

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук  
(УФИЦ РАН)  
Институт нефтехимии и катализа – обособленное структурное подразделение  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
Уфимского федерального исследовательского центра  
Российской академии наук  
(ИНК УФИЦ РАН)

*На правах рукописи*

**Леонтьев Данил Вячеславович**

**C(sp<sup>2</sup>)-H ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ N-ГЕТЕРОАРОМАТИЧЕСКИХ  
СОЕДИНЕНИЙ ФОРМАЛЬДЕГИДОМ И S-НУКЛЕОФИЛАМИ**

Направление 04.06.01 – Химические науки

Органическая химия

**НАУЧНЫЙ ДОКЛАД (АВТОРЕФЕРАТ)**

Уфа – 2025

Работа выполнена в Институте нефтехимии и катализа – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Научный руководитель:

**Ахметова Внира Рахимовна**

доктор химических наук, профессор,  
главный научный сотрудник ИНК  
УФИЦ РАН

Рецензенты:

**Гатауллин Раил Рафкатович**

доктор химических наук, профессор,  
ведущий научный сотрудник УФИХ  
УФИЦ РАН

**Хабибуллина Гузель Ражаповна**

Кандидат химических наук, доцент  
кафедры газохимии и  
моделирования химико-  
технологических процессов ФГБОУ  
УГНТУ

Защита научно-квалификационной работы (диссертации) состоится «17» сентября 2025 года в 14:00 часов на заседании аттестационной комиссии в Институте нефтехимии и катализа – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по адресу: 450075, г. Уфа, проспект Октября, 141.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** В настоящее время активно разрабатываются и используются соединения со свойствами ингибиторов ферментов, инициирующих болезнь. Высокий уровень понимания болезней позволил учёным создать банк ферментов мишеней. С учётом этого подхода, разработана таргетная терапия путём связывания препаратов с этими фермент-мишенями. Причём связывание определяется наличием в молекулах атомов с жёсткой (N) и мягкой (S) основностью, что увеличивает их сродство к самому широкому спектру металлических и кислотных центров фермента. Синтетические индолы с гетероатомами в боковой цепи, ядра которых обнаружены в биологически активных природных молекулах (алкалоиды, гормоны роста растений, ферменты), являются перспективными лигандами биологических мишеней и могут найти широкое применение в качестве антиоксидантов, противовоспалительных агентов, антибиотиков, противовирусных препаратов. C(sp<sup>2</sup>)-H функционализация индолов преимущественно осуществляется электрофильными реагентами, а для введения гетероатомов в боковую цепь используют многостадийные способы. Рациональным способом такой функционализации может служить мультикомпонентная реакция индола с применением двух- или трёхкомпонентной смеси «формальдегид – S- и/или N-нуклеофил», что позволяет синтезировать в условиях *one-pot* целевые соединения.

**Степень разработанной темы научного исследования.** В лаборатории гетероатомных соединений ИНК УФИЦ РАН имеются разработки по мультикомпонентным реакциям тиометилирования аминов и дикарбонильных СН-кислот в синтезе биологически активных гетероциклов. В развитие одnoreакторных методов синтеза фармакологически значимых соединений в соответствии с планом научно-исследовательских работ по темам «Мультикомпонентные каталитические реакции в синтезе циклических и

ациклических гетероатомных соединений (гос. задание FMRS-2022-0079) и «Конструирование насыщенных конденсированных и макрогетероциклических соединений на основе каталитических мультимолекулярных конденсаций, реакций рециклизации и кросс-замещения» (гос. задание FMRS-2025-0041) проводились исследования по катализу реакций C(sp<sup>2</sup>)-H функционализации индолов с формальдегидом и S- и/или N-нуклеофилами. К моменту начала исследований в литературе не были описаны подобные реакции. Имеется значительное количество публикаций по функционализации индолов реакциями кросс сочетания по боковой цепи субстратов, а также единичные сообщения об *one-pot* функционализации индола с участием альдегидов и тиолов.

**Соответствие паспорту заявленной специальности.** Тема и содержание научно-квалификационной работы соответствует паспорту специальности ВАК РФ 1.4.3. Органическая химия (02.00.03), группе научных специальностей 04.06.01 – Химические науки, по направлению исследований: 1. Выделение и очистка новых соединений, 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул, 7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

**Цель исследования.** Изучение научно-прикладных аспектов мультикомпонентной реакции (МКР) индолов с формальдегидом и S-нуклеофилами (тиолы, сероуглерод) для разработки одnoreакторного способа их C(sp<sup>2</sup>)-H функционализации в синтезе новых типов O-,S-содержащих производных и N,O,S- конденсированных гетероциклических систем.

**Задачи исследования.** 1. Изучение катализа прямой реакции тиометилирования в многокомпонентных системах «индолы – формальдегид – S-нуклеофилы», разработка результативных условий реакций. 2. Расширение нуклеофильных реагентов в разрабатываемом методе с участием индолов, формальдегида и различных S-нуклеофилов, таких как меркаптаны, сульфид натрия, сероуглерод. 3. Исследование биологических свойств синтезированных соединений.

**Научная новизна.** Впервые систематически изучен катализ мультикомпонентной реакции тиометилирования индолов. Показано, что наиболее эффективными катализаторами являются водоотнимающая пятиокись фосфора  $P_2O_5$  и цвиттерионные соединения типа таурин или  $Ru \cdot MeI$ . Получен ряд новых представителей сульфанилметил- и дитиокарбамат-замещенных индолов, потенциальных антиоксидантов и противовоспалительных агентов. Разработаны одnoreакторные способы  $C(sp^2)$ -*H* функционализации индолов формальдегидом и *S*-нуклеофилами (меркаптаны, сульфид натрия, сероуглерод). Показано, что класс соединений на основе новых *N*-,*O*-,*S*-содержащих индолов, являющихся нетоксичными, обладают антиоксидантными, противовоспалительными и/или противомикробными свойствами. Разработаны потенциальные противовоспалительные вещества гибридной структуры, содержащие три фармакофорных элемента – индольные, пиримидиновые или пиразольные ядра, а также сульфанильные группы, несущие антиоксидантные свойства.

**Теоретическая значимость.** Изучен маршрут мультикомпонентных и одnoreакторных реакций индола с формальдегидом и *S*-нуклеофилами с идентификацией интермедиатов методами высокоэффективной жидкостной хроматографии, масс-спектрами высокого разрешения и/или хромато-масс-спектрометрией. На основании литературных и экспериментальных данных предложен механизм катализа.

**Практическая значимость.** Разработаны препаративные способы синтеза новых типов *O*-,*S*-содержащих производных и *N*-,*O*-,*S*-конденсированных гетероциклических систем – 3-сульфанилметилиндолов, 2-сульфанилметилгиндолилуксусных кислот, тетрагидро-1*H*-1,4,6-тиадизоцино[4,3- $\alpha$ ]-индолилуксусных кислот, 1*N*-метил-2-сульфанилметилиндолов. Для полученных соединений проведён первичный скрининг на противовоспалительную активность *in silico* (молекулярный докинг), противомикробную, антиоксидантную, цитотоксическую активность *in vitro*. Среди синтезированных соединений выявлены лидеры с

противомикробной, антиоксидантной и противовоспалительной активностью, которые имеют перспективу в дальнейшем исследовании на биологическую активность.

**Методология и методы исследования.** Для разработки эффективного способа синтеза целевых молекул применён катализ, активирующий СН-кислотное положение пиррольного ядра в молекуле индола. Изучены различные типы катализаторов – органические основания и кислоты, аминокислоты, кислоты Льюиса в поиске таких, которые, в мультикомпонентной реакции способствовали прохождению определенной последовательности взаимодействия реагентов. Строение полученных соединений изучено с применением современных методов анализа ИК, ЯМР ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) спектроскопии, масс спектрометрии (ГХ-МС, HRMS TOF).

**Положения, выносимые на защиту.** 1. Трёхкомпонентные реакции индолов с формальдегидов и S-нуклеофилами. 2. Четырёхкомпонентные реакции индолов с формальдегидом, сероуглеродом и аминами. 3. Направленный синтез гибридных молекул сульфанилметилиндола с пиразольными ядрами. 4. Фармакологическая активность: противомикробная, антиоксидантная и цитотоксическая активность. 5. Противовоспалительная активность, молекулярный докинг в отношении ферментов ЦОГ 1 и ЦОГ 2.

**Степень достоверности и апробация научных результатов.** Структуры всех полученных и новых соединений были исследованы с помощью ИК, ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектроскопии и масс-спектрометрии с использованием современной приборной базы Центра коллективного пользования Агидель при ИНК УФИЦ РАН.

**Апробация работы.** Материалы научной квалификационной работы докладывались и обсуждались на III Всероссийской молодежной научно-практической конференции, посвященной 90-летию со дня рождения академика Толстикова Генриха Александровича, Уфа, 2023, 31 мая – 2 июня, 41, Всероссийской конференции, посвященной научному наследию Михаила Григорьевича Кучерова, Санкт-Петербург 19-21 июня 2024 г., Третьей

всероссийской школы-конференции по медицинской химии для молодых ученых «MedChemSchool-2025», Уфа 23-27 июня 2025 г.

**Личный вклад автора.** Осуществлял сбор и анализ литературных данных. Проведена поисковая экспериментальная работа для получения 2(3)-сульфанилметилиндов в присутствии различных катализаторов, осуществлена обработка результатов экспериментов, а также интерпретация полученных данных для подготовки заявок на изобретения и статей.

**Публикации.** По результатам научного исследования опубликовано 3 статьи, рекомендованных ВАК, входящих в международные базы цитирования Scopus и WoS, 1 статья принята в печать в журнал «Russian Journal of General Chemistry», 5 докладов на российских и международных конференциях, 1 патент РФ.

**Структура и объём работы.** Научно-квалификационная работа изложена на 111 страницах машинописного текста, включает 18 схем, 15 рисунков, 12 таблиц. Состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, списка сокращений и условных обозначений и списка цитируемой литературы (120 наименований).

**Благодарности.** Автор выражает благодарность: Ахметовой В.Р., г.н.с., д.х.н., проф. ИНК УФИЦ РАН за методическое руководство и обсуждение полученных результатов, коллективу лаборатории структурной химии ИНК УФИЦ РАН за проведение физико-химических исследований полученных соединений, коллективу лаборатории хроматографии ИНК УФИЦ РАН за проведение анализа чистоты и доли целевых соединений в реакционной массе, к.б.н. Галимзяновой Н.Ф. и к.б.н. Рябовой А.С., УИБ УФИЦ РАН – за проведение первичного скрининга на антимикробную активность полученных соединений, к.м.н. Мочалову К.С., БГМУ – за проведение первичного скрининга на антиоксидантную активность полученных соединений, м.н.с. Ишметовой Д.В., ИБГ УФИЦ РАН за проведение первичного скрининга на цитотоксическую активность полученных соединений, д.х.н. Хайруллиной

В.Р., УУНиТ за проведение расчётной части на способность полученных соединений связываться с циклооксигеназой.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** представлена актуальность научного исследования, степень разработанности тематики в области реакций тиометилирования, сформулированы цели и задачи работ. В **первой главе** представлен литературный обзор, в котором анализируются некоторые представители природных и синтетических серосодержащих индолов, а также реакции тиометилирования индолов. Во **второй главе** изучены различные катализаторы и растворители для реакций тиометилирования индолов формальдегидом и S-нуклеофилами, на основе полученных результатов расширен ряд применяемых S- или N,S-реагентов. Для полученных соединений был проведён первичный скрининг на антимикробную, антиоксидантную и цитотоксическую активность (*in vitro*), а также оценена противовоспалительная активность расчетом способности молекул связываться с ферментами циклооксигеназ ЦОГ-1 и ЦОГ-2 (*in silico*). В **третьей главе** приведены методики получения сульфанилметилиндолов и их скрининга, а также данные ИК спектров, спектров ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , масс-спектров.

### 1. Трёхкомпонентные реакции индолов с формальдегидом и S-нуклеофилами

В качестве объектов исследования использовались индол **1a**, индолил-3-уксусная кислота (гетероауксин) **1b**, 3-(диметиламинометил)индол (грамин) **1c**.

#### 1.1. Мультикомпонентная реакция индола с формальдегидом и меркаптанами

Первоначально изучена МКР индола **1a** с  $\text{CH}_2\text{O}$  и 2-меркаптоэтанолом **2a** в синтезе тиометилированного производного **3a** в присутствии кислот и оснований Льюиса, Бренстеда или системы  $\text{I}_2/\text{NaOH}$ , инициирующую окислительную СН-функционализацию в 3-е положение субстрата **1a** (схема 1). Наряду с целевым продуктом **3a** образуются бис-индол-3-илметан **4** и 1,3-оксатиолан **5a**.

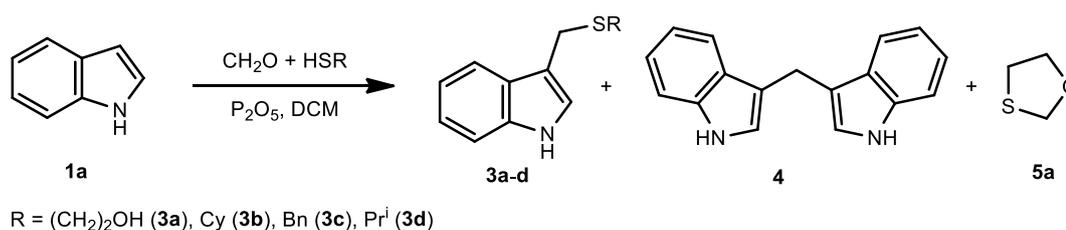


Схема 1 – МКР индола **1a** с формальдегидом и меркаптанами **2a-d**

Конверсия индола **1a** повышается в присутствии кислот Льюиса, однако селективность снижается и образуются побочные продукты **4** и **5a**. В итоге, наибольший выход целевого продукта **3a** составил 56% при проведении МКР при комнатной температуре в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в присутствии 30 мол. %  $\text{P}_2\text{O}_5$ .

Изучен маршрут МКР в присутствии  $\text{I}_2/\text{NaOH}$  (путь I, схема 2),  $\text{P}_2\text{O}_5$  (путь II) и  $\text{H}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{CoCl}_2$ ,  $\text{PdCl}_2$  (путь III) установлением различных интермедиатов в реакционной смеси. Промежуточные соединения индол-3-он **A**, индолилкарбокатион **B**, индолилкарбинол **C** фиксировались в режиме ГХ/МС, где проявлялись сигналы молекулярных ионов при значениях  $m/z$  133, 130 и 147 соответственно (схема 2). В присутствии окислительного катализатора (йод или воздух,  $\text{NaOH}$ ) индол **1** может трансформироваться в индол-3-он **A**. Промежуточный продукт **C** образуется из индола **1a** и формальдегида под действием катализатора. Очевидно, трансформация соединения **C** в карбокатион **B** происходит под действием фосфорного ангидрида с отщеплением фосфорной кислоты, т.е.  $\text{P}_2\text{O}_5$  выступает в качестве водоотнимающего агента. Также возможно образование интермедиата **B** из индол-3-она **A** и формальдегида в окислительно-восстановительных условиях.

Далее карбкатион **B** подвергается нуклеофильной атаке со стороны 2-меркаптоэтанола или индола **1a**. В кислых условиях реакция сопровождается образованием бис-индол-3-илметана **4**. Превращение 2-меркаптоэтанола в тиоацеталь формаля **D** дает в свою очередь продукты взаимодействия с индолом **2a** или 1,3-оксатиолоном **5** под действием кислотного катализатора или высокой температуры. Таким образом, данная МКР проходит по трём направлениям: через интермедиаты **A**, **B** (путь I), **C**, **B** (путь II) или через продукт **D** (путь III) (схема 2):

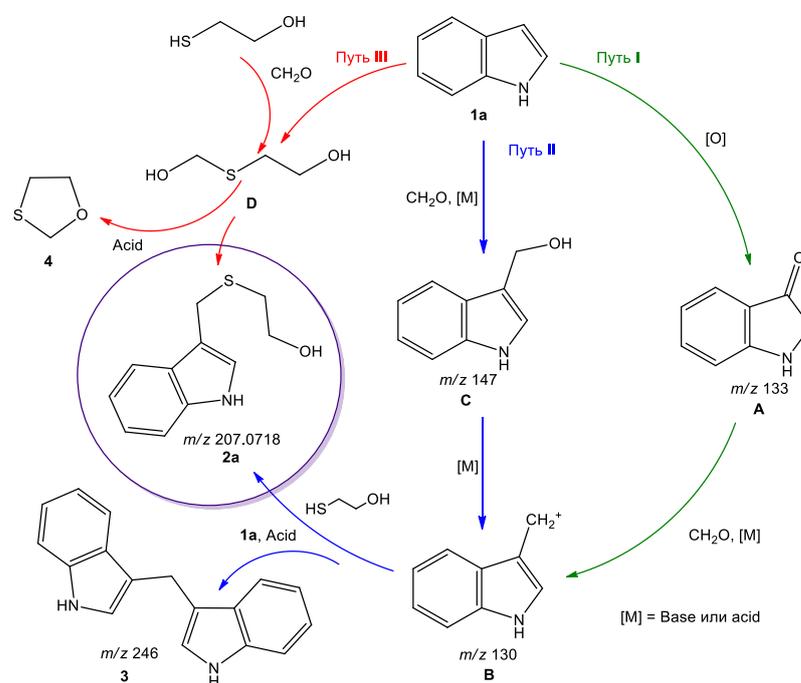


Схема 2 – Предполагаемый маршрут реакции индола **1a** с формальдегидом и 1,2-меркаптоэтанолом **2a**

Таким образом, МКР индола **1a** с формальдегидом и меркаптанами **2a-d** проходит в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в присутствии 30 мол. %  $\text{P}_2\text{O}_5$  с образованием целевых продуктов **3a-d** с умеренными выходами (3-56%)

## 1.2. *One-pot* тиометилирование гетероауксина и грамина с формальдегидом и меркаптанами

Далее в ходе научно-исследовательской работы изучена реакция гетероауксина **1b** с формальдегидом и меркаптанами. В результате подбора условий реакции найдено, что в пиридине образуются 2-сульфанилметил-замещённые гетероауксины **6a-f** с высокими и умеренными выходами (98% для 2-меркаптоэтанола, в среднем 30% для монотиолов) (схема 3). В случае применения бифункциональных алифатических меркаптанов **2h,i**, содержащих аминную группу, происходит гетероциклизация гетероауксина **1b** в конденсированные трициклические системы – (индоло-1,4,6-тиазоктин)-3-уксусные кислоты **7a,b** с высокими выходами (67-90%) по пути амино- и тиометилирования с участием 2-C(*sp*<sup>2</sup>) и 1-NH-реакционных центров субстрата. В данной реакции с L-цистеином **2i** наряду с целевым **7b** образуется побочный продукт - пергидро-1,3-тиазолил-4-карбоновая кислота **5b** (~26%) как результат конденсации **2i** с CH<sub>2</sub>O.

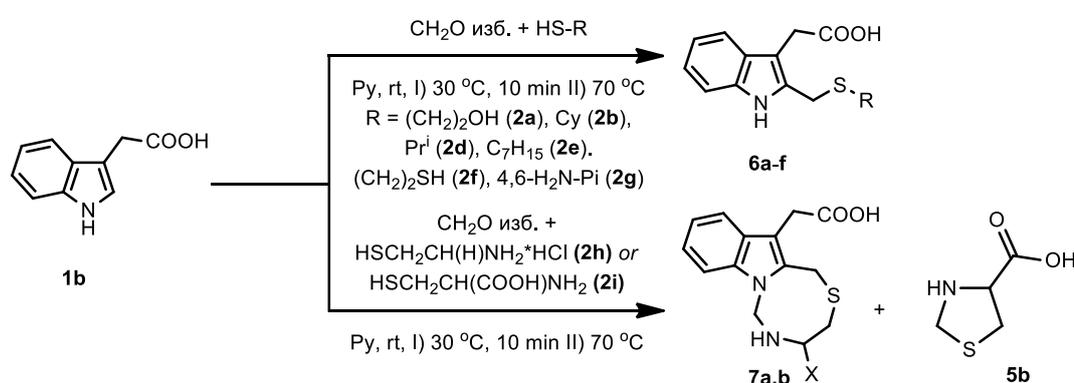


Схема 3 – Реакция гетероауксина **1b** с формальдегидом и меркаптанами **2a-g** или аминотиолами **2h-i**

Реакция тиометилирования грамина **1c** на основе кросс-замещения монотиолами известна, поэтому в данной работе изучена реакция с полифункциональным тиолом – L-цистеином **2i**. Грамин **1c** взаимодействует с формалином и **2i** аналогично гетероауксину **1b** в пиридине, где эффективно происходит гетероциклизация в конденсированный цикл **7c** (схема 4).

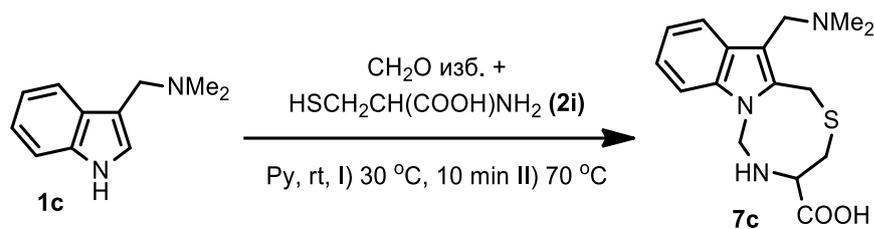


Схема 4 – Реакция грамина **1c** с формальдегидом и *L*-цистеином **2i**

Для всех полученных соединений **6,7** в масс-спектрах высокого разрешения (HRMS) проявляется соответствующий квазимолекулярный ион. В спектрах ЯМР общим характеристическим сигналом для тиометилированных производных **6,7** является метиленовая группа между атомом серы и N-гетероциклическим фрагментом, проявляющаяся в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  в интервале  $\delta = 3.67\text{--}3.89$  м.д., а в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  в области  $\delta = 31.22\text{--}34.39$  м.д. в зависимости от заместителя. В случае гетероауксина характерный сигнал для метиленовой группы между индолом и карбоксильной группой у серосодержащих производных смещён в более сильное поле на  $\delta_{\text{H}} 1\text{--}2$  м. д. в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и на  $\delta_{\text{C}} 10\text{--}30$  м. д. в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$ . С целью отнесения сигналов ЯМР для трициклического соединения **7a** были проведены гомо- и гетеро-корреляционные эксперименты 2D COSY ( $^1\text{H} - ^1\text{H}$ ), HSQC ( $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ ), HMBC ( $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ ) (рисунок 1).

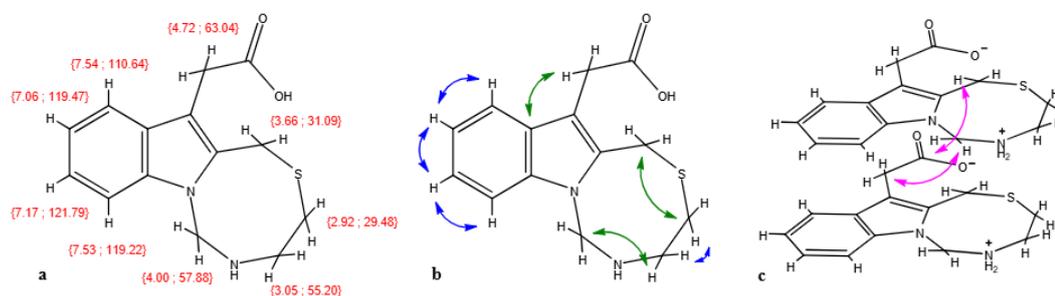


Рисунок 1 – Гетероядерные HSQC ( $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ ) корреляции сигналов для соединения **7a**: (а) спин-спиновые взаимодействия COSY (синие линии), HMBC (зелёные линии) (b), HMBC межмолекулярного взаимодействия (розовые линии) (c)

Таким образом, разработаны условия прямого *S*-тиометилирования гетероауксина в пиридине. Показано, что в зависимости от природы тиолов реакция проходит либо как  $C(sp^2)$ -*H*-функционализация, либо как гетероциклизация с участием одновременно групп  $C(sp^2)$ -*H*- и NH групп.

### 1.3. Мультикомпонентная реакция индолов с параформом и сульфидом натрия

При использовании в качестве *S*-нуклеофила сульфида натрия в кипящей воде грамин **1c** даёт целевой продукт 3,3'-бисиндолметилсульфид **8** с количественным выходом по пути кросс-замещения хорошо уходящей группы  $N(CH_3)_2$ . Однако в случае МКР индола **1a** с формальдегидом и сульфидом натрия в воде селективно образуется бис-индол-3-ил-метан **4**. Поиск других условий реакции показал, что целевой продукт **8** образуется в *n*-бутаноле наряду с нецелевыми соединениями 3-бутоксиметилиндолом **3e** и бис-индол-3-ил-метаном **4** (схема 5). Грамин **1c** при применении в *n*-бутаноле так же вступает в реакцию с сульфидом натрия, но выход целевого продукта **8** ниже по сравнению с использованием воды, в бутаноле образуется оксиметилированное производное **3e**.

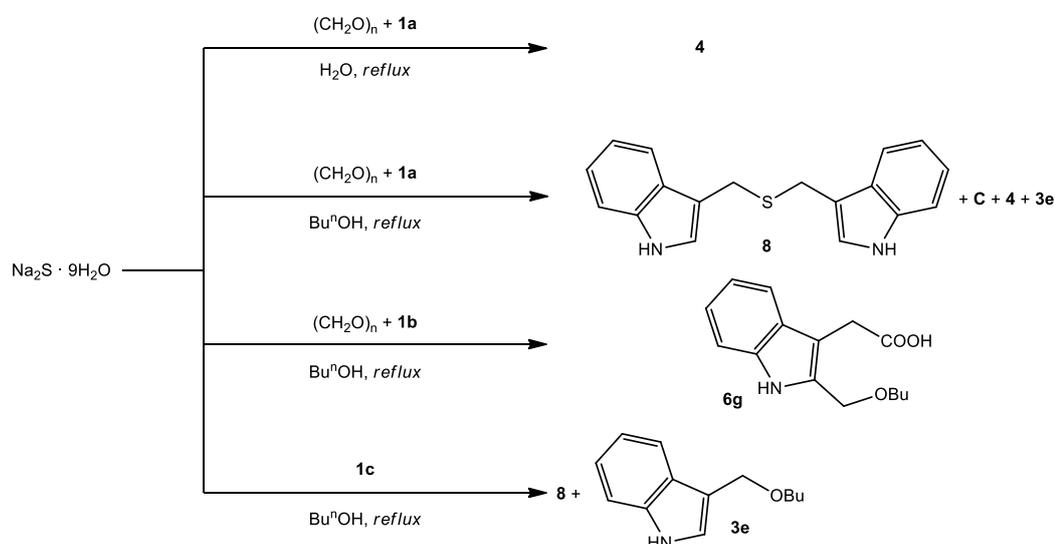


Схема 5 – МКР индолов **1a-c** с формальдегидом и сульфидом натрия

Гетероауксин **1b** не реагирует с сульфидом натрия, вместо этого происходит реакция оксиметилирования с образованием продукта **6g**.

## 2. Четырёхкомпонентные реакции индолов с формальдегидом, сероуглеродом и аминами

Следующим этапом исследования было изучение четырёхкомпонентной реакции индола **1a** с формальдегидом, сероуглеродом **2k** и различными аминами **9a-h**. В литературе известна аналогичная реакция с нафтолами, однако авторам не удалось применить этот метод к индолу **1a**. С целью синтеза 3-индол-3-ил-метил-дитиокарбаматов **10** проведено систематическое изучение новых условий реакции с участием индола **1a** в присутствии различных катализаторов (схема 6). Установлено, что хорошим катализатором данной реакции является таурин **9d**. В условиях МКР успешно вовлекаются такие амины, как диметиламин **9a**, дибутиламин **9b**, морфолин **9c**. В качестве побочных продуктов образуются соединения **4**, **8**, а также аминометилированные индолы **11** и **12**.

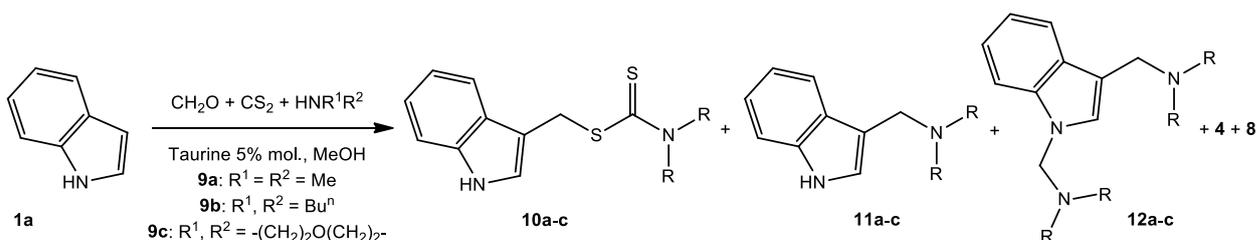


Схема 6 – МКР индола **1a** с формальдегидом, сероуглеродом и аминами **9a-c**

Стоит отметить, что выход белых порошков в индивидуальном виде **10a,c** после колоночной хроматографии существенно ниже, чем выход по данным ВЭЖХ, поскольку время удержания данных соединений на ВЭЖХ совпадает со временем удержания соединения **4** (таблица 1).

Таблица 1 – Сравнение фактического выхода и выхода по данным ВЭЖХ для соединений **10a-c**

№ соединения	Выход по массе, %	Выход по данным ВЭЖХ, %	Температура плавления, °С
<b>10a</b>	24	61	106-110
<b>10b</b>	91	93	70-74
<b>10c</b>	4	7	96-100

Сам таурин **9d** может вступать в МКР с индолом **1a**, параформальдегидом, и сероуглеродом **2k** с образованием целевого продукта **10d** в среде пиридина и присутствии  $[\text{PyMe}]^+\text{I}^-$  в качестве катализатора. Так как соединение **10d** имеет низкую растворимость, для исследования спектроскопией ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  получали его комплекс с  $[\text{PyMe}]^+\text{I}^-$ . В результате, в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  в области  $\delta$  207 м. д. наблюдается слабый сигнал, характерный для  $\text{SC}(\text{S})\text{-NH}$  группы. С помощью диссоциативного распада (collision induced dissociation, CID) молекулы **10d** с материнским сигналом  $m/z$  329.0217  $[\text{M-H}]^-$  были получены фрагмент-ионы для алифатических групп:  $\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_3\text{H}$  с  $m/z$  124.0123,  $\text{C}(\text{S})\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_3\text{H}$  с  $m/z$  165.9701,  $\text{S}\cdot\text{C}(\text{S})\text{NH}(\text{CH}_2)_2\text{SO}_3^-$  с  $m/z$  198.9515, что не исключает предложенную структуру соединения **10d**. Наряду с целевым продуктом **10d** образуются так же соединение **4** и индол-3-илметиламиноэтансульфоная кислота **3f** (схема 7).

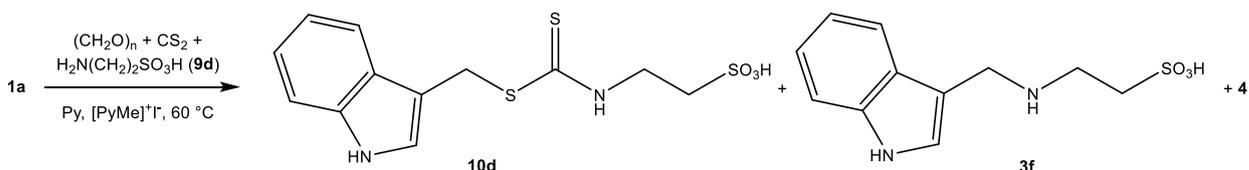


Схема 7 – МКР индола **1a** с формальдегидом, сероуглеродом и таурином **9d**

Разработанные условия реакции были оценены на примере других фармакофорных аминов, однако МКР с их участием была не селективной. В

МКР индола **1a** в случае таурина **9d** были получены индол-3-ил-метил-аминоэтил-сульфоновая кислота **3f** и ди(1*H*-индол-3-ил)метан **4** (схема 8), на основе 4-аминоантипирина **9e** образуется 4-карбамодитио-антипирин **13** с выходом 34%, с участием 2,4-диметилпиразола **9f** – 1-гидроксиметил-3,5-диметилпиразол **14** с выходом 16%, а из анилина **9g** – серия соединений: индол-3-ил-метил-анилин **3g**, арундин **4**, бис(индол-3-ил-метил)сульфид **8**, 1,3-дифенилтиомочевина **15**, фенилиндолин-3-имин **16**, 1,3,5-трифенил-1,3,5-триазиан **17**, а так же масс-спектрально детектируемые соединения: дифенилформаидин **18**, индол-3-илметил-*N*-дифенилформаидин **19**, индол-3-илметил-*N*-дифенилтиомочевина **20**, *N*-бензиланилин **9h** не вступает в реакцию (схема 8).

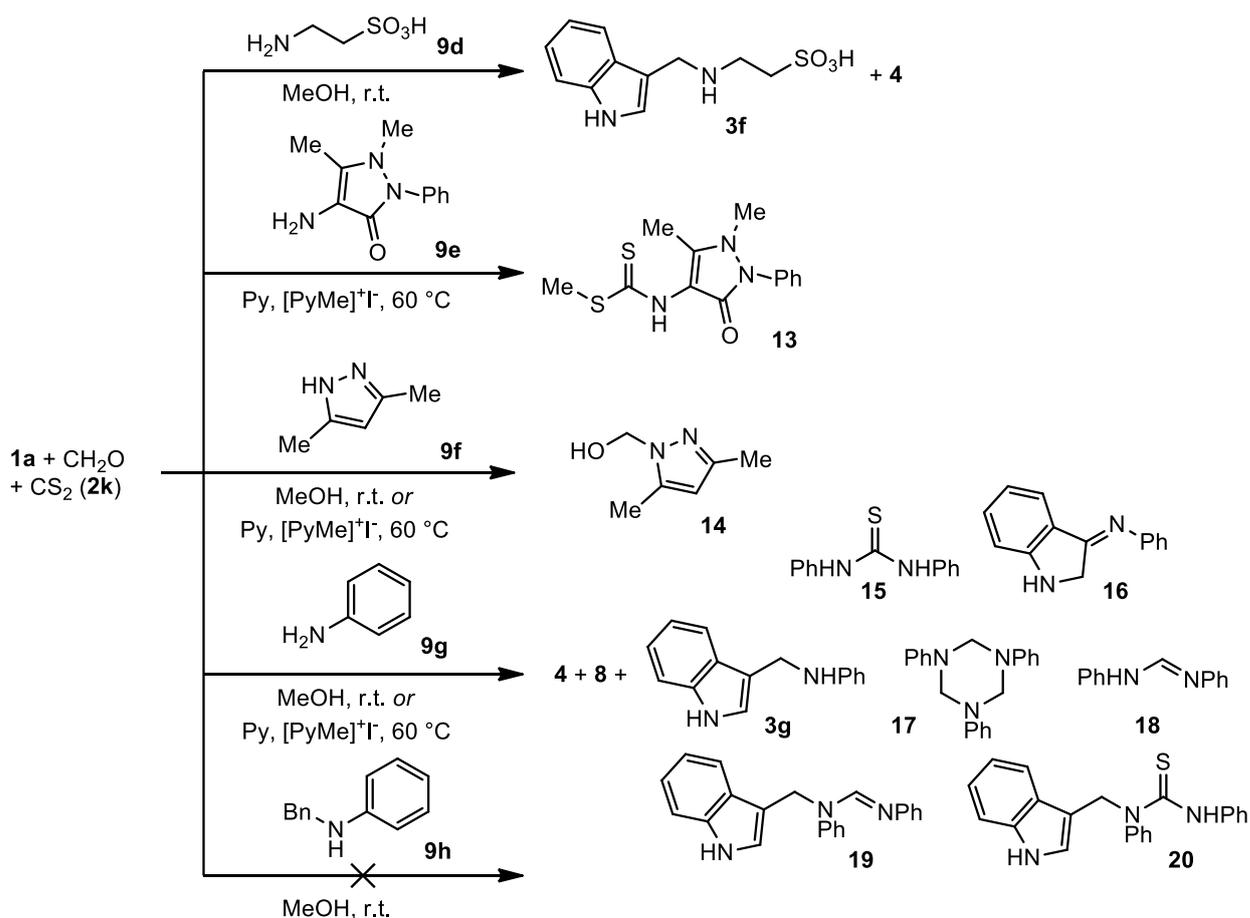


Схема 8 – МКР индола **1a** с формальдегидом, сероуглеродом и аминами **9d-h**

Таким образом, МКР индола **1a** с формальдегидом, сероуглеродом **2k** и аминами **9** проходит по пути дитиокарбамат-метилирования при цвиттерионном катализе с помощью таурина и метилпиридиний иодида. Вторичные алифатические амины как более нуклеофильные реакционноспособные реагенты, способствуют четырёхкомпонентной конденсации с образованием дитиокарбаматов по пути тиометилирования индола.

### 3. Направленный синтез гибридных молекул индола и пиразола

Из литературного обзора показано, что гибридные молекулы индола с другими фармакофорными фрагментами зачастую обладают более выраженной биологической активностью. Нами был проведён синтез серосодержащей гибридной молекулы индола и пиразола, по структуре похожей на индометацин – нестероидный противовоспалительный препарат (НВПС), имеющий негативный эффект на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) при длительном использовании (язворогенное воздействие).

На первом этапе осуществлён синтез сульфанилметильного производного индол-3-ил-уксусной кислоты **6a** одnoreакторным  $C(sp^2)$ -*N*-тиометилированием исходного **1b** с формальдегидом и 2-меркаптоэтанолом **2a** в среде «этилацетат – пиридин» с количественным выходом. Использование в качестве S-нуклеофила 2-меркаптоэтанола **2a** обусловлено тем, что он вступает в реакцию с высокой конверсией и содержит гидрофильную ОН группу, что увеличивает топологическую полярную поверхность молекулы. Этерификацию полученного соединения **6a** проводили в метаноле, в присутствии каталитического количества соляной кислоты с образованием эфира **21**. Синтез гидразида **22** селективно проходит трансформацией **21** под действием гидразингидрата в этаноле в присутствии каталитических количеств соляной кислоты. Выход целевого продукта **22** составляет 70%. На основе гидразида **22** в смеси с эфиром **21** получен замещённый пиразол **23**

гетероциклизацией с ацетилацетоном в среде кипящего этанола, выход которого составил ~ 58%. Последовательный синтез продукта **23** из субстрата **1b** представлен на схеме 9, суммарный выход соединения **23** составляет около 32%.

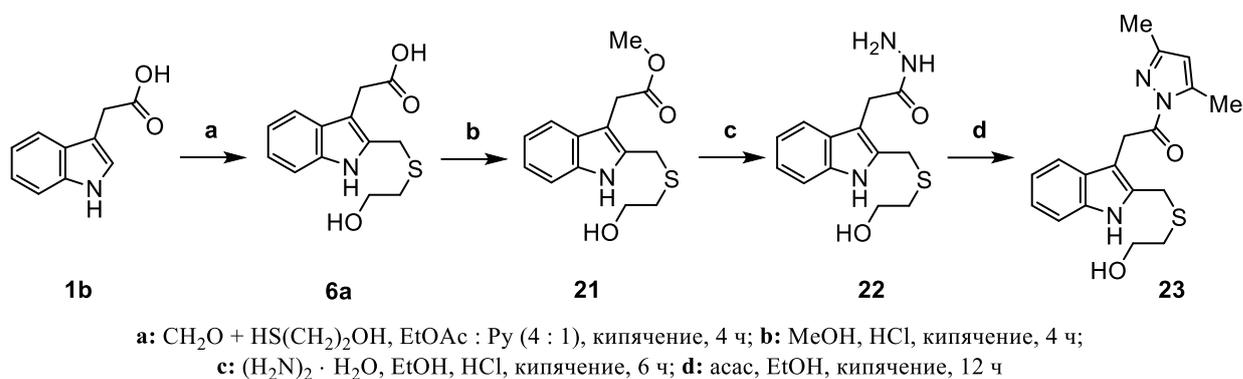


Схема 9 – Последовательный синтез соединения **23**

## 5. Первичный скрининг полученных соединений *in vitro*

Первичный скрининг биологической активности (антимикробная активность изучена специалистами из УИБ УФИЦ РАН, антиоксидантная активность – в БГМУ, цитотоксическая активность – в ИБГ УФИЦ РАН) показал, что 1*H*-индол-3-ил-метилдиметилкарбамодитиоат **10a** обладает выраженной противомикробной активностью в отношении грибов *Botrytis cinerea* (патоген винограда, земляники), *Rhizoctonia solani* (патоген картофеля – ризоктониоз), бактерий *Bacillus subtilis* IB-54, а также определена фунгистатическая активность в отношении грибов *Bipolaris sorokiniana* (патоген злаковых культур) и *Fusarium oxysporum* (патоген злаковых культур - фузариоз). Так же методом хемилюминесценции в качестве перспективных антиоксидантов были выявлены соединения 1*H*-индол-3-ил-метилдиметилкарбамодитиоат **10a** и 2-(4,6-диамино-1,3-пиримидин-сульфанилметил-1*H*-индол-3-ил)-уксусная кислота **6f**, которые показали ингибирование хемилюминесценции выше, чем у природного антиоксиданта

L-цистеина. Результаты оценки цитотоксической активности в отношении условно-нормальной клеточной линии Нек293 (эмбриональные клетки почки человека) и опухолевых линий НТС-116 (колоректальная карцинома человека), MCF-7 (аденокарцинома молочной железы человека), A549 (карцинома легкого человека), HepG2 (гепатоцеллюлярная карцинома человека), Jurkat (Т-лимфобластная лейкемия), ТНР-1 (моноцитарная лейкемия) показали, что тестируемые соединения 2-(гидроксиэтилсульфанилметил-1*H*-индол-3-ил)-уксусная кислота **6a** и 12-(Карбоксиметил-3,4,5,6-тетрагидро-1*H*-[1,4,6]тиадиазоцино[4,3- $\alpha$ ]индол-12-ил)-уксусная кислота **7b** не обладают цитотоксической активностью в исследованных концентрациях 0.5 г/мл.

## 6. Оценка биологической активности полученных соединений *in silico*

Для тиометилированных соединений проведен предикторный анализ критерия биодоступности, токсикологического эффекта и расчет *in silico* противовоспалительной активности.

Анализ структур на соответствие правилу пяти Липински проведен с использованием программного сервера OSIRIS Property Explorer, а токсичности с использованием программы GUSAR на web-платформе way2drug.com. Согласно расчетам молекулярной массы (MW), логарифма липофильности ( $\log(P)$ ), площади топологической полярной поверхности (TPSA) для всех соединений прогнозируется хорошая абсорбция и проницаемость в клетки. Показатели параметров показывают, что соединения **21** с  $\log(P)$  1.26 и TPSA 98.62, **23** с  $\log(P)$  2.11 и TPSA 96.21 соответствуют критериям пероральной биодоступности. Учитывая, что соединение **23** растворимо в воде, его можно вводить внутримышечно.

С целью оценки противовоспалительных свойств синтезированных соединений был проведён молекулярный докинг. Результаты для лигандов полученных соединений, а также контрольных соединений (цистеин, индол,

гетероауксин) и препаратов сравнения (дихлофенак, нимесулид, арахидоновая кислота, индометацин) в циклооксигеназные центры изоформ ЦОГ предсказывают высокую селективность связывания по ЦОГ-2 для 2-(3,4,5,6-тетрагидро-1*H*-[1,4,6]тиадиазоцино[4,3- $\alpha$ ]индол-12-ил)-уксусной кислоты **7a**, 12-(Карбоксиметил-3,4,5,6-тетрагидро-1*H*-[1,4,6]тиадиазоцино[4,3- $\alpha$ ]индол-12-ил)-уксусной кислоты **7b**, 1-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-2-(2-{(2-гидроксиэтил)-сульфанил]метил} 1*H*-индол-3-ил)этан-1-она **23** и невысокую селективность связывания с ЦОГ-1 и ЦОГ-2 для остальных соединений.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В рамках научно-квалификационной работы изучен катализ прямой реакции тиометилирования в многокомпонентных системах «индолы – формальдегид – S-нуклеофилы (меркаптаны, аминотиолы, сульфид натрия, сероуглерод)» в условиях трёх- и четырёхкомпонентной загрузки. В зависимости от применяемого субстрата (индол, индол-3-ил-уксусная кислота, 3-диметиламинометилиндол) и реагента (монотилы, бифункциональные тиолы) функционализация проходит по разным положениям субстратов с участием C(sp<sup>2</sup>)-*H*- или N-реакционных центров. Найдены катализаторы прямого тиометилирования индолов формальдегидом и тиолами, приводящие к целевым соединениям с выходами 10-70% в зависимости от природы S-нуклеофила. Активность катализаторов увеличивается в следующем ряду  $\text{Ru} < \text{I}_2/\text{NaOH} < \text{P}_2\text{O}_5$ .

Четырёхкомпонентная реакция индола с формальдегидом, сероуглеродом и аминами проходит по пути дитиокарбамат-метилирования при цвиттерионном катализе с помощью таурина и иодида N-метилпиридиния. Вторичные алифатические амины как более нуклеофильные реагенты, а также водно-диоксановая среда способствуют четырёхкомпонентной конденсации с образованием дитиокарбаматов по пути тиометилирования индола.

На основе 3-индолилуксусной кислоты предложен синтез гибридной серосодержащей молекулы, имеющей в структуре дополнительную пиразольную фармакофорную группу. Симбиоз данных структурных единиц потенциально увеличивает антифлогистические и антибиотические параметры молекулы, а в совокупности с серой – антиоксидантные и полидентатные свойства.

Оценены антиоксидантные, противомикробные, противогрибковые и цитотоксические свойства методами *in vitro* и противовоспалительная активность и токсичность, липофильность и противовоспалительная активность методом *in silico*.

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что C(sp<sup>2</sup>)-H функционализация тиометилированием индола **1a** реализуется под действием 30 мол % P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> - в реакциях индола **1a** с формальдегидом и меркаптанами образуются 3-сульфанилметилиндола с умеренными выходами (до 56% в случае 2-меркаптоэтанола, ~10% монотиолов). При значительной конверсии индола в присутствии H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> в воде, CoCl<sub>2</sub> в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub> в ДМСО селективность по целевым продуктам – 3-сульфанилметилиндолам снижается, преимущественно образуется ди(1H-индол-3-ил)метан и 1,3-оксатиолан.

2. Для C(sp<sup>2</sup>)-H функционализации тиометилированием индолилуксусной кислоты (гетероауксина) **1b** найден катализатор – пиридин, который одновременно выполняет роль растворителя, в результате (1N-метил)-2-сульфанилметилгетероауксины образуются с выходами 20-90%.

3. C(sp<sup>2</sup>)-H функционализация индола **1a** с участием сульфида натрия в трёхкомпонентной реакции или грамина **1c** в двухкомпонентной реакции проходит в среде кипящего бутанола. В итоге, сульфид натрия реагирует с индолом **1a** и формальдегидом или грамином **1c** с образованием ди(1H-индол-3-ил-метил)сульфида с выходом 18% и 35% соответственно.

4. Аминотиолы и L-цистеин, являясь N,S-бифункциональными реагентами, эффективны для синтеза аннелированных трициклических гетероциклов с выходами 67-90%. из грамина и гетероауксина. В случае индола МКР с цистеином происходит олигомеризация.

5. Четырёхкомпонентная реакция индола **1a**, формальдегида, сероуглерода и вторичных аминов реализуется с образованием 1*H*-индол-3-ил-метилкарбамодитиоатов в среде метанола в присутствии катализатора таурина (с выходами 24% на основе диметиламина и -93% на основе дибутиламина). В присутствии иодида N-метилпиридиния [PyMe]<sup>+</sup>I<sup>-</sup> в пиридине в четырёхкомпонентной реакции индола с таурином как образуется индол-3-илметилдитиокарбаматоэтилсульфоновая кислота с выходом до 23%.

6. Синтезированы сложноэфирные и гидразидные производные 2-гидроксиэтилсульфанилметил-индол-3-ил-уксусной кислоты для целенаправленного синтеза пиразола 2-гидроксиэтилсульфанилметил-2-индол-3-ил-уксусной кислоты. Предикторный анализ и расчет *in-silico* биодоступности и вероятной токсичности показал, что 2-(гидроксиэтилсульфанилметил-1*H*-индол-3-ил)-уксусная кислота и 1-(3,5-диметил-1*H*-пиразол-1-ил)-2-(2-{{(2-гидроксиэтил)-сульфанил]-метил} 1*H*-индол-3-ил)этан-1-он соответствуют критериям пероральной биодоступности.

7. Оценена противовоспалительная активность синтезированных соединений методом молекулярного докинга. Показано, что гибридные молекулы с 2-сульфанилметилиндольными и гидразидными фармафорами, являясь малотоксичными, ингибируют ферменты ЦОГ-1 и ЦОГ-2 на уровне препарата индометацин. Селективным ингибитором ЦОГ-2 является 2-(4,6-диамино-1,3-пиримидин-сульфанилметил-1*H*-индол-3-ил)-уксусная кислота, обладающая одновременно антиоксидантной активностью.

8. Первичный биоскрининг *in vitro* показал, что потенциальные противовоспалительные вещества 2-(гидроксиэтилсульфанилметил-1*H*-индол-3-ил)-уксусная кислота и 12-(карбоксиметил-3,4,5,6-тетрагидро-1*H*-[1,4,6]тиадиазоцино[4,3- $\alpha$ ]индол-12-ил)-уксусная кислота не обладают

цитотоксичностью. Установлено, что 1*H*-индол-3-ил-метилдиметилкарбамодитиоат является лидерным соединением с антимикробной и антиоксидантной активностью.

**Основное содержание научно-квалификационной работы (диссертации)  
отражено в следующих публикациях:**

1. Akhmetova V. R. A one-pot thiomethylation of pyrrole and indoles / V. R. Akhmetova, **D. V. Leont'ev**, E. M. Galimova, E. S. Mescheryakova. – DOI 10.1007/s10593-024-03278-3. // Chem. Heterocycl. Compd. – 2023. – V. 59. – P. 826.
2. Akhmetova V. R. 2-(Sulfanylmethyl)indol-3-yl Acetic Acid Derivatives: Synthesis and *In Silico* Prediction of Anti-Inflammatory Activity / V. R. Akhmetova, **D. V. Leont'ev**, N. S. Akhmadiev, V. R. Khairullina. – DOI 10.1134/S1070363223140190. // Russ. J. Gen. Chem. – 2023. – V. 93. – P. 106.
3. Ахметова В.Р. Каталитическое тиометилирование индолов / В. Р. Ахметова, Д.В. Леонтьев, Н.С. Ахмадиев, Е.А. Парамонов// Известия Академии наук. Серия химическая. – 2024. – V. 73(7).
4. Ахметова В.Р., Леонтьев Д.В. Способ получения тиометилированных производных пиррола и бензпирролилуксусной кислоты. Патент РФ 2819608. Опубликовано 21.05.2024. Бюл. № 15.
5. Ахметова В.Р., Леонтьев Д.В., Мочалов К.С. Сульфанилзамещенные производные индол-3-илуксусной кислоты, обладающие антиоксидантной активностью. Заявка № 2024134109/10, 14.11.2024.
6. **Леонтьев Д. В.** Дитиокарбаминометилирование индола / **Д. В. Леонтьев**, В. Р. Ахметова // Тезис доклада на VI молодежную конференцию «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений»: 17 – 18 ноября 2022 г. / «РИЦ УУНиТ». – Уфа, 2022. – С. 53.

7. **Леонтьев Д. В.** Структурное разнообразие S-содержащих производных пиррола и индола: one-pot синтез и перспективы применения в медицине / **Д. В. Леонтьев**, Н.С. Ахмадиев, В. Р. Ахметова // Сборник научных статей участников III Всероссийской молодежной научно-практической конференции, посвященной 90-летию со дня рождения академика Толстикова Генриха Александровича: 31 мая – 2 июня 2023 г. / «ФГБНУ ИНК УФИЦ РАН». – Уфа, 2023. – С. 41.
8. Ахметова В.Р. Каталитическая C(sp<sup>2</sup>)-функционализация п-гетероароматических соединений формальдегидом и S-нуклеофилами / В. Р. Ахметова, **Д. В. Леонтьев**, Н.С. Ахмадиев // Материалы всероссийской конференции, посвященной научному наследию Михаила Григорьевича Кучерова: 19 – 21 июня 2024 г. – Санкт-Петербург, 2024. – С. 22.
9. Нигматуллина В. Р. Мультикомпонентная реакция индола с формальдегидом, сероуглеродом и анилином / В. Р. Нигматуллина, **Д. В. Леонтьев**, В. Р. Ахметова // Сборник тезисов X Всероссийской молодежной конференции: 22 – 23 мая 2025 г. / «РИЦ УУНиТ». – Уфа, 2025. – С. 118.
10. Фролова О. В. Мультикомпонентная реакция индола с формальдегидом и сульфидом натрия / О. В. Фролова, **Д. В. Леонтьев**, В. Р. Ахметова // Сборник тезисов X Всероссийской молодежной конференции: 22 – 23 мая 2025 г. / «РИЦ УУНиТ». – Уфа, 2025. – С. 144.
11. **Леонтьев Д. В.** Синтез и антиоксидантные свойства серосодержащих производных индола / **Д. В. Леонтьев**, К. С. Мочалов, В. Р. Ахметова // Третья всероссийской школы-конференции по медицинской химии для молодых ученых «MedChemSchool-2025»: 23-27 июня 2025 г. / «РИЦ УУНиТ». – Уфа, 2025.