

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

Уфимский федеральный исследовательский центр Российской академии наук
(УФИЦ РАН)

450054, г. Уфа, проспект Октября, 71. Тел./факс: (347) 235-60-22, 284-56-52, e-mail: presidium@ufaras.ru, presid@anrb.ru

Код организации 81, ОГРН 1030204207582, ИНН 0274064870, КПП 027601001

«УТВЕРЖДАЮ»

Руководитель Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, доктор биологических наук Мартыненко В.Б.

20.07.2026 № 17101-931.1-1229

На № _____


«20» июля 2026 г.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

**Федерального государственного бюджетного научного учреждения
Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук**

Диссертация «C(sp²)-Н-функционализация производных индола формальдегидом и S-нуклеофилами» выполнена в Институте нефтехимии и катализа – обособленном структурном подразделении Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (ИНК УФИЦ РАН), в лаборатории гетероатомных соединений.

В период подготовки диссертации с 01.10.2021 по 30.09.2025 соискатель Леонтьев Данил Вячеславович обучался в очной аспирантуре Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИЦ РАН).

С декабря 2021 года по октябрь 2024 года Данил Вячеславович работал в должности инженера, с октября 2025 года по настоящее время занимает должность младшего научного сотрудника ИНК УФИЦ РАН.

В 2021 году Леонтьев Данил Вячеславович окончил Технологический факультет Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» с присвоением квалификации «Магистр» (освоил программу магистратуры по направлению подготовки 18.04.02 Энерго- и ресурсосберегающие процессы в химической технологии, нефтехимии и биотехнологии), после чего поступил в аспирантуру УФИЦ РАН по направлению подготовки 04.06.01 Химические науки, направленность (профиль) образовательной программы: 1.4.3 Органическая химия, которую окончил в 2025 году с присвоением квалификации «Исследователь. Преподаватель-исследователь».

Справка № 17-26 о сдаче кандидатских экзаменов по дисциплинам: история и философия науки (химические науки) («отлично» 20 июня 2022 г.), иностранный язык (английский язык) («отлично» 24 июня 2022 г.), выдана 11 июня 2026 года Федеральным государственным бюджетным образовательным учреждением высшего образования «Башкирский государственный педагогический университет им. М. Акмуллы».

Справка № 75/652.3 о сдаче кандидатских экзаменов по дисциплине: органическая химия («отлично» 26 июня 2024 г.) выдана 26 июня 2024 года Федеральным государственным бюджетным научным учреждением Уфимским федеральным исследовательским центром Российской академии наук.

Научный руководитель – Ахмадиев Наиль Салаватович, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярного дизайна и биологического скрининга веществ-кандидатов для фарминдустрии Института нефтехимии и катализа – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного

учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Тема диссертации утверждена Ученым советом ИНК УФИЦ РАН, протокол № 7 от 30 апреля 2026 г.

По итогам обсуждения диссертационной работы принято следующее заключение.

Оценка выполненной соискателем работы

Диссертационная работа Леонтьева Данила Вячеславовича является цельной, самостоятельной и законченной научно-исследовательской работой, выполненной на высоком профессиональном уровне, и отвечает критериям пп. 9-14 Постановления Правительства РФ от 24 сентября 2013 г. № 842 «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к кандидатским диссертациям.

Основные научные результаты, полученные соискателем

В ходе выполнения диссертационной работы получены следующие результаты:

1) Разработаны одnoreакторные методы синтеза новых N,O,S-содержащих ациклических и конденсированных систем на основе мультикомпонентной C(sp²)-H-функционализации индола и его производных (гетероауксин, грамин) формальдегидом и S- или N,S-нуклеофилами.

2) Предложен метод трёхкомпонентной C(sp²)-H-функционализации 1H-индола формальдегидом и меркаптанами в присутствии кислотного катализатора P₂O₅ в среде дихлорметана, позволяющий получать 3-сульфанилметилиндолы с выходами до 56%. Разработан метод получения бис(индолилметил)моносulfида путём реакции индола или грамина с формальдегидом и сульфидом натрия в кипящем *n*-бутаноле.

3) Показано, что при использовании бифункциональных нуклеофильных реагентов в условиях многокомпонентной сборки, включающей индол или его

производные (гетероауксин, грамин) с формальдегидом и 1,2-аминотиолами (2-аминоэтантиол, *L*-цистеин), были получены аннелированные трициклические системы с выходами до 90%.

4) Разработан метод получения 1*H*-индол-3-ил-метилкарбамодитиоатов с выходами до 93% на базе четырёхкомпонентной реакции 1*H*-индола с формальдегидом, сероуглеродом и вторичными аминами (диметиламин, дибутиламин, морфолин) в присутствии катализаторов таурина или $\text{ZnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ в метаноле. Предложен подход к получению индол-3-илметилкарбамодитиоаминоэтансульфоновой кислоты реакцией 1*H*-индола с формальдегидом, сероуглеродом и таурином в присутствии иодида *N*-метилпиридиния.

5) Предложен трехстадийный синтез гибридной молекулы, содержащей два фармакофорных фрагмента на основе индола и пиразола, включающий стадии этерификации, образования гидразидного производного и последующей гетероциклизации с участием 2,4-пентандиона. Использование дициклогексилкарбодиимида позволило осуществить синтез целевой молекулы за одну препаративную стадию путем реакции 2-гидроксиэтилсульфанилметилгетероауксина с 3,5-диметил-1*H*-пиразолом посредством активации карбоксильной группы с выход 61%.

6) Биологические испытания противовоспалительной активности *in vivo* на модели экспериментального коллаген-индуцированного остеоартрита показали, что молекула грамина с аннелированным трициклическим фрагментом, проявляет активность на уровне препарата сравнения диклофенак. На основании результатов скрининга *in vitro* на цитотоксическую активность ряда сульфанил- и аминозамещенных производных индола было установлено, что исследуемые соединения не проявляют активности ($\text{IC}_{50} \geq 100$ мкМ). Установлено, что в зависимости от введения атомов серы или азота в составе заместителей в положениях N-1 или C-2,3 индольного ядра молекула может обладать антиоксидантными или прооксидантными свойствами.

7) Первичный скрининг ряда N,S-функционализированных производных индола на антимикробную активность в отношении фитопатогенных грибов и непатогенных бактерий показал, что лидером активности оказалось соединение, содержащее фрагмент диметилкарбамодинтиоата в положении С-2 индольного ядра.

Личный вклад Леонтьева Д.В. заключается в изучении и обобщении литературных данных, проведении экспериментальных исследований, анализе и интерпретации полученных результатов, активном участии в оформлении публикаций и диссертационной работы.

Достоверность полученных результатов

Достоверность научных положений и полученных результатов основана на большом объеме взаимодополняющих экспериментальных исследований, проведенных с использованием современных физико-химических методов идентификации новых органических молекул: ЯМР ^1H , ^{13}C , DEPTQ, гомо- (^1H - ^1H COSY) и гетероядерных (^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC) методов ЯМР, ИК-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии (ГХ-МС) и масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS). Полученные результаты согласуются с современными физико-химическими представлениями в области синтеза практически важных сульфанил(амино)функционализированных производных индола и литературными данными. Положения, выносимые на защиту, прошли рецензирование в ведущих российских и зарубежных журналах, а также обсуждены на всероссийских и международных конференциях.

Научная новизна полученных результатов

С использованием одnoreакторной C(sp²)-H-функционализации 1H-индолов формальдегидом и меркаптанами или сульфидом натрия были получены новые С-2 или С-3 замещенные сульфанилметилиндола. Впервые осуществлена одnoreакторная гетероциклизация 1H-индолов формальдегидом и 1,2-аминотиолами, приводящая к образованию нового класса

аннелированных трициклических систем – тетрагидро-1*H*-1,4,6-тиадиазоцино[4,3- α]индолов.

Разработана четырёхкомпонентная реакция 1*H*-индола, формальдегида, сероуглерода и вторичных аминов, в результате которой были получены 1*H*-индол-3-ил-метилкарбамотидиоаты. Впервые синтезирована гибридная молекула на основе трехстадийного синтеза, сочетающая в своей структуре индольный, 3,5-диметилпиразольный (пиразолоновый) и гидроксиэтилсульфанилметильный фрагменты.

Практическая значимость результатов

Разработаны препаративные способы получения новых типов экзоциклических N,O,S-производных индола и конденсированных гетероциклических систем – 3-сульфанилметилиндолов, 2-сульфанилметилгетероауксинов, тетрагидро-1*H*-1,4,6-тиадиазоцино[4,3- α]-гетероауксинов, N-метил-2-сульфанилметилиндолов. В результате первичного скрининга выявлены соединения-лидеры противомикробной, антиоксидантной и цитотоксической активности полученных производных индола *in vitro*, исследования *in silico* противовоспалительной активности на связывание с изоформами циклооксигеназы (ЦОГ-1,2), а также противовоспалительной активности *in vivo* на модели коллаген-индуцированного остеоартрита.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

По теме диссертационной работы опубликовано 14 печатных работ, в том числе 5 статей в рецензируемых журналах и изданиях, рекомендованных ВАК и индексируемых в международных базах данных Web of Science и Scopus, а также 3 патента Российской Федерации и 6 тезисов докладов на научных конференциях различного уровня.

Основные публикации по теме диссертации:

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. 106-114.
3. Ахметова В.Р. Каталитическое тиометилирование индолов / В.Р. Ахметова, **Д.В. Леонтьев**, Н.С. Ахмадиев, Е.А. Парамонов // Изв. АН. Сер. хим. – 2024. – V. 73(7). – С. 1962-1967.
4. Akhmetova V.R. Multicomponent Reaction of Indole with Formaldehyde, Carbon Disulfide, and Amines / V.R. Akhmetova, **D.V. Leont'ev**, V.R. Nigmatullina, E.A. Paramonov, N.F Galimzyanova, A.S. Ryabova. – DOI 10.1134/S1070363225604260. // Russ. J. Gen. Chem. – 2025. – V. 95. – P. 2691-2698.
5. Akhmetova V.R. C(sp²)-thio- and amino-methylated indole derivatives: one-pot synthesis, evaluation of cytotoxic and anti-inflammatory activity / V.R. Akhmetova, **D.V. Leont'ev**, N.S. Akhmadiev, V.N. Perfilova, V.S. Sirotenko, E.A. Paramonov, I.I. Prokof'ev, M.A. Sagalaev, V.R. Khairullina, D.V. Ishmetova, Yu.V. Vakhitova. – DOI 10.1007/s00044-026-03582-x. // Med. Chem. Res. – 2026.

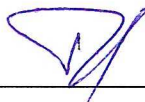
Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Диссертационная работа Леонтьева Данила Вячеславовича соответствует паспорту научной специальности ВАК РФ 1.4.3. Органическая химия (02.00.03) по направлению исследований: 1. Выделение и очистка новых соединений; 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; 7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

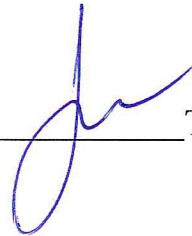
Заключение принято на заседании объединенного научного семинара Института нефтехимии и катализа – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук.

Присутствовало на заседании **52** человека. Результаты голосования: «за» - **52** чел., «против» - **нет**, «воздержалось» - **нет**, протокол № 6 от 25 июня 2026 г.

Председатель объединенного научного
семинара ИНК УФИЦ РАН, к.х.н.


Гусаков В.Н.

Секретарь объединенного научного
семинара ИНК УФИЦ РАН, д.ф-м.н.


Тухбатуллин А.А.