

Залте Раджеш Рохидас

**Домино-реакции *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилов с *O*-, *C*- и *N*-
нуклеофилами**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва

2023

Работа выполнена на кафедре органической химии факультета физико-математических и естественных наук Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

Научный руководитель:

Воскресенский Леонид Геннадьевич

доктор химических наук, профессор РАН
Декан факультета Физико-математических и естественных наук Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы

Официальные оппоненты:

Сухоруков Алексей Юрьевич

доктор химических наук, профессор РАН, ведущий научный сотрудник, заведующий Лабораторией органических и металл-органических азот-кислородных систем (№ 9), Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук

Климочкин Юрий Николаевич

доктор химических наук, профессор, кафедра органической химии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Самарский государственный технический университет

Злотский Семён Соломонович

доктор химических наук, профессор, кафедра общей, аналитической и прикладной химии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Уфимский государственный нефтяной технический университет

Защита диссертации состоится «19» декабря 2023 г. в 15 час. 00 мин. на заседании Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций 0200.002 при Российском университете дружбы народов по адресу: 117923, Москва, ул. Орджоникидзе, д. 3, зал №2 (ауд. 708).

С диссертацией можно ознакомиться в Учебно-научном информационном библиографическом центре Российского университета дружбы народов по адресу: 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Автореферат разослан «17» ноября 2023 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
ПДС 0200.002 «Химические науки»
кандидат химических наук

Е. Б. Маркова

Общая характеристика работы

Актуальность темы. Протеиногенная аминокислота триптофан, – индол-содержащее соединение, обеспечила обширное присутствие индольных производных во всех биологических системах, сделав этот гетероцикл одним из самых распространенных в природе и привилегированной структурой для медицинской химии. Аннелирование индола с другими гетероциклическими фрагментами открывает новые возможности для поиска биологически активных соединений, средств агрохимии, веществ с ценными физическими свойствами, а создание новых эффективных подходов к синтезу таких конденсированных систем является актуальной задачей органической химии.

Важным современным подходом к синтезу является использование домино-реакций – за одну синтетическую операцию происходит образование двух и более новых химических связей. Отсутствие необходимости выделять промежуточные соединения позволяет сократить затраты времени, растворителей и сорбентов, уменьшить отходы, что позволяет во многом удовлетворить требования «зелёной» химии. Интересными для разработки таких реакций являются соединения, которые содержат несколько функциональных групп, способных к последовательному взаимодействию в идентичных условиях. Особенно интересны нитрилы, проявляющие свойства электрофилов и пронуклеофилов, – так, нуклеофильное присоединение по тройной связи углерод-азот приводит к образованию иминового азота, способного выступать в дальнейшем как нуклеофил. Ключевые субстраты для настоящей работы – *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилы, содержат нитрильный и алкиновый фрагменты, и являются перспективными субстратами для синтеза аннелированных с индолом систем.

Степень разработанности темы.

Существуют различные методы синтеза индолов, аннелированных с пиридиновым или пиразиновым циклами, однако представленные в работе пиразино[1,2-*a*]индолы и пиридо[1,2-*a*]индолы в литературе не были описаны. Ранее в литературе была описана циклизация имидатов с алкинами, приводящая к получению неароматических производных. Реакции, в которых за *in situ* образованием имидата следовала бы циклизация по алкиновому фрагменту ранее были неизвестны. То же самое справедливо и для проведения реакции аза-Анри на алкинилнитрилах. Несмотря на многочисленные примеры взаимодействия алкинилнитрилов с *N*-нуклеофилами, в настоящей работе впервые разработаны подходы к хемоселективному присоединению анилинов и азагетероциклов по тройной связи CC или CN в зависимости от условий.

Цели и задачи работы состояли в следующем:

- 1) Изучить домино-взаимодействие *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилов с *O*-нуклеофилами, – первичными, вторичными, третичными спиртами различной природы.

2) Изучить домино-взаимодействие *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилов с *S*-нуклеофилами, – нитрометаном и другими *CN*-кислотами.

3) Изучить домино-взаимодействие *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилов с *N*-нуклеофилами, – аминами, анилинами, *N*-гетероциклами.

Научная новизна работы.

Все полученные в рамках диссертационного исследования результаты являются новыми и не имеют аналогов в литературе. Впервые изучено взаимодействие *N*-пропаргилиндол-2-карбонитрилов с *O*-, *C*-, и *N*-нуклеофилами. Обнаружено, что в реакциях со спиртами происходит образование имидатов, претерпевающих внутримолекулярную циклизацию по алкиновому фрагменту, давая 1-алкоксипиразино[1,2-*a*]индолы с отличными выходами. На основе реакции аза-Анри на нитрилах разработан подход к синтезу 9-амино-8-нитропиридо[1,2-*a*]индолов. Трансформации *N*-пропаргилиндол-2-карбонитрилов под действием эфиров малоновой кислоты приводили к образованию 9-аминопиридо[1,2-*a*]индол-8-карбоксилатов с высокими выходами. Показано, что реакции *N*-пропаргилиндол-2-карбонитрилов с *N*-нуклеофилами могут протекать по различным путям в зависимости от условий, давая продукты гидроаминирования тройной *C-C* связи, циклизации или гидроаминирования-циклизации.

Теоретическая значимость.

Впервые показана возможность *in situ* генерации имидатов с последующей циклизацией по тройной связи *CC*. Впервые проведены реакции аза-Анри на *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилах, что позволило получить ранее недоступные 9-аминопиридо[1,2-*a*]индолы с нитро- или карбоксилатной группой. Показана возможность протекания хемоселективного присоединения *N*-нуклеофилов по алкиновому или нитрильному фрагменту в *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилах в зависимости от температуры и растворителя.

Практическая значимость работы. Синтезирован ряд новых производных индола, аннелированных с пиразиновым или пиридиновым циклами. Среди 1-алкоксипиразино[1,2-*a*]индолов обнаружены вещества, способные связываться с ДНК. В ряду 9-аминопиридо[1,2-*a*]индол-8-карбоксилатов найдены соединения, проявляющие люминесцентные свойства и имеющие квантовые выходы флуоресценции до 63%. Продукты реакций с *N*-нуклеофилами также проявляют люминесцентные свойства, и несмотря на меньшие квантовые выходы (до 24%), интересны значительными Стоксовыми сдвигами вплоть до 9504 см⁻¹. Таким образом, полученные соединения интересны для дальнейшего изучения в фармацевтике и органической электронике.

Методология и методы исследования.

Исходные *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилы получены в результате реакций циклизации гидразонов по Фишеру, превращения карбоксилатов в нитрилы, алкилирования пропаргилбромидом. Интернальные алкины получены по реакции Соногаширы. Часть целевых соединений получена с использованием микроволнового реактора. Очистка и выделение осуществлялась с помощью перекристаллизации, экстракции, колоночной хроматографии. Чистота, индивидуальность, а также структура целевых соединений подтверждалась данными физико-химических исследований: ЯМР-спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения, рентгено-структурный анализ, ИК-спектроскопия.

Положения выносимые на защиту.

- 1) Взаимодействие *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилов со спиртами в присутствии каталитических количеств ДБУ при нагревании в микроволновом реакторе приводит к образованию 1-алкоксипиразино[1,2-*a*]индолов.
- 2) Реакции *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилов с нитрометаном протекают с образованием 9-амино-8-нитропиридо[1,2-*a*]индолов, а с эфирами малоновой кислоты образуются 9-аминопиридо[1,2-*a*]индол-8-карбоксилаты.
- 3) При взаимодействии *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилов с анилинами или *N*-гетероциклами в присутствии каталитических количеств LiHMDS и при охлаждении основным направлением становится гидроаминирование тройной связи CС.
- 4) При взаимодействии *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилов с анилинами или *N*-гетероциклами под действием LiHMDS при нагревании и в присутствии метанола присоединение по тройной связи CN с последующей циклизацией является основным направлением процесса.

Апробация работы. Результаты работы докладывались на молодежной школе-конференции WSOC-2019 (Красновидово, 18-21 января 2019 г), международной конференции The Fourth International Scientific Conference «Advances in synthesis and complexing» (Москва, 22-26 апреля 2019 г), Всероссийском конгрессе по химии гетероциклических соединений «КОСТ-2021» (Сочи, 12-16 октября 2021 г.), международной конференции The Fifth International Scientific Conference «Advances in synthesis and complexing» (Москва, 26-30 Сентябрь 2022 г), X молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 29-31 мая 2023 г.).

Публикации: По теме диссертации опубликовано 4 статьи в реферируемых журналах и 5 тезисов докладов на конференциях.

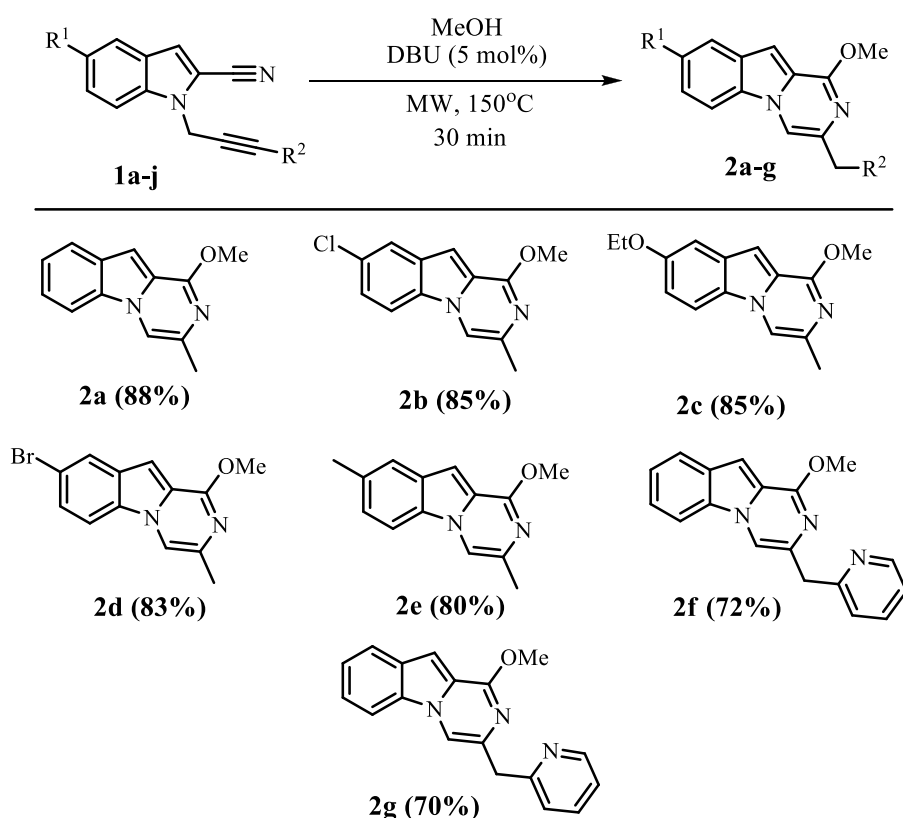
Объем и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 117 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературных данных, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 121 наименование; содержит 76 схем, 12 таблиц и 15 рисунков.

Основное содержание работы

1. Превращения *N*-пропаргилиндол-2-карбонитрилов под действием спиртов

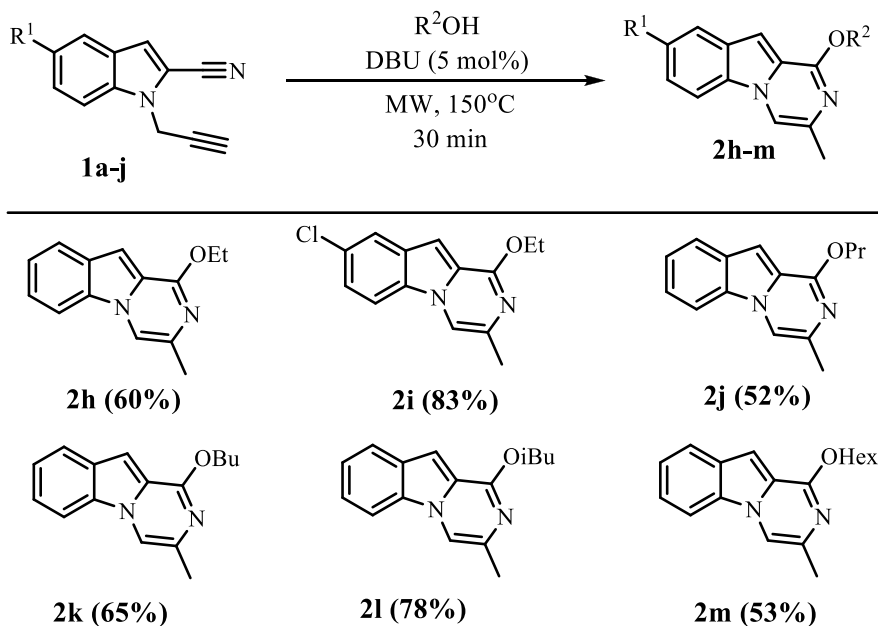
Присоединение спиртов к нитрилам приводит к образованию имидатов – неустойчивых, легко гидролизующихся соединений. Мы предположили, что использование таких соединений без выделения сможет увеличить их препаративную значимость. Учитывая нуклеофильность имидатов, можно предположить, что наличие также и электрофильного центра в молекуле, позволит создать домино-последовательность реакций. Действительно, при нагревании *N*-пропаргилиндол-2-карбонитрила **1** в метаноле в присутствии основания удалось получить 1-метокси-3-метилпиразино[1,2-*a*]индол **2a** – результат атаки спирта по нитрилу с последующей циклизацией имидата по алкиновому фрагменту. Наилучшие выходы соединения **2** были достигнуты при проведении реакции в микроволновом реакторе при 150°C на протяжении 30 мин, при этом удалось сократить количество 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (ДБУ) до 5 мол% без потери эффективности (Схема 1.1). Обнаруженная реакция носила общий характер и различнозамещенные *N*-пропаргилиндол-2-карбонитрилы **1b-j** давали целевые продукты с выходами 70-88%.

Схема 1.1



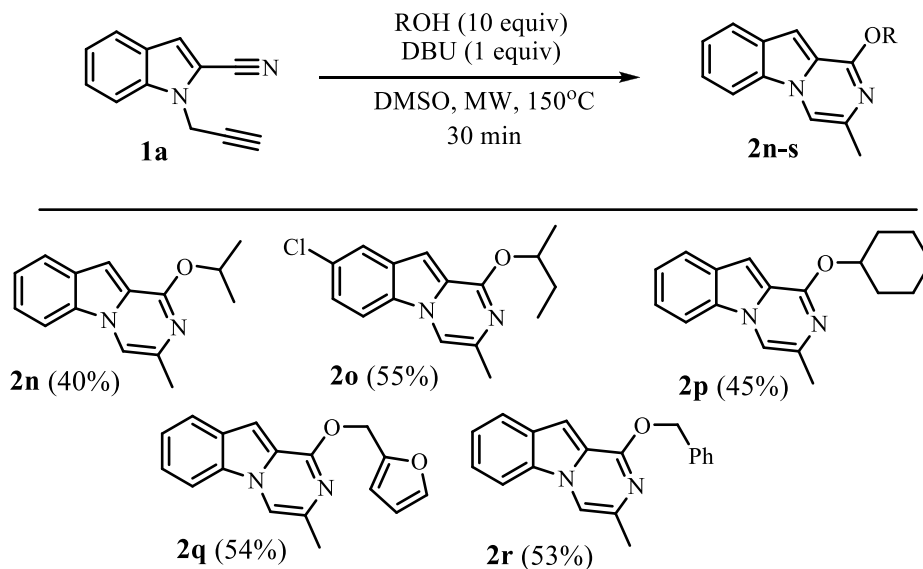
В реакцию могут быть введены различные первичные спирты – продукты **2h-m** были получены с выходами 52-83% (Схема 1.2).

Схема 1.2



В связи со сложностями выделения и очистки продуктов, для использования вторичных и ароматических спиртов условия реакции были несколько модифицированы. ДМСО использовался в качестве растворителя, спирты брались в избытке, а для эффективного протекания процесса требовался 1 экв. ДБУ (Схема 1.3). Пиразиноиндолы **2n-s** были получены с выходами 40-55%.

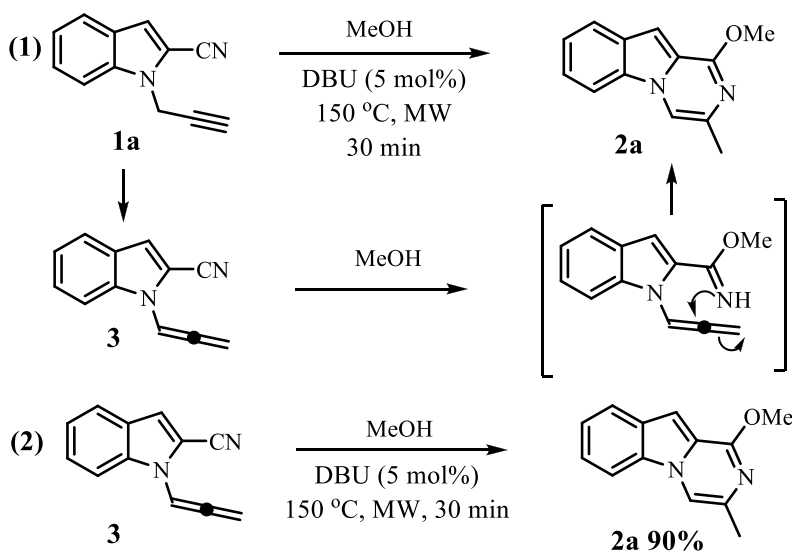
Схема 1.3



При использовании менее нуклеофильных спиртов – *tert*-бутанола или 2,2,2-трифторэтанола, основным продуктом реакции становился аллен **3** – продукт алкин-алленовой перегруппировки, катализируемой основанием. Учитывая эти результаты, можно предположить, что изучаемая реакция начинается с образования *N*-алленилиндол-2-карбонитрила **3**, за которым следует образование имидата с последующей циклизацией (Схема 1.4, (1)). Для подтверждения предполагаемого пути реакции, аллен **3** был введен в реакцию с

метанолом в стандартных условиях, что привело к образованию целевого продукта **2a** с выходом 90% (Схема 1.4, (2)).

Схема 1.4



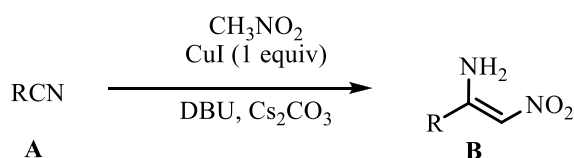
Структуры полученных соединений были подтверждены комплексом физико-химических методов исследования, в том числе данными рентгеноструктурного анализа соединения **2e**.

Таким образом, нами была разработана эффективная домино-реакция *N*-пропаргилиндол-2-карбонитрилов с такими *O*-нуклеофилами как первичные и вторичные спирты, протекающая в присутствии ДБУ и приводящая к образованию 1-алкоксипиразино[1,2-*a*]индолов.

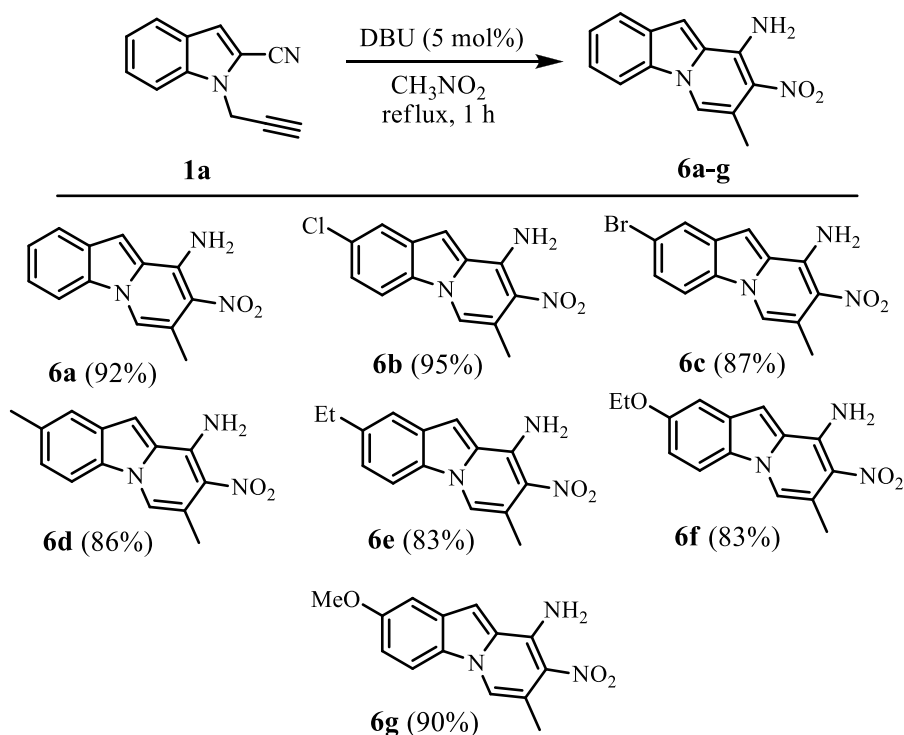
2. Превращения *N*-пропаргилиндол-2-карбонитрилов под действием *C*-нуклеофилов

На следующем этапе работы мы заинтересовались возможностями реакции аза-Анри на нитрилах в приложении к *N*-пропаргилиндол-2-карбонитрилам. Присоединение нитрометана к нитрилам приводит к образованию нитроенаминов, для которых можно также ожидать протекания дальнейшей циклизации по алкиновому фрагменту (Схема 2.1).

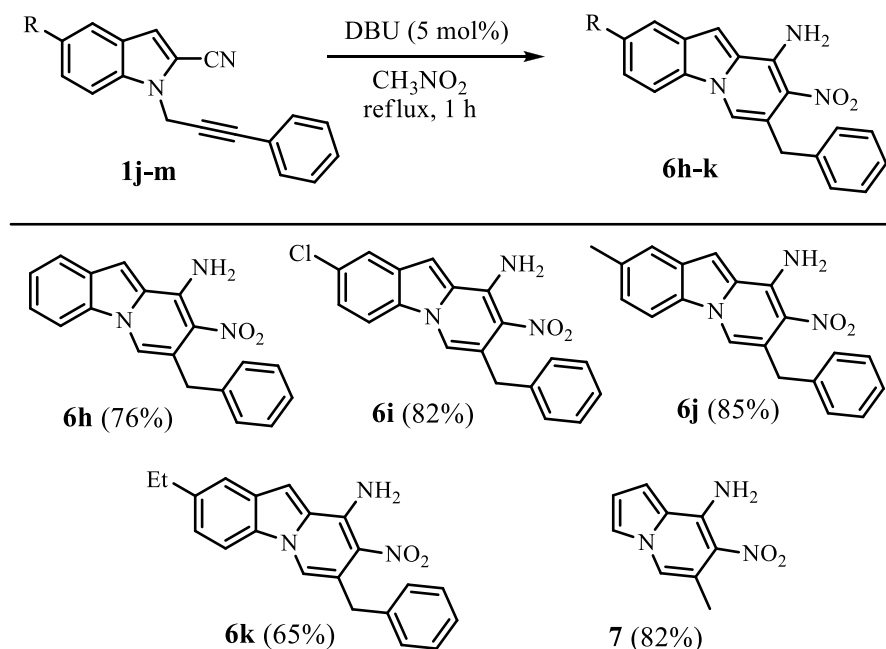
Схема 2.1



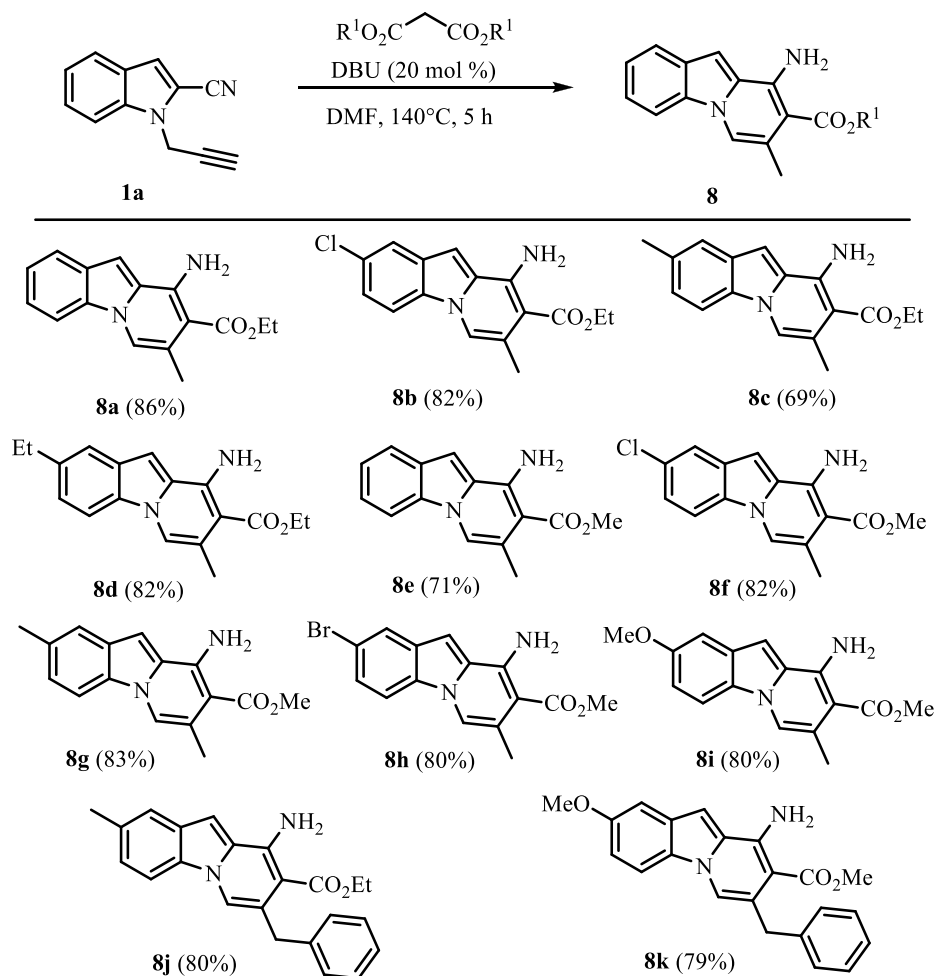
Действительно, при кипячении *N*-пропаргилиндол-2-карбонитрила **1** в нитрометане в присутствии каталитических количеств ДБУ образовывались 9-амино-8-нитропиридо[1,2-*a*]индолы **6** (Схема 2.2). При использовании индолов, несущих различные заместители, был получен ряд пиридоиндолов **6b-g** с отличными выходами 83–95%.



Использование интернальных алкинов **1j-m** в исследуемой реакции приводило к образованию соответствующих пиридоиндолов **6h-k** с высокими выходами 65–85% (Схема 2.3). Интересно, что *N*-пропаргилпиррол-2-карбонитрил в аналогичных условиях может быть превращен в индолизин **7** с выходом 82%.



При использовании эфиров малоновой кислоты вместо нитрометана, реакция проводилась в ДМФА. Для достижения высоких выходов требовалось большее количество ДБУ и более длительное нагревание (Схема 2.4). Различные 9-аминопиридо[1,2-*a*]индол-8-карбоксилаты **8a-k** были получены с очень хорошими выходами 69-86%.



Структура соединения **8a** достоверно подтверждена с помощью метода РСА (Рисунок 2.1).

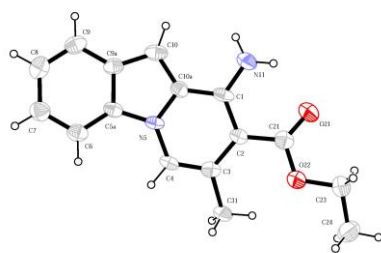


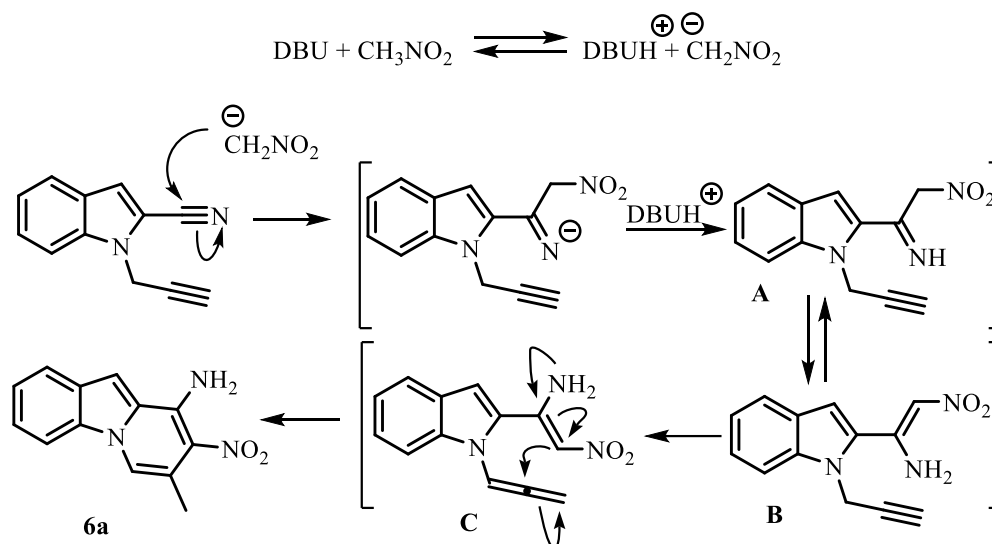
Рисунок 2.1. Молекулярная структура **19a** в кристалле.

Интересно, что при использовании в реакции бензоилацетата в качестве С-Н кислоты основным продуктом было соединение **8a**, т.е. происходила потеря бензоильной группы. К сожалению, продуктов циклизации с такими С-Н кислотами как ацетоуксусный эфир, дибензоилметан, малонитрил, ацетилацетон или малоновая кислота, выделить не удалось.

Для образования пиридо[1,2-*a*]индолов **6** можно предложить следующий механизм (Схема 2.5). Образовавшийся под действием основания анион С-Н кислоты присоединяется по нитрильной группе *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрила, давая имин **A**. За

таутомеризацией имина в более устойчивый енамин **B** следует внутримолекулярная циклизация по sp-гибридному атому углерода в интермедиате **C**. При использовании малонатов добавляется стадия декарбоксилирования, необходимая для ароматизации пиридинового цикла. Для подтверждения возможности протекания реакции по алленовому фрагменту, *N*-алленилиндол-2-карбонитрил был выделен и успешно введен в реакцию с малонатом.

Схема 2.5



Полученные соединения **6** и **8** были исследованы спектральными методами для изучения их люминесцентных свойств, в том числе были определены квантовые выходы флуоресценции (Φ). Совокупные данные приведены в Таблице 2.1. Показано, что пиридо[1,2-*a*]индолы **8** являются эффективными флуорофорами и имеют высокие квантовые выходы флуоресценции вплоть до 63%.

Таблица 2.1. Фотофизические свойства соединений **6** и **8**.

Вещество	Abs ^a (нм)	ϵ^b [(M см) ⁻¹ (10 ⁷)]	Em ^a	Φ (%)	Стоксов сдвиг (см ⁻¹)
6b	338, 485	6.76, 9.70	438	6	6754,5581
8a	413	8.26	490	51	3804
8b	415	8.30	489	47	3646
8e	409	8.18	486	45	3873
8f	415	8.30	475	63	3043
8j	408	8.16	486	57	3933

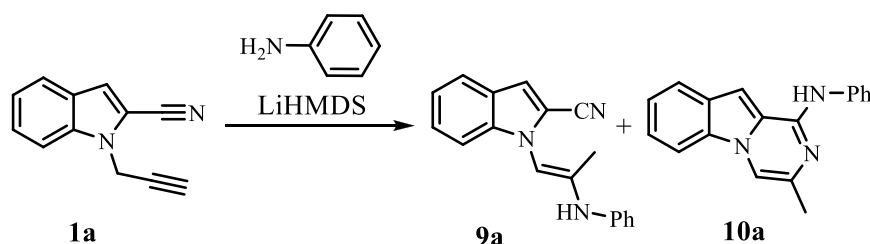
^aМаксимум поглощения или испускания. ^bКоэффициент молярной экстинкции.

3. Превращения *N*-пропаргилиндол-2-карбонитрилов под действием *N*-нуклеофилов

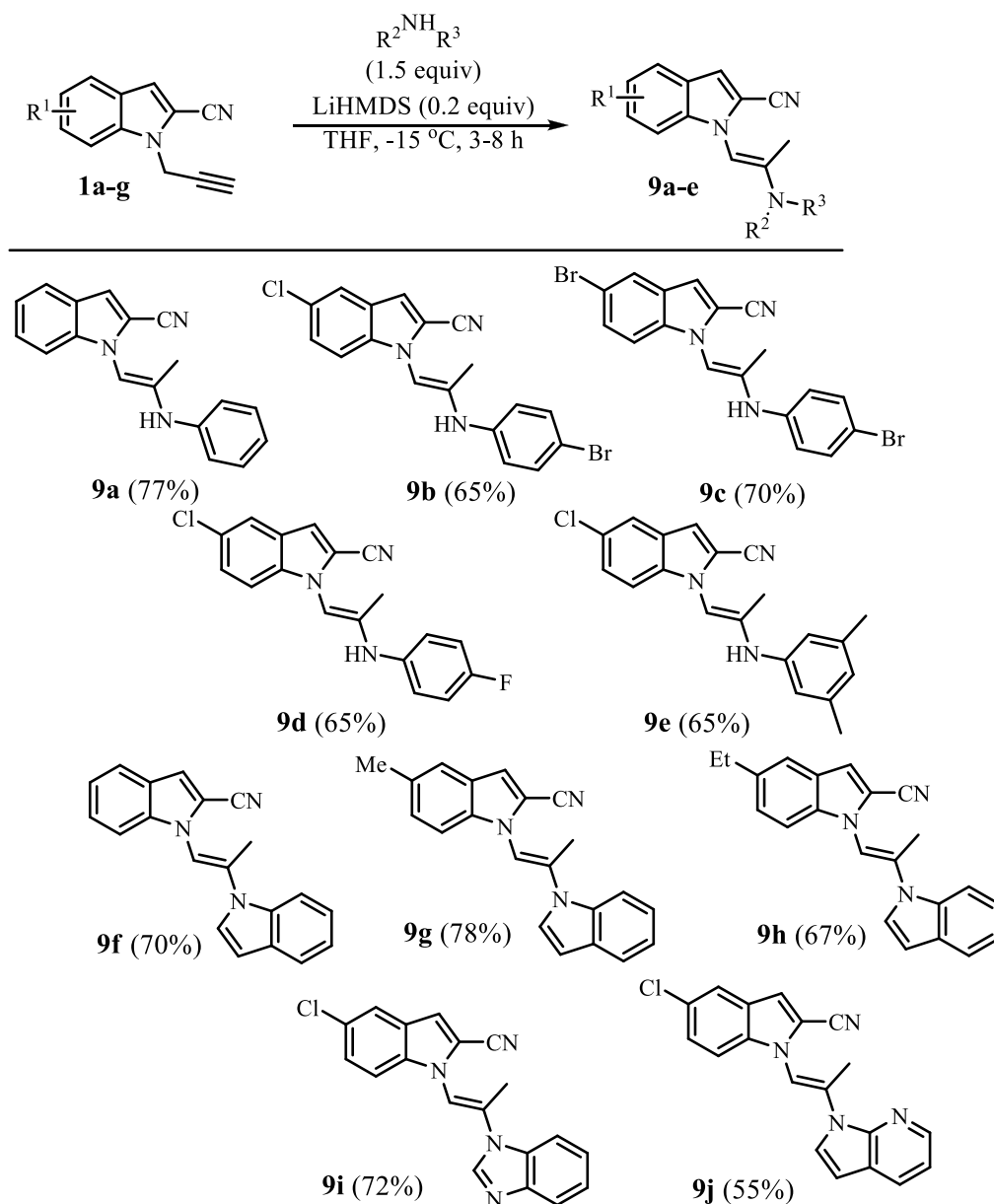
Алкилнитрилы – соединения, содержащие одновременно группы с тройной С-С и С-*N* связями, могут представлять интерес для создания хемодивергентных реакций - при использовании одинаковых исходных веществ изменение условий проведения процесса будет переключать селективность. При взаимодействии алкилнитрилов с азотистыми нуклеофилами чаще всего встречаются процессы, в которых нуклеофил присоединяется по нитрильной группе. Реакции, начинающиеся с присоединения по алкиновому фрагменту значительно менее изучены. Особенно интересны реакции, в которых удавалось бы переключать селективность *N*-нуклеофила относительно нитрила или алкина, однако примеров таких процессов практически нет.

Нами было обнаружено, что взаимодействие *N*-пропаргилиндол-2-карбонитрила **1** с анилином в присутствии гексаметилдисилазида лития (LiHMDS) приводит к образованию смеси продуктов присоединения анилина по тройной С-С связи – енамина **9a**, и присоединения по нитрилу с последующей циклизацией – пиазино[1,2-*a*]индола **10a** (Схема 3.1).

Схема 3.1



Было обнаружено, что при проведении реакции при охлаждении, основным процессом становится гироаминирование алкина, а присоединения по нитрилу не наблюдается. В оптимизированных условиях был получен ряд соединений **9a-e** с выходами до 77% (Схема 3.2). Помимо анилинов, в реакцию могут быть вовлечены различные *N*-гетероциклы – индол, бензимидазол, 7-азаиндол. Соответствующие продукты **9f-j** получены с хорошими выходами до 78%.



Строение соединения **9g** было подтверждено данными РСА (Рисунок 3.1).

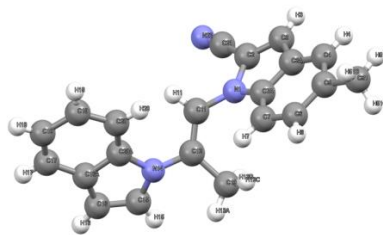
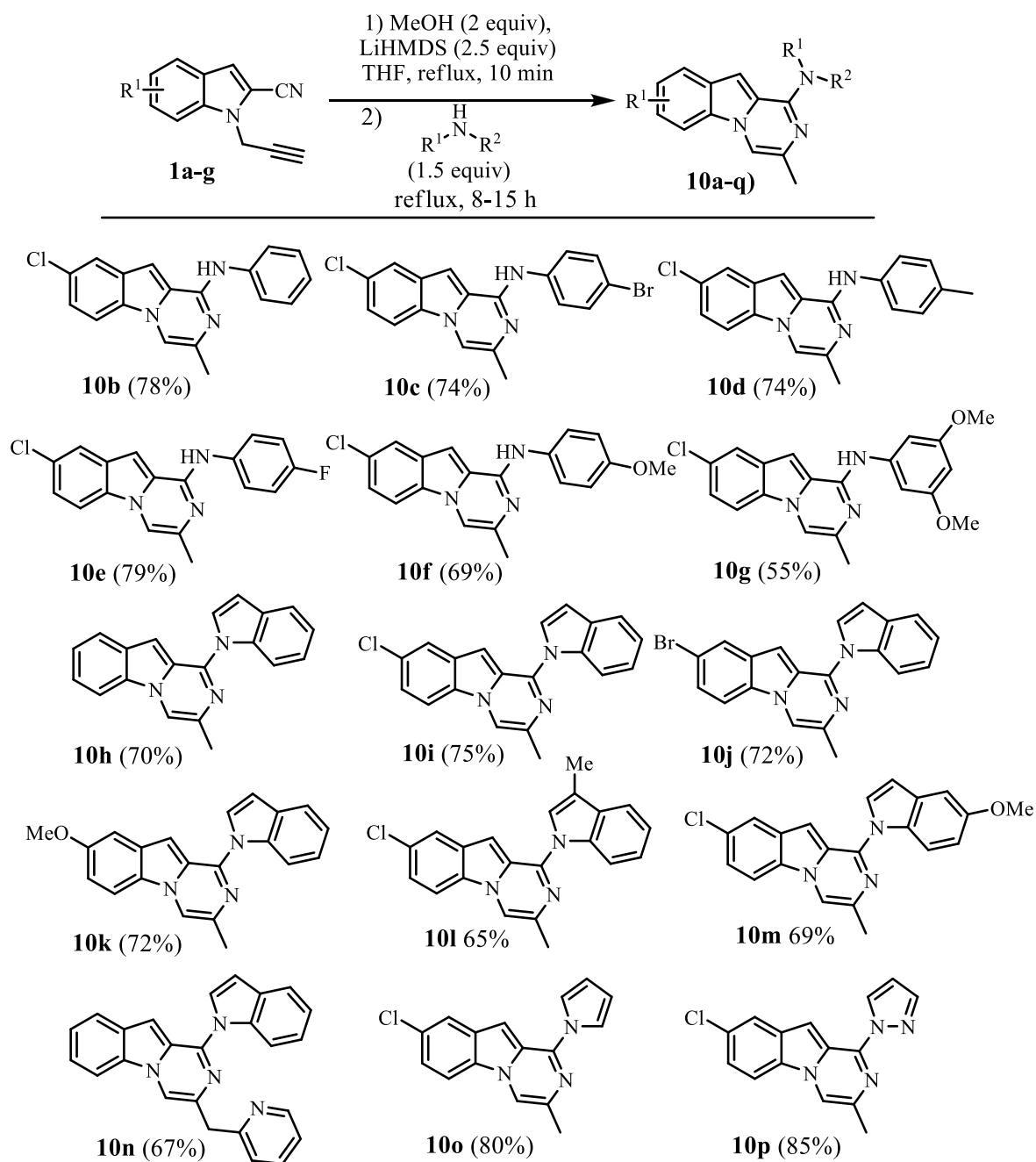


Рис. 3.1. Общий вид молекулы **9g** в кристалле.

Повышение температуры проведения реакции позволило увеличить количество продукта циклизации **10a**, однако полное переключение селективности казалось недостижимым. Значительно изменить ситуацию помогло добавление метанола к реакционной массе. Метанол быстро присоединяется по нитрильной группе, образуя имидаты, которые циклизуются в выделенный ранее 1-метоксипиразино[1,2-*a*]индол **2a**. Дальнейшее

нуклеофильное замещение метоксильной группы анилином давало желаемый продукт **10a** с выходом 55%. Если проводить реакцию в последовательном режиме – сначала обработать **1a** метанолом в присутствии LiHMDS и через 10 минут добавлять анилин, то выход соединения **10a** повышается до очень хорошего 82%. Последовательный подход был применен для изучения синтетических границ реакции (Схема 3.3). Оказалось, что в реакцию вступают не только анилины, но и *N*-гетероциклы: индолы, пиррол, пиразол, позволяя получать привлекательные для медицинской химии полигетероциклические соединения. Например, соединение **10n**, содержащее пиазино[1,2-*a*]индол, пиридин и индол. К сожалению, такие алифатические амины как пиперидин и диэтиламин целевых продуктов не образовывали.

Схема 3.3



Структура соединения **10j** была достоверно подтверждена методом РСА (Рисунок 3.2).

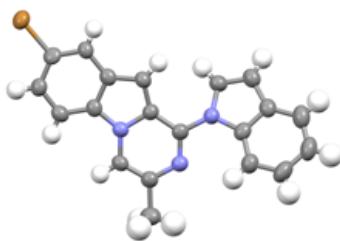
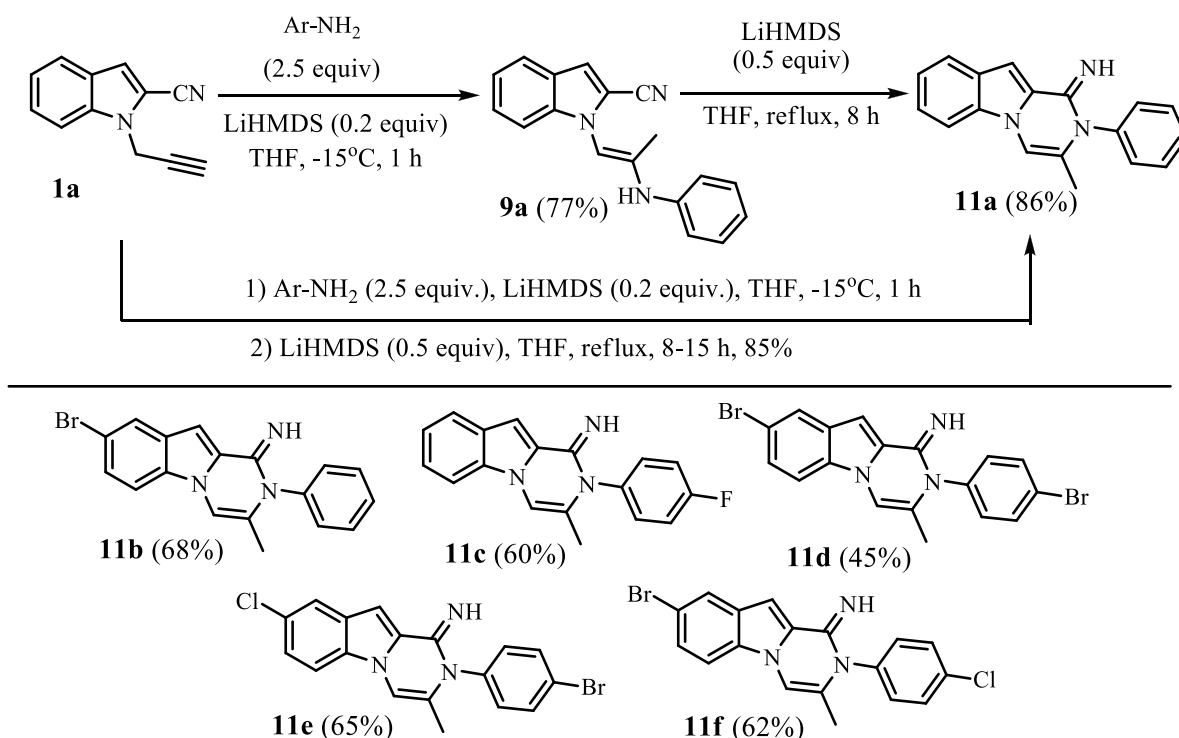


Рис. 3.2 Общий вид молекулы **10j** в кристалле.

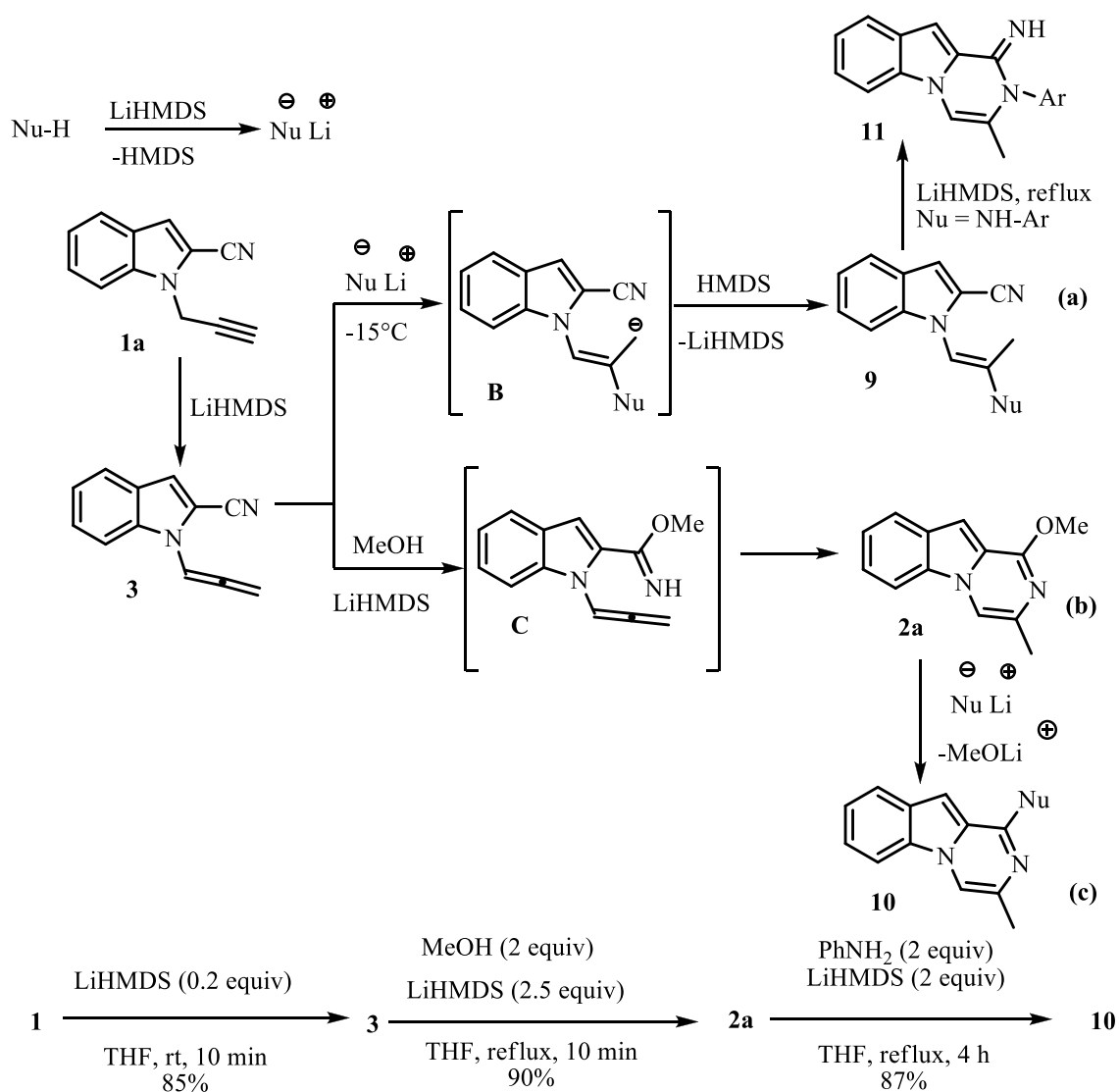
Продукты гидроаминирования **9** сохраняют нитрильную группу, а также содержат енаминовый фрагмент, что открывает возможности внутримолекулярного взаимодействия этих функциональных групп. Действительно, обработка енамина **9a** сильным основанием и длительное кипячение приводило к образованию изомерного продукта циклизации **11a** с выходом 86% (Схема 3.4). Интересно, что реакции гидроаминирования **1a** и внутримолекулярной циклизации могут быть проведены в однореакторном режиме. Так, под действием анилина и LiHMDS (0.2 экв) при -15°C генерируется продукт **9a**, а спустя 1 час добавляется дополнительная порция LiHMDS (0.5 экв). После длительного кипячения реакционной массы продукт **11a** был выделен с выходом 85%. Последовательный подход успешно работал на различных индолах и анилинах, продукты **11b-f** были получены с выходами 45-68%.

Схема 3.4



Следующие механизмические пути могут быть предложены для взаимодействия *N*-пропаргилиндол-2-карбонитрилов с *N*-нуклеофилами. Реакции могут начинаться с LiHMDS-катализируемой алкин-алленовой перегруппировки соединения **1** с образованием аллена **3** (Схема 3.5). В реакции гидроаминирования, к алленовому фрагменту присоединяется

нуклеофил, депротонированный LiHMDS (схема 3.5, (a)). Образовавшийся анион **B** возвращает катализатор путем депротонирования HMDS и превращается в целевую молекулу **9**. При обработке соединения **9** сильным основанием, происходит *E-Z*-изомеризация с последующей внутримолекулярной циклизацией, образуются циклические производные имида **11**. При наличии в реакционной смеси метанола происходит LiHMDS-катализируемое присоединение метоксид-аниона с образованием имидата **C**, который подвергается внутримолекулярной циклизации с образованием метоксипиразино[1,2-*a*]индола **D** (схема 5, (b)). Последний претерпевает нуклеофильное замещение амидом лития с образованием соединения **10**. Указанные пути подтверждены следующими экспериментами (схема 5, (c)). Алкин **1** в условиях реакции без добавления нуклеофила превращается в аллен **3** с выходом 85%. Кипячение аллена **A** в ТГФ в присутствии MeOH и LiHMDS в течение 10 мин приводит к образованию 1-метоксипиразино[1,2-*a*]индола **2a** с выходом 90%. Последний в дальнейшем превращается в амин **10a** под действием анилина и LiHMDS с выходом 87%. Таким образом, все этапы домино-последовательности могут быть выполнены независимо, подтверждая предложенные пути. При замене LiHMDS на LiOMe, метоксипиразин **2a** образуется хорошо, однако дальнейшая реакция с анилином не запускается, а более кислый индол дает целевой продукт (Nu = индол) с уменьшенным выходом 17%. При этом требуется большой избыток метоксида (5 экв.) и более длительное проведение реакции (36 ч).



Были изучены оптические свойства соединений **9g**, **e**, **10o**, **11b**. Спектры поглощения имеют максимумы в областях 315-400 нм, а спектры эмиссии 434-496 нм (Таблица 3.1).¹ Несмотря на умеренные квантовые выходы флуоресценции, испытанные соединения интересны высокими Стоксовыми сдвигами – 9504 см⁻¹ для вещества **11b**.

Таблица 3.1. Спектральные характеристики избранных соединений в EtOH.

Вещество	Abs (нм)	Em (нм)	Стоксов сдвиг (см ⁻¹)	Φ %
9g	315	450	9224	10
9e	350	434	7262	24
10o	400	496	6417	17
11b	372	464	9504	9

Abs – максимум поглощения, ϵ – коэффициент экстинкции, Em – максимум испускания, Φ – квантовый выход флуоресценции.

¹ Автор выражает благодарность к.х.н. Стороженко О.А. (РУДН) за проведение исследования.

Выводы

1. Показано, что *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилы являются ценными субстратами для создания домино-реакций получения аннелированных индолов.
2. На основе взаимодействия *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилов с такими *O*-нуклеофилами, как спирты разработан эффективный подход к синтезу алкоксипиразино[1,2-*a*]индолов. Для соединений этого ряда продемонстрирована возможность связываться с молекулами ДНК.
3. Показано, что при взаимодействии *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилов с *S*-нуклеофилами происходит образование енаминов, претерпевающих последующую циклизацию в пиридо[1,2-*a*]индолы. Полученные соединения проявляют интересные оптические свойства: красителями являются 9-амино-8-нитропиридо[1,2-*a*]индолы, а флуоресцентными красителями — 9-аминопиридо[1,2-*a*]индол-8-карбоксилаты.
4. Разработаны хемоселективные превращения *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилов с *N*-нуклеофилами. При проведении реакций при пониженной температуре в присутствии каталитических количеств LiHMDS, происходит хемо- и региоселективное гидроаминирование алкинов с образованием *N*-(пропилен)индолов. Если превращения проводят в присутствии метанола при кипячении, первоначально образуется 1-метоксипиразино[1,2-*a*]индол, который подвергается нуклеофильному замещению метоксигруппы, с образованием соответствующих пиразино[1,2-*a*]индолов с аминогруппой при C(1). Продукты гидроаминирования могут подвергаться внутримолекулярной циклизации с образованием различных циклических иминов. Синтезированные соединения продемонстрировали интенсивную флуоресценцию с излучением в сине-зеленом диапазоне.

Основное содержание диссертации изложено в следующих работах:

1. A. A. Festa, R. R. Zalte, N. E. Golantsov, A. V. Varlamov, E. V. Van Der Eycken, L. G. Voskressensky. DBU-Catalyzed Alkyne-Imidate Cyclization toward 1-Alkoхуpyrazino[1,2-*a*]indole Synthesis // *J. Org. Chem.*, Vol. 83, № 16, **2018**, P. 9305-9311.
2. S. Karthikeyan, R. R. Zalte, A. A. Festa, L. G. Voskressensky. Understanding the Binding Mechanism of a Pyrazino[1,2-*a*]indole Derivative with Calf Thymus DNA // *ChemistrySelect*, Vol. 4, № 18, **2019**, P. 5214-5221.
3. R. R. Zalte, A. A. Festa, N. E. Golantsov, S. Karthikeyan, V. B. Rybakov, A.V. Varlamov, R. Luque, L.G. Voskressensky. Aza-Henry and aza-Knoevenagel reactions of nitriles for the synthesis of pyrido[1,2-*a*]indoles // *Chem. Commun.*, Vol. 56, № 48, **2020**, P. 6527-6530.
4. R. R. Zalte, A. A. Festa, P. V. Raspertov, O. A. Storozhenko, N. E. Golantsov, V. B. Rybakov, A. V. Varlamov, L. G. Voskressensky. Chemoselective Divergent Transformations of *N*-(Propargyl)indole-2-carbonitriles with Nitrogen Nucleophiles: Alkyne Hydroamination or Domino Cyclizations // *J. Org. Chem.*, Vol. 87, № 21, **2022**, P. 13663-13671.
5. А. А. Феста, Р. Р. Залте, Н. Е. Голанцов, Л. Г. Воскресенский. СИНТЕЗ ПИРАЗИНО[1,2-*a*]ИНДОЛОВ ЧЕРЕЗ ИМИДАТ-АЛКИНОВУЮ ЦИКЛИЗАЦИЮ // Тезисы докладов молодежной школы-конференции WSOC-2019, Красновидово, 2019.
6. R. R. Zalte, A. A. Festa, L. G. Voskressensky. DBU-Catalyzed alkyne–imidate cyclization toward 1-alkoхуpyrazino[1,2-*a*]indole synthesis // Тезисы международной конференции The Fifth International Scientific Conference «Advances in synthesis and complexing». Moscow, 2019, P. 284.
7. А. А. Феста, Р. Р. Залте, В. Л. Бондарев, Л.Г. Воскресенский. ДОМИНО-РЕАКЦИИ *N*-(ПРОПАРГИЛ)ИНДОЛ-2-КАРБОНИТРИЛОВ // Тезисы всероссийского конгресса по химии гетероциклических соединений «KOST-2021». г. Сочи, 2021, с. 149.
8. R. R. Zalte, A. A. Festa, L. G. Voskressensky. Chemoselective divergent transformations of *N*-(propargyl)indole-2- carbonitriles with nitrogen nucleophiles: alkyne hydroamination or domino cyclizations. //тезисы международной конференции The Sixth International Scientific Conference «Advances in synthesis and complexing». Moscow, 2022, P. 273.
9. А. А. Феста, Р. Р. Залте, В. Л. Бондарев. ДОМИНО-РЕАКЦИИ *N*-(ПРОПАРГИЛ)ИНДОЛ-2-КАРБОНИТРИЛОВ // Тезисы X Молодежной конференции ИОХ РАН. г. Москва, 2023, с. 57.

Залте Раджеш Рохидас (Индия)

**Домино-реакции *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилов с *O*-, *C*- и *N*-
нуклеофилами**

Домино-реакции являются мощным инструментом в области органического синтеза благодаря их эффективности в создании сложных молекулярных структур из простых исходных соединений. В данном исследовании изучена разносторонняя реакционная способность *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилов в качестве субстратов для домино-реакций с различными нуклеофилами. Под действием *O*-нуклеофилов *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилы превращаются в 1-алкоксипиразино[1,2-*a*]индолы с высокими выходами. Для соединений изучено связывание с ДНК. При взаимодействии с *C*-нуклеофилами были получены новые аминопиридо[1,2-*a*]индолы. Среди полученных соединений найдены эффективные флуорофоры. Реакции с *N*-нуклеофилами могут быть проведены хемодивергентно с образованием трех различных типов продуктов. Полученные гетероциклические соединения интересны для изучения биологической активности и фотофизических свойств.

Zalte Rajesh Rohidas (India)

**Domino reactions of *N*-(propargyl)indole-2-carbonitriles with *O*-, *C*- and
N-nucleophiles**

Domino reactions have emerged as powerful tools in the field of organic synthesis due to their efficiency in constructing complex molecular architectures from simple starting materials (*N*-(propargyl)indole-2-carbonitriles). In this study, we explore the versatile reactivity of *N*-(propargyl)indole-2-carbonitriles as substrates for domino reactions with various nucleophiles. Under the action of *O*-nucleophiles, *N*-(propargyl)indole-2-carbonitriles are converted into 1-alkoxy-pyrazino[1,2-*a*]indoles in high yields. For these compounds, DNA binding has been studied. New aminopyrido[1,2-*a*]indoles were obtained by interaction with *C*-nucleophiles. Effective fluorophores were found among the obtained compounds. Reactions with *N*-nucleophiles can be carried out chemodivergently to form three different types of products. The resulting heterocyclic compounds are of interest for studying biological activity and photophysical properties.

Zalte Rajesh Rohidas

Domino reactions of *N*-(propargyl)indole-2-carbonitriles with *O*-, *C*- and *N*-nucleophiles

1.4.3. Organic chemistry

DISSERTATION ABSTRACT
for a PhD degree in chemistry

Moscow

2023

The present study was conducted at the Department of Organic Chemistry of the Faculty of Sciences, Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia (RUDN University).

Scientific adviser:

Voskressensky Leonid Gennadievich

Doctor of Chemical Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Dean of the Faculty of Physics, Mathematics and Natural Sciences, Patrice Lumumba People's Friendship University of Russia

Official opponents:

Klimochkin Yuri Nikolaevich

Doctor of Chemical Sciences, Professor, Department of Organic Chemistry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Samara State Technical University

Sukhorukov Alexey Yurievich

Doctor of Chemical Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Laboratory of organic and metal-organic nitrogen-oxygen systems (№9), N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry of Russian Academy of Science

Zlotskii Semyon Solomonovich

Doctor of Chemical Sciences, Professor, Department of General, Analytical and Applied Chemistry, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ufa State Petroleum Technical University

The dissertation defense will take place on **19th December, 2023 at 15:00 h and 00 min** during the meeting of the Council for the Defense of Doctoral and Candidate's Dissertations 0200.002 at the Peoples' Friendship University of Russia, located at 3 Ordzhonikidze Street, Moscow, 117923, in Room No. 2 (Auditorium 708).

The dissertation is available at UNIBC (Scientific Library) of the Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University): 117198, Moscow, St. Miklouho-Maklaya, 6.

The abstract was sent out «17» November, 2023.

Academic Secretary of Dissertation Council

PhD, Associate Professor



E.B. Markova

General overview of the work

Relevance of the Topic: Tryptophan, a proteinogenic amino acid, is an indole-containing compound that has led to the widespread presence of indole derivatives in all biological systems, making this heterocycle one of the most common in nature and a privileged structure for medicinal chemistry. Annulation of indole with other heterocyclic fragments opens up new possibilities for the discovery of biologically active compounds, agrochemicals, substances with valuable physical properties, and the creation of new effective approaches to the synthesis of such condensed systems is a current task in organic chemistry. An important modern approach to synthesis is the use of domino reactions, where two or more new chemical bonds are formed in a single synthetic operation. The absence of the need to isolate intermediate compounds allows for the reduction of time, solvents, sorbents, and waste, thereby meeting the requirements of "green" chemistry to a large extent. Compounds that contain multiple functional groups capable of sequential interaction under identical conditions are of interest for the development of such reactions. Nitriles, especially those displaying electrophilic and nucleophilic properties, are particularly interesting. For example, nucleophilic addition to the carbon-nitrogen triple bond leads to the formation of an imine nitrogen, which can subsequently act as a nucleophile. The key substrates for this work are *N*-(propargyl)indole-2-carbonitriles, which contain nitrile and alkyne fragments, and are promising substrates for the synthesis of annulated systems with indole.

The goals and objectives of the work were as follows:

- 1) To study the domino interaction of *N*-(propargyl)indole-2-carbonitriles with *O*-nucleophiles, including primary, secondary, and tertiary alcohols of different types.
- 2) To study the domino interaction of *N*-(propargyl)indole-2-carbonitriles with *C*-nucleophiles, such as nitromethane and other CH-acids.
- 3) To study the domino interaction of *N*-(propargyl)indole-2-carbonitriles with *N*-nucleophiles, including amines, anilines, and *N*-heterocycles.

Background of the work. Various synthetic approaches towards annulated indoles exist, however the presented in the work pyrazino[1,2-*a*]indoles and pyrido[1,2-*a*]indoles were hitherto unknown. The cyclization of imidates with alkynes, giving nonaromatic rings has been known. However, the reactions with *in situ* generated imidates cyclizing with alkynes were not reported. The aza-Henry reaction on nitriles had not been performed on alkynyl nitriles. Despite numerous reports on the interactions between alkynyl nitriles and *N*-nucleophiles, chemoselective and divergent addition of anilines or *N*-heterocycles to a CC or CN triple bond was reported herein.

Scientific novelty of the work. All the results obtained within the scope of this dissertation research are novel and have no analogs in the literature. For the first time, the interaction of *N*-propargylindole-2-carbonitriles with *O*-, *C*-, and *N*-nucleophiles has been studied. It was discovered that in reactions with alcohols, imidates are formed, which undergo intramolecular cyclization

through the alkyne fragment, yielding 1-alkoxy-pyrazino[1,2-*a*]indoles with excellent yields. A synthetic approach to the synthesis of 9-amino-8-nitropyrido[1,2-*a*]indoles was developed based on the aza-Henry reaction with nitriles. Transformations of *N*-propargylindole-2-carbonitriles under the action of malonic acid esters resulted in the formation of 9-aminopyrido[1,2-*a*]indole-8-carboxylates with high yields. It was demonstrated that the reactions of *N*-propargylindole-2-carbonitriles with *N*-nucleophiles can proceed through different pathways depending on the conditions, yielding products of triple C-C bond hydroamination, cyclization, or hydroamination-cyclization.

Theoretical significance. For the first time, the possibility of *in situ* generation of imidates with subsequent cyclization at the triple CC bond has been demonstrated. For the first time, aza-Henry reactions were carried out on *N*-(propargyl)indole-2-carbonitriles, which made it possible to obtain previously inaccessible 9-aminopyrido[1,2-*a*]indoles with a nitro- or carboxylate group. The possibility of chemoselective addition of *N*-nucleophiles at the alkyne or nitrile fragment in *N*-(propargyl)indole-2-carbonitriles depending on temperature and solvent has been shown.

Practical significance of the work. A series of new derivatives of indole, annulated with pyrazine or pyridine rings, has been synthesized. Among the 1-alkoxy-pyrazino[1,2-*a*]indoles, substances capable of binding to DNA have been discovered. In the series of 9-aminopyrido[1,2-*a*]indole-8-carboxylates, compounds with fluorescent properties have been found, exhibiting quantum yields of fluorescence of up to 63%. The products of reactions with *N*-nucleophiles also display fluorescent properties, and despite lower quantum yields (up to 24%), they are of interest due to significant Stokes shifts of up to 9504 cm⁻¹. Therefore, the obtained compounds are of interest for further study in the fields of pharmaceuticals and organic electronics.

Methodology and research methods. The starting *N*-(propargyl)indole-2-carbonitriles were obtained as a result of Fischer cyclization reactions of hydrazones, conversion of carboxylates to nitriles, and alkylation with propargyl bromide. Internal alkynes were obtained by the Sonogashira reaction. Some of the target compounds were obtained in a microwave reactor. Purification and isolation were carried out using recrystallization, extraction, and column chromatography. The purity, individuality, and structure of the target compounds were confirmed by physical and chemical studies: NMR spectroscopy, high-resolution mass spectrometry, X-ray structural analysis, IR spectroscopy.

Provisions submitted for defense.

1) The heating of *N*-(propargyl)indole-2-carbonitriles with alcohols in the presence of catalytic amounts of DBU leads to the formation of 1-alkoxy-pyrazino[1,2-*a*]indoles.

2) Reactions of *N*-(propargyl)indole-2-carbonitriles with nitromethane produce 9-amino-8-nitropyrido[1,2-*a*]indoles, and with malonic acid esters, 9-aminopyrido[1,2-*a*]indole-8-carboxylates are formed.

3) When *N*-(propargyl)indole-2-carbonitriles react with anilines or *N*-heterocycles in the presence of catalytic amounts of LiHMDS and upon cooling, the main direction is hydroamination of the triple bond CC.

4) When *N*-(propargyl)indole-2-carbonitriles react with anilines or *N*-heterocycles under the action of LiHMDS upon heating and in the presence of methanol, addition at the CN triple bond followed by cyclization is the main direction of the process.

Work approbation. The work has been presented and discussed at various scientific conferences and events:

1. Youth School-Conference WSOC-2019 (Krasnovidovo, January 18-21, 2019).
2. The Fourth International Scientific Conference "Advances in Synthesis and Complexing" (Moscow, April 22-26, 2019).
3. All-Russian Congress on the Chemistry of Heterocyclic Compounds "KOST-2021" (Sochi, October 12-16, 2021).
4. The Fifth International Scientific Conference "Advances in Synthesis and Complexing" (Moscow, September 26-30, 2022).
5. X Youth Conference of the Institute of Organic Chemistry of the Russian Academy of Sciences (Moscow, May 29-31, 2023).

Publications: 4 articles on the topic of the dissertation were published in peer-reviewed journals and 5 abstracts of reports at conferences.

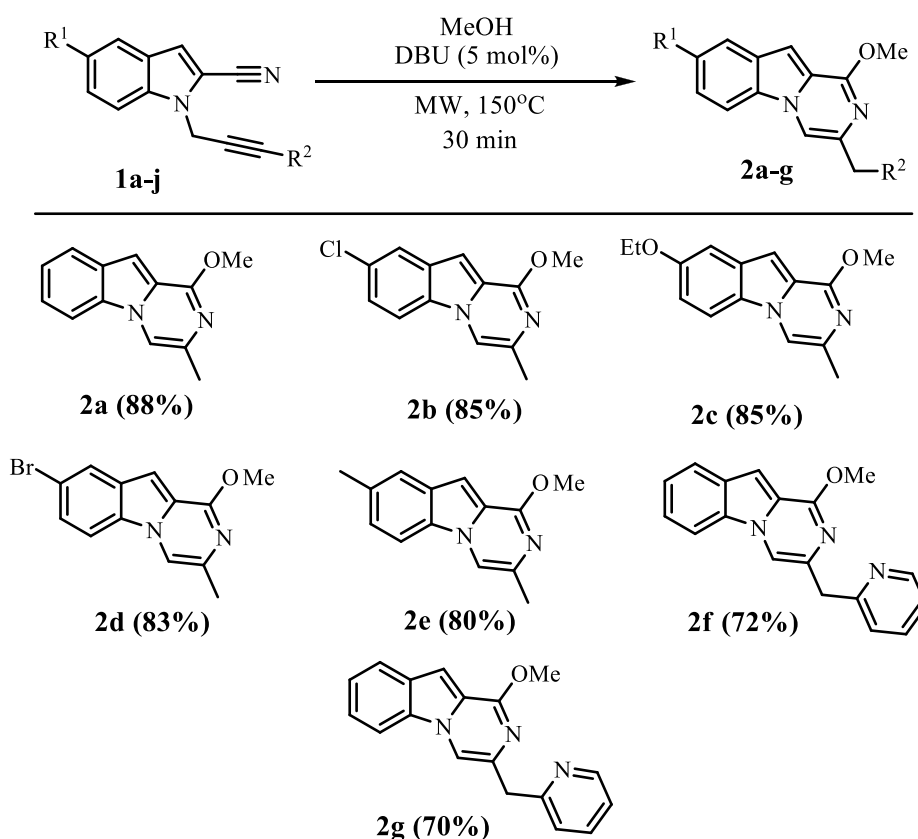
Volume and Structure of the dissertation. The dissertation work is presented on 117 pages of typewritten text and consists of an introduction, a literature review, a discussion of the obtained results, an experimental section, conclusions, and a list of cited literature, including 121 references. It contains 76 schemes, 12 tables, and 15 figures.

Main Content of the Work

1. Transformations of *N*-propargylindole-2-carbonitriles under the influence of alcohols

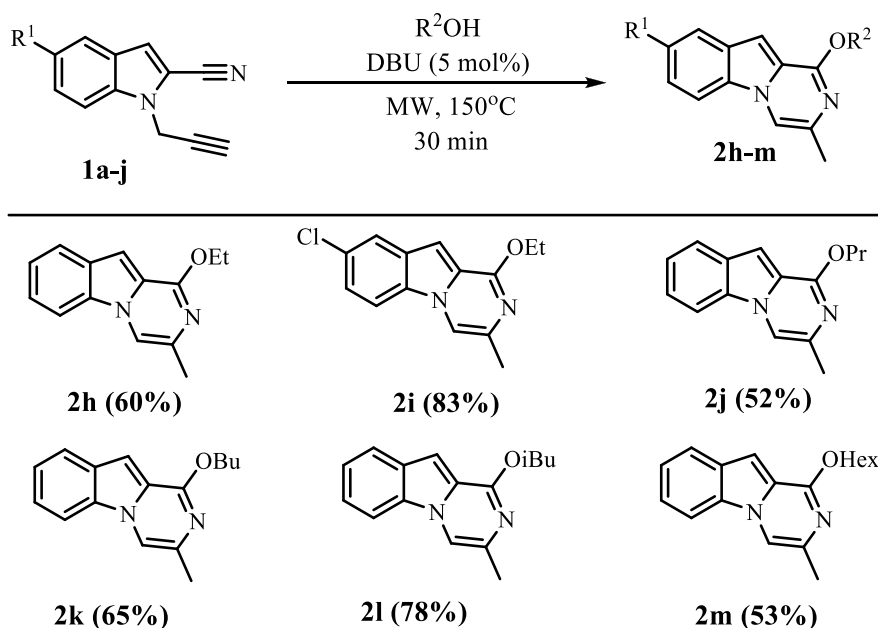
The addition of alcohols to nitriles leads to the formation of imidates - unstable compounds that readily hydrolyze. We hypothesized that using these compounds without isolation could increase their preparative significance. Considering the nucleophilicity of imidates, it can be assumed that the presence of an electrophilic center in the molecule would allow for the creation of a domino sequence of reactions. Indeed, upon heating *N*-propargylindole-2-carbonitrile **1** in methanol in the presence of a base, we were able to obtain 1-methoxy-3-methylpyrazino[1,2-*a*]indole **2a** - the result of alcohol attacking the nitrile with subsequent cyclization of the imidate through the alkyne fragment. The best yields of compound **2** were achieved when the reaction was conducted in a microwave reactor at 150°C for 30 minutes, and the amount of 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) was reduced to 5 mol% without loss of efficiency (Scheme 1.1). The discovered reaction had a general character, and differently substituted *N*-propargylindole-2-carbonitriles **1b-j** yielded the target products with yields ranging from 70% to 88%.

Scheme 1.1



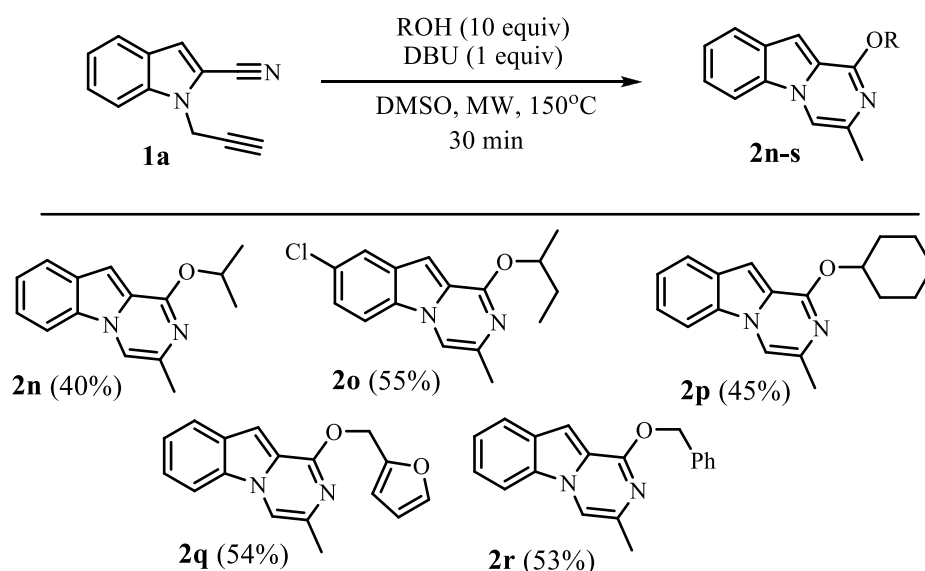
Various primary alcohols can be introduced into the reaction and products **2h-m** were obtained with yields ranging from 52% to 83% (Scheme 1.2).

Scheme 1.2



Due to the difficulties in isolation and purification of the products, the reaction conditions were slightly modified for the use of secondary and aromatic alcohols. Dimethyl sulfoxide (DMSO) was used as a solvent, alcohols were taken in excess, and for the effective progress of the process, 1 equivalent of DBU was required (Scheme 1.3). Pyrazinoindoles **2n-s** were obtained with yields ranging from 40% to 55%.

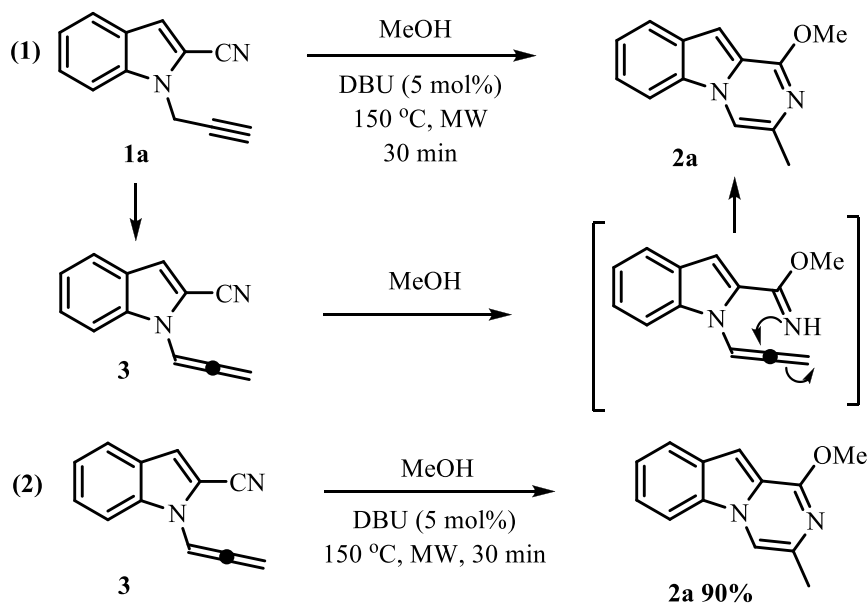
Scheme 1.3



When less nucleophilic alcohols such as tert-butanol or 2,2,2-trifluoroethanol were used, the primary product of the reaction became allene **3** - a product of alkyne-allene rearrangement catalyzed by the base. Considering these results, it can be assumed that the studied reaction begins with the formation of *N*-allenylindole-2-carbonitrile **3**, followed by the formation of an imidate with subsequent cyclization (Scheme 1.4, (1)). To confirm this proposed reaction pathway, allene **3** was

introduced into the reaction with methanol under standard conditions, resulting in the formation of the target product **2a** with a yield of 90% (Scheme 1.4, (2)).

Scheme 1.4



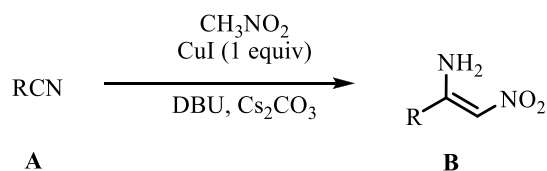
The structures of the obtained compounds were confirmed through a combination of physicochemical research methods, including X-ray structural analysis of compound **2e**.

In summary, an efficient domino reaction of *N*-propargylindole-2-carbonitriles with *O*-nucleophiles such as primary and secondary alcohols was developed. This reaction occurs in the presence of DBU and leads to the formation of 1-alkoxy-pyrazino[1,2-*a*]indoles.

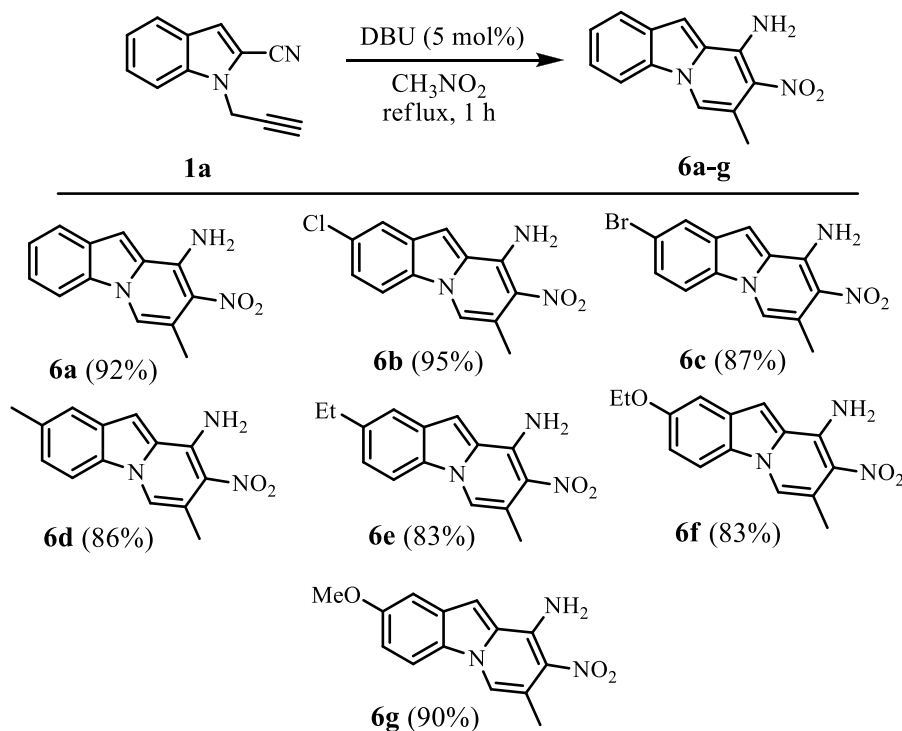
2. Transformations of *N*-propargylindole-2-carbonitriles under the influence of *C*-nucleophiles

In the next stage of the work, we became interested in the possibilities of the Aza-henry reaction with nitriles applied to *N*-propargylindole-2-carbonitriles. The addition of nitromethane to nitriles leads to the formation of nitroenamines, for which further cyclization along the alkyne fragment can also be expected (Scheme 2.1).

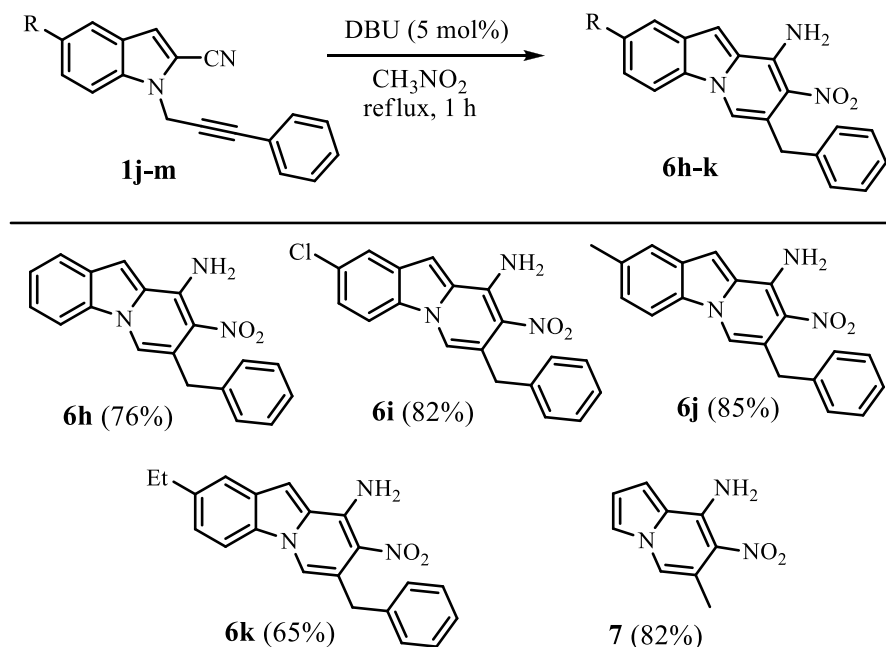
Scheme 2.1



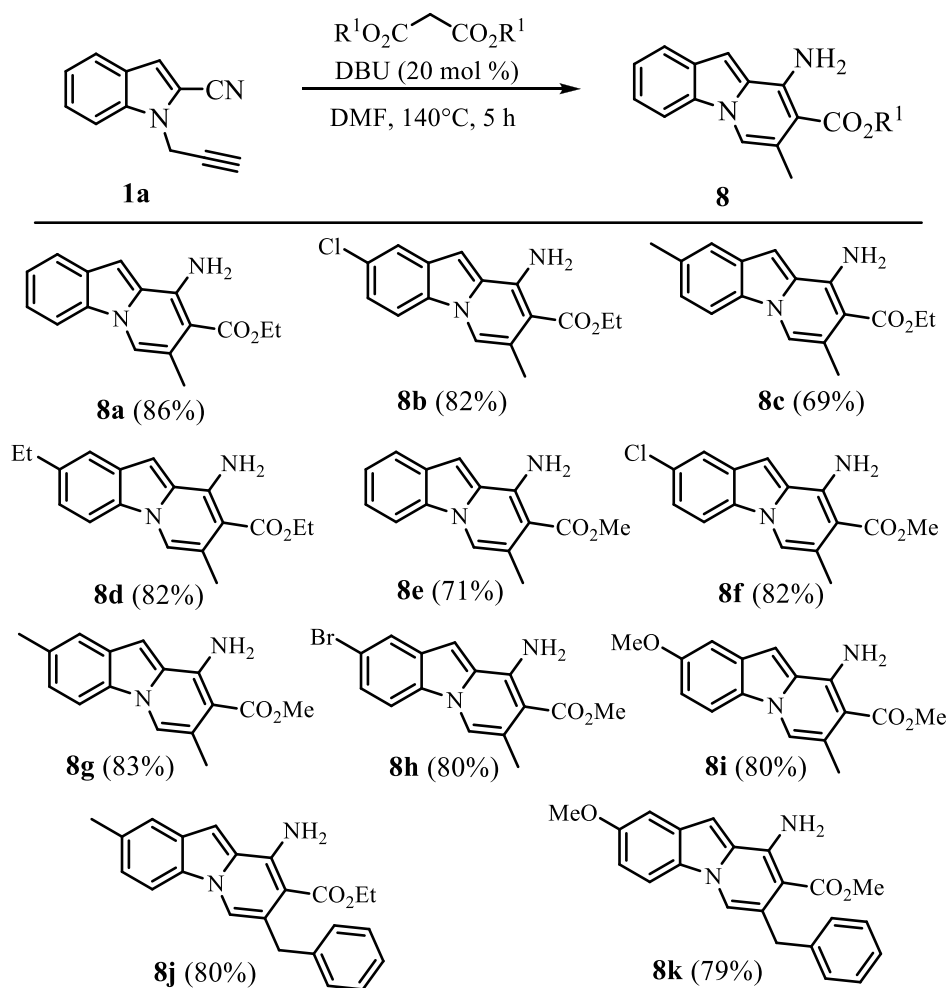
Indeed, when *N*-propargylindole-2-carbonitrile **1** was boiled in nitromethane with catalytic amounts of DBU, it led to the formation of 9-amino-8-nitropyrido[1,2-*a*]indoles **6** (see Scheme 2.2). When indoles with various substituents were used, a series of pyridoindoles **6a-g** were obtained with excellent yields ranging from 83% to 95%.



The use of internal alkynes **1j-m** in the investigated reaction resulted in the formation of the corresponding pyridoindoles **6h-k** with high yields of 65-85% (Scheme 2.3). Interestingly, *N*-propargylpyrrole-2-carbonitrile under similar conditions can be transformed into indolizine **7** with a yield of 82%.



When malonic acid esters were used instead of nitromethane, the reaction was conducted in DMF. To attain high yields, it necessitated a greater quantity of DBU and prolonged heating times (refer to Scheme 2.4). This led to the formation of various 9-amino-pyrido[1,2-a]indole-8-carboxylates **8a-k** with very favorable yields ranging from 69% to 86%.



The structure of compound **8a** has been reliably confirmed using the crystallography method (Figure 2.1).

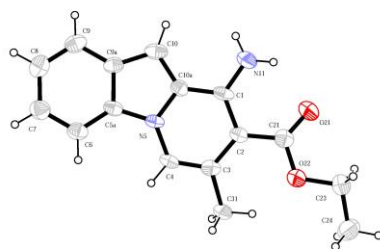


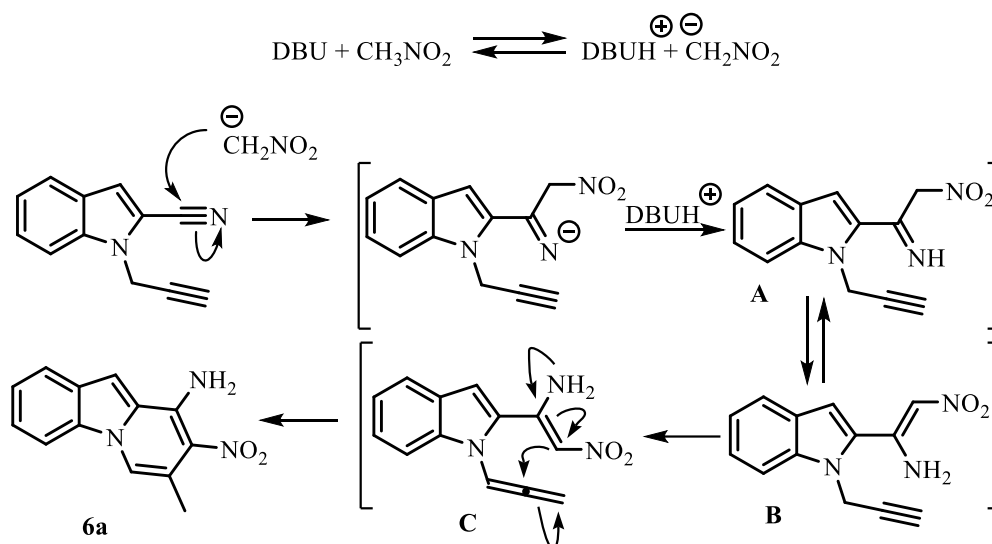
Figure 2.1. Molecular structure of **8a** in the crystal.

It's interesting that when benzoic acid acetate was used in the reaction as the C-H acid, the main product was compound **8a**, indicating the loss of the benzoic group. Unfortunately, no cyclic products were obtained when using C-H acids such as acetoacetic ester, dibenzoylmethane, malononitrile, acetylacetone, or malonic acid.

To propose a mechanism for the formation of pyrido[1,2-a]indoles **6**, the following scheme can be suggested (Scheme 2.5). The anion of the C-H acid formed under the action of the base attaches to the nitrile group of N-(propargyl)indole-2-carbonitrile, giving imine **A**. Tautomerization of the

imine into the more stable enamine **B** is followed by intramolecular cyclization through the sp²-hybridized carbon atom in intermediate **C**. When using malonates, a decarboxylation step is added, which is necessary for the aromatization of the pyridine ring. To confirm the possibility of the reaction proceeding via the allene fragment, *N*-allenylindole-2-carbonitrile was isolated and successfully introduced into the reaction with malonate.

Scheme 2.5



The obtained compounds **6** and **8** were investigated using spectral methods to study their fluorescent properties, including the determination of fluorescence quantum yields (Φ). The combined data is presented in Table 2.1. It is shown that pyrido[1,2-*a*]indoles **8** are efficient fluorophores and exhibit high fluorescence quantum yields, reaching up to 63%.

Table 2.1. Photophysical Properties of Compounds **6** and **8**.

Compound	Abs ^a (nm)	ϵ^b [(M cm) ⁻¹ (10 ⁷)]	Em ^a	Φ (%)	Stokes shift (cm ⁻¹)
6b	338, 485	6.76, 9.70	438	6	6754,5581
8a	413	8.26	490	51	3804
8b	415	8.30	489	47	3646
8e	409	8.18	486	45	3873
8f	415	8.30	475	63	3043
8j	408	8.16	486	57	3933

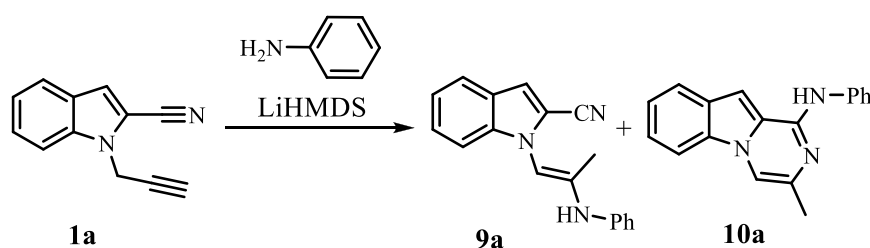
^a Maximum absorption or emission · ^b Molar extinction coefficient.

3. Transformations of *N*-propargylindole-2-carbonitriles under the influence of *N*-nucleophiles.

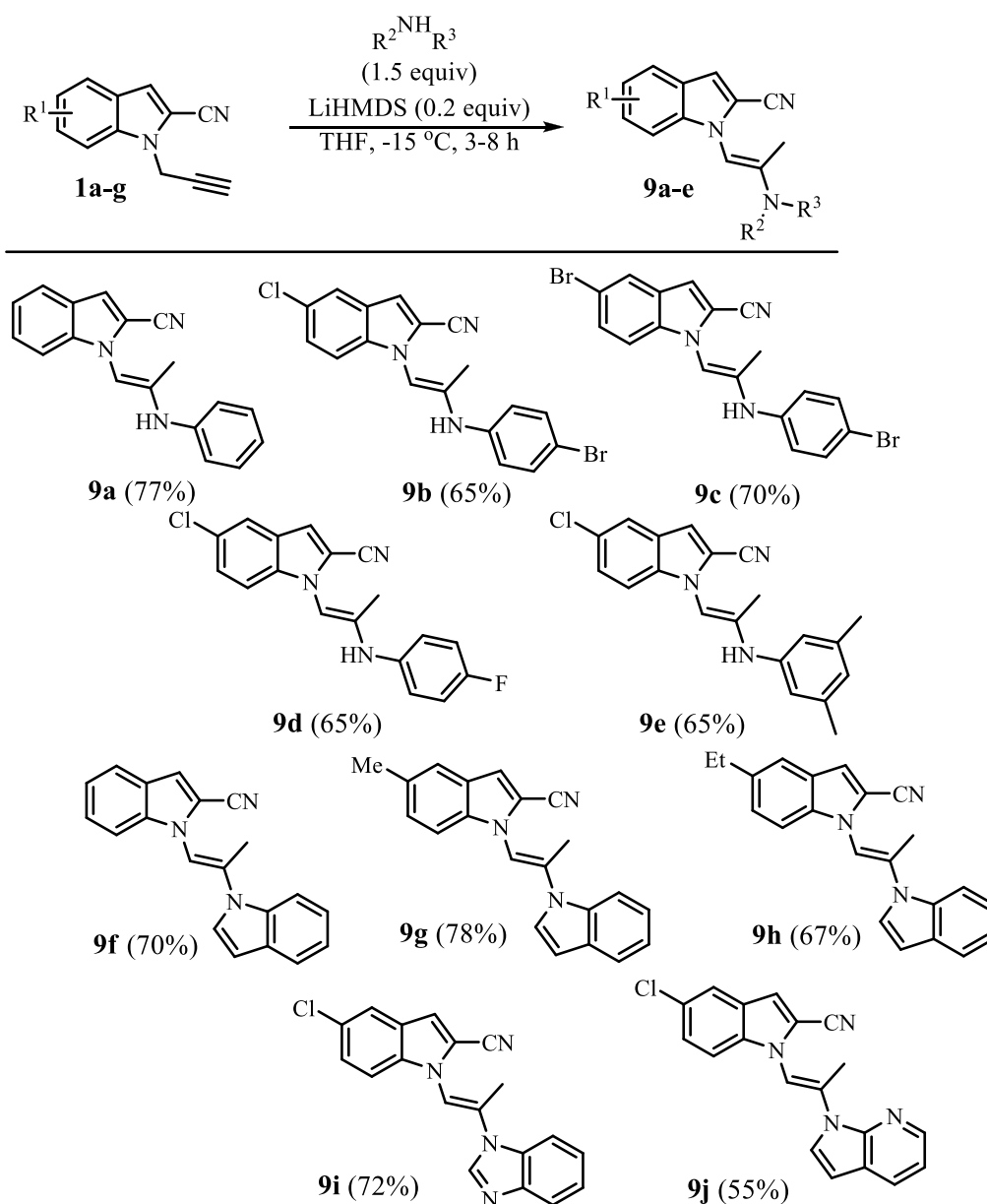
Alkynyl nitriles, compounds containing both triple C-C and C-N bonds, can be of interest for creating chemodivergent reactions. When using the same starting materials, altering the reaction conditions can switch the selectivity. When alkynyl nitriles interact with nitrogen nucleophiles, processes in which the nucleophile attaches to the nitrile group are more common. Reactions that begin with attachment to the alkyne fragment are significantly less studied. Particularly intriguing are reactions in which it would be possible to switch the selectivity of the *N*-nucleophile relative to the nitrile or alkyne, but examples of such processes are scarce.

We have discovered that the interaction of *N*-propargylindole-2-carbonitrile **1** with aniline in the presence of lithium hexamethyldisilazide (LiHMDS) leads to the formation of a mixture of products: attachment of aniline to the triple C-C bond, forming enamine **9a**, and attachment to the nitrile followed by cyclization, yielding pyrazino[1,2-*a*]indole **10a** (Scheme 3.1).

Scheme 3.1



It was found that when the reaction was conducted under cooling conditions, the primary process became the gyroamination of the alkyne, and attachment to the nitrile was not observed. Under optimized conditions, a series of compounds **9a-e** were obtained with yields of up to 77% (Scheme 3.2). In addition to anilines, various *N*-heterocycles such as indole, benzimidazole, and 7-azaindole can be involved in the reaction. Corresponding products **9f-j** were obtained with good yields of up to 78%.



The structure of compound **9g** was confirmed by crystallography data (Figure 3.1).

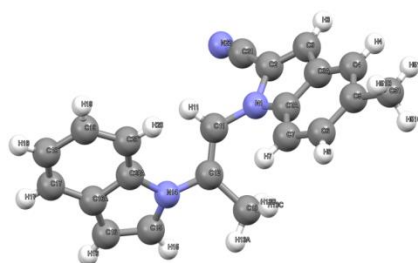
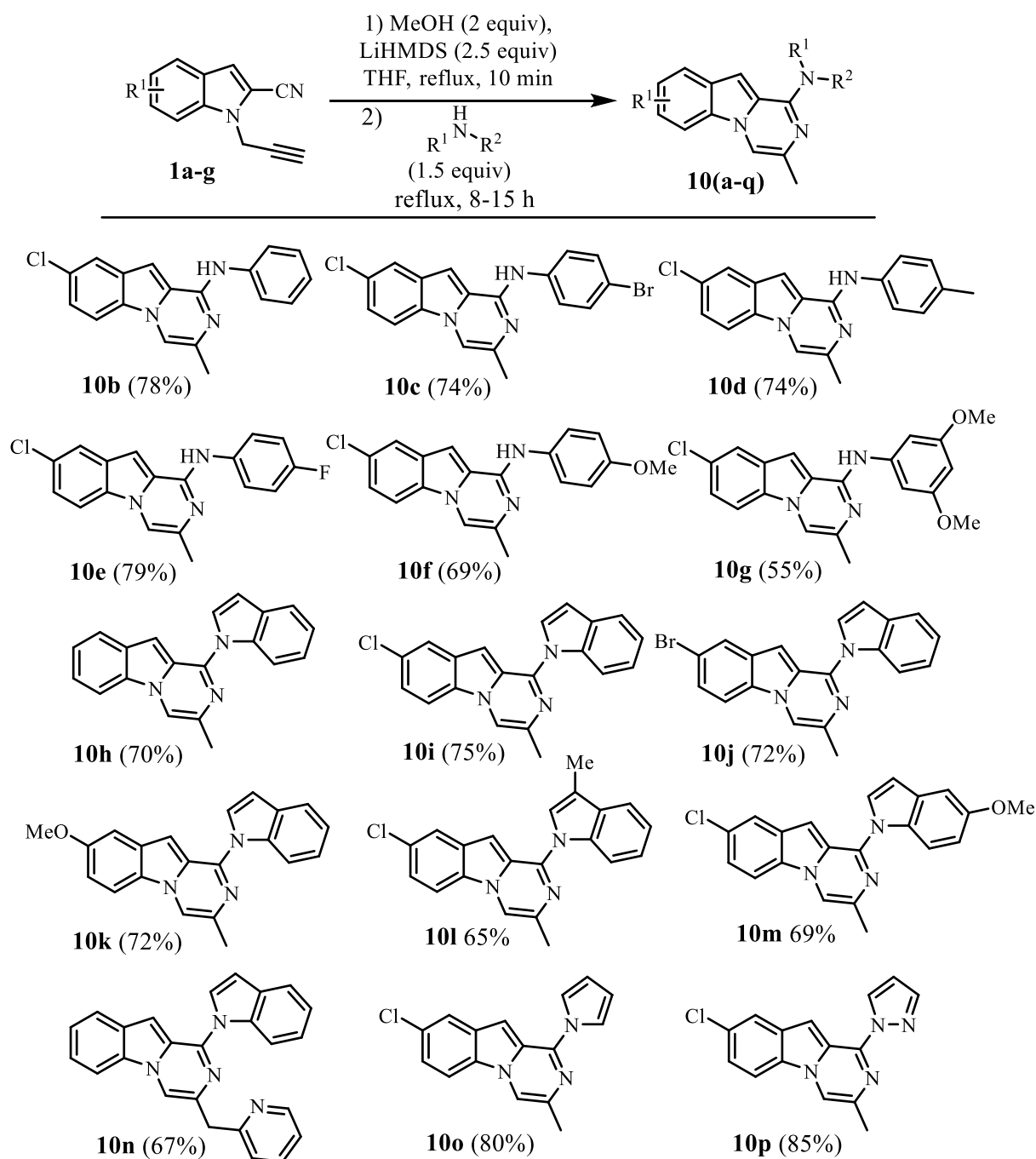


Figure 3.1. The molecular structure of **9g** in the crystal.

Increasing the reaction temperature allowed for the enhancement of the amount of cyclization product **10a**; however, complete selectivity switch seemed unattainable. Significantly altering the situation was achieved by adding methanol to the reaction mixture. Methanol quickly attack to the nitrile group to forming imidates, which then cyclize into the previously isolated 1-

methoxypyrazino[1,2-a]indole **2a**. Further nucleophilic substitution of the methoxyl group with aniline yielded the desired product **10a** with a yield of 55%. If the reaction is conducted in a sequential manner first treating **1a** with methanol in the presence of LiHMDS and adding aniline after 10 minutes the yield of compound **10a** increases to a very good 82%. The sequential approach was used to explore the synthetic scope of the reaction (Scheme 3.3). It was found that not only anilines but also N-heterocycles, such as indoles, pyrrole, and pyrazole, could be employed in the reaction, allowing for the synthesis of medicinally relevant polyheterocyclic compounds. For example, compound **10n** containing pyrazino[1,2-a]indole, pyridine, and indole. Unfortunately, aliphatic amines such as piperidine and diethylamine did not yield the target products.

Scheme 3.3



The structure of compound **10j** was reliably confirmed by NMR data (Figure 3.2).

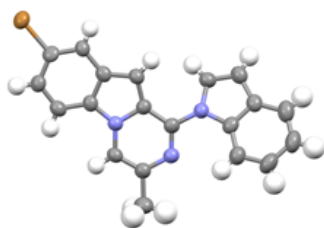
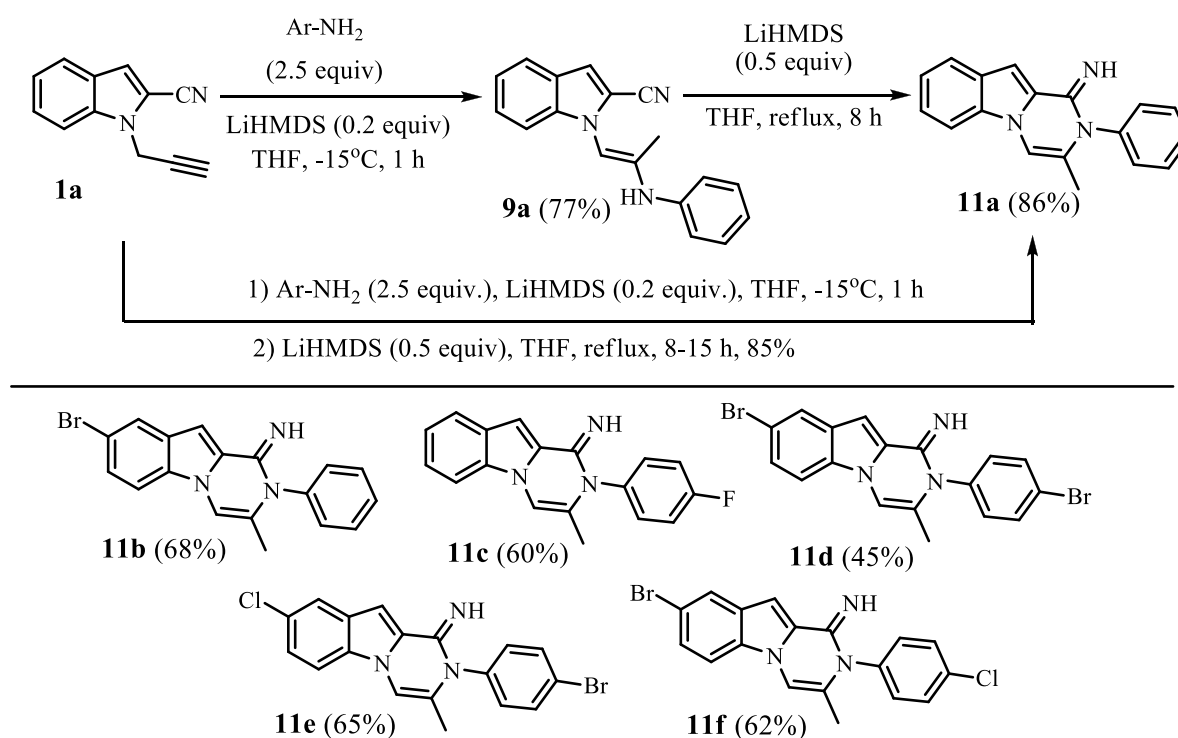


Figure 3.2. The overall molecular structure of **10j** in the crystal.

The products of hydroamination **9** retain the nitrile group and contain an enamine fragment, which opens up possibilities for intramolecular interactions between these functional groups. Indeed, treatment of enamine **9a** with a strong base and prolonged boiling led to the formation of the isomeric cyclization product **11a** with a yield of 86% (Scheme 3.4). Interestingly, hydroamination reactions of **1a** and intramolecular cyclization can be carried out in a one-pot reactor. For instance, in the presence of aniline and LiHMDS (0.2 equiv) at -15°C , product **9a** is generated, and after 1 hour, an additional portion of LiHMDS (0.5 equiv) is added. After prolonged boiling, compound **11a** was isolated with a yield of 85%. The sequential approach worked successfully with various indoles and anilines, and products **11b-f** were obtained with yields ranging from 45% to 68%.

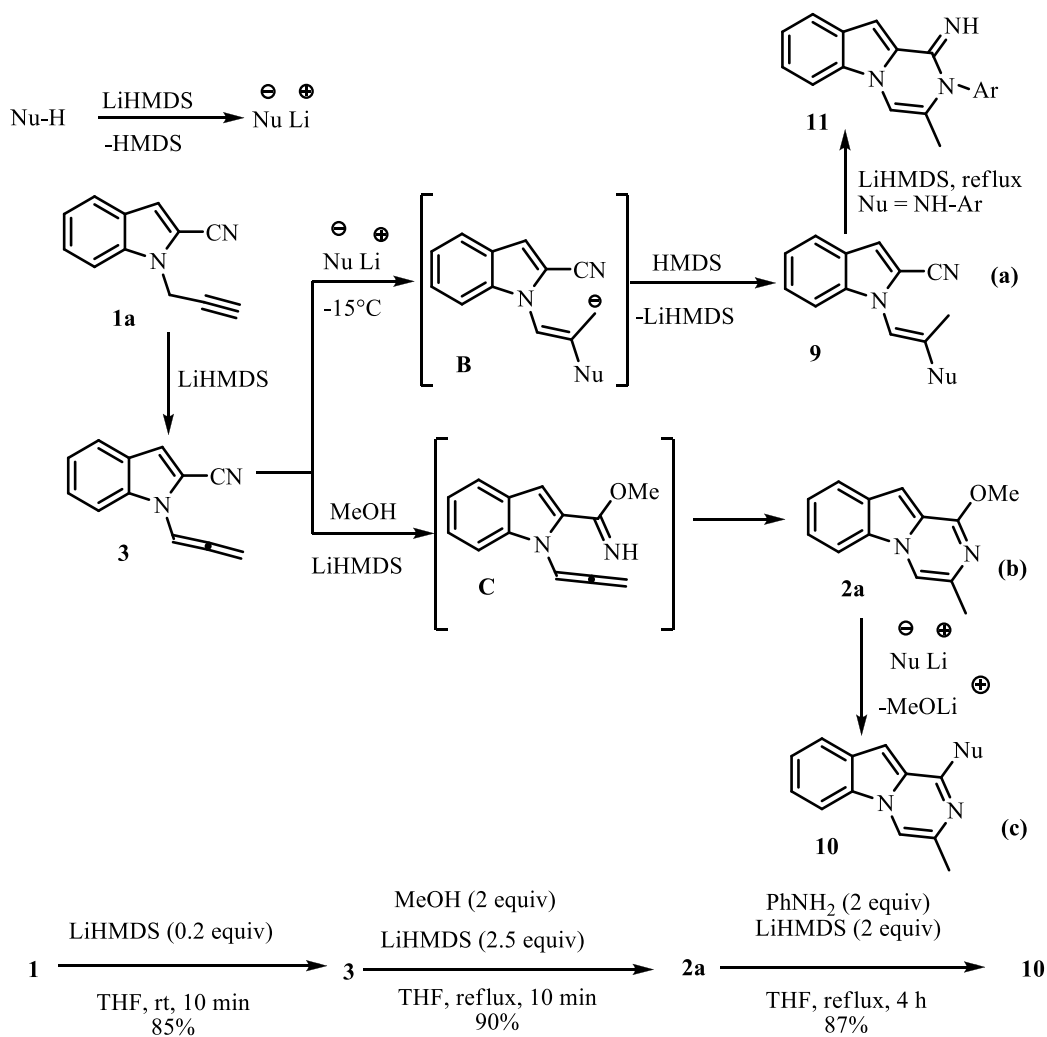
Scheme 3.4



The following mechanistic pathways can be proposed for the interaction of *N*-propargylindole-2-carbonitriles with *N*-nucleophiles. Reactions can commence with LiHMDS-catalyzed alkyne-allene rearrangement of compound **1** to form allene **3** (Scheme 3.5). In the hydroamination reaction, the nucleophile attaches to the allene fragment deprotonated by LiHMDS (Scheme 3.5, (a)). The resulting anion B returns the catalyst by deprotonating HMDS and is transformed into the target molecule **9**. When compound **9** is treated with a strong base, *E-Z*

isomerization occurs, followed by intramolecular cyclization, resulting in cyclic imine derivatives **11**. In the presence of methanol in the reaction mixture, LiHMDS-catalyzed attachment of the methoxide anion takes place, forming imidate **C**, which undergoes intramolecular cyclization to yield methoxypyrazino[1,2-a]indole **2a** (Scheme 3.5, (b)). The latter undergoes nucleophilic substitution by lithium amide to form compound **10**.

These pathways are confirmed by the following experiments (Scheme 3.5, (c)): Alkyne **1**, under reaction conditions without the addition of a nucleophile, transforms into allene **3** with a yield of 85%. Boiling allene **A** in THF in the presence of MeON and LiHMDS for 10 minutes leads to the formation of 1-methoxypyrazino[1,2-a]indole **2a** with a yield of 90%. The latter then converts to amine **10a** under the action of aniline and LiHMDS with a yield of 87%. Thus, all stages of the domino sequence can be performed independently, confirming the proposed pathways. When LiHMDS is replaced with LiOMe, methoxypyrazine **2a** forms well, but the subsequent reaction with aniline does not proceed, and a more acidic indole gives the target product (Nu = indole) with a reduced yield of 17%. In this case, a large excess of methoxide (5 equiv.) and a longer reaction time (36 h) are required.



The optical properties of compounds **9g**, **e**, **10o**, and **11b** were studied. The absorption spectra have maxima in the range of 315-400 nm, and the emission spectra range from 434-496 nm (Table 3.1). Despite moderate fluorescence quantum yields, the tested compounds are interesting due to their high Stokes shifts, with a particularly significant shift of 9504 cm^{-1} for compound **11b**.

Table 3.1 Spectral Characteristics of Selected Compounds in Ethanol (EtOH).

Compound	Abs (nm)	Em (nm)	Stokes shift (cm^{-1})	Φ %
9g	315	450	9224	10
9e	350	434	7262	24
10o	400	496	6417	17
11b	372	464	9504	9

The author expresses gratitude to O. A. Storozhenko, PhD. (RUDN) for conducting the research.

Conclusions

1. It has been demonstrated that *N*-(propargyl)indole-2-carbonitriles are valuable substrates for creating domino reactions to obtain annulated indoles.
2. An efficient approach to the synthesis of alkoxy pyrazino[1,2-*a*]indoles has been developed based on the interaction of *N*-(propargyl)indole-2-carbonitriles with *O*-nucleophiles such as alcohols. Compounds in this series have shown the ability to interact with DNA molecules.
3. It has been shown that the interaction of *N*-(propargyl)indole-2-carbonitriles with *C*-nucleophiles results in the formation of enamines, which subsequently undergo cyclization to form pyrido[1,2-*a*]indoles. The obtained compounds exhibit interesting optical properties, with 9-amino-8-nitropyrido[1,2-*a*]indoles being chromophores and 9-aminopyrido[1,2-*a*]indole-8-carboxylates serving as fluorescent dyes.
4. Chemo- and regioselective transformations of *N*-(propargyl)indole-2-carbonitriles with *N*-nucleophiles have been developed. When reactions are carried out at reduced temperatures in the presence of catalytic amounts of LiHMDS, chemo- and regioselective hydroamination of alkynes occurs, resulting in the formation of *N*-(propenyl)indoles. If the transformations are conducted in the presence of methanol under reflux conditions, 1-methoxypyrazino[1,2-*a*]indole is initially formed, which undergoes nucleophilic substitution of the methoxy group, yielding the corresponding pyrazino[1,2-*a*]indoles with an amino group at C(1). The products of hydroamination can undergo intramolecular cyclization to form various cyclic imines. The synthesized compounds exhibited intense fluorescence with emission in the blue-green range.

The main content of the dissertation is presented in the following works:

1. A. A. Festa, R. R. Zalte, N. E. Golantsov, A. V. Varlamov, E. V. Van Der Eycken, L. G. Voskressensky. DBU-Catalyzed Alkyne-Imidate Cyclization toward 1-Alkoхуpyrazino[1,2-*a*]indole Synthesis // *J. Org. Chem.*, Vol. 83, № 16, **2018**, P. 9305-9311.
2. S. Karthikeyan, R. R. Zalte, A. A. Festa, L. G. Voskressensky. Understanding the Binding Mechanism of a Pyrazino[1,2-*a*]indole Derivative with Calf Thymus DNA // *ChemistrySelect*, Vol. 4, № 18, **2019**, P. 5214-5221.
3. R. R. Zalte, A. A. Festa, N. E. Golantsov, S. Karthikeyan, V. B. Rybakov, A.V. Varlamov, R. Luque, L.G. Voskressensky. Aza-Henry and aza-Knoevenagel reactions of nitriles for the synthesis of pyrido[1,2-*a*]indoles // *Chem. Commun.*, Vol. 56, № 48, **2020**, P. 6527-6530.
4. R. R. Zalte, A. A. Festa, P. V. Raspartov, O. A. Storozhenko, N. E. Golantsov, V. B. Rybakov, A. V. Varlamov, L. G. Voskressensky. Chemoselective Divergent Transformations of *N*-(Propargyl)indole-2-carbonitriles with Nitrogen Nucleophiles: Alkyne Hydroamination or Domino Cyclizations // *J. Org. Chem.*, Vol. 87, № 21, **2022**, P. 13663-13671.
5. А. А. Феста, Р. Р. Залте, Н. Е. Голанцов, Л. Г. Воскресенский. СИНТЕЗ ПИРАЗИНО[1,2-*a*]ИНДОЛОВ ЧЕРЕЗ ИМИДАТ-АЛКИНОВУЮ ЦИКЛИЗАЦИЮ // Тезисы докладов молодежной школы-конференции WSOC-2019, Красновидово, 2019.
6. R. R. Zalte, A. A. Festa, L. G. Voskressensky. DBU-Catalyzed alkyne–imidate cyclization toward 1-alkoxy-pyrazino[1,2-*a*]indole synthesis // Тезисы международной конференции The Fifth International Scientific Conference «Advances in synthesis and complexing». Moscow, 2019, P. 284.
7. А. А. Феста, Р. Р. Залте, В. Л. Бондарев, Л.Г. Воскресенский. ДОМИНО-РЕАКЦИИ *N*-(ПРОПАРГИЛ)ИНДОЛ-2-КАРБОНИТРИЛОВ // Тезисы всероссийского конгресса по химии гетероциклических соединений «KOST-2021». г. Сочи, 2021, с. 149.
8. R. R. Zalte, A. A. Festa, L. G. Voskressensky. Chemoselective divergent transformations of *N*-(propargyl)indole-2- carbonitriles with nitrogen nucleophiles: alkyne hydroamination or domino cyclizations. //тезисы международной конференции The Sixth International Scientific Conference «Advances in synthesis and complexing». Moscow, 2022, P. 273.
9. А. А. Феста, Р. Р. Залте, В. Л. Бондарев. ДОМИНО-РЕАКЦИИ *N*-(ПРОПАРГИЛ)ИНДОЛ-2-КАРБОНИТРИЛОВ // Тезисы X Молодежной конференции ИОХ РАН. г. Москва, 2023, с. 57.

Залте Раджеш Рохидас (Индия)

Домино-реакции *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилов с *O*-, *C*- и *N*-нуклеофилами

Домино-реакции являются мощным инструментом в области органического синтеза благодаря их эффективности в создании сложных молекулярных структур из простых исходных соединений. В данном исследовании изучена разносторонняя реакционная способность *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилов в качестве субстратов для домино-реакций с различными нуклеофилами. Под действием *O*-нуклеофилов *N*-(пропаргил)индол-2-карбонитрилы превращаются в 1-алкоксипиразино[1,2-*a*]индолы с высокими выходами. Для соединений изучено связывание с ДНК. При взаимодействии с *C*-нуклеофилами были получены новые аминопиридо[1,2-*a*]индолы. Среди полученных соединений найдены эффективные флуорофоры. Реакции с *N*-нуклеофилами могут быть проведены хемодивергентно с образованием трех различных типов продуктов. Полученные гетероциклические соединения интересны для изучения биологической активности и фотофизических свойств.

Zalte Rajesh Rohidas (India)

Domino reactions of *N*-(propargyl)indole-2-carbonitriles with *O*-, *C*- and *N*-nucleophiles

Domino reactions have emerged as powerful tools in the field of organic synthesis due to their efficiency in constructing complex molecular architectures from simple starting materials (*N*-(propargyl)indole-2-carbonitriles). In this study, we explore the versatile reactivity of *N*-(propargyl)indole-2-carbonitriles as substrates for domino reactions with various nucleophiles. Under the action of *O*-nucleophiles, *N*-(propargyl)indole-2-carbonitriles are converted into 1-alkoxy-pyrazino[1,2-*a*]indoles in high yields. For these compounds, DNA binding has been studied. New aminopyrido[1,2-*a*]indoles were obtained by interaction with *C*-nucleophiles. Effective fluorophores were found among the obtained compounds. Reactions with *N*-nucleophiles can be carried out chemodivergently to form three different types of products. The resulting heterocyclic compounds are of interest for studying biological activity and photophysical properties.