

ОТЗЫВ
член-корреспондента АН РБ, доктора химических наук, профессора
Злотского Семена Соломоновича
на диссертационную работу
Рахмонова Рахмона Охоновича
на тему «Рециклизация производных 2-амино-1,3,4-тиадиазолов в
синтезе полиядерных гетероциклических соединений»
представленную на соискание ученой степени доктора химических наук
по специальности 1.4.3 - Органическая химия

В настоящее время, одной из актуальных проблем современной синтетической органической химии является разработка удобных способов синтеза новых классов органических соединений и разностороннее исследование их полезных свойств. В связи с этим, в последние годы особое внимание уделяется исследованиям, направленным на усовершенствование методов получения новых производных гетероциклических соединений, которые нашли широкое применение в практической медицине и технике. Химия гетероциклических соединений – одно из ведущих направлений органической химии. Гетероциклические соединения различной природы служат основой многих природных и синтетических биологически активных веществ, а также обладают целым рядом других полезных свойств.

Этот прогресс связан, прежде всего, с тем, что гетероциклические соединения различной природы служат основой многих природных и синтетических биологически активных веществ, а также обладают целым рядом других полезных свойств. Многие из них применяются как органические полупроводники, антиоксиданты, присадки к топливам и маслам, являются материалами для активных сред жидкостных лазеров, техническими и пищевыми красителями, консервантами и т.д. Наряду с большой практической значимостью гетероциклические соединения представляют теоретический интерес, как модели для изучения взаимосвязи

химических свойств соединений с их строением, а также для разработки новых методов органического синтеза.

В этой связи выполненная Рахмоновым Р.О. диссертационная работа, посвященная разработке и усовершенствованию существующих методов синтеза новых линейных производных гетероциклических соединений, изучению их физико-химических и биологических свойств, а также поиску областей практического их применения, является актуальной задачей.

Очень важным моментом в работе можно отметить, что автор впервые разработал методику синтеза новых гетероциклических производных 2-бром-6-*n*-бромфенилимидаzo-[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола и 2-R-5-оксо-5H-циклопентано[4,5-d][1,3,4]-тиадиазол[3,2-a]-пирамидина.

Диссертационная работа Рахмона Р. выполнена в соответствии с планом НИР лаборатории «Химия гетероциклических соединений» Института химии имени В.И. Никитина Академии наук Республики Таджикистан.

В связи с этим изучение химического превращения 2-бром-6-*n*-бромфенилимидаzo-[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола и 2-R-5-оксо-5H-циклопентано[4,5-d][1,3,4]-тиадиазол[3,2-a]-пирамидина, разработка простых и эффективных методов получения серии новых производных 2-бром-6-*n*-бромфенилимидаzo-[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола и 2-R-5-оксо-5H-циклопентано[4,5-d][1,3,4]-тиадиазол[3,2-a]-пирамидина остается актуальным и в настоящее время.

Целью настоящего исследования является:

- разработка методологии синтеза модифицированных различными заместителями ряда производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов и циклопентано [4,5-d][1,3,4]тиадиазол [3,2-a]-пирамидина;
- синтез новых соединений, дающих возможность переходить к высокоэффективным биологически активным веществам;

- расширение ассортимента полу продуктов тонкого органического синтеза, химических реагентов и веществ, обладающих ценным комплексом полезных свойств;
- изучение зависимостей свойств от состава, строения природы и местоположения заместителей в молекуле гетероциклов, что предопределяет целесообразность и необходимость систематического исследования производных и 2-бром-6-(*n*-бромфенил)имиазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола и 2-бром-5- оксо-5Н-цикlopентано[4,5-*d*][1,3,4]тиадиазол[3,2-*a*]-пирамидина;

В ходе исследования необходимо было решить следующие задачи:

- в зависимости от природы исходных соединений выбрать подходящие для функциональных групп реагентов; обозначить ограничения или преимущества того или иного метода с применением прогнозирования конечных продуктов; унифицировать химические реакции для повышения выхода целевых соединений и упрощения многостадийного синтеза;
- изучать строение образующихся модифицированных производных имидазо [2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов и выявить условия их образования;
- исследовать функционирование модифицированных производных имидазо [2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов;
- выработать общую методологию и концепцию целевого синтеза новых 2-бром-6-(*n*-бромфенил)имиазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов и 2-R-5-оксо-5Н-цикlopентано[4,5-*d*][1,3,4]-тиадиазол[3,2-*a*]-пирамидинов на основе химически модифицированных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов и цикlopентано[4,5-*d*][1,3,4]-тиадиазол [3,2-*a*]- пирамидина;

Научная новизна

Впервые методом ЯМР-спектроскопии доказано, что реакция 2-бром-6-*n*-бромфенилимиазо-[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола и 2-бром-5-оксо-5Н-цикlopентано-[4,5-*d*][1,3,4]-тиадиазол[3,2-*a*]-пирамидина с электрофильными и нуклеофильными реагентами протекает

региоспецифично, что позволило получить ряд амино- и сульфид-производных с высокими выходами и исследовать их химические свойства.

Усовершенствованы методы синтеза ряда производных 6-п-бромфенил-имиазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов при их взаимодействии с различными моно- и 5-оксо-5Н-циклопентано-[4,5-*d*][1,3,4]-тиадиазол[3,2-*a*]-пиrimидинами что позволило получать целевые продукты с высокими выходами.

Впервые методами ИК- и ЯМР ^1H и ^{13}C - спектроскопии доказано, что при ацилоровании N-((2-бром-6-п-бромфенилимиазо-[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол-5-ил)-метил)этиламина уксусным ангидридом вместо ожидаемого целевого продукта—N-этил-N-((2-бром-6-п-бромфенилимиазо-[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол-5-ил)метил) ацетамида образуется 3-бром-6-этил-5,10-диметил-6,7,7a12a-тетрагидро-5Н-[1,3,4]-тиадиа-золо[3,2:2,3]-имиазо[4,5-*c*]-бензо[*e*]-азепин-5-ол.

Методом ЯМР ^1H и ^{13}C - спектроскопии впервые детально исследовано строение продуктов взаимодействия 2-бром-6-п- бромфенилимиазо-[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола и 2-бром-5-оксо-5Н-циклопентано-[4,5-*d*][1,3,4]-тиадиазол[3,2-*a*]-пиrimидина и их 2-амино- и 2-сульфидпроизводных с широким кругом электрофильных и нуклеофильных реагентов.

Синтезировано и идентифицировано несколько десятков гетероциклических соединений, ранее не описанных в литературе. По данным скрининга среди вновь синтезированных соединений выявлены вещества, которые проявляют широкий спектр биологической активности.

Выявлено, что 2-RNH-производные-6-п-бромфенилимиазо-[2,1-*b*][1,3,4]- тиадиазол легко вступает в реакции ацилирования с уксусным ангидридом.

Разработана методология синтеза полифункциональных производных 2-бром-6-п-бромфенилимиазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола на основе ацилирования аминов оксилениеалкилипроизводных 6-п-

бромфенилимидазо-[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола и изучены их физико-химические свойства.

Установлено наличие антибактериального и противогрибкового потенциала *in-vitro* водных растворов производных 2-бром-6-п-бромфенилимидазо-[2,1-*b*] [1,3,4]-тиадиазола по отношению к следующим тест культурам: *Staphylococcus aureus* (ATCC6538), *Esherichiacolli* (ATCC 11229). *Candida albicans* (ATCC 10231).

Практическая значимость.

Разработаны методики синтеза 6-*n*-бромфенил-имидазо-[2,1-*b*] [1,3,4]-тиадиазола и 5Н-циклопентано-[4,5-*d*][1,3,4]-тиадиазол[3,2-*a*]-пиrimидина с различными функциональными группами;

Предложены методики синтеза 5Н-циклопентано-[4,5-*d*][1,3,4]-тиадиазол[3,2-*a*]-пиrimидина на основе циклопентанон-2 карбоновой кислоты;

Разработаны новые методы синтеза функционализированных гетеро кольцуимидазо-[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов с широким спектром их практического применения, прежде всего, как полупродуктов тонкого органического синтез и биологически активных веществ;

Найдены трехкомпонентные одновариантные методы синтеза конденсированных производных 5Н-циклопентано-[4,5-*d*][1,3,4]-тиадиазол[3,2-*a*]-пиrimидина на основе тиосемикарбазид, нитрил- и тиоциан- производных ароматического ряда с этиловым эфиром циклопентанон-2 карбоновой кислоты;

Разработаны универсальные методики синтеза разнообразных гетероконденсированных систем на основе взаимодействия 2-бром-6-*n*- бромфенилимидазо-[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола, 2-амино-и 2-сульфидпроизводных 6-п-бром-фенилимидазо-[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола и 5Н-циклопентано-[4,5-*d*][1,3,4]-тиадиазолов, которые открывают широкие возможности для исследования их биологической активности;

Найдены новые реакции ацилирования N-((2-бром-6-п-бромфенилимиазо-[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол-5-ил)-метил)этиламина имидазольного цикла до N-этил-N-((2-бром-6-п-бромфенилимиазо-[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол-5-ил)метил) ацетамида, которые сопровождающаяся образованием 3-бром-6-этил-5,10-диметил-6,7,7а12а-тетрагидро-5Н-[1,3,4]тиадиазоло-[3,2-*a*;2,3]-имиазо[4,5с]-бензо[е]азепин-5-ола;

Среди гетероциклов имидазол[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазольного ряда найдены новые биологических активнее вещества, обладающий антимикробной противогрибковой активностью;

Найденные биологические свойства производных имидазол[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов позволяют рассматривать данные соединения в качестве компонентов химиотерапевтических материалов;

Выявлена высокая селективность антимикробных и противогрибковых производных имидазол[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов по отношению к золотистым стафилококкам и *Condida albicans*.

На защиту выносятся следующие положения:

Методы синтеза 2-бром-6-*p*-бромфенилимиазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола и 2-бромо-5-оксо-5Н-цикlopентано[4,5-*d*][1,3,4]-тиадиазоло[3,2-*a*]-пирамидина;

Способы модификации 2-бром-6-*p*-бромфенилимиазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола и 2-бромо-5-оксо-5Н-цикlopентано[4,5-*d*][1,3,4]-тиадиазоло[3,2-*a*]-пирамидина функционализацией мостиковых гетероатомов посредством их окисления и ацилирования, а также введением внутрималекулярных мостиков в составе гетероциклов;

Влияние заместителей 2,5 и 6-го положений имидазо-тиадиазольного фрагмента данных гетероциклов на распределение электронной плотности, при котором происходят изменения в интенсивности некоторых пиков данных соединений.

Образование 3-бром-6-этил-5,10-диметил-6,7,7a12a-тетрагидро-5Н-[1,3,4]-тиадиазоло-[3,2,:2,3]имидаzo[4,5с]-бензо[е]азепин-5-ола ацилированием N-((2-бром-6-п-бромфенилимидаzo[2,1-b][1,3,4]-тиадиазол-5-ил)метил) этиламина путем внутримолекулярной электрофильной атаки продукта в о-положение 6-п-броменильной группе;

Проявление значительной бактериостатической и бактерицидной активности производных 6-п-бромфенилимидаzo[2,1-b][1,3,4]-тиадиазола по отношению к золотистым стафилококкам.

Полученные в рамках данной диссертационной работы результаты, сформулированные на их основе выводы и положения, выносимые на защиту являются новым крупным научным достижением в органической химии макроциклических соединений которое заключается в создании методов синтеза конденсированных би- и трициклических конденсированных имидазол[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолов и 1,3,4-тиадиазола[3,2-а]пиrimидинов, и выявлении особенностей их структуры и биологических свойств.

Настоящая работа состоит из введения, трёх глав, выводов и списка цитированной литературы и изложена на 276 страницах компьютерного набора. Список литературы включает 162 наименования. Работа иллюстрирована 41 рисунком и содержит 37 таблиц.

Во введении работы Р.Рахмонова, на достаточно хорошем уровне обоснована актуальность выбранной диссертационной темы, четко сформулированы цели и задачи исследования, также отражены научная и практическая значимость работы. В главе «Выводы» кратко обобщены итоги исследования.

Научная новизна рассматриваемой диссертационной работы, прежде всего заключается в разработке методом синтеза нового перспективного направления органического синтеза, заключающегося в получении полифункциональных ароматических и гетероциклических соединений из тиолов и гетерофеноклоаминов. Процесс разработки методик синтеза новых соединений требует от исследователя не только достаточно высокого уровня

навыков экспериментальной работы, но и хорошего знания теоретических основ органической химии. Исходя из диссертации и автореферата, можно сделать вывод, что эти два качества являются характерными для автора рассматриваемой диссертационной работы.

В целом экспериментальная работа «Синтез, структура и биологическая активность производных 2-бром-6-п-бромфенилимидаzo [2,1-b][1,3,4]-тиадиазола-и 2-бромо-5-оксо-5Н-цикlopентано [4,5-d][1,3,4]-тиадиазоло [3,2-а]-пиrimидина и продуктов их химического превращения», выполненным соискателем Рахмоновым Р. производит хорошее впечатление; поставленные задачи решены ,эксперимент трудоёмок, обширен и выполнен на современном уровне. Соискатель изучил и осмыслил литературу по теме, разносторонно и правильно оценил результаты эксперимента.

Следует отметить, что основные результаты диссертационной работы прошли апробацию на республиканских и региональных конференциях и опубликованы в профильных научных журналах, в том числе рекомендованных ВАК РФ.

По представленной работе можно сделать следующие замечания:

1. В работе встречается ряд грамматических и стилистических ошибок, (стр. 36, 82, 87, 88 и др.).
2. Обзор литературы занимает значительный объём по отношению ко всей диссертации и поэтому желательно сократить его.
3. Для доказательства синтезированных веществ следует использовать метод элементного анализа.
4. В работе встречается ряд неточностей например: на стр. 56, табл.№4 выход продукта №21 равен 84% а в тексте – 65,6 % и др.
5. Экспериментальная часть диссертации описана достаточно кратко. Следует привести методики синтеза 2,5-дибромо-6-п-бромфенилимидаzo [2.1-b]-[1,3,4] тиадиазолов.

6. Автор приводит данные о противомикробных и физиологических действиях синтезированных соединений, однако полученные вещества можно было бы изучить также на биоцидное (бактерицидное, фунгицидное) действие, что явилось бы хорошей платформой для внедрения полученных результатов в фармакологической области.

7. В диссертации стр. 76 в разделе «Практическая значимость работы» указано, что некоторые синтезированные соединения обладают противомикробной активностью. Однако, в диссертации нет актов экспертизы, подтверждающих результаты биологических испытаний.

8. В раздел «Приложение» следует добавить акт о внедрении в учебный процесс.

Отмеченные недостатки не снижают качества исследований и не влияют на основные результаты диссертации и носят рекомендательный характер.

Заключение

Работа выполнена на современном уровне. Автором лично или при его непосредственном участии, получены, обработаны и анализированы экспериментальные результаты, сформулированы конкретные и общие итоги работы.

Диссертация написана четко и профессионально, приведенные в ней рисунки и таблицы позволяют глубже и нагляднее ознакомиться с обсуждаемыми результатами. Настоящая работа соответствует паспорту специальности 1.4.3.- Органическая химия.

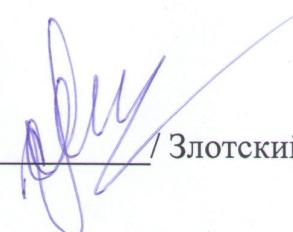
Сведения об опубликованных соискателем работах, в которых изложены основные научные результаты диссертации, достоверны, цитирование оформлено корректно, ссылки на авторов и соавторов оформлены в соответствии с критериями, установленными ВАК РФ.

Диссертационная работа соискателя по объему, теоретической и практической значимости, новизне, отвечает всем требованиям «Положения о порядке присуждения ученых степеней» ВАК РФ. Данная работа является

полным и законченным трудом и соответствует требованиям докторским диссертациям по специальности 1.4.3.- Органическая химия.

Официальный оппонент:

Заведующий кафедрой «Общая, аналитическая и прикладная химия»
ФГБОУ ВО «Уфимский государственный
нефтяной технический университет»,
доктор химических наук (02.00.03 – Органическая химия),
профессор, член-корр. АН РБ
Злотский Семен Соломонович
Почтовый адрес: 450064, Россия, Республика Башкортостан,
г.Уфа, ул. Космонавтов, д. 1
Тел: +7347 258 60 09
E-mail: nocturne@mail.ru



Злотский С.С.

Подпись Злотского С.С. заверяю:
Проректор по научной
и инновационной работе
ФГБОУ ВО «УГНТУ»



/ Ибрагимов И.Г.

24.04.23