

*На правах рукописи*



ЛЕОНТЬЕВ ДАНИЛ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ

**С(sp<sup>2</sup>)-Н-ФУНКЦИОНАЛИЗАЦИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛА  
ФОРМАЛЬДЕГИДОМ И S-НУКЛЕОФИЛАМИ**

1.4.3. Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание учёной степени  
кандидата химических наук

Уфа – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук (в лаборатории гетероатомных соединений Института нефтехимии и катализа – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук)

|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Научный руководитель</i>  | <b>Ахмадиев Наиль Салаватович</b><br>кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярного дизайна и биологического скрининга веществ-кандидатов для фарминдустрии ИНК УФИЦ РАН                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <i>Официальные оппоненты</i> | <b>Латыпова Эльвира Разифовна</b><br>доктор химических наук, доцент, профессор кафедры органической и биорганической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий»<br><b>Дьяконов Владимир Анатольевич</b><br>доктор химических наук, доцент, ведущий научный сотрудник группы «Лаборатория металлоорганического синтеза и катализа № 25» Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук |
| <i>Ведущая организация</i>   | <b>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный университет» (г. Краснодар)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |

Защита диссертации состоится «09» декабря 2026 года в 14 часов 00 минут на заседании диссертационного совета 24.1.218.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по адресу: 450054, Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 69 (УФИХ УФИЦ РАН, зал заседаний). Тел./факс: (347)2356066. E-mail: [dissovetioh@xmail.ru](mailto:dissovetioh@xmail.ru).

Отзывы на автореферат направлять по адресу: 450075, Республика Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 141.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук и на официальном сайте Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по адресу: [http://ufaras.ru/wp-content/uploads/2026/09/LeontevDV\\_Dissertaciya.pdf](http://ufaras.ru/wp-content/uploads/2026/09/LeontevDV_Dissertaciya.pdf)

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2026 г.

Ученый секретарь диссертационного совета 24.1.218.02  
доктор химических наук, доцент



О.С. Травкина

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** В настоящее время в мире активно ведется поиск соединений, которые способны ингибировать ферменты, инициирующие патологические процессы. Перспективными лигандами молекулярных мишеней являются малые *N*-гетероароматические соединения, хемотипы которых представлены в ряде известных природных алкалоидов и синтетических лекарственных агентов. В современной органической и медицинской химии индольный каркас относится к наиболее востребованным структурным фрагментам и служит универсальной платформой для молекулярного дизайна. Благодаря своим физико-химическим свойствам, специфической реакционной способности и структурному сходству с эндогенными молекулами, индольное ядро обеспечивает высокую аффинность к различным рецепторам. В связи с этим химики-синтики разрабатывают методы получения новых производных индола, в том числе содержащие гетероатомные заместители в боковой цепи. Варьирование боковых цепей позволяет целенаправленно изменять сродство молекул к различным клеточным рецепторам, а также их терапевтические и токсические эффекты, которые в совокупности играют ключевую роль в разработке мультифункциональных биорегуляторов. Ввиду  $\pi$ -избыточной природы индольного каркаса, функционализация  $C(sp^2)$ -H связей в индолах преимущественно осуществляется с участием электрофильных реагентов и зачастую требует многостадийных подходов. В качестве рациональной альтернативы рассматриваются мультикомпонентные реакции (МКР) в одnoreакторном (*one-pot*) режиме, протекающие без выделения промежуточных продуктов. Гибридные молекулы, содержащие в своей структуре индольные, серо- и азотсодержащие фрагменты, рассматриваются как универсальные платформы для разработки новых высокоэффективных противовоспалительных, антимикробных и противоопухолевых средств. Следует отметить, что аминокислотные производные индола (например, триптофан, брассинин) принимают участие во множестве базовых биологических процессов. В то же время, для серосодержащих синтетических производных индола биоактивность остаётся малоизученной. Несмотря на очевидные преимущества МКР, к началу настоящего исследования в научной литературе отсутствовали сведения о систематическом тиометилировании 1*H*-индолов с формальдегидом и доступными *S*-нуклеофилами, а немногочисленные примеры носили эпизодический и несистематический характер. В связи с вышеизложенным, разработка эффективных методов получения новых серо- и азотсодержащих производных индола на основе мультикомпонентной реакции  $C(sp^2)$ -H-функционализации, является актуальной задачей современной органической химии.

**Степень разработанности исследуемой темы.** В лаборатории гетероатомных соединений Института нефтехимии и катализа УФИЦ РАН с 2003 года ведутся исследования мультикомпонентных реакций тиометилирования аминов и дикарбонильных СН-кислот с целью получения биологически активных

гетероциклов. Разработка одnoreакторных методов синтеза фармакологически значимых соединений проводится в соответствии с планом научно-исследовательских работ по теме «Конструирование насыщенных конденсированных и макрогетероциклических соединений на основе каталитических мультимолекулярных конденсаций, реакций рециклизации и кросс-замещения» (гос. задание FMRS-2025-0041). На момент начала исследований в научной литературе встречались примеры функционализации индолов посредством реакции кросс-сочетания с участием атомов C-2 и C-3 индольного каркаса. Однако, сообщения об одnoreакторном тиометилировании индолов с участием формалина и SH-кислот в условиях МКР и систематические исследования в этой области носят эпизодический характер. Между тем, именно такой подход позволяет эффективно вводить различные функциональные группы в структуру индола, а также формировать сложные молекулярные структуры и, таким образом, получать аналоги, представляющие интерес для медицины, сельского хозяйства и материаловедения.

**Соответствие паспорту заявленной специальности.** Тема и содержание диссертационной работы соответствуют паспорту специальности ВАК РФ 1.4.3. Органическая химия по направлению исследований: 1. Выделение и очистка новых соединений; 3. Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; 7. Выявление закономерностей типа «структура – свойство».

**Целью исследования является** разработка одnoreакторных методов синтеза перспективных для практического применения N,O,S-содержащих ациклических и конденсированных систем на основе мультикомпонентной реакции C(sp<sup>2</sup>)-H-функционализации индола и его производных с формальдегидом и S- или N,S-нуклеофилами.

**Задачи исследования.**

1) Изучение трёх- и четырёхкомпонентных реакций индолов (1*H*-индол, гетероауксин, грамин) с формальдегидом и S-нуклеофилами (меркаптаны, аминотиолы, сульфид натрия, сероуглерод – амины) в присутствии кислотных и основных катализаторов.

2) Разработка одnoreакторных методов синтеза новых аннелированных трициклических систем на основе реакции индолов с формальдегидом и 1,2-аминотиолами (2-аминоэтантол, *L*-цистеин).

3) Исследование четырёхкомпонентных реакций 1*H*-индола с формальдегидом, сероуглеродом с различными аминами (первичными, вторичными) и поиск каталитической системы, обеспечивающей селективное образование 1*H*-индол-3-ил-метилкарбамоидтиоатов, а также осуществление направленного синтеза гибридной молекулы, сочетающей индольный, пиразольный и сульфанилметильный фрагменты.

4) Первичный скрининг биологической активности полученных соединений (антимикробной, антиоксидантной, цитотоксической, противовоспалительной) методами *in vitro*, *in vivo* и *in silico*.

**Научная новизна.** С использованием однореакторного способа C(sp<sup>2</sup>)-H-функционализации 1*H*-индолов формальдегидом и меркаптанами или сульфидом натрия получены новые 2,3-сульфанилметилиндолы.

Впервые осуществлена однореакторная гетероциклизация 1*H*-индолов с формальдегидом и 1,2-аминотиолами, приводящая к новому классу аннелированных трициклических систем – тетрагидро-1*H*-1,4,6-тиадиазоцино[4,3- $\alpha$ ]индолам. Разработана четырёхкомпонентная реакция 1*H*-индола, формальдегида, CS<sub>2</sub> и вторичных аминов, проходящая с образованием 1*H*-индол-3-ил-метилкарбамодитиоатов.

Впервые синтезирован новый класс гибридных молекул, сочетающих индольный, пиразольный (пиразолоновый) и сульфанилметильный фрагменты.

**Теоретическая значимость.** На основании имеющихся литературных и экспериментальных данных (идентификация промежуточных структур методами ВЭЖХ и масс-спектрометрии высокого разрешения HRMS) предложена схема конкурентных превращений в системе «индол – формальдегид – тиол», объясняющая образование как целевых сульфанилметилиндов, так и побочных продуктов (ди(1*H*-индол-3-ил)метана, 1,3-оксатиолана). Показано, что при наличии функционального заместителя в С-3 положении индольного ядра (метилкарбоксыльная, метиламиновая группа) реакция тиометилирования проходит по атому С-2. Охарактеризована термическая лабильность новых аннелированных тиадиазоцианоиндолов. Предложены новые подходы к конструированию гибридных молекул индола с другими гетероциклическими фармакофорами, для которых проведён сравнительный анализ параметров связывания двух скоринговых функций циклооксигеназ (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) с целью прогнозирования противовоспалительной активности.

**Практическая значимость.** Разработаны препаративные способы синтеза новых типов экзоциклических N,O,S-производных индола и конденсированных гетероциклических систем – 3-сульфанилметилиндов, 2-сульфанилметилгетероауксинов, тетрагидро-1*H*-1,4,6-тиадиазоцино[4,3- $\alpha$ ]-гетероауксинов, N-метил-2-сульфанилметилиндов. Выявлены соединения-лидеры в результате первичного скрининга противомикробной, антиоксидантной и цитотоксической активности полученных соединений *in vitro*, исследования *in silico* противовоспалительной активности на связывание с изоформами ЦОГ-1,2, а также противовоспалительной активности *in vivo* на модели остеоартрита.

**Методология и методы исследования.** В работе использовались стратегии диверсифицированно-ориентированного синтеза (DOS), катализа, *one-pot* синтеза для разработки новых МКР с целью получения библиотеки сульфанилзамещенных индолов и их производных. Строение полученных соединений установлено с применением современных методов исследования структуры веществ: ИК, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, гомо- и гетеро-ядерной ЯМР (<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H COSY, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HSQC, <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC) спектроскопии и масс-спектрометрии (ГХ-МС и HRMS). Биологические испытания проводились с использованием стандартных методик, включая эксперименты *in vitro* и *in vivo*.

### **Положения, выносимые на защиту.**

- 1) Исследование трёхкомпонентных реакций 1*H*-индолов с формальдегидом и S- или N,S-нуклеофилами.
- 2) Предложены четырёхкомпонентные реакции 1*H*-индолов с формальдегидом, сероуглеродом и аминами.
- 3) Направленный синтез гибридных молекул сульфанилметилиндола с пиразольными ядрами.
- 4) Первичный скрининг противомикробной, цитотоксической, антиоксидантной и противовоспалительной активности синтезированных соединений. Результаты оценки молекулярного докинга для определения связывания с изоформами циклооксигеназ.

**Публикации.** По результатам научного исследования опубликовано 5 статей в журналах, в том числе рекомендованных ВАК и входящих в международные базы цитирования Scopus и Web of Science, 6 докладов на российских конференциях, 3 патента Российской Федерации.

**Степень достоверности.** Достоверность полученных результатов подтверждается экспериментальными данными, полученными с использованием современных физико-химических методов установления структур органических молекул: ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , DEPTQ, гомо- ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY) и гетероядерных ( $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC) методов ЯМР, ИК-спектроскопии, хромато-масс-спектрометрии ГХ-МС и масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS).

**Апробация работы.** Материалы диссертационной работы докладывались и обсуждались на VI Молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2022), III Всероссийской молодежной научно-практической конференции, посвященной 90-летию со дня рождения академика Генриха Александровича Толстикова (Уфа, 2023), Всероссийской конференции, посвященной научному наследию Михаила Григорьевича Кучерова (Санкт-Петербург, 2024), III Всероссийской школе-конференции по медицинской химии для молодых ученых «MedChemSchool-2025» (Уфа, 2025), два доклада на X Всероссийской молодежной конференции (Уфа, 2025).

**Личный вклад автора.** Определение темы диссертационной работы, целей и задач исследования проводилось автором совместно с научным руководителем. Личный вклад автора состоит в поиске, анализе и систематизации литературных данных о последних достижениях в области функционализации индолов. Автором проведено изучение литературы и выполнена поисковая экспериментальная работы по получению 2(3)-сульфанилметилиндолов в присутствии различных катализаторов, а также выделение и очистка соединений и установление их структуры физико-химическими методами анализа. Осуществлена наработка библиотеки соединений для скрининга биологической активности с интерпретацией полученных данных, подготовка заявок на изобретения и написание статей.

**Структура и объём диссертационной работы.** Научно-квалификационная работа изложена на 105 страницах машинописного текста, включает 22 схемы, 20 рисунков, 5 таблиц. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения и выводов, списка сокращений и условных обозначений, а также списка литературы (127 наименований).

**Благодарности.** Автор выражает искреннюю благодарность: д.х.н., проф. Ахметовой В.Р. и к.х.н. Ахмадиеву Н.С. за научное руководство, ценные рекомендации и помощь при выполнении работы; зав. лабораторией гетероатомных соединений ИНК УФИЦ РАН д.х.н. Махмудияровой Н.Н. за обсуждение результатов и методическую поддержку; сотрудникам и зав. лабораторией структурной химии ИНК УФИЦ РАН д.х.н., проф. Халилову Л.М. за проведение и обсуждение физико-химических исследований синтезированных соединений; д.х.н., проф. Хайруллиной В.Р. (УУНиТ) за выполнение вычислительной части по определению способности полученных соединений связываться с изоформами ЦОГ-1,2; к.б.н. Галимзяновой Н.Ф. и к.б.н. Рябовой А.С. (УИБ УФИЦ РАН) за проведение первичного скрининга антимикробной активности полученных соединений; к.м.н. Мочалову К.С. (БГМУ) за оценку антиоксидантной активности целевых соединений; м.н.с. Ишметовой Д.В. и член.-корр. РАН Вахитовой Ю.В. (ИБГ УФИЦ РАН) за проведение скрининга цитотоксической активности amino- и серосодержащих производных индола; д.б.н., проф. Перфиловой В.Н., д. фарм. н. Сиротенко В.С., к.м.н. Прокофьеву И.И. и Сагалаеву М.А. (ВолгГМУ) за организацию *in vivo* скрининга противовоспалительной активности N,S-производных индола.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В данном исследовании предложены четыре подхода к тиометилированию индолов: с участием систем «CH<sub>2</sub>O – тиолы», «CH<sub>2</sub>O – аминотиолы», «CH<sub>2</sub>O – сульфид натрия» и «CH<sub>2</sub>O – сероуглерод – амины». В качестве азотсодержащих объектов исследования использовались: 1*H*-индол **1a**, 2-(1*H*-индол-3-ил)-уксусная кислота (гетероауксин) **1b** и 1-(1*H*-индол-3-ил)-диметил-метанамин (грамин) **1c**.

### 1. Однореакторное тиометилирование индолов с помощью формальдегида и меркаптанов

В качестве исходной мультикомпонентной реакции (МКР) было изучено взаимодействие 1*H*-индола **1a** с CH<sub>2</sub>O и 2-меркаптоэтанолом в присутствии кислот и оснований Льюиса, Бренстеда (Схема 1). Показано, что в присутствии фосфорного ангидрида (30 мол.%) в среде хлористого метилена образуется целевой продукт **2a** с выходом 56 % (данные ВЭЖХ), а также ди(1*H*-индол-3-ил)метан (арундин) **3** и 1,3-оксатиолан **4**.

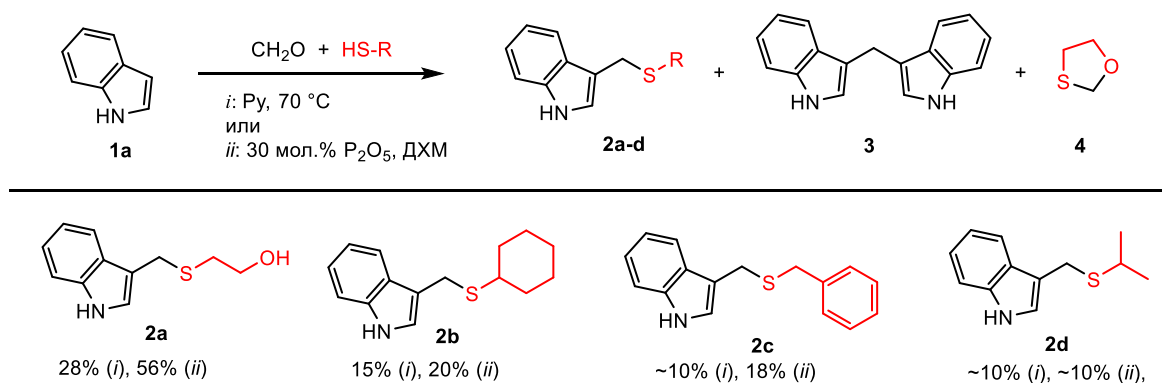


Схема 1 – МКР 1*H*-индола с формальдегидом и тиолами

В присутствии 10 мол.% кислотных катализаторов  $\text{Sm}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (13 %),  $\text{H}_3\text{PO}_4$  (24 %),  $\text{PdCl}_2$  (16 %) селективность по соединению **2a** снижается. В присутствии основных катализаторов (Py,  $\text{NaHCO}_3$ , ТЭА) конверсия индола снижается, выход **2a** составляет 28 %, 23 % и 12 % соответственно. Использование tandemного катализатора  $\text{NaOH} / \text{I}_2$  приводит к образованию **2a** с выходом 31 %. При тиометилировании 1*H*-индола **1a** с формальдегидом и другими монотиолами в разработанных условиях (30 мол.%  $\text{P}_2\text{O}_5$ , ДХМ) выход **2b–d** варьировался от 5 до 20 %, в то время как выход продукта **3** увеличивался.

С использованием метода ГХ-МС изучен маршрут реакции индола **1a** с формальдегидом и 2-меркаптоэтанолом. Установлено, что данная реакция имеет несколько направлений (Схема 2). Так, в реакционной массе фиксировались промежуточные соединения: индоксил **A**, (1*H*-индол-3-ил)метанол **C**, 3-метилтен-3*H*-индол **D**, для которых проявлялись сигналы молекулярных ионов с  $m/z$  133, 147 и 130 соответственно. Spiro(индол-3,2'-оксиран) **B** был зафиксирован в виде иона с  $m/z$  144.0425  $[\text{M}-\text{H}]^-$  методом масс-спектрометрии высокого разрешения (ионизация электрораспылением (ИЭС) в режиме отрицательно заряженных ионов).

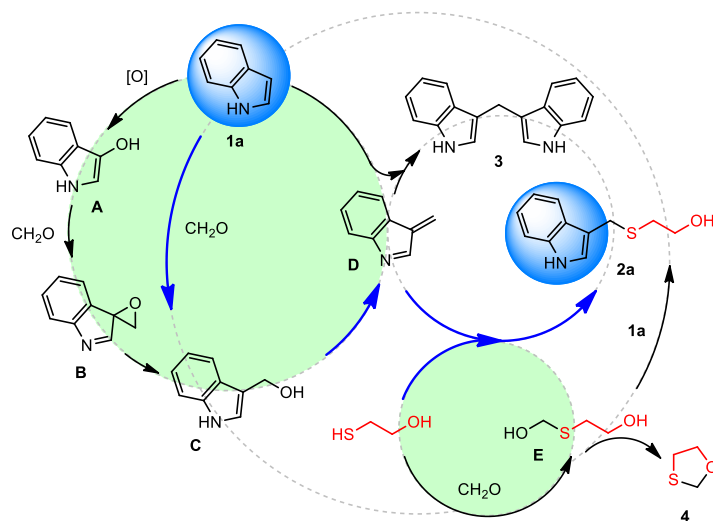


Схема 2 – Предполагаемый маршрут реакции 1*H*-индола с формальдегидом и 1,2-меркаптоэтанолом

(1*H*-Индол-3-ил)-метанол **С** образуется из 1*H*-индола **1a** и формальдегида под действием кислотных катализаторов или из индоксила **A** через спиро(индол-3,2'-оксиран) **B** в окислительно-восстановительных условиях и далее трансформируется в 3-метилден-3*H*-индол **D**. Последний подвергается нуклеофильной атаке со стороны 2-меркаптоэтанола и 1*H*-индола **1a** с образованием соединений **2a** и **3**. Тиоацеталь формаля **E**, генерируемый *in-situ* из 2-меркаптоэтанола и формальдегида под действием кислотных катализаторов или высокой температуры, реагирует с **1a**, приводя к целевому продукту **2a** и 1,3-оксатиолану **4**. Отметим, что повышение температуры реакции тиометилирования способствовало увеличению выхода соединений **3** и **4**, тогда как изменений выхода продукта **2a** не наблюдалось.

Реакционноспособным производным индола является индолил-3-уксусная кислота **1b**, известная своими природными функциями по регулированию роста растений в качестве гормона гетероауксина. Реакция субстрата **1b** в режиме *one-pot* с формальдегидом и меркаптанами приводит к образованию 2-сульфанилметилзамещённых гетероауксинов **5a–f** с выходами 20–98 % (Схема 3). Промежуточный продукт **F** был зарегистрирован в масс-спектре HRMS в виде положительно заряженных ионов с  $m/z$  228.0586  $[M+Na]^+$  и 250.0401  $[M+2Na-H]^+$ .

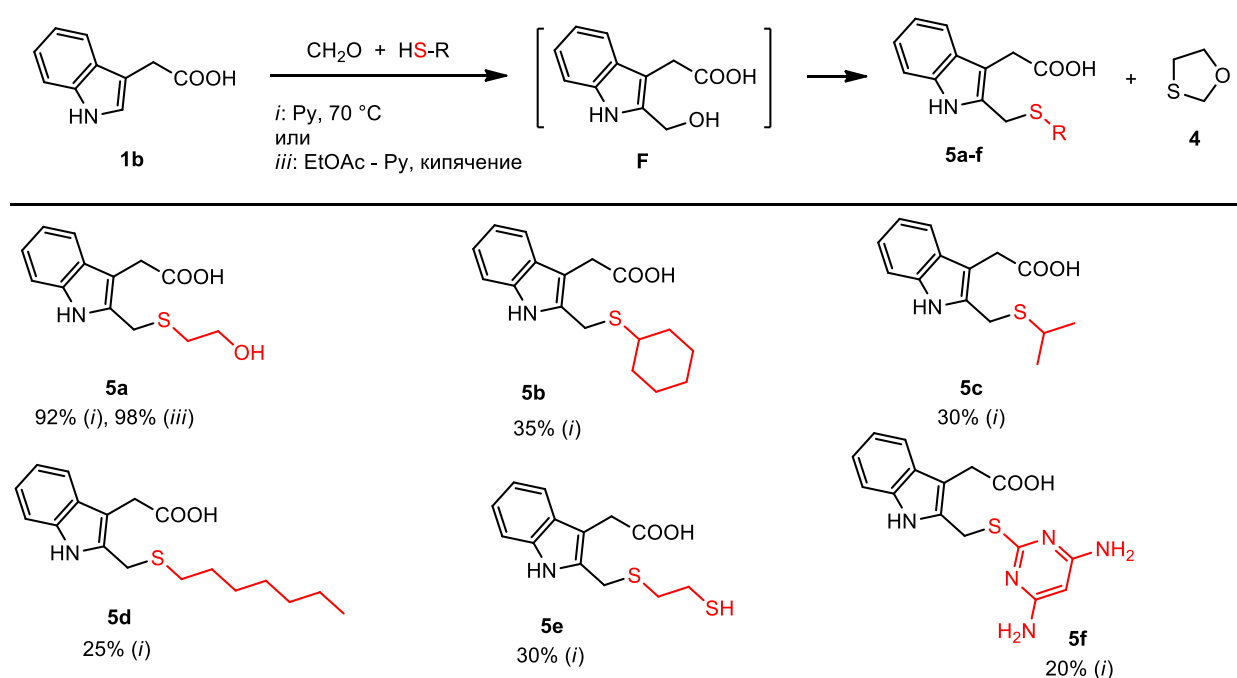


Схема 3 – Реакция тиометилирования гетероауксина с формальдегидом и меркаптанами с получением соединений **5a–f**

## 2. Однореакторная гетероциклизация индолов с формальдегидом и аминотиолами

Реакция 1*H*-индола **1a** с формальдегидом, 2-аминоэтанттиолом (в виде гидрохлорида) и вторичными аминами осуществляется в среде пиридина при

нагревании. В результате формируются аннелированные гетероциклические структуры **7a–d** с выходом по массе 25–52 % (Схема 4). Побочным продуктом является 1*H*-индол-3-илкарбинол **6**. Для молекул **7a–d** в условиях химической ионизации при атмосферном давлении (APCI HRMS) при температуре ~200 °C детектируются пики сигналов, появляющиеся в результате соударения с газом-носителем азотом в тандемном масс-спектрометре или термоиндуцированной фрагментации (Рисунок 1).

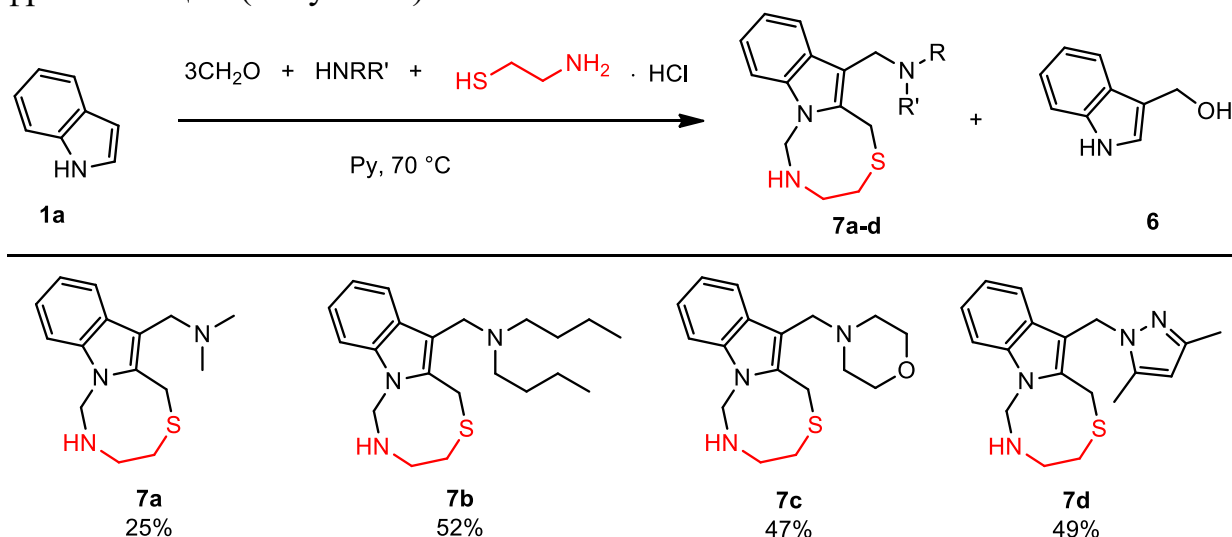


Схема 4 – Однореакторное получение соединений **7a–d**

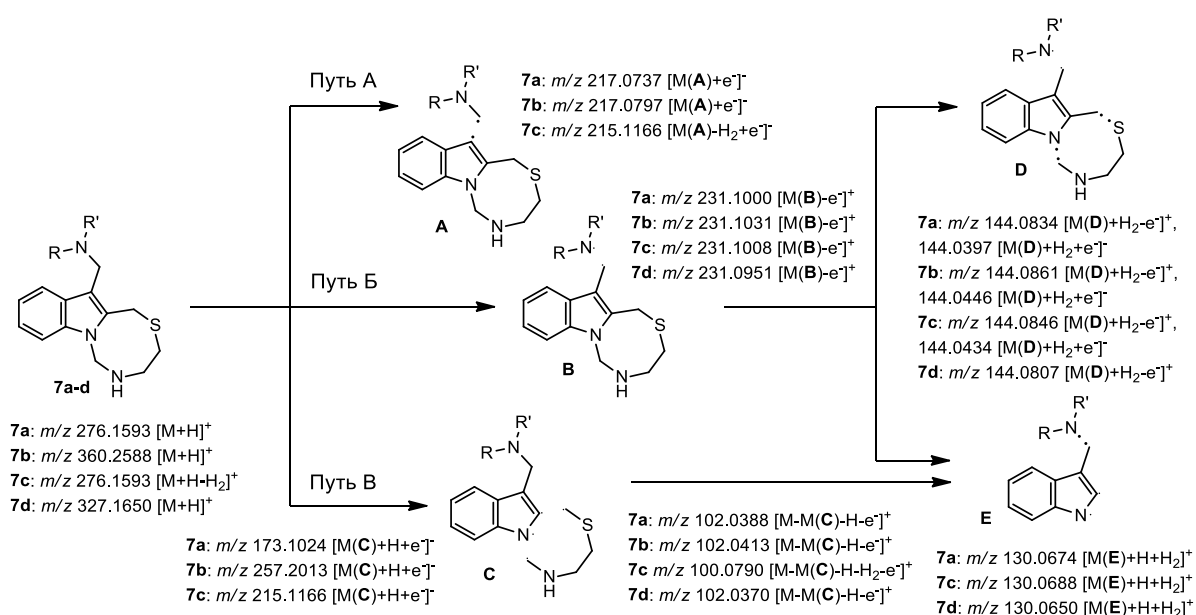


Рисунок 1 – Спекулятивные общие каналы распада для соединений **7a–d** по данным масс-спектрометрии (APCI MS и MS-MS).

Гетероауксин **1b** и грамин **1c** реагируют с формальдегидом и N,S-бинуклеофильными реагентами более селективно по сравнению с незамещённым 1*H*-индолом **1a** (Схема 5). Так, превращение гетероауксина **1b** и грамина **1c** под

действием формальдегида и 1,2-аминотиолов приводит к образованию конденсированных трициклических структур **7e–g** с выходами 67-90 %.

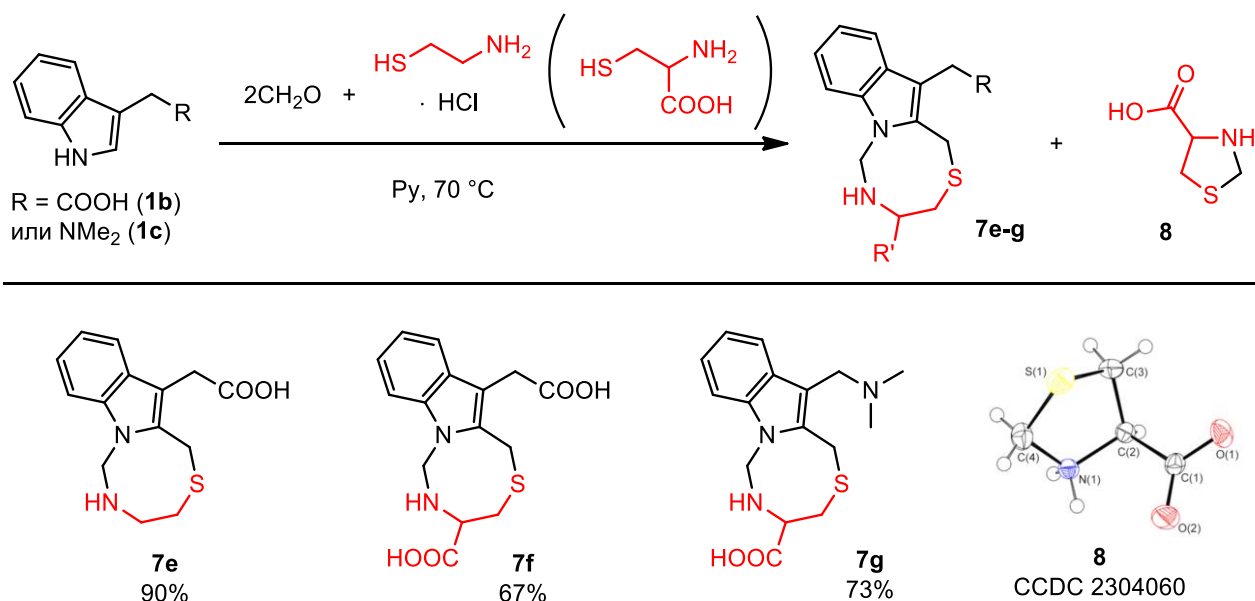


Схема 5 – Трёхкомпонентный синтез соединений **7e–g**

### 3. Трёхкомпонентная реакция индолов с формальдегидом и $\text{Na}_2\text{S}$

Ранее установлено [Licari, J.J. Dougherty, G. // JACS. – 1954. – V. 76(15). – P. 4039-4040], что реакция грамина **1c** с  $\text{Na}_2\text{S}$  в воде селективно приводит к образованию бис[(1*H*-индол-3-ил)метил]сульфана **9**. Однако при проведении трёхкомпонентной реакции 1*H*-индола **1a** с формальдегидом и  $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$  в воде вместо ожидаемого продукта **9** образуется исключительно ди(1*H*-индол-3-ил)метан **3**. При проведении реакции в *n*-бутаноле продукт **9** формируется наряду с побочными соединениями – 3-бутоксиметилиндолом **2e** и арундином **3** в соотношении 1:1:0.7. При замене индола на гетероауксин **1b** в данной реакции вместо ожидаемого сульфида образуется ранее не описанный продукт оксиметилирования **5g** с выходом 45 %. Грамин **1c** также реагирует с сульфидом натрия в среде *n*-бутанола с получением сульфида **9** с выходом 35 %. В этом эксперименте также наблюдается образование двухкомпонентного продукта конденсации бутанола с грамином **1c** – 3-(бутоксиметил)-1*H*-индола **2e** с выходом 47 %. Данная реакция, промотируемая  $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ , проходит с выделением газообразного диметиламина (Схема 6).

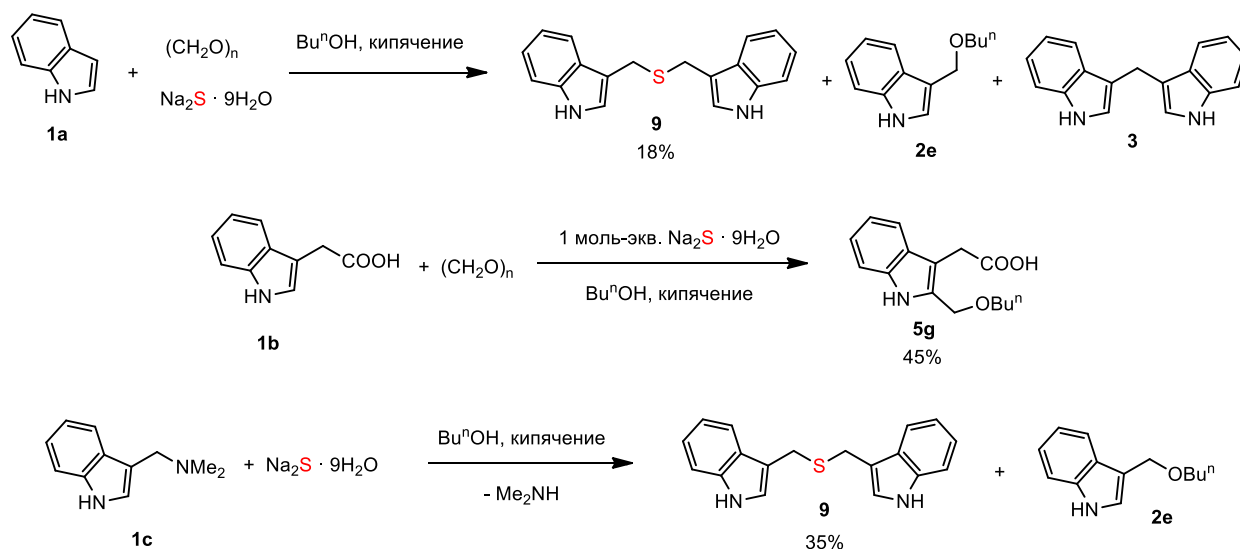


Схема 6 – Реакция сульфида натрия с формальдегидом и индолами **1a–c**

#### 4. Четырёхкомпонентная реакция 1*H*-индола с формальдегидом, сероуглеродом и аминами

Следующим этапом исследования было изучение четырёхкомпонентной реакции индола **1a** с формальдегидом, сероуглеродом и различными аминами. С целью синтеза 3-индол-3-ил-метил-дитиокарбаматов проведено систематическое изучение новых условий реакции с участием индола **1a** в присутствии различных растворителей и катализаторов (Схема 7). Так, 2-аминоэтансульфоновая кислота (таурин) участвует в мультикомпонентном взаимодействии с 1*H*-индолом **1a**, параформальдегидом и сероуглеродом в отсутствие катализатора с образованием смеси соединений **3** и **10** в соотношении 1:1. При добавлении двух моль-эквивалентов NaOH формируются 2,2'-(2-тиоксо-1,3,5-тиадиазинан-3,5-диил)бисэтан-1-сульфонат натрия **11** и арундин **3**. Использование одного моль-эквивалента иодида *N*-метилпиридиния ([PyMe]<sup>+</sup>I<sup>−</sup>) позволило вовлечь сероуглерод в реакцию с формированием дитиокарбаматного фрагмента в продукте **12**. Наличие дитиокарбаматной группы (-S-C(=S)-N-) в молекуле подтверждается сигналом в спектре ЯМР <sup>13</sup>C в области δ<sub>C</sub> 207.1 м.д. С помощью метода диссоциативной ионизации (CID), помимо родительского иона *m/z* 329.0217 [M-H]<sup>−</sup> молекулы **12**, также зарегистрированы пики сигналов фрагментации ионов: NH·(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H (*m/z* 124.0123), C·(S)N·(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>H (*m/z* 165.9701), S·C(S)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>3</sub><sup>−</sup> (*m/z* 198.9515), что подтверждает структуру соединения **12**. Наряду с целевым продуктом **12**, образуются также соединение **3** и 1*H*-индол-3-илметиламиноэтансульфоновая кислота **10**.

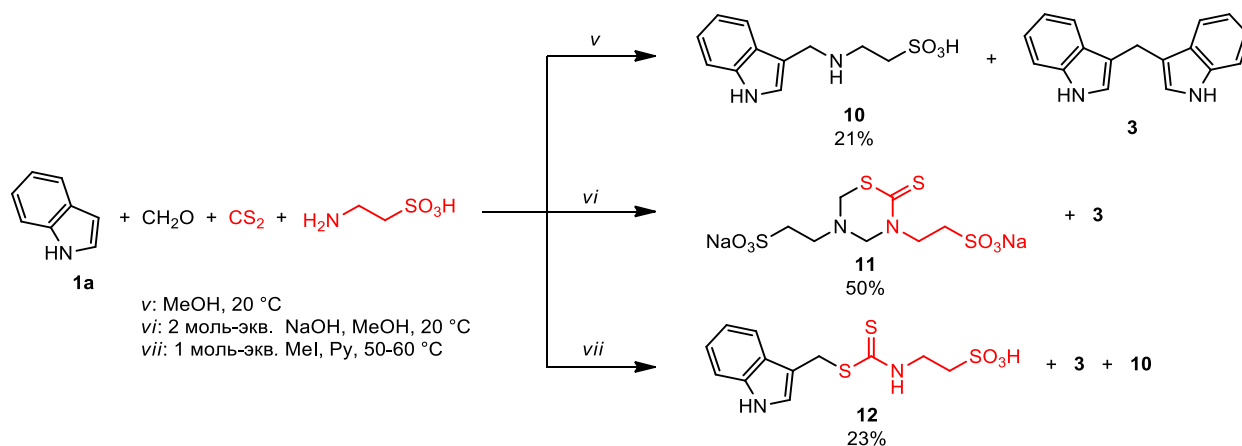


Схема 7 – Четырёхкомпонентная реакция 1*H*-индола с формальдегидом, сероуглеродом и таурином

Впервые изучена МКР 1*H*-индола **1a** с  $CH_2O$ ,  $CS_2$  и анилином (Схема 8). Установлено, что исследуемая реакция в ранее разработанных условиях проходила с низкой селективностью, с образованием значительного набора нецелевых соединений. Так, методами ВЭЖХ и HRMS реакционной массы было зафиксировано, что основным соединением в случае кислотного катализа ( $ZnCl_2 \cdot 2H_2O$ ,  $Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$ ,  $PhCOOH$ ) является индол-3-илметил-N-анилин **13** (выход до 63 %), в среде полярных апротонных растворителей (ДМФА, пиридин, ДМСО) дифенилтиомочевина **14** (выход до 50 %). В среде пиридина в присутствии метилиодида основными продуктами являются индол-3-илметил-N-анилин **13** и индолин-3-илиден-анилин **16** с выходами 45 % и 33 %, соответственно. В минорных количествах также обнаружены соединения **3**, **9**, **15** и **17–23**, промежуточные продукты **A–D** и **G**. Продукты **3**, **13–16** и **21** были успешно разделены и выделены в чистом виде методом колоночной хроматографии с градиентным элюированием на силикагеле (хлороформ → этилацетат → метанол). Целевой (1*H*-индол-3-ил)метилфенилкарбамодитиоат **17** был детектирован методом HRMS в следовых количествах. Низкая селективность реакции, вероятно, обусловлена многообразием конкурирующих вариантов реакций кросс-сочетания анилина с субстратами и промежуточными соединениями.

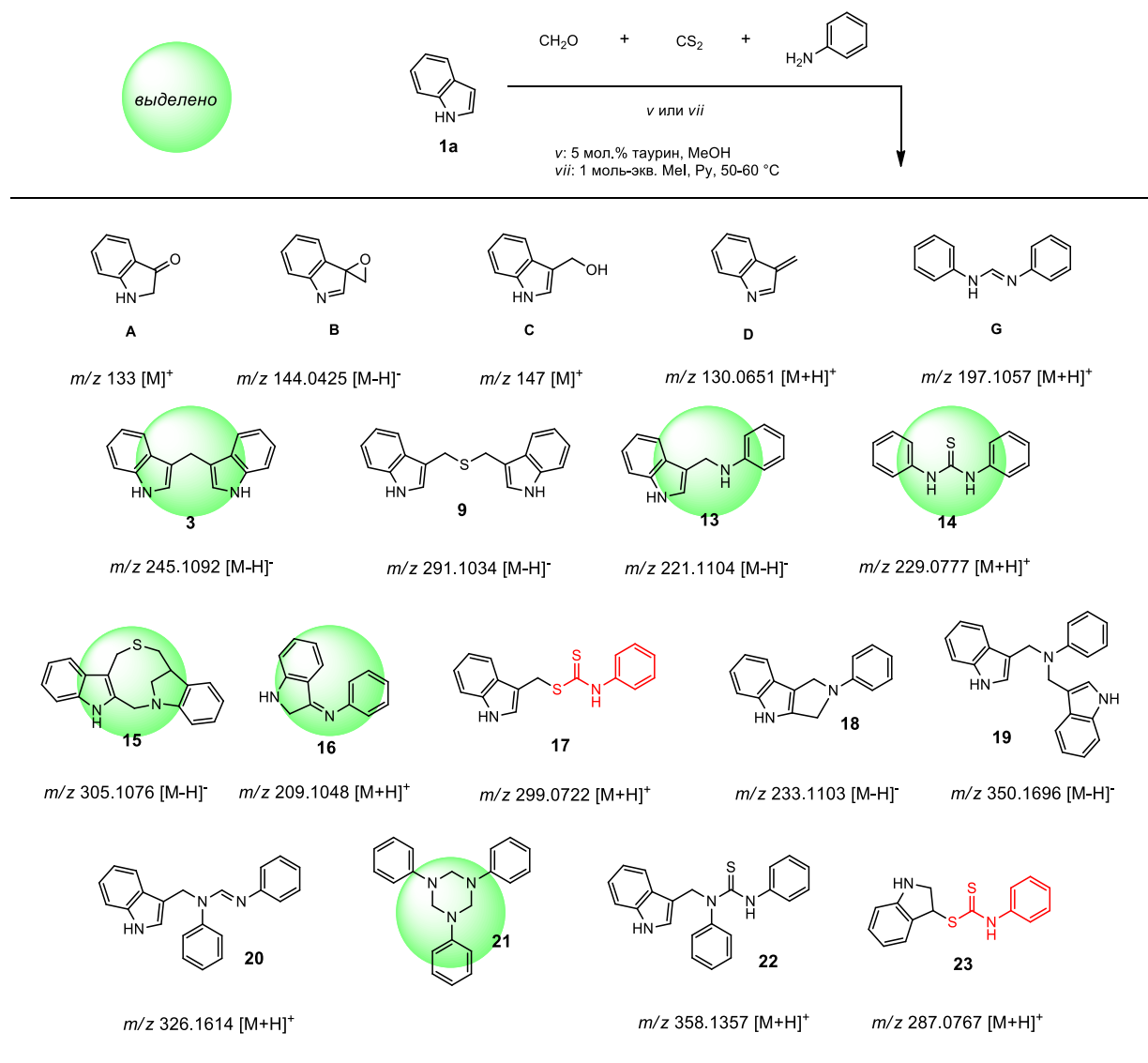


Схема 8 – Четырёхкомпонентная реакция 1*H*-индола с формальдегидом, сероуглеродом и анилином

Реакция 1*H*-индола **1a** с формальдегидом, сероуглеродом и вторичными насыщенными аминами (диметиламин, дибутиламин, морфолин) при катализе таурином (дигидратом хлорида цинка) в метаноле или диоксане приводит к образованию целевых 1*H*-индол-3-ил-метилкарбамотиоатов **24** с выходами 20–91 %. В качестве побочных продуктов реакции образуются аминометилированные индолы **1c**, **25**, **26** и арундин **3** (Схема 9). Следует отметить, что в смеси было обнаружено соединение **9**, как и в случае реакции с анилином, которое вероятно, образуется в результате *in-situ* генерации сероводорода из CS<sub>2</sub>.

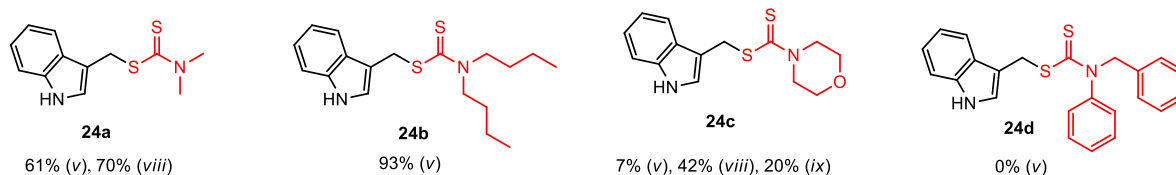
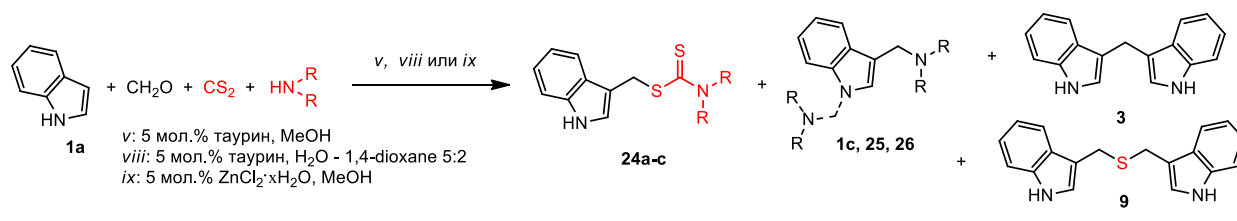


Схема 9 – Четырёхкомпонентная реакция 1*H*-индола с формальдегидом, сероуглеродом и вторичными аминами

Разработанные условия реакции были использованы на примере производных пиразол(он)ов (Схема 10). Однако, МКР с их участием не приводила к образованию целевых 1*H*-индол-3-ил-метилкарбамодитиоатов. Например, в случае 4-аминоантипирина образуется 4-метилкарбамодитио-антипирин **27**, а с участием пиразола – гидроксиметил-3,5-диметилпиразол **28**.

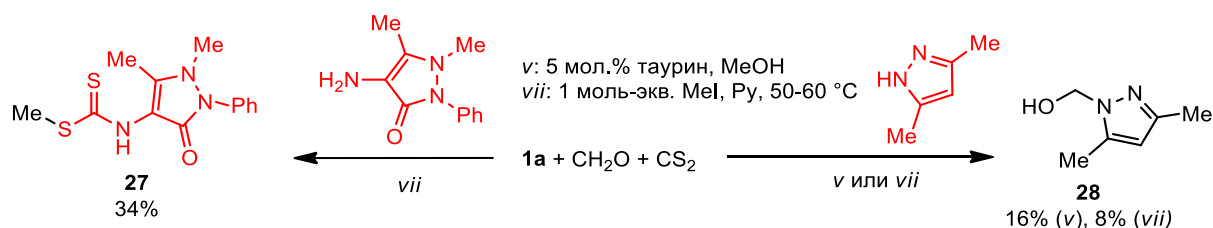


Схема 10 – Четырёхкомпонентная реакция 1*H*-индола с формальдегидом, сероуглеродом и пиразол(он)ами

## 5. Направленный синтез гибридных молекул индола и гидразин-содержащих циклов

Обзор литературы показал, что конъюгаты индола с фармакофорными фрагментами зачастую проявляют множественную биологическую активность. Нами проведён направленный синтез гибридной молекулы, структурно сходной с нестероидным противовоспалительным препаратом (НВПС) индометацином, оказывающим неблагоприятное воздействие на желудочно-кишечный тракт. Для уменьшения побочных эффектов сама модификация стартовой молекулы **1b** включала введение в положение С-2 метилсульфанилэтанольного фрагмента (комплементарность с биологическими мишенями) и замену карбоксильной группы на пиразольный гетероцикл (повышение селективности в отношении ЦОГ-2).

Первый этап многостадийного синтеза целевой молекулы **32** заключался в этерификации ранее полученного соединения **5a** в метаноле в присутствии каталитического количества соляной кислоты, проходившей с образованием эфира **29**. Гидразид **30** селективно синтезируют путём реакции **29** с гидразингидратом в этаноле в присутствии каталитических количеств соляной кислоты. Выход целевого продукта **30** составляет 70 %. На основе гидразида **30** гетероциклизацией с ацетилацетоном в среде кипящего этанола был получен замещённый пиразол **32** с выходом 58 %. Если использовать формальдегид вместо ацетилацетона, то в среде метанола происходит гетероциклизация гидразида **30** в продукт **31**. Соединение **32** также можно получить реакцией продукта **5a** с 3,5-диметилпиразолом в среде хлороформа в присутствии 1,3-дициклогексилкарбодиимида (ДЦК) с выходом 61 % (Схема 11).

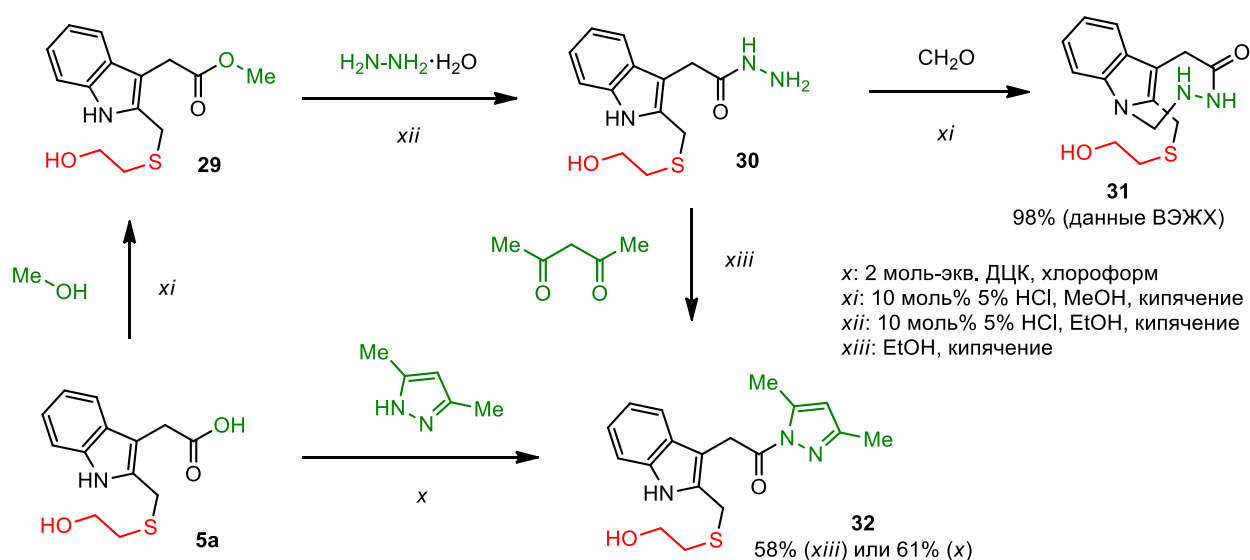


Схема 11 – Многостадийный синтез гибридной молекулы на основе 2-[(гидроксиэтил)сульфанилметил]-индол-3-ил уксусной кислоты **5a**

В масс-спектре молекулы **32** наблюдаются пики сигналов положительно заряженного квазимолекулярного иона  $[\text{M}+\text{H}]^+$  с  $m/z$  344.1471, ( $\Delta = 0.0044$   $m/z$ , 344.1427  $m/z$  теоретический) в воде или  $m/z$  344.1417 ( $\Delta = 0.0010$   $m/z$ ) в ДМСО. При этерификации карбоксильной группы в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  соединения **29** появляется реперный сигнал метокси-группы в районе  $\delta_{\text{C}}$  52.2 м.д и его исчезновение после трансформации **29** в гидразид **30**. Помимо этого, после присоединения к гетероауксину **1b** сульфанилметильной группы сигнал метиленовой группы между фрагментами индола и карбоксила смещается в более сильное поле: для соединения **5a** это значение составило  $\delta_{\text{C}}$  47.7 м.д., для соединений **29**, **30**, **32** –  $\delta_{\text{C}}$  47.7 м.д., 47.5 м.д. и 41.2 м.д. соответственно.

## 6. Теоретический прогноз биологической активности *in silico*

**Анализ биодоступности.** Для соединений **1b**, **5a**, **29**, **30**, **32** выполнен предикторный анализ биодоступности, токсичности и соответствие эмпирическому правилу пяти Липински (программный сервис GUSAR и OSIRIS). Все соединения показали хорошую потенциальную абсорбцию и проницаемость. Соединения **29** (logP 1.26, TPSA 98.62) и **32** (logP 2.11, TPSA 96.21) соответствуют критериям пероральной биодоступности.

**Молекулярный докинг.** Методом молекулярного докинга (AutoDock 4.2 и AutoDock Vina 1.2.0) рассчитана энергия связывания ( $E_{\text{bind}}$ ) с изоформами ЦОГ (Таблица 1, Рисунок 2). Согласно результатам расчётов, лиганды **5a**, **29** и **30** будут обладать довольно низким сродством к активному центру ЦОГ-1. В случае ЦОГ-2, по данным программы AutoDock 4.2.6, лиганды **5a**, **29** и **30**, кроме соединения **32**, демонстрируют относительно невысокую аффинность к активному центру ЦОГ-2. В то же время, на основе результатов докинга, полученных с использованием оценочной функции AutoDock Vina 1.2.0, практически все лиганды обладают сходной аффинностью, которая находится на уровне препарата сравнения, известного НПВП индометацина ( $E_{\text{bind}} = -7$  ккал/моль).

Таблица 1 – Энергия связывания ( $E_{\text{bind}}$ , ккал/моль) с ЦОГ-1 и ЦОГ-2

| Соединение                 | $E_{\text{bind}}$ ЦОГ-1, ккал/моль |               | $E_{\text{bind}}$ ЦОГ-2, ккал/моль |               |
|----------------------------|------------------------------------|---------------|------------------------------------|---------------|
|                            | AD* 4.2.6                          | AD Vina 1.2.0 | AD 4.2.6                           | AD Vina 1.2.0 |
| Диклофенак                 | -8.4                               | -7.5          | -7.6                               | -8.6          |
| Нимесулид                  | -8.1                               | -8.1          | -8.0                               | -7.9          |
| Арахидоновая кислота       | -5.8                               | -6.0          | -6.5                               | -6.3          |
| Индометацин                | -10.7                              | -8.8          | -8.4                               | -8.9          |
| Гетероауксин ( <b>1b</b> ) | -6.3                               | -7.3          | -5.7                               | -7.1          |
| <b>5a</b>                  | -5.5                               | -6.4          | -6.0                               | -7.1          |
| <b>29</b>                  | -6.4                               | -6.4          | -5.9                               | -7.1          |
| <b>30</b>                  | -6.2                               | -6.8          | -6.5                               | -7.2          |
| <b>32</b>                  | -8.3                               | -8.3          | -8.0                               | -7.1          |
| <b>7f</b>                  | -6.4                               | **            | -7.2                               | -7.0          |
| <b>7g</b>                  | -6.1                               | -4.5          | -6.7                               | -6.5          |
| <b>10</b>                  | -6.9                               | -7.8          | -5.8                               | -7.0          |

\*AutoDock; \*\*Не комплементарно

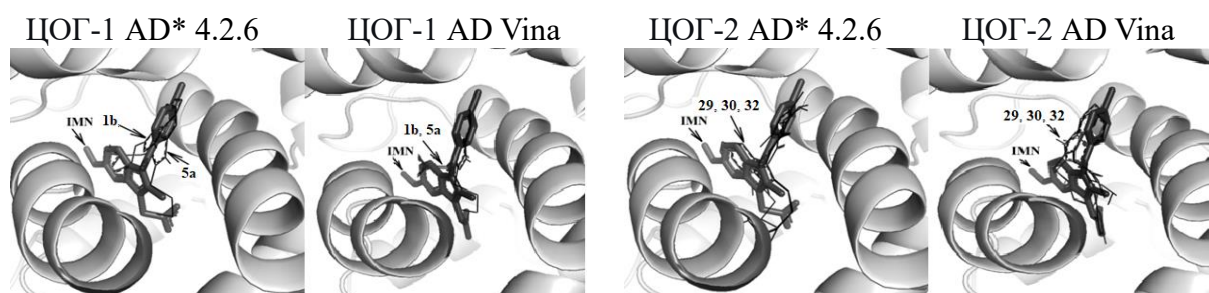


Рисунок 2 – Позиционирование лигандов **IMN**, **1b**, **5a**, **29**, **30**, **32** в изоформах циклооксигеназы

## 7. Оценка биологической активности сульфанилметилиндолов

**Антимикробная активность *in vitro*.** Проведён первичный скрининг антимикробной активности полученных серосодержащих соединений индола против фитопатогенных грибов (*B. sorokiniana*, *B. cinerea*, *F. oxysporum*, *R. solani*) и бактерий (*B. subtilis*, *P. mandelii*) (Таблица 2). Соединение **24a** показало выраженную активность: ингибирование *B. Cinerea* и *R. solani*, зоны задержки 13.6 мм (*B. sorokiniana*) и 8.8 мм (*F. oxysporum*), а также подавление роста *B. subtilis*. Соединения **24c** и **25c** проявили слабую фунгистатическую активность против *B. cinerea*, а **5a–e**, **7f** – только против *R. solani*.

Таблица 2 – Антимикробная активность (зоны задержки роста, мм)

| Соединение      | <i>Bipolaris sorokiniana</i> | <i>Botrytis cinerea</i> | <i>Fusarium oxysporum</i> | <i>Rhizoctonia solani</i> | <i>Bacillus subtilis</i> | <i>Pseudomonas mandelii</i> |
|-----------------|------------------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| контроль        | Спорообразование             | Спорообразование        | Спорообразование          | Образование хламидоспор   | Рост бактерий            | Рост бактерий               |
| ДМСО            | *                            | *                       | *                         | *                         | *                        | 9.6±0.8                     |
| Флуконазол      | 20.7 ± 1.2                   | *                       | *                         | 25.8 ± 2.1                | -                        | -                           |
| <b>1b</b>       | *                            | *                       | *                         | *                         | *                        | 10.6±1.1                    |
| <b>1c</b>       | *                            | *                       | *                         | *                         | -                        | -                           |
| <b>5a–e, 7f</b> | *                            | *                       | *                         | **                        | -                        | -                           |
| <b>24a</b>      | 13.6±2.0                     | Нет роста               | 8.8±1.9                   | Нет роста                 | Нет роста                | 13.4±2.0                    |
| <b>24c</b>      | *                            | **                      | *                         | *                         | 22.8±2.9                 | *                           |
| <b>25c</b>      | *                            | **                      | *                         | *                         | 25.9±3.7                 | *                           |

\*нет зоны действия; \*\*задержка роста

**Антиоксидантная активность *in vitro*:** Оценка хемилюминесценции липопероксидации показала, что соединение **5f** проявляет антиоксидантную активность на уровне природного *L*-цистеина (Рисунок 3).

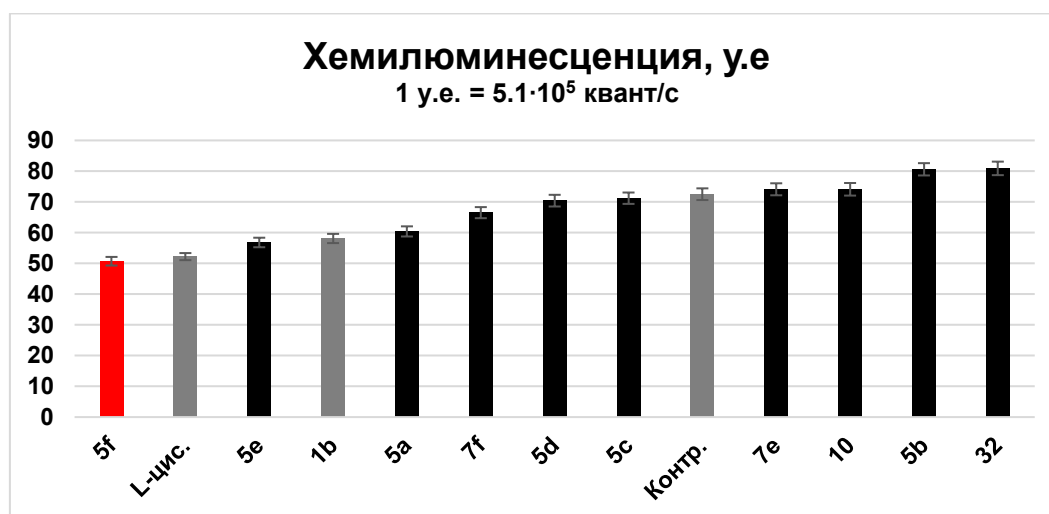
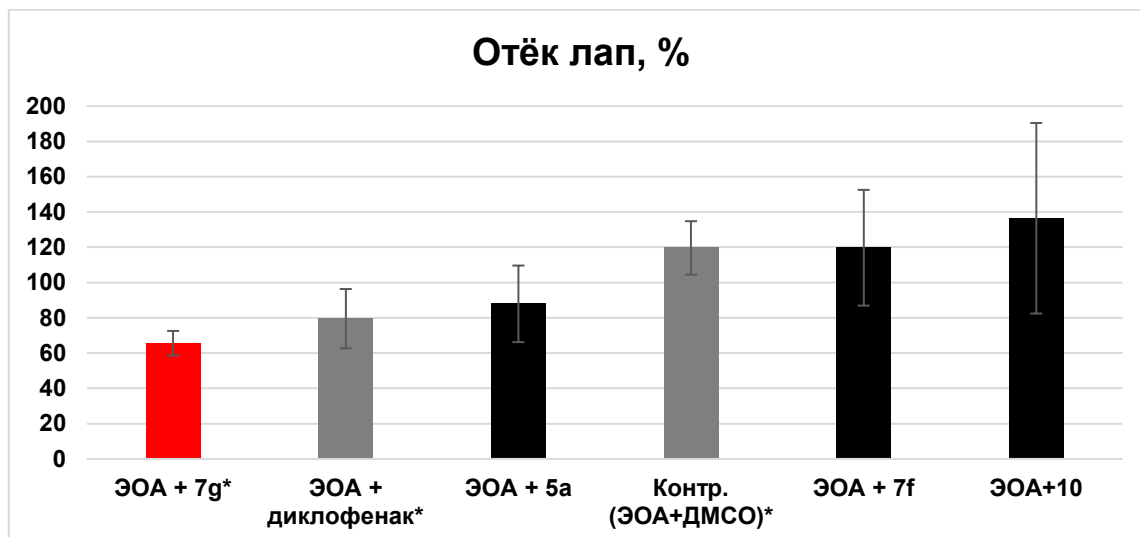


Рисунок 3 – Сравнительная диаграмма хемилюминесценции 2-сульфанилметилзамещённых гетероауксинов

**Противовоспалительная активность при экспериментальном остеоартрите (ЭОА) *in vivo*.** На крысах Wistar с коллаген-индуцированным остеоартритом изучены сульфанилметилиндолы **7f**, **7g** и **10**. Соединение **7g** достоверно снижало отёк лапы (прирост отёка лап 65.6 %), не уступая препарату сравнения диклофенаку (79.5 % соответственно) (Рисунок 4).



\*различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой по t-критерию Стьюдента  
 \*\*протокол одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «ВолГМУ» Минздрава России от 23.10.2025

Рисунок 4 – Влияние соединений **7f**, **7g** и **10** на отек лапы животного с экспериментальным коллаген-индуцированным остеоартритом

**Цитотоксическая активность *in vitro*:** Исследована цитотоксичность соединений **5a**, **7e–g**, **10**, **31** на нормальных (Hek293) и опухолевых линиях клеток (HTC-116, MCF-7, A549, HepG2, Jurkat, THP-1). Препарат сравнения – доксорубин [Gibadullina etc., N.N. In vitro cytotoxic and antioxidant activity of 1,2,3,4-tetrahydropyridine-3,5- dicarboxylic acid derivatives / Pharma. Chem. J. – 2025. – V. 59(10). – P. 1113-1118]. Все соединения показали IC<sub>50</sub> >100 мкМ, что свидетельствует об отсутствии цитотоксичности (Таблица 3).

Таблица 3 – Цитотоксическая активность соединений **5a**, **7e–g**, **10**, **31**

| Соединение              | IC <sub>50</sub> , мкМ |           |           |           |           |        |       |
|-------------------------|------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------|-------|
|                         | Hek293                 | HTC-116   | HepG2     | MCF-7     | A549      | Jurkat | THP-1 |
| <b>5a, 7e–g, 10, 31</b> | >100                   | >100      | >100      | >100      | >100      | >100   | >100  |
| Доксорубин              | 16.7±0.36              | 0.19±0.01 | 2.45±0.09 | 4.06±0.80 | 0.61±0.08 | -      | -     |

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационной работе изучены мультикомпонентные реакции C(sp<sup>2</sup>)-Н-функционализации индолов и их производных (гетероауксина, грамина) формальдегидом и S-нуклеофилами или N,S-нуклеофилами (меркаптаны,

сульфид натрия, сероуглерод, 1,2-аминотиолы) в трёх- и четырёхкомпонентных вариантах. В зависимости от строения субстрата и природы нуклеофила установлена возможность направленной функционализации индольного каркаса по положениям С-2 или С-3. Найдены эффективные каталитические системы ( $P_2O_5$  в ДХМ, пиридин, таурин,  $ZnCl_2 \cdot 2H_2O$ ), обеспечивающие селективное образование целевых продуктов с выходами до 98 %. Впервые получен ряд новых тио- и аминометильных производных индола, включая 2- и 3-сульфанилметилиндолы, дииндолилметилсульфиды, а также аннелированные трициклические системы – тетрагидро-1*H*-1,4,6-тиадиазоцино[4,3- $\alpha$ ]индолы. Разработаны четырёхкомпонентные реакции с участием сероуглерода и аминов, приводящие к 1*H*-индол-3-ил-метилкарбамодитиоатам. На основе 2-сульфанилметилгетероауксина осуществлён направленный синтез гибридной молекулы, структурно близкой к нестероидному противовоспалительному препарату индометацину, содержащей индольный, пиразольный и сульфанилметильный фрагменты. Проведён первичный скрининг биологической активности синтезированных соединений. Выявлены соединения-лидеры с антимикробной, антиоксидантной и противовоспалительной активностью, перспективные для дальнейшей разработки лекарственных агентов. Методами ВЭЖХ и HRMS идентифицированы промежуточные продукты и предложены вероятные механизмы изученных реакций. Таким образом, полученные в работе результаты вносят существенный вклад в развитие синтетической методологии  $C(sp^2)$ -Н-функционализации N-гетероароматических соединений и имеют важное значение для органической и медицинской химии.

## ВЫВОДЫ

1) Разработаны однореакторные методы синтеза новых N,O,S-содержащих ациклических и конденсированных систем на основе мультикомпонентной  $C(sp^2)$ -Н-функционализации индола и его производных (гетероауксин, грамин) формальдегидом и S- или N,S-нуклеофилами.

2) Предложен метод трёхкомпонентной  $C(sp^2)$ -Н-функционализации 1*H*-индола формальдегидом и меркаптанами в присутствии кислотного катализатора  $P_2O_5$  в среде дихлорметана, позволяющий получать 3-сульфанилметилиндолы с выходами до 56 %. Показано, что в присутствии кислот Льюиса и Бренстеда ( $PdCl_2$ ,  $H_3PO_4$ ) преимущественно образуются ди(1*H*-индол-3-ил)метан и 1,3-оксатиолан. Также проработан метод тиометилирования гетероауксина формальдегидом и меркаптанами в среде пиридина, приводящий к 2-сульфанилметилгетероауксинам с выходами до 98 %.

3) Разработан метод получения ди(1*H*-индол-3-ил)метилсульфана взаимодействием 1*H*-индола с формальдегидом и сульфидом натрия или реакцией грамина с сульфидом натрия (выход 35 %) в кипящем *n*-бутаноле.

4) На основе реакции индола и его производных (гетероауксин, грамин) с формальдегидом и 1,2-аминотиолами (2-аминоэтантол, L-цистеин) разработан

однореакторный способ синтеза аннелированных трициклических систем с выходами до 90 %, а также 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  $\text{ZnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  в метаноле. Также предложен подход к синтезу индол-3-ил-метилкарбамодитиоаминоэтансульфоновой кислоты реакцией 1*H*-индола с формальдегидом, сероуглеродом и таурином, промотируемой иодидом *N*-метилпиридиния.

5) Предложен многостадийный синтез гибридной молекулы на основе индола и пиразола через стадии этерификации, образования гидразидного производного и последующей гетероциклизации, а также прямым взаимодействием 2-гидроксиэтилсульфанилметилгетероауксина с пиразолом в присутствии дициклогексилкарбодиимида (выходы 58–61 %).

6) По результатам первичного скрининга *in vitro* было установлено, что полученные соединения не проявляют цитотоксическую активность ( $\text{IC}_{50} > 100$  мкМ). Соединением-лидером среди исследованных веществ антимикробной активности (фитопатогенные грибы и непатогенные бактерии) является 1*H*-индол-3-ил-метилдиметилкарбамодитиоат, антиоксидантной активности – 2-(4,6-диамино-1,3-пиримидин-сульфанилметил-гетероауксин (50.7 у.е.). Биологические испытания противовоспалительной активности *in vivo* показали, что трицикл гибридной молекулы грамина с *L*-цистеином проявляет активность на уровне препарата сравнения диклофенак.

Перспективными направлениями являются: создание на основе соединений-лидеров расширенных библиотек гибридных молекул с мультитаргетным действием; углублённое изучение молекулярных механизмов их противовоспалительной и антимикробной активности; распространение разработанных мультикомпонентных подходов на другие гетероциклические системы.

### Основное содержание работы изложено 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. 106-114.

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**. – Т. 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(sp<sup>2</sup>)-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**. – V. 35 – P. 1330-1340

6. Ахметова, В.Р., Леонтьев, Д.В. Способ получения тиометилированных производных пиррола и 2-(бензпиррол-3-ил)уксусной кислоты. Патент РФ 2819608. Опубликовано 21.05.2024. Бюл. № 15.

7. Ахметова, В.Р., Леонтьев, Д.В., Мочалов, К.С. Сульфанилметилзамещённые производные индол-3-ил-уксусной кислоты, обладающие антиоксидантной активностью: Патент РФ 2851869. Опубликовано 01.12.2025.

8. Ахметова, В.Р., Леонтьев, Д.В., Галимзянова, Н.Ф. Сульфанилметилзамещённые производные индол-3-ил-уксусной кислоты, обладающие фунгистатической активностью. Патент РФ 2859903. Опубликовано 10.04.2026.

9. Дитиокарбаминометилическое индола / Д.В. Леонтьев, В.Р. Ахметова // Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений: тезисы докладов на VI молодежной конференции. Уфа, 17 – 18 ноября 2022 г. – Уфа: РИЦ УУНиТ, **2022**. – С. 53.

10. 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.

11. Каталитическая C(sp<sup>2</sup>)-функционализация N-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.

12. Мультикомпонентная реакция индола с формальдегидом, сероуглеродом и анилином / В.Р. Нигматуллина, Д.В. Леонтьев, В.Р. Ахметова // Сборник тезисов X Всероссийской молодежной конференции. Уфа, 2– 23 мая 2025 г. – Уфа: РИЦ УУНиТ, **2025**. – С. 118.

13. Мультикомпонентная реакция индола с формальдегидом и сульфидом натрия / О.В. Фролова, Д.В. Леонтьев, В.Р. Ахметова // Сборник тезисов X Всероссийской молодежной конференции. Уфа, 22–23 мая 2025 г. – Уфа: РИЦ УУНиТ, **2025**. – С. 144.

14. Синтез и антиоксидантные свойства серосодержащих производных индола / Д.В. Леонтьев, К.С. Мочалов, В.Р. Ахметова // «MedChemSchool-2025»: Третья всероссийской школы-конференции по медицинской химии для молодых ученых. Уфа, 23–27 июня 2025 г. – Уфа: РИЦ УУНиТ, **2025**, С. 107.