

О ВЗАИМОДЕЙСТВИИ ДИМЕРА МАЛОНОНИТРИЛА С ИЗОТИОЦИАНАТАМИ

© 2021 г. В. В. Доценко^{a,b,*}, А. В. Беспалов^a, А. А. Русских^a, В. К. Киндоп^a, Н. А. Аксенов^b,
И. В. Аксенова^b, С. В. Щербаков^b, С. Н. Овчаров^b

^a Кубанский государственный университет, ул. Ставропольская 149, Краснодар, 350040 Россия

^b Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, 355009 Россия

*e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

Поступило в Редакцию 19 апреля 2021 г.

После доработки 19 апреля 2021 г.

Принято к печати 6 мая 2021 г.

В зависимости от условий реакция 2-амино-1,1,3-трицианопропена (димера малонитрила) с изотиоцианатами приводит к 1-замещенным 4,6-диамино-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрилам либо к 4,6-диамино-2-(фенилимино)-2*H*-тиопиран-3,5-дикарбонитрилу. Проведено квантово-химическое моделирование ИК спектров и реакционных маршрутов для полученных соединений. Проведен предикторный анализ *in silico* потенциальных протеиновых мишеней, соответствия критериям биодоступности и параметров ADMET.

Ключевые слова: 2-амино-1,1,3-трицианопропен, изотиоцианаты, гетероциклизация, 2*H*-тиопираны, 2-тиоксопиридины, квантово-химические расчеты

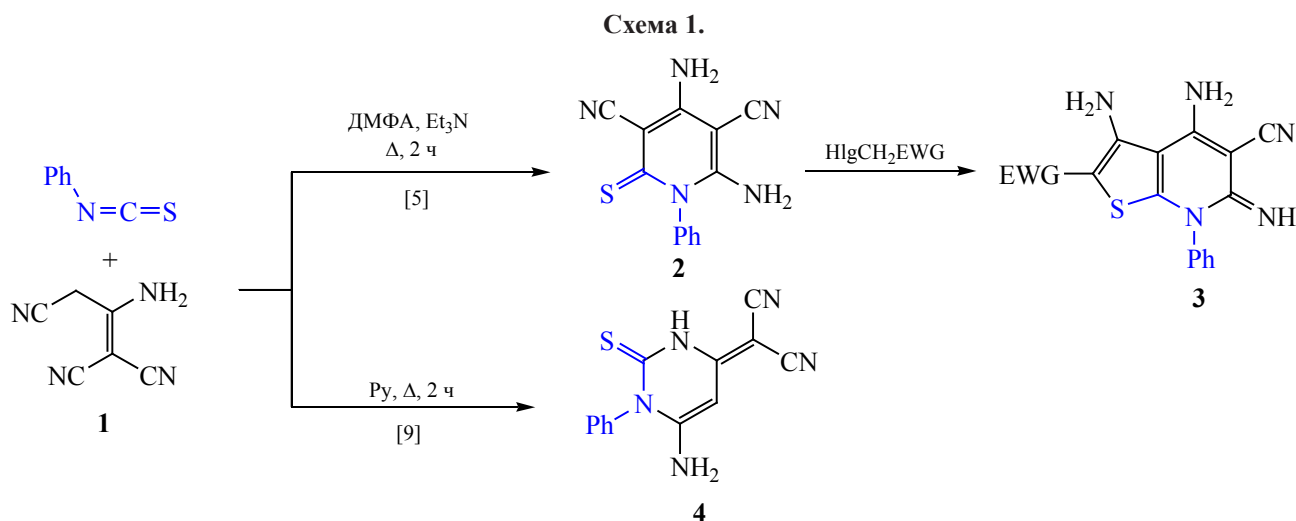
DOI: 10.31857/S0044460X21060019

2-Амино-1,1,3-трицианопропен **1**, легко получаемый димеризацией малонитрила [1], является полифункциональным реагентом, широко используемым в синтетической органической химии. Реакции гетероциклизации с использованием димера малонитрила **1** известны с середины XX века и достаточно хорошо изучены (обзорные работы см. [2–4]). Тем не менее, в литературе встречаются противоречивые сведения о регионаправленности реакций димера малонитрила **1** с изотиоцианатами. Так, в работе [5] описано взаимодействие димера **1** с фенилизотиоцианатом в присутствии основания в ДМФА, приводящее к замещенному пиридину **2**. Строение последнего подтверждается также результатами превращений в условиях S-алкилирования, например, в тиенопиридины **3** [6–8] (схема 1). В то же время, аналогичная реакция **1** с PhNCS в кипящем пиридине приводит, согласно данным работы [9], к замещенному пиримидину **4**. Вместе с тем следует указать, что спектральные данные, приведенные в работах

[5, 9], не позволяют однозначно приписать продуктам этих реакций строение соединений **2** либо **4**.

Продолжая исследования в области химии димера малонитрила [10–12], мы решили детально изучить регионаправленность гетероциклизации 2-амино-1,1,3-трицианопропена **1** с изотиоцианатами и установить реальное строение образующихся соединений. Возможные продукты **2** перспективны как исходные реагенты для получения производных тиено[2,3-*b*]пиридина, многие из которых обладают фармакологическим действием [13–16]. С другой стороны, соединения **2–4** являются удобными и доступными субстратами для получения S,N-полигетероциклических ансамблей в условиях реакции Манниха (см., например, [17–21]).

При воспроизведении методики из работы [5] с выходом 74% был получен продукт, действительно имеющий (по данным ИК и ЯМР спектроскопии) строение 4,6-диамино-2-тиоксо-1-фенил-1,2-диги-



дропиридин-3,5-дикарбонитрила **2** (табл. 1, оп. № 1; схема 2). Дальнейшими исследованиями было установлено, что реакция PhNCS с димером **1**, в принципе, не требует жестких условий, подобных тем, что приведены в работе [5]. Так, пиридин **2** был получен с выходами 84–92% при взаимодействии **1** с фенилизотиоцианатом при комнатной температуре в EtOH в присутствии Et_3N (табл. 1, оп. № 2). Аналогичное превращение с участием аллилизотиоцианата дает 1-аллил-4,6-диамино-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил **5** с выходами 58–73% (табл. 1, оп. № 6; схема 2). Использование более сильных оснований не показало явных преимуществ: так, реакция димера **1** с аллилизотиоцианатом в сверхосновной среде (KOH в DMSO) также приводит к выделению соединения **5** с выходом 71% (табл. 1,

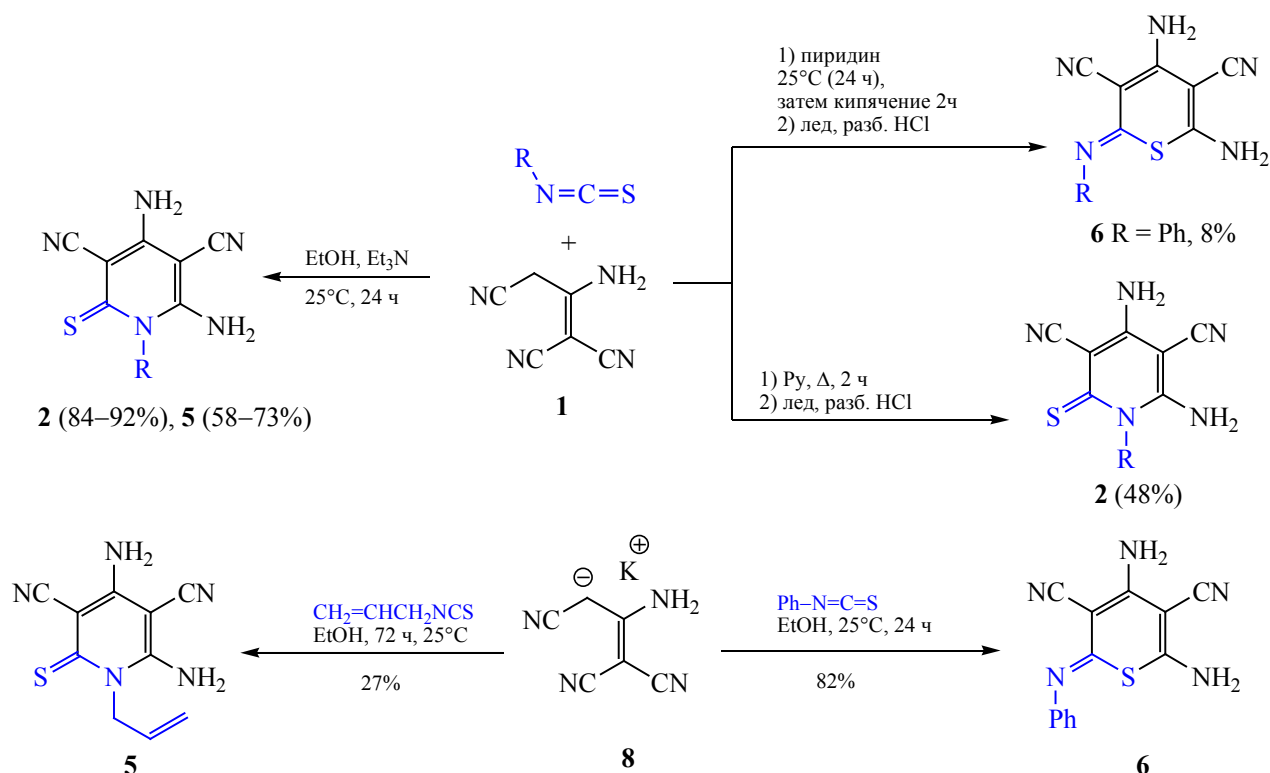
оп. № 7), однако образующийся продукт требует дополнительной очистки. Соединение **2** представляет собой желтый порошок, не растворимый в воде и EtOH , умеренно растворимый в ацетоне или смеси AcOH – DMF при нагревании. Соединение **5** представляет собой бесцветные кристаллы, растворимые в ацетоне и горячем EtOH . Результаты всех экспериментов суммированы в табл. 1.

Воспроизведение описанного в работе [9] способа получения пиридина **4** дало неоднозначные результаты. Так или иначе, нам не удалось получить ни соединение **4**, ни вообще продукт с заявленными в работе [9] физико-химическими или спектральными характеристиками. Было установлено, что направление реакции существенно зависит от условий синтеза. Так, при выдерживании смеси реагентов в пиридине при комнат-

Таблица 1. Условия, выходы и строение продуктов реакции димера малонитрила **1** с изотиоцианатами

№ опыта	Реагенты	Условия	Продукт реакции (выход, %)
1	1 , PhNCS	DMF , Et_3N (кат.), кипячение 2 ч [5]	2 (74%)
2	1 , PhNCS	EtOH , Et_3N (1–1.5 экв.), 25°C	2 (84–92%)
3	1 , PhNCS	Пиридин, 24 ч 25°C → кипячение 2 ч	6 (8%)
4	1 , PhNCS	Пиридин, кипячение 2 ч [9]	2 (48%)
5	1 , $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{NCS}$	EtOH , Et_3N (кат.), 25°C	Реакция не идет
6	1 , $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{NCS}$	EtOH , Et_3N (1–1.5 экв.), 25°C	5 (58–73%)
7	1 , $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{NCS}$	DMSO , KOH (1 экв.), 25°C	5 (71%)
8	8 , $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{NCS}$	EtOH , 25 °C	5 (27%)
9	8 , PhNCS	EtOH , 25 °C	6 (82%)

Схема 2.



ной температуре с последующим кипячением с низким выходом (8%) было выделено вещество бежевого цвета с т. пл. $> 300^\circ\text{C}$, не растворимое в кипящем EtOH. Детальный анализ спектральных данных показал, что продукт не является пиридином **4** – ему соответствует строение 4,6-диамино-2-(фенилимино)-2*H*-тиопиран-3,5-дикарбонитрила **6** (схема 2, табл. 1, оп. № 3). В то же время, реакция димера малононитрила **1** с PhNCS, проводимая изначально в кипящем пиридине, дает желто-оранжевый продукт (т. разл. $> 300^\circ\text{C}$ после очистки, вместо заявленных зеленых кристаллов с т. пл. 225°C [9]), который, по данным ИК и ЯМР спектроскопии, представляет собой загрязненный 4,6-диамино-2-тиоксо-1-фенил-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил **2** (табл. 1, оп. № 4).

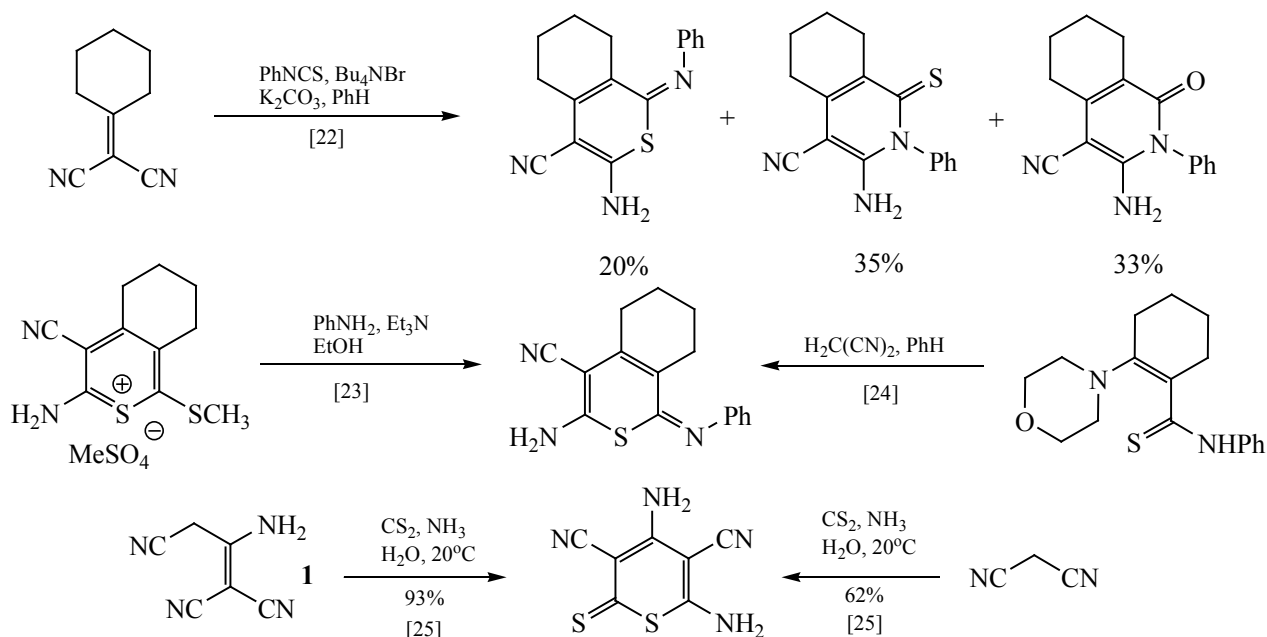
Реакция димера **1** с аллилизотиоцианатом в кипящем пиридине привела к образованию продукта оранжевого цвета (выход 37–47% в расчете на предполагаемый аддукт состава 1:1). В ИК спектрах полученного соединения имеются по-

лосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям N–H ($3323, 3207 \text{ см}^{-1}$), сопряженной цианогруппы (2197 см^{-1}). Однако полученное соединение не удалось охарактеризовать методами ЯМР ^1H и ^{13}C ввиду низкой растворимости в органических растворителях, включая ДМСО.

Калиевая соль димера малононитрила **8** в реакциях с изотиоцианатами дает иные результаты, нежели димер малононитрила **1**. Так, с аллилизотиоцианатом соль **8** дает тот же 1-аллил-4,6-диамино-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил **5**, но с заметно более низким выходом (27%) (схема 2, табл. 1, оп. № 8). В то же время, при взаимодействии соли **8** с PhN=C=S в аналогичных условиях с выходом 82% был получен тиопиран **6** (табл. 1, оп. № 9). Следует отметить, что тиопиран **6** не удалось рециклизовать в 2-тиоксопиридин **2** даже при длительном кипячении в спиртовом растворе KOH.

Тиопиран **6** до настоящего времени не был описан в литературе, однако образование 2*H*-тиопи-

Схема 3.



ранов близкого строения ранее наблюдалось в реакциях циклогексилиденмалононитрила с PhNCS [22], при аммонолизе солей тиопирилия [23], в условиях конденсации малононитрила с енаминами β-кетотиоанилидов [24], при взаимодействии малононитрила или его димера с сероуглеродом в присутствии щелочи [25] (схема 3).

Строение 2-тиоксопиридинов **2**, **5** и 2-имино-тиопирана **6** детально изучено методами ИК, ЯМР спектроскопии (¹H, ¹³C DEPTQ, ¹H–¹³C HSQC, ¹H–¹³C HMBC). Спектры соединений представлены в Дополнительных материалах.

В спектрах ЯМР ¹H соединений **2**, **5**, **6** присутствуют сигналы заместителя R и уширенные пики двух аминогрупп. В спектрах ЯМР ¹³C DEPTQ всех соединений обнаруживаются сигналы углеродов двух C≡N и 5 характерных сигналов гетерокольца. Строение также подтверждаются результатами экспериментов по гетероядерной корреляции. Так, в спектрах ¹H–¹³C HMBC всех трех соединений наблюдаются кросс-пики между протонами одной из аминогрупп и двумя сигналами углеродов гетерокольца в области сильных полей (C³ и C⁵), что однозначно подтверждает наличие фрагмента N≡C–C³=C⁴(NH₂)–C⁵–C≡N (см. Дополнительные материалы). В то же время, спектры изомерных со-

единений **2** и **6** демонстрируют различия в области слабых полей: в первом случае наблюдаются сигналы пиридинового цикла при 155.6 и 155.9 м. д. (C⁴, C⁶) и сигнал при 181.0 м. д., указывающий на наличие фрагмента тиокарбонильной функции C²=S, в случае тиопирана **6** наблюдаются сигналы при 156.7 (C⁶), 159.3 (C⁴) и 160.4 (C²) м. д.

ИК спектры соединений **2**, **5**, **6** содержат полосы валентных колебаний связей N–H и сопряженных C≡N групп (2204–2212 см^{–1}). В то же время, в спектрах тионов **2**, **5** обнаруживаются полосы, соответствующие колебаниям связи C=S (интенсивные полосы поглощений при 1344–1348 см^{–1} и полосы средней интенсивности в области 1180–1190 см^{–1}).

Квантово-химические исследования. Дополнительное подтверждение строения соединений **2**, **5**, **6** было получено с привлечением квантово-химических расчетов спектральных частот. Так, расчеты молекулярной геометрии (рис. 1) и ИК спектров в программном пакете ORCA 4.2 [26, 27] с использованием гибридного функционала B3LYP [28, 29] с дисперсионной поправкой D3BJ [30, 31] в валентно-расщепленном базисном наборе 6-311+G(2d,p) показали хорошую сходимость с экспериментальными спектрами (табл. 2, 3). Срав-

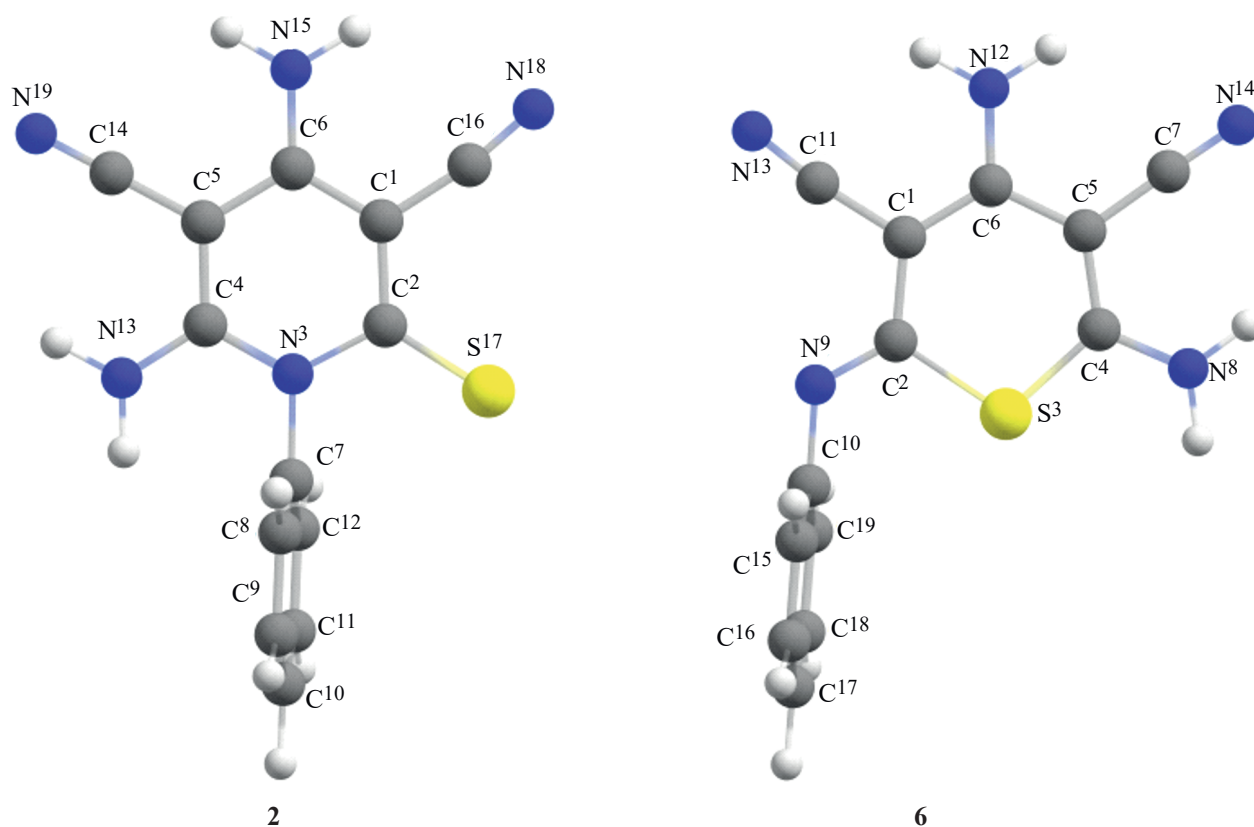


Рис. 1. Оптимизированные структуры продуктов циклизации [расчет на уровне B3LYP-D3BJ/6-311+G(2d,p)].

нение рассчитанных частот с экспериментальными осуществляли с учетом поправочных коэффициентов [0.9679 для высокочастотных ($>1000\text{ см}^{-1}$) и 1.0100 для низкочастотных колебаний

($<1000\text{ см}^{-1}$)] [32]. Для генерации Input-файлов применяли программу Gabedit 2.5 [33]. Для визуализации молекулярной геометрии и рассчитанных ИК спектров использовали программу ChemCraft 1.8.

Таблица 2. Сравнение основных полос поглощения в экспериментальных и расчетных ИК спектрах 4,6-диамино-2-тиоксо-1-фенил-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрила **2**

Отнесение	Полосы поглощения в экспериментальных спектрах, см^{-1}	Расчетные полосы поглощения, см^{-1}	
		без поправочного коэффициента	с поправочным коэффициентом
$\nu_{\text{as}}(\text{N-H})$	3336.4, 3301.7	3705.4, 3693.3	3586.5, 3574.7
$\nu_{\text{s}}(\text{N-H})$	3211.1	3583.0, 3569.6	3468.0, 3455.0
$\nu(\text{C}\equiv\text{N})$	2206.3	2297.7, 2283.3	2223.9, 2210.0
$\delta(\text{NH}_2)$	1635.4	1659.1, 1646.0	1605.9, 1593.2
$\nu(\text{C}=\text{C})$ скелетные	1564.1, 1523.6, 1485.0	1585.1, 1532.5, 1527.1	1534.2, 1483.3, 1478.1
$\nu(\text{C-N})$	1454.1	1483.6	1436.0
$\nu(\text{C=S})$	1348.1	1366.7	1322.8
Скелетные	1222.7, 1180.3	1234.3, 1178.2	1194.7, 1140.4
$\nu(\text{C=S})$	1029.9	1052.2	1018.5

Таблица 3. Сравнение основных полос поглощения в экспериментальных и расчетных ИК спектрах 4,6-диамино-2-(фенилимино)-2*H*-тиопиран-3,5-дикарбонитрила **6**

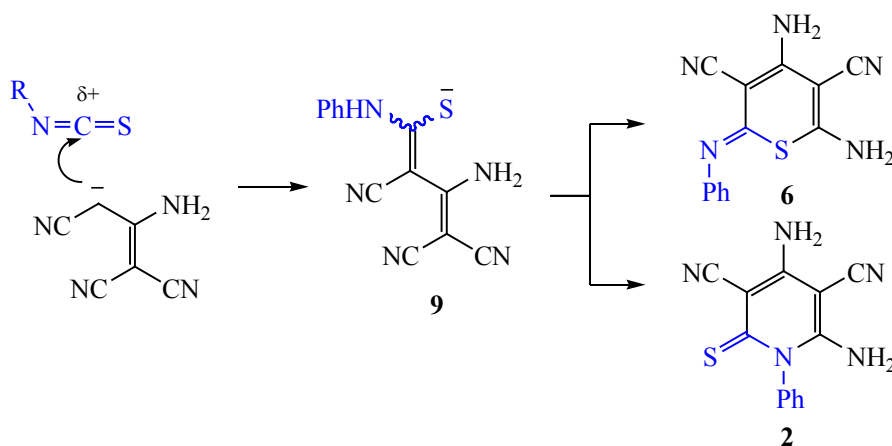
Отнесение	Полосы поглощения в экспериментальных спектрах, см ⁻¹	Расчетные полосы поглощения, см ⁻¹	
		без поправочного коэффициента	с поправочным коэффициентом
$\nu_{as}(\text{N-H})$	3351.8, 3326.8	3700.4, 3694.6	3581.6, 3576.0
$\nu_s(\text{N-H})$	3234.2	3572.3, 3570.8	3457.7, 3456.1
$\nu(\text{C}\equiv\text{N})$	2212.1	2291.9, 2281.6	2218.4, 2208.4
$\nu(\text{C=N})$	1643.1	1681.4	1627.4
$\delta(\text{NH}_2)$	1604.6	1662.0, 1652.9	1608.6, 1599.9
$\nu(\text{C=C})$	1564.7,	1629.3,	1577.0,
Скелетные	1521.6, 1488.9	1580.7, 1513.0	1529.9, 1464.5
$\nu(\text{C-N})$	1456.1	1448.4	1401.9
Скелетные	1282.5, 1153.3	1327.1, 1234.4	1284.5, 1194.8

Полученные экспериментальные результаты, в частности, различную регионаправленность гетероциклизации фенилизотиоцианата с димером малононитрила, мы попытались интерпретировать с привлечением расчетных методов. Квантово-химическое исследование предполагаемых механизмов внутримолекулярной циклизации осуществляли в программном пакете ORCA 4.2 [26, 27]. Поиск переходного состояния, определение реакционных траекторий, расчет колебательных частот и свободной энергии Гиббса осуществляли в рамках теории DFT с помощью композитной расчетной схемы Гримме B97-3с [34, 35], основанной на комбинации GGA функционала B97 и базисного набора def2-mTZVP с дисперсионной поправкой D3BJ [36]. Найденная геометрия переходных со-

стояний подтверждалась наличием мнимой колебательной частоты, соответствующей координате реакции. Все расчеты проводили с учетом неспецифической сольватации в рамках модели CPCM [37].

Для сравнения предпочтительности протекания двух вариантов реакции циклизации (в 2-тиоксопирidine **2** или в 2-иминотиопиране **6**) было осуществлено квантово-химическое моделирование реакционных траекторий. Очевидным интермедиатом как для пиридина **2**, так и для тиопирана **6** является анион **9**, образующийся при нуклеофильной атаке карбаниона димера малононитрила на центральный атом углерода изотиоцианата (схема 4).

Поскольку реакцию осуществляли в условиях избытка основания – триэтиламина (в этаноле)

Схема 4.

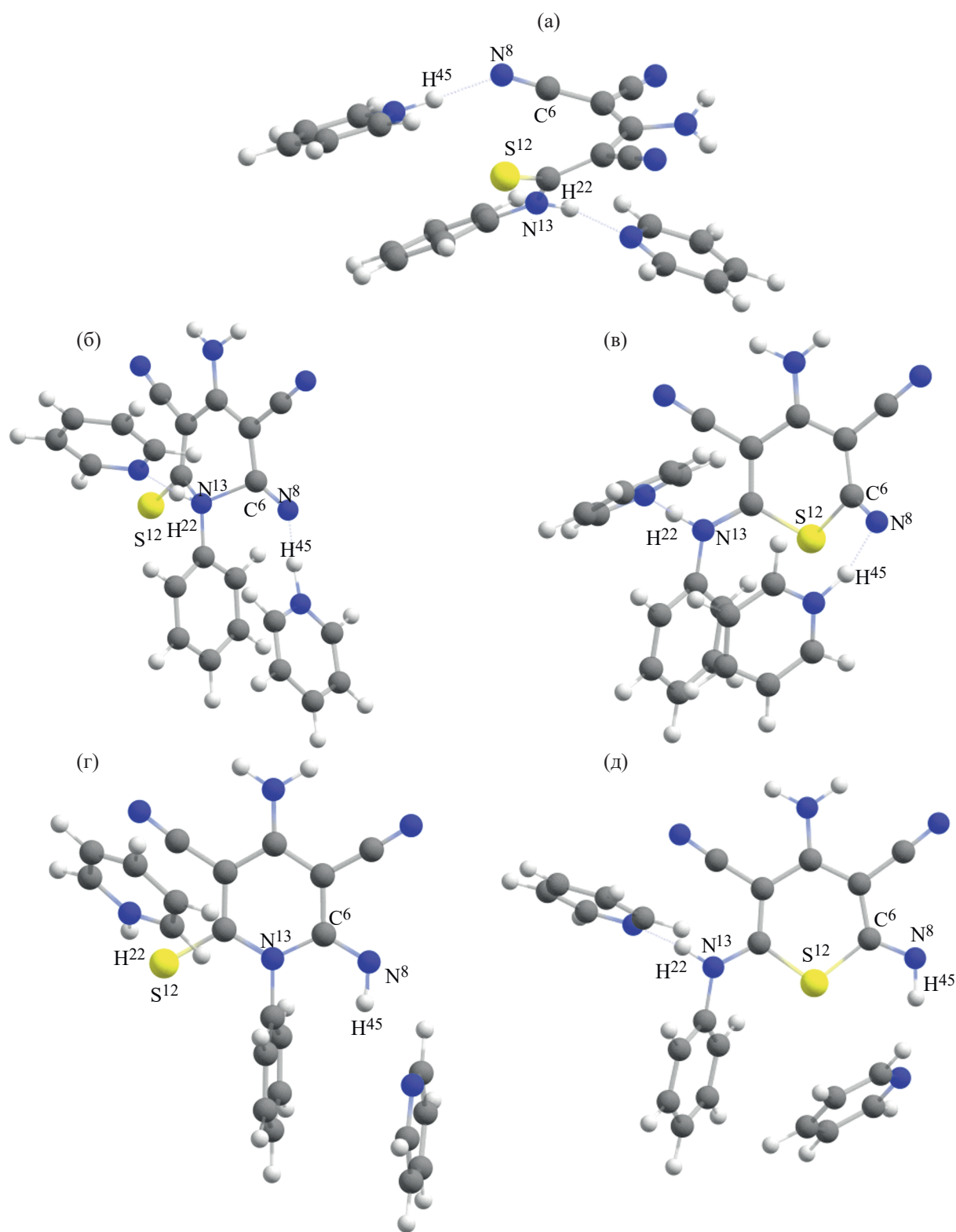


Рис. 2. Молекулярные структуры исходного аниона **9** с двумя молекулами пиридина (а), переходных состояний реакций циклизации (б, в), а также продуктов циклизации по атому азота N¹³ (г) и по атому серы S¹² (д) (оптимизация геометрии на уровне B97-3с).

либо пиридина, служащего растворителем, – в качестве исходной структуры рассматривался анион **9** с двумя молекулами основания, одна из которых была протонирована и, таким образом, образовывала ионную пару с анионом **9**, а вторая была связана водородной связью с протоном Н²² (рис. 2а). Для определения оптимальной геометрии исходного состояния предварительно был осуществлен поиск наиболее устойчивой конформации аниона **9**.

Циклизация, приводящая к образованию 2-тиоксопиридина **2**, протекает в результате нуклеофильной атаки атома азота N¹³ на атом углерода C⁶, сопровождающейся переносом протона Н⁴⁵ от молекулы основания к атому азота N⁸ и депротонированием атома азота N¹³ второй молекулой основания (триэтиламина или пиридина) (рис. 2б, г). Реакция, приводящая к образованию тиопирана **6**, протекает в результате нуклеофильной атаки атома серы S¹² на атом углерода C⁶, сопровождающейся переносом протона от молекулы основания к атому азота N⁸ (рис. 2в, д). Последующая стадия депротонирования атома азота N¹³ второй молекулой основания по расчетным данным имеет весьма низкую энергию активации и, следовательно, не является скоростьлимитирующей.

Молекулярные структуры исходного аниона **9**, переходных состояний и конечных продуктов циклизации представлены на рис. 2 (реакция в пиридине). В результате проведенных расчетов было установлено, что циклизация с образованием тиопирана **6** является кинетически контролируемой реакцией. Энергия активации составляет 70.2 кДж/моль, в то время как тепловой эффект данного процесса невелик и составляет –9.1 кДж/моль. Энергия активации циклизации, приводящей к образованию 2-тиоксопиридина **2**, составляет 91.5 кДж/моль, а тепловой эффект существенно выше, чем в предыдущем случае (–36.6 кДж/моль). Таким образом, в условиях термодинамического контроля основным продуктом реакции должен быть 2-тиоксопиридин **2**.

Моделирование аналогичных процессов в среде этанола (молекулярные структуры представлены на рис. 3) с триэтиламином в качестве основания показало, что энергия активации циклизации по атому азота повышается до 138.2 кДж/моль, вместе с этим тепловой эффект реакции так же

увеличивается (–48.2 кДж/моль). Причиной повышения расчетного значения энергии активации этого процесса по сравнению с аналогичным процессом в пиридине, по всей видимости, является как взаимное отталкивание двух объемных молекул триэтиламина, сближающихся в ходе реакции, так и связанное с этим искажение молекулярной структуры реагирующего субстрата. Так, бензольное кольцо у атома азота N¹³ в переходном состоянии располагается практически под прямым углом к образуемому пиридиновому циклу. Циклизация по атому серы, несмотря на некоторое снижение активационного барьера до 65.2 кДж/моль, обладает отрицательным тепловым эффектом (+4.5 кДж/моль) и, таким образом, ее протекание в данных условиях маловероятно. Энергетические профили исследуемых циклизаций представлены на рис. 4.

Таким образом, моделирование механизмов циклизации позволяет сделать заключение, что образование 2-иминотиопиранов протекает в условиях кинетического контроля, тогда как 2-тиоксопиридины – в условиях термодинамического контроля. Наблюдаемое образование 2-иминотиопирана в среде пиридина (25°C → кипение) можно объяснить протеканием первоначальным (до нагревания, при 25°C) реакции в условиях кинетического контроля и подтвержденной экспериментально сложностью рециклизации уже образовавшегося 2-иминотиопирана **6** в 2-тиоксопиридин **2**. Различная регионаправленность реакции PhNCS с димером малонитрила (Et₃N, EtOH, 25°C) и с калиевой солью димера (EtOH, 25°C) может быть объяснена специфической ролью основания–катализатора. Для успешного образования 2-тиоксопиридина **2** необходимо участие двух молекул основания – при образовании малоустойчивого многозарядного переходного состояния **10** (схема 5) требуется одновременное депротонирование эндоциклического атома азота свободным основанием, и протонирование экзоциклического отрицательно заряженного атома азота катионом пиридиния (триэтиламмония).

Однако такое основание и его протонированная форма отсутствуют в реакционной среде при использовании соли димера малонитрила **8**. Присутствующие в реакционной массе вода или этанол не являются столь же эффективными до-

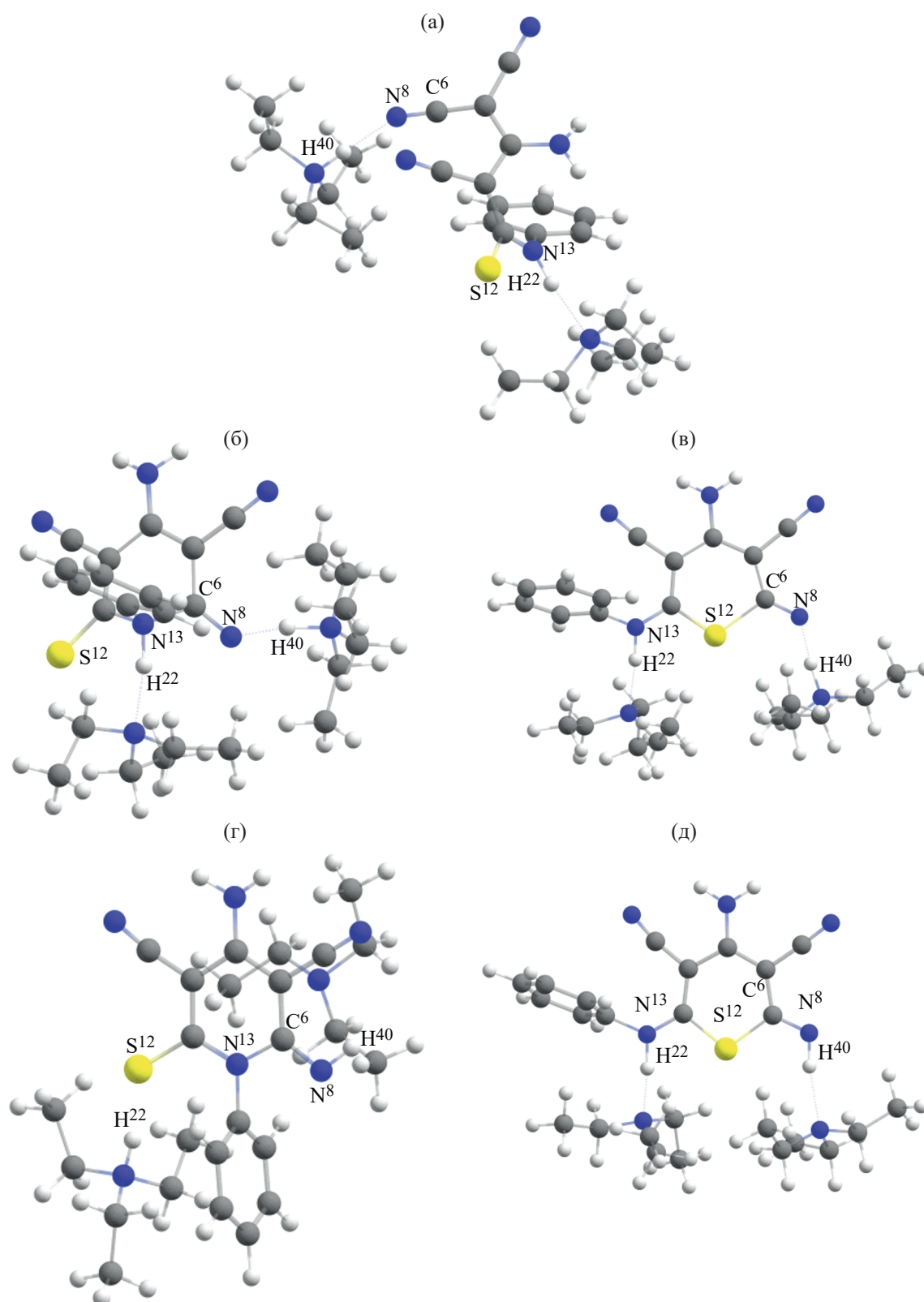
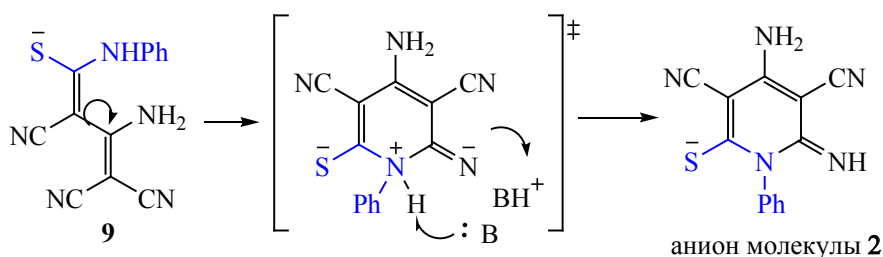


Рис. 3. Молекулярные структуры исходного аниона **9** с двумя молекулами триэтиламина (а), переходных состояний реакций циклизации (б, в), а также продуктов циклизации по атому азота N¹³ (г) и по атому серы S¹² (д) (оптимизация геометрии на уровне B97-3с).

Таблица 4. Риски токсичности и физико-химические параметры соединений **2**, **5**, **6**, спрогнозированные с помощью OSIRIS Property Explorer

Соединение	Риск токсичности ^a				Физико-химические параметры					
	A	B	C	D	cLogP	logS	MW	TPSA	drug likeness	drug score
2	–	–	–	–	–0.13	–5.14	267	134.9	–2.83	0.37
5	–	–	–	–	–0.95	–3.81	231	134.9	–4.92	0.44
6	–	–	–	–	–0.23	–2.79	267	137.2	–3.35	0.48

^a Знаком «–» обозначено прогнозируемое отсутствие токсичности. А – Мутагенность, В – канцерогенность, С – раздражающее действие, D – репродуктивные эффекты.

Схема 5.

норами/акцепторами протонов, как используемые основания и сопряженные им кислоты, поэтому в данном случае реакция протекает исключительно по пути образования кинетического продукта **6**.

По нашему мнению, отличающиеся результаты в случае аллилизотиоцианата могут быть связаны с более легко протекающей рециклизацией 2-иминопиранового продукта. Однако этот вопрос

требует более тщательного дальнейшего изучения, что составит предмет дальнейших исследований.

Исследования биологической активности *in silico*. 6-Амино-2-тиоксопирдин-3,5-дикарбонитрилы и их производные обладают широкой гаммой биологической активности (см. обзоры [38–42], а также недавние работы [43–48]), что делает эти соединения перспективными объектами для исследований. В литературе также имеются данные о биологическом действии 2-аминотиопиран-3,5-дикарбонитрилов [49–51]. Нами был проведен предикторный анализ и расчет *in silico* возможных мишеней, параметров ADMET и соответствия критериям биодоступности для соединений **2**, **5** и **6**. Анализ структур соединения **2**, **5** и **6** на соответствие правилу пяти Липински [молекулярная масса (MW) ≤ 500, cLogP ≤ 5.0, TPSA ≤ 140 Å², число Н-акцепторов ≤ 10, Н-доноров ≤ 5] [52–54] произведен с использованием программного пакета OSIRIS Property Explorer [55]. Были рассчитаны следующие параметры: cLogP [логарифм коэффициента распределения между *n*-октанолом и водой log(*c*_{octanol}/*c*_{water})], растворимость (logS), площадь топологической полярной поверхности (Topological Polar Surface Area, TPSA), ряд токсикологических характеристик – рисков побочных эффектов (мутагенные,

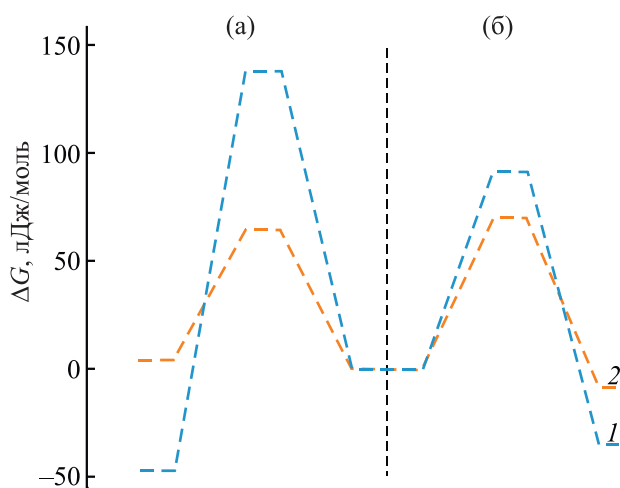


Рис. 4. Энергетические профили реакций циклизации по атому азота N¹³ (**1**) и атому серы S¹² (**2**) в среде этанола с триэтиламин (а) и в пиридине (б).

Таблица 5. Расчетные параметры ADMET для соединений **2**, **5**, **6**

№	Проникновение через ГЭБ ^a	Гастроинтестинальная абсорбция ^a	Ингибирование цитохромов P450 ^a					Острая токсичность (крысы), LD50, log ₁₀ (ммоль/кг) мг/кг			
			CYP1A2	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4	IP ^b	IV ^b	Oral ^b	SC ^b
2	–	+	+	–	+	–	+	–0.054 235.4	–0.403 105.4	0.316 551.9	0.006 270.0
5	–	+	+	–	–	–	–	0.208 373.0	–0.178 153.4	0.601 922.5	0.083 279.7
5	–	+	+	–	–	–	–	0.170 395.5	–0.250 150.2	0.375 634.5	0.413 691.7

^a Знаком «+» или «–» показано наличие или отсутствие эффекта.

^b IP – внутрибрюшинный способ введения, IV – внутривенный путь введения, Oral – пероральный путь введения, SC – подкожный путь введения.

онкогенные, репродуктивные эффекты), параметр сходства с известными лекарственными препаратами (drug-likeness), а также общая оценка фармакологического потенциала соединения (drug score). Полученные расчетные данные представлены в табл. 4.

Как следует из приведенных в табл. 4 данных, значение $c\text{Log}P$ для всех структур находится в диапазоне $-0.95 \div -0.13$, что указывает на вероятную хорошую абсорбцию и проницаемость [52–54]. В то же время, значение $\log S < -4.0$ для соединения **2** указывает на невысокую растворимость (менее 1×10^{-4} моль/л). Для всех соединений параметр TPSA имеет пограничные значения, хотя формально во всех случаях соответствует критериям пероральной биодоступности. Все соединения демонстрируют полное отсутствие прогнозируемых рисков токсичности. Показатели сходства с лекарством (drug-likeness) невысоки, однако суммарная оценка фармакологического потенциала соединения (drug score) за счет формального соответствия критериям биодоступности и прогнозируемой низкой токсичности достаточна высока, и находится в пределах 0.37–0.48.

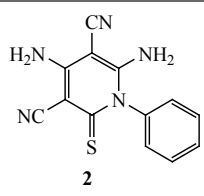
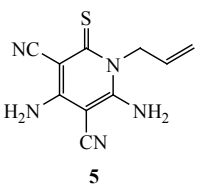
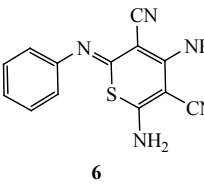
Для прогнозирования биологической активности также использовали открытые программные продукты PASS Online [56, 57] и AntiBac-Pred [58]. По полученным данным, для соединения **2** с вероятностью 0.765 прогнозируется

ингибирующее действие в отношении киназ, для соединения **5** с вероятностью 0.800 – антиишемическое действие, для тиопирана **6** с вероятностью 0.800 – антагонизм в отношении предшественника бета-амилоида. Лучшее антибактериальное действие прогнозируется для соединения **6** в отношении патогенных бактерий *Campylobacter jejuni* (достоверность 0.3158; достоверность > 0 , если вероятность активности больше вероятности неактивности $P_a > P_i$).

Для прогнозирования параметров ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity) использовали программные пакеты SwissADME [59, 60] и GUSAR [61, 62]. Согласно критериям US EPA, по острой пероральной токсичности все соединения можно отнести к III классу (малотоксичные соединения, $500 \text{ мг/кг} < LD_{50} < 5000 \text{ мг/кг}$). Для всех соединений прогнозируется гастроэнтеральная абсорбция и отсутствие возможности проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), а также преимущественное отсутствие ингибирующего действия в отношении цитохромов P450 (табл. 5).

Возможные протеиновые мишени для полученных соединений были спрогнозированы с использованием нового протокола протеин-лигандного докинга GalaxySagittarius [63] на базе веб-сервера GalaxyWeb [64, 65]. Оптимизированные по геометрии и минимуму энергии 3D-структуры соедине-

Таблица 6. Результаты прогнозирования протеин-лигандного взаимодействия для соединений **2**, **5**, **6**

Соединение	Идентификатор протеина PDB ID	Идентификатор протеина UniProt ID	Пре-докинговая оценка протеин-лигандного взаимодействия (Predock score)	Свободная энергия связывания, ккал/моль (Docking score)	Общая оценка протеин-лигандного взаимодействия
 2	1c5z	P00749	0.151	-13.995	0.256
	5eww	P55201	0.118	-15.877	0.237
	5ji8	Q9H8M2	0.113	-15.024	0.226
	6aaj	O60674	0.108	-15.379	0.223
	5up3	Q99683	0.101	-16.102	0.221
	4awo	P07900,P07900	0.093	-17.078	0.221
	6n0p	P15056,P15056	0.093	-16.679	0.218
	6i8z	Q05397	0.087	-17.038	0.214
	2hz0	P00519	0.090	-16.485	0.213
	4xs2	Q9NWZ3	0.093	-15.803	0.211
 5	1c5z	P00749	0.225	-12.952	0.322
	5ji8	Q9H8M2	0.143	-13.354	0.244
	5eww	P55201	0.129	-13.502	0.230
	4ury	P01112,Q07889	0.114	-14.520	0.223
	3tiy	P24941	0.116	-13.489	0.217
	5v19	Q99683	0.107	-13.663	0.210
	5l3a	O60674	0.113	-12.772	0.209
	3ii5	P15056,P15056	0.108	-13.024	0.206
	4xs2	Q9NWZ3	0.110	-12.609	0.205
	2hz0	P00519	0.104	-13.084	0.202
 6	1c5z	P00749	0.152	-14.802	0.263
	5ji8	Q9H8M2	0.117	-15.045	0.230
	5eww	P55201	0.120	-14.435	0.228
	5up3	Q99683	0.105	-15.935	0.224
	4hge	O60674	0.107	-14.178	0.214
	5hid	P15056,P15056	0.091	-16.337	0.213
	6i8z	Q05397	0.087	-16.488	0.210
	4xs2	Q9NWZ3	0.095	-15.140	0.208
	5ax9	Q9UKE5	0.074	-17.164	0.203
	4idv	Q99558	0.087	-15.332	0.202

ний **2**, **5** и **6** были генерированы с использованием программного пакета ORCA 4.2 [26, 27]. Докинг с использованием протокола GalaxySagittarius проводился в режимах Binding compatability prediction и Re-ranking using docking. В табл. 6 представлены результаты докинга по каждому из соединений **2**, **5** и **6** для 10 комплексов мишень-лиганд с минимальной свободной энергии связывания ΔG_{bind} и наилучшей оценкой протеин-лигандного взаимодействия. Прогнозируемые протеиновые мишени указаны с помощью ID-идентификаторов в Protein Data Bank (PDB) и в базе данных UniProt. Как можно заметить из табл. 6, полученные соединения обнаруживают сродство к широкой группе протеинов. В частности, наиболее выражено

сродство к урокиназному активатору плазминогена (uPA, PDB ID 1c5z, UniProt ID P00749) (рис. 5), белку BRPF1 (PDB ID 5eww, UniProt ID P55201), бромдомен-содержащему протеину 9 BRD9 (PDB ID 5ji8, UniProt ID Q9H8M2), регулирующей сигнал к апоптозу киназе-1 ASK1/MAP3K (PDB ID 5up3, UniProt ID Q99683) и ряду других мишеней. Учитывая важную роль uPA [66] и BRD9 [67] в онкогенных процессах, а протеинкиназы ASK1/MAP3K – в иммунном отклике [68], полученные соединения возможно рассматривать как ингибиторы, потенциально пригодные для лечения различных форм онкозаболеваний, нейродегенеративных процессов, ревматоидного артрита и др.

В целом, по результатам исследования мож-

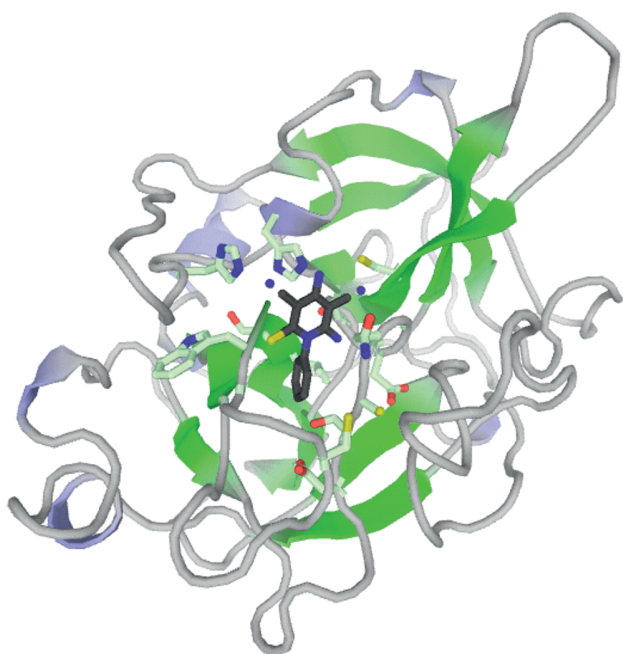


Рис. 5. Прогнозируемая структура протеин-лигандного комплекса соединения **2** и урокиназного активатора плазминогена (uPA, PDB ID 1c5z) (получено с использованием протокола GalaxySagittarius).

но заключить следующее. Взаимодействие димера малонитрила с изотиоцианатами может протекать по двум различным направлениям: с образованием 4,6-диамино-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрилов или 4,6-диамино-2-(фенилимино)-2*H*-тиопиран-3,5-дикарбонитрила. При этом нужно отметить, что описанное в работе [9] образование производных пиридина не находит подтверждения. С использованием квантово-химических расчетов установлено, что образование 2-иминотиопиранов и 2-тиоксопиридинов протекает в условиях кинетического и термодинамического контроля соответственно. В случае фенилизотиоцианата взаимодействие является региоуправляемым, и позволяет, при изменении условий, получать исключительно производное 2-(фенилимино)тиопирана или 2-тиоксо-1-фенилпиридина. Предикторный анализ биологической активности указывает на пригодность и перспективность полученных соединений как потенциальных фармпрепаратов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на спектрофотометре

ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ том 91 № 6 2021

Bruker Vertex 70 с приставкой НПВО методом нарушенного полного внутреннего отражения на кристалле алмаза, погрешность $\pm 4 \text{ см}^{-1}$. Спектры ЯМР регистрировали на приборе Bruker Avance III HD 400MHz (400.17 МГц на ядрах ^1H , 100.63 МГц – ^{13}C) в растворе $\text{DMSO}-d_6$, в качестве стандарта использовали остаточные сигналы растворителя. Индивидуальность полученных образцов контролировали методом ТСХ на пластинах Сорбфил-А («ООО Имид», Краснодар), элюент – ацетон–гексан (1:1), проявитель – пары иода, УФ детектор.

Димер малонитрила **1** получали по методу Миттельбаха [1]. Калиевую соль димера малонитрила **8** получали по той же методике (выход 75–90%), но без финального подкисления, и вводили в реакцию без дополнительной очистки. Пиридин сушили над КОН.

4,6-Диамино-2-тиоксо-1-фенил-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил (2). а. *Получение из димера малонитрила 1 в присутствии Et_3N .* К суспензии димера малонитрила **1** (1.0 г, 7.57 ммоль) в 15 мл 96%-ного этанола при перемешивании добавляли 1.05–1.6 мл (7.57–11.35 ммоль) Et_3N . Смесь перемешивали 3–5 мин до полной или частичной гомогенизации, и добавляли PhNCS (0.91 мл, 7.57 ммоль). Примерно через 5–10 мин наблюдалось начало образования желтого осадка, и в течение 3–4 ч смесь полностью загустевала. Реакционную массу оставляли на 24 ч, затем осадок отфильтровывали. Для очистки продукт кипятили 2 мин в EtOH, отфильтровывали и промывали теплым EtOH. Выход 1.70–1.86 г (84–92%), желтый порошок, т. пл. $> 300^\circ\text{C}$ {т. пл. $250\text{--}252^\circ\text{C}$ (AcOH) [5]}. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3456 сл, 3414 сл, 3367 ср, 3336 ср, 3302 с, 3211 с, ш (N–H), 2206 с ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1348 с, 1180 ср ($\text{C}=\text{S}$). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 7.19–7.21 м (2H, H^2 , H^6 , Ph), 7.31 уш. с (4H, NH_2), 7.43–7.53 м (3H, $\text{H}^3\text{--H}^5$, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ, δ_{C} , м. д.: 67.3 (C^5), 88.1 (C^3), 114.5 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 116.9 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 129.1* ($\text{C}^2\text{H C}^6\text{H Ph}$), 129.5* ($\text{C}^4\text{H Ph}$), 130.1* ($\text{C}^3\text{H C}^5\text{H Ph}$), 137.7 ($\text{C}^1\text{ Ph}$), 155.6 (C^4 или C^6), 155.9 (C^6 или C^4), 181.0 ($\text{C}=\text{S}$). Здесь и далее звездочкой обозначены сигналы в противофазе. Найдено, %: C 58.44; H 3.46; N 26.13. $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_5\text{S}$. Вычислено, %: 58.41; H 3.39; N 26.20. M 267.31.

б. *Получение из димера малонитрила в кипящем пиридине.* Соединение **2** получали по методике, описанной в работе [9] как способ синтеза

6-амино-2-тиоксо-1-фенил-1,2,3,4-тетрагидропиридин-4-илиден)малононитрила следующим образом. Смесь PhNCS (1.2 мл, 0.01 моль) и димера малононитрила **1** (1.32 г, 0.01 моль) в 30 мл безводного пиридина кипятили 2 ч, затем охлаждали. Полученный темный раствор выливали на лед и подкисляли HCl до pH 2. Смесь выдерживали 24 ч в холодильнике при 4°C, осадок желтого цвета отфильтровывали, промывали водой и EtOH. Для очистки полученный продукт кипятили 3–5 мин в EtOH, нерастворимый порошок желто-оранжевого цвета отфильтровывали, получали 2-тиоксопиридин **2**. Выход 48%, т. пл. > 300°C. Спектральные характеристики продукта идентичны представленным выше.

1-Аллил-4,6-диамино-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил (5). *а. Получение из димера малононитрила 1.* К суспензии димера малононитрила **1** (1.0 г, 7.57 ммоль) в 15 мл 96%-ного этанола при перемешивании добавляли 1.05–1.6 мл (7.57–11.35 ммоль) Et₃N. Смесь перемешивали до гомогенизации и добавляли аллилизотиоцианат (0.75 мл, 7.66 ммоль). Полученную смесь перемешивали 2 ч, затем оставляли на 24 ч, при этом реакционная масса полностью закристаллизовывалась. Осадок отфильтровывали и промывали EtOH. Выход 1.00–1.10 г (58–73%), бесцветные игольчатые кристаллы, т. разл. 240°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3454 сл, 3365 сл, 3306 с, 3213 с, уш (N–H), 2204 с (C≡N), 1344 с, 1190 ср (C=S). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 4.95 д. д (1H, *транс* =CH₂, ³J 17.4, ²J 1.2 Гц), 5.09 д. д (1H, *цис* =CH₂, ³J 10.5, ²J 1.2 Гц), 5.28 уш. с (2H, NCH₂), 5.71–5.81 м (CH₂CH=CH₂), 7.20 уш. с (2H, C⁴NH₂), 7.97 уш. с (2H, C⁶NH₂). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ, δ_C , м. д.: 48.7 (NCH₂), 67.4 (C⁵), 87.7 (C³), 114.5 (C≡N), 115.7 (=CH₂), 117.1 (C≡N), 130.6* (CH₂CH=CH₂), 154.9 (C⁴ или C⁶), 155.2 (C⁶ или C⁴), 180.0 (C=S). Найдено, %: C 51.94; H 3.97; N 30.23. C₁₀H₉N₅S. Вычислено, %: 51.93; H 3.92; N 30.28. M 231.28.

б. Получение из калиевой соли димера малононитрила 8. Калиевую соль димера малононитрила **8** (0.87 г, 5.09 ммоль) суспендировали в 10 мл EtOH, при перемешивании добавляли 0.5 мл (5.09 ммоль) аллилизотиоцианата и затем 2 мл воды. Наблюдается легкий экзотермический эффект, смесь гомогенизируется с образованием раствора чайного цвета. На следующий день на-

чиналось медленное отделение кристаллического осадка. Через 3 сут бледно-розовые кристаллы отфильтровывали, промывали EtOH и петролевым эфиром. Продукт спектрально идентичен соединению **5**, полученному по описанной выше методике. Выход составил 329 мг (28%). Из маточного раствора не удалось осаждением водой или подкислением получить дополнительные количества продукта.

4,6-Диамино-2-(фенилимино)-2H-тиопиран-3,5-дикарбонитрил (6). *а. Получение из димера малононитрила в пиридине.* Смесь PhNCS (1.2 мл, 0.01 моль) и димера малононитрила **1** (1.32 г, 0.01 моль) в 30 мл безводного пиридина выдерживали 24 ч при 25°C, затем кипятили 2 ч и охлаждали. Полученный темный раствор выливали на лед и подкисляли HCl до pH 2. Смесь выдерживали 24 ч в холодильнике при 4°C, отфильтровывали и промывали EtOH. Для очистки полученный продукт кипятили 3–5 мин в EtOH, нерастворимый порошок бежевого цвета отфильтровывали, получали 0.20 г (8%) соединения **6**, т. пл. > 300°C {т. пл. 225°C (EtOH) [9]}. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3427 сл, 3410 сл, 3371 ср, 3352 ср, 3329 ср, 3234 с, ш (N–H), 2212 с (C≡N), 1643 ср (C=N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 7.11 уш. с (2H, C⁴NH₂), 7.18 уш. с (2H, C⁶NH₂), 7.24–7.27 м (2H, H², H⁶, Ph), 7.48–7.54 м (3H, H³H⁵, Ph). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ, δ_C , м. д.: 62.4 (C⁵), 69.4 (C³), 115.2 (C≡N), 116.6 (C≡N), 129.3* (C²H, C⁶H, Ph), 129.5* (C⁴H, Ph), 130.0* (C³H, C⁵H, Ph), 134.1 (C¹, Ph), 156.7 (C⁶), 159.3 (C⁴), 160.4 (C²). Найдено, %: C 58.40; H 3.50; N 26.15. C₁₃H₉N₅S. Вычислено, %: 58.41; H 3.39; N 26.20. M 267.31.

б. Получение из калиевой соли димера малононитрила 8. К суспензии калиевой соли димера малононитрила **8** (9.0 г, 0.0526 моль) в 135 мл 96%-ного этанола при перемешивании добавляли 6.3 мл (0.0526 моль) PhNCS. При этом калиевая соль **8** быстро растворялась, и образовывался раствор желтого цвета. Через ~ 2 ч наблюдалось начало образования осадка. Смесь перемешивали без нагревания еще 24 ч. Белый порошок 2-иминотиопирана **6** отфильтровывали, промывали EtOH. Выход 11.57 г (82%). Продукт спектрально идентичен соединению **6**, полученному по описанной выше методике.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Доценко Виктор Викторович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7163-0497>

Беспалов Александр Валерьевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9829-9674>

Русских Алена Андреевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9354-9470>

Киндоп Вячеслав Константинович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9005-9668>

Аксенов Николай Александрович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7125-9066>

Аксенова Инна Валерьевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8083-1407>

Щербачов Станислав Владимирович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3828-6641>

Овчаров Сергей Николаевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4638-6098>

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Кубанского научного фонда в рамках научного проекта МФИ-20.1-26/20 (заявка № МФИ-20.1/45), а также при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (тема 0795-2020-0031) с использованием приборного парка Научно-образовательного центра «Диагностика структуры и свойств наноматериалов» Кубанского государственного университета.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X21060019 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mittelbach M. // Monatsh. Chem. 1985. Vol. 116. N 5. P. 689. doi 10.1007/BF00798796
2. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Семенова А.М. // ХГС. 2018. Т. 54. № 11. С. 989; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Semenova A.M. // Chem. Heterocycl. Compd. 2018. Vol. 54. N 11. P. 989. doi 10.1007/s10593-018-2383-y
3. Shaabani A., Hooshmand S.E. // Mol. Divers. 2018. Vol. 22. N 1. P. 207. doi 10.1007/s11030-017-9807-y
4. Алексеева А.Ю., Бардасов И.Н. // ХГС. 2018. Т. 54. № 7. С. 689; Alekseeva A.Yu., Bardasov I.N. // Chem. Heterocycl. Compd. 2018. Vol. 54. N 7. P. 689. doi 10.1007/s10593-018-2332-9
5. Eldin A.M.S. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2003. Vol. 178. N 10. P. 2215. doi 10.1080/713744561
6. El-Taweel F.M., Elagamey A.A., El-Kenawy A.A., Waly M.A. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2001. Vol. 176. N 1. P. 215. doi 10.1080/10426500108055120
7. Mohareb R.M., Sherif S.M., Samy A.M. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1995. Vol. 101. N 1–4. P. 57. doi 10.1080/10426509508042499
8. Mohareb R.M. // Monatsh. Chem. 1992. Vol. 123. N 4. P. 341. doi 10.1007/BF00810946
9. Abdel-Latif E., Mustafa H.M., Etman H.A., Fadda A.A. // Russ. J. Org. Chem. 2007. Vol. 43. N 3. P. 443. doi 10.1134/S1070428007030219
10. Доценко В.В., Исмиев А.И., Хрусталева А.Н., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г., Чигорина Е.А., Снизко А.П., Громенко В.М., Бушмаринов И.С., Аскеров Р.К., Пехтерева Т.М., Суйков С.Ю., Папаянина Е.С., Мазепа А.В., Магерамов А.М. // ХГС. 2016. Т. 52. № 7. С. 473; Dotsenko V.V., Ismiev A.I., Khrustaleva A.N., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Chigorina E.A., Snizhko A.P., Gromenko V.M., Bushmarinov I.S., Askerov R.K., Pekhtereva T.M., Suykov S.Yu., Papayanina E.S., Mazepa A.V., Magerramov A.M. // Chem. Heterocycl. Compd. 2016. Vol. 52. N 7. P. 473. doi 10.1007/s10593-016-1918-3
11. Семенова А.М., Оганесян Р.В., Доценко В.В., Чигорина Е.А., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Нетреба Е.Е. // ЖОХ. 2019. Т. 89. № 1. С. 23; Semenova A.M., Oganesyan R.V., Dotsenko V.V., Chigorina E.A., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Netreba E.E. // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 1. P. 19. doi 10.1134/S1070363219010043.
12. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Семенова А.М. // ХГС. 2018. Т. 54. № 11. С. 989; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Semenova A.M. // Chem. Heterocycl. Compd. 2018. Vol. 54. N 11. P. 989. doi 10.1007/s10593-018-2383-y
13. Bakhite E.A.-G. // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2003. Vol. 178. P. 929. doi 10.1080/10426500390208820
14. Пароникян Е. Г., Арутюнян А. С., Дашян Ш. Ш. // Хим. ж. Арм. 2017. Т. 70. № 1–2. С. 179.
15. Доценко В.В., Бурый Д.С., Лукина Д.Ю., Кривоколыско С.Г. // Изв. АН. Сер. хим. 2020. № 10. С. 1829; Dotsenko V.V., Buryi D.S., Lukina D.Yu., Krivokolysko S.G. // Russ. Chem. Bull. 2020. Vol. 69. N 10. P. 1829. doi 10.1007/s11172-020-2969-2

16. *Sajadikhah S. S., Marandi G.* // ХГС. 2019. Т. 55. № 12. С. 1171; *Sajadikhah S. S., Marandi G.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2019. Vol. 55. N 12. P. 1171. doi 10.1007/s10593-019-02596-1
17. *Ахметова В.Р., Надыргулова Г.Р., Ниатишина З.Т., Джемилев У.М.* // ХГС. 2009. № 10. С. 1443; *Akhmetova V.R., Nadyrgulova G.R., Niatshina Z.T., Dzhemilev U.M.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2009. Vol. 45. N 10. P. 1155. doi 10.1007/s10593-010-0403-7
18. *Ахметова В.Р., Рахимова Е.Б.* // ЖОХ. 2014. Т. 50. № 12. С. 1727; *Akhmetova V.R., Rakhimova E.B.* // Russ. J. Org. Chem. 2014. Vol. 50. N 12. P. 1711. doi 10.1134/S107042801412001X
19. *Доценко В.В., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г.* // ХГС. 2015. Т. 51. № 2. С. 109; *Dotsenko V.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2015. Vol. 51. N 2. P. 109. doi 10.1007/s10593-015-1668-7
20. *Доценко В.В., Фролов К.А., Чигорина Е.А., Хрусталева А.Н., Бибик Е.Ю., Кривоколыско С.Г.* // Изв. АН. Сер. хим. 2019. № 4. С. 691; *Dotsenko V.V., Frolov K.A., Chigorina E.A., Khrustaleva A.N., Bibik E.Yu., Krivokolysko S.G.* // Russ. Chem. Bull. 2019. Vol. 68. N 4. P. 691. doi 10.1007/s11172-019-2476-5
21. *Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Чигорина Е.А.* // ЖОХ. 2020. Т. 90. № 4. С. 522; *Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Chigorina E.A.* // Russ. J. Gen. Chem. 2020. Vol. 90. N 4. P. 590. doi 10.1134/S1070363220040052
22. *El-Sayed A.M., Abdel-Ghany H.* // J. Heterocycl. Chem. 2000. Vol. 37. N 5. P. 1233. doi 10.1002/jhet.5570370534
23. *Gewald K., Buchwalder M., Peukert M.* // J. Prakt. Chem. 1973. Bd 315. N 4. S. 679. doi 10.1002/prac.19733150413
24. *Bogdanowicz-Szwed K.* // Monatsh. Chem. 1982. Vol. 113. N 5. P. 583. doi 10.1007/BF00800265
25. *Takeshima T., Yokoyama M., Fukada N., Akano M.* // J. Org. Chem. 1970. Vol. 35. N 7. P. 2438. doi 10.1021/jo00832a085
26. *Neese F.* // WIREs Comput. Mol. Sci. 2011. Vol. 2. P. 73. doi 10.1002/wcms.81
27. *Neese F.* // WIREs Comput. Mol. Sci. 2017. Vol. 8. e1327. P. 1. doi 10.1002/wcms.1327
28. *Becke A.D.* // Phys. Rev. (A). 1988. Vol. 38. P. 3098. doi 10.1103/PhysRevA.38.3098
29. *Lee C., Yang W., Parr R.G.* // Phys. Rev. (B). 1988. Vol. 37. P. 785. doi 10.1103/PhysRevB.37.785
30. *Grimme S., Antony J., Ehrlich S., Krieg H.* // J. Chem. Phys. 2010. Vol. 132. P. 154104. doi 10.1063/1.3382344
31. *Goerigk L., Grimme S.* // Phys. Chem. Chem. Phys. 2011. Vol. 13. P. 6670. doi 10.1039/C0CP02984J
32. *Andersson M.P., Uvdal P.* // J. Phys. Chem. (A). 2005. Vol. 109. P. 2937. doi 10.1021/jp045733a
33. *Allouche A.-R.* // J. Comput. Chem. 2011. Vol. 32. P. 174. doi 10.1002/jcc.21600.
34. *Brandenburg J.G., Bannwarth C., Hansen A., Grimme S.* // J. Chem. Phys. 2018. Vol. 148. P. 064104. doi 10.1063/1.5012601
35. *Caldeweyher E., Brandenburg J.G.* // J. Phys. Condens. Matter. 2018. Vol. 30. P. 213001. doi 10.1088/1361-648X/aabcfb
36. *Grimme S., Ehrlich S., Goerigk L.* // J. Comput. Chem. 2011. Vol. 32. P. 1456. doi 10.1002/jcc.21759
37. *Tomasi J., Mennucci B., Cammi R.* // Chem. Rev. 2005. Vol. 105. P. 2999. doi 10.1021/cr9904009
38. *Litvinov V.P., Rodinovskaya L.A., Sharanin Yu.A., Shestopalov A.M., Senning A.* // J. Sulfur Chem. 1992. Vol. 13. N 1. P. 1. doi 10.1080/01961779208048951
39. *Litvinov V.P.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1993. Vol. 74. N 1. P. 139. doi 10.1080/10426509308038105
40. *Литвинов В.П.* // Изв. АН. Сер. хим. 1998. № 11. С. 2123; *Litvinov V.P.* // Russ. Chem. Bull. 1998. Vol. 47. N 11. P. 2053. doi 10.1007/BF02494257
41. *Литвинов В.П., Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д.* // ХГС. 1999. № 5. С. 579; *Litvinov V.P., Krivokolysko S.G., Dyachenko V.D.* // Chem. Heterocycl. Compd. 1999. Vol. 35. N 5. P. 509. doi 10.1007/BF02324634
42. *Литвинов В.П.* // Усп. хим. 2006. Т. 75. № 7. С. 645; *Litvinov V.P.* // Russ. Chem. Rev. 2006. Vol. 75. N 7. P. 577. doi 10.1070/RC2006v075n07ABEH003619
43. *Attia A.M., Khodair A.I., Gendy E.A., El-Magd M.A., Elshaier Y.A.M.M.* // Lett. Drug Design Discov. 2020. Vol. 17. N 2. P. 124. doi 10.2174/1570180816666190220123547
44. *Catarzi D., Varano F., Varani K., Vincenzi F., Pasquini S., Dal Ben D., Volpini R., Colotta V.* // Pharmaceuticals. 2019. Vol. 12. N 4. P. 159. doi 10.3390/ph12040159
45. *Schweda S.I., Alder A., Gilberger T., Kunick C.* // Molecules. 2020. Vol. 25. N 14. P. 3187. doi 10.3390/molecules25143187
46. *Grigor'ev A.A., Shtyrlin N.V., Gabbasova R.R., Zeldi M.I., Grishaev D. Yu., Gnezdilov O.I., Balakin K.V., Nasakin O.E., Shtyrlin Y.G.* // Synth. Commun. 2018. Vol. 48. N 17. P. 2288. doi 10.1080/00397911.2018.1501487
47. *Betti M., Catarzi D., Varano F., Falsini M., Varani K., Vincenzi F., Dal Ben D., Lambertucci C., Colotta V.* // Eur. J. Med. Chem. 2018. Vol. 150. P. 127. doi 10.1016/j.ejmech.2018.02.081
48. *Fugel W., Oberholzer A.E., Gschloessl B., Dzikowski R., Pressburger N., Preu L., Pearl L.H., Baratte B., Ratin M., Okun I., Doerig C., Kruggel S., Lemcke T., Meijer L.,*

- Kunick C. // J. Med. Chem. 2013. Vol. 56. N 1. P. 264. doi 10.1021/jm301575n
49. Sanchez M.I., de Vries L.E., Lehmann C., Lee J.T., Ang K.K., Wilson C., Chen S., Arkin M.R., Bogoy M., Deu E. // PloS one. 2019. Vol. 14. N 12. Paper N e0226270. doi 10.1371/journal.pone.0226270
50. Zhou P., Warren J.D. Pat. WO2014031759 (2014).
51. Whitten J.P., Pei Y., Stauderman K.A., Roos J. Pat. US2010087415 (2010).
52. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. // Adv. Drug. Delivery Rev. 1997. Vol. 23. N 1–3. P. 4. doi 10.1016/S0169-409X(96)00423-1
53. Lipinski C.A. // Drug Discov. Today: Technologies. 2004. Vol. 1. N 4. P. 337. doi 10.1016/j.ddtec.2004.11.007
54. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. // Adv. Drug. Delivery Rev. 2012. Vol. 64. Suppl. P. 4. doi 10.1016/j.addr.2012.09.019.
55. Sander T. OSIRIS Property Explorer. Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Switzerland. <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>
56. PASS Online. Laboratory for Structure-Function Based Drug Design, Institute of Biomedical Chemistry (IBMC), Moscow, Russia. <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/predict.php>
57. Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Глориозова Т.А., Рудик А.В., Дружиловский Д.С., Погодин П.В., Пороиков В.В. // ХГС. 2014. № 3. С. 483; Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V. // Chem. Heterocycl. Compd. 2014. Vol. 50. N 3. P. 444. doi 10.1007/s10593-014-1496-1
58. Way2Drug. antiBac-Pred. Laboratory for Structure-Function Based Drug Design, Institute of Biomedical Chemistry (IBMC), Moscow, Russia. <http://way2drug.com/antibac/>
59. Daina A., Michielin O., Zoete V. // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. Article N 42717. doi 10.1038/srep42717
60. Gfeller D., Grosdidier A., Wirth M., Daina A., Michielin O., Zoete V. // Nucl. Acids Res. 2014. Vol. 42. N W1. P. W32. doi 10.1093/nar/gku293
61. Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V. // Mol. Informatics. 2011. Vol. 30. N 2–3. P. 241. doi 10.1002/minf.201000151
62. GUSAR Online. Laboratory for Structure-Function Based Drug Design, Institute of Biomedical Chemistry (IBMC), Moscow, Russia. <http://www.way2drug.com/gusar/references.html>
63. Yang J., Kwon S., Bae S.H., Park K.M., Yoon C., Lee J.H., Seok C. // J. Chem. Inf. Model. 2020. Vol. 60. N 6. P. 3246. doi 10.1021/acs.jcim.0c00104
64. GalaxyWEB. A web server for protein structure prediction, refinement, and related methods. Computational Biology Lab, Department of Chemistry, Seoul National University, S.Korea. <http://galaxy.seoklab.org/index.html>
65. Ko J., Park H., Heo L., Seok C. // Nucleic Acids Res. 2012. Vol. 40. N W1. P. W294. doi 10.1093/nar/gks493
66. Katz B.A., Mackman R., Luong C., Radika K., Martelli A., Sprengeler P.A., Wang J., Chan H., Wong L. // Chem. Biol. 2000. Vol. 7. N 4. P. 299. doi 10.1016/s1074-5521(00)00104-6
67. Clark P.G., Vieira L.C., Tallant C., Fedorov O., Singleton D.C., Rogers C.M., Monteiro O.P., Bennett J.M., Baronio R., Müller S., Daniels D.L., Méndez J., Knapp S., Brennan P.E., Dixon D.J. // Angew. Chem. Int. Ed. 2015. Vol. 54. N 21. P. 6217. doi 10.1002/anie.201501394
68. Hayakawa T., Matsuzawa A., Noguchi T., Takeda K., Ichijo H. // Microbes and Infection. 2006. Vol. 8. N 4. P. 1098. doi 10.1016/j.micinf.2005.12.001

Reactions of Malononitrile Dimer with Isothiocyanates

V. V. Dotsenko^{a,b,*}, A. V. Beshpalov^a, A. A. Russkikh^a, V. K. Kindop^a, N. A. Aksenov^b,
I. V. Aksenova^b, S. V. Shcherbakov^b, and S. N. Ovcharov^b

^a *Kuban State University, Krasnodar, 350040 Russia*

^b *North Caucasus Federal University, Stavropol, 355009 Russia*

**e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru*

Received April 19, 2021; revised April 19, 2021; accepted May 6, 2021

Depending on the conditions, the reaction of 2-amino-1,1,3-tricyanopropene (malononitrile dimer) with isothiocyanates leads to 1-substituted 4,6-diamino-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitriles either 4,6-diamino-2-(phenylimino)-2*H*-thiopyran-3,5-dicarbonitrile. Quantum-chemical modeling of IR spectra and reaction routes for the obtained compounds was carried out. *In silico* predictive analysis of potential protein targets, compliance with bioavailability criteria and ADMET parameters was carried out.

Keywords: 2-amino-1,1,3-tricyanopropene, isothiocyanates, heterocyclization, 2*H*-thiopyrans, 2-thioxopyridines, quantum chemical calculations