

АКАДЕМИЯИ МИЛЛИИ ИЛМҲОИ ТОҶИКИСТОН  
ИНСТИТУТИ КИМИЁИ БА НОМИ В.И. НИКИТИН

ВБД: 577.1+547.78+547.1

ТБК: 24.236

Ш.32

*Бо ҳуқуқи дастнавис*



САФАРЗОДА Шохмуҳаммад Сафар

СИНТЕЗ ВА ХОСИЯТҲОИ 2-БРОМ-6-(ПАРА-ТОЛИЛ)ИМИДАЗО[2,1-*b*][1,3,4]-  
ТИАДИАЗОЛ

АВТОРЕФЕРАТИ

Диссертатсия барои дарёфти дараҷаи илмии доктори фалсафа (PhD) - доктор аз  
руйи ихтисоси 6D060600-Химия (6D060604 - Химияи органикӣ ва  
6D060612 - Химияи биоорганикӣ)

Душанбе – 2026

Қор дар озмоишгоҳи “Химияи пайвастиҳои гетеросиклӣ синтетикӣ ва табиӣ” - и Институти кимиёи ба номи В. И. Никитини АМИТ иҷро шудааст.

**Роҳбари илмӣ:** **Раҳмонов Раҳмон Охонович** - доктори илмҳои химия, мудирӣ озмоишгоҳи “ХПГ”-и Институти кимиёи ба номи В. И. Никитини АМИ Тоҷикистон

**Муқарризи расмӣ:** **Иброҳимзода Дилшод Эмом** – доктори илмҳои химия, профессори кафедраи коркарди энергия ва хизматрасонии нафтӯ гази Донишгоҳи техникаи Тоҷикистон ба номи академик М.С. Осимӣ.

**Файзилов Иқром Усманович** – доктори илмҳои химия, профессори кафедраи химияи биоограникӣ ва физколлоидии МДТ «Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибни Сино»

**Муассисаи пешбар:** Донишгоҳи Давлатии омузгорӣ Тоҷикистон ба номи С. Айни.

Ҳимояи диссертатсия 29. 04. соли 2026, соати 9:00\_\_ дар ҷаласаи шурои диссертатсионӣ 6D.KOA-80-и назди Институти кимиё ба номи В.И.Никитини АМИТ баргузор мегардад.

Суроға: ш. Душанбе, кӯчаи Айни 299/2 Институти кимиё ба номи В. И. Никитини, бинои асосӣ, толори шурои диссертатсионӣ, ошёнаи 1. E-mail: [shd.6d.koa.080@gmail.com](mailto:shd.6d.koa.080@gmail.com))

Бо рисолаи илмӣ дар китобхона ва сомонаи Институти кимиё ба номи В.И.Никитини ([www.chemistry.tj](http://www.chemistry.tj)) шинос шудан мумкин аст.

Автореферат «\_\_\_» \_\_\_\_\_ соли 2026 фиристода шуд.

Котиби илмӣ Шурои  
диссертатсионӣ 6D. KOA-80  
номзоди илмҳои химия



Усманова С.Р.

## МУҚАДДИМА

**Мубраммии мавзуи таҳқиқот.** Дар замони муосир таваҷҷӯҳи олимони соҳаи химияро асосан пайвастагиҳои синтетикии дорои муфидияти зиёд дошта бештар ба худ ҷалб намудааст, ки муҳимтарини онҳо пайвастаҳои органикӣ ба шумор мераванд.

Ҳосилаҳои тарокумшудаи 1,3,4-тиадиазолӣ аз ҷумлаи пайвастаҳои гетеросиклии нитроген- ва сулфурдор буда, ҳосиятҳои назарраси фармакологӣ ва биологии васеъ дошта, мақоми баландро дар байни дигар пайвастагиҳои органикӣ доро мебошанд. Пайвастагиҳои мазкур дар соҳаҳои тиб, биология, тибби бойторӣ ва кишоварзӣ васеъ истифода мешаванд. Аз зумраи ҳосилҳои тарокумшудаи 1,3,4-тиадиазолӣ ҳосилаҳои бисиклии имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолӣ, ки ҳосиятҳои намоёни биологиро нисбат ба ҳосилаҳои 1,3,4-тиадиазолӣ зиёдтар зоҳир менамоянд, бештар дар табobati бемориҳои нкологӣ, сил, илтиҳобӣ ва бактериявӣ васеъ истифода мешаванд. Сохти имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолӣ яке аз ҷузъи сохтори левимазол буда, дорои таъсири имунноимунӣ, имконияти зидди илтиҳобӣ ва захнокии паст мебошад.

**Дарачаи таҳқиқи мавзуи илмӣ.** Дар адабиётҳои илмӣ таҳқиқотҳои васеъ оид ба синтези пайвастагиҳои бисиклии қатори имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолӣ, ки дар мавқеи 6-уми ҷузъи имидазолии онҳо гурӯҳҳои функционалии мухталиф ҷойгиранд, оварда шудаанд К.М. Atta [4]. Илова бар ин, омӯзиши механизмҳои асосии фаъолияти биологии ҳосилаҳои гетеросиклии мазкур то имрӯз дар маърази таҳқиқот кам қарор гирифтааст Tokunaga Y., [8]. Дар ҳамин замина, самтҳои низ фаъолона рушд мекунанд, ки ба омӯзиши пайвастагиҳои синтетикии дорои фаъолияти баланди биологӣ дошта аз қабилӣ имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолҳо ки дорои хусусиятҳои зидди микробӣ Ahmed Kamal, [1] зиддсаратонӣ Sharopov F.S., [10] зидди диабетӣ Musoev, A., [6] ва зидди бактериявӣ Manjoor A. S. [5] равона шудаанд. Дар қорҳои Amir, M., [2], Alegaon, Sh.G. [3], Раҳмонов, Р.О. [7], Ю. Ходжибаев [9] ва дигарон нишон дода шудааст, ки ҳосилаҳои имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолҳо метавонад ба осони ба реаксияҳои электрофилию нулеофилий дохил шуда ҳосилаҳои нави дорои хусусиятҳои фармакологидоштаро аз ҷумла устуворӣ, дастрасии биологӣ ва фаъолияти биологиро ба таври назаррас тағйир диҳад. Таҳлили маъхазҳои илмии 10 соли охир нишон медиҳанд, ки роҷеъ ба синтез ва ҳосилаҳои 2-бром-6-(п-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол иттилооти илмӣ нашрияҳои илмӣ қариб, ки дарҷ нагардидаанд. Аз ин лиҳоз мавзӯи синтез ва таҳқиқоти ҳосиятҳои 2-бром-6-(п-толил) имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол ва ҳосилаҳои он камтар баррасӣ шуда, аз рӯи моҳияти хеш воқеан мавзӯи нав ва асли маҳсуб меёбад.

**Робитаи таҳқиқот бо барномаҳо (лоихаҳо) ва ё мавзӯҳои илмӣ.** Дар робита ба ин тадқиқоти зерин дар мавзӯи “2-Бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол: синтез ва ҳосиятҳои он” ҳамчун қисми нақшагии тадқиқот бо мақсади дарёфти пайвастагиҳои фаъоли биологӣ дошта, ки дар тули чанд соли охир дар озмиошгоҳи “Химияи пайвастагиҳои гетеросиклӣ”-и МД “Институтуи кимиё ба номи В.И. Никитини АМИТ” дар доираи мавзӯи лоихаи илмии зерин: «Асосҳои физикию кимиёвии бунёди композитсияҳои зиддипаразитии таъсири комплекси дошта дар асоси пайвастагиҳои гетеросиклии синтетикию нафтӣ ва ашёи набототии Тоҷикистон (меваи дарахтони гледичи ва шоҳбулут (кастона)». РКД 0121ТJ1150. Роҳбари илмии лоиха: д.и.х., ходими пешбари илм Раҳмонов Р.О. гузаронида шуд.

## ТАВСИФИ УМУМИИ ТАҲҚИҚОТ

**Мақсади таҳқиқот.** Ҳадафи таҳқиқот коркард ва тақомули усулҳои нави пурсамари синтези 2-бром-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол, таҳқиқи хосиятҳои функционалии ҳосилаҳои 6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол ва омӯзиши хосиятҳои биологӣ онҳо бо усулҳои мухталиф мебошад.

**Вазифаҳои таҳқиқот.** Барои ноил шудан ба мақсадҳои гузашташуда вазифаҳои зерин мавриди таҳқиқот қарор дода шуданд:

- усули муносиб ва пурсамари синтези 2-бром-6-(*пара*-толил)-имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол, таҳқиқи реаксияи муъовизаи нуклеофилӣ ва электрофилии атоми бромид маҷмаи С(2)-Br-и ҷузъи тиадиазолӣ ва С(5)-Н-и ҷузъи имидазолии 2-бром-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол бо маводҳои нуклеофилӣ ва электрофилии мухталиф;

- коркарди усулҳои муносиби пурсамар дар раванди синтези як қатор амина-, меркапто-, атсетамида-, сулфонил- ва 5-бром-, 5-тиосианҳосилаҳои нави 6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолӣ, ки қаблан омӯхта нашудаанд ва таъйиди сохтор, таркиб ва ҳолисияти моддаҳои нави синтезшуда бо истифода аз тайфсанҷиҳои ИС, РМХ <sup>1</sup>H, РМХ <sup>13</sup>C, ва хроматографияи маҳинқабат ХГМ;

- таҳқиқи фаъолияти биологӣ ҳосилаҳои 6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол бо тест-штаммҳои *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк), *Salmonella dublin* (*салмонелла дублин*) *Bac. anthracis* (батсилус антраксис) ва *Escherichia coli* (*эшириха коли*) дар шароити *in vitro*; ва омӯзиши хосияти зидди туберкулёзи ҳосилаҳои 2-бром-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол тавассути докинги молекулавӣ бо сафедаи ҳадафноки глюкозамин-1-фосфат-N-атсетилтрансфераза, ки дар метаболизми қандҳои аминдор дар *Mycobacterium tuberculosis* иштирок менамояд.

**Объекти таҳқиқот** ин синтези 2-бром-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол таҳқиқи хосиятҳои физикию кимиёвӣ ва биологӣ ҳосилаҳои он мебошад.

**Мавзӯи таҳқиқот** ин усули синтези муносиби ҳосилаҳои нави аз ҷиҳати биологӣ фаъоли 2-бром-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол, омӯзиши хосиятҳои физикию кимиёвӣ тавассути дастгоҳҳои тайфсанҷии ИС-, РМХ <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ва таҳқиқи фаъолияти биологӣ онҳо бо усулҳои мухталиф мебошад.

**Навгони илмӣ таҳқиқоти** рисолаи мазкур иборат аст аз:

- синтези 2-бром-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол, ҳосилаҳои он, хосиятҳои физикию кимиёвӣ ва биологӣ онҳо ба таври амиқ ва ҳамаҷониба омӯхта шуда, қонуниятҳои вобастагии “сохтор-фаъолияти биологӣ” муайян карда шуд;

- омӯзиши фаъолияти биологӣ ҳосилаҳои 6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол бо тест-штаммҳои *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк), *Salmonella dublin* (*салмонелла дублин*) *Bac. anthracis* (батсилус антраксис) ва *Escherichia coli* (*эшириха коли*) дар шароити *in vitro* ва таҳқиқи хусусиятҳои биологӣ ҳосилаҳои 2-бром-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол нисбат ба бактерияҳои стафилококка, синегнойной палочки, кишечной палочки, пастереллы, ва грибка гурӯҳи *Candidose* дар шароити *in vitro*;

- хосиятҳои зиддотуберкулёзӣ бо усули докинги молекулавӣ ва омӯзиши таъсири ҳосилаҳои 2-бром-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол ба

морфологияи гандуми навъи ватании “Ормон” махсуб мебошад, пешгӯй қарад шуд ва омузиши докинги молекулавии ҳосилаҳои 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол бо сафедаи ҳадафноки ферменти глюкозамин-1-фосфат-N-атсетилтрансфераза, ки дар метаболизми қандҳои аминдор дар *Mycobacterium tuberculosis* иштирок менамояд ва бо 18 сафедаи ҳадафноки штамҳои бактерияҳои грамм-мусбат (*Staphylococcus aureus*), грамм-манфӣ (*Escherichia coli*) ва штамми дорои муқововимат (*Pseudomonas aeruginosa*) дар асоси базаи онлайнӣ махзани MCULE (<https://mcule.com>) гузаронида шуданд.

#### **Аҳамияти назарияи таҳқиқот** иборат аст аз:

- таҳқиқи усули муносиб ва самараноки синтези ҳосилаҳои нави 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол дар асоси реаксияи муъовизаи нуклеофилӣ бо аминҳо ва тиолҳои мухталиф, инчунин таҳқиқи реаксияи муъовизаи электрофилӣ бо бромиди молекулавӣ, тиосианати калий ва аминометилонӣ бо усули реаксияи Манних ва таҳқиқи физикию кимиёвӣ ва фаъолияти биологии онҳо мебошанд, ки дар бахшҳои таҳқиқоти физикию кимиёвӣ пайваستاҳои органикӣ, кимиёи биоорганикӣ ва кимиёи биологӣ мавриди омӯзиш қарор дода мешаванд;

- усули муносиби тағйири шакл (модификатсия)-и гурӯҳҳои функционалии дорои 2-RNH-, 2-RS- ва 2-RS-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-ҳосилаҳои 6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол, ки тавассути реаксияҳои атсилонӣ ва оксидонии онҳо сурат мегурад мучиби дарёфти моддаҳои фаъоли биологие мегарданд, ки дар бахшҳои асосҳои назарияи химияи органикӣ, биоорганикӣ, бойторӣ ва тиб барои таҳияи доруворихо мавриди таҳқиқ қарор хоҳанд дошт;

#### **Аҳамияти илмию амалии таҳқиқот**

- бо истифода аз маҳсулотҳои нисбатан дастрас ва арзон монанди пероксиди гидроген оксидонидани гурӯҳҳои функционалии сулфурдор боиси ҳосил намудани маҷмӯи васеи ҳосилаҳои нави 6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол мегарданд, ки ба сифати моддаҳои фаъоли биологӣ барои маҳви бактерияҳо ва таъсири морфологии мусбат ба зироатҳои хоҷагии кишоварзӣ истифода мешаванд;

- собитаҳои физикӣ-химиявӣ моддаҳои синтезшуда маводи маълумотӣ махсуб ёфта, барои мутахассисоне, ки ба синтези пайваستҳои фаъоли биологӣ машғуланд, инчунин дар раванди таълим ҳангоми хондани лексия аз химияи органикӣ, биоорганикӣ ва курсҳои махсус мавриди баҳрабардорӣ қарор мегуранд;

- омузиши докинги молекулавии ҳосилаҳои 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол бо сафедаи ҳадафноки ферменти глюкозамин-1-фосфат-N-атсетилтрансфераза, имконият медиҳанд, ки моддаҳои бадаст оварда шударо дар оянда бо мақсади дарёфти доруҳои зидди туберкулёзи ва зиддибактериалӣ мавриди истифода қарор гиранд;

- таҳқиқи фаъолияти биологии 2-амино-, 2-меркапто- ва 5- ҳосилаҳои муъовизашудаи 6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол нисбат ба тест-штамҳои *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк), *Salmonella dublin* (салмонелла дублин) *Bac. antracis* (батсилус антракис) ва *Escherichia coli* (эшириха коли) дар шароити *in vitro* дорои ҳассоснокии баланд мебошанд.

### **Нуктаҳои ба химоя пешниҳод шаванда:**

- усули синтези 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол дар асоси сиклизатсияи бромиди пара-метилфенатсил бо 2-амино-5-бром-1,3,4-тиадиазол ва усули синтези 2-алкиламино-, 2-диалкил-аминохосилаҳои алифатӣ гетеросиклии 6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол дар асоси реаксияи муъовизаи нуклеофилии аминҳои якумин ва дуввумини алифатӣ гетеросиклӣ бо гетеросикли тадқиқшаванда ва реаксияи муъовизаи электрофилии бромиди молекулавӣ, роданиди калий ва аминометилиронӣ бо усули Манних бо гетеросикли мазкур ва таҳқиқи реаксияи атсилонии 2RNH-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол бо ангидриди атсетат;

- таҳқиқи реаксияи синтези 2RS- ва 2-RS-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол дар асоси сиклизатсияи 2-арилтио- ва 2-алкилтиоалкилен-амино-1,3,4-тиадиазолҳо бо пара-метилфенатсил ва оксидонии онҳо бо пероксиди гидроген;

- таҳқиқи хусусиятҳои хусусиятҳои сохтӣ ва биологии ҳосилаҳои 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол нисбат ба тест-штамҳои *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк), *Salmonella dublin* (салмонелла дублин) Bac. antracis (батсилус антракис) ва *Escherichia coli* (эшириха коли) дар шароити *in vitro*, ва омӯзиши докинги молекулавӣ ҳосилаҳои 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол бо сафедаи ҳадафнокӣ ферменти глюкозамин-1-фосфат-N-ацетилтрансфераза, ки дар метаболизми қандҳои аминдор дар *Mycobacterium tuberculosis* дар шароити *in silico*.

**Дарачаи эътимоднокии натиҷаҳои илмӣ.** Дарачаи эътимоднокӣ ва асоснокии ҳулосаҳои баровардашуда бо истифода аз назарияи муносири химиявӣ ва натоиҷи илмӣ бадастовардашудаи дақиқ ва саҳеҳи қиматҳои эксперименталӣ бо усулҳои муносири физикию-химиявӣ таҳқиқотӣ (тайфсанҷҳои ИС-, <sup>1</sup>H РМХ, <sup>13</sup>C РМХ ва таҳлили элементӣ), таҷҳизотҳои сертификатсионӣ ва эътимоднокшуда, натиҷаҳои хуби таҷдидкардашуда, коркарди статистикӣ онҳо, инчунин баҳои мусбати конференсияҳои сатҳи гуногундошта дастрас шудаанд.

**Мутобиқати диссертатсия ба шиносномаи ихтисоси илмӣ.** Мутобиқати мавзӯ ва муҳтавои диссертатсия ба шиносномаи ихтисоси илмӣ. Мавзӯ, мундариҷа, ва муҳтавои таҳқиқот ба шиносномаи ихтисоси 6D060600 - Химия (6D060612 - Химияи биоорганикӣ ва 6D060604 - Химияи органикӣ), ки Комиссияи олии аттестатсионии назди Президенти ҚТ тасдиқ кардааст, мувофиқ аз рӯи ихтисоси 6D060612 – Химияи биоорганикӣ б. 3, 5 ва 7

Мувофиқи банди 3. Пайвастаҳои гетеросиклӣ, ҳосилаҳои пуринҳо ва пиримидинҳо, аминокислотаҳо, ферментҳо, нуклеотидҳо, витаминҳо ва ғайраҳо, ки дар равандҳои биологӣ, синтез ва тағир додани асосҳои гетеросиклӣ, ҷанбаҳои биохимиявӣ химияи гетеросиклӣ нақши марказӣ доранд; боби 2 ва 3

Мувофиқи банди 5. Чудокунӣ ва синтези бофтаҳои молекулавӣ, ки функсияҳои системаҳои зиндаи табииро тасвир мекунанд (масалан, фотосинтез, интиқоли импульсҳои асаб, таъсири мутақобилаи лигандҳо ва ретсепторҳо ва ғ. Боби-2 ва 3;

Мувофиқи банди 7. Проблемаҳои экологӣ, масъалаҳои таҳлили захрҳои табиӣ, ксенобиотикҳо ва ҳифзи муҳити зист.) боби-3.

Аз рӯи ихтисоси 6D060604 – Химияи органикӣ ба б. 1 ва 2

Мувофиқи банди 1. Омӯзиши сохт ва хосиятҳои пайвастаҳои органикӣ бо истифодаи усулҳои химиявӣ, физикӣ-химиявӣ, физикии таҳқиқот ва ҳисобҳои назариявӣ. – боби 2;

Мувофиқи банди 2. Омӯзиши қобилияти реаксионӣ ва механизмҳои реаксияҳои пайвастаҳои органикӣ. Тавсифи назариявии вобастагҳои байни сохт, хосият, қобилияти реаксионии пайвастаҳои органикӣ ва пайвастаҳои табиӣ.– бобҳои 1.2. ва 2.3) ҳамчун ихтисосҳои нодир дар самтҳои афзалиятноки илм дар ҷумҳурӣ - саноати дорусозӣ зарур аст; таносуби ихтисоси 6D060612 - Химияи биорганикӣ ва 6D060604 - Химияи органикӣ аз рӯи муҳтавои диссертатсия баробар ба 60:40% муайян карда шудааст мувофиқат мекунад:

**Саҳми шахсии довтолаби дарёфти дараҷаи илмӣ дар таҳқиқот.** Таҳқиқоту ҷустуҷӯ, таҳлил ва ҷамъбасти маълумоти илмӣ оид ба синтези ҳосилаҳои 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол саҳми бевоситаи муаллиф ва ҳамчунин муштарақан вобаста ба масоили гузошташуда мебошад. Муҳаққиқ таҷрибаҳо (экспериментҳо)-и химиявии дар диссертатсия тасвиршударо мустақилона иҷро намуда, пайвастҳои ниҳоиро ҷудо ва тоза намудааст. Сохти моддаҳои ҳосилкардашударо бо ёрии усулҳои физикию-химиявӣ таҳлил ва муайян карда, натиҷаҳои бадаст омадаро коркард ва шарҳ додааст. Илова бар ин, натиҷаи таҳқиқро дар конференсияҳои байналмилалӣ, ҷумҳуриявӣ, донишгоҳӣ ва академӣ амалӣ намуда, ҷиҳати таҳияи мақолаҳо барои нашр қорҳои зиёдеро ба анҷом расонидааст.

**Тасвиб ва амалисозии натиҷаҳои диссертатсия.** Маводи қори диссертатсионӣ дар якқатор конференсияҳои ҷумҳуриявӣю байналмиллалӣ ва симпозиумҳои дараҷаҳои мухталиф маъруза ва муҳокима карда шудааст. Аз ҷумла: конференсияи байналмилалии илмию амалӣ дар мавзӯи “Истифодаи усулҳои муосири таълим дар муассисаҳои таълимӣ: мушкилот ва дурнамо” Бахшида ба; “Солҳои 2020-2040 “бистсолаи омӯзиш ва рушди фанҳои табиатшиносӣ, дақиқ ва риёзӣ дар соҳаи илму маориф” “65-Солагии факултети химияи ДМТ” ва 55-солагии кафедраи усули таълими химияви факултети химияи ДМТ” (19-20-уми октябри соли 2023)-С.87-90.; Международная научно-практическая конференция «Перспектива использования материалов устойчивых к коррозии в промышленности Республики Таджикистан» посвященная профессиональному дню химика», 28 мая 2018, Душанбе, С.145-150; Сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции г. Белгород, 11 ноября 2020 г.– С. 45-52; Модернизационный потенциал образования и науки как социальных институтов: сборник научных трудов по материалам. Международной научнопрактической конференции 11 ноября 2020 г. / Подобщ.ред. Е. П. Ткачевой. Белгород: ООО Агентство перспективных научных исследований (АПНИ), 2020. С.6-10; Конференсияи илмӣ-назариявии байналмилалӣ дар мавзӯи «рушди илмҳои химия, технология ва экология» бахшида ба 20- солагии таъсисёбии кафедраи «технология ва экологияи химиявӣ» ва «Бистсолаи омӯзиш ва рушди фанҳои табиатшиносӣ, дақиқ ва риёзӣ дар соҳаи илму маориф» (12-13 уми майи соли 2023) С.158-161.; XIX Нумановские чтения «развитие фундаментальной и прикладной Химии и её вклад в индустриализацию С.137-143.

Натиҷаҳои таҳқиқотҳои бадастомада дар раванди таълим дар озмоишгоҳи Химияи пайвастагҳои гетеросиклӣ, озмоишгоҳи Синтези органикии Институти кимиёи ба номи

В.И. Никитини АМИТ, дар кафедраи химияи органикӣ ва технологияи химиявии факултети химияи Донишгоҳи миллии Тоҷикистон, дар кафедраи химияи органикӣ ва биологии Донишгоҳи давлатии омӯзгории Тоҷикистон ба номи С. Айни зимни хондани курсҳои махсус, иҷрои корҳои курсӣ, дипломӣ ва таҳқиқотӣ татбиқ гардида, донишҷӯён, магистрон, докторантони PhD, аспирантон ва унвонҷӯён натиҷаҳои кори мазкурро мавриди истифода қарор дода метавонанд. Чунончӣ, ҳангоми хондани курси махсуси «Химияи пайвастагиҳои гетеросиклӣ», «Асосҳои назарияи химияи органикӣ» ва «Химияи пайвастагиҳои ҳосилаҳои тарокумӣ» барои магистрон, докторантони PhD, аспирантон ва унвонҷӯёни озмоишгоҳҳои Химияи пайвастагиҳои гетеросиклӣ, Синтези органикии Институти кимиёи ба номи В.И. Никитини АМИТ ва дар кафедраи химияи органикии ДМТ ва дар кафедраи химияи органикӣ ва биологии Донишгоҳи давлатии омӯзгории Тоҷикистон ба номи С. Айни, дар соҳаи тиби бойторӣ ва хоҷагии кишоварзӣ истифода менамоянд.

**Интишорот аз рӯи мавзӯи диссертатсия.** Феҳристи асосии маводи диссертатсия дар ҳаҷми 29 мақолаҳои илмӣ ва фишурдаи маърузаҳо ба таъб расида моҳияти асосии онро ифода менамояд, аз онҳо 15 мақола дар маҷалаҳои илмӣ аз ҷониби Комиссияи Олии аттестатсионии назди Президенти ҶТ, РИНС ва КОА-и назди Вазорати маориф ва илми Федератсияи Россия тавсияшуда нашр гардиданд, 1 нахустпатент аз ҷониби Идораи Патентӣ таҳти № ТҶ 1616 аз “09 июли соли 2025” ва 1 Санади санҷишӣ аз ҷониби “Институти масоили амнияти биологии ва биотехнологияи” Академияи илмҳои кишоварзии Тоҷикистон аз 24.01.2025 сол.

**Сохтор ва ҳаҷми диссертатсия.** Таҳқиқоти диссертатсионӣ аз 187 саҳифаи чопи компютерӣ иборат буда, аз 13 ҷадвал, 29 тасвирҳои графикӣ иборат аст. Диссертатсия аз 4 боб иборат буда, дорои муқаддима, баррасӣ ва таҳлили адабиёт, баррасии натиҷаҳои эксперименталӣ, қисми таҷрибавӣ, хулосаҳои асосии кор, номгӯи адабиёти истифодашуда, ки теъдодашон 152-то мебошанд.

#### **ҚИСМҲОИ АСОСИИ ТАҲҚИҚОТ**

**Дар муқаддимаи** диссертатсия муҳимияти мавзӯи диссертатсия, дараҷаи омӯзиши он, объект, предмети таҳқиқот ва ҳадафу вазифаҳо асоснок карда шуда, мақсади кор, масъалаҳои он ва мушкилотҳои таҳқиқот дарҷ гардидааст. Инчунин навоварии кори илмӣ ва аҳамияти амалии натиҷаҳо, мавқеъҳои дифоъшаванда инъикос гардида, конференсияҳои илмие, ки дар онҳо маводи диссертатсия баррасӣ ва таҳлил шудааст, номбар гардидааст.

**Дар боби аввал** иттилоот ва таҳлили адабиёти мавҷуда оид ба мавзӯи диссертатсия оварда шуда, маълумот оид ба усулҳои синтези ҳосилаҳои имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолҳо, ҳосиятҳои химиявии ҳосилаҳои онҳо дарҷ гардидааст. Илова бар ин таҳқиқот оиди фаъолияти биологии ҳосилаҳои имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолҳо нишон дода шудааст. Муайян карда шудааст, ки иттилоот оид ба синтез ва омӯзиши ҳосиятҳои химиявии ҳосилаҳои имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолҳо, инчунин таҳқиқи ҳосиятҳои физикию-химиявӣ ва биологии онҳо нашр нагардидааст. Дар асоси таҳлили адабиёти илмӣ хулоса барориҳо шуда, интиҳоби мавзӯи диссертатсия асоснок карда шудааст.

**Дар боби дуюм** қисми эксперименталӣ буда, усули синтези 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол ва як қатор амина- ва меркапто ҳосилаҳои 6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол дар асоси реаксияи нуклеофилӣ ва

омӯзиши табаддулотҳои химиявӣ, сохт, таркиб ва ҳолисияти онҳо бо усули таҳлили элементӣ, тайфҳои (спектрҳои) ИС-, РМХ- ва хроматографияи маҳин қабат мавриди баррасӣ қарор дода шуданд. Муқаррар карда шуд, ки раванди синтез дар муҳити ҳалқунандаҳои протонии этанол ва изопропанол бо муваффақият гузашта маҳсулнокии реаксия 70-86 %-и маҳсули мақсаднокро ташкил медиҳад.

**Боби сеюм** муҳокимаи натиҷаҳо дар бар гирифта, синтез ва таҳқиқи ҳосилаҳои 5-муъовизашудаи 6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол дар асоси реаксияи муъовизаи электрофилии бромиди молекулавӣ, тиосианиронӣ дар асоси тиосианати калий дар ширкати бромиди молекулавӣ дар ҳалқунандаи кислотаи атсетати беоб ва реаксияи аминометилонӣ дар шароити реаксияи Манних бо 2-бром-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол дарҷ гардидааст. Сохт, таркиб ва тозагии маҳсулоти ба даст оварда шуда бо усули физикию-кимиёвӣ тасдиқ гардида, мавриди омӯзиш қарор гирифта шуданд.

**Боби чорум** ҷустуҷӯи роҳҳои дар амал истифодаи пайвастиҳои синтезкардашуда мавриди омӯзиш қарор гирифта, муқаррар карда шудааст, ки баъзе аз ин пайвастаҳо дорои фаъолияти биологӣ назаррас дошта, таъсири зиддибактериалиро нисбат ба *Staphylococcus aureus* (*золотистый стафилококк*), *Pasterella multocida* (*пастерелла мултоцида*) ва *Salmonella dublin* (*сальмонелла дублин*) ҳассоснокии баланд доранд аз худ нишон доданд. Дар ин маврид таъсири пайвастиҳои синтезшуда ҳангоми концентратсияҳои паст (аз 0.001, 0.01 то 0.1) қавӣ буда, таъсири самарани коҳишёбиро дар концентратсияҳои баланд ҳосил менамоянд.

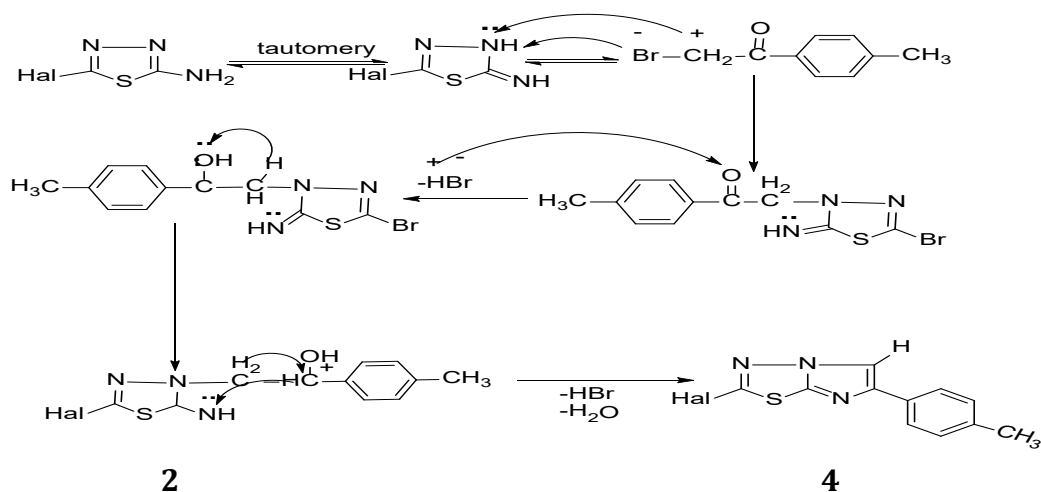
## 2. МУҲОКИМАИ НАТИҶАҲО

Пайвастаҳои гетеросиклии политарокумӣ (поликонденсиронидашуда)-и дорои атомҳои нитроген ва сулфур, ки аҳамияти назариявӣ амалии химиявӣ ва биологӣ доранд солҳои охир тавачҷӯҳои химикону дорусозонро бештар ба худ ҷалб намудааст.

Дар иртибот ба иттилооти болозикр дар таҳқиқоти мазкур синтез ва таҳқиқи ҳосиятҳои 2-бром-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол ва ҳосилаҳои ду муъовизавии он, ки дар мавқеҳои 2-юм ва 5-уми ҳалқаи имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолӣ атомҳои бром ва гидрогени мутаҳаррик доранд, мавриди омӯзиш қарор дода шудааст.

### 2.1. Синтези 2-бром-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол (2) ва дигар галогенҳосилаҳои он (3-4)

Дар иртибот бо мақсадҳои, ки дар рисола ниҳода шудаанд зинаи аввали кор оид ба синтези 2-бром-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол бо усули классикӣ бахшида шудааст. Маҳз мавҷудияти чунин ҳодиса имконият медиҳад, ки  $\alpha$ -галогенкетонҳои ароматӣ алкили дар ҳолати иминӣ ба нитрогени мавқеи 4-уми тиадиазолӣ пайваст шуда дар натиҷа маҳсули миёнаи дорои гурӯҳи карбонилро ҳосил намуда, сипас дар натиҷаи ҳамлаи нуклеофилии дохилимолекулавӣ бо гурӯҳи карбонилӣ 2-бром-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолро ҳосил менамояд, ки механизми реаксияи он ба таври зайл сурат мегирад.



Сохтори пайвастагии **2** дар асоси додаҳои спектрҳои  $\text{PMX}^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ , ИС ва таҳлили унсурӣ таъйид карда шуда, рафти реаксия ва ҳолисияти махсули реаксия бо усули хроматографияи маҳинқабат (ХМК) назорат карда шуд.

Дар ИС-спектри моддаи **2** фурубарии хатҳои валентии пайвастагии ҳосилшуда дар ҳудудҳои  $1660$ ,  $1584$ ,  $1494\text{cm}^{-1}$  барои  $\text{C}=\text{N}_{\text{тиадиазол}}$ ,  $\text{C}=\text{N}_{\text{имидазол}}$   $\text{C}=\text{C}_{\text{имидазол}}$  муайян шудааст, барои  $\text{C}-\text{S}-\text{C}$ ,  $627\text{cm}^{-1}$  ва барои  $\text{C}-\text{Br}$  ( $\text{C}-2$ )  $826\text{cm}^{-1}$  муайян карда шуд. Фурубарии хатҳои валентии гуруҳи толили мавқеи шашуми ҳалқа дар ҳудудҳои  $826$  то  $998\text{cm}^{-1}$  хатҳои деформатсионии ҳамвор ва дар ҳудудҳои  $1060$  то  $1166\text{cm}^{-1}$  хатҳои деформатсионии ноҳамвор ва барои гуруҳи  $\text{CH}_3$ -и ҳалқаи толили чӯзӣ шашум фурубарии хат дар ҳудуди  $1465\text{cm}^{-1}$  муайян карда шудааст.

Инчунин пайвастагии **2**-ро мавриди таҳлили  $\text{PMX}^1\text{H}$ , (дар  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , бо х.м. (м.д.) (хиссаи миллиони) қарор додем.

Дар спектри  $\text{PMX}^1\text{H}$  сигнали протони  $\text{C}(5)\text{-H}$  дар ҳудуди  $9.44$  х.м. ошқор гардида, сигналҳои протонҳои  $\text{H}-\text{o}$ ,  $\text{H}-\text{p}$  ва гуруҳи метили дар ҳудудҳои  $7.24$ ,  $7.42$  ва  $6.15$  х.м. зоҳир гардиданд.

Пайвастагии **2**-ро мавриди таҳлили спектрии  $\text{PMX}^{13}\text{C}$  қарор намудем, кидарон  $10$  сигнали атомҳои карбон муайян шудааст аз ин  $4$ -тоаш ба ҳалқаи имидазо[ $2,1\text{-b}$ ][ $1,3,4$ ]-тиадиазол, як атоми карбони ҳалқа дорои атоми гидроген ва  $6$ -тоаш ба гуруҳи толоили тааллуқдоранд, ки  $4$ -тоаш дорои атоми гидроген мебошанд ва бандҳои шадиди азхудкуниро нишон медиҳанд. Сигналҳои ҳалқаи имидазо[ $2,1\text{-b}$ ][ $1,3,4$ ]-тиадиазолӣ лапишҳои валентӣ дар ҳудудҳои  $141.37$ ,  $130.18$ ,  $130.16$ ,  $121.79$  х.м. барои  $\text{C}-2$ ,  $\text{C}-5$ ,  $\text{C}-6$ ,  $\text{C}-7\text{a}$  инчунин ба гуруҳи толили бошад сигналҳо дар ҳудудҳои  $161.95$ ,  $\text{C}-\text{n}$ ,  $152.12$   $\text{C}-\text{o}$ ,  $151.13$   $\text{C}-\text{m}$ ,  $126.96$  барои  $\text{CH}_3$ -и ҳалқаи толили муайян карда шудааст.

Сохтори пайвастагии **3**-ро тавассути ИС- ва  $\text{PMX}^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -спектроскопия ва таҳлили унсурӣ мавриди омӯзиш қарор дода шуд.

Дар спектри ИС-и пайвастагии **3** фурубарии хатҳои валентии  $\text{C}=\text{N}_{\text{тиадиазол}}$  дар ҳудуди  $1625\text{cm}^{-1}$ , барои  $\text{C}=\text{N}_{\text{тиадиазол}}$   $1517\text{cm}^{-1}$ ,  $\text{C}-\text{S}-\text{C}_{\text{тиадиазол}}$  дар ҳудуди  $620\text{cm}^{-1}$  ва барои  $\text{C}=\text{C}_{\text{имидазол}}$   $1473\text{cm}^{-1}$  ошқор карда шудааст. Инчунин фурубарии хат дар мавқеи ( $\text{C}_2$ ) барои  $\text{C}-\text{Cl}$   $899\text{cm}^{-1}$  муайян шуд.

Дар спектри  $\text{PMX}^1\text{H}$  моддаи **3** сигнали протонҳои ( $\text{C}_5\text{-H}$ ) дар ҳудуди  $8.45$ , ошқор гардида сигналҳои протонҳои  $\text{H}-\text{o}$ ,  $\text{H}-\text{p}$  дар ҳудудҳои  $8.03$ ,  $7.72$ ,  $7.64$ ,  $7.59$  х.м. ва  $2.64$  х.м. барои  $\text{Ar}-\text{CH}_3$  зоҳир мегардад.

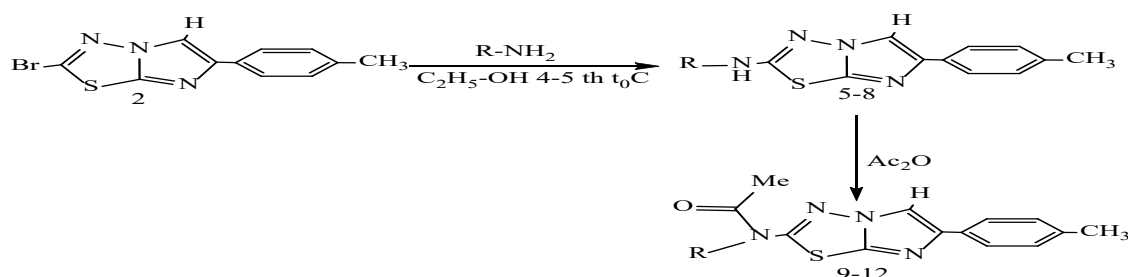
Сохтори пайвастагии (4)-ро бо усули спектри ИС- ва  $^1\text{H}$  РМХ мавриди таҳлили спектроскопӣ қарор дода, рафти реаксия ва тозагии онро бо усули хроматографияи қоғазӣ назорат карда шуд.

Дар тайфи ИС-и моддаи 4 фурубарии лапишҳои валентӣ дар басомадҳои 1643, 1510, 1450, ва  $650\text{см}^{-1}$  барои  $\text{C}=\text{N}_{\text{тиадиазол}}$ ,  $\text{C}=\text{N}_{\text{имидазол}}$ ,  $\text{C}=\text{C}_{\text{имидазол}}$  ва  $\text{C}-\text{S}-\text{C}_{\text{имидазотиадиазол}}$  инчунин фурубарии хатҳо дар ҳудуди  $1429\text{см}^{-1}$  барои  $\text{CH}_3$ -и гурӯҳи толили ҳолати шашуми ҳалқа ва барои  $\text{CF}_3$ -и мавқеи дуҷуми ҳалқаҳангоми  $1335\text{см}^{-1}$  муайян карда шуд. Инчунин фурубарии хатҳои гуруҳи толили мавқеи шашуми ҳалқа дар ҳудудҳои 790 то  $929\text{см}^{-1}$  дар намуди хатҳои деформатсионии ҳамвор ва дар ҳудудҳои 1013 то  $1036\text{см}^{-1}$  хатҳои деформатсионии ноҳамвор муайян карда шуд.

Дар спектри РМХ-и  $^1\text{H}$  моддаи 4 сигнали протонҳои C(5)-Н дар ноҳияи 8.46 ва *para*-толил бошад, дар ноҳияи 7.98, 7.69, 7.44 ва 3.06 ҳ.м. ошкор гардиданд.

## 2.2. Функциониалии 2-бром-5Н-6-(*para*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол бо усули муъовизаи нуклеофилӣ ва таҳқиқи атсилонии онҳо

Бо истифода аз реаксияи ҷойгирии нуклеофилӣ метавон ҳосилаҳои 2-муъовизавии 5Н-6-(*para*-толил)имидазо[2,1-*b*]-[1,3,4]-тиадиазол ва таҳқиқи реаксияи атсилонии онҳоро тавасути ангидриди кислотаи сирко ҷиҳати дарёфти моддаҳои фаъоли биологӣ тибқи реаксияи зерин синтез намудем. Реаксияи атсилонии пайвастагиҳои 5-8 дар муҳити ангидриди кислотаи сирко ҳангоми ҷӯшиши ҳалқунанда ба муддати 1 соат гузаронида шуд. Баъди сард намудани омехтаи реаксионӣ кристаллҳои (5Н-6-*para*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-2-ил)-N-кислотаи сирко (9)-(12) таҳшин мегарданд. Реаксияи аатсилонии пайвастагиҳои 5-8 ба таври зайл суратмегирад:



**R=Me (5); Et (6); Pr(7); Bu(8).**

**R=CH<sub>3</sub>; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; Me=CH<sub>3</sub>**

Пайвастаҳои (5 – 8) ҳосилшуда моддаҳои кристалии сафед буда, дар об ҳалнашаванда дар ҳалқунандаҳои органикӣ нағз ҳал мешаванд. Моддаҳои ҳосилшуда тавасути таҳлили спектроскопии ИС ва  $^1\text{H}$  РМХ мавриди омузиш қарор гирифта, ки дар он фурубарии хатҳои валентӣ ва лағзиши химиявии протонҳои ҳамаи пайвастагиҳо муайян карда шуд.

Дар спектри ИС-и моддаи 5 фурубарии хатҳои валентӣ дар пайвастагии ҳосилшуда дар ҳудудҳои 1502, 1468, 1466 ва  $737\text{см}^{-1}$  барои  $\text{C}=\text{N}_{\text{тиадиазол}}$ ,  $\text{C}=\text{N}_{\text{имидазол}}$ ,  $\text{C}=\text{C}_{\text{имидазол}}$  ва  $\text{C}-\text{S}-\text{C}_{\text{имидазотиадиазол}}$  инчунин барои гуруҳи метили ва аминии мавқеи дуҷум  $\text{C}-\text{NH}-3116\text{см}^{-1}$  ва барои  $\text{CH}_3-$   $2744\text{см}^{-1}$  мувофиқ карда шудааст. Барои мавқеи шашуми

ҳалкаи гуруҳи толил  $3015\text{ см}^{-1}$  ва барои гуруҳи  $\text{CH}_3$ -и толил  $2750\text{ см}^{-1}$  мувофиқкарда шудааст.

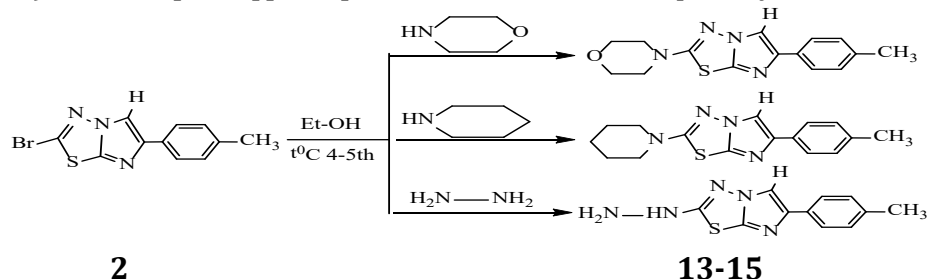
Дар спектри  $^1\text{H}$  РМХ-и моддаи индивидуалии 5 сигнали протонҳои мавқеъҳои C(5)-Н дар мавзеи  $8.57\text{ х.м.}$ , гуруҳи *para*-толил дар ноҳияҳои  $7.94, 7.67, 7.47, 5.33, 2.43, 2.06$  ва  $8.45\text{ х.м}$  барои NH гуруҳ сигнали протон дар ноҳияи  $9.57\text{ х.м.}$  ошкор карда шуданд.

Ҳамаи моддаҳои ҳосилшуда бо усули тайфсанҷии ИС-,  $^1\text{H}$  РМХ ва таҳлили унсурӣ мавриди таҳқиққарор гирифта, дар он ҳамаи фурубарии хатҳои валентӣ ва лағзиши химиявии гетеросикл ва гуруҳҳои функционалии онҳо муайян карда шуд.

Дар спектри ИС-и моддаи **9** басомадҳои лаппишҳои валентии чузъи имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолӣ дар ҳудудҳои  $1670(\text{C}=\text{N}), 1527 (\text{C}=\text{N}), 677(\text{C}-\text{S}-\text{C})$  ва  $1496\text{ см}^{-1}(\text{C}=\text{C}), 2952-2526, 1191, 957, 690$  (*n*- $\text{CH}_3$ -Ph),  $3103(-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N})$ ,  $1450, 1390, 3103$  (N-алкил. ивазкунандаҳо),  $1670-1710 (\text{C}=\text{O})\text{ см}^{-1}$  ошкор карда шуд. Дар спектрии РМХ  $^1\text{H}$  пайвастаи **9** сигналҳои протонидар ҳудудҳои  $8.58\text{ х.м.}$  барои ( $\text{C}_5$ -H),  $8.01, 8.03, 7.45, 7.56\text{ х.м.}$  барои *para*- толили чузъи шашуми ҳалқа  $2.48\text{ х.м.}$  барои  $\text{CH}_3$ -и гуруҳи толил,  $3.91$  ва  $2.15\text{ х.м.}$  барои  $\text{CH}_3$ - ва  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ -и мавқеи дуҷуми ҳалқазоҳир гардидааст.

### 2.3. Синтези 2-гетериламин ва гидразилҳосилаҳои 5Н-6-(*para*-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол

N-гетерилонии ҳосилаҳои имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол яке аз роҳҳои муҳими функционалиронӣ дар таҳқиқи фаъолияти биологии онҳо махсуб меёбад. Дар таҳқиқоти мазкур дар асоси реаксияи муъовизаи нуклеофилӣ аз 2-бром-5Н-6-(*para*-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол ва аминҳои гетеросиклию гидразин дар ҳалқунандаи спирти этил дар муддати 4-5 соат бо маҳсулнокии хуб гетерилҳосилаҳои 6-(*para*-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол ба даст оварда шуд.

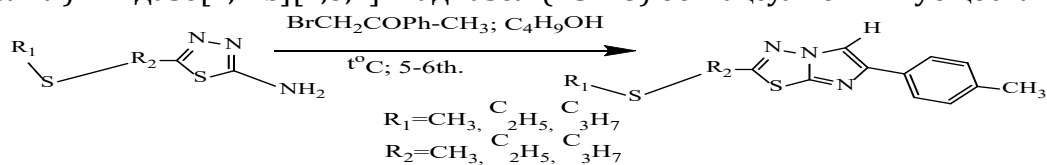


Дар спектри ИС-и моддаи **13** басомадҳои лаппишҳои валентии чузъи имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолӣ дар ҳудудҳои  $1668(\text{C}=\text{N}), 1534 (\text{C}=\text{N}), 681(\text{C}-\text{S}-\text{C})$  ва  $1485\text{ см}^{-1}(\text{C}=\text{C}), 2963-2546, 1189, 975, 679$  (*n*- $\text{CH}_3$ -Ph),  $3103\text{ см}^{-1}$  ошкор карда шуда, барои пайвастагҳои **14-15** бошад, басомадҳои лаппишҳои валентӣ дар муқоиса бо моддаи **2** дар ноҳияҳои миёнаи басомадҳои лаппишҳои валентӣ баназар мерасанд.

Дар спектри  $^1\text{H}$  РМХ-и моддаи **13** ғайр аз лағзиши сигналҳои протонҳои чузъи имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолияро *para*-толилгуруҳ инчунин протонҳои морфолингуруҳ дар ноҳияҳои  $3.31, 3.33, 4.01, 4.03\text{ х.м.}$  Сигнали протонҳои пиперидилгуруҳ бошад, дар ноҳияҳои  $3.41, 3.43, 2.13, 2.15$ , ва  $1.59\text{ х.м.}$  ошкор мегарданд.

#### 2.3.1. Синтези 2-алкилтиоалкилен-5Н-6-(*para*-толил)имидазо[2,1-b]-[1,3,4]-тиадиазол ва таҳқиқи хосиятҳои онҳо

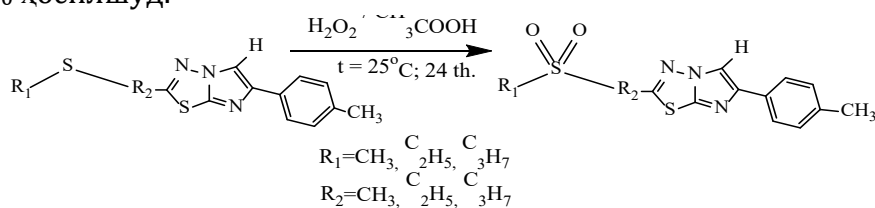
Дар баҳши мазкур реаксияи баҳамтаъсирии 5-(2-(R-тио)-R<sub>1</sub>)-[1,3,4]-тиадиазол-2-амин бо 2-бromo-1-(*para*-толил)этан-1-он дар ҳалқунандаи н-бутанол зимни чӯшонидан мавриди таҳқиқот қарор дода шудааст, ки дар натиҷа 2-алкилтиоалкилен-6-(*para*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол (**15-18**) бо маҳсулнокии хуб ҳосил шуд.



**1c,d,e**

**16-21**

Дар идомаи таҳқиқот бо мақсади ба даст овардани як қатор 5-ҳосилаҳои муъовизашудаи пайвастагиҳои **16-21**, дар муҳити кислотаи сирко реаксияи муъовизаи электрофилӣ бо бромиди молекулавӣ гузаронида шуд, ки дар натиҷа массаи равшанмонандӣ душворташхисшаванда пайдо шуд. Барои раҳи аз ин мушкилот пайвастагиҳои **16-21**-ро бо пероксиди гидроген дар муҳити кислотаи сирко дар давоми 24 соат оксид намудем. Дар натиҷаи оксидшавии сулфидҳосилаҳои пайвастагиҳои мазкур 2-((R-сулфонил-R<sub>1</sub>)-6-(*para*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол (**22-27**) бо баромади 78% ҳосилшуд.



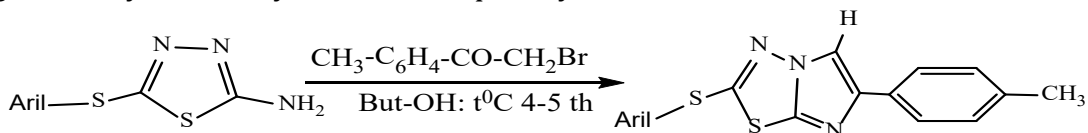
**16 - 21**

**22 - 27**

Сохтори пайвастагиҳои **16 - 27** ба маълумотҳои тайфсанҷӣ муҳолифат надоранд. Пайвастагиҳои **21-27**-и ба даст овардашуда дар этанол, изопропанол, ДМФО ва ДМСО хеле хуб ҳал мешавад.

#### 2.4. Усули синтези якварианти 2-фенилтио-, бензилтио-5Н-6-(*para*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол **28-29**

Синтези 2-амино-5-арилтио-1,3,4-тиадиазолро (**1f-g**) дар асоси баҳамтаъсирии арилтиосиан ва тиосемикарбазид дар ҳарорати 65-70°C дар кислотаи сулфати концентрониди гузаронида шуд. Сипас пайвасти **1f**-ро бо 2-бromo-1-(*para*-толил)этан-1-он (ё *para*-метилфенатсилбромид) дар ҳалқунандаи н-бутанол ба реаксияи циклодегидрататсия ворид намуда, бидуниҷудосозии моддаи мобайни ба ҳосилшавии пайвастагиҳои нави 2-арилтио-5Н-6-(*para*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолҳо (**28 - 29**) бо маҳсулнокии хуб ба даст оварда шуд.



**1f-g**

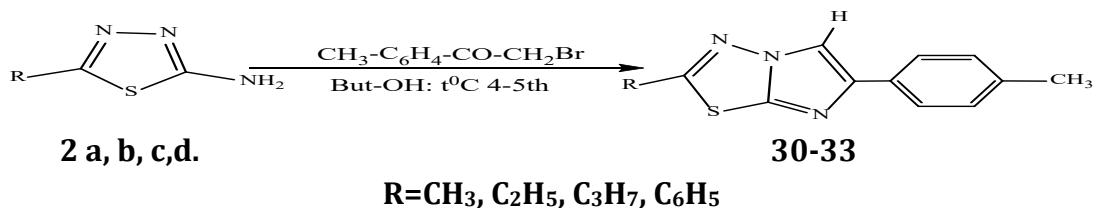
**28-29**

Пайвастагиҳои **28 - 29** дар ҳолати муқарарӣ моддаи кристалии сафеди сузанмонанд буда, дар об ҳалнашаванда ва дар ҳалқунандаҳои органикӣ нағз ҳалшаванда мебошанд.

Сохтори пайвастагиҳои 28 -29 бо усули тайфсанҷии ИС-, <sup>1</sup>Н РМХ ва таҳлили унсурӣ таъйид карда шудаанд. Маълумотҳои таҳлили унсурӣ ҷавобгӯи сохтори пайвастагиҳои 28-29 буда, дар бахши тачрибавӣ дарҷ гардидаанд.

#### 2.4.1. Синтези 2-алкил-5Н-6-(*para*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол (23-25) дар асоси сиклодегидрататсияи 2-амино-5-алкил-1,3,4-тиадиазол бо 2-бром-1-(*para*-толил)этан-1-он

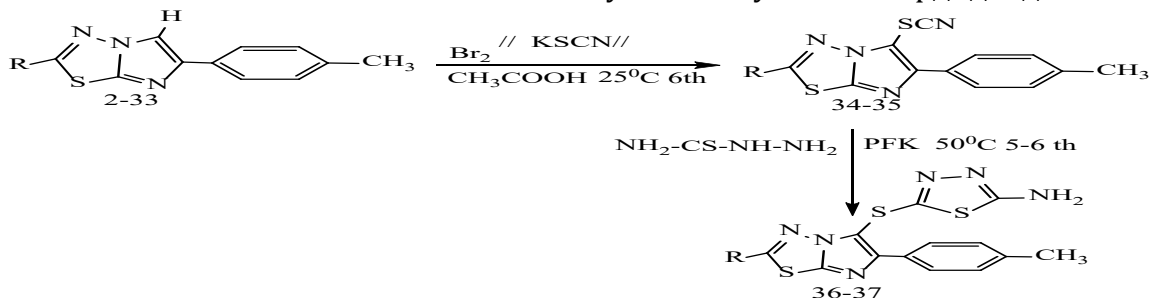
Дар бахши мазкур таҳқиқоти мо оиди синтези 2-алкил/арилхосилаҳои нави 6-(*para*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол (30-33) дар асоси ба ҳамтаъсии 2-амино-5-*R*-амино-1,3,4-тиадиазол (2а, В, с, d) бо *para*-метилфенатсилбромид дар ҳалқунандаи *n*-бутанол дар муддати 4-5 соат ҳангоми чушонидани омехтаи реаксионӣ гузаронида шуд.



Додаҳои таҳлилотии физиқию химиявӣ ба сохтори пайвастагиҳои ҳосилшудаи 29-32 муҳолифат надоранд.

#### 2.4.2. Синтез 2-бром- ва 2-фенил-5-тиосиано-6-(*para*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол (34 -35) тибқи усулҳои маълуми адабиёти илмӣ

Бомақсади дарёфти моддаҳои фаъоли биологӣ таҳқиқотҳои мо дар ин бахш перомунӣ реаксияи ҷойивазкунии электрофилии 2-бром/фенил-5Н-6-(*para*-толил)имидазо-[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол (2-33) бо тиосианати калий дар ширкати бромиди молекулавӣ дар ҳалқунандаи кислотаи яҳини сирко анҷом бахшида шудааст, ки дар натиҷа пайвастагиҳои нави 34-35 бо маҳсулнокии хуб ҳосил гардиданд.



**R = Br (2, 34); Ph (33, 35).**

**R = Br (34, 36); Ph (35, 37).**

Дар идомаи таҳқиқот синтези моддаҳои нави (5-((2-бром/фенил-6-(*para*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амин) (36-37) дар асоси ба ҳамтаъсирии пайвастагиҳои 34-35 бо тиосемикарбазид дар муҳити КПФ дар ҳарорати 50-55<sup>0</sup>С ва давомнокии 5-6 соатгузаронида шуд.

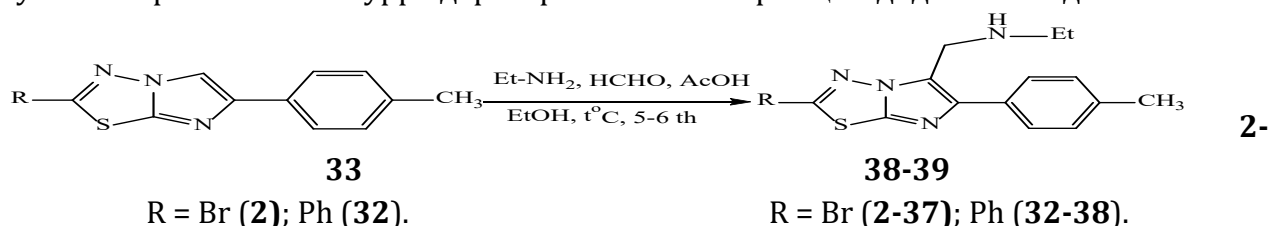
Пайвастагиҳои ҳосилшуда 36-37 дар об ҳалнашаванда буда, дар спирти этил камҳалшаванда дар бутанол, изопропанол зимни гармкунӣ ҳалшаванда ва ДМФА ва ДМСО нағз ҳалшаванда мебошанд.

Сохтори пайвастагиҳои ҳосилшударо тавассути усулҳои тайфсанҷии ИС-, <sup>1</sup>Н РМХ ватаҳлили унсурӣ таъйид шуда, рафти реаксия ва ҳолисияти моддаҳои мазкур бо

истифода аз ХТҚ дар лавҳаи “Silufol-254UV” ва ошкорсозии доғҳо дар камераи йоддор ошкор карда шудаанд.

#### 2.4.3. Синтези N-((2-бром/фенил-6-(*para*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол-5-ил)метил)-этилмамин дар асоси реаксияи Манних(38-39).

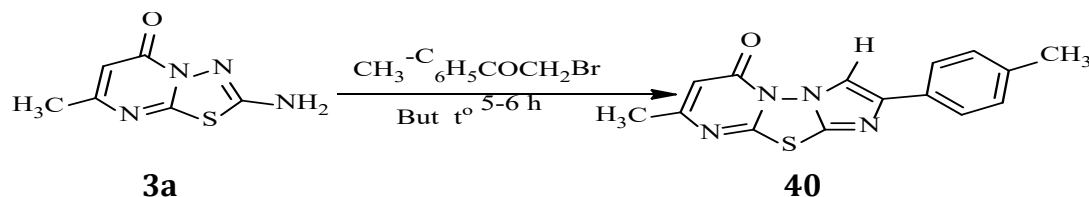
Реаксияи аминометилонии 2-бром- ва 2-фенил-5Н-6-(*para*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол (2, 33)-ро дар шароити реаксияи Манних бо этиламин ва формальдегид дар ширкати миқдори каталитикии кислотаи сирко хангоми чӯшонидани омехтаи реаксионӣ дар спирти *изо*-пропил бо давомнокии 5 соат гузаронида шуд. Дарнатича, N-((2-бром/фенил-6-(*n*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол-5-ил)метил)этанамин (37-38) бо маҳсулнокии 64-66% ба даст омад. Бояд тазаккур дод, ки тартиби гузаронидани моддаҳои 2 ва 32 аз ҳам мутафовит мебошанд. Чунончӣ, дар мавриди синтези моддаи 37 аз моддаи 2 дар ибтидо омехтаи маводҳои аввалия – формалдегид, этиламин ва миқдори каталитикии кислотаи атсетат дар спирти *изо*-пропил ҳал намуда, сипас омехтаи мазкурро дар ҳарорати 18-20°C ба маҳлули спиртии моддаи 2 қатра-қатра зимни омехтакунӣ ба муддати 20-25 дақиқа илова менамоем. Дар сурати алоҳида илова намудани агентҳои аминометилонӣ зимни гармидиҳӣ маҳсулнокии реаксия 16-18%-ро ташкил дод. Эҳтимол меравад, ки дар чунин шароит миқдори зиёди этиламин бо атоми бромии С(2)-Br-и ҷузъи тиадиазолӣ ба реаксияи муъовизаи нуклеофилӣ шомил мегардад. Биноан барои раҳои аз ин мушкилот реаксияи мазкурро дар шароити болозикр анҷом дода мешавад.



Дар спектри  $PMX^1H$ -и моддаи 38 дар  $CDCl_3$ : сигналҳои протонҳо дар ҳудудҳои зайл 3.79, 4.23, 2.71, 1.17 ҳ.м. барои  $C(5)-CH_2-NH-CH_2CH_3$  инчунин сигналҳодармавзёҳои 7.61, 7.23, 2.37 ҳ.м.  $C_6H_4-CH_3$ -*para*-гурӯҳ зоҳир гашта, моддаи 39 бошад, протонҳои  $C(2)-C_6H_5$ ,  $C(5)-CH_2-NH-CH_2CH_3$  ва  $C(6)-C_6H_4-CH_3$ -*para*-гурӯҳ дар ҳудудҳои 8.09, 8.05, 7.51, 7.54, 2.59 барои ва 3.77, 4.21, 2.67, 1.13 ҳ.м. зоҳир гардидаанд.

#### 2.5. Синтези 8-метил-2-(*para*-толил)-6Н имидазо [1',2':4,5] [1,3,4] тиадиазол[3,2-*a*]пиримидин-6-он (40)

Пайвастагии 40-ро дар натиҷаи реаксияи сиклизатсия дар зери таъсири мутақобилаи 2-амино-7-метил-5Н-[1,3,4]тиадиазол[3,2-*a*]пиримидин-5-он бо 2-бром-1-(*para*-толил)этан-1-он зимни чушиш то 5-6 соат дар бутаноли нормалӣ дар ба даст овардем.



Сохтори 8-метил-2-(*para*-толил)-6Н-имидазо[1',2':4,5][1,3,4] тиадиазо [3,2-*a*]пиримидин-6-он бо усулҳои спектрометрии ИС-спектроскопӣ,  $PMX^1H$ ,  $^{13}C$  исбот карда

шуд ва тозагии рафти реаксияи пайвастагии **40** тавасути хроматографияи тунукқабат тасдиқ карда шуд.

Пайвастагии **40**-ро мавриди таҳлили спектроскопии ИС ва РМХ  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  қарор додем. Дар ИС-тайфсанҷӣ фурубари лалишҳои валентии пайвастагии (**40**) дар худудҳои 687, 1678, 1568 ва 1476  $\text{cm}^{-1}$  барои чузъҳои C-S-C, C=N<sub>тиадиазол</sub>, C=N<sub>имидазол</sub> ва C=C<sub>имидазол</sub> ошкор гардидааст, инчунин пайвастагии **40** -ро мавриди таҳлили РМХ  $^1\text{H}$  қарор намудем, ки натиҷаи таҳлил дар расми 21 оварда шудааст.

Инчунин пайвастагии 40-ро мавриди таҳлили спектрии РМХ  $^1\text{H}$  қарор намудем, ки сигналҳо дар ноҳияҳои 2.34, 2.48, 3.71, 4.35, 5.75, 6.49, 7.21 ва 7.35 ҳ.м барои СН<sub>3</sub>, СН<sub>2</sub>, (Н-о)(Н-п) ва (Н-С5) чузъҳои имидазотиадиазоливу пиримидин ошкор карда шудааст.

### **3. ТАҲҚИҚИ ФАЪОЛИЯТИ БИОЛОГИИ ҲОСИЛАҲОИ 2-БРОМ-6-(ПАРА-ТОЛИЛ)ИМИДАЗО[2,1-В][1,3,4]-ТИАДИАЗОЛ**

#### **3.1. Таҳқиқи фаъолияти зиддибактериявии ҳосилаҳои 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол дар шароити *in vitro***

Муаммои батезӣ паҳншавии антибиотикорезистӣ дар байни микроорганизмҳои иллатзо хусусияти глобалӣ дорад ва сарҳадоти чуғрофиюбиологӣнадорад. Азчумла, истифодаи антибиотикҳо дар соҳаҳои гуногун дар ниҳоят ба инсон таъсир мерасонад. Барои бо муваффақият ҳал намудани муаммои мазкур зарур аст пайвастагиҳои нав чувтучӯ карда шаванд, то ки устувории доругии микроорганизмҳои иллатзоро паси сар намуда, моҳиятан самарабахшии камшавии маводи доругиро пурра намоянд.

Ба ғайр аз ин КИТ бо мақсади кофтукови маводи нави ҳосияти зиддимикробидошта идома дода шуданд. Дар давраи ҳисоботӣ дар озмоишгоҳи бактериологии ИМАББ-и АИКТ таҳқиқоти озмоишии таъсирнокии бактериостатикӣ ва бактеритсидии пайвастагиҳо дар шакли хокаи концентратсионӣ, ки дар озмоишгоҳи Кимиёи пайвастагиҳои геторатсиклии Институти кимиёи баноми В.И. Никитини АМИТ дар ш. Душанбе синтез карда шудаанд, гузаронида шуд. Ҳангоми гузаронидани озмоишҳо дар муҳити ғизоӣ таъсири бактериостатикӣ ва бактеритситии пайвастагиҳои **2, 4, 5, 11, 13, 16, 17, 22, 27, 28, 29, ва 31** омӯхта шуданд, ки аз инҳо пайвастагиҳои **2, 4, ва 5** ҳосияти баланди биологӣ нишон доданд.

**Методи гузаронидани тадқиқот.** Ҳосияти зиддибактериявии модаҳо бо усули «Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам». МУК.4.2.1890-04. М.2004.-91с омӯхта шуданд.

**Тадқиқоти озмоишӣ.** Бо мақсади таҳқиқи муқоисавии самарабахшии табобатии модаҳо ба сифати тест-хайлҳо парвардаҳои стандартии типии микроорганизмҳо ва барои муайян намудани таъсири зиддимикробии модаҳо, ки аз Бонки марказии коллексияҳои микроорганизмҳои иллатангези ИМАБ ба даст оварда шуданд, истифода гардиданд:

- *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилокок)
- *Salmonella dublin* (салмонелла дублин)
- *Bac. anthracis* (батсилус антраксис)
- *Escherichia coli* (эшириха коли)

Хайлҳо ба муддати 18-20 соат дар ағари ғизоии ғушту пептонӣ (АҒҒП) бо иловаи 0,1% глюкоза парвариш карда шуданд, сипас онҳо дар маҳлули физиологӣ суспензия

карда шуданд ва концентратсияи хучайраҳо то ба  $10^9$  мл тибқи тирагии оптики стандартии ОСО 42-28-29-85 расонда шуданд ва баъди ин силсилаи 10-каратаи маҳлулҳо то ба  $10^3$  хучайра /мл тайёр карда шуда, дар вазъи навҳосилкардашуда дар кор истифода бурда шуданд.

Натиҷаҳои таҳқиқоти озмоишгоҳии пайвастагиҳо. Самарабахшии пайвастагиҳоро дар асоси натиҷаҳои дар чадвалҳои 4 - 6 нишондодшуда, бо роҳи омӯзиши муқоисавии таъсирнокии зиддимикробии пайвастагиҳои **2, 4** ва **5** дар тест-хайлҳо, дар шароитҳои муқоисашаванда муайян карда шуданд. Шароитҳои гузаронидани озмоиш: муҳити ғизоӣ-пиёбаи ғуштуру пептонӣ бо иловаи 0,1% глюкоза; инокулятсия бо роҳи суспензия намудани парварда ба муддати 18 соат тест-хайл аз ҳисоби  $10^2$ кл/мл сарбории микробӣ; инкубатсия дар 48 соат дар  $37^{\circ}\text{C}$  бо кишти минбаъдаи тасдиқкунанда дар лаличаи Петри бо ағари ғизоӣ.

**Чадвали 1. - Натиҷаҳои таҳқиқоти самарабахшии пайвастагиҳои 2 дар концентратсияи ҳадди ақали бактериостатикӣ**

Ҳал намудани таркиб	Salmonella dublin		Staphylococcus aureus		Escherichia coli		Bac. antracis	
	КҲаБ дар намуна МПБ	КҲаБ дар лалича МПА	КҲаБ дар намуна МПБ	КҲаБ дар лалича МПА	КҲаБ дар намуна МПБ	КҲаБ дар лалича еМПА	КҲаБ дар намуна МПБ	КҲаБ дар лалича МПА
1:2	-	-	-	-	-	-	-	-
1:4	-	-	-	-	-	-	-	-
1:8	-	-	-	-	-	-	-	-
1:16	-	-	-	-	-	-	-	-
1:32	-	-	-	-	-	-	-	-
1:64	-	-	-	-	-	-	-	-
1:128	+	-	-	-	-	-	+	-
1:256	+	-	-	-	-	-	+	-

Аз чадвалҳои 1 бармеояд, ки аломати (-) таъсирпазирии модда ба бактерияҳо ва аломати (+) таъсирнопазирии моддаҳо дар бактерияҳо нишон медиҳанд.

Таҳлили маълумот нишон медиҳад, ки тест-хайлҳо аз рӯи ҳассоснокиашон нисбат ба таъсири пайвастагиҳо фарқ мекунанд. Ҳассоснокии нисбатан фаъолро дар чунин шароити тест - микробҳо бо пайвастагиҳои **2** ва **3** нишон доданд. Дар маҳлулҳои ҳалкардашуда аз 1:2 то 1:256 ин пайвастагиҳо таъсирнокии баланди бактериостатикӣ ва бактеритсидиро соҳиб буданд.

Омӯзиш ва таҳқиқи таъсирнокии бактериостатикӣ ва бактеритсидӣ нишон дод, ки дар маҳлулҳо бо таносуби аз 1:2 то 1:256 ин пайвастагиҳои **4** ва **5** таъсирнокии баланди бактерисотатикӣ ва бактеритсидиро соҳиб мебошанд. Пайвастагиҳои **2** бошад, аз рӯи таъсирнокӣ каме қафо мондааст.

### **3.2. Таҳқиқоти зиддибактериявии пайвастагиҳои 3а ва 40 дар шароити *in vitro***

Фаъолияти зиддибактериявии пайвастагиҳои **3а** ва **40** дар шароити *in vitro* бо усули диско-диффузионӣ нисбат ба бактерияҳои: стафилококка, синегнойной палочки, кишечной палочки, пастереллы, и грибка группы *Candidose*, ки аз ҳайвоноти гирифтори

бемории роҳи нафас чудо карда шудаанд, муайян карда шуд. Барои муқоисаи фаъолияти биологӣ, пайвастагии аслии 2-амино-7-метил-5Н-[1,3,4] тиадиазол [3,2-а] пиримидин-5-он низ омӯхта шуд.

Таҷрибаҳо се маротиба гузаронда шуданд.

Ҷадвали 2. - Хосияти антибектериявии пайвастагиҳои 3а ва 40 (Holemethod)

	Концентрация (мг/мл)	Ҳаҷм (мл)	СА Минтақаи манъшуда, диаметр (мм)	ЕС Минтақаи манъшуда, диаметр (мм)	SA Минтақаи манъшуда, диаметр (мм)	РА Минтақаи манъшуда, диаметр (мм)	PM Минтақаи манъшуда, диаметр (мм)
Ампитсил-лин натрий	10	5	14			17	
Ампитсил-лин натрий	1	5		19			18
Амфотеритсин В	5	20			15		
3а	50	20	12	13	15	21	12
40	50	20	44	49	50	34	45

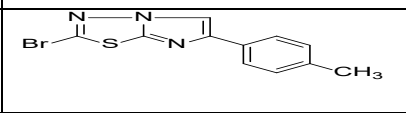
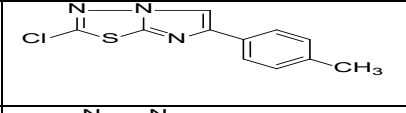
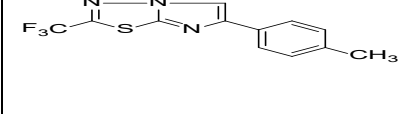
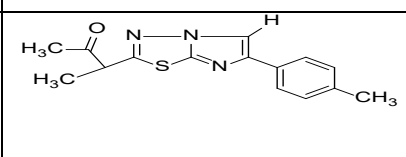
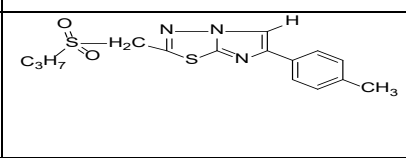
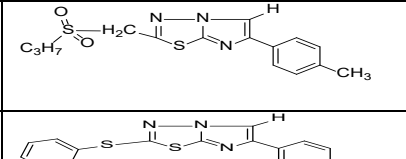
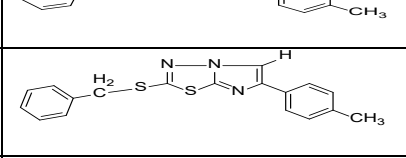
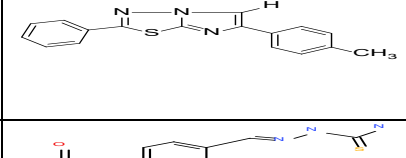
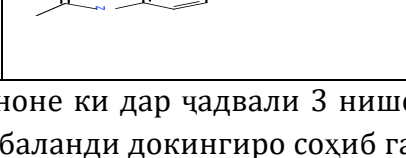
Дар ҷадвали 2 хосиятҳои антибактериявии пайвастагиҳои 3а ва 40 нишон медиҳад, ки дар муқоиса бо 2-амино-7-метил-5Н-[1,3,4] тиадиазол[3,2-а] пиримидин-5-он таъсири назарраси зиддимикробӣ нишон медиҳад. Он ба таъсири штамми *Candidaalbicans* (СА) (ATCC 10231) (СА) (ATCC 10231) дар доираи то 35 мм ҳассоснок аст. Дар мавриди штаммҳои бактериявӣ, *Escherichia coli* (ЕС) (ATCC 11229) дар ҳудуди то 50 мм, ба *Staphylococcus aureus* (SA) (ATCC 6538) дар ҳудуди то 40 мм ҳассоснок мебошад. Ҳассосият ба бактерияҳои *Pseudomonasaeruginosa*(РА)(ATCC 15442) дар ҳудуди 30 мм ва ба *Pasteurella multocida*(PM) (ATCC 43137) дар ҳудуди 35 мм буд. Ампитсиллиннатрий ва амфотеритсин В ҳамчун антибиотикҳои стандартӣ барои муқоисаи натиҷаҳо истифода шуданд. Ҳамзамон, пайвастагии 40 дар ҳудуди то 10 мм ба *Candida albicans* ва *Pasteurella multocida*, то 15 мм ба *Escherichia coli* ва *Staphylococcus aureus*, 20 мм ба *Pseudomonasaeruginosa* ҳассоснок мебошад.

### 3.3. Таҳқиқоти *in silico* хосияти зиддисилии ҳосилаҳои 2-бром-6-(*n*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол

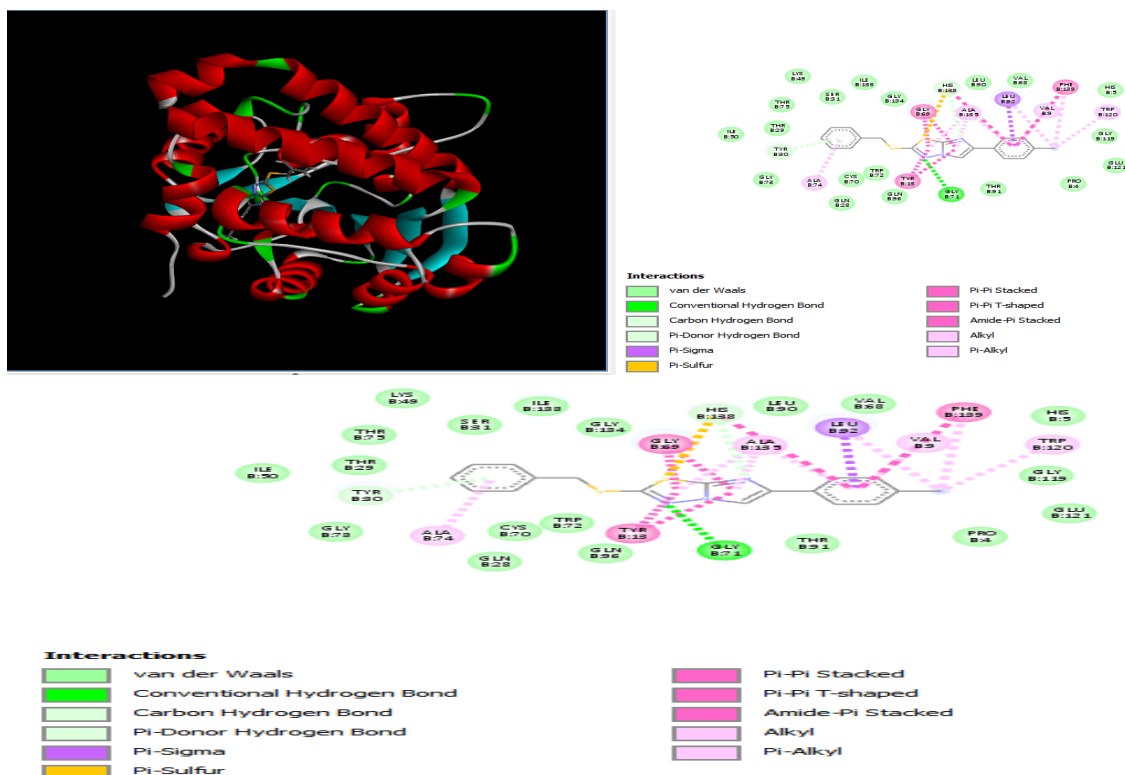
Хосияти зидди бемории силӣ зиёда аз 30 ҳосилаи 2-бром-6-(*n*-толил)имидазо-[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолро тавассути докинги молекулавӣ бо сафедаи ҳадафноки циклопропанази СмаА1 бактерияи *Mycobacterium tuberculosis* омӯхта шуданд. Сафедаи ҳадафноки циклопропанази СмаА1 бактерияи *Mycobacterium tuberculosis* ферменте мебошад, ки дар метаболизми қандҳои аминдор дар *Mycobacterium tuberculosis* иштирок менамояд. Ба сифати контроли мусбат тиаотсетазон - доруи зидди бемории сил истифода бурда шуд.

Бузургии докинги молекулави барои ҳосилаҳои 2-бром-6-(п-толил)имидазо-[2,1-b][1,3,4]-тиадиазоли таҳқиқшаванда аз -4.3 то -10.5 баробар шуд. Қиммати бузургии контроли мусбат - тиаатсетазон ба -5.8 баробар мебошад. Натиҷаи докинги молекулави ҳосилаҳои тиадиазоли таҳқиқшаванда муфасал дар ҷадвали 3 нишон дода шудаанд.

**Ҷадвали 3. - Натиҷаи таъсирнокии ҳосилаҳои 2-бром-6-(п-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол бо сафедаи ҳадафноки циклопропаназаи СмаА1 бактерияи *Mycobacterium tuberculosis***

№ пайвастагиҳо	формула	Номи мода	Бузургии докинг ккал/мол
2		2-bromo-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole	-8,8
3		2-chloro-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole	-9,0
4		6-(p-tolyl)-2-(trifluoro-methyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole	-9,3
8		3-(6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-2-yl)butan-2-one	-9,0
18		2-((methylsulfonyl)methyl)-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole	-9,7
19		2-((propylsulfonyl)methyl)-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole	-9,0
20		2-(phenylthio)-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole	-10,2
29		2-(benzylthio)-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole	-10,5
25		2-phenyl-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole	-9,0
36		тиаатсетазон	-5,8

Чуноне ки дар ҷадвали 3 нишон дода шудааст, пайвастагиҳои **3, 4, 18, 19** ва **21** қиммати баланди докингиро соҳиб гардидаанд, ки мутаносибан аз -9.0 то -10.5 баробар мебошанд.



**Расми 1. - Таъсири мутақобилаи пайвастагии 2-(бензилтио)-6-(*n*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол ба аминокислотаҳои сафедаи ҳадафноки сиклопропаназаи CmaA1 бактерияи *Mycobacterium tuberculosis***

Чунонеки дар расми 1 оварда шудааст пайвастагии **29** бо аминокислотаҳои гуногун тавасути бандҳои вандерсали, хидрогенӣ, карбонугидрогенӣ, доноруаксептори, сигмавӣ, сулфидӣ амиди ва ғайра таъсир менамоянд: бо тирозин (72), глутамин (69) ва глицин (134) тавассути бандҳои сигмавӣ; бо аминокислотаҳо ба монанди валин (9), лейтсин (90), триптофан (120), кислотаи глутамин (134), аланин (139), фенилаланин (141) ва ғайра тавассути электронҳои ҳалқаи имидазотиадиазолӣ, толили, фенилӣ ва атоми сулфур ба ҳам таъсир мерасонанд.

Дар идомаи таҳқиқот ҷиҳати омӯзиши хосиятҳои зиддисилии пайвастагиҳои ҳосилшуда бо истифодаи докинги молекулавӣ васлшавии пайвастагии **4**-ро бо сафедаи ҳадафноки CmaA1 (синтазаи кислотаи сиклопропаноидӣ 1) бо истифода аз ду пойгоҳи додаҳои онлайнӣ MCULE (<https://mcule.com>) ва SeamDock (<https://seamless.rpbs.univ-paris-diderot.fr/b>) анҷом дода шуд, ки қобилияти баландтарини молекуларо таъмин менамояд. Дар байни моддаҳои таҳқиқшаванда, пайвастагии **4** бузургии максималии докингро соҳиб шуд, ки он метавонад барои таҳияи доруи зидди сил номзади қобили қабул бошад. Натиҷаи докинги молекулави пайвастагии **4** ва тиаоасетазон бо сафедаҳои ҳадафноки сиклопропаназа муфасал дар ҷадвали 4 нишон дода шудаанд.

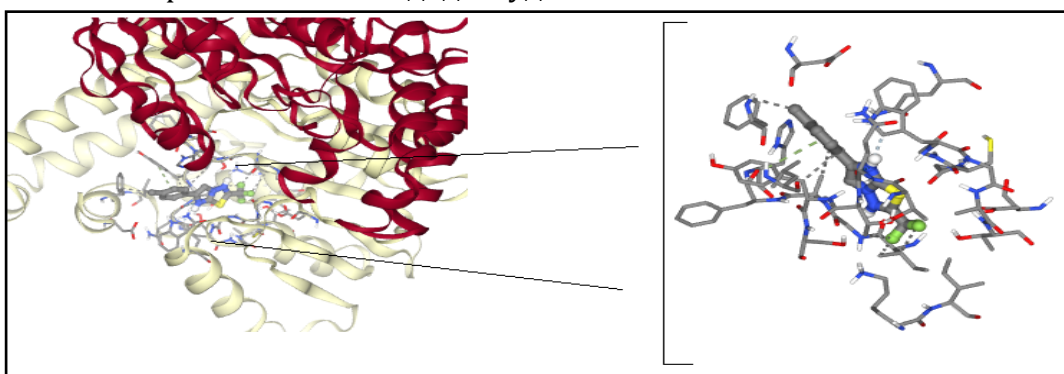
Молекулаи тиаоасетазон ба ҳайси эталони муқоисавӣ истифода шуда, дар шакли доруворӣ ҳамчун доруи зидди сил васеъ истифода мешаванд. Кор бо истифода аз барномаи Discovery Studio Visualizer (v.21.1.0.20298) ва маҳзани онлайнӣ Swiss Target Prediction (<http://www.swisstargetprediction.ch>) анҷом дода шуд.

**Чадвали 4. - Бузургии докинги молекулавии пайвастагии 4 ва тиацетазон бо сафедаҳои ҳадафноки бактерияи *Mycobacterium tuberculosis***

Номи пайваста	Бузургии докинг, ккал/мол	
	Пойгоҳи SeamDock	Пойгоҳи Mcule
2-трифторметил-6-( <i>para</i> -толил) имидазо [2,1- <i>b</i> ][1,3,4]тиадиазол	-8,9	-9,3
Тиацетазон	-6,4	-7,3

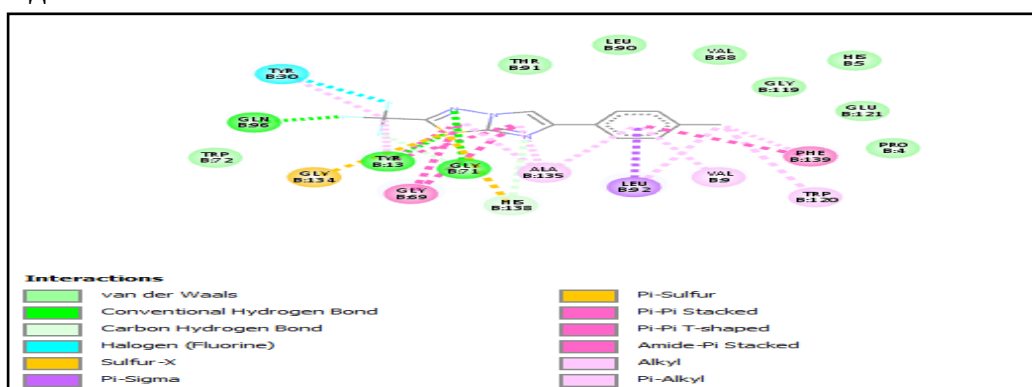
Тавре, ки аз маълумотҳои чадвали 4 ба назар мерасад, бузургии докинги пайвастагии 4 нисбат ба эталони назоратии мусбат хеле хурд мебошад, ки аз эҳтимолияти доштани қобилияти баланди ҳосияти зидди туберкулёзии пайвастагии 4 гувоҳӣ медиҳанд.

Дар расми 2 таъсири мутақобилаи пайвастагии 4 бо аминокислотаҳои сафедаҳои ҳадафноки циклопропаназа нишон дода шудааст.



**Расми 2. - Таъсири мутақобилаи пайвастагии 4 ба аминокислотаҳои сафедаи ҳадафноки СтаА1, ки дар пойгоҳи онлайнӣ SeamDock санҷида шудааст**

Тавре, ки аз расмҳои 2 ва 3 дида мешавад, пайвастагии 4 бо шумораи зиёди аминокислотаҳои сафедаҳои ҳадафноки циклопропаназа таъсири мутақобила менамоянд.



**Расми 3. - Таъсири мутақобилаи пайвастагии 4 ба аминокислотаҳои сафедаи ҳадафноки СтаА1, ки дар пойгоҳи онлайнӣ Mcule санҷида шудааст**

Пайвастагии 4 бо аминокислотаҳои гуногун ба таври мутафавит баҳам таъсир менамоянд: бо тирозин (13), глутамин (96) ва глицин (71) тавассути бандҳои гидрогенӣ; бо аминокислотаҳо ба монанди валин (9), лейцин (92), триптофан (120),

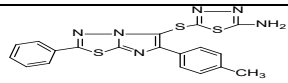
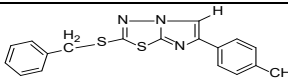
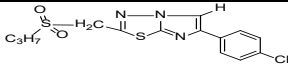
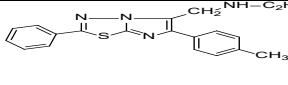
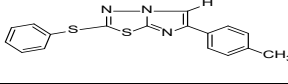
кислотаи глутамин (121), аланин (135), фенилаланин (139) ва ғайра тавассути электронҳои ҳалқаи бензол ё атоми бром ба ҳам таъсир мерасонанд.

### 3.4. Таҳқиқоти *in silico* хосияти зиддидиабети хосилаҳои 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол

Тахлили докинг бо истифода аз Molecular Operating Environment (MOE), 2014.09; Chemical Computing Group Inc., 1010 Sherbooke St. West, Suite #910, Montreal, QC, Canada, H3A 2R7, 2014, гузаронида шуд. Файли pdb-и сафеда ба MOE ворид карда шуд, ки дар он ҷо бо истифода аз асбоби "Site Finder"-и MOE макони пайвастшавӣ муайян карда шуд. Қойи пайвастшавӣ дар асоси қои пайвастшавии алоглиптин аз боқимондаҳои аминокислотаҳои зерин сохта шудааст. Барои қойгиркунӣ бо истифода аз "triangle matcher" ҳамчун усули докинг анҷом дода шуд. Холҳои  $\Delta G$  ва London ASE барои ҳисоб кардани арзишҳои баҳодиҳии энергияҳои пайвастшавӣ истифода шуданд.

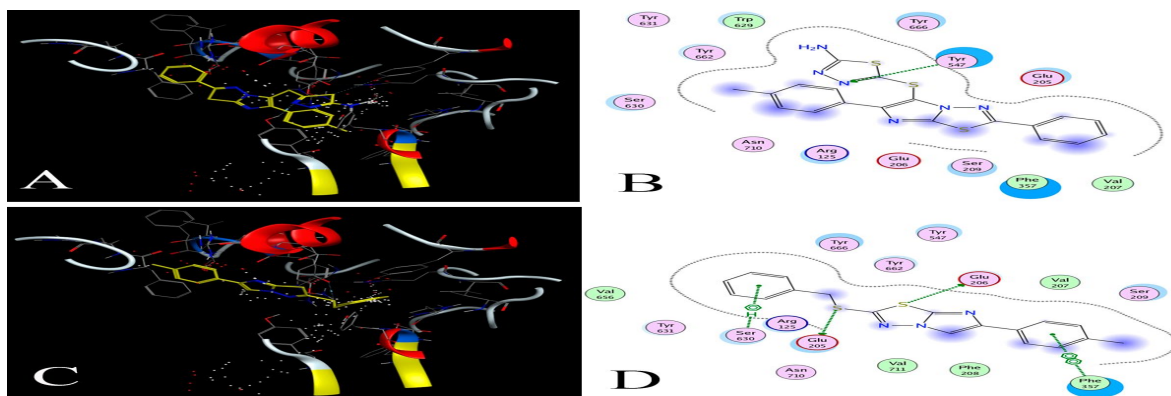
Натиҷаҳои дар Ҷадвали 5 овардашуда нишон медиҳанд, ки аз 34 хосилаҳои 2-бromo-6-(п-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол, зиёда аз 20 пайвастагӣ бузургии докингаш аз пайвастагии муқоисавӣ баланд мебошанд. Энергияи пайвастшавӣ аз -5,87 то -7,27 ккал/молро дар бар гирифтааст.

Ҷадвали 5. - Натиҷаи докинг молекулаҳои зиддидиабети хосилаҳои 2-бром-6-(п-толил)имидазо-[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол дар шароити *in silico*

№	Формулаи химиявӣ	Бузургии докинг ккал/мол	rmsd_refine	E_conf	E_place	E_score1	E_refine	E_score2
1		-7,27	3,19	-51,89	-52,28	-10,40	-25,75	-7,27
2		-7,04	2,91	-21,74	-51,95	-9,72	-18,52	-7,04
3		-6,97	1,30	-9,75	-47,88	-10,60	-19,55	-6,97
4		-6,94	2,23	-43,43	-59,93	-12,52	-22,84	-6,94
5		-6,79	2,42	27,80	-42,96	-9,78	-19,84	-6,79
11	Контрол (алоглиптин*)	-5,81	5,54	-57,00	-63,84	-10,67	-15,91	-5,81

\*- пайвастагии Alogliptin ҳамчун эталони муқоисавӣ истифода шуд.

Пайвастагиҳои 37 ва 29 қобилияти баландтарини пайвастшавиро дар макони фаъоли пайвастшавии пептид бо арзишҳои пайвастшавии мутаносибан -7.27 ва 7.04 нишон доданд.



Расми 4. - Натиҷаи докинги молекулярӣ. (А) Чойгиршавии пайвастагии 35. (В) Таъсири мутақобилаи ғайрипайвандии пайвастагии 37 бо сафедаи ҳадафнок. (С) Чойгиршавии пайвастагии 29. (D) Таъсири мутақобилаи ғайрипайвандии пайвастагии 29 бо сафедаи ҳадафнок

Мавқеи пайвастшавии пайвастагиҳои 35, 20 ва 29 бо кимондаи калидӣ (Arg125, Glu205, Glu206, Tyr662, Tyr663, Tyr666 ва Tyr669) дар расми 1А ва 1С нишон дода шудаанд. Бар асоси маълумотҳои ба даст омада мо метавонем хулоса барорем, ки Arg125, Glu205, Glu206, Tyr547, Tyr662 ва Tyr 666 аминокислотаҳои калидии таъсири мутақобилаи лиганд-ретсептор мебошанд.

Таҳлили харитаи таъсири мутақобила (Расми 27 В) нишон дод, ки пайвастагии 35 макони маҳдуди гидрофобӣ-қутбии сафедаро ишғол кардааст ва якҷанд тамосҳои самтӣ ва ғайрисамтӣ ташкил медиҳад, ки ин таъсирнокии баланди онро муайян мекунад. Муҳимтарин таъсири мутақобилаи самтнок байни гурӯҳи аминӣ ва гидрооксиди фенолии аминокислотаи Tyr547 ба назар мерасад. Ин пайванд ориентатсияи лигандро дар қисми болои чойгоҳи пайвастшавӣ устувор карда, нақши калидӣ дар муқаррар кардани геометрияи ядроӣ гетеросиклии он дорад.

Соҳти структурии модаи нишон медиҳад, ки ин гурӯҳ барои фаъолияти фармакофории лиганди мазкур зарурист. Фрагменти дусиклии марказӣ, ки атомҳои сулфур ва нитрогенро дар бар мегирад, минтақаи васеи таъсири мутақобилаи электронӣ бо бақияҳои аминокислотаҳои гирду атроф ташкил медиҳад. Таъсири мутақобилаи дипол-диполӣ ва аксепторӣ дар ин минтақа устувории иловагӣ ба вучуд меорад. Ин қисм ҳамчун «лангар»-и пайвастагӣ хизмат мекунад, ки геометрияи умумии лигандро маҳкам нигоҳ медорад. Ҳалқаи фенилии рост як зермавқеи танги гидрофобиро ишғол мекунад, ки бо бақияҳои Phe357, Phe208 ва Val207 ташаққули ёфтааст. Дар ин минтақа таъсири мутақобилаи ван-дер-ваальсии устувор мушоҳида мешаванд. Ин тамосҳо барои чойгиршавии зичи лиганд масъуланд ва ба аффинитет таъсири калон мерасонанд. Марзҳои мавқеи пайвастшавӣ нишон медиҳанд, ки лиганд тавре чойгир шудааст, ки ҳам минтақаҳои поляриӣ ва ҳам гидрофобии маркази фаъолро ба таври оптималӣ истифода мебарад, ки ин сохтори комплементарии баланди лиганд-сафедаро нишон медиҳад.

Таҳлили сохторӣ, ки дар асоси харитаи таъсирҳои мутақобилаи лиганд-сафеда (Расми 27D) анҷом дода шуда, нишон медиҳад, ки пайвастагии 20 дар як мавқеи омехтаи поляриӣ-гидрофобии сафеда чой гирифта шудааст. Ин таъсирҳои мутақобила

барои устувори комплекси басташавӣ ва барои аффинитети баланди лиганд нақши калидӣ мебозанд.

Таҳлили сохторӣ нишон медиҳад, ки аффинитети баланди лиганд ба чор унсури асосӣ таъя мекунад:

- Таъсири мутақобилаи гидрогенӣ ва катионӣ- $\pi$  бо Arg125, Ser630 ва Glu205 дар қисми чап.

- Геометрияи устуворкунанда ва таъсирҳои мутақобилаи электронӣ дар ядроии марказии дорой S ва N.

- Пайванди гидрогени калидӣ бо Glu206.

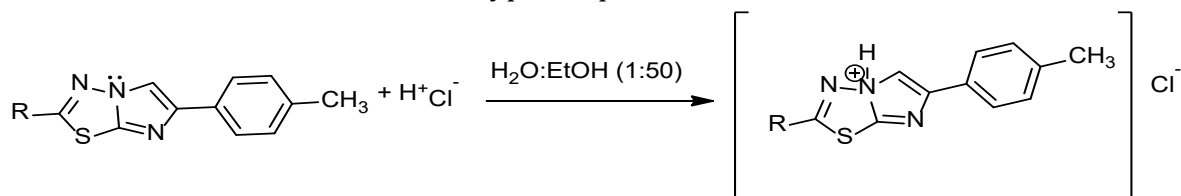
-  $\pi$ -стекинги устувор бо Phe357 ва тамосҳои гидрофобӣ дар қисми рост.

Ин маҷмӯи таъсирҳои мутақобила сохтори комплекси лиганд-сафедаро ба як системаи бисёркомплементарӣ табдил медиҳад, ки асоси аффинитет ва имкониятҳои оптимизатсияи доруй мебошад.

Хулоса ҳамаи пайвастагӣҳое, ки дорой баланди қиммати докинғӣ нисбати пайвастагии муқоисавӣ доранд қобили баланди доругӣ ҳамчун ингибитори DPP-IV дошта, барои омӯзиши оянда дар ин самт номзадҳои хуб мебошанд.

### 3.5. Таҳқиқоти таъсири ҳосилаҳои 2-бром-6-(*para*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол ба баландӣ ва дарозии хӯшаҳои гандуми навъи ватании Ормон дар шароити *in vitro*

Ҳосилаҳои имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолҳо дар об қобилияти инҳилолияти ниҳоят кам дошта, маҳлули намаки гидрохлоридии онҳо дар об ва маҳлули 55%-аи спирт қобилияти инҳилолияти онҳоро меафзояд. Бинобар мавҷудияти ҷуфти электронҳои тақсимнашудаи атоми нитрогени мавқеи 5-уми ҷузъи имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолӣ ҳосилшавии комплекси намаки гидрохлоридии ҳосилаҳои 2-бром-6-(*n*-толил)имидазол[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол ба осони анҷом мепазирад [139], ки мӯчиби ҳалшавандагии комплекси мазкур мегардад.



Дар асоси пайвастагӣҳои комплекси ҳосилшуда таҳқиқоти фаъолияти биологии пайвастагӣҳои комплекси мазкурро ба таври муқоисавӣ бо мақсади омӯзиши дараҷаи баландшавии поя ва дарозшавии хӯшаи гандуми навъи ормон дар шароити *in vivo* гузаронида шуд. То ҳоло роҷеъ ба ин гуна омӯзиши мазкур таҳқиқотҳо анҷом дода нашудаанд. Намунаҳои гандуми ватании ормон дар таҷрибаҳо ба таври тасодуфӣ интиҳоб карда шуданд. Обьекти тадқиқот навъи гандуми мулоими Ормон буда, дар Институти илмӣ-тадқиқотии хоҷагии қишлоқи Тоҷикистон парвариш карда шудааст ва ҳамчун моддаҳои фаъоли физиолоғӣ ҳосилаҳои гуногуни имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол дар концентратсияи (0,0025%) мавриди омӯзиш қарор гирифтаанд.

## ХУЛОСА

1. Бори аввал нишон дода шуд, ки тарокумшавии пара-метилфенатсил бромид бо ҳосилаҳои 2-амино-5-R-1,3,4-тиадиазол дар шароити яқоя чӯшонидани онҳо дар ҳалқунандаи н-бутанол давомнокии реаксия кутох гашта, бидуни ҷудо намудани маҳсули миёна бо маҳсулнокии хуб ба ҳосилшавии 2-R-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол оварда мерасонад. Сохтори пайвастагиҳои нав синтезшуда бо истифода аз усулҳои ИС-, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C РМХ-спектрометрӣ ва таҳлилӣ унсурӣ таъйид карда шуданд [1-М, 3-М, 4-М, 5-М, 6-М].

2. Коркарди усулҳои функционалиронии 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол бо аминҳои мухталиф дар асоси реаксияи муъовизаи нуклеофилии анҷом дода шуд; ҳамзамон усулҳои нави такмилёфтаи синтези ҳосилаҳои 2-муъовизавии 6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол тавассути атоми бромӣ мавқеи С(2)-Br-ҷузъи тиадиазолии гетеросикли мазкур, ки қобилияти ғаёли реаксионии зиёд дорад коркард шуданд [7-М, 11-М].

3. Коркарди усули синтези 2-N-атсилҳосилаҳои 6-(пара-толил)-имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол бо роҳи атсилонии 2-RNH-5H-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол дар ангидриди атсетат анҷом дода шуд. Тартиби умумии раванди реаксияи атсилонӣ, имкониятҳо ва маҳдудияти усули тахияшуда, сохтор ва ҳосиятҳои моддаҳои нави синтезшуда муқаррар карда шуданд, ки атсилонӣ бо атоми гидрогени гуруҳи RNH-и мавқеи 2-юми ҷузъи тиадиазолӣ бо муваффақият мегузарад [11-М, 13-М].

4. Бори аввал бо усули классикӣ реаксияи оксидшавии 2-алкилтиоалкиленҳосилаҳои 6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол ба таври систематикӣ омӯхта шуда, сохтори маҳсулотҳо таҳқиқ шуда, таъсири гуруҳҳои функционалӣ ба фурӯбарии лаппишҳои валентӣ ва лағзиши химиявӣ ҷузъи имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолӣ муайян карда шуданд. Муайян карда шуд, ки дар натиҷаи оксидонии 2-алкилтиоалкиленҳосилаҳои 6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол танҳо атоми сулфури ҷузъи алкилтиоалкиленӣ оксид шуда, атоми сулфури ҷузъи тиадиазолӣ бошад дар реаксияи оксидшавӣ ширкат наменамаяд [8-М].

5. Усули муассири синтези N-((2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол-5-ил)метил)алкиламин дар асоси реаксияи Манних коркард шуд. Усули мазкур аз системаи реаксионии бисёркомпонента иборат буда, имконияти ҳосил намудани як қатор системаҳои гетеросиклиро роҳкушоӣ менамаяд [14-М, 16-М].

6. Таҳқиқи ғаёлияти биологии ҳосилаҳои 6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол ба тест-штаммҳои *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк), *Pasterella multocida* (пастерелла мултоцида) ва *Salmonella dublin* (сальмонелла дублин) дар шароити *in vitro* гузаронида шуд. Нишон дода шуд, ки 2-амино-, 2-меркапто- ва ҳосилаҳои 5-муъовизашудаи гетеросикли мазкур нисбат ба тест-штаммҳои *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк), *Pasterella multocida* (пастерелла мултоцида) ва *Salmonella dublin* (сальмонелла дублин) ҳассоснокии баландро доранд [7-М, 9-М, 21-М].

### ТАВСИЯҲО ОИД БА ИСТИФОДАИ АМАЛИИ НАТИҶАҲОИ ТАҲҚИҚОТ

Дар асоси натиҷаҳои таҳқиқоти илмӣ ба даст овардашуда тавсияҳои амалии зерин пешниҳод мешаванд:

1. Дар асоси таҳқиқотҳои анҷом дода шуда усулҳои муносиби синтези 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол ва ҳосилаҳои он коркард шуда, имконият

медиханд, ки ҳамчун маълумоти нав дар бахшҳои кимиёи биоорганикӣ, таҳқиқоти физикию кимиёвӣ пайвастаҳои органикӣ, ва кимиёи биологӣ дар барномаҳои таълимии донишҷӯён, магистрҳо, аспирантҳо ва докторантони PhD мавриди омӯзиш қарор дода шаванд.

2. Таҳқиқи фаъолияти биологии 2-амино-, 2-меркапто- ва 5- ҳосилаҳои муъовизашудаи 6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол нисбат ба тест-штаммҳои *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк), *Pasterella multocida* (пастерелла мултоцида), *Salmonella dublin* (сальмонелла дублин) ва *Escherichia coli* дар шароити *in vitro* ҳассоснокии баландро зоҳир намуда, имконият медиҳанд, ки таҳқиқоти онҳо дар шароити *in vivo* мавриди омӯзиш қарор дода, истифодабарии онҳо дар соҳаҳои тибӣ бойторӣ, кишоварзӣ ва дорусозӣ мавриди истифода қарор дод.

3. Таҳқиқи *in silico*-и ҳосилаҳои 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол бо сафедаи ҳадафноки ферменти глюкозамин-1-фосфат-N-ацетилтрансфераза, ки дар метаболизми қандҳои аминдор дар *Mycobacterium tuberculosis* иштирок менамояд ва бо 18 сафедаи ҳадафноки штаммҳои бактерияҳои грамм-мусбат (*Staphylococcus aureus*), грамм-манфӣ (*Escherichia coli*) ва штамми дорои мукововимат (*Pseudomonas aeruginosa*) дар асоси базаи онлайнӣ маҳзани MCULE (<https://mcule.com>) гузаронида шуда, имконият медиҳанд, ки моддаҳои бадаст оварда шударо метавон дар оянда бо мақсади дарёфти доруҳои зидди туберкулёзи ва зиддибактериалӣ мавриди истифода қарор дод.

## ИНТИШОРОТ АЗ РҶҲИ МАВЗҶҲИ ДИССЕРТАТСИЯ

**I. Мақолаҳои илмие, ки дар маҷаллаҳои тақризшавандаи Комиссияи олии аттестатсионии назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон, РИНС ва КОА-и назди Вазорати маориф ва илми Федератсияи Россия нашр шудаанд:**

**[1-М]. Шарипов Ш.С.** Синтез новых производных имидазо [2,1-b][1,3,4]-тиадиазолов на основе 2-амино-5-г-1.3.4 тиадиазолов / Б.Ф.Сафаров, Ш.С.Шарипов, Р.О. Раҳмонов, Ю. Ходжибаев / Доклады Национальной академии наук Таджикистана Том 68, №3, 2025г. Стр. 268-278.

**[2-М]. Шарипов Ш.С.** Противотуберкулезные свойства производных 2-бром-6-(пара-толил) имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола в условиях *in silico* / Раҳмонов Р.О., Шарипов Ш.С. / Наука и образование. 2025. № 3. С. 363-373.

**[3-М]. Шарипов Ш.С.** Новых производных 6-(4-бромфенил) имидазо [2,1-b][1,3,4]-тиадиазолов на основе α-аминоацетата и фталевого Ангидрида. / Холиков М.Ф., Раҳмонов Р.О., Шарипов Ш.С., Акбарова М.М. / Вестник Филиала московского государственного Университета имени м.в. Ломоносова в городе Душанбе серия естественных наук. 2024. -Том 1, № 1(37).- Стр.90-97

**[4-М]. Шарипов Ш.С.** Синтез имидазо [2,1-b][1,3,4]-тиадиазолов и изучение их спектральных характеристик / Р.О. Раҳмонов, Ю. Ҳочибоев, Ш.С. Шарипов , Б.Ф. Сафаров, М.Ф. Холиков / Известия НАНТ №2 (195), 2024 г. С.118-125

**[5-М]. Шарипов Ш.С.** Синтез ва сохтори 2S-муъовизавии 5-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол / Р.О. Рахмонов, Ю. Ҳочибоев, Ш.С. Шарипов, Б.Ф. Сафаров, М.Ф. Холиқов. Ф.Шаропов, А.М.Қобилзода, М.А.Тоиров./ Ахбори АМИТ №4 (197). 2024 сол. С.110-118.

**[6-М]. Шарипов Ш.С.** Синтез ряда производных 2-(2-(метилтио)- 6-(п-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол / Рахмонов Р.О., Шарипов Ш.С., Одилзода М.М., Ихсонов И.М., Магбулова М., Абдуллаев А. / Endless Light in Science. 2023. № 2-2. С. 411-414.

**[7-М]. Шарипов Ш.С.** ние 2-(2-(пропилтио) этил)-производных имидазо-[2,1-в][1,3,4] тиадиазолов / Шарипов Ш.С./ Наука и мир. 2022. № 8 (108). С. 15-16.

**[8-М]. Шарипов Ш.С.** Синтез и окисление 2-(фенилтио)-6-(п-толил)-производных имидазо-[2,1-в][1,3,4] тиадиазолов / Рахмонов Р.О., Шарипов Ш.С., Сафаров Б.Ф., Одилзода М.М., Фаррухи Н.Е. / Наука и мир. 2022. № 8 (108). С. 13-14.

**[9-М]. Шарипов Ш.С.** Синтез и биологической активности в ряду имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазола / Рахмонов Р.О., Ходжибаев Ю., Хайдаров К.Х., Шарипов Ш.С., Одилзода М.М. Сафаров Б.Ф., Кобилзода А.М. / Вестник педагогического университета. Серия естественных наук. 2021. № 2 (10). С. 225-230.

**[10-М]. Шарипов Ш.С.** Синтез и функционализация некоторых производных пара-г- фенилимидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола / Рахмонов Р.О., Юлдош Х., Шарипов Ш.С., Одилзода М.М., Сафаров Б.Ф., Кобилзода А.М., Абдурахмонов А.С. / Восточно-Европейский научный журнал. 2021. № 4-1 (68). С. 54-61

**[11-М]. Шарипов Ш.С.** О синтезе и свойствах 2-бром-5,6-замещенных имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола / Рахмонов Р.О., Шарипов Ш.С., Одилзода М.М., Шоймардонов К.К. / Актуальные исследования. 2020. № 21 (24). С. 9-15.

**[12-М]. Шарипов Ш.С.** / Синтез и изучение структуры тиоциан-производных 6-(4-бромфенил)имидазо [2,1-b][1,3,4]-тиадиазола / Рахмонов Р.О., Ходжибоев Ю., Шарипов Ш.С., Одилзода М.М., Сафаров Б.Ф., Фаррухи Н.Е. / American Scientific Journal. 2020. № 44-1 (44). С. 50-56.

**[13-М]. Шарипов Ш.С.** Синтез и исследования в ряду имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазола / Рахмонов Р.О., Ходжибоев Ю., Одилзода М.М., Розиков У.А., Шарипов Ш.С., Хабибзода С., Сафаров Б.Ф. / Вестник Таджикского национального университета серия естественных наук -2019. № 1. С.193-201.

**[14-М]. Шарипов Ш.С.** О ацилировании n-((2-метил-6-п-бромфенилимидазо[2,1-b]-[1,3,4]-тиадиазол-5-ил)метил)-этиламина / Рахмонов Р.О., Ходжибаев Ю., Зоидова М.Т., Одилзода М.М., Розиков У.А., Шарипов Ш.С., Хабибзода С., Сафаров Б.Ф., Мухамеджанов М.С. / Вестник Таджикского национального университета. Серия естественных наук. 2019. № 1. С. 226-232.

**[15-М]. Шарипов Ш.С.** Синтез и исследования в ряду имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазола//Ш.С. Шарипов, Рахмонов Р.О., Розиков У.А., Одилзода М.М., Акбарова М.М. //Международный польский научный журнал Colloquium-journal. - №5 (16), част-1 - 2018, - Część 1, (Warszawa, Polska), – С. 55-61.

**I. Мақолаҳои илмие, ки дар дигар мачалоҳо нашр шудаанд:**

**[16-М]. Шарипов Ш.С.** О биологических свойствах производных 6-(пара-толил) имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола / Шарипов Ш.С., Рахмонов Р.О., Акбарова М.М./ В сборнике: Кооперация науки и национальноориентированных стратегий: цифровая модернизация и инновационное развитие. Материалы международной научно-практической конференции XV Ломоносовские чтения. Душанбе, 2025. С. 166-171.

**[17-М]. Шарипов Ш.С.** Синтез ва ИС-тайфсанчи як қатор пайвастаҳои 2R-5-бromo-6-(п-толил) имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол / Р.О. Рахмонов, Ю. Ходжибаев, А.М. Кобилзода, Ш.С. Шарипов, М.Ф. Холиков, Б.Ф. Сафаров. / XIX Нумановские чтения «развитие фундаментальной и прикладной Химии и её вклад в индустриализацию 16. 10. 2024. С.211-215.

**[18-М]. Шарипов Ш.С.** Синтез и спектральные характеристики структуры 2-замещённых 6-п-бромфенилимидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола / Р.О. Рахмонов, Ю. Ходжибаев, А.М. Кобилзода, Ш.С. Шарипов, М.Ф. Холиков, Б.Ф. Сафаров./ XIX Нумановские чтения «развитие фундаментальной и прикладной Химии и её вклад в индустриализацию Соли 2024. С.137-143

**[19-М]. Шарипов Ш.С.** Синтез и спектральные характеристики структуры 2-замещённых 6-п-бромфенил имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола / Р.О. Рахмонов, Ю. Ходжибаев, А.М. Кобилзода, Ш.С. Шарипов, М.Ф. Холиков, Б.Ф. Сафаров, С.И.Абдулозода, Ф.С.Шаропов / XIX Нумановские чтения «развитие фундаментальной и прикладной Химии и её вклад в индустриализацию 16. 10. 2024. С.135-141.

**[20-М]. Шарипов Ш.С.** ИК-Спектральных характеристики производных 2-этилтиометил-6-п-толил имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола / Ш.С. Шарипов, Р.О. Рахмонов, Ю. Ходжибаев, М.М. Одилзода М.Т. Зоидова / XVIII- Нумановские чтения «развитие современной химии и её теоритические и практичские аспекты 18. 10. 2023. С.101-107.

**[21-М]. Шарипов Ш.С.** Синтез и биологическая активность производных имидазо[2,1,b] [1,3,4]тиадиазола Рахмонов Р.О., Шарипов Ш.С., Сафаров Б.Ф., Кобилзода А. / В сборнике: лучшая исследовательская статья 2023. Сборник статей в международного научноисследовательского конкурса. Петрозаводск, 2023. С. 211-218.

**[22-М]. Шарипов Ш.С.** ИК-Спектральных характеристики производных 2-этилтиометил-6-п-толил имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола / Р.О. Рахмонов, Ш.С. Шарипов, Ю. Ходжибаев, М.М. Одилзода Б.Ф.Сафаров, М.Холиков М.Т. Зоидова / XVII- Нумановские чтения «Результаты инновационных исследований в области химических и технических наук в XXI веке. 26. 10. 2022. С.200-205.

**[23-М]. Шарипов Ш.С.** Синтез и окисление 2-(2-(пропилтио)этил-производных имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолов / Р.О. Рахмонов, Ш.С. Шарипов, Ю. Ходжибаев, М.М. Одилзода М.Т. Зоидова / XVII- Нумановские чтения «Результаты инновационных исследований в области химических и технических наук в XXI веке. 26. 10. 2022. С.206-209.

**[24-М]. Шарипов Ш.С.** Синтез и окисление 2-(2-(пропилтио) этил)-производных имидазо-[2,1-в][1,3,4]тиадиазолов / Рахмонов Р.О., Шарипов Ш.С., Ходжибаев Ю. / В сборнике: современная наука и технологии: тенденции и перспективы

развития. Сборник статей международной научно-практической конференции. Петрозаводск, 2022. С. 236-240.

**[25-М]. Шарипов Ш.С.** Синтез ряда производных 2-(2-(метилтио)этил)-6-(п-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол / Рахмонов Р.О., Шарипов Ш.С., Одилзода М.М., Зоидова М.Т., Магбулова М./ Лучшая студенческая статья 2022 сборник статей IV международ-ного учебно-исследовательского конкурса, состоявшегося 14 декабря 2022 г. В г. Российская С. 250-254. Федерация МЦНП «Новая наука»

**[26-М]. Шарипов Ш.С.** Синтез и исследование структуры 2-бром-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазола и ее тиоцианипроизводных / Рахмонов Р.О., Шарипов Ш.С., Одилзода М.М., Фаррухи Н.Е. / В сборнике: Наука и образование: поиск новых перспектив в условиях пандемии COVID-19. сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции. ООО Агентство перспективных научных исследований (АПНИ). Белгород, 2020. С. 5-9.

**[27-М]. Шарипов Ш.С.** Синтез производных 6-(пара-метилфенил)имидазо[2,1-b]-[1,3,4]тиадиазола / Рахмонов Р.О., Сафаров Б.Ф., Шарипов Ш.С., Кобилзода А.М./ В сборнике: Модернизационный потенциал образования и науки как социальных институтов. Сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции. Под общей редакцией Е.П. Ткачевой. 2020. С. 6-8.

**[28-М]. Шарипов Ш.С.** Синтез и спектральная характеристика 2-аминопроизводных 6-п-бромфенилимидазо-[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола / Рахмонов Р.О., Ходжибоев Ю., Зоидова М.Т., Сафаров Б.Ф., Холиков М.С., Шарипов Ш.С., Одилзода М.М. / Межвузовский сборник научных трудов II Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 110-летию Саратовского национального исследовательского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского, 90-летию Института Химии (химический факультет), 150-летию Периодического закона и Периодической таблицы химических элементов Д.И. Менделеева. Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского. 2019. С. 213-215.

**[29-М]. Шарипов Ш.С.** Синтез и исследование 2-бromo-5r-6-п-бромфенил-имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазола / Рахмонов Р.О., Ходжибаев Ю., Зоидова М.Т., Розиков У.А., Шарипов Ш.С./ В сборнике: Научный форум: Медицина, биология и химия. Сборник статей по материалам XV международной научно-практической конференции. 2018. С. 87-93.

**[30-М]. Шарипов Ш.С.** Рахмонов Р.О., Асрорзода М., Муминов А.А. / Санади санчиш оиди омӯзиши хосиятҳои бактериостатикӣ ва бактериосидии модаҳои фаъоли биологи дар асоси хосилаҳои имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазола / “Институти масоили амнияти биологии ва биотехнологияи” Академияи илмҳои кишоварзии Тоҷикистон аз 24.01.2025 с.

#### Нахустпатент

**[31-М]. Шарипов Ш.С., Рахмонов Р.О.** / 8-метил-2-(пара-толил)-6H-имидазо [1;2;4,5][1,3,4]тиадиазола[3,2a]пиримидин-6-он моддаи дорои зидди микробӣ/ Нахустпатент № Т] 1616. аз “09 июли соли 2025”

## Рӯйхати адабиётҳои истифодашуда

1. Ahmed Kamal, M.P. Narasimha Rao, Pompe Das // Synthesis and Biological Evaluation of Imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole-Linked Oxindoles as Potent Tubulin Polymerization Inhibitors / [et al.] // J. Medicinal Chemistry Research. -2014. - Vol. 9. -Issue 7. - P. 1463-1475.
2. Amir, M. Synthesis and pharmacological evaluation of condensed heterocyclic 6-substituted-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]-thiadiazole derivatives of naproxen / M. Amir, H. Kumar, S.A. Javed // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letter. - 2007. -V.15. -P. 4504-4508.
3. Alegaon, Sh.G. Synthesis, characterization and antimicrobial activity evaluation of new imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole derivatives / Shankar Gaddeppa Alegaon, Kallanagouda Ramappa Alagawadi // European Journal of Chemistry. -2011. -V.2(1). -P. 94-99.
4. K.M. Atta, O.M. Omaima Farahat, Alaa Z.A. Ahmed, Mohamed G. Marei // Synthesis and antibacterial activities of novel imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazoles / Journal of Molecules. - 2011. -V. 16. -P. 5496-5506.
5. Manjoor Ahamad Syed, Yiragam Reddy, Padmanabha Reddy, K.B. Chandrasekhar // Design, One-pot Synthesis and Biological Evaluation of Imidazo[2,1-b][1,3,4]-Thiadiazole Derivatives for their AntiTubercular and Anti-Fungal Activity / // Journal of Applied Pharmaceutical Science. -2018. - V.8(07). -P. 21-27.
6. Musoev, A., Numonov, S., You, Z. & Gao, H. Discovery of Novel ДПП-IV Inhibitors as Potential Candidates for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus Predicted by 3D QSAR Pharmacophore Models, Molecular Docking and De Novo Evolution. Molecules 24, 2870 (2019).
7. Рахмонов, Р.О. Синтез и спектральная характеристика 2-замещённых производных 6-п-бромфенилимидазо[2,1-В]-1,3,4-тиадиазола / Р.О. Рахмонов, Ю. Ходжибоев, М.Т. Зоидова // Известия АН РТ Республики Таджикистан. Отд. физ.-мат., хим., геол. и техн. наук. -2014. -№2(155). -С. 35-41.
8. Tokunaga, Y.; Kojima, Y.; Maeno, S. I.; Sawai, N.; Saso, Y. (to Kumiai Chemical Industry Co., Ltd., Japan; Ihara Chemical Industry Co., Ltd.). Eur. Pat. Appl., 1987, 52 pp. CODEN: EPXXDW EP 238059 A2 1987092. Chem Abstr 1988, 108, 75418.
9. Ходжибаев, Ю. Синтез, превращения и свойства бициклических функциональных производных тиазол и 1,3,4-тиадиазола / Ю. Ходжибаев // Диссертация на соискания доктора химических наук. Специальность: 02.00.03 – органическая химия. Душанбе. -1999.- С.293.
10. Sharopov F.S., Rakhmonov R.O., Valiev A.Kh. New thiadiazole derivatives with antituberculosis activity. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2022;25(8):31–39. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-08-04>.

**НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК ТАДЖИКИСТАНА  
ИНСТИТУТ ХИМИИ ИМЕНИ В.И. НИКИТИНА**

**УДК: 577.1+547.78+547.1**

**ББК: 24.236**

**Ш. 32**

*На правах рукописи*



**САФАРЗОДА Шохмухаммад Сафар**

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА 2-БРОМ-6-(ПАРА-ТОЛИЛ)ИМИДАЗО[2,1-В][1,3,4]-  
ТИАДИАЗОЛА**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени доктора философии (PhD) - доктора по  
специальности 6D060600 – Химия (6D060604 – Органическая химия и  
6D060612 –Биоорганическая химия)**

**Душанбе – 2026**

Работа выполнена в лаборатории «Химия синтетических и природных гетероциклических соединений» Институт химии им. В. И. Никитина НАНТ

**Научный руководитель:** **Рахмонов Рахмон Охонович** - доктор химических наук, заведующий лаборатории «ХГиПС» Института химии им. В.И. Никитина НАНТ

**Официальные опоненты:** **Иброхимзода Дилшод Эмом** – доктор химических наук, профессор кафедры переработки энергии и нефтегазовых услуг Таджикского технического университета имени академика М.С. Осими.

**Файзилов Икром Усманович** – доктор химических наук, профессор кафедры биоорганической и физико-коллоидной химии Таджикского государственного медицинского университета имени Абуали ибн Сино

**Ведущая организация:** Таджикский государственный педагогический университет имени С. Айни.

Защита диссертации состоится 29. 04. 2026 года в 9:00 на заседании диссертационного совета 6Д.КOA-80 при Институте химии им. В.И.Никитина НАНТ. Адрес: город Душанбе, улица Айни 299/2, Институт химии им. В.И. Никитина, главный корпус, зал диссертационного совета, 1 этаж. E-mail: [shd.6d.koa.080@gmail.com](mailto:shd.6d.koa.080@gmail.com))

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на сайте Института химии имени В.И.Никитина ([www.chemistry.tj](http://www.chemistry.tj)).

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

Ученый секретарь  
Диссертационного совета 6Д. КОА-80  
кандидат химических наук



Усманова С.Р.

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Появление инфекционных заболеваний, беспокоящих человеческое общество в современное время, побудило ученых в области органической химии и фармацевтики использовать гетероциклические соединения, обладающие большей биологической активностью, для устранения инфекционных заболеваний вирусологического и бактериологического характера.

Конденсированные производные 1,3,4-тиадиазола — азот- и серосодержащие гетероциклические соединения, обладающие значительными фармакологическими и широкими биологическими свойствами и занимающие высокое положение среди других органических соединений. Эти соединения широко используются в области медицины, биологии, ветеринарии и сельского хозяйства. Среди конденсированных производных 1,3,4-тиадиазола широкое применение при лечении онкологических, туберкулезных, воспалительных и бактериальных заболеваний нашли бициклические производные имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола, обладающие более выраженными биологическими свойствами, чем производные 1,3,4-тиадиазола. Структура имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола является одним из структурных компонентов левимазола и обладает иммуномодулирующим действием, противовоспалительным потенциалом и низкой токсичностью.

**Степень изученности научной темы.** В научной литературе представлены обширные исследования синтеза бициклических соединений ряда имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов, имеющих различные функциональные группы в 6-м положении их имидазольного фрагмента, К.М. [Атта](#) [4]. Кроме того, изучению основных механизмов биологической активности этих гетероциклических производных до сих пор уделялось мало внимания со стороны исследователей Токунага Ю., [8]. В этом контексте также активно развиваются направления, направленные на изучение синтетических соединений с высокой биологической активностью, таких как имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолы, обладающие антимикробными свойствами Ахмед Камаль, [1] противораковыми свойствами Шаропов Ф.С., [10] противодиабетическими свойствами Мусоев, А., [6] и антибактериальными свойствами Манджур А.С. [5]. В работах Амира М. [2], Алегаона Ш.Г. [3], Рахромова Р.О. [7], Ю. [Ходжибаева](#) [9] и др. было показано, что производные имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов могут легко вступать в электрофильные и нуклеофильные реакции и давать новые производные с фармакологическими свойствами, включая стабильность, биодоступность и биологическую активность, которые могут значительно изменяться. Анализ научных источников за последние 10 лет показывает, что в научных публикациях практически отсутствует научная информация о синтезе и производных 2-бром-6-(*p*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола. В этом контексте тема синтеза и изучения свойств 2-бром-6-(*p*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола и его производных обсуждалась реже и по своей природе является поистине новой и оригинальной темой.

**Связь исследования с программами (проектами) или научными темами.** В этой связи, в рамках плановой НИР по поиску биологически активных соединений, которая проводится на протяжении последних лет в лаборатории «Химия

гетероциклических соединений» Государственного научно-исследовательского института «Институт химии им. В.И. Никитина Национальной академии наук Республики Таджикистан» в рамках научного проекта: «Физико-химические основы создания противопаразитарных композиций комплексного действия на основе синтетических и нефтяных гетероциклических соединений и растительного сырья Таджикистана (плоды гледи и каштана). RQD 0121TJ1150. Научный руководитель проекта: д.и.н., в.н.с. Рахмонов Р.О.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

**Цель исследования.** Целью исследования является разработка и совершенствование новых эффективных методов синтеза 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола, изучение функциональных свойств производных 6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола, а также исследование их биологических свойств с использованием различных методов.

**Задачи исследования.** Для достижения поставленных целей были изучены следующие задачи:

- подходящий и эффективный метод синтеза 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола и исследование реакции нуклеофильного и электрофильного замещения атома брома в положении С(2)-Br тиадиазольного фрагмента и положении С(5)-Н имидазольного фрагмента 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола с различными нуклеофильными и электрофильными материалами;

- разработка эффективных методов синтеза ряда новых amino-, меркапто-, ацетамид-, сульфонил- и 5-бром-, 5-тиоцианатных производных 6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола, ранее не изученных и подтверждение структуры, состава и чистоты вновь синтезированных веществ с помощью ИК-спектроскопии, ЯМР-спектроскопии  $^1\text{H}$ , ЯМР-спектроскопии  $^{13}\text{C}$  и тонкослойной хроматографии;

- биологической активности производных 6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола на тест-штаммах *Staphylococcus aureus*, *Salmonella dublin*, *Bac. anthracis* и *Escherichia coli* in vitro и изучение противотуберкулезных свойств производных 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола методом молекулярного докинга с целевым белком глюкозамин-1-фосфат-N-ацетилтрансферазой, участвующей в метаболизме аминокислот у *Mycobacterium tuberculosis*.

**Объектом исследования** является синтез 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола и различные методы изучения физико-химических и биологических свойств его производных.

**Предметом исследования** является метод удобного синтеза новых биологически активных производных 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола, изучение их физико-химических свойств с использованием ИК-,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  спектроскопии, а также исследование их биологической активности различными методами.

**Научная новизна диссертационного исследования** заключается в

- синтез 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола и его производных и углубленное и всестороннее изучение их физико-химических и биологических свойств, а также определение закономерности взаимосвязи «структура-биологическая активность»;

- изучение биологической активности производных 6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола с использованием тест-штаммов *Staphylococcus aureus*, *Salmonella dublin*, *Bac. anthracis* и *Escherichia coli in vitro* и исследование биологических свойств производных 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола против грибов *Staphylococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Pasteurella* и *Candida in vitro*;

- были оценены противотуберкулезные свойства с использованием молекулярного докинга и изучено влияние производных 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола на морфологию отечественного сорта пшеницы «Ормон», сделан прогноз и были проведены исследования молекулярного докинга производных 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола с целевым белком фермента глюкозамин-1-фосфат-N-ацетилтрансферазы, участвующего в метаболизме аминокислот у *Mycobacterium tuberculosis*, а также с 18 целевыми белками штаммов грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus*), грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli*) и резистентного штамма (*Pseudomonas aeruginosa*) на основе онлайн-базы данных MCULE (<https://mcule.com>).

**Теоретическая значимость исследования** заключается - исследование удобного и эффективного метода синтеза новых производных 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола на основе реакций нуклеофильного замещения с различными аминами и тиолами, а также исследование реакций электрофильного замещения с молекулярным бромом, тиоцианатом калия и аминметилнитрилом с использованием метода реакции Манниха и исследование их физико-химической и биологической активности, изучаемых в разделах физико-химических исследований органических соединений, биоорганической химии и биологической химии;

- удобный метод изменения формы (модификации) функциональных групп, содержащих 2-RNH, 2-RS- и 2-RS-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-производные 6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола, реализуемый посредством их ацетилирования и окисления, позволит получать биологически активные вещества, которые будут изучаться в рамках теории органической, биоорганической, ветеринарной и медицинской химии для разработки лекарственных препаратов;

- окисление серосодержащих функциональных групп с использованием относительно доступных и недорогих продуктов, таких как перекись водорода, приведет к образованию широкого спектра новых производных 6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола, которые используются в качестве биологически активных веществ для уничтожения бактерий и оказывают положительное морфологическое воздействие на сельскохозяйственные культуры;

**Научно-практическая значимость исследования:**

- физико-химические свойства синтезированных веществ являются справочными материалами и используются специалистами, занимающимися синтезом биологически активных соединений, а также в учебном процессе при чтении лекций по органической, биоорганической химии и спецкурсов;

- изучение молекулярного докинга производных 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола с целевым белком фермента глюкозамин-1-фосфат-N-ацетилтрансферазы позволяет в дальнейшем использовать полученные вещества для поиска противотуберкулёзных и антибактериальных препаратов;

- исследование биологической активности 2-амино-, 2-меркапто- и 5-замещенных производных 6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола в отношении тест-штаммов *Staphylococcus aureus*, *Salmonella dublin*, *Bac. anthracis* и *Escherichia coli in vitro*.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

- метод синтеза 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола, основанный на циклизации п-метилфенацилбромида с 2-амино-5-бром-1,3,4-тиадиазолом, и способ синтеза 2-алкиламино-, 2-диалкиламинопроизводных алифатического и гетероциклического 6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола, основанный на реакции нуклеофильного замещения первичных и вторичных алифатических и гетероциклических аминов с исследуемым гетероциклом, а также реакции электрофильного замещения молекулярного брома, роданида калия и аминометилирования по методу Манниха с этим гетероциклом и исследовании реакции ацетилирования 2RNH-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол с уксусным ангидридом;

- исследование реакции синтеза 2RS- и 2-RS-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола на основе циклизации 2-арил- и 2-алкилтиоалкилен-5-амино-1,3,4-тиадиазолов с *para*-метилфенацилбромидом и их окисление с перекисью водорода;

- исследование структурных особенности и биологических свойств производных 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола против тест-штаммов *Staphylococcus aureus*, *Salmonella dublin*, *Bac. anthracis* исследования в условиях *in vitro* с использованием *Bacillus anthracis* и *Escherichia coli (Escherichia coli)*, а также исследования молекулярного докинга производных 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола с целевым белком глюкозамин-1-фосфат-N-ацетилтрансферазой, участвующей в метаболизме аминокислот в *Mycobacterium tuberculosis* в условиях *in silico*.

**Степень достоверности научных результатов.** Степень достоверности и обоснованности сделанных выводов обеспечивается использованием современной химической теории и полученных научных результатов, точностью и прецизионностью экспериментальных значений, современными физико-химическими методами исследования (ЯМР-, ЯМР <sup>1</sup>H, ЯМР <sup>13</sup>C спектроскопия и элементный анализ), аттестованным и валидированным оборудованием, хорошей изученностью результатов, их статистической обработкой, а также положительными оценками на конференциях различного уровня.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Тема, содержание и содержание исследования соответствуют паспорту специальности 6D060600 – Химия (6D060612 – Биоорганическая химия и 6D060604 – Органическая химия), утвержденному Высшей аттестационной комиссией при Президенте Республики Таджикистан, соответствующему специальности 6D060612 – Биоорганическая химия, стр. 3, 5 и 7.

Согласно пункту 3. Гетероциклические соединения, производные пуринов и пиримидинов, аминокислоты, ферменты, нуклеотиды, витамины и др., играющие центральную роль в биологических процессах, синтез и модификация гетероциклических оснований, биохимические аспекты гетероциклической химии;

Согласно пункту 5. Выделение и синтез молекулярных тканей, описывающих функции природных живых систем (например, фотосинтез, передача нервных импульсов, взаимодействие лигандов и рецепторов и др.);

Согласно пункту 7. Экологические проблемы, вопросы анализа природных токсинов, ксенобиотиков и охраны окружающей среды.

Согласно специальности 6D060604 - Органическая химия, пункты п. 1 и 2:

Согласно пункту 1. Изучение структуры и свойств органических соединений с использованием химических, физико-химических, физических методов исследования и теоретических расчетов. – глава 2;

Согласно пункту 2. Изучение реакционной способности и механизмов реакций органических соединений. Теоретическое описание взаимосвязи между структурой, свойствами, реакционной способностью органических соединений и природных соединений. – главы 1.2 и 2.3) необходимы как редкие специальности в приоритетных областях науки в республике – фармацевтической промышленности; соотношение специальностей 6D060612 – Биоорганическая химия и 6D060604 – Органическая химия определяется содержанием диссертации в соотношении 60:40%, что соответствует:

**Личный вклад соискателя ученой степени в исследование.** Исследование, поиск, анализ и обобщение научных данных по синтезу производных 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола является непосредственным вкладом автора, а также совместно связано с поднятой проблематикой. Исследователь самостоятельно провел химические эксперименты, описанные в диссертации, выделил и очистил конечные соединения. Строение полученных веществ было проанализировано и установлено физико-химическими методами, полученные результаты обработаны и интерпретированы. Кроме того, результаты исследований были представлены на международных, республиканских, вузовских и академических конференциях, а также была проделана большая работа по подготовке статей к публикации.

**Утверждение (апробация) и внедрение результатов диссертации.** Материалы диссертационной работы докладывались и обсуждались на ряде республиканских и международных конференций и симпозиумов различного уровня. В том числе: на международной научно-практической конференции на тему «Использование современных методов обучения в образовательных учреждениях: проблемы и перспективы», посвященной; «2020-2040 гг. «Двадцатилетию изучения и

развития естественных, точных и математических дисциплин в сфере науки и образования» «65-летию химического факультета государственного технического университета» и 55-летию кафедры методики преподавания химических наук химического факультета государственного технического университета» (19-20 октября 2023 г.) - С.87-90.; Международная научно-практическая конференция «Перспективы использования коррозионно-стойких материалов в промышленности Республики Таджикистан», посвященная профессиональному дню химика», 28 мая 2018 г., Душанбе, С.145-150; Сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции. Белгород, 11 ноября 2020 г. - С. 45-52; Модернизационный потенциал образования и науки как социальных институтов: сб. научных трудов по материалам. Международная научно-практическая конференция 11 ноября 2020 г. / Под ред. Е. П. Ткачевой. Белгород: ООО «Агентство перспективных научных исследований (АПНИ)», 2020. С.6-10; Международная научно-теоретическая конференция на тему «Развитие химических наук, технологии и экологии», посвященная 20-летию со дня образования кафедры «химическая технология и экология» и «Двадцать лет изучения и развития естественных наук, точных наук и математики в сфере науки и образования» (12–13 мая 2023 г.) С.158–161; XIX Нумановские чтения «Развитие фундаментальной и прикладной химии и её вклад в индустриализацию» С.137–143.

Результаты исследований, полученных в учебном процессе в Лаборатории химии гетероциклических соединений, Лаборатории органического синтеза Института химии им. В.И. Никитина Национальной академии наук, на кафедре органической химии и химической технологии химического факультета Таджикского национального университета, на кафедре органической химии и биологии Таджикского государственного педагогического университета имени С. Айни применяются в спецкурсах, при выполнении курсовых, дипломных и научно-исследовательских работ, и результатами этой работы могут воспользоваться студенты, магистранты, докторанты, аспиранты и соискатели ученого звания. Например, при изучении спецкурса «Химия гетероциклических соединений», «Основы теории органической химии» и «Химия соединений производных тарокума» для магистрантов, докторантов, аспирантов и соискателей лабораторий химии гетероциклических соединений, органического синтеза Института химии имени В.И. Никитина НИАТ и на кафедре органической химии Государственного педагогического университета Таджикистана и на кафедре органической и биологической химии Таджикского государственного педагогического университета имени С. Айни, в области ветеринарии и сельского хозяйства.

**Публикации по теме диссертации.** Основной перечень материалов диссертации, включающий 29 научные статьи и аннотации опубликованных докладов, отражает ее суть: 15 статей опубликованы в научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Президенте Республики Таджикистан, РИНС и КОА при Министерстве образования и науки Российской Федерации, 1 первый патент выдан Патентным ведомством № ТЖ 1616 от 9 июля 2025 г., и 1 акт проверки выдан Институтом вопросов биологической безопасности и

биотехнологии Академии сельскохозяйственных наук Таджикистана от 24 января 2025 г.

**Структура и объём диссертации.** Диссертационное исследование состоит из 187 страниц компьютерной печати, 13 таблиц, 29 графических изображений. Диссертация состоит из 4 глав, включающих введение, обзор и анализ литературы, обзор экспериментальных результатов, экспериментальную часть, основные выводы работы, список использованной литературы, количество которой составляет 152.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

**Во введении** к диссертации обосновывается актуальность темы диссертации, уровень ее изученности, объект, предмет исследования, цели и задачи, излагаются цель работы, ее проблематика и проблемы исследования. Отражены новизна научной работы и практическая значимость полученных результатов, защищенные положения, перечислены научные конференции, на которых обсуждались и анализировались материалы диссертации.

**В первой главе** представлена информация и анализ существующей литературы по теме диссертации, а также приведены сведения о методах синтеза производных имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола и химических свойствах их производных. Кроме того, исследования показали биологическую активность производных имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола. Установлено, что сведения по синтезу и изучению химических свойств производных имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола, а также изучению их физико-химических и биологических свойств не опубликованы. На основе анализа научной литературы сделаны выводы и обоснован выбор темы диссертации.

**Вторая глава** – экспериментальная часть, в которой рассматривается метод синтеза 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола и ряда amino- и меркаптопроизводных 6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола на основе нуклеофильной реакции и изучения их химических превращений, строения, состава и чистоты методами элементного анализа, ИК-, ЯМР-спектроскопии и тонкослойной хроматографии. Установлено, что процесс синтеза прошел успешно в среде протонных растворителей этанола и изопропанола с выходом реакции 70-86% целевого продукта.

**Третья глава** включает обсуждение результатов, описывает синтез и исследование 5-замещенных производных 6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола на основе реакции электрофильного замещения молекулярного брома, тиоцианирования на основе тиоцианата калия в присутствии молекулярного брома в растворителе безводной уксусной кислоте и реакции аминотилона в условиях Манниха с 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолом. Структура, состав и чистота полученных продуктов подтверждены и изучены физико-химическими методами.

**В четвертой главе** рассматривается поиск практических приложений синтезированных соединений, и установлено, что некоторые из этих соединений обладают выраженной биологической активностью, а также установлено, что

синтезированные соединения проявляют антибактериальную активность в отношении *Staphylococcus aureus*, *Pasteurella multocida* и *Salmonella dublin*, при этом обладая высокой чувствительностью. При этом действие синтезированных соединений сильно проявляется при низких концентрациях (от 0,001, 0,01 до 0,1), а при высоких концентрациях они оказывают восстановительный эффект.

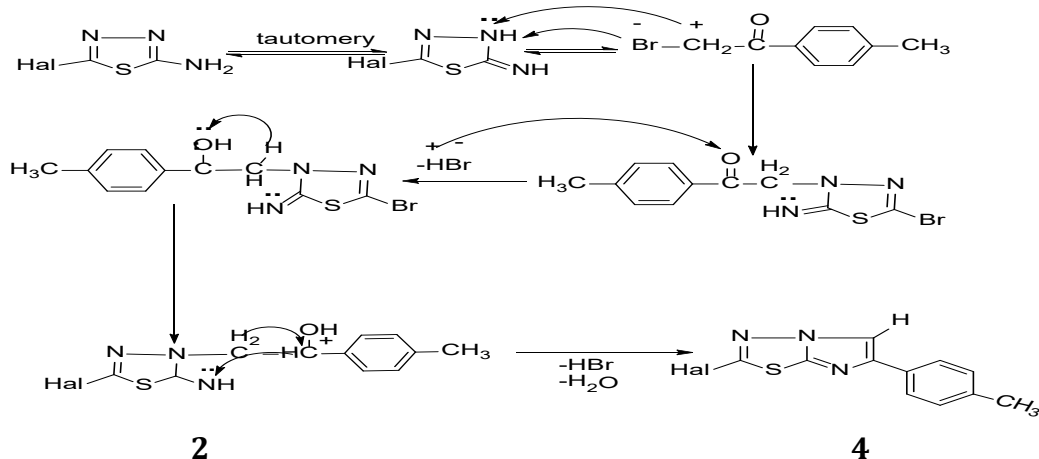
## 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Поликонденсированные гетероциклические соединения, содержащие атомы азота и серы, имеющие теоретическое и практическое химическое и биологическое значение, в последние годы привлекают все большее внимание химиков и фармацевтов.

В связи с вышеизложенным в данной работе изучены синтез и исследование свойств 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола и его двузамещенных производных, имеющих подвижные атомы брома и водорода во 2-м и 5-м положениях имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазольного кольца.

### 2.1. Синтез 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола (2) и его других галогенированных производных (3-4)

В связи с целями, поставленными в диссертации, первый этап работы посвящен синтезу 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола классическим методом. Именно наличие такого явления позволяет  $\alpha$ -галогеноалкилароматическим кетонам в имино-состоянии связываться с азотом 4-го положения тиадиазола, что приводит к образованию промежуточного продукта, содержащего карбонильную группу, который затем, в результате внутримолекулярной нуклеофильной атаки на карбонильную группу, образует 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол, механизм реакции которого выглядит следующим образом.



Структура соединения 2 была подтверждена на основе данных <sup>13</sup>C, <sup>1</sup>H, ИК-спектров и элементного анализа, а ход реакции и чистота продукта реакции контролировались методом тонкослойной хроматографии (ТСХ).

В ИК-спектре соединения 2 поглощение валентных линий полученного соединения было определено в областях 1660, 1584, 1494 см<sup>-1</sup> для C=N-тиадиазола, C=имидазола, C=цимидазола, 627 см<sup>-1</sup> для C-S-C и 826 см<sup>-1</sup> для C-Br (C-2). Поглощение линий валентной полосы шестого положения кольца определяется как гладкие

деформационные линии в диапазоне от 826 до 998  $\text{см}^{-1}$  и грубые деформационные линии в диапазоне от 1060 до 1166  $\text{см}^{-1}$ , а для группы  $\text{CH}_3$  шестого положения кольца поглощение линии определяется в диапазоне 1465  $\text{см}^{-1}$ .

Мы также проанализировали соединение 2 методом ЯМР-спектроскопии  $^1\text{H}$  (в  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , с м.д.).

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  сигнал протона C(5)-H был обнаружен при 9,44 м.д., а сигналы протонов H-о, H-р и метильной группы появились при 7,24, 7,42 и 6,15 м.д.

Мы проанализировали соединение 2 методом ЯМР-спектроскопии  $^{13}\text{C}$ , в котором было идентифицировано 10 сигналов атомов углерода, из которых 4 принадлежат кольцу имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола, один атом углерода кольца имеет атом водорода, и 6 принадлежат талаиловой группе, 4 из которых имеют атомы водорода и показывают интенсивные полосы поглощения. Сигналы имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазольного кольца представляют собой валентные полосы при 141,37, 130,18, 130,16, 121,79 м.д. для C-2, C-5, C-6, C-7а, а также принадлежат тиолильной группе, в то время как сигналы при 161,95 м.д. (C-р), 152,12 м.д. (C-о), 151,13 м.д. (C-т), 126,96 м.д. ( $\text{CH}_3$ ) тиолильного кольца определены.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  вещества 3 сигнал протонов (C5-H) был обнаружен при 8,45, а сигналы протонов H-о, H-р появились при 8,03, 7,72, 7,64, 7,59 м.д. и 2,64 м.д. для Ar- $\text{CH}_3$ .

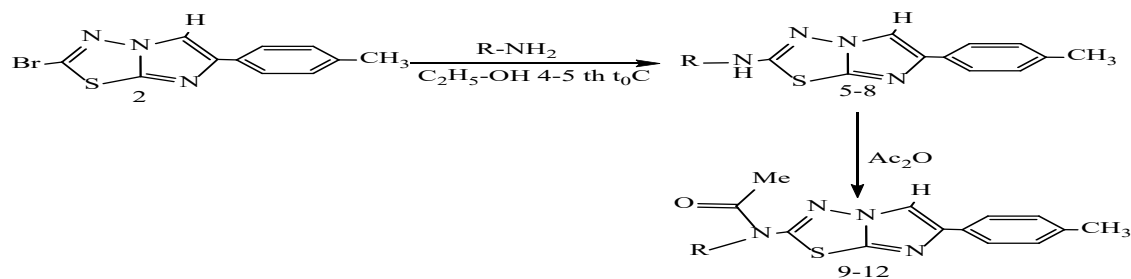
Структура соединения 4 была проанализирована спектроскопически с помощью спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и ИК, а ход реакции и чистота контролировались методом бумажной хроматографии.

В спектре внутреннего стандарта вещества 4 было определено поглощение валентных полос на частотах 1643, 1510, 1450 и 650  $\text{см}^{-1}$  для C=N-тиадиазола, C=N-имидазола, C=C-имидазола и C-S-C-цимидазотиадиазола, а также поглощение линий в области 1429  $\text{см}^{-1}$  для  $\text{CH}_3$  длинной группы шестого положения кольца и для  $\text{CF}_3$  второго положения кольца при 1335  $\text{см}^{-1}$ . Также было определено поглощение линий длинной группы шестого положения кольца в диапазоне от 790 до 929  $\text{см}^{-1}$  в виде плоских деформационных линий и в диапазоне от 1013 до 1036  $\text{см}^{-1}$  в виде шероховатых деформационных линий.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  вещества 4 сигнал протонов C(5)-H был обнаружен в области 8,46 нм, а пара-толильных групп — в областях 7,98, 7,69, 7,44 и 3,06 нм.

## **2.2. Функционализация 2-бром-5Н-6-(пара-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов нуклеофильным замещением и исследование их ацетилирования**

Используя реакцию нуклеофильного замещения, мы смогли синтезировать 2-замещенные производные 5Н-6-(пара-толил)имидазо[2,1-*b*]-[1,3,4]-тиадиазола и изучить их реакцию ацетилирования с использованием уксусного ангидрида для получения биологически активных веществ согласно следующей реакции. Реакцию ацетилирования соединений 5-8 проводили в уксусном ангидриде при температуре кипения в течение 1 часа. После охлаждения реакционной смеси выпали кристаллы (5Н-6-пара-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-2-ил)-N-уксусной кислоты (9)-(12). Реакция ацетилирования соединений 5-8 протекает следующим образом:



**R=Me (5); Et (6); Pr(7); Bu(8).**

**R=CH<sub>3</sub>; C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>; C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>; C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>; Me=CH<sub>3</sub>**

Полученные соединения (5–8) представляют собой белые кристаллические вещества, нерастворимые в воде и растворимые в органических растворителях. Полученные вещества были изучены методом спектроскопического анализа внутреннего стандарта (ИС) и ЯМР <sup>1</sup>H, в которых были определены полосы поглощения валентных линий и химические сдвиги протонов всех соединений.

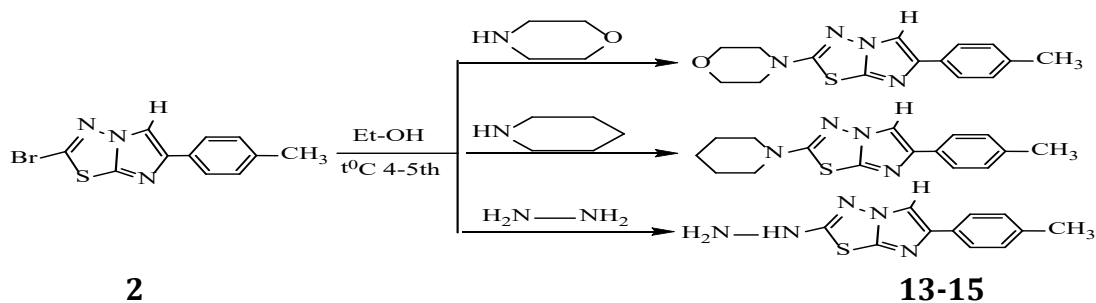
В спектре ИС вещества 5 полосы поглощения валентных линий в полученном соединении находятся в областях 1502, 1468, 1466 и 737 см<sup>-1</sup> для C=N-тиадиазола, C=N-имидазола, C=C-имидазола и C-S-C-имидазотиадиазола, а также для метильной и аминной групп во втором положении C-NH-3116 см<sup>-1</sup> и для CH<sub>3</sub>-2744 см<sup>-1</sup>. Шестое положение толильной группы — 3015 см<sup>-1</sup>, а группа CH<sub>3</sub> толильной группы — 2750 см<sup>-1</sup>.

В спектре ЯМР <sup>1</sup>H отдельного вещества были обнаружены 5 сигналов протонов в положениях C(5)-H при 8,57 м.д., пара-толильной группы при 7,94, 7,67, 7,47, 5,33, 2,43, 2,06 и 8,45 м.д., а также группы NH при 9,57 м.д. Все полученные вещества были исследованы с помощью ВИС-спектроскопии, ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопии и элементного анализа, в ходе которого были определены все валентные линии поглощения и химические сдвиги гетероцикла и его функциональных групп.

В ИК-спектре соединения 9 частоты валентной полосы фрагмента имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола были обнаружены в областях 1670 (C=N), 1527 (C=N), 677 (C-S-C) и 1496 см<sup>-1</sup> (C=C), 2952–2526, 1191, 957, 690 (p-CH<sub>3</sub>-Ph), 3103 (-CH<sub>2</sub>-CO-N), 1450, 1390, 3103 (N-алкильные заместители), 1670–1710 (C=O) см<sup>-1</sup>. В спектре ЯМР была обнаружена серия из 9 сигналов протонов в областях 8,58 м.д. для (C5-H), 8,01, 8,03, 7,45, 7,56 м.д. Для параталлия шестого кольцевого компонента наблюдались пики 2,48 ppm для CH<sub>3</sub> таллиевой группы, 3,91 и 2,15 ppm для CH<sub>3</sub> и CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> второго кольцевого положения.

### 2.3. Синтез 2-гетериламиновых и гидразильных производных 5Н-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола

N-гетеронилирование производных имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазола является одним из важных путей функционализации при изучении их биологической активности. В данном исследовании на основе реакции нуклеофильного замещения 2-бром-5Н-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола и гетероциклических аминов и гидразина в растворителе этиловом спирте были получены гетероильные производные 6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола с хорошими выходами в

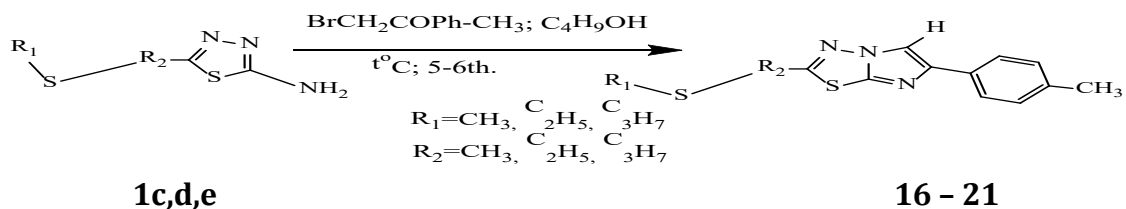


В ИК-спектре соединения **13** частоты валентной полосы имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазольного фрагмента обнаружены в областях 1668 (C=N), 1534 (C=N), 681 (C-S-C) и 1485 см<sup>-1</sup> (C=C), 2963-2546, 1189, 975, 679 (p-CH<sub>3</sub>-Ph), 3103 см<sup>-1</sup>, а для соединений **14-15** частоты валентной полосы, по сравнению с соединением **2**, проявляются в средних областях частот валентной полосы.

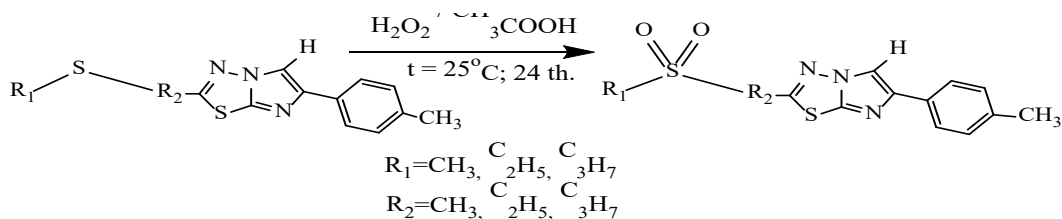
В спектре ЯМР <sup>1</sup>H соединения **13**, помимо смещения сигналов протонов имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазольной и пара-толильной групп, присутствуют также протоны морфолильной группы в областях 3.31, 3.33, 4.01, 4.03 м.д. Сигнал протонов пиперидильной группы находится в областях 3.41, 3.43, 2.13, 2.15 и 1.59 м.д.

### 2.3.1. Синтез 2-алкилтиоалкилен-5Н-6-(пара-толил)имидазо[2,1-*b*]-[1,3,4]-тиадиазолов и изучение их свойств

В этом разделе была изучена комбинированная реакция 5-(2-(R-тио)-R1-)[1,3,4]-тиадиазол-2-амин с 2-бром-1-(пара-толил)этан-1-оном в растворителе н-бутанол при кипячении с обратным холодильником, в результате чего образовался 2-алкилтиоалкилен-6-(пара-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол (**15-18**) с хорошим выходом.



В продолжение исследования с целью получения серии 5-замещенных производных соединений 16-21 была проведена реакция электрофильного замещения с молекулярным бромом в уксусной кислоте, в результате которой образовалась маслянистая масса, трудно поддающаяся идентификации. Чтобы преодолеть эту проблему, мы окислили соединения 16-21 перекисью водорода в уксусной кислоте в течение 24 часов. Окисление сульфидных производных этих соединений дало 2-((R-сульфонил-R1)-6-(пара-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол (**22-27**) с выходом 69%.



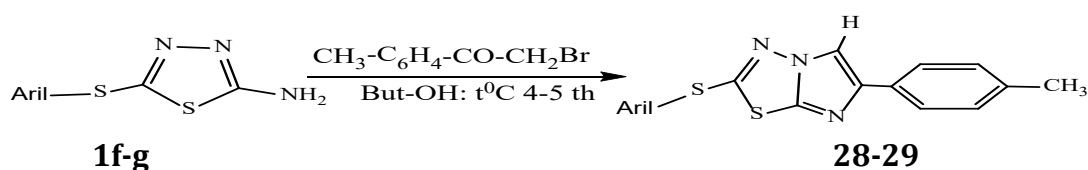
16 – 21

22-27

Структуры соединений 16-27 не противоречат спектральным данным. Полученные соединения 21-27 хорошо растворимы в этаноле, изопропанол, ДМФА и ДМСО.

#### 2.4. Односторонний синтез 2-фенилтио-, бензилтио-5Н-6-(пара-толил)имидазо[2,1-б][1,3,4]-тиадиазола 28-29

Синтез 2-амино-5-бензилтио-1,3,4-тиадиазола (1а) осуществлялся на основе взаимодействия бензилтиоцианата и тиосемикарбазида при температуре 65-70°C в концентрированной серной кислоте. Затем соединение 1f подвергли реакции циклодегидратации с 2-бром-1-(пара-толил)этан-1-оном (или пара-метилфенацилбромидом) в растворителе н-бутаноле, что привело к образованию новых 2-арилтио-5Н-6-(пара-толил)имидазо[2,1-б][1,3,4]-тиадиазолов (28 - 29) с хорошим выходом без выделения промежуточного соединения.

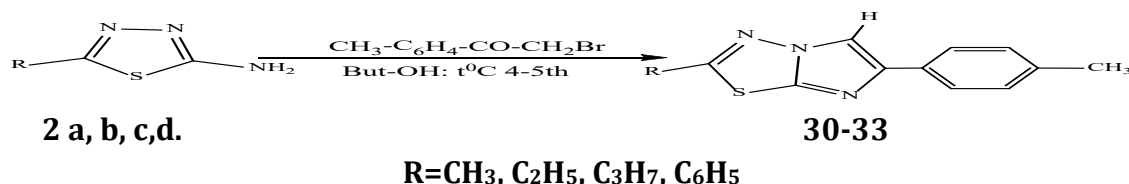


Соединения 28-29 представляют собой белые игольчатые кристаллические вещества в твердом состоянии, нерастворимые в воде и легко растворимые в органических растворителях.

Структуры соединений 28-29 подтверждены данными ИК, <sup>1</sup>H ЯМР-спектроскопии и элементного анализа. Данные элементного анализа согласуются со структурами соединений 28-29 и представлены в экспериментальной части.

##### 2.4.1. Синтез 2-алкил-5Н-6-(пара-толил)имидазо[2,1-б][1,3,4]-тиадиазола (23-25) на основе циклодегидратации 2-амино-5-алкил-1,3,4-тиадиазола с 2-бром-1-(пара-толил)этан-1-оном

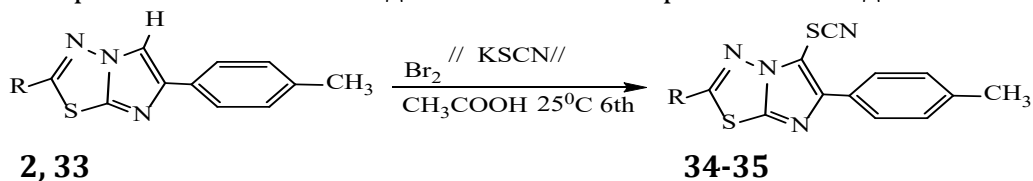
В этом разделе наше исследование по синтезу новых 2-алкил/арильных производных 6-(пара-толил)имидазо[2,1-б][1,3,4]-тиадиазола (30-33) было проведено на основе совместной реакции 2-амино-5-*R*-амино-1,3,4-тиадиазола (2а, В, с, d) с пара-метилфенацилбромидом в растворителе н-бутаноле в течение 4-5 часов при кипячении реакционной смеси.



Данные физико-химических анализов не противоречат структуре полученных соединений 29-32.

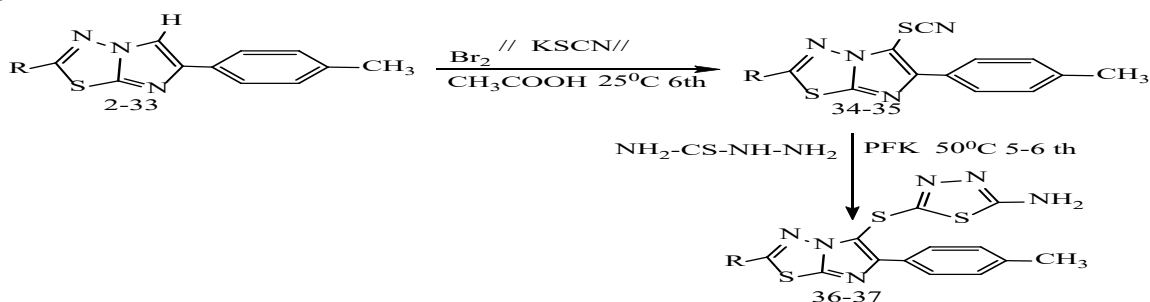
##### 2.4.2. Синтез 2-бром- и 2-фенил-5-тиоциано-6-(пара-толил)имидазо[2,1-б][1,3,4]-тиадиазола (34-35) по известным из научной литературы методам

С целью поиска биологически активных веществ наши исследования в данном разделе были проведены методом электрофильного замещения 2-бром/фенил-5Н-6-(пара-толил)имидазо-[2,1-б][1,3,4]-тиадиазола (2-33) с роданидом калия в присутствии молекулярного брома в растворителе ледяной уксусной кислоте, что привело к образованию новых соединений 34-35 с хорошими выходами.



**R = Br (2, 34); Ph (33, 35).**

В продолжение исследования был осуществлен синтез новых веществ (5-((2-бром/фенил-6-(пара-толил)имидазо[2,1-б][1,3,4]-тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амин) (36-37) на основе взаимодействия соединений 34-35 с тиосемикарбазидом в среде ПФК при температуре 50-55°C и продолжительности 5-6 часов.



**R = Br (2, 34); Ph (33, 35).**

**R = Br (34, 36); Ph (35, 37).**

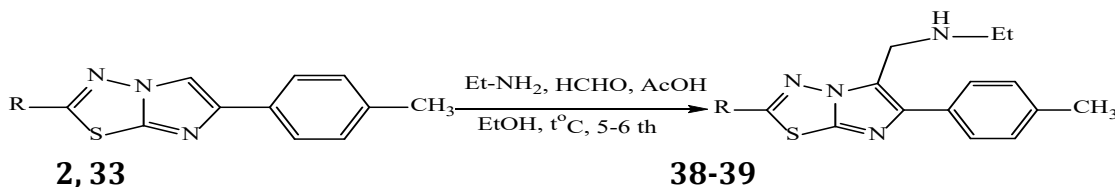
Полученные соединения 36-37 нерастворимы в воде, мало растворимы в этиловом спирте, растворимы в бутаноле, изопропанолем при нагревании и легко растворимы в ДМФА и ДМСО.

Строение полученных соединений подтверждено методами ИК, ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии и элементного анализа, ход реакции и чистота вещества определены с помощью спектрофотометра на пластине «Силуфол-254УФ» и точечного детектирования в йодной камере.

#### 2.4.3. Синтез N-((2-бром/фенил-6-(пара-толил)имидазо[2,1-б][1,3,4]-тиадиазол-5-ил)метил)этиламина на основе реакции Манниха (38-39)

Реакцию аминотетирования 2-бром- и 2-фенил-5Н-6-(пара-толил)имидазо[2,1-б][1,3,4]-тиадиазола (2, 33) проводили в условиях реакции Манниха с этиламином и формальдегидом в присутствии каталитического количества уксусной кислоты при кипячении реакционной смеси в изопропиловом спирте в течение 5 часов. В результате получен N-((2-бром/фенил-6-(п-толил)имидазо[2,1-б][1,3,4]-тиадиазол-5-ил)метил)этанамин (37-38) с выходом 64-66%. Следует отметить, что процедуры реализации статей 2 и 32 различны. Например, в случае синтеза вещества 37 из вещества 2 сначала растворяем смесь исходных веществ – формальдегида, этиламина и каталитического количества уксусной кислоты – в изопропиловом спирте, а затем эту смесь по каплям добавляем к спиртовому раствору вещества 2 при температуре

18–20°C, перемешивая в течение 20–25 минут. В случае отдельного добавления аминотилоновых агентов при нагревании выход реакции составил 16–18%. Вероятно, что в таких условиях большое количество этиламина вступит в реакцию нуклеофильного замещения с атомом брома С(2)-Br тиадиазольной группы. Поэтому, чтобы избежать этой проблемы, данную реакцию проводят при указанных выше условиях..



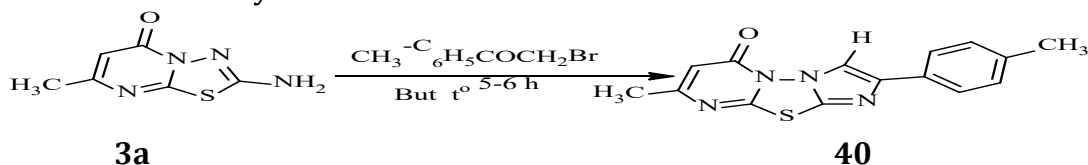
R = Br (**2**); Ph (**32**).

R = Br (**2-37**); Ph (**32-38**).

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  вещества **38** в  $\text{CDCl}_3$ : сигналы протонов появились в следующих областях: 3.79, 4.23, 2.71, 1.17 м.д. для  $\text{C}(5)\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CH}_3$  также имеются сигналы в положениях 7.61, 7.23, 2.37 м.д. Появляется пара-группа  $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$ , а соединение **39** имеет протоны  $\text{C}(2)\text{-C}_6\text{H}_5$ ,  $\text{C}(5)\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CH}_3$  и появились для  $\text{C}(6)\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$ -пара-групп в областях 8.09, 8.05, 7.51, 7.54, 2.59 и 3.77, 4.21, 2.67, 1.13.

### 2.5. Синтези 8-метил-2-(пара-толил)-6н имидазо [1',2':4,5] [1,3,4] тиадиазол[3,2-а]пиримидин-6-он (**40**)

Соединение **40** получено в результате реакции циклизации под влиянием взаимодействия 2-амино-7-метил-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-она с 2-бром-1-(пара-толил)этан-1-оном при кипячении с обратным холодильником в течение 5-6 часов в н-бутаноле.



Структура 8-метил-2-(пара-толил)-6Н-имидазо[1',2':4,5][1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-6-она была подтверждена ИК-спектроскопией, спектроскопией ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , а чистота продукта реакции **40** была подтверждена тонкослойной хроматографией.

Соединение **40** было проанализировано с помощью ИК-спектроскопии и спектроскопии ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ . В ИК-спектроскопии было обнаружено поглощение валентных полос соединения (**40**) в областях 687, 1678, 1568 и 1476  $\text{cm}^{-1}$  для фрагментов  $\text{C-S-C}$ ,  $\text{C=N-тиадиазол}$ ,  $\text{C=N-имидазол}$  и  $\text{C=C-имидазол}$ . Мы также подвергли соединение **40** анализу ЯМР  $^1\text{H}$ , результаты которого представлены на рисунке 21.

Также мы подвергли соединение **40** спектральному анализу ЯМР  $^1\text{H}$ , и были обнаружены сигналы в областях 2,34, 2,48, 3,71, 4,35, 5,75, 6,49, 7,21 и 7,35 м.д. для фрагментов  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_3$ , (Н-о)(Н-р) и (Н-С5) имидазотиадиазола и пиримидина.

## 3. ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ 2-БРОМО-6-(ПАРА-ТАЛИЛ)ИМИДАЗО[2,1-В][1,3,4]-ТИАДИАЗОЛА

### 3.1. Изучение антибактериальной активности производных 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-в][1,3,4]-тиадиазола в условиях *in vitro*

Проблема быстрого распространения антибиотикорезистентности среди патогенных микроорганизмов носит глобальный характер и не имеет географических и биологических границ. В частности, применение антибиотиков в различных областях в конечном итоге затрагивает и человека. Для успешного решения этой проблемы необходим поиск новых соединений, способных преодолеть лекарственную устойчивость патогенных микроорганизмов и существенно восполнить сниженную эффективность лекарственных средств.

Кроме того, были продолжены КИТ, направленные на поиск новых веществ с антимикробными свойствами. В отчетный период бактериологическая лаборатория ИМАББ АИКТ провела пилотные исследования бактериостатической и бактерицидной активности соединений в виде концентрированных порошков, синтезированных в лаборатории химии гетероциклических соединений Института химии им. В.И. Никитина НИАТ в Душанбе. При испытаниях в питательной среде изучено бактериостатическое и бактерицидное действие соединений **2, 4, 5, 11, 13, 16, 17, 22, 27, 28, 29, 31**, из которых высокую биологическую активность проявили соединения **2, 4, 5**.

Изучены методы определения чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. МУК.4.2.1890-04. М.2004.-91с.

Пилотное исследование. Для сравнения терапевтической эффективности препаратов в качестве тест-объектов и определения антимикробного действия препаратов использовали стандартные культуры типичных микроорганизмов, полученные из Центрального банка коллекций патогенных микроорганизмов ИМАБ:

- *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк)
- *Salmonella dublin* (сальмонелла дублин)
- *Bac. anthracis* (бацилла сибиреязвенная палочка)
- *Escherichia coli* (кишечная палочка)

Клетки выращивали в течение 18–20 часов на мясо-пептонном агаре (МПА) с добавлением 0,1% глюкозы, затем суспендировали в физиологическом растворе и доводили концентрацию клеток до 10<sup>9</sup> мл по стандарту оптической плотности ОСО 42-28-29-85, после чего готовили серию 10-кратных разведений до 10<sup>3</sup> клеток/мл и использовали в работе в свежем виде.

Результаты лабораторных исследований соединений. Эффективность соединений определялась на основании результатов, представленных в таблицах 4–6, путем сравнительного изучения антимикробной активности соединений 2, 4 и 5 в опытных растворах в сопоставимых условиях. Условия проведения испытаний: питательная среда – мясо-пептонный бульон с добавлением 0,1% глюкозы; посев путем суспендирования культуры в течение 18 часов в опытном растворе из расчета 10<sup>2</sup> КОЕ/мл микробной нагрузки; инкубация в течение 48 часов при температуре 37<sup>0</sup>С с последующим подтверждающим посевом на чашки Петри с питательным агаром.

**Таблица 1. - Результаты исследований эффективности соединения 2 при минимальной бактериостатической концентрации**

Смешивание состав раствора	Salmonella		Staphylococcus		Escherichia coli	
	МБсК в образце МПБ	МБцК в чашке МПА	МБсК в образце МПБ	МБцК в чашке МПА	МБсК в образце МПБ	МБцК в чашке еМПА
1:2	-	-	-	-	-	-
1:4	-	-	-	-	-	-
1:8	-	-	-	-	-	-
1:16	-	-	-	-	-	-
1:32	-	-	-	-	-	-
1:64	-	-	-	-	-	-
1:128	-	-	-	-	-	-
1:256	+	+	-	-	-	-

Из таблиц 1 видно, что знак (-) указывает на восприимчивость вещества к бактериям, а знак (+) указывает на инактивацию вещества бактериями.

Анализ данных показывает, что тест-наборы различаются по своей чувствительности к воздействию соединений. Наиболее активную чувствительность в этих условиях тест-микробы проявили к соединениям 2 и 3. В растворах, разбавленных от 1:2 до 1:256, эти соединения обладали высокой бактериостатической и бактерицидной активностью.

Исследования и изучение бактериостатической и бактерицидной активности показали, что в растворах с соотношением от 1:2 до 1:256 соединения 4 и 5 обладают высокой бактериостатической и бактерицидной активностью. С другой стороны, соединение 2 немного отстает по эффективности.

### **3.2. Исследования антибактериальной активности соединений 3а и 40 *in vitro***

Антибактериальная активность соединений 3а и 40 *in vitro* определялась методом диско-диффузии в отношении следующих бактерий: золотистого стафилококка (*Staphylococcus aureus*), кишечной палочки (*Escherichia coli*), пастерелл (*Pasterella*) и грибов рода *Candida*, выделенных от животных с респираторными заболеваниями. Для сравнения биологической активности также исследовалось исходное соединение 2-амино-7-метил-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-он.

Эксперименты проводились трижды.

**Таблица 2. -Антибактериальные свойства соединений 3а и 40. (Holemethod)**

	Концентрация (мг/мл)	Хачм (мл)	СА Зона задержки, диаметр (мм)	ЕС Зона задержки, диаметр (мм)	SA Зона задержки диаметр (мм)	РА Зона задержки, диаметр (мм)	PM Зона задержки диаметр (мм)
Ампицил-лин натрий	10	5	14			17	
Ампицил-лин натрий	1	5		19			18
Амфотерицин В	5	20			15		
3а	50	20	12	13	15	21	12
40	50	20	44	49	50	34	45

В таблице 2 представлены антибактериальные свойства соединений 3а и 40, которые проявляют значительную антимикробную активность по сравнению с 2-амино-7-метил-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-оном. Он чувствителен к воздействию штамма *Candida albicans* (CA) (ATCC 10231) (CA) (ATCC 10231) в диапазоне 35 мм. Что касается бактериальных штаммов, *Escherichia coli* (EC) (ATCC 11229) чувствительна к диапазону 50 мм, *Staphylococcus aureus* (SA) (ATCC 6538) – к диапазону 40 мм. Чувствительность к *Pseudomonas aeruginosa* (PA) (ATCC 15442) находится в диапазоне 30 мм, а к *Pasteurella multocida* (PM) (ATCC 43137) – в диапазоне 35 мм. Для сравнения результатов в качестве стандартных антибиотиков использовали ампициллин натрия и амфотерицин В. При этом соединение 40 чувствительно к *Candida albicans* и *Pasteurella multocida* в пределах 10 мм, к *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* – в пределах 15 мм, а к *Pseudomonas aeruginosa* – в пределах 20 мм.

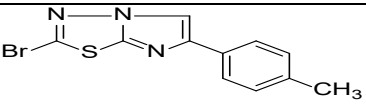
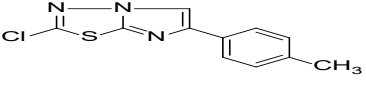
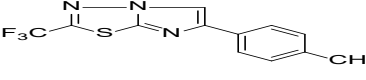
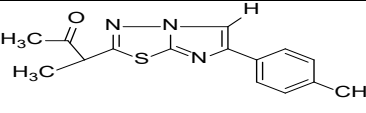
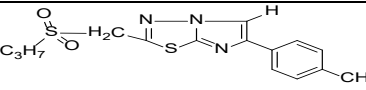
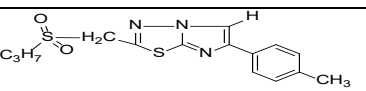
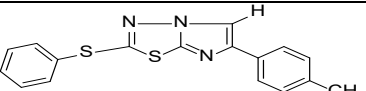
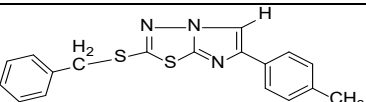
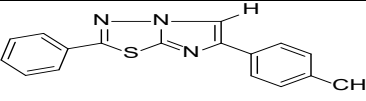
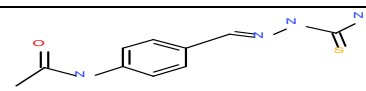
### **3.3. Исследования *in silico* противотуберкулезных свойств производных 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола**

Противотуберкулёзные свойства более 30 производных 2-бром-6-(п-толил)имидазо-[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола были изучены методом молекулярного докинга с целевым белком циклопропаназы CmaA1 *Mycobacterium tuberculosis*. Целевой белок циклопропаназы CmaA1 *Mycobacterium tuberculosis* представляет собой фермент, участвующий в метаболизме аминокислот в *Mycobacterium tuberculosis*. В качестве положительного контроля использовали противотуберкулёзный препарат тиоацетазон.

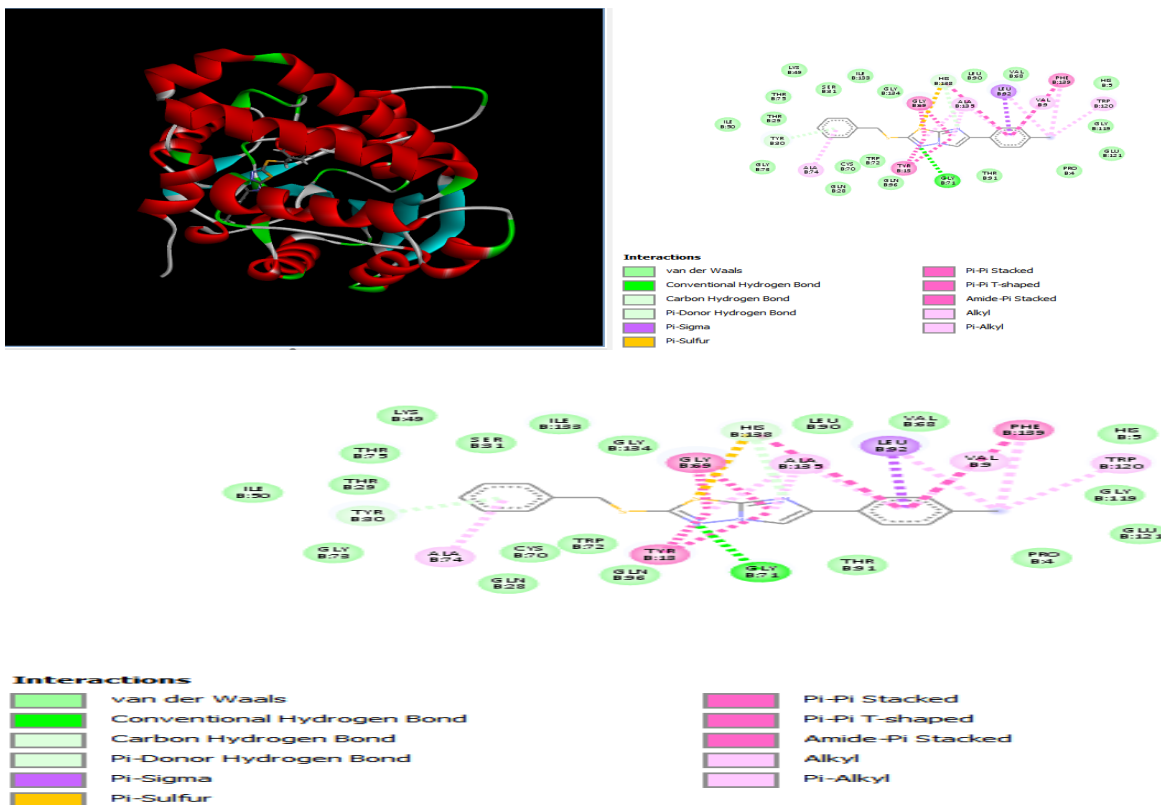
Величина молекулярного докинга для исследуемых производных 2-бром-6-(п-толил)имидазо-[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола варьировалась от -4,3 до -10,5. Величина магнитуды положительного контроля, тиоацетазона, составила -5,8. Результаты

молекулярного докинга исследуемых производных тиадиазола подробно представлены в таблице 3.

**Таблица 3. - Результаты взаимодействия производных 2-бром-6-(п-толил)имидазо[2,1-б][1,3,4]-тиадиазола с целевым белком циклопропаназой СмаА1 бактерии *Mycobacterium tuberculosis***

№ соединения	Химическая формула	Название вещества	Величина докинга ккал/мол
2		2-bromo-6-(p-tolyl)imidazo [2,1-b][1,3,4]thiadiazole	-8,8
3		2-chloro-6-(p-tolyl)imidazo [2,1-b][1,3,4]thiadiazole	-9,0
4		6-(p-tolyl)-2-(trifluoro-methyl)imidazo [2,1-b][1,3,4]thiadiazole	-9,3
8		3-(6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-2-yl)butan-2-one	-9,0
18		2-((methylsulfonyl)methyl)-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole	-9,7
19		2-((propylsulfonyl)methyl)-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole	-9,0
20		2-(phenylthio)-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole	-10,2
29		2-(benzylthio)-6-(p-tolyl)-imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole	-10,5
25		2-phenyl-6-(p-tolyl)imidazo-[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole	-9,0
36		тиаатсетазон	-5,8

Как показано в таблице 3, соединения **3, 4, 18, 19** и **21** имеют высокие значения стыковки, варьирующиеся от -9,0 до -10,5 соответственно.



**Рисунок 1. - Взаимодействие 2-(бензилтио)-6-(п-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазола с аминокислотами целевого белка циклопропаназы CmaA1 *Mycobacterium tuberculosis***

Как показано на рисунке 1, соединение **29** взаимодействует с различными аминокислотами посредством связей Ван-дер-Ваальса, водородных, углерод-водородных, донорно-акцепторных, сигма-, сульфид-амидных и т.д.: с тирозином (72), глутамином (69) и глицином (134) посредством сигма-связей; с такими аминокислотами, как валин (9), лейцин (90), триптофан (120), глутаминовая кислота (134), аланин (139), фенилаланин (141) и т.д., посредством электронов имидазотиадиазола, толильной группы, фенильного кольца и атома серы. В продолжение исследования противотуберкулёзных свойств полученных соединений, была проведена стыковка соединения **4** с целевым белком CmaA1 (синтазой циклопропаноидной кислоты **1**) с использованием двух онлайн-баз данных MCULE (<https://mcule.com>) и SeamDock (<https://seamless.rpbs.univ-paris-diderot.fr/b>), что обеспечило наибольшую молекулярную способность.

Среди исследованных веществ соединение **4** имело максимальную величину стыковки, что может быть подходящим кандидатом для разработки противотуберкулёзного препарата. Результаты молекулярного докинга соединения **4** и тиаоацетазона с целевыми белками циклопропаназы подробно представлены в таблице 4.

В качестве референтной молекулы была использована молекула тиаоацетазона, широко применяемая в фармацевтической форме в качестве противотуберкулёзного препарата. Работа проводилась с использованием программы Discovery Studio Visualizer (v.21.1.0.20298) и онлайн-базы данных Swiss Target Prediction (<http://www.swisstargetprediction.ch>).

Таблица 4. - Молекулярная стыковка соединения 4 и тиацетазона с целевыми белками *Mycobacterium tuberculosis*

Название веществ	Величина докинга, ккал/мол	
	База SeamDock	База Mcule
2-трифторметил-6-(пара-толил) имидазо [2,1-b][1,3,4]тиадиазол	-8,9	-9,3
Тиацетазон	-6,4	-7,3

Как видно из данных таблицы 4, величина докинга соединения 4 очень мала по сравнению со стандартом положительного контроля, что указывает на то, что соединение 4 может обладать высокой противотуберкулезной активностью.

На рисунке 22 показано взаимодействие соединения 4 с аминокислотами целевых белков циклопропаназы.

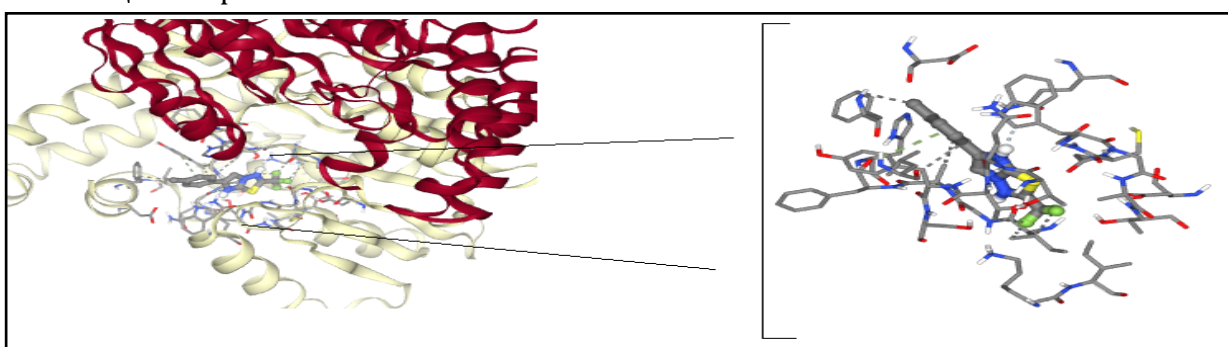


Рисунок 2. - Взаимодействие соединения 4 с аминокислотами целевого белка CmaA1, протестированное в онлайн-базе данных SeamDock

Как видно из рисунков 2 и 3, соединение 4 взаимодействует с большим количеством аминокислот целевых белков циклопропаназы.

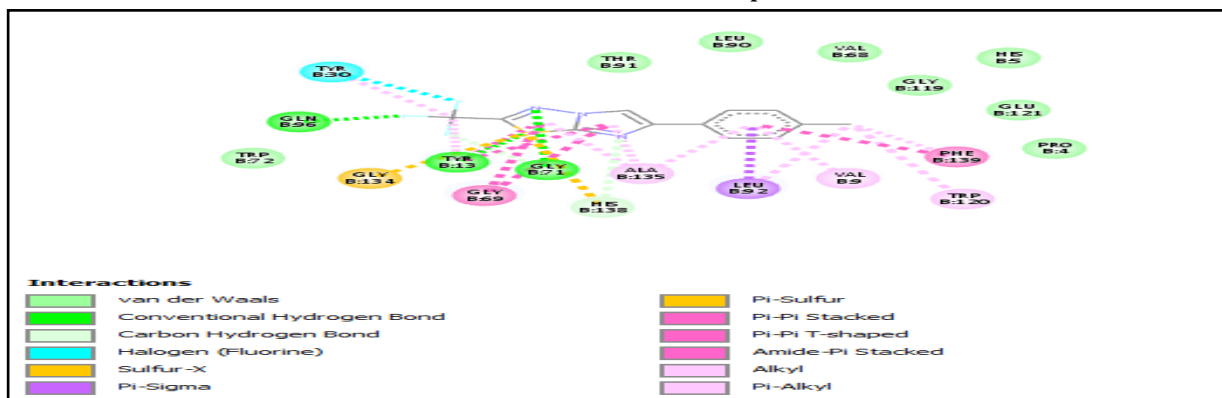


Рисунок 3. - Взаимодействие соединения 4 с аминокислотами целевого белка CmaA1, согласно данным онлайн-базы данных Mcule

Соединение 4 взаимодействует с различными аминокислотами различными способами: с тирозином (13), глутамином (96) и глицином (71) посредством водородных связей; с такими аминокислотами, как валин (9), лейцин (92), триптофан (120), глутаминовая кислота (121), аланин (135), фенилаланин (139) и т. д., посредством электронов бензольного кольца или атома брома.

### 3.4. Исследования *in silico* антидиабетических свойств производных 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола

Докинг-анализ проводился с использованием Molecular Operating Environment (MOE), 2014.09; Chemical Computing Group Inc., 1010 Sherbooke St. West, Suite #910, Montreal, QC, Canada, H3A 2R7, 2014. Файл pdb белка был импортирован в MOE, где место связывания было определено с помощью инструмента MOE "Site Finder". Место связывания было построено на основе места связывания алоглиптина, состоящего из следующих аминокислотных остатков. Докинг проводился с использованием метода "triangle matcher". Для расчета оценочных значений энергии связывания использовались значения  $\Delta G$  и London ASE.

Результаты, представленные в таблице 7, показывают, что из 34 производных 2-бром-6-(*p*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола более 20 соединений имеют более высокую степень связывания, чем эталонное соединение. Энергия связывания варьируется от -5,87 до -7,27 ккал/моль.

Таблица 5. - Результаты молекулярного докинга антидиабетических производных 2-бром-6-(*p*-толил)имидазо-[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола в условиях *in silico*

№	Химическая формула	Величина докинга ккал/мол	rmsd refine	E_conf	E_place	E_score1	E_refine	E_score2
1		-7,27	3,19	-51,89	-52,28	-10,40	-25,75	-7,27
2		-7,04	2,91	-21,74	-51,95	-9,72	-18,52	-7,04
3		-6,97	1,30	-9,75	-47,88	-10,60	-19,55	-6,97
4		-6,94	2,23	-43,43	-59,93	-12,52	-22,84	-6,94
5		-6,79	2,42	27,80	-42,96	-9,78	-19,84	-6,79
11	Контроль (алоглиптин*)	-5,81	5,54	-57,00	-63,84	-10,67	-15,91	-5,81

\*— В качестве эталонного стандарта использовалось соединение алоглиптина.

Соединения **37** и **29** показали наивысшее сродство связывания с активным сайтом связывания пептида со значениями сродства связывания -7,27 и 7,04 соответственно.

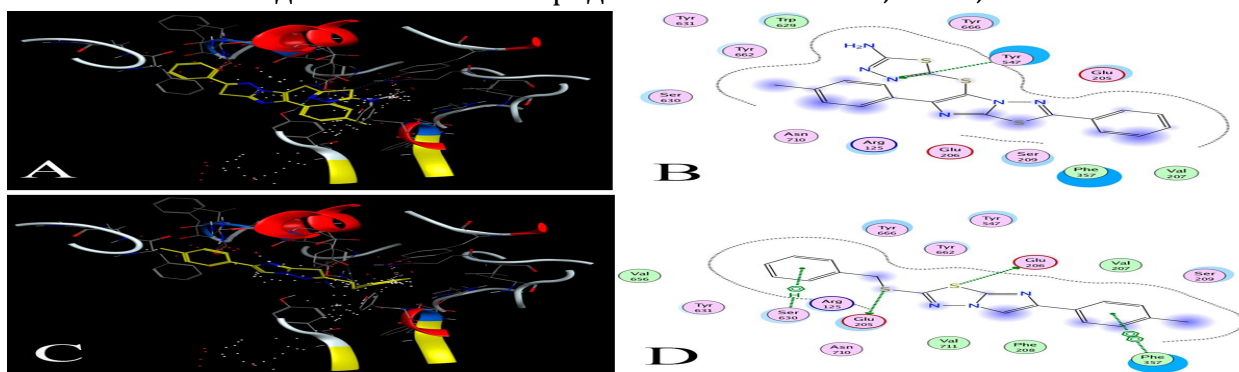


Рисунок 4. - Результаты молекулярного докинга. (А) Положение соединения 35. (В) Несвязывающее взаимодействие соединения 37 с целевым белком. (С) Положение соединения 29. (D) Несвязывающее взаимодействие соединения 29 с целевым белком

Положения связывания 35, 20 и 29 ключевых остатков (Arg125, Glu205, Glu206, Tyr662, Tyr663, Tyr666 и Tyr669) показаны на рисунках 1А и 1С. На основании полученных данных можно заключить, что Arg125, Glu205, Glu206, Tyr547, Tyr662 и

Tyr666 являются ключевыми аминокислотами для взаимодействия лиганда с рецептором.

Анализ карты взаимодействий (рис. 1B) показал, что соединение занимает 35 ограниченных гидрофобно-полярных участков белка и образует несколько направленных и ненаправленных контактов, что определяет его высокое сродство. Наиболее важное направленное взаимодействие происходит между аминокислотной группой и фенольной гидроксильной группой аминокислоты Tyr547. Эта связь стабилизирует ориентацию лиганда в верхней части связывающего участка и играет ключевую роль в определении геометрии его гетероциклического ядра.

Структурная модель показывает, что эта группа имеет важное значение для фармакофорной активности данного лиганда. Центральный бициклический фрагмент, содержащий атомы серы и азота, образует большую область электронного взаимодействия с окружающими аминокислотными остатками. Диполь-дипольные и акцепторные взаимодействия в этой области обеспечивают дополнительную стабильность. Эта часть служит «якорем» соединения, удерживающим общую геометрию лиганда. Правое фенильное кольцо занимает узкое гидрофобное подпространство, образованное остатками Phe357, Phe208 и Val207. В этой области наблюдаются сильные ван-дер-ваальсовы взаимодействия. Эти контакты обеспечивают плотное позиционирование лиганда и оказывают существенное влияние на аффинность. Границы связывающего сайта указывают на то, что лиганд расположен таким образом, что оптимально использует как полярные, так и гидрофобные области активного центра, что свидетельствует о высокой комплементарности лиганда и белка.

Структурный анализ показывает, что высокая аффинность лиганда обусловлена четырьмя основными элементами:

- Водородные и катионные  $\pi$ -взаимодействия с Arg125, Ser630 и Glu205 слева.
- Стабилизирующая геометрия и электронные взаимодействия в центральном ядре, содержащем S и N.
- Ключевая водородная связь с Glu206.
- Стабильный  $\pi$ -стэкинг с Phe357 и гидрофобные контакты справа.

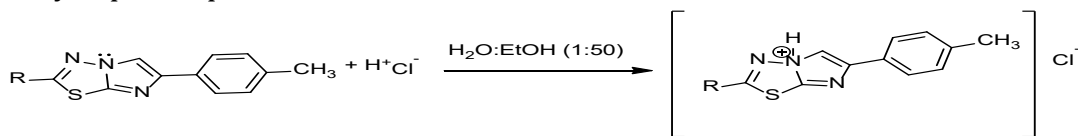
Эта комбинация взаимодействий преобразует структуру комплекса лиганд-белок в мультикомплементарную систему, что является основой для возможностей оптимизации аффинности и лекарственных препаратов.

В заключение, все соединения с высокими значениями докинга относительно эталонного соединения обладают высоким лекарственным потенциалом в качестве ингибиторов DPP-IV и являются хорошими кандидатами для дальнейших исследований в этом направлении.

### **3.5. Изучение влияния производных 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола на высоту и длину колосьев домашней пшеницы в условиях *in vitro***

Производные имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазола имеют крайне низкую растворимость в воде, и их растворимость увеличивается при добавлении растворов их гидрохлорида в воду и 55% раствор спирта. Благодаря наличию неподеленной пары электронов на атоме азота в 5-м положении фрагмента имидазо[2,1-

b][1,3,4]тиадиазола образование комплекса солей хлористого водорода производных 2-бром-6-(*p*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола происходит легко, что способствует растворимости этого комплекса.



На основе полученных комплексных соединений проведено сравнительное исследование биологической активности этих комплексных соединений с целью изучения степени удлинения стебля и колоса у разных сортов пшеницы в условиях *in vivo*. На сегодняшний день исследования этого типа обучения не проводились.

В экспериментах случайным образом отбирались образцы отечественной пшеницы сорта «Ормон». Объектом исследования являлась мягкая пшеница сорта «Ормон», выращенная в Научно-исследовательском институте сельского хозяйства Таджикистана, а в качестве физиологически активных веществ изучались различные производные имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола в концентрации (0,0025%).

## ВЫВОДЫ

1. Впервые показано, что конденсация пара-метилфенацилбромиды с производными 2-амино-5-*R*-1,3,4-тиадиазола в условиях их совместного кипячения в растворителе *n*-бутаноле приводит к образованию 2-*R*-6-(пара-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола за короткое время реакции и с хорошим выходом без выделения промежуточного продукта. Структуры вновь синтезированных соединений подтверждены методами спектрометрического анализа ИК, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C ЯМР и элементного анализа [1-А, 3-А, 4-А, 5-А, 6-А].

2. Разработаны методы функционализации 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола с различными аминами на основе реакции нуклеофильного замещения; одновременно были разработаны новые и усовершенствованные методы синтеза 2-замещенных производных 6-(пара-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола с использованием атома брома в положении С(2)-Br этого гетероциклического тиадиазольного фрагмента, обладающего высокой реакционной способностью [7-А, 11-А].

3. Разработан метод синтеза 2-*N*-ацильных производных 6-(пара-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола путем ацилирования 2-*RNH*-5H-6-(пара-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола в уксусном ангидриде. Установлена общая процедура реакции ацелирования, возможности и ограничения разработанного метода, структура и свойства вновь синтезированных веществ, в которых ацелирование успешно происходит с атомом водорода группы *RNH* в 2-положении тиадиазольного фрагмента [11-А, 13-А].

4. Впервые классическим методом систематически изучена реакция окисления 2-алкилтиоалкиленовых производных 6-(пара-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола, исследована структура продуктов и определено влияние функциональных групп на поглощение валентных связей и химический сдвиг имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазольного фрагмента. Было установлено, что при

окислении 2-алкилтиоалкиленовых производных 6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола окисляется только атом серы алкилтиоалкиленового фрагмента, тогда как атом серы тиadiaзольного фрагмента не участвует в реакции окисления [8-A].

5. Разработан эффективный метод синтеза N-((2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол-5-ил)метил)алкиламина на основе реакции Манниха. Этот метод представляет собой многокомпонентную реакционную систему и открывает возможность получения ряда гетероциклических систем [14-A, 16-A].

6. Биологическая активность производных 6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола была изучена *in vitro* против тест-штаммов *Staphylococcus aureus*, *Pasteurella multocida* и *Salmonella dublin*. Было показано, что 2-амино-, 2-меркапто- и 5-замещенные производные этого гетероцикла обладают высокой чувствительностью к тест-штаммам *Staphylococcus aureus*, *Pasteurella multocida* и *Salmonella dublin* [7-A, 9-A, 21-A].

## **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРАКТИЧЕСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЙ**

На основании результатов научных исследований предлагаются следующие практические рекомендации:

1. На основе проведенных исследований разработаны подходящие методы синтеза 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола и его производных, позволяющие изучать их как новую информацию в областях биоорганической химии, физико-химических исследований органических соединений и биологической химии в учебных программах бакалавриата, магистратуры, аспирантуры и кандидатов наук.

2. Исследование биологической активности 2-амино-, 2-меркапто- и 5-замещенных производных 6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола против тест-штаммов *Staphylococcus aureus*, *Pasteurella multocida*, *Salmonella dublin* и *Escherichia coli* показало высокую чувствительность *in vitro*, что позволяет проводить их исследования *in vivo* и применять в ветеринарной медицине, сельском хозяйстве и фармацевтике.

3. На основе онлайн-базы данных MCULE (<https://mcule.com>) были проведены исследования *in silico* производных 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола с целевым белком фермента глюкозамин-1-фосфат-N-ацетилтрансферазы, участвующего в метаболизме аминокислот у *Mycobacterium tuberculosis*, а также с 18 целевыми белками штаммов грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus*), грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli*) и резистентного штамма (*Pseudomonas aeruginosa*), что позволит в будущем использовать полученные вещества для поиска противотуберкулезных и антибактериальных препаратов.

## **ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**I. Научные статьи, опубликованные в рецензируемых журналах Высшей аттестационной комиссии при Президенте Республики Таджикистан, РИНС и Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации:**

**[1-А]. Шарипов Ш.С.** Синтез новых производных имидазо [2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов на основе 2-амино-5-г-1.3.4 тиадиазолов / Б.Ф.Сафаров, Ш.С.Шарипов, Р.О. Рахмонов, Ю. Ходжибаев / Доклады Национальной академии наук Таджикистана Том 68, №3, 2025г. Стр. 268-278.

**[2-А]. Шарипов Ш.С.** Противотуберкулезные свойства производных 2-бром-6-(пара-толил) имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола в условиях *in silico* / Рахмонов Р.О., Шарипов Ш.С. / Наука и образование. 2025. № 3. С. 363-373.

**[3-А]. Шарипов Ш.С.** новых производных 6-(4-бромфенил) имидазо [2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов на основе  $\alpha$ -аминоацетата и фталевого Ангидрида. / Холиков М.Ф., Рахмонов Р.О., Шарипов Ш.С., Акбарова М.М. / Вестник Филиала московского государственного Университета имени м.в. Ломоносова в городе Душанбе серия естественных наук. 2024. -Том 1, № 1(37).- Стр.90-97

**[4-А]. Шарипов Ш.С.** Синтез имидазо [2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов и изучение их спектральных характеристик / Р.О. Рахмонов, Ю. Хочибоев, Ш.С. Шарипов, Б.Ф. Сафаров, М.Ф. Холиков / Известия НАНТ №2 (195), 2024 г. С.118-125

**[5-А]. Шарипов Ш.С.** Синтез ва сохтори 2*S*-муъовизавии 5-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол / Р.О. Рахмонов, Ю. Хочибоев, Ш.С. Шарипов, Б.Ф. Сафаров, М.Ф. Холиков. Ф.Шаропов, А.М.Қобилзода, М.А.Тоиров./ Ахбори АМИТ №4 (197). 2024 сол. С.110-118.

**[6-А]. Шарипов Ш.С.** Синтез ряда производных 2-(2-(метилтио)- 6-(п-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол / Рахмонов Р.О., Шарипов Ш.С., Одилзода М.М., Ихсонов И.М., Магбулова М., Абдуллаев А. / Endless Light in Science. 2023. № 2-2. С. 411-414.

**[7-А]. Шарипов Ш.С.** ние 2-(2-(пропилтио) этил)-производных имидазо-[2,1-*v*][1,3,4] тиадиазолов / Шарипов Ш.С./ Наука и мир. 2022. № 8 (108). С. 15-16.

**[8-А]. Шарипов Ш.С.** Синтез и окисление 2-(фенилтио)-6-(п-толил)-производных имидазо-[2,1-*v*][1,3,4] тиадиазолов / Рахмонов Р.О., Шарипов Ш.С., Сафаров Б.Ф., Одилзода М.М., Фаррухи Н.Е. / Наука и мир. 2022. № 8 (108). С. 13-14.

**[9-А]. Шарипов Ш.С.** Синтез и биологической активности в ряду имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола / Рахмонов Р.О., Ходжибаев Ю., Хайдаров К.Х., Шарипов Ш.С., Одилзода М.М. Сафаров Б.Ф., Кобилзода А.М. / Вестник педагогического университета. Серия естественных наук. 2021. № 2 (10). С. 225-230.

**[10-А]. Шарипов Ш.С.** Синтез и функционализация некоторых производных пара-г- фенилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола / Рахмонов Р.О., Юлдош Х., Шарипов Ш.С., Одилзода М.М., Сафаров Б.Ф., Кобилзода А.М., Абдурахмонов А.С. / Восточно-Европейский научный журнал. 2021. № 4-1 (68). С. 54-61

**[11-А]. Шарипов Ш.С.** О синтезе и свойствах 2-бром-5,6-замещенных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола / Рахмонов Р.О., Шарипов Ш.С., Одилзода М.М., Шоймардонов К.К. / Актуальные исследования. 2020. № 21 (24). С. 9-15.

**[12-А]. Шарипов Ш.С.** / Синтез и изучение структуры тиоциан-производных 6-(4-бромфенил)имидазо [2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола / Рахмонов Р.О., Ходжибоев Ю., Шарипов Ш.С., Одилзода М.М., Сафаров Б.Ф., Фаррухи Н.Е. / American Scientific Journal. 2020. № 44-1 (44). С. 50-56.

**[13-А]. Шарипов Ш.С.** Синтез и исследования в ряду имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола / Рахмонов Р.О., Ходжибоев Ю., Одилзода М.М., Розиков У.А., Шарипов Ш.С., Хабибзода С., Сафаров Б.Ф. / Вестник Таджикского национального университета серия естественных наук -2019. № 1. С.193-201.

**[14-А]. Шарипов Ш.С.** О ацилировании *n*-((2-метил-6-*p*-бромфенилимидазо[2,1-*b*]-[1,3,4]-тиадиазол-5-ил)метил)-этиламина / Рахмонов Р.О., Ходжибаев Ю., Зоидова М.Т., Одилзода М.М., Розиков У.А., Шарипов Ш.С., Хабибзода С., Сафаров Б.Ф.,

Мухамеджанов М.С. / Вестник Таджикского национального университета. Серия естественных наук. 2019. № 1. С. 226-232.

**[15-А]. Шарипов Ш.С.** Синтез и исследования в ряду имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола // **Ш.С. Шарипов**, Рахмонов Р.О., Розиков У.А., Одилзода М.М., Акбарова М.М. // Международный польский научный журнал Colloquium-journal. - №5 (16), част-1 - 2018, - Część 1, (Warszawa, Polska), – С. 55-61.

#### **I. Научные статьи, опубликованные в других журналах:**

**[16-А]. Шарипов Ш.С.** О биологических свойствах производных 6-(пара-толил) имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола / Шарипов Ш.С., Рахмонов Р.О., Акбарова М.М./ В сборнике: Кооперация науки и национальноориентированных стратегий: цифровая модернизация и инновационное развитие. Материалы международной научно-практической конференции XV Ломоносовские чтения. Душанбе, 2025. С. 166-171.

**[17-А]. Шарипов Ш.С.** Синтез ва ИС-тайфсанҷии як қатор пайвастаҳои 2R-5-бромо-6-(*p*-толил) имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол / Р.О. Рахмонов, Ю. Ходжибаев, А.М. Кобилзода, Ш.С. Шарипов, М.Ф. Холиков, Б.Ф. Сафаров. / XIX Нумановские чтения «развитие фундаментальной и прикладной Химии и её вклад в индустриализацию 16. 10. 2024. С.211-215.

**[18-А]. Шарипов Ш.С.** Синтез и спектральные характеристики структуры 2-замещённых 6-*p*-бромфенилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола / Р.О. Рахмонов, Ю. Ходжибаев, А.М. Кобилзода, Ш.С. Шарипов, М.Ф. Холиков, Б.Ф. Сафаров./ XIX Нумановские чтения «развитие фундаментальной и прикладной Химии и её вклад в индустриализацию Соли 2024. С.137-143

**[19-А]. Шарипов Ш.С.** Синтез и спектральные характеристики структуры 2-замещённых 6-*p*-бромфенил имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола / Р.О. Рахмонов, Ю. Ходжибаев, А.М. Кобилзода, Ш.С. Шарипов, М.Ф. Холиков, Б.Ф. Сафаров, С.И.Абдулозода, Ф.С.Шаропов / XIX Нумановские чтения «развитие фундаментальной и прикладной Химии и её вклад в индустриализацию 16. 10. 2024. С.135-141.

**[20-М]. Шарипов Ш.С.** ИК-Спектральных характеристики производных 2-этилтиометил-6-*p*-толил имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола / Ш.С. Шарипов, Р.О. Рахмонов, Ю. Ходжибаев, М.М. Одилзода М.Т. Зоидова / XVIII- Нумановские чтения «развитие современной химии и её теоритические и практичские аспекты 18. 10. 2023. С.101-107.

**[21-А]. Шарипов Ш.С.** Синтез и биологическая активность производных имидазо[2,1,*b*] [1,3,4]тиадиазола Рахмонов Р.О., Шарипов Ш.С., Сафаров Б.Ф., Кобилзода А. / В сборнике: лучшая исследовательская статья 2023. Сборник статей в международного научноисследовательского конкурса. Петрозаводск, 2023. С. 211-218.

**[22-А]. Шарипов Ш.С.** ИК-Спектральных характеристики производных 2-этилтиометил-6-*p*-толил имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола / Р.О. Рахмонов, Ш.С. Шарипов, Ю. Ходжибаев, М.М. Одилзода Б.Ф.Сафаров, М.Холиков М.Т. Зоидова / XVII- Нумановские чтения «Результаты инновационных исследований в области химических и технических наук в XXI веке. 26. 10. 2022. С.200-205.

**[23-А]. Шарипов Ш.С.** Синтез и окисление 2-(2-(пропилтио)этил-производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов / Р.О. Рахмонов, Ш.С. Шарипов, Ю. Ходжибаев, М.М. Одилзода М.Т. Зоидова / XVII- Нумановские чтения «Результаты инновационных исследований в области химических и технических наук в XXI веке. 26. 10. 2022. С.206-209.

**[24-А]. Шарипов Ш.С.** Синтез и окисление 2-(2-(пропилтио) этил)-производных имидазо-[2,1-*v*][1,3,4]тиадиазолов / Рахмонов Р.О., Шарипов Ш.С., Ходжибаев Ю. / В сборнике: современная наука и технологии: тенденции и перспективы

развития. Сборник статей международной научно-практической конференции. Петрозаводск, 2022. С. 236-240.

**[25-А]. Шарипов Ш.С.** Синтез ряда производных 2-(2-(метилтио)этил)-6-(птолил)имидазо[2,1-б][1,3,4]-тиадиазол / Рахмонов Р.О., Шарипов Ш.С., Одилзода М.М., Зоидова М.Т., Магбулова М./ Лучшая студенческая статья 2022 сборник статей IV международно-го учебно-исследовательского конкурса, состоявшегося 14 декабря 2022 г. В г. Российская С. 250-254. Федерация МЦНП «Новая наука»

**[26-А]. Шарипов Ш.С.** Синтез и исследование структуры 2-бром-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-б][1,3,4]тиадиазола и ее тиоцианипроизводных / Рахмонов Р.О., Шарипов Ш.С., Одилзода М.М., Фаррухи Н.Е. / В сборнике: Наука и образование: поиск новых перспектив в условиях пандемии COVID-19. сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции. ООО Агентство перспективных научных исследований (АПНИ). Белгород, 2020. С. 5-9.

**[27-А]. Шарипов Ш.С.** Синтез производных 6-(пара-метилфенил)имидазо[2,1-б]-[1,3,4]тиадиазола / Рахмонов Р.О., Сафаров Б.Ф., Шарипов Ш.С., Кобилзода А.М./ В сборнике: Модернизационный потенциал образования и науки как социальных институтов. Сборник научных трудов по материалам Международной научно-практической конференции. Под общей редакцией Е.П. Ткачевой. 2020. С. 6-8.

**[28-А]. Шарипов Ш.С.** Синтез и спектральная характеристика 2-аминопроизводных 6-п-бромфенилимидазо-[2,1-б]-1,3,4-тиадиазола / Рахмонов Р.О., Ходжибоев Ю., Зоидова М.Т., Сафаров Б.Ф., Холиков М.С., Шарипов Ш.С., Одилзода М.М. / Межвузовский сборник научных трудов II Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 110-летию Саратовского национального исследовательского государственного университета имени Н.Г. Чернышевского, 90-летию Института Химии (химический факультет), 150-летию Периодического закона и Периодической таблицы химических элементов Д.И. Менделеева. Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского. 2019. С. 213-215.

**[29-А]. Шарипов Ш.С.** Синтез и исследование 2-бромо-5г-6-п-бромфенил-имидазо[2,1-б][1,3,4]тиадиазола / Рахмонов Р.О., Ходжибаев Ю., Зоидова М.Т., Розиков У.А., Шарипов Ш.С./ В сборнике: Научный форум: Медицина, биология и химия. Сборник статей по материалам XV международной научно-практической конференции. 2018. С. 87-93.

**[30-А]. Шарипов Ш.С.,** Рахмонов Р.О., Асрорзода М., Муминов А.А. / Санади санчиш оиди омӯзиши хосиятҳои бактериостатикӣ ва бактериосидии модаҳои фаъоли биологӣ дар асоси хосилаҳои имидазо[2,1-б][1,3,4]тиадиазола / "Институти масоили амнияти биологии ва биотехнологияи" Академияи илмҳои кишоварзии Тоҷикистон аз 24.01.2025 с.

#### Патент

**[31-А]. Шарипов Ш.С.,** Рахмонов Р.О. / 8-метил-2-(пара-толил)-6Н-имидазо [1;2;4,5][1,3,4]тиадиазола[3,2a]пиримидин-6-он моддаи дорои зидди микробӣ/ Нахустпатент № Т] 1616. аз "09 июли соли 2025"

#### Список литературы

1. Ahmed Kamal, M.P. Narasimha Rao, Pompe Das //Synthesis and Biological Evaluation of Imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole-Linked Oxindoles as Potent Tubulin Polymerization Inhibitors / [et al.] // J. Medicinal Chemistry Research. -2014. - Vol. 9. -Issue 7. - P. 1463-1475.

2. Amir, M. Synthesis and pharmacological evaluation of condensed heterocyclic 6-substituted-1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]-thiadiazole derivatives of naproxen / M. Amir, H. Kumar, S.A. Javed // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letter. - 2007. -V.15. -P. 4504-4508.

3. Alegaon, Sh.G. Synthesis, characterization and antimicrobial activity evaluation of new imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole derivatives / Shankar Gaddeppa Alegaon, Kallanagouda Ramappa Alagawadi // European Journal of Chemistry. -2011. -V.2(1). -P. 94-99.
4. K.M. Atta, O.M. Omaima Farahat, Alaa Z.A. Ahmed, Mohamed G. Marei // Synthesis and antibacterial activities of novel imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazoles / Journal of Molecules. – 2011. -V. 16. -P. 5496-5506.
5. Manjoor Ahamad Syed, Yiragam Reddy, Padmanabha Reddy, K.B. Chandrasekhar // Design, One-pot Synthesis and Biological Evaluation of Imidazo[2,1-b][1,3,4]-Thiadiazole Derivatives for their AntiTubercular and Anti-Fungal Activity / // Journal of Applied Pharmaceutical Science. -2018. - V.8(07). -P. 21-27.
6. Musoev, A., Numonov, S., You, Z. & Gao, H. Discovery of Novel ДПП-IV Inhibitors as Potential Candidates for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus Predicted by 3D QSAR Pharmacophore Models, Molecular Docking and De Novo Evolution. Molecules 24, 2870 (2019).
7. Рахмонов, Р.О. Синтез и спектральная характеристика 2-замещённых производных 6-п-бромфенилимидазо[2,1-В]-1,3,4-тиадиазола / Р.О. Рахмонов, Ю. Ходжибоев, М.Т. Зоидова // Известия АН РТ Республики Таджикистан. Отд. физ.-мат., хим., геол. и техн. наук. -2014. -№2(155). -С. 35-41.
8. Tokunaga, Y.; Kojima, Y.; Maeno, S. I.; Sawai, N.; Saso, Y. (to Kumiai Chemical Industry Co., Ltd., Japan; Ihara Chemical Industry Co., Ltd.). Eur. Pat. Appl., 1987, 52 pp. CODEN: EPXXDW EP 238059 A2 1987092. Chem Abstr 1988, 108, 75418.
9. Ходжибаев, Ю. Синтез, превращения и свойства бициклических функциональных производных тиазол и 1,3,4-тиадиазола / Ю. Ходжибаев // Диссертация на соискания доктора химических наук. Специальность: 02.00.03 – органическая химия. Душанбе. -1999.- С.293.
10. Sharopov F.S., Rakhmonov R.O., Valiev A.Kh. New thiadiazole derivatives with antituberculosis activity. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2022;25(8):31–39. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-08-04>.

## АННОТАТСИЯ

ба автореферати рисолаи илмии **Сафарзода Шохмуҳаммад Сафар** дар мавзӯи “Синтез ва ҳосиятҳои 2-бром-6-(пара-толил) имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол” барои дарёфти дараҷаи илмии доктор фалсафа PhD доктор аз рӯи ихтисоси 6D060604 – кимиёи органикӣ ва 6D060612 кимиёи биоорганикӣ

**Вожаҳои калидӣ:** синтез, 6-пара-толил, имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол, таҳқиқ, реаксияи ҷойгирии нуклеофилӣ, электрофилӣ, Маних, ИС-тайфсанҷӣ, РМХ  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , зидди бактериявӣ, зиддисили (туберкулёз).

**Методҳои пажӯҳиш:** усули синтези ва ҳосиятҳои 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол, таҳқиқи реаксияи атсилонии 2RNH-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол бо ангидриди атсетат; усули реаксияи оксидонии 2RS- ва 2-RS-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол бо пероксиди гидроген; таҳқиқи хусусиятҳои сохтори пайвастаҳои синтезшуда ва фаъолияти биологӣ онҳо бо усулҳои мухталиф.

**Навовариҳои илмии қор:** Навгонии илмии таҳқиқоти мазкур синтези 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол, ҳосилаҳои он; ҳосиятҳои физикию кимиёвӣ ва биологӣ онҳо ба таври амиқ ва ҳамаҷониба омӯхта шуда, қонуниятҳои вобастагии “сохтор-фаъолияти биологӣ” муайян карда шуд; омӯзиши фаъолияти биологӣ ҳосилаҳои 6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол бо тест-штамҳои *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк), *Salmonella dublin* (салмонелла дублин) *Bac. antracis* (батсилус антракис) ва *Escherichia coli* (эшириха коли) дар шароити *in vitro*; таҳқиқи хусусиятҳои биологӣ ҳосилаҳои 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол нисбат ба бактерияҳои стафилококка, синегнойной палочки, кишечной палочки, пастереллы, ва грибка гурӯҳи *Candidose* дар шароити *in vitro*; ҳосиятҳои зиддитуберкулёзӣ бо усули докинги молекулавӣ ва омӯзиши таъсири ҳосилаҳои 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол ба морфологияи гандуми навъи ватании “Ормон” маҳсуб мебошад, пешгӯӣ карад шуд; омӯзиши докинги молекулавӣ ҳосилаҳои 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол бо сафедаи ҳадафноки ферменти глюкозамин-1-фосфат-N-атсетилтрансфераза, ки дар метаболизми қандҳои аминдор дар *Mycobacterium tuberculosis* иштирок менамояд ва бо 18 сафедаи ҳадафноки штамҳои бактерияҳои грамм-мусбат (*Staphylococcus aureus*), грамм-манфӣ (*Escherichia coli*) ва штамми дорои мукововимат (*Pseudomonas aeruginosa*) дар асоси базаи онлайнӣ маҳзани MCULE (<https://mcule.com>) гузаронида шуданд; омӯзиши таъсири мутақобилаи ҳосилаҳои 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол ба аминокислотаҳои сафедаи ҳадафноки CmaA1, ки дар пойгоҳҳои онлайнӣ SeamDock ва Mcule бо усули докинги молекулавӣ санҷида шудаанд; таҳқиқи таъсири ҳосилаҳои 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол ба морфологияи гандуми ватании навъи “Ормон” дар шароити *in vitro*;

**Аҳамияти амалии рисолаи илмӣ:** иборат аст аз - таҳқиқи усули муносиб ва самараноки синтези ҳосилаҳои нави 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол дар асоси реаксияи муъовизаи нуклеофилӣ бо аминҳо ва тиолҳои мухталиф, инчунин таҳқиқи реаксияи муъовизаи электрофилӣ бо бромиди молекулавӣ, тиосуаниди калий ва аминометилонӣ бо усули реаксияи Манних ва таҳқиқи физикию кимиёвӣ ва фаъолияти биологӣ онҳо мебошанд, ки дар бахшҳои таҳқиқоти физикию кимиёвӣ пайвастагиҳои органикӣ, кимиёи биоорганикӣ ва кимиёи биологӣ мавриди омӯзиш қарор дода мешаванд.

## АННОТАЦИЯ

на автореферат научной диссертации Сафарзода Шохмухаммад Сафар на тему «Синтез и свойства 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола» для получения степени доктора философии (PhD) по специальностям 6D060604 — Органическая химия и 6D060612 — Биоорганическая химия.

**Ключевые слова:** синтез, пара-толил, имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол, исследование, реакция нуклеофильного замещения, электрофильное присоединение, ИК-спектроскопия,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ЯМР, антибактериальный, противотуберкулезный, реакция Манниха.

**Методы исследования:** метод синтеза и свойства 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола, изучение реакции ацетилирования 2RNH-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола уксусным ангидридом; метод окислительной реакции 2RS- и 2-RS-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола пероксидом водорода; изучение структурных особенностей синтезированных соединений и их биологической активности различными методами.

**Научная новизна работы:** Научная новизна данного исследования заключается в синтезе 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола, его производных, глубоко и всесторонне изучены их физико-химические и биологические свойства, установлена закономерность связи «структура – биологическая активность»; изучена биологическая активность производных 6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола на тест-штаммах *Staphylococcus aureus*, *Salmonella dublin*, *Bac. anthracis* и *Escherichia coli in vitro*; исследование биологических свойств производных 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола в отношении стафилококков, синегнойной палочки, кишечной палочки, пастерелл и грибов рода *Candida in vitro*; оценка противотуберкулезных свойств проведена методом молекулярного докинга, а также изучение влияния производных 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола на морфологию отечественного сорта пшеницы «Ормон», что было предсказано; Проведены исследования молекулярного докинга производных 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола с целевым белком фермента глюкозамин-1-фосфат-N-ацетилтрансферазы, участвующего в метаболизме аминсахаров *Mycobacterium tuberculosis*, и с 18 целевыми белками штаммов грамположительных бактерий (*Staphylococcus aureus*), грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli*) и резистентного штамма (*Pseudomonas aeruginosa*) на основе онлайн-базы данных MCULE (<https://mcule.com>); исследование взаимодействия производных 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола с аминокислотами целевого белка CmaA1, которые были протестированы в онлайн-базах данных SeamDock и Mcule с использованием метода молекулярного докинга; исследование влияния производных 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола на морфологию отечественной пшеницы сорта «Ормон» в условиях *in vitro*;

**Практическая значимость научной диссертации:** состоит в исследовании целесообразного и эффективного метода синтеза новых производных 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола на основе реакций нуклеофильного замещения с различными аминами и тиолами, а также исследовании реакций электрофильного замещения с молекулярным бромом, тиоцианатом калия и аминотилоном с использованием метода реакции Манниха и исследовании их физико-химической и биологической активности, изучаемых в разделах физико-химических исследований органических соединений, биоорганической химии и биологической химии.

## ANNOTATION

for the abstract of the scientific dissertation of Safarzoda Shokhmukhammad Safar on the topic "Synthesis and properties of 2-bromo-6-(para-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole" for obtaining the degree of Doctor of Philosophy (PhD) in the specialties 6D060604 - Organic Chemistry and 6D060612 - Bioorganic Chemistry.

**Key words:** synthesis, para-tolyl, imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole, study, nucleophilic substitution reaction, electrophilic addition, IR spectroscopy, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR, antibacterial, antituberculosis, Mannich reaction.

**Objects of research:** Research methods: method of synthesis and properties of 2-bromo-6-(para-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole, study of acetylation reaction of 2RNH-6-(para-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole with acetic anhydride; method of oxidation reaction of 2RS- and 2-RS-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-6-(para-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole with hydrogen peroxide; study of structural features of synthesized compounds and their biological activity by various methods.

**Research methods:** The scientific novelty of this study lies in the synthesis of 2-bromo-6-(para-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole and its derivatives, a thorough and comprehensive study of their physicochemical and biological properties, and the establishment of a pattern of the "structure – biological activity" relationship; the biological activity of 6-(para-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole derivatives was studied on test strains of *Staphylococcus aureus*, *Salmonella dublin*, *Bac. anthracis* and *Escherichia coli* in vitro; a study of the biological properties of 2-bromo-6-(para-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole derivatives against staphylococci, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Pasteurella* and *Candida* fungi in vitro; an assessment of the anti-tuberculosis properties was carried out using the molecular docking method, as well as a study of the influence of 2-bromo-6-(para-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole derivatives on the morphology of the domestic wheat variety "Ormon", which was predicted; Molecular docking studies were conducted on 2-bromo-6-(para-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole derivatives with the target protein of the glucosamine-1-phosphate-N-acetyltransferase enzyme, which is involved in the metabolism of amino sugars in *Mycobacterium tuberculosis*, and with 18 target proteins of strains of gram-positive bacteria (*Staphylococcus aureus*), gram-negative bacteria (*Escherichia coli*) and a resistant strain (*Pseudomonas aeruginosa*) based on the MCULE online database (<https://mcule.com>); study of the interaction of 2-bromo-6-(para-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole derivatives with amino acids of the target protein CmaA1, which were tested in the SeamDock and Mcule online databases using the molecular docking method; study of the effect of 2-bromo-6-(para-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole derivatives on the morphology of domestic wheat variety "Ormon" in vitro;

**Aim of the work:** consists in the study of an appropriate and effective method for the synthesis of new derivatives of 2-bromo-6-(para-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole based on nucleophilic substitution reactions with various amines and thiols, as well as the study of electrophilic substitution reactions with molecular bromine, potassium thiocyanate and aminomethylone using the Mannich reaction method and the study of their physicochemical and biological activity, studied in the sections of physicochemical studies of organic compounds, bioorganic chemistry and biological chemistry.



Подписано в печать \_\_. 2026. Формат 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>.  
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура TimesNewRoman.  
Усл. печ. л. 1,5. Тираж \_\_ экз. Заказ №\_\_.

ООО “ЭР-граф”.  
734036, г. Душанбе, ул. Р. Набиева, 218.  
Тел.: (+992 37) 227-39-92. E-mail: [rgraph.tj@gmail.com](mailto:rgraph.tj@gmail.com)