

N-ГИДРОКСИМЕТИЛИРОВАНИЕ 3-АРИЛ-2-ЦИАНОПРОП-2-ЕНТИОАМИДОВ

© 2020 г. В. В. Доценко^{a,b*}, Е. А. Чигорина^{c,d}, С. Г. Кривоколыско^a

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

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

^c Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт» – ИРЕА, Москва, 107076 Россия

^d Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, 123182 Россия

*e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

Поступило в Редакцию 4 апреля 2020 г.

После доработки 4 апреля 2020 г.

Принято к печати 14 апреля 2020 г.

(E)-3-Арил-2-цианопрор-2-ентиоамиды легко гидроксиметируются при нагревании с водно-спиртовым раствором формальдегида с образованием (E)-3-арил-N-(гидроксиметил)-2-цианопрор-2-ентиоамидов. Проведен прогнозный анализ биологической активности полученных соединений *in silico*.

Ключевые слова: 2-цианоэтанттиоамид, (E)-3-арил-2-цианопрор-2-ентиоамиды, N-гидроксиметилирование, N-(гидроксиметил)тиоамиды, реакция Манниха

DOI: 10.31857/S00444460X20080077

Продукты конденсации 2-цианоэтанттиоамида **1** с альдегидами – (E)-3-арил-2-цианоакрилтиоамиды **2** (3-арил-2-цианопрор-2-ентиоамиды) – рекомендовали себя в качестве легкодоступных и многофункциональных исходных реагентов в химии S,N-соединений [1–3], в первую очередь, гетероциклического ряда – производных тиофена, тиеноазинов, 1,3,5-тиадиазина и др. [4–11].

Непредельные тиоамиды **2** в условиях реакции Манниха в результате каскадных превращений легко образуют производные гексагидропиримидо[4,3-*b*][1,3,5]тиадиазина **3** [12–15] или декагидропиримидо[4',5':4,5]пиримидо[2,1-*b*][1,3,5]-тиадиазина **4** [16] (схема 1). Производные 1,3,5-тиадиазина обладают широким спектром биологической активности и практически полезных свойств [10, 11, 17–19], в связи с чем разработка простых методов получения конденсированных 1,3,5-тиадиазинов является актуальной задачей.

На первой стадии, вероятно, протекает N-аминометилирование тиоамидов **2**, на второй – циклизация N-(аминометил)тиоамидов **5** в пергидропиримидины **7**, на третьей – замыкание 1,3,5-тиадиазинового цикла. Однако нельзя исключать и

первоначального N-гидроксиметилирования с образованием N-(гидроксиметил)тиоамидов **6**. Ни один из интермедиатов **5–7** не был выделен в индивидуальном виде.

Нами изучено взаимодействие формальдегида с 3-арил-2-цианоакрилтиоамидами **2** в качестве возможного способа получения N-(гидроксиметил)тиоамидов **6** – перспективных тиоамидоалкилирующих агентов и возможных интермедиатов в синтезе конденсированных гетероциклов 1,3,5-тиадиазинового ряда.

N-(Гидроксиметил)тиоамиды достаточно легко образуются из формальдегида и тиоамидов с первичными либо вторичными аминогруппами часто в присутствии основания [20–28]. Такие соединения обладают повышенной гидрофильностью (в сравнении с тиоамидами), могут использоваться как бидентатные лиганды для создания селективных сорбентов для ионов тяжелых металлов [29–31], как тиоамидоалкилирующие агенты [20, 24–25, 32–34], а также как реагенты в синтезе производных 1,3-тиадиазина **8** [26, 35, 36], 1,2,4-дителиадиола **9** с выраженным фунгицидным действием [37–39], 6*H*-1,3,5-оксателиазина **10** [27, 40], 4*H*-1,3,5-дители-

Схема 1.

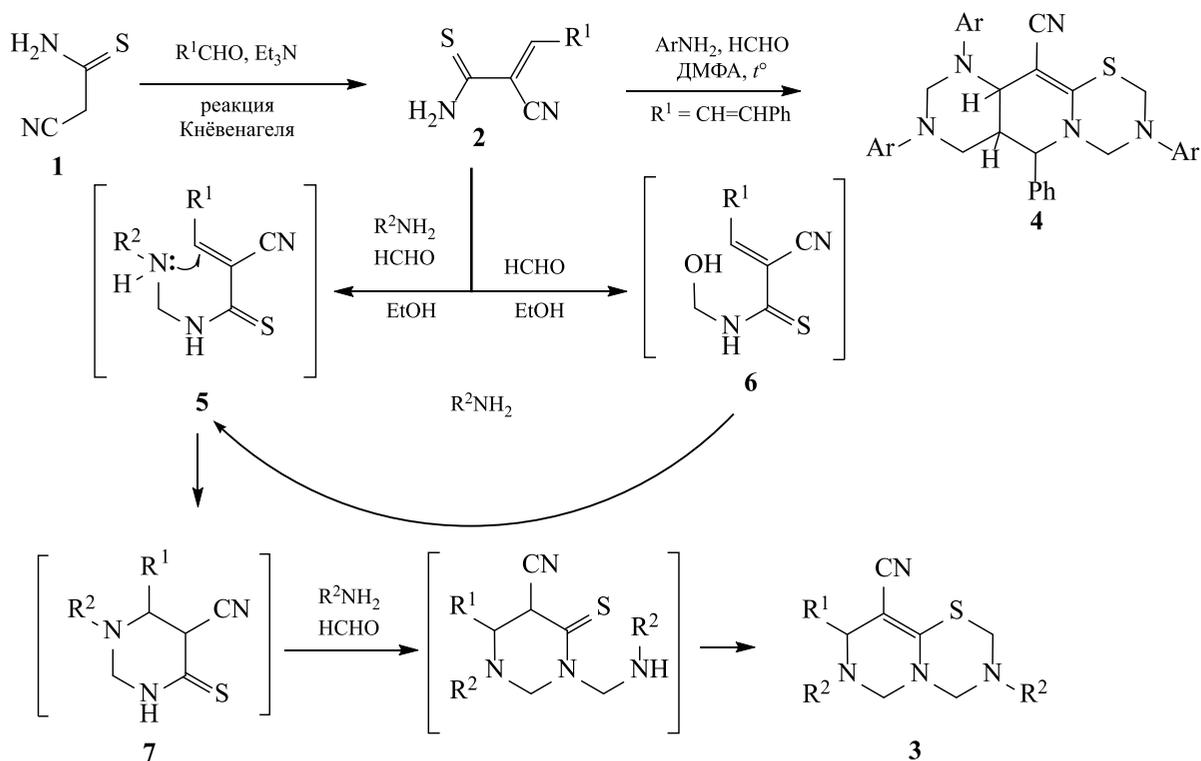
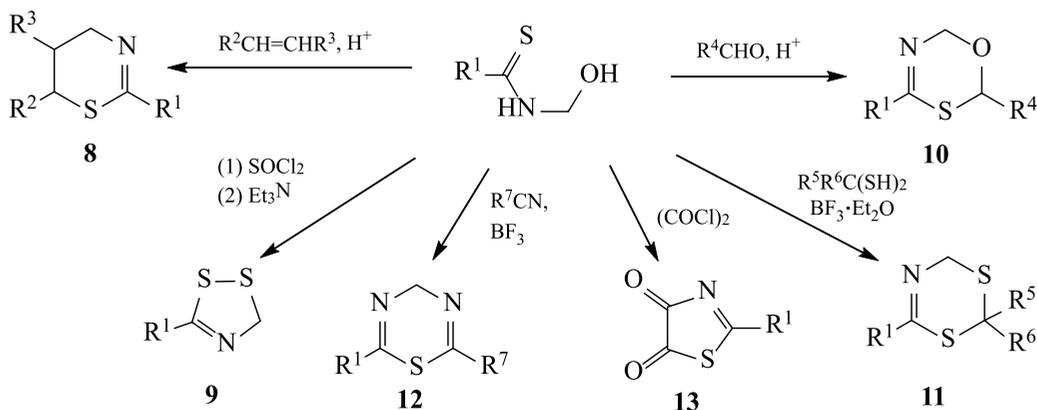


Схема 2.

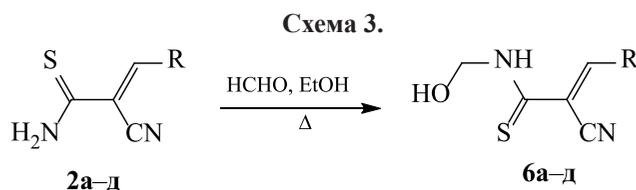


азина **11** [41, 42], 4*H*-1,3,5-тиадиазина **12** [43], тиазолидина **13** [44] (схема 2). Кроме того, *N*-(гидроксиметил)тиоамиды обнаруживают антибактериальные [22, 45, 46], антилепрозные свойства [47] и являются ключевыми интермедиатами в синтезе ряда биологически активных веществ [23, 48–50].

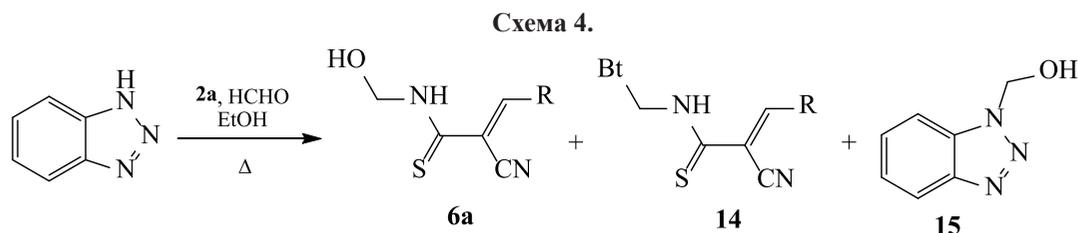
Нами установлено, что непредельные тиоамиды **2a–д** легко реагируют с избытком водного 37%-ного формалина при нагревании в $EtOH$ в отсутствие катализаторов с образованием ранее не описанных в литературе продуктов *N*-гидроксиметилирования **6a–д** (схема 3). *N*-(Гидроксиме-

тил)тиоамиды **6** обладают чуть более интенсивной окраской, чем исходные соединения **2**. Умеренные выходы (46–60%) можно объяснить заметно большей (в сравнении с исходными тиоамидами **2**) растворимостью соединений в водно-спиртовой среде, а также протеканием побочной реакции сольволиза (ретро-Кнёвенагеля) исходных акрилатиоамидов **2**. Добавление как основных (K_2CO_3), так и кислотных (водн. HCl) катализаторов приводит к осмолению реакционной массы.

Строение полученных соединений подтверждено данными ЯМР, ИК спектроскопии и ВЭЖХ-



R = 2-ClC₆H₄ (**2а**, **6а**, **14**), 4-ClC₆H₄ (**2б**, **6б**), фуран-2-ил (**2в**, **6в**), 4-(Me₂N)C₆H₄ (**2г**, **6г**), 4-НО-3-МеOC₆H₃ (**2д**, **6д**); Bt – 1*H*-бензотриазол-1-ил.



R = 2-ClC₆H₄.

МС. В спектрах ЯМР ¹H соединений **6** наблюдаются характерные сигналы: синглет протона Ar–CH= при 7.90–8.09 м. д., уширенный сигнал протона NH при 10.22–10.99 м. д., мультиплет протонов группы CH₂ (5.00–5.07 м. д.) и триплет протона группы OH (5.87–6.33 м. д.). В ИК спектрах обнаруживаются полосы поглощения, соответствующие валентным колебаниям связей N–H, O–H и сопряженной связи C≡N.

Получение и использование *N*-(1*H*-бензотриазол-1-илметил)тиоамидов как эффективных тиоамидоалкилирующих агентов описано в работах [51–55]. При попытке получить *N*-(1*H*-бензотриазол-1-илметил)-3-(2-хлорфенил)проп-2-енттиоамид **14** при кратковременном кипячении 1*H*-бензотриазола, тиоамида **2а** и HCHO в EtOH нами получен продукт реакции, представляющий,

согласно данным ВЭЖХ-МС и ЯМР, трудноразделимую смесь исходного соединения **2а**, *N*-(гидроксиметил)тиоамида **6а**, тиоамида **14** и 1*H*-бензотриазол-1-илметанола **15** (схема 4) [56].

С целью первичной оценки перспектив практического использования соединения **6а–д** были подвергнуты анализу *in silico* на сходство с лекарственными препаратами (drug-likeness). Были спрогнозированы параметры ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity) и предполагаемая биологическая активность. Для расчетов использовали программные продукты: OSIRIS Property Explorer [57], SwissADME [58], admetSAR [59], Molinspiration Property Calculation Service [60], AntiBac-Pred [61] и PASS Online [62, 63]. Сервис OSIRIS Property Explorer был использован для оценки *cLogP* (меры липофильности),

Таблица 1. Риски токсичности и физико-химические параметры соединений **6а–д**, вычисленные с помощью сервиса OSIRIS Property Explorer

№	Риск токсичности ^а				Физико-химические параметры					
	A	B	C	D	<i>cLogP</i>	LogS	M	TPSA ^б	drug likeness ^в	drug Score ^г
6а	±	+	+	+	1.86	–4.26	252	88.14	–3.25	0.071
6б	±	+	+	+	1.86	–4.26	252	88.14	–3.03	0.072
6в	+	+	+	+	0.44	–3.2	208	101.2	–4.32	0.059
6г	+	+	+	+	1.15	–3.56	261	91.38	–8.22	0.056
6д	±	+	+	+	0.84	–3.24	264	117.6	–3.26	0.08

^а Знак «±» указывает на прогнозируемую умеренно-высокую токсичность, «+» – высокий риск токсичности. А – Мутагенность, В – канцерогенность, С – раздражающее действие, D – репродуктивные эффекты.

^б Topological Polar Surface Area, площадь топологической полярной поверхности.

^в Сходство с лекарственными препаратами.

^г Фармакологический потенциал соединения.

Таблица 2. Расчетные параметры ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity) для соединений **ба–д**

№	Гастроинтес-тинальная абсорбция ^а	Проникновение через ГЭБ ^а	Ингибирование цитохромов P450*					Тест Эймса ^а	Острая токсичность (крысы) LD ₅₀ , log[1/(моль/кг)]
			CYP1A2	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4		
ба	+ 0.8544	+ 0.8122	+	+	+	–	–	+ 0.5363	2.4684
бб	+ 0.8624	+ 0.8406	+	+	+	–	+	+ 0.5128	2.5466
бв	+ 0.8999	+ 0.8577	+	–	–	–	–	– 0.5790	2.6156
бг	+ 0.7173	+ 0.6971	+	–	–	–	–	+ 0.5214	2.5859
бд	+ 0.8789	– 0.7855	+	–	–	–	–	– 0.5061	2.5286

^а Знаки «+» или «–» означают наличие или отсутствие эффекта, число – вероятность эффекта в долях от единицы.

log S (растворимости), TPSA (Topological Polar Surface Area, площади топологической полярной поверхности), рисков побочных эффектов (мутатогенные, онкогенные, репродуктивные эффекты), параметра drug-likeness, а также общей оценки фармакологического потенциала соединения (drug score) [57]. Был проведен первичный анализ структуры на соответствие «правилу пяти» К. Липински ($c\text{Log}P \leq 5.0$, молекулярная масса (M) ≤ 500 , TPSA ≤ 140 , число акцепторов водородных связей ≤ 10 , доноров ≤ 5) [64–66]. Расчетные данные, полученные с помощью сервиса OSIRIS Property Explorer, представлены в табл. 1.

Как видно из представленных результатов, соединения **ба–д** демонстрируют соответствие критериям «правила пяти» Липински по параметрам растворимости, липофильности, TPSA и молекулярной массы. Однако для всех соединений расчеты дают низкие оценки фармакологического потенциала соединения (drug score) и сходства с известными лекарственными препаратами (drug-likeness); кроме того, прогнозируются высокие риски токсичности. Расчет параметров ADMET [58, 59] дает для всех соединений прогноз хорошей гастроэнтеральной абсорбции и возможности проникновения через гематоэнцефалический

барьер (ГЭБ) (кроме соединения **бд**, табл. 2). Согласно расчету с использованием admetSAR [59], все соединения относятся к III категории по критериям острой пероральной токсичности US EPA ($500 \text{ мг/кг} < \text{LD}_{50} < 5000 \text{ мг/кг}$). Расчеты также показывают незначительную вероятность мутагенного/канцерогенного эффекта в тесте Эймса (кроме соединений **бв**, **д**). Расчет с использованием сервиса Molinspiration Property Calculation Service указывают на наиболее вероятную активность соединений **бг**, **д** в качестве ингибиторов киназ (индекс Molinspiration bioactivity score -0.24).

Расчет вероятной антибактериальной активности с помощью сервиса AntiBac-Pred [61] указывает на вероятную активность соединения **бг** в отношении патогенных грамположительных бактерий *Nocardia transvalensis* [показатель confidence (C) 0.34 , рассчитывается как превышение вероятности активности над вероятностью неактивности, $P_A > P_I$]. По данным, полученным с использованием сервиса PASS Online [62, 63], для соединений **ба**, **б**, **г**, **д** ожидается противоопухолевое действие (ингибирование тирозинкиназ с вероятностью $0.77-0.87$).

Таким образом, (*E*)-3-арил-2-цианопрор-2-ен-тиоамиды легко реагируют с формальдегидом

с образованием (*E*)-3-арил-*N*-(гидроксиметил)-2-цианопрор-2-ентиоамидов. Прогноз биологической активности показал невысокие перспективы включения синтезированных соединений в их дальнейший биоскрининг. Реакции тиоамидоалкилирования с участием полученных соединений и перспективы их использования в агрохимии в настоящее время изучаются.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H записаны на спектрометрах Bruker DPX-400 (400.40 МГц) и Bruker WP200 (199.97 МГц) в ДМСО- d_6 или в CDCl_3 . Внутренний стандарт – ТМС или остаточные сигналы растворителя. ИК спектры записаны на спектрометре ИКС-29 в вазелиновом масле. ВЭЖХ-МС анализ проведен на жидкостном хроматографе Shimadzu LC-10AD с детекторами Shimadzu SP D-10A UV-Vis (254 нм) и Sedex 75 ELSD, совмещенном с масс-спектрометром PE SCIEX API 150EX, метод ионизации – ES-API. Элементный анализ выполнен на $\text{C}_x\text{H}_y\text{N}_z$ -анализаторе Carlo Erba 1106. Чистоту полученных соединений контролировали методом ТСХ на пластинах Silufol UV254, элюент – ацетон–гексан (1:1), проявитель – пары иода, УФ детектор.

Исходные (*E*)-3-арил-2-цианопрор-2-ентиоамиды **2** получали при взаимодействии 2-цианоэтан-тиоамида **1** [67] с ароматическими альдегидами в присутствии каталитических количеств Et_3N [68].

Общая методика получения (*E*)-3-арил-*N*-(гидроксиметил)-2-цианопрор-2-ентиоамидов **6а–д.** К суспензии 0.5 г неопределенного тиоамида **2а–д** в 3–4 мл EtOH добавляли равный объем 37%-ного водного раствора HCHO . Смесь кипятили 3–5 мин. При охлаждении из образовавшегося светло-красного раствора кристаллизовался продукт реакции, который отфильтровывали на фильтре Шотта, промывали охлажденным EtOH и сушили. Получали аналитически чистые образцы соединений **6а–д**.

(*E*)-*N*-(Гидроксиметил)-3-(2-хлорфенил)-2-цианопрор-2-ентиоамид (6а**).** Выход 49%, оранжевые кристаллы. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3415, 3300–3210 (O–H, N–H), 2222 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 5.02–5.07 м (2H, CH_2), 6.33 т (1H, OH, $^3J = 7.0$ Гц), 7.49–7.67 м (3H, H_{Ar}), 7.96–7.99 м (1H, H_{Ar}), 8.09 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$),

10.98–10.99 м (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 235.1 [$M - \text{H}_2\text{O} + \text{H}$] $^+$, 331.1 [$M + \text{DMCO} + \text{H}$] $^+$, 487.3 [$2M - \text{H}_2\text{O} + \text{H}$] $^+$, 522.5 [$2M + \text{NH}_4$] $^+$, 741.5 [$3M - \text{H}_2\text{O} + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 52.17; H 3.71; N 11.16. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{OS}$. Вычислено, %: C 52.28; H 3.59; N 11.08. $M_{\text{выч}}$ 252.72.

(*E*)-*N*-(Гидроксиметил)-3-(4-хлорфенил)-2-цианопрор-2-ентиоамид (6б**).** Выход 46%, оранжевый порошок. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3390, 3325 (O–H, N–H), 2222 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 5.00–5.06 м (2H, CH_2), 6.32 т (1H, OH, $^3J = 7.1$ Гц), 7.64 д (2H, $\text{H}^{3,5}_{\text{Ar}}$, $^3J = 8.6$ Гц), 7.90 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$), 7.92 д (2H, $\text{H}^{2,6}_{\text{Ar}}$, $^3J = 8.6$ Гц), 10.90–10.92 м (1H, NH). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, CDCl_3), δ , м. д.: 4.29 т (1H, OH, $^3J = 8.4$ Гц), 5.22–5.26 м (2H, CH_2), 7.49 д (2H, $\text{H}^{3,5}_{\text{Ar}}$, $^3J = 8.6$ Гц), 7.93 д (2H, $\text{H}^{2,6}_{\text{Ar}}$, $^3J = 8.6$ Гц), 8.59–8.62 м (1H, NH), 8.72 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 235.3 [$M - \text{H}_2\text{O} + \text{H}$] $^+$, 253.1 [$M + \text{H}$] $^+$, 331.1 [$M + \text{DMCO} + \text{H}$] $^+$, 487.3 [$2M - \text{H}_2\text{O} + \text{H}$] $^+$, 522.3 [$2M + \text{NH}_4$] $^+$. Найдено, %: C 52.26; H 3.63; N 11.05. $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{OS}$. Вычислено, %: C 52.28; H 3.59; N 11.08. $M_{\text{выч}}$ 252.72.

(*E*)-*N*-(Гидроксиметил)-3-(фуран-2-ил)-2-цианопрор-2-ентиоамид (6в**).** Выход 54%, оранжево-коричневый порошок. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3420, 3210 (O–H, N–H), 2215 ($\text{C}\equiv\text{N}$). Спектр ЯМР ^1H (200 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 5.00–5.04 м (2H, CH_2), 6.20 т (1H, OH, $^3J = 7.2$ Гц), 6.83–6.84 м (1H, $\text{H}^4_{\text{фурил}}$), 7.41 д (1H, $\text{H}^3_{\text{фурил}}$, $^3J = 3.7$ Гц), 7.90 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$), 8.13–8.14 м (1H, $\text{H}^5_{\text{фурил}}$), 10.63–10.64 м (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 209.1 [$M + \text{H}$] $^+$, 269.3 [$M - \text{H}_2\text{O} + \text{DMCO} + \text{H}$] $^+$, 287.1 [$M + \text{DMCO} + \text{H}$] $^+$, 399.1 [$2M - \text{H}_2\text{O} + \text{H}$] $^+$, 434.4 [$2M + \text{NH}_4$] $^+$, 607.5 [$3M - \text{H}_2\text{O} + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 51.87; H 3.93; N 13.46. $\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$. Вычислено, %: C 51.91; H 3.87; N 13.45. $M_{\text{выч}}$ 208.24.

(*E*)-*N*-(Гидроксиметил)-3-[(4-диметиламино)фенил]-2-цианопрор-2-ентиоамид (6г**).** Выход 60%, красные кристаллы. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 5.02–5.05 м (2H, CH_2), 6.07 т (1H, OH, $^3J = 7.1$ Гц), 6.82 д (2H, $\text{H}^{3,5}_{\text{Ar}}$, $^3J = 8.8$ Гц), 7.87 д (2H, $\text{H}^{2,6}_{\text{Ar}}$, $^3J = 8.8$ Гц), 7.96 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$), 10.31–10.32 м (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 262.3 [$M + \text{H}$] $^+$, 379.5 [$M + \text{DMCO} + \text{K}$] $^+$, 397.3 [$M + \text{H}_2\text{O} + \text{DMCO} + \text{K}$] $^+$, 523.3 [$2M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 59.70; H 5.83; N 16.11. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{OS}$. Вычислено, %: C 59.74; H 5.79; N

16.08. $M_{\text{выч}}$ 261.34.

(E)-3-(4-Гидрокси-3-метоксифенил)-N-(гидрокси-метил)-2-циано-проп-2-ентиамида (6д). Выход 51%, желтый порошок. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: 5.06–5.07 м (2H, CH_2), 5.87 т (1H, OH, $^3J = 7.0$ Гц), 6.89 д (1H, H_{Ar}^5 , $^3J = 8.4$ Гц), 7.40 д (1H, H_{Ar}^6 , $^3J = 8.4$ Гц), 7.71 с (1H, H_{Ar}^3), 8.03 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$), 10.02 уш. с (1H, ArOH), 10.22–10.23 м (1H, NH). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 265.3 [$M + \text{H}$] $^+$, 382.3 [$M + \text{NH}_4$] $^+$, 546.3 [$2M + \text{NH}_4$] $^+$. Найдено, %: С 54.61; Н 4.55; N 10.66. $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: С 54.53; Н 4.58; N 10.60. $M_{\text{выч}}$ 264.30.

Взаимодействие 3-(2-хлорфенил)-2-циано-проп-2-ентиамида 2а с формальдегидом и 1H-бензотриазолом. К суспензии 500 мг (2.25 ммоль) соединения **2а** и 270 мг (2.27 ммоль) 1H-бензотриазола в 5 мл 96%-ного этанола при перемешивании добавляли избыток (1.0 мл) 37%-ного водного раствора формальдегида. Смесь кипятили 5 мин, из образовавшегося светло-красного раствора при охлаждении через ~15 мин выпадал осадок, который отфильтровывали, промывали этанолом и сушили. Получили 379 мг оранжевого порошка, который, по данным ЯМР ^1H , представляет собой смесь N-(гидрокси-метил)тиоамида **6а** (~ 37 мол%), 1H-бензотриазол-1-илметанола **15** (~ 40 мол%), исходного тиоамида **2а** (~ 14 мол%) и продукта аминотетирования **14** (~ 9 мол%). Идентифицированные сигналы компонентов смеси в спектре ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м. д.: соединение **2а**, 8.27 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$), 9.73 уш. с (CSNH_2), 10.25 уш. с (CSNH_2); соединение **6а**, 5.03–5.07 м (2H, CH_2), 6.32 м (1H, OH), 8.10 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$), 10.98–10.99 м (1H, NH); 1H-бензотриазол-1-илметанол **15**, 6.02 д (2H, CH_2OH , $^3J = 7.0$ Гц), 7.19 т (1H, OH, $^3J = 7.0$ Гц), 8.06 д (1H, H_{Ar}^4 , $^3J = 8.6$ Гц); соединение **14**, 6.60 д (2H, CH_2NH , $^3J = 5.1$ Гц), 8.17 с (1H, $\text{CH}=\text{N}$), 11.66 (1H, CH_2NH , $^3J = 5.1$ Гц). Масс-спектр, m/z : 120.4 [M (BtH) + H] $^+$, 150.1 [M (**15**) + H] $^+$, 223.3 [M (**2а**) + H] $^+$, 331.1 [M (**6а**) + ДМСО + H] $^+$, 354.1 [M (**14**) + H] $^+$, 487.0 [$2M$ (**6а**) – H_2O + H] $^+$, 522.2 [$2M$ (**6а**) + NH_4] $^+$, 709.2 [$2M$ (**14**) + H] $^+$, 1062.2 [$3M$ (**14**) + H] $^+$.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (тема 0795-2020-0031).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лутвинов 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/RC1999v068n09ABEN000533
2. Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г. // Усп. хим. 2018. Т. 87. № 9. С. 1; Dyachenko V.D., Dyachenko I.V., Nenajdenko V.G. // Russ. Chem. Rev. 2018. Vol. 87. N 1. P. 1. doi 10.1070/RCR4760
3. Магеррамов А.М., Шихалиев Н.Г., Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г. α -Цианотиоацетамид. М.: Техносфера, 2018. 224 с.
4. Лутвинов 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
5. Лутвинов 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
6. Лутвинов В.П., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // Изв. АН. Сер. хим. 2005. № 4. С. 847; Litvinov V.P., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Russ. Chem. Bull. 2005. Vol. 54. N 4. P. 864. doi 10.1007/s11172-005-0333-1
7. Лутвинов В.П. // Рос. хим. ж. 2005. Т. 49. № 6. С. 11.
8. Litvinov V.P., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Adv. Heterocycl. Chem. 2007. Vol. 93. P. 117. doi 10.1016/S0065-2725(06)93003-7
9. Лутвинов 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/RC2006v075n07ABEN003619
10. 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
11. 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
12. Доценко В.В., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г. // ХГС. 2012. № 4. С. 689; Dotsenko V.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G. // Chem. Heterocycl. Compd. 2012. Vol. 48. N 4. P. 642. doi 10.1007/s10593-012-1038-7
13. Доценко В.В., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г., Лутвинов В.П. // Изв. АН. Сер. хим. 2009. № 7. С. 1436; Dotsenko V.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G.,

- Litvinov V.P.*, // Russ. Chem. Bull. 2009. Vol. 58. N 7. P. 1479. doi 10.1007/s11172-009-0199-8
14. *Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П.* // Изв. АН. Сер. хим. 2007. № 7. С. 1420; *Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P.* // Russ. Chem. Bull. 2007. Vol. 56. N 7. P. 1474. doi 10.1007/s11172-007-0226-6
15. *Dotsenko V.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Chernega A.N., Litvinov V.P.* // Monatsh. Chem. 2006. Bd 137. N 8. S. 1089. doi 10.1007/s00706-006-0512-2
16. *Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г.* // ХГС. 2012. № 10. С. 1668; *Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G.* // Chem. Heterocycl. Compd. 2013. Vol. 48. N 10. P. 1555. doi 10.1007/s10593-013-1173-9
17. *Shobana N., Farid P.* // Compr. Heterocycl. Chem. III. 2008. Vol. 9. P. 457. doi 10.1016/B978-008044992-0.00809-9
18. *Bermello J.C., Piñeiro R.P., Fidalgo L.M., Cabrera H.R., Navarro M.S.* // The Open Med. Chem. J. 2011. Vol. 5. P. 51. doi 10.2174/1874104501105010051
19. *Rodríguez H., Suárez M., Albericio F.* // Molecules. 2012. Vol. 17. N 7. P. 7612. doi 10.3390/molecules17077612
20. *Хамуд Ф., Рами С.М., Фундаменский В.С., Гуржий В.В., Брусина М.А., Архипова Н.Г., Седунова П.А., Медведский Н.Л., Храброва Е.С.* // ЖОрХ. 2016. Т. 52. Вып. 1. С. 127; *Hamoud F., Ramsh S.M., Fundamenskii V.S., Gurzhii V.V., Brusina M.A., Arkhipova N.G., Sedunova P.A., Medvedskii N.L., Khrabrova E.S.* // Russ. J. Org. Chem. 2016. Vol. 52. N 1. P. 121. doi 10.1134/S1070428016010231
21. *Yamada T., Nobuhara Y., Yamaguchi A., Ohki M.* // J. Med. Chem. 1982. Vol. 25. N 8. P. 975. doi 10.1021/jm00350a018
22. *Yamamoto S., Toida I., Watanabe N., Ura T.* // Antimicrob. Agents Chemother. 1995. Vol. 39. N 9. P. 2088. doi 10.1128/AAC.39.9.2088
23. *Pastor A., Machelart A., Li X., Willand N., Baulard A., Brodin P., Gref R., Desmaële D.* // Org. Biomol. Chem. 2019. Vol. 17. N 20. P. 5129. doi 10.1039/C9OB00680J
24. *Böhme H., Hotzel H.-H.* // Arch. Pharm. 1967. Vol. 300. N 3. P. 241. doi 10.1002/ardp.19673000309
25. *Böhme H., Ahrens K.H., Hotzel H.-H.* // Arch. Pharm. 1974. Vol. 307. N 10. P. 748. doi 10.1002/ardp.19743071004
26. *Trivedi J.P., Sanghvi J.S.* // J. Ind. Chem. Soc. 1978. Vol. 55. N 2. P. 195.
27. *Giordano C., Belli A.* // Synthesis. 1975. Vol. 1975. N 12. P. 789. doi 10.1055/s-1975-23928
28. *Калдрикян М.А., Минасян Н.С., Мелик-Оганджян Р.Г.* // ЖОХ. 2016. Т. 86. Вып. 2. С. 277; *Kaldrikyan M.A., Minasyan N.S., Melik-Ogandzanyan R.G.* // Russ. J. Gen. Chem. 2016. Vol. 86. N 2. P. 305. doi 10.1134/S1070363216020171
29. *Liu C.Y., Hu C.C., Yeh K.Y., Chen M.J.* // Fresenius J. Anal. Chem. 1991. Vol. 339. N 12. P. 877. doi 10.1007/BF00321669
30. *Liu C.Y., Chang H.T., Hu C.C.* // Inorg. Chim. Acta. 1990. Vol. 172. N 2. P. 151. doi 10.1016/S0020-1693(00)80850-6
31. *Liu C.Y., Chen M.J., Chai T.J.* // J. Chromatogr. (A). 1991. Vol. 555. N 1-2. P. 291. doi 10.1016/S0021-9673(01)87192-2
32. *Мартинович Ю.А., Рами С.М., Хамуд Ф., Фундаменский В.С., Гуржий В.В., Захаров В.И., Храброва Е.С.* // ЖОрХ. 2018. Т. 54. Вып. 6. С. 876; *Martinovich Y.A., Ramsh S.M., Hamoud F., Fundamenskii V.S., Gurzhii V.V., Zakharov V.I., Khrabrova E.S.* // Russ. J. Org. Chem. 2018. Vol. 54. N 6. P. 878. doi 10.1134/S107042801806009X
33. *Драч Б.С., Броварец В.С., Смолий О.Б.* Синтезы азотсодержащих гетероциклических соединений на основе амидоалкилирующих агентов. Киев: Наукова думка, 1992. 176с.
34. *Лазарев Д.Б., Рами С.М., Иваненко А.Г.* // ЖОХ. 2000. Т. 70. Вып. 3. С. 475; *Lazarev D.B., Ramsh S.M., Ivanenko A.G.* // Russ. J. Gen. Chem. 2000. Vol. 70. N 3. P. 442.
35. *Simon L., Talpas G.S., Fülöp F., Bernáth G., Sohár P.* // Acta Chim. Hung. 1985. Vol. 118. N 1. P. 37.
36. *Giordano C.* // Synthesis. 1972. Vol. 1972. N 1. P. 34. doi 10.1055/s-1972-21822
37. *Böhme H., Ahrens K.H.* // Tetrahedron Lett. 1971. Vol. 12. N 2. P. 149. doi 10.1016/S0040-4039(01)96382-8
38. *Böhme H., Ahrens K.H.* // Arch. Pharm. 1974. Vol. 307. N 11. P. 828. doi 10.1002/ardp.19743071104
39. *Böhme H., Ahrens K.H.* US Pat. 3718659 (1973).
40. *Giordano C., Belli A., Erbea R., Panossian S.* // Synthesis. 1979. Vol. 1979. N 10. P. 801. doi 10.1055/s-1979-28836
41. *Giordano C., Belli A.* // Synthesis. 1977. Vol. 1977. N 3. P. 193. doi 10.1055/s-1977-24319
42. *Giordano C., Belli A., Bellotti V.* // Synthesis. 1978. Vol. 1978. N 6. P. 443. doi 10.1055/s-1978-24774
43. *Giordano C., Belli A., Bellotti V.* // Synthesis. 1975. Vol. 1975. N 4. P. 266. doi 10.1055/s-1975-23728
44. *Böhme H., Matusch R., Tippmann E.* // Arch. Pharm. 1976. Vol. 309. N 9. P. 761. doi 10.1002/ardp.19763090914
45. *Plech T., Wujec M., Kosikowska U., Malm A., Barylka M., Chalas A., Kapron B.* // Lett. Drug Design Discovery. 2012. Vol. 9. N 6. P. 633. doi 10.2174/157018012800673056
46. *Mazzone G., Bonina F., Blandino G.* // Farmaco. 1981. Vol. 36. N 12. P. 1004
47. *Shepard C.C., Jenner P.J., Ellard G.A., Lancaster R.D.* //

- Int. J. Lepr. 1985. Vol. 53. N 4. P. 587.
48. Chaturvedi S.C., Bhatia A., Sharma A., Mishra S.H. // Ind. J. Pharm. Sci. 1984. Vol. 46. N 1. P. 10.
 49. Wijma J., Van Daalen J.J., Daams J., Van Deursen F.W. // J. Agric. Food Chem. 1970. Vol. 18. N 4. P. 674. doi 10.1021/jf60170a013
 50. El-Barbary A.A., Hammouda H.A. // Arch. Pharm. 1984. Vol. 317. N 6. P. 547. doi 10.1002/ardp.19843170611
 51. Katritzky A. R., Denisko O., Lang H. // Tetrahedron. 1995. Vol. 51. N 32. P. 8703. doi 10.1016/0040-4020(95)00483-O
 52. Katritzky A.R., Huang T.B., Voronkov M.V., Wang M., Kolb H. // J. Org. Chem. 2000. Vol. 65. N 25. P. 8819. doi 10.1021/jo001160w
 53. Katritzky A.R., Celik I., Abdel-Fattah A.A.A. // Synthesis. 2007. Vol. 2007. N 11. P. 1655. doi 10.1055/s-2007-966064
 54. Katritzky A.R., Drewniak M. // Tetrahedron Lett. 1988. Vol. 29. N 15. P. 1755. doi 10.1016/S0040-4039(00)82034-1
 55. Katritzky A.R., Drewniak M., Lue P. // J. Org. Chem. 1988. Vol. 53. N 25. P. 5854. doi 10.1021/jo00260a011
 56. Denisko O.V., Bischoff L., Wang M., Lu P., Zakarian A. In: Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis. 2018. doi 10.1002/047084289X.m00357.pub3
 57. Sander T. OSIRIS Property Explorer. Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Switzerland. <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>
 58. Daina A., Michielin O., Zoete V. // Sci. Reports. 2017. Vol. 7. Article N 42717. doi 10.1038/srep42717
 59. Cheng F., Li W., Zhou Y., Shen J., Wu Z., Liu G., Lee P.W., Tang Y. // J. Chem. Inf. Model. 2012. Vol. 52. N 11. P. 3099-3105. doi 10.1021/ci300367a
 60. Molinspiration Property Calculation Service. Molinspiration Cheminformatics, Slovak Republic, 2002. www.molinspiration.com
 61. Way2Drug, AntiBac-Pred. Avail. Laboratory for Structure-Function Based Drug Design, Institute of Biomedical Chemistry (IBMC), Moscow, Russia. <http://way2drug.com/antibac/>
 62. Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Глоризова 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
 63. PASS Online. Laboratory for Structure-Function Based Drug Design, Institute of Biomedical Chemistry (IBMC), Moscow, Russia. <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/predict.php>
 64. 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
 65. Lipinski C.A. // Drug Discov. Today: Technologies. 2004. Vol. 1. N 4. P. 337. doi 10.1016/j.ddtec.2004.11.007
 66. 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
 67. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Половинко В.В., Лутвинов В.П. // ХГС. 2012. № 2. С. 328; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Polovinko V.V., Litvinov V.P. // Chem. Heterocycl. Compd. 2012. Vol. 48. P. 309. doi 10.1007/s10593-012-0991-5
 68. Brunskill J.S.A., De A., Ewing D.F. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1978. N 6. P. 629. doi 10.1039/P19780000629

N-Hydroxymethylation of 3-Aryl-2-cyanoprop-2-enethioamides

V. V. Dotsenko^{a,b,*}, E. A. Chigorina^{c,d}, and S. G. Krivokolysko^a

^a Kuban State University, Krasnodar, 350040 Russia

^b North Caucasus Federal University, Stavropol, 355009 Russia

^c National Research Center "Kurchatov Institute" – IREA, Moscow, 107076 Russia

^d National Research Center "Kurchatov Institute", Moscow, 123182 Russia

*e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

Received April 4, 2020; revised April 4, 2020; accepted April 14, 2020

Hydroxymethylation of (*E*)-3-aryl-2-cyanoprop-2-enethioamides with an aqueous alcohol solution of formaldehyde afforded (*E*)-3-aryl-*N*-(hydroxymethyl)-2-cyanoprop-2-enethioamides. The predictive analysis of the biological activity of the obtained compounds *in silico* was carried out.

Keywords: 2-cyanoethanethioamide, (*E*)-3-aryl-2-cyanoprop-2-enethioamides, *N*-hydroxymethylation, *N*-(hydroxymethyl)thioamides, Mannich reaction