31.
- Davydova, A. N.; Sharipov, B. T.; Valeev, F. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 1408. [*Журн. орган. химии* **2015**, 51, 1440.]
- Tsyppysheva, I. P.; Valeev, F. A.; Vasil'eva, E. V.; Spirikhin, L. V.; Tolstikov, G. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2000**, 49, 1237. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2000**, 1240.]
- (a) Koseki, K.; Ebata, T.; Kawakami, H.; Matsushita, H.; Naoi, Y.; Itoh, K. *Heterocycles* **1990**, 31, 423. (b) Paris, C.; Moliner, M.; Corma, A. *Green Chem.* **2013**, 15, 2101. (c) Flourat, A. L.; Peru, A. A. M.; Teixeira, A. R. S.; Brunissena, F.; Allais, F. *Green Chem.* **2015**, 17, 404.
- Davydova, A. N.; Pershin, A. A.; Sharipov, B. T.; Valeev, F. A. *Mendeleev Commun.* **2015**, 25, 271.
- Vamos, M.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron* **2009**, 65, 5899.
- Pojer, P. M.; Angyal, S. J. *Aust. J. Chem.* **1978**, 31, 1031.
- Medina, J. C.; Salomon, M.; Kyler, K. S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3773.
- Rimmer, D. A.; Rose, M. E. *J. Chromatogr. A* **1992**, 598, 251.
- Halbych, J.; Trnka, T.; Černý, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1973**, 38, 2151.
- Trnka, T.; Černý, M. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1972**, 37, 3632.
- Pratt, J. W.; Richtmyer, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 2597.
- Bonev, B.; Hooper, J.; Parisot, J. J. *Antimicrob. Chemother.* **2008**, 61, 1295.