

СИНТЕЗ И АНТИАМИНОКСИДАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ 2-(3-ИМИНОИЗОИНДОЛ-1-ИЛИДЕН)- 2-АРИЛАЦЕТОНИТРИЛОВ

© 2022 г. А. И. Григорьева^a, А. А. Шетнев^b, А. Д. Котов^{a, *}, С. А. Ивановский^b,
Anél Petzer^c, Jacobus P. Petzer^c

^a ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского»,
Россия, 150000, Ярославль, ул. Республиканская, 108

^b Центр трансфера фармацевтических технологий им. М.В. Дорогова,
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный педагогический университет им. К.Д. Ушинского»,
Россия, 150000, Ярославль, ул. Республиканская, 108

^c Pharmaceutical Chemistry and Centre of Excellence for Pharmaceutical Sciences, North-West University,
Potchefstroom 2520, South Africa
*e-mail: kotad@mail.ru

Поступила в редакцию 29.09.2021 г.

После доработки 10.10.2021 г.

Принята к публикации 13.10.2021 г.

Предложен одnoreакторный метод синтеза 2-(3-иминоизоиндол-1-илиден)-2-арилацетонитрилов каскадной конденсацией фталонитрила с арилацетонитрилами в суперосновной среде NaOH/ДМСО, обеспечивающий выход до 95%. Разработан метод получения (*E*)-2-(3-оксоизоиндол-1-илиден)-2-арилацетонитрилов на основе реакции гидролиза 2-(3-иминоизоиндол-1-илиден)-2-арилацетонитрилов в уксусной кислоте. Показано, что полученные (*E*)-2-(3-иминоизоиндол-1-илиден)-2-арилацетонитрилы являются высокоактивными ингибиторами моноаминоксидазы человека [для (*E*)-2-(3-иминоизоиндол-1-илиден)-2-(4-метилфенил)ацетонитрила IC₅₀ MAO-A = 3.26 μM].

Ключевые слова: изоиндол, фталонитрил, арилацетонитрилы, конденсация, каскадная реакция, MAO ингибитор

DOI: 10.31857/S0514749222050044, **EDN:** CUBNPP

ВВЕДЕНИЕ

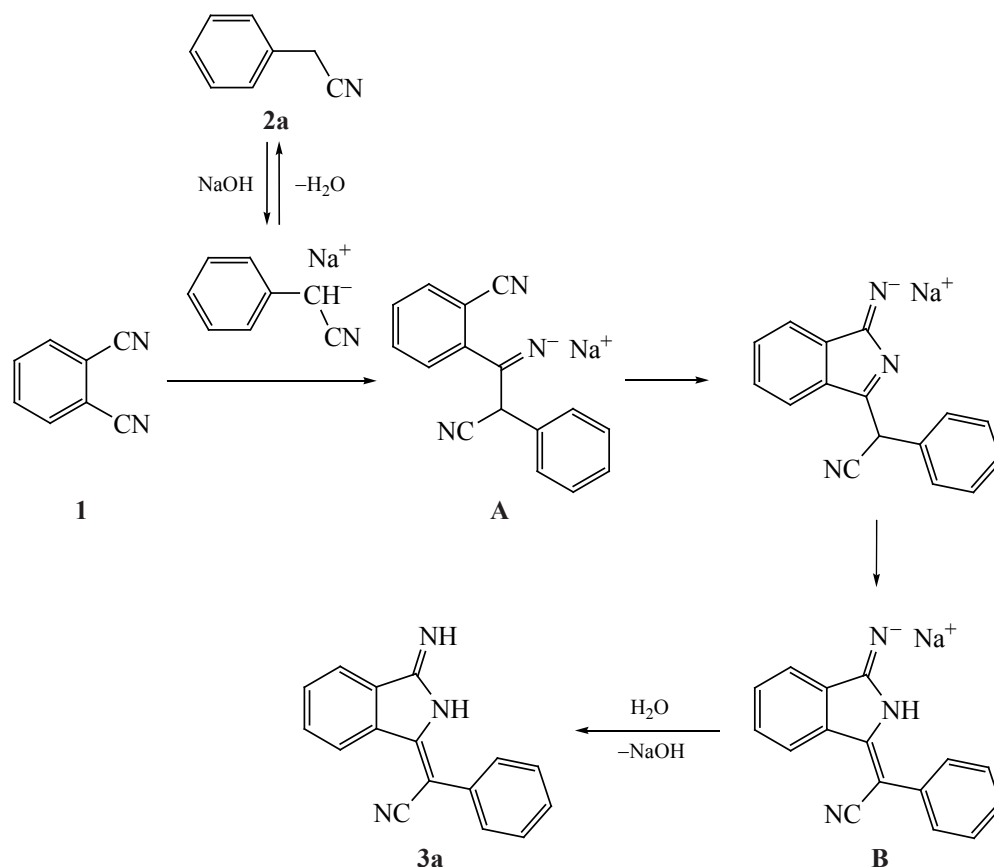
Производные изоиндола представляют интерес для исследователей не только благодаря широкому спектру биологической активности [1–6], но и как удобные лиганды в координационной и металлоорганической химии [7–9], основа для получения красителей, агрохимикатов, различных гетероциклических продуктов [10–12]. При этом наличие в их структуре таких функций, как нитрильная и аминогруппа, имеет большое значение, что связано с их высокой реакционной способностью и легкостью трансформаций в другие функциональные группы и гетероциклы.

Известные подходы к получению изоиндолинов включают или несколько стадий, или труднодоступные реагенты. Целью данной работы была разработка одnoreакторного метода синтеза 2-(3-иминоизоиндол-1-илиден)-2-арилацетонитрилов из фталонитрила и арилацетонитрилов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из литературных данных известно, что взаимодействие бензонитрилов с арилацетонитрилами в присутствии оснований приводит к образованию 3-амино-2,3-диарилакрилонитрилов (реакция Торпа). На основании этого нами было сделано предположение о том, что при использовании в

Схема 1



качестве субстрата фталонитрила будет протекать каскадная реакция, завершающаяся образованием соответствующего производного изоиндола.

Предполагаемый механизм процесса взаимодействия фенилацетонитрила с фталонитрилом в присутствии гидроксида натрия представлен на схеме 1.

На первой стадии под действием гидроксида натрия генерируется карбанион фенилацетонитрила. Этот нуклеофил далее атакует одну из цианогрупп фталонитрила **1** с образованием аддукта **A**, который подвергается внутримолекулярной гетероциклизации при нуклеофильной атаке аниона имида на вторую цианогруппу. Образовавшийся анион далее таутомеризуется в условиях реакции в более стабильный таутомер **B**, который при водной обработке протонируется и осаждается из реакционной смеси с получением чистого (*E*)-стереоизомера **3a**.

Результаты изучения влияния условий протекания процесса на выход 2-(3-иминоизоиндол-1-

илиден)-2-фенилацетонитрила представлены в табл. 1.

Из данных табл. 1 видно, что для образования (*E*)-2-(3-иминоизоиндол-1-илиден)-2-фенилацетонитрила (**3a**) необходимо наличие сильного основания, апротонного полярного растворителя и нагрева, а наилучшими условиями для протекания целевой реакции являются среда NaOH/ДМФА и NaOH/ДМСО, температура 70–80°C, время 6 ч.

Полученные данные были использованы для проведения взаимодействия фталонитрила с замещенными арилацетонитрилами. В результате проведенных экспериментов в суперосновной среде NaOH/ДМСО при 80°C из фталонитрила и ряда арилацетонитрилов были получены соответствующие 2-(3-иминоизоиндол-1-илиден)-2-арилацетонитрилы с выходами 57–96% (схема 2).

В этом взаимодействии фталонитрила с арилацетонитрилами возможно образование продуктов реакции в различных таутомерных аминок-иминных формах. Проведенный комплексный анализ

Таблица 1. Влияние условий реакции на выход соединения **3a**

Основание/растворитель	<i>T</i> , °C	Время, ч	Выход, %
K ₂ CO ₃ /ДМСО	70–80	6	Сложная смесь
КОН/ДМСО	70–80	6	59
NaOH/ДМСО	70–80	6	93
(C ₂ H ₅) ₃ N/ДМФА	70–80	6	37
K ₂ CO ₃ /ДМФА	70–80	6	Сложная смесь
КОН/ДМФА	70–80	6	77
NaOH/ДМФА	70–80	6	95
NaOH/толуол/ТБАБ	80–90	6	Сложная смесь
NaOH/пропан-2-ол	70–80	6	Сложная смесь
NaOH/ДМСО	70–80	6	76
NaOH/ДМСО	20	16	–
NaOH/–	70–80	16	Следы

структуры полученных соединений (данные ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C, ИК спектроскопии, масс-спектрометрия) позволяет однозначно установить их строение. Согласно данным анализа, все полученные соединения существуют в виде чистых (*E*)-изомеров, что доказывает высокую стереоселективность этой реакции. По всей видимости, движущей силой для образования чистых (*E*)-изомеров **3a–e** является их повышенная термодинамическая стабильность.

В ИК спектрах синтезированных веществ имеются полосы поглощения циано- и иминогруппы. Для масс-спектров данных соединений характерен интенсивный пик молекулярного иона, а значения *m/z* фрагментов его распада подтверждают предложенную структуру полученных соединений. Два отдельных широких синглета NH-протонов при 8.50–8.90 м.д. в спектрах ЯМР ¹H наблюдаются для

соединений **3a, b, d, e**. В то же время спектр ЯМР ¹H соединения **3c** имеет широкий синглет для двух протонов при 8.65 м.д., что может указывать на то, что эта молекула существует как аминотаутомер.

Соединения **3b–d** были испытаны в качестве потенциальных ингибиторов моноаминоксидазы человека (MAO). В табл. 2 представлены полученные константы (IC₅₀) полуингибирования ферментов MAO типа А и В синтезированных соединений в сравнении с препаратами толоксатомом и лазабемидом.

Значения IC₅₀ соединения **3c** ингибирования MAO-А составляет 3.26±0.81 μM, что превосходит по эффективности препарат сравнения толоксатон (3.92 μM) [13].

В этой связи соединения класса 2-(3-иминоиндолил-1-илиден)-2-арилацетонитрилов можно

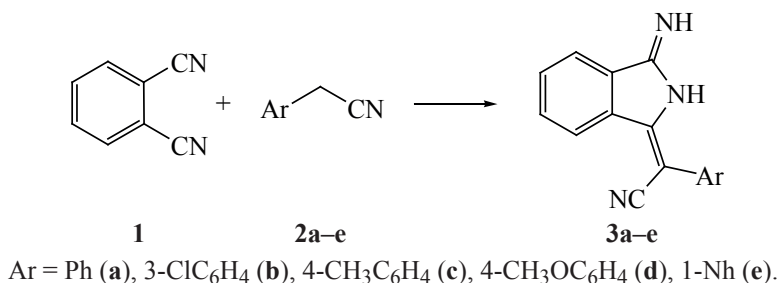
Схема 2

Таблица 2. Значения констант полунгибирования MAO соединений **3b–d**

Соединение	IC ₅₀ , μM ± SD	
	MAO-A	MAO-B
3b	115±48.1	54.3±15.5
3c	3.26±0.815	11.6±1.08
3d	4.32±0.603	15.6±4.81
Толоксатон	3.92 [13]	
Лазабемид		0.091 [13]

рассматривать в качестве базовых структур для дизайна препаратов для лечения депрессии.

Кроме того, предложен эффективный метод модификации (*E*)-2-(3-иминоизоиндол-1-илиден)-2-арилацетонитрилов в реакции гидролиза. Этот подход был продемонстрирован на примере синтеза (*E*)-2-(3-оксоизоиндол-1-илиден)-2-арилацетонитрилов **4a–d** из **3a–d** нагреванием последних в уксусной кислоте с добавлением каталитических количеств соляной кислоты (схема 3).

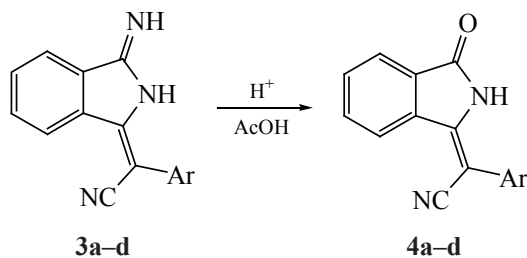
В результате разработан двухстадийный метод синтеза сопряженных гетероциклических систем на основе 3-оксоизоиндола, широко востребованных в качестве лигандов для конструирования люминесцентных борсодержащих комплексов класса BODIPY [14], не требующий труднодоступных реагентов, жестких условий синтеза и трудоемких процедур выделения целевых продуктов.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Органические, неорганические реагенты и растворители, если это не оговорено отдельно, были получены из коммерческих источников (Aldrich, «Вектон», «Экрос») и использовались без дополнительной очистки. Контроль протекания реак-

ции проводили методом ТСХ на силикагеле на алюминиевых пластинках SilufolUV с использованием элюента следующего состава: толуол–ацетон–петролейный эфир в объемном соотношении 3:5:5. ИК спектры записывали на приборе Perkin Elmer Spectrum 65 FT-IR Spectrometer на приставке Universal ATR Sampling Accessory методом НПВО. Элементный анализ проводили на приборе «PerkinElmer 2400». Температуру плавления определяли на аппарате для определения точки плавления и кипения «Büchi M-560». Массспектры получены на масс-спектрометре марки Clarus SQ 8T, совмещенном с прибором Perkin Elmer Clarus 680 (газовый хроматограф), температура инжектора 280°C, скорость газа-носителя 1 мл/мин, газ-носитель гелий марки «х.ч.», температура колонки 180–220°C, растворитель – ДМФА, ионизация ЭУ при 70 эВ.

Спектры ЯМР регистрировали на приборе «VarianXL – 400» для растворов в ДМСО-*d*₆ при 25°C. В качестве эталона для отсчета химических сдвигов были выбраны сигналы остаточных протонов растворителя в спектрах ЯМР ¹H (δ_H 2.50 м.д.) или ЯМР ¹³C (δ_C 39.5 м.д.), в качестве маркера использовали сигнал тетраметилсилана, форма сигналов с – синглет, д – дублет, т – три-

Схема 3

Ar = Ph (**a**, 80%), 3-ClC₆H₄ (**b**, 56%), 4-CH₃C₆H₄ (**c**, 45%), 4-CH₃OC₆H₄ (**d**, 55%).

плет, д.д – дублет дублетов, т.д – триплет дублетов, м – мультиплет.

2-(3-Иминоизоиндол-1-илиден)-2-арилацетонитрилы 3а–е (общая методика). Смесь 4 г (0.1 моль) гидроксида натрия, 0.011 моль арил-ацетонитрила, 1.28 г (0.01 моль) фталонитрила в 15 мл ДМСО выдерживали при интенсивном перемешивании и температуре 80...90°C в течение 6 ч. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ на пластинах Silufol-254 (визуализация хроматограмм УФ облучением при 254 нм). По окончании реакции содержимое колбы выделяли в воду, осадок отделяли фильтрованием и при необходимости перекристаллизовывали из этанола, либо смеси этанол–толуол.

(E)-2-(3-Иминоизоиндол-1-илиден)-2-фенилацетонитрил (3а). Выход 2.35 г (96%), жёлтый порошок, т.пл. 200°C (с разл.) (этанол–толуол в объемном соотношении 1:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1673 (C=N), 2200 (C≡N), 3323, 3461 (N–H). Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 7.30 д (1H, *J* 6.9 Гц), 7.42 т (2H, *J* 7.7 Гц), 7.58 д (1H, *J* 7.7 Гц), 7.64 т (1H, *J* 7.7 Гц), 7.97 д (1H, *J* 7.4 Гц), 8.15 д (2H, *J* 7.8 Гц), 8.41 д (1H, *J* 7.6 Гц), 8.63 с (1H, NH), 8.73 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 93.06, 121.22, 122.15, 123.71, 128.14, 128.92, 129.94, 130.34, 131.68, 134.21, 134.85, 140.24, 160.46, 169.23. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 246 (100) [M]⁺, 218 (34) [M – N₂]⁺, 190 (25), 163 (10), 130 (28) [C₆H₄C₂N₂H₂]⁺, 102 (21) [C₆H₄CN]⁺, 76 (15) [C₆H₄]⁺. Найдено, %: С 78.40; Н 4.44; N 17.16. С₁₆H₁₁N₃. Вычислено %: С 78.35; Н 4.52; N 17.13.

(E)-2-(3-Иминоизоиндол-1-илиден)-2-(3-хлорфенил)ацетонитрил (3б). Выход 2.40 г (86%), бежевый порошок, т.пл. 237–239°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 7.35 д (1H, *J* 8.0 Гц), 7.45 т (1H, *J* 8.8 Гц), 7.59 т (1H, *J* 8.8 Гц), 7.65 т (1H, *J* 8.8 Гц), 7.97 т (2H, *J* 9.1 Гц), 8.37–8.43 м (2H), 8.81 с (1H, NH), 8.90 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 91.16, 120.84, 122.34, 123.85, 127.81, 127.88, 129.52, 130.61, 130.75, 131.93, 133.73, 134.19, 137.00, 140.14, 161.61, 169.65. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 279 (51) [M]⁺, 278 [M – H]⁺, 244 (43) [M – Cl]⁺, 215 (11), 190 (12), 140 (8), 129 (11) [C₆H₄C₂N₂H]⁺, 122 (21), 114 (10), 108 (20), 102 (17) [C₆H₅CN]⁺, 95

(17), 76 (9) [C₆H₄]⁺. Найдено, %: С 68.66; Н 3.68; N 15.13. С₁₆H₁₀ClN₃. Вычислено %: С 68.70; Н 3.60; N 15.02.

(E)-2-(3-Иминоизоиндол-1-илиден)-2-(4-метилфенил)ацетонитрил (3с). Выход 1.48 г (57%), жёлтый порошок, т.пл. 215–217°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 2.33 с (3H), 7.25 д (2H, *J* 8.0 Гц), 7.58 т (1H, *J* 7.3 Гц), 7.65 т (1H, *J* 7.4 Гц), 7.99 д (1H, *J* 7.4 Гц), 8.11 д (2H, *J* 8.0 Гц), 8.43 д (1H, *J* 7.7 Гц), 8.65 с (2H). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 21.49, 93.30, 121.24, 122.08, 123.61, 129.51, 129.81, 130.12, 131.53, 132.00, 134.14, 137.71, 140.28, 159.68, 168.92. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 259 (100) [M]⁺, 244 (99) [M – CH₃]⁺, 233 (14) [M – CN]⁺, 190 (10), 129 (47) [M – C₅H₄N₂]⁺, 115 (16), 102 (26) [C₆H₅CN]⁺, 77 (9) [C₆H₅]⁺. Найдено, %: С 78.77; Н 4.94; N 16.29. С₁₇H₁₃N₃. Вычислено %: С 78.74; Н 5.05; N 16.20.

(E)-2-(3-Иминоизоиндол-1-илиден)-2-(4-метоксифенил)ацетонитрил (3д). Выход 1.92 г (70%), жёлтый порошок, т.пл. 205–207°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 3.77 с (3H), 6.98 д.д (2H, *J* 7.6, 1.6 Гц), 7.54 т (1H, *J* 9.3 Гц), 7.60 т (1H, *J* 8.7 Гц), 7.94 д.д (1H, *J* 7.4, 1.6 Гц), 8.12 д.д (2H, *J* 7.6, 1.6 Гц), 8.38 д.д (1H, *J* 7.8, 2.3 Гц), 8.50 с (1H, NH), 8.60 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 55.92, 93.36, 114.44, 121.27, 122.0, 123.52, 127.22, 129.96, 131.38, 131.44, 134.04, 140.29, 158.61, 159.39, 168.65. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 275 (100) [M]⁺, 260 (40) [M – CH₃]⁺, 244 (51) [M – OCH₃]⁺, 232 (19), 205 (18), 190 (8), 177 (9), 151 (8), 138 (12), 129 (14) [C₆H₄C₂N₂H]⁺, 116 (17), 102 (22) [C₆H₅CN]⁺, 76 (11) [C₆H₄]⁺. Найдено, %: С 74.26; Н 4.84; N 15.32. С₁₇H₁₃N₃O. Вычислено %: С 74.17; Н 4.76; N 15.26.

(E)-2-(3-Иминоизоиндол-1-илиден)-2-(нафталин-2-ил)ацетонитрил (3е). Выход 1.98 г (67%), бордовый порошок, т.пл. 227–229°C. Спектр ЯМР ¹H (400 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 7.54–7.57 м (3H), 7.59–7.67 м (2H), 7.72–7.76 м (1H), 7.88–8.01 м (4H), 8.47 д (1H, *J* 6.2 Гц), 8.50 с (1H), 8.63 с (1H). Спектр ЯМР ¹³C (101 МГц, ДМСО-*d*₆), δ , м.д.: 90.69, 121.46, 122.05, 123.42, 126.03, 126.13, 126.70, 127.16, 129.00, 129.14, 129.71, 130.64, 131.66, 131.83, 132.52, 133.98, 135.10, 139.16, 163.28, 168.89. Найдено, %: С 81.27; Н 4.54; N 14.19. С₂₀H₁₃N₃. Вычислено %: С 81.34; Н 4.44; N 14.23.

(E)-2-(3-Оксоизоиндол-1-илиден)-2-арилацетонитрилы 4a–d (общая методика). Раствор 1 ммоль соответствующего 2-(3-иминоизоиндол-1-илиден)-2-арилацетонитрила **3a–d** в 5 мл уксусной кислоты с добавлением нескольких капель раствора соляной кислоты кипятили в течение 24 ч. Раствор охлаждали, выпавший осадок отделяли фильтрованием.

(E)-2-(3-Оксоизоиндол-1-илиден)-2-фенилацетонитрил (4a). Выход 0.20 г (80%), белый порошок, т.пл. 230–232°C (AcOH). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3220 (N–H), 1724 (C=O), 2208 (C≡N). Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.41–7.48 м (1H), 7.49–7.59 м (5H), 7.75–7.80 м (1H), 7.88–7.93 м (2H), 8.52 д.д. (1H, J 7.7, 1.1 Гц), 11.14 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 89.04, 120.09, 123.82, 124.35, 129.56, 129.88, 130.37, 130.77, 132.34, 132.63, 134.37, 135.12, 146.04, 168.37. Найдено %: С 78.09; Н 4.13; N 11.31. $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено %: С 78.04; Н 4.09; N 11.38.

(E)-2-(3-Оксоизоиндол-1-илиден)-2-(3-хлорфенил)ацетонитрил (4b). Выход 0.16 г (56%), желтоватый порошок, т.пл. 270–273°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 7.51–7.53 м (3H), 7.59 с (1H), 7.78 т (1H, J 7.5 Гц), 7.88–7.93 м (2H), 8.50 д (1H, J 7.9 Гц), 11.21 с (1H, NH). Найдено, %: С 68.55; Н 3.29; N 10.05. $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}$. Вычислено %: С 68.46; Н 3.23; N 9.98.

(E)-2-(3-Оксоизоиндол-1-илиден)-2-(4-метилфенил)ацетонитрил (4c). Выход 0.12 г (45%), желтый порошок, т.пл. 258–260°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 2.37 с (3H), 7.33 д (2H, J 8.0 Гц), 7.44 д (2H, J 8.0 Гц), 7.76 т (1H, J 7.4 Гц), 7.89 т (2H, J 7.9 Гц), 8.51 д (1H, J 7.8 Гц), 11.05 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 21.39, 120.12, 123.83, 124.19, 129.61, 129.74, 130.43, 132.32, 132.50, 134.11, 134.32, 135.14, 139.20, 145.57, 168.31. Найдено, %: С 78.49; Н 4.59; N 10.81. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$. Вычислено %: С 78.44; Н 4.65; N 10.76.

(E)-2-(3-Оксоизоиндол-1-илиден)-2-(4-метоксифенил)ацетонитрил (4d). Выход 0.15 г (55%), желтый порошок, т.пл. 243–245°C. Спектр ЯМР ^1H (400 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 3.82 с (3H), 7.08 д (2H, J 8.0 Гц), 7.48 д (2H, J 8.0 Гц), 7.47–7.55

м (1H), 7.73–7.91 м (2H), 8.43–8.51 м (1H), 11.04 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (101 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 56.02, 89.06, 115.33, 120.17, 123.65, 124.28, 124.45, 130.32, 131.32, 132.35, 134.25, 135.13, 145.03, 160.25, 168.28. Найдено %: С 73.79; Н 4.43; N 10.19. $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$. Вычислено %: С 73.90; Н 4.38; N 10.14.

Методика измерения константы полунгибирования IC_{50} для ингибирования MAO. Значения констант IC_{50} ингибирования MAO определяли с использованием метода [15]. Рекомбинантные человеческие MAO-A и MAO-B использовали в качестве источников ферментов, калий-фосфатный буфер (pH 7.4, 100 мМ, изотонический с KCl) – в качестве реакционного буфера. Тестовые кюветы содержали кинурамин (50 мкМ), MAO-A (0.0075 мг белка/мл) или MAO-B (0.015 мг белка/мл) и исследуемый ингибитор в концентрации (0.003–100 мкМ) и доводились до конечного объема 200 мкл с использованием со-растворителя 4%-ного ДМСО. Реакции к кюветам инициировали добавлением ферментов, инкубировали при 37°C в течение 20 мин и останавливали гидроксидом натрия (2 н, 80 мкл). Концентрацию 4-гидроксихинолина измеряли методом флуоресцентной спектрофотометрии ($\lambda_{\text{ex}} = 310$ нм; $\lambda_{\text{em}} = 400$ нм) с использованием калибровочной кривой (0.047–1.56 мкМ). Полученные таким образом данные были сопоставлены с моделью конкурентного ингибирования, включенной в программный пакет Prism 5. Это давало сигмоидальные графики каталитической скорости фермента в зависимости от $\log[I]$, из которого определяли значения IC_{50} . Значения IC_{50} были измерены в 3 повторностях и представлены как среднее значение \pm стандартное отклонение (SD).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложен одnoreакторный метод синтеза новых производных 2-(3-иминоизоиндол-1-илиден)-2-арилацетонитрилов взаимодействием фталонитрила с арилацетонитрилами. Наилучшими условиями для протекания целевой реакции являются среда NaOH/ДМФА или NaOH/ДМСО, температура 70–80°C, время 6 ч, обеспечивающие выход целевых продуктов до 95%.

Полученные (E)-2-(3-иминоизоиндол-1-илиден)-2-арилацетонитрилы были гидролизваны

кипячением в уксусной кислоте с добавлением каталитических количеств соляной кислоты в (E)-2-(3-оксоизоиндол-1-илиден)-2-арилацетонитрилы.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства просвещения Российской Федерации в рамках государственного задания № 073-00077-21-02 на выполнение научных исследований по теме «Разработка инновационного лекарственного средства для лечения открытоугольной глаукомы путем селективного ингибирования карбоангидразы II» (№ реестровой записи 730000Ф.99.1.БВ10АА00006).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Григорьева Анастасия Игоревна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4364-0342>

Шетнев Антон Андреевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4389-461X>

Котов Александр Дмитриевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0567-2880>

Ивановский Сергей Александрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1421-9236>

Anél Petzer, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8114-8223>

Jacobus P. Petzer, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7114-8120>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Sović I., Jambon S., Pavelić, S.K., Markova-Car E., Plić N., Depauw S., David-Cordonnier M.-H., Karminski-Zamola G. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, *26*, 1950–1960. doi 10.1016/j.bmc.2018.02.045
- Abdel-Aziz A.A.-M., El Tahir K.E.H., Asiri Y.A. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 1648–1655. doi 10.1016/j.ejmech.2011.02.013
- Lawson E.C., Luci D.K., Ghosh S., Kinney W.A., Reynolds C.H., Qi J., Smith C.E., Wang Y., Minor L.K., Haertlein B.J., Parry T.J., Damiano B.P., Maryanoff B.E. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 7432–7445. doi 10.1021/jm900683d
- Masterson L.A., Croker S.J., Jenkins T.C., Howard P.W., Thurston D.E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 901–904. doi 10.1016/j.bmcl.2003.12.017
- Van Goethem S., Van der Veken P., Dubois V., Soroka A., Lambeir A.-M., Chen X., Haemers A., Scharpe S., De Meester I., Augustyns K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4159–4162. doi 10.1016/j.bmcl.2008.05.079
- Sović I., Pavelić S.K., Markova-Car E., Ilic N., Nhilli R., Depauw S., David-Cordonnier M.-H., Karminski-Zamola G. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *87*, 372–385. doi 10.1016/j.ejmech.2014.09.079
- Chitanda J.M., Prokopchuk D.E., Quail J.W., Foley S.R. *Organometallics.* **2008**, *27*, 2337–2345. doi 10.1021/om800080e
- Broering M., Kleeberg C., Koehler S. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 6404–6412. doi 10.1021/ic800507k
- Broering M., Kleeberg C. *Inogr. Chim. Acta.* **2009**, *362*, 1065–1070. doi 10.1016/j.ica.2008.05.018
- Claessens C.G., Gonzalez-Rodriguez D., Rodriguez-Morgade M.S., Medina A., Torres T. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2192–2277. doi 10.1021/cr400088w
- Crandall L.A., Rhoda H.M., Nemykin V.N., Ziegler C.J. *New J. Chem.* **2016**, *40*, 5675–5678. doi 10.1039/C6NJ00085A
- Zatsikha Y.V., Shamova L.I., Blesener T.S., Kuzmin I.A., Germanov Y.V., Herbert D.E., Nemykin V.N. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 14540–14557. doi 10.1021/acs.joc.9b02074
- Petzer A., Pienaar A., Petzer J.P. *Drug. Res.* **2013**, *63*, 462–467. doi 10.1055/s-0033-1345163.
- Wang X., Liu H., Cui J., Wu Y., Lu H., Lu J., Liu Z., He W. *New J. Chem.* **2014**, *38*, 1277–1283. doi 10.1039/C3NJ01361H
- Mostert S., Petzer A., Petzer J.P. *ChemMedChem.* **2015**, *10*, 862–873. doi 10.1002/cmdc.201500059

Synthesis and Antiamineoxidase Activity of 2-(3-Iminoisoindol-1-ylidene)-2-arylacetonitriles

A. I. Grigor'eva^a, A. A. Shetnev^b, A. D. Kotov^{a, *}, S. A. Ivanovskii^b, A. Petzer^c, and J. P. Petzer^c

^a Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky,
ul. Respublikanskaya, 108, Yaroslavl, 150000 Russia

^b Pharmaceutical Technology Transfer Center, Yaroslavl State Pedagogical University named after K.D. Ushinsky,
ul. Respublikanskaya, 108, Yaroslavl, 150000 Russia

^c Pharmaceutical Chemistry and Centre of Excellence for Pharmaceutical Sciences,
North-West University, Potchefstroom 2520, South Africa

*e-mail: kotad@mail.ru

Received September 29, 2021; revised October 10, 2021; accepted October 13, 2021

A one-pot method for the synthesis of 2-(3-iminoisoindol-1-ylidene)-2-arylacetonitriles by cascade condensation of phthalonitrile with arylacetonitriles in a superbasic NaOH/DMSO medium was proposed, which gave yields of up to 95%. A method has been developed for the synthesis of (*E*)-2-(3-oxoisoindol-1-ylidene)-2-arylacetonitriles based on the hydrolysis reaction 2-(3-iminoisoindol-1-ylidene)-2-arylacetonitriles in acetic acid. The obtained (*E*)-2-(3-iminoisoindol-1-ylidene)-2-arylacetonitriles were shown to be active inhibitors of human monoamine oxidase [IC_{50} (MAO-A) for (*E*)-2-(3-iminoisoindol-1-ylidene)-2-(4-methylphenyl)acetonitrile = 3.26 μ M].

Keywords: isoindole, phthalonitrile, arylacetonitriles, condensation, cascade reaction, MAO inhibition