

**ОТЗЫВ**  
официального оппонента на диссертационную работу  
**Рахмонова Рахмона Охоновича,**

выполненную на тему «Рециклизация 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

Одним из интенсивно развивающихся направлений органической химии является синтез гетероциклических соединений, потенциально обладающих биологической активностью и практически значимыми фармакологическими свойствами, которое находит применение в решение важной проблемы - создание высокоэффективных и безопасных лекарственных средств. В связи с этим актуальным является создание новых методов синтеза функционализированных и способных к дальнейшей модификации соединений, включающих в свою структуру фармакофорные группы.

Перспективными в этом плане являются производные имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола и тиадиазоло[3,2-*a*]пиrimидина, проявляющие широкий спектр биологической активности.

Представленная на отзыв диссертационная работа посвящена разработке и обоснованию методологии синтеза новых практически значимых фармакологических веществ на их основе. Весьма привлекательной выглядит стратегия развития такого химического направления, в котором возможности построения сложного гетероциклического остова были дополнены возможностью декорирования его набором необходимых заместителей, и функциональных групп. Это открывает новые перспективы фармакологического использования целевых продуктов или позволяет проводить различные модификации, поэтому представляет интерес не только как пример фундаментального исследования в органической химии, но и имеет практическое значение в поиске новых соединений, обладающих потенциальной биологической активностью, для создания высокоэффективных и безопасных лекарственных средств. В связи

с высказанным, диссертационная работа Рахмонова Рахмана Охоновича является **актуальной** как с научной, так и с практической точек зрения.

Работа построена традиционно, она содержит все необходимые главы, полностью отражающие ее содержание: введение, литературный обзор, обсуждение результатов, включающее результаты биологических испытаний, экспериментальную часть, список литературы, выводы и приложения.

Во **введении** обоснована актуальность работы, показана степень её разработанности, сформулированы цель и задачи исследования, отражена научная новизна, практическая значимость работы, представлена методология исследования, описан личный вклад автора, сформулированы положения, выносимые на защиту, приведены данные об аprobации результатов работы и информация о публикациях по теме диссертации.

В **первой** и во **второй** главах представлен обзор литературы, в котором рассмотрены подходы к синтезу производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов и тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, используемые методы доказательства структуры данных классов, их известные химические превращения, возможные пути практического применения. Обзор построен логично, последовательно, дает представление о том, что сделано в данной области ранее. В конце литературного обзора сделан вывод, подытоживающий достигнутое ранее, указывающий на имеющиеся ограничения, ожидаемые перспективы, что позволило диссидентанту определиться с выбором научного направления и постановкой задачи.

В **третьей главе** обсуждаются результаты собственных исследований, которые содержат необходимые для диссертационной работы сведения, соответствующие критериям научной новизны и практической значимости.

Основные научные достижения данной диссертации кратко могут быть представлены следующим образом. Автором предложены методики и осуществлен синтез 2-бром-6-(*n*-бром/йодфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов, проведена функционализация данной конденсированной гетероциклической системы по 5 положению при помощи реакций: бромирования, тиоционирования, аминометилирования,

формирования, галогенметилирования. Доказано региоселективное протекание реакции в предложенных условиях. Приведенное количество примеров подтверждает воспроизведимость методик.

Разработан метод синтеза производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов, содержащих гидразиновый фрагмент во втором положении, за счет которого возможна дальнейшая функционализация и расширение круга потенциально практически значимых соединений.

Показана возможность образования в реакциях 2-бром- и 2,5-дибром-6-(*n*-бром/йодфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов с первичными алифатическими и вторичными алкил- и гетариламинами 2-RN-6-(*n*-бром/йодфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов, установлено, что ацилирование последних протекает по аминогруппе.

Впервые обнаружено, что ацилирование производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов, содержащих в 5 положении гетероцикла – CH<sub>2</sub>-NH-R группу приводит к образованию замещенных 6*H*-[1,3,4]тиадиазоло[2',3':2,3]имидаzo[4,5-с]бензо[е]азепина.

Раскрыты возможности использования 2-алкилтио-5-амино- и 2-амино-5-алкилтиоалкилен-1,3,4-тиадиазола в синтезе 2-алкилтио- и 2-алкилтиоалкилен- 6-(*n*-бромуфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов, а также разработаны подходы к синтезу последних путем замещения брома во втором положении 2-бром-6-(*n*-брому/йодфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов серосодержащими нуклеофильными реагентами.

Изучены реакции окисления сульфидпроизводных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов.

Разработаны эффективные подходы к синтезу 2-бром-, 2-фенил-, 2-фенилтио-, 2-алкилтиоалкил-7,8-дигидроцикlopентан[*d*][1,3,4]тиадиазоло[3,2-*a*]пиrimидин-5(6*H*)-онов.

Все синтезированные соединения охарактеризованы необходимым набором физико-химических и спектральных данных (температура плавления, элементный анализ, ИК-спектрометрия, ЯМР <sup>1</sup>H- и ЯМР <sup>13</sup>C спектроскопия, масс-спектрометрия), изучено и доказано влияние введения функциональных групп в конденсированную систему имидазо[2,1-

b][1,3,4]тиадиазола на спектральные характеристики, полученные данные грамотно проанализированы, обобщены и дополняют имеющиеся в литературе сведения о строении данного класса соединений.

Результаты биологических испытаний ряда синтезированных соединений на антимикробную активность, а также исследования взаимодействия производных тиадиазола методом молекулярного докинга с молекулярной мишенью – CmaA1 для прогнозирования противотуберкулезной активности обсуждаются в **пятой главе** и не оставили никаких сомнений в практической ценности диссертационной работы Рахмонова Р.О. Установлено, что производные имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов обладают антимикробной активностью. Выявлены перспективные вещества, у которых целесообразны дальнейшие фармакологические испытания.

**Шестая глава** содержит описание используемого оборудования, разработанных методик и синтетических подходов.

Основные результаты диссертации дополняют имеющиеся теоретические представления в органической химии о синтезе функционализированных тиадиазолов, их реакционной способности и путях практического применения и представляют интерес для исследователей в области химии гетероциклических соединений, а также для организаций, работающих в области синтеза биологически активных веществ.

**Выводы**, сделанные в конце работы, соответствуют полученным результатам и базируются на большом объеме экспериментального материала.

**Обоснованность и достоверность научных выводов и положений**, сформулированных автором, подтверждается адекватностью выбора методов исследования, грамотным планированием, достаточным объемом экспериментальных данных, полученных с использованием широкого набора современных приборов, и их анализом. **Достоверность полученных результатов не вызывает сомнений**. Теоретические и практические выводы диссертационной работы не противоречат основным теоретическим

представлениям органической химии. Выводы диссертации доказательны, обоснованы, достоверны.

В **приложения** вынесены копия малого патента Республики Таджикистан на изобретение, а также акты, подтверждающие экспериментальное изучение антибактериальной активности ряда полученных соединений.

Диссертационное исследование выполнено на высоком современном теоретическом и экспериментальном уровне и вносит существенный вклад в химию производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов и тиадиазоло[3,2-*a*]пиrimидинов.

Рассмотрев диссертацию, можно отметить завершенность исследования и успешное решение основной цели работы и поставленных задач на достаточно высоком научном уровне. Рукопись и автореферат диссертации оформлены в соответствии с требованиями ВАК. Материал изложен ясным и грамотным языком, аккуратно оформлен.

Диссертационная работа Раҳмонова Раҳмона Оҳоновича соответствует **критериям, установленным Положением о присуждении ученых степеней** (п.п. 9-11, 13, 14) и паспорту специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Диссертация обладает внутренним единством, содержит новые научные результаты и положения, выдвигаемые для публичной защиты, и свидетельствует о личном вкладе автора диссертации в науку.

Основные научные результаты диссертации опубликованы в рецензируемых научных изданиях. По материалам диссертационной работы опубликовано 87 работ в соавторстве, из них 3 монографии, 18 статей в журналах, входящих в Перечень рецензируемых научных изданий и входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, а также 60 тезисов на конференциях различного уровня, получен 1 малый патент РТ.

Автореферат диссертации соответствует содержанию диссертации и раскрывает её основные положения.

Несмотря на общее положительное впечатление, при подробном ознакомлении с материалами диссертации и автореферата возникли некоторые **замечания и вопросы**:

1. В файле диссертации во введении отсутствуют разделы «Теоретическая значимость работы», «Достоверность научных положений», не уточнено, сколько всего новых соединений получено автором, названия разделов в оглавлении в ряде случаев не совпадает с тем, что по тексту (3.2.4; 3.3.1; 3.3.2)?
2. В некоторых схемах литературного обзора отсутствует информация о продолжительности реакции, условиях, выходах, количестве примеров, расшифровки радикалов, что не позволяет в полной мере оценить синтетическое значение обсуждаемых превращений, не сказано о преимуществах и недостатках тех или иных методов.
3. В ряде рисунков ЯМР  $^1\text{H}$  спектров (Глава 3) нет интегральных интенсивностей сигналов протонов, что затрудняет их анализ.
4. Какова степень чистоты выделенных соединений? На некоторых рисунках ЯМР  $^1\text{H}$  спектров видны дополнительные пики.
5. На стр. 113 обозначенные условия реакции автор считает оптимальными, но, к сожалению, не приводит данные по оптимизации.
6. На схеме 10 автореферата представлена реакция получения соединения 29, которое образуется с выходом 54%. Не предпринимались ли попытки автором идентифицировать побочные продукты этой реакции, чтобы подтвердить предложенный химизм, представленный на схеме.
7. Содержание таблиц 2, 5, 6, 7, 8 дублируется в экспериментальной части (Глава 6), а значения химических сдвигов углеродов в ЯМР  $^{13}\text{C}$  спектрах некоторых соединений (например, таблица 3) отличаются от тех, которые приведены в экспериментальной части.
8. В главе 6 присутствуют ошибки в брутто-формулах (11a, 14b, 33, 44, 46, 56, 61, 62), опечатки в структурных формулах соединений (10b, 11b, 29, 41, 52, 58), данные элементного анализа (Найдено, % ; Вычислено, %) в ряде

случаев перепутаны (4, 5, 13а, 16б, 23), в некоторых случаях приведено неполное описание ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  спектров, нет значений КССВ.

9. На мой взгляд, автором использованы неудачные выражения, например, соединения хорошо растворяющиеся в большинстве органических растворителей, вещества образуются с хорошими выходами, в спиртовой среде, реакция взаимодействия и другие ..... , лучше перечислить названия растворителей, указать интервал выходов с %, конкретно указывать название растворителя и т.д.

10. Поясните, почему выбрали противотуберкулезную активность для исследования молекулярным докингом, если экспериментально проводили исследования противомикробной активности полученных Вами соединений?

11. Каким образом Вы связываете противотуберкулезную активность и значения докинга. Молекулярный докинг – это взаимодействие с ферментом, а не биологическая активность? Из каких соображений при выполнении работы было принято решение о связи противотуберкулёзной активности и значения докинга? Каким образом Вы можете объяснить значение докинга в ккал/моль? Какую скоринговую функцию использовали в исследовании?

12. В заключении главы 5.4. не очень понятен сделанный Вами вывод: исследования *in silico* показывает, что большинство исследуемых молекул производных тиадиазола (24 и 42) в разной степени обладают противотуберкулёзной активностью по сравнению с тиоацетазоном. Как Вы можете охарактеризовать, сделанный вывод и на чём он основан?

13. На основе, каких критериев был осуществлен выбор молекулярной мишени СmaA1 (синтаза циклопропанниколовой кислоты 1) для проведения молекулярного докинга?

14. При проведении исследования методом молекулярного докинга, какой источник молекулы фермента Вы использовали?

15. В описании молекулярного докинга в главе 5.4. нет названия программы с помощью, которой проводили молекулярный докинг, приведено только программное обеспечение Discovery Studio Visualizer,

которое используется в основном для визуализации полученных результатов, а не для молекулярного докинга. Какую программу или может быть онлайн-сервис, Вы использовали для проведения молекулярного докинга?

16. Мне не очень понятно Ваше утверждение, приведенное в главе 5.4, что использование онлайн-базы данных MCULE, с наибольшей вероятностью обеспечивает молекулярный докинг, так как онлайн-база данных MCULE содержит только формулы соединений-лидеров (хитов). Каким образом Вы можете объяснить взаимосвязь между использованием базы данных и обеспечением молекулярного докинга с наибольшей вероятностью?

17. В выводе 13 указано, что изучены бактериостатическая и бактерицидная активность ряда полученных соединений, каким образом был подтвержден механизм антимикробного действия?

18. В списке литературы отсутствуют выходные данные источника 116, а под номером 124 указано два источника.

Указанные вопросы и замечания не имеют принципиального значения и не снижают научной ценности проведенных исследований и достоинств диссертационной работы.

### **Заключение**

Диссертационная работа Рахмонова Рахмона Охоновича «Рециклизация 2-амино-1,3,4-тиадиазолов в синтезе полиядерных гетероциклических соединений» является завершенной, научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как научное достижение в области органической химии. В работе была поставлена и полностью выполнена задача разработки новых возможностей в синтетической химии имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов и тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидинов.

По актуальности и научной новизне, теоретической и практической значимости, уровню опубликованности и степени апробации, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа

Рахмонова Рахмона Охоновича отвечает критериям, установленным пунктами 9-14 Постановления Правительства РФ от 24.09.2013 г. № 842 (ред. от 26.01.2023) «О порядке присуждения ученых степеней» (вместе с «Положением о присуждении ученых степеней») предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а её автор заслуживает присуждения ему ученой степени доктора химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

Заведующий кафедрой фармацевтической химии  
федерального государственного бюджетного образовательного  
учреждения высшего образования «Пермская государственная  
фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской  
Федерации,

614990, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2

Тел.: 8 (342) 282-58-67, e-mail: [tanyapgfa@yandex.ru](mailto:tanyapgfa@yandex.ru)

доктор химических наук (02.00.03 - Органическая химия),

доцент

Замараева Татьяна Михайловна



30.03

