

## ОКИСЛЕНИЕ 2-ЦИАНОТИОАКРИЛАМИДОВ НИТРИТОМ НАТРИЯ В КИСЛОЙ СРЕДЕ

© 2022 г. П. Г. Дахно<sup>а</sup>, Д. М. Жилиев<sup>а</sup>, В. В. Доценко<sup>а,б,\*</sup>, В. Д. Стрелков<sup>а</sup>, Г. Д. Крапивин<sup>с</sup>,  
Н. А. Аксенов<sup>б</sup>, И. В. Аксенова<sup>б</sup>, Н. Г. Лиховид<sup>б</sup>

<sup>а</sup> Кубанский государственный университет, ул. Ставропольская 149, Краснодар, 350040 Россия

<sup>б</sup> Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, 355009 Россия

<sup>с</sup> Кубанский государственный технологический университет, Краснодар, 350072 Россия

\*e-mail: victor\_dotsenko\_@mail.ru

Поступило в редакцию 23 июля 2022 г.

После доработки 6 августа 2022 г.

Принято к печати 9 августа 2022 г.

(*E*)-3-Арил-2-цианопроп-2-ентиамида, полученные конденсацией Кнёвенагеля между ароматическими альдегидами и цианотиоацетамидом, реагируют с нитритом натрия в уксусной кислоте с образованием (2*E*,2'*E*)-2,2'-(1,2,4-тиадиазол-3,5-диил)бис[3-арилакрилонитрилов]. Обсуждаются возможный механизм и ограничения реакции. Проведен молекулярный докинг с целью поиска возможных белковых мишеней для полученных 1,2,4-тиадиазолов. Одно из соединений обнаружило выраженный антидотный эффект в отношении гербицида 2,4-Д в лабораторном эксперименте на проростках подсолнечника и в условиях полевого опыта.

**Ключевые слова:** цианотиоацетамид, тиамида, 2-цианотиоакриламида, окислительная димеризация, 1,2,4-тиадиазолы

**DOI:** 10.31857/S00444460X22090086, **EDN:** JNSZQS

Тиамида – доступные и весьма реакционно-способные соединения, обладающие как нуклеофильными, так и электрофильными свойствами (наиболее значимые обзорные работы по химии и применению тиамидов см. [1–14]). Это предопределяет разнообразие превращений тиамидов и их активное использование в реакциях комплексообразования, в синтезе природных соединений и тонком органическом синтезе. Одной из самых интригующих и непредсказуемых является реакция окисления тиамидов: в зависимости от условий, строения тиамидного субстрата и типа окислителя, продуктами могут быть соответствующие нитрилы [15–17], дисульфиды [18, 19], амиды карбоновых кислот [4], бензотиазолы [20, 21], производные 1,2-дитиола [22, 23], 1,2,4-тиадиазолы [1–3], аминосульфиды (тиамид-S-оксиды) [24, 25],  $\alpha$ -кетотиамида [3] и др. (схема 1).

Цианотиоацетамид **1** [6–9] и продукты его взаимодействия с альдегидами, (*E*)-3-арил-2-цианопроп-2-ентиамида (3-арил-2-цианотиоакриламида) **2** [26–29], весьма широко используются в синтезе гетероциклических соединений [7–9]. Ранее было показано, что тиамида **2** могут окисляться под действием перекиси водорода с образованием S-оксидов **3** [30], либо под действием бромнитрометана [31] или системы ДМСО–HCl [32] – с образованием 1,2,4-тиадиазолов **4** (схема 2). Нужно отметить, что 1,2,4-тиадиазолы представляют значительный интерес для фармакологии [33–35] в силу доступности и профиля биологического действия, а также как исходные соединения – например, для получения сложных макроциклических систем [36–38].

Продолжая исследования в области функциональных производных цианотиоацетамида с по-

Схема 1.

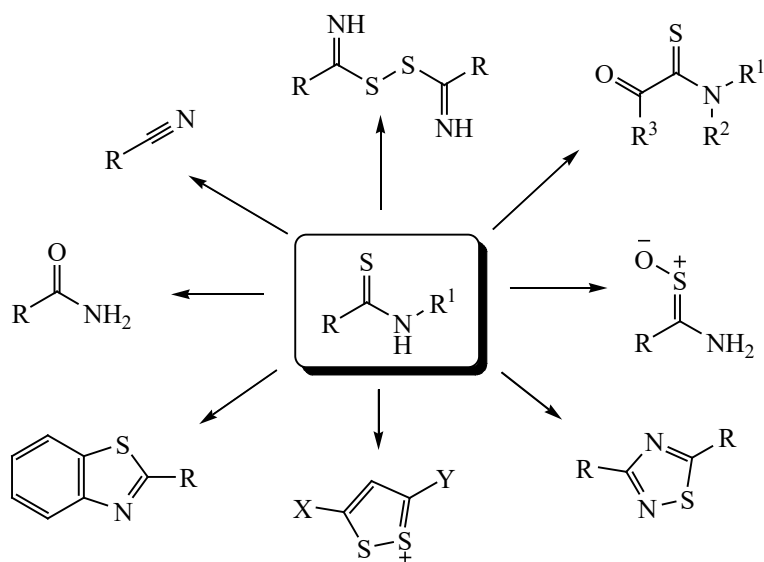
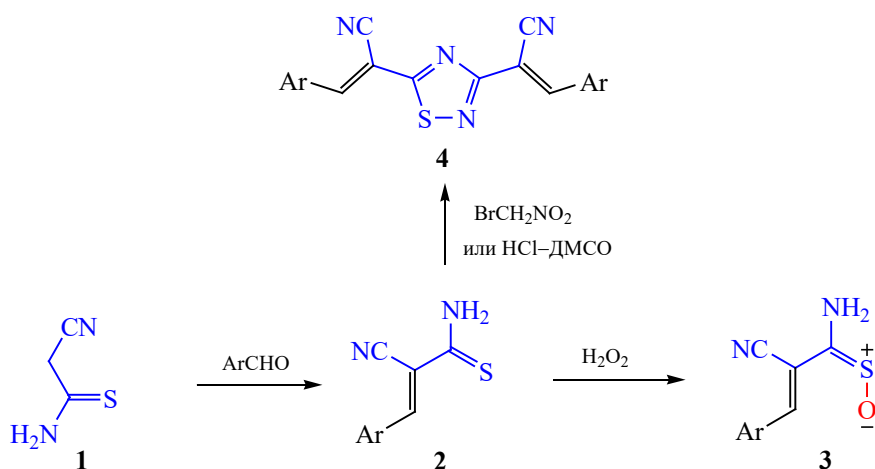


Схема 2.



тенциальным биологическим действием [39–43], мы остановили свое внимание на возможности получения новых гетероциклических продуктов через окисление 2-цианотиоакарламидов **2** нитритом натрия в кислой среде.  $\text{NaNO}_2$  в присутствии кислот может действовать как нитрозирующий агент, а также как доступный мягкий окислитель. Так, незамещенный цианотиоацетамид **1** реагирует с  $\text{NaNO}_2$  в присутствии  $\text{HCl}$  с образованием  $\alpha$ -изонитрозоцианотиоацетамида **5** [44, 45] (схема 3). Есть указания, что первичные тиоамиды при окислении азотистой кислотой дают

нитрилы, тогда как вторичные и третичные тиоамиды превращаются в соответствующие амиды [4, 46]. Однако, по данным работ [47, 48], первичные ароматические тиоамиды окисляются  $\text{HNO}_2$  до 1,2,4-тиадиазолов **6**. Алкилнитриты реагируют аналогично: из широкого круга первичных тиоамидов были получены 1,2,4-тиадиазолы с высокими выходами [47, 49]. Однако в работах [50, 51] на примере других нитрозирующих агентов и ряда  $N$ -замещенных тиоамидов было показано, что нитрозирование тиоамидов может протекать более сложным образом, с образованием

Схема 3.

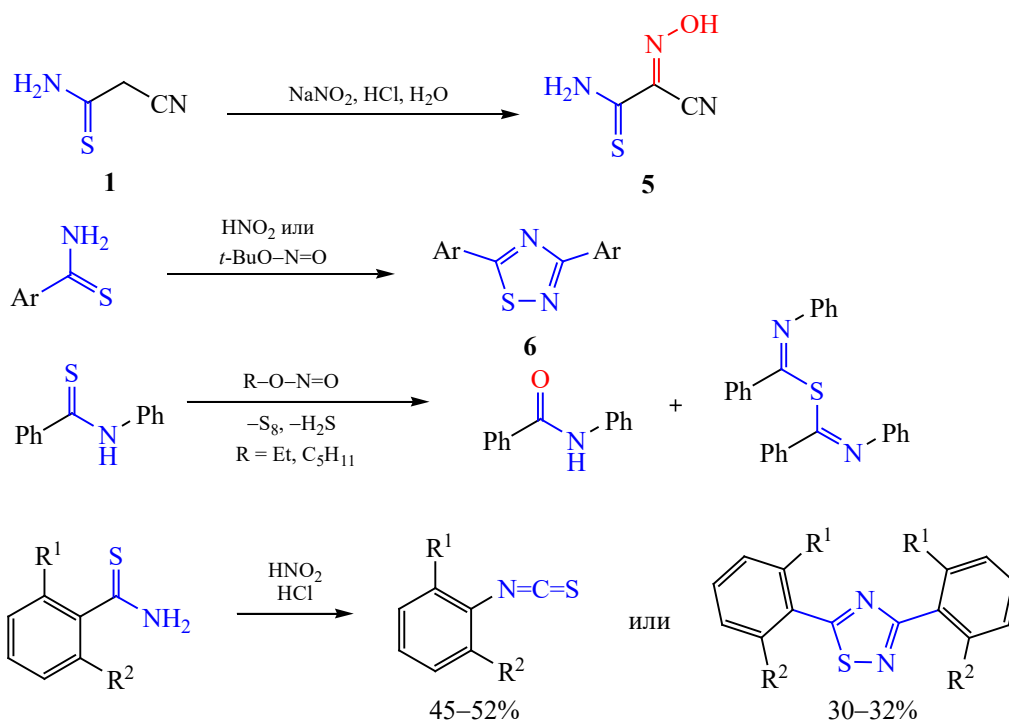
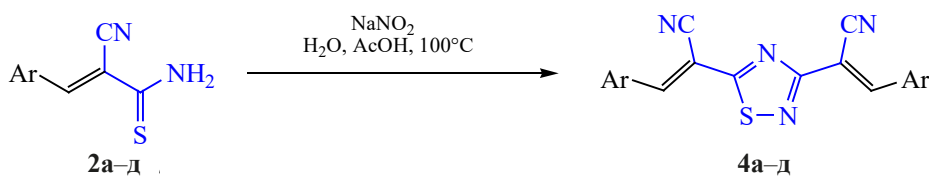


Схема 4.



Ar = 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (а), 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (б), 2-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (в), 4-НО-3-МеО-5-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub> (г), 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (д).

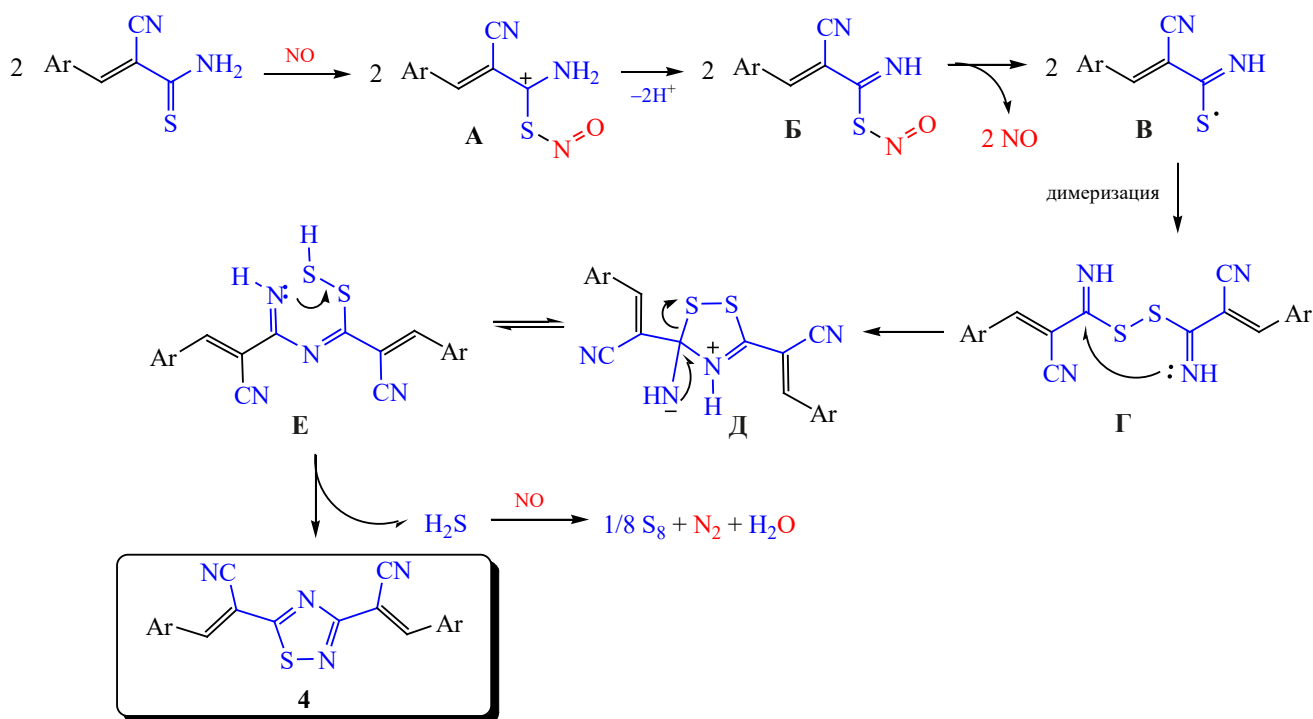
амидов и бис(имидаил)сульфидов. 2,6-Дизамещенные тиобензамиды в условиях нитрозиования превращаются преимущественно в изотиоцианаты либо в 1,2,4-тиадиазолы [52].

Установлено, что при обработке тиоакриламидов **2a–d** водным раствором NaNO<sub>2</sub> в горячей уксусной кислоте образуются (2*E*,2'*E*)-2,2'-(1,2,4-тиадиазол-3,5-диил)бис[3-арилакрилонитрилы] **4a–d** с выходом 62–87% (схема 4).

Следует указать, что соединения **4a** (Ar = 2-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) и **4б** (Ar = 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) ранее были получены окислением соответствующих тиоамидов **2**

бромнитрометаном [31] и системой ДМСО–HCl [31, 32] с выходами 21–65 (**4a**) и 58% (**4б**). При окислении нитритом натрия в AcOH выходы тиадиазолов **4a** и **4б** составили 87 и 62% соответственно. В то же время, в реакцию не удалось ввести тиоакриламиды **2**, содержащие ароматический заместитель с сильными донорными заместителями [Ar = 4-НОC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-МеOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 3,4-(МеО)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>, 4-НО-3-МеOC<sub>6</sub>H<sub>3</sub>]. В этом случае наблюдается осмоление реакционной смеси, вероятно, из-за протекания побочных реакций окисления и нитрозиования в кольцо. Также следует отметить, что при окислении под действием бромнитрометана [31]

Схема 5.



или системы ДМСО–HCl [32] 2-цианотиоакриламиды **2** с донорными заместителями реагируют гладко с образованием соответствующих 1,2,4-тиадиазолов.

Вероятный механизм реакции (схема 5) предполагает нитрозирование по атому серы в соответствии с принципом ЖМКО с образованием катионов **A**, что соотносится с литературными данными [53, 54]. Катионы **A**, по аналогии с имеющимися данными [53–55], теряют молекулу NO, и вступают в окислительную димеризацию. Точный механизм данного этапа неизвестен, однако, по имеющимся данным [54], вероятен гомолитический процесс с образованием радикалов типа **B'** и их димеризация с образованием дисульфидов **Г**. Димеры **Г** претерпевают внутримолекулярную циклизацию, предположительно, по описанной ранее [56] схеме: через возможное образование 1,2,4-дитиазольных интермедиатов **Д** и их рециклизацию в 1,2,4-тиадиазолы **4** через образование дитиопероксиимидата **Е** и элиминирование сероводорода, который в условиях реакции окисляется до элементарной серы.

Нами также была предпринята попытка окислить исходные тиоакриламиды **2** системой NaNO<sub>2</sub>–HCl в этаноле. Вследствие невысокой растворимости тиоакриламидов **2** в спирте реакция носит гетерофазный характер, и, по данным ТСХ и ЯМР, приводит к смеси ожидаемого 1,2,4-тиадиазола с исходными тиоакриламидами **2**. Однако добавление избытка NaNO<sub>2</sub> и соляной кислоты приводит к осмолению реакционной массы. Попытка проведения синтеза в однореакторном варианте – через взаимодействие цианотиоацетамида **1** с альдегидами в EtOH в присутствии Et<sub>3</sub>N с последующей обработкой NaNO<sub>2</sub>–HCl без выделения полученного тиоакриламида **2** – также приводит к осмолению реакционной массы.

Строение полученных соединений подтверждено спектральными данными и коррелирует с результатами более ранних исследований [31, 32]. Соединения **4** представляют собой мелкокристаллические порошки, окрашенные в цвета от бледно-желтого до оранжевого, практически нерастворимые в EtOH, умеренно растворимые при

нагревании в ацетоне, этилацетате, муравьиной и уксусной кислотах, ДМСО.

Принимая во внимание фармакологическую активность многих производных 1,2,4-тиадиазола (см. обзорные работы [33–35]), представлялось целесообразным исследовать профиль возможного биологического действия для наиболее растворимых и поэтому наиболее биодоступных соединений **4a**, **б**, **д** средствами молекулярного докинга. Возможные протеиновые мишени для полученных соединений были спрогнозированы с использованием нового протокола протеин-лигандного докинга GalaxySagittarius [57] на базе веб-сервера GalaxyWeb [58, 59]. 3D-Структуры соединений были предварительно оптимизированы средствами молекулярной механики в силовом поле MM2 для оптимизации геометрии и минимизации энергии. Докинг с использованием протокола GalaxySagittarius проводился в режимах Binding compatability prediction и Re-ranking using docking. В табл. S1 (см. Дополнительные материалы) представлены результаты докинга по 1,2,4-тиадиазолам **4a**, **б**, **д** для протеин-лигандных комплексов с минимальным значением свободной энергии связывания  $\Delta G_{\text{bind}}$  и наилучшей оценкой взаимодействия мишень–лиганд. Прогнозируемые протеиновые мишени указаны с помощью ID-идентификаторов в Protein Data Bank (PDB) и в базе данных UniProt. Как можно заметить из табл. S1, вероятными мишенями являются рецепторная тирозин-протеинкиназа TYK2 (PDB ID 5wal\_A, UniProt ID P00519),  $\Delta G_{\text{bind}} = -19.5 \div -21.1$  ккал/моль, белок-шаперон Hsp90 (PDB ID 5j20\_A, UniProt ID P07900),  $\Delta G_{\text{bind}} = -20.5 \div -23.9$  ккал/моль, рецептор васкулоэндотелиального фактора роста VEGF (PDB ID 3vo3\_A, UniProt ID P35968),  $\Delta G_{\text{bind}} = -22.5 \div -24.6$  ккал/моль, эукариотический фактор инициации трансляции 4E (eIF4E, PDB ID 4tqb\_A, UniProt ID P06730),  $\Delta G_{\text{bind}} = -19.6 \div -21.8$  ккал/моль, митоген-активируемая белковая киназа 14 (MAPK14, 3fly\_A, UniProt ID Q16539),  $\Delta G_{\text{bind}} = -21.4 \div -22.7$  ккал/моль. Общими мишенями для соединений **4a**, **б**, **д** являются регуляторы пролиферации клеток: рибосомальная протеинкиназа S6 альфа-3 (RPS6KA3, PDB ID 4jg7\_A, UniProt ID P51812),  $\Delta G_{\text{bind}} = -22.1 \div -22.3$  ккал/моль, рецептор тромбоцитарного фактора роста A

(PDGFR $\alpha$ , PDB ID 5grn\_A, UniProt ID P16234),  $\Delta G_{\text{bind}} = -23.6 \div -24.3$  ккал/моль, и митоген-активируемая белковая киназа 9 (MAPK9, PDB ID 3nrc\_A, UniProt ID P45984)  $\Delta G_{\text{bind}} = -23.5 \div -25.3$  ккал/моль. В целом, для данных соединений перспективным является скрининг в направлении поиска противоопухолевых препаратов, а также противовоспалительных агентов и регуляторов антивирусного иммунитета. Трехмерная визуализация результатов докинга (рис. S1, S2, см. Дополнительные материалы) реализована средствами программного комплекса UCSF Chimera [60, 61].

На базе Федерального научного центра биологической защиты растений (Краснодар) нами была изучена антидотная активность соединений в отношении гербицида 2,4-Д (2,4-дихлорфеноксисукусная кислота) на культуре подсолнечника. Известно, что 2,4-Д обладает довольно высокой токсичностью для подсолнечника: доза 15–18 г/га по действующему веществу приводит к 40–60%ному снижению урожая [62]. Для нейтрализации негативного действия пестицидов на сельхозкультуры используют антидоты гербицидов. Антидоты не влияют на активность гербицидов в отношении сорняков и уменьшают токсичность действия гербицида на культуру; они безвредны относительно культуры, или даже дополнительно оказывают ростстимулирующее воздействие. Концепция антидотов гербицидов была предложена О. Хоффманом в 1962 г. [63] и, несмотря на отсутствие стройной теории механизма действия, доказала свою эффективность и экономическую значимость (обзорные работы по антидотам гербицидов [64–66]). В условиях лабораторного эксперимента установлено, что одно из соединений, 1,2,4-тиадиазол **4б**, проявляет выраженный антидотный эффект в отношении 2,4-Д на проростках подсолнечника. Проросшие семена подсолнечника сорта Мастер обрабатывали гербицидом 2,4-Д (вариант эксперимента «гербицид»), гербицидом 2,4-Д и затем потенциальным антидотом (вариант «гербицид+антидот»), контрольную группу семян оставляли без обработки. Антидотный эффект определяли по увеличению длины гипокотиле и корня в варианте «гербицид+антидот» относительно названных величин в варианте «гербицид» в процентах. Результаты суммированы в табл. 1. Как можно заметить,

**Таблица 1.** Антидотная активность (2*E*,2'*E*)-2,2'-(1,2,4-тиадиазол-3,5-диил)бис[3-(4-хлорфенил)акрилонитрила] **46** к гербициду 2,4-Д на проростках подсолнечника сорта Мастер

Препарат	с, %	Длина гипокотиле		Длина корня	
		мм	к 2,4-Д, %	мм	к 2,4-Д, %
Контроль	0	70	–	120	–
2,4-Д	10 <sup>-3</sup>	38	–	35	–
2,4-Д + тиадиазол <b>46</b>	10 <sup>-2</sup>	47	124 <sup>a</sup>	49	140 <sup>a</sup>
	10 <sup>-3</sup>	54	142 <sup>a</sup>	48	137 <sup>a</sup>
	10 <sup>-4</sup>	47	124 <sup>a</sup>	52	149 <sup>a</sup>
	10 <sup>-5</sup>	48	126 <sup>a</sup>	47	134 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Различия между вариантами достоверны при *P* 0.95.

**Таблица 2.** Антидотная активность соединения **46** в отношении 2,4-Д на подсолнечнике сорта Мастер в условиях полевого опыта

Антидот	Доза антидота, г/га	Варианты опыта			
		2,4-Д («гербицид»)	«гербицид+антидот»		
		урожайность, ц/га	урожайность, ц/га	антидотная активность	
				ц/га	%
Соединение <b>46</b>	100	14.8 <sup>a</sup>	24.6	9.8	66.2 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Урожайность в варианте «контроль» (необработанные растения) составила 30.0 ц/га.

<sup>b</sup> Различия между вариантами достоверны при *P* 0.90.

соединение **46** снижало отрицательное действие 2,4-Д на гипокотили проростков подсолнечника на 24–42% и корни проростков – на 34–49%.

Оценку антидотного действия в условиях полевого опыта проводили на делянках площадью 2.8 м<sup>2</sup> с пятикратной повторностью. Антидотный эффект определяли по абсолютной величине прибавки урожая к гербицидному эталону и в процентах по формуле (1):

$$A_x = \frac{A - \mathcal{E}}{\mathcal{E}} \times 100, \quad (1)$$

где  $A_x$  – антидотный эффект, %;  $A$  – урожай в варианте «гербицид+антидот»;  $\mathcal{E}$  – урожай в варианте эталон («гербицид»).

Результаты представлены в табл. 2. В целом, использование тиадиазола **46** на растениях подсолнечника в качестве антидота в дозе 100 г/га позволяет обеспечить антидотный эффект на уровне 66%.

Таким образом, нам удалось разработать новый способ получения (2*E*,2'*E*)-2,2'-(1,2,4-тиадиазол-3,5-диил)бис[3-арилакрилонитрилов], основанный на окислении 3-арил-2-цианотиоакриламидов под действием нитрита натрия в уксусной кислоте. Реакция протекает относительно гладко только в случае 3-арил-2-цианотиоакриламидов, имеющих акцепторные заместители в ароматическом кольце. Поэтому, несмотря на достаточно высокие выходы продуктов, новый метод все же нельзя считать оптимальным для получения целевых тиадиазолов. Молекулярный докинг в отношении широкого круга протеиновых мишеней позволил выявить наиболее приоритетные направления для дальнейшего скрининга. Новые 1,2,4-тиадиазолы перспективны для поиска противоопухолевых и противовоспалительных агентов. (2*E*,2'*E*)-2,2'-(1,2,4-Тиадиазол-3,5-диил)-бис[3-(4-хлорфенил)акрилонитрил] проявляет выраженное антидотное действие в отношении гербицида 2,4-Д в условиях лабораторного опыта и мелкоделяночного эксперимента. В целом, даль-

нейший поиск оптимальных условий для окисления 3-арил-2-цианотиоакриламидов представляется целесообразным ввиду фармакологического и агрохимического потенциала продуктов реакции.

### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на спектрофотометре Bruker Vertex 70 с приставкой НПВО методом нарушенного полного внутреннего отражения на кристалле алмаза, погрешность  $\pm 4 \text{ см}^{-1}$ . Спектры ЯМР регистрировали на приборах Bruker Avance III HD 400MHz (400.17 и 100.63 МГц) и Agilent 400/MR (400 и 100 МГц соответственно) в растворе ДМСО- $d_6$  или  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}-\text{CDCl}_3$  (1:1). В качестве стандарта использовали остаточные сигналы растворителя. Элементный анализ проводили на приборе Carlo Erba EA 1106. Индивидуальность полученных образцов контролировали методом ТСХ на пластинах Сорбфил-А (ООО «Имид», Краснодар), элюент – ацетон–гексан (1:1), этилацетат–гексан (1:1) или ацетон–хлороформ (1:1), проявитель – пары иода, УФ детектор.

Цианотиоацетамид **1** [67] и 2-цианотиоакриламиды **2** [26–29] получены по известным методикам.

**Окисление 2-цианотиоакриламидов 2 нитритом натрия в уксусной кислоте (общая методика).** Смесь 1.5 ммоль соответствующего тиоакриламида **2a–d** и 5 мл уксусной кислоты нагревали при интенсивном перемешивании до  $100^\circ\text{C}$ , затем добавляли раствор избытка (0.6 г, 9.0 ммоль) нитрита натрия в 3 мл дистиллированной воды. Тиоакриламид **2** растворялся, реакционная масса краснела и быстро мутнела вследствие образования коллоидной серы. В течение 30 мин из раствора отделялся осадок продукта [*Внимание! Выделение оксида азота(IV)!*]. После охлаждения смеси продукт осаждали 10 мл дистиллированной воды, после чего осадок отфильтровывали, промывали водой и петролейным эфиром. Полученный продукт перекристаллизовывали из большого объема ацетона,  $\text{EtOAc}$  или  $\text{AcOH}$ .

**(2E,2'E)-2,2'-(1,2,4-Тиадиазол-3,5-диил)-бис[3-(2-хлорфенил)акрилонитрил] (4a).** Выход 87%, бледно-желтый мелкокристаллический порошок. Спектры соединения идентичны описанным в работе [32].

**(2E,2'E)-2,2'-(1,2,4-Тиадиазол-3,5-диил)-бис[3-(4-хлорфенил)акрилонитрил] (4б).** Выход 62%, бледно-желтый мелкокристаллический порошок. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2220 ш ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 7.70 д (2H, Ar,  $^3J_{\text{HH}}$  8.6 Гц), 7.74 д (2H, Ar,  $^3J_{\text{HH}}$  8.6 Гц), 8.09–8.13 м (4H, Ar, наложение двух дублетов), 8.63 с (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 8.65 с (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}-\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 7.52 д (2H, Ar,  $^3J_{\text{HH}}$  8.6 Гц), 7.55 д (2H, Ar,  $^3J_{\text{HH}}$  8.6 Гц), 7.96 д (2H, Ar,  $^3J_{\text{HH}}$  8.6 Гц), 8.00 д (2H, Ar,  $^3J_{\text{HH}}$  8.6 Гц), 8.38 с (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 8.60 с (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}-\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 100.7 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 103.2 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 115.0 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 115.1 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 129.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 129.9 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.2 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 130.4 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 131.8 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.3 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 139.7 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 140.8 ( $\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 149.6 ( $\text{CH}=\text{}$ ), 151.3 ( $\text{CH}=\text{}$ ), 168.89 ( $\text{C}^3_{\text{thiadiazole}}$ ), 184.0 ( $\text{C}^5_{\text{thiadiazole}}$ ). Найдено, %: C 58.57; H 2.54; N 13.68.  $\text{C}_{20}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{S}$ . Вычислено, %: C 58.69; H 2.46; N 13.69.  $M$  409.29.

**(2E,2'E)-2,2'-(1,2,4-Тиадиазол-3,5-диил)-бис[3-(2-нитрофенил)акрилонитрил] (4в).** Выход 70%, желто-оранжевый порошок. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2222 ш, 2233 ш ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1522 с, 1344 с ( $\text{NO}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 7.87–8.03 м (8H, Ar), 8.33 с (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 8.35 с (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  записать не удалось вследствие недостаточной растворимости вещества в ДМСО- $d_6$ . Найдено, %: C 55.70; H 2.49; N 19.46.  $\text{C}_{20}\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ . Вычислено, %: C 55.81; H 2.34; N 19.53.  $M$  430.40.

**(2E,2'E)-2,2'-(1,2,4-Тиадиазол-3,5-диил)-бис[3-(4-гидрокси-3-метокси-5-нитрофенил)акрилонитрил] (4г).** Выход 64%, оранжевый порошок. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 3192 с, ш ( $\text{O}-\text{H}$ ), 2229 сл ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 1547 с, 1335 с ( $\text{NO}_2$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  (ДМСО- $d_6$ ),  $\delta$ , м. д.: 3.94 уш. с (6H, MeO), 7.58 уш. с (2H,  $\text{H}^2_{\text{Ar}}$ ), 8.09 уш. с (2H,  $\text{H}^6_{\text{Ar}}$ ), 9.83 с (1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 9.84 с (1H,  $-\text{CH}=\text{}$ ), 10.80 очень уш. с (2H, OH, интегральная интенсивность сигнала занижена вследствие дейтерообмена). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  записать не удалось вследствие недостаточной растворимости вещества в ДМСО- $d_6$ . Найдено, %: C 50.42; H 2.76; N 16.20.  $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}_8\text{S}$ . Вычислено, %: C 50.58; H 2.70; N 16.09.  $M$  522.45.

**(2E,2'E)-2,2'-(1,2,4-Тиадиазол-3,5-диил)-бис[3-(4-бромфенил)акрилонитрил] (4д).** Выход 71%, желтый мелкокристаллический порошок. ИК спектр,  $\nu$ ,  $\text{см}^{-1}$ : 2218 ш ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ). Спектр ЯМР

$^1\text{H}$  ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}-\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 7.68 д (2H, Ar,  $^3J_{\text{HH}}$  8.6 Гц), 7.71 д (2H, Ar,  $^3J_{\text{HH}}$  8.6 Гц), 7.88 д (2H, Ar,  $^3J_{\text{HH}}$  8.6 Гц), 7.91 д (2H, Ar,  $^3J_{\text{HH}}$  8.6 Гц), 8.35 с (1H, CH=), 8.56 с (1H, CH=). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}-\text{CDCl}_3$ ),  $\delta_{\text{C}}$ , м. д.: 100.9 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 103.5 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 115.1 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 115.2 ( $\text{C}\equiv\text{N}$ ), 128.1 (C–Br), 129.3 (C–Br), 130.2 ( $\text{C}^1_{\text{Ar}}$ ), 130.8 ( $\text{C}^1_{\text{Ar}}$ ), 131.8 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.2 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 132.9 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 133.2 ( $2\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 149.4 (CH=), 151.0 (CH=), 168.8 ( $\text{C}^3_{\text{thiadiazole}}$ ), 184.0 ( $\text{C}^5_{\text{thiadiazole}}$ ). Найдено, %: С 48.17; Н 2.13; N 11.25.  $\text{C}_{20}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{N}_4\text{S}$ . Вычислено, %: С 48.22; Н 2.02; N 11.25.  $M$  498.19.

**Оценка антидотной активности соединения 4б.** Проросшие семена подсолнечника сорта Мастер с длиной зародышевого корешка 2–4 мм помещали на 1 ч в раствор 2,4-Д в концентрации  $10^{-3}\%$  в расчете на 40–60%-ное ингибирование роста гипокотиле. После гербицидного воздействия проростки промывали водой и помещали в раствор/тонкую суспензию соединения **4б** в концентрациях  $10^{-2}$ ,  $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}\%$  (вариант «гербицид+антидот»). Спустя 1 ч семена промывали водой и раскладывали на полосы фильтровальной бумаги (размер  $10\times 75$  см) по 20 штук, которые сворачивали в рулоны и помещали в стаканы с 50 мл воды. Дальнейшее проращивание семян проводили в термостате в течение 3 суток при  $28^\circ\text{C}$ . Температура растворов и промывной воды –  $28^\circ\text{C}$ . Семена варианта «гербицид» (эталон сравнения) выдерживали 1 ч в растворе 2,4-Д в концентрации  $10^{-3}\%$  и затем 1 ч в воде. Семена контрольного варианта 2 ч выдерживали в воде. Повторность опыта трехкратная. В каждой повторности использовали по 20 штук семян. Антидотный эффект (%) определяли по увеличению длины гипокотиле и корня в варианте «гербицид+антидот» относительно длины гипокотиле и корня в варианте «гербицид». Статистическая обработка экспериментальных данных проведена с использованием  $t$ -критерия Стьюдента при  $P$  0.95.

Оценку антидотной активности соединения **4б** в условиях полевого опыта осуществляли на экспериментальном поле Федерального научного центра биологической защиты растений (Краснодар). Растения подсолнечника сорта Мастер в фазу 10–16 листьев обрабатывали водным раствором 2,4-Д в дозе 18 г/га. Через 3 сут на участок внесли антидот в виде тонкой водной суспензии в дозе 100 г/га с нормой расхода рабочей жидкости

300 л/га. Эксперимент проводился в следующих вариантах: «контроль» – необработанные растения; «гербицид» (эталон) – растения, обработанные только 2,4-Д; «гербицид+антидот» – растения, обработанные 2,4-Д и затем антидотом. Опыты проводили на делянках площадью  $2.8\text{ м}^2$  с пятикратной повторностью. Уборку урожая подсолнечника проводили в момент полного созревания семян. Антидотный эффект (%) определяли по абсолютной величине прибавки урожая к гербицидному эталону по формуле (1). Полученные данные статистически обработаны с использованием  $t$ -критерия Стьюдента.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Дахно Полина Григорьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5581-0241>

Жиляев Даниил Михайлович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8640-5572>

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

Стрелков Владимир Денисович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0682-4815>

Крапивин Геннадий Дмитриевич, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2919-2566>

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

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

Лиховид Наталья Геннадьевна, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1902-6660>

#### БЛАГОДАРНОСТЬ

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

#### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (проект 0795-2020-0031) и Северо-Кавказского федерального университета (междисциплинарный проект «Синтез и антидотная активность в отношении



гербицида 2,4-Д гетероциклических производных метиленактивных нитрилов») в рамках программы стратегического академического лидерства ПРИОРИТЕТ-2030.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Дополнительные материалы для этой статьи доступны по doi 10.31857/S0044460X22090086 для авторизованных пользователей.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hurd R.N., DeLaMater G. // Chem. Rev. 1961. Vol. 61. N 1. P. 45. doi 10.1021/cr60209a003
- Петров К.А., Андреев Л.Н. // Усп. хим. 1971. Т. 40. № 6. С. 1014; Petrov K.A., Andreev L.N. // Russ. Chem. Rev. 1971. Vol. 40. N 6. P. 505. doi 10.1070/RC1971v040n06ABEH001934.
- Chemistry of Thioamides / Ed. T. Murai. Singapore: Springer, 2019. 238 p. doi 10.1007/978-981-13-7828-7
- Corsaro A., Pistara V. // Tetrahedron. 1998. Vol. 54. N 50. P. 15027. doi 10.1016/S0040-4020(98)00880-1
- Sahu S., Rani Sahoo P., Patel S., Mishra B.K. // J. Sulfur Chem. 2011. Vol. 32. N 2. P. 171. doi 10.1080/17415993.2010.550294
- Abdel-Galil F.M., Sherif S.M., Elnagdi M.H. // Heterocycles. 1986. Vol. 24. N 7. P. 2023. doi 10.3987/R-1986-07-2023
- 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
- Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г. // Усп. хим. 2018. Т. 87. № 1. С. 1. doi 10.1070/RCR4760?locatt=label:RUSSIAN; Dyachenko V.D., Dyachenko I.V., Nenajdenko V.G. // Russ. Chem. Rev. 2018. Vol. 87. N 1. P. 1. doi 10.1070/RCR4760
- Магеррамов А.М., Шихалиев Н.Г., Дяченко В.Д., Дяченко И.В., Ненайденко В.Г.  $\alpha$ -Цианотиоацетамид. М.: Техносфера, 2018. 224 с.
- Jagodziński T.S. // Chem. Rev. 2003. Vol. 103. N 1. P. 197. doi 10.1021/cr0200015
- Bakulev V., Shafran Y., Dehaen W. // Tetrahedron Lett. 2019. Vol. 60. N 7. P. 513. doi 10.1016/j.tetlet.2019.01.032
- Mahanta N., Szantai-Kis D.M., Petersson E.J., Mitchell D.A. // ACS Chem. Biol. 2019. Vol. 14. N 2. P. 142. doi 10.1021/acscchembio.8b01022
- Okamoto K., Kuwabara J., Kanbara T. // Chem. Lett. 2015. Vol. 44. N 2. P. 102. doi 10.1246/cl.140996
- Murai T. // Pure Appl. Chem. 2010. Vol. 82. N 3. P. 541. doi 10.1351/PAC-CON-09-08-04
- Sodeyama T., Kodomari M., Itabashi K. // Chem. Lett. 1973. Vol. 2. N 6. P. 577. doi 10.1246/cl.1973.577
- Lim M.I., Ren W.Y., Klein R.S. // J. Org. Chem. 1982. Vol. 47. N 23. P. 4594. doi 10.1021/jo00144a043
- Yamaguchi K., Yajima K., Mizuno N. // Chem. Commun. 2012. Vol. 48. N 91. P. 11247. doi 10.1039/C2CC36635E
- Lo W.-S., Hu W.-P., Lo H.-P., Chen C.-Y., Kao C.-L., Vandavasi J.-K., Wang J.-J. // Org. Lett. 2010. Vol. 12. N 23. P. 5570. doi 10.1021/ol102455x
- Ваушурин А.С., Бадаукайте Р.А., Футерман Н.А., Пуховская С.Г., Шапошников Г.П., Голубчиков О.А. // Нефтехимия. 2013. Т. 53. № 3. С. 221; Vashurin A.S., Badaukaite R.A., Futerman N.A., Pukhovskaya S.G., Shaposhnikov G.P., Golubchikov O.A. // Petroleum Chem. 2013. Vol. 53. N 3. P. 197. doi 10.1134/S0965544113030122
- Weekes A.A., Westwell A.D. // Curr. Med. Chem. 2009. Vol. 16. N 19. P. 2430. doi 10.2174/092986709788682137
- Gao X., Liu J., Zuo X., Feng X., Gao Y. // Molecules. 2020. Vol. 25. N 7. P. 1675. doi 10.3390/molecules25071675
- Takahashi M., Yoshizawa S. // Heterocycles. 1996. Vol. 43. N 12. P. 2733. doi 10.3987/COM-96-7633
- Menabue L., Pallacani G.C. // J. Chem. Soc. Dalton Trans. 1976. N 5. P. 455. doi 10.1039/DT9760000455
- Corradi A.B., Boga C., Forlani L., Sgarabotto P. // J. Chem. Crystallogr. 1999. Vol. 29. N 1. P. 115. doi 10.1023/A:1009591819303
- Watanabe Y., Ishimura Y. // J. Org. Chem. 1988. Vol. 53. N 9. P. 2119. doi 10.1021/jo00244a055
- Гринштейн В.Я., Шеринь Л.А. // Изв. АН Латв. ССР. Сер. хим. 1963. № 4. С. 469; Grinsteins V., Serina L. // Latvijas PSR Zinatnu Akad. Vestis Kim. Ser. N 4. P. 469 // С. А. 1964. Vol. 60. 5391h.
- Brunskill J.S.A., De A., Ewing D.F. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1. 1978. N 6. P. 629. doi 10.1039/p19780000629
- Sirivolu V.R., Vernekar S.K.V., Chen F., Sham Y.Y., Wang Z., Marchand C., Naumova A., Chergui A., Renaud A., Pommier Y., Stephen A.G. // J. Med. Chem. 2012. Vol. 55. N 20. P. 8671. doi 10.1021/jm3008773
- Bloxham J., Dell C.P. // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 1994. N 8. P. 989. doi 10.1039/P19940000989
- Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Шишкина С.В., Шишкин О.В. // Изв. АН. Сер. хим. 2012. № 11. С. 2065; Dotsenko V.V., Krivokolyisko S.G., Shishki-

- na S.V., Shishkin O.V. // Russ. Chem. Bull. 2012. Vol. 61. N 11. P. 2082. doi 10.1007/s11172-012-0291-3
31. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // ХГС. 2014. Т. 50. № 4. С. 607; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Chem. Heterocycl. Compd. 2014. Vol. 50. N 4. P. 557. doi 10.1007/s10593-014-1507-2
32. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // ХГС. 2013. Т. 49. № 4. С. 682; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Chem. Heterocycl. Compd. 2013. Vol. 49. N 4. P. 636. doi 10.1007/s10593-013-1291-4
33. Castro A., Castaño T., Encinas A., Porcal W., Gil C. // Bioorg. Med. Chem. 2006. Vol. 14. N 5. P. 1644. doi 10.1016/j.bmc.2005.10.012
34. Tam T.F., Leung-Toung R., Li W., Spino M., Karimian K. // Mini Rev. Med. Chem. 2005. Vol. 5. N 4. P. 367. doi 10.2174/1389557053544056
35. Frija L.M.T., Pombeiro A.J.L., Kopylovich M.N. // Eur. J. Org. Chem. 2017. Vol. 2017. N 19. P. 2670. doi 10.1002/ejoc.201601642
36. Danilova E.A., Melenchuk T.V., Trukhina O.N., Islyaikin M.K. // Macroheterocycles. 2010. Vol. 3. N 1. P. 68. doi 10.6060/mhc2010.1.68
37. Suvorova Y.V., Kustova T.V., Danilova E.A., Mileeva M.N. // Macroheterocycles. 2020. Vol. 13. N 3. P. 234. doi 10.6060/mhc200494s
38. Xie S., Bernhardt P.V., Gahan L.R., Williams C.M. // Aust. J. Chem. 2019. Vol. 72. N 11. P. 894. doi 10.1071/CH19248
39. Бибик И.В., Бибик Е.Ю., Доценко В.В., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Щербаков С.В., Овчаров С.Н. // ЖОХ. 2021. Т. 91. № 2. С. 190; Bibik I.V., Bibik E.Yu., Dotsenko V.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Shcherbakov S.V., Ovcharov S.N. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 2. P. 154. doi:10.1134/S107036322102002X
40. Доценко В.В., Гузь Д.Д., Тебиев Д.Т., Киндон В.К., Аксенов Н.А., Аксенова И.В., Нетреба Е.Е. // ЖОХ. 2021. Т. 91. № 9. С. 1340; Dotsenko V.V., Guz D.D., Tebiev D.T., Kindop V.K., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Netreba E.E. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 9. P. 1629. doi 10.1134/S107036322109005X
41. Кривоколыско Д.С., Доценко В.В., Бибик Е.Ю., Самокиш А.А., Вендиктова Ю.С., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г., Василин В.К., Панков А.А., Аксенов Н.А., Аксенова И.В. // ЖОХ. 2021. Т. 91. № 9. С. 1359; Krivokolysko D.S., Dotsenko V.V., Bibik E.Yu., Samokish A.A., Venidiktova Yu.S., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Vasilin V.K., Pankov A.A., Aksenov N.A., Aksenova I.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 9. P. 1646. doi 10.1134/S1070363221090073
42. Кривоколыско Д.С., Доценко В.В., Бибик Е.Ю., Мязина А.В., Кривоколыско С.Г., Василин В.К., Панков А.А., Аксенов Н.А., Аксенова И.В. // ЖОХ. 2022. Т. 92. № 1. С. 72; Krivokolysko D.S., Dotsenko V.V., Bibik E.Yu., Myazina A.V., Krivokolysko S.G., Vasilin V.K., Pankov A.A., Aksenov N.A., Aksenova I.V. // Russ. J. Gen. Chem. 2021. Vol. 91. N 12. P. 2588. doi 10.1134/S1070363221120306
43. Кривоколыско Д.С., Доценко В.В., Бибик Е.Ю., Самокиш А.А., Вендиктова Ю.С., Фролов К.А., Кривоколыско С.Г., Панков А.А., Аксенов Н.А., Аксенова И.В. // Биоорг. хим. 2022. Т. 48. № 4. С. 486; Krivokolysko D.S., Dotsenko V.V., Bibik E.Yu., Samokish A.A., Venidiktova Yu.S., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Pankov A.A., Aksenov N.A., Aksenova I.V. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2022. Vol. 48. N 3. P. 628. doi 10.1134/S1068162022030104
44. Shaw G., Butler D.N. // J. Chem. Soc. 1959. P. 4040. doi 10.1039/JR9590004040
45. Скопенко В.В., Домашневская О.А., Герасимчук Н.Н., Тюхтенко С.И. // Укр. хим. ж. 1986. Т. 52. № 7. С. 686.
46. Jørgensen K.A., Ghattas A.-B.A.G., Lawesson S.-O. // Tetrahedron. 1982. Vol. 38. N 9. P. 1163. doi 10.1016/0040-4020(82)85099-0
47. Cronyn M.W., Nakagawa T.W. // J. Am. Chem. Soc. 1952. Vol. 74. N 14. P. 3693. doi 10.1021/ja01134a506
48. Krall H., Sagar V. // J. Ind. Chem. Soc. 1940. Vol. 17. P. 475.
49. Chauhan S., Chaudhary P., Singh A.K., Verma P., Srivastava V., Kandasamy J. // Tetrahedron Lett. 2018. Vol. 59. N 3. P. 272. doi 10.1016/j.tetlet.2017.12.033
50. Heyns K., von Bebenburg W. // Chem. Ber. 1956. Vol. 89. N 5. P. 1303. doi 10.1002/cber.19560890535
51. Jørgensen K.A., El-Wassimy M.T.M., Lawesson S.-O. // Tetrahedron. 1983. Vol. 39. N 3. P. 469. doi 10.1016/S0040-4020(01)88548-3
52. Inanici Y., Parlar H. // Chem. Ztg. 1980. Vol. 104. N 12. P. 365
53. Jørgensen K.A., Lawesson S.-O. // Chem. Scrip. 1982. Vol. 20. P. 227.
54. Williams D.L.H. // Chem. Soc. Rev. 1985. Vol. 14. N 2. P. 171. doi 10.1039/CS9851400171.
55. Amado S., Dicks A.P., Williams D.L.H. // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2. 1998. N 9. P. 1869. doi 10.1039/A803858I
56. Liebscher J., Hartmann H. // Lieb. Ann. 1977. N 6. P. 1005. doi 10.1002/jlac.197719770614
57. 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
58. 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>
59. Ko J., Park H., Heo L., Seok C. // *Nucleic Acids Res.* 2012. Vol. 40. N W1. P. W294. doi 10.1093/nar/gks493
60. 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
61. 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/>
62. Стрелков В.Д., Дядюченко Л.В., Дмитриева И.Г. Синтез новых гербицидных антидотов для подсолнечника. Краснодар.: Просвещение-Юг, 2014, С. 6.
63. Hoffmann O.L. // *Weeds.* 1962. Vol. 10. N 4. P. 322. doi 10.2307/4040837
64. Davies J., Caseley J.C. // *Pesticide Sci.* 1999. Vol. 55. N 11. P. 1043. doi 10.1002/(SICI)1096-9063(199911)55:11<1043::AID-PS60>3.0.CO;2-L
65. Abu-Qare A.W., Duncan H.J. // *Chemosphere.* 2002. Vol. 48. N 9. P. 965. doi 10.1016/S0045-6535(02)00185-6
66. Jia L., Jin X.Y., Zhao L.X., Fu Y., Ye F. // *J. Agric. Food Chem.* 2022. Vol. 70. N 18. P. 5499. doi 10.1021/acs.jafc.2c01565
67. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Половинко В.В., Литвинов В.П. // *ХГС.* 2012. Т. 48. № 2. С. 328; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Polovinko V.V., Litvinov V.P. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2012. Vol. 48. N 2. P. 309. doi 10.1007/s10593-012-0991-5

## Oxidation of 2-Cyanothioacrylamides with Sodium Nitrite in Acidic Medium

P. G. Dahno<sup>a</sup>, D. M. Zhilyaev<sup>a</sup>, V. V. Dotsenko<sup>a,b,\*</sup>, V. D. Strelkov<sup>a</sup>, G. D. Krapivin<sup>c</sup>, N. A. Aksenov<sup>b</sup>, I. V. Aksenova<sup>b</sup>, and N. G. Likhovid<sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Kuban State University, Krasnodar, 350040 Russia*

<sup>b</sup> *North Caucasus Federal University, Stavropol, 355009 Russia*

<sup>c</sup> *Kuban State Technological University, Krasnodar, 350072 Russia*

\*e-mail: [victor\\_dotsenko@mail.ru](mailto:victor_dotsenko@mail.ru)

Received July 23, 2022; revised August 6, 2022; accepted August 9, 2022

(*E*)-3-Aryl-2-cyanoprop-2-entioamides, prepared by Knoevenagel condensation between aromatic aldehydes and cyanothioacetamide, react with sodium nitrite in acetic acid to form (2*E*,2'*E*)-2,2'-(1,2,4-thiadiazole-3,5-diyl)-bis[3-arylacrylonitriles]. A possible mechanism and limitations of the reaction are discussed. Molecular docking was carried out in order to search for possible protein targets for the obtained 1,2,4-thiadiazoles. One of the compounds showed a pronounced antidote effect against the herbicide 2,4-D in a laboratory experiment on sunflower seedlings and under field conditions.

**Keywords:** cyanothioacetamide, thioamides, 2-cyanothioacrylamides, oxidative dimerization, 1,2,4-thiadiazoles