

АКАДЕМИЯИ МИЛЛИИ ИЛМҲОИ ТОЧИКИСТОН
ИНСТИТУТИ КИМИЁИ ба номи В.И. НИКИТИН

ВБД: 577.1+547.78+547.1

ТБК: 24.236

Ш.32

Ба ҳуқуқи дастнавис



САФАРЗОДА Шохмуҳаммад Сафар

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

ДИССЕРТАТСИЯ

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

Роҳбари илмӣ:

доктори илмҳои химия
Раҳмонов Раҳмон Охонович

Душанбе - 2026

МУНДАРИЧА

НОМГУЌИ ИХТИСОРАҲО	7
МУҚАДДИМА	8
ТАВСИФИ УМУМИИ ТАҲҚИҚОТ	9
БОБИ 1. ШАРҲИ АДАБИЁТ	19
1.1. Усулҳои синтези ҳосилаҳои имидазо[2,1- <i>b</i>][1,3,4]-тиадиазолҳо	19
1.1.1. Синтез дар асоси сиклоконденсатсия	21
1.1.2. Усули бисёркомпонентии имидазо[2,1- <i>b</i>][1,3,4]-тиадиазолҳо	27
1.2. Арзёбии хосиятҳои химиявии ҳосилаҳои имидазо[2,1- <i>b</i>][1,3,4]- тиадиазолҳо ва аналогҳои онҳо	35
1.2.1. Реаксияи ҷойивазкунии электрофилии дар системаи имидазо[2,1- <i>b</i>][1,3,4]- тиадиазолҳо	37
1.2.2. Реаксияи муъовизаи нуклеофилии имидазо[2,1- <i>b</i>][1,3,4]-тиадиазолҳо ва ҳосилаҳои онҳо бо маводҳои нуклеофилӣ.....	44
1.3. Таҳлили адабиётҳои илмӣ оиди фаъолияти биологии ҳосилаҳои имидазо[2,1- <i>b</i>][1,3,4]-тиадиазолҳо	47
ХУЛОСАИ ТАҲЛИЛОТИ АДАБИЁТ	49
БОБИ 2. ҚИСМИ ТАҶРИБАВӢ	51
2.1. Синтез, усулҳои таҳлили физикию химиявии 2-бром-6-(<i>n</i> -толил)имидазо- [2,1- <i>b</i>][1,3,4]-тиадиазол ва ҳосилаҳои он.....	51
2.2. Синтези 2-бром-6-(<i>para</i> -толил)имидазо[2,1- <i>b</i>][1,3,4]-тиадиазола (2).....	52
2.2.1. Синтези 2-хлор-6-(<i>para</i> -толил) имидазо-[2,1- <i>b</i>][1,3,4]-тиадиазол (3).....	52
2.2.2. Синтези 2-трифторметил-6- <i>para</i> (толил)имидазо[2,1- <i>b</i>][1,3,4]-тиадиазол (4)	53
2.3. Синтези 2-метиламино-5Н-6-(<i>para</i> -толил)имидазо[2,1- <i>b</i>][1,3,4]-тиадиазол (5)	54
2.3.1. Синтези 2-этиламино-5Н-6-(<i>para</i> -толил)имидазо-[2,1- <i>b</i>][1,3,4]-тиадиазол (6)	54
2.3.2. Синтези 2-пропиламино-5Н-6-(<i>para</i> -толил)имидазо-[2,1- <i>b</i>][1,3,4]- тиадиазол (7)	55
2.3.3. Синтези 2-бутиламино-5Н-6-(<i>para</i> -толил)имидазо-[2,1- <i>b</i>][1,3,4]- тиадиазол (8).....	56

2.4. Синтез N-метил-N-(6-(<i>para</i> -толил)имидазо[2,1- <i>b</i>][1,3,4]тиадиазол-2-ил)атсетамид (9)	56
2.4.1. Синтез N-этил-N-(6-(<i>para</i> -толил) имидазо[2,1- <i>b</i>][1,3,4]-тиадиазол-2-ил)атсетамид (10)	57
2.4.2. Синтези N-пропил-N-(6-(<i>para</i> -толил) имидазо[2,1- <i>b</i>][1,3,4]-тиадиазол-2-ил)атсетамид (11)	57
2.4.3. Синтез N-бутил-N-(6-(<i>para</i> -толил)имидазо[2,1- <i>b</i>][1,3,4]-тиадиазол-2-ил)атсетамид (12)	58
2.5. Синтези 2-морфолино-5Н-6-(<i>para</i> -толил)имидазо-[2,1- <i>b</i>][1,3,4]-тиадиазол (13)	58
2.5.1. Синтези 2-пиперидин-5Н-6-(<i>para</i> -толил)имидазо-[2,1- <i>b</i>][1,3,4]-тиадиазол (14)	59
2.5.2. Синтези 2-гидразино-5Н-6-(<i>para</i> -толил)имидазо-[2,1- <i>b</i>][1,3,4]-тиадиазол (15)	59
2.6. Синтези 2-метилтиоэтил-5Н-6-(<i>para</i> -толил)имидазо-[2,1- <i>b</i>][1,3,4]-тиадиазол (16)	60
2.6.1. Синтези 2-этилтиометил-5Н-6-(<i>para</i> -толил)имидазо[2,1- <i>b</i>][1,3,4]-тиадиазол (17)	61
2.6.2. Синтези 2-метилтиопропил-5Н-6-(<i>para</i> -толил)имидазо[2,1- <i>b</i>][1,3,4]-тиадиазол (18)	61
2.6.3. Синтези 2-пропилтиометил-5Н-6-(<i>para</i> -толил)имидазо[2,1- <i>b</i>][1,3,4]-тиадиазол (19)	62
2.6.4. Синтези 2-этилтиопропил-5Н-6-(<i>para</i> -толил)имидазо[2,1- <i>b</i>][1,3,4]-тиадиазол (20)	62
2.6.5. Синтези 2-пропилтиоэтил-5Н-6-(<i>para</i> -толил)имидазо[2,1- <i>b</i>][1,3,4]-тиадиазол (21)	63
2.7. Синтези 2-(2-(метилсульфонил)этил)-6-(<i>para</i> -толил)имидазо[2,1- <i>b</i>][1,3,4]тиадиазол (22)	64
2.7.1. Синтези 2-(2-(этилсульфонил)метил)-6-(<i>para</i> -толил)имидазо[2,1- <i>b</i>][1,3,4]-тиадиазол (23).....	64
2.7.2. Синтези 2-(2-(метилсульфонил)пропил)-6-(<i>para</i> -толил)имидазо[2,1- <i>b</i>][1,3,4]-тиадиазол (24).....	65
2.7.3. Синтези 2-(2-(пропилсульфонил)метил)-6-(<i>para</i> -толил)имидазо[2,1- <i>b</i>][1,3,4]-тиадиазол(25).....	66

2.7.4. Синтези 2-(2-(этилсульфонил)пропил)-6-(<i>para</i> -толил)имидазо[2,1- b][1,3,4]-тиадиазол (26).....	67
2.7.5. Синтези 2-(2-(пропилсульфонил)этил)-6-(<i>para</i> -толил)имидазо[2,1- b][1,3,4]-тиадиазол (27).....	67
2.8. Синтез 2-фенилтио-6-(<i>para</i> -толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола (28)	68
2.8.1. Синтез 2-бензилтио-6-(<i>para</i> -толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол (29)	69
2.9. Синтези 2-метил-5Н-6-(<i>para</i> -толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол (30)	70
2.9.1. Синтези 2-этил-5Н-(6- <i>para</i> -толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол (31)	70
2.9.2. Синтези 2-пропил-5Н-(6- <i>para</i> -толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол (32)	71
2.9.3. Синтези 2-фенил-5Н-6-(<i>para</i> -толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол (33)	71
2.10. Синтези 2-бром-5-тиосино-6-(<i>para</i> -толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол (34)	72
2.11. Синтези 2-фенил-5-тиосино-6-(<i>para</i> -толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]- тиадиазол (35)	73
2.11.1. Синтез 5-((2-бром-6-(<i>para</i> -толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол-5- ил)тио)-[1,3,4]-тиадиазол-2-амино (36).....	73
2.11.2. Синтез 5-((2-фенил-6-(<i>para</i> -толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол-5- ил)тио)-[1,3,4]-тиадиазол-2-амино (37).....	74
2.12. Синтези N-((2-бром-6-(<i>para</i> -толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол-5- ил)метил)этилмамин (38)	75
2.12.1. Синтези N-((2-фенил-6-(<i>para</i> -толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол-5- ил)метил)этилмамин (39)	75
2.13. Синтези 8-метил-2-(<i>para</i> -толил)-6h имидазо [1',2':4,5] [1,3,4] тиадиазол[3,2-a]пиримидин-6-он (40).....	76
2.14. ҚИСМИ ЭКСПЕРМЕНТАЛИИ ТАҲҚИҚОТИ ФАЪОЛИЯТИ БИОЛОГӢ	76
2.14.1. Фаъолияти зидди бемории силӣ дар шароити <i>in siliko</i>	77
2.14.2. Докинги молекулавии пайвастагиҳо барои омӯзиши хосиятҳои зидди диабетии ҳосилаҳои 2-бром-6-(<i>n</i> -толил)имидазо-[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол дар шароити <i>in silico</i>	78

2.14.3. Фаъолияти биологии пайвастагиҳои 2, 17, 28 ва 29 ба морфологияи растании гандуми ватании навъи “Ормон”	78
БОБИ 3. МУҲОКИМАИ НАТИҶАҲО	80
3.1. Синтези моддаҳои аввалия.....	81
3.2. Синтези 2-бром-6-пара(толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол (2) ва дигар галогенҳосилаҳои он	82
3.2.1. Синтези 2-галогенҳосилаҳои 6-(пара-толил)имидазо[2,1-b]- [1,3,4]-тиадиазол.....	86
3.2.2. Синтез ва таҳлили муқоисавии 2-хлор/трифтор-6-(пара-толил)-имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол (3 - 4)	87
3.3. Функционилонии 2-бром-5Н-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол бо усули муъовизаи нуклеофилӣ.....	92
3.3.1. Синтези 2-аминоҳосилаҳои 5Н-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол ва таҳқиқи табаддулотҳои онҳо.....	92
3.3.2. Таҳқиқи реаксияи атсилонии 2-RNH-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол (9-12).....	94
3.3.3. Синтези 2-гетериламин ва гидразилҳосилаҳои 5Н-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол(13-15)	96
3.4. Синтези 2-алкилтиоалкилен-5Н-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b] [1,3,4]-тиадиазол ва таҳқиқи хосиятҳои онҳо(16-21)	98
3.4.1. Усули синтези яквариантаи 2-фенилтио-, бензилтио-5Н-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол (28-29)	106
3.4.2. Синтези 2-алкил-5Н-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол (30-33) дар асоси сиклодегидрататсияи 2-амино-5-алкил-1,3,4-тиадиазол бо 2-бром-1-(пара-толил)этан-1-он (30-33)	109
3.5. Синтез 2-бром- ва 2-фенил-5-тиосиано-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол (34 -35) тибқи усулҳои маълуми адабиёти илмӣ.....	116
3.5.1. Синтези N-((2-бром/фенил-6-(пара-толил) имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол -5-ил)метил)этилмамин дар асоси реаксияи Манних(38-39)	121
3.6. Синтези 8-метил-2-(пара-толил)-6h имидазо [1',2':4,5] [1,3,4] тиадиазол[3,2-a]пиримидин-6-он (40)	125
БОБИ 4. ТАҲҚИҚИ ФАЪОЛИЯТИ БИОЛОГИИ ҲОСИЛАҲОИ 2-БРОМ-6-(ПАРА-ТОЛИЛ)ИМИДАЗО[2,1-В][1,3,4]-ТИАДИАЗОЛ	128

4.1. Таҳқиқи фаъолияти зиддибактериявии ҳосилаҳои 2-бром-6-(<i>пара</i> -толил)имидазо[2,1- <i>b</i>][1,3,4]-тиадиазол дар шароити <i>in vitro</i>	128
4.2. Таҳқиқоти зиддибактериявии пайвастагиҳои 3а ва 40 дар шароити <i>in vitro</i>	132
4.3. Таҳқиқоти <i>in silico</i> ҳосияти зиддисилии ҳосилаҳои 2-бром-6-(<i>пара</i> -толил)имидазо[2,1- <i>b</i>][1,3,4]-тиадиазол	134
4.4. Таҳқиқоти <i>in silico</i> ҳосияти зиддидиабетии ҳосилаҳои 2-бром-6-(<i>пара</i> -толил)имидазо[2,1- <i>b</i>][1,3,4]-тиадиазол	143
4.4.1. Дарёфти пептиди мақсаднок ва матритсаи виртуалии сафеда.....	144
4.4.2. Омодасозии пайвастагиҳо барои докинги молекулярӣ.....	144
4.4.3. Докинги молекулавии пайвастагиҳо	145
4.5. Таҳқиқоти таъсири ҳосилаҳои 2-бром-6-(<i>пара</i> -толил)имидазо[2,1- <i>b</i>][1,3,4]-тиадиазол ба баландӣ ва дарозии хӯшаҳои гандуми навъи ватании Ормон дар шароити <i>in vitro</i>	150
ТАВСИЯҲО ОИД БА ИСТИФОДАИ АМАЛИИ НАТИҶАҲОИ ТАҲҚИҚОТ.....	156
РУЙҲАТИ АДАБИЁТ	158
ИНТИШОРОТ АЗ РҶЙИ МАВЗҶЪИ ДИССЕРТАТСИЯ.....	178
Замимаи 1.....	184
Замимаи 2.....	187

НОМГҶҲИ ИҲТИСОРАҲО

АМИТ (НАНТ) – Академияи миллии илмҳои Тоҷикистон

ДМТ – Донишгоҳи милли Тоҷикистон

ДМФА – диметилформаид

ДМСО – диметилсулфоксид

ИК – Институти кимиё

ИС – инфрасурх

КПФ (ПФК) – кислотаи полифосфори

КҲаБ – Концентратсияи ҳади ақали бактериостатикӣ

РМҲ (РМП) – резонанси магнитии ҳастаи

РМҲ (РМЯ) – резонанси магнитии ҳастай

ТГФ – тетрагидрофуран

ТЭА – триэтиламин

ТСМК – тиосемикарбазид

ЭТМПТИТ – ((этилтио)метил)-6-(п-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол

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, хосиятҳои 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 хосиятҳои намоёни биологиро нисбат ба ҳосилаҳои 1,3,4-тиадиазолӣ зиёдтар зоҳир менамоянд, бештар дар табобати бемориҳои нкнологӣ, 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 захрнокии 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 маҷмаи 6-уми ҷузъи имидазолии онҳо гурӯҳҳои функционалии мухталиф ҷойгиранд, оварда шудаанд К.М. Atta [51]. Илова бар ин, омӯзиши механизмҳои асосии фаъолияти биологии ҳосилаҳои гетеросиклии мазкур то имрӯз дар маърази таҳқиқот кам қарор гирифтааст Tokunaga Y., [111]. Дар ҳамин замина, самтҳои низ фаъолона рушд мекунанд, ки ба омӯзиши пайвастагиҳои синтетикии дорои фаъолияти баланди биологӣ дошта аз қабилҳои имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолҳо ки дорои хусусиятҳои зидди микробӣ Ahmed Kamal, [2] зиддбсаратонӣ Sharopov F.S., [142] зидди диабетӣ Musoev, A., [79] ва зидди бактериявӣ Manjoor A. S. [69] равона шудаанд. Дар қорҳои Amir, M., [6], Annamaria, C. [10], Alegaon, Sh.G. [12],

Рахмонов, Р.О. [90], Ю. Ходжибаев [121] ва дигарон нишон дода шудааст, ки ҳосилаҳои имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолҳо метавонад ба осони ба реаксияҳои электрофилию нулеофилӣ 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-(*n*-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-(*n*-толил) имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол ва ҳосилаҳои он камтар баррасӣ шуда, аз рӯи моҳияти хеш воқеан мавзӯи нав ва асли махсуб 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 нақшавии 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 шохбулут (кастона)». РҚД 0121Т]1150. 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 ҳосиятҳои функционалии ҳосилаҳои 6-(*пара*-

толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол ва омӯзиши хосиятҳои биологии онҳо бо усулҳои мухталиф мебошад.

Вазифаҳои таҳқиқот. Барои ноил шудан ба мақсадҳои гузошташуда 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 бромӣ мавқеи C(2)-Br-и ҷузъи тиадиазолӣ ва C(5)-H-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-, атсетамид-, 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 ¹H, РМХ ¹³C, ва хроматографияи маҳинқабат ХГМ;

- таҳқиқи фаъолияти биологии 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 туберкулёзии 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 биологии ҳосилаҳои он мебошад.

Мавзуи 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 тавасути дастгоҳҳои тайфсанҷии ИС-, РМХ ¹H, ¹³C 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 зиддитуберкулёзӣ бо усули доккинги 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 ва омӯзиши доккинги молекулавӣ ҳосилаҳои 2-бром-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол бо сафедаи ҳадафнокӣ ферменти глюкозамин-1-фосфат-N-атсетилтрансфераза, ки дар метаболизми қандҳои аминдор дар *Mycobacterium tuberculosis* иштирок менамояд ва бо 18 сафедаи ҳадафнокӣ штаммҳои бактерияҳои грамм-мусбат (*Staphylococcus aureus*), грамм-манфӣ (*Escherichia coli*) ва штамми дорои муқововимат (*Pseudomonas aeruginosa*) дар асоси базаи онлайнӣ маҳзани MCULE (<https://mcule.com>) гузаронида шуданд.

Аҳамияти назариявӣ таҳқиқот иборат аст аз:

- таҳқиқи усули муносиб ва самараноки синтези ҳосилаҳои нави 2-бром-6-(*para*-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 пайвастиҳои 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-(CH₂)_n-ҳосилаҳои 6-(*para*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол, ки тавассути реаксияҳои атсилонӣ ва оксидонии онҳо сурат мегирад 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-(*para*-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 хочагии кишоварзӣ истифода мешаванд;

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

- омузиши докиниги 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-штаммҳои *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 ҷимоя 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-аминоҳосилаҳои алифатию гетеросиклии 6-(пара-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол дар асоси реаксияи муъовизаи нуклеофилии аминҳои якумин ва дуввумини алифатию 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-(CH₂)_n-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 сохтоӣ ва биологии ҳосилаҳои 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол нисбат ба тест-штаммҳои *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк), *Salmonella dublin*

(салмонелла дублин) *Bac. anthracis* (батсилус антракис) ва *Escherichia coli* (эшириха коли) дар шароити *in vitro*, ва омӯзиши докинги молекулавии ҳосилаҳои 2-бром-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол бо сафедаи хадафноки ферменти глюкозамин-1-фосфат-N-ацетилтрансфераза, ки дар метаболизми қандҳои аминдор дар *Mycobacterium tuberculosis* дар шароити *in silico*.

Дараҷаи эътимоднокии натиҷаҳои илмӣ. Дараҷаи эътимоднокӣ ва асоснокии хулосаҳои баровардашуда бо истифода аз назарияи муосири химиявӣ ва натоиҷи илмии бадастовардашудаи дақиқ ва саҳеҳи қиматҳои эксперименталӣ бо усулҳои муъосири физикию-химиявии таҳқиқотӣ (тайфсанчиҳои ИС-, ¹H РМХ, ¹³C РМХ ва таҳлили элементӣ), таҷҳизотҳои сертификатсионӣ ва эътимоднокшуда, натиҷаҳои хуби таҷдидкардашуда, коркарди статистикии 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 биохимиявии химияи гетеросиклӣ нақши марказӣ доранд; боби 2 ва 3

Мувофиқи банди 5. Ҷудокунӣ ва синтези бофтаҳои молекулавӣ, ки функсияҳои системаҳои зиндаи табииро тасвир мекунанд (масалан,

фотосинтез, интиколи импулсҳои 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 довталаби 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 муштаракан 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 корҳои зиёдеро ба анҷом расонидааст.

Тасвиб ва амалисозии натиҷаҳои диссертатсия. Маводи кори диссертатсионӣ дар якҷатор конференсияҳои ҷумҳуриявӣ байналмиллалӣ ва симпозиумҳои дараҷаҳои мухталиф маъруза ва муҳокима карда шудааст. Аз ҷумла: конференсияи байналмилалӣ 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 химияи 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-назариявӣ байналмиллалӣ 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 пайвастагиҳои 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. Айнӣ зимни хондани курсҳои махсус, иҷрои корҳои курсӣ, дипломӣ ва таҳқиқотӣ татбиқи гардида, донишҷӯён, магистрон, докторантони PhD, аспирантон ва унвонҷӯён натиҷаҳои кори мазкурро мавриди истифода қарор дода метавонанд. Чунончӣ, хангоми 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. Айнӣ, дар соҳаи тибӣ бойторӣ ва хоҷагии кишоварзӣ истифода менамоянд.

Интишорот аз рӯи мавзӯи диссертатсия. Феҳристи асосии маводи диссертатсия дар ҳаҷми 29 мақолаҳои илмӣ ва фишурдаи маърузаҳо ба таъбири расида моҳияти асосии онро ифода менамояд, аз онҳо 15 мақола дар маҷалаҳои илмӣ аз ҷониби Комиссияи Олии аттестатсионии назди Президенти ҶТ, РИНС ва ҚОА-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.

Соҳтор 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 қор, номгӯи адабиёти истифодашуда, ки теъдодашон 152-то мебошанд.

БОБИ 1. ШАРҲИ АДАБИЁТ

1.1. Усулҳои синтези ҳосилаҳои имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазолҳо

Ҳосилаҳои имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол, ки дорои гурӯҳҳои гуногуни функционалӣ мебошанд, маҷмӯи хосиятҳои арзишманд доранд ва ҳамчунин ингибиторҳои самаранок, антиоксидантҳо, сурфактантҳо, дар синтези доруҳои аз ҷиҳати биологӣ фаъол ва миёнаро дар синтези химияи органикӣ васеъ истифода мешаванд [1, 68]. Коркарди усулҳои муносиби синтези молекулаҳои нави дорои сохтори маълуми аз ҷиҳати биологӣ фаъол ва ҷустуҷӯи маводҳои муфиди фармакологӣ масъалаи муҳими дар меҳвари аслии кимиёи органикӣ қарор дошта, раванди таҳияи онҳо ба таври назаррас арзон ва аз пайвастагиҳои маъмултарин ва тичоратии *para*-метилатсетофенон ва 2-амино-5-бром-1,3,4-тиадиазол дастрас карда мешаванд [40, 110,131].

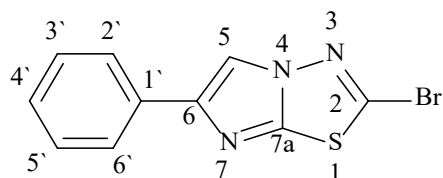
Системаҳои бисиклии имидазотиадиазолӣ метавонанд дар ду навъи изомери - имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолӣ ва имидазо[5,1-b]- [1,3,4]тиадиазолӣ дучор шуда, пайвастагиҳои муҳими органикӣ монанди пайвастаҳои элементорганикӣ ва пайвастаҳои дорои ҷамбаҳои фармахимиявиро ҳосил менамоянд, ки иттилооти илмӣ оиди онҳо дар сарчашмаҳои илмӣ ниҳоят кам ба назар мерасанд.

Тавре, ки аз сарчашмаҳои илмӣ маълум аст, бинобар фаъолияти баланди биологии бархе аз ҳосилаҳои имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазолҳо, монанди таъсири зиддимикробӣ [2], зиддизамбуруғӣ [69], зиддиварамӣ [89], зиддиконвулсантӣ [13], бедардкунандагӣ [70], зиддиилтиҳобӣ [109] ва зидди саратонӣ [108], омӯзиши химия ва сохтори ин синфи пайвастагиҳо диққати олимони соҳаи химия ва тибро бештар ба худ ҷалб намудааст. Тибқи гузориши баъзе сарчашмаҳои илмӣ роҷеъ ба истифодаи ҳосилаҳои имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазолҳо ҳамчунин ингибиторҳои потенциалии сиклосигеназа ва ферментҳои карбоангидраза имкон медиҳанд, ки фаъолияти баланди зидди саратонирони нишондода, ба ҳайси вазодила торҳои мағзи сар истифода шаванд [71].

Таҳлили сарчашмаҳои илмӣ нишон медиҳанд, ки 1,3,4-тиадиазолҳо, имидазолҳои муъовизавӣ дар алоҳидагӣ ва инчунин системаи тарокумшудаи (конденсатсионии) бисиклии ин ҳалқаҳо, ки дар маҷмӯъ ҳамчун системаи имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол машҳур мебошанд хосиятҳои баланди физиологиро нишон медиҳанд.

Дар сарчашмаҳои мавҷуда оид ба хосиятҳои инфрасурх (ИС), резонанси магнитии ҳастаи (РМХ) ва масс-тайфнамоии ҳосилаҳои имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолҳо низ иттилооти илми кам ба назар мерасад, яъне ба ибораи дигар дар ин самт таҳқиқотҳои ба таври амиқ гузаронида нашудааст [17, 27, 38, 81, 105]. Илова бар ин то ба ҳол, мисолҳои ягона оиди синтези 2-R-6-p-йодофенил- ва 2-R-6-фенилимидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол, ки дар онҳо атоми C₂-и ҷузъи тиадиазолӣ дорои атом дорои ҷойнишинҳои гуногун, ба монанди атоми бром, алкиламин ва гурӯҳҳои сулфониламинҳо мебошад [31, 91].

Дар асоси гуфтаҳои боло, ҳосилаҳои имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол аз сабаби фаъолияти гуногуни фармакологӣ доштанишон як системаи муҳими гетеросиклӣ буда, бинобар мавҷудияти гурӯҳҳои токсифории алоқамандани -N=C-S-, дорои таъсири мухталифи биосидӣ мебошанд [47]. Пул (купрукҳо)-и атоми нитроген дар системаи имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолӣ, ки аз ҷор гетероатом ва ду гетеросиклҳои омехта бо p-конъюгатсияҳои гуногун мебошад, бори аввал дар ибтидои асри нуздаҳум ошкор шуд [47]. Ин гетеросиклизостери аз ҷиҳати биологӣ муҳим, инчунин имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол, ки дар он гурӯҳҳои 3-CH₃-и ҳалқаи тиадиазол бо атомҳои 3-N иваз карда мешаванд.



Имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазолҳо дар саноати фармасевтӣ мавқеи муҳимро ишғол мекунанд. Онҳо дар бисёр соҳаҳо васеъ истифода мешаванд. Ҳолати аввалини истифодаи тиадиазолҳо дар соҳаи фармасевтӣ барои доруҳои

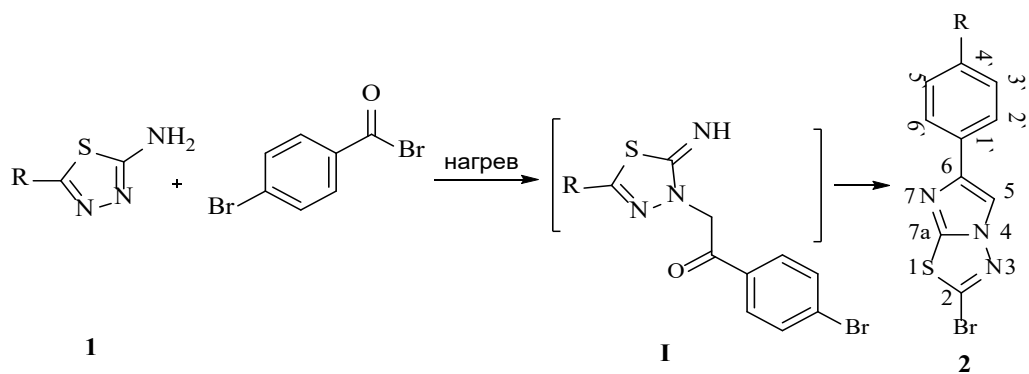
зидди бактериявии сулфаниламидӣ ба қайд гирифта шудааст. Ин ҳосилаҳо доираи васеи татбиқ доранд ва дар як қатор тадбирҳои табобатӣ ҳамчун маводи зиддимикробӣ, зиддизамбуруғҳо, диуретикҳо [32], зиддиэпилептикӣ [92], зиддизаҳмҳо [123], микобактерияҳои зиддиилтиҳобӣ [152], радикалҳои озод [124], антиконвулсантҳо [16] ва агентҳои зиддилейкомикӣ [106] истифода мешаванд. Ин пайвастагиҳо аз сабаби системаи ҳалқаи хушбӯӣ ҳосиятҳои холиби биологӣ доранд. Ба наздикӣ, ҳосилаҳои имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол дар чунин соҳаҳои гуногун ба монанди дорусозӣ, ингибиторҳои оксидшавӣ, рангкунандаҳои сианинӣ ва агентҳои мураккаби металлӣ татбиқи худро пайдо карданд [35, 85, 93, 132].

Тибқи мақсадҳои дар рисола гузошташуда, баррасии адабиёт ба таутомерияи амин-иминии ҳосилаҳои 2-амино-5-*R*-1,3,4-тиадиазолҳо, ки бар асари циклодегидрататсияи α -галогенкетонҳо ҳосилаҳои гуногуни имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолҳоро ҳосил мекунанд, бахшида шудааст.

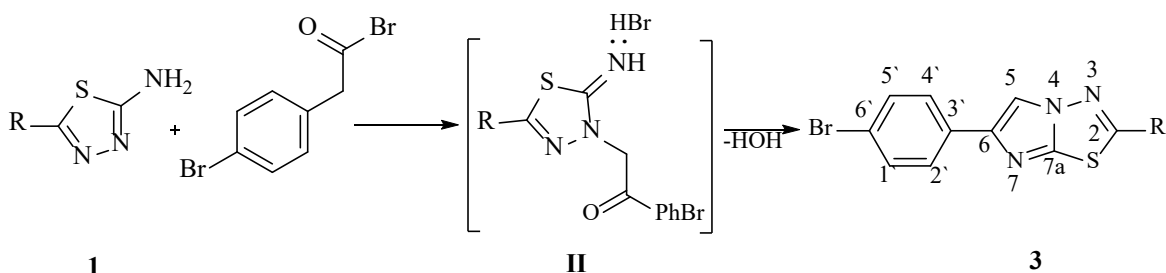
1.1.1. Синтез дар асоси циклоконденсатсия

Системаи бисиклии ҳалқаи имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолро аз 2-амино-1,3,4-тиадиазол ҳосил кардан мумкин аст. Рафти таҳлили адабиёт, имконият фароҳам месозад, ки оиди усулҳои синтези системаи имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолӣ, ки дар асоси 2-*R*-5-амино-1,3,4-тиадиазол ва α -галогенкетонҳои мухталиф ба даст оварда мешаванд ошноӣ пайдо намоем.

Бори аввал Чараде Депа ва ҳаммуаллифонаш [150] усули синтези ҳосилаҳои имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолро дар асоси 2-амино-5-*R*-1,3,4-тиадиазол бо α -галокетонҳо коркард намуда, ошкор намуданд, ки дар натиҷаи гузариши реаксияи мазкур имино ҳосилаи мобайнӣ ҳосил мешавад, ки коркарди баъдӣ он ба маҳсули мақсаднок - 2-бром-6-(*n-R*) имидазо[2,1-*b*][1,3,4] тиадиазолҳо оварда мерасонад. Тибқи усули мазкур давомнокии реаксия зимни ҷӯшонидани системаи реаксионӣ дар спирт 14-15 соатро дарбар мегирад, ки реаксия ба таври зайл сурат мегирад:

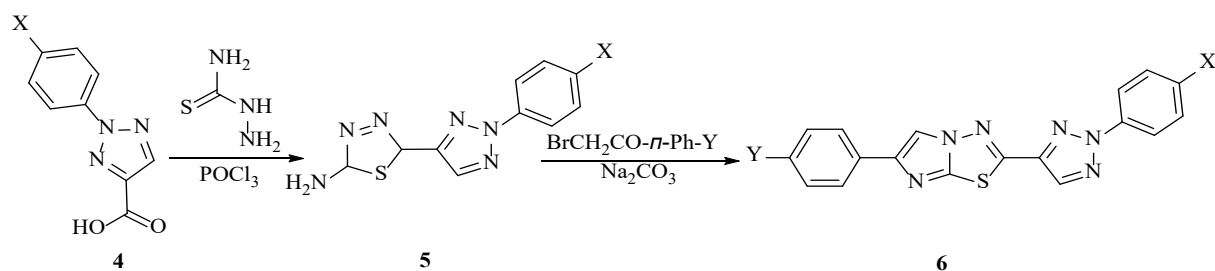


Усули синтези пешниҳодшуда хусусияти умумӣ дошта, то ҳол дар синтези ҳосилаҳои 2- ва 6-муъовизавии имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазолҳо мавриди истифода қарор дорад.

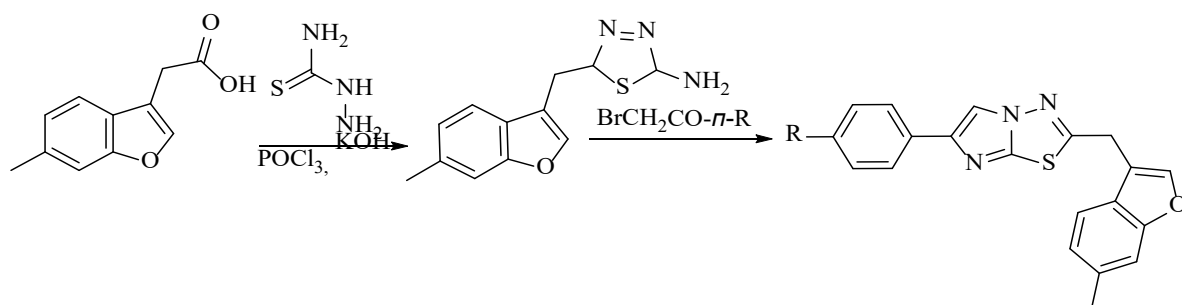


Сиклизатсияи имино-5-R-1,3,4-тиадиазолро тавассути ҷӯшонидани спирти мутлақ ва баъдан нейтралатсияи маҳсулоти мобайнӣ бо аммиак зимни ҷӯшонидани муҳити реаксионӣ дар об ва нейтралатсия намудан бо содаи каустикӣ дар қори [50] нишон медиҳад, ки дар натиҷа ҳосилаҳои имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолӣ бо маҳсулнокии хуб ҳосил мешаванд.

Муаллифи [51] синтези ҳосилаҳои имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол ба таври мушаххас нишон додааст. Дар муқоиса бо қорҳои боло зикр муаллиф ба ҳайси ҳалқунанда селоридифосфорро истифода намуда маводи аввалия 2-амино-5-(2-арил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил)-1,3,4-тиадиазол (5)-ро синтез намуда, сипас бо пара-бромфенатсилбромид сиклизатсия намуда мувофиқан 6-арил-2-(2-арил-2Н-1,2,3-триазол-4-ил) имидазо[2, 1-b][1,3,4]-тиадиазол (6) ба таври зайл ҳосил намуд.

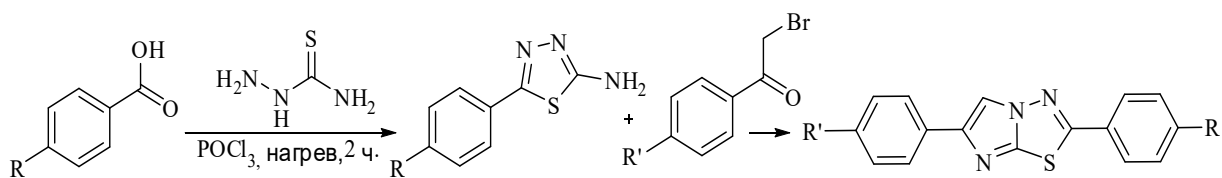


Ба ҳамин монанд муаллифони кори [22, 71] низ синтези ҳосилаҳои имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолро роҳандозӣ намуда доруҳои зиддиилтиҳобиро синтез намуданд, ки дар таркибаш порчаи бензофуран тавассути пули метилени дар мақеъи дуҷуми ҷузъи тиадиазоли пайваст мебошад. Ин муаллифон муайян карданд, ки ҳангоми таъсири мутақобилаи бензофуран-3-кислотаи атсетат бо тиосемикарбазид дар ширкати POCl_3 дар спирти мутлақ ҳосилаҳои бензофурании 1,3,4-тиадиазол ҳосил мешаванд, ки минбаъд бар асари сиклоконденсатсияи α -бромкетон ҳосилаҳои бензофурании 1,3,4-тиадиазол ҳосилаҳои нави 2-бензофуранметилени ҳосилаи имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолро ҳосил мешавад.

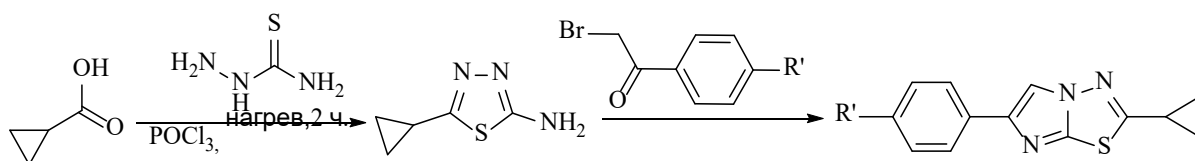


Гузориши шабеҳи ин синтез, ки дар он маълумот дар бораи синтези 2-бензооксазолметилени-6-(4-*R*-фенил) имидазо-[2,1-*b*][1,3,4] – тиадиазол дода шудааст дар кори [131] низ нашр шудааст.

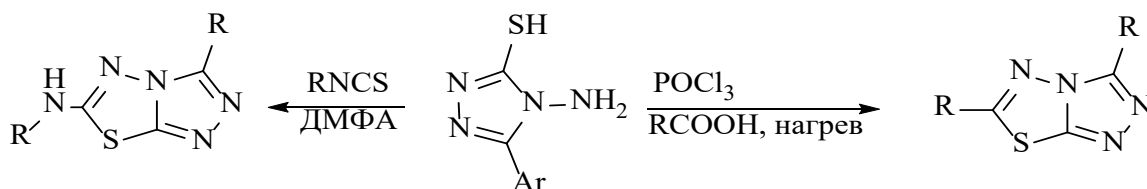
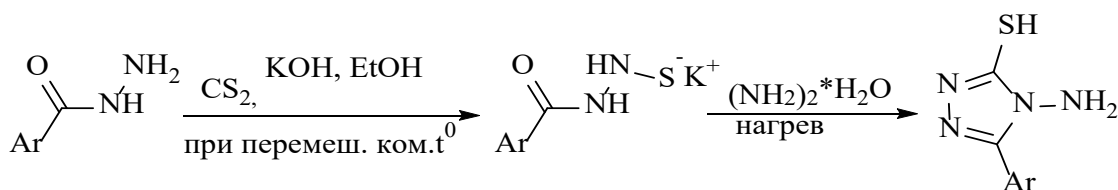
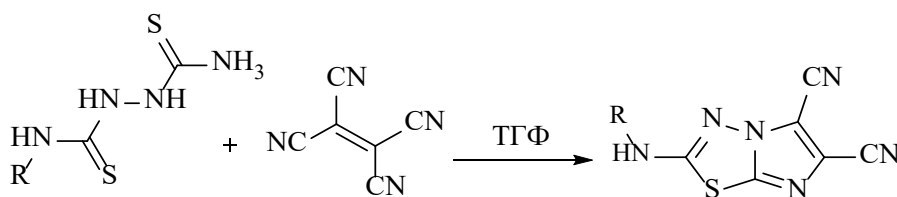
Корҳои [3,4,5,6,7,8, 105, 55] усули дигари ҳосил кардани ҳосилаҳои 2,6-муъовизавии имидазо[2,1-*b*][1,3,4] тиадиазолҳо дар асоси конденсатсияи 5-(4-*X*-фенил)-1,3,4-тиадиазол ва *para*-бромфенатсилбромид нишон медиҳанд, ки реаксия дар марҳилаи аввал байни парабромалдегид ва тиосемикарбазид дар ширкати POCl_3 гузашта, сипас дар натиҷаи сиклизатсияи аминотиадиазоли мувофиқ бо *para*-бромфенатсилбромид дар этаноли мутлақ ва ҳангоми ҷӯшиши ҳалқунанда маҳсули мақсаднок ҳосил мегардад.



Дар маърузаи худ, Малешапа Н.Нулви дар бораи як катор синтезҳо дар соҳаи имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол аз 2-амино-5-(2,5,6-семуъовизавии циклопропил-1,3,4-тиадиазол ва фенатсил бромид, ки дар натиҷа 2-циклопропил-6-(*p*-бромифенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол ба даст оварда шудааст, иттилоъ медиҳад [84].

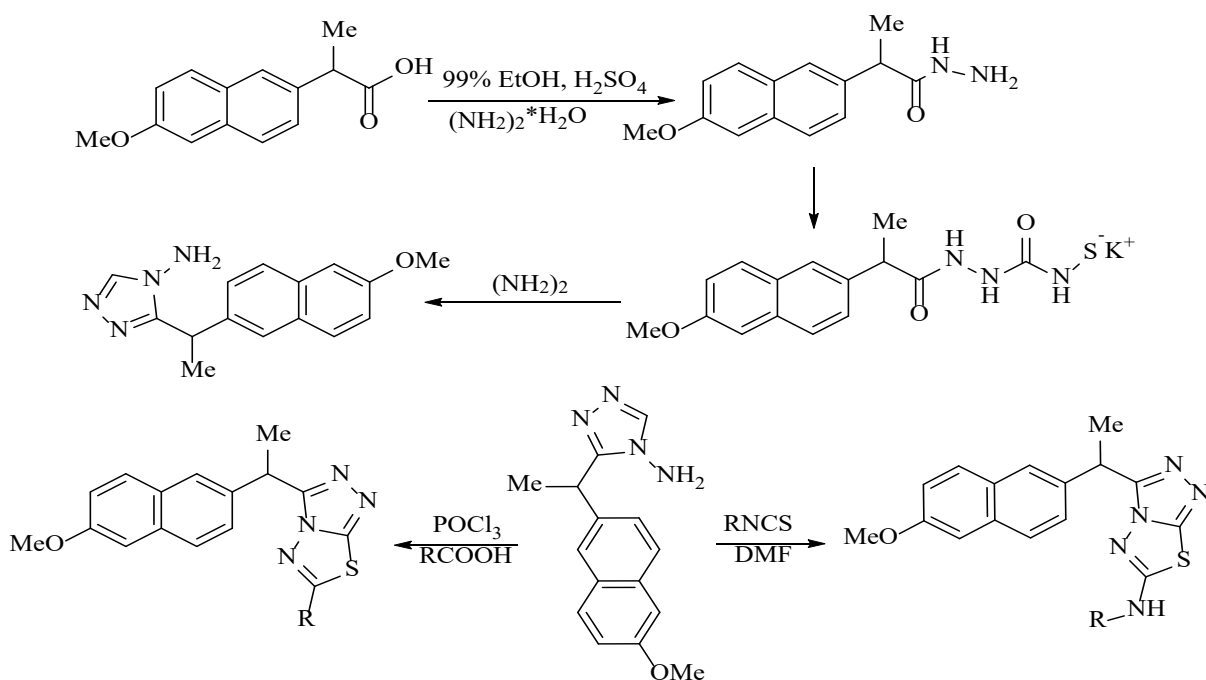


Муаллифи асар инчунин синтези 2-аминҳосилаҳои имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолҳоро аз 5,6-дикарбонитрил тавассути таъсири мутақобилаи 1-муъовизавии-2,5-дитиобиуреат ва этилен тетракарбо-нитрил дар тетрагидрофуран (ТГФ) нишон додааст.

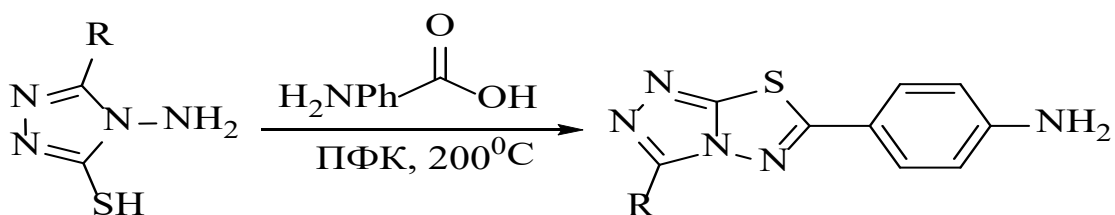


М.Амир ва ҳаммуалифонаш [4, 6] синтез ва фаъолияти фармакологии гетеросиклии 6-ҷонишин-1,2,4-триазол[3,4-*b*][1,3,4]-тиадиазолро нишон

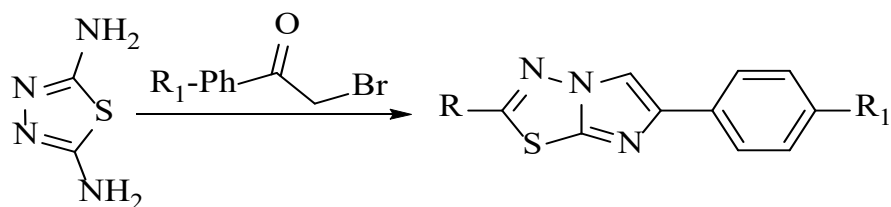
медиханд. Синтези ин пайвастагиҳо бо роҳи конденсасияи кислотаҳои хушбӯй дар хузури POCl_3 ва ДМФО сурат гирифтааст.



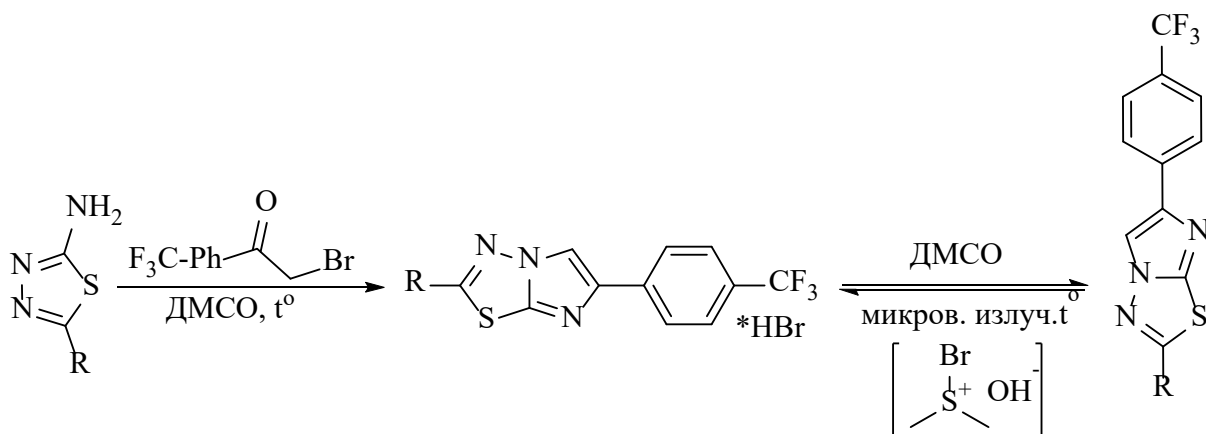
Д. А. Иброҳим ва ҳамкасбонаш [46] ҳосилаҳои 3,6-дива[1,2,4]-триазоло[3,4-*b*][1,3,4]-тиадиазолро синтез карданд. Муаллифон муайян кардаанд, ки ҳангоми 4-амино-5-*R*[1,2,4]триазол-3-тиол ва кислотаи 4-аминобензол дар муҳити ПФК дар ҳарорати 180-200°C гарм карда мешаванд, ки дар натиҷа 4-(3-ҷонишин)[1,2,4]триазоло[3,4-*b*][1,3,4]тиадиазол-6-ил) бо ҳосилнокии хуб ба даст меояд.



Муаллифони корҳои [7, 8, 23, 54] барои синтези ҳосилаҳои имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол пешниҳодшуда барои ба даст овардани ҳосилаҳои ин синф кулайтар аст. Синтези ядрои асосии имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол тавассути реаксияи конденсатсияи 2-амино-1,3,4 тиадиазол бо α -броморилкетон дар этаноли мутлақ сурат мегирад.

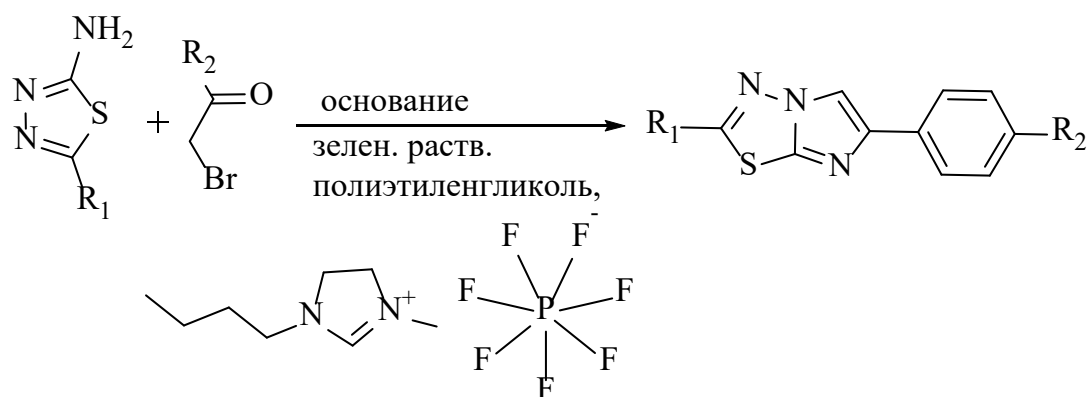


Дар баъзе мавридҳо, методологияи алтернативӣ барои оптимизатсияи ин конденсатсия таҳия шудааст. Масалан, таҳқиқотҳои охирин нишон доданд, ки истифодаи фаъолсозии печи микроволновӣ суръати реаксияро бо ҳамон самаранокӣ 40 маротиба зиёд мекунад (реаксия ба ҷои 10 соат 15 дақиқа мегузарад). Бартариии радиатсияи микроволновкаро як таҳқиқоти дуҷум тасдиқ кард, ки синтези самаранокӣ як қадамро бо истифода аз синтези микроволновка 5-бром-2-метил-6-(4-(три-фторметил)фенил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолҳо бо истифода аз бромизатсияи ароматии электрофилий тавассути тавлидии он бромодиметилсулфонил ба даст меояд муайян намудаанд. Баромади маҳсулот 55% аст [116].

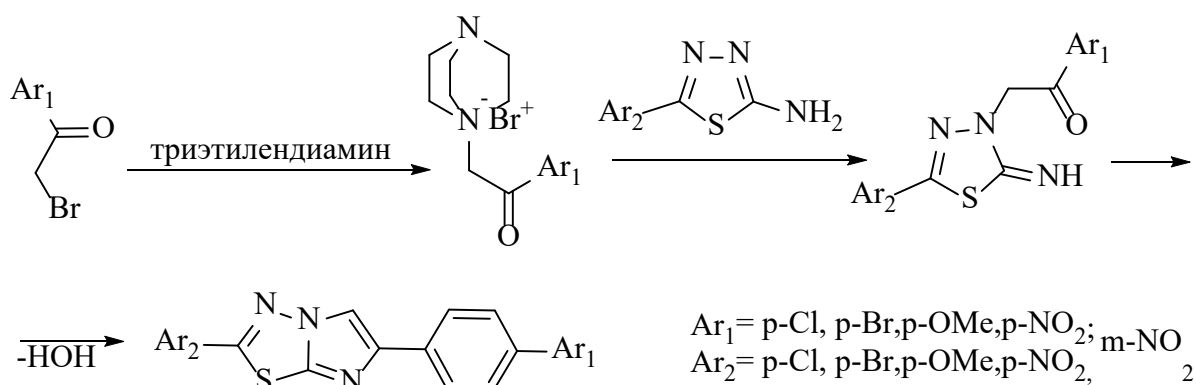


Табиати ҳалқунанда инчунин барои оптимизатсияи реаксияи сиклизатсия гузаронида шуд. Иваз кардани этанол ё ДМФА бо моеъи ионӣ ба монанди 1-бутил-3-метили имидазолии гексафторофосфат PF₆ ба реактивӣ ба таври назаррас кам шудани вақти реаксия ва ҳосилнокии беҳтар таъсири судманд мерасонад. PF₆-ро пас аз се дақиқа бо ҳамон самаранокӣ барқарор кардан ва дубора истифода бурдан мумкин аст. Ҷолиб он аст, ки ин реаксияро метавон бо нано-MgO ҳамчун асо санҷом дод. Таҳқиқоти шабеҳ бо PEG 400

хамчун ҳалқунанда гузаронида шуд, то реаксияи самаранок, арзони ва бо захролудии кам барои синтези имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолҳо нишон дод.



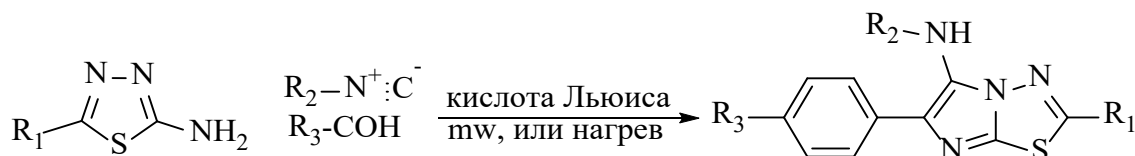
Тағйирдодани навъи субстратҳои истифодашуда, низ метавонад ба равиши реаксия таъсири амиқ расонад. Бо назардошти қоидаҳои экологӣ, истифодаи миқдори каталитикии субстратҳои органикӣ ба монанди DABCO тафтиш карда шудааст. Ин тағйирот бениҳоят муассир буда, давомнокии реаксияро то 55 дақиқа бе ягон тағйирот дар ҳосилшавии цикл коҳиш медиҳад. Тибқи механизми пешниҳодшуда, бо фенатсил бромид ба реаксия дохил шуда, намаки чорумиро ба вучуд меорад, ки он бо 2-аминотиадиазол реаксияи циклоконденсатсия дохил шуда, сипас баъд аз дегидратасия гетеросикли дилхоҳро ҳосил менамояд.



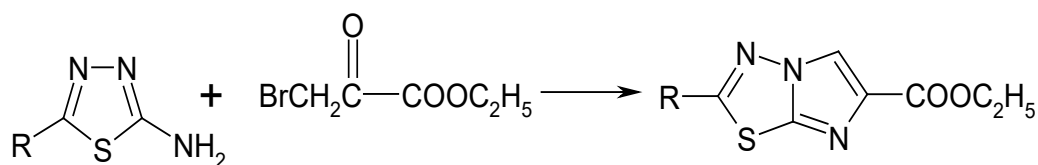
1.1.2. Усули бисёркомпонентаи имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолҳо

Реаксияҳои бисёркомпонента дар синтези пайвастагиҳои гетеросиклӣ, инчунин дар синтези ҳосилаҳои имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолҳо мавриди истифодаи васеъ қарор гирифтаанд. Новобаста аз равишҳои сершумори

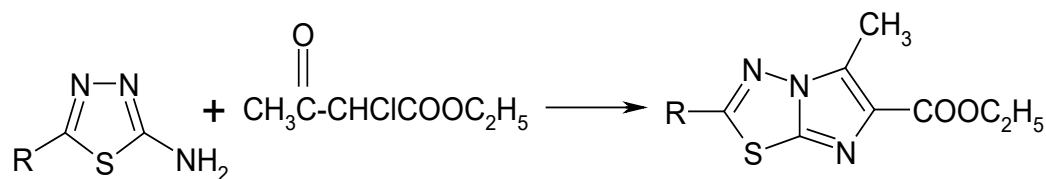
реаксияҳои конденсатсия ё сиклизатсия, методологияи анъанавӣ барои синтези ба гуногунрангӣ нигаронида шудаи имидазотиадиазолҳо чандон мувофиқ нест. Дар ин замина, реаксияҳои бисёркомпонентии Гребке-Блэкберн-Биенаиме як равиши боэътимод дар синтези имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолҳои полифункционалӣ дар мавқеъҳои 2, 5 ва 6 махсуб меёбад [55].



Элдави.М.А. бо муаллифони худ [59] методи синтези 2,6-этоксикарбонилимидазотиадиазолро дар асоси 2-амино-5-R-1,3,4-тиадиазол ва монобромиди эфири этилии кислотаи атсетатро пешниҳод намуданд.

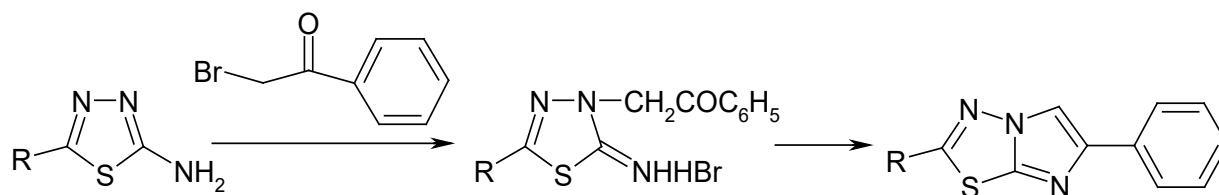


α-Галогенкетонҳои эфирҳои кислотаҳои карбонӣ монанди галогенкетонҳои маъмулӣ дар синтези органикӣ аҳамияти назариявӣ амалии зиёд доранд. Муаллифи [41] муайян кард, ки дар вақти гармкунии 2-амино-5-R-1,3,4-тиадиазол бо эфири α-хлоратсетоатсетат 2-R-5-метил-6-этоксикарбонилимидазолро бо баромади хуб ҳосил менамояд.



Ҷонси бо муаллифонаш [136] методи синтези имидазо [2,1-b] [1,3,4]-тиадиазолро дар асоси 2-амино-5R-1,3,4-тиадиазол бо α-галогенкетонҳо коркард намуданд. Муаллифон бо истифода аз усулҳои спектроскопи муайян намуданд, ки реаксияи мазкур бо ҳосилшавии маҳсули миёна, ки дорои гурӯҳи карбонилӣ ва иминӣ мебошад сурат гирифта, минбаъд дар натиҷаи реаксияи пайваستшавии нуклеофилии дохилимолекулавӣ ба ҳосилшавии ҳосилаҳои 2-R-

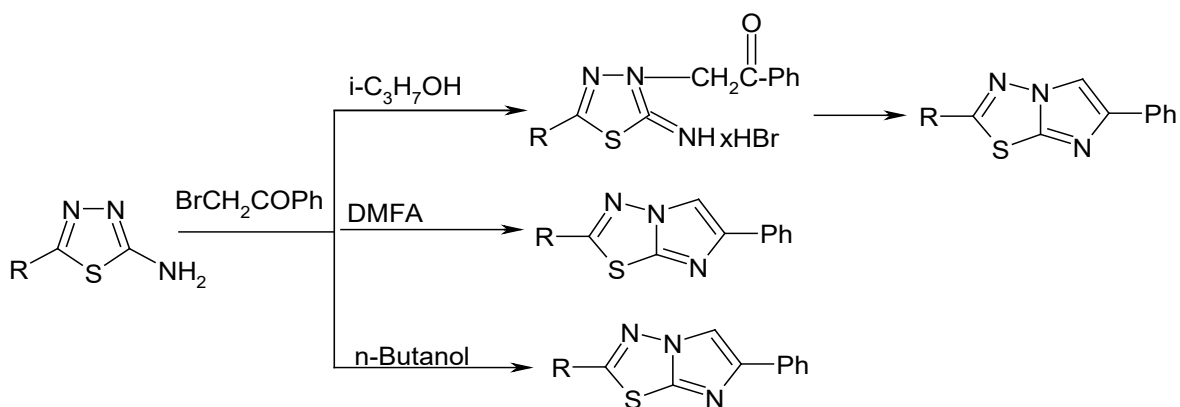
6-R'-имидазо-тиадиазол оварда мерасонад. Илова бар ин, омӯзиши доимии ҳосилаҳои аминҳое, ки қобилияти таутомершавии амин-иминӣ доранд дар синтези ҳосилаҳои имидазо-тиадиазолҳо аҳамияти калон доранд. Чунончӣ, дар мавриди ҷӯшонидани 2-амино-5-R-1,3,4-тиадиазолҳо бо α -галогенкетонҳо дар ҳалқунандаи ҳарораташ баланд ва минбаъд нейтралитсияи маҳсули ниҳонии реаксия ҳосилаҳои 2-R-6-R'-имидазо-тиадиазолҳо бо маҳсулнокии хуб ба даст меоянд, ки реаксия қарори зайл мегузарад:



Реаксияи мазкур характери умумӣ дошта, метавонад дар синтези ҳосилаҳои имидазо-тиадиазолҳо мавриди васеъ истифода шавад.

Имидазол ва аналогҳои, ки ҷузъи тарокумшуда (конденсатсияшуда)-и ҳосилаҳои тарокумии 1,3,4-тиадиазолҳо маҳсуб меёбад омӯзиши табaddулотҳои химиявии онҳо то ба ҳол идома дорад. Аз ин лиҳоз, 2-галогенҳосилаҳои имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолҳо, ки дар мавқеи C(5)-Н ҷузъи имидазолии онҳо атоми гидрогени дорои қобилияти баланди реаксионӣ дошта мебошад, имконияти муъовиза бо маводи электрофилиро дорад, ки самарани ниҳонии муъовизаи мазкур метавонад модификатсияҳои нави системаҳои мазкурро тавлид намояд. Аз тарафи дигар, дар мавқеи 2-юми ҳалқаи онҳо атоми галогени мутаҳаррик қарор дорад, ки реаксияи муъовизаи нуклеофилӣ ба осонӣ гузашта, мӯҷиби ҳосил шудани ҳосилаҳои нави имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолӣ мегарданд.

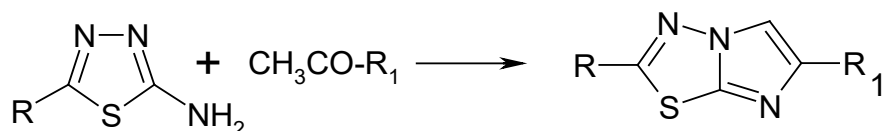
Дар робита ба ин муаллифони корҳои [33, 34] синтези 2-бром-6-фенилимидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолро аз 2-амино-5-бром-1,3,4-тиадиазол бо α -галогенкетон дар шароитҳои гуногун синтез намуданд.



Ҳамзамон муаллифони [33, 34] сохтори 2-бром-6-фенил-имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолро бо истифода аз усули тайфсанчии ^1H РМХ таъйид намуда, ҳосилшавии ҳалқаи имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолиро аз рӯи сигнали дар ҳудуди 8,00 ҳ.м. (м.д.), ки гувоҳӣ аз мавҷудияти протони C(5)-Н-и чузъ (фрагмент)-и имидазолии ҳалқа медихад низ ошкор намудаанд.

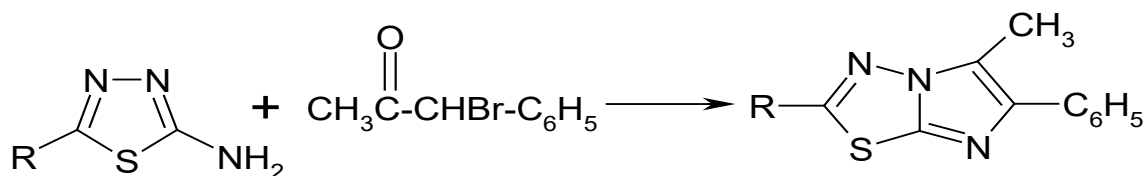
Тавре, ки аз тарҳи реаксия ба мушоҳида мерасад муаллифи кори [33] дар ҳалқунандаи изо-пропанол маҳсули миёна, ки дар мавқеи 4-уми тиадиазолӣ гурӯҳи карбонилии фенилкетонӣ дорад, дар шакли холис (индивидуалӣ) чудо намуда, ҳамзамон мавҷудияти гурӯҳи карбонилиро бо тайфсанчиҳои ИС- ва ^1H , ^{13}C РХМ таъйид намудааст.

Моддаҳои калидии 2-амино-5-R-1,3,4-тиадиазол ва кетонҳо, ки дар синтези ҳосилаҳои имидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазолӣ васеъ истифода мешаванд бо усули хос аз тарафи Моган ва ҳаммуаллифонаш [72] коркард шуд. Ин муаллифон дар ширкати гидроксид, тозилокси, йод, бензол, атсетонитрил тавонистанд ҳосилаҳои имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолро дар натиҷаи сиклизатсия бо маҳсулнокии хуб синтез намуданд.



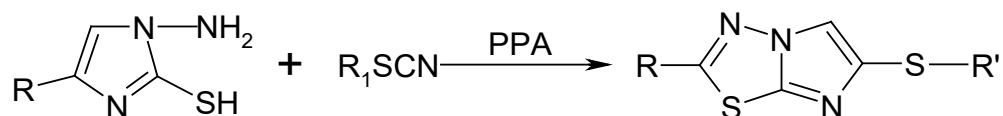
Тағйири шароити реаксия, аз ҷумла интиҳоби ҳалқунада имконияти тағйири равиши реаксия ё баромади маҳсули реаксияро ба вуҷуд меорад. Дар иртибот ба ин А. Амол ва муаллифонаш [9] усули синтези ҳосилаҳои нави имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол дар асоси сиклодегидрататсияи 2-амино-5-R-

1,3,4-тиадиазол ва α -бромэтилфенил-кетон бо истифода аз омехтаи халқунандаҳои ғайрипротониву протонии ДМФА-спирт бо баромади хуб синтез намуд.

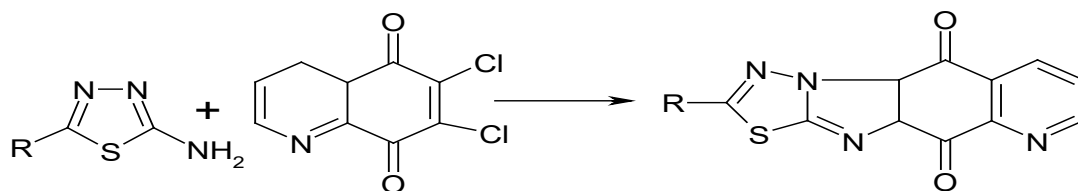


Усули мазкур усули муносиби синтези ҳосилаҳои мухталифи имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолҳо буда, то ба ҳол аҳамияти илмӣ хешро гум накардааст.

Коркарди усули нави синтези ҳосилаҳои 2-*R*-тио-6-*R*-имидазотиадиазолро бори аввал Шукуров С. бо муаллифонаш [149] дар асоси реаксияи 1-амино-2-меркапто-4-фенилимидазол бо эфири кислотаи тиосиан дар кислота полифосфор дар ҳарорати 90-100⁰С дар муддати 4-6 соат пешниҳод намуданд. Маҳсулнокии баромади реаксия 80%-ро ташкил медиҳад.



Моҳан Ч. бо муаллифонаш [73] синтези 2-*R*-1,3,4-тиадиазоло[3',2'-1,2]-имидазо[5,4-*d*]-хинолин-5,10-дионро дар асоси реаксияи сиклизатсияи 2-амино-5-*R*-1,3,4-тиадиазол бо хлоргидрати 7-хлор-хинолин-5,8-дион дар кислотаи атсетати беоб (яхи), зимни ҷӯшонидани омехтаи реаксионӣ, дар нисбатҳои эквимоларӣ, дар муддати 25 соат бо муваффақият анҷом доданд.

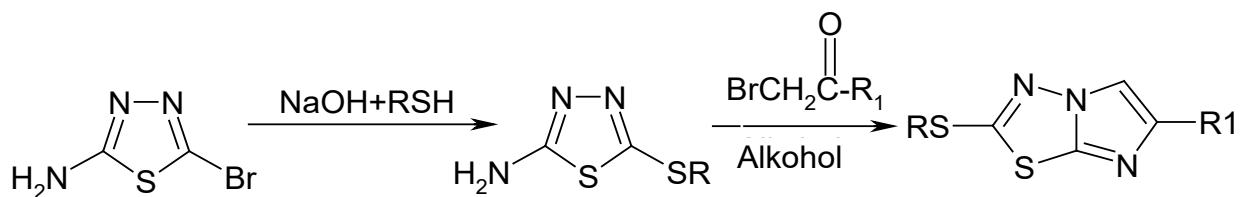


Норасогии ин усули синтез танҳо аз давомнокии тӯлонии реаксия мебошад.

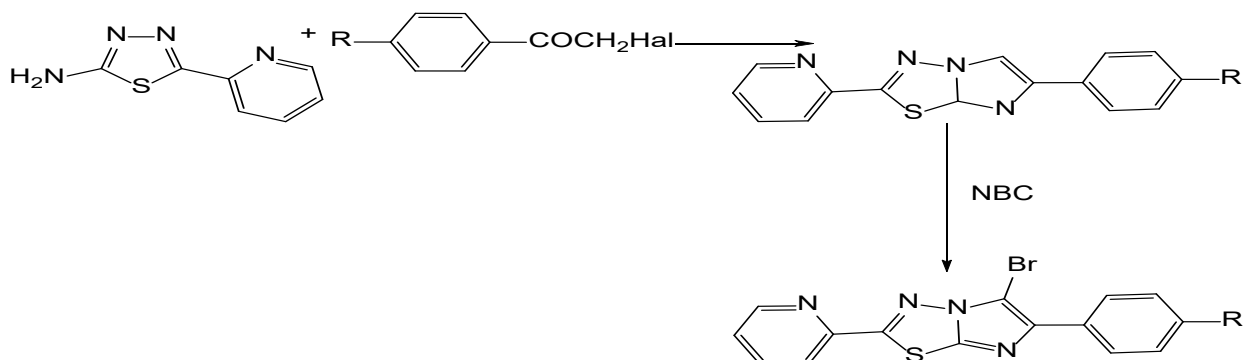
Ҳосилаҳои сулфурдори имидазотиадиазолӣ дар замони муосир ба таври кам омӯхта шуданд. Таҳлили адабиёт нишон медиҳад, ки ҳосилаҳои

сулфурдоре, ки атоми сулфур дар ҳалқа дар мавқеи дуҷуми ҳалқа ҷойгиранд хосиятҳои гуногуни муфидро зоҳир мекунад [73,149].

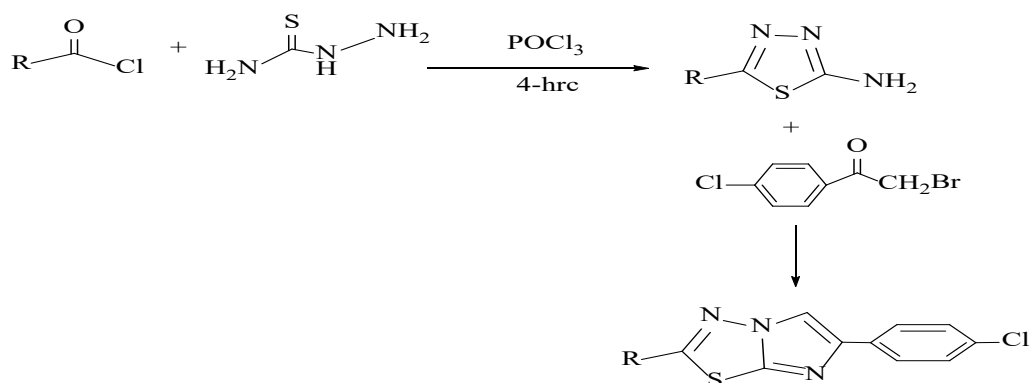
Дар адабиёти [56] дарҷ гардидааст, ки ҳангоми ба ҳамтаъсиркунии 2-амино-5-меркапто-1,3,4-тиадиазол бо ишқор ва баъдан сиклизатсияи галогенҳосилаҳои кетонҳои мухталиф бо пайвастагии мазкур ҳалқунандаи спирт, зимни ҷӯшонидани омехтаи реаксионӣ 2-меркаптоҳосилаҳои имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазоли нав ҳосил мегарданд.



Муаллифони [57] бо мақсади синтези диарилимидазо [2,1-b] [1,3,4]-тиадиазол реаксияи 2-амино-5-(2-пиридил)-1,3,4-тиадиазолро бо α -галогенкетон таҳқиқ намуданд, ки реаксия ба тарҳи зайл сурат мегирад:

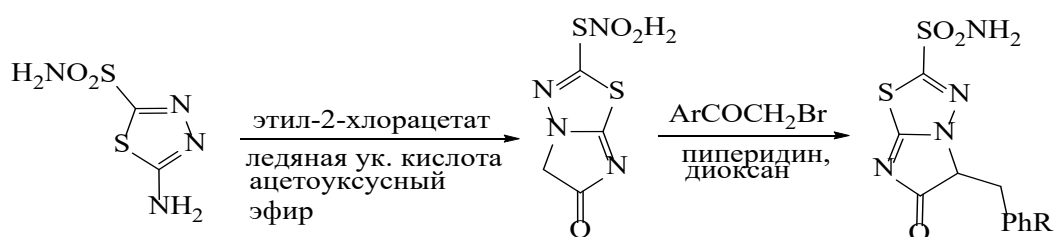


Дар замони муосир яке аз зухуроти ташвишовари ҷомеаи муосир рушди бемории саратон маҳсуб меёбад, ки имрӯзҳо барои химикону табибон бевосита масъулиятҳои бузургро пеши рӯй овардааст. Аз ин лиҳоз, аҳдофи таҳқиқоти соҳаи кимиёи органикӣ бевосита синтези моддаҳои зиддисаратонӣ бо мақсади пешгирии паҳншавӣ ва метастазҳои варамҳои хучайраҳои саратонӣ ва ҳамзамон таъсирот ба системаҳои иммунии беморон маҳсуб меёбад [74, 122]. Кашфи Левамизол ҳамчун маводи самараноки психотропӣ дошта, дар табобати беморони гирифтори варамҳои хурд, аналогҳои сохтории ҳосилаҳои имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолӣ роҳандозӣ гардида, дорои фаъолияти шабеҳи биологӣ бо Левамизолро доранд.



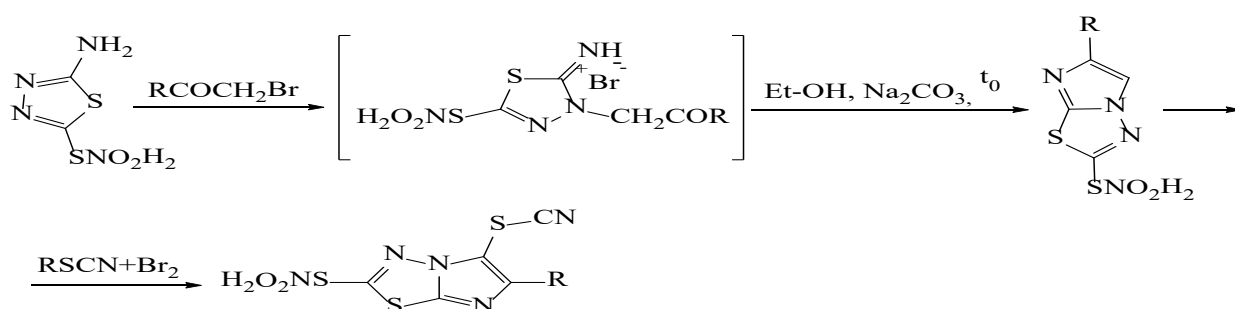
На фақат дар асоси ҳосилаҳои 2-амино-5-галоген-1,3,4-тиадиазолҳо ва α -галогенкетонҳо метавон ҳосилаҳои имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолҳоро ҳосил намуд, балки ҳосилаҳои дигаре, ки гурӯҳҳои функционалии атомҳои гуногун муташаккил ёфта низ синтез намудан мумкин аст. Чунин хусусияти муносиби ҳосилаҳои 2-амино-1,3,4-тиадиазолӣ барои синтези ҳосилаҳои имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолҳо, пеш аз ҳама ба мавҷудияти ҳодисаи таутомери навъи амин-имино таутомери системаи тиадиазолӣ вобастагии зиёд дорад.

Дар робита ба иттилооти болозикр, мумуаллифони [137] усули синтези ҳосилаҳои нави 6-оксоимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолҳоро дар асоси ба ҳамтаъсирии 2-сульфонамин-5-амино-1,3,4-тиадиазол ва этил 2-хлоратсетат дар ҳалқунандаи эфири атсетоатсетат ҳангоми гарм кардан ба муддати 15 соат моддаи мақсаднок - 5,6-дигидро-6-оксоимидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол-2-сулфаниламидро бо маҳсулнокии хуб ҳосил намуд.



Аз таҳлили сарчашмаҳои илмӣ аён гардида, ки яке аз усулҳои синтези ҳосилаҳои имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол, ки дорои доираи васеи ҳосиятҳои физиологӣ мебошанд, сиклодегидрататсияи ҳосилаҳои 2-амино-5-*R*-1,3,4-тиадиазол бо α -бромокетонҳои дорои гурӯҳҳои фармакофорӣ мебошанд. Роҷеъ ба усули мазкур А.К. Гадад ва дигарон [29, 35, ва 138] бо мақсади дарёфти ҳосилаҳои нави имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолии дорои ҳосиятҳои

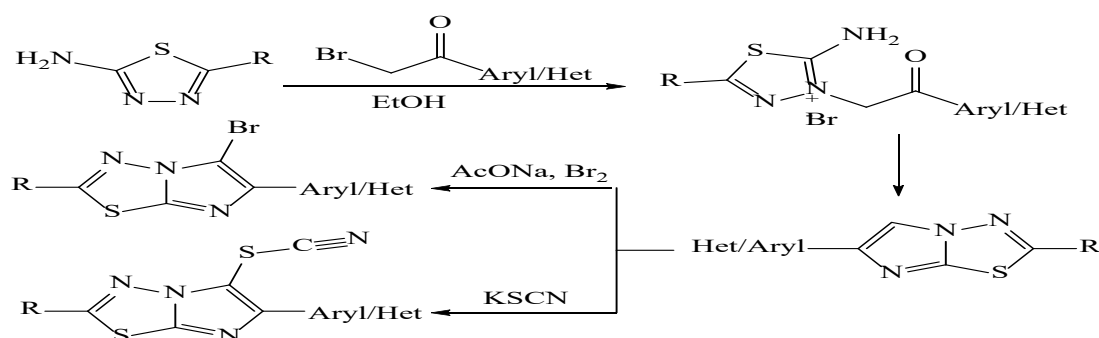
нави зидибактериявий дошта, усули синтези 6-арилмидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-2-сулфаниламидҳоро дар асоси сиклодегидрататсияи 1,3,4-тиадиазол ва α -бромкетонҳои арилдор дар муҳити этанол коркард намуд. Муаллифон муайян намуданд, ки таҳти таъсири электрофилии α -бромкетон бо эндонитрогени (N-3)2-амино-1,3,4-тиадиазол-5-сулфаниламид боиси пайдоиши 5-иминогидробромид-4-арилатсетил-2-он-1,3,4-тиадиазол мегардад, ки ҳангоми нейтралитатсия бо карбонати натрий ва дегидросиклизатсияи минбаъдаи маҳсули миёна дар ҳалқунандаи этаноли беоб, 6-арилмидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол-2-сулфаниламидҳои мухталифро бо маҳсулнокии хуб ҳосил мегардад. Ҳамзамон муаллифон чихати баландбардоштани фаъолияти биологии 6-арилмидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-2-сулфаниламидҳо, ҳосилаҳои нави 5-муъовизавии 5-тиосианато-6-арилмидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол-2-сулфаниламид дар асоси реаксияи муъовизаи электрофилии KSCN дар ширкати бромид молекулавӣ дар кислотаи сиркои беоб (яхин) дар ҳарорати 0-5°C ҳосил намуданд.



Инчунин, муаллифони кори мазкур усули дигари ба даст овардани пайвастагиҳои нави биоактивиро дар асоси реаксияи муъовизаи электрофили дар шароити реаксияҳои Манних ва Вилсмайер-Хаак ҳосилаҳои нави 5-гуанилгидразон/форил-6-арилмидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-2-сулфаниламидҳоро ҳосил намуданд.

Синтези 2-сулфонамидо/трифлуорометил-6-имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолҳо, ки мувофиқан дар асоси конденсатсияи 2-сулфонамидотрифлуорометил-1,3,4-тиадиазол бо α -галогенарил/тетерокетонҳои мувофиқ дар муҳити этанол дар қорҳои [10, 32, 52] дарҷ гардидааст.

Илова бар ин, бо мақсади омӯзиши хосиятҳои кимиёвии 2-сулфонамидо/трифлуорометил-6-арил/гетерилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазолҳо, муаллифони [10, 32, 52] реаксияҳои муъовизаи электрофилиро дар мавқеи панҷуми ҳалқаи мазкур бо бромиди молекулавӣ, роданиди калий дар иштироки бромиди молекулавӣ дар ширкати атсетати натрий дар муҳити кислотаи атсетат ҳосилаҳои 2-сулфонамидо-трифлуорометил-5-бром/тиосиан-6-арилгетерилимидазо-[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолро бо маҳсулнокии хуб ҳосил намуданд.



Тавре, ки аз тарҳи реаксия ба назар мерасад, муаллифон барои синтези 2-сулфонамидо/трифлуорометил-6-имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолҳо, дар марҳилаи аввал ҳосилшавии маҳсули миёнаро ҳамзамон тавассути атсетати натрий нейтрализатсия намуда, бидуни ҷудосозии маҳсули миёна, маҳсули ниҳоиро синтез намудаанд.

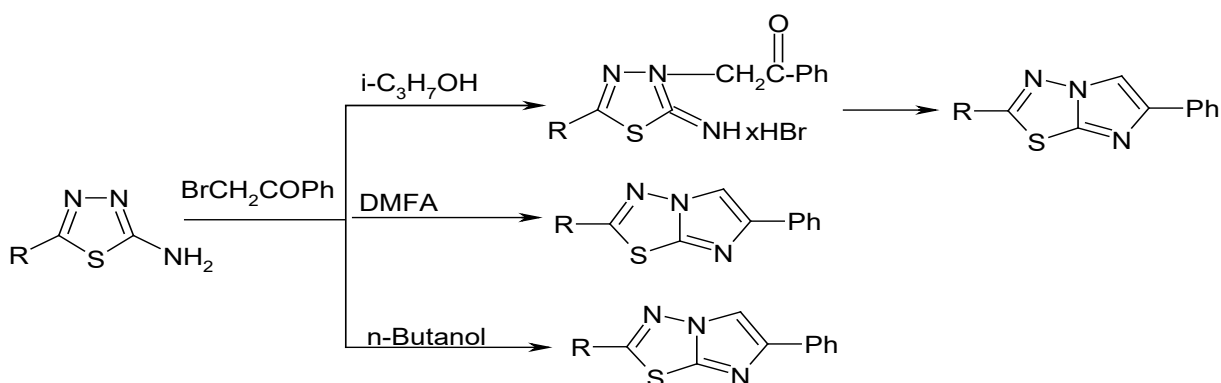
1.2. Арзёбии хосиятҳои химиявии ҳосилаҳои имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолҳо ва аналогҳои онҳо

То замони муосир роҷеъ ба синтези ҳосилаҳои функционалии имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолҳо усулҳои мухталиф пешниҳод шудаанд, ки ба қадри кофӣ омӯхта нашудаанд [40, 48, 68]. Дар робита ба ин тибқи масъалагузориҳои рисолаи мазкур ин бахши шарҳи адабиёт ба реаксияи ҳосилшавии ҳосилаҳои имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолҳо дар асоси циклодегидрататсияи ҳосилаҳои 2-амино-1,3,4-тиадиазолҳо бо α -галогенкетонҳои дорои радикалҳои мухталиф ва омӯзиши реаксияҳои муъовизаи электрофилий ва нуклеофилий бахшида мешавад. Илова бар ин,

новобаста аз истифодаи маҳдудшудаи баъзе аз усулҳои дарҷ гардида ва тибқи муаррифии прагматикӣ, дар ин бахш танҳо равишҳои муҳим ва умумиро барои синтези имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолҳо баррасӣ менамоем. Аз ин лиҳоз, барои ба даст овардани имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолҳои мухталифи муъовизавӣ ҳолати таутомерияи амин-иминии ҳосилаҳои 1,3,4-тиадиазолӣ бо чузби электрофилии α -галогенкетонҳо шартҳои муҳими равиши синтезӣ маҳсуб меёбад. Аҳамияти ҳаматарафаи усули мазкур аз анвои гуногуни 1,3,4-тиадиазолҳо ва α -галогенкетонҳои вобастагии зиёд дорад.

Усули дигари синтези ҳосилаҳои имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолҳо ин усули алкил/арилнитрилӣ ва алкил/арилтионитрилӣ бо тиосемикарбазид дар муҳити кислотаи полифосфорӣ (КПФ) мебошад. Дар асоси усули мазкур метавон баъд аз чудосозии 1,3,4-тиадиазолҳои мувофиқ дар муҳити ҳалқунандаҳои кутбӣ бо α -галогенкетонҳои гуногун ба реаксияи сиклизатсия шомил сохта, ҳосилаҳои тарокумии 1,3,4-тиадиазолҳоро ҳосил намуд [149].

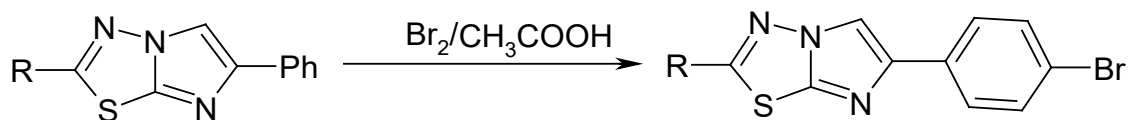
Усули дигари синтези ҳосилаҳои имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолҳо ин бар асари ба ҳам таъсирии намакҳои натрийгии 2-алкил/арилтолят-5-амино-1,3,4-тиадиазолҳо бо алкил- ё бензилгалогенҳо ҳосил намудани 2-алкил/арил-5-амино-1,3,4-тиадиазолҳо ва сиклизатсияи онҳо бо α -галогенкетонҳои гуногун мебошад [10,56, 86].



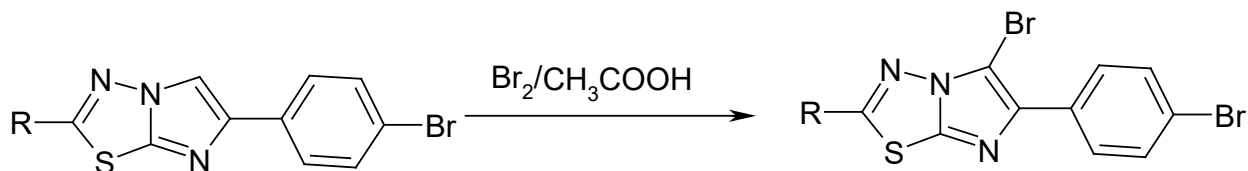
Аз тарафи дигар реаксияҳои муъовизавӣ электрофилиӣ ва нуклеофилиӣ гарчанде усули анъанавӣ маҳсуб ёбад ҳам, дар химияи пайваستاгиҳои гетеросикли мавриди истифодаи васеъ қарор гирифта то ба ҳол моҳияти ҳешро гум накардаанд.

То имруз реаксияи ҷойивазкунии электрофилӣ дар қатори имидазо-[2,1-b]-1,3,4-тиадиазол қариб ки амалан омӯхта нашудааст, ва таъсири гурӯҳҳои электроноаксепторӣ, ки дар мавқеи дуум, ба ҳаракатнокии атоми гидрогени мавқеи панҷуми сикли имидазо-[2,1-b]-1,3,4-тиадиазолӣ пурра омӯхта нашудаанд. Аз адабиёти [139] маълум аст, ки мавқеи 5 дар сикли имидазо-[2,1-b]-1,3,4-тиадиазол зичии электронии аз ҳама зиёдро дорад.

Дар кори [93] реаксияи бромиронӣ бо бромиди молекулярӣ ба 2-R-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазол дар муҳити кислотаи ацетати яхи нишон дода шудааст, ки дар он ҳалқаи фенилӣ бромиронида шудааст. Мувофиқи нишондодҳои муаллиф дар ин шароит протони дар мавқеи панҷуми қисми имидазолӣ иваз намешавад:

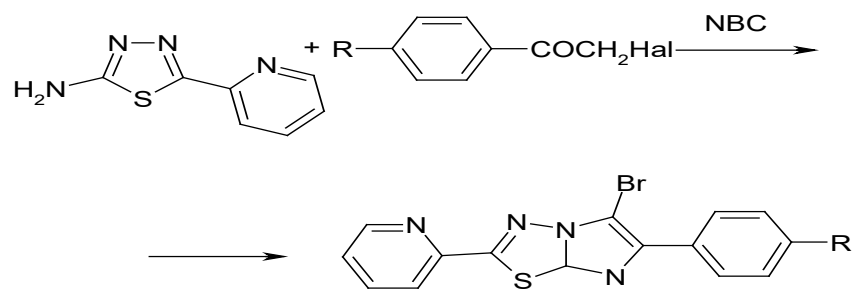


Ҳангоми бардавом бромидани 2R-6-(n-бромфенил)-имидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазол 2-R-5-бром-6-p-бромфенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазолҳосил мешавад. Бромирони яқбора ба амал намеояд.

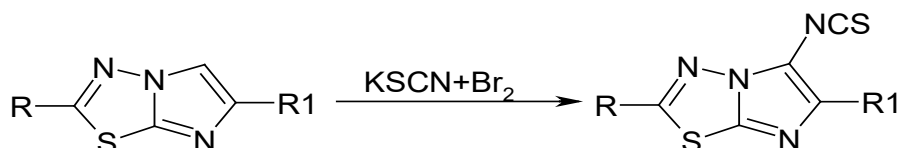


Вале дар адабиёти [11] нишон дода шудааст, ки ҳангоми мавҷуд будани ҷонишин дар ҳалқаи бензол, ки дар мавқеи шашуми сикл ҳаст, бромиронӣ дар мавқеи панҷум новобаста аз адади ҷонишинҳои ҳалқаи бензол ва мавқеи онҳо мегузарад.

Бо мақсади ба даст овардани 5-бром-диарилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазол аз тарафи муаллифони кори [94] реаксияи 2-амино-5-(2-пиридил)-1,3,4-тиадиазола бо α -галогенкетон дар иштироки бромсуксинимид омӯхта шуд:

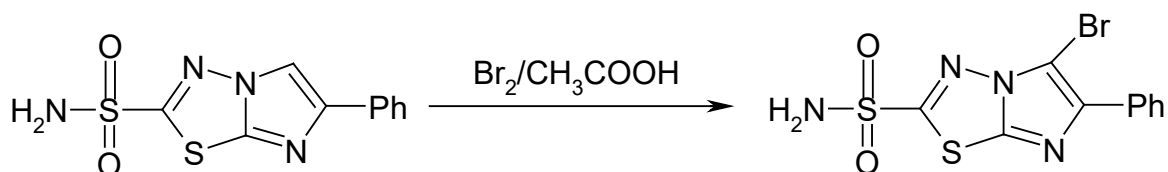


Муаллифони кори [75] усули ҳосил намудани 2-R-5-родано-6-R-имидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазолро дар асоси 2-R-6-R-имидазо- [2,1-b]-1,3,4-тиадиазол ва омехтаи KSCN ва Br₂ дар муҳити кислотаи атсетати яхӣ пешниҳод намуданд. Маҳсули реаксияи роданиронӣ моддаи кристаллӣ мебошад.

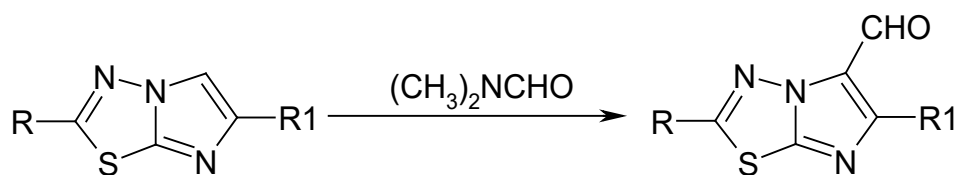


Ингунаҳосилаҳои 5-роданидиимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазол дорои фаъолият изи ди туберкулёзӣ мебошанд.

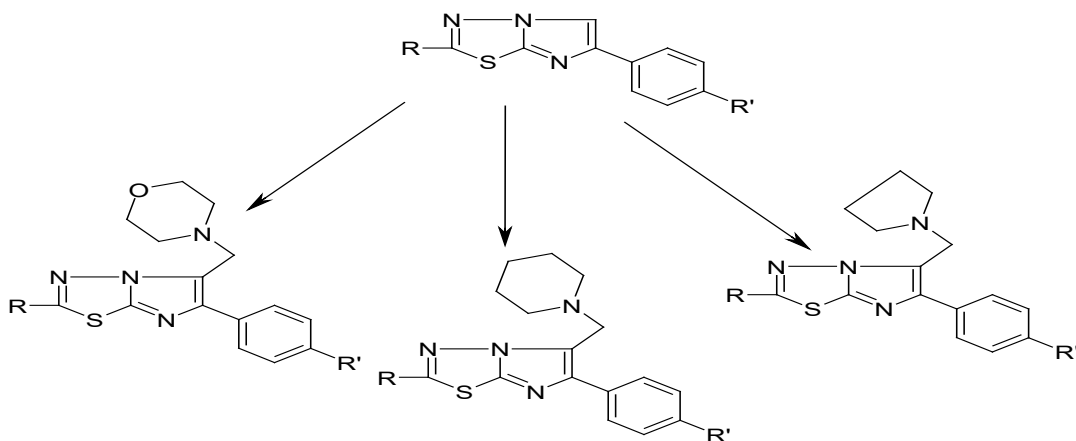
Дар кори [21] роҳи ҳосил намудани 2-сулфон амидо-5-бром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазол аз имидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазоли мувофиқ ва бромии молекулавӣ дар муҳити кислотаи атсетати яхӣ нишон дода шудааст.



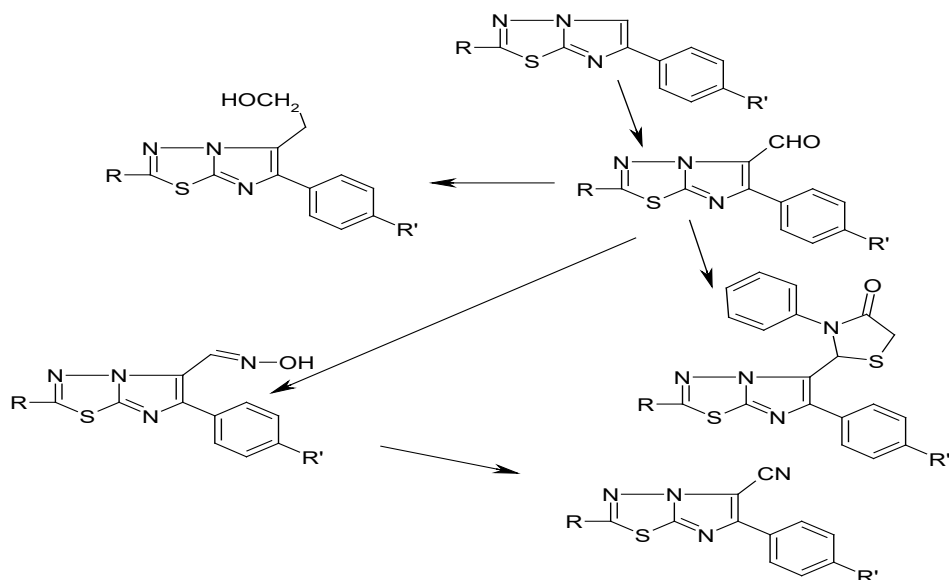
Барои пайвастагиҳои имидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазол реаксияи Вилсмайер-Хаак бисёр муносиб мегузарад. Реаксияи мазкур ҳангоми илова намудани POCl₃ ба маҳлули хунуккардашудаи 2-R-6-R'-имидазо- [2,1-b]-1,3,4-тиадиазол дар ДМФА, ва баъдан ҳангоми таҷзияи маҳсули мобайнии реаксия ҳосилаҳои имидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазол, ки дар мавқеи 5-ум гурҳи алдегидӣ доранд, бо баромади хуб ҳосил намудан мумкин аст.



Имидазо[2,1-*b*]1,3,4-тиадиазолҳо ба осонӣ ба реаксияи Манних бо аминҳои дуҷомаи сиклӣ ва формалин дар иштироки миқдори каталиктикии кислотаи ацетат ба реаксия дохил мешаванд.



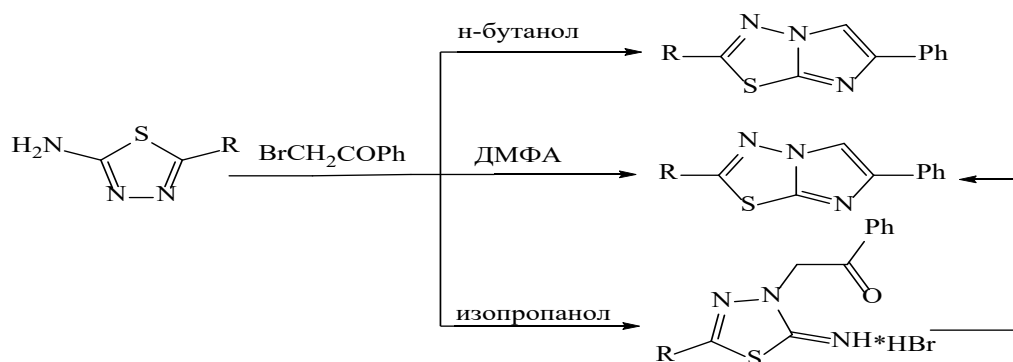
Реаксия Вилсмайер-Хааки имидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазол бо ДМФА ва POCl_3 ба ҳосилшавии 5-формилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазол меорад, ки ин ҷуғраҳи алдегидӣ дар оянда барои синтези спиртҳо, нитрилҳо ва тиазолидинҳои ин синф оварда мерасонад.



Имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол ва ҳосилаҳои он ҳамчун системаи тарокумшуда (конденсатсияшуда)-и бисиклӣ, ки дорои ҷуғраҳҳои гуногуни

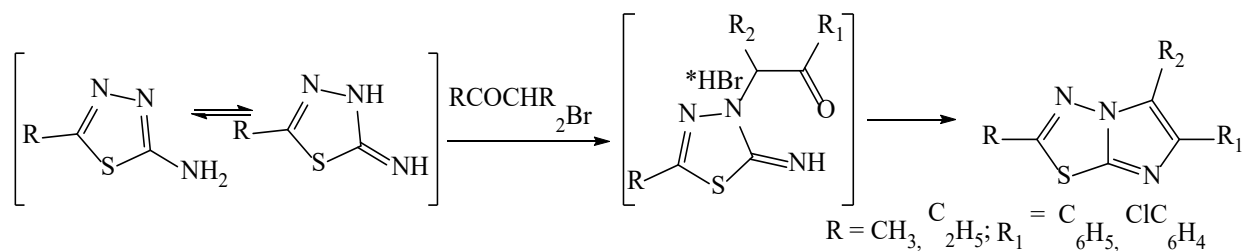
функционалӣ мебошанд, то ҳол ба таври кофӣ омӯхта нашудаанд. Аз ин лиҳоз, усули синтези 2,5-дибромо-6-(п-бромофенил)имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол, ки дар он атоми бром дар мавқеи дуҷум мутаҳаррик буда, бо осони ба маводҳои нуклеофилӣ таъвиз мешаванд ин имкон медиҳад, ки доираи васеи ҳосилаҳои имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол ба даст оварда шавад.

Дар адабиёти [5,86,123] дида мешавад, ки аз 2-амин-5-бромо-[1,3,4]-тиадиазол ва α -галокетон дар спирти мутлақ ё ДМФА синтези 2-бром-6-фенилимидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол бо баромади хуб анҷом дода шудааст.



Илова бар ин муаллифони корҳои [5,86,123] бо усули тайфсанҷии РМХ сохтори ҳосилаҳои 2-бромо-6-фенилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазолро, низ таъйид намудаанд, ки дар ҳудуди 8.00 ppm мавҷудияти атоми протони метини мавқеи 5-умин ҳалқа намудор мегардад.

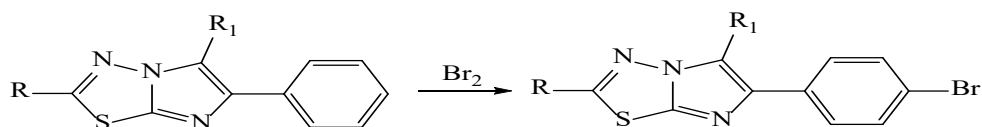
Истифодаи аналогҳои галогенҳосилаи метилэтилкетон дар шароити циклодегидрататсия бо ҳосилаҳои 2-амино-5-R-тиадиазолҳоро маллифони кори [17] мавриди таҳқиқ қарор дода, маҳсули ҳадафиро бо маҳсулнокии хуб ҳосил намуданд. Усули синтези мазкур имконият медиҳад, ки ҳосилаҳои 5- ва 6-муъовизавии ҳосилаҳои имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолро ҳосил намоянд.



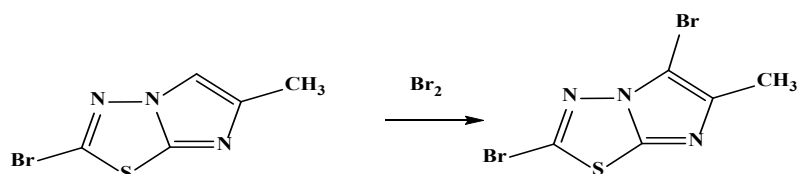
Дар кори [17] синтези баъзе ҳосилаҳои имидазо[2,1-b][1,3,4] тиадиазол, ки аз солҳои 50-уми асри гузашта тавсиф шуда буд ва дар оянда бисёр олимон

синтезро дар асоси ин усул роҳандози намуданд, низ дарҷ гардидааст. Аммо омӯзиши систематикӣ на ҳамаҷанбаҳои хосиятҳои физикӣ ва химиявӣ ин системаи бисиклиро дар бар мегирад. Шарҳи мухтасари ин системавахосиятҳои химиявӣ он дар асоси омӯзиши сохтор, хосиятҳои химиявӣ, тақсимооти зичии электронии ҳалқаҳо ва маълумотҳои спектралӣ роҳандозӣ гардидаанд.

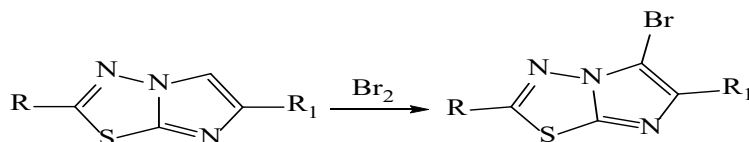
Муаллифони [148] бромонидани ҳосилаҳои имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолро ($R=H$, $R_1=Me$, Ph , $p\text{-Cl-Ph}$; $R_2=H$) дар миқдорҳои эквимоларӣ, дар таносуби 1:1 дар кислотаи атсетат анҷом доданд. Муқаррар карда шудааст, ки пара-мавқеи гуруҳи фенилии имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол бромдор гардидааст.



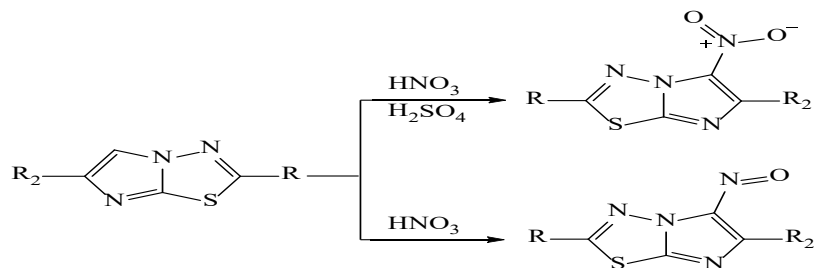
Дар сурати бромонидани 2-бром-6-метилимидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол, реаксияи муъовиза дар мавқеи 5-уми карбони ҷузъи имидазолӣ анҷом мепазирад.



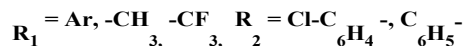
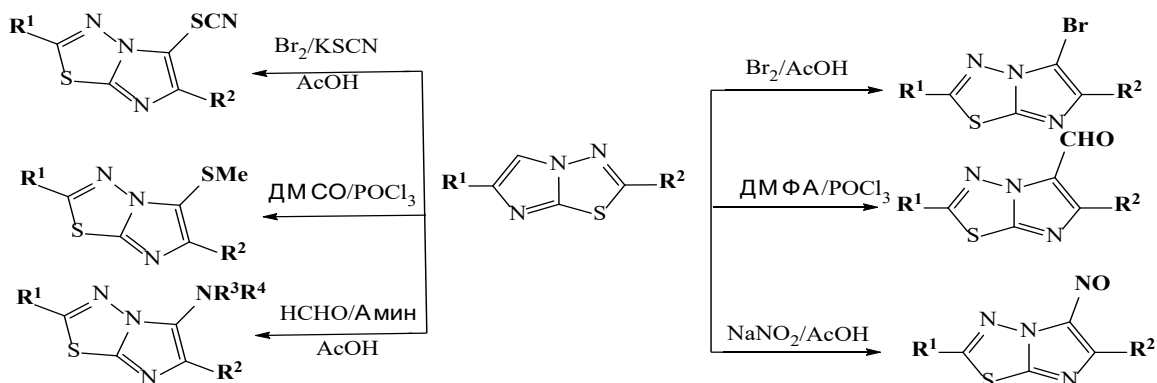
Дар қори [148] реаксияи муъовизаи электрофилӣ бо маводҳои гуногуни электрофилӣ, монанди бром, кислотаи нитрат нишон дода шудааст, ки бевосита ба мавқеи 5-уми ҳалқа ҳамла менамоянд. Дар мавриди яқум, бромонидан дар ширкати атсетати натрий анҷом дода шудааст, ки баромади хуб дастрас шудааст.



Дар мавриди дуҷум кислотаи нитрат дар ширкати кислотаи сулфат гидрогени мавқеи 5-уми ҷузъи имидазолиро бо зарраи электрофилии NO_2^+ таъвиз мешавад. Тавре, ки аз тарҳи реаксия дида мешавад, дар ҳама ҳолатҳо атоми гидрогени мавқеи 5-уми дар реаксияи муъовиза ширкат менамояд.

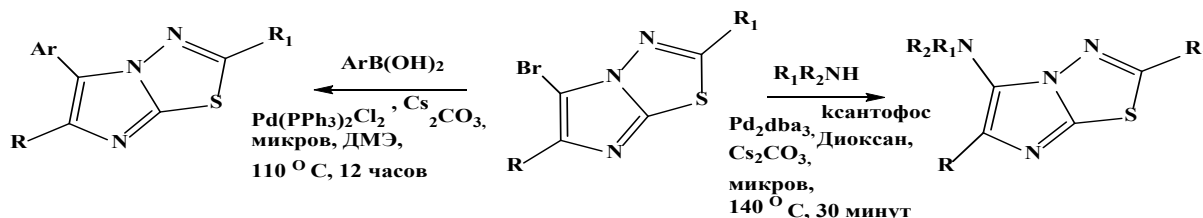


Новобаста аз он, ки функционализатсияи имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолҳо ба таври васеъ омӯхта шудаанд, аммо таҳқиқоти муфассали баъзе усулҳои селективии ворид намудани гурӯҳҳои функционалӣ дар қори [20] мавриди баррасӣ қарор дода шудаанд. Муаллифони қори мазкур реаксияи муъовизаи электрофилиро, ки ба мавқеи 5-уми ҷузъи имидазолӣ сурат мегирад ба таври зерин нишон дода шудаанд:



Тавре, ки аз тарҳи болозикр мушоҳида мегардад, ворид намудани нитрозогурӯҳ дар муҳити кислотаи ацетат бо нитрити натрий, тиометилонӣ бо POCl_3 ва диметилсулфоксид сурат мегирад. Тиосианонӣ тавассути бром ба ҳалқаи имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолӣ ба ҳосилшавии 5-тиосианҳосилаҳои 2,6-муъовизавии бисикли мазкур оварда мерасонад. Аминометилонӣ бошад, дар шароити реаксияи Манних бо карбони мавқеи 5-уми ҳалқаи имидазо-тиадиазолӣ бо баромади хуб анҷом мепазирад.

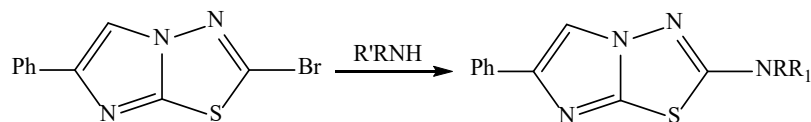
Аминонии 5-бром имидазо[2,1-б][1,3,4]тиадиазолҳо бо истифода аз катализатори палладий ва арилонии он бо истифодла аз катализатори палладий, намаки карбонати сезий низ бо махсулнокии хуб ба ҳосилшавии ҳосилаҳои 5-арил-ва 5-N,N-диалкилимидазо[2,1-б][1,3,4]-тиадиазол оварда мерасонад [12].



1.2.2. Реаксияи муъовизаи нуклеофилии имидазо[2,1-б][1,3,4]тиадиазолҳо ва ҳосилаҳои онҳо бо маводҳои нуклеофилӣ

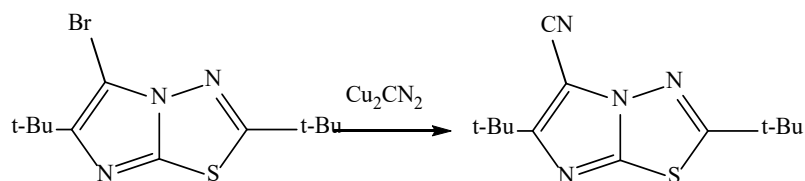
Тавре, ки дар бахши 1.1 зикр гардид, дар муқоиса бо ҷузъи имидазолӣ саҳми зичии электронӣ дар ҷузъи тиадиазолӣ камтар мебошад. Аз ин лиҳоз, қобилияти реаксионии 2-галогенҳосилаҳои 5Н-имидазо[2,1-б][1,3,4]тиадиазол нисбат ба маводҳои нуклеофилӣ бештар мебошад.

Муъовизаи нуклеофилии 2-галогенҳосилаҳои 5Н-имидазо[2,1-б][1,3,4]-тиадиазол пеш аз ҳама бо маводҳои нуклеофилии аминҳои алифатӣ, сиклӣ, гетеросиклӣ ва тиолятҳои алифатӣю ароматӣ ва гетеросиклӣ оғоз мегардад [125]. Муаллифони [12] нишон доданд, ки атоми бром дар мавқеъҳои 2 ва 5-имидазо[2,1-б][1,3,4]тиадиазол ба реаксияи муъовизаи нуклеофилӣ бо муваффақона дохил шуда, 2-алкиламино имидазо[2,1-б][1,3,4]тиадиазолҳоро ҳосил менамоянд.

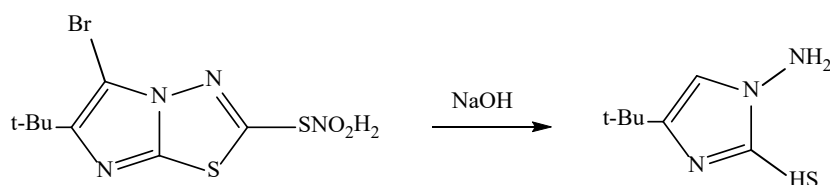


Г.Хюго [85] дар рафти омӯзиши реаксияи 5-галогенҳосилаҳои имидазо-тиадиазолҳо муайян намуд, ки атоми бром дар мавқеи 5-уми 2,6-ди-tert-бутил-5-бромимидазо[2,1-б][1,3,4]тиадиазол бо аммиак ё алкиламин ба реаксияи муъовизаи нуклеофилӣ дохил намегардад. Аммо муаллифи кори

мазкур тавониста, ки дар ҳалқунандаи ДМФА бо таъсири сианиди миси яквалента атоми бром мавқеи 5-уми ҷузъи имдазолиро бо сиангурӯҳ бо муваффақона таъвиз намояд.



Мушобеҳан бо мақсади таъвизи атоми бром мавқеи 5-уми ҷузъи имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолӣ бо гурӯҳи гидроксилиро И.Т. Барниш [48] дар асоси баҳамтаъсирии гидроксида натрийи 2Н низ анҷом дод. Аммо муаллиф дар ин кор муваффақ нашуда, балки ба ҷои моддаи мақсаднок кушодашавии қисмати тиадиазолии гетеросикли мазкурро мушоҳида намуд, ки реаксия қарори зайл сурат мегирад:



Аммо дар асоси таҳлили адабиёти [48, 51] метавон чунин арзёбӣ намуд, ки тақсимои васеи спектри баъзе 2-алкил-6-арилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолҳо бо истифода аз тавсеъ адабиётҳои баланди ионҳои мета стабилӣ омӯхта шуда, нишон дода шудааст, ки аз нав тақсимшавии ионҳои метастабилӣ тавассути интиқол аз занҷирҳои алкилӣ эҳтимолияти бештари ҷудошавии робитаи С-С-и байни занҷири алкилии мавқеъҳои С-2 ва С-3 сурат мегирад.

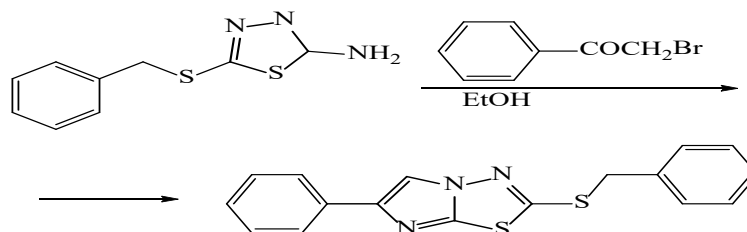
Тиолҳо новобаста аз он, ки ҷуфти электронии тақсимнашуда доранд хосияти нуклеофилии ниҳоят камро зоҳир менамоянд. Аммо намакҳои тиолятии онҳо дар муқоиса бо худи тиолҳо нуклеофилҳои қавӣ маҳсуб меёбанд [139].

Таҳлили сарчашмаҳои илмӣ нишон дод, ки 2-алкил/арил/гетерилҳо силаҳои имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол, ки бо тарзҳои зерин ҳосил мешаванд:

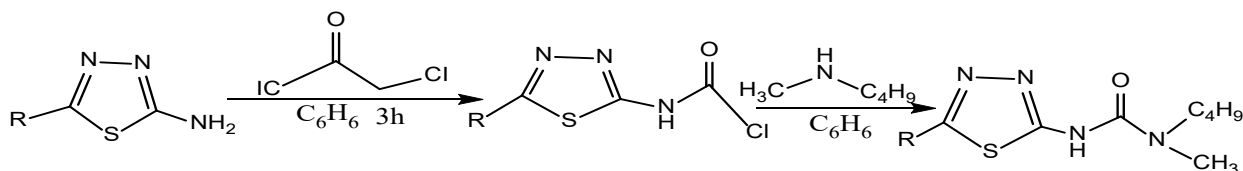
1. Дан натиҷаи баҳамтаъсирии тиолятҳои натрий бо 2-галогенҳосилаҳои имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол. Бо ин тарз арил/гетерилтиолятҳои натрий бештар маҳсули мақсаднокро бо баромадҳои хуб медеҳанд, аммо алкилтиолятҳои алифати бинобар ҳосил намудани алкосиҳосилаҳои имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазолӣ, баромади маҳсули 2-алкилтиоҳосилаҳои имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазолҳо ниҳоят кам мешавад [43].

2. Сиклизатсияи 2-амино-5-алкил/арил/гетерилтио-1,3,4-тиадиазолҳо бо α -галогенкетонҳо.

Ч. Рампрасад ва дигарон [130] дар асоси сиклизатсияи 2-бензилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазол ва α -брометилфенилкетон 2-бензилтио-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазолро бо баромади хуб ҳосил намудааст.

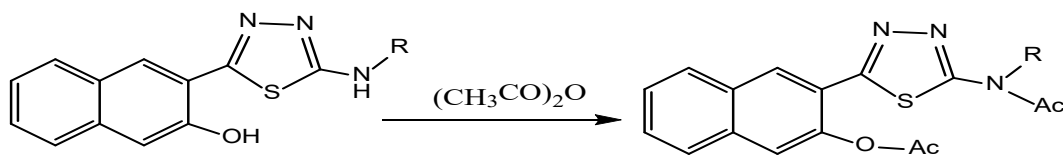


Дар кори [147] усули ҳосил намудани 2-хлоро-N-(5-алкил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)атсетаמיד бо ҷӯшонидани 5-алкил-1,3,4-тиадиазол-2-амин бо хлоратсетилхлорид дар ҳалқунандаи бензол ба муддати 3 соат оварда шудааст. Инчунин ҳангоми ҷӯшонидани моддаи ҳосилшуда 2-хлоро-N-(5-алкил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)атсетаמיד бо аминҳои дуҷома дар иштироки бензол дар муддати 3 соат 2-(бутил(метил)амин)-N-(5)-алкил-1,3,4-тиадиазол-2-ил)атсетомидҳо ҳосил кардаанд.



Атсилронии гурӯҳи аминии 1,3,4-тиадиазоламин дар зери таъсири ангидриди кислотаи сирко бо ҳосилшавии маҳсулокии хуб ба амал меояд ҳамин тавр, дар кори [36], 2-(N-алкил/арил-N-атсетиламино)-5-(3-атсетилокси-2-нафтил)-1,3,4-тиадиазолро ҳангоми ҷӯшонидан ба даст оварданд, инчунин

ҳангоми 2-(алкил/ариламино)-5-(3-гидрокси-2-нафтил)-1,3,4-тиадиазолро дар ангидриди кислотаи сирко то муддати 90 дақиқа омехта намудан ба даст овардаанд.



1.3.Таҳлили адабиётҳои илмӣ оиди фаъолияти биологӣ ҳосилаҳои имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазолҳо

Натиҷаи адабиётҳо нишон медиҳад, ки ҳосилаҳои 1,3,4-тиадиазолҳо дорони спектори васеъ буда хосиятҳои гуногуни фаъоли биологӣ доранд. Дар байни намояндагони ҳосилаҳои 1,3,4-тиадиазолҳо пайвастагӣ ҳома мавҷуданд, ки хосияти баланди зиддимикробӣ, зиддигрибӣ, зиддивирӯсӣ, зиддиопухи ва зиддигербесидиро зоҳир менамоянд. Дар асоси ҳосилаҳои 1,3,4-тиадиазолҳо пайвастагӣ ҳома ҳосил карданд, ки дар амалияи соҳаи тибб батаври васеъ истифода мешаванд ба монанди (диакарб-диуретик аз ғуруҳи ингибитории карбоангидразаҳо(пешоброн)), (этазол-ҳосилаҳои сулфаниламиди(хосияти баланди зиддимикробӣ)) [76, 111,140,146].

№	Ном ва формулаи модда	Хосияти биологӣ
1	<p>диакарб</p>	Хосияти диуретикӣ дорад (пешоброн)
2	<p>этазол</p>	Хосияти баланди зиддимикробӣ дорад
3	<p>5-(5-нитрофуран-2-ил)-1,3,4-тиадиазол-2-амин</p>	Хосияти баланди зиддибактериявӣ дорад

Таҳқиқотҳои пайвастагӣ ҳосилаҳои 1,3,4-тиадиазоламинҳои бо таъсири сусти зиддимикробӣ новобаста аз мавҷудияти ҳама гуна

ивазкунандаҳо дар ҳалқаи бензол тавсиф карда шуданд. Ворид кардани як гурӯҳи амид ба молекулаҳои 1,3,4-тиадиазоламинҳои ба афзоиши фаъолияти зиддимикробӣ бар зидди бактерияҳои грам-мусбат дар муқоиса бо тиадиазоламин 1,3,4-тиадиазоламинҳои, ки молекулаи он гурӯҳи амидӣ надорад [101].

Дар адабиётҳо маълумот оид ба фаъолияти биологии ҳосилаҳои имидазо[2,1-б][1,3,4]тиадиазол мавҷуд аст. Дар мобайни онҳо моддаҳои мавҷуданд, ки дорои хосияти зидди бактериявӣ, зидди силӣ, зидди занбӯруғӣ, зидди илтиҳобӣ, бедардкунанда, зидди саратонӣ, зидди ҳелминтӣ, мебошанд [18, 97, 107, 141, 145].

Муаллифони кори [144] нишон додаанд, ки пайвастагиҳои як қатор ҳосилаҳои 2-амин ва 2-сулфиди 5-нитро-6-метилимидазо[2,1-б][1,3,4]тиадиазол дорои дараҷаҳои гуногунтаъсири бактериостатикӣ ва бактериосидӣ доранд.

Дар кори [121], фаъолияти биологии ҳосилаҳои 2-амин ва 2-сулфиди 5-Х-6-метилимидазо[2,1-б][1,3,4]тиадиазолҳо омӯхта шуда, маълум шуд, ки ин пайвастагиҳо таъсири бактериостатикӣ ва бактериосидӣ ба бактерияҳои микробҳои *Staphylococcus aureus*, *saprophytic* ва *epidermal*, *Escherichia coli*, *Salmonella* ва *Sarcin* гузаронида шуд.

ХУЛОСАИ ТАҲЛИЛОТИ АДАБИЁТ

Адабиёти илмии ҷамъоваришуда ва таҳлилшуда нишон медиҳад, ки якҷанд усулҳои синтези ҳосилаҳои имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол дар асоси 2-амино-*R*-1,3,4-тиадиазол инчунин реаксияҳо, моддаҳои нав ва дорои сохтори хос буда дар ин самт кашф гардидаанд. Маълум гардид, ки дар тӯли 15-20 соли охир дар соҳаи химияи органикӣ ва омӯзиши фаъолияти биологии ҳосилаҳои тарокумии 1,3,4-тиадиазолҳо, ҳосилаҳои имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолҳо мавқеи хоссаро ишғол мекунанд.

Аз натиҷаи таҳлили сарчашмаҳои илмӣ бармеояд, ки новобаста аз таҳқиқоти амиқ оиди ҳосилаҳои имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолҳо паҳлӯҳои зиёди масъалаҳои ҳалталаб оиди усули синтези модификатсияҳои нав, химия, хосиятҳои физикию химиявӣ ва биологии онҳо боқи мондааст. Таҳлили адабиёти ҷамъоваришуда нишон дод, ки дар баробари коркарди усули синтези ҳосилаҳои имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолҳо камбудии усули синтез низ ба назар мерасанд.

Дар бештари адабиёт синтези ҳосилаҳои имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолҳо баромеди маҳсул ғайри қаноатбахш буда, давомнокии гузариши синтези мавод зиёд мебошад.

Таҳлили сарчашмаҳои илмӣ нишон дод, ки ҳангоми таснифоти тайфсанҷӣ таъсири гурӯҳҳои экзофункционалӣ ба хусусиятҳои зудии басомадҳои тайфнамоиҳои инфрасурх ва лағзиши химиявӣ сигналҳои протон ва карбонҳои системаи имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолӣ нишон дода нашудааст.

Вобастагии “сохтор-хосият”, ки маҳаки аслии кимиёи органикӣ маҳсуб меёбад, дар аксари адабиёти илмӣ дарҷ нагардидааст. Амалисозии вобастагии мазкур имконият фароҳам месозад, ки қонуниятҳои муайянро оид ба таъсири гурӯҳҳои функционалии нав ба хосиятҳои физикию химиявӣ ва биологии онҳо ошкор карда шавад.

Ба ҳамин тартиб, таҳлили маълумотҳои адабиёт нишон дод, ки сарфи назар аз таҳқиқотҳои зиёд оид ба синтези ҳосилаҳои имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолҳо, ки аз тарокуми ду гетеросиклӣ хусусияти фармакофории баланддошта иборатанд, дар айни замон сустчӯ ва коркарди усули синтези модификатсияҳои нави онҳо ба таври кам омӯхта шудааст. Таҳлили сарчашмаҳои илмӣ нишон дод, ки дар байни усулҳои дар боло зикршуда беҳтарин усул сиклизатсияи галогенҳосилаҳои 2-амино-1,3,4-тиадиазол бо α -галогенкетонҳо дар ҳалқунандаҳои протонӣ ва дорои ҳарорати чӯшиши баланд мебошанд.

Аз таҳлили адабиёти илмӣ бармеояд, ки коркарди усули синтези ҳосилаҳои 2-бром-6-(*para*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол, ки таркибаш дорои чузъ (фрагмент)-ҳои 1,3,4-тиадиазолӣ ва имидазолӣ мебошад, омӯзиши фаъолияти биологӣ онҳо масъалаи мубрам буда, дурнамои хуб дорад. Дар асоси натиҷаҳои таҳқиқоти сарчашмаҳои илмӣ ҳадафи асосии таҳқиқоти рисолаи мазкур низ мушаххас мегардад.

БОБИ 2. ҚИСМИ ТАҶРИБАВӢ

2.1. Синтез, усулҳои таҳлили физикию химиявии 2-бром-6-(*n*-толил)имидазо-[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол ва ҳосилаҳои он

Спектрҳои ИС-и моддаҳо дар дастгоҳи UR-20 дар лавҳаҳои дорои қабати тунуки KBr дар консентратсияи 1:200 мг, дар дастгоҳи Перкин-Элмер Спектр-65 (дар доираи $400-4000\text{ см}^{-1}$) сабт карда шуданд. Тозагии пайвастагиҳои ба даст овардашуда тавассути хроматографияи қабати тунук дар платаҳои стандартии Silufol UV-254 дар системаҳои бензол: спирт (2:1), спирт: хлороформ (3:1) назорат карда шуд. Доғҳо дар хроматограммаҳо бо буғи йод ошкор карда шуданд. Таркиби элементарӣ дар аппарати Перкин-Элмер-2400 муайян карда шуд. Ҳарорати обшавӣ дар марҳилаи микро-гармкунии Боетиус бо қадами ҳарорати $4^\circ\text{C}/\text{дақ}-1$ чен карда шуд.

Тайфҳои ^1H - ва ^{13}C - РМХ дар Bruker AMX-400: AC-300, AM-400, AMX-400 ва 600 бо басомадҳои қорӣи 300, 400 ва 600 MHz муайян карда шуданд. Гузаришҳои кимиёвӣ нисбат ба тетраметилсилоксан (TMS) ҳамчун стандарти дохилӣ муайян карда шуданд. Консентратсияи намунаҳои омӯхташуда 20 мг ба 0,7 мл ҳалқунандаро ташкил дод. CDCl_3 , $\text{DMSO}-d_6$ ҳамчун ҳалқунанда истифода шуданд.

Нуқтаҳои ҳарорати гудозиши модаҳо бо истифода аз дастгоҳи Buchi ва марҳилаи микро-гармкунии Боетиус аз саршавии ҳарорати $4^\circ\text{C}/\text{мин}-1$ муайян карда шуданд.

Спектрҳои ^1H РМХ дар асбоби Tesla BS-487C бо басомади қорӣи 100 МГц дар маҳлулҳои $\text{DMSO}-d_6$ ва CDCl_4 сабт карда шуданд, ки бо тағирёбии кимиёвӣ нисбат ба гексаметилендизилоксан (ГМДОН) ҳамчун стандарти дохилӣ дода шудаанд.

Тозагии пайвастагиҳои ба даст овардашуда ва чараёни реаксияҳо тавассути хроматографияи қабати тунук дар платаҳои стандартии SilufolUV-254 дар системаҳои дибутил эфир-бутанол-1 (2:1) назорат карда шуданд; дибутил эфир - этилацетат-диэтил эфир (1:1); дибутил эфир-изопропанол (5:1);

дибутил эфир-этанол (3:1). Догҳои руи пластинкаи хроматографӣ дар камера бо шуоҳои ултрабунафш бо дарозии мавҷашон 150—300 нм муоина карда шуданд.

2.2. Синтези 2-бром-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола (2)

Дар колбаи конусшакли ҳачмаш 60 млл 1,8 г (0,01 мол) 2-амино-5-бром-1,3,4 тиадиазолро бо 2,13г (0,01 мол) пара метилфенатсилбромид дар ҳалқунандаи бутаноли нормали омехта карда то муддати 5-6 соат мечушонем. Пас аз чушонидан омехтаи реаксиониро филтр карда бо маҳлули атсетати натрий нейтралيزاتсия намуда ва сипас дубора то муддати ҳалшудан дар спирт перекристалيزاتсия менамоем. Сипас маҳлули ҳосилшударо хунок намуда филтр карда хушконидем, ки дар натиҷа кристалҳои сафеди барфмонанд ҳосилшуд. Баромад 86%. Ҳарорати гудозиш 197-198⁰С. **Буруто формула:** C₁₁H₈N₃SBr: **Mr**=294. **Ёфта шуд:** C=44,89; H=2,72; N=14,28; S=10,88; Br=27,21. **Ҳисоб карда шуд:** C=44,94; H=2,77; N=14,33; S=10,93; Br=27,26. **ИС-спектр** 1660, 1584, 1494см⁻¹ барои C=N_{тиадиазол}, C=N_{имидазол} C=C_{имидазол} муайян шудааст, барои C-S-C, 627см⁻¹ ва барои C-Br (C-2)826см⁻¹ муайян карда шуд, гуруҳи толили мавқеи шашуми ҳалқа дар ҳудудҳои 826 то 998 см⁻¹ хатҳои деформатсионии ҳамвор ва дар ҳудудҳои 1060 то 1166 см⁻¹ хатҳои деформатсионии ноҳамвор ва барои гуруҳи CH₃-и ҳалқкаи толили чӯзи шашум фурубари хат дар ҳудуди 1465см⁻¹ муайян карда шудааст. **Спектр ¹H-РМХ х.м.** дар CDCl₃, 7.42 (H,CH-Ph-m), 7.24 (H,CHPh-o), 6.15 (H,CH₃Ph), 9.44 (s,1H,CH-5). **Спектр ¹³C-РМХ х.м.** дар CDCl₃ 141.37 C-(5) 130.18 C-p 130.16, 161.95, C-n, 152.12 C-o, 151.13 C-m, 126.96 барои CH₃-и ҳалқкаи толили муаян карда шудааст.

2.2.1. Синтези 2-хлор-6-(*пара*-толил) имидазо-[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол (3)

1,355 г(0,01 мол)2-амино-5-хлор1,3,4 тиадиазолро бо 2,13г (0,01 мол) пара метилфенатсилбромид дар ҳалқунандаи изопропанол ҳангоми чушонидан

то муддати 5-соат моддаи мобайни (намакиимини) ҳосилшуд. Пайвастагии ҳосилшударобо 0,82 г атсетати натрий нейтрал намуда дубора перекристаллизатсия намудем. Моддаи ҳосилшуда даршароити хона сохти кристалии сафеди сузанмонад буда, дар ҳалқунандаҳои органикӣ (спирт, бутанол, изопропанол, толуол, ДМСО, ДМФО ва хлороформ) нағз ҳал мешавад. **Буруто формула:** $C_{11}H_8N_3SCl$; **Mr**=249,5. **Ёфта шуд:** C=53; H=3,2; N=16,83; S=12,82; Cl=14,22. **Ҳисоб карда шуд:** C=53,05; H=3,25; N=16,88; S=12,87; Cl=14,27 **ИС-спектр, ν, cm^{-1} :** 1625 cm^{-1} , барои C=N_{тиадиазол} 1517 cm^{-1} , C-S-_{тиадиазол} дар ҳудуди 620 cm^{-1} ва барои C=C_{имидазол} 1473 cm^{-1} ошкор кардашудааст. Инчунин фурубари хат дар мавқеи (C₂) барои C-Cl 899 cm^{-1} муайян шуд. **Спектр 1H -РМХ х.м.** дар CDCl₃, 8.03 (H, CH-Ph-m), 7.72 (H, CHPh-o), 7.64 (s, 1H, CH-5), (C₅-H) дар ҳудуди 8,45 муайян карда шудааст. **Спектр ^{13}C -РМХ х.м.** дар CDCl₃ дар CDCl₃, 109.76 C-5, 96.21 C-p 126.54 (C-m) C-o, 133.45 (C-CH₃), 145.65 (C-6), 159.86 (C-2) 143.06 C-7a.

2.2.2. Синтези 2-трифторметил-6-пара(толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол (4)

1,69 г (0,01 мол) 2-трифторметил-5-амино-1,3,4 тиадиазолро бо 2,13 г (0,01 мол) пара метилфенатсилбромид дар ҳалқунандаи бутаноли-нормали ҳангоми чушонидан то муддати 6-7 соат пайвастаги 4 ҳосил шуд. Пайвастагии ҳосилшударо бо маҳлули карбонати натрий бо миқдори эквимоляри нейтрализатсия намудем. Пас аз нейтрализатсия моддаро дар ҳалқунандаи спирти перекристаллизатсия намуда пайвастагии ҳосилшуда дар шакли кристалии сафеди зардчатоп ҳосил шуд. **Буруто формула:** $C_{12}H_8N_3SF_3$. **Mr**=283. **Ёфта шуд:** C=50,88; H=2,82; N=14,84; S=11,3; F=20,14. **Ҳисоб карда шуд:** C=50,93; H=2,87; N=14,89; S=11,35; F=20,19.

ИС-спектр 1643, 1510, 1450, ва 650 cm^{-1} барои C=N_{тиадиазол}, C=N_{имидазол}, C=C_{имидазол} ва C-S-C_{имидазотиадиазол} 1429 cm^{-1} барои CH₃-и гурӯҳитолилибарои CF₃-и мавқеидуюмиҳалқа 1335 cm^{-1} муайян карда шудааст. **Спектр 1H -РМХ х.м.**

дар CDCl_3 , δ 8.46 (d, $J=7.98\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.44 ва 3.06 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_3$) муқарар гардидааст. **Спектр $^{13}\text{C-PMX}$ х.м.** дар CDCl_3 , 90.52 C-5, 119.98 C-п 126.52 (C-m) 1 C-o, 131.05 (C-C1), 144.01 (C-6), 158.51 (C-2) 143.08 C-7a.

2.3. Синтези 2-метиламино-5Н-6-(пара-толил)имидазо[2,1-б][1,3,4]-тиадиазол (5)

2,94 г (0,01 мол) 2-бромо-5Н-6-пара(толил) идазо-[2,1-б][1,3,4]-тиадиазолро бо 0,62г (0,02мол) метил амин дар ҳалқунандаи спирти этил омехта карда ба муддати 4-5 соат меҷушад. Баъди хунук кардан такшини ҳосилшударо бо 0,82г (0,01мол) атсетати натрий нейтрал меқунанд. Баъд инейтрал шудани омехта такшини ҳосилшударо дубора перекристаллизатсия намудем. Баромади реаксия 75%-ро ташкил дод. **Буруто формула:** $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{S}$: **Mr=244 Ёфта шуд:** C=59; H=4,92; N=22,95; S=13,1. **Ҳисоб карда шуд:** C=59,05; H=4,97; N=23; S=13,15. **ИС спектр** 1502, 1468, 1466 ва 737 cm^{-1} барои C=N_{тиадиазол}, C=N_{имидазол}, C=C_{имидазол} ва C-S-C_{имидазотиадиазол} C-NH-3116 cm^{-1} ва барои CH_3 - 2744 cm^{-1} мувофиқ карда шудааст. **PMX ^1H :** (400 MHz, cdcl_3) $\delta=8.45$ (s, ^1H); **Спектр $^1\text{H-PMX}$ х.м.** дар CDCl_3 2.06 (t, 3H, CH_3), 2.43 (t, 1H, NH), 8.57 (C(5)-H) , 7.94 (d, H-o) 7.67 (d, H-m). **Спектр $^{13}\text{C-PMX}$ х.м.** дар CDCl_3 159.81 C-2, 107.30 (C-5), 142.77 (C-6), 143.85 (C-7a), 43.93, (CH_3), 129.75 (C-i), 125.41 (C-o), 129.87 (C-m) 119.28 (C-p).

2.3.1. Синтези 2-этиламино-5Н-6-(пара-толил)имидазо-[2,1-б][1,3,4]-тиадиазол (6)

Дар колбаи конусшакл 2,94 г (0,01мол) 2-бромо -5Н-6-пара(толил) идазо-[2,1-б][1,3,4]-тиадиазолро гирифта ба он 0,88г (0,02мол) этил амин ҳамроҳ карда дар ҳалқунандаи спиртиэтил 5-6 соат меҷушонем. Баъди хунук кардан омехтаи реаксиониро бо 0,82г (0,01мол) атсетати натрий нейтрал меқунанд. Сипас такшини ҳосилшударо дубора перекристаллизатсия намудем. Баромади реаксия 73,4%-ро ташкил намуд.

Буруто формула: $C_{13}H_{14}N_4S$. **Mr**=258. **Ёфта шуд:** C=60,46; H=5,4; N=21,7; S=12,4; **Ҳисоб карда шуд:** C=60,51; H=5,45; N=22,02; S=12,45. **ИС спектр** 1602, 1568, 1556 ва 687 cm^{-1} барои C=N_{тиадиазол}, C=N_{имидазол}, C=C_{имидазол} ва C-S-C_{имидазотиадиазол} C-NH-3126 cm^{-1} ва барои CH₃- 2757 cm^{-1} . **Спектр ¹H-PMX х.м.** дар CDCl₃, 1.13 (t,3H,CH₃), 3.25 (s,2H,CH₂) 4.28 (s,1H,NH), барои гурӯҳи *n*-толил протонҳо дар мавзеҳои 7.32 (d, H-o) ва 7.50 (d, H-m), 8.03 (C(5)-H). **Спектр ¹³C-PMX х.м.** дар CDCl₃ 154.91 C-2,107.30 (C-5), 143.77 (C-6), 138.85 (C-7a), 43.93 (CH₃), 31.75 (CH₂), 129.75 (C-i), 122.61 (C-o),129.87 (C-m) 119.28 (C-p).

2.3.2. Синтези 2-пропиламино-5Н-6-(*пара*-толил)имидазо-[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол (7)

Дар колбаи конусшакли ҳаҷмаш 250 млл 2,94г (0,01мол) 2-бромо -5Н-6-*пара*(толил) идазо-[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолро гирифта ба он 1,18г (0,02мол) пропиламин ҳамроҳ карда дар ҳалқунандаи спиртиэтил 5-соат мечушонем. Баъди хунук кардан омехтаи реаксиониро бо 0,82г (0,01мол) атсетати натрий нейтрал мекунам. Сипас такшини ҳосилшударо дубора перекристаллизатсия намудем. Баромади реаксия 70,3%-ро ташкил намуд. **Буруто формула:** $C_{14}H_{16}N_4S$. **Mr**=272. **Ёфта шуд:** C=61,76; H=5,88; N=20,58; S=11,76. **Ҳисоб карда шуд:** C=62,26; H=6,38; N=21,08; S=12,26. **ИС спектр:** 1668, 1658, 1566 ва 678 cm^{-1} барои C=N_{тиадиазол}, C=N_{имидазол}, C=C_{имидазол} ва C-S-C_{имидазотиадиазол} C-NH-3136 cm^{-1} ва барои CH₃- 2757 cm^{-1} . **Спектр ¹H-PMX х.м.** дар CDCl₃, δ 7.87 C(5)-H, 7.74 (d, H-o) 6.95 (d, H-m), 1.33 (t, 3H, CH₃CH₂CH₂CH₂NH), 3.21 (d, 2H, CH₃CH₂CH₂NH), 3.31 (d, 2H, CH₃CH₂CH₂NH), 3.97 (s, 1H, CH₃CH₂CH₂CH₂NH). **Спектр ¹³C-PMX х.м.** дар CDCl₃ 159.54 (C-2), 107.56 (C-5), 138.72 (C-6) ва 142.32 (C-7a), 129.98 (C-i), 128.84 (C-m), 126.21 (C-o) 119.59 (C-p),14.94,(CH₃), 21.11 (CH₃CH₂CH₂CH₂), 33.37 (CH₃CH₂CH₂) 47.02 (CH₃CH₂CH₂).

2.3.3. Синтези 2-бутиламино-5Н-6-(пара-толил)имидазо-[2,1-*b*][1,3,4]- тиадиазол (8)

2,94г(0,01мол)2-бромо-5Н-6-пара(толил)имидазо-[2,1-*b*][1,3,4]-
тиадиазолро гирифта ба он 1,46г (0,02мол) бутиламин ҳамроҳ карда дар
ҳалқунандаиспиртиэтил 6-7-соат дар колбаи конусшакли ҳаҷмаш 250 млл
ҷушонидем.Пас аз хунук кардан такшини ҳосилшударо филтр карда хушк
карда дубора дар ҳалқунандаи спирти этил перекристаллизатсия намудем.
Баромади реаксия 68,4%-ро ташкил намуд. **Буруто формула:** C₁₅H₁₈N₄S.
Mr=286. **Ёфта шуд:** C=62,94; H=6,29; N=19,58; S=11,2; Ҳисоб карда шуд:
C=63,34; H=6,69; N=19,98; S=11,6. **ИС спектр:** 1659, 1598, 1486 ва 657 см⁻¹
барои C=N_{тиадиазол}, C=N_{имидазол}, C=C_{имидазол} ва C-S-C_{имидазотиадиазол} C-NH-3123 см⁻¹
ва барои CH₃- 2854см⁻¹. **Спектр ¹H-PMX х.м.** дар CDCl₃, 0.89-0.91
(t,3H,CH₃CH₂CH₂CH₂NH), 1.39 (d, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂NH), 1.45 (d, 2H,
CH₃CH₂CH₂CH₂NH), 3.29 (d, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂NH) 4.78 (s, ¹H,
CH₃CH₂CH₂CH₂NH). **Спектр ¹³C-PMX х.м.** дар CDCl₃ 159.50(C-2),106.83(C-
5),139.70(C-6) ва 142.30 (C-7a), 138.98 (C-i), 138.78 (C-m), 126.32 (C-o) ва
120.69 (C-p), 13.63, (CH₃), 20.18 (CH₃CH₂CH₂CH₂), 30.87 (CH₃CH₂CH₂CH₂) ва
43.08 (CH₃CH₂CH₂CH₂).

2.4. Синтез N-метил-N-(6-(пара-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-2- ил)атсетаמיד (9)

2,44г (0,01 мол) 2-метиламино-6-п-(толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-
тиадиазол ва 25 мл ангидриди кислотаи сирко дар колбаи конусшаклтавасути
мишалкаи магнитйомехтава ҳалқарда мешаванд. Сипас маҳлули ҳосилшударо
то мудати як шабонаруз дар ҳарорати хона нигоҳ дошта мешавад. Пас аз як
шабонаруз такшони сафеди барфмонанд ҳосил мешавад, такшони
ҳосилшударо филтр намуда, бо оби хунук, баъд бо эфир (2x20 мл) шуста,
хушк мекунанд ва аз ДМФ аз нав перекристаллизатсия мекунанд. Баромад 1.66 г
(68%). Ҳарорати гудозиш 147-148°C. **Брутто-формула:** C₁₄H₁₄N₄SO. **Mr**=286.

Ёфта шуд, %:C=58,74; H=4,89; N=19,58; S=11,188; O= 5,59. **Ҳисоб карда шуд**, %:C=58,93; H=4,95;N=19,67; S=11,22; O=5, 63. **ИС спектр**: 1678, 1668, 1567 ва 688 cm^{-1} барои C=N_{тиадиазол}, C=N_{имидазол}, C=C_{имидазол} ва C-S-C_{имидазотиадиазол} C-NH-3126 cm^{-1} ва барои CH₃- 2767 cm^{-1} . **Спектр ¹H-РМХ х.м.** дар CDCl₃: 7.89(H-5), δ 1.39 N-CH₃,CH₃-CO-2.18 ва 6.87 (s, 2H,o-H) 6.91(s,2H,m-H).

2.4.1. Синтез N-этил-N-(6-(*пара-толил*) имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол-2-ил)атсетамида (10)

Ба монанди кори (11) 2,58г (0,01мол) 2-этиламино-5Н-6- (*n-толил*) идазо-[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол ва 28 млл ангидриди кислотаи сирко ҳосилшудааст. Баромад 1,96г (76%). Ҳарорати гудозиш=153-154⁰С **Брутто-формула**: C₁₅H₁₆N₄SO. M_r=300. **Ёфта шуд**, %: C=60; H = 5,33; N= 18,66; S=10,666; O=5,333. **Ҳисоб карда шуд**, %: C=60,05; H=5,37; N=18,7; S=10,7; O=5,37. **ИС спектр**: 1658, 1598, 1466 ва 658 cm^{-1} барои C=N_{тиадиазол}, C=N_{имидазол}, C=C_{имидазол} ва C-S-C_{имидазотиадиазол} C-NH-3126 cm^{-1} ва барои CH₃- 2747 cm^{-1} . **Спектр ¹H-РМХ х.м.** дар CDCl₃,7.81(H-5), δ 1.15,1.21N-CH₂-CH₃,CH₃-CO-2.11 ва 6.87 (s, 2H, o-H Ar-CH₃) 6.88 (s, 2H, m-H Ar-CH₃). **Спектр ¹³C-РМХ х.м.** дар CDCl₃ 172.5 (C-2), 110.45(C-5), 138.41 (C-6),145.22 (C-7a) 11.86 (CH₃CH₂-N-COCH₃-), 52.59 (CH₃CH₂-N-COCH₃), 23.00 (CH₃CH₂-N-COCH₃), 169.34 (CH₃CH₂-N-COCH₃).

2.4.2. Синтези N-пропил-N-(6-(*пара-толил*) имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол-2-ил)атсетамида (11)

Ба монанди кори (12) 2,72г (0,01мол) 2-пропиламино-5Н-6-(*n-толил*) идазо-[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол ва 31 млл ангидриди кислотаи сирко ҳосилшудааст. Баромад 1,94г (71,3%). Ҳарорати гудозиш 161-162⁰С. **Брутто-формула**:C₁₅H₁₆N₄SO, M_r=314. **Ёфта шуд**, %: C=61,15; H = 5,73; N=17,83; S=10,19; O=5,095. **Ҳисоб карда шуд**, %: C=61,15; H=5,77; N=17,87; S=10,23; O=5,135. **ИС-спектр**, ν , cm^{-1} :1607(C=N),1527(C=N),677(C-S-C) ва1496 cm^{-1}

$^1(\text{C}=\text{C}).1670$ ($\text{C}=\text{O}$), $3103(-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}),2952-2526-1191,957$ ва $690(n-\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4),1450,1390,$ $3103(\text{NCOCH}_3,\text{NCOCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3,\text{N-ивазкунандаҳои алкилӣ}),1670-1710$ ($\text{C}=\text{O}$). **Спектр $^1\text{H-PMX}$ х.м.** дар CDCl_3 , 7.93 (5-H), $1.15,1.35$ ва 2.19 (CH_3-CO -ва $\text{N-CH}_2-\text{CH}_3$), 6.88 ($d,2\text{H},o$ H) ва 6.98 ($d,2\text{H},m\text{-H}$) барои гурӯҳи-толил. **Спектр $^{13}\text{C-PMX}$ х.м.** дар CDCl_3 168.6 (C-2), 107.03 (C-5), 147.03 (C-6), 149.78 (C-7a), 12.93 ($\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-\text{COCH}_3-$), 19.33 ($\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-\text{COCH}_3-$), 27.83 ($\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-\text{COCH}_3-$), 48.42 ($\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-\text{COCH}_3-$), 21.50 ($\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{N}-\text{COCH}_3$), 179.60 ($\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{N}-\text{COCH}_3$).

2.4.3. Синтез N-бутил-N-(6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол-2-ил)атсетаמיד (12)

Ба монанди кори (13) аз $2,86\text{г}$ ($0,01\text{мол}$) 2-бутиламино-5Н-6-(*n*-толил)имидазо-[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол ва 35 млл ангидриди кислотаи сирко ҳосилшудааст. Баромад $1,88\text{г}$ (66%). Ҳарорати гудозиш $168-169^\circ\text{C}$. **Брутто-формула:** $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{SO}$, $\text{M}_r=328$. **Ёфта шуд, %:** $\text{C}=62,19$; $\text{H}=6,097$; $\text{N}=17,073$; $\text{S}=9,756$; $\text{O}=4,878$. **Ҳисоб карда шуд, %:** $\text{C}=62,24$; $\text{H}=6,147$; $\text{N}=17,123$; $\text{S}=9,8$; $\text{O}=4,92$. **ИС-спектр,** ν,cm^{-1} : $1670(\text{C}=\text{N}),1527$ ($\text{C}=\text{N}$), $677(\text{C-S-C})$ ва 1496 $\text{cm}^{-1}(\text{C}=\text{C}),2952-2526,$ $1191,$ $957,690$ ($n-\text{CH}_3-\text{Ph}$), 3103 ($-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}$), $1450,$ $1390,$ 3103 ($\text{N-алкил.ивазкунандаҳо}$), $1670-1710$ ($\text{C}=\text{O}$). **Спектр $^1\text{H-PMX}$ х.м.** дар CDCl_3 , 7.89 ($5\text{-H},1.13,1.58,3.45$ ва $2.21(\text{CH}_3-\text{CO}$ -ва $\text{N-CH}_2-\text{CH}_3$), 6.71 ($d,2\text{H},o\text{-H}$) ва 6.58 ($d,2\text{H},m\text{-H}$) барои гурӯҳи-толил. **Спектр $^{13}\text{C-PMX}$ х.м.** дар CDCl_3 159.9 (C-2), 119.07 (C-5), 157.95 (C-6), 164.78 (C-7a), 15.93 ($\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-\text{COCH}_3-$), 23.33 ($\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-\text{COCH}_3-$), 29.93 ($\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-\text{COCH}_3-$), 53.42 ($\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-\text{COCH}_3-$), 24.50 ($\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{N}-\text{COCH}_3$), 168.60 ($\text{CH}_3\text{CH}_2-\text{N}-\text{COCH}_3$).

2.5. Синтези 2-морфолино-5Н-6-(пара-толил)имидазо-[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол (13)

Ба монанди кори (8) аз $2,94$ г ($0,01\text{мол}$) 2-бром-5Н-6-(*para*-толил)имидазо-[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол ва $1,74$ г ($0,02$ мол) морфолин ҳосил шудааст.

Буруто формула: $C_{15}H_{16}N_4SO$. **Mr=300.** **Ёфта шуд:** C=60; H=5,33; N=18,66; S=10,66; O=5,33. **ИС спектр:** 1648, 1558, 1466 ва 638 cm^{-1} барои C=N_{тиадиазол}, C=N_{имидазол}, C=C_{имидазол} ва C-S-C_{имидазотиадиазол} C-NH-3116 cm^{-1} ва барои CH₃-2387 cm^{-1} . **Спектр ¹H-PMX х.м.** дар CDCl₃, 3.39 (AA`4H,NCH₂) ва 3.79 (BB`,4H,OCH₂), 7.72 (s,1H-5), 7.61 (m,2H-o), 7.23 (m,2H-m). **Спектр ¹³C-PMX х.м.** дар CDCl₃ 164.89 (C-2),107.23 (C-5), 140.39 (C-6),141.99 (C-7a); 131.00 (C-i), 127.16 (C-o),132.85 (C-m),121.46 (C-p) барои гурӯҳи морфолин δ 47.29 (NCH₂) ва 65.73 (O(CH₂)₂).

2.5.1. Синтези 2-пиперидин-5Н-6-(*пара*-толил)имидазо-[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол (14)

Дар колбаи мудавари ҳаҷмаш 300 млл 2,94г(0,01мол)2-бromo-5Н-6-(*пара*-толил)имидазо-[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолро гирифта ба он 1,7г (0,02мол) пиперидинро ҳамроҳ карда дар ҳалқунандаи спирти этил 5-6-соат чушонидем. Пас аз хунук кардан такшини ҳосилшударо филтр карда хушк карда дубора дар ҳалқунандаи спирти этил перекристаллизатсия намудем. Баромади реаксия 73,4%-ро ташкил намуд. **Буруто формула:** $C_{16}H_{18}N_4S$. **Mr=298.** **Ёфта шуд:** C=64,43; H=6,04; N=18,79; S=10,74; **Ҳисоб карда шуд:** C=64,93; H=6,54; N=19,29; S=11,24; **Спектр ¹H-PMX х.м.** дар CDCl₃, 1.49(s,6H,CH₂);4.48(s,4H,NCH₂) **Спектр ¹³C-PMX х.м.** дар CDCl₃ 163.60(C- 2), 107.52, (C-5), 141.29 (C-6), 143.82 (C-7a) 131.35 (C-I), 124.39 (C-o), 128.60 (C-m), 119.36 (C-p) барои гурӯҳи пиперидин δ 67.51 (NCH₂),38.70 (β -CH₂); 13.73 (γ -CH₂) муқарар шудааст.

2.5.2. Синтези 2-гидразино-5Н-6-(*пара*-толил)имидазо-[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол (15)

Ба монанди кори (10) 2,94 г (0,01мол) 2-бromo-5Н-6-(*пара*-толил) имидазо-[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол ва 0,64 г (0,02 мол) гидразин ҳосил шудааст. **Буруто формула:** $C_{11}H_{11}N_5S$. **Mr=245.** **Ёфта шуд:** C=53,877; H=4,489;

N=28,57; S=13,06. **Ҳисоб карда шуд:** C=53,927; H=4,539; N=28,62; S=13,11.
ИС спектр: 1648, 1468, 1446 ва 628 см^{-1} барои C=N_{тиадиазол}, C=N_{имидазол},
C=C_{имидазол} ва C-S-C_{имидазотиадиазол} C-NH-3116 см^{-1} ва барои CH₃- 2787 см^{-1} .
Спектр ¹H-PMX х.м. дар CDCl₃, δ 7.89 (s,2H,NH₂), 4.75 (s,1H,NH), 6.92 (s,1H-5),
6.71-6.68 ((d,2H,C-o,Ar-CH₃), 6.68-6.69 (d,2H,C-m,Ar-CH₃). **Спектр ¹³C-PMX х.м.**
дар CDCl₃ 168.58 (C-2). 119.28 (C-5), 149.85 (C-6),151.83 (C-7a) 137.67 (C-i),
128.63 (C-o), 139.45 (C-m) 121.16(C-p).

2.6. Синтези 2-метилтиоэтил-5Н-6-(пара-толил)имидазо-[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол (16)

Дар колбаи конусшакли ҳаҷмаш 250 млл 1,76г (0,01мол) 2-метилтиоэтил-5-амино-1,3,4 тиадиазолро бо 2,13г (0,01мол) пара-метил фенатсилбромид дар 120 млл ҳалқунандаи бутаноли нормалӣ то муддати 5 соат чушонида пас аз ҳал шудани моддаҳои ба реаксия дохилшаванда такшони ҳосилшударо филтр намуда ва бо 0,82г (0,01мол) атсетати натрий нейтрал намудем. Пас аз нейтрал намудани такшони моддаи ҳосилшударо дубора тавасути 135 мл спирти этил то ҳалшудани модда перекристаллизатсия намуда баъди хунук шудани маҳлул такшони сафеди сузанмонанд ҳосил шуд, ки онро филтр намуда хушк карда дар зарфҳо гирифта шуд. Баромад 1,38 г (78,8%). Ҳарорати гудозиш 204-205 °С. **Брутто-формула:** C₁₄H₁₅N₃S₂, M_r=289. **Ёфта шуд, %:** C=58,13; H =5,19; N=14,53; S=22,145. **Ҳисоб карда шуд, %:** C=58,18; H=5,247; N=14,58; S=22,185. **ИС-спектр, ν , см^{-1} :** 789 см^{-1} C₂-S₁-C_{7a}. барои асиметри CH₃ дар мавзёи 3180 см^{-1} . 1656 см^{-1} C=N-гурӯҳи тиадиазолӣ, 1563, 1504 см^{-1} . C=N- ва C=C- гурӯҳи имидазолӣ, 3308 см^{-1} барои гурӯҳи п-толил. **Спектр ¹H-PMX х.м.** дар CDCl₃, 8.46 (s,1H,C(5)-H), 1.87 (t,3H,CH₃S-), 3.06 (q,2H,CH₃S-CH₂CH₂), 2.46 (s,2H, CH₃S-CH₂CH₂) 7.69 (s,2H-o, *n*-CH₃-Ph),7.44, (s, 2H-m, *n*-CH₃-Ph), 7.98 (s, 2H-п, *n*-CH₃-Ph). **Спектр ¹³C-PMX х.м.** дар CDCl₃ δ =164.65 (C-2),152.70 (C-7a), 147.19 (C-6),133.54 (C-i), 128.43 (C-o), 127.39 (C-m), 125.68 (C-p), 112.57 (C5), 8.39 (CH₃SCH₂CH₂), 50.96 (CH₃SCH₂CH₂), 56.32 (CH₃SCH₂CH₂).

2.6.1. Синтези 2-этилтиометил-5Н-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]- тиадиазол (17)

Ба монанди кори (15) аз 1,76 г (0,01 мол) 5-амино-2-этилтиометил 1,3,4-тиадиазол ва 2,13г (0,01мол) *пара*-метилфенатсилбромид ҳосил шудааст. Баромад 1,267 г (72%). Ҳарорати гудозиш 209-210⁰С. **Брутто-формула:** C₁₄H₁₅N₃S₂, Mr=289. **Ёфта шуд, %:** C=58,13; H =5,19; N=14,53; S=22,145. **Ҳисоб карда шуд, %:** C=58,18; H=5,247; N=14,58; S=22,185. **ИС-спектр, ν, см⁻¹:** 769 см⁻¹ C₂-S₁-C_{7a}. барои асиметри CH₃ дар мавзеи 3279 см⁻¹. 1666 см⁻¹ C=N-гурӯҳи тиадиазолӣ, 1553, 1498 см⁻¹. C=N- ва C=C- гурӯҳи имидазолӣ, 3208 см⁻¹ барои гурӯҳи *п*-толил. **Спектр ¹H-PMX х.м.** дар CDCl₃, 7.96 (s, 1H, C(5)-H), 1.24 (t, 3H, CH₃S-CH₂), 2.86 (q, 2H, CH₃CH₂S-), 1.91 (s, 2H, CH₃CH₂S-CH₂). 6.39 (s, 2H-*o*, *n*-CH₃-Ph), 6.57 (s, 2H-*m*, *n*-CH₃-Ph). **Спектр ¹³C-PMX х.м.** дар CDCl₃ δ=163.67 (C-2), 153.80 (C-7a), 139.23 (C-6), 131.72 (C-i), 127.87 (C-*o*), 126.84 (C-*m*), 123.27 (C-*p*), 111.25 (C-5), 5.85 (CH₃CH₂SCH₂), 43.95 (CH₃CH₂SCH₂), 50.27 (CH₃CH₂SCH₂).

2.6.2. Синтези 2-метилтиопропил-5Н-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]- тиадиазол (18)

Дар колбаи конусшакл 1,88г(0,01мол) 2-метилтиопропил 1,3,4-тиадиазолро гирифта ба он 2,13г (0,01мол) *пара*-метилатсетофенон- бромидро ҳамроҳ карда дар ҳалқунандаи спиртибутил 6 соат мечушонем. Баъди хунук кардан омехтаи реакциониро бо 0,82г (0,01мол) атсетати натри нейтрал мекунам. Сипас такшини ҳосилшударо филтр намуда дубора перекристаллизатсия намудем. Баромади реаксия 73,4%-ро ташкил намуд. Ҳарорати гудозиш 220⁰С. **Брутто-формула:** C₁₅H₁₇N₃S₂, Mr=303. **Ёфта шуд, %:** C=59,4; H =5,6; N=13,86; S=21,12. **Ҳисоб карда шуд, %:** C=59,44; H=5,66; N=13,9; S=21,18. **ИС-спектр, ν, см⁻¹:** 778 см⁻¹ C₂-S₁-C_{7a}. барои асиметри CH₃ дар мавзеи 3090 см⁻¹. 1646 см⁻¹ C=N-гурӯҳи тиадиазолӣ, 1653, 1494 см⁻¹. C=N- ва C=C- гурӯҳи имидазолӣ, 3298 см⁻¹ барои гурӯҳи *п*-

толил. Спектр $^1\text{H-PMX}$ х.м. дар CDCl_3 , 9.01 (s,1H,C(5)-H), 1.33 (t,3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.62 (s,2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.97 (d,H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S-}$), 3.07 (s,2H, CH_2CH_2), 2.89 (s,2H, CH_2CH_2); *p*- $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$ $\delta=7.75$ (s,2H-*o,p*- $\text{CH}_3\text{-Ph}$) ва 7.77 (s,2H-*m,p*- $\text{CH}_3\text{-Ph}$). Спектр $^{13}\text{C-PMX}$ х.м. дар CDCl_3 δ : 154.36 (C-2), 135.40 (C-7a), 134.93 (C-6), 122.70 (C-i), 121.59 (C-o), 116.37 (C-m), 111.04 (C-п), 109.02 (C-5), 33.26 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{-CH}_2$), 31.29 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2$), 30.07 ($(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2)$), 21.62 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2$), 13.43 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2$).

2.6.3. Синтези 2-пропилтиометил-5Н-6-(пара-толил)имидазо[2,1-б][1,3,4]-тиадиазол (19)

Ба монанди кори (18) аз 1,88 г (0,01 мол) 5-амино-2-пропилтио-метил 1,3,4 тиадиазол ва 2,13г (0,01мол) пара-метилфенатсилбромид ҳосилшудааст. Баромад 1,2787 г (68%). Ҳарорати гудозиш 219-220⁰С. **Брутто-формула:** $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{S}_2$, $M_r=303$. **Ёфта шуд, %:** C=59,4; H =5,6; N=13,86; S=21,12. **Ҳисоб карда шуд, %:** C=59,44; H=5,66; N=13,9; S=21,18. **ИС-спектр,** ν , cm^{-1} : 790 cm^{-1} C₂-S₁-C_{7a}. барои асиметри CH_3 дар мавзеи 3174 cm^{-1} . 1676 cm^{-1} C=N-гурӯхитиадиазолӣ, 1643, 1504 cm^{-1} . C=N- ва C=C- гурӯхи имидазолӣ, 3108 cm^{-1} барои гурӯхип-толил. Спектр $^1\text{H-PMX}$ х.м. дар CDCl_3 , 7.93 (s,1H,C(5)-H), 1.23 (t,3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2,51 (s,2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 2.77 (d,H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S-}$), 3.06 (s,2H, CH_2CH_2), 2.89 (s,2H, CH_2CH_2); *n*- $\text{CH}_3\text{-Ph}$ $\delta=7.75$ (s,2H-*o*, *n*- $\text{CH}_3\text{-Ph}$) ва 7.76 (s,2H-*m,n*- $\text{CH}_3\text{-Ph}$). Спектр $^{13}\text{C-PMX}$ х.м. дар CDCl_3 δ : 171.36 (C-2), 156.40 ((C-7a), 154.93 ((C-6), 142.70 ((C-i), 141.59 ((C-o), 136.37 ((C-m), 131.04((C-п), 111.06((C- 5), 35.26 (($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2$), 33.29 (($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2$), 31.17 (($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2$), 23.62 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2$), 14.23 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2$).

2.6.4. Синтези 2-этилтиопропил-5Н-6-(пара-толил)имидазо[2,1-б][1,3,4]-тиадиазол (20)

Ба монанди кори (19) аз 2-этилтиопропил-5-амино-1,3,4 тиадиазол ва 2,13г (0,01мол) пара-метилфенатсилбромид ҳосилшудааст. Баромад 1,5г

(74%). Ҳарорати гудозиш 228-229⁰С. **Брутто-формула:** C₁₆H₁₉N₃S₂.

Mr=317. Ёфта шуд, %: C=60,58; H =5,99; N=13,249; S=20,189. **Ҳисоб карда шуд, %:** C=60,63; H=6,04; N=13,289; S=20,22. **ИС-спектр, ν , см⁻¹:** 789 см⁻¹ C₂-S₁-C_{7a}. барои асиметри CH₃ дар мавзеи 3180 см⁻¹. 1636 см⁻¹ C=N-гурӯхити адиазолӣ, 1523, 1487 см⁻¹. C=N- ва C=C- гурӯҳи имидазолӣ, 3209 см⁻¹ барои гурӯҳи *n*-толил. **Спектр ¹H-PMX х.м.** дар CDCl₃, 8.03 (s, 1H, C(5)-H), 1.25 (t, 3H, CH₃CH₂CH₂), 2.52 (s, 2H, CH₃CH₂CH₂S-), 2.87 (d, H, CH₃CH₂CH₂S-), 3.08 (s, 2H, CH₂CH₂), 2.93 (s, 2H, CH₂CH₂); *n*-CH₃-C₆H₄ δ =7.76 (s, 2H-*o*, *p*-CH₃-Ph) ва 7.76 (s, 2H-*m*, *n*-CH₃-Ph). **Спектр ¹³C-PMX х.м.** дар CDCl₃ δ : 163.26 (C-2), 147.41 (C-7), 143.97 (C-6), 135.70 (C-*i*), 133.59 (C-*o*), 127.47 (C-*m*), 125.05 (C-*p*), 108.96 (C-5), 37.26 (CH₃CH₂CH₂SCH₂-CH₂), 35.29 (CH₃CH₂CH₂SCH₂CH₂), 31.17 (CH₃CH₂CH₂SCH₂CH₂), 23.62 (CH₃CH₂CH₂SCH₂CH₂), 17.13 (CH₃CH₂CH₂SCH₂CH₂).

2.6.5. Синтези 2-пропилтиоэтил-5Н-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол (21)

Дар колбаи конусшакли ҳаҷмаш 75 млл 2,03г (0,01мол) 2-пропилтиоэтил-5-амино-1,3,4 тиадиазолро бо 2,13г (0,01мол) *пара*-метил фенатсилбромид дар ҳалқунандаи бутаноли нормали дар муддати 5 соат чушонидани омехтаи реаксиониро бо 0,82г (0,01мол) атсетати натрий нейтрал намудем. Сипас моддаи ҳосилшударо тавасути 83 мл спирти этил перекристаллизатсия намудем. Баромад 1,49 г (73,4%). Ҳарорати гудозиш 223-224⁰С. **Брутто-формула:** C₁₆H₁₉N₃S₂. **Mr=317. Ёфта шуд, %:** C=60,58; H =5,99; N=13,249; S=20,189. **Ҳисоб карда шуд, %:** C=60,63; H=6,04; N=13,289; S=20,22. **ИС-спектр, ν , см⁻¹:** 787 см⁻¹ C₂-S₁-C_{7a}. барои асиметри CH₃ дар мавзеи 3164 см⁻¹. 1656 см⁻¹ C=N-гурӯҳи тиадиазолӣ, 1633, 1408 см⁻¹. C=N- ва C=C- гурӯҳи имидазолӣ, 3306 см⁻¹ барои гурӯҳи *n*-толил. **Спектр ¹H-PMX х.м.** дар CDCl₃, 8.01 (s, 1H, C(5)-H), 1.15 (t, 3H, CH₃CH₂CH₂), 2.49 (s, 2H, CH₃CH₂CH₂), 2.57 (d, H, CH₃CH₂CH₂S-), 3.05 (s, 2H, CH₂CH₂), 2.73 (s, 2H, CH₂CH₂); *n*-CH₃-C₆H₄

$\delta=7.56$ (s,2H-o,*n*-CH₃-Ph) ва 7.46 (s,2H-m,*n*-CH₃-Ph). Спектр ¹³C-PMX х.м. дар CDCl₃ δ :152.38 (C-2), 135.47 (C-7a), 134.97 (C-6),122.78 (C-i), 121.69 (C-o), 127.37 (C-m), 123.04 (C-p), 109.10 (C-5), 35.26 (CH₃CH₂CH₂SCH₂-CH₂), 33.29 (CH₃ CH₂ CH₂ SCH₂CH₂), 30.27 (CH₃CH₂CH₂SCH₂CH₂), 22.72 (CH₃CH₂CH₂SCH₂CH₂), 13.43 (CH₃CH₂CH₂SCH₂CH₂).

2.7. Синтези 2-(2-(метилсульфонил)этил)-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол (22)

Ба 50 мл хлориди метилен 2,89 г (0,01 мол) 2-метилмеркаптоэтил-5Н-6(*n*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол илова карда шуд. Ба омехта 5,177 г (0,03 мол) кислотаи 3-хлороксибензол, ки дар 30 мл хлориди метилен гудохта шудааст, илова карда шуд. Омехтаи реаксионӣ муддати 3 соат омехта карда мешавад. Пас аз он, маҳлул то 15 мл бухор карда мешавад ва муддати як шабонарӯз дар ҳарорати озмоишӣ меистад. Кристаллҳои ҳосилшударо филтр карда хушк карда мешавад. Тақшони ҳосилшуда тавасути изопропанол дубора перекристаллизатсия карда шуд. Баромад 1.86 г (64,35%). Ҳарорати гудозиш 223-224°C. **Брутто-формула:** C₁₄H₁₅N₃S₂O₂. **Mr** = 321. **Ёфта шуд, %:** C=52,33; H=4,67; N=13,084; S=19,94; O=9,97. **Ҳисб карда шуд, %:** C=52,38; H=4,72; N=13,134; S=19,99; O=10,01. **ИС-спектр, ν, см⁻¹:** 1658 (C=N), 1546 (C=N), 1453 (C=C), 670 (C-S-C), 3126 (CH₃ антисим.), 1268(SO₂антисим.), 1511, 1385, 1318, 1287, 1152, 1125, 3036 (C₆H₅), 1405(CH₂). **Спектр ¹H-PMX х.м. дар CDCl₃ (δ, х.м.):** 2.35 (1H, CH₃-S), 3.55 (2H, S-CH₂), 3.17 (2H, CH₂) 7.83 (2H, Ph, *o*-H), 7.36 (2H, Ph, *m*-H), 7.26 (1H, Ph, *n*-H).

2.7.1. Синтези 2-(2-(этилсульфонил)метил)-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол (23)

Дар колбаи конусшакли ҳаҷмаш 250 мл 68 мл хлориди метиленро бо 2,89г (0,01 мол) 2-этилмеркаптометил-5Н-6(*n*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол илова карда шуд. Ба омехта 5,177г (0,03 мол) кислотаи 3-

хлороксибензол, ки дар 30 мл хлориди метилен гудохта шудааст, илова карда шуд. Омехтаи реаксионӣ муддати 3-4 соат омехта карда мешавад. Пас аз он, маҳлул то 18 мл бухор карда шуда ва муддати як шабонарӯз дар ҳарорати озмоишӣ меистад. Кристаллҳои ҳосилшударо филтр карда ва дар ҳалқунандаи изопропанол дубора перекристаллизатсия карда мешавад. Баромад 2,08 г (72%). Ҳарорати гудозиш 225-226 С. **Брутто формула:** $C_{14}H_{15}N_3S_2O_2$. **Mr** = 321. **Ёфта шуд, %:** C=52,33; H=4,67; N=13,084; S=19,94; O=9,97. **Ҳисб карда шуд, %:** C=52,38; H=4,72; N=13,134; S=19,99; O=10,01. **ИС-спектр, ν , cm^{-1} :** 2865, 1165 ва 1198 барои гурӯҳи $CH_3-CH_2-CH_2$, 668 барои C-S- C, 1282 ва 1137 барои SO_2 -гурӯҳ, 1675 ва 1568 барои C=N ва C=N, 1469 барои C=C, 1123-905, 875-802 барои гурӯҳи *p*-толил. **Спектр 1H -РМХ х.м.** дар $CDCl_3$, $\delta=7.75$ сигнали протонҳои *p*- $CH_3-C_6H_4$ – дар майдони миёна дар ҳудуди δ 7.39 (s, 2H-*o*, *p*- CH_3-Ph), 7.78 (д, 2H-*m*, *p*- CH_3-Ph) $CH_3CH_2SO_2CH_2$ ва $CH_3CH_2CH_2SO_2CH_2CH_2$ - дар интегралӣ δ 1.35 (т, 3H, $\underline{CH_3}CH_2SO_2CH_2$), 3.07 (q, 2H, $CH_3\underline{CH_2}SO_2CH_2$), 2.78 (т, 3H, $CH_3CH_2SO_2\underline{CH_2}$).

2.7.2. Синтези 2-(2-(метилсулфони)пропил)-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол (24)

Ба монанди кори (23) аз 3,03г (0,01мол) 2-мителтиопротил-5H-6-(*p*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол, пероксиди гидроген ва кислотаи сиркои яхин дар ҳарорати хона ва дар муддати як шабонаруз ҳосилшудааст. Баромад 1,96 г (65%). Ҳарорати гудозиш 233-234⁰С. **Брутто-формула:** $C_{15}H_{17}N_3S_2O_2$. **Mr**=335г. **Ёфта шуд, %:** C=53,73; H =5,07; N=12,54; S=19,1; O=9,55. **Ҳисоб карда шуд, %:** C=53,77; H =5,11; N=12,58; S=19,14; O=9,59. **ИС-спектр, ν , cm^{-1} :** 1652 ва (C=N-имидазо-тиадиазол.фраг), 608 ва 1457(C-S-C-ва C=C-), 2958(асим.), 1378(асим.), 1453(плоск.-маятн.) ва 1308($SO_{2асим.}$), 1145 cm^{-1} ($SO_{2сим.}$), 1278,1120 (CH_3,CH_2), 947,816 (*n*-толил гурӯҳ), 1458-1433 барои-гурӯҳи CH_2 . **Спектр 1H -РМХ х.м.** дар $CDCl_3$, $\delta=7.93$, 7.23 (s,2H-*o*,*n*- CH_3-Ph), 7.72 (s,2H-*m*, *n*- CH_3-Ph) 1.29 (s, 3H, $\underline{CH_3}CH_2CH_2SO_2CH_2CH_2$), 2.75 (s, 2H,

CH₃CH₂CH₂SO₂CH₂ CH₂), 4.08 (d, 2H, CH₃CH₂CH₂SO₂CH₂CH₂), 4.18 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂SO₂CH₂ CH₂) ва 4.52 (s, 2H, CH₃CH₂CH₂SO₂CH₂CH₂). Спектр ¹³C-PMX х.м. дар CDCl₃ δ=159.32 (C-2), 107.06 (C-5), 142.30 (C-6), 135.59 (C-7a), 6.35 (CH₃CH₂CH₂SO₂CH₂ CH₂), 44.55 (CH₃CH₂CH₂SO₂CH₂CH₂), 46.31 (CH₃CH₂CH₂SO₂CH₂CH₂), 50.23 (CH₃CH₂CH₂SO₂CH₂CH₂), 53.09 (CH₃CH₂CH₂SO₂CH₂CH₂), 119.37-123.11 (гурӯҳи *n*-толил).

2.7.3. Синтези 2-(2-(пропилсулфонил)метил)-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1- б][1,3,4]-тиадиазол(25)

3,03г (0,01мол) 2-пропилтиометил-5Н-6-(*п*-толил)имидазо[2,1-
б][1,3,4]тиадиазолро дар колбаи конусшакли ҳаҷмаш 75 мл гирифта ба он 1,02
г(0,03мол) пероксиди гидроген ва 3,6г (0,06мол) кислотаи сиркои яхин дар
харорати хона то ҳал шудани моддаи авала омехта намудем. Пас аз пурра ҳал
шудани модда маҳлулро мудати як шабонаруз дар харорати хона нигоҳ
медорем, ва сипас тақшони ҳосилшударо филтр намуда бо омехтаи спирти
этил ва изопропанол дубора перекристаллизатсия менамоем. Баромад 2,075 г
(68,5%). Ҳароратигудозиш 232-233⁰С. **Брутто-формула:** C₁₅H₁₇N₃S₂O₂.

Mr=335г. Ёфта шуд, %: C=53,73; H =5,07; N=12,54; S=19,1; O=9,55.
Ҳисоб карда шуд, %: C=53,77; H =5,11; N=12,58; S=19,14; O=9,59. **ИС-**
спектр, ν, см⁻¹: 1652 ва 1545(C=N-имидазо-тиадиазол.фраг), 688 ва 1467(C-S-C-
ва C=C-), 2958 (асим.), 1388(асим.), 1453 (плоск.-маятн.) ва 1320(SO₂асим.),
1158см⁻¹(SO₂сим.), 1289, 1119(CH₃,CH₂), 937, 806(гурӯҳи *n*-толил), 1460-1453
барои гурӯҳи-CH₂. **Спектр ¹H-PMX х.м. дар CDCl₃, δ=8.04 , 7.39 (s, 2H-*o*, *n*-
CH₃-Ph), 7.75 (s, 2H-*m*, *n*-CH₃-Ph). 2.34 (s, 3H, CH₃CH₂CH₂SO₂CH₂CH₂), 2.75 (s,
2H, CH₃CH₂CH₂SO₂ CH₂CH₂), 4.23 (d, 2H, CH₃CH₂CH₂SO₂CH₂CH₂), 4.29 (m, 2H,
CH₃ CH₂CH₂SO₂CH₂CH₂) ва 4.71 (s, 2H, CH₃CH₂CH₂SO₂CH₂CH₂). Спектр ¹³C-
PMX х.м. дар CDCl₃, δ=181.32 (C-2), 108.75 (C-5), 147.40. (C-6), 148.69 (C-7a),
6.58 (CH₃CH₂CH₂SO₂CH₂CH₂), 47.65 (CH₃ CH₂ CH₂ SO₂ CH₂ CH₂), 47.41**

(CH₃CH₂CH₂SO₂CH₂CH₂), 53.33 (CH₃ CH₂ CH₂ SO₂ CH₂ CH₂), 56.07 (CH₃CH₂CH₂SO₂CH₂CH₂), 123.38-137.11 (гурӯҳи *n*-толил).

2.7.4. Синтези 2-(2-(этилсульфонил)пропил)-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-**b**][1,3,4]-тиадиазол (26)

Ба монанди кори (25) аз 3,17г (0,01мол) 2-этилтиопропил-5Н-6-(*п*-толил)имидазо[2,1-**b**][1,3,4]тиадиазол, пероксиди гидроген ва кислотаи сиркои яхин дар ҳарорати хона ва дар муддати як шабонаруз ҳосилшудааст. Баромад 2,16 г (68%). Ҳарорати гудозиш 241-242⁰С. **Брутто-формула:** C₁₆H₁₉N₃S₂O₂.

Mr=349г. **Ёфта шуд, %:** C=55,01; H =5,44; N=12,0349; S=18,34; O=9,169. **Ҳисоб карда шуд, %:** C=55,05; H =5,48; N=12,079; S=18,38; O=9,21. **ИС-спектр**, ν, см⁻¹: 1682 ва 1535 (C=N-имидазо-тиадиазол.фраг), 681 ва 1478 (C-S-C-ва C=C-), 2978 (асим.), 1389 (асим.), 1453 (плоск.-маятн.) ва 1321 (SO₂асим.), 1159 см⁻¹ (SO₂сим.), 1287, 1123 (CH₃, CH₂), 937, 806 (гурӯҳи *n*-толил), 1471-1439 барои гурӯҳи -CH₂. **Спектр ¹H-РМХ х.м.** дар CDCl₃, δ=8.05, 7.74 (s, 2H-*o,n*-CH₃-Ph), 7.80 (s, 2H-*m*, *n*-CH₃-Ph). 1.49 (s, 3H, CH₃CH₂CH₂SO₂CH₂CH₂), 2.75 (s, 2H, CH₃ CH₂CH₂SO₂CH₂CH₂), 4.21 (d, 2H, CH₃CH₂CH₂SO₂CH₂CH₂), 4.28 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂SO₂CH₂CH₂) ва 4.71 (s, 2H, CH₃CH₂CH₂SO₂CH₂CH₂). **Спектр ¹³C-РМХ х.м.** дар CDCl₃ δ=139.74 (C-2), 110.04 (C-5), 149.40 (C-6), 139.79 (C-7a), 6.75 (CH₃CH₂CH₂SO₂CH₂CH₂), 45.63 (CH₃ CH₂CH₂SO₂CH₂CH₂), 47.41 (CH₃CH₂CH₂SO₂CH₂CH₂), 50.89 (CH₃ CH₂ CH₂SO₂CH₂ CH₂), 53.19 (CH₃CH₂CH₂SO₂CH₂CH₂), 123.47-137.11 (гурӯҳи *n*-толил).

2.7.5. Синтези 2-(2-(пропилсульфонил)этил)-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-**b**][1,3,4]-тиадиазол (27)

Дар колбаи мудавари ҳаҷмаш 120 мл 3,17 г (0,01мол) 2-пропилтиоэтил-5Н)-6-(*n*-толил)имидазо[2,1-**b**][1,3,4]тиадиазолро гирифта ба он 1,02 г (0,03мол) пероксиди гидроген ва 2,04г (0,034мол) кислотаи сиркои беобро илова карда то ҳал шудани мода дар ҳарорати 20-25⁰С омехта намудем. Баъди пурра ҳал

шудани модда маҳлули ҳосилшударо муддати як шабонарӯз дар ҳарорати хона нигоҳ доштем, ки дар натиҷа кристалҳои сафед такшон шуд. Такшони ҳосилшударо филтр намуда бо омехтаи спирт ва эфир шуста хушк карда дубора тавасути 58 мл омехтаи спирт ва изопропанол (2:3) перекристаллизатсия намудем. Баромад 2,82 г (72%). Ҳарорати гудозиш 248-249⁰С. **Брутто-формула:** C₁₆H₁₉N₃S₂O₂. **Mr**=349г. **Ёфта шуд, %:** C=55,01; H =5,44; N=12,0349; S=18,34; O=9,169. **Ҳисоб карда шуд, %:** C=55,05; H =5,48; N=12,079; S=18,38; O=9,21. **ИС-спектр, ν, см⁻¹:** 1662 ва 1535 (C=N-имидазо-тиадиазол.фраг), 679 ва 1467 (C-S-C-ваC=C-), 2978(асим.), 1388(асим.), 1453(плоск.-маятн.) ва 1308(SO₂асим.), 1155 см⁻¹(SO₂сим.), 1288, 1120(CH₃,CH₂), 937, 806(гурӯҳи *n*-толил), 1468-1438 барои гурӯҳи-CH₂. **Спектр ¹H-PMX х.м.** дар CDCl₃, δ=7.75 7.73 (s, 2H-*o*,*n*-CH₃-Ph), 7.81 (s, 2H-*m*, *n*-CH₃-Ph). 1.49 (s, 3H, CH₃-CH₂-CH₂SO₂CH₂CH₂), 2.95 (s, 2H, CH₃-CH₂-CH₂SO₂CH₂CH₂), 4.28 (d, 2H, CH₃CH₂-CH₂SO₂CH₂CH₂), 4.38 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂SO₂-CH₂CH₂) ва 4.72 (s, 2H, CH₃CH₂CH₂SO₂CH₂-CH₂).

2.8. Синтез 2-фенилтио-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола (28)

0,4 г (0,01 мол) гидроксиди натрийро дар 2 мл об ҳал карда, баъд 4 мл диоксан ва 1,1 г (0,01 мол) тиофенол илова мекунамд. Маҳлул дар муддати 30 дақиқа омехта карда мешавад. Сипас маҳлули нав тайёркардаи намаки тиофенолати натрий ба маҳлули 2,94 г (0,01 мол) 2-бромо-6-*p*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол дар 10 мл DMF дар давоми 30 дақиқа дар ҳарорати 25-30⁰С омехта карда мешавад. Пас аз ба итмом расидани реаксия моддаи мобайние, ки ҳосил мешавад, филтр карда, бо об (4x15 мл) шуста, хушк ва бо диоксан дубора перекристаллизатсия мекунамд. Баромади реаксия 2,146 г (73%). Ҳароратиҷушиш 210-212⁰ С. **Брутто-формула:** C₁₇H₁₃N₃S₂. **Mr**=323. **Ёфташуд, %:** C=63.16; H=4.025; N=13; S=19.81. **Ҳисоб карда шуд, %:** C=63.21; H=4.075; N=13.06; S=19.86. **ИС-спектр:** 1634, 1646, 1653 (C=Nфрагментитиадиазоли); 1567, 1566, 1562 (C=N – фрагменти имид.);

1468, 1465, 1448 (C=C – фрагменти имид.); 687, 686, 668 cm^{-1} (C-S-C – фрагменти тиад.); 1192-1028 и 932-812 cm^{-1} барои п-(толил). **Спектр ^1H -PMX** х.м. дар CDCl_3 , $\delta=8.00$ (C(5)-H); 2.69 (s,3H), 7.81 (s,2H), 7.80 (s, 2H); 7.79(s,2H-о,п- CH_3 -Ph), 7.78 (s,2H-м,п- CH_3 -Ph). **Спектр ^{13}C -PMX** х.м. дар CDCl_3 $\delta=163.69$ (C-2), 135.37 (C-6), 145.73 (C-7a)(d, J 54.9 Hz), 133.92 (C-i), 132.52 (C-m)(d, $J=101.5\text{Hz}$), 127.70 (C-o), 120.93(C-p), 109.65 (C-5), 17.35 (CH_3).

2.8.1. Синтез 2-бензилтио-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол (29)

Дар колбаи конусшакли ҳаҷмаш 150 мл 10 мл кислотай сулфатӣ концентронида гирифта пас аз он 1,89 г (0,02мол) тиосемикарбазид ва 3г (0,02мол) бензилроданит илова карда шуд. Омехтаи реаксионӣ мудати 3-соат дар ҳарорати 65°C омехта ва чушонида шуд. Пас аз он ба маҳлули ҳосилшуда маҳҳули 48%-и гидрооксиди натрий то муҳити маҳлул нейтрал шудан илова мекунем, баъди нейтрал шудан такшони зард ҳосил мешавад, ки онро тавасути қоғазӣ филтри чудо карда хушк карда шуд. Модай ҳосилшударо ба колбаи конусшакли ҳаҷмаш 200 мл бомиқдори эквимолӣ 2,13г (0,01мол) параметилфенатсилбромид ва 2,23г (0,01мол) 2-амино 5-бензилтио 1,3,4-тиадиазол дар 56 мл ҳалқунандаи бутаноли қутбӣ мудати 4-5 соат чушонидем, ки дар натиҷа такшони зарди сафедчатоб ҳосилшуд. Такшони ҳосилшударо филтр намуда бо 0,82 г (0,01мол) атсетатинатрий нейтрал намудем сипас модай ҳосилшударо тавасути омехтаи спирти этил ва изопропанол (2:1) то ҳалшавии модда перекристаллизатсия намудем, ки дар натиҷа кристалҳои сафеди сузанмонанд ҳосил шуд. Баромад 1,57г (68,98%). Ҳарорати гудозиш $218-219^\circ\text{C}$. **Брутто-формула:** $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}_2$. **Мг**=337г. **Ёфта шуд, %:** C=64,095; H=4,45; N=12,46; S=18,99. **Ҳисоб карда шуд, %:** C=64,135; H=4,49; N=12,51; S=19,03. **ИС-спектр**, ν, cm^{-1} : 2549 cm^{-1} CH_3 , 1319 CH_2 ва 1389 CH_3 , 681 $\text{C}_2\text{-S}_1\text{-C}_{7a}$ 1645 C=N-тиадиазол, 1569 C=N-имидазол, 1479 C=C, 738 CH-бенз. **Спектр ^1H -PMX** х.м. дар CDCl_3 $\delta=8.7$ (s, ^1H , C(5)-H); 3.69 (t, 3H, CH_3), 4.50 (q, 2H, CH_2); 7.72 (s, 2H-о, п- CH_3 -Ph), 7.64 (s, 2H-м, п- CH_3 -Ph). **Спектр ^{13}C -PMX** х.м. дар CDCl_3

$\delta=161.66$ (C-2), 147.20 (C-6), 143.79 (C-7a), 133.67 (C-i), 132.39 (C-m) (d, $J=97.4\text{Hz}$), 127.40 (C-o), 123.15 (C-p), 109.51 (C-5), 28.81 (CH_3CH_2), 14.52 (CH_3CH_2).

2.9. Синтези 2-метил-5Н-6-(*para*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол (30)

Дар колбаи конусшакли ҳаҷмаш 100 мл 1,15 г (0,01 мол) 2-амино-5метил-1,3,4 тиадиазолро гирифта ба он бо миқдори эквиволӣ 2,13г (0,01мол) параметилфенатсилбромидро илова намудем, сипас ба омехтаи реаксионӣ 56 мл бутаноли-1-ро илова карда то муддати 4-5 соат ҷушонидем. Пас аз хунок шудани маҳлул такшони ҳосилшударо филтр намуда бо 0,82 г (0,01мол) атсетатинатрий нейтрал намудем. Моддаи ҳосилшударо хушк карда такроран бо омехтаи спирти этил ва оби муқатар (3:0,5) кристаллизатсия намудем. Баромад 1,5г (73%). Ҳарорати гудозиш $186-187^{\circ}\text{C}$. **Брутто-формула:** $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S}$. **Mr=229.** **Ёфта шуд, %:** C=62,88; H=4,8; N=18,34; S=13,97. **Ҳисоб карда шуд, %:** C=62,92; H=4,84; N=18,38; S=14,013. **ИС-спектр:** 1644, 1646, 1663 (C=N ҷузъи тиадиазоли); 1576, 1568, 1564 (C=N – ҷузъи имидазолӣ.); 1458, 1448, 1445 (C=C – ҷузъи имидазолӣ.); 687, 676, 658 cm^{-1} (C-S-C – ҷузъи тиадиазолӣ.); 1192-1028 и 932-812 cm^{-1} барои (*n*-толил). **Спектр ^1H -PMX х.м.** дар CDCl_3 $\delta=8.65$ (s, ^1H , C(5)-H); 2.74 (t, C(2) ^1H , CH_3), 7.61, 7.72 (s, 2H-o, C(6) *n*- CH_3 -Ph), 2.61 (s, 2H-m, п- CH_3 -Ph). **Спектр ^{13}C -PMX х.м.** дар CDCl_3 $\delta=21.5$, 147.2 (C-2), 137.25 (C-5), 133.79 (C-7a), 135.67 (C-i), 131.39 (C-m) (d, $J=97.4\text{Hz}$), 125.30 (C-o), 121.95 (C-p), 111.61 (C-5).

2.9.1. Синтези 2-этил-5Н-(6-*para*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол (31)

Ба монанди кори (30) аз 2-амино-5-этил 1,3,4 тиадиазол ва параметилфенатсилбромид дар ҳалқунандаибутанол-1 дармуддати 4-5 соат ба даст омадааст. Баромад 1,7г (71,5%). Ҳарорати гудозиш $191-192^{\circ}\text{C}$ **Брутто-формула:** $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$. **Mr=243.** **Ёфта шуд, %:** C=64,198; H=5,35; N=17,28;

S=13,17. **Ҳисоб карда шуд**, %:C=64,248; H=5,4; N=17,33; S=13,21. **ИС-спектр**: 1664, 1656, 1667 (C=Nчузъи тиадиазоли); 1586, 1578, 1554 (C=N – чузъи имидазолӣ.); 1468, 1458, 1456 (C=C – чузъи имидазолӣ.); 687, 676, 658 см⁻¹ (C-S-C – чузъи тиадиазолӣ.); 1190-1026 и 930-810 см⁻¹барои (*n*-толил). **Спектр ¹H-РМХ** х.м. дар CDCl₃ δ=9.01 (s,¹H,C(5)-H); 2.34, 3.65 (t, C(2)¹H,CH₃,CH₂), 7.73, 7.70 (s,2H-о, C(6) *n*-CH₃-Ph), 2.43 (s,2H-м,п-CH₃-Ph).

2.9.2. Синтези 2-пропил-5Н-(6-*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол (32)

Ба монанди кори (31) аз 2-амино-5-пропил 1,3,4тиадиазол ва параметилфенатсилбромид дар ҳалқунандаибутанол-1 дар муддати 6 соат ба даст омадааст. Баромад 1,68г (69%). Ҳароратигудозиш 196-197⁰С. **Брутто-формула**: C₁₄H₁₅N₃S. **Mr**=257. **Ёфта шуд**, %: C=65,37; H=5,84; N=16,34; S=12,45. **Ҳисоб карда шуд**, %:C=65,41; H=5,88; N=16,38; S=12,49. **ИС-спектр**: 1684, 1676, 1676 (C=Nчузъи тиадиазоли); 1576, 1578, 1543 (C=N – чузъи имидазолӣ.); 1478, 1468, 1466 (C=C – чузъи имидазолӣ.); 687, 676, 658 см⁻¹ (C-S-C – чузъи тиадиазолӣ.); 1193-1029 и 934-817 см⁻¹барои (*n*-толил). **Спектр ¹H-РМХ** х.м. дар CDCl₃ δ=9.44 (s,¹H,C(5)-H); 1.21, 2.09, 2.96 (t, C(2)¹H,CH₃ CH₂CH₂), 7.60, 7.69 (s,2H-о, 2H-м C(6) *n*-CH₃-Ph), 2.44 (s,2H-м, п-CH₃-Ph).

2.9.3. Синтези 2-фенил-5Н-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол (33)

1,77г (0,01мол) 2-амино 5-фенил 1,3,4 тиадиазолро дар колбаи конусшакли ҳаҷмаш 150 мл гирифта ба он бо миқдори эквимолӣ 2,13г (0,01мол) параметилфенатсилброидрои лова намудем сипас ба омехтаи реаксионӣ 62 мл бутаноли-1-ро илова карда то муддати 6 соат чушонидем. Пас аз хунук шудани маҳлул такшони ҳосилшударо филтр намуда бо 0,82 г (0,01мол) атсетати натрий то нейтрал шудани муҳити маҳлул илова намудем. Моддаи ҳосилшударо хушк карда такроран бо омехтаи спирти этил ва

изопропанол (2:1) кристализатсия намудем. Баромад 1,38г (78%). Ҳарорати гудозиш 192-193⁰С. **Брутто-формула:** C₁₇H₁₃N₃S. **Mr=291.** **Ёфта шуд, %:** C=70,10; H=4,47; N=14,43; S=10,99. **Ҳисоб карда шуд, %:** C=70,14; H=4,51; N=14,48; S=11,04. **ИС-спектр:** 1664, 1665, 1663 (C=Nчузъи тиadiaзоли); 1567, 1571, 1558 (C=N – чузъи имидазолӣ.); 1447, 1458, 1465 (C=C – чузъи имидазолӣ.); 676, 664, 608 см⁻¹ (C-S-C – чузъи тиadiaзолӣ.); 1189-1008 и 912-802 см⁻¹барои (*n*-толил). **Спектр ¹H-PMX х.м.** дар CDCl₃ δ=9.46 (s,¹H,C(5)-H); 8.05, 7.59, 2.96 (t, C(2)2H-о, H-м, H-п C₆H₅), 7.57, 7.60 (s,2H-о, 2H-м C(6) *n*-CH₃-Ph), 2.33 (s,2H-м, *p*-CH₃-Ph).

2.10. Синтези 2-бром-5-тиосино-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]- тиadiaзол (34)

2,94г (0,01мол) 2-бром-5H-(6-*пара*-толил) имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиadiaзолро дар колбаи мудавари дугарданаи ҳаҷмаш 150 мл гирифта ба он бо миқдори эквимолӣ 0,97г (0,01мол) тиосианати каллий илова намудем, сипас ба омехтаи реаксионӣ 1,6г (0,01мол) бромиди молекулавиро тавасути қифи чакрарез то мудати 1соату 20 дақиқа дар ҳалқунандаи кислотаи атсетати яхин илова карда ва то беранг шудани бром омехта намудем. Пас аз беранг шудани бром такшони ҳосилшударо филтр намуда бо 0,82 г (0,01мол) атсетати натрий то нейтрал шудани муҳити маҳлул илова намудем. Моддаи ҳосилшударо хушк карда такроран бо омехтаи спирти этил ва бутанол-1 (2:1) кристализатсия намудем. Баромад 2,12г (73%). Ҳарорати гудозиш 197-198⁰С. **Брутто-формула:** C₁₂H₁₇N₄S₂Br. **Mr=351.** **Ёфта шуд, %:** C=41,03; H=1,99; N=15,95; S=18,23, Br=22,79. **Ҳисоб карда шуд, %:** C=41,08; H=2,04; N=16; S=18,28, Br=22,84. **ИС-спектр:** 1659, 1587, 1673 (C=Nчузъи тиadiaзоли); 1557, 1561, 1568 (C=N – чузъи имидазолӣ.); 1457, 1468, 1475 (C=C – чузъи имидазолӣ.); 686, 674, 618 см⁻¹ (C-S-C – чузъи тиadiaзолӣ.); 1198-1018 ва 913-812 см⁻¹ барои (*n*-толил). **Спектр ¹H-PMX х.м.** дар CDCl₃ δ=8.01, 8.07 (s,2H-о, 2H-м C(6) *n*-CH₃-Ph), 3.03 (s,2H-м, *p*-CH₃-Ph).

2.11. Синтези 2-фенил-5-тиосино-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]- тиадиазол (35)

2,91г (0,01мол) 2-фенил-5Н-(6-*пара*-толил) имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолро дар колбаи мудавари дугарданаи ҳаҷмаш 150 мл гирифта ба он бо миқдори эквимолӣ 0,97г (0,01мол) тиосианати каллий илова намудем, сипас ба омехтаи реаксионӣ 1,6г (0,01мол) бромиди молекулавиро тавасути қифи чакрарез томудати 1соату 30 дақиқа дар ҳалқунандаи кислотаи ацетати яхин илова карда ва то беранг шудани бром омехта намудем. Пас аз беранг шудани бром такшони ҳосилшударо филтр намуда бо 0,82 г (0,01мол) ацетати натрийро нейтрал шудани муҳити маҳлул илова намудем. Моддаи ҳосилшударо хушк карда такроран бо омехтаи спирти этил ва бутанол-1 (2:1) кристаллизатсия намудем. Баромад 2,12г (73%). Ҳароратигудозиш 197-198⁰С.
Брутто-формула: C₁₈H₁₂N₄S₂. **Мг=348.** **Ёфта шуд, %:** C=62,068; H=3,45; N=16,09; S=18,39. **Ҳисоб карда шуд, %:** C=62,118; H=3,5; N=16,14; S=18,44.
ИС-спектр: 1664, 1665, 1663 (C=N чузъи тиадиазоли); 1567, 1571, 1558 (C=N – чузъи имидазолӣ.); 1447, 1458, 1465 (C=C – чузъи имидазолӣ.); 676, 664, 608 см⁻¹ (C-S-C – чузъи тиадиазолӣ.); 1189-1008 ва 912-802 см⁻¹ барои (*n*-толил).
Спектр ¹H-РМХ х.м. дар CDCl₃ δ=8.07, 7.69, 7.76 (t, C(2)2H-о, H-м, H-п C₆H₅), 7.68, 7.71 (s, 2H-о, 2H-м C(6) *n*-CH₃-Ph), 2.51 (s, 2H-м, *p*-CH₃-Ph).

2.11.1. Синтез 5-((2-бром-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол-5-ил)тио)-[1,3,4]-тиадиазол-2-амино (36)

Дар колбаи конусшакли ҳаҷмаш 120 мл 3,51 г (0,01мол) 2-бromo-5 тиосиано-(6-*пара*-толил) имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол (34)-ро гирифта ба он бо миқдори эквимолӣ 0,91 г (0,01мол) тиосемикарбазид дар ПФК (полифосфорная кислота) дар ҳарорати 50-55⁰С мудати 5-6 соат омехта намудем. Пас аз он бо маҳлули 46%-и гидроксидаи натрий то нейтрал шудани муҳити маҳлул илова намудем, ки дар натиҷа такшони сафед ҳосил шуд. Такшони ҳосилшударо филтр намуда хушк карда такроран бо омехтаи спирти

этил, бутанол ва толуол (3:2:1) перекристаллизатсия намудем. Баромад 2,4 г (69%). Ҳарорати гудозиш 221-222⁰С.

Брутто-формула: C₁₉H₁₄N₆S₃Br. **Mr**=425. **Ёфта шуд, %:** C=36,7; H=2,11; N=19,76; S=22,58; Br=18,82. **Ҳисоб карда шуд, %:** C=36,13; H=2,16; N=19,81; S=22,63; Br=18,87. **ИС-спектр:** 1679, 1567, 1671 (C=Nчузъи тиадиазоли); 1547, 1553, 1578 (C=N – чузъи имидазолӣ.); 1467, 1478, 1485 (C=C – чузъи имидазолӣ.); 695, 665, 621 см⁻¹ (C-S-C – чузъи тиадиазолӣ.); 1187-1028 ва 923-822 см⁻¹ барои (*n*-толил). **Спектр ¹H-PMX х.м.** дар CDCl₃ δ=8.01, 8.07 (s,2H-о, 2H-м C(6) *n*-CH₃-Ph), 3.03 (s,2H-м, *p*-CH₃-Ph).

2.11.2. Синтез 5-((2-фенил-6-(*para*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-[1,3,4]-тиадиазол-2-амино (37)

Ба монанди кори (36) аз 2-фенил-5тиосино-(6-*para*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол ба он микдори эквимолӣ 0,91 г (0,01мол) тиосемикарбазидро гирифта тавасути 10-11 г кислотаи сульфати концентрониди дар ҳарорати 26-27⁰С то муддати 1-2 соат ба даст омадааст. Пас аз он омехтаи реакциониро бо маҳлули 48%-и гидрооксиди натрий то нейтрал шудани муҳити маҳлул илова намудем, ки дар натиҷа такшони сафед ҳосил шуд. Баромад 2,33 г (67%). Ҳарорати гудозиш 225-226⁰С. **Брутто-формула:** C₁₉H₁₅N₆S₃. **Mr**=422. **Ёфта шуд, %:** C=54,028; H=3,32; N=19,9; S=22,75. **Ҳисоб карда шуд, %:** C=54,028; H=3,32; N=19,9; S=22,75. **ИС-спектр:** 1689, 1557, 1571 (C=Nчузъи тиадиазоли); 1637, 1543, 1568 (C=N – чузъи имидазолӣ.); 1457, 1468, 1475 (C=C – чузъи имидазолӣ.); 675, 655, 611 см⁻¹ (C-S-C – чузъи тиадиазолӣ.); 1177-1018 ва 913-812 см⁻¹ барои (*n*-толил). **Спектр ¹H-PMX х.м.** дар CDCl₃ δ=8.04, 7.79, 7.65 (t, C(2)2H-о, H-м, H-*p* C₆H₅), 8.05, 7.89 (s,2H-о, 2H-м C(6) *n*-CH₃-Ph), 2.31 (s,2H-м, *p*-CH₃-Ph), NH₂ 7.31.

2.12. Синтези N-((2-бром-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол-5-ил)метил)этилмамин (38)

Дар колбаи конусшакли ҳчмаш 50 млл 2,94г (0,01мол) 2-бromo-5H-6-(*пара*-толил) имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол (2)-ро гирифта ба он 27-30млл спирти *изо*-пропил илова менамоем сипас ба моддаи (2) омехтае, ки аз 0,045г (0,01мол) этиламин, 0,6г (0,2мол) формалин ва як қатра кислотай сирко таёр карда шудааст илова менамоем. Омехтаи реаксиониро то давомнокии 5 соат чушониди ва сипас хунук намудем, ки дар натиҷа такшони сафеди кристалӣ ҳосил шуд. Моддаи ҳосилшударо тавасути қоғазӣ филтри чудо намуда хушк намудем. Баромад бо маҳсулнокии 68% (1,98г). **Брутто-формула:** C₁₄H₁₅N₄S Br. **Mr**=351. **Ёфта шуд, %:** C=47,86; H=4,27; N=15,95; S=9,11; Br=22,79. **Ҳисоб карда шуд, %:** C=47,9; H=4,31; N=15,99; S=9,15; Br=22,83 **ИС-спектр:** 1668, 1537, 1578 (C=Nчӯзӣ тиадиазоли); 1538, 1548, 1538 (C=N – чӯзӣ имидазолӣ.); 1437, 1428, 1445 (C=C – чӯзӣ имидазолӣ.); 675, 625, 601 см⁻¹ (C-S-C – чӯзӣ тиадиазолӣ.); 1137-1018 ва 928-829 см⁻¹ барои (*n*-толил). **Спектр ¹H-PMX х.м.** дар CDCl₃ δ=7.95, 7.93 (s,2H-*о*,*n*-CH₃-Ph), 7.61, 7.23, 2.37 (s,2H-*м*, *n*-CH₃-Ph), 3.79, 4.23, 2.71, 1.17 C(5)CH₂NHCH₂CH₃. **Спектр ¹³C-PMX х.м.** дар CDCl₃ δ=135.74 (C-2), 135.04, 38.6,47.0, 17.6 (C-5) CH₂NHCH₂CH₃ (C-6) (гурӯҳи *n*-толил) 147.79, 131.1, 127,87,132,6, 133.5, 23.3.

2.12.1. Синтези N-((2-фенил-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол-5-ил)метил)этилмамин (39)

Ба монанди кори 38 аз 2,91г (0,01мол) 2-фенил-5H-6-(*пара*-толил) имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол (33), омехтаи 0,045г (0,01мол) этиламин, 0,6г (0,2мол) формалин, як қатра кислотай сирко ва ҳангоми чушонидан дар ҳалқунандаи спирти *изо*пропил ба даст омадааст. **Брутто-формула:** C₂₀H₁₈N₄S. **Mr**=346. **Ёфта шуд, %:** C=69,36; H=5,2; N=16,18; S=9,24; **Ҳисоб карда шуд, %:** C=69,41; H=5,25; N=16,23; S=9,29. **Спектр ¹H-PMX х.м.** дар CDCl₃ δ=8.04, 7.61, 7.62 C(2) (s,2H-*о*, H-*м*-C₆H₅), 7.63, 7.17, 2.47 C(6) (s,2H-*м*,

n-CH₃-Ph), 3.73, 4.17, 3.55, 2.31 C(5)CH₂NHCH₂CH₃. Спектр ¹³C-PMX х.м. дар CDCl₃, δ=136.64, 131.09, 130.1 129,8 (C-2)(C₆H₅), 135.87, 39.6, 48.01, 18.06 (C-5) CH₂NHCH₂CH₃ (137.69, 135.1, 129,37, 130.6, 131.7, 25.3 C-6) (гурӯхи *n*-толил).

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

Дар колбачаи конусшакл 1,81 г (0,01 мол) 2-амино-7-метил-5Н-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5-онро гирифта дар 30 мл бутанол ҳал намуда ва онро бо 2,13 г (0,01 мол) 2-бromo-1-(*p*-толил)этан-1-он омехта карда чушонид шуд. Омехтаи реаксионро мудати 6 соату 30 дақиқа тавасути омехтакунаки гармидиҳи омехта ва чушонид карда шуд. Пас аз хунуккунии омехта, такшони сафеди сузанмонан ҳосил шуд. Такшони ҳосилшударо тавасути филтр чудо карда бо 0,82 г (0,01 мол) атсетати натрий нейтралيزاتсия карда ва бо об (3 x 70 мл) шуста, дар ҳаво хушк карда, бо спирти этил дубора перекристалيزاتсия карда шуд. Баромади маҳсулот 1,57 г (87%) аст. **Брутто-формула:** C₁₅H₁₂ON₄S. Mr=296. Ёфта шуд, Ёфта шуд, %: C=60,81; H=4,05; O=5,4; N=18,92; S=10,81; **Ҳисоб карда шуд, %:** C=60,86; H=4,1; O=5,9; N=18,97; S=10,86. **ИК спектр** 687, 1678, 1568 ва 1476 см⁻¹ барои чузъҳои C-S, C=N_{тиадиазол}, C=N_{имидазол} ва C=C_{имидазол} ошкор гардид. **Спектр ¹H-PMX х.м.** дар CDCl₃ δ=8.04, 2.34, 2.48, 3.71, 4.35, 5.75, 6.49, 7.21 ва 7.35 х.м барои CH₃, CH₃, (H-о)(H-п) ва (H-C5) чузъҳои имидазотиадиазоливу пиримидин ошкор карда шудааст.

2.14. ҚИСМИ ЭКСПЕРМЕНТАЛИИ ТАҲҚИҚОТИ ФАЪОЛИЯТИ БИОЛОГӢ

Методи гузаронидани таҳқиқот. Хосияти зиддибактериявии модаҳо бо усули «Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам». МУК.4.2.1890-04. М.2004.-91с омехта шуданд.

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

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

Хайлҳо ба муддати 18-20 соат дар ағари ғизоии ғушту пептонӣ (АҒГП) бо иловаи 0,1% глюкоза парвариш карда шуданд, сипас онҳо дар маҳлули физиологӣ суспензия карда шуданд ва концентратсияи ҳуҷайраҳо 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 ҳуҷайра /мл тайёр карда шуда, дар вазъи навҳосилкардашуда дар қор истифода бурда шуданд.

Таъсирнокии махсуси зиддимикробии пайвастагиҳои **2, 4** ва **5** бо методи стандартӣ, омезишҳои силсилавӣ дар муҳитҳои гуногуни ғизоӣ, дар тест-хайлҳои гуногун, дар мавриди сарбории гуногуни микробӣ (аз 10 то 10^5 ҳуҷайра дар мл) омӯхта шуданд.

Фаъолияти зиддибактериявии пайвастагиҳои 3а ва **40** дар шароити *in vitro* бо усули диско-диффузионӣ нисбат ба бактерияҳои: *стафилококка*, *синегной палочки*, *кишечной палочки*, *пастерелла*, ва ғурӯҳи *грибка Candidose*, ки аз ҳайвоноти гирифтори бемории роҳи нафас ҷудо карда шудаанд, омӯхта шуд.

2.14.1. Фаъолияти зидди бемории силӣ дар шароити *in silico*

Зиёда аз 30 ҳосилаи 2-бром-6-(*n*-толил)имидазо-[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолро тавассути докинги молекулавӣ бо сафедаи ҳадафноки сиклопропаназии CmaA1 бактерияи *Mycobacterium tuberculosis* омӯхта шуданд 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. Сафедаи ҳадафноки циклопропаназаи CmaA1 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.

2.14.2. Докинг молекулавии пайвастагиҳо барои омӯзиши хосиятҳои зиддидиабетии ҳосилаҳои 2-бром-6-(*n*-толил)имидазо-[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол дар шароити *in silico*.

Таҳлили докингӣ бо истифода аз барномаҳои “*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. Ҷойи пайвастшавӣ дар асоси ҷои пайвастшавии алоглиптин аз боқимондаҳои аминокислотаҳои зерин сохта шудааст: *Arg125, Glu205, Glu206, Tyr547, Tyr631, Tyr662, Tyr666*. Барои ҷойгиркунӣ бо истифода аз “*triangle matcher*” ҳамчун усули докинг анҷом дода шуд. Холҳои ΔG ва *London ASE* барои ҳисоб кардани арзишҳои баҳодихии энергияҳои пайвастшавӣ истифода шуданд. Функсияи баҳодихии *London AG* энергияи озоди пайвастшавии лигандаро аз як ҳолати додашуда ҳисоб мекунад.

2.14.3. Фаъолияти биологӣ пайвастагиҳои 2, 17, 28 ва 29 ба морфологияи растании гандуми ватании навъи “Ормон”

Пайвастагиҳои 2, 17, 28 ва 29-ро дар шароити озмоиши бо маҳлули 55%-аи спирт ва намакҳои хлоридҳо пайвастагии комплекси ҳосил карда шуд. Аз комплекс пайвастагиҳо тавасути оби муқаттар маҳлулҳои 0,0025 ва 0,005% тайёр карда шуд. Дар асоси пайвастагиҳои комплекси ҳосилшуда таҳқиқоти фаъолияти биологӣ пайвастагиҳои комплекси мазкурро ба таври муқоисавӣ

бо мақсади омӯзиши дараҷаи баландшавии поя ва дарозшавии хӯшаи гандуми навъи ормон дар шароити *in vivo* гузаронида шуд. Намунаҳои гандуми ватании ормон дар таҷрибаҳо ба таври тасодуфӣ интихоб карда шуданд. Объекти таҳқиқот навъи гандуми мулоими Ормон буда, дар Институти илмӣ-таҳқиқотии хоҷагии қишлоқи Тоҷикистон парвариш карда шудааст ва ҳамчун моддаҳои фаъоли физиологӣ ҳосилаҳои гуногуни имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол дар консентратсияи (0,0025 ва 0,005% %) мавриди омӯзиш қарор гирифтаанд.

Дар натиҷаи гузаронидани таҳқиқот чиҳати омӯзиши таъсири баландшавии қад ва дарозшавии хӯшаҳои гандуми ватанӣ асосан коркарди гандум бо консентратсияҳои мухталиф аз 0,0025 то 0,005%-а зимни пошдодани маҳлули комплексҳои мазкур бо дар назардошти марҳилаҳои баъдии таҷриба гузаронда шуданд.

БОБИ 3. МУҲОКИМАИ НАТИЧАҲО

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

Тӯли даҳ соли охир дар бахши коркарди усулҳои муносиби синтез ва таҳқиқоти хосиятҳои химиявӣ фаъолияти биологии ҳосилаҳои 1,3,4-тиадиазол ва мушобех (аналогҳо)-и тарокумшудаи он тадқиқотҳои амикгузаронда шуданд. Ин ба рушди босуръати муқовимати микробҳо ва бактерияҳо дар баробари маводҳои доругии хусусияти зиддимикробию бактериалӣ дошта, ҳамзамон ба масмумият (заҳролудшавӣ)-и назарраси агентҳои маълуми табобатӣ ва коҳиши селективнокии бастагии зиёд дорад [88-89]. Мушкilotи мазкур бештар ба маводҳои доругии зидди бактериявӣ, зиддисилӣ, зиддизанбӯруғӣ ва зиддисаратонӣ дахлдоранд. Яке аз усулҳои муносиби дарёфти маводҳои доругии нав ва пурсамар ин тағйирдодани гурӯҳҳои фармакофорӣ ё дохил намудани гурӯҳҳои функционалии нав дар молекулаи пайвастаҳои гетеросиклики мебошад [36, 58, 88]. Истифодаи усули мазкур имкониятҳои муносиб фароҳам месозад, ки пайвастаҳое, ки таъсири интиҳобӣ доранд, метавонанд фаъолияти баланди биологӣ ва масмумияти камтарро дар худ дошта бошанд [95, 96, 103].

Дар иртибот ба иттилооти болозикр дар таҳқиқоти мазкур синтез ва таҳқиқи хосиятҳои 2-бром-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол ва ҳосилаҳои ду муъовизавии он, ки дар мавқеъҳои 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.

Атоми бром дар мавқеи дуюм мутаҳаррик буда, онро бо маводҳои нуклеофилии мухталиф иваз менамояд, ки имконияти васеи ҳосилаҳои имидазотиадиазолиро ба даст овардан мумкин аст.

Ҳосилаҳои 1,3,4-тиадиазолӣ ва пайвастагиҳои тарокумии онҳо заминаи асосии синтези ҳосилаҳои гуногуни гетеросиклӣ маҳсуб меёбанд, ки дар коркарди маводҳои биотиббӣ нақши муасирро доранд.

Вижагиҳои хосиятҳои ҳосилаҳои тарокумии пайвастагиҳои гетеросиклӣ, аз ҷумла ҳосилаҳои имидазо[2,1-b]-[1,3,4]-тиадиазолӣ сохтори Ҳандасӣ ва электроникии онҳо ба ҳисоб мераванд, ки бидуни шак ба хосиятҳои физикию-кимиёвӣ онҳо ҳамбастагии зиёд дошта, заминаи муносиб барои ҷустуҷӯи моддаҳои фаъоли биологии навро фароҳам месозанд.

Дар вақтҳои охир дар соҳаи синтез ва фаъолияти биологии 1,3,4-тиадиазол ва аналогҳои тарокумии он таҳқиқоти пуршиддат анҷом дода шудааст. Дар робита ба масъалаҳои, ки дар рисолаи мазкур мавриди баррасӣ қарор гирифтаанд, дар қадами аввал синтези моддаҳои аввалия – 2-амино-1,3,4-тиадиазол, 2-амино-5-бром-1,3,4-тиадиазол, *пара*-метилатсетофенон ва параметилатсетилбромид гузошта шудааст.

Дар қадами дуввум синтези 2-бром-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-b]-[1,3,4]-тиадиазол, ки меҳвари асосии таҳқиқоти қори мо маҳсуб меёбад мавриди арзёбӣ қарор гирифта, бинобар мавҷудияти ду мавқеи муҳиме, ки дар он вучуд дорад – С(2)-Br-и ҷузъи тиадиазолӣ ва С(5)-Н-и ҷузъи имидазолӣ имкониятҳои зиёдеро дар синтези ҳосилаҳои мухталифи 2- ва 5-муъовизавии 6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-b]-[1,3,4]-тиадиазолро ҷиҳати омӯзиш ва таҳқиқоти хосиятҳои физикию-кимиёвӣ ва биологии гетеросикли мазкур фароҳам месозад.

3.1. Синтези моддаҳои аввалия

Синтези 2-амино-1,3,4-тиадиазол дар асоси ба ҳам таъсирии кислотаи формиат бо тиосемикарбазид (ТСК) мутобиқи усули синтези [87] анҷом дода шуд. Маҳсули ҳосилшуда бо истифода аз ангишти фаъол дар спирти 80%-а перекристаллизатсия карда шуд.

Бромонидани 2-амино-1,3,4-тиадиазол дар ҳалқунандаи кислотаи атсетати беоб дар ҳарорати хона тибқи усули синтези [59] гузаронида шуд.

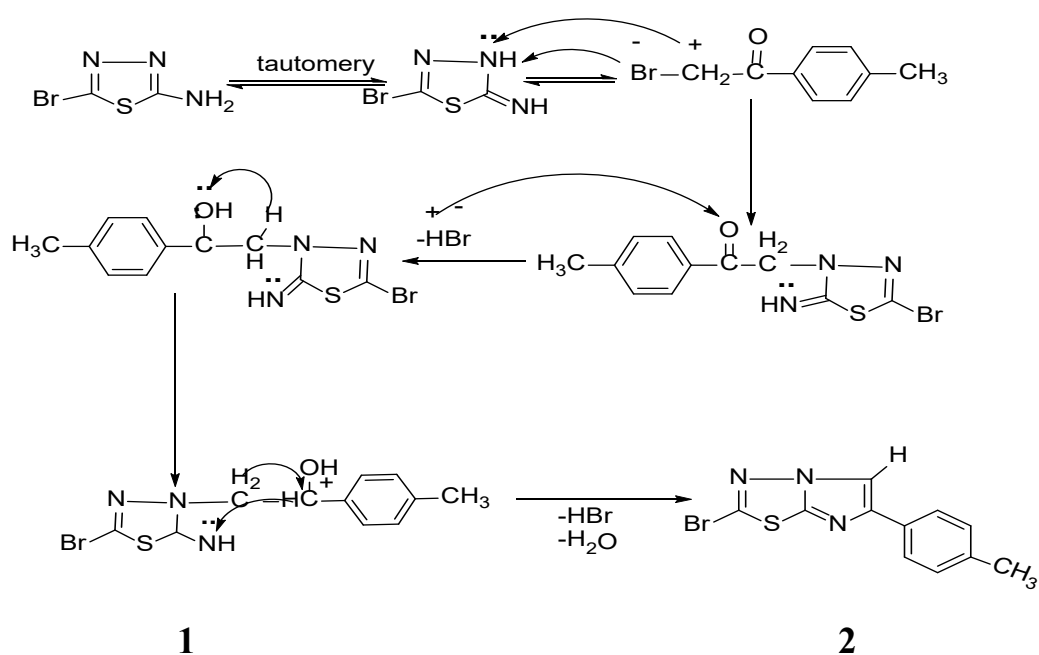
Перекристаллизатсияи 2-амино-5-бром-1,3,4-тиадиазоли ҳосилшуда бо истифода аз ангишти фаъол дар спирти этили 80%-а роҳандозӣ гардид.

Синтези *para*-метилатсетофенон дар асоси усули [112] дар натиҷаи баҳамтаъсирии маҳлули кислотагии ситрал бо 4-(2-гидрокси-2-пропил) бензалдегид дар иштироки $AlCl_3$ -и беоб гузаронида шуд. *para*-метилатсетофенон бо усули буғронии оддӣ дар ҳароратҳои 40°C ҷудо карда шуд.

para-Метилфенатсилбромид дар натиҷаи бромонидан дар ҳалқунандаи спирти этили 95%-а тибқи усули [65] ҳосил карда шуд.

3.2. Синтези 2-бromo-6-*para*(толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол (2) ва дигар галогенҳосилаҳои он

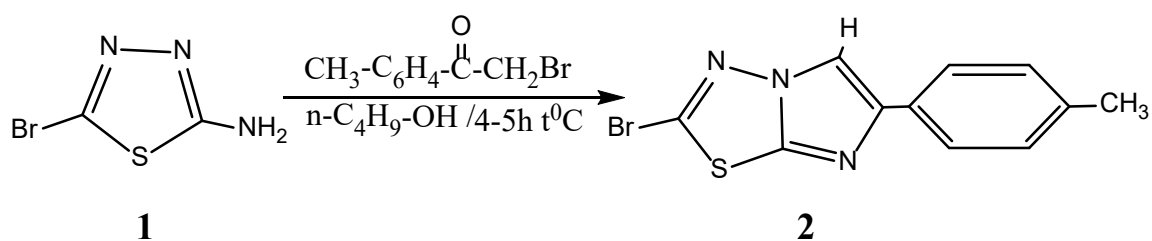
Дар иртибот бо мақсадҳое, ки дар рисола ниҳода шудаанд зинаи аввали кор оид ба синтези 2-бром-6-(*para*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол бо усули классикӣ бахшида шудааст. Тавре, ки маълум аст, ҳосилаҳои 2-амино-1,3,4-тиадиазол, ҳамчунин 2-амино-5-бром-1,3,4-тиадиазол дорои хусусияти амин-имино таутомерия мебошанд [60]. Маҳз мавҷудияти чунин ҳодиса имконият медиҳад, ки α -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-(*para*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолро ҳосил менамояд, ки механизми реаксияи он ба таври зайл сурат мегирад.



Моддаи ҳосилшуда дар шароити муқарари моддаи кристалии сафеди барф монанд буда, дар об хеле камҳалнашаванда ва дар ҳалқунандаҳои органикӣ (спирт, ДМФО, ДМСО, толуол, ва бензол) нағз ҳал мешавад.

Дар муқоиса бо кори Шарад Деп [150], мо дар таҳқиқоти худ синтези 2-бром-6-(*para*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолро дар ҳалқунандаи *n*-бутанол дар муддати 4-5 соат бидуни ҷудосозии маҳсули миёна анҷом додем.

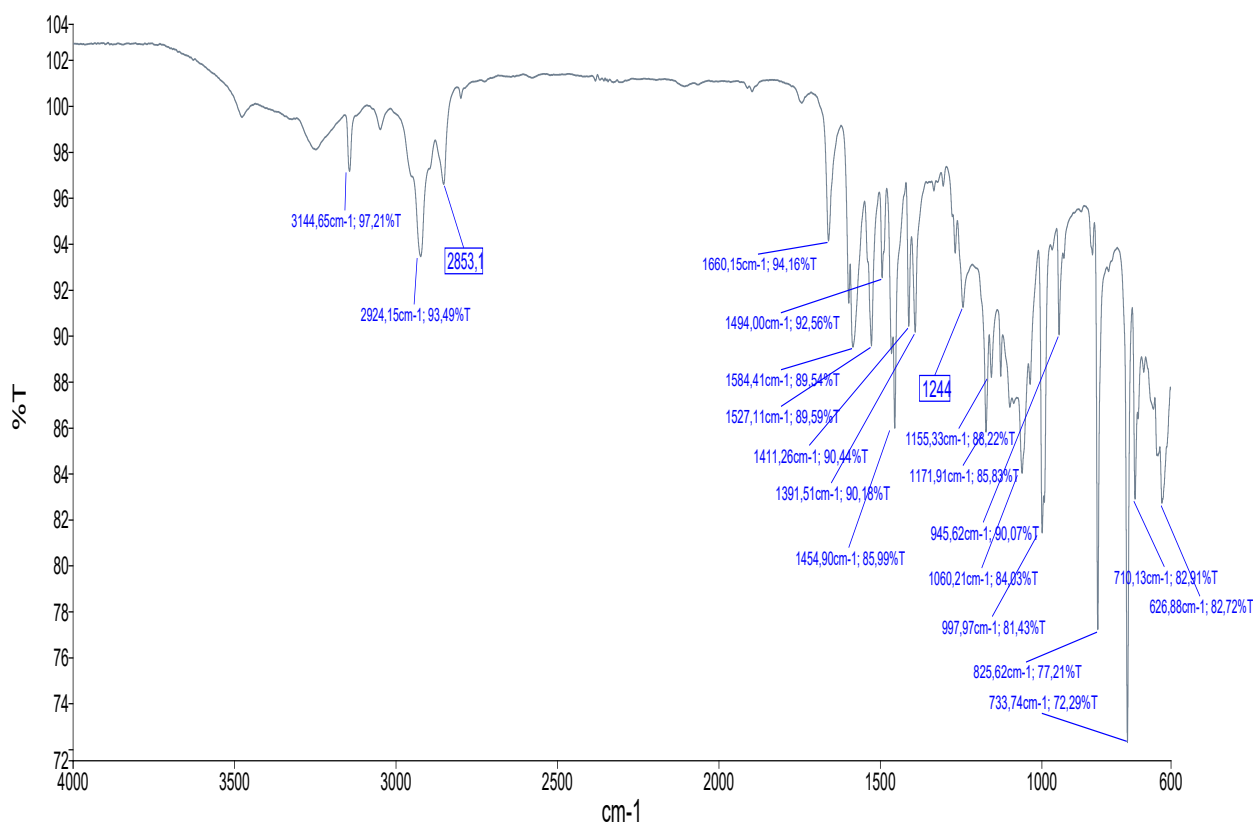
Тавре, ки аз муодилаи реаксия ба назар мерасад, ҳангоми боҳамтаъсиркунии 2-амино-5-бром-1,3,4-тиадиазол бо *para*-метилфенатсилбромид дар ҳалқунандаи *n*-бутанол ва дар натиҷаи ҷушонидан ба муддати 4-5 соат маҳсули реаксия бо баромади хуб ба даст омад.



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

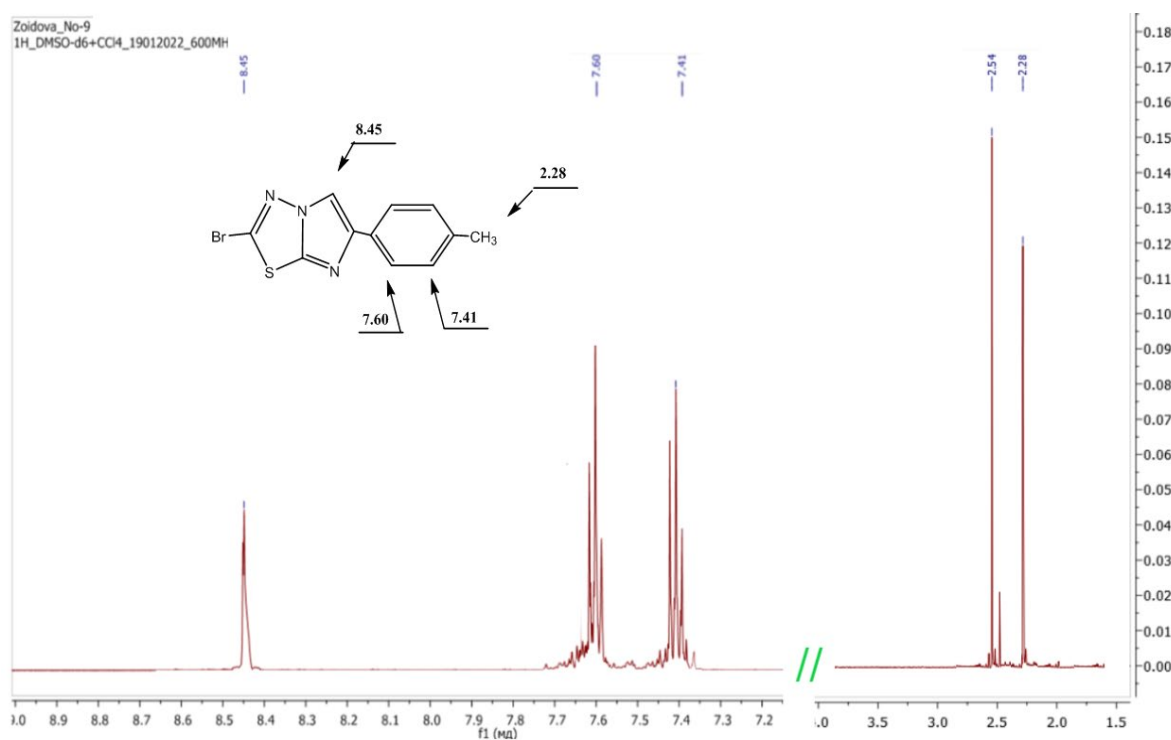
Дар ИС-спектри моддаи **2** фурубарии хатҳои валентии пайвастагии ҳосилшуда дар ҳудудҳои 1660 , 1584 , 1494cm^{-1} барои $\text{C}=\text{N}_{\text{тиадиазол}}$, $\text{C}=\text{N}_{\text{имидазол}}$

$C=C_{\text{имидазол}}$ муайян шудааст, барои $C-S-C$, 627cm^{-1} ва барои $C-Br$ ($C-2$) 826cm^{-1} муайян карда шуд. Фурубарии хатҳои валентии гуруҳи толили мавқеи шашуми ҳалқа дар ҳудудҳои 826 то 998cm^{-1} хатҳои деформатсионии ҳамвор ва дар ҳудудҳои 1060 то 1166cm^{-1} хатҳои деформатсионии ноҳамвор ва барои гуруҳи CN_3 -и ҳалқай толили ҷузъи шашум фурубарии хат дар ҳудуди 1465cm^{-1} муайян карда шудааст (расми 1).



Расми 1. - ИС-спектори 2-бром-6-(пара-толил)имидазо[2,1-б][1,3,4]-триадиазол (2)

Инчунин пайвастагии **2**-ро мавриди таҳлили PMX^1H , (дар $CDCl_3$, δ , бо х.м. (м.д.) (хиссаи миллиони) қарор додем, ки натиҷаи таҳлил дар расми 2 оварда шудааст.

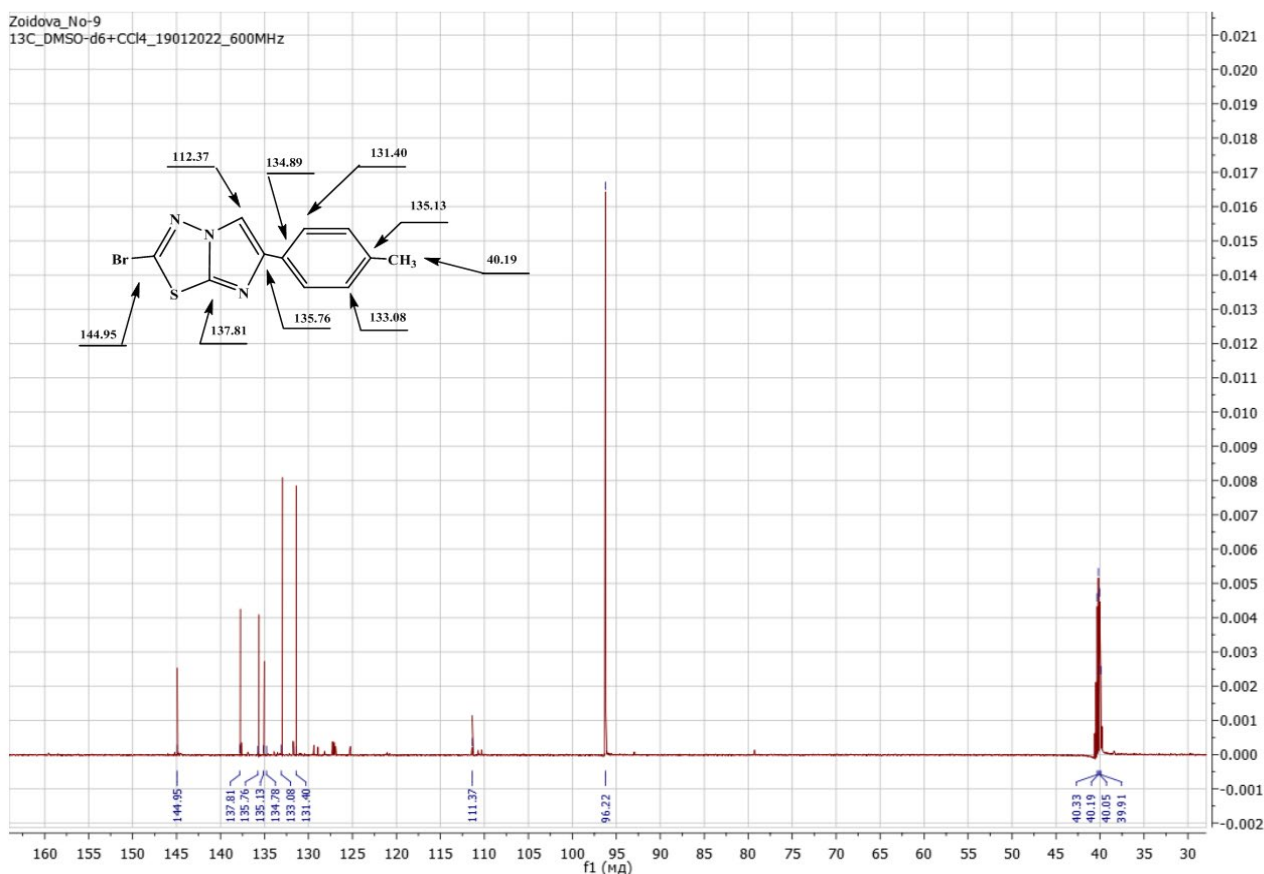


Расми 2. – ^1H -2-бром-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол (**2**)

Дар спектри ^1H сигнали протони C(5)-Н пайвастагии **2** дар ҳудуди 8.45 ҳ.м. ошкор гардида, сигналҳои протонҳои (H-o, H-m) дар ҳудудҳои 7.60, 7.41 ҳ.м. ва сигналҳои гурӯҳи метили дар ҳудуди 2.28 ҳ.м. зоҳир гардиданд.

Маълумотҳои спектралии пайвастагии **2** нишон медиҳанд, ки мавҷудияти гурӯҳҳои функционалии мавқеъҳои C(2)-Br ва C(6)-C₆H₄-CH₃-*пара* ба тақсимшавии зичии абрҳои электронӣ дар ҳалқаи имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолӣ таъсир расонида, боиси тағйирёбии фурӯбарии хатҳои лаппиши валентӣ ва лағзиши химиявии протонҳои системаи мазкур мегарданд.

Пайвастагии **2**-ро мавриди таҳлили спектрии ^{13}C қарор намудем, ки дар он 10 сигнали атомҳои карбон муаян шудааст аз ин 4-тоаш ба ҳалқаи имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол, як атоми карбони ҳалқа дорои атоми гидроген ва 6-тоаш ба гурӯҳи толоили тааллуқ доранд, ки 4-тоаш дорои атоми гидроген мебошанд ва бандҳои шадиди азхудкуниро нишон медиҳанд (расми 3).



Расми 3.– РМХ ¹³С-2-бром-6-(*para*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол (2)

Сигналҳои ҳалқаи имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолӣ лапишҳои валентӣ дар ҳудудҳои 144.95, 112.37, 137.81, 135.76 ҳ.м. барои C-2, C-5, C-6, C-7a инчунин ба гурӯҳи толилӣ бошад сигналҳо дар ҳудудҳои 134.89, C-*n*, 131.40 C-*o*, 133.08 C-*m*, 40.19 ҳ.м. барои CH₃-и ҳалқаи толили муаян карда шудааст.

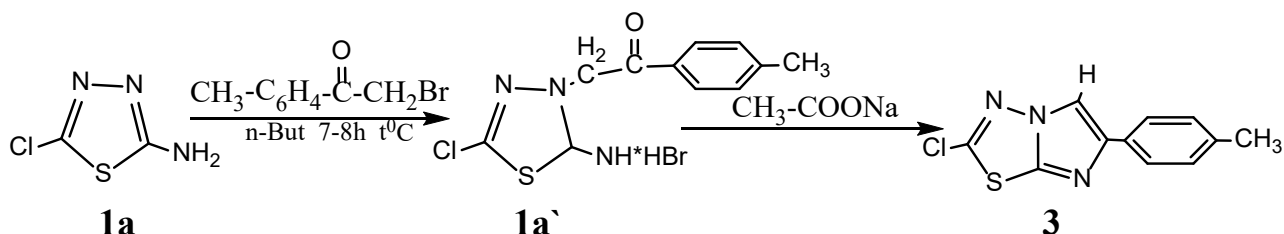
3.2.1. Синтези 2-галогенҳосилаҳои 6-(*para*-толил)имидазо[2,1-*b*]- [1,3,4]-тиадиазол

Дар радифи дигар ҳосилаҳои имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолҳо галогенҳосилаҳои онҳо мавқеи хоссаро ишғол менамоянд. Галогенҳосилаҳои имидазотиадиазолҳо, ки дар мавқеи дуҷуми онҳо атоми галоген (F, Cl, Br ва гайра) доранд бинобар қобилияти реаксионии баланд доштанишон аҳамияти назариявӣ назаррасро ба худ касб намудаанд. Ба хусус 2-бромҳосилаҳои имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол, ки бештар қобилияти реаксионии баландро

дар реаксияи муъовизаи нуклеофили зоҳир менамояд имконияти ба осони ҳосил намудани модификатсияҳои навро фароҳам месозад [116].

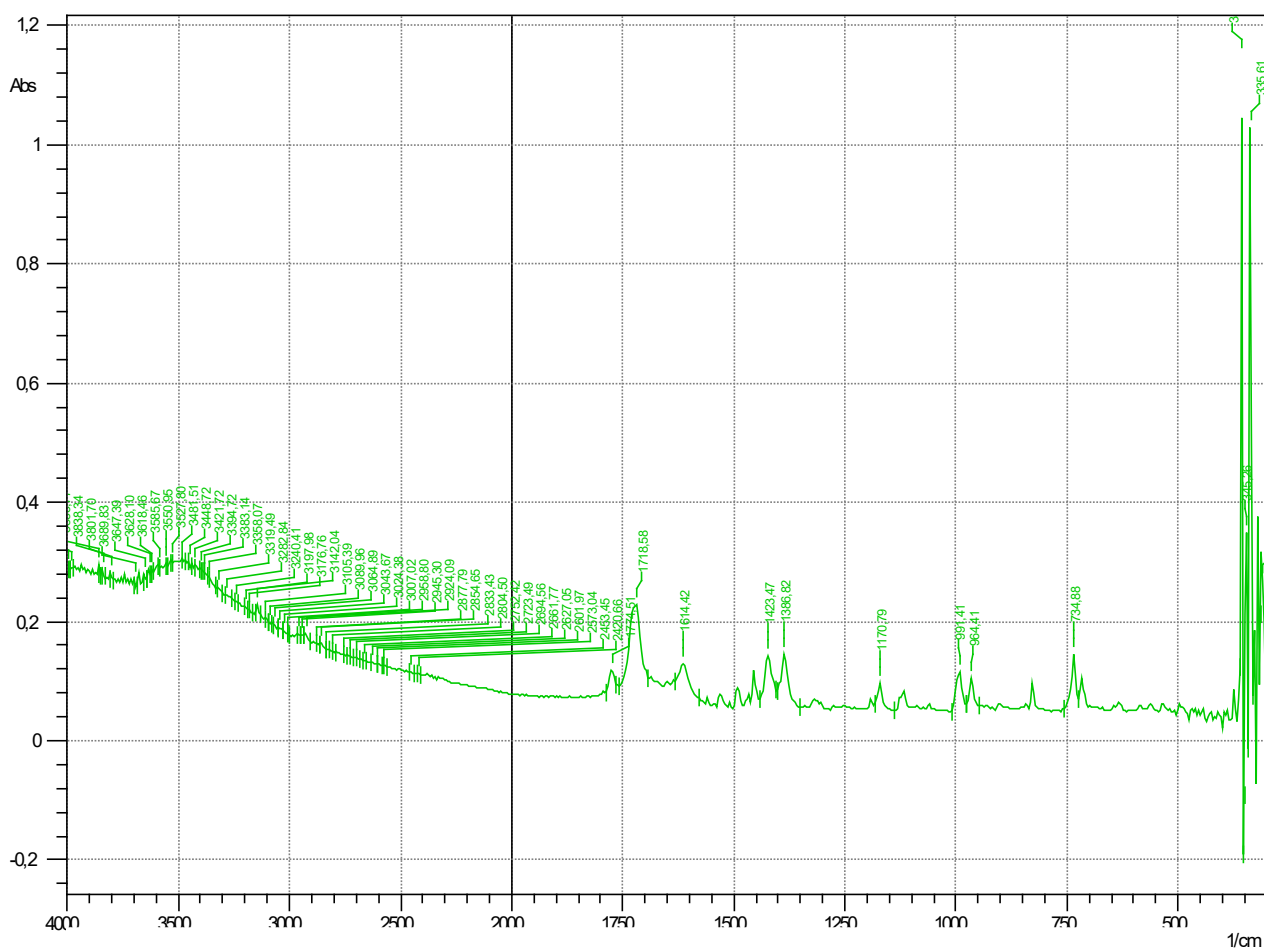
3.2.2. Синтез ва таҳлили муқоисавии 2-хлор/трифтор-6-(*пара*-толил)-имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол (3 - 4)

Ҳангоми баҳамтаъсиркунии 2-хлор-5-амино-1,3,4-тиадиазол бо *пара*-метилфенатсилбромид дар ҳалқунандаи бутаноли қутби бо давомнокии 7-8 соат зимни чушонидан моддаи мобайни ҳосил шуд. Моддаи ҳосилшударо бо маҳлули атсетати натрий нейтрализатсия карда, сипас перекристаллизатсия намудем, ки дар натиҷа пайвастагии нави 2-хлор-5Н-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол (**3**) ҳосил шуд.



Тавре, ки аз муодилаи реаксияи дида мешавад, дар муқоиса бо синтези пайвастагии **2** равиши синтези моддаи **3** дар ду марҳила сурат мегирад. Дар марҳилаи аввал маҳсули миёна **1a'** ҳосил мегардад, ки баъди нейтрализатсия ҷиҳати бартаарафсозии HBr ва идома додани гармкунӣ дар ҳалқунандаи н-бутанол моддаи **3** бо маҳсулнокии 73 % ҳосил мегардад.

Мавҷудияти гурӯҳи карбонилро дар пайвастагии **1a'** бо усули тайфсанҷии ИС маълум карда шуд, ки дар ҳудуди 1718 cm^{-1} ошкор гардид (расми 4).

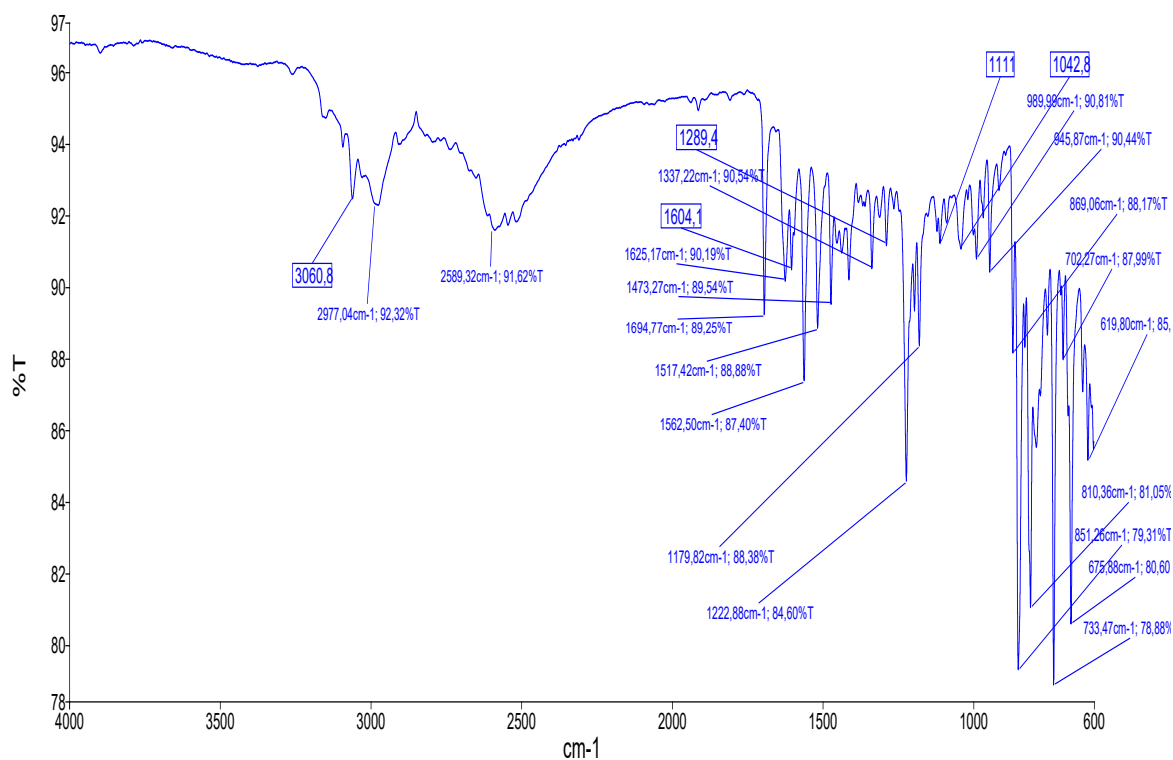


Расми 4. – Тайфсанҷии ИС пайвастагии 1a`

Моддаи **3** дар шакли кристалии сафеди барфмонанд буда, дар ҳалқунандаҳои органикӣ нағз ҳал мешавад.

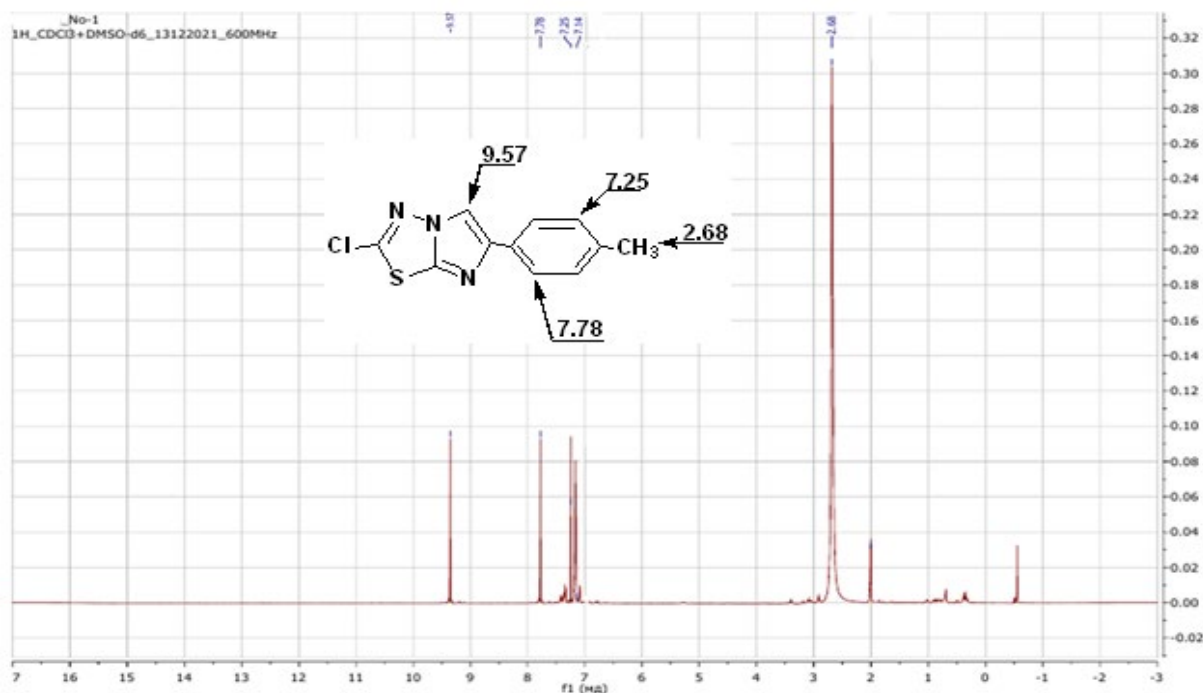
Сохтори пайвастагии **3**-ро тавассути ИС- ва РМХ ^1H , ^{13}C -спектроскопия ва таҳлили унсурӣ мавриди омӯзиш қарор дода шуд (расми 5 ва 6).

Дар спектри ИС-и пайвастагии **3** фурубарии хатҳои валентии $\text{C}=\text{N}_{\text{тиадиазол}}$ дар ҳудуди 1625 см^{-1} , барои $\text{C}=\text{N}_{\text{тиадиазол}}$ 1517 см^{-1} , $\text{C}-\text{S}-\text{C}_{\text{тиадиазол}}$ дар ҳудуди 620 см^{-1} ва барои $\text{C}=\text{C}_{\text{имидазол}}$ 1473 см^{-1} ошқор кардашудааст. Инчунин фурубарии хат дар мавқеи (C_2) барои $\text{C}-\text{Cl}$ 899 см^{-1} муайян шуд.



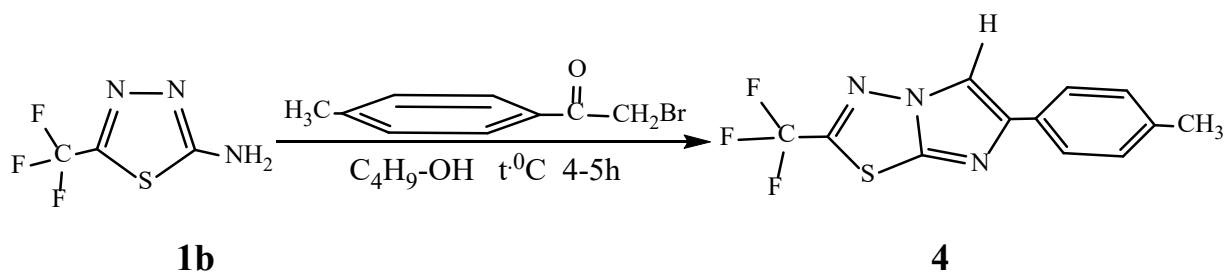
Расми 5. - ИК-спектори 2-хлор-6-пара(толил) имидазо[2,1-б]-[1,3,4]-тиадиазол (3)

Дар спектри РМХ ^1H моддаи 3 сигнали протонҳои ($\text{C}_5\text{-H}$) дар ҳудуди 9,57, ошкор гардида сигналҳои протонҳои Н-о, Н-п дар ҳудудҳои 7.78, 7.25, 7.14 ҳ.м ва 2,68 ҳ.м.барои Ar-CH_3 зоҳир мегардад, ки дар расми 6 оварда шудааст.

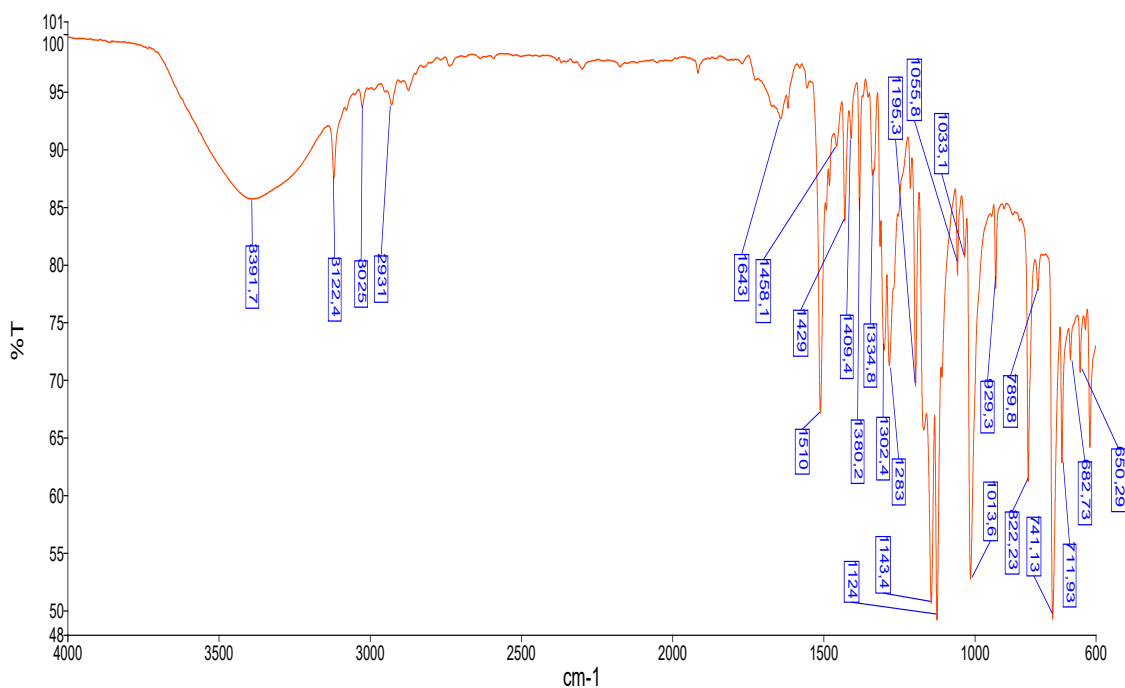


Расми 6. – ^1H РМХ-2-хлор-6-(пара-толил)имидазо[2,1-б][1,3,4]-тиадиазол (3)

Дар идомаи таҳқиқот мо шароити синтези ҳосилаҳои фтордори имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолро роҳандозӣ намудем. Фторҳосилаҳои имидазо[2,1-b]-[1,3,4]-тиадиазол хосиятҳои баланди фаъолияти биологии васеъро ба худ касб намудаанд [116]. Дар робита ба ин мо дар таҳқиқоти ҳеш синтези 2-трифторметил-5Н-6-п-(толил)имидазо[2,1-b]-[1,3,4]-тиадиазол (**4**)-ро ҳангоми то муддати 4-5 соат чушонидани 2-амино-5-трифтор-1,3,4-тиадиазолро бо *para*-метилфенатсилбромид дар ҳалқунандаи н-бутанол бо баромади 88% ҳосил намуданд.



Соҳтори пайвастагии (**4**)-ро бо усули спектри ИС- ва ¹H РМХ мавриди таҳлили спектроскопӣ қарор дода, рафти реаксия ва тозагии онро бо усули хроматографияи қоғазӣ назорат карда шуд. Натиҷаи таҳлил дар расмҳои 7 ва 8 оварда шудааст.

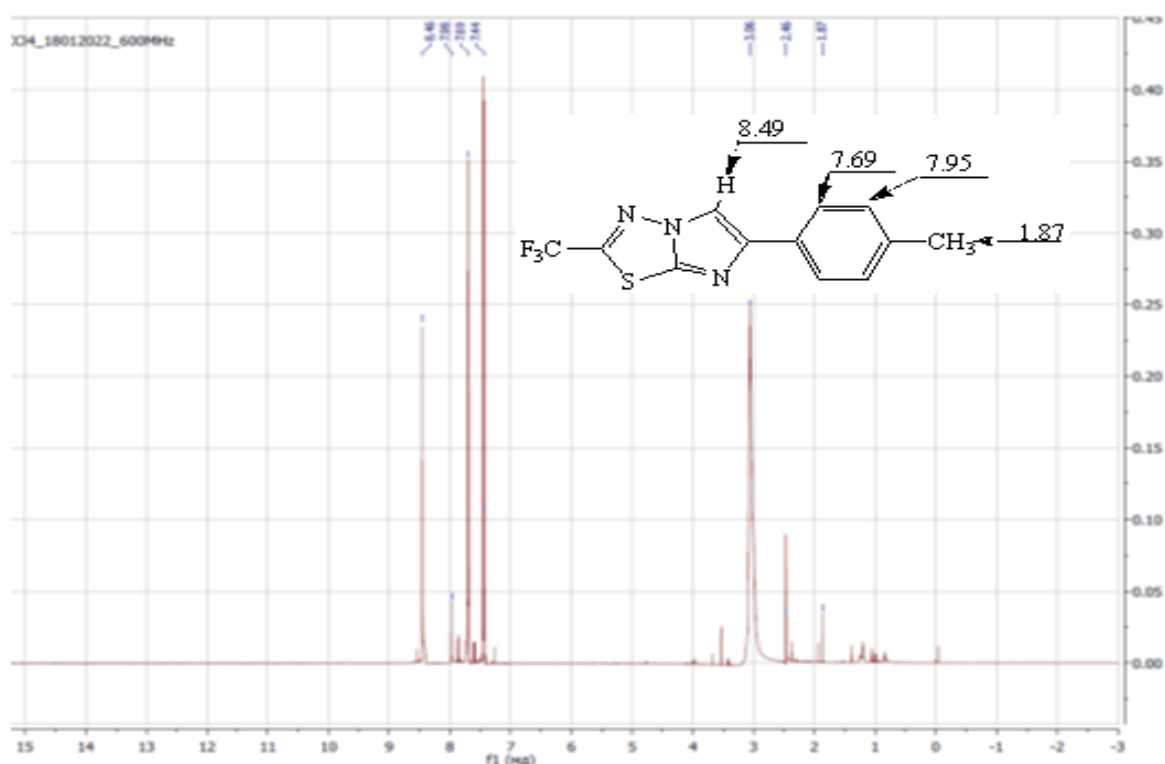


Расми 7.- ИС-спектри 2-трифторметил-6-(*para*-толил)имидазо[2,1-b]-[1,3,4]-тиадиазол

(4)

Тавре, ки аз расми 7 ба назар мерасад лағжиши валентии модаи мазкур дар басомадҳои 1643, 1510, 1450, ва 650см^{-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 хат дар ҳудуди 1429см^{-1} барои CH_3 -и гурӯҳи толили ҳолати шашуми ҳалқа ва барои CF_3 -и мавқеи дуюми ҳалқа 1335см^{-1} муайян карда шудааст. Инчунин фурубарии хатҳо дар мавқеи шашуми ҳалқа гуруҳи толил дар ҳудудҳои 790 то 929см^{-1} хатҳои деформатсионии ҳамвор ва дар ҳудудҳои 1013 то 1036см^{-1} хатҳои деформатсионии ноҳамвор муайян карда шудааст.

Дар спектри РМХ-и ^1H модаи 4 сигнали протонҳои C(5)-H дар ноҳияи 8.49 ва пара-толил бошад, дар ноҳияи 7.95, 7.69, ва 1.87 ҳ.м. ошкор гардиданд.



Расми 8. – РМХ ^1H 2-трифторметил-6-(пара-толил)имидазо[2,1-б][1,3,4]-тиадиазол (4)

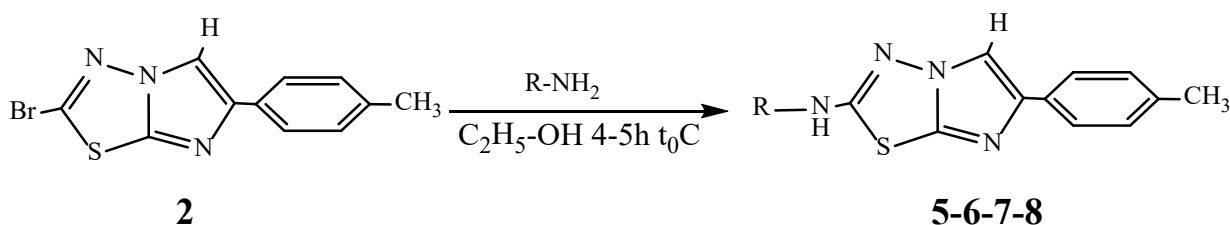
Аз додаҳои спектрҳои ИС- ва ^1H РМХ-и пайвастагиҳои 3 ва 4 чунин натиҷагирӣ кардан мумкин аст, ки дар муқоиса бо модаи 2 басомадҳои лапишҳои валентии онҳо ва лағжиши химиявии онҳо дар ҳудуд ва ноҳияҳои кавӣ зоҳир мегарданд.

3.3. Функционилонии 2-бром-5Н-6-(*para*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол бо усули муъовизаи нуклеофилӣ

Реаксияи ҷойгирии нуклеофилӣ маъмултарин реаксияест, ки дар химияи органикӣ бо мақсади ворид намудани маводҳои нуклеофилӣ ба ҳайси гурӯҳҳои функционалӣ мавриди омӯзиш қарор дода мешавад. Дар реаксияи мазкур асосан гетеросиклҳое, шомили реаксияи нуклеофилӣ мегарданд, ки дорои атоми галогени мутаҳаррик бошанд. Аз ҷумлаи чунин гетеросиклҳо 2-бром-5Н-6-(*para*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол маҳсуб меёбад. Бо истифода аз ин усули муносиб метавон ҳосилаҳои 2-муъовизавии 5Н-6-(*para*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолро ҷиҳати дарёфти моддаҳои фаъоли биологӣ синтез намуд.

3.3.1. Синтези 2-аминоҳосилаҳои 5Н-6-(*para*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол ва таҳқиқи табодулотҳои онҳо

Реаксияи ҷойивазкунии нуклеофилӣ дар пайвастагии **2** бо аминҳои якума ва дуома мувофиқи қори [139] дар ҳарорати 70-80°C мегузарад.



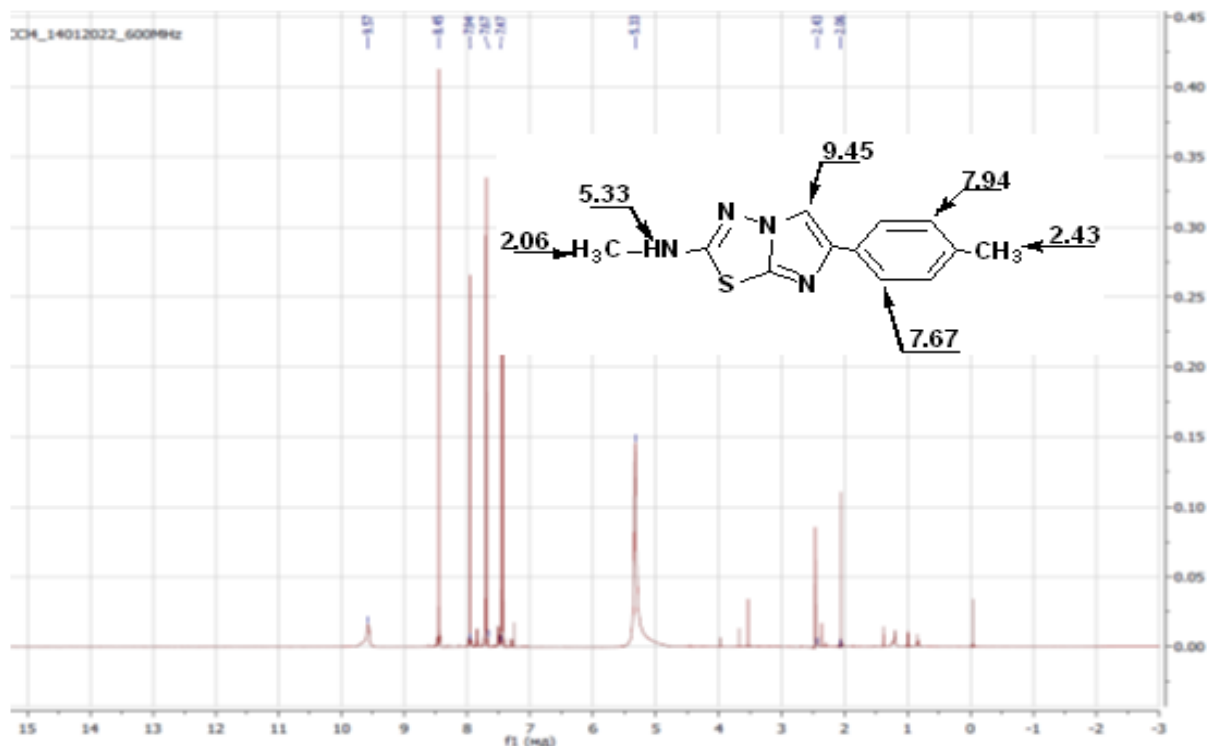
R=Me (5); Et (6); Pr(7); Bu(8)

Пайвастаҳои (**5 – 8**) ҳосилшуда моддаҳои кристалии сафед буда, дар об ҳалнашаванда дар ҳалқунандаҳои органикӣ нағз ҳал мешаванд. Моддаҳои ҳосилшуда тавасути таҳлили спектороскопии ИС ва ¹Н РМХ мавриди омӯзиш 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 см⁻¹ барои C=N_{тиадиазол}, C=N_{имидазол}, C=C_{имидазол} ва C-S-C_{имидазотиадиазол} инчунин барои гурӯҳи метили ва

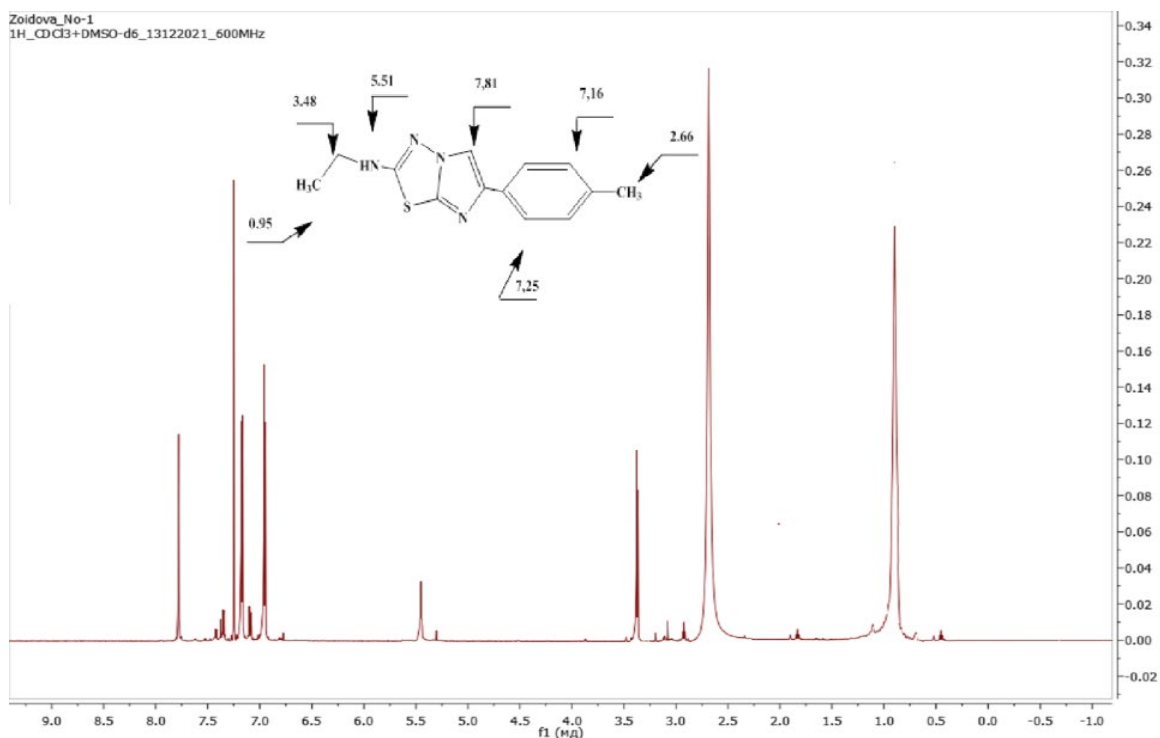
аминии мавқеи дуҷум C-NH-3116 cm^{-1} ва барои CH_3 - 2744 cm^{-1} мувофиқ карда шудааст. Барои мавқеи шашуми ҳалқаи гуруҳи толил 3015 cm^{-1} ва барои гуруҳи CH_3 -и толил 2750 cm^{-1} мувофиқ карда шудааст.

Дар спектри ^1H РМХ-и моддаи индивидуалии 5 (расми 9) сигнали протонҳои мавқеҳои C(5)-Н дар мавқеи 8.57 ҳ.м., гуруҳи *para*-толилӣ дар ноҳияҳои 7.94, 7.67, 7.47, 5.33, 2.43, 2.06 ва 8.45 ҳ.м барои NH гуруҳ сигнали протон дар ноҳияи 9.57 ҳ.м. ошкор карда шуданд.



Расми 9.– РМХ ^1H - 2-метиламино-6-(*para*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол
(5)

Дар спектрҳои моддаи 6 бо зиёд шудани радикали алкилӣ басомадҳои лапиши валентии чузби имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолӣ лағзиши химиявии протонҳои C(5)-Н ва *para*-толилгуруҳ дар ноҳияҳои заиф ошкор гардиданд (расми 10).



Расми 10.– РМХ ^1H - 2-этиламино-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол (6)

Чунонеки дар расми 10 оварда шудааст лағзишҳои химияви сигналҳои пайвастагии **6** дар ҳудуди 7.81 ҳ.м. барои Н (C_5) муқарар карда шудааст ва барои ҳалқаи толилии мавқеи шашуми ҳалқа бошад сигналҳо дар ноҳияҳои 7.25, 7.16 ва 2.66 ҳ.м. барои (Н-о, Н-м) (Ar-CH_3) муқарар карда шудааст. Инчунин сигналҳо дар ноҳияҳои 0.95, 3.48 ва 5.51 ҳ.м. барои $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}$ -и мавқеи дуёми ҳалқа муқарар гардидааст.

Муҳимтарин собитҳои физики-химиявии пайвастагиҳои **2 - 8** дар ҷадвали 1 дарҷ гардидаанд.

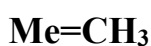
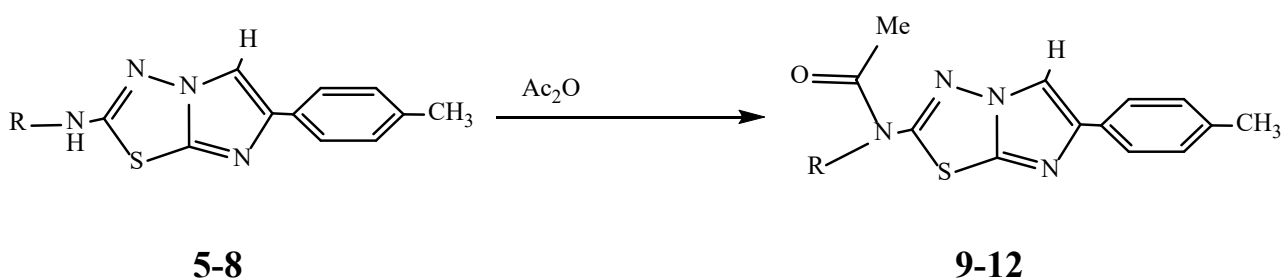
Маълумотҳои пайдошуда бидуни шак ба сохтори моддаҳои **5-8** муҳолиф намебошанд.

3.3.2. Таҳқиқи реаксияи атсилонии 2-RNH-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол (9-12)

Яке аз роҳҳои тағйирдодани ҳосилаҳои ибтидоии аминоҳосилаҳои 2-RNH-5-Н-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол ин атсилронии онҳо бо агенти ба монанди ангидриди кислотаи сирко мебошад. Дар асоси ин, мо

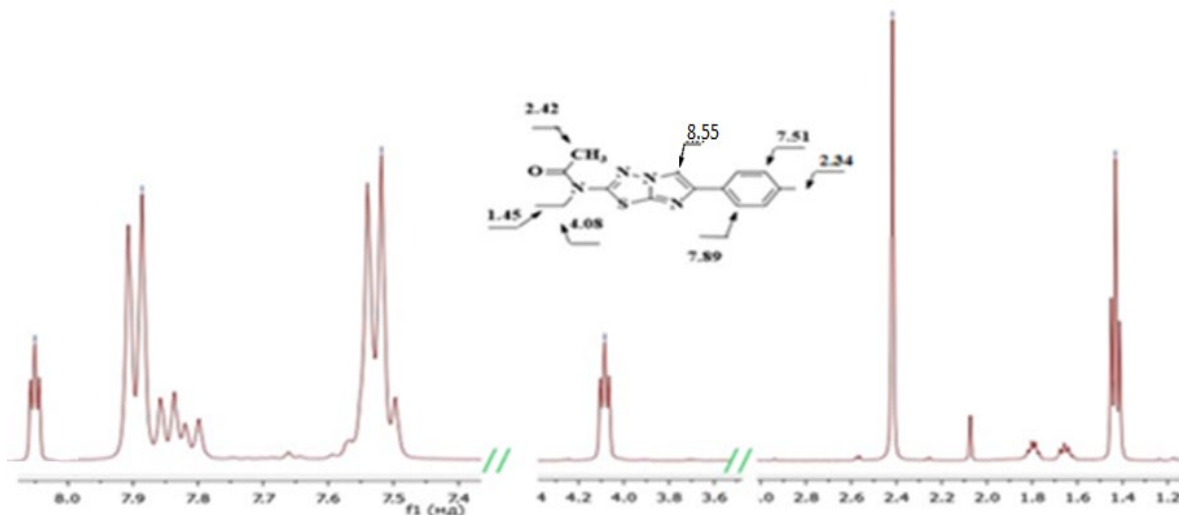
ҳосилаҳои 2-NR-атсил аз 5Н-6-(*para*-толил) имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолро синтез кардем, ки на танҳо аз нуқтаи назарияи ҳосиятҳои химиявӣ ҷолибанд балки аз нуқтаи назари физиологии фаъолияти баланд доранд [102, 130].

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-кислотаисирко (**9**)-(12) таҳшин мегарданд. Реаксияи аатсилонии пайвастагиҳои **5-8** ба таври зайл суратмегирад:



Ҳамаи моддаҳои ҳосилшуда бо усули тайфсанҷии ИС мавриди таҳлил қарор гирифта, дар он ҳамаи фурубарии хатҳои валентии ҳалқа ва гуруҳҳои функционалии ҳосилшуда муайян карда шуд. Инчунин модахоро тавасути резонанси магнитии ҳастаии ¹H ва ¹³C мавриди таҳлил қарор додем, ки дар он ҳамаи сигналҳо мавриди таҳлил қарор гирифт.

Дар спектри ИС-и моддаи **9** басомадҳои лапшиҳои валентии ҷузъи имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолӣ дар ҳудудҳои 1670(C=N), 1527 (C=N), 677(C-S-C) ва 1496 см⁻¹(C=C), 2952- 2526, 1191, 957, 690 *n*-CH₃-Ph), 3103(-CH₂-CO-N), 1450, 1390, 3103 (N-алкил. ивазқунандаҳо), 1670–1710 (C=O) см⁻¹ ошкор карда шуд, ичунин пайвастаҳои **9** ро мавриди таҳлили спектрии РМХ ¹H қарор намудем, ки дар он сигналҳои протони дар ҳудудҳои 8.58 ҳ.м. барои (C₅-H), 8.01, 8.03, 7.45, 7.56 ҳ.м. барои пара толили ҷузъи шашуми ҳалқа 2.48 ҳ.м. барои СН₃-и гурӯҳи толил 3.91 ва 2.15 ҳ.м. барои СН₃-ҳои мавқеи дуҷуми ҳалқа зоҳир гардидааст.



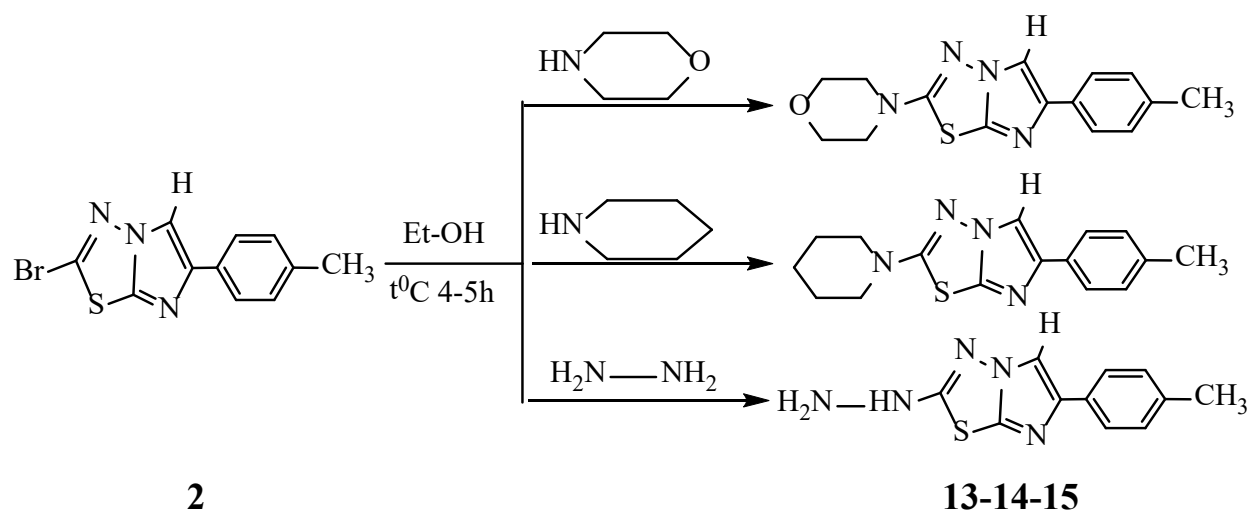
Расми 11. - ^1H РМХ-спектр 6-((*n*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол-2-ил)-*N*-этиламини кислотаи сирко (10)

Чи тавреки аз расми 11 маълум аст сигналҳои пайвастагии **10** дар ҳудудҳои 8.55 ҳ.м. барои ($\text{C}_5\text{-H}$), 7.89, 7.54, ҳ.м. барои пара толили чузъи шашуми ҳалқа 2.24 ҳ.м. барои CH_3 -и гурӯҳи толил 4.08, 1.45 ва 2.42 ҳ.м. барои метил-этиламини кислотаи сиркои мавқеи дуҷуми ҳалқа мушоҳида шудааст. Маълумотҳои физикохимиявии пайвастагиҳои **11-12** дар ҷадвали 1 дарҷ гардидаанд.

3.3.3. Синтези 2-гетериламин ва гидразилҳосилаҳои 5*N*-6-(*para*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол(13-15)

N-гетерилонии ҳосилаҳои имидазо[2,1-*b*]-[1,3,4]-тиадиазол яке аз роҳҳои муҳими функционалиронӣ дар таҳқиқи фаъолияти биологӣ онҳо маҳсуб меёбад. Муалифони кори [21] синтези аминоҳосилаҳои 1,3,4-тиадиазолро бо усулҳои гуногун ба даст овардаанд, ки метавонанд ҳамчун моддаи аввалия дар натиҷаи сиклизатсия бо α -галогенкетонҳо ҳосилаҳои мухталифи имидазо[2,1-*b*]-[1,3,4]-тиадиазолро ҳосил намоянд. Мо дар асоси реаксияи муъовизаи нуклеофили аз 2-бром-5*N*-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]-тиадиазолро ба даст овардем.

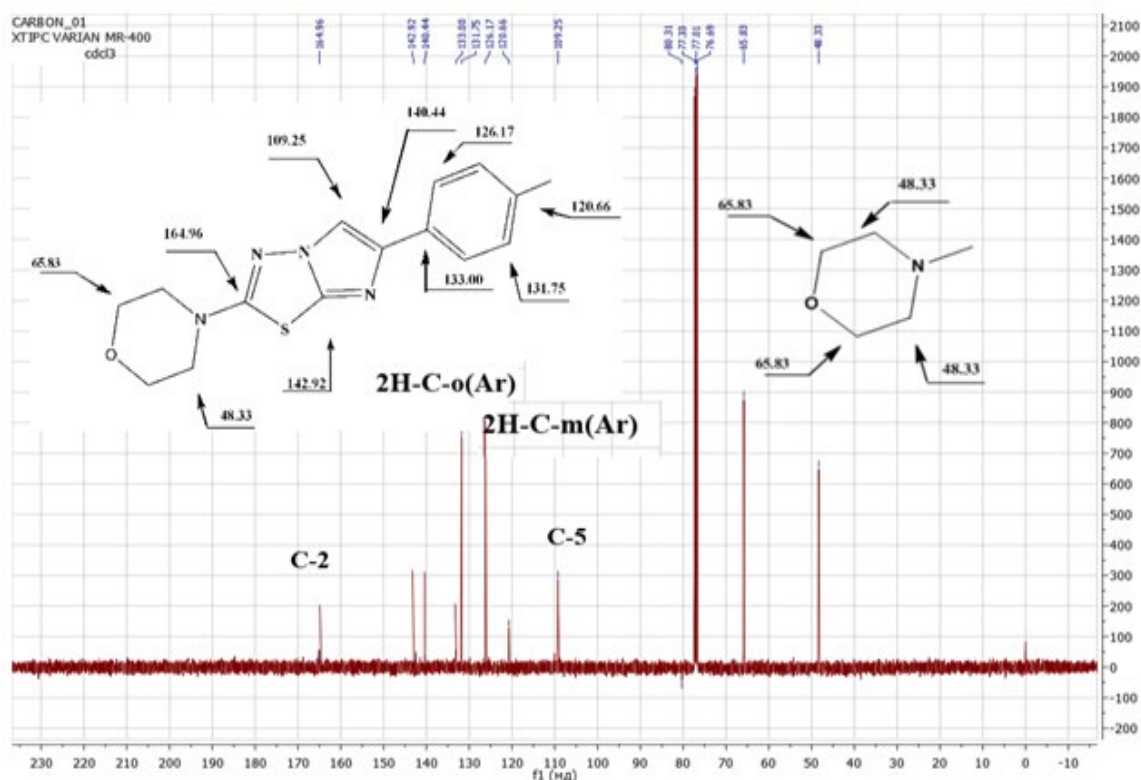


Пайвастаҳои ҳосилшуда **13-15** дар шароити нормалӣ моддаҳои кристалии сафед, дар об ҳал нашаванда, дар ҳалкунандаҳои органикӣ нағз ҳал шаванда мебошанд.

Сохтори пайвастагиҳои **13-15**-ро бо усули спектри ИС ва ^1H РМХ, таҳлили унсурӣ таъйид намуда, рафти реаксия ва тозагии онҳоро бо истифода аз ХТҚ - и “Silufol 254UV” ва пайдоиши доғҳоро дар лавҳаи хроматографӣ дар камераи оддор зери назорат гирифта шудаанд.

Дар спектри ИС-и моддаи **13** басомадҳои лаппишҳои валентии чузӣ 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 cm^{-1} ($\text{C}=\text{C}$), 2963- 2546, 1189, 975, 679($n-\text{CH}_3-\text{Ph}$), 3103 cm^{-1} ошкор карда шуда, барои пайвастагиҳои **14-15** бошад, басомадҳои лаппишҳои валентӣ дар муқоиса бо моддаи **2** дар ноҳияҳои миёнаи басомадҳои лаппишҳои валентӣ баназар мерасанд.

Дар спектри ^1H РМХ-и моддаи **13** ғайр аз лағзиши сигналҳои протонҳои чузӣ имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолию *para*-толилгурӯҳ инчунин протонҳои морфоллилгурӯҳ дар ноҳияҳои 3.31, 3.33, 4.01, 4.03 ҳ.м. Сигнали протонҳои пиперидилгурӯҳ бошад, дар ноҳияҳои 3.41, 3.43, 2.13, 2.15, ва 1.59 ҳ.м. ошкор мегарданд.



Расми 12. - РМХ ^{13}C 2-морфолин-5Н-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*] [1,3,4]-тиадиазол(13)

Чунонеки дар расми 12 оварда шудааст сигналҳои ^{13}C РМХ-и пайвастагии 13 фурубари лағзиши ҳалқаи имидазо [2,1-*b*] [1,3,4]-тиадиазол дар ҳудудҳои 164.96 (C2), 142.92 (C7), 140.44 (C6) ва 109.25 ҳ.м. барои мавқеи (C5) мушоҳида шудааст, инчунин барои атомҳои карбони ҳалқаи толил бошад лағзишҳо дар мавзӯҳои 133.60 (C-*n*) 126.17 (C-*o*), 134.75 (C-*m*) ва барои CH_3 -и ҳалқаи толил 120.66 ҳ.м. ошкор карда шудааст. Хосиятҳои физикохимиявии пайвастагиҳои 14-15 дар ҷадвали-1 оварда шудааст.

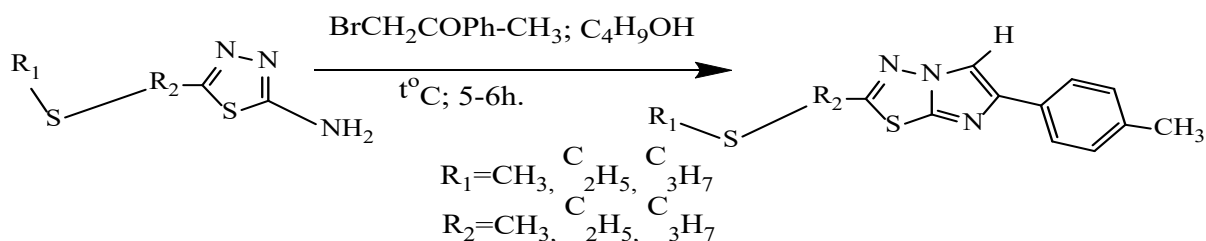
3.4. Синтези 2-алкилтиоалкилен-5Н-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*] [1,3,4]-тиадиазол ва таҳқиқи хосиятҳои онҳо(16-21)

Пайвастаҳои гетеросиклӣ як бахшҳои муҳими пайвастагиҳои органикӣ буда, мавриди таваҷҷӯҳи хоси химик-дорусозон ва бойторон қарор гирифтаанд. Махсусан пайвастаҳои гетеросиклие, ки дар ҳалқаашон атомҳои сулфур, нитроген доранд, хосиятҳои баланди фаъоли биологӣ дошта, дар

соҳаи тиб, чорводори, хочагии халқ ва дигар соҳаҳо аҳамияти аввалиндараҷа доранд.

Яке аз вазифаҳои асосии химияи органикии муосир ин ҷустуҷӯӣ ва бо роҳи функционалионӣ тағйир доданӣ фаъолияти химиявӣ биологии пайвастаҳои гетеросиклӣ мебошад. Ҷиҳати баланд бардоштани фаъолияти биологии пайвастаҳои гетеросиклӣ хусусан ҳосилаҳои имидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазол бештар реаксияҳои нуклеофилӣ, электрофилӣ ва оксидшавӣ мувофиқ мебошанд. Аз ин лиҳоз барои синтези ҳосилаҳои имидазотиадиазол усулҳои гуногуни коркард, ва таҳқиқи онҳо ба роҳ монда шудааст[87].

Дар робита ба масъалагузориҳои болозикри бахши мазкур реаксияи баҳамтаъсирии 5-(2-(*R*-тио)-*R*₁)-[1,3,4]-тиадиазол-2-амин бо 2-бromo-1-(*para*-толил)этан-1-он дар ҳалқунандаи *n*-бутанол зимни ҷӯшонидан мавриди таҳқиқот қарор дода шуд, 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

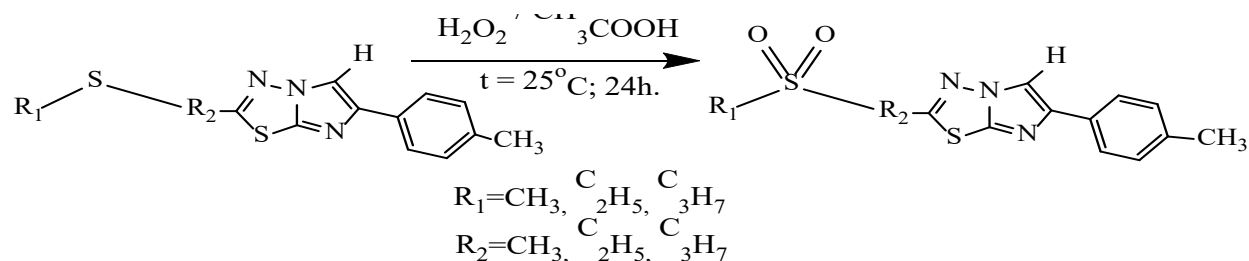
16 - 21

Давомнокии реаксия 5-6 соатро дар бар гирифта, баъд аз итмоми реаксия ва сард шудани муҳити реаксионӣ омехтаро бо маҳлули сероби атсетати натрийй нейтрализатсия менамоянд. Тавре, ки аз тарҳи реаксия ба назар мерасад, синтези пайвастаҳои **16–21** бидуни ҷудо намудани моддаҳои мобайнии онҳо аз системаи реаксионӣ, ки қаблан дар [43] тавсиф шуда буд, ҳангоми ҷушиши баланд бо *n*-бутанол ба ҳосилшавии маҳсулоти мувофиқ бо маҳсулнокии 72-74% ҳосил шуд.

Пайвастаҳои **16–21** метавонанд ҳамчун моддаҳои ибтидоӣ барои ҳосил кардани як қатор ҳосилаҳои 2-((*R*-тио)-*R*₁)-6-(*p*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол хизмат кунад.

Дар идомаи таҳқиқот тасмим гирифта шуд, ки бо мақсади ба даст овардани як қатор 5-ҳосилаҳои муъовизашудаи пайвастагиҳои **16-21**, дар муҳити кислотаи сирко реаксияи муъовизаи электрофилиро бо бромиди молекулавӣ гузаронем. Рафти реаксия нишон дод, ки дар ин шароит, дар якҷоягӣ бо маҳсулоти мақсаднок, тавре ки мо қаблан хабар дода будем [125], массаи равшанӣ душворташхисшаванда низ пайдо шуд.

Барои раҳи аз ин мушкилот лозим гардид, ки пайвастиҳои (**16-21**)-ро бо пероксиди гидроген дар муҳити кислотаи сирко дар давоми 24 соат оксид кунем. Дар натиҷаи оксидшавии сулфидҳосилаҳои мазкур 2-((R-сулфонил-R₁)-6-(пара-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол (**22-27**) бо баромади 78% ҳосил шуд.



Ҳангоми пайвастагиҳои **16,17,18,19,20,21**-ро бо пероксиди гидроген дар муҳити кислотаи сирко омехта намудан, кристалҳои пайвастагҳои (**16,17,18,19,20,21**) пас аз 2 соат пурра ҳал шуда ва баъд аз як шабонарӯз дар шароити озмоишгоҳи истода тақшони сафеди пайвастагҳои (**22-27**) ҳосил шуд. Пайвастагиҳои (**22-27**)-и ба даст овардашуда дар этанол, изопропанол, DMFA ва DMSO хеле хуб ҳал мешавад. Инчунин пайвастагиҳои ҳосилшударо бо усули хроматографияи тунукқабат (ХТҚ) ва тайфсанчиҳои ИС-, ва ¹H РМХ ва таҳлили унсурӣ мавриди таҳқиқ қарор гирифт, ки маълумотҳои тайфнамоии пайвастагиҳои мазкур бо сохтори онҳо муҳолифат надоранд.

Сарфи назар аз мавҷудияти таҳлилҳои гуногуни физикӣ-химиявӣ пайвастагиҳои органикӣ, таҳлили ИС-спектроскопӣ дар соҳаи химияи органикӣ ҷои махсусро ишғол мекунад. Спектроскопияи ИС-усули иттилоотӣ дар омӯзиши сохтори фазоии молекулаҳо, муайян кардани мавҷудият ва

набудани гурӯҳҳои функционалӣ, муайян кардани бандҳои N ва назорати пешрафти реаксия мебошад. Асоси таҳлили спектроскопии ИС басомадҳои хоси гурӯҳҳо ва бандҳои сохтори алоҳида ва шиддатнокии онҳо мебошад.

Омӯзиши тайфнамоии ИС-и пайвастагии **16**, дар ҳудуди 1652 ва 1534, 1414 ва 679 см^{-1} дар муқоиса бо пайвастагиҳои аслии бандҳои хоси азхудкунии порчаҳои C=N-, C=C- ва C-S-C-тиадиазол-имидазол пайдо шуданд. Мавҷудияти лаппишҳои валентии гурӯҳҳои N-C- ва C5-N-дар байни порчаҳои имдазо-тиадиазол ва имидазол дар басомадҳои 1215 ва 1281 см^{-1} зоҳир мешавад.

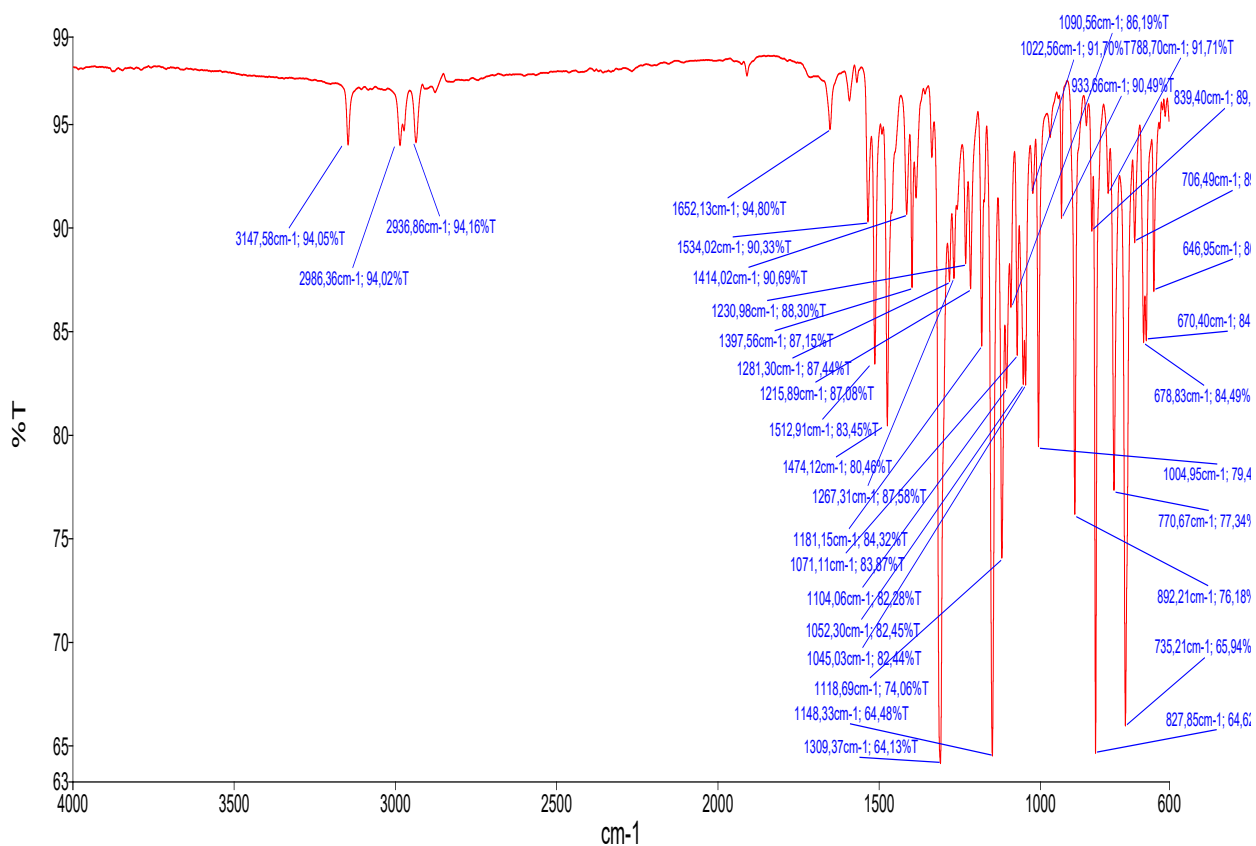
Мавҷудияти басомади хоси гурӯҳи 2-(этилтио)метил дар ҳудуди 2936 см^{-1} CH₃ асиметриро нишон дод ва фурӯбарии хатҳо дар ҳудудҳои 2986-3148 см^{-1} бо лаппишҳои симметрии ва асимметрии бандҳои C-H-и гурӯҳҳои метилени CH₂ алоқаманд аст. Фурӯбарии лаппиши валентии гурӯҳи C-S-C дар ҳудуди 800-600 см^{-1} , ва дар ҳудуди заифи фурӯбарии лаппиши валентии ғайримусаттаҳи гурӯҳи C_{ар}-H ҳалқай бензол дар ҳудуди 772-718 см^{-1} пайдо мешавад, ки муайян кардани банди C-S-ро дар пайвастагии **16** душвор месозад.

Мавҷудияти сулфур дар гурӯҳи 2-(этилтио)метил дар минтақаи 2574 см^{-1} муайян карда шуд, ки мавҷудияти S-CH₂-ро нишон медиҳад. Пайдоиши басомадҳои хос дар ҳудуди 1454 ва 1377 см^{-1} бо лаппишҳои симетри ва асимметрии фурубарии CH₂ дар гурӯҳи 2-(этилтио)метил алоқаманд аст.

Барои гурӯҳи фенилӣ бошад, ба ғайр аз лаппишҳои ҳамвор инчунин лаппишҳои ғайриҳамворӣ дар ҳудудҳои (772-718 см^{-1}), 1175-1027 см^{-1} бандҳои абсорбсионӣ аз ҳисоби лаппишҳои ҳамвори бандҳои C_{ар}-H-и ҳалқай бензол мушоҳида карда мешаванд.

Зухуроти фурубарии хатҳо дар ҳудудҳои 1652 ва 1534 см^{-1} дар пайвастагии **17** аз мавҷудияти лаппишҳои валентии чузъҳои C=N-имидазо-тиадиазолӣ шаҳодат медиҳад. Инчунин фурубарии хатҳои валенти дар

худудҳои 679 ва 1414 cm^{-1} бо лапишҳои валентии чузҳои C-S-C- ва C=C-тиадиазолию-имидазолӣхос мебошанд.



Расми 13. - Тайфи ИС 2-((этилсулфонил)метил)-6-п-(толил)имидазо[2,1-b]-[1,3,4]-тиадиазол (22)

Чунонеки дар расми 13 оварда шудааст лапишҳои валентии пайвастагии 22 дар худуди 3147 (асим.), 1395 (асим.), 1461 (мусаттах) мавҷудияти лапишҳои валентии асимметрӣ, симметрӣ ва мусаттаҳи- CH_3 , CH_2 , мушоҳида шуда, инчунин барои SO_2 дар гурӯҳҳои 2-((этилсулфонил)метил) дар худудҳои 1317 (SO_2 асим.), 1163 cm^{-1} (SO_2 асим.) зухур менамоянд. Барои гурӯҳҳои фенилӣ лапишҳои мусаттаҳи деформатсионӣ ва ғайридеформатсионии $\text{C}_{\text{ар}}-\text{H}$ дар худудҳои 1298, 1100, 1068, 1026, 1010, 948, 815 ва 745 cm^{-1} пайдо мешаванд. Бояд қайд кард, ки барои гурӯҳи $-\text{CH}_2-$ и чузҳои 2 ((этилсулфонил)метил) дар худуди 1470-1443 cm^{-1} фурубарии лапишҳои валентии C-H ба мушоҳида мерасад.

Барои пайвастагии 19 худуди фурубарии хатҳои валентии хоси чузҳои имидазо-тиадиазолӣ нисбат ба пайвастагии 16 васеъ мебошанд. Чунончӣ, дар

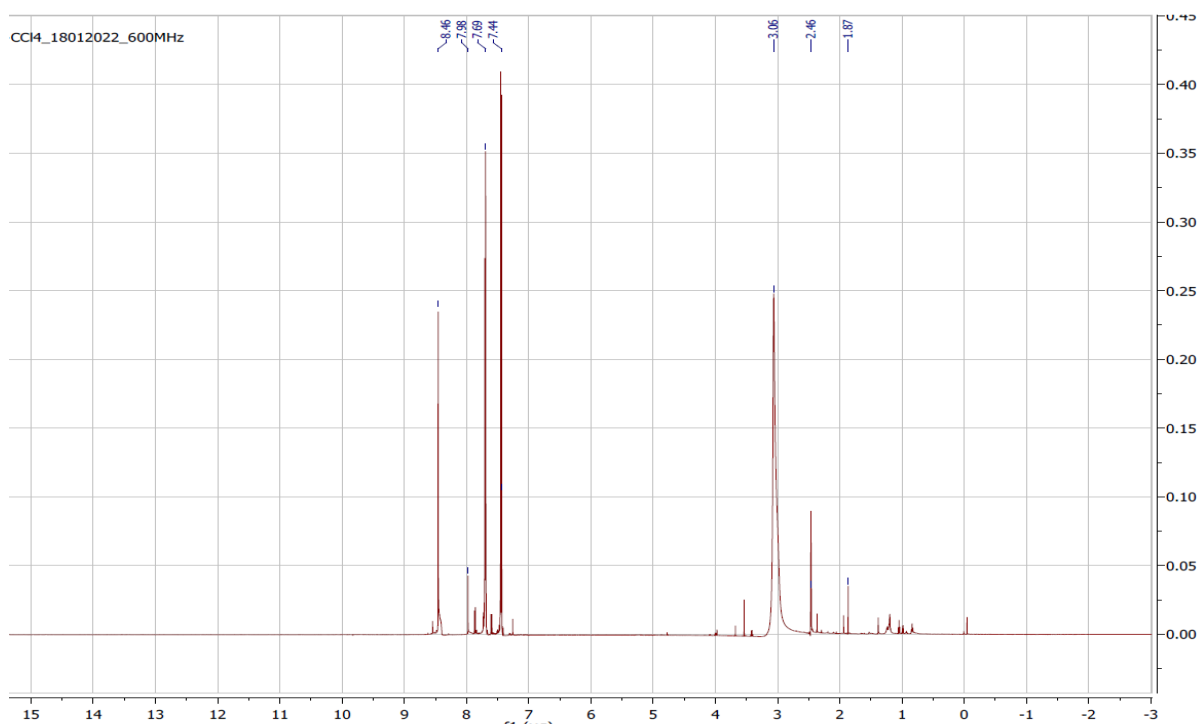
спектри 5-Н-2-(2-(этилсульфонило)метил)-6-фенилимидазо-[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол (**19**), ба ғайр фурӯбарии хатҳои валентии хоси C=N-, C=C- ва C-S-C- и ҳалқаҳои имидазо-тиадиазолӣ, ки дар ҳудудҳои 1527, 1478, 1604 ва 734 см⁻¹ ошкор гардидаанд ба назар мерасанд. Барои гурӯҳҳои боқимондаи функционалии экзосиклӣ - (этилсульфонил)метил ва фенил, дар ҳудуди 2970 см⁻¹ барои гурӯҳи CH₃ асим ва дар ҳудуди 1314 ва 1123 см⁻¹ лаппиши валентии шиддатнокии миёна дошта дар ҳудуди 1071, 1027 см⁻¹ барои CH₂ зоҳир гашта, лаппишҳои мусаттаҳи деформатсионии хоси гурӯҳи СН-и бензол бошад, дар ҳудуди 968 см⁻¹ ошкор гардиданд. Лаппиши валентии SO₂ бошад, дар намуди симметрӣ дар ҳудуди 1123 см⁻¹ ошкор гардид.

Тайфи ИС-и пайвастагии **20** нишон медиҳад, ки дар ҳудуди 1525, 662 ва 1467, 1443 см⁻¹ фурӯбарии лаппишҳои валентии C=N-, C-S-C- ва C=N-, C=C хоси чузъҳои тиадиазолию имидазолӣ ошкор гардиданд. Фурӯбарии лаппишҳои деформатсионии ҳамвори СН-и ҳалқаи бензол (барои δC_{ар}-H) дар ҳудуди 1201 ва 1130 см⁻¹ пайдо мешаванд (расми 10).

Барои гурӯҳҳои (этилсульфонил)метилӣ фурӯбарии лаппишҳои валентӣ дар ҳудуди 2975 см⁻¹ ба гурӯҳи CH₃-асим хос буда, намудории лаппишҳои валентӣ дар ҳудуди 1312 ва 1130 см⁻¹ хоси CH₂ мебошанд.

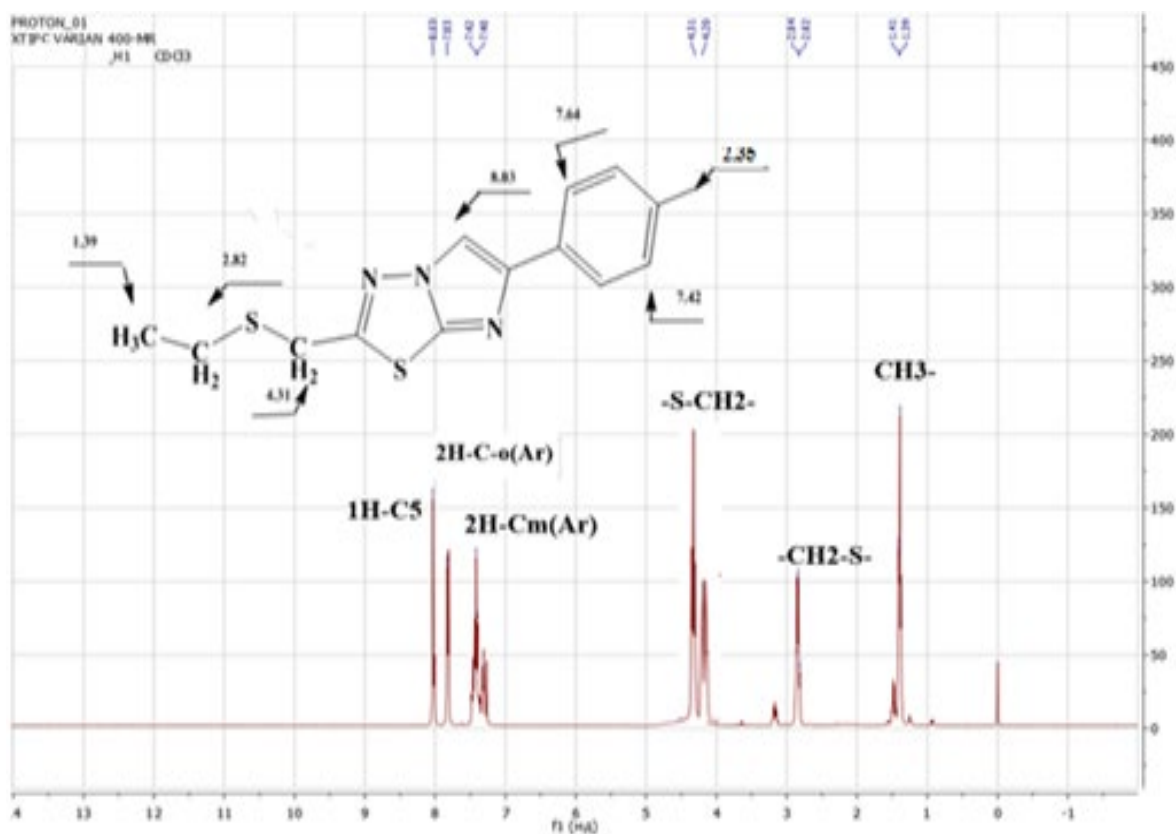
Дар тайфҳои ИС-и пайвастагиҳои **16,17, 19** ва **21** фурӯбарии лаппишҳои валентии хос ошкор карда шуданд, ки ба маълумотҳои [1,68] мувофиқ мебошанд.

Инчунин пайвастаҳои **16-21** ва **22-27**ро мавриди омӯзиши спектрии РМХ ¹H қарор намудем.



Расми14. - РМХ ^1H 2-метилтиоэтил-6-(*пара* толил)идазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол (16)

Чунонеки аз расми 14 маълум аст сигналҳои протонии пайвастагии **16** дар ноҳияҳои 8.46 ҳ.м барои ($\text{C}_5\text{-H}$) протонҳои ҳалқаи толили (H-n) 7.98, (H-o) 7.69, (H-m) 7.44 ҳ.м. барои CH_3 -и гурӯҳи толилии 2.46 ҳ.м. барои C_2H_4 мавқеи дуҷуми ҳалқа 3.06 ҳ.м. ва барои $\text{CH}_3\text{-S}$ -и мавқеи дуҷуми ҳалқа 1.87 ҳ.м. муқарар карда шудааст. Ба ҳамин тартиб пайвастагии **17**-ро низ мавриди таҳлили спектри қарор намудем, ки натиҷагирии пайвастагии **17** дар расми 14 оварда шудааст.

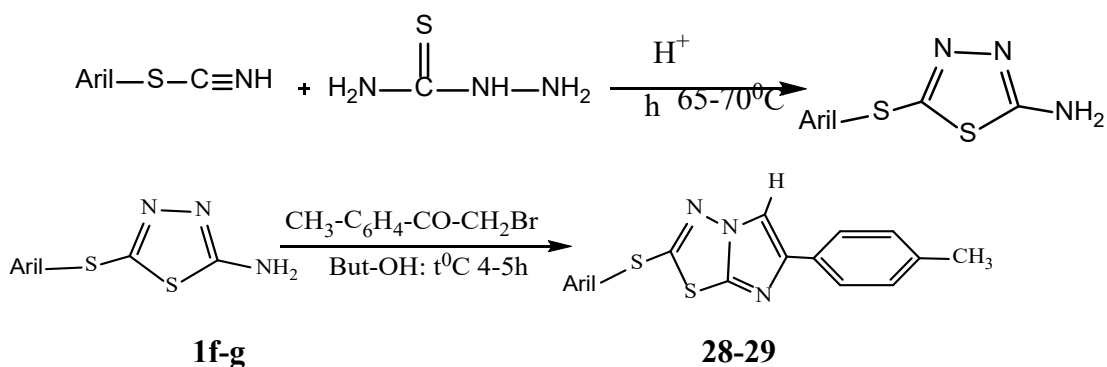


Расми 15. - РМХ ^1H 2-этилтиометил-6-(*пара* толил)идазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол (17)

Дар расми 15 таҳлили физикохимиявии пайвастагии **17** оварда шудааст, ки сигналҳои протонӣ дар ҳудуди 8.93 ҳ.м. барои чузъи имидазолии (C_5H), 7.64 ҳ.м. барои ҳалқаи толилии (H-o), 7.42 ҳ.м. (H-m), 2.35 ҳ.м. барои CH_3 -и ҳалқаи толилӣ, инчунин сигналҳо дар ноҳияҳои 4.31, 2.82, ва 1.39 ҳ.м. барои $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SCH}_2$ -и мавқеи дуҷуми ҳалқа ба мушоҳида расидааст. Хусусиятҳои физикохимиявии пайвастагиҳои **18-21** низ дар ҷадвали 1 дарҷ гардидаанд.

Инчунин пайвастагии **27**-ро низ мавриди таҳлили спектрии ^1H РМХ қарор намудем, ки фурубарии лағзишҳо ба таври мушахас ва дақиқ оварда шудааст. Фурубарии лағзишҳои пайвастагиҳои **22-27** бо фурубарии лағзишии пайвастагиҳои **16-21** муҳолифат намекунад.

5Н-6-(*para*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолҳо (**28-29**) бо махсулнокии хуб ба даст оварда шуд.



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-, ¹Н РМХ ва таҳлили унсурӣ таъйид карда шудаанд.

Тавре, ки аз равиши реаксия аён мегардад, тафовути кори мо аз кори муаллифони [121] аз он иборат аст, ки 2-амино-5RS-1,3,4-тиадиазоли ҳосилшударо аз омехтаи реаксионӣ ҷудо сохта, сипас дар ҳалқунандаи бутанол-1 бо *para*-метилфенатсилбромид ба реаксияи сиклизатсия шомил месозанд. Новобаста аз бисёрмарҳилагии реаксияи мазкур махсулнокии реаксия хеле зиёд мебошад.

Басомадҳои лаппишҳои валентии моддаи **28** дар ҳудудҳои 1647, 1531, 1481 ва 668 см⁻¹ барои C=N_{тиадиазол}, C=N_{имидазол}, C=C_{имидазол} ва C-S-C_{имидазотиадиазол} ошкор гардида, инчунин басомади лаппиши валентии дар ҳудуди 1280 см⁻¹ барои фенили мавқеи дуюми ҳалқа ва басомад дар ҳудуди 3139см⁻¹ барои толили мавқеи шашуми ҳалқа муқарар шудааст.

Дар тайфи ¹Н РМХ пайвастагии **28** сигналҳои хоси лағзиши химиявии протонҳои фенил ва *para*-толил дар ҳудудҳои 8.00, 7.81, 7.80, 7.79 ҳ.м ва 7.78, 7.42.7.41, 7.40, 7.39 ҳ.м. зоҳир гашта, сигнали протони C(5)-Н дар ҳудуди 8.22 ҳ.м. зоҳир мегардад.

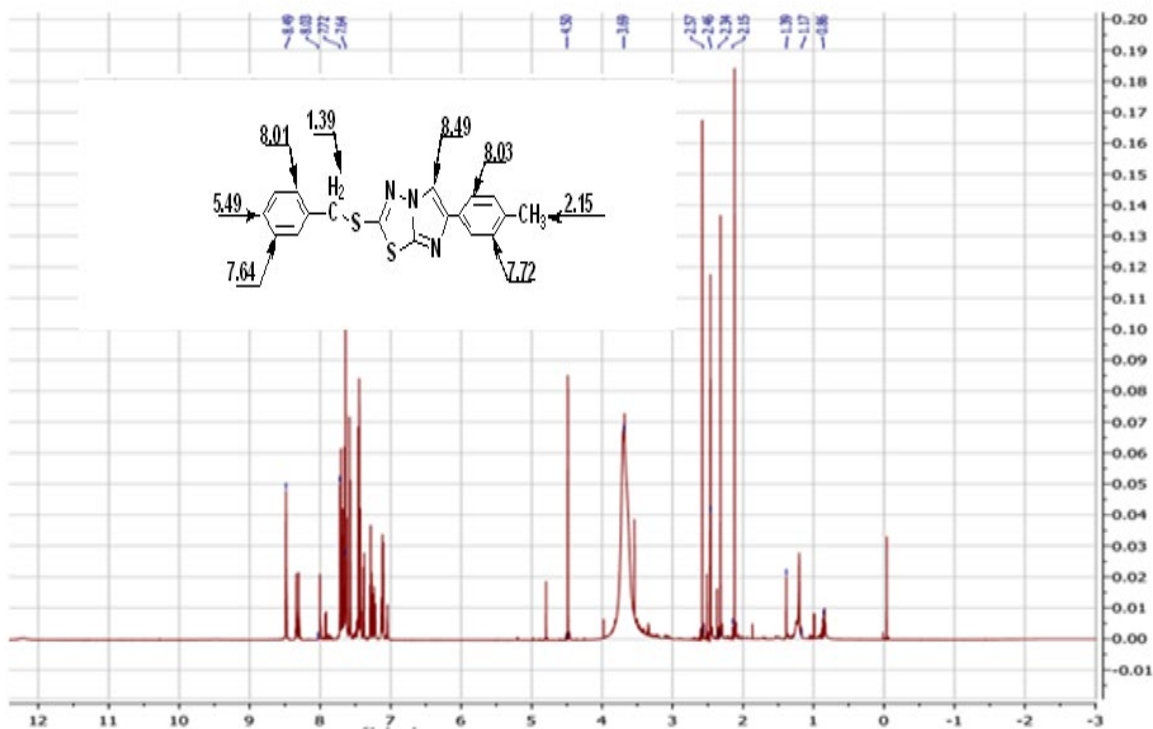
Дар адабиёти [56] дарч гардида, ки хангоми ба ҳам таъсиркунии 2-амино-5-меркапто-1,3,4-тиадиазол бо алкил/арилгалогенҳосилаҳои гуногун дар иштроки ишқори натрий ва минбаъд сиклонидани пайвастагии ҳосилшуда бо ҳосилаҳои α -бромкетон дар иштроки спирт дар вақти чушондани маҳлул алканол пайвастагии нав ҳосил шудааст. Аммо муаллифи кори [139] нишон дода, ки дар сурати баҳамтаъсирии намакҳои натригии алкилтиолятҳо бо 2-бромҳосилаи пиримидинтиадиазолӣ дар баробари ҳосилшавии 2-алкилтиоҳосилаҳои пиримидинтиадиазоли, инчунин алкоксиҳосилаҳои гетеросикли мазкур ҳосил мешаванд.

Сохтори пайвастагии **29** бо усули тайфсанчии ИС-, ^1H РМХ ва таҳлили унсури таъйид карда шудаанд. Маълумотҳои таҳлили унсури ҷавобгӯи сохтори пайвастагиҳои **28-29** буда, дар баҳши тачрибавӣ дарч гардидаанд.

Дар тайфсанчии ИС-и моддаи **29** фурубарии хатҳои хос барои $\text{C}=\text{N}$ -и ҷузъи тиадиазолию имидазоли дар ҳудуди 1656 см^{-1} зоҳир гашта, барои $\text{C}=\text{C}$ -и имидазоли лапиши валенти дар зудии басомади 1476 см^{-1} ба назар мерасад. Лапиши валентие, ки дар ҳудуди 687 см^{-1} зоҳир мегардад хоси $\text{C}-\text{S}-\text{C}$ -и ҷузъи тиадиазолӣ мебошад.

Барои гуруҳи фенилии бензилтиои мавқеи 2-юми моддаи **29** лапиши валенти дар ҳудуди 3049 см^{-1} зоҳир гашта, аммо барои 6-*пара*-метилфенили мавқеи 6-уми гетеросикли мазкур лапишҳои валентии деформатсионии ҳамвор ва деформатсионии ғайриҳамвор дар ҳудуди “накши панҷаи” зоҳир мегарданд. Фурубарии хатҳои валентӣ дар ҳудудҳои аз $1000-900\text{ см}^{-1}$ хоси лапишҳои валентии ҳамвори $\text{C}\text{H}_{\text{аром}}$ буда, аз 900 -то 800 см^{-1} хоси лапишҳои валентии ғайридеформатсионии ҳамвор мебошанд. Лапиши валентии CH_3 -и мавқеи 4-уми фенили бошад дар шакли симметрики дар ҳудуди 1498 см^{-1} ба назар мерасад.

Дар расми 17 тайфи РМХ ^1H 2-бензилтио-5Н-6-(*пара*-толил)идазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол (**29**) оварда шудааст.



Расми 17. – Тайфи РМХ ^1H 2-бензилтио-5Н-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол (29)

Дар тайфи РМХ ^1H (дар CDCl_3 , δ , бо ҳ.м. (м.д.) (хиссаи миллиони) лағзиши химиявии атомҳои гидрогенӣ моддаи **29** дар ҳудуди 8.49 ҳ.м. хосси С(5)-Н (1Н, с.)-и чузъи имидазоли буда, барои *пара*-толилгуруҳ таъвизшуда сигналҳои протонҳо дар ҳудудҳои 8.03 ҳ.м. (д, 2Н-о), 7.72 ҳ.м. (д, 2Н-м) ва 2.15 ҳ.м. (т, 3Н, *пара*- CH_3) ошкор карда шуданд. Барои гуруҳи 2-бензилтио бошад, сигналҳои протонҳо дар ҳудудҳои 8.01, 7.64 ва 5.49 ҳ.м. хосси гуруҳи фенили буда, барои CH_2 бошад сигнал дар ҳудуди 1.39 ҳ.м. зоҳир мегарданд.

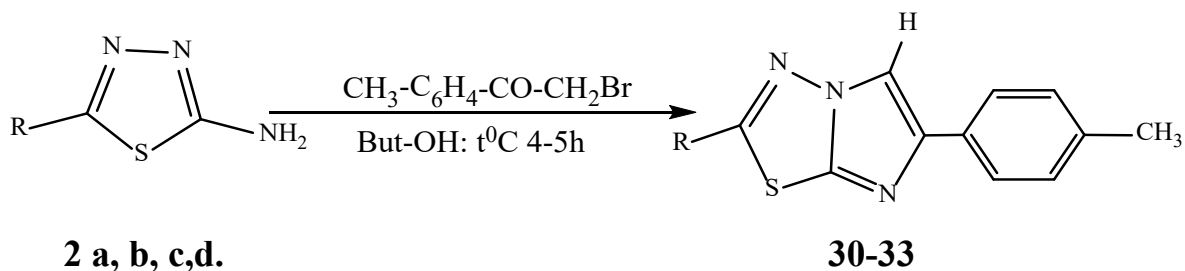
3.4.2. Синтези 2-алкил-5Н-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол (30-33) дар асоси сиклодегидрататсияи 2-амино-5-алкил-1,3,4-тиадиазол бо 2-бромо-1-(*пара*-толил)этан-1-он (30-33)

Яке аз усулҳои муносиб дар синтези ҳосилаҳои имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолҳо ин сиклодегидрататсияи α -галогенкетонҳо бо ҳосилаҳои 2-амино-5-*R*-1,3,4-тиадиазолҳо (дар инҷо $R=\text{Alk}$) маҳсуб меёбад, ки дар қорҳои муаллифони[53-54]синтези 2-*R*-ҳосилаҳои 6- R_1 -имидазо-[2,1-*b*][1,3,4]-

тиадиазол низ оварда шудааст махсуб меёбад. Бо така ба ин ба мо зарур гардид, ки дар шароити озмоишгоҳӣ синтезӣ 2-R-5H-6-(*para*-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолро мавриди омӯзиш қарор диҳем.

Муаллифони [86] як қатор ҳосилаҳои имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолҳоро, ки дар мавқеи C(2)-и ҷузъи тиадиазолии онҳо гурӯҳҳои алкилӣ ва арилӣ қарор доранд синтез намудаанд, ки аксарияти ин муаллифон бо ҷудо намудани маҳсули мобайнӣ реаксияро дар ду марҳила ва бо давомнокии 9-13 соат дар ҳалқунандаҳои ҳарорати ҷӯшишашон паст анҷом додаанд.

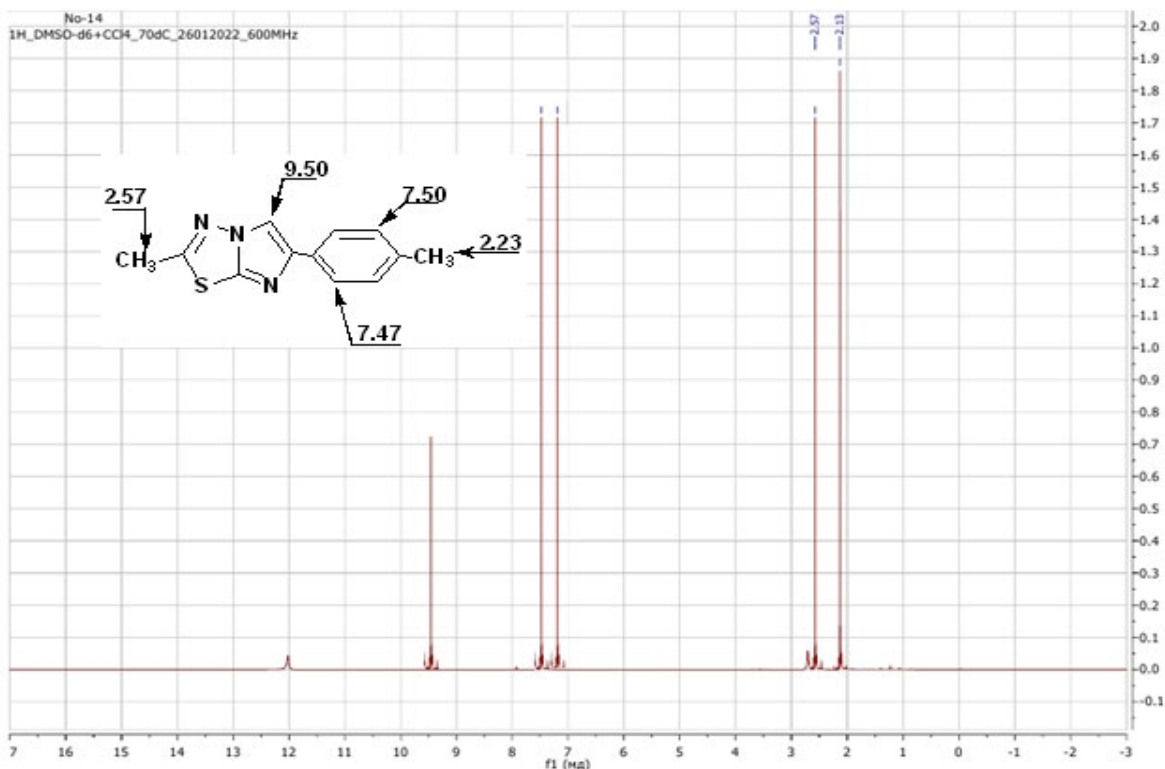
Дар иртибот ба ин дар таҳқиқоти мо синтези ҳосилаҳои нави 2-R-5H-6-*para*(толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол дар асоси боҳамтаъсиркунии 2-амино-5-R-амино-1,3,4-тиадиазол бо *para*-метилфенатсилбромид дар ҳалқунандаи *n*-бутанол дар мудати 4-5 соат ҳангоми ҷушонидани омехтаи реаксионӣ гузаронида шуд.



Додаҳои таҳлилотӣ физикию химиявӣ ба сохтори пайвастагиҳои ҳосилшудаи **29-32** муҳолифат надоранд.

Моддаҳои ҳосилшуда дар шакли кристалии зарди сафедчатоб қарор дошта, дар об ҳалнашаванда ва дар ҳалқунандаҳои органикӣ нағз ҳал мешаванд.

Сохтори пайвастагиҳои **30-33** ба маълумотҳои таҳлилҳои физикию-химиявӣ муҳолифат надоранд.



Расми 18. – Тайфи РМХ ^1H 2-метил-5Н-6-(*пара*-толил)идазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол (**30**)

Чунонеки аз расми 18 маълум аст сигналҳои протонии пайвастагии **30** дар худудҳои 9.50 ҳ.м. барои (Н- C₅) 7.50, 7.47 ҳ.м барои (Н-о, Н-м) чузби тиадиазолӣ 2.23 ҳ.м. барои (Ar-CH₃) чузби шашуми ҳалқа ва сигнал дар ноҳияи 2.57 ҳ.м барои CH₃-и мавқеи дуёми ҳалқа муқарар карда шудааст.

Маълумотҳои физикию кимиёвӣ пайвастагиҳои **2-32** дар ҷадвали 1 дарҷ гардидаанд.

Ҷадвали 1. - Маълумотҳои тайфнамоиҳои пайвастагиҳои **2-32**

Пайвас -тагиҳо	Тайфи ИС, ν , cm^{-1}	Тайфи ^1H РМХ, ҳ.м. дар CDCl_3
2	1660-C=N _{тиадиазол} , 1584-C=N _{имидазол} , 1494-C=C _{имидазол} , C-S-C, 627 cm^{-1} C-Br (C-2), 826 cm^{-1} 710 то 998 cm^{-1} 1060 то 1166 (<i>n</i> -толил)	7.65(Н,CH-Ph- <i>m</i>),7.76(Н,CHPh- <i>o</i>),8.75(<i>s</i> , ^1H ,CH-5).
3	1650(C=N), 1518(C=N),1492(C=C),696(C-S-C),760(C-CH ₃) cm^{-1} .	CDCl_3 ,7.86(Н,CH-Ph- <i>m</i>),7.41(Н,CHPh- <i>o</i>),7.65(<i>s</i> , ^1H ,CH-5).
4	1643, 1510, 1450, ва 650 cm^{-1} C=N _{тиадиазол} , C=N _{имидазол} , C=C _{имидазол} C-S-C _{имидазотиадиазол} 1429 cm^{-1} CH ₃ -и CF ₃ 1335 cm^{-1}	CDCl_3 , δ 6.87 (<i>d</i> , $J = 8.6$ Hz, ^1H), 6.53 (<i>d</i> , $J = 7.5$ Hz, ^1H).

5	1502, 1468, 1466 ва 737 cm^{-1} $\text{C}=\text{N}_{\text{тиадиазол}}$, $\text{C}=\text{N}_{\text{имидазол}}$, $\text{C}=\text{C}_{\text{имидазол}}$ $\text{C}-\text{S}-\text{C}_{\text{имидазо}}$ тиадиазол $\text{C}-\text{NH}-3116 \text{ cm}^{-1}$ CH_3- 2744 cm^{-1}	^1H : (400 MHz, cdCl_3) $\delta = 7.06$ х.м.(s, ^1H); $^1\text{HPMX}$ -спектордар CDCl_3 1.89 х.м. (t, 3H, CH_3), 4.98 х.м. (t, 1H, NH), 7.01 х.м (C(5)-H) , 6.63 х.м. (d, H-o) 6.53 х.м. (d, H-m).
6	1602, 1568, 1556 ва 687 cm^{-1} $\text{C}=\text{N}_{\text{тиадиазол}}$, $\text{C}=\text{N}_{\text{имидазол}}$, $\text{C}=\text{C}_{\text{имидазол}}$ $\text{C}-\text{S}-\text{C}_{\text{имидазотиадиазол}}$ $\text{C}-\text{NH}-3126 \text{ cm}^{-1}$ ва барои CH_3- 2757 cm^{-1}	CDCl_3 , 1.13х.м.(t,3H, CH_3),3.25х.м.(s,2H, CH_2) 4.28х.м.(s, ^1H ,NH),7.32 (d, H-o) ва 7.50 х. м. (d, H-m), 8.03 х.м. (C(5)-H).
7	1668, 1658, 1566 ва 678 cm^{-1} $\text{C}=\text{N}_{\text{тиадиазол}}$, $\text{C}=\text{N}_{\text{имидазол}}$, $\text{C}=\text{C}_{\text{имидазол}}$ $\text{C}-\text{S}-\text{C}_{\text{имидазотиадиазол}}$ $\text{C}-\text{NH}-3136 \text{ cm}^{-1}$ ва барои CH_3- 2757 cm^{-1}	CDCl_3 , δ 7.87 х.м. C(5)-H, 7.74 (d, H-o) 6.95 (d, H-m), 1.33 (t, 3H, CH_3 CH_2 CH_2 CH_2NH), 3.21 (d, 2H, CH_3 CH_2 CH_2NH), 3.31 (d, 2H, CH_3CH_2 CH_2NH), 3.97(s, ^1H , CH_3CH_2 CH_2 CH_2NH).
8	1609, 1578, 1466 647 cm^{-1} $\text{C}=\text{N}_{\text{тиадиазол}}$, $\text{C}=\text{N}_{\text{имидазол}}$, $\text{C}=\text{C}_{\text{имидазол}}$ $\text{C}-\text{S}-\text{C}_{\text{имидазотиадиазол}}$ $\text{C}-\text{NH}-3113 \text{ cm}^{-1}$ ва барои CH_3- 2834 cm^{-1}	CDCl_3 , 0.89 0.91 (t,3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$ $_2\text{NH}$), 1.39(d,2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 1.45 (d, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3.29 (d, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$) ва 4.78 (s, ^1H , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$).
9	1659, 1598, 1486 ва 657 cm^{-1} барои $\text{C}=\text{N}_{\text{тиадиазол}}$, $\text{C}=\text{N}_{\text{имидазол}}$, $\text{C}=\text{C}_{\text{имидазол}}$ ва $\text{C}-\text{S}-$ $\text{C}_{\text{имидазотиадиазол}}$ $\text{C}-\text{NH}-3123 \text{ cm}^{-1}$ ва барои CH_3- 2854 cm^{-1} .	0.89-0.91 (t,3H, CH_3 CH_2CH_2 CH_2NH), 1.39(d,2H, CH_3 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ NH), 1.45 (d,2H, CH_3 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$), 3.29 (d, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$) 4.78 (s, ^1H , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$).
10	1660, 1568, 1476 ва 607 cm^{-1} барои $\text{C}=\text{N}_{\text{тиадиазол}}$, $\text{C}=\text{N}_{\text{имидазол}}$, $\text{C}=\text{C}_{\text{имидазол}}$ ва $\text{C}-\text{S}-$ $\text{C}_{\text{имидазотиадиазол}}$ $\text{C}-\text{NH}-3113 \text{ cm}^{-1}$ ва барои CH_3- 2754 cm^{-1} .	3.39х.м.(AA`4H,NCH ₂) 3.79 (HC`4H,OCH ₂), 7.72(s,1H-5), 7.61 (m,2H-o), 7.23 (m,2H-m)
11	1670, 1548, 1466 ва 609 cm^{-1} барои $\text{C}=\text{N}_{\text{тиадиазол}}$, $\text{C}=\text{N}_{\text{имидазол}}$, $\text{C}=\text{C}_{\text{имидазол}}$ ва $\text{C}-\text{S}-$ $\text{C}_{\text{имидазотиадиазол}}$ $\text{C}-\text{NH}-3123 \text{ cm}^{-1}$ ва барои CH_3- 2654 cm^{-1} .	δ 7.89 (s,2H,NH ₂),4.75(s,1H,NH), 6.92 (s,1H- 5),6.71-6.68.((d,2H,C-o,Ar-CH ₃),6.68- 6.69(d,2H,C-m,Ar-CH ₃).
12	1686, 1539, 1456 ва 603 cm^{-1} барои $\text{C}=\text{N}_{\text{тиадиазол}}$, $\text{C}=\text{N}_{\text{имидазол}}$, $\text{C}=\text{C}_{\text{имидазол}}$ ва $\text{C}-\text{S}-$ $\text{C}_{\text{имидазотиадиазол}}$ $\text{C}-\text{NH}-3133 \text{ cm}^{-1}$ ва барои CH_3- 2644 cm^{-1} .	7.89(H-5), δ 1.39N-CH ₃ ,CH ₃ -CO 2.18 6.87(s, 2H,o-H) ва 6.91 (s,2H,m-H).

13	1676, 1498, 1436 ва 601 cm^{-1} барои $\text{C}=\text{N}_{\text{тиадиазол}}$, $\text{C}=\text{N}_{\text{имидазол}}$, $\text{C}=\text{C}_{\text{имидазол}}$ ва $\text{C}-\text{S}-\text{С}_{\text{имидазотиадиазол}}$ $\text{C}-\text{NH}-3103 \text{ cm}^{-1}$ ва барои CH_3- 2634cm^{-1} .	7.81(H-5), δ 1.15,1.21N-CH ₂ -CH ₃ ,CH ₃ -CO-2.11х.м.6.87 (s, 2H, o-H Ar-CH ₃) ва 6.88 (s, 2H, m-H Ar-CH ₃).
14	1607(C=N),1527(C=N),677(C-S-C) ва 1496 cm^{-1} (C=C).1670 (C=O),3103(-CH ₂ -CO-N),2952-2526-1191,957 ва 690(<i>n</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄), 1450, 1390, 3103 (NCOCH ₃ ,NCOCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ ,N-ивазкунандаҳои алкилӣ),1670–1710 (C=O)	7.93(5-H),1.15,1.35ва2.19(CH ₃ -CO-иN-CH ₂ -CH ₃),6.88(d,2H,o-H) ва 6.98 (d,2H,m-H) барои гурӯҳи <i>n</i> -толил.
15	1670(C=N),1527 (C=N), 677(C-S-C) ва 1496 cm^{-1} (C=C), 2952- 2526, 1191, 957,690 <i>n</i> -CH ₃ -Ph),3103(-CH ₂ -CO-N), 1450, 1390, 3103(N-алкил. ивазкунандаҳо), 1670–1710 (C=O).	7.89(5-H,1.13,1.58,3.45ва 2.21 (CH ₃ - CO- ва N-CH ₂ - CH ₃), 6.71(d,2H,o-H) ва 6.58 (d,2H,m-H) барои гурӯҳи-толил.
16	789 cm^{-1} C ₂ -S ₁ -C _{7a} . барои асиметри CH ₃ дар мавзеи 3180 cm^{-1} . 1656 cm^{-1} C=N-гурӯҳи <i>n</i> -тиадиазолӣ, 1563, 1504 cm^{-1} .C=N- ва C=C- гурӯҳи имидазолӣ, 3308 cm^{-1} барои гурӯҳи <i>p</i> -толил.	7.19(s,1H,C(5)-H), 1.39 (t,3H, <u>CH₃S-</u>), 3.29 (q,2H,CH ₃ S- <u>CH₂CH₂</u>), 2.38 х.м. (s,2H, CH ₃ S-CH ₂ <u>CH₂</u>).7.13 (s,2H-o, <i>n</i> -CH ₃ -Ph),7.38 (s, 2H-m, <i>n</i> -CH ₃ -Ph).
17	768 cm^{-1} C ₂ -S ₁ -C _{7a} . барои асиметри CH ₃ дар мавзеи 3179 cm^{-1} . 1667 cm^{-1} C=N-гурӯҳи <i>n</i> -тиадиазолӣ, 1543, 1504 cm^{-1} .C=N- ва C=C- гурӯҳи имидазолӣ, 3318 cm^{-1} барои гурӯҳи <i>p</i> -толил.	.96(s,1H,C(5)-H), 1.24 (t,3H, <u>CH₃S-CH₂</u>), 2.86(q,2H, CH ₃ <u>CH₂S-</u>), 1.91 х.м. (s, 2H, CH ₃ CH ₂ S- <u>CH₂</u>). 6.39 (s, 2H-o, <i>n</i> -CH ₃ -Ph), 6.57 х.м. (s, 2H-m, <i>n</i> -CH ₃ -Ph).
18	1675, 1538, 1456 ва 611 cm^{-1} барои $\text{C}=\text{N}_{\text{тиадиазол}}$, $\text{C}=\text{N}_{\text{имидазол}}$, $\text{C}=\text{C}_{\text{имидазол}}$ ва $\text{C}-\text{S}-\text{С}_{\text{имидазотиадиазол}}$ $\text{C}-\text{NH}-3125 \text{ cm}^{-1}$ ва барои CH_3- 2664cm^{-1} .	7.93х.м.(s,1H,C(5)-H),1.23 (t,3H, <u>CH₃ CH₂</u>), 2.51 (s,2H,CH ₃ <u>CH₂ CH₂</u>), 2.77 (d,H,CH ₃ CH ₂ <u>CH₂S-</u>), 3.06 (s,2H, <u>CH₂CH₂</u>), 2.89 (s,2H, CH ₂ <u>CH₂</u>); <i>n</i> -CH ₃ -Ph δ =7.75 (s,2H-o, <i>n</i> -CH ₃ -Ph) 7.76 (s,2H-m, <i>n</i> -CH ₃ -Ph).
19	1687, 1556, 1476 ва 603 cm^{-1} барои $\text{C}=\text{N}_{\text{тиадиазол}}$, $\text{C}=\text{N}_{\text{имидазол}}$, $\text{C}=\text{C}_{\text{имидазол}}$ ва $\text{C}-\text{S}-\text{С}_{\text{имидазотиадиазол}}$ $\text{C}-\text{NH}-3113 \text{ cm}^{-1}$ ва барои CH_3- 2634cm^{-1} .	9.01х.м.(s,1H,C(5)-H), 1.33 (t,3H, <u>CH₃ CH₂</u>), 2.62 (s,2H,CH ₃ <u>CH₂CH₂</u>), 2.97 (d,H, CH ₃ CH ₂ <u>CH₂S-</u>), 3.07 (s,2H, <u>CH₂ CH₂</u>) 2.89 (s,2H,CH ₂ <u>CH₂</u>); <i>p</i> -CH ₃ -C ₆ H ₄ δ =7.75 (s, 2H-o, <i>p</i> - CH ₃ -Ph) ва 7.77 (s,2H-m, <i>p</i> - CH ₃ -Ph).

<p>20</p>	<p>1657, 1546, 1456 ва 611 cm^{-1} барои $\text{C}=\text{N}_{\text{тиадиазол}}$, $\text{C}=\text{N}_{\text{имидазол}}$, $\text{C}=\text{C}_{\text{имидазол}}$ ва $\text{C}-\text{S}-\text{C}_{\text{имидазотиадиазол}}$ ва барои CH_3- 2634cm^{-1}.</p>	<p>8.01 х.м. (s, 1H, C(5)-H), 1.15 (t, 3H, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 2.49 (s, 2H, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 2.57 (d, H, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}$), 3.05 (s, 2H, CH_2-CH_2), 2.73 (s, 2H, CH_2-CH_2); $n-\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4 \delta = 7.56$ (s, 2H-о, $n-\text{CH}_3-\text{Ph}$) ва 7.46 (s, 2H-м, $n-\text{CH}_3-\text{Ph}$).</p>
<p>21</p>	<p>1671, 1552, 1476 ва 660 cm^{-1} барои $\text{C}=\text{N}_{\text{тиадиазол}}$, $\text{C}=\text{N}_{\text{имидазол}}$, $\text{C}=\text{C}_{\text{имидазол}}$ ва $\text{C}-\text{S}-\text{C}_{\text{имидазотиадиазол}}$ $\text{C}-\text{NH}-3203 \text{ cm}^{-1}$ ва барои CH_3- 2464cm^{-1}.</p>	<p>8.03 х.м. (s, 1H, C(5)-H), 1.25 (t, 3H, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 2.52 (s, 2H, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 2.87 (d, H, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}$), 3.08 (s, 2H, CH_2-CH_2), 2.93 (s, 2H, CH_2-CH_2); $p-\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4 \delta = 7.76$ (s, 2H-о, $p-\text{CH}_3-\text{Ph}$) ва 7.76 (s, 2H-м, $p-\text{CH}_3-\text{Ph}$).</p>
<p>22</p>	<p>1658 (C=N), 1546 (C=N), 1453 (C=C), 670 (C-S-C), 3126 (CH_3 антисим.), 1268 (SO_2 антисим.), 1511, 1385, 1318, 1287, 1152, 1125, 3036 (C_6H_5), 1405 (CH_2).</p>	<p>2.35 c (1H, CH_3-S), 3.55 t (2H, S-CH_2), 3.17 (2H, CH_2) 7.83 (2H, Ph, o-H), 7.36 t (2H, Ph, m-H), 7.26 (1H, Ph, n-H).</p>
<p>23</p>	<p>2865, 1165 ва 1198 барои гурӯҳи $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2$, 668 барои C-S-C, 1282 ва 1137 барои SO_2-гурӯҳ, 1675 ва 1568 барои C=N ва C=N, 1469 барои C=C, 1123-905, 875-802 барои гурӯҳи p-толил.</p>	<p>7.75, сигнал протонҳои $p-\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4$ – дар майдони миёна да худуди δ 7.39 х.м. (s, 2H-о, $p-\text{CH}_3-\text{Ph}$), 7.78 (d, 2H-м, $p-\text{CH}_3-\text{Ph}$) $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2$ ва $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$- дар интегралҳои δ 1.35 (t, 3H, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2$), 3.07 (q, 2H, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2$), 2.78 (t, 3H,</p>
<p>24</p>	<p>1652 ва 1545 (C=N-имидазо-тиадиазол.фраг), 688 ва 1467 (C-S-C- ва C=C-), 2958 (асим.), 1388 (асим.), 1453 (плоск.-маятн.) ва 1320 (SO_2 асим.), 1158 cm^{-1} (SO_2 сим.), 1289, 1119 (CH_3, CH_2), 937, 806 (гурӯҳи n-толил), 1460-1453 барои гурӯҳи $-\text{CH}_2$</p>	<p>8.04, 7.39. (s, 2H-о, $n-\text{CH}_3-\text{Ph}$), 7.75 х.м. (s, 2H-м, $n-\text{CH}_3-\text{Ph}$). 2.34 (s, 3H, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 2.75 (s, 2H, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 4.23 (d, 2H, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 4.29 (m, 2H, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$) ва 4.71 (s, 2H, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$).</p>
<p>25</p>	<p>1652 ва (C=N-имидазо-тиадиазол.фраг), 608 ва 1457 (C-S-C-ва C=C-), 2958 (асим.), 1378 (асим.), 1453 (плоск.-маятн.) ва 1308 (SO_2 асим.), 1145 cm^{-1} (SO_2 сим.), 1278, 1120 (CH_3, CH_2), 947, 816 (n-толил гурӯҳ), 1458-1433 барои гурӯҳи CH_2.</p>	<p>7.93, 7.23 (s, 2H-о, $n-\text{CH}_3-\text{Ph}$), 7.72 (s, 2H-м, $n-\text{CH}_3-\text{Ph}$). 1.29 (s, 3H, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 2.75 (s, 2H, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 4.08 (d, 2H, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 4.18 (m, 2H, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$) и 4.52 (s, 2H,</p>

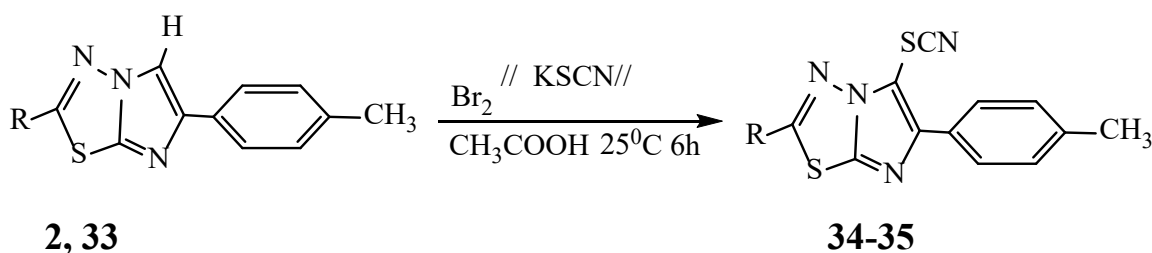
<p>26</p>	<p>1662 ва 1535(C=N-имидазо- тиадиазол.фраг), 679 ва 1467 (C-S-C- ваC=C-), 2978(асим.), 1388(асим.), 1453(плоск.-маятн.) ва1308(SO₂асим.), 1155см⁻¹(SO₂сим.), 1288, 1120(CH₃,CH₂), 937, 806(гурӯҳи <i>n</i>-толил),1468-1438барои гурӯҳи-CH₂.</p>	<p>7.75, 7.73. (s,2H-<i>o</i>,<i>n</i>-CH₃-Ph), 7.81 (s,2H-<i>m</i>, <i>n</i>-CH₃-Ph). 1.49 (s, 3H, <u>CH₃CH₂CH₂S</u> O₂CH₂CH₂), 2.95 (s, 2H, CH₃<u>CH₂CH₂</u> SO₂CH₂CH₂), 4.28 (d, 2H, CH₃CH₂<u>CH₂</u> SO₂CH₂CH₂), 4.38 (m, 2H, CH₃CH₂ CH₂ SO₂<u>CH₂CH₂</u>) ва 4.72 (s, 2H, CH₃CH₂CH₂SO₂CH₂<u>CH₂</u>).</p>
<p>27</p>	<p>1682 ва 1535(C=N-имидазо- тиадиазол.фраг), 681 ва 1478(C-S-C-ва C=C-), 2978(асим.), 1389(асим.), 1453(плоск.-маятн.) ва 1321(SO₂асим.), 1159см⁻¹(SO₂сим.), 1287, 1123(CH₃,CH₂), 937,806(гурӯҳи <i>n</i>-толил), 1471-1439барои гурӯҳи-CH₂.</p>	<p>8.05, 7.74 (s,2H-<i>o</i>,<i>n</i>-CH₃-Ph),7.80 (s,2H-<i>m</i>, <i>n</i>-CH₃-Ph). 1.49 (s, 3H, <u>CH₃CH₂CH₂</u> SO₂CH₂CH₂), 2.75 (s, 2H, CH₃<u>CH₂CH₂</u> SO₂CH₂CH₂), 4.21 (d, 2H, CH₃CH₂<u>CH₂</u> SO₂CH₂CH₂), 4.28 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂ SO₂<u>CH₂CH₂</u>) ва 4.71(s, 2H, CH₃CH₂CH₂ SO₂CH₂<u>CH₂</u>).</p>
<p>28</p>	<p>2549 см⁻¹CH₃, 1319CH₂ ва 1389 CH₃, 681 C₂-S₁-C_{7a} 1645 C=N-тиадиазол, 1569C=Nимидазол, 1479 C=C, 738CH-бенз.</p>	<p>δ=7.95 (s,¹H,C(5)-H); 1.42 (t,3H,CH₃), 3.39 х.м. (q,2H,CH₂); 7.70 (s,2H-<i>o</i>,<i>p</i>-CH₃-Ph), 7.61 х.м. (s,2H-<i>m</i>,<i>p</i>-CH₃-Ph).</p>
<p>29</p>	<p>1634, 1646, 1653 (C=Nфрагментитиадиазоли); 1567, 1566, 1562 (C=N – фрагменти имид.); 1468, 1465, 1448 (C=C – фрагменти имид.); 687, 686, 668 см⁻¹ (C-S-C – фрагменти тиад.); 1192-1028 и 932-812 см⁻¹барои <i>p</i>-(толил).</p>	<p>7.78 (C(5)-H); 2.69 (s,3H),7.65(s,2H),7.57 (s, 2H); 7.79(s,2H-<i>o</i>,<i>p</i>-CH₃-Ph),7.67 (s,2H-<i>m</i>,<i>p</i>- CH₃-Ph).</p>
<p>30</p>	<p>1644, 1646, 1663 (C=Nчузъи тиадиазоли); 1576, 1568, 1564 (C=N – чузъи имидазолӣ.); 1458, 1448, 1445 (C=C – чузъи имидазолӣ.); 687, 676, 658 см⁻¹ (C-S- C – чузъи тиадиазолӣ.); 1192-1028 ва 932- 812 см⁻¹барои (<i>n</i>-толил).</p>	<p>8.65 (s,¹H,C(5)-H); 2.74 (t, C(2)¹H,CH₃), 7.61, 7.72 х.м. (s,2H-<i>o</i>, C(6) <i>n</i>-CH₃-Ph), 2.61 х.м. (s,2H-<i>m</i>,<i>p</i>-CH₃-Ph).</p>
<p>31</p>	<p>1664, 1656, 1667 (C=Nчузъи тиадиазоли); 1586, 1578, 1554 (C=N – чузъи имидазолӣ.); 1468, 1458, 1456 (C=C – чузъи имидазолӣ.); 687, 676, 658 см⁻¹ (C-S- C – чузъи тиадиазолӣ.); 1190-1026 ва 930- 810 см⁻¹барои (<i>n</i>-толил).</p>	<p>9.01 (s,¹H,C(5)-H); 2.34, 3.65 (t, C(2)¹H,CH₃,CH₂), 7.73, 7.70 (s,2H-<i>o</i>, C(6) <i>n</i>- CH₃-Ph), 2.43 (s,2H-<i>m</i>,<i>p</i>-CH₃-Ph).</p>

32	1684, 1676, 1676 (C=Nчузъи тиадиазоли); 1576, 1578, 1543 (C=N – чузъи имидазолӣ.); 1478, 1468, 1466 (C=C – чузъи имидазолӣ.); 687, 676, 658 см ⁻¹ (C-S-C – чузъи тиадиазолӣ.); 1193-1029 ва 934-817 см ⁻¹ барои (<i>n</i> -толил).	9.44 (s, ¹ H,C(5)-H); 1.21, 2.09, 2.96 (t, C(2) ¹ H,CH ₃ CH ₂ CH ₂), 7.60, 7.69 (s,2H-o, 2H-m C(6) <i>n</i> -CH ₃ -Ph), 2.44 (s,2H-m, <i>p</i> -CH ₃ -Ph).
----	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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

Дар тӯли понздаҳ соли охир тиосианҳосилаҳои пайвастагиҳои гетеросикли таваҷҷӯхи олимони соҳаи кимиёи органикӣ ва дигар муҳаққиқони соҳаҳои мухталифро ба худ ҷалб намудааст. Чунин таваҷҷӯхоти зиёд ба он вобастааст, ки онҳо дар синтези органикӣ нақши басо муассирро зоҳир намуда, дар асоси онҳо маводҳои доругӣ, пестисидҳо ва ғ., ки фаъолияти биологии васеъро зоҳир менамоянд ҳосил намудаанд. Илова бар ин гурӯҳи тиосианӣ дар моеоти беруниҳучайравии ширхорон ошкор гардида, дар моеоти луобпардаҳои роҳи нафас, шир, ашки чашм ва шираи меъда низ мавҷуд буда, равандҳои биохимиявии ҳосилшавии гидрогенсианидҳоро дар организм ошкор намудаанд [45,100,143].

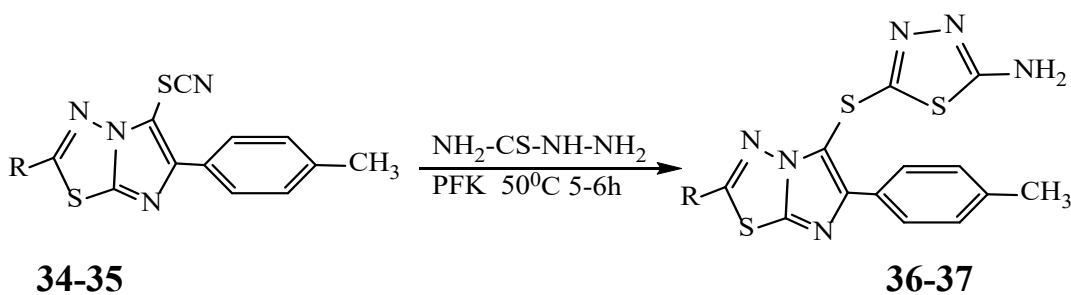
Дар робита ба ин бо мақсади дарёфти моддаҳои фаъоли биологӣ таҳқиқотҳои мо перомуни реаксияи ҷойивазкунии электрофилии 2-бром/фенил-5Н-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол (2-33) бо бромиди молекулавӣ ва тиосианати калий дар ҳалқунандаи кислотаи яхини сирко анҷом дода шуд, ки дар натиҷа пайвастагиҳои нави 34-35-ро бо маҳсулнокии хуб ҳосил намудем.



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

Мушобехан муаллифони кори [35,138] синтези 2-сулфоилимид-5-тиосианҳосилаи имидазо[2,1b][1,3,4]-тиадиазолҳоро дар ҳалқунандаи этанол ва пероксидаи гидроген дар муддати 8-9 соат ба дастоварданд. Дар пайрави аз кори муалифони [35,138], мо синтези 2-фенил-5-тиосиано-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол (**35**) дар ҳалқунандаи кислотаи сиркои яхин аз 2-фенил-5Н-(6-*пара*-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол, бо бромиди молекулавӣ ва тиосианати калий гузаронидем, ки дар натиҷа моддаи нави ҳосилшуда бо маҳсулнокии 76 % ҳосилшуд.

Тавре, ки дар бахши 2.4.1 зикр намудем бори аввал С. Шукуров ва ҳаммуаллифони [121] усули яқвариантаи синтези 2-RS-7-метил-5-оксо-5Н-пиримидин[3,2-а][1,3,4]-тиадиазолро дар асоси баҳамтаъсирии алкил/арилтиосианҳо бо тиосемикарбазид дар муҳити КПФ зимни гармкунии омехтаи реаксионӣ дар ҳарорати 90-100°C-ро пешниҳод намуданд, ки дар марҳилаи аввал 2-амино-5-RS-1,3,4-тиадиазол ҳосил мегардад. Баъдан бидуни ҷудо намудани маҳсули мобайна бо илова намудани эфири этилии атсетоатсетат 2-RS-7-метил-5-оксо-5Н-пиримидин[3,2-а][1,3,4]-тиадиазолро бо маҳсулнокии хуб ба даст овардаанд. Аммо нуқтаи муҳим дар кори ин муаллифон барои мо марҳилаи аввал – ҳосилшавии 2-амино-5-RS-1,3,4-тиадиазол мебошад, ки бо таъя ба ин равиши муаллифони кори [110] мо тавонистем, ки синтези моддаҳои нави (5-((2-бром/фенил-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амин) (**36-37**)-ро дар асоси ба ҳамтаъсирии пайвастагиҳои **36-37** бо тиосемикарбазид дар муҳити КПФ дар ҳарорати 50-55°C ва давомнокии 5-6 соат бо муваффақият анҷом диҳем.



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

Муалифони кори [36] синтези якчанд ҳосилаҳои 2-R-5-тиосино-6-*para*-бромфенилимидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолро дар ҳалқунандаи спирти этил гузаронидаанд.

Тавре, ки аз тарҳи реаксия ба назар мерасад, ҳангоми тиосианиронии пайвастагиҳои **2** ва **33** дар ширкати бромӣ молекулавӣ танҳо атоми гидрогени C(5)-H-и чузъи имидазолӣ ба гурӯҳи тиосиан иваз шуда, атомҳои гидрогени гурӯҳҳои C(2)-C₆H₆ ва C(6)-C₆H₄-CH₃-*para*-и чузъи тиадиазолию имидазолӣ дар реаксияи ҷойгирӣ ширкат наменамоянд, ки сохтори маҳсулоти реаксия бо маълумотҳои тайфнамоии пайвастагиҳои **34-35** мувофиқати комил доранд [87].

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-, ¹H ЯМР ватаҳлили унсурӣ таъйид шуда, рафти реаксия ва холисияти моддаҳои мазкур бо истифода аз ХТҚ дар лавҳаи “Silufol-254UV” ва ошкорсозии доғҳо дар камераи йоддор ошкор карда шудаанд.

Дар тайфнамоии ИС-и пайвастагиҳои **34-35** дар баробари ошкорсозии фурубарии хатҳои валентии ҳоси чузъи имидазо-тиадиазолӣ, инчунин лаппиши валентии гурӯҳи C(5)-SCN дар ҳудуди 2050 ва барои C=Nтиадиазоли 1613, C=Nимидазолӣ 1591, C=Симидазол 1429 см⁻¹ муайян карда шуданд.

Дар тайфи ¹H РМХ-и пайвастагиҳои **34-35** сигнали протони C(5)-H нопадид гашта, танҳо сигналҳои C(2)-C₆H₅ ва C(5)-C₆H₄-CH₃-*para* чузъи тиадиазолию имидазолӣ дар ҳудудҳои 8.13, 8.15, 7.64, 7.71, 7.73, ва .7.61, 7.65 7.53, 7.57, 3.34. ҳ.м. ошкор шуданд.

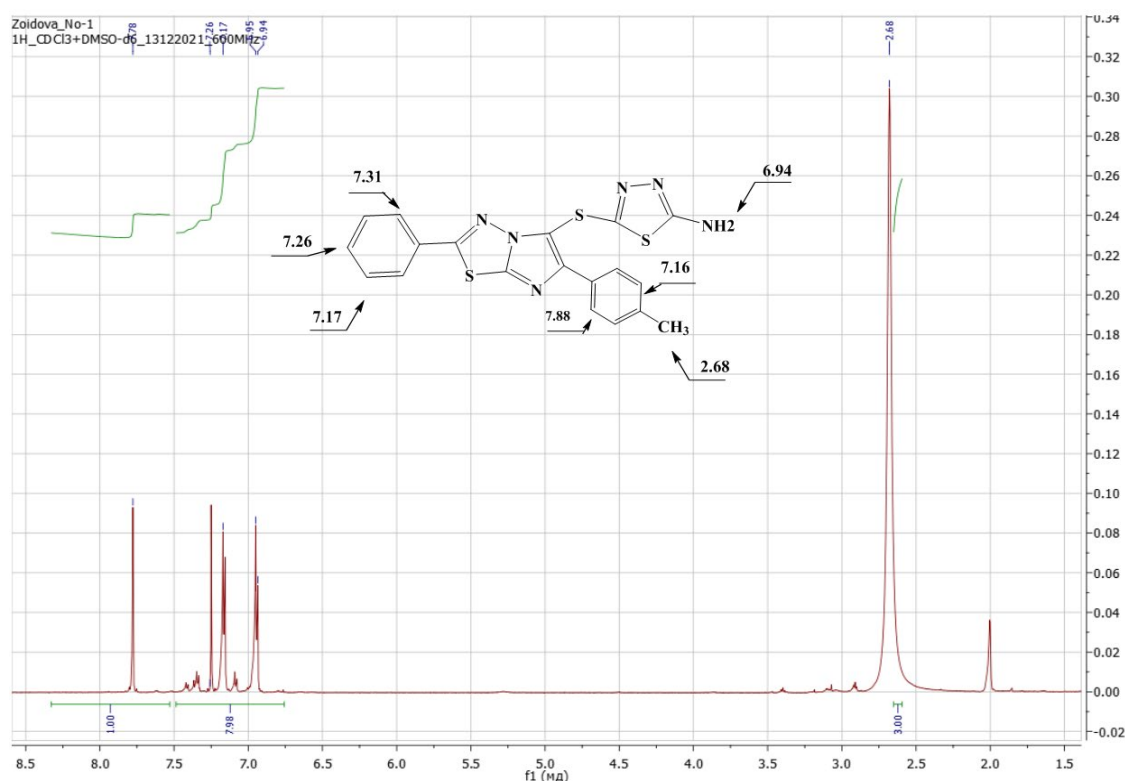
Мушобеҳан муаллифи кори [66] синтези 5-((2-бromo-6-(п-бром/йодфенил)имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-аминро низ дар кислотаи сулфат гузаронидааст.

Пайвастагиҳои **36-37** душвор ҳалшаванда буда дар ҳалкунандаҳои органикӣ ДМФА, ДМСО, спиртин-бутанол зимни гармкардан ва кислотаи атсетати беоб нағз ҳалшаванда буда дар об ҳалнашаванда ва дар хлороформ, спирти этил камҳалшаванда мебошанд.

Инчунин пайвастагиҳои (**36-37**) мавриди таҳлили тайфсанчии ИС-, ^1H РМХ ва таҳлили унсурӣ қарордода шуданд.

Дар тайфи ИС-и пайвастагиҳои **36-37** фурӯбарии лаппишҳои валентии $\text{C}(5)\text{-SCN}$ гурӯҳ нопадид гашта, ғайр аз лаппишҳои валентии хоси чузъи имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолӣ инчунин лаппишҳои валенти дар ҳудудҳои 1620, 1523, 1491, 660 барои $\text{C}=\text{N}_{\text{тиадиазол}}$, $\text{C}=\text{N}_{\text{имидазол}}$, $\text{C}=\text{C}_{\text{имидазол}}$, $\text{C-S-C}_{\text{тиадиазол}}$ ва барои $\text{C}(5)$ C-S-C 679. NH_2 3916 $\text{C}(5)$ 2850 cm^{-1} , ки аз мавҷудияти чузъи $\text{C}(5)$ -тио-1,3,4-тиадиазол-2-аминӣ гувоҳи медиҳанд ошкор карда шуд. Ҳамчунин мавҷудияти лаппишҳои валентии $\text{C}(2)\text{-Br}$ ва гурӯҳҳои $\text{C}(2)\text{-C}_6\text{H}_6$ ва $\text{C}(6)\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$ -*para*-и чузъи тиадиазолию имидазолӣ дар басомадҳои фурӯбарии лаппишҳои $\text{C}=\text{N}_{\text{тиадиазол}}$, $\text{C}=\text{N}_{\text{имидазол}}$, $\text{C}=\text{C}_{\text{имидазол}}$, $\text{C-S-C}_{\text{тиадиазол}}$ дар ҳудудҳои 1658, 1537, 1451, 658 ва барои мавқеи панҷуми ҳалқа 658. NH_2 3126 $\text{C}(5)$ 2563, cm^{-1} низ муайян карда шуд.

Дар ^1H РМХ пайвастагиҳои **36-37** мавҷудияти атоми гидрогени $\text{C}(5)\text{-H}$ -имидазолӣ нопадид гардида танҳо лағзиши химиявии атомҳои гидрогени NH_2 -гурӯҳҳои чузъи $\text{C}(5)$ -и тио-1,3,4-тиадиазол-2-амин дар ҳудудҳои 6.94 ҳ.м. сигналҳо дар ҳудудҳои 7.88, 7.16, 2.68 ҳ.м барои (Н-п, Н-о, Н-м) чузъи шашуми ҳалқа ва сигналҳо дар ноҳияҳои 7.31, 7.26, 7.17 ҳ.м. барои (Н-о, Н-м, Н-п) мавқеи дуҷуми ҳалқа ошкор карда шуданд.



Расми 19. – тайфи РМХ ^1H 5-((2-фенил-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амин (37)

Маълумотҳои тайфнамои ва таҳлили унсурии пайвастагиҳои **33-38** дар ҷадвали 2 дарҷ гардидаанд.

Ҷадвали 2.-Маълумотҳои тайфнамои пайвастагиҳои 33-36

пайваста гиҳо	Тайфи ИС, ν , см^{-1}	Тайфи ^1H РМХ, ҳ.м. дар CDCl_3
33	1664, 1665, 1663 ($\text{C}=\text{N}$ чӯзӣ тиадиазоли); 1567, 1571, 1558 ($\text{C}=\text{N}$ – чӯзӣ имидазолӣ.); 1447, 1458, 1465 ($\text{C}=\text{C}$ – чӯзӣ имидазолӣ.); 676, 664, 608 см^{-1} ($\text{C}-\text{S}-\text{C}$ – чӯзӣ тиадиазолӣ.); 1189-1008 и 912-802 см^{-1} барои (<i>n</i> -толил).	9.46 (s, $^1\text{H},\text{C}(5)\text{-H}$); 8.05, 7.59, 2.96 ҳ.м. (t, $\text{C}(2)\text{H-o}$, H-m , H-p C_6H_5), 7.57, 7.60 ҳ.м. (s, 2H-o , 2H-m $\text{C}(6)$ <i>n</i> - $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 2.33 ҳ.м. (s, 2H-m , $\text{p-CH}_3\text{-Ph}$).
34	1659, 1587, 1673 ($\text{C}=\text{N}$ чӯзӣ тиадиазоли); 1557, 1561, 1568 ($\text{C}=\text{N}$ – чӯзӣ имидазолӣ.); 1457, 1468, 1475 ($\text{C}=\text{C}$ – чӯзӣ имидазолӣ.); 686, 674, 618 см^{-1} ($\text{C}-\text{S}-\text{C}$ – чӯзӣ тиадиазолӣ.); 1198-1018 ва 913-812 см^{-1} барои (<i>n</i> -толил).	9.46 (s, $^1\text{H},\text{C}(5)\text{-H}$); 8.05, 7.59, 2.96 ҳ.м. (t, $\text{C}(2)\text{H-o}$, H-m , H-p C_6H_5), 7.57, 7.60 ҳ.м. (s, 2H-o , 2H-m $\text{C}(6)$ <i>n</i> - $\text{CH}_3\text{-Ph}$), 2.33 ҳ.м. (s, 2H-m , $\text{p-CH}_3\text{-Ph}$).

35	1664, 1665, 1663 (C=Nчузъи тиadiaзоли); 1567, 1571, 1558 (C=N – чузъи имидазоли.); 1447, 1458, 1465 (C=C – чузъи имидазоли.); 676, 664, 608 см ⁻¹ (C-S-C – чузъи тиadiaзоли.); 1189-1008 ва 912-802 см ⁻¹ барои (<i>n</i> -толил).	8.01, 8.07 х.м. (<i>s</i> ,2H- <i>o</i> , 2H- <i>m</i> C(6) <i>n</i> -CH ₃ -Ph), 3.03 х.м. (<i>s</i> ,2H- <i>m</i> , <i>p</i> -CH ₃ -Ph).
36	1679, 1567, 1671 (C=Nчузъи тиadiaзоли); 1547, 1553, 1578 (C=N – чузъи имидазоли.); 1467, 1478, 1485 (C=C – чузъи имидазоли.); 695, 665, 621 см ⁻¹ (C-S-C – чузъи тиadiaзоли.); 1187-1028 ва 923-822 см ⁻¹ барои (<i>n</i> -толил).	8.17, 8.21 х.м. (<i>s</i> ,2H- <i>o</i> , 2H- <i>m</i> C(6) <i>n</i> -CH ₃ -Ph), 2.29х.м. (<i>s</i> ,2H- <i>m</i> , <i>p</i> -CH ₃ -Ph), NH ₂ 7.29 х.м.

Ҷадвали 3.-Ҳаснифоти таҳлили унсурӣ пайвастиҳои 33-36

№	баро-мад бо	Т.гуд. °C	% C		%H		%N		% S		Брутто формула
			дарёф тшуда	ҳисоб шуда	дарёф тшуда	ҳисоб шуда	дарёф тшуда	ҳисоб шуда	дарёф тшуда	ҳисоб шуда	
1	3	4	5	6	7	8	9				
33	78	192-193	70,10	4,47	14,43	10,99	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ S				
			70,14	4,51	14,48	11,04					
34	74,45	197-198	41,03	1,99	15,95	18,23	C ₁₂ H ₁₇ N ₄ S 2Br				
			41,08	2,04	16	18,28					
35	73,25	208-209	62,068	3,45	16,09	18,39	C ₁₈ H ₁₂ N ₄ S 2				
			62,118	3,5	16,14	18,44					
36	69,75	221-222	36,7	2,11	19,76	22,58	C ₁₉ H ₁₄ N ₆ S 3Br				
			36,13	2,16	19,81	22,63					

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

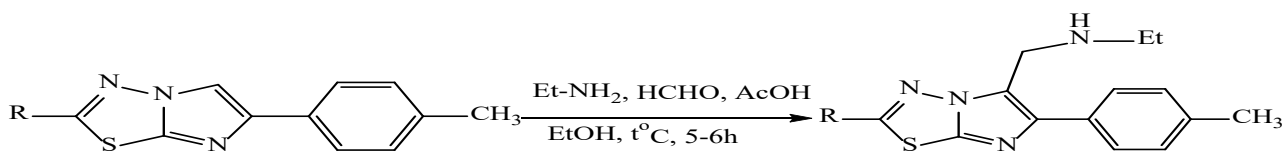
Истифодаи муъовизаи электрофилӣ ва ҳамчунин реаксияи Манних барои ба даст овардани ҳосилаҳои имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиadiaзолҳо усули аз

чиҳати синтетикӣ хеле муносиб маҳсуб ёфта, имконият медиҳад, ки ғиштҳои устухонбандии экзосиклии ҳосилаҳои имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолҳои дорои сохтори гуногундоштаро бадаст оварем. Вазифаи муҳими кимиёи органикии муосир дарёфти роҳҳои нави истифодаи субстратҳои мазкури дастрас дар синтези органикӣ мебошад [130,147]. Аз ин лиҳоз, таҳияи усулҳои нави синтези тиадиазолҳо як равиши муносиб дар химияи органикии муосир – химияи ҳосилаҳои имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолҳоро, ки пайдо кардани доираи васеи фаъолияти фармакологӣ доранд ва бинобар ин истифодаи муҳими онҳо ҳам чун маводи дорои таъсири психотропӣ дар тичорат дастрас низ мебошанд.

Дар робита ба ин, тавсеаи доираи анвои мухталифи ҳосилаҳои имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолҳо бо истифода аз реагентҳои нави дастрас татбиқи реаксияи муъовизаи электрофилӣ ва реаксияи Манних чиҳати ба дастовардани тиадиазолҳои полимуъовизавӣ таваҷҷӯҳи зиёд касб намудааст.

Реаксия аминометилонии 2-бром- ва 2-фенил-5Н-6-(*пара*-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 ҳангоми ҷӯшонидани 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]тиадиазо-5-ил)метил)этанамин (**37-38**) бо маҳсулнокии 64-66% ба даст омад. Бояд таъкид 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 бромиди C(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.



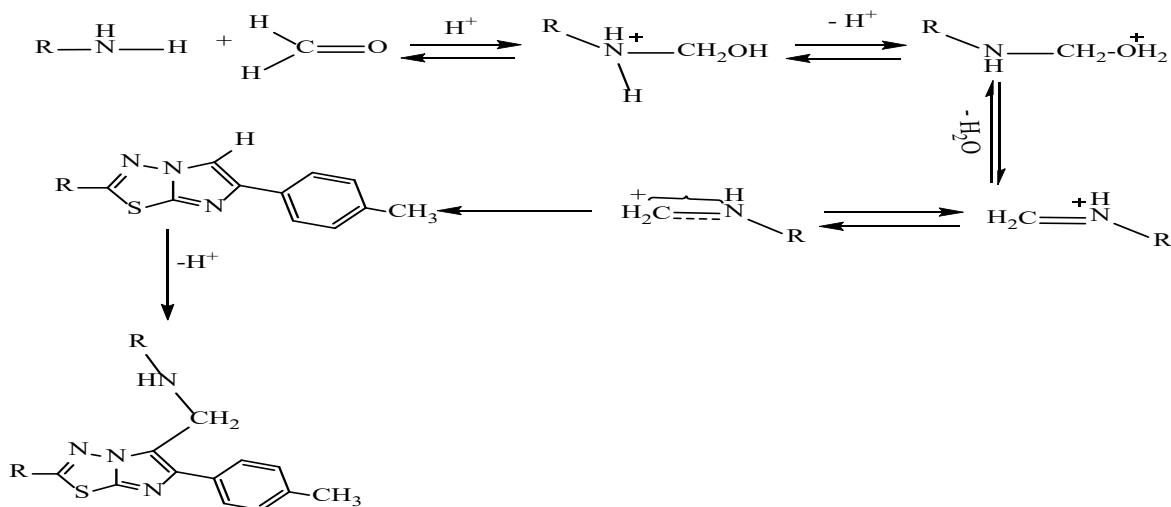
2, 33.

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

38-39

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

Механизм:



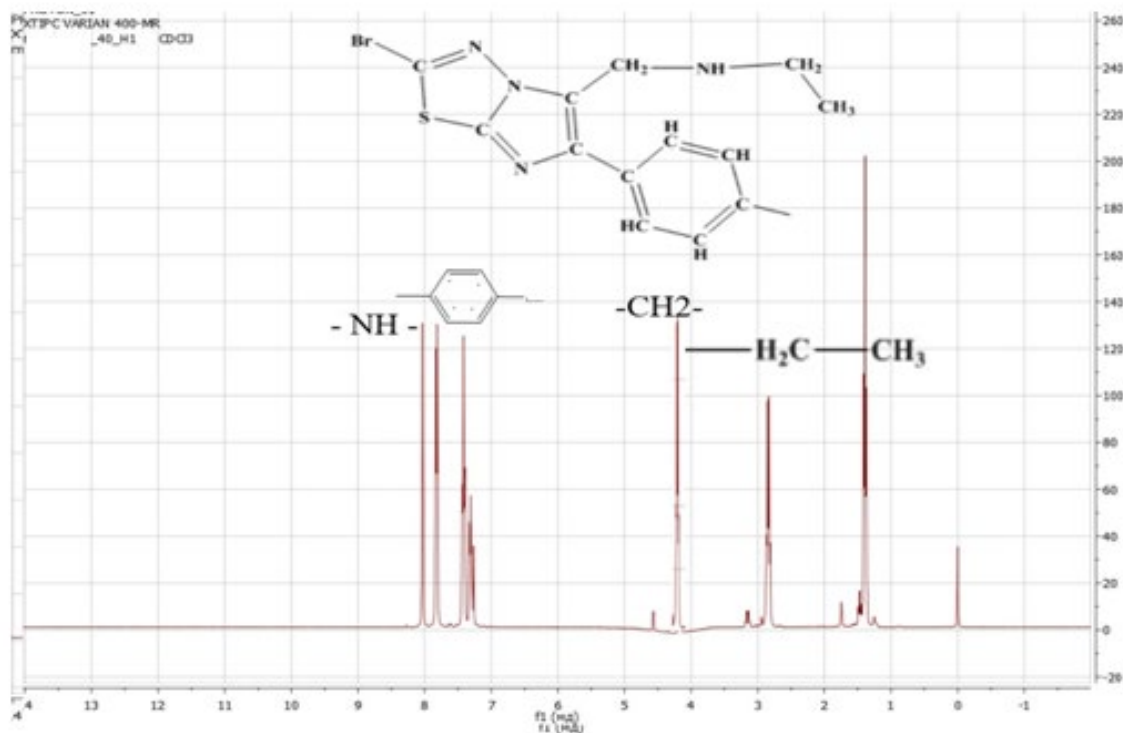
Тибқи иттилои кори [128] механизми гузариши реаксияи аминометилонии пайвастагиҳои **2** ва **33** тавассути ҳосилшавии намаки иминий, ки аз формалдегид ва аминҳо ҳосил мешаванд, мегузаранд.

Дар муқоиса бо пайвастагии **2**, ИС спектри аз N-((2-бромиди-6-(*n*-толил)-имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазо-5-ил)метил)этанамин (**38**) зудии лапишҳои валентӣ дар майдони заиф ошкор мегарданд. Чунончӣ, барои C(2)-Br ва C=N-имидазотиадиазол ва порчаи C=C-имидазол фурубарии хатҳо дар ҳудудҳои 668, 1646, 1540 ва 1477 см⁻¹ барои ҷузъҳои C-S-C, C=N_{тиадиазол}, C=N_{имидазол} ва C=C_{имидазол} зоҳир мегарданд. Фурубарии лапишҳои валентии пайвастагии (**39**) дар ҳудудҳои 678, 1658, 1548 ва 1467 см⁻¹ барои ҷузъҳои C-S-C, C=N_{тиадиазол}, C=N_{имидазол} ва C=C_{имидазол}. Барои ҷузъи C(5)-CH₂-NH-C₂H₅, фурубарии хатҳои

валентӣ дар майдони қавӣ ($1475-1340\text{ см}^{-1}$) ва дар ҳулдуди 3368 см^{-1} барои NH-и майдони қавӣ зоҳир гаштааст.

Дар спектри 38 дар баробари ошкоргаштани фурубарии хатҳои валентии чузӣ имидазотиадиазолӣ фурубарии фенилгуруҳи озод дар ҳудуди 3050 см^{-1} ошкор гашта, барои гуруҳи $C(5)-CH_2-NH-C_2H_5$, лаппишҳои валентии гуруҳи $-CH_2$ дар шиддатнокии миёна ($1475-1340\text{ см}^{-1}$) ва дар ҳудуди 3385 см^{-1} барои NH дар майдони қавӣ пайдо мешаванд. Барои гуруҳи CH_3 фурубарии илаппиши симметрии дар ҳудуди 1345 см^{-1} зоҳир мегардад. Лаппиши валентии хоси $C=N$ дар ҳудуди 1027 см^{-1} зоҳир мегардад [61]. Барои гуруҳи *para*-толил бошад, вобаста ба шумораи атомҳои гидрогени ҳалқаи *para*-толилии [99], дар ҳудудҳои 1205, 1185, 1109, 938 ва фурубарии лаппишҳои ҳамвори деформатсионӣ ва ғайри деформатсионии ароматӣ δ_{C-Har} дар ҳудудҳои 934 ва 1080 см^{-1} , яъне "изиангуштон" зоҳир мегардад.

Инчунин пайвастагии 38-ро мавриди таҳлили спектрии РМХ 1H қарор намудем, ки дар расми 20 натиҷагири карда шудааст.



Расми 20. - Тайфи РМХ 1H N-((2-бром-6-(*n*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазо-5-ил)метил)этанамин (38)

Дар тайфи РМХ ^1H -и моддаи **38** дар CDCl_3 : сигналҳои протонҳо дар ҳудудҳои зайл 3.79, 4.23, 2.71, 1.17 ҳ.м. барои $\text{C}(5)\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CH}_3$ инчунин сигналҳо дар мавзӯҳои 7.61, 7.23, 2.37 ҳ.м. $\text{C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$ -пара-гурӯҳ зоҳир гашта, моддаи **39** бошад, протонҳои $\text{C}(2)\text{-C}_6\text{H}_5$, $\text{C}(5)\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{CH}_3$ ва $\text{C}(6)\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3$ -пара-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.

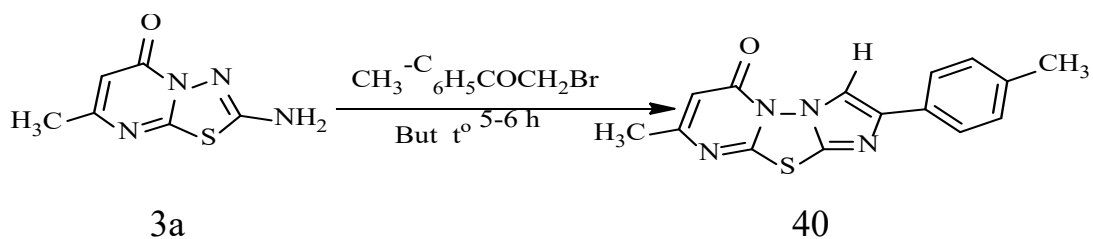
Аз натиҷаи таҳқиқотҳои тайфсанҷии моддаи **38-39** маълум мегардад, ки дар шароити реаксияи Манних танҳо атоми гидрогени $\text{C}(5)\text{-H}$ ба реаксия шомил гашта, атомҳои гидрогенҳои *para*-толил ва фенили мавқеи $\text{C}(6)$ -и ҷузъи имидазолӣ ва $\text{C}(2)$ -и ҷузъи тиadiaзолӣ дар шароити реаксияи мазкур дохил намешаванд.

3.6. Синтези 8-метил-2-(пара-толил)-6h имидазо [1',2':4,5] [1,3,4] тиadiaзол[3,2-a]пиримидин-6-он (40)

Муаллифони кори [98] бо истифода аз усули синтези нитрил, як қатор 2-алкилтиоэтил-7-метил-5-оксо-5H-1,3,4-тиadiaзоло[3,2-a] пиримидинҳоро синтез кардаанд. Усули маъмултарин барои синтези ҳосилаҳои 1,3,4-тиadiaзоло [3,2-a]пиримидин реаксияи сиклизатсияи 2-амино-5R-1,3,4-тиadiaзол бо эфири атсетоатсетат дар муҳити ПФК дар ҳалқунандаи ҳарораташ паст то давомнокии 12 соат гузаронидаанд [98] мо синтези 8-метил-2-(пара-толил)-6H имидазо [1',2':4,5] [1,3,4] тиadiaзол[3,2-a]пиримидин-6-онро дар ҳалқунандаи ҳарорати ҷушишаш баланд то мудати 5-6 соат гузаронидем, ки бо маҳсулнокии хуб моддаи мазкурро ба даст овардем.

Муаллифони кори [73] синтези 2-R-1,3,4-тиadiaзоло[3',2'-1,2]-имидазо[5,4-d]-хинолин-5,10-дионро дар асоси реаксияи сиклизатсияи 2-амино-5-R-1,3,4-тиadiaзол бо хлоргидрати 7-хлор-хинолин-5,8-дион дар кислотаи атсетати беоб (яхин), зимни ҷӯшонидани омехтаи реаксионӣ, дар нисбатҳои эквимолярӣ, дар муддати 25 соат бо муваффақият анҷом доданд. Пайвастагии **40**-ро дар натиҷаи реаксияи сиклизатсия дар зери таъсири

мутақобилаи 2-амино-7-метил-5Н-[1,3,4]тиадиазол[3,2-а]пиримидин-5-он бо 2-бromo-1-(пара-толил)этан-1-он зимни чушиш то 5-6 соат дар бутаноли нормалӣ дар ба даст овардем.

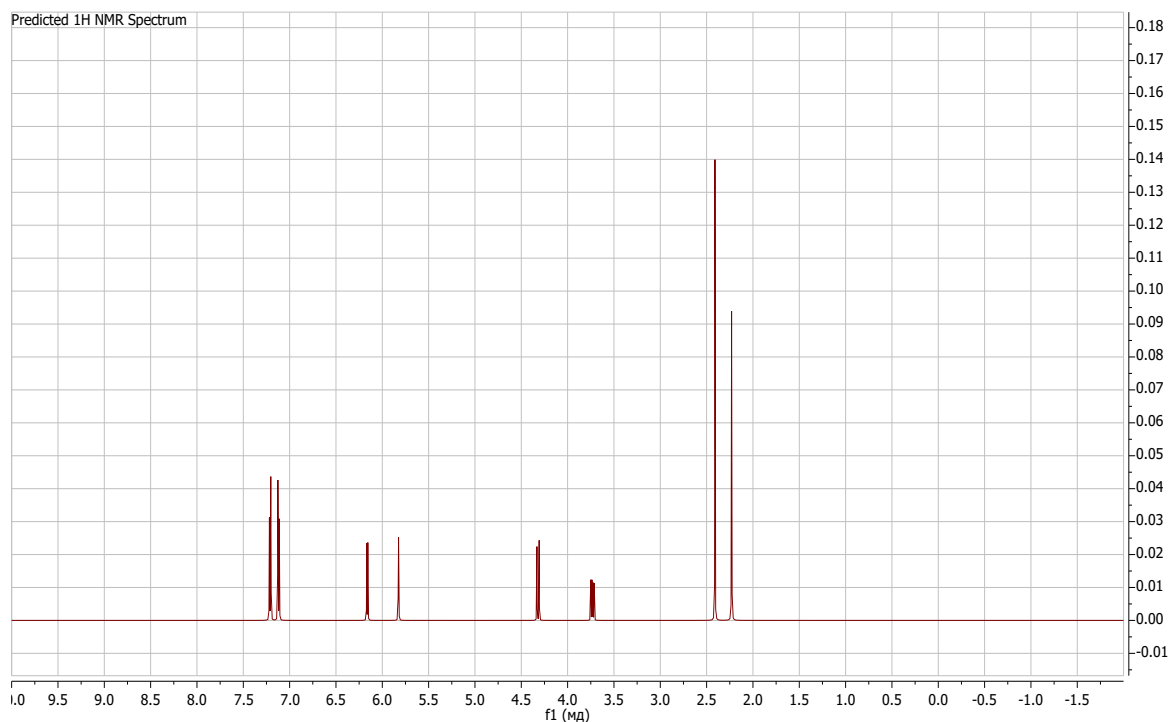


Сохтори 8-метил-2-(пара-толил)-6Н-имидазо[1',2':4,5][1,3,4] тиадиазоло [3,2-а]пиримидин-6-он бо усулҳои спектрометрии ИС-спектроскопӣ, РМХ ^1H , ^{13}C исбот карда шуд ва тозагии рафти реаксияи пайвастагии **40** тавасути хроматографияи тунукқабат тасдиқ карда шуд (ҷадвали 4).

Ҷадвали 4. - Хосияти физикии пайвастагии **40**

Пайвастагии 40	Ҳолати агрегации мода	баромад, %	Ҳарорати гудозиш °C	Ҳисоб карда шуд, %		Ёфта шуд, %		Брутто-формула
				C	H	C	H	
8-метил-2-(пара-толил)-6Н-имидазо[1',2':4,5][1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-6-он	Моддаи кристаллии сафеди зардчатоб	87	197-197	60.8	4.054	58.7 5	3.89	$\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ON}_4\text{S}$

Пайвастагии **40**-ро мавриди таҳлили спектроскопии ИС ва РМХ ^1H , ^{13}C қарор додем. Дар ИС-тайфсанҷӣ фурубарии лапишҳои валентии пайвастагии (**40**) дар ҳудудҳои 687, 1678, 1568 ва 1476 cm^{-1} барои ҷузъҳои C-S-C, C=N_{тиадиазол}, C=N_{имидазол} ва C=C_{имидазол} ошқор гардидааст, инчунин пайвастагии **40** -ро мавриди таҳлили РМХ ^1H қарор намудем, ки натиҷаи таҳлил дар расми 21 оварда шудааст.



Расми 21. - Тайфи РМХ ^1H 8-метил-2-(пара-толил)-6h имидазо [1',2':4,5] [1,3,4] тиадиазол[3,2-a]пиримидин-6-он (40)

Чунонеки аз расми 21 бармеояд сигналҳои пайвастагии **40** дар ноҳияҳои 2.34, 2.48, 3.71, 4.35, 5.75, 6.49, 7.21 ва 7.35 х.м барои CH_3 , CH_3 , (H-o)(H-p) ва (H-C5) ҷузъҳои имидазотиадиазоливу пиримидин ошкор карда шудааст.

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

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

Истифодаи воситаҳои пурзӯр, ба мисли антибиотикҳо дар соҳаҳои гуногуни хоҷагии халқ дар замони худ дар таъмини, чи некӯаҳволии малакат ва чи саломатии аҳоли, инқилоби ҳақиқӣ буд. Вале бо мурури истифодаи онҳо реаксияи ҷавобии микроорганизмҳои иллатангез нисбат ба антибиотикҳо устувориро коркард намуд. Дар айни замон дар назди ҷомеаи байналмилалӣ муаммои антибиотикорезистии барангезадагон бештар тезу тунд мегардад. Миқёсҳои муаммоҳои мазкур чунин далелро нишон медиҳад, ки ҳарсола дар мамлакатҳои Иттиҳоди Аврупо зиёда 25000 одам аз инфекцияҳо, ки бактерияҳои антибиотикрезистентӣ ба миён меоранд, мефавтанд.

Ташвиши махсуси устувории бо ном «антибиотикҳои муҳими бӯҳронӣ» ба миён меоранд, ки дар тиб ва соҳаҳои ветеринарӣ истифода бурда мешаванд. Масалан, истифодаи фторхинолонҳо дар ҳайвонҳои кишоварзӣ боиси ба миён омадани устувории мутобиқ нисбат ба антибиотикҳои салмонелла ва кампилобактерҳо гардид, ки онҳо боиси касалиҳои сироятии ҳайвонот ва одамон мегарданд.

Муаммои батезӣ паҳншавии антибиотикорезистӣ дар байни микроорганизмҳои иллатзо хусусияти глобалӣ дорад ва сарҳадоти ҷуғрофиюбиологӣ надорад. Азҷумла, истифодаи антибиотикҳо дар соҳаҳои гуногун дар ниҳоят ба инсон таъсир мерасонад. Барои бо муваффақият ҳал намудани муаммои мазкур зарур аст пайваस्ताгиҳои нав ҷустуҷӯ 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 хосияти 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** хосияти баланди биологӣ нишон доданд.

Методи гузаронидани таҳқиқот. Хосияти зиддибактериявии модаҳо бо усули «Дастурҳо оид ба муайян кардани хассосияти микроорганизмҳо ба доруҳои зиддибактериявӣ». МУК.4.2.1890-04. М.2004.-91с омӯхта шуданд.

Таҳқиқоти 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 антракис)
- *Escherichia coli* (эшириха коли)

Хайлҳо ба муддати 18-20 соат дар ағари ғизоии гӯшту пептонӣ (АҒГП) бо иловаи 0,1% глюкоза парвариш карда шуданд, сипас онҳо дар маҳлули физиологӣ суспензия карда шуданд ва концентратсияи ҳучайраҳо 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 ҳучайра /мл тайёр карда шуда, дар вазъи навҳосилкардашуда дар қор истифода бурда шуданд.

Таъсирнокии махсуси зиддимикробии пайвастагиҳои **2, 4 ва 5** бо методи стандартӣ, омезишҳои силсилавӣ дар муҳитҳои гуногуни ғизоӣ, дар тест-хайлҳои гуногун, дар мавриди сарбории гуногуни микробӣ (аз 10 то 10^5 ҳучайра дар мл) омӯхта шуданд.

Таркибҳои хушки хокамонанди пайвастагиҳои 2, 4 ва 5 пеш аз истифода бурдан дар оби муқаттари тамизкардашуда, аз ҳисоби консентратсияи ибтидоии корӣ ба миқдорӣ 1%мг/мл маҳлул карда шуданд. Ҳамаи пайвастагиҳои санҷидашаванда (таркибҳои консентратсияшудаи хокамонанд) ҳамчунин дар оби муқаттаркардашуда то консентратсияи корӣ ба миқдори 1% маҳлул карда шуданд. Барои кор аз маҳлулҳои кори 1% маҳлулҳои ҳалкардашудаи фосилавии 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32, 1:64, 1:128, 1:256 тайёр карда шуд. Дар чунин шакл онҳо дар озмоиш истифода бурда шуданд. Бо мақсади ҷуброн намудани пастравии консентратсияи моддаҳои ғизӣ, дар мавриди дохил намудани ҳаҷми нисбатан зиёд, дар як қатор мавридҳо миқдори мутобиқи ҳисобии муҳит бо консентратсияи дукаратаи моддаҳои ғизӣ истифода бурда шуд.

Натиҷаҳои таҳқиқоти озмоишгоҳии пайвастагиҳо. Самарабархшии пайвастагиҳоро дар асоси натиҷаҳои дар ҷадвалҳои 5 - 7 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 ғизӣ-пиёбаи гӯшту 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°C бо кишти минбаъдаи тасдиқунанда дар лаличаи Петрӣ бо агари ғизӣ.

Ҷадвали 5. -Натиҷаҳои таҳқиқоти самарабархшии пайвастагиҳои 2 дар консентратсияи ҳадди ақали бактериостатикӣ

Ҳал намудани таркиб	<i>Salmonella dublin</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Escherichia coli</i>		<i>Bac. anthracis</i>	
	КҲаБ дар намуна МПБ	КҲаБ дар лалича МПА	МБсК дар намуна МПБ	КҲаБ дар лалича МПА	МБсК дар намуна МПБ	КҲаБ дар лалича МПА	КҲаБ дар намуна МПБ	КҲаБ дар лалича МПА
1:2	–	–	–	–	–	–	–	–
1:4	–	–	–	–	–	–	–	–

1:8	-	-	-	-	-	-	-	-
1:16	-	-	-	-	-	-	-	-
1:32	-	-	-	-	-	-	-	-
1:64	-	-	-	-	-	-	-	-
1:128	+	-	-	-	-	-	+	-
1:256	+	-	-	-	-	-	+	-

Ҷадвали 6.- Натиҷаҳои таҳқиқоти самарабахшии пайвастигии 4 дар концентратсияи ҳадди ақали бактериостатикӣ

Ҳал намудани таркиб	<i>Salmonella dublin</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Escherichia coli</i>		<i>Bac. anthracis</i>	
	КҲаБ дар намуна МПБ	КҲаБ дар лалича МПА	КҲаБ дар намуна МПБ	КҲаБ дар лалича МПА	КҲаБ дар намуна МПБ	КҲаБ дар лалича еМПА	МБсК дар намуна МПБ	КҲаБ дар лалича еМПА
1:2	-	-	-	-	-	-	-	-
1:4	-	-	-	-	-	-	-	-
1:8	-	-	-	-	-	-	-	-
1:16	-	-	-	-	-	-	-	-
1:32	-	-	-	-	-	-	-	-
1:64	-	-	-	-	-	-	-	-
1:128	-	-	-	-	-	-	-	-
1:256	-	-	-	-	-	-	-	-

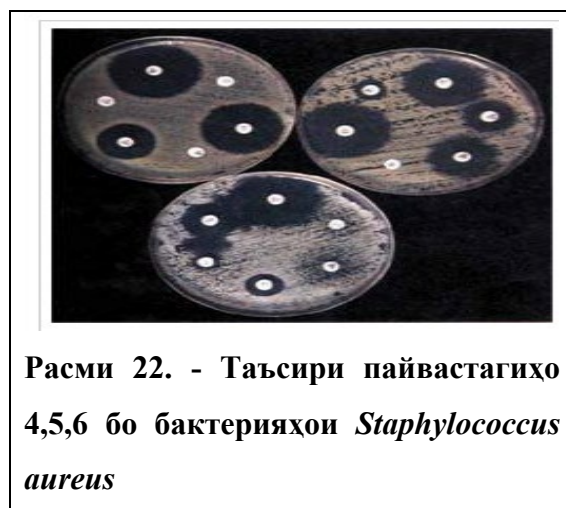
Ҷадвали 7.- Натиҷаҳои таҳқиқоти самарабахшии пайвастигии 5 дар концентратсияи ҳадди ақали бактериостатикӣ

Ҳал намудани таркиб	<i>Salmonella dublin</i>		<i>Staphylococcus aureus</i>		<i>Escherichia coli</i>		<i>Bac. anthracis</i>	
	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 4-6 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.



Расми 22. - Таъсири пайвастагиҳои 4,5,6 ба бактерияҳои *Staphylococcus aureus*

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 бактериостатикӣ ва бактеритсидиро соҳиб мебошанд. Пайвастагии 2 бошад, аз рӯи таъсирнокӣ каме қафо мондааст.

4.2. 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: *Staphylococcus*

aureus, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *pasteurella*, ва гурӯҳи грибка *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 8. - Хосияти зиддибактериявӣ 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)	РМ Минтақаи манъшуда, диаметр (мм)
Ампитсил-лин натрий	10	5	14			17	
Ампитсил-лин натрий	1	5		19			18
Амфотеритсин В	5	20			15		
Пайвастагии 3а	50	20	12	13	15	21	12
Пайвастагии 40	50	20	44	49	50	34	45

Дар ҷадвали 8 хосиятҳои зиддибактериявӣ 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) (АТСС 10231) (СА) (АТСС 10231) дар доираи то 35 мм ҳассоснок аст. Дар мавриди штаммҳои бактериявӣ, *Escherichia coli* (ЕС) (АТСС 11229) дар ҳудуди то 50 мм, ба

Staphylococcus aureus (SA) (ATCC 6538) дар ҳудуди то 40 мм ҳассоснок мебошад. Ҳассосият ба бактерияҳои *Pseudomonasaeruginosa*(PA)(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.

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

Сабабҳои асосии афзоиши бемории сил мавҷудияти афзоиши сироятёбӣ дар байни аҳоли, афзоиши шаклҳои тобовар ба доруҳои микобактерияи сил, омилҳои номусоиди иҷтимоӣ-гигиенӣ (сатҳи пасти зиндагӣ, аз ҷумла ғизои нокифояи калория, шароити душвори зиндагӣ, равандҳои муҳочират, паҳншавии сирояти ВИЧ). Вазъияти мавҷуда боиси пайдо шудани шумораи назарраси шахсони муқовимати умумӣ ба сирояти сил гардида, дар баъзе мавридҳо ба чараёни номусоиди бемории сил дар шакли захмҳои шадид мусоидат менамояд.

Дар Ҷумҳурии Тоҷикистон хусусиятҳои минтақавии ташаккули бемории сил ва паҳншавии он, ки бештар ба хусусиятҳои ташкили хадамоти зиддисилӣ алоқаманд аст мавҷуд мебошад.

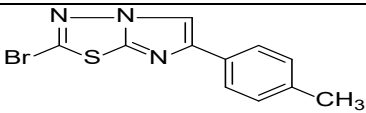
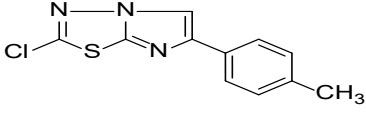
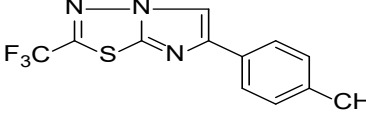
Кашфи хосиятҳои зидди силии стрептомитсин, изониазид ва пиразинамид дар миёнаҳои асри гузашта самаранокии химиотерапияи силро хеле зиёд карда, сатҳи фавтро аз ин беморӣ хеле коҳиш додааст. Аммо дар чанд соли охир афзоиши мучаддади гирифторони бемории сил ба назар расида, бо вучуди мавҷудияти микдори зиёди доруҳо, табобати бемории сил яке аз мушкилоти асосии тибби муосир боқӣ мондааст. Ин пеш аз ҳама ба рушди босуръати муқовимат ба доруҳо дар *Mycobacterium tuberculosis* (МВТ),

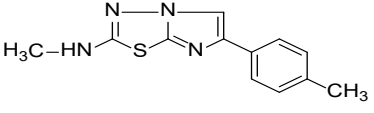
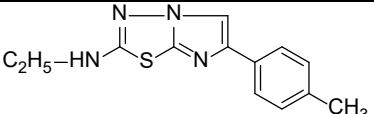
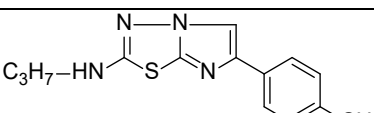
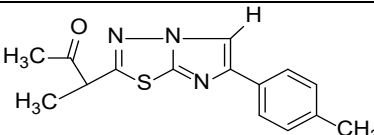
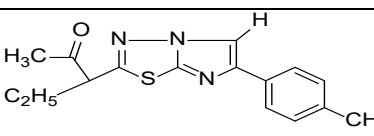
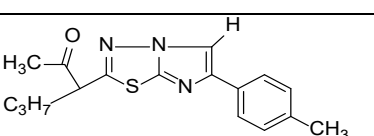
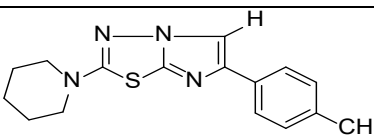
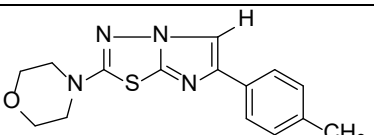
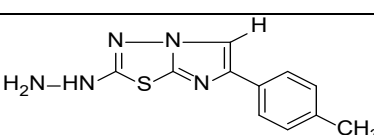
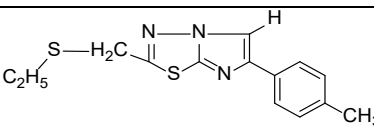
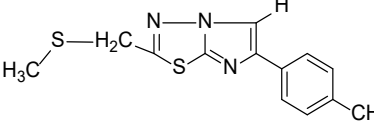
инчунин захрнокии баланд ва хосияти ками биологии доруҳои маълумбуда вобастагии зиёд дорад. Ҳамин тариқ, муаммои дарёфти доруҳои нави пурсамари сил ҳамчун мубрамияти масъалаи тақозои шароити кунунӣ маҳсуб меёбад.

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 циклопропаназаи *SmaA1* бактерияи *Mycobacterium tuberculosis* омӯхта шуданд. Сафедаи ҳадафноки циклопропаназаи *SmaA1* бактерияи *Mycobacterium tuberculosis* ферменте мебошад, ки дар метаболизми кандҳои 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-(*p*-толил)имидазо-[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазоли таҳқиқшаванда аз -4.3 то -10.5 баробар шуд. Қиммати бузургии контроли мусбат - тиаотсетазон ба -5.8 баробар мебошад. Натиҷаи докинги молекулавии ҳосилаҳои тиадиазоли таҳқиқшаванда муфасал дар чадвали 9 нишондода шудаанд.

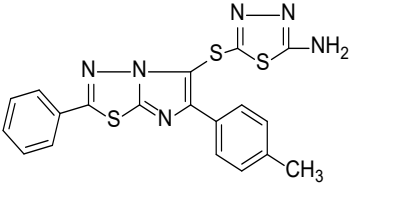
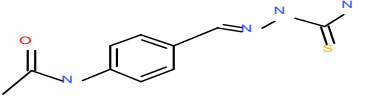
Чадвали 9. - Натиҷаи таъсирнокии ҳосилаҳои 2-бром-6-(*p*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол бо сафедаи ҳадафноки циклопропаназаи *SmaA1* бактерияи *Mycobacterium tuberculosis*

№	формула	Номи мода	Бузургии докинг ккал/мол
2		2-bromo-6-(<i>p</i> -tolyl)imidazo [2,1- <i>b</i>][1,3,4]thiadiazole	-8,8
3		2-chloro-6-(<i>p</i> -tolyl)imidazo [2,1- <i>b</i>][1,3,4]thiadiazole	-9,0
4		6-(<i>p</i> -tolyl)-2-(trifluoro-methyl)imidazo [2,1- <i>b</i>][1,3,4]thiadiazole	-9,3

5		N-metil-6-(p-tolyl)imidazo [2,1-b][1,3,4]thiadiazol-2-amine	-8,8
6		N-ethyl-6-(p-tolyl)imidazo [2,1-b][1,3,4] thiadiazol-2-amine	-8,9
7		N-propyl-6-(p-tolyl)imidazo [2,1-b][1,3,4]thiadiazol-2-amine	-8,9
8		3-(6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-2-yl)butan-2-one	-9,0
9		3-(6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-2-yl)pentan-2-one	-8,8
10		3-(6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-2-yl)hexan-2-one	-8,2
11			-7,9
12		4-(6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-2-yl)morpholine	-8,0
13		2-hydrazinyl-6-(p-tolyl)-imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole	-8,8
14		2-((ethylthio)methyl)-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole	-8,6
15		2-((methylthio)methyl)-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole	-8,1

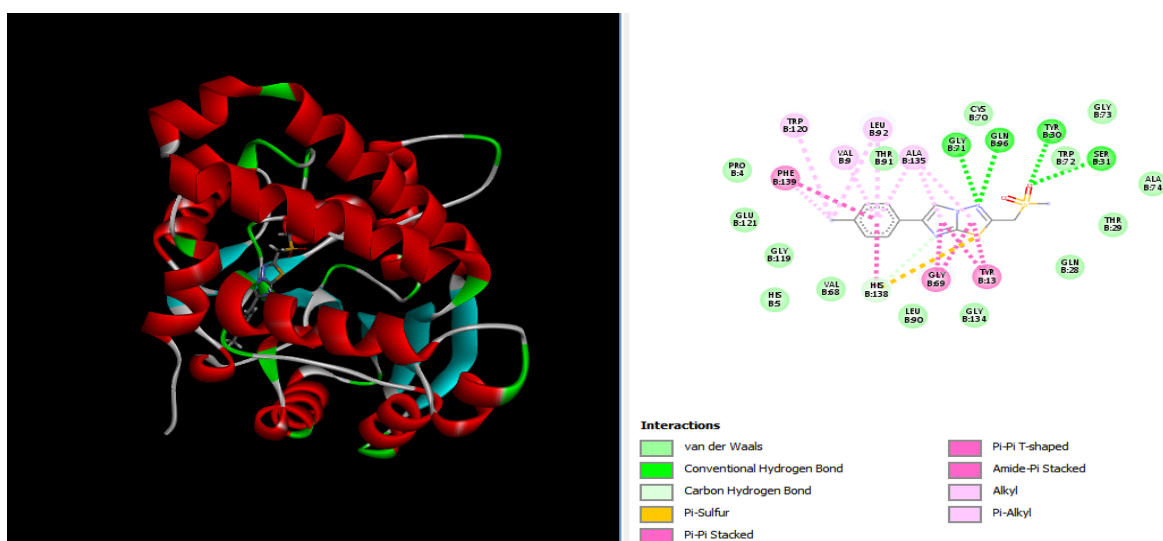
16		2-((propylthio)methyl)-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole	-8,6
17		2-((ethylsulfonyl)methyl)-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole	-7,5
18		2-((methylsulfonyl)methyl)-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole	-9,7
19		2-((propylsulfonyl)methyl)-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole	-9,0
20		2-(phenylthio)-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole	-10,2
21		2-(benzylthio)-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole	-10,5
22		2-methyl-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole	-8,5
23		2-ethyl-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole	-8,8
24		2-propyl-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole	-8,9
25		2-phenyl-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole	-9,0
26		N-methyl-1-(2-phenyl-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-5-yl)methanamine	-6,3

27		1-(2-bromo-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-5-yl)-N-methylmethanamine	-6,7
28		N-((2-bromo-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-5-yl)methyl)-N-метиламин	-7,5
29		N-((2-bromo-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-5-yl)methyl)ethanamine	-6,1
30		N-((2-bromo-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-5-yl)methyl)-N-ethylethanamine	-4,3
31		1-(2-bromo-6-(p-tolyl)-imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazol-5-yl)-N,N-dimethylmethanamine	-5,2
32		2-bromo-5-thiocyanato-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole	-6,6
33		5-((2-bromo-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-5-yl)thio)-1,3,4-thiadiazol-2-amine	-5,7
34		2-phenyl-5-thiocyanato-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole	-6,3

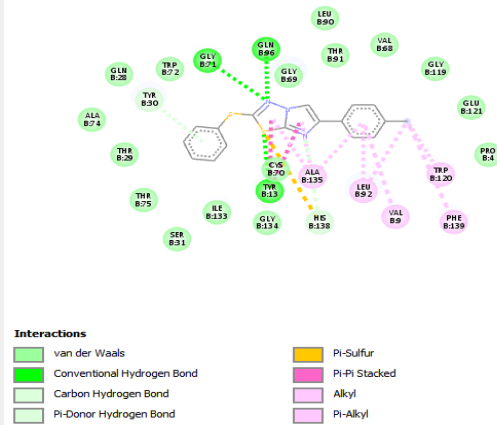
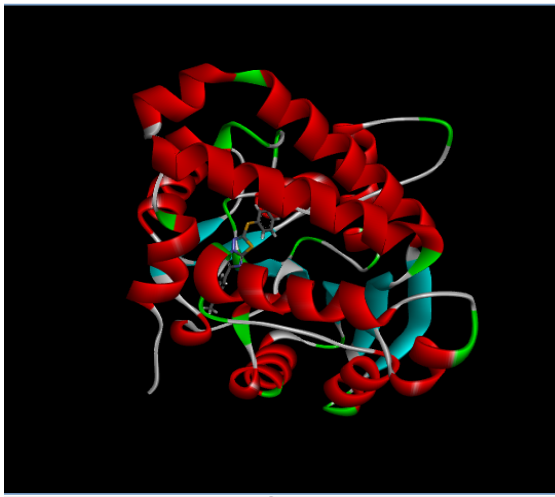
35		5-((2-phenyl-6-(p-tolyl)imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazol-5-yl)thio)-1,3,4-thiadiazol-2-amine	-6,7
36		тиаатсезазон	-5,8

Чуноне ки дар ҷадвали 9 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.

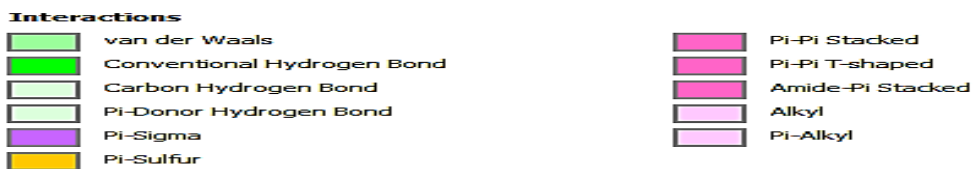
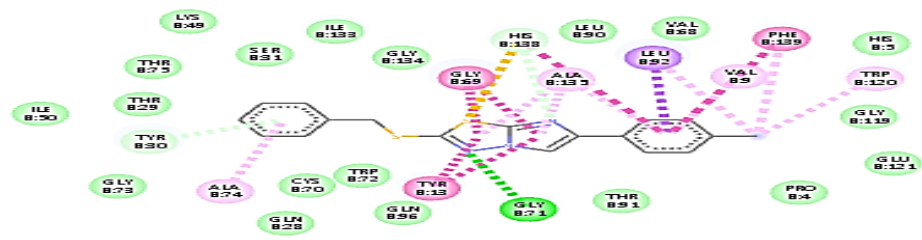
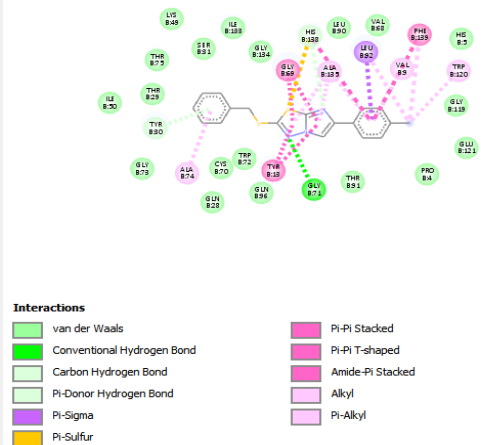
Дар расмҳои 23, 24 ва 25 таъсири мутақобилаи пайвастагиҳои **24, 28** ва **29** бо аминокислотаҳои сафедаи ҳадафноки сиклопропаназаи СмаА1 бактерияи *Mycobacterium tuberculosis* нишон дода шудааст.



Расми 23. - Таъсири мутақобилаи пайвастагии 2-((метилсулфонил)пропил)-6-(*пара*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол (**24**) ба аминокислотаҳои сафедаи ҳадафноки сиклопропаназаи СмаА1 бактерияи *Mycobacterium tuberculosis*



Расми 24. - Таъсири мутақобилаи пайвастигии 2-(фенилтио)-6-(*n*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол ба аминокислотаҳои сафедаи ҳадафноки циклопропанази SmaA1 бактерияи *Mycobacterium tuberculosis*



Расми 25. - Таъсири мутақобилаи пайвастигии 2-(бензилтио)-6-(*n*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол ба аминокислотаҳои сафедаи ҳадафноки циклопропанази SmaA1 бактерияи *Mycobacterium tuberculosis*

Чунонеки дар расмҳои 23, 24 ва 25 оварда шудааси, пайвастиҳои 24, 28 ва 29 бо шумораи зиёди аминокислотаҳои сафедаи ҳадафноки сиклопропаназаи CmaA1 бактерияи *Mycobacterium tuberculosis* таъсири мутақобила нишон додаанд. Хулоса, натиҷаҳои докингии ба даст оварда шуда аз зоҳир намудани хосияти зидди бемории силии ҳосилаҳои 2-(бромо)-6-(*n*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолро гувоҳӣ медиҳанд.

Чунонеки дар расми 24 оварда шудааст пайвастиҳои 29 бо аминокислотаҳои гуногун тавасути бандҳои вандерсали, ҳидрогенӣ, карбонугидрогенӣ, доноруаксептори, сигмавӣ, сульфидӣ 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 ҳалқайимидазотиадиазолӣ, толили, фенилӣ ва атоми сулфур ба ҳам таъсир мерасонанд.

Дар идомаи таҳқиқот чихати омӯзиши хосиятҳои зиддисилии пайвастиҳои ҳосилшуда бо истифодаи докингии молекулавӣ васлшавии пайвастиҳои 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. Сафедаи CmaA1 ферментест, ки дар синтези кислотаҳои микобактериявӣ, ки чузъи асосии девори ҳуҷайраи *Mycobacterium tuberculosis* мебошанд, нақши калидӣ мебозад [83,142].

Дар байни моддаҳои таҳқиқшаванда, пайвастиҳои 4 бузургии максималии докингро соҳиб шуд, ки он метавонад барои таҳияи доруи зидди сил номзади қобили қабул бошад. Натиҷаи докингии молекулавии пайвастиҳои 4 ва тиоасетазон бо сафедаҳои ҳадафноки сиклопропаназа муфасал дар ҷадвали 10 нишон дода шудаанд.

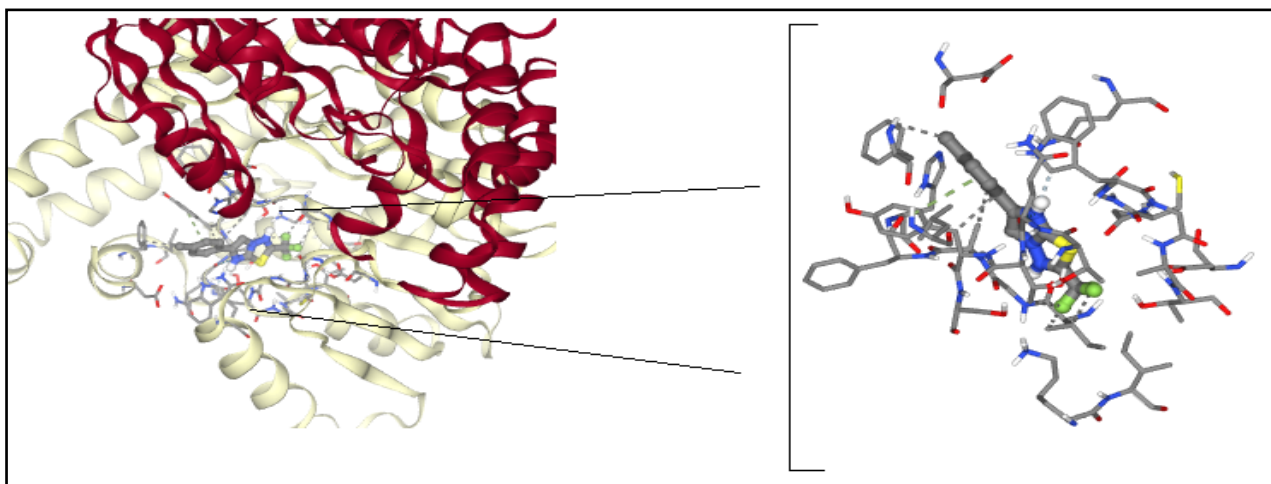
Молекулаи тиацетазон ба ҳайси эталони муқоисавӣ истифода шуда, дар шакли доруворӣ ҳамчун доруи зидди сил васеъ истифода мешаванд. Кор бо истифода аз барномаи Discovery Studio Visualizer (v.21.1.0.20298) ва маҳзани онлайнӣ Swiss Target Prediction (<http://www.swisstargetprediction.ch>) анҷом дода шуд.

Чадвали 10. - 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-b][1,3,4]тиадиазол	-8,9	-9,3
Тиацетазон	-6,4	-7,3

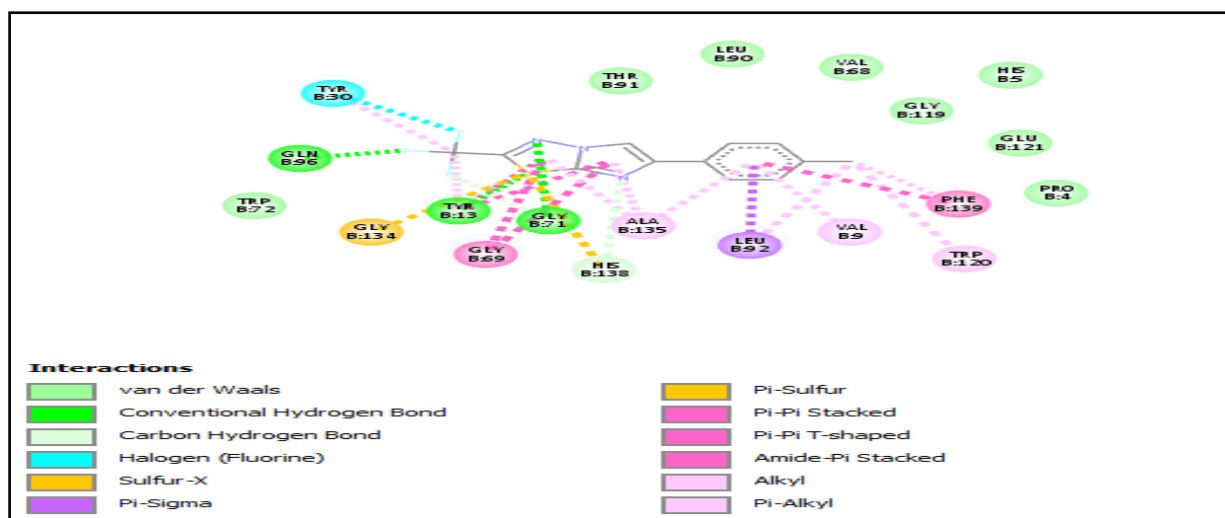
Тавре, ки аз маълумотҳои чадвали 10 ба назар мерасад, бузургии докинги пайвастагии 4 нисбат ба эталони назоратии мусбат хеле хурд мебошад, ки аз эҳтимолияти доштани қобилияти баланди ҳосияти зидди туберкулёзии пайвастагии 4 гувоҳӣ медиҳанд.

Дар расми 26 таъсири мутақобилаи пайвастагии 4 бо аминокислотаҳои сафедаҳои ҳадафноки циклопропаназа нишон дода шудааст.



Расми 26. - Таъсири мутақобилаи пайвастагии 4 ба аминокислотаҳои сафедаи ҳадафноки CmaA1, ки дар пойгоҳи онлайнӣ SeamDock санҷида шудааст

Тавре, ки аз расмҳои 26 ва 27 дида мешавад, пайвастагии 4 бо шумораи зиёди аминокислотаҳои сафедаҳои ҳадафноки сиклопропаназа таъсири мутақобила менамоянд.



Расми 27. - Таъсири мутақобилаи пайвастагии 4 ба аминокислотаҳои сафедаи ҳадафноки СтаА1, ки дар пойгоҳи онлайнӣ Mscule санчида шудааст

Пайвастагии 4 бо аминокислотаҳои гуногун ба таври мутафовит 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.

4.4. Таҳқиқи қоти *in silico* хосияти зидди диабетии ҳосилаҳои 2-бром-6-(*para*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол

Аз бемории диабети қанд навъи 2 (ДҚ-2) дар саросари ҷаҳон беш аз 500 миллион нафар азият мекашанд. Тибқи ҳисобҳои Федератсияи Байналмилалии Диабет (IDF), то соли 2040 шумораи умумии одамони гирифтори диабет ба 642 миллион мерасад [120]. ДҚ-2 одатан дар 40-солагӣ ба назар мерасад ва ин бемориест, ки бар асари он ғадуди зери меъда аз худ кам инсулин ҷудо мекунад. Ин беморро водор месозад, ки барои кам шудани миқдори қанди хунаш дору истеъмол намояд. Барои табobati ДҚ-2 якчанд гурӯҳи доруҳо

мавҷуданд ва онҳо аз рӯи механизми таъсирашон фарқ мекунад: паст кардани ҳосили глюкоза дар чигар, стимулятсияи ҷудошавии инсулин, коҳиш додани ҷаббиши глюкоза ва афзоиши истифодаи глюкозаи периферӣ. Ин гурӯҳҳо сулфонилмочевинаҳо, бигуанидҳо, тиазолидиндионҳо, ингибиторҳои α -глюкозидаза ва ингибиторҳои дипептидил пептидаза-IV (ДПП-IV)-ро дар бар мегиранд. Ингибиторҳои ДПП-IV ба гурӯҳи стимуляторҳои ҷудошавии инсулин тааллуқ доранд ва аз рӯи самаранокии онҳо як синфи хуби доруҳои зиддидиабетӣ мебошанд [42, 79]. Аз ин лиҳоз барои муайян кардани хосияти зиддидиабетии пайвастагиҳои дар боло зикршуда таҳқиқоти докинги молекулавӣ 2-бром-6-(*para*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол ва ҳосилаҳои он гузаронида шуд.

4.4.1. Дарёфти пептиди мақсаднок ва матритсаи виртуалии сафеда

Ба ҳайси пептиди мақсаднок сохтори кристаллии ферменти ДПП-IV бо рамзи 3G0B аз *Protein Data Bank* (<http://www.rcsb.org>) гирифта шуд. Бо истифода аз барномаи *Molecular Operating Environment (MOE)*, 2014.09; *Chemical Computing Group Inc., 1010 Sherbooke St. West, Suite #910, Montreal, QC, Canada, H3A 2R7, 2014*, ба файли *pdb*-и гирифташуда гидрогенҳои кутбӣ илова карда шуданд.

4.4.2. Омодаҳои пайвастагиҳо барои докинги молекулавӣ

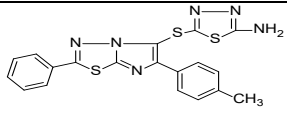
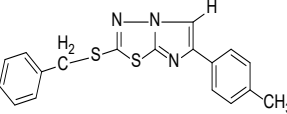
3D сохторҳои кимиёвии пайвастагиҳо бо истифода аз функцияи созандаи *Molecular Operating Environment (MOE)*, 2014.09; *Chemical Computing Group Inc., 1010 Sherbooke St. West, Suite #910, Montreal, QC, Canada, H3A 2R7, 2014*, сохта шуданд. Ғайр аз ин, барои ҳамаи молекулаҳои таҳқиқшуда бо истифода аз майдони қувваи MMFF94x-и ҳамон барнома кам кардани энергия анҷом дода шуд [150]. Ба сифати эталони муқоисавӣ дорӯи зиддидиабетӣ (ингибитори DPP-IV) – алоглиптин истифода шуд.

4.4.3. Докинг молекулавии пайвастагиро

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 чо бо истифода аз асбоби "Site Finder"-и MOE макони пайвастшавӣ муайян карда шуд. Чойи пайвастшавӣ дар асоси чои пайвастшавии алоглиптин аз боқимондаҳои аминокислотаҳои зерин сохта шудааст: Arg125, Glu205, Glu206, Tyr547, Tyr631, Tyr662, Tyr666[151]. Барои чойгиркунӣ бо истифода аз "triangle matcher" ҳамчун усули докинг анҷом дода шуд. Холҳои ΔG ва London ASE барои ҳисоб кардани арзишҳои баҳодихии энергияҳои пайвастшавӣ истифода шуданд. Функцияи баҳодихии London ΔG энергияи озоди пайвастшавии лигандаро аз як ҳолати додасуда ҳисоб мекунад [80].

Натиҷаҳои дар ҷадвали 11 овардашуда нишон медиҳанд, ки аз **34** ҳосилаҳои 2-бром-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 11. - Натиҷаи докинг молекулавии зиддидиабетии ҳосилаҳои 2-бром-6-(*n*-толил)имидазо-[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол дар шароити *in silico*

№	Формулаи химиявӣ	Бузург ии докинг ккал/м ол	rmsd _refin e	E_conf	E_place	E_sco re1	E_ref ine	E_sco re2
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

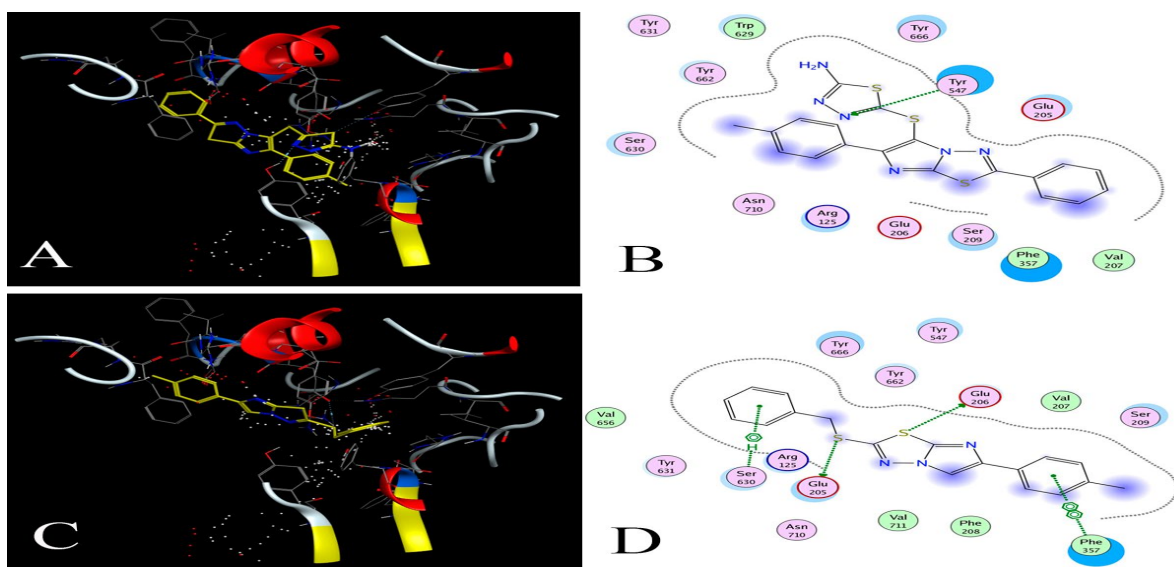
3		-6,97	1,30	-9,75	-47,88	-10,60	-19,55	-6,97
4		-6,94	2,23	-43,43	-59,93	-12,52	-22,84	-6,94
5		-6,79	2,42	27,80	-42,96	-9,78	-19,84	-6,79
6		-6,71	1,49	19,12	-73,69	-9,57	-17,48	-6,71
7		-6,69	2,09	-43,75	-46,93	-11,72	-24,15	-6,69
8		-6,67	2,08	20,07	-58,91	-10,11	-17,80	-6,67
9		-6,59	3,17	14,32	-53,19	-10,03	-18,40	-6,59
10		-6,59	0,99	-9,11	-84,00	-11,01	-16,39	-6,59
11		-6,54	1,82	76,01	-51,26	-10,37	-19,79	-6,54
12		-6,30	1,05	3,11	-62,42	-10,24	-17,73	-6,30
13		-6,28	3,11	-69,14	-61,83	-11,39	-13,16	-6,28
14		-6,26	2,50	60,41	-47,81	-9,86	-18,67	-6,26
15		-6,25	1,54	48,66	-46,85	-9,02	-15,54	-6,25

16		-6,19	0,97	-78,92	-54,94	-11,68	-16,89	-6,19
17		-6,16	3,90	-89,46	-50,38	-11,14	-20,10	-6,16
18		-6,14	2,03	-5,90	-52,97	-9,88	-10,61	-6,14
19		-5,97	3,43	46,34	-58,26	-9,74	-18,97	-5,97
20		-5,96	1,36	-26,14	-57,93	-9,08	-14,93	-5,96
21		-5,87	0,73	23,25	-67,34	-9,24	-16,20	-5,87
22	Контрол (алоглиптин*)	-5,81	5,54	-57,00	-63,84	-10,67	-15,91	-5,81
23		-5,81	3,78	-10,44	-51,77	-9,50	-15,94	-5,81
24		-5,78	1,47	22,88	-48,03	-9,24	-16,36	-5,78
25		-5,77	1,62	-82,70	-56,73	-12,33	-11,50	-5,77
26		-5,77	1,29	39,01	-67,92	-11,30	-16,05	-5,77
27		-5,63	1,48	45,19	-53,19	-9,58	-14,99	-5,63
28		-5,58	1,05	44,95	-59,25	-9,12	-12,95	-5,58
29		-5,45	4,18	25,87	-52,30	-10,58	-14,63	-5,45

30		-5,41	2,19	76,56	-61,10	-9,24	-14,70	-5,41
31		-5,39	1,09	-29,85	-53,81	-9,10	-15,58	-5,39
32		-5,34	1,74	24,54	-65,08	-8,60	-14,62	-5,34
33		-5,29	0,86	7,35	-60,37	-9,08	-15,25	-5,29
34		-5,15	1,01	10,46	-67,55	-8,69	-15,53	-5,15
35		-5,05	3,67	-28,62	-66,09	-8,85	-13,88	-5,05

*- пайвастагии Alogliptin ҳамчун эталони муқоисавӣ истифода шуд.

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



Расми 28. - Натиҷаи докинги молекулаві. (А) Ҷойгиршавии пайвастагии 35. (В) Таъсири мутақобилаи ғайрипайвандии пайвастагии 37 бо сафедаи ҳадафнок(С). Ҷойгиршавии пайвастагии 29. (D) Таъсири мутақобилаи ғайрипайвандии пайвастагии 29 бо сафедаи ҳадафнок

Мавқеи пайвастшавии пайвастагиҳои **35, 20** ва **29** боқимондаи калидӣ (*Arg125, Glu205, Glu206, Tyr662, Tyr663, Tyr666* ва *Tyr669*) дар расми 28А ва 28С 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 28В) нишон дод, ки пайвастагии **35** макони маҳдуди гидрофобӣ-кӯтбии 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 гидроксили фенолии аминокислотаи *Tyr547* ба назар мерасад. Ин пайванд ориентатсияи лигандро дар қисми болои ҷойгоҳи пайвастшавӣ устувор карда, нақши калидӣ дар муқаррар кардани геометрияи ядроӣ гетеросиклии он дорад.

Геометрияи пайванд 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 меоранд. 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* ташаккул ёфтааст. Дар ин минтақа таъсири мутақобилаи ван-дер-ваальсии устувор мушоҳида мешаванд. Ин тамосҳо барои ҷойгиршавии зичи лиганд масъуланд ва ба аффинитет таъсири калон мерасонанд. Марзҳои мавқеи пайвастшавӣ нишон медиҳанд, ки лиганд тавре ҷойгир шудааст, ки ҳам минтақаҳои поляри 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 мутақобила лиганд–сафеда (расми 28D) анҷом дода шуда, нишон медиҳад, ки пайвастагии **20** дар як мавқеи омехтаи полярӣ-гидрофобии сафеда ҷой 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 таъсия мекунад:

- Таъсири мутақобилаи гидрогенӣ ва катионӣ-π бо *Arg125*, *Ser630* ва *Glu205* дар қисми чап.
- Геометрияи устуворкунанда ва таъсирҳои мутақобилаи электронӣ дар ядрои марказии дорой S ва N.
- Пайванди гидрогении калидӣ бо *Glu206*.
- π–стекинги устувор бо *Phe357* ва тамосҳои гидрофобӣ дар қисми рост.

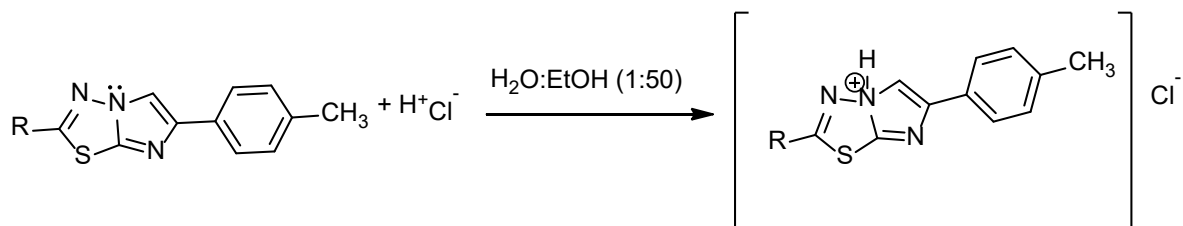
Ин маҷмӯи таъсирҳои мутақобила сохтори комплекси лиганд–сафедаро ба як системаи бисёркомплементарӣ табдил медиҳад, ки асоси аффинитет ва имкониятҳои оптимизатсияи доруй мебошад.

Хулоса ҳамаи пайвастагиҳои, ки дорой баланди қиммати докинӣ нисбати пайвастагии муқоисавӣ доранд қобили баланди доруй ҳамчун ингибитори ДПП-IV дошта, барои омӯзиши оянда дар ин самт номзадҳои хуб мебошанд.

4.5. 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%-ии 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

гидрогенхлоридии ҳосилаҳои 2-бром-6-(*n*-толил)имидазол[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол ба осони анҷом мепазирад [39], ки мӯчиби ҳалшавандагии комплекси мазкур мегардад.



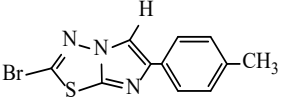
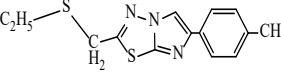
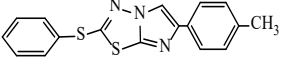
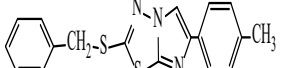
Дар асоси пайвастагиҳои комплекси ҳосилшуда таҳқиқоти фаъолияти биологии пайвастагиҳои комплекси мазкурро ба таври муқоисавӣ бо мақсади омӯзиши дараҷаи баландшавии поя ва дарозшавии хӯшаи гандуми навъи ормон дар шароити *in vivo* гузаронида шуд. То ҳоло роҷеъ ба ин гуна омӯзиши мазкур таҳқиқотҳо анҷом дода нашудаанд. Ягона намунаи мисол дар қорҳои муаллифони [63, 82] дастрас гардидааст, ки асосан вобастагии интензивияти равандҳои физиологии дар сабзиши тухмиҳо ба амал омадаро бо фаъолияти комплекси ферментҳо ва шароити муҳити зист муайян месозад. Илова бар ин таъсири стимулятори гуматҳо ба афзоиш ва рушди растаниҳо [24,49] низ дар қорҳои муаллифони низ анҷом дода шудаанд.

Намунаҳои гандуми ватании ормон дар таҷрибаҳо ба таври тасодуфӣ интиҳоб карда шуданд. Объекти таҳқиқот навъи гандуми мулоими Ормон буда, дар Институти илмӣ-таҳқиқотии хоҷагии қишлоқи Тоҷикистон парвариш карда шудааст ва ҳамчун моддаҳои фаъоли физиологӣ ҳосилаҳои гуногуни имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол дар консентратсияи (0,0025%) мавриди омӯзиш қарор гирифтаанд.

Дар натиҷаи гузаронидани таҳқиқот ҷиҳати омӯзиши таъсири баландшавии қад ва дарозшавии хӯшаҳои гандуми ватанӣ асосан қоркарди гандум бо консентратсияҳои мухталиф аз 0,0025 то 0,005%-а зимни пошдодани маҳлули комплексҳои мазкур бо дар назардошти марҳилаҳои баъдии таҷриба гузаронда шуданд, ки дар ҷадвалҳои 12-13 натиҷаҳо дарҷ гардидаанд.

Дар ҷадвали 12 маълумот оид ба натиҷаҳои омӯзиши таъсири ҳосилаҳои гуногуни имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол (0,0025%) ба баландии растанӣ ва дарозии хӯшаи гандум оварда шудааст.

Ҷадвали 12. - Таъсири ҳосилаҳои имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол ба баландӣ ва дарозии хӯшаҳои гандум дар консентратсияи 0,0025%

№ б/т	Формулаи химиявӣ	Номи пайвастагӣ	Баландии гандум, см	Дарозии хӯша, см	Консентратсия, %
2		2-бром-6-(п-толил) имидазо[2,1- <i>b</i>][1,3,4]тиадиазол	35.4	7.1	0.0025
17		2-((этилтио)-метил)-6-(п-толил)имидазо[2,1- <i>b</i>][1,3,4]тиадиазол	86	7.2	0.0025
28		2-(фенилтио)-6-(п-толил) имидазо[2,1- <i>b</i>][1,3,4]тиадиазол	81.5	7.8	0.0025
29		2-(бензилтио)-6-(п-толил)имидазо[2,1- <i>b</i>][1,3,4]тиадиазол	87.3	9.1	0.0025
		Назоратӣ (контрол)	52	6.3	

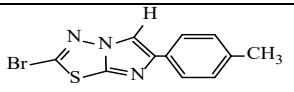
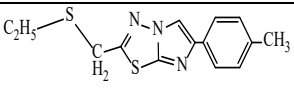
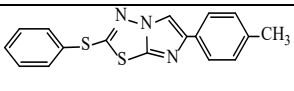
Растанҳои назоратӣ, ки бидуни иловаи пайвастагиҳои химиявӣ парвариш карда шудаанд, 52 см ва дарозии хӯшаашон 6,3 см буд, дар натиҷаи истифодаи ҳосилаи якуми имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол баландии растанӣ то 35,4 см кам шуд, аммо дарозии хӯша то 7,1 см зиёд шуд, ки аз арзиши назоратӣ зиёд буд. Пайвастагии дуюм ба афзоиши баландии растанӣ то 86 см

ва дарозии хуша то 7,2 см мусоидат кард, ки ин нисбат ба назорат мутаносибан аз 65% то 15% фарқият дорад. Пайвастагии сеюм баландии растаниро ба 81,5 см ва дарозии гӯшро ба 7,8 см расонд, ки ин аз арзишҳои назоратӣ аз 56% то 24% зиёд мебошад. Таъсири аз ҳама бештар ҳавасмандкунанда пайвастагии нишон дод, ки баландии растанӣ ба 87,3 см ва дарозии хуша ба 9,1 см расид, ки мутаносибан аз 69 то 46% зиёд шудааст.

Ҳамин тариқ, дар таҷриба чор ҳосилаҳои имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол омӯхта шуданд, ки ҳар кадоми онҳо ба нишондиҳандаҳои афзоиши гандум таъсири мушаххас нишон доданд. Маълумотҳои бадастомада метавонанд барои омӯзиши минбаъдаи таъсири пайвастагиҳои химиявӣ ба зироатҳои кишоварзӣ таваҷҷӯҳи зиёд дошта, ба таҳияи усулҳои самарабахши баланд бардоштани ҳосил мусоидат кунанд.

Дар ҷадвали 13 маълумот оид ба таъсири ҳосилаҳои гуногуни имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол бо ивазкунандаҳои гуногун ба баландии пояи гандум ва дарозии хӯшаҳо дар концентратсияи 0,005% оварда шудааст.

Ҷадвали 13. - Таъсири ҳосилаҳои 2-бromo-6-(п-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол ба баландӣ ва дарозии хӯшаи гандум дар концентратсияи 0,005%

№ б/г	Формулаи химиявӣ	Номи пайвастагӣ	Баландии гандум, см	Дарозии хӯша, см	Концентратсия, %
2		2-бром-6-(п-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол	38.4	6.1	0.005
17		2-((этилтио)-метил)-6-(п-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол	90	8.2	0.005
28		2-(фенилтио)-6-(п-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол	87.5	6.8	0.005
29		2-(бензилтио)-6-(п-толил)имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол	91.3	10.1	0.005
		Назоратӣ (Контроль)	52	6.3	

Тавре ки аз маълумоти пешниҳодшуда, гурӯҳҳои дар пайвастагиҳои омӯхташуда ба параметрҳои гандумӣ оварда шудаанд, ба афзоиши растаниҳо

таъсири гуногун дорад. Баръакс, пайвастагии 2-((этилтио)метил)-6-(п-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол (ЕТМРТІТ) баландии растаниро 73% ва дарозии хӯшаҳоро 31% зиёд кардааст. Пайвастагии сеюми имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол низ ба баланд шудани пояи растаниҳои гандумӣ мусоидат кард, ки он ба 69 см расид, аммо дарозии хушато 7,3 см коҳиш ёфт қадирастаниро назар ба гандуми назоратӣ аз 75% ва дарозии хушаро то 61% зиёд кардааст (расми 29).

Ҳамин тариқ, натиҷаҳои бадастомада нишон медиҳанд, ки баъзе аз пайвастагиҳои омӯхташуда метавонанд танзимгари умедбахши афзоиши гандум бошанд ва эҳтимолан дар соҳаи кишоварзӣ барои баланд бардоштани ҳосилнокии зироатҳо истифода шаванд.



Расми 29. - Намуди зохирии гандумҳои ватани баъди коркард бо маҳлули комплекси гидрогенхлоридии ҳосилаҳои 2-бром-6-(*n*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол

ХУЛОСА

1. Бори аввал нишон дода шуд, ки тарокумшавии *пара*-метилфенатсил бромид бо ҳосилаҳои 2-амино-5-*R*-1,3,4-тиадиазол дар шароити якҷоя ҷӯшонидани онҳо дар ҳалқунандаи *n*-бутанол давомнокии реаксия кӯтоҳ 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-, ¹H, ¹³C РМХ-спектрометрӣ ва таҳлилий 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 нуклеофилӣ 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 гетеросиклӣ мазкур, ки қобилияти ғаъоли 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 таҳияшуда, сохтор ва хосиятҳои моддаҳои нави синтезшуда муқаррар карда шуданд, ки атсилонӣ бо атоми гидрогени гурӯҳи 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 гурӯҳҳои 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 чузъи алкилтиоалкиленӣ оксид шуда, атоми сулфури чузъи тиадиазолӣ бошад дар реаксияи оксидшавӣ ширкат наменамояд [8-М].

5. Усули муассири синтези N-((2-бром-6-(*para*-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 роҳкушои менамояд [14-М, 16-М].

6. Таҳқиқи фаъолияти биологии ҳосилаҳои 6-(*para*-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 НАТИЧАҲОИ ТАҲҚИҚОТ

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

1. Дар асоси таҳқиқотҳои анҷом дода шуда усулҳои муносиби синтези 2-бром-6-(*para*-толил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол ва ҳосилаҳои он коркард шуда, имконият медиҳанд, ки ҳамчун маълумоти нав дар бахшҳои кимиёи биоорганикӣ, таҳқиқоти физику кимиёвии пайвастагиҳои 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-(*para*-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 онҳоро дар шароити *in vivo* мавриди омӯзиш қарор дода, истифодабарии онҳоро дар соҳаҳои тибӣ бойторӣ, кишоварзӣ ва дорусозӣ мавриди истифода қарор дод.

3. Таҳқиқи *in silico*-и ҳосилаҳои 2-бром-6-(*para*-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 дорой 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.

РУЙХАТИ АДАБИЁТ

1. Anni, A.S. Synthesis of some fused heterocycloimidaquinoline – diones and their biological activity/ A.S. Anni //J. Indian Chem. Soc. -1991. –V.68. - N.9. –P. 529-531.
2. Ahmed Kamal, M.P. Narasimha Rao, Pompi 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.
3. Anshu, J. Synthesis and antibacterial properties of some novel 2-substituted-6-(4-methyl-6-substitutedeinnoline-3-yl)-imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazoles / J. Anshu, J.K. Makrandi // Indian Journal of Chemistry. -2010. -V. 49B. -P. 1547-1551.
4. Amir, M. Synthesis, characterization and screening of novel 1,3,4-oxadiazole derivatives for analgesic, anti-inflammatory and anti-microbial activity / M. Amir, H.Kumar, S.A.Javed // European Journal of Medicinal Chemistry. -2008. -V.43. -P. 2056-2066.
5. Amir, M. Synthesis and evaluation of anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic and lipid peroxidation properties of ibuprofen derivatives / M. Amir, S. Kumar // Acta Pharm. -2007. -V.57. -P. 31-45.
6. 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.
7. Andanappa K. Gadad, Canabasappa S. Mahajanshetti, Sudarshan Nimbalkar, Anandkumar Raichurkar // Synthesis and antibacterial of some 5-guanyhydrazone/thiocyanato-6-arylimidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole-2-sulfonamide derivatives / Eur. J. Chem. –2000. -V. 35. –P. 853-857.
8. A.K. Gadad, M.B. Palkar, M.N. Noolvi [et al.]// Synthesis and biological evolution of 2-trifluoromethy/sulfonamide-5,6-diarylsubstituted

- imidazo[2,1-*b*][1,3,4]-thiadiazoles: A novel class of cyclooxygenase-2 inhibitors / *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. –2008. -V.15(1). -P.276-283.
9. Anni Amal S. Synthesis of some fused heterocycloimidaqinlinediones and their biological activity./*J. Indian Chem. Soc.* / 1991.–V. 68.-№ 9. –P.529 – 531.
 10. Annamaria, C. Synthesis, Characterization and Biological Evalution of imidazo[2,1-*b*][1,3,4]-thiadiazole Derivatives as Antiflammatory Agents / C. Annamaria, D. Leonte, L. Vlase [et al.] // *Heterocycles* 48. *Molecules*. - 2018. -V.23. -P. 2310-2425.
 11. Andanappa K. Gadad, Malleshappa N. Noolvi and Rajshekhar V. Karpoormath. / Synthesis and anti-tubercular activity of a series of 2-sulfonamido/trifluoromethyl-6-substituted imidazo[2,1-*b*]-1,3,4-thiadiazole derivatives.// *Bioorg. Med. Chem.* 2004. 12. 5651–5659.
 12. 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.
 13. Bhawna Sharma, Amita Verma, Sunil Prajapati, Upendra Kumar Sharma // *Synthetic Methods, Chemistry, and the Anticonvulsant Activity of Thiadiazoles* // *International Journal of Medicinal Chemistry*. -2013.
 14. Bhoomendra A. Bhongade, Sirajunisa Talath, Ravikiran A. Gadad, Andanappa K. Gadad // Biological activities of imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives: A review // *Journal of Saudi Chemical Society*. – 2016. -V. 20. - P. 5463-5475.
 15. Barbosa, G.A.D. Synthesis of 1,3,4-Thiadiazole Derivatives and Microbiological Activities: A Review / G.A.D. Barbosa, A.P. de Aguiar // *Rev. Virtual Quim.* – 2019. - V.11(3). –P. 806-848.

16. Barbosa, G.A.D. Synthesis of 1,3,4-Thiadiazole Derivatives and Microbiological Activities: A Review / G.A.D. Barbosa, A.P. de Aguiar // *Rev. Virtual Quim.* – 2019. - V.11(3). –P. 806-848.
17. Browse Patent Aplikations № 20050069492 03 / 31 / 05.// Imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazole sulfonamides .
18. Bhoomendra A. Bhongade. Biological activities of imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives: A review / Bhoomendra A. Bhongade, Sirajunisa Talath, Ravikiran A. Gadad, Andanappa K. Gadad // *Journal of Saudi Chemical Society.* -2013. [http://dx.doi.org / 10.1016/j.jscs.2013.01.010](http://dx.doi.org/10.1016/j.jscs.2013.01.010). –P. 1-13.
19. Wijkstrom-Frei C., El-Chemaly S., Ali-Rachedi R., Gerson C., Cobas M.A., Forteza R., Salathe M., Conner G.E. Lactoperoxidase and Human Airway Host Defense // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology.* – 2003. – V. 29, № 2. – P. 206-212.
20. V.B. Jadhav, M.V. Kulkarni, V.P. Rasal [et al.]/Synthesis and anti-inflammatory evaluation of methylene bridged benzofuranyl imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazoles / *European Journal of Medical Chemistry.* – 2008. – V.43. -P. 1721-1729.
21. Vallis N. arin A., Alcalde E., Elguiro J. /Aromatic systems with 10n-electrons derived from 3-azapentalene XL1; Synthesis of carbamate derivatives of imidazo[2,1-b]thiazole, imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazole and imidazo[2,1-b]-benzothiadiazole.// *Farmaco. Ed. Sci.*–1985.–V. 40.–№ 1.–P. 38–48.
22. Wei, T.B. Microwave promoted efficient synthesis of 2,5-disubstituted 1,3,4-thiadiazole / T.B. Wei, H. Liu, J.H. Hu // *Indian Journal of Chemistry.* -2006. - V.45. -P. 2754-2756.
23. Gadad, A.K. Synthesis and anti-tubercular activity of a series of 2-sulfonamide-/trifluoromethyl-6-substituted imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole

- derivatives / A.K. Gadad, M.N. Noolvi, R.V. Karpoormath // *Bioorg. Med. Chem.* -2004. -V.12. –P. 5651-5659.
24. Горовая А.И., Орлов Д.С., Щербенко О.В. Гуминовые вещества, 1995, с. 304.
25. Грехова И.В., Матвеева Н.В. Применение гуминового препарата в баковой смеси при протравливании семян яровой пшеницы. – Матлы межд. науч. конф. «Проблемы и перспективы биологического земледелия», 2014, с. 121-127.
26. Geiszt M., Witta J., Baffi J., Lekstrom K., Leto T.L. Dual oxidases represent novel hydrogen peroxide sources supporting mucosal surface host defense // *The FASEB Journal.* – 2003. – V. 17, № 11. – P. 1502-1504.
27. Gothefors L., Marklund S. Lactoperoxidase Activity in Human Milk and in Saliva of Newborn Infants // *Infection and Immunity.* – 1975. – V. 11, № 6. – P. 1210-1215.
28. Gingerich A., Pang L., Hanson J., Dlugolenski D., Streich R., Lafontaine E.R., Nagy T., Tripp R.A., Rada B. Hypothiocyanite produced by human and rat respiratory epithelial cells inactivates extracellular H1N2 influenza A virus // *Inflammation Research.* – 2016. – V. 65, № 1. – P. 71-80.
29. Gilani, S.J. Novel Biphenyl Imidazo[2,1-b][1,3,4]-Thiadiazole-A versatile scaffold / S.J. Gilani, S.A. Khan, N. Siddiqui // *Bioorg. Chem. Lett.* -2010. - V. 20. –P. 4760-4761.
30. Gliptins in managing diabetes - Reviewing computational strategy. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.10.009> doi: 10.1016/j.lfs.2016.10.009.
31. Д.К. Саидов, М.Т. Зоидова, С.У. Худойбердизода[и др.] // Синтез спектральная характеристика некоторых 5Н-замещённых производных новых модифицированных пара-х-фенилимидазо-[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола // Вестник Таджикского национального университета. Серия Естественных наук. -2016. -№1-2(196). -С.167-174.

32. Doaa, E. Synthesis of novel 1,3,4-thiadiazole analogues with expected anticancer activity / E. Doaa, Abdel Rahman, Khaled O. Mohamed // *Der Pharma Chemica*. -2014. -V.6(1). -P. 323-335.
33. Д. Х. Рид (D. H. Reid). // *Organic compounds of sulphur, selenium and tellurium*. London.-1973.-Vol. P. 717–757. Royal Society of Chemistry в Лондоне, в начале 1970-х годов (в частности, том 1, 1970-1971 г.)
34. Д. Х. Рид (D. H. Reid). // *Organic compounds of sulphur, selenium and tellurium*. London.-1973.-Vol. P. 717–757. Royal Society of Chemistry в Лондоне, в начале 1973-х годов (в частности, том 2, 1973 г.)
35. Dhepe, S.; Kumar, S.; Vinaykumar, R.; Ramareddy, S. A.; Karki, S.S. (2011) Microwave-assisted synthesis and antimicrobial activity of some imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 21, 1550- 1556
36. Dogan H.N., Duran A., Rollas S., Sener G., Uysal M.K., Gülen D. Synthesis of new 2,5-disubstituted-1,3,4-thiadiazoles and preliminary evaluation of anticonvulsant and antimicrobial activities // *Bioorg. Med. Chem.* 2002. Vol. 10. № 9. P. 2893-2898.
37. Damalanka, V.C.; Wildman, S.A.; Janetka, J.W. Piperidine carbamate peptidomimetic inhibitors of the serine proteases HGFA, matriptase and hepsin. *Med. Chem. Commun.* 2019, 10, 1646–1655. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
38. Dogon I.L., Kerr A.C., Amdur B.H. Characterization of an antibacterial factor in human parotid secretions, active against *Lactobacillus casei* // *Archives of Oral Biology*. – 1962. – V. 7, № 1. – P. 81-90.
39. Дарканбаев Г.Б., Фурсов О.В. Амилазы зерновых и регуляция их активности. - *Успехи биол. химии*, 1982, т. 22, с. 137–148.
40. E. Abignente, F. Arena, E. Luraschi // *Research on heterocyclic compounds XVIII imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazole derivatives / [et al.] // Farmaco. Ed. Sci.* -1985. –V. 40. -№ 3. –P. 190-199.

41. Eldawy M. A., Shamsel-dine S. A. S., El-Brambly K. M. /Potential broad spectrum anthelmintics. Part. 4; Desing, synthesis and spectral study of imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazoles.// *Pharmazie*.–1978.–V. 34.–№3.–P.– 144–147
42. Es, A., Cf, D. & Jj, H. Do we know the true mechanism of action of the DPP-4 inhibitors? *PubMed* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28544214/>.
43. ЗоидоваМ.Т., ХоджибоевЮ., РахмоновР.О., ХаджиАкбарАйса. /Реакцияокисления 2-алкил/алкилалкиленсульфидпроизводных 5R-6-п-бромфен-илимидазо-[2,1-b]-1,3,4-тиадиазолам. The 4th International Symposium on edible Plant Resources and the bioactive Ingredients. Dushanbe. Tajikistan. july 24th to 28th. -2014. -P. 126-127.
44. Z. Fan, Z. Yang, H. Zhang, [et al.]// Synthesis, Crystal Structure, and Biological Activity of 4-Methyl-1,2,3-thiadiazole-Containing 1,2,4-Triazolo[3,4-b][1,3,4]-thiadiazoles / *J. Agric. Food Chem.* – 2010. – V.58. – №5.– P. 2630-2636.
45. Zeldow B.J. Studies on the Antibacterial Action of Human Saliva: III. Cofactor Requirements of a Lactobacillus Bactericidin // *The Journal of Immunology.* – 1963. – V. 90, № 1. – P. 12-16.
46. Ibrahim, D.A. // Synthesis and biological evolution of 3,6-disubstituted 1,2,4-triazolo[3,4-b][1,3,4]tiadiazole derivatives as a novel class of potential anti-tumor agents / D.A. Ibrahim // *European Journal of Medicinal Chemistry.* -2009. -V.44(7). -P. 2776-2781.
47. Imtiyaz A.M. Khazi, Andanappa K. Gadad, Ravi S. Lamani, Bhoomendra A. // *Bhongade Chemistry of imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazoles* // *Tetrahedron.* – 2011. -V. 67. -P. 3289-3316.
48. I.T. Barnish, P.E. Cross, R.P. Dickinson [et al.] / Cerebrovasodilatation through selective inhibition of the enzyme carbonic anhydrase. 2. Imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazole and imidazo[2,1-b]-thiazole sulfonamides. / // *Journal of Medical Chemisry.* - 1980. -№23(2). –P. 117-121.

49. Isobaev M.D., Mingboev Sh.A., Valiev Yu.Ya. Relation of Humic Acids with the Nature of Holding Minerals. - Труды респ. научн.-практ. конф. с участием зарубежных учёных «Инновационные технологии производства одинарных, комплексных и органоминеральных удобрений», Ташкент, с. 233-235.
50. K. Hammud, R.R. Neema, G.A. Suhaila, Sh. H. Issam //Direct Solid Disc as a Novel antibacterial testing method / International Journal of Advances in Pharmacy, Biology and Chemistry. -2015. -V.4(4). -P. 2277-4688.
51. K.M. Atta, O.M. Omaina 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.
52. Kaur, A. Synthesis, spectral studies and biological activity of some novel biphenyl imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole derivatives /A. Kaur, R. Kumar, U. Kalidhar // Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences. -2012. -V.3(2). -P. 1084-1096.
53. Kumar, H. Synthesis and pharmacological evaluation of condensed heterocyclic 6- substituted-1,2,4-triazolo[3,4-b]-1,3,4-thiadiazole derivatives of naproxen / H. Kumar, S.A. Javed, S.A. Khan, M. Amir // Eur. J. Med. Chem. -2008. -V.43(12). P. 2688-2698.
54. Kolavi, G. Intramolecular amiditation: synthesis of novel imidazo[2,1-b][1,3]-thiazole fused diazepinones / G. Kolavi, V. Hegde, I.A. Khazi // Tetrahedron Letters. – 2006. -V.47(16). -P. 2811-2814.
55. Kranthi G. Kishore, AlejandroIs las-Jácome, Angel Rentería-Gómez[et al.]//Synthesis of unsymmetrical bis-heterocycles containing the imidazo[2,1-b]-thiazole framework and their benzo[d]fused analogues by an acid-free Groebke-Blackburn-Bienaymé reaction // Tetrahedron Letters. - 2016. -V.57. -Issue 31. - P. 3556-3560.
56. Куканиев М. А.,Сангов М.Ш.Шукуров С.Ш.,Ходжибаев Ю. Х., Хайдаров К. Х. /Синтез и химические превращение 2-бром-6-

- фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола.// Деп. в НПИ Центр Р. Таджикистан. 1997. Вхп. 2. № 28 (1119).с.
57. Куканиев М.А., Ходжибаев Ю. Х., Шукуров С.Ш., Шарипова Р. Ё. /Синтез на основе 2-амино-5-меркапто-1,3,4-тиадиазола.// Материал международ . научно-практич. конфер., посвященной 80–летию, со дня рождения одного из основателей Таджикского Технического Университета, Сулеймонова А. С.// Тез. докл. Душанбе. 1998. с. 44.
58. Keri, R.S.; Patil, M.R.; Patil, S.A.; Budagumpi, A. A comprehensive review in current developments of benzothiazole-based molecules in medicinal chemistry. *Eur. J. Med. Chem.* 2015, 89, 207–251. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)].
59. Киккери П. Хариш, Киккери Н. Мохана, Лингаппа Маллеша/ Впервые опубликовано: 04 декабря 2013 г. <https://doi.org/10.1155/2013/631723> // Синтез пирозинзамещенных производных 1,3,4-тиадиазола и их противосудорожная активность / *OrganicChemistryInternational*.
60. Куканиев, Р. Рахмонов, С. Сафаров, Ю. Ходжибаев, Д. М. Осимов // Синтез и химические превращения 2-бром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола химия гетероциклических соединений. 2007. №4. Стр. 605—608.
61. Çevik, U.A. 1,3,4-Thiadiazole Derivatives. Synthesis, Structure Elucidation, and Structure–Antituberculosis Activity Relationship Investigation / U.A. Çevik // Synthesis and biological evaluation of novel 1,3,4-thiadiazole derivatives as possible anticancer agents *Acta Pharm.* -2020.
62. Qiong Chen, Xiao-Lei Zhu, Li-Li Jiang[et al.] // Synthesis, antifungal activity and CoMFA analysis of novel 1,2,4-triazolo[1,5-a]-pyrimidine derivatives / *European Journal of Medicinal Chemistry.* – 2008. –V.43(3). – P. 595-603.
63. Лебедева А.С., Веселов А.П., Александрова И.Ф. Амилолиз в прорастающих зерновках пшеницы под действием теплового шока и

- экзогенной гибберелловой кислоты. – Мат-лы V-ой межд. науч.-практ. конф. «Динамика современной науки» – София, 2009, с. 23-26.
64. Leung A.M., LaMar A., He X., Braverman L.E., Pearce E.N. Iodine Status and Thyroid Function of Boston-Area Vegetarians and Vegans // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2011. – V. 96, № 8. – P. E1303-E1307.
65. Ли Пин Чжан, Чэн Чжэн, Юн Цян Чжоу, Юэ Кай Чен. //СтатьяСинтез поверхностно-активного вещества гексадецилметил дигидрокси этиламмоний бромида методом синтеза без растворителя. Февраль 2014 г.Современныеисследованияматериалов 900:20-26DOI: 10.4028/www.scientific.net/AMR.900.20.
66. Li, W.H.; Wang, Y.F.; Xu, D.Q. Asymmetric synthesis of β -amino ketones by using cinchona alkaloid-based chiral phase transfer catalysts. *Org. Bio. Chem.* 2018, 16, 8704–8709. [Google Scholar] [CrossRef].
67. Li Yingjun, Li Chunyan, Jin Kun [et al.]// Synthesis and Biological Activity of Novel imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole derivatives / *Chemical Journal of Chinese Universities*. -2014. -V.3. -P. 531-537.
68. Marin, A. Aromatic systems with 10 electrons derived from 3a-azapentalene. XLIII. Synthesis and anthilgelmatic activity of carbamates derived from imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole and imidazo[2,1-b]-thiazole / A. Marin, N. Valls, B. Javier [et al.] // *Fac. Farm, Univ. Barcelona*. - Barcelona, Spain, *Farmaco*. -1992. –V.47(1). -P. 63-75.
69. 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.
70. Мумоона, А. Aroylpropionic acid based 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles: Synthesis and their anti-inflammatory and analgesic activities /

- Akhter Mymoona, Husain Asif, Azad Bismillah // *European Journal of Medicinal Chemistry*. – 2009. -V.44. -Issue 6. –P. 2372-2378.
71. M.K. Abdel-Hamid, A.A. Abdel-Hafez, N.A. El-Koussi [et al.] // *Design, synthesis, and docking studies of new 1,3,4-thiadiazole-2-thione derivatives with carbonic anhydrase inhibitory activity // Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2007. -V.15(22). -P. 6975-6984.
72. Mohan J. Anjaneyulu G. S. R. Iran. /Heterocyclic systems containing bridgehead nitrogen atom. Synthesis of thiadiazolo[2',3'; 2,1]imidazo[4,5-b]quinoxaline, imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazoles and their brominated products.// *J. Indian Chem. Soc.*-1989.-V. 66.-№ 2.–P. 118-119.
73. Mohan J., Singh, Kumar V. Kataria S. /Heterocyclic system containing bridged nitrogen atoms; Synthesis of imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazoles from 2-amino-1,3,4-thiadiazoles by reaction with α -halogenoketones of acetophenones using[hydroxyl(tosyloxy)iodo]benzene.// *J. Chem. Res. Synop.*-1994.№1.-P.38–39.
74. Mohan, Jag; Kumar, Ashok. /Condensed bridgehead nitrogen heterocyclic systems. Facile synthesis and antimicrobial activity of imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazoles. Department of Chemistry, M.D. University, Rohtak, India. // *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry* (2003), 13(2),
75. Mazzone G., Onina F., Panic A. M., Puglisi G., Marchetta G., Amico R. M., Caruso A., Blandino G. /Synthesis e valuation biological preliminare di imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazoli-2,6-diarylsostituti.// *Farmaco. Ed. Sci.* – 1984. V. 39,-№ 7.–P. 585–589.
76. Машковский М.Д. Лекарственные средства. Пособие для врачей / М.Д. Машковский. М.: Новая волна, 2004. - 14 изд. - т. 1, 2. - 540 с, 608 с.
77. Morrison M., Allen P.Z. Lactoperoxidase: Identification and Isolation from Harderian and Lacrimal Glands // *Science*. – 1966. – V. 152, № 3729. – P. 1626-1627.

78. Мельников Н. Пестициды. Химия, технология и применение // М.: Химия. – 1987. – С. 712.
79. 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).
80. Molecular Operating Environment (MOE), 2014.09; Chemical Computing Group Inc., 1010 Sherbooke St. West, Suite #910, Montreal, QC, Canada, H3A 2R7, 2014.
81. Hathout, R., Abdelhamid, S., El-Housseiny, G. & Metwally, A. Comparing cefotaxime and ceftriaxone in combating meningitis through nose-to-brain delivery using bio/ chemoinformatics tools. *Sci. Rep.* **10**, (2020).
82. Н.И. Иващенко Влияние регуляторов роста на устойчивость к стрессовым факторам, урожайность и качество зерна озимой пшеницы на черноземе выщелоченном: Автореф. дис....к. с.-х. н. – Ставрополь, 2010, 21 с.
83. Huang C.C., Smith C.V., Glickman M.S. et al. Crystal structures of mycolic acid cyclopropane synthases from *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Biol.Chem.* 2002; 277: 11559–69.
84. N.N. Malleshappa, Harun M. Patel, Sarita Kamboj [et al.]// 2, 6-Disubstituted imidazo[2, 1-b][1, 3, 4]-thiadiazoles: Search for anticancer agents / *European Journal of Medicinal Chemistry*. -2012. -V. 56. -P.56-69.
85. O. Ates, A. Kocabalcanlia, N. Cesura, G. Otuk // Synthesis and antimicrobial activity of some 5-aryl-2-[(N,N-disubstituted thiocarbamoilthio)acylamino]-1,3,4-oxadiazoles / *II Farmaco*. -1998. -V.53. - P. 541-546.
86. Organic compounds of sulphur, selenium and tellurium. London.-1975.-Vol. 3.-P. 670 – 679.

87. Pengfei Niu, Jinfeng Kang, Xianhai Tian, Lina Song, Hongxu Liu, Jie Wu, Wenquan Yu*, Junbiao Chang*. //Synthesis of 2-amino-1,3,4-oxadiazoles and 2-amino-1,3,4-thiadiazoles via sequential condensation and I_2 -mediated oxidative c–o/c–s bond formation .
88. Patrick, G. L. (2002). Introduction to Medicinal Chemistry; Oxford University Press: Oxford, UK, 2023.).
89. R. Kumar, S. Bua, S. Ram /Benzene sulfonamide bearing imidazothiadiazole and thiazolotriazolo scaffolds as potent tumor associated human carbonic anhydrase IX and XII inhibitors / [et al.] // Bioorganic Medical chemistry. – 2017. -№25(3). -P. 1286-1293.
90. 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.
91. Rakesh, Y. Novel biphenyl imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole – a versatile scaffold // Y. Rakesh, Divya Yadav, Sarvesh K. Paliwal / DHR International Journal of Pharmaceutical Sciences (DHR-IJPS). -2012. -V.2. - Issue 1. -P. 20-37.
92. Р.О. Рахмонов, М.А. Куканиев, Ю. Ходжибаев [идр.] //Синтез и спектральная характеристика 2-фенилтио-5-бром-6-фенилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола / Доклады АН Республики Таджикистан. -2012. - Т.55. - №7. -С. 573-576.
93. Rohit, Bhatia. Synthesis, spectral studies and antimicrobial activity of some imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives / Rohit Bhatia, Amandeep Kaur // Department of Pharmaceutical Chemistry, ASBASJSM College of Pharmacy, Bela (Ropar). -2014. -V.6 (6). - P. 114-120.
94. Реакции и методы исследования органических соединений.// М. Госхимиздат.-1959.–Книга 8.–с. 446.

95. Rouf, A.; Tanyeli, C. Bioactive thiazole and benzothiazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.* 2014, *97*, 911–927. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
96. R.H., Vekariya N.P.; Prajapati, Borad, M.A.; Patel, H.D. Recent advances in the synthesis of 2-substituted benzothiazoles: A review. *RSC Adv.* 2014, *4*, 60176–60208. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)].
97. Rohit Bhatia. Synthesis, spectral studies and antimicrobial activity of some imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives / Rohit Bhatia, Amandeep Kaur // Department of Pharmaceutical Chemistry, ASBASJSM College of Pharmacy, Bela (Ropar). -2014. –No. 6 (6). -P. 114-120.
98. Саид Вали Султон полифункционалих производных 1,3,4, тиадиазола [3.2.а]пиримидина. Автореферат 02.00.03 химия органикӣ Душанбе-2012.
99. С.У. Худойбердизода, Д.К. Саидов, Р.О. Рахмонов, М.Т. Зоидова, М.М. Амонзода // Синтез и ИК-спектральная характеристика некоторых 5-замещенных производных новых модифицированных пара-Х-фенилимидазо-[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола / Вестник Таджикского национального университета. Серия естественных наук. Душанбе «Сино». - 2016. -№ 1/2 (196). – С.167–173.
100. Schulz V. Clinical Pharmacokinetics of Nitroprusside, Cyanide, Thiosulphate and Thiocyanate // *Clinical Pharmacokinetics*. – 1984. – V. 9, № 3. – P. 239-251.
101. Сысоев Павел Ильич // Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук // Синтез гетероциклических соединений на основе производных акридонуксусной кислоты.
102. Salgın-G̃yksen U., G̃y Khan-Kelekçi N., G̃y ktaş̃Y., K̃yysal Y., KılıçE., Işık Ş., Aktay G., İzalp M. 1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4H)-thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5 -methyl-2-benzoxazolinones: Synthesis, analgesic-anti-inflammatory and antimicrobial activities // *Bioorg. Med. Chem.* 2007. Vol. 15. № 17. P. 5738-5751.

103. Sulthana, S.; Pandian, P. A review on indole and benzothiazole derivatives its importance. *J. Drug. Deliv. Therap.* 2019, 9, 505–509. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)].
104. S. Kumar, V. Gopalakrishnan, M.Hegde [et al.] // Synthesis and antiproliferative activity of imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole derivatives/ *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. - 2014. -V. 24(19).-P. 4682-4688.
105. S.R. Lamani, N.S. Shetty, R.R. Kamble, I.A. Khazi //Synthesis and antimicrobial studies of novel methylene bridged benzisoxazolyl imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole derivatives/ *European Journal of Medical Chemistry*. - 2009. -V.44(7). -P. 2828-2833.
106. Sahin G., Palaska E., Ekizoglu M., Ozalp M. //Sythesis and antimicrobial activity of some 1,3,4-oxadiazoles derivatives / *II Farmaco*. -2002. -V.57. - P. 539-542.
107. C.A. Lipinsk, F. Lombardo, B.W. Dominy, P.J. Feeney // Experimental and computational approaches to estimatesolubility and permeability in drug discovery and development settings // *Advanced Drug Delivery Review*. - 1997. –V.23. –P. 3-25.
108. S.S. Karki, K. Panjamurthy, S. Kumar [et al.] Synthesis and biological evaluation of novel 2-aralkyl-5-substituted-6-(4'-fluorophenyl)-imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole derivatives as potent anticancer agents // European Journal of Medical Chemistry. -2011. -№46(6). –P. 2109-2116.
109. Cristina Anamaria, Denisa Leonte, Laurian Vlase // Synthesis, Characterization and Biological Evaluation of Imidazo[2,1-b][1,3,4]-Thiadiazole Derivatives as Anti-Inflammatory Agents / [et al.]// *Molecules*. - 2018. -№23. -P. 2310-2425.
110. T. Gireesh, Ravindra R. Kamble, Tasneem Taj // Synthesis of novel imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazoles appended to sydnone as anticancer agents

- / [et al.] // J. Medicinal Chemistry Research. – 2013. –V. 22. -Issue 9. – P. 4367-4375.
111. 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.
112. Тосио Уэно, Хидеки Масуда, Чи-Тан Хо // Ж..Механизм образования п-метилацетофенона из цитраля через промежуточный трет-алкоксирадикал //Агропродовольственная химия .8 сентября 2004 г.;52(18):5677-84. doi: 10.1021/jf035517j.
113. Thomas E.L., Pera Bates K., Jefferson M.M. Hypothiocyanite Ion: Detection of the Antimicrobial Agent in Human Saliva // Journal of Dental Research. – 1980. – V. 59, № 9. – P. 1466-1472.
114. Tenovuo J., Makinen K.K. Concentration of Thiocyanate and Ionizable Iodine in Saliva of Smokers and Nonsmokers // Journal of Dental Research. – 1976. – V. 55, № 4. – P. 661-663.
115. Thomas E.L. Lactoperoxidase-catalyzed oxidation of thiocyanate: equilibriums between oxidized forms of thiocyanate // Biochemistry. – 1981. – V. 20, № 11. – P. 3273-3280.
116. Frederic Buron, Marie-Aude Hiebel, Jean-Yves Merour [et al.] // Chapter Four –The Chemistry of sulfur containing [5,5]-Fused Ring Systems with a bridgehead Nitrogen / Advances in Heterocyclic Chemistry. -2018. -V.124. - P. 301-356.
117. Fishchmann E.J., Fischman A. Thiocyanate in hypertension // American Heart Journal. – 1950. – V. 39, № 4. – P. 477-483. 148
118. Fragoso M.A., Fernandez V., Forteza R., Randell S.H., Salathe M., Conner G.E. Transcellular thiocyanate transport by human airway epithelia // The Journal of Physiology. – 2004. – V. 561, № 1. – P. 183-194.

119. Фокин А.Д., Синха М.К. Исследование подвижности фосфатов, связанных с гумусовыми веществами почв, методом радиоактивных индикаторов. – Изв. Тимирязевской сельскохозяйственной медицины, 1970, вып. 2, с. 149-153.
120. Facts & figures. *International Diabetes Federation* <https://idf.org/about-diabetes/diabetes-facts-figures/>.
121. 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.
122. Ходжибаев Ю. Х., Куканиев М. А., Дениз Х., Шарипова Р. Ё. / Изучение реакции 2-бром-5-нитро-6-метилимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола с некоторыми тиоспиртами.// Докл. АН РТ. Душанбе. 2001. Т. XLIV. с. 19–24.
123. Hu Guo-Qiang, Zhang Zhong-Quan, Xu Qi-Tai [et al.] // Phase transfer catalyzed synthesis and bioactivity of s-triazolo[3,4-b]thiadiazoles / *Huaxue Xuebao*. -2004. -V.62(2). –P. 204-207.
124. Hui X.P., Chu Ch. Zangzu, Q. Wang, Q. Zhang // Synthesis and antibacterial activity of 1,3,4-Thiadiazole derivatives of 5- amino,2-hydroxybenzoic acid / *Indian Journal of Chemistry*. -2002. -V. 41B. –P. 2176.
125. Hugo Gallardo, Deise Maria P. de O. Santos, Giovanni F. Caramori [et al.] // Synthetic pathway for a new series of liquid crystal 2,6-disubstituted imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole / *J. Liquid Crystals*. –2013. -V.40. –Issue 5. – P. 570-580.
126. He, H.X.; Yang, W.; Du, D.M. Enantioselective aza-Henry reaction of imines bearing a benzothiazole moiety catalyzed by a cinchona-based squaramide. *Adv. Synth. Catal.* 2013, 355, 1137–1148. [[Google Scholar](#)] [[CrossRef](#)].

127. Hamon C.B., Klebanoff S.J. A peroxidase-mediated, streptococcus mitis-dependent antimicrobial system in saliva // *The Journal of Experimental Medicine*. – 1973. – V. 137, № 2. – P. 438-450.
128. Hegde, V.S. Mannich bases and novel benzothiazole derivatives of imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles and their biological evaluation / V.S. Hegde, G.D. Kolavi, R.S. Lamani, I.M. Khazi // *J. Sulf. Chem.* 2006. – V. 27. –P. 553–569.
129. Chandler J.D., Day B.J. Thiocyanate: A potentially useful therapeutic agent with host defense and antioxidant properties // *Biochemical Pharmacology*. – 2012. – V. 84, № 11. – P. 1381-1387.
130. Chopra, I.; Hesse, L.; O'Neill, A. J. Using modern knowledge of antibiotic action to discover new drugs. *J. Appl. Microbiol.* 2002 , 92 , 4S–15S. [[GoogleScholar](#)] [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)].
131. J.S. Mulla, A.Y. Khan, S.I. Panchamukhi // Synthesis and Antitubercular Activity of Mannich bases of imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles / [et al.] // *Indian Journal of Novel Drug delivery*. -2011. -V.3(4). –P. 289-295.
132. Jag, M. Bridgehead nitrogen heterocyclic systems: facile synthesis and antimicrobial activity of imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole / M. Jag // *Ind. J. Heterocyclic Chemistry*. -2000. –V.10. -P. 65-66.
133. Jag, M. Heterocyclic systems containing a bridge-head nitrogen atom: reactions of 2-aminothiadiazoles with α -haloacid, α -haloketones and ketones in the presence of NBS / M. Jag, Anupama // *Ind. J. Heterocyclic Chemistry*. -2000. –V.9. –P. 255-258.
134. Jag, M. Condensed bridgehead nitrogen heterocyclic systems: facile synthesis and antimicrobial activity of imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazoles / M. Jag, A. Kumar // *Ind. J. Heterocycl. Chem.* -2002. –V.12. –P. 41-44.
135. Jag, M. Bridgehead nitrogen heterocyclic systems. Facile synthesis and antimicrobial activity of thiadiazolo[2',3':2,1]imidazolo[4,5-b]-quinoxaline,

- imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazoles and their brominated products / M. Jag, Shikha // *Ind. J. Heterocycl. Chem.* -2005. -V.14. -P. 365-366.
136. Joshi K., Pathac V.H., Panwar P. /Organic pesticides. Part. XVIII; Synthesis and fungicidal activity of fluorine containing 2,5-disubstituted imidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazole hydrobromides.// *J. Indian Chem. Soc.*– 1979.–V. 56.–P. 716 – 717.
137. Jadhav, V. B.; Kulkarni, M. V.; Rasal, V. P.; Biradar, S. S.; Vinay, M. D. (2008) Synthesis and anti-inflammatory evaluation of methylene bridged benzofuranyl imidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazoles. *European Journal Medicinal Chemistry*, 43. 1721-1729.
138. J.C. Chen, B.A. Song, S. Yang [et al.]// Synthesis and antifungal activities of 5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-sulfonyl-1,3,4-thiadiazole and 5-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-sulfonyl-1,3,4-oxadiazole derivatives / *Bioorganic Medical Chemistry.* -2007. -V.15. –P. 3981-3989.
139. J. Ramprasad, N. Nayak, U. Dalimba[et al.]// Synthesis and biological evaluation of new imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole-benzimidazole derivatives / *European Journal of Medicinal Chemistry.* -2015. - V.95. - P. 49-63.
140. Jatav V., Mishra P., Kashaw S., Stables J.P. Synthesis and CNS depressant activity of some novel 3-[5-substituted 1,3,4-thiadiazole-2-yl]-2-styryl quinazoline-4(3H)-ones // *Eur. J. Med. Chem.* 2008. Vol. 43. № 1. P. 135-141.
141. Juszczak, M. Evaluation of the antiproliferative activity of 2-(monohalogenophenylamino)-5-(2,4-dihydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazoles / Juszczak M., Matysiak J., Brzana W., Niewiadomy A., Rzeski W // *Arzneimittelforschung.* -2008. -V.58(7). -P. 353–357.
142. 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](https://doi.org/10.29296/25877313-2022-08-04).
143. Шарипов Михаил Юрьевич Синтез и фунгицидная активность [1,2-бис(*трет*-бутилперокси)этил]бензолов И α -тиоцианатов дикарбонильных соединений 02.00.03 – органическая химия Диссертация на соискание ученой степени Кандидата химических наук Москва -2017
144. Шарипова, Р.Ё. Синтез, превращения и свойства 2-бром-5-нитро-6-метилимидазо[2,1-*b*]1,3,4-тиадиазола / Р.Ё. Шарипова // Дисс. на соискание. уч. степени канд. хим. наук. Душанбе. -2004. -100 С.
145. Shankar Gaddeppa Alegaon. 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.
146. Sherman WR. 5-Nitro-2-furyl-substituted 1,3,4-oxadiazoles, 1,3,4-thiadiazoles, and 1,3,5-triazines // J. Org. Chem. 1961. Vol. 26. № 1. P. 88-95.
147. Shakyal A.K., Patnaikz G.K., Mishral P. Synthesis and biological evaluation of 2-[substituted acetyl]amino-5alkyl-1,3,4-thiadiazoles // Eur. J. Med. Chem. 1992. Vol. 27. №1. P. 67-71.
148. Шарипова, Р.Ё. Синтез, превращения и свойства 2-бром-5-нитро-6-метили мидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола: дис. канд. хим. наук / Р.Ё. Шарипова. –Душанбе, 2004. -100 с.
149. Шукуров С. Ш., Куканиев М. А., Осимов Д. М., Ортхкова Д. А. /Новый вариант синтеза 2R-тио-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазолов.// ХГС. –1994. -№ 3. с. 421-422
150. Sharad Dhepe,Sujeet Kumar,R. Vinaya kumar [et al.] //Microwave-assisted synthesis and antimicrobial activity of some imidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole derivatives / Medicinal Chemistry Research. -2012. -V. 21. –P. 1550-1556.

151. Ю. Ходжибаев, Р.О. Рахмонов, М.Т. Зоидова [и др.] / Синтез и ИК-спектральная характеристика 2-бromo- и 2,5-диbром-6-п-бромфенилимидазо-[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола / Доклады АН Республики Таджикистан. -2012. –Т. 55. - №10. -С. 817-820.
152. Yu-Xia Da, Ji-Hua Zhu, Zhang Zhang [et al.] // Synthesis and X-Ray Characterization of 2,5,6-Trisubstitued imidazo[2,1-b][1,3,4]-thiadiazole derivatives / Journal of Heterocyclic Chemistry. -2012. -V.49. –P. 102-109.

ИНТИШОРОТ АЗ РҶӢИ МАВЗӢИ ДИССЕРТАТСИЯ

I. Мақолаҳои илмие, ки дар маҷаллаҳои тақризшавандаи Комиссияи олии аттестатсионии назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон, РИНС ва ҚОА-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. Синтез 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. Раҳмонов, Ю. Ҳочибоев, 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-М]. Шарипов Ш.С. Синтез ряда производных 2-(2-(метилтио)- 6-(п-толил)имидазо[2,1-в][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. Синтез и биологическое активные 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-в] [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-в][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-в][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-в][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-*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-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.

II. Мақолаҳои илмие, ки дар дигар маҷалоҳо 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-тайфсанҷии як қатор пайвастаҳои 2*R*-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-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 v 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-*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-М]. Шарипов Ш.С. Синтез ряда производных 2-(2-(метилтио)этил)-6-(*p*-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 международного 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]тиадаизола 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-5г-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. Раҳмонов Р.О., Асрорзода М., Муминов А.А. / Санади санчиш оиди омӯзиши хосиятҳои бактериостатикӣ ва бактериосидии модаҳои фаъоли биологӣ дар асоси ҳосилаҳои 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., Раҳмонов Р.О. / 8-метил-2-(пара-толил)-6Н-имидазо [1;2;4,5][1,3,4]тиадиазоло[3,2а]пиримидин-6-он моддаи дорои зидди микробӣ/ Нахустпатент № Т] 1616. аз “09 июли соли 2025”

Тасдиқ мекунам
 Директори «Институти масоили
 амнияти биологии ва биотехнологияи»
 Академияи илмҳои кишоварзии
 Тоҷикистон д.и.в Абдуллоев, А.О.

« 24 » 11 2025с.

Санади

**санҷиш оиди омӯзиши ҳосиятҳои бактериостатикӣ ва бактериосидии модаҳои
 фаъоли биологӣ дар асоси ҳосилаҳои имидазо [2,1-b]-[1,3,4] тиадиазол:**

2-бромо-5Н-6-(пара толил) имидазо [2,1-b]-[1,3,4] тиадиазол,

2-трифторметил-5Н-6-(пара толил) имидазо [2,1-b]-[1,3,4] тиадиазол,

2-метиламин-5Н-6-(пара толил) имидазо [2,1-b]-[1,3,4] тиадиазол,

Санаи 18-05-2023 сол дар озмоишгоҳи бактериологии Институти масоили Амнияти биологии биотехнологии Академияи илмҳои кишоварзии Тоҷикистон таҳқиқоти озмоиши таъсирнокии бактериостатикӣ ва бактеритсидии моддаҳо дар шакли ҳокаи концентратсионӣ, (маҳлул) ки дар озмоишгоҳи Кимиёи пайвастагиҳои геторатсиклии Институти кимиёи баноми В.И. Никитини Академияи миллии илмҳои Тоҷикистон дар ш.Душанбе синтез карда шудаанд, гузаронида шуд.

Ҳангоми гузаронидани озмоишҳо дар муҳити ғизоӣ таъсири бактериостатикӣ ва бактеритсидии модаҳои 1, 2, ва 3 омӯхта шуданд.

2-бромо-5Н-6-(пара толил) имидазо [2,1-b]-[1,3,4] тиадиазол,

2-трифторметил-5Н-6-(пара толил) имидазо [2,1-b]-[1,3,4] тиадиазол,

2-метиламин-5Н-6-(пара толил) имидазо [2,1-b]-[1,3,4] тиадиазол,

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

Таҳқиқоти озмоишӣ. Бо мақсади таҳқиқи муқоисавии самарабахшии табобати 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 (пастерелла мултоцида)**
- **Salmonella dublin (сальмонелла дублин)**
- **Escherichia coli**

Хайлҳо ба муддати 18-20 соат дар ағари ғизоии гӯшту пептонӣ (АҒГП) бо иловаи 0,1% глюкоза парвариш карда шуданд, сипас онҳо дар маҳлули физиологӣ суспензия карда шуданд ва концентратсияи ҳуҷайраҳо то ба 10^9 мл тибқи тирагии оптики стандартии ОСО 42-28-29-85 расонда шуданд ва баъди ин силсилаи 10-қаратаи маҳлулҳо то ба 10^3 ҳуҷайра /мл тайёр карда шуда, дар вазъи навҳосилкардашуда дар қор истифода бурда шуданд.

Таъсирнокии махсуси зиддимикробии таркибҳо бо методи стандартӣ, омезишҳои силсилавӣ дар муҳитҳои гуногуни ғизой, дар тест-хайлҳои гуногун, дар мавриди сарбории гуногуни микробӣ (аз 10 то 10^5 ҳуҷайра дар мл) омӯхта шуданд.

Моддаҳои хушки хокамонанди №1, 2, ва 3 пеш аз истифода бурдан дар оби муқаттарӣ тамизкардашуда, аз ҳисоби концентратсияи ибтидоии қорӣ ба миқдори 1% мг/мл маҳлул карда шуданд. Ҳамаи моддаҳои санҷидашаванда (модаҳои концентратсияшудаи хокамонанд) ҳамчунин дар оби муқаттаркардашуда то концентратсияи қорӣ ба миқдори 1% маҳлул карда шуданд. Барои қор аз маҳлулҳои қорӣ 1% маҳлулҳои ҳалкардашудаи фосилавии 1:2, 1:4, 1:8, 1:16, 1:32, 1:64, 1:128, 1:256 тайёр карда шуд. Дар чунин шакл онҳо дар озмоиш истифода бурда шуданд. Бо мақсади ҷуброн намудани пастравии концентратсияи моддаҳои ғизой, дар мавриди дохил намудани ҳаҷми нисбатан зиёд, дар як қатор мавридҳо миқдори мутобиқи ҳисобии муҳит бо концентратсияи дуқаратаи моддаҳои ғизой истифода бурда шуд.

Иҷрокунандагони қор: Мудирири озмоишгоҳи бактериологии, ИМАББ-и АИКТ доктори илмҳои ветеринари, дотсент Муминов А.А., ходими калон озмоишгоҳи бактериологӣ Асрорзода М. Ичунин мудири озмоишгоҳи Химияи пайвастагиҳои гетеросиклиии Институти химияи ба номи В.И.Никитини АМИТ д.и.х. Раҳмонов Р.О., ва ходими илмӣ озмоишгоҳи Химияи пайвастагиҳои гетеросиклиии Институти химияи ба номи В.И.Никитини АМИТ Шарипов Ш.С.

Рафти қоро назорат мекард. Шуъбаи назорати маводҳои ветеринарии Институти масоили амнияти биологии бехатарии АИКТ.

Натиҷаҳои таҳқиқоти озмоишгоҳии модаҳо. Самарабахшии таркибҳоро дар асоси натиҷаҳои дар қадвалҳои 7 - 9 нишондодшуда, бо роҳи омӯзиши муқоисавии таъсирнокии зиддимикробии таркибҳои № 1, 2, ва 3 дар тест-хайлҳо, дар шароитҳои муқоисашаванда муайян карда шуданд. Шароитҳои гузаронидани озмоиш: муҳити ғизой-пиёбаи гӯшту 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°C бо кишти минбаъдаи тасдиқкунанда дар лаличаи Петрӣ бо ағари ғизой.

Таҳлили маълумот нишон медиҳад, ки тест-хайлҳо аз рӯи ҳассоснокиашон нисбат ба таъсири таркибҳо фарқ мекунад. Ҳассоснокии нисбатан фаъолро дар чунин шароит тест-микробҳо бо таркибҳои 2 ва 3 нишон доданд. Дар маҳлулҳои халқардашуда аз 1:2 то 1:256 ин таркибҳо 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 таркибҳо 2 ва 3 таъсирнокии баланди бактерисотатикӣ ва бактеритсидиро соҳиб мебошанд. Таркиби 1 бошад, аз рӯи таъсирнокӣ каме қафо мондааст.

Хулоса. Омӯзиши фаъолияти бактериостатикӣ ва бактерисидии моддаҳо нишон дод, ки дар *Staphylococcus* (пастерелла мултоида), *Salmonella dublin* (сальмонелла дублин), ва *Escherichia coli* да маҳлулҳо бо таносуби аз 1:2 то 1:256 ин моддаҳои 2 ва 3 таъсирнокии баланди бактерисотатикӣ ва бактеритсидиро соҳиб мебошанд. Моддаи 1 бошад, аз рӯи таъсирнокӣ каме қафо мондааст.

Маълумоти натиҷаҳо дар ҷадвалҳои № 1 – 3 оварда шудаанд.

Мудирӣ озмоишгоҳи бактериологии
ИМАББ-и АИКТ н.и.в.



Муминов А.А.

Мудирӣ озмоишгоҳи химияи
пайвастагиҳои гетеросиклии
институты Кимиё ба номи В.И.Никитини АМИТ



Рахмонов Р.О.

Ходими илмии озмоишгоҳи химияи
пайвастагиҳои гетеросиклии
институты Кимиё ба номи
В.И.Никитини АМИТ.



Шарипов Ш.С.

Ходими калони илмии озмоишгоҳи
Бактериологии ИМАББ-и АИКТ



Асрорзода М.

ҶУМҲУРИИ
ТОҶИКИСТОН



ИДОРАИ
ПАТЕНТИ

НАХУСТПАТЕНТ

№ ТҶ 1616

БА ИХТИРОИ

8-метил-2-(пара-толил)-6Н-имидазо[1,2-а:4,5-б][1,3,4]гиадиазоло[3,2-а]пиримидин-6-он моддаи дорои зидди микробӣ

Дорандан Шарипов Шомахмад Сафарович, Раҳмонов Раҳмон Охонович
нахустпатент

Сарзамин Ҷумҳурии Тоҷикистон

Муаллиф(он) Шарипов Ш.С.; Раҳмонов Р.О.; Сафаров Б.Ф.; Эмомов Х.С.;
Холиков М.Ф.; Тоирзода М.А.; Гулмаҳмадзода З.Ғ.; Гулмаҳмадзода Б.З.

Аввалияти ихтироъ 11.10.2024

Таърихи рӯзи пешниҳоди ариза 11.10.2024

Ариза № 2402012

Дар Феҳристи давлатии ихтироъҳои

Ҷумҳурии Тоҷикистон 09 июли с. 2025 ба қайд гирифта шуд

Нахустпатент
этибор дорад аз 11 октябри с. 2024 то 11 октябри с. 2034

ДИРЕКТОР

Исмоилзода М.Х.