

ФИО соискателя Кудрявцева Екатерина Нодаровна

Название диссертации *Разработка методов функционализации  
2,3,5,6,7,8-гексафтор-1,4-нафтохинона*

Шифр специальности –1.4.3. – органическая химия

Химические науки

Шифр диссертационного совета 24.1.092.01

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

119991, Москва, Ленинский проспект, 47

Тел.:(499) 137-13-79

E-mail: [sci-secr@ioc.ac.ru](mailto:sci-secr@ioc.ac.ru)

Дата размещения полного текста диссертации на сайте Института <http://zioc.ru/>

27 мая 2025 года

Дата приема к защите

4 июня 2025 года

Дата размещения автореферата на сайте ВАК <https://vak.minobrnauki.gov.ru>

5 июня 2025 года

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК (ИОХ РАН)**



*на правах рукописи*

**Кудрявцева Екатерина Нодаровна**

**РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИИ  
2,3,5,6,7,8-ГЕКСАФТОР-1,4-НАФТОХИНОНА**

1.4.3 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Москва – 2025

Работа выполнена в Лаборатории гетероциклических соединений  
им. академика А.Е. Чичибабина №3  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Института органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ

**Третьяков Евгений Викторович,**

доктор химических наук, заведующий лабораторией гетероциклических соединений им. академика А.Е. Чичибабина №3 ФГБУН Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ

**Ларионов Владимир Анатольевич,**

доктор химических наук, ведущий научный сотрудник, заведующий Лабораторией стереонаправленного синтеза биоактивных соединений ФГБУН Института элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН

**Розенцвейг Игорь Борисович,**

доктор химических наук, главный научный сотрудник, доцент, заведующий Лабораторией галогенорганических соединений ФГБУН Федерального исследовательского центра Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского Сибирского отделения РАН

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

ФГБУН Институт органического синтеза  
им. И.Я. Постовского Уральского отделения РАН

Защита диссертации состоится «24» сентября 2025 г. в 11<sup>00</sup> часов на заседании Диссертационного совета 24.1.092.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН и на официальном сайте Института <http://zioc.ru>

Автореферат разослан «    »                      2025 г.

Ваш отзыв в двух экземплярах, заверенный гербовой печатью, просим направлять по адресу: 119991 Москва, Ленинский проспект, 47, ученому секретарю Диссертационного совета ИОХ РАН.

Ученый секретарь  
Диссертационного совета  
24.1.092.01 ИОХ РАН  
доктор химических наук

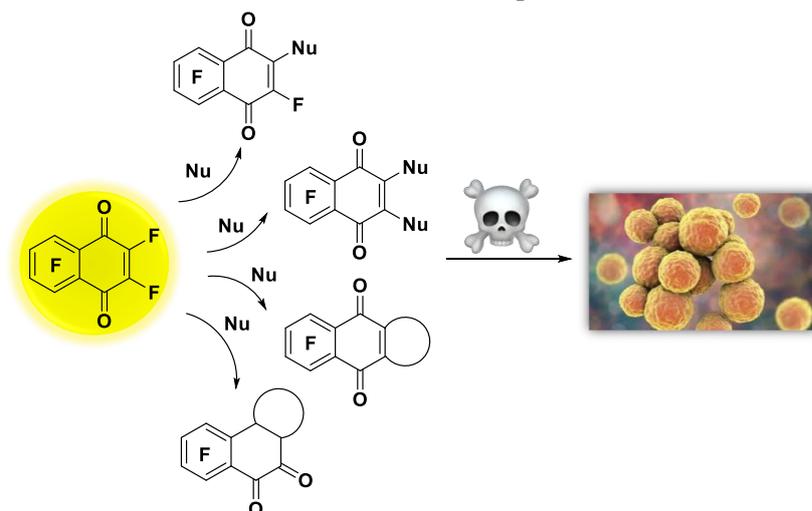


Г.А. Газиева

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** Производные 1,4-нафтохинона проявляют высокую и разностороннюю биологическую и физиологическую активность. Они распространены в природе и играют важную роль в жизнедеятельности клеток, участвуя в реакциях окислительного фосфорилирования и переноса электрона. В ряду замещенных 1,4-нафтохинонов выявлены эффективные коагулянты крови, ингибиторы роста раковых клеток, обнаружены соединения с высокой антимикробной, противогрибковой, противовоспалительной, противовирусной, а также противопаразитарной активностью. Высокий интерес к функционализированным 1,4-нафтохинонам стимулировал развитие их химии, в том числе синтез фторированных и полифторированных субстратов. Этому способствовало и обнаружение более высокой биологической активности у фторированных производных 1,4-нафтохинона по сравнению с нефторированными аналогами. Так, например, способность ингибировать рост раковых клеток у 5,6,7,8-тетрафторзамещенных производных 2-(2-гидроксиэтилсульфанил)-3-метил- и 2,3-бис(2-гидроксиэтилсульфанил)-1,4-нафтохинонов оказалась выше, чем у нефторированных аналогов. Примечательно, что тетрафторпроизводные 1,4-нафтохинона были получены путем нуклеофильного замещения атомов фтора соответственно в 2-метилпентафтор- и гексафтор-1,4-нафтохиноне при действии 2-меркаптоэтанола или его тетрагидропиранового эфира. В последующих работах этот подход к получению фторированных производных 1,4-нафтохинона стал основным. Так, взаимодействием гексафторнафтохинона с разнообразными азот-, фосфор- и серацентрированными нуклеофилами был синтезирован широкий ряд производных 1,4-нафтохинонов, среди которых выявлены соединения, проявляющие высокую противоопухолевую активность. Вместе с тем, в литературе нет примеров реакций, результатом которых является аннелирование перфторнафтохинона гетероциклами. Поскольку данное направление функционализации гексафтор-1,4-нафтохинона может открыть путь к новым потенциально биоактивным производным 1,4-нафтохинона, материалам с полезными свойствами, то разработка подходов к получению гетероциклических производных фторированных нафтохинонов представляется актуальной задачей.

Схема 1. Общая идея работы.



**Цель работы.** Разработка новых методов функционализации полифторированных 1,4-нафтохинонов, в том числе подходов к аннелированию гетероциклов к хиноидному фрагменту.

Достижение поставленной цели включало решение следующей совокупности задач:

- изучение взаимодействия гексафтор-1,4-нафтохинона с различными ацилгидразинами в качестве подхода к получению ранее неописанных *N*-(3,5,6,7,8-пентафтор-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил)гидразидов;
- исследование реакции гексафтор-1,4-нафтохинона с различными аминокротонатами и характеристика образующихся замещенных 5,6,7,8-тетрафтор-1*H*-бензо[*f*]индол-4,9-дионов;
- выявление особенностей конденсации гексафтор-1,4-нафтохинона с замещенными 5-аминопиразолами, характеристика ранее неизвестных 2-(5-амино-1*H*-пиразол-4-ил)-3,5,6,7,8-пентафторнафталин-1,4-дионов;
- изучение конденсации гексафто-1,4-нафтохинона с гетероциклическими азотистыми основаниями и метиленактивными соединениями, трансформация стабильных 1,4-цвиттерионных продуктов с хиноновым мостиком во фторсодержащие конденсированные гетероциклические системы – замещенные бензо[*f*]пиридо[1,2-*a*]индол-6,11-дионы и нафто[2',3':4,5]фууро[3,2-*c*]пиран-1,6,11-трионы;
- исследование взаимодействия гексафтор-1,4-нафтохинона с 2-аминопиридинами, установление строения тетрафторнафто[1',2':4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин-5,6-дионов;
- разработка методов конденсации гексафтор-1,4-нафтохинона с ароматическими гидроксипроизводными, выделение и установление строения соответствующих 2,3-диарилокси-5,6,7,8-тетрафторнафталин-1,4-дионов;
- изучение закономерностей реакции гексафтор-1,4-нафтохинона с 1,3-дикетонами и характеристика образующихся тетрафторнафто[2,3-*b*]бензофурантрионов и соединений подобного строения;
- изучение антибактериальной активности синтезированных полифторированных гидразидов, производных метил-3-аминокротонатов, замещенных пиразолов и бензо[*f*]индол-4,9-дионов, а также исследование их влияния на образование биопленок золотистого стафилококка.

#### **Научная новизна и практическая значимость работы.**

Разработаны новые методы функционализации полифторированных 1,4-нафтохинонов с использованием в качестве нуклеофилов аминокротонатов, ацилгидразинов, 2-аминопиридинов, замещенных 5-аминопиразолов, бинарных систем N-гетероцикл/СН-кислота, ароматических гидроксипроизводных и 1,3-дикетонов. Впервые разработаны подходы к аннелированию гетероциклов к хиноидному фрагменту. Разработаны методы синтеза полифторированных бензо[*f*]индол-4,9-дионов, нафто[1',2':4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин-5,6-дионов, бензо[*f*]пиридо[1,2-*a*]индол-6,11-дионов, нафто[2',3':4,5]фууро[3,2-*c*]пиран-1,6,11-трионов и нафто[2,3-*b*]бензофурантрионов. Предложены пути образования полученных гетероциклических систем.

В работе была изучена физиологическая активность синтезированных полифторированных гидразидов, производных метил-3-аминокротонатов, замещенных пиразолов и бензо[*f*]индол-4,9-дионов, а также исследовано их влияние на образование биопленок золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*). В ряду бензо[*f*]индол-4,9-дионов обнаружены соединения, ингибирующие образование биопленок бактерий *Staphylococcus aureus*. Выявлены высокоактивные полифторированные производные бензо[*f*]индол-4,9-дионов и замещенных пиразолов, ингибирующие бактериальный рост с ИК50 5.2 и 7.4 мкМ. Полученные результаты указывают на перспективность поиска новых физиологически активных соединений в ряду функционализированных производных полифторнафтохинона.

**Публикации.** По результатам проведенных исследований опубликовано 6 статей в рецензируемых международных журналах, отвечающих требованиям ВАК, и 4 тезиса докладов на российских и международных научных конференциях.

**Апробация работы.** Результаты диссертационной работы были представлены на научно-практической конференции «Фторидные материалы и технологии» (Москва, 2024), XXXI Международной конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов», (Москва, 2024 г), Всероссийской конференции «Химия непердельных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов», (Санкт-Петербург, 2024 г.), XXXII Международной конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов», (Москва, 2025 г).

**Структура и объем работы.** Материал диссертации изложен на 168 страницах и состоит из введения, обзора литературы «Получение конденсированных гетероциклических систем на основе 2,3-дигалогеннафтохинонов», обсуждения результатов, биологической активности, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Библиографический список включает 154 источника.

*Автор выражает глубокую благодарность научному руководителю д.х.н. Евгению Викторовичу Третьякову за поддержку в выполнении исследований и предоставленную возможность самостоятельного научного творчества. Автор благодарит к.х.н., с.н.с. Личицкого Бориса Валерьевича за всестороннюю поддержку в ходе выполнения настоящего исследования. При этом автор признателен к.х.н., с.н.с. Медведько Алексею Викторовичу за полезные советы и д.х.н., проф. РАН Корлюкову Александру Александровичу.*

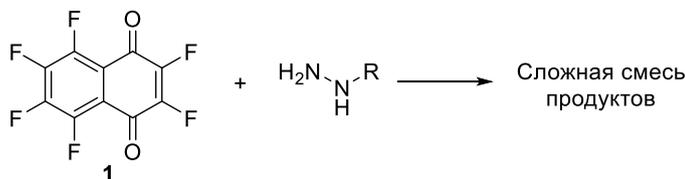
## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Содержание диссертационной работы изложено в шести главах. Глава 1 посвящена изучению взаимодействия гексафтор-1,4-нафтохинона с разнообразными гидразидами карбоновых кислот. В главе 2 впервые продемонстрирована возможность получения конденсированных гетероциклических систем на основе полифторированного нафтохинона. В главе 3 была продемонстрирована возможность получения нескольких типов продуктов на основе конденсации нафтохинона с различными аминопиразолами. В главе 4 предложен простой метод синтеза неизвестных ранее цвиттер-ионных соединений и продемонстрирована возможность их дальнейшей циклизации в фуронафтохиноны и пирролонафтохиноны. В главе 5 продемонстрирована возможность получения полициклических имидазо[1,2-а]пиридин-5,6-дионов на основе взаимодействия перфторнафтохинона с 2-аминопиридинами. В главе 6 изучена конденсация гексафтор-1,4-нафтохинона с разнообразными фенолами и 1,3-дикетонами. В главе 7 приведены результаты антимикробной активности ряда синтезированных полифторированных производных.

## 1. Синтез замещенных *N'*-(3,5,6,7,8-пентафтор-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил)гидразидов путем конденсации ацилгидразинов с перфтор-1,4-нафтохиноном

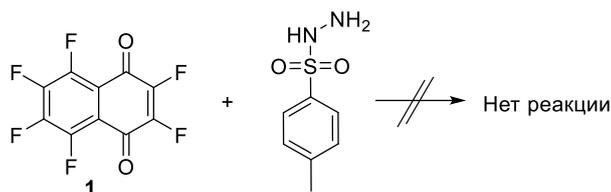
Первоначально мы исследовали взаимодействие хинона **1** с фенилгидразином. Было показано, что при комнатной температуре в различных растворителях (MeCN, MeOH, EtOH, диоксан или ДМСО) взаимодействие приводит к сложной смеси продуктов. По-видимому, исходное соединение **1** обладает выраженными окислительными свойствами, и в этом случае нуклеофильное замещение атомов фтора сопровождается различными окислительно-восстановительными процессами. В целях снижения восстановительной способности гидразинов мы обратились к реакциям с арилгидразидами, содержащими электроноакцепторные заместители в ароматическом кольце. Однако, применение 4-нитрофенилгидразина привело к аналогичному отрицательному результату. Кроме того, наши попытки осуществить реакцию хинона **1** с 2-гидразинобензотиазолом также не увенчались успехом. На основании приведенных выше результатов можно сделать вывод, что рассматриваемая конденсация невозможна для арил- и гетероарилгидразинов из-за побочных окислительно-восстановительных процессов (Схема 1.1).

**Схема 1.1.** Изучение реакции перфторнафтохинона с гидразидами.



Далее было исследовано взаимодействие гексафтор-1,4-нафтохинона **1** с тозилгидразином в этаноле или ацетонитриле. При комнатной температуре реакция не протекала, и были выделены только исходные соединения. Нагревание реакционной смеси при кипении также не привело к получению целевого продукта. По-видимому, введение сульфонильного фрагмента сильно дезактивирует гидразиновую часть молекулы и блокирует как нуклеофильное замещение, так и окисление (Схема 1.2.).

**Схема 1.2.** Изучение взаимодействия соединения **1** с тозилгидразином.

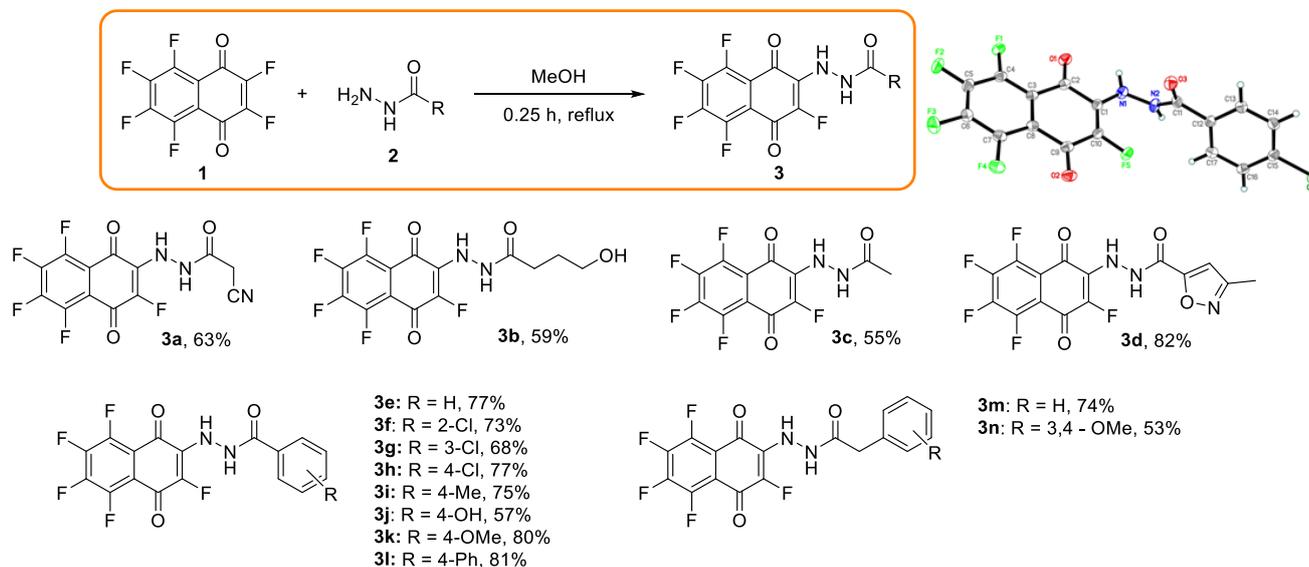


Далее была исследована реакция хинона **1** с различными ацилгидразидами **2**, которые также как и тозилгидразин устойчивы к окислению. С другой стороны, нуклеофильная активность ацилгидразинов **2** выше по сравнению с тозилгидразином, что позволило реализовать их конденсацию с гексафтор-1,4-нафтохиноном.

Разработанный подход носит общий характер и позволяет синтезировать широкий круг целевых замещенных *N'*-(3,5,6,7,8-пентафтор-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил) гидразидов **3** (Схема 1.3.). Следует отметить, что рассматриваемый метод универсален и может быть использован для получения продуктов, содержащих различные заместители в арильной части молекулы. Кроме того, в качестве исходных соединений могут выступать алкил- и гетероарилгидразиды. Также важно подчеркнуть, что

наличие гидрокси- и цианогрупп в используемых ацилгидразах не препятствует изучаемой конденсации.

**Схема 1.3.** Синтез *N'*-(3,5,6,7,8-пентафтор-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил)гидразидов **3**.

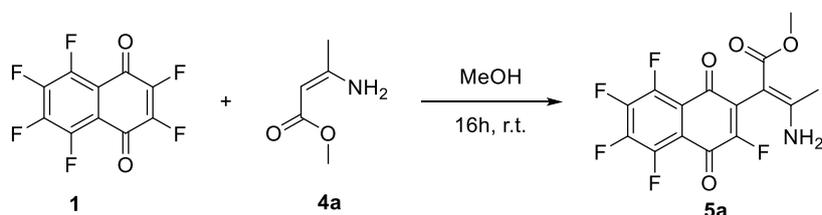


Таким образом, было показано, что конденсация перфтор-1,4-нафтохинона **1** с гидразиновыми производными возможна только при взаимодействии с ацилгидразами. В рассматриваемом случае процесс останавливается на замещении одного атома фтора в хиноновом фрагменте. Разработанный метод позволил получить широкий круг пентафторнафтохинонгидразидов.

## 2. Синтез замещенных 5,6,7,8-тетрафтор-1*H*-бензо[*f*]индол-4,9-дионов на основе реакции гексафтор-1,4-нафтохинона с метил 3-аминокротонатами

Другим важным направлением исследования является изучение реакций гексафтор-1,4-нафтохинона с *C*-нуклеофилами (Схема 2.1.). В представленной главе показано, что в результате взаимодействия соединения **1** с различными аминокротонатами **4** образуются замещенные 5,6,7,8-тетрафтор-1*H*-бензо[*f*]индол-4,9-дионы – первые аннелированные системы, полученные с использованием перфторнафтохинона. Взаимодействие исходного гексафторнафтохинона с аминокротонатом **4a** проводили при комнатной температуре в метаноле в течение 16 часов.

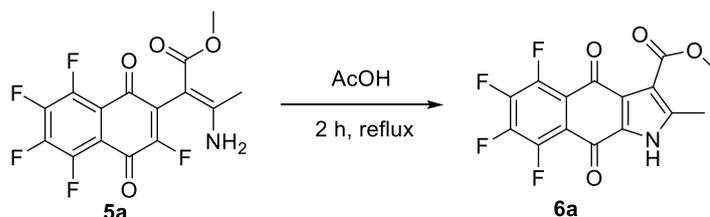
**Схема 2.1.** Конденсация хинона **1** с метил-3-аминокротонатом **4a**.



Далее была изучена возможность проведения внутримолекулярной циклизации полученного промежуточного енамина **5a** в соответствующий пирролнафтохинон **6a** в различных условиях. Попытки реализовать исследуемую циклизацию в присутствии основания, например, нагревание при кипении в ацетонитриле в присутствии триэтиламина привело к разложению исходного енамина. Успешным для реализации задуманной гетероциклизации оказалось применение кислотной среды.

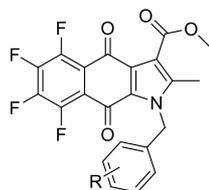
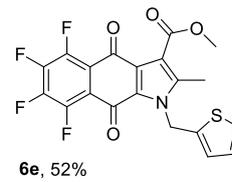
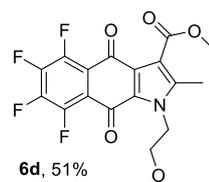
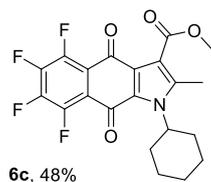
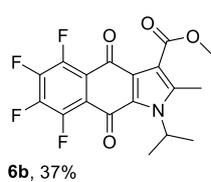
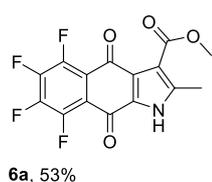
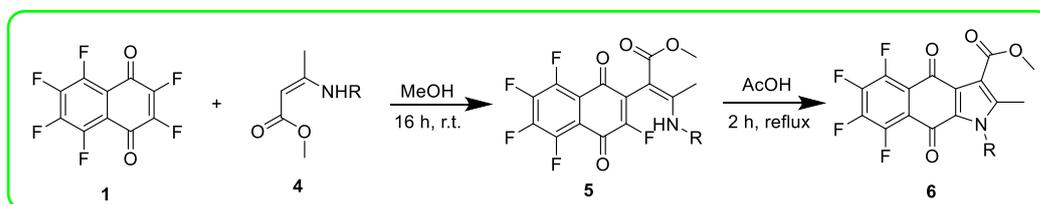
Было показано, что нагревание **5a** в уксусной кислоте в течение 2 часов приводит к образованию целевого бензо[*f*]индол-4,9-диона **6a** с выходом 91%. При этом применение сильных кислотных реагентов (HCl, *p*-TsOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) с использованием уксусной кислоты в качестве растворителя привело только к полному разложению исходного енамина **5a**. Таким образом, оптимальными условиями для получения целевого полициклического продукта является нагревание **5a** при кипении в уксусной кислоте (Схема 2.2.).

### Схема 2.2. Гетероциклизация енамина **5a**.

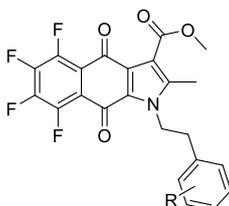


Следующим шагом в исследовании стала разработка синтетического подхода, позволяющего реализовать рассматриваемое превращение в одну стадию. Смесь исходного аминокротоната **4** и хинона **1** перемешивали в метаноле в течение 16 часов с последующим упариванием растворителя и нагреванием полученного остатка в уксусной кислоте в течение 2 часов. Однако, в этих условиях наблюдалось значительное осмоление реакционной смеси, и выход целевого продукта **6** снижался до 14%. Таким образом, выделение и очистка промежуточных енаминов **5** необходимы для получения конденсированных пирролов **6** с хорошими выходами (Схема 2.3).

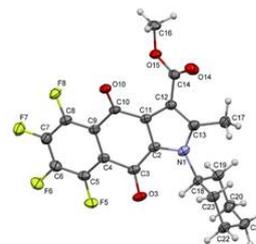
### Схема 2.3. Получение пирролнафтохинонов **6**.



**6f**: R = H, 40%  
**6g**: R = 2-OMe, 49%  
**6h**: R = 3-OMe, 52%  
**6i**: R = 3,4 -OCH<sub>2</sub>O, 58%  
**6j**: R = 4-F, 46%



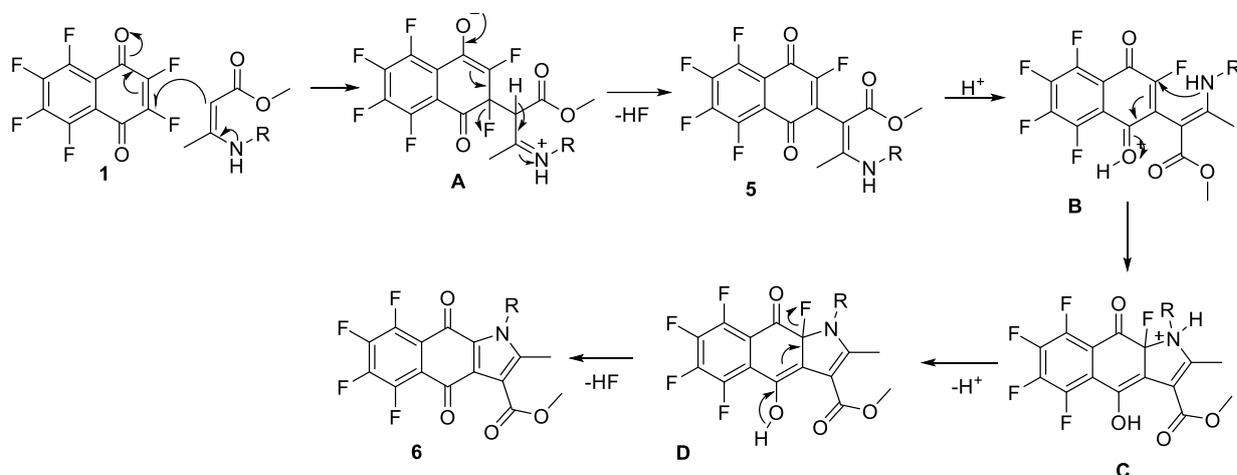
**6k**: R = H, 54%  
**6l**: R = 4-Me, 46%  
**6m**: R = 2-Me, 51%  
**6n**: R = 3,4-OMe, 41%  
**6o**: R = 4-Cl, 55%  
**6p**: R = 3F, 51%



Предполагаемая механизм реакции представлена на схеме 2.4. Первоначально енамин присоединяется к двойной связи хинонового фрагмента. Затем отщепление молекулы HF приводит к образованию интермедиата **5**. Далее, под действием уксусной кислоты енамин **5** протонируется по карбонильной группе, что приводит к образованию катиона **В**. Затем образуется интермедиат **С** в результате внутримолекулярной циклизации с участием атома азота и двойной связи хинонового

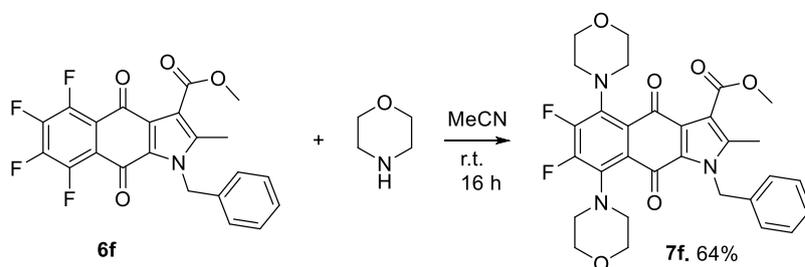
фрагмента. Окончательное депротонирование и отщепление молекулы HF приводит к целевому 5,6,7,8-тетрафтор-1*H*-бензо[*f*] индол-4,9-диону **6**.

**Схема 2.4.** Предполагаемая схема образования полициклических продуктов **6**.



Наличие атомов фтора в бензольном кольце полученных пирролонафтохинонов позволяет использовать их в качестве исходных соединений для получения различных производных. Так, была показана возможность региоспецифичного замещения атомов фтора в положениях 5 и 8 при взаимодействии соединения **6f** с избытком морфолина. В результате с выходом 64% был получен продукт **7f** (Схема 2.5). Следует отметить, что процесс останавливается на стадии введения двух морфолиновых фрагментов, при этом оставшиеся атомы фтора замещению не подвергались.

**Схема 2.5.** Синтез продукта **7f**.



Таким образом, впервые показана возможность использования перфторнафтохинона для синтеза конденсированных гетероциклических систем. На основе представленного исследования был разработан удобный подход, позволяющий получать целевые 5,6,7,8-тетрафтор-1*H*-бензо[*f*] индол-4,9-дионы **6** через промежуточные енамины **5**. Более того, на примере соединения **6f** была показана возможность региоспецифичного замещения двух атомов фтора в бензольном кольце.

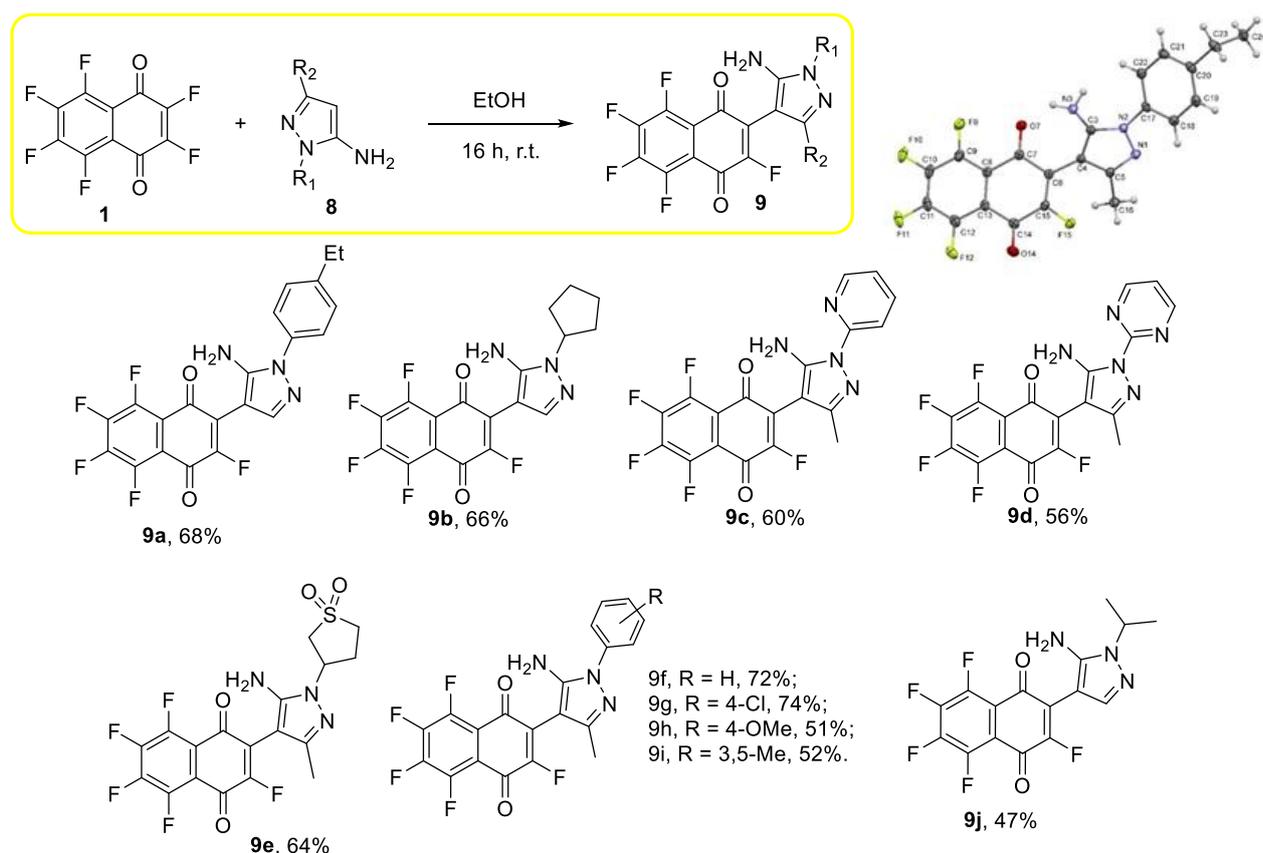
### 3. Изучение реакции гексафтор-1,4-нафтохинона с замещенными 5-аминопиразолами

Приведенные выше данные об особенностях взаимодействия гексафтор-1,4-нафтохинона с аминокротонатами позволили предположить, что в качестве С-нуклеофилов могут быть использованы разнообразные 5-аминопиразолы. Показано, что заместители в пиразольном фрагменте существенно

вливают на направление процесса, и в зависимости от структуры исходного аминопиразола могут быть синтезированы три типа продуктов.

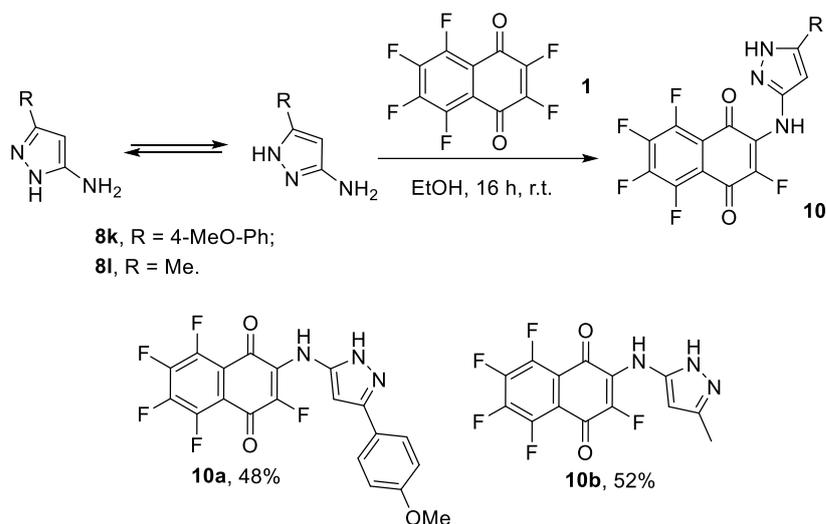
В большинстве случаев взаимодействие перфторнафтохинона **1** с аминопиразолами протекало аналогично описанной конденсации с аминокротонатами, приводя к образованию целевых 2-(5-амино-1*H*-пиразол-4-ил)-3,5,6,7,8-пентафторнафталин-1,4-дионов. Следует отметить, что предложенный подход позволил получить соединения с различными арильными фрагментами при кольцевом атоме азота (Схема 3.1.). Кроме того, используя указанный метод были синтезированы аналогичные соединения с гетарильными, а также с объемными алкильными заместителями.

### Схема 3.1. Синтез продуктов **9**.



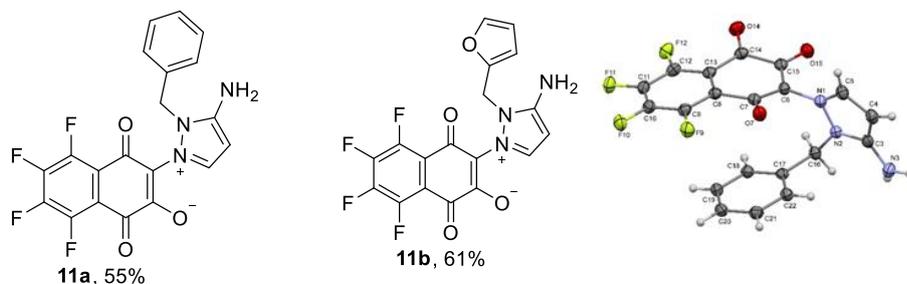
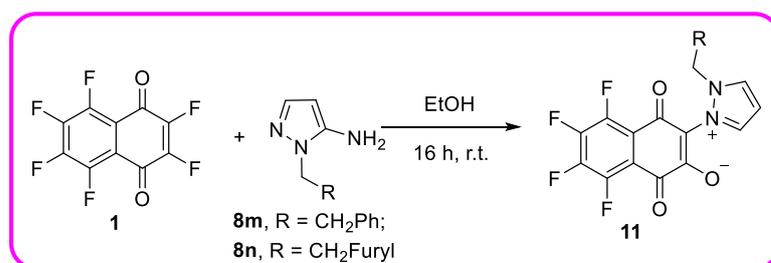
Важно подчеркнуть, что направление взаимодействия с гексафторнафтохиноном зависит от структуры исходного 5-аминопиразола. Так, в случае незамещенных по кольцевому атому азота соединений **8k** и **8l** реакция протекала региоспецифично по аминогруппе, приводя к соответствующим пиразолиламинонафталин-1,4-дионам **10** (Схема 3.2.). Можно предположить, что аминопиразолы **8k** и **8l** преимущественно существуют в виде 3-аминотаутомера. При этом С-нуклеофильность такого изомера выражена слабее, и его реакционная способность близка к обычным аминам.

### Схема 3.2. Получение цвиттер-ионных соединений **10**.



Кроме того, интересные результаты были получены для аминопиразолов **8m** и **8n**. В этом случае взаимодействие с перфторнафтохиноном в этаноле при комнатной температуре привело к образованию цвиттер-ионных продуктов **11** (Схема 3.3.).

### Схема 3.3. Синтез цвиттер-ионов **11**.

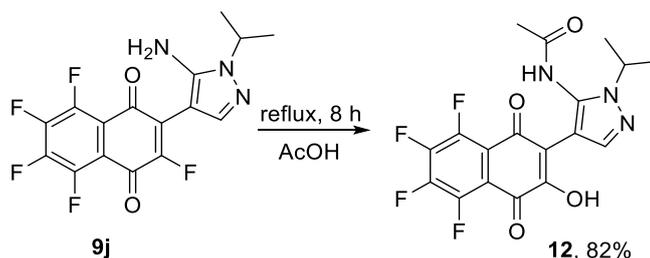


Исходя из представленных результатов, можно предположить, что ключевую роль, определяющую направление процесса, играет стерическая доступность кольцевого атома азота в положении 2. Так, для 3-замещенных исходных аминопиразолов **8m**, **8n** указанный атом азота стерически блокирован, и рассматриваемая реакция протекает по енаминовому фрагменту. Более того, наличие объемных заместителей у кольцевого атома азота в положении 1 пиразольного цикла также затрудняет образование родственных цвиттер-ионных соединений и направляет конденсацию с нафтохиноном по енаминному атому углерода в положении 4. Таким образом, при отсутствии стерических затруднений 5-аминопиразолы могут выступать в качестве N-нуклеофила подобно пиридину, приводя к аналогичным цвиттер-ионным молекулам.

Синтезированные 2-(5-аминопиразол-4-ил)-3,5,6,7,8-пентафторнафталин-1,4-дионы сохраняют потенциал для дальнейших превращений. Показано, что нагревание при кипении соединения **9j** в уксусной кислоте в течение 8 ч привело к образованию ацетамида **12** (Схема 3.4.). Следует отметить,

что в этих условиях наряду с ацелированием  $\text{NH}_2$ -группы происходил гидролиз атома фтора в хиноновом ядре.

#### Схема 3.4. Синтез соединения 12.



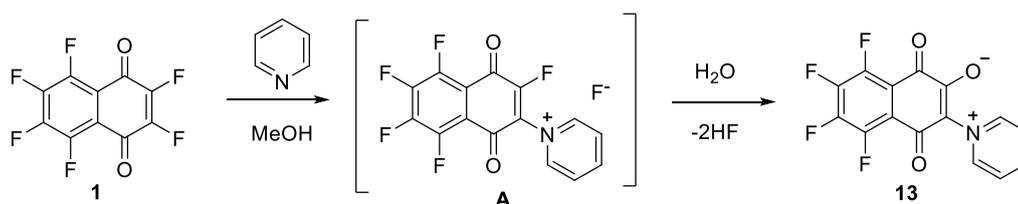
Таким образом, в зависимости от строения исходных 5-аминопиразолов взаимодействие с гексафторнафтохиноном **1** приводит к трем типам продуктов. Для аминопиразолов, незамещенных по кольцевому атому азота, в реакции участвует только аминогруппа. При введении заместителя в положение 1 стерический фактор препятствует конденсации по аминогруппе и роль нуклеофила играет атом азота в положении 2. При этом введение заместителя в положение 3 пиразольного цикла блокирует вышеуказанный процесс, и реакция направляется по енаминному атому углерода в положении 4. На основании проведенного исследования разработаны эффективные методы синтеза ранее неизвестных производных перфторнафтохинона.

### 4. Синтез полифторированных цвиттер-ионов на основе многокомпонентной реакции гексафтор-1,4-нафтохинона с N-гетероциклами и метиленактивными соединениями.

Далее мы исследовали многокомпонентную реакцию нафтохинона с гетероциклическими азотистыми основаниями и различными метиленактивными соединениями. Было показано, что данное взаимодействие приводит к образованию ранее неизвестных стабильных 1,4-цвиттерионных продуктов с хиноновым мостиком.

Следует отметить, что в литературе описан метод получения оксибетаина **13**, включающий реакцию перфторнафтохинона с пиридином в метаноле. Важно подчеркнуть, что указанное образование цвиттер-иона протекает через образование нестабильной пиридиновой соли, которая затем легко гидролизуется *in situ* следами воды (Схема 4.1.).

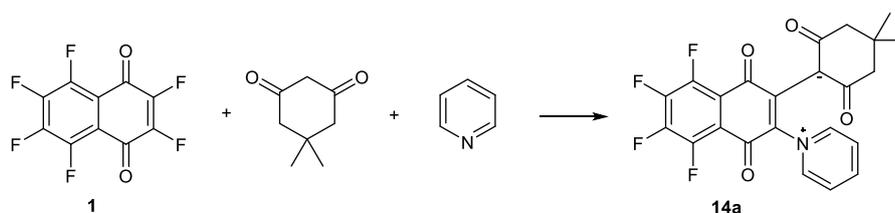
#### Схема 4.1.



Опираясь на вышеуказанный подход к синтезу бетаина, мы попытались провести многокомпонентную реакцию с метиленактивными соединениями. Мы предположили, что образующийся нестабильный интермедиат может взаимодействовать не только с молекулой воды, но и другими нуклеофилами в безводных условиях, тем самым открывая доступ к широкому кругу хинонодержащих бетаинов. В частности, предполагалось, что применение метиленактивных

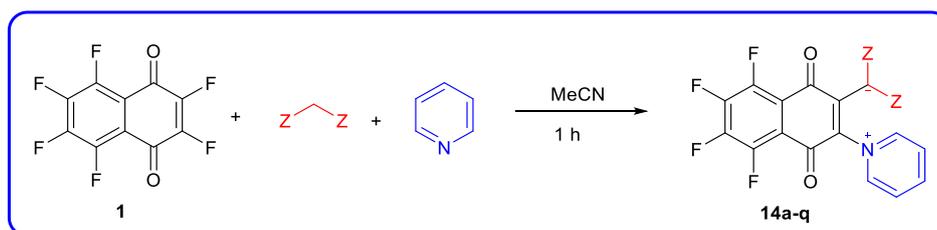
соединений позволит синтезировать аналоги О-бетаинов с отрицательным зарядом на атоме углерода. Важно отметить, что в литературе отсутствуют примеры построения таких цвиттер-ионных систем на основе каких-либо нафтохинонов. Для проверки данной гипотезы были проведены модельные реакции гексафтор-1,4-нафтохинона **1** с 5,5-диметилциклогексан-1,3-дионом (димедоном) и незамещенным пиридином в различных условиях (Схема 4.2.). Было установлено, что наилучшие результаты исследуемой конденсации достигаются при использовании 10-кратного избытка пиридина в ацетонитриле при комнатной температуре в течение 1 часа.

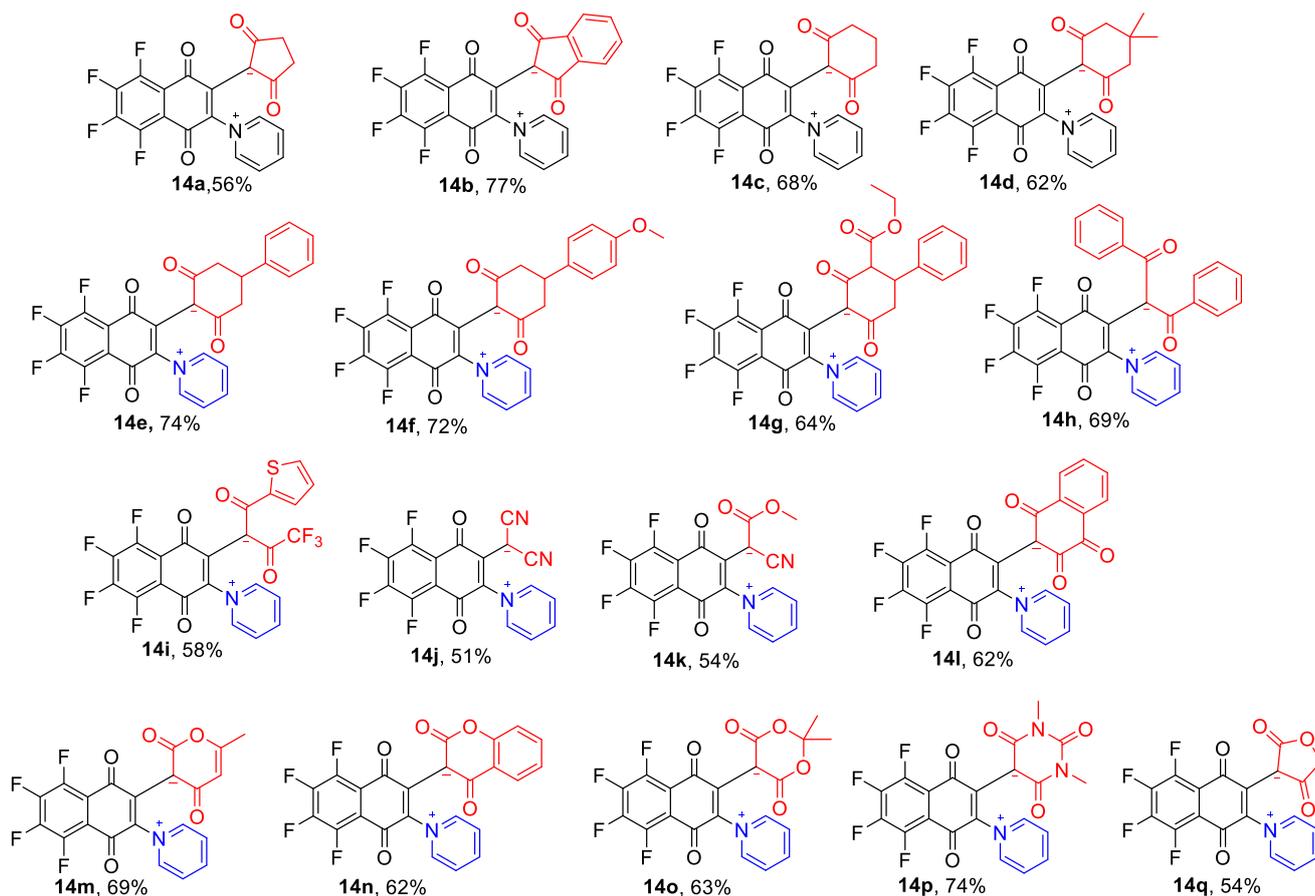
#### Схема 4.2. Синтез цвиттер-иона **14a**.



Далее мы исследовали синтетические возможности и ограничения разработанного многокомпонентного метода. Было показано, для синтеза целевых бетаинов **14a–g** могут быть использованы различные циклические 1,3-дикетоны. Следует отметить, что как пяти-, так и шестичленные исходные соединения позволяют получать цвиттер-ионные продукты с хорошими выходами. Кроме того, ациклические  $\beta$ -дикетоны могут применяться для синтеза целевых бетаинов **14h, i**. Важно подчеркнуть, что взаимодействие с метиленактивными нитрилами (малононитрил или метилцианоацетат) также позволяет синтезировать цвиттер-ионные соединения данного типа. Более того, некоторые циклические енолы, обладающие соответствующей реакционной способностью, могут быть использованы в качестве исходных соединений для синтеза родственных бетаинов (продукты **14l–n**). Наконец, было показано, что образование полифторированных цвиттер-ионных соединений **14o–q** возможно с использованием различных C–H кислот (кислота Мельдрума, 1,3-диметилбарбитуровая кислота или тетроновая кислота) (Схема 4.3).

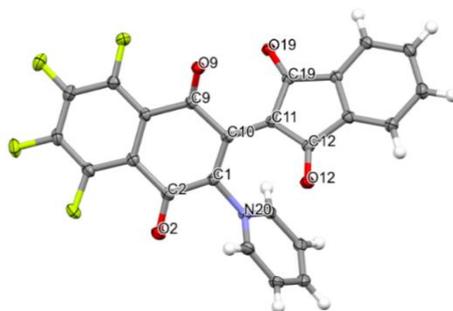
#### Схема 4.3. Синтез бетаинов **14**.





Строение одного из полученных цвиттер-ионных соединений было подтверждено методом РСА. Рентгеновская дифракция показала, что, хотя длины связей C2–O2 и C9–O9 в **14b** различны [1.227(2) и 1.216(2) Å соответственно], они лежат в диапазоне, типичном для двойных связей C=O (Рисунок 1). Пиридиновое кольцо и циклопентандионовый фрагмент заметно повернуты относительно хиноидного ядра: угол между средними плоскостями хинонового фрагмента и пиридинового кольца составляет 67°, а угол между средними плоскостями хинонового и циклопентандионового фрагментов составляет 28.5°. Отметим также, что длина связи C10–C11 составляет 1.427(2) Å, т.е. связь является одинарной. Это означает, что циклопентандионовая часть молекулы не сопряжена с хиноновым кольцом, и поэтому исследуемая биполярная молекула состоит из отрицательно заряженного циклопентандионового звена и положительно заряженного пиридинового заместителя.

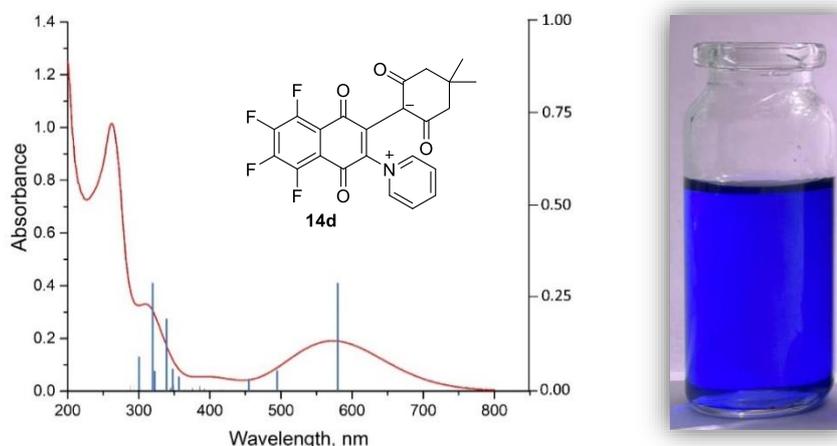
**Рис. 1.** Рентгеноструктурный анализ соединения **14b**.



Отличительной особенностью синтезированных цвиттер-ионов является интенсивная синефиолетовая окраска как в твердом состоянии, так и в растворе. На рисунке 2 представлен УФ-спектр поглощения бетаина **14d** в ацетонитриле ( $C = 1.1 \times 10^{-5}$  М) при комнатной температуре. Стоит

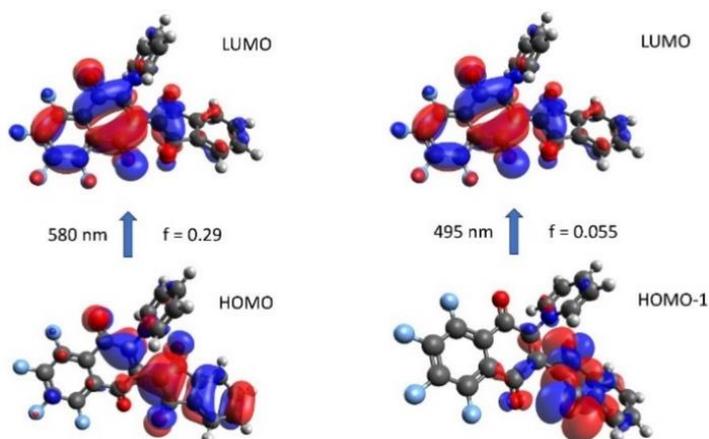
отметить, что соединение **14d** имеет довольно интенсивные полосы поглощения в ультрафиолетовой области с максимумами при 260 и 310 нм. Кроме того, в видимой области наблюдается широкая полоса с максимумом при 573 нм., определяющая насыщенный синий цвет исследуемого бетаина.

**Рис. 2.** УФ спектр соединения **14d**.



Согласно TDDFT-расчетам (уровень теории B3LYP/def2-svp) эта полоса соответствует одиночному электронному возбуждению (580 нм,  $f = 0.29$ ), в котором доминирует переход электрона с высшей занятой молекулярной орбитали (HOMO) на низшую свободную молекулярную орбиталь (LUMO) (89%). При этом основной вклад (91%) во второе возбужденное состояние, предсказанное при 495 нм ( $f = 0.055$ ), обусловлен переходом электрона с HOMO-1 на LUMO (Рисунок 3).

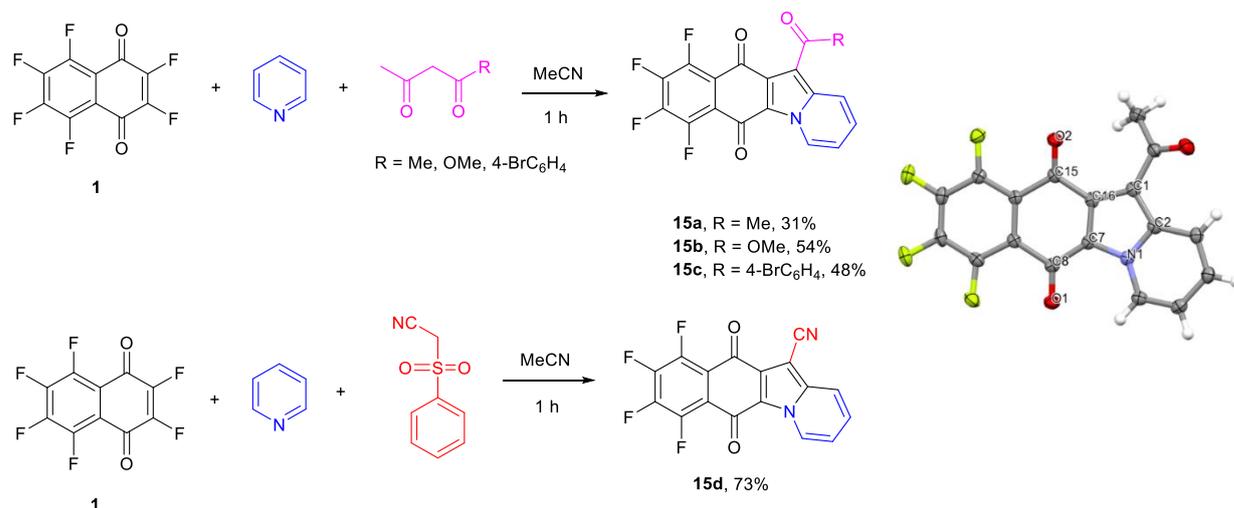
**Рис. 3.** Молекулярные орбитали, участвующие в длинноволновых электронных переходах в бетаине **14b**.



Дальнейшее исследование описанного выше метода синтеза бетаинов открыло возможность применения рассматриваемой реакции для получения полигетероциклических систем. Так, конденсация ацетилацетона с гексафторнафтохиноном **1** и пиридином приводила с умеренным выходом к фторированному бензо[*f*]пиридо[1,2-*a*]индол-6,11-диону **15b** (Схема 4.4.). Важно подчеркнуть, что в данном случае нам не удалось выделить соответствующий цвиттер-ионный продукт, поскольку в условиях реакции он подвергался дальнейшей внутримолекулярной циклизации. Эта гипотеза подтверждается тем, что реакционная смесь становилась фиолетовой сразу после смешивания исходных веществ, однако, в отличие от других бетаинов **14a–q**, далее интенсивно-синяя окраска раствора исчезала в течение 1 ч вследствие циклизации бетаина в соединение **15b**. Важно

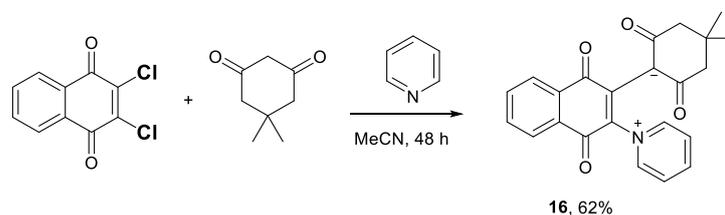
отметить, что наблюдаемое образование полициклических продуктов **15a–c** является общей чертой метиленактивных соединений с ацетильной группой. Например, аналогичные реакции с метилацетоацетатом или 1-(4-бромфенил)бутан-1,3-дионом также привели к замещенным бензо[*f*]пиридо[1,2-*a*]индол-6,11-дионом **15b** и **15c**. Кроме того, аналогичная циклизация имела место в многокомпонентной конденсации с (фенилсульфонил)ацетонитрилом. В этом случае был выделен полифторированный 6,11-диоксо-6,11-дигидробензо[*f*]пиридо[1,2-*a*]индол-12-карбонитрил **15d** с выходом 73%.

#### Схема 4.4. Синтез пирролнафтохинонов **15**.



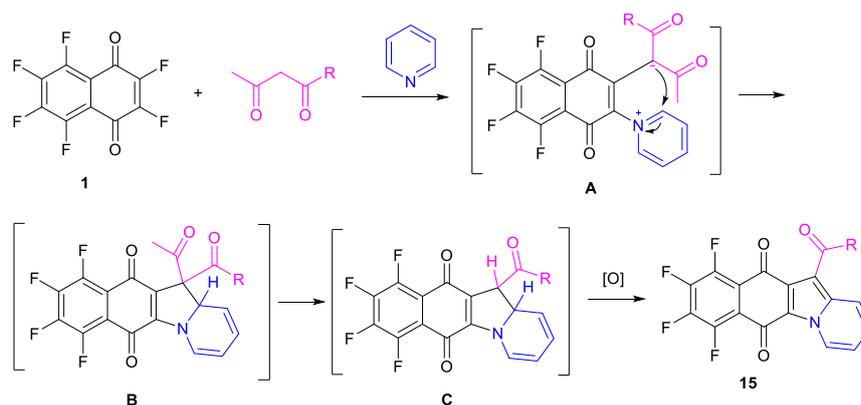
Для сравнения активности перфторнафтохинона **1** и 2,3-дихлорнафтохинона мы попытались применить разработанный многокомпонентный синтетический метод для получения нефторированного аналога **16**. Было показано, что дихлорнафтохинон также может быть использован для синтеза подобных цвиттер-ионных продуктов. Например, взаимодействие с димедоном и 10-кратным избытком пиридина в MeCN при комнатной температуре привело к образованию бетаина **16** (Схема 4.5.). Однако в этом случае реакция протекала значительно медленнее, и полное превращение в конечный продукт достигалось в течение 48 ч. Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что гексафтор-1,4-нафтохинон **1** значительно превосходит по активности 2,3-дихлорнафтохинон.

#### Схема 4.5. Синтез продукта **16**.



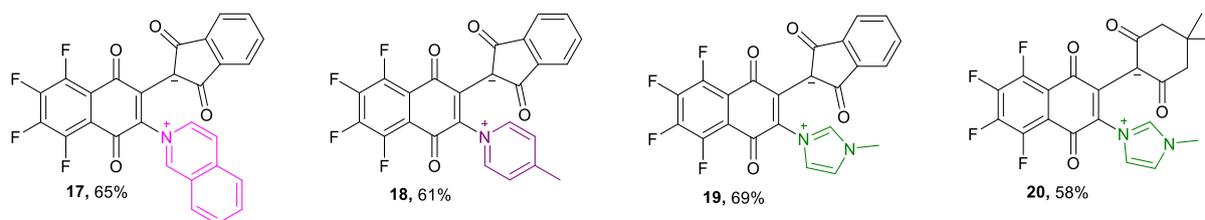
Механизм аналогичной реакции с ацетилсодержащими метиленовыми компонентами включает первоначальное образование нестабильных бетаинов **A** по указанному выше пути. Далее отрицательно заряженный атом углерода атакует  $\alpha$ -положение пиридинового кольца, в результате чего образуется интермедиат **B**. Последующее деацетилирование соединения **B** под действием пиридина приводит к дигидро-интермедиату **C**. В заключении, в результате окисления соединения **C** образуется полициклический продукт **15** (Схема 4.6).

#### Схема 4.6. Предполагаемая схема образования 7,8,9,10-тетрафторбензо[*f*]пиридо[1,2-*a*]индолдиона **15**.



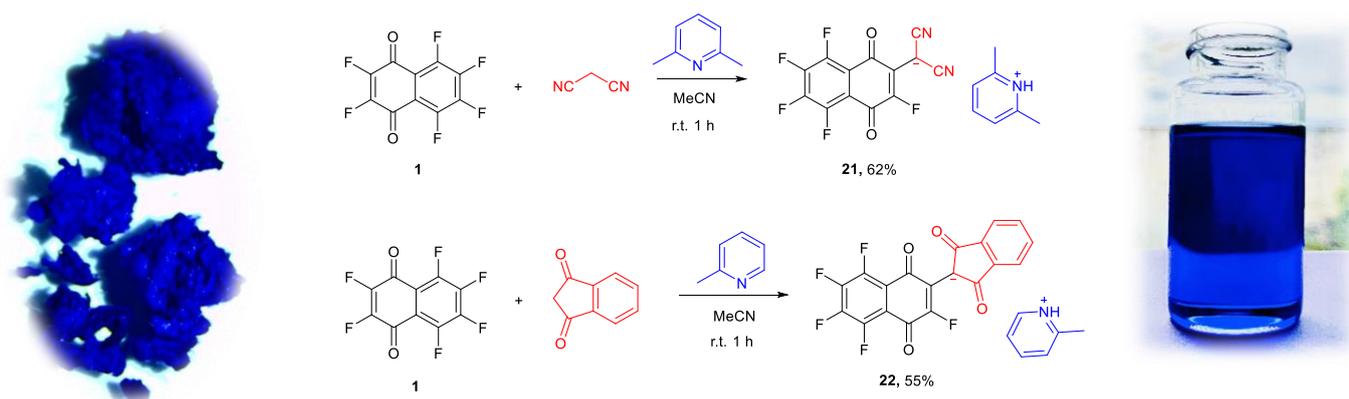
Далее мы применили разработанный подход для синтеза аналогичных бетаинов с использованием различных азотсодержащих гетероциклов. В результате удалось получить соответствующие цвиттер-ионные продукты **17–20** на основе 4-метилпиридина, изохинолина и *N*-метилимидазола (Схема 4.7.). В то же время аналогичные реакции хинолина, бензо[*f*]хинолина или 3-ацетилпиридина с различными метиленактивными соединениями приводили к сложной смеси неидентифицируемых продуктов.

Схема 4.7. Цвиттер-ионы на основе других азотсодержащих оснований.



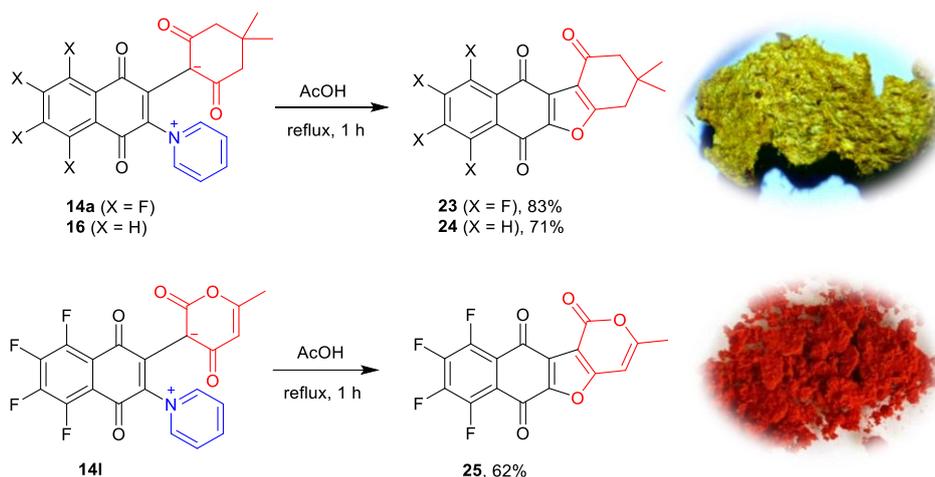
Интересные результаты были получены при взаимодействии нафтохинона **1** с пиридинами, содержащими заместители в  $\alpha$ -положении. Например, использование 2,6-лутидина в качестве азотистого основания в реакции с хиноном **1** и малононитрилом привело к образованию соли **21** (Схема 4.8.). По-видимому, наличие стерических препятствий затрудняет первоначальное присоединение пиридинового компонента к хиноновому фрагменту и пиридин выступает не в качестве нуклеофила, а в качестве основания. Кроме того, аналогичная соль **22** была получена в реакции хинона **1** с  $\alpha$ -пиколином и 1,3-индандионом. Интересно отметить, что полученные соли также обладают интенсивной сине-фиолетовой окраской, а образовавшийся анион настолько стабилен, что не подвергается нейтрализации даже под действием соляной кислоты. Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что направление изучаемой многокомпонентной конденсации существенно зависит от структуры используемого азотистого гетероцикла.

Схема 4.8. Синтез солей **21** и **22**.



Как было показано выше, некоторые бетаины обладают низкой стабильностью и претерпевают дальнейшую циклизацию с образованием бензо[*f*]пиридо[1,2-*a*]индол-6,11-дионов **15**. Было высказано предположение, что синтезированные стабильные цвиттер-ионы **14** также могут быть превращены в соответствующие полициклические продукты. Мониторинг с использованием спектроскопии ЯМР показал, что нагревание соединения **14a** в ДМСО-*d*<sub>6</sub> при 150°C в течение 5 минут приводит к исчезновению сигналов исходного соединения и появлению сигналов фурана **23** наряду с мультиплетами свободного пиридина. Подобное превращение протекало при нагревании **14a** в уксусной кислоте в течение 1 часа и приводило к образованию полициклического производного **23** с выходом 83% (Схема 4.9.). Как видно, в отличие от поведения нестабильных ацетилбетаинов **15**, исследуемая реакция протекает с отщеплением молекулы пиридина. Аналогичная гетероциклизация была реализована для пиронсодержащего цвиттер-иона **14l**. В результате реакции был получен нафто[2',3':4,5]фуро[3,2-*c*]пиран-1,6,11-трион **25**. Более того, разработанный подход позволил получить аналогичный нефторированный полициклический продукт **24** на основе бетаина **1**. Таким образом, исследуемые цвиттер-ионы **14** могут выступать в качестве исходных соединений в синтезе разнообразных гетероциклических систем.

**Схема 4.9.** Получение нафто[2',3':4,5]фуро[3,2-*c*]пиран-1,6,11-триононов.



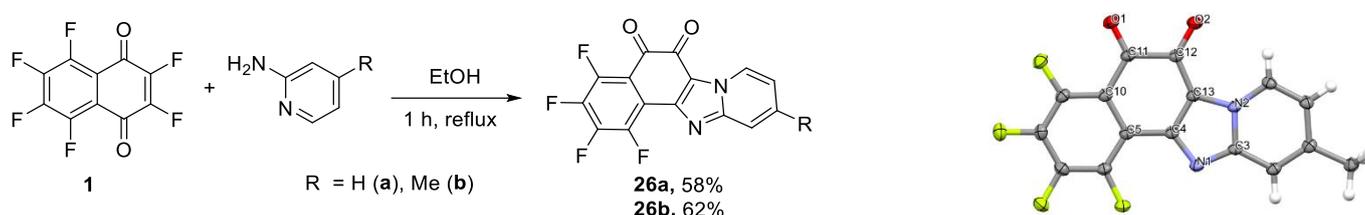
Таким образом, нами был разработан эффективный подход к синтезу неизвестных ранее цвиттер-ионных продуктов на основе взаимодействия гексафтор-1,4-нафтохинона с различными азотсодержащими основаниями и метиленактивными соединениями. Мы показали, что бетаины **14** далее могут быть использованы для получения конденсированных фуронафтохинонов. В то же время некоторые цвиттер-ионные соединения являются нестабильными, и претерпевают внутримолекулярную циклизацию с образованием пирролнафтохинонов. Более того, было обнаружено, что в случае стерически затрудненных производных пиридина происходит замещение только одного атома фтора на метиленактивный компонент с образованием солей.

## 5. Реакция гексафтор-1,4-нафтохинона с 2-аминопиридинами

Продолжая исследования химического поведения 2,3,5,6,7,8-гексафтор-1,4-нафтохинона **1**, выступающего в качестве суперэлектрофильного соединения для получения полифункционализированных производных, далее мы изучили его взаимодействие с 2-аминопиридинами. Было показано, что взаимодействие приводит к образованию тетрафторнафто[1',2':4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин 5,6-дионов **26**.

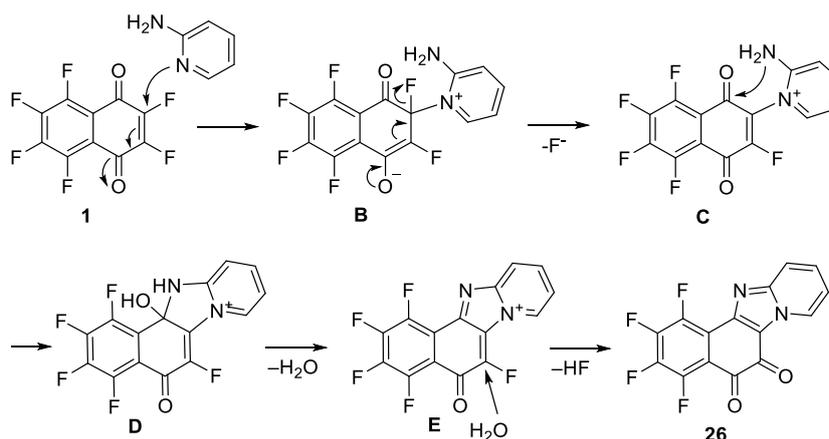
Первоначально в качестве модельной реакции была выбрана конденсация нафтохинона **1** с незамещенным 2-аминопиридином. Разработанные оптимальные условия позволили использовать в качестве исходного соединения 2-амино-4-метилпиридин. В этом случае реакция привела к образованию метилзамещенного имидазо[1,2-*a*]пиридиндиона **26b** с выходом 62% (Схема 5.1.). В то же время наши дальнейшие попытки осуществить аналогичную конденсацию с использованием 2-амино-5-метилпиридина, 2-амино-4-хлорпиридина, 2-амино-5-хлорпиридина и 2-амино-6-метилпиридина не увенчались успехом; были получены сложные смеси неидентифицируемых продуктов. По-видимому, ключевую роль в рассматриваемой конденсации играет растворимость конечного полициклического продукта. Можно предположить, что в рассматриваемых случаях образующиеся имидазопиридиндионы частично растворимы в кипящем этаноле, что приводило к дальнейшим превращениям с участием атомов фтора в бензольном кольце.

**Схема 5.1.** Получение имидазо[1,2-*a*]пиридиндионов **26**.



Предполагаемый механизм реакции включает первоначальное присоединение 2-аминопиридина к двойной связи хинонового фрагмента, в результате чего образуется интермедиат **A** (Схема 5.2.). Последующее отщепление аниона фтора приводит к образованию пентафторхинона **B**. На следующем этапе аминогруппа атакует атом углерода карбонильной группы, в результате чего образуется конденсированная система **C**. Затем дегидратация интермедиата **C** приводит к образованию соли **D**. Конечный продукт **26** образуется в результате гидролиза оставшегося атома фтора в иминохиноновом фрагменте.

**Схема 5.2.** Предполагаемый механизм образования полициклических продуктов **26**.



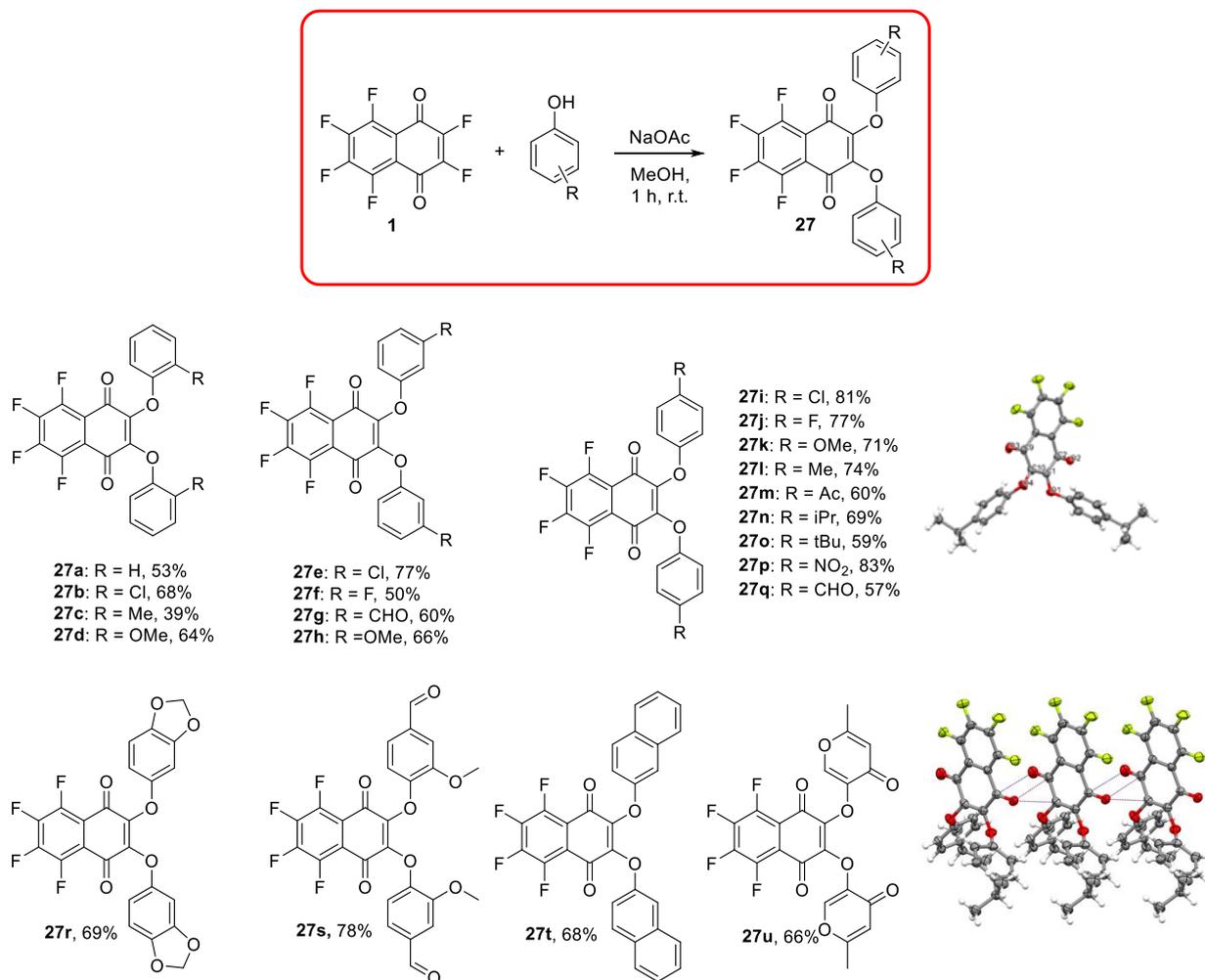
Таким образом, мы исследовали реакцию перфторнафтохинона с 2-аминопиридинами. Было показано, что взаимодействие приводит к образованию 1,2,3,4-тетрафторнафто[1',2':4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин-5,6-дионов.

## 6. Исследование реакции гексафтор-1,4-нафтохинона с замещенными фенолами

В настоящем разделе представлены результаты изучения конденсации гексафтор-1,4-нафтохинона с ароматическими гидроксипроизводными. На основе проведенных исследований был разработан препаративный одностадийный подход к получению широкого круга соответствующих 2,3-диарилокси-5,6,7,8-тетрафторнафталин-1,4-дионов.

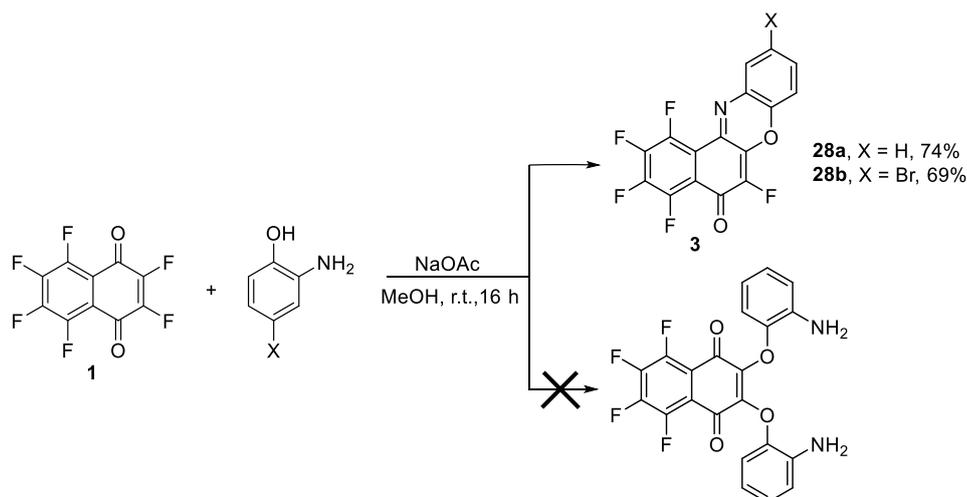
В качестве исходных соединений был использован широкий ряд фенолов с различными заместителями в ароматическом кольце. Разработанные оптимальные условия позволили нам распространить разработанный метод на широкий круг исходных гидроксильных производных (Схема 6.1.). В результате с хорошими выходами были получены целевые 2,3-диарилокси-5,6,7,8-тетрафторнафталин-1,4-дионы **27**, содержащие как донорные, так и акцепторные заместители в бензольном кольце. Следует отметить, что для исследуемой конденсации могут быть использованы также ароматические альдегиды и кетоны с гидроксильной группой. Кроме того, использование алломальтола в качестве исходного соединения позволило синтезировать 5,6,7,8-тетрафтор-2,3-бис([6-метил-4-оксо-4*H*-пиран-3-ил]окси)нафталин-1,4-дион **27u**. . В то же время аналогичные реакции с многоатомными ароматическими спиртами (резорцин, пирогаллол, флороглуцин) привели лишь к осмолению реакционной смеси. Важно отметить, что реакция не останавливается на стадии замещения одного атома фтора, и во всех случаях были получены продукты с двумя фенольными фрагментами. В то же время, реализовать представленную реакцию с использованием фенолов с электроноакцепторными группами в орто-положении (2-нитрофенол, 2-гидроксиацетофенон или салициловый альдегид) не удалось.

**Схема 6.1.** Синтез 2,3-диарилокси-5,6,7,8-тетрафторнафталин-1,4-дионов **27**.



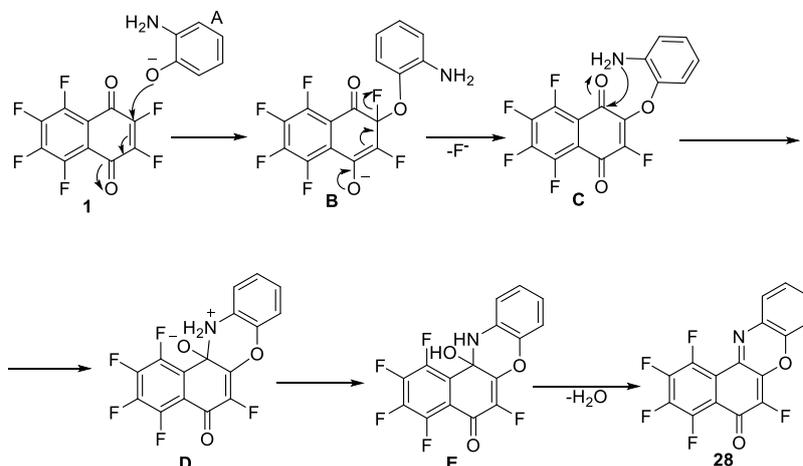
Значительный интерес представляет реакция перфторнафтохинона **1** с 2-аминофенолами. В этом случае наличие аминогруппы в *орто*-положении меняет направление процесса. Так, реакция в метаноле при комнатной температуре с использованием ацетата натрия в качестве основания приводила к пентафтор-5*H*-бензо[*a*]феноксазин-5-онам **28a, b** (Схема 6.2.). Важно подчеркнуть, что рассматриваемая конденсация протекала значительно медленнее по сравнению с другими вышеупомянутыми фенолами, и полная конверсия была достигнута после 16 часов перемешивания. Интересно отметить, что в этом случае внутримолекулярная циклизация протекает по карбонильной группе, а не по связи C-F.

**Схема 6.2.** Получение оксазинов **28**.



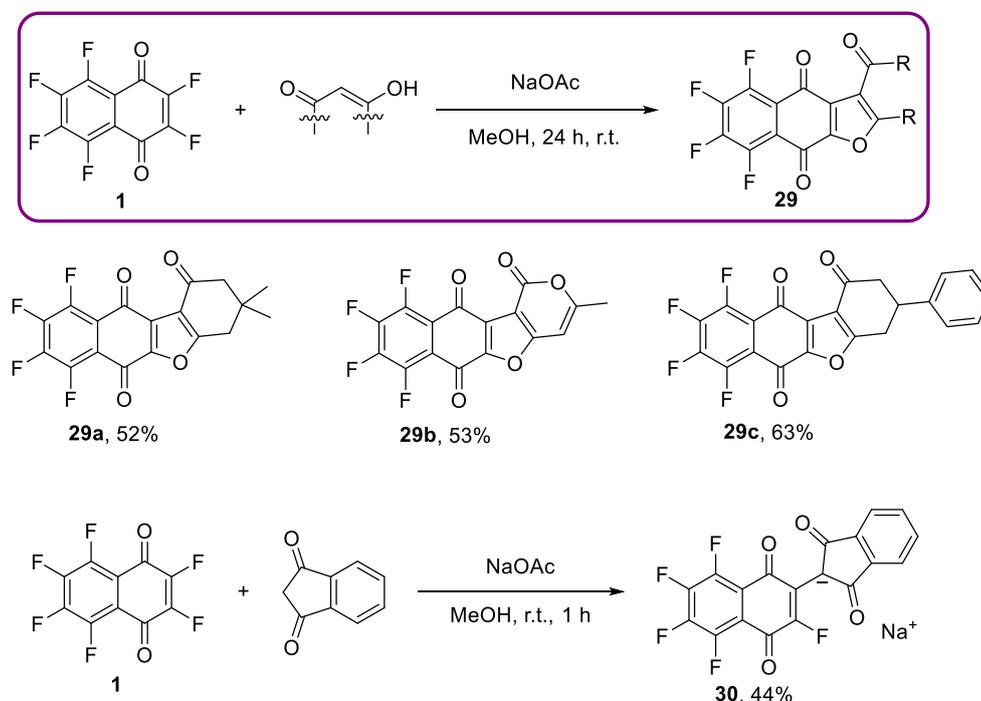
Предполагаемый механизм образования целевого соединения **28** представлен на схеме 6.3. Первоначально фенолят-анион **A** замещает атом фтора в хиновом кольце с образованием интермедиата **B**. Далее внутримолекулярная циклизация соединения **C** с участием аминогруппы и карбонильного фрагмента приводит к промежуточному продукту **D**. Затем за счет миграции протонов возникает полуаминаль **E**. Заключительное отщепление молекулы воды приводит к целевому пентафтор-5*H*-бензо[*a*]феноксазин-5-ону **28**. Важно подчеркнуть, что образование оксазинового цикла снижает активность оставшегося атома фтора в хиновом фрагменте. В отличие от описанной выше конденсации с фенолами, в данном случае первоначальное взаимодействие с 2-аминофенолами останавливается на стадии замещения одного атома фтора.

**Схема 6.3.** Предполагаемый механизм образования пентафтор-5*H*-бензо[*a*]феноксазин-5-онов **28**.



Представленные результаты свидетельствуют о том, что разнообразные фенолы в реакции с гексафторнафтохиноном **1** выступают исключительно в качестве О-нуклеофилов. В этой связи мы решили сравнить реакционную способность фенолов с амбидентными енолят-анионами, полученными из циклических  $\beta$ -дикетонов. С этой целью мы исследовали взаимодействие 5,5-диметил-1,3-циклогександиона (димедона) с хиноном **1** в метаноле в присутствии ацетата натрия. Было показано, что в отличие от ароматических гидроксильных производных 1,3-дикетон реагирует как атомами углерода, так и кислородом енольной группы. Реакция проводилась при комнатной температуре в течение 24 ч, приводя к образованию тетрафторнафто[2,3-*b*]бензофурантриона **29** (Схема 6.4.). Родственные полициклические продукты были получены конденсацией гексафторнафтохинона с 5-фенил-1,3-циклогександионом и 4-гидрокси-6-метил-2*H*-пиран-2-оном. В то же время, 1,3-индандион в аналогичных условиях проявил только свойства С-нуклеофила, не затрагивая атомы кислорода. В этом случае нами была получена с выходом 44% натриевая соль **30**.

**Схема 6.4.** Получение тетрафторнафто[2,3-*b*]бензофурантрионов **29** и соли **30**.

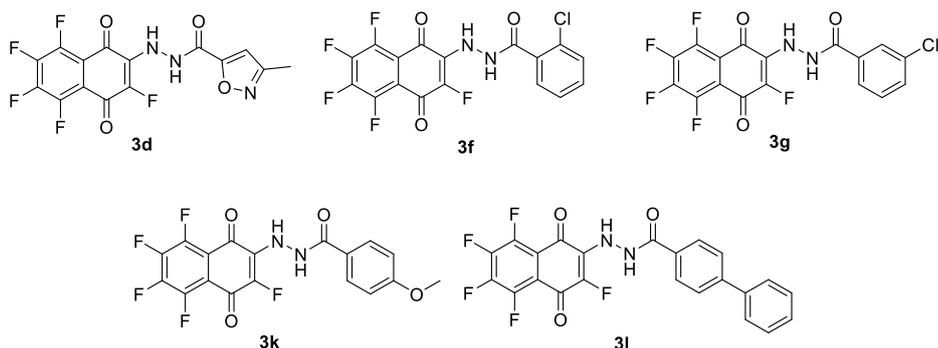


Таким образом, нами была изучена конденсация перфторнафтохинона с широким кругом ароматических гидроксильных производных. Наилучшие результаты были достигнуты при использовании ацетата натрия в качестве основания. Было показано, что исследуемая реакция останавливается после введения двух арилокси групп в хиноновый фрагмент. Изучение рассмотренного взаимодействия позволило разработать одностадийный подход к получению разнообразных 2,3-диарилокси-5,6,7,8-тетрафторнафтохинонов. В отличие от реакции с фенолами, конденсация 2-аминофенолов с гексафторнафтохиноном дает пентафторбензо[*a*]феноксазины. В то же время взаимодействие с  $\beta$ -дикетонами в аналогичных условиях приводит к полициклическим производным фурана.

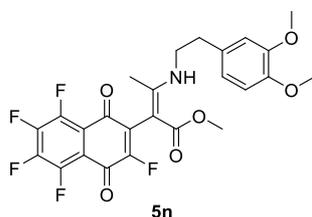
## 7. Результаты изучения биологической активности

Антимикробную активность синтезированных соединений определяли в отношении грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus*. Было показано, что соединения **3d** и **3f**

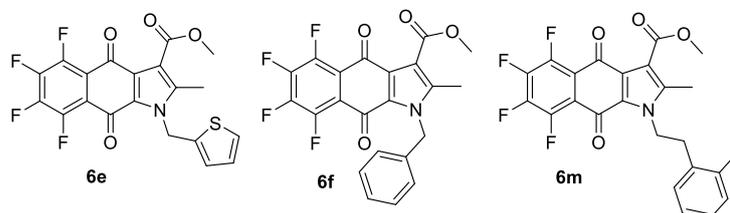
ингибировали рост бактериальной культуры на 50%. Кроме того, соединения **3f**, **3d**, **3l**, **3k** и **3g** ингибировали образование биопленок *S. aureus*.



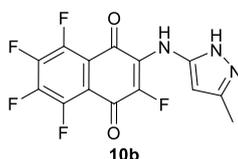
Продукты взаимодействия нафтохинона с метил-3-аминокротонатами показали значительную антимикробную активность. Наибольшей активностью в обоих тестах обладало соединение **5n**



Бензо[*f*]индолкарбоксилаты обладали слабой антибактериальной активностью, но выраженным влиянием на образование биопленок. Наиболее активно подавляли рост бактерий соединения **6e**, **6f** и **6m**.



Продукты взаимодействия нафтохинона с различными замещенными 5-аминопиразолами проявили слабую или умеренную антибактериальную активность за исключением **10b**, который эффективно ингибировал бактериальный рост. Они также подавляли образование биопленок, при этом наилучшие свойства продемонстрировало соединение **10b**.



Таким образом, все изученные соединения специфично влияли на грамположительные бактерии *Staphylococcus aureus*. Производные **6e** и **10b** ингибировали бактериальный рост с ИК50 5.2 и 7.4 мкМ. Эти соединения в близких концентрациях также подавляли образование биопленок *S. aureus*.

## ВЫВОДЫ

1. Показано, что гексафтор-1,4-нафтохинон при действии ацилгидразинов в метаноле претерпевает замещение одного атома фтора хинонного кольца с образованием *N'*-(3,5,6,7,8-пентафторо-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил)гидразидов.
2. Установлено, что в реакции с гексафтор-1,4-нафтохиноном различные аминокротонаты выступают в качестве *S*-нуклеофилов, давая продукты замещения одного атома фтора хинонного кольца. Нагревание полученных енаминов в уксусной кислоте вызывает их гетероциклизацию с образованием 5,6,7,8-тетрафтор-1*H*-бензо[*f*]индол-4,9-дионов
3. Найдено, что взаимодействие гексафтор-1,4-нафтохинона с *N*-замещенными 5-аминопиразолами предопределяется стерической доступностью кольцевого атома азота в положении 2. В случае 1,3-замещенных 5-аминопиразолов реакция протекает по атому углерода в положении 4, тогда как в реакции с 1-алкил-5-аминопиразолами реализуется пиразолодефторирование по положению 2 с последующей заменой соседнего атома фтора на ионизированную оксигруппу с образованием пиразолийбетаина. Взаимодействие 3(5)-аминопиразолов, незамещенных по кольцевому атому азота, дает только продукты аминодефторирования
4. Показано, что взаимодействие гексафтор-1,4-нафтохинона с пиридином и 1,3-дикетонами (ацетилацетоном, метилацетоацетатом, 1-(4-бромфенил)бутан-1,3-дионом или (фенилсульфонил)ацетонитрилом) в ацетонитриле приводит к замещению двух атомов фтора в хинонном фрагменте, образованию соответствующих цвиттер-ионов и их гетероциклизации в бензо[*f*]пиридо[1,2-*a*]индол-6,11-дионы. Реакция гексафтор-1,4-нафтохинона с азотсодержащими основаниями и циклическими 1,3-дикетонами в тех же условиях дает стабильные цвиттер-ионы, которые при нагревании в уксусной кислоте претерпевают гетероциклизацию в нафто[2',3':4,5]фуоро[3,2-*c*]пиран-1,6,11-трионы.
5. Установлено, что конденсация гексафтор-1,4-нафтохинона с 2-аминопиридинами в этаноле дает тетрафторнафто[1',2':4,5]имидазо[1,2-*a*]пиридин-5,6-дионы
6. Показано, что реакция гексафтор-1,4-нафтохинона с ароматическими гидроксипроизводными в присутствии ацетата натрия в метаноле дает продукты замещения двух атомов фтора, в именно соответствующие 2,3-диарилокси-5,6,7,8-тетрафторнафталин-1,4-дионы. В то же время взаимодействие гексафтор-1,4-нафтохинона с амбидентными енолят-анионами, полученными из циклических β-дикетонов, дает тетрафторнафто[2,3-*b*]бензофурантрионы

### Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:

1. **Kudryavtseva E. N.**, Lichitsky B. V., Komogortsev A. N., Milyutin C. V., Tretyakov E.V. Synthesis of substituted 5,6,7,8-tetrafluoro-1H-benzo[f]indol-4,9-diones based on the reaction of hexafluoro-1,4-naphthoquinone with methyl 3-aminocrotonates // *J. Heterocyclic Chem.* – **2024** – Т. 61, № 10 – С. 1554-1563.
2. **Kudryavtseva E. N.**, Lichitsky B. V., Komogortsev A. N., Milyutin C. V., Tretyakov E.V. The Study of Reaction of Hexafluoro-1,4-Naphthoquinone With Substituted 5-Aminopyrazoles // *J. Heterocyclic Chem.* – **2024** – Т. 61, № 12 – С. 1932-1941.
3. **Kudryavtseva E. N.**, Lichitsky B. V., Tretyakov E.V. Synthesis of substituted N'-(3,5,6,7,8-pentafluoro-1,4-dioxo-1,4-dihydronaphthalen-2-yl)hydrazides by condensation of acyl hydrazines and perfluoro-1,4-naphthoquinone // *ChemistrySelect* – **2024** – Т. 9, № 43 – С. e202404996.
4. **Kudryavtseva E. N.**, Lichitsky B. V., Tretyakov E.V. A Multi-Component Reaction of Hexafluoro-1,4-naphthoquinone with N-Heterocycles and Active Methylene Compounds: A Straightforward Approach to Polyfluorinated Zwitterions // *Asian J. Org. Chem.* – **2025** – Т. 14, № 4 – С. e202400751
5. **Kudryavtseva E. N.**, Lichitsky B. V., Tretyakov E.V. Investigation of the reaction of hexafluoro-1,4-naphthoquinone with substituted phenols // *J. Fluor. Chem.* – **2025** – Т. 282 – С. 110402.
6. **Kudryavtseva E. N.**, Lichitsky B. V., Tretyakov E.V. A reaction of hexafluoro-1,4-naphthoquinone with 2-aminopyridines // *Mendeleev. Commun.* – **2025** – Т. 35 – С. 258–260.
7. **Кудрявцева Е.Н.**, Личицкий Б.В., Третьяков Е.В. / ЛОМОНОСОВ –2024 Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных. Секция «Химия». // Синтез замещенных 5,6,7,8-тетрафтор-1H-бензо[f]индол-4,9-дионов на основе реакции 2,3,5,6,7,8-гексафтор-1,4-нафтохинона с метил 3-аминокротонатами, МГУ им. М.В. Ломоносова, Россия, Москва, 12–26 апреля 2024.
8. **Кудрявцева Е.Н.**, Личицкий Б.В., Третьяков Е.В. / Научно-практическая конференция «Фторидные материалы и технологии» // Синтез замещенных 5,6,7,8-тетрафтор-1H-бензо[f]индол-4,9-дионов на основе реакции 2,3,5,6,7,8-гексафтор-1,4-нафтохинона с метил 3-аминокротонатами, ИОНХ РАН, Россия, Москва, 15-19 апреля 2024.
9. **Кудрявцева Е.Н.**, Личицкий Б.В., Третьяков Е.В. / Всероссийская конференция «Химия непредельных соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов» // Синтез конденсированных гетероциклических систем на основе гексафтор-1,4-нафтохинона, Санкт-Петербургский государственный лесотехнический университет (ЛТУ), Россия, Санкт-Петербург, 19–21 июня 2024 г,
10. **Кудрявцева Е.Н.**, Личицкий Б.В., Третьяков Е.В. / ЛОМОНОСОВ –2025 Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных. Секция «Химия». // Синтез конденсированных гетероциклических систем на основе гексафтор-1,4-нафтохинона, МГУ им. М.В. Ломоносова, Россия, Москва, 12–27 апреля 2025.