

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
ИНСТИТУТ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ им А.Н. НЕСМЕЯНОВА
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи

ЯГАФАРОВА Ирина Евгеньевна

**МЕТАЛЛОКАРБЕНОИДНАЯ С-Н ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ В
СИНТЕЗЕ CF₃-ЗАМЕЩЕННЫХ АРОМАТИЧЕСКИХ
И ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

02.00.03 – Органическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Научный руководитель:

д.х.н. Осипов Сергей Николаевич

Москва – 2016

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	7
Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	
<i>Введение.....</i>	8
1.1. Карбоксильная группа как направляющая.....	10
1.2. Кетимины как направляющие группы.....	12
1.3. Амиды карбоновых кислот как направляющие группы.....	14
<i>1.3.1. Алкены в качестве электрофилов.....</i>	15
<i>1.3.2. Алкины в качестве электрофилов.....</i>	22
<i>1.3.3. Прочие электрофилы.....</i>	26
1.4. Сульфонамидная и сульфонильная группы как направляющие.....	30
<i>1.4.1. Алкены в качестве электрофилов.....</i>	30
<i>1.4.2. Алкины в качестве электрофилов.....</i>	31
1.5. Оксимная группа как направляющая.....	33
<i>1.5.1. Алкены в качестве электрофилов.....</i>	33
<i>1.5.2. Алкины в качестве электрофилов.....</i>	34
<i>1.5.3. Азиды в качестве электрофилов.....</i>	35
<i>1.5.4. Хлорамины в качестве электрофилов.....</i>	36
<i>1.5.5. 1,3-Диены в качестве электрофилов.....</i>	37
1.6. Пиридин и пиримидин как направляющие группы.....	39
<i>1.6.1. Алкены в качестве электрофилов.....</i>	39
<i>1.6.2. Алкины в качестве электрофилов.....</i>	42
<i>1.6.3. Прочие электрофилы.....</i>	45
1.7. Пиразол как направляющая группа.....	49

1.8. Функционализация ароматических С-Н связей при катализе комплексами иридия и кобальта.....	51
<i>1.8.1. Алкены и алкины в качестве электрофилов.....</i>	<i>51</i>
<i>1.8.2. Азиды в качестве электрофилов.....</i>	<i>53</i>
1.9. Диазокарбонильные соединения в реакциях металлокарбеноидной С-Н функционализации.....	5
<i>Заключение.....</i>	<i>61</i>
Глава 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	
<i>Введение.....</i>	<i>62</i>
2.1. Медь-катализируемая CF₃-карбеноидная С-Н функционализация индола, пиррола и их производных.....	63
<i>2.1.1. Синтез трифторметилсодержащих индолов.....</i>	<i>63</i>
<i>2.1.2. Синтез трифторметилсодержащих пирролов.....</i>	<i>68</i>
2.2. Родий(III)-катализируемая CF₃-карбеноидная функционализация ароматических С-Н связей.....	74
<i>2.2.1. орто-С-Н Функционализация бензольного ядра N-арилтиразолов.....</i>	<i>75</i>
<i>2.2.2. орто-С-Н Функционализация бензольного ядра метоксимов арилкетонов.....</i>	<i>78</i>
<i>2.2.3. С2-Н Функционализация индолов.....</i>	<i>80</i>
<i>2.2.3. С7-Н Функционализация индолинов.....</i>	<i>82</i>
2.3. Исследование рострегулирующей активности индолов, содержащих трифторметилпропионатную группу в 3-м положении.....	86
Глава 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	89
ВЫВОДЫ.....	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	117

ВВЕДЕНИЕ

В течение последнего десятилетия прямая функционализация неактивированных sp^2 C-H связей при катализе комплексами металлов переходной группы, приводящая к селективному образованию новых связей углерод-углерод, стала одной из наиболее бурно развивающихся областей органической химии. Данный подход представляет собой идеальную синтетическую стратегию, позволяющую избежать традиционную необходимость предварительного введения таких групп, как галоген, трифлат, а также бор- или оловосодержащих групп для последующего кросс-сочетания с электрофильными реагентами. Несмотря на значительный прогресс в этой области многие проблемы, связанные, прежде всего, с доступностью и эффективностью каталитических систем, выбором подходящих ароматических субстратов и электрофилов, остаются нерешенными.

С другой стороны, низкомолекулярные функционально замещенные ароматические и гетероароматические соединения являются важными объектами для поиска новых потенциальных лекарственных препаратов. Введение трифторметильных групп в такие молекулы способно существенным образом улучшить их фармакокинетические свойства (метаболическую стабильность, липофильность и селективность связывания с биорецепторами) благодаря электроноакцепторной природе и большому гидрофобному объему CF_3 -группы. Например, многие коммерческие препараты, включая гербицид «Fusilade», антидепрессант «Prozac», а также «Efavirenz», применяемый для лечения ВИЧ-инфекции, содержат CF_3 -группы в качестве ключевых структурных элементов, определяющих их максимальную биологическую активность.

В связи с этим, разработка принципиально новых каталитических методов введения трифторметилсодержащих группировок в биологически активные соединения является актуальной задачей современной органической и биомедицинской химии.

Целью настоящей работы является разработка эффективных методов синтеза новых трифторметилсодержащих ароматических и гетероароматических соединений с помощью реакций внедрения CF_3 -карбена, генерируемого из доступного метил-3,3,3-трифтор-2-дiazокарбоксилата при катализе комплексами металлов переходной группы.

Научная новизна и практическая ценность.

Разработана эффективная стратегия синтеза новых трифторметилсодержащих ароматических соединений, в том числе функционально замещенных бензолов, пирролов, индолинов и индолов. Метод основан на селективном внедрении CF_3 -карбена, образующегося *in situ* из α - CF_3 -диазкарбоксилата при катализе комплексами меди (II), родия (II) и (III), в *sp*² гибридизованные С-Н связи ароматических субстратов. При этом установлено, что направление функционализации строго зависит от структуры исходного ароматического или гетероароматического соединения, от природы заместителей и их положения, а также от выбора каталитической системы.

В частности, на основе Cu(II)-катализируемой реакции производных индола с трифторметил-2-дiazокарбоксилатом разработан эффективный метод карбеноидной С-Н функционализации индольного ядра исключительно по месту максимальной π -электронной плотности (положение 3). Установлены оптимальные условия и найден наиболее эффективный катализатор для селективного введения одновременно двух фармакофорных групп в молекулу индола. В результате получена серия новых α - CF_3 -производных индолилуксусных кислот.

Разработанный метод CF_3 -карбеноидной С3-функционализации индолов был успешно использован для модификации известного противоопухолевого препарата Пауллон (Paullone).

Исследована реакция прямой С-Н функционализации пиррола и его производных, основанная на внедрении CF_3 -содержащего карбена, генерированного из α - CF_3 -дiazокарбоксилата при катализе коммерчески доступными комплексами родия (II) и меди (II). Установлено, что оптимальным с точки зрения выходов и селективности является использование в качестве катализатора трифторацетилацетоната меди в количестве 1 мол.%. Реакции приводят к преимущественному образованию продуктов С2 или С3 внедрения

CF_3 -карбена в зависимости от положения заместителя в пиррольном цикле. В случае NH-пирролов найдены условия селективной моно-С-Н функционализации по положению 2.

Разработан эффективный метод CF_3 -карбеноидной С-Н функционализации замещенных бензолов при катализе комплексами трехвалентного родия и хелатном содействии азотсодержащих направляющих групп. Установлено, что производные *N*-фенилпиразола и метоксимы ацетофенона легко подвергаются карбеноидной функционализации исключительно в *ortho*-положение по отношению к пиразольной или оксимной группе; при этом наиболее эффективными оказались каталитические системы

на основе димерного комплекса родия $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ и серебряных добавок AgOTf и AgSbF_6 соответственно.

Разработан удобный синтетический подход к труднодоступным производным индола, содержащим трифторпропионатную группу в положениях 2 и 7. Ключевой стадией метода является родий(III)-катализируемое взаимодействие метил- α - CF_3 - α -дiazокарбоксилата с *N*-пиримидинзамещенными индолами и индолинами, приводящее к соответствующим продуктам C2- и C7-функционализации с высокими выходами.

Исследована рострегулирующая активность ряда синтезированных в работе α - CF_3 -производных индолилуксусных кислот. В результате найдено, что многие из изученных соединений обладают ярко выраженной активностью как стимуляторы корнеобразования проростков кукурузы. Наиболее активным оказалось соответствующее производное 5-аминоиндола. Полученные результаты открывают перспективу практического применения относительно недорогих фторсодержащих производных гетероауксина.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Troc – 2,2,2-трихлорэтилкарбонат

Cbz – карбоксибензил

TES – *N,N,N,N'*-тетраэтилсульфамид

TIPS – триизопропилсилил

TMS – триметилсилил

TBU – третбутил

TBDPS – третбутилдифенилсилил

TBS – третбутилдиметилсилил

rt – комнатная температура

DG – направляющая группа

E⁺ – электрофил

DPPP – 1,3-бис(дифенилфосфино)пропан

DPPM – бис(дифенилфосфино)метан

DIPHOS – 1,2-бис(дифенилфосфино)этан

VINAP – 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил

Hex – гексил

Ts – тозил

Tol – толил

Piv – пивалоил

EBX – этинил-1,2-бензидоксол-3(1*H*)-он

Pym – пиримидин

AgOTFA – трифторацетат серебра

L_n – лиганд

Глава 1. Литературный обзор

«Металлокатализируемая активация ароматических С-Н связей при содействии направляющих групп»

Введение

Прямая функционализация С-Н связи является эффективным методом современного органического синтеза и позволяет получать большое многообразие сложных молекул из простых исходных соединений. В течение последнего десятилетия, благодаря бурному развитию металлокомплексного катализа, был открыт целый ряд уникальных реакций, осуществляющихся путем внедрения металла [1-5], чаще всего палладия [6-12], в различные С-Н связи; при этом происходит активация последних для дальнейших химических превращений. Несмотря на существенный прогресс в данной области, проблемы эффективности и селективности активации прочных С-Н связей, а также поиска более дешевых и легко доступных каталитических систем до сих пор стоят весьма остро. В этой связи, в последние годы большую популярность получила стратегия активации С-Н связей при содействии функциональных групп, расположенных вблизи реакционноспособного металлоцентра. Такие группы, получившие название «направляющие группы», как правило, содержат гетероатомы, которые способны обеспечить эффективную координацию с переходным металлом, что является фундаментальной стадией каталитического процесса селективной С-Н функционализации.

Несмотря на то, что было найдено множество примеров стехиометрического расщепления С-Н связей под действием металлокомплексов, развитие каталитической методологии в качестве ключевого шага в синтезе не было реализовано вплоть до пионерских работ Lewis и Murai. В 1986 году Lewis и его коллеги продемонстрировали региоселективное моно-и ди-*орто*-алкилирование фенола этиленом, используя в качестве катализатора *орто*-металлированный фосфитный комплекс рутения [13]. Спустя семь лет группа Murai опубликовала работу по *орто*-селективному алкилированию ароматических кетонов олефинами в присутствии рутениевого катализатора [14]. Высокая эффективность и селективность данного превращения объяснялась легкостью внедрения рутения в *орто*-C(sp²)-Н связь за счет координации с кетоном и образования стабильного пятичленного металлациклического интермедиата. Информация о направляющих группах, способных координироваться с металлом в процессе С-Н активации, значительно ускорила открытие новых подходов к функционализации С-Н связей. С тех пор эта область исследований

активно развивается. Так, в качестве направляющих групп для каталитической C-H активации использовали различные функциональные группы, такие как амиды, анилиды, имины, гетероциклы, амины, карбоновые кислоты, сложные эфиры, кетоны и др. Также были разработаны подходы к C-H активации с использованием функциональных групп, содержащих атомы серы, фосфора, кремния и азота, путем промежуточного π -комплексобразования при катализе комплексами металлов переходной группы [15-16].

В ходе недавних исследований было установлено, что комплексы типа $Rh^{III}L_n$ при хелатном содействии гетероатомсодержащей направляющей группы способны эффективно металлировать *орто*-C-H связи разнообразных производных бензола с последующим образованием реакционноспособных арилродиевых интермедиатов [17-19]. Последние легко вступают в реакцию с различными электрофильными реагентами, например, такими как альдегиды, ацетилены, олефины, имины, азиды карбоновых и фосфоновых кислот и др., селективно давая соответствующие функциональнозамещенные продукты (Схема 1).

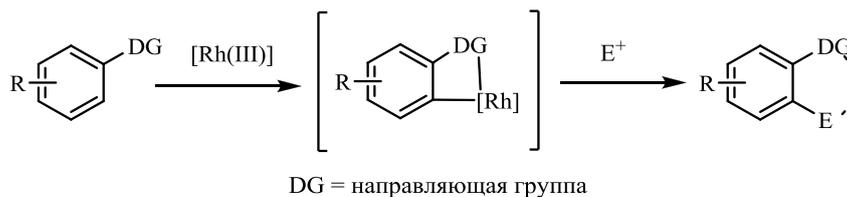


Схема 1. Механизм Rh(III)-катализируемой C-H активации.

Данное направление получило лавинообразное развитие в течение последних пяти лет, что послужило поводом обобщить опубликованные на сегодняшний день данные в настоящем литературном обзоре. Так, обзор структурирован по природе направляющей группы, а также электрофильного реагента способного внедряться в ароматические и гетероароматические C-H связи при катализе комплексами трехвалентного родия. Отдельная небольшая глава посвящена описанию реакций с участием родственных катализаторов на основе иридия и кобальта, сведения о которых появились в процессе написания настоящей работы. Завершает обзор глава, содержащая информацию о карбеноидной C-H функционализации с использованием диазосоединений в качестве электрофилов, что непосредственно связано с темой диссертационного исследования.

1.1. Карбоксильная группа как направляющая

В 2007 году Satoh и Miura продемонстрировали пример Rh-катализируемой C-H активации бензойных кислот [20]. Так, при действии циклопентадиенильного димерного комплекса $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ на бензойную кислоту **1** происходит расщепление *орто*-C-H связи, и дальнейшее взаимодействие с молекулой алкина приводит к образованию замещенных изокумаринов **2** (Схема 2).

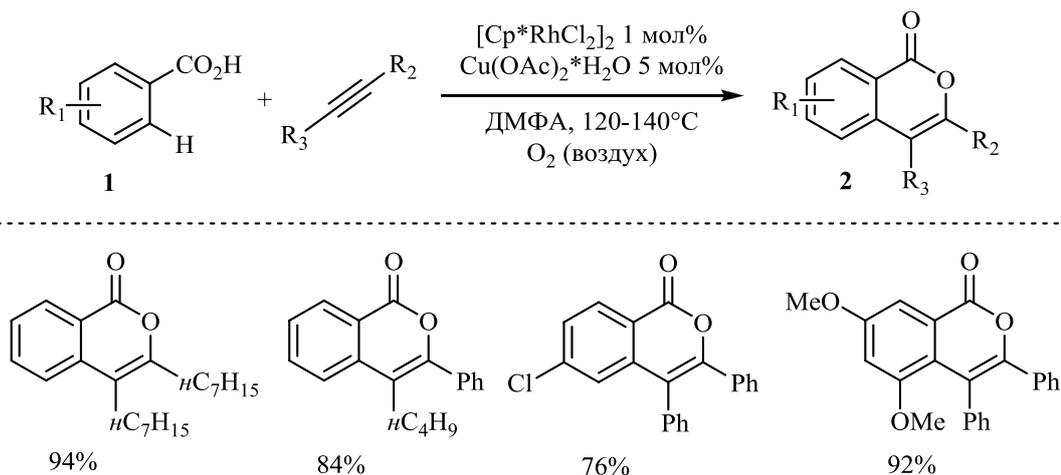


Схема 2. Реакция циклизации производных бензойной кислоты с алкинами.

Добавление ацетата меди в присутствии кислорода воздуха авторы объясняют необходимостью регенерации катализатора путем окисления Rh(I) до Rh(III), как описано на Схеме 3. На первой стадии предполагаемого механизма происходит первоначальная координация комплекса $\text{Rh}(\text{III})\text{X}_3$ с бензойной кислотой и образование бензоата Rh(III) **A** с последующей внутримолекулярной циклизацией в родацикл **B**. Затем последовательное внедрение алкина (переходное состояние **B**) и окислительное элиминирование сопровождается образованием изокумарина **2** и комплекса $\text{Rh}(\text{I})\text{X}$, который далее окисляется на воздухе в присутствии медного сокатализатора (в данной реакции это ацетат меди) до активного катализатора $\text{Rh}(\text{III})\text{X}_3$ (Схема 3). Следует отметить, что данное превращение относится к «окислительной» C-H активации (*oxidative C-H activation*).

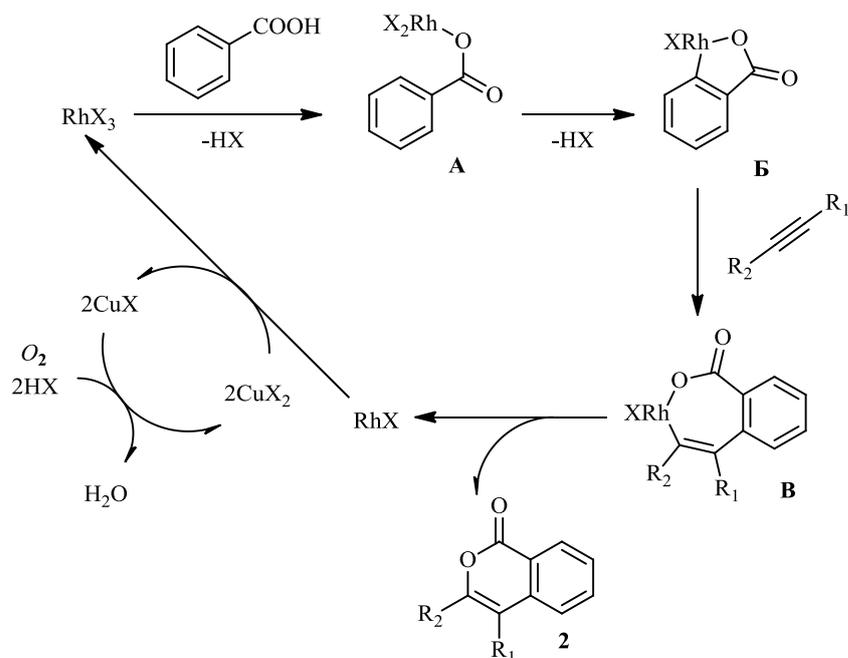


Схема 3. Общий механизм Rh(III)-катализируемой C-H активации бензойных кислот (X – нейтральные лиганды).

Позднее удалось осуществить реакцию амидирования бензойных кислот с использованием *N*-хлоркарбаматов в качестве электрофилов [21]. Так, нагревание бензойной кислоты с избытком *N*-хлоркарбамата в *tert*-бутиловом спирте в присутствии 3 мол.% катализатора $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ и 1.5 экв. ацетата серебра AgOAc, необходимого для получения *in situ* комплекса $\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{OAc})_2$, приводит к образованию аминокенной кислоты **3** с хорошим выходом (Схема 4).

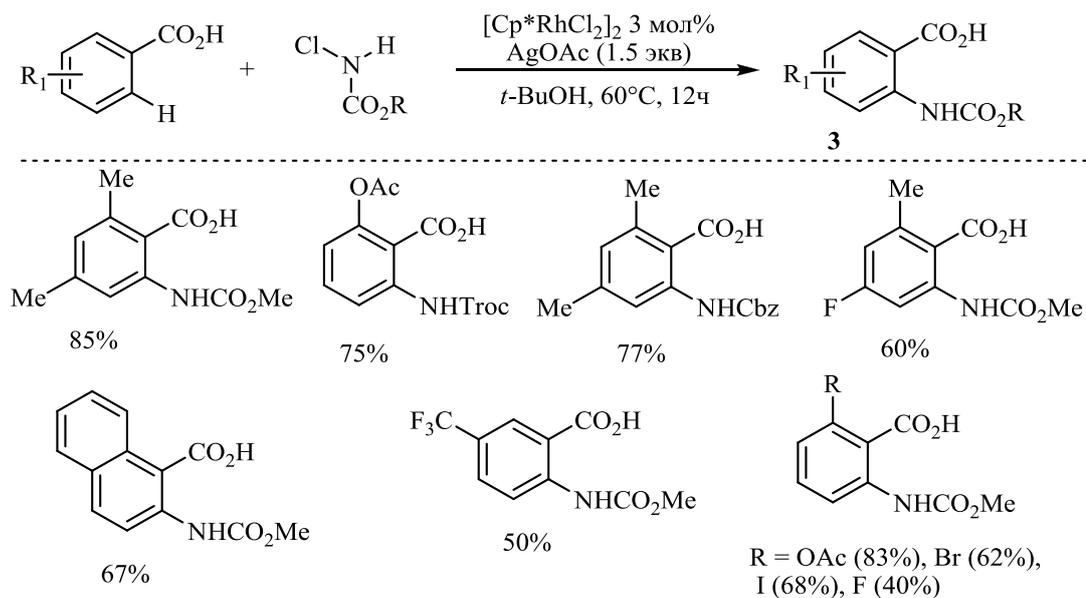


Схема 4. Реакция амидирования производных бензойной кислоты.

Авторы отмечают, что в данном случае добавление ацетата серебра необходимо для активации инертного родиевого комплекса с образованием $\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{OAc})_2$, а также для депротонирования исходного *N*-хлоркарбамата, который впоследствии координируется с атомом родия с образованием интермедиата **Б**. Дальнейшая перегруппировка с выбросом AgCl и протонирование уксусной кислотой приводят к целевому продукту **3** (Схема 5). Данное превращение относят к «нейтральной» C-H активации (*redox neutral C-H activation*).

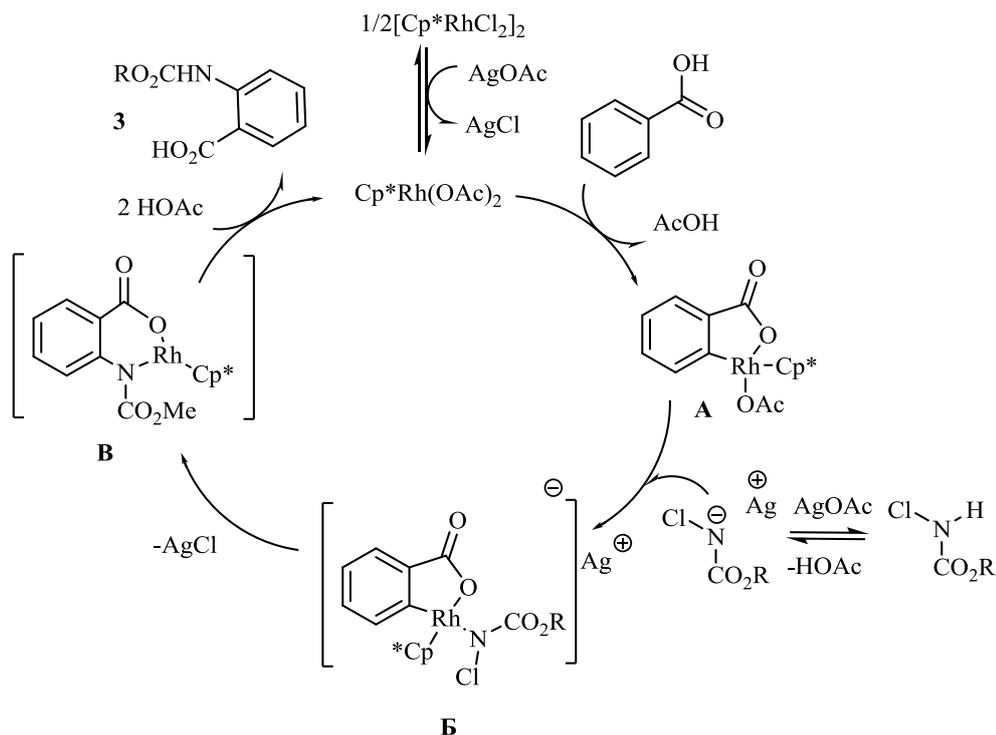


Схема 5. Общий механизм амидирования производных бензойной кислоты.

Также карбоксильную направляющую группу можно использовать в реакциях олефинирования [22-25] и ацилирования [26].

1.2. Кетимины как направляющие группы

Кетимины являются перспективными синтонами для синтеза широкого класса органических веществ, таких как пиридины, инденоны, индены, фталимидины, инданиламины и многие другие. В 2010 году группа Zhao [27] сообщила об использовании иминов бензофенона **4** в качестве субстрата для C-H активации в реакциях с алкинами при катализе димерным комплексом родия с циклопентадиеновым лигандом с образованием различных замещенных инденаминов **5** с отличными выходами (Схема 6).

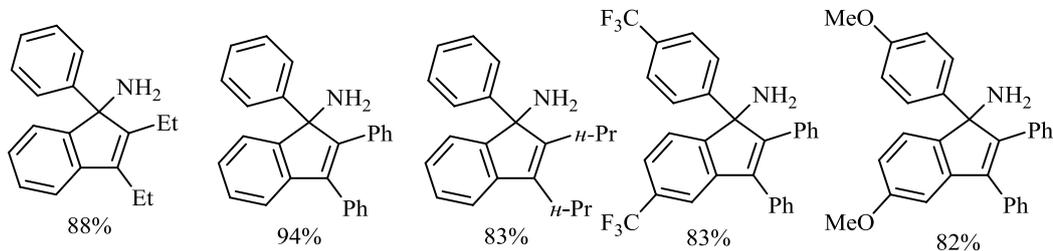
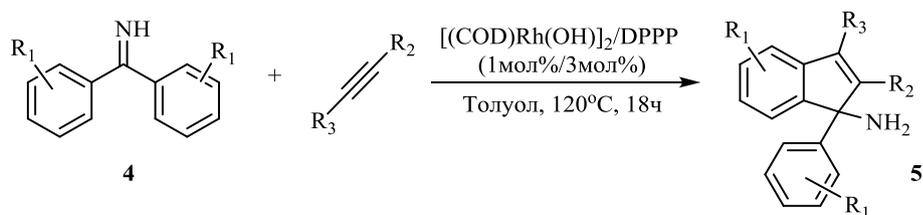


Схема 6. Реакция [3+2] циклоприсоединения алкинов к протонированным имиnam.

Примечательно, что каталитическая система включает в себя комплекс $[(\text{COD})\text{Rh}(\text{OH})_2]$ и трехкратный избыток лиганда 1,3-бис(дифенилфосфино)пропана (DPPP). Добавление DPPP требуется для перелигандирования *in situ* исходного комплекса с образованием активного катализатора типа $\text{Rh}(\text{III})\text{L}_n$. В ходе исследования был протестирован ряд различных лигандов, таких как DPPM, DIPHOS, BINAP (см. список сокращений) и др., но все они оказались менее эффективны, чем DPPP. Кроме того, в отсутствие лиганда данная реакция не приводит к получению целевого продукта. Наличие заместителей в фенильном кольце имиnam, включая электроноакцепторные группы, не влияет на выход продуктов реакции. К сожалению, авторам не удалось вовлечь в данное превращение другие *N*-замещенные имины.

Однако в работе [28] описаны оптимальные условия взаимодействия различных замещенных бензилиндениминов **6** с алкинами. Обработка двукратного избытка исходного имиnam соответствующим алкином при катализе 1 мол.% $[\text{Cr}^*\text{RhCl}_2]_2$ и 2 экв. $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ при нагревании в ДМФА приводит к селективному образованию иминоинденонов **7** (Схема 7). В данном превращении ацетат меди $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ выступает в качестве окислителя для регенерации катализатора, что было продемонстрировано выше на Схеме 3.

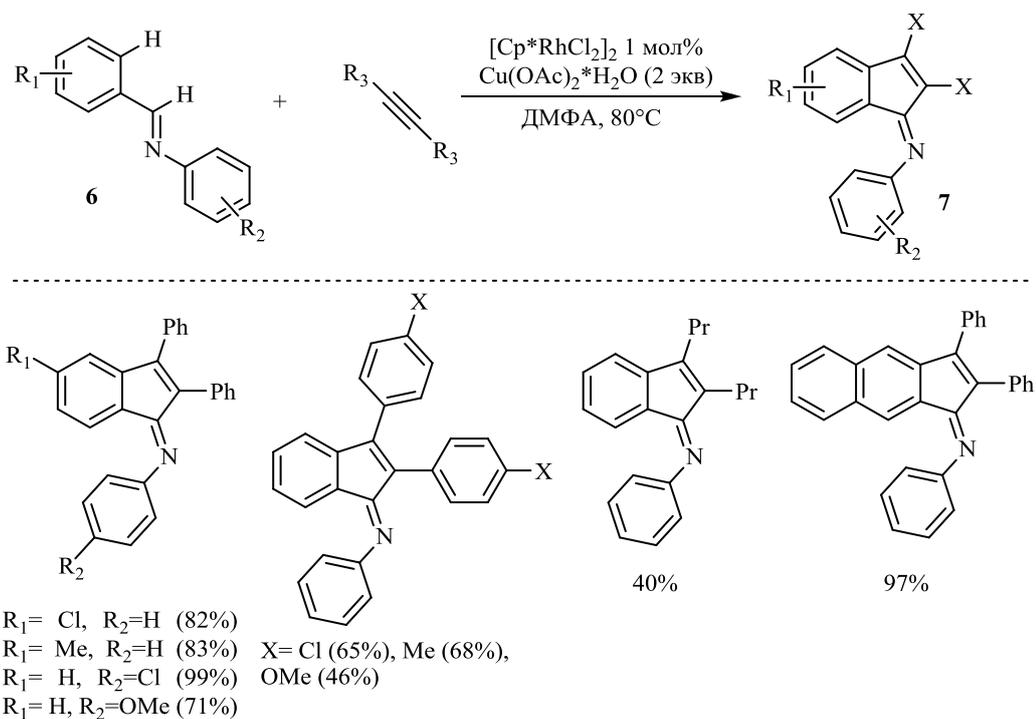


Схема 7. Взаимодействие бензилиндениниминов с алкинами.

Разработанный авторами прямой подход к синтезу иминоинденонов включает в себя первоначальное металирование *орто*-азометиновой связи соединения **6** с образованием промежуточного родацикла, а последующее взаимодействие с алкином позволяет быстро получить желаемые продукты **7** с хорошим выходом. Более подробно о реакциях иминов можно ознакомиться в работах [29-33].

1.3. Амиды карбоновых кислот как направляющие группы

Известно, что амиды являются важными строительными блоками в органическом синтезе. Ранее была подробно изучена палладий-катализируемая C-H активация амидов карбоновых кислот [34-36]. Однако недавно было установлено, что комплексы родия также могут выступать в качестве эффективных катализаторов для C-H активации *орто*-положения различных ароматических амидов.

1.3.1. Алкены в качестве электрофилов

В 2010 году Glorius доложил об окислительном присоединении алкенов к ацетанилидам [37]. При кипячении в *трет*-амиловом спирте и использовании каталитической системы на основе $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$, а также двух добавок AgSbF_6 и $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ удается получить целевые продукты **8** с умеренными и хорошими выходами. Антимонат серебра подобно AgOAc (Схема 5) участвует в разрушении родиевого димерного комплекса, а ацетат меди в окислении Rh(I) до Rh(III) (аналогично Схеме 3). Примечательно, что в отсутствие хотя бы одной из этих добавок или использовании кислорода в качестве окислителя вместо $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ реакция не завершается образованием целевых продуктов (Схема 8).

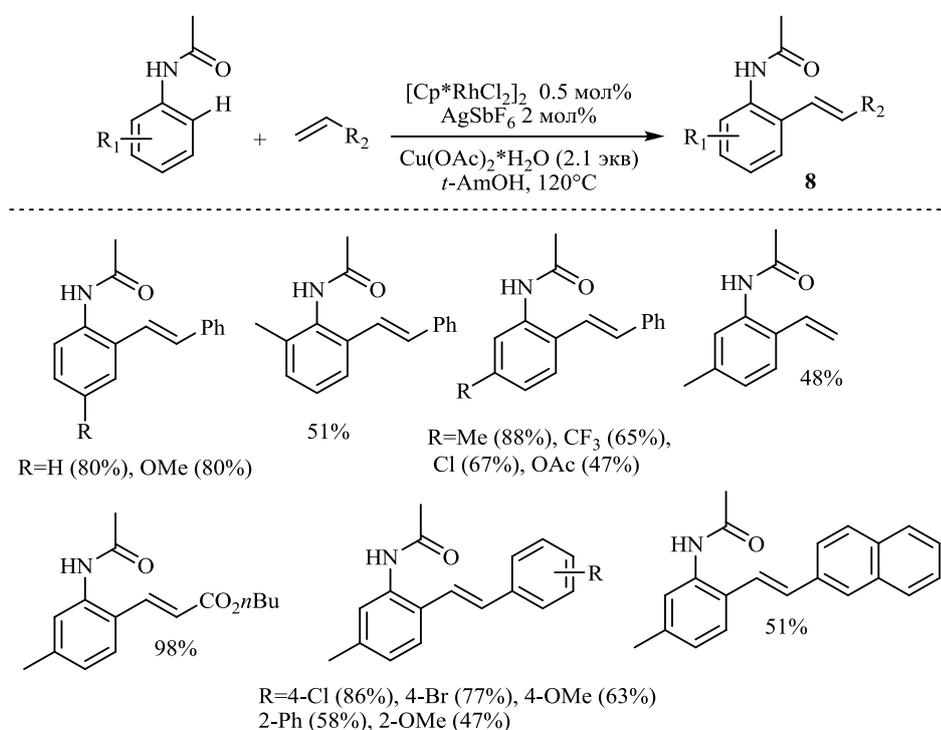


Схема 8. Реакция взаимодействия ацетанилидов с алкенами.

В то же время доложили об успешной реакции окислительного присоединения *N*-арилбензамидов **9** к различным активированным алкенам **10**, таким как арилаты, еноны и акриламиды [38]. Образование γ -лактамов **11**, как продуктов присоединения, протекает с высокой селективностью через олефинирование с последующей циклизацией по Михаэлю, как предполагают авторы работы (Схема 9).

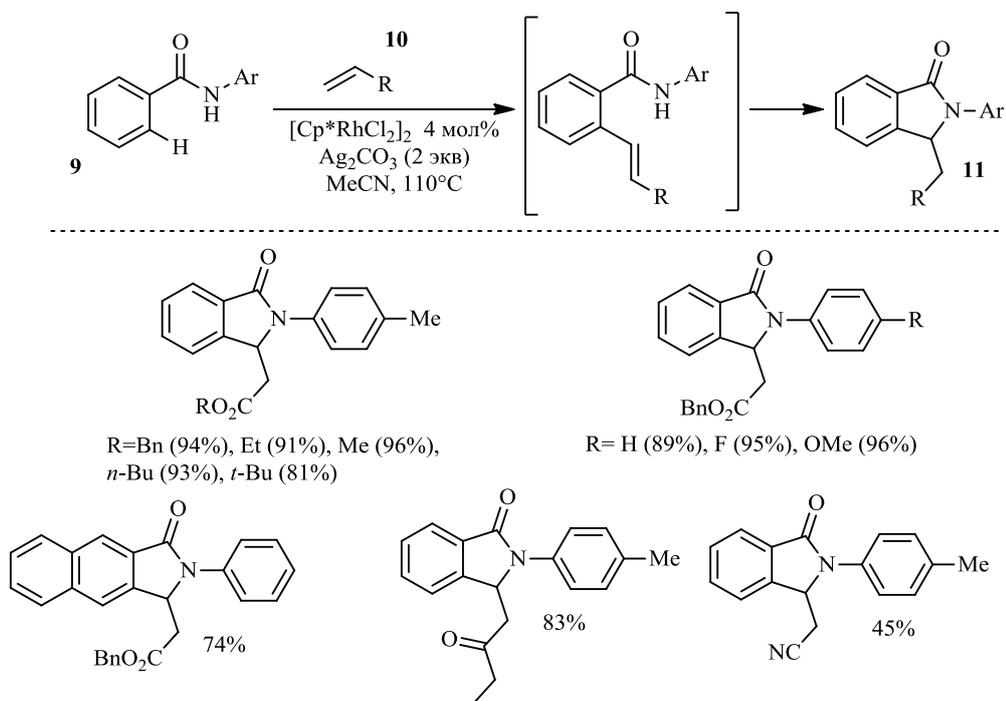


Схема 9. Реакция окислительного олефинирования *N*-арилбензамидов.

Годом позже в продолжение исследования в области C–H активации с использованием различных алкенов [39] появилась работа о Rh-катализируемом олефинировании ароматических бензамидов [40]. Было установлено, что обработка бензида **12** алкеном в присутствии 1 мол.% $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ и 30 мол.% CsOAc приводит к селективному образованию монозамещенных аренов **13**. В качестве электрофилов могут выступать как электроноакцепторные, так и электронодонорные алкены (Схема 10).

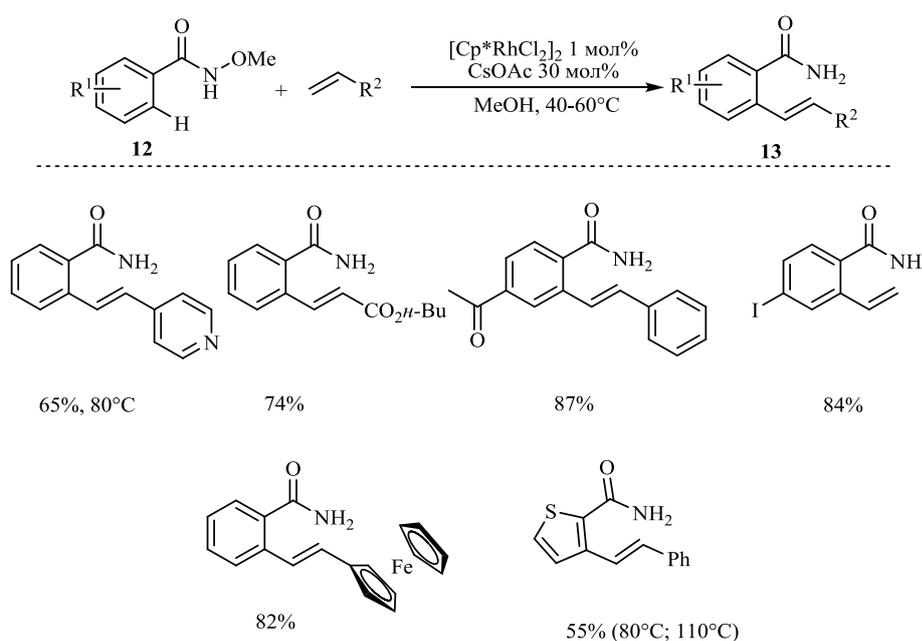


Схема 10. Rh(III)-катализируемое олефинирование ароматических бензамидов.

Кроме того, различные *N*-метокси-*N'*-арилмочевины также оказались удобными субстратами в родий-катализируемой реакции активации ароматической С-Н связи. В этом случае роль направляющей группы выполняет амидный фрагмент мочевины. Так, мочевины **14** легко вступают в тандемную реакцию олефинирования/гидроаминирования с производными акриловой кислоты, с эфирами винилфосфоновой кислоты, а также с винилфенилсульфоном, давая с высокими выходами соответствующие производные дигидрохиназолинона **15** [41]. По мнению авторов, добавка ацетата натрия не только генерирует активную Rh(III)-каталитическую частицу из димерного родиевого комплекса, но и способствует процессу гидроаминирования (Схема 11).

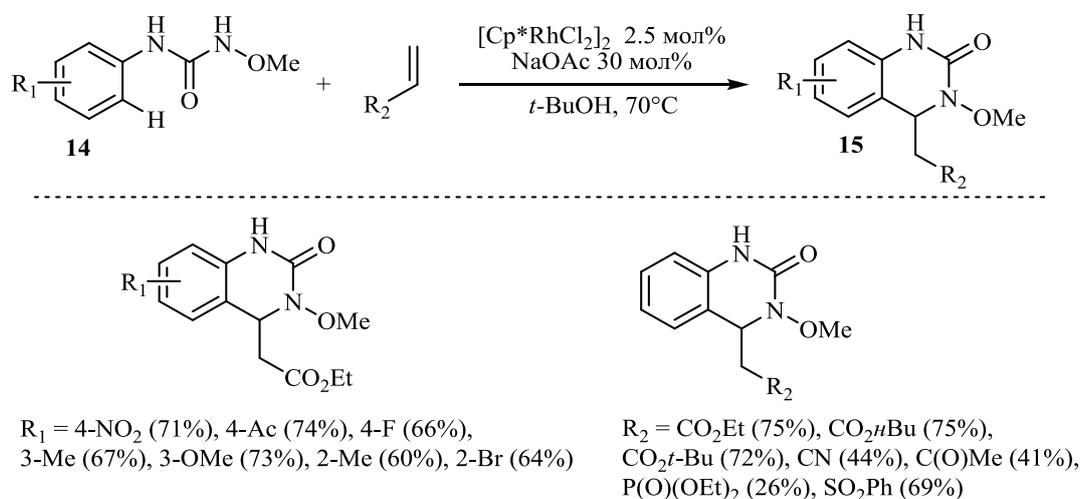


Схема 11. Реакция С-Н активации *N*-метокси-*N'*-арилмочевин.

Аналогично, *N*-арилизоникотинамиды **16** могут подвергаться окислительному олефинированию с использованием $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ в качестве катализатора и $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ в качестве окислителя [42]. При этом огромное значение имеет выбор растворителя. Так, при использовании ацетонитрила (MeCN) реакция приводит к образованию исключительно продуктов моноолефинирования **17а-б**, в то время как в ТГФ происходит диолефинирование (соединения **18а** и **18б**) (Схема 12).

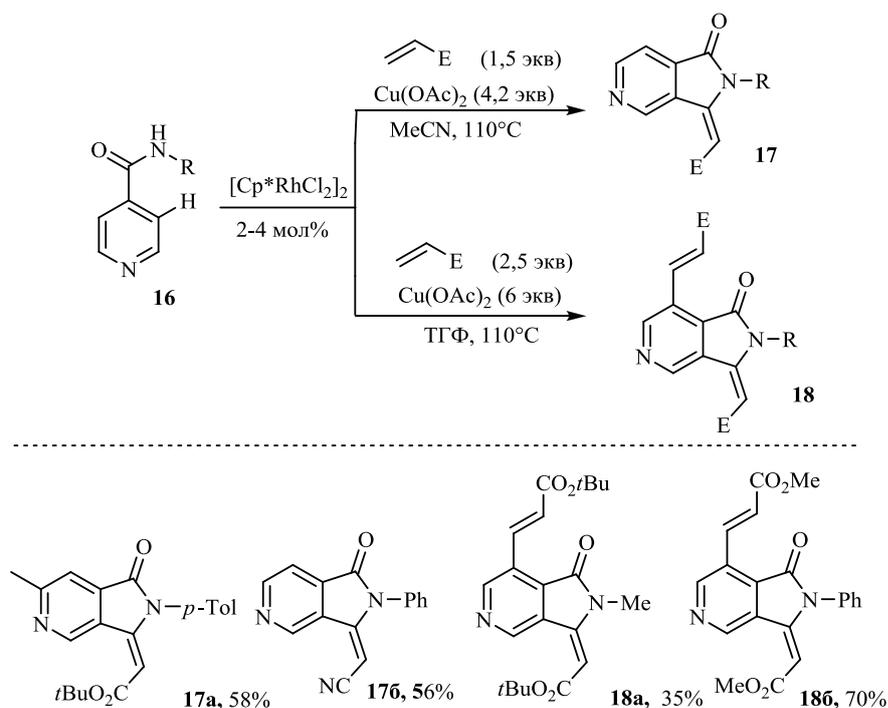


Схема 12. Реакции олефинирования *N*-арилизониcotинамидов.

В 2013 году в группе Kim [43] при исследовании взаимодействия различных ацетанилидов **19** с аллилацетатом **20** разработали новый способ получения индолов **21** (Схема 13). Авторы особо отмечают тот факт, что в данной реакции сохраняется галогенсодержащая функциональная группа, что открывает возможности для дальнейших превращений. В случае образования *meta*-продуктов ухудшается региоселективность, что связано со стерическим фактором, так как близкое расположение функциональной группы мешает, по мнению авторов, образованию промежуточного циклического интермедиата.

Несмотря на то, что в роли электрофила выступает алкен, данное превращение относится к реакциям аллилирования, а не олефинирования. Предположительно, комплекс Rh(III) координируется с атомом кислорода соединения **19**, а после взаимодействия интермедиата с алкеном происходит β -элиминирование -OAc из молекулы **20** с последующим образованием индола **21**. В случае ацетилированного нафтиламина был получен стабильный ациклический продукт **21a**, который далее не подвергается циклизации в желаемый индол, по мнению авторов, из-за близкого расположения ароматического кольца и кето-группы (Схема 13).

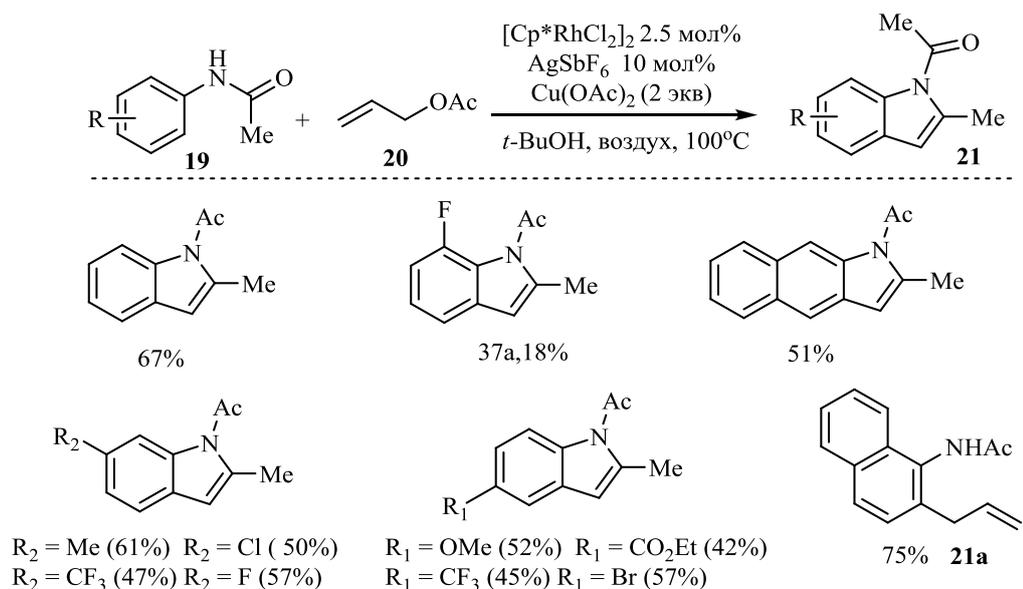


Схема 13. Взаимодействие ацетанилидов с аллилацетатом.

Одновременно другая группа исследователей [44] разработала новый эффективный подход к синтезу труднодоступных С7-замещенных индолов **23**. Данный метод основан на Rh(III)-катализируемой реакции кросс-сочетания индолинов **22**, содержащих на атоме азота направляющую диэтоксамидную группу, со стиrolами в стандартных условиях с последующей обработкой избытком MnO₂ (для окисления промежуточно образующихся С7-индолинов) (Схема 14, Таблица 1).

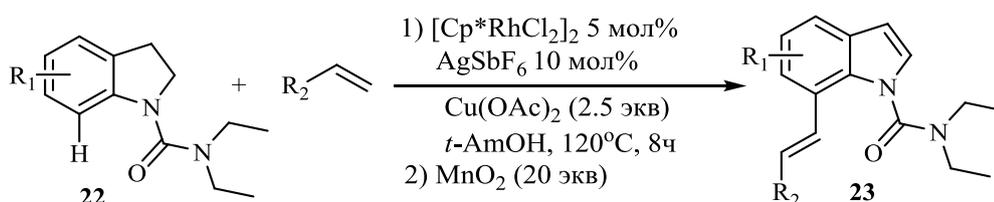
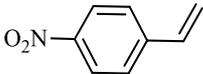
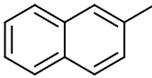
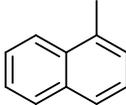


Схема 14. Взаимодействие индолинов со стиrolами.

Продолжая исследования в этой области Kim с коллегами продемонстрировали метод прямого алкилирования индолинов по С7 положению аллилкарбонатом [45]. Было установлено, что перемешивание в *трет*-амиловом спирте *N*-бутилиндолин-1-карбоксамид **24** с аллилметилкарбонатом **25** в течение 20 часов при комнатной температуре в присутствии 2.5 мол.% катализатора [Cp*RhCl₂]₂, 10 мол.% добавки AgSbF₆ и 30 мол.% безводного Cu(OAc)₂ приводит к получению продуктов **26** с хорошими выходами и высокой региоселективностью (Схема 15, Таблица 2).

Таблица 1. Взаимодействие индолинов со стиrolами.

№ п/п	R ₁	R ₂	Выход, %	Время, ч
1	H	CO ₂ Me	54	9
2	H	<i>n</i> -FC ₆ H ₄	66	26
3	H	<i>m</i> -FC ₆ H ₄	57	16
4	H	<i>o</i> -FC ₆ H ₄	64	26
5	H	<i>n</i> -BrC ₆ H ₄	83	16
6	H	3-Br-4-F-C ₆ H ₄	65	16
7	H	<i>n</i> -OMe-C ₆ H ₄	50	16
8	H	<i>o</i> -Me-C ₆ H ₄	74	26
9	H		58	16
10	H		59	26
11	H		68	26
12	H		96	26
13	5-F	Ph	77	26
14	5-Br	Ph	64	16
15	4-Br	Ph	55	26
16	1-Me	Ph	54	16
17	5-OMe	Ph	50	16

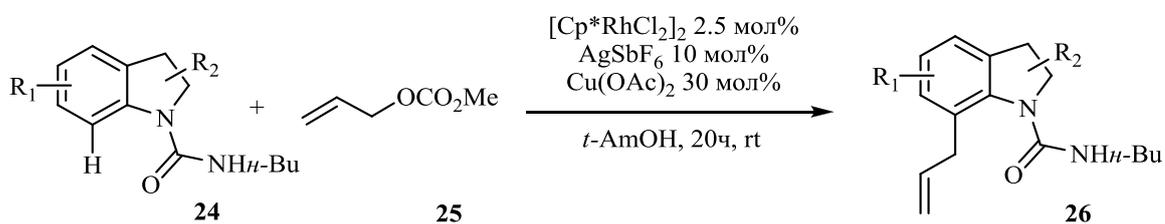


Схема 15. Реакция взаимодействия *N*-карбамоилиндола с аллилкарбонатом.

Таблица 2. Продукты реакции взаимодействия *N*-карбамоиндола с аллилкарбонатом.

№ п/п	R ₁	R ₂	Выход, %
1	H	H	80%
2	4-Me	H	44%
3	5-Br	H	78%
4	5-Cl	H	79%
5	6-F	H	83%
6	6-Cl	H	82%

В аналогичных взаимодействиях замещенных индолинов с *N*-амидной группой на атоме азота в качестве электрофилов могут выступать этилен, производные акриловой кислоты, винил фосфонаты [46], а также 4-винил-1,3-диоксан-2-он [47].

Используя стратегию Rh(III)-катализируемой C-H активации индолов удалось получить соединения **28** с высокой региоселективностью [48] (Схема 16, Таблица 3), которые представляют интерес в качестве строительных блоков для синтеза биологически активных веществ [49-51].

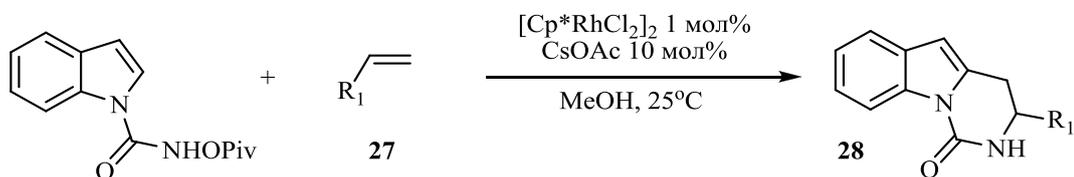


Схема 16. Взаимодействие с алкенами *N*-(пивалоилокси)-1*H*-индол-1-карбоксамиды.

Таблица 3. Продукты взаимодействия с алкенами *N*-(пивалоилокси)-1*H*-индол-1-карбоксамиды.

№ п/п	R ₁	Выход, %	Региоселективность
1	H	83	-
2	CO ₂ ^t Bu	75	13:1
3	CN	80	17:1
4	CH ₂ OH	81	10:1

1.3.2. Алкины в качестве электрофилов

Fagnou с коллегами сообщили о первом примере Rh(III)-катализируемого окислительного присоединения алкинов **30** к ацетанилидам **29** в присутствии катализатора $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ и окислителя $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ [52]. Примечательно, что желаемые продукты присоединения, производные *N*-ацелиндола **31**, образовывались только при добавлении каталитического количества соли серебра AgSbF_6 в *tert*-амиловом спирте. Следует отметить, что каталитическая активность системы сильно зависит от природы противоиона, входящего в состав серебряной соли: использование других добавок, таких как AgOTf и AgBF_4 , приводило к более низким выходам продуктов реакции (Схема 17).

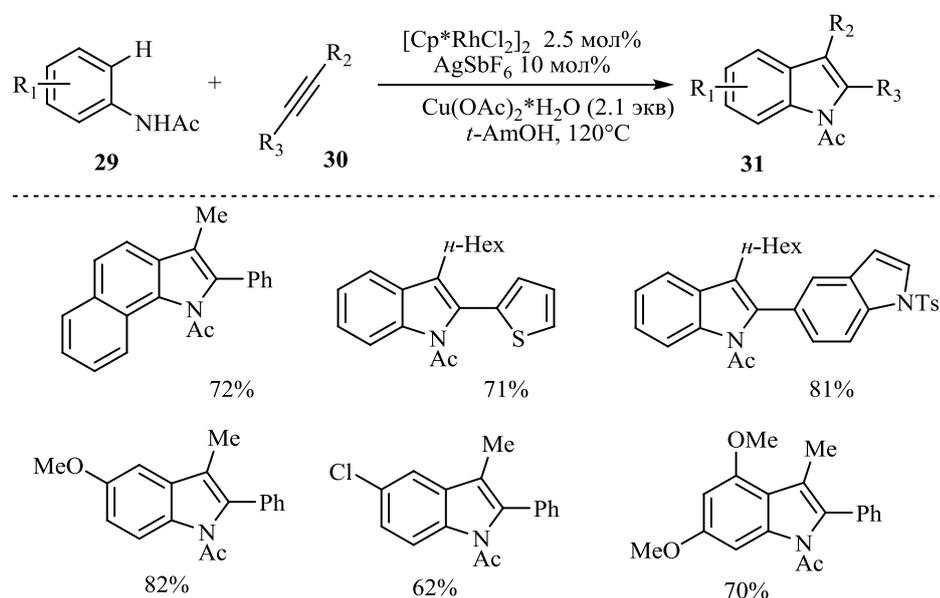


Схема 17. Реакции окислительного присоединения ацетанилидов к алкинам.

Позднее был предложен синтез NH-изохинолонов, основанный на каталитической *орто*-C-H активации *N*-метоксибензамидов **32** [53]. В этом случае *N*-метоксиамидная группа выступает в качестве направляющей, которая после реакции превращается в амидную функцию. Были получены NH-изохинолоны **33** с хорошими выходами (Схема 18).

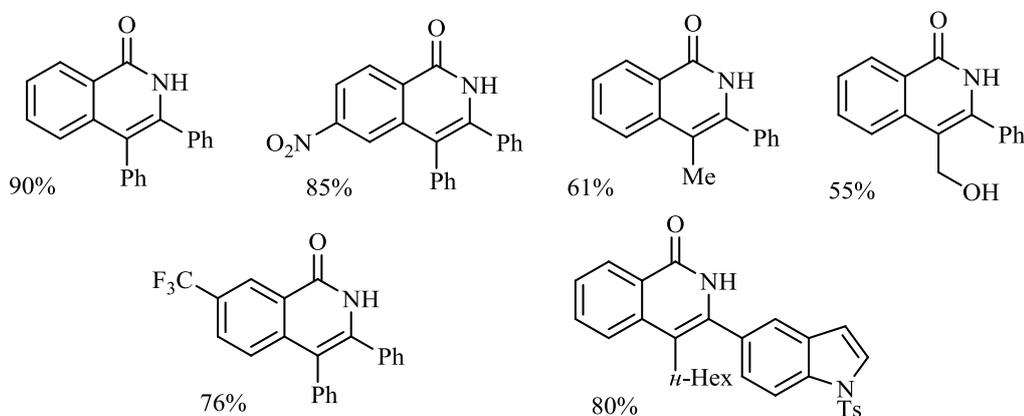
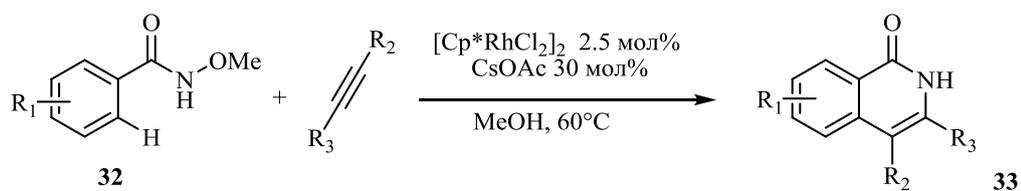


Схема 18. Реакция присоединения *N*-метоксибензамидов к алкинам.

Продолжая исследования в этой области, Fagnou опубликовал работу, описывающую взаимодействие алкинов с *N*-пivalоилоксибензамидами, показав тем самым, что замена метоксигруппы в бензамиде **32** на пivalоилоксигруппу позволяет проводить реакцию при комнатной температуре [54].

Li и сотр. исследовали реакционную способность алкинов в реакциях присоединения к бензамидам, таким как изоникотинамид **34** [55]. Авторы отмечают, что варьируя условия реакции можно получать как хинолины, так и изохинолоны. Так, в присутствии Ag_2CO_3 в ацетонитриле (MeCN) было выделено производное изохинолона **35**, но с довольно низким выходом (45%), тогда как использование $Cu(OAc)_2$ приводит к хинолину **36** с высоким выходом (Схема 19).

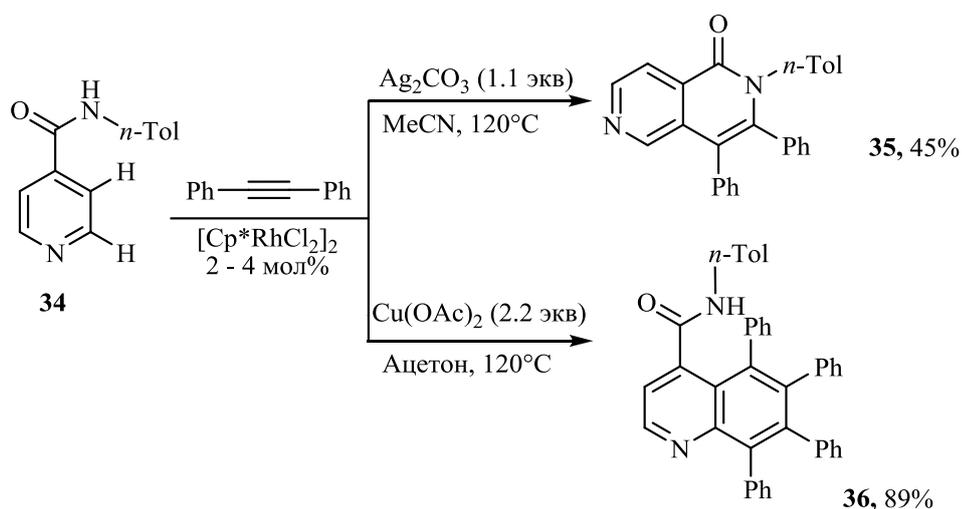


Схема 19. Реакции присоединения изоникотинамида к дифенилацетилену.

Недавно китайские ученые исследовали взаимодействие *N*-(пивалоилокси)-1*H*-индол-1-карбоксамиды **37** с различными, в том числе и функциональнозамещенными, алкинами [48]. Перемешивание при комнатной температуре исходных реагентов в присутствии каталитической системы $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2/\text{CsOAc}$ приводит к образованию целевых трициклических продуктов **38** (Схема 20, Таблица 4). В подобные превращения могут вступать как симметричные, так и несимметричные алкины.

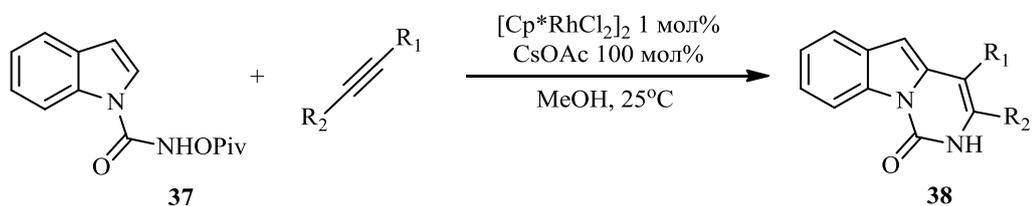


Схема 20. Взаимодействие с алкинами *N*-(пивалоилокси)-1*H*-индол-1-карбоксамиды.

Таблица 4. Продукты взаимодействия с алкинами *N*-(пивалоилокси)-1*H*-индол-1-карбоксамиды.

№ п/п	R ₁	R ₂	Выход, %
1	Pr	Pr	93
2	Et	Et	95
3	CH ₂ OH	CH ₂ OH	92
4	Me	Ph	62
5	CH ₂ OH	Ph	50

Изучая взаимодействие *N*-феноксиацетамидов **39** с Вос-защищенными пропаргиловыми спиртами **40**, авторы работы [56] ожидали получить продукты *орто*-кросс сочетания енамиды **42**. К их удивлению в результате данного взаимодействия образовались исключительно производные 2,3-дигидробензофурана **41** с хорошими выходами (Схема 21). Причем добавление небольшого количества карбоната калия способствует увеличению выхода продуктов.

Авторы методично исследовали данное взаимодействие (Схема 22) и установили, что добавка K_2CO_3 выступает в роли основания, а $CsOAc$, как и во всех вышеприведенных реакциях, способствует активации комплекса $Rh(III)$. Предполагаемый механизм данного превращения включает в себя образование пятичленного родацикла **A**, после чего происходит региоселективное внедрения алкина с образованием **B**, который подвергается окислительному элиминированию с образованием **B** и частицы $Rh(I)$. Впоследствии расщепление связи O-N (интермедиат **Г**) и последующее протонирование приводит к регенерации комплекса $Rh(III)$ и получению енамида **Д** (**42**). Затем ВосО-группа выступает в роли уходящей, и происходит внутримолекулярное замещение с образованием связи C-O и экзоциклической двойной связи (продукт **41**).

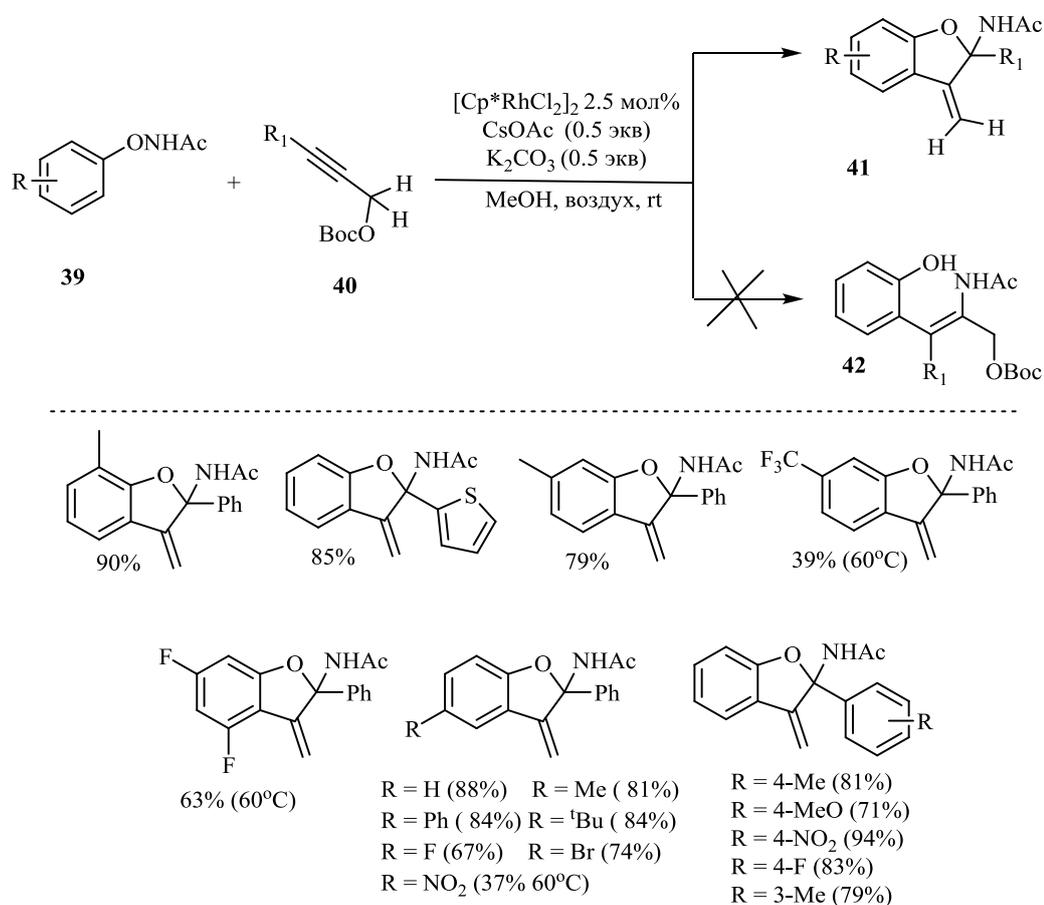


Схема 21. Взаимодействие *N*-феноксиацетамидов с алкинами.

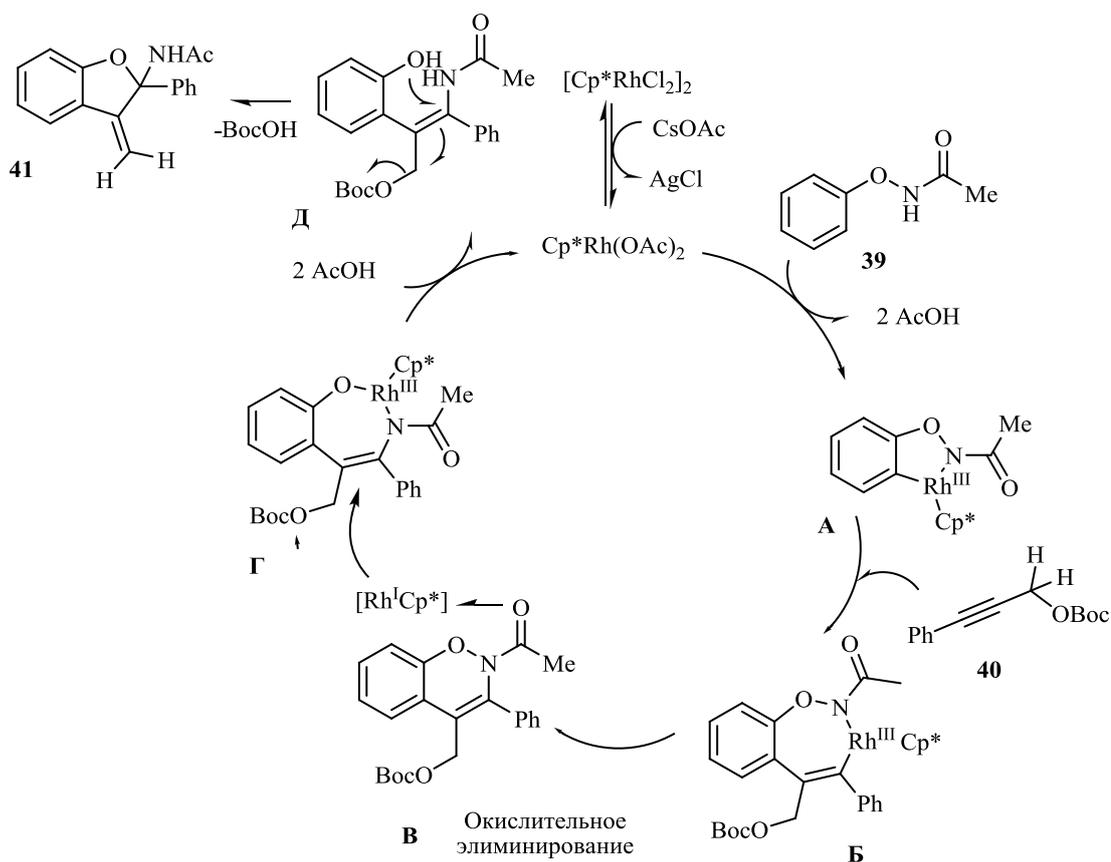


Схема 22. Общий механизм взаимодействия *N*-феноксиацетамидов с алкинами.

1.3.3. Прочие электрофилы

Изонитрилы также способны выступать в роли электрофилов, подвергаясь аналогичным превращениям с бензамидами. В 2011 году Zhu и сотр. [57] установили, что различные *N*-сульфонилбензамиды **43** (на рисунке представлен незамещенный бензамид) обладают высокой реакционной способностью к C–H активации, легко вступая в реакцию окислительного присоединения с *N*-алкил- и *N*-арилизонитрилами **44** с образованием соответствующих 3-(имино)изоиндолинонов **45**. В большинстве случаев образуется смесь *E* и *Z* изомеров (Схема 23). Механизм данного превращения аналогичен механизму, представленному на Схеме 5, за одним исключением: координация с родациклом происходит не по атому азота (как в хлораминах), а по атому углерода изонитрилы **44**.

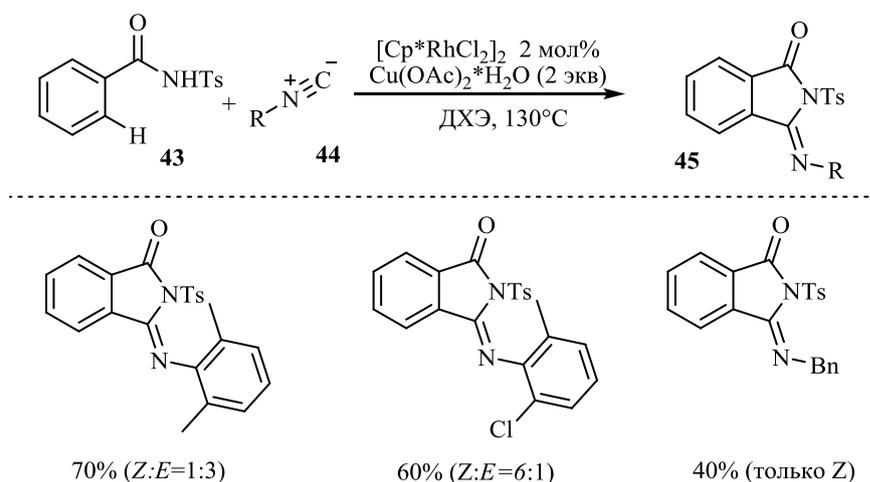


Схема 23. Реакция окислительного присоединения *N*-сульфонилбензамидов к изонитрилам.

Недавно группа ученых во главе с Glorius сообщила о селективном аминировании ароматической С-Н связи замещенных бензолов хлораминами в условиях активации комплексом $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ при хелатирующем содействии пивалоилоксиамидной направляющей группы. Так, С-*N* присоединение *N*-пивалоилоксибензамидов **46** к *N*-хлороаминам **47** завершается даже при комнатной температуре с образованием продуктов **48**, содержащих вторичные амидные группы в *ortho*-положении (Схема 24) [59].

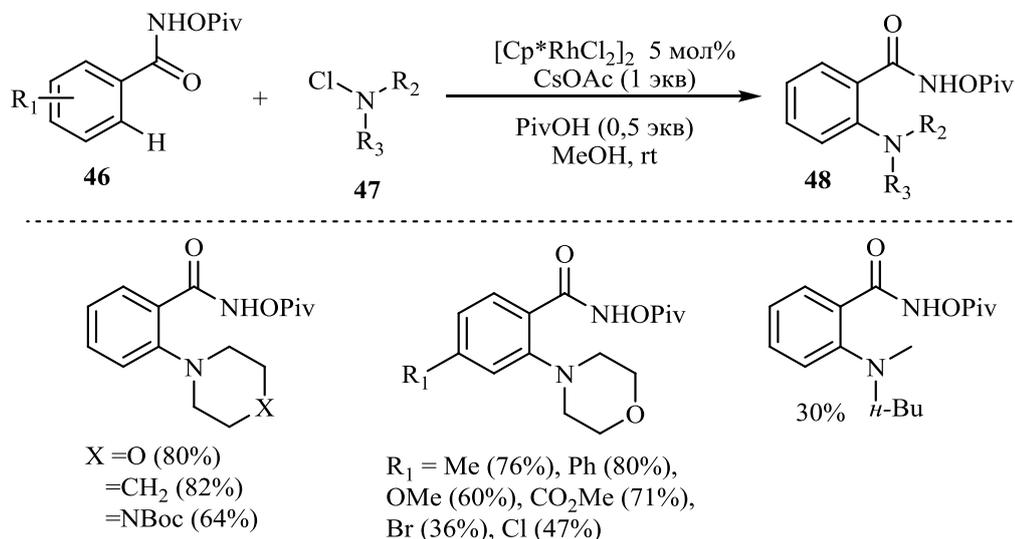


Схема 24. Реакция присоединения *N*-пивалоилоксибензамидов и *N*-хлороаминамов.

Данный подход отличается тем, что помимо перелигандирующей добавки (ацетата цезия) используется вторая добавка: пивалевая кислота. Авторы объясняют это тем, что на первой стадии каталитического цикла происходит активация родиевого комплекса

ацетатом цезия, затем образуется родацикл **A** путем хелатирующего содействия пивалоилокси-направляющей группы. Далее электрофил внедряется сразу в *орто*-C-H связь арена, а не встраивается, как это обычно происходит (Схема 5), в циклический интермедиат. Для разрушения интермедиата **B** необходимо протонирование его пивалевой кислотой, что приводит к высвобождению продукта **47** и активной каталитической частицы [58] (Схема 25).

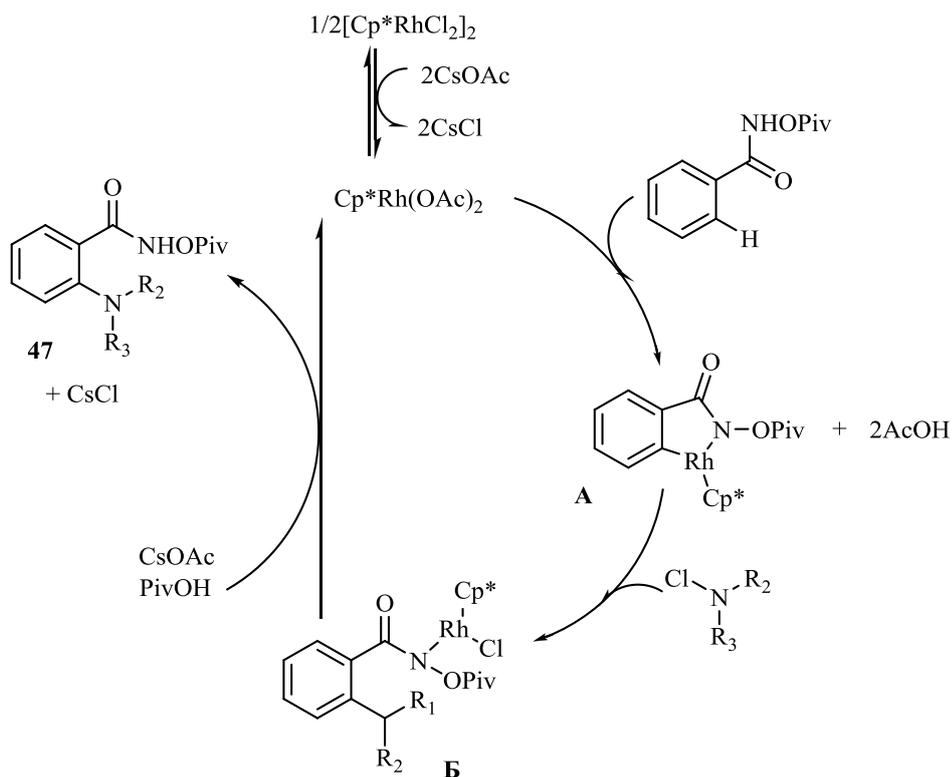


Схема 25. Общий механизм аминирования бензамидов.

Помимо непредельных соединений в качестве электрофилов могут выступать также и арилбороновые кислоты. В 2014 Си и сотр. исследовали Rh(III)-катализируемое кросс-сочетание *N*-метокси-1*H*-индол-1-карбоксамидов **49** с различными производными фенолборной кислоты **50** [59]. При этом было установлено, что кипячение эквимольных количеств реагентов в метаноле в присутствии 2 мол.% катализатора $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ и 4 экв. ацетата меди (II), приводит к соответствующим продуктам C2-арилрования индола **51** (Схема 26).

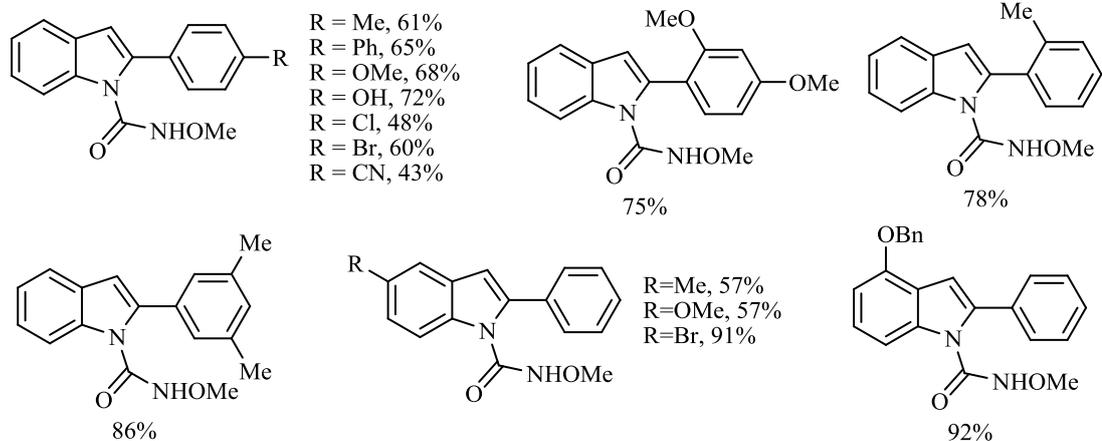
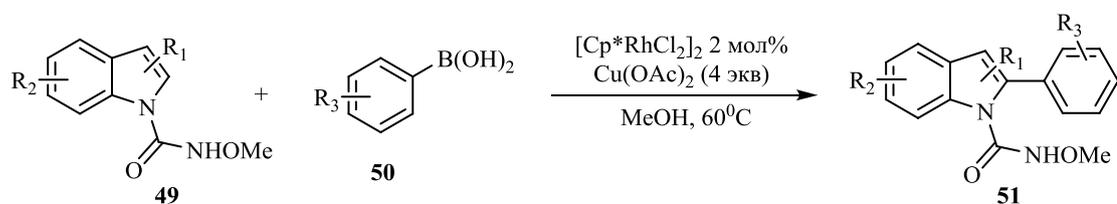


Схема 26. Взаимодействие *N*-метокси-1*H*-индол-1-карбоксамидов с арилбороновыми кислотами.

Замена же добавки $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ на Ag_2O способствует образованию тетрациклических продуктов **52**. Причем реакция оказалась общей для целого ряда производных индола и арилборной кислоты (Схема 27).

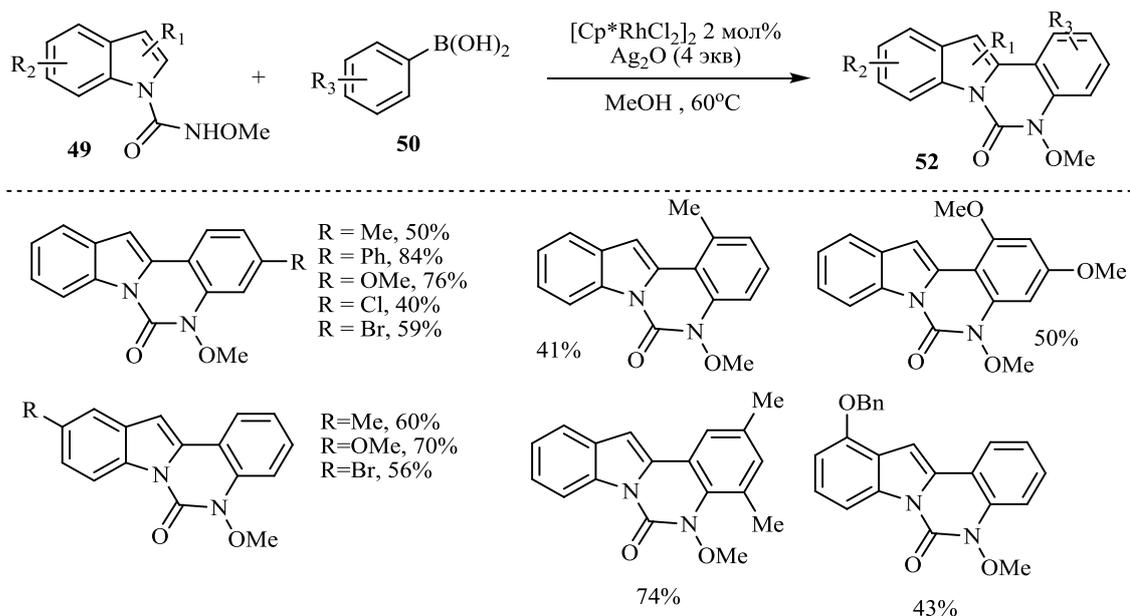
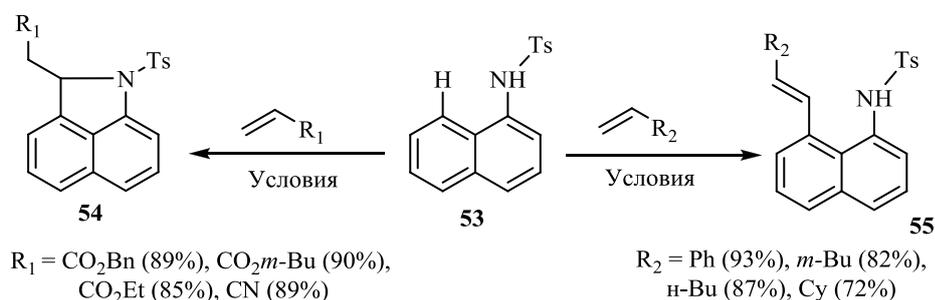


Схема 27. Реакция [4+2] циклизации *N*-метокси-1*H*-индол-1-карбоксамидов с арилбороновыми кислотами.

1.4. Сульфонамидная и сульфонильная группа как направляющая

1.4.1. Алкены в качестве электрофилов

Несмотря на то, что сульфонамидную группу ранее использовали в качестве направляющей в палладий-катализируемом окислительном олефинировании производных бензола [60-61], первое упоминание о Rh(III)-катализируемой C-H активации ароматических соединений при содействии данной группы появилось лишь 2011 году. Так, китайскими учеными было исследовано окислительное олефинирование *N*-тозилнафтиламина **53**, используя смесь [Cp*RhCl₂]₂ и Cu(OAc)₂ в качестве каталитической системы [62]. При этом было установлено, что в отличие от алифатических олефинов и стирола, которые приводили к образованию продуктов **55**, реакция присоединения активированных олефинов, таких как акрилаты, акрилонитрилы и этилвинилкетоны сопровождается внутримолекулярным гидроаминированием с образованием циклических продуктов **54** (Схема 28).



Условия: [Cp*RhCl₂]₂ (2.5 мол%), Cu(OAc)₂ (2.1 экв), ДМФА, 100°C

Схема 28. Реакция окислительного олефинирования *N*-(1-нафтил)сульфонамида.

В данной работе авторы отмечают, что не удается точно установить координацию катализатора и субстрата **53** с образованием шестичленного родацикла цикла методом ИК-спектроскопии, но в результате исследований был выделен промежуточный продукт **56** взаимодействия **53** с [Cp*RhCl₂]₂ и добавкой NaOAc (данная добавка использовалась только для исследования механизма) и установлено его строение (Рисунок 1). Механизм окислительного олефинирования *N*-тозилнафтиламина находится на стадии обсуждения.

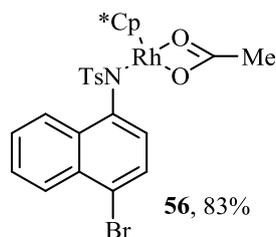


Рисунок 1. Интермедиат в реакции окислительного олефинирования *N*-(1-нафтил)сульфонамида.

Замещенные бензолы со свободной сульфогруппой также могут быть вовлечены в подобные превращения. Так, Dong и Liu в 2013 году исследовали реакцию C-H олефинирования 2,4-диметилбензолсульфоновой кислоты **57** с различными алкенами [23]. Ими было найдены оптимальные условия, включающие в себя нагревание смеси реагентов в ДМФА с использованием классической каталитической системы на основе родия и меди $[(Cp^*RhCl_2)_2/Cu(OAc)_2]$ (Схема 29).

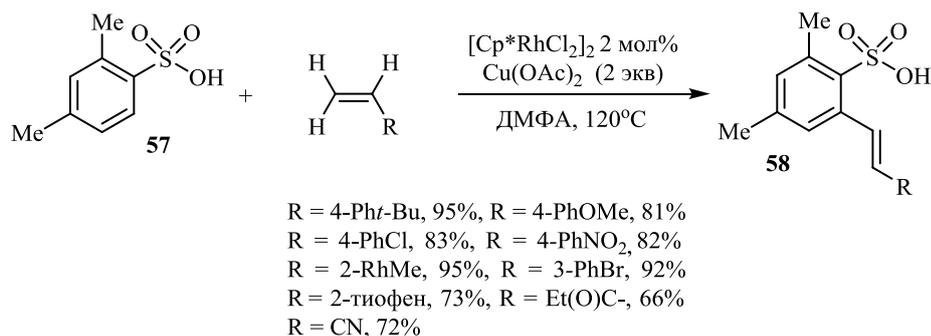


Схема 29. Взаимодействие 2,4-диметилбензолсульфоновой кислоты с алкенами.

В подобные превращения способны вступать как электронодонорные, так и электроноакцепторные стиролы. Во всех случаях реакция завершается селективным образованием целевых *орто*-алкенилзамещенных сульфониларенов **58**.

1.4.2. Алкины в качестве электрофилов

Годом позже Cramer и сотр. опубликовали синтез циклических сульфонамидов **60**, основанный на реакции ацетиламидов арилсульфокислот **59** с ацетиленами при катализе родиевым комплексом $Cp^*Rh(OAc)_2$ в присутствии ацетата меди в качестве добавки (Схема 30) [63].

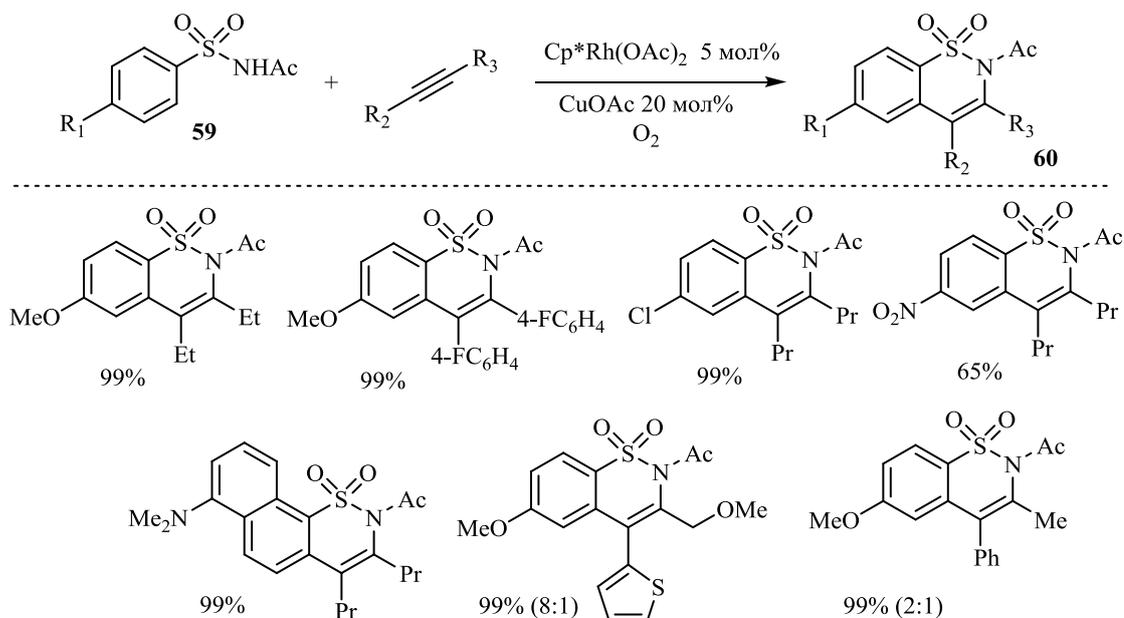


Схема 30. Взаимодействие сульфонамидов с алкинами.

Проведение реакции на воздухе необходимо для окисления ацетата меди (II) до (I), как показано в механизме (Схема 31).

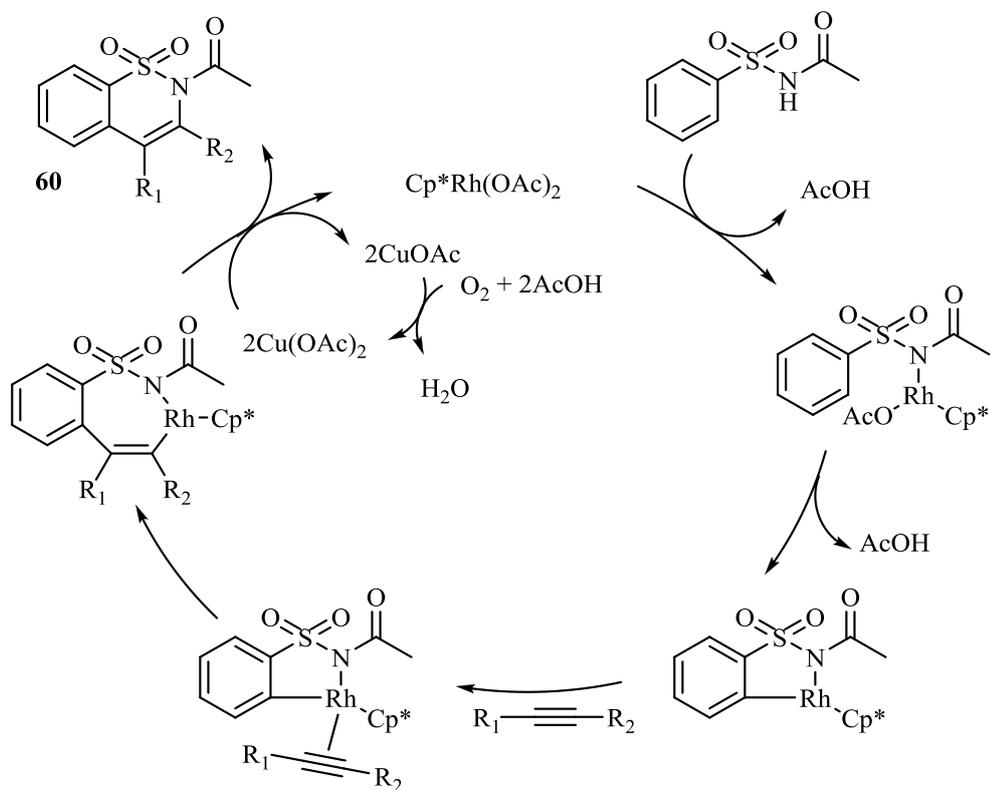


Схема 31. Механизм взаимодействия сульфонамидов с алкинами.

В данное превращение вступают разнообразные как сульфонамиды, так и алкины. Во всех случаях образуются продукты **60** с практически количественными выходами. В случае ароматических алкинов в качестве растворителя лучше использовать *трет*-амиловый спирт, во всех остальных - толуол. Кроме того региоселективность зависит от концентрации алкина: чем выше его концентрация, тем ниже региоселективность реакции.

Группа Li [64] опубликовала работу, в которой была исследована реакция сульфокислоты **57** с различными интернальными алкинами. В этом случае реакция сопровождается внутримолекулярной циклизацией с образованием соответствующих сультонов **61** (Схема 32). Природа заместителей в ацетилене не оказывает существенного влияния на выход и региоселективность целевых продуктов, кроме того, реакция толерантна к разнообразным функциональным группам.

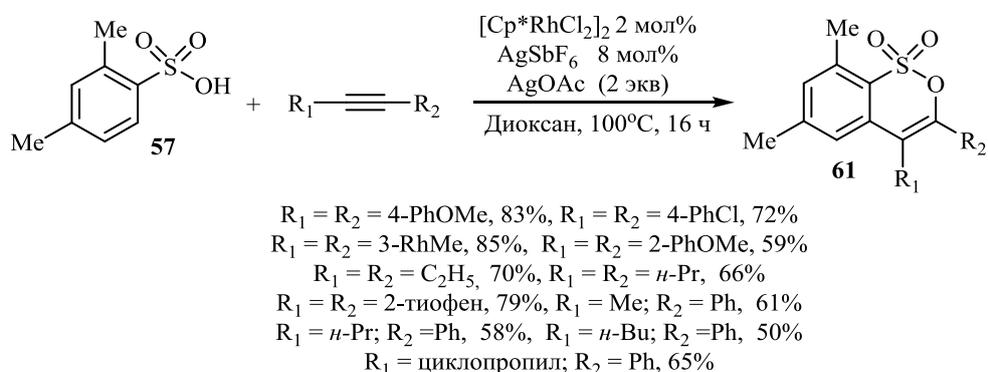


Схема 32. Взаимодействие 2,4-диметилбензолсульфоновой кислоты с интернальными алкинами.

1.5. Оксимная группа как направляющая

1.5.1. Алкены в качестве электрофилов

В 2011 году Ellman начал свои исследования в области C-H активации арилметоксимов **62** с алкенами [65]. Так, в результате поиска оптимальных условий было установлено, что использование трехкратного избытка гексена-1 и каталитической системы $[Cp^*RhCl_2]_2/AgSbF_6/Cu(OAc)_2$, при нагревании в ТГФ в течение 20 часов позволяет провести процесс селективно с образованием продуктов *орто*-олефинирования **63** (Схема 33). Продукт **63a** образуется в следовых количествах, что связано, по мнению авторов, с наличием метильной группы в *орто*-положении исходного арилметоксима.

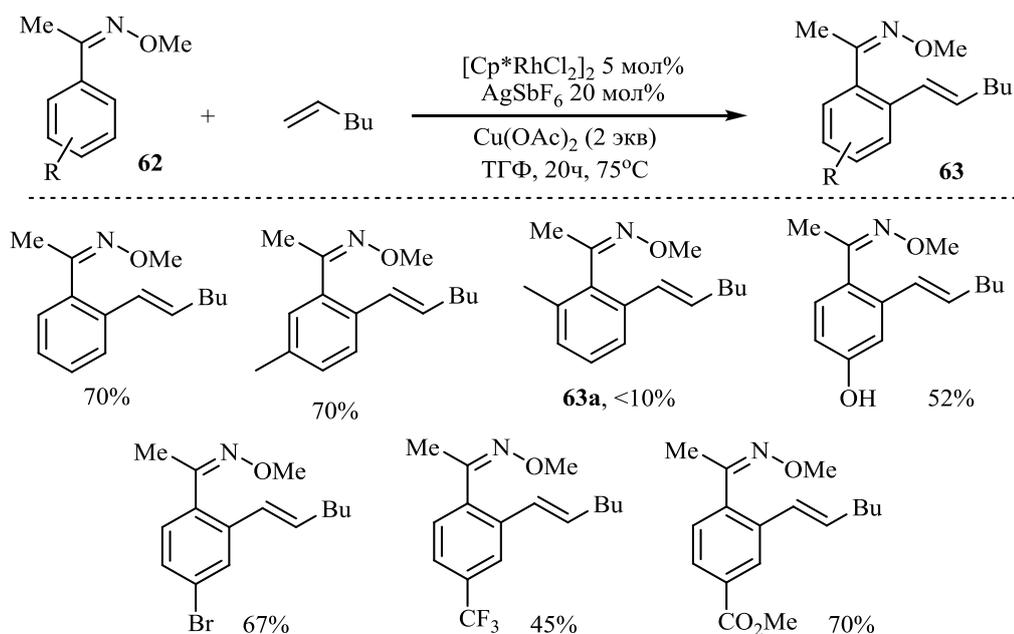
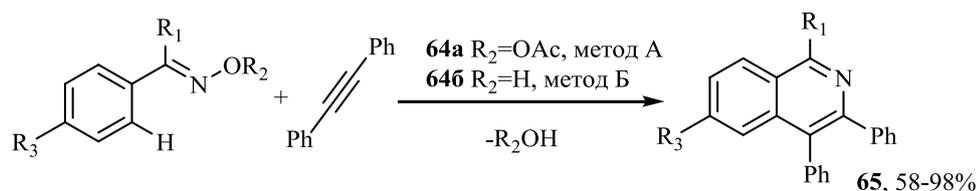


Схема 33. Взаимодействие арилметоксимов с гексеном-1.

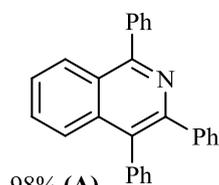
1.5.2. Алкины в качестве электрофилов

Chiba [66] и Li [67] независимо друг от друга успешно использовали оксимы ацетофенонов и бензофенонов, а также их *O*-ацетильные производные **64a** [66] и **64b** [67] в реакции с толаном в условиях Rh(III)-катализируемой C-H активации. В данном процессе тестировались две каталитические системы на основе димерного комплекса родия $[\text{Cr}^*\text{RhCl}_2]_2$. В результате было установлено, что для *O*-ацетилоксимов более эффективной добавкой оказался ацетат натрия [66], в то время как для свободных оксимов наибольшие выходы продуктов реакции были получены в присутствии ацетата цезия [67]. В обоих случаях целевые изохинолины **65** были получены с хорошими выходами (Схема 34).

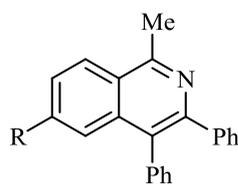


Метод А: $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ (2,5 мол%), NaOAc (30 мол%), MeOH, 60°C [66]

Метод Б: $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ (1 мол%), CsOAc (30 мол%), MeOH, 60°C [67]



98% (А)
92% (Б)



(А) R = OMe (87%), Ph (92%), Br (94%), CF₃ (89%)

(Б) R = OMe (82%), Cl (78%), Me (58%)

Схема 34. Реакция присоединения оксимов к алкинам.

1.5.3. Азиды в качестве электрофилов

Помимо олефинов и ацетиленов в качестве электрофилов в реакциях с арилоксимами можно также использовать и азиды. Недавно Chang и сотр. исследовали взаимодействие ароматических кетоксимов **66** с арилазидами [68]. Оказалось, что как азиды, так и оксимы, содержащие заместители различной электронной природы, легко вступают в данную реакцию, демонстрируя ее универсальность. Взаимодействие гладко осуществляется при нагревании эквимольных количеств реагентов в 1,2-дихлорэтаноле в присутствии 2.5 мол.% $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ и 10 мол.% AgSbF_6 и завершается в течение суток образованием целевых продуктов **67** с хорошими выходами и селективностью (Схема 35).

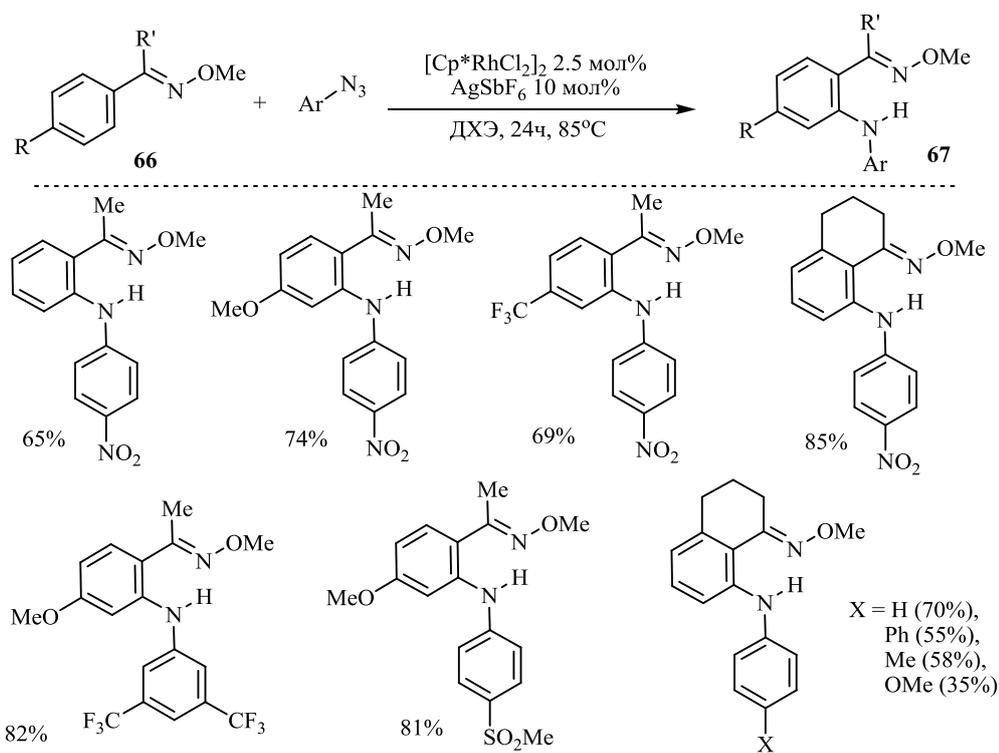


Схема 35. Взаимодействие ароматических кетоксимов с ариламидами.

1.5.4. Хлорамины в качестве электрофилов

В аналогичную реакцию способны вступать и хлорамины [69-70], давая соответствующие функциональнозамещенные анилины **68** с высокими выходами (Схема 36).

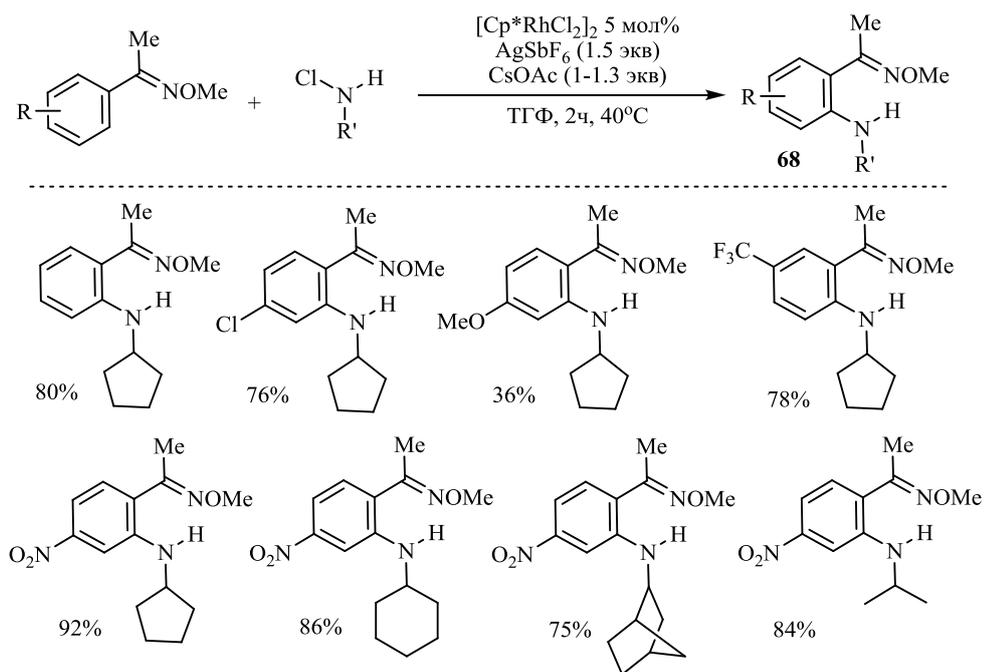


Схема 36. Взаимодействие арилкетоксимов с хлораминами.

Причем авторы отмечают, что существенным фактором в проведении данной реакции является почти эквимольное использование дополнительной добавки CsOAc, которая необходима для первоначального получения *in situ* комплекса $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{OAc})_2]$, путем двойного перелигандирования, который дальше выступает в роли активного катализатора в данной реакции (Схема 37). При этом молекула хлорамина сразу внедряется в родацикл, а уже потом происходит отщепление молекулы AgCl под действием антимоноата серебра.

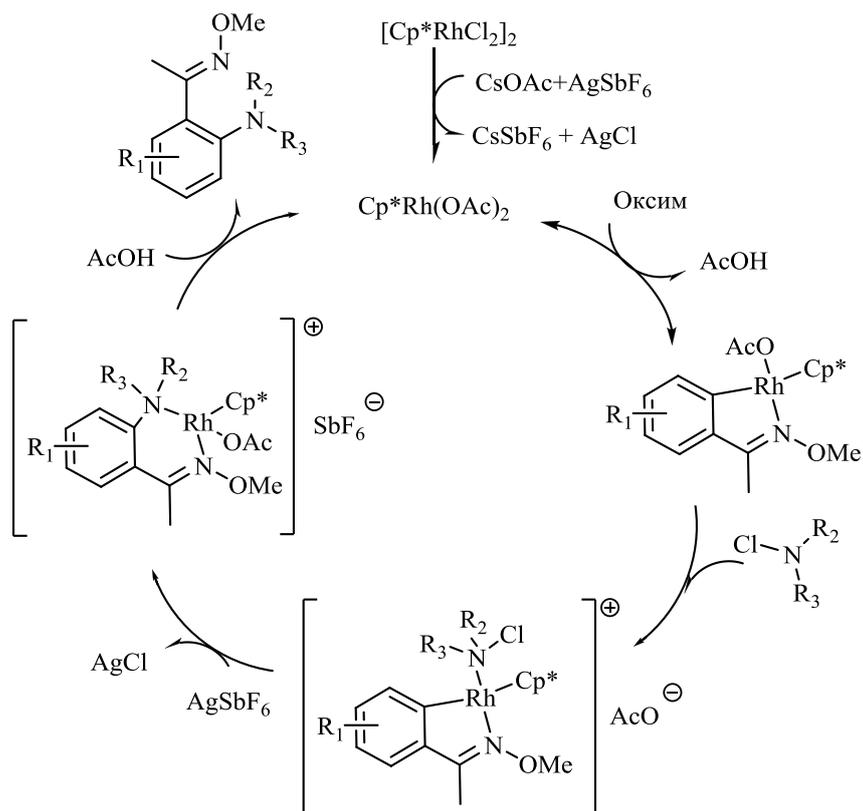


Схема 37. Механизм взаимодействия арилкетоксимов с хлораминами.

1.5.5. 1,3-Диены в качестве электрофилов

Интересной является работа Glorius, который впервые использовал в качестве электрофилов 1,3-диены в реакции с *O*-пивалоилкетоксимами **69** для получения замещенных изохинолинов **70** [71]. В данную реакцию могут вступать разнообразные диены и оксими в присутствии каталитических количеств $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ и AgSbF_6 , а также 3-х эквивалентов пивалевой кислоты (PivOH) (Схема 38).

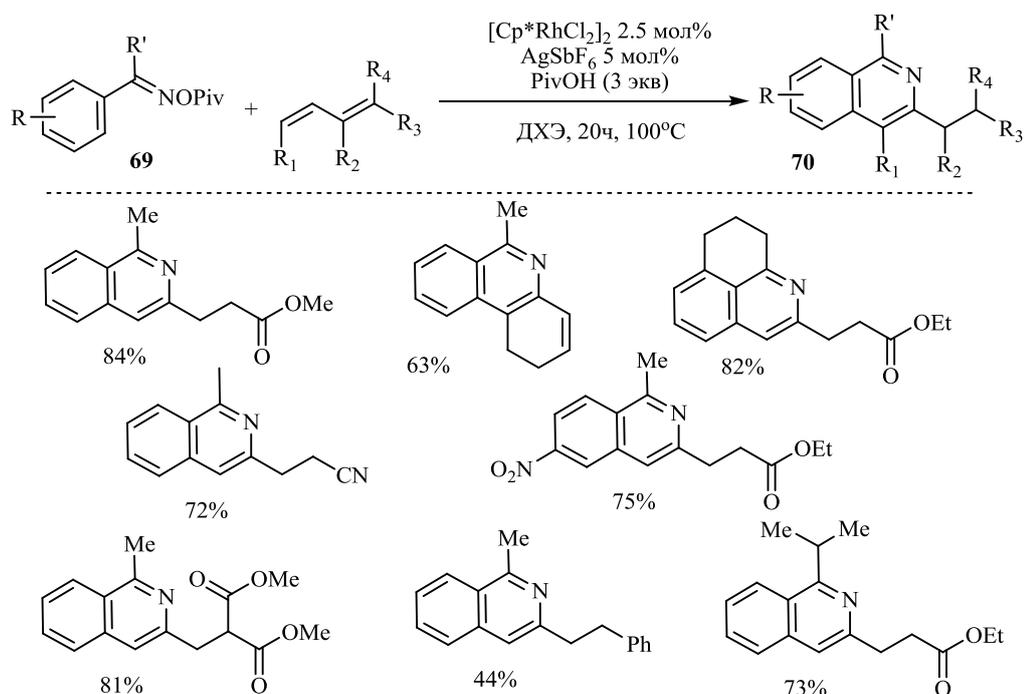


Схема 38. Взаимодействие 1,3-диенов с *O*-пivaloилкетоксимами.

Пивалевая кислота играет решающую роль на последней стадии механизма в протонировании интермедиата, который далее изомеризуется с образованием продукта **70** (Схема 39). Причем процесс изомеризации был доказан авторами с помощью дейтерозкспериментов.

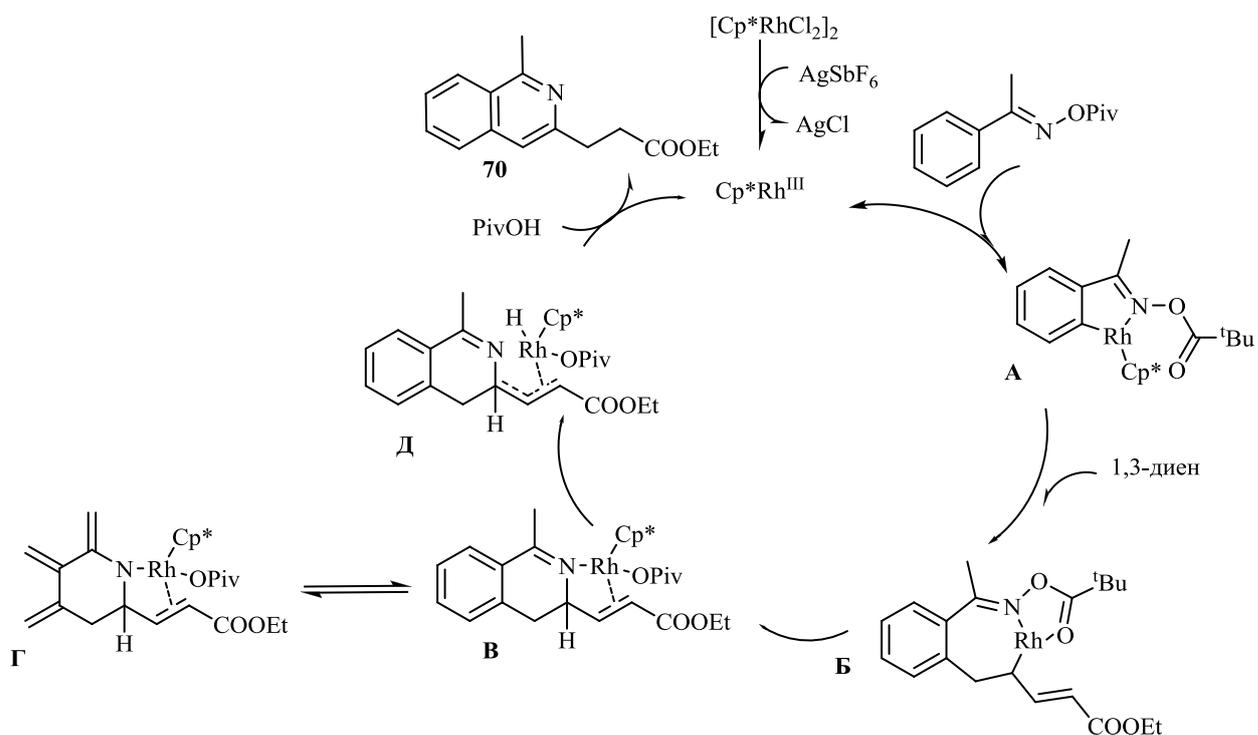


Схема 39. Механизм взаимодействия 1,3-диенов с *O*-пivaloилкетоксимами.

Также в работах [72-77] содержится подробная информация об аналогичных реакциях алкилирования, амидирования, селенирования, олефинирования, а также цианирования с участием оксимов ацетофенона.

1.6. Пиридин и пиримидин как направляющие группы

1.6.1. Алкены в качестве электрофилов

Оригинальным развитием стратегии СН-активации в условиях катализа комплексами трехвалентного родия стала ее распространение на активацию связи углерод-углерод при хелатном содействии пиридиновой группы. Так, Shi и соотр. обнаружили, что 2-арилпиридины **71**, содержащие карбинольный фрагмент в *орто*-положении арильной группы, вступают в реакцию со стиrolами при использовании типичных для С-Н активации каталитических систем, приводя к образованию соответствующих продуктов **72** [78] (Схема 40).

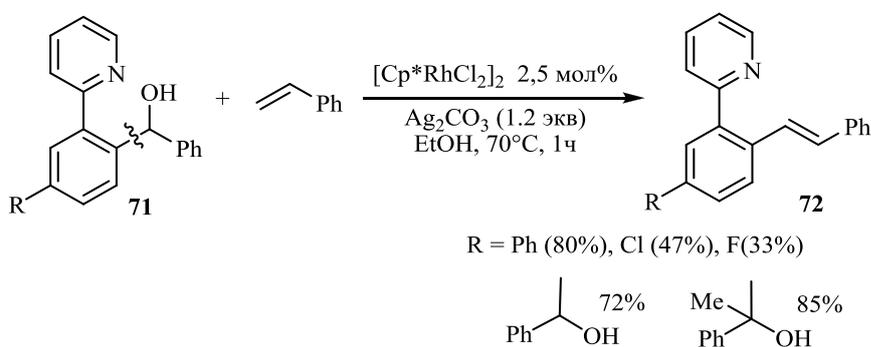


Схема 40. Реакция присоединения фенил(2-(пиридин-2-ил)фенил)метанолов к стиrolу.

Авторами было установлено, что после первоначальной координации комплекса Rh(III) с атомами N и O в соединении **71**, Ag₂CO₃ действует в качестве основания, способствуя депротонированию и образованию **A** (Схема 41). Далее происходит согласованное отщепление бензальдегида и образование пятичленного родацикла **B**, который далее подвергается воздействию алкена (интермедиат **Г**) и последующему образованию продукта **72** и Rh(I) каталитической частицы, которая окисляется в Rh(III) при помощи карбоната серебра.

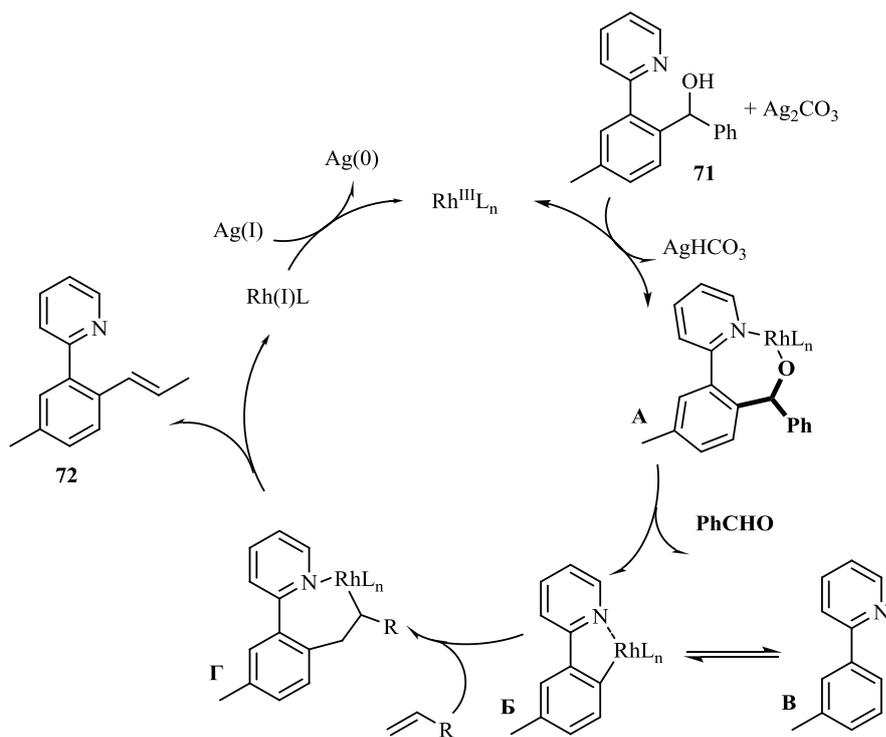


Схема 41. Механизм реакции присоединения **71** к алкенам.

При этом был обнаружен интересный факт олефинирования арилпиридина **71a**, связанный с тем, что при использовании избытка стирола (или *para*-метилстирола) целевой ди-замещенный продукт образуется в следовых количествах, а при последовательном добавлении стирола и *para*-метилстирола удается получить с высокой селективностью соответствующее диалкенильное производное **73** (Схема 42) [78].

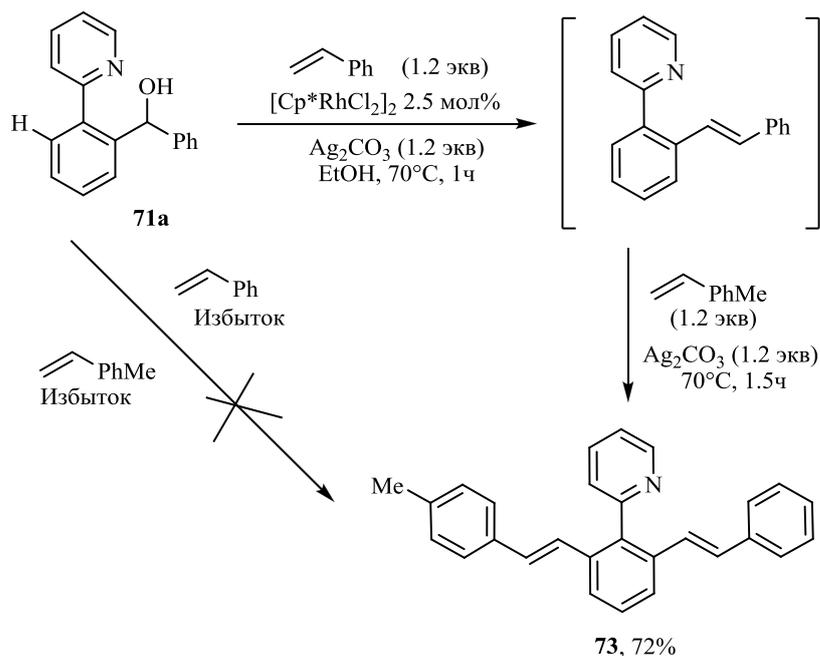


Схема 42. Схема последовательного олефинирования.

В своей работе [79] Loh с коллегами продемонстрировали возможность C7-функционализации N-пиридининдолинов при катализе комплексами Rh(III). Авторами статьи были оптимизированы условия реакции, а именно, нагревание N-пиридининдолина **74** до 100°C в 1,2-дихлорэтаноле в течение 12-24 часов со стиролом в присутствии 4.5 мол.% $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ и 2 экв. добавки $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ сопровождается образованием соответствующих продуктов **75**. Важно отметить, что найденные условия реакции применимы к широкому ряду стиролов, содержащих различные заместители в фенильном кольце (Схема 43).

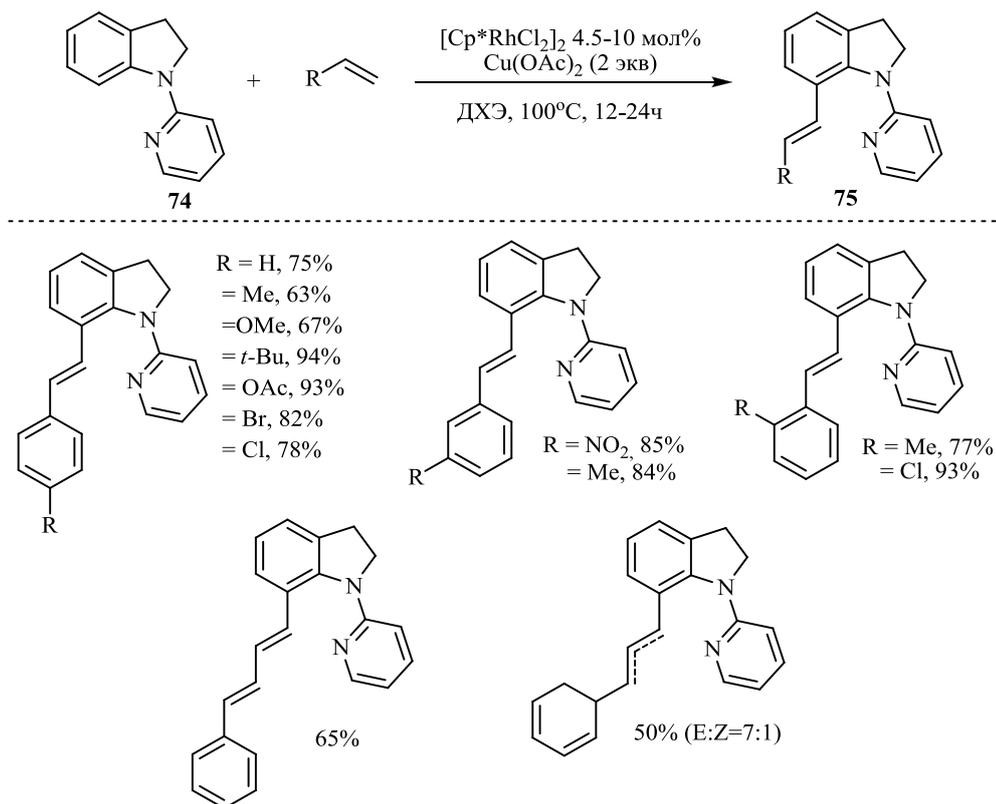


Схема 43. Реакция взаимодействия N-пиридининдолина со стиролами.

Кроме того авторам впервые удалось зафиксировать и выделить и установить строение шестичленного родацикла **76**, образующегося при взаимодействии катализатора и соединения **74**, что объясняет внедрение именно в положение C7 исходного индолина (Рисунок 2).



Рисунок 2. Шестичленный родацикл.

1.6.2. Алкины в качестве электрофилов

В литературе отсутствует какая-либо информация о взаимодействии арилпиридинов с обычными алкинами в условиях классической каталитической системы на основе $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$, видимо, ввиду их пониженной электрофильности.

Тем не менее авторы в работе [80] предложили способ получения моно- и диалкилзамещенных производных арилпиридина с использованием в качестве алкинов производных этинил-1,2-бензидоксол-3(1*H*)-она (R-EBX) **78** из-за их превосходной реакционной способности. Оказалось, что наличие заместителей в *орто*- и *мета*-положениях в исходном субстрате **77** приводит к образованию только продукта моновнедрения **79а-г**, а в случае *пара*-замещенных можно получить дизамещенный продукт **80а-б** (Схема 44).

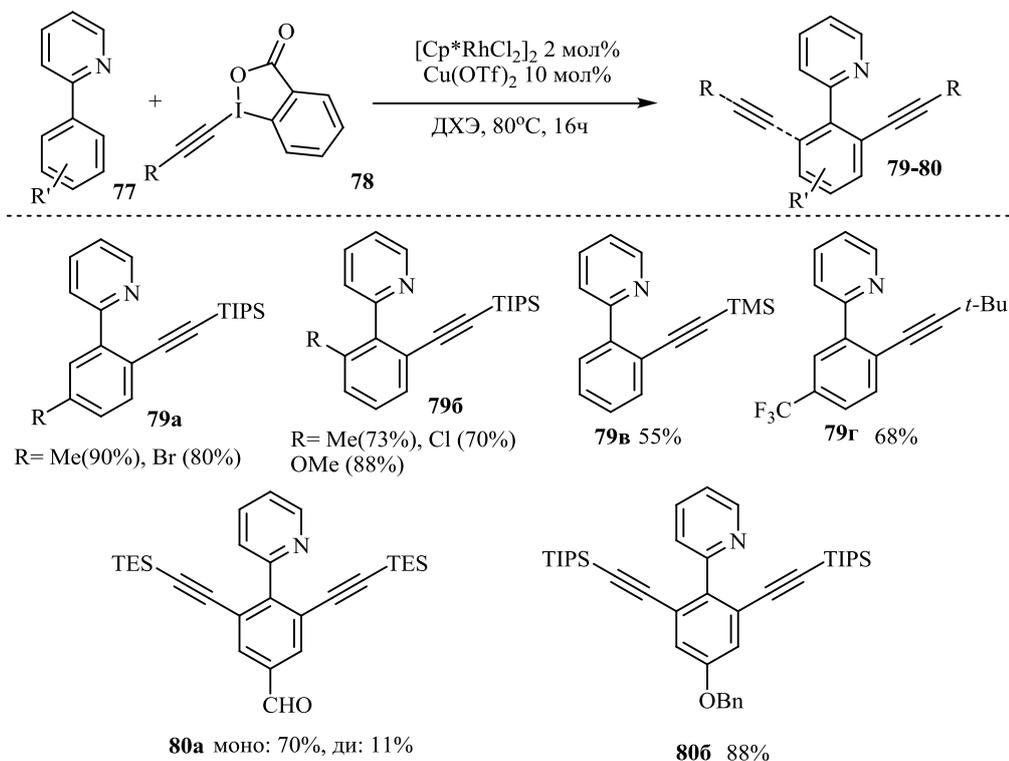


Схема 44. Взаимодействие фенилпиридинов с R-EBX.

В ходе исследования механизма был выделен родациклический интермедиат **81**, обработка которого эквимольным количеством алкина и AgNTf_2 при перемешивании в дихлорметане при комнатной температуре позволила получить интермедиат **82** в катионной форме (Схема 45). Строение **82** было подтверждено рентгеноструктурным анализом.

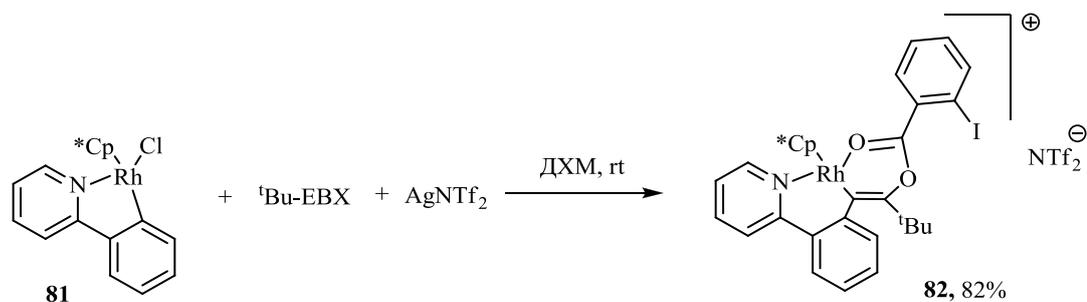


Схема 45. Образование родациклического интермедиата.

Другой группой ученых [79] было показано, что в независимости от электронной природы и стерического эффекта заместителей в молекуле *N*-пиридининдолина **83**, реакция *C7*-функционализации с *R*-EBX **78** гладко протекает в схожих условиях и приводит к получению целевых продуктов **84** с хорошими выходами (Схема 46). Высокую реакционную способность также продемонстрировали и другие алкины, такие как TES-EBX, TBS-EBX, TBDPS-EBX и *t*BU-EBX.

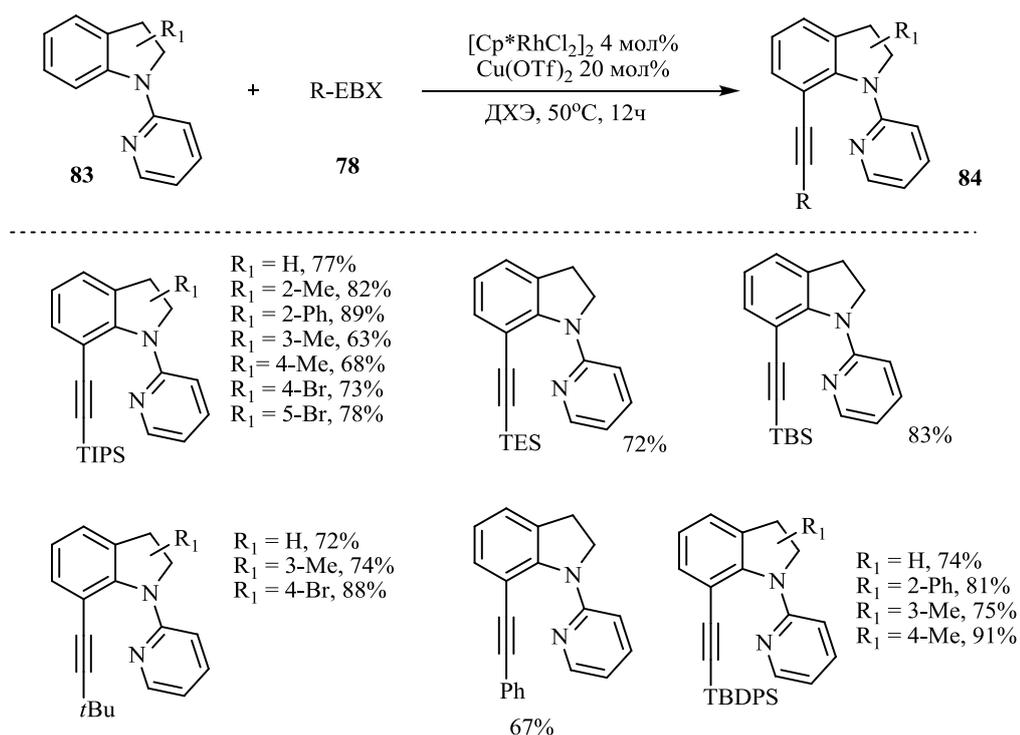
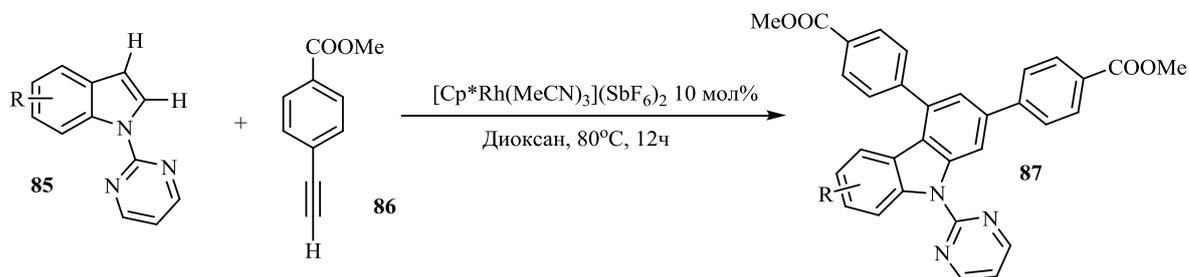


Схема 46. Взаимодействие замещенных *N*-пиридининдолинов с различными алкинами.

В 2015 группа Yi в своей работе [81] продемонстрировала новый Rh(III)-катализируемый метод межмолекулярного аннелирования индолов алкинами, который позволяет получить региоселективные карбазолы в достаточно мягких условиях. Авторами было установлено, что при нагревании в диоксане при 80°C в течение 12 часов

N-пиримидининдола **85** с метил-4-этинилбензоатом **86** с использованием 10 мол% катализатора $[\text{Cp}^*\text{Rh}(\text{MeCN})_3](\text{SbF}_6)_2$, образуются целевые продукты **87** с хорошими выходами (Схема 47).



R = H (85%), 4-CN (31%), 4-OMe (82%), 5-F (88%), 5-Cl (86%), 5-COOMe (71%), 6-NO₂ (69%)

Схема 47. Взаимодействие *N*-2-пиримидининдола с метил-4-этинилбензоатом.

Механизм данного превращения интересен тем, что, по мнению авторов, ключевым шагом является координация С2-положения индола с катализатором с образованием пятичленного родацикла **A**, причем данный цикл может координировать только одну молекулу алкина с образованием семичленного родацикла **B**. Последний координирует еще одну молекулу алкина, и далее превращается в интермедиат **B**, а затем в **Г**, в котором происходит координация с положением С3 индола. Дальнейшее окислительное элиминирование позволяет получить целевой продукт **87** и активную каталитическую частицу (Схема 48).

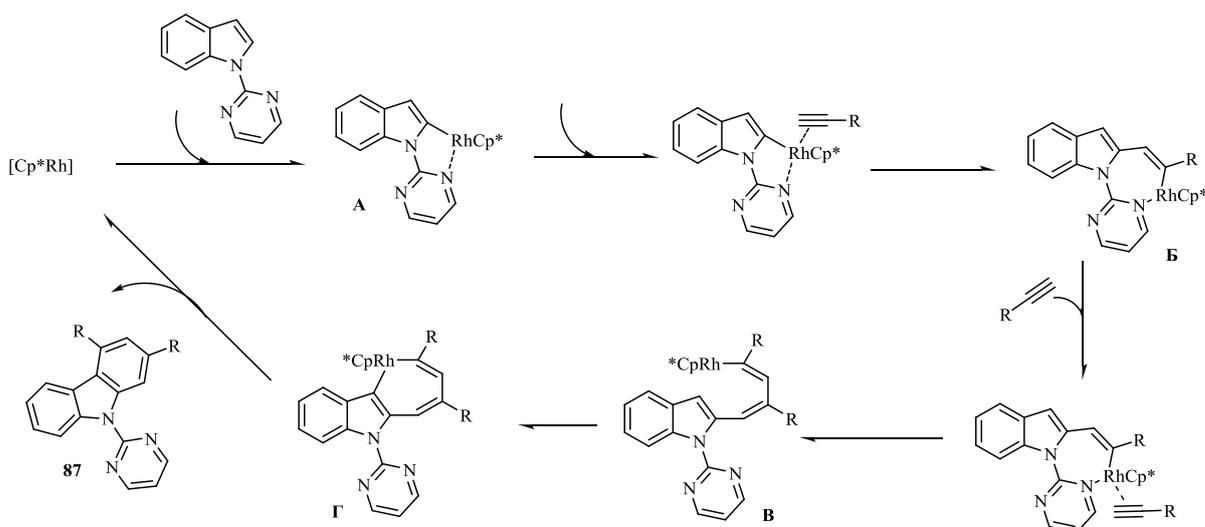


Схема 48. Механизм взаимодействия *N*-2-пиримидининдола с метил-4-этинилбензоатом.

1.6.3. Прочие электрофилы

В реакцию С-Н функционализации при содействии пиридиновой направляющей группы способны вступать также разнообразные альдимины **88**, содержащие акцепторные заместители у атома азота азометиновой связи [82]. Реакции осуществляются при нагревании в дихлорметане в присутствии стандартной каталитической системы, давая целевые продукты **89** с высокими выходами (Схема 49, Таблица 5).

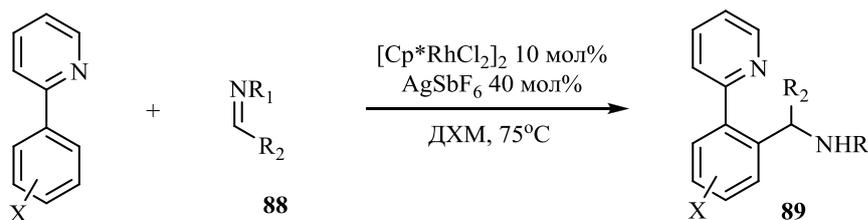
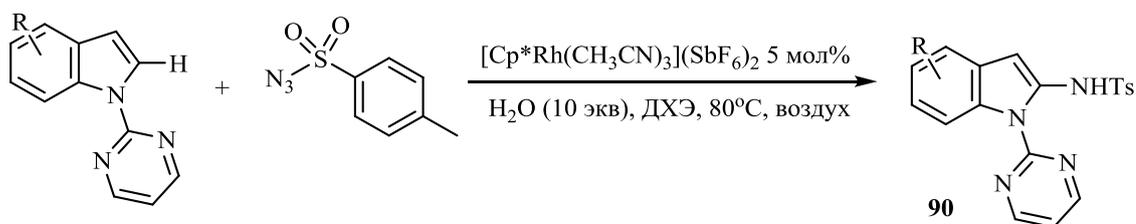


Схема 49. Взаимодействие арилпиридинов с имидами.

Таблица 5. Продукты взаимодействия арилпиридинов с имидами.

№ п/п	X	R ₁	R ₂	Выход, %
1	H	Boc	Ph	82
2	4-OMe	Boc	Ph	63
3	4-Ac	Boc	Ph	87
4	3-Me	Boc	Ph	89
5	H	Boc	4-ClC ₆ H ₄	77
6	H	Boc	4-NO ₂ C ₆ H ₄	77
7	H	Boc	4-CNC ₆ H ₄	50
8	H	Boc	4-CF ₃ C ₆ H ₄	95
9	H	Boc	2-тиофен	71
10	H	Ts	<i>n</i> -Bu	72

В 2012 году Li с коллегами исследовали C2-амидирование индолов сульфонилазидом в присутствии комплекса Rh(III) [83]. Использование 5 мол% катализатора [Cp*Rh(CH₃CN)₃](SbF₆)₂, 10-ти кратного избытка воды при нагревании реакционной смеси до 80°C на воздухе приводит к наибольшему выходу соответствующих продуктов **90** (Схема 50).



R = H (86%), 5-OMe (77%), 6-CF₃ (75%), 6-NO₂ (79%), 5-Br (83%), 6-Br (74%), 4-Cl (79%)

Схема 50. С2-амидирование индолов сульфонилазидом.

Во всех случаях реакция завершалась за 5 часов селективным образованием целевого продукта С2-функционализации. Для достижения полной конверсии исходного индола в случае нитропроизводного требуется увеличение продолжительности реакции в 2 раза.

Необычные электрофилы использовали в своей работе [84] Wang с коллегами, описав метод Rh-катализируемого С7-тиолирования и селенирования индолинов. Метод основан на взаимодействии *N*-пиримидининдолинов **91** с дисульфидами **92** и диселенидами **94** в присутствии 5 мол.% катализатора [Cp*RhCl₂]₂, 20 мол.% AgOTf и 1 экв. Ag₂CO₃ в качестве добавок. Было установлено, что С2, С3, С4, и С5-замещенные индолины с дисульфидами **92** дают соответствующие продукты **93** с хорошими выходами. Акцепторный заместитель -NO₂ снижает выход продуктов. Также авторами статьи было установлено, что заместители в положении С6 приводят к резкому уменьшению выхода соответствующих продуктов, что объясняется стерическим фактором. Алкил и бензил дисульфиды также совместимы с условиями реакции и дают соответствующие продукты, хоть и с низким выходом (Схема 51).

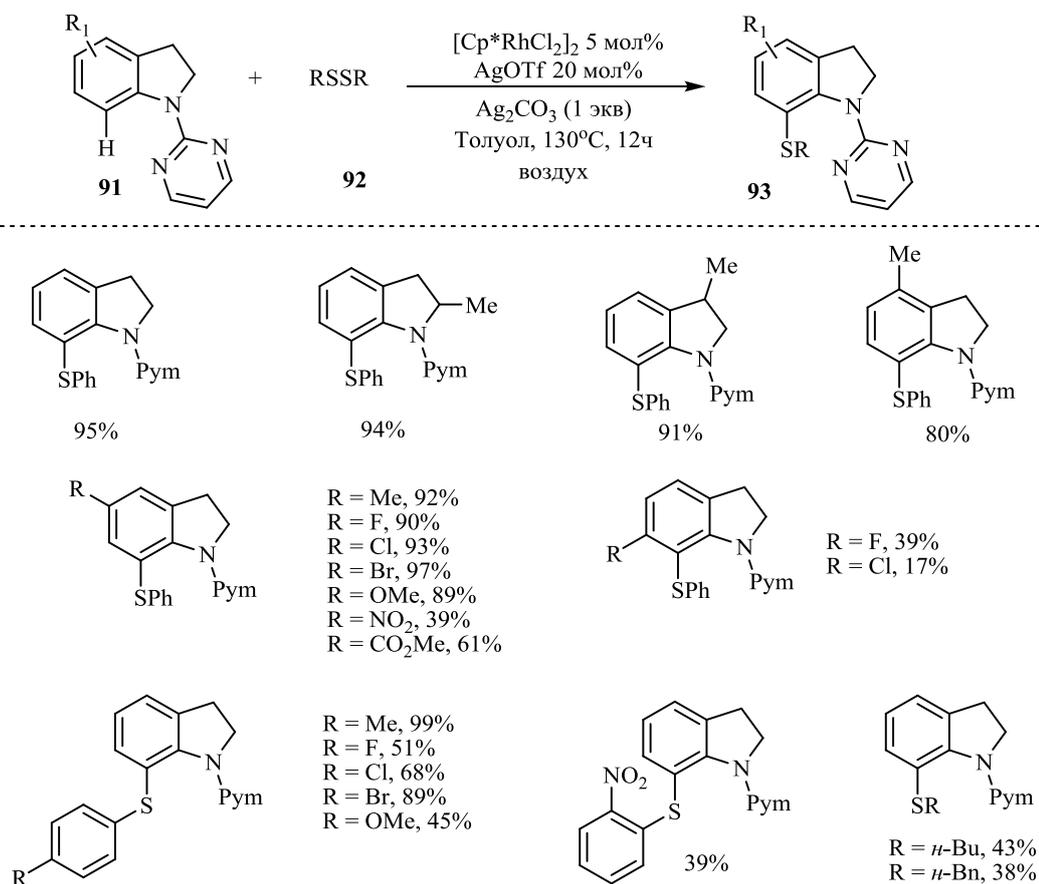


Схема 51. Реакция тиолирования *N*-пиридининдолинов.

Селенирование индолинов диселенидами **94** проводится в аналогичных условиях [84]. Изучение влияния различных заместителей в молекуле индолина показывает, что при наличии сильного электроноакцепторного заместителя (NO₂) в положении C5 продукт образуется с относительно низким выходом (30%), тогда как остальные замещенные индолины дают соответствующие продукты **95** с выходами от умеренных до хороших (Схема 52).

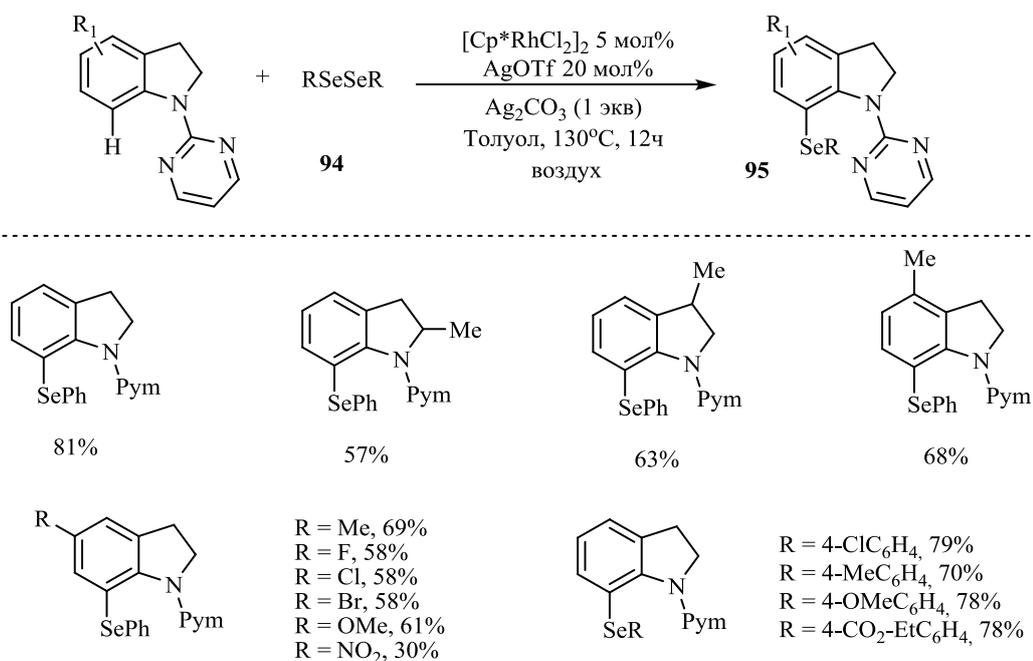


Схема 52. Реакция селенирования *N*-пиридининдолинов.

В 2014 году Li предложил использовать дисульфиды в качестве электрофилов в реакциях C-H активации арилпиридинов [85]. Оказалось, что нагревание 36 часов в *tert*-амиловом спирте исходных реагентов в присутствии катализатора [Cr*RhCl₂]₂ и добавок AgOTf, Cu(OAc)₂ приводит к *ortho*-тиолированию, благодаря хелатирующему содействию пиридинильной группы (Схема 53). Авторам удалось продемонстрировать возможности данного метода на большом числе ароматических соединений, причем во всех случаях реакция завершается селективным образованием продукта монотиолирования **96** с хорошим выходом.

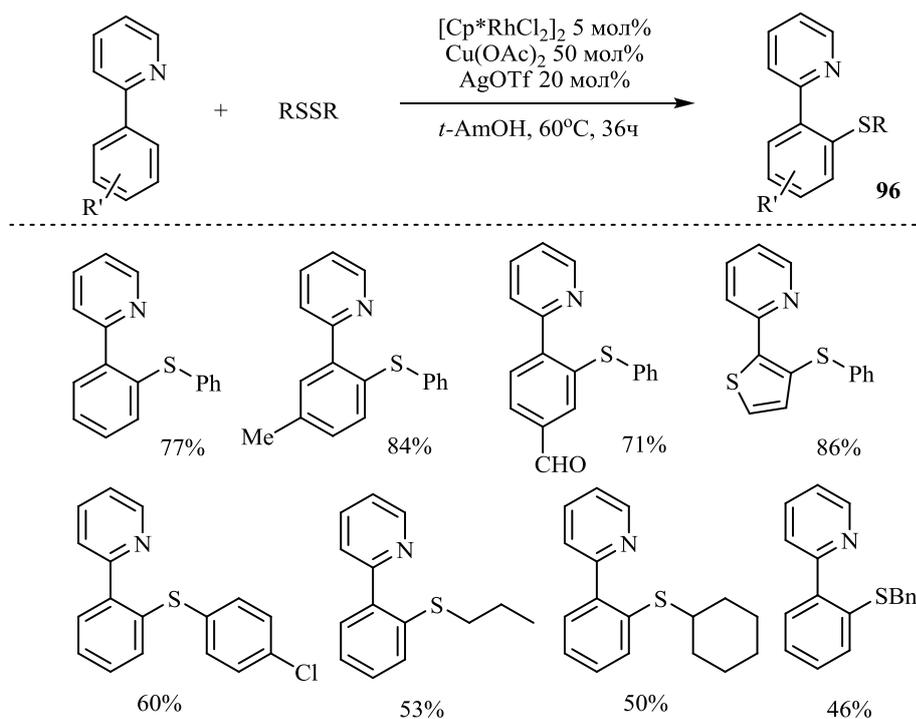


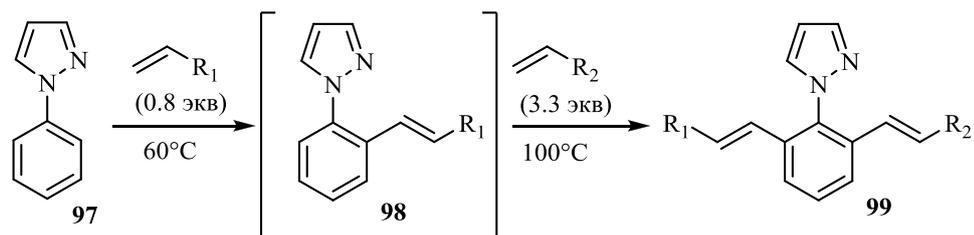
Схема 53. Реакция тиолирования фенилпиридинов.

Также, в работах [86-91] можно ознакомиться с реакциями арилирования, олефинирования, алкилирования, карбоксилирования и аминирования с участием пиримидинбензолов.

1.7. Пиразол как направляющая группа

Еще одним гетероциклом, который способен эффективно выполнять роль направляющей группы в каталитической функционализации ароматических и гетероароматических С-Н связей, оказался пиразол и его 3,5-диметилпроизводное. Одним из наиболее ярких примеров такой функционализации является разработанная группой Miura реакция 1-фенилпиразолов **97** с различными акрилатами и стиrolами [92-93]. При этом авторами было отмечено, что при относительно невысоких температурах (60°C) преимущественно образуется продукт моновинилирования **98** (который не выделяли), а при повышении температуры до 100°C и использовании избытка олефиновой компоненты (2.4 экв) реакция завершается образованием продукта дивинилирования **99**. Таким образом, варьируя условия реакции, можно контролировать селективность процесса

(Схема 54). Однако все попытки вовлечь в подобные превращения алифатические алкены не увенчались успехом.



$[\text{Cr}^*\text{RhCl}_2]_2$ (2 мол%), $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (4 экв), ДМФА

$\text{R}_1 = \text{Ph}$, $\text{R}_2 = \text{CO}_2(n\text{-Bu})$, 70% $\text{R}_1 = \text{CO}_2(n\text{-Bu})$, $\text{R}_2 = \text{Ph}$, 74%
 $\text{R}_1 = 2\text{-нафтил}$, $\text{R}_2 = \text{CO}_2(n\text{-Bu})$, 63% $\text{R}_1 = 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$, $\text{R}_2 = \text{CO}_2(t\text{-Bu})$, 65%
 $\text{R}_1 = (t\text{-Bu})\text{C}_6\text{H}_4$, $\text{R}_2 = \text{CO}_2(t\text{-Bu})$, 63% $\text{R}_1 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $\text{R}_2 = 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$, 55%

Схема 54. Реакция винилирования *N*-фенилпиразола.

В 2011 году группе Zhao удалось осуществить реакцию присоединения NH-5-фенилпиразолов **100** к дифенилацетилену (толану) в стандартных условиях C-H активации с образованием азациклических продуктов **101** с высокими выходами [94]. Также авторы установили, что найденные условия хорошо работают и в случае акрилатов, давая с высокой селективностью продукты окислительного аза-диолефинирования по Михаэлю **102** (Схема 55).

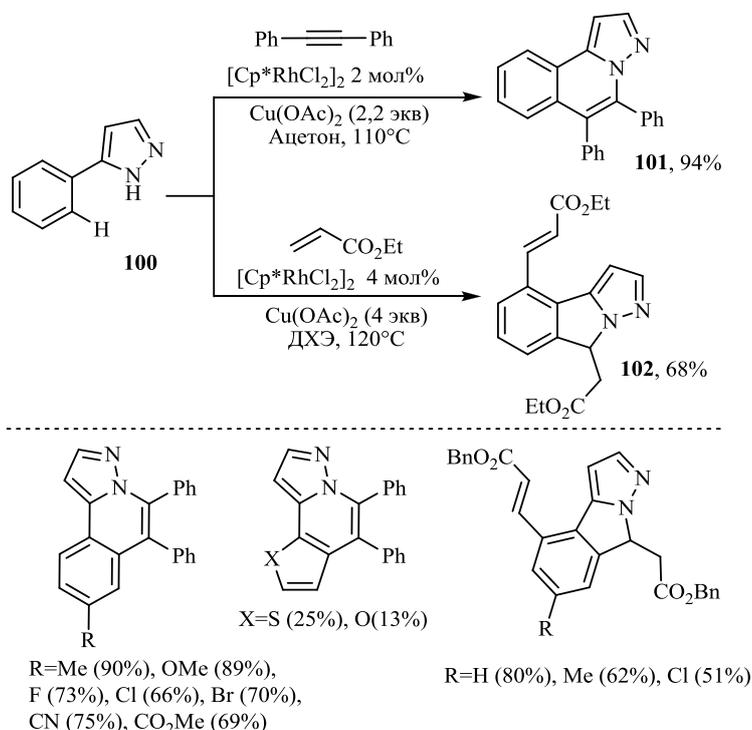


Схема 55. Реакция присоединения 5-фенилпиразола к алкинам и акрилатам.

1.8. Функционализация ароматических С-Н связей при катализе комплексами иридия и кобальта

Успехи, достигнутые в родий(III)-катализируемой С-Н активации ароматических sp^2 -связей, вдохновили химиков, работающих в данной области, на поиск новых более эффективных, синтетически доступных и дешевых каталитических систем. В данной главе суммированы опубликованные на текущий момент сведения о катализаторах на основе трехвалентных комплексов иридия и кобальта. Оказалось, что таких работ совсем немного и касаются они в основном модификации индолина и индола с использованием таких электрофильных реагентов как олефины, ацетилены, алкил- и арилазиды, а также азиды эфиров фосфорной и арилсульфокислот.

1.8.1. Алкены и алкины в качестве электрофилов

Так, в 2014 году Shibata и сотр. [95] опубликовали метод селективного С7-алкенилирования *N*-ацетилированных индолинов **103** в присутствии комплексов иридия(III). Реакцию осуществляли на воздухе при кипячении эквимольных количеств реагентов в 1,2-дихлорэтаноле в присутствии 5 мол.% димерного комплекса $[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$, 20 мол.% добавки AgOTf и 10 мол.% $\text{Cu}(\text{OAc})_2$. Авторы статьи исследовали влияние различных заместителей у кето-функции направляющей ацетильной группы и в дегидропиррольной части индолина, а также влияние различных заместителей в молекуле алкена, показав, что во всех случаях образуются целевые продукты **104** с хорошими выходами и высокой региоселективностью (Схема 56, Таблица 6).

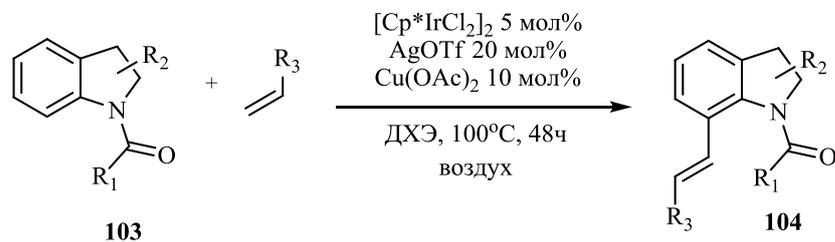


Схема 56. Взаимодействие *N*-ацетилиндолинов со стиrolами.

Таблица 6. Взаимодействие N-ацетилиндолинов со стиrolами.

№ п/п	R ₁	R ₂	R ₃	Выход, %
1	Et	H	Ph	86
2	i-Pr	H	Ph	84
3	NEt ₂	H	Ph	72
4	пиперидинил	H	Ph	65
5	Me	2-Me	Ph	96
6	Me	2-Ph	Ph	84
7	Me	3-Me	Ph	88
8	Me	H	3-MeOC ₆ H ₄	59
9	Me	H	CO ₂ Et	75
10	Me	H	SO ₂ Ph	60

Позднее группа Li в своей работе [96] описала метод селективного алкилирования индолинов в присутствии комплексов Ir(III) при комнатной температуре. Так, взаимодействие индолинов с алкинами **78** осуществляется в этаноле присутствии 2.5 мол.% [Cr*IrCl₂]₂, 10 мол.% AgNTf₂ и за 10 часов приводит к селективному образованию продуктов **105** с хорошими выходами (Схема 57). Также авторами статьи было установлено, что использование других алкинов, таких как TMS-EBX, TES-EBX и TBU-EBX, в качестве субстрата, не влияет на выход целевого продукта.

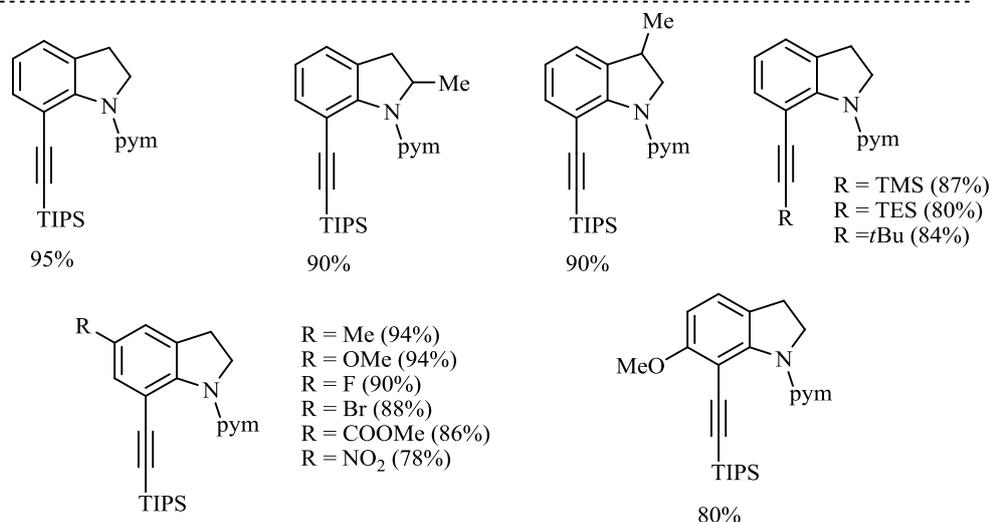
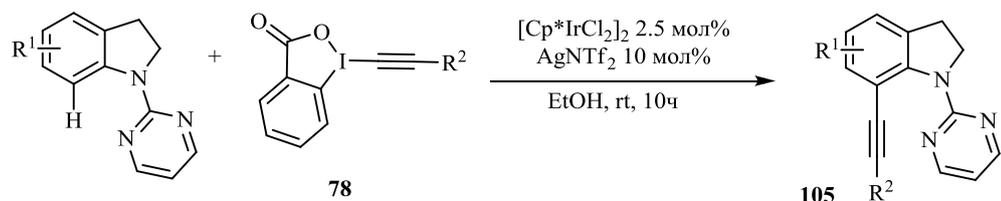


Схема 57. Взаимодействие *N*-пиримидининдолинов с алкинами.

1.8.2. Азиды в качестве электрофилов

Еще один пример применения азидов как электрофилов в реакции СН-активации описал в своей работе Zhu и сотр. [97]. При обработке 2-фенилпиридинов дифенилфосфоридами **106** в присутствии 4 мол.% катализатора [Cp*IrCl₂]₂, 16 мол.% AgSbF₆ и 50 мол.% AgOAc образуются продукты **107** (Схема 58). Примечательно, что авторам удалось выделить промежуточный иридацикл **108**, который при добавлении в реакционную смесь также позволяет получить продукты **107**.

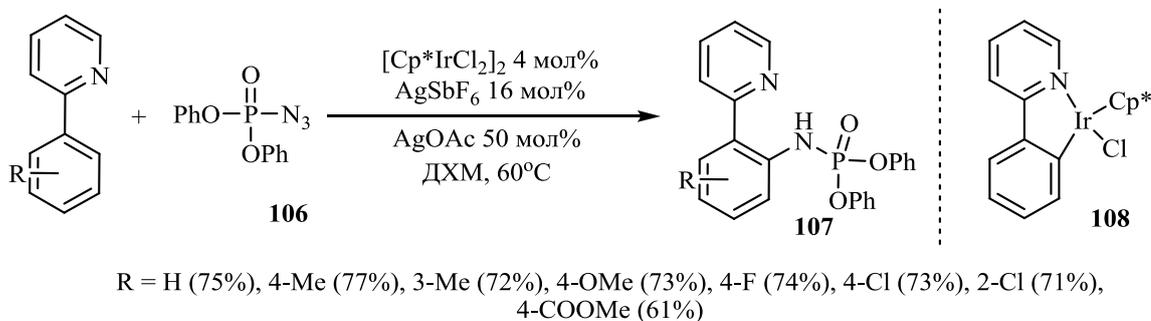


Схема 58. Взаимодействие 2-фенилпиридинов с дифенилфосфоридами.

Группа Kanaia [98] исследовала взаимодействие различных *N*-пиримидининдолов с тозиламидами **109** при катализе комплексом Co(III). Было установлено, что использование $[\text{Cr}^*\text{Co}(\text{CO})]_2$ и $\text{AgSbF}_6/\text{KOAc}$ в качестве добавок приводит к получению продуктов C2-активации индолов **110** (Схема 59, Таблица 7). Было исследовано большое количество исходных субстратов, содержащих различные функциональные группы, и во всех случаях реакция завершалась образованием целевого продукта с отличным выходом.

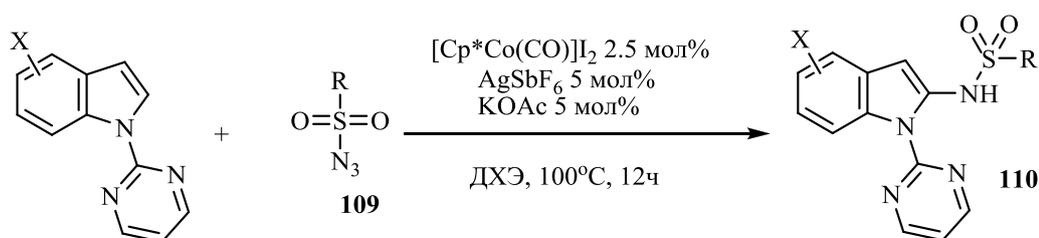


Схема 59. C2-активация индолов тозиламидами.

Таблица 7. C2-активация индолов тозиламидами.

№ п/п	X	R	Выход, %
1	H	4-Me-C ₆ H ₄	92
2	5-Me	4-Me-C ₆ H ₄	92
3	5-CO ₂ Me	4-Me-C ₆ H ₄	89
4	5-F	4-Me-C ₆ H ₄	89
5	4-Br	4-Me-C ₆ H ₄	88
6	H	C ₆ H ₅	87
7	H	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	87
8	H	4-Cl-C ₆ H ₄	88
9	H	Bn	97
10	H	Bu	86

Изучая C7-алкилирование индолинов **111** органическими азидами Shin и Chang в своей работе [99] установили, что использование комплексов Ir(III) позволяет проводить реакцию в более мягких условиях (даже при комнатной температуре) (Схема 60).

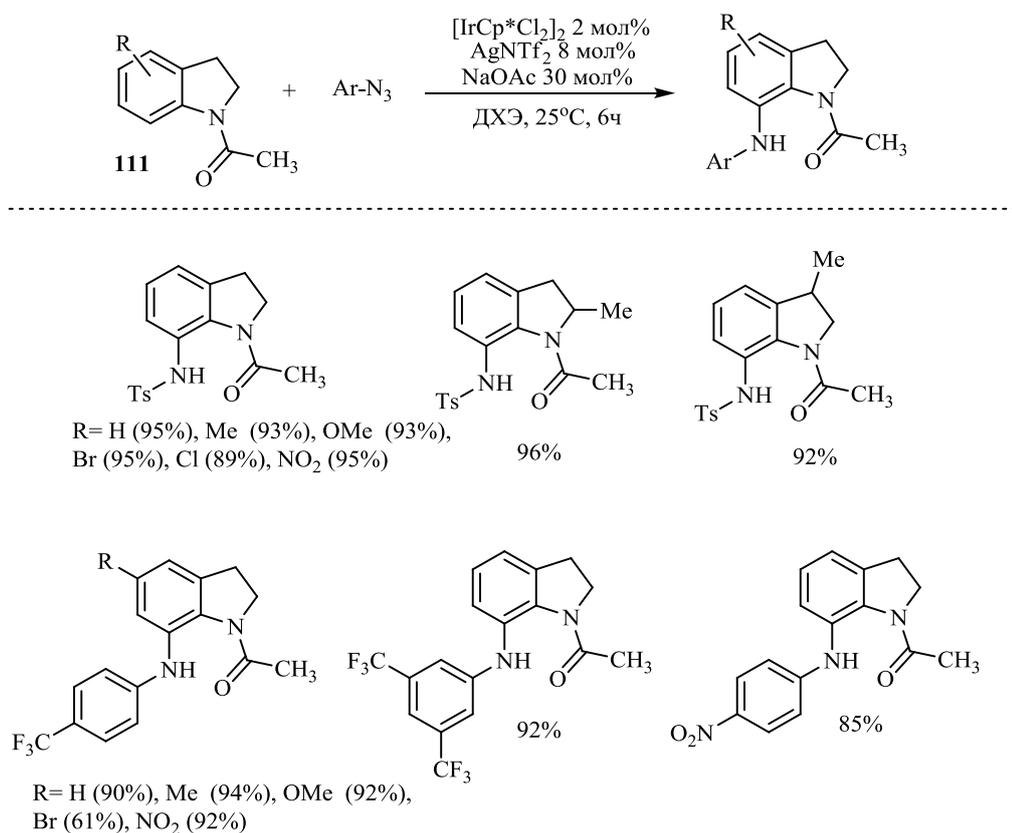


Схема 60. Взаимодействие *N*-ацетилиндолинов с ариламидами.

Также авторами был выделен промежуточный иридацикл **113**, образующийся при взаимодействии **111** с $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$ в присутствии Li_2CO_3 и AgOTfA , но с низким выходом 20% (Рисунок 3).

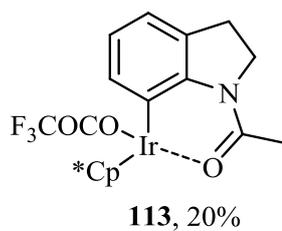


Рисунок 3. Шестичленный иридацикл.

Однако при переходе к алкиламидам **112** для получения продуктов **114** необходимо увеличение температуры и времени проведения реакции (Схема 61).

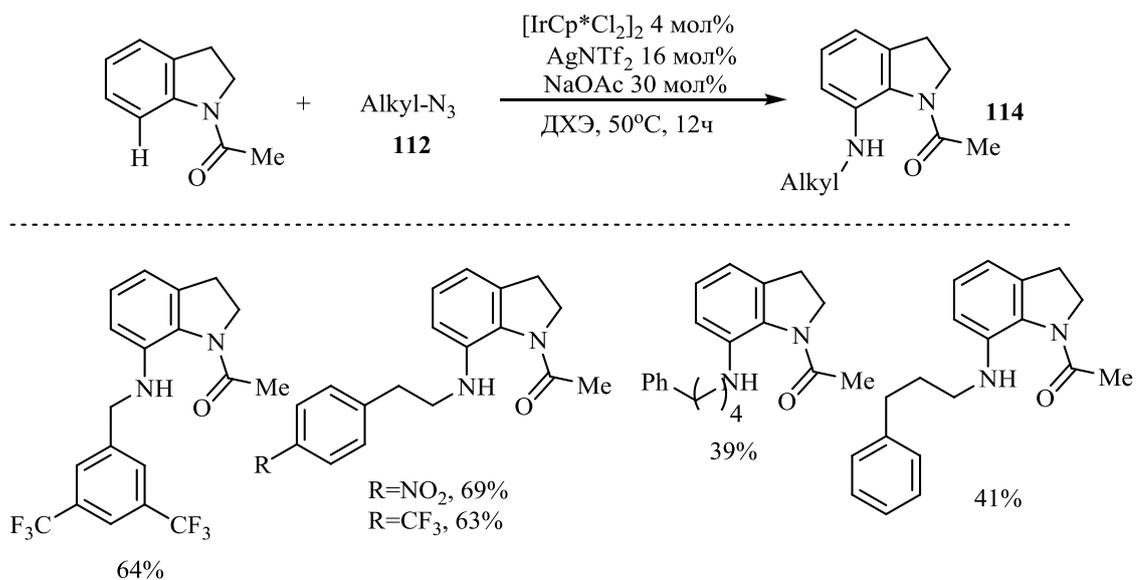


Схема 61. Взаимодействие *N*-ацетилиндолинов с алкилазидами.

1.9. Диазокарбонильные соединения в реакциях металлокарбеноидной C-H функционализации

Диазокарбонильные соединения являются уникальными синтонами в органическом синтезе. Их мягкое разложение под действием комплексов переходных металлов приводит к образованию чрезвычайно реакционноспособных металлокарбеноидов, которые способны вступать в самые разнообразные химические превращения, например, такие как реакции внедрения по связям X-H (где X = O, N, S, Si, C), различные сигматропные перегруппировки с участием илидов кислорода, серы и азота, а также в реакции циклоприсоединения с ненасыщенными субстратами [100-103].

В течение последних нескольких лет использование диазокарбонильных соединений в качестве электрофилов в металлокатализируемой функционализации ароматических C-H связей при содействии гетероатомсодержащих направляющих групп, все больше привлекает внимание ученых, работающих, прежде всего, в области синтеза биологически активных веществ.

Первая работа на эту тему, датированная 2012 годом, описывает синтез функциональнозамещенных бензолов **116** с использованием диазомалоната **115** в качестве источника соответствующего высокоэлектрофильного металлокарбеноида [104]. Роль направляющей группы в этом случае выполняет метоксимная функция (Схема 62).

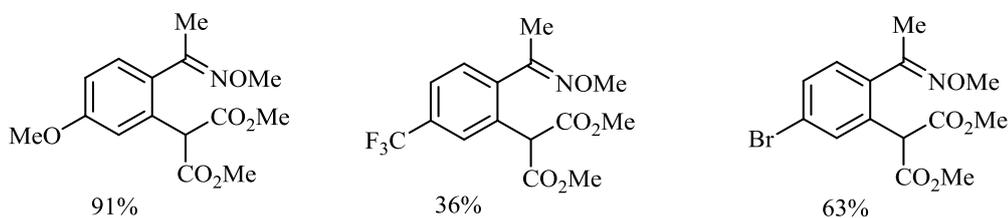
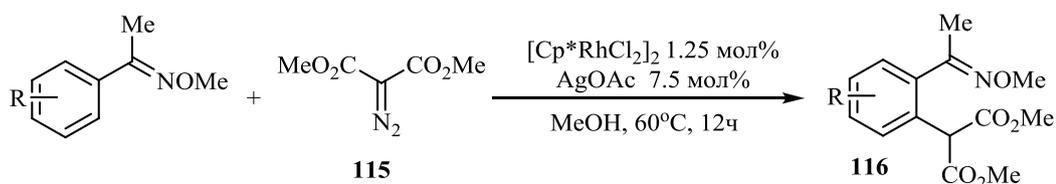


Схема 62. Взаимодействие арилоксимов с диазомалонатом.

Авторами было показано, что нагревание исходных реагентов в метаноле в течение 12 часов в присутствии катализатора $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ и серебряной добавки AgOAc приводит к селективному образованию продуктов внедрения карбена **116** в *орто*-положение ароматического ядра.

Спустя год Li с коллегами продемонстрировал селективное внедрение этилдиазомалоната **117** в *орто*-C-H-связи бензолов, содержащих в качестве направляющих пиразольную, пиримидильную или бензоксазольную группы (Схема 63) [105].

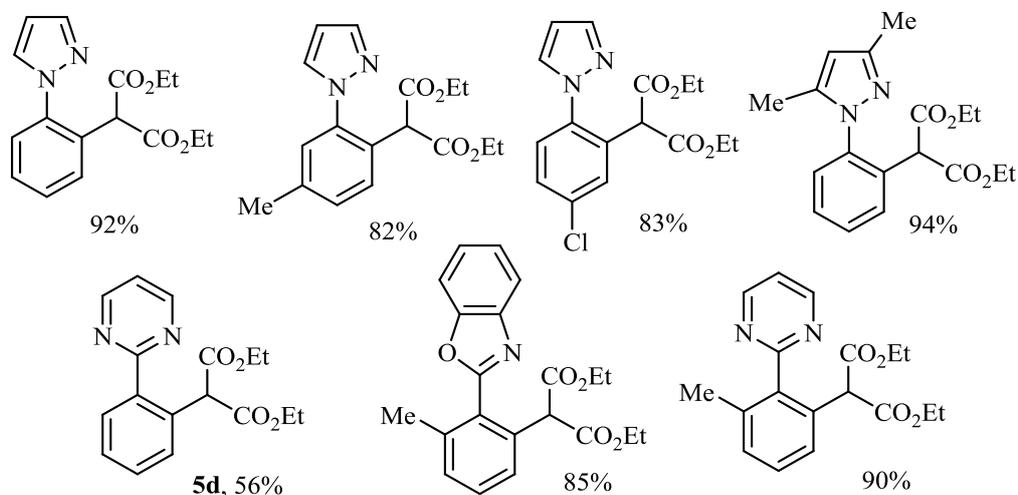
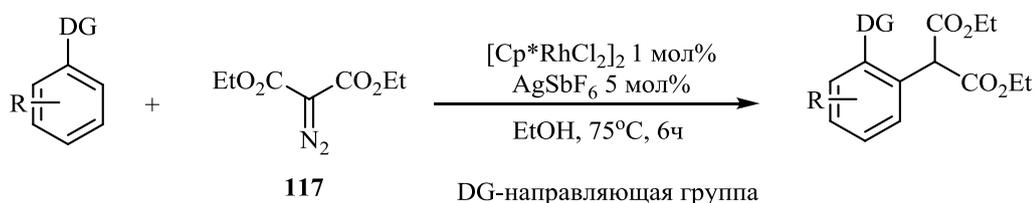


Схема 63. Внедрение этилдиазомалоната в *орто*-C-H связи бензолов.

Помимо диазомалоната в подобные превращения могут вступать и другие диазочарбонильные соединения, в которых одна из эфирных групп заменена на другую электроноакцепторную группу, например, такую как фосфорильная или сульфонильная [105]. Аналогичные результаты были получены при замене родиевой каталитической системы на кобальтсодержащую ($\text{Cr}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2/\text{AgSbF}_6$) [106].

Кроме того, 2-пиримидиновая направляющая группа эффективно работает для одновременной C2- и C7-функционализации индола при использовании более двух эквивалентов диазомалоната [107].

В 2014 году Yu осуществил синтез функциональнозамещенных бензолактамов **119**, основанный на карбеноидной *ortho*-C-H активации *N*-ацетоксибензамидов, которая сопровождается внутримолекулярной циклизацией с образованием пятичленного лактамного цикла [108]. Так, обработка бензамидов **118** метилдиазомалонатом **115** в присутствии $[\text{Cr}^*\text{Rh}(\text{OAc})_2]$ и последующее нагревание в ТГФ в течение 4 часов позволяет получить соответствующие продукты **119** с хорошим выходом (Схема 64).

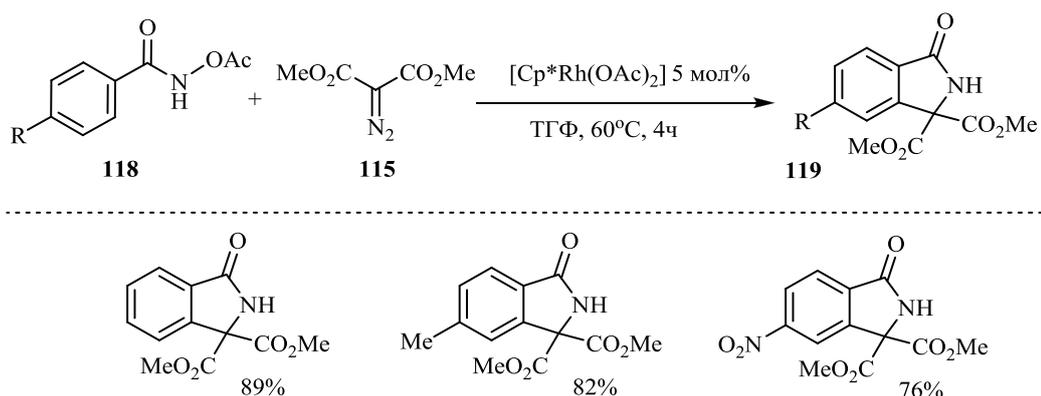


Схема 64. Синтез функциональнозамещенных бензолактамов.

В данном случае нет необходимости использовать какую-либо добавку, так как комплекс $[\text{Cr}^*\text{Rh}(\text{OAc})_2]$ сразу координируется с молекулой бензамида с высвобождением молекулы уксусной кислоты (AcOH), которая и способствует циклизации на последней стадии каталитического цикла (Схема 65)

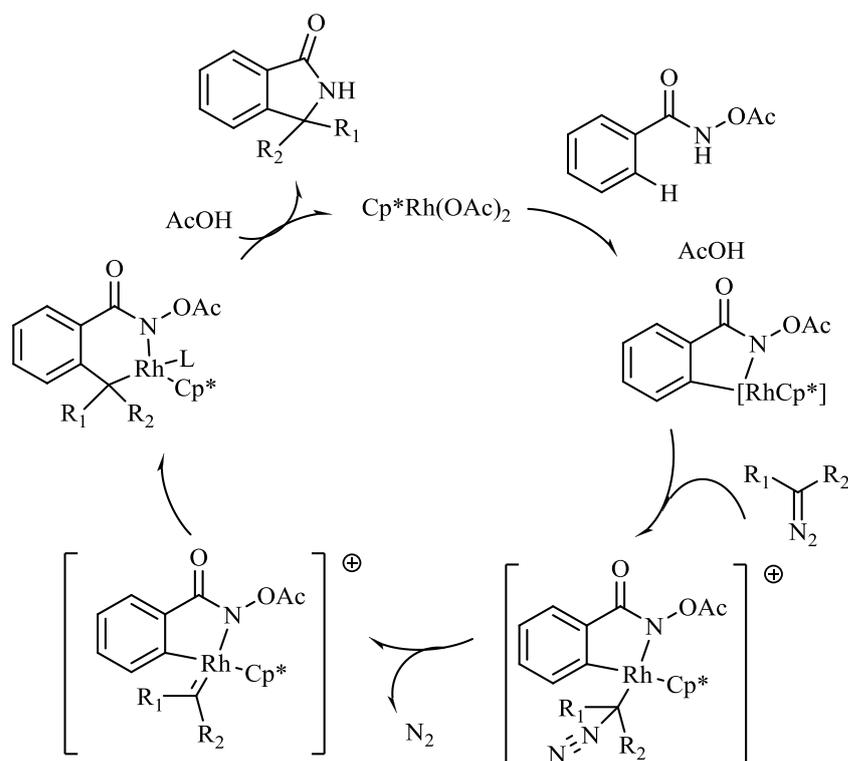


Схема 65. Механизм карбеноидной *орто*-С-Н активации *N*-ацетоксибензамидов.

Кроме того, роль уходящей АсО-группы может также выполнять пивалоилоксигруппа [109].

Группа Kim исследовала реакции *N*-фенилпиримидин-2-аминов **120** с разнообразными диазомалонатами при катализе $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ с использованием в качестве перелигандирующей добавки ацетата серебра AgOAc (Схема 66) [110].

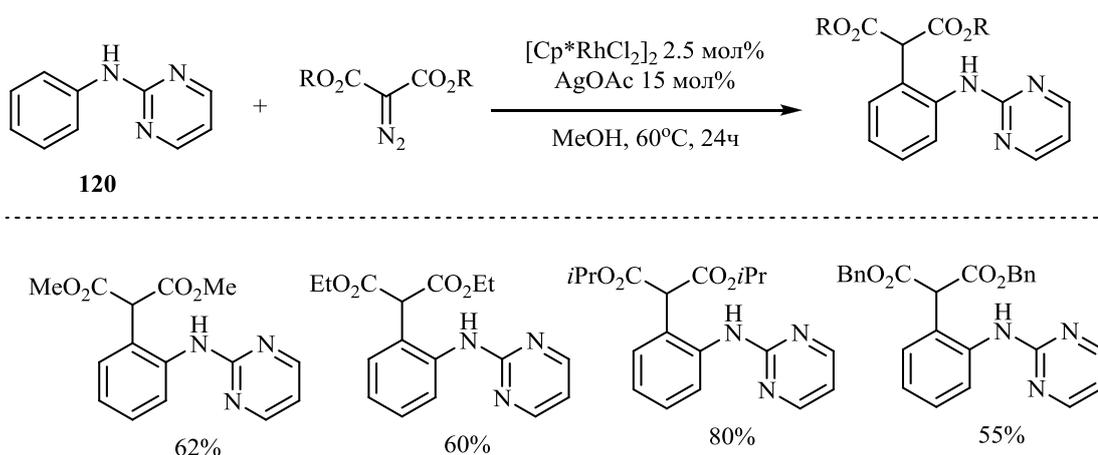


Схема 66. Реакция *N*-фенилпиримидин-2-амина с диазомалонатами.

Та же группа исследователей спустя год опубликовала работу, посвященную реакциям азобензолов **121** с диазомалонатами [111]. В данном случае авторы установили,

что самой эффективной каталитической системой является $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2/\text{AgSbF}_6$. Во всех случаях, при наличии заместителей в ароматическом ядре образуется продукт моновнедрения **122** (Схема 67). В случае использования незамещенного азобензола образуется побочный продукт дизамещения. Таким образом, авторы продемонстрировали, что аза-функция может эффективно выполнять роль направляющей группы.

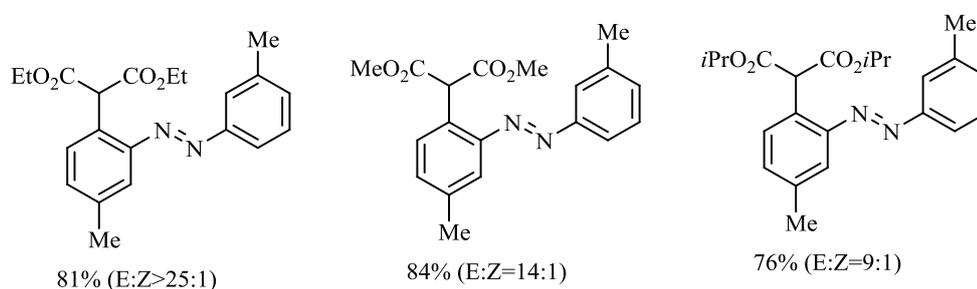
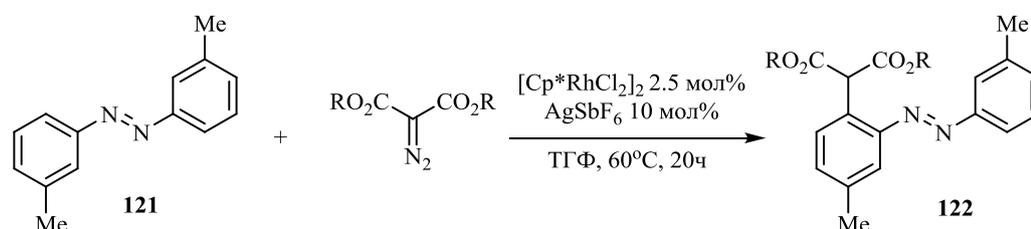


Схема 67. Взаимодействие азобензолов с диазомалонатами.

Zhou с коллегами провел успешный синтез C7-замещенных индолинов, основанный на металлокарбеноидной C-H функционализации индолинов с использованием этилдиазомалоната **117** [112]. В качестве катализатора был выбран комплекс $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ в количестве 2.5 мол.%, а AgSbF_6 в качестве наиболее эффективной добавки (в количестве 10 мол.%) (Схема 68).

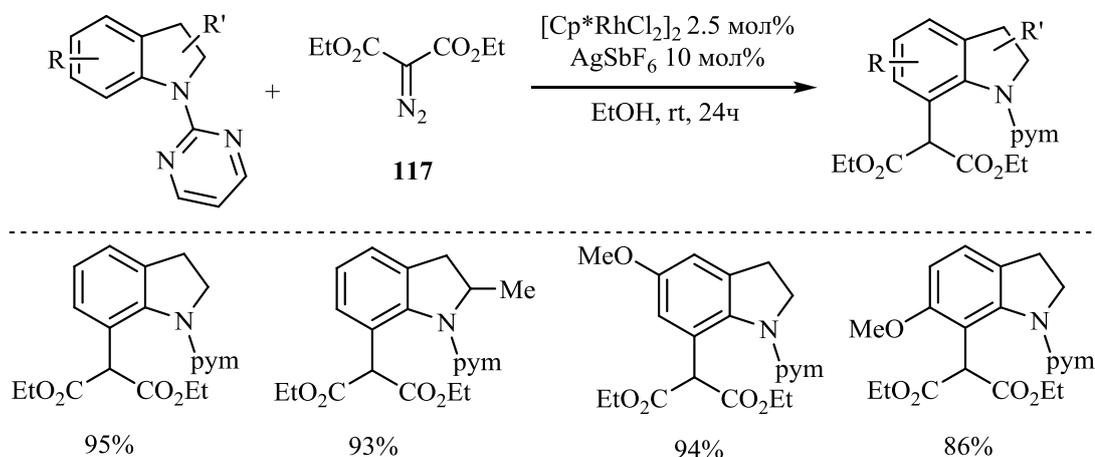


Схема 68. Металлокарбеноидная C-H функционализация индолинов.

Заключение

Металлокатализируемая функционализация ароматических С-Н связей при хелатном содействии подходящей направляющей группы, безусловно, является одним из наиболее эффективных и атом-экономичных методов селективного образования новых связей углерод-углерод и углерод-гетероатом. Благодаря стремительному развитию данной области, особенно в течение последних пяти лет, был найден ряд гетероатомсодержащих группировок, способных эффективно выполнять роль направляющих групп в разнообразных химических превращениях, таких как реакции арилирования, олефинирования, алкилирования, карбонилирования, аминирования и др. Простота и высокая селективность процесса металлокатализируемой С-Н активации сразу же сделали данную стратегию чрезвычайно востребованной в синтезе более сложных органических молекул, включая биологически активные соединения. Несмотря на впечатляющие успехи в данной области, многие вопросы, касающиеся, прежде всего, выбора ароматического субстрата, направляющей группы, каталитической системы, а также электрофильного партнера кросс-сочетания существенно влияют на результат реакции и часто носят случайный характер. Важно также отметить, что до настоящего исследования данная методология практически не использовалась в синтезе фторированных молекул, включая CF_3 -содержащие соединения. Поэтому весьма актуальным является проведение комплексных исследований, которые привели бы к созданию надежного метода синтеза многофункциональных ароматических соединений, содержащих фармакофорную трифторметильную группу.

Глава 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Введение

Диазочарбонильные соединения являются уникальными синтонами в органической химии. Их мягкое разложение под действием комплексов переходных металлов приводит к образованию чрезвычайно реакционноспособных металлокарбеноидов, которые далее способны вступать в целый ряд химических превращений, таких, например, как циклоприсоединение к ненасыщенным связям, различные сигматропные перегруппировки с участием илидов азота, серы и кислорода, а также реакции внедрения по связям X-H (где X = N, O, S) [101-103].

В течение последних лет металлокарбеноидная функционализация C-H связей приобрела чрезвычайно важное значение как эффективный и атом-экономичный метод модификации природных и синтетических биоактивных соединений. В отличие от традиционной металлокатализируемой C-H активации карбеноидная C-H функционализация предусматривает использование диазосоединения [100], потеря азота в котором является движущей силой образования высокоэлектрофильного карбеноида. Последний далее способен внедряться в подходящую C-H связь с образованием новой углерод-углеродной связи, давая соответствующие продукты кросс-сочетания. В рамках данной концепции наиболее часто применяются α -дiazocarboxylates донорно-акцепторного типа, реже – производные diazomalonic acid, а фторсодержащие диазосоединения акцептор-акцепторного типа до настоящего времени оставались практически неисследованными.

Поэтому представлялось интересным изучить реакции металлокарбеноидной функционализации sp^2 гибридизованных C-H связей, используя в качестве источника карбена легкодоступный α -трифторметил- α -дiazocarboxylate, что позволило бы разработать эффективные методы синтеза новых CF_3 -содержащих производных ароматических и гетероароматических соединений в условиях гомогенного металлокомплексного катализа.

2.1. Медь-катализируемая CF₃-карбеноидная C-H функционализация индола, пиррола и их производных

Модификация биоактивных соединений фторсодержащими функциональными группами является одним из наиболее эффективных методов поиска новых лекарственных препаратов. Особое внимание при этом уделяется трифторметилсодержащим соединениям благодаря уникальным свойствам CF₃-группы, таким как высокая электроотрицательность, большой стерический объем и ярко выраженный гидрофобный характер. Эти характеристики способны существенным образом улучшить эффективность действия потенциальных терапевтических агентов [113-114]. Поэтому разработка новых методов селективного введения CF₃-групп в биоактивные молекулы является актуальным направлением современного органического синтеза.

2.1.1. Синтез трифторметилсодержащих индолов

Известно, что индол и его производные являются важными структурными элементами многих биологически активных веществ как природного, так и синтетического происхождения [115-120]. Среди существующих стратегий синтеза таких соединений прямая функционализация индольного ядра представляет собой наиболее эффективный путь к структурно разнообразным индолам [121-125], включая их фторированные производные [126-130]. В связи с этим, реакции внедрения высокоэлектрофильных карбеноидов, образующихся при разложении диазосоединений под действием различных металлов, является особенно привлекательным методом синтеза разнообразных функционально замещенных индолов [131]. Однако результат такого взаимодействия зависит от положения и природы заместителей как в структуре индола, так и диазосоединения [132]. Несмотря на имеющиеся успехи в этой области, большинство публикаций связано с использованием металлокарбеноидов донорно-акцепторного типа. До настоящего исследования в литературе были опубликованы лишь два примера акцептор-акцепторных карбеноидов, сгенерированных из диазомалоната при катализе солями родия и меди, которые были использованы в прямой C-H функционализации индольного ядра [133-134].

Для установления принципиальной возможности внедрения CF₃-карбена в молекулу индола первоначально нами была исследована реакция метил-3,3,3-трифтордиазопропионата **1** с незамещенным индолом при катализе

тетраацетатом родия, который наиболее часто применяется для мягкого разложения диазосоединений. В результате было установлено, что реакция осуществляется при нагревании в толуоле (90°C) в присутствии 5 мол.% $Rh_2(OAc)_4$, сопровождается выделением азота и завершается за 30 минут образованием смеси продуктов внедрения CF_3 -карбена по N1-, C2- и C3-положениям индольного цикла в сопоставимых количествах (Схема 1).

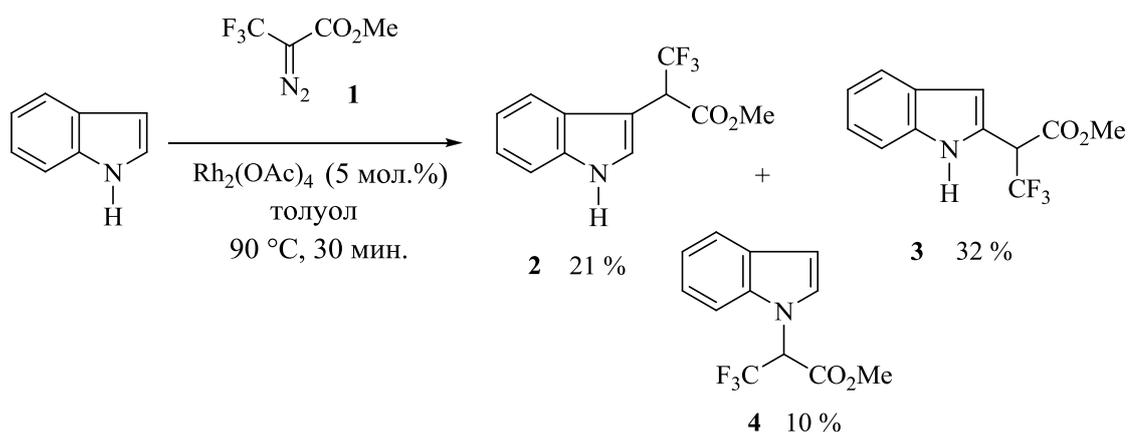
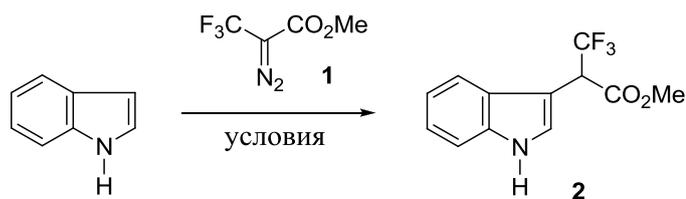


Схема 1. Взаимодействие индола с метил-3,3,3-трифтордиазопропионатом.

Все продукты **2**, **3** и **4** были выделены с помощью колоночной хроматографии и полностью охарактеризованы стандартными методами физико-химического анализа. Отсутствие селективности в данной реакции, вероятно, связано как с необычно высокой температурой разложения диазосоединения **1**, стабилизированного двумя электроноакцепторными группами, так и с чрезвычайно высокой реакционной способностью образующегося родиевого карбеноида.

Далее в реакции индола с CF_3 -замещенным диазопропионатом **1** была протестирована каталитическая активность коммерчески доступных медных комплексов, таких как ацетилацетонат и трифторацетилацетонат меди [$Cu(acac)_2$ и $Cu(F_3-acac)_2$]. Реакции осуществляли в метиленхлориде или толуоле, при этом количество катализатора варьировали в интервале от 0.2 до 5 мол.% (Таблица 1).

Таблица 1. Оптимизация условий реакции.



№ п/п	Растворитель	T (°C)	Время	Катализатор (мол.%)	2 ^[a] (%)
1	CH ₂ Cl ₂	40	24 ч	Rh ₂ (OAc) ₄ (5)	0
2	толуол	90	30 мин	Rh ₂ (OAc) ₄ (5)	21
3	CH ₂ Cl ₂	40	24 ч	Cu(acac) ₂ (5)	0
4	толуол	95	30 мин	Cu(acac) ₂ (5)	68
5	толуол	95	35 мин	Cu(acac) ₂ (1)	65
6	толуол	95	40 мин	Cu(acac) ₂ (0.2)	60
7	CH ₂ Cl ₂	40	24 ч	Cu(F ₃ -acac) ₂ (5)	0
8	толуол	95	15 мин	Cu(F ₃ -acac) ₂ (5)	77
9	толуол	95	20 мин	Cu(F ₃ -acac) ₂ (1)	75
10	толуол	95	20 мин	Cu(F₃-acac)₂ (0.2)	75

^[a]Выход после колоночной хроматографии на силикагеле.

Так, было обнаружено, что в хлористом метиле в присутствии 5 мол.% Cu(acac)₂ взаимодействие реагентов не происходит даже при длительном кипячении (пример 3), как это было предварительно установлено для Rh-катализируемой реакции (пример 1). Однако при замене растворителя на более высококипящий толуол начало реакции было зафиксировано лишь при 90°C по характерному выделению азота. Дальнейшее нагревание реакционной смеси в течение 30 минут приводило к полной конверсии исходных реагентов и образованию продукта внедрения карбена по 3-му положению индола **2** с хорошим выходом и селективностью (пример 4). При анализе спектров ¹⁹F ЯМР-спектроскопии в реакционной смеси альтернативный продукт внедрения по 2-му положению **3** был обнаружен в количестве 9 мол.%, причем продукта внедрения карбена по атому азота **4** (см. Схема 1) обнаружено не было.

Сравнимые результаты были получены при уменьшенной загрузке катализатора (примеры 5 и 6). Кроме того, нами было найдено, что замена Cu(acac)₂ на Cu(F₃-acac)₂ приводит к лучшим выходам продукта внедрения **2** (примеры 8, 9), даже при загрузке катализатора в количестве 0.2 мол.% (пример 10). В этом случае содержание в реакционной смеси побочного продукта **3** оказалось менее 5 %.

Найденные оптимальные условия были успешно использованы для осуществления CF_3 -карбеноидной функционализации коммерчески доступных индолов с различными заместителями в положениях 1, 2 и 5 индольного ядра, что позволило получить соответствующие продукты C3-внедрения **5a-i** с отличными выходами и высокой региоселективностью (Схема 2, Таблица 2). Природа заместителя как в пиррольной, так и в бензольной части индола не оказывает существенного влияния на условия проведения и выход целевых продуктов. Единственным исключением является реакция с индолом, содержащим *трет*-бутилоксикарбонильную (Вос) группу на атоме азота (пример 10). В этом случае образуется сложная смесь продуктов, что, вероятно, связано с пониженной реакционной способностью индола из-за электроноакцепторного влияния Вос-группы.

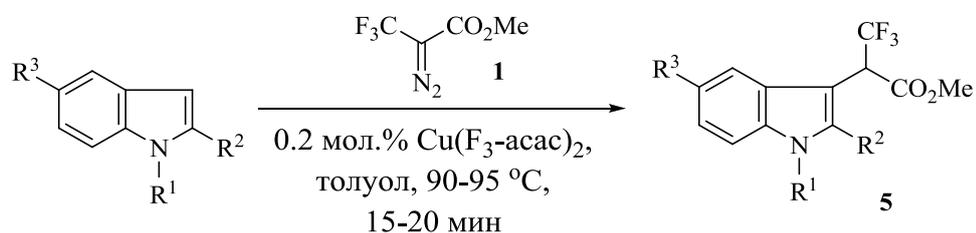


Схема 2. Медь-катализируемая C3-функционализация индолов.

Таблица 2

№ п/п	R ¹	R ²	R ³	Продукт	Выход (%)
1	Me	H	H	5a	98
2	H	Ph	H	5b	93
3	H	Me	H	5c	85
4	Me	Ph	H	5d	88
5	Me	Me	H	5e	97
6	Me	H	Br	5f	91
7	H	H	NO ₂	5g	72
8	H	Me	OMe	5h	80
9	H	H	CO ₂ Me	5i	79
10	Вос	H	H	-	0

Данные условия оказались также пригодными для C2-функционализации индолов, в которых место максимальной электронной плотности (положение C3) блокировано заместителем. Так, в реакции диазокарбонилата **1** со скатолом и его *N*-метилпроизводным были получены соответствующие C2-замещенные продукты **6a** и **6b** с хорошими выходами (Схема 3).

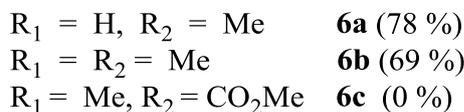
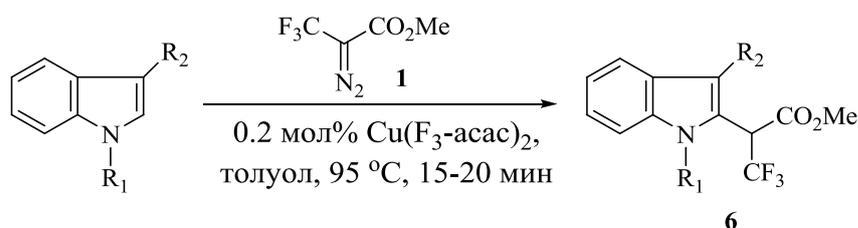


Схема 3. Медь-катализируемая C2-функционализация индолов.

Однако *N*-метилиндол, содержащий электроноакцепторную карбометоксильную группу в 3-ем положении, оказался абсолютно неактивным (пример **6c**) в реакции внедрения CF₃-карбена даже при увеличенной загрузке катализатора и длительном кипячении в толуоле.

Разработанный метод карбеноидной C3-функционализации индолов был также успешно применен к синтезу первого представителя CF₃-содержащих пауллонов (Paullones), интерес к которым обусловлен тем, что среди соединений этого класса производных индола найдены высокоэффективные ингибиторы циклинзависимых киназ (CDKs), обладающие широким спектром биологических свойств, включая противоопухолевую активность [135-137].

Так, используя найденные условия, из доступного 2-*o*-нитрофенилиндола и диазокарбоксилата **1** первоначально был синтезирован индол **7**. Последующее восстановление нитрогруппы в производном **7** путем палладий-катализируемого гидрирования водородом в метаноле при комнатной температуре приводит к образованию соответствующего аминопроизводного **8**. Внутримолекулярная циклизация последнего легко осуществляется при нагревании в диоксане в присутствии уксусной кислоты и завершается за 30 минут образованием желаемого CF₃-пауллона **9** с высоким выходом (Схема 4).

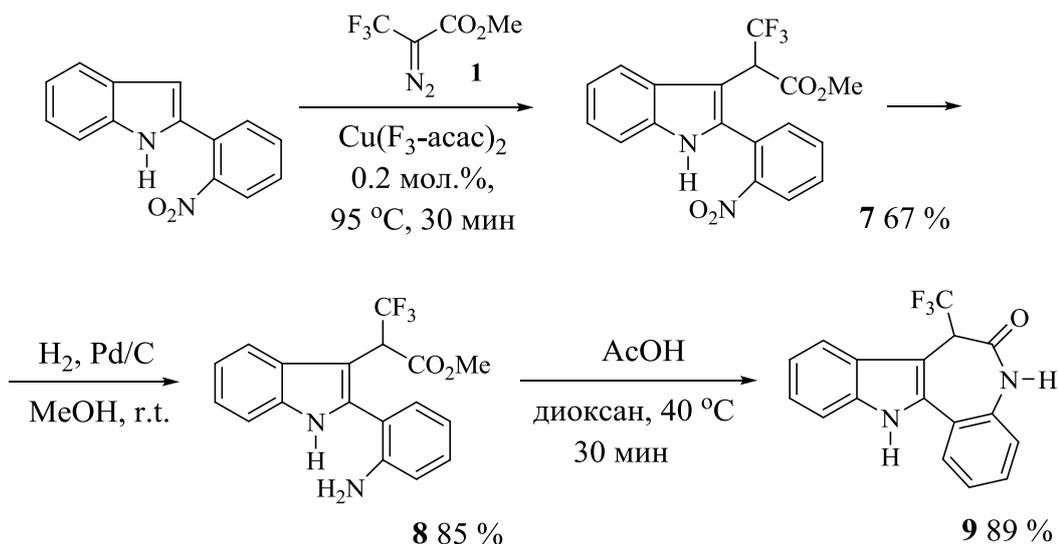


Схема 4. Синтез CF₃-пауллона.

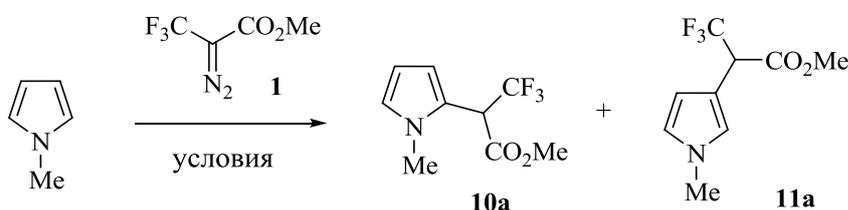
2.1.2 Синтез трифторметилсодержащих пирролов

Пиррол и его производные являются базовыми гетероциклами для поиска потенциальных лекарственных препаратов, средств защиты растений, а также новых материалов [138-139]. Они встречаются в составе природных и синтетических соединений, проявляющих различные виды биологической активности, включая противораковую, противовоспалительную и антибиотическую [140-141]. Несмотря на ряд публикаций по карбеноидной СН-функционализации пиррольного ядра [142-144], в литературе отсутствуют сведения об использовании для этих целей трифторметилсодержащих диазосоединений.

Опираясь на результаты, полученные при исследовании С-Н функционализации индолов, на модельной реакции *N*-метилпиррола с трифтордиазопропионатом **1** нами первоначально был протестирован в качестве катализатора тетраацетат диродия. В результате обнаружено, что реакция эквимольных количеств реагентов осуществляется при кипячении в метиленхлориде в присутствии 1 мол.% Rh₂(OAc)₄ и завершается за 40 мин. образованием смеси соответствующих продуктов С2-(**10a**)- и С3-(**11a**)-функционализации в соотношении 2:1 соответственно с общим выходом 41 % (пример 1, Таблица 3). Кроме того, из реакционной смеси было выделено существенное количество не вступившего в реакцию исходного *N*-метилпиррола. Анализ ¹⁹F ЯМР-спектроскопии реакционной смеси также свидетельствовал об образовании большого числа побочных продуктов, которые сложно идентифицировать. Похожие данные были получены при

нагревании смеси реагентов в толуоле (пример 2, Таблица 3). При переходе к ацетилацетонатным комплексам меди (примеры 3-7, Таблица 3) было установлено, что реакция происходит (90-95°C в толуоле) гораздо чище с полной конверсией пиррола и более высокими выходами. Наилучшие результаты были получены при использовании трифторацетилацетоната меди в количестве 1 мол.%. Однако все попытки добиться высокой селективности процесса не увенчались успехом. Даже медленное добавление раствора диазосоединения к значительному избытку пиррола (5-10 эквивалентов) не влияет на соотношение продуктов C2- и C3-внедрения.

Таблица 3. Оптимизация условий реакции.



№ п/п	Растворитель	T (°C)	Время, (мин.)	Катализатор (мол.%)	Соотношение ^[a] 10a:11a	Общий выход ^[b] (%)
1	CH ₂ Cl ₂	40	40	Rh ₂ (OAc) ₄ (1)	2:1	41
2	Толуол	60	30	Rh ₂ (OAc) ₄ (1)	3:2	52
3	CH ₂ Cl ₂	40	24	Cu(acac) ₂ (5)	-	0
4	Толуол	95	30	Cu(acac) ₂ (5)	3:1	71
5	Толуол	95	35	Cu(acac) ₂ (1)	3.2:1	68
6	Толуол	90	20	Cu(F ₃ -acac) ₂ (3)	3.5:1	80
7	Толуол	90	15	Cu(F₃-acac)₂ (1)	4:1	85

^[a] Определено с помощью ¹⁹F ЯМР-спектроскопии;

^[b] Выход после колоночной хроматографии на силикагеле.

Найденные условия были далее использованы в реакциях диазокарбоксилата **1** с другими производными пиррола, такими как *N*-бензил-, *N*-фенил-, *N*-(Вос)-, а также *N*-(Вос)-2-карбометоксипирролами (Схема 5, Таблица 4).

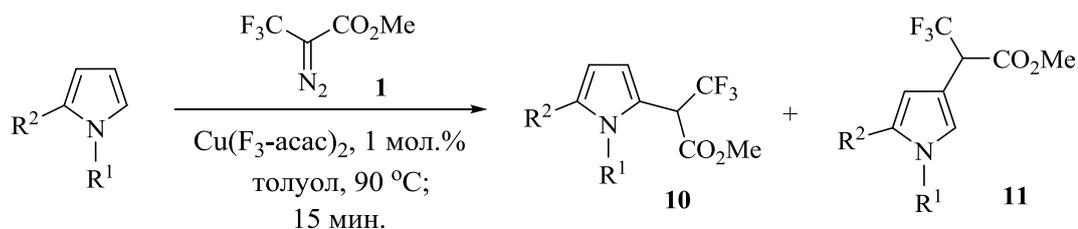


Схема 5. Взаимодействие пирролов с диазокарбоксилатом.

Таблица 4.

№ п/п	R ₁	R ₂	Соотношение ^[a]	Общий выход ^[b] ,
			10/11	(%)
1	Me	H	10a/11a = 4/1	85
2	Ph	H	10b/11b = 5.7/1	80
3	CH ₂ Ph	H	10c/11c = 9/1	83
4	Boc	H	-	0
5	Boc	CO ₂ Me	-	0

^[a] Определено с помощью ¹⁹F ЯМР-спектроскопии;

^[b] Выход после колоночной хроматографии на силикагеле.

В случае *N*-бензил- и *N*-фенилпирролов наблюдается заметное повышение селективности в пользу продуктов C2-внедрения **10b** и **10c**. Наличие акцепторных заместителей (примеры 4 и 5, Таблица 4) полностью дезактивирует пиррольное ядро к электрофильной атаке CF₃-карбена; при этом образуется сложная смесь неподдающихся идентификации продуктов (по данным ¹⁹F ЯМР-спектроскопии).

Далее нами были исследованы реакции с NH-пирролами. Как и в случае *N*-алкил(арил)пирролов трифторацетилацетонат меди продемонстрировал лучшую каталитическую активность и селективность процесса C-N функционализации. Примечательно, что взаимодействие эквимольных количеств пиррола и диазокарбоксилата **1** приводит к образованию смеси продуктов моно- и дизамещения **12** и **13**, соответственно по положениям 2 и 2,5 пиррольного цикла почти в равных соотношениях (Схема 6). Продукты функционализации по 3-му положению, а также внедрения карбена по NH-связи обнаружены не были, что нехарактерно для реакций медных и родиевых карбеноидов. Следует отметить, что подобная селективность ранее наблюдалась лишь в реакции пиррола с арил-2-диазокарбоксилатами (донорно-акцепторного типа) при катализе рутениевым комплексом [RuCl₂(*p*-cymene)]₂ [135]. Нами было найдено, что использование пятикратного избытка исходного пиррола приводит к региоселективному образованию только продукта C2-внедрения **12** с отличным выходом.

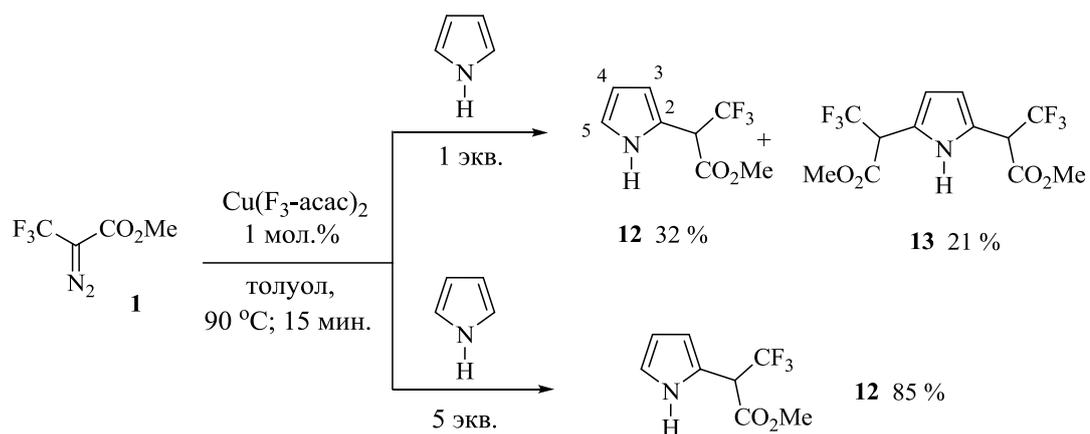


Схема 6. СH-функционализация NH-пиррола.

Строение продуктов карбеноидной СH-функционализации **12** и **13** было установлено с помощью спектроскопии ЯМР. Так, сигналы ароматических протонов в спектре ЯМР ^1H соединения **12** представляют собой три мультиплета при δ 6.23, 6.28 и 6.87 м.д., что в первом приближении свидетельствует о замещении пиррола по положению 2 (Рисунок 1).

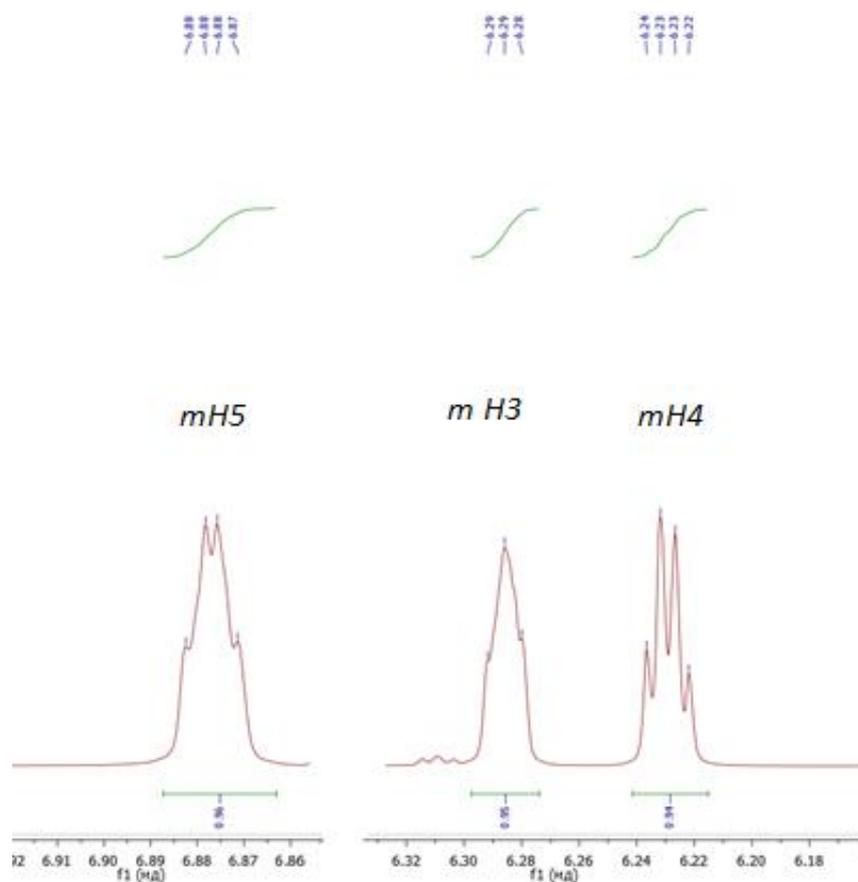


Рисунок 1. ^1H ЯМР-спектр соединения **12**.

В случае С(3)-замещения спектр ЯМР ^1H должен был бы содержать синглет протона Н(2), а также АВ систему протонов Н(4) и Н(5) с возможным слабым расщеплением из-за дальнего спин-спинового взаимодействия (ССВ) через четыре связи. Для подтверждения этого предположения были зарегистрированы двумерные спектры COSY($^1\text{H}, ^1\text{H}$), HMQC($^1\text{H}, ^{13}\text{C}$) и HMBC($^1\text{H}, ^{13}\text{C}$) соединения **12**.

Сигнал при δ 6.23 м.д. в спектре COSY обнаруживает интенсивные кросспики с сигналами при δ 6.87 и 6.28 м.д. и, таким образом, принадлежит протону Н(4). Слабопольный сигнал при δ 6.87 м.д. обнаруживает слабый кросспик с NH-протоном при δ 8.90 м.д. и соответствует протону Н(5). Сильнопольный сигнал при δ 6.28 также дает слабый кросспик с протоном группы СН- CF_3 и, таким образом, принадлежит протону Н(3) (Рисунок 2).

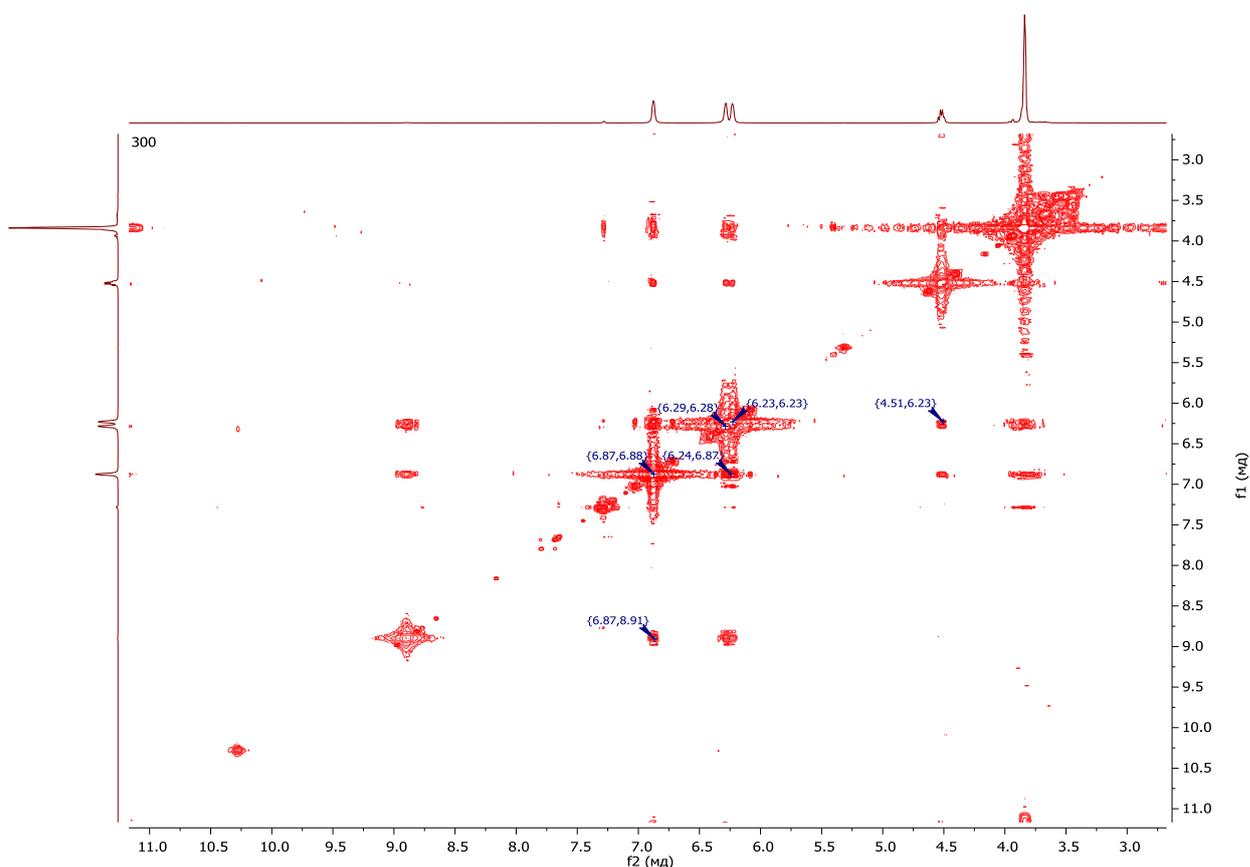


Рисунок 2. Спектр COSY соединения **12**.

На основании спектров НМРС были отнесены сигналы в спектре ЯМР ^{13}C : δ 110.8 м.д. (C(3)); 108.7 м.д. (C(4)); 119.9 м.д. (C(5)). Квартету протона $\text{CH}-\text{CF}_3$ при δ 4.52 м.д. соответствует квартет при δ 49.1 м.д. в спектре ЯМР ^{13}C . В спектре НМРС протон $\text{CH}-\text{CF}_3$ дает корреляционный пик с атомом C(3) при δ 110.8 м.д., а протон H(3) обнаруживает корреляционный пик с атомом C(5) при δ 119.9 м.д., что также подтверждает замещение по положению 2 (Рисунок 3).

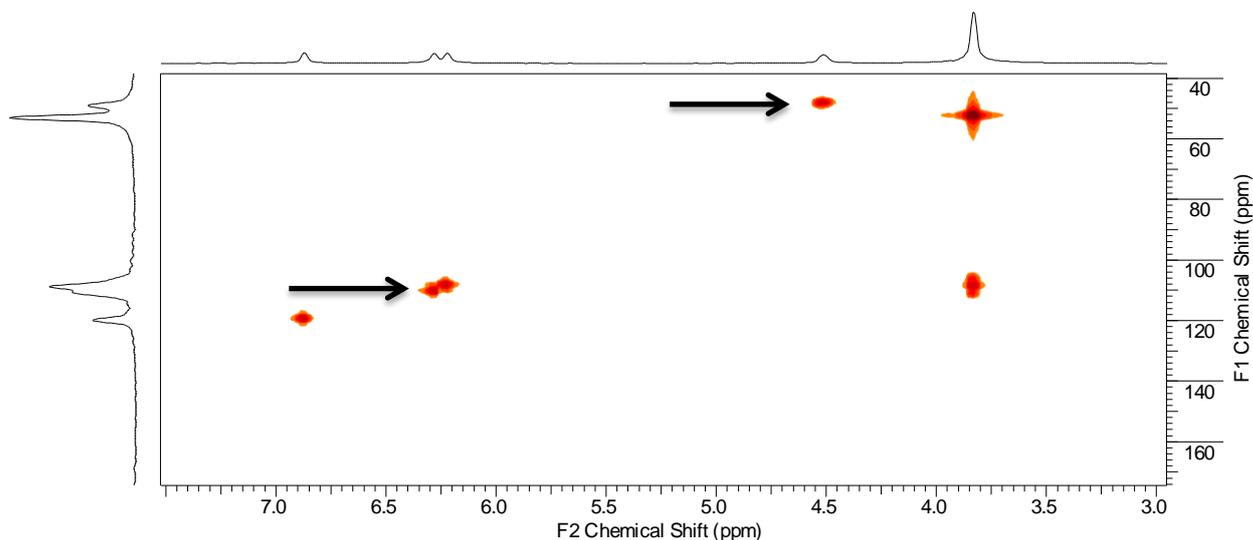


Рисунок 3. Спектр НМРС соединения **12**. C^3H^3 (C 110.8, H 6.29) и C^4H^4 (C 49.1, H 4.52)

А затем в спектре НМРС определили дальнейшее взаимодействие C^3H^3 с C^4H^4 по корреляционным пикам (Рисунок 4).

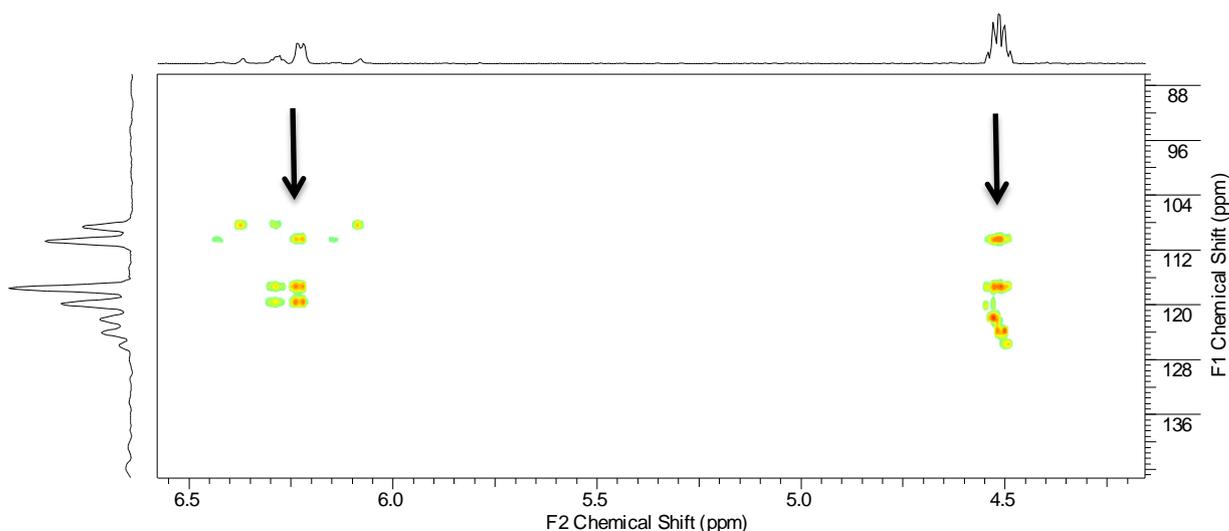


Рисунок 4. Спектр НМРС соединения **12**. Взаимодействие C^3-H^4 (110.8-4.51).

Спектр ЯМР ^1H дизамещенного пиррола **13** (смесь диастереомеров) содержит дублет двух ароматических СН-протонов с КССВ $^4J_{\text{H-H}} = 2.8$ Гц, что обусловлено ССВ с протоном СН—CF₃, который представляет собой дублет кватретов с КССВ $^3J_{\text{H-F}} = 8.5$ Гц.

Схожая картина наблюдается и в реакции **1** с 2,4-диметилпирролом (Схема 7). Так, при взаимодействии с одним эквивалентом трифтордiazокарбоксилата **1** реакция завершается образованием смеси С2-моно- и С2,4-дизамещенных пирролов **14** и **15** в соотношении 3:2 соответственно. Продукты функционализации **14** и **15** легко были разделены с помощью колоночной хроматографии на силикагеле и полностью охарактеризованы стандартными физико-химическими методами. Как и в случае NH-пиррола образование продукта двойного внедрения карбена **15** удается подавить, используя пятикратный избыток пиррольной компоненты.

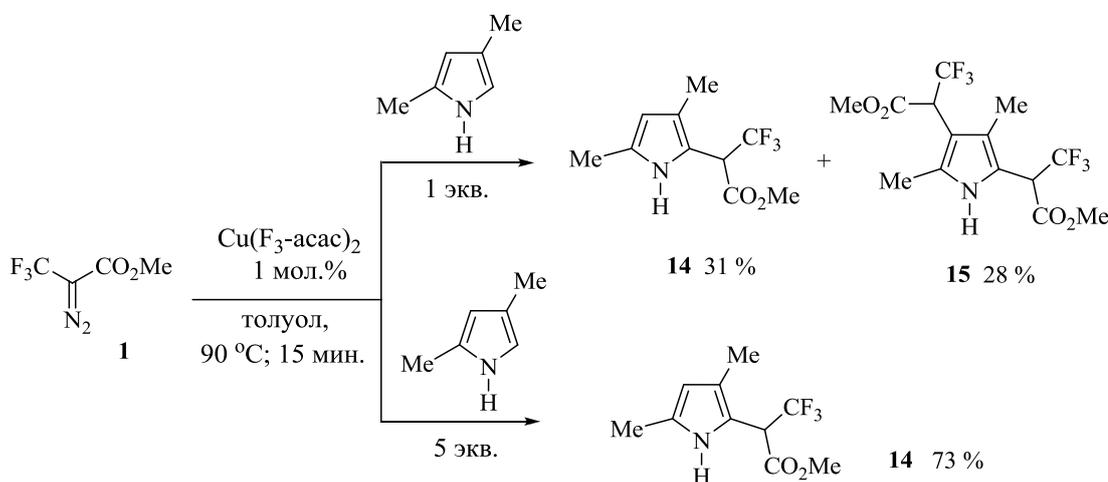


Схема 7. СН-функционализация 2,4-диметилпиррола.

2.2. Родий(III)-катализируемая CF₃-карбеноидная функционализация ароматических С-Н связей

В течение последних пяти лет функционализация неактивированных С-Н связей при катализе комплексами металлов переходной группы получила лавинообразное развитие как атом-экономичный и экологически рациональный метод конструирования сложных органических молекул из простых исходных соединений. Интенсивные исследования в данной области привели к открытию серии комплексов трехвалентного родия, способных селективно активировать ароматические С-Н связи при хелатном содействии определенных направляющих групп [15-19]. Образующиеся при этом высокорекреационноспособные арилродиевые интермедиаты далее легко вступают в реакции с различными электрофильными реагентами, приводя к соответствующим

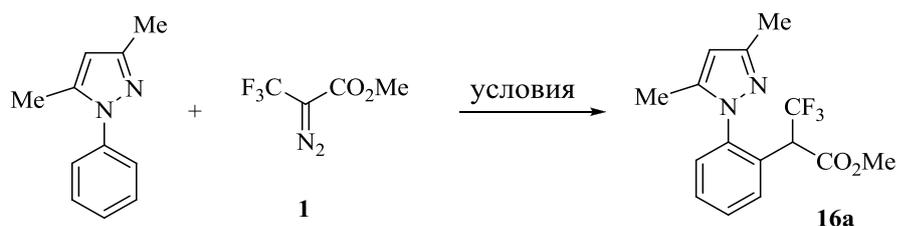
продуктам C-H активации. Совсем недавно было установлено, что в подобные Rh(III)-катализируемые кросс-сочетания в качестве электрофилов могут вступать и карбеноиды, полученные из диазосоединений [104-112]. Несмотря на определенный прогресс в данной области, до настоящего исследования выбор диазосоединений был ограничен лишь производными диазомалоната.

Поэтому разработка новых ароматических субстратов, электрофильных реагентов (особенно содержащих атомы фтора), а также эффективных каталитических систем, которые могли бы быть успешно использованы в данном процессе, является весьма актуальной синтетической задачей.

2.2.1 *орто*-C-H Функционализация бензольного ядра *N*-арилпиразолов

Исследование CF₃-карбеноидной функционализации *sp*² гибридизованных C-H связей было начато с модельной реакции метил-3,3,3-трифтор-2-дiazопропионата **1** с *N*-фенил-3,5-диметилпиразолом для того, чтобы определить оптимальные условия. В качестве катализатора первоначально был протестирован катионный родиевый комплекс, который легко генерируется *in situ* из инертного димера [Cp*RhCl₂]₂ в результате лигандного обмена с трифлатом серебра. 1,2-Дихлорэтан (ДХЭ) оказался наиболее эффективным растворителем по сравнению с толуолом и этанолом, которые также были испытаны для данной реакции (примеры 1-4, Таблица 5). Так, мы обнаружили, что реакция легко осуществляется в присутствии 2 мол.% [RhCp*RhCl₂]₂ и 10 мол.% AgOTf в ДХЭ в инертной атмосфере при 80 °C за 4 часа, селективно приводя к образованию желаемого продукта *орто*-C-H активации **16a** с отличным выходом (пример 4). Использование антимоноата серебра в качестве каталитической добавки дает умеренный выход продукта **16a** (пример 5). С другой стороны, аналогичная каталитическая система на основе иридия(III) демонстрирует хорошую активность только при длительном нагревании реакционной смеси при 80 °C (примеры 6-9). И наконец, кобальтсодержащий катализатор оказался малоэффективным для данного процесса (примеры 10, 11).

Таблица 5. Оптимизация *орто*-С-Н алкилирования *N*-фенилпиразола.



№ п/п	Кат-р	Добавка	Раств-ль	Время, ч	Выход, %
1	[Cp*RhCl ₂] ₂	AgOTf	Толуол	8	0
2	[Cp*RhCl ₂] ₂	AgOTf	ТГФ	8	10
3	[Cp*RhCl ₂] ₂	AgOTf	Этанол	8	45
4	[Cp*RhCl₂]₂	AgOTf	ДХЭ	4	100(93)^a
5	[Cp*RhCl ₂] ₂	AgSbF ₆	ДХЭ	4	51
6	[Cp*IrCl ₂] ₂	AgOTf	ДХЭ	18	54
7	[Cp*IrCl ₂] ₂	AgSbF ₆	ДХЭ	18	80
8	[Cp*IrCl ₂] ₂	AgBF ₄	ДХЭ	18	17
9	[Cp*IrCl ₂] ₂	AgOTs	ДХЭ	18	38
10	[Cp*CoI ₂] ₂	AgSbF ₆	ДХЭ	24	28
11	[Cp*CoI ₂] ₂	AgOTf	ДХЭ	24	5

^[a] определен с помощью ¹⁹F ЯМР-спектроскопии; в скобках указан выход **16a** после колоночной хроматографии

Предполагаемый механизм *орто*-С-Н алкилирования *N*-фенилпиразола включает: перелигандирование [Cp*RhCl₂]₂ трифлатом серебра с образованием катионной каталитической Rh(III) частицы, которая далее при хелатном содействии пиразольной направляющей группы металлирует *орто*-С-Н связь бензольного ядра, давая соответствующий родациклический интермедиат **A**. Последний взаимодействует с диазосоединением, приводя к диазониевому интермедиату **B**. После элиминирования азота **B** трансформируется в родиевый карбеновый комплекс **C**, который далее подвергается внутримолекулярному 1,2-сдвигу арильной группы, давая **D**. И наконец, в результате протонлиза **D** происходит образование продукта С-Н алкилирования и высвобождение каталитической частицы (Рисунок 5).

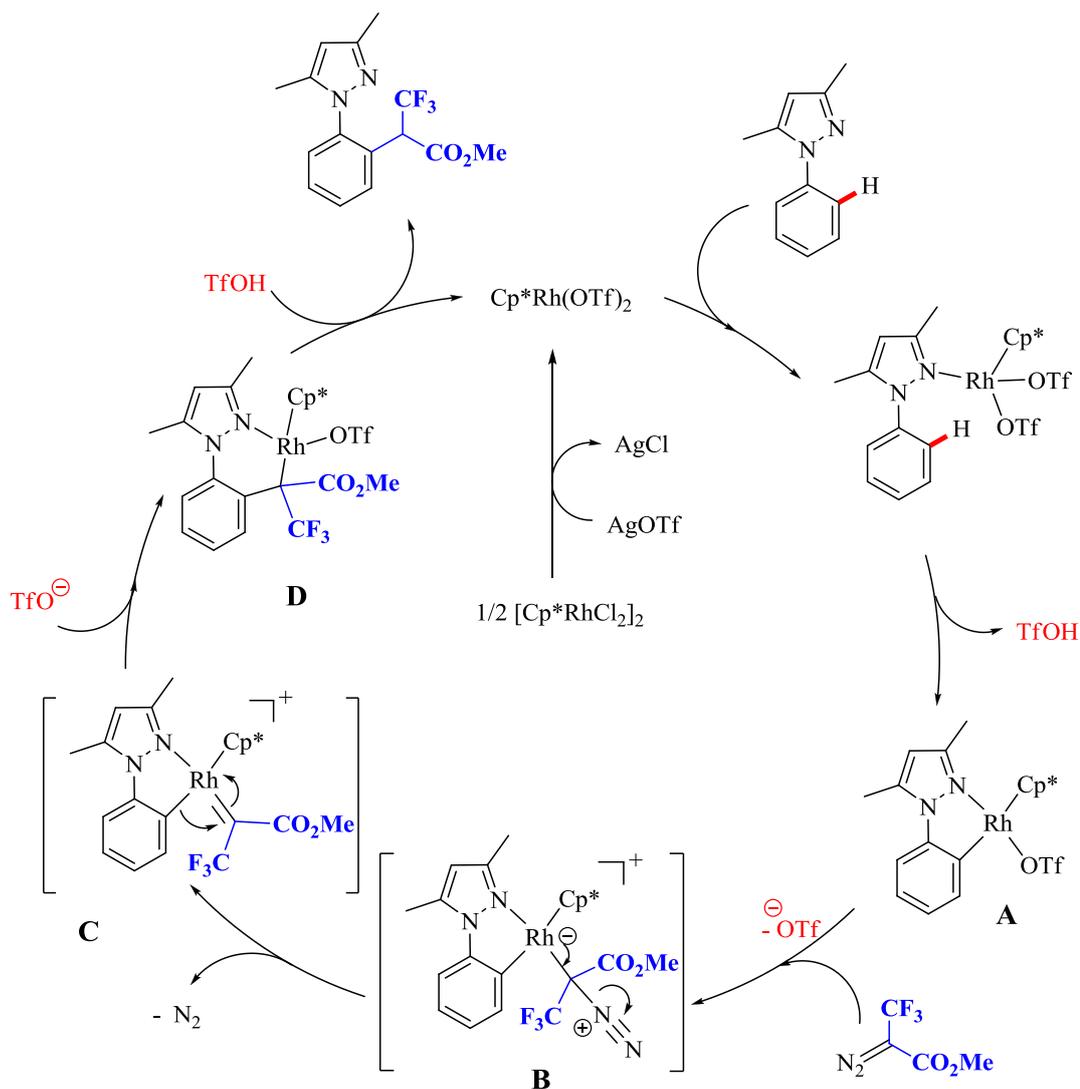


Рисунок 5. Предполагаемый механизм карбеноидной функционализации *N*-фенилпиразола.

Найденные оптимальные условия были успешно использованы для осуществления CF_3 -карбеноидной функционализации серии *N*-арилпиразолов, которые были предварительно синтезированы из соответствующих арилгидразинов по известным литературным методикам [105]. В результате было найдено, что во всех случаях реакции легко осуществляются с субстратами, имеющими различные заместители в *пара*-положении арильного заместителя, давая соответствующие продукты *орто*-алкилирования **16a-e** с высокими выходами и селективностью (Схема 8). Однако в случае *мета*-замещенного фенилпиразола **16f**, все попытки индуцировать конверсию исходного пиразола оказались безуспешными.

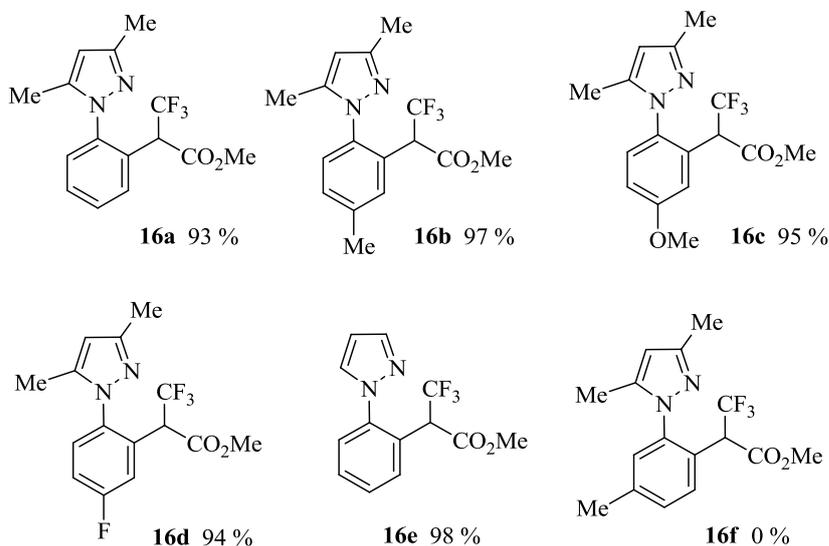
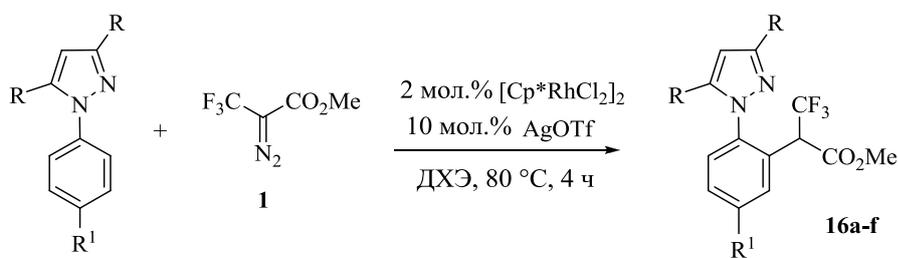


Схема 8. CF₃-Карбеноидная функционализация *N*-арилпиразолов.

2.2.2. орто-С-Н Функционализация бензольного ядра метоксимов арилкетонов

Затем нами были исследованы реакции карбеноидной функционализации оксимов арилкетонов, в которых метоксимная группа способна играть роль направляющей группы. Для этого были получены оксими, содержащие различные заместители в бензольном кольце по известным литературным методикам из соответствующих ацетофенонов в две стадии [104]. Так, использование найденных для пиразолов условий и каталитической системы в реакции метоксима ацетофенона с диазосоединением **1** привело к желаемому продукту *орто*-алкилирования **17a** с выходом 47%, при этом значительное количество исходного оксима было выделено из реакционной смеси. Вместе с тем, мы обнаружили, что замена серебряной добавки AgOTf на AgSbF₆ ведет к существенному увеличению выхода **17a** (до 75%). Данная находка была успешно использована в реакции **1** с метоксимами, содержащими различные заместители в ароматическом ядре. В результате, во всех изученных случаях соответствующие продукты *орто*-С-Н функционализации **17a-g** были получены с отличными или хорошими выходами (Схема 9).

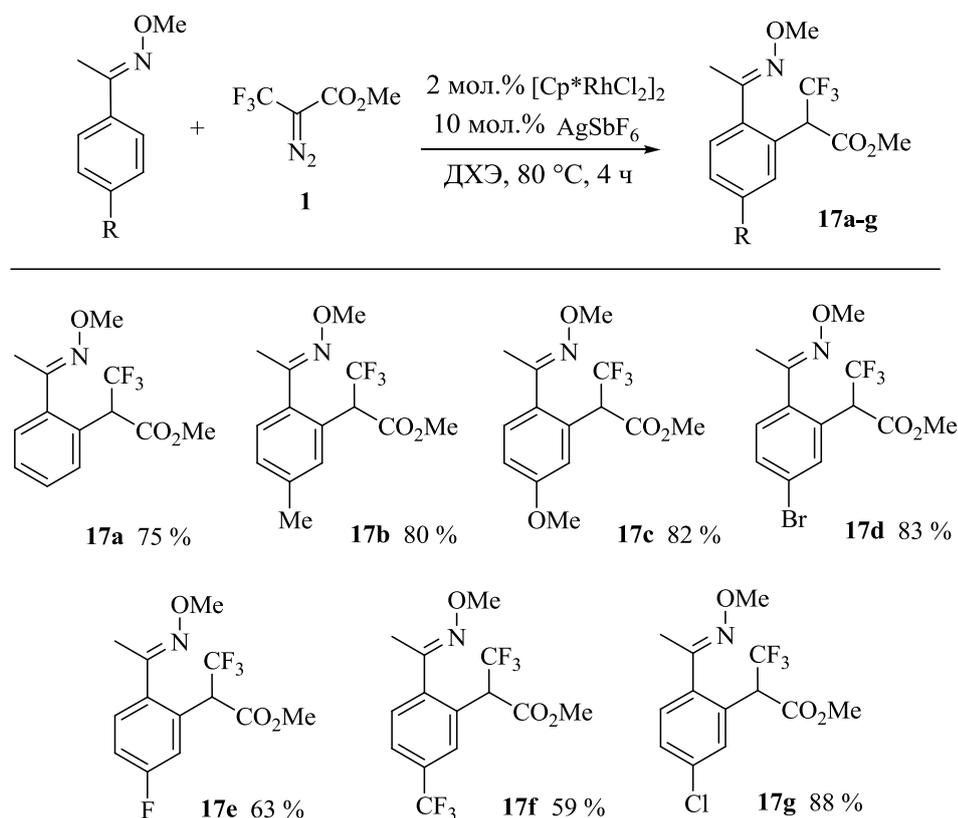


Схема 9. CF₃-Карбеноидная функционализация оксимов арилкетонов.

Оказалось, что наличие заместителей в *para*-положении бензольного ядра несущественно влияет на выход целевых продуктов. Исключения составляют оксимы, содержащие фторированный заместитель в *para*-положении: в этом случае продукты **17e,f** были получены с умеренными выходами.

Следует отметить, что реакция идет селективно во всех случаях с образованием продукта *моно*-замещения. Данное утверждение было подтверждено экспериментально, как с использованием двойной загрузки диазосоединения **1** (Схема 10), так и при использовании в качестве исходного субстрата соединения **17a** (Схема 11).

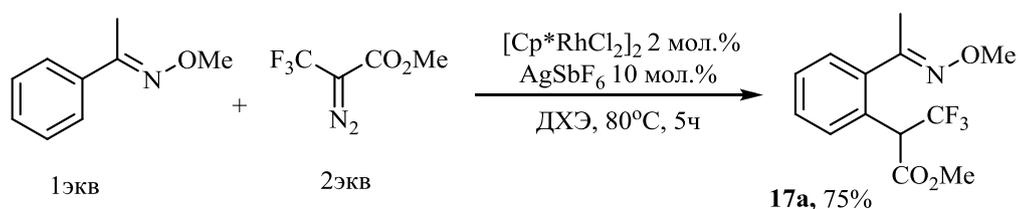


Схема 10. Схема реакции СН-функционализации ацетофенон-*O*-метилоксима с использованием двойной загрузки диазосоединения **1**.

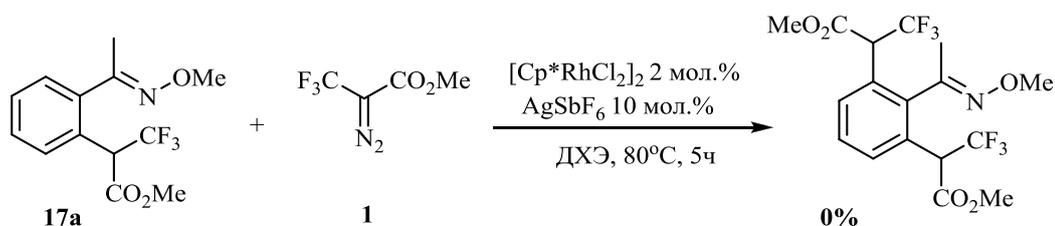


Схема 11. Схема реакции СН-функционализации при использовании в качестве исходного субстрата соединения **17а**.

2.2.3 C2-Н Функционализация индолов

Учитывая, что разработка эффективных методов прямой функционализации индола и его производных является важной стратегией поиска новых биологически активных веществ, нами исследована возможность селективного введения фторсодержащей функциональной группы во второе положение индольного ядра с помощью металлокатализируемой С-Н активации. Такое С2-алкилирование индола до сих пор считается довольно проблемной трансформацией из-за электрофильной природы реакции, а также из-за того, что максимальная электронная плотность в индоле сосредоточена в положении 3. Поэтому представлялось важным исследовать Rh(III)-катализируемую CF₃-карбеноидную функционализацию индолов, содержащих направляющую группу у атома азота. Следует отметить, что до начала нашей работы в литературе имелся лишь единственный пример подобной реакции с использованием диазотированной кислоты Мельдрума [139].

Тщательный поиск подходящей направляющей группы привел нас к легко доступным *N*-пиримидин (Pum) индолам, которые были синтезированы по известным литературным методикам из соответствующих индолов и 2-хлорпиримидина [81]. Так, было установлено, что реакции С5-замещенных *N*-(Pum)-индолов с диазоэфиром **1** в стандартных условиях приводят к образованию продуктов С2-Н функционализации **18а-е** с хорошими выходами и селективностью. Природа заместителей в индольном ядре не оказывает существенного влияния на исход реакции (Схема 12, Таблица 6).

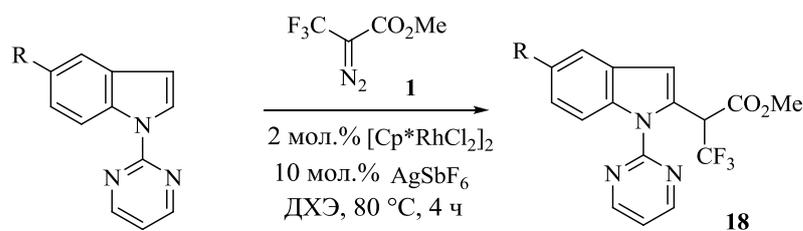


Схема 12. CF₃-Карбеноидная C2-Н функционализация индолов.

Таблица 6

№ п/п	R	Продукт	Выход, %
1	H	18a	68
2	NO ₂	18b	91
3	CO ₂ Me	18c	89
4	Br	18d	88
5	OMe	18e	79

При проведении реакции с индолами, имеющими заместитель в положении C3, также образуются продукты внедрения CF₃-карбена в положение C2 (Схема 14, продукты **18f** и **18g**). При занятом положении C2 реакция внедрения не приводит к образованию продукта внедрения в положение C3 (Схема 13, пример **18h**).

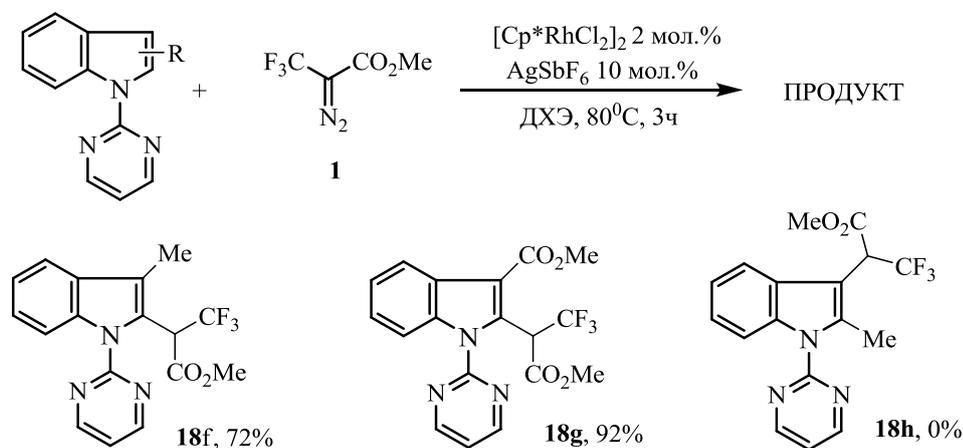


Схема 13. C-Н функционализация *N*-пиримидининдолов.

Для того чтобы продемонстрировать принципиальную возможность управлять процессом функционализации индола и его производных, то есть контролировать селективность внедрения CF₃-карбена в зависимости от выбора каталитической системы, мы осуществили C3-Н функционализацию *N*-(Рум)-индола, используя предварительно разработанный нами метод (см. раздел 2.1.1.). Так, оказалось, что реакция эквимольных количеств исходных реагентов легко осуществляется в толуоле при 90 °С в присутствии

1 мол.% трифторацетилацетоната меди и завершается в течение часа образованием исключительно продукта С3-алкилирования **19** с хорошим выходом (Схема 14). Наблюдаемая региоселективность объясняется тем, что из-за отсутствия хелатного взаимодействия с *N*-пиримидиновой группой медная CF₃-карбеноидная частица внедряется непосредственно в наиболее нуклеофильную С3-Н связь индольного ядра.

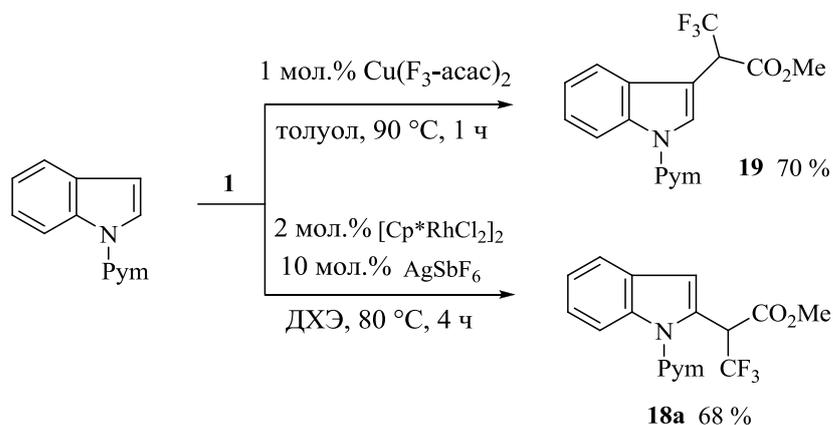


Схема 14. Контроль региоселективности.

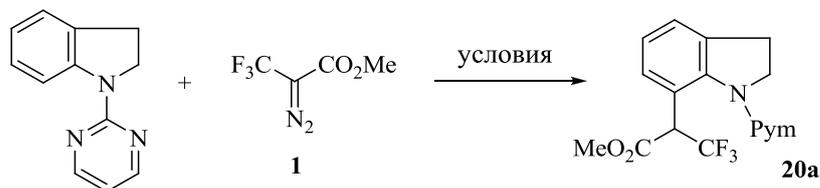
2.4 С7-Н Функционализация индолинов

Среди разнообразных азотсодержащих гетероциклических соединений, функционально замещённые индолины, также как и индолы, считаются базовыми структурами в медицинской химии и широко используются для поиска новых лекарственных препаратов. Многие фармацевтические агенты на основе индолина содержат заместители в С7-положении [140,145]. Поэтому, учитывая важность 7-замещенных индолинов, прямая функционализация С7-положения индолинового ядра, катализируемая комплексами переходных металлов при хелатном содействии направляющей группы, представляет собой одну из наиболее эффективных синтетических методологий для получения целевых структур. Несмотря на то, что недавно были опубликованы несколько примеров металлокатализируемой С7-Н активации индолина с различными партнерами кросс-сочетания, такими как, например, алкены, алкины, арилгалогениды и ацетилхлориды, металлокарбеноидный подход не был использован до начала наших исследований.

Опираясь на данные, полученные в ходе изучения Rh(III)-катализируемой С2-Н функционализации индолов, мы решили использовать ту же направляющую группу (*N*-Pym) для скрининга оптимальных условий С7-Н активации индолина. Так, на модельной реакции *N*-пиримидининдолина с диазокарбоксилатом **1** были протестированы

растворители, такие как толуол, метанол, ацетонитрил и 1,2-дихлорэтан, а также ряд каталитических систем на основе родия, иридия и кобальта (Таблица 7).

Таблица 7. Оптимизация карбеноидной C7-Н функционализации *N*-Pym-индолина.



№ п/п	Катализатор	Добавка	Растворитель	Время, ч	Выход, %
1	[Cp*RhCl ₂] ₂	AgSbF ₆	Толуол	3	27(18)
2	[Cp*RhCl ₂] ₂	AgSbF ₆	Метанол	3	59
3	[Cp*RhCl ₂] ₂	AgSbF ₆	Ацетонитрил	3	7
4	[Cp*RhCl₂]₂	AgSbF₆	ДХЭ	3	100(91)^[a]
5	[Cp*RhCl ₂] ₂	AgOTf	ДХЭ	3	95
6	[Cp*RhCl ₂] ₂	AgNO ₃	ДХЭ	4	64
7	[Cp*RhCl ₂] ₂	AgOAc	ДХЭ	4	31
8	[Cp*RhCl ₂] ₂	AgBF ₄	ДХЭ	4	73
9	[Cp*RhCl ₂] ₂	Ag ₂ CO ₃	ДХЭ	4	54
10	[Cp*RhCl ₂] ₂	AgOTs	ДХЭ	3	93
11	[Cp*IrCl ₂] ₂	AgSbF ₆	ДХЭ	4	0
12	[Cp*IrCl ₂] ₂	AgSbF ₆	ДХЭ	24	3
13	[Cp*CoI ₂] ₂	AgSbF ₆	ДХЭ	24	следы
14	[Cp*CoI ₂] ₂	AgOTf	ДХЭ	24	0

^[a] определен с помощью ¹⁹F ЯМР-спектроскопии; в скобках указан выход **20a** после колоночной хроматографии.

В результате обнаружено, что наилучшая конверсия исходных соединений достигается при нагревании реакционной смеси в дихлорэтано (ДХЭ) в присутствии катионного родиевого катализатора, генерированного *in situ* из димерного комплекса [Cp*RhCl₂]₂ (2.5 мол.%) и гексафторантимоната серебра (10 мол.%), и завершается за 3 часа образованием соответствующего продукта **20a** с высоким выходом (пример 4, Таблица 6). Трифлат или тозилат серебра также эффективны в качестве добавки для удаления галогена при перелигандировании, однако, в этих случаях выход целевого индолина **20a** оказался немного ниже (примеры 5 и 10). При проведении реакции в отсутствие [Cp*RhCl₂]₂ или соли одновалентного серебра образование продукта не

наблюдалось. Кроме того, каталитические системы на основе иридия и кобальта оказались абсолютно неактивными для данного процесса (примеры 11-14).

Для определения границ метода нами была синтезирована серия *N*-*Pym*-индолинов, содержащих заместители различной природы в положениях 2, 3 и 5 [84] и исследовано их поведение в реакции с диазкарбоксилатом **1**. Оказалось, что найденные оптимальные условия отлично подходят для всех изученных случаев, давая желаемые продукты *C*7-алкилирования **20a-h** с высокими выходами (Схема 15). Единственным исключением оказалась реакция с 2-фенилиндолином, в которой выход соответствующего продукта **20i** составил лишь 28 %, что, вероятно, обусловлено стерическим эффектом фенильной группы, препятствующей образованию достаточно стабильного родациклического интермедиата на первой стадии каталитического цикла.

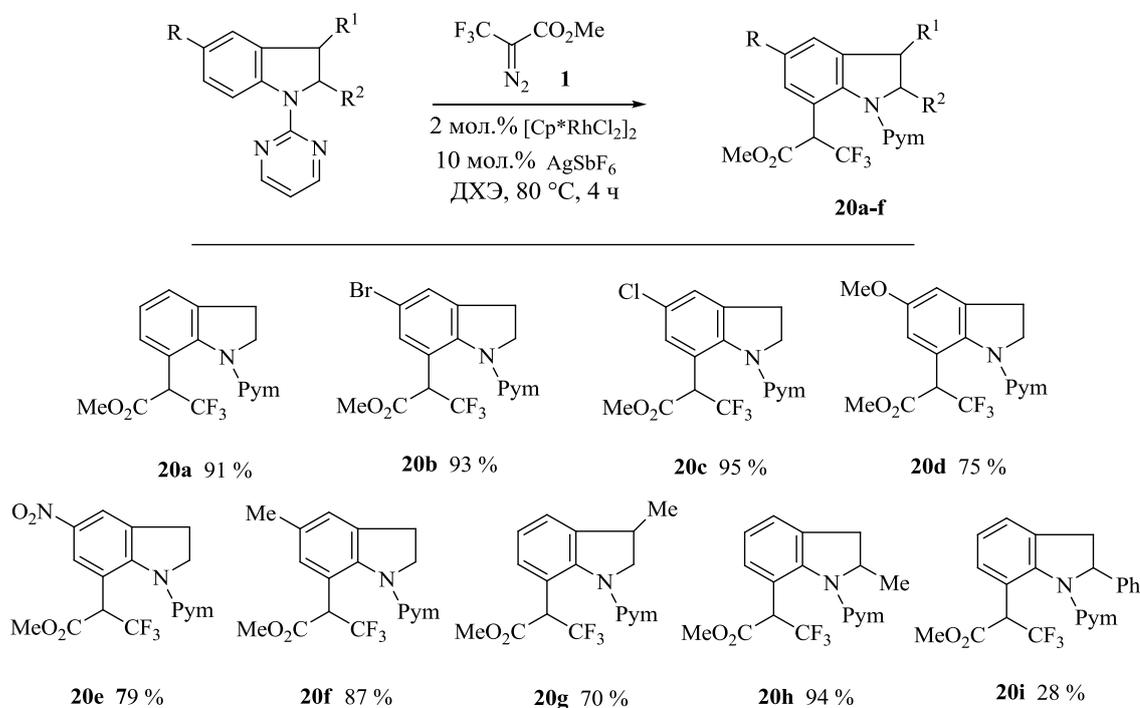


Схема 15. Карбеноидная *C*7-Н функционализация индолинов.

Далее представлялось интересным продемонстрировать возможность трансформации полученных соединений в труднодоступные *C*7-замещенные индолы с помощью реакции окисления. Для этой цели индолины **20a-f** были обработаны пятикратным избытком 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинона (DDQ). Реакции завершались образованием соответствующих индолов **21a-e**, как правило, за 10-12 часов кипячения в толуоле. В случае 5-нитроиндолина **20e** использование восьми эквивалентов DDQ и более продолжительное нагревание (в течение 48 часов) потребовалось для того, чтобы достичь 50 % выхода индола **21e**. Следует также отметить, что данные условия

оказались абсолютно неэффективными для окисления 5-метилиндольного производного **20f**; в этом случае реакция приводит к сложной смеси продуктов. К счастью, замена DDQ на окись марганца (8 экв.) позволила успешно решить данную проблему, и желаемый индол **21f** был выделен с отличным выходом (Схема 16).

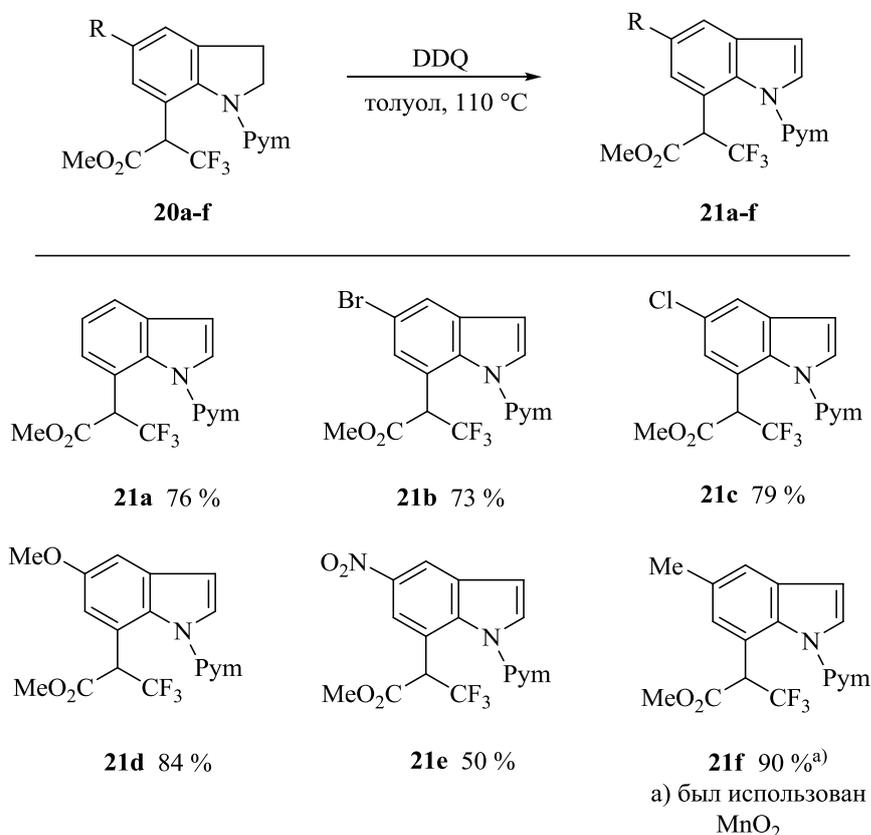


Схема 16. Окисление индолинов в индолы.

Кроме того, полученные С7-замещенные индолы можно дальше функционализировать по положению С2 различными диазокарбоксилатами (Схема 17).

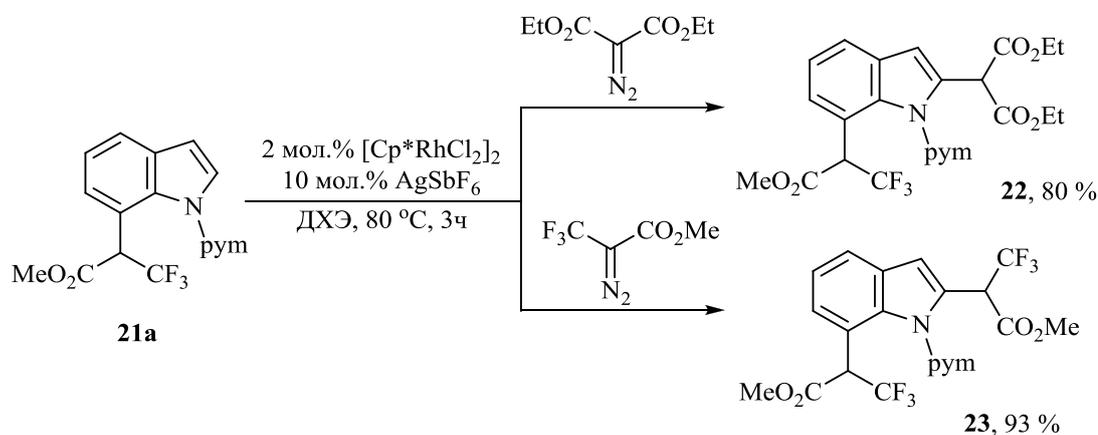


Схема 17. Возможность дальнейшей модификации полученных индолов.

Таким образом, в результате проведенных исследований нами разработаны эффективные методы медь(II)- и родий(III)-катализируемой CF_3 -карбеноидной функционализации ароматических C-H связей при использовании в качестве источника карбена метил-3,3,3-трифтор-2-дiazокарбоксилата, что позволило получить ряд новых трифторметилсодержащих производных бензола, пиррола, индолина и индола. Все разработанные в настоящей работе синтезы легко поддаются масштабированию, что делает полученные соединения доступными в достаточных количествах для изучения их потенциальных фармакологических и терапевтических свойств, а также для дальнейших химических модификаций.

Глава 3. Исследование рострегулирующей активности индолов, содержащих трифторметилпропионатную группу в 3-м положении

Индолил-3-уксусная кислота (гетероауксин) является известным гормоном растений, обладающим типичной ауксиновой активностью, включающей стимуляцию прорастания семян, развития корневой системы, а также своевременного опадания листьев и плодов. Однако, основным недостатком гетероауксина, существенно ограничивающим его эффективность как регулятора роста растений, является его легкое ферментативное окисление в производные 2-оксиндола с последующей потерей биологической активности. Поэтому синтез производных гетероауксина, обладающих повышенной устойчивостью к действию оксидаз, представляет собой важную стратегию поиска высокоактивных регуляторов роста растений.

Не так давно группой японских исследователей была получена α -(трифторметил)индол-3-илуксусная кислота с помощью двух стадийного синтеза, включающего взаимодействие индола с метиловым эфиром трифторпировиноградной кислоты с последующим восстановлением гидроксильной группы [129]. Было установлено, что данное соединение обладает значительно большей устойчивостью к воздействию пероксидаз, чем индолилуксусная кислота, вероятно, за счет влияния CF_3 -группы. Данный факт послужил основанием инициировать изучение активности серии α -трифторметилсодержащих производных индолилуксусной кислоты, новые эффективные методы синтеза которых разработаны в настоящей диссертации (Рисунок 6).

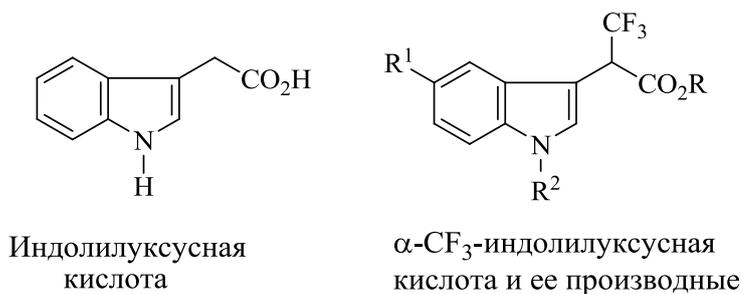


Рисунок 6. Гетероауксин и его производные.

Для этих целей были дополнительно синтезированы свободные кислоты **24a,b**, а также аминоксоединение **25** и мочевины **26a-c**, что также демонстрирует широкую возможность модификации молекулы CF₃-гетероауксина как в ароматической, так и алифатической части. Следует отметить, что гидролиз эфирной группы эффективно осуществляется только в кислой среде; сильные щелочные условия приводят к деградации трифторметильной группы за счет элиминирования HF. Восстановление нитрогруппы в индоле **5g** легко происходит в атмосфере водорода в присутствии каталитического количества палладия на угле, давая соответствующее аминоксоединение **25** с высоким выходом. Последнее оказалось удобным строительным блоком для получения серии мочевины **26a-c** (Схема 18).

Испытания проводились во Всероссийском научно-исследовательском институте фитопатологии в лаборатории академика Ю.Я. Спиридонова. В результате было установлено, что большинство изученных соединений стимулировали рост корней проростков кукурузы при предпосевной обработке в чрезвычайно низкой дозе, всего 100 мг на тонну семян. Некоторые из соединений также способствовали увеличению длины проростков. Наибольшей активностью обладало производное 5-аминоиндола **25**, которое увеличивало длину корней на 30 % по сравнению с контролем и почти на 10% – длину проростков. В настоящий момент продолжаются испытания ряда мочевины **25**, однако уже сейчас предварительные эксперименты указывают на наличие высокой ауксиновой активности.

Глава 3. Экспериментальная часть

Спектры ЯМР регистрировали на приборе «Bruker Avance 300», «Bruker Avance 400», «Bruker Avance 500» и «Bruker Avance 600» с рабочими частотами для ^1H ЯМР 300 МГц, 400 МГц, 500 МГц и 600 МГц (ТМС), для ^{13}C ЯМР 100 МГц, 125 МГц и 150 МГц (ТМС), для ^{19}F ЯМР ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, CClF_3) 282 МГц и 376 МГц. Спектры ^{19}F ЯМР сняты с подавлением сигналов от протонов. Элементный анализ для всех полученных соединений был выполнен в лаборатории элементного анализа ИНЭОС РАН. ТСХ-контроль осуществляли на пластинках фирмы Merck (60 F-254, 0.25 мм). Идентификация соединений осуществлялась под УФ-лампой или обработкой раствором $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2$ в 5% H_2SO_4 . Очистку веществ проводили колоночной хроматографией в стандартных условиях на силикагеле фирмы "Merck" (Kieselgel 60, 0.063 - 0.200 мм). В качестве элюента использовали смесь петролейный эфир-этилацетат. Все используемые растворители очищали и абсолютировали по стандартным методикам. Синтез diazосоединения осуществлен по литературной методике [146].

Типовая методика металлокарбеноидной C-H функционализации индолов

К 2.56 ммоль соответствующего коммерчески доступного индола, растворенного в 5 мл абсолютного толуола, последовательно добавляли 1.1 экв. диазокарбоксилата (**1**) (2.82 ммоль) и 1 мол.% катализатора ($\text{Cu}(\text{F}_3\text{-acac})_2$ или $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$). Смесь нагревали при постоянном перемешивании до начала выделения газа (N_2). Ход реакции контролировали методом ТСХ в системе растворителей петролейный эфир:этилацетат. Растворитель удаляли при пониженном давлении, чистый продукт получали очисткой методом колоночной хроматографии в системе растворителей петролейный эфир:этилацетат.

Метил 3,3,3-трифтор-2-(1H-индол-3-ил)пропионат (2): Выход 75%, розовое кристаллическое вещество, т.пл. 92-94°C, элюент петролейный эфир:этилацетат = 3:1. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 3.84 (с, 3H, OCH_3), 4.75 (кв, 1H, CH, $^3J_{\text{H-F}} = 8.5$ Гц), 7.24-7.34 (м, 2H, Аром), 7.46-7.48 (м, 2H, Аром), 7.73 (д, 1H, Аром, $^3J_{\text{H-H}} = 7.7$ Гц), 8.39 (уш.с, 1H, NH). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : 9.61 (с, 3F, CF_3). ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3) δ : 47.4 (кв, HC<, $^2J_{\text{C-F}} = 30$ Гц), 52.9, 103.9, 111.6, 118.6, 120.6, 122.8, 124.3 (кв, CF_3 , $^1J_{\text{C-F}} = 280$ Гц), 124.9, 126.4, 135.9, 167.6. Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_2$ (%): C, 56.04; H, 3.92; N, 5.45; найдено: C, 55.97; H 3.72; N, 5.25.

Метил 3,3,3-трифтор-2-(1*H*-индол-2-ил)пропионат (3): Выход 32%, оранжевое кристаллическое вещество, т.пл. 75-76°C, элюент петролейный эфир:этилацетат = 10:1, затем 5:1. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 3.91 (с, 3H, OCH₃), 4.71 (кв, 1H, CH, ³J_{H-F} = 8.3 Гц), 6.67 (с, 1H, Аром), 7.21 (т, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 9 Гц), 7.29-7.34 (м, 1H, Аром), 7.47 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 6 Гц), 7.69 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 9 Гц), 8.82 (уш.с, 1H, NH). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: 10.09 (с, 3F, CF₃). ¹³C ЯМР (150 МГц, CDCl₃) δ: 49.8 (кв, HC<, ²J_{C-F} = 30 Гц), 53.5, 102.6, 105.4, 111.4, 120.3, 120.4, 120.8, 123.8 (кв, CF₃, ¹J_{C-F} = 279 Гц), 127.5, 136.7, 166.2. Вычислено для C₁₂H₁₀F₃NO₂ (%): C, 56.04; H, 3.92; N, 5.45; найдено: C, 56.04; H, 3.99; N, 5.70.

Метил 3,3,3-трифтор-2-(1*H*-индол-1-ил)пропионат (4): Выход 10%, розовое масло, элюент петролейный эфир:этилацетат = 20:1. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 3.92 (с, 3H, OCH₃), 5.65 (кв, 1H, CH, ³J_{H-F} = 9 Гц), 6.73 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 4 Гц), 7.26 (т 1H, Аром, ³J_{H-H} = 9 Гц), 7.33-7.35 (м, 1H, Аром), 7.38 (с, 1H, Аром), 7.41-7.44 (м, 1H, Аром), 7.73 (д, 1H, ³J_{H-H} = 9 Гц). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: 6.83 (с, 3F, CF₃). ¹³C ЯМР (150 МГц, CDCl₃) δ: 53.7, 58.4 (кв, HC<, ²J_{C-F} = 33 Гц), 104.8, 108.5, 120.9, 121.5, 122.4 (кв, CF₃, ¹J_{C-F} = 281 Гц), 122.9, 126.5, 128.6, 136.7, 163.9. Вычислено для C₁₂H₁₀F₃NO₂ (%): C, 56.04; H, 3.92; N, 5.45; найдено: C, 56.21; H 3.84; N, 5.38.

Метил 3,3,3-трифтор-2-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)пропионат (5a): Выход 98%, белое кристаллическое вещество, т.пл. 69-70°C, элюент петролейный эфир:этилацетат = 20:1. ¹H ЯМР (600 МГц, (CD₃)₂CO) δ: 3.76 (с, 3H, CH₃), 3.83 (с, 3H, OCH₃), 5.04 (кв, 1H, CH, ³J_{H-F} = 9 Гц), 7.19 (т, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 8 Гц), 7.27 (т, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 8 Гц), 7.43 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 8 Гц), 7.46 (с, 1H, Аром), 7.80 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 8 Гц). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: 9.45 (с, 3F, CF₃). ¹³C ЯМР (150 МГц, (CD₃)₂CO) δ: 32.1, 46.8 (кв, HC<, ²J_{C-F} = 30 Гц), 52.1, 102.2, 109.9, 118.8, 119.9, 122.1, 125.7 (кв, CF₃, ¹J_{C-F} = 278 Гц), 127.1, 129.8, 139.9, 167.1. Вычислено для C₁₃H₁₂F₃NO₂ (%): C, 57.57; H, 4.46; N, 5.16; найдено: C, 57.81; H, 4.41; N, 5.29.

Метил 3,3,3-трифтор-2-(2-фенил-1*H*-индол-3-ил)пропионат (5b): Выход 93%, белое кристаллическое вещество, т.пл. 136-137°C, элюент петролейный эфир:этилацетат = 20:1. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ: 3.72 (с, 3H, OCH₃), 4.79 (кв, 1H, CH, ³J_{H-F} = 9 Гц), 7.24 (т, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 6.0 Гц), 7.29 (т, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 6.0 Гц), 7.39 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 6.0 Гц), 7.57-7.45 (м, 3H, Аром), 7.60 (д, 2H, Аром, ³J_{H-H} = 6.0 Гц), 7.92 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 6.0 Гц), 8.44 (уш.с, 1H, NH). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: 11.46 (с, 3F, CF₃). ¹³C ЯМР

(150 МГц, CDCl₃) δ: 47.49 (кв, HC<, ²J_{C-F} = 30 Гц), 52.7, 101.1, 111.1, 120.9, 122.9, 124.7 (кв, CF₃, ¹J_{C-F} = 279 Гц), 126.8, 127.2, 128.4, 129.1, 129.2, 131.4, 135.7, 139.4, 167.2. Вычислено для C₁₈H₁₄F₃NO₂ (%): С, 64.86; Н, 4.23; N, 4.20; найдено: С, 64.67; Н, 4.09; N, 4.11.

Метил 3,3,3-трифтор-2-(2-метил-1*H*-индол-3-ил)пропионат (5с): Выход 85%, серое кристаллическое вещество, т.пл. 116-117 °С, элюент петролейный эфир:этилацетат = 5:1. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 2.51 (с, 3Н, CH₃), 3.81 (с, 3Н, OCH₃), 4.62 (кв, 1Н, СН, ³J_{H-F} = 9 Гц), 7.17-7.25 (м, 2Н, Аром), 7.32-7.38 (м, 1Н, Аром), 7.69 (д, 1Н, Аром, ³J_{H-H} = 7 Гц), 8.12 (уш.с, 1Н, NH). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: 10.13 (с, 3F, CF₃). ¹³С ЯМР (150 МГц, CDCl₃) δ: 11.7, 47.0 (кв, HC<, ²J_{C-F} = 30 Гц), 52.6, 100.3, 110.6, 118.8, 120.4, 121.8, 124.7 (кв, CF₃, ¹J_{C-F} = 280 Гц), 127.2, 135.0, 135.2, 167.4. Вычислено для C₁₃H₁₂F₃NO₂ (%): С, 57.57; Н, 4.46; N, 5.16; найдено: С, 57.47; Н 4.27; N, 4.87.

Метил 3,3,3-трифтор-2-(1-метил-2-фенил-1*H*-индол-3-ил)пропионат (5d): Выход 88%, белое кристаллическое вещество, т.пл. 106-107°С, элюент петролейный эфир:этилацетат = 15:1. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 3.65 (с, 3Н, N-CH₃), 3.76 (с, 3Н, OCH₃), 4.49 (кв, 1Н, СН, ³J_{H-F} = 9 Гц), 7.28 (т, 1Н, Аром, ³J_{H-H} = 7 Гц), 7.37 (т, 1Н, Аром, ³J_{H-H} = 7 Гц), 7.43-7.51 (м, 3Н, Аром), 7.60 (уш.с, 3Н, Аром), 7.91 (д, 1Н, Аром, ³J_{H-H} = 8 Гц). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: 9.87 (с, 3F, CF₃). ¹³С ЯМР (150 МГц, CDCl₃) δ: 31.0, 47.8 (кв, HC<, ²J_{C-F} = 30 Гц), 52.6, 101.3, 109.6, 120.5, 120.7, 122.4, 124.7 (кв, CF₃, ¹J_{C-F} = 280 Гц), 125.8, 128.6, 128.9, 129.3, 130.1, 130.3, 130.9, 137.1, 142.0, 167.3. Вычислено для C₁₉H₁₆F₃NO₂ (%): С, 65.70; Н 4.64; N, 4.03; найдено: С, 65.66; Н, 4.58; N, 4.04.

Метил 2-(1,2-диметил-1*H*-индол-3-ил)-3,3,3-трифторпропионат (5е): Выход 97%, оранжевое кристаллическое вещество, т.пл. 113-115°С, элюент петролейный эфир:этилацетат= 15:1. ¹Н ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 2.50 (с, 3Н, CH₃), 3.76 (с, 3Н, N-CH₃), 3.80 (с, 3Н, OCH₃), 4.65 (кв, 1Н, СН, ³J_{H-F} = 9 Гц), 7.19 (т, 1Н, Аром, ³J_{H-H} = 6 Гц), 7.27 (т, 1Н, Аром, ³J_{H-H} = 6 Гц), 7.35 (д, 1Н, Аром, ³J_{H-H} = 8 Гц), 7.69 (д, 1Н, Аром, ³J_{H-H} = 8 Гц). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: 10.02 (с, 3F, CF₃). ¹³С ЯМР (150 МГц, CDCl₃) δ: 10.4, 29.8, 47.2 (кв, HC<, ²J_{C-F} = 30 Гц), 52.6, 99.5, 109.0, 118.8, 120.1, 121.4, 124.7 (кв, CF₃, ¹J_{C-F} = 280 Гц), 126.4, 136.6, 136.7, 167.4. Вычислено для C₁₄H₁₄F₃NO₂ (%): С, 58.95; Н, 4.95; N, 4.91; найдено: С, 58.78; Н, 4.81; N, 4.93.

Метил 2-(5-бром-1-метил-1*H*-индол-3-ил) 3,3,3-трифторпропионат (5f): Выход 91%, розовое кристаллическое вещество, т.пл. 103-104°C, элюент петролейный эфир:этилацетат = 20:1. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ: 3.78 (с, 3H, CH₃), 3.81 (с, 3H, OCH₃), 4.63 (кв, 1H, CH, ³J_{H-F}=8.5 Гц), 7.20 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 9 Гц), 7.3 (с, 1H, Аром), 7.36 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 9 Гц), 7.81 (с, 1H, Аром). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: 9.46 (с, 3F, CF₃). ¹³C ЯМР (150 МГц, CDCl₃) δ: 33.2, 47.1 (кв, HC<, ²J_{C-F} = 30 Гц), 53.0, 101.9, 111.2, 113.7, 121.3, 124.9 (кв, CF₃, ¹J_{C-F} = 278 Гц), 125.3, 128.6, 130.4, 135.4, 167.1. Вычислено для C₁₃H₁₁F₃NO₂Br (%): C, 44.59; H, 3.17; N, 4.00; найдено: C, 44.39; H, 3.07; N, 4.10.

Метил 3,3,3-трифтор-2-(5-нитро-1*H*-индол-3-ил)пропионат (5g): Выход 72%, желтое кристаллическое вещество, т.пл. 130-131°C, элюент петролейный эфир:этилацетат = 6:1, затем 3:1. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 3.88 (с, 3H, OCH₃), 4.78 (кв, 1H, CH, ³J_{H-F} = 9 Гц), 7.54 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 9 Гц), 7.68 (с, 1H, Аром), 8.23 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 9 Гц), 8.72 (с, 1H, Аром), 8.88 (уш.с, 1H, NH). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: 9.73 (с, 3F, CF₃). ¹³C ЯМР (150 МГц, CDCl₃) δ: 46.6 (кв, HC<, ²J_{C-F} = 30 Гц), 53.2, 106.4, 111.9, 116.1, 118.3, 124.6 (кв, CF₃, ¹J_{C-F} = 278 Гц), 126.1, 128.3, 139.0, 142.4, 166.8. Вычислено для C₁₂H₉F₃N₂O₄ (%): C, 47.69; H 3.00; N, 9.27; найдено: C, 47.46; H, 3.34; N, 8.99.

Метил 3,3,3-трифтор-2-(5-метокси-2-метил-1*H*-индол-3-ил)пропионат (5h): Выход 80%, белое кристаллическое вещество, т.пл. 119-120°C, элюент петролейный эфир:этилацетат = 5:1. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 2.47 (с, 3H, CH₃), 3.81 (с, 3H, OCH₃), 3.90 (с, 3H, OCH₃), 4.59 (кв, 1H, CH, ³J_{H-F} = 9 Гц), 6.88 (дд, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 9, ⁴J_{H-H} = 3 Гц), 7.17 (с, 1H, Аром), 7.23 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 9 Гц), 8.07 (уш.с, 1H, NH). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: 10.27 (с, 3F, CF₃). ¹³C ЯМР (150 МГц, CDCl₃) δ: 11.7, 47.0 (кв, HC<, ²J_{C-F} = 30 Гц), 52.6, 55.8, 99.9, 101.1, 111.3, 111.6, 124.8 (кв, CF₃, ¹J_{C-F} = 280 Гц), 127.7, 130.1, 135.9, 154.5, 167.4. Вычислено для C₁₄H₁₄F₃NO₃ (%): C, 55.81; H, 4.65; N, 4.65; найдено: C, 55.97; H, 4.69; N, 4.57.

Метил 3-(1,1,1-трифтор-3-метокси-3-оксопропан-2-ил)-1*H*-индол-5-карбоксилат (5i): Выход 79%, белое кристаллическое вещество, т.пл. 149-150 °C, элюент петролейный эфир:этилацетат = 8:1. ¹H ЯМР (600 МГц, (CD₃)₂CO) δ: 3,78 (с, 3H, OCH₃), 3.91 (с, 3H, OCH₃), 5.22 (кв, 1H, CH, ³J_{H-F} = 9 Гц), 7.59 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 9 Гц), 7.72 (с, 1H, Аром), 7.91 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 9 Гц), 8.57 (с, 1H, Аром), 10.93 (уш.с, 1H, NH). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: 9.58 (с, 3F, CF₃). ¹³C ЯМР (150 МГц, (CD₃)₂CO) δ: 46.7

(кв, HC<, $^2J_{C-F} = 30$ Гц), 51.2, 52.3, 104.9, 111.7, 121.7, 122.2, 123.2, 124.7 (кв, CF₃, $^1J_{C-F} = 279$ Гц), 126.3, 127.7, 139.0, 166.9, 167.2. Вычислено для C₁₄H₁₂F₃NO₄ (%): C, 53.33; H, 3.81; N, 4.44; найдено: C, 53.14; H, 3.68; N, 4.47.

Метил 3,3,3-трифтор-2-(3-метил-1*H*-индол-2-ил)пропионат (6а): Выход 78%, белое кристаллическое вещество, т.пл. 90-91°C, элюент петролейный эфир:этилацетат = 20:1. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 2.41 (с, 3H, CH₃), 3.91 (с, 3H, OCH₃), 4.81 (кв, 1H, CH, $^3J_{H-F} = 9$ Гц), 7.24 (д, 1H, Аром, $^3J_{H-H} = 6$ Гц), 7.33 (с, 1H, Аром), 7.45 (д, 1H, Аром, $^3J_{H-H} = 6$ Гц), 7.66 (д, 1H, Аром, $^3J_{H-H} = 6$ Гц), 8.72 (уш.с, 1H, NH). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: 10.27 (с, 3F, CF₃). ¹³C ЯМР (150 МГц, CDCl₃) δ: 8.4, 47.4 (кв, HC<, $^2J_{C-F} = 31.5$ Гц), 53.4, 111.2, 112.9, 119.2, 119.7, 120.7, 122.5 (кв, CF₃, $^1J_{C-F} = 279$ Гц), 123.3, 128.0, 135.9, 166.5. Вычислено для C₁₃H₁₂F₃NO₂ (%): C, 57.57, H, 4.46; N, 5.16; найдено: C, 57.41; H, 4.45; N, 5.48.

Метил 2-(1,3-диметил-1*H*-индол-2-ил)-3,3,3-трифторпропионат (6б): Выход 69%, белое кристаллическое вещество, т.пл. 96-97°C, элюент петролейный эфир:этилацетат = 20:1. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 2.38 (с, 3H, CH₃), 3.79 (с, 3H, N-CH₃), 3.86 (с, 3H, OCH₃), 4.81 (кв, 1H, CH, $^3J_{H-F} = 9$ Гц), 7.19-7.24 (м, 1H, Аром), 7.32-7.40 (м, 2H, Аром), 7.66 (д, 1H, Аром, $^3J_{H-H} = 9$ Гц). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: 11.83 (с, 3F, CF₃). ¹³C ЯМР (150 МГц, CDCl₃) δ: 8.8, 30.2, 46.7 (кв, CH, $^2J_{C-F} = 30$ Гц), 53.0, 109.5, 112.8, 119.5, 119.9, 122.9, 123.5, 123.7 (кв, CF₃, $^1J_{C-F} = 278$ Гц), 127.7, 137.3, 165.9. Вычислено для C₁₄H₁₄F₃NO₂ (%): C, 58.95; H, 4.95; N, 4.91; найдено: C, 59.04; H, 4.97; N, 4.71.

Метил 3,3,3-трифтор-2-(2-(2-нитрофенил)-1*H*-индол-3-ил)пропионат (7): Выход 67%, оранжевое кристаллическое вещество, т.пл. 171-172°C, элюент петролейный эфир:этилацетат = 20:1. ¹H ЯМР (600 МГц, (CD₃)₂CO) δ: 3.68 (с, 3H, OCH₃), 4.58 (уш.с, 1H, CH), 7.16 (т, 1H, Аром, $^3J_{H-H} = 6$ Гц), 7.24 (т, 1H, Аром, $^3J_{H-H} = 6$ Гц), 7.49 (д, 1H, Аром, $^3J_{H-H} = 6$ Гц), 7.74 (д, 1H, Аром, $^3J_{H-H} = 6$ Гц), 7.79 (д, 1H, Аром, $^3J_{H-H} = 6$ Гц), 7.85 (т, 1H, Аром, $^3J_{H-H} = 6$ Гц), 7.93 (т, 1H, Аром, $^3J_{H-H} = 6$ Гц), 8.25 (д, 1H, NH, $^3J_{H-H} = 6$ Гц), 10.88 (уш.с, 1H, NH). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: 10.98 (с, 3F, CF₃). ¹³C ЯМР (150 МГц, (CD₃)₂CO) δ: 47.0 (кв, HC<, $^2J_{C-F} = 30$ Гц), 52.0, 101.9, 111.5, 120.1, 120.2, 122.6, 124.8 (кв, CF₃, $^1J_{C-F} = 278$ Гц), 124.9, 126.1, 126.3, 130.8, 133.4, 133.8, 134.9, 136.5, 149.7, 166.5. Вычислено для C₁₈H₁₃F₃N₂O₄ (%): C, 57.15, H, 3.46; N, 7.41; найдено: C, 57.09; H, 3.79; N, 7.27.

Метил 3,3,3-трифтор-2-(1-(пиримидин-2-ил)-1H-индол-3-ил)пропионат (19):

Выход 70%, желтое кристаллическое вещество, т.пл. 114-115°C, петролейный эфир:этилацетат = 20:1. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ: 3.84 (с, 3H, OCH₃), 4.75 (кв, 1H, CH, ³J_{H-F} = 8 Гц), 7.06-7.08 (м, 1H, Аром), 7.34 (т, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 7 Гц), 7.43 (т, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 7 Гц), 7.69 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 8 Гц), 8.55 (с, 1H, Аром), 8.71 (дд, 2H, Аром, ³J_{H-H} = 5 Гц, ⁴J_{H-H} = 1.2 Гц), 8.87 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 8 Гц). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: 10.12 (с, 3F, CF₃). ¹³C ЯМР (150 МГц, CDCl₃) δ: 47.3 (кв, CH, ²J_{C-F} = 30 Гц), 53.1, 108.1, 116.6, 116.7, 118.6, 122.6, 124.0 (кв, CF₃, ¹J_{C-F} = 279 Гц), 124.5, 126.4, 129.6, 135.3, 157.4, 158.2, 166.7. Вычислено для C₁₆H₁₂F₃N₃O₂ (%): C, 57.32; H, 3.61; N, 12.53; найдено C, 57.21; H, 3.51; N, 12.54.

Метил 2-(2-(2-аминофенил)-1H-индол-3-ил)-3,3,3-трифторпропионат (8): К 0,35 г (0.93 ммоль) индола (7), растворенного в 20 мл метанола, добавляли 10% Pd/C (0.038 г, 0.36 ммоль), затем медленно пропускали водород при комнатной температуре и постоянном перемешивании. Ход реакции контролировали методом ТСХ в системе растворителей петролейный эфир:этилацетат. Через 48 часов реакционную смесь отфильтровывали, растворитель удаляли при пониженном давлении, чистый продукт получали очисткой методом колоночной хроматографии в системе растворителей петролейный эфир:этилацетат = 4:1 в виде белых кристаллов с выходом 85% (0.27 г). Т.пл. 126-127°C, петролейный эфир:этилацетат = 4:1. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 3.79 (с, 3H, OCH₃), 3.89 (уш.с, 2H, NH₂), 4.62 (кв, 1H, CH, ³J_{H-F} = 9 Гц), 6.86 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 9 Гц), 6.93 (т, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 6 Гц), 7.26-7.39 (м, 5H, Аром), 7.86 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 6 Гц), 8.52 (уш.с, 1H, NH). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: 11.48 (д, 3F, CF₃, ³J_{H-F} = 8.5 Гц). ¹³C ЯМР (150 МГц, CDCl₃) δ: 47.5 (кв, HC<, ²J_{C-F} = 30 Гц), 52.8, 102.9, 111.2, 115.8, 115.9, 118.6, 120.4, 120.8, 122.8, 124.5 (кв, CF₃, ¹J_{C-F} = 278 Гц), 126.4, 130.8, 131.6, 135.9, 136.4, 145.7, 167.4. Вычислено для C₁₈H₁₅F₃N₂O₂ (%): C, 62.07; H, 4.34; N, 8.04; найдено: C, 62.19; H, 4.47; N, 8.25.

7-(Трифторметил)-7,12-дигидробензо[2,3]азепино[4,5-b]индол-6(5H)-он (9): К 0.077 г (0.48 ммоль) индола (8), растворенного в 2 мл безводного диоксана, в атмосфере аргона добавляли ледяную уксусную кислоту AcOH (300 мкл). Затем смесь нагревали до 80°C при постоянном перемешивании. Ход реакции контролировали методом ТСХ в системе растворителей петролейный эфир:этилацетат. Через 30 минут реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, по каплям добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ до pH=7, водный слой экстрагировали этилацетатом, объединенные органические

слои сушили над безводным MgSO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении, чистый продукт получали перекристаллизацией из гексана в виде бежевых кристаллов с выходом 89% (0.06 г). Т.пл. 285-286 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ : 5.25 (кв, 1H, CH, $^3J_{\text{H-F}} = 6$ Гц), 7.21 (т, 1H, Аром, $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Гц), 7.27-7.32 (м, 2H, Аром), 7.43 (д, 2H, Аром, $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Гц), 7.55 (д, 1H, Аром, $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Гц), 7.88 (д, 1H, Аром, $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Гц), 7.93 (д, 1H, Аром, $^3J_{\text{H-H}} = 6$ Гц), 9.88 (с, 1H, NH), 11.06 (с, 1H, NH). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : 9.46 (с, 3F, CF_3). ^{13}C ЯМР (150 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ : 49.9 (кв, CH, $^2J_{\text{C-F}} = 30$ Гц), 101.9, 111.6, 117.7, 120.3, 121.5, 121.8, 123.3, 124.2, 125.5 (кв, CF_3 , $^1J_{\text{C-F}} = 282$ Гц), 126.6, 128.0, 128.8, 133.9, 134.8, 137.7, 164.5. Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$ (%): С, 64.56; Н, 3.51; N, 8.86; найдено: С, 64.45; Н, 3.69; N, 8.60.

Типовая методика металлокарбеноидной С-Н функционализации пирролов

К 2,56 ммоль соответствующего коммерчески доступного пиррола, растворенного в 5 мл абсолютного толуола, последовательно добавляли 1.1 экв. диазокарбоксилата (**1**) (2,82 ммоль) и 3 мол.% катализатора $\text{Cu}(\text{F}_3\text{-асас})_2$ (0,08 ммоль). Смесь нагревали при постоянном перемешивании до начала выделения газа (N_2). Ход реакции контролировали методом ТСХ в системе растворителей петролейный эфир:этилацетат. Растворитель удаляли при пониженном давлении, чистый продукт получали очисткой методом колоночной хроматографии в системе растворителей петролейный эфир:этилацетат.

Метил 3,3,3-трифтор-2-(1-метил-1H-пиррол-2-ил)пропионат (10a) и **метил 3,3,3-трифтор-2-(1-метил-1H-пиррол-3-ил)пропионат (11a)**: Общий выход 85%, соотношение **10a:11a** = 4:1 (^{19}F ЯМР), бесцветное масло, элюент петролейный эфир:этилацетат = 15:1, затем 10:1. ^1H ЯМР для **10a** (300 МГц, CDCl_3) δ : 3.66 (с, 3H, N- CH_3), 3.80 (с, 3H, OCH_3), 4.48 (кв, 1H, CH, $^3J_{\text{H-F}} = 6$ Гц), 6.17 (с, 1H, Аром), 6.41 (с, 1H, Аром), 6.69 (с, 1H, Аром). ^1H ЯМР для **11a** (300 МГц, CDCl_3) δ : 3.66 (с, 3H, N- CH_3), 3.79 (с, 3H, OCH_3), 4.32 (кв, 1H, CH, $^3J_{\text{H-F}} = 6$ Гц), 6.22 (с, 1H, Аром), 6.61 (с, 1H, Аром), 6.75 (с, 1H, Аром). ^{19}F ЯМР для **10a** (282 МГц, CDCl_3) δ : 9.58 (с, 3F, CF_3). ^{19}F ЯМР для **11a** (282 МГц, CDCl_3) δ : 8.77 (с, 3F, CF_3). ^{13}C ЯМР для **10a** (150 МГц, CDCl_3) δ : 33.9, 47.3 (кв, HC<, $^2J_{\text{C-F}} = 30$ Гц), 52.9, 107.7, 110.5, 122.3, 123.4 (кв, CF_3 , $^1J_{\text{C-F}} = 278$ Гц), 124.3, 165.8. ^{13}C ЯМР для **11a** (150 МГц, CDCl_3) δ : 36.3, 48.9 (кв, HC<, $^2J_{\text{C-F}} = 29$ Гц), 52.7, 109.0, 111.0, 119.7, 121.8, 124.0 (кв, CF_3 , $^1J_{\text{C-F}} = 278$ Гц), 167.5. Вычислено для $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}_2$ (%): С, 48.87; Н, 4.56; N, 6.33; найдено: С, 48.85; Н, 4.42; N, 6.18.

Метил 3,3,3-трифтор-2-(1-фенил-1*H*-пиррол-2-ил)пропионат (10b) и метил 3,3,3-трифтор-2-(1-фенил-1*H*-пиррол-3-ил)пропионат (11b): Общий выход 80%, соотношение **10b:11b** = 5.7:1 (¹⁹F ЯМР), бежевые кристаллы, т.пл. 70-71 °С, элюент петролейный эфир:этилацетат = 50:1. ¹H ЯМР для **10b** (300 МГц, CDCl₃) δ: 3.81 (с, 3H, OCH₃), 4.39 (кв, 1H, CH, ³J_{H-F} = 8 Гц), 6.37 (с, 1H, Аром), 6.61 (с, 1H, Аром), 6.91 (с, 1H, Аром), 7.37-7.56 (м, 5H, Аром). ¹H ЯМР для **11b** (300 МГц, CDCl₃) δ: 3.86 (с, 3H, OCH₃), 4.41 (кв, 1H, CH, ³J_{H-F} = 8 Гц), 6.46 (с, 1H, Аром), 7.11 (с, 1H, Аром), 7.24 (с, 1H, Аром), 7.42-7.49 (м, 5H, Аром). ¹⁹F ЯМР для **10b** (282 МГц, CDCl₃) δ: 9.05 (с, 3F, CF₃). ¹⁹F ЯМР для **11b** (282 МГц, CDCl₃) δ: 9.49 (с, 3F, CF₃). ¹³C ЯМР для **10b** (150 МГц, CDCl₃) δ: 46.8 (кв, HC<, ²J_{C-F} = 30 Гц), 53.0, 108.9, 111.1, 120.6, 123.3 (кв, CF₃, ¹J_{C-F} = 278 Гц), 124.4, 127.1, 128.5, 129.6, 138.7, 166.6. ¹³C ЯМР для **11b** (150 МГц, CDCl₃) δ: 49.1 (кв, HC<, ²J_{C-F} = 30 Гц), 52.8, 109.0, 111.0, 113.36, 119.5, 119.9, 120.7, 123.9 (кв, CF₃, ¹J_{C-F} = 278 Гц), 126.2, 129.6, 140.2, 167.3. Вычислено для C₁₄H₁₂F₃NO₂ (%): С, 59.37; Н, 4.27; N, 4.95; найдено: С, 59.39; Н, 4.33; N, 4.88.

Метил 2-(1-бензил-1*H*-пиррол-2-ил)-3,3,3-трифторпропионат (10c), метил 2-(1-бензил-1*H*-пиррол-3-ил)-3,3,3-трифторпропионат (11c): Общий выход 83%, соотношение **10c:11c** = 9:1 (¹⁹F ЯМР), бесцветное масло, элюент петролейный эфир:этилацетат = 15:1. ¹H ЯМР для **10c** (600 МГц, CDCl₃) δ: 3.66 (с, 3H, OCH₃), 4.38 (кв, 1H, CH, ³J_{H-F} = 6 Гц), 5.16 (д, 1H, CH₂, ³J_{H-H} = 18 Гц), 5.22 (д, 1H, CH₂, ³J_{H-H} = 18 Гц), 6.27-6.29 (м, 1H, Аром), 6.52 (с, 1H, Аром), 6.80 (с, 1H, Аром), 7.05 (д, 2H, Аром, ³J_{H-H} = 6 Гц), 7.33-7.39 (м, 3H, Аром). ¹H ЯМР для **11c** (300 МГц, CDCl₃) δ: 3.80 (с, 3H, OCH₃), 4.38 (кв, 1H, CH, ³J_{H-F} = 6 Гц), 5.07 (с, 2H, CH₂), 6.29 (с, 1H, Аром), 6.69 (с, 1H, Аром), 6.84 (с, 1H, Аром), 7.17 (д, 2H, Аром, ³J_{H-H} = 6 Гц), 7.33-7.39 (м, 3H, Аром). ¹⁹F ЯМР для **10c** (282 МГц, CDCl₃) δ: 9.83 (с, 3F, CF₃). ¹⁹F ЯМР для **11c** (282 МГц, CDCl₃) δ: 8.84 (с, 3F, CF₃). ¹³C ЯМР для **10c** (150 МГц, CDCl₃) δ: 47.3 (кв, HC<, ²J_{C-F} = 30 Гц), 50.7, 52.9, 108.4, 111.2, 123.4 (кв, CF₃, ¹J_{C-F} = 279 Гц), 124.1, 126.3, 127.2, 127.8, 128.9, 137.2, 165.8. ¹³C ЯМР для **11c** (150 МГц, CDCl₃) δ: 49.0 (кв, HC<, ²J_{C-F} = 30 Гц), 52.7, 53.6, 109.4, 111.3, 119.9, 124.0 (кв, CF₃, ¹J_{C-F} = 279 Гц), 124.3, 126.2, 127.9, 128.8, 137.4, 167.5. Вычислено для C₁₅H₁₄F₃NO₂ (%): С, 60.60; Н, 4.75; N, 4.71; найдено: С, 60.50; Н, 4.63; N, 4.72.

Метил 3,3,3-трифтор-2-(1*H*-пиррол-2-ил)пропионат (12): Выход 85%, желтое масло, элюент петролейный эфир:этилацетат = 20:1. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 3.88 (с, 3H, OCH₃), 4.53 (кв, 1H, CH, ³J_{H-F} = 9 Гц), 6.25-6.31 (м, 2H, Аром), 6.91 (с, 1H, Аром), 8.89 (уш.с, 1H, NH). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: 9.18 (с, 3F, CF₃). ¹³C ЯМР (150 МГц,

CDCl_3) δ : 49.1 (кв, HC), $^2J_{\text{C-F}} = 31.5$ Гц), 53.2, 108.7, 110.8, 117.6, 119.9, 123.2 (кв, CF_3 , $^1J_{\text{C-F}} = 279$ Гц), 166.7. Вычислено для $\text{C}_8\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_2$ (%): С, 46.38; Н, 3.89; N, 6.76; найдено: С, 46.11; Н, 3.83; N, 6.56.

Диметил 2,2'-(1Н-пиррол-2,5-диил)бис(3,3,3-трифторпропионат) (13): Выход 21%, коричневое кристаллическое вещество, т.пл. 64-65°C, элюент петролейный эфир:этилацетат = 25:1. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 3.85 (с, 6Н, 2OCH_3), 4.46 (кв, 2Н, 2CH , $^3J_{\text{H-F}} = 8$ Гц), 6.22 (д, 2Н, Аром, $^3J_{\text{H-H}} = 3$ Гц), 9.37 (уш.с, 1Н, NH). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : 9.32 (с, 3F, CF_3), 9.33 (с, 3F, CF_3). ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3) δ : 49.1 (кв, 2HC), $^2J_{\text{C-F}} = 30$ Гц), 53.3, 110.9, 111.0, 119.8, 119.9, 122.9 (кв, CF_3 , $^1J_{\text{C-F}} = 279$ Гц), 123.0 (кв, CF_3 , $^1J_{\text{C-F}} = 279$ Гц), 166.0, 166.1. Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_6\text{NO}_4$ (%): С, 41.51; Н, 3.19; N, 4.03; найдено: С, 41.28; Н 3.26; N, 3.97.

Метил 2-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2-ил)-3,3,3-трифторпропионат (14): Выход 73%, бежевое кристаллическое вещество, т.пл. 105-106°C, элюент петролейный эфир:этилацетат = 8:1. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 2.09 (с, 3Н, CH_3), 2.29 (с, 3Н, CH_3), 3.86 (с, 3Н, OCH_3), 4.50 (кв, 1Н, CH , $^3J_{\text{H-F}} = 9$ Гц), 5.78 (с, 1Н, Аром), 8.36 (уш.с, 1Н, NH). ^{19}F ЯМР (282 МГц) δ : 9.20 (с, 3F, CF_3). ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3) δ : 10.6, 12.9, 46.8 (кв, HC), $^2J_{\text{C-F}} = 30$ Гц), 53.1, 108.4, 112.1, 119.9, 123.6 (кв, CF_3 , $^1J_{\text{C-F}} = 281$ Гц), 128.9, 167.1. Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_2$ (%): С, 51.07; Н, 5.14; N, 5.96; найдено: С, 51.07; Н, 4.97; N, 5.94.

Диметил 2,2'-(3,5-диметил-1Н-пиррол-2,4-диил)бис(3,3,3-трифторпропионат) (15): Выход 28%, бежевое кристаллическое вещество, т.пл. 144-145°C, элюент петролейный эфир:этилацетат = 8:1. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 2.02 (с, 3Н, CH_3), 2.27 (с, 3Н, CH_3), 3.83 (с, 3Н, OCH_3), 3.85 (с, 3Н, OCH_3), 4.32 (кв, 1Н, CH , $^3J_{\text{H-F}} = 9$ Гц), 4.49 (кв, 1Н, CH , $^3J_{\text{H-F}} = 9$ Гц), 8.55 (уш.с, 1Н, NH). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : 9.32 и 9.34 (оба с, 3F, CF_3), 9.74 и 9.79 (оба с, 3F, CF_3). ^{13}C ЯМР (150 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ : 8.2, 10.4, 46.0 (кв, HC), $^2J_{\text{C-F}} = 29$ Гц), 46.1 (кв, HC), $^2J_{\text{C-F}} = 30$ Гц), 51.8, 52.4, 107.4, 113.0, 119.2, 124.0 (кв, CF_3 , $^1J_{\text{C-F}} = 278$ Гц), 125.0 (кв, CF_3 , $^1J_{\text{C-F}} = 276$ Гц), 129.2, 166.0, 167.2. Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{NO}_4$ (%): С, 44.81; Н, 4.03; N, 3.73; найдено: С, 44.85; Н, 4.11; N, 3.67.

Типовая методика Rh(III)-катализируемой C-H функционализации *N*-арилпиразолов

В колбу Шленка на 10 мл последовательно добавляли в атмосфере аргона соответствующий *N*-арилпиразол (0.6 ммоль), [Cr*RhCl₂]₂ (7.4 мг, 12 мкмоль), AgOTf (15.42 мг, 60 мкмоль) и 1,2-дихлорэтан (6 мл). После перемешивания в течение 1 часа реакционной смеси при комнатной температуре вносили диазосоединение **1** (0.11 г, 0.66 ммоль) и нагревали 4 часа при 80°C при постоянном перемешивании. Ход реакции контролировали методом ТСХ в системе растворителей петролейный эфир:этилацетат. После окончания реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель удаляли при пониженном давлении, чистый продукт получали очисткой методом колоночной хроматографии в системе растворителей петролейный эфир:этилацетат.

Метил 2-(2-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)фенил)-3,3,3-трифторпропионат (**16a**):

Выход 93%, белое кристаллическое вещество, т.пл. 80-81°C, элюент петролейный эфир:этилацетат = 5:1. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 2.14 (с, 3 H, CH₃), 2.35 (с, 3 H, CH₃), 3.81 (с, 3 H, OCH₃), 4.57 (кв, 1H, CH, ³J_{H-F} = 9 Гц), 6.06 (с, 1H, Аром), 7.32-7.35 (м, 1H, Аром), 7.53-7.56 (м, 2H, Аром), 7.82 (уш.с, 1H, Аром). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: 11.00 (с, 3F, CF₃). ¹³C ЯМР (150 МГц, CDCl₃) δ: 11.2, 13.5, 48.7 (кв, HC<, ²J_{C-F} = 28.5 Гц), 53.0, 106.1, 123.6 (кв, CF₃, ¹J_{C-F} = 279 Гц), 128.1, 128.3, 129.3, 129.6, 129.9, 139.4, 141.3, 149.6, 166.5. Вычислено для C₁₅H₁₅F₃N₂O₂ (%): C, 57.69; H, 4.84; N, 8.97; найдено C, 57.47; H, 4.98; N, 8.81.

Метил 2-(2-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-5-метилфенил)-3,3,3-трифторпропионат (**16b**):

Выход 97%, белое кристаллическое вещество, т.пл. 89-91°C, элюент петролейный эфир:этилацетат = 5:1. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 2.12 (с, 3H, CH₃), 2.34 (с, 3H, CH₃), 2.49 (с, 3H, CH₃), 3.81 (с, 3H, OCH₃), 4.49 (кв, 1H, CH, ³J_{H-F} = 9 Гц), 6.04 (с, 1H, Аром), 7.21 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 6 Гц), 7.33 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 6 Гц), 7.59 (с, 1H, Аром). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: 11.00 (с, 3F, CF₃). ¹³C ЯМР (150 МГц, CDCl₃) δ: 8.6, 11.0, 18.7, 46.0 (кв, HC<, ²J_{C-F} = 28.5 Гц), 50.4, 103.3, 121.1 (кв, CF₃, ¹J_{C-F} = 279 Гц), 125.2, 125.6, 127.6, 127.8, 134.4, 136.9, 138.8, 146.8, 164.1. Вычислено для C₁₆H₁₇F₃N₂O₂ (%): C, 58.89; H, 5.25; N, 8.58; найдено C, 58.76; H, 5.27; N, 8.39.

Метил 2-(2-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-5-метоксифенил)-3,3,3-трифторпропионат (**16c**):

Выход 95%, белое кристаллическое вещество, т.пл. 94-95°C, элюент петролейный эфир:этилацетат = 7:1. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ: 2.04 (с, 3H, CH₃), 2.27 (с, 3H, CH₃),

3.73 (с, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 4.36 (кв, 1H, CH, ³J_{H-F} = 8.4 Гц), 5.97 (с, 1H, Аром), 6.96 (дд, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 9 Гц, ⁴J_{H-H} = 2.4 Гц), 7.19 (д, 1H, CH, ³J_{H-H} = 9 Гц), 7.27 (с, 1H, Аром). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: 11.06 (с, 3F, CF₃). ¹³C ЯМР (150 МГц, CDCl₃) δ: 11.1, 13.5, 48.7 (кв, HC<, ²J_{C-F} = 28.5 Гц), 52.9, 55.6, 105.7, 114.7, 115.1, 123.6 (кв, CF₃, ¹J_{C-F} = 279 Гц), 129.3, 129.4, 132.3, 141.6, 149.3, 159.8, 166.4. Вычислено для C₁₆H₁₇F₃N₂O₃ (%): C, 56.14; H, 5.01; N, 8.18; найдено C, 56.22; H, 4.98; N, 8.07.

Метил 2-(2-(3,5-диметил-1H-пиразол-1-ил)-5-фторфенил)-3,3,3-трифторпропионат (16d): Выход 94%, белое кристаллическое вещество, т.пл. 66-67°C, элюент петролейный эфир:этилацетат = 5:1. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 2.12 (с, 3H, CH₃), 2.34 (с, 3H, CH₃), 3.83 (с, 3H, OCH₃), 4.46 (кв, 1H, CH, ³J_{H-F} = 9 Гц), 6.06 (с, 1H, Аром), 7.21-7.27 (м, 1H, Аром), 7.31-7.35 (м, 1H, Аром), 7.58 (д, 1H, Аром, ³J_{H-F} = 9 Гц). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: -32.23 (с, F), 11.14 (с, 3F, CF₃). ¹³C ЯМР (150 МГц, CDCl₃) δ: 11.1, 13.5, 48.8 (кв, HC<, ²J_{C-F} = 29 Гц), 53.2, 106.2, 116.7 (д, C_{Аром}H, ²J_{C-F} = 22.5 Гц), 117.2 (д, C_{Аром}H, ²J_{C-F} = 25 Гц), 123.4 (кв, CF₃, ¹J_{C-F} = 279 Гц), 129.9 (д, C_{Аром}H, ³J_{C-F} = 9 Гц), 130.4 (д, >C_{Аром}<, ³J_{C-F} = 9 Гц), 135.6, 141.5, 149.9, 162.2 (д, C_{Аром}F, ¹J_{C-F} = 249 Гц), 165.9. Вычислено для C₁₅H₁₄F₄N₂O₂ (%): C, 54.55; H, 4.27; N, 8.48; найдено C, 54.29; H, 4.14; N, 8.34.

Метил 2-(2-(1H-пиразол-1-ил)фенил)-3,3,3-трифторпропионат (16e): Выход 98%, желтое масло, элюент петролейный эфир:этилацетат = 7:1. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ: 3.75 (с, 3H, OCH₃), 5.03 (кв, 1H, CH, ³J_{H-F} = 8.4 Гц), 6.48 (с, 1H, Аром), 7.37-7.38 (м, 1H, Аром), 7.46-7.50 (м, 2H, Аром), 7.66 (д, 1H, Аром, ⁴J_{H-H} = 2.4 Гц), 7.74 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 8.4 Гц), 7.78 (с, 1H, Аром). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: 10.90 (с, 3 F, CF₃). ¹³C ЯМР (150 МГц, CDCl₃) δ: 48.5 (кв, HC<, ²J_{C-F} = 28.5 Гц), 53.0, 107.2, 123.6 (кв, CF₃, ¹J_{C-F} = 279 Гц), 125.9, 126.7, 128.9, 129.9, 131.4, 140.5, 141.5, 166.6. Вычислено для C₁₃H₁₁F₃N₂O₂ (%): C, 54.93; H, 3.90; N, 9.86; найдено C, 54.91; H, 3.92; N 9.80.

Типовая методика Rh(III)-катализируемой C-H функционализации метоксимов арилкетонов

В колбу Шленка на 10 мл последовательно добавляли в атмосфере аргона соответствующий метоксим арилкетона (0.6 ммоль), $[\text{Cr}^*\text{RhCl}_2]_2$ (7.4 мг, 12 мкмоль), AgSbF_6 (20.64 мг, 60 мкмоль) и 1,2-дихлорэтан (6 мл). После перемешивания в течение 1 часа реакционной смеси при комнатной температуре вносили диазосоединение **1** (0.11 г, 0.66 ммоль) и нагревали 4 часа при 80°C при постоянном перемешивании. Ход реакции контролировали методом ТСХ в системе растворителей петролейный эфир:этилацетат. После окончания реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель удаляли при пониженном давлении, чистый продукт получали очисткой методом колоночной хроматографии в системе растворителей петролейный эфир:этилацетат.

Метил 3,3,3-трифтор-2-(2-(1-(метоксиимино)этил)фенил)пропионат (17a): Выход 75%, бесцветное масло, элюент петролейный эфир:этилацетат=15:1. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 2.27 (с, 3H, CH_3), 3.82 (с, 3H, OCH_3), 4.05 (с, 3H, OCH_3), 5.31 (кв, 1H, CH, $^3J_{\text{H-F}} = 9$ Гц), 7.39-7.49 (м, 3H, Аром), 7.70 (д, 1H, Аром, $^3J_{\text{H-H}} = 7.2$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : 11.10 (с, 3F, CF_3). ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3) δ : 16.3, 50.2 (кв, HC<, $^2J_{\text{C-F}} = 28.5$ Гц), 52.9, 62.0, 123.9 (кв, CF_3 , $^1J_{\text{C-F}} = 279$ Гц), 127.2, 128.8, 129.1, 129.3, 138.6, 155.1, 167.1. Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_3$ (%): C, 53.98; H, 4.88; N, 4.84; найдено C, 53.98; H, 4.87; N, 4.79.

Метил 3,3,3-трифтор-2-(2-(1-(метоксиимино)этил)-5-метилфенил)-пропионат (17b): Выход 80%, бесцветное масло, элюент петролейный эфир:этилацетат = 9:1. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 2.25 (с, 3H, CH_3), 2.43 (с, 3H, CH_3), 3.82 (с, 3H, OCH_3), 4.04 (с, 3H, OCH_3), 5.33 (кв, 1H, CH, $^3J_{\text{H-F}} = 9$ Гц), 7.29 (с, 2H, Аром), 7.48 (с, 1H, Аром). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : 11.70 (с, 3F, CF_3). ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3) δ : 16.3, 21.2, 50.1 (кв, HC<, $^2J_{\text{C-F}} = 28.5$ Гц), 52.8, 61.9, 123.9 (кв, CF_3 , $^1J_{\text{C-F}} = 279$ Гц), 126.9, 128.7, 129.7, 129.9, 135.7, 138.9, 155.1, 167.2. Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_3$ (%): C, 55.44; H, 5.32; N, 4.62; найдено C, 55.48; H, 5.53; N, 4.38.

Метил 3,3,3-трифтор-2-(5-метокси-2-(1-(метоксиимино)этил)фенил)пропионат (17c): Выход 82%, желтое масло, элюент петролейный эфир:этилацетат = 10:1. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 2.21 (с, 3H, CH_3), 3.78 (с, 3H, OCH_3), 3.84 (с, 3H, OCH_3), 3.99 (с, 3H, OCH_3), 5.34 (кв, 1H, CH, $^3J_{\text{H-F}} = 9$ Гц), 6.96 (дд, 1H, Аром, $^3J_{\text{H-H}} = 9$ Гц,

$^4J_{\text{H-H}} = 3$ Гц), 7.19 (с, 1H, Аром), 7.30 (с, 1H, Аром). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ : 11.23 (с, 3F, CF_3). ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3) δ : 16.3, 50.2 (кв, HC <, $^2J_{\text{C-F}} = 29$ Гц), 52.9, 55.4, 61.9, 114.6, 114.8, 123.9 (кв, CF_3 , $^1J_{\text{C-F}} = 279$ Гц), 128.6, 130.1, 130.9, 154.9, 159.5, 167.1. Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NO}_4$ (%): С, 52.67; Н, 5.05; N, 4.39; найдено С, 52.86; Н, 5.07; N, 4.07.

Метил 2-(5-бром-2-(1-(метоксиимино)этил)фенил)-3,3,3-трифторпропионат (17d): Выход 83%, желтое масло, элюент петролейный эфир:этилацетат = 25:1. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 2.25 (с, 3H, CH_3), 3.85 (с, 3H, OCH_3), 4.04 (с, 3H, OCH_3), 5.29 (кв, 1H, CH , $^3J_{\text{H-F}} = 9$ Гц), 7.27 (д, 1H, Аром, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Гц), 7.60-7.63 (м, 1H, Аром), 7.86 (с, 1H, Аром). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ : 11.42 (с, 3F, CF_3). ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3) δ : 16.1, 50.1 (кв, HC <, $^2J_{\text{C-F}} = 28.5$ Гц), 53.1, 62.1, 122.8, 123.6 (кв, CF_3 , $^1J_{\text{C-F}} = 279$ Гц), 129.2, 130.3, 132.3, 132.4, 137.5, 154.2, 166.5. Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrF}_3\text{NO}_3$ (%): С, 42.41; Н, 3.56; N, 3.80; найдено С, 42.74; Н, 3.64; N, 3.76.

Метил 3,3,3-трифтор-2-(5-фтор-2-(1-(метоксиимино)этил)фенил)пропионат (17e): Выход 63%, бесцветное масло, элюент петролейный эфир:этилацетат = 30:1. ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ : 2.21 (с, 3H, CH_3), 3.79 (с, 3H, OCH_3), 4.00 (с, 3H, OCH_3), 5.28 (кв, 1H, CH , $^3J_{\text{H-F}} = 9$ Гц), 7.14 (тд, 1H, Аром, $^3J_{\text{H-F}} = 8$ Гц, $^3J_{\text{H-H}} = 2$ Гц), 7.34 (дд, 1H, Аром, $^3J_{\text{H-H}} = 9$ Гц, $^4J_{\text{H-F}} = 5.7$ Гц), 7.42 (д, 1H, Аром, $^3J_{\text{H-F}} = 9.8$ Гц). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ : -33.3 (с, F), 11.31 (с, 3F, CF_3). ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3) δ : 16.3, 50.3 (кв, CH , $^2J_{\text{C-F}} = 28.5$ Гц), 53.1, 62.1, 116.3 (д, $\text{C}_{\text{АромH}}$, $^2J_{\text{C-F}} = 21$ Гц), 116.6 (д, $\text{C}_{\text{АромH}}$, $^2J_{\text{C-F}} = 24$ Гц), 123.6 (кв, CF_3 , $^1J_{\text{C-F}} = 279$ Гц), 129.5 (д, $>\text{C}_{\text{Аром}}$ <, $^3J_{\text{C-F}} = 6.8$ Гц), 130.6 (д, $\text{C}_{\text{АромH}}$, $^3J_{\text{C-F}} = 8.5$ Гц), 134.7 (д, $>\text{C}_{\text{Аром}}$ <, $^4J_{\text{C-F}} = 3.5$ Гц), 154.3, 162.2 (д, CF, $^1J_{\text{C-F}} = 247.5$ Гц), 166.5. Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{NO}_3$ (%): С, 50.82; Н, 4.26; N, 4.56; найдено С, 50.90; Н, 4.28; N, 4.52.

Метил 3,3,3-трифтор-2-(2-(1-(метоксиимино)этил)-5-(трифторметил)фенил)-пропионат (17f): Выход 59%, бесцветное масло, элюент петролейный эфир:этилацетат = 30:1. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ : 2.26 (с, 3H, CH_3), 3.83 (с, 3H, OCH_3), 4.04 (с, 3H, OCH_3), 5.32 (кв, 1H, CH , $^3J_{\text{H-F}} = 9$ Гц), 7.51 (д, 1H, Аром, $^3J_{\text{H-H}} = 9$ Гц), 7.72 (д, 1H, Аром, $^3J_{\text{H-H}} = 9$ Гц), 7.97 (с, 1H, Аром). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : 11.44 (с, 3F, CF_3), 14.79 (с, 3F, CF_3). ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3) δ : 16.1, 50.2 (кв, HC <, $^2J_{\text{C-F}} = 28.8$ Гц), 53.2, 62.3, 123.5 (кв, CF_3 , $^1J_{\text{C-F}} = 271.5$ Гц), 123.6

(кв, CF₃, ¹J_{C-F} = 279 Гц), 125.9, 126.4, 128.3, 129.4, 131.0 (кв, CF₃, ²J_{C-F} = 33 Гц), 141.9, 153.9, 166.4. Вычислено для C₁₄H₁₃F₆NO₃ (%): С, 47.07; Н, 3.67; N, 3.92; найдено С, 47.38; Н, 3.61; N, 4.18.

Метил 2-(5-хлор-2-(1-(метоксиимино)этил)фенил)-3,3,3-трифторпропионат (17g): Выход 88%, желтое масло, элюент петролейный эфир:этилацетат = 15:1. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 2.25 (с, 3H, CH₃), 3.84 (с, 3H, OCH₃), 4.05 (с, 3H, OCH₃), 5.31 (кв, 1H, CH, ³J_{H-F} = 9 Гц), 7.34 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 9 Гц), 7.46 (дд, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 9 Гц, ⁴J_{H-H} = 2 Гц), 7.71 (с, 1H, Аром). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ: 11.39 (с, 3F, CF₃). ¹³C ЯМР (150 МГц, CDCl₃) δ: 16.1, 50.2 (кв, CH, ²J_{C-F} = 28.5 Гц), 53.1, 62.1, 123.6 (кв, CF₃, ¹J_{C-F} = 279 Гц), 129.0, 129.3, 129.5, 130.1, 134.8, 136.9, 154.1, 166.5. Вычислено для C₁₃H₁₃ClF₃NO₃ (%): С, 48.24; Н, 4.05; N, 4.33; найдено С, 48.58; Н, 4.39; N, 4.25.

Типовая методика Rh(III)-катализируемой C-H функционализации *N*-(*Рум*)-индолов

В колбу Шленка на 10 мл последовательно добавляли в атмосфере аргона соответствующий *N*-пиримидининдол (0.6 ммоль), [Cr*RhCl₂]₂ (7.4 мг, 12 мкмоль), AgSbF₆ (20.64 мг, 60 мкмоль) и 1,2-дихлорэтан (6 мл). После перемешивания в течение 1 часа реакционной смеси при комнатной температуре вносили соответствующее диазосоединение (0.66 ммоль) и нагревали 4 часа при 80°C при постоянном перемешивании. Ход реакции контролировали методом ТСХ в системе растворителей петролейный эфир:этилацетат. После окончания реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель удаляли при пониженном давлении, чистый продукт получали очисткой методом колоночной хроматографии в системе растворителей петролейный эфир:этилацетат.

Метил 3,3,3-трифтор-2-(1-(пиримидин-2-ил)-1*H*-индол-2-ил)пропионат (18a): Выход 68%, белое кристаллическое вещество, т.пл. 85-86°C, элюент петролейный эфир:этилацетат = 7:1. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 3.81 (с, 3H, OCH₃), 6.20 (кв, 1H, CH, ³J_{H-F} = 8.5 Гц), 7.04 (с, 1H, Аром), 7.18 (т, 1H, Рум, ³J_{H-H} = 5 Гц), 7.29 (т, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 7.5 Гц), 7.36-7.39 (м, 1H, Аром), 7.67 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 7.5 Гц), 8.48 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 8.5 Гц), 8.79 (д, 2H, Рум, ³J_{H-H} = 5 Гц). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ: 11.52 (с, 3 F, CF₃). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ: 49.3 (кв, >CH, ²J_{C-F} = 29 Гц), 53.1, 110.5, 114.9, 117.4, 120.9,

122.6, 123.7 (кв, CF₃, ¹J_{C-F} = 281 Гц), 124.5, 128.0, 128.5, 136.9, 157.8, 158.2, 166.1. Вычислено для C₁₆H₁₂F₃N₃O₂ (%): С, 57.32; Н, 3.61; N, 12.53; найдено С, 57.21; Н, 3.49; N, 12.45.

Метил 3,3,3-трифтор-2-(5-нитро-1-(пиримидин-2-ил)-1H-индол-2-ил)пропионат (18b):

Выход 91%, белое кристаллическое вещество, т.пл. 166-167°C, элюент петролейный эфир:этилацетат = 5:1. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 3.82 (с, 3H, OCH₃), 6.09 (кв, 1H, CH, ³J_{H-F} = 8.5 Гц), 7.17 (с, 1H, Аром), 7.35 (т, 1H, Рум, ³J_{H-H} = 5 Гц), 8.22 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 9 Гц), 8.52 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 9 Гц), 8.58 (с, 1H, Аром), 8.88 (д, 2H, Рум, ³J_{H-H} = 5 Гц). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ: 11.79 (с, 3F, CF₃). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ: 49.5 (кв, >CH, ²J_{C-F} = 29.5 Гц), 53.4, 110.1, 115.3, 117.5, 118.6, 119.5, 123.9 (кв, CF₃, ¹J_{C-F} = 281 Гц), 127.9, 131.5, 139.7, 143.5, 157.2, 158.5, 165.5. Вычислено для C₁₆H₁₁F₃N₄O₄ (%): С, 50.53; Н, 2.92; N, 14.73; найдено С, 50.46; Н, 2.89; N, 14.61.

Метил 1-(пиримидин-2-ил)-2-(1,1,1-трифтор-3-метокси-3-оксопропан-2-ил)-1H-индол-5-карбоксилат (18с):

Выход 89%, розовое кристаллическое вещество, т.пл. 127-128°C, элюент петролейный эфир:этилацетат = 4:1. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 3.85 (с, 3H, OCH₃), 4.01 (с, 3H, OCH₃), 6.15 (кв, 1H, CH, ³J_{H-F} = 9 Гц), 7.13 (с, 1H, Аром), 7.30-7.33 (м, 1H, Рум), 8.08 (дд, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 9 Гц, ⁴J_{H-H} = 2 Гц), 8.43 (с, 1H, Аром), 8.50 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 9 Гц), 8.89 (д, 2H, Рум, ³J_{H-H} = 5 Гц). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: 11.65 (с, 3F, CF₃). ¹³C ЯМР (150 МГц, CDCl₃) δ: 49.3 (кв, >CH, ²J_{C-F} = 29.1 Гц), 52.0, 53.2, 110.9, 114.7, 117.9, 123.4, 123.5 (кв, CF₃, ¹J_{C-F} = 279 Гц), 124.5, 125.6, 128.1, 129.5, 139.4, 157.5, 158.3, 165.8, 167.5. Вычислено для C₁₈H₁₄F₃N₃O₄ (%): С, 54.97; Н, 3.59; N, 10.68; найдено С, 55.04; Н, 3.58; N, 10.68.

Метил 3,3,3-трифтор-2-(5-бром-1-(нитро-2-ил)индол-7-ил)пропионат (18d):

Выход 88%, желтое кристаллическое вещество, т.пл. 99-100°C, элюент петролейный эфир:этилацетат = 5:1, затем 2:1. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 3.80 (с, 3H, OCH₃), 6.13 (кв, 1H, ³J_{H-F} = 8 Гц), 6.95 (с, 1H, Аром), 7.22-7.25 (м, 1H, Рум), 7.43 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 8 Гц), 7.77 (с, 1H, Аром), 8.37 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 8 Гц), 8.80 (д, 2H, Рум, ³J_{H-H} = 4 Гц). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ: -66,02 (с, 3F, CF₃). ¹³C ЯМР (125 МГц, CDCl₃) δ: 49.3 (кв, >CH, ²J_{C-F} = 30 Гц), 53.2, 109.6, 115.7, 116.76, 117.7, 123.4, 124.7 (кв, CF₃, ¹J_{C-F} = 280 Гц), 127.2, 129.3, 130.1, 135.6, 157.5, 158.2. Вычислено для C₁₆H₁₁BrF₃N₃O₂ (%): С 46.4; Н 2.68; N 10.15; найдено: С 46.22; Н 2.77; N 9.91.

Метил 3,3,3-трифтор-2-(5-метокси-1-(пиримидин-2-ил)1H-индол-2-ил)пропионат (18e). Выход 79%, бежевое кристаллическое вещество, т.пл. 119-120°C, элюент петролейный эфир:этилацетат = 6:1, затем 3:1. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 3.79 (с, 3H, OCH₃), 3.89 (с, 3H, OCH₃), 6.22 (кв, 1H, ³J_{H-F} = 8 Гц), 6.95 (с, 1H, Аром), 6.99 (дд, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 8 Гц, ⁴J_{H-H} = 4 Гц), 7.09 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 4 Гц), 7.18 (т, 1H, Рум, ³J_{H-H} = 5 Гц), 8.42 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 8 Гц), 8.78 (д, 2H, Рум, ³J_{H-H} = 5 Гц). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ: -66,13 (с, 3F, CF₃). ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃) δ: 49.4 (кв, >CH, ²J_{C-F} = 28.5 Гц), 53.1, 55.7, 77.1, 102.7, 110.4, 113.9, 116.3, 117.1, 123.8 (кв, CF₃, ¹J_{C-F} = 279 Гц), 128.5, 129.2, 131.8, 155.8, 158.1, 166.2. Вычислено для C₁₇H₁₄F₃N₃O₃ (%): С 55.89; Н 3.86; N 11.50; найдено: С 55.78; Н 3.96; N 11.59.

Метил 3,3,3-трифтор-2-(3-метил-1-(пиримидин-2-ил)-1H-индол-2-ил)пропионат (18f): Выход 72%, белое кристаллическое вещество, т.пл. 123-124°C, элюент петролейный эфир:этилацетат = 6:1. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ: 2.38 (с, 3H, CH₃), 3.85 (с, 3H, OCH₃), 6.56 (уш.с, 1H, CH), 7.14 (т, 1H, Рум, ³J_{H-H} = 5 Гц), 7.32 (т, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 7 Гц), 7.40 (т, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 7.5 Гц), 7.64 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 7.5 Гц), 8.48 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 8.5 Гц), 8.77 (д, 2H, Рум, ³J_{H-H} = 5 Гц). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ: 12.02 (с, 3F, CF₃). ¹³C ЯМР (126 МГц, CDCl₃) δ: 8.9, 47.1 (кв, >CH, ²J_{C-F} = 29 Гц), 52.7, 115.0, 117.1, 118.9, 119.4, 122.2, 123.9, 124.0 (кв, CF₃, ¹J_{C-F} = 281 Гц), 124.8, 129.7, 136.4, 157.9, 166.4. Вычислено для C₁₇H₁₄F₃N₃O₂ (%): С, 58.45; Н, 4.04; N, 12.03; найдено С, 58.43; Н, 3.68; N, 11.89.

Метил 1-(пиримидин-2-ил)-2-(1,1,1-трифтор-3-метокси-3-оксопропан-2-ил)-1H-индол-3-карбоксилат (18g): Выход 92%, розовое кристаллическое вещество, т.пл. 123-124°C, элюент петролейный эфир:этилацетат = 4:1. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 3.79 (с, 3H, OCH₃), 4.05 (с, 3H, OCH₃), 7.06 (кв, 1H, CH, ³J_{H-F} = 9 Гц), 7.34 (т, 1H, Рум, ³J_{H-H} = 5 Гц), 7.38-7.44 (м, 2H, Аром), 8.22-8.27 (м, 2H, Аром), 8.83 (д, 2H, Рум, ³J_{H-H} = 5 Гц). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃) δ: 13.74 (с, 3F, CF₃). ¹³C ЯМР (150 МГц, CDCl₃) δ: 46.5 (кв, CH, ²J_{C-F} = 29 Гц), 51.7, 52.6, 112.6, 113.9, 119.4, 122.4, 123.2 (кв, CF₃, ¹J_{C-F} = 278 Гц), 123.8, 125.4, 126.1, 134.2, 136.4, 156.7, 158.4, 165.4, 165.9. Вычислено для C₁₈H₁₄F₃N₃O₄ (%): С, 54.97; Н, 3.59; N, 10.68; найдено С, 55.02; Н, 3.62; N, 10.71.

Диметил 2,2'-(1-(пиримидин-2-ил)-1*H*-индол-2,7-диил)бис(3,3,3-трифторпропионат) (23): Смесь диастереоизомеров (2:3), выход 93%. *Диастереоизомер А:* [выделен в качестве серого кристаллического вещества из смеси диастереоизомеров с выходом 16%, элюент петролейный эфир:этилацетат = 5:1, затем 2:1)]; т.пл. 140-141 °С. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ: 3.80 (с, 3H, OCH₃), 3.83 (с, 3H, OCH₃), 4.77 (кв, 1H, CH, ³J_{H-F} = 8 Гц), 5.36 (кв, 1H, CH, ³J_{H-F} = 8 Гц), 7.07 (с, 1H, Аром), 7.31 (т, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 7 Гц), 7.41 (т, 1H, Рум, ³J_{H-H} = 5 Гц), 7.53 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 7 Гц), 7.73 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 7 Гц), 8.91 (д, 2H, Рум, ³J_{H-H} = 5 Гц). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ: -67.33 (с, 3F, CF₃), -66.54 (с, 3F, CF₃). ¹³C ЯМР (150 МГц, CDCl₃) δ: 47.8 (кв, >CH, ²J_{C-F} = 30 Гц), 50.2 (кв, >CH, ²J_{C-F} = 29 Гц), 53.0, 53.3, 109.4, 114.8, 119.8, 122.5, 122.7, 123.1 (кв, CF₃, ¹J_{C-F} = 279 Гц), 123.6 (кв, CF₃, ¹J_{C-F} = 279 Гц), 126.1, 129.7, 130.5, 135.9, 158.0, 159.1, 165.4, 166.4. Вычислено для C₂₀H₁₅F₆N₃O₄ (%): С, 50.54; Н, 3.18; N, 8.84; найдено: С, 50.46; Н, 3.15; N, 8.74. *Диастереоизомер Б:* [выделен в качестве желтого кристаллического вещества из смеси диастереоизомеров с выходом 24%, элюент петролейный эфир:этилацетат = 5:1, затем 2:1)]; т.пл. 104-105°С. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ: 3.60 (с, 3H, OCH₃), 3.75 (с, 3H, OCH₃), 4.63 (кв, 1H, CH, ³J_{H-F} = 8 Гц), 5.42 (кв, 1H, CH, ³J_{H-F} = 8 Гц), 7.05 (с, 1H, Аром), 7.31 (т, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 7 Гц), 7.41 (т, 1H, Рум, ³J_{H-H} = 5 Гц), 7.54 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 7 Гц), 7.73 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 7 Гц), 8.91 (д, 2H, Рум, ³J_{H-H} = 5 Гц). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ: -66.30 (с, 3F, CF₃), -66.11 (с, 3F, CF₃). ¹³C ЯМР (150 МГц, CDCl₃) δ: 47.9 (кв, >CH, ²J_{C-F} = 30 Гц), 50.2 (кв, >CH, ²J_{C-F} = 29 Гц), 52.9, 53.0, 108.8, 114.8, 119.8, 122.5, 122.6, 123.4 (кв, CF₃, ¹J_{C-F} = 279 Гц), 123.6 (кв, CF₃, ¹J_{C-F} = 279 Гц), 125.9, 129.9, 130.5, 136.0, 158.2, 159.2, 165.1, 166.4. Вычислено для C₂₀H₁₅F₆N₃O₄ (%): С, 50.54; Н, 3.18; N, 8.84; найдено: С, 50.46; Н, 3.15; N, 8.74.

Диэтил 2-(1-(пиримидин-2-ил)-7-(1,1-трифтор-3-метокси-3-оксопропан-2-ил)-1*H*-индол-2-ил)малонат (22): Выход 80%, белое кристаллическое вещество, т.пл. 98-99°С, элюент петролейный эфир:этилацетат = 3:1, затем 1:1. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 1.18 (т, 3H, CH₃, ³J_{H-H} = 7 Гц), 1.29 (т, 3H, CH₃, ³J_{H-H} = 7 Гц), 3.79 (с, 3H, OCH₃), 4.12 (кв, 2H, OCH₂, ³J_{H-H} = 7 Гц), 4.27 (кв, 2H, OCH₂, ³J_{H-H} = 7 Гц), 4.95 (кв, 1H, CH, ³J_{H-F} = 8 Гц), 5.25 (с, 1H, CH), 6.83 (с, 1H, Аром), 7.27-7.34 (м, 2H, 1H Рум + 1H Аром), 7.48 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 8 Гц), 7.69 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 8 Гц), 8.83 (д, 2H, Рум, ³J_{H-H} = 5 Гц). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ: -66.24 (с, 3F, CF₃). ¹³C ЯМР (150 МГц, CDCl₃) δ: 13.9, 14.0, 50.5 (кв, >CH, ²J_{C-F} = 28 Гц), 52.4, 52.9, 61.9, 62.0, 108.2, 114.9, 119.1, 122.2, 122.3, 123.8 (кв, CF₃, ¹J_{C-F} = 279 Гц), 125.4, 130.9, 133.9, 135.7, 158.2, 158.8, 166.6, 166.9.

Вычислено для $C_{23}H_{22}F_3N_3O_6$ (%): С, 55.98; Н, 4.49; N, 8.52; найдено: С, 56.04; Н, 4.51; N, 8.61.

Типовая методика Rh(III)-катализируемой С-Н функционализации *N*-(*Рум*)-индолинов

В колбу Шленка на 10 мл последовательно добавляли в атмосфере аргона соответствующий *N*-пиримидининдолин (0.6 ммоль), $[Cr^*RhCl_2]_2$ (9.27 мг, 15 мкмоль), $AgSbF_6$ (20.64 мг, 60 мкмоль) и 1,2-дихлорэтан (6 мл). После перемешивания в течение 1 часа реакционной смеси при комнатной температуре вносили diaзосоединение **1** (0.11 г, 0.66 ммоль) и нагревали 2-4 часа при 80°C при постоянном перемешивании. Ход реакции контролировали методом ТСХ в системе растворителей петролейный эфир:этилацетат. После окончания реакции смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель удаляли при пониженном давлении, чистый продукт получали очисткой методом колоночной хроматографии в системе растворителей петролейный эфир:этилацетат.

Метил 3,3,3-трифтор-2-(1-(пиримидин-2-ил)индолин-7-ил)пропионат (20a): Выход 91%, белое кристаллическое вещество, т.пл. 133-134°C, элюент петролейный эфир:этилацетат = 5:1. 1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ : 2.91-2.95 (м, 1H, CH_2), 3.17-3.23 (м, 1H, CH_2), 3.89 (с, 3H, OCH_3), 4.16 (м, 1H, CH_2 , $^3J_{H-F} = 12$ Гц), 4.83-4.87 (м, 1H, $CH + 1H$, CH_2), 6.75 (т, 1H, *Рум*, $^3J_{H-H} = 5$ Гц), 7.18 (т, 1H, Аром, $^3J_{H-H} = 6$ Гц), 7.30 (д, 1H, Аром, $^3J_{H-H} = 8$ Гц), 7.55 (д, 1H, Аром, $^3J_{H-H} = 6$ Гц), 8.37 (д, 2H, *Рум*, $^3J_{H-H} = 5$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$) δ : -65.31 (с, 3F, CF_3). ^{13}C ЯМР (150 МГц, $CDCl_3$) δ : 29.7, 52.5, 52.6 (кв, $>CH$, $^2J_{C-F} = 27$ Гц), 53.1, 112.9, 120.8, 124.2 (кв, CF_3 , $^1J_{C-F} = 279$ Гц), 124.7, 125.2, 128.4, 135.8, 143.77, 157.8, 161.0, 167.1. Вычислено для $C_{16}H_{14}F_3N_3O_2$ (%): С, 56.97; Н, 4.18; N, 12.46; найдено: С, 56.97; Н, 4.21; N, 12.47.

Метил 2-(5-бром-1-(пиримидин-2-ил)индолин-7-ил)-3,3,3-трифторпропионат (20b): Выход 93%, белое кристаллическое вещество, т.пл. 161-162°C, элюент петролейный эфир:этилацетат = 3:1. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 2.90-2.95 (м, 1H, CH_2), 3.15-3.24 (м, 1H, CH_2), 3.90 (с, 3H, OCH_3), 4.12-4.20 (м, 1H, CH_2), 4.73 (кв, 1H, CH , $^3J_{H-F} = 9$ Гц), 4.81-4.87 (м, 1H, CH_2), 6.79 (т, 1H, *Рум*, $^3J_{H-H} = 5$ Гц), 7.42 (с, 1H, Аром), 7.67 (с, 1H, Аром), 8.36 (д, 2H, *Рум*, $^3J_{H-H} = 5$ Гц). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ : -64.90 (с, 3F, CF_3). ^{13}C ЯМР (100 МГц, $CDCl_3$) δ : 29.5, 52.4 (кв, $>CH$, $^2J_{C-F} = 28$ Гц), 52.5, 53.2, 113.3, 117.3, 122.3, 123.9 (кв, CF_3 , $^1J_{C-F} = 280$ Гц), 128.3, 131.1, 137.9, 143.2, 157.8, 160.8,

166.46. Вычислено для $C_{16}H_{13}BrF_3N_3O_2$ (%): С, 46.17; Н, 3.15; N, 10.10; найдено: С, 46.04; Н, 3.07; N, 9.99.

Метил 2-(5-хлор-1-(пиримидин-2-ил)индолин-7-ил)-3,3,3-трифторпропионат(20c):

Выход 95%, желтое кристаллическое вещество, т.пл. 165-166°C, элюент петролейный эфир:этилацетат = 3:1. 1H ЯМР (500 МГц, $CDCl_3$) δ : 2.89-2.94 (м, 1H, CH_2), 3.15-3.22 (м, 1H, CH_2), 3.90 (с, 3H, OCH_3), 4.13-4.19 (м, 1H, CH_2) 4.76 (кв, 1H, CH , $^3J_{H-F} = 9$ Гц), 4.83-4.88 (м, 1H, CH_2) 6.78 (т, 1H, Рум, $^3J_{H-H} = 5$ Гц), 7.27 (с, 1H, Аром), 7.54 (с, 1H, Аром), 8.36 (д, 2H, Рум, $^3J_{H-H} = 5$ Гц). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ : -64.93 (с, 3F, CF_3). ^{13}C ЯМР (125 МГц, $CDCl_3$) δ : 29.6, 52.4 (кв, $>CH$, $^2J_{C-F} = 27.5$ Гц), 52.5, 53.2, 113.3, 121.9, 123.9 (кв, CF_3 , $^1J_{C-F} = 280$ Гц), 125.5, 128.3, 129.9, 137.6, 142.7, 157.8, 160.9, 166.4. Вычислено для $C_{16}H_{13}ClF_3N_3O_2$ (%): С, 51.69; Н, 3.52; N, 11.30; найдено: С, 51.55; Н, 3.61; N, 11.27.

Метил 3,3,3-трифтор-2-(5-метокси-1-(пиримидин-2-ил)индолин-7-ил)пропионат (20d):

Выход 75%, белое кристаллическое вещество, т.пл. 113-114°C, элюент петролейный эфир:этилацетат= 3:1. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 2.85-2.92 (м, 1H, CH_2), 3.13-3.22 (м, 1H, CH_2), 3.84 (с, 3H, OCH_3), 3.89 (с, 3H, OCH_3), 4.10-4.17 (м, 1H, CH_2), 4.80 (кв, 1H, CH , $^3J_{H-F} = 9$ Гц), 4.83-4.88 (м, 1H, CH_2), 6.72 (т, 1H, Рум, $^3J_{H-H} = 5$ Гц), 6.89 (с, 1H, Аром), 7.08 (с, 1H, Аром), 8.35 (д, 2H, Рум, $^3J_{H-H} = 5$ Гц). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ : -65.05 (с, 3F, CF_3). ^{13}C ЯМР (150 МГц, $CDCl_3$) δ : 30.2, 52.4 (кв, $>CH$, $^2J_{C-F} = 29$ Гц), 52.6, 53.1, 55.7, 111.8, 112.6, 113.0, 121.4, 124.1 (кв, CF_3 , $^1J_{C-F} = 279$ Гц), 137.2, 137.3, 157.1, 157.8, 161.3, 166.9. Вычислено для $C_{17}H_{16}F_3N_3O_3$ (%): С, 55.59; Н, 4.39; N, 11.44; найдено: С, 55.54; Н, 4.29; N, 11.27.

Метил 3,3,3-трифтор-2-(5-нитро-1-(пиримидин-2-yl)индолин-7-ил)пропионат (20e):

Выход 79%, оранжевое кристаллическое вещество, т.пл. 168-169°C, элюент петролейный эфир:этилацетат= 2:1. 1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ : 3.07-3.10 (м, 1H, CH_2), 3.26-3.32 (м, 1H, CH_2), 3.92 (с, 3H, OCH_3), 4.29 (кв, 1H, CH_2 , $^3J_{H-F} = 9$ Гц), 4.77(кв, 1H, CH , $^3J_{H-F} = 10$ Гц), 4.83-4.87 (м, 1H, CH_2), 6.90 (т, 1H, Рум, $^3J_{H-H} = 6$ Гц), 8.12 (с, 1H, Аром), 8.41 (д, 2H, Рум, $^3J_{H-H} = 6$ Гц), 8.50 (с, 1H, Аром). ^{19}F ЯМР (282 МГц, $CDCl_3$) δ : -64.69 (с, 3F, CF_3). ^{13}C ЯМР (150 МГц, $CDCl_3$) δ : 28.7, 52.5 (кв, $>CH$, $^2J_{C-F} = 28.5$ Гц), 52.9, 53.5, 114.5, 120.2, 120.4, 123.7 (кв, CF_3 , $^1J_{C-F} = 280$ Гц), 125.7, 137.1, 144.3, 149.4, 157.9, 160.0, 165.9. Вычислено для $C_{16}H_{13}F_3N_4O_4$ (%): С, 50.27; Н, 3.43; N, 14.66; найдено: С, 50.34; Н, 3.31; N, 14.67.

Метил 3,3,3-трифтор-2-(5-метил-1-(пиримидин-2-ил)индолин-7-ил)пропионат (20f):

Выход 87%, желтое кристаллическое вещество, т.пл. 163-164°C, элюент петролейный эфир:этилацетат= 2:1. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ: 2.39 (с, 3H, CH₃), 2.86-2.90 (м, 1H, CH₂), 3.13-3.18 (м, 1H, CH₂), 3.89 (с, 3H, OCH₃), 4.11-4.16 (м, 1H, CH₂), 4.82-4.87 (м, 1H, CH + 1H, CH₂), 6.74 (т, 1H, Рум, ³J_{H-H} = 6 Гц), 7.13 (с, 1H, Аром), 7.33 (с, 1H, Аром), 8.41 (д, 2H, Рум, ³J_{H-H} = 6 Гц). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ: -65.02 (с, 3F, CF₃). ¹³C ЯМР (150 МГц, CDCl₃) δ: 21.2, 29.7, 52.4 (кв, >CH, ²J_{C-F} = 27 Гц), 52.6, 53.1, 112.7, 120.4, 124.5 (кв, CF₃, ¹J_{C-F} = 280 Гц), 126.2, 128.5, 134.6, 135.9, 141.5, 157.8, 161.2, 167.2. Вычислено для C₁₇H₁₆F₃N₃O₂ (%): C, 58.12; H, 4.59; N, 11.96; найдено: C, 58.17; H, 4.63; N, 11.99.

Метил 3,3,3-трифтор-2-(3-метил-1-(пиримидин-2-ил)индолин-7-ил)-пропионат (20g):

Смесь диастереоизомеров (1:1), выход 70%, белое кристаллическое вещество, т.пл. 99-100°C, элюент петролейный эфир:этилацетат = 4:1. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ: 1.17 (д, 3H, CH₃, ³J_{H-H} = 7 Гц), 1.36 (д, 3H, CH₃, ³J_{H-H} = 7 Гц), 3.21-3.23 (м, 1H, CH₂), 3.47-3.51 (м, 1H, CH₂), 3.64-3.67 (м, 1H, CH₂), 3.87 (с, 3H, OCH₃), 3.89 (с, 3H, OCH₃), 4.33-4.41 (м, 1H+1H, CH₂), 4.82-4.92 (м, 1H+1H, CH), 4.98-5.02 (м, 1H, CH₂), 6.73-6.74 (м, 1H+1H, Рум), 7.18-7.28 (м, 2H+2H, Аром), 7.56-7.58 (м, 1H+1H, Аром), 8.36 (д, 2H, Рум, ³J_{H-H} = 5 Гц), 8.38 (д, 2H, Рум, ³J_{H-H} = 5 Гц). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ: -65.11 (с, 3F, CF₃), -65.06 (с, 3F, CF₃). ¹³C ЯМР (150 МГц, CDCl₃) δ: 16.8, 20.3, 36.1, 36.5, 52.3 (кв, >CH, ²J_{C-F} = 27 Гц), 52.5 (кв, >CH, ²J_{C-F} = 27 Гц), 53.0, 53.1, 59.7, 60.4, 112.8, 112.9, 120.6, 120.7, 123.7, 124.1 (кв, CF₃, ¹J_{C-F} = 280 Гц), 124.2 (кв, CF₃, ¹J_{C-F} = 280 Гц), 124.4, 124.8, 124.9, 128.4, 140.8, 140.9, 143.3, 143.8, 157.8, 157.9, 160.9, 161.6, 167.1. Вычислено для C₁₇H₁₆F₃N₃O₂ (%): C, 58.12; H, 4.59; N, 11.96; найдено: C, 58.16; H, 4.61; N, 11.97.

Метил 3,3,3-трифтор-2-(2-метил-1-(пиримидин-2-ил)индолин-7-ил)-пропионат (20h):

Смесь диастереоизомеров (~1:1), выход 94%, желтое масло, элюент петролейный эфир:этилацетат= 4:1. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ: 1.32 (д, 2H, CH₃, ³J_{H-H} = 6 Гц), 1.36 (д, 3H, CH₃, ³J_{H-H} = 6 Гц), 2.51-2.56 (м, 1H+0.8H, CH₂), 3.41-3.46 (м, 1H+0.8H, CH₂), 3.59 (с, 2H, OCH₃), 3.91 (с, 3H, OCH₃), 4.86 (кв, 1H, CH, ³J_{H-F} = 9 Гц), 5.16-5.22 (м, 1H+0.7H, CH), 5.30 (кв, 0.7H, CH, ³J_{H-F} = 9 Гц), 6.75 (т, 1H, Рум, ³J_{H-H} = 6 Гц), 6.77 (т, 0.6H, Рум, ³J_{H-H} = 6 Гц), 7.15-7.19 (м, 1H+0.6H, Аром), 7.29 (т, 1H+0.6H, Аром, ³J_{H-H} = 6 Гц), 7.47 (д, 0.6H, Аром, ³J_{H-H} = 8 Гц), 7.54 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 8 Гц), 8.37 (д, 2H, Рум, ³J_{H-H} = 6 Гц), 8.45 (д, 1.3H, Рум, ³J_{H-H} = 6 Гц). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CDCl₃, снято без подавления сигнала

от протона) δ : -65.93 (д, 3F, CF₃, $^3J_{\text{H-F}} = 9$ Гц), -62.97 (д, 3F, CF₃, $^3J_{\text{H-F}} = 9$ Гц). ¹³C ЯМР (150 МГц, CDCl₃) δ : 20.6, 20.7, 36.5, 36.6, 51.9 (кв, >CH, $^2J_{\text{C-F}} = 27$ Гц), 52.3 (кв, >CH, $^2J_{\text{C-F}} = 27$ Гц), 52.6, 53.0, 59.6, 60.2, 112.9, 121.1, 124.1 (кв, CF₃, $^1J_{\text{C-F}} = 279$ Гц), 124.6 (кв, CF₃, $^1J_{\text{C-F}} = 279$ Гц), 124.7, 124.9, 125.7, 125.8, 126.6, 128.5, 134.6, 135.2, 141.9, 142.3, 157.8, 157.9, 160.3, 160.4, 167.0, 167.1. Вычислено для C₁₇H₁₆F₃N₃O₂ (%): С, 58.12; Н, 4.59; N, 11.96; найдено: С, 58.14; Н, 4.51; N, 11.91.

Метил 3,3,3-трифтор-2-(2-фенил-1-(пиримидин-2-ил)индолин-7-ил)пропионат (20i):

Выход 28%, зеленое кристаллическое вещество, т.пл. 158-159°C, элюент петролейный эфир:этилацетат = 7:1. ¹H ЯМР (600 МГц, CDCl₃) δ : 3.05 (д, 1H, CH₂, $^3J_{\text{H-H}} = 12$ Гц), 3.83-3.87 (м, 1H, CH₂), 3.96 (с, 3H, OCH₃), 4.89 (кв, 1H, CH, $^3J_{\text{H-F}} = 9$ Гц), 6.20 (д, 1H, CH, $^3J_{\text{H-H}} = 9$ Гц), 6.80 (т, 1H, Рум, $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Гц), 7.21-7.23 (м, 1H, Аром), 7.26-7.28 (м, 2H, Аром), 7.34 (т, 1H+1H, Аром, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Гц), 7.39-7.40 (м, 2H, Аром), 7.68 (д, 1H, Аром, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Гц), 8.38 (д, 2H, Рум, $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Гц). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ : -64.84 (с, 3F, CF₃). ¹³C ЯМР (150 МГц, CDCl₃) δ : 38.4, 52.8 (кв, >CH, $^2J_{\text{C-F}} = 27$ Гц), 53.2, 66.1, 113.5, 120.7, 124.2 (кв, CF₃, $^1J_{\text{C-F}} = 279$ Гц), 125.1, 125.5, 125.6, 127.3, 128.6, 128.9, 133.8, 142.9, 143.3, 157.9, 161.0, 166.9. Вычислено для C₂₂H₁₈F₃N₃O₂ (%): С, 63.92; Н, 4.39; N, 10.16; найдено: С, 63.70; Н, 4.21; N, 10.27.

Типовая методика окисления N-(Рум)-индолинов

К 0.2 ммоль соответствующего индолина (**20a-e**), растворенного в 3 мл абсолютного толуола, добавляли DDQ (0.23г, 1 ммоль). Смесь перемешивали при 100°C в течение 5-12ч. Ход реакции контролировали методом ТСХ в системе растворителей петролейный эфир:этилацетат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, добавляли этилацетат (25 мл). Органический слой промывали раствором Na₂CO₃ (30 мл), H₂O (30 мл), затем сушили над безводным MgSO₄, отфильтровывали, растворитель удаляли при пониженном давлении, чистый продукт получали очисткой методом колоночной хроматографии в системе растворителей петролейный эфир:этилацетат.

Метил 3,3,3-трифтор-2-(1-(пиримидин-2-ил)-1H-индол-7-ил)пропионат (21a):

Выход 76%, коричневое кристаллическое вещество, т.пл. 93-94°C, элюент петролейный эфир:этилацетат= 1.5:1. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ : 3.85 (с, 3H, OCH₃), 6.43 (кв, 1H, CH, $^3J_{\text{H-F}} = 9$ Гц), 6.77 (д, 1H, Аром, $^3J_{\text{H-H}} = 4$ Гц), 7.15 (т, 1H, Рум, $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Гц),

7.33 (т, 1H, Аром, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Гц), 7.51 (д, 1H, Аром, $^3J_{\text{H-H}} = 7$ Гц), 7.70 (д, 1H, Аром, $^3J_{\text{H-H}} = 8$ Гц), 8.10 (д, 1H, Аром, $^3J_{\text{H-H}} = 4$ Гц), 8.73 (д, 2H, Рум, $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Гц). ^{19}F ЯМР (282 МГц, CDCl_3) δ : -66.01 (с, 3F, CF_3). ^{13}C ЯМР (125 МГц, CDCl_3) δ : 52.0 (кв, $>\text{CH}$, $^2J_{\text{C-F}} = 29$ Гц), 52.9, 107.4, 116.6, 117.5, 122.3, 122.6, 124.3 (кв, CF_3 , $^1J_{\text{C-F}} = 279$ Гц), 125.6, 130.8, 133.7, 134.1, 157.9, 158.4, 167.4. Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ (%): С, 57.32; Н, 3.61; N, 12.53; найдено: С, 57.35; Н, 3.69; N, 12.38.

Метил 2-(5-бром-1-(пиримидин-2-ил)-1H-индол-7-ил)-3,3,3-трифторпропионат (21b):

Выход 73%, розовое кристаллическое вещество, т.пл. 139-140°C, элюент петролейный эфир:этилацетат = 2:1. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 3.86 (с, 3H, OCH_3), 6.29 (кв, 1H, CH , $^3J_{\text{H-F}} = 9$ Гц), 6.70 (д, 1H, Аром, $^3J_{\text{H-H}} = 4$ Гц), 7.23 (т, 1H, Рум, $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Гц), 7.59 (с, 1H, Аром), 7.81 (д, 1H, Аром, $^3J_{\text{H-H}} = 4$ Гц), 8.08 (д, 1H, Аром, $^3J_{\text{H-H}} = 4$ Гц), 8.75 (д, 2H, Рум, $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Гц). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ : -65.58 (с, 3F, CF_3). ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3) δ : 51.8 (кв, $>\text{CH}$, $^2J_{\text{C-F}} = 29$ Гц), 53.2, 106.7, 115.7, 117.8, 118.2, 124.0 (кв, CF_3 , $^1J_{\text{C-F}} = 279$ Гц), 124.8, 128.0, 132.0, 133.0, 135.2, 157.6, 158.5, 166.8. Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrF}_3\text{N}_3\text{O}_2$ (%): С, 46.40; Н, 2.68; N, 10.15; найдено: С, 46.35; Н, 2.71; N, 10.11.

Метил 2-(5-хлор-1-(пиримидин-2-ил)-1H-индол-7-ил)-3,3,3-трифторпропионат (21c):

Выход 79%, розовое кристаллическое вещество, т.пл. 129-130°C, элюент петролейный эфир:этилацетат = 2:1. ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ : 3.85 (с, 3H, OCH_3), 6.35 (кв, 1H, CH , $^3J_{\text{H-F}} = 9$ Гц), 6.69 (д, 1H, Аром, $^3J_{\text{H-H}} = 4$ Гц), 7.18 (т, 1H, Рум, $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Гц), 7.49 (с, 1H, Аром), 7.65 (с, 1H, Аром), 8.10 (д, 1H, Аром, $^3J_{\text{H-H}} = 4$ Гц), 8.73 (д, 2H, Рум, $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Гц). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ : -65.58 (с, 3F, CF_3). ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3) δ : 51.8 (кв, $>\text{CH}$, $^2J_{\text{C-F}} = 28$ Гц), 53.1, 106.8, 117.8, 117.9, 121.7, 124.3 (кв, CF_3 , $^1J_{\text{C-F}} = 280$ Гц), 125.5, 128.2, 132.2, 132.7, 134.7, 157.6, 158.5, 166.8. Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClF}_3\text{N}_3\text{O}_2$ (%): С, 51.98; Н, 3.00; N, 11.37; найдено: С, 51.96; Н, 3.05; N, 11.24.

Метил 3,3,3-трифтор-2-(5-метокси-1-(пиримидин-2-ил)-1H-индол-7-ил)пропионат (21d):

Выход 84%, белое кристаллическое вещество, т.пл. 98-99°C, элюент петролейный эфир:этилацетат = 2:1. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 3.80 (с, 3H, OCH_3), 3.86 (с, 3H, OCH_3), 6.39 (кв, 1H, CH , $^3J_{\text{H-F}} = 9$ Гц), 6.65 (д, 1H, Аром, $^3J_{\text{H-H}} = 4$ Гц), 7.09-7.13 (м, 3H, Аром), 8.04 (д, 1H, Аром, $^3J_{\text{H-H}} = 4$ Гц), 8.68 (д, 2H, Рум, $^3J_{\text{H-H}} = 5$ Гц). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ : -65.77 (с, 3F, CF_3). ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3) δ : 51.9 (кв, $>\text{CH}$, $^2J_{\text{C-F}} = 27$ Гц), 52.9, 55.7, 104.4, 107.5, 114.8, 117.3, 117.6, 124.2 (кв, CF_3 , $^1J_{\text{C-F}} = 278$ Гц), 129.1, 131.5, 134.7, 155.5,

157.8, 158.3, 167.3. Вычислено для $C_{17}H_{14}F_3N_3O_3$ (%): С, 55.89; Н, 3.86; N, 15.60; найдено: С, 55.69; Н, 3.88; N, 15.52.

Метил 3,3,3-трифтор-2-(5-нитро-1-(пиримидин-2-ил)-1H-индол-7-ил)пропионат (21e):

Выход 50%, коричневое кристаллическое вещество, т.пл. 151-152°C, элюент петролейный эфир:этилацетат = 1.5:1. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 3.93 (с, 3H, OCH_3), 6.19 (кв, 1H, СН, $^3J_{H-F} = 9$ Гц), 6.99 (д, 1H, Аром, $^3J_{H-H} = 4$ Гц), 7.37 (т, 1H, Рум, $^3J_{H-H} = 5$ Гц), 8.24 (д, 1H, Аром, $^3J_{H-H} = 4$ Гц), 8.46 (с, 1H, Аром), 8.65 (д, 1H, Аром, $^3J_{H-H} = 4$ Гц), 8.85 (д, 2H, Рум, $^3J_{H-H} = 5$ Гц). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ : -65.22 (с, 3F, CF_3). ^{13}C ЯМР (125 МГц, $CDCl_3$) δ : 52.0 (кв, $>CH$, $^2J_{C-F} = 27.5$ Гц), 53.4, 108.4, 118.1, 118.7, 120.7, 123.5 (кв, CF_3 , $^1J_{C-F} = 280$ Гц), 133.2, 133.7, 136.9, 143.2, 157.3, 158.7, 166.2. Вычислено для $C_{16}H_{11}F_3N_4O_4$ (%): С, 50.53; Н, 2.92; N, 14.73; найдено: С, 50.45; Н, 2.91; N, 14.87.

Метил 3,3,3-трифтор-2-(5-метил-1-(пиримидин-2-ил)-1H-индол-7-ил)пропионат(21f):

К 0.1 г индолина (20f), растворенного в 3 мл в 1,2-дихлорэтана, добавляли 0.25 г активированного MnO_2 . Смесь перемешивали при 90°C в течение 20 часов. Ход реакции контролировали методом ТСХ в системе растворителей петролейный эфир:этилацетат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, растворитель удаляли при пониженном давлении, чистый продукт получали очисткой методом колоночной хроматографии в системе растворителей петролейный эфир:этилацетат=1:1, получали чистый продукт в виде белых кристаллов с выходом 90% (0.9 г). Т.пл. 105-106°C. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ : 2.49 (с, 3H, CH_3), 3.85 (с, 3H, OCH_3), 6.45 (кв, 1H, СН, $^3J_{H-F} = 9$ Гц), 6.69 (д, 1H, Аром, $^3J_{H-H} = 4$ Гц), 7.15 (т, 1H, Рум, $^3J_{H-H} = 5$ Гц), 7.48 (с, 1H, Аром), 8.07 (д, 1H, Аром, $^3J_{H-H} = 4$ Гц), 7.28 (с, 1H, Аром), 8.73 (д, 2H, Рум, $^3J_{H-H} = 5$ Гц). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $CDCl_3$) δ : -65.87 (с, 3F, CF_3). ^{13}C ЯМР (150 МГц, $CDCl_3$) δ : 21.1, 51.8 (кв, $>CH$, $^2J_{C-F} = 28$ Гц), 52.9, 107.2, 116.2, 117.2, 122.4 (кв, CF_3 , $^1J_{C-F} = 280$ Гц), 124.4, 126.8, 130.8, 132.2, 132.5, 134.0, 157.9, 158.3, 167.6. Вычислено для $C_{17}H_{14}F_3N_3O_2$ (%): С, 58.45; Н, 4.04; N, 12.03; найдено: С, 58.48 Н, 4.09; N, 12.10.

Типовая методика гидролиза сложноэфирной группы

Навеску ~0,3 г соответствующего индола, растворенного в 15 мл смеси ацетонитрил:соляная кислота (6Н) в соотношении 1:1, нагревали до 90 °С в течение 20 часов. Ход реакции контролировали методом ТСХ в системе растворителей петролейный эфир:этилацетат. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный остаток экстрагировали этилацетатом (2x15 мл), сушили над безводным MgSO₄, отфильтровывали, растворитель удаляли в вакууме при пониженном давлении. Получали чистое вещество без дополнительной очистки.

3,3,3-Трифтор-2-(1H-индол-3-ил)пропановая кислота (24a): Выход 94%, белое кристаллическое вещество. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 4.78 (кв, 1H, CH, ³J_{H-F} = 8 Гц), 7.24 (м, 3H, Аром.), 7.47 (д, 1H, Аром., ³J_{H-H} = 6 Гц), 7.74 (д, 1H, Аром., ³J_{H-H} = 8 Гц), 8.38 (с, 1H, NH). [129]

3,3,3-Трифтор-2-(1-метил-1H-индол-3-ил)пропановая кислота (24b): Выход 91%, белое кристаллическое вещество, т.пл. 164-165 °С. ¹H ЯМР (300 МГц, CD₃OD) δ: 3.82 (с, 3H, CH₃), 4.83 (кв, 1H, CH, ³J_{H-F} = 9 Гц), 7.08 (т, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 7 Гц), 7.20 (т, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 7 Гц), 7.31-7.39 (м, 2H, Аром), 7.61 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 8 Гц). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, CD₃OD) δ: 8.56 (с, 3F, CF₃). ¹³C ЯМР (150 МГц, CD₃OD) δ: 31.5, 46.9 (кв, CH, ²J_{C-F} = 30 Гц), 102.6, 109.2, 118.5, 119.4, 121.7, 124.7 (кв, CF₃, ¹J_{C-F} = 278 Гц), 129.3, 136.9, 168.7. Вычислено для C₁₂H₁₀F₃NO₂ (%): C, 56.03; H, 3.89; N, 5.45; найдено: C, 56.04; H, 3.96; N, 5.47.

Метил 2-(5-амино-1H-индол-3-ил)-3,3,3-трифторпропионат (25): К 0,5 г (1.65 ммоль) индола (**5g**), растворенного в 15 мл абсолютного метанола, добавляли 10% Pd/C (0.088 г, 0.83 ммоль), затем медленно пропускали водород при комнатной температуре и постоянном перемешивании. Ход реакции контролировали методом ТСХ в системе растворителей петролейный эфир:этилацетат. Через 48 часов реакционную смесь отфильтровывали, растворитель удаляли при пониженном давлении, чистый продукт получали очисткой методом колоночной хроматографии в системе растворителей петролейный эфир:этилацетат = 1.5:1, затем 1:1 в виде коричневых кристаллов с выходом 87% (0.39г). Т.пл. 145-146°С. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 3.61(уш.с, 2H, NH₂), 3.78 (с, 3H, OCH₃), 4.59 (кв, 1H, CH, ³J_{H-F} = 8.5 Гц), 6.72 (дд, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 9 Гц, ⁴J_{H-H} = 2 Гц), 6.95

(уш.с, 1H, Аром), 7.21 (д, 1H, Аром, $^3J_{\text{H-H}} = 9$ Гц), 7.33 (д, 1H, Аром, $^3J_{\text{H-H}} = 3$ Гц), 8.16 (уш.с, 1H, NH). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ : -68.14 (с, 3F, CF_3). ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3) δ : 44.1 (кв, $>\text{CH}$, $^2J_{\text{C-F}} = 28$ Гц), 52.3, 108.9, 112.8, 113.1, 114.7, 121.1 (кв, CF_3 , $^1J_{\text{C-F}} = 280$ Гц), 124.0, 127.6, 132.2, 140.2, 167.8. Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$ (%): С, 52.94; Н, 4.07; N, 10.29; найдено: С, 53.01; Н, 4.04; N, 10.18.

Типовая методика получения мочевины

К 0.62 ммоль индола (**25**), растворенного в 4 мл ацетонитрила, добавляли соответствующий изоцианат (0.62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 70°C в течение 1.5 часов. Ход реакции контролировали методом ТСХ в системе растворителей петролейный эфир:этилацетат. Растворитель удаляли при пониженном давлении, чистый продукт получали очисткой методом колоночной хроматографии в системе растворителей петролейный эфир:этилацетат

Метил 3,3,3-трифтор-2-(5-(3-фенилуреидо)-1H-индол-3-ил)пропионат (26a): Выход 62%? светло-бежевое кристаллическое вещество, т.пл. 95-98°C, элюент петролейный эфир:этилацетат = 2:1, затем 1:1. ^1H ЯМР (300 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ : 3.81 (с, 3H, OCH_3), 5.01 (кв, 1H, CH, $^3J_{\text{H-F}} = 9$ Гц), 7.01 (т, 1H, Аром, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$ Гц), 7.29-7.34 (м, 2H, Аром), 7.41-7.43 (м, 2H, Аром), 7.56 (д, 1H, Аром, $^4J_{\text{H-H}} = 2.4$ Гц), 7.61 (д, 2H, Аром, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$ Гц), 7.89 (с, 1H, Аром), 8.09 (уш.с, 2H, 2NH), 10.55 (уш.с, 1H, NH). ^{19}F ЯМР (282 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ : -68.67 (с, 3F, CF_3). ^{13}C ЯМР (150 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ : 47.9 (кв, $>\text{CH}$, $^2J_{\text{C-F}} = 30$ Гц), 52.1, 103.1, 109.4, 111.8, 116.6, 118.6, 121.9, 124.8 (кв, CF_3 , $^1J_{\text{C-F}} = 227.5$ Гц), 126.4, 128.6, 132.5, 133.1, 140.3, 153.4, 167.1. Вычислено $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$ (%): С, 58.31; Н, 4.12; N, 10.74; найдено: С, 58.37; Н 4.15; N, 10.61.

Метил 2-(5-(3-(4-хлорфенил)уреидо)-1H-индол-3-ил)-3,3,3-трифторпропионат (26b): Выход 79%, светло-кремовое кристаллическое вещество, т.пл. 190-192°C, элюент петролейный эфир:этилацетат = 2:1, затем 1.5:1. ^1H ЯМР (400 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ : 3.77 (с, 3H, OCH_3), 4.97 (кв, 1H, CH, $^3J_{\text{H-F}} = 8.8$ Гц), 7.29 (д, 2H, Аром, $^3J_{\text{H-H}} = 8.8$ Гц), 7.35 (дд, 1H, Аром, $^3J_{\text{H-H}} = 8.8$ Гц, $^4J_{\text{H-H}} = 1.6$ Гц), 7.41 (д, 1H, Аром, $^3J_{\text{H-H}} = 8.8$ Гц), 7.53 (д, 1H, Аром, $^4J_{\text{H-H}} = 2.3$ Гц), 7.60 (д, 2H, Аром, $^3J_{\text{H-H}} = 8.8$ Гц), 7.84 (с, 1H, Аром), 8.07 (с, 1H, NH), 8.17 (с, 1H, NH), 10.50 (уш.с, 1H, NH). ^{19}F ЯМР (376 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ : -68.68 (с, 3F, CF_3). ^{13}C ЯМР (150 МГц, $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$) δ : 46.2 (кв, $>\text{CH}$, $^2J_{\text{C-F}} = 30$ Гц), 52.2, 103.1, 109.7, 111.8,

116.7, 120.1, 124.8 (кв, CF₃, ¹J_{C-F} = 277.5 Гц), 126.2, 126.5, 126.8, 128.5, 132.2, 133.2, 139.1, 153.3, 167.1. Вычислено C₁₉H₁₅ClF₃N₃O₃ (%): С, 53.60; Н, 3.55; N, 9.87; найдено: С, 53.61; Н 3.54; N, 9.74.

Метил 2-(5-(3-(3-хлорфенил)уреидо)-1H-индол-3-ил)-3,3,3-трифторпропионат (26с):

Выход 96%, розовое кристаллическое вещество, т.пл. 98-100°C, элюент петролейный эфир:этилацетат = 2:1, затем 1:1. ¹H ЯМР (600 МГц, (CD₃)₂CO) δ: 3.80 (с, 3H, OCH₃), 5.04 (кв, 1H, CH, ³J_{H-F} = 9 Гц), 7.02-7.05 (м, 1H, Аром), 7.31 (т, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 9 Гц), 7.37-7.42 (м, 2H, Аром). 7.45 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 9 Гц), 7.57 (д, 1H, Аром, ³J_{H-H} = 2 Гц), 7.89-7.91 (м, 2H, Аром), 8.16 (с, 1H, NH), 8.29 (с, 1H, NH), 10.57 (уш.с, 1H, NH). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, (CD₃)₂CO) δ: -68.65 (с, 3F, CF₃). ¹³C ЯМР (150 МГц, (CD₃)₂CO) δ: 46.8 (кв, >CH, ²J_{C-F} = 30 Гц), 52.2, 103.2, 109.8, 111.9, 116.8, 118.3, 124.8 (кв, CF₃, ¹J_{C-F} = 279 Гц), 126.5, 126.8, 126.8, 130.0, 132.1, 133.3, 133.9, 142.7, 153.3, 167.1. Вычислено для C₁₉H₁₅ClF₃N₃O₃(%):С, 53.60; Н, 3.55; N, 9.87; найдено: С, 53.64; Н 3.58; N, 9.79.

ВЫВОДЫ

1. Разработана эффективная стратегия синтеза новых трифторметилсодержащих ароматических соединений, в том числе функционально замещенных бензолов, пирролов, индолинов и индолов. Метод основан на селективном внедрении CF_3 -карбена, образующегося *in situ* из α - CF_3 -дiazокарбоксилата при катализе комплексами меди (II), родия (II) и (III), в *sp*² гибридизованные C-H связи ароматических субстратов. При этом установлено, что направление функционализации строго зависит от структуры исходного ароматического или гетероароматического соединения, от природы заместителей и их положения, а также от выбора каталитической системы.
2. На основе Cu(II)-катализируемой реакции производных индола с трифторметил-2-дiazокарбоксилатом разработан эффективный метод карбеноидной C-H функционализации индольного ядра исключительно по месту максимальной π -электронной плотности (положение 3). Установлены оптимальные условия и найден наиболее эффективный катализатор для селективного введения одновременно двух фармакофорных групп в молекулу индола. В результате получена серия новых α - CF_3 -производных индолилуксусных кислот.
3. Разработанный метод CF_3 -карбеноидной C3-функционализации индолов был успешно использован для модификации известного противоопухолевого препарата Пауллон (Paullone).
4. Исследована реакция прямой C-H функционализации пиррола и его производных, основанная на внедрении CF_3 -содержащего карбена, генерированного из α - CF_3 -дiazокарбоксилата при катализе коммерчески доступными комплексами родия (II) и меди (II). Установлено, что реакции приводят к преимущественному образованию продуктов C2 или C3 внедрения CF_3 -карбена в зависимости от положения заместителя в пиррольном цикле. В случае NH-пирролов найдены условия селективной моно-C-H функционализации по положению 2.
5. Разработан эффективный метод CF_3 -карбеноидной C-H функционализации замещенных бензолов при катализе комплексами трехвалентного родия и хелатном содействии азотсодержащих направляющих групп. Установлено, что производные *N*-фенилпиразола и метоксимы ацетофенона легко подвергаются карбеноидной функционализации исключительно в *ortho*-положение по отношению к пиразольной или оксимной группе; при этом наиболее эффективными оказались каталитические

системы на основе димерного комплекса родия $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ и серебряных добавок AgOTf и AgSbF_6 соответственно.

6. Разработан удобный синтетический подход к труднодоступным производным индола, содержащим трифторпропионатную группу в положениях 2 и 7. Ключевой стадией метода является родий(III)-катализируемое взаимодействие метил- α - CF_3 - α -дiazocarboxylата с *N*-пиримидинзамещенными индолами и индолинами, приводящее к соответствующим продуктам C2- и C7-функционализации с высокими выходами.
7. Исследована рострегулирующая активность ряда синтезированных в работе α - CF_3 -производных индолилуксусных кислот. В результате найдено, что многие из изученных соединений обладают ярко выраженной активностью как стимуляторы корнеобразования проростков кукурузы. Наиболее активным оказалось соответствующее производное 5-аминоиндола. Полученные результаты открывают перспективу практического применения относительно недорогих фторсодержащих производных гетероауксина.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. D. Colby. Rhodium-catalyzed C-C bond formation via heteroatomdirected C-H bond activation / D. Colby, R. Bergman, J. Ellman // *Chem. Rev.* – 2010. – V. 110. – P. 624–655
2. D. Colby. Rhodium Catalyzed Chelation-Assisted C–H Bond Functionalization Reactions / D. Colby, A. Tsai, R. Bergman, J. Ellman // *Acc. Chem. Res.* – 2012. – V. 45. – P. 814–825
3. J. Wencel-Delord. Mild Metal-Catalyzed C-H Bond Activation / J. Wencel-Delord, T. Droge, F. Liu, F. Glorius // *Chem. Soc. Rev.* – 2011. – V. 40. – P. 4740–4761
4. Song G. C-C, C-O and C-N bond formation via rhodium(III)-catalyzed oxidative C-H activation / Song G., Wang F., Li X. // *Chem. Soc. Rev.* – 2012. – V. 41. – P. 3651
5. Kuhl N. Formal S_N-Type Reactions in Rhodium(III)-Catalyzed C–H BondActivation / Kuhl N., Schröder N., Glorius. F. // *Adv. Synth. Catal.* – 2014. – V. 356. – P. 1443–1460
6. Yeung C. Catalytic dehydrogenative cross-coupling: Forming carbon-carbon bonds by oxidizing two carbon-hydrogen bonds / Yeung C. S., Dong V. M. // *Chem. Rev.* – 2011. – V. 111. – P. 1215
7. Lyons T. Palladium-Catalyzed Ligand-Directed C–H Functionalization Reactions / Lyons T., Sanford M. S W. // *Chem. Rev.* – 2010. – V. 110. – P. 1147–1169
8. Daugulis O. Palladium and copper catalysis in regioselective, intermolecular coupling of C-H and C-Hal bonds / Daugulis O. // *Top. Curr. Chem.* – 2010. – V. 292. – P. 57
9. Chen X. Palladium(II)-catalyzed C-H activation: C-C cross-coupling reactions: versatility and practicality / Chen X., Engle K. M., Wang D.-H., Yu J.-Q. // *Angew. Chem, Int. Ed.* – 2009. – V. 48. – P. 5094
10. Beccalli E. C-C, C-O, C-N bond formation on sp² carbon by Pd(II)-catalyzed reactions involving oxidant agents / Beccalli E. M., Brogini G., Martinelli M., Sottocornola S M. // *Chem. Rev.* – 2007. – V. 107. – P. 5318
11. Ritleng V. Ru-, Rh-, and Pd-catalyzed C-C bond formation involving C-H activation and addition on unsaturated substrates: reactions and mechanistic aspects / Ritleng V., Sirlin C., F. Pfeffer // *Chem. Rev.* – 2002. – V. 102. – P. 1731
12. Louillat M.-L. Oxidative C–H amination reactions / Louillat M.-L., Patureau F. W. // *Chem. Soc. Rev.* – 2014. – V. 43. – P. 901
13. L. N. Lewis. Catalytic carbon-carbon bond formation via ortho-metalated complexes / L. N. Lewis, J. F. Smish // *J. Am. Chem. Soc.* – 1986. – V. 108. – P. 2728

14. S. Murai. Efficient catalytic addition of aromatic carbon-hydrogen bonds to olefins / S. Murai, F. Kakiuchi, S. Sekine, Y. Tanaka, A. Kamatani, M. Sonoda, N. Chatani // *Nature*. – 1993. – V. 366. – P. 529
15. G. Song. Substrate Activation Strategies in Rhodium(III)-Catalyzed Selective Functionalization of Arenes / G. Song, X. Li // *Acc. Chem. Res.* – 2015. – V. 48. – P. 1007–1020
16. Chen Z. Transition metal-catalyzed C–H bond functionalizations by the use of diverse directing groups / Chen Z., Wang B., Zhang J., Yu W., Liu Z., Zhang Y. // *Org. Chem. Front.* – 2015. – V. 2. – P. 1107–1295
17. Boutadla Y. Mechanistic Study of Acetate-Assisted C–H Activation of 2-Substituted Pyridines with $[\text{MCl}_2\text{Cp}^*]_2$ (M = Rh, Ir) and $[\text{RuCl}_2(\text{p-cymene})]_2$ / Boutadla Y., Al-Duaj O., Davies D. L., Griffith G. A., Singh K. // *Organometallics*. – 2009. – V. 28. – P. 433
18. Li L. C-H Activation of Phenyl Imines and 2-Phenylpyridines with $[\text{Cp}^*\text{MCl}_2]_2$ (M) Ir, Rh: Regioselectivity, Kinetics, and Mechanism / Li L., Brennessel W. W., Jones W. D. // *Organometallics*. – 2009. – V. 28. – P. 3492–3500
19. Li L. An efficient low-temperature route to polycyclic isoquinoline salt synthesis via C-H activation with $[\text{Cp}^*\text{MCl}_2]_2$ (M = Rh, Ir) / Li L., Brennessel W. W., Jones W. D. // *J. Am. Chem. Soc.* – 2008. – V. 130. – P. 12414
20. K. Ueura. An Efficient Waste-Free Oxidative Coupling via Regioselective C-H Bond Cleavage: Rh/Cu-Catalyzed Reaction of Benzoic Acids with Alkynes and Acrylates under Air / K. Ueura, T. Satoh, M. Miura // *Org. Lett.* – 2007. – V. 9. – P. 1407–1409
21. F.-N. Ng. $[\text{Rh}^{\text{III}}(\text{Cp}^*)]$ -Catalyzed ortho-Selective Direct $\text{C}(\text{sp}^2)$ -H Bond Amidation/Amination of Benzoic Acids by N-Chlorocarbamates and N-Chloromorpholines. A Versatile Synthesis of Functionalized Anthranilic Acids / F.-N. Ng, Z. Zhou, W.-Y. Yu // *Chem. – Eur. J.* – 2014. – V. 20. – P. 4474–4480
22. S. Mochida. Rhodium-Catalyzed Regioselective Olefination Directed by a Carboxylic Group / S. Mochida, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura // *J. Org. Chem.* – 2011. – V. 76. – P. 3024
23. Y. Dong. Rh-catalyzed sulfonic acid group directed ortho C–H olefination of arenes / Y. Dong, G. Liu // *Chem. Commun.* – 2013. – V. 49. – P. 8066–8068
24. T. Iitsuka. Rhodium-Catalyzed C3-Selective Alkenylation of Substituted Thiophene-2-carboxylic Acids and Related Compounds / T. Iitsuka, P. Schaal, K. Hirano, T. Satoh, C. Bolm, M. Miura // *J. Org. Chem.* – 2013. – V. 78. – P. 7216–7222
25. S. Mochida. Synthesis of Stilbene and Distyrylbenzene Derivatives through Rhodium-Catalyzed Ortho-Olefination and Decarboxylation of Benzoic Acids / S. Mochida, K. Hirano, T. Satoh and M. Miura // *Org. Lett.* – 2010. – V. 12. – P. 5776–5779

26. P. Mamone. Rhodium-Catalyzed ortho Acylation of Aromatic Carboxylic Acids / P. Mamone, G. Danoun, L. J. Gooßen // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2013. – V. 52. – P. 6704-6708
27. Z.-M.Sun. Tertiary Carbinamine Synthesis by Rhodium-Catalyzed [3+2] Annulation of N-Unsubstituted Aromatic Ketimines and Alkynes / Z.-M.Sun, S.-P. Chen, P. Zhao // *Chem.–Eur. J.* – 2010. – V. 16. – P. 2619
28. T. Fukutani. Rhodium-catalyzed oxidative coupling of aromatic imines with internal alkynes via regioselective C–H bond cleavage / T. Fukutani, N. Umeda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura // *Chem. Commun.* – 2009. – V. 3. – P. 5141-5143
29. K. Ueura. Rhodium-Catalyzed Arylation Using Arylboron Compounds: Efficient Coupling with Aryl Halides and Unexpected Multiple Arylation of Benzonitrile / K. Ueura, T. Satoh, M. Miura // *Org. Lett.* – 2005. – V. 7. – P. 2229-2231
30. D. N. Tran. syn-Selective Rhodium(III)-Catalyzed Allylations of Ketimines Proceeding through a Directed C-H Activation/Allene Addition Sequence / D. N. Tran, N. Cramer // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2010. – V. 49. – P. 8181-8184
31. N. Guimond. Isoquinoline Synthesis via Rhodium-Catalyzed Oxidative Cross-Coupling/Cyclization of Aryl Aldimines and Alkynes / N. Guimond, K. Fagnou // *J. Am. Chem. Soc.* – 2009. – V. 131. – P. 12050-12051
32. D. N. Tran. Enantioselective Rhodium(I)-Catalyzed [3+2] Annulations of Aromatic Ketimines Induced by Directed C-H Activations / D. N. Tran, N. Cramer // *Angew.Chem., Int. Ed.* – 2011. – V. 50. – P. 11098-11102
33. D. N. Tran. Rhodium-Catalyzed Dynamic Kinetic Asymmetric Transformations of Racemic Allenes by the [3+2] Annulation of Aryl Ketimines / D. N. Tran, N. Cramer // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2013. – V. 52. – P. 10630-10634
34. B.-J. Li. Multiple C-H Activations to Construct Biologically Active Molecules in a Process Completely Free of Organohalogen and Organometallic Components / B.-J. Li, S.-L. Tian, Z. Fang, Z.-J. Shi // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2008. – V. 47. – P. 1115
35. R. Giri. Synthetic Applications of Pd(II)-Catalyzed C–H Carboxylation and Mechanistic Insights: Expedient Routes to Anthranilic Acids, Oxazolinones, and Quinazolinones / R. Giri, J. K. Lam, J.-Q.Yu // *J. Am. Chem. Soc.* – 2009. – V. 132. – P. 686
36. M. D. K. Boele. Selective Pd-catalyzed oxidative coupling of anilides with olefins through C-H bond activation at room temperature / M. D. K. Boele, G. P. F. van Strijdonck, A. H. M. de Vries, P. C. J. Kamer, J. G. de Vries, P. W. N. M. van Leeuwen // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – V. 124. – P. 1586
37. F. W. Patureau. Rh Catalyzed Olefination and Vinylation of Unactivated Acetanilides / F. W. Patureau, F. Glorius // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. – V. 132. – P. 9982

38. F. Wang. Rh(III)-catalyzed Tandem Oxidative Olefination-Michael Reactions between Aryl Carboxamides and Alkenes / F. Wang, G. Song, X. Li. Wang // *Org. Lett.* – 2010. – V. 12. – P. 5430
39. Patureau F. W. Rhodium-Catalyzed Oxidative Olefination of C-H Bonds in Acetophenones and Benzamides / Patureau F. W., Besset T., Glorius F // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2011. – V. 50. – P. 1064–1067
40. S. Rakshit. Rh(III)-catalyzed directed C–H olefination using an oxidizing directing group: mild, efficient, and versatile / S. Rakshit, C. Grohmann, T. Besset, F. Glorius // *J. Am. Chem. Soc.* – 2011. – V. 133. – P. 2350–2353
41. J. Willwacher. Investigating N-Methoxy-N'-Aryl Ureas in Oxidative C-H Olefination Reactions: An Unexpected Oxidation Behaviour / J. Willwacher, S. Rakshit, F. Glorius // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. – V. 9. – P. 4736
42. X. Wei. Rhodium(III)-catalyzed oxidative mono- and di-olefination of Isonicotinamides / X. Wei, F. Wang, G. Song, Z. Dub, X. Li // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. – V. 10. – P. 5521
43. M. Kim. Synthesis and C2-functionalization of indoles with allylic acetates under rhodium catalysis / M. Kim, J. Park, S. Sharma, S. Han, S. H. Han, J. H. Kwak, Y. H. Jung, In Su Kim // *Org. Biomol. Chem.* – 2013. – V. 11. – P. 7427
44. Z. Song. Rhodium(III)-Catalyzed Direct Regioselective Synthesis of 7-Substituted Indoles / Z. Song, R. Samanta, A. Antonchick // *Org. Lett.* – 2013. – V. 15. – P. 5662–5665
45. J. Park. Mild Rh(III)-Catalyzed C7-Allylation of Indolines with Allylic Carbonates / J. Park, N. K. Mishra, S. Sharma, S. Han, Y. Shin, T. Jeong, J. S. Oh, J. H. Kwak, Y. H. Jung, In Su Kim // *Organic Letters.* – 2015. – V. 80 – P. 1818-1827
46. X. Wang. Access to Six- and Seven-Membered 1,7-Fused Indolines via Rh(III)-Catalyzed Redox-Neutral C7-Selective C–H Functionalization of Indolines with Alkynes and Alkenes / X. Wang, H. Tang, H. Feng, Y. Li, Y. Yang, B. Zhou // *J. Org. Chem.* – 2015. – V. 80. – P. 6238–6249
47. S. Sharma. Rhodium-catalyzed mild and selective C-H allylation of indolines and indoles with 4-vinyl-1,3-dioxolan facile access to indolic scaffolds with an allylic alcohol moiety / S. Sharma, Y. Shina, N. K. Mishra, J. P. S. Han, T. Jeong, Y. Oha, Y. Lee, M. Choi, In Su Kim // *Tetrahedron.* – 2015. – V. 71. – P. 2435-2441
48. Y. Zhang. Rh(III)-Catalyzed C–H Activation/Cyclization of Indoles and Pyrroles: Divergent Synthesis of Heterocycles / Y. Zhang, J. Zheng, S. Cui // *J. Org. Chem.* – 2014. – V. 79. – P. 6490–6500

49. Bandurco V. T. Antihypertensive pyrrolo[1,2-c]quinazolines and pyrrolo[1,2-c]quinazolinones / Bandurco V. T., Wong E. M., Levine S. D., Hajos G. // *J. Med. Chem.* – 1981. – V. 24. – P. 1455-1460
50. Mishriky N., Asaad F. M., Ibrahim Y. A., Girgis A. S. // *Pharmazie.* – 1998. – V. 53. – P. 607
51. Mizuta M. Fluorescent Pyrimidopyrimidoindole Nucleosides: Control of Photophysical Characterizations by Substituent Effects / Mizuta M., Seio K.; Miyata K., Sekine M. // *J. Org. Chem.* – 2007. – V. 72. – P. 5046-5055
52. D. R. Stuart. Indole synthesis via rhodium catalyzed oxidative coupling of acetanilides and internal alkynes / D. R. Stuart, M. g. Bertrand-Laperle, K. M. N. Burgess, K. Fagnou // *J. Am. Chem. Soc.* – 2008. – V. 130. – P. 16474
53. N. Guimond. Rhodium(III)-Catalyzed Isoquinolone Synthesis: The N-O Bond as a Handle for C-N Bond Formation and Catalyst Turnover / N. Guimond, C. Gouliaras, K. Fagnou // *J. Am. Chem. Soc.* – 2010. – V. 132. – P. 6908
54. N. Guimond. Rhodium(III)-Catalyzed Heterocycle Synthesis Using an Internal Oxidant: Improved Reactivity and Mechanistic Studies / N. Guimond, S. I. Gorelsky, K. Fagnou // *J. Am. Chem. Soc.* – 2011. – V. 133. – P. 6449
55. G. Song. Synthesis of quinolines via Rh(III)-catalyzed oxidative annulation of pyridines / G. Song, X. Gong, X. Li // *J. Org. Chem.* – 2011. – V. 76. – P. 7583
56. Z. Zhou. Cascade Synthesis of 3-Alkylidene Dihydrobenzofuran Derivatives via Rhodium(III)-Catalyzed Redox-Neutral C-H Functionalization-Cyclization / Z. Zhou, G. Liu, Y. Chen, X. Lu // *Org. Lett.* – 2015. – V. 17. – P. 5874–5877
57. C. Zhu. Rhodium-catalyzed annulation of N-benzoylsulfonamide with isocyanide through C-H activation / C. Zhu, W. Xie, J. R. Falck // *Chem.–Eur. J.* – 2011. – V. 17. – P. 12591
58. C. Grohmann. Rh[III]-catalyzed direct C-H amination using N-chloroamines at room temperature / C. Grohmann, H. Wang, F. Glorius // *Org. Lett.* – 2012. – V. 14. – P. 656
59. S. Cui. Rh(III)-Catalyzed Selective Coupling of N-Methoxy-1H-indole-carboxamides and Aryl Boronic Acids / J. Zheng, Y. Zhang, S. Cui // *Org. Lett.* - 2014. – V. 2014. – P. 3560–3563
60. M. Miura. Oxidative Cross-Coupling of N-(2'-Phenylphenyl)benzenesulfonamides or Benzoic and Naphthoic Acids with Alkenes Using a Palladium-Copper Catalyst System under Air / M. Miura, T. Tsuda, T. Satoh, S. Pivsa-Art, M. Nomura // *J. Org. Chem.* – 1998. – V. 63. – P. 5211

61. H.-X. Dai. Divergent C-H Functionalizations Directed by SulfonamidePharmacophores: Late-Stage Diversification as a Tool for Drug Discovery / H.-X. Dai, A. F. Stepan, M. S. Plummer, Y.-H.Zhang, J.-Q.Yu // *J. Am. Chem. Soc.* – 2011. – V. 133.– P. 7222
62. X. Li. Rh(III)-Catalyzed Oxidative Olefination of N-(1-Naphthyl)sulfonamides Using Activated and Unactivated Alkenes / X. Li, X. Gong, M. Zhao, G. Song, J. Deng, X. Li // *Org. Lett.* – 2011. – V. 13. – P. 5808
63. M. V. Pham. Access to Sultams by Rhodium(III)-Catalyzed Directed C-H Activation / M. V. Pham, B. Ye, N. Cramer // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2012. – V. 51. – P. 10610
64. Qi Z. Rh(III)-Catalyzed Synthesis of Sultones through C–H Activation Directed by a Sulfonic Acid Group / Qi Z., Wang M., Li X. // *Chem. Commun.* – 2014. – V. 50. – P. 9776–9778
65. A. S. Tsai. Rh(III)-Catalyzed Oxidative Coupling of Unactivated Alkenes via C–H Activation / S. Tsai, M. Brasse, R. G. Bergman, J. A. Ellman // *Org.Lett.* – 2011. – V. 13. – P. 540-542
66. P. C. Too. Rhodium(III)-catalyzed synthesis of isoquinolines from aryl ketone O-acyloxime derivatives and internal alkynes / P. C. Too, Y.-F. Wang, S. Chiba // *Org. Lett.* – 2010. – V. 12. – P. 5688
67. X. Zhang. Synthesis of Isoquinolines via Rhodium(III)-Catalyzed Dehydrative C-C and C-N Coupling between Oximines and Alkynes / X. Zhang, D. Chen, M. Zhao, J. Zhao, A. Jia, X. Li // *Adv.Synth. Catal.* – 2011. – V. 353. – P. 719
68. J. Ryu. Rhodium-Catalyzed Direct C-H Amination of Benzamides with Aryl Azides: A Synthetic Route to Diarylamines / J. Ryu, K. Shin, S. H. Park, J. Y. Kim, S. Chang // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2012. – V. 51. – P. 9904-9908
69. K.H. Ng. Rhodium(III)-Catalyzed Intermolecular Direct Amination of Aromatic C–H Bonds with N-Chloroamines / K.H. Ng, Z. Zhou, W.Y. Yu // *Org. Lett.* – 2012. – V. 14. – P. 272-275
70. K.H. Ng. [Cp*RhCl₂]₂-catalyzed ortho-C–H bond amination of acetophenone o-methyloximes with primary N-chloroalkylamines: convenient synthesis of N-alkyl-2-acylanilines / K.H. Ng, Z. Zhou, W.Y. Yu // *Chem. Commun.* – 2013. – V. 49. – P. 7031-7033
71. D. Zhao. Rh(III)-catalyzed C–H functionalization/aromatization cascade with 1,3-dienes: a redox-neutral and regioselective access to isoquinolines / D. Zhao, F. Lied, F. Glorius // *Chem. Sci.* – 2014. – V. 5. – P. 2869-2873

72. Y. Lian. Rhodium(III) catalyzed synthesis of phthalides by cascade addition and cyclization of benzimidates with aldehydes / Y. Lian, R. G. Bergman, J. A. Ellman // *Chem. Sci.* – 2012. – V. 3. – P. 3088-3092
73. B. Zhou. Rhodium(III)-Catalyzed Amidation of Aryl Ketone O-Methyl Oximes with Isocyanates by C-H Activation: Convergent Synthesis of 3-Methyleneisoindolin-1-ones / B. Zhou, W. Hou, Y. Yang, Y. Li // *Chem. – Eur. J.* – 2013. – V. 19. – P. 4701-4706
74. S. Yu. Rh(III)-Catalyzed Selenylation of Arenes with Selenenyl Chlorides/Diselenides via C–H Activation / S. Yu, B. Wan, X. Li // *Org. Lett.* – 2015. – V. 17. – P. 58-61
75. Y. Yang. Rhodium-Catalyzed Oxidative ortho-Acylation of Aryl Ketone O-Methyl Oximes with Aryl and Alkyl Aldehydes / Y. Yang, B. Zhou and Y. Li // *Adv. Synth. Catal.* – 2012. – V. 354. – P. 2916-2920
76. Z. Shi. Rh(III)-Catalyzed Synthesis of Multisubstituted Isoquinoline and Pyridine N-Oxides from Oximes and Diazo Compounds / Z. Shi, D. C. Koester, M. Boultadakis-Arapinisand, F. Glorius // *J. Am. Chem. Soc.* – 2013. – V. 135. – P. 12204-12207
77. P. C. Too. Synthesis of azaheterocycles from aryl ketone O-acetyl oximes and internal alkynes by Cu-Rh bimetallic relay catalysts / P. C. Too, S. H. Chua, S. H. Wong, S. Chiba // *J. Org. Chem.* – 2011. – V. 76. – P. 6159
78. H. Li. Pyridinyl Directed Alkenylation with Olefins via Rh(III)-Catalyzed C–C Bond Cleavage of Secondary Arylmethanols / H. Li, Y. Li, X.-S. Zhang, K. Chen, X. Wang, Z.-J. Shi // *J. Am. Chem. Soc.* – 2011. – V. 133. – P. 15244
79. T.-P. Loh. Rhodium(III)-Catalyzed C7-Position C-H Alkenylation and Alkynylation of Indolines / Xiao-Fei Yanga, Xu-Hong Hua, Chao Fenga, Teck-Peng Loh // *ChemComm.* – 2015. – V. 51. – P. 2532-2535
80. F. Xie. Rh(III)- and Ir(III)-Catalyzed C–H Alkynylation of Arenes under Chelation Assistance / F. Xie, Z. Qi, S. Yu, X. Li, J // *Am. Chem. Soc.* – 2014. – V. 136. – P. 4780-4787
81. Wei Yi. Rhodium(III)-catalyzed C–H activation and intermolecular annulation with terminal alkynes: from indoles to carbazoles / J. Jia, J. Shi, J. Zhou, X. Liu, Y. Song, H. E. Xu, W. Yi // *ChemComm.* – 2015. – V. 51. – P. 2925-2928
82. Andy S. Tsai. Rhodium(III)-Catalyzed Arylation of Boc-Imines via C-H Bond Functionalization / Andy S. Tsai, Michael E. Tauchert, Robert G. Bergman, J.A. Ellman // *J. Am. Chem. Soc.* – 2011. – V. 133. – P. 1248–1250

83. Li Yuanchao. Rhodium-catalyzed regioselective amidation of indoles with sulfonyl azides via C–H bond activation / Yang Yaxi; Zhou Bing; Li Yuanchao // *Org.Bio.Chem.* – 2012. – V. 10. – P. 8953 – 8955
84. Baiquan Wang. Rh(III)-Catalyzed C7-Thiolation and Selenation of Indolines / Wucheng Xie, Bin Li, Baiquan Wang // *J. Org. Chem.* – 2016. – V. 81 – P. 396-403
85. Y. Yang. Rhodium-Catalyzed Directed Sulfenylation of Arene C-H Bonds / Y. Yang, W. Hou, L. Qin, J. Du, H. Feng, B. Zhou, Y. Li // *Chem. – Eur. J.* – 2014. – V. 20. – P. 416-420.
86. V. P. Reddy. Rhodium-Catalyzed Intermolecular Oxidative Cross-Coupling of (Hetero)Arenes with Chalcogenophenes / V. P. Reddy, R. Qiu, T. Iwasaki, N. Kambe // *Org. Lett.* – 2013. – V. 15. – P. 1290-1293.
87. M.-Z. Lu. Mild Rh(III)-Catalyzed Direct C–H Bond Arylation of (Hetero)Arenes with Arylsilanes in Aqueous Media / M.-Z. Lu, P. Lu, Y.-H. Xu, T.-P. Loh // *Org. Lett.* – 2014. – V. 16. – P. 2614-2617.
88. T. Shibata. Rh(III)-Catalyzed C–H Bond Activation along with “Rollover” for the Synthesis of 4-Azafluorenes / T. Shibata, S. Takayasu, S. Yuzawa, T. Otani // *Org. Lett.* – 2012. – V. 14. – P. 5106-5109.
89. G. Zhang. An Efficient Rh/O₂ Catalytic System for Oxidative C–H Activation/Annulation: Evidence for Rh(I) to Rh(III) Oxidation by Molecular Oxygen / G. Zhang, L. Yang, Y. Wang, Y. Xie, H. Huang // *J. Am.Chem. Soc.* – 2013. – V. 135. – P. 8850 – 8853
90. C. Grohmann. Rh[III]-Catalyzed C–H Amidation Using Aroyloxycarbamates To Give N-Boc Protected Arylamines C / Grohmann, H. Wang, F. Glorius // *Org. Lett.* – 2013. – V. 15. – P. 3014-3017
91. F. Xie. Rhodium(III)-catalyzed azidation and nitration of arenes by C-H activation / F. Xie, Z. Qi, X. Li // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2013. – V. 52. – P. 11862-11866
92. N. Umeda. Rhodium-Catalyzed Mono- and Divinylation of 1-Phenylpyrazoles and Related Compounds via Regioselective C-H Bond Cleavage / N. Umeda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura // *J. Org. Chem.* – 2009. – V. 74. – P. 7094
93. N. Umeda. Fluorescent Naphthyl- and Anthrylazoles from the Catalytic Coupling of Phenylazoles with Internal Alkynes through the Cleavage of Multiple C-H Bonds / N. Umeda, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura // *Angew.Chem., Int. Ed.* – 2008. – V. 47. – P. 4019-4022
94. X. Li. Rhodium(III)-catalyzed oxidative coupling of 5-aryl-1H-pyrazoles with alkynes and acrylates / X. Li, M. Zhao // *J. Org. Chem.* – 2011. – V. 76. – P. 8530

95. S. Pan. Ir(III)-Catalyzed C7-Position-Selective Oxidative C-H Alkenylation of Indolines with Alkenes in Air / S. Pan, T. Wakaki, N. Ryu, T. Shibata // *Chem. Asian J.* – 2014. – V. 9. – P. 1257–1260
96. Y. Li. Iridium(III)-Catalyzed C-7 Selective C–H Alkynylation of Indolines at Room Temperature / Y. Wu, Y. Yang, B. Zhou, Y. Li // *J. Org. Chem.* – 2015. – V. 80. – P. 1946 – 1951
97. C. Pan. Iridium-Catalyzed Phosphoramidation of Arene C–H Bonds with Phosphoryl Azide / C. Pan, N. Jin, H. Zhang, J. Han, C. Zhu // *J. Org. Chem.* – 2014. – V. 79. – P. 9427–9432
98. M. Kanaia. Air-Stable Carbonyl cobalt Diiodide Complex as a Precursor for Cationic cobalt(III) Catalysis: Application for Directed C-2 Selective CH Amidation of Indoles / B. Sun, T. Yoshino, S. Matsunaga, M.Kanaia // *Advanced Synthesis and Catalysis.* – 2014. – V. 356. – P. 1491 – 1495
99. S. Chang. Iridium(III)-Catalyzed Direct C-7 Amination of Indolines with Organic Azides / Kwangmin Shin, Sukbok Chang // *J. Org. Chem.* – 2014. – V. 79 (24). – P. 12197–12204
100. H. M. L. Davies. Catalytic C–H functionalization by metal carbenoid and nitrenoid insertion / H. M. L. Davies, J. R. Manning // *Nature.* – 2008. – V. 451. – P. 417-424
101. M. P. Doyle. Catalytic carbene insertion into C-H bonds / M. P. Doyle, R. Duffy, M. Ratnikov, L. Zhou // *Chem. Rev.* – 2010. – V. 110. – P. 704-724
102. D. V. Vorobyeva. Synthesis of trifluoromethyl-containing depsipeptides via OH-insertion of rhodium carbenoid into carboxylic group of N-protected α -amino acids / D. V. Vorobyeva, I. D. Titanyuk, I. P. Beletskaya, S. N. Osipov // *Mendeleev Commun.* – 2005. – V. 6. – P. 222-223
103. Titanyuk, I.D. Synthesis of α -trifluoromethyl- α -hydroxycarboxylate derivatives and their phosphorus-containing analogs with the use of fluorinated diazo compounds / Titanyuk, I.D., D.V. Vorob'eva, S.N. Osipov, I.P. Beletskaya // *Rus.JOC.* – 2010. – V. 46. – P. 619-623
104. W.-W. Chan. Rh-catalyzed intermolecular carbenoid functionalization of aromatic C-H bonds by α -diazomalonates / W.-W. Chan, S.-F. Lo, Z. Zhou, W.-Y. Yu // *J. Am. Chem. Soc.* – 2012. – V. 134. – P. 13565-13568
105. X. Yu. Rhodium(III)-Catalyzed Azacycle-Directed Intermolecular Insertion of Arene C–H Bonds into α -Diazocarbonyl Compounds / X. Yu, S. Yu, J. Xiao, B. Wan, X.Li // *J. Org. Chem.* – 2013. – V. 78. – P. 5444–5452

106. X.-G. Liu. Cp*Co(III)-Catalyzed Direct Functionalization of Aromatic C–H Bonds with α -Diazomalonates / X.-G. Liu, S.-S. Zhang, J.-Qi. Wu, Q. Li, H. Wang // *Tet. Lett.* – 2015. – V. 56. – P. 4093-4095
107. L.Wang. Sequential one-pot Rh(III)-catalyzed direct C2 and C7 alkylation of (hetero)aromatic C–H bonds of indoles / L.Wang, Z. Li, X. Qu, W.-M. Peng, S.-Q. Hu, H.-B. Wang // *Tet. Lett.* – 2015. – V. 56. – P. 6214–6218
108. H.-W. Lam. Rhodium(III)-catalyzed formal oxidative [4+1] cycloaddition of benzohydroxamic acids and α -diazoesters. A facile synthesis of functionalized benzolactams / H.-W. Lam, Ka-Yi Man, W.-W. Chan, Z. Zhou and W.-Y. Yu // *Org. Biomol. Chem.* – 2014. – V. 12. – P. 4112-4116
109. Todd K. Hyster. A Coupling of Benzamides and Donor/Acceptor Diazo Compounds To Form γ -Lactams via Rh(III)-Catalyzed C–H Activation / Todd K. Hyster, Kyle E. Ruhl, T. Rovis // *J. Am. Chem. Soc.* – 2013. – V. 135. – P. 5364–5367
110. N. K.Mishra. Direct C–H alkylation and indole formation of anilines with diazo compounds under rhodium catalysis / N. K.Mishra, M. Choi, H. Jo, Y. Oh, S. Sharma, S. H. Han, T. Jeong, S.Han, S.-Y. Lee,. In Su Kim // *Chem. Commun.* – 2015. – V. 51. – P. 17229-17232
111. S. Sharma. Rh(III)-Catalyzed Direct Coupling of Azobenzenes with α -Diazo Esters: Facile Synthesis of Cinnolin-3(2H)-ones / S. Sharma, S. H. Han, S. Han, W. Ji, J. Oh, S.-Y. Lee, J. S. Oh, Y. H. Jung, In Su Kim // *Org. Lett.* – 2015. – V. 17. – P. 2852–2855
112. W. Ai. Rhodium(III)- and Iridium(III)-Catalyzed C7 Alkylation of Indolines with Diazo Compounds / Ai W., Yang X., Wu Y., Wang X., Li Y., Yang Y., Zhou B. // *Chem. Eur. J.* – 2014. – V. 20. – P. 17653 – 17657
113. D. O'Hagan. Understanding organofluorine chemistry. An introduction to the C–F bond / D. O'Hagan // *Chem. Soc. Rev.* – 2008. – V. 37. – P. 308-319
114. J. Wang. Fluorine in Pharmaceutical Industry: Fluorine-Containing Drugs Introduced to the Market in the Last Decade (2001–2011) / J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña, C. Pozo, A. Sorochinsky, S. Fustero, V. Soloshonok, H. Liu // *Chem. Rev.* – 2014. – V. 114. – P. 2432
115. P. M. Dewick, *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*, John Wiley & Sons Inc., Chichester. – 2009
116. A. J. Kochanowska-Karamyan. Indole Alkaloids: Potential New Drug Leads for the Control of Depression and Anxiety / A. J. Kochanowska-Karamyan, M. T. Hamann // *Chem. Rev.* – 2010. – V. 110. – P. 4489-4497

117. S. E. O'Connor. Chemistry and biology of monoterpene indole alkaloid biosynthesis / S. E. O'Connor, J. J. Maresh // *Nat. Prod. Rep.* – 2006. – V. 23. – P. 532-547
118. D. G. Batt. 5-Amidinoindoles as dual inhibitors of coagulation factors IXa and Xa / D. G. Batt, J. X. Qiao, D. P. Modi, G. C. Houghton, D. A. Pierson, K. A. Rossi, J. M. Luetgen, R. M. Knabb, P. K. Jadhav, R. R. Wexler // *Biorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – V. 14. – P. 5269-5273
119. I. S. Young. Synthesis of natural products containing the pyrrolic ring / I. S. Young, P. D. Thornton, A. Thompson // *Nat. Prod. Rep.* – 2010. – V. 27. – P. 1801-1839
120. J. Gupton, In *Heterocyclic Antitumor Antibiotics*; Lee, M., Ed.; Springer: Berlin. – 2006. – V. 2. – P. 53
121. S. Cacchi. Synthesis and Functionalization of Indoles Through Palladium-catalyzed Reaction / S. Cacchi, G. Fabrizi // *Chem. Rev.* – 2005. – V. 105. – P. 2873-2920
122. G. R. Humphrey. Practical Methodologies for the Synthesis of Indoles / G. R. Humphrey, J. T. Kuethe // *Chem. Rev.* – 2006. – V. 106. – P. 2875-2911
123. M. Bandini. Catalytic Functionalization of Indoles in a New Dimension / M. Bandini, A. Eichholzer // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2009. – V. 48. – P. 9608-9644
124. S. Patil. Synthesis and Functionalization of Indoles through Rhodium-Catalyzed Reactions / S. Patil, R. Patil // *Curr. Org. Synth.* – 2007. – V. 4. – P. 201-222
125. M. Bandini. A Journey Across Recent Advances in Catalytic and Stereoselective Alkylation of Indoles / M. Bandini, A. Melloni, S. Tommasi, A. Umani-Ronchi // *Synlett.* – 2005. – P. 1199-1222
126. J.-H. Lin. The Asymmetric Friedel–Crafts Reaction of Indoles with Fluoroalkylated Nitroalkenes Catalyzed by Chiral Phosphoric Acid / J.-H. Lin, J.-C. Xiao // *Eur. J. Org. Chem.* – 2011. – P. 4536-4539
127. L. Wen. Enantioselective Friedel–Crafts Alkylation of Indoles with Trifluoroethylidene Malonates by Copper–Bis(oxazoline) Complexes: Construction of Trifluoromethyl-Substituted Stereogenic Tertiary Carbon Center / L. Wen, Q. Shen, X. Wan, L. Lu // *J. Org. Chem.* – 2011. – V. 76. – P. 2282-2285
128. X. Han. Enhanced efficiency of recyclable C₃-symmetric cinchonine-squaramides in the asymmetric Friedel–Crafts reaction of indoles with alkyl trifluoropyruvate / X. Han, B. Liu, H.-B. Zhou, C. Dong // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2012. – V. 23. – P. 1332-1337
129. S. Fujii. Synthesis of α -trifluoromethylated indoleacetic acid: a potential peroxidase-stable plant growth regulator / S. Fujii, Y.-F. Gong, M. Katayama, K. Kato, H. Kimoto, S. Tanaka // *J. Fluorine Chem.* – 1999. – V. 99. – P. 5-7

130. X. Han. Enantioselective inhibition of reverse transcriptase (RT) of HIV-1 by non-racemic indole-based trifluoropropanoates developed by asymmetric catalysis using recyclable organocatalysts / X. Han, W. Ouyang, B. Liu, W. Wang, P. Tien, S. Wu, H.-B. Zhou // *Org. Biomol. Chem.* – 2013. – V. 11. – P. 8463-8475
131. M. P. Doyle. Recent Advances in Asymmetric Catalytic Metal Carbene Transformations/ M. P. Doyle, D. C. Forbes // *Chem. Rev.* – 1998. – V. 98. – P. 911-936
132. H. M. L. Davies. Intermolecular reactions of electron-rich heterocycles with copper and rhodium carbenoids / H. M. L. Davies, S. J. Hedley // *Chem. Soc. Rev.* – 2007. – V. 36. – P. 1109-1119
133. R. Gibe. Convenient Preparation of Indolyl Malonates via Carbenoid Insertion / R. Gibe, M.A. Kerr // *J. Org. Chem.* – 2002. – V. 67, 6247-6249
134. M. B. Johansen. Direct functionalization of indoles: copper-catalyzed malonyl carbenoid insertions / M. B. Johansen, M. A. Kerr // *Org. Lett.* – 2010. – V. 12. – P. 4956-4959
135. E. A. Sausville. Cyclin-dependent kinases: initial approaches to exploit a novel therapeutic target / E. A. Sausville, D. Zaharevitz, R. Gussio, L. Meijer, M. Louarn-Leost, C. Kunick, R. Schultz, T. Lahusen, D. Headlee, S. Stinson, S. G. Arbuck, A. Senderowic // *Pharmacol. Ther.* – 1999. – V. 82. – P. 285-292
136. C. Reichwald. 2-(3-Aryl-3-oxopropen-1-yl)-9-tert-butyl-paullones: A New Antileishmanial Chemotype / C. Reichwald, O. Shimony, U. Dunkel, N. Sacerdoti-Sierra, C. L. Jaffe, C. Kunick // *J. Med. Chem.* – 2008. – V. 51. – P. 659-665
137. H. Stukenbrock. 9-Cyano-1-azapauillone (Cazpauillone), a Glycogen Synthase Kinase-3 (GSK-3) Inhibitor Activating Pancreatic β Cell Protection and Replication / H. Stukenbrock, R. Mussmann, M. Geese, Y. Ferandin, O. Lozach, T. Lemcke, S. Kegel, A. Lomow, U. Burk, C. Dohrmann, L. Meijer, M. Austen, C. Kunick // *J. Med. Chem.* – 2008. – V. 51. – P. 2196-2207
138. W.-W. Chan. Ruthenium Catalyzed Directing Group-Free C2-Selective Carbenoid Functionalization of Indoles by α -Aryldiazoesters / W.-W. Chan, S.-H. Yeung, Z. Zhou, A. S. C. Chan, W.-Y. Yu // *Org. Lett.* – 2010. – V. 12. – P. 604-607
139. J. Shi. Rhodium(III)-catalyzed C2-selective carbenoid functionalization and subsequent C7-alkenylation of indoles / J. Shi, Y. Yan, Q. Li, H. E. Xu, W. Yi // *Chem. Commun.* – 2014. – V. 50. – P. 6483
140. K.Sato. Discovery of a Novel Series of N-Phenylindoline-5-sulfonamide Derivatives as Potent, Selective, and Orally Bioavailable Acyl CoA: Monoacylglycerol Acyltransferase-2 Inhibitors / K.Sato, H. Takahagi, T. Yoshikawa, S. Morimoto, T. Takai, K.

Hidaka, M. Kamaura, O. Kubo, R. Adachi, T. Ishii, T. Maki, T. Mochida, S. Takekawa, M. Nakakariya, N. Amano, T. Kitazaki // *J. Med. Chem.* – 2015. – V. 58. – P. 3892-3909

141. C. T. Walsh. Biological formation of pyrroles: Nature's logic and enzymatic machinery / C. T. Walsh, S. Garneau-Tsodikova, A. R. Howard-Jones // *Nat. Prod. Rep.* – 2006. – V. 23. – P. 517-531

142. D. Mal, B. Shome, B. K. Dinda. In *Heterocycles in Natural Product Synthesis*; K. C. Majumdar, S. K. Chattopadhyay, Eds.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany. – 2011. – P. 187

143. Y. Lian. $Rh_2(S\text{-biTISP})_2$ -Catalyzed Asymmetric Functionalization of Indoles and Pyrroles with Vinylcarbenoids / Y. Lian, H. M. L. Davies // *Org. Lett.* – 2012. – V. 14. – P. 1934-1937

144. Y. Lian. Rhodium Carbenoid Approach for Introduction of 4-Substituted (Z)-Pent-2-enoates into Sterically Encumbered Pyrroles and Indoles / Y. Lian, H. M. L. Davies // *Org. Lett.* – 2010. – V. 12. – P. 924-927

145. M. Jeon. Rh(III)-Catalyzed C–H Functionalization of Indolines with Readily Accessible Amidating Reagent: Synthesis and Anticancer Evaluation / M. Jeon, N. K. Mishra, U. De, S. Sharma, Y. Oh, M. Choi, H. Jo, R. Sachan, H. Sik Kim, In Su Kim // *J. Org. Chem.* – 2016. – V. 81. – P. 9878–9885

146. G. Shi. Trifluoromethyl-substituted carbethoxy carbene as a novel CF_3 -containing synthon equivalent for the preparation of 2-(trifluoromethyl)-4-oxo carboxylic ester derivatives: highly functionalized synthetic building blocks bearing a CF_3 -group / G. Shi, Y. Xu // *J. Org. Chem.* – 1990. – V. 55. – P. 3383–3386