

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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2016

Работа выполнена в лаборатории Экологической химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук

Научный руководитель: **Осипов Сергей Николаевич**
доктор химических наук
заведующий лабораторией Экологической химии
ИНЭОС РАН

Официальные оппоненты: **Вацадзе Сергей Зурабович**
доктор химических наук, профессор
кафедры органической химии
химического факультета ФГБОУ ВО
«Московский государственный университет
имени М.В. Ломоносова», профессор РАН

Соколов Владимир Борисович
кандидат химических наук
заведующий лабораторией
Синтеза физиологически активных
веществ Федерального государственного
бюджетного учреждения науки
Института физиологически активных веществ
РАН

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт органической
химии им. Н.Д. Зелинского РАН

Защита диссертации состоится «16» марта 2017 г. в 11 часов на заседании диссертационного совета Д 002.250.01 по присуждению ученой степени кандидата химических наук при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН по адресу: 119991, ГСП-1, г. Москва, В-334, ул. Вавилова, 28.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИНЭОС РАН.
Автореферат разослан « » января 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 002.250.01
кандидат химических наук

Ольшевская В.А

Общая характеристика работы

Актуальность темы.

В течение последнего десятилетия прямая функционализация неактивированных *sp*² С-Н 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 (*Nature*, **2008**, 451, 417). 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 CF₃-группы. Например, многие коммерческие препараты, включая гербицид «Fusilade», антидепрессант «Prozac», а также «Efavirenz», применяемый для лечения ВИЧ-инфекции, содержат CF₃-группы в качестве ключевых структурных элементов, определяющих их максимальную биологическую активность (*Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 308; *Chem. Rev.*, **2014**, 114, 2432).

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 CF₃-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 CF₃-карбена, образующегося *in situ* из α-CF₃-diazокарбоксилата при катализе комплексами меди (II), родия (II) и (III), в *sp*² гибридные 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 -CF₃-производных индолилуксусных кислот.

Разработанный метод CF₃-карбеноидной C3-функционализации индолов был успешно использован для модификации известного противоопухолевого препарата Пауллон (Paullone).

Исследована реакция прямой C-H функционализации пиррола и его производных, основанная на внедрении CF₃-содержащего карбена, генерированного из α -CF₃-диазокарбоксилата 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 C2 или C3 внедрения CF₃-карбена в зависимости от положения заместителя в пиррольном цикле. В случае NH-пирролов найдены условия селективной моно-C-H функционализации по положению 2.

Разработан эффективный метод CF₃-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 *орто*-положение по отношению к пиразольной или оксимной группе; при этом наиболее эффективными оказались каталитические системы на основе димерного комплекса родия [RhCp*Cl₂]₂ и серебряных добавок AgOTf и AgSbF₆ 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 -CF₃- α -диазокарбоксилата 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 -CF₃-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.

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования: от постановки задач и разработки методов синтеза до выполнения синтетической работы, анализа и публикации полученных результатов.

Апробация работы. Результаты работы были представлены и обсуждены на международных и российских конференциях (см. список литературы на стр. 23), а также на учебно-научных конференциях ИНЭОС РАН «Веснянка» (2013, 2014, 2015, 2016 гг.).

Публикации. Результаты исследования представлены в 10 публикациях в отечественных и зарубежных журналах и сборниках научных конференций.

Структура работы. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы. Диссертация изложена на 129 страницах; содержит 86 схем, 14 таблиц, 9 рисунков; библиография насчитывает 146 наименований.

Работа выполнена в лаборатории Экологической химии ИНЭОС РАН.

Основное содержание работы

Введение

Диазокарбонильные 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).

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, 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 -диазокарбоксилаты донорно-акцепторного типа, реже – производные диазомалоната, 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 -диазокарбоксилат, что позволило бы разработать эффективные методы синтеза новых CF_3 -содержащих производных ароматических и гетероароматических соединений в условиях гомогенного металлокомплексного катализа.

Глава 1. Медь-катализируемая CF_3 -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 CF_3 -группы, таким как высокая электроотрицательность, большой стерический объем и ярко выраженный гидрофобный характер. Эти характеристики способны существенным образом улучшить эффективность действия потенциальных терапевтических агентов. Поэтому разработка новых методов селективного введения CF_3 -групп в биоактивные молекулы является актуальным направлением современного органического синтеза.

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. Среди существующих стратегий синтеза таких соединений прямая функционализация индольного ядра представляет собой наиболее эффективный путь к структурно разнообразным индолам, включая их фторированные производные. В связи с этим, реакции внедрения высокоэлектрофильных карбеноидов, образующихся при разложении диазосоединений под действием различных металлов, являются особенно привлекательным методом синтеза разнообразных функционально замещенных индолов. При этом результат такого взаимодействия зависит от положения и природы заместителей как в структуре индола, так и диазосоединения. 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.

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.% Rh₂(OAc)₄, сопровождается выделением азота и завершается за 30 минут образованием смеси продуктов внедрения CF₃-карбена по N1-, C2- и C3-положениям индольного цикла в сопоставимых количествах (Схема 1).

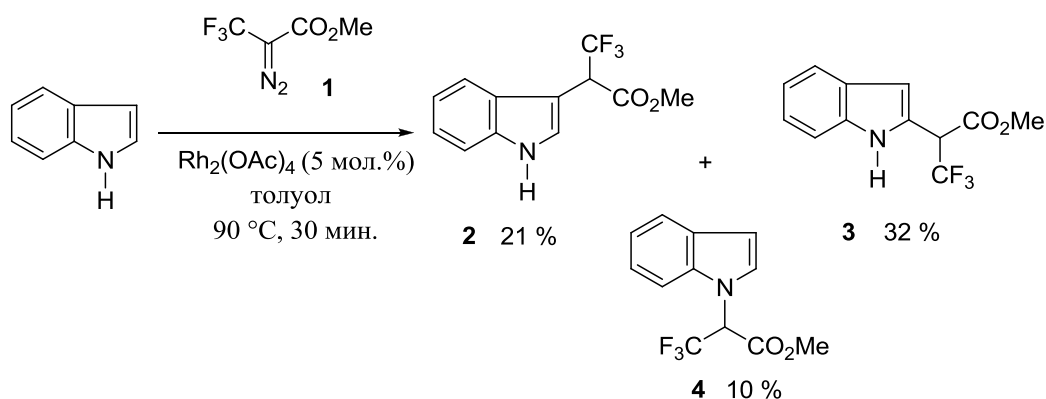
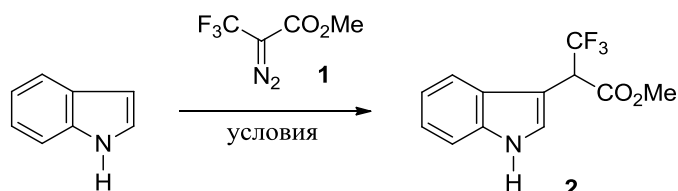


Схема 1. Взаимодействие индола с метил-3,3,3-трифтордиазопропионатом.

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 $[\text{Cu}(\text{acac})_2]$ и $[\text{Cu}(\text{F}_3\text{-acac})_2]$. 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_2Cl_2	40	24 ч	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (5)	0
2	толуол	90	30 мин	$\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ (5)	21
3	CH_2Cl_2	40	24 ч	$\text{Cu}(\text{acac})_2$ (5)	0
4	толуол	95	30 мин	$\text{Cu}(\text{acac})_2$ (5)	68
5	толуол	95	35 мин	$\text{Cu}(\text{acac})_2$ (1)	65
6	толуол	95	40 мин	$\text{Cu}(\text{acac})_2$ (0.2)	60
7	CH_2Cl_2	40	24 ч	$\text{Cu}(\text{F}_3\text{-acac})_2$ (5)	0
8	толуол	95	15 мин	$\text{Cu}(\text{F}_3\text{-acac})_2$ (5)	77
9	толуол	95	20 мин	$\text{Cu}(\text{F}_3\text{-acac})_2$ (1)	75
10	толуол	95	20 мин	$\text{Cu}(\text{F}_3\text{-acac})_2$ (0.2)	75

^[a] Выход после колоночной хроматографии на силикагеле.

Так, было обнаружено, что в хлористом метиле в присутствии 5 мол.% $\text{Cu}(\text{acac})_2$ 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 ЯМР ^{19}F реакционной смеси альтернативный продукт внедрения по 2-му положению **3** был обнаружен в количестве 9 %, 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 $\text{Cu}(\text{acac})_2$ на $\text{Cu}(\text{F}_3\text{-acac})_2$ 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.

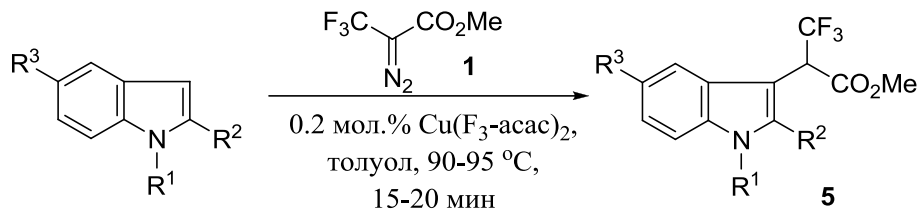


Схема 2. Медь-катализируемая С3-функционализация индолов.

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 С2-функционализации индолов, в которых место максимальной электронной плотности (положение С3) заблокировано заместителем. Так, в реакции диазокарбоксилата **1** со скатолом и его *N*-метилпроизводным были получены соответствующие С2-замещенные продукты **6a** и **6b** с хорошими выходами (Схема 3).

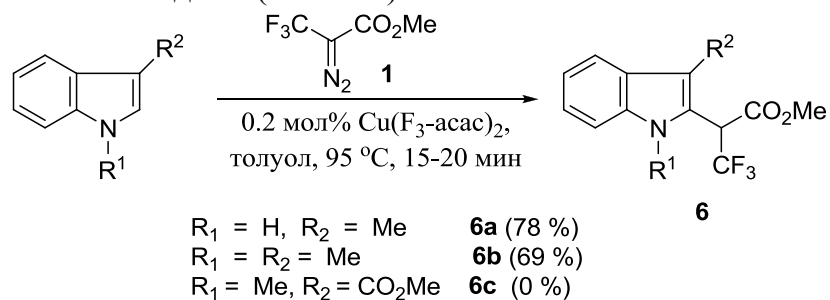


Схема 3. Медь-катализируемая С2-функционализация индолов.

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 С3-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 (*J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 659).

Так, используя найденные условия, из доступного 2-*o*-нитрофенилиндола и диазокарбоксилата **1** первоначально был синтезирован индол **7**. Последующее восстановление нитрогруппы в производном **7** с помощью палладий-катализируемого гидрирования водородом в метаноле при комнатной температуре приводит к образованию соответствующего амина **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).

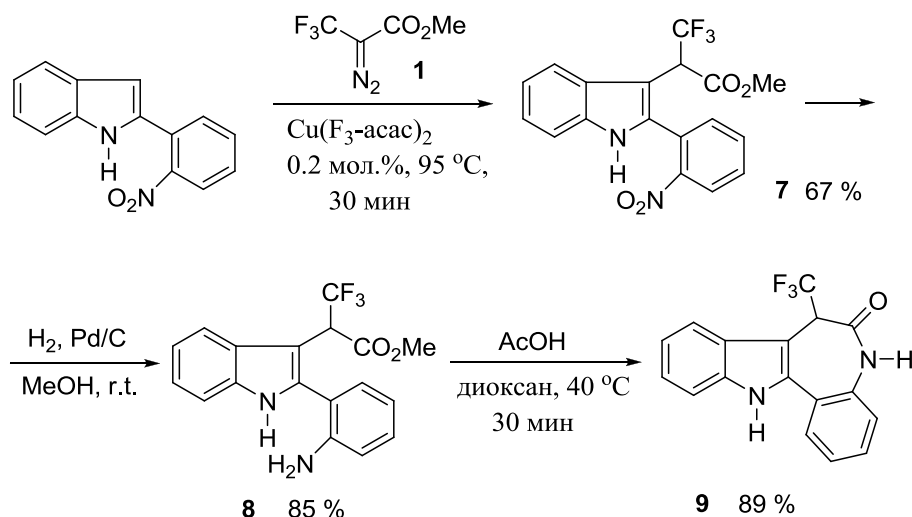


Схема 4. Синтез CF₃-пауллона.

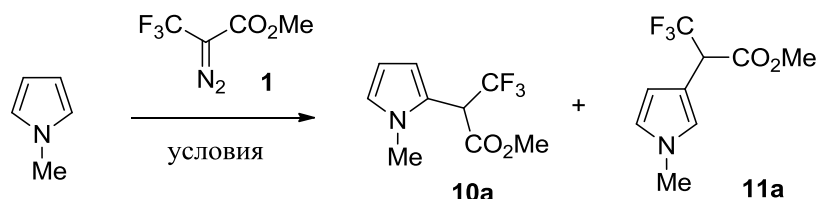
1.2 Синтез трифторметилсодержащих пирролов

Пиррол и его производные являются базовыми гетероциклами для поиска потенциальных лекарственных препаратов, средств защиты растений, а также новых материалов. Они встречаются в составе природных и синтетических соединений, проявляющих различные виды биологической активности, включая противораковую, противовоспалительную и антибиотическую. Несмотря на ряд публикаций по карбеноидной СН-функционализации пиррольного ядра, 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 метилхлориде 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-спектра 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 С2- и С3-внедрения.

Таблица 3. Оптимизация условий реакции.



№ п/п	Растворитель	T (°C)	Время, (мин.)	Катализатор (мол.%)	Соотн. ^[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).

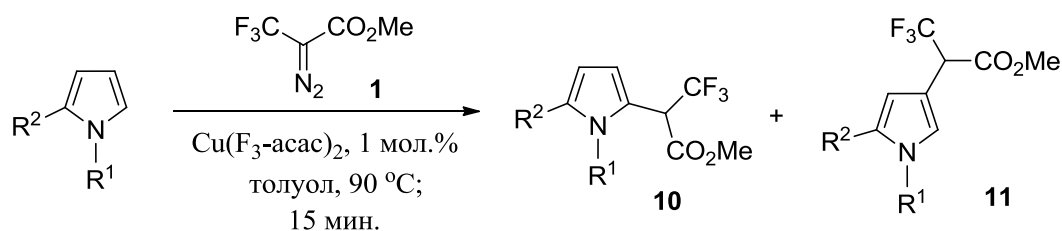


Схема 5. Взаимодействие пирролов с диазокарбоксилатом.

Таблица 4

№ п/п	R ₁	R ₂	Соотн. ^[a] 10/11	Общий выход ^[b] , (%)
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	Вос	H	-	0
5	Вос	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-H 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*-сумене)]₂ (*J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 1009). Нами было найдено, что использование пятикратного избытка исходного пиррола приводит к региоселективному образованию только продукта C2-внедрения **12** с отличным выходом.

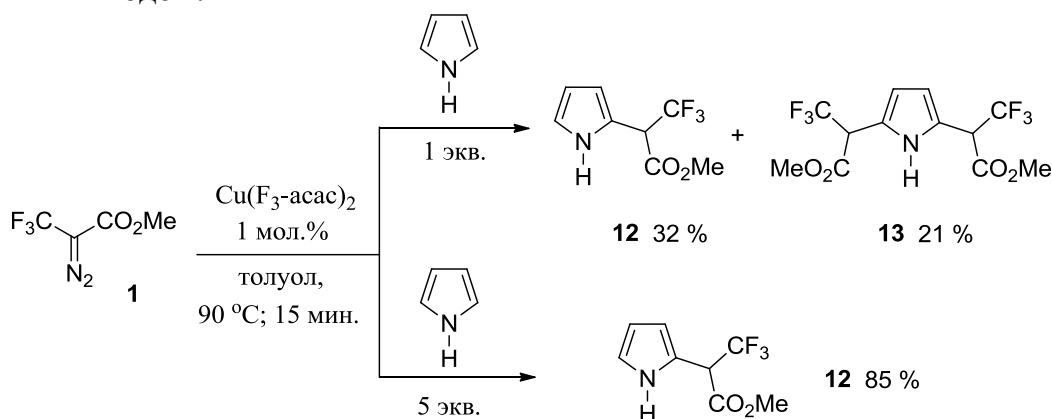


Схема 6. C-H-функционализация NH-пиррола.

Схожая картина наблюдается и в реакции **1** с 2,4-диметилпирролом (Схема 7). Так, при взаимодействии с одним эквивалентом трифтордиазокарбоксилата **1** реакция завершается образованием смеси C2-моно- и C2,4-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.

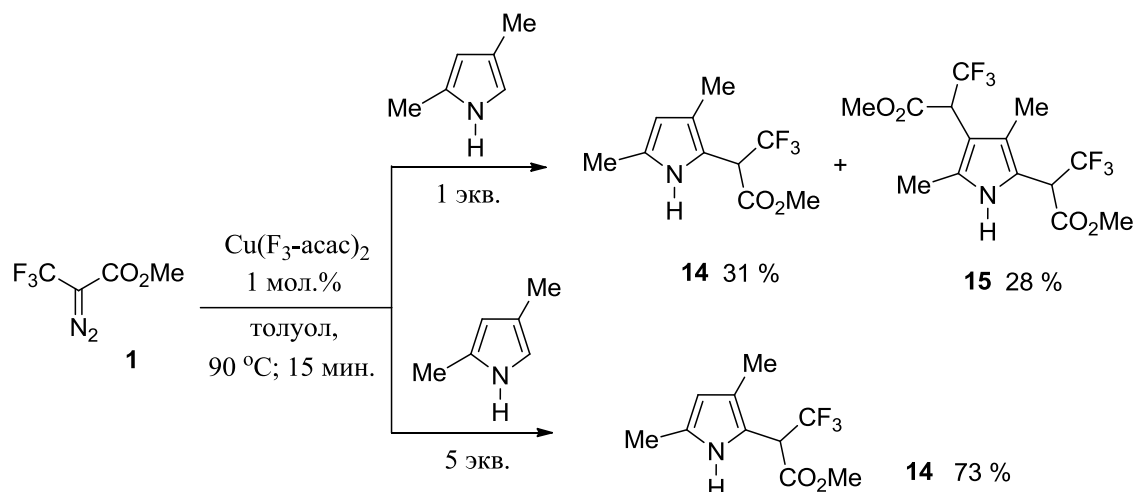


Схема 7. C-H-функционализация 2,4-диметилпиррола.

Глава 2. Родий(III) - катализируемая CF_3 -карбеноидная функционализация ароматических C-H связей

В течение последних пяти лет функционализация неактивированных C-H 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 C-H связи при хелатном содействии определенных направляющих групп. Образующиеся при этом высокорекционноспособные арилродиевые интермедиаты далее легко вступают в реакции с различными электрофильными реагентами, приводя к соответствующим продуктам C-H активации (*Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3468). Совсем недавно было установлено, что в подобные Rh(III)-катализируемые кросс-сочетания в качестве электрофилов могут вступать и карбеноиды, полученные из диазосоединений (*J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13565). Несмотря на определенный прогресс в данной области, до настоящего исследования выбор диазосоединений был ограничен лишь производными диазомалоната.

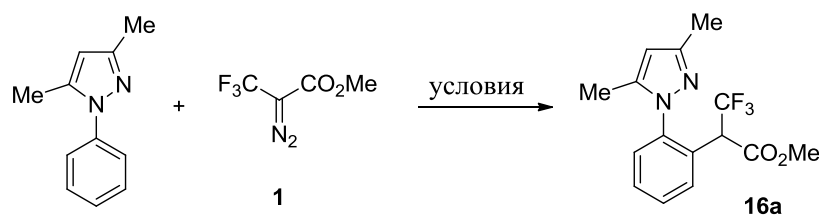
Поэтому разработка новых ароматических субстратов, электрофильных реагентов (особенно содержащих атомы фтора), а также эффективных каталитических систем, которые могли бы быть успешно использованы в данном процессе, является весьма актуальной синтетической задачей.

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

Исследование CF_3 -карбеноидной функционализации *sp*² гибридизованных C-H связей было начато с модельной реакции метил-3,3,3-трифтор-2-диазопропионата **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 $[\text{Cr}^*\text{RhCl}_2]_2$ 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.% $[\text{RhCp}^*\text{Cl}_2]_2$ и 10 мол.% AgOTf в ДХЭ в инертной атмосфере при 80 °С за 4 часа, селективно приводя к образованию желаемого продукта *орто*-С-Н 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 °С (примеры 6-9). И наконец, кобальтсодержащий катализатор оказался малоэффективным для данного процесса (примеры 10,11).

Таблица 5. Оптимизация *орто*-С-Н алкилирования *N*-фенилпиразола ^[a].



№ п/п	Кат-р	Добавка	Раств-ль	Время, ч	Выход ^[b] , %
1	$[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$	AgOTf	Толуол	8	0
2	$[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$	AgOTf	ТГФ	8	10
3	$[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$	AgOTf	Этанол	8	45
4	$[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$	AgOTf	ДХЭ	4	100(93)^[c]
5	$[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$	AgSbF_6	ДХЭ	4	51
6	$[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$	AgOTf	ДХЭ	18	54
7	$[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$	AgSbF_6	ДХЭ	18	80
8	$[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$	AgBF_4	ДХЭ	18	17
9	$[\text{Cp}^*\text{IrCl}_2]_2$	AgOTf	ДХЭ	18	38
10	$[\text{Cp}^*\text{CoI}_2]_2$	AgSbF_6	ДХЭ	24	28
11	$[\text{Cp}^*\text{CoI}_2]_2$	AgOTf	ДХЭ	24	5

^[a] Условия: пиразол (0.2 ммоль), **1** (0.24 ммоль), $[\text{Cp}^*\text{MX}_2]_2$ (2 мол.%), Ag(I) (10 мол.%), растворитель (2 мл), 80 °С;

^[b] определен с помощью ^{19}F ЯМР-спектроскопии;

^[c] в скобках указан выход **16a** после выделения колоночной хроматографией.

Предполагаемый механизм *орто*-С-Н алкилирования *N*-фенилпиразола включает: перелигандирование $[\text{Cp}^*\text{RhCl}_2]_2$ 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 в результате протолиза **D** происходит образование продукта С-Н алкилирования и высвобождение каталитической частицы (Рис. 1).

Найденные оптимальные условия были успешно использованы для осуществления CF_3 -карбеноидной функционализации серии *N*-арилпиразолов. 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.

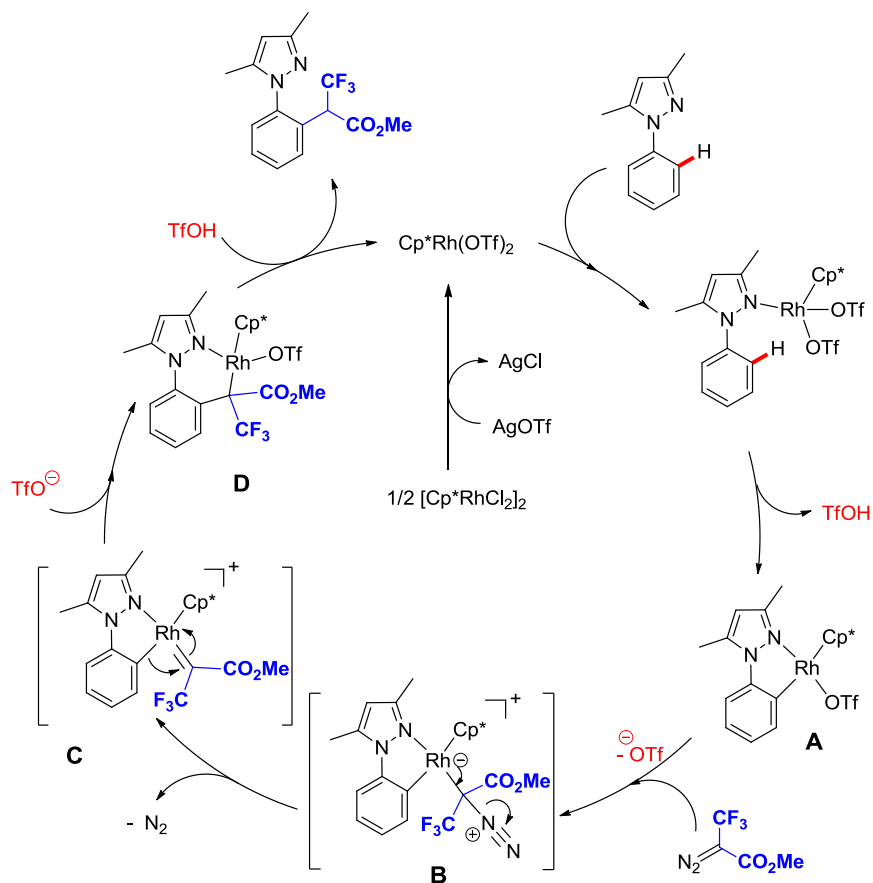


Рис.1. Предполагаемый механизм карбеноидной функционализации *N*-фенилпиразола.

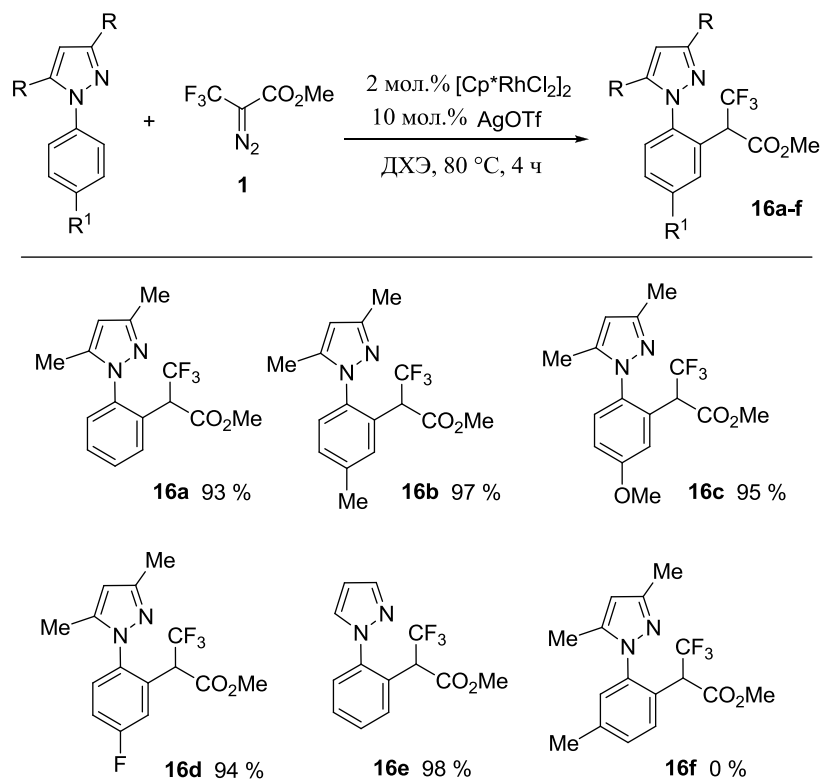


Схема 8. CF_3 -Карбеноидная функционализация *N*-арилпиразолов.

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. 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).

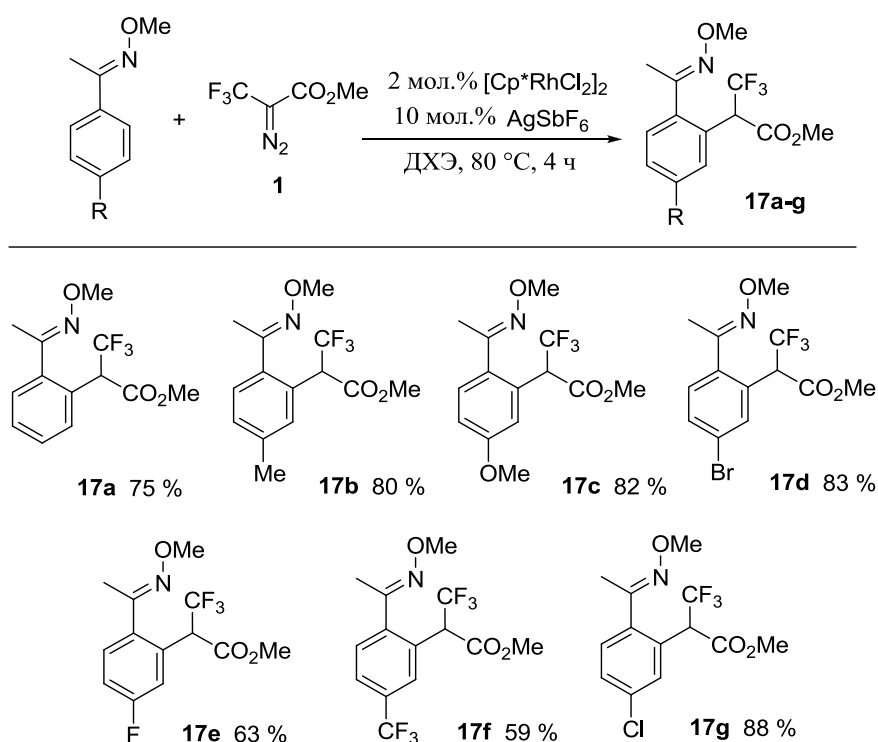


Схема 9. CF₃-Карбеноидная функционализация оксимов арилкетонов.

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 (*Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6483).

Тщательный поиск подходящей направляющей группы привел нас к легко доступным *N*-пиримидин (Pym) индолам. Так, было установлено, что реакции С3- и С5-замещенных *N*-(Pym)-индолов с диазоэфиром **1** в стандартных условиях приводят к образованию продуктов С2-Н функционализации **18a-e** с хорошими выходами и селективностью. Природа заместителей в индольном ядре не оказывает существенного влияния на исход реакции (Схема 10).

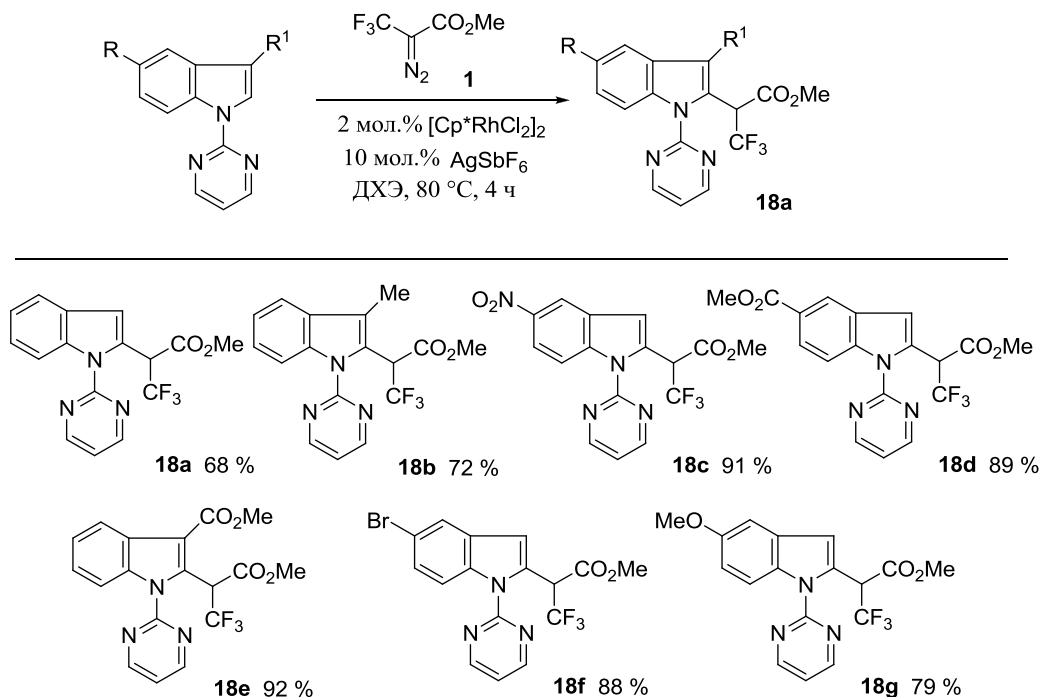


Схема 10. CF₃-Карбеноидная С2-Н функционализация индолов.

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 С3-Н функционализацию *N*-(Pym)-индола, используя предварительно разработанный нами метод (см. Глава I). Так, оказалось, что реакция эквимольных количеств исходных реагентов легко осуществляется в толуоле при 90 °С в присутствии 1 мол.% трифторацетоната меди и завершается в течение часа образованием исключительно продукта С3-алкилирования **19** с хорошим выходом (Схема 11). 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.

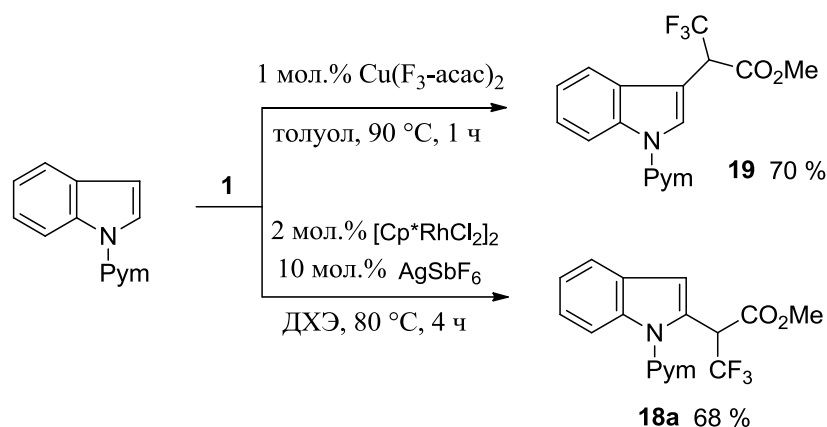


Схема 11. Контроль региоселективности.

2.4 C7-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 средства на основе индолина содержат заместители в C7-положении (*J. Med. Chem.*, **2015**, 58, 3892; *J. Org. Chem.*, **2016**, 81, 9878).

Поэтому, учитывая важность 7-замещённых индолинов, прямая функционализация C7-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 было опубликовано несколько примеров металлокатализируемой C7-Н активации индолина с различными партнерами кросс-сочетания, такими как, например, алкены, алкины, арилгалогениды и ацетилхлориды, металлокарбеноидный подход до начала наших исследований не был использован.

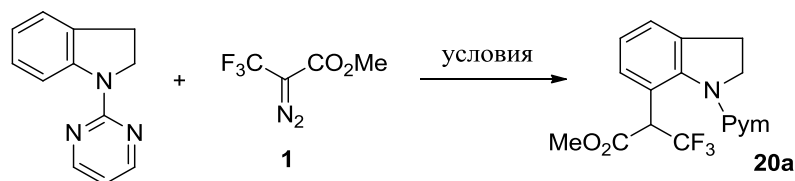
Опираясь на данные, полученные в ходе изучения Rh(III)-катализируемой C2-Н функционализации индолов, мы решили использовать ту же направляющую группу (N-Pym) для скрининга оптимальных условий C7-Н активации индолина. Так, на модельной реакции N-пиримидининдолина с диазокарбоксилатом **1** были протестированы растворители, такие как толуол, метанол, ацетонитрил и 1,2-дихлорэтан, а также ряд каталитических систем на основе родия, иридия и кобальта (Таблица 6).

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.%). Реакция завершается за 3 часа образованием соответствующего продукта **20a** с высоким выходом (пример 4, Таблица 6). Трифлат или тозилат серебра также могут достаточно эффективно быть использованы 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 образования продукта не наблюдалось. Кроме того, каталитические

системы на основе иридия и кобальта оказались абсолютно неактивными для данного процесса (примеры 11-14).

Таблица 6. Оптимизация карбеноидной C7-Н функционализации *N*-*Py*m-индолина^[a].



№ п/п	Кат-р	Добавка	Раств-ль	Время, час	Выход ^[b] , %
1	[Cp*RhCl ₂] ₂	AgSbF ₆	Толуол	3	27(18) ^[c]
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)^[c]
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] Условия: индолин (0.2 ммоль), **1** (0.22 ммоль), [Cp*MX₂]₂ (2.5 мол.%), Ag(I) (10 мол.%), растворитель (2 мл), 90 °С;

^[b] определен с помощью ¹⁹F ЯМР-спектроскопии;

^[c] в скобках указан выход **20a** после выделения колоночной хроматографией.

Для определения границ метода нами была синтезирована серия *N*-*Py*m-индолинов, содержащих заместители различной природы (Cl, Br, OMe, NO₂, Me, Ph) в положениях 2, 3 и 5 и исследовано их поведение в реакции с диазокарбоксилатом **1**. Оказалось, что найденные оптимальные условия отлично подходят для всех изученных случаев, давая желаемые продукты C7-алкилирования **20a-h** с высокими выходами (Схема 12). Единственным исключением оказалась реакция с 2-фенилиндолом, 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.

Далее представлялось интересным продемонстрировать возможность трансформации полученных соединений в труднодоступные C7-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** потребовалось использование восьми эквивалентов DDQ и более продолжительное нагревание (в течение 48 часов) для того, чтобы достичь 50 % выхода индола **21e**. Следует также отметить, что данные условия оказались непригодными 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 13).

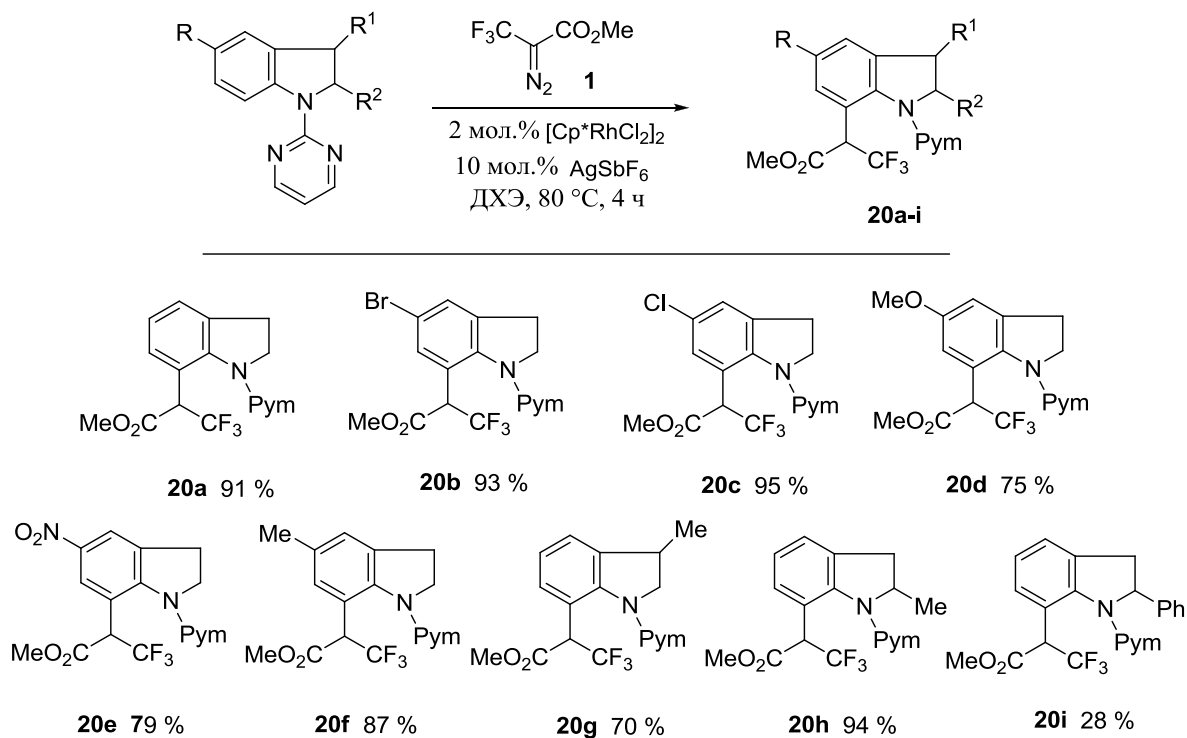


Схема 12. Карбеноидная C7-Н функционализация индолинов.

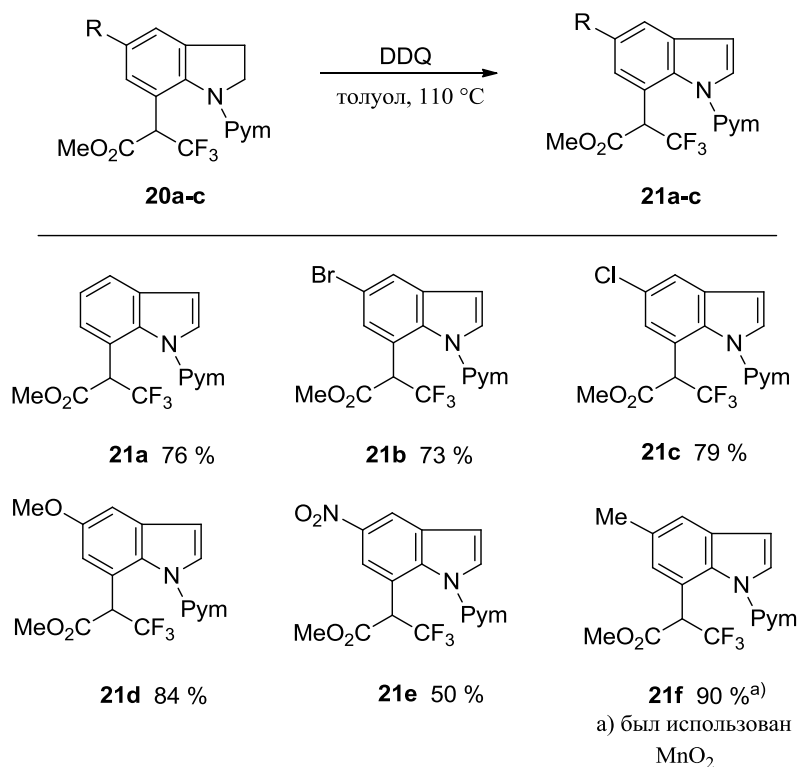


Схема 13. Окисление индолинов в индолы.

Таким образом, в результате проведенных исследований нами разработаны эффективные методы медь(II)- и родий(III)-катализируемой CF_3 -карбеноидной функционализации ароматических С-Н связей при использовании в качестве источника карбена метил-3,3,3-трифтор-2-дизаокарбоксилата, 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 двухстадийного синтеза, включающего взаимодействие индола с метиловым эфиром трифторпириновинной кислоты с последующим восстановлением гидроксильной группы (*J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 5). 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 (Рис. 2).

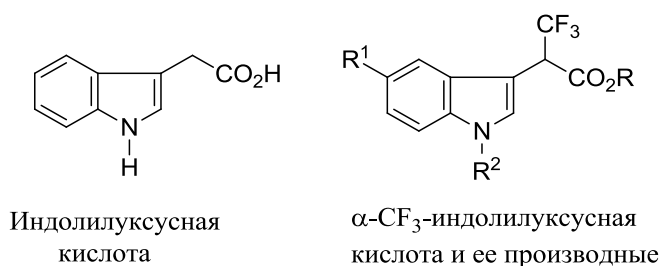


Рис.2. Гетероауксин и его производные.

Для этих целей были дополнительно синтезированы свободные кислоты **22a,b**, а также аминоксоединение **23** и мочевины **24a-c**, что также демонстрирует широкую возможность модификации молекулы CF_3 -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 аминопроизводное **23** с высоким выходом. Последнее оказалось удобным строительным блоком для получения серии мочевинок **24a-c** (Схема 14).

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 **23**, которое увеличивало длину корней на 30% по сравнению с контролем и почти на 10% – длину проростков. В настоящий момент продолжают испытания ряда мочевинок **24**, однако уже сейчас предварительные эксперименты указывают на наличие высокой ауксиновой активности.

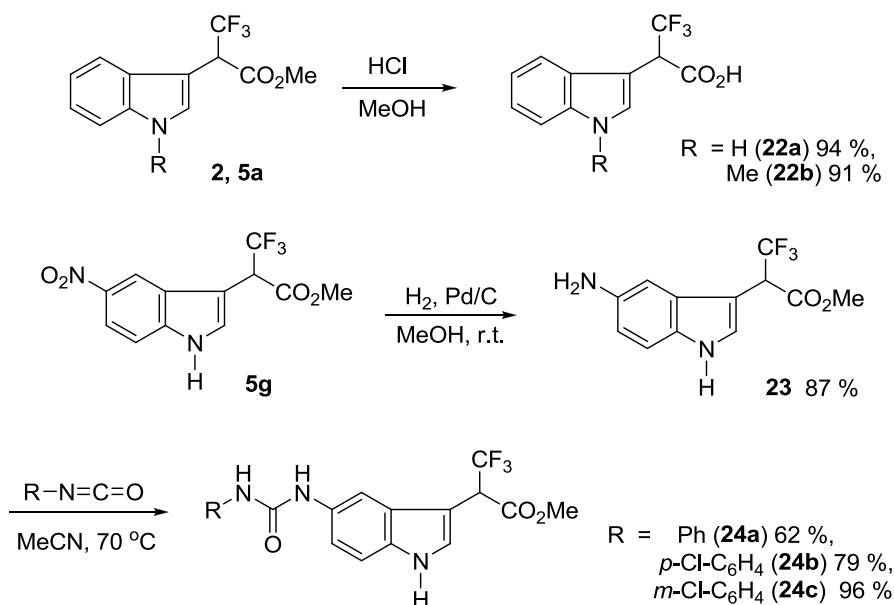


Схема 14. Синтез производных гетероауксина для исследования биоактивности.

Выявленную в процессе скрининга высокую рострегулирующую активность изученных соединений, в том числе и для корневой системы растений, можно с успехом использовать при выращивании кукурузы, площади которой в последние годы постоянно увеличиваются практически во всех сельскохозяйственных регионах России.

Полученные результаты открывают перспективу практического применения относительно недорогих фторсодержащих производных гетероауксина.

* * *

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 -диазокарбоксилата 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-диазокарбоксилатом 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 -диазокарбоксилата 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 *орто*-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.
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 -диазокарбоксилата 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.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. **I.E. Tsyshchuk**, D.V. Vorobyeva, A.S. Peregudov, S.N. Osipov. Cu-Catalyzed carbenoid functionalization of indoles by Methyl 3,3,3-trifluoro-2-diazopropionate // Eur JOC. – 2014. – V. 12. – P. 2480.
2. **I.E. Iagafarova**, D.V. Vorobyeva, A.S. Peregudov, S.N. Osipov. CF₃-Carbenoid C-H-Functionalization of (Hetero)arenes under Chelation-controlled Rh(III)-Catalysis. // Eur JOC. – 2015. – V. 22. – P. 4950.
3. **И.Е. Ягафарова**, Д.В. Воробьева, А.В. Кристалович, А.С. Перегудов, С.Н. Осипов. Метил-3,3,3-трифтор-2-дiazopropionate в металлокарбеноидной C-H-функционализации пирролов. // Изв. АН. Сер. Хим. – 2015. – Т. 7. – С. 1564.
4. С.Н. Осипов, А.С. Голубев, Д.В. Воробьева, **И.Е. Ягафарова**, Т.П. Васильева, Ю.Я. Спиридонов, Л.Д. Протасова, Н.Д. Чкаников. Стимуляторы роста и развития проростков кукурузы ряда α-(трифторметил)индол-3-илуксусных кислот. // Агрехимия. – 2016. – Т. 10. – С. 57.
5. **I.E. Tsyshchuk**, D.V. Vorobyeva, S.N. Osipov. Metallocarbenoid C-H functionalization in the synthesis of CF₃-containing indoles. International Symposium dedicated to the 90th anniversary of academician Marc Vol'pin: Modern Trends in organometallic Chemistry and Catalysis, Moscow, Russia, June 3-7, 2013.
6. S.N. Osipov, D.V. Vorobyeva, **I.E. Tsishchuk**. Application of α-CF₃-substituted diazocompounds in organic synthesis and catalysis. // Molecular Complexity in Modern Chemistry МСМС, Moscow, Russia, September 13-19, 2014, P.32.
7. **И.Е. Ягафарова**, Д.В. Воробьева, С.Н. Осипов. Металлокарбеноидная C-H функционализация ароматических соединений при катализе [Cr^{*}RhCl₂]₂. Зимняя конференция молодых ученых по органической химии, Красновидово, Московская обл., Январь 18-21, 2015, С.107.
8. S.N.Osipov, **I.E. Iagafarova**, D.V. Vorobyeva. Trifluoromethyl diazocompounds in organic synthesis and catalysis. International conference “Organometallic and Coordination chemistry: Achievements and Challenges”, N. Novgorod, Russia, September 18-23, 2015, P. O23.
9. **I.E. Iagafarova**, D.V. Vorobyeva, S.N. Osipov. CF₃-carbenoid C-H functionalization of indolines under chelation-controlled Rh^{III} catalysis. International Congress on Heterocyclic Chemistry “KOST-2015”, Moscow, Russia, October 18-23, 2015, P.301.
10. S.N. Osipov, **I.E. Iagafarova**, D.V. Vorobyeva. Synthesis of CF₃-containing molecules via carbenoid C-H functionalization. International conference «Modern trends in organic chemistry», Dombay, Russia, 2016, P.55.