

СИНТЕЗ И АМИНОМЕТИЛИРОВАНИЕ МОРФОЛИНИЕВОЙ СОЛИ 6-АМИНО-4-ФЕНИЛ- 2-(ДИЦИАНОМЕТИЛЕН)-1,2-ДИГИДРОПИРИДИН- 3,5-ДИКАРБОНИТРИЛА

© 2021 г. А. О. Курскова^а, В. В. Доценко^{б,с}, К. А. Фролов^а, Н. А. Аксенов^с, И. В. Аксенова^с,
Б. С. Кривоколыско^д, С. Г. Кривоколыско^{а,д,*}

^а Лаборатория «ХимЭкс», Луганский государственный университет имени В. Даля,
кв. Молодежный 20-А/7, Луганск, 91034 Украина

^б Кубанский государственный университет, Краснодар, 350040 Россия

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

^д Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки, Луганск, 91045 Украина

*e-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru

Поступило в Редакцию 17 мая 2021 г.

После доработки 17 мая 2021 г.

Принято к печати 3 июня 2021 г.

При конденсации бензальдегида, малонитрила и димера малонитрила (2-аминопропен-1,1,3-трикарбонитрила) в присутствии избытка морфолина в этаноле получена морфолиниевая соль 6-амино-4-фенил-2-(дицианометилена)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрила. Последняя в условиях реакции Манниха с участием первичных аминов и формальдегида дает, в зависимости от условий, 6-амино-4-фенил-2-(дицианометилена)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил, 6-(гидрокси-метиламино)-4-фенил-2-(дицианометилена)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил или цвиттер-ионные продукты аминометилирования, 6-(аммониометиламино)-4-фенил-3,5-дициано-пиридин-2-ил)дицианометаниды. Строение продуктов реакций установлено с привлечением методов 2D ЯМР спектроскопии и рентгено-структурного анализа. Проведен предикторный анализ биологической активности новых соединений *in silico*.

Ключевые слова: димер малонитрила, 2-(дицианометилена)-1,2-дигидропиридины, аминометилирование, реакция Манниха

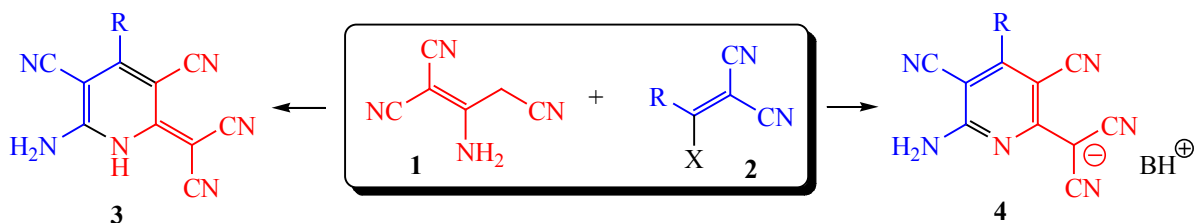
DOI: 10.31857/S0044460X21080084

В литературе содержится множество примеров практического применения димера малонитрила (2-аминопропен-1,1,3-трикарбонитрила) **1** в органическом синтезе (обзорные работы см. [1, 2]). Одним из важных направлений использования димера малонитрила является синтез функциональных гетероциклических соединений – полициано-пиридинов [3]. Такие соединения представляют интерес как перспективные флуоресцентные красители [4], реагенты для получения труднодоступных производных ряда нафтириди-

на [5–8], ингибиторы киназ с противоопухолевым действием [9] и т. п. В ряде работ описан синтез 6-амино-2-(дицианометилена)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрилов **3** или их солей **4** реакцией димера малонитрила **1** с непредельными динитрилами **2** [10–12] (схема 1).

Изоструктурные аналоги соединений **3**, **4** – производные цианоацетамида и цианотиоацетамида **6**, **7** – представляют собой перспективные субстраты для аминометилирования, и в условиях реакции Манниха под действием первичных ами-

Схема 1.



B – органическое основание; X – H или уходящая группа.

Схема 2.

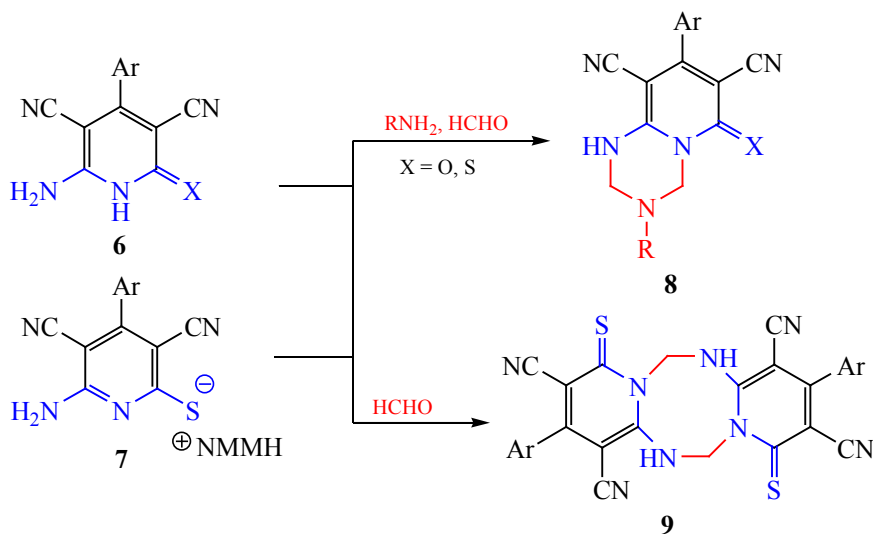
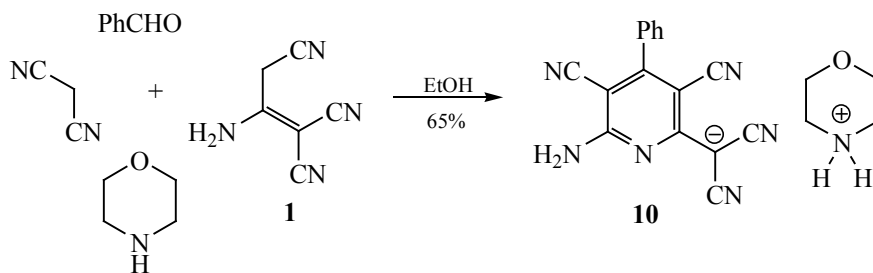


Схема 3.

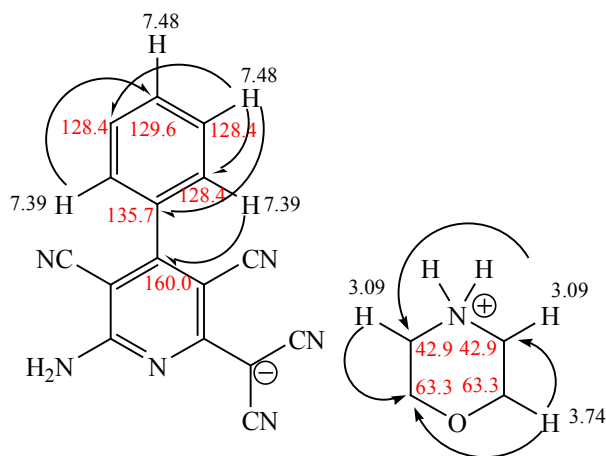


нов и/или формальдегида превращаются в производные пиридо[1,2-*a*][1,3,5]триазина **8** или дигидро[1,2-*a*:1',2'-*e*][1,3,5,7]тетразоина **9** [13–17] (схема 2).

6-Амино-2-(дицианометилен)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрилы **3** ранее в реакции аминометилирования не вводились. В продолжение наших исследований в области реакций гетероциклизации с участием димера малонитрила

[18–21], мы решили изучить поведение аналогов соединений **3**, **4** в условиях реакции Манниха.

Установлено, что последовательное взаимодействие бензальдегида, малонитрила, димера малонитрила **1** в присутствии избытка морфолина в этаноле при 25°C приводит к образованию морфолиниевой соли 6-амино-4-фенил-2-(дицианометилен)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрила **10** (R = Ph) с выходом 65% (схема 3).

Таблица 1. Основные корреляции в спектрах ЯМР ^1H - ^{13}C HSQC и HMBC соединения **10**^a

δ_{H} , м. д.	δ_{C} , м. д.	
	^1H - ^{13}C HSQC	^1H - ^{13}C HMBC
3.09 уш. с (4H, CH_2NCH_2)	42.9 (CH_2NCH_2)	42.9 (CH_2NCH_2), 63.3 (CH_2OCH_2)
3.74 т (4H, CH_2OCH_2)	63.3 (CH_2OCH_2)	42.9 (CH_2NCH_2), 63.3 (CH_2OCH_2)
7.39 м (2H, C^2H , C^6H , Ph)	128.4* (C^2H , C^6H , Ph)	129.6* (C^4H , Ph), 160.0 (C^4)
7.48 м (2H, C^3H , C^5H , Ph)	128.4* (C^3H , C^5H , Ph)	128.4* (C^2H , C^6H , Ph), 128.4* (C^3H , C^5H , Ph), 135.7 (C^1 , Ph)
7.48 м (1H, C^4H , Ph)	129.6* (C^4H , Ph)	—

^a Здесь и далее звездочкой обозначены сигналы атомов углерода, находящиеся в противофазе в спектре ЯМР ^{13}C DEPTQ.

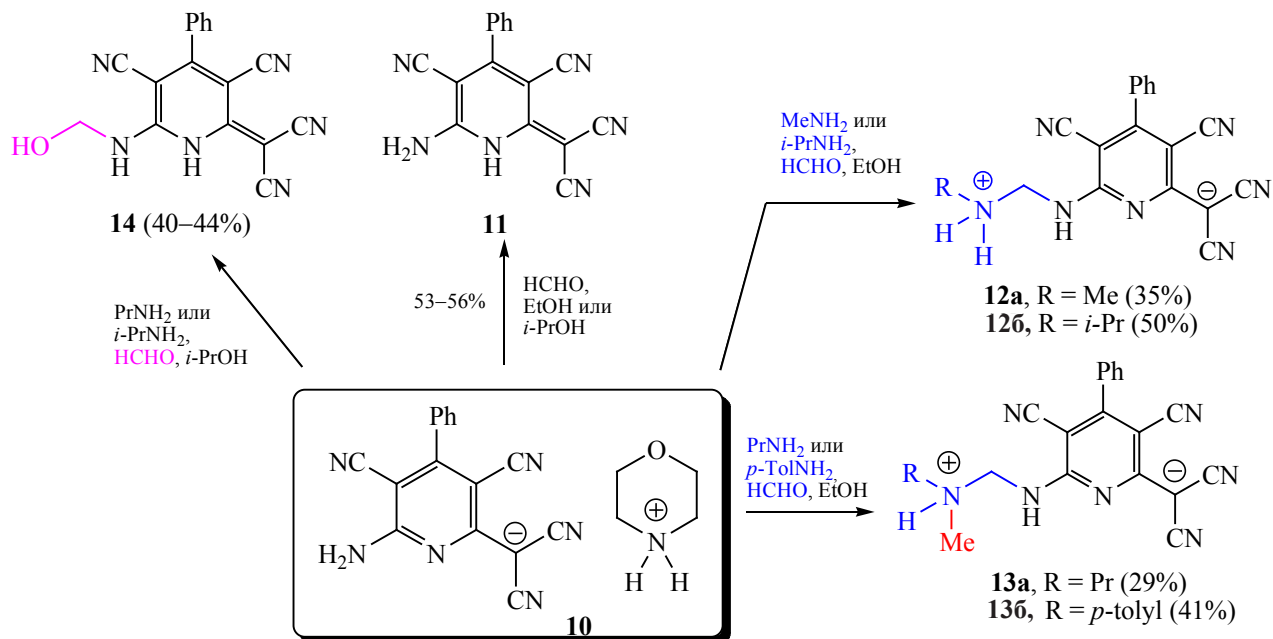
Строение соединения **10** было изучено с привлечением методов спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C (DEPTQ), 2D ЯМР (^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC) (табл. 1), а также ИК спектроскопии.

Установлено, что кратковременное кипячение соли **10** с избытком формалина в EtOH или *i*-PrOH приводит вместо образования продуктов окси- или аминометилирования к выделению 6-амино-4-фенил-2-(дицианометил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрила **11** с выходами 53 и 56% соответственно. При кипячении соли **10** с избытком HCHO, метиламином или изопропиламином в EtOH были получены продукты аминометилирования **12a**, **б** с выходами 35 и 50% по аминогруппе C^6NH_2 (схема 4). В то же время, проведение реакции Манниха в аналогичных условиях, но с участием пропиламина или *para*-толуидина сопровождается реакцией метилирования по Эшвайлеру–Кларку [22, 23] с образованием бетаинов **13a**, **б** (выходы 29 и 41%). При использовании в качестве растворителя изопропанола реакция соли

10 с избытком HCHO и пропиламином либо изопропиламином дает только продукт гидроксиметилирования по аминогруппе C^6NH_2 – пиридин **14** (выходы 40 и 44%). Полученные результаты можно объяснить следующим образом: образование соединений **11** происходит вследствие связывания морфолина формальдегидом, либо же через подкисление соли **10** муравьиной кислотой, неизбежно присутствующей в водном формалине вследствие окисления/диспропорционирования HCHO. Наличием HCOOH можно также объяснить протекание побочной реакции N-метилирования по Эшвайлеру–Кларку в случае соединений **13**, поскольку формалин для реакции берется в избытке, и муравьиная кислота, очевидно, присутствует в реакционной массе в достаточном количестве. Образование соединений **12** (вместо **13**) предположительно связано с меньшей растворимостью и выведением из сферы реакции.

Примечательно, что в отличие от серных и кислородных аналогов **6**, **7**, ни в одном из случа-

Схема 4.



ев не было отмечено образования 1,3,5-триазинового или 1,3,5,7-тетразиоцинового циклов. Столь существенная разница в регионаправленности реакций аминометилирования соли **10** по сравнению с результатами, представленными в работах [13–17], может быть объяснена либо пониженной

нуклефильностью атома азота пиридинового цикла вследствие суммарного акцепторного действия двух нитрильных и дицианометиленовой групп, либо образованием устойчивых бетаиновых структур типа **12** без возможности для дальнейшей гетероциклизации.

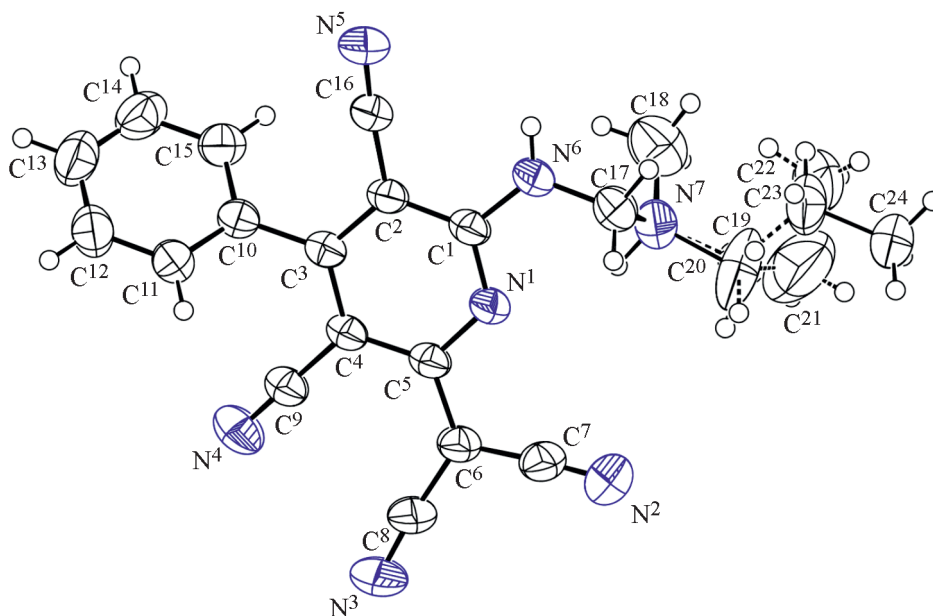
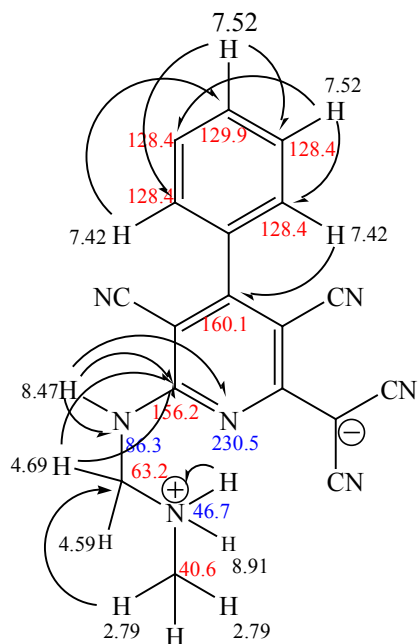


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения **13a** в кристалле. Тепловые эллипсоиды неводородных атомов показаны на уровне 50%-ной вероятности нахождения атома.

Таблица 2. Основные корреляции в спектрах ЯМР HSQC и HMBC ^1H - ^{13}C и ^1H - ^{15}N соединения **12a**

δ_{H} , м. д.	δ_{C} , м. д.		δ_{N} , м. д.	
	^1H - ^{13}C HSQC	^1H - ^{13}C HMBC	^1H - ^{15}N HSQC	^1H - ^{15}N HMBC
2.79 д (3H, Me)	40.6* (Me)	63.2 (NCH ₂ N)	–	–
4.59 м (1H, NCH ₂ N)	63.2 (NCH ₂ N)	40.6* (Me), 156.2 (C ⁶)	–	–
4.69 м (1H, NCH ₂ N)	63.2 (NCH ₂ N)	156.2 (C ⁶)	–	–
7.42 м (2H, C ² H, C ⁶ H, Ph)	128.4* (C ² H, C ⁶ H, Ph)	129.9* (C ⁴ H, Ph), 160.1 (C ⁴)	–	–
7.52 м (1H, C ⁴ H, Ph)	129.9* (C ⁴ H, Ph)	128.4* (C ² H, C ³ H, C ⁵ H, C ⁶ H, Ph)	–	–
7.52 м (2H, C ³ H, C ⁵ H, Ph)	128.4* (C ³ H, C ⁵ H, Ph)	128.4* (C ² H, C ³ H, C ⁵ H, C ⁶ H, Ph)	–	–
8.47 т (1H, NH)	–	156.2 (C ⁶)	86.3 (NH)	230.5 (N ¹)
8.91 уш. с (1H, N ⁺ H)	–	–	46.7 (N ⁺ H)	–

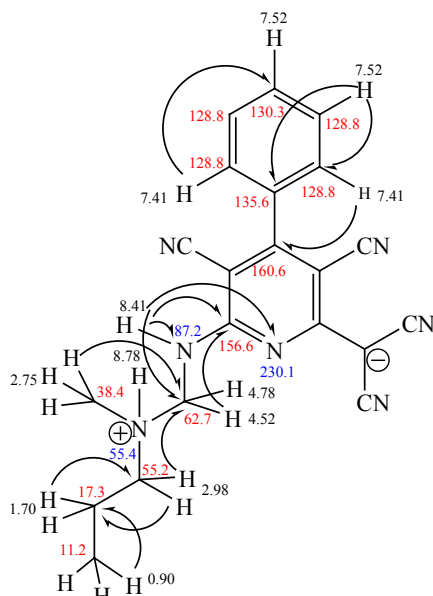
Строение соединений **11–14** было изучено с использованием методов спектроскопии ЯМР на ядрах ^1H и ^{13}C (DEPTQ), двумерных экспериментов 2D ЯМР (^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{15}N HSQC, ^1H - ^{15}N HMBC) (табл. 2–4), а также ИК спектроскопии. Строение соединения **13a** дополнительно подтверждено данными рентгеноструктурных исследований (рис. 1).

Следует отметить, что полученные соединения являются структурными аналогами 2-амино-6-(R-тио)пиридин-3,5-дикарбонитрилов общей формулы **15** (схема 5). Подобные соединения обла-

дают противомикробным [24–26], антиприонным [27–29], противоопухолевым [30] действием, проявляют свойства ингибиторов тирозинкиназ [31], ингибиторов α -глюкозидазы [32] и агонистов аденозиновых рецепторов [33–36]. Из числа наиболее эффективных препаратов последней группы стоит отметить кападенозон (capadenoson) **16** [37–39] и nelaденосон-биаланат (neladenoson bialanate) **17** [40, 41], используемые для лечения стенокардии и хронической сердечной недостаточности.

В связи с этим мы решили провести первичный предикторный анализ и расчет *in silico* воз-

Таблица 3. Основные корреляции в спектрах ЯМР HSQC и HMBC ^1H - ^{13}C и ^1H - ^{15}N соединения **13a**



δ_{H} , м. д.	δ_{C} , м. д.		δ_{N} , м. д.	
	^1H - ^{13}C HSQC	^1H - ^{13}C HMBC	^1H - ^{15}N HSQC	^1H - ^{15}N HMBC
0.90 т (3H, Me Pr)	11.2* (Me Pr)	17.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Me Pr}$), 55.2 ($\text{CH}_2\text{ Pr}$)	–	–
1.70 м (2H, $\text{CH}_2\text{Me Pr}$)	17.3 ($\text{CH}_2\text{Me Pr}$)	11.2* (Me Pr), 55.2 ($\text{CH}_2\text{ Pr}$)	–	–
2.75 д (3H, Me)	38.4* (Me)	55.2 ($\text{CH}_2\text{ Pr}$), 62.7 (NCH_2N)	–	–
2.98 м (2H, $\text{CH}_2\text{ Pr}$)	55.2 ($\text{CH}_2\text{ Pr}$)	17.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Me Pr}$), 62.7 (NCH_2N)	–	–
4.52 м (1H, NCH_2N)	62.7 (NCH_2N)	156.6 (C^6)	–	–
4.78 м (1H, NCH_2N)	62.7 (NCH_2N)	156.6 (C^6)	–	–
7.41 м (2H, C^2H , C^6H , Ph)	128.8* (C^2H , C^6H , Ph)	130.3* (C^4H , Ph), 160.6 (C^4)	–	–
7.52 м (1H, C^4H , Ph)	130.3* (C^4H , Ph)	–	–	–
7.52 м (2H, C^3H , C^5H , Ph)	128.8* (C^3H , C^5H , Ph)	128.8* (C^2H , C^6H , Ph), 128.8* (C^3H , C^5H , Ph), 135.6 (C^1 , Ph)	–	–
8.41 т (1H, NH)	–	62.7 (NCH_2N), 156.6 (C^6)	87.2 (NH)	230.1 (N^1)
8.78 уш. с (1H, N^+H)	–	–	55.4 (N^+H)	–

Схема 5.

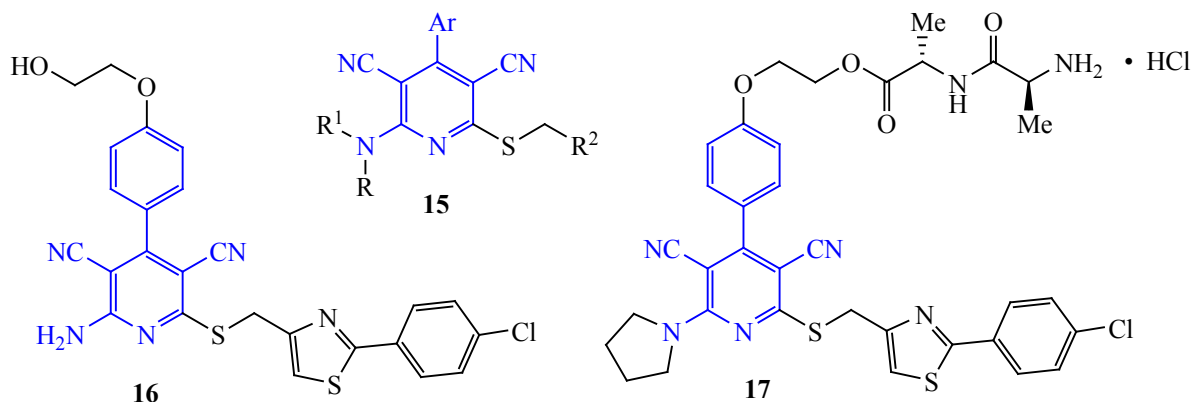
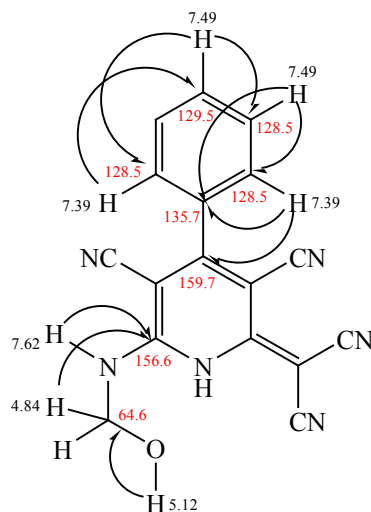


Таблица 4. Основные корреляции в спектрах ЯМР HSQC и HMBC ^1H - ^{13}C соединения **14**

δ_{H} , м. д.	δ_{C} , м. д.	
	^1H - ^{13}C HSQC	^1H - ^{13}C HMBC
4.84 м (2H, NCH ₂ O)	64.6 (NCH ₂ O)	156.6 (C ⁶)
5.12 т (1H, OH)	–	64.6 (NCH ₂ O)
7.39 м (2H, C ² H, C ⁶ H, Ph)	128.5* (C ² H, C ⁶ H, Ph)	128.5* (C ³ H, C ⁵ H, Ph), 129.5* (C ⁴ H, Ph), 135.7 (C ¹ , Ph), 159.7 (C ⁴)
7.49 м (2H, C ³ H, C ⁵ H, Ph)	128.5* (C ³ H, C ⁵ H, Ph)	128.5* (C ² H, C ⁶ H, Ph), 135.7 (C ¹ , Ph)
7.49 м (1H, C ⁴ H, Ph)	129.5* (C ⁴ H, Ph)	128.5* (C ² H, C ³ H, C ⁵ H, C ⁶ H, Ph)

Таблица 5. Риски токсичности и физико-химические параметры соединений **11–14**, спрогнозированные с помощью программного пакета OSIRIS Property Explorer

Соединение	Риск токсичности ^a				Физико-химические параметры					
	A	B	C	D	<i>cLogP</i>	<i>logS</i>	MW	TPSA	drug-likeness	drug-score
11	–	–	–	–	0.59	–4.86	284	133.2	–6.75	0.37
12a	–	–	–	–	–0.43	–6.54	327	136.6	–5.56	0.28
12b	–	–	–	–	0.34	–7.22	355	136.6	–5.49	0.25
13a	–	–	–	–	0.56	–6.75	369	124.5	–5.82	0.26
13b	–	–	–	–	2.40	–8.37	417	124.5	–6.78	0.22
14	±	+	+	+	0.44	–5.10	314	139.4	–6.82	0.06

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

можных мишеней, параметров ADMET и соответствия критериям биодоступности для соединений **11–14**. Анализ структур на соответствие «правилу пяти» К. Липински [молекулярная масса (MW) \leq 500, *cLogP* \leq 5.0, TPSA \leq 140 Å², число акцепторов водородных связей \leq 10, доноров \leq 5] [42–44] проведен с использованием программного сервиса OSIRIS Property Explorer [45]. Рассчитаны следу-

ющие параметры: *cLogP* [логарифм коэффициента распределения между *n*-октанолом и водой $\log(c_{\text{octanol}}/c_{\text{water}})$], растворимость (*logS*), площадь топологической полярной поверхности (Topological Polar Surface Area, TPSA), ряд токсикологических характеристик – рисков побочных эффектов (мутагенные, онкогенные, репродуктивные эффекты), параметр сходство с известными

Таблица 6. Расчетные параметры ADMET для соединений **11–14**^a

№	Проникновение через ГЭБ	Гастроинтестинальная абсорбция	Ингибирование цитохромов P450					Тест Эймса	Острая токсичность (крысы) pLD ₅₀ , lg [1/(моль/кг)]
			CYP1A2	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4		
11	0.6253 +	0.9863 +	0.7779 +	0.5102 +	0.5340 –	0.9005 –	0.6638 –	0.7887 +	2.7519
12a	0.8792 +	0.9191 +	0.7263 +	0.5829 –	0.8480 –	0.8620 –	0.6255 +	0.5961 +	2.8731
12б	0.8218 +	0.8880 +	0.6892 +	0.5000 –	0.7694 –	0.8321 –	0.6596 +	0.5271 +	2.9129
13a	0.6667 +	0.8292 +	0.5545 –	0.7600 –	0.7810 –	0.7380 –	0.7455 –	0.6567 –	2.6426
13б	0.8380 +	0.8057 +	0.7555 +	0.5480 –	0.7632 –	0.6333 –	0.6469 +	0.5172 +	2.9104
14	0.7717 +	0.9384 +	0.6734 +	0.5252 +	0.6492 –	0.7869 –	0.6961 –	0.5252 –	2.5256

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

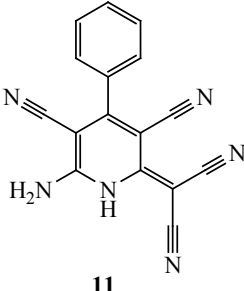
лекарственными препаратами (drug-likeness), а также общая оценка фармакологического потенциала соединения (drug-score).

Согласно приведенным в табл. 5 данным, значение *cLogP* для соединений **11–14** находится в диапазоне –0.43–2.40, что указывает на вероятную хорошую абсорбцию [42–44]. В то же время значение *logS* < –4.0 для всех исследуемых соединений указывает на весьма низкую растворимость (менее 1×10^{-4} моль/л), что снижает биодоступность. Молекулярные массы всех соединений и показатели параметра TPSA соответствует критериям пероральной биодоступности. Все соединения, кроме обладающего аминоалкилирующими свойствами гидроксиметильного производного **14**, в прогнозе с использованием OSIRIS Property Explorer демонстрируют отсутствие риска возможных токсических эффектов. Для соединения **11** отмечено наивысшее значение показателя фармакологического потенциала соединения (drug-score). Для прогнозирования параметров ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion, Toxicity) также использовался программный пакет admetSAR [46]. Согласно критериям US EPA, по острой перораль-

ной токсичности исследуемые соединения можно отнести к III (**13a**, 500 мг/кг < LD₅₀ < 5000 мг/кг) и II (остальные соединения, 50 мг/кг < LD₅₀ < 500 мг/кг) категориям. Для всех соединений прогнозируется высокая гастроэнтеральная абсорбция и вероятная возможность проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Только для соединения **13a** прогнозируется полное отсутствие ингибирующего действия в отношении цитохромов P450 и возможного мутагенного эффекта в тесте Эймса (табл. 6).

Возможные протеиновые мишени для показавшего наивысшее значение drug-score соединения **11** соединений были спрогнозированы с использованием протокола протеин-лигандного докинга GalaxySagittarius [47] на базе веб-сервера GalaxyWeb [48, 49]. Предварительно 3D-структура была оптимизирована средствами молекулярной механики в силовом поле MM2 для оптимизации геометрии и минимизации энергии. Докинг с использованием протокола GalaxySagittarius проводили в режимах Binding compatibility prediction и Re-ranking using docking. В табл. 7 представлены результаты докинга для соединения **11** для 20

Таблица 7. Результаты прогнозирования протеин-лигандного взаимодействия для соединения **11**

Соединение	Идентификатор протеина PDB ID	Идентификатор протеина UniProt ID	Пре-докингвая оценка протеин-лигандного взаимодействия (Predock score)	Свободная энергия связывания, ккал/моль (Docking score)	Общая оценка протеин-лигандного взаимодействия
 <p style="text-align: center;">11</p>	6aaj	O60674	0.104	-6.462	0.153
	3zbx	P08581	0.084	-9.114	0.152
	4qyg	O14757	0.087	-8.527	0.151
	5n1v	P68400, P68400	0.092	-7.613	0.150
	5up3	Q99683	0.091	-7.398	0.146
	6ocq	Q13546, Q13546	0.065	-10.825	0.146
	3nxx	P00374	0.085	-7.519	0.141
	4g9r	P15056, P15056	0.074	-8.883	0.140
	4xs2	Q9NWZ3	0.083	-7.453	0.139
	1unl	Q00535	0.077	-8.100	0.137
	5ebz	O15111, O15111	0.072	-8.541	0.136
	6i8z	Q05397	0.089	-6.220	0.135
	6q4e	P24941	0.097	-5.015	0.135
	5hcl	O60885	0.098	-4.718	0.134
	3eyg	P23458	0.076	-7.640	0.133
	2xir	P35968	0.087	-6.181	0.133
	4gj3	P29597	0.081	-6.956	0.133
	4z16	P52333, P52333	0.078	-7.358	0.133
	5gjf	O43318	0.073	-7.924	0.133
	3mtl	Q00536	0.057	-9.968	0.132

комплексов мишень-лиганд с минимальной свободной энергией связывания ΔG_{bind} и наилучшей оценкой протеин-лигандного взаимодействия. Прогнозируемые протеиновые мишени указаны с помощью ID-идентификаторов в Protein Data Bank (PDB) и в базе данных UniProt. Как можно заметить из табл. 7, полученные соединения обнаруживают сродство к широкой группе белков-киназ. В частности, прогнозируется аффинность к тирозин-протеиновой Янус-киназе JAK2 (PDB ID 6aaj) (рис. 2), с-Мет-киназе (PDB ID 3zbx), серин-треонин-киназе CHK1 (PDB ID 4qyg) и ряду других, что указывает на перспективность изучения активности соединения **11** в отношении аутоиммунных и онкологических заболеваний.

Суммируя результаты работы, необходимо отметить, что ранее не описанным в литературе способом (последовательной конденсацией бензальдегида, малонитрила и 2-аминопропен-1,1,3-трикарбонитрила в присутствии избытка

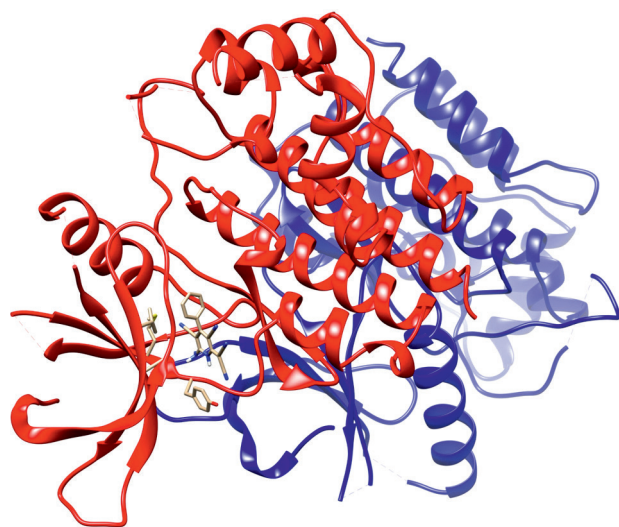


Рис. 2. Прогнозируемая структура протеин-лигандного комплекса соединения **11** и Янус-киназы JAK2 (PDB ID 6aaj) (получено с использованием протокола GalaxySagittarius).

морфолина) была получена морфолиниевая соль 6-амино-4-фенил-2-(дицианометил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрила. Показано, что аминометилирование этой соли с первичными аминами и избытком формальдегида протекает неоднозначно, с образованием различных производных полицианопиридина, функционализированных по C^6NH_2 -группе. Установлено образование необычных продуктов восстановления по Эшвейлеру–Кларку; в то же время, образования продуктов гетероциклизации не наблюдалось. В целом следует отметить меньшую реакционную способность производных 2-(дицианометил)пиридина в сравнении с пиридин-2(1*H*)-онами и -тионами близкого строения. Предикторный анализ биологической активности показал перспективность молекул как возможных лигандов для белковых мишеней, но при этом спрогнозирована недостаточная растворимость для всех соединений, что подтверждается экспериментально. Возможным направлением дальнейших исследований в данной области является получение соединений с фармакофорным 6-амино-4-арил-3,5-дицианопиридиновым фрагментом, но с лучшими показателями биодоступности.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР 1H записаны на спектрометре Bruker DPX-400 [400.40 (1H), 100.63 (^{13}C), 40.55 МГц (^{15}N)] в ДМСО- d_6 или $CDCl_3$. Внутренний стандарт – ТМС или остаточные сигналы растворителя. ИК спектры зарегистрированы на ИК Фурье-спектрометре Bruker Vertex 70 с приставкой НПВО на кристалле алмаза. Масс-спектры получены на приборе Shimadzu GCMS-QP 2010S путем прямого ввода вещества в ионный источник (энергия ионизирующего излучения – 70 эВ). Элементный анализ выполнен на С,Н,N-анализаторе Carlo Erba 1106, погрешность измерения $\pm 0.4\%$. Контроль чистоты полученных соединений осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol UV254, элюент – ацетон–гексан 1:1, проявитель – пары йода, УФ детектор. Температуры плавления определены на столике Кофлера.

Для синтезов использовали коммерчески доступные реагенты, димер малонитрила **1** получен димеризацией малонитрила в присутствии КОН по известному методу [50].

Морфолиниевая соль 6-амино-4-фенил-2-(дицианометил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрила (10). Смесь 0.77 мл (7.5 ммоль) бензальдегида, 0.5 г (7.5 ммоль) малонитрила и 1 капли морфолина в 25 мл этанола перемешивали при 25°C. Через 10 мин прибавляли 1.0 г (7.5 ммоль) димера малонитрила **1** и 1.3 мл (15 ммоль) морфолина. После растворения всех исходных компонентов реакционную массу оставляли на 12 ч, затем образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали холодным этанолом и ацетоном, сушили 3 ч при 60°C. Выход 65%, темно-желтый мелкокристаллический порошок, т. пл. 281–283°C. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2165 ш, 2180 ш ($C\equiv N$), 3253 ш, 3313 ш, 3520 ш (NH_2 , N^+H_2). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 3.09 уш. с (4H, CH_2NCH_2), 3.74 т (4H, CH_2OCH_2 , $^3J_{HN}$ 4.8 Гц), 7.00 уш. с (частично в дейтерообмене), 8.66 уш. с (2×2H, NH_2 , N^+H_2), 7.39 м (2H, C^2H , C^6H , Ph), 7.48 м (3H, C^3H , C^4H , C^5H , Ph). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (ДМСО- d_6), δ_C , м. д.: 42.9 (CH_2NCH_2), 63.3 (CH_2OCH_2), 80.5, 85.2 (C^3 , C^5), 116.3, 116.6 (4C≡N), 128.4* (C^2H , C^3H , C^5H , C^6H , Ph), 129.6* (C^4H , Ph), 135.7 (C^1 , Ph), 158.4 (C^6), 160.0 (C^4), 161.8 (C^2). Сигнал углерода $C(C\equiv N)_2$ в спектре не обнаруживается. Здесь и далее звездочкой обозначены сигналы в противофазе. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 372 (3) [$M + 1$]⁺, 329 (100) [M – катион морфолина + 46]⁺, 307 (30) [M – катион морфолина + 1 + 23]⁺. Найдено, %: С 64.49; Н 4.48; N 26.15. $C_{20}H_{17}N_7O$. Вычислено, %: С 64.68; Н 4.61; N 26.40. M 371.4.

6-Амино-4-фенил-2-(дицианометил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил (11). К суспензии 0.74 г (2 ммоль) соли **10** в 20 мл этанола или изопропанола прибавляли 3.5 мл 37%-ного HCHO. Реакционную массу нагревали до кипения (происходила гомогенизация) и фильтровали через бумажный фильтр. Образовавшийся осадок через 24 ч отделяли, промывали холодным этанолом и сушили 3 ч при 60°C. Выход 53% (из EtOH), 56% (из *i*-PrOH), мелкокристаллический порошок бежевого цвета, т. пл. 260–263°C (т. пл. 302–307°C [10], 195–197°C [11]). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2173 ср, 2200 ср ($C\equiv N$), 3285 ш (NH , NH_2). Спектр ЯМР 1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 7.40 м (2H, C^2H , C^6H , Ph), 7.49 м (3H, C^3H , C^4H , C^5H , Ph). Сигналы водородов NH, NH_2 не проявляются в следствие дейтерообмена, что отмечалось ранее в работах [10, 11].

Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 48.1 [$\underline{\text{C}}(\text{C}\equiv\text{N})_2$], 81.3, 85.3 (C^3 , C^5), 116.3 ($4\text{C}\equiv\text{N}$), 128.4* (C^2H , C^3H , C^5H , C^6H , Ph), 129.6* (C^4H , Ph), 135.6 (C^1 , Ph), 156.5 (C^6), 159.7 (C^4), 162.1 (C^2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 353 (50) [$M + 23 + 46$] $^+$. Найдено, %: С 67.48; Н 2.75; N 29.32. $\text{C}_{16}\text{H}_8\text{N}_6$. Вычислено, %: С 67.60; Н 2.84; N 29.56. M 284.3.

Общая методика получения соединений 12–14. Смесь 0.74 г (2 ммоль) соли **10**, 2 ммоль соответствующего первичного амина, 3.5 мл 37%-ного НСНО в 20 мл этанола (или изопропанола для соединения **14**) доводили до кипения и гомогенизации, затем фильтровали через бумажный фильтр. Образовавшийся осадок через 24 ч отделяли, промывали холодным этанолом и сушили 3 ч при 60°C.

(6-{{(Метиламмоний)метил}амино}-4-фенил-3,5-дицианопиридин-2-ил)дицианометанид (12а). Выход 35%, светло-желтый мелкокристаллический порошок, т. пл. 242–244°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2183 ср, 2190 ср, 2225 ср ($\text{C}\equiv\text{N}$), 3103 ш, 3290 ш (NH, N^+H_2). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.79 д (3H, Me, $^3J_{\text{HH}}$ 4.7 Гц), 4.59 м, 4.69 м (2H, NCH_2N), 7.42 м (2H, C^2H , C^6H , Ph), 7.52 м (3H, C^3H , C^4H , C^5H , Ph), 8.47 т (1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 5.7 Гц), 8.91 уш. с, 9.18 уш. с (2H, N^+H_2 , частично в дейтерообмене). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 40.6* (Me), 45.7 [$\underline{\text{C}}(\text{C}\equiv\text{N})_2$], 63.2 (NCH_2N), 81.7, 87.0 (C^3 , C^5), 115.8, 116.0, 119.0, 121.4 ($4\text{C}\equiv\text{N}$), 128.4* (C^2H , C^3H , C^5H , C^6H , Ph), 129.9* (C^4H , Ph), 135.2 (C^1 , Ph), 156.2 (C^6), 160.1 (C^4), 161.8 (C^2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 374 (100) [$M + 46 + 1$] $^+$. Найдено, %: С 65.90; Н 3.89; N 29.69. $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_7$. Вычислено, %: С 66.04; Н 4.00; N 29.95. M 327.3.

(6-{{(Изопропиламмоний)метил}амино}-4-фенил-3,5-дицианопиридин-2-ил)дицианометанид (12б). Выход 50%, желтый мелкокристаллический порошок, т. пл. 191–193°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2157 ср, 2170 ср, 2225 ср, 2237 ср ($\text{C}\equiv\text{N}$), 3242 ш, 3297 ш (NH, N^+H_2). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 1.25 д (6H, 2Me, *i*-Pr, $^3J_{\text{HH}}$ 6.4 Гц), 3.53 м (1H, CH *i*-Pr), 4.59 м (2H, NCH_2N), 7.41 м (2H, C^2H , C^6H , Ph), 7.51 м (3H, C^3H , C^4H , C^5H , Ph), 8.13 т (1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 5.8 Гц), 8.38 уш. с (2H, N^+H_2). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 18.9 (2Me, *i*-Pr), 45.6* [$\underline{\text{C}}(\text{C}\equiv\text{N})_2$], 48.3 (CH, *i*-Pr), 52.1* (NCH_2N), 81.4*, 86.7* (C^3 , C^5), 115.8*, 116.1*, 119.2*, 121.2* ($4\text{C}\equiv\text{N}$), 128.4 (C^2H , C^3H , C^5H , C^6H ,

Ph), 129.8 (C^4H , Ph), 135.2* (C^1 , Ph), 156.1* (C^6), 160.1* (C^4), 162.0* (C^2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 353 (60) [$M - 2$] $^+$, 400 (5) [$M - 1 + 46$] $^+$. Найдено, %: С 67.30; Н 4.74; N 27.49. $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_7$. Вычислено, %: С 67.59; Н 4.82; N 27.59. M 355.4.

(6-{{(Метил(пропил)аммоний)метил}амино}-4-фенил-3,5-дицианопиридин-2-ил)дицианометанид (13а). Выход 29%, светло-коричневый мелкокристаллический порошок, т. пл. 215–217°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2160 с, 2180 с ($\text{C}\equiv\text{N}$), 3101 ш, 3310 ш (NH, N^+H). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 0.90 т (3H, Me, Pr, $^3J_{\text{HH}}$ 7.4 Гц), 1.70 м (2H, CH_2Me , Pr), 2.75 д (3H, Me, $^3J_{\text{HH}}$ 4.6 Гц), 2.98 м (2H, CH_2 Pr), 4.52 м, 4.78 м (2H, NCH_2N), 7.41 м (2H, C^2H , C^6H , Ph), 7.52 м (3H, C^3H , C^4H , C^5H , Ph), 8.41 т (1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 6.1 Гц), 8.78 уш. с (1H, N^+H , частично в дейтерообмене). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 11.2* (Me, Pr), 17.3 (CH_2Me , Pr), 38.4* (Me), 46.9 [$\underline{\text{C}}(\text{C}\equiv\text{N})_2$], 55.2 (CH_2 , Pr), 62.7 (NCH_2N), 82.0, 87.5 (C^3 , C^5), 116.2, 116.5, 119.6, 121.8 ($4\text{C}\equiv\text{N}$), 128.8* (C^2H , C^3H , C^5H , C^6H , Ph), 130.3* (C^4H , Ph), 135.6 (C^1 , Ph), 156.6 (C^6), 160.6 (C^4), 162.3 (C^2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 392 (45) [$M + 23$] $^+$. Найдено, %: С 68.01; Н 5.10; N 26.40. $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_7$. Вычислено, %: С 68.28; Н 5.18; N 26.54. M 369.4.

(6-{{(Метил(4-метилфенил)аммоний)метил}амино}-4-фенил-3,5-дицианопиридин-2-ил)дицианометанид (13б). Выход 41%, темно-желтый мелкокристаллический порошок, т. пл. 271–273°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2112 ш, 2173 ср ($\text{C}\equiv\text{N}$), 3143 ш, 3175 ш, 3200 ш (NH, N^+H). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 2.18–2.35 м (6H, Me), 4.67 уш. с, 5.21 уш. с (2H, NCH_2N), 7.05–7.51 м (9H, 2Ar), 8.37 уш. с (1H, NH), 8.83 м (1H, N^+H). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 15.2*, 20.5* (2Me), 49.7 [$\underline{\text{C}}(\text{C}\equiv\text{N})_2$], 63.3 (NCH_2N), 70.3, 70.9 (C^3 , C^5), 115.4, 116.8, 121.5, 121.8 ($4\text{C}\equiv\text{N}$), 128.4 (C^2H , C^3H , C^5H , C^6H , Ph), 129.8 (C^4H , Ph), 128.6, 130.1 (2 \times 2CH, *p*-Tol), 135.7* (C^1 , Ph), 138.3 (C^4 , *p*-Tol), 149.1 (C^1 , *p*-Tol), 156.3* (C^6), 160.1* (C^4), 161.9* (C^2). Найдено, %: С 71.63; Н 4.41; N 23.35. $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_7$. Вычислено, %: С 71.93; Н 4.59; N 23.49. M 417.5.

6-[[Гидроксиметил]амино]-4-фенил-2-(дицианометил)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил (14). Выход 40% (при использовании PrNH_2), 44% (при использовании *i*-PrNH $_2$), мелко-

кристаллический порошок бежевого цвета, т. пл. $>300^{\circ}\text{C}$ (разл.). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2170 ср, 2195 ср ($\text{C}\equiv\text{N}$), 3288 ш, 3315 ш (2NH, OH). Спектр ЯМР ^1H (ДМСО- d_6), δ , м. д.: 4.84 м (2H, NCH_2O), 5.12 т (1H, OH, $^3J_{\text{HH}}$ 6.9 Гц), 7.39 м (2H, C^2H , C^6H , Ph), 7.49 м (3H, C^3H , C^4H , C^5H , Ph), 7.62 т (1H, NH, $^3J_{\text{HH}}$ 5.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ (ДМСО- d_6), δ_{C} , м. д.: 64.6 (NCH_2O), 81.1, 85.3 (C^3 , C^5), 116.3, 116.6 ($4\text{C}\equiv\text{N}$), 128.5* (C^2H , C^3H , C^5H , C^6H , Ph), 129.5* (C^4H , Ph), 135.7 (C^1 , Ph), 156.6 (C^6), 159.7 (C^4), 162.2 (C^2). Сигнал углерода $\underline{\text{C}}(\text{C}\equiv\text{N})_2$ в спектре не проявляется. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 360 (70) [$M + 46$] $^+$. Найдено, %: С 64.71; Н 3.10; N 26.52. $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}$. Вычислено, %: С 64.96; Н 3.21; N 26.74. M 314.3.

Рентгеноструктурный анализ. Экспериментальный материал для кристалла **13a** ($\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_7$) получен на автоматическом четырехкружном дифрактометре Agilent Super Nova, Dual, Cu at zero, Atlas S2 при 293(2) К. Структура расшифрована прямым методом в комплексе программ Olex2 [51] и ShelXD [52], и уточнена с помощью пакета SHELXL [53]. Структура уточнена полноматричным МНК в анизотропном приближении для неводородных атомов по F^2 . Основные характеристики эксперимента и параметры элементарной ячейки **13a**: размер $0.401 \times 0.115 \times 0.073$ мм, кристаллическая система ромбическая, пространственная группа $Pbca$, M 369.43; параметры элементарной ячейки: a 19.9261(3), b 7.96740(10), c 23.9885(4) Å, V 3808.40(10) Å 3 , Z 8, $d_{\text{выч}}$ 1.289 г/см 3 ; $\mu(\text{CuK}\alpha)$ 0.654 мм $^{-1}$, $F(000)$ 1552.0, область углов съемки θ 7.37–152.746°, интервалы индексов отражений: $-25 \leq h \leq 25$, $-6 \leq k \leq 9$, $-29 \leq l \leq 30$, число измеренных отражений 20423, число независимых отражений 3965 [R_{int} 0.0178, R_{sigma} 0.0123], число отражений с $I > 2\sigma(I)$ 3965, число уточняемых параметров 294, R -фактор [$I \geq 2\sigma(I)$]: R_1 0.0595, wR_2 0.1888; R -фактор по всем отражениям: R_1 0.0645, wR_2 0.1961; GOOF по F^2 1.042, $\Delta\rho_{\text{max}}$ и $\Delta\rho_{\text{min}}$ 0.54 и -0.38 e/Å 3 . Результаты PCA соединения **13a** депонированы в Кембриджский банк структурных данных (CCDC 2076093).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Курскова Анна Олеговна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9014-3248>

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

Фролов Константин Александрович, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8045-7582>

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

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

Кривоколыско Богдан Сергеевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3181-7609>

Кривоколыско Сергей Геннадиевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9879-9217>

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

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

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Семенова А.М. // ХГС. 2018. Т. 54. № 11. С. 989; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Semenova A.M. // Chem. Heterocycl. Compd. 2018. Vol. 54. N 11. P. 989. doi 10.1007/s10593-018-2383-y
2. Shaabani A., Hooshmand S.E. // Mol. Divers. 2018. Vol. 22. P. 207. doi 10.1007/s11030-017-9807-y
3. Ершов О.В., Бардасов И.Н. // ХГС. 2017. Т. 53. № 11. С. 1178; Ershov O.V., Bardasov I.N. // Chem. Heterocycl. Compd. 2017. Vol. 53. N 11. P. 1178. doi 10.1007/s10593-018-2190-5
4. Bardasov I.N., Alekseeva A.U., Chumikhin S.S., Tafeenko V.A., Ershov O.V. // Tetrahedron Lett. 2017. Vol. 58. N 41. P. 3919. doi 10.1016/j.tetlet.2017.08.076
5. Carrión F., Mont N., Batllori X., Borrell J.I., Teixidó J. // Tetrahedron. 2007. Vol. 63. N 1. P. 215. doi 10.1016/j.tet.2006.10.025

6. *Carrión F., Pettersson S.H., Rifá J., Farran J., Batllori X., Borrell J.I., Teixidó J.* // *Mol. Divers.* 2010. Vol. 14. N 4. P. 755. doi 10.1007/s11030-009-9222-0
7. *Tu M.S., Li Y., Wang X., Jiang B., Wang S.L., Tu S.J.* // *RSC Adv.* 2013. Vol. 3. N 12. P. 3877. doi 10.1039/c3ra22328
8. *Bardasov I.N., Alekseeva A.U., Ershov O.V., Belikov M.Y.* // *Tetrahedron Lett.* 2015. Vol. 56. N 40. P. 5434. doi 10.1016/j.tetlet.2015.08.013
9. *Mohareb R.M., Abouzied A.S., Abbas N.S.* // *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* 2017. Vol. 17. N 14. P. 1951. doi 10.2174/1871520617666170725153523
10. *Fuentes L., Vaquero J.J., Soto J.L.* // *Synthesis.* 1982. N 4. P. 320. doi 10.1055/s-1982-29798
11. *Helmy N.M., El-Baih F.E.M., Al-Alshaikh M.A., Moustafa M.S.* // *Molecules.* 2011. Vol. 16. N 1. P. 298. doi 10.3390/molecules16010298
12. *Fuentes L., Márquez C., Contreras M.C., Lorenzo M.J., Fonseca I., Sanz-Aparicio J., Balcazar J.L.* // *J. Heterocycl. Chem.* 1995. Vol. 32. N 1. P. 29. doi 10.1002/jhet.5570320105
13. *Хрусталева А.Н., Фролов К.А., Доценко В.В., Дмитриенко А.О., Бушмаринов И.С., Кривоколыско С.Г.* // *ХГС.* 2014. Т. 50. № 1. С. 52; *Khrustaleva A.N., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Dmitrienko A.O., Bushmarinov I.S., Krivokolysko S.G.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2014. Vol. 50. N 1. P. 46. doi 10.1007/s10593-014-1447-x
14. *Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П.* // *ХГС.* 2007. № 4. С. 621; *Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2007. Vol. 43. N 4. P. 517. doi 10.1007/s10593-007-0080-3
15. *Хрусталева А.Н., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г.* // *ЖОРХ.* 2014. Т.50. № 12. С. 1823; *Khrustaleva A.N., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G.* // *Russ. J. Org. Chem.* 2014. Vol. 50. N 12. P. 1804. doi 10.1134/S107042801412015X
16. *Доценко В.В., Суйков С.Ю., Пехтерева Т.М., Кривоколыско С.Г.* // *ХГС.* 2013. Т. 49. № 7. С. 1082; *Dotsenko V.V., Suikov S.Y., Pekhtereva T.M., Krivokolysko S.G.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2013. Vol. 49. N 7. P. 1009. doi 10.1007/s10593-013-1339-5
17. *Доценко В.В., Фролов К.А., Чигорина Е.А., Хрусталева А.Н., Бибик Е.Ю., Кривоколыско С.Г.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2019. Т. 68. № 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
18. *Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Чернега А.Н., Литвинов В.П.* // *Изв. АН. Сер. хим.* 2003. № 4. С. 918; *Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Chernega A.N., Litvinov V.P.* // *Russ. Chem. Bull.* 2003. Vol. 52. N 4. P. 969. doi 10.1023/A:1024420930528
19. *Tverdokhlebo N.M., Khoroshilov G.E., Dotsenko V.V.* // *Tetrahedron Lett.* 2014. Vol. 55. P. 6593. doi 10.1016/j.tetlet.2014.10.046
20. *Доценко В.В., Чигорина Е.А., Кривоколыско С.Г.* // *ХГС.* 2017. Т. 53. № 5. С. 626; *Dotsenko V.V., Chigorina E.A., Krivokolysko S.G.* // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2017. Vol. 53. N 5. P. 626. doi 10.1007/s10593-017-2103-z
21. *Доценко В.В., Беспалов А.В., Русских А.А., Киндоп В.К., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Щербаков С.В., Овчаров С.Н.* // *ЖОХ.* 2021. Т. 91. № 6. С. 823; *Dotsenko V.V., Bespalov A.V., Russkikh A.A., Kindop V.K., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Shcherbakov S.V., Ovcharov S.N.* // *Russ. J. Gen. Chem.* 2021. Vol. 91. N 6. P. 951. doi 10.1134/S1070363221060013
22. *Clarke H.T., Gillespie H.B., Weisshaus S.Z.* // *J. Am. Chem. Soc.* 1933. Vol. 55. N 11. P. 4571. doi 10.1021/ja01338a041
23. *Pine S. H.* // *J. Chem. Educ.* 1968. Vol. 45. N 2. P. 118. doi 10.1021/ed045p118
24. *Grigor'ev A.A., Shtyrilin N.V., Gabbasova R.R., Zeldi M.I., Grishaev D.Yu., Gnezdilov O.I., Balakin K.V., Nasakin O.E., Shtyrilin Y.G.* // *Synth. Commun.* 2018. Vol. 48. N 17. P. 2288. doi 10.1080/00397911.2018.1501487
25. *Kanani M.B., Patel M.P.* // *Med. Chem. Res.* 2013. Vol. 22. P. 2912. doi 10.1007/s00044-012-0292-7
26. *Makawana J.A., Patel M.P., Patel R.G.* // *Med. Chem. Res.* 2012. Vol. 21. P. 616. doi 10.1007/s00044-011-9568-6
27. *May B.C., Zorn J.A., Witkop J., Sherrill J., Wallace A.C., Legname G., Prusiner S.B., Cohen F.E.* // *J. Med. Chem.* 2007. Vol. 50. N 1. P. 65. doi 10.1021/jm061045z
28. *Perrier V., Wallace A.C., Kaneko K., Safar J., Prusiner S.B., Cohen F.E.* // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2000. Vol. 97. P. 6073. doi 10.1073/pnas.97.11.6073
29. *Reddy T.R.K., Muttter R., Heal W., Guo K., Gillet V.J., Pratt S., Chen B.* // *J. Med. Chem.* 2006. Vol. 49. P. 607. doi 10.1021/jm050610f
30. *Abbas H.A.S., El Sayed W.A., Fathy N.M.* // *Eur. J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45. P. 973. doi 10.1016/j.ejmech.2009.11.039
31. *Ali M., Khan K.M., Mahdavi M., Jabbar A., Shamim S., Salar U., Taha M., Perveen S., Larijani B., Faramarzi M.A.* // *Bioorg. Chem.* 2020. Vol. 100. Paper N 103879. doi 10.1016/j.bioorg.2020.103879
32. *Brandt W., Mologni L., Preu L., Lemcke T., Gambacorti-Passerini C., Kunick C.* // *Eur. J. Med. Chem.* 2010. Vol. 45. P. 2919. doi 10.1016/j.ejmech.2010.03.017
33. *Auchampach J.A., Kreckler L.M., Wan T.C., Maas J.E., van der Hoeven D., Gizewski E., Narayanan J.,*

- Maas G.E.* // *J., Pharmacol. Exp. Ther.* 2009. Vol. 329. P. 2. doi 10.1124/jpet.108.148270
34. *Beukers M.W., Chang L.C.W., von Frijtag Drabbe Kunzel J.K., Mulder-Krieger T., Spanjersberg R.F., Brussee J., IJzerman A.P.* // *J. Med. Chem.* 2004. Vol. 47. P. 3707. doi 10.1021/jm049947s
35. *Chang L.C.W., von Frijtag Drabbe Kunzel J.K., Mulder-Krieger T., Spanjersberg R.F., Roerink S.F., van den Hout G., Beukers M.W., Brussee J., IJzerman A.P.* // *J. Med. Chem.* 2005. Vol. 48. P. 2045. doi 10.1021/jm049597+
36. *Betti M., Catarzi D., Varano F., Falsini M., Varani K., Vincenzi F., Dal Ben D., Lambertucci C., Colotta V.* // *Eur. J. Med. Chem.* 2018. Vol. 150. P. 127. doi 10.1016/j.ejmech.2018.02.081
37. *Louvel J., Guo D., Soethoudt M., Mocking T.A.M., Lenselink E.B., Mulder-Krieger T., Heitman L.H., IJzerman A.P.* // *Eur. J. Med. Chem.* 2015. Vol. 101. P. 681. doi 10.1016/j.ejmech.2015.07.023
38. *Baltos J.A., Vecchio E.A., Harris M.A., Qin C.X., Ritchie R.H., Christopoulos A., White P.J., May L.T.* // *Biochem., Pharmacol.* 2017. Vol. 135. P. 79. doi 10.1016/j.bcp.2017.03.014
39. *Bott-Flügel L., Bernshausen A., Schneider H., Lupp P., Zimmermann K., Albrecht-Küpper B., Kast R., Laugwitz K.-L., Ehmke H., Knorr A., Seyfarth M.* // *PloS One.* 2011. Vol. 6. N 3. Paper N e18048. doi 10.1371/journal.pone.0018048
40. *Meibom D., Albrecht-Küpper B., Diedrichs N., Hübsch W., Kast R., Krämer T., Krenz U., Lerchen H.-G., Mittendorf J., Nell P.G., Süßmeier F., Vakalopoulos A., Zimmermann K.* // *ChemMedChem.* 2017. Vol. 12. N 10. P. 728. doi 10.1002/cmdc.201700151
41. *Voors A.A., Bax J.J., Hernandez A.F., Wirtz A.B., Pap A.F., Ferreira A.C., Senni M., van der Laan M., Butler J.* // *Eur. J. Heart. Fail.* 2019. Vol. 21. N 11. P. 1426. doi 10.1002/ehf.1591
42. *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
43. *Lipinski C.A.* // *Drug Discov. Today: Technologies.* 2004. Vol. 1. N 4. P. 337. doi 10.1016/j.ddtec.2004.11.007
44. *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
45. *Sander T.* OSIRIS Property Explorer. Idorsia, Pharmaceuticals Ltd, Switzerland. <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>
46. *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
47. *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
48. *GalaxyWEB.* A web server for protein structure prediction, refinement, and related methods. Computational Biology Lab, Department of Chemistry, Seoul National University, S. Korea. <http://galaxy.seoklab.org/index.html>
49. *Ko J., Park H., Heo L., Seok C.* // *Nucleic Acids Res.* 2012. Vol. 40. N W1. P. W294. doi 10.1093/nar/gks493
50. *Mittelbach M.* // *Monatsh. Chem.* 1985. Vol. 116. N 5. P. 689. doi 10.1007/bf00798796
51. *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
52. *Sheldrick G.M.* // *Acta Crystallogr. (A).* 2008. Vol. 64. P. 112. doi 10.1107/S0108767307043930
53. *Sheldrick G.M.* // *Acta Crystallogr. (C).* 2015. Vol. 71. P. 3. doi 10.1107/S2053229614024218

Synthesis and Aminomethylation of 6-Amino-2-(dicyanomethylene)-4-phenyl- 1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitrile Morpholinium Salt

A. O. Kurskova^a, V. V. Dotsenko^{b,c}, K. A. Frolov^a, N. A. Aksenov^c, I. V. Aksenova^c,
B. S. Krivokolysko^d, and S. G. Krivokolysko^{a,d,*}

^a Laboratory "ChemEx", V. Dal Lugansk State University, Lugansk, 91034 Ukraine

^b Kuban State University, Krasnodar, 350040 Russia

^c North Caucasus Federal University, Stavropol, 355009 Russia

^d St. Luke Lugansk State Medical University, Lugansk, 91045 Ukraine

*e-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru

Received May 17, 2021; revised May 17, 2021; accepted June 3, 2021

Condensation of benzaldehyde with malononitrile and malononitrile dimer (2-aminopropene-1,1,3-tricarbonitrile) in the presence of an excess of morpholine in ethanol afforded the morpholinium salt of 6-amino-2-(dicyanomethylene)-4-phenyl-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitrile. The latter, under the Mannich reaction conditions with the participation of primary amines and formaldehyde, gives 6-amino-2-(dicyanomethylene)-4-phenyl-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitrile, 2-(dicyanomethylene)-6-(hydroxymethylamino)-4-phenyl-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitrile or zwitterionic aminomethylation products, 6-(ammoniomethylamino)-3,5-dicyano-4-phenylpyridin-2-yl)dicyanomethanides. Structure of the obtained compounds was established using 2D NMR spectroscopy and single crystal X-ray diffraction analysis. *In silico* predictive analysis of the biological activity of new compounds was carried out.

Keywords: malononitrile dimer, 2-(dicyanomethylene)-1,2-dihydropyridines, aminomethylation, Mannich reaction