

ҶУМҲУРИИ ТОҶИКИСТОН
ИНСТИТУТИ ИЛМИЮ
ТАҲҚИҚОТИИ

ДОНИШГОҲИ МИЛЛИИ
ТОҶИКИСТОН



РЕСПУБЛИКА ТАДЖИКИСТАН
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ИНСТИТУТ

ТАДЖИКСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО
УНИВЕРСИТЕТА

734025, ш. Душанбе, хиёбони Рӯдакӣ 17
Рудаки, 17

Тел./факс. (992-37) 227-88-95
Тел. (992-37) 223-19-24

734025, г. Душанбе, проспект

Тел./факс. (992-37) 227-88-95
Тел. (992-37) 223-19-24

e-mail: nii-tnu@mail.ru

от «28» 01 соли 2023

№ 18

« УТВЕРЖДАЮ »

Директор научно-исследовательского
Института при ТНУ

д.х.н. профессор Раджабзода С.И.

« 28 » 01 2023 г.

О Т З Ы В

ведущей организации на диссертационную работу **Зоидовой Муътабар Толибджоновны** на тему: «Синтез и исследования некоторых свойств производных 2-бром-6-(4-бромфенил)-5-тиоцианатимидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности **1.4.3–Органическая химия**

Диссертационная работа Зоидовой Муътабар Толибджоновны на тему «Синтез и исследования некоторых свойств производных 2-бром-6-(4-бромфенил)-5-тиоцианатимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола», представленная на соискание учёной степени кандидата химических наук 1.4.3–Органическая химия выполнена в лаборатории химии гетероциклических соединений Института химии им. В.И. Никитина НАНТ.

Диссертационная работа является научно-квалификационной работой, в которой содержатся результаты экспериментального исследования по синтезу ряда новых производных 2-бром-6-(4-бромфенил)-5-тиоцианатимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола, являющихся представителями азотсодержащих гетероциклических соединений, обладающих антиоксидантной, противотуберкулёзной и противобактериальной активностями.

Диссертационная работа Зоидовой М.Т. посвящена поиску новых путей синтеза производных 5-((2-бromo-6-(4-бromoфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амин и состоит из введения, трёх глав с общими выводами и заключением, а также из приложения, библиографического списка включая 125 наименований литературы. Общий объем работы изложен на 145 страницах компьютерного набора.

Работа охватывает широкий вопрос связанных с методами синтеза, установления структуры и динамических процессов и биологической активностью.

В рубрике **введения** представлена структура диссертационной работы, обосновывается актуальность работы, изложены цели и задачи, научная новизна и её практическая ценность.

В первой главе представлен анализ и обобщение научных публикаций, касающихся основных подходов к синтезу с использованием 2-амино-5-бromo-1,3,4-тиадиазола с *para*-бромфенацилбромистым на основе реакции циклизации и приведено описание химических свойств производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов, изучены теоретические основы реакций 2,5-дизамещенных имидазо-тиадиазолов.

Во второй главе представлены и обсуждаются собственные экспериментальные данные по разработке основных направлений синтеза производных 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола, 2-бром-6-(4-бромфенил)-5-тиоцианатимидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола и 5-((2-бromo-6-(4-бromoфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амин а также описаны противомикробные свойства производных изучаемого цикла.

Третья глава посвящена экспериментальной части. Представлены основные методики синтеза новых соединений 2-бром-6-(4-бромфенил)-5-тиоцианатимидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола и 5-((2-бromo-6-(4-бromoфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амин, их спектральные и физико-химические характеристики.

Актуальность диссертационной работы связана с разнообразием физико-химических и биоактивных свойств производных 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола. Препараты, полученные на их основе, обладают комплексом чрезвычайно ценных биологических свойств. до настоящего времени в источниках обнаруживаются единичные примеры синтеза 2-*R*-6-*n*-иодофенил- и 2-*R*-6-фенилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов, в которых атом C₂-тиадиазольного фрагмента содержит различные заместители, такие, как атом брома, алкиламин- и сульфонил-группы.

Необходимо отметить, что отдельные производные 5-((2-бromo-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-аминa, такие как, алкиламино-, алкилтио-, алкилацетамид и алкилсульфонилпроизводные могут быть использованы для синтеза труднодоступных природных аналогов соединений этого ряда.

Достоверность результатов диссертационной работы обеспечена широким использованием ИК-, ¹H-, ¹³C-ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и других физико-химических методов.

Предложенные в работе упрощенные способы синтеза 5-((2-бromo-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-аминa и его производных позволили получить труднодоступные производные аналогов соединений этого ряда.

В связи вышеизложенным, исследование новых производных 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола является одной из актуальных задач органической химии.

Цель работы заключалась в разработке методологии синтеза, свойств, строения и биологической активности модифицированных различными заместителями ряда производных 2-бром-5-тиоциан-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола и 5-((2-бром-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-аминa.

Для достижения поставленной цели реализовались следующие задачи:

- синтезировать ранее не описанное соединение 5-((2-бром-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-аминa;
- изучить реакционную способность атома углерода во 2-ом положении гетероцикла, влияние заместителей 5-го положения на реакционную способность атома углерода во 2-ом положении исследуемого гетероцикла;
- изучить зависимости свойств синтезированных соединений от состава, строения базовых молекул и наличия в ней функциональных групп;
- установить структуру производных 2-бром-5-тиоциан-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола и 5-((2-бром-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-аминa физико-химическими методами анализа;
- изучить влияние экзоциклических функциональных групп на биологическую активность 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола и его производных;

-установить характеристики фрагментных ионов производных 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола методом масс-спектрометрии с применением различных видов ионизации.

Научная новизна: синтезированы и модифицированы новые производные 5-((2-бром-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амин и его 2-алкил/ариламино- и 2-алкил/арилсульфид-производных;

-изучена реакция гетероциклизации тиоциановой группы 2-бром-5-тиоциан-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола с тиосемикарбазидом;

-синтезированы 2-алкиламино- и 2-алкилтиопроизводные 5-((2-бром-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов.

Прогноз биологической активности (*in silico*) синтезированных соединений показал, что 5-((2-бром-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амин и его 2-тиофенилпроизводные проявляют противотуберкулёзную активность.

Установлены условия протекания реакций нуклеофильного замещения в 5-((2-бром-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.

Изучены спектры ¹H- и ¹³C-ЯМР 5-((2-бром-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-аминов и их производных.

Практическая ценность диссертационной работы. Практическая значимость состоит в простоте исполнения, что значительно упрощает их дальнейшую техническую реализацию.

Синтезированные производные 2-бром-5-тиоциан-6-(4-бромфенил)-имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола 5-((2-бром-6-(4-бромфенил)-имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амин, могут быть использованы в качестве потенциальных объектов для создания биологически активных веществ (БАВ). Данные спектральных анализов производных 2-бром-5-тиоциан-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола и 5-((2-бром-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амин, можно использовать в качестве справочных материалов для идентификации структур азо- и серосодержащих гетероциклических соединений и определения экзоциклических функциональных групп в данных гетероциклах.

Основные положения диссертации опубликованы в журналах рекомендованных ВАК и изложены на Международных конференциях и получен малый патент.

Основные положения, выносимые на защиту.

- реакция циклизация 2-бром-6-(4-бромфенил)-5-тиоцианатимидазо[2,1-*b*]-[1,3,4] тиadiaзола (4) с тиосемикарбазидом;
- реакции ацилирования 2-NHR-производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиadiaзола;
- результаты исследования реакции нуклеофильного замещения атома брома, в 2-бром-5-тиоциан-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиadiaзола и 5-((2-бром-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиadiaзол-5-ил)тио)-1,3,4-тиadiaзол-2-амина;
- методы получения 2-алкил/ариламино- и 2-алкил/арилсульфидпроизводные данного цикла;
- анализ строения полученных веществ на основе данных ИК-, ¹H-, ¹³C-ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии;
- результаты исследования по оценке антибактериального потенциала *in vitro* водных растворов производных 5-((2-бром-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиadiaзол-5-ил)тио)-1,3,4-тиadiaзол-2-амина и его 2-алкил/ариламино- и 2-алкил/арилсульфидпроизводных по отношению к тест-культурам: *Pasteurella multocida*, *Salmonella dublin* и *Bac. antracis*, выделенных из животных, заболевших респираторными заболеваниями.

Достоверность и обоснованность полученных результатов.

Достоверность результатов подтверждается воспроизводимостью экспериментальных данных, встречными синтезами, а также методами ЯМР ¹H, ¹³C и ИК-спектроскопии.

Основные результаты отражены в 24 научных работах, в том числе в 10 статьях в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Мин-обрунауки РФ, получен малый патент и акт о внедрении.

Личный вклад автора. Диссертация представляет собой результаты исследований, выполненных автором, включающих разработку способов синтеза и экспериментов, описанных соединений в диссертации, обработке и анализе экспериментального материала, формулировании выводов работы, подготовке публикаций и апробации материалов работы.

Данные, полученные соискателем, являются новыми и завершенными, выводы сформулированы аргументировано. Основные положения диссертационной работы отражены в автореферате, а опубликованные труды, действительно, отражают основное содержание диссертации.

Зоидовой М.Т. сделана большой объем работы, результаты имеют как теоретическое, так практическое значение. Данные, полученные автором, без сомнения, составляют определенный вклад в органическую химию.

Автореферат диссертации написан научным языком и хорошо читается. По работе имеются следующие замечания:

1. В некоторых схемах приведены возможное протекание реакции, а также механизм исследуемых реакций, однако они не подтверждены экспериментальными данными (спектральными).
2. Автор утверждает что, реакция бромирования хорошо протекает в среде ледяной уксусной кислоты, однако схеме реакции указано, что реакция протекает также в среде льда. Какова роль льда в этой реакции?
3. Работа с точки зрения изложения материала в целом удовлетворительна, однако в тексте автореферата и диссертации встречаются технические и грамматические ошибки.

Возникшие замечания не снижают теоретическую и практическую значимость выполненной работы, не затрагивают достоверность заключений и выводов диссертации.

Заключение

Диссертационная работа **Зоидовой Муьтабар Толибджоновны** на тему: «Синтез и исследования некоторых свойств производных 2-бром-6-(4-бромфенил)-5-тиоцианатимидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола», представленную на соискание учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3–органическая, выполнена на высоком научном уровне, в рамках поставленных задач является законченной научно-квалификационной работой, а полученные результаты, без сомнения, достоверны. В целом, диссертационная работа Зоидовой М.Т. является значимым научным достижением, существенным вкладом в органическую химию гетероциклических соединений, надёжной научной основой для разработки новых способов синтеза труднодоступных гетероциклических соединений на основе производных 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола и 2-бром-6-(4-бромфенил)-5-тиоцианатимидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола.

По своему содержанию и объёму, актуальности, теоретической и практической значимости работа Зоидовой Муьтабар Толибджоновны отвечает критериям пунктов 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утверждённого Постановлением Правительства РФ от 28 августа 2017 г. № 1024, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а соискатель достоин присуждения ему искомой учёной степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3-органическая химия.

Диссертация, автореферат и отзыв обсуждены на заседании научно-исследовательского Института при ТНУ протокол №01 от 27.01.2023 г.

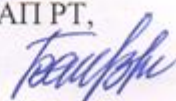
Отзыв составили:

Директор Научно-исследовательского института ТНУ доктор химических наук, профессор



Раджабзода С.И.

Доктор фармацевтических наук, академика АП РТ, профессор,



Бобизода Г.М.

Подписи Директора научно-исследовательского Института при ТНУ, д.и.х., профессора Раджабзода С.И. и д.б.н. и д.ф.н., академика Академии образования Таджикистана Бобизода Г.М.

Заверяю:

Начальник управления по кадрам и специальных работ научно-исследовательского Института при ТНУ



Рахматуллоева З.

Адрес: 734025, г. Душанбе, проспект Рудаки, 17

E-mail: nii-tnu@mail.ru Тел. (992-37) 223-19-24