

N,N'-ДИФЕНИЛДИТИОМАЛОНДИАМИД: ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ СТРОЕНИЯ, КИСЛОТНЫХ СВОЙСТВ И ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ *in silico*

© 2021 г. А. Э. Синоцко^а, А. В. Беспалов^а, Н. В. Пашевская^а, В. В. Доценко^{а,б,*},
Н. А. Аксенов^б, И. В. Аксенова^б

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

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

*e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

Поступило в Редакцию 14 августа 2021 г.

После доработки 14 августа 2021 г.

Принято к печати 18 сентября 2021 г.

Изучены спектральные характеристики дитиомалондианилида (N,N'-дифенилдитиомалондиамида), методом потенциометрического титрования определена константа диссоциации. Квантово-химическими методами на уровне B3LYP-D3BJ/6-311+G(2d,p) проведен расчет молекулярной геометрии и колебательных спектров наиболее устойчивых таутомерных форм дитиомалондианилида. Рассчитаны параметры биодоступности, методом протеин-лигандного докинга спрогнозированы возможные белковые мишени.

Ключевые слова: метиленактивные тиамиды, дитиомалондианилид, таутомерия, потенциометрическое определение константы диссоциации, расчетная биологическая активность

DOI: 10.31857/S0044460X21110032

Дитиомалондиамиды и, в частности, N,N'-дифенилдитиомалондиамид **1** активно используются в различных областях химии в качестве бидентатных комплексообразующих агентов [1–6], ингибиторов коррозии стали [7], реагентов для экстракции Ag⁺ из хлорид-содержащих водных растворов [8], а также как исходные реагенты для синтеза ряда серосодержащих гетероциклических систем – производных 1,2-дитиола [9–14], тиазола [15, 16], 1,3-дитиина [17–22], [1,2]дитиоло[3,4-*b*]пиридина [23], 1,2,3-тиадиазола [24], тиофена [25, 26], 3,5-диаминопиперазола [11, 26, 27] и др. (схема 1).

В то же время, сравнивая N,N'-дифенилдитиомалондиамид **1** с другими метиленактивными тиамидами (см. обзорные работы [28–32]), можно отметить, что потенциал тиамида **1** в качестве метиленактивного соединения практически не

раскрыт – имеются лишь единичные сведения о взаимодействии дитиомалондианилида **1** с акцепторами Михаэля [23] или активными карбонильными соединениями [26]. Продолжая исследования в области химии метиленактивных тиамидов, мы остановили свое внимание на N,N'-дифенилдитиомалондиамиде **1** как перспективном доступном метиленактивном соединении для получения ряда гетероциклических систем.

В настоящей работе с использованием экспериментальных и теоретических методов изучены таутомерия и геометрия молекулы дитиомалондианилида, сделано соотношение экспериментальных и расчетных колебательных спектров, методом потенциометрического титрования впервые экспериментально определено значение рK_а дитиомалондианилида, а также рассчитаны параметры

Схема 1.

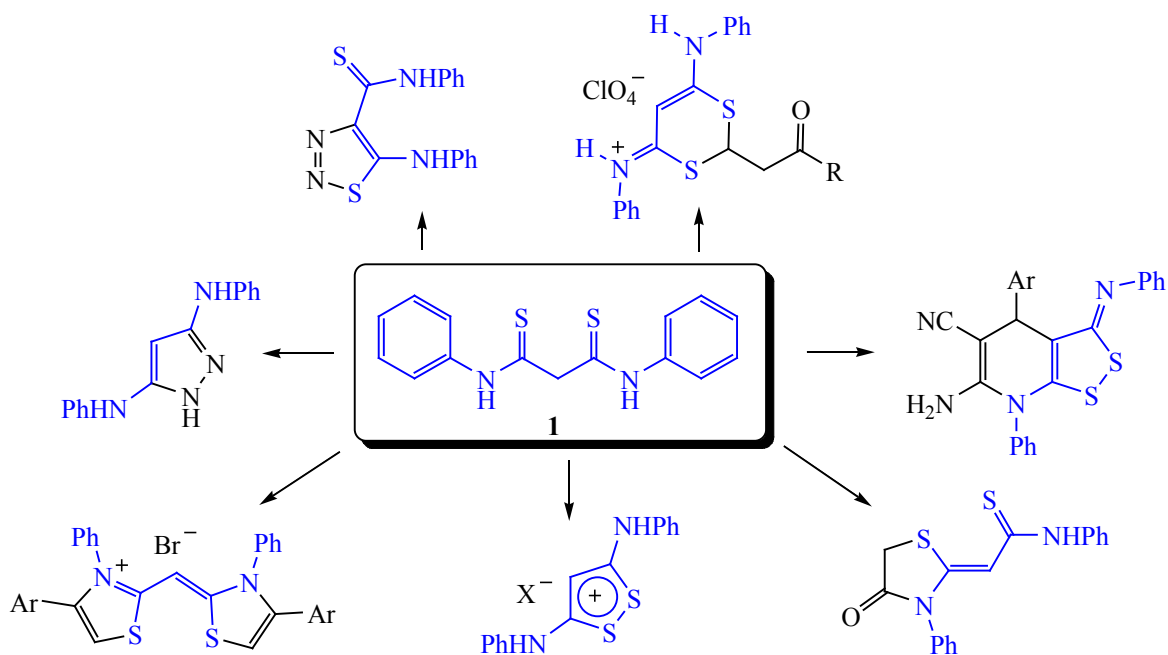
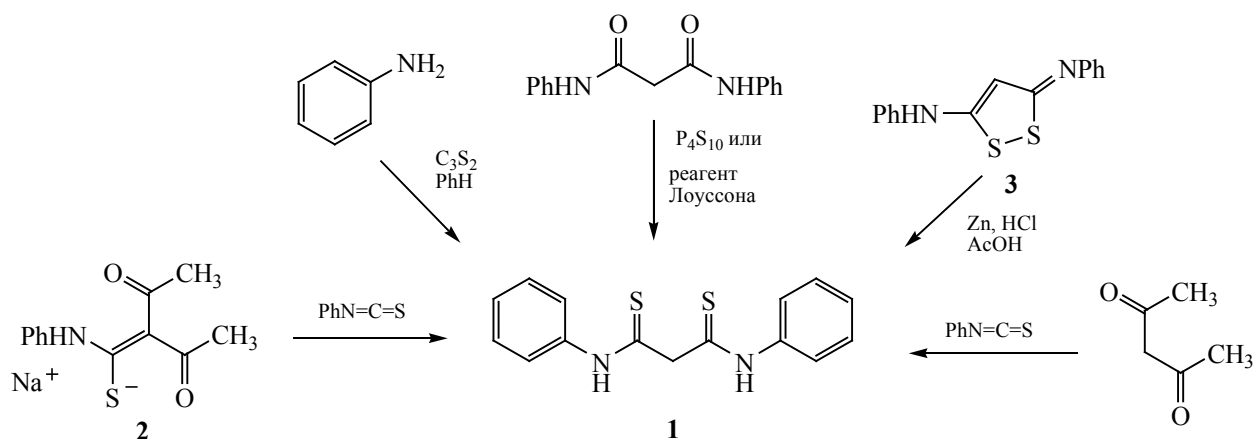


Схема 2.



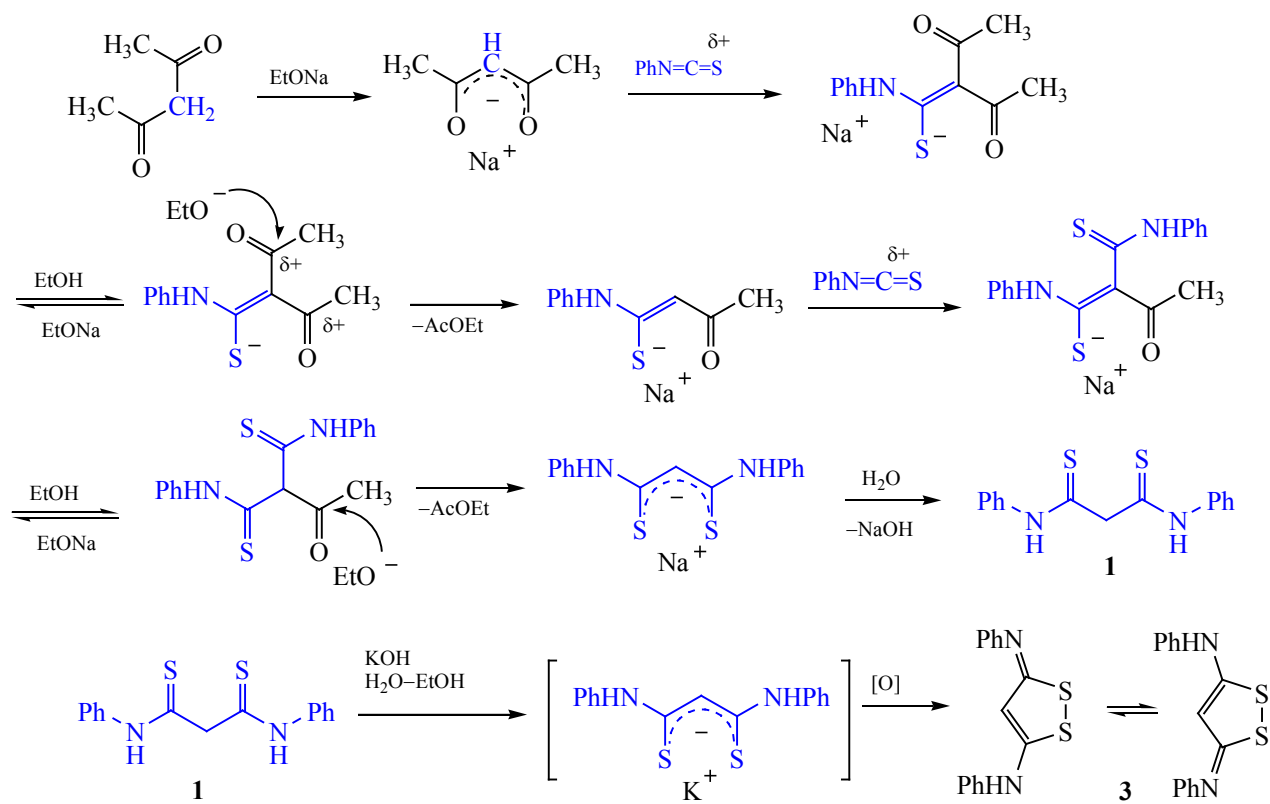
биодоступности и спрогнозированы возможные протеиновые мишени для молекулы 1.

Известно несколько способов получения дитиомалонданилида 1: соединение получают конденсацией натриевой соли диацетилтиоацетанилида 2 с PhNCS [33], реакцией субсульфида углерода C₃S₂ с анилином в инертном растворителе [34–36], взаимодействием малонанилида с P₄S₁₀ [24,37,38] или реагентом Лоуссона [39], восстановлением 3-фениламино-5-фенилимино-1,2-дитиола 3 системой

Zn–HCl–AcOH [9], либо реакцией ацетилацетона с PhN=C=S в присутствии алкоголята натрия в EtOH, MeOH или Et₂O [1, 3, 27, 40–43] (схема 2). Последний способ наиболее прост в препаративном отношении и дает максимальные выходы.

Дитиомалонданилид 1 был получен нами по модифицированной методике [43] с выходом 97%. Реакция, очевидно, протекает как последовательность тандемных процессов тиокарбамоилирования–кетонного расщепления (схема 3). Об-

Схема 3.



наружено, что использование изопропанола или *n*-бутанола в качестве растворителей резко снижает выход дитиоамида **1**: так, в случае *n*-бутанола выход составил всего 43%. По нашему мнению, это может быть связано с пространственными затруднениями при протекании кетонного расщепления с более объемным нуклеофилом (*i*-PrO⁻ или BuO⁻), а также с ограниченной смешиваемостью указанных спиртов с водой, что препятствует осаждению продукта при обработке реакционной смеси. Интересно отметить, что попытка очистить дитио-

малондианилид обработкой KOH с последующим осаждением кислотой привела к образованию нового соединения, идентифицированного методом спектроскопии ЯМР как 3-фениламино-5-фенилмино-1,2-дитиол **3**.

Строение соединений **1** и **3** подтверждено данными ИК и ЯМР спектроскопии, в том числе и двумерной спектроскопии ЯМР (¹H-¹³C HSQC, ¹H-¹³C HMBC) для дитиомалондианилида **1** (см. Дополнительные материалы). Наблюдаемые корреляции представлены в табл. 1.

Таблица 1. Корреляции в спектрах ЯМР ¹H-¹³C HSQC и ¹H-¹³C HMBC дитиомалондианилида **1**

δ _H , м. д.	δ _C , м. д.	
	¹ H- ¹³ C HSQC	¹ H- ¹³ C HMBC
4.27 с (2H, CH ₂)	62.8 (CH ₂)	195.4 (C=S)
7.23–7.27 м (2H, H ⁴ -Ph)	126.2* (2C ⁴ -Ph)	123.0* (2C ² , 2C ⁶ -Ph)
7.40–7.43 м (4H, H ³ , H ⁵ -Ph)	128.5* (2C ³ , 2C ⁵ -Ph)	123.0* (2C ² , 2C ⁶ -Ph), 128.5* (2C ³ , 2C ⁵ -Ph), 139.4 (2C ¹ -Ph)
7.86 д (4H, H ² , H ⁶ -Ph, ³ J 7.6 Гц)	123.0* (2C ² , 2C ⁶ -Ph)	123.0* (2C ² , 2C ⁶ -Ph), 126.2* (2C ⁴ -Ph), 139.4 (2C ¹ -Ph)
11.86 с (2H, NH)	–	62.8 (CH ₂), 123.0* (2C ² , 2C ⁶ -Ph)

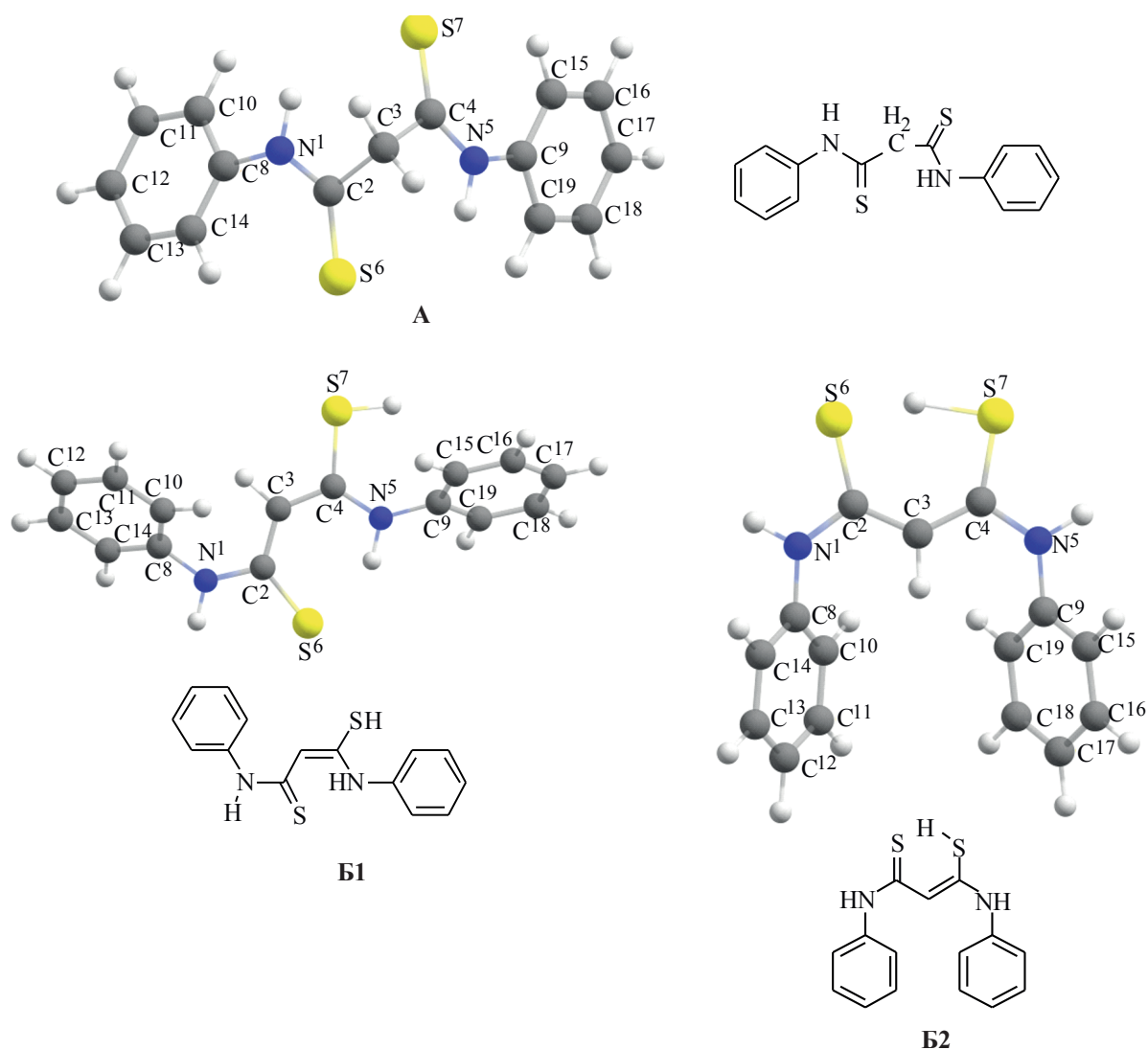


Рис. 1. Оптимизированные на уровне B3LYP-D3BJ/6-311+G(2d,p) молекулярные структуры таутомерных форм дитиома- лондианилида: **A** – *транс*-дитионовая форма, **B1** – *транс*-изомер энтиольной формы, **B2** – *цис*-изомер энтиольной формы.

По данным ЯМР, в растворе ДМСО- d_6 и $CDCl_3$ соединение **1** существует в дитионовой форме: в спектре не обнаруживаются сигналы энтиольных таутомеров в заметном количестве, что в целом соотносится с литературными данными [44]. Следует отметить, что вопросы таутомерии и конформационного анализа дитиомалонамидов до настоящего времени практически не изучались. Так, в единственной найденной нами работе [45] были представлены исследования конформаций N,N'-диалкилдитиомалондиамидов на основе анализа ИК спектров в растворе. Для выяснения деталей стро-

ения дитиомалондианилида мы рассчитали энергии наиболее устойчивых таутомеров и провели сравнительный анализ экспериментальных и расчетных колебательных спектров с использованием квантово-химических методов.

Расчеты молекулярной геометрии и колебательных спектров таутомеров дитиомалодианилида осуществляли в программном пакете ORCA 4.2 [46, 47] с использованием гибридного функционала B3LYP [48, 49] с дисперсионной поправкой D3BJ [50] в валентно-расщепленном базисном наборе 6-311+G(2d,p). Сравнение рассчитанных

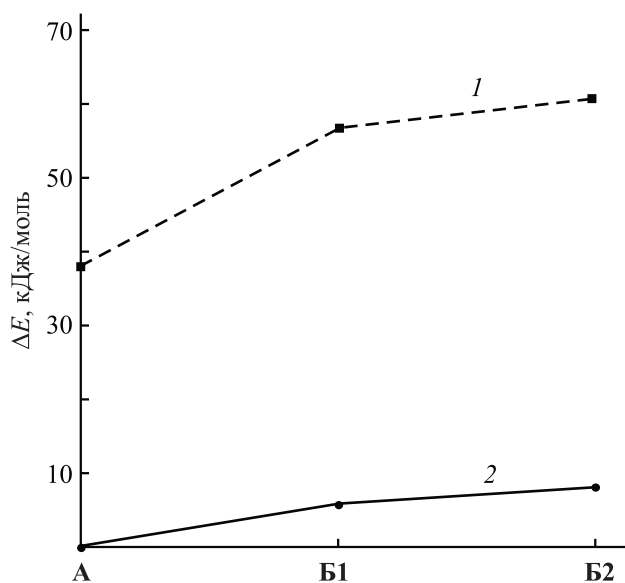


Рис. 2. Энергии таутомеров дитиомалондианилида **1**, рассчитанные без учета влияния растворителя (1) и с учетом неспецифической сольватации в среде ДМСО (2), относительно минимального значения энергии таутомера А в среде ДМСО.

колебательных частот с экспериментальными осуществляли с учетом поправочных коэффициентов [0.9679 для высокочастотных ($>1000 \text{ см}^{-1}$) и 1.0100 для низкочастотных колебаний ($<1000 \text{ см}^{-1}$)] [51]. Для определения энергии сольватации исследуемых соединений осуществляли расчет с учетом неспецифической сольватации в рамках модели СРСМ [52]. Все расчеты осуществляли после предварительного поиска наиболее устойчивых конформаций. Для генерации Input-файлов применяли программу Gabedit 2.5 [53]. Для визуализации молекулярной геометрии и колебательных частот использовали программу ChemCraft 1.8.

Молекула дитиомалондианилида может существовать в виде двух таутомерных форм – дитионовой А и ентиольной Б. При этом ентиольная форма Б, в свою очередь, может существовать в виде Z- и E-изомеров. Для оценки устойчивости данных форм дитиомалондианилида был произведен квантово-химический DFT-расчет энергии наиболее устойчивых конформеров молекулы **1** как в вакууме, так и в среде ДМСО (учет растворителя производили с помощью континуумной модели СРСМ). Оптимизированные молекулярные структуры таутомеров представлены на рис. 1.

Результаты расчета энергии таутомеров приведены на рис. 2. Как можно заметить, по расчетным данным, дитионовая форма А является наиболее устойчивой как в вакууме, так и в среде ДМСО, что подтверждается данными спектроскопии ЯМР. Из ентиольных форм несколько более устойчивым является *транс*-изомер Б1, однако разница в энергии с *цис*-изомером Б2 невелика и составляет 4.1 кДж/моль в вакууме и 2.3 кДж/моль в ДМСО. Следует отметить, что разница в энергии между дитионовой формой А и ентиольными формами Б1, Б2 в вакууме (18.7 кДж/моль) существенно превышает аналогичную величину в среде ДМСО (5.8 кДж/моль), что указывает на более эффективную сольватацию ентиольных форм и возможность существования таутомерного равновесия между формами А, Б1 и Б2. Следует отметить, что образование ентиольных форм дитиоамида **1** зафиксировано в спектрах, записанных в более полярном растворителе (CD_3COOD) [44].

Таким образом, по данным квантово-химических расчетов, дитиомалондианилид **1** в кристаллическом состоянии должен существовать в дитионовой форме А, которая является наиболее устойчивой. Данные ИК спектроскопии дитиомалондианилида в кристаллическом состоянии подтверждают данный вывод. Расчетный спектр дитионовой формы А согласуется с экспериментальным существенно лучше, чем расчетные спектры ентиольных форм Б1 и Б2. Сравнение экспериментальных значений колебательных частот дитиомалондианилида **1** с данными квантово-химического расчета для таутомера А представлено в табл. 2. Рассчитанные на уровне B3LYP-D3BJ/6-311+G(2d,p) ИК спектры различных таутомеров дитиомалондианилида **1** приведены в Дополнительных материалах.

В контексте изучения реакционной способности дитиомалондианилида как метиленактивного соединения представлялось целесообразным исследовать кислотные свойства данного соединения. Следует указать, что вопросам изучения кислотности метиленактивных тиоамидов посвящено относительно небольшое число работ. Так, в литературе имеются сведения об определенных методом потенциометрического титрования значениях

Таблица 2. Сравнение экспериментальных колебательных частот (спектроскопия нарушенного полного внутреннего отражения) с данными квантово-химического расчета для дитионовой формы (таутомер **A**) дитиомалонданилида **1**

Отнесение	$\nu, \text{см}^{-1}$		
	эксперимент	расчет	
		без поправочного коэффициента	с поправочным коэффициентом
N–H	3182.3	3492.9	3380.8
C _{Ar} –H	3012.6	3178.3	3076.3
– ^a	1595.0	1650.1	1597.1
C–C _{скелетные}	1595.0	1647.8	1594.9
$\delta(\text{N–H})$	1515.9	1586.1	1535.2
C–C _{скелетные}	1492.8	1532.9	1483.7
$\delta(\text{CH}_2)$	1444.6	1493.7	1445.8
C–N	1392.5	1431.3	1385.3
– ^a	1290.3	1361.8	1318.1
– ^a	1271.0	1282.5	1241.3
C=S	1110.9	1113.5	1077.8
– ^a	1070.4	1103.8	1068.4
– ^a	968.2	996.1	1006.0
– ^a	906.5	915.0	924.1
– ^a	848.6	849.3	857.8
$\delta(\text{C}_{\text{Ar}}\text{–H})_{\text{внепл}}$	756.0	770.2	777.9
– ^a	715.5	742.8	750.2
– ^a	682.8	700.2	707.2
– ^a	545.8	557.8	563.4
– ^a	499.5	504.4	509.4

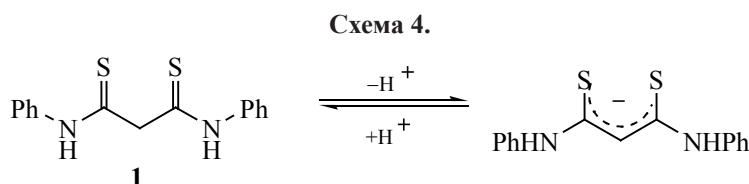
^a Полосы поглощения соответствуют групповым колебаниям, которые сложно отнести к конкретному фрагменту молекулы.

pK цианотиоацетамида (pK_a 10.34 [54], 9.46 [55]), цианотиоацетанилида (pK_a 8.95 [55]), этил-3-(R-амино)-3-тиоксипропаноатов (pK_a 14.2–14.5 [56]), ряда β -(R-сульфонил)тиоацетамидов (pK_a 10.03–13.41 [54, 55]), β -кетотиоамидов (pK_a 7.04–11.70 [54, 55, 57, 58]). При этом стоит отметить, что данные о кислотных свойствах дитиомалонданилидов в литературе отсутствуют.

Константу протонирования N,N'-дифенилдитиомалонданилида **1** определяли методом потенциометрического титрования в водно-спиртовой (1:2 по объему) и водно-ацетоновой (1:2 по объему) среде. Кривые потенциометрического ти-

трования в водно-спиртовой и водно-ацетоновой среде приведены в Дополнительных материалах. Понижение буферной области кривых титрования свидетельствует о протолитическом равновесии N,N'-дифенилдитиомалонамида **1** в водно-спиртовом и водно-ацетоновом растворе при pH больше 8 (схема 4).

Предварительную оценку константы протонирования проводили по значениям экспериментальных точек кривых титрования двумя методами: прямым расчетом и по методу Бьеррума. Прямой расчет проводили согласно уравнению (1).



$$\lg K = \lg \frac{(1-a)c_{\text{HL}} - [\text{H}^+] + [\text{OH}^-]}{ac_{\text{HL}} + [\text{H}^+] - [\text{OH}^-]} + \text{pH}. \quad (1)$$

Здесь a – степень нейтрализации, рассчитываемая по формуле (2).

$$a = \frac{V_{\text{OH}^-} \cdot c_{\text{OH}^-}}{V_{\text{O}} \cdot c_{\text{HL}}}. \quad (2)$$

Здесь c_{HL} – концентрация дитиомалонданилида **1**, моль/л; c_{OH^-} – концентрация щелочи, моль/л; V_{O} – объем титруемого раствора, мл.

По результатам прямого расчета среднее значение логарифма константы протонирования N,N' -дифенилдитиомалонамида **1** равно $\text{p}K_{\text{a}} 10.28 \pm 0.02$ в водно-спиртовой среде и $\text{p}K_{\text{a}} 10.25 \pm 0.02$ в водно-ацетоновой среде.

При определении константы протонирования соединения **1** по методу Бьеррума среднее лигандное число рассчитывали по уравнению (3).

$$\bar{n} = 1 - \frac{V_{\text{HL}} \cdot c_{\text{OH}^-}}{(V_{\text{O}} + V_{\text{HL}})c_{\text{HL}}}. \quad (3)$$

Здесь \bar{n} – среднее лигандное число Бьеррума.

По полученным значениям были построены графики зависимости среднего лигандного числа \bar{n} от pH в водной-спиртовой и в водно-ацетоновой среде (см. Дополнительные материалы). Средние значения констант протонирования составили $\text{p}K_{\text{a}} 10.30 \pm 0.05$ в водно-спиртовой среде и $\text{p}K_{\text{a}} 10.28 \pm 0.07$ в водно-ацетоновой среде. Точные величины констант протонирования N,N' -дифенилдитиомалонамида **1** составили $\text{p}K_{\text{a}} 10.30 \pm 0.02$ в водно-спиртовой среде и $\text{p}K_{\text{a}} 10.28 \pm 0.04$ в водно-ацетоновой среде.

По полученному значению константы протонирования дитиомалонданилида была построена диаграмма распределения протонированной и депротонированной форм лиганда в зависимости от pH (рис. 3). Из диаграммы, представленной на рис. 3, следует, что дитиомалонданилид **1** существует в водно-спиртовом растворе преимущественно в депротонированной форме при $\text{pH} > 8$.

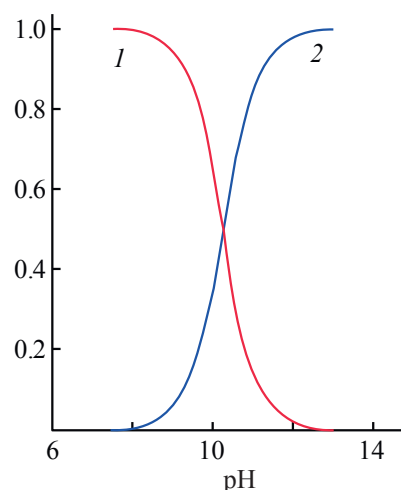


Рис. 3. Кривые распределения протонированной (1) и депротонированной (2) форм дитиомалонданилида **1** при различных значениях pH раствора.

Имеющиеся в литературе данные о биологическом действии дитиомалондиамидов фрагментарны. Так, ряд дитиомалонамидов и их комплексов обладает фунгицидной активностью в отношении *Botrytis cinerea* и возбудителей ложной мучнистой росы винограда [59]. Также сообщается [60] об антибактериальном действии ряда производных малоновой кислоты, включая замещенные дитиомалонданилиды. Производные 1,2-дителиола, в том числе и продукты окисления малондителиоамидов, представляют значительный интерес в первую очередь как активные антираковые препараты из-за присущего им репаративного действия в отношении ДНК [61–66].

Мы провели предварительные расчеты возможных протеиновых мишеней, параметров ADMET и параметров соответствия критериям биодоступности для дитиомалонданилида **1** и 3-фениламино-5-фенилимино-1,2-дителиола **3**. Анализ структур на соответствие «правилу пяти» К. Липински [молекулярная масса (MW) ≤ 500 , $c\text{Log}P \leq 5.0$, $\text{TPSA} \leq 140 \text{ \AA}^2$, число акцепторов водородных связей ≤ 10 , доноров ≤ 5] [67–69] проведен с использованием программного сервиса OSIRIS Property Explorer [70]. Рассчитаны параметры: растворимость ($\log S$), $c\text{Log}P$ [логарифм коэффициента распределения между n -октанолом и водой $\lg(c_{\text{octanol}}/c_{\text{water}})$], растворимость ($\lg S$), площадь топологической полярной поверхности (Topological

Таблица 3. Риски токсичности и физико-химические параметры соединений **1** и **3**, спрогнозированные с помощью сервиса OSIRIS Property Explorer

Соединение	Риск токсичности ^a				Физико-химические параметры					
	A	B	C	D	cLogP	logS	MW	TPSA	drug-likeness	drug score
1	–	–	–	–	3.15	–5.08	286	88.24	–1.81	0.38
3	–	–	–	–	3.75	–4.04	284	74.99	–0.90	0.48

^a Знаком «+» показан высокий риск токсичности, «±» – умеренный риск, «–» – отсутствие токсичности. А – мутагенность, В – канцерогенность, С – раздражающее действие, D – репродуктивные эффекты.

Таблица 4. Риски токсичности, параметры ADMET и биодоступности соединений **1** и **3**

Соединение	Проникновение через ГЭБ ^a	Гастроинтестинальная абсорбция ^a	Ингибирование цитохромов P450 ^a					Тест Эймса ^a	Острая токсичность (крысы), ЛД ₅₀ ^b lg(ммоль/кг) мг/кг		
			CYP1A2	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4		IP	IV	Oral‡
1	+	+	+	+	+	–	+	+	<u>0.340</u>	<u>–0.49</u>	<u>0.726</u>
	0.9108	0.8061	0.9691	0.8561	0.5749	0.7075	0.6606	0.5626	627.4	92.7	1524.0
3	+	+	+	+	–	+	–	+	<u>0.009</u>	<u>–0.594</u>	<u>0.565</u>
	0.9397	0.8430	0.8344	0.8049	0.5928	0.5174	0.6330	0.7470	290.3	72.37	1044.0

^a Знаком «+» или «–» показано наличие или отсутствие эффекта, число означает вероятность эффекта в долях от единицы.

^b IP (IntraPeritoneal) – внутрибрюшинное введение, IV (IntraVenous) – внутривенное введение, Oral – пероральное введение.

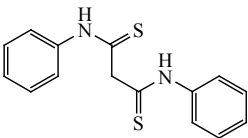
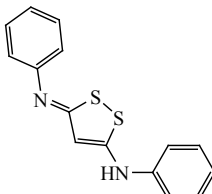
Polar Surface Area, TPSA), ряд токсикологических характеристик – рисков побочных эффектов (мутагенные, онкогенные, репродуктивные эффекты), параметр сходства с известными лекарственными препаратами (drug-likeness), а также общая оценка фармакологического потенциала соединения (drug score). Полученные расчетные данные представлены в табл. 3. Как следует из таблицы, соединения **1** и **3** полностью соответствует критериям пероральной биодоступности, не обнаруживают прогнозируемого риска токсичных эффектов, и имеют достаточно высокие предсказанные значения показателя фармакологического потенциала соединения (drug score).

Для прогнозирования параметров ADMET также использовались программные пакеты

SwissADME [71], admetSAR [72] и GUSAR [73]. Полученные расчетные данные представлены в табл. 4. В целом, оценка острой токсичности позволяет отнести соединения **1** и **3** к IV и V классам опасности согласно критериям OECD [74].

Расчет вероятной антибактериальной активности с помощью сервиса Way2Drug AntiBac-Pred [75, 76] указывает на высокий потенциал дитиомалонанилида **1** как противомикробного агента в отношении возбудителя брюшного тифа *Salmonella typhi* (C 0.8108), сенной палочки *Bacillus subtilis* (C 0.7994), чумной палочки *Yersinia pestis* (C 0.5138) [показатель confidence (C) рассчитывается как превышение вероятности активности над вероятностью неактивности, $P_A > P_I$]. Для 1,2-дитиола **3** ожидается наиболее вероятная активность в

Таблица 5. Результаты прогнозирования протеин-лигандного взаимодействия для соединений **1** и **3**

Соединение	Идентификатор протеина PDB ID	Идентификатор протеина UniProt ID	Предокингговая оценка протеин-лигандного взаимодействия (Predock score)	Свободная энергия связывания, ккал/моль (Docking score)	Общая оценка протеин-лигандного взаимодействия
 <p style="text-align: center;">1</p>	4rqv	O15530	0.141	-16.978	0.268
	1c5z	P00749	0.111	-17.425	0.242
	5o2d	Q460N5	0.074	-21.280	0.233
	4twp	P00519	0.081	-18.401	0.219
	2gwh	O75897	0.052	-21.977	0.217
	1q20	O00204	0.058	-20.535	0.212
	1uwj	P15056, P15056	0.068	-18.726	0.209
	3nyx	P29597	0.064	-19.158	0.208
	3rx3	P15121	0.045	-21.513	0.207
	6mom	Q9NWZ3	0.064	-18.916	0.206
	6n8s	Q6P1M3	0.049	-20.850	0.205
	4fmw	Q8TBZ6	0.047	-21.048	0.205
	1ydr	P61925	0.076	-17.220	0.205
	2reo	Q6IMI6	0.044	-21.302	0.204
	5tx5	Q13546	0.047	-20.938	0.204
	4jvl	P49888	0.047	-20.893	0.204
	2onl	P49137, Q16539	0.059	-19.291	0.204
	6e2n	Q99683, Q99683	0.064	-18.560	0.203
	5ek0	Q15858, Q15858, Q15858, Q15858	0.052	-20.089	0.203
	5mwy	P08235	0.061	-18.834	0.202
 <p style="text-align: center;">3</p>	4rqv	O15530	0.147	-15.466	0.263
	4nns	P15090	0.117	-15.670	0.235
	5ewv	P55201	0.102	-17.041	0.229
	5m0c	P61925	0.090	-18.235	0.226
	5d0r	Q96PN6	0.092	-17.629	0.225
	5o2d	Q460N5	0.089	-17.852	0.223
	1c5z	P00749	0.088	-17.586	0.220
	4twp	P00519	0.075	-19.098	0.218
	3nyx	P29597	0.066	-19.765	0.214
	5ngz	Q9NPD8	0.080	-17.410	0.210
	3mdy	O00238	0.058	-20.259	0.210
	5niu	Q9NZQ7, Q9NZQ7	0.050	-21.190	0.209
	2gwh	O75897	0.050	-21.143	0.209
	6c4d	Q13546	0.048	-21.251	0.207
	5dft	P02751, P02751, P02751, P02751, P02751	0.058	-19.680	0.206
	4d83	P56817	0.081	-16.647	0.206
	4y85	P41279, P41279	0.048	-20.967	0.205
	6cnx	Q99986	0.061	-19.162	0.205
	1g3m	P49888	0.052	-20.300	0.204
	6gqo	P35968	0.060	-19.198	0.204

отношении *Yersinia pestis* (C 0.3938) и возбудителя туберкулеза *Mycobacterium bovis*, штамм BCG (C 0.2291).

Возможные протеиновые мишени для полученных соединений были спрогнозированы с использованием нового протокола протеин-лигандного докинга GalaxySagittarius [77] на базе веб-сервера GalaxyWeb [78, 79]. 3D-Структуры соединений были предварительно оптимизированы средствами молекулярной механики в силовом поле MM2 для выбора оптимальной геометрии и минимизации энергии. Докинг с использованием протокола GalaxySagittarius проводился в режимах Binding compatability prediction и Re-ranking using docking. В табл. 5 представлены результаты докинга по каждому из соединений **1**, **3** для 20 комплексов протеиновая мишень–лиганд с минимальным значением свободной энергии связывания ΔG_{bind} и наилучшей оценкой протеин-лигандного взаимодействия. Прогнозируемые протеиновые мишени указаны с помощью ID-идентификаторов в Protein Data Bank (PDB) и в базе данных UniProt. Общими рецепторами для соединений **1**, **3** являются 3-фосфоинозитид-зависимая протеинкиназа PDK1 (PDB ID 4rqv), урокиназный активатор плазминогена (uPA) (PDB ID 1c5z), полимеразы PARP14 (poly(ADP-ribose) polymerase 14, PDB ID 5o2d), мутантная (T315I) Bcr-Abl1 тирозинкиназа (PDB ID 4twr), тирозин-протеинкиназа ТУК2 (PDB ID 3пух) (рис. 4).

Протеинкиназа PDK1 играет важную роль в клеточных процессах, в том числе приводит к активации сигнального пути PI3K, что сопряжено с избыточной пролиферацией клеток [80, 81]. Урокиназный активатор плазминогена (uPA) – протеаза, связанная с развитием метастаз; ингибиторы uPA представляют интерес как перспективные агенты для терапии рака простаты и груди [82–84]. Полимераза PARP14 является перспективной мишенью для разработки препаратов для терапии диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, множественной миеломы, рака простаты и гепатоцеллюлярной карциномы, а также аллергических воспалительных процессов [85]. Наряду с этим, PARP14 играет важную роль в репликации вирусов [86] и регулирует интерфероновый отклик на вирусную инфекцию SARS-CoV-2 [87]. Мутантная Bcr-Abl^{T315I}-тирозинкиназа играет ключевую

роль в патогенезе хронического миелоидного лейкоза [88–90]. Ингибиторы тирозин-киназы ТУК2 могут быть использованы для лечения псориаза, системной красной волчанки и ревматоидного артрита [91–93].

Минимум расчетной энергии связывания для дитиомалонданилида **1** ($\Delta G_{\text{bind}} = -21.977$ ккал/моль) и одно из наименьших значений для 1,2-дитиола **3** ($\Delta G_{\text{bind}} = -21.143$ ккал/моль) отмечается в случае протеиновой мишени SULT1C2 (PDB ID 2gwh) – сульфотрансферазы, регулирующей метаболизм ксенобиотиков фенольного типа [94]. В целом, соединения **1** и **3** представляют интерес как перспективные объекты для скрининга с целью поиска новых агентов, в первую очередь, для терапии различных вирусных, аутоиммунных и онкологических заболеваний.

Таким образом, в настоящей работе проведен детальный анализ особенностей строения и свойств дитиомалонданилида: получены новые спектральные характеристики, впервые экспериментально определен показатель кислотности, расчетными методами выявлены наиболее устойчивые таутомерные формы. Для наиболее устойчивых таутомерных форм рассчитаны ИК спектры, проведен их сравнительный анализ с экспериментальными спектрами. Показано, что в кристаллическом виде дитиомалонданилид существует в дитионной форме, тогда как в растворе возможно существование ентиольных таутомеров. Для дитиомалонданилида и продукта его окисления, 3-фениламино-5-фенилимино-1,2-дитиола, проведен расчет токсичности и параметров биодоступности, методом молекулярного докинга отобраны наиболее вероятные протеиновые мишени. Исходя из полученных данных, дитиомалонданилид и 3-фениламино-5-фенилимино-1,2-дитиол представляют интерес для дальнейших исследований в области поиска антибактериальных препаратов и новых средств терапии различных форм онкозаболеваний.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на спектрометре Bruker Vertex 70 с приставкой НПВО методом нарушенного полного внутреннего отражения на кристалле алмаза, погрешность ± 4 см⁻¹. Спектры ЯМР регистрировали на приборе Bruker Avance III HD

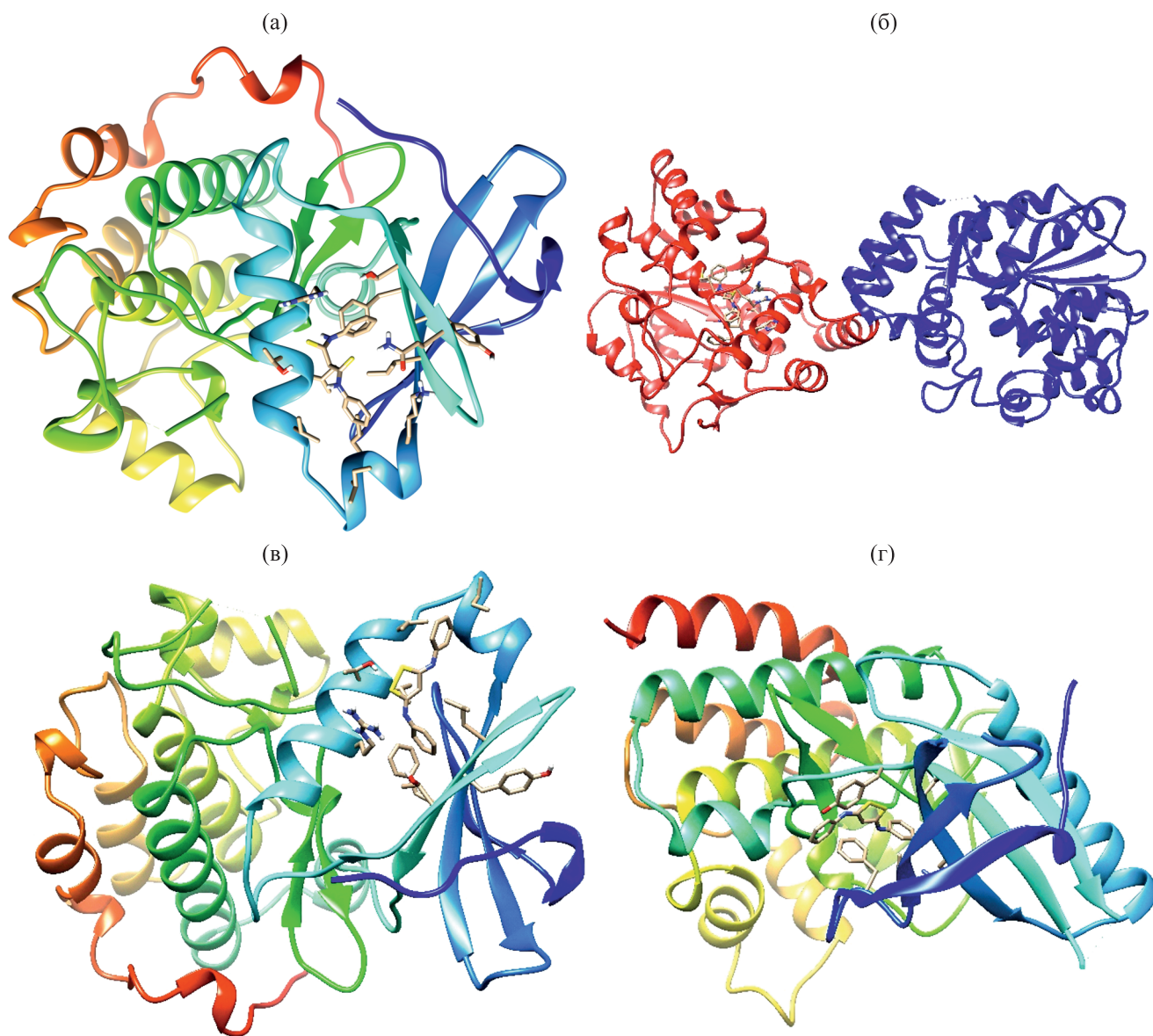


Рис. 4. Прогнозируемая структура протеин-лигандных комплексов для дитиомалондианилида **1** и протеинкиназы PDK1 (PDB ID 4rqv) (а), дитиомалондианилида **1** и сульфотрансферазы SULT1C2 (PDB ID 2gwh) (б), 1,2-дитиола **3** и протеинкиназы PDK1 (PDB ID 4rqv) (в), 1,2-дитиола **3** и тирозин-протеинкиназы TYK2 (PDB ID 3nyx) (г) (получено с использованием протокола GalaxyWeb Sagittarius). Молекулярная графика визуализирована с использованием программного комплекса UCSF Chimera [95, 96].

400MHz [400.17 (^1H), 100.63 МГц (^{13}C)] в растворе ДМСО- d_6 и CDCl_3 , в качестве стандарта использовали остаточные сигналы растворителя. Индивидуальность полученных образцов контролировали методом ТСХ на пластинах Сорбфил-А («ООО Имид», Краснодар), элюент – ацетон–петролейный эфир (3:5), проявитель – пары иода, УФ детектор.

Этанол абсолютировали кипячением с металлическим кальцием с последующей перегонкой.

N,N'-Дифенилдитиомалондиамид (**1**) получали по модифицированной методике, основанной на патенте [43]. К абсолютированному EtOH (50 мл) добавляли 0.96 г (0.042 моль) металлического натрия; к свежеполученному раствору эти-

лата натрия приливали 4.28 мл (0.042 моль) свежеперегнанного ацетилацетона при 25°C. Раствор перемешивали 5 мин до завершения образования ацетилацетоната натрия, затем добавляли 10.0 мл (0.084 моль) фенилизотиоцианата. Смесь перемешивали 2 ч и оставляли на ночь при 25°C. Полученный желто-оранжевый раствор выливали в 100 мл ледяной воды и перемешивали до образования лимонно-желтого осадка дитиомалондианилида **1**. Осадок отфильтровывали, промывали EtOH, сушили при 50°C и получали 8.21 г тиоанилида **1**. Из маточного раствора через 24 ч дополнительно отфильтровывали еще 3.38 г продукта. Суммарный выход дитиомалондианилида составил 11.59 г (97%), порошок желтого цвета, т. пл. 150–152°C, R_f 0.42. Соединение для аналитических целей может быть очищено перекристаллизацией из горячего EtOH или смеси ацетон–гептан, 1:1. Дитималондианилид хорошо растворим в ацетоне, EtOAc, ДМСО и ДМФА, умеренно растворим в горячем EtOH, нерастворим в воде. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1111 (C=S), 1595 (C–C), 3013 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{–H}$), 3182 (N–H). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 4.27 с (2H, CH_2), 7.23–7.27 м (2H, $\text{H}^4\text{-Ph}$), 7.40–7.43 м (4H, H^3 , $\text{H}^5\text{-Ph}$), 7.86 д (4H, H^2 , $\text{H}^6\text{-Ph}$, 3J 7.6 Гц), 11.86 с (2H, NH). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м. д.: 4.22 с (2H, CH_2), 7.26–7.30 м (2H, $\text{H}^4\text{-Ph}$), 7.38–7.42 м (4H, H^3 , $\text{H}^5\text{-Ph}$), 7.72 д (4H, H^2 , $\text{H}^6\text{-Ph}$, 3J 7.8 Гц), 10.17 с (2H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 62.8 (CH_2), 123.0* (2C^2 , $2\text{C}^6\text{-Ph}$), 126.2* ($2\text{C}^4\text{-Ph}$), 128.5* (2C^3 , $2\text{C}^5\text{-Ph}$), 139.4 ($2\text{C}^1\text{-Ph}$), 195.4 (C=S). Здесь и далее звездочкой отмечены сигналы в противофазе. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ_{C} , м. д.: 66.7 (CH_2), 123.2 (2C^2 , $2\text{C}^6\text{-Ph}$), 127.3 ($2\text{C}^4\text{-Ph}$), 129.0 (2C^3 , $2\text{C}^5\text{-Ph}$), 138.2 ($2\text{C}^1\text{-Ph}$), 193.8 (C=S). Найдено, %: C 62.87; H 4.99; N 9.75. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: C 62.90; H 4.93; N 9.78. M 286.42.

3-Фениламино-5-фенилимино-1,2-дитиол (3). Смесь дитиомалондианилида **1** (400 мг, 1.4 ммоль), 10 мл 10%-ного водного раствора KOH и 25 мл EtOH перемешивали и оставляют на 72 ч, после чего нейтрализовали AcOH. Осадок отфильтровывали, промывали водным EtOH и петролейным эфиром. Получали 251 мг (63%) дитиола **3** в виде порошка желто-оранжевого цвета, R_f 0.52. Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 6.94 уш. с (1H, C^4H), 6.98–7.02 м (2H, $\text{H}^4\text{-Ph}$), 7.24–7.28 м (4H, H^3 , $\text{H}^5\text{-Ph}$), 7.36–7.50 м (4H, H^2 , $\text{H}^6\text{-Ph}$), 11.44

с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 113.1 (C^4), 121.2 (2C^2 , $2\text{C}^6\text{-Ph}$), 122.8 ($2\text{C}^4\text{-Ph}$), 128.5 (2C^3 , $2\text{C}^5\text{-Ph}$), 145.1 ($2\text{C}^1\text{-Ph}$). Сигнал C^3 (C^5) не обнаруживается, вероятно, вследствие быстрых таутомерных переходов. Найдено, %: C 63.37; H 4.33; N 9.83. $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{S}_2$. Вычислено, %: C 63.35; H 4.25; N 9.85. M 284.40.

pH-Потенциометрическое титрование водно-спиртовых и водно-ацетоновых (1:2 по объему) растворов N,N'-дифенилдитиомалондиамида **1** проводили с использованием иономера ЭКСПЕРТ-001-1 с комбинированным стеклянным электродом ЭСК-10603 в термостатированной ячейке при $25 \pm 0.1^\circ\text{C}$ и ионной силе раствора 0.1 М. KCl. В качестве титранта использовали освобожденный от карбонатов 1 М. раствор KOH, точную концентрацию которого устанавливали по 1 М. раствору HCl. Для определения констант протонирования титровали смеси N,N'-дифенилдитиомалондиамида **1** (c_{HCl} 0.01 М.) и соляной кислоты (c_{HCl} 0.1 М.), избыток которой требовался для перевода N,N'-дифенилдитиомалондиамида **1** в полностью протонированную форму в начальный момент титрования.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Синоцко Анна Эдуардовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4625-8798>

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

Пашевская Наталья Вячеславовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9494-4488>

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

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.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований и администрации Краснодарского края в рамках научного проекта № 19-43-230007 р_а, а также Министерства образования и науки Российской Федерации (тема 0795-2020-0031).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X21110032 для авторизованных пользователей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Pal T., Ganguly A., Maity D.S., Livingstone S.E.* // *Talanta*. 1986. Vol. 33. N 12. P. 973. doi 10.1016/0039-9140(86)80236-3
2. *Peyronel G., Pellacani G.C., Benetti G., Pollacci G.* // *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1973. N 8. P. 879. doi 10.1039/DT9730000879
3. *Pal T., Ganguly A., Pal A.* // *J. Ind. Chem. Soc.* 1988. Vol. 65. P. 655.
4. *Pellacani G.C.* // *Can. J. Chem.* 1974. Vol. 52. N 20. P. 3454. doi 10.1139/v74-512
5. *Pellacani G.C., Peyronel G., Malavasi W., Menabue L.* // *J. Inorg. Nucl. Chem.* 1977. Vol. 39. N 10. P. 1855. doi 10.1016/0022-1902(77)80222-4
6. *Михайлов О.В., Казымова М.А., Шумилова Т.А.* // *ЖОХ*. 2008. Т. 78. № 2. С. 279; *Mikhailov O.V., Kazymova M.A., Shumilova T.A.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2008. Vol. 78. N 2. P. 258. doi 10.1134/S1070363208020138
7. *Kumar A., Singh M.M.* // *Anti-Corros. Methods Mater.* 1993. Vol. 40. N 12. P. 4. doi 10.1108/eb007333
8. *Ortet O., Paiva A.P.* // *Sep. Sci. Technol.* 2010. Vol. 45. N 8. P. 1130. doi 10.1080/01496391003697408
9. *Грабенко А.Д., Кулаева Л.Н., Пелькис П.С.* // *ХГС*. 1974. № 7. С. 924; *Grabenko A.D., Kulaeva L.N., Pel'kis P.S.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 1974. Vol. 10. N 7. P. 806. doi 10.1007/bf00471359
10. *Кулаева Л.Н., Грабенко А.Д., Пелькис П.С.* // *ХГС*. 1978. № 7. С. 909; *Kulaeva L.N., Grabenko A.D., Pel'kis P.S.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 1978. Vol. 14. N 7. P. 731. doi 10.1007/BF00471638
11. *Barnikow G.* // *Chem. Ber.* 1967. Vol. 100. N 5. P. 1389. doi 10.1002/cber.19671000502
12. *Schmidt U.* // *Chem. Ber.* 1959. Vol. 92. N 5. P. 1171. doi 10.1002/cber.19590920527
13. *Menabue L., Pallacani G.C.* // *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 1976. N 5. P. 455. doi 10.1039/DT9760000455
14. *Breising V.M., Gieshoff T., Kehl A., Kilian V., Schollmeyer D., Waldvogel S.R.* // *Org. Lett.* 2018. Vol. 20. N 21. P. 6785. doi 10.1021/acs.orglett.8b02904
15. *Грабенко А.Д., Кулаева Л.Н., Пелькис П.С.* // *ХГС*. 1966. Т. 2. № 3. С. 364; *Grabenko A.D., Kulaeva L.N., Pel'kis P.S.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 1966. Vol. 2. N 3. P. 261. doi 10.1007/BF00742362
16. *Обыденнов К.Л., Головкин Н.А., Костерина М.Ф., Поспелова Т.А., Слепухин П.А., Моржерин Ю.Ю.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2014. № 6. С. 1330; *Obydenov K.L., Golovko N.A., Kosterina M.F., Pospelova T.A., Slepukhin P.A., Morzherin Y.Y.* // *Russ. Chem. Bull.* 2014. Vol. 63. N 6. P. 1330. doi 10.1007/s11172-014-0599-2
17. *Низовцева Т.В., Комарова Т.Н., Нахманович А.С., Ларина Л.И., Лопырев В.А., Калистратова Е.Ф.* // *ЖОрХ*. 2002. Т. 38. № 8. С. 1256; *Nizovtseva T.V., Komarova T.N., Nakhmanovich A.S., Larina L.I., Lopyrev V.A., Kalistratova E.F.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2002. Vol. 38. N 8. P. 1205. doi 10.1023/A:1020922131002
18. *Елохина В.Н., Ярошенко Т.И., Нахманович А.С., Ларина Л.И., Амосова С.В.* // *ЖОХ*. 2006. Т. 76. № 12. С. 2005; *Elokhina V.N., Yaroshenko T.I., Nakhmanovich A.S., Larina L.I., Amosova S.V.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2006. Vol. 76. N 12. P. 1916. doi 10.1134/S1070363206120140
19. *Низовцева Т.В., Комарова Т.Н., Нахманович А.С., Лопырев В.А.* // *ХГС*. 2002. № 9. С. 1293; *Nizovtseva T.V., Komarova T.N., Nakhmanovich A.S., Lopyrev V.A.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2002. Vol. 38. N 9. P. 1134. doi 10.1023/A:1021273702933
20. *Волкова К.А., Нахманович А.С., Елохина В.Н., Ярошенко Т.К., Ларина Л.К., Шулунова А.М., Амосова С.В.* // *ЖОрХ*. 2007. Т. 43. № 5. С. 770; *Volkova K.A., Nakhmanovich A.S., Elokhina V.N., Yaroshenko T.I., Larina L.I., Shulunova A.M., Amosova S.V.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2007. Vol. 43. N 5. P. 768. doi 10.1134/S1070428007050211
21. *Nizovtseva T.V., Komarova T.N., Nakhmanovich A.S., Larina L.I., Lopyrev V.A.* // *Arxiv.org*. 2003. Vol. xiii. P. 191. doi 10.3998/ark.5550190.0004.d20
22. *Chirkina E.A., Larina L.I., Komarova T.N.* // *J. Organomet. Chem.* 2020. Vol. 915. Article N 121242. doi 10.1016/j.jorganchem.2020.121242
23. *Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Фролов К.А.* // *ХГС*. 2015. Т. 51. № 4. С. 389; *Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Frolov K.A.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2015. Vol. 51. N 4. P. 389. doi 10.1007/s10593-015-1713-6

24. *Bakulev V.A., Lebedev A.T., Dankova E.F., Mokrushin V.S., Petrosyan V.S.* // *Tetrahedron*. 1989. Vol. 45. N 23. P. 7329. doi 10.1016/S0040-4020(01)89194-8
25. *Obydenov K.L., Klimareva E.L., Kosterina M.F., Slepukhin P.A., Morzherin Y.Y.* // *Tetrahedron Lett.* 2013. Vol. 54. N 36. P. 4876. doi 10.1016/j.tetlet.2013.06.127
26. *Barnikow G.* // *Lieb. Ann. Chem.* 1966. Bd 700. N 1. S. 46. doi 10.1002/jlac.19667000107
27. *Degorce S., Jung F.H., Harris C.S., Koza P., Lecoq J., Stevenin A.* // *Tetrahedron Lett.* 2011. Vol. 52. N 50. P. 6719. doi 10.1016/j.tetlet.2011.09.150
28. *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
29. *Брицун В.М., Есипенко А.М., Лозинский М.О.* // *ХГС*. 2008. № 12. С. 1763; *Britsun V.N., Esipenko A.N., Lozinskii M.O.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2008. Vol. 44. N 12. P. 1429. doi 10.1007/s10593-009-0214-x
30. *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
31. *Доценко В.В., Бурый Д.С., Лукина Д.Ю., Кривокольско С.Г.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2020. № 10. С. 1829; *Dotsenko V.V., Buryi D.S., Lukina D.Yu., Krivokolysko S.G.* // *Russ. Chem. Bull.* 2020. Vol. 69. N 10. P. 1829. doi 10.1007/s11172-020-2969-2
32. *Магеррамов А.М., Шихалиев Н.Г., Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г.* α -Цианогиоацетамид. М.: Техносфера, 2018. 224 с.
33. *Barnikow G.* // *J. Prakt. Chem.* 1966. Bd 32. N 5–6. S. 254. doi 10.1002/prac.19660320505
34. *Stock A., Praetorius P.* // *Chem. Ber.* 1912. Bd 45. N 3. S. 3568. doi 10.1002/cber.191204503114
35. *Stadlbauer W., Kappe T., Ziegler E.* // *Z. Naturforsch. (B).* 1977. Bd 32. N 8. S. 893. doi 10.1515/znb-1977-0813
36. *Stadlbauer W., Kappe T.* // *Sulfur Rep.* 1999. Vol. 21. N 4. P. 423. doi 10.1080/01961779908047951
37. *Reissert A., Moré A.* // *Chem. Ber.* 1906. Bd 39. N 3. S. 3298. doi 10.1002/cber.190603903152
38. *Данкова Е.Ф., Бакулев В.А., Моржерин Ю.Ю.* // *ХГС*. 1992. № 8. С. 1106; *Dankova E.F., Bakulev V.A., Morzherin Yu.Yu.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 1992. Vol. 28. N 8. P. 931. doi 10.1007/BF00531330
39. *Scheibye S., Pedersen B.S., Lawesson S.O.* // *Bull. Soc. Chim. Belg.* 1978. Vol. 87. N 3. P. 229. doi 10.1002/bscb.19780870311
40. *Hoffmeister Marten E., Maggiulli C. A.* // *J. Heterocycl. Chem.* 1978. Vol. 15. N 8. P. 1277. doi 10.1002/jhet.5570150807
41. *Barnikow G., Kath V., Richter D.* // *J. Prakt. Chem.* 1965. Bd 30. N 1–2. S. 63. doi 10.1002/prac.19650300108
42. *Grabenko A.D., Pelkis P.S., Borisewitsch A.N., Kulajewa L.N.* Pat. DE1225633 (1966) (ФРГ).
43. *Грабенко А.Д., Пелькис П.С., Борисевич А.Н., Кулаева Л. Н.* А.с. № 198327 СССР (1967) // *Б. И.* 1967. № 14.
44. *Обыденнов К.Л.* Дис. ... канд. хим. наук. Екатеринбург, 2015. С. 49.
45. *Гинзбург И.М., Дашкевич Л.Б., Кузнецов П.В., Тарасов Б.П.* // *ЖОХ*. 1975. Т. 45. № 12. С. 2705.
46. *Neese F.* // *WIREs Comput. Mol. Sci.* 2012. Vol. 2. N 1. P. 73. doi 10.1002/wcms.81
47. *Neese F.* // *WIREs Comput. Mol. Sci.* 2018. Vol. 8. N 1. Paper e1327. doi 10.1002/wcms.1327
48. *Becke A.D.* // *Phys. Rev. (A).* 1988. Vol. 38. N 6. P. 3098. doi 10.1103/PhysRevA.38.3098
49. *Lee C., Yang W., Parr R.G.* // *Phys. Rev. (B).* 1988. Vol. 37. N 2. P. 785. doi 10.1103/PhysRevB.37.785
50. *Grimme S., Ehrlich S., Goerigk L.* // *J. Comput. Chem.* 2011. Vol. 32. N 7. P. 1456. doi 10.1002/jcc.21759
51. *Andersson M.P., Uvdal P.* // *J. Phys. Chem. (A).* 2005. Vol. 109. N 12. P. 2937. doi 10.1021/jp045733a
52. *Tomasi J., Mennucci B., Cammi R.* // *Chem. Rev.* 2005. Vol. 105. N 8. P. 2999. doi 10.1021/cr9904009
53. *Allouche A.-R.* // *J. Comput. Chem.* 2011. Vol. 32. N 1. P. 174. doi 10.1002/jcc.21600
54. *Walter W., Meyer H.-W., Lehmann A.* // *Lieb. Ann. Chem.* 1974. Bd 1974. N 5. S. 765. doi 10.1002/jlac.197419740508
55. *Брицун В.М., Дороцук В.А., Богдан Н.В., Зайцев В.М., Лозинский М.О.* // *Укр. хим. журн.* 2007. Т. 73. № 5. С. 40.
56. *Печенюк В.А., Кузнецов П.В., Дашкевич Л.Б.* // *ЖОХ*. 1975. Т. 11. № 6. С. 1345.
57. *Barsoum B.N., Naoum M.M.* // *Ind. J. Chem. (A).* 1985. Vol. 24. N 6. P. 533.
58. *Брицун В.М., Дороцук В.А., Старова В.С., Рябицкий А.Б., Лозинский М.О.* // *ЖОХ*. 2012. Т. 82. № 10. С. 1695; *Britsun V.N., Doroshchuk V.A., Starova V.S., Ryabitskii A.B., Lozinskii M.O.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2012. Vol. 82. N 10. P. 1700. doi 10.1134/S1070363212100106
59. *Bayer H.O., Weiler E.D.* US Patent 3829580 (1974).
60. *Rahme L., Lepine F., Maura D., Napolitano C., Felici A., Negri M., Fontana S., Andreotti D.* Patent WO2019/79759 (2019).
61. *Roebuck B.D., Liu Y.L., Rogers A.E., Groopman J.D., Kensler T.W.* // *Cancer Res.* 1991. Vol. 51. N 20. P. 5501.
62. *Groopman J.D., DeMatos P., Egner P.A., Love-Hunt A., Kensler T.W.* // *Carcinogenesis.* 1992. Vol. 13. N 1. P. 101. doi 10.1093/carcin/13.1.101
63. *Wang J.S., Shen X., He X., Zhu Y.R., Zhang B.C., Wang J.B., Qian G.S., Kuang S.Y., Zarba A., Egner P.A., Jacobson L.P., Muñoz A., Helzlsouer K.J., Groop-*

- man J.D., Kensler T.W. // J. Nat. Cancer Inst. 1999. Vol. 91. N 4. P. 347. doi 10.1093/jnci/91.4.347
64. Chatterji T., Kizil M., Keerthi K., Chowdhury G., Pospisil T., Gates K.S. // J. Am. Chem. Soc. 2003. Vol. 125. N 17. P. 4996. doi 10.1021/ja029169y
65. Kwak M.K., Wakabayashi N., Itoh K., Motohashi H., Yamamoto M., Kensler T.W. // J. Biol. Chem. 2003. Vol. 278. N 10. P. 8135. doi 10.1074/jbc.M211898200
66. Jian F., Zheng J., Li Y., Wang J. // Green Chem. 2009. Vol. 11. N 2. P. 215. doi 10.1039/b808949c
67. 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
68. Lipinski C.A. // Drug Discov. Today: Technologies. 2004. Vol. 1. N 4. P. 337. doi 10.1016/j.ddtec.2004.11.007
69. 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
70. Sander T. OSIRIS Property Explorer. <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>. Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Switzerland.
71. Daina A., Michielin O., Zoete V. // Sci. Rep. 2017. Vol. 7. Article N 42717. doi 10.1038/srep42717
72. 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. doi 10.1021/ci300367a
73. Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V. // Mol. Inform. 2011. Vol. 30. N 2–3. P. 241. doi 10.1002/minf.201000151
74. OECD Environment, Health and Safety Publications Series on Testing and Assessment No 24. Guidance Document on Acute oral Toxicity Testing. ENV/JM/MONO(2001)4. OECD, Paris. [https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=en/jm/mono\(2001\)4&doclanguage=en](https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=en/jm/mono(2001)4&doclanguage=en)
75. Way2Drug, AntiBac-Pred. <http://way2drug.com/antibac/>. Laboratory for Structure-Function Based Drug Design, Institute of Biomedical Chemistry (IBMC), Moscow, Russia.
76. Filimonov D., Druzhilovskiy D., Lagunin A., Gloriozova T., Rudik A., Dmitriev A., Pogodin P., Poroikov V. // Biomed. Chem. Res. Methods. 2018. Vol. 1. N 1. Paper e00004. doi 10.18097/bmcrm00004
77. Yang J., Kwon S., Bae S.H., Park K.M., Yoon C., Lee J.H., Seok C. // J. Chem. Inf. Model. 2020. Vol. 60. N 6. P. 3246. doi 10.1021/acs.jcim.0c00104
78. GalaxyWEB. <http://galaxy.seoklab.org/index.html>. A web server for protein structure prediction, refinement, and related methods. Computational Biology Lab, Department of Chemistry, Seoul National University, S. Korea.
79. Ko J., Park H., Heo L., Seok C. // Nucleic Acids Res. 2012. Vol. 40. Iss. W1. P. W294. doi 10.1093/nar/gks493
80. Barile E., De S.K., Pellicchia M. // Pharm. pat. anal. 2012. Vol. 1. N 2. P. 145. doi 10.4155/ppa.12.17.
81. Sabbah D.A., Hajjo R., Bardaweel S.K., Zhong H.A. // Exp. Opin. Therap. Pat. 2021. doi 10.1080/13543776.2021.1924150
82. Andreasen P.A., Kjølner L., Christensen L., Duffy M.J. // Int. J. Cancer. 1997. Vol. 72. N 1. P. 1. doi 10.1002/(SICI)1097-0215(19970703)72:1<1::AID-IJCI>3.0.CO;2-Z
83. Li Santi A., Napolitano F., Montuori N., Ragno P. // Int. J. Mol. Sci. 2021. Vol. 22. N 8. P. 4111. doi 10.3390/ijms22084111
84. Katz B.A., Mackman R., Luong C., Radika K., Martelli A., Sprengeler P.A., Wang J., Chan H., Wong L. // Chem. Biol. 2000. Vol. 7. P. 299. doi 10.1016/S1074-5521(00)00104-6
85. Qin W., Wu H.J., Cao L.Q., Li H.J., He C.X., Zhao D., Xing L., Li P.Q., Jin X., Cao H.L. // Front. Pharmacol. 2019. Vol. 10. P. 172. doi 10.3389/fphar.2019.00172
86. Tauber A.L., Levonis S.M., Schweiker S.S. // Fut. Med. Chem. 2020. Vol. 12. N 18. P. 1657. doi 10.4155/fmc-2020-0166
87. Tauber A.L., Schweiker S.S., Levonis S.M. // Fut. Med. Chem. 2021. Vol. 13. N 06. P. 587. doi 10.4155/fmc-2020-0226
88. Андрианов А.М., Корноушенко Ю.В., Карпенко А.Д., Босько И.П., Игнатович Ж.В., Королева Е.В. // Матем. биология и биоинформ. 2020. Т. 15. № 2. С. 396. doi 10.17537/2020.15.396
89. Gibbons D.L., Pricl S., Kantarjian H., Cortes J., Quintás-Cardama A. // Cancer. 2012. Vol. 118. N 2. P. 293. doi 10.1002/cncr.26225
90. Liu J., Zhang Y., Huang H., Lei X., Tang G., Cao X., Peng J. // Chem. Biol. Drug Design. 2021. Vol. 97. N 3. P. 649. doi 10.1111/cbdd.13801
91. He X., Chen X., Zhang H., Xie T., Ye X.Y. // Exp. Opin. Therap. Pat. 2019. Vol. 29. N 2. P. 137. doi 10.1080/13543776.2019.1567713
92. Menet C.J. // Pharm. Pat. Anal. 2014. Vol. 3. N 4. P. 449. doi 10.4155/ppa.14.23
93. Nogueira M., Puig L., Torres T. // Drugs. 2020. Vol. 80. N 4. P. 341. doi 10.1007/s40265-020-01261-8
94. Chapman E., Best M.D., Hanson S.R., Wong C.H. // Angew. Chem. Int. Ed. 2004. Vol. 43. N 27. P. 3526. doi 10.1002/anie.20030063.
95. Pettersen E.F., Goddard T.D., Huang C.C., Couch G.S., Greenblatt D.M., Meng E.C., Ferrin T.E. // J. Comput. Chem. 2004. Vol. 25. N 13. P. 1605. doi 10.1002/jcc.20084
96. UCSF Chimera. Visualization system for exploratory research and analysis developed by the Resource for Biocomputing, Visualization, and Informatics at the University of California, San Francisco, US. <https://www.rbvi.ucsf.edu/chimera/>

***N,N'*-Diphenyldithiomalonodiamide: Structural Features, Acidic Properties and *in silico* Estimation of Biological Activity**

**A. E. Sinotsko^a, A. V. Bespalov^a, N. V. Pashchevskaya^a, V. V. Dotsenko^{a,b,*},
N. A. Aksenov^b, and I. V. Aksenova^b**

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

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

*e-mail: victor_dotsenko@mail.ru

Received August 14, 2021; revised August 14, 2021; accepted September 18, 2021

The spectral characteristics of dithiomalonodiamide (*N,N'*-diphenyldithiomalonodiamide) were studied, and the dissociation constant was determined by potentiometric titration. Quantum-chemical methods at the B3LYP-D3BJ/6-311+G (2d,p) level were used to calculate the molecular geometry and vibrational spectra of the most stable tautomeric forms of dithiomalonodiamide. The bioavailability parameters were calculated, and possible protein targets were predicted by the protein ligand docking method.

Keywords: methylene active thioamides, dithiomalonodiamide, tautomerism, potentiometric determination of the dissociation constant, calculated biological activity