

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

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:
доктор химических наук
Третьяков Евгений Викторович

Москва – 2025

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	3
Введение	4
Глава 1. Получение конденсированных гетероциклических систем на основе 2,3-дигалогеннафтохинонов (литературный обзор).....	9
1.1. Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом.....	9
1.2. Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами	25
1.3. Пятичленные гетероциклы с тремя гетероатомами.....	35
1.4. Шестичленные гетероциклы.....	37
1.4.1. Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом	37
1.4.2. Шестичленные гетероциклы с двумя гетероатомами.....	40
1.4.3. Шестичленные гетероциклы с тремя гетероатомами	47
1.5. 7-10-членные циклы.....	52
Глава 2. Разработка методов функционализации гексафтор-1,4-нафтохинона, в том числе аннелирования гетероциклов к хиноидному фрагменту (обсуждение результатов).....	57
2.1. 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	58
2.2. Синтез замещенных 5,6,7,8-тетрафтор-1Н-бензо[f]индол-4,9-дионов на основе реакции гексафтор-1,4-нафтохинона с метил 3-аминокротоновыми.....	64
2.3. Изучение реакции гексафтор-1,4-нафтохинона с замещенными 5-аминопиразолами	69
2.4. Синтез полифторированных цвиттер-ионов на основе многокомпонентной реакции гексафтор-1,4-нафтохинона с N-гетероциклами и метиленактивными соединениями ...	76
2.5. Реакция гексафтор-1,4-нафтохинона с 2-аминопиридинами	89
2.6. Исследование реакции гексафтор-1,4-нафтохинона с замещенными фенолами.....	93
Глава 3. Биологическая активность синтезированных продуктов	103
Глава 4. Экспериментальная часть	112
4.1. Экспериментальная часть к разделу 2.1.	112
4.2. Экспериментальная часть к разделу 2.2.	116
4.3. Экспериментальная часть к разделу 2.3.	126
4.4. Экспериментальная часть к разделу 2.4.	132
4.5. Экспериментальная часть к разделу 2.5.	142
4.6. Экспериментальная часть к разделу 2.6.	143
ВЫВОДЫ.....	151
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	153

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

9-BBN	9-Борабицикло[3.3.1]нонан
Ac ₂ O	Уксусный ангидрид
AcOH	Уксусная кислота
BINAP	2,2'-Бис(дифенилфосфино) -1,1'-бинафтил
DABCO	1,4-Диазобицикло[2,2,2]октан
DBU	Диазабициклоундецен
DCE	Дихлорэтан
DIPEA	Диизопропилэтиламин
DMF	(ДМФА) <i>N,N</i> -Диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
EWG	Электроноакцепторный заместитель
HRMS	Масс-спектрометр высокого разрешения
MeCN	Ацетонитрил
MW	Микроволновое облучение
Pd(dba) ₃	Трис(дибензилиденацетон)дипалладий
Ph	Фенил
TASF(Et)	Трис(диэтиламино)сульфония дифтортриметилсиликат
TBAB	Тетрабутиламмония бромид
THF	Тетрагидрофуран
Aq.	Водный
reflux	кипячение
КПЗ	Комплекс с переносом заряда

Введение

Актуальность темы исследования. Производные 1,4-нафтохинона проявляют высокую и разностороннюю биологическую и физиологическую активность [1–3]. 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 [4, 5]. 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 [6,7]. 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 [8–10]. 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.

Целью работы является 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 гексафтор-1,4-нафтохинона с гетероциклическими азотистыми основаниями и метиленактивными соединениями, трансформация стабильных 1,4-цвиттерийных 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]фуоро[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 ановление 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 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/*CH*-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-с]пиран-1,6,11-трионов и нафто[2,3-*b*]бензофурантрионов. Предложены пути образования полученных гетероциклических систем.

Практическая значимость работы. 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 гексафторнафтохинона.

Основные положения, выносимые на защиту:

- синтез *N*-(3,5,6,7,8-пентафтор-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил)гидразидов путем взаимодействия гексафтор-1,4-нафтохинона с ацилгидразидами и получение 2,3-диарилокси-5,6,7,8-тетрафторнафталин-1,4-дионов конденсацией гексафтор-1,4-нафтохинона с ароматическими гидроксипроизводными;
- конденсация 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;
- методы аннелирования гетероциклов к хиноидному фрагменту гексафтор-1,4-нафтохинона, синтез 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-с]пиран-1,6,11-трионов и нафто[2,3-*b*]бензофурантрионов;
- антибактериальная активность полифторированных гидразидов, производных метил-3-аминокротонатов, замещенных пиразолов и бензо[*f*]индол-4,9-дионов, их влияние на образование биопленок золотистого стафилококка.

Достоверность результатов. Строение и чистота всех синтезированных соединений подтверждены совокупностью спектральных методов: ЯМР, ИК-, УФ-

спектроскопия, масс-спектрометрия высокого разрешения. Структура избранных соединений установлена методом рентгеноструктурного анализа.

Личный вклад автора. В работах, опубликованных в соавторстве, основополагающий вклад принадлежит соискателю. Соискатель непосредственно принимал участие в постановке научных задач, осуществлял сбор и анализ литературных данных, проводил всю экспериментальную работу, принимал участие в обсуждении полученных результатов, анализе данных ЯМР-, ИК-спектроскопии и масс-спектрометрии. Автором выполнялись поиск, систематизация и анализ имеющихся в литературе сведений, сравнение их с данными, полученными в текущей работе, а также подготовка материалов диссертации к публикации.

Публикации. По материалам работы опубликовано 6 статей в рецензируемых научных журналах, индексируемых Web of Science и Scopus и входящих в список ВАК, а также 4 тезиса докладов на всероссийских и международных конференциях.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы представлены на международных и российских научных конференциях:

- Научно-практическая конференция «Фторидные материалы и технологии» (Москва, 2024 г);
- XXXI Международная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов», (Москва, 2024 г);
- Всероссийская конференция «Химия неопределённых соединений: алкинов, алкенов, аренов и гетероаренов», (Санкт-Петербург, 2024 г.);
- XXXII Международная конференция студентов, аспирантов и молодых учёных «Ломоносов», (Москва, 2025 г).

Объем и структура работы. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора (глава 1), изложения и обсуждения полученных результатов (глава 2), биологической активности (глава 3), экспериментальной части (глава 4), выводов и списка цитируемой литературы. Материал диссертации изложен на 169 страницах машинописного текста и содержит 22 рисунка, 134 схем, 9 таблиц. Список цитируемой литературы насчитывает 154 наименования.

Благодарности. 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. Также автор признателен к.х.н., с.н.с. Медведько Алексею Викторовичу за полезные советы и д.х.н., проф. РАН Корлюкову Александру Александровичу.

Работа проводилась по плану НИР Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН (г. Москва).

Глава 1. Получение конденсированных гетероциклических систем на основе 2,3-дигалогеннафтохинонов (литературный обзор)

Производные нафтохинона являются важным классом химических соединений, востребованными в различных областях науки, техники и медицины [11-15]. Так, синтезированные аннелированные гетероциклическими системами нафтохиноны, например, соединения с бензо[*f*]индол-4,9-дионовым остовом, проявляют антибактериальную, противогрибковую и цитотоксическую активность. Гетероциклические хиноны широко распространены в природе; среди них выявлены соединения, проявляющие противоопухолевую, антипротозойную и антибиотическую активность. Высокая и разнообразная биологическая активность гетероциклических хинонов стимулирует интерес к синтезу и изучению их новых производных, в том числе имеющих ранее неизвестный полициклический остов.

В качестве перспективных синтонов для синтеза различных конденсированных гетероциклических систем могут быть использованы галогенсодержащие нафтохиноны. Среди рассматриваемых исходных соединений наиболее доступным и широко применяемым является 2,3-дихлорнафтохинон. Получение аннелированных продуктов на основе вышеупомянутого хинона является предметом многочисленных исследований. Кроме того, в литературе присутствуют работы, посвященные аналогичному применению 2,3-дибромнафтохинона. При этом, 2,3-дийоднафтохинон не используется для синтеза полициклических систем, а для 2,3-дифторнафтохинона вообще не описаны какие-либо превращения.

1.1. Пятичленные гетероциклы с одним гетероатомом

Среди разнообразных конденсированных производных нафтохинона наибольшее количество исследований посвящено построению систем с пятичленным гетероциклическим фрагментом. При этом, в литературе описано большое разнообразие продуктов этого типа с одним гетероатомом. Например, в работе [11] предложен подход, позволяющий в одну стадию получить конденсированный индолизин **3** на основе 2,3-дихлорнафтохинона **1**. Так, при кипячении в изопропанолe исходного хинона с метилацетоацетатом и пиридином образуется дигидробензо[*f*]пиридо[1,2-*a*]индол **3**. Данное соединение является важным предшественником в синтезе широкого круга соединений, обладающих противораковыми свойствами. Также авторами было показано,

что азотистые аналоги **4** демонстрируют значительно более высокий уровень активности по отношению к раковым клеткам [12, 15, 22].

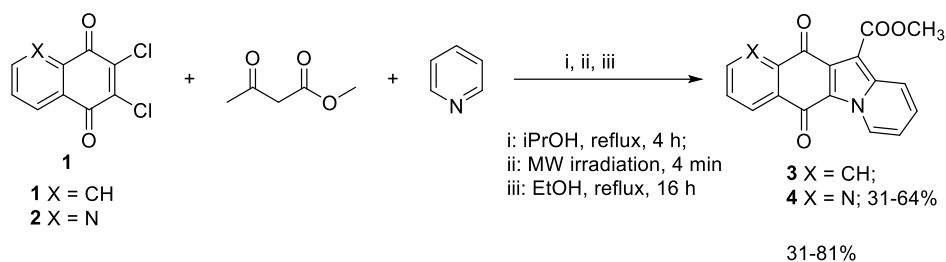


Схема 1

2,3-Дихлорнафтохинон **1** обладает высокой реакционной способностью, и в зависимости от типа используемого нуклеофила возможно замещение как одного, так и двух атомов хлора. В работе [13] исследователи продемонстрировали возможность получения различных полициклических систем. Было показано, что при взаимодействии соединения **1** с гидразинами первоначально образуется продукт монозамещения **5**. Далее длительный нагрев в пиридине в присутствии дисульфида углерода приводит к образованию конечного нафто[2,3-*d*]тиазол-4,9-диона **6**. В то же время целевой бензоиндолкарбонитрил **7** был получен в результате конденсации с малононитрилом в присутствии ацетата аммония. Таким образом, авторы продемонстрировали возможность применение реакции Михаэля для построения конденсированных гетероциклических систем на основе 2,3-дихлорнафтохинона **1**.

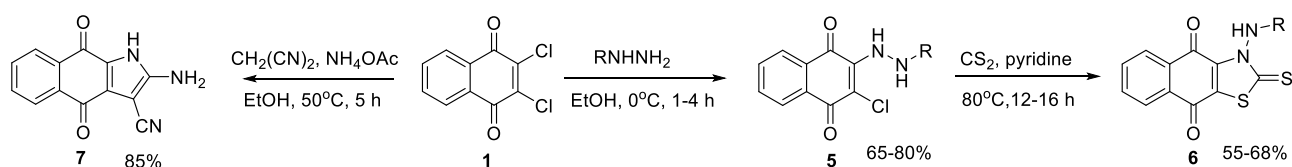


Схема 2

В литературе также описана конденсация нафтохинона **1** с метиленактивными соединениями [14]. Так, при взаимодействии исходного хинона с этилцианоацетатом и диэтилмалонатом первоначально образуются промежуточные соединения **8**, **10**. Дальнейшая внутримолекулярная циклизация под действием первичных аминов приводит к образованию бензо[*f*]индолкарбоксилатов **9**, **11**. Важно подчеркнуть, что в зависимости от типа используемого метиленактивного соединения, возможно получение как гидроксипиррольного ядра **11**, так и аминопиррольного цикла **9**.

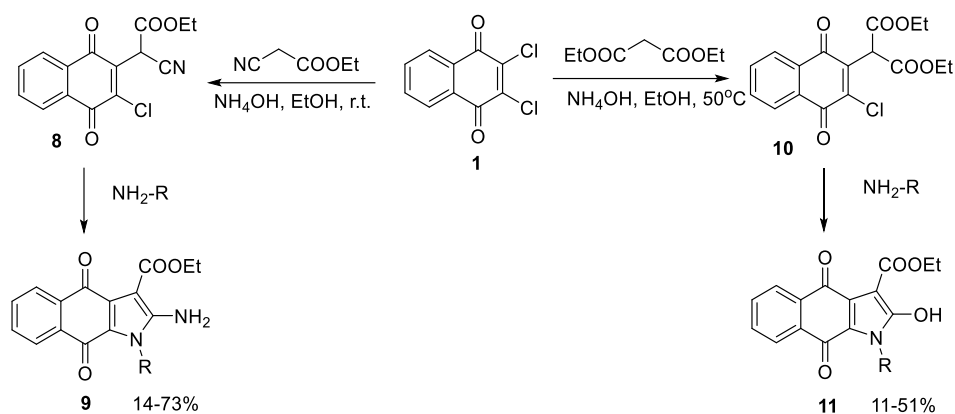


Схема 3

Авторами предложен удобный двухстадийный подход к полициклическому продукту **13**, основанный на взаимодействии пиридиновых солей **12** с метиленактивными соединениями [16]. Нагревание в этаноле в течение 16 часов приводит к конечным пиридоиндолдионам **13**. В работе показано, что двухстадийный вариант синтеза с выделением промежуточных пиридиновых солей имеет преимущества по сравнению с прямой многокомпонентной реакцией.

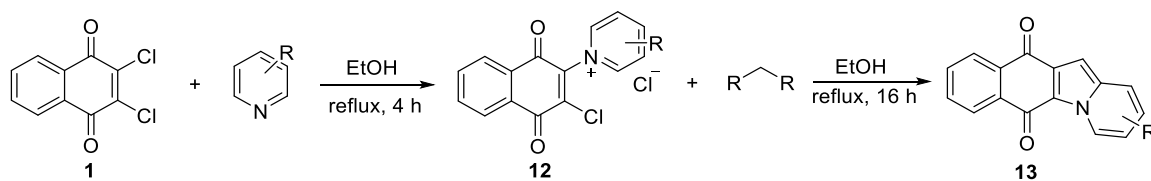


Схема 4

В превращениях данного типа в качестве метиленактивного соединения широко применяется малонитрил [17]. Например, для получения целевого бензо[*f*]индолкарбонитрила **15** первоначально проводили замещение одного атома хлора в хиноновом фрагменте. Дальнейшее взаимодействие с первичными аминами приводило к внутримолекулярной циклизации с образованием полициклических продуктов **15**. Данные соединения также обладают высокой биологической активностью и используются в качестве эффективных противогрибковых средств.

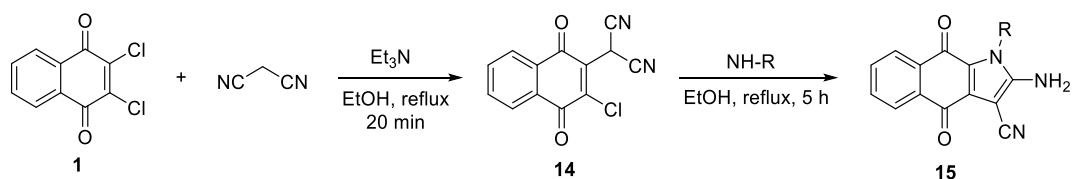


Схема 5

Нитрофенилацетонитрил может быть использован для получения продукта монозамещения в реакции с 2,3-дихлорнафтохиноном **1** [18]. При дальнейшей обработке интермедиата **16** метиламином образуется конечный бензо[*f*]индолдион **17**. В то же время при обработке метиламином продукта взаимодействия хинона с этилнитрофенилацетатом происходит внутримолекулярная циклизация с образованием лактама **19**.

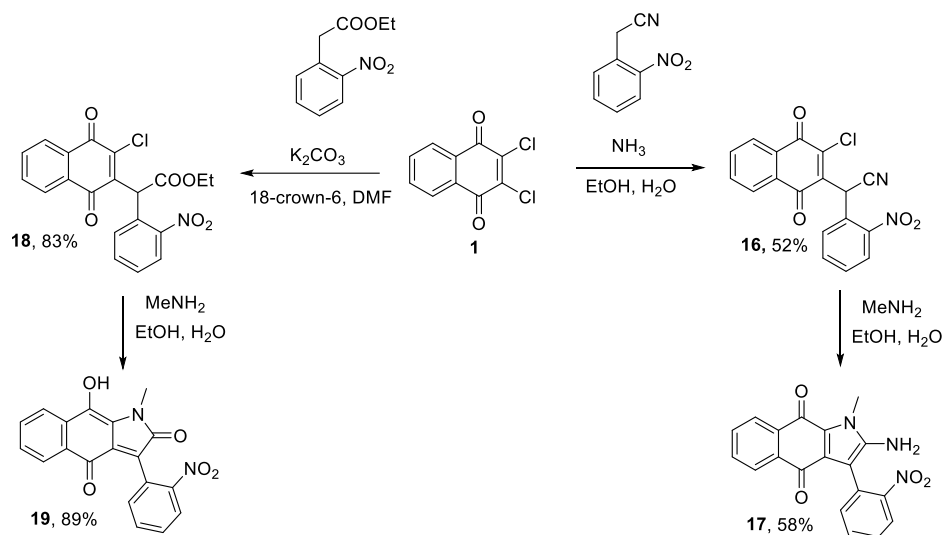


Схема 6

В работе был получен целевой индолизиндион **20** [19] с использованием цианацетамида. Реакцию проводили при кипячении в этаноле в течение 4 часов. Было показано, что оптимальным основанием для рассматриваемой циклизации является пиридин.

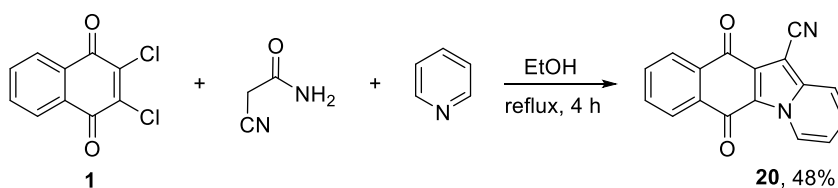


Схема 7

Циклические енаминоны также могут применяться для получения конденсированных систем [20]. Так, авторами было показано, что при кратковременном кипячении исходного дихлорнафтохинона **1** с производными тетрагидроизохинолина **21** в присутствии триэтиламина образуются бензо[*f*]бензо[5,6]индоло[2,1-*a*]изохинолиндионы **22**. Полученные продукты обладают галохромизмом и претерпевают изменение окраски при растворении в концентрированной серной кислоте.

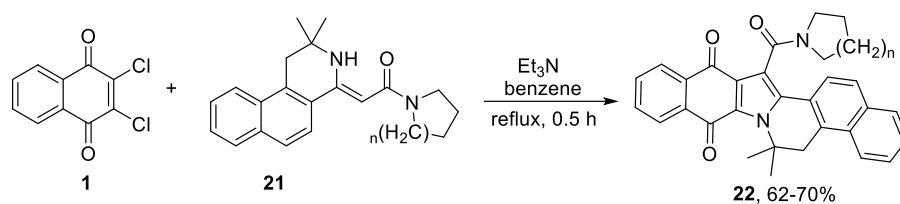


Схема 8

В литературе описано получение нафтоиндолизиндиона **24** на основе циклического имина **23** [21]. В отличие от вышеупомянутых енаминов **21** применение оснований в данной реакции приводит к снижению выхода целевого бензо[5,6]индоло[2,1-*a*]изохинолиндиона **24**. Авторы предполагают, что это связано с более высокой основностью иминогруппы в соединении **23**. Раствор продукта **24** также обладает галохромизмом и изменяет окраску от темно-синего до красного при повышении pH.

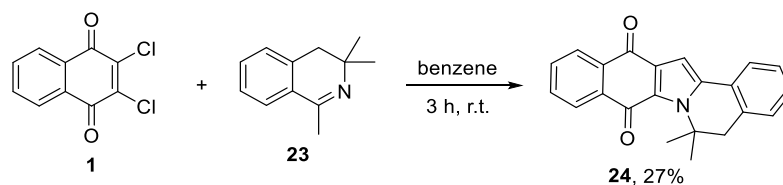


Схема 9

Циклические лактамы могут быть получены в две стадии из дихлорнафтохинона **1** [23]. Первоначально, замещение одного атома хлора под действием бензилмалоната **25** приводит к образованию интермедиата **26**. Далее конечный продукт **27** образуется при циклизации с участием метиламина в этаноле при пониженной температуре. Полученные конденсированные системы были использованы для получения бирадикалоидов, показывающих пониженную стабильность.

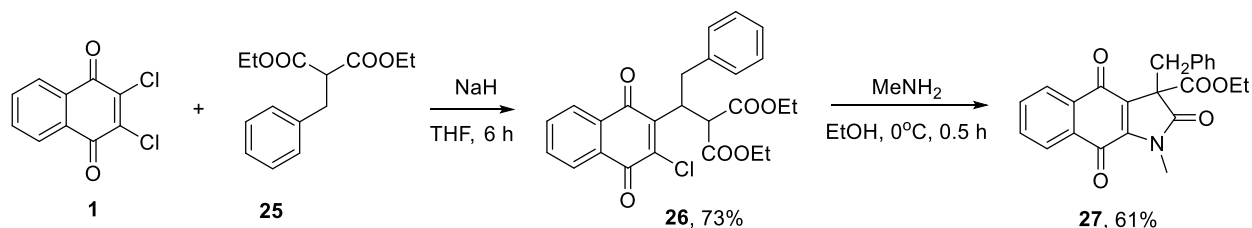


Схема 10

Для построения конденсированных гетероциклических систем на основе галогенхинонов используются разнообразные анилины [24]. Так, в литературе описан двухстадийный синтез бензокарбазолдионов **29**. На первой стадии при взаимодействии с анилином замещается один атом хлора в хиноновом ядре. Дальнейшее кипячение

Циклические β-дикетоны могут выступать в качестве метиленактивного субстрата в реакциях с 2,3-дихлорнафтохиноном **1**. Так, авторы исследовали многокомпонентную реакцию дихлорнафтохинона **1** с индандионом и замещенными пиридинами [26]. Было показано, что кипячение в ацетонитриле в присутствии водного раствора перекиси водорода приводит к образованию нафтоиндолизиндиона **33**. В рассматриваемой работе были исследованы фотофизические свойства синтезированных соединений и установлено, что полученные продукты обладают отрицательным сольватохромизмом.

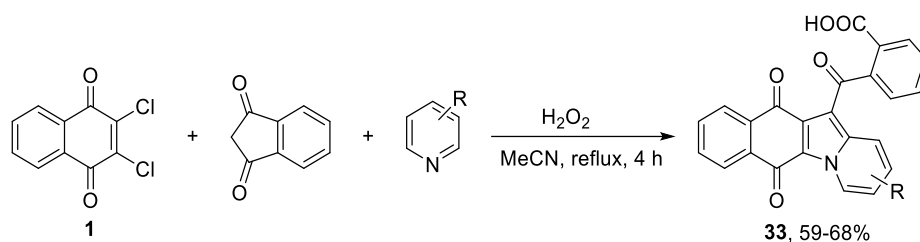


Схема 13

В литературе описан подход к синтезу пирролнафтохинонов **37** через вицинальные ацетиленовые производные [27]. На первой стадии 2,3-дибромнафтохинон **30** обрабатывался водным раствором аммиака, что привело к замещению одного атома брома. Далее для проведения реакции кросс-сочетания аминогруппа была превращена в ацетамидный фрагмент. Затем взаимодействие с ацетиленидами меди в присутствии палладиевого катализатора позволило получить интермедиат **36**. Полученное амидоацетиленовое производное **36** под действием поташа в ацетонитриле подвергалось внутримолекулярной циклизации с образованием конечного бензо[*f*]индолдиона **37**. Таким образом, исследователи продемонстрировали возможность введения ацетиленовой группы в хиноновое кольцо для дальнейшего получения целевого гетероцикла.

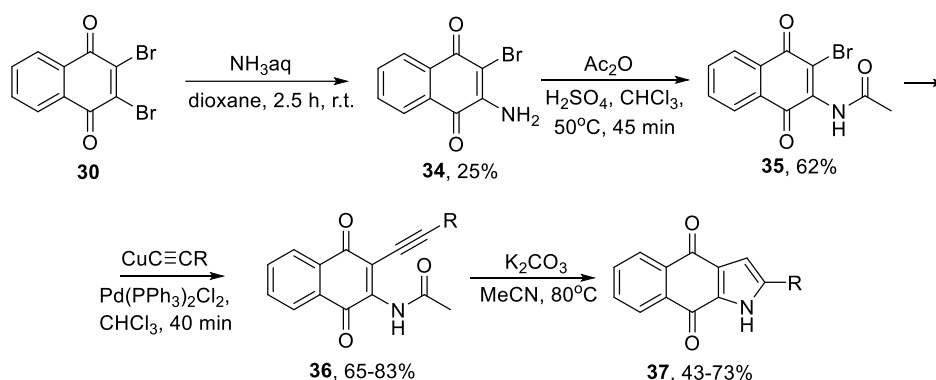


Схема 14

Авторы предложили одностадийный метод получения конденсированных гетероциклических систем на основе дихлорнафтохинона **1** [28]. Так, при взаимодействии хинона с ациклическими енаминонами в присутствии карбоната натрия были синтезированы целевые бензо[*f*]индолдионы **39**. В то же время для получения бензокарбазолдионов **38** на основе циклических енаминонов требуется длительное нагревание в ацетонитриле в присутствии поташа. Таким образом, авторы разработали эффективный способ аннелирования дихлорнафтохинона с использованием гетерогенного основания.

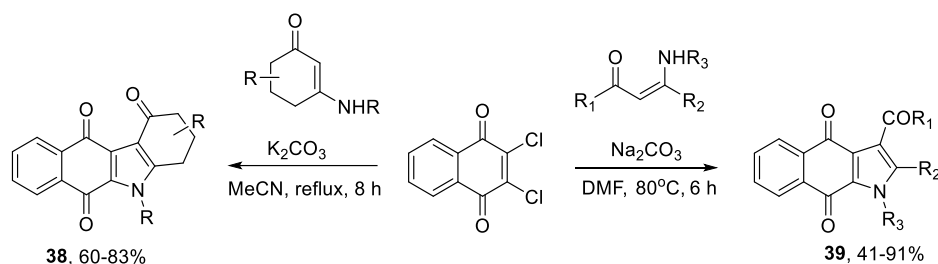


Схема 15

Реакция Бухвальда-Хартвига также может быть применена для построения полициклических хиноновых производных [29]. На первом этапе исследователи осуществили реакцию между дибромнафтохиноном **30** и фенилбороновой кислотой, в результате чего был получен интермедиат **40**. Далее в результате взаимодействия с 4-нитроанилином в присутствии ацетата палладия и поташа с хорошим выходом был выделен бензо[*b*]карбазолдион **41**. В представленной работе показано, что разнообразные реакции кросс-сочетания могут быть успешно применены для синтеза аналогов природных соединений.

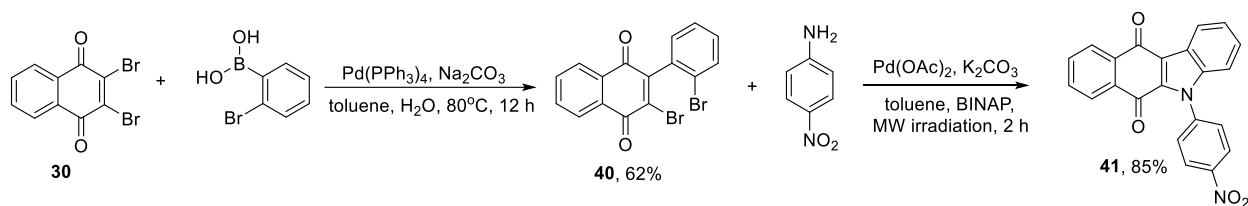


Схема 16

Реакции кросс-сочетания открывают возможность получения аналогичных гетероциклических систем в одну синтетическую стадию [30]. Так, была реализована многокомпонентную реакцию дибромнафтохинона **30** с разнообразными аминами и 2-бромфенилбороновой кислотой. Было показано, что в присутствии палладиевых катализаторов представленное взаимодействие приводит к образованию целевых бензокарбазолдионов **42**. Авторы продемонстрировали, что наряду с анилинами в качестве исходных соединений в рассматриваемом превращении могут быть использованы алифатические амины.

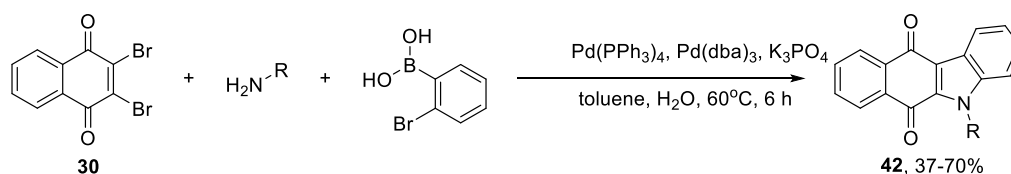


Схема 17

Многокомпонентные реакции широко используются для получения сложных полициклических структур, содержащих хиноновый фрагмент. Например, в литературе описан метод синтеза конденсированного индолизина **44** на основе дихлорнафтохинона **1**, изохинолиниевой соли **43** и ацетоуксусного эфира с использованием микроволнового излучения [31]. Было показано, что использование микроволновой энергии позволяет значительно сократить время процесса.

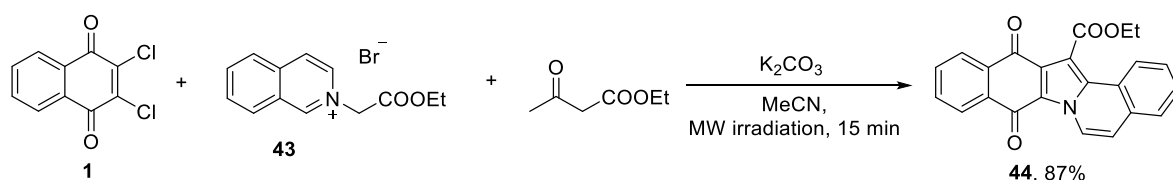


Схема 18

В работе [32] предложено применение илидов пиридиния для построения гетероциклических систем на основе хинона **1**. Было показано, что реакция с илидом, генерируемым *in situ* из соли **45** под действием поташа приводит к целевому бензо[*f*]пиридо[1,2-*a*]индолдиону **46**. Разработанный метод носит общий характер и позволяет использовать в качестве исходных соединений различные дихлорзамещенные субстраты.

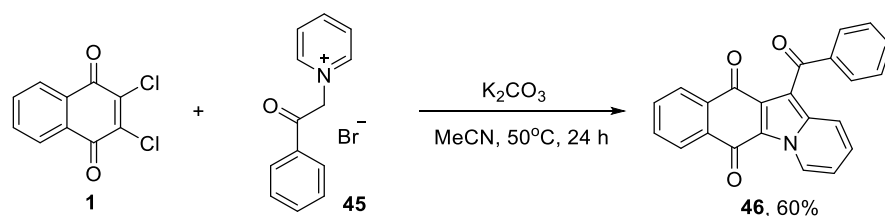


Схема 19

В литературе описан удобный подход к получению бензоиндолдиона **48**, содержащего гидроксиметильную функцию [33]. На первой стадии исходный дибромнафтохинон **30** вступает во взаимодействие с метиламином с образованием промежуточного соединения **47**. Дальнейшая конденсация с пропаргиловым спиртом, катализируемая комплексом палладия и йодидом меди (I), приводит к конечному бензо[*f*]индолдиону **48**. Таким образом, применение реакции Соногаширы позволяет с хорошим выходом получить конденсированные гетероциклические системы.

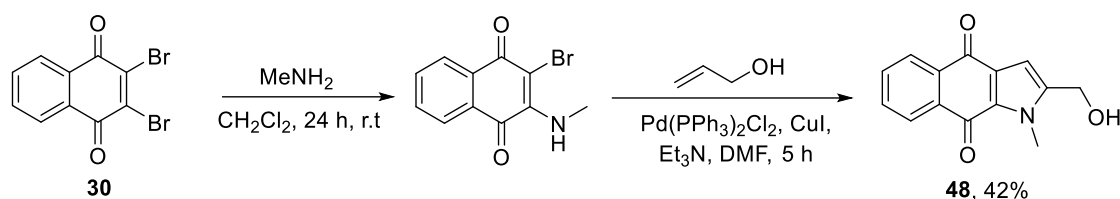


Схема 20

Основания, обладающие низкой нуклеофильностью, могут быть использованы для аннелирования галогенсодержащих нафтохинонов. В работе [34] представлено взаимодействие дихлорнафтохинона **1** с 1,8-диазабигло[5,4,0]ундец-7-еном (DBU) в ацетонитриле при комнатной температуре, приводящее с низкими выходами к образованию пентациклических продуктов **49** и **50**. Авторы исследовали спектральные свойства полученных веществ и показали, что синтезированные соединения являются флуоресцентными красителями.

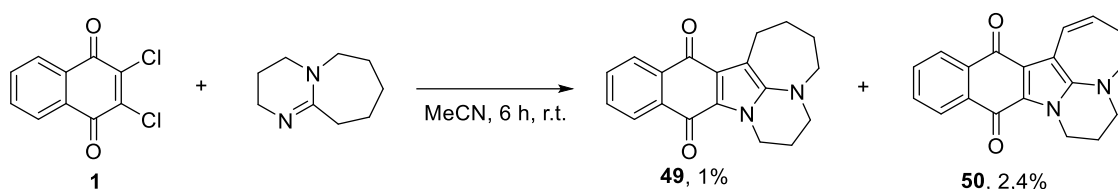


Схема 21

Наряду с рассмотренными выше разнообразными способами получения конденсированных нафтохинонов, содержащих пиррольный фрагмент, в литературе представлено большое количество публикаций, посвященных синтезу аналогичных фурановых производных. Например, различные енолы широко применяются для построения целевых полициклических хинонов. В работе [35] описана конденсация 2,3-дихлорнафтохинона **1** с 4-гидроксихинолин-2-онами. Реакцию проводили при длительном нагревании в пиридине. При этом было показано, что использование других растворителей приводит к снижению выходов целевых продуктов. Важно подчеркнуть, что синтезированные нафто[2',3':4,5]фуоро[3,2-с]хинолинтрионы **51** являются потенциальными ингибиторами клеток меланомы.

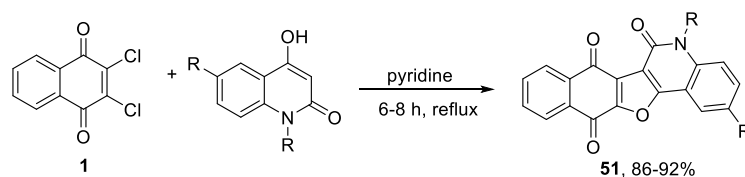


Схема 22

Родственные фуранафтохиноны **53**, **54** также демонстрируют значительную противораковую активность [36]. Продукты **53**, **54**, были получены конденсацией хлорсодержащего тетрагидроантрахинона **52** с 1,3-дикетонами. Исследуемую циклизацию проводили при длительном нагревании в ДМФА в присутствии фторида калия. Рассматриваемое взаимодействие протекает неселективно и приводит к смеси изомерных соединений **53** и **54**.

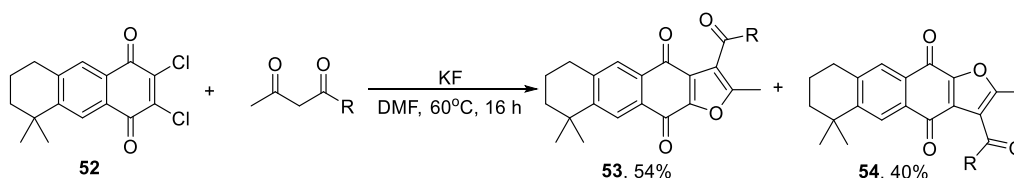


Схема 23

Для синтеза конденсированных гетероциклических систем широко используются различные фенолы. Так, в литературе [37-39, 43] описано взаимодействие 2,3-дихлорнафтохинона **1** с резорцином **55**, а также с его алкилированными и галогенированными аналогами. В качестве оснований использовался либо этилат натрия, либо спиртовой раствор КОН. В результате взаимодействия были получены нафто[2,3-*b*]бензофурандионы **56**. Показано, что рассматриваемые соединения обладают высокой цитотоксичностью, ингибируют рост лейкозных клеток, а также являются важными интермедиатами для синтеза стероидсульфатазы.

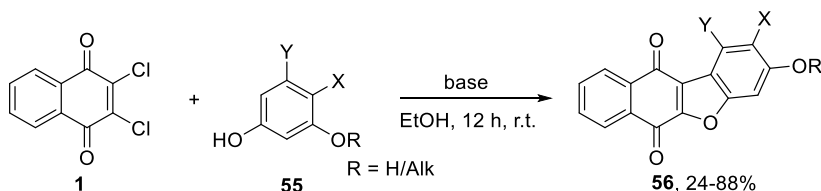


Схема 24

В литературе описано получение полициклических систем, содержащих различные гетероциклы [40]. Так, при взаимодействии исходного хинона **1** с пиразолоном **57** в присутствии пиридина образуется нафто[2',3':4,5]фуоро[2,3-*c*]пиразолдион **58**. Синтезированный продукт далее использовался для получения цианиновых красителей.

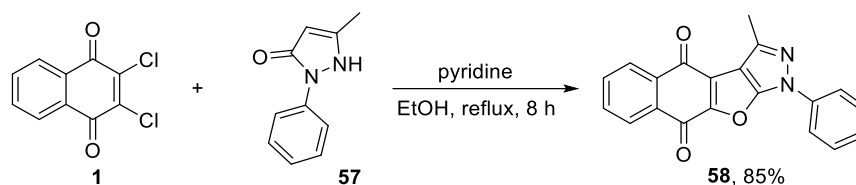


Схема 25

Для синтеза конденсированных фуранафтохинонов **60** могут быть использованы различные фосфонаты. Так, в работе [41] описано взаимодействие 2,3-дихлорнафтохинона **1** с диэтилфосфонатами **59**. Было показано, что при нагревании в ацетонитриле в присутствии поташа образуются целевые дигидронафто[2,3-*b*]фуранфосфонаты **60**. Разработанный подход позволяет синтезировать конечные продукты, обладающие как алифатическими, так и ароматическими заместителями в фурановом кольце.

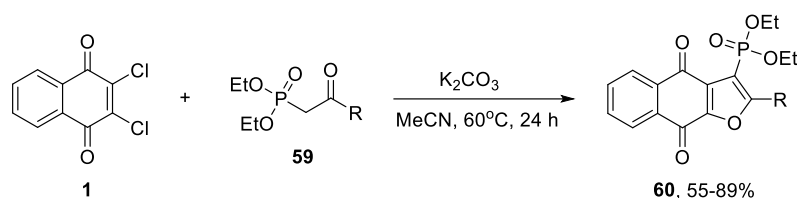


Схема 26

Использование метиленактивных соединений открывает доступ к получению конденсированных гетероциклических систем. Так, был продемонстрирован двухстадийный подход к синтезу целевого фуранафтохинондиона **62** [45]. На первой стадии взаимодействие 2,3-дихлорнафтохинона **1** с ацетоуксусным эфиром привело к продукту монозамещения **61**. Затем при кипячении полученного интермедиата **61** в присутствии основания в этаноле образуется конечный полициклический продукт **62**.

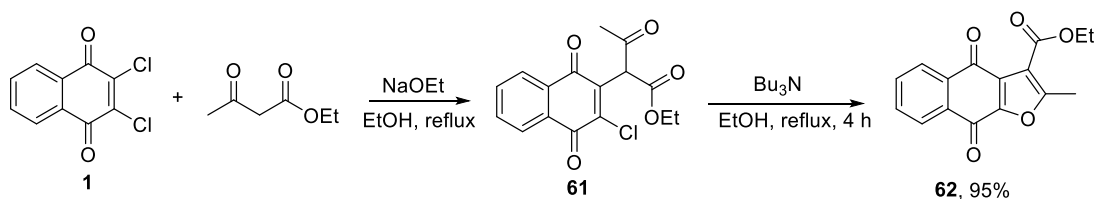


Схема 27

В работах [42, 43, 50, 51] авторы показали, что 1,3-дикарбонильные соединения позволяют осуществить аннелирование дихлорнафтохинона в одну стадию. Так, при кипячении в присутствии основания в различных растворителях в результате внутримолекулярной циклизации образуются целевые нафтофурандионы **63**. Полученные

соединения **63**, а также их азотосодержащие аналоги изучались в качестве ингибиторов разнообразных ферментов.

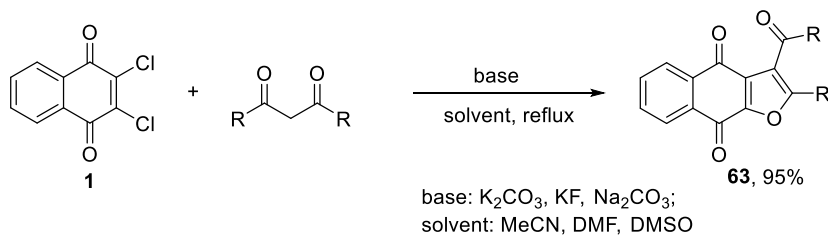


Схема 28

Различные производные фенолов используются для построения полициклических систем на основе 2,3-дихлорнафтохинона **1**. Исследования показали, что взаимодействие исходного хинона с 2-ацетил-1,4-дигидроксинафталином в присутствии поташа приводит к образованию динафто[1,2-*b*:2',3'-*d*]фурандиона **64** [46, 49],. Полученный продукт является предшественником для получения природного соединения бальзаминона А.

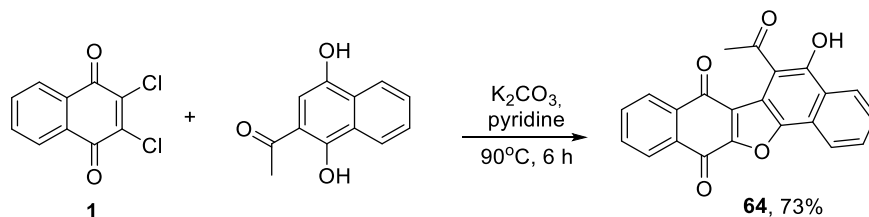


Схема 29

В литературе описана конденсация нафтохинонов с флавонолами **65** [47]. Так, взаимодействие 2,3-дихлорнафтохинона **1** с мирицетином или кверцетином в пиридине приводит к образованию целевых нафто[2,3-*b*]бензофуран-6,11-дионов **66**. Полученные соединения обладают высокой цитотоксичностью по отношению к опухолевым клеткам.

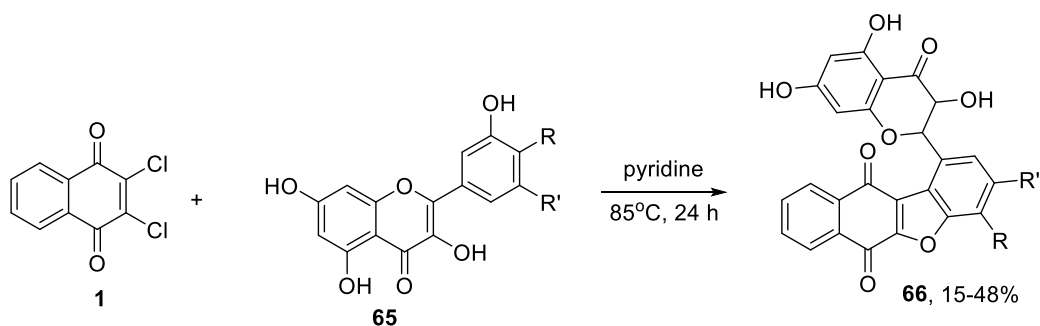


Схема 30

Циклические 1,3-дикетоны могут выступать в качестве метиленактивного субстрата в реакциях с 2,3-дихлорнафтохиноном **1**. В литературе описана реакция исходного хинона с енолом **67** [48]. Было показано, что в присутствии цетилтриметиламмоний бромиды взаимодействие приводит к продукту **68**. Авторы показали, что в различных условиях циклизация протекает только по трифторацетильному фрагменту.

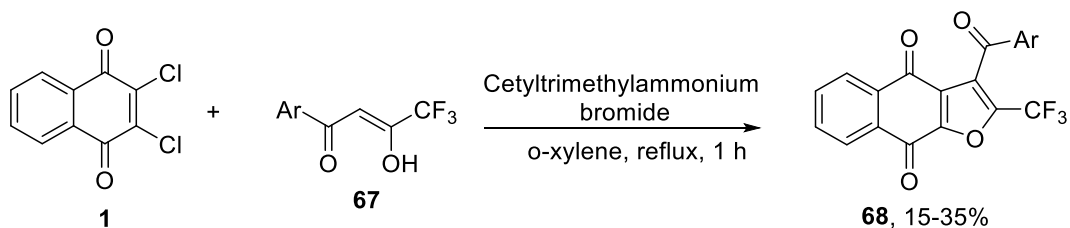


Схема 31

Наряду с многочисленными примерами синтезов, приводящих к пиррольным и фурановым производным нафтохинона в литературе представлено несколько работ, посвященных получению тиофеновых аналогов. Например, был описан трехстадийный подход к получению целевого динафто[2,3-*b*:2',3'-*d*]тиофентетрона **72** [52]. На первом этапе дихлорнафтохинон **1** в присутствии карбоната цезия взаимодействовал с гидроксинафтохиноном **69** с образованием соединения **70**. Далее под действием оксалилхлорида гидроксильная группа замещалась на этом хлора. На заключительной стадии полученный интермедиат **71** обрабатывали раствором сульфида натрия с образованием конечного динафто[2,3-*b*:2',3'-*d*]тиофентетрона **72**. Синтезированный полициклический продукт является предшественником в синтезе серинихинона – природного соединения, используемого для лечения меланомы.

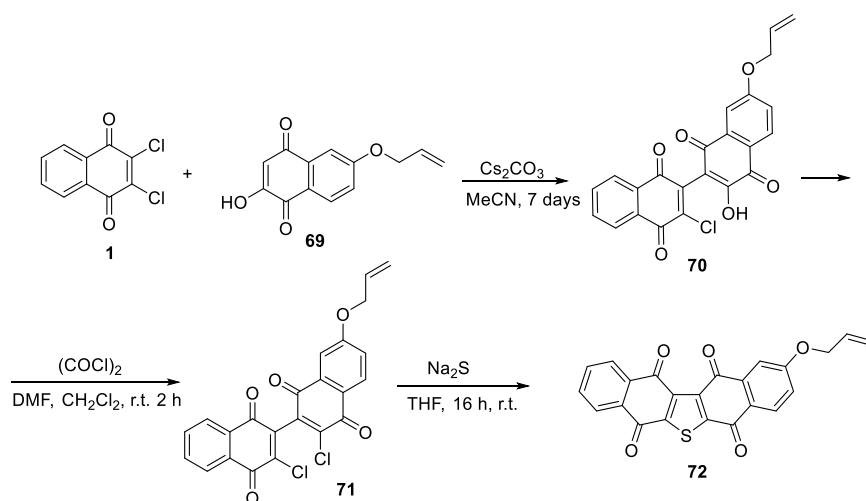


Схема 32

Метиленактивные нитрилы применяются для построения конденсированных тиофенов. Так, в литературе описан двухстадийный подход к получению тиенонафтохинона **74** [53]. На первой стадии процесса происходит замещение одного атома хлора на фрагмент малононитрила. Далее в результате циклизации под действием сульфида натрия с хорошим выходом был получен целевой нафто[2,3-*b*]тиофен-3-карбонитрил **74**. Синтезированный продукт **74** находит применение в синтезе дисперсных красителей и флуоресцентных отбеливателей.

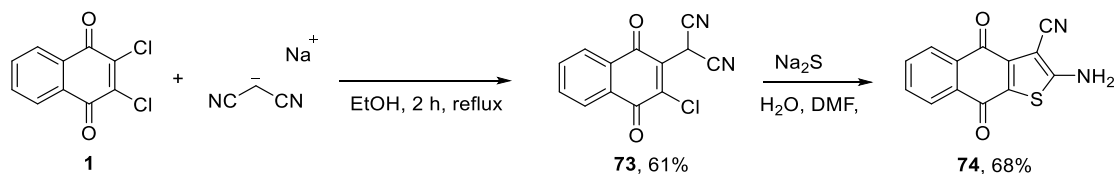


Схема 33

Для построения тиенонафтохинонов также может быть использован дитиооксамид **75**. Авторы [54] разработали двухстадийный подход для получения целевой полициклической системы. На первом этапе исходный 2,3-дихлорнафтохинон **1** взаимодействовал с тиаомидом **75**, приводя к образованию интермедиата **76**. Дальнейшее кипячение в уксусной кислоте в присутствии водного раствора перекиси водорода приводило к образованию целевого динафто[2,3-*b*:2',3'-*d*]тиофентетраона **77**. Синтезированный гетероциклический продукт является аналогом природного соединения серинихинона и обладает высокой противоопухолевой активностью.

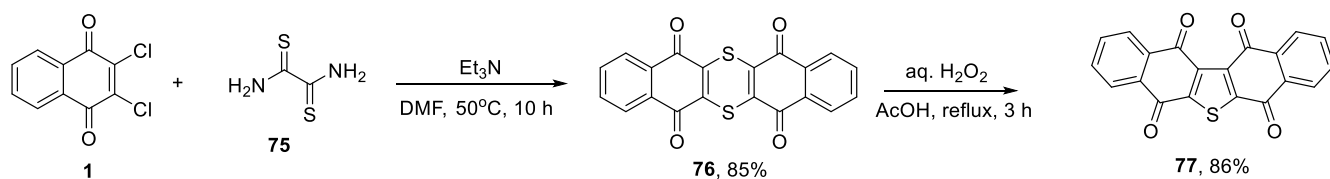


Схема 34

Арилиндолизины **79** могут быть получены на основе галогенсодержащих нафтохинонов. Исследователи разработали одностадийный метод получения целевого гетероцикла через промежуточный N-илид, генерируемый *in-situ* из бензилпиридиниевой соли **78** [55]. Было показано, что синтезированный бензо[*f*]пиридо[2,1-*a*]изоиндолдион **79** обладает флуоресцентными свойствами.

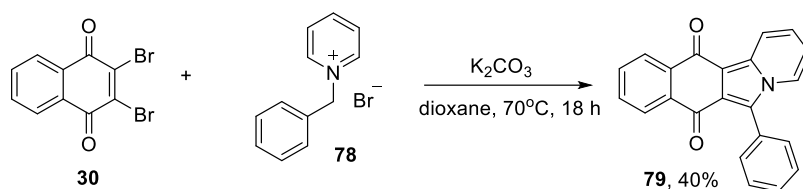


Схема 35

Таким образом, методы синтеза конденсированных нафтохинонов, содержащих пятичленный цикл с одним гетероатомом, широко представлены в литературе. Общим подходом в этом случае является использование в качестве исходных метиленактивных соединений. В то же время известны и частные примеры реакций этого типа, включающие использование разнообразных реагентов. Также следует отметить, что полученные полициклические продукты обладают широким спектром биологической активности.

1.2 Пятичленные гетероциклы с двумя гетероатомами

В литературе описаны разнообразные методы конденсации 2,3-дигалогеннафтохинонов с образованием аннелированных пятичленных систем, содержащих два гетероатома. Например, в работе [56] продемонстрирована возможность получения бензо[*f*]индазолдиона **81** из 2,3-дибромнафтохинона **30**. Авторы показали, что длительное кипячение галогенхинона с амидразоном **80** в ДМФА приводит к образованию конечного продукта **81**. Авторы полагают, что ключевой стадией рассматриваемого процесса является образование комплекса с переносом заряда (КПЗ).

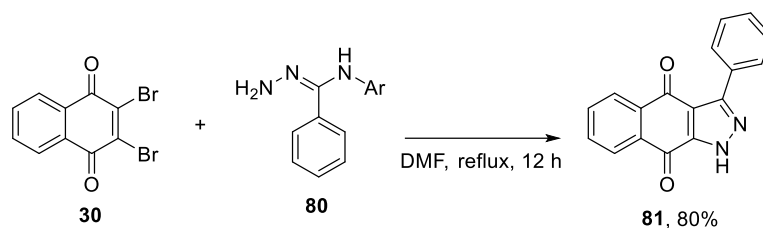


Схема 36

Тиосемикарбазоны являются удобными исходными соединениями для построения конденсированных гетероциклических систем. Так, в работе [57] показано, что длительное перемешивание при комнатной температуре 2,3-дихлорнафтохинона **1** с замещенными тиосемикарбазонами **82** приводит к образованию целевого бензо[*f*]индазолкарботиоамида **83**. Для представленного превращения также предполагается механизм с участием КПЗ.

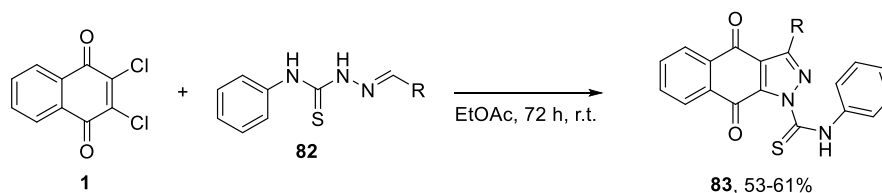


Схема 37

В литературе описан одностадийный подход к получению замещенных изоксазолов с использованием нитросоединений. Авторы продемонстрировали, что взаимодействие дихлорнафтохинона **1** с производными нитрометана, содержащими электроноакцепторные заместители, в присутствии оснований приводит к образованию нафто[2,3-*d*]изоксазолдионов **84** [58, 59]. Полученные полициклические продукты **84** обладают высокой противогрибковой активностью.

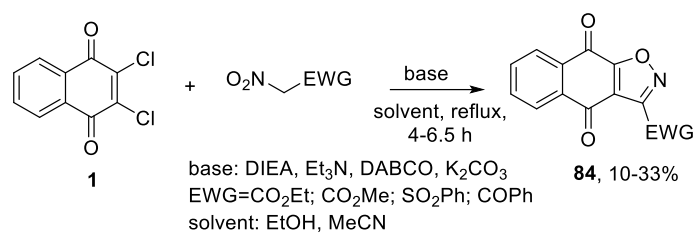


Схема 38

Замещенные гидразоны являются удобными исходными соединениями для построения конденсированных пиразолов **86** [60]. На первой стадии взаимодействие с дихлорнафтохиноном **1** в водном пиридине приводит к образованию интермедиата **85**. Целевой бензо[*f*]индазолдион **86** образуется при длительном кипячении в ксилоле в присутствии уксусного ангидрида.

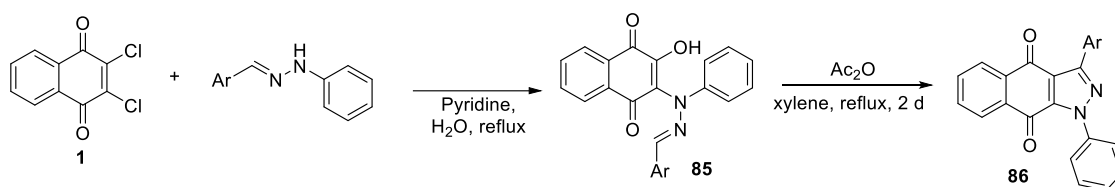


Схема 39

Для построения конденсированных гетероциклических систем на основе дигалогенхинонов успешно применяются замещенные тиосемикарбазиды. В работе [61] показано, что взаимодействие 2,3-дихлорнафтохинона **1** с соединениями **87** при продолжительном перемешивании в этилацетате приводит к образованию целевых бензо[*f*]индазолдионов **88**. Авторы предполагают, что ключевым интермедиатом рассматриваемой реакции является КПЗ.

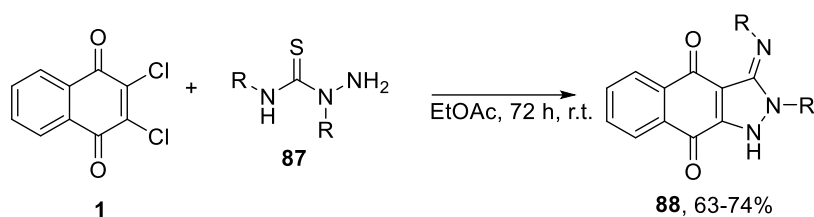


Схема 40

Замещенные гидразинкарботиоамиды могут быть использованы для синтеза полициклических систем. В литературе показано, при конденсации исходного хинона **1** с тозилгидразинкарботиоамидом **89** в присутствии трифенилфосфина и триэтиламина образуется смесь нафто[2,3-*d*]тиазол хлоридов **90** и **91** [62]. В то же время реакцией дихлорнафтохинона с фенилгидразинкарботиотиоамидами **92** в аналогичных условиях с

хорошими выходами могут быть получены пиразолнафтохиноны **93**. Авторы предполагают, что ключевой стадией рассматриваемого процесса является образование 1,3,4-тиадиазинов, которые далее претерпевают сокращение цикла.

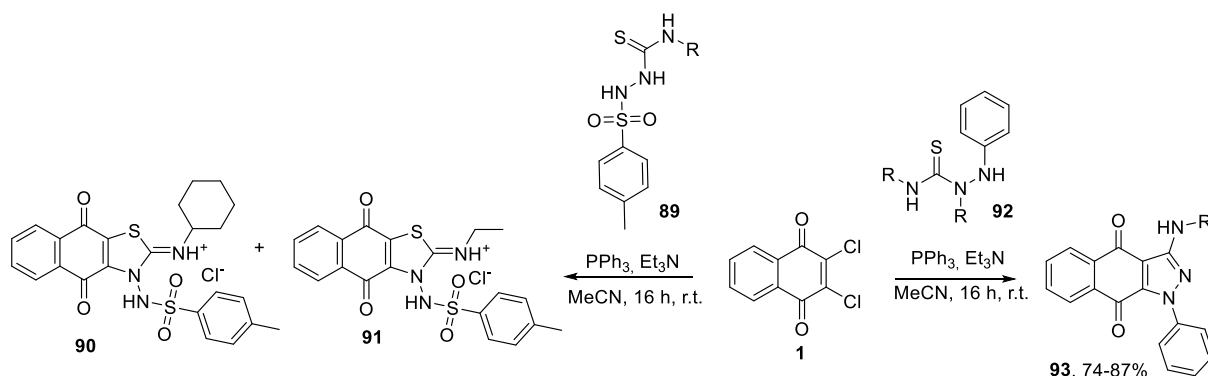


Схема 41

В литературе описано получение производных нафтотиазола на основе замещенных гидразинов. Целевые нафто[2,3-*d*]тиазолдионы **95** были получены в две стадии [13]. На первом этапе конденсацию 2,3-дихлорнафтохинона **1** с гидразинами проводили в этаноле при охлаждении в течение нескольких часов. Далее полученный монозамещенный продукт **94** длительное время кипятили с дисульфидом углерода в пиридине. В результате внутримолекулярной циклизации с хорошими выходами образовались нафтотиазолдионы **95**. Было показано, что полученные соединения обладают высокой антибактериальной и противогрибковой активностью.

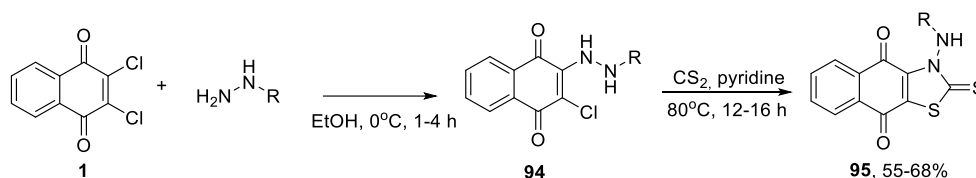


Схема 42

Значительный интерес представляет применение многокомпонентных реакций для построения конденсированных гетероциклических систем. Например, в работе [63] описано взаимодействие 2,3-дихлорнафтохинона **1** с различными аминами и дисульфидом углерода. Реакцию проводили в дихлорметане в присутствии триэтиламина при пониженной температуре. Авторы предлагают использование полученных нафто[2,3-*d*]дитиолов **96** в качестве аналогов тетратиафульваленов.

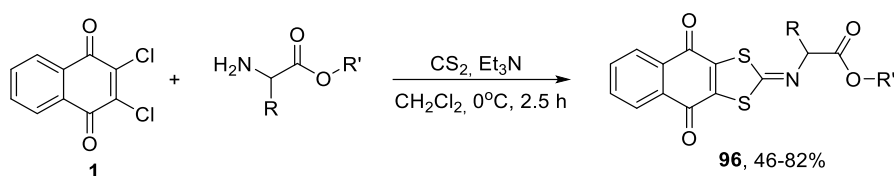


Схема 43

В литературе описан многостадийный подход к получению полициклической системы **101** [64]. На первой стадии конденсацией исходного 2,3-дихлорнафтохинона с метиламином был получен монозамещенный продукт **97**. Дальнейшее введение нитрозогруппы необходимо для дезактивации донорного эффекта метиламинного фрагмента и облегчения нуклеофильного замещения второго атома хлора. Целевой нафто[2,3-*d*]имидазолдион образовывался при кратковременном кипячении диамина **100** с ацетоном и соляной кислотой в этаноле. В рассматриваемой публикации были исследованы фотофизические свойства синтезированного гетероциклического продукта **101**.

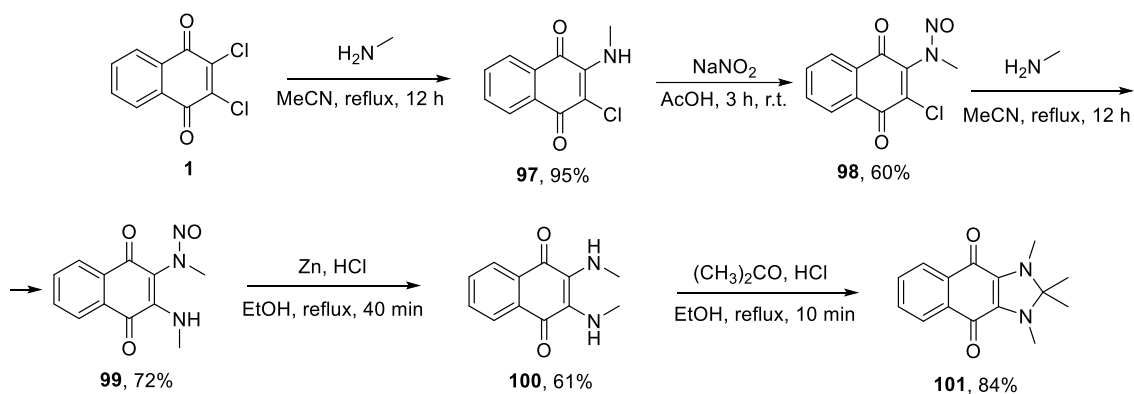


Схема 44

Замещенные мочевины и их тиоаналоги являются удобными исходными соединениями для синтеза полициклических систем с двумя гетероатомами. Так, в работе [65] описан удобный одностадийный подход к синтезу тиазолов и оксазолов на основе 2,3-дихлорнафтохинона **1**. Было показано, что при длительном нагревании в уксусной кислоте хинона **1** с производными тиомочевины **102** с хорошими выходами образуются нафто[2,3-*d*]тиазолы **103**. Аналогичная реакция хинона **1** с мочевиной **104** при длительном кипячении в воде привела к смеси оксазолов **105** и **106**. Синтезированные продукты обладают высокой активностью против широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий.

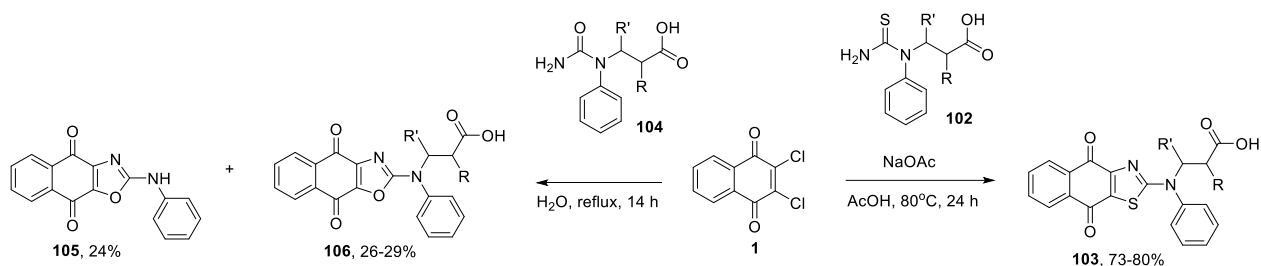


Схема 45

Для синтеза гетероциклических систем на основе 2,3-дихлорнафтохинона может быть использована многокомпонентная реакция с сероуглеродом и ацетилацетоном. Так, в работе [66] авторы предложили удобный подход к синтезу целевого нафто[2,3-*d*]дитиолдиона **107**. Было показано, что образование конечного полициклического продукта с хорошим выходом происходит в условиях межфазного катализа.

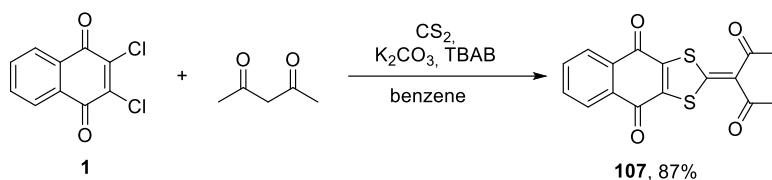


Схема 46

Другой путь построения дитиолдионов основан на использовании дитиокарбаматов [67]. Было показано, что длительное перемешивание 2,3-дихлорнафтохинона **1** с данной солью при комнатной температуре приводит к образованию нафто[2,3-*d*]дитиолдионов **108**. Рассматриваемые дитиокарбаматы генерируются в реакционной смеси из первичных аминов, триэтиламина и дисульфида углерода.

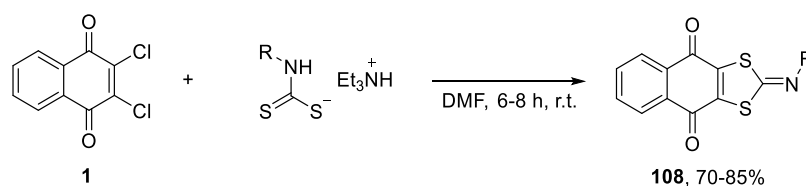


Схема 47

Полициклические системы, содержащие два гетероатома, также могут быть получены с использованием пиридинтионов. Например, в литературе описано получение нафто[2',3':4,5]тиазоло[3,2-*a*]пиридина **109** на основе 2,3-дихлорнафтохинона **1** [68]. Реакцию проводили в условиях межфазного катализа с использованием поташа в качестве основания. В результате с хорошим выходом был выделен целевой гетероциклический продукт **109**.

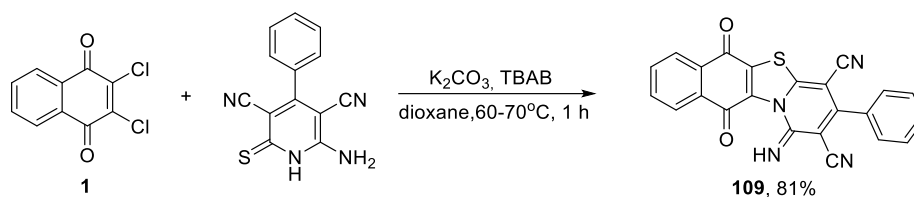


Схема 48

Различные диариламидины **110** успешно применяются для построения конденсированных гетероциклических систем на основе дигалогенхинонов. Так, был предложен двухстадийный подход к получению целевых нафтоимидазолинтрионов **112** [69]. На первом этапе взаимодействие с 2,3-дихлорнафтохиноном **1** в присутствии основания приводило к образованию интермедиатов **111**. Далее конечные нафто[2,3-*d*]имидазолтрионы **112** получали окислением соединений **111** оксидом хрома (VI) в уксусной кислоте. Таким образом, авторы продемонстрировали, что использование разнообразных амидинов позволяет синтезировать полициклические продукты с хорошими выходами.

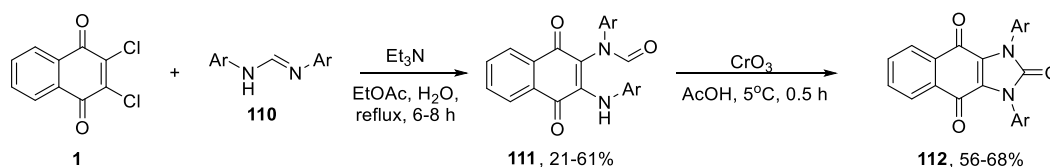


Схема 49

В работах [70, 71] представлен одностадийный подход к синтезу гетероциклической системы **114** на основе димезитилформамида **113**. Было показано, что при нагревании 2,3-дихлорнафтохинона **1** с соединением **113** образуется нафто[2,3-*d*]имидазолиевая соль **114**. Полученный продукт был использован в синтезе металлоорганических катализаторов на основе рутения, а также для получения комплексов серебра, палладия и никеля.

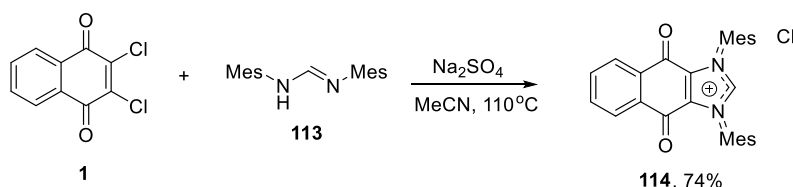


Схема 50

В литературе описан метод получения производного дитиолтиона **115** на основе дигалогенхинона [72]. Было показано, что взаимодействие 2,3-дихлорнафтохинона **1** с сульфидом калия и дисульфидом углерода приводит к образованию тиоксонафто[2,3-

d][1,3]дитиолдиона **115**. Полученное соединение далее использовалось для синтеза катион- и анион-радикалов.

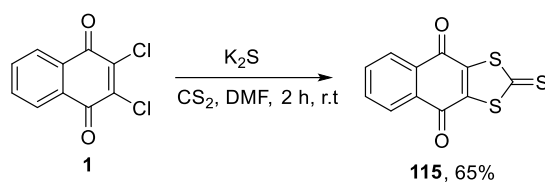


Схема 51

В работе [73] предложены два варианта синтеза производных нафтотиазолов. Первый подход основан на взаимодействии 2,3-дихлорнафтохинона **1** с моноарилзамещенной тиомочевинной **116**. Было показано, что при комнатной температуре в присутствии поташа реакция приводит к образованию ариламинотиазола **117**. В то же время авторы разработали двухстадийный метод синтеза арилзамещенных нафтотиазолов **119**. На первой стадии исходный дихлорнафтохинон перемешивали в водном растворе аммиака при комнатной температуре в течение 8 часов. Далее полученный интермедиат **118** вводили в реакцию с сульфидом натрия и ароматическими альдегидами. В результате с умеренными выходами были получены полициклические продукты **119**.

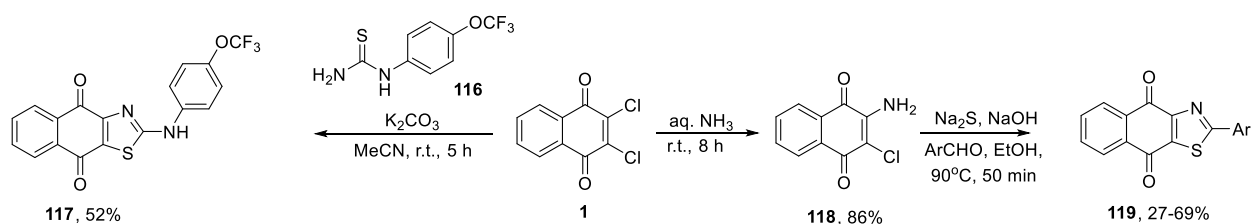


Схема 52

Производные тиомочевин являются удобными исходными соединениями для построения гетероциклических систем. В литературе описан одностадийный метод синтеза нафто[2,3-*d*]тиазолдионов **121** [74]. Реакцию проводили при длительном кипячении дихлорнафтохинона **1** с замещенной тиомочевинной **120** в ДМФА. Авторы показали, что внутримолекулярная циклизация протекает региоспецифично с участием ацилзамещенного атома азота.

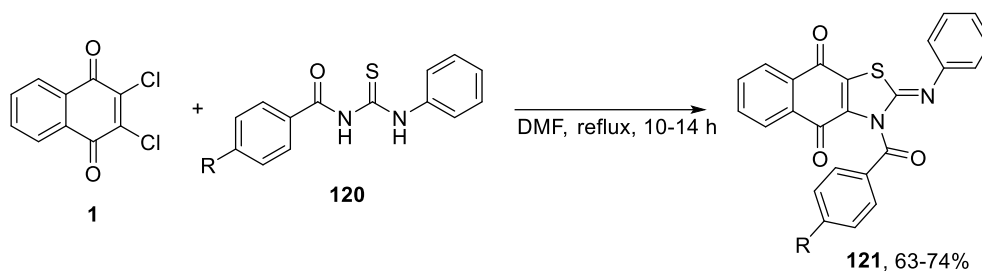


Схема 53

В литературе описан подход к синтезу конденсированной полициклической системы на основе 5-аминопиразолов [75]. Было показано, что непродолжительное кипячение 2,3-дихлорнафтохинона **1** с замещенными 5-аминопиразолами **122** в ДМФА приводит к образованию нафто[2',3':4,5]имидазо[1,2-*b*]пиразолов **123**. В рассматриваемом случае циклизация протекает по кольцевому атому азота пиразольного фрагмента.

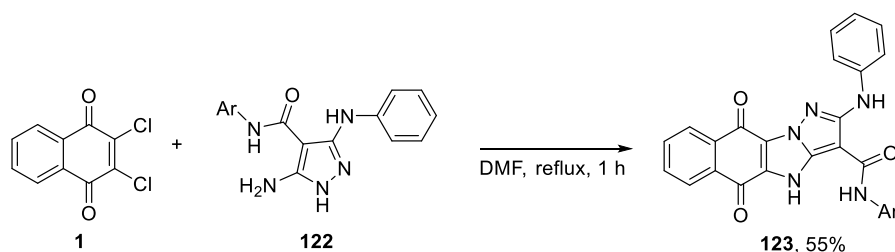


Схема 54

Аналогичный полициклический каркас был получен на основе взаимодействия дихлорнафтохинона **1** с производным 3,5-диаминопиразола **124** [76]. Было показано, что целевые нафто[2',3':4,5]имидазо[1,2-*b*]пиразолы **125** образуются при кратковременном кипячении исходных соединений в диоксане. Таким образом, авторы разработали удобный метод синтеза полициклических продуктов, содержащих нафтохиноновый и сульфамидный фрагменты.

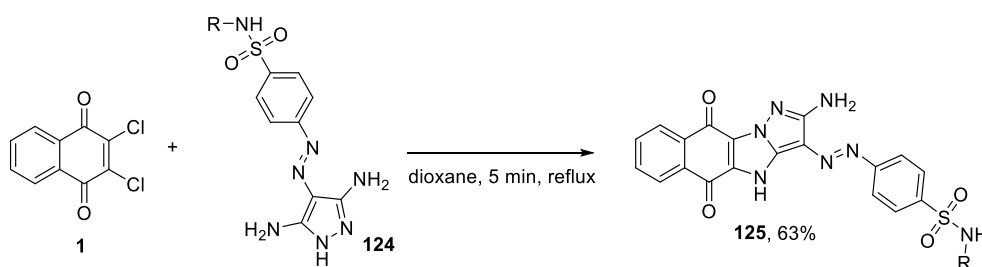


Схема 55

Разнообразные тиосемикарбазиды, содержащие фрагмент циклофана, также могут выступать в качестве перспективных исходных соединений для получения

конденсированных гетероциклических систем. Бфло показано, что длительное кипячение 2,3-дихлорнафтохинона **1** с гидразинкарботиоамидами **126** в присутствии оснований приводит к образованию целевых тиазолов **127** [77]. Синтезированный ряд веществ обладает высокой биологической активностью в отношении различных линий раковых клеток.

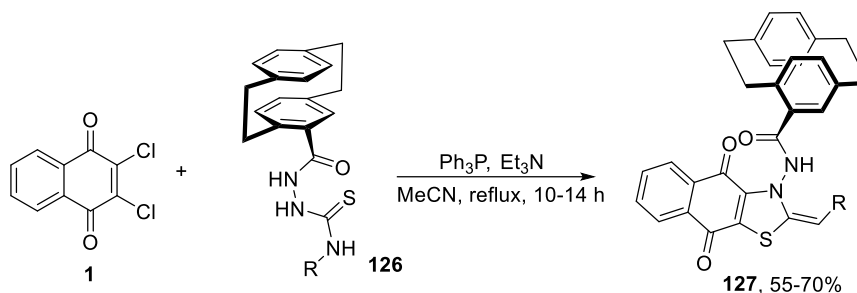


Схема 56

Пятичленные гетероциклические системы также могут быть получены на основе 2,3-дибромнафтохинона **30**. Так, в литературе описан двухстадийный подход к синтезу производных тиазола **128** [78]. На первой стадии исходный нафтохинон реагировал с водным раствором аммиака в диоксане, приводя к продукту монозамещения **34**. Дальнейшая реакция с изотиоцианатами в присутствии основания и оксида меди приводила с умеренными выходами к замещенным нафто[2,3-*d*]тиазолдионам **128**. Было показано, что синтезированные полициклические продукты обладают высокой цитотоксичностью.

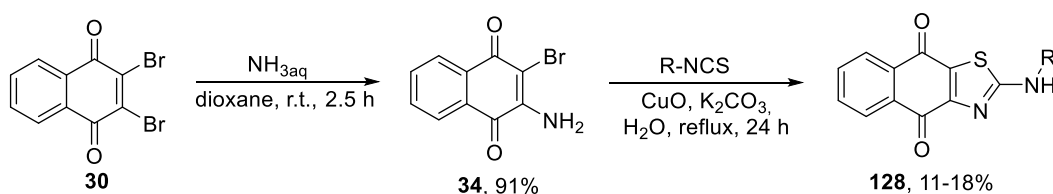


Схема 57

В литературе описан синтез 1,3-дитиолов **130** на основе реакции 2,3-дихлорнафтохинона с 1,2-дитиолтионами **129** [79]. Взаимодействие проводили при длительном кипячении исходных соединений в ксилоле. Ключевой особенностью рассматриваемого превращения является рециклизация 1,2-дитиольного цикла в соответствующий 1,3-аналог.

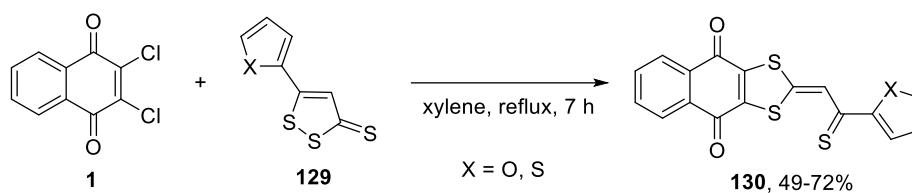


Схема 58

В работе [80] продемонстрирована возможность синтеза как пятичленных, так и семичленных гетероциклических систем. Было показано, что длительное перемешивание исходного 2,3-дихлорнафтохинона **1** с замещенными тиосемикарбазонами **131** в присутствии оснований приводит к образованию нафто[2,3-*d*]тиазолов **132** и нафто[2,3-*f*][1,3,4]тиадиазепинов **133**. Авторы предполагают, что тиадиазепины **133** являются промежуточными соединениями в синтезе целевых нафтотиазолов **132**.

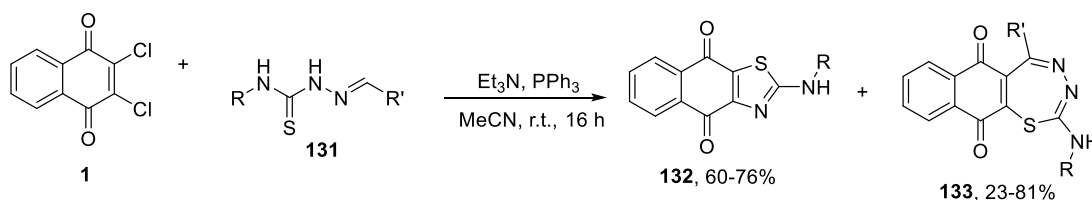


Схема 59

Производные триазолтиона **134** могут применяться для построения конденсированных гетероциклических систем. В работе [81] было показано, что взаимодействие 2,3-дихлорнафтохинона **1** с триазолтионом **134** в присутствии карбоната натрия в этаноле приводит к образованию нафто[2',3':4,5]тиазоло[2,3-*c*][1,2,4]триазолдиона **135**. Авторы исследовали электрохимические свойства полученного полициклического продукта.

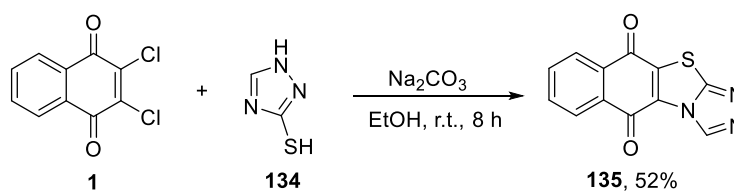


Схема 60

Таким образом, в литературе широко представлены методы синтеза конденсированных нафтохинонов, содержащих пятичленный цикл с двумя гетероатомами. Рассматриваемые подходы характеризуются большим разнообразием используемых реагентов и образующихся полициклических продуктов.

1.3 Пятичленные гетероциклы с тремя гетероатомами.

В литературе описано два примера аннелирования 2,3-дихлорнафтохинона пятичленными системами, содержащими три гетероатома. Так, в работе [82] продемонстрирована возможность получения нафто[2,3-с][1,2,5]тиазол-4,9-диона **138** на основе хинона **1**. Авторы разработали три подхода, позволяющих получить конечный полициклический продукт с хорошими выходами. Первый метод основан на взаимодействии нафтохинона **1** с *N*-сульфинилкарбаматом **136**, пиридином и тионилхлоридом. Также целевой тиadiaзол **138** образовывался при длительном кипячении галогенхинона **1**, этилкарбамата **137**, тионилхлорида и пиридина в бензоле. Кроме того, рассматриваемый гетероцикл может быть синтезирован реакцией с тиазеном в присутствии пиридина.

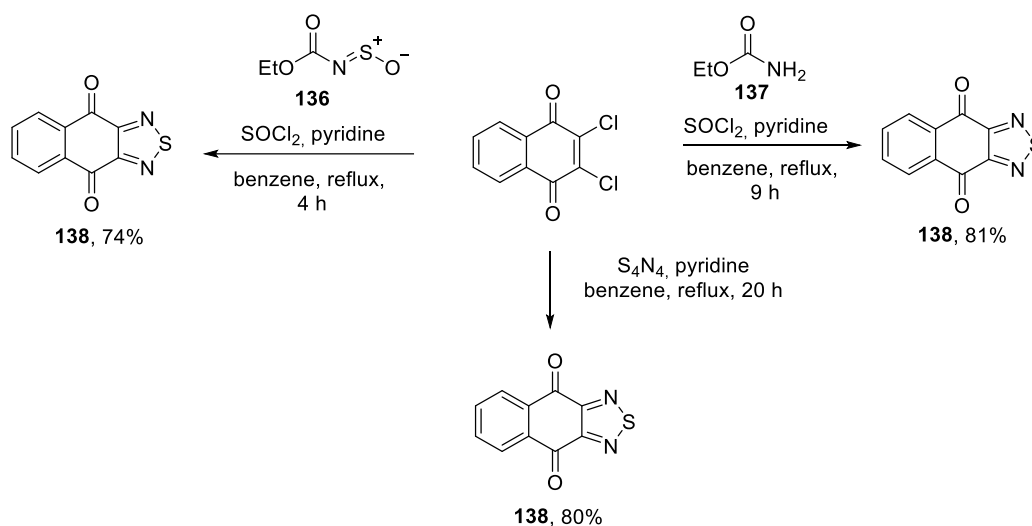


Схема 61

Родственный нафто[2,3-*d*][1,2,3]триазолдион **141** также может быть получен на основе 2,3-дихлорнафтохинона **1**. В работе [83] продемонстрирован трехстадийный подход к синтезу этого гетероцикла **141**. На первом этапе исходный нафтохинон кипятили с фталимидом калия в ацетонитриле. Далее полученный дизамещенный интермедиат **139** под действием гидразина превращался с хорошим выходом в диаминонафтохинон **140**. Заключительное взаимодействие с раствором оксида азота приводило к образованию целевого полициклического продукта **141**. Авторы показали, что последняя стадия

рассматриваемого превращения позволяет использовать полученный диамин **140** в качестве терапевтического средства для улавливания оксида азота.

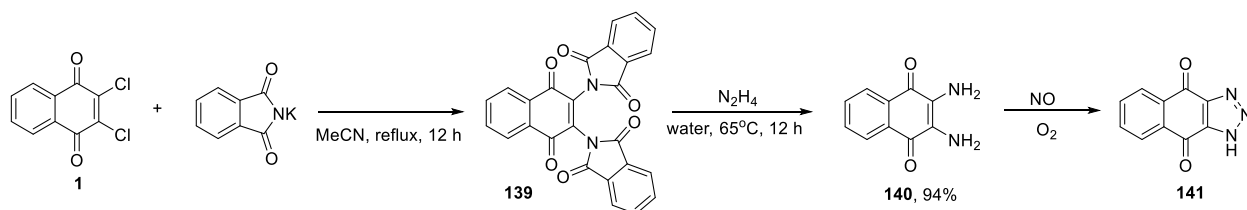


Схема 62

Таким образом, синтез продуктов рассматриваемого типа изучен в незначительной степени. В этом случае наличие в структуре трех последовательно связанных гетероатомов существенно снижает возможность получения таких соединений.

1.4. Шестичленные гетероциклы

1.4.1. Шестичленные гетероциклы с одним гетероатомом

Конденсированные системы, содержащие нафтохиноновый фрагмент и разнообразные шестичленные гетероциклы, широко представлены в литературе. Интересно отметить, что в отличие от пятичленных аналогов, основное количество публикаций посвящено системам с несколькими гетероатомами. При этом соединения с одним гетероатомом изучены в незначительной степени, что, по-видимому, связано со сложностью получения таких продуктов. Так, в работе [13] предложен одностадийный подход к синтезу целевых гетероциклических систем **142** на основе 2,3-дихлорнафтохинона **1**. Авторы осуществили многокомпонентную реакцию исходного хинона с 2-арилметиленималонитрилами в присутствии ацетата аммония. Было показано, что длительное нагревание приводит к целевым дигидробензо[*g*]хинолинам **142** с высокими выходами. Полученные полициклические продукты являются предшественниками биологически активных соединений, обладающих антибактериальными свойствами.

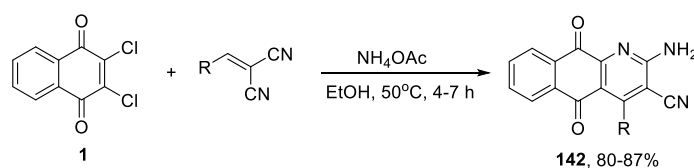


Схема 63

В литературепредставлен трехстадийный подход к синтезу конечного бензо[*b*]фенантридинтриона **147** [84]. На первом этапе производное дибромнафтохинона **143** взаимодействовало с гидразоном **144** в присутствии трис(диэтиламино)сульфония дифтортриметилсилката (TASF(ET)) при пониженной температуре в ТГФ, приводя к продукту монозамещения **145**. Затем, полученный интермедиат **145** окисляли в дихлорэтано с образованием соединения **146**. Дальнейшее нагревание приводило к образованию конечного полициклического продукта **147**. Полученное соединение является побочным продуктом в синтезе карбоциклических бактериальных метаболитов.

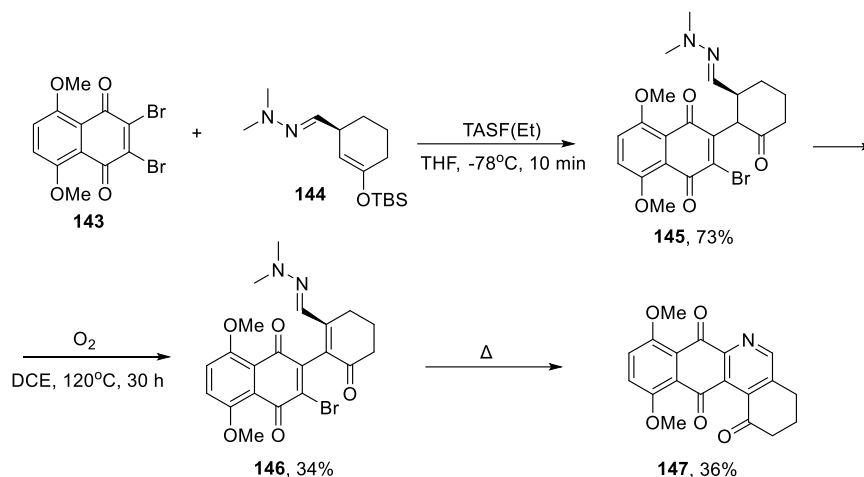


Схема 64

Ацетиленовые производные являются удобными исходными соединениями для синтеза различных полициклических структур. В работе [27] авторы предложили многостадийный подход к синтезу бензо[*g*]хинолиндиона **151**. На первом этапе исходный 2,3-дибромнафтохинон **30** вводили в реакцию с водным раствором аммиака, что привело к замещению одного атома брома. Далее для проведения реакции кросс-сочетания аминогруппа была превращена в ацетамидный фрагмент. Затем взаимодействие с ацетиленидом меди в присутствии палладиевого катализатора позволило получить интермедиат **148**. Дальнейшее удаление защитной ацетильной группы привело к образованию амина **149**. Затем продукт **150** был получен при окислении диоксидом марганца в хлороформе **149**. На заключительной стадии циклизация в присутствии пиперидина позволила синтезировать целевой бензо[*g*]хинолиндион **151**. Таким образом, авторы продемонстрировали возможность введения ацетиленовой группы в хиноновый фрагмент для дальнейшего получения конденсированной гетероциклической системы.

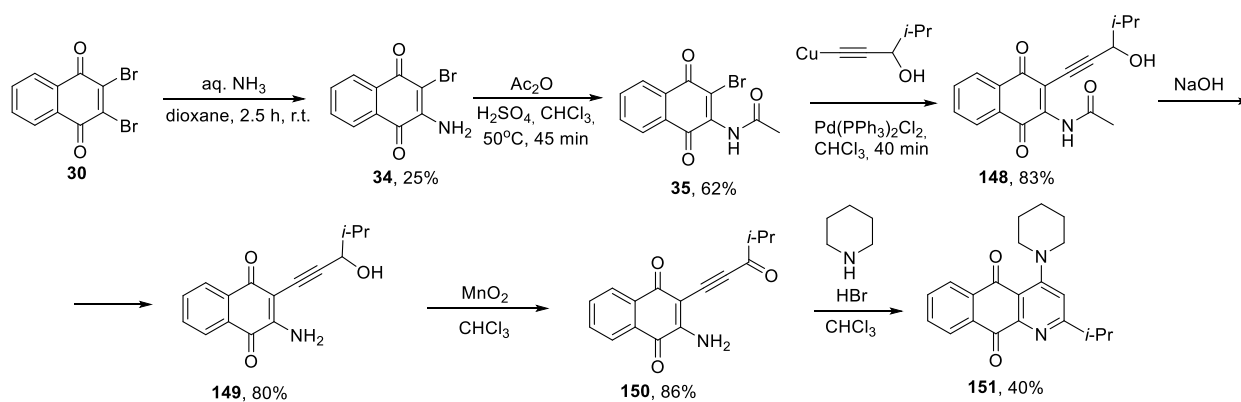


Схема 65

В литературе описан двухстадийный фотохимический способ синтеза конденсированных гетероциклических систем на основе 2,3-дибромнафтохинона [85]. На первой стадии конденсацией исходного хинона с аллиловым спиртом в присутствии карбоната цезия был получен продукт монозамещения **152**. Далее интермедиат **152** в присутствии уксусного ангидрида и пиридина в дихлорметане подвергали УФ-облучению, что привело к образованию смеси бензо[*g*]хромендиона **153** и винилнафто[1,2-*d*][1,3]диоксолил ацетата **154**. Таким образом, авторы продемонстрировали возможность применения фотохимических реакций для получения полициклических продуктов на основе 2,3-дибромнафтохинона.

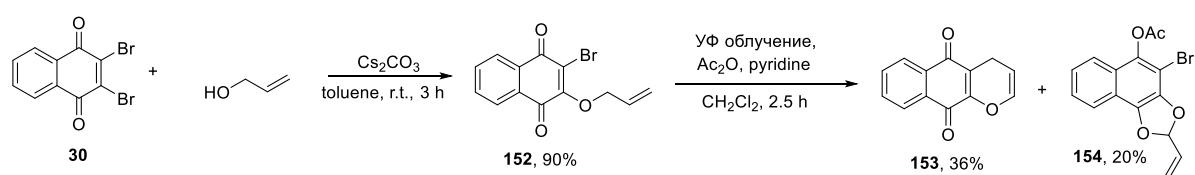


Схема 66

Таким образом, в литературе представлены немногочисленные подходы, позволяющие синтезировать конденсированные хиноны, содержащие шестичленный цикл с одним гетероатомом. Важно отметить, что в некоторых примерах для построения гетероциклических систем использовалась сложная последовательность многостадийных синтезов. Кроме того, представленный фотохимический метод аннелирования демонстрирует низкую селективность и приводит к смеси продуктов.

1.4.2. Шестичленные гетероциклы с двумя гетероатомами

В литературе представлены разнообразные методы конденсации 2,3-дигалогеннафтохинонов, приводящие к продуктам, содержащим шестичленный фрагмент с двумя гетероатомами. Например, в работе [86] продемонстрирована возможность получения дигидробензо[*g*]хиназолин-1(2*H*)-карбоксиимидамида **156** из 2,3-дихлорнафтохинона **1**. Авторы показали, что длительное кипячение галогенхинона с фенилбигуанидом **155** в ДМФА с низким выходом приводит к образованию полициклической системы **156**. Важно подчеркнуть, что ДМФА выступает в качестве третьего компонента в рассматриваемой циклизации.

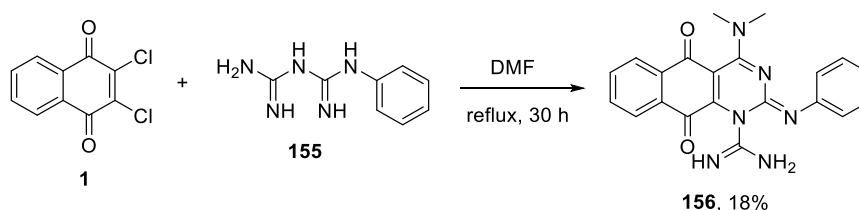


Схема 67

2,3-Дихлорнафтохинон является удобным исходным соединением для синтеза разнообразных гетероциклических систем рассматриваемого типа. Так, авторы предложили одностадийный подход к получению бензо[4,5]оксазоло[3,2-*a*]хиназолиндиона **158**, бензо[4,5]тиазоло[3,2-*a*]хиназолиндиона **159** и бензо[4,5]имидазо[1,2-*a*]хиназолиндиона **160** на основе нитрофенилазометинов **157** [87]. Разработанный метод позволяет синтезировать с умеренными выходами целевые полициклические пиримидины **158-160**, содержащие различные гетероатомы в своем составе.

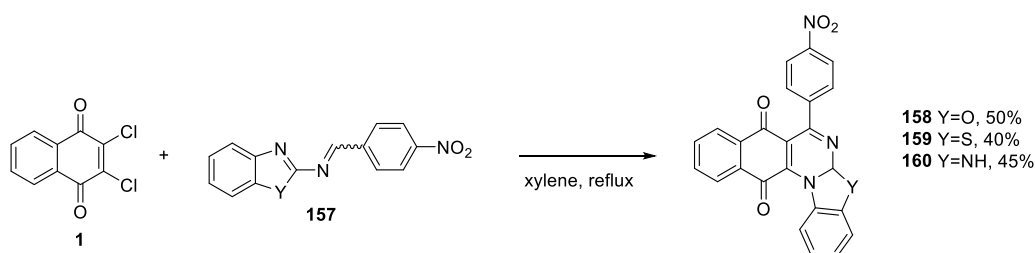


Схема 68

Для построения полициклических систем может применяться конденсация 2,3-диаминонафтохинона с 2-гидроксинафтохиноном. Например, в работах [88, 89] исследователи предложили многостадийный подход к синтезу дибензо[*a,i*]феназиндиона **161**. На первом этапе 2,3-дихлорнафтохинон **1** превращался в бис-фталимидное производное **139** путем нагревания с фталимидом калия в ацетонитриле. Дальнейшая

реакция образовавшегося интермедиата **139** с гидразином с хорошим выходом приводила к 2,3-диаминонафтохинону **140**. Дальнейшее взаимодействие полученного диамина с 2-гидроксинафтохиноном при кипячении в уксусной кислоте позволило получить полициклический продукт **161**. Было показано, что целевой дибензо[*a,i*]феназиндион **161** может быть использован для создания высокоэнергетических перезаряжаемых батарей, а также является колориметрическим и флуоресцентным хемосенсором для селективного и высокочувствительного обнаружения иодид-иона.

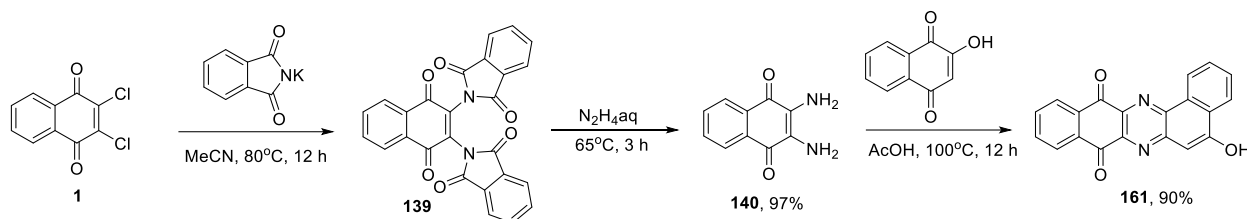


Схема 69

Замещенные анилины широко применяются для синтеза конденсированных гетероциклических систем на основе дигалогенхинонов. В работах [90-97] авторы описали трехстадийный подход к получению бензо[2,3-*b*]феназиндионов **165**. На первом этапе исходные дигалогеннафтохиноны кипятили с разнообразными анилинами, в результате чего с хорошими выходами образовывались продукты монозамещения **162**, **163**. Дальнейшее кипячение в ДМФА с азидом натрия, сопровождающееся отщеплением молекулы азота, привело к образованию целевых продуктов **164**. Полученные полициклические системы обладают биологической активностью по отношению к раковым клеткам, а также являются эффективными фотосенсибилизаторами для радикальной и катионной полимеризации.

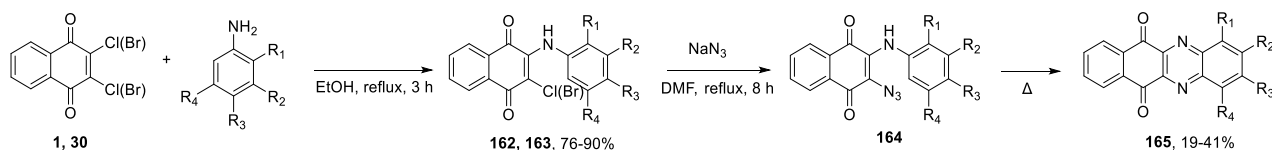


Схема 70

В литературе описано получение дигидробензо[*b*]феназиндиона на основе конденсации с 2,3-диаминопиридином [94]. Авторы показали, что взаимодействие исходного хинона **1** с аминопиридином в присутствии основания приводит к образованию целевого продукта **166**. Таким образом, исследователи разработали удобный препаративный подход, позволяющий синтезировать полициклическую систему **166** с хорошим выходом.

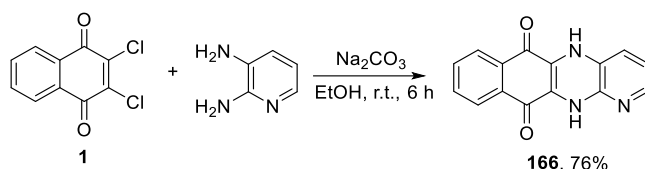


Схема 71

Родственные хинаксолин[2,3-*i*]феназиндионы могут быть получены с помощью реакции Бухвальда-Хартвига. В работе [98] показано, что взаимодействие 2,3-дихлорнафтохинона с диаминном **167** в присутствии палладиевого катализатора приводит к образованию полициклической системы **168**. Синтезированный продукт **168** может быть использован для создания органических полупроводников в электронных устройствах.

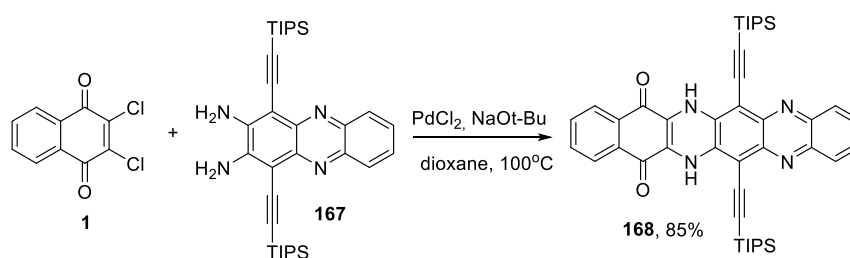


Схема 72

В литературе описан трехстадийный подход к синтезу пиазиннафтохинона **169** [99]. На первом этапе исходный хинон **1** подвергался длительному нагреванию с фталимидом калия в ацетонитриле. Затем, полученный продукт **139** был превращен в соответствующий 2,3-диаминонафтохинон **140** в результате реакции с гидразином. На заключительной стадии целевой пиазиннафтохинон **169** был получен в результате длительного кипячения с гексакетогексаноном в уксусной кислоте. Авторы полагают, что синтезированный продукт может быть использован в качестве органического катодного материала.

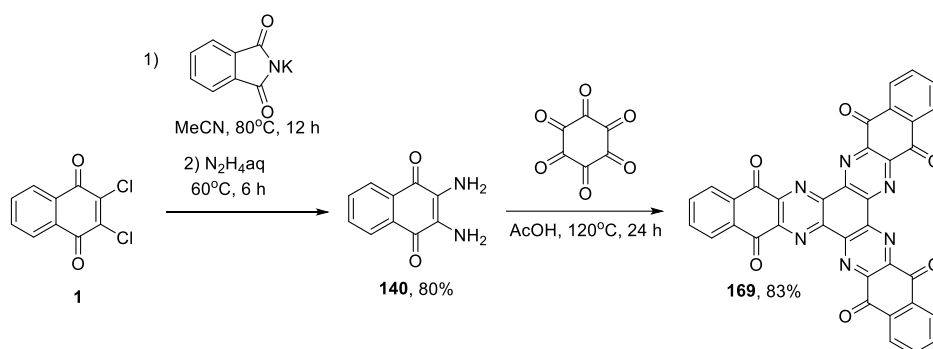


Схема 73

В литературе описано получение родственного дипиридо[3,2-а:2',3'-с]феназиндиона **170** в три стадии из 2,3-дихлорнафтохинона **1** [100]. В этом случае конечный полициклический продукт **170** был синтезирован с хорошим выходом при нагревании 2,3-диаминонафтохинона **140** с фенантролиндионом в уксусной кислоте. Синтезированный пиразионафтохинон далее был использован для получения комплексов рутения.

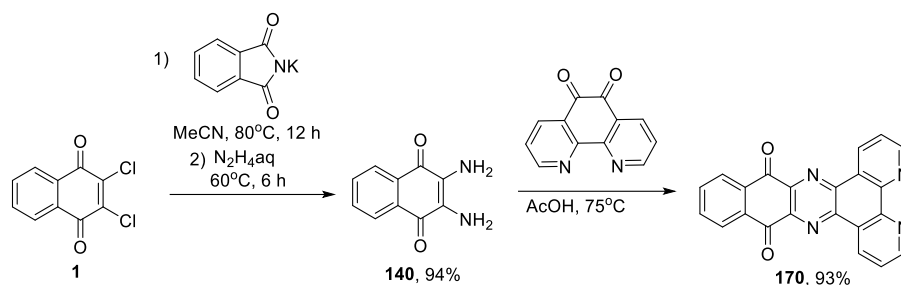


Схема 74

Кроме того, в литературе [101] описан другой подход к синтезу дипиридо[3,2-а:2',3'-с]феназиндиона **170**. На первом этапе реакцией с водным раствором аммиака был получен продукт монозамещения **171**. Полученный амин затем превращали в ацетильное производное **172**. Дальнейшее замещение атома хлора под действием водного раствора аммиака в диоксане приводило к интермедиату **173**. Целевой пиразионафтохинон с хорошим выходом получали при кипячении с фенантролиндионом в метаноле. В рассматриваемом случае конечный полициклический продукт применялся для синтеза комплексов рения.

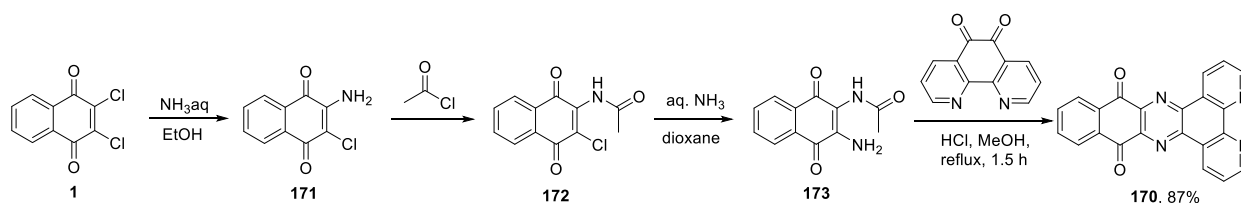


Схема 75

В работе [102] продемонстрирована возможность получения бензо[*g*]хиноксалиндиона **177** в несколько стадий из производного дихлорнафтохинона **174**. На первой стадии исходный хинон **174** был превращен в соответствующий диазид **175** при взаимодействии с азидом натрия. Затем полученный интермедиат обрабатывался водным раствором дитионита натрия, в результате чего с низким выходом был получен триаминонафтохинон **176**. Дальнейшее нагревание в водном растворе глиоксаля привело к образованию целевого продукта **177**. Авторы предполагают, что синтезированный пиразиннафтохинон **177** может быть использован в качестве красителя.

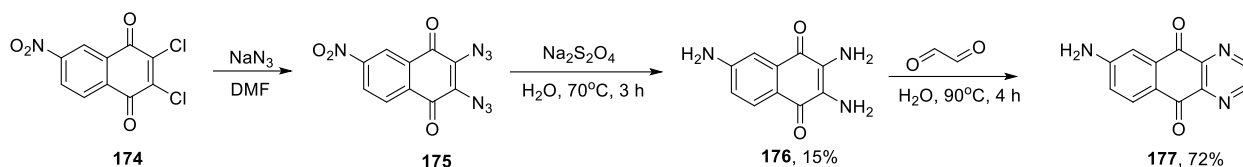


Схема 76

В работе [103] продемонстрирован трехстадийный подход к синтезу бензо[*b*]феноксазиндиона **180**. На первом этапе хинон **1** взаимодействовал с пиридином с образованием пиридиновой соли **178**. Далее реакцией полученной соли с 2-аминофенолом был получен интермедиат **179**. На заключительной стадии процесса соединение **179** кипятили в пиридине, в результате чего с хорошим выходом образовывался полициклический продукт **180**.

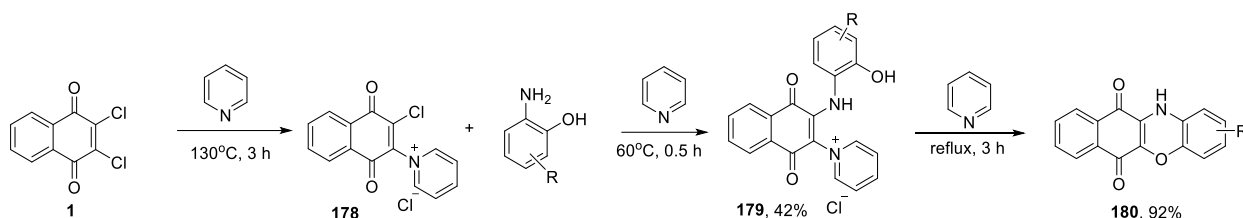


Схема 77

В литературе описан одностадийный подход к синтезу родственного бензофеноксазина **182** [104]. Авторы показали, что взаимодействие 2,3-дихлорнафтохинона с замещенными 2-аминофенолами **181** приводит к образованию целевого гетероциклического продукта **182**. Синтезированные соединения обладают антимикробной и противогрибковой активностью.



Схема 78

Наряду с получением шестичленных гетероциклических систем, содержащими в своем составе атом азота, в литературе также присутствуют примеры синтеза производных диоксана на основе 2,3-дихлорнафтохинона **1**. В работе [105] авторы разработали двухстадийный подход к синтезу нафто[2,3-*b*][1,4]диоксиндиона **184**. На первой стадии два атома хлора замещались на метокси-группы под действием метанола в присутствии поташа. Дальнейшее взаимодействие полученного интермедиата с этиленгликолем в присутствии

карбоната калия с хорошим выходом приводило к целевому полициклическому продукту **184**. Было продемонстрировано, что синтезированное соединение обладает биологической активностью в отношении раковых клеток.

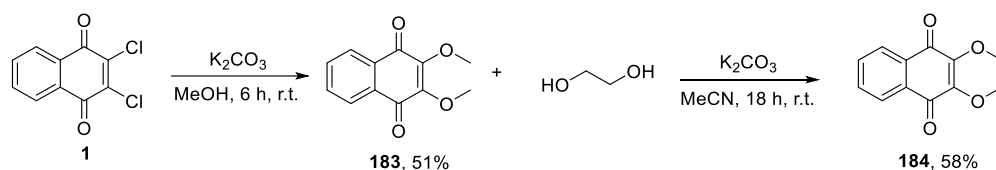


Схема 79

Родственные нафтодителиндиионы также могут быть получены из дихлорнафтохинона **1**. В работе [106] было показано, что длительное перемешивание хинона **1** с этандитиолом **185** приводило к образованию полициклического продукта **186**. Синтезированное соединение обладает высокой цитотоксичностью против различных линий раковых клеток.

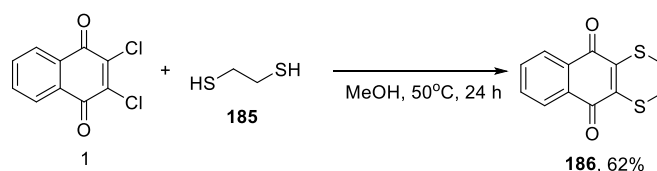


Схема 80

Кроме того, в литературе описано получение нафто[2,3-*b*][1,4]дитииндиона **186** в две стадии [107]. На первом этапе исходный дихлорнафтохинон **1** реагировал с этандитиолом **185** с образованием продукта монозамещения **187**. Далее полученный интермедиат перемешивали в метаноле в течение 12 часов. В результате с хорошим выходом был получен целевой нафтодителиндион **186**. Авторы показали, что синтезированный продукт обладает высокой цитотоксичностью.

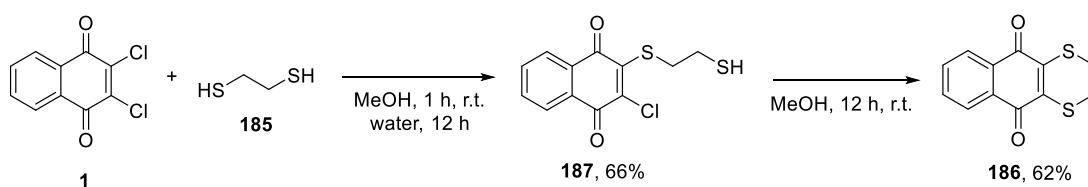


Схема 81

Дитиолилфосфонаты **188** также могут применяться для синтеза нафто[2,3-*b*][1,4]дитииндионов **189**. Например, в работе [108] авторы показали, что взаимодействие 2,3-дихлорнафтохинона **1** с дитиолилфосфонатом **188** в присутствии бутиллития приводит к образованию полициклической системы **189**. Было продемонстрировано, что

синтезированные соединения способны к фотоиндуцированному внутримолекулярному переносу электронов.

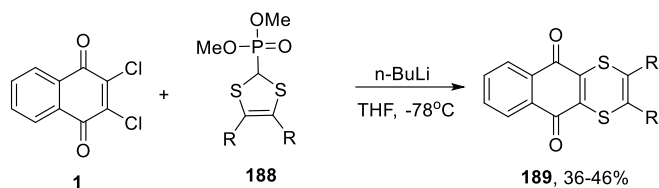


Схема 82

Таким образом, в литературе представлены многочисленные примеры получения конденсированных нафтохинонов, содержащих в своем составе шестичленный цикл с двумя гетероатомами. Стоит отметить, что в ряде случаев использовалась сложная последовательность многостадийных синтезов. Полученные полициклические продукты обладают широким спектром биологической активности, а также находят применение в различных областях науки и техники.

1.4.3. Шестичленные гетероциклы с тремя гетероатомами

В литературе представлены разнообразные методы конденсации 2,3-дигалогеннафтохинонов, приводящие к продуктам, содержащим шестичленный фрагмент с тремя гетероатомами. Так, в работах [109, 110] предложен одностадийный подход к синтезу нафто[2,3-*e*][1,3,4]тиадиазиндиона **191**. Было показано, что длительное кипячение 2,3-дихлорнафтохинона **1** с замещенными тиосемикарбазидами **190** в присутствии трифенилфосфина и триэтиламина приводит к образованию смеси полициклических продуктов **191** и **192**. Таким образом, авторы разработали метод, позволяющий синтезировать производные нафтохинона, содержащий пяти- и шестичленные гетероциклические системы.

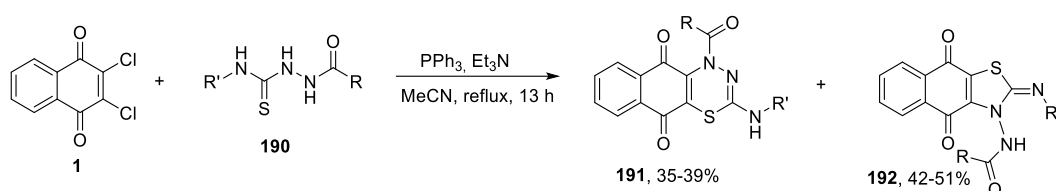


Схема 83

Использование производного тиосемикарбазида может привести и к селективному получению нафто[2,3-*e*][1,3,4]тиадиазиндиона **194**. В работе [111] показано, что при взаимодействии 2,3-дихлорнафтохинона **1** с тиосемикарбазидом **193** в присутствии триэтиламина с хорошим выходом образуется полициклический продукт **194**.

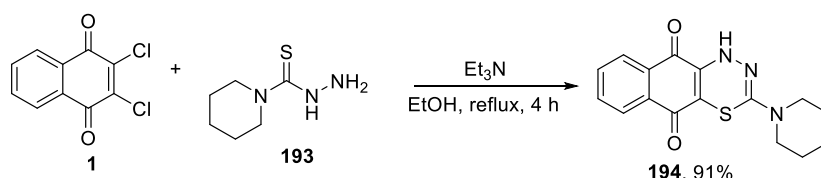


Схема 84

Родственный нафто[2,3-*e*][1,3,4]тиадиазиндион может быть получен из гидразинкарботиоамида **195**. В работе [112] показано, что длительное перемешивание исходного хинона **1** с соединением **195** при комнатной температуре приводит к образованию полициклической системы **196**. Представленное превращение демонстрирует, что используемый гидразинкарботиоамид **195** выступает эффективным донором электронов для синтеза целевых гетероциклических структур.

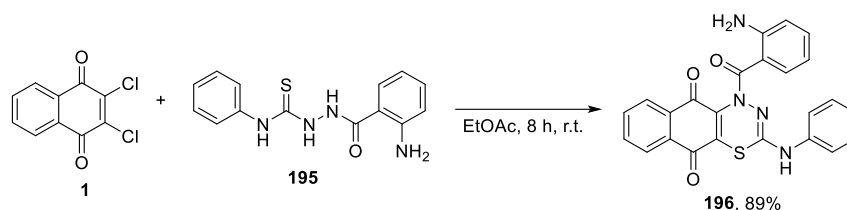


Схема 85

Продукт **198**, содержащий два нафто[2,3-*e*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазиндионовых фрагмента может быть получен из соответствующего производного триазолтиола **197**. В работе [113] авторы показали, что кипячение дихлорнафтохинона **1** с бис-триазолом **197** в присутствии триэтиламина приводит к образованию биснафто[2,3-*e*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазиндиону **198**. Представленное превращение демонстрирует возможность получения сложных полициклических структур, содержащих в своем составе множество различных гетероатомов.

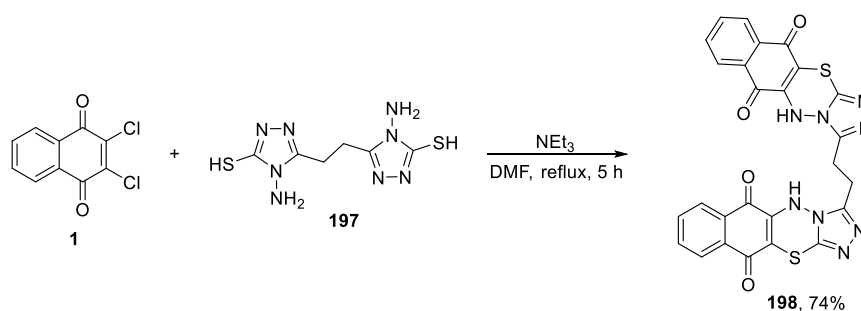


Схема 86

В литературе присутствуют разнообразные примеры использования триазолтиолов для построения полициклических систем на основе 2,3-дихлорнафтохинона **1**. Так, в работах [114, 115] было показано, что длительное кипячение исходного хинона **1** с триазолтиолом **199** в присутствии основания приводит к целевому нафто[2,3-*e*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазину **200**. Исследование биологической активности продемонстрировало эффективные фунгицидные свойства синтезированного продукта.

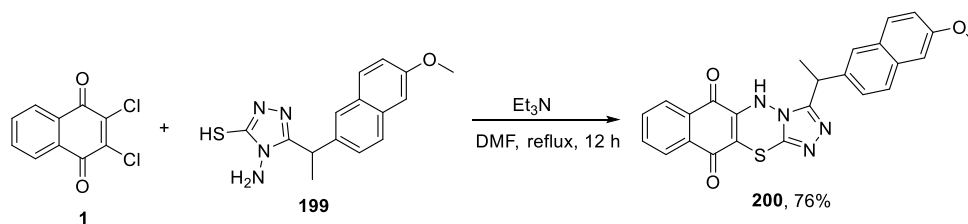


Схема 87

Родственный нафто[2,3-*e*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазиндион **202** также был синтезирован по методу, описанному выше. Авторы [116] исследовали биологическую активность синтезированной полициклической системы **202** и показали, что данное соединение обладает антимикробным действием по отношению к грамположительным и грамотрицательным бактериям.

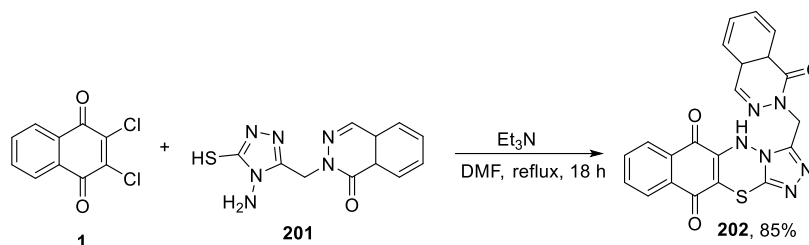


Схема 88

В работе [117] описано получение целевого нафто[2,3-*e*][1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазина **204** без использования основания. Было показано, что полициклическая система **204** с хорошим выходом образуется при кипячении 2,3-дихлорнафтохинона **1** с триазолтиолом **203** в этаноле. Синтезированный продукт **204** обладает умеренной противоопухолевой активностью.

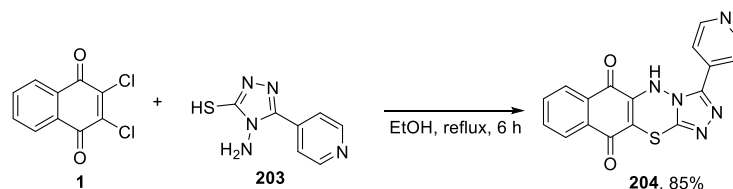


Схема 89

Замещенные оксадиазины могут быть получены при взаимодействии 2,3-дихлорнафтохинона с гидразонами. Например, в работе [118] предложен двухстадийный подход к синтезу нафто[2,3-*e*][1,3,4]оксадиазиндиона **207**. На первом этапе конденсацией исходного хинона с гидразоном **205** был получен интермедиат **206**. Дальнейшее кипячение соединения **206** в метаноле в присутствии метилата натрия привело к образованию целевого оксадиазина **207**.

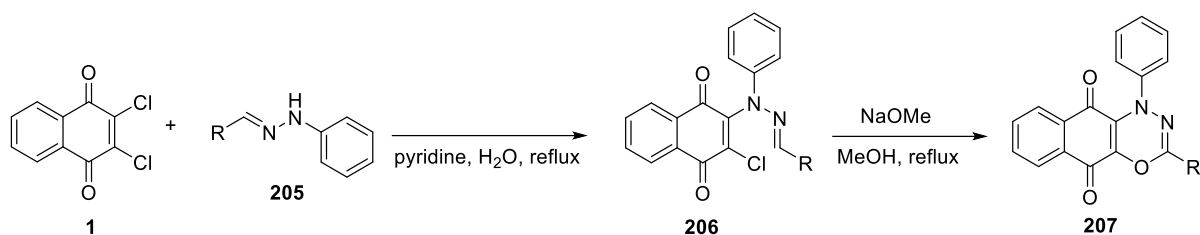


Схема 90

Конденсированные производные тиазола могут быть получены на основе 2,3-дихлорнафтохинона. В работе [119] описано взаимодействие исходного хинона с тиазолидином **208**, приводящее к образованию нафто[2,3-*e*]тиазоло[4,3-*b*][1,3,4]оксадиазиндиона **209**. Реакцию проводили при длительном перемешивании смеси исходных соединений в пиридине при комнатной температуре. Представленное превращение открывает возможность одностадийного получения подобных конденсированных гетероциклических систем.

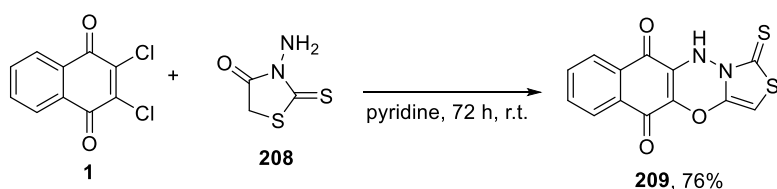


Схема 91

В работах [120, 121] представлен двухстадийный подход к получению конденсированного оксазафосфининдиона **211**. На первом этапе из исходного дихлорнафтохинона получали 2-амино-3-гидроксинафтохинон **210**. Далее выделенный интермедиат взаимодействовал с различными кетонами и алкилфосфородихлоридитом с образованием целевого нафто[2,3-*e*][1,4,2]оксазафосфининдиона **211**. Авторы показали, что синтезированные полициклические продукты являются эффективными агентами против всех линий раковых клеток.

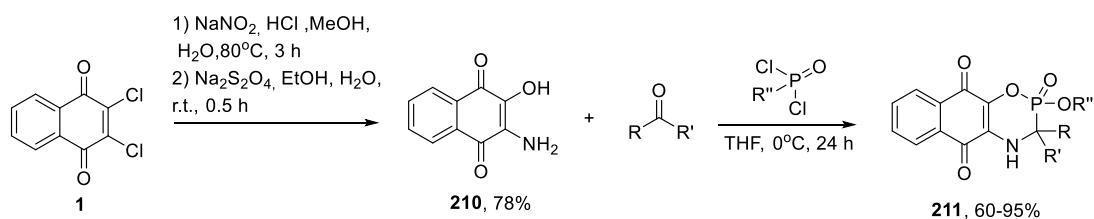


Схема 92

Для синтеза гетероциклических систем на основе 2,3-дихлорнафтохинона может быть использован триазолтиол **212**. В работе [122] было показано, что в зависимости от

времени реакции могут быть получены два типа продуктов: нафто[2,3-*e*][1,2,4]триазоло[5,1-*c*][1,2,4]триазиндионы **213** и **214**. Синтезированные полициклические соединения обладают высокой антибактериальной активностью.

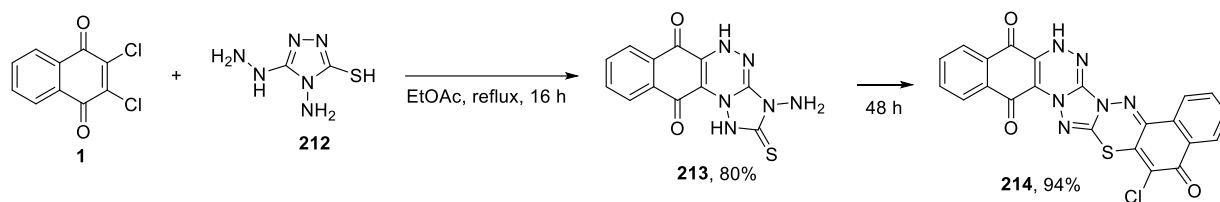


Схема 93

Таким образом, в литературе представлены разнообразные методы построения конденсированных шестичленных полициклических систем, содержащих в своем составе три гетероатома. В большинстве случаев в качестве исходных соединений использовались производные тиосемикарбазида и разнообразные триазолтиолы. Большинство синтезированных полициклических продуктов обладает высокой биологической активностью по отношению к раковым клеткам, бактериям и грибкам.

1.5. 7-10-членные циклы.

Примеры построения конденсированных систем, содержащие нафтохиноновый фрагмент и разнообразные 7-10-членные гетероциклы немногочисленны. Наибольшее число работ посвящено системам, содержащим семи- и девятичленные циклы. При этом соединения с одним гетероатомом изучены в незначительной степени, что, по-видимому, связано со сложностью получения таких продуктов. Так, в работе [123] был предложен двухстадийный подход к синтезу полициклической системы **217**. На первом этапе исходный 2,3-дибромнафтохинон реагировал с амином **215** и в результате был получен продукт монозамещения **216**. Дальнейшая циклизация в присутствии ацетата палладия и трифенилфосфина привела к образованию целевого нафто[2,3-*b*]азепиндиона **217**. Авторы показали, что синтезированные продукты обладают высокой цитотоксичностью.

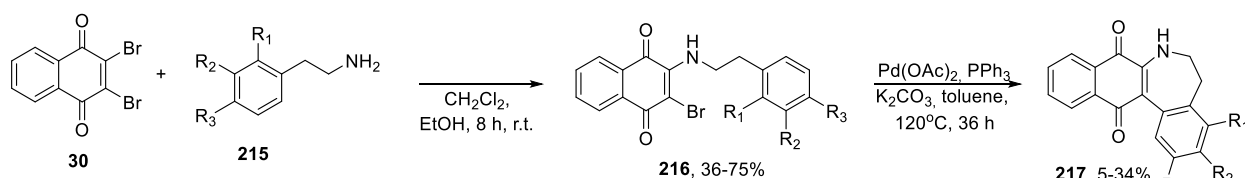


Схема 94

В литературе [124] представлен двухстадийный фотохимический подход к синтезу конденсированных азепинов **220**. На первой стадии смесь 2,3-дибромнафтохинона **30** и амина **218** подвергалась микроволновому излучению с образованием аминафтохинона **219**. Дальнейшее облучение видимым светом в присутствии поташа привело к конечному нафто[2',3':2,3]азепино[4,5-*b*]индолдиону **220**. Кроме того, в работе [125] показано, что заключительная циклизация может быть осуществлена с помощью реакции кросс-сочетания. В этом случае реакцию проводили в присутствии ацетата палладия и поташа в условиях микроволнового облучения. Исследователи предполагают, что синтезированные продукты могут быть использованы в качестве синих пигментов.

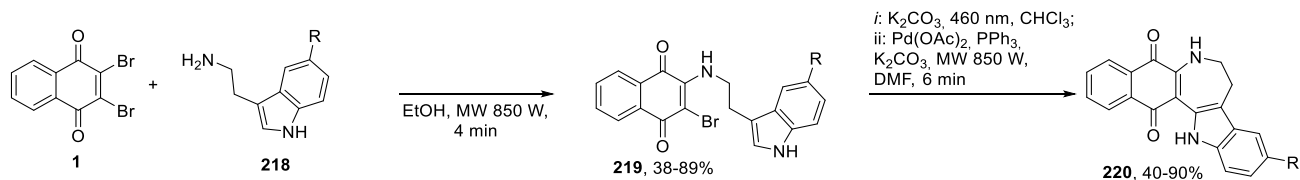


Схема 95

Родственные оксепины могут быть получены на основе дигалогеннафтохинонов. В работе [126] было продемонстрировано, что взаимодействие нафтохинона **1** с аминотиофеном **221** приводит к образованию нафто[2,3-*f*]тиено[3,2-*d*]оксепина **222**. Таким

образом, авторы разработали удобный подход, позволяющий синтезировать оксепин **222** с хорошим выходом.

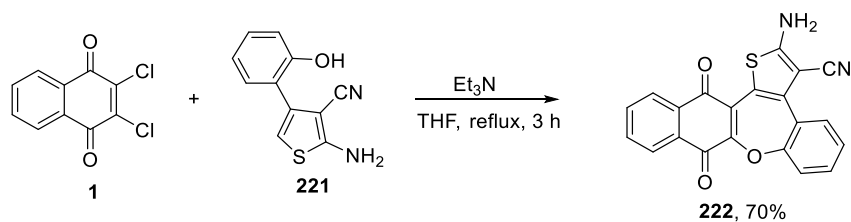


Схема 96

В литературе присутствует лишь один пример построения восьмичленного гетероцикла на основе дигалогенхинона. Так, в работе [127] описано взаимодействие 2,3-дихлорнафтохинона с бутандитиолом **223**, приводящее к образованию нафто[2,3-*b*][1,4]дитиоциндина **224**. Полученное соединение проявило себя как высокоэффективный агент против различных линий раковых клеток.

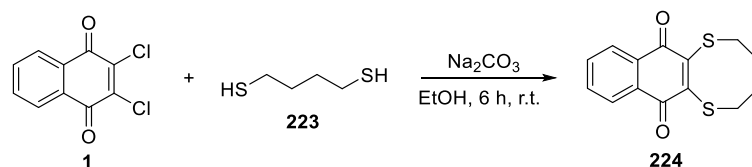


Схема 97

Кроме того, применение дитиолов позволяет синтезировать девятичленные конденсированные системы. Например, было показано, что взаимодействие 2,3-дихлорнафтохинона **1** с дитиолом **225** приводит к образованию нескольких типов продуктов: нафто[2,3-*b*][1,4,7]тритиона **226**, нафто[2,3-*b*:2',3'-*k*][1,4,7,10,13,16]гексатиоциклооктадецина **227** и нафто[2,3-*i*][1,2,5,8,11,14]гексатиациклогексадецина **228** [128]. Синтезированные соединения обладают фунгицидной и антибактериальной активностью.

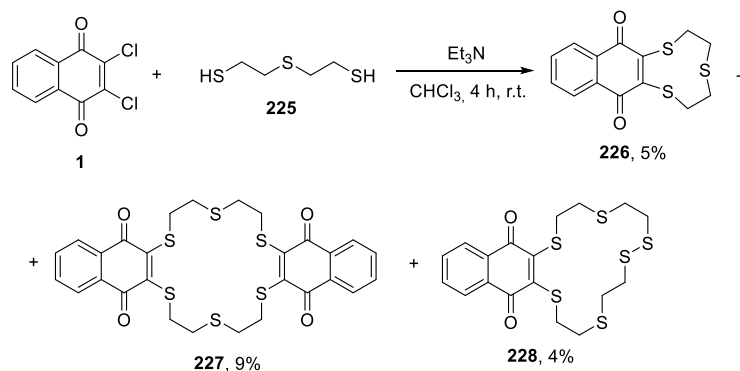


Схема 98

В работе [129] описан двухстадийный подход к синтезу родственного нафто[2,3-*b*][1,4,7]триоксониндиона **229**. На первом этапе два атома хлора в исходном нафтохиноне **1** замещались на метокси-группы под действием карбоната калия в метаноле. Дальнейшее взаимодействие в присутствии основания с диэтиленгликолем приводило к образованию триоксонина **229**. Авторы показали, что синтезированный продукт обладает высокой активностью по отношению к раковым клеткам.

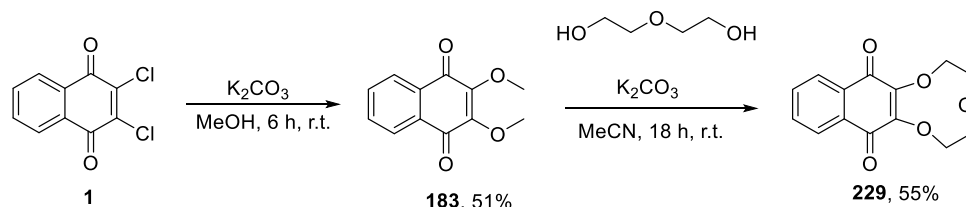


Схема 99

Дихлорнафтохинон **1** широко применяется для синтеза разнообразных фоторедокс-переключаемых кавитандов, находящих свое применение в различных областях науки и техники. Так, в работах [130-134] было показано, что взаимодействие исходного хинона **1** с циклооктафаном **230** в присутствии основания приводит к образованию макроцикла **231**. Синтезированный продукт далее использовался для получения рутениевых комплексов, которые могут применяться в качестве сенсоров.

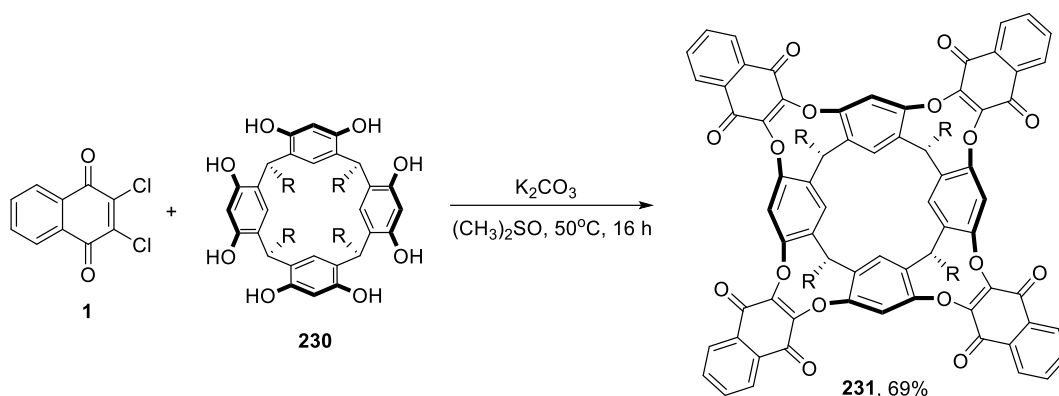


Схема 100

Родственные кавитанды также могут быть получены при взаимодействии 2,3-дихлорнафтохинона с макроциклической молекулой **232**. В статьях [135, 136] было продемонстрировано, что длительное перемешивание хинона **1** с соединением **232** в присутствии 9-борабицикло[3.3.1]нонана (9-BBN) приводит к образованию полициклического продукта **233**. Полученный кавитанд может быть использован в качестве молекулярного переключателя.

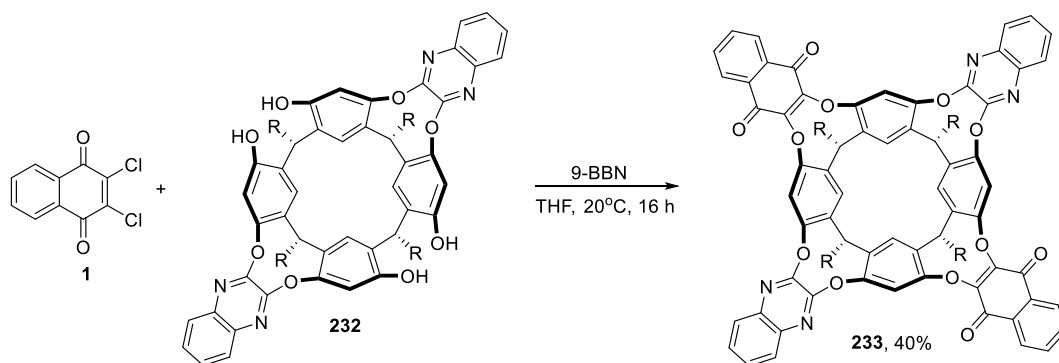


Схема 101

В литературе описано получение десятичленной гетероциклической системы на основе 2,3-дихлорнафтохинона. В работе [137] было показано, что длительное перемешивание хинона **1** с гександитиолом **234** приводит к образованию полициклических систем **235** и **236**. Авторы полагают, что синтезированные продукты могут использоваться в качестве органических красителей.

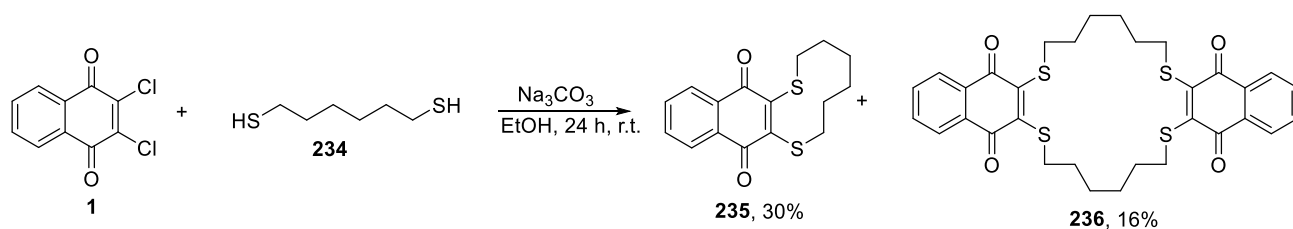


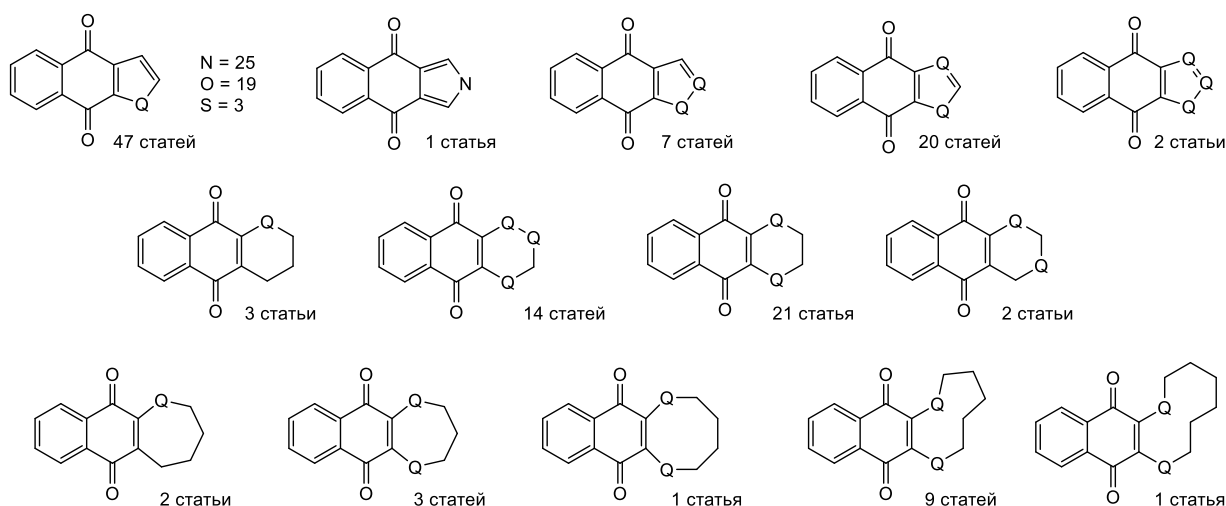
Схема 102

Таким образом, примеры гетероциклических систем на основе дигалогенхинонов, содержащих семи-десятичленные циклы в литературе немногочисленны. Стоит отметить, что в большинстве случаев для синтеза подобного рода структур использовались различные диолы или дитиолы. Полученные продукты обладают широким спектром биологической активности, а макроциклические аналоги находят применение в материаловедении.

Подводя итог литературному обзору, можно сказать, что дигалогеннафтохиноны являются удобными исходными соединениями для построения конденсированных гетероциклических систем. В литературе продемонстрировано множество подходов, позволяющих синтезировать полициклические продукты этого типа. Стоит отметить, что подавляющее большинство подходов к сборке гетероциклических систем на основе дигалогеннафтохинонов основано на их реакциях с биснуклеофилами (Таблица 1). В то же время, некоторые гетероциклы плохо сочетаются с подобным подходом и требуют более сложной сборки. Например, этим объясняется немногочисленность публикаций по

аннелированию дигалогеннафтохинонов с образованием шестичленных гетероциклов с одним атомом (см. главу 1.4.1).

Таблица 1. Известные в литературе типы конденсированных гетероциклических систем на основе дигалогеннафтохинонов.



Гетероциклические соединения, содержащие нафтохиноновый фрагмент, находят широкое применение в различных областях науки и техники. Кроме того, большинство продуктов этого класса представляет значительный интерес для создания лекарственных препаратов. Несмотря на представленное разнообразие синтетических методов, в литературе полностью отсутствуют примеры построения конденсированных систем на основе гексафтор-1,4-нафтохинона. Учитывая разнообразное применение полициклических продуктов, содержащих нафтохиноновое ядро, значительный интерес представляет исследование реакционной способности полифторированного хинона по отношению к различным агентам. Такое детальное изучение химического поведения перфторнафтохинона является необходимым условием для дальнейшего применения в синтезе конденсированных производных. Исходя из вышесказанного, разработка подходов, открывающих доступ к разнообразным гетероциклическим системам на основе гексафтор-1,4-нафтохинона, является актуальной задачей.

Глава 2. Разработка методов функционализации гексафтор-1,4-нафтохинона, в том числе аннелирования гетероциклов к хиноидному фрагменту (обсуждение результатов)

В литературе описаны разнообразные способы синтеза конденсированных гетероциклических соединений с использованием 2,3-дигалогеннафтохинонов в качестве исходных соединений. В то же время отсутствуют примеры построения конденсированных гетероциклических систем на основе гексафтор-1,4-нафтохинона **1**. Более того, известны лишь немногочисленные реакции перфторнафтохинона **1** с различными нуклеофилами. Так, в работах [8, 139, 140] было показано, что конденсация хинона **1** с аминами позволяет синтезировать как моно-, так и дизамещенные продукты (Схема 103, а). В то же время реакция нафтохинона **1** с алифатическими спиртами приводит к образованию продуктов монозамещения – производных пентафторнафтохинона [141] (Схема 103, б), тогда как реакция с меркаптанами дает только продукты дизамещения [7] (Схема 103, с). В работах [10, 138] описано взаимодействие исходного хинона **1** с фосфинами. Было показано, что реакция приводит к образованию цвиттер-ионных соединений (Схема 103, d). При этом известны немногочисленные примеры взаимодействия перфторнафтохинона **1** с C-нуклеофилами [142, 143] (Схема 103, е, f). Исходя из вышесказанного, значительный интерес представляет разработка новых подходов к функционализации перфторнафтохинона и создание синтетических методов, позволяющих осуществлять аннелирование хиноидного фрагмента с образованием гетероциклов.

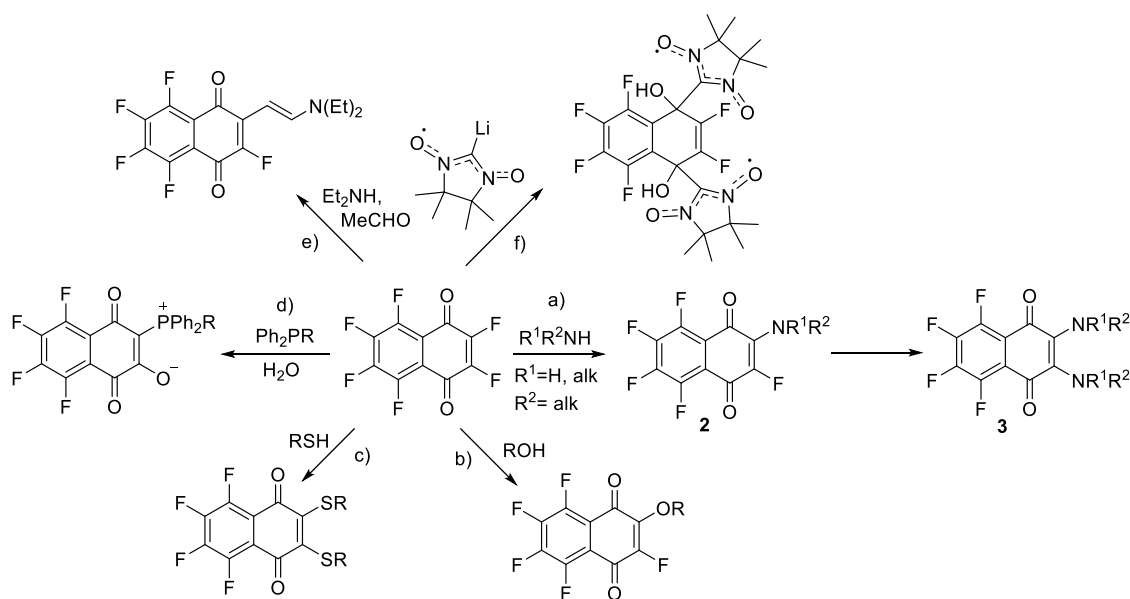


Схема 103

2.1. 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

В настоящей главе представлены результаты изучения взаимодействия гексафтор-1,4-нафтохинона с различными ацилгидразинами. В результате был разработан простой подход к получению ранее неописанных *N'*-(3,5,6,7,8-пентафторо-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил)гидразидов.

Исходный 2,3,5,6,7,8-гексафтор-1,4-нафтохинон **1** был синтезирован окислением перфторнафталина дымящей азотной кислотой по описанной в литературе [144] методике. 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 (Схема 104).

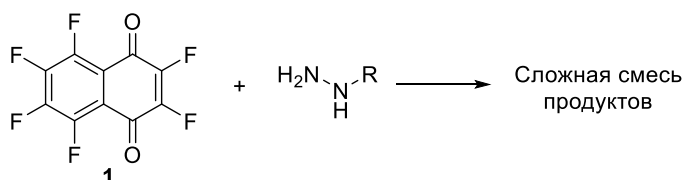


Схема 104

По-видимому, в данном случае нуклеофильное замещение сопровождается различными окислительно-восстановительными процессами из-за выраженных окислительных свойств исходного хинона **1**. В целях снижения восстановительной способности гидразинов мы обратились к реакциям с арилгидразинами, 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. Поэтому из приведенных выше результатов можно сделать вывод, что рассматриваемая конденсация невозможна для арил- и гетероарилгидразинов из-за побочных окислительно-восстановительных процессов.

Далее было исследовано взаимодействие гексафтор-1,4-нафтохинона **1** с тозилгидразином в этаноле и ацетонитриле (Схема 105). При комнатной температуре реакция не протекала, и были выделены только исходные соединения. Кипячение реакционной смеси 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.

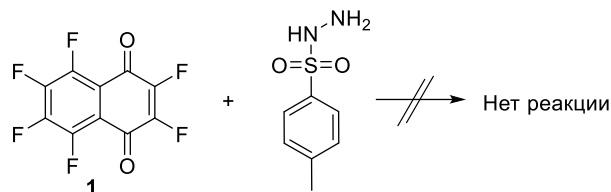
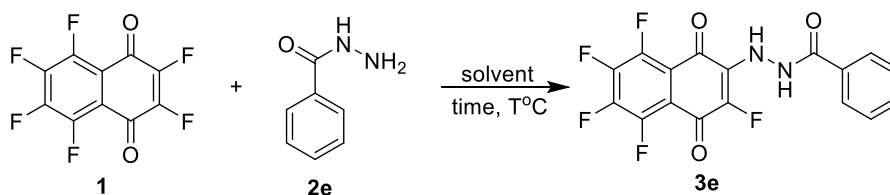


Схема 105

Далее была исследована реакция хинона **1** с различными ацилгидразинами **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 **1**. Для изучения взаимодействия с хиноном **1** в качестве модельного объекта был выбран бензоилгидразин. Для подбора оптимальных условий варьировались растворитель, время и температура процесса. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1. Оптимизация условий реакции.

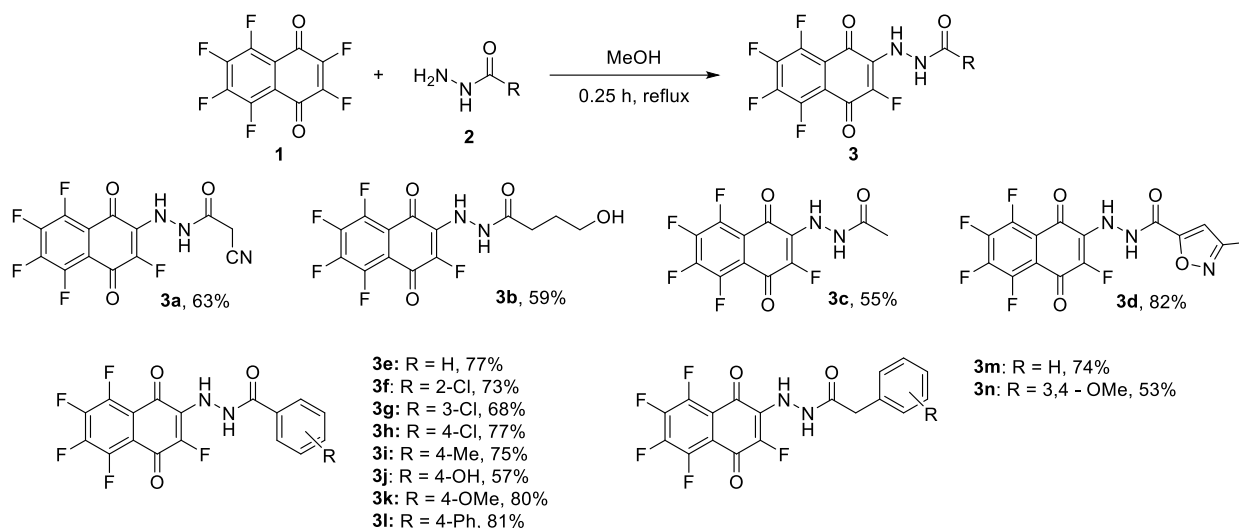


№	Растворитель	Температура	Время, ч	Выход, %
1	MeCN	25	8	42
2	ДМСО	25	8	30
3	Диоксан	25	8	34
4	CH ₂ Cl ₂	25	8	18
5	EtOH	25	8	51
6	MeOH	25	8	57
7	MeOH	кипение	8	72
8	MeOH	кипение	12	71
9	MeOH	кипение	1	77
10	MeOH	кипение	0.25	77

Реакцию проводили в различных растворителях при комнатной температуре в течение 8 ч. При этом наиболее высокий выход был достигнут при использовании метанола в качестве растворителя (таблица 1, примеры 1–6). Проведение реакции при кипячении несколько повышало выход продукта **3e** (таблица 1, пример 7). Увеличение времени проведения исследуемой реакции до 12 ч не повлияло на выход соединения **3e** (таблица 1, пример 8), наоборот уменьшение времени реакции до 1 ч привело к увеличению выхода до 77% (таблица 1, пример 9). Более того, было показано, что перемешивание при кипении в метаноле в течение 15 минут приводит к полному завершению рассматриваемой реакции (Таблица 1, пример 10). Таким образом, оптимальными условиями для конденсации хинона **1** и бензоилгидразина являются перемешивание при кипении в метаноле в течение 15 минут.

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** (Таблица 2). 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 ацилгидразинах не препятствует изучаемой конденсации.

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



Условия реакции: **1** (0.5 ммоль, 0.13 г), **2** (0.5 ммоль), метанол (2 мл), кипячение с обратным холодильником, 15 минут)

Полученные пентафтор-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-илгидразиды представляют собой оранжево-красные твердые кристаллические соединения, структура которых подтверждена данными спектроскопии ^1H , ^{13}C , ^{19}F ЯМР и масс-спектрометрии высокого разрешения. Химические сдвиги ЯМР ^1H хинонов **3** содержат характерные сигналы протонов двух NH-групп в областях δ 10.20–11.34 м.д. и 8.92–9.26 м.д. Остальные сигналы в спектрах ЯМР ^1H также хорошо согласуются со структурами продуктов. Кроме того, спектры ЯМР ^{19}F соединений **3** содержат пять сигналов атомов фтора нафтохинонового фрагмента.

Молекулярная и кристаллическая структура одного из полученных соединений, а именно производного **3h**, установлена методом рентгеноструктурного анализа (РСА). Рентгеновская дифракция показала, что длины связей C2–O1 и C7–O2 в хинонной части различны: 1.214(4) и 1.223(4) Å (рисунок 1). Геометрию **3h** в кристаллах характеризует угол между средними плоскостями хинонной части и гидразидной группы, который составляет 76°. В свою очередь, угол между средними плоскостями гидразидной группы и фенильного заместителя составляет 32°.

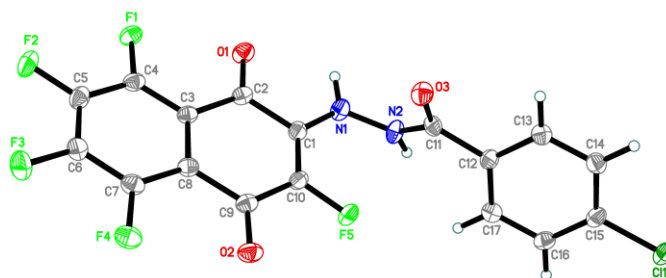


Рис. 1 Структура соединения **3h**.

Обе группы NH участвуют в образовании водородных связей с близкими параметрами, а именно, внутримолекулярной водородной связи N1–H1...O3 [N–H, 0.87(4); H...O, 2.48(4); N...O, 3.228(4) Å; $\angle$ 145(4)°] и внутримолекулярной водородной связи N2–H2...O3 [N–H, 0.87(6); H...O, 2.65(6); N...O, 3.414(4) Å; $\angle$ 146(5)°] (рисунок 2). В кристаллах связывание молекул хинонов межмолекулярными водородными связями N1–H1...O3 приводит к образованию цепочек (рисунок 2) вдоль кристаллографической оси *b*. Молекулы внутри цепочек ориентированы в противоположных направлениях и образуют многочисленные короткие контакты с атомами соседних молекул. В свою очередь, водородные связи N2–H2...O3 объединяют цепи в слои, лежащие в плоскости [001]. Отметим, что помимо водородных связей в кристаллической структуре имеется много межмолекулярных коротких контактов, что связано с плотной упаковкой **3h** в кристаллах (плотность 1.866 г/см³).

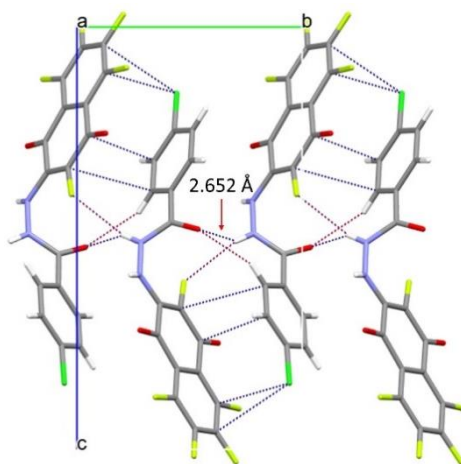


Рис. 2 Фрагмент цепи в кристалле **3h**. Пунктирные линии показывают водородные связи и короткие контакты.

Предполагаемый механизм изучаемого взаимодействия представлен на схеме 106. Первоначально двойная связь хинонового фрагмента подвергается атаке атомом азота ацилгидразина, что приводит к образованию интермедиата **A**. Анион **B** образуется в

результате депротонирования цвиттер-ионного соединения **A**. Дальнейшее элиминирование фторид-аниона приводит к целевым соединениям **3**.

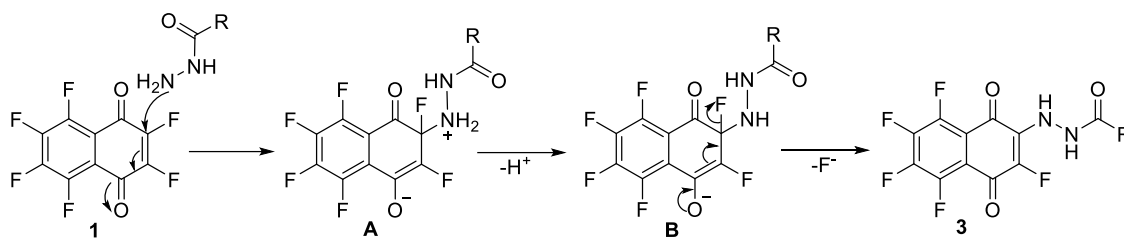


Схема 106

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

2. 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 С-нуклеофилами. 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. Следует отметить, что в литературе [21] представлен аналогичный пример, включающий конденсацию 2,3-дихлорнафтохинона с циклическими енаминами.

В случае перфторпроизводного нафтохинона необходимо было найти условия, способствующие протеканию реакции только по атомам фтора в хиноидном фрагменте. Взаимодействие исходного гексафторнафтохинона с аминокротонатом **4a** проводили в различных растворителях (Et₂O, MeCN, метанол, CH₂Cl₂, диоксан, толуол) при комнатной температуре в течение 8 часов. В случае Et₂O и толуола реакция не протекала из-за низкой растворимости исходного хинона **1**. В то же время использование MeCN, CH₂Cl₂ и диоксана привело к сложной смеси неидентифицированных продуктов. При этом только использование метанола в качестве растворителя позволило получить продукт **5a** с выходом 41%. По-видимому, это связано тем, что в метаноле продукт реакции **5a** обладает низкой растворимостью и по мере образования выделяется в твердую фазу, что предохраняет его от дальнейших трансформаций. Увеличение времени реакции до 16 ч привело к возрастанию выхода продукта **5a** до 68% (Схема 107). Проведение же конденсации в MeOH при повышенных температурах дало отрицательный результат; в этих условиях енамин **5a** не был получен. Таким образом, оптимальными условиями для синтеза целевого продукта **5a** являются перемешивание при комнатной температуре в метаноле в течение 16 часов.

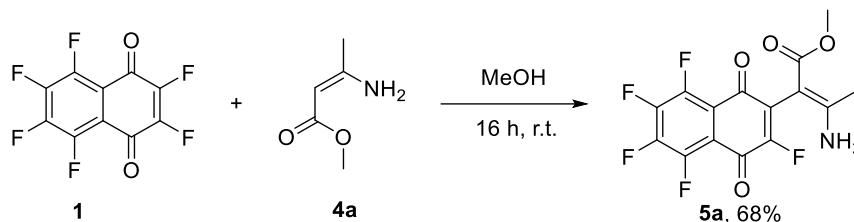


Схема 107

Далее была изучена возможность проведения внутримолекулярной циклизации полученного промежуточного енамина **5a** до соответствующего пирролнафтохинона **6a** в

различных условиях. В результате нагревания раствора енаминона **5a** в ацетонитриле при кипении было выделено исходное соединение. Аналогичные результаты наблюдались при нагревании в диоксане, толуоле и этилацетате. 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, H₂SO₄) 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 108).

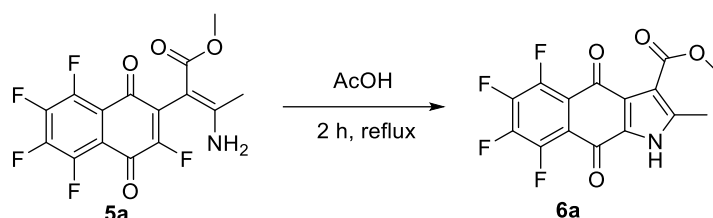
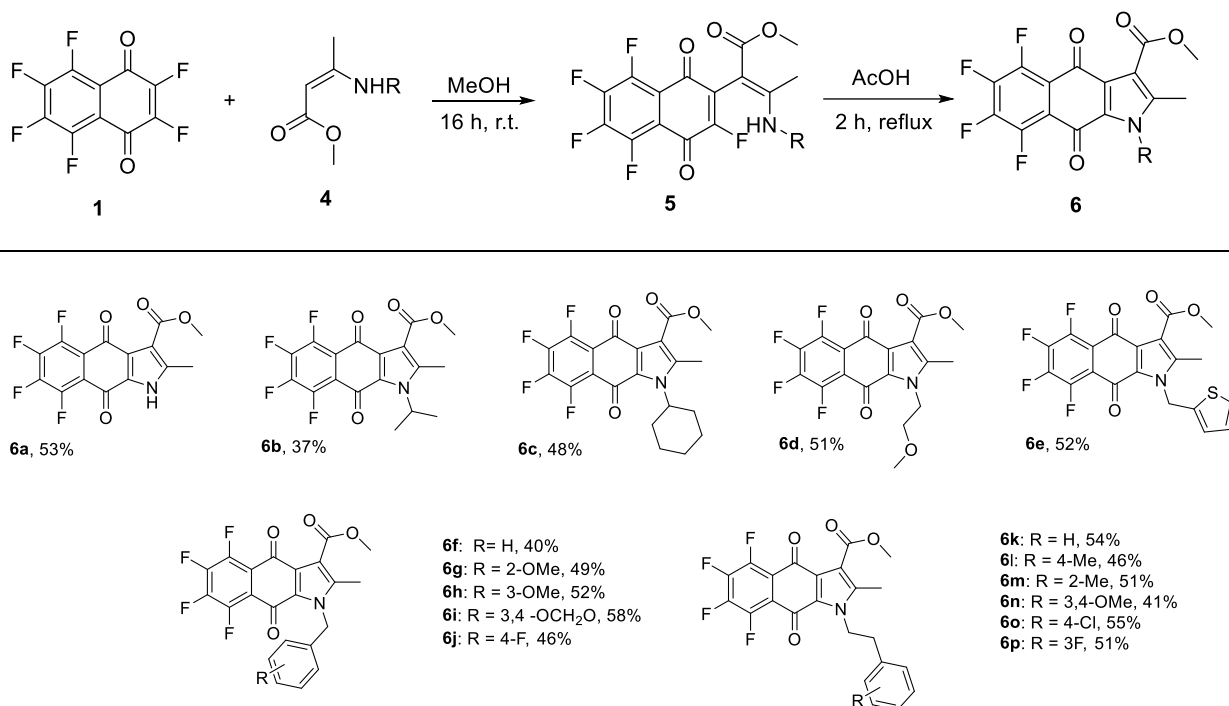


Схема 108

Применение разработанного подхода позволило синтезировать широкий спектр N-замещенных пирролов **6** с использованием нафтохинона **1** и различных енаминоэфиров (таблица 3). Следует отметить, что представленный метод позволяет использовать енамины **5**, содержащие разнообразные заместители при атоме азота. При этом наши попытки распространить разработанный подход на N-арилзамещенные эфиры не увенчались успехом.

Следующим шагом в исследовании стала разработка синтетического протокола, позволяющего реализовать рассматриваемое превращение в одну стадию. Смесь исходного аминокротоната **4** и хинона **1** перемешивали в метаноле в течение 16 ч с последующим упариванием растворителя и нагреванием полученного остатка в уксусной кислоте в течение 2 ч. 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.

Таблица 3. Синтез целевых 5,6,7,8-тетрафтор-1*H*-бензо[*f*]индол-4,9-дионов **6**.



Синтезированные фторированные 1H-бензо[f]индол-4,9-дионы представляют собой кристаллические вещества, структура которых подтверждена данными ¹H, ¹³C, ¹⁹F ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Спектры ¹H ЯМР полученных продуктов содержат характерные сигналы протонов метильного заместителя в области δ 2.12–2.47 м.д. и протонов сложноэфирной группы в области δ 3.72–3.88 м.д. При этом в ЯМР спектрах ¹⁹F присутствуют четыре неэквивалентных мультиплета тетрафторбензольного фрагмента. Кроме того, структура соединения **6с** была подтверждена методом рентгеноструктурного анализа (рисунок 3).

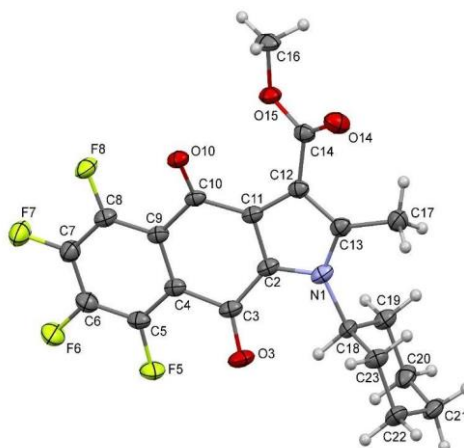


Рис. 3 Структура соединения **6с**.

Предполагаемый механизм реакции представлен на Схеме 109. 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 **B**. Затем образуется интермедиат **C** 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**.

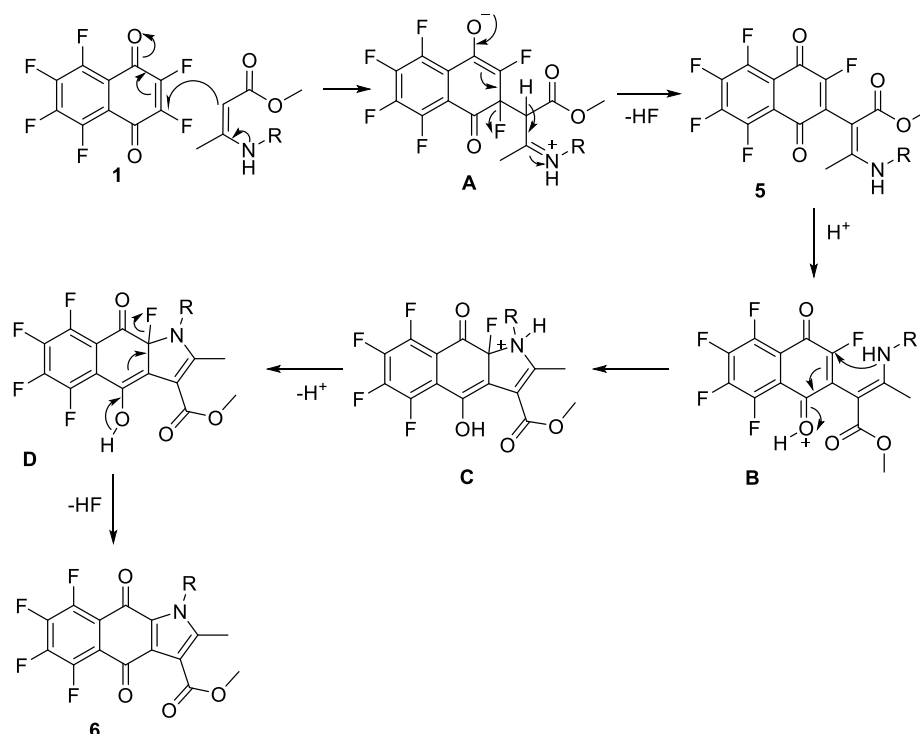


Схема 109

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 110). Следует отметить, что процесс останавливается на стадии введения двух морфолиновых фрагментов, при этом оставшиеся атомы фтора не подвергались замещению.

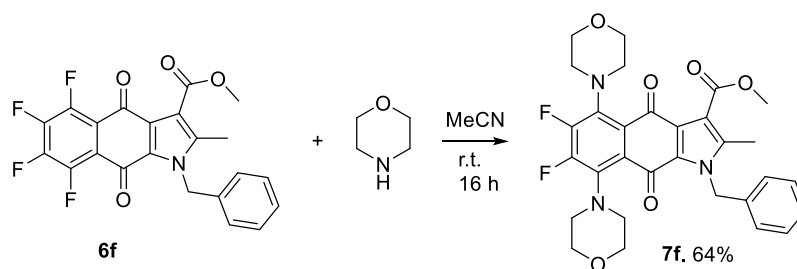


Схема 110

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 дальнейшей функционализации фторированного остова продукта.

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

Приведенные выше данные об особенностях взаимодействия перфторнафтохинона с аминокротонатами навели нас на мысль о возможности использования 5-аминопиразолов в качестве аналогов енаминов. В настоящем разделе представлены результаты изучения конденсации гексафтор-1,4-нафтохинона **1** с замещенными 5-аминопиразолами **8**. Показано, что заместители в пиразольном фрагменте существенно влияют на направление процесса, и в зависимости от структуры исходного аминопиразола могут быть синтезированы три типа продуктов, в том числе ранее неизвестные 2-(5-амино-1*H*-пиразол-4-ил)-3,5,6,7,8-пентафторнафталин-1,4-дионы.

В литературе описаны различные подходы к синтезу замещенных 5-аминопиразолов [145-152], что позволило нам получить широкий ряд соединений этого класса и изучить особенности их взаимодействия с перфторнафтохиноном **1**. Реакцию хинона с выбранным в качестве модельного соединения 1-(4-этилфенил)-3-метил-1*H*-пиразол-5-амином **8a** проводили в ацетонитриле при комнатной температуре в течение 8 ч. В результате был выделен продукт **9a** с выходом 29%. Структура соединения **9a** была установлена методами ЯМР-спектроскопии ^1H , ^{19}F , ^{13}C , масс-спектрометрии высокого разрешения, а также подтверждена данными рентгеноструктурного анализа (рисунок 4). Оптимизацию условий реакции в отношении выхода продукта **9a** проводили путем варьирования растворителей, времени и температуры процесса; полученные результаты суммированы в Таблице 4.

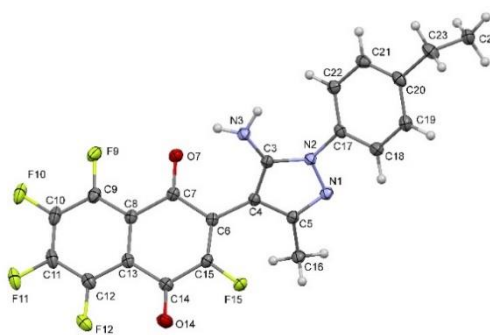
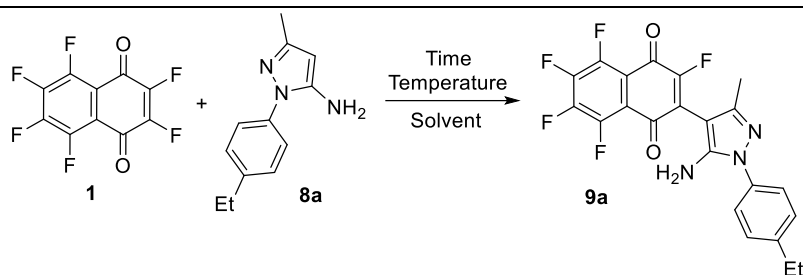


Рис. 4 Структура соединения **9a**.

Таблица 4. Оптимизация условий реакции.

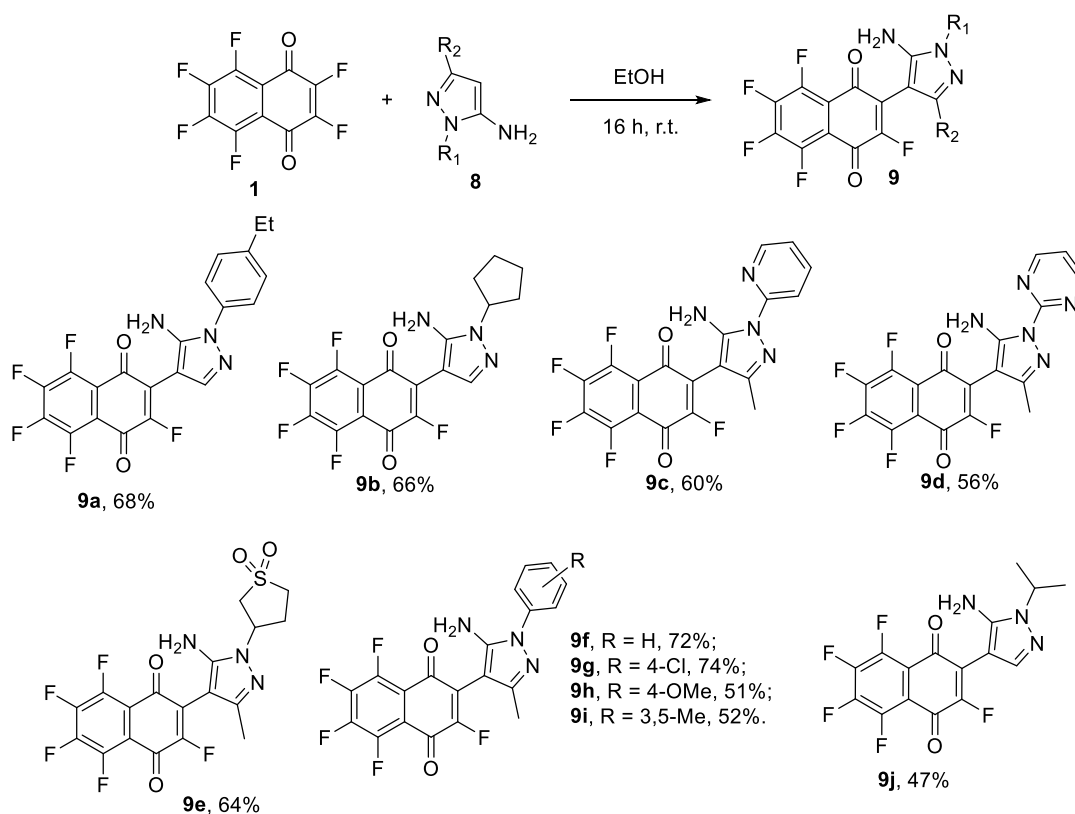


№	Растворитель	Температура, °С	Время, ч	Выход, %
1	MeCN	25	8	29
2	ДМФА	25	8	42
3	Диоксан	25	8	35
4	CH ₂ Cl ₂	25	8	23
5	EtOH	25	8	54
6	MeOH	25	8	49
7	EtOH	кипение	8	19
8	EtOH	кипение	2	30
9	EtOH	25	2	17
10	EtOH	25	16	68
11	EtOH	25	24	68

Проведение реакции в различных растворителях при комнатной температуре в течение 8 часов (таблица 1, примеры 1–6) показало, что наибольшие выходы целевого продукта **9a** наблюдаются для реакции в этаноле (таблица 1, пример 5). Увеличение температуры реакции, равно как и увеличение или уменьшение ее продолжительности, приводило к снижению выхода продукта (таблица 1, примеры 7–9). Было показано, что полная конверсия исходных соединений достигается за 16 часов (таблица 1, пример 10) и дальнейшее увеличение времени процесса не приводит к повышению выхода **9a** (таблица 1, пример 11). Таким образом, наибольшие выходы **9a** достигаются при проведении реакции в этаноле при комнатной температуре в течение 16 часов.

Используя указанные выше оптимальные условия, был синтезирован ряд 2-(5-амино-1*H*-пиразол-4-ил)-3,5,6,7,8-пентафторнафталин-1,4-дионов **9** (таблица 5). Следует отметить, что предложенный подход позволил получить соединения с различными арильными фрагментами при кольцевом атоме азота. Кроме того, используя указанный метод были синтезированы аналогичные соединения с гетарильными, а также с объемными алкильными заместителями.

Таблица 5. Синтез продуктов **9**.



Условия реакции: **1** (0.5 ммоль, 0.13 г), **8** (0.5 ммоль), EtOH (2 мл), 16 ч, комн. т.

Целевые аминопиразолы с пентафторнафтохиноновым фрагментом представляют собой кристаллические вещества красно-фиолетового цвета, структура которых подтверждена данными ^1H , ^{13}C , ^{19}F -ЯМР-спектроскопии, а также масс-спектрометрии высокого разрешения. ^1H ЯМР спектры синтезированных продуктов содержат характерные сигналы протонов аминогруппы в области δ 5.53–7.19 м.д. В то же время в спектрах ЯМР ^{19}F присутствуют четыре мультиплета атомов фтора бензольного кольца и один синглет фтора в хиноновом фрагменте.

Предполагаемый механизм конденсации представлен на схеме 111. Первоначально протекает сопряженное присоединение енаминового фрагмента 5-аминопиразола к

двойной связи гексафтор-1,4-нафтохинона с образованием интермедиата **A**. Отщепление молекулы HF приводит к целевому 2-(5-аминопиразол-4-ил)-3,5,6,7,8-пентафторнафтален-1,4-диону **9**.

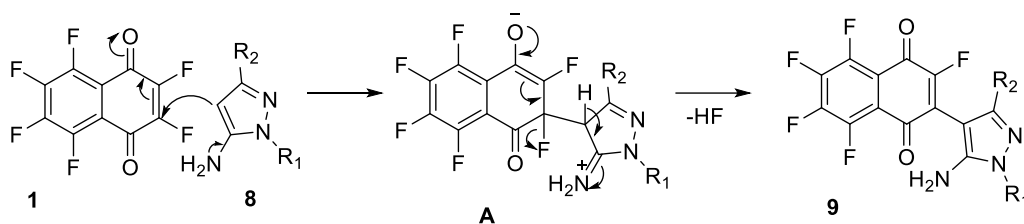


Схема 111

Интересно отметить, что исследуемый процесс не останавливается на стадии образования соединения **9**. Так, изучение маточного раствора, полученного при синтезе продукта **9f** с помощью HRMS показало наличие молекулярного иона m/z : $[M + H]^+$ 573.1649. Наблюдаемый пик соответствует замещению второго атома фтора на дополнительный аминопиразольный фрагмент. При этом выделить данный побочный продукт из исследуемой реакционной массы не удалось. Можно предположить, что наряду с основным соединением **9f** образуются также минорные продукты его дальнейшей трансформации, образующиеся при взаимодействии с аминопиразолом.

Следует отметить, что направление взаимодействия с гексафторнафтохиноном зависит от структуры исходного 5-аминопиразола. Например, в случае незамещенных по кольцевому атому азота соединений **8k** и **8l** реакция протекала региоспецифично по аминогруппе, приводя к соответствующим пиразолиламинаонафтален-1,4-дионам **10** (схема 112). Можно предположить, что аминопиразолы **8k** и **8l** преимущественно существуют в виде 3-аминотаумера [145]. При этом С-нуклеофильность такого изомера выражена слабее, и его реакционная способность близка к обычным аминам.

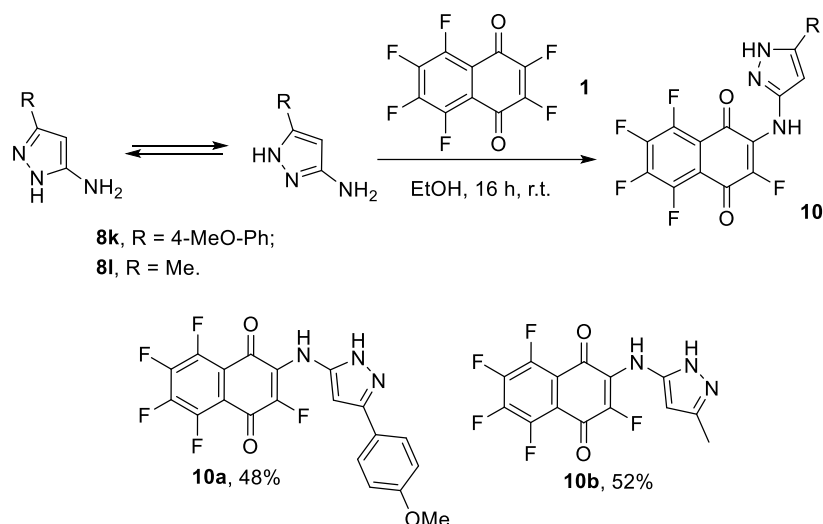


Схема 112

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 113).

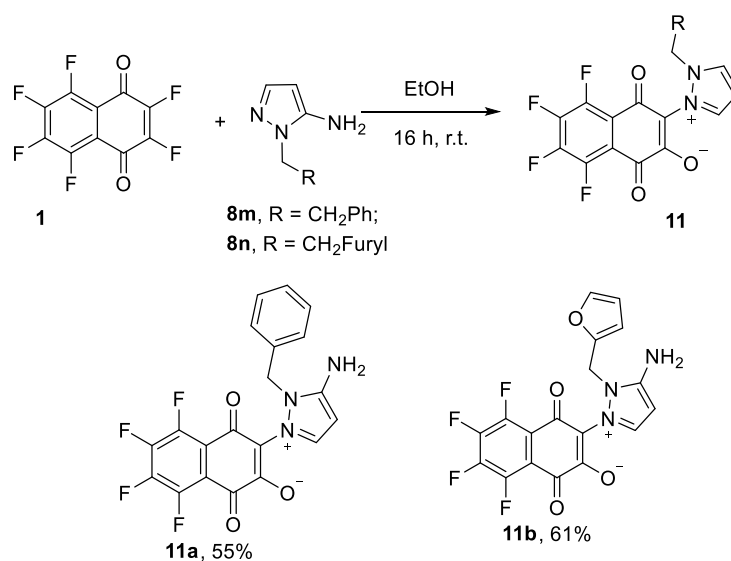


Схема 113

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 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. Структура полученных соединений **11** подтверждена методами ЯМР ^1H , ^{19}F и ^{13}C спектроскопии, а также масс-спектрометрии высокого разрешения. Строение синтезированного продукта **11a** было доказано методом РСА (рис. 5).

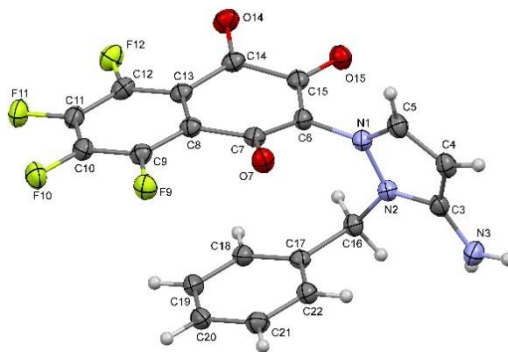


Рис. 5. Рентгеноструктурный анализ соединения **11a**.

Предполагаемый механизм образования бетаинов **11** представлен на схеме 114. На первом этапе происходит присоединение кольцевого атома азота аминопиразола к двойной связи нафтохинона **1** с образованием промежуточного соединения **A**. Дальнейшее отщепление фторид аниона приводит к получению соли **B**. Наконец, цвиттер-ионный продукт **11** образуется при замещении оставшегося хинонового атома фтора на кислород под действием воды.

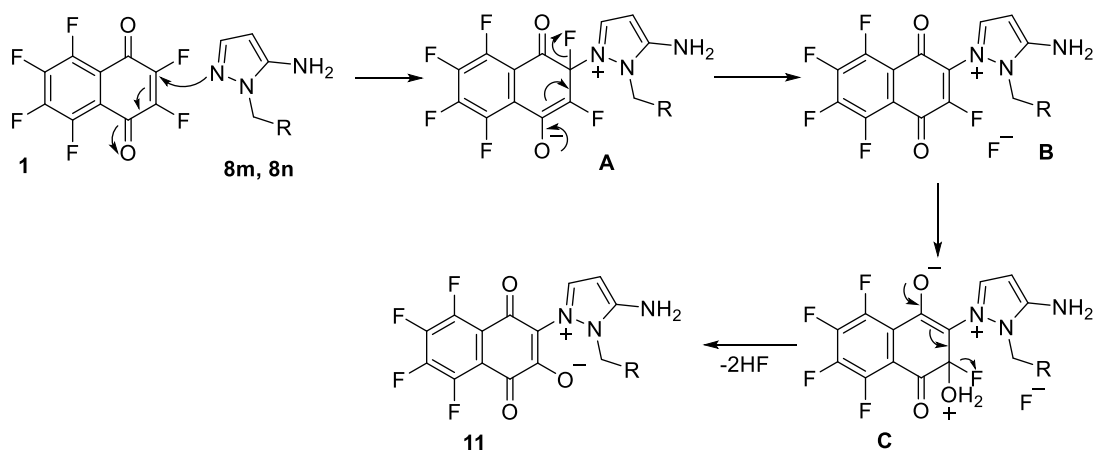


Схема 114

Как видно из представленного выше механизма, присутствие воды необходимо для образования бетаинов **11**. Обычно для изучаемого процесса в качестве растворителя использовался 95% этанол, и в этом случае остаточного количества воды достаточно для заключительного гидролиза. В то же время проведение рассматриваемой реакции в

безводном этаноле (99.5%) и в инертной атмосфере привело к образованию сложной смеси неидентифицируемых продуктов, содержащих лишь следовые количества целевых бетаинов **11**.

Синтезированные 2-(5-аминопиразол-4-ил)-3,5,6,7,8-пентафторнафталин-1,4-дионы **9** сохраняют потенциал для дальнейших превращений. Показано, что нагревание при кипении соединения **9j** в уксусной кислоте в течение 8 часов привело к образованию ацетамида **12** (схема 115). Следует отметить, что в этих условиях наряду с ацетилированием NH_2 -группы происходил гидролиз атома фтора в хиноновом ядре.

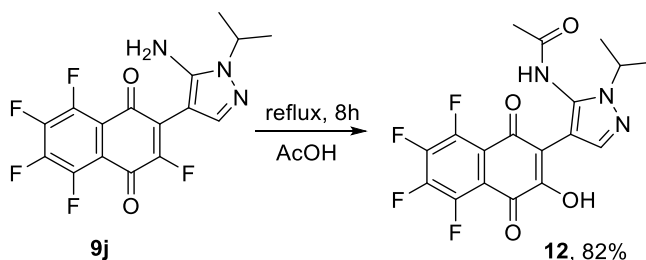


Схема 115

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.

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

В настоящей главе представлен метод синтеза новых бетаинов, полученных конденсацией перфторнафтохинона **1** с гетероциклическими азотистыми основаниями и метиленактивными соединениями. Было показано, что данное взаимодействие приводит к образованию ранее неизвестных стабильных 1,4-цвиттерионных продуктов с хиноновым мостиком. Показана возможность трансформации полученных бетаинов во фторсодержащие конденсированные гетероциклические системы.

Следует отметить, что в литературе [153] описан метод получения оксибетаина **13**, включающий реакцию перфторнафтохинона с пиридином в метаноле. Важно подчеркнуть, что данное превращение протекает через образование нестабильной пиридиновой соли, которая затем легко гидролизуется *in situ* следами воды (схема 116).

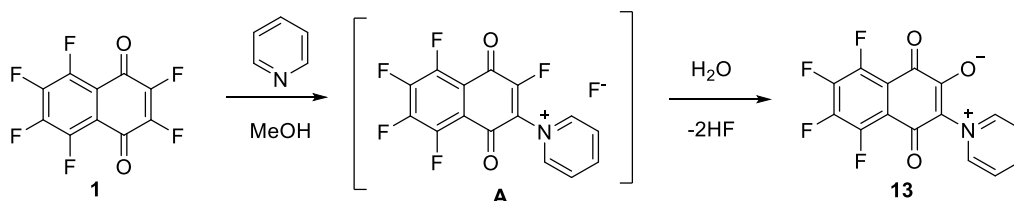
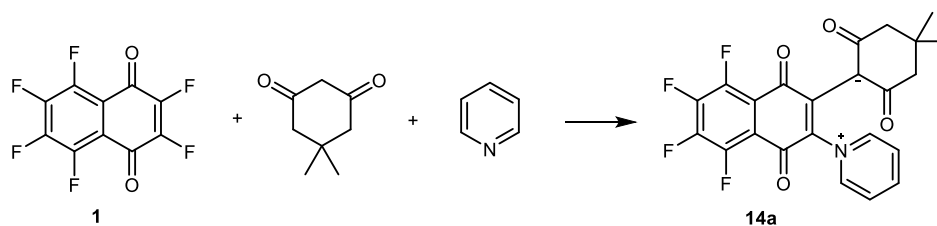


Схема 116

Опираясь на вышеуказанный подход к синтезу бетаина, мы попытались провести многокомпонентную реакцию с метиленактивными соединениями. Было высказано предположение, 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 хинонсодержащих 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 (таблица 6).

Таблица 6. Оптимизация условий реакции.^{a)}



№	Растворитель	Время, ч	Выход, %
1	MeOH	1	31
2	MeOH	4	29
3 ^б	MeOH	1	12
4	Диоксан	1	47
5	ДМФА	1	24
6	<i>i</i> -PrOH	1	27
7	MeCN	1	66
8	ТГФ	1	52
9	CH ₂ Cl ₂	1	41
10	MeCN	2	65
11	MeCN	0.5	51
12 ^б	MeCN	1	15
13 ^в	MeCN	1	62
14 ^г	MeCN	1	66

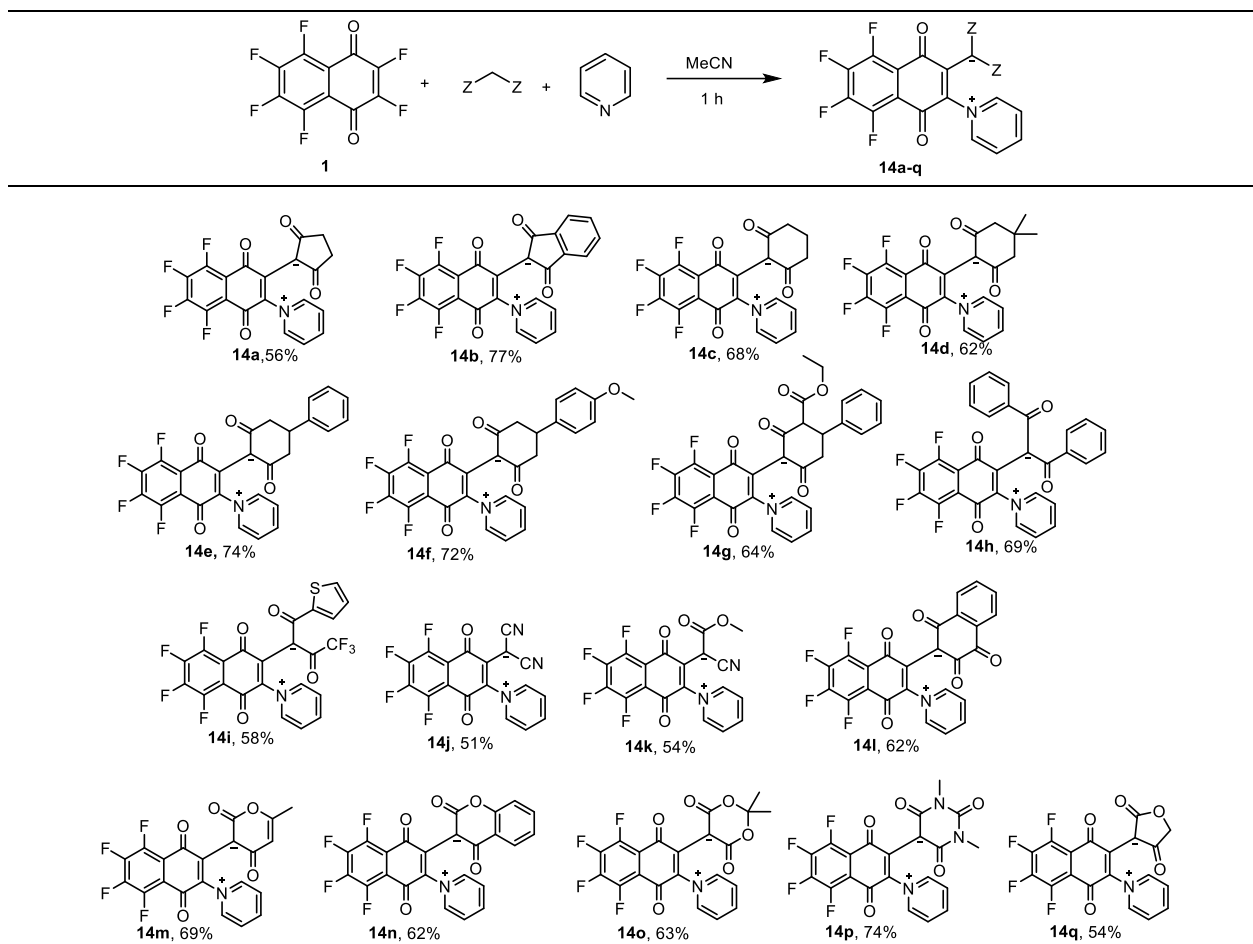
Условия реакции: а) раствор **1** (0.13 г, 0.5 ммоль), димедона (0.08 г, 0.6 ммоль) и пиридина (0.39 г, 5 ммоль) в растворителе перемешивали при комнатной температуре. б) Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником. в) Использовали меньшее количество пиридина (0,31 г, 4 ммоль). г) Реакцию проводили в инертной атмосфере.

Первоначально мы провели анализируемую конденсацию по методу, описанному в литературе для синтеза оксибетина **13**. Было показано, что реакция **1** с небольшим избытком димедона в метаноле в присутствии 10-кратного избытка пиридина при комнатной температуре в течение 1 часа привела к образованию целевого продукта **14a** с

выходом 31% (таблица 1, пример 1). Увеличение продолжительности исследуемой реакции до 4 часов привело к некоторому снижению выхода (таблица 1, пример 2), а повышение температуры – к значительному падению выхода (таблица 1, примеры 3 и 12); наибольший выход продукта был получен при проведении реакции в ацетонитриле (таблица 1, примеры 4–9). Что касается времени проведения реакции, то максимальный выход продукта **14a** обеспечивает проведение процесса в течение 1 часа; дальнейшее увеличение времени реакции на выход влияния не оказывает (таблица 1, пример 10). При этом сокращение продолжительности процесса до 30 минут понижало выход продукта **14a** (таблица 1, пример 11). Уменьшение количества вводимого в реакцию пиридина приводило к снижению выхода соединения **14a** (таблица 1, пример 13). Кроме того, следует отметить, что проведение реакции в инертной атмосфере приводило к такому же выходу, как и на воздухе (таблица 1, пример 14). Таким образом, наилучшие результаты исследуемой конденсации были получены при использовании 10-кратного избытка пиридина в ацетонитриле при комнатной температуре в течение 1 часа.

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 (таблица 7). Следует отметить, что как пяти-, так и шестичленные исходные соединения позволяют получать цвиттер-ионные продукты с хорошими выходами. Кроме того, ациклические β -дикетоны могут применяться для синтеза целевых бетаинов **14h,i**. Важно подчеркнуть, что взаимодействие с метиленактивными нитрилами (малонитрил 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).

Таблица 7. Синтез цвиттер-ионов **14.**



Полученные фторсодержащие бетаины **14a–q** представляют собой кристаллические продукты, структура которых была подтверждена методами спектроскопии ^1H , ^{13}C , ^{19}F ЯМР и масс-спектрометрии высокого разрешения. В спектрах ЯМР ^1H присутствуют характерные мультиплеты протонов пиридинового кольца в области δ 9.09–7.87 м.д. Остальные сигналы также хорошо согласуются с рассматриваемой структурой. В то же время, спектры ЯМР ^{19}F полученных продуктов содержат четыре неэквивалентных пика тетрафторбензольной части молекулы. Согласно данным спектроскопии ^1H ЯМР полученные цвиттер-ионные соединения являются стабильными в растворе ДМСО- d_6 , и не претерпевают дальнейших превращений даже после хранения образца в ЯМР ампуле в течение 7 суток при комнатной температуре.

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 6). Пиридиновое кольцо и цикlopentanediоновый фрагмент заметно повернуты относительно хиноидного ядра: угол между средними плоскостями хинонового фрагмента и пиридинового кольца составляет 67° , а угол между

средними плоскостями хинонового и цикlopентандионового фрагментов составляет 28.5° . Отметим также, что длина связи C10–C11 составляет $1.427(2) \text{ \AA}$, т.е. связь является одинарной. Это означает, что цикlopентандионовая часть молекулы не сопряжена с хиноновым кольцом, и поэтому исследуемая диполярная молекула состоит из отрицательно заряженного цикlopентандионового звена и положительно заряженного пиридинового заместителя.

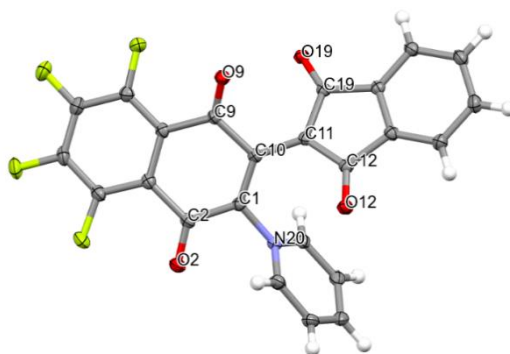


Рис. 6. Рентгеноструктурный анализ соединения **14b**.

Делокализация отрицательного заряда по цикlopентандионовому фрагменту предопределяет упаковку молекул в кристалле. Кулоновское взаимодействие приводит к образованию коротких межмолекулярных контактов между атомом кислорода O19 и положительно заряженными атомами углерода C21, C10, C1 и C2, а также коротких межмолекулярных контактов между атомами кислорода O12 и атомами углерода C6 и C7 в полифторированной ароматической части молекулы (Рисунок 7).

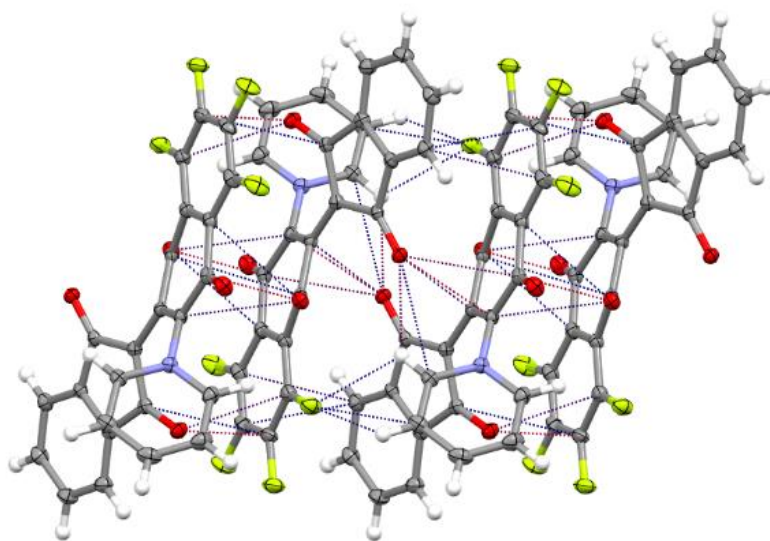


Рис. 7. Упаковка молекулы в кристалле

Отличительной особенностью синтезированных цвиттер-ионов является интенсивная сине-фиолетовая окраска как в твердом состоянии, так и в растворе. На рисунке 8 представлен УФ-спектр поглощения бетаина **14b** в ацетонитриле ($C = 1.1 \times 10^{-5}$ М) при комнатной температуре. Стоит отметить, что соединение **14b** 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.

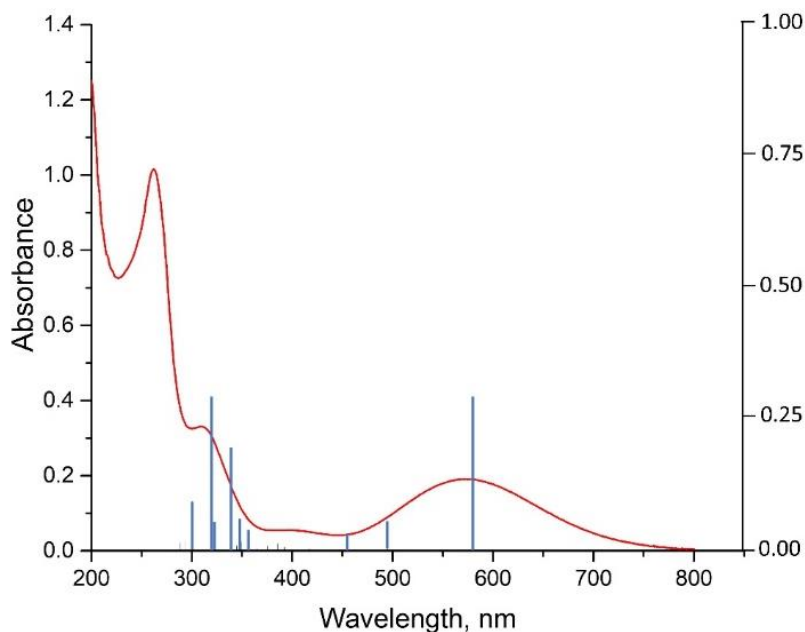


Рис. 8. УФ спектр соединения **14b**.

Согласно TDDFT-расчетам (уровень теории B3LYP/def2-svp) эта полоса соответствует одиночному электронному возбуждению (580 нм, $f = 0.29$, рисунок 9), 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 9).

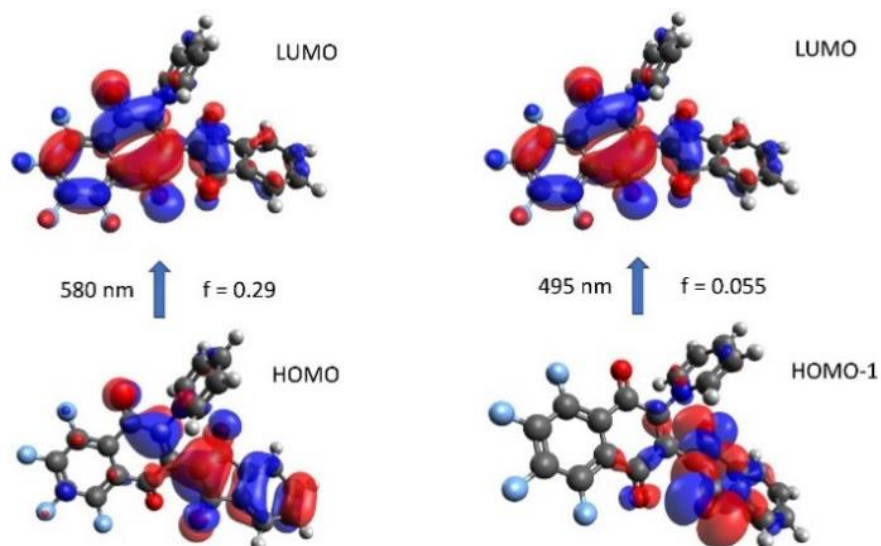


Рис. 9. Молекулярные орбитали, участвующие в длинноволновых электронных переходах в бетаине **14b**.

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 117). 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**. Следует 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%.

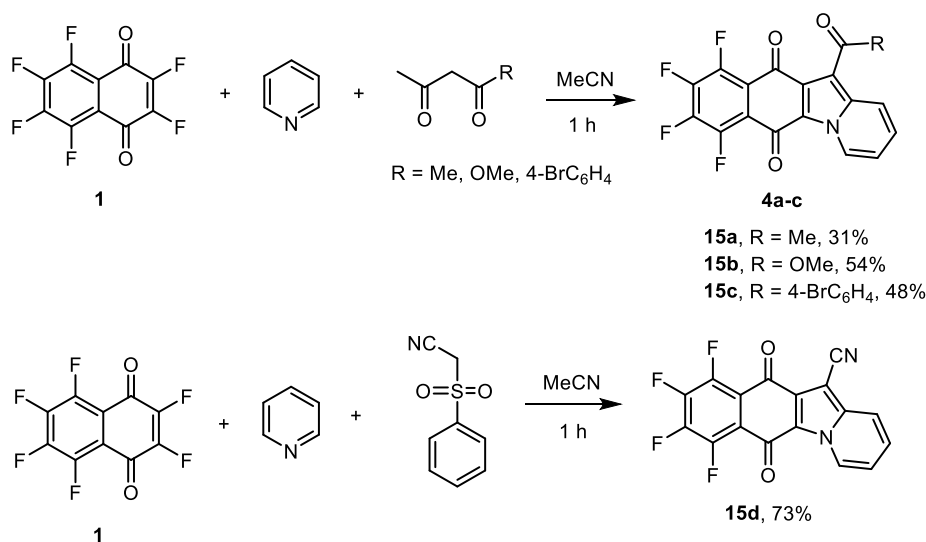
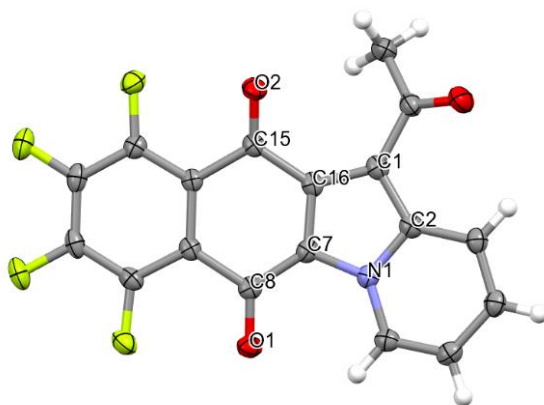


Схема 117

Структура бензо[*f*]пиридо[1,2-*a*]индол-6,11-диона **15a** была доказана методом РСА (Рисунок 10). Было установлено, что длины связей C8–O1 и C15–O2 различны (1.231(2) и 1.215(2) Å соответственно). Отметим также, что в аннелированном пиррольном фрагменте длины связей N1–C2 и N1–C7 (1.389 и 1.386 Å) короче длин связей C1–C16 и C1–C2. Все атомы системы бензо[*f*]пиридо[1,2-*a*]индол-6,11-диона лежат практически в одной плоскости. Исключение составляет атом кислорода O2, который несколько отклоняется от плоскости конденсированной системы из-за стерического отталкивания со стороны метильной группы, что в свою очередь вызывает некоторый поворот ацетильной группы (двугранный угол C2–C1–C17–O3 равен 29°).

Рис. 10. Рентгеноструктурный анализ соединения **15a**.

Интересно сравнить структуру синтезированных нами цвиттер-ионных соединений **14a–q** с таковой ранее описанных в литературе нафтоксидов илиденпиридиния (НИП) (Рисунок 11) [154]. Поскольку в цитируемой работе рентгеноструктурный анализ НИП не

проводился, можно предположить, что синтезированные фторсодержащие бетаины **14a–q** и нафтоксины относятся к одному классу. В этом случае приписанная структура НИП с отрицательно заряженным атомом кислорода хинона и экзоциклической двойной связью, вероятно, неверна. Во-первых, на это указывают данные рентгеноструктурного анализа соединения **14b** (рис. 11), в котором отсутствует сопряжение между хинонной и 1,3-дикетонной частями молекулы. Во-вторых, оптимизация структуры **14b** в растворе ДМСО с помощью квантово-химических расчетов дала геометрические характеристики, близкие к таковым в кристалле: в оптимизированной структуре угол между средними плоскостями хинонового фрагмента и пиридинового кольца составляет 72° , а угол между средними плоскостями хинонового и циклопентандионового фрагментов составляет $31,5^\circ$. Поэтому этот тип соединений не может быть изображен как мезомерная структура (Рисунок 11) и правильнее представить их как бетаины с отрицательно заряженным метиленовым звеном и положительно заряженным пиридиновым заместителем. Важно подчеркнуть, что до нашего исследования подобные пиридинсодержащие внутренние соли хинонов с анионом в активной метиленовой части молекулы в литературе не упоминались.

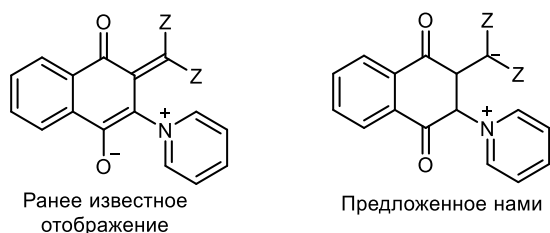


Рис. 11. Сравнение структур

Для сравнения активности перфторнафтохинона **1** и 2,3-дихлорнафтохинона мы попытались применить разработанный многокомпонентный синтетический метод для получения нефторированного бетаина **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 ацетонитриле при комнатной температуре привело к образованию бетаина **16** (Схема 118). Однако в этом случае реакция протекала значительно медленнее, и полное превращение в конечный продукт достигалось в течение 48 часов. Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод, что гексафтор-1,4-нафтохинон **1** значительно превосходит по активности 2,3-дихлорнафтохинон.

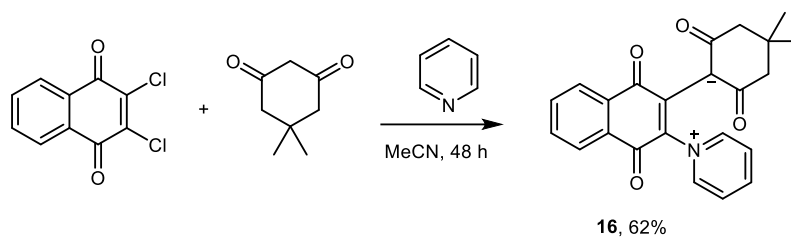


Схема 118

Предполагаемый механизм рассматриваемого взаимодействия представлен на схеме 119. Первоначально интермедиат **A** образуется при присоединении пиридина по двойной связи хинонового фрагмента. Затем отщепление фторид-аниона приводит к образованию пиридиновой соли **B**. Далее анион метиленактивного соединения, образующийся *in situ* под действием азотистого основания, реагирует с катионом **B**. После этого из соединения **C** в результате разрыва связи C-F образуется интермедиат **D**. Наконец, депротонирование соли **D** пиридином приводит к целевому цвиттер-ионному продукту **14**.

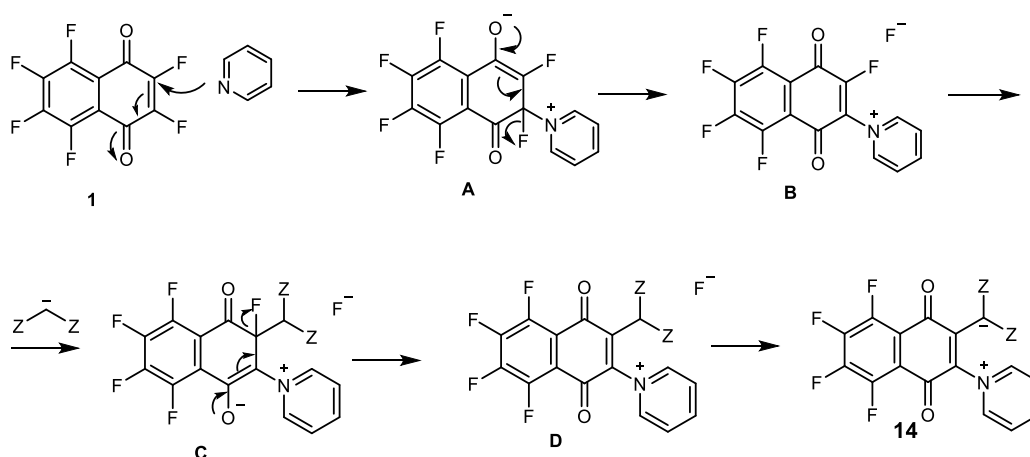


Схема 119

Механизм аналогичной реакции с ацетилсодержащими метиленовыми компонентами включает первоначальное образование нестабильных бетаинов **A** по указанному выше пути. Далее отрицательно заряженный атом углерода атакует α -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 120).

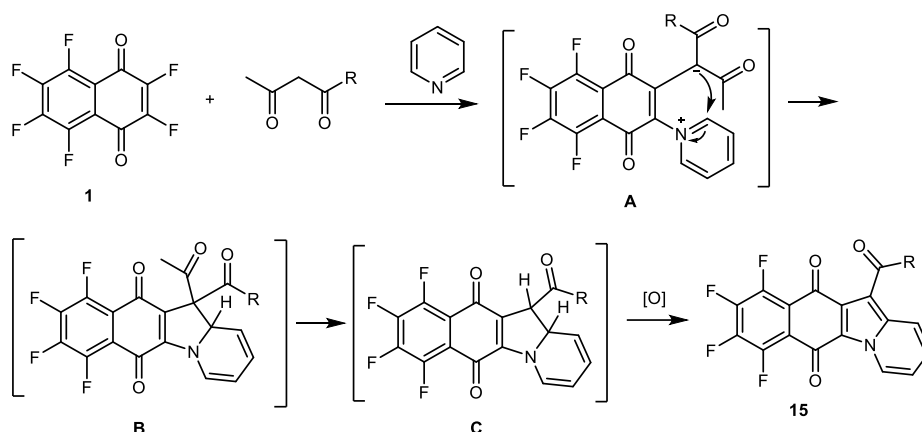


Схема 120

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 121). В то же время аналогичные реакции хинолина, бензо[*f*]хинолина или 3-ацетилпиридина с различными метиленактивными соединениями приводили к сложной смеси неидентифицируемых продуктов.

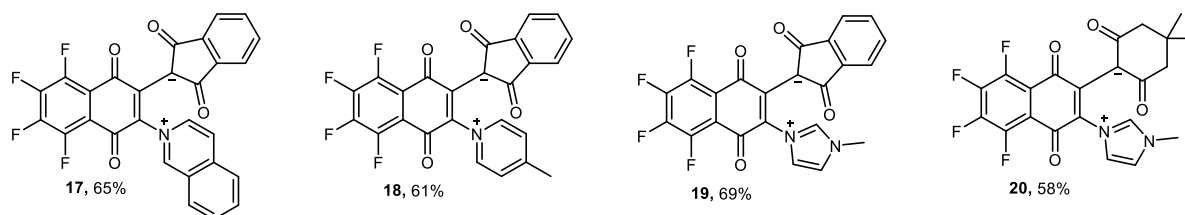


Схема 121

Интересные результаты были получены при взаимодействии нафтохинона **1** с пиридинами, содержащими заместители в α -положении. Например, использование 2,6-лутидина в качестве азотистого основания в реакции с хиноном **1** и малононитрилом привело к образованию соли **21** (Схема 122). По-видимому, наличие стерических препятствий затрудняет первоначальное присоединение пиридинового компонента к хиноновому фрагменту. В этом случае 2,6-лутидин выступал в качестве основания и генерировал соответствующий анион из малононитрила. Последующее взаимодействие аниона с гексафторнафтохиноном **1** приводило только к замещению одного атома фтора. При этом целевая соль **21** образовывалась при дальнейшем депротонировании продукта замещения. Кроме того, аналогичная соль **22** была получена в реакции хинона **1** с α -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 их вышесказанного, можно сделать вывод, что направление изучаемой многокомпонентной конденсации существенно зависит от структуры используемого азотистого гетероцикла.

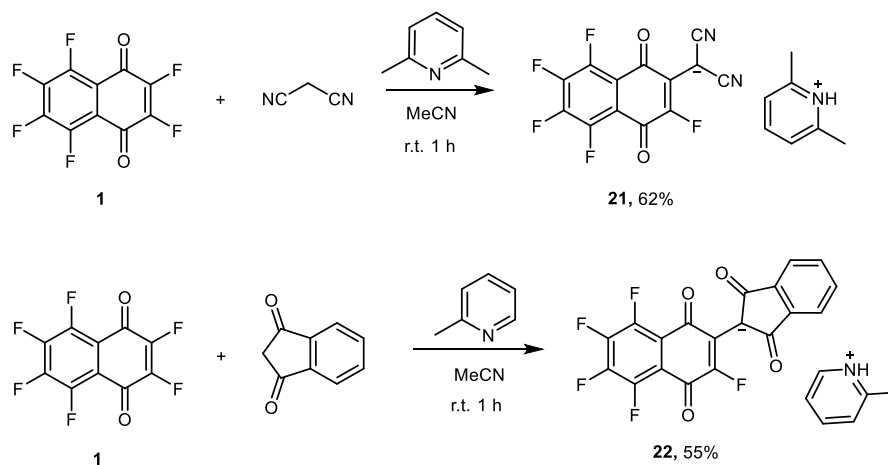


Схема 122

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*₆ 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 AcOH в течение 1 часа и приводило к образованию полициклического производного **23** с выходом 83% (Схема 123). 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]фуоро[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.

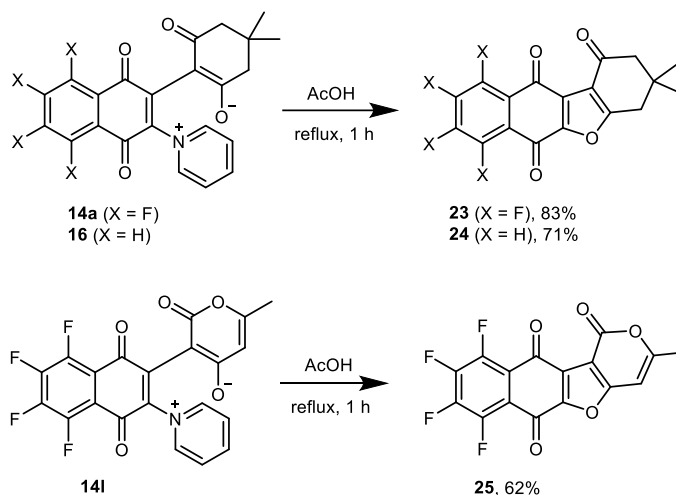


Схема 123

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 фураннафтохинонов. 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 **21**, **22**.

4.5. 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, в настоящей главе 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.

Первоначально в качестве модельной реакции была выбрана конденсация нафтохинона **1** с незамещенным 2-аминопиридином. Для достижения оптимального выхода продукта **26**, варьировались растворители, а также время и температура процесса. Полученные результаты представлены в Таблице 8.

Таблица 8. Оптимизация условий реакции.

№	Растворитель	Время, ч	Температура, °С	Выход, %
1	MeCN	3	кипячение	-
2	Диоксан	3	кипячение	-
3	Бензол	3	кипячение	-
4	EtOH	3	кипячение	56
5	<i>i</i> -PrOH	3	кипячение	31
6	AcOH	3	кипячение	-
7	EtOH	3	25	18
8	EtOH	8	25	19
9	EtOH	1	кипячение	58
10	EtOH	5	кипячение	56

Сначала реакцию проводили в различных растворителях при нагревании течение трех часов. (Таблица 8, примеры 1-6). Было установлено, что данная конденсация хорошо протекает только в спиртах при нагревании (Таблица 8, примеры 4 и 5); проведение процесса при комнатной температуре приводило к снижению выхода целевого имидазопиридиндиона **26a** (Таблица 8, примеры 7 и 8). Что касается продолжительности реакции, то оптимальным оказалось нагревание реакционной смеси в EtOH в течение 1 часа (Таблица 8, примеры 9 и 10). При этом, продукт конденсации **26a** был выделен в чистом виде путем простой фильтрации с выходом 58%.

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%. 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. В результате 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 EtOH, что приводило к дальнейшим превращениям с участием атомов фтора в бензольном кольце (Схема 124).

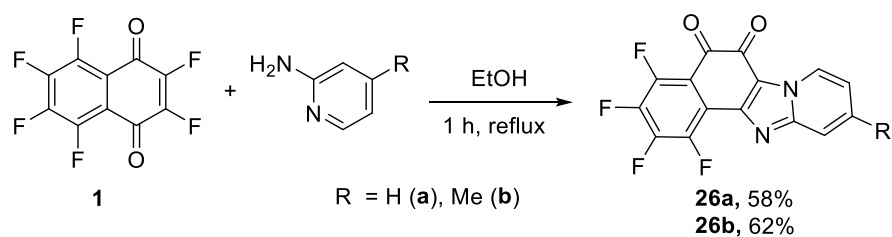


Схема 124

Полученные соединения **26** представляют собой кристаллические вещества оранжевого цвета, обладающие низкой растворимостью в большинстве органических растворителей. Синтезированные продукты были охарактеризованы с помощью спектроскопии ^1H , ^{13}C , ^{19}F ЯМР и масс-спектрометрии высокого разрешения. Спектры ^1H ЯМР хинонов **26** содержат сигналы протонов пиридиновых фрагментов. В то же время в спектрах ^{19}F ЯМР присутствуют четыре пика атомов фтора в бензольном ядре. Кроме того, структура соединения **26b** была подтверждена методом рентгеноструктурного анализа.

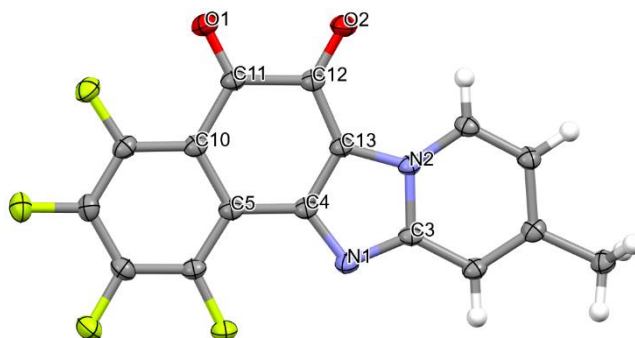


Рис. 12. Рентгеноструктурный анализ соединения **26b**.

Рентгеноструктурный анализ показал, что соединение **26b** кристаллизуется в моноклинной пространственной группе $P2_1/n$ (Рисунок 12). Длины связей C11–O1 и C12–O2 составляют 1.212(2) и 1.229(2) Å, тогда как длины связей C13–N2 и C4–N1 равны 1.391(2) и 1.346(2) Å соответственно. Анализ кристаллической упаковки выявил короткие контакты O2 $\cdots$ C3 и C12 $\cdots$ N1 длиной 3.096 и 3.167 Å соответственно, которые формально связывают молекулы в цепочки вдоль оси *b* (Рисунок 13).

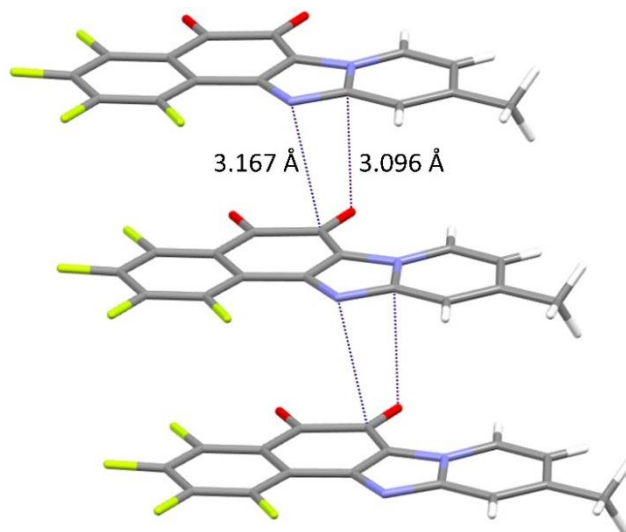


Рис. 13. Анализ кристаллической упаковки

Каждая цепь соединена с другой короткими контактами O1 $\cdots$ C8, O1 $\cdots$ F3 и O1 $\cdots$ C9 длиной 3.005, 3.167 и 3.061 Å. Эти контакты приводят к образованию centrosymmetricных пар цепей (Рисунок 14). В свою очередь, пары цепей соединены сетью коротких контактов F $\cdots$ H–C.

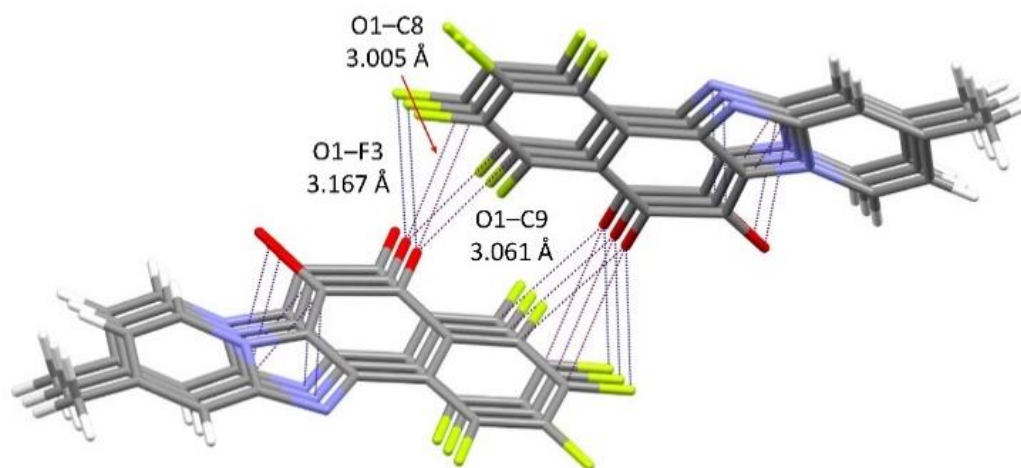


Рис. 14. Анализ кристаллической упаковки

Предполагаемый механизм реакции включает первоначальное присоединение 2-аминопиридина к двойной связи хинонового фрагмента, в результате чего образуется интермедиат **A** (схема 125). Последующее отщепление аниона фтора приводит к образованию пентафторхинона **B**. На следующем этапе аминогруппа атакует атом углерода C=O 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 иминоквиноновом фрагменте.

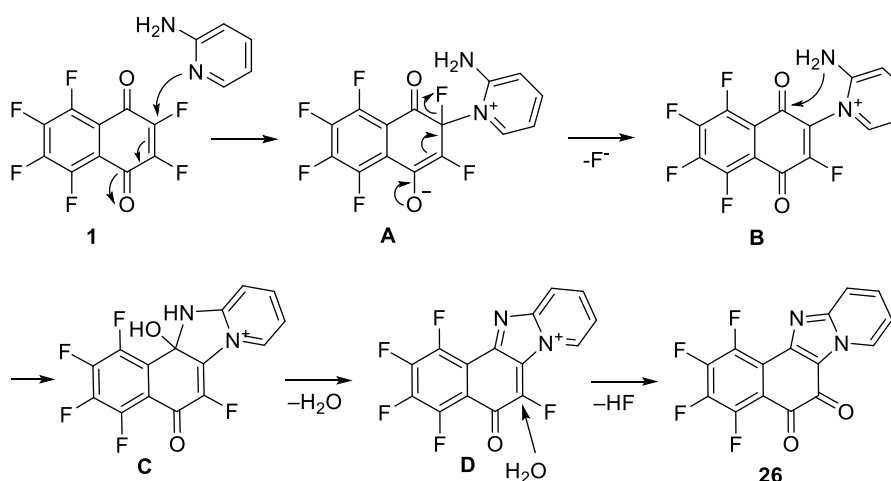


Схема 125

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.

4.6. 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. Первоначально для изучения взаимодействия с хиноном **1** в качестве модельного объекта был выбран 4-метилфенол. Реакцию осуществляли в различных условиях, варьируя растворители, основания, а также продолжительность и температуру процесса. Полученные результаты суммированы в таблице 9.

Таблица 9. Оптимизация условий реакции.

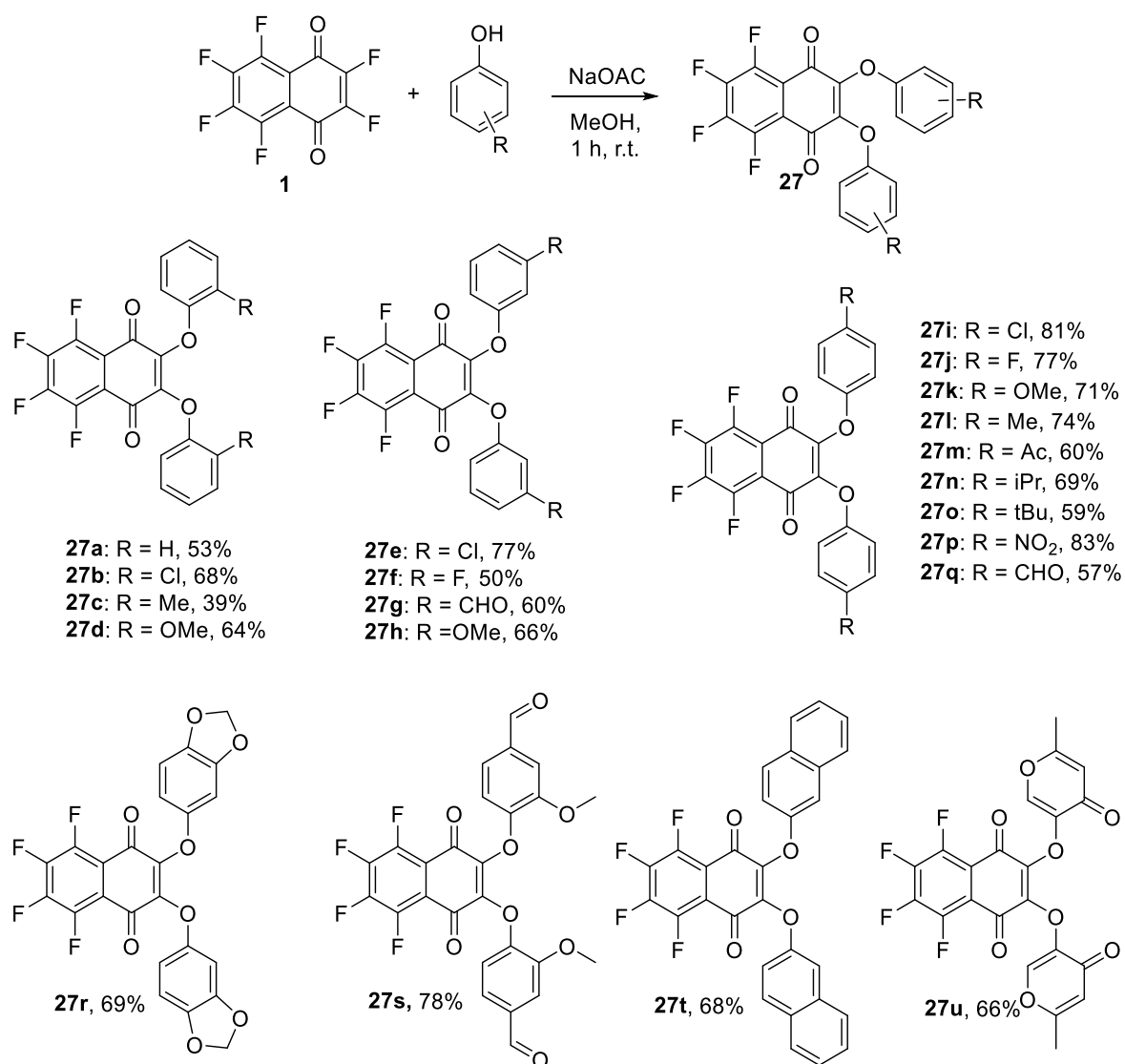
№	Растворитель	Основание	Температура, °C	Время, ч	Выход, %	
1	MeCN	-	25	8	-	
2	MeOH	-	25	8	-	
3	Диоксан	-	25	8	-	
4	Толуол	-	25	8	-	
5	MeCN	-	25	24	-	
6	Толуол	-	кипение	8	-	
7	MeCN	-	кипение	8	-	
8	MeCN	Et ₃ N	25	8	15	
9	MeOH	Et ₃ N	25	8	21	
10	Диоксан	Et ₃ N	25	8	12	
11	Толуол	Et ₃ N	25	8	следы	
12	MeOH	DIPEA	25	8	24	

13	MeOH	DABCO	25	8	14
14	MeOH	K ₂ CO ₃	25	8	19
15	MeOH	Cs ₂ CO ₃	25	8	11
16	MeOH	NaHCO ₃	25	8	-
17	MeOH	NaOAc	25	8	68
18	MeOH	KOAc	25	8	59
19	MeOH	NaOAc	кипячение	8	31
20	MeOH	NaOAc	кипячение	1	40
21	MeOH	NaOAc	кипячение	0.5	38
22	MeOH	NaOAc	25	1	74
23	MeOH	NaOAc	25	2	72

На первом этапе исследования, учитывая лабильность атомов фтора в хиноновом фрагменте, мы попытались реализовать данную реакцию без добавления основания. Процесс проводили в различных растворителях при комнатной температуре в течение 8 часов. Однако во всех случаях были выделены только исходные вещества в неизменном виде (таблица 9, примеры 1–4). Аналогичные результаты были получены при увеличении времени реакции и температуры (таблица 9, примеры 5–7). Далее было изучено влияние различных оснований на протекание процесса. Проведение реакции в присутствии триэтиламина в различных растворителях при комнатной температуре в течение 8 часов привело к образованию продукта **27I** с низким выходом (таблица 9, примеры 9–11), причем наилучший выход был получен в метаноле. Применение других азотсодержащих оснований (DIPEA и DABCO) и карбонатов также оказалось малоэффективным (Таблица 9, примеры 12–15). Наиболее высокие выходы целевого продукта **27I** дало проведение реакции в присутствии ацетатов натрия или калия при комнатной температуре (Таблица 9, примеры 17 и 18); повышение температуры приводило к снижению выхода (таблица 9, примеры 19–21). В заключение, мы оптимизировали продолжительность конденсации с участием ацетата натрия в метаноле при комнатной температуре (таблица 1, примеры 22, 23). Было показано, что перемешивание в течение 1 часа является оптимальным для полного превращения хинона **1** в целевой продукт **27I**. Таким образом, наилучшие результаты для исследуемого процесса были достигнуты при использовании ацетата натрия в качестве основания в метаноле при комнатной температуре в течение 1 часа.

Указанные оптимальные условия позволили нам распространить разработанный метод на широкий круг исходных гидроксильных производных (Таблица 10). 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, флороглюцин) 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.

Таблица 10. Синтез 2,3-диарилокси-5,6,7,8-тетрафторнафталин-1,4-дионов 27.



Полученные 2,3-диарилоксинафтохиноны **27a–u** представляют собой кристаллические соединения желто-красного цвета. Все полученные целевые продукты были охарактеризованы методами ¹H, ¹³C, ¹⁹F ЯМР спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения. Спектры ¹H ЯМР хинонов **27a–u** содержат только сигналы протонов арилоксизаместителей. В то же время спектры ¹⁹F ЯМР соединений **27** содержат два пика соответствующие четырем атомам фтора в бензольном ядре. Кроме того, структура одного из синтезированных нафталиндионов **27n** была подтверждена методом РСА (Рисунок 15).

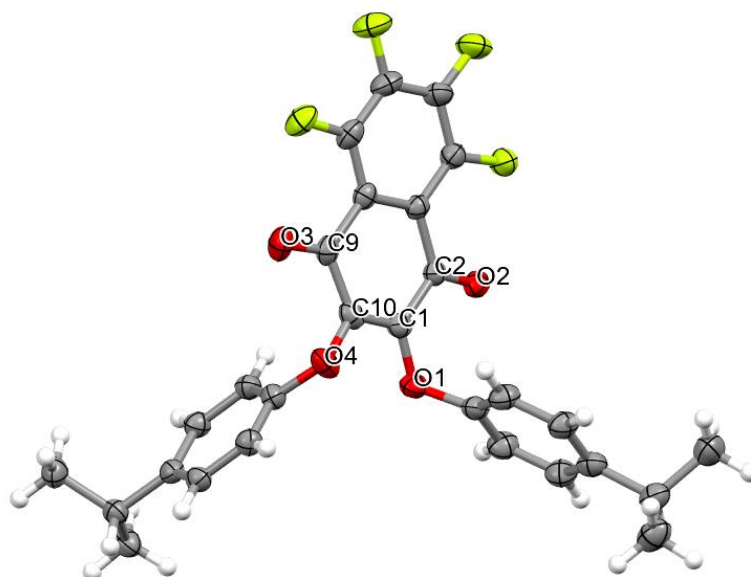


Рис. 15. Рентгеноструктурный анализ соединения **27n**.

Анализ кристаллической упаковки 2,3-диарилоксинафтохинона **27n** выявил короткие контакты между атомами кислорода и атомами углерода хинонных фрагментов (3.017, 3.035 и 3.147 Å), которые формально связывают молекулы в цепочки вдоль кристаллографической оси *b* (Рисунок 16). Каждая цепочка связана с другой короткими контактами (2.913 Å) между атомами кислорода хинона и атомами углерода фторированных ароматических колец, а также короткими контактами типа F...H–C_{Ph} (2.609 Å). Эти контакты привели к образованию centrosymmetричных пар цепочек. В свою очередь, пары цепочек связаны короткими контактами F...H–C_{iPr} (2.555 Å).

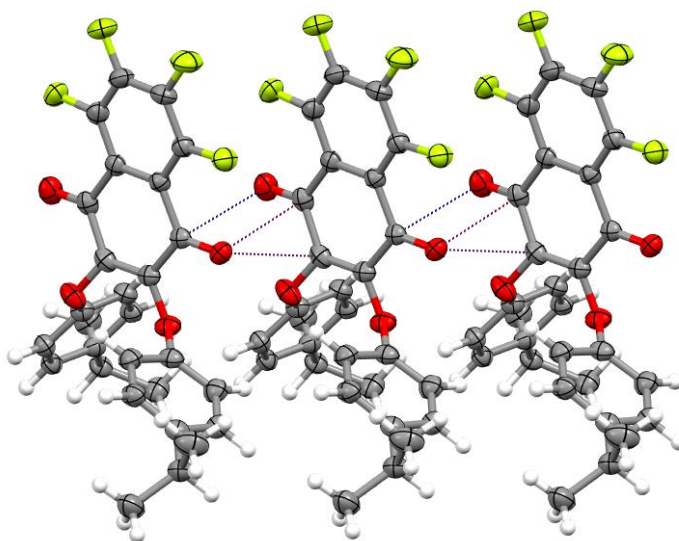


Рис. 16. Фрагмент кристаллической структуры 2,3-диарилоксинафтохинона **27n** с короткими контактами между хиноидными фрагментами.

Предполагаемый механизм рассматриваемой реакции представлен на схеме 126. На первом этапе обратимо образуется анион фенола **A** под действием ацетата натрия. Затем образовавшийся фенолят **A** присоединяется к двойной связи хинонового фрагмента, образуя интермедиат **B**. Последующее отщепление фторид-аниона приводит к моноарилокспентафторнафтохинону **C**. Далее оставшийся атом фтора в хиновом ядре замещается вторым фенольным фрагментом через интермедиат **D**, образуя конечный продукт **27**. Стоит отметить, что, несмотря на низкую основность, ацетат натрия действует на молекулы фенола как депротонирующий агент.

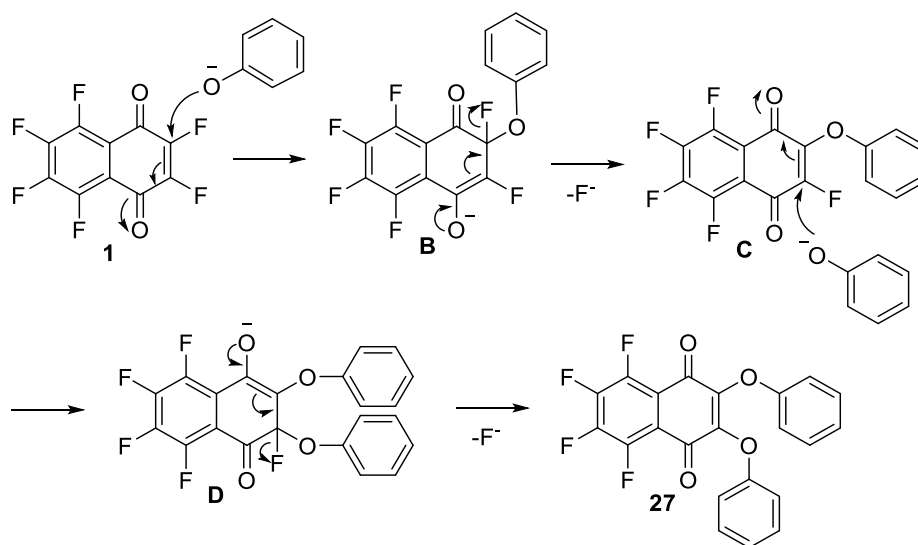


Схема 126

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 127). 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.

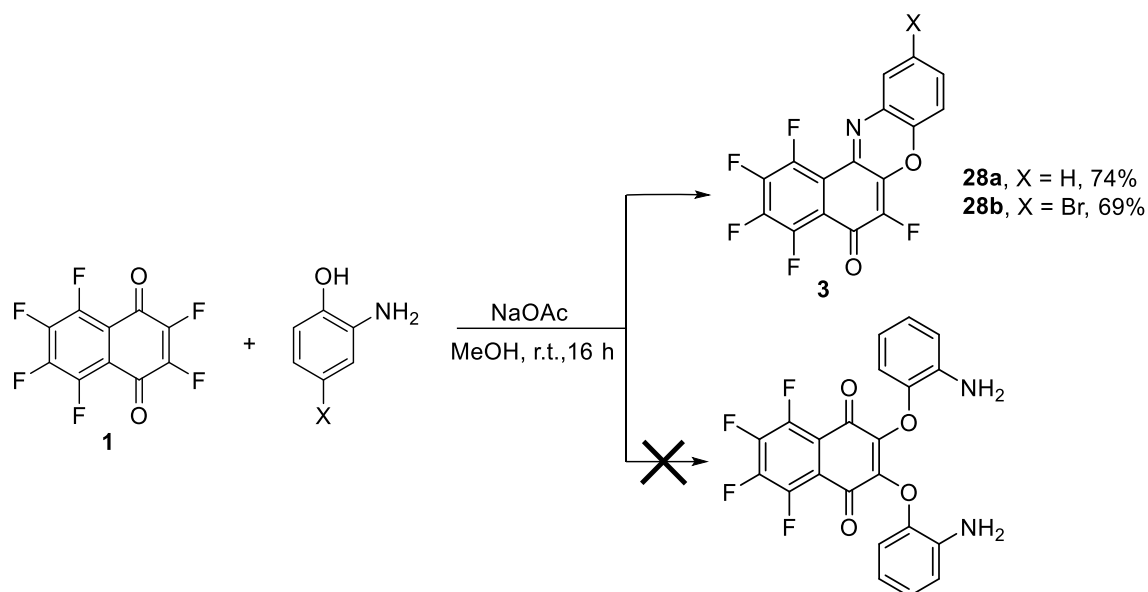


Схема 127

Молекулярная и кристаллическая структура продукта **28a** была подтверждена методом РСА. Соединение **28a** кристаллизуется в моноклинной пространственной группе $P2_1/n$ (Рисунок 17). Исследуемая молекула является плоской; длины связей C3–O2, C1–O1 и C10–N1 составляют 1.232(3), 1.360(3) и 1.301(3) Å, соответственно. Кристаллическая упаковка **28a** характеризуется короткими контактами между атомами кислорода хинона и атомами углеродов соседних молекул (3.100, 3.135 и 3.152 Å), а также короткими контактами F...C (3.119 Å), которые формально связывают молекулы в цепочки вдоль оси *b* (Рисунок 18). В свою очередь, цепочки связаны набором коротких контактов F...H.

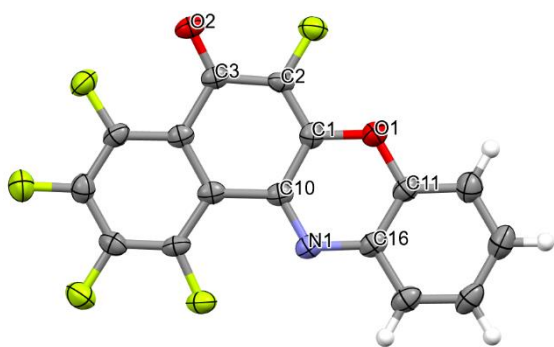


Рис. 17. Рентгеноструктурный анализ соединения **28a**.

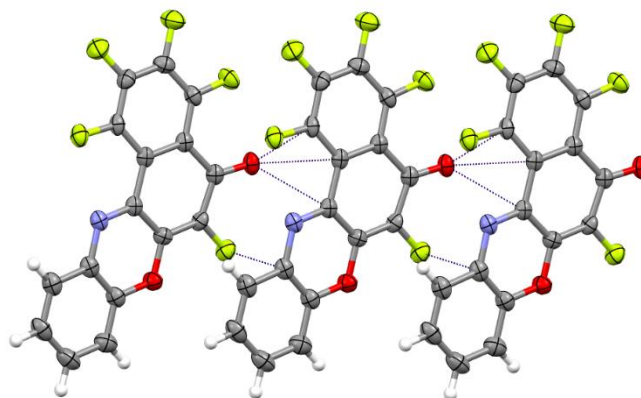


Рис. 18. Фрагмент кристаллической структуры пентафторо-5*H*-бензо[*a*]феноксазин-5-она **28a** с короткими контактами между молекулами.

Предполагаемый механизм образования соединения **28** представлен на схеме 128. Первоначально фенолят-анион **A** замещает атом фтора в хиноновом 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 образуется 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 хиноновом фрагменте. В отличие от описанной выше конденсации с фенолами, в данном случае первоначальное взаимодействие с 2-аминофенолами останавливается на стадии замещения одного атома фтора.

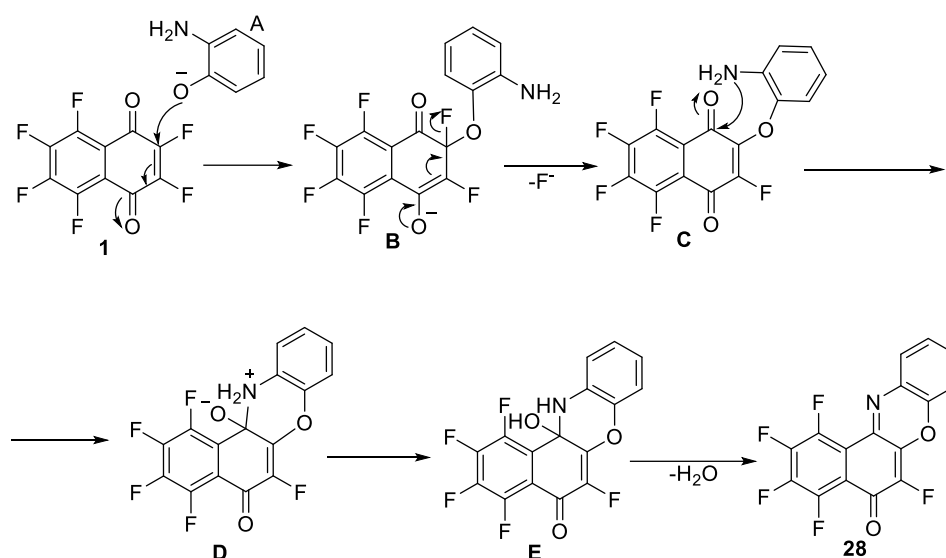


Схема 128

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 β-дикетонных. 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 часов, приводя к образованию тетрафторнафто[2,3-*b*]бензофурантриона **29a** с выходом 52% (Схема 129). 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 129).

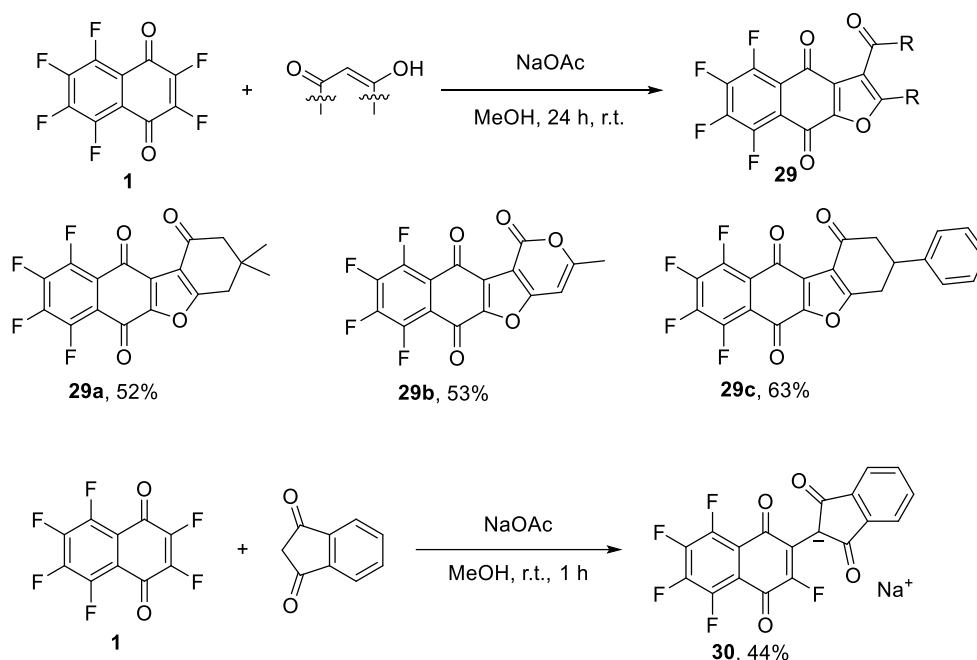


Схема 129

Предполагаемый механизм образования полициклических продуктов представлен на схеме 130. На первой стадии 1,3-дикетон под действием ацетата натрия обратимо превращается в соответствующий анион **A**. Далее соединение **A** присоединяется к хинону **1**, в результате чего образуется интермедиат **B**, который превращается в промежуточный продукт **C** в результате отщепления фторид-аниона. Последующее депротонирование соединения **C** приводит к образованию соли **D**. Затем в результате внутримолекулярной циклизации с участием карбонильного атома кислорода и двойной связи хинона образуется интермедиат **E**. Завершающее элиминирование второго фторид-аниона приводит к образованию целевого тетрафторнафто[2,3-*b*]бензофурантриона **29**. Важно отметить, что в случае взаимодействия нафтохинона с 1,3-индандионом процесс останавливается на стадии образования натриевой соли **D**.

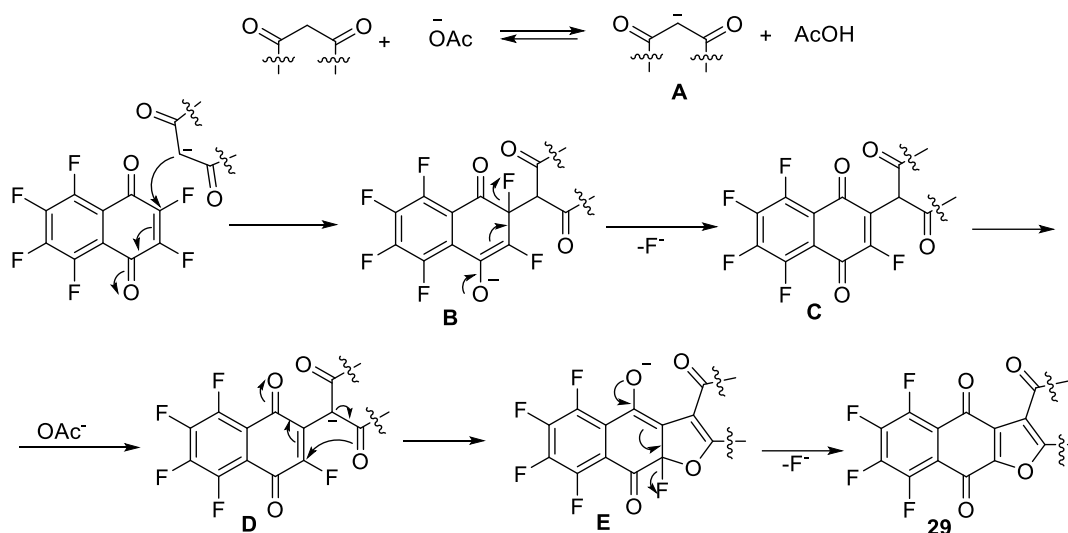


Схема 130

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 β -дикетонами в аналогичных условиях приводит к полициклическим производным фурана.

3. Биологическая активность синтезированных продуктов

В рамках диссертационной работы была изучена антибактериальная активность синтезированных полифторированных гидразидов и исследовано их влияние на образование биопленок золотистого стафилококка (*S. Aureus*).

Было показано, что все соединения данного класса (Схема 131) в концентрации 100 мкМ в той или иной мере подавляют рост бактерий *S. aureus*, однако в концентрации 10 мкМ их активность была умеренной или слабой. Наиболее выраженное ингибирование роста *S. aureus* было отмечено под действием **3d** и **3f**, которые ингибировали рост бактериальной культуры на 50% при концентрациях 10.44 и 23.36 мкМ соответственно. Умеренной активностью в отношении роста бактерий с ИК50 91-96 мкМ обладали соединения **3i**, **3k** и **3g**.

Кроме того, соединения **3f**, **3d**, **3l**, **3k** и **3g** ингибировали образование биопленок *S. aureus*. Соединение **3d** существенно влияло на образование биопленок *S. aureus* (ИК50 = 27.43 мкМ). В то же время, соединения **3f**, **3l**, **3k** и **3g** умеренно подавляли образование биопленок с ИК50 80-96 мкМ.

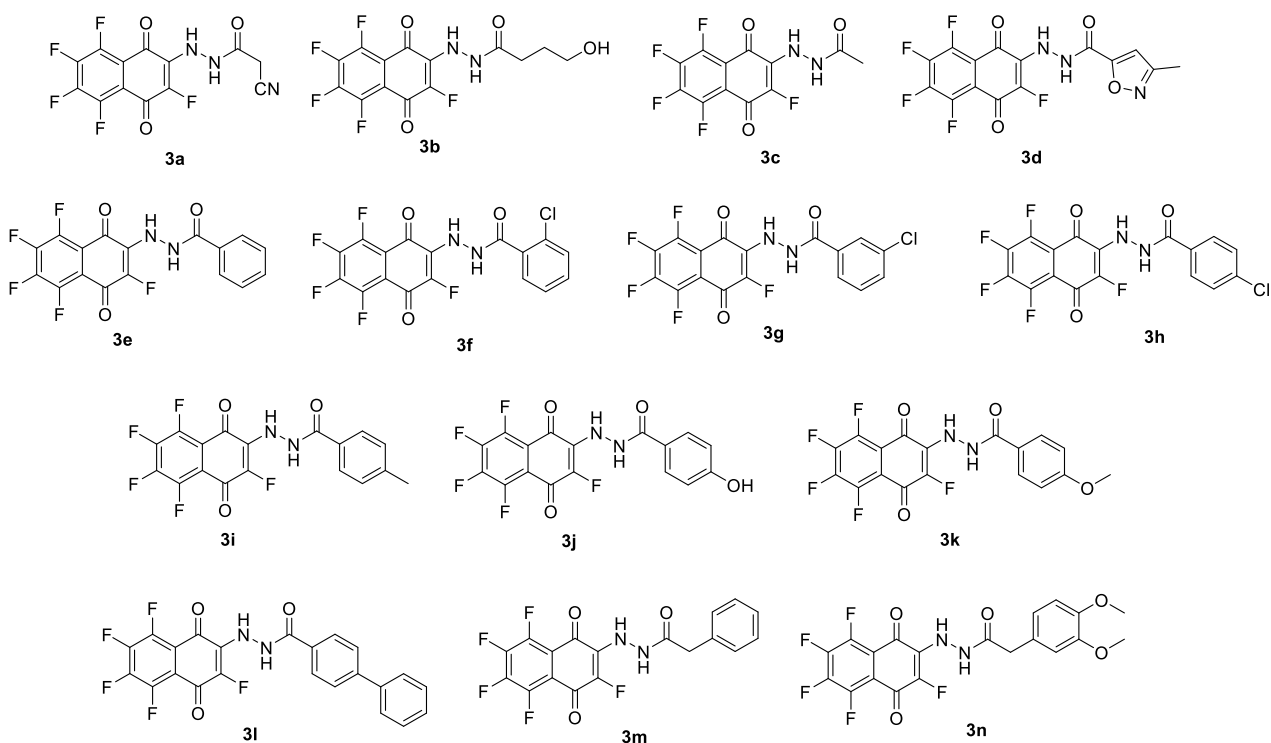


Схема 131

Вещ- ва, код	Противомикробная активность <i>S. aureus</i> , %		ИК50	Ингибирование формирования биопленок <i>S. aureus</i> , %		ИК50
	10 мкМ	100 мкМ		10 мкМ	100 мкМ	
3a	7,57 ± 1,23	11,24 ± 5,13		0	0	
3b	11,91 ± 2,65	35,35 ± 1,84		0	0	
3c	4,85 ± 2,32	17,79 ± 4,35		0	0	
3d	53,34 ± 6,08	99,48 ± 1,53	10,44 ± 1,03	15,82 ± 3,52	100,23 ± 0,28	27,43 ± 2,63
3e	6,10 ± 2,30	34,11 ± 2,58		0	0	
3f	40,55 ± 4,12	100,23 ± 1,23	23,36 ± 2,09	6,41 ± 2,32	85,59 ± 3,87	80,29 ± 6,05
3g	0	54,90 ± 4,19	96,24 ± 6,89	0	0	
3h	5,02 ± 1,13	39,08 ± 3,20		0	0	
3i	12,56 ± 5,15	61,96 ± 4,26	91,65 ± 6,53	0	0	0
3j	15,40 ± 2,50	46,69 ± 4,26		0	0	
3k	2,12 ± 1,25	58,04 ± 6,71	94,33 ± 5,26	40,39 ± 5,98	59,39 ± 8,20	84,13 ± 7,04
3l	3,12 ± 1,10	3,10 ± 2,09		42,15 ± 6,38	62,82 ± 6,52	96,57 ± 5,34
3m	0	28,69 ± 1,05		0	00	
3n	2,13 ± 2,00	38,56 ± 8,98		0	0	

Анализируя влияние заместителей на представленную активность, можно сделать следующие выводы:

- 1) наибольшую активность проявило соединение **3f**;
- 2) замена метильной группы в структуре **3i** на гидроксильную в структуре **3j** привела к снижению антибактериальной активности;
- 3) хлорсодержащие соединения проявили активность в зависимости от положения атома хлора: в ряду **3f**→**3g**→**3h** и антибактериальная, и антибиопленочная активности уменьшались;
- 4) в ряду **3c**→**3b** антибактериальная активность немного увеличивалась;
- 5) в ряду **3e**→**3k** антибактериальная активность уменьшалась, при этом значительно увеличивалась антибиопленочная активность.

Анализ влияния липофильности (LogP) веществ этой группы на их антибактериальную активность показал наличие некоторой взаимосвязи. На рисунке 19 показан график линейной регрессии.

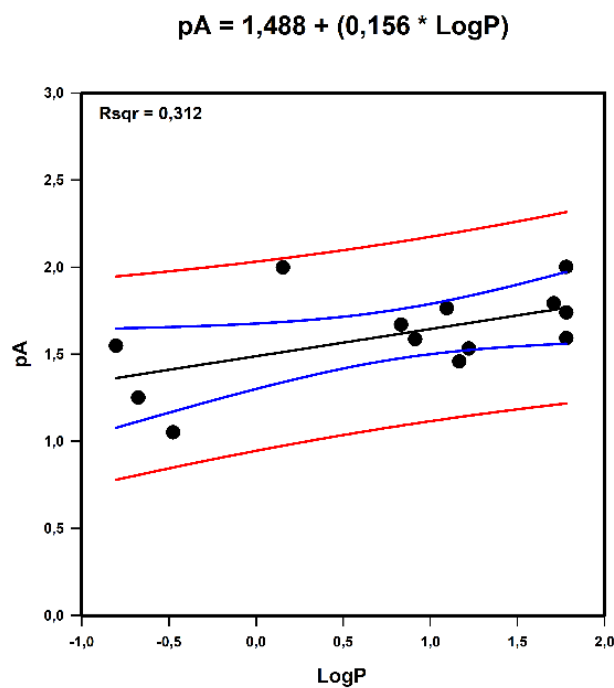


Рис. 19. Влияние липофильности (LogP) на антибактериальную активность соединений **3**.

Продукты взаимодействия нафтохинона с метил-3-аминокротономатами показали значительную антимикробную активность (Схема 132).

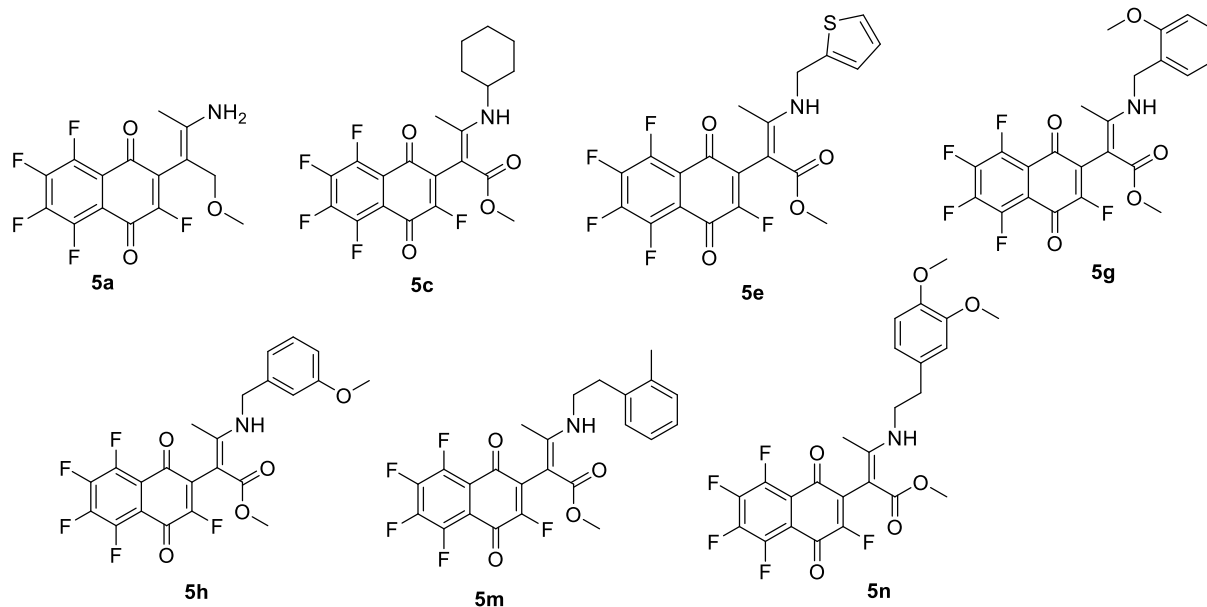


Схема 132

Вещ- ва, код	Противомикробная активность <i>S. aureus</i> , %		ИК50	Ингибирование формирования биопленок <i>S.</i> <i>aureus</i> , %		ИК50
	10 мкМ	100 мкМ		10 мкМ	100 мкМ	

5a	54,22 ± 8,41	100,90 ± 1,53	10,18 ± 1,01	0	81,14 ± 10,69	82,37 ± 8,07
5c	50,27 ± 8,60	100,00 ± 2,12	12,20 ± 1,00	0	77,38 ± 3,49	74,57 ± 3,48
5e	85,69 ± 5,13	98,67 ± 2,12	7,91 ± 0,68	0	99,30 ± 1,37	42,60 ± 4,17
5g	55,64 ± 3,25	100,68 ± 0,32	10,40 ± 0,76	0	91,10 ± 4,43	40,50 ± 3,69
5h	65,43 ± 6,38	100,57 ± 2,13	8,25 ± 0,79	0	93,38 ± 6,13	41,48 ± 4,00
5m	98,12 ± 2,66	99,87 ± 1,45	5,22 ± 0,46	68,52 ± 3,24	100,52 ± 1,06	11,42 ± 0,85
5n	34,48 ± 5,00	99,69 ± 4,12	17,45 ± 1,21	0	51,47 ± 8,14	98,91 ± 2,19

Все вещества этой группы показали значительную антибактериальную активность с ИК50 8-17 мкМ. В то же время их влияние на образование биопленок было значительно меньше: ИК50 для веществ **5a-5m** составила 40-98 мкМ, и только соединение **5n** ингибировало образование биопленок с ИК50 11 мкМ.

Наибольшей активностью в обоих тестах обладало соединение **5n**. С точки зрения влияния структуры заместителя на активность можно отметить, что соединение **5n** было немного менее активно, чем **5g**. Для соединения **5a** липофильность (LogP) была рассчитана как -0,401, а для соединений **5c-5n** липофильность составила от 1.7 до 2.6. Расчет линейной регрессии показал наличие зависимости между LogP и антибактериальной активностью соединений **5c-5n** (Рисунок 20)

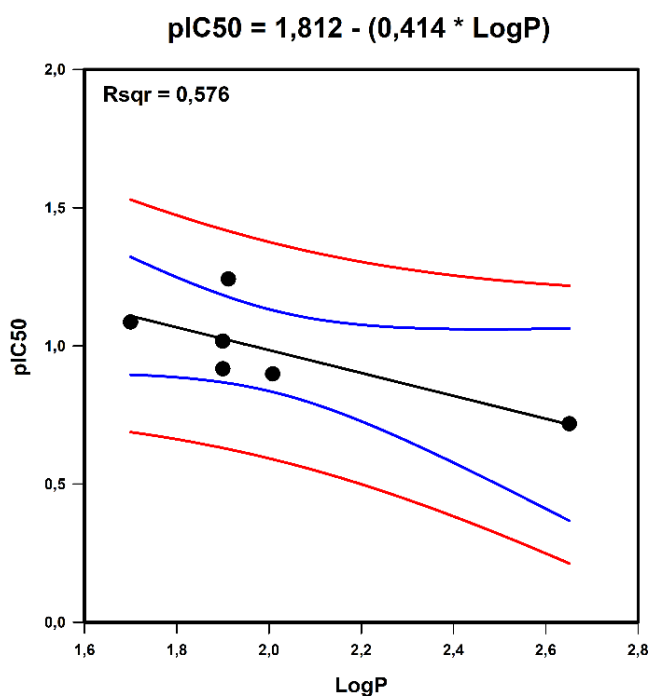


Рис. 20. Влияние липофильности (LogP) на антибактериальную активность соединений **5**.

Бензо[*f*]индолкарбоксилаты **6** обладали слабой антибактериальной активностью, но выраженным влиянием на образование биопленок. Интересно отметить, что, несмотря на наличие всего двух атомов фтора в соединении **7f**, оно не обладало значительными антимикробными свойствами. При этом ингибирование образования биопленок незначительно отличалось от полифторированных пирролонафтохинонов.

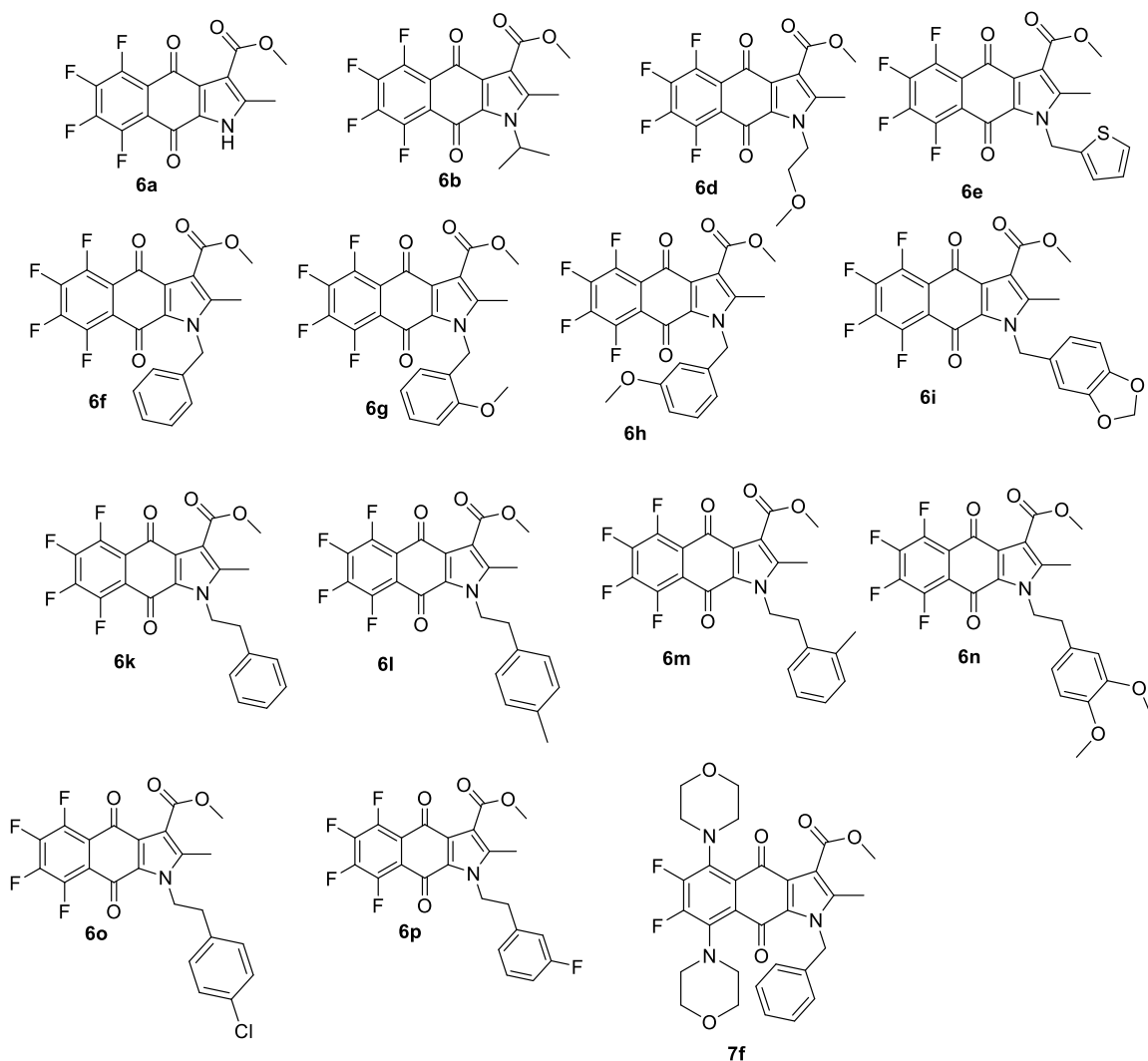


Схема 133

Вещ- ва, код	Противомикробная активность <i>S. aureus</i> , %		ИК50	Ингибирование формирования биопленок <i>S. aureus</i> , %		ИК50
	10 мкМ	100 мкМ		10 мкМ	100 мкМ	
6a	0	0	-	26,32 ± 5,12	30,62 ± 1,51	
6b	0	0		19,23 ± 3,56	34,39 ± 3,49	
6d	0	0		23,95 ± 3,36	45,87 ± 4,25	
6e	12,31 ± 5,45	44,73 ± 1,03		0	76,45 ± 7,89	72,36 ± 9,35

6f	12,34 ± 5,78	47,75 ± 1,98		0	21,15 ± 3,64	
6g	0	0		24,93 ± 3,37	51,67 ± 10,32	94,08 ± 4,15
6h	18,31 ± 1,60	27,16 ± 1,99		0	40,59 ± 8,12	
6i	0	0		0	50,31 ± 9,11	98,36 ± 4,39
6k	0	0		15,99 ± 5,33	41,26 ± 8,77	
6l	3,56 ± 1,34	11,34 ± 2,67		32,46 ± 5,29	52,80 ± 8,32	96,14 ± 7,12
6m	4,56 ± 2,13	49,23 ± 6,43		44,29 ± 4,00	58,41 ± 8,25	82,67 ± 7,29
6n	0	0		20,23 ± 5,36	37,53 ± 8,03	
6o	0	0		0	52,49 ± 4,36	94,54 ± 6,15
6p	0	0		28,57 ± 4,80	48,73 ± 7,32	
7f	0	0		17,57 ± 1,38	25,51 ± 3,51	

Наиболее активно подавляли рост бактерий соединения **6e**, **6f** и **6m**, менее выраженными свойствами обладали продукты **6h** и **6l**, при этом остальные пирролонафтохиноны не проявили никакой активности.

В то же время все соединения этой группы в концентрации 100 мкМ ингибировали образование биопленок на 21-77%. Наилучшие свойства продемонстрировал продукт **6e**, который ингибировал образование биопленок на 50% при концентрации 72 мкМ.

$$pB = 1,400 + (0,0644 * \text{LogP})$$

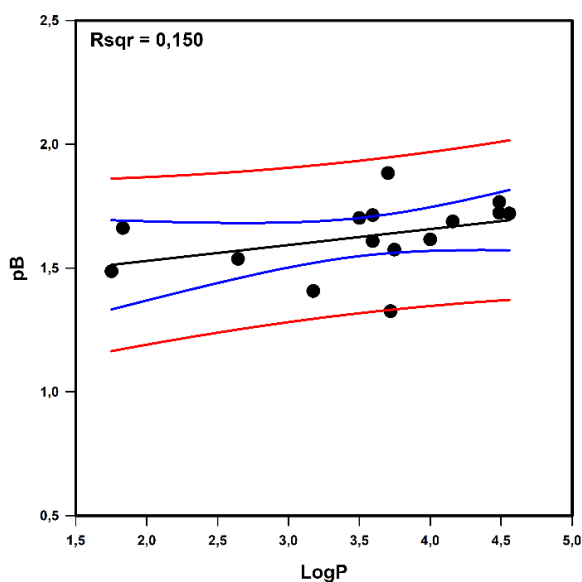


Рис. 21. Влияние липофильности (LogP) на антибактериальную активность соединений **6**.

Продукты взаимодействия нафтохинона с различными замещенными 5-аминопиразолами **9-11** проявили слабую или умеренную антибактериальную активность за исключением **10b**, который ингибировал бактериальный рост с ИК50 7.4 мкМ (схема 134). Они также подавляли образование биопленок, при этом наилучшие свойства продемонстрировало соединение **10b**.

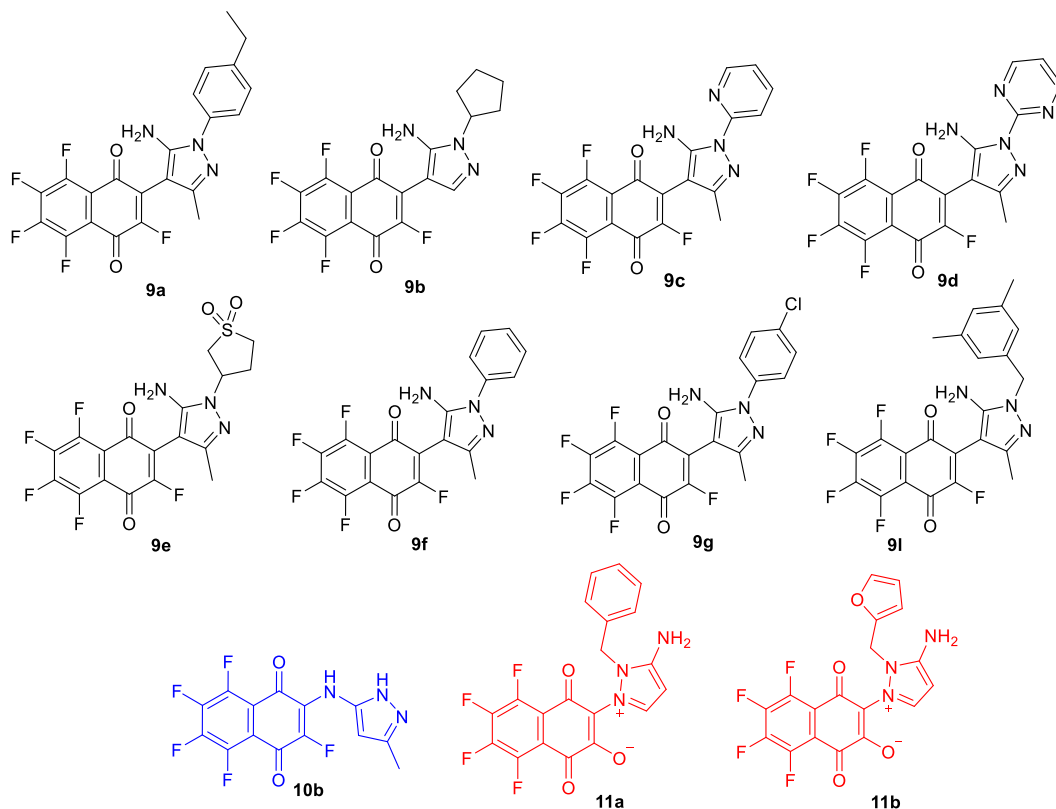


Схема 134

Вещ- ва, код	Противомикробная активность <i>S. aureus</i> , %		ИК50	Ингибирование формирования биопленок <i>S.</i> <i>aureus</i> , %		ИК50
	10 мкМ	100 мкМ		10 мкМ	100 мкМ	
9a	0	13,60 ± 0,47		30,12 ± 5,31	66,62 ± 3,15	
9b	22,29 ± 3,86	62,27 ± 8,54	74,33 ± 7,29	18,56 ± 6,31	57,18 ± 8,39	91,35 ± 5,63
9c	0	9,65 ± 2,33		0	41,86 ± 5,64	
9d	25,20 ± 5,02	57,79 ± 5,15	73,17 ± 6,38	12,36 ± 3,12	43,17 ± 3,64	
9e	9,69 ± 1,05	71,08 ± 7,04	70,20 ± 6,98	0	0	
9f	7,89 ± 2,330	50,88 ± 5,57	98,56 ± 2,38	0	51,83 ± 6,87	
9g	8,46 ± 3,35	13,80 ± 6,60		0	38,23 ± 6,39	
9l	22,25 ± 0,10	98,23 ± 1,07	35,17 ± 3,06	9,98 ± 3,24	101,00 ± 2,15	77,40 ± 6,11

10b	98,95 ± 2,31	101,33 ± 1,20	7,40 ± 0,63	80,20 ± 8,00	99,71 ± 0,71	10,04 ± 1,00
11a						
11b	0	8,02 ± 1,23		0	0	

Также было показано, что введение дополнительных заместителей в структуру **10b** существенно снижает антибактериальную активность полученных производных.

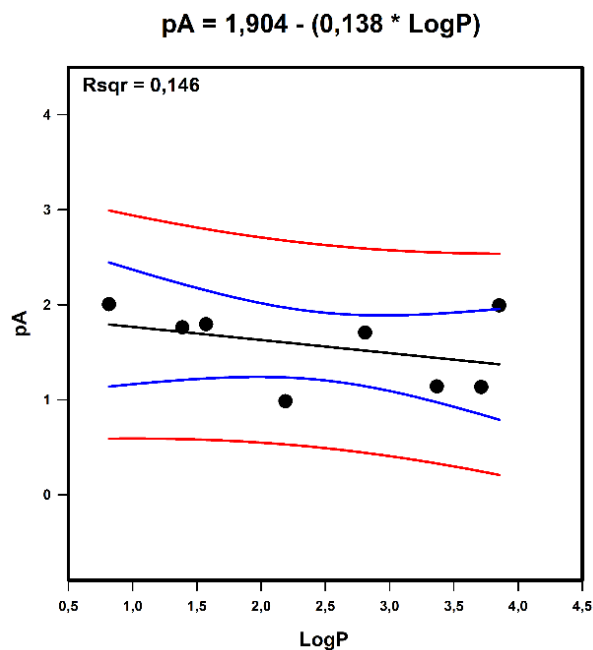


Рис. 22. Влияние липофильности (LogP) на антибактериальную активность

Исходя из полученных результатов можно сделать следующие выводы:

1) Все изученные соединения специфично влияли на грамположительные бактерии *Staphylococcus aureus*.

2) 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*.

3) Соединения **6g** и **6e**, **6i**, **6l**, **6m** и **6o** представляют особый интерес как ингибиторы образования биопленок *S. aureus* без существенного подавления бактериального роста.

Глава 4. Экспериментальная часть

Материалы и оборудование

Спектры ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{19}F регистрировали на спектрометрах «Bruker Avance NEO 300» (при 300 МГц для ^1H , при 75 МГц для ^{13}C), «Bruker Fourier 300HD» (при 300 МГц для ^1H , при 75 МГц для ^{13}C), «Bruker Avance 400» (при 400 МГц для ^1H , при 101 МГц для ^{13}C), «Bruker DRX500» (при 500 МГц для ^1H , при 125 МГц для ^{13}C), «Bruker AV600» (при 600 МГц для ^1H , при 151 МГц для ^{13}C) в растворах $\text{DMSO}-d_6$ и CDCl_3 . Химические сдвиги в ЯМР спектрах приведены в миллионных долях (м. д.), константы спин-спинового взаимодействия в герцах (Гц). Химические сдвиги остаточных сигналов дейтерированных растворителей были использованы в качестве внутреннего стандарта: для $\text{DMSO}-d_6$ (δ_{H} 2.50 м.д., δ_{C} 39.52 м.д.), для CDCl_3 (δ_{H} 7.26 м.д., δ_{C} 77.16 м.д.). ^1H ЯМР мониторинг реакционных смесей осуществляли в ампулах для ЯМР в растворе $\text{DMSO}-d_6$.

Масс-спектры высокого разрешения регистрировали на масс-спектрометре Bruker MicroTOF II методом электрораспылительной ионизации (ESI). УФ-спектры зарегистрированы на спектрофотометре «Agilent Cary 60» с использованием ацетонитрила в качестве растворителя. Температуры плавления полученных веществ были измерены на столике Voetius и не корректировались.

Рентгеноструктурный анализ осуществляли на дифрактометре «Bruker Quest D8», оборудованном площадным детектором «Photon-III» (методы беззатворного φ - и ω -сканирования), с использованием графит-монокроматизированного $\text{Mo K}\alpha$ излучения. Также был использован четырехкруговой дифрактометр «Rigaku Synergy S», оснащенный площадным детектором «HyPix600HE» (каппа-геометрия, метод ω -сканирования без затвора), с использованием монокроматизированного $\text{Cu K}\alpha$ излучения. Данные рентгеновской дифракции были получены при 100 К.

Для аналитической тонкослойной хроматографии использовали пластины силикагеля 60 F-254, для проявления использовали УФ лампу и/или щелочной водный раствор перманганата калия. Колоночную хроматографию выполняли с использованием силикагеля 60 (0,040-0,063 мм).

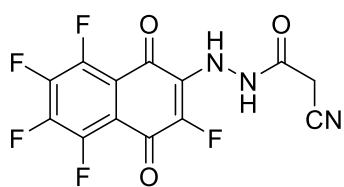
Коммерчески доступные реагенты и растворители применялись без дополнительной очистки.

Синтез 2,3,5,6,7,8-гексафтор-1,4-нафтохинона

Синтез проводили по модифицированной методике [144]. Смесь октафторнафталина (18 ммоль, 5 г) и свежеприготовленной дымящейся азотной кислоты (25 грамм) нагревают в течение 70 минут, поддерживая температуру реакционной смеси на уровне 52–53°C. Далее смесь выливают в ледяную воду и фильтруют, обильно промывая водой. После сушки в вакууме получается порошок светло-желтого цвета. Выход 3.06 г (64%).

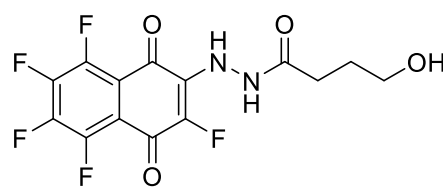
4.1. Экспериментальная часть к разделу 2.1.

Смесь гексафтор-1,4-нафтохинона **1** (0,5 ммоль, 0,13 г) и соответствующего ацилгидразина **10** (0,5 ммоль) кипятили с обратным холодильником в MeOH (2 мл) в течение 0,25 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, а выпавший в осадок продукт отфильтровывали и промывали MeOH (3 × 3 мл).



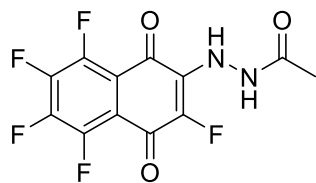
2-Циано-N'-(3,5,6,7,8-пентафтор-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил)ацетогидразид (3a). Оранжевый порошок. Выход 109 мг (63%); т. пл. 209–211 °C. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,67(с, 1H), 9,12(д, *J* = 3,2 Гц, 1H), 3,77 (с, 2H).

¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-*d*₆) δ -139,45 (дт, *J* = 21,9, 11,2 Гц), -140,74 (дт, *J* = 21,0, 10,5 Гц), -145,13 (дтд, *J* = 17,4, 12,0, 11,2, 7,0 Гц), -147,84 (тд, *J* = 21,0, 9,4 Гц), -155,88. ¹³C ЯМР (76 МГц, DMSO-*d*₆) δ 168,38, 134,04, 114,11, 20,21. HRMS: *m/z* [M + H]⁺ рассчитано для состава C₁₃H₅F₅N₃O₃: 346,0246; найдено 346,0243.



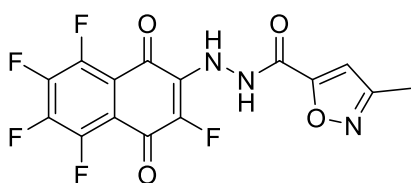
4-гидрокси-N'-(3,5,6,7,8-пентафтор-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил) бутангидразид (3b). Желтый порошок. Выход 107 мг (52%); т.пл. 191–193 °C.

¹H. ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ 10,20 (с, 1H), 8,92 (д, *J* = 3,2 Гц, 1H), 3,39 (т, *J* = 6,4 Гц, 2H), 2,16 (т, *J* = 7,6 Гц, 2H), 1,70–1,61 (м, 2Ч). ¹⁹F ЯМР (282 МГц, DMSO-*d*₆) δ -139,54 (дт, *J* = 22,1, 11,2 Гц), -140,90 (дт, *J* = 20,9, 10,4 Гц), -от 145,05 до -145,44 (м), -148,12 (тд, *J* = 21,1, 9,4 Гц), -156,46. ¹³C ЯМР (76 МГц, DMSO-*d*₆) δ 171,39, 113,89, 60,01, 29,79, 28,18. HRMS: *m/z* [M + H]⁺ рассчитано для состава C₁₄H₁₀F₅N₂O₄: 365.0555; найдено 365.0552.



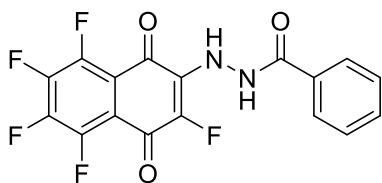
N'-(3,5,6,7,8-Пентафтор-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил) ацетогидразид (**3c**). Оранжевый порошок. Выход 88 мг (55%); т.пл. 205-207 °С. ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.21 (с, 1H), 8.92 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H), 1.86 (с, 3H). ^{19}F

ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ -139.52 (дт, $J = 22.0, 11.2$ Гц), -140.89 (дт, $J = 21.0, 10.5$ Гц), -145.21 (ддд, $J = 20.9, 14.9, 10.7, 5.5$ Гц), -148.11 (тд, $J = 21.0, 9.4$ Гц), -156.75. ^{13}C ЯМР (76 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 177.08, 170.57, 168.47, 168.44, 147.75, 144.75, 144.60, 142.22, 138.84, 133.98, 114.48, 114.16, 20.20. HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для состава $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_3$: 321.0293; найдено 321.0296.



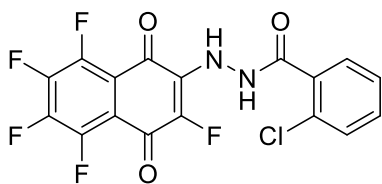
3-Метил-*N'*-(3,5,6,7,8-пентафтор-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил) изоксазола-5-карбогидразид (**3d**). Красный порошок. Выход 159 мг (82%); т.пл. 229-231 °С.

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.34 (с, 1H), 9.26 (д, $J = 3.1$ Гц, 1H), 7.05 (с, 1H), 2.33 (с, 3H). ^{19}F ЯМР (282 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ -139.30 (дт, $J = 21.9, 11.2$ Гц), -140.64 (дт, $J = 21.1, 10.6$ Гц), -145.10 (тдд, $J = 21.1, 11.1, 4.0$ Гц), -147.82 (тд, $J = 21.0, 9.4$ Гц), -155.42. ^{13}C ЯМР (76 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 176.76, 170.99, 160.95, 160.72, 155.14, 148.27, 142.45, 133.44, 114.52, 114.10, 108.29, 10.98. HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для состава $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_4$: 388.0351; найдено 388.0345.



N'-(3,5,6,7,8-Пентафтор-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил)бензогидразид (**3e**). Оранжевый порошок. Выход 147 мг (77%); т.пл. 240-242 °С. ^1H NMR (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.86 (с, 1H), 9.14 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H), 7.88 –

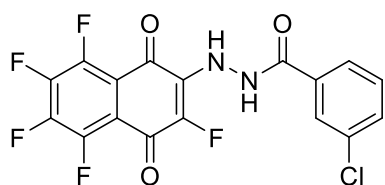
7.81 (м, 2H), 7.63 – 7.57 (м, 1H), 7.56 – 7.49 (м, 2H). ^{19}F NMR (282 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ -139.38 (дт, $J = 21.9, 11.2$ Гц), -140.75 (дт, $J = 20.9, 10.4$ Гц), -145.06 – -145.27 (м), -148.02 (тд, $J = 20.9, 9.4$ Гц), -155.66. ^{13}C NMR (76 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 165.68, 134.10, 132.12, 132.07, 128.63, 127.49, 114.18. HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для состава $\text{C}_{17}\text{H}_8\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_3$: 383.0450; найдено 383.0453.



2-Хлор-*N'*-(3,5,6,7,8-пентафтор-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил) бензогидразид (**3f**). Желтый порошок. Выход 152 мг (73%); т.пл. 228-230 °С. ^1H NMR (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.82 (с, 1H), 9.20 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H), 7.59 –

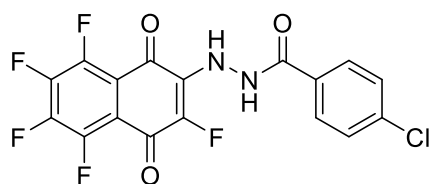
7.44 (м, 4H). ^{19}F NMR (282 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ -139.43 (дт, $J = 21.8, 11.2$ Гц), -140.73 (дт, $J =$

21.1, 10.6 Гц), -145.22 (ддд, $J = 21.0, 14.9, 12.3, 3.9$ Гц), -147.97 (тд, $J = 21.0, 9.4$ Гц), -154.75. ^{13}C NMR (76 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 176.35, 165.02, 144.71, 139.50, 133.79, 131.79, 130.61, 130.09, 129.33, 127.25, 114.87. HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для состава $\text{C}_{17}\text{H}_7\text{ClF}_5\text{N}_2\text{O}_3$: 417.0060; найдено 417.0052.



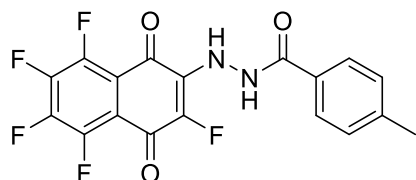
3-Хлор-N'-(3,5,6,7,8-пентафтор-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил) бензогидразид (3g). Красный

порошок. Выход 141 мг (68%); т.пл. 258-260 °С. ^1H NMR (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.00 (с, 1H), 9.18 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H), 7.88 – 7.84 (м, 1H), 7.83 – 7.79 (м, 1H), 7.72 – 7.67 (м, 1H), 7.57 (т, $J = 7.9$ Гц, 1H). ^{19}F NMR (282 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ -139.34 (дт, $J = 22.0, 11.3$ Гц), -140.69 (дт, $J = 21.1, 10.6$ Гц), -145.13 (тдд, $J = 21.0, 11.1, 4.1$ Гц), -147.94 (тд, $J = 21.0, 9.5$ Гц), -155.65. ^{13}C NMR (76 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 177.81, 164.33, 142.62, 141.19, 139.40, 134.07, 133.94, 133.43, 131.95, 130.75, 127.18, 126.23, 113.85. HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для состава $\text{C}_{17}\text{H}_7\text{ClF}_5\text{N}_2\text{O}_3$: 417.0060; найдено 417.0052.



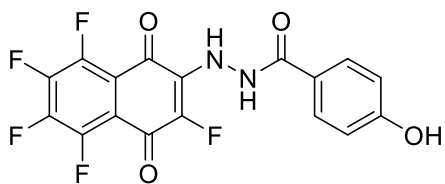
4-Хлор-N'-(3,5,6,7,8-пентафтор-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил) бензогидразид (3h). Оранжевый

порошок. Выход 160 мг (77%); т.пл. 242-244 °С. ^1H NMR (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.97 (с, 1H), 9.19 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H), 7.89 – 7.83 (м, 2H), 7.64 – 7.59 (м, 2H). ^{19}F NMR (282 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ -139.38 (дт, $J = 22.0, 11.2$ Гц), -140.75 (дт, $J = 21.1, 10.6$ Гц), -144.98 – -145.20 (м), -147.93 (тд, $J = 21.1, 9.3$ Гц), -155.86. ^{13}C NMR (76 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 177.63, 173.00, 164.68, 142.48, 139.10, 136.97, 133.96, 130.83, 129.39, 128.80, 114.50, 114.15. HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для состава $\text{C}_{17}\text{H}_7\text{ClF}_5\text{N}_2\text{O}_3$: 417.0060; найдено 417.0057.



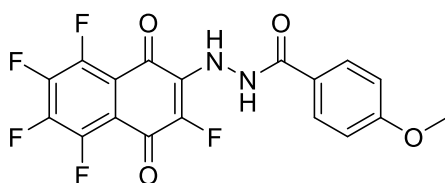
4-Метил-N'-(3,5,6,7,8-пентафтор-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил) бензогидразид (3i). Оранжевый

порошок. Выход 148 мг (75%); т.пл. 235-237 °С. ^1H NMR (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 10.79 (с, 1H), 9.14 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H), 7.75 (д, 2H), 7.32 (д, 2H), 2.37 (с, 3H). ^{19}F NMR (282 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ -139.41 (дт, $J = 21.9, 11.1$ Гц), -140.79 (дт, $J = 21.0, 10.4$ Гц), -144.97 – -145.30 (м), -148.01 (тд, $J = 21.1, 9.4$ Гц), -155.89. ^{13}C NMR (76 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 177.25, 171.31, 165.53, 142.44, 142.13, 139.08, 134.17, 129.29, 129.13, 127.51, 114.49, 114.18, 39.24, 38.96, 38.69, 21.04. HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для состава $\text{C}_{18}\text{H}_9\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_3$: 397.0606; найдено 397.0600.



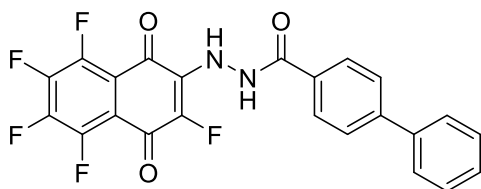
4-Гидрокси-N'-(3,5,6,7,8-пентафтор-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил) бензогидразид (3j).

Оранжевый порошок. Выход 113 мг (64%); т.пл. 278-280 °С. ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10.61 (с, 1H), 10.16 (с, 1H), 9.08 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H), 7.76 – 7.69 (м, 2H), 6.87 – 6.81 (м, 2H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -139.42 (дт, $J = 22.0, 11.2$ Гц), -140.82 (дт, $J = 21.2, 10.5$ Гц), -145.15 (кт, $J = 13.1, 5.9$ Гц), -148.06 (тд, $J = 21.1, 9.2$ Гц), -155.94. ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO- d_6) δ 177.78, 171.52, 165.34, 160.87, 160.70, 143.77, 141.89, 138.76, 134.35, 129.56, 122.69, 115.13, 115.05. HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для состава $\text{C}_{17}\text{H}_8\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_4$: 399.0399; найдено 399.0394.



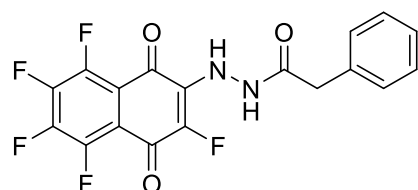
4-Метокси-N'-(3,5,6,7,8-пентафтор-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил) бензогидразид (3k).

Оранжевый порошок. Выход 165 мг (80%); т.пл. 207-207 °С. ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10.70 (с, 1H), 9.08 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H), 7.86 – 7.79 (м, 2H), 7.08 – 7.01 (м, 2H), 3.83 (с, 3H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -139.39 (дт, $J = 21.9, 11.3$ Гц), -140.77 (дт, $J = 21.0, 10.3$ Гц), -145.21 (ддд, $J = 21.0, 11.1, 4.0$ Гц), -148.07 (тд, $J = 21.0, 9.3$ Гц), -155.73. ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO- d_6) δ 176.50, 165.15, 162.17, 138.74, 134.33, 129.39, 124.23, 113.84, 55.45. HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для состава $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_4$: 413.0555; найдено 413.0552.



N'-(3,5,6,7,8-Пентафтор-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил)-[1,1'-дифенил]-4-карбогидразид (3l).

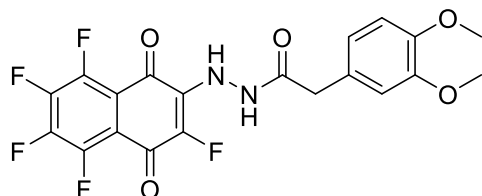
Красный порошок. Выход 185 мг (81%); т.пл. 262-264 °С. ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10.92 (с, 1H), 9.17 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H), 7.98 – 7.93 (м, 2H), 7.85 – 7.81 (м, 2H), 7.77 – 7.72 (м, 2H), 7.54 – 7.48 (м, 2H), 7.45 – 7.39 (м, 1H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -139.36 (дт, $J = 21.9, 11.1$ Гц), -140.73 (дт, $J = 20.9, 10.5$ Гц), -145.03 – -145.32 (м), -148.01 (тд, $J = 21.0, 9.4$ Гц), -155.63. ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO- d_6) δ 176.88, 171.69, 165.34, 148.27, 146.84, 144.33, 143.58, 142.54, 139.01, 134.12, 130.86, 129.10, 128.26, 128.20, 126.95, 126.83, 114.50, 114.18. HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для состава: 459.0763; найдено 459.0760.



N'-(3,5,6,7,8-Пентафтор-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил)-2-фенилацетогидразид (3m).

Красный порошок. Выход 147 мг (74%); т.пл. 220-222 °С. ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10.48 (с, 1H), 8.96 (д, $J =$

3.2 Гц, 1H), 7.35 – 7.20 (м, 6H), 3.48 (с, 2H). ^{19}F NMR (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -139.48 (дт, $J = 22.0, 11.2$ Гц), -140.81 (дт, $J = 21.1, 10.6$ Гц), -145.26 (ддт, $J = 21.1, 11.0, 5.7$ Гц), -148.07 (тд, $J = 21.0, 9.4$ Гц), -155.64. ^{13}C NMR (76 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 175.59, 170.39, 169.32, 141.72, 138.85, 135.18, 134.04, 129.23, 128.27, 126.64, 114.30, 114.12, 39.88. HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для состава $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_3$: 397.0606; найдено 397.0600.

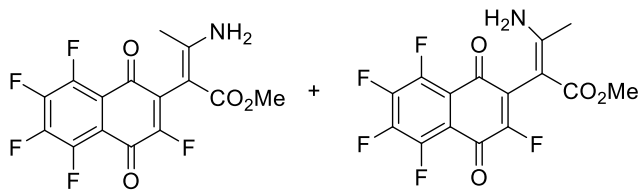


2-(3,4-диметоксифенил)- N' -(3,5,6,7,8-пентафтор-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил)ацетогидразид (**3n**). Красный порошок. Выход 121 мг (53%); т.пл. 230-232 °С. ^1H NMR (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$)

δ 10.42 (с, 1H), 8.95 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H), 6.90 – 6.85 (м, 2H), 6.80 – 6.75 (м, 1H), 3.73 (с, 6H), 3.40 (с, 2H). ^{19}F NMR (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -139.48 (дт, $J = 22.0, 11.2$ Гц), -140.83 (дт, $J = 21.0, 10.6$ Гц), -145.10 – -145.39 (м), -148.10 (тд, $J = 20.9, 9.4$ Гц), -155.38. ^{13}C NMR (76 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 177.31, 172.25, 169.44, 148.48, 147.65, 145.00, 141.03, 138.32, 133.97, 127.48, 121.28, 114.44, 114.13, 112.92, 111.70, 55.53, 55.36, 39.44. HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для состава $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_5$: 457.0817; найдено 457.0815.

4.2. Экспериментальная часть к разделу 2.2.

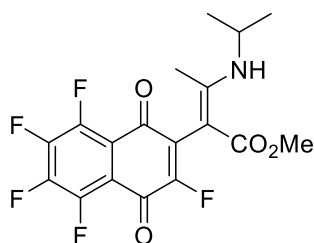
Смесь соединения **1** (0,5 ммоль, 0,13 г) и соответствующего метил 3-аминокротоната **7** (0,65 ммоль) перемешивали в MeOH (2 мл) в течение 16 ч при комнатной температуре. Выпавший в осадок продукт отфильтровывали и промывали MeOH (3x3 мл).



Метил-(Z)-3-амино-2-(3,5,6,7,8-пентафтор-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил)бут-2-еноат и метил-(E)-3-амино-2-(3,5,6,7,8-

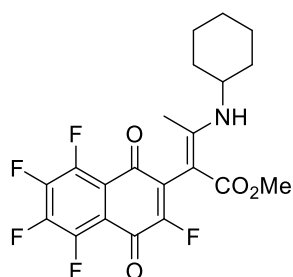
пентафтор-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил)бут-2-еноат (**5a**) (смесь Изомеры E/Z , (1:7)). Красный порошок. Выход 100 мг (57%); т.пл. 218-220 °С. ^1H NMR (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.67 (с, 1H), 7.84 (с, 1H), 3.45 (с, 2.6H), 3.39 (с, 0.4H), 2.32 (с, 0.4H), 1.82 (с, 2.6H). ^{19}F NMR (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -111.35 (с, 1F), -139.99 – -140.29 (м, 2F), -145.24 – -145.51 (м, 1F), -146.47 – -146.85 (м, 1F). ^{13}C NMR (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 180.54 (д, $J_{\text{CF}} = 11.2$ Гц), 173.34 (д, $J_{\text{CF}} = 26.3$ Гц), 167.20, 162.81, 156.43 (д, $J_{\text{CF}} = 274.9$ Гц), 147.33 (д, $J_{\text{CF}} = 9.9$ Гц), 145.20 (д, $J_{\text{CF}} = 11.9$ Гц), 145.09 – 142.91 (м), 143.46 (дт, $J_{\text{CF}} = 259.3, 12.5$ Гц), 128.12 (д, $J_{\text{CF}} = 7.8$ Гц), 116.22, 115.29, 80.64, 50.43, 19.94. HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для состава

$C_{15}H_8F_5NO_4$: 362.0446; найдено 362.0451. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3210, 3122, 2965, 2933, 2816, 1692, 1629, 1585, 1489, 1469, 1431, 1361, 1331, 1239, 1171, 1139, 1111, 1070, 1042, 1028, 950, 771, 720, 654, 621.



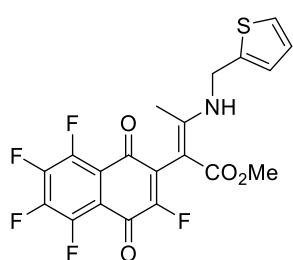
Метил-(Z)-3-(изопропиламино)-2-(3,5,6,7,8-пентафтор-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил) бут-2-еноат (5b).

Красный порошок. Выход 90 мг (43%); т.пл. 138-140 °С. 1H NMR (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9.67 (d, $J = 8.4$ Гц, 1H), 3.96 – 3.80 (м, 1H), 3.44 (с, 3H), 1.93 (с, 3H), 1.26 – 1.17 (м, 6H). ^{19}F NMR (282 МГц, $DMSO-d_6$) δ -111.07 (с, 1F), -140.08 – -140.37 (м, 2F), -145.27 – -145.62 (м, 1F), -146.47 – -146.75 (м, 1F). ^{13}C NMR (151 МГц, $DMSO-d_6$) δ 180.58 (д, $J_{CF} = 10.9$ Гц), 173.25 (д, $J_{CF} = 26.2$ Гц), 167.65, 162.48, 156.42 (д, $J_{CF} = 274.6$ Гц), 147.08 (д, $J_{CF} = 7.8$ Гц), 145.31 (д, $J = 11.2$ Гц), 144.15 (дт, $J_{CF} = 260.0, 16.3$ Гц), 142.72 (дт, $J_{CF} = 263.3, 16.3$ Гц), 128.22 (д, $J_{CF} = 7.7$ Гц), 116.21, 115.31, 79.87, 50.47, 44.58, 23.54, 23.47, 16.26. HRMS: m/z $[M+H]^+$ рассчитано для состава $C_{18}H_{14}F_5NO_4$: 404.0916; найдено 404.0901. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3218, 3147, 2980, 2953, 2883, 2846, 1681, 1657, 1587, 1509, 1479, 1445, 1380, 1272, 1233, 1186, 1143, 1086, 1067, 1028, 957, 786, 748, 679, 640.



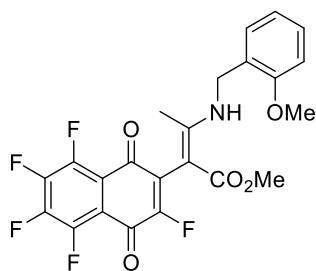
Метил-(Z)-3-(циклогексиламино)-2-(3,5,6,7,8-пентафтор-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил)бут-2-еноат (5c).

Красный порошок. Выход 90 мг (41%); т.пл. 168-170 °С. 1H NMR (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9.81 (д, $J = 8.6$ Гц, 1H), 3.63 – 3.53 (м, 1H), 3.45 (с, 3H), 1.93 (с, 3H), 1.91 – 1.82 (м, 2H), 1.77 – 1.63 (м, 2H), 1.60 – 1.51 (м, 1H), 1.45 – 1.14 (м, 5H). ^{13}C NMR (76 МГц, $DMSO-d_6$) δ 197.99, 180.26, 173.13, 167.41, 158.01, 50.87, 50.12, 33.06, 24.62, 23.65, 15.96. ^{19}F NMR (282 МГц, $DMSO-d_6$) δ -111.09 (с, 1F), -140.08 – -140.37 (м, 2F), -145.47 (м, 1F), -146.66 (м, 1F). HRMS: m/z $[M+H]^+$ рассчитано для состава $C_{21}H_{18}F_5NO_4$: 444.1229; найдено 444.1213. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3247, 2939, 2856, 1675, 1642, 1617, 1584, 1517, 1479, 1441, 1390, 1353, 1281, 1258, 1227, 1147, 1108, 1085, 1031, 959, 780, 752, 730, 674, 642.



Метил-(Z)-2-(3,5,6,7,8-пентафтор-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил)-3-((тиофен-2-илметил)амино)бут-2-еноат (5e). Красный порошок. Выход 120 мг (54%); т.пл. 186-188 °С. 1H NMR (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 9.90 (т, $J = 5.7$ Гц, 1H), 7.54 – 7.46 (м, 1H), 7.11 – 7.00 (м, 2H), 4.78 (д, $J = 5.8$ Гц, 2H), 3.45 (с, 3H), 1.96 (с,

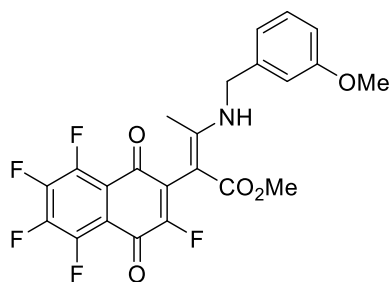
3H). ^{19}F NMR (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -110.98 (с, 1F), -139.94 – -140.31 (м, 2F), -145.17 – -145.49 (м, 1F), -146.40 – -146.66 (м, 1F). ^{13}C NMR (76 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 167.26, 162.69, 140.92, 126.89, 125.50, 125.38, 81.23, 50.24, 16.36. HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для состава $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{NO}_4\text{S}$: 458.0480; найдено 458.0463. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3200, 3098, 2960, 2865, 1678, 1652, 1615, 1578, 1508, 1477, 1445, 1379, 1337, 1267, 1234, 1208, 1191, 1143, 1099, 1076, 1047, 1031, 957, 776, 750, 707, 668, 638.



Метил-(Z)-3-((2-метоксибензил)амино)-2-(3,5,6,7,8-пентафтор-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил)бут-2-еноат

(5g). Фиолетовый порошок. Выход 140 мг (58%); т.пл. 165-167 °С.

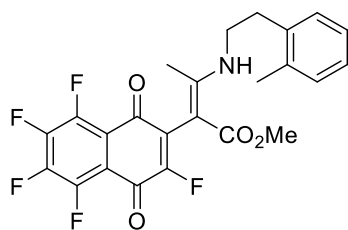
^1H NMR (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.94 (т, $J = 5.9$ Гц, 1H), 7.36 – 7.25 (м, 2H), 7.09 – 7.04 (м, 1H), 7.01 – 6.95 (м, 1H), 4.51 (д, $J = 6.0$ Гц, 2H), 3.85 (с, 3H), 3.44 (с, 3H), 1.94 (с, 3H). ^{19}F NMR (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -111.23 (с, 1F), -140.02 – -140.31 (м, 2F), -145.28 – -145.54 (м, 1F), -146.39 – -146.81 (м, 1F). ^{13}C NMR (151 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 180.55 (д, $J_{\text{CF}} = 11.2$ Гц), 173.25 (д, $J_{\text{CF}} = 26.4$ Гц), 167.54, 163.28, 157.01, 156.61 (д, $J_{\text{CF}} = 274.6$ Гц), 147.12 (д, $J_{\text{CF}} = 6.9$ Гц), 145.36 (д, $J_{\text{CF}} = 10.2$ Гц), 144.17 (дт, $J_{\text{CF}} = 260.9, 13.4$ Гц), 142.75 (дт, $J_{\text{CF}} = 259.5, 12.4$ Гц), 129.16, 128.49, 128.31 (д, $J_{\text{CF}} = 7.4$ Гц), 125.73, 120.55, 116.24, 115.31, 111.09, 80.61, 55.48, 50.50, 42.50, 16.54. HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для состава $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{NO}_5$: 482.1021; найдено 482.1014. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3247, 2949, 2897, 2843, 1695, 1673, 1633, 1619, 1586, 1513, 1495, 1483, 1451, 1442, 1378, 1345, 1275, 1247, 1216, 1190, 1167, 1145, 1118, 1099, 1083, 1055, 1046, 1029, 1002, 959, 901, 786, 778, 751, 733, 667, 642, 634.



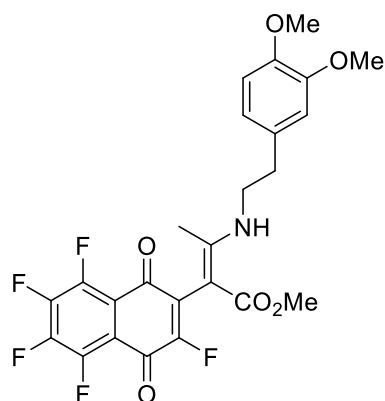
Метил-(Z)-3-((3-метоксибензил)амино)-2-(3,5,6,7,8-пентафтор-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил)бут-2-еноат **(5h)**. Фиолетовый порошок. Выход 140 мг (58%); т.пл.

119-121 °С. ^1H NMR (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.93 (т, $J = 5.8$ Гц, 1H), 7.36 – 7.29 (м, 1H), 6.93 – 6.86 (м, 3H), 4.57 (д, $J = 5.9$ Гц, 2H), 3.76 (с, 3H), 3.46 (с, 3H), 1.90 (с, 3H). ^{19}F NMR (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -111.14 (с, 1F), -140.00 – -140.30 (м, 1F), -145.24 – -145.46 (м, 2F), -146.39 – -146.79 (м, 1F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 167.34, 163.71, 163.40 – 163.05 (м), 159.50, 159.48, 142.92, 139.73, 137.28, 129.78, 129.66, 129.26, 129.05, 118.94, 117.99, 112.83 – 112.65 (м), 112.59, 112.37 (д, $J_{\text{CF}} = 15.7$ Гц), 54.88, 54.83, 51.64, 50.22, 48.08, 46.29, 16.46, 10.26. HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для состава $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{NO}_5$: 482.1021; найдено 482.1023. ИК

спектр, ν , cm^{-1} : 3250, 2952, 2812, 1670, 1639, 1616, 1580, 1512, 1484, 1387, 1295, 1265, 1234, 1149, 1077, 1051, 960, 780, 753, 684, 649.



Метил-(Z)-3-((2-метилфенетил)амино)-2-(3,5,6,7,8-пентафтор-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил)бут-2-еноат (5m). Фиолетовый порошок. Выход 130 мг (54%); т.пл. 158-160 °C. ^1H NMR (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.71 (т, $J = 5.7$ Гц, 1H), 7.27 – 7.19 (м, 1H), 7.17 – 7.11 (м, 3H), 3.56 (к, $J = 6.8$ Гц, 2H), 3.44 (с, 3H), 2.88 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H), 2.33 (с, 3H), 1.84 (с, 3H). ^{19}F NMR (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -111.21 (с, 1F), -140.03 – -140.44 (м, 2F), -145.44 (тд, $J = 20.4$, 8.7 Гц, 1F), -146.65 (тд, $J = 21.1$, 8.1 Гц, 1F). ^{13}C NMR (76 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 167.20, 163.77, 163.05, 158.01, 154.35, 142.59, 136.47, 136.01, 135.82, 135.53, 129.92, 129.89, 129.34, 129.10, 126.63, 126.25, 125.78, 125.72, 112.50, 80.33, 51.56, 50.10, 45.68, 43.25, 32.72, 18.63, 18.42, 16.10, 9.66. HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для состава $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{F}_5\text{NO}_4$: 480.1229; найдено 480.1219. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3225, 3021, 2988, 2950, 2920, 2876, 2847, 1677, 1662, 1638, 1614, 1581, 1506, 1478, 1440, 1378, 1344, 1270, 1229, 1196, 1146, 1084, 1033, 958, 746, 722, 677, 641.

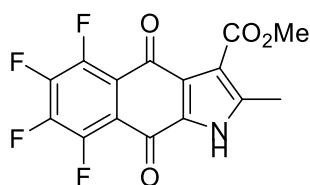


Метил-(Z)-3-((3,4-диметоксифенетил)амино)-2-(3,5,6,7,8-пентафтор-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил)бут-2-еноат (5n). Фиолетовый порошок. Выход 170 мг (63%); т.пл. 155-157 °C. ^1H NMR (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.67 (т, $J = 5.2$ Гц, 1H), 6.89 (д, $J = 8.1$ Гц, 2H), 6.84 – 6.75 (м, 1H), 3.76 (с, 3H), 3.72 (с, 3H), 3.55 (к, $J = 6.5$ Гц, 2H), 3.43 (с, 3H), 2.80 (т, $J = 6.9$ Гц, 2H), 1.83 (с, 3H). ^{19}F NMR (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -111.21 (с, 1F), -140.04 – -140.35 (м, 2F), -145.44 (тд, $J = 20.5$, 9.2 Гц, 1F), -146.49 – -146.75 (м, 1F). ^{13}C NMR (76 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 167.28, 163.23, 148.70, 147.46, 130.95, 120.59, 112.97, 112.18, 80.20, 55.52, 55.30, 50.17, 44.52, 35.04, 16.36. HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для состава $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{NO}_6$: 526.1284; найдено 526.1274. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2911, 2840, 1680, 1653, 1615, 1585, 1510, 1479, 1464, 1445, 1377, 1276, 1237, 1190, 1140, 1103, 1082, 1025, 957, 814, 790, 755, 688.

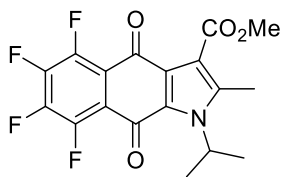
Синтез дигидро-1H-бензо[f]индол-3-карбоксилатов 6

Смесь соединения **1** (0,5 ммоль, 0,13 г) и соответствующего метил 3-аминокротоната **7** (0,65 ммоль) перемешивали в MeOH (2 мл) в течение 16 ч при комнатной температуре.

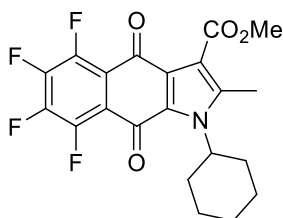
Выпавший продукт отфильтровывали и промывали MeOH (3x3 мл). Далее полученное соединение 8 кипятили с обратным холодильником в AcOH (3 мл) в течение 2 ч. Полученный раствор упаривали в вакууме и полученный остаток перекристаллизовывали из MeOH.



Метил 5,6,7,8-тетрафтор-2-метил-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[ff]индол-3-карбоксилат (6a). Красный порошок. Выход 90 мг (53%); т.л. 300+ °C). ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12.05 (с, 1H), 3.76 (с, 3H), 2.44 (с, 3H). ^{13}C NMR (126 МГц, DMSO- d_6) δ 177.90, 171.57, 163.97, 140.73, 130.19, 119.50, 114.09, 112.56, 51.41, 12.14. ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -139.29 (дт, $J = 21.5, 10.9$ Гц, 1F), -141.60 – -141.78 (м, 1F), -146.63 (тд, $J = 21.5, 10.8$ Гц, 1F), -156.67 (тд, $J = 19.4, 1.6$ Гц, 1F). ^{13}C NMR (126 МГц, DMSO) δ 177.17, 171.57, 163.97, 140.73, 129.43, 129.40, 119.50, 119.46, 113.77, 112.56, 51.41, 12.14. HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для состава $\text{C}_{15}\text{H}_7\text{F}_4\text{NO}_4$: 342.0384; найдено 342.0379. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3142, 2931, 2920, 1671, 1623, 1492, 1462, 1417, 1384, 1321, 1312, 1262, 1249, 1189, 1163, 1084, 1030, 963, 827, 816, 767, 659, 647, 612.

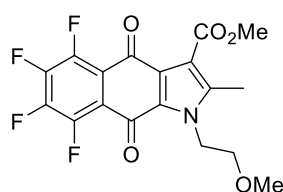


Метил 5,6,7,8-тетрафтор-1-изопропил-2-метил-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[ff]индол-3-карбоксилат (6b). Желтый порошок. Выход 70 мг (37%); т.пл. 238-240 °C. ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 5.27 (уш. с, 1H), 3.81 (с, 3H), 2.47 (с, 3H), 1.55 (м, 3H), 1.53 (м, 3H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -140.86 (т, $J = 11.6$ Гц, 1F), -141.60 (т, $J = 12.0$ Гц, 1F), -147.69 – -147.82 (м, 2F). ^{13}C NMR (126 МГц, DMSO- d_6) δ 147.50 (дт, $J_{\text{CF}} = 116.3, 8.5$ Гц), 145.46 (дд, $J_{\text{CF}} = 104.1, 9.6$ Гц), 144.62 – 144.25 (м), 142.15 (д, $J_{\text{CF}} = 13.7$ Гц), 117.67 (д, $J_{\text{CF}} = 110.9$ Гц). HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для состава $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{NO}_4$: 384.0853; найдено 384.0849. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2954, 2842, 1719, 1684, 1651, 1515, 1470, 1424, 1410, 1381, 1350, 1317, 1291, 1218, 1185, 1162, 1102, 1057, 1030, 981, 852, 827, 740, 682, 649, 615.

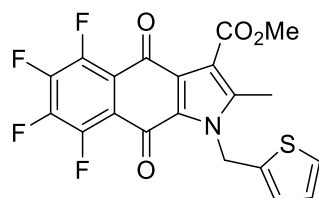


Метил 1-циклогексил-5,6,7,8-тетрафтор-2-метил-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[ff]индол-3-карбоксилат (9c). Желтый порошок. Выход 100 мг (48%); т.пл. 271-273 °C, выход – 48%. ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 3.81 (с, 3H), 2.24 (с, 3H), 1.94 – 1.72 (м, 5H), 1.73 – 1.61 (м, 2H), 1.53 – 1.21 (м, 5H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -140.57 – -141.11 (м, 1F), -141.36 – -141.82 (м, 1F), -147.46 – -147.96 (м, 2F). ^{13}C NMR (126 МГц, DMSO- d_6) δ 174.81, 170.59, 164.12, 147.97 – 146.67 (м, 1F), 145.90 – 144.54

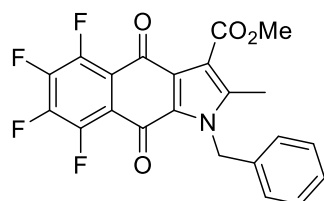
(м, 1F), 142.52 – 141.71 (м, 2F), 129.06, 125.58, 118.02, 117.07, 113.83, 57.71, 51.60, 29.37, 25.32, 24.15, 11.97. HRMS: m/z $[M+H]^+$ рассчитано для состава $C_{21}H_{17}F_4NO_4$: 424.1166; найдено 424.1161. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2934, 29856, 1665, 1614, 1502, 1474, 1449, 1419, 1394, 1349, 1327, 1271, 1248, 1192, 1151, 1095, 1064, 1043, 953, 844, 826, 742, 728, 675, 657, 625, 580.



Метил 5,6,7,8-тетрафтор-1-(2-метоксиэтил)-2-метил-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[f]индол-3-карбоксилат (6d). Красный порошок. Выход 60 мг (27%); т.пл. 210-212 °С. 1H NMR (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 4.54 (т, $J = 5.1$ Гц, 2H), 3.81 (с, 3H), 3.66 (т, $J = 5.1$ Гц, 2H), 3.22 (с, 3H), 2.42 (с, 3H). ^{13}C NMR (76 МГц, $DMSO-d_6$) δ 174.63, 171.04, 171.00, 163.79, 145.01, 143.28, 128.76, 124.79, 112.40, 70.63, 58.17, 51.52, 45.27, 10.35. ^{19}F NMR (282 МГц, $DMSO-d_6$) δ -140.80 – -141.07 (м, 1F), -141.18 – -141.45 (м, 1F), -147.24 (тд, $J = 20.9, 9.6$ Гц, 1F), -147.87 (тд, $J = 20.7, 9.2$ Гц, 1F). HRMS: m/z $[M+H]^+$ рассчитано для состава $C_{18}H_{13}F_4NO_5$: 400.0803; найдено 400.0796. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2959, 2905, 2872, 2837, 2820, 1715, 1658, 1602, 1508, 1466, 1426, 1357, 1323, 1283, 1257, 1195, 1164, 1137, 1120, 1099, 1062, 1009, 952, 856, 820, 745, 713, 679, 649.

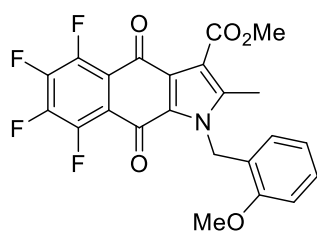


Метил 5,6,7,8-тетрафтор-2-метил-4,9-диоксо-1-(тиофен-2-илметил)-4,9-дигидро-1H-бензо[f]индол-3-карбоксилат (6e). Желтый порошок. Выход 11 мг (52%); т.пл. 193-195 °С. 1H NMR (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7.51 – 7.44 (м, 1H), 7.15 – 7.10 (м, 1H), 7.04 – 6.96 (м, 1H), 5.88 (с, 2H), 3.80 (с, 3H), 2.47 (с, 3H). ^{19}F NMR (282 МГц, $DMSO-d_6$) δ -140.43 – -140.65 (м, 1F), -140.98 – -141.19 (м, 1F), -146.94 (тд, $J = 21.0, 10.0$ Гц, 1F), -147.64 (тд, $J = 20.8, 9.4$ Гц, 1F). ^{13}C NMR (126 МГц, $DMSO-d_6$) δ 163.97, 142.82, 137.95, 128.58, 127.33, 127.09, 126.71, 125.07, 113.08, 79.26, 78.99, 78.73, 52.07, 43.71, 10.69. HRMS: m/z $[M+H]^+$ рассчитано для состава $C_{20}H_{11}F_4NO_4S$: 438.0418; найдено 438.0416. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2988, 2949, 2902, 1703, 1675, 1651, 1609, 1505, 1468, 1455, 1422, 1363, 1319, 1285, 1258, 1191, 1157, 1095, 1068, 1030, 950, 849, 824, 746, 707, 673, 648, 612.



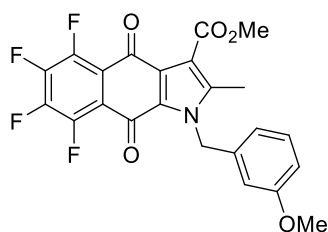
Метил 1-бензил-5,6,7,8-тетрафтор-2-метил-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[f]индол-3-карбоксилат (6f). Желтый порошок. Выход 90 мг (40%); т.пл. 199-201 °С. 1H NMR (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7.39 – 7.25 (м, 3H), 7.15 – 7.06 (м, 2H), 5.77 (с, 2H),

3.81 (с, 3H), 2.32 (с, 3H). ^{19}F NMR (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -140.62 – -140.91 (м, 1F), -141.14 – -141.44 (м, 1F), -147.15 (тд, $J = 20.9, 9.5$ Гц, 1F), -147.85 (тд, $J = 20.8, 9.2$ Гц, 1F). ^{13}C NMR (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 174.99, 171.56, 163.95, 147.09 (дд, $J_{\text{CF}} = 267.5, 10.5$ Гц), 145.37 (дд, $J_{\text{CF}} = 265.0, 9.2$ Гц), 144.67 – 142.06 (м), 143.14, 135.85, 129.17, 128.82, 127.57, 126.27, 124.96, 117.82, 117.49 (д, $J_{\text{CF}} = 3.8$ Гц), 112.99, 51.99, 48.34, 10.50. HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для состава $\text{C}_{22}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{NO}_4$: 432.0853; найдено 432.0855. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3078, 2947, 2838, 1704, 1662, 1612, 1504, 1471, 1453, 1426, 1356, 1318, 1282, 1250, 1211, 1194, 1161, 1134, 1095, 1071, 1029, 955, 881, 847, 830, 745, 724, 676, 648, 629.



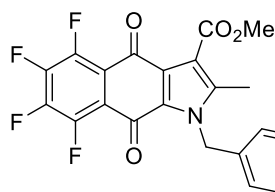
Метил 5,6,7,8-тетрафтор-1-(2-метоксибензил)-2-метил-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[f]индол-3-карбоксилат (9g).

Оранжевый порошок. Выход 110 мг (49%); т.пл. 201-203 °С. ^1H NMR (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.33 – 7.21 (м, 1H), 7.07 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 6.91 – 6.80 (м, 0H), 6.51 (д, $J = 7.6$ Гц, 0H), 5.69 (с, 2H), 3.88 (с, 3H), 3.84 (с, 3H), 2.29 (с, 3H). ^{19}F NMR (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -140.57 – -140.77 (м, 1F), -141.05 – -141.25 (м, 1F), -147.50 (тд, $J = 20.5, 9.8$ Гц, 1F), -148.11 (тд, $J = 20.4, 9.4$ Гц, 1F). ^{13}C NMR (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 175.07, 171.44, 164.05, 156.16, 146.91 (дд, $J_{\text{CF}} = 265.1, 10.4$ Гц), 145.45 (дд, $J_{\text{CF}} = 264.45, 10.1$ Гц), 143.43 (дт, $J_{\text{CF}} = 254.6, 14.8$ Гц), 143.40, 129.52, 128.82, 125.33, 125.04, 123.61, 121.00, 120.69, 117.44 (д, $J_{\text{CF}} = 3.8$ Гц), 112.91, 110.86, 55.59, 52.05, 44.45, 10.27. HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для состава $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{NO}_5$: 462.0959; найдено 462.0951. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2947, 2897, 2841, 1709, 1658, 1610, 1501, 1467, 1429, 1360, 1318, 1284, 1247, 1205, 1164, 1138, 11098, 1072, 1052, 1028, 952, 747, 720, 678, 650, 626.



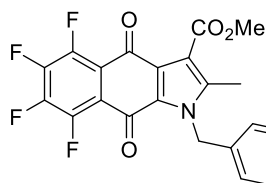
Метил 5,6,7,8-тетрафтор-1-(3-метоксибензил)-2-метил-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[f]индол-3-карбоксилат (6h).

Оранжевый порошок. Выход 120 мг (52%); т.пл. 201-203 °С. ^1H NMR (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.31 – 7.20 (м, 1H), 6.91 – 6.81 (м, 1H), 6.71 – 6.66 (м, 1H), 6.60 (д, $J = 7.6$ Гц, 1H), 5.74 (с, 2H), 3.82 (с, 3H), 3.72 (с, 3H), 3.32 (с, 2H), 2.32 (с, 3H). ^{19}F NMR (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -140.69 – -140.91 (м, 1F), -141.22 – -141.44 (м, 1F), -147.21 (тд, $J = 20.9, 9.7$ Гц, 1F), -147.90 (тд, $J = 20.9, 9.3$ Гц, 1F). ^{13}C NMR (76 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 175.07, 171.61, 163.98, 159.56, 143.15, 137.48, 130.04, 129.21, 124.98, 118.11, 117.56, 112.98, 112.51, 112.40, 55.05, 52.00, 48.22, 10.50. HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для состава $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{NO}_5$: 462.0959; найдено 462.0959. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3218, 3147, 2980, 2953, 2883, 2846, 1681, 1657, 1587, 1509, 1479, 1445, 1380, 1272, 1233, 1186, 1143, 1086, 1067, 1028, 957, 786, 748, 679, 640.



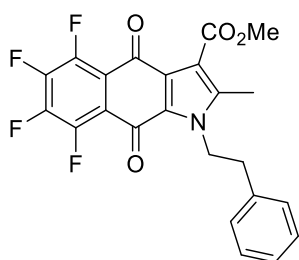
Метил 1-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)-5,6,7,8-тетрафтор-2-метил-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[f]индол-3-карбоксилат (6i). Желтый порошок. Выход 140 мг (58%); т.пл. 205-207 °С. ^1H NMR (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.87

(д, $J = 7.9$ Гц, 1H), 6.75 (с, 1H), 6.60 (д, $J = 8.0$ Гц, 1H), 5.99 (с, 2H), 5.66 (с, 2H), 3.81 (с, 3H), 2.32 (с, 3H). ^{19}F NMR (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -140.68 – -140.95 (м, 1F), -141.27 – -141.54 (м, 1F), -147.26 (тд, $J = 20.9$, 9.6 Гц, 1F), -147.93 (тд, $J = 21.0$, 9.1 Гц, 1F). ^{13}C NMR (76 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 174.75, 171.40, 163.70, 147.55, 146.55, 145.21 – 144.78 (м) 142.80, 129.36, 128.96, 124.88, 119.63, 117.97 – 117.22 (м) 112.98, 108.17, 106.89, 100.92, 51.62, 47.90, 10.31. HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для состава $\text{C}_{23}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{NO}_6$: 476.0752; найдено 476.0753. Р спектрум, ν , cm^{-1} : 2958, 2911, 1729, 1661, 1613, 1498, 1472, 1442, 1427, 1357, 1321, 1283, 1248, 1205, 1187, 1155, 1127, 1094, 1069, 1038, 947, 924, 837, 815, 746, 675, 653.



Метил 5,6,7,8-тетрафтор-1-(4-фторбензил)-2-метил-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[f]индол-3-карбоксилат (6j).

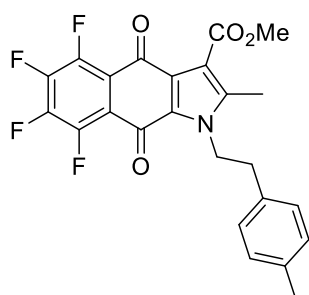
Желтый порошок. Выход 100 мг (46%); т.пл. 222-224 °С. ^1H NMR (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.22 – 7.15 (м, 4H), 5.74 (с, 2H), 3.81 (с, 3H), 2.33 (с, 3H). ^{19}F NMR (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -114.93 (с, 1F), -140.66 – -140.87 (м, 1F), -141.18 – -141.39 (м, 1F), -147.10 (тд, $J = 21.0$, 9.8 Гц, 1F), -147.82 (тд, $J = 20.9$, 9.4 Гц, 1F). ^{13}C NMR (76 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 171.33, 163.67, 162.96, 159.73, 142.79, 131.84 (д, $J_{\text{CF}} = 3.0$ Гц), 128.98, 128.31 (д, $J_{\text{CF}} = 8.4$ Гц), 124.93, 115.37 (д, $J_{\text{CF}} = 21.7$ Гц), 113.01, 51.64, 47.55, 10.27. HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для состава $\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{NO}_4$: 450.0759; найдено 450.0765. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2951, 1706, 1665, 1611, 1505, 1472, 1423, 1359, 1321, 1283, 1251, 1217, 1159, 1099, 1072, 955, 849, 816, 746, 676, 652, 497.



Метил 5,6,7,8-тетрафтор-2-метил-4,9-диоксо-1-фенетил-4,9-дигидро-1H-бензо[f]индол-3-карбоксилат (6k). Желтый

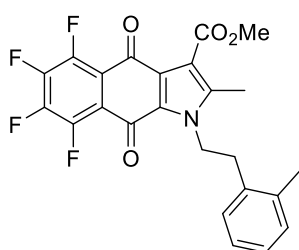
порошок. Выход 120 мг (54%); т.пл. 204-206 °С. ^1H NMR (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.34 – 7.18 (м, 5H), 4.54 (т, $J = 7.8$ Гц, 2H), 3.79 (с, 3H), 3.01 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H), 2.16 (с, 3H). ^{19}F NMR (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -140.73 – -141.00 (м, 1F), -141.24 – -141.50 (м, 1F), -147.24 (тд, $J = 20.9$, 9.5 Гц, 1F), -147.90 (тд, $J = 20.9$, 9.3 Гц, 1F). ^{13}C NMR (76 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 163.73, 142.51, 137.34, 136.36, 128.64, 128.18, 126.44, 112.40, 51.50, 46.73, 35.29, 9.74. HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для состава $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{NO}_4$: 446.1010; найдено 446.1001. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3059, 3028, 2962, 2811,

1714, 1684, 1650, 1607, 1504, 1468, 1427, 1357, 1325, 1268, 1237, 1193, 1163, 1137, 1103, 1066, 957, 858, 749, 700, 683, 651.



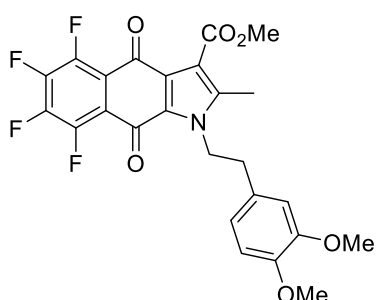
Метил 5,6,7,8-тетрафтор-2-метил-1-(4-метилфенетил)-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[f]индол-3-карбоксилат (6l).

Желтый порошок Выход 110 мг (46%); т.пл. 203-205 °С. ^1H NMR (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.10 (с, 4H), 4.52 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H), 3.79 (с, 3H), 2.95 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H), 2.25 (с, 3H), 2.20 (с, 3H). ^{19}F NMR (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -140.76 – -140.99 (м, 1F), -141.25 – -141.49 (м, 1F), -147.27 (тд, $J = 21.0, 9.7$ Гц, 1F), -147.98 (тд, $J = 20.8, 9.2$ Гц, 1F). ^{13}C NMR (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 175.15, 164.17, 142.85, 135.85, 134.58, 129.11, 128.91, 124.90, 119.10, 112.44, 52.01, 47.23, 35.15, 20.70, 10.11. HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для состава $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{NO}_4$: 460.1166; найдено 460.1159. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2948, 2865, 2755, 2453, 1708, 1685, 1657, 1611, 1505, 1470, 1426, 1355, 1322, 1269, 1231, 1191, 1160, 1135, 1098, 1068, 1046, 951, 858, 810, 778, 744, 679, 651, 622



Метил 5,6,7,8-тетрафтор-2-метил-1-(2-метилфенетил)-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[f]индол-3-карбоксилат (6m).

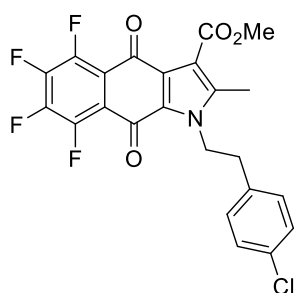
Желтый порошок. Выход 120 мг (51%); т.пл. 199-201 °С. ^1H NMR (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.19 – 7.04 (м, 4H), 4.55 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H), 3.80 (с, 3H), 3.02 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 2.32 (с, 3H), 2.20 (с, 3H). ^{19}F NMR (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -140.69 – -140.91 (м, 1F), -141.22 – -141.45 (м, 1F), -147.23 (тд, $J = 21.0, 9.6$ Гц, 1F), -147.91 (тд, $J = 20.9, 9.3$ Гц, 1F). ^{13}C NMR (76 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 163.79, 142.56, 136.01, 135.53, 129.92, 129.35, 128.89, 126.64, 125.78, 112.48, 51.59, 45.67, 32.71, 18.43, 9.68. HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для состава $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{NO}_4$: 460.1166; найдено 460.1154. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2922, 2853, 1708, 1679, 1659, 1610, 1503, 1467, 1426, 1352, 1323, 1268, 1232, 1193, 1160, 1138, 1097, 1066, 951, 746, 726, 681, 650, 448.



Метил 1-(3,4-диметоксифенетил)-5,6,7,8-тетрафтор-2-метил-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[f]индол-3-карбоксилат (6n). Оранжевый порошок.

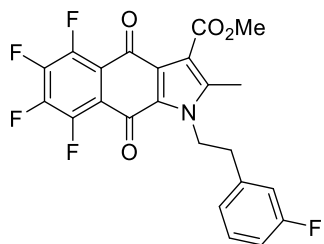
Выход 150 мг (58%); т.пл. 197-199 °С. ^1H NMR (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.85 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 6.73 – 6.65 (м, 2H), 4.55 (т, $J = 6.9$ Гц, 2H), 3.79 (с, 3H), 3.69 (с, 3H), 3.66 (с, 3H), 2.93 (т, $J = 6.9$ Гц, 2H), 2.12 (с, 3H). ^{19}F NMR (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -140.79 – -141.02 (м, 1F), -141.27

– -141.49 (м, 1F), -147.34 (тд, $J = 20.9, 9.4$ Гц, 1F), -148.01 (тд, $J = 20.8, 9.2$ Гц, 1F). ^{13}C NMR (151 МГц, DMSO- d_6) δ 175.01, 171.23, 164.08, 148.67, 147.73, 147.84 – 145.72 (м), 145.47 (дд, $J_{\text{CF}} = 265.5, 10.0$ Гц), 143.25 (дт, $J_{\text{CF}} = 257.4, 12.5$ Гц), 142.91, 130.00, 129.02, 124.85, 121.00, 117.77, 117.61 (д, $J_{\text{CF}} = 3.7$ Гц), 112.91, 112.38, 112.01, 55.54, 55.36, 51.91, 47.24, 35.08, 10.02. HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для состава $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{NO}_6$: 506.1221; найдено 506.1235. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2938, 2912, 2838, 1708, 1659, 1611, 1507, 1459, 1422, 1361, 1323, 1260, 1236, 1192, 1159, 1139, 1097, 1073, 1024, 952, 855, 800, 745, 721, 678, 647, 634.



Метил 1-(4-хлорфенетил)-5,6,7,8-тетрафтор-2-метил-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[f]индол-3-карбоксилат (6o). Желтый порошок. Выход 130 мг (55%); т.пл. 210-212 °С. ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7.36 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 7.24 (д, $J = 8.3$ Гц, 2H), 4.55 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H), 3.80 (с, 3H), 3.00 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H), 2.22 (с, 3H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -140.71 – -140.95 (м, 1F), -141.20 – -

-141.44 (м, 1F), -147.21 (тд, $J = 20.9, 9.6$ Гц, 1F), -147.92 (тд, $J = 20.8, 9.3$ Гц, 1F). ^{13}C NMR (126 МГц, DMSO- d_6) δ 175.12, 171.38, 164.12, 147.04 (дд, $J_{\text{CF}} = 265.2, 11.2$ Гц), 145.36 (дд, $J_{\text{CF}} = 260.6, 6.2$ Гц), 143.29 (дт, $J_{\text{CF}} = 255.4, 13.1$ Гц), 142.79, 136.74, 131.52, 130.97, 129.10, 128.49, 124.90, 117.83 (д, $J_{\text{CF}} = 2.3$ Гц), 117.60 (д, $J_{\text{CF}} = 3.0$ Гц), 112.49, 52.01, 46.85, 34.75, 10.15. HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для состава $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{ClF}_4\text{NO}_4$: 480.0620; found 480.0629. ИК спектр, ν , см^{-1} : 2963, 1688, 1657, 1610, 1505, 1468, 1423, 1354, 1322, 1276, 1232, 1193, 1159, 1097, 1066, 1013, 955, 813, 742, 671, 648, 520, 495.



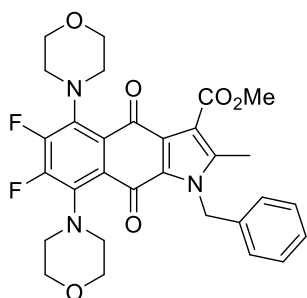
Метил 5,6,7,8-тетрафтор-1-(3-фторфенетил)-2-метил-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[f]индол-3-карбоксилат (6p).

Оранжевый порошок. Выход 120 мг (51%); т.пл. 196-198 °С. ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7.40 – 7.27 (м, 1H), 7.14 – 7.01 (м, 3H), 4.57 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H), 3.79 (с, 3H), 3.03 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H), 2.20 (с, 3H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -113.40 (с, 1F), -140.79 – -141.01 (м, 1F), -141.21 – -141.43 (м, 1F), -147.17 (тд, $J = 21.0, 9.6$ Гц, 1F), -147.88 (тд, $J = 20.8, 9.2$ Гц, 1F). ^{13}C NMR (126 МГц, DMSO- d_6) δ 175.04, 171.31, 164.04, 163.20, 161.26, 147.04 (дд, $J_{\text{CF}} = 266.0, 12.7$ Гц), 145.33 (дд, $J_{\text{CF}} = 266.0, 11.4$ Гц), 143.27 (дт, $J_{\text{CF}} = 262.1, 13.6$ Гц), 142.82, 140.56 (д, $J_{\text{CF}} = 7.4$ Гц), 130.43 (д, $J_{\text{CF}} = 8.3$ Гц), 128.98, 125.15 (д, $J_{\text{CF}} = 2.7$ Гц), 124.88, 117.78, 117.55 (д, $J_{\text{CF}} = 3.9$ Гц), 115.80 (д, $J_{\text{CF}} = 20.9$ Гц), 113.58 (д, $J_{\text{CF}} = 20.9$ Гц), 112.42, 51.96, 46.74, 35.03, 10.03. HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для состава $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{NO}_4$: 464.0916; найдено 464.0915. ИК

спектр, ν , cm^{-1} : 2951, 1708, 1681, 1654, 1611, 1588, 1504, 1470, 1429, 1357, 1322, 1269, 1236, 1193, 1160, 1137, 1097, 1066, 951, 935, 783, 747, 684, 651, 630, 451.

Синтез соединения 7

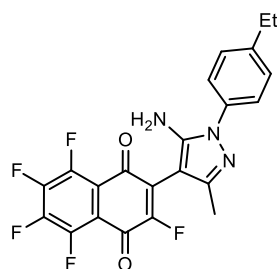
Смесь соединения **6f** (0,23 ммоль, 0,1 г) и морфолина (0,92 ммоль, 0,08 г) перемешивали в MeCN (2 мл) в течение 12 ч при комнатной температуре. Полученный остаток отфильтровывали и промывали MeCN (3x3 мл).



Метил 1-бензил-6,7-дифтор-2-метил-5,8-диморфолино-4,9-диоксо-4,9-дигидро-1H-бензо[f]индол-3-карбоксилат (7). Красный порошок. Выход 70 мг (51%); т.пл. 215-217 °С. ^1H NMR (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.37 – 7.24 (м, 3H), 7.09 (д, $J = 6.9$ Гц, 2H), 5.75 (с, 2H), 3.80 (с, 3H), 3.73 – 3.67 (м, 4H), 3.61 (т, $J = 4.5$ Гц, 4H), 3.04 (т, $J = 4.4$ Гц, 4H), 2.93 (т, $J = 4.5$ Гц, 4H), 2.54 (с, 3H), 2.37 (с, 3H). ^{19}F NMR (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -137.85 (д, $J = 20.5$ Гц), -139.13 (д, $J = 20.4$ Гц). ^{13}C NMR (126 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 179.58, 174.20, 164.10, 149.71 (дд, $J_{\text{CF}} = 254.1, 12.0$ Гц), 148.15 (дд, $J_{\text{CF}} = 251.5, 10.7$ Гц), 142.71, 136.72 (дд, $J_{\text{CF}} = 86.8, 7.8$ Гц), 136.70, 130.54, 128.80, 127.46, 126.70, 126.31, 123.30, 111.19, 66.67 (д, $J_{\text{CF}} = 11.9$ Гц), 51.66, 51.30 (д, $J_{\text{CF}} = 15.6$ Гц), 48.09, 10.52. HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для состава $\text{C}_{23}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{NO}_4$: 566.2097; найдено 566.2108. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2964, 2894, 2852, 1696, 1644, 1536, 1514, 1441, 1289, 1242, 1193, 1130, 1108, 1096, 1062, 1036, 980, 879, 733, 693, 673, 653, 449.

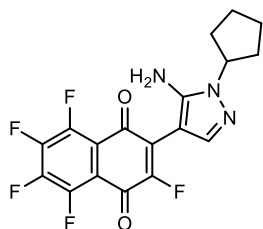
4.3. Экспериментальная часть к разделу 2.3.

Смесь соединения **1** (0,5 ммоль, 0,13 г) и соответствующего 5-аминопиразола **8** (0,5 ммоль) перемешивали в EtOH (2 мл) в течение 16 ч при комнатной температуре. Выпавший продукт отфильтровывали и промывали EtOH (3 × 3 мл).



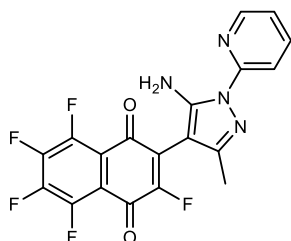
2-(5-амино-1-(4-этилфенил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,5,6,7,8-пентафторнафталин-1,4-дион (9a). Фиолетовый порошок. Выход 68%; т.пл. 207-209 °С. ^1H NMR (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.52 – 7.43 (м, 2H), 7.39 – 7.30 (м, 2H), 5.60 (с, 2H), 2.67 (к, $J = 7.6$ Гц, 2H), 2.00 (с, 3H), 1.22 (т, $J = 7.6$ Гц, 3H). ^{19}F NMR (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -111.73 (с, 1F), -139.98 – -140.21 (м, 1F), -140.37 – -140.60 (м, 1F), -145.37 – -145.59 (м, 1F), -146.24 – -146.51 (м, 1F). ^{13}C NMR (150 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 179.35 (д,

$J_{CF} = 12.1$ Гц), 173.10 (д, $J_{CF} = 25.4$ Гц), 155.62 (д, $J_{CF} = 276.7$ Гц), 147.54, 147.22, 147.16, 147.02, 146.96, 146.58, 146.54 (дд, $J_{CF} = 265.6$, 9.7 Гц), 146.17 (дд, $J_{CF} = 266.0$, 10.5 Гц), 144.13 (дт, $J_{CF} = 260.6$, 14.4 Гц), 143.54 (дт, $J_{CF} = 259.4$, 13.2 Гц), 142.56, 136.33, 128.49, 123.27 (д, $J_{CF} = 7.4$ Гц), 123.16, 116.71, 114.74, 89.73, 27.71, 15.51, 13.28. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для состава $C_{22}H_{14}F_5N_3O_2$: 448.1079; найдено : 448.1075.



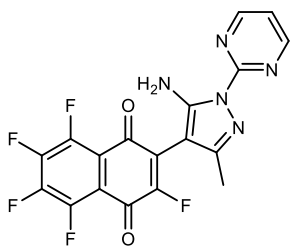
2-(5-амино-1-циклопентил-1H-пиразол-4-ил)-3,5,6,7,8-пентафторнафталин-1,4-дион (**9b**). Фиолетовый порошок. Выход

66%; т.пл. 227-229 °С. 1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7.40 (с, 1H), 5.78 (с, 2H), 4.60 (п, $J = 7.0$ Гц, 1H), 2.05 – 1.94 (м, 2H), 1.93 – 1.75 (м, 4H), 1.64 – 1.55 (м, 2H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -115.91 (с, 1F), -139.84 – -140.07 (м, 1F), -140.63 – -140.87 (м, 1F), -146.09 – -146.36 (м, 1F), -146.37 – -146.64 (м, 1F). ^{13}C NMR (125 МГц, DMSO- d_6) δ 180.24 (д, $J_{CF} = 12.6$ Гц), 172.39 (д, $J_{CF} = 24.4$ Гц), 152.88 (д, $J_{CF} = 273.6$ Гц), 146.57 (дд, $J_{CF} = 265.4$, 11.2 Гц), 146.50, 144.94 (дд, $J_{CF} = 268.7$, 10.9 Гц), 144.81 – 142.41 (м), 139.36 (д, $J_{CF} = 3.8$ Гц), 123.92 (д, $J_{CF} = 7.4$ Гц), 116.73, 114.59, 89.98, 56.34, 31.40, 24.15. (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для состава $C_{18}H_{12}F_5N_3O_2$: 398.0922; найдено : 398.0921.



2-(5-амино-3-метил-1-фенил-1H-пиразол-4-ил)-3,5,6,7,8-пентафторнафталин-1,4-дион (**9c**). Фиолетовый порошок. Выход

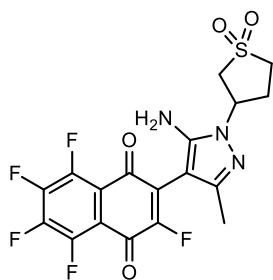
60%; т.пл. 242-244 °С. 1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8.47 – 8.38 (м, 1H), 8.03 – 7.91 (м, 1H), 7.87 – 7.81 (м, 1H), 7.30 – 7.24 (м, 1H), 7.19 (с, 2H), 2.04 (с, 3H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -110.52 (с, 1F), -139.79 – -140.02 (м, 1F), -140.24 – -140.47 (м, 1F), -145.16 – -145.42 (м, 1F), -146.08 – -146.35 (м, 1F). ^{13}C NMR (125 МГц, DMSO- d_6) δ 179.28 (д, $J_{CF} = 12.0$ Гц), 173.10 (д, $J_{CF} = 25.5$ Гц), 155.81 (д, $J_{CF} = 277.5$ Гц), 146.74 (дд, $J_{CF} = 264.4$, 9.6 Гц), 147.38 – 144.94 (м), 146.93, 145.26 – 142.87 (м), 143.73 (дт, $J_{CF} = 261.0$, 13.5 Гц), 139.48, 122.67 (д, $J_{CF} = 7.6$ Гц), 120.09, 116.65, 114.77, 112.89, 88.83, 13.46. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для состава $C_{19}H_9F_5N_4O_2$: 421.0718; найдено : 421.0709.



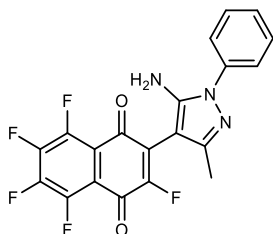
2-(5-амино-3-метил-1-(пиридин-2-ил)-1H-пиразол-4-ил)-3,5,6,7,8-пентафторнафталин-1,4-дион (**9d**). Фиолетовый

порошок. Выход 56%; т.пл. 235-237 °С. 1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8.84 (д, $J = 4.8$ Гц, 2H), 7.39 (т, $J = 4.9$ Гц, 1H), 7.14 (с, 2H), 2.03 (с, 3H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -110.24 (с, 1F), -139.77 – -

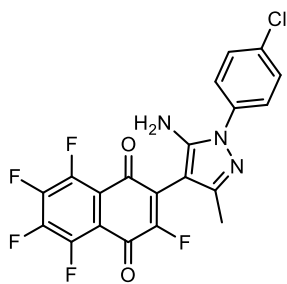
140.01 (м, 1F), -140.20 – -140.44 (м, 1F), -145.10 – -145.36 (м, 1F), -146.04 – -146.32 (м, 1F). ^{13}C NMR (150 МГц, DMSO- d_6) δ 179.22 (д, $J_{\text{CF}} = 11.7$ Гц), 173.07 (д, $J_{\text{CF}} = 25.5$ Гц), 158.72, 156.94, 155.02, 149.74 (д, $J_{\text{CF}} = 144.4$ Гц), 147.28 (дд, $J_{\text{CF}} = 265.4, 10.1$ Гц), 145.98 (дд, $J_{\text{CF}} = 266.8, 10.8$ Гц), 144.97 (дт, $J_{\text{CF}} = 261.4, 14.5$ Гц), 143.48 (дт, $J_{\text{CF}} = 259.4, 14.1$ Гц), 122.54, 122.49, 117.90, 116.61, 114.79, 114.76, 114.73, 88.62, 13.44. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для состава $\text{C}_{18}\text{H}_8\text{F}_5\text{N}_5\text{O}_2$: 422.0671; найдено : 422.0660.



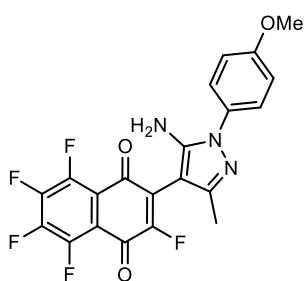
2-(5-амино-1-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,5,6,7,8-пентафторнафталин-1,4-дион (9e). Оранжевый порошок. Выход 64%; т.пл. 229-231 °С. ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 5.71 (с, 2H), 5.11 – 4.97 (м, 1H), 4.39 – 4.30 (м, 1H), 3.72 – 3.58 (м, 1H), 3.53 – 3.39 (м, 2H), 3.24 – 3.08 (м, 2H), 1.95 (с, 3H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -112.12 (с, 1F), -139.90 – -140.14 (м, 1F), -140.30 – -140.55 (м, 1F), -145.35 – -145.62 (м, 1F), -146.19 – -146.46 (м, 1F). ^{13}C NMR (125 МГц, DMSO- d_6) δ 179.36 (д, $J_{\text{CF}} = 12.2$ Гц), 173.13 (д, $J_{\text{CF}} = 25.2$ Гц), 155.45 (д, $J_{\text{CF}} = 276.4$ Гц), 147.35 (дд, $J_{\text{CF}} = 21.9, 13.7$ Гц), 147.09, 146.98, 145.49 – 142.35 (м), 137.52, 132.62, 123.47 (д, $J_{\text{CF}} = 7.7$ Гц), 116.69, 114.75, 89.06, 53.90, 51.21, 51.00, 28.65, 13.62 (д, $J_{\text{CF}} = 2.6$ Гц). HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для состава $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$: 462.0541; найдено : 462.0547.



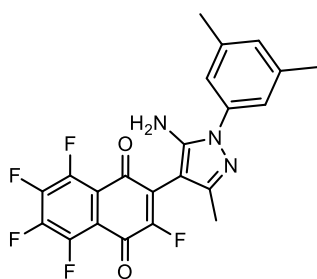
2-(5-амино-3-метил-1-фенил-1H-пиразол-4-ил)-3,5,6,7,8-пентафторнафталин-1,4-дион (9f). Фиолетовый порошок. Выход 72%; т.пл. 180-182 °С. ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7.59 (д, $J = 7.4$ Гц, 2H), 7.51 (т, $J = 7.7$ Гц, 2H), 7.35 (т, $J = 7.2$ Гц, 1H), 5.66 (с, 2H), 2.01 (с, 3H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -111.58 (с, 1F), -139.94 – -140.19 (м, 1F), -140.34 – -140.58 (м, 1F), -145.29 – -145.56 (м, 1F), -146.20 – -146.48 (м, 1F). ^{13}C NMR (100 МГц, DMSO- d_6) δ 179.36 (д, $J_{\text{CF}} = 11.5$ Гц), 173.14 (д, $J_{\text{CF}} = 25.5$ Гц), 155.73 (д, $J_{\text{CF}} = 276.7$ Гц), 147.83, 146.66, 138.61, 129.26, 126.57, 123.07, 115.72 (д, $J_{\text{CF}} = 197.8$ Гц), 89.90, 13.29 (д, $J_{\text{CF}} = 2.5$ Гц). HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для состава $\text{C}_{20}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_2$: 420.0766; найдено : 420.0766.



2-(5-амино-1-(4-хлорфенил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,5,6,7,8-пентафторнафталин-1,4-дион (**9g**). Фиолетовый порошок. Выход 74%; т.пл. 214-216 °С. ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7.65 – 7.59 (м, 2H), 7.59 – 7.53 (м, 2H), 5.73 (с, 2H), 2.00 (с, 3H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -111.40 (с, 1F), -139.91 – -140.14 (м, 1F), -140.29 – -140.52 (м, 1F), -145.20 – -145.47 (м, 1F), -146.13 – -146.39 (м, 1F). ^{13}C NMR (125 МГц, DMSO- d_6) δ 179.38 (д, $J_{\text{CF}} = 11.8$ Гц), 173.22 (д, $J_{\text{CF}} = 25.2$ Гц), 155.90 (д, $J_{\text{CF}} = 277.3$ Гц), 148.37, 146.92, 146.75 (дд, $J = 263.7, 12.1$ Гц), 147.38 – 144.97 (м), 145.38 – 142.93 (м), 143.45 (дд, $J_{\text{CF}} = 258.5, 12.5$ Гц), 137.52, 130.80, 129.27, 124.77, 123.02 (д, $J_{\text{CF}} = 7.5$ Гц), 116.73, 114.80, 90.23, 13.31 (д, $J_{\text{CF}} = 2.4$ Гц). HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для состава $\text{C}_{20}\text{H}_9\text{ClF}_5\text{N}_3\text{O}_2$: 454.0376; найдено : 454.0374.

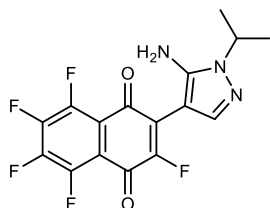


2-(5-амино-1-(4-метоксифенил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,5,6,7,8-пентафторнафталин-1,4-дион (**9h**). Красный порошок. Выход 51%; т.пл. 192-194 °С. ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7.46 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 7.06 (д, $J = 8.9$ Гц, 2H), 5.53 (с, 2H), 3.81 (с, 3H), 1.99 (с, 3H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -111.91 (с, 1F), -139.97 – -140.23 (м, 1F), -140.37 – -140.63 (м, 1F), -145.38 – -145.66 (м, 1F), -146.25 – -146.54 (м, 1F). ^{13}C NMR (125 МГц, DMSO- d_6) δ 179.33 (д, $J_{\text{CF}} = 12.2$ Гц), 173.08 (д, $J_{\text{CF}} = 24.2$ Гц), 157.94, 155.54 (д, $J_{\text{CF}} = 276.5$ Гц), 146.91 (д, $J_{\text{CF}} = 72.0$ Гц), 131.45, 125.15, 123.34 (д, $J_{\text{CF}} = 7.4$ Гц), 116.70, 114.70, 114.37, 89.43, 55.42, 13.29, 13.28 (д, $J_{\text{CF}} = 2.7$ Гц). HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для состава $\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_3$: 450.0872; найдено : 450.0872.

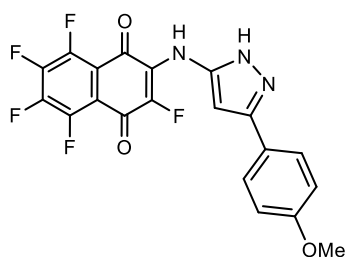


2-(5-амино-1-(3,5-диметилбензил)-3-метил-1H-пиразол-4-ил)-3,5,6,7,8-пентафторнафталин-1,4-дион (**9i**). Красный порошок. Выход 52%; т.пл. 266-268 °С. ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7.18 (с, 2H), 6.99 (с, 1H), 5.62 (с, 2H), 2.36 – 2.32 (м, 6H), 2.00 (с, 3H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -111.83 (с, 1F), -139.98 – -140.21 (м, 1F), -140.38 – -140.61 (м, 1F), -145.33 – -145.59 (м, 1F), -146.25 – -146.52 (м, 1F). ^{13}C NMR (150 МГц, DMSO- d_6) δ 179.31 (д, $J_{\text{CF}} = 11.8$ Гц), 173.10 (д, $J_{\text{CF}} = 24.8$ Гц), 155.59 (д, $J_{\text{CF}} = 276.9$ Гц), 147.53, 146.53, 146.52 (дд, $J_{\text{CF}} = 266.0, 9.5$ Гц), 146.03 (дд, $J_{\text{CF}} = 266.7, 11.2$ Гц), 144.12 (дт, $J_{\text{CF}} = 259.2, 13.2$ Гц), 143.50 (дт, $J_{\text{CF}} = 259.2, 14.4$ Гц), 138.48, 138.37, 138.12, 127.99, 123.27 (д, $J_{\text{CF}} = 7.5$ Гц), 120.80, 120.09, 116.72,

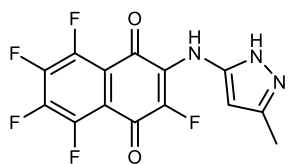
114.72, 89.63, 56.01, 20.88, 13.26 (д, $J_{CF} = 2.5$ Гц). HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для состава $C_{22}H_{14}F_5N_3O_2$: 448.1079; найдено: 448.1094.



2-(5-амино-1-изопропил-1H-пиразол-4-ил)-3,5,6,7,8-пентафторнафталин-1,4-дион (9j). Красный порошок. Выход 47% (0,09 г); т.пл. 222-224 °С. 1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7.41 (с, 1H), 5.77 (с, 2H), 4.46 (р, $J = 6.5$ Гц, 1H), 1.36 – 1.28 (м, 6H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -115.93 (с, 1F), -139.86 – -140.07 (м, 1F), -140.65 – -140.87 (м, 1F), -146.10 – -146.35 (м, 1F), -146.38 – -146.64 (м, 1F). ^{13}C NMR (150 МГц, DMSO- d_6) δ 180.23 (д, $J_{CF} = 13.1$ Гц), 172.37 (д, $J_{CF} = 24.4$ Гц), 152.86 (д, $J_{CF} = 273.3$ Гц), 146.40 (дд, $J_{CF} = 265.8, 11.0$ Гц), 145.86, 145.09 (дд, $J_{CF} = 265.8, 11.0$ Гц), 144.84 – 142.48 (м), 139.36 (д, $J_{CF} = 3.8$ Гц), 123.94 (д, $J_{CF} = 7.1$ Гц), 116.72, 114.56, 89.94, 47.11, 21.60. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для состава $C_{16}H_{10}F_5N_3O_2$: 372.0766; найдено: 372.0757.

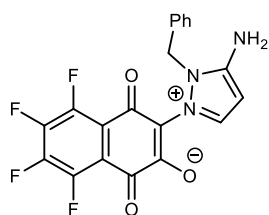


2,5,6,7,8-пентафтор-3-((3-(4-метоксифенил)-1H-пиразол-5-ил)амино)нафталин-1,4-дион (10a). Фиолетовый порошок. Выход 48%; т.пл. 234-236 °С. 1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12.90 (с, 1H), 8.94 (с, 1H), 7.66 (д, $J = 8.6$ Гц, 2H), 7.01 (д, $J = 8.4$ Гц, 2H), 6.40 (с, 1H), 3.79 (с, 3H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -139.22 – -139.71 (м, 1F), -140.89 (с, 1F), -141.00 – -141.20 (м, 1F), -145.27 – -145.64 (м, 1F), -147.91 – -148.44 (м, 1F). ^{13}C NMR (125 МГц, DMSO- d_6) δ 177.57 (д, $J_{CF} = 12.3$ Гц), 171.20 (д, $J_{CF} = 19.8$ Гц), 159.24, 147.64, 146.61 (дд, $J_{CF} = 268.0, 10.8$ Гц), 144.98 (дд, $J_{CF} = 266.7, 11.4$ Гц), 143.47 – 142.93 (м), 142.97 (дд, $J_{CF} = 258.0, 13.8$ Гц), 142.40 (д, $J_{CF} = 22.5$ Гц), 140.43, 131.80, 126.36, 121.75, 114.68, 114.37, 96.20, 55.21. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для состава $C_{20}H_{10}F_5N_3O_3$: 436.0715; найдено: 436.0713.



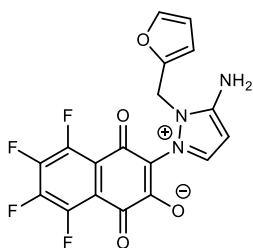
2,5,6,7,8-пентафтор-3-((3-метил-1H-пиразол-5-ил)амино)нафталин-1,4-дион (10b). Красный порошок. Выход 52%; т.пл. 208-210 °С. 1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 12.22 (с, 1H), 8.81 (с, 1H), 5.82 (с, 1H), 2.20 (с, 3H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -139.37 – -139.75 (м, 1F), -141.10 – -141.31 (м, 2F), -145.32 – -145.72 (м, 1F), -148.15 – -148.54 (м, 1F). ^{13}C NMR (125 МГц, DMSO- d_6) δ 177.71 (д, $J_{CF} = 11.5$ Гц), 171.20 (д, $J_{CF} = 19.7$ Гц), 146.86 (дд, $J_{CF} = 268.3, 11.8$ Гц), 146.56, 145.14 (дд, $J_{CF} = 266.0, 10.5$ Гц), 145.53 – 142.99 (м), 143.64 (дд, $J_{CF} = 257.8, 14.4$ Гц), 141.71 (д, $J_{CF} = 257.5$ Гц), 140.30, 139.13, 131.85, 114.62 (д,

$J_{CF} = 22.4$ Гц), 98.59 (д, $J_{CF} = 5.5$ Гц) 10.77. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для состава $C_{14}H_6F_5N_3O_2$: 344.0453; найдено: 344.0452.



3-(5-амино-1-бензил-1H-пиразол-2-иум-2-ил)-5,6,7,8-тетрафтор-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-олат **(11a)**.

Оранжевый порошок. Выход 55%; т.пл. 259-261 °С. 1H NMR (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7.87 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H), 7.27 – 7.16 (м, 3H), 7.12 – 7.04 (м, 4H), 5.93 (д, $J = 3.2$ Гц, 1H), 5.19 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H), 5.09 (д, $J = 17.1$ Гц, 1H). ^{19}F NMR (282 МГц, $DMSO-d_6$) δ -141.38 – -141.61 (м, 1F), -142.43 – -142.65 (м, 1F), -146.78 – -147.03 (м, 1F), -151.84 – -152.09 (м, 1F). ^{13}C NMR (125 МГц, $DMSO-d_6$) δ 180.39, 172.04, 167.57, 150.89, 147.35 (дд, $J_{CF} = 265.5, 10.4$ Гц), 147.10 – 144.56 (м), 145.41 – 142.20 (м), 143.31 – 140.09 (м), 140.79, 140.67, 140.55, 134.15, 128.30, 127.61, 127.14, 118.05 (д, $J_{CF} = 3.6$ Гц), 116.32, 113.09, 91.26, 46.60. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для состава $C_{20}H_{11}F_4N_3O_3$: 418.0722; найдено: 418.0725.

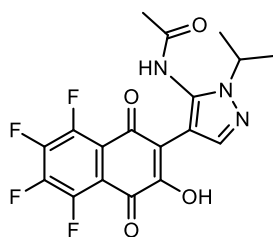


3-(5-амино-1-(фуран-2-илметил)-1H-пиразол-2-иум-2-ил)-5,6,7,8-тетрафтор-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-олат **(11b)**.

Оранжевый порошок. Выход 61%; т.пл. 250-252 °С. 1H NMR (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ 7.80 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H), 7.49 (с, 1H), 7.21 (с, 2H), 6.32 – 6.28 (м, 1H), 6.23 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H), 5.87 (д, $J = 3.3$ Гц, 1H), 5.18 – 5.04 (м, 2H). ^{19}F NMR (282 МГц, $DMSO-d_6$) δ -141.34 – -141.57 (м, 1F), -142.49 – -142.71 (м, 1F), -146.76 – -147.02 (м, 1F), -151.87 – -152.12 (м, 1F). ^{13}C NMR (125 МГц, $DMSO-d_6$) δ 180.54, 171.92, 167.45, 150.83, 146.97, 147.35 (дд, $J_{CF} = 266.8, 10.2$ Гц), 147.10 – 144.62 (м), 143.25, 143.23 – 140.28 (м), 140.84, 118.12, 116.33, 113.06, 110.64, 109.71, 90.94. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ рассчитано для состава $C_{18}H_9F_4N_3O_4$: 408.0602; найдено: 408.0607.

Синтез соединения 12

Соединение **9j** (0,5 ммоль, 0,19 г) кипятили с обратным холодильником в $AcOH$ (4 мл) в течение 4 ч. Затем растворитель выпаривали и к остатку добавляли H_2O (5 мл). Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали H_2O (3×5 мл)

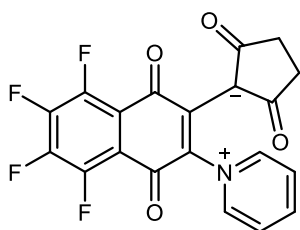


N-(1-изопропил-4-(5,6,7,8-тетрафтор-3-гидрокси-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил)-1H-пиразол-5-ил)ацетамид (12).

Красный порошок. Выход 82%; т.пл. 204-206 °С. ^1H NMR (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.67 (с, 1H), 7.64 (с, 1H), 4.43 (п, $J = 6.7$ Гц, 1H), 1.95 (с, 3H), 1.39 – 1.31 (м, 6H). ^{19}F NMR (282 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ -139.93 – -140.34 (м, 1F), -141.60 – -142.13 (м, 1F), -145.73 – -146.29 (м, 1F), -148.82 – -149.20 (м, 1F). ^{13}C NMR (125 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 178.64, 177.53, 168.78, 153.75, 147.23 – 141.53 (м), 139.41, 133.97, 116.77 (д, $J_{\text{CF}} = 29.2$ Гц), 114.64, 103.78, 48.73, 22.80, 22.26. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для состава $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4$: 412.0915; найдено: 412.0913.

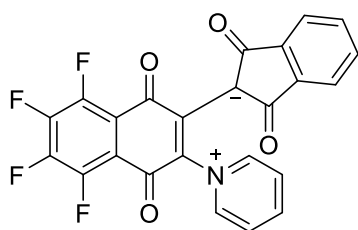
4.4. Экспериментальная часть к разделу 2.4.

Раствор гексафторнафтохинона **1** (0,13 г, 0,5 ммоль) в MeCN (2 мл) добавляли к раствору активного метиленового соединения (0,6 ммоль) и пиридина (0,4 г, 5 ммоль) в MeCN (2 мл). Далее смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем для соединений **14c**, **14d** образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали MeCN (3 $\times$ 4 мл) и водой (3 $\times$ 5 мл). Для соединений **14g**, **14i** растворитель выпаривали, а остаток перекристаллизовывали из MeOH (4 мл). После этого осадок отфильтровывали, промывали холодным MeOH (3 $\times$ 4 мл) и сушили на воздухе.



2,5-Диоксо-1-(5,6,7,8-тетрафтор-1,4-диоксо-3-(пиридин-1-ий-1-ил)-1,4-дигидронафталин-2-ил)циклопентан-1-ид (14a).

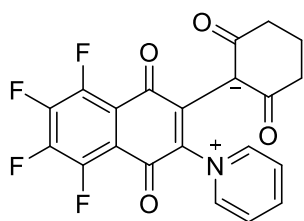
Темно-синий порошок. Выход 56%; т.пл. >300 °С. ^1H NMR (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.94 – 8.85 (м, 2H), 8.63 – 8.56 (м, 1H), 8.15 – 8.06 (м, 2H), 2.10 (с, 4H). ^{19}F NMR (282 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ -140.03 – -140.28 (м), -141.36 (ддд, $J = 21.7, 12.9, 8.9$ Гц), -146.28 (тд, $J = 21.3, 9.7$ Гц), -146.83 (тд, $J = 21.0, 8.9$ Гц). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 198.0, 147.1, 146.1, 126.3, 104.2, 33.8. HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: рассчитано для состава $[\text{C}_{20}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{NO}_4]^+$: 404.0540; найдено: 404.0548.



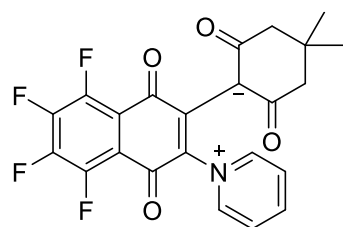
1,3-Диоксо-2-(5,6,7,8-тетрафтор-1,4-диоксо-3-(пиридин-1-ий-1-ил)-1,4-дигидронафталин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ид (14b).

Темно-синие кристаллы. Выход 77%; т.пл. 296-298 °С (разл.). ^1H NMR (300 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9.06 – 8.98 (м, 2H), 8.66 – 8.58 (м, 1H), 8.18 – 8.09 (м, 2H), 7.52 – 7.43 (м, 2H), 7.36 – 7.28 (м, 2H). ^{19}F NMR (282 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ -140.18 – -140.48 (м, 1F), -141.48 – -141.79 (м, 1F), -146.78 – -147.01 (м, 2F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 188.0, 178.7, 171.8,

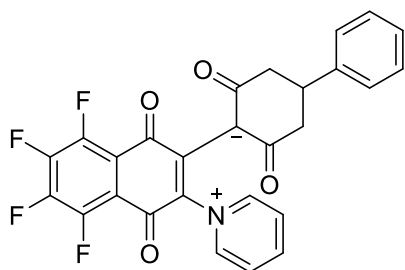
147.7, 146.2, 142.9, 139.9, 132.0, 130.6, 126.8, 119.7, 101.7. HRMS (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: рассчитано для состава $[C_{24}H_{10}F_4NO_4]^+$: 452.0540; найдено: 452.0531.



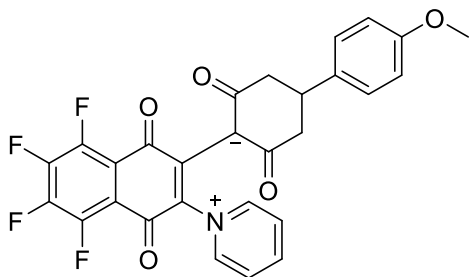
2,6-Диоксо-1-(5,6,7,8-тетрафтор-1,4-диоксо-3-(пиридин-1-ий-1-ил)-1,4-дигидронафталин-2-ил)циклогексан-1-ид (14c). Синий порошок. Выход 68%; т.пл. >300 °C. 1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8.84 – 8.75 (м, 2H), 8.62 – 8.54 (м, 1H), 8.13 – 8.03 (м, 2H), 2.10 – 1.97 (м, 4H), 1.76 – 1.62 (м, 2H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -140.01 (дт, $J = 22.3, 11.8$ Гц, 1F), -141.90 (ддд, $J = 21.4, 13.2, 8.3$ Гц, 1F), -146.41 (тд, $J = 21.5, 9.9$ Гц, 1F), -147.68 (тд, $J = 20.9, 8.1$ Гц, 1F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 191.3, 147.0, 146.3, 135.0, 126.3, 105.7, 36.8, 20.4. HRMS (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: рассчитано для состава $[C_{21}H_{12}F_4NO_4]^+$: 418.0697; найдено: 418.0695.



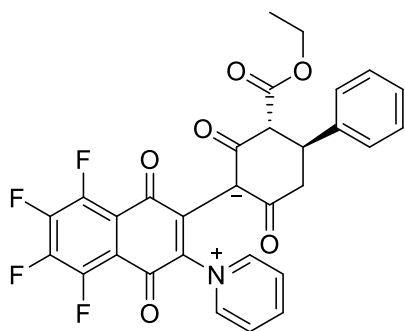
4,4-Диметил-2,6-диоксо-1-(5,6,7,8-тетрафтор-1,4-диоксо-3-(пиридин-1-ий-1-ил)-1,4-дигидронафталин-2-ил)циклогексан-1-ид (14d). Синий порошок. Выход 62% т.пл. 264-266 °C (разл.). 1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8.86 – 8.75 (м, 2H), 8.62 – 8.54 (м, 1H), 8.13 – 8.03 (м, 2H), 1.94 (с, 4H), 0.91 (с, 6H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -140.03 (ддд, $J = 22.2, 13.1, 9.8$ Гц, 1F), -142.00 (ддд, $J = 21.5, 13.1, 8.0$ Гц, 1F), -146.48 (тд, $J = 21.4, 9.8$ Гц, 1F), -147.66 (тд, $J = 21.0, 8.1$ Гц, 1F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 190.7, 181.8, 171.8, 150.5, 147.1, 146.2, 134.7, 126.2, 120.3, 115.8, 113.4, 104.4, 50.7, 30.8, 28.3. HRMS (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: рассчитано для состава $[C_{23}H_{16}F_4NO_4]^+$: 446.1010; найдено: 446.1003.



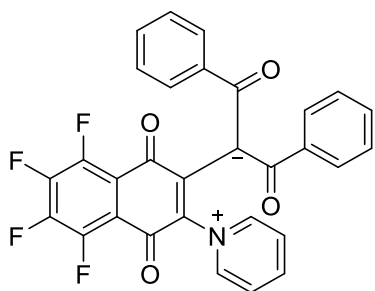
2,6-Диоксо-4-фенил-1-(5,6,7,8-тетрафтор-1,4-диоксо-3-(пиридин-1-ий-1-ил)-1,4-дигидронафталин-2-ил)циклогексан-1-ид (14e). Темно-фиолетовый порошок. Выход 74%; т.пл. 245-247 °C (разл.). 1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8.83 – 8.74 (м, 2H), 8.63 – 8.49 (м, 1H), 8.12 – 7.98 (м, 2H), 7.33 – 7.16 (м, 5H), 3.20 – 3.10 (м, 1H), 2.40 (дд, $J = 16.0, 10.7$ Гц, 2H), 2.23 (дд, $J = 15.9, 4.4$ Гц, 2H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -139.96 (дт, $J = 22.2, 11.6$ Гц, 1F), -141.84 (ддд, $J = 21.5, 13.1, 8.2$ Гц, 1F), -146.27 (тд, $J = 21.5, 9.8$ Гц, 1F), -147.53 (тд, $J = 21.0, 8.1$ Гц, 1F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 190.1, 152.7, 147.0, 146.2, 144.5, 134.6, 128.4, 126.8, 126.3, 105.1, 44.1, 37.8. HRMS (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: рассчитано для состава $[C_{27}H_{16}F_4NO_4]^+$: 494.1010; найдено: 494.1010.



4-(4-Метоксифенил)-2,6-диоксо-1-(5,6,7,8-тетрафтор-1,4-диоксо-3-(пиридин-1-ий-1-ил)-1,4-дигидронафталин-2-ил)циклогексан-1-ид (**14f**). Темно-фиолетовый порошок. Выход 72%; т.пл. 250-252 °С (разл.). ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8.83 – 8.74 (м, 2H), 8.64 – 8.53 (м, 1H), 8.10 – 8.00 (м, 2H), 7.15 (д, J = 8.6 Гц, 2H), 6.84 (д, J = 8.7 Гц, 2H), 3.72 (с, 3H), 3.15 – 3.05 (м, 1H), 2.35 (дд, J = 16.0, 10.9 Гц, 2H), 2.19 (дд, J = 16.0, 4.4 Гц, 2H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -139.98 (дт, J = 22.0, 11.6 Гц, 1F), -141.86 (ддд, J = 21.4, 13.1, 8.2 Гц, 1F), -146.30 (тд, J = 21.5, 9.8 Гц, 1F), -147.56 (тд, J = 21.0, 8.0 Гц, 1F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 190.3, 157.6, 150.4, 147.0, 146.3, 136.4, 135.1, 127.7, 126.3, 113.7, 105.1, 55.0, 44.4, 37.0. HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: рассчитано для состава $[\text{C}_{28}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{NO}_5]^+$: 524.1116; найдено: 524.1117.

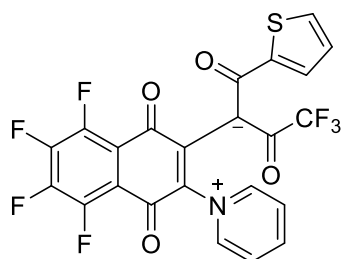


(3R,4S)-3-(Этоксикарбонил)-2,6-диоксо-4-фенил-1-(5,6,7,8-тетрафтор-1,4-диоксо-3-(пиридин-1-ий-1-ил)-1,4-дигидронафталин-2-ил)циклогексан-1-ид (**14g**). Темно-фиолетовый порошок. Выход 64%; т.пл. 240-242 °С (разл.). ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8.89 – 8.75 (м, 2H), 8.66 – 8.58 (м, 1H), 8.18 – 8.06 (м, 2H), 7.29 – 7.14 (м, 5H), 3.83 – 3.65 (м, 2H), 3.55 (д, J = 11.9 Гц, 1H), 3.38 – 3.26 (м, 1H), 2.64 – 2.52 (м, 1H), 2.13 (дд, J = 16.2, 4.1 Гц, 1H), 0.84 (т, J = 7.1 Гц, 3H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -139.83 (тд, J = 22.1, 11.4 Гц, 1F), -141.51 (ддд, J = 21.5, 13.0, 8.8 Гц, 1F), -145.94 (тд, J = 21.5, 10.0 Гц, 1F), -147.16 (тд, J = 21.1, 8.5 Гц, 1F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 189.5, 185.1, 179.7, 171.9, 170.1, 149.4, 146.9, 146.4, 142.3, 136.5, 128.3, 127.3, 126.6, 126.4, 115.4, 103.5, 59.3, 43.8, 41.9, 13.9. HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: рассчитано для состава $[\text{C}_{30}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{NO}_6]^+$: 566.1221; найдено: 566.1217.



1,3-Диоксо-1,3-дифенил-2-(5,6,7,8-тетрафтор-1,4-диоксо-3-(пиридин-1-ий-1-ил)-1,4-дигидронафталин-2-ил)пропан-2-ид (**14h**). Темно-фиолетовый порошок. Выход 69%; т.пл. 212-214 °С (разл.). ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8.98 – 8.89 (м, 2H), 8.36 – 8.28 (м, 1H), 7.98 – 7.87 (м, 2H), 7.58 – 7.46 (м, 4H), 7.39 – 7.31 (м, 2H), 7.29 – 7.19 (м, 4H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -141.30 – -141.52 (м, 1F), -141.74 (тд, J = 22.1, 10.4 Гц, 1F), -146.45 (тд, J = 20.8, 8.9 Гц, 1F), -149.69 (тд, J = 21.3, 7.9 Гц, 1F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 193.5,

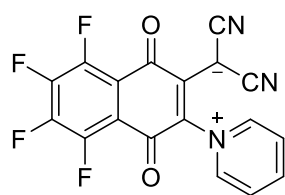
182.7, 166.8, 148.2, 146.7, 145.0, 140.8, 130.9, 128.2, 128.0, 127.6, 122.5, 118.0, 117.2, 111.7. HRMS (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: рассчитано для состава $[C_{30}H_{16}F_4NO_4]^+$: 530.1010; найдено: 530.1006.



4,4,4-Трифтор-1,3-диоксо-2-(5,6,7,8-тетрафтор-1,4-диоксо-3-(пиридин-1-ий-1-ил)-1,4-дигидронафталин-2-ил)-1-(тиофен-2-ил)бутан-2-ид (14i). Темно-фиолетовый порошок.

Выход 58%; т.пл. 206-208 °С (разл.). 1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8.93 – 8.84 (м, 2H), 8.65 – 8.57 (м, 1H), 8.23 – 8.14 (м, 2H),

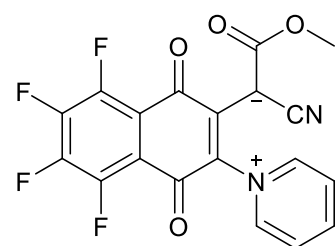
7.75 (дд, $J = 5.0, 1.1$ Гц, 1H), 7.58 (дд, $J = 3.8, 1.1$ Гц, 1H), 6.99 (дд, $J = 5.0, 3.7$ Гц, 1H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -68.97 (с, 3F), -140.28 – -140.52 (м, 2F), -145.17 – -145.56 (м, 1F), -146.54 – -146.93 (м, 1F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 183.7, 148.5, 147.2, 146.4, 132.3, 130.7, 129.9, 127.9, 127.6, 100.2. HRMS (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: рассчитано для состава $[C_{23}H_9F_7NO_4S]^+$: 528.0135; найдено: 528.0135.



Дициано(5,6,7,8-тетрафтор-1,4-диоксо-3-(пиридин-1-ий-1-ил)-1,4-дигидронафталин-2-ил)метанид (14j). Синие кристаллы.

Выход 51%; т.пл. >300 °С. 1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9.09 – 8.98 (м, 2H), 8.81 – 8.74 (м, 1H), 8.36 – 8.26 (м, 2H). ^{19}F NMR (282 МГц,

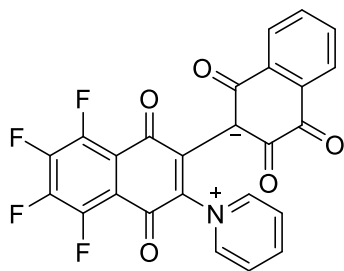
DMSO- d_6) δ -139.37 (ддд, $J = 21.3, 12.7, 10.8$ Гц, 1F), -140.97 (ддд, $J = 21.2, 12.6, 8.6$ Гц, 1F), -144.99 (тд, $J = 21.0, 10.7$ Гц, 1F), -148.71 (тд, $J = 21.2, 8.7$ Гц, 1F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 178.7, 167.9, 149.1, 147.5, 143.7, 128.3, 120.5, 118.2, 116.9, 116.6, 116.3, 46.5. HTMS (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: рассчитано для состава $[C_{18}H_6F_4N_3O_2]^+$: 372.0391; найдено: 372.0382.



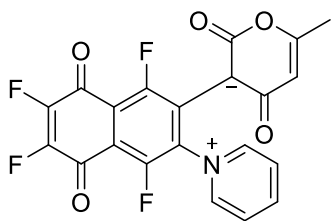
1-циано-2-метокси-2-оксо-1-(5,6,7,8-тетрафтор-1,4-диоксо-3-(пиридин-1-ий-1-ил)-1,4-дигидронафталин-2-ил)этан-1-ид (14k). Темно-синий порошок. Выход 54%; т.пл. 218-220 °С.

1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9.01 – 8.86 (м, 2H), 8.68 – 8.58 (м, 1H), 8.26 – 8.13 (м, 2H), 3.35 (с, 3H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO-

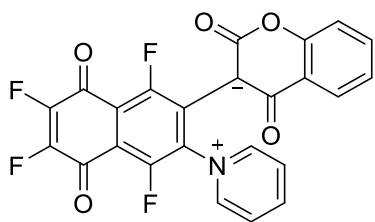
d_6) δ -140.92 (ддд, $J = 21.1, 12.8, 8.4$ Гц), -146.47, -148.86 – -149.04 (м). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 180.7, 167.6, 165.3, 148.4, 147.7, 146.0, 145.2, 127.6, 127.2, 121.9, 119.3, 116.5, 68.6, 51.4. HRMS (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: рассчитано для состава $[C_{19}H_9F_4N_2O_4]^+$: 405.0493; найдено: 405.0481.



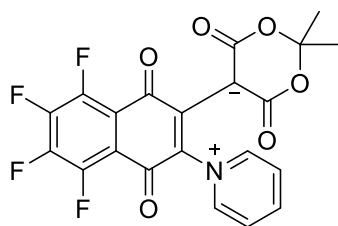
5',6',7',8'-Тетрафторо-1,1',3,4,4'-пентаоксо-3'-(пиридин-1-ий-1-ил)-1',3,4,4'-тетрагидро-[2,2'-бинафталин]-2(1H)-ид (**14l**). Порошок индиго. Выход 62%; т.пл. 288-290 °С (разл.). ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9.01 – 8.84 (м, 2H), 8.67 – 8.58 (м, 1H), 8.18 – 8.05 (м, 2H), 7.88 – 7.78 (м, 2H), 7.75 – 7.68 (м, 1H), 7.66 – 7.59 (м, 1H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -139.45 (дт, $J = 22.3, 11.7$ Гц, 1F), -140.88 (дт, $J = 22.1, 11.1$ Гц, 1F), -145.09 (тд, $J = 21.4, 10.2$ Гц, 1F), -146.23 (тд, $J = 21.2, 9.0$ Гц, 1F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 183.1, 177.9, 170.7, 147.1, 146.8, 139.1, 134.9, 134.1, 131.6, 131.5, 126.6, 125.9, 125.6, 107.6. HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: рассчитано для состава $[\text{C}_{19}\text{H}_8\text{F}_4\text{NO}_5]^+$: 480.0490; найдено: 480.0481.



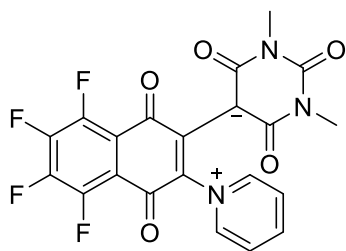
6-Метил-2,4-диоксо-3-(1,4,6,7-тетрафтор-5,8-диоксо-3-(пиридин-1-ий-1-ил)-5,8-дигидронафталин-2-ил)-3,4-дигидро-2H-пиран-3-ид (**14m**). Коричневые кристаллы. Выход 69%; т.пл. 278-280 °С (разл.). ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8.90 – 8.81 (м, 2H), 8.66 – 8.59 (м, 1H), 8.17 – 8.08 (м, 2H), 5.33 (с, 1H), 1.95 (с, 3H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -139.71 (дт, $J = 22.1, 11.6$ Гц, 1F), -141.20 – -141.38 (м, 1F), -145.70 (тд, $J = 21.6, 10.3$ Гц, 1F), -146.78 (тд, $J = 21.1, 8.9$ Гц, 1F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 177.5, 163.0, 160.5, 147.9, 147.0, 146.8, 140.0, 126.5, 107.5, 90.6, 19.2. HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: рассчитано для состава $[\text{C}_{21}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{NO}_5]^+$: 432.0490; найдено: 432.0484.



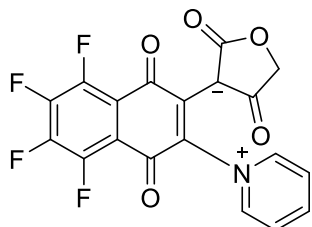
2,4-Диоксо-3-(1,4,6,7-тетрафтор-5,8-диоксо-3-(пиридин-1-ий-1-ил)-5,8-дигидронафталин-2-ил)хроман-3-ид (**14n**). Синие кристаллы. Выход 71%; т.пл. 238-240 °С (разл.). ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9.03 – 8.83 (м, 2H), 8.69 – 8.57 (м, 1H), 8.22 – 8.04 (м, 2H), 7.69 – 7.58 (м, 1H), 7.52 – 7.41 (м, 1H), 7.21 – 7.05 (м, 2H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -139.53 (дт, $J = 22.0, 11.6$ Гц, 1F), -140.95 (дт, $J = 21.7, 11.2$ Гц, 1F), -145.32 (тд, $J = 21.6, 10.4$ Гц, 1F), -146.38 (тд, $J = 21.0, 9.0$ Гц, 1F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 174.0, 161.9, 154.4, 147.5, 147.4, 132.5, 127.1, 125.5, 123.3, 121.8, 116.6, 90.7. HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: рассчитано для состава $[\text{C}_{24}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{NO}_5]^+$: 468.0490; найдено: 468.0488.



2,2-Диметил-4,6-диоксо-5-(5,6,7,8-тетрафтор-1,4-диоксо-3-(пиридин-1-ий-1-ил)-1,4-дигидронафталин-2-ил)-1,3-диоксан-5-ид (14o). Темно-синие кристаллы. Выход 63%; т.пл. 247-249 °С (разл.). ^1H NMR (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.93 – 8.87 (м, 2H), 8.69 – 8.61 (м, 1H), 8.22 – 8.14 (м, 2H), 1.53 (с, 6H). ^{19}F NMR (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -139.80 (дт, $J = 21.6, 11.2$ Гц, 1F), -141.30 (ддд, $J = 21.6, 12.9, 8.7$ Гц, 1F), -145.94 (тд, $J = 21.5, 9.9$ Гц, 1F), -146.56 (тд, $J = 20.9, 8.7$ Гц, 1F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 162.6, 149.6, 147.2, 146.7, 136.1, 132.8, 126.8, 123.9, 101.4, 25.9. HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: рассчитано для состава $[\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{F}_4\text{NO}_6]^+$: 450.0595; найдено: 450.0587.



1,3-Диметил-2,4,6-триоксо-5-(5,6,7,8-тетрафтор-1,4-диоксо-3-(пиридин-1-ий-1-ил)-1,4-дигидронафталин-2-ил)гексагидропириимидин-5-ид (14p). Темно-синий порошок. Выход 71%; т.пл. 271-274 °С (разл.). ^1H NMR (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.92 – 8.83 (м, 2H), 8.66 – 8.57 (м, 1H), 8.18 – 8.08 (м, 2H), 2.93 (с, 6H). ^{19}F NMR (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -139.56 – -140.00 (м, 1F), -141.49 (ддд, $J = 21.7, 13.1, 8.6$ Гц, 1F), -146.01 (тд, $J = 21.4, 10.0$ Гц, 1F), -146.94 (тд, $J = 21.0, 8.4$ Гц, 1F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 160.7, 152.2, 148.1, 147.1, 146.4, 134.9, 126.7, 83.7, 27.1. HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: рассчитано для состава $[\text{C}_{21}\text{H}_{12}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_5]^+$: 462.0708; найдено: 462.0694.

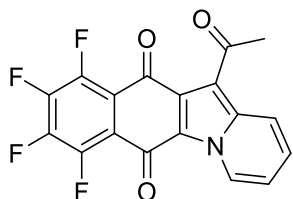


2,4-Диоксо-3-(5,6,7,8-тетрафтор-1,4-диоксо-3-(пиридин-1-ий-1-ил)-1,4-дигидронафталин-2-ил)тетрагидрофуран-3-ид (14q). Темно-синий порошок. Выход 54%; т.пл. >300 °С. ^1H NMR (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.03 – 8.92 (м, 2H), 8.68 – 8.59 (м, 1H), 8.21 – 8.10 (м, 2H), 4.07 (с, 2H). ^{19}F NMR (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -140.07 (тд, $J = 21.8, 11.1$ Гц, 1F), -141.02 (тд, $J = 21.6, 11.1$ Гц, 1F), -145.96 (тд, $J = 21.2, 9.5$ Гц, 1F), -146.32 (тд, $J = 20.7, 8.8$ Гц, 1F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 192.4, 190.4, 178.6, 172.4, 147.3, 146.5, 142.2, 133.3, 126.7, 85.2, 70.5. HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: рассчитано для состава $[\text{C}_{19}\text{H}_8\text{F}_4\text{NO}_5]^+$: 406.0333; найдено: 406.0328.

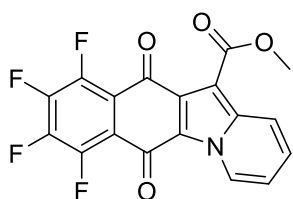
Синтез продуктов 15

Раствор гексафторнафтохинона **1** (0,13 г, 0,5 ммоль) в MeCN (2 мл) добавляли к раствору соответствующего ацетильного производного (0,6 ммоль) и пиридина (0,4 г, 5 ммоль) в MeCN (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в

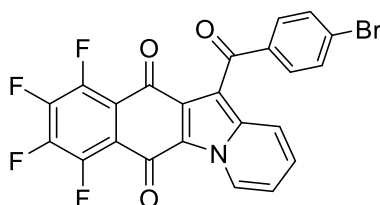
течение 1 ч. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали MeCN (3 × 4 мл) и водой (3 × 5 мл) и сушили на воздухе.



*12-Ацетил-7,8,9,10-тетрафторбензо[*f*]пиридо[1,2-*a*]индол-6,11-дион (15a).* Красный порошок. Выход 31%; т.пл. 230-232 °С. ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9.60 (д, $J = 6.9$ Гц, 1H), 8.23 (д, $J = 9.0$ Гц, 1H), 7.72 – 7.64 (м, 1H), 7.48 – 7.40 (м, 1H), 2.67 (с, 3H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -140.27 (дт, $J = 21.3, 10.7$ Гц, 1F), -140.97 – -141.18 (м, 1F), -146.17 – -146.62 (м, 1F), -147.50 (тд, $J = 20.9, 9.7$ Гц, 1F). HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: рассчитано для состава $[\text{C}_{18}\text{H}_8\text{F}_4\text{NO}_3]^+$: 362.0435; найдено: 362.0429.



*Метил 7,8,9,10-тетрафтор-6,11-диоксо-6,11-дигидробензо[*f*]пиридо[1,2-*a*]индол-12-карбоксилат (15b).* Красный порошок. Выход 54%; т.пл. 290-292 °С. ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9.62 (д, $J = 6.9$ Гц, 1H), 8.25 – 8.18 (м, 1H), 7.71 – 7.64 (м, 1H), 7.48 – 7.41 (м, 1H), 3.90 (с, 3H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -140.91 (дт, $J = 21.0, 10.7$ Гц, 1F), -141.23 (дт, $J = 20.8, 10.3$ Гц, 1F), -147.09 (тд, $J = 20.7, 9.5$ Гц, 1F), -147.52 (тд, $J = 20.6, 9.0$ Гц, 1F). HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: рассчитано для состава $[\text{C}_{18}\text{H}_8\text{F}_4\text{NO}_3]^+$: 378.0384; найдено: 378.0377.

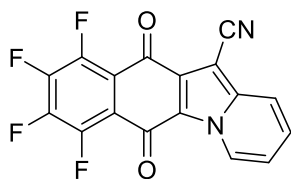


*12-(4-Бромбензоил)-7,8,9,10-тетрафторбензо[*f*]пиридо[1,2-*a*]индол-6,11-дион (15c).* Красный порошок. Выход 48%; т.пл. >300 °С. ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9.70 – 9.61 (м, 1H), 7.99 – 7.90 (м, 1H), 7.79 (д, 2H), 7.72 – 7.61 (м, 3H), 7.51 – 7.45 (м, 1H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -140.52 (дт, $J = 21.5, 10.8$ Гц, 1F), -141.06 (дт, $J = 21.2, 10.6$ Гц, 1F), -146.26 (тд, $J = 21.0, 10.3$ Гц, 1F), -147.56 (тд, $J = 21.1, 9.6$ Гц, 1F). HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: рассчитано для состава $[\text{C}_{23}\text{H}_9\text{BrF}_4\text{NO}_3]^+$: 501.9696; найдено: 501.9691.

Синтез соединения 15d

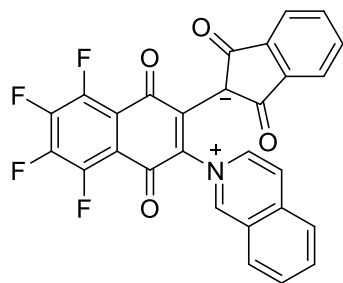
Раствор гексафторнафтохинона **1** (0,5 ммоль, 0,13 г) в MeCN (2 мл) добавляли к раствору 2-(фенилсульфонил)ацетонитрила (0,6 ммоль, 0,11 г) и пиридина (5 ммоль, 0,4 г) в MeCN (2 мл). Затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем

полученный осадок отфильтровывали, промывали MeCN (3×4 мл) и водой (3×5 мл) и сушили на воздухе.



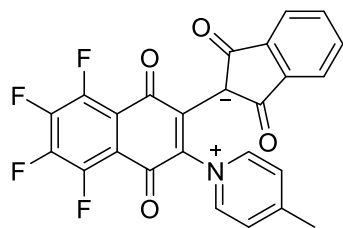
*7,8,9,10-Тетрафторо-6,11-диоксо-6,11-дигидробензо[*f*]пиридо[1,2-*a*]индол-12-карбонитрил* **(15d)**.

Оранжевый порошок. Выход 73%; т.пл. >300 °C. ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9.65 – 9.57 (м, 1H), 8.12 – 8.05 (м, 1H), 7.83 – 7.76 (м, 1H), 7.58 – 7.52 (м, 1H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -139.65 (дт, $J = 21.9, 11.2$ Гц, 1F), -140.39 (дт, $J = 21.3, 10.7$ Гц, 1F), -145.59 (тд, $J = 20.8, 10.7$ Гц, 1F), -147.04 (тд, $J = 20.9, 10.0$ Гц, 1F). HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: рассчитано для состава $[\text{C}_{17}\text{H}_5\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2]^+$: 345.0282; найдено: 345.0287.



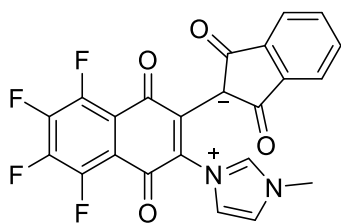
1,3-Диоксо-2-(5,6,7,8-тетрафтор-3-(изохинолин-2-ий-2-ил)-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ид **(17)**. Темно-фиолетовый. Выход 65%; т.пл. 245–247 °C (разл.). ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 10.71 (д, $J = 6.9$ Гц, 1H), 8.60 (д, $J = 6.9$ Гц, 1H), 8.49 (с, 1H), 8.37 – 8.21 (м, 5H), 7.92 (т, $J = 7.6$ Гц, 1H), 7.73 (т, $J = 7.8$ Гц, 1H), 7.14 (д, $J = 8.5$ Гц, 1H).

^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -145.06 – -145.53 (м, 1F), -147.49 (дд, $J = 20.6, 14.2$ Гц, 1F), -158.57 (т, $J = 21.0$ Гц, 1F), -164.24 (т, $J = 20.6$ Гц, 1F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 195.1, 141.5, 138.2, 133.9, 133.5, 131.9, 129.2, 128.1, 127.5, 126.6, 125.9, 124.9, 122.5, 122.3, 105.2. HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: рассчитано для состава $[\text{C}_{28}\text{H}_{12}\text{F}_4\text{NO}_4]^+$: 502.0697; найдено: 502.0686.

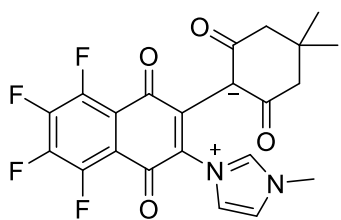


1,3-Диоксо-2-(5,6,7,8-тетрафтор-3-(4-метилпиридин-1-ий-1-ил)-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ид **(18)**. Темно-фиолетовый. Выход 61%; т.пл. >300 °C. ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8.83 (д, $J = 6.7$ Гц, 2H), 7.94 (д, $J = 6.4$ Гц, 2H), 7.52 – 7.44 (м, 2H), 7.36 – 7.29 (м, 2H), 2.64 (с, 3H).

^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -140.22 – -140.52 (м, 1F), -141.48 – -141.75 (м, 1F), -146.83 – -147.12 (м, 2F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 187.8, 159.5, 146.4, 140.0, 131.9, 127.0, 119.6, 102.6, 21.8. HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: рассчитано для состава $[\text{C}_{25}\text{H}_{12}\text{F}_4\text{NO}_4]^+$: 466.0697; найдено: 466.0693.



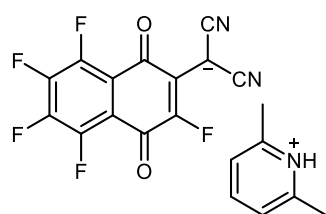
1,3-Диоксо-2-(5,6,7,8-тетрафтор-3-(1-метил-1H-имидазол-3-ий-3-ил)-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ид (19). Темно-синий. Выход 69%; т.пл. >350 °C. ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9.36 (с, 1H), 7.64 – 7.56 (м, 2H), 7.52 – 7.44 (м, 2H), 7.38 – 7.31 (м, 2H), 3.95 (с, 3H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -140.34 – -140.67 (м, 1F), -141.80 (дд, J = 14.8, 12.4 Гц, 1F), -147.26 – -147.49 (м, 2F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 187.8, 179.7, 172.4, 143.7, 140.2, 139.7, 131.6, 123.8, 123.6, 121.9, 119.5, 102.5, 35.7. HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: рассчитано для состава $[\text{C}_{23}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4]^+$: 455.0649; найдено: 455.0649.



4,4-Диметил-2,6-диоксо-1-(5,6,7,8-тетрафтор-3-(1-метил-1H-имидазол-3-ий-3-ил)-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил)циклогексан-1-ид (20). Темно-фиолетовый. Выход 58%; т.пл. 288-290 °C (разл.). ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9.23 (с, 1H), 7.60 (с, 1H), 7.36 (с, 1H), 3.90 (с, 3H), 1.99 (с, 4H), 0.95 (с, 6H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -140.00 – -140.22 (м, 1F), -142.02 – -142.21 (м, 1F), -146.83 (дд, J = 21.4, 10.1 Гц, 1F), -147.84 – -148.22 (м, 1F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 190.3, 139.5, 127.2, 126.3, 123.9, 121.6, 106.0, 50.9, 35.6, 30.9, 28.4. HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: рассчитано для состава $[\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4]^+$: 449.1119; найдено: 449.1119.

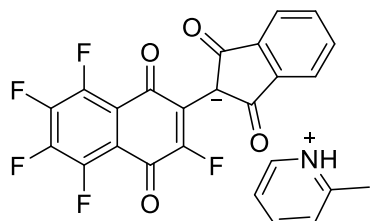
Синтез солей 21,22

Раствор гексафторнафтохинона **1** (0,13 г, 0,5 ммоль) в MeCN (2 мл) добавляли к раствору активного метиленового соединения (0,6 ммоль) и азотистого основания (5 ммоль) в MeCN (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем осадок отфильтровывали, промывали MeCN (3 × 4 мл) и водой (3 × 5 мл) и сушили на воздухе.



Дициано(3,5,6,7,8-пентафтор-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил)метанид 2,6-диметилтиридин-1-ия (21). Темно-синий. Выход 62%; т.пл. >300 °C. ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8.34 (т, J = 7.9 Гц, 1H), 7.71 (д, J = 7.9 Гц, 2H), 2.68 (с, 6H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -136.88 (д, J = 3.7 Гц, 1F), -141.06 (ддд, J = 20.9, 12.4, 9.9 Гц, 1F), -142.76 (ддд, J = 20.3, 12.4, 7.5 Гц, 1F), -147.13 (тдд, J = 20.7, 9.9, 3.7 Гц, 1F), -

150.96 (тд, $J = 21.0$, 7.6 Гц, 1F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 153.1, 145.5, 124.5, 120.6, 19.3. HRMS (ESI-TOF): m/z [M] $^-$: рассчитано для состава $[\text{C}_{13}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2]^-$: 310.9885; найдено: 310.9886.

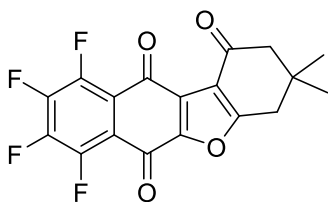


1,3-Диоксо-2-(3,5,6,7,8-пентафтор-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ид 2-метилтиридин-1-ий (22). Темно-фиолетовый. Выход 55%; т.пл. >206-208 °C. ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8.73 – 8.67

(м, 1H), 8.30 – 8.23 (м, 1H), 8.00 (уш. с, 1H), 7.77 – 7.66 (м, 2H), 7.50 – 7.37 (м, 2H), 7.37 – 7.24 (м, 2H), 2.65 (с, 3H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -113.91 (с, 1F), -140.94 (дт, $J = 21.8$, 11.1 Гц, 1F), -141.35 (дт, $J = 21.3$, 11.0 Гц, 1F), -147.27 (тд, $J = 21.0$, 9.1 Гц, 1F), -147.86 – -148.13 (м, 1F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 186.3, 154.7, 143.7, 143.0, 139.7, 130.8, 126.6, 123.5, 118.8, 97.7, 20.5. HRMS (ESI-TOF): m/z [M] $^-$: рассчитано для состава $[\text{C}_{19}\text{H}_4\text{F}_5\text{O}_4]^-$: 391.0035; найдено: 391.0030.

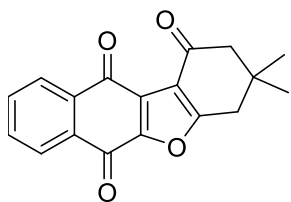
Метод синтеза фураннафтохинонов 23-25

Соответствующий бетаин (0,2 ммоль) кипятили в AcOH (4 мл) в течение 1 ч. Затем растворитель выпаривали, а остаток перекристаллизовывали из MeOH (4 мл). Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали MeOH (3 × 4 мл) и высушивали на воздухе.



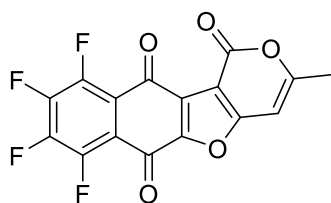
*7,8,9,10-Тетрафтор-3,3-диметил-3,4-дигидронафто[2,3-*b*]бензофуран-1,6,11(2H)-трион (23).* Желтый порошок. Выход 83%; т.пл. 264-266 °C. ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 3.05 (с, 2H),

2.54 (с, 2H), 1.11 (с, 6H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -140.34 (дт, $J = 21.3$, 10.8 Гц, 1F), -140.80 (дт, $J = 21.2$, 10.7 Гц, 1F), -145.60 (тд, $J = 21.0$, 10.3 Гц, 1F), -146.73 (тд, $J = 21.0$, 10.1 Гц, 1F). HRMS (ESI-TOF): m/z [M+H] $^+$: рассчитано для состава $[\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{O}_4]^+$: 367.0588; найдено: 367.0586.



*3,3-Диметил-3,4-дигидронафто[2,3-*b*]бензофуран-1,6,11(2H)-трион (24).* Оранжевый порошок. Выход 71%; т.пл. 221-223 °C. ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8.15 – 8.03 (м, 2H), 7.93 – 7.84 (м, 2H),

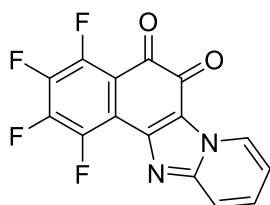
3.05 (с, 2H), 2.50 (с, 2H, DMSO), 1.12 (с, 6H). HRMS (ESI-TOF): m/z [M+H] $^+$: рассчитано для состава $[\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_4]^+$: 295,0965; найдено: 295,0965.



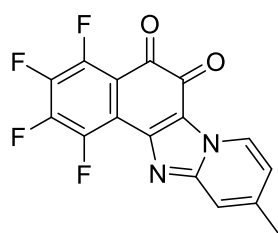
7,8,9,10-Тетрафтор-3-метил-1H-нафто[2',3':4,5]фуоро[3,2-c]пиран-1,6,11-трион (**25**). Желтый порошок. Выход 62%; т.пл. >300 °C. ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7.17 (с, 1H), 2.41 (с, 3H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -139.73 – -140.22 (м, 1F), -140.34 (дт, J = 21.1, 10.5 Гц, 1F), -144.55 – -145.75 (м, 1F), -145.80 – -146.63 (м, 1F). HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: рассчитано для состава $[\text{C}_{16}\text{H}_5\text{F}_4\text{O}_5]^+$: 353,0068; найдено: 353,0068.

4.5. Экспериментальная часть к разделу 2.5.

Смесь соединения 1 (0,5 ммоль, 0,13 г) и соответствующего 2-аминопиридина (0,5 ммоль) кипятили с обратным холодильником в EtOH (3 мл) в течение 1 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, выпавший продукт отфильтровывали и промывали EtOH (3 $\times$ 3 мл). Полученный сырой продукт кипятили с обратным холодильником в MeCN (2 мл) в течение 15 мин, осадок отфильтровывали из горячего раствора и промывали горячим MeCN (3 $\times$ 3 мл).



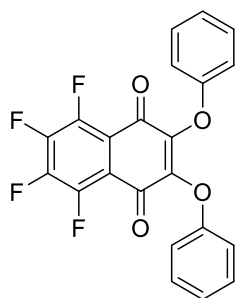
1,2,3,4-Тетрафторнафто[1',2':4,5]имидазо[1,2-a]пиридин-5,6-дион (**26a**). Оранжевый порошок. Выход 58%; т.пл. >300 °C. ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9.25 (д, J = 6.7 Гц, 1H), 8.05 (д, J = 9.0 Гц, 1H), 7.89 – 7.81 (м, 1H), 7.50 – 7.43 (м, 1H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -137.89 (ддд, J = 21.1, 11.5, 5.0 Гц, 1F), -139.41 (дт, J = 21.8, 11.3 Гц, 1F), -145.94 (тд, J = 21.0, 10.9 Гц, 1F), -153.39 (тд, J = 20.8, 5.1 Гц, 1F). ^{13}C NMR (126 МГц, DMSO- d_6) δ 177.02, 165.88, 149.10, 132.87, 128.28, 120.33, 118.40, 118.06. HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для состава $\text{C}_{15}\text{H}_5\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$: 321.0282; найдено 321.0282.



1,2,3,4-Тетрафтор-10-метилнафто[1',2':4,5]имидазо[1,2-a]пиридин-5,6-дион (**26b**). Оранжевый порошок. Выход 62%; т.пл. >300 °C. ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9.11 (д, J = 6.8 Гц, 1H), 7.87 (д, J = 1.9 Гц, 1H), 7.32 (дд, J = 6.8, 1.7 Гц, 1H), 2.48 (с, 3H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -138.00 (ддд, J = 21.5, 11.5, 5.0 Гц, 1F), -139.62 (дт, J = 21.8, 11.2 Гц, 1F), -145.97 (тд, J = 21.2, 10.9 Гц, 1F), -153.45 (тд, J = 21.0, 5.1 Гц, 1F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 165.47, 149.59, 144.64, 127.36, 120.12, 117.07, 114.71, 21.24. HRMS: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ рассчитано для состава $\text{C}_{16}\text{H}_7\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_2$: 335.0438; найдено 335.0443

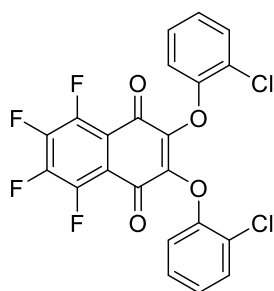
4.6. Экспериментальная часть к разделу 2.6.

Смесь соединения **1** (0,5 ммоль, 0,13 г), соответствующего фенола (1,1 ммоль) и ацетата натрия (2,5 ммоль, 0,21 г) перемешивали в MeOH (2 мл) при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем выпавший продукт отфильтровывали и промывали MeOH (3 × 3 мл) и водой (3 × 5 мл).



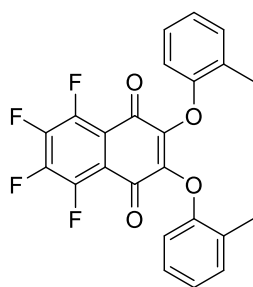
5,6,7,8-Тетрафторо-2,3-дифеноксинафталин-1,4-дион (**27a**).

Бледно-оранжевый порошок. Выход 53%; т.пл. 240-242 °С. ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7.32 – 7.22 (м, 4H), 7.12 – 6.99 (м, 6H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -140.75 (д, J = 12.4 Гц, 2F), -145.63 – -146.34 (м, 2F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 176.12, 156.34, 145.30, 129.51, 123.27, 116.07, 115.65. HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: рассчитано для состава $[\text{C}_{22}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{O}_4]^+$: 415.0588; найдено: 415.0594.



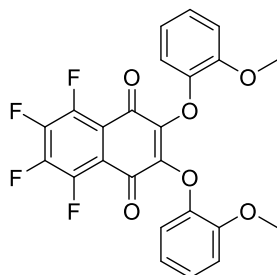
2,3-Бис(2-хлорфенокси)-5,6,7,8-тетрафторнафталин-1,4-дион (**27b**).

Красный порошок. Выход 68%; т.пл. 154-156 °С. ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7.47 – 7.39 (м, 2H), 7.34 – 7.26 (м, 2H), 7.23 – 7.16 (м, 2H), 7.11 – 7.03 (м, 2H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -140.42 (д, J = 12.2 Гц, 2F), -145.55 (д, J = 12.6 Гц, 2F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 175.52, 151.59, 144.43, 130.23, 128.07, 124.83, 121.59, 117.57, 115.44. HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: рассчитано для состава $[\text{C}_{22}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{F}_4\text{O}_4]^+$: 482.9809; найдено: 482.9800.



5,6,7,8-Тетрафтор-2,3-бис(о-толилокси)нафталин-1,4-дион (**27c**).

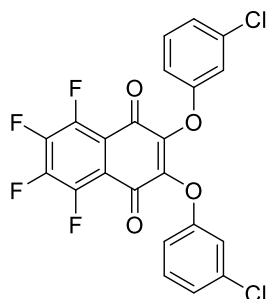
Желтый порошок. Выход 39%; т.пл. 208-210 °С. ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7.15 – 7.02 (м, 6H), 6.98 – 6.91 (м, 2H), 1.93 (с, 6H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -140.68 – -140.98 (м, 2F), -146.05 – -146.45 (м, 2F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 176.25, 154.63, 145.03, 130.81, 126.71, 126.18, 123.29, 115.63, 115.19, 15.24. HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: рассчитано для состава $[\text{C}_{24}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{O}_4]^+$: 443.0901; найдено: 443.0897.



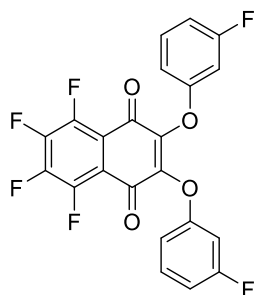
5,6,7,8-Тетрафтор-2,3-бис(2-метоксифенокси)нафталин-1,4-дион (**27d**).

Оранжевый порошок. Выход 64%, т.пл. 180-182 °С. ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7.05 – 6.97 (м, 6H), 6.83 – 6.76 (м, 2H), 3.70 (с, 6H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -140.40 – -140.82 (м, 2F), -145.88 – -146.31 (м, 2F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 175.49, 148.30,

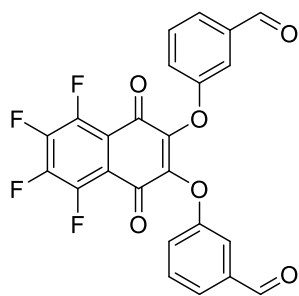
145.22, 144.46, 124.07, 120.47, 116.84, 115.20, 112.95, 55.72. HRMS (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: рассчитано для состава $[C_{24}H_{15}F_4O_6]^+$: 475.0799; найдено: 475.0787.



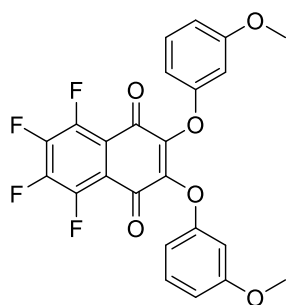
2,3-Бис(3-хлорфенокси)-5,6,7,8-тетрафторнафталин-1,4-дион (27e). Бледно-оранжевый порошок. Выход 77%; т.пл. 196-198 °С. 1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7.36 – 7.25 (м, 4H), 7.15 – 7.03 (м, 4H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -140.54 – -140.83 (м, 2F), -145.41 – -145.83 (м, 2F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 175.90, 156.80, 144.79, 133.76, 130.94, 123.48, 116.21, 115.69, 115.27. HRMS (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: рассчитано для состава $[C_{22}H_8Cl_2F_4O_4Na]^+$: 504.9628; найдено: 504.9629.



5,6,7,8-Тетрафтор-2,3-бис(3-фторфенокси)нафталин-1,4-дион (27f). Желтый порошок. Выход 50%; т.пл. 231-233 °С. 1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7.39 – 7.25 (м, 2H), 7.15 – 7.07 (м, 2H), 7.02 – 6.84 (м, 4H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -111.38 (с, 2F), -140.50 – -140.81 (м, 2F), -145.45 – -145.85 (м, 2F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 175.90, 162.59 (д, $J = 244.2$ Гц), 157.22 (д, $J = 11.2$ Гц), 144.92, 130.86 (д, $J = 9.8$ Гц), 115.65, 112.49 (д, $J = 3.0$ Гц), 110.20 (д, $J = 21.1$ Гц), 104.03 (д, $J = 25.9$ Гц). HRMS (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: рассчитано для состава $[C_{22}H_8F_6O_4Na]^+$: 473.0219; найдено: 473.0209.

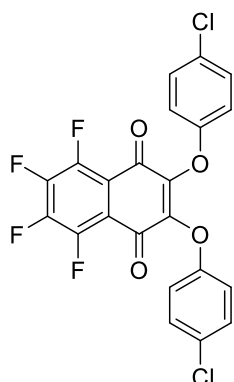


3,3'-((5,6,7,8-Тетрафтор-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2,3-диил)бис(окси))дибензальдегид (27g). Желтый порошок. Выход 60%; т.пл. 197-199 °С. 1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 9.88 (с, 2H), 7.61 – 7.40 (м, 8H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -140.43 – -140.73 (м, 2F), -145.47 – -145.93 (м, 2F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 192.22, 175.98, 156.54, 144.75, 137.62, 130.50, 125.03, 122.51, 116.09, 115.67. HRMS (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: рассчитано для состава $[C_{24}H_{11}F_4O_6]^+$: 471.0486; найдено: 471.0474.

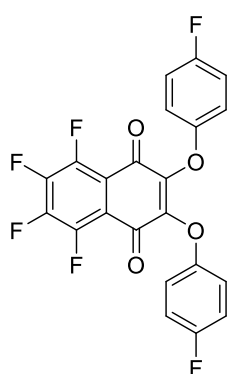


5,6,7,8-Тетрафтор-2,3-бис(3-метоксифенокси)нафталин-1,4-дион (27h). Желтый порошок. Выход 66%; т.пл. 162-164 °С. 1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7.21 – 7.12 (м, 2H), 6.70 – 6.60 (м, 6H), 3.69 (с, 6H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -140.49 – -141.11 (м, 2F), -145.86 – -146.42 (м, 2F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 176.11, 160.39,

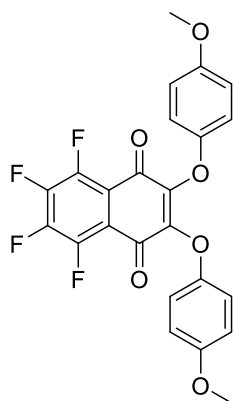
157.41, 145.27, 129.99, 115.75, 108.98, 108.37, 102.43, 55.35. HRMS (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: рассчитано для состава $[C_{24}H_{15}F_4O_6]^+$: 475.0799; найдено: 475.0788.



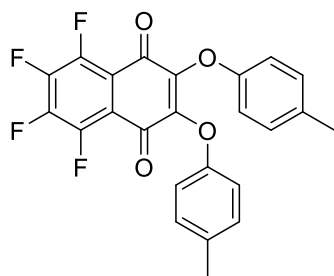
2,3-Бис(4-хлорфенокси)-5,6,7,8-тетрафторнафталин-1,4-дион (27i). Желтый порошок. Выход 81%; т.пл. 252-254 °С. 1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7.33 (д, $J = 9.0$ Гц, 4H), 7.13 (д, $J = 9.0$ Гц, 4H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -140.51 – -140.79 (м, 2F), -145.42 – -145.93 (м, 2F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 175.92, 155.03, 144.90, 129.35, 127.33, 118.01, 115.60. HRMS (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: рассчитано для состава $[C_{22}H_8Cl_2F_4O_4Na]^+$: 504.9628; найдено: 504.9627.



5,6,7,8-Тетрафтор-2,3-бис(4-фторфенокси)нафталин-1,4-дион (27j). Желтый порошок. Выход 77%, т.пл. 21-223 °С. 1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7.15 – 7.06 (м, 8H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -120.33 (с, 2F), -140.59 – -140.88 (м, 2F), -145.86 (д, $J = 12.6$ Гц, 2F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 176.10, 158.04 (д, $J = 239.0$ Гц), 152.38, 144.97, 117.77 (д, $J = 8.4$ Гц), 116.11, 115.95 (д, $J = 23.7$ Гц). HRMS (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: рассчитано для состава $[C_{22}H_8F_6O_4Na]^+$: 473.0219; найдено: 473.0225.

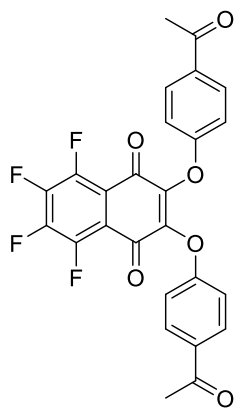


5,6,7,8-Тетрафтор-2,3-бис(4-метоксифенокси)нафталин-1,4-дион (27k). Оранжевый порошок. Выход 71%; т.пл. 186-188 °С. 1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 6.98 (д, $J = 9.1$ Гц, 4H), 6.80 (д, $J = 9.1$ Гц, 4H), 3.69 (с, 6H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -140.94 (дд, $J = 16.2, 10.3$ Гц, 2F), -145.99 – -146.46 (м, 2F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 176.31, 155.16, 150.28, 145.44, 117.16, 115.59, 114.42, 55.42. HRMS (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: рассчитано для состава $[C_{24}H_{15}F_4O_6]^+$: 475.0799; найдено: 475.0790.

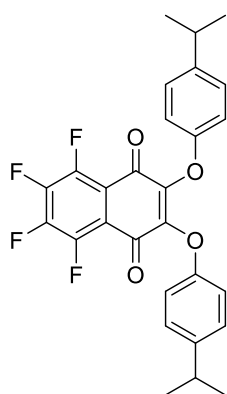


5,6,7,8-Тетрафтор-2,3-бис(п-толилокси)нафталин-1,4-дион (27l). Желтый порошок. Выход 74%; т.пл. 213-215 °С. 1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7.06 (д, $J = 8.5$ Гц, 4H), 6.95 (д, $J = 8.6$ Гц, 4H), 2.23 (с, 6H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -140.69 – -141.02 (м, 2F), -145.92 – -146.35 (м, 2F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 176.18, 154.44, 145.54, 132.19, 129.81, 115.86, 115.66, 20.11.

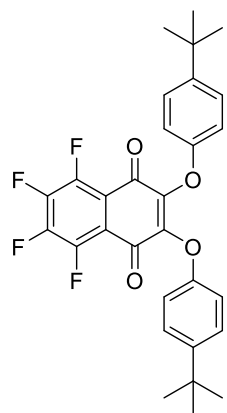
HRMS (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: рассчитано для состава $[C_{24}H_{15}F_4O_4]^+$: 443.0901; найдено: 443.0912.



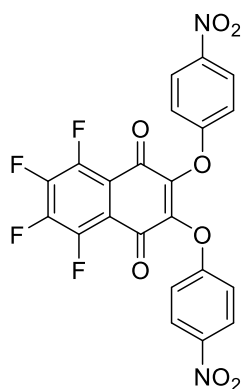
2,3-Бис(4-ацетилфенокси)-5,6,7,8-тетрафторнафталин-1,4-дион (27m). Желтый порошок. Выход 60%; т.пл. 222-224 °С. ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7.89 (д, J = 8.9 Гц, 4H), 7.25 (д, J = 8.8 Гц, 4H), 2.52 (с, 6H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -140.31 – -140.64 (м, 2F), -145.30 – -145.57 (м, 2F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 196.48, 175.75, 159.72, 144.98, 132.37, 130.35, 116.11, 115.64, 26.60. HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: рассчитано для состава $[\text{C}_{26}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{O}_6]^+$: 499.0799; найдено: 499.0788.



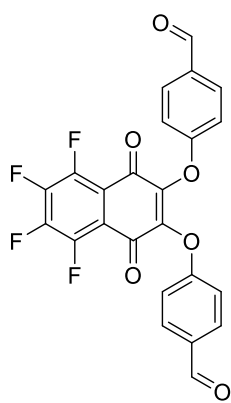
5,6,7,8-Тетрафтор-2,3-бис(4-изопропилфенокси)нафталин-1,4-дион (27n). Оранжевый порошок. Выход 69%, т.пл. 195-197 °С. ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7.10 (д, J = 8.5 Гц, 4H), 6.96 (д, J = 8.5 Гц, 4H), 2.82 (р, J = 6.9 Гц, 2H), 1.14 (д, J = 6.9 Гц, 12H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -140.63 – -140.97 (м, 2F), -145.91 – -146.48 (м, 2F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 176.19, 154.48, 145.45, 143.23, 127.11, 115.87, 115.63, 32.66, 23.94. HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: рассчитано для состава $[\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{O}_4]^+$: 499.1527; найдено: 499.1526.



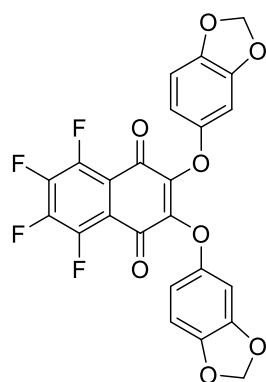
2,3-Бис(4-(трет-бутил)фенокси)-5,6,7,8-тетрафторнафталин-1,4-дион (27o). Желтый порошок. Выход 59%; т.пл. 182-184 °С. ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7.23 (д, J = 8.8 Гц, 4H), 6.95 (д, J = 8.8 Гц, 4H), 1.22 (с, 18H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -140.55 – -140.94 (м, 2F), -145.90 – -146.24 (м, 2F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 176.16, 154.14, 145.48, 145.39, 126.05, 115.55, 33.92, 31.19. HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: рассчитано для состава $[\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{F}_4\text{O}_4]^+$: 527.1840; найдено: 527.1841.



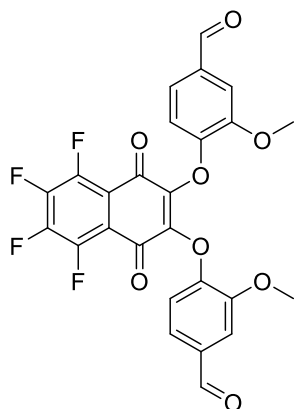
5,6,7,8-Тетрафтор-2,3-бис(4-нитрофенокси)нафталин-1,4-дион (27p). Желтый порошок. Выход 83%; т.пл. 267-269 °С. ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8.20 (д, J = 9.2 Гц, 4H), 7.41 (д, J = 9.2 Гц, 4H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -140.09 – -140.37 (м, 2F), -144.82 – -145.18 (м, 2F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 175.46, 160.68, 144.56, 143.21, 125.87, 117.05, 115.57. HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$: рассчитано для состава $[\text{C}_{22}\text{H}_8\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_8\text{Na}]^+$: 527.0109; найдено: 527.0096.



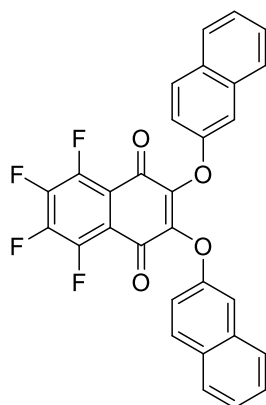
4,4'-((5,6,7,8-Тетрафтор-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2,3-диил)бис(окси))дибензальдегид (27q). Желтый порошок. Выход 57%; т.пл. 253-255 °С. ^1H NMR (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.90 (с, 2H), 7.86 (д, $J = 8.8$ Гц, 4H), 7.35 (д, $J = 8.7$ Гц, 4H). ^{19}F NMR (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -140.25 – -140.48 (м, 2F), -145.13 – -145.51 (м, 2F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 191.52, 175.65, 160.58, 144.83, 131.95, 131.62, 116.73, 115.62. HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: рассчитано для состава $[\text{C}_{24}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{O}_6]^+$: 471.0486; найдено: 471.0476.



2,3-Бис(бензо[d][1,3]диоксол-5-илокси)-5,6,7,8-тетрафторнафталин-1,4-дион (27r). Красный порошок. Выход 69%; т.пл. 198-200 °С. ^1H NMR (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.86 – 6.74 (м, 4H), 6.56 – 6.47 (м, 2H), 5.98 (с, 4H). ^{19}F NMR (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -140.77 – -141.11 (м, 2F), -145.78 – -146.42 (м, 2F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 176.18, 151.40, 147.77, 145.31, 143.05, 115.63, 108.27, 107.86, 101.51, 99.04. HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: рассчитано для состава $[\text{C}_{24}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{O}_8]^+$: 503.0385; найдено: 503.0377.

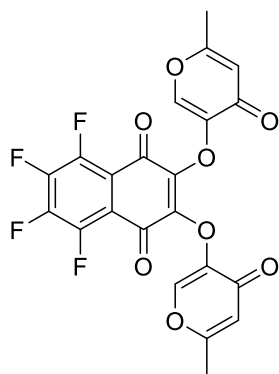


4,4'-((5,6,7,8-Тетрафтор-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2,3-диил)бис(окси))бис(3-метоксибензальдегид) (27s). Бледно-оранжевый порошок. Выход 78%; т.пл. 204-206 °С. ^1H NMR (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.87 (с, 2H), 7.49 – 7.42 (м, 4H), 7.36 – 7.31 (м, 2H), 3.77 (с, 6H). ^{19}F NMR (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -140.04 – -140.41 (м, 2F), -145.27 – -145.73 (м, 2F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 191.59, 175.17, 149.68, 148.82, 143.93, 132.69, 124.21, 117.11, 115.24, 111.52, 55.89. HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: рассчитано для состава $[\text{C}_{26}\text{H}_{15}\text{F}_4\text{O}_8]^+$: 531.0698; найдено: 531.0683.



5,6,7,8-Тетрафтор-2,3-бис(нафталин-2-илокси)нафталин-1,4-дион (27t). Оранжевый порошок. Выход 68%; т.пл. 247-249 °С. ^1H NMR (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.92 – 7.79 (м, 4H), 7.75 – 7.69 (м, 2H), 7.66 – 7.58 (м, 2H), 7.49 – 7.31 (м, 6H). ^{19}F NMR (282 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ -140.38 – -140.68 (м, 2F), -145.47 – -145.81 (м, 2F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 176.17, 154.25, 145.69, 133.56, 129.63, 127.64, 126.80, 124.80,

117.62, 115.69, 111.05. HRMS (ESI-TOF): m/z $[M+Na]^+$: рассчитано для состава $[C_{30}H_{14}F_4O_4Na]^+$: 537.0720; найдено: 537.0716.

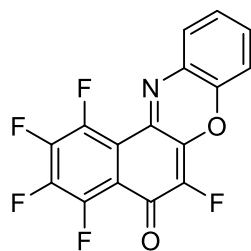


5,6,7,8-Тетрафтор-2,3-бис((6-метил-4-оксо-4Н-пиран-3-ил)окси)нафталин-1,4-дион (27u). Желтый порошок. Выход 66%; т.пл. 223-225 °С. 1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8.52 (с, 2H), 6.34 (с, 2H), 2.30 (с, 6H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -139.58 – -139.89 (м, 2F), -145.08 – -145.53 (м, 2F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 175.04, 171.67, 166.77, 145.14, 144.27, 141.97, 114.42, 113.70, 19.03. HRMS (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: рассчитано для состава $[C_{22}H_{11}F_4O_8]^+$:

479.0385; найдено: 479.0375.

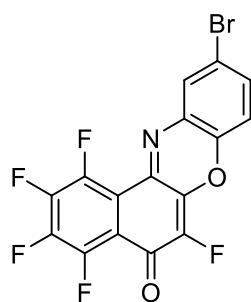
Синтез феноксазинов 28

Смесь соединения **1** (0,5 ммоль, 0,13 г), соответствующего аминифенола (0,6 ммоль) и ацетата натрия (2,5 ммоль, 0,21 г) перемешивали в MeOH (2 мл) при комнатной температуре в течение 16 ч. Затем выпавший продукт отфильтровывали и промывали MeOH (3 × 3 мл) и водой (3 × 5 мл).



1,2,3,4,6-Пентафтор-5H-бензо[а]феноксазин-5-он (28a)

Темно-желтый порошок. Выход 74%; т.пл. 252-254 °С. 1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7.91 – 7.76 (м, 1H), 7.71 – 7.65 (м, 1H), 7.60 – 7.46 (м, 2H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -134.13 (дддд, J = 20.9, 12.3, 8.7, 1.7 Гц, 1F), -141.57 (ддд, J = 21.2, 12.4, 9.1 Гц, 1F), -148.22 (тд, J = 21.0, 9.2 Гц, 1F), -149.44 (тд, J = 21.1, 8.8 Гц, 1F), -157.71 (с, 1F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 142.57, 133.10, 131.25, 129.96, 126.03, 115.83. HRMS (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: рассчитано для состава $[C_{16}H_5F_5NO_2]^+$: 338.0235; найдено: 338.0244.



10-Бром-1,2,3,4,6-пентафтор-5H-бензо[а]феноксазин-5-он (28b)

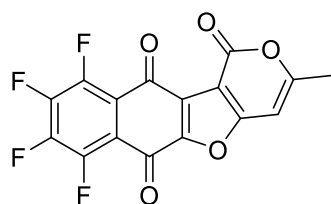
Коричневый порошок. Выход 69%; т.пл. 266-268 °С. 1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 8.02 (д, J = 2.4 Гц, 1H), 7.86 – 7.80 (м, 1H), 7.58 (д, J = 8.8 Гц, 1H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -133.57 (дт, J = 21.2, 10.7 Гц, 1F), -141.33 (ддд, J = 21.5, 12.1, 9.5 Гц, 1F), -147.39 (тд, J = 21.3, 9.4 Гц, 1F), -148.24 (тд, J = 21.5, 9.2 Гц, 1F), -157.20 (с, 1F). ^{13}C NMR (76

МГц, DMSO) δ 141.29, 135.47, 133.12, 131.85, 118.09, 117.35. HRMS (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: рассчитано для состава $[C_{16}H_4BrF_5NO_2]^+$: 415.9340; найдено: 415.9331.

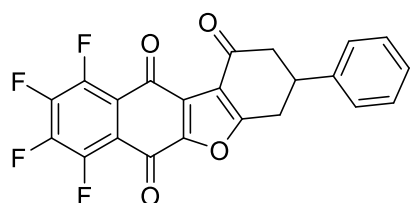
Синтез продуктов 29, 30

Смесь соединения **1** (0,5 ммоль, 0,13 г), соответствующего енола (0,6 ммоль) и ацетата натрия (2,5 ммоль, 0,21 г) перемешивали в MeOH (2 мл) при комнатной температуре в течение 24 ч. Затем выпавший продукт отфильтровывали и промывали MeOH (3×3 мл) и водой (3×5 мл).

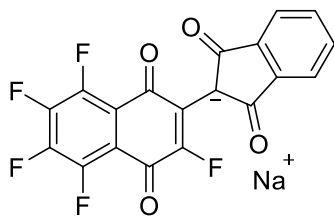
*7,8,9,10-Тетрафторо-3,3-диметил-3,4-дигидронафто[2,3-*b*]бензофуран-1,6,11(2H)-трион (29a)*. Бледно-желтый порошок. Выход 52%; т.пл. 264-266 °C. 1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 3.05 (с, 2H), 2.54 (с, 2H), 1.11 (с, 6H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -140.34 (дт, $J = 21.3$, 10.8 Гц, 1F), -140.80 (дт, $J = 21.2$, 10.7 Гц, 1F), -145.60 (тд, $J = 21.0$, 10.3 Гц, 1F), -146.73 (тд, $J = 21.0$, 10.1 Гц, 1F). HRMS (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: рассчитано для состава $[C_{18}H_{11}F_4O_4]^+$: 367.0588; найдено: 367.0586.



*7,8,9,10-Тетрафтор-3-метил-1H-нафто[2',3':4,5]фуоро[3,2-*c*]пиран-1,6,11-трион (29b)*. Желтый порошок. Выход 53%; т.пл. >300 °C. 1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7.17 (с, 1H), 2.41 (с, 3H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -140.03 (уш. с, 1F), -140.34 (дт, $J = 21.1$, 10.6 Гц, 1F), -144.75 – -145.76 (м, 1F), -145.81 – -146.32 (м, 1F). HRMS (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: рассчитано для состава $[C_{16}H_5F_4O_5]^+$: 353,0068; найдено: 353,0068.



*7,8,9,10-Тетрафтор-3-фенил-3,4-дигидронафто[2,3-*b*]бензофуран-1,6,11(2H)-трион (29c)*. Бледно-желтый порошок. Выход 63%; т.пл. 287-289 °C. 1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7.47 – 7.32 (м, 4H), 7.31 – 7.23 (м, 1H), 3.70 (дддд, $J = 12.4$, 9.6, 6.0, 3.8 Гц, 1H), 3.49 – 3.36 (м, 2H), 3.02 (дд, $J = 16.1$, 12.3 Гц, 1H), 2.70 (дд, $J = 16.1$, 3.8 Гц, 1H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -140.08 (дт, $J = 21.1$, 10.8 Гц, 1F), -140.55 (дт, $J = 21.2$, 10.7 Гц, 1F), -145.86 (тд, $J = 20.5$, 10.3 Гц, 1F), -147.03 (тд, $J = 20.6$, 10.2 Гц, 1F). HRMS (ESI-TOF): m/z $[M+H]^+$: рассчитано для состава $[C_{22}H_{11}F_4O_4]^+$: 415.0588; найдено: 415.0585.



1,3-Диоксо-2-(3,5,6,7,8-пентафтор-1,4-диоксо-1,4-дигидронафталин-2-ил)-2,3-дигидро-1H-инден-2-ид (30). Синий порошок. Выход 44%; т.пл. >300 °С. ^1H NMR (300 МГц, DMSO- d_6) δ 7.44 – 7.34 (м, 2H), 7.33 – 7.25 (м, 2H). ^{19}F NMR (282 МГц, DMSO- d_6) δ -115.20 (д, J = 2.5 Гц, 1F), -141.29 (дт, J = 21.1, 10.8

Гц, 1F), -141.69 (ддд, J = 21.2, 12.5, 8.8 Гц, 1F), -147.83 (тд, J = 21.2, 9.1 Гц, 1F), -148.29 – -148.51 (м, 1F). ^{13}C NMR (76 МГц, DMSO) δ 187.16, 139.75, 130.37, 118.33. HRMS (ESI-TOF): m/z $[\text{M}]^-$: рассчитано для состава $[\text{C}_{19}\text{H}_4\text{F}_5\text{O}_4]^-$: 391.0035; найдено: 391.0027.

Основные результаты и 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 *C*-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 аминдефторирования.

4. Показано, что взаимодействие гексафтор-1,4-нафтохинона с пиридином и 1,3-дикетонами и их аналогами в ацетонитриле приводит к замещению двух атомов фтора в хиноновом 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 приводит к образованию 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.

Список цитируемой литературы

1. Angulo-Elizari, E. Unlocking the potential of 1,4-naphthoquinones: A comprehensive review of their anticancer properties / E. Angulo-Elizari, A. Henriquez-Figueroa, C. Morán-Serradilla, D. Plano, C. Sanmartín // *Eur. J. Med. Chem.* – 2024. – Vol. 268 – P. 116249
2. Khan, J. A review on the synthesis and application of naphthoquinone-based drugs / J. Khan, A. Rani, M. Aslam, G. Pandey, B. N. Pant // *Results Chem.* – 2023 – Vol. 6. – P. 101138.
3. Forezi, L. da S. M. 2,3-Dichloro-1,4-Naphthoquinone in Organic Synthesis: Recent Advances / L. da S. M. Forezi, M. F. C. Cardoso, D. C. S. Costa, F. de C. Silva, V. F. Ferreira // *Mini-Rev. Org. Chem.* – 2017. – Vol. 14, № 5 – P. 375-390.
4. Galustyan, A. Mono- and bis-1,4-naphthoquinone thioethers: synthesis, electrochemical properties, antioxidant and antibacterial activity / A. Galustyan, D. A. Burmistrova, V. A. Fokin, K. S. Simeonova, M. A. Polovinkina, N. P. Pomortseva, E. V. Baranov, N. R. Almyasheva, I. V. Smolyaninov, A. I. Poddel'sky, N. T. Berberova // *Russ. Chem. Bull.* – 2024. – Vol. 73 – P. 714-727.
5. Wang, W. 1,4-Naphthoquinone Analogs and Their Application as Antibacterial Agents / W. Wang, C.-W. T. Chang, Q. Zhang // *ChemistrySelect.* – 2022. – Vol. 7, № 43 – P. e202203330.
6. Ham, S. W. Fluorinated quinoid inhibitor: possible 'pure' arylator predicted by the simple theoretical calculation / S. W. Ham, J.-I. Choe, M.-F. Wang, V. Peyregne, B. I. Carr // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2004. – Vol. 14. – P. 4103-4105.
7. Park, H. Fluorinated NSC as a Cdc25 inhibitor / H. Park, B. I. Carr, M. Li, S. W. Ham // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2007. – Vol. 17. – P. 2351-2354.
8. Zakharova, O. A. Cytotoxicity of new n-butylamino and sulfur-containing derivatives of polyfluorinated 1,4-naphthoquinone. / O. A. Zakharova, L. I. Goryunov, N. M. Troshkova, L. P. Ovchinnikova, V. D. Shteingarts, G. A. Nevinsky // *Europ. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 45. – P. 270-274.
9. Zakharova, O. A. Cytotoxicity of new polyfluorinated 1,4-naphthoquinones with diverse substituents in the quinone moiety. / O. A. Zakharova, L. I. Goryunov, N. M. Troshkova, L. P. Ovchinnikova, V. D. Shteingarts, G. A. Nevinsky // *Bioorg. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 19. – P. 256-260.

10. Zhivetyeva, S. I. Phosphonium betaines derived from hexafluoro-1,4-naphthoquinone: Synthesis and cytotoxic and antioxidant activities / S. I. Zhivetyeva, O. D. Zakharova, L. P. Ovchinnikova, D. S. Baev, I. Yu. Bagryanskaya, V. D. Shteingarts, T. G. Tolstikova, G. A. Nevinsky, E. V. Tretyakov // *J. Fluor. Chem.* – 2016. – Vol. 192. – P. 68-77
11. Defant, A. Synthesis and In Vitro Cytotoxicity Evaluation of Novel Naphthindolizinedione Derivatives / A. Defant, G. Guella, I. Mancini // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* – 2007. – Vol. 340. – P. 147-153.
12. Defant, Synthesis and In-Vitro Cytotoxicity Evaluation of Novel Naphtindolizinedione Derivatives, PartII: Improved Activity for Aza-Analogues / A. Defant, G. Guella, I. Mancini // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* – 2009. – Vol. 342 – P. 80-86.
13. Al-Alshaikh, Synthesis of Novel 2,3-Disubstituted 1,4-Naphthoquinone Derivatives Containing Indole, Quinoline, Thiazole and Imidazole Moieties / A. Al-Alshaikh, S. A. Lahsasni // *Asian J. Chem.* – 2013. – Vol. 25, № 18. – P. 10199-10206.
14. Lee, H.-J. Synthesis and Cytotoxicity Evaluation of 2-Amino- and 2-Hydroxy-3-ethoxycarbonyl-N-substituted-benzo[f]indole-4,9-dione Derivatives / H.-J. Lee, M.-E. Suha, C.-O. Lee // *Bioorg. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 11. – P. 1511-1519.
15. Cheng, Y. Synthesis, cytotoxic activities and structure–activity relationships of topoisomerase I inhibitors: Indolizinoquinoline-5,12-dione derivatives / Y. Cheng, L.-K. An, N. Wu, X.-D. Wang, X.-Z. Bu, Z.-S. Huang, L.-Q. Gu // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 16. – P. 4617-4625.
16. Ryu, C.-K. Synthesis and antifungal evaluation of pyrido[1,2-*a*]indole-1,4-diones and benzo[f]pyrido[1,2-*a*]indole-6,11-diones / C.-K. Ryu, J. H. Yoon, A. L. Song, H. A. Im, J. Y. Kim, A. Kim // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – Vol. 22. – P. 497-499.
17. Ryu, C.-K. Synthesis and antifungal activity of 1H-pyrrolo[3,2-*g*]quinoline-4,9-diones and 4,9-dioxo-4,9-dihydro-1H-benzo[f]indoles / C.-K. Ryu, J. Y. Lee, S.H. Jeong, J.-H. Nho // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2009. – Vol. 19. – P. 146-148.
18. Buccini, M. Toward the Total Synthesis of Alpinidine: Synthesis of Haloquinone CE Ring System Synthons and Attempted Nucleophilic Bisannulation / M. Buccini, L. Tham, F. Dhoro, B.W. Skelton, C.M. Williams, M. J. Piggott // *ACS Omega* – 2022. – Vol. 7. – P. 19080-19092.
19. Hammam, A. S. Reaction of 2,3-dichloro 1,4-naphthoquinone with some active methylene compounds in different basic media / A. S. Hammam, R. F. Fandy, M. A. Hassan // *Chem Heterocycl Compd.* – 2002. – Vol. 38. – P. 400-405.

20. . Polygalova N.N., Mikhailovskii A.G., Gein V.L., Vakhrin M. I. / Reaction of enamines of the 1,2,3,4-tetrahydrobenzo[f]isoquinoline series with 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone // Chem. Heterocycl. Compd. – 2005. – Vol. 41, № 2. – P. 258-259.
21. Polygalova, N. N. Reaction of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline enamines with quinones / N. N/ Polygalova, A. G. Mikhailovskii, M. I. Vakhrin // Chem. Heterocycl. Compd. – 2006. – Vol. 42, № 10. – P.1352-1357.
22. Cañete, A. Biological activities and correlations tendency of electrochemical properties of some indolizino[1,2-*b*]quinoline derivatives / A. Cañete, F. Armijo, M. A. Del Valle, R. A. Tapia, C. Theoduloz, C. D. Pessoa, L. Cantuarias, G. Recabarren // J. Chil. Chem. Soc. – 2012. – Vol. 57, № 2. – P. 1126-1129.
23. Shaknovich, A. I. Synthesis of 3-Substituted 2-Hydroxybenz[f]indolequinones and Benz[f]isatinquinone – a New π -Acceptor System / A. I. Shaknovich, // J. Heterocyclic Chem. – 1991. – Vol. 28, №1. – P. 33-39.
24. Luo, Y.-L. Design of antineoplastic agents on the basis of the “2-phenyl-naphthalene-type” structural pattern. 3. synthesis and biological activity evaluation of 5H-benzo[b]naphtho[2,3-*d*]pyrrole-6,11-dione derivatives / Y.-L. Luo, T.-C. Chou, C. C. Cheng // J. Heterocyclic Chem. – 1996. – Vol. 33, № 1, P. 113-117.
25. Mandal, A. Pd-catalyzed C-H Arylation: A General Route for the Synthesis of Benzo[b]carbazolenaphthoquinones / A. Mandal, S. K. Mondal, A. Jana, S. K. Manna, S. A. Ali, S. Samantaa // J. Heterocyclic Chem. – 2017. – Vol. 54, № 4. – P. 2529-2535.
26. Batenko, N. Synthesis, Characterization and Photophysical Properties of Naphtho[2,3-*b*]indolizine-6,11-Dione Derivatives / N. Batenko, I. Neibolte, S. Belyakov, R. Valters // J. Fluoresc. – 2016. – Vol. 26. – P. 23-29.
27. Shvartsberg, M. S. Vicinal acetylenic derivatives of 2amino1,4naphthoquinone as key precursors of heterocyclic quinones / M. S. Shvartsberg, E. A. Kolodina, N. I. Lebedeva, L. G. Fedenok // Russ.Chem.Bull. – 2012. – Vol. 61, № 3. – P. 582-588.
28. Hu, H.-Y. Synthesis of Benzo[f]indole-4,9-dione and Benzo[b]carbazole-6,11-dione Derivatives via One-Pot Sequential C,N-Dialkylation of Enaminones of β -Diketones and Ketoesters by 2,3-Dichloronaphthoquinone / H.-Y. Hu, Y. Liu, Y. Miao, J.-H. Xu // Synlett – 2006. – Vol. 12. – P. 1913-1917.
29. Bolibrukh, K. Novel Synthesis of 5-Substituted 5H-Benzo[b]carbazole-6,11-diones via Double Buchwald–Hartwig Reaction / K. Bolibrukh, O. Khoumeri, S. Polovkovych, V. Novikov, T. Terme, P. Vanelle // Synlett – 2014. – Vol. 25, № 19. – P. 2765-2768.

30. Doa, H. H. One-Pot Palladium-Catalyzed Synthesis of Benzo[b]carbazolediones / H. Doa, H. Q. Trana, L. Ohlendorfa, T. N. Ngoa, T. T. Danga, P. Ehlersa, A. Villinger, P. Langer // *Synlett* – 2015. – T 26. – P. 2429-2433.
31. Defant, A. Microwave-Assisted Multicomponent Synthesis of Aza-, Diaza-, Benzo-, and Dibenzofluorenedione Derivatives / A. Defant, G. Guella, I. Mancini // *Synth. Commun.* – 2008. – Vol. 38. – P. 3003-3016.
32. Liu, Y. Synthesis of polycyclic indolizine derivatives via one-pot tandem reactions of N-ylides with dichloro substituted α,β -unsaturated carbonyl compounds / Y. Liu, H.-Y. Hu, Q.-J. Liu, H.-W. Hu, J.-H. Xu // *Tetrahedron* – 2007. – Vol. 63. – P. 2024-2033.
33. Nadji-Boukrouchea, A. R. Original synthesis of benzo[f]indole-4,9-dione derivatives using TDAE strategy / A. R. Nadji-Boukrouchea, S. On, O. Khoumeri, T. Terme, P. Vanelle // *Tetrahedron Letters* – 2015. – Vol. 56. – P. 2272–2275.
34. Gryko, D.T. Fluorescent Dyes with 2-Amino-4,7-diazaindole Skeleton: Synthesis and Spectroscopy / D.T. Gryko, J. Piechowska, V. Vetokhina, D. Wójcik // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 2009. – Vol. 82, № 12. – P. 1514–1519.
35. Alya, A. A. Design, synthesis and biological evaluation of fused naphthofuro[3,2-c]quinoline-6,7,12-triones and pyrano[3,2-c]quinoline-6,7,8,13-tetraones derivatives as ERK inhibitors with efficacy in BRAF-mutant melanoma / A. A. Alya, E. M. El-Sherefa, M. E. M. Bakheeta, M. A. E. Mourad, S. Bräsed, A. A. M. Ibrahim, M. Nieger, B. K. Garvalov, K. N. Dalby, T. S. Kaoud // *Bioorg. Chem.* – 2019. – Vol. 82. – P. 290–305.
36. Corral, J. M. M. New cytotoxic furoquinones obtained from terpenyl-1,4-naphthoquinones and 1,4-anthracenediones / J. M. M. Corral, M. A. Castro, A. B. Oliveira, S. A. Gualberto, C. Cuevas, A. S. Feliciano // *Bioorg. Med. Chem.* 2006, 14, 7231-7240.
37. Hejaz, H. A. M. Synthesis, in vitro and in vivo activity of benzophenone-based inhibitors of steroid sulfatase / H. A. M. Hejaz, L. W. L. Woo, A. Purohit, M. J. Reed, B. V. L. Potter // *Bioorg. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 12. – P. 2759–2772.
38. Rhee, H.-K. Synthesis, cytotoxicity, and DNA topoisomerase II inhibitory activity of benzofuroquinolinediones / H.-K. Rhee, H. J. Park, S. K. Lee, C.-O. Lee, H.-Y. P. Choo // *Bioorg. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 15. – P. 1651-1658.
39. Rhee, H.-K. Synthesis, Cytotoxicity and Topoisomerase II Inhibitory Activity of Benzonaphthofurandiones / H.-K. Rhee, Y. Kwon, H.-J. Chung, S.K. Lee, H.-Y. P. Choo // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2011. – Vol. 32, № 7. – P. 2391-2396.

40. Shindy, H. A. Synthesis, characterization and visible spectral behaviour of some novel methine, styryl and aza-styryl cyanine dyes/ H. A. Shindy // *Dyes Pigments* – 2007. – Vol. 75. – P. 344-350.
41. Gach, K. Anticancer properties of new synthetic hybrid molecules combining naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione or benzo[*f*]indole-4,9-dione motif with phosphonate subunit / K. Gach, J. Modranka, J. Szymanski, D. Pomorska, U. Krajewska, M. Mirowski, T. Janecki, A. Janecka // *Eur. J. Med. Chem.* – 2016. – Vol. 120. – P. 51–63.
42. Yanga, H. The synthesis of furoquinolinedione and isoxazoloquinolinedione derivatives as selective Tyrosyl-DNA phosphodiesterase 2 (TDP2) inhibitors / H. Yanga, X.-Q. Zhu, W. Wang, Y. Chen, Z. Hu, Y. Zhang, D.-X. Hu, L.-M. Yu, K. Agama, Y. Pommier, L.-K. An // *Bioorg. Chem.* – 2021. – Vol. 111. – P. 104881.
43. Cheng, C. C. / Design of Antineoplastic Agents on the Basis of the “2-Phenylnaphthalene-Type” Structural Pattern. 2. Synthesis and Biological Activity Studies of Benzo[*b*]naphtho[2,3-*d*]furan-6,11-dione Derivatives / C. C. Cheng, J Q. Dong, D.-F. Liu, Y.-l. Luo, L.F. Liu, A. Y. Chen, C. Yu, N. Savaraj, T.-C. Chou // *J. Med. Chem.* – 1993. – Vol. 36. – P. 4108-4112.
44. Lin, C.-Y. Suppression of Drug-Resistant Non-Small-Cell Lung Cancer with Inhibitors Targeting Minichromosomal Maintenance Protein / C.-Y. Lin, H.-Y. Wu, Y.-L. Hsu, T.-J. R. Cheng, J.-H. Liu, R.-J. Huang, T.-H. Hsiao, C.-J. Wang, P.-F. Hung, A. Lan, S.-H. Pan, R.-J. Chein, C.-H. Wong, P.-C. Yang // *J. Med. Chem.* – 2020. – Vol. 63. – P. 3172-3187.
45. Reynolds, G. A. The Reaction of 2,3-Dichloronaphthoquinone with Nucleophiles. 11. Reaction with Ethyl Acetoacetate / G. A. Reynolds, J. A. Vanallan, R. E. Adel // *J. Org. Chem.* – 1965. – Vol. 30, № 11. – P. 3819-3824.
46. Padwal, J. Synthesis of Balsaminone A, a Naturally Occurring Pentacyclic Dinaphthofuran Quinone / J. Padwal, W. Lewis, C. J. Moody // *J. Org. Chem.* – 2011. – Vol. 76. – P. 8082-8087.
47. Luo, P. Synthesis of benzonaphthofuroquinones and benzoylnaphthindolizinediones by reactions of flavonoids with dichlone under basylous, oxygenous and aqueous conditions: their cytotoxic and apoptotic activities / P. Luo, W. Wei, S. Haider, S. I. Khan, M. Wang, W. Pan, A. G. Chittiboyina // *RSC Adv.* – 2020. – Vol. 10. – P. 28644-28652.
48. Davydov, D.V. Synthesis of Naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-diones Having a Trifluoromethyl Group under Conditions of Phase-Transfer Catalysis / D.V Davydov, I.P. Beletskaya // *Russ. J. Org. Chem.* – 2004. – Vol. 40. – P. 134-136.

49. Daley, S.-k. A. An Improved Synthesis of Balsaminone A / S.-k. Daley, N. K. Downer-Riley // *Synlett* – 2019. – Vol. 30 № 3. – P. 325-328.
50. Kuo, H.-S. A convenient method for the synthesis of naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-diones / H.-S. Kuo, K. Hotta, M. Yogo, S. Yoshina // *Synthesis* – 1979. – P. 188-189.
51. Hu, H.-Y. A Direct One-Pot Synthesis of Naphtho[2,3-*b*]furan-4,9-dione Derivatives via C,O-Dialkylation of β -Dicarbonyl Compounds by 2,3-Dichloro-1,4-naphthoquinones / H.-Y. Hu, Y. Zhu, L. Wang, J.-H. Xu // *Synthesis* – 2005. – Vol. 10. – P. 1605-1610.
52. Hammons, J. C. Advance of Seriniquinone Analogues as Melanoma Agents / J. C. Hammons, L. Trzoss, P. C. Jimenez, A. S. Hirata, L.V. Costa-Lotufo, J. J. L. Clair, W. Fenical // *ACS Med.Chem. Lett.* – 2019. – Vol. 6, № 10(2). – P. 186-190.
53. Rangnekar, D. W. Synthesis and Application of 2-Arylazo-3Cyano Thieno [2,3-*b*]Naphthoquinones / D. W. Rangnekar, V. R. Kanetkar, G. S. Shankarling, J. V. Malanker // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements* – 1998. – P. 503–509.
54. Trzoss, L. Seriniquinone, a selective anticancer agent, induces cell death by autophagocytosis, targeting the cancer-protective protein dermcidin / L. Trzoss, T. Fukuda, L.V. Costa-Lotufo, P. Jimenez, J. J. L. Clair, W. Fenical // *PNAS* – 2014. – Vol. 111, № 41. – P. 14687-14692.
55. Hu, H. A One-Pot Domino Reaction for the Synthesis of 3-Arylindolizines from Pyridines, Benzyl Halides, and Dihalide-Substituted Electron-Deficient Alkenes / H. Hu, K. Shi, R. Hou, Z. Zhang, Y. Zhu, J. Zhou // *Synthesis* – 2010. – Vol. 23. – P. 4007-4014.
56. Aly, A. A. Reactions of amidrazones with 1,4-quinones / A. A. Aly, M. A.-M Gomaa, A. M. N. El-Din, M. S. Fahmy // *ARKIVOC* – 2007. – Vol. XVI. – P. 41-50.
57. Hassan, A. A. Indazole derivatives from substituted yliden-N-phenylhydrazinecarbothioamides and benzo- as well as naphthoquinones / A. A. Hassan, S. M. Refaey, H. S. Shehatta // *ARKIVOC* – 2007. – Vol. XV. – P. 265-280.
58. Santos, M. M. M. Reaction of naphthoquinones with substituted nitromethanes. Facile synthesis and antifungal activity of naphtho[2,3-*d*]isoxazole-4,9-diones / M. M. M. Santos, N. Faria, J. Iley, S. J. Coles, M. B. Hursthouse, L. M. Martins, R. Moreira // *Bioorg.Med.Chem.Lett.* – 2010. – Vol. 20. – P. 193-195.
59. Wurz, R. P. Methyl Nitroacetate // *e-EROS* – 2011. – P. 1-4.
60. Berghot, M. A. Reaction of Chloronaphthoquinones with Phenylhydrazones as Azaenamides in Pyridine / M. A. Berghot, D. S. Badawy // *Chem. Pap.* – 2003 – Vol. 57, № 5. – P. 342-349;

61. Hassan, A. A. Formation of indazole derivatives from 2,4-disubstituted thiosemicarbazides and some chloro-p-quinones / A. A. Hassan, A. A. Aly, M. A. Mohamed // J. Chem. Res. – 2010. – P. 435-439.
62. Hassan, A. A. Eschenmoser Coupling Reaction and Reactivity of Hydrazinecarbothioamides in the Synthesis of Benzindazole and Naphthothiazole Derivatives / A. A. Hassan, N. K. Mohamed, K. M. A. El-Shaieb, H. N. Tawfeek, S. Bräse, M. Nieger // Synthesis – 2017. – Vol. 49. – P. 3720-3725.
63. Huang, H. Facile One-pot Synthesis of Naphthoquinone 1,3-Dithioles via 2,3-Dichloro-1,4-naphthoquinone and Amines Involving CS₂ / H. Huang, J. Han, F. Xu, Y. Li, H. Dong, W. Yu, J. Gao // Chem. Lett. – 2013. – Vol. 42. – P. 921-923.
64. Dron, P. I. Redox Behavior of 2,3-Diamino-1,4-naphthoquinone and its N-Alkylated Derivatives / P. I. Dron, S. Ramesov, N. P. Holloran, L. Pospisl, J. Michl // Electroanalysis – 2016. – Vol. 28. – P. 2855-2860.
65. Vaickelioniene, R. Synthesis and antibacterial activity of novel n-carboxyalkyl-n-phenyl-2-aminothia(oxa)zole derivatives / R. Vaickelioniene, K. Mickeviciene, K. Anusevicius, J. Siugzdaite, K. Kantminiene, V. Mickevicius // Heterocycles – 2015. – Vol. 91, № 4. – P. 747-763.
66. El-Shafie, A. K. Synthesis of Some New Spiro Naphtho[2,3-d][1,3]dithiole-4,9-dione Derivatives / A. K. El-Shafie, A. M. Soliman, A. A. Sultan, E. Abd-Alla // J. Heterocyclic Chem. – 2006. – Vol. 43. – P. 133-137.
67. Alya, A. A. / NMR study of the naphtho-1,3-dithioles formed from carbamodithioates and 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone / A. A. Alya, A. B. Brown, K. M. El-Shaieba, A. A. Hassana, T. M. I. Bedaira // J. Chem. Res. – 2009. – P. 689-691.
68. Abdel-Ghany, H. Synthesis of Novel Fused Heterocycles Based on 6-Amino-4-phenyl-2-thioxo-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitrile / H. Abdel-Ghany, A. M. El-Sayed, A. A. Amer, A. M. Ahmed // J. Heterocyclic Chem. – 2016. – Vol. 53. – P. 2013-2019.
69. El-Din, A.M.N. Reaction of N1, N2-diarylamidines with chloranil and 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone // J. Heterocyclic Chem. – 1995. – Vol. 32. – P. 603-610.
70. Sanderson, M. D. Quinone-annulated n-heterocyclic carbene-transition-metal complexes: observation of π -backbonding using ft-ir spectroscopy and cyclic voltammetry / M. D. Sanderson, J. W. Kamplain, C. W. Bielawski // J. AM. CHEM. SOC. – 2006. – Vol. 128. – P. 16514-16515.

71. Tennyson, A. G. Arrested catalysis: controlling kumada coupling activity via a redox-active n-heterocyclic carbene / A. G. Tennyson, V. M. Lynch, C.W. Bielawski // J. AM. CHEM. SOC. – 2010. – Vol. 132. – P. 9420-9429.
72. Dumur, F. Novel fused d-a dyad and a-d-a triad incorporating tetrathiafulvalene and p-benzoquinone / F. Dumur, N. Gautier, N. Gallego-Planas, Y. Süahin, E. Levillain, N. Mercier, P. Hudhomme, M. Masino, A. Girlando, V. Lloveras, J. Vidal-Gancedo, J. Veciana, C. Rovira // J.Org.Chem. – 2004. – Vol. 69. – P. 2164-2177.
73. Huang, Z. Synthesis, crystals structures, DFT, and anticancer activitie sofpolycyclic heterocyclic quinones / Z. Huang, Y. Cheng, J. Xu, C. Lei, Y. Zhang, B. Wang, Y. Yuan, W. Wang, Y. Liu // J. Mol. Struct. – 2025. – Vol. 1321. – P. 139788.
74. Aly, A. A. A convenient and efficient method for the synthesis of benzo- and naphthothiazolodiones / A. A. Aly, E. K. Ahmed, K. M. El-Mokadem // J. Sulphur Chem. – 2006. – Vol. 27, № 5. – P. 419-426.
75. Ammar, Y. A. Cyanoacetanilides intermediates in heterocyclic synthesis. part 5: preparation of hitherto unknown 5-aminopyrazole and pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidine derivatives containing sulfamoyl moiety / Y. A. Ammar, M. M. Aly, A. A. G. Al-Sehemi, M. A. Salemi, M. S. A. El-Gaby // J. Chin. Chem. Soc. – 2009. – Vol. 56, № 5. – P. 1064-1071.
76. El-Gaby, M. S.A. Studies on the synthesis of some pyrazolo[1,5-*a*]pyrimidines bearing sulfonamido moieties / M. S. A. El-Gaby, A. Z. Sayed, F. A. Abu-Shanab, A. M. Hussein // Phosphorus. Sulfir and Silicon, – 2000. – Vol. 164. – P. 1-10.
77. Aly, A. A. Design, Synthesis, and Molecular Docking of Paracyclophanyl-Thiazole Hybrids as Novel CDK1 Inhibitors and Apoptosis Inducing Anti-Melanoma Agents / A. A. Aly, S. Bräse, A. A. Hassan, N. K. Mohamed, L. E. A. El-Haleem, M. Nieger, N. M. Morsy, M. B. Alshammari, M. A. A. Ibrahim, E. M. N. Abdelhafez // Molecules – 2020. – Vol. 25. – P. 5569.
78. Yanık, H. Synthesis, cytotoxic activities and molecular modeling studies of some 2-aminonaphtho[2,3-*d*][1,3]thiazole-4,9-dione derivatives / H. Yanık, C. B. Üstündağ, S. Ayan, A. Akdemir, Ö. Çevik, Ö. Erdoğan, Ö. Yılmaz // Org. Commun. 2020. – Vol. 13:4. – P. 184-193.
79. Zayed, S. E. Oxoketene dithiols: synthesis of some heterocycles as antimicrobials utilizing shrimp chitin as a natural catalyst / S. E. Zayed, A. M. El-Maghraby, E. A. Hassan // Phosphorus, Sulfur, and Silicon. – 2014. – Vol. 189. – P. 1–17.

80. Hassan, Alaa A. (Hex-2-en-ylidene)-*N*-substituted hydrazinecarbothioamides and 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone: nucleophilic substitution reactions and synthesis of naphtho[2,3-*f*][1,3,4]thiadiazepines and naphtho[2,3-*d*]thiazoles / A. A.Hassan, N. K. Mohamed, M. M. Makhoulf, S. Bräse, M. Nieger, H. Hopf // *Synthesis* – 2016. – Vol. 48, № 18. – P. 3134-3140.
81. Ibis, C. Synthesis and spectral and electrochemical characterization of novel substituted 1,4-naphthoquinone derivatives / C. Ibis, S. S. Ayla, H. Asar // *Synth. Commun.* – 2014. – Vol. 44. – P. 121-126.
82. Shi, S. Use of thiazyl chlorides, alkyl carbamates, and thionyl chloride to fuse 1,2,5-thiadiazoles to quinones and to oxidize, chlorinate, and aminate them / S. Shi, T. J. Katz, B. V. Yang, L. Liu // *J. Org. Chem.* – 1996. – Vol. 60. – P. 1285-1297
83. Atia, N. N. Development of an innovative turn-on fluorescent probe for targeted in-vivo detection of nitric oxide in rat brain extracts as a biomarker for migraine disease / N. N. Atia, P.Y. Khashaba, S. A. El Zohny, A. H. Rageh // *Talanta* – 2024. – Vol. 272. – P. 125763.
84. Woo, C. M. Development of Enantioselective Synthetic Routes to (–)-Kinamycin F and (–)-Lomaiviticin Aglycon / C. M. Woo, S. L. Gholap, L. Lu, M. Kaneko, Z. Li, P. C. Ravikumar, S. B. Herzon // *J. Am. Chem. Soc.* – 2012. – Vol. 134. – P. 17262-17273.
85. Yokoya, M. Simple Strategy for Benzo[*g*]chromene Synthesis via a Photochemical Intramolecular Cyclization Reaction / M. Yokoya, R. Fujimoto, T. Kato, T. Hashimoto, S. Kimura, N. Saito, M. Yamanaka // *J. Org. Chem.* – 2023. – Vol. 88. – P. 8714-8721.
86. El-Shaieb, K. M. Reaction of 2,3-Dichloro-1,4-naphthoquinone with 1-Phenylbiguanide and 2-Guanidinebenzimidazole // *J. Chin. Chem. Soc.* – 2007. – Vol. 54, № 5. – P. 1353-1358.
87. Abdel-Rahman, M. A. Diels-Alder Cycloaddition Reaction of Conjugated Azomethine as Substructures of Heterocyclic Imines with Different Dienophiles Subsequent Synthesis of Pyrimidine Derivatives / M. A. Abdel-Rahman, A. El-Badie, A. G. Ghattas, G. A. El-Saraf, A. K. Mahmoud // *Rev. Roum. Chim.* – 1995. – Vol. 40, № 2. – P. 165-172
88. Chen, Z. Constructing Extended π -Conjugated Molecules with o-Quinone Groups as High-Energy Organic Cathode Materials / Z. Chen, J. Wang, T. Cai, Z. Hu, J. Chu, F. Wang, X. Gan, Z. Song // *ACS Appl. Mater. Interfaces* – 2022. – Vol. 14. – P. 27994–28003.
89. Rani, P. 5-Hydroxydibenzo[*a,i*]phenazine-8,13-dione: A selective and sensitive colorimetric and fluorescent ‘turn-off’ sensor for iodide ion / P. Rani, Kiran, Priyanka, J. Sindhu, S. Kumar // *J. Mol. Struct.* – 2023. – Vol. 1275. – P. 134621.

90. Kim, Y.-S. Synthesis and Cytotoxicity of 6,11-Dihydro-pyrido- and 6,11-Dihydro-benzo[2,3-*b*]phenazine-6,11-dione Derivatives / Y.-S. Kim, S.-Y. Park, H.-J. Lee, M.-E. Suh, D. Schollmeyer, C.-O. Lee // *Bioorg. Med. Chem.* – 2003. – Vol. 11. – P. 1709-1714.
91. Szymczak, A. M. Dyes derived from 1,4-naphthoquinone as initiators for radical and cationic photopolymerisation / A. M. Szymczak, R. Podsiadły, K. Podemska, J. Sokołowska // *Color.Technol.* – 2011. – Vol. 128. – P. 378-386.
92. Yıldız, M. Crystal Structure of 2-(Hexyloxy)benzo[*b*]phenazine-6,11-dione / M. Yıldız, N. Bayrak, H. Yıldırım, M. Sahin, A. F. Tuyen // *Crystallogr. Rep.* – 2018. – Vol. 63, № 6. – P. 925-929.
93. Kurban, S. Synthesis, Antimicrobial Properties, and Inhibition of Catalase Activity of 1,4-Naphtho- and Benzoquinone Derivatives Containing N-, S-, O-Substituted / S. Kurban, D. N. Gulsah, K. Guclu, M. Ozyurek, O. Komarovska-Porokhnyavet, C. Sayil, M. Stasevych, V. Zvarych, V. Novikov // *Heteroat. Chem.* – 2019. – P. 1-12.
94. Abdassalam, A.F.S. Synthesis and Characterization of New Naphtho- and Tetracyclic Diazaquinone Derivatives / A.F.S. Abdassalam, S. Kurban, N. G. Deniz, C. Sayil // *J.Chem.Soc.Pak.* – 2019. – Vol. 41, № 5. – P. 834-840.
95. Tuyen, A. F. Synthesis and In Vitro Biological Evaluation of Aminonaphthoquinones and Benzo[*b*]phenazine-6,11-dione Derivatives as Potential Antibacterial and Antifungal Compounds / A. F. Tuyen, N. Bayrak, H. Yildirim, N. Onul, E. M. Kara, B. O. Celik // *J. Chem.* – 2015. – P. 1-8.
96. Castro, Á. New 1,4-anthracenedione derivatives with fused heterocyclic rings: synthesis and biological evaluation / Á. Castro, A. Gamito, V. Tangarife-Castaño, V. Roa-Linares, J. M. Corral, A. C. Mesa-Arango, L. Betancur-Galvis, A. M. Francesch, A. S. Feliciano // *RSC Advances.* – 2015. – Vol. 5, № 2. – P. 1244-1261.
97. Loredó-Carrillo, S. E. Thermolysis of 2-azido-3-(*R*-anilino)-1,4-naphthoquinones. Nitrene insertion versus hydrogen abstraction / S. E. Loredó-Carrillo, E. Leyva, M. S. Platz, A. Cárdenas-Chaparro, A. Martínez-Richa // *TETL.* – 2020. – Vol. 61. – P. 151731.
98. Wang, Z. Structure Engineering: Extending the Length of Azaacene Derivatives through Quinone Bridge / Z. Wang, Y. Zhou P., Gu, Liu G., K. Zhao, Nie L., Q. Zeng, J. Zhang, Y. Li, R. Ganguly, Aratani N., L. Huang, Z. Liu, Yamada H., Hu W., Q. Zhang // *J. Mater. Chem. C.* – 2018. – Vol. 6, № 14 – P. 3628-3633.
99. Minart, S. Triquinoxalinediol as organic cathode material for rechargeable aqueous zinc-ion batteries / S. Minart, K. Pirnat, D. Pahovnik, R. Dominko // *J. Mater. Chem. A.* – 2023. – Vol. 11. – P. 10874-10882.

100. Chesneau, B. A Fused Donor-Acceptor System Based on an Extended Tetrathiafulvalene and a Ruthenium Complex of Dipyridoquinoxaline / B. Chesneau, M. Hardouin-Lerouge, P. Hudhomme // *Org. Lett.* – 2010. – Vol. 12, № 21. – P. 4868-4871.
101. Diaz, R. Synthesis of a new polypyridinic highly conjugated ligand with electron-acceptor properties / R. Diaz, O. Reyes, A. Francois, A. M. Leiva, B. Loeb // *TETL* – 2001. – Vol. 42. – P. 6463-6467.
102. Nakazumi, H. Synthesis of 7,10-disubstituted benzo[*b*]phenazine-6,11-quinones / H. Nakazumi, K. Kondo, T. Kitao // *Synthesis* – 1982. – P. 878-879.
103. Agarwal, N. L., Quinone Chemistry. Reaction of 2,3-Dichloro-1,4-naphthoquinone with 2-Aminophenols in Pyridine / N. L. Agarwal, W. Schafer // *J. Org. Chem.* – 1980. – Vol. 45. – P. 5144-5149.
104. Mickevičienė, K. Synthesis and Antimicrobial Activity of N-Substituted- β -amino Acid Derivatives Containing 2-Hydroxyphenyl, Benzo[*b*]phenoxazine and Quinoxaline Moieties / K. Mickevičienė, R. Baranauskaitė, K. Kantminienė, M. Stasevych, O. Komarovska-Porokhnyavets, V. Novikov // *Molecules* – 2015. – Vol. 20. – P. 3170-3189.
105. Valderrama, J. A. Theoduloz C., Schmeda-Hirshmann G. / Studies on quinones. Part 43: Synthesis and cytotoxic evaluation of polyoxyethylene-containing 1,4-naphthoquinones / J. A. Valderrama, H. Leiva, J. A. Rodriguez // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 16. – P. 3687-3693.
106. Daltoé, R. D. Synthetic Naphthoquinone Derivatives as Anticancer Agents in Ovarian Cancer: Cytotoxicity Assay and Investigation of Possible Biological Mechanisms Action / R. D. Daltoé, L. B. A. Rangel, M. Delarmelina, K. P. Madeira, M. L. Porto, S. S. Meirelles, I. dos S. Guimarães, É. V. Filho, A. R. Pereira, R. de Q. Ferreira, G. F. Santos S., Schaffel I. de F., J. W. de M. Carneiro, A. M. S. Silva, S. J. Greco // *Chem. Biodiversity* – 2023. – Vol. 20. – P. e202200807.
107. Delarmelina, M. Synthesis, Antitumor Activity and Docking of 2,3-(Substituted)-1,4-Naphthoquinone Derivatives Containing Nitrogen, Oxygen and Sulfur / M. Delarmelina, R. D. Daltoé, M. F. Cerri, K. P. Madeira, L. B. A. Rangel, V. L. Júnior, Romão W., A. G. Tarantod, S. J. Greco // *J. Braz. Chem. Soc.* – 2015. – Vol. 26, № 9. – P. 1804-1816.
108. Martin, N. The Unexpected Reactivity of 1,3-Dithiol-2-ylphosphonate Esters with 2,3-Dichloro-p- benzoquinones: Synthesis and Redox Properties of Novel Donor-Acceptor Systems / N. Martin, L. Sinchez, C. Seoane // *TETL*. – 1995. – Vol. 36, № 39. – P. 7153-7156.

109. Hassan, A. A. / Facile Synthesis of Naphtho[2,3-*d*]thiazoles, Naphtho[2,3-*e*]-[1,3,4]thiadiazines and Bis(naphtho[2,3-*d*]thiazolyl)copper(II) Derivatives from Heteroylthiosemicarbazides / A. A. Hassan, N. K. Mohamed, L. E. A. El-Haleem, S. Bräse, M. Nieger // *Chin. J. Chem.* – 2016. – Vol. 34. – P. 814-822.
110. Hammam, A. S. Reaction of tidoamides with 2,3-dichloro-1,4-naphthoquinone. a novel synthesis of naphtho[2,3-*d*]thiazole-4,9-diones / A. S. Hammam, B. E. Bayoumy // *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* – 1985. – Vol. 50. – P. 71-79.
111. Amer, A. A. Utility of Hydrazinopiperidinomethanethione in Synthesis of Thiadiazole, Thiadiazine, and Pyrazole Derivatives / A. A. Amer, O. A. Omran, A. Khodairy // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon.* – 2009. – Vol. 184. – P. 1653-1664.
112. Mohamed A. H. Studying the reactivity of N-2-(2-aminobenzoyl)-N-phenylhydrazinecarbothioamide toward some selected carbonyl compounds // *Z. Naturforsch.* – 2018. – Vol. 73, №(6). – P. 399-406.
113. Ghoraba, M. M. Synthesis and radiation stability of novel biologically active sulfur compounds derived from 1,2-bis(4-amino-5-mercapto-s-triazol-3-yl)ethane / M. M. Ghoraba, A. M. Sh. El-Sharief, Y. A. Ammar, Sh. I. Mohamed // *Il Farmaco.* – 2000. – Vol. 55. – P. 354±361.
114. Ammar, Y. A. Naproxen in Heterocyclic Chemistry: Novel Syntheses of Triazoles, Triazolothiadiazines, Triazolothiadiazoles, and Triazolothiadiazepine Bearing an Asymmetric Carbon Atom and Radiostability of the Biologically Active Compounds / Y. A. Ammar, M. M. Ghorab, A. M. Sh. El-Sharief, Sh. I. Mohamed // *Heteroat. Chem.* – 2002. – Vol.13, № 3. – P. 199-206.
115. Ghorab, M. M. Synthesis and antifungal activity of some new miscellaneous s-triazoles / M. M. Ghorab, A. M. Sh. El-Sharief, Y. A. Ammar, Sh. I. Mohamed // *Phosphorus. Sulfur and Silicon.* – 2001. – Vol. 173. – P. 223-233.
116. Hassanien A. Z. A. E.-B. Phthalazinone in Heterocyclic Synthesis: Synthesis of Some s-Triazole, s-Triazolothiadiazine, s-Triazolothiadiazine, and s-Triazolothiadiazole Derivatives as Pharmaceutical Interest // *Phosphorus. Sulfur and Silicon.* – 2003. – Vol. 178. – P. 1987-1997.
117. Hassan A. Y. Synthesis and Reactions of New Fused Heterocycles Derived from 5-Substituted-4-Amino-3-Mercapto-(4H)-1,2,4-Triazole with Biological Interest // *Phosphorus. Sulfur and Silicon.* – 2009. – Vol. 184. – P. 2759-2776.

118. Berghot, M. A. Reaction of Chloronaphthoquinones with Phenylhydrazones as Azaenamines in Pyridine / M. A. Berghot, D. S. Badawy // Chem. Pap. – 2003. – Vol. 57, № 5. – P. 342-349.
119. Mourad, A.-F. E. Rhodanine in Fused-Heterocycles Syntheses / A.-F. E. Mourad, A. A. Hassan, A. A. Aly, N. K. Mohamed, B. A. Ali // Phosphorus, Sulfur, and Silicon. – 2007. – Vol. 182. – P. 321-331.
120. Wang, B. Synthesis and biological evaluation of novel naphthoquinone fused cyclic aminoalkylphosphonates and aminoalkylphosphonic monoester / B. Wang, Z. W. Miao, J. Wang, Chen R. Y., X. D. Zhang // Amino Acids. – 2008. – Vol. 35. – P. 463-468.
121. Wang, B. A Simple and Convenient Procedure for the Synthesis of Naphthoquinone Fused Cyclic α -Aminophosphoryl Chloride / B. Wang, Z. Miao, R. Chen // Heteroat. Chem. – 2007. – Vol. 18, № 4. – P. 359-362.
122. Alya, A. A. Functionality of 4-amino-5-hydrazinyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol in synthesis of new fused triazolotriazines and triazolotriazepines of potential gram negative antibacterial activity / A. A. Alya, M. Abdel-Azizc, G. F. M. Gad // J. Chem. Res. – 2011. – P. 169-175.
123. Phutdhawong, W. Synthesis and Anticancer Activity of 5,6,8,13-tetrahydro-7H-naphtho[2,3-*a*][3]-benzazepine-8,13-diones / W. Phutdhawong, G. Eksinitkun, W. Ruensumran, T. Taechowisan, W. S. Phutdhawong // Arch. Pharm. Res. – 2012. – Vol. 35, № 5. – P. 769-777.
124. Angel-Jijón, C. Light induced cyclization of tryptamine-naphthoquinone hybrids / C. Angel-Jijón, Flores-Jarillo M., D. Mendoza-Espinosa, A. Alvarez-Hernández // Arkivoc. – 2023. – Vol. VII. – P. 202211919.
125. Phutdhawonga, W. S. Synthesis of 1,6,7,8-tetrahydro-naphtho[2,3-*d*]-azepino[4,5-*b*]indole-9,14-diones and their inhibitory effects on pro-inflammatory cytokines / W. S. Phutdhawonga, W. Ruensamrana, W. Phutdhawong, T. Taechowisan // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – Vol. 19. – P. 5753-5756.
126. Nyiondi-Bonguen, E. [4 + 2]-Cycloadditions of 3-Amino-4-imino-4H-thieno[3,4-*c*][1] benzopyran with some Selected Dienophiles / E. Nyiondi-Bonguen, E. S. Fondjo, T. Fomum, D. Dopp // J. Chem. Soc Perkin Trans. – 1994. – Vol. 1. – P. 2191-2195.
127. Gokmena, Z. Synthesis and investigation of cytotoxicity of new N- and S,S-substituted-1,4-naphthoquinone (1,4-NQ) derivatives on selected cancer lines / Z. Gokmena, M. E. Onana, N. G. Deniza, D. Karakas, E. Ulukaya // Synth. Commun. – 2019. – P. 3008-3016.

128. Ibisa, C. Synthesis and biological evaluation of novel nitrogen- and sulfur-containing hetero-1,4-naphthoquinones as potent antifungal and antibacterial agents / C. Ibisa, A. F. Tuyun, Z. Ozsoy-Gunes, H. Bahar, M. V. Stasevych, R. Y. Musyanovych, Komarovska-Porokhnyavets O., V. Novikov // *Eur. J. Med. Chem.* – 2011. – Vol. 46. – P. 5861-5867.
129. Valderrama, J. A. Studies on quinones. Part 43: Synthesis and cytotoxic evaluation of polyoxyethylene-containing 1,4-naphthoquinones / J. A. Valderrama, H. Leiva, J. A. Rodriguez, C. Theoduloz, G. Schmeda-Hirshmann // *Bioorg. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 16. – P. 3687-3693.
130. García-Lopez, V. Light-actuated resorcin[4]arene cavitands / V. García-Lopez, J. V. Milic, Zalibera M., D. Neshchadin, M. Kuss-Petermann, L. Ruhlmann, J. Nomrowski, Trapp N., C. Boudon, G. Gescheidt, O. S. Wenger, F. Diederich // *Tetrahedron.* – 2018. – Vol. 74. – P. 5615e5626.
131. Davis, F. Order and Structure in Langmuir-Blodgett Mono- and Multilayers of Resorcarenes / F. Davis, A. J. Lucke, K. A. Smith, C. J. M. Stirling // *Langmuir.* – 1998. – Vol. 14. – P. 4180-4185
132. Pochorovski, I. Quinone-Based, Redox-Active Resorcin[4]arene Cavitands / I. Pochorovski, C. Boudon, J.-P. Gisselbrecht, M.-O. Ebert, W. B. Schweizer, F. Diederich // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2012. – Vol. 51. – P. 262-266.
133. Milic, J. Photoredox-witchable Resorcin[4]arene Cavitands: Radical Control of Molecular Gripping Machinery via Hydrogen Bonding / J. Milic, M. Zalibera, D. Talaat, J. Nomrowski, N. Trapp, L. Ruhlmann, C. Boudon, O. S. Wenger, A. Savitsky, W. Lubitz, F. Diederich // *Chem. Eur. J.* – 2018. – Vol. 24. – P. 1431-1440.
134. Pochorovski, I. Evaluation of Hydrogen-Bond Acceptors for Redox-Switchable Resorcin[4]arene Cavitands / I. Pochorovski, J. Milic, D. Kolarski, C. Gropp, W. B. Schweizer, F. Diederich // *J. Am. Chem. Soc.* – 2014. – Vol. 136. – P. 3852-3858.
135. Milić, J. V. Thioether-Functionalized Quinone-Based Resorcin[4]arene Cavitands: Electroswitchable Molecular Actuators / J. V. Milić, Q. K. Ong, T. Schneeberger, N. Trapp, M. Zalibera, L. Ruhlmann, K. Z. Milowska, C. Boudon, F. Diederich // *Helv. Chim. Acta.* – 2019. – Vol. 102. – P. e1800225.
136. Pochorovski, I. Redox-Switchable Resorcin[4]arene Cavitands: Molecular Grippers / I. Pochorovski, M.-O. Ebert, J.-P. Gisselbrecht, C. Boudon, W. B. Schweizer, F. Diederich // *J. Am. Chem. Soc.* – 2012. – Vol. 134. – P. 14702-14705.

137. Ibis, C. Synthesis and Spectroscopic Properties of S-,O-Substituted Naphthoquinone Dyes / C. Ibis, N. G. Deniz // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*. – 2010. – Vol. 185. – P. 2324-2332.
138. Zhivetyeva, S. I. Synthesis of novel phosphonium betaines and bis-betaines derived from hexafluoro-1,4-naphthoquinone / S. I. Zhivetyeva, E. V. Tretyakov, I. Yu. Bagryanskaya // *J. Fluor. Chem.* – 2018. – Vol. 206. – P. 19-28.
139. Troshkova, N. M. Synthesis and Cytotoxicity Evaluation of Polyfluorinated 1,4-Naphthoquinones Containing Amino Acid Substituents / N. M. Troshkova, I. L. Goryunov, V. D. Shteingarts, O. D. Zakharova, L. P. Ovchinnikova, G. A. Nevinsky // *J. Fluor. Chem.* – 2014. – Vol. 164. – P. 18–26.
140. Zakharova, O. D. Cytotoxicity of New Alkylamino- and Phenylamino- Containing Polyfluorinated Derivatives of 1,4-Naphthoquinone / O. D. Zakharova, L. P. Ovchinnikova, L. I. Goryunov, N. M. Troshkova, V. D. Shteingarts, G. A. Nevinsky // *Eur. J. Med. Chem.* – 2010. – Vol. 45. – P. 2321-2326.
141. Goryunov, L. I. Synthesis of 2- Aminopentafluoro- 1,4- Naphthoquinone Derivatives / L. I. Goryunov, N. M. Troshkova, G. A. Nevinskii, V. D. Shteingarts // *Russ. J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 45. – P. 835-841.
142. Zhivetyeva, S. I. 2- Diethylaminovinyl Derivatives of Halogenated 1,4- Quinones: Synthetic and Structural Aspects / S. I. Zhivetyeva, I. A. Zayakin, I. Y. Bagryanskaya, E. V. Tretyakov // *J. Struct. Chem.* – 2020. – Vol. 61. – P. 1253-1259.
143. Zhivetyeva, S. I. Interaction of a lithiated nitronyl nitroxide with polyfluorinated 1,4-naphthoquinones / S. I. Zhivetyeva, I. A. Zayakin, I. Yu. Bagryanskaya, E. V. Zaytseva, E. G. Bagryanskaya, E. V. Tretyakov // *Tetrahedron*. – 2018. – Vol. 74, № 28. – P. 3924-3930.
144. Yakobson G. G., Shteingarts V. D., Vorozhtsov N. N. *Zhurnal Vsesoyuznogo Khimicheskogo Obs. im. D.I. Mendeleeva*. – 1964. – Vol. 9. – P. 702 [Chemical Abstracts, 1965, 62, 9078b].
145. Hohn, H. Ein neues Verfahren zur Darstellung von 5-Amino-Pyrazolen // *Zeitschrift für Chemie*. – 1970. – Vol. 10. – P. 386-388.
146. Wu, Q. Asymmetric Synthesis of Chiral Pyrazolo[3,4-b]Pyridin-6-Ones Under Carbene Catalysis / J. Han, J. Huang, H. Zhang, M. Ren, X. Zhang, Z. Fu // *Org. Biomol. Chem.* – 2023. – Vol. 21. – P. 6898-6902.

147. Pan, L. Oxidative Ring-Opening of 1H- Pyrazol- 5- Amines and its Application in Constructing Pyrazolo- Pyrrolo- Pyrazine Scaffolds by Domino Cyclization / L. Pan, F. Jin, R. Fu, K. Gao, S. Zhou, X. Bao // *Eur. J. Org. Chem.* – 2020. – P. 2956-2961.
148. Sharma, S. Discovery, Synthesis and Characterization of a Series of (1- Alkyl- 3- Methyl- 1H-Pyrazol-5-yl)-2- (5-Aryl-2H- Tetrazol- 2- yl)Acetamides as Novel GIRK1/2 Potassium Channel Activators / S. Sharma, K. A. Kozek, K. K. Abney, S. Kumar, N. Gautam, Y. Alnouti, D. Weaver, H. R. Corey // *Bioorg. Med. Chem. Let.* – 2019. – Vol. 29. – P. 791-796.
149. Nam, N. L. Synthesis of N(1)-Substituted 5-Amino-3-Methylpyrazoles / N. L. Nam, I. I. Grandberg, V. I. Sorokin // *Chem. Heterocycl. Compd.* – 2000. – Vol. 36. – P. 281-283.
150. Saatluo, B. E. Hexahydrospiro-Pyrazolo[3,4-*b*]Pyridine-4,1'-Pyrrolo[3,2,1-*ij*]Quinolines Derived From 5,6-Dihydro-4H-Pyrrolo[3,2,1-*ij*]Quinoline-1,2-Dione / B. E. Saatluo, M. M. Baradarani, J. A. Joule // *J. Heterocycl. Chem.* – 2018. – Vol. 55. – P. 1176-1182.
151. Gudmundsson, K. S. Pyrazolopyrimidines and Pyrazolotriazines With Potent Activity Against Herpesviruses / K. S. Gudmundsson, B. A. Johns, J. Weatherhead // *Bioorg. Med. Chem. Let.* – 2009. – Vol. 19. – P. 5689-5692.
152. Emelina, E. E. Structure and Tautomerism of 4- Substituted 3(5)- Aminopyrazoles in Solution and in the Solid State: NMR Study and Ab Initio Calculations / E. E. Emelina, A. A. Petrov, D. V. Filyukov // *Russ. J. Org. Chem.* – 2014. – Vol. 50. – P. 412-421.
153. Goryunov, L. I. Synthesis of 2-Aminopentafluoro-1,4-naphthoquinone Derivatives / L. I. Goryunov, N. M. Troshkova, G. A. Nevinskii, V. D. Shteingarts // *Russ. J. Org. Chem.* – 2009. – Vol. 45. – P. 835-841.
154. Vanallan, J. A. Polynuclear Heterocycles. IX. The Formation of Ylidene Enol Betaines and Their Ring Closure to 2,3-Phthaloylpyrrocolines / J. A. Vanallan, G. A. Reynolds, R. E. Adel // *J. Org. Chem.* – 1963. – Vol. 28, № 12. – P. 3502-3509.