

РЕАКЦИЯ МАННИХА С УЧАСТИЕМ 6-АМИНО-4-МЕТИЛ-2-(ТИО)ОКСО- 1,2-ДИГИДРОПИРИДИН-3,5-ДИКАРБОНИТРИЛОВ

© 2023 г. А. О. Панаэтов¹, В. Д. Стрелков^{1,2}, В. В. Доценко^{1,2,*}, Н. А. Аксенов²,
И. В. Аксенова², Ф. Ф. Чаусов³, Н. В. Ломова³, И. С. Казанцева³, Н. Ю. Исупов³

¹ Кубанский государственный университет, ул. Ставропольская 149, Краснодар, 350040 Россия

² Северо-Кавказский федеральный университет, Ставрополь, 355009 Россия

³ Удмуртский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук,
Ижевск, 426067 Россия

*e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

Поступило в редакцию 12 июня 2023 г.

После доработки 3 июля 2023 г.

Принято к печати 4 июля 2023 г.

Взаимодействием (1-этоксиэтилиден)малононитрила с цианоацетамидом или цианотиоацетамидом получены 6-амино-4-метил-2-(тио)оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрилы. Полученные производные пиридина вступают в реакцию аминотетилирования с избытком формальдегида и первичными аминами с образованием ранее неизвестных 8-метил-6-оксо-3-*R*-1,3,4,6-тетрагидро-2*H*-пиридо[1,2-*a*]-[1,3,5]триазин-7,9-дикарбонитрилов. Обработка 6-амино-4-метил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрила и его кислородного аналога избытком формальдегида приводит к образованию 3,10-диметил-1,8-дитиоксо-5,6,12,13-тетрагидро-1*H*,8*H*-дипиридо[1,2-*a*:1',2'-*e*][1,3,5,7]тетразоцин-2,4,9,11-тетракарбонитрила и 6,6'-[метилendi(имино)]бис(4-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрила) соответственно. Данные соединения обнаруживают выраженный антидотный эффект в отношении гербицида 2,4-Д (2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты) в лабораторном и полевом экспериментах на проростках подсолнечника. Также 6-амино-4-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил проявляет выраженные антикоррозионные свойства и является ингибитором коррозии адсорбционного типа. Механизм антикоррозионного действия детально исследован с привлечением рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии.

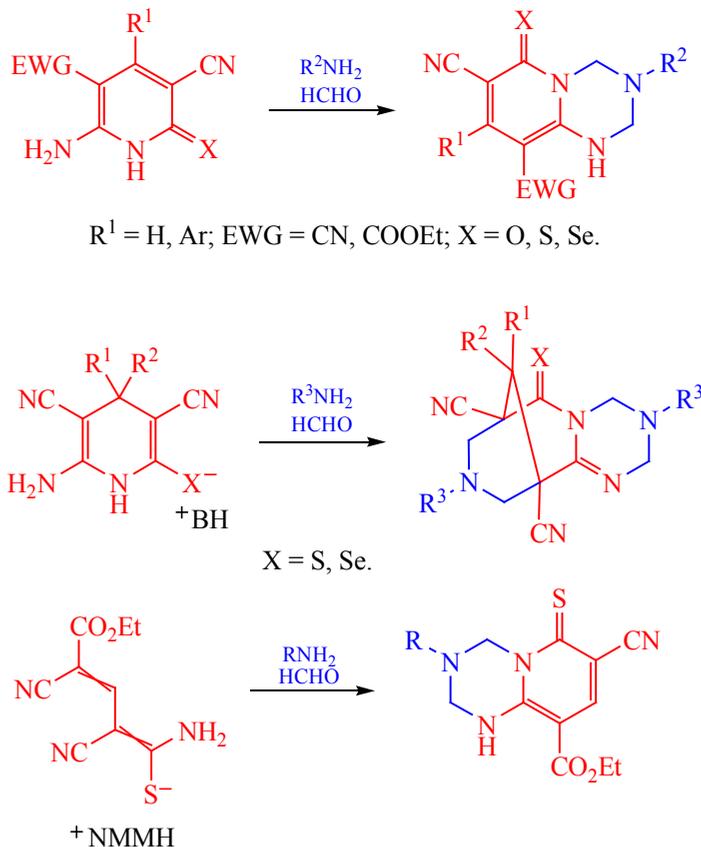
Ключевые слова: реакция Манниха, 2-аминопиридины, аминотетилирование, пиридо[1,2-*a*][1,3,5]-триазины, никотинонитрилы, 2-оксопиридины, антидоты 2,4-Д, ингибиторы коррозии

DOI: 10.31857/S0044460X23070041, **EDN:** HFNZBR

Никотинонитрилы представляют собой перспективную группу производных пиридина с интересным профилем биологической активности (обзорные работы см. [1–9]). Производные другой гетероциклической системы, 1,3,5-триазина, также относятся к числу весьма популярных объектов исследования. Потенциал производных 1,3,5-триазина в области конструирования супрамолекулярных систем, получения и использования жидких

кристаллов, флуоресцентных эмиттеров, фото- и электролюминесцентных материалов, синтеза координационных соединений и биоактивных препаратов в последние годы является предметом пристального рассмотрения, что нашло отражение в серии обзорных работ [11–31]. В то же время следует отметить, что конденсированные производные 1,3,5-триазина изучены в существенно меньшей степени. Так, в литературе обнаруживается

Схема 1.



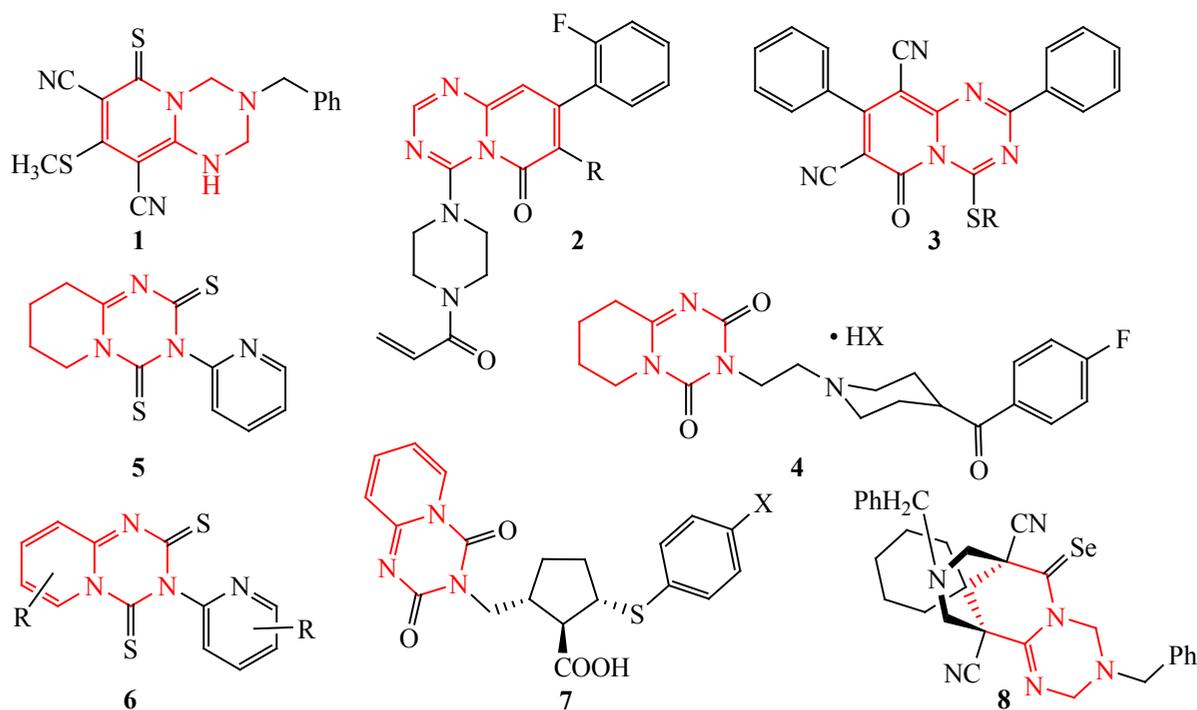
ряд обзорных исследований в первую очередь по химии азоло-1,3,5-триазинов как биоизостеров пурина [32–35]. Прочие конденсированные производные 1,3,5-триазина изучены в меньшей степени. Известно, что конденсированные 1,3,5-триазины могут быть получены двойным аминотетраметилированием по Манниху 2-аминоазолов, -азинов и аналогичных 1,3-N,N-динуклеофильных субстратов [33, 34, 36].

Ранее нами было показано, что производные пиридо[1,2-*a*][1,3,5]триазина могут быть легко получены реакцией Манниха 6-аминоникотинитрилов [37–40], взаимодействием замещенных 2-амино-1,4-дигидроникотинитрилов с первичными аминами и формальдегидом [41–52], либо путем аминотетраметилирования 1-амино-2,4-дициано-4-этоксикарбонил-1,3-бутадиентиолатов [53] (схема 1).

Следует отметить, что среди производных пиридо[1,2-*a*][1,3,5]триазина обнаружены регулято-

ры роста растений **1** [54], ингибиторы протоонкогенного G12C мутантного белка KRAS [55, 56], соединения **3** с антибактериальным и фунгицидным действием [57] (схема 2). Гибридная молекула **4** (DV-7028) является селективным антагонистом серотониновых рецепторов 5-HT₂ и 5-HT_{2A} с кардиопротекторным [58–63] и антитромботическим [64] действием. Пиридо[1,2-*a*][1,3,5]триазин **5** представляет интерес как хелатирующий ионофор для получения электрохимических сенсоров на ион Cu²⁺ [65]. Согласно патентным данным, димеры (пиридо-2-ил)изотиоцианатов формулы **6** обладают антигельминтным эффектом [66–68]. Для производных циклопентанкарбоновой кислоты **7** обнаружено ингибирующее действие в отношении матриксных металлопротеиназ (ММП) [69]. Полициклическое соединение **8** представляет интерес как представитель нового перспективного класса противовирусных агентов, эффективных *in vitro* в отношении вируса клещевого энцефалита [52].

Схема 2.



Целью настоящей работы являлось изучение реакции аминотетирования 6-амино-4-метил-2-оксо(тиоксо)-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрилов с предполагаемым образованием новых производных пиридо[1,2-*a*][1,3,5]триазина, а также исследование свойств полученных продуктов.

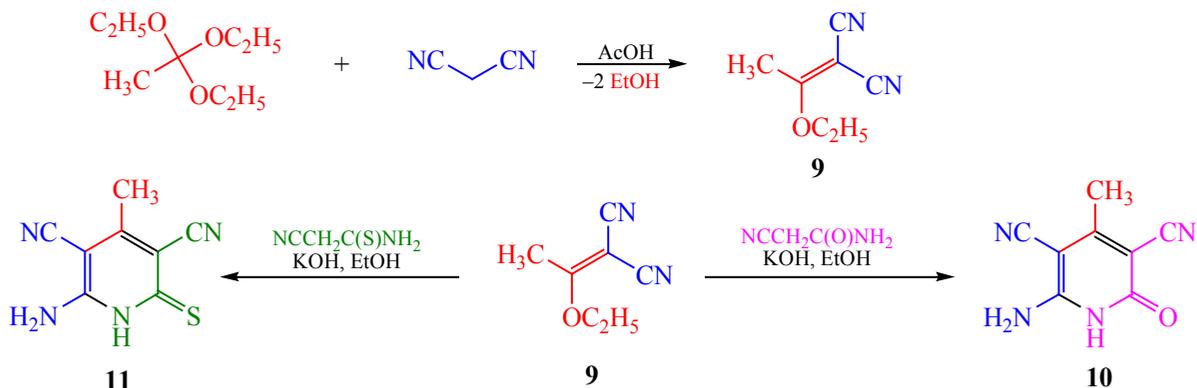
Реакцией малонитрила с триэтилортоацетатом [70] с последующей конденсацией полученного 2-(1-этоксипропил)малонитрила **9** с цианоацетамидом синтезирован ранее не описанный в литературе 6-амино-4-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил **10** (схема 3). Исходный 6-амино-4-метил-2-тиоксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил **11** получен аналогичным образом по известной методике [71], исходя из цианоацетамида.

Двойное аминотетирование никотинитрила **10** под действием первичных аминов в присутствии избытка водного раствора формальдегида в водном ДМФА в присутствии триэтиламина приводит к образованию ранее не описанных 3-*R*-8-метил-6-оксо-2,3,4,6-тетрагидро-1*H*-пи-

ридо[1,2-*a*][1,3,5]триазин-7,9-дикарбонитрилов **12a–г** с невысокими (до 52%) выходами (схема 4). Интересно отметить, что в отсутствие первичных аминов никотинитрил **10**, **11** вступают в реакцию с формальдегидом одновременно и как аминные компоненты, и как субстраты аминотетирования, однако с различным результатом. Так, из тиона **11** был получен 3,10-диметил-5,6,12,13-тетрагидро-1*H*,8*H*-дипиридо[1,2-*a*:1',2'-*e*][1,3,5,7]-тетразоцин-2,4,9,11-тетракарбонитрил **14**. Подобная реакция с образованием конденсированных тетразоцинов наблюдалась ранее для 2(6)-аминоникотинитрилов близкого строения [38]. Вместе с тем, никотинитрил **10** в аналогичных условиях реагирует с образованием бис(пиридиламино)метана **13**. Вероятно, тетразоциновый цикл не формируется вследствие относительно невысокой нуклеофильности эндоциклического атома азота в соединении **10**.

Установлено, что анилины, содержащие сильные электроноакцепторные заместители (2- $\text{C}\equiv\text{N}$, 4- NO_2) не вступают в реакцию двойного аминотетирования с никотинитрилом **10**. Так, при

Схема 3.



взаимодействии 4-нитроанилина с формальдегидом и соединением **10** вместо ожидаемого пиридо-1,3,5-триазина был выделен диаминометан **15**, а в результате реакции с 2-аминобензонитрилом была получена смесь исходного пиридина **10**, N-(гидроксиметил)аминобензонитрила и бис(пиридиламино)метана **13**. При введении в реакцию с аминоникотинонитрилом **10** мочевины вместо первичных аминов в тех же условиях (формалин, Et₃N, ДМФА, нагревание) также был выделен бис(пиридиламино)метан **13** (схема 4).

Строение полученных соединений подтверждается спектральными данными (ИК, ¹H ЯМР, ¹³C ЯМР DEPTQ). В спектрах ЯМР ¹H соединений **12** наблюдаются пики протонов CH₃ (2.25–2.31 м. д.) и уширенные сигналы протонов NH (8.84–9.26 м. д.). Метиленовые протоны NCH₂N тетрагидро-1,3,5-триазинового цикла обнаруживаются в виде двух уширенных синглетов в области 4.31–5.05 и 4.82–5.58 м. д. Интересно, что сигналы протонов 2-CH₂ и NH не обнаруживают расщепления, что вероятно связано с весьма малым значением константы ³J_{NH-C2H}. Аналогичная картина отмечалась нами ранее в спектрах других тетрагидро-1,3,5-триазинов близкого строения [37, 38, 53]. В спектре ЯМР ¹H бис(пиридиламино)метана **13** наблюдаются два характерных триплета при 4.91 (NH-CH₂-NH, ³J_{CH-NH} 6.1 Гц) и 6.48 м. д. (NH-CH₂-NH, ³J_{CH-NH} 6.1 Гц). В спектре ЯМР ¹³C DEPTQ, помимо сигналов остатка никотинонитрила **10**, обнаруживается единственный сигнал CH₂ при 45.9 м. д. Спектры ЯМР дипиридо-тетраэци-

на **14** обнаруживают характерную [38] для соединений такого типа картину: три дублета дублетов при 4.64 (NH-CH₂-N, ²J 13.3, ³J_{CH-NH} 3.2 Гц), 6.88 (NH-CH₂-N, ²J 13.3, ³J_{CH-NH} 9.3 Гц) и 8.72 м. д. (NH-CH₂, ³J_{CH-NH} 9.3, ³J_{CH-NH} 3.2 Гц). Наблюдаемая заметная разница в химических сдвигах сигналов геминальных протонов NH-CH₂-N (Δδ ~ 2.2 м. д.), вероятно, обусловлена конформационными особенностями тетраэцицинового цикла и/или эффектом магнитной анизотропии соседних фрагментов молекулы.

Антидотная активность. На базе Федерального научного центра биологической защиты растений (Краснодар) для соединений **13** и **14** как наиболее доступных продуктов аминометилирования была изучена антидотная активность в отношении гербицида 2,4-Д (2,4-дихлорфеноксисукусная кислота) на культуре подсолнечника сорта Мастер (обзорные работы по антидотам гербицидов см. [72–74]). Исследования проводили согласно методике, описанной в работе [75]. Нами было установлено, что в условиях лабораторного эксперимента соединение **13** обнаруживает антидотный эффект и снижает ингибирующее действие 2,4-Д на гипокотили проростков на 20–47% и на 39–55% – на корни проростков; соединение **14** – на 29–40 и 22–45% соответственно. Результаты лабораторного эксперимента суммированы в табл. 1.

Оценку антидотного эффекта в полевых условиях проводили на опытных делянках площадью 2.8 м² на проростках подсолнечника сорта Мастер в фазу 10–16 листьев. Результаты полевого опыта

Таблица 1. Антидотная активность соединений **13**, **14** по отношению к гербициду 2,4-Д на проростках подсолнечника сорта Мастер

Препарат	Концентрация, %	Длина гипокотиле		Длина корня	
		мм	к 2,4-Д, %	мм	к 2,4-Д, %
Контроль 2,4-Д	0	72	–	120	–
	10 ⁻³	40	–	38	–
	10 ⁻²	59	147 ^a	58	152
2,4-Д + соединение 13	10 ⁻³	48	120 ^a	53	139 ^a
	10 ⁻⁴	56	140 ^a	59	155 ^a
	10 ⁻⁵	54	135 ^a	59	155 ^a
	10 ⁻²	53	133 ^a	47	123 ^a
2,4-Д + соединение 14	10 ⁻³	56	145 ^a	54	142 ^a
	10 ⁻⁴	51	129 ^a	55	145 ^a
	10 ⁻⁵	55	140 ^a	46	122 ^a

^a Различия между вариантами достоверны при $P < 0.05$.

Таблица 2. Антидотная активность соединений **13**, **14** в отношении 2,4-Д в условиях полевого опыта

Эксперимент	Доза антидота, г/га	Варианты опыта			
		2,4-Д (гербицид)	2,4-Д + антидот		
			урожайность, ц/га	урожайность, ц/га	антидотная активность
		ц/га			%
Соединение 13	100	14.6	23.8	9.2	63.0
Соединение 14	100	14.6	23.8	9.2	63.0
Контроль	–	28.0	–	–	–

ного перехода, окисления оксидно-гидроксидного слоя и пассивного состояния. Потенциал транспассивности при этом снижается с 1.15–1.20 В для фоновой системы до 0.95 В при концентрации 0.75 г/дм³ пиридина **10**. При концентрации 1.0 г/дм³ соединения **10** области активного растворения железа и активно-пассивного перехода, а также область окисления оксидно-гидроксидного слоя практически отсутствуют, поверхность металла, минуя их, переходит в состояние пассивности. При концентрации 2.0 г/дм³ пиридина **10** состояние пассивности металла углубляется, плотность анодного тока резко снижается. Потенциал транспассивности при этом составляет 0.9 В.

Описанное влияние пиридина **10** на коррозионно-электрохимическое поведение стали в нейтральных водных средах обусловлено, по всей вероятности, адсорбцией на поверхности стали и

образованием стойких труднорастворимых комплексных соединений с ионами Fe²⁺ и Fe³⁺, образующимися при коррозии.

Далее нами предпринято исследование механизма ингибирования коррозии стали соединением **10** в нейтральных водных средах с использованием данных рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии (РФЭС). Спектры РФЭС исходного соединения **10** и его адсорбционных слоев на поверхности стали при различных потенциалах образца в области, характерной для N1s-электронов, приведены на рис. 2. Положение максимумов интенсивности основных линий спектров РФЭС приведены в табл. 3.

В спектре N1s исходного соединения **10** (рис. 2а) присутствуют две составляющие с максимумами интенсивности при значениях энергии связи 400.5 и 402.8 эВ. Составляющая с макси-

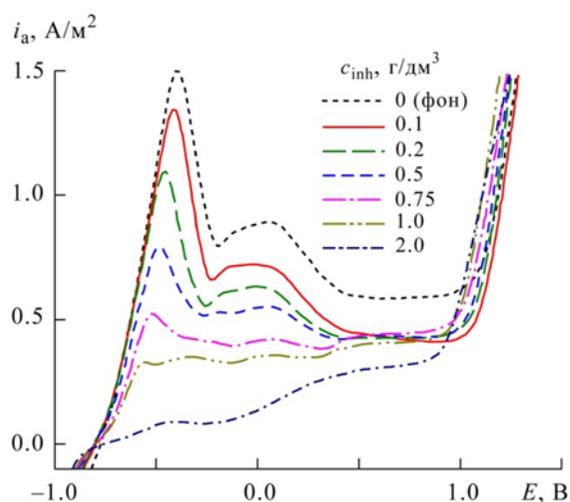


Рис. 1. Поляризационные кривые стали 20 в боратном буферном растворе (рН 7.4) с добавками пиридина **10**.

мумом при энергии связи 400.5 эВ соответствует вкладу атомов азота лактамного фрагмента и нитрильной группы [76]. Составляющая с максимумом при энергии связи 402.6–402.8 эВ соответствует вкладу атома азота аминогруппы [77]. Соотношение интегральных интенсивностей указанных составляющих близко к 3:1, что согласуется со структурой соединения, установленной другими способами. В спектрах N1s адсорбционных слоев, полученных при обоих потенциалах образца, присутствуют три составляющие с максимумами интенсивности при значениях энергии связи 398.1–398.2; 400.7–401.0 и 402.6–402.8 эВ. Низкоэнергетическая составляющая соответствует вкладу атомов азота, связанных донорно-акцепторной связью с металлической поверхностью [76]. Составляющая с максимумом при энергии связи 400.7–401.0 эВ соответствует вкладу атомов азота лактамного фрагмента и нитрильной группы, не координированной поверхностью металла. Составляющая с максимумом при энергии связи

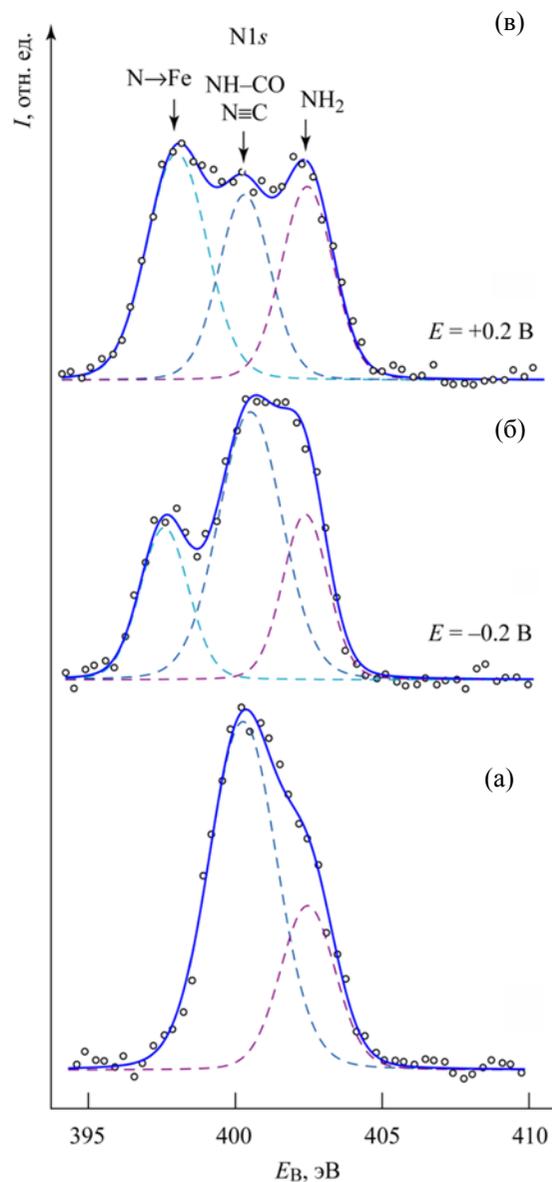


Рис. 2. Спектры РФЭС исходного соединения **10** (а) и его адсорбционных слоев на поверхности стали, полученных при различных потенциалах металла E (б, в) в области N1s-электронов.

Таблица 3. Основные линии спектров РФЭС исследованных адсорбционных слоев и исходного вещества **10**, эВ

Потенциал образца, В	N1s	O1s	Fe2p _{3/2}
Исходное вещество	400.6; 402.8	535.0	–
–0.2	398.1; 401.0; 402.8	529.9; 532.0; 535.1	707.9; 709.9; 711.9
+0.2	398.2; 400.7; 402.6	530.1; 532.8; 535.0	707.7; 709.8; 711.7

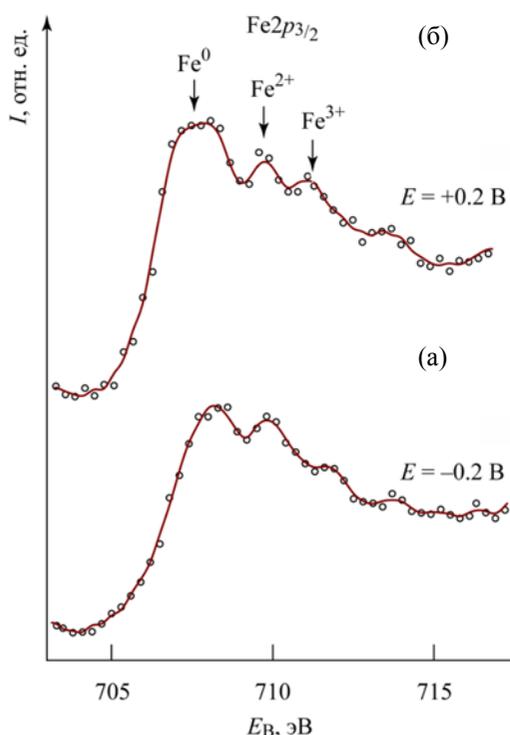


Рис. 3. Спектры РФЭС образцов стали с адсорбционными слоями никотинонитрила **10**, полученные при различных потенциалах металла E (а, б) в области $Fe2p_{3/2}$ -электронов.

402.6–402.8 эВ соответствует вкладу атома азота аминогруппы. В спектре адсорбционного слоя, сформированного при потенциале образца –0.2 В (рис. 2б), соотношение интегральных интенсивностей указанных составляющих близко к 1:2:1. Это указывает на то, что в хемосорбции молекулы соединения на поверхности металла участвует либо атом азота лактамной группировки, либо одна из нитрильных групп. При потенциале образца +0.2 В отношение интенсивностей составляющих спектра N1s адсорбционного слоя становится близким к 2:1:1 (рис. 2в). Это свидетельствует о том, что в образовании координационных связей с поверхностью металла участвуют уже два атома азота (либо двух нитрильных групп, либо одной нитрильной и лактамной группы). Атом азота аминогруппы в обоих случаях не участвует в координации молекулы на поверхности металла.

В спектре O1s исходного соединения присутствует составляющая с максимумом при энергии связи 535.0 эВ, соответствующая атому кислоро-

да карбонильной группы. Спектры O1s адсорбционных слоев на поверхности стали при различных потенциалах образца сходны друг с другом. Они содержат составляющие с максимумами при 529.9–530.1, 532.0–532.8 и 535.0–535.1 эВ. Составляющая с максимумом интенсивности при 529.9–530.1 эВ соответствует вкладу атомов кислорода в ковалентной или металлической связи с атомами Fe. Составляющая с максимумом при 532.0–532.8 эВ соответствует вкладу протонированных атомов кислорода (в составе гидроксидов или адсорбированной воды). Составляющая с максимумом при 535.0–535.1 эВ соответствует атому кислорода карбонильной группы. На рис. 3 представлены спектры РФЭС адсорбционных слоев на поверхности стали при различных потенциалах образца и исходного соединения в области, характерной для $Fe2p_{3/2}$ -электронов.

Как видно из рис. 3, в спектрах $Fe2p_{3/2}$ образцов стали с адсорбционными слоями, сформированными при обоих потенциалах образца, присутствуют три основные составляющие с максимумами интенсивности при значениях энергии связи 707.7–707.9, 709.8–709.9 и 711.7–711.9 эВ. Преобладающая составляющая с максимумом интенсивности при 707.7–707.9 эВ соответствует вкладу атомов неокисленного железа, что свидетельствует о достаточно высокой эффективности защиты железа от коррозии адсорбционным слоем в широком интервале потенциалов металла. Составляющая с максимумом интенсивности при энергии связи 709.8–707.9 эВ соответствует вкладу атомов железа(II) в составе оксида FeO и гидроксида Fe(OH)₂ [78]. Составляющая с максимумом при энергии связи 711.7–711.9 эВ соответствует вкладу атомов железа(III) в составе оксида Fe₂O₃ и гидратированных оксидов Fe(OH)₃ и FeOOH [78].

Таким образом, взаимодействием 2-(1-этоксипропан-2-ил)малонитрила с циано(тио)ацетамидом были получены 6-амино-4-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил **10** и соответствующий 2-тиоксо аналог **11**. В реакции полученных никотинонитрилов с формальдегидом выделены различные продукты – 6,6'-[метилениди(имино)]бис(4-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил) **13** в случае **10** и 3,10-диметил-1,8-дитиоксо-5,6,12,13-тетрагидро-1*H*,8*H*-дипиридо[1,2-а:1',2'-е][1,3,5,7]тет-

разоцин-2,4,9,11-тетракарбонитрил **14** в случае тиона **11**. Различие в регионаправленности реакции предположительно связано с различной нуклеофильностью эндоциклического атома азота. Аминоэтилирование соединения **10** первичными аминами и формальдегидом дает 3-*R*-8-метил-6-оксо-2,3,4,6-тетрагидро-1*H*-пиrido[1,2-*a*]-[1,3,5]триазин-7,9-дикарбонитрилы **12** с колеблющимися выходами. Соединения **13** и **14** в условиях лабораторного и полевого экспериментов показали выраженный антидотный эффект по отношению к гербициду 2,4-Д. Соединение **10** обнаружиле достаточно высокую противокоррозионную эффективность, обусловленную хемосорбцией на поверхности стали с образованием защитного слоя, то есть соединение **10** является ингибитором коррозии адсорбционного типа. При потенциале поверхности образца -0.2 В относительно насыщенного хлоридсеребряного электрода хемосорбция **10** обеспечивается донированием электронной плотности одного атома азота, принадлежащего либо нитрильной группе, либо лактамному фрагменту. При повышении потенциала образца до $+0.2$ В в хемосорбцию вовлекается атом азота второй нитрильной группы, что повышает прочность и защитные свойства формируемой адсорбционной пленки.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры получали на спектрофотометре Bruker Vertex 70 с приставкой НПВО методом нарушенного полного внутреннего отражения на кристалле алмаза, погрешность ± 4 см^{-1} . Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C DEPTQ записывали на приборе Bruker Avance III HD 400MHz [400.17 (^1H), 100.63 МГц (^{13}C)] в растворе ДМСО- d_6 , в качестве стандарта использовали остаточные сигналы ДМСО. Для контроля за ходом реакции и индивидуальностью полученных соединений применяли метод ТСХ на пластинках Сорбфил-А (ООО «ИМИД», Краснодар). Элюирование осуществляли в системах этилацетат–ацетон (1:1), ацетон–этанол (3:5). Для проявления использовали пары иода, УФ излучение и метод прокаливания. Соединение **11** синтезировано из динитрила **9** и цианоацетамида по описанной методике [71]. Температуры плавления измеряли в капилляре на приборе ПТП и не корректировали.

2-(1-Этоксипропилиден)малонитрил (9) получали по модифицированной процедуре [70]. Смесь 33.5 мл (0.18 моль) триэтилортоацетата, 10.0 г (0.15 моль) малонитрила и каталитического количества ледяной АсОН (0.5 мл, 0.0087 моль) нагревали при перемешивании с отгонкой EtOH. Прозрачный раствор закипает при внутренней температуре 78–80°C; по мере отгонки EtOH внутренняя температура повышается до 140°C, смесь постепенно темнеет. По окончании реакции (контроль по ТСХ) этанол перестает отделяться. При охлаждении наблюдается образование осадка, который отфильтровывали и промывали 50%-ным EtOH. После перекристаллизации из ацетона получили 14.67 г (70%) продукта в виде бесцветных игл, т. пл. 95°C (т. пл. 91.6°C [70], 90–91°C [79]). ИК спектр, ν , см^{-1} : 2989 уш, сл, 2989 уш, сл (C–H), 2228 ср, 2218 с (2 C \equiv N), 1574 с (C=C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 1.31 т (3H, OCH $_2$ CH $_3$, 3J 7.1 Гц), 2.43 с (3H, CH $_3$), 4.41 к (2H, OCH $_2$ CH $_3$, 3J 7.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ, δ_{C} , м. д.: 14.3* (CH $_3$), 17.8* (CH $_3$), 62.5 [C=C(N) $_2$], 68.7 (OCH $_2$), 112.2 (C \equiv N), 114.2 (C \equiv N), 189.5 [EtO(Me)C=]. Здесь и далее звездочкой отмечены сигналы в противофазе. Масс-спектр (ЭУ, 70 эВ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 136 (85) [M] $^+$, 108 (70) [M–C $_2\text{H}_4$] $^+$, 94 (66), 66 (100), 45 (19). Найдено, %: C 61.72; H 5.94; N 20.60. C $_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}$ (M 136.15). Вычислено, %: C 61.75; H 5.92; N 20.58.

6-Амино-4-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил (10). К раствору 0.98 г (0.017 моль) гидроксида калия в 30 мл этанола прибавляли 2.0 г (0.0146 моль) 2-(1-этоксипропилиден)малонитрила **9** и 1.23 г (0.0146 моль) цианоацетамида. Реакционную массу перемешивали при кипячении в течение 6 ч (ТСХ), затем охлаждали и подкисляли АсОН до слабокислой реакции. Осадок отфильтровывали, промывали 50%-ным EtOH. Выход 2.55 г (99%), белый порошок с зеленоватым оттенком, т. пл. > 300°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3518 ср, 3471 ср, 3315 уш, ср (N–H), 2218 с (C \equiv N), 1688 с (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.14 с (3H, Me), 5.94 уш. с (2H, NH $_2$). Сигнал NH не наблюдается, очевидно, вследствие дейтерообмена. Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ, δ_{C} , м. д.: 18.9* (CH $_3$), 73.4 (C 5), 88.0 (C 3), 119.2 (C \equiv N), 120.1 (C \equiv N), 155.8 (C 4), 162.1 (C 2), 170.2 (C 6). Найдено, %: C 55.12; H 3.54; N 32.11. C $_8\text{H}_6\text{N}_4\text{O}$ (M 174.16). Вычислено, %: C 55.17; H 3.47; N 32.17.

3-R-8-Метил-6-оксо-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[1,2-a][1,3,5]триазин-7,9-дикарбонитрилы (12а-г). К суспензии никотинонитрила **10** (300 мг, 1.7 ммоль) в 5–6 мл ДМФА последовательно добавляли триэтиламин (0.36 мл, 2.6 ммоль), первичный амин (1.7 ммоль) и избыток (1.5 мл) водного 37%-ного формалина. Смесь кипятили при перемешивании до полной гомогенизации и окончания реакции (~5 мин) и оставляли до кристаллизации продукта на 24–48 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали водой, EtOH, петролейным эфиром и сушили при 60°C.

8-Метил-3-(4-метилфенил)-6-оксо-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[1,2-a][1,3,5]триазин-7,9-дикарбонитрил (12а). Выход 35%, желтый мелкокристаллический порошок, т. пл. > 300°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3375 уш, ср (N–H), 2197 ср (C≡N), 1659 (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.20 с (3H, Me), 2.28 с (3H, Me-Py), 4.95 уш. с (2H, NCH₂N), 5.49 уш. с (2H, NCH₂N), 6.95 д (2H, H-Ar, 3J 8.5 Гц), 7.11 д (2H, H-Ar, 3J 8.5 Гц), 9.19 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ, δ_{C} , м. д.: 19.9* (CH₃), 20.1* (CH₃), 59.2 (NCH₂N), 59.9 (NCH₂N), 75.5 (C⁹), 87.2 (C⁷), 114.9 (C≡N), 116.1 (C≡N), 117.8* (2C, CH-Ar), 130.1* (2C, CH-Ar), 131.6 (C⁴ ArN), 143.2 (C¹ ArN), 153.2 (C⁸), 158.3 (C^{9a}), 159.4 (C⁶). Найдено, %: C 66.89; H 5.05; N 22.88. C₁₇H₁₅N₅O (M 305.33). Вычислено, %: C 66.87; H 4.95; N 22.94.

8-Метил-3-гептил-6-оксо-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[1,2-a][1,3,5]триазин-7,9-дикарбонитрил (12б). Выход 42%, бледно-желтая воскоподобная масса, т. пл. 125°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 0.84 т (3H, CH₃, 3J 7.0 Гц), 1.23–1.41 (10H, CH₂), 2.31 с (3H, Me-Py), 2.48–2.53 (2H, NCH₂), 4.31 уш. с (2H, NCH₂N), 4.85 уш. с (2H, NCH₂N), 8.84 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ, δ_{C} , м. д.: 14.0* (CH₃), 19.9* (CH₃), 22.1, 26.3, 27.1, 28.5, 31.3 (5 CH₂), 49.6 (NCH₂), 60.1 (NCH₂N), 61.6 (NCH₂N), 75.6 (C⁹), 86.7 (C⁷), 115.3 (C≡N), 116.5 (C≡N), 153.1 (C⁸), 158.8 (C^{9a}), 158.9 (C⁶). Найдено, %: C 65.29; H 7.58; N 22.18. C₁₇H₂₃N₅O (M 313.40). Вычислено, %: C 65.15; H 7.40; N 22.35.

2-(8-Метил-6-оксо-7,9-дициано-1H-пиридо[1,2-a][1,3,5]триазин-3(2H,4H,6H)-ил)уксусная кислота (12в). Выход 52%, бледно-желтый порошок, т. пл. > 300°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.25 с (3H, Me-Py), 3.05 (2H, NCH₂), 4.33 уш. с (2H, NCH₂N), 4.82 уш. с (2H, NCH₂N). Сигналы NH и

COOH не проявляются, очевидно, вследствие дейтерообмена. Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ, δ_{C} , м. д.: 19.7* (CH₃), 53.6 (NCH₂), 61.8 (NCH₂N), 61.9 (NCH₂N), 74.3 (C⁹), 87.9 (C⁷), 116.4 (C≡N), 117.5 (C≡N), 151.8 (C⁸), 157.7 (C^{9a}), 159.6 (C⁶), 171.7 (COOH). Найдено, %: C 52.59; H 4.11; N 25.78. C₁₂H₁₁N₅O₃ (M 273.25). Вычислено, %: C 52.75; H 4.06; N 25.63.

8-Метил-3-(3-пиридил)-6-оксо-2,3,4,6-тетрагидро-1H-пиридо[1,2-a][1,3,5]триазин-7,9-дикарбонитрил (12г). Выход 11%, желтый мелкокристаллический порошок, т. пл. > 300°C. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.29 с (3H, Me-Py), 5.05 уш. с (2H, NCH₂N), 5.58 уш. с (2H, NCH₂N), 7.35 д. д (1H, H⁵-Py, $^3J_{\text{H}^5\text{H}^4}$ 8.4, $^3J_{\text{H}^5\text{H}^6}$ 4.5 Гц), 7.52 д. д. д (1H, H⁴-Py, $^3J_{\text{H}^4\text{H}^5}$ 8.4, $^4J_{\text{H}^4\text{H}^2}$ 2.8, $^4J_{\text{H}^4\text{H}^6}$ 1.1 Гц), 8.22 д. д (1H, H⁶-Py, $^3J_{\text{H}^6\text{H}^5}$ 4.5, $^4J_{\text{H}^6\text{H}^4}$ 1.1 Гц), 8.44 д (1H, H²-Py, $^4J_{\text{H}^2\text{H}^4}$ 2.8 Гц), 9.26 уш. с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ, δ_{C} , м. д.: 20.0* (CH₃), 58.5 (NCH₂N), 59.6 (NCH₂N), 75.6 (C⁹), 87.6 (C⁷), 114.8 (C≡N), 116.0 (C≡N), 124.2* (C⁵H-Py), 125.2* (C⁴H-Py), 140.0* (C⁶H-Py), 141.8 (C³-Py), 143.6* (C²H-Py), 153.3 (C⁸), 158.2 (C^{9a}), 159.6 (C⁶). Найдено, %: C 61.60; H 4.18; N 28.78. C₁₅H₁₂N₆O (M 292.30). Вычислено, %: C 61.64; H 4.14; N 28.75.

6,6'-[Метилendi(имино)]бис(4-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрил) (13). К суспензии 300 мг (1.72 ммоль) 6-амино-4-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрила **10** добавляли 8 мл ДМФА и триэтиламин (0.36 мл, 2.6 ммоль). Смесь нагревали до гомогенизации, после чего добавляли избыток (1.5 мл) 37%-ного формалина и кипятили при перемешивании в течение 5 мин. Раствор выдерживали при 25°C в течение 48 ч, осадок отфильтровывали, промывали EtOH и сушили. Выход 87%, порошок бледно-желтого цвета, т. пл. > 300°C. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3336 уш, сл (N–H), 2198 с (C≡N), 1659 ср (C=O). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д.: 2.16 с (6H, Me), 4.91 т (2H, NHCH₂NH, $^3J_{\text{CH-NH}}$ 6.1 Гц), 6.48 т (2H, NHCH₂NH, $^3J_{\text{CH-NH}}$ 6.1 Гц). Сигнал NH не наблюдается, очевидно, вследствие дейтерообмена. Спектр ЯМР ^{13}C DEPTQ, δ_{C} , м. д.: 19.0* (2CH₃), 45.9 (NHCH₂NH), 74.4 (2C⁵), 87.7 (2C³), 118.8 (2C≡N), 119.7 (2C≡N), 156.1 (C⁴), 159.5 (C²), 170.5 (C⁶). Найдено, %: C 56.45; H 3.48; N 31.02. C₁₇H₁₂N₈O₂ (M 360.33). Вычислено, %: C 56.67; H 3.36; N 31.10.

3,10-Диметил-1,8-дитиоксо-5,6,12,13-тетрагидро-1*H*,8*H*-дипиридо[1,2-*a*:1',2'-*e*][1,3,5,7]-тетразоцин-2,4,9,11-тетракарбонитрил (14) получали аналогично из 288 мг (1.51 ммоль) тиона **11**, 1.5 мл формалина и 0.32 мл (2.27 ммоль) Et₃N. Выход 57%, желто-оранжевый мелкокристаллический порошок, труднорастворимый в ацетоне и ДМСО, т. пл. > 300°C. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3304 уш, ср (N–H), 2220 ср (C≡N). Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.38 с (6H, Me–Py), 4.64 д. д (2H, NHCH₂N, ²J 13.3, ³J_{CH–NH} 3.2 Гц), 6.88 д. д (2H, NHCH₂N, ²J 13.3, ³J_{CH–NH} 9.3 Гц), 8.72 д. д (2H, NHCH₂N, ³J_{CH–NH} 9.3, ³J_{CH–NH} 3.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ, δ _C, м. д.: 19.5* (2CH₃), 45.7 (2NHCH₂N), 88.6 (2C–CN), 95.2 (2C–CN), 114.5 (2C≡N), 114.8 (2C≡N), 157.2 (C–Py), 163.9 (C^{-Py}), 189.9 (C=S). Найдено, %: C 53.37; H 2.97; N 27.81. C₁₈H₁₂N₈S₂ (M 404.47). Вычислено, %: C 53.45; H 2.99; N 27.70.

N,N'-Бис(4-нитрофениламино)метан (15) получали по общей методике синтеза соединений **12** из 300 мг (1.7 ммоль) никотинонитрила **10** и 238 мг (1.7 ммоль) 4-нитроанилина. Выход 245 мг (~99%), желтые кристаллы. Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 4.69 т (2H, NHCH₂NH, ³J_{CH–NH} 5.7 Гц), 6.78 д (4H, H², H⁶ 4-NO₂C₆H₄), 7.97–8.03 м (6H, наложение сигналов: д, 4H, H³, H⁵, 4-NO₂C₆H₄ + т, 2H, NH). Спектр ЯМР ¹³C DEPTQ, δ _C, м. д.: 50.9 (NHCH₂NH), 111.6* (C², C⁶, 4-NO₂C₆H₄), 126.1* (C³, C⁵, 4-NO₂C₆H₄), 136.8 (C¹, 4-NO₂C₆H₄), 153.3 (CNO₂).

Взаимодействие 6-амино-4-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрила 10 с формальдегидом и 2-аминобензонитрилом. По общей методике получения соединений **12** из 300 мг (1.7 ммоль) никотинонитрила **10** и 203 мг (1.7 ммоль) 2-аминобензонитрила было получено 224 мг бледно-желтого мелкокристаллического продукта, оказавшегося, по данным ЯМР, смесью исходного соединения **10**, N-(гидроксиметил)аминобензонитрила и бис(пирид-2-иламино)метана **13** в мольном соотношении ~ 2:1:6. **Бис(пирид-2-иламино)метан (13).** Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 2.16 с (6H, Me), 4.91 т (2H, NHCH₂NH, ³J_{CH–NH} 6.0 Гц), 6.47 т (2H, NHCH₂NH, ³J_{CH–NH} 6.0 Гц). **N-(Гидроксиметил)аминобензонитрил.** Спектр ЯМР ¹H, δ , м. д.: 4.77 т (2H, NHCH₂, ³J_{CH–NH} 6.1 Гц), 6.11 м (1H, OH), 6.69–6.74 м (2H, CH–Ar + NH), 7.19 д (1H, CH–Ar, ³J 8.6 Гц), 7.40–7.44 м (1H, CH–Ar), 7.48 д. д (1H, CH–Ar, ³J 7.8, ⁴J 1.2 Гц).

Взаимодействие 6-амино-4-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрила 10 с формальдегидом и мочевиной. К суспензии 300 мг (1.72 ммоль) 6-амино-4-метил-2-оксо-1,2-дигидропиридин-3,5-дикарбонитрила **10** в 8 мл ДМФА добавляли 0.36 мл (2.58 ммоль) триэтиламина. Смесью нагревали до полной гомогенизации, затем добавляли 52 мг (0.86 ммоль) мочевины и избыток (1.5 мл, 54.9 ммоль) 37%-ного формалина. Смесью кипятили в течение 5 мин. После кипячения раствор оставляли на 24 ч до завершения кристаллизации. Выделено 112 мг продукта в виде желтого мелкокристаллического порошка, идентифицированного по данным ЯМР как чистый бис(пирид-2-иламино)метан **13**, выход 36%. Спектральные данные идентичны описанным выше.

Оценка антидотной активности соединения 13. Лабораторный эксперимент. 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 суспензию соединения **13** 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 10×75 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 сут при 28°C. Температура растворов и промывной воды – 28°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.

Полевые испытания. Опыты проводили на делянках площадью 2.8 м², повторность пятикратная. Уборку урожая подсолнечника проводили в момент полного созревания семян. В полевых

условиях растения подсолнечника сорта Мастер в фазу 10–16 листьев обрабатывали раствором 2,4-Д в дозе 18 г/га и через 3 сут наносили суспензию антидота в дозе 100 г/га с нормой расхода рабочей жидкости 300 л/га.

В опыте предусмотрены следующие варианты: контроль – необработанные растения; «2,4-Д (гербицид)» (эталон) – растения обработанные гербицидом; «2,4 Д + антидот» – растения обработанные гербицидом и антидотом. Антидотный эффект определяли по абсолютной величине прибавки урожая к гербицидному эталону и в % по формуле (1):

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

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

Полученные данные статистически обработаны с использованием t -критерия Стьюдента. Результаты эксперимента суммированы в табл. 1 и 2.

Исследование антикоррозионного действия соединения 10. Для коррозионных испытаний были использованы образцы низкоуглеродистой стали 20 по ГОСТ 1050-2013, подготовленные в соответствии с ГОСТ 9.502-82 [шлифовка до R_a 0.6–1 мкм, травление 15% раствором HCl (ЧДА), обезжиривание спиртом, промывка дистиллированной водой, высушивание в эксикаторе]. Коррозионные исследования проводили поляризационным методом с использованием автоматизированного потенциостата и трехэлектродной электрохимической ячейки. В испытаниях использовали насыщенный хлоридсеребряный электрод ЭСр-10101 в качестве электрода сравнения и платиновый электрод ЭПВ-1-100 в качестве вспомогательного электрода. Все представленные в работе величины потенциалов E определены относительно насыщенного хлоридсеребряного электрода Ag,AgCl|KCl(нас.). Перед регистрацией поляризационных кривых испытуемый образец выдерживали при потенциале -0.8 В в течение 10 мин. Поляризационные кривые регистрировали в интервале потенциалов от -1.0 В до $+1.5$ В со скоростью развертки потенциала 2 мВ/с в условиях естественной аэрации электролита.

В качестве коррозионной среды был использован боратный буферный раствор с pH 7.4 [80]. Исследуемые в качестве ингибиторов вещества предварительно растворяли в ДМСО в концентрации 5 г/дм³. Приготовленный таким образом раствор вносили в количестве 5, 10, 20, 40, 100, 200, 400 см³ на 1 дм³ коррозионной среды, что соответствует концентрации исследуемого вещества 0.025, 0.05, 0.1, 0.2, 0.5, 1.0, 2.0 г/дм³.

Исследование механизма антикоррозионного действия соединения 10 с использованием рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии осуществляли на автоматизированном рентгеновском фотоэлектронном спектрометре ЭМС-3 (Удмуртский федеральный исследовательский центр УрО РАН) с магнитной фокусировкой и возбуждением АК_α излучением ($h\nu$ 1486 эВ) [81]. Предварительно, для формирования адсорбционных слоев исследуемого соединения использовали образцы углеродистой стали 20 по ГОСТ 1050-2013, подготовленные в соответствии с ГОСТ 9.502-82. Адсорбционные слои формировали в течение 20 мин в боратном буферном растворе с pH 7.4 [80] с добавкой 2.0 г/дм³ исследуемого вещества. Исследуемое вещество предварительно растворяли в ДМСО в концентрации 5 г/дм³ и этот раствор вносили 400 см³ на 1 дм³ боратного буферного раствора. Потенциал образца в процессе адсорбции поддерживали при помощи автоматизированного потенциостата и трехэлектродной электрохимической ячейки, используя насыщенный хлоридсеребряный электрод ЭСр-10101 в качестве электрода сравнения и платиновый электрод ЭПВ-1-100 в качестве вспомогательного электрода. Все представленные в работе величины потенциалов E определены относительно насыщенного хлоридсеребряного электрода Ag,AgCl|KCl(нас.).

Образцы устанавливали в рабочую камеру спектрометра ЭМС-3 непосредственно после извлечения из электрохимической ячейки вместе с адсорбированным слоем и поверхностной пленкой раствора и немедленно откачивали воздух и пары воды до остаточного давления около 10^{-5} Па. Образец исходного вещества готовили, нанося насыщенный раствор исследуемого вещества в ДМСО на пластинку из высокочистого графита. Для калибровки шкалы энергии связи (E_B) использовали линию C1s (E_B 285.0 эВ). Регистрировали

спектры остовных уровней $N1s$, $O1s$ и $Fe2p_{3/2}$. Вычитание фона и неупруго рассеянных электронов проводили по Ширли [82], статистическую обработку полученных данных проводили, используя программу Fityk 0.9.8 [83]. При этом погрешность определения положения максимума интенсивности линии спектра составила не более ± 0.2 эВ.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

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

Чаусов Федор Федорович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4950-2370>

Ломова Наталья Валентиновна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6568-4736>

Казанцева Ирина Сергеевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4556-3854>

БЛАГОДАРНОСТЬ

Исследования проведены с использованием оборудования научно-образовательного центра «Диагностика структуры и свойств наноматериалов» Кубанского государственного университета, а также оборудования центра коллективного пользования Удмуртского федерального исследовательского центра Уральского отделения РАН «Поверхность и новые материалы».

ФИНАНСОВАЯ 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 при финансовой поддержке Северо-Кавказского федерального университета (междисциплинарный проект «Синтез и антидотная активность в отношении гербицида 2,4-Д гетероциклических производных метиленактивных нитрилов», В.Д. Стрелков, И.В. Аксенова) в рамках программы стратегического академического лидерства «ПРИОРИТЕТ-2030». Исследо-

вания антикоррозионной активности выполнены в соответствии с планом научных исследований № 121030100002-0 Министерства науки и высшего образования России. Исследования методом рентгеновской фотоэлектронной спектроскопии выполнены при поддержке Министерства науки и высшего образования России в рамках соглашения N 075-15-2021-1351 (Ф.Ф. Чаусов, Н.В. Ломова, И.С. Казанцева, Н.Ю. Исупов).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Литвинов В.П.* // Изв. АН. Сер. хим. 1998. № 11. С. 2123; *Litvinov V.P.* // Russ. Chem. Bull. 1998. Vol. 47. N 11. P. 2053. doi 10.1007/BF02494257
2. *Литвинов В.П., Кривоколыско С.Г., Дяченко В.Д.* // ХГС. 1999. № 5. С. 579; *Litvinov V.P., Krivokolysko S.G., Dyachenko V.D.* // Chem. Heterocycl. Compd. 1999. Vol. 35. N 5. P. 509. doi 10.1007/BF02324634
3. *Литвинов В.П.* // Усп. хим. 2006. Т. 75. № 7. С. 645; *Litvinov V.P.* // Russ. Chem. Rev. 2006. Vol. 75. N 7. P. 577. doi 10.1070/RC2006v075n07ABEH003619
4. *Gouda M.A., Berghot M.A., Abd El Ghani G.E., Khalil A.E.G.M.* // Synth. Commun. 2014. Vol. 44. N 3. P. 297. doi 10.1080/00397911.2013.823549.
5. *Salem M.A., Helel M.H., Gouda M.A., Ammar Y.A., El-Gaby M.S.A.* // Synth. Commun. 2018. Vol. 48. N 4. P. 345. doi 10.1080/00397911.2017.1394468
6. *Gouda M.A., Hussein B.H., Helal M.H., Salem M.A.* // J. Heterocycl. Chem. 2018. Vol. 55. N 7. P. 1524. doi 10.1002/jhet.3188
7. *Gouda M.A., Attia E., Helal M.H., Salem M.A.* // J. Heterocycl. Chem. 2018. Vol. 55. N 10. P. 2224. doi 10.1002/jhet.3298
8. *Shamroukh A.H., Kotb E.R., Anwar M.M., Sharaf M.* // Egypt. J. Chem. 2021. Vol. 64. N 8. P. 4509. doi 10.21608/EJCHEM.2021.64971.3392
9. *Hassan H., Hisham M., Osman M., Hayallah A.* // J. Adv. Biomed. Pharm. Sci. 2023. Vol. 6. N 1. P. 1. doi 10.21608/jabps.2022.162396.1166
10. *Довлатян В.В.* // Химия гетероцикл. соед. 1998. Т. 34. № 1. С. 17; *Dovlatyan V.V.* // Chem. Heterocycl. Compds. 1998. Vol. 34. N 1. P. 13. doi 10.1007/BF02290608
11. *Blotny G.* // Tetrahedron. 2006. Vol. 62. N 41. P. 9507. doi 10.1016/j.tet.2006.07.039
12. *Gamez P., Reedijk J.* // Eur. J. Inorg. Chem. 2006. Vol. 2006. N 1. P. 29. doi 10.1002/ejic.200500672

13. Therrien B. // *J. Organomet. Chem.* 2011. Vol. 696. N 3. P. 637. doi 10.1016/j.jorganchem.2010.09.037
14. Singla P., Luxami V., Paul K. // *Eur. J. Med. Chem.* 2015. Vol. 102. P. 39. doi 10.1016/j.ejmech.2015.07.037
15. Jain S., Dwivedi J., Jain P., Kishore D. // *Synth. Commun.* 2016. Vol. 46. N 14. P. 1155. doi 10.1080/00397911.2016.1192651
16. Cascioferro S., Parrino B., Spanò V., Carbone A., Montalbano A., Barraja P., Diana P., Cirrincione G. // *Eur. J. Med. Chem.* 2017. Vol. 142. P. 523. doi 10.1016/j.ejmech.2017.09.035
17. Devadiga D., Ahipa T.N. // *Liquid Crystals Rev.* 2019. Vol. 7. N 2. P. 107. doi 10.1080/21680396.2019.1666753
18. Bhagavath P., Shetty R., Sunil D. // *Crit. Rev. Solid State Mater. Sci.* 2020. Vol. 45. N 5. P. 378. doi 10.1080/10408436.2019.1632794
19. Prasher P., Sharma M., Aljabali A.A.A., Gupta G., Negi P., Kapoor D.N., Singh I., Zacconi F.C., de Jesus Andreoli Pinto T., da Silva M.W., Bakshi H.A., Chellappan D.K., Tambuwala M.M., Dua K. // *Drug Dev. Res.* 2020. Vol. 81. N 7. P. 837. doi 10.1002/ddr.21704
20. Liang D., Xiao W.J., Chen J.R. // *Synthesis.* 2020. Vol. 52. N 17. P. 2469. doi 10.1055/s-0040-1707160
21. Guo H., Diao Q.P. // *Curr. Top. Med. Chem.* 2020. Vol. 20. N 16. P. 1481. doi 10.2174/1568026620666200310122741
22. Utreja D., Kaur J., Kaur K., Jain P. // *Mini-Rev. Org. Chem.* 2020. Vol. 17. N 8. P. 991. doi 10.2174/1570193X17666200129094032
23. Zhang F.G., Chen Z., Tang X., Ma J.A. // *Chem. Rev.* 2021. Vol. 121. N 23. P. 14555. doi 10.1021/acs.chemrev.1c00611
24. Singh S., Mandal M.K., Masih A., Saha A., Ghosh S.K., Bhat H.R., Singh U.P. // *Arch. Pharm.* 2021. Vol. 354. N 6. Paper e2000363. doi 10.1002/ardp.202000363
25. Sharma A., Sheyi R., de la Torre B.G., El-Faham A., Albericio F. // *Molecules.* 2021. Vol. 26. N 4. Paper 864. doi 10.3390/molecules26040864
26. Maliszewski D., Drozdowska D. // *Pharmaceuticals.* 2022. Vol. 15. N 2. Paper 221. doi 10.3390/ph15020221
27. Kumari S., Singh A. // *Mini-Rev. Org. Chem.* 2022. Vol. 19. N 1. P. 52. doi 10.2174/1570193X18666210225115511
28. Shahari M.S.B., Dolzhenko A.V. // *Eur. J. Med. Chem.* 2022. Vol. 241. Article 114645. doi 10.1016/j.ejmech.2022.114645
29. Sun D., Si C., Wang T., Zysman-Colman E. // *Adv. Photonics Res.* 2022. Vol. 3. N 11. Paper 2200203. doi 10.1002/adpr.202200203
30. Dong G., Jiang Y., Zhang F., Zhu F., Liu J., Xu Z. // *Arch. Pharm.* 2023. Vol. 356. N 3. Paper e2200479. doi 10.1002/ardp.202200479
31. Nosova E.V., Lipunova G.N., Zyryanov G.V., Charushin V.N., Chupakhin O.N. // *Org. Chem. Front.* 2022. Vol. 9. P. 6646. doi 10.1039/D2QO00961G
32. Dolzhenko A.V., Dolzhenko A.V., Chui W.K. // *Heterocycles.* 2006. Vol. 68. N 8. P. 1723. doi 10.3987/REV-06-607
33. Dolzhenko A., Dolzhenko A., Chui W.-K. // *Heterocycles.* 2008. Vol. 75. N 7. P. 1575. doi 10.3987/REV-08-629
34. Dolzhenko A. // *Heterocycles.* 2011. Vol. 83. N 4. P. 695. doi 10.3987/REV-10-687
35. Alizadeh S.R., Ebrahimzadeh M.A. // *Eur. J. Med. Chem.* 2021. Vol. 223. Paper N 113537. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113537
36. Доценко В.В., Фролов К.А., Чигорина Е.А., Хрусталева А.Н., Бибик Е.Ю., Кривоколыско С.Г. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2019. № 4. С. 691; Dotsenko V.V., Frolov K.A., Chigorina E.A., Khrustaleva A.N., Bibik E.Yu., Krivokolysko S.G. // *Russ. Chem. Bull.* 2019. Vol. 68. N 4. P. 691. doi 10.1007/s11172-019-2476-5
37. 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
38. Доценко В.В., Суйков С.Ю., Пехтерева Т.М., Кривоколыско С.Г. // *ХГС.* 2013. № 7. С. 1082; Dotsenko V.V., Suikov S.Yu., Pekhtereva T.M., Krivokolysko S.G. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2013. Vol. 49. N 7. P. 1009. doi 10.1007/s10593-013-1339-5
39. Хрусталева А.Н., Фролов К.А., Доценко В.В., Дмитриенко А.О., Бушмаринов И.С., Кривоколыско С.Г. // *ХГС.* 2014. № 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
40. 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
41. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П. // *ХГС.* 2007. № 11. С. 1709; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. // *Chem. Heterocycl. Compd.* 2007. Vol. 43. N 11. P. 1455. doi 10.1007/s10593-007-0224-5
42. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П. // *Изв. АН. Сер. хим.* 2005. № 11. С. 2605; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. // *Russ. Chem. Bull.* 2005. Vol. 54. N 11. P. 2692. doi 10.1007/s11172-006-0177-3
43. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П. // *ХГС.* 2007. № 11. С. 1709; Dotsenko V.V., Krivokolys-

- ko S.G., Litvinov V.P. // Chem. Heterocycl. Compds. 2007. Vol. 43. N 11. P. 1455. doi 10.1007/s10593-007-0224-5
44. Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Chernega A.N., Litvinov V.P. // Monatsh. Chem. 2007. Vol. 138. N 1. P. 35. doi 10.1007/s00706-006-0569-y
45. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П., Русанов Э.Б. // Докл. АН. 2007. Т. 413. № 3. С. 345; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P., Rusanov E.B. // Doklady Chem. 2007. Vol. 413, N 1. P. 68. doi 10.1134/S0012500807030032
46. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Чернега А.Н., Литвинов В.П. // Изв. АН. Сер. хим. 2007. № 5. С. 1014; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Chernega A.N., Litvinov V.P. // Russ. Chem. Bull. 2007. Vol. 56. N 5. P. 1053. doi 10.1007/s11172-007-0158-1
47. Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П. // ХГС. 2010. № 9. С. 1413; Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. // Chem. Heterocycl. Compds. 2010. Vol. 46. N 9. P. 1142. doi 10.1007/s10593-010-0641-8
48. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Литвинов В.П. // Изв. АН. Сер. хим. 2012. № 1. С. 134; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Litvinov V.P. // Russ. Chem. Bull. 2012. Vol. 61. N 1. P. 136. doi 10.1007/s11172-012-0019-4
49. Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Зубатюк Р.И., Шишкин О.В. // ХГС. 2013. № 3. С. 507; Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Zubatyuk R.I., Shishkin O.V. // Chem. Heterocycl. Compd. 2013. Vol. 49. N 3. P. 472. doi 10.1007/s10593-013-1270-9
50. Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // Изв. АН. Сер. хим. 2013. № 6. С. 1401; Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Russ. Chem. Bull. 2013. Vol. 62. N 6. P. 1401. doi 10.1007/s11172-013-0201-3
51. Хрусталева А.Н., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. // ЖОрХ. 2016. Т. 52. № 9. С. 1367; Khrustaleva A.N., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. // Russ. J. Org. Chem. 2016. Vol. 52. N 9. P. 1368. doi 10.1134/S1070428016090232
52. Orlov A.A., Eletskaya A.A., Frolov K.A., Golinets A.D., Palyulin V.A., Krivokolysko S.G., Kozlovskaya L.I., Dotsenko V.V., Osolodkin D.I. // Arch. Pharm. 2018. Vol. 351. N 6. Paper N 1700353. doi 10.1002/ardp.201700353
53. Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Русанов Э.Б., Гутов А.В., Литвинов В.П. // ХГС. 2007. № 7. С. 1075; Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Rusanov E.B., Gutov A.V., Litvinov V.P. // Chem. Heterocycl. Compds. 2007. Vol. 43. N 7. P. 906. doi 10.1007/s10593-007-0143-5
54. Стрелков В.Д., Доценко В.В., Рыжкова Н.А., Лукина Д.Ю., Леваиов А.С., Беспалов А.В., Бурый Д.С., Киндон В.К. Пат. 2783114 (2022) РФ // Бюл. 2022. № 31.
55. Li L., Feng J., Long Y.O., Liu Y., Ren P., Liu Y. Pat. WO 2018064510 (2018).
56. Li L., Feng J., Long Y.O., Liu Y., Ren P. Pat. US 10723738 (2020).
57. Wardakhan W.W., Ouf S.A. // Egypt. J. Chem. 2005. Vol. 48. N 4. P. 393.
58. Watanabe Y., Usui H., Kobayashi S., Yoshiwara H., Shibano T., Tanaka T., Morishima Y., Yasuoka M., Kanao M. // J. Med. Chem. 1992. Vol. 35. N 1. P. 189. doi 10.1021/jm00079a026
59. Shibano T., Tanaka T., Morishima Y., Yasuoka M., Watanabe K., Fujii F. // Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1992. Vol. 319. P. 114.
60. Tanaka T., Morishima Y., Watanabe K., Shibutani T., Yasuoka M., Shibano T. // Cardiovasc. Res. 1993. Vol. 27. N 7. P. 1374. doi 10.1093/cvr/27.7.1374
61. Pawlak D., Małyszko J., Myśliwiec M., Takada A., Buczko W. // Acta Physiol. Hung. 1996. Vol. 84. N 3. P. 325.
62. Pawlak D., Adamkiewicz M., Małyszko J., Takada A., Myśliwiec M., Buczko W. // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1998. Vol. 32. N 3. P. 266. doi 10.1097/00005344-199808000-00014
63. Hosoda Y., Hori S., Kanai M., Tanaka T. Pat. JPH04261121 (1992).
64. Pawlak D., Pawlak K., Chabielska E., Małyszko J., Takada A., Myśliwiec M., Buczko W. // Thromb. Res. 1998. Vol. 90. N 6. P. 25. doi 10.1016/s0049-3848(98)00037-1
65. Singh A.K., Mehtab S., Jain A.K. // Anal. Chim. Acta. 2006. Vol. 575. N 1. P. 25. doi 10.1016/j.aca.2006.05.076
66. Bochis R.J. Pat. US 3984549 (1976).
67. Bochis R.J. Pat. GB 1503046 (1978).
68. Pat. FR 2364032 (1978).
69. Le Diguarher T., Chollet A.-M., Bertrand M., Hennig P., Raimbaud E., Sabatini M., Guilbaud N., Pierré A., Tucker G.C., Casara P. // J. Med. Chem. 2003. Vol. 46. N 18. P. 3840. doi 10.1021/jm0307638
70. Theoclitou M.-E., Aquila B., Block M.H., Brassil P.J., Castriotta L., Code E., Collins M.P., Davies A.M., Deegan T., Ezhuthachan J., Filla S., Freed E., Hu H., Huszar D., Jayaraman M., Lawson D., Lewis P.M., Nadella M.V., Oza V., Padmanilayam M., Pontz T., Ronco L., Russell D., Whitston D., Zheng X. // J. Med. Chem. 2011. Vol. 54. N 19. P. 6734. doi 10.1021/jm200629m

71. Catarzi D., Varano F., Varani K., Vincenzi F., Pasquini S., Dal Ben D., Volpini R., Colotta V. // *Pharmaceuticals*. 2019. Vol. 12. N 4. Paper 159. doi 10.3390/ph12040159
72. 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
73. Abu-Qare A.W., Duncan H.J. // *Chemosphere*. 2002. Vol. 48. N 9. P. 965. doi 10.1016/S0045-6535(02)00185-6
74. 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
75. Dotsenko V.V., Buryi D.S., Lukina D.Y., Stolyarova A.N., Aksenov N.A., Aksenova I.V., Strelkov V.D., Dyadyuchenko L.V. // *Monatsh. Chem.* 2019. Vol. 150. N 11. P. 1973. doi 10.1007/s00706-019-02505-4
76. Kishi K., Okino Y., Fujimoto Y. // *Surface Sci.* 1986. Vol. 176. N 1–2. P. 23. doi 10.1016/0039-6028(86)90162-7
77. Nakagaki R., Frost D.C., McDowell C.A. // *J. Electron. Spectros. Relat. Phenomena*. 1981. Vol. 22. N 3. P. 289. doi 10.1016/0368-2048(81)85019-0
78. Grosvenor A.P., Kobe B.A., Biesinger M.C., McIntyre N.S. // *Surf. Interface Anal.* 2004. Vol. 36. N 12. P. 1564. doi 10.1002/sia.1984
79. Schmidt H.W., Junek H. // *Monatsh. Chem.* 1977. Vol. 108. N 4. P. 895. doi 10.1007/BF00898055
80. Holmes W. // *Anat. Rec.* 1943. Vol. 86. P. 157. doi 10.1002/ar.1090860205
81. Trapeznikov V.A., Shabanova I.N., Kholzakov A.V., Ponomaryov A.G. // *J. Electron. Spectros. Relat. Phenomena*. 2004. Vol. 137–140. P. 383. doi 10.1016/j.elspec.2004.02.115
82. Shirley D.A. // *Phys. Rev. B*. 1972. Vol. 5. N 12. P. 4709. doi 10.1103/PhysRevB.5.4709
83. Wojdyr M. // *J. Appl. Cryst.* 2010. Vol. 43. P. 1126. doi 10.1107/S0021889810030499

Mannich Reaction Involving 6-Amino-4-Methyl-2-(Thio)oxo-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitriles

A. O. Panaetov^a, V. D. Strelkov^{a,b}, V. V. Dotsenko^{a,b,*}, N. A. Aksenov^b, I. V. Aksenova^b, F. F. Chausov^c, N. V. Lomova^c, I. S. Kazantseva^c, N. Yu. Isupov^c

^a Kuban State University, Krasnodar, 350040 Russia

^b North Caucasus Federal University, Stavropol, 355009 Russia

^c Udmurt Federal Research Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Izhevsk, 426067 Russia

*e-mail: victor_dotsenko_@mail.ru

Received June 12, 2023; revised July 3, 2023; accepted July 4, 2023

The reaction of (1-ethoxyethylidene)malononitrile with cyanoacetamide or cyanothioacetamide yielded 6-amino-4-methyl-2-(thio)oxo-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitriles. The resulting pyridine derivatives enter into an aminomethylation reaction with an excess of formaldehyde and primary amines with the formation of previously unknown 8-methyl-6-oxo-3-R-1,3,4,6-tetrahydro-2*H*-pyrido[1,2-*a*][1,3,5]triazine-7,9-dicarbonitriles. Further treatment of 6-amino-4-methyl-2-thiooxo-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitrile and its oxygen analogue with excess formaldehyde leads to the formation of 3,10-dimethyl-1,8-dithiooxo-5,6,12,13-tetrahydro-1*H*,8*H*-dipyrido[1,2-*a*:1',2'-*e*][1,3,5,7]tetrazocin-2,4,9,11-tetracarbonitrile and 6,6'-[methylenedi(imino)]bis(4-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitrile), respectively. These compounds show a pronounced antidote effect against the herbicide 2,4-D (2,4-dichlorophenoxyacetic acid) in laboratory and field experiments on sunflower seedlings. Also, 6-amino-4-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitrile exhibits pronounced anticorrosion properties and is an adsorption-type corrosion inhibitor. The mechanism of anti-corrosion action was studied in detail using X-ray photoelectron spectroscopy.

Keywords: Mannich reaction, 2-aminopyridines, aminomethylation, pyrido[1,2-*a*][1,3,5]triazines, nicotinonitriles, 2-oxopyridines, 2,4-D antidotes, corrosion inhibitors