



Научная статья

УДК 547.818.1

DOI: 10.52957/2782-1900-2026-7-1-43-53

СИНТЕЗ 2,4,7,9-ТЕТРАФЕНИЛ-4,4a,9,9a-ТЕТРАГИДРОТИОПИРАНО[2,3-g]ТИОХРОМЕН-5,10(5aH,10aH)-ДИОНА И АНАЛИЗ ЕГО БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Д.Н. Немиров, К.Л. Овчинников

Даниил Михайлович Немиров, аспирант; Константин Львович Овчинников, канд. хим. наук, доцент ФГБОУ ВО «Ярославский государственный технический университет», 150023, Россия, г. Ярославль, Московский пр., д. 88; dnnemirov@bk.ru

Ключевые слова:
2H-тиопираны,
молекулярный докинг,
гетеро-реакция
Дильса-Альдера, рецептор
GABA_{B(1)}, аффинность,
токсичность, PASS-Online

Аннотация. Синтезирован 2,4,7,9-тетрафенил-4,4a,9,9a-тетрагидро-тиопирано[2,3-g]тиохромен-5,10(5aH,10aH)-дион. Проведен его молекулярный докинг с рецептором GABA_{B(1)}, рассчитана его аффинность и токсичность. Выполнены компьютерные расчеты с использованием программы PASS-Online с целью выявления биологических активностей.

Для цитирования:

Немиров Д.Н., Овчинников К.Л. Синтез 2,4,7,9-тетрафенил-4,4a,9,9a-тетрагидропирано[2,3-g]тиохромен-5,10(5aH,10aH)-диона и анализ его биологической активности // От химии к технологии шаг за шагом. 2026. Т. 7, вып. 1. С. 43-53. URL: <https://chemintech.ru/ru/nauka/issue/7073/view>

Введение

На протяжении многих десятилетий серосодержащие гетероциклы привлекают внимание исследователей в различных областях химии благодаря своим уникальным свойствам, которые способствуют преобразованию функциональных групп для синтеза биологически активных соединений. Эти гетероциклы входят в состав многих antimicrobial препаратов, включая пенициллин. Серосодержащие гетероциклы находят широкое применение в производстве дезинфицирующих средств, антибиотиков, антиоксидантов, красителей и пигментов, а также играют важную роль в фармацевтической промышленности [1].

Хиноны являются перспективными диенофилами, поскольку обладают разнообразными биологическими свойствами, включая antimicrobial и противовоспалительную активность. Структурные модификации хинонов позволяют получать новые соединения с улучшенными фармакологическими характеристиками [2-4].

Особый научный интерес представляют производные соединения 2H-тиопирана, поскольку они составляют основные структурные элементы ряда природных соединений с фунгицидной и фармакологической активностью. Существует ряд фармацевтических



препаратов, содержащих производные тиопирана, среди которых выделяют тазаротен, являющийся основным компонентом крема, применяемого для лечения псориаза и угревой сыпи, а также дорзоламид, который используется в качестве антиглаукомного средства [5]. Наличие в структуре этих соединений двойных связей и двухвалентной серы делает 2*H*-тиопираны перспективными строительными блоками для синтеза каркасных серосодержащих гетероциклов [6]. Поэтому актуальной задачей является разработка методов синтеза этих соединений из легкодоступных исходных соединений и развитие области знаний об их биологической активности. Типичным их представителем является 2,4,7,9-тетрафенил-4,4а,9,9а-тетрагидротиопирано[2,3-*g*]тиохромен-5,10(5а*H*,10а*H*)-дион.

Основная часть

Получение производных 2*H*-тиопирана из α,β -ненасыщенных кетонов и диенофилов осуществляется путем гетероциклической реакции Дильса-Альдера. Проведение реакции зависит от количества стадий процесса: при одностадийном варианте реакцию осуществляют при нагревании в толуоле и атмосферном давлении [7], при двухстадийном – при кипении в бензоле и атмосферном давлении [8]. В качестве осерняющего агента используют реактив Лавессона (рис. 1).

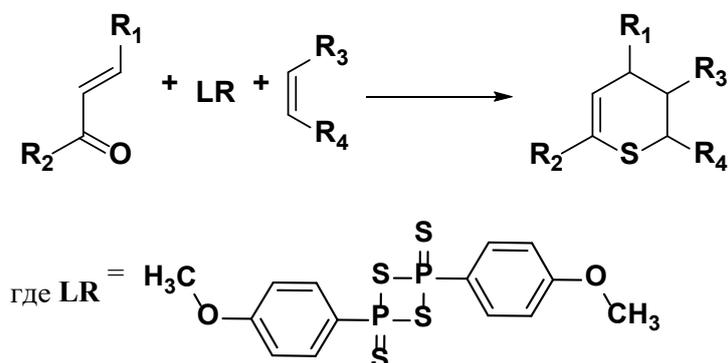


Рис. 1. Схема синтеза тиопиранов по реакции Дильса-Альдера.

Для синтеза 2,4,7,9-тетрафенил-4,4а,9,9а-тетрагидротиопирано[2,3-*g*]тиохромен-5,10(5а*H*,10а*H*)-диона был использован 1,4-бензохинон в качестве диенофила. В химии циклоприсоединения 1,4-бензохинон широко используется как диполярофил, так и в качестве диенофила. В реакции [4+2] циклоприсоединения процессы могут протекать хемоселективно, взаимодействуя как с карбонильными группами С=О, так и с двойными связями С=С. Но, как правило, реакции с различными 1,3-диенами и гетеродиенами протекают по механизму присоединения двойной связи С=С [9].

Была опробована однореакторная методика [7] синтеза 2,4,7,9-тетрафенил-4,4а,9,9а-тетрагидротиопирано[2,3-*g*]тиохромен-5,10(5а*H*,10а*H*)-диона по гетеро-реакции Дильса-Альдера халкона, реактива Лавессона и 1,4-бензохинона в качестве диенофила. Реакцию проводили при температуре 65-70 °С на водяной бане, при непрерывном перемешивании, атмосферном давлении, в толуоле в качестве растворителя в течение 4-6 часов при мольных соотношениях: халкон: реактив Лавессона: 1,4-бензохинон = 1:0.5:0.5; 1:0.5:1; 1:0.5:2. (рис. 2).

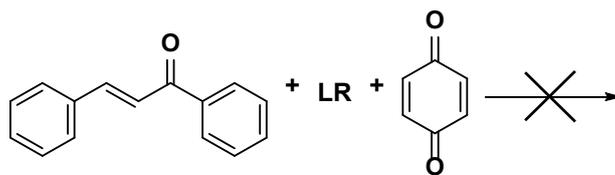


Рис. 2. Схема одnoreакторного синтеза 2,4,7,9-тетрафенил-4,4а,9,9а-тетрагидротиопирано[2,3-*g*]тиохромен-5,10(5аН,10аН)-диона.

Анализ реакционной смеси с методом тонкослойной хроматографии показал отсутствие продукта. Вероятной причиной этого является конкурентное взаимодействие осережняющего агента – реактива Лавессона – с 1,4-бензохиноном.

Для исключения взаимодействия реактива Лавессона с 1,4-бензохиноном было опробовано проведение синтеза 2,4,7,9-тетрафенил-4,4а,9,9а-тетрагидротиопирано[2,3-*g*]тиохромен-5,10(5аН,10аН)-диона по двухстадийной методике [8]. На первой стадии смесь халкона и реактива Лавессона кипятили в бензоле в течение 1-1.5 часов до образования темно-синего раствора димера тиохалкона в результате тионирования α,β -ненасыщенного кетона. На второй стадии к раствору димера тиохалкона прибавляли 1,4-бензохинон и кипятили еще около часа (контроль реакции по ТСХ). Реакцию проводили при мольных соотношениях: халкон: реактив Лавессона: 1,4-бензохинон = 1:0.5:0.5; 1:0.5:1; 1:0.5:2. (рис. 3)

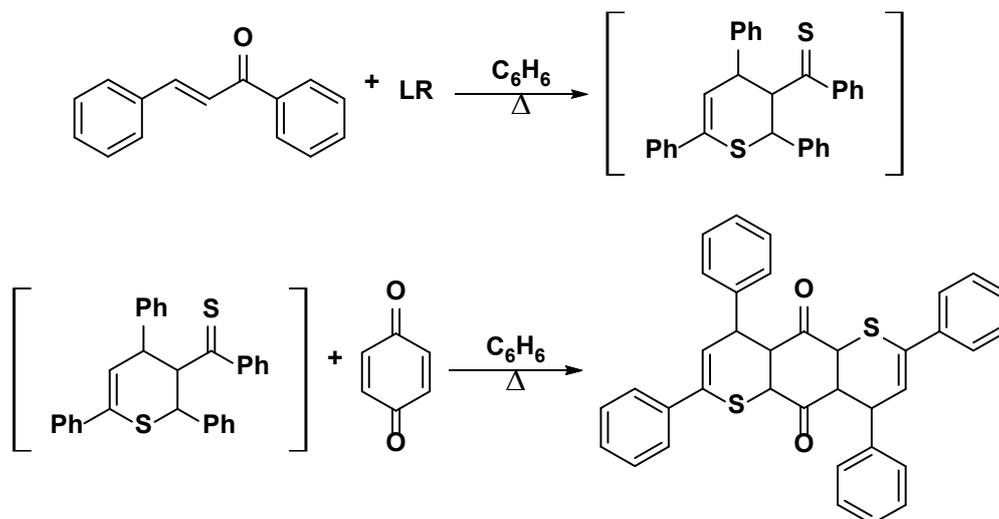


Рис. 3. Схема двухстадийного синтеза 2,4,7,9-тетрафенил-4,4а,9,9а-тетрагидротиопирано[2,3-*g*]тиохромен-5,10(5аН,10аН)-диона.

Проведение синтеза по данной методике при мольных соотношениях: халкон: реактив Лавессона: 1,4-бензохинон = 1:0.5:1; 1:0.5:2 привело к сильному осмолению продукта. При изменении мольного соотношения: халкон: реактив Лавессона: 1,4-бензохинон = 1:0.5:0.5 было достигнуто селективное протекание реакции и образование целевого продукта.

Структуру полученного 2,4,7,9-тетрафенил-4,4а,9,9а-тетрагидротиопирано[2,3-*g*]тиохромен-5,10(5аН,10аН)-диона подтвердили методами ИК, ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии. Данные методы являются высокоинформативными в установлении состава и основных структурных фрагментов молекулы, но не позволяют определить её пространственную конфигурацию.

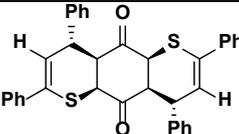
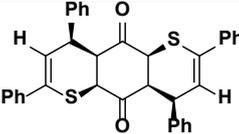
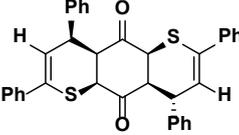
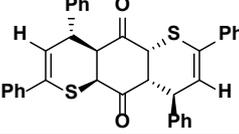
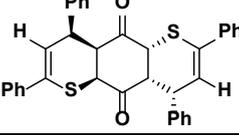
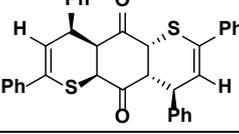


Для определения наиболее вероятной конфигурации соединения было проведено квантово-химическое моделирование с использованием программы ORCA, версия 6.1.0 [10-12] методом DFT, функционал REVPBE0 (обновленный метод PBE0) [13, 14] с дисперсионной поправкой Grimme D4 [15, 16] в валентно-расщепленном трёхэкспоненциальном 3 ζ базисе с поляризационными функциями def2-TZVPD [17-19]. В расчетах применялись аппроксимации кулоновских взаимодействий и обменных HF-интегралов методом RIJCOSX [20] в дополнительном базисе Def2/J [21].

Было проведено моделирование 6 конфигураций синтезированного 2,4,7,9-тетрафенил-4,4а,9,9а-тетрагидротиопирано[2,3-*g*]тиохромен-5,10(5аH,10аH)-диона и рассчитаны их термодинамические параметры для температуры 298.15 К. Результаты представлены в таблице 1.

Сравнение термодинамической устойчивости частиц проводили по свободной энергии Гиббса образования при температуре 298.15 К. Нулевое значение было присвоено изомеру 4 (таблица 1), имеющему минимальное значение свободной энергии Гиббса. Этому же изомеру соответствует и минимальное значение полной энергии.

Таблица 1. Расчет термодинамических параметров для 2,4,7,9-тетрафенил-4,4а,9,9а-тетрагидротиопирано[2,3-*g*]тиохромен-5,10(5аH,10аH)-диона при температуре 298.15 К.

№ п/п	Конфигурация молекулы	Total energy, Eh	H, Eh	S, Eh	G, Eh	ΔG , кДж/моль
1		-2335.515405	-2334.940103	0.089324	-2335.0294280	19.10
2		-2335.501754	-2334.925784	0.089518	-2335.015302	60.05
3		-2335.515671	-2334.938928	0.091183	-2335.030112	21.17
4		-2335.520967	-2334.944525	0.093650	-2335.038176	0
5		-2335.517607	-2334.940573	0.092304	-2335.032877	13.91
6		-2335.519495	-2334.943094	0.092192	-2335.035286	7.58



Согласно принципу минимизации энергии Гиббса, именно эта структура будет преимущественно формироваться в ходе реакции, поскольку обладает наивысшей термодинамической стабильностью в сравнении с альтернативными вариантами. Данная конфигурация представлена на рисунке 4.

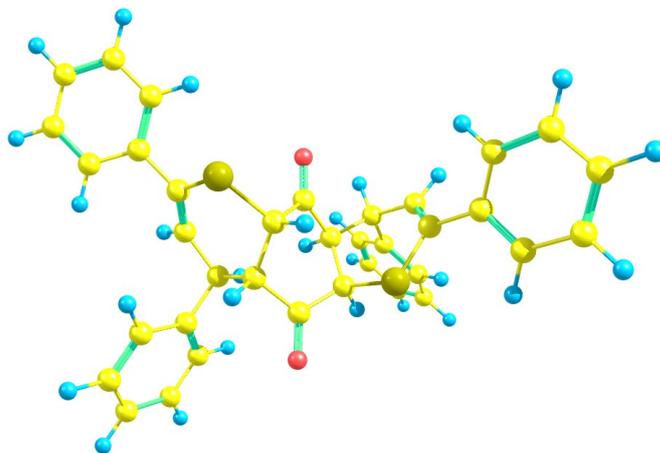


Рис. 4. Наиболее устойчивая конфигурация 2,4,7,9-тетрафенил-4,4а,9,9а-тетрагидропирано[2,3-*g*]тиохромен-5,10(5аН,10аН)-диона.

Для оценки биологической активности применяют молекулярный докинг и программу PASS-Online.

Молекулярный докинг представляет собой инструмент в структурной биологии и фармацевтической химии, позволяющий предсказать взаимодействие малых молекул с макромолекулами, такими как белки [22, 23]. Результатом молекулярного докинга является определение аффинности связывания лиганда с рецептором. Аффинность связывания соединения с белком является критически важным параметром, который определяет его потенциальную биологическую активность. Высокая аффинность может указывать на более эффективное связывание и, следовательно, более выраженный терапевтический эффект [24-27].

GABA_B-рецепторы, являясь метаботропными рецепторами, играют ключевую роль в модуляции нейротрансмиссии. Белок GABA_{B(1)} является одной из субъединиц этого рецептора. Взаимодействие GABA_{B(1)} с различными лигандами может оказывать влияние на нейрпатологические состояния, такие как эпилепсия, тревожные расстройства и шизофрения. Поэтому исследование возможных ингибиторов или модуляторов этого рецептора с использованием молекулярного докинга представляет научный интерес [28].

Нами был проведен молекулярный докинг полученного 2,4,7,9-тетрафенил-4,4а,9,9а-тетрагидропирано[2,3-*g*]тиохромен-5,10(5аН,10аН)-диона с GABA_{B(1)} рецептором. Оценка аффинности данного вещества была проведена с использованием программы AutoDock Vina [29, 30]. В результате аффинность данного вещества составила –8.7 ккал/моль, свидетельствующая о прочном связывании с белком.

Расположение 2,4,7,9-тетрафенил-4,4а,9,9а-тетрагидропирано[2,3-*g*]тиохромен 5,10(5аН,10аН)-диона в молекуле белка по отношению к расположению уже изученной молекулой баклофена и представлена на рисунке 5.

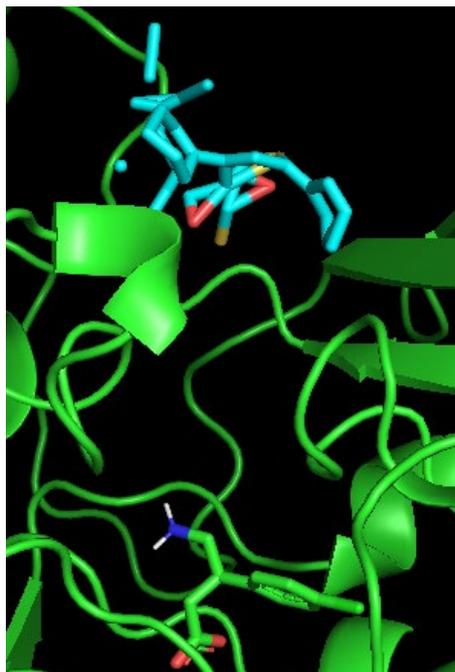


Рис. 5. Расположение 2,4,7,9-тетрафенил-4,4а,9,9а-тетрагидротиопирано[2,3-*g*]тиохромен-5,10(5аН,10аН)-диона в молекуле белка GABA_{B(1)}.

Помимо аффинности, не менее важным аспектом является оценка токсичности соединений. Многие хиноновые производные обладают выраженной биологической активностью, но могут также проявлять токсические эффекты. Подходы, основанные на молекулярном докинге, могут быть использованы для предсказания потенциальной токсичности, что критически важно для ранних этапов разработки лекарств. Например, анализ взаимодействия хинонов с ферментами, связанными с токсичными метаболическими путями, может помочь выявить риски, связанные с использованием этих соединений в клинической практике [31].

Была проведена оценка на токсичность с помощью программы ProTox-3.0 (Prediction of Toxicity of Chemicals) [32]. В результате данного анализа было выявлено, что вещество относится к 4 классу токсичности, что говорит о его относительной безопасности.

Также с целью выявления потенциальных биологических активностей синтезированного нами вещества были выполнены компьютерные расчеты с использованием программы PASS-Online. Программный пакет PASS использует методы Байесовской вероятности определения биологической активности выбранного соединения [33]. Результаты расчетов показали высокую вероятность активности соединения в различных биологических системах: в частности, значение P_a составило 0.865 для ингибирования фактора D комплемента, что указывает на значительный потенциал данного вещества в модуляции иммунных ответов; также было получено значение P_a равное 0.828 для ингибирования аспульвинондиметилаллилтрансферазы, что свидетельствует о возможности его применения в терапии заболеваний, связанных с нарушениями метаболизма; наконец, значение $P_a = 0.817$ указывает на активность в качестве ингибитора тестостерон-17 β -дегидрогеназы, что открывает перспективы для использования данного соединения в эндокринной терапии.



Возможные белковые мишени для синтезированного соединения были определены с использованием нового протокола докинга белок-лиганд Galaxy Sagittarius, доступного на веб-сервере Galaxy Web [34-36]. Для предварительной оптимизации 3D-структур соединений применялись методы молекулярной механики в силовом поле MM2, что позволило улучшить геометрию и минимизировать энергию. Докинг проводился в двух режимах: предсказание совместимости связывания и повторная оценка с использованием докинга.

В процессе докинга генерируется множество потенциальных конфигураций лигандов, некоторые из которых сразу отсекаются из-за столкновений с молекулой белка. Оставшиеся варианты оцениваются с помощью функции оценки, которая принимает текущее положение лигандов как входные данные и возвращает числовое значение, отражающее вероятность того, что данное положение соответствует благоприятному связыванию. Современные алгоритмы докинга используют три основных типа оценочных функций: основанные на силовых полях, эмпирические и статистические. Большинство из них базируются на принципах физики силовых полей молекулярной механики и оценивают энергию взаимодействия в пределах сайта связывания. Различные компоненты энергии решения докинга могут быть представлены в виде уравнения:

$$\Delta G_{bind} = \Delta G_{solvent} + \Delta G_{conf} + \Delta G_{int} + \Delta G_{rot} + \Delta G_{t/t} + \Delta G_{vib}.$$

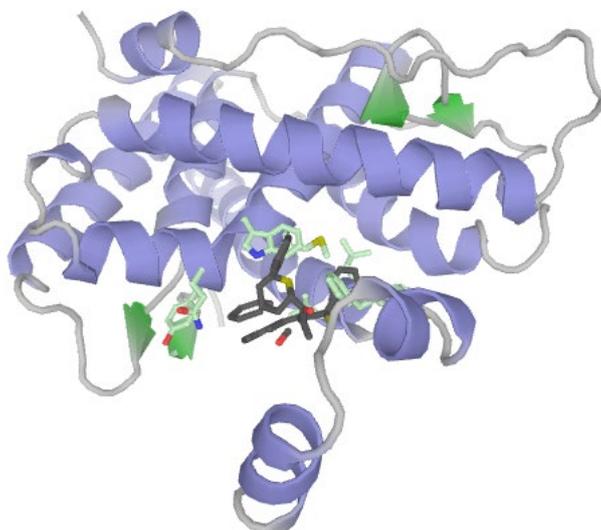


Рис. 6. Расположение 2,4,7,9-тетрафенил-4,4а,9,9а-тетрагидропирано[2,3-*g*]тиохромен-5,10(5аН,10аН)-диона в белковых мишенях.

Результаты докинга для десяти комплексов мишень-лиганда, включая минимальные значения свободной энергии связывания (ΔG_{bind}) и лучшие оценки взаимодействия белок-лиганд, представлены в таблице 2. Прогнозируемые белковые мишени обозначены с помощью ID-идентификаторов из Protein Data Bank (PDB) и базы данных UniProt. Таким образом, данное соединение может рассматриваться как перспективный кандидат для скрининга в поисках новых терапевтических агентов для лечения онкологических заболеваний.



Таблица 2. Результаты протеин-лигандного докинга Galaxy Sagittarius на базе Galaxy Web для соединения 2,4,7,9-тетрафенил-4,4а,9,9а-тетрагидротиопирано[2,3-*g*]тиохромен-5,10(5аН,10аН)-диона.

Идентификатор протеина PDB ID	Идентификатор протеина UniProt ID	Предокинговая оценка протеин-лигандного взаимодействия (Predockscore)	Свободная энергия связывания, ккал/моль (Dockingscore)	Общая оценка протеин-лигандного взаимодействия
6bmm	Q5W0Z9	0.060	-4.709	476.894
6bw5	Q9H3H5, Q9H3H5	0.075	-4.709	476.763
6btq	P13497, P13497	0.047	-4.709	476.185
1os2	P39900, P39900	0.059	-4.709	475.644
1hna	P28161	0.053	-4.708	476.185
2hi4	P05177	0.048	-4.708	475.644
3a73	P02768, P02768	0.051	-4.708	475.934
1soj	Q13370, Q13370	0.056	-4.708	476.359
2n27	P0DP23	0.066	-4.708	477.416
3rpn	Q9Y2Q3, Q9Y2Q3	0.062	-4.707	476.946

Экспериментальная часть

В работе были использованы коммерчески доступные реактивы: 1,4-бензолдиол, х.ч., (ГОСТ 19627-74), двуххромовокислый калий, х.ч., (ГОСТ 4220-75), серная кислота, х.ч., (ГОСТ 4204-77), хлороформ, х.ч., (ТУ 2631-066-44493179-01), кальций хлористый безводный (ТУ 6-09-4711-81), анизол, ч., (ТУ 6-09-11-1430-80), пентасульфид фосфора, (ГОСТ 7200-78), ацетофенон, (ГОСТ 16307-79), бензальдегид, (ГОСТ 157-78), гидроксид натрия, ч.д.а., (ГОСТ 4328-77), бензол, ч.д.а., (ГОСТ 5955-75), дихлорметан, ч.д.а., (ТУ 20.14-295-44493179-2022), эфир диэтиловый, ч.д.а., (ТУ 2600-001-43852015).

Тонкослойная хроматография осуществлялась на пластинках «Sorbfil ПТСХ-П-В-УФ», элюент петролейный эфир : этилацетат = 3:1. ИК спектр был записан на приборе ИК Фурье Perkin Elmer «Spectrum Two» с использованием приставки нарушенного полного внутреннего отражения (НПВО). Спектры ¹H и ¹³C ЯМР записаны на ЯМР-спектрометре Bruker DRX 400. В качестве растворителя использован ДМСО-*d*₆. Масс-спектры высокого разрешения регистрировали на приборе SCIEX «TripleTOF 5600+» метод ионизации – электрораспыление, напряжение на капилляре 4.5 кВ в режиме регистрации положительных ионов, диапазон сканирования масс *m/z* 100-1000 Да.

Для проведения молекулярного докинга полученного 2,4,7,9-тетрафенил-4,4а,9,9а-тетрагидротиопирано[2,3-*g*]тиохромен-5,10(5аН,10аН)-диона с GABA_{В(1)} рецептором были выполнены следующие этапы. На первом этапе лиганд был загружен в виде трехмерной структуры SDF-файлом из программы PubChem и оптимизирован с использованием инструмента Ligands Input в пакете AutoDock (AD) 4. Вторым этапом стала подготовка белковой молекулы. Структура белка GABA_{В(1)} была получена из Protein Data Bank (PDB) [37]. Файл в формате *.pdb был преобразован в формат *.pdbqt с помощью инструментов MGL. Перед проведением докинга к молекуле рецептора были добавлены полярные атомы водорода. Затем была создана трехмерная аффинная сетка, расположенная в геометрическом центре белка-мишени (координаты *x* = 54, *y* = 54, *z* = 84).



На заключительном этапе происходило взаимодействие белка и лиганда. Для анализа взаимодействия использовался визуализатор PyMol, который позволил изучить стыковку молекулы белка и лиганда. После завершения процесса поиска стыковки из множества полученных вариантов была выбрана наилучшая конформация, соответствующая наиболее плотному кластеру с минимальной энергией связи. Число вариантов конформаций для поиска было установлено на 500.

Методика синтеза 2,4,7,9-тетрафенил-4,4а,9,9а-тетрагидротиопирано[2,3-g]тиохромен-5,10(5аН,10аН)-диона. В коническую колбу на 10 мл, снабженную мешалкой, обратным холодильником и хлоркальциевой трубкой, загружали 0.25 г халкона (1.2 ммоль), полученного по методике [38], 0.243 г реактива Лавессона (0.6 ммоль), полученного по методике [39], 5 мл бензола и кипятили в течение 1.5 часов до образования темно-синего раствора димера тиохалкона. Далее к реакционной смеси добавляли 0.0648 г 1,4-бензохинона, полученного по методике [40], и кипятили еще около часа. Полнота прохождения реакции контролировалась тонкослойной хроматографией. Для выделения целевого продукта удаляли растворитель под вакуумом, остаток очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с использованием дихлорметана в качестве элюента. Образовавшийся смолистый остаток растирали с минимальным количеством диэтилового эфира до кристаллизации, после чего отфильтровывали выпавший осадок. Продукт – светло-розовый порошок. Чистота целевого продукта была подтверждена тонкослойной хроматографией, $R_f = 0.62$. Выход 22.8 мг (7%). $T_{пл} = 193-195$ °С. ИК-спектр, $\nu/\text{см}^{-1}$: 3081 – 3026 (C–H); 1617.5 (C=C); 1593.97, 1490.22 (Ar); 1685.17 (C=O); 1231.23 (C–CO–C); 693.09 ($C_{Ar}=C$). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д., J, Гц): 8.02 (д, 2H, Ar, J = 8.8); 7.70 (т, 1H, Ar, J = 7.3); 7.63 – 7.48 (м, 5H, Ar); 7.49 – 7.33 (м, 6H, Ar); 7.26 (т, 3H, Ar, J = 7.2); 7.23 – 7.09 (м, 3H, Ar); 6.93 – 6.86 (м, 2H, Ar); 6.42 (д, 2H, CH–C–Ph, J = 6.5); 4.97 (дд, 2H, CH–C=O, J = 11.3, 4.5); 4.74 (д, 2H, CH–Ph, J = 11.3); 4.26 (дд, 2H, CH–C=O, J = 6.6, 4.4). Спектр ЯМР ^{13}C (100 МГц, ДМСО- d_6 , δ , м.д.): 198.50 (2C), 139.86, 139.60, 138.27, 136.69, 134.10, 133.57, 129.19, 129.16, 128.75 (2C), 128.53 (2C), 128.47 (2C), 128.35 (2C), 128.22 (2C), 128.11 (2C), 127.54 (2C), 127.22 (2C), 125.92 (2C), 120.61 (2C), 49.08 (2C), 44.13 (2C), 42.27 (2C). Масс-спектр (ESI), m/z : найдено для $\text{C}_{36}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 557.1603, вычислено для $\text{C}_{36}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 557.1609.

Выводы

Разработана методика синтеза 2,4,7,9-тетрафенил-4,4а,9,9а-тетрагидротиопирано[2,3-g]тиохромен-5,10(5аН,10аН)-диона. Определен наиболее устойчивый стереоизомер. Проведен его молекулярный докинг с рецептором GABA $_{B(1)}$, в результате чего рассчитана аффинность, составившая –8.7 ккал/моль и свидетельствующая о прочном связывании с белком. Определена токсичность класса 4, свидетельствующая о его относительной безопасности. Выполнены компьютерные расчеты с использованием программы PASS-Online, которые показали, довольно большое количество вариантов со значением значение P_a выше 0.8. Таким образом, 2,4,7,9-тетрафенил-4,4а,9,9а-тетрагидротиопирано[2,3-g]тиохромен-5,10(5аН,10аН)-дион может рассматриваться как перспективный объект для дальнейших биологических испытаний *in vitro*.



Список источников

1. Mousavi-Ebadia M., Safaei-Ghomi J., Nejad M.J. Synthesis of thiopyran derivatives via [4+2] cycloaddition reactions. *RSC Adv.*, 2025, 15(14), 11160-11188. DOI: 10.1039/D5RA01222H.
2. Сторожок Н.М., Друлле А.Я., Логин И.Я., Дрегерис И.Я., Храпова Н.Г., Бурлакова Е.Б. Антиоксидантная активность природных и синтетических хинонов. *Вопр. биомедицинской химии*, 1995, 41(1), 16-21.
3. Федоров С.Н., Боуд А.М., Донг З., Радченко О.С., Шубина Л.К., Стоник В.А. Пат. РФ № 2411229, 2011.
4. Ибрагимова Т.В. Хиноны и хиноидные соединения. *Изв. ЧГПУ, сер. 2. Естественные и технические науки*, 2020, 104-107.
5. Stoikov I.I., Antipin I.S., Burilov V.A., et al. Organic Chemistry in Russian Universities. Achievements of Recent Years. *Russ. J. Org. Chem.*, 2024, 60(8), 1361-1584. DOI: 10.31857/S0514749224020058.
6. Карпов И.Д., Овчинников К.Л., Колобов А.В. Однореакторный синтез 2H-тиопиранов из β -аминоенонов. *Изв. АН, сер. хим.*, 2023, 72(5), 1279-1282.
7. Merkulova E.A., Kolobov A.V., Ovchinnikov K.L. A convenient synthesis of 3,4-dihydro-2H-thiopyran-2,3-dicarboxylic acid derivatives. *Rus. Chem. Bull.*, 2019, 68(3), 606-609. DOI: 10.1007/s11172-019-2462-y.
8. Karakasa T., Motoki S. Chemistry of α,β -Unsaturated Thione Dimers. 2. Reactions of Thiochalcones and 2-Arylidene-1-thiotetralones with Some Olefins and the Parent Ketones of the Thiones. *J. Org. Chem.*, 1979, 44(23), 4151-4155. DOI: 10.1021/jo01337a029.
9. Mloston G., Urbaniak K., Urbaniak P., Marko A., Linden A., Heimgartner H. First thia-Diels-Alder reactions of thiochalcones with 1,4-quinones. *Beilstein J. Org. Chem.*, 2018, 14(1), 1834-1839. DOI: 10.3762/bjoc.14.156.
10. Neese F. The ORCA program system. *WIREs Comput. Molec. Sci.*, 2012, 2(1), 73-78. DOI: 10.1002/wcms.81.
11. Neese F., Wennmohs F., Becker U., Riplinger C. The ORCA quantum chemistry program package. *J. Chem. Phys.*, 2020, 152, 224108. DOI: 10.1063/5.0004608.
12. Neese F. Software update: The ORCA program system – Version 6.0. *WIREs Comput. Molec. Sci.*, 2025, 15(2), e70019. DOI: 10.1002/wcms.70019.
13. Perdew J.P., Burke K., Ernzerhof M. Generalized Gradient Approximation Made Simple. *Phys. Rev. Lett.*, 1996, 77(18), 3865-3868. DOI: 10.1103/PhysRevLett.77.3865.
14. Ernzerhof, M. Scuseria G.E. Assessment of the Perdew-Burke-Ernzerhof exchange-correlation functional. *J. Chem. Phys.*, 1999, 110(11), 5029. DOI: 10.1063/1.478401.
15. Caldeweyher E., Ehlert S., Hansen A., Neugebauer H., Spicher S., Bannwarth C., Grimme S.A. Generally applicable atomic-charge dependent London dispersion correction. *J. Chem. Phys.*, 2019, 150(15), 154122. DOI: 10.1063/1.5090222.
16. Caldeweyher E., Mewes J.M., Ehlert S., Grimme S. Extension and evaluation of the D4 London-dispersion model for periodic systems. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2020, 22(16), 8499-8512. DOI: 10.1039/D0CP00502A.
17. Weigend, F., Ahlrichs R. Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2005, 7(18), 3297-3305. DOI: 10.1039/B508541A.
18. Rappoport, D., Furche F. Property-optimized Gaussian basis sets for molecular response calculations. *J. Chem. Phys.*, 2010, 133, 134105. DOI: 10.1063/1.3484283.
19. Rappoport, D. Property-optimized Gaussian basis sets for lanthanides. *J. Chem. Phys.*, 2021, 155(12), 124102. DOI: 10.1063/5.0065611.
20. Neese, F., Kossmann S. Efficient Structure Optimization with Second-Order Many-Body Perturbation Theory: The RIJCOSX-MP2 Method. *J. Chem. Theory Comput.*, 2010, 6(8), 2325-2338. DOI: 10.1021/ct100199k.
21. Weigend, F. Accurate Coulomb-Fitting Basis Sets for H to Rn. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2006, 8(9), 1057-1065. DOI: 10.1039/b515623h.
22. Голдаева К.В. Молекулярный докинг в медицине. Обзор литературы. *JBG*, 2024, 4(26), 1-14. DOI: 10.60797/jbg.2024.26.6.



23. **Agu P.C., Afiukwa C.A., Orji O.U.** Molecular docking as a tool for the discovery of molecular targets of nutraceuticals in diseases management. *Sci. Rep.*, 2023, 13(1), 13398. DOI: 10.1038/s41598-023-40160-2.
24. **Aghajani J., Farnia P.** Molecular Dynamic Simulations and Molecular Docking as a Potential Way for Designed New Inhibitor Drug without Resistance. *Tanaffos*, 2022, 21(1), 1-14.
25. **Tessaro F., Scapozza L.** How 'Protein-Docking' Translates into the New Emerging Field of Docking Small Molecules to Nucleic Acids? *Molecules*, 2020, 25(12), 2749. DOI: 10.3390/molecules25122749.
26. **Bender B.J., Gahbauer S., Lutten A.** A practical guide to large-scale docking. *Nat. Protoc.*, 2021, 16(10), 4799-4832. DOI: 10.1038/s41596-021-00597-z.
27. **Meli R., Morris G.M., Biggin P.C.** Scoring Functions for Protein-Ligand Binding Affinity Prediction using Structure-Based Deep Learning: A Review. *Front. bioinform.*, 2022, 2, 885983. DOI: 10.3389/fbinf.2022.885983.
28. **Ong J., Kerr D.I.** Clinical Potential of GABAB Receptor Modulators. *CNS Drug Rev.*, 2005, 11(3), 317-334. DOI: 10.1111/j.1527-3458.2005.tb00049.x.
29. **Hvastkovs E.G., Rusling J.F.** Modern Approaches to Chemical Toxicity Screening. *Curr. Opin. Electrochem.*, 2017, 3(1), 18-22. DOI: 10.1016/j.coelec.2017.03.013.
30. **Eberhardt J., Santos-Martins D., Tillack A.F., Forli S.** AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. *J. Chem. Inf. Model*, 2021, 61(8), 3891-3898. DOI: 10.1021/acs.jcim.1c00203.
31. **Trott O., Olson A.J.** AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J. Comput. Chem.*, 2010, 31(2), 455-461. DOI: 10.1002/jcc.21334.
32. **Banerjee P., Kemmler E., Dunkel M., Preissner R.** ProTox 3.0: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *NAR*, 2024, 52(1), 513-520. DOI: 10.1093/nar/gkae303.
33. **Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V.** Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource. *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2014, 50(3), 444-457. DOI: 10.1007/s10593-014-1496-1.
34. **Seok C., Baek M., Steinegger M., Park H., Lee G.R., Won J.** Accurate protein structure prediction: what comes next? *Bio Design*, 2021, 9(3), 47-50. DOI: 10.34184/kssb.2021.9.3.47.
35. **Shin W.H., Lee G.R., Heo L., Lee H., Seok C.** Prediction of Protein Structure and Interaction by GALAXY protein modeling programs. *Bio Design*, 2014, 2(1), 1-11.
36. **Ko J., Park H., Heo L., Seok C.** Galaxy WEB server for protein structure prediction and refinement. *Nucleic Acids Res.* 2012, 40(1), 294-297. DOI: 10.1093/nar/gks493.
37. **Meng E.C., Polacco B.J., Babbitt P.C.** Superfamily active site templates. *PROTEINS*, 2004, 55(4), 962-976. DOI: 10.1002/prot.20099.
38. **Беккер Г., Бергер В., Домшке Г.** Органикум: Практикум по орган. химии В 2-х т. Москва : Мир, 1979, 992 с.
39. **Sava M.P., Levinson M.I.** Thionation reactions of Lawesson's reagents. *Tetrahedron*, 1985, 41(22), 5061-5087.
40. **Прянишников Н.Д.** Практикум по органической химии. М.: Государственное научно-техническое издательство химической литературы, 1956, 244 с.

Поступила в редакцию 29.01.2026

Одобрена после рецензирования 26.02.2026

Принята к опубликованию 16.03.2026