ЖУРНАЛ ОБЩЕЙ ХИМИИ, 2023, том 93, № 12, с. 1833–1845

УДК 547.569.3:547.822.6:547.825

ОКИСЛЕНИЕ 4,6-ДИМЕТИЛ-2-ТИОКСО-1,2-ДИГИДРОПИРИДИН-3-КАРБОНИТРИЛОВ ГЕКСАЦИАНОФЕРРАТОМ(III) КАЛИЯ: СИНТЕЗ И МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ БИС(ПИРИД-2-ИЛ)ДИСУЛЬФИДОВ

© 2023 г. П. Г. Дахно[1], В. К. Киндоп[1], К. В. Гордеев[2], И. А. Циммер[2], В. В. Доценко[1,3,*], А. З. Темердашев[1], В. К. Василин[4], Н. А. Аксенов[3], И. В. Аксенова[3]

[1] Кубанский государственный университет, ул. Ставропольская 149, Краснодар, 350040 Россия
[2] Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, 350063 Россия
[3] Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, 355009 Россия
[4] Кубанский государственный технологический университет, Краснодар, 350072 Россия
**e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru*

Поступило в редакцию 22 октября 2023 г.
После доработки 1 ноября 2023 г.
Принято к печати 3 ноября 2023 г.

Взаимодействие 4,6-диметил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилов с $K_3[Fe(CN)_6]$ в щелочной среде приводит к образованию смеси продуктов окисления: бис(3-цианопирид-2-ил)дисульфидов и 3-циано-4,6-диметилпиридин-2-сульфонатов калия. Строение соединений подтверждается данными ЯМР, ИК спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. По результатам молекулярного докинга, 2,2′-дитио-бис(5-бутил-4,6-диметилникотинонитрил обнаруживает сродство к цинк-пальцевому сайту связывания нуклеокапсидного белка p7 ВИЧ-1.

Ключевые слова: цианотиоацетамид, 2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрилы, бис(пирид-2-ил)-дисульфиды, окисление тиоамидов, молекулярный докинг, антиретровирусная терапия

DOI: 10.31857/S0044460X2312003X, **EDN:** OANOFE

Дисульфиды представляют собой доступный и практически важный класс соединений (обзорные работы по химии дисульфидов [1–5]). Актуальность исследований в этом направлении связана, в первую очередь, с биологической активностью соединений с дисульфидным мостиком и важностью структурного звена S–S в архитектуре пептидов [6–11]. В последнее время дисульфиды также активно изучаются как перспективные системы доставки лекарств [12, 13], хемосенсоры [14, 15], материалы для перезаряжаемых литиевых батарей [16].

Стоит отметить, что бис(пирид-2-ил)дисульфиды, легко доступные мягким окислением 2-меркаптопиридинов, в целом изучены в меньшей степени. В то же время, такие соединения представляют заметный практический интерес. Простейший 2,2′-дипиридилдисульфид (PyS-SPy) индуцирует образование внутримолекулярных S–S связей в линейных пептидах, содержащих два восстановленных остатка цистеина [17]. С использованием системы PyS-SPy–PPh_3 был осуществлен синтез новых нуклеотидов [18]. На основе PyS-SPy созданы новые электролиты и электроды для литий-ионных батарей [19,20]. Бис(пирид-2-ил)дисульфиды используются в синтезе гликопротеинов [21] и обнаруживают антиВИЧ-активность [22], являются ингибиторами кислотной коррозии для

Схема 1.

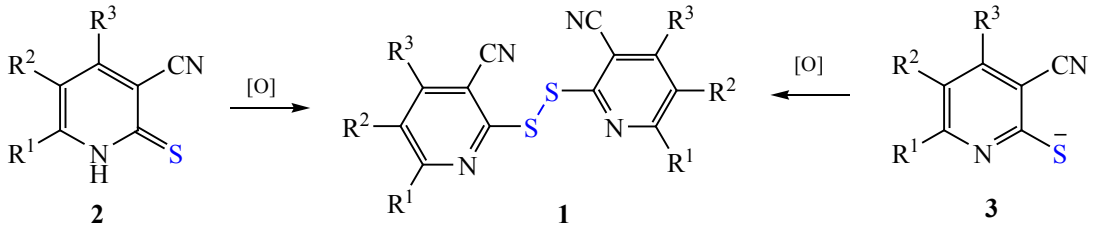
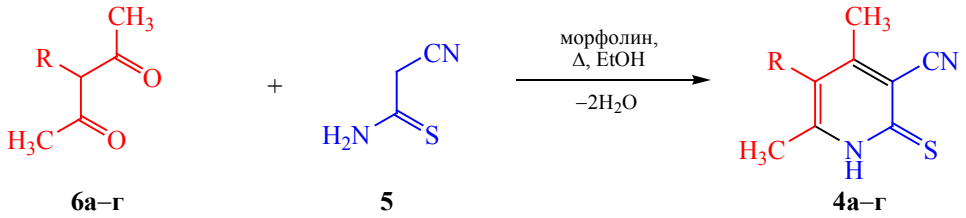


Схема 2.



R = H (**а**), Et (**б**), $H_2C{=}CHCH_2$ (**в**), $CH_3(CH_2)_3$ (**г**).

низкоуглеродистой стали [23], представляют интерес как реагенты для построения гетероциклических систем [24–28]. Благодаря наличию четырех донорных атомов (N,S), 2,2′-дипиридилдисульфиды могут быть использованы в качестве лигандов для получения комплексных соединений. Так, в литературе описаны координационные соединения бис(пирид-2-ил)дисульфидов с ионами ртути [29], кадмия [30], цинка [29, 30], ванадия [31], рутения [32], меди(II) [33–37], кобальта [37], лантаноидов [38, 39] и меди(I) [40].

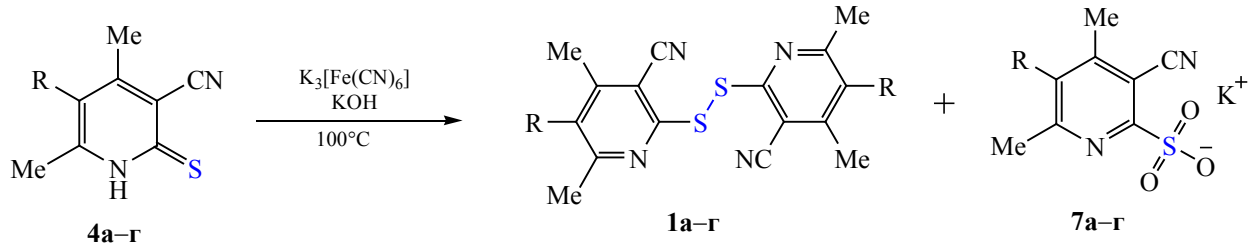
Одним из препаративно наиболее доступных методов получения замещенных бис(пирид-2-ил)-дисульфидов **1** является окисление доступных 2-тиоксо/2-меркаптоникотинонитрилов **2** либо соответствующих 2-тиолатов **3**. Представленный в литературе набор окислителей для данной реакции достаточно ограничен. Чаще всего для этой цели используется иод в присутствии оснований [41–46]. Также применялись системы $NaNO_2$–CH_3COOH [23], ДМСО–HCl [47], ДМСО–CF_3CO_2H [48, 49], H_2O_2–KOH [24] (схема 1).

В развитие наших исследований реакций окисления производных цианотиоацетамида [50–56] мы решили изучить возможность получения производных бис(пирид-2-ил)дисульфидов **1** из доступных 5-алкил-4,6-диметил-2-тиоксо-1,2-дигидроникотинонитрилов **4** с использованием окислительной системы $K_3[Fe(CN)_6]$–KOH. Известно довольно много примеров использования красной кровяной соли $K_3[Fe(CN)_6]$ в органическом синтезе, в основном в качестве дешевого и препаративно доступного окислителя [57, 58]. Применение гексацианоферрата(III) калия для окисления тиоамидов преимущественно рассматривается в контексте синтеза бензотиазолов из N-арилтиоамидов по Якобсону [59–65]. При этом отмечается, что результат окисления тиоамидов $K_3[Fe(CN)_6]$ зависит от строения субстрата, и реакция может протекать неоднозначно [60].

Исходные 5-алкил-4,6-диметил-2-тиоксо-1,2-дигидроникотинонитрилы **4а–г** были получены реакцией цианотиоацетамида **5** [66–68] с 3-(не)замещенными пентан-2,4-дионами **6а–г** по Гуарески–Торпу (схема 2).

Здесь следует отметить, что строение одного из исходных соединений, 5-бутил-4,6-диметил-2-тиоксо-1,2-дигидроникотинонитрила **4г**, было впервые изучено методом РСА (рис. 1). Данные РСА для **4г** и спектральные данные для соединений **4** приведены в Дополнительных материалах.

Схема 3.



R = H (**а**), Et (**б**), $H_2C{=}CHCH_2$ (**в**), $CH_3(CH_2)_3$ (**г**).

Обнаружено, что при обработке 2-тиоксопиридинов **4а**–**в** избытком $K_3[Fe(CN)_6]$ в присутствии 10%-ного водного раствора KOH в кипящем водном этаноле образуются смеси продуктов окисления: бис(пирид-2-ил)дисульфидов **1а**–**г** и 3-циано-4,6-диметилпиридин-2-сульфонатов калия **7а**–**г** в соотношении от ~1:1 до ~2:1 (схема 3). Соотношения установлены на основании интегральных интенсивностей сигналов протонов в спектрах ЯМР ^{1}H.

Продукты окисления представляют собой бледно-желтые мелкокристаллические порошки, практически нерастворимые в EtOH, умеренно растворимые при нагревании в EtOAc, ДМФА, Me_2CO, HCOOH, AcOH, ДМСО. Смеси не удалось разделить перекристаллизацией.

Строение полученных соединений подтверждено данными ИК, ЯМР ^{1}H и ^{13}C спектроскопии (включая данные экспериментов ^{1}H–^{13}C HSQC и ^{1}H–^{13}C HMBC), а также данными масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS). Так, спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C продуктов реакции окисления обнаруживают двойной набор сигналов от соединений близкого строения. Анализ описанных в литературе спектров продуктов окисления 4,6-диметил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила **4а** позволил идентифицировать основной компонент как 2,2′-дитиобис(4,6-диметилникотинонитрил) **1а** [69], и по несоответствию спектральной картины исключить ряд других возможных продуктов окисления – например, 4,6-диметил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил. В спектрах ЯМР ^{13}C продуктов окисления отсутствуют сигналы карбонильной группы, а в ИК спектрах отсутствуют полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям N–H и C=O групп (см. Дополнительные материалы). Также в ИК спектрах обнаруживаются две характерных полосы поглощения сопряженных цианогрупп в области 2216–2222 см$^{-1}$ для дисульфидов **1** и в интервале 2168–2177 см$^{-1}$ для сульфонатов **7**. Предположительно, сдвиг полосы поглощения C≡N в область более низких частот связан со специфическим влиянием соседнего сульфонатного фрагмента. Согласно литературным данным [70], практически все ароматические сульфонаты обнаруживают сходную картину в ИК спектрах в интервале 1250–1000 см$^{-1}$ с выделением двух основных сильных полос $\nu_{as}(SO_3^-)$ в интервале 1220–1180 см$^{-1}$ и $\nu_s(SO_3^-)$ в области 1090–1030 см$^{-1}$. В ИК спектрах продуктов окисления наблюдаются полосы поглощения $\nu_{as}(SO_3^-)$ и $\nu_s(SO_3^-)$ при 1205–1219 и 1029–1057 см$^{-1}$ соответственно, которые отсутствуют в спектрах дипиридилдисульфидов **1**, синтезированных независимым способом [47, 69].

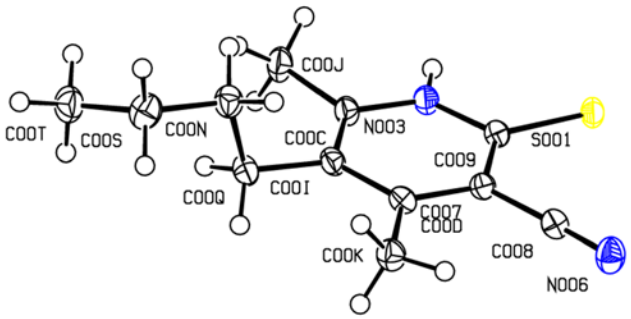
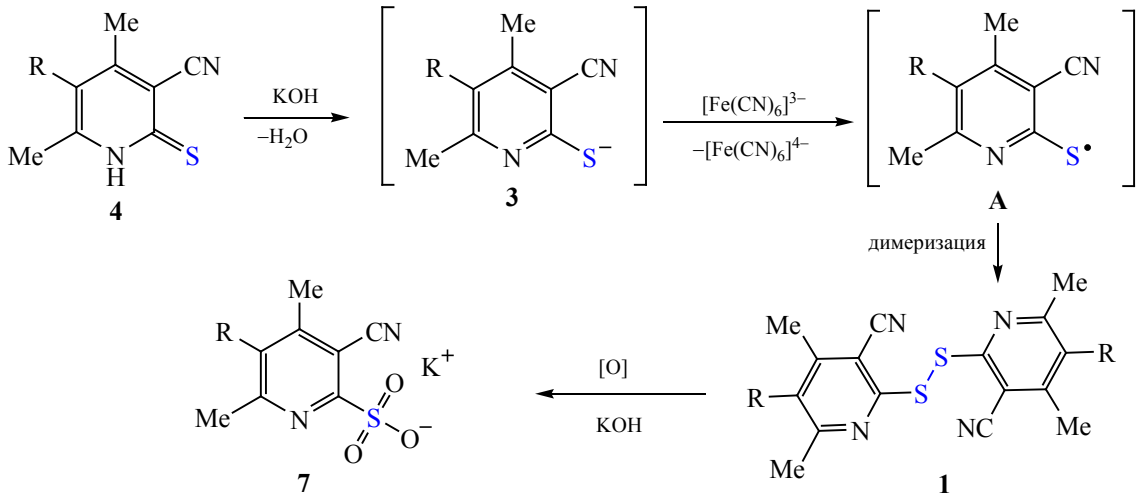


Рис. 1. Общий вид молекулы 5-бутил-4,6-диметил-2-тиоксо-1,2-дигидроникотинонитрила **4г** в кристалле.

Схема 4.



В двумерных корреляционных спектрах ЯМР наблюдается перекрывание кросс-пиков основного и минорного продуктов, что подтверждает структурное сходство никотинонитрильного фрагмента обоих продуктов. Данные HRMS обнаруживают характерные пики $[M + H]^+$, $[M + Na]^+$, $[M + K]^+$ бис(пирид-2-ил)дисульфидов **1а–г** (см. Дополнительные материалы). В то же время, нам не удалось детектировать сигналы, которые сколь-либо соответствовали бы второму продукту окисления. Предположительно, это связано с относительной неустойчивостью и склонностью к сольволизу 3-цианопиридин-2-сульфокислот и их аналогов, что подтверждается литературными данными [69, 71, 72].

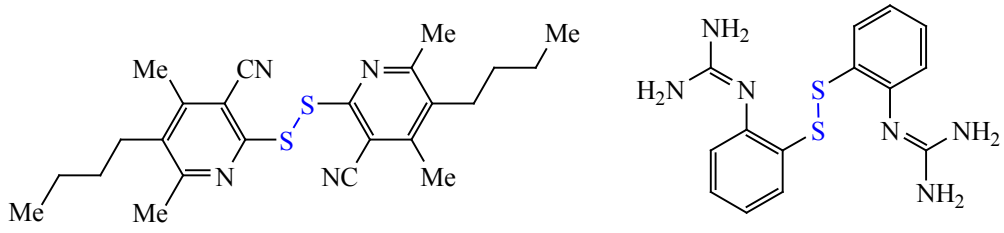
Следует особо отметить, что, несмотря на доступность и многообразие исходных 2-тиоксо-1,2-дигидроникотинонитрилов [42–46], продукты их окисления – 3-цианопиридин-2-сульфокислоты – представлены в литературе незначительно. Также примечателен факт окисления тиолатов до сульфонатов при использовании относительно слабого окислителя – гексацианоферрата(III) калия. Обычно окисление тиолов до соответствующих сульфокислот или сульфонатов реализуется с использованием перекиси водорода [69, 73] или перманганата калия [74, 75], хотя известны и примеры глубокого окисления с использованием $K_3[Fe(CN)_6]$ [76]. В целом, реакции жесткого окисления 2-тиоксо-1,2-дигидроникотинонитрилов, как и синтетический потенциал образующихся сульфокислот/сульфонатов подлежат более детальному изучению.

Вероятный механизм превращений образования дисульфидов **1** показан на схеме 4. Известно, что феррицианид калия действует как комплексный одноэлектронный окислитель [57, 77]. В результате окисления образующегося в щелочной среде пиридин-2-тиолата **3** образуется радикал **A**, который претерпевает димеризацию в целевой дисульфид.

Образование сульфонатов **7** в условиях синтеза, вероятно, обусловлено дальнейшим расщеплением/окислением фрагмента S–S избытком окислителя в щелочной среде.

Молекулярный докинг. Изучение бис(пирид-2-ил)дисульфидов **1** в качестве средств антиретровирусной терапии представляет определенный практический интерес. Известно, что энкапсидация вирионов критически зависит от наличия NCp15, С-концевой части gag-полипетида. В вирионах NCp15 подвергается гидролизу вирусными протеазами с высвобождением нуклеокапсидных белков p7 (NCp7) и p6. Белок NCp7 проявляет активность в виде связывания и отжига вирусных нуклеиновых кислот *in vitro*, и чрезвычайно необходим для синтеза провирусной ДНК и образования вирионов *in vivo*. Белок NCp7 состоит всего из

Схема 5.



1г NSC20625, CID 409373

55 аминокислотных остатков, и содержит два координационных центра, сформированных меркаптогруппами цистеина и нуклеофильными атомами азота имидазольного цикла гистидина по типу Cys-Xaa$_2$-Cys-Xaa$_4$-His-Xaa$_4$-Cys (CCHC); при этом два гистидиновых и два цистеиновых остатка координационно связаны ионом Zn^{2+} («цинковые пальцы») [78, 79].

Сайт связывания CCHC устойчив к мутациям и критически важен для ретровирусной репликации. По этой причине цинк-пальцевый фрагмент нуклеокапсидного белка p7 ВИЧ-1 является одним из главных кандидатов на роль биомишени в молекулярном дизайне новых лекарственных средств для антиретровирусной терапии [80].

Известен ряд низкомолекулярных соединений – ингибиторов цинковых пальцев, или эжекторов цинка [81]. Механизм действия эжекторов цинка обычно основан на электрофильной атаке цинковых пальцев, или, реже – на хелатировании ионов Zn^{2+}. Среди наиболее эффективных ингибиторов следует выделить 2,2′-дитиобисбензамиды [81]. Хорошим антиретровирусным потенциалом обладают также иные дисульфиды, включая прямые структурные аналоги бис(пирид-2-ил)-дисульфидов **1** [22]. Соединение соединения **1г** (схема 5), графтированное липофильными *н*-бутильными группами и имеющее подходящие параметры ADMET, было выбрано для молекулярного докинга в качестве потенциального ингибитора цинк-пальцевого фрагмента нуклеокапсидного белка p7 ВИЧ-1.

Для осуществления молекулярного докинга было использовано программное обеспечение Molegro Virtual Docker 6.0. В качестве мишени была выбрана структура нуклеокапсидного белка вируса иммунодефицита человека ВИЧ-1 NCp7 (PDB ID: 1MFS). Подготовка структуры мишени осуществлялась автоматически с использованием стандартных процедур пакета Molegro Virtual Docker. Структуры лигандов были построены и оптимизированы методами молекулярной динамики в силовом поле MMFF94 с помощью программы Avogadro версии 1.2.0. В качестве скоринг-функции была выбрана MolDock Score, в качестве референсного лиганда служила структура с экспериментально подтвержденной ингибирующей активностью в отношении p7 (CID 409373, схема 5) [82].

Для синтезированного соединения **1г** был проведен молекулярный докинг в 40 итерациях. Координаты центра области докинга в трехмерной системе: 16.83 по оси *x*, 2.59 по оси *y* и –31.58 по оси *z*. В качестве алгоритма для докинга был выбран MolDock SE с последующими минимизацией энергии и оптимизацией водородных связей. Аналогично производился докинг референсного лиганда CID 409373. В результате докинга были отобраны позиции с наименьшим значением скоринг-функции MolDockScore: –117.6 и –72.1 для исследуемого соединения и референса соответственно. Для дисульфида **1г** нитрильная группа лиганда взаимодействовала посредством водородной связи с остатком Lys38 (рис. 2). Стерические взаимодействия наблюдались с Trp37, Lys38 и Gly40, что соответствовало области, выявленной в ходе ранних исследований референтного лиганда и молекулярного докинга последнего. CID 409373 образует водородную связь с Cys39 и Gly40 посредством аминогруппы в составе гуанидинового

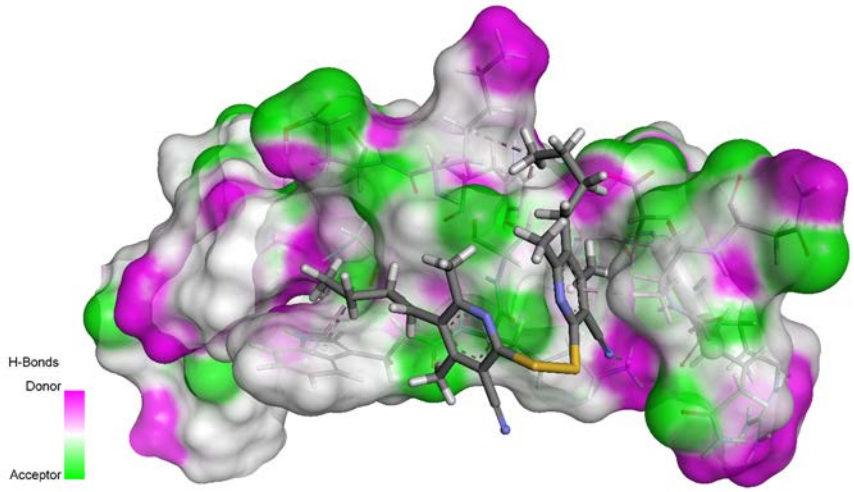


Рис. 2. Положение 2,2′-дитио-бис(5-бутил-4,6-диметилникотинонитрила) **1г** в сайте связывания 1MFS (визуализация в BIOVIA Discovery Studio Visualizer v.21.1.0).

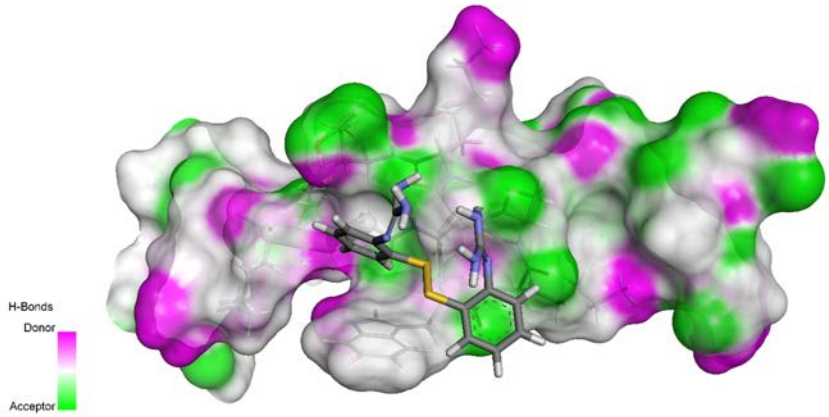


Рис. 3. Положение референсного дисульфида CID 409373 в сайте связывания 1MFS (визуализация в BIOVIA Discovery Studio Visualizer v.21.1.0).

фрагмента. Стерические взаимодействия приходились на Gly35, Cys36, Trp37, Gly40 (рис. 3). Таким образом, проведенное компьютерное моделирование позволяет предположить вероятное ингибиторное действие рассматриваемого лиганда в отношении нуклеокапсида ВИЧ-1.

Резюмируя, можно отметить, что окисление 2-тиоксо-1,2-дигидроникотинонитрилов системой $K_3[Fe(CN)_6]$–КОН в кипящем водном этаноле протекает неселективно, и приводит к смесям продуктов окисления, бис(3-цианопирид-2-ил)дисульфидов и 3-цианопиридин-2-сульфонатов калия с преобладанием первых. Таким образом, метод не может рассматриваться как препаративный, и уступает известному способу синтеза бис(3-цианопирид-2-ил)дисульфидов с помощью иода в щелочной среде. В то же время, перспективность исследований в данном направлении подтверждается результатами молекулярного докинга для 2,2′-дитиобис(5-бутил-4,6-диметилникотинонитрила), который обнаруживает сродство к цинк-пальцевому сайту связывания нуклеокапсидного белка p7 ВИЧ-1. Таким образом, бис(3-цианопирид-2-ил)-дисульфиды могут рассматриваться как потенциальные кандидаты для скрининга с целью поиска средств антиретровирусной терапии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на спектрофотометре Bruker Vertex 70 с приставкой НПВО методом нарушенного полного внутреннего отражения на кристалле алмаза, погрешность ± 4 см$^{-1}$. Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C регистрировали на приборах Bruker Avance III HD 400MHz (400.17 и 100.63 МГц соответственно) и Agilent 400/MR (400 и 100 МГц соответственно) в растворе ДМСО-d_6 или $CDCl_3$. В качестве стандарта использовали остаточные сигналы растворителя. Масс-спектры спектры регистрировали с использованием квадруполь-времяпролетного масс-спектрометра Bruker MaXis Impact, оснащенного источником электрораспылительной ионизации в режиме регистрации положительных ионов. Напряжение на источнике ионизации – 3.5 кВ, скорость потока газа-осушителя – 8 л/мин, давление газа-распылителя – 2 бара, температура источника ионизации – 250°C, диапазон сканирования масс (*m/z*) – 50–1000 Да, скорость сканирования – 3 Гц. Обработку данных производили с использованием программного обеспечения Bruker Data Analysis 4.1. Элементный анализ проводили на приборе Carlo Erba EA 1106. Индивидуальность полученных образцов контролировали методом ТСХ на пластинах Сорбфил-А («ООО Имид», Краснодар), элюент – ацетон–гексан (1:1), этилацетат–гексан (1:1) или ацетон–хлороформ (1:1), проявитель – пары иода, УФ детектор.

Красная кровяная соль $K_3[Fe(CN)_6]$ является коммерчески доступным реагентом. 4,6-Диметил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил **4а** получен с выходом ~99% реакцией цианотиоацетамида [66] с ацетилацетоном по известной методике [83]. 4,6-Диметил-2-тиоксо-5-этил-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил **4б** [84] получен аналогичным образом, исходя из 3-этилпентан-2,4-диона.

5-Аллил-4,6-диметил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (4в) получен по модифицированной процедуре [85]. Смесь цианотиоацетамида (2.00 г, 0.02 моль), 3-аллилпентан-2,4-диона [86] (3.0 г, 0.021 моль) и морфолина (0.2 мл, 2.3 ммоль) в 15 мл этанола кипятили до полной конверсии исходных реагентов (2–3 ч). Смесь охлаждали до 0°C, через 24 ч выпавший осадок отфильтровывали и промывали этанолом. Выход 3.06 г (75%), желтые кристаллы. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2220 с (C≡N). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м. д.: 2.46 с (3H, C^4CH_3), 2.48 с (3H, C^6CH_3), 3.26–3.27 м (2H, $C\underline{H}_2CH$=), 4.85 д (1H, *транс*-CH_2=, ^3J 17.5 Гц), 5.11 д (1H, *цис*-CH_2=, ^3J 10.3 Гц), 5.76–5.86 м (1H, $C\underline{H}$=CH_2), 13.49 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ_C, м. д.: 17.1 ($C^6\underline{C}H_3$), 18.9 ($C^4\underline{C}H_3$), 31.1 (CH_2), 115.5 (C≡N), 115.6 ($\underline{C}$C≡N), 116.5 (=CH_2), 122.9 (C^5), 132.0 ($\underline{C}$H=CH_2), 150.3 (C^6), 156.6 (C^4), 174.2 (C=S). Найдено, %: C 64.60; H 5.99; N 13.68. $C_{11}H_{12}N_2S$. Вычислено, %: C 64.67; H 5.92; N 13.71. *M* 204.29.

5-Бутил-4,6-диметил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрил (4г) получен по модифицированной процедуре [87]. Смесь цианотиоацетамида (2.00 г, 0.02 моль), 3-бутилпентан-2,4-диона [88] (3.2 г, 0.021 моль) и морфолина (0.2 мл, 2.3 ммоль) в 15 мл этанола кипятили до полной конверсии исходных реагентов (3–4 ч). Смесь охлаждали до 0°C, подкисляли 0.2 мл AcOH. Через 24 ч выпавший осадок отфильтровывали и промывали этанолом. Выход 2.95 г (67%), желтые кристаллы. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2220 с (C≡N). Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м. д.: 0.89 т (3H, CH_3, ^3J 6.5 Гц), 1.30–1.35 м [4H, $(CH_2)_2$], 2.37–2.42 м (7H, наложение сигналов CH_3, CH_2), 13.72 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ_C, м. д.: 13.6 (CH_3), 17.0 (CH_2), 18.7 ($C^6\underline{C}H_3$), 22.2 ($C^4\underline{C}H_3$), 26.8 (CH_2), 30.2 (CH_2), 114.4 ($\underline{C}$C≡N), 116.57 (C≡N), 124.9 (C^5), 150.7 (C^6), 155.5 (C^4), 174.7 (C=S). Найдено, %: C 65.40; H 7.41; N 12.67. $C_{12}H_{16}N_2S$ (M 220.3). Вычислено, %: C 65.41; H 7.32; N 12.71. Кристаллы соединения **4г** ($C_{12}H_{16}N_2S$) получены медленным упариванием из насыщенного спиртового раствора и исследованы на автоматическом четырехкружном дифрактометре Agilent Super Nova, Dual, Cu at zero, Atlas S2 при 100.00(11) K. Структура расшифрована прямым методом в комплексе программ Olex2 [89] и ShelXD [90], и уточнена с помощью пакета SHELXL [91]. Структура уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов по F^2. Основные характеристики эксперимента и параметры элементарной ячейки: размер 0.548 × 0.295 × 0.208 мм, триклинная сингония, пространственная группа *P*-1, *M* 220.33, параметры ячейки: *a* 8.3030(2) Å, *b* 8.6858(3) Å, *c* 17.0030(4) Å, α 103.163(2)°, β 91.596(2)°, γ

92.066(2)°, V 1192.41(6) Å^3, Z 4, $d_{выч}$ 1.227 г/см^3, μ(CuK_α) 2.149 мм$^{-1}$, λ 1.54184, F(000) 472.0, область углов съемки θ 5.342–152.912°; интервалы индексов отражений: $-10 \le h \le 8$, $-10 \le k \le 10$, $-20 \le l \le 21$; число измеренных отражений 25034 (5.342° ≤ 2θ ≤ 152.912°), число независимых отражений 4985 (R_{int} 0.0398, R_{sigma} 0.0246), число уточняемых параметров 285, R-фактор [$I > 2\sigma(I)$]: R_1 0.0406 (wR_2 0.1122), R-фактор по всем отражениям: R_1 0.0431 (wR_2 0.1145), GOOF по F^2 1.076, $\Delta\rho_{max}$ и $\Delta\rho_{min}$ 0.63 и –0.42 e/Å^3. Результаты РСА соединения **4г** депонированы в Кембриджский банк структурных данных (CCDC 2301373).

Общая методика получения бис(пирид-2-ил)-дисульфидов 1а–г и 3-цианопиридин-2-сульфонатов калия 7а–г. К суспензии соответствующего 2-тиоксопиридин-3-карбонитрила **4а–г** (1.5–3 ммоль) в 5–10 мл этилового спирта при интенсивном перемешивании по каплям прибавляли 1–2 мл (2–4 ммоль) 10%-ного водного раствора KOH (d 1.09 г/мл). К полученному раствору добавляли раствор 1.32–2.64 г (4–8 ммоль) $K_3[Fe(CN)_6]$ в 10–20 мл воды. При этом происходило моментальное окрашивание реакционной массы в желто-зеленый цвет. Реакционную массу перемешивали при нагревании (100°C) 1 ч. При этом наблюдалось изменение окраски от желто-зеленой к темно-зеленой. Полученный после охлаждения осадок отфильтровывали, многократно промывая водой. Полученный продукт подвергали очистке методом перекристаллизации из ацетона или смеси ацетон–этилацетат.

2,2′-Дитио-бис(4,6-диметилникотинонитрил) (1а) и 4,6-диметил-3-цианопиридин-2-сульфонат калия (7а). Исходя из 430 мг (2.6 ммоль) исходного тиона **4а**, получено 290 мг продукта, который, по данным ЯМР ^{1}H, представляет собой смесь дипиридилдисульфида **1а** и сульфоната **7а** в мольном соотношении ~5:4, что соответствует ~180 мг (43%) дисульфида **1а** и ~110 мг (17%) сульфоната **7а**. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2222 с (C≡N, **1а**), 2168 с (C≡N, **7а**), 1585 с (C=C, C=N), 1219 ср [$\nu_{as}(SO_3^-)$, **7а**], 1032 с, ш [$\nu_s(SO_3^-)$, **7а**]. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м. д.: **1а**, 2.47 с (6H, CH_3), 2.55 с (6H, CH_3), 7.47 с (2H, H^5); **7а**, 2.40 с (3H, CH_3), 2.44 с (3H, CH_3), 7.25 с (1H, H^5). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ_C, м. д.: **1а**, 19.9 (2CH_3), 24.2 (2CH_3), 107.4 (2C^3), 114.1 (2C≡N), 124.6 (2C^{5}H), 150.5 (2C-Py), 154.0 (2C-Py), 163.3 (2C-Py); **7а**, 19.6 (CH_3), 24.2 (CH_3), 107.7 (C^3), 114.7 (C≡N), 123.0 (C^{5}H), 152.8 (C-Py), 157.6 (C-Py), 162.3 (C-Py). Масс-спектр (ESI-TOF), m/z: 327.0766 [M + H]$^+$ (вычислено для $C_{16}H_{15}N_4S_2$: 327.0738), 349.0587 [M + Na]$^+$, 365.0326 [M + K]$^+$.

2,2′-Дитио-бис(4,6-диметил-5-этилникотинонитрил) (1б) и 4,6-диметил-3-циано-5-этилпиридин-2-сульфонат калия (7б). Исходя из 290 мг (1.5 ммоль) исходного тиона **4б**, получено 250 мг продукта, который, по данным ЯМР ^{1}H, представляет собой смесь дипиридилдисульфида **1б** и сульфоната **7б** в мольном соотношении ~1:1, что соответствует ~147 мг (51%) дисульфида **1б** и ~103 мг (25%) сульфоната **7б**. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2220 с (C≡N, **1б**), 2168 сл (C≡N, **7б**), 1205 ср [$\nu_{as}(SO_3^-)$, **7б**], 1057 с [$\nu_s(SO_3^-)$, **7б**]. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м. д.: 0.99–1.08 м (9H, наложение сигналов 2C$\underline{H}_3$CH$_2$, **1б** и C$\underline{H}_3$CH$_2$, **7б**), 2.39–2.48 м (8H, наложение сигналов CH$_3$C$\underline{H}_2$, **7б**, CH$_3$, **1б** и CH$_3$, **7б** с сигналом ДМСО), 2.53 с (3H, Me, **7б**), 2.57 с (6H, CH$_3$, **1б**), 2.68 к (4H, CH$_3$C$\underline{H}_2$, **1б**, $^3J_{HH}$ 7.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ_C, м. д.: **1б**, 12.2 (2CH$_3$CH$_2$), 17.6 (2CH$_3$$\underline{C}H_2$), 21.6 (2CH$_3$), 22.7 (2CH$_3$), 108.0 (2C^3), 114.5 (2C≡N), 137.1 (2C^5), 146.9 (2C-Py), 151.5 (2C-Py), 161.7 (2C-Py); **7б**, 12.4 ($\underline{C}$H$_3$CH$_2$), 17.3 (CH$_3$$\underline{C}H_2$), 21.4 (Me), 22.6 (Me), 108.8 (C^3), 115.2 (C≡N), 135.2 (C^5), 150.1 (C-Py), 154.4 (C-Py), 160.7 (C-Py). Масс-спектр (ESI-TOF), m/z: 383.1378 [M + H]$^+$ (вычислено для $C_{20}H_{23}N_4S_2$: 383.1364), 405.1199 [M + Na]$^+$, 421.0937 [M + K]$^+$.

2,2′-Дитиобис(5-аллил-4,6-диметилникотинонитрил) (1в) и 5-аллил-4,6-диметил-3-цианопиридин-2-сульфонат калия (7в). Исходя из 300 мг (1.5 ммоль) исходного тиона **4в**, получено 200 мг продукта, который, по данным ЯМР ^{1}H, представляет собой смесь дипиридилдисульфида **1в** и сульфоната **7в** в мольном соотношении ~2:1, что соответствует ~147 мг (24%) дисульфида **1в** и ~53 мг (12%) сульфоната **7в**. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2214 с (C≡N, **1в**), 2172 сл (C≡N, **7в**), 1637 ср (C=C), 1551 с, 1535 с (C=C, C=N), 1029 сл [$\nu_s(SO_3^-)$, **7в**]. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м. д.: **1в**, 2.42 уш. с (12H, CH$_3$), 3.40–3.41 м (2H, C$\underline{H}_2$CH=CH$_2$), 4.81 д (1H, *транс*-CH$_2$CH=C$\underline{H}_2$, $^3J_{HH}$ 17.3 Гц), 5.02 д (1H, *цис*-CH$_2$CH=C$\underline{H}_2$, $^3J_{HH}$ 10.3 Гц), 5.81–5.89 м (1H, CH$_2$C$\underline{H}$=CH$_2$); **7в**, 2.46 с (3H, Me), 2.56 с (3H, Me), 3.47–3.48 м (2H, C$\underline{H}_2$CH=CH$_2$), 4.84–4.89

м (1H, *транс*-$CH_2CH{=}C\underline{H}_2$), 5.04–5.08 м (1H, *цис*-$CH_2CH{=}C\underline{H}_2$), 5.81–5.89 м (1H, $CH_2C\underline{H}{=}CH_2$). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ_C, м. д.: **1в**, 17.6 ($2CH_3$), 22.8 ($2CH_3$), 32.0 ($2CH_2CH{=}CH_2$), 107.0 ($2C^3$), 115.2 (2C≡N), 116.1 ($2CH_2CH{=}\underline{C}H_2$), 130.8 ($2C^5$), 133.5 ($2CH_2\underline{C}H{=}CH_2$), 151.0 ($2C^4$Py), 155.1 ($2C^2$Py), 161.3 ($2C^6$Py); **7в**, 18.0 ($CH_3$), 22.9 ($CH_3$), 32.1 ($\underline{C}H_2CH{=}CH_2$), 116.4 ($CH_2CH{=}\underline{C}H_2$), 133.1 ($CH_2\underline{C}H{=}CH_2$), 155.3 ($C^2$Py). Масс-спектр (ESI-TOF), *m/z*: 407.1391 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{22}H_{23}N_4S_2$: 407.1364), 429.1211 $[M + Na]^+$, 835.2508 $[2M + Na]^+$.

2,2′-Дитио-бис(5-бутил-4,6-диметилникотинонитрил) (1г) и 5-бутил-4,6-диметил-3-цианопиридин-2-сульфонат калия (7г). Исходя из 330 мг (1.5 ммоль) исходного тиона **4г**, получено 221 мг продукта, который, по данным ЯМР ^{1}H, представляет собой смесь дипиридилдисульфида **1г** и сульфоната **7г** в мольном соотношении ~3:2, что соответствует ~151 мг (46%) дисульфида **1г** и ~70 мг (15%) сульфоната **7г**. ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2216 с (C≡N, **1г**), 2177 сл (C≡N, **7г**), 1637 ср (C=C), 1553 с, 1539 с (C=C, C=N), 1205 ср [$\nu_{as}(SO_3^-)$, **7г**], 1051 сл [$\nu_s(SO_3^-)$, **7г**]. Спектр ЯМР ^{1}H (ДМСО-d_6), δ, м. д.: 0.88–0.92 м [9H, наложение сигналов $2C\underline{H}_3(CH_2)_3$, **1г** и $C\underline{H}_3(CH_2)_3$, **7г**], 1.36–1.39 м (12H, наложение сигналов $4CH_2$, **1г** и $2CH_2$, **7г**), 2.42 уш. с (12H, CH_3, **1г**), 2.55–2.66 м (10H, наложение сигналов $2CH_2$, **1г**, $2CH_3$, **7г**, $2CH_2$, **7г**). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО-d_6), δ_C, м. д.: **1г**, 12.9 ($2CH_3$), 16.9 ($2CH_3$), 21.7 ($2CH_3$), 22.1 ($2CH_2$), 27.4 ($2CH_2$), 29.6 ($2CH_2$), 106.9 ($2C^3$), 114.5 (2C≡N), 133.5 ($2C^5$), 146.0 (2C-Py), 149.6 (2C-Py), 160.2 (2C-Py); **7г**, 12.9 (CH_3), 17.4 (CH_3), 21.7 (CH_3), 22.2 (CH_2), 27.5 (CH_2), 29.4 (CH_2), 113.8 (C≡N), 135.6 (C^5), 151.1 (C-Py), 154.1 (C-Py), 161.4 (C-Py). Масс-спектр (ESI-TOF), *m/z*: 439.2014 $[M + H]^+$ (вычислено для $C_{24}H_{31}N_4S_2$: 439.1990), 899.3757 $[2M + Na]^+$.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

Гордеев Кирилл Владимирович, ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4040-4803

Циммер Илья Алексеевич, ORCID: https://orcid.org/0009-0006-7189-3952

Темердашев Азамат Зауалевич, ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8048-4740

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

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

БЛАГОДАРНОСТЬ

Исследования проведены с использованием оборудования научно-образовательного центра «Диагностика структуры и свойств наноматериалов» и оборудования центра коллективного пользования «Эколого-аналитический центр» Кубанского государственного университета.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (проект FSRN-2023-0005) и Северо-Кавказского федерального университета (междисциплинарный проект «Синтез и антидотная активность в отношении гербицида 2,4-Д гетероциклических производных метиленактивных нитрилов» в рамках программы стратегического академического лидерства «ПРИОРИТЕТ-2030»).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X2312003X для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Wang M., Jiang X.* In: Sulfur Chemistry. Topics in Current Chemistry Collections / Ed. X. Jiang. Cham: Springer, 2019. Vol. 376. Ch. 9. P. 285. doi 10.1007/978-3-030-25598-5_9
2. *Witt D.* // Synthesis. 2008. Vol. 2008. N 16. P. 2491. doi 10.1055/s-2008-1067188
3. *Musiejuk M., Witt D.* // Org. Prep. Proced. Int. 2015. Vol. 47. N 2. P. 95. doi 10.1080/00304948.2015.1005981
4. *Mandal B., Basu B.* // RSC Adv. 2014. Vol. 4. N 27. P. 13854. doi 10.1039/C3RA45997G

5. *Коваль И.В.* // Усп. хим. 1994. Т. 63. № 9. С. 776; *Koval I.V.* // Russ. Chem. Rev. 1994. Vol. 63. N 9. P. 735. doi 10.1070/RC1994v063n09ABEH000115
6. *Gongora-Benitez M., Tulla-Puche J., Albericio F.* // Chem. Rev. 2014. Vol. 114. N 2. P. 901. doi 10.1021/cr400031z
7. *Chiu J., Hogg P.J.* // J. Biol. Chem. 2019. Vol. 294. N 8. P. 2949. doi 10.1074/jbc.REV118.005604
8. *Ito K., Inaba K.* // Curr. Opin. Struct. Biol. 2008. Vol. 18. N 4. P. 450. doi 10.1016/j.sbi.2008.02.002
9. *Wedemeyer W.J., Welker E., Narayan M., Scheraga H.A.* // Biochemistry. 2000. Vol. 39. N 15. P. 4207. doi 10.1021/bi992922o
10. *Mitra S., Das R., Emran T.B., Labib R.K., Noor-E-Tabassum Islam F., Sharma R., Ahmad I., Nainu F., Chidambaram K., Alhumaydhi F.A., Chandran D., Capasso R., Wilairatana P.* // Front. Pharmacol. 2022. Vol. 13. Paper 943967. doi 10.3389/fphar.2022.943967
11. *Tyler T.J., Durek T., Craik D.J.* // Molecules. 2023. Vol. 28. N 7. P. 3189. doi 10.3390/molecules28073189
12. *Zhang R., Nie T., Fang Y., Huang H., Wu J.* // Biomacromolecules. 2021. Vol. 23. N 1. P. 1. doi 10.1021/acs.biomac.1c01210
13. *Ding C., Wu H., Yin Z.Z., Gao J., Wu D., Qin Y., Kong Y.* // Mater. Sci. Eng. (C). 2020. Vol. 107. Paper 110366. doi 10.1016/j.msec.2019.110366
14. *Lee M.H., Yang Z., Lim C.W., Lee Y.H., Dongbang S., Kang C., Kim J.S.* // Chem. Rev. 2013. Vol. 113. N 7. P. 5071. doi 10.1021/cr300358b
15. *Moghadam F.N., Amirnasr M., Eskandari K., Meghdadi S.* // New J. Chem. 2019. Vol. 43. N 34. P. 13536. doi 10.1039/C9NJ03049B
16. *Shadike Z., Tan S., Wang Q.C., Lin R., Hu E., Qu D., Yang X.Q.* // Mater. Horiz. 2021. Vol. 8. N 2. P. 471. doi 10.1039/D0MH01364A
17. *Maruyama K., Nagasawa H., Suzuki A.* // Peptides. 1999. Vol. 20. N 7. P. 881. doi 10.1016/s0196-9781(99)00076-5
18. *Mukaiyama T., Hashimoto M.* // J. Am. Chem. Soc. 1972. Vol. 94. N 24. P. 8528. doi 10.1021/ja00779a039
19. *Song J., Si Y., Guo W., Wang D., Fu Y.* // Angew. Chem. 2021. Vol. 133. N 18. P. 9969. doi 10.1002/anie.202016875
20. *Wang D.Y., Si Y., Li J., Fu Y.* // J. Mater. Chem. (A). 2019. Vol. 7. N 13. P. 7423. doi 10.1039/C9TA01273G
21. *Katayama H., Nagata K.* // J. Pept. Sci. 2021. Vol. 27. N 2. Paper e3290. doi 10.1002/psc.3290
22. *Rice W.G., Turpin J.A., Schaeffer C.A., Graham L., Clanton D., Buckheit R.W., Jr, Zaharevitz D., Summers M.F., Wallqvist A., Covell D.G.* // J. Med. Chem. 1996. Vol. 39. N 19. P. 3606. doi 10.1021/jm960375o
23. *Morad M.S., El-Dean Kamal A.M.* // Corros. Sci. 2006. Vol. 48. N 11. P. 3398. doi 10.1016/j.corsci.2005.12.006
24. *Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Чернега А.Н., Литвинов В.П.* // Изв. АН. Сер. хим. 2002. № 8. С. 1432; *Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Chernega A.N., Litvinov V.*P. // Russ. Chem. Bull. 2002. Vol. 51. N 8. P. 1556. doi 10.1023/A:1020939712830
25. *Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P.* // Mendeleev Commun. 2004. Vol. 14. N 1. P. 30. doi 10.1070/MC2004v014n01ABEH001882
26. *Доценко В.В., Кривоколыско С.Г.* // ХГС. 2012. №. 4. С. 721; *Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2012. Vol. 48. P. 672. doi 10.1007/s10593-012-1042-y
27. *Dotsenko V.V., Bushmarinov I.S., Goloveshkin A.S., Chigorina E.A., Frolov K.A., Krivokolysko S.G.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 2017. Vol. 192. N 1. P. 47. doi 10.1080/10426507.2016.1224877
28. *Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П., Чернега А.Н.* // ХГС. 2007. № 5. С.716; *Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P., Chernega A.N.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2007. Vol. 43.N 5. P. 599. doi 10.1007/s10593-007-0094-x
29. *Cano M., Ballester L., Santos A.* // J. Inorg. Nucl. Chem. 1981. Vol. 43. N 1. P. 200. doi 10.1016/0022-1902(81)80470-8
30. *Pickardt J., von Chrzanowski L., Steudel R., Borowski M., Beck S.* // Z. Naturforsch. 2005. Vol. 60B. N 4. P. 373. doi 10.1515/znb-2005-0402
31. *Quirk J., Wilkinson G.* // Polyhedron. 1982. Vol. 1. N 2. P. 209. doi 10.1016/S0277-5387(00)80989-4
32. *Constable E.C., Housecroft C.E., Neuburger M., Price J.R., Schaffner S.* // Dalton Trans. 2008. N 29. P. 3795. doi 10.1039/B809242G
33. *Delgado S., Barrilero A., Molina-Ontoria A., Medina M.E., Pastor C.J., Jiménez-Aparicio R., Priego J.L.* // Eur. J. Inorg. Chem. 2006. Vol. 2006. N 14. P. 2746. doi 10.1002/ejic.200500960
34. *Delgado S., Molina-Ontoria A., Medina M.E., Pastor C.J., Jiménez-Aparicio R., Priego J.L.* // Polyhedron. 2007. Vol. 26. N 12. P. 2817. doi 10.1016/j.poly.2007.01.021
35. *Kinoshita I., Wright L.J., Kubo S., Kimura K., Sakata A., Yano T., Miyamoto R., Nishioka T., Isobe K.* // Dalton Trans. 2003. N 10. P. 1993. doi 10.1039/B210420M
36. *Kubo S., Nishioka T., Ishikawa K., Kinoshita I., Isobe K.* // Chem. Lett. 1998. Vol. 27. N 10. P. 1067. doi 10.1246/cl.1998.1067
37. *Gökce H., Bahçeli S.* // Spectrochim. Acta (A). 2013. Vol. 114. P. 61. doi 10.1016/j.saa.2013.04.112
38. *Mashima K., Shibahara T., Nakayama Y., Nakamura A.* // J. Organomet. Chem. 1995. Vol. 501. N 1–2. P. 263. doi 10.1016/0022-328X(95)05670-K

39. *Moosun S., Laulloo S.J., Bhowon M.G.* // J. Sulfur Chem. 2012. Vol. 33. N 6. P. 661. doi 10.1080/17415993.2012.719897
40. *Niu Y., Zhang N., Hou H., Zhu Y., Tang M., Ng S.* // J. Mol. Struct. 2007. Vol. 827. N 1–3. P. 195. doi 10.1016/j.molstruc.2006.05.029
41. *Краузе А.А., Бомика З.А., Шестопалов А.М., Родиновская Л.А., Пелчер Ю.Э., Дубур Г.Я., Шаранин Ю.А., Промоненков В.К.* // ХГС. 1981. № 3. С. 377; *Krauze A.A., Bomika Z.A., Shestopalov A.M., Rodinovskaya L.A., Pelcher Yu.É., Dubur G.Ya., Sharanin Yu.A., Promonenkov V.K.* // Chem. Heterocycl. Compd. 1981. Vol. 17. N 3. P. 279. doi 10.1007/BF00505994
42. *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
43. *Litvinov V.P.* // Phosphorus, Sulfur, Silicon, Relat. Elem. 1993. Vol. 74. N 1. P. 139. doi 10.1080/10426509308038105
44. *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
45. *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
46. *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/RC2006v075n07ABEH00361
47. *Доценко В.В., Кривоколыско С.Г.* // ХГС. 2013. Т. 49. № 4. С. 682; *Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G.* // Chem. Heterocycl. Comp. 2013. Vol. 49. N 4. P. 636. doi 10.1007/s10593-013-1291-4
48. *Encinas M.J.R., Seoane C., Soto J.L.* // Lieb. Ann. 1984. N 2. P. 213. doi 10.1002/jlac.198419840203
49. *Paniagua E., Rubio M.J., Seoane C., Soto J.L.* // Recl. Trav. Chim. Pays-Bas. 1987. Vol. 106. N 11. P. 554. doi 10.1002/recl.19871061102
50. *Krivokolysko B.S., Dotsenko V.V., Pakholka N.A., Dakhno P.G., Strelkov V.D., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Krivokolysko S.G.* // J. Iran. Chem. Soc. 2023. Vol. 20. N 3. P. 609. doi 10.1007/s13738-022-02688-4
51. *Осьминин В.И., Мироненко А.А., Дахно П.Г., Назаренко М.А., Офлиди А.И., Доценко В.В., Стрелков В.Д., Аксенов Н.А., Аксенова И.В.* // ЖОХ. 2022. Т. 92. № 11. С. 1692; *Osminin V.I., Mironenko A.A., Dahno P.G., Nazarenko M.A., Oflidi A.I., Dotsenko V.V., Strelkov V.D., Aksenov N.A., Aksenova I.V.* // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. N 11. P. 2235. doi 10.1134/S1070363222110068
52. *Dakhno P.G., Dotsenko V.V., Strelkov V.D., Vasilin V.K., Aksenov N.A., Aksenova I.V.* // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. N 12. P. 2822. doi 10.1134/S1070363222120337
53. *Дахно П.Г., Жиляев Д.М., Доценко В.В., Стрелков В.Д., Крапивин Г.Д., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Лиховид Н.Г.* // ЖОХ. 2022. Т. 92. № 9. С. 1421; *Dahno P.G., Zhilyaev D.M., Dotsenko V.V., Strelkov V.D., Krapivin G.D., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Likhovid N.G.* // Russ. J. Gen. Chem. 2022. Vol. 92. N 9. P. 1667. doi 10.1134/S1070363222090080
54. *Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. Русанов Э.Б., Гутов А.В., Литивнов В.П.* // Изв. АН. Сер. хим. 2007. № 7. С. 1417; *Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Rusanov E.B., Gutov A.V., Litvinov V.P.* // Russ. Chem. Bull. 2007. Vol. 56. N 7. P. 1470. doi 10.1007/s11172-007-0225-7
55. *Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Шишкина С.В., Шишкин О.В.* // Изв. АН. Сер. хим. 2012. № 11. С. 2065; *Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Shishkina S.V., Shishkin O.V.* // Russ. Chem. Bull. 2012. Vol. 61. N 11. P. 2082. doi 10.1007/s11172-012-0291-3
56. *Доценко В.В., Кривоколыско С.Г.* // ХГС. 2014. №. 4. С. 607; *Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2014. Vol. 50. N 4. P. 557. doi 10.1007/s10593-014-1507-2
57. *Thyagarajan B.S.* // Chem. Rev. 1958. Vol. 58. N 3. P. 439. doi 10.1021/cr50021a001
58. *Leal J.M., Garcia B., Domingo P.L.* // Coord. Chem. Rev. 1998. Vol. 173. N 1. P. 79. doi 10.1016/S0010-8545(97)00068-4
59. *Hurd R.N., DeLaMater G.* // Chem. Rev. 1961. Vol. 61. N 1. P. 45. doi 10.1021/cr60209a003
60. *Петров К.А., Андреев Л.Н.* // Усп. хим. 1971. Т. 40. № 6. С. 1014; *Petrov K.A., Andreev L.N.* // Russ. Chem. Rev. 1971. Vol. 40. N 6. P. 505. doi 10.1070/RC1971v040n06ABEH001934
61. *Weekes A.A., Westwell A.D.* // Curr. Med. Chem. 2009. Vol. 16. N 19. P. 2430. doi 10.2174/092986709788682137
62. *Keri R.S., Patil M.R., Patil S.A., Budagumpi S.* // Eur. J. Med. Chem. 2015. Vol. 89. P. 207. doi 10.1016/j.ejmech.2014.10.059
63. *Gao X., Liu J., Zuo X., Feng X., Gao Y.* // Molecules. 2020. Vol. 25. Paper 1675. doi 10.3390/molecules25071675
64. *Facchinetti V., da R. Reis R., Gomes C.R.B., Vasconcelos T.R.A.* // Mini-Rev. Org. Chem. 2012. Vol. 9. N 1. P. 44. doi 10.2174/157019312799079929
65. *Gill R.K., Rawal R.K., Bariwal J.* // Arch. Pharm. 2015. Vol. 348. N 3. P. 155. doi 10.1002/ardp.201400340
66. *Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Половинко В.В., Литвинов В.П.* // ХГС. 2012. № 2. С. 328; *Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Polovinko V.V., Litvi-*

nov V.P. // Chem. Heterocycl. Compd. 2012. Vol. 48. P. 309. doi 10.1007/s10593-012-0991-5
67. *Литвинов В.П.* // Усп. хим. 1999. Т. 68. № 9. С. 817; *Litvinov V.P.* // Russ. Chem. Rev. 1999. Vol. 68. N 9. P. 737. doi 10.1070/RC1999v068n09ABEH000533
68. *Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г.* // Усп. хим. 2018. Т. 87. № 9. С. 1. doi 10.1070/RCR4760?locatt=label:RUSSIAN; *Dyachenko V.D., Dyachenko I.V., Nenajdenko V.G.* // Russ. Chem. Rev. 2018. Vol. 87. N 1. P. 1. doi 10.1070/RCR4760
69. *Schmidt U., Giesselmann G.* // Chem. Ber. 1960. Vol. 93. N 7. P. 1590. doi 10.1002/cber.19600930721
70. *Shishlov N.M., Khursan S.L.* // J. Mol. Struct. 2016. Vol. 1123. P. 360. doi 10.1016/j.molstruc.2016.06.030
71. *Дмитриева И.Г., Дядюченко Л.В., Стрелков В.Д., Кайгородова Е.А.* // ХГС. 2009. № 9. С. 1311; *Dmitrieva I.G., Dyadyuchenko L.V., Strelkov V.D., Kaigorodova E.A.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2009. Vol. 45. N 9. P. 1047. doi 10.1007/s10593-009-0386-4
72. *Bakke J.M., Sletvold I.* // Org. Biomol. Chem. 2003. Vol. 1. N 15. P. 2710. doi 10.1039/B305620A
73. *Lobana T.S., Kinoshita I., Kimura K., Nishioka T., Shiomi D., Isobe K.* // Eur. J. Inorg. Chem. 2004. N 2. P. 356. doi 10.1002/ejic.200300251
74. *Rumler A., Hagen V., Hagen A.* // Pharmazie. 1990. Vol. 45. N 9. P. 657.
75. *Краузе А.А., Румлер А., Хаген Ф., Еньш Х.-И., Штурм И.Г., Дубур Г.Я.* // ХГС. 1992. № 1. С. 75; *Krause A.A., Rumler A., Hagen F., Jansch H.J., Shturm I.G., Dubur G.Y.* // Chem. Heterocycl. Compd. 1992. Vol. 28. N 1. P. 67. doi 10.1007/BF00529482
76. *Little C., O'Brien P.J.* // Arch. Biochem. Biophys. 1967. Vol. 122. N 2. P. 406. doi 10.1016/0003-9861(67)90212-3
77. *Wiberg K.B., Maltz H., Okano M.* // Inorg. Chem. 1968. Vol. 7. N 4. P. 830. doi 10.1021/ic50062a045
78. *Musah R.A.* // Curr. Top. Med. Chem. 2004. Vol. 4. N 15. P. 1605. doi 10.2174/1568026043387331
79. *Mori M., Kovalenko L., Lyonnais S., Antaki D., Torbett B.E., Botta M., Mirambeau G., Mély Y.* // Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2015. Vol. 389. P. 53. doi 10.1007/82_2015_433
80. *Topol I.A., Nemukhin A.V., Dobrogorskaya Y.I., Burt S.K.* // J. Phys.Chem. (B). 2001. Vol. 105. N 45. P. 11341. doi 10.1021/jp011734g.
81. *Dick A., Cocklin S.* // Molecules. 2020. Vol. 25. N 7. P. 1687. doi 10.3390/molecules25071687.
82. *García C.C., Topisirovic I., Djavani M., Borden K.L., Damonte E.B., Salvato M.S.* // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2010. Vol. 393. N 4. P. 625. doi 10.1016/j.bbrc.2010.02.040
83. *Нарушявичус Э.В., Гаралене В.Н., Краузе А.А., Дубур Г.Я.* // Хим.-фарм. ж. 1989. Т. 23. № 12. С. 1459; *Narushyavichus É.V., Garalene V.N., Krauze A.A., Dubur G.Ya.* // Pharm. Chem. J. 1989. Vol. 23. N 12. P. 983. doi 10.1007/BF00764710
84. *Elgemeie G.E.H., Ali H.A., Eid M.M.* // J. Chem. Res. Synop. 1993. N 7. P. 256.
85. *Фролова Н.Г., Завьялова В.К., Литвинов В.П.* // Изв. АН. Сер. хим. 1996. № 11. С. 2719; *Frolova N.G., Zav'yalova V.K., Litvinov V.P.* // Russ. Chem. Bull. 1996. Vol. 45. N 11. P. 2578. doi 10.1007/BF01431119
86. *Allgrove R.C., Cort L.A., Elvidge J.A., Eisner U.* // J. Chem. Soc. (C). 1971. P. 434. doi 10.1039/J39710000434
87. *Бурый Д.С., Доценко В.В., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Кривоколыско С.Г., Дядюченко Л.В.* // ЖОХ. 2019. Т. 89. № 8. С. 1182. doi 10.1134/S0044460X19080067; *Buryi D.S., Dotsenko V.V., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Krivokolysko S.G., Dyadyuchenko L.V.* // Russ. J. Gen. Chem. 2019. Vol. 89. N 8. P. 1575. doi 10.1134/S1070363219080061
88. *Preininger O., Charamzová I., Vinklárek J., Císařová I., Honzíček J.* // Inorg. Chim. Acta. 2017. Vol. 462. P. 16. doi 10.1016/j.ica.2017.03.008
89. *Dolomanov O.V., Bourhis L.J., Gildea R.J., Howard J.A.K., Puschmann H.* // J. Appl. Cryst. 2009. Vol. 42. P. 339. doi 10.1107/S0021889808042726
90. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. (A). 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
91. *Sheldrick G.M.* // Acta Crystallogr. (C). 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218

Oxidation of 4,6-Dimethyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitriles with Potassium Hexacyanoferrate(III): Synthesis and Molecular Docking of Bis(pyrid-2-yl)disulfides

P. G. Dakhno[a], V. K. Kindop[a], K. V. Gordeev[b], I. A. Zimmer[b], V. V. Dotsenko[a,c,*], A. Z. Temerdashev[a], V. K. Vasilin[d], N. A. Aksenov[c], and I. V. Aksenova[c]

[a] *Kuban State University, Krasnodar, 350040 Russia*
[b] *Kuban State Medical University, Krasnodar, 350063 Russia*
[c] *North Caucasus Federal University, Stavropol, 355009 Russia*
[d] *Kuban State Technological University, Krasnodar, 350072 Russia*
**e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru*

Received October 22, 2023; revised November 1, 2023; accepted November 3, 2023

The reaction of 4,6-dimethyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridin-3-carbonitriles with $K_3[Fe(CN)_6]$ in an alkaline medium led to the formation of a mixture of oxidation products: bis(3-cyanopyridin-2-yl)disulfides and potassium 3-cyano-4,6-dimethylpyridine-2-sulfonates. Structure of the compounds was confirmed by NMR, IR spectroscopy and high-resolution mass spectrometry data. According to the results of molecular docking, 2,2′-dithiobis(5-butyl-4,6-dimethylnicotinonitrile) exhibits affinity for the zinc finger binding site of the HIV-1 p7 nucleocapsid protein.

Keywords: cyanothioacetamide, 2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitriles, bis(pyrid-2-yl)disulfides, oxidation of thioamides, molecular docking, antiretroviral therapy

Supporting Information File
Файл сопроводительных материалов

ОКИСЛЕНИЕ 4,6-ДИМЕТИЛ-2-ТИОКСО-1,2-ДИГИДРОПИРИДИН-3-КАРБОНИТРИЛОВ ГЕКСАЦИАНОФЕРРАТОМ(III) КАЛИЯ: СИНТЕЗ И МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ *БИС*(ПИРИД-2-ИЛ)ДИСУЛЬФИДОВ

П.Г. Дахно, В.К. Киндоп, К.В. Гордеев, И.А. Циммер, В.В. Доценко*, А.З.Темердашев, В.К. Василин, Н.А. Аксенов, И.В. Аксенова

OXIDATION OF 4,6-DIMETHYL-2-THIOXO-1,2-DIHYDROPYRIDIN-3-CARBONITRILES BY POTASSIUM FERRYCYANIDE: SYNTHESIS AND MOLECULAR DOCKING OF *BIS*(PYRID-2-YL)DISULFIDES

Polina G. Dakhno, Vyacheslav K. Kindop, Kirill V. Gordeev, Ilya A. Zimmer, Victor V. Dotsenko*, Azamat Z. Temerdashev, Vladimir K. Vasilin, Nicolai A. Aksenov and Inna V. Aksenova

**Corresponding author, e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru*

Contents. Selected spectral data

^{1}H NMR spectrum (400 MHz, DMSO-d_6) of compound 4a....4

^{13}C DEPTQ NMR spectrum (101 MHz, DMSO-d_6) of compound 4a....4

^{1}H-^{13}C HSQC NMR spectrum (400/101 MHz, DMSO-d_6) of compound 4a....5

^{1}H-^{13}C HMBC NMR spectrum (400/101 MHz, DMSO-d_6) of compound 4a....5

FT-IR spectrum of compound 4a....6

FT-IR spectrum of compound 4c....6

^{1}H NMR spectrum (400 MHz, $CDCl_3$) of compound 4c....7

^{13}C NMR spectrum (101 MHz, $CDCl_3$) of compound 4c....7

^{1}H-^{13}C HSQC NMR spectrum (400/101 MHz, $CDCl_3$) of compound 4c....8

^{1}H-^{13}C HMBC NMR spectrum (400/101 MHz, $CDCl_3$) of compound 4c....8

^{1}H NMR spectrum (400 MHz, DMSO-d_6) of compound 4d....9

^{13}C NMR spectrum (101 MHz, DMSO-d_6) of compound 4d....9

FT-IR spectrum of compound 4d....10

Figure S1. The structure of 5-butyl-4,6-dimethyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile 4d (X-ray data)....10

Table S1. Crystal data and structure refinement for 4d....11

Table S2. Fractional Atomic Coordinates ($\times 10^4$) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ($Å^2\times 10^3$) for 4d....11

Table S3. Anisotropic Displacement Parameters ($Å^2\times 10^3$) for 4d....12

Table S4. Bond Lengths for compound 4d....13

Table S5. Bond angles for compound 4d....13

Table S6. Torsion angles for 4d....14

Table S7. Hydrogen Atom Coordinates ($Å\times 10^4$) and Isotropic Displacement Parameters ($Å^2\times 10^3$) for 4d....15

Crystal structure determination of 4d....15

^{1}H NMR spectrum (400 MHz, DMSO-d_6) of compounds 1a and 7a (oxidation products of thione 4a) 16

^{13}C NMR spectrum (101 MHz, DMSO-d_6) of compounds 1a and 7a (oxidation products of thione 4a)....16

^{1}H-^{13}C HSQC NMR spectrum (400/101 MHz, DMSO-d_6) of compounds 1a and 7a (oxidation products of thione 4a)....17

FT-IR spectrum of compounds 1a and 7a (oxidation products of thione 4a)....17

^{1}H NMR spectrum (400 MHz, DMSO-d_6) of compounds 1b and 7b (oxidation products of thione 4b)....18

^{13}C NMR spectrum (101 MHz, DMSO-d_6) of compounds 1b and 7b (oxidation products of thione 4b)....18

FT-IR spectrum of compounds 1b and 7b (oxidation products of thione 4b)....19

FT-IR spectrum of compounds 1c and 7c (oxidation products of thione 4c)....19

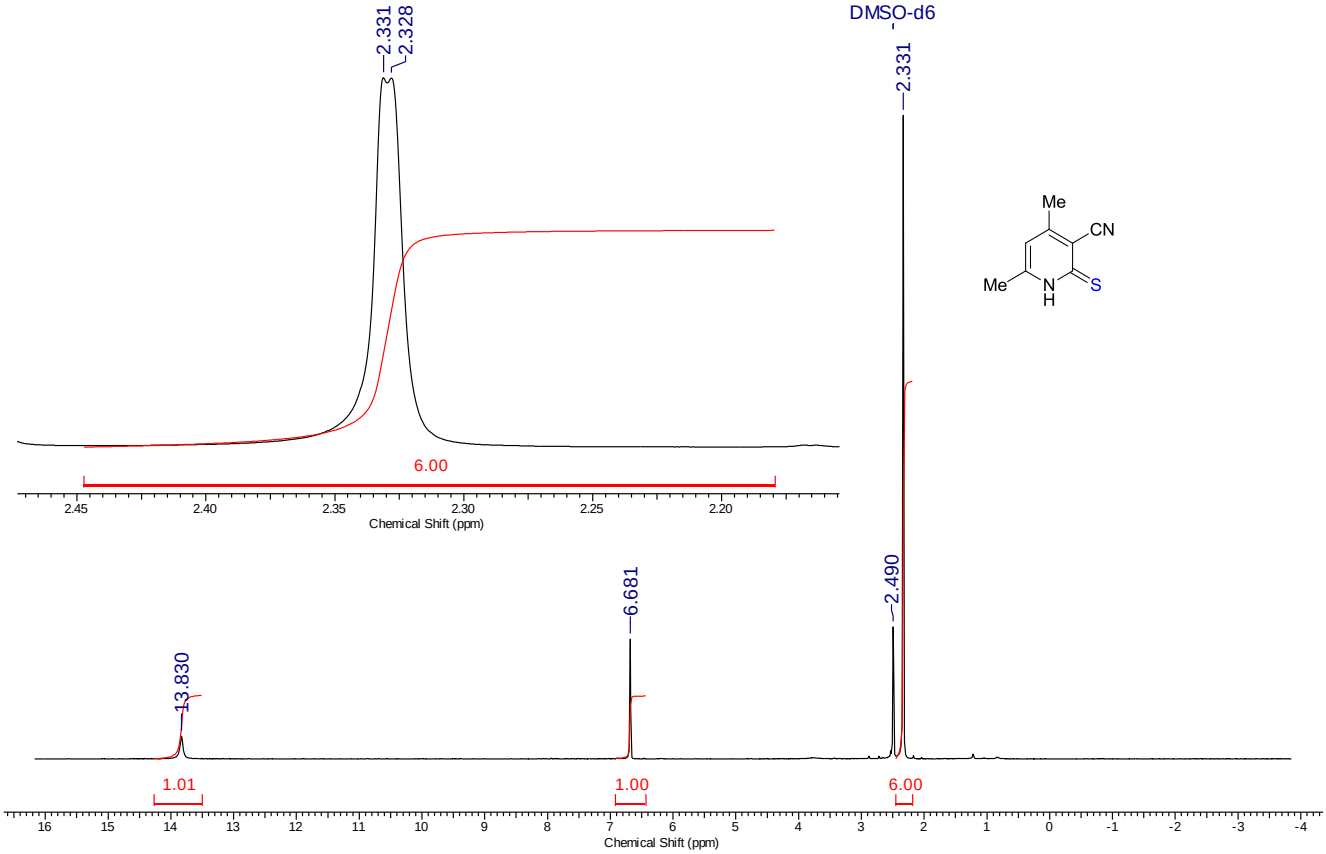
^{1}H NMR spectrum (400 MHz, DMSO-d_6) of compounds 1c and 7c (oxidation products of thione 4c) 20

^{13}C NMR spectrum (101 MHz, DMSO-d_6) of compounds 1c and 7c (oxidation products of thione 4c)....20

^{1}H-^{1}H COSY NMR spectrum (400/400 MHz, DMSO-d_6) of compounds 1c and 7c (oxidation products of thione 4c) 21
^{1}H-^{13}C HSQC NMR spectrum (400/101 MHz, DMSO-d_6) of compounds 1c and 7c (oxidation products of thione 4c) 21
^{1}H-^{13}C HMBC NMR spectrum (400/101 MHz, DMSO-d_6) of compounds 1c and 7c (oxidation products of thione 4c) 22
^{1}H NMR spectrum (400 MHz, DMSO-d_6) of compounds 1d and 7d (oxidation products of thione 4d) 23
^{13}C NMR spectrum (101 MHz, DMSO-d_6) of compounds 1d and 7d (oxidation products of thione 4d) 23
HRMS spectrum of oxidation products of thione 4a 24
HRMS spectrum of oxidation products of thione 4b 24
HRMS spectrum of oxidation products of thione 4c 24
HRMS spectrum of oxidation products of thione 4d 25

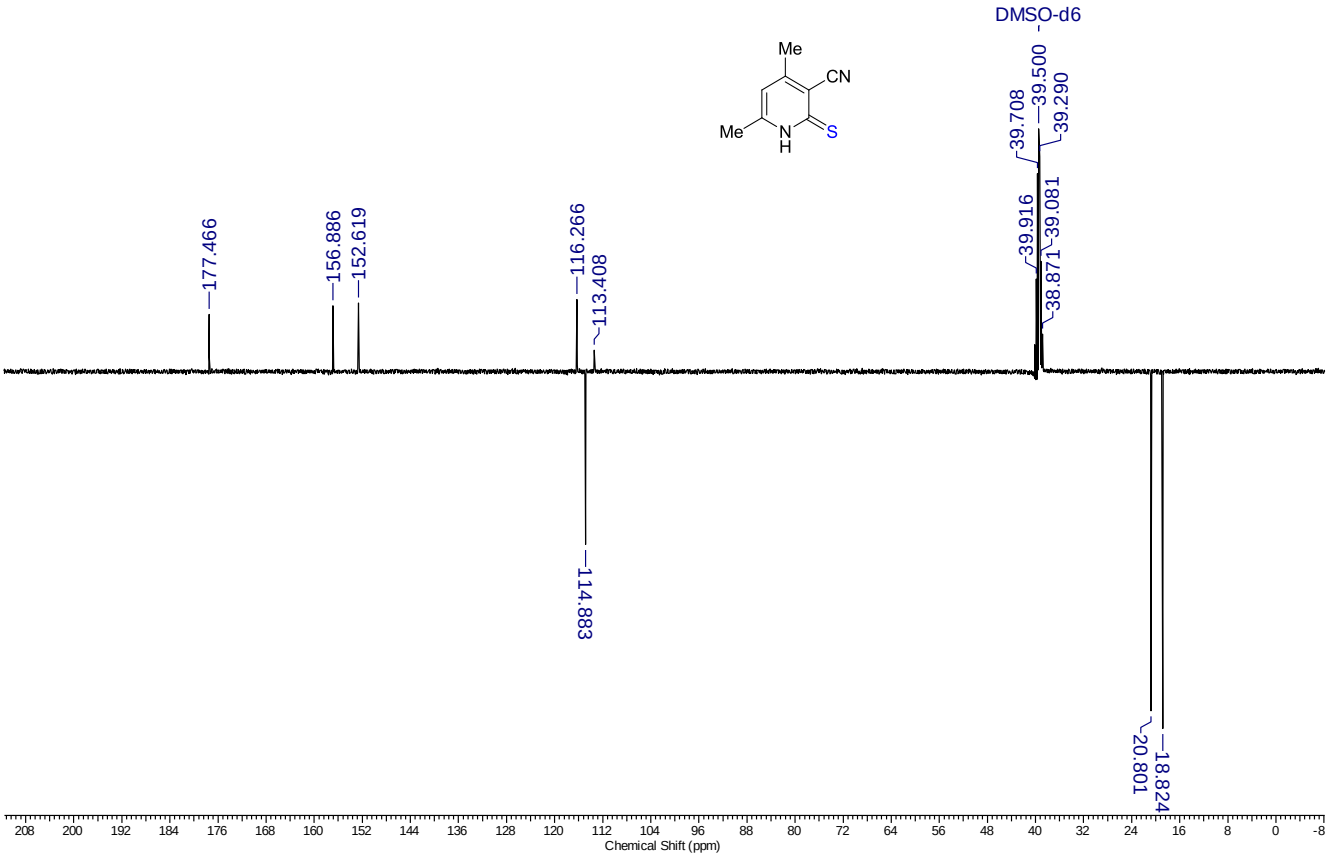
^{1}H NMR spectrum (400 MHz, DMSO-d_6) of compound 4a

^{1}H ЯМР спектр (400 МГц, DMSO-d_6) соединения **4a**



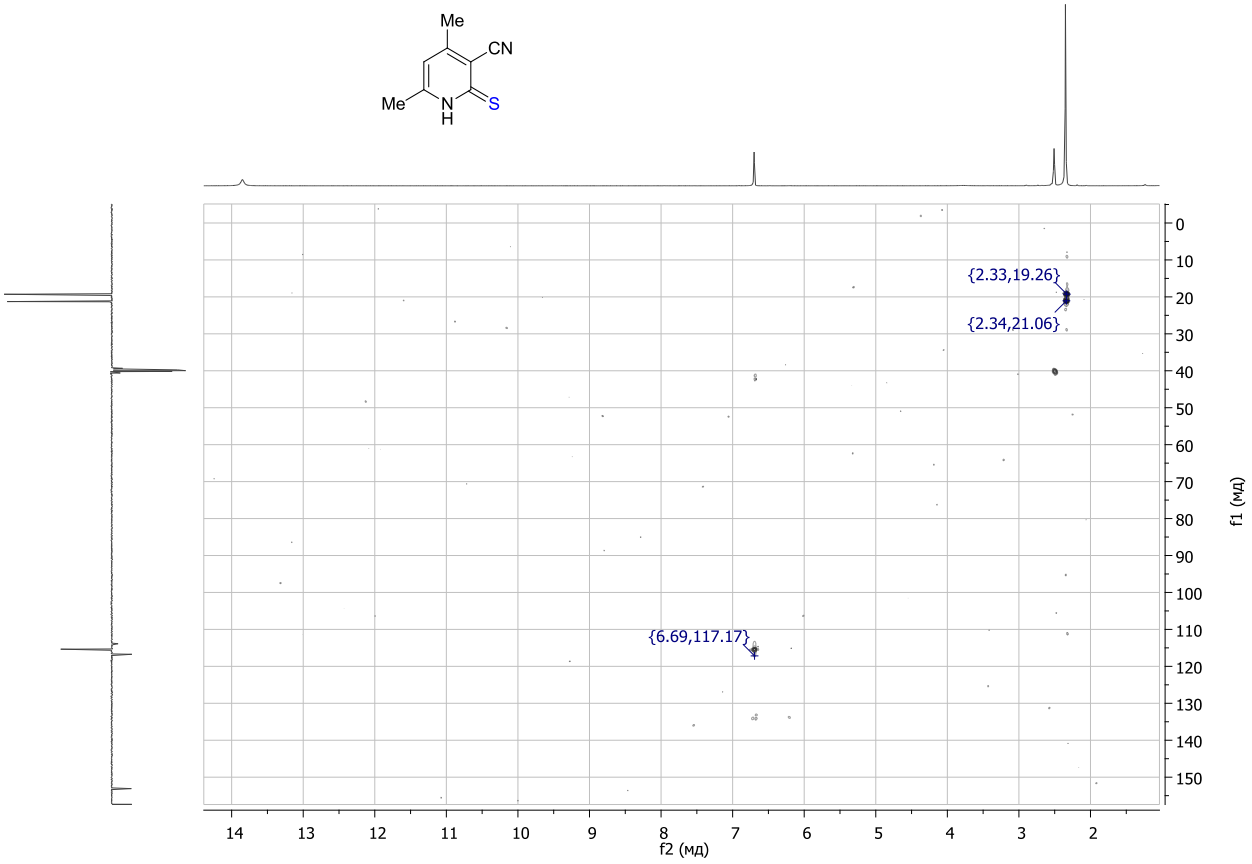
^{13}C DEPTQ NMR spectrum (101 MHz, DMSO-d_6) of compound 4a

^{13}C DEPTQ ЯМР спектр (101 МГц, DMSO-d_6) соединения **4a**



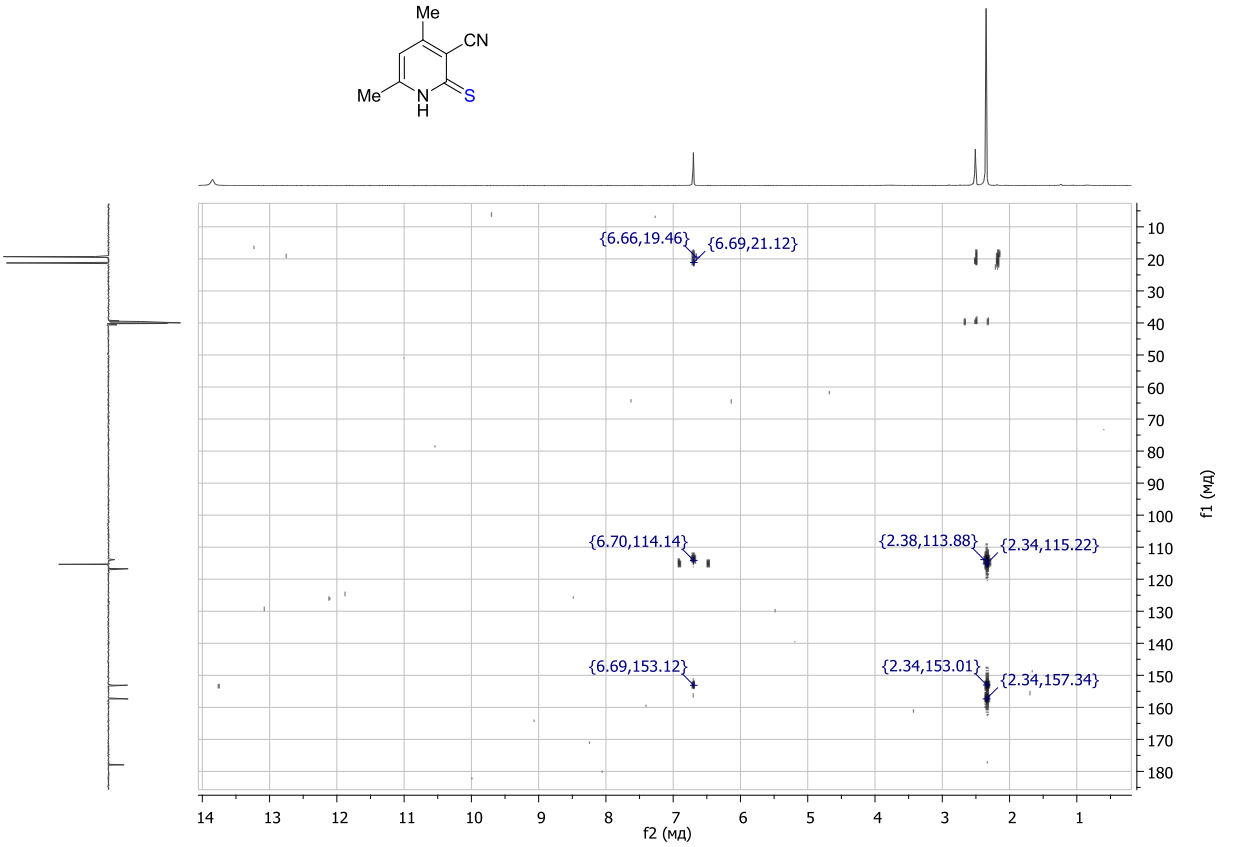
^{1}H-^{13}C HSQC NMR spectrum (400/101 MHz, DMSO-d_6) of compound 4a

^{1}H-^{13}C HSQC ЯМР спектр (400/101 МГц, DMSO-d_6) соединения **4a**



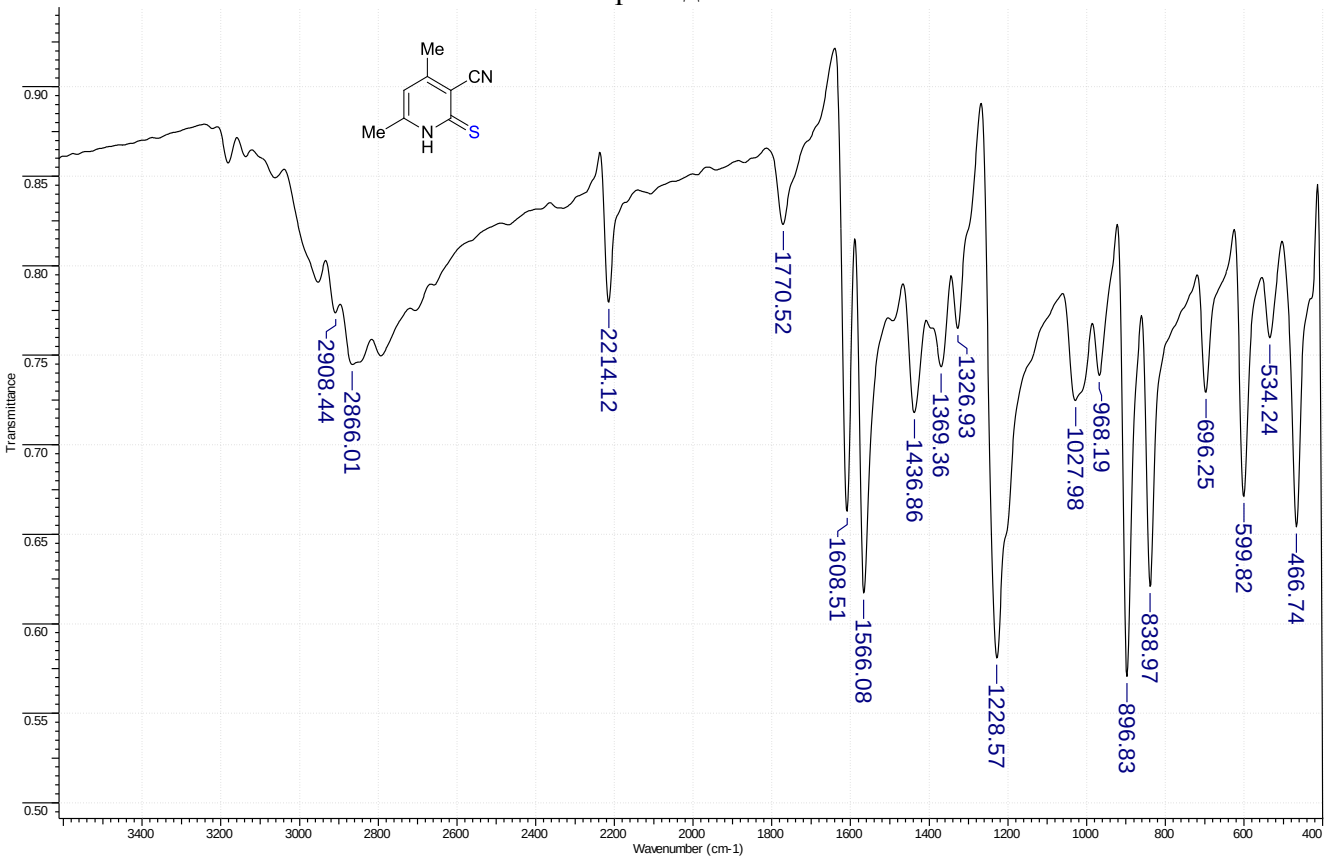
^{1}H-^{13}C HMBC NMR spectrum (400/101 MHz, DMSO-d_6) of compound 4a

^{1}H-^{13}C HMBC ЯМР спектр (400/101 МГц, DMSO-d_6) соединения **4a**



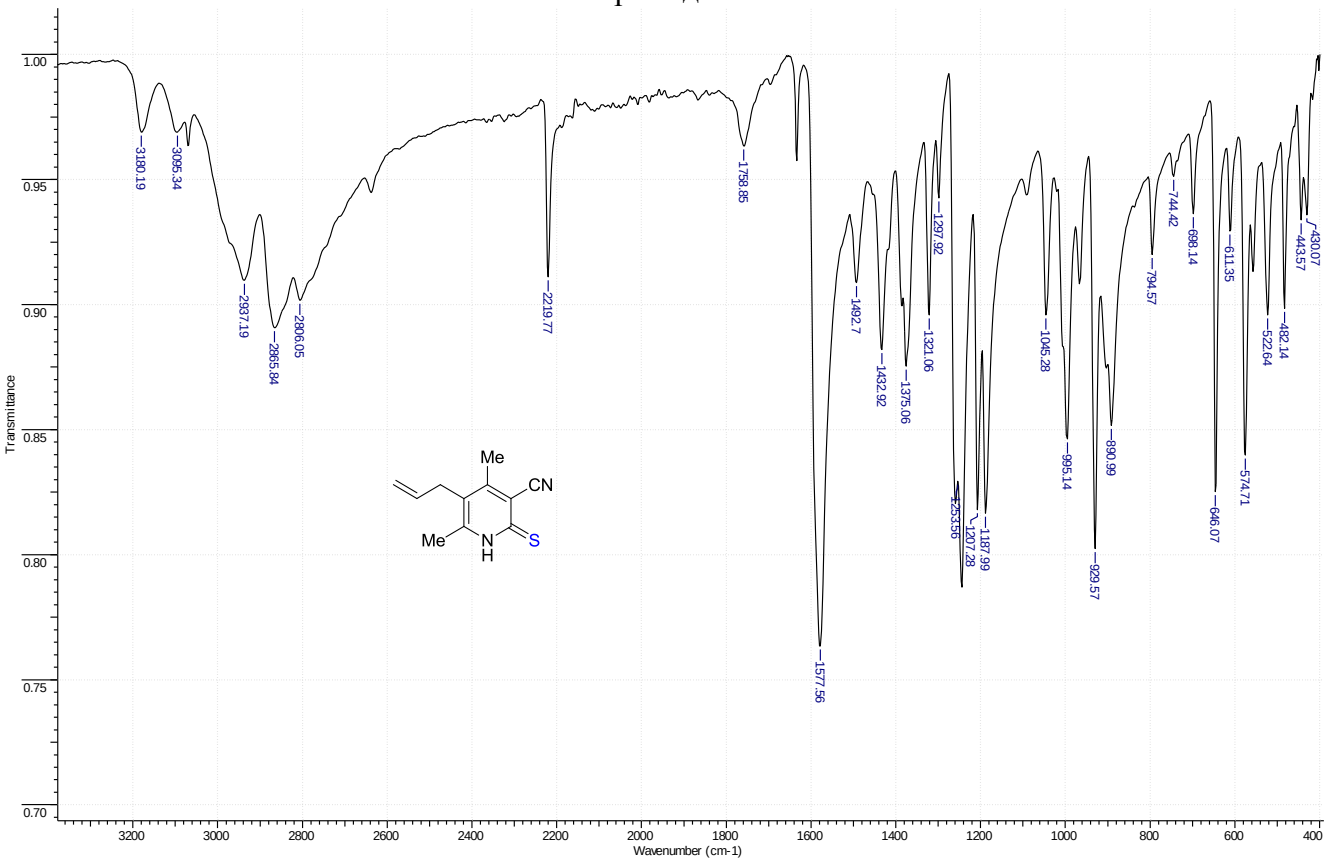
FT-IR spectrum of compound 4a

ИК спектр соединения **4a**



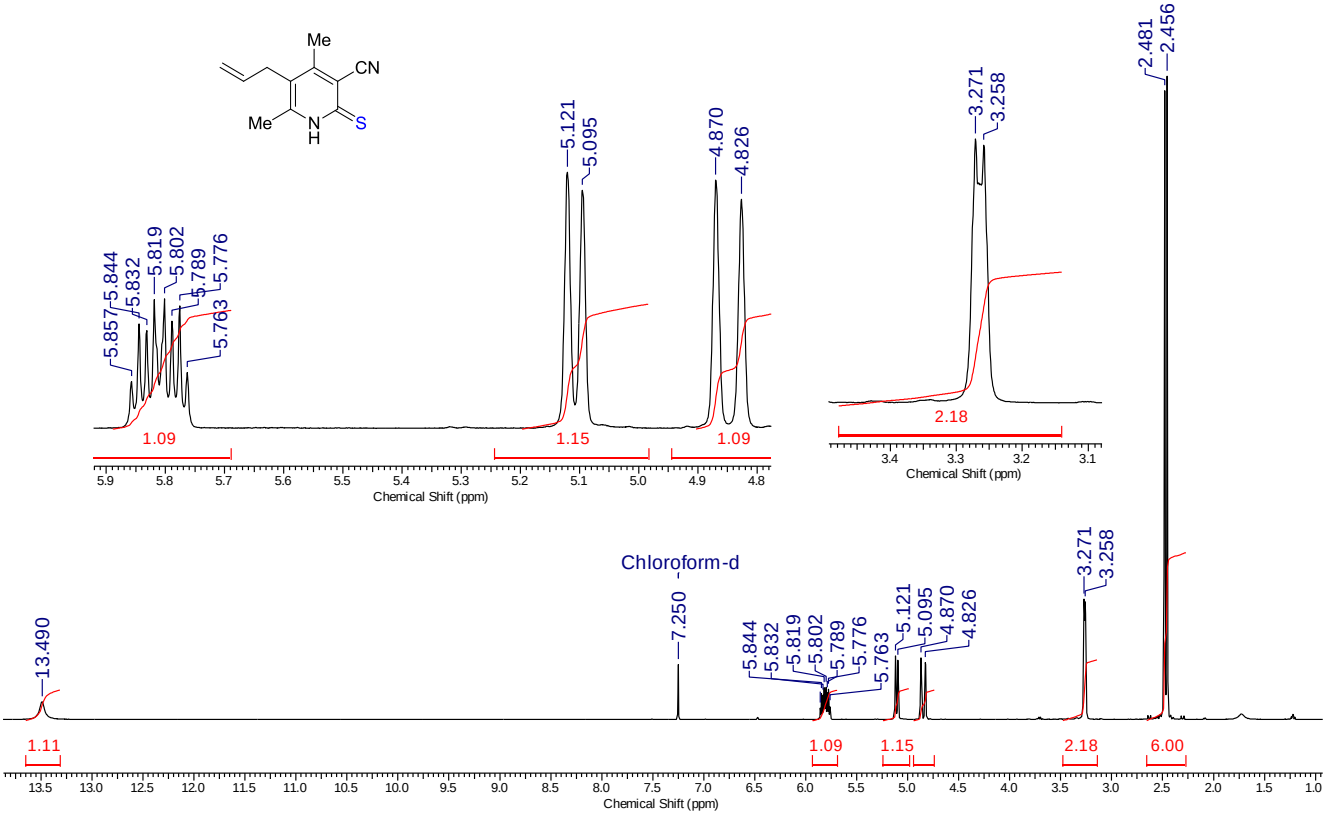
FT-IR spectrum of compound 4c

ИК спектр соединения **4в**



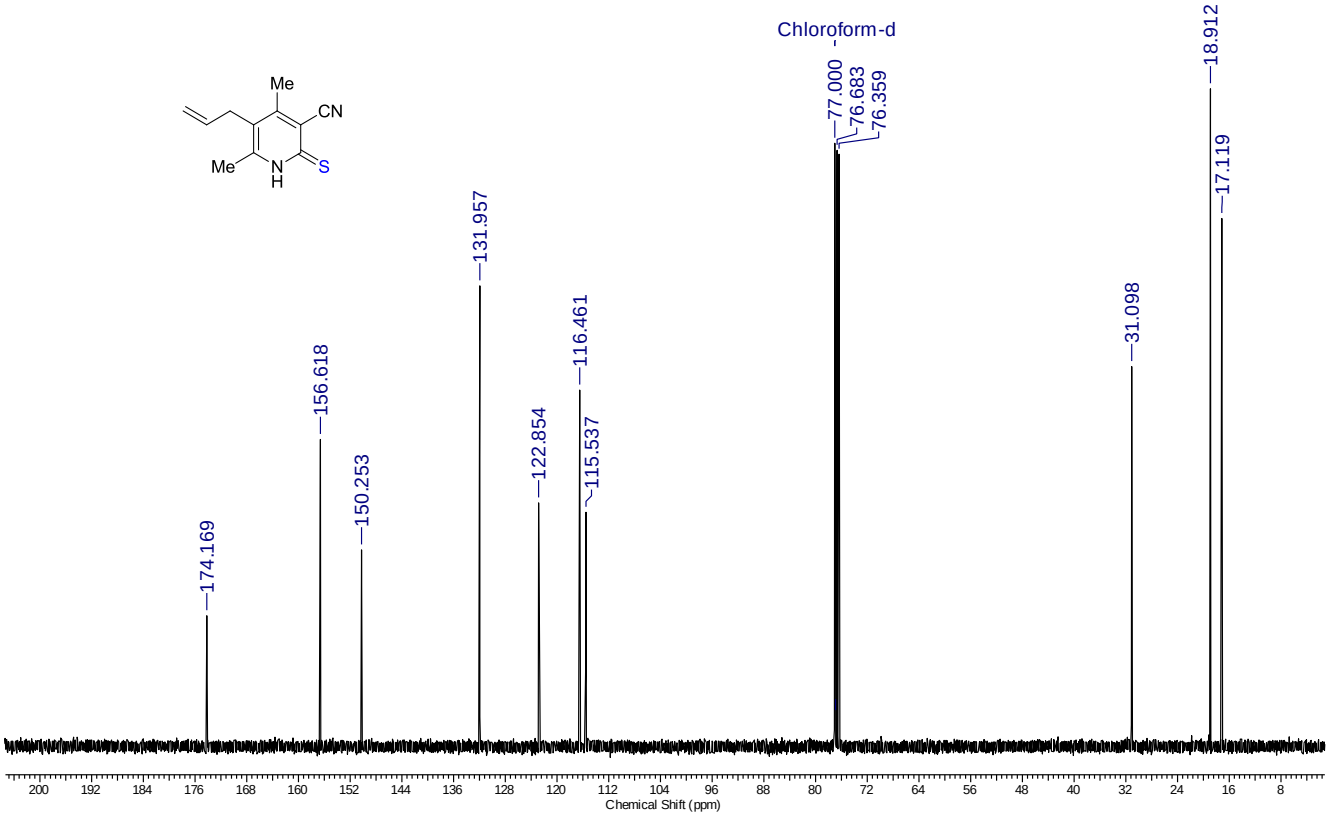
^{1}H NMR spectrum (400 MHz, $CDCl_3$) of compound 4c

^{1}H ЯМР спектр (400 МГц, $CDCl_3$) соединения **4в**



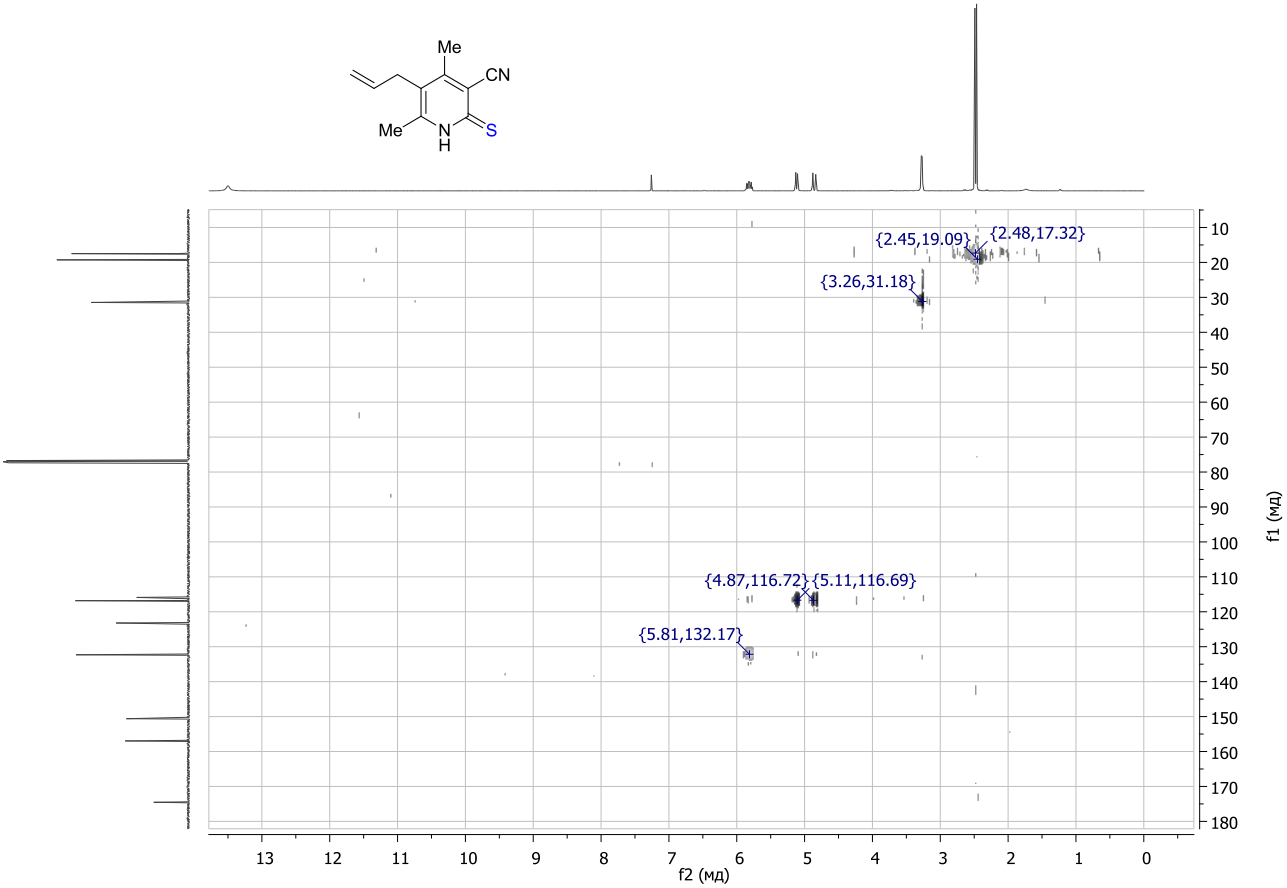
^{13}C NMR spectrum (101 MHz, $CDCl_3$) of compound 4c

^{13}C ЯМР спектр (101 МГц, $CDCl_3$) соединения **4в**



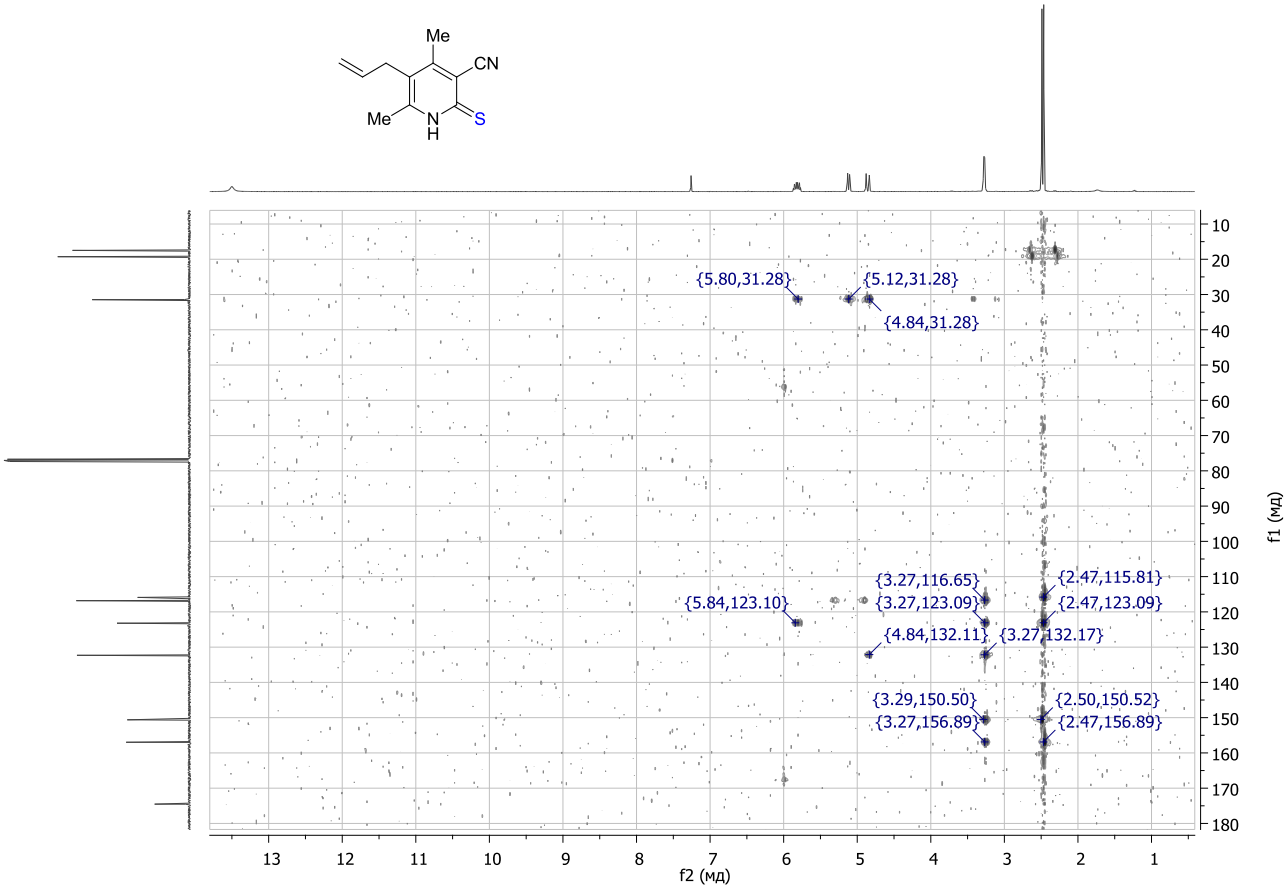
^{1}H-^{13}C HSQC NMR spectrum (400/101 MHz, $CDCl_3$) of compound 4c

^{1}H-^{13}C HSQC ЯМР спектр (400/101 МГц, $CDCl_3$) соединения **4в**



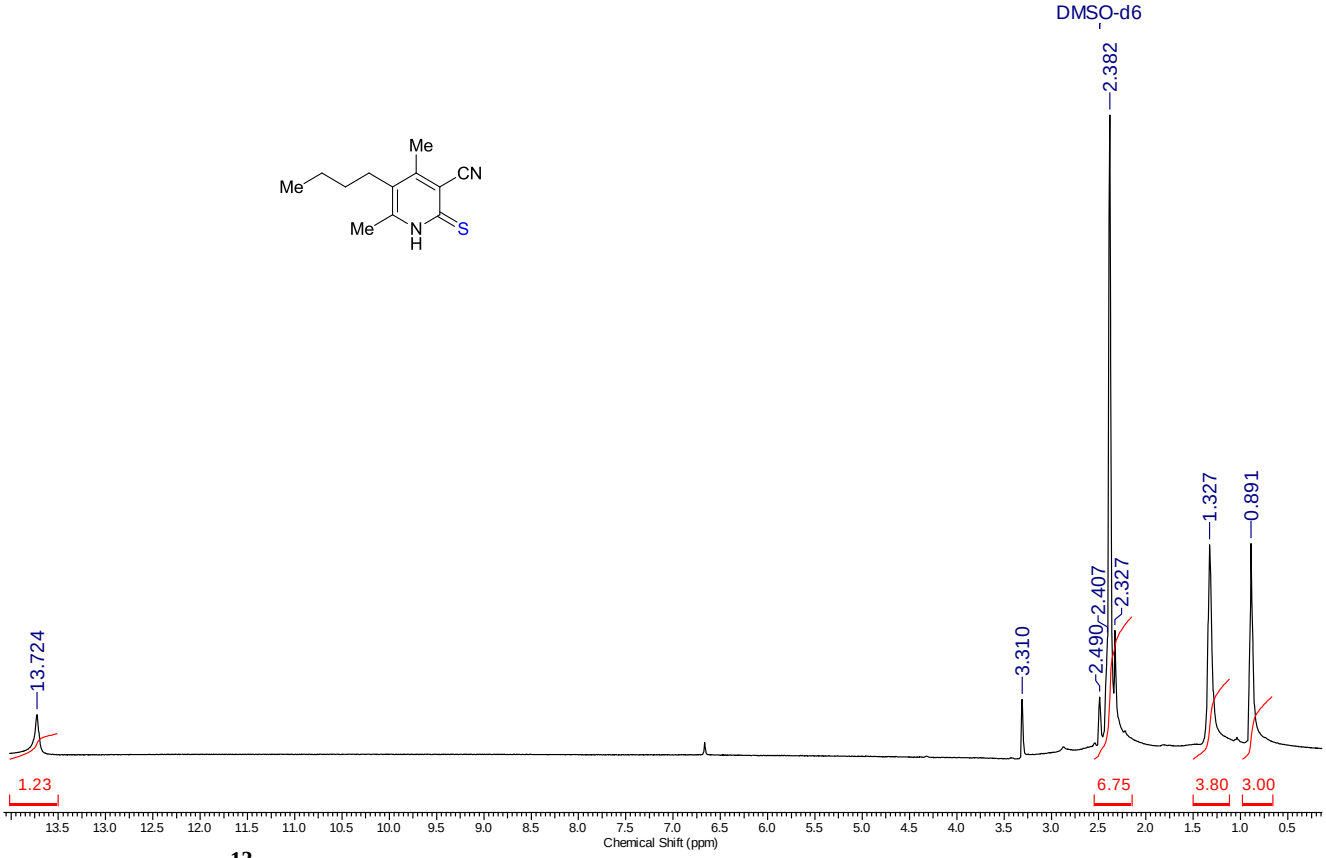
^{1}H-^{13}C HMBC NMR spectrum (400/101 MHz, $CDCl_3$) of compound 4c

^{1}H-^{13}C HMBC ЯМР спектр (400/101 МГц, $CDCl_3$) соединения **4в**



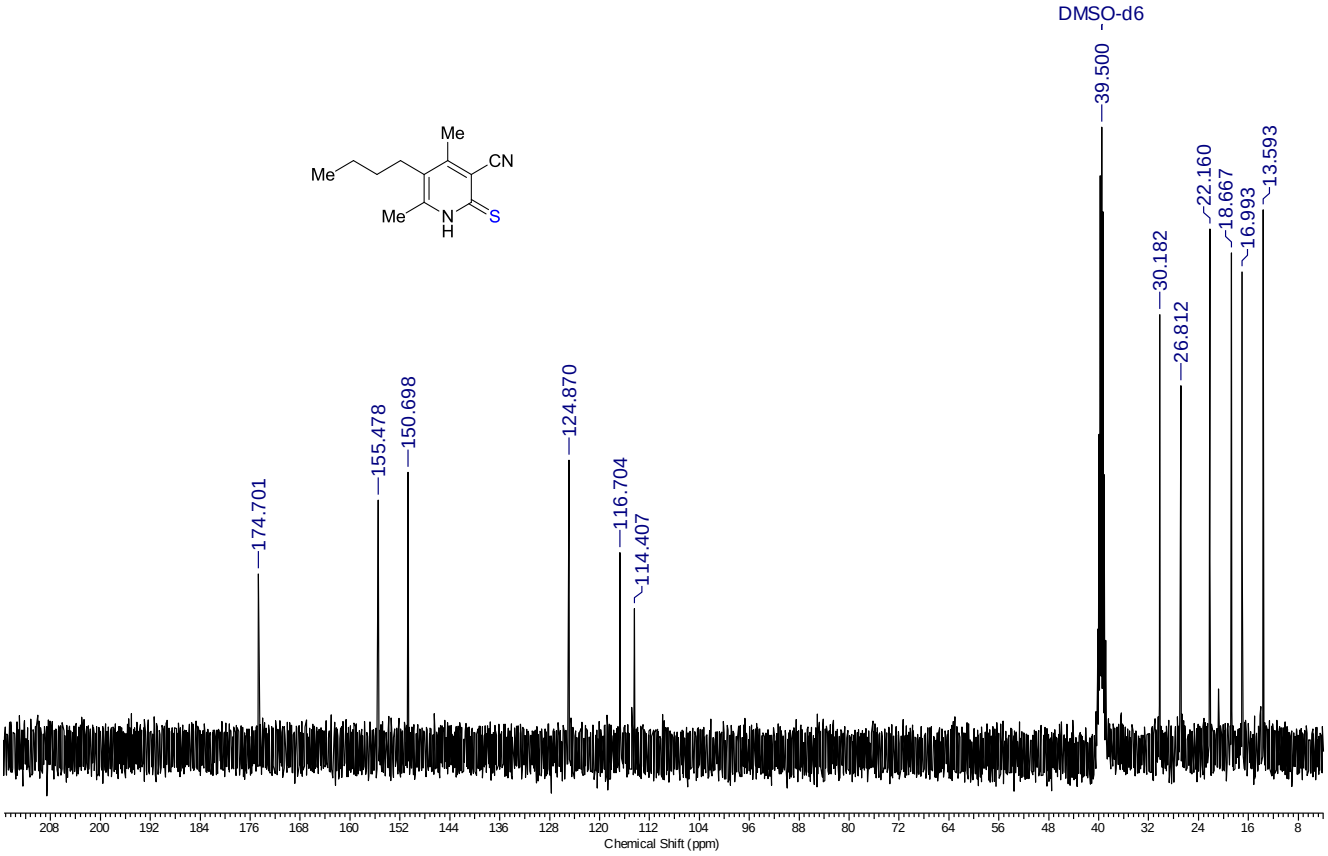
^{1}H NMR spectrum (400 MHz, DMSO-d$_6$) of compound 4d

^{1}H ЯМР спектр (400 МГц, DMSO-d$_6$) соединения **4г**



^{13}C NMR spectrum (101 MHz, DMSO-d$_6$) of compound 4d

^{13}C ЯМР спектр (101 МГц, DMSO-d$_6$) соединения **4г**



FT-IR spectrum of compound 4d

ИК спектр соединения **4г**

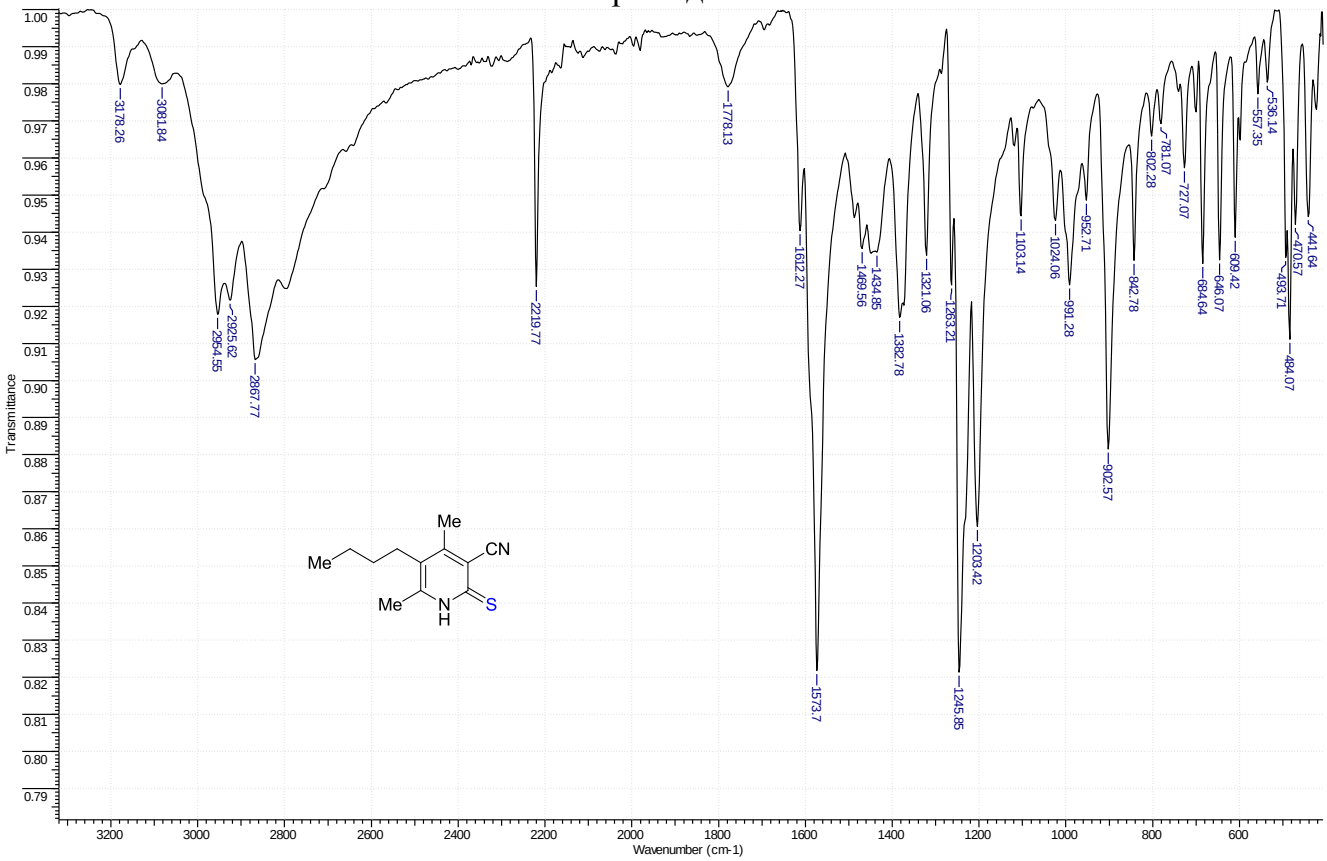


Figure S1. The structure of 5-butyl-4,6-dimethyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile 4d (X-ray data)

Рисунок S1. Строение 5-бутил-4,6-диметил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3-карбонитрила 4г (данные РСА)

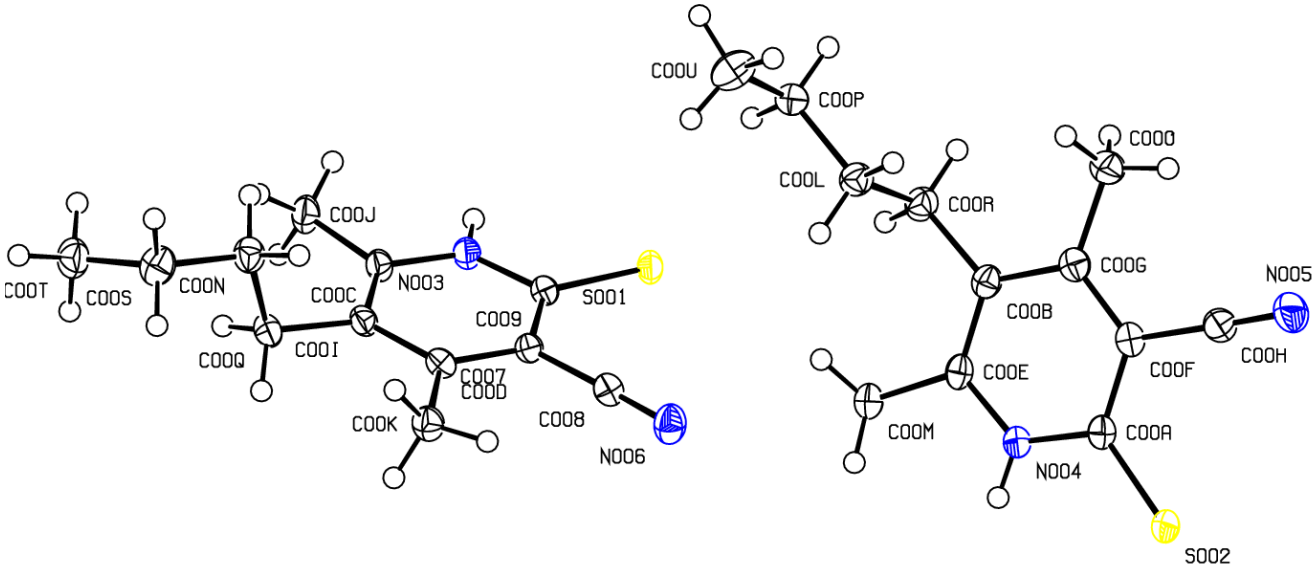


Table S1. Crystal data and structure refinement for 4d.

Identification code	**4d**
Empirical formula	$C_{12}H_{16}N_2S$
Formula weight	220.33
Temperature/K	100.00(10)
Crystal system	triclinic
Space group	P-1
a/Å	8.3030(2)
b/Å	8.6858(3)
c/Å	17.0030(4)
α/°	103.163(2)
β/°	91.596(2)
γ/°	92.066(2)
Volume/Å^3	1192.41(6)
Z	4
ρ_{calc}g/cm^3	1.227
μ/mm^{-1}	2.149
F(000)	472.0
Crystal size/mm^3	0.548 × 0.295 × 0.208
Radiation	Cu Kα (λ = 1.54184)
2Θ range for data collection/°	5.342 to 152.912
Index ranges	$-10 \leq h \leq 8$, $-10 \leq k \leq 10$, $-20 \leq l \leq 21$
Reflections collected	25034
Independent reflections	4985 [R_{int} = 0.0398, R_{sigma} = 0.0246]
Data/restraints/parameters	4985/0/285
Goodness-of-fit on F^2	1.076
Final R indexes [I>=2σ (I)]	R_1 = 0.0406, wR_2 = 0.1122
Final R indexes [all data]	R_1 = 0.0431, wR_2 = 0.1145
Largest diff. peak/hole / e Å^{-3}	0.63/-0.42

Table S2. Fractional Atomic Coordinates (×10^4) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters (Å^2×10^3) for 4d. U_{eq} is defined as 1/3 of of the trace of the orthogonalised U_{IJ} tensor.

Atom	***x***	***y***	***z***	**U(eq)**
S2	3620.0(5)	1209.3(5)	5958.3(2)	22.22(12)
S1	1360.2(5)	6768.7(5)	10843.4(2)	24.77(12)
N4	2740.0(17)	170.6(16)	4404.6(8)	19.8(3)
N1	2194.8(17)	5105.1(17)	9412.6(8)	20.9(3)
N2	5048(2)	9364(2)	11227.7(10)	33.3(4)
N3	147.9(19)	3790.5(18)	6467.0(9)	28.4(3)
C14	969.2(19)	1956.6(18)	5128.2(9)	18.8(3)
C15	537.3(19)	2967.3(19)	5881.2(10)	21.1(3)
C13	2398.3(19)	1102.0(19)	5133.3(10)	19.2(3)
C19	1866(2)	37.1(19)	3700.3(10)	20.6(3)
C1	2610(2)	6301.6(19)	10061.2(10)	20.8(3)
C6	4573(2)	5381.6(19)	8705.1(10)	21.2(3)
C16	25.2(19)	1865.1(19)	4426.6(10)	19.9(3)
C2	4131(2)	7073.1(19)	10020.0(10)	21.5(3)
C7	3092(2)	4638.0(19)	8746.2(10)	21.0(3)
C4	5112(2)	6630.0(19)	9359.1(10)	21.8(3)

Table S2. Fractional Atomic Coordinates (×10^4) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters (Å^2×10^3) for 4d. U_{eq} is defined as 1/3 of of the trace of the orthogonalised U_{IJ} tensor.

Atom	*x*	*y*	*z*	U(eq)
C18	481.7(19)	876.7(19)	3690.4(10)	19.7(3)
C3	4630(2)	8348(2)	10695.9(11)	24.7(3)
C17	-1462(2)	2810(2)	4449.1(10)	24.2(3)
C10	5088(2)	5786(2)	7304.1(10)	24.7(3)
C20	2532(2)	-1031(2)	2973.5(10)	25.9(4)
C22	199(2)	2104(2)	2494.0(10)	24.7(3)
C8	2348(2)	3310(2)	8105.7(10)	25.9(4)
C5	6719(2)	7472(2)	9340.4(11)	27.3(4)
C11	6093(2)	5315(2)	6553.7(10)	25.0(3)
C21	-446(2)	814(2)	2905.6(10)	22.0(3)
C9	5537(2)	4896(2)	7955.4(10)	24.9(3)
C23	-785(2)	2239(2)	1743.1(11)	29.0(4)
C24	-800(2)	775(2)	1056.3(11)	31.4(4)
C12	5740(3)	6294(3)	5943.5(13)	38.3(5)

Table S3. Anisotropic Displacement Parameters (Å^2×10^3) for 4d. The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\ldots]$.

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
S2	20.3(2)	28.6(2)	15.44(19)	0.30(15)	-2.28(14)	2.99(15)
S1	23.8(2)	28.9(2)	17.9(2)	-1.83(15)	1.07(15)	-1.00(15)
N4	18.5(6)	21.5(7)	17.8(6)	1.2(5)	-1.0(5)	2.5(5)
N1	20.5(7)	23.7(7)	17.3(6)	2.6(5)	-1.0(5)	-0.2(5)
N2	34.3(8)	29.9(8)	30.8(8)	-2.3(7)	-1.1(7)	-3.4(7)
N3	30.7(8)	28.3(8)	23.7(7)	0.3(6)	-0.9(6)	6.8(6)
C14	19.4(7)	17.8(7)	17.9(7)	1.8(6)	0.8(6)	-1.3(6)
C15	20.9(8)	19.6(8)	21.9(8)	3.4(6)	-1.9(6)	1.4(6)
C13	19.2(7)	18.7(7)	18.3(7)	1.6(6)	-0.2(6)	-1.9(6)
C19	22.3(8)	20.3(8)	17.4(7)	1.2(6)	-2.0(6)	-1.8(6)
C1	23.2(8)	20.9(8)	17.8(7)	3.4(6)	-1.9(6)	2.3(6)
C6	23.1(8)	21.7(8)	19.2(7)	4.9(6)	0.5(6)	4.3(6)
C16	18.6(7)	18.2(7)	22.1(8)	3.7(6)	-1.2(6)	-1.5(6)
C2	23.9(8)	20.0(8)	20.0(8)	3.5(6)	-2.5(6)	1.3(6)
C7	25.6(8)	21.3(8)	16.3(7)	4.2(6)	-1.9(6)	3.8(6)
C4	23.4(8)	20.7(8)	22.0(8)	6.4(6)	-1.5(6)	2.1(6)
C18	19.9(7)	19.0(7)	19.1(7)	3.0(6)	-2.4(6)	-3.0(6)
C3	23.8(8)	24.7(8)	25.0(8)	4.6(7)	0.1(6)	0.7(6)
C17	23.0(8)	25.2(8)	23.9(8)	3.9(6)	-1.3(6)	4.8(6)
C10	24.0(8)	25.5(8)	24.4(8)	5.2(7)	2.3(6)	2.2(6)
C20	27.5(8)	29.4(9)	17.9(8)	-1.2(6)	-1.9(6)	5.4(7)
C22	28.8(8)	21.6(8)	22.7(8)	3.3(6)	-1.0(6)	-1.1(6)
C8	28.0(8)	27.5(9)	19.4(8)	0.5(7)	-0.4(6)	-1.3(7)
C5	25.8(8)	27.1(9)	28.3(9)	5.1(7)	1.7(7)	-2.2(7)
C11	22.0(8)	27.8(9)	24.3(8)	4.4(7)	2.1(6)	-1.0(6)
C21	21.8(8)	22.9(8)	20.3(8)	3.5(6)	-4.2(6)	-1.7(6)
C9	24.2(8)	26.9(8)	23.1(8)	4.1(7)	2.4(6)	3.8(6)
C23	34.0(9)	29.0(9)	26.0(9)	9.7(7)	0.3(7)	6.9(7)

Table S3. Anisotropic Displacement Parameters (Å^2×10^3) for 4d. The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\ldots]$.

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
C24	36.5(10)	35.3(10)	22.6(8)	8.2(7)	-4.5(7)	-1.8(8)
C12	44.4(11)	40.0(11)	34.6(10)	15.6(9)	10.9(9)	4.3(9)

Table S4. Bond Lengths for compound 4d.

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
S2	C13	1.6911(16)	C6	C4	1.414(2)
S1	C1	1.6948(17)	C6	C9	1.510(2)
N4	C13	1.360(2)	C16	C18	1.417(2)
N4	C19	1.362(2)	C16	C17	1.504(2)
N1	C1	1.359(2)	C2	C4	1.397(2)
N1	C7	1.365(2)	C2	C3	1.442(2)
N2	C3	1.146(2)	C7	C8	1.495(2)
N3	C15	1.148(2)	C4	C5	1.503(2)
C14	C15	1.440(2)	C18	C21	1.511(2)
C14	C13	1.423(2)	C10	C11	1.529(2)
C14	C16	1.394(2)	C10	C9	1.533(2)
C19	C18	1.385(2)	C22	C21	1.539(2)
C19	C20	1.499(2)	C22	C23	1.526(2)
C1	C2	1.419(2)	C11	C12	1.513(3)
C6	C7	1.379(2)	C23	C24	1.517(3)

Table S5. Bond angles for compound 4d.

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C13	N4	C19	125.76(14)	C18	C16	C17	120.21(14)
C1	N1	C7	125.58(15)	C1	C2	C3	116.93(15)
C13	C14	C15	117.32(14)	C4	C2	C1	122.11(15)
C16	C14	C15	120.34(14)	C4	C2	C3	120.96(15)
C16	C14	C13	122.32(14)	N1	C7	C6	119.76(15)
N3	C15	C14	177.56(18)	N1	C7	C8	115.18(15)
N4	C13	S2	121.11(12)	C6	C7	C8	125.06(15)
N4	C13	C14	114.47(14)	C6	C4	C5	120.29(15)
C14	C13	S2	124.41(12)	C2	C4	C6	119.22(15)
N4	C19	C18	120.00(15)	C2	C4	C5	120.49(15)
N4	C19	C20	115.28(14)	C19	C18	C16	118.00(14)
C18	C19	C20	124.71(15)	C19	C18	C21	120.57(14)
N1	C1	S1	120.43(13)	C16	C18	C21	121.32(14)
N1	C1	C2	114.82(15)	N2	C3	C2	179.0(2)
C2	C1	S1	124.75(13)	C11	C10	C9	112.31(14)
C7	C6	C4	118.50(15)	C23	C22	C21	114.28(14)
C7	C6	C9	119.55(15)	C12	C11	C10	111.96(15)
C4	C6	C9	121.90(15)	C18	C21	C22	110.89(13)
C14	C16	C18	119.42(15)	C6	C9	C10	112.55(14)
C14	C16	C17	120.37(15)	C24	C23	C22	114.20(15)

Table S6. Torsion angles for 4d.

A	B	C	D	Angle/°	A	B	C	D	Angle/°
S1	C1	C2	C4	179.77(13)	C16	C14	C13	N4	-1.4(2)
S1	C1	C2	C3	-0.2(2)	C16	C18	C21	C22	87.46(18)
N4	C19	C18	C16	0.3(2)	C7	N1	C1	S1	179.14(13)
N4	C19	C18	C21	176.45(14)	C7	N1	C1	C2	-1.3(2)
N1	C1	C2	C4	0.2(2)	C7	C6	C4	C2	-0.3(2)
N1	C1	C2	C3	-179.76(14)	C7	C6	C4	C5	179.90(15)
C14	C16	C18	C19	-0.2(2)	C7	C6	C9	C10	86.78(19)
C14	C16	C18	C21	-176.29(14)	C4	C6	C7	N1	-0.7(2)
C15	C14	C13	S2	-0.6(2)	C4	C6	C7	C8	179.61(16)
C15	C14	C13	N4	-179.97(14)	C4	C6	C9	C10	-90.51(19)
C15	C14	C16	C18	179.31(15)	C3	C2	C4	C6	-179.49(15)
C15	C14	C16	C17	-0.5(2)	C3	C2	C4	C5	0.3(2)
C13	N4	C19	C18	-1.1(3)	C17	C16	C18	C19	179.64(15)
C13	N4	C19	C20	177.98(15)	C17	C16	C18	C21	3.5(2)
C13	C14	C16	C18	0.7(2)	C20	C19	C18	C16	-178.68(15)
C13	C14	C16	C17	-179.07(15)	C20	C19	C18	C21	-2.5(2)
C19	N4	C13	S2	-177.88(13)	C11	C10	C9	C6	178.77(14)
C19	N4	C13	C14	1.6(2)	C21	C22	C23	C24	-63.4(2)
C19	C18	C21	C22	-88.58(18)	C9	C6	C7	N1	-178.06(14)
C1	N1	C7	C6	1.6(3)	C9	C6	C7	C8	2.2(3)
C1	N1	C7	C8	-178.69(15)	C9	C6	C4	C2	177.03(15)
C1	C2	C4	C6	0.5(2)	C9	C6	C4	C5	-2.8(2)
C1	C2	C4	C5	-179.68(15)	C9	C10	C11	C12	-175.27(16)
C16	C14	C13	S2	178.05(12)	C23	C22	C21	C18	-173.80(14)

Table S7. Hydrogen Atom Coordinates (Å×10^4) and Isotropic Displacement Parameters (Å^2×10^3) for 4d.

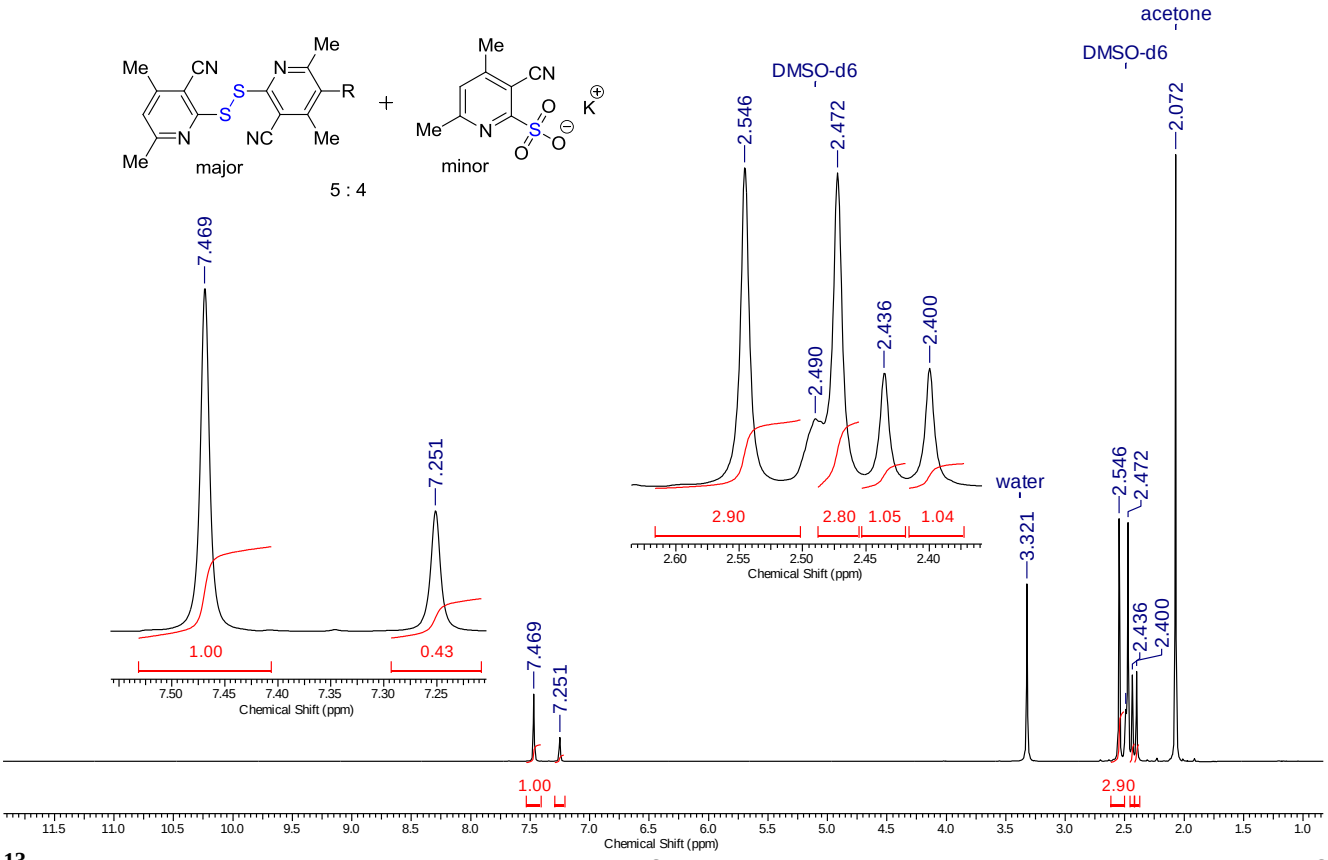
Atom	*x*	*y*	*z*	U(eq)
H17A	-2398.82	2104.53	4334.2	36
H17B	-1403.46	3436.04	4051.66	36
H17C	-1533.33	3494.05	4975.92	36
H10A	3954.71	5568.16	7148.98	30
H10B	5245.84	6914.77	7526.91	30
H20A	3673.17	-1100.03	3057.62	39
H20B	2332.21	-609.93	2506.23	39
H20C	2018.89	-2065.82	2891.08	39
H22A	221.92	3115.56	2881.48	30
H22B	1300.36	1884.32	2343.55	30
H8A	2757.02	2325.89	8171.96	39
H8B	2611.7	3468.52	7582.84	39
H8C	1198.13	3284.01	8151.29	39
H5A	7557.37	6727.6	9300.1	41
H5B	6894.55	8281.3	9827.27	41
H5C	6732.57	7943.97	8882.03	41
H11A	7229.13	5449.94	6714.19	30
H11B	5866.15	4205.04	6304.1	30
H21A	-1578.48	961.66	3011.72	26
H21B	-351.42	-218.14	2546.47	26
H9A	5357.34	3768.16	7735.59	30
H9B	6675.84	5094.99	8101.39	30
H23A	-1886.93	2454.31	1892.9	35
H23B	-352.37	3133.85	1551.62	35
H24A	-1285.66	1003.88	579.11	47
H24B	-1409.59	-70.63	1203.14	47
H24C	286.11	464.85	952.04	47
H12A	6484.4	6057.92	5514.77	57
H12B	5853.25	7397.97	6203.35	57
H12C	4658.33	6047.77	5725.2	57
H1	1220(30)	4660(30)	9412(13)	23(5)
H4	3710(30)	-240(30)	4387(13)	26(5)

Crystal structure determination of 4d

Crystal Data for $C_{12}H_{16}N_2S$ (*M* =220.33 g/mol): triclinic, space group P-1 (no. 2), *a* = 8.3030(2) Å, *b* = 8.6858(3) Å, *c* = 17.0030(4) Å, *α* = 103.163(2)°, *β* = 91.596(2)°, *γ* = 92.066(2)°, *V* = 1192.41(6) Å^3, *Z* = 4, *T* = 100.00(10) K, μ(Cu Kα) = 2.149 mm^{-1}, *Dcalc* = 1.227 g/cm^3, 25034 reflections measured (5.342° ≤ 2Θ ≤ 152.912°), 4985 unique (R_{int} = 0.0398, R_{sigma} = 0.0246) which were used in all calculations. The final R_1 was 0.0406 (I > 2σ(I)) and wR_2 was 0.1145 (all data).

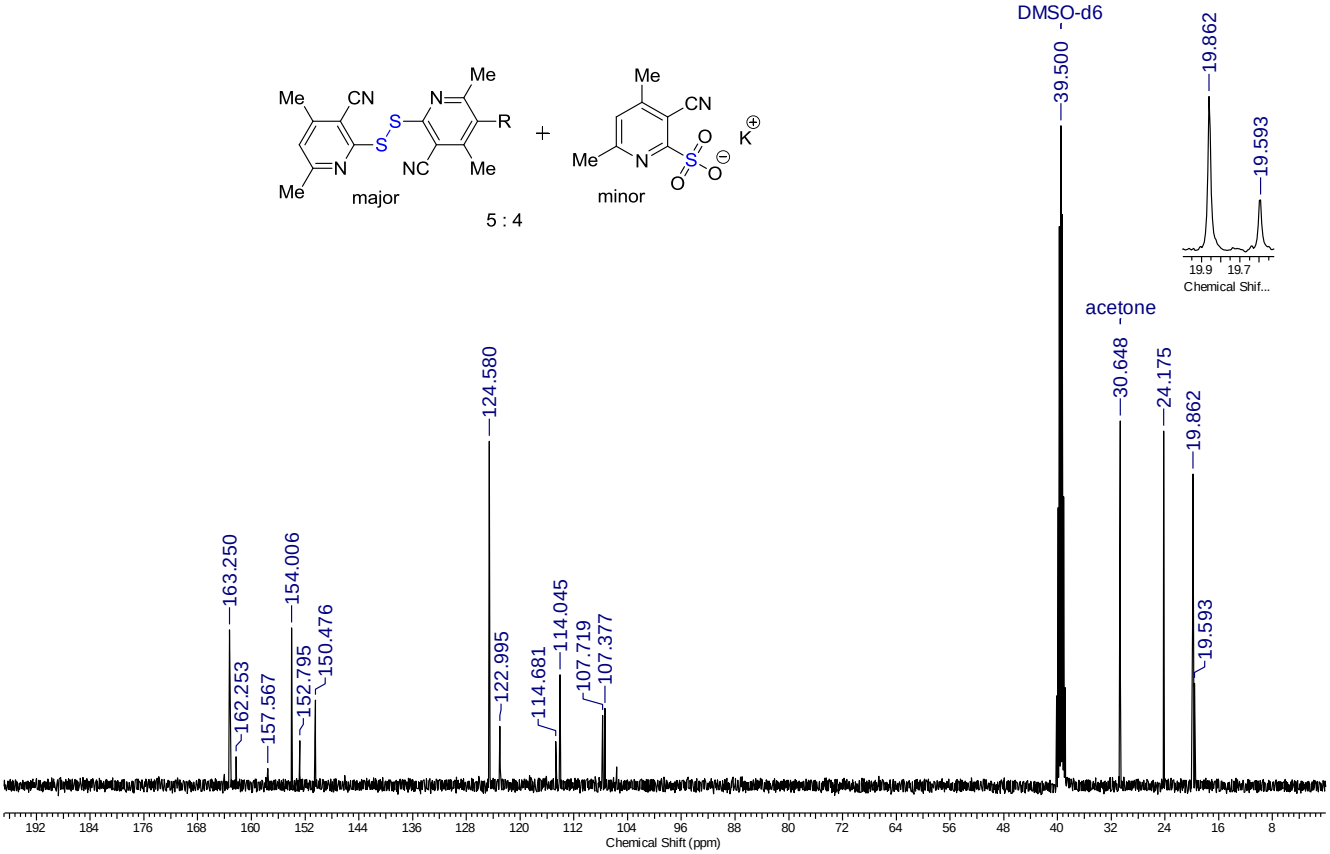
^{1}H NMR spectrum (400 MHz, DMSO-d_6) of compounds 1a and 7a (oxidation products of thione 4a)

^{1}H ЯМР спектр (400 МГц, DMSO-d_6) соединений **1a** и **7a** (продуктов окисления тиона **4a**)



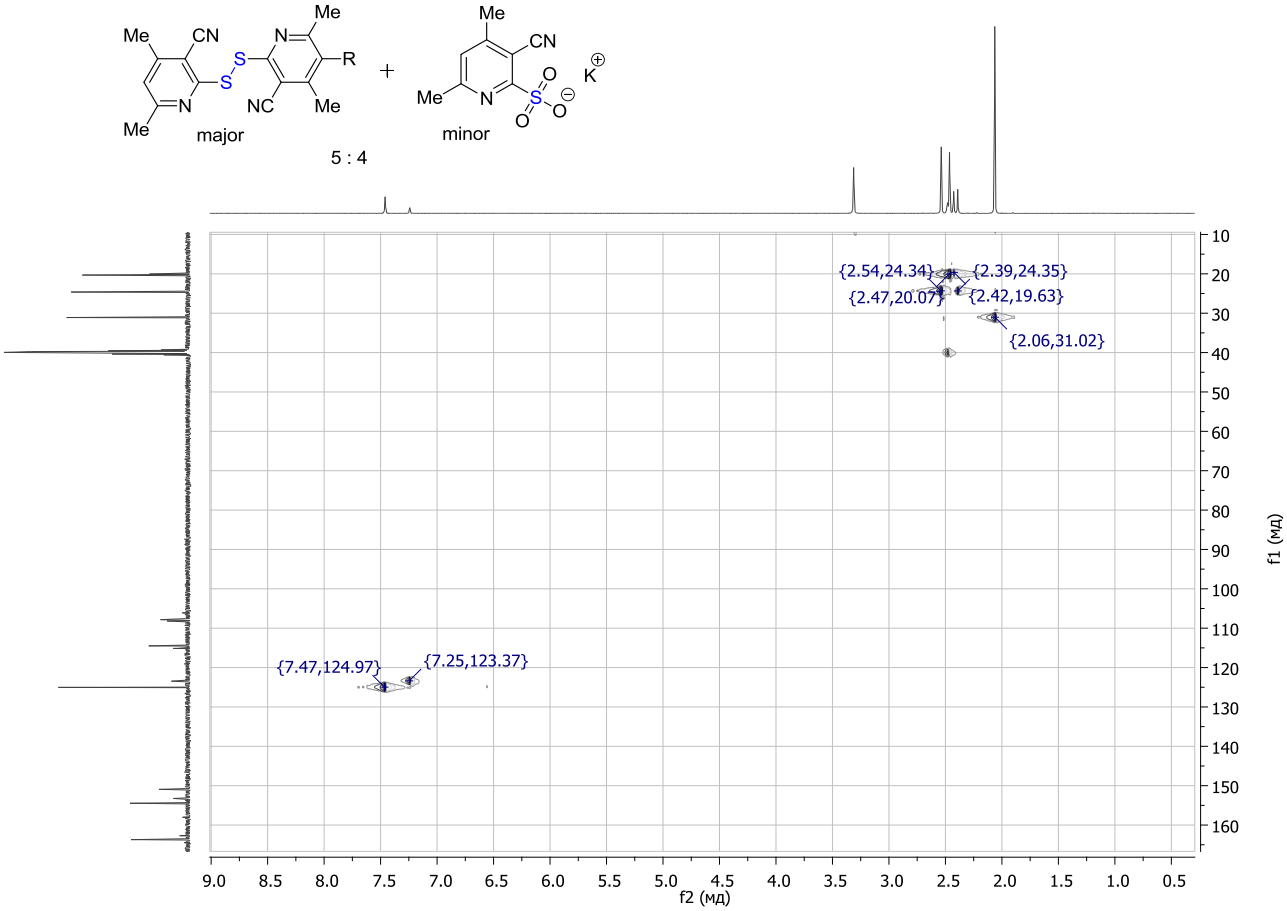
^{13}C NMR spectrum (101 MHz, DMSO-d_6) of compounds 1a and 7a (oxidation products of thione 4a)

^{13}C ЯМР спектр (400 МГц, DMSO-d_6) соединений **1a** и **7a** (продуктов окисления тиона **4a**)



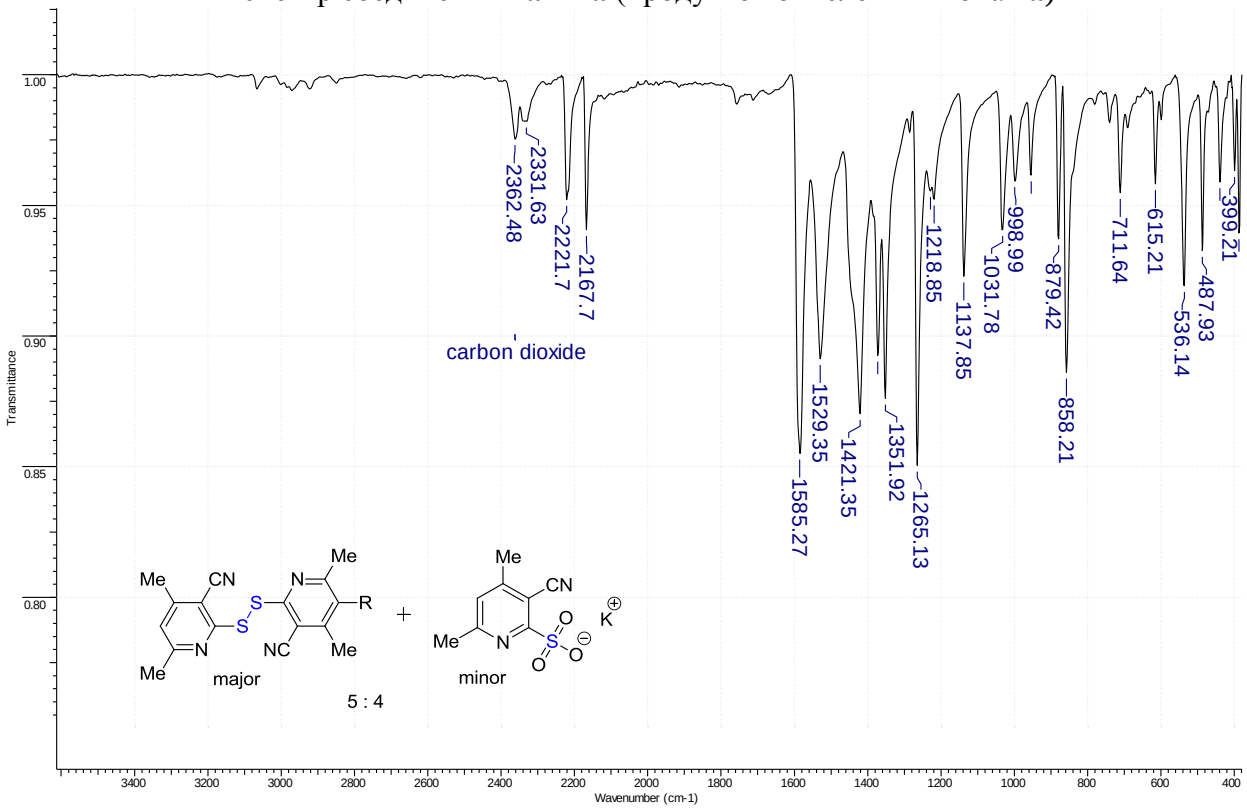
^{1}H-^{13}C HSQC NMR spectrum (400/101 MHz, DMSO-d_6) of compounds 1a and 7a (oxidation products of thione 4a)

^{1}H-^{13}C HSQC ЯМР спектр (400/101 МГц, DMSO-d_6) соединений **1a** и **7a** (продуктов окисления тиона **4a**)



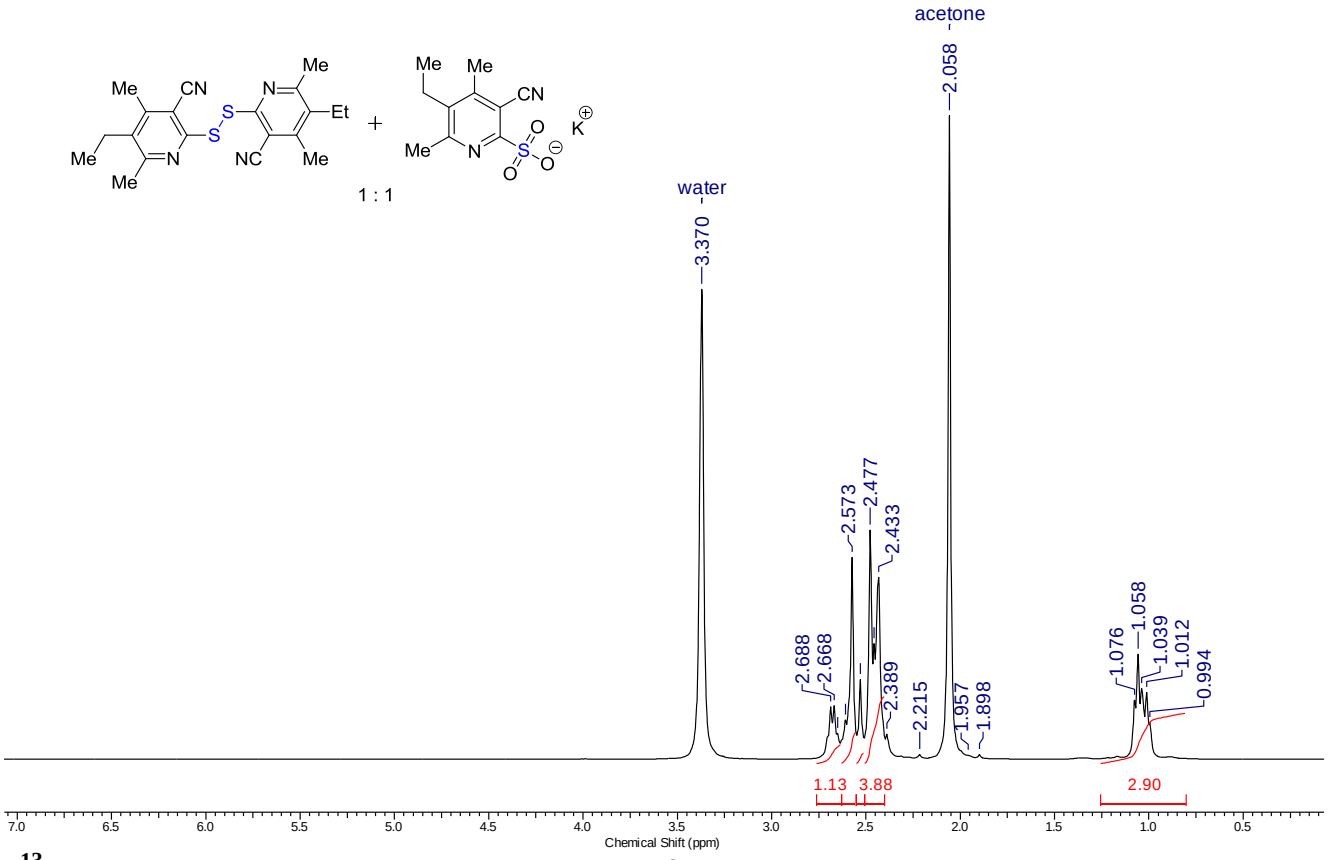
FT-IR spectrum of compounds 1a and 7a (oxidation products of thione 4a)

ИК спектр соединений **1a** и **7a** (продуктов окисления тиона **4a**)



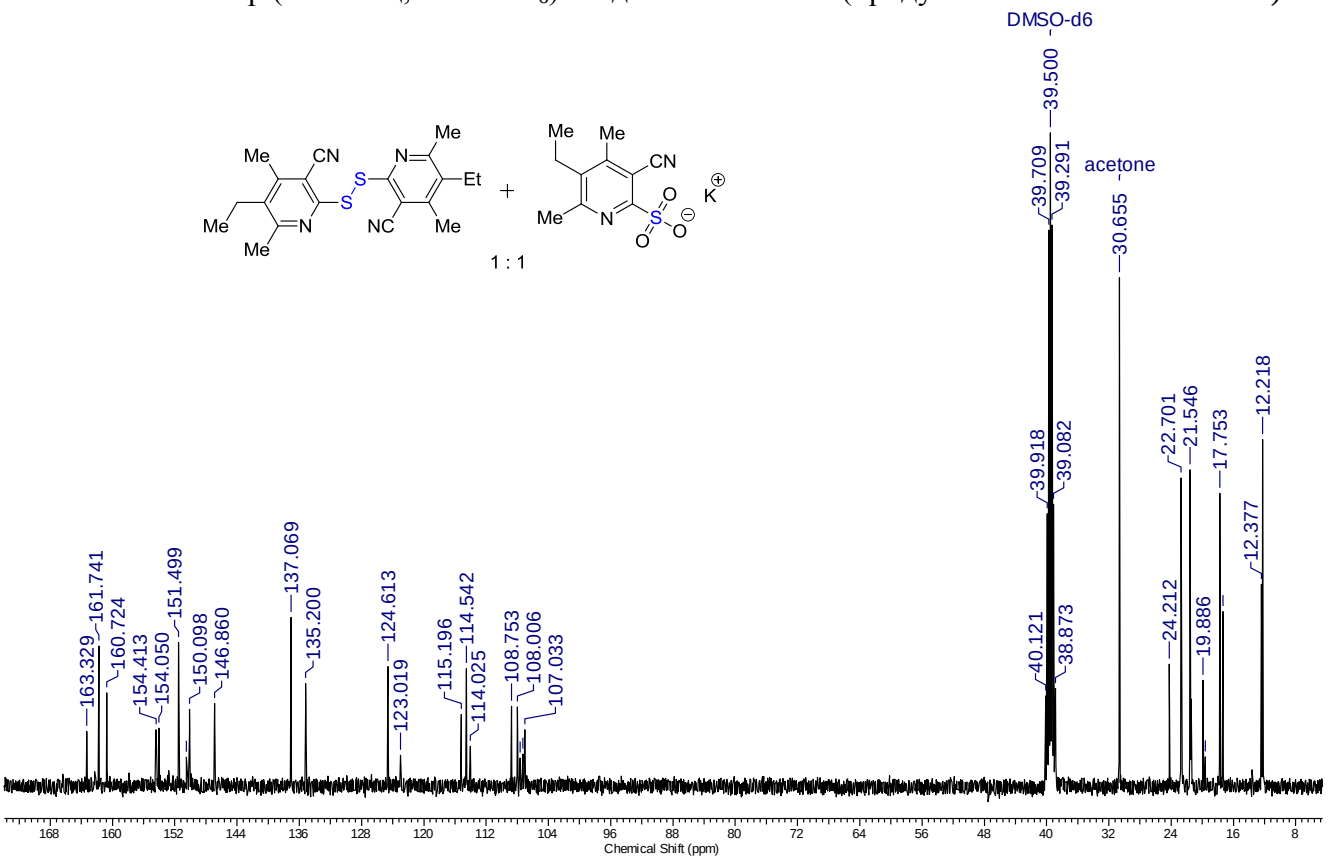
^{1}H NMR spectrum (400 MHz, DMSO-d_6) of compounds 1b and 7b (oxidation products of thione 4b)

^{1}H ЯМР спектр (400 МГц, DMSO-d_6) соединений **1б** и **7б** (продуктов окисления тиона **4б**)



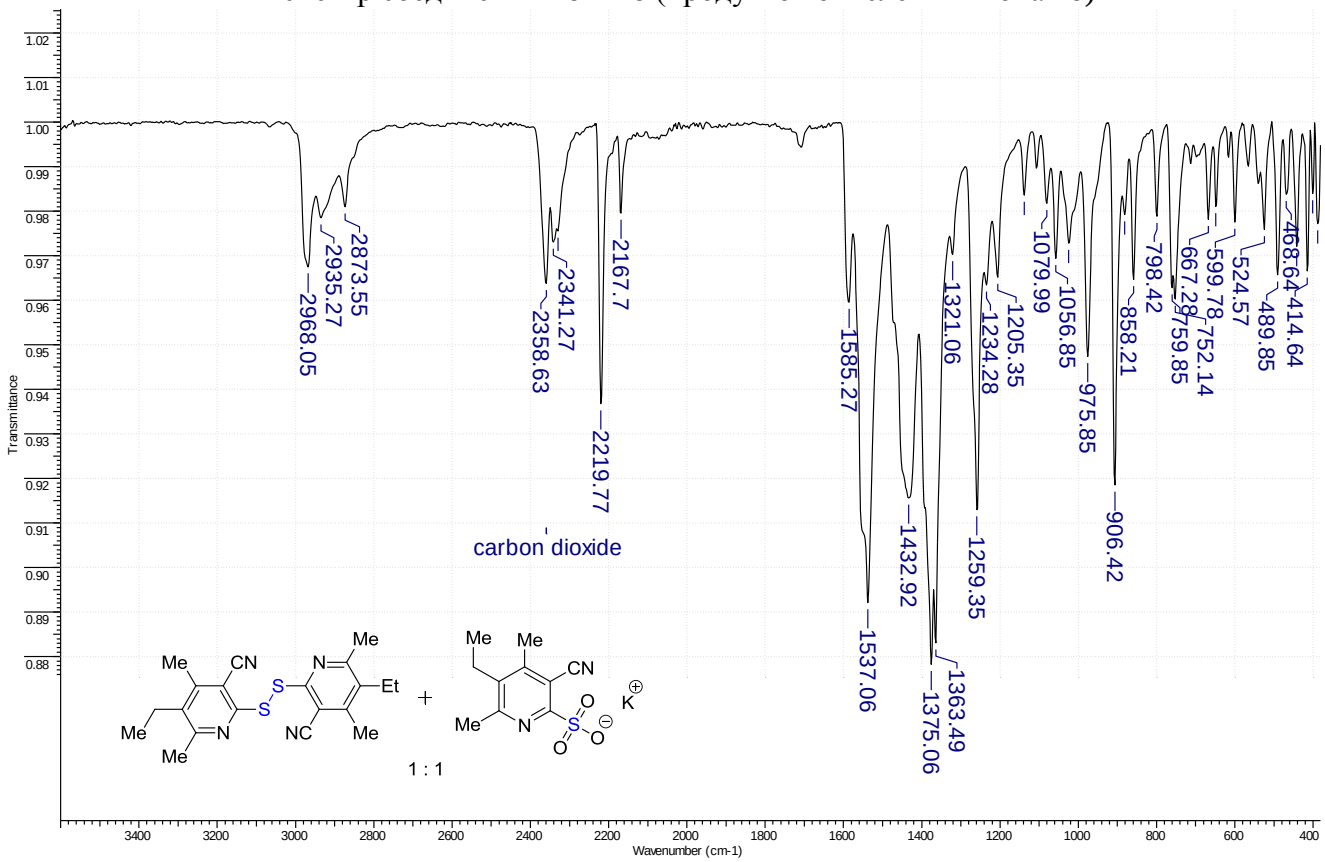
^{13}C NMR spectrum (101 MHz, DMSO-d_6) of compounds 1b and 7b (oxidation products of thione 4b)

^{13}C ЯМР спектр (101 МГц, DMSO-d_6) соединений **1б** и **7б** (продуктов окисления тиона **4б**)



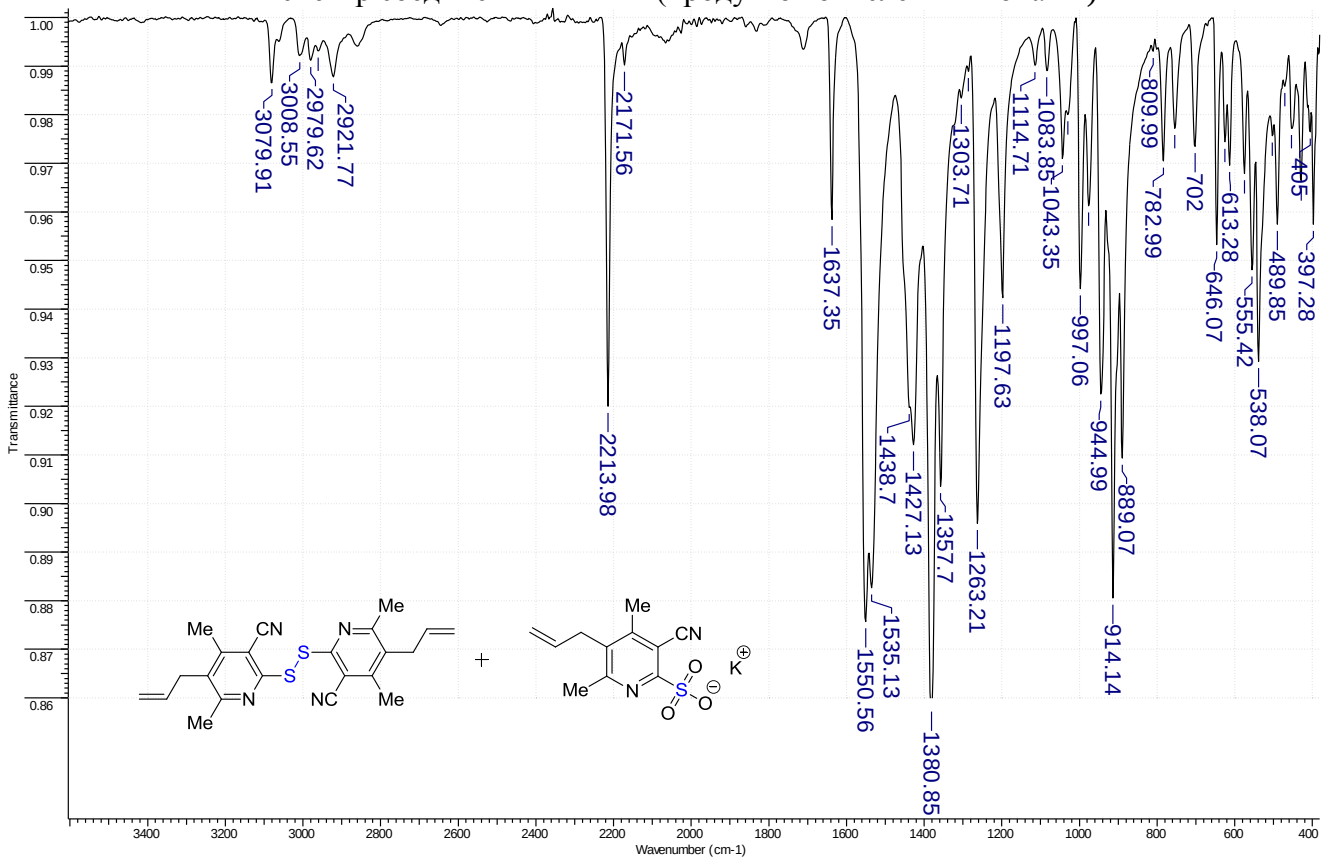
FT-IR spectrum of compounds 1b and 7b (oxidation products of thione 4b)

ИК спектр соединений **1б** и **7б** (продуктов окисления тиона **4б**)



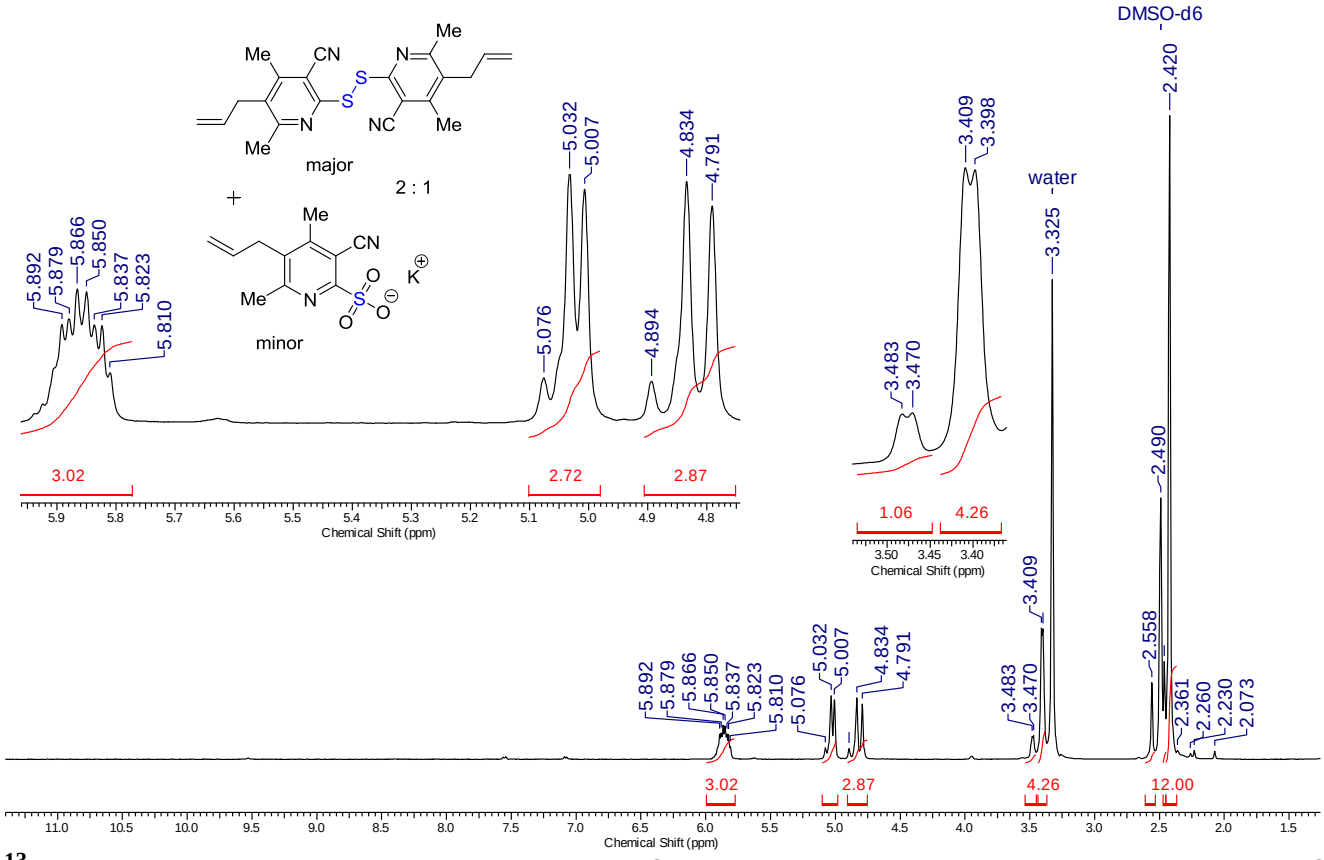
FT-IR spectrum of compounds 1c and 7c (oxidation products of thione 4c)

ИК спектр соединений **1в** и **7в** (продуктов окисления тиона **4в**)



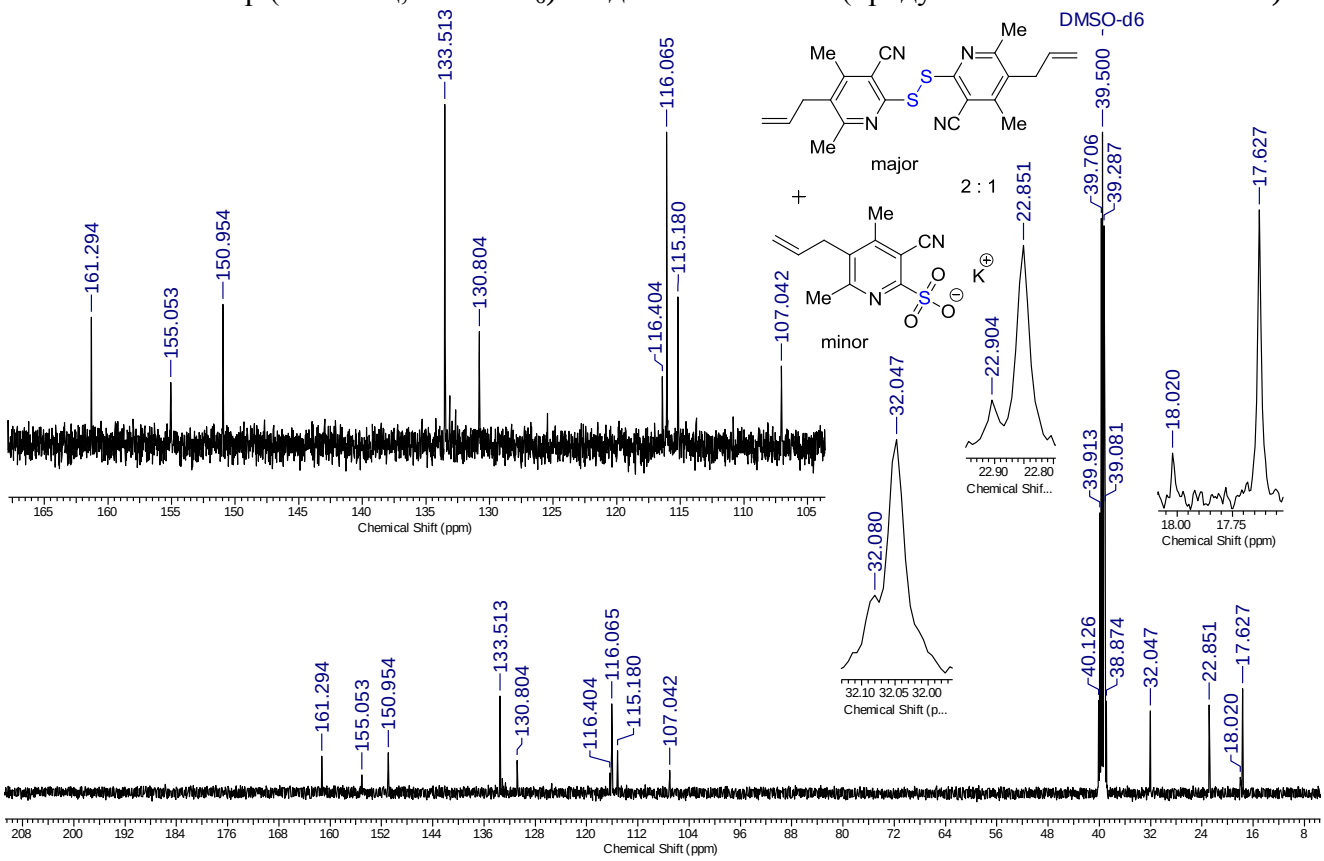
^{1}H NMR spectrum (400 MHz, DMSO-d$_6$) of compounds 1c and 7c (oxidation products of thione 4c)

^{1}H ЯМР спектр (400 МГц, DMSO-d$_6$) соединений **1в** и **7в** (продуктов окисления тиона **4в**)



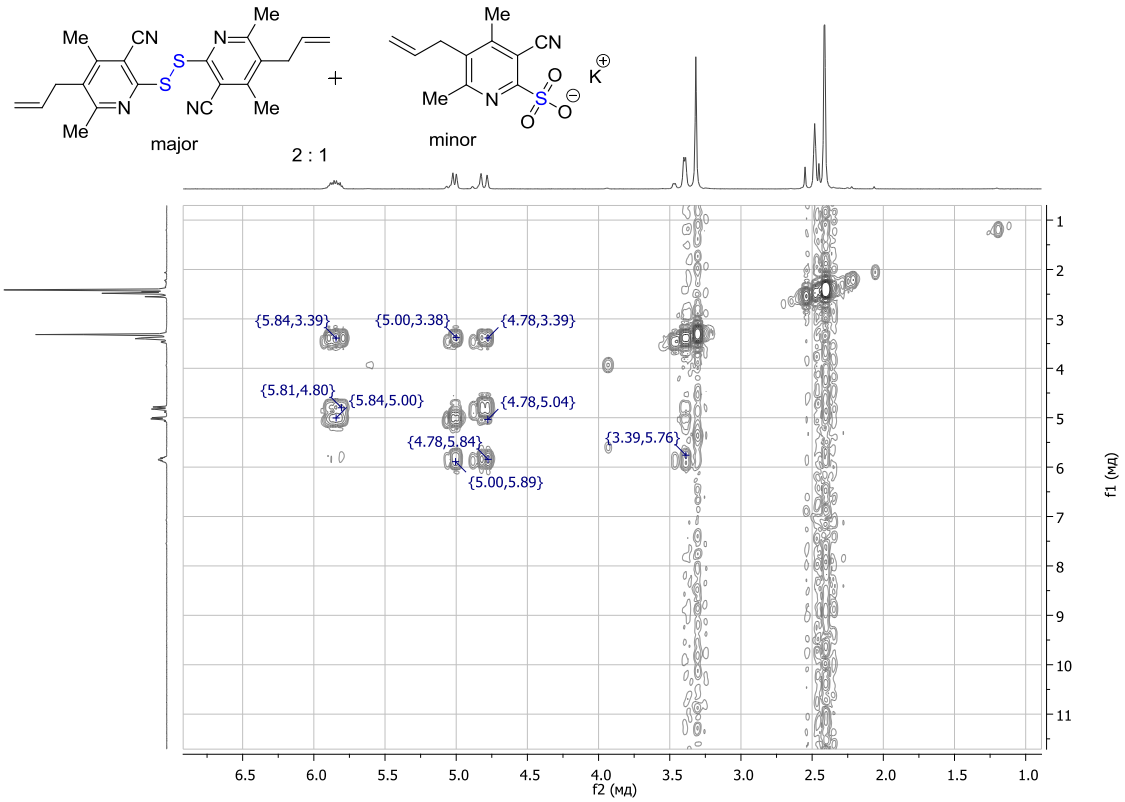
^{13}C NMR spectrum (101 MHz, DMSO-d$_6$) of compounds 1c and 7c (oxidation products of thione 4c)

^{13}C ЯМР спектр (101 МГц, DMSO-d$_6$) соединений **1в** и **7в** (продуктов окисления тиона **4в**)



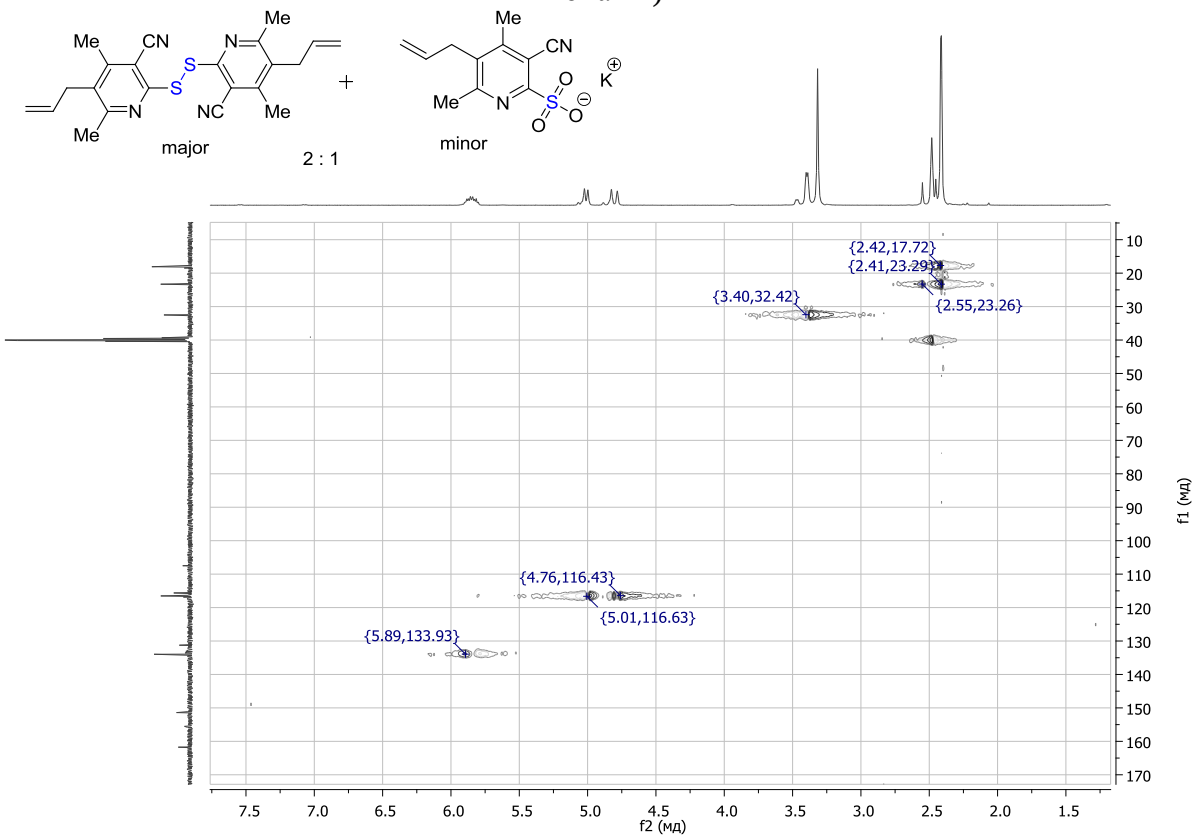
^{1}H-^{1}H COSY NMR spectrum (400/400 MHz, DMSO-d$_6$) of compounds 1c and 7c (oxidation products of thione 4c)

^{1}H-^{1}H COSY ЯМР спектр (400/400 МГц, DMSO-d$_6$) соединений **1в** и **7в** (продуктов окисления тиона **4в**)



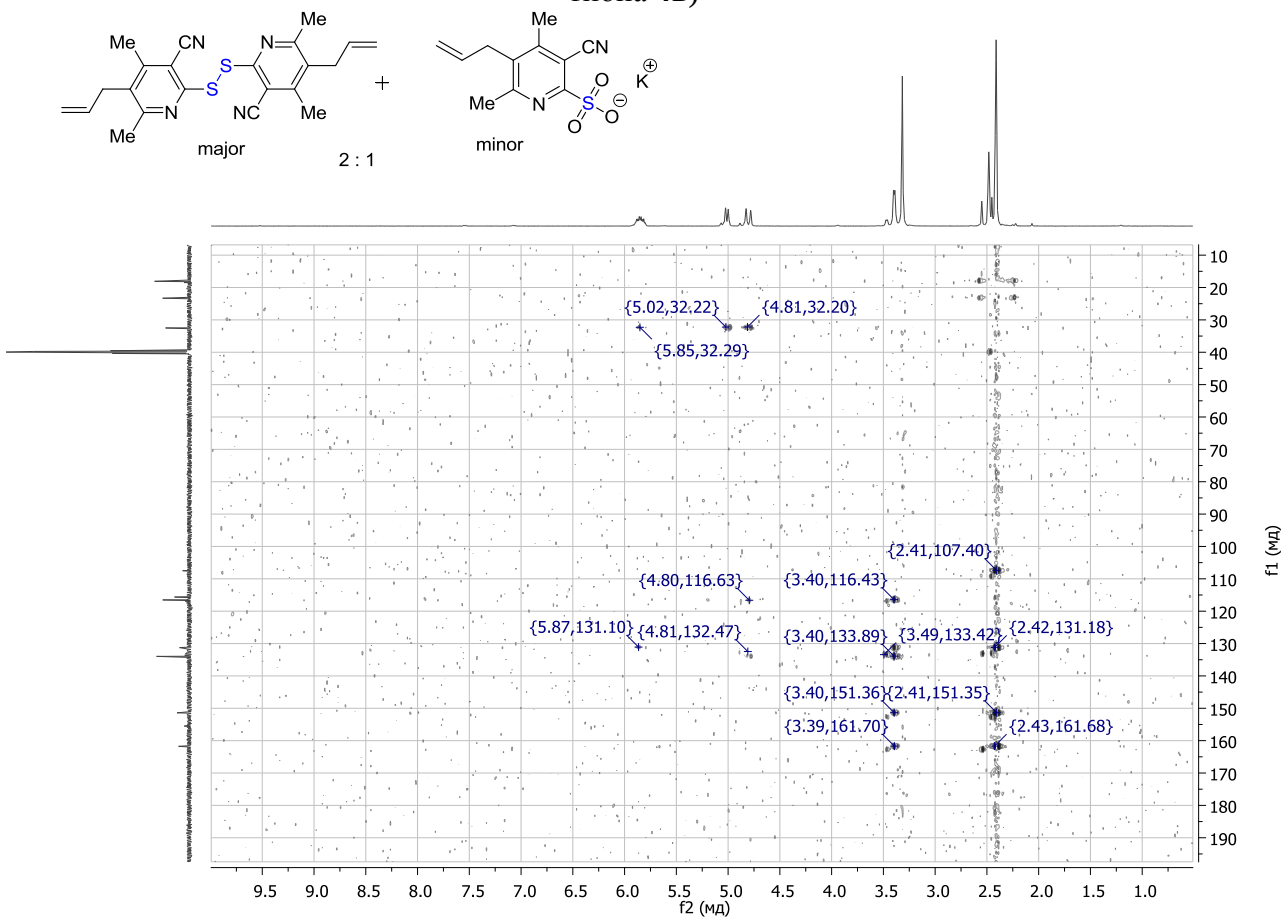
^{1}H-^{13}C HSQC NMR spectrum (400/101 MHz, DMSO-d$_6$) of compounds 1c and 7c (oxidation products of thione 4c)

^{1}H-^{13}C HSQC ЯМР спектр (400/101 МГц, DMSO-d$_6$) соединений **1в** и **7в** (продуктов окисления тиона **4в**)



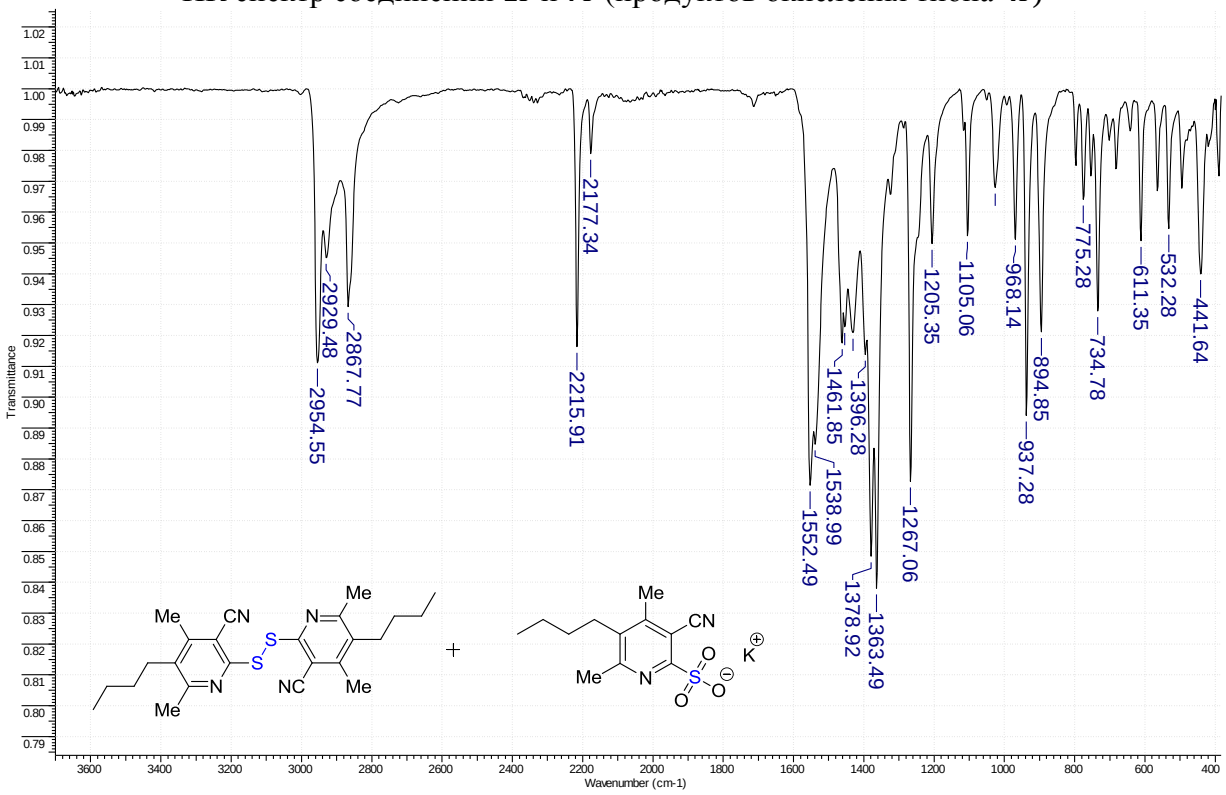
^{1}H-^{13}C HMBC NMR spectrum (400/101 MHz, DMSO-d$_6$) of compounds 1c and 7c (oxidation products of thione 4c)

^{1}H-^{13}C HMBC ЯМР спектр (400/101 МГц, DMSO-d$_6$) соединений **1в** и **7в** (продуктов окисления тиона **4в**)



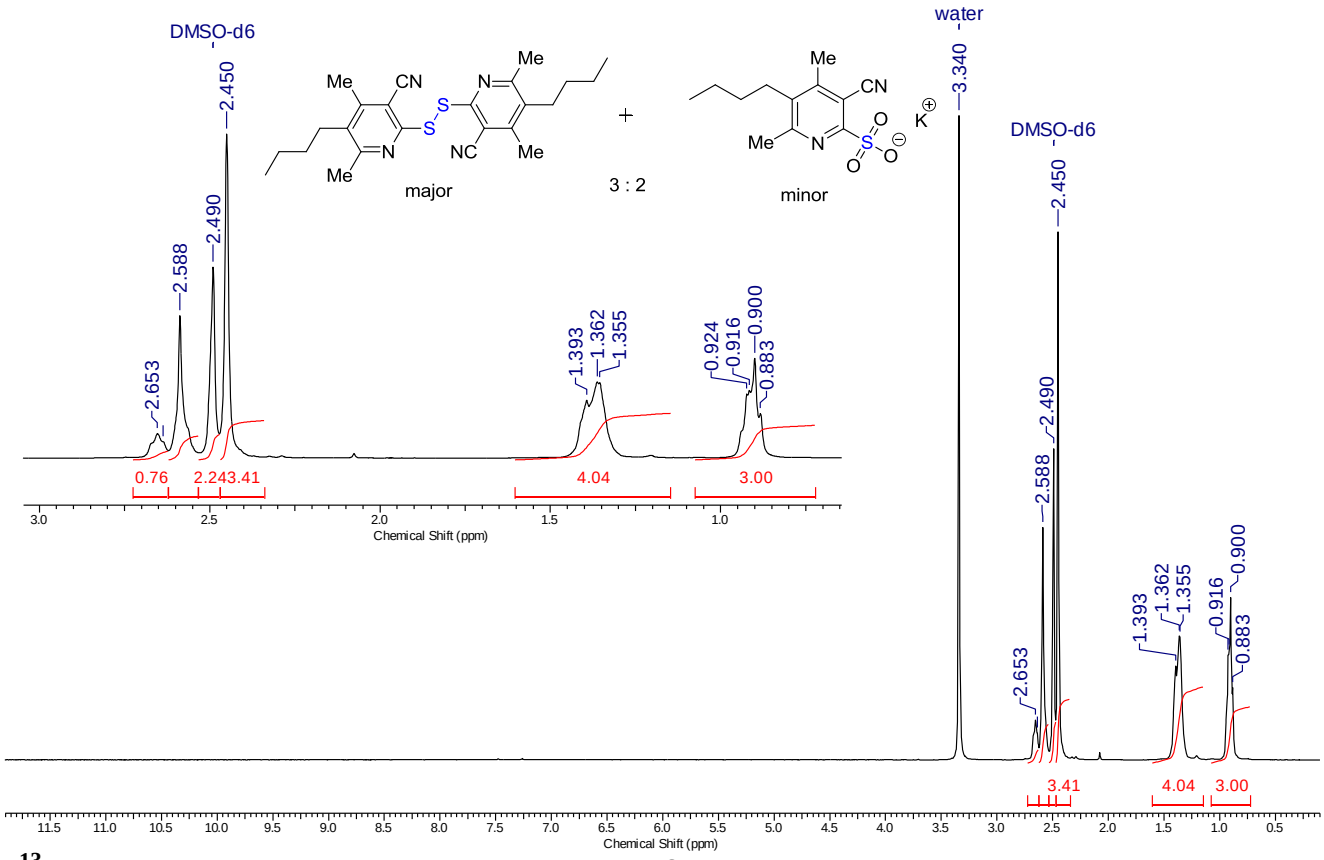
FT-IR spectrum of compounds 1d and 7d (oxidation products of thione 4d)

ИК спектр соединений **1г** и **7г** (продуктов окисления тиона **4г**)



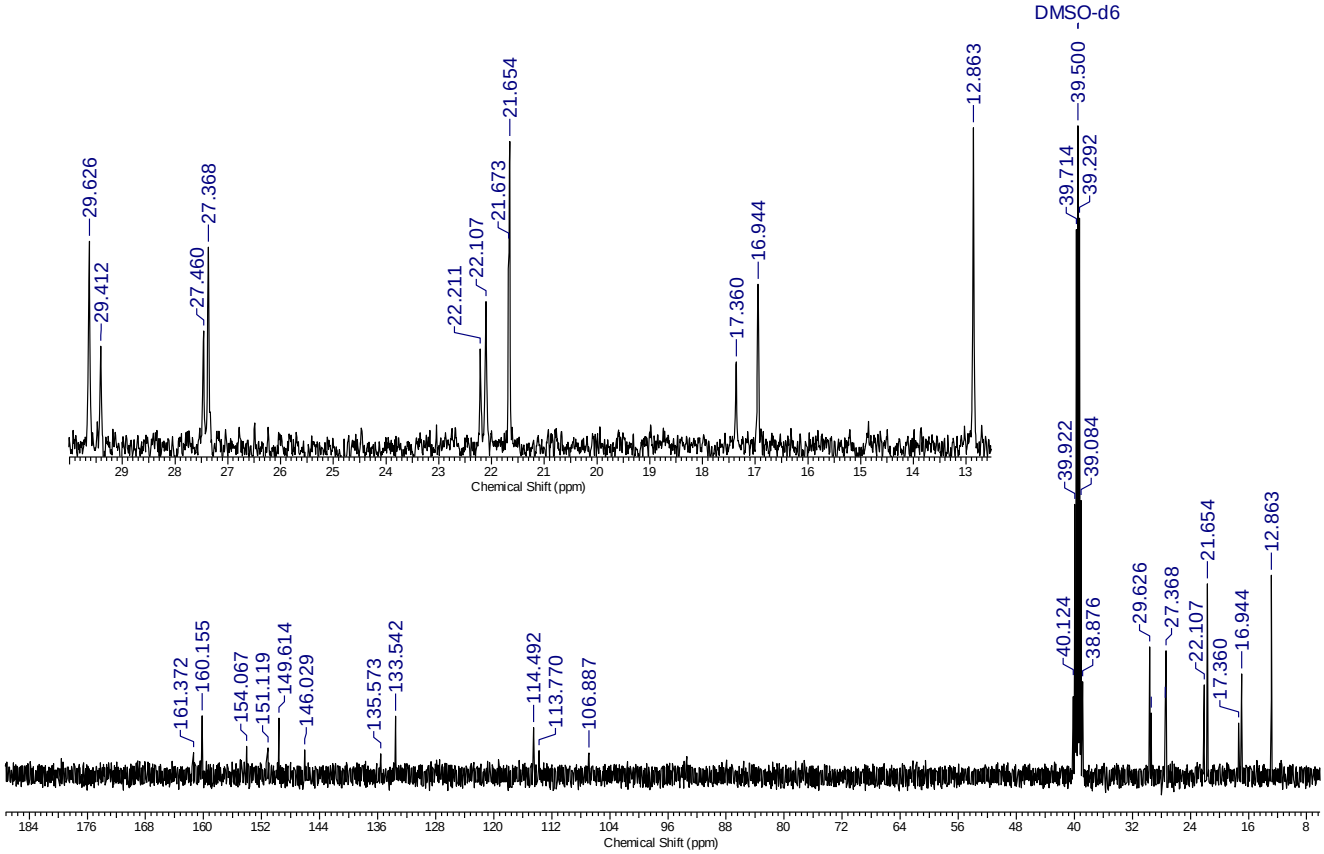
^{1}H NMR spectrum (400 MHz, DMSO-d_6) of compounds 1d and 7d (oxidation products of thione 4d)

^{1}H ЯМР спектр (400 МГц, DMSO-d_6) соединений **1г и 7г** (продуктов окисления тиона **4г**)

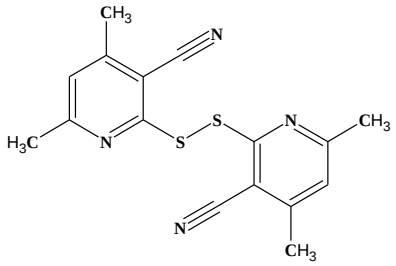


^{13}C NMR spectrum (101 MHz, DMSO-d_6) of compounds 1d and 7d (oxidation products of thione 4d)

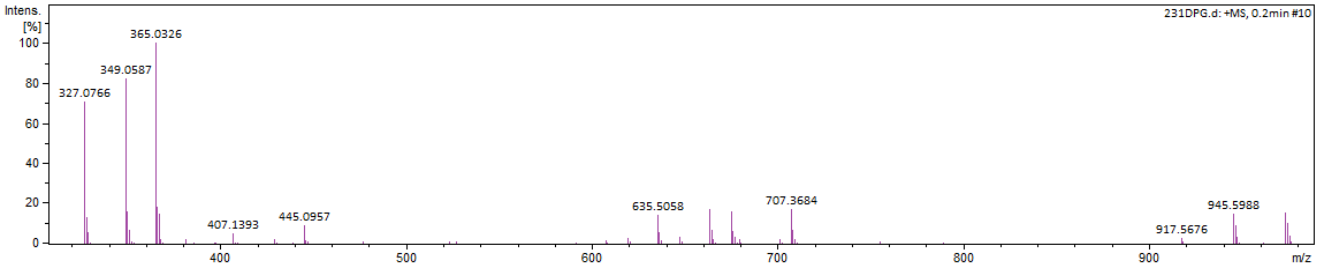
^{13}C ЯМР спектр (101 МГц, DMSO-d_6) соединений **1г и 7г** (продуктов окисления тиона **4г**)



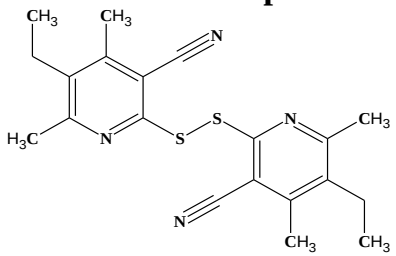
HRMS spectrum of oxidation products of thione 4a



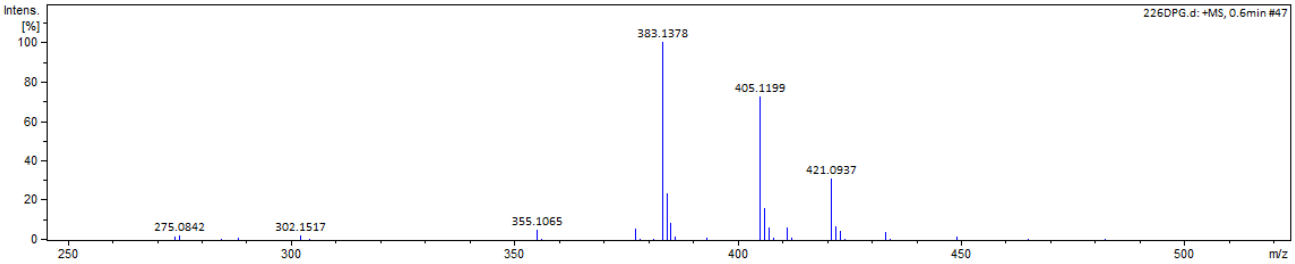
Monoisotopic Mass = 326.065988 Da



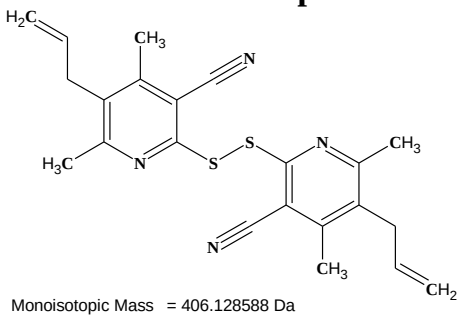
HRMS spectrum of oxidation products of thione 4b



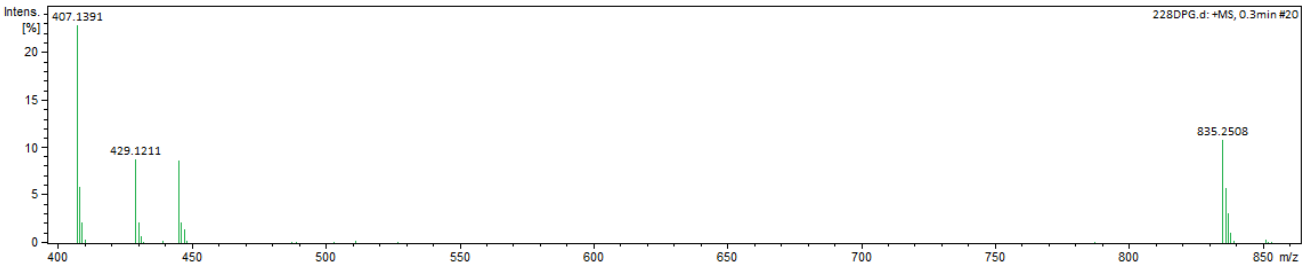
Monoisotopic Mass = 382.128588 Da



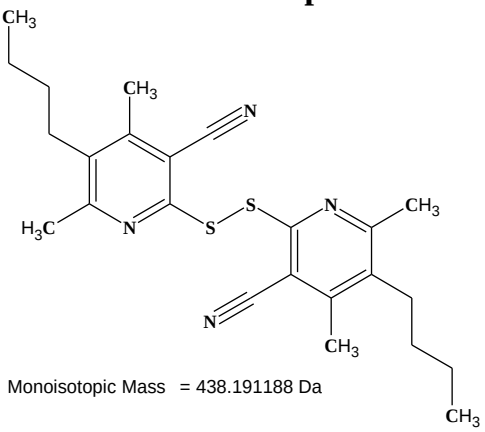
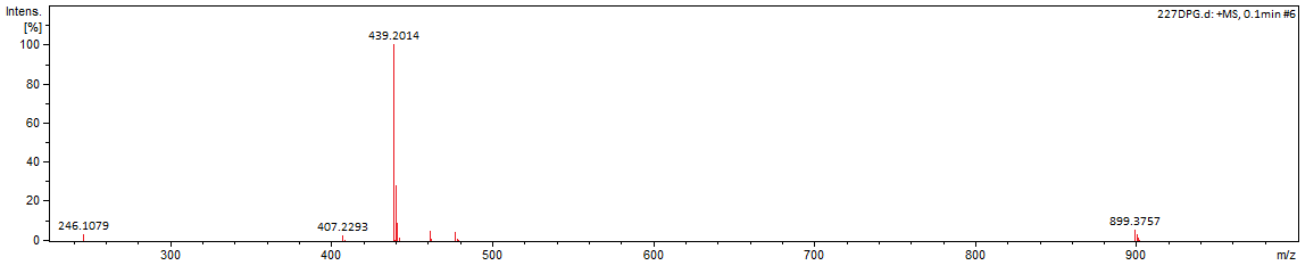
HRMS spectrum of oxidation products of thione 4c



Monoisotopic Mass = 406.128588 Da



HRMS spectrum of oxidation products of thione 4d



Monoisotopic Mass = 438.191188 Da