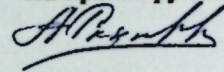


2023-23

На правах рукописи



РАХМОНОВ РАХМОН ОХОНОВИЧ

**РЕЦИКЛИЗАЦИЯ 2-АМИНО-1,3,4-ТИАДИАЗОЛОВ
В СИНТЕЗЕ ПОЛИЯДЕРНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ**

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
доктора химических наук

Специальность: 1.4.3 – органическая химия

Научный консультант: доктор
химических наук, профессор
Ходжибаев Юлдош

Душанбе-2023

Работа выполнена в лаборатории химии гетероциклических соединений ГНУ «Институт химии имени В.И. Никитина Национальной академии наук Таджикистана».

Научный консультант: доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории химии гетероциклических соединений ГНУ «Институт химии имени В.И. Никитина Национальной академии наук Таджикистана»
Ходжибаев Юлдош

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор, член-корреспондент АН Республики Башкортостана, академик Международной академии образования, Заслуженный деятель науки РБ
Злотский Семен Соломонович,

доктор химических наук, профессор, заведующей кафедрой фармацевтической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Замараева Татьяна Михайловна,

доктор химических наук, профессор, член-корреспондент Российской академии Естествознания, заместитель директора по научной работе НИИ фармакология, заведующий лабораторией синтеза противовирусных средств ВолГМУ Озеров Александр Александрович

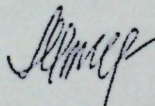
Ведущая организация: Научно-исследовательский Институт Таджикского национального университета

Защита состоится: «15» мая 2023 года в 11:00 на заседании диссертационного совета 73.1.002.03 при ГНУ «Институт химии имени В.И. Никитина НАН Таджикистана» по адресу: 734063, Республика Таджикистан, г. Душанбе, ул. Айни, 299/2, E-mail: dissiovet@ikai.tj

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ГНУ «Институт химии имени В.И. Никитина НАН Таджикистана» www.chemistry.tj

Автореферат разослан "14" 04 2023 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета,
к.х.н.



Норова М.Т.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Интерес к химии гетероциклических соединений объясняется, прежде всего, тем, что они являются удобными объектами для изучения взаимного влияния атомов и групп. Кроме того, гетероциклы по своему значению занимают одно из ведущих мест среди уже известных биологически активных веществ синтетического и природного происхождения.

С точки зрения теоретической органической химии актуальность диссертационной работы обусловлена тем, что в последние годы ускоренными темпами развиваются области органической химии, связанные с созданием и изучением свойств биологически активных веществ и лекарственных препаратов. Эти вопросы в диссертационной работе рассматриваются в главе 5.

Объектом исследования настоящей работы выбраны производные 6-(*n*-бром/йодофенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола и 7,8-дигидроциклопентан[*d*]-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5(6*n*)-она и их конденсированные аналоги, которые имеют широкие синтетические возможности, что открывает перспективность использования новых лекарственных препаратов. За последние годы появились данные, свидетельствующие о том, что производные 6-(*n*-бром/йодофенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола и 7,8-дигидроциклопентан[*d*]-[1,3,4]тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5(6*n*)-она обладают противотуберкулезной, противоопухолевой, противосудорожной, антидепрессантной, антиоксидантной, радиозащитной и антигистаминной активностью. Выбор такого направления работы вызван необходимостью дополнения имеющихся в литературе сведений, касающихся некоторых аспектов теоретической органической химии, включающих реакции нуклеофильного и электрофильного замещения, в том числе реакции аллиминирования в условиях реакции Манниха и ацилирования.

Первичными скрининговыми испытаниями показано, что производные 6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола и 7,8-дигидроциклопентан[*d*][1,3,4]-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5(6*n*)-она могут представлять интерес, как препараты с антибактериальной и противогрибковой активностью.

Особый интерес представляют пятичленные гетероциклы с тремя гетероатомами - 1,3,4-тиадиазолы, а также их конденсированные производные - имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола и 1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидина. Эти соединения обладают широким спектром физиологической активности: анальгетической, сосудорасширяющей, противоопухолевой, бактерицидной, оказывают успокаивающее действие и т.д. Они используются, как высокоэффективные добавки к фитоматериалам, проявляют фунгицидные, инсектицидные и гербицидные свойства.

Наличие в структуре тиадиазолов нуклеофильных центров открывает широкие возможности использования этих соединений в синтезе новых производных, в

которых, в зависимости от природы атакующего реагента и условий реакции, в роли нуклеофильного центра выступает атом серы или же атом азота гетероцикла, а также оба атома становятся реакционными центрами.

Целью настоящего исследования является:

- разработка методологии синтеза модифицированных различными заместителями ряда производных 6-(*n*-бром/йодофенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола и 7,8-дигидроциклопентан[*d*][1,3,4]-тиадиазоло[3,2-*a*]-пиримидин-5-(6H)-она;

- синтез новых соединений, дающих возможность переходить к эффективным биологически активным веществам;

- расширение ассортимента полупродуктов тонкого органического синтеза, химических реактивов 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 2-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола, 2-бром-6-(*n*-йодофенил)имидазо[2,1-*b*]-[1,3,4]-тиадиазола и 2-*R*-7,8-дигидроциклопентан[*d*][1,3,4]-тиадиазоло[3,2-*a*]-пиримидин-5(6H)-она.

В ходе исследования решались следующие задачи:

- в зависимости от природы исходных соединений выбрать подходящие для функциональных групп реагенты; обозначить ограничения или преимущества того или иного метода синтеза с применением прогнозирования конечных продуктов; унифицировать химические реакции для повышения выхода целевых соединений и упрощения многостадийного синтеза;

- изучить строение образующихся модифицированных производных 2-бром-6-(*n*-бром/йодофенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола 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 модификаций 2-бром-6-(*n*-бром/йодофенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола и 2-*R*-7,8-дигидроциклопентан[*d*][1,3,4]-тиадиазоло[3,2-*a*]-пиримидин-5(6H)-она на основе химически модифицированных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола и циклопентан[4,5-*d*][1,3,4]-тиадиазоло[3,2-*a*]-пиримидина;

- изыскать пути практического применения полученных соединений.

Научная новизна.

Впервые методом ЯМР-спектроскопии доказано, что реакции 2-бром-, 2,5-дибром-6-(*n*-бром/йодофенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола и 2-бromo-7,8-дигидроциклопентан[*d*][1,3,4]-тиадиазоло[3,2-*a*]-пиримидин-5(6H)-она с электрофильными и нуклеофильными реагентами протекают региоспецифично, что позволяет получить ряд амино- и сульфидных производных с высокими выходами, а также исследованы химические свойства полученных соединений.

Усовершенствованы методы синтеза ряда производных 6-(*n*-бром/йодофенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов при их взаимодействии с различными моно- и бинуклеофильными реагентами, что позволило получать целевые продукты с высокими выходами.

Впервые методом ИК- и ЯМР ¹H, ¹³C-спектроскопии и элементного анализа доказано, что при ацилировании *N*-((2-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол-5-ил)метил)этиламина уксусным ангидридом вместо ожидаемого целевого продукта - *N*-этил-*N*-((2-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол-5-ил)-метил)ацетамида образуется 3,10-дибром-6-этил-5-метил-6H-[1,3,4]-тиадиазоло[2',3':2,3]имидазо[4,5-*c*]бензо-[*e*]-азепин.

Методом ЯМР-спектроскопии ¹³C, ¹H и элементным анализом впервые исследовано строение продуктов взаимодействия 2-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола и 2-*R*-7,8-дигидроциклопентан[*d*]-[1,3,4]-тиадиазоло[3,2-*a*]-пиримидин-5(6H)-она и их 2-амино- и 2-сульфидпроизводных с широким кругом электрофильных и нуклеофильных реагентов.

Синтезированы и идентифицированы 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-*R*-NH-производные 6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов легко вступают в реакции ацилирования с уксусным ангидридом.

Разработана методология синтеза полифункциональных производных 6-(*n*-бром/фенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола на основе ацилирования аминов, окисления алкилтио- и алкилтиоалкилпроизводных 6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола, а также изучены их физико-химические свойства.

Установлены антибактериальный и противогрибковый потенциалы *in vitro* водных растворов производных 6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола в отношении следующих тест-культур: *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Escherichia coli* (ATCC 11229), *Candida albicans* (ATCC 10231).

Практическая значимость. Разработаны новые методики синтеза 6-(*n*-бром/йодофенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола и 7,8-дигидроциклопентан[*d*]-[1,3,4]-тиадиазоло[3,2-*a*]-пиримидин-5(6H)-она с различными функциональными

группами. Полученные результаты представляют практический интерес для теоретической органической химии.

Среди синтезированных соединений выявлены значительные антимикробные и противогрибковые свойства. Методом тестирования *in vitro* установлено, что ряд веществ обладает умеренным бактерицидным и противогрибковым действием по отношению к золотистым стафилококкам и *Candida albicans*.

Выявленные биологические свойства производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов могут позволить рассматривать данные соединения в качестве компонентов химиотерапевтических материалов.

Основные положения, выносимые на защиту.

- методы синтеза 2-бром-6-(*n*-бром/йодофенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола и 2-бром-7,8-дигидроциклопента[*d*][1,3,4]тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5(6H)-она;

- способы модификации 2-бром-6-(*n*-бром/йодофенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола и 2-бром-7,8-дигидроциклопента[*d*][1,3,4]тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5(6H)-она путём функционализации нуклеофильных и электрофильных агентов и посредством их окисления и ацилирования сульфид- и аминопроизводных данных гетероциклов;

- синтез *N*-((2-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)метил)алкиламина с использованием реакции Манниха;

- влияние заместителей 2, 5 и 6-го положений 2,5-замещённых 6-(*n*-бром/йодофенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола обуславливает такое распределение электронной плотности, при котором происходят изменения в интенсивности некоторых пиков имидазо-тиадиазольного кольца;

- синтез 3,10-дибром-6-этил-5-метил-6H-[1,3,4]тиадиазоло[2',3':2,3]-имидазо[4,5-*c*]бензо[*e*]азепина ацилированием *N*-((2-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)метил)этиламина путём внутримолекулярной электрофильной атаки на промежуточный продукт в *o*-положении 6-*пара*-бромфенильной группы;

- проявление значительной бактериостатической и бактерицидной активностей производными 6-(*n*-бромфенил)имидазо[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 научным достижением в органической химии макроциклических соединений, которое заключается в создании методов синтеза конденсированных би- и трициклических конденсированных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов и 1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, выявлении особенностей их структуры и биологических свойств.

Степень достоверности и апробация работы. При выполнении данного исследования было синтезировано 61 соединение с практической ценностью, ранее не описанных в литературных источниках, достоверность строения и чистота которых подтверждается экспериментальными данными, встречным синтезом с производительностью и повторностью, а также методами ЯМР, ¹H, ЯМР ¹³C, ИК-, масс-спектроскопии и данными элементного анализа, а также проведением ряда работ по определению биологической активности синтезированных соединений.

Результаты работы апробированы на республиканских и международных научных конференциях, в том числе представлены в виде устных и стендовых докладов на II Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2017), V Всероссийской с международным участием конференции по органической химии (Владикавказ, 2018).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 28 статей в российских и международных научных журналах, рекомендованных ВАК РФ, и рецензируемых и индексируемых в признанных международных системах цитирования Web of Science и Scopus, 42 тезиса докладов на республиканских, российских и международных конференциях, 3 монографии, получены 2 малых патента и 2 акта об испытании полученных результатов.

Личный вклад автора заключается в постановке темы исследования, формулировании цели и задач исследования, разработке подходов к их решению, проведении интерпретации и обобщения полученных результатов, формулировании выводов. Все включённые в диссертацию результаты получены либо автором самостоятельно, либо при его непосредственном участии на всех этапах исследования: проведении синтезов, обработке результатов, доказательстве структуры соединений, написании и оформлении публикаций. Работа выполнена в соответствии с планом НИР Института химии им. В.И. Никитина Национальной академии наук Таджикистана «Синтез, исследование физико-химических и биологических свойств производных имидазотиадиазолов, бензотиафенов и выделение их аналогов из сернистой нефти Республики Таджикистан» (ГР 0116ТJ005 от 30 марта 2016 г.).

Структура и объём диссертации. Содержание работы изложено на 346 страницах, включает 13 таблиц и 48 рисунков, состоит из литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной биологической части, экспериментальной химической части, выводов, списка литературы (302 наименования).

Работа выполнена в лаборатории химии гетероциклических соединений Института химии им. В. И. Никитина Национальной академии наук Таджикистана.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении 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, затрагивающих основные подходы к синтезу с использованием 2-амино-5-бром-1,3,4-тиадиазола с *para*-бромфенила бромистого на основе реакции циклизации. Кроме того, в этой главе 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 представлен анализ и обобщение научных публикаций, касающихся основных подходов к синтезу производных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]-пиримидинов. Кроме того, в этой главе приведено описание химических свойств производных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидинов, изучены теоретические основы реакций замещения и приведены механизмы этих реакций.

В третьей главе обсуждены результаты исследования, касающиеся разработки основных направлений синтеза производных 2-бром-6-(*n*-бром/йодофенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола, а также описаны установления структуры производных данного цикла современными физико-химическими методами.

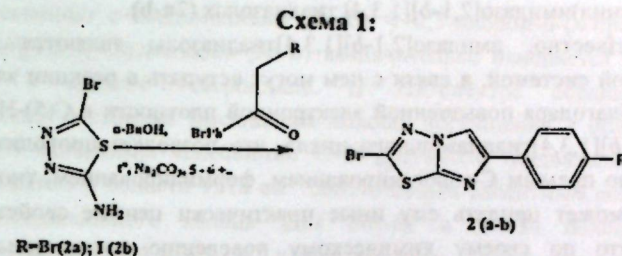
В четвертой главе представлены результаты исследования антимикробной активности производных 2-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола.

В пятой главе обсуждаются собственные экспериментальные данные по разработке основных направлений синтеза производных 2-бром-6-(*n*-бром/йодофенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола и 2-бром-7,8-дигидроциклопента[*d*][1,3,4]-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5(6H)-она, а также описаны противомикробные и противотуберкулёзные эффекты производных 6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола.

1. Синтез и установление строения 2-бром-6-(*n*-бром/йодофенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола (2-3)

В ходе работы проведены исследования реакции 2-амино-5-бром-1,3,4-тиадиазола (1) с *n*-бром/йодофенилбромидом. Реакцию циклизации проводили в среде *n*-бутанола в эквимолярных количествах реагирующих веществ. Реакция протекает при температуре кипения растворителя в течение 7-8 ч, и по окончании реакции при нейтрализации ацетатом натрия образовывался белый осадок, который после перекристаллизации представлял собой бесцветное кристаллическое соединение 2-бром-6-(*n*-бром/йодофенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола (2а)-(2б).

В общем виде ход реакции получения соединения (2а) - (2б) можно представить следующей схемой:



Соединение (1) с *n*-бром- и *n*-йодофенилбромидом без выделения из реакционной системы промежуточных соединений подвергалось воздействию в среде высококипящего бутанола с выделением 2-бром-6-(*n*-бром/*n*-йодофенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола (2а-б) и хорошим выходом - 73%.

Полученные соединения (2а-б) служат исходными соединениями для получения производных 2-бром-6-(*n*-бром/йодофенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола (2а-б).

Структура соединения (2а-б) была изучена с помощью ИК-, ЯМР ¹H, ¹³C, масс-спектропии, а также элементным анализом.

В ИК-спектре соединения (2а) не наблюдается сигнала, характерного для карбонильной группы промежуточного продукта (1700-1710 см⁻¹), а наблюдаются полосы поглощения, характерные для C=N-, C=C-, C-S-C-, C(2)-Br-групп и замещённой фенильной группы (1655, 1518, 1493, 698, 3084, 2360 749, 1125, 1077, 939, 838 и 721 см⁻¹).

Таким образом, на спектре ЯМР ¹H в дейтерированном хлороформе (CDCl₃) протон-метиновая группа в 5-ом положении соединения (2а) проявляется в области δ=7.94 (s, 1H, C(5)-H). У протонов имеются химические сдвиги в области δ=7.66 (s, 2H, H-o), δ=7.53 (s, 2H, H-m) м.д., отнесённые к о- и м- положениям *n*-бромфенильной группы, интегрирование этих сигналов приводит к соотношению 1:2:2. В спектре ЯМР ¹H (в CDCl₃) соединения (2б) по сравнению с соединением (2а) протон-метиновая группа 5-ого положения гетероцикла проявляется в области δ=7.94 (s, 1H, C(5)-H), а протоны *n*-I-C₆H₄ обнаружены при δ=7.66 (s, 2H, H-o), δ=7.53 (s, 2H, H-m) м.д. в слабом поле.

В спектре ЯМР ¹³C соединения (2а) наблюдаются сигналы углеродов C-2, C-5, C-6, C-7а и C-о-, м- и п-замещённой фенильной группы в области 159.74 м.д. (C-2), 109.44 м.д. (C-5), 145.05 (C-6), 146.01 (C-7а), 133.05 (C-i), 121.35 (C-p), 131.94 м.д. (C-m), 126.64 м.д. (C-o).

2. Функционализация 2-бром-6-(*n*-бром/йодофенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола путём электрофильного замещения

С целью изучения реакционной способности водорода в положении C(5)-H, исследованы реакции электрофильного замещения, протекающие в 2-бром-5H-6-(*n*-

бром/йодофенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолах (2а-б).

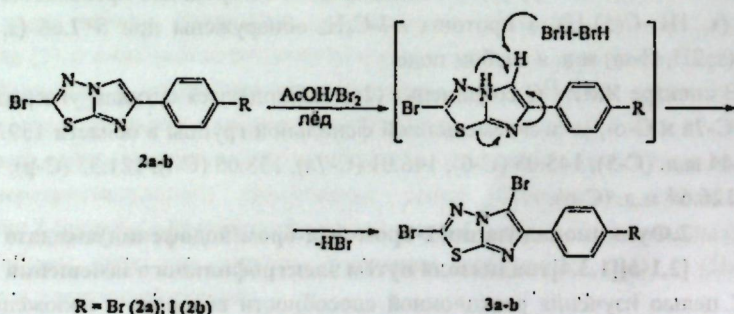
Как известно, имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолы являются бициклической ароматической системой, в связи с чем могут вступать в реакции электрофильного замещения благодаря повышенной электронной плотности в С(5)-Н-ом положении имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазольного цикла, что позволяет проводить структурную модификацию прямым С-галогенированием, формилированием, тиоцианированием и т.д., что может придать ему иные практически ценные свойства. Из опытов выявлено, что по своему химическому поведению производные имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов, содержащие метинную группу в имидазольных фрагментах, являются активными центрами, что может придать им высокие электрофильные свойства. Такая высокая реакционная способность имидазольного фрагмента в 5-незамещённых производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов обусловлена тем, что в нём, по сравнению с тиадиазольным фрагментом, в большей степени сохраняются диеновые системы, то есть имидазольная часть имеет наибольший дипольный момент. Использование реакции электрофильного замещения для получения производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов делает этот способ очень удобным в синтетическом плане и позволяет с высокими выходами получать разнообразные по своему строению имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолы.

2.1. Синтез и установление структуры

2,5-дибром-6-(*n*-бром/йодофенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолы (3а-б)

Одним из направлений наших исследований была функционализация 2-бром-5Н-6-(*n*-бром/йодофенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов (2а-б) с молекулярным бромом, которая проводилась в среде ледяной уксусной кислоты при комнатной температуре, в результате было получено соединения (3а-б). Полученные соединения (3а-б) с выходом 98% представляют собой бесцветные кристаллические вещества, малорастворимые в ЕтОН, умеренно растворимые в ацетоне, этилацетате, легко растворимые в тёплых ДМФА, ДМСО и нерастворимые в эфире и неполярных растворителях.

Схема 2:



По сравнению с соединениями (2а-б), у 2,5-дибром-6-(*n*-бром/йодофенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов (3а-б) незначительно изменяется характер полос поглощения в данном гетероцикле. В ИК-спектре соединения (3а) в кристаллическом состоянии имеющиеся полосы поглощения в области 1585 см⁻¹ соответствуют валентным колебаниям С=N-фрагмента тиадиазольного кольца, а полоса поглощения в области 1518 см⁻¹ соответствует валентным колебаниям С=N-фрагмента имидазольного кольца. Для 2-С-Вг и 5-С-Вг полоса поглощения обнаружена в области 674 и 712 см⁻¹ в сильном поле. Полоса поглощения в области около 1490 см⁻¹ соответствует валентным колебаниям С=C-фрагмента для имидазольного кольца. Замещение атома водорода С(5)-Н положения в соединении (2а) атомом брома приводит к изменению интенсивности соединения (3а). Характерная полоса поглощения в области 734 см⁻¹ соответствует валентным колебаниям С-С-С-фрагментов. Для *n*-бромфенильной группы, в зависимости от числа атомов водорода в замещённых бензольного кольца [229], обнаружено несколько плоских и неплоских деформационных колебаний в областях 1008, 1168, 963 и 827 см⁻¹. Полоса поглощения валентного колебания δ_{с-н_{ар}} проявлена в области «отпечатков пальцев» 963 и 1068 см⁻¹.

В ИК-спектре соединения (3б) по сравнению с соединением (3а) полоса поглощения характерна имидазо-тиадиазольному кольцу и проявлена в областях 1628, 1521, 732 см⁻¹.

В ¹Н ЯМР-спектре соединений (3а-б) не обнаружено протона 5-го положения, который имеется в соединениях (2а-б) при δ=7.8-7.9 м.д. (1Н, s, С(5)-Н). Однако в соединениях (3а-б) обнаружены только протоны замещённого бензола в областях 7.56-7.88 и 7.67-7.93 м.д. В ¹³С ЯМР-спектре соединения (3а) имеются химсдвиги, характерные и для имидазо-тиадиазольного фрагмента, и для *n*-бромфенильной группы. Так, сравнение сигналов атомов углерода 2-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола (2а) и 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола (3а) показывает, что сигналы атомов углерода незначительно проявлены в сильном поле. Определено, что соединение (3а) имеет четыре характеристических сигнала имидазо-тиадиазольного кольца в областях δ: 160.46 (s), м.д. (С-2); 144.77 (s), м.д. к С-7а; 141.42 (s), м.д. (С-6); 133.05 (s), м.д. и 92.63 (s) м.д., а для фенильной группы сигналы атомов углерода обнаружены в интенсивном поле при (С-*i*); 132.16 (s), м.д. (С-*m*); 126.65 (s), м.д. к (С-*o*); 121.98 (s), м.д. к (С-*p*).

2.2. Синтез и установление структуры

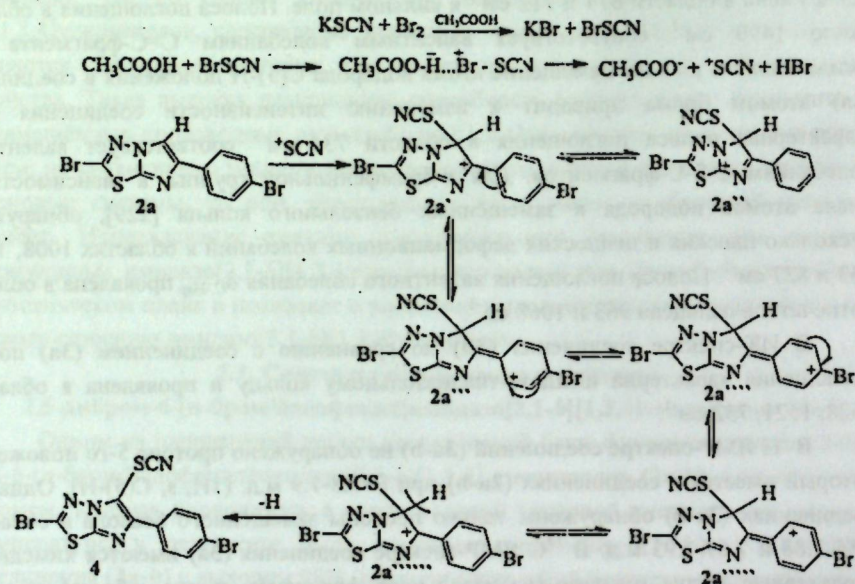
2-бром-5-тиоциано-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола (4)

С целью исследования реакции электрофильного замещения соединения (2) нами изучена реакция тиоцианирования данного гетероцикла в присутствии эквимолярного количества молекулярного брома в среде уксусной кислоты при

комнатной температуре, что приводит к образованию 2-бром-5-тиоциано-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола (4), строение которого доказано методами молекулярной спектроскопии.

Вероятные пути протекания реакции тиоцианирования 2-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола (2а) и образование резонансных структур σ -комплекса 2' и 2''.

Схема 3:



Как видно из механизма реакции, полученный бромтиоциан в уксусной кислоте является мягким тиоцианирующим агентом, используется для тиоцианирования гетероциклов. По-видимому, в данном растворе образуется ацетат тиоциана. Атака образующегося катиона тиоциана по положению С(5)-Н соединения (2а), возможно, ведёт к образованию положительного заряда σ -комплекса 2а и возникновению делокализации положительного заряда по двум направлениям. В делокализации принимают участие имидазольный фрагмент и бензольное кольцо. Положительный заряд, возникший в атомах углерода 6- и 8-го положения гетероцикла (2а-2а'''''), распределяется в большей степени в *o*- и *n*-положениях фенильного ядра (2а''').

С использованием квантово-химических расчётов были получены данные, касающиеся минимума энергии и распределения зарядов в молекулах, позволяющие оценить влияние природы заместителя на энергетическую стабильность, как исходного 2-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола (2а), так и его

тиоцианатного производного. Установлено, что введение тиоцианатного радикала в состав структуры повышает энергетическую стабильность продукта реакции.

Полученное соединение представляет собой белое кристаллическое вещество, легко растворимое в этаноле, изопропанол, диоксане, ДМФА и ДМСО. Структура соединения (4) установлена методами ИК-, ¹Н- и ¹³С ЯМР-спектроскопии, а индивидуальность и ход реакции проконтролированы методом тонкослойной хроматографии в системе диэтилового эфир-этанола при соотношении 3:1. Пятно обнаружено в йодной камере. При взаимодействии с соединением (2а) образуется 2-бromo-5-тиоциано-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол (4) с выходом 70%.

В ИК-спектре соединения (4) в кристаллическом состоянии полоса поглощения, характерная для тиоциановой группы, обнаружена в области 2065 см⁻¹.

Следует отметить, что в результате тиоцианирования имидазольного фрагмента в спектре ЯМР ¹Н соединения (4), как и для всех описанных выше 6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов (2а)-(3а), появляются 4 сигнала СН-протонов, характерные для *n*-бромфенильной группы в виде сильно уширенных в области δ ¹Н NMR (400 МГц, CDCl₃) δ , 7.68 (m, 2H-*o*), 7.53 м.д. (s, 2H-*m*). Кроме того, в ¹Н ЯМР-спектрах соединения (4) ни в одном из случаев не обнаружен сигнал протона С(5)-Н от имидазольного фрагмента, что свидетельствует о селективности реакции замещения тиоцианирования.

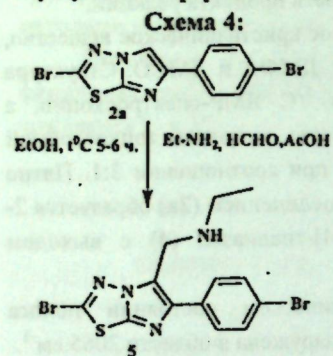
2.3. Синтез и установление структуры N-((2-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазо-5-ил)метил)этанамин и N,N-((2-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)метил)диметиламина (5)-(6)

Использование реакции электрофильного замещения и реакции Манниха для получения производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов делает этот способ очень удобным в синтетическом плане и позволяет получать с высокими выходами разнообразные по своему строению имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолы. Важной задачей современной науки является поиск новых путей применения этих легкодоступных субстратов в органическом синтезе.

В связи с этим, значительный интерес представляет расширение границ применимости реакции электрофильного замещения и реакции Манниха в ряду имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов с использованием новых доступных и эффективных реагентов с получением полизамещённых тиадиазолов.

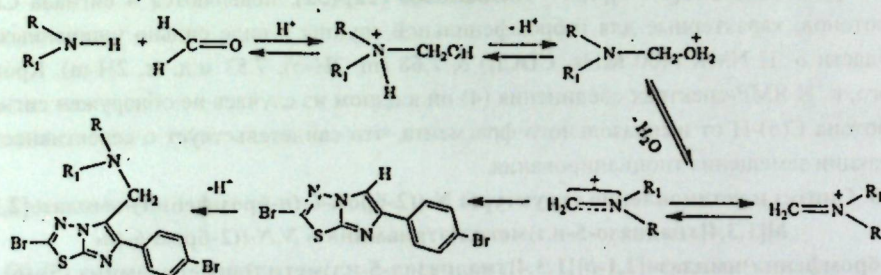
Нами была исследована реакция аминотилирования 2-бromo-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола (2а) в условиях реакции Манниха. Реакция соединения (2а) с этиламином проводилась в присутствии формальдегида с добавлением уксусной кислоты при кипячении в этиловом спирте в течение 5 часов. В результате с высоким выходом синтезирован N-((2-бromo-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазо-5-ил)метил)этанамин (5). Реакция

аминометилирования соединения (2a) протекает через иминиевые соли, которые образуются из формальдегида и аминов.



Структура синтезированного соединения (5) установлена физико-химическими методами анализа. Так, в ИК-спектре соединения (5) полосы поглощения $-CH_2-NH-Et$ -группы в положении 5 в виде деформационных колебаний $-CH_2$ -группы обнаружены в области средней интенсивности ($1475-1340\text{ см}^{-1}$), а в области 3384 см^{-1} для NH- и в высокочастотной области проявляют симметричный тип колебаний для CH_3 при 1345 см^{-1} . Полоса валентных колебаний для C-N проявлена в среднем интенсивном поле при 1027 см^{-1} .

Механизм:



Структура вьювь синтезированного соединения (5) установлена физико-химическими методами анализа. Замена атома водорода в положении 5 соединения (2a) заместителям C(5)- $CH_2-NH-Et$ приводит к изменению интенсивности соединения (5) (таблица 1).

Таблица 1 - Термодинамические характеристики соединений (2a) и (5)

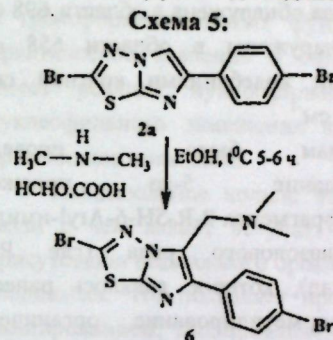
Соединение	E_{min} , а.е.	E , (Thermal) KCal/Mol	CV, Cal/Mol- Kelvin	S, Cal/Mol- Kelvin
2	-6065.06828138	91.951	48.934	121.416
5	-6237.40252892	159.868	68.723	151.654

Результаты квантово-химических расчётов по построенным моделям предложенных структур (2a) и (5) показывают, что протон в положении 5 соединения (2a) является наиболее подвижным, как и в других случаях более реакционноспособным при обмене на более положительно заряженный радикал, что

подтверждают сделанные выше заключения о механизме и направленности реакции обсуждаемой схемы реакции (схема 4).

Результаты расчётов по предложенным структурам соединений (2a) и (5) показывают, что наиболее энергетически стабильным является соединение (5), о чём свидетельствует значение его минимума энергии.

Аналогично проведено аминметилирование соединения (2a) в условиях реакции Манниха диметиламином и формальдегидом в присутствии уксусной кислоты, которое приводит к образованию соединения (6), по сравнению с соединением (5) выход соединения (6) составляет 78%.



Строение полученных соединений подтверждается ИК-, масс- и ЯМР 1H , ^{13}C -исследованиями и элементным анализом. В ИК-спектре соединения (6) полоса поглощения, характерная для имидазо-тиадиазольного фрагмента, обнаружена в высокочастотной области при 1597 (для C=N-тиадиазольного фрагмента), 1531 (для C=N-имидазольного фрагмента), 1471 (для C=C-имидазольного фрагмента), 705 (для C-S-C-тиадиазольного фрагмента) и 684 (для 2-C-Br) $см^{-1}$.

Спектры ЯМР 1H и ^{13}C целевых соединений (5) и (6) содержали сигналы, характерные полученным соединениям.

На основе данных ИК- и 1H , ^{13}C ЯМР, масс-спектров и элементного анализа сформулированы общие положения и закономерности протекания реакции Манниха в ряду производных метиленактивных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов.

2.4. C(5)-формилирование и галогенметилирование 2-бром-5Н-6-(*n*-бром-фенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола путём реакций Вильсмейера-Хаака и Блана

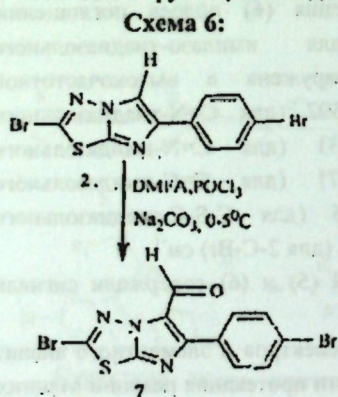
Как известно, имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол является бициклической ароматической системой, в связи с чем может вступать в реакции электрофильного замещения благодаря повышенной электронной плотности в 5-ом положении имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазольного цикла, что позволяет проводить структурную модификацию прямым C-формилированием, галогенметилированием и т.д., что может придать ему иные практически ценные свойства.

Реакция формилирования 5Н-производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов является одной из наиболее характерных и изученных реакций, которая протекает по механизму электрофильного присоединения через иминиевые соли, образующиеся из ДМФА и трихлорокси фосфора в присутствии кислоты. В условиях реакции Вильсмейера-Хаака соединения (2a) в сухом ДМФА и $POCl_3$ при

температуре 0-5°C приводит к образованию соответствующего 2-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-карбальдегида (7) с выходом 83%.

Строение соединения (7) подтверждается данными ИК-, ЯМР-, масс-спектрологии и элементным анализом.

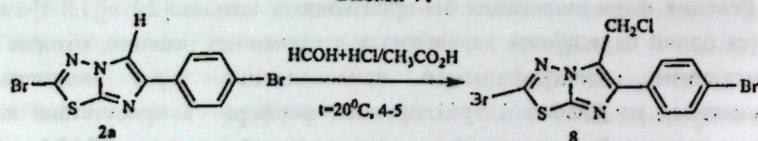
В ИК-спектре соединения (7) в кристаллическом состоянии наблюдается полоса поглощения в области 1654 см⁻¹ для C=N-фрагмента тиадиазольного цикла, а полоса поглощения для C=N-фрагмента имидазольного кольца проявляется в области 1585 см⁻¹. Полоса поглощения в области 1476 см⁻¹ соответствует валентным колебаниям двойной связи C=C-фрагмента имидазольного кольца. Полоса поглощения C-S-C для тиадиазольного кольца была обнаружена в области 698 см⁻¹. Валентные колебания, характерные C-Br-, обнаружены в области 658 см⁻¹. Интенсивные полосы, связанные с валентными колебаниями кратной связи альдегидной группы, наблюдаются в области 1673 см⁻¹.



Далее нам было проведено галогенметилирование 5-го положения имидазольного фрагмента 2-R-5H-6-Aryl-имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолового ряда (где R=Br, Aryl=*n*-бром-фенил), которое являлось ранее не изученным. Хлорметилирование органических соединений может приобрести всё большее значение для сельскохозяйственного и медицинского применения. Реакция Блана является мощным синтетическим методом синтеза новых модифицированных гетероциклических систем, в том числе производных

имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов. В связи с этим, с помощью реакции Блана нами был разработан новый функционализированный метод получения 2-Br-Н-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола (8) с формальдегидом (1:1) в присутствии хлористого водорода, газообразного HCl и протекании постоянного тока. Установлено, что при взаимодействии соединения (2а) с формальдегидом и избытком соляной кислоты в среде уксусной кислоты при 20°C в течение 5-6 ч протекает реакция электрофильного замещения в 5-ом положении соединения (2а), приводящая к образованию 2-бром-5-хлорметил-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола, с выходом 53%.

Схема 7:



Спектры ИК-, ЯМР ¹H и ¹³C соединений (7) и (8) содержали набор частот и сигналов, характерных полученным соединениям. Таким образом, в результате исследования установлено, что для соединений (7) и (8) электрофильному замещению подвергается водород в положении 5.

3. Функционализация и модифицирование 2-бром- и 2,5-дибром-6-(*n*-бром/йодофенил)имидазо-[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов (2а,б)-(3а,б) на основе реакции нуклеофильного замещения

Одним из удобных методов синтеза производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов с целью повышения их биоактивных свойств является введение и трансформация новых функциональных групп в эти соединения. Важное практическое значение в синтезе замещённых имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов имеет реакция нуклеофильного замещения. Поэтому изучению реакций нуклеофильного замещения в имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов уделяется столь пристальное внимание.

Имидазольное кольцо является бициклической ароматической системой, в связи с чем может вступать в реакции нуклеофильного замещения благодаря присутствию подвижного брома во 2-ом положении молекулы имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола, что позволяет проводить структурную модификацию прямым С(2)-аминированием, тиолированием, тиоционированием и т.д., что может придать ему иные практически ценные свойства.

3.1. Модифицирование 2-бром- и 2,5-дибром-6-(*n*-бром/йодофенил)имидазо-[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов (2а-б)-(3а-б) гидразингидратом и первичными аминами

С целью поиска новых соединений с потенциальной биологической активностью и дальнейшего изучения химических свойств 2-бром- и 2,5-дибром-6-(*n*-бром/йодофенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов (2а-б)-(3а-б), мы исследовали реакции нуклеофильного замещения атома брома данного гетероцикла с гидразином, этиламинном, бутиламинном, изучили их химические свойства с уксусным ангидридом и провели качественное сравнение физико-химических свойств полученных соединений.

Производные гидразина широко используются в синтезе новых азотсодержащих гетероциклических соединений, а также в синтезе различных полезных органических соединений. Наличие гидразинового фрагмента в молекуле органических соединений даёт возможность синтезировать различные конденсированные и ациклические соединения.

Введение гидразинового фрагмента в молекулы гетероциклических систем позволяет проводить различные синтезы с целью получения новых азотсодержащих гетероциклических систем. В частности, введение гидразинового фрагмента во второе положение имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолового цикла позволяет получить

различные производные этого класса и расширяет ассортимент новых биологически активных веществ. При нагревании 2-бензилтио-5R-6-R₁-имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола (где R=H, CH₃; R₁=Me, Ph, *n*-Br-Ph) с гидразингидратом в среде этанола происходит расщепление тиадиазольного фрагмента имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазольного кольца. Также исследовано расщепление тиадиазольного фрагмента имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазольного кольца при нагревании с раствором 5*n* NaOH.

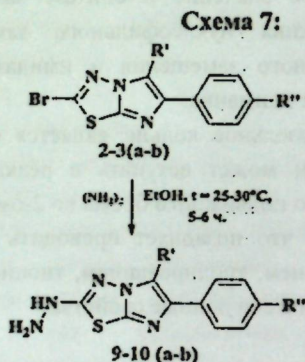
С целью избегания этих трудностей, нами была исследована реакция гидразингидрата с 2-бром-6-(*n*-бром/йодофенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолом (2а-б) в среде этанола при комнатной температуре. При добавлении гидразина в реакционную среду она начинает разогреваться.

В синтезе 6-(*n*-бром/йодо-фенил)-2-гидразинилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола (9а-б) и (10а-б) были использованы различные реакционные среды: диоксан, ТГФ, этанол, метанол, изопропанол и пиридин. Для гидразингидрата наиболее приемлемой реакционной средой является этанол и метанол. Результаты исследования показывают, что, несмотря на наличие атомов брома в положении 2, 5 и положении 6-(*n*-бром/йодофенил)-а соединений (2а-б) и (3а-б), бром в положении 2 остаётся подвижным и вступает в реакцию нуклеофильного замещения.

Во избежание образования побочных продуктов, гидразин растворяли в этаноле и по каплям добавляли в реакционную среду. При этом выход конечных продуктов достигал 52-53%. Реакция проходит селективно, замещается только атом брома во втором положении цикла, атомы брома и йода *n*-бром/йодофенильной группы не замещаются.

Структура соединений (9а-б)-(10а-б) установлена с использованием ИК-, ЯМР-спектроскопии и элементарным анализом.

Для соединения (9а) обнаружена полоса поглощения в области 1471 (C=C), 1528 (C=N) и 1583 (C=N) см⁻¹, а также 680 см⁻¹ (C-S-C) для имидазо-тиадиазольного фрагмента. Полоса поглощения в области 3119 см⁻¹ характерна для N-H-гидразинового фрагмента. Полоса поглощения обнаружена в области 3097 см⁻¹. Кроме этого, для *n*-бромфенильной группы обнаружены плоские и неплоские деформационные колебания в области 1190, 1146 и 929, 842 см⁻¹.



R'=H (2а-б; 9а-б); Br (3а-б, 10а-б);
R''=Br (2а, 3а, 9а, 10а); R''=I (2б, 3б, 9б, 10б).

В соединении (10а) полосы поглощения деформационного колебания СН-бензольного кольца обнаружены в области 861 и 1193-966 см⁻¹. Наличие гидразин-группы было обнаружено в виде неплоских деформационных колебаний при 839 и 820 см⁻¹ для NH₂ в среднем интенсивном поле.

Молекулы соединений (9а-б)-(10а-б) под влиянием факторов упаковки молекул в кристаллическом состоянии не могут ориентироваться по направлению, какое требуется для образования межмолекулярной Н-связи NH...р-неподелённых электронов; другими словами, конфигурация этих соединений является энергетически наиболее выгодной в их кристаллическом состоянии (рисунок 1). Органические молекулярные кристаллы вступают в межмолекулярное взаимодействие, и его интенсивность зависит от кристаллохимических свойств исходных компонентов. Чем ближе параметры кристаллических ячеек, тем более вероятно взаимодействие между ними.

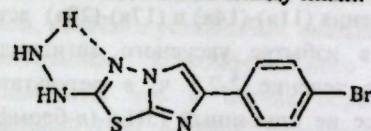
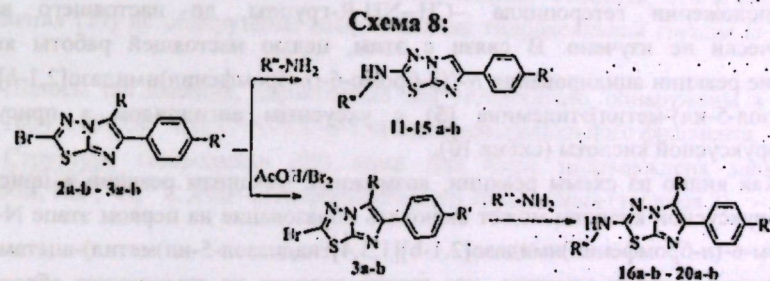


Рисунок 1— Образование внутримолекулярной Н-связи -HN-NH₂...р-неподелённых электронов атома N(3) в тиадиазольном фрагменте соединений (9а-б)-(10а-б).

Однако в спектре данных соединений не наблюдается полосы в области колебания ~3500 см⁻¹, характерной NH₂-группе гидразина. Таким образом, колебание при 3119 см⁻¹ совпадает по положению и характеру Н-НН...р-неподелённых электронов атома N(3) в тиадиазольном фрагменте — HN-NH₂-групп в кристаллическом

6-(4-бромфенил)-2-гидразинилимид-азо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазоле (9а-б)-(10а-б).

Далее, в продолжение исследований, мы уделяли внимание взаимодействию соединений (2а-б) и (3а-б) с первичными аминами. При взаимодействии соединений (2) и (3) со спиртовым раствором первичных аминов в течение 3-4 часов получены соответствующие 2-аминопроизводные 6-(*n*-бром/-йодофенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола (11а-б)-(20а-б) с выходом 70-73%. Реакции проводились в среде этанола при соотношении 1:2.



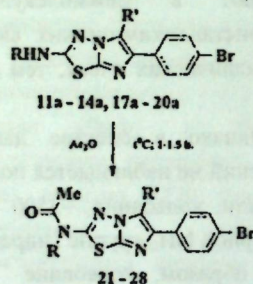
R=H, R'=Br (11а-15а); R=H, R'=I (11б-15б); R=R'=Br; (16а-20а); R=Br, R'=I (16б-20б)

Результаты исследования показывают, что несмотря на наличие атомов брома и йода в положении 6-(*n*-бромфенил), 5-(*n*-йодофенил) и C(5)-Br-а в соединениях (2а-б)-(3а-б), бром в положении 2 остается подвижным и вступает в реакцию нуклеофильного замещения.

3.2. Ацилирование 2-RNH- и 5-RNHCH₂-производных 6-(*n*-бромфенил)-имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола с уксусным ангидридом

Одним из удобных подходов к изменению углеродного скелета молекулы в органической химии, в том числе в гетероциклических соединениях, с целью придания им новых свойств является реакция ацилирования.

Схема 9:



R = Me, Et, Pr, Bu; R' = H.
R = Me, Et, Pr, Bu; R' = Br.

В связи с этим, для синтеза новых биоактивных соединений в ряду производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов, содержащих лабильные-NH-группы, использована реакция ацилирования.

Соединения (11а)-(14а) и (17а)-(20а) вступают в реакцию в избытке уксусного ангидрида при нагревании в течение 2-2.5 ч, в результате был получен ранее не описанный (5Н-6-(*n*-бромфенил)-имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-2-ил)-*N*-алкиламид уксусной кислоты (21)-(28) в виде белого хлопкообразного осадка с хорошими

выходами (78-80%). Установлено, что при ацилировании соединений (11а)-(14а) и (17а)-(20а) уксусным ангидридом реакция ацилирования идет по аминогруппе, в результате образуются соединения (21)-(28), что подтверждается литературными данными.

В продолжение исследований в области реакций ацилирования NH-содержащих субстратов мы уделили внимание ацилированию *N*-((2-бromo-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазо-5-ил)метил)этанаминна (5) с уксусным ангидридом, что является одним из наиболее удобных и эффективных способов формирования ацилпроизводных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов.

Ацилирование производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола, содержащего в 5-ом положении гетероцикла -CH₂-NH-R-группы, до настоящего времени практически не изучено. В связи с этим, целью настоящей работы является изучение реакции ацилирования *N*-((2-бromo-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)-метил)этиламина (5) с уксусным ангидридом в присутствии трифторуксусной кислоты (схема 10).

Как видно из схемы реакции, возможный механизм реакции в присутствии трифторуксусной кислоты может включать образование на первом этапе *N*-этил-*N*-((2-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)метил)-ацетамида (5а). Однако следует отметить, что данная реакция не завершается образованием

ацетамида (5а), участвующая в реакции трифторуксусная кислота способствует протонированию карбонильного атома углерода (5а) с последующим образованием промежуточного гидроксилсодержащего карбкатиона (5б).

Далее карбкатион промежуточного продукта (5б) стабилизируется за счет электронной плотности орто-положения *n*-бромсодержащего ароматического кольца электрофильным присоединением, тем самым замыканием нового азепинового кольца (5с). В условиях реакции гидроксильная группа промежуточного продукта (5с) протонируется за счет трифторуксусной кислоты с образованием 3-бром-6-этил-5,10-диметил-6,7,7а12а-тетрагидро-5Н-[1,3,4]-тиадиазоло[3',2':2,3]имидазо[4,5-*c*]-бензо[е]азепин-5-ола (5д) и последующим отщеплением молекулы воды (5е). Возможно, что именно на стадии образования соединения (5б) закладывается стереохимия продуктов реакции. Очевиден тот факт, что объем *n*-бром-фенильного заместителя будет занимать стерически выгодное взаимное орто-положение; таким образом, наиболее устойчивым оказывается соединение (5с) с анти-перипланарным расположением *n*-бромфенильного заместителя. Таким образом, можно предположить, что в случае образования предпочтительного возникновения карбкатиона (5б) реакция протекает, как внутримолекулярное электрофильное замещение с образованием соединения (5с), приводящего к элиминированию протона орто-положения *n*-бромфенила и образованию соединения (5д). Далее при протонировании (5д) выделяет воду и образует карбкатион (5е), который при смещении π-делокализованных электронов и отрыве протона приобретает более устойчивый вид 3,10-дибром-6-этил-5-метил-6Н-[1,3,4]тиадиазоло[2,3':2,3]-имидазо[4,5-*c*]бензо[е]азепина (29).

Соединение (29) представляет собой белое кристаллическое вещество, хорошо растворимое в протонных и апротонных органических растворителях.

Интерпретация поглощения соединения (29) показала, что полосы поглощения свободной группы 6-*n*-Br-C₆H₄ не наблюдаются в области 3050-3070 см⁻¹.

Для CH₂-CH₃ характерная полоса поглощения обнаружена в области 1431-1443, а в области 1344 см⁻¹ - для СН-группы. Валентные колебания С-*N* наблюдаются в области 1201-1181 см⁻¹. Необходимо отметить, что в ИК-спектре соединения (29) не обнаружены следы наличия гидроксильной группы (3300-3500 см⁻¹).

Полосы поглощения, характерные для гетероцикла, обнаружены в области 1540, 1604 и 692 см⁻¹ для С=*N*- и С-*S*-С-имидазотиадиазольного фрагмента.

Структура гетероцикла (29) нами была подтверждена элементарным анализом, ИК-, ¹H-, ¹³C ЯМР-спектроскопией его образования (таблица 2).

Схема 10:

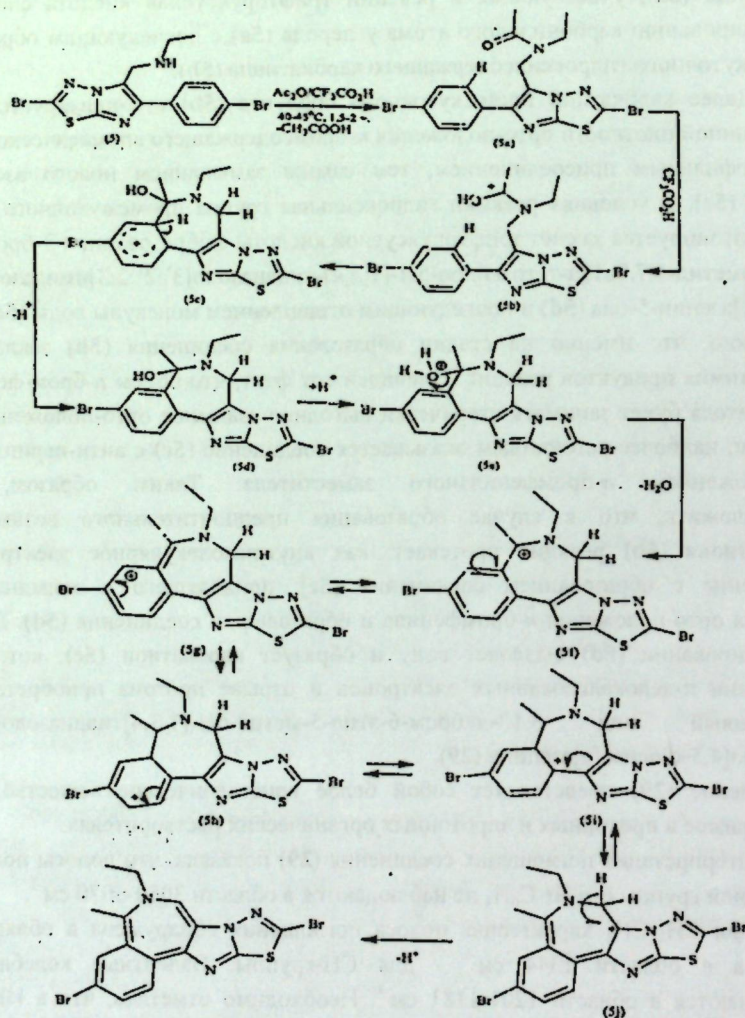


Таблица 2 - Термодинамические характеристики соединений

Соединение	E_{min} , a.u.	E (Thermal) KCal/Mol	CV Cal/Mol- Kelvin	S Cal/Mol- Kelvin
5	-6237.40252892	159.868	68.723	151.654
5a	-6389.23011625	186.255	80.128	163.546
29	-6313.15075960	167.453	74.103	148.557

Полученные данные по приведённой выше схеме подтверждают результаты

квантово-химических расчетов, с использованием компьютерной программы "Gaussian".

Расчёты по структурам показывают, что наиболее энергетически стабильным является соединение (29), о чём свидетельствует значение его энтропии (S):

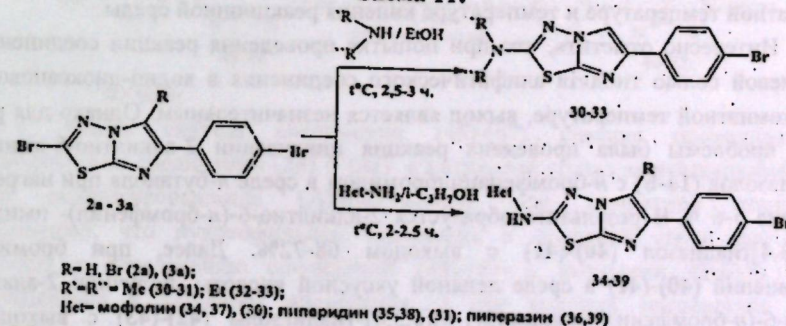
Таким образом, взаимодействие (5) с уксусным ангидридом в указанных условиях протекает, как региоселективный процесс и приводит к образованию 3,10-дибром-6-этил-5-метил-6H-[1,3,4]тиадиазоло[2',3':2,3]имидазо-зо[4,5-с]бензо[e]азепина (29).

3.3. Взаимодействие 2-бром-6-(*n*-бромфенилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола (2) с вторичными аминами

С целью изучения реакции нуклеофильного замещения 2-бром- и 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов (2а)-(3а) и последующего поиска новых биологически активных соединений в ряду имидазотиадиазолов нами впервые проведены реакции замещения атома брома в соединениях (2а) и (3а) на различные замещённые амины.

Соединения (2а) и (3а) энергично реагируют со вторичными аминами при соотношении 1:2 в этиловом спирте с образованием соединений (30)-(39) с хорошими выходами (76-78%) по схеме 11.

Схема 11:



Обнаружено, что в реакциях нуклеофильного замещения вторичные амины по сравнению с первичными алифатическими аминами при температуре 50°C легко вступают в реакции замещения с соединениями (2) и (3). Установлено, что при аминировании соединений (2) и (3) с вторичными аминами аминирование идёт по атому C(2)-Br-цикла, не затрагивая бром 4-го положения в *n*-Br- C_6H_4 и 5-го положения имидазольного фрагмента.

3.4. Взаимодействие 2-бром- и 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*]-[1,3,4]тиадиазола (2а)-(3а) с различными тиолями

Одним из наиболее простых и рациональных подходов к получению функционально замещённых имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов является реакция

нуклеофильного замещения производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов, содержащих во 2 положении гетероцикла галогенактивный заместитель - тиолят.

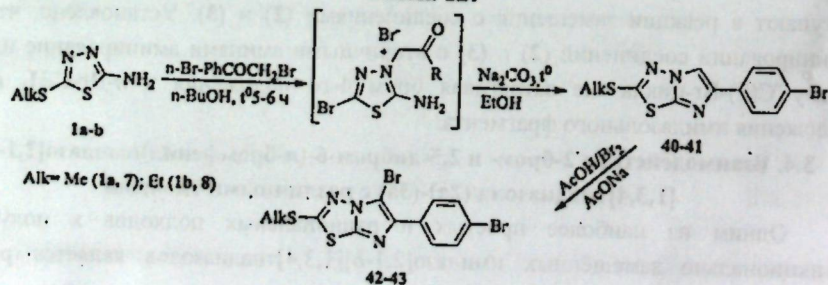
Исходя из этого, было интересно получить новые 2-сульфидные производные имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола с последующим переходом к исследованию биологической активности синтезированных соединений. Для выполнения этой задачи были исследованы два метода синтеза 6-(4-бромфенил)-2-(алкилтио)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов: 1) замещение брома во втором положении соединения (2а) различными серосодержащими нуклеофильными реагентами; 2) непосредственное взаимодействие 2-алкилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазолов с *n*-бромфенилбромидом, что приводит к образованию 6-(*n*-бромфенил)-2-(алкилтио)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола.

Реакция соединения (2а) с N(R)₂-дитиокарбаматами, алкил- и гетерилтиолятами протекает в разных условиях.

Для подтверждения подвижности атома брома 2-го положения гетероцикла и неактивности брома 4-го положения фенильной группы, была исследована реакция нуклеофильного замещения брома 2-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола (2а) с метил- и этилтиолятами, натриевой солью N(C₂H₅)₂-дитиокарбаматом, 2-фенил-5-тио-1,3,4-оксодиазолом, 2-метил-5-тио-1,3,4-триазолом, тиоцианатом калия в спирте и в смеси ДМФА-спирт при комнатной температуре и температуре кипения реакционной среды.

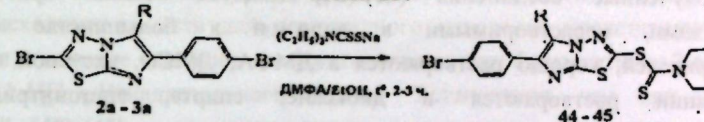
Интересно отметить, что при попытке проведения реакции соединения (2) с натриевой солью тиолята алифатического соединения в водно-диоксановой среде при комнатной температуре, выход является незначительным. Однако для решения этой проблемы была проведена реакция циклизации 2-алкилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазолов (1а-б) с *n*-бромфенилбромидом в среде *n*-бутанола при нагревании в течение 5-6 ч. В результате образуется 2-алкилтио-6-(*n*-бромфенил)-имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол (40)-(41) с выходом 68-72%. Далее, при бромировании соединений (40)-(41) в среде ледяной уксусной кислоты, получили 2-алкилтио-5-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолы (42)-(43) с выходами 70-73%. Реакция протекает по следующей схеме:

Схема 12:



Реакция соединения (2а) с натриевой солью (C₂H₅)₂-N-CSSNa была проведена в ДМФА-спиртовой среде при температуре кипения реакционной среды. Обнаружено, что при данных условиях реакции замещается только бром, находящийся в положении 2, в результате реакции образуется S-(6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол-2-ил)-N,N-диэтилдитиокарбамат (44).

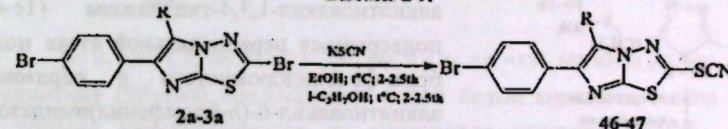
схема 13:



R = H (2а, 45); Br (3а, 46)

Механизм получения производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов заключается во взаимодействии соединений (2а) и (3а) с роданидом калия в среде этанола при нагревании в течение 2-2.5 ч. При этом образуются 2-тиоциан-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол (46) и 2-тиоциан-5-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол (47), что можно использовать, как ключевой элемент соединения для синтеза серин производных имидазотиадиазолов.

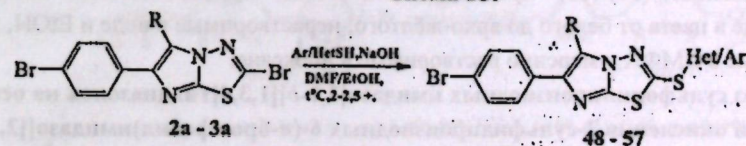
Схема 14:



R = H, Br

С целью синтеза соединений (48)-(57) реакция проводилась при взаимодействии соединений (2а) и (3а) с натриевой солью арил/гетерилтиолятов в среде диметилформамида (ДМФА)-спирта при комнатной температуре. Установлено, что нуклеофильное замещение в основной среде при 25-30°C приводит к образованию соединений (48)-(57) с выходами 78-83%. Реакция чувствительна к условиям проведения, а при высокой температуре реакция протекает с расщеплением тиадиазольного фрагмента.

Схема 15:



R = H (2а, 48, 50, 52, 54, 56), Br (3а, 49, 51, 53, 55, 57)

Ar = PhS (48 - 49); Het = 5-phenyl-1,3,4-oxadiazole (50 - 51); 5-methyl-2-thio-1,3,4-triazole (52 - 53); 2,5-dithiol-1,3,4-thiadiazole (54 - 55); 5-propylamide-2-thio-1,3,4-thiadiazole (56-57)

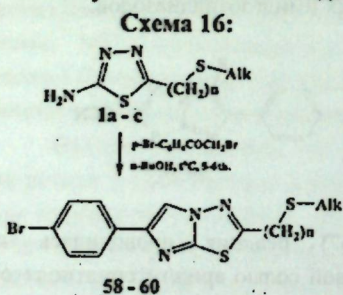
Установлено, что бром в 5-ом положении и в *n*-бромфенильной группе соединений (2а) и (3а) не способен к замещению даже при избытке тиолята и при продолжительном нагревании реакционной смеси, что согласуется с литературными данными и при качественном сравнении физико-химических свойств соединений (40)-(57) с соединениями (2а)-(3а).

Полученные соединения (40)-(57) являются белыми кристаллическими веществами, нерастворимыми в воде и в большинстве органических растворителей, хорошо растворяются в ДМФА, ДМСО, уксусной кислоте. При нагревании растворяются в диоксане, спирте, ацетонитриле, хорошо кристаллизуются из водно-диоксанового раствора.

Состав и структура соединений (40)-(57) подтверждены элементарным анализом, ¹H ЯМР, ¹³C-ЯМР и ИК-спектроскопией.

3.5. Синтез 2-алкилтиоалкиленпроизводных 6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*]-[1,3,4]-тиадиазола

2-Амино-5-алкилтиоалкилен-1,3,4-тиадиазолы являются доступным сырьём, используемым в синтезе конденсированных 1,3,4-тиадиазолов.



Alk = CH₃, n = 2 (1a, 58); C₂H₅, n = 1 (1b, 59); C₃H₇, n = 2 (1c, 60)

Благодаря амин-имино таутомерии, 2-амино-5-алкилтиоалкилен-1,3,4-тиадиазолы (1с-е) могут подвергаться первоначальной атаке молекулой *n*-бром-фенацилбромистого с образованием 2-алкилтиоалкилен-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*]-[1,3,4]-тиадиазолов (58)-(60). Установлено, что образование соединений (58)-(60) имеет одностадийный характер, без выделения промежуточных продуктов, и при внутримолекулярных нуклеофильных атаках иминных

групп с карбкатионом карбонильных групп образуют целевые продукты.

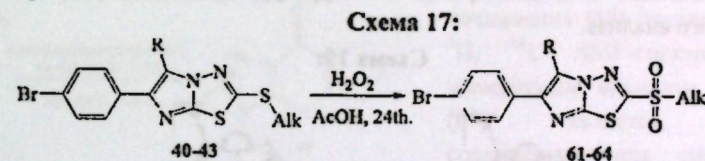
Структура соединений (58)-(60) установлена методом элементного анализа, ИК-, ¹H, ¹³C-ЯМР-спектроскопией.

Соединения (58)-(60) представляются собой кристаллические вещества, окрашенные в цвета от белого до ярко-жёлтого, нерастворимые в воде и EtOH, легко растворимые в ДМФА, умеренно растворимые в диоксане.

3.6. Синтез сульфонилпроизводных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов на основе реакций окисления 2-сульфидпроизводных 6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола (61)-(62)

Реакции окисления сульфидпроизводных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов являются перспективными, поскольку таким путём могут быть синтезированы соединения с высокими биологическими свойствами. Среди окислительных агентов перекись водорода является одним из удобных и доступных агентов для

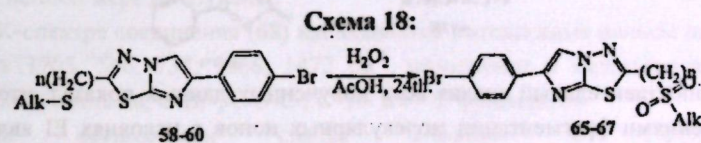
модифицированных сульфидпроизводных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов в сульфонилпроизводных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов. При наличии в кольце имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов алкилсульфидных и алкилтиоалкильных групп, которые способны подвергаться окислению, использование H₂O₂ является селективным методом для модифицирования сульфидных фрагментов молекулы в условиях комнатной температуры в среде уксусной кислоты. В связи с этим в качестве исходных веществ для пероксидного окисления представляют интерес соединения, имеющие алкилтио- и алкилтиоалкильные фрагменты во 2 положении имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазольного кольца. Установлено, что при окислении соединений (40)-(43) с пероксидом водорода в среде уксусной кислоты при комнатной температуре получены соответствующие производные 2-алкил/алкилсульфонилалкил-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола (61)-(64) с хорошими выходами 73-74%.



R = H, Alk = CH₃ (40, 61); C₂H₅ (41, 62); R = Br, Alk = CH₃ (42, 63) Et (43, 64).

Соединения (53)-(60) представляют собой белые кристаллические вещества, которые хорошо кристаллизуются из спиртового раствора ДМФА, диоксана, хлороформа при нагревании.

Дальнейшей задачей нашего исследования являлись реакции окисления соединений (58)-(60) в среде уксусной кислоты с пероксидом водорода при комнатной температуре, в результате получены соответствующие 2-алкилалкиленсульфонилпроизводные 6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов (65)-(67), с хорошими выходами (67-72%).



Alk = CH₃, n = 2 (58, 65); Et, n = 1 (59, 66); C₃H₇, n = 2 (60, 67)

Соединения (65)-(67) представляют собой белые кристаллические вещества, которые хорошо кристаллизуются из спиртового раствора ДМФА, диоксана, хлороформа при нагревании.

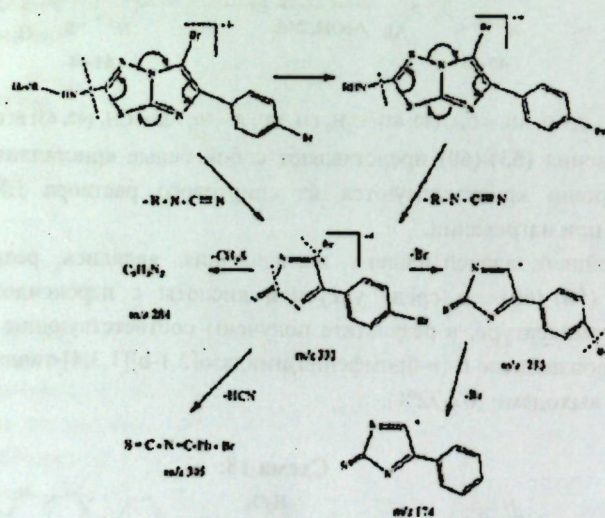
Для установления структуры соединений (61)-(67) сняты ИК-, ^1H , ^{13}C ЯМР-спектры, получен элементный анализ, а чистота соединений проверена методом ТСХ в системе бутанол-бензол (3:1).

3.7. Масс-спектры конденсированных производных 2-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола

Методом масс-спектрометрии с применением различных видов ионизации установлены характерные фрагменты ионов для производных 2-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов.

Установлено, что при фрагментации производных 2-бromo-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола основным направлением фрагментации молекулярных ионов в условиях EI является отрыв атома водорода, что характерно для ароматических и конденсированных структур, приведены результаты масс-спектрального анализа.

Схема 19:

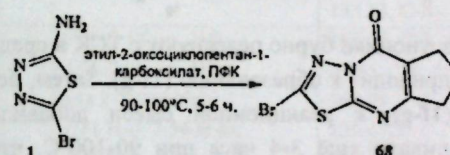


Сопоставительный анализ всех полученных данных показал, что основными направлениями фрагментации молекулярных ионов в условиях EI является отрыв атома водорода, а также отрыв R/Het-N-цианильных групп, характерный для алкиламин- и гетериламин-производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазольных циклов. Общий путь фрагментации производных 2-Het/R-5-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов в условиях электронной ионизации изображён на схеме 19.

4. Синтез производных 2-бром-7,8-дигидроциклопента[*d*][1,3,4]-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5(6H)-она

Трициклические производные тиадиазолов, содержащие пиримидиновый фрагмент, являются малозучеными и наиболее труднодоступными соединениями среди ряда поликонденсированных производных 1,3,4-тиадиазолов. Среди них обнаружены соединения, обладающие различными видами биологической активности, например, производные 1,3,4-тиадиазоло[2,3-*b*]-хиназолина обладают широким спектром биологического действия. Вместе с тем, до настоящего времени в незначительном объёме в литературе опубликованы данные о свойствах поликонденсированных трёхциклических 1,3,4-тиадиазолов. В связи с этим, синтез новых трёхциклических конденсированных производных 1,3,4-тиадиазолов представляет важную и актуальную задачу органической и медицинской химии.

Схема 20:



Состав и структура соединения (68) подтверждена ИК-, ^1H , ^{13}C ЯМР-спектроскопией и элементным анализом. Соединение (68) является ключевым соединением для синтеза серии производных тетрациклических

конденсированных производных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидинов. 2-Бromo-5-оксо-5H-циклопентано[4,5-*d*][1,3,4]-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин (68) представляет собой белое кристаллическое вещество. Перекристаллизовывается из *n*-бутанола и ДМСО и при нагревании хорошо растворяется в большинстве органических растворителей.

Изучено взаимодействие 2-амино-5-бром-1,3,4-тиадиазола и этилового эфира циклопентан-2-он карбоновой кислоты в среде ПФК, которое приводит к образованию 2-бром-7,8-дигидроциклопента[*d*][1,3,4]тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5(6H)-она (68) с выходом 68%. Полученное соединение и его аналоги до настоящего времени в полной мере не изучены.

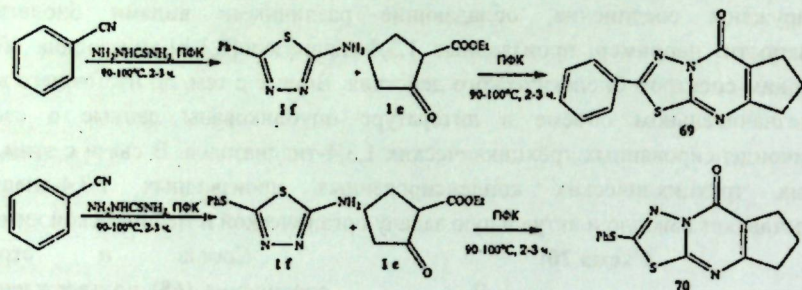
В ИК-спектре соединения (68) наблюдаются интенсивные полосы поглощения в областях 1705, 566, 738, 1566, 1472 cm^{-1} , отнесённые к карбонильной группы пиримидинового кольца, C-Br-, C-S-C-, C=N- и C=C-фрагментов.

Нами осуществлён синтез 2-фенил- и 2-фенилтио-7,8-дигидроциклопентан[*d*][1,3,4]тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5(6H)-она (69)-(70) на основе взаимодействия бензонитрила (бензотиоциана), тиосемикарбазида и этилового эфира циклопентан-2-он карбоновой кислоты (1e) в среде ПФК с хорошим выходом.

Реакция трёхступенчатой конденсации бензонитрила (или бензотиоциана), тиосемикарбазида (ТСК) и этилового эфира циклопентан-2-он карбоновой кислоты

(1e) является эффективным способом конструирования 7,8-дигидроциклопента[*d*][1,3,4]тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5(6H)-оной системы в рамках одnoreакторного синтеза из доступных исходных реагентов. Реакция протекает по схеме 21.

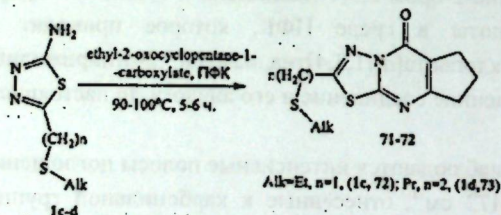
Схема 21:



Установлено, что бензонитрил и бензотиоциан бурно реагируют с ТСК в среде ПФК при нагревании в течение 2-3 ч, что приводит к образованию (1f-g). Затем, без выделения промежуточных продуктов (1f-g), к реакционной смеси добавили эквимольное количество (1e) и перемешивали ещё 3-4 часа при 90-100°C, что приводит к образованию соединений (69)-(70) с выходами 65 и 67%.

Нами было установлено, что при циклоприсоединении 2-амино-5-алкилтиоалкилен-1,3,4-тиадиазолов (1c-d) с этиловым эфиром циклопента-2-он карбоновой кислоты (1e) при нагревании в среде ПФК легко образуются новые гетероциклические системы - 2-алкилтиоалкил-7,8-дигидроциклопента[*d*]-[1,3,4]-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5(6H)-оны (71)-(72) с хорошими выходами (70 и 67.60%).

Схема 22:



Соединения (71) и (72) нерастворимы в диэтиловом эфире и ацетоне, малорастворимы в хлороформе и EtOH, растворимы в ДМФА, ДМСО и горячем *n*-бутаноле. Полученные продукты охарактеризованы методом ИК-, ЯМР ¹H и ¹³C-спектроскопии.

Таким образом, реакция взаимодействия 2-амино-5-алкилтиоалкилен-1,3,4-тиадиазолов (1c-d) с этиловым эфиром циклопента-2-он карбоновой кислоты (1e) в среде ПФК открывает возможность для получения производных 2-сульфидпроизводных конденсированных 1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидинов. На основе полученных данных можно предположить, что под влиянием -M, -I-эффектов кислорода карбонильной группы и заместителя во 2-ом положении гетероцикла, изменяют распределение электронной плотности в соединениях II, III

и IV, и этим изменяется относительная интенсивность некоторых пиков, в частности интенсивности валентных колебаний атомов в кольце.

Соединения (71)-(72) представляют собой порошки жёлтого цвета, нерастворимые в ацетоне, незначительно растворимые в EtOH, хлороформе, растворимые в ДМФА, ДМСО и горячем *n*-бутаноле. Строение 2-алкилтиоалкил-7,8-дигидроциклопента[*d*][1,3,4]тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5(6H)-ов (68)-(72) было подтверждено методами ИК-, ЯМР ¹H и ¹³C-спектроскопией, а состав элементарным анализом (таблица 3).

Таблица 3 - Спектральные характеристики соединений (68)-(72)

№	¹ H-ЯМР-спектр в CDCl ₃ (δ, м. д.)	¹³ C-ЯМР-спектр в CDCl ₃ (δ, м. д.)	ИК-спектр (ν, см ⁻¹)
68	2.96-2.91 (m, 4H), 2.20-2.13 (m, 2H)	154.64, C-2; 161.2, C-5; 120.85, C-5a; 27.61, C-6; 21.81, C-7; 34.94, C-8; 133.23, C-8a; 168.29, C-10	1705 (C=O), 1472 (C=C), 1566 (C=N), 566 (C-Br), 738 (C-S-C)
69	2.20-2.13 (m, 2H), 2.96-2.91 (m, 4H); для 2-Phenylthio: 7.71 H-o; 7.56 H-m; 7.28 H-p	155.04, C-2; 162.74, C-5; 120.17, C-5a; 27.55, C-6; 21.86, C-7; 34.83, C-8; 160.79, C-8a; 167.81, C-10; для PhS: 135.47, C-i; 131.04, C-o; 131.04, C-m; 127.58, C-p	1683 (C=O), 570 (C-Br), 742 (C-S-C), 3049 (Ph), 2955 (Ph), 742 (C-S-C)
70	2.98-2.94, (m, 4H), 2.20-2.14, (m, 2H); для 2-Phenyl: 7.97 H-o; 7.57 H-m; 7.27 H-p	155.82, C-2; 160.80, C-5; 120.21, C-5a; 27.64, C-6; 22.04, C-7; 35.02, C-8; 158.62, C-8a; 168.48, C-10; для PhS: 132.78, C-i; 128.57, C-o; 128.57, C-m; 120.21, C-p	1693 (C=O), 1563 (C=N), 1471 (C=C), 537 (C-Br), 753 (C-S-C), 3050 (Ph.)
71	1,22 (t, 3H, CH ₃), 2.94 (m, 4H, 2CH ₂ , CH ₂ CH ₂ SCH ₂), 2.20 (m, 2H) и 2.20 (d, 2H, CH ₂), 3.73 (q, 2H, H ₂)	15.51 (CH ₃ CH ₂ S-CH ₂), 26.05 (CH ₃ CH ₂ - S-CH ₂), 35.48 (CH ₃ CH ₂ S-CH ₂), 154.86 (C-2), 162.78 (C-5), 121.10 (C-5a), 36.51(C-6), 23.81 (C-7), 49.24(C-8), 132.96 (C-8a), 168.98 (C-10)	1567 (C=N), 1531 (C=N), 1470 (C=C), 742 (C-S-C), 1692 (C=O)
72	1.25 (t, 3H, CH ₃), 1.48 (d, 2H, CH ₂), 2.21 (d, 2H, CH ₂), 2.75 (d, 2H, CH ₂), 2.42 (d, 2H, CH ₂) и 2.95-2.90 (m, 4H, 2CH ₂), 2.21-2.16 (2H, CH ₂)	154.96 (C-2), 162.95 (C-5), 121.54 (C-5a), 36.97 (C-6), 23.90 (C-7), 49.34 (C-8), 133.01 (C-8a), 168.54 (C-10), 14.05 24.12, 35.06, 27.05, 33.98	1569 (C=N), 1534 (C=N), 1473 (C=C), 755 (C-S-C), 1693 (C=O)

5. Антимикробная активность производных 2-бром-6-(*n*-бромфенил)-имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола

Мы обнаружили, что большинство гибридных соединений проявляют высокое антибактериальное действие в отношении широкой группы бактерий и грибов. Данная бициклическая имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазольная структура также интересна тем, что она или её соли в растворах даже в малой концентрации ингибируют рост грамположительных и грамотрицательных бактерий.

Антибактериальные процедуры выполнялись по методике, приведённой в литературе. Проведены антибактериальные испытания для исследуемых соединений 3 методами:

1. диско-диффузионным методом с использованием натриевой соли ампициллина и амфотерицина В.

2. методом серийных разведений с использованием агара.

3. методом серийных разведений по Мюллер-Хилтону, где в качестве антибиотика взят хлорамфеникол.

С целью нахождения веществ с наибольшей биологической активностью нами были выбраны соединения среди 2-алкиламино-, 2-гетерилциклоамино-, 2-алкилтио-производных имидазотиадиазолов. А также для сравнения результатов было взято и исходное соединение (2а).

Предварительным испытаниям подверглись следующие соединения:

2-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол (2а); 2,5-дибромо-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол (3а); 2-бром-5-тиоцианат-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол (4); 6-(*n*-бромфенил)-2-гидразинил-имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол (9а); 5-бром-6-(*n*-бромфенил)-2-гидразинил-имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол (10а); 6-(*n*-бромфенил)-*N*-этилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-2-амин (12а); 6-(*n*-бромфенил)-*N*-бутилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-2-амин (14а); 5-бром-6-(*n*-бромфенил)-*N*-этилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-2-амин (16а); 5-бром-6-(*n*-бромфенил)-*N*-бутилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-2-амин (18а); 5-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-2-ил)-*N*-бутил-амидуксусная кислота (26); 5-бром-6-(*n*-бромфенил)-*N,N*-диметилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-2-амин (32); 6-(*n*-бромфенил)-2-(пиперидин-1-ил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол (34); 5-бром-6-(*n*-бромфенил)-2-(пиперазин-1-ил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол (39); 6-(*n*-бромфенил)-2-(этилтио)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол (41); 2-(6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-2-ил)-5-фенил-1,3,4-оксадиазол-2,5-сульфид (50).

В ходе проведения первичного скрининга, в ряду синтезированных соединений проявляют значительный противомикробный эффект соединения (9а) и (39) по сравнению с (3а). К действию грибкового штамма *Candida albicans* (ATCC 10231) (10а) и (39) были восприимчивы в диапазоне до 30 мм. В случае бактериальных штаммов, диапазон восприимчивости к *Escherichia coli* (ATCC 11229) составляет до 50 мм, а к *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538) соединения оказались восприимчивыми в диапазоне до 35 мм. Восприимчивость к бактериям *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 15442) была в диапазоне от 30 мм, а к *Pasteurella multocida* (ATCC 43137) - в диапазоне от 35 мм. В качестве стандартных антибиотиков для сравнения результатов использовали ампициллин натрия и амфотерицин В. Вместе с тем, исходное соединение оказалось восприимчивым в

диапазонах до 10 мм к *Candida albicans*, *Escherichia coli* и *Pasteurella multocida*, до 15 мм к *Staphylococcus aureus* и 20 мм к *Pseudomonas aeruginosa*, соответственно (таблица 4).

Таблица 4 - Результаты антибактериального скрининга производных 2,5-дибромо-6-(*n*-бромфенилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола методом ДДМ

	Концентрация образца (мг/мл)	Объем образца (мл)	СА Ингибируемая зона, диаметр (мм)	ЕС Ингибируемая зона, диаметр (мм)	SA Ингибируемая зона, диаметр (мм)	PA Ингибируемая зона, диаметр (мм)	PM Ингибируемая зона, диаметр (мм)
Ampicillin sodium salt	10	5	14	-	-	-	-
Ampicillin sodium salt	1	5	-	19	-	17	-
Amphotericin B	5	20	-	-	15	-	18
(2а)	50	20	10	10	15	20	20
(3а)	50	20	10	10	15	20	10
(4)	50	20	35	35	30	30	35
(9а)	50	20	30	45	30	35	35
(10а)	50	20	30	50	30	30	35
(12а)	50	20	12	10	13	15	20
(14а)	50	20	10	22	13	20	25
(16а)	50	20	17	12	13	15	10
(18а)	50	20	10	22	13	15	10
(26)	50	20	20	25	15	20	20
(32)	50	20	18	22	15	15	20
(34)	50	20	35	50	35	30	35
(39)	50	20	30	50	35	30	35
(31)	50	20	30	40	30	35	30
(50)	50	20	30	50	30	25	30

Все исследуемые соединения показали высокую активность с эталонным лекарственным средством Ампицилин и Амфотерицин В против бактериальных штаммов *Candida albicans* (ATCC 10231), *Escherichia coli* (ATCC 11229), *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 15442) *Pasteurella multocida* (ATCC 43137) в определенных концентрациях.

Методом серийных разведений определили минимальную ингибирующую рост исследуемой культуры бактерий концентрацию антибиотика (МИК).

При проведении опытов в питательных средах изучали бактериостатическую и бактерицидную активность препаратов: (2а), (3а), (4), (7), (9а), (10а), (16а), (32),

(35), (36), (37), (38), (53) (таблицы 4, 5).

В целях подтверждения наших исследований по выявлению биологической активности синтезированных соединений, нами также был проведён антибактериальный скрининг некоторых производных имидазо-тиадиазолов. При проведении опытов в питательных средах изучали антимикробную активность соединений (2а), (4а), (7), (12а), (20), (21), (22), (24), (25), (28), (29).

В качестве стандартного антибиотика использовали хлорамфеникол. Протестированные образцы на четырёх штаммах имеют разные объёмы хлорамфеникола. Результаты антибактериальных тестов синтезированных соединений, полученных методом серийных разведений, приводятся в таблице 5.

Таблица 5 – Значения МИС соединений (20), (24), (25), (28), (29) против оцениваемых бактерий (в мкг/мл)

Соединение	<i>S. aureus</i>	<i>B. cereus</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
(2)	340	340	450	450
(4)	340	100	≤450	450
(7)	100	100	=450	450
(20)-(38)	310	310	400	>400
(21)-(39)	340	450	400	450
(22)-(42)	60	80	310	450
(24)-(43)	80	80	400	310
(25)-(44)	310	80	>400	310
(28)-(45)	40	60	310	310
(29)-(53)	310	400	>400	>400
Хлорамфеникол	1	0.5	4	16

Сопоставление данных бактериостатической и бактерицидной активности вновь синтезированных соединений показало, что соединение (28) с большой массой имеет большую эффективность к воздействию различных бактерий с различными объёмами хлорамфеникола. Активность соединения (25) имеет наибольший эффект, чем остальные пробы. И последовательно (20), (24) и (29) имеют соответственные антибактериальные активности с различными значениями.

5.1. Исследование противотуберкулезной активности производных 2-бром-6-(*л*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола и 2-бromo-7,8-дигидросиклопента[*d*][1,3,4]тиадиазол[3,2-*a*]пиримидин-5(6H)-она методом молекулярного докинга

Исследование проводилось на основе молекулярного докинга производных тиадиазола с целевым белком СтаА1 (синазой циклопропановой миколовой

кислоты 1), а также с использованием онлайн-базы данных MCULE (<https://mcule.com>), которые с наибольшей вероятностью обеспечивают молекулярный докинг. Для сравнения использовали молекулы тиаоацетазона, который в лекарственной форме широко применяется, как противотуберкулёзный препарат. Работа проводилась с помощью программного обеспечения Discovery Studio Visualizer (v.21.1.0.20298).

При проведении исследований выявлено, что из 42 различных молекул производных тиадиазола, подвергшихся исследованию, 24 из них в разной степени могут обладать противотуберкулёзной активностью, так как значения их молекулярных докингов находятся в интервале от -7,4 до -9,4 ккал/моль, когда это значение для молекулы препарата сравнения (тиаоацетазона) равно -7,3 ккал/моль. В свою очередь, среди этих выделенных нами молекул, соединения (15а) и (50) обладают выраженной активностью со значениями -9,3 и -9,4 ккал/моль, соответственно. Также соединения (15а) и (50) показали прогноз максимальной противотуберкулезной активности, что является основной предпосылкой для разработки противотуберкулезных средств.

На рисунке 2 приводится механизм взаимодействия соединения (15а) (соответственно) с аминокислотами состава белка СтаА1. Как видно из рисунка 2, соединения (15а) и (50) взаимодействуют с различными аминокислотами по-разному: с тирозином (13), глутамином (96) и глицином (71) через водородные связи; с такими аминокислотами, как валин (9), лейцин (92), триптофан (120), глутамин (121), аланин (135), фенилаланин (139) и другие - через электроны бензольного кольца и атом брома.

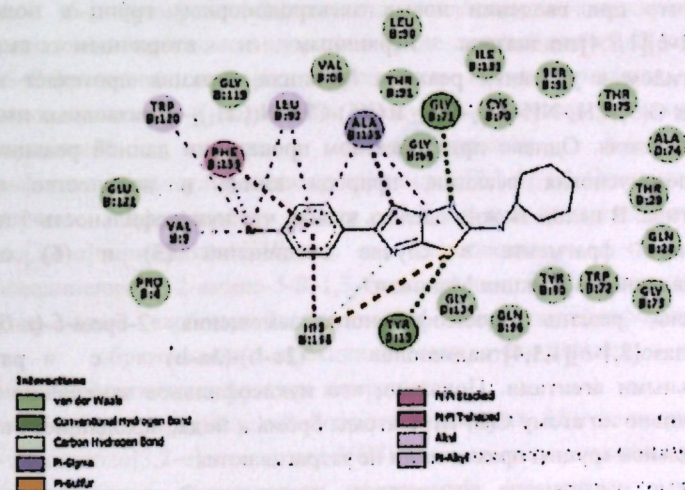


Рисунок 2 - Взаимодействие соединения (15а) с аминокислотой - мишенью СтаА1.

Исследования *in silico* показывают, что большинство исследуемых молекул производных тиадиазола (24 из 42) в разной степени обладают противотуберкулёзной активностью по сравнению с тиацетазоном. Среди них соединения (15а) и (50) считаются самыми приемлемыми для фармакологических исследований и рекомендуются для дальнейшего изучения их противотуберкулёзной активности *in vitro* и *in vivo*.

ВЫВОДЫ

1. Синтезированы 2-бром-6-(*n*-бром/йодофенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол (2а)-(2б) и 2-бром-7,8-дигидроциклопента[*d*][1,3,4]тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5(6Н)-он (68) на основе циклоконденсации 2-амино-5-бром-1,3,4-тиадиазола с *n*-бромфенацилбромидом и этиловым эфиром циклопентан-2-она карбоновой кислоты, являющиеся ключевыми продуктами в синтезе производных имидазо[2,1-*b*]-[1,3,4]-тиадиазола.

2. Исследована реакция электрофильного замещения 2-бром-6-(*n*-бром/йодофенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола (2а-б) электрофильными агентами. Выявлено, что замещение протекает селективно по атому С(5)-Н имидазольного фрагмента соединений (2а-б) с образованием 5-замещённых 6-(*n*-бром/йодофенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов (3а-б).

3. Исследована реакция аминометилирования 2-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола (2а) в условиях реакции Манниха. Показано, что при введении новых электродонорных групп в положение 5 имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола первичным и вторичным амином и формальдегидом в условиях реакции Манниха, реакция протекает в сторону образования С(5)-CH₂-NH-CH₂-CH₃- и С(5)-CH₂-N(CH₃)₂-производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола. Однако при успешном проведении данной реакции важную роль играют условия реакции, природа амина и количество вводимого формальдегида. В целом можно сделать вывод, что нуклеофильность 5 положения имидазольного фрагмента в случае соединений (5) и (6) определяет региональность реакции Манниха.

4. Изучена реакция нуклеофильного замещения 2-бром-6-(*n*-бром/йодофенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов (2а-б)-(3а-б) с различными нуклеофильными агентами. Показано, что нуклеофильное замещение протекает региоселективно по атому С(2)-Br, а атомы брома и йода, находящиеся в С(4)-Br и С(4)-I фенильной группы практически не затрагиваются.

5. Впервые исследована возможность получения 2-аминопроизводных 6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов. Установлено, что аминирование 2-

бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола (2а) с вторичными и гетериламинами протекает быстрее, чем первичных аминов.

6. Проведена реакция ацилирования 2-RNH-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов (11а)-(14а), (17а)-(20а) уксусным ангидридом. Выявлено, что ацилирование идет по аминогруппе, что приводит к образованию 6-((*n*-бромфенил)-имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-2-ил)-N-алкиламидуксусной кислоты (21)-(28).

7. Впервые показано, что реакция ацилирования N-((2-бром-6-(*n*-бромфенил)-имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазо-5-ил)метил)этанамин (5) с уксусным ангидридом в присутствии трифторуксусной кислоты протекает региоселективно с образованием 3,10-дибром-6-этил-5-метил-6Н-[1,3,4]-тиадиазоло[2',3':2,3]имидазо[4,5-*c*]бензо[*e*]-азепина (29), строение которых доказано ИК-, ЯМР ¹H, ¹³C-спектроскопией, квантово-химическими расчётами и элементным анализом.

8. Разработан на основе реакции циклоприсоединения 2-амино-5-алкилтио/алкилтиоалкилено-1,3,4-тиадиазолов и *n*-бромфенацилбромида эффективный способ получения 2-алкилтио- и 2-алкилтиоалкилпроизводных 5Н/Br-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов. Установлено, что при взаимодействии натриевой соли алкилтиолятов с 2-бром-6-(*n*-бромфенил)-имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолом (2а) выход продуктов незначителен.

9. Разработаны методы синтеза 2-алкилсульфонил- и 2-алкилсульфонилалкилпроизводных 6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов путём пероксидного окисления ряда производных 6-(*n*-бромфенил)-2-(алкилтио-метил/алкилтиоалкил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов. Установлено, что при окислении 6-(*n*-бромфенил)-2-(алкилтио-метил/алкилтио-алкил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов перекисью водорода в среде ледяной уксусной кислоты атом серы С-S-С-фрагмента данных гетероциклов не затрагивается в реакции пероксидного окисления и образуются продукты окисления по алкилсульфид- и алкилтиоалкильной группе, соответствующие 6-(*n*-бромфенил)-2-(алкилсульфонил/алкилсульфонилалкил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолам.

10. Впервые осуществлён синтез 2-R-7,8-дигидроциклопента[*d*][1,3,4]-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5(6Н)-она. Установлено, что реакции циклоприсоединения 2-амино-5-R-1,3,4-тиадиазола с этиловым эфиром циклопентан-2-оном карбоновой кислоты в среде полифосфорной кислоты приводят к образованию трёхциклических соединений, содержащих пиримидиновый фрагмент в середине гетероцикла.

11. Разработан одореакторный синтез производных 7,8-дигидроциклопента[*d*][1,3,4]-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидин-5(6Н)-она из тиосемикарбазида, нитрил-(тиоциан)-содержащих органических соединений. Установлено, что реакция трёхступенчатой конденсации бензонитрила, бензотиоциана, тиосемикарбазида и

этилового эфира циклопентан-2-она карбоновой кислоты (1e) является эффективным способом конструирования 7,8-дигидроциклопентан[d][1,3,4]-тиадиазоло[3,2-а]пиримидин-5(6H)-оной системы в рамках одnoreакторного синтеза из доступных исходных реагентов.

12. С помощью ИК-, ¹H - ¹³C-ЯМР- и масс-спектропии установлены структуры 2-бром-6-(*n*-бром/йодофенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола (2a-*b*) и 2-бром-5-оксо-5H-циклопентан[4,5-*d*][1,3,4]-тиадиазоло[3,2-а]-пиримидина (68) и их производных. Выявлено, что при введении новых функциональных групп не только изменяются полосы поглощения и химических сдвигов, но и изменяются биоактивные свойства данных гетероциклов.

13. Изучены бактериостатическая и бактерицидная активности синтезированных соединений. Выявлено, что синтезированные препараты обладают высокой бактериостатической и бактерицидной активностью в отношении *Pasterella multocida*, *Salmonella dublin* и *Staphylococcus aureus*. Наиболее высокую бактериостатическую и бактерицидную активность к тест-микробам показали соединения (9a), (40) и (46), которые по этим показателям не уступают эталонным лекарственным средствам - Ампицилину и Амфотерицину В.

14. Методом молекулярного докинга изучены свойства некоторых молекул производных имидазотиадиазолов и циклопентан[4,5-*d*][1,3,4]тиадиазоло[3,2-а]-пиримидина и их взаимодействия с целевым белком СтаА1 (синтазой циклопропанмиколовой кислоты), что способствует противотуберкулезной активности этих соединений. По результатам исследования можно прогнозировать, что молекулы 24 производных конденсированных тиадиазолов в разной степени могут обладать противотуберкулезной активностью, так как значения их молекулярных докингов находятся в интервале от -7,4 до -9,4 ккал/моль, когда это значение для молекулы препарата сравнения (тиоацетазона) равно -7,3 ккал/моль. Соединение 6-(*n*-бромфенил)-N-циклогексимидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол (15a) и 2-((6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-2-ил)тио)-5-фенил-1,3,4-оксодиазол (50) показали выраженную активность со значениями -9,3 и -9,4 ккал/моль, соответственно, и их можно рекомендовать для разработки противотуберкулезных препаратов.

Основное содержание диссертации опубликовано работах:

Монографии:

1. Рахмонов, Р. Химия производных поликонденсированных 1,3,4-тиадиазолов. Синтез и химическое превращение 2,5-дибром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола: Монография / Р. Рахмонов, М. А. Куканиев - Германия: Издательский дом LAP LAMBERT Academic Publishing, 2014. - 105 с.

2. Куканиев, М. А. Химия и биологическая активность производных поликонденсированных 5H-тиадиазоло-[4,3-*b*]-1,3,4-тиадиазолов: Монография / М. А.

Куканиев, М. М. Акбарова, Р. О. Рахмонов, З. Г. Гулмахмадзода, Т. М. Салимов. - Душанбе: ООО «Сармад-Компания», 2017. - 96 с.

3. Куканиев, М. А. 1,3,4-Тиадиазоло-[3,2-а]пиримидины: синтез, структура и свойства: Монография / М. А. Куканиев, З. Г. Сангов, Р. О. Рахмонов, Ю. Ходжибаев, Т. М. Салимов, Н. М. Игидов. - Душанбе: ООО «Сармад-Компания», 2019. - 127 с.

Публикации в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК

4. Куканиев, М. А. Взаимодействие хлорида фенилдиазона с производными 1,3,4-тиадиазоло[3,2-а]пиримидина, содержащими активную метилоксигруппу / М. А. Куканиев, Н. А. Курбонова, Р. О. Рахмонов, Али Фриджони Хамис // ДАН РТ. - 2002. - Т. 14. - № 1-2. - С. 36-40.

5. Сафаров, С. Ш. Структура 2-бром-6-фенилимидазо-[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола / С. Ш. Сафаров, Р. О. Рахмонов, Д. С. Муродов, М. А. Куканиев // ДАН РТ. - 2007. - Т. 14. - № 3. - С. 41-43.

6. Сафаров, С. Ш. Синтез и химические превращения 2-бром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола / С. Ш. Сафаров, Р. О. Рахмонов, Д. С. Муродов, М. А. Куканиев // Химия гетероциклических соединений. - 2007. - № 4. - С. 605-608.

7. Kukaniev, M. A. Synthesis and properties of (6-Methyl-2-oxo-4-thioxo-1,2,3,4-tetrahydro-3-pyrimidinyl)acetic acid methyl ester / M. A. Kukaniev, S. Safarov, Yu. Khozhibaev, M. D. Osimov, R. O. Rakhmonov // Chemistry of Heterocyclic Compounds. - 2007. - Vol. 43. - № 4. - P. 499.

8. Kukaniev, M. A. Synthesis and chemical conversions of 2-bromo-6-phenylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazole / M. A. Kukaniev, S. Safarov, Yu. Khozhibaev, M. D. Osimov, R. O. Rakhmonov // Chemistry of Heterocyclic Compounds. - 2007. - Vol. 43. - Issue 6. - P. 812.

9. Safarov, S. Preparation of 5-bromo-6-phenylimidazo[2,1-*b*][1,3,4]thiadiazol-2-ylamines / S. Safarov, R. Rahmonov, M. A. Kukaniev, D. Scholmeyer, E. Karpuk, H. Meier // Journal of Heterocyclic Chemistry. - 2008. - V. 45. - P. 299-302.

10. Ходжибаев, Ю. Синтез и ИК-спектральная характеристика 2-бром-6-хлорметиленимидазо-[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола / Ю. Ходжибаев, Р. О. Рахмонов, С. Д. Атоликшоева, М. А. Куканиев, Д. К. Саидов, И. У. Файзилов // Изв. АН РТ. Отд. физ.-мат., хим., геол. и техн. наук. - 2012. - № 4 (149). - С. 64-67.

11. Ходжибаев, Ю. Синтез и ИК-спектральная характеристика 2-бром- и 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола / Ю. Ходжибаев, Р. О. Рахмонов, М. Т. Зоидова, М. А. Куканиев, С. Д. Атоликшоева, А. А. Абдирезоков // ДАН РТ. - 2012. - Т. 55. - № 10. - С. 817-820.

12. Рахмонов, Р. О. Синтез и спектральная характеристика 2-фенилтио-5-бром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола / Р. О. Рахмонов, М. А. Куканиев, Ю. Ходжибаев, Д. К. Саидов, М. Т. Зоидова // ДАН РТ. - 2012. - Т. 55. - № 7. - С. 573-576.

13. Рахмонов, Р. О. Синтез и ацилирование 2-бутиламин-6-*n*-бром-фенилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола / Р. О. Рахмонов, Ю. Ходжибаев, М. Т. Зоидова, М. А. Куканиев, Франческо Де Анджелис // Изв. АН РТ. Отд. физ.-мат., хим., геол. и техн. наук. - 2013. - №3 (152). - С. 59-63.

14. Рахмонов, Р.О. Синтез 2-этилметилсульфонил-5-бром-6-фенилимидазо-[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола / Р. О. Рахмонов, М. А. Куканиев, Ю. Ходжибоев, Д. С. Лангариева, Д. К. Саидов // Вестник Таджикского национального университета (ТНУ). Серия естественный наук. – Душанбе. -2012. - № 1/3 (85). - С. 236-239.

15. Моради, Р. Взаимодействие 2-метил-5-оксо-5Н-6-этилкарбоксилат-7-фенил-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]-пиримидина с производными амина / Р. Моради, Ю. Ходжибоев, Р. О. Рахмонов, М. А. Куканиев // ДАН РТ. – 2013. - Т. 56. - № 7. - С. 548-551.

16. Ходжибаев, Ю. Синтез и исследование аминокислотных производных 2-метилтио-7-хлорметил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидина / Ю. Ходжибаев, С. С. Мамадшоева, Р. О. Рахмонов, М. А. Куканиев, М. Кручианелли, Э. Пиетропаоло // Изв. АН РТ. Отд. физ.-мат., хим., геол. и техн. наук. - 2014. - № 2 (155). - С. 30-35.

17. Рахмонов, Р. О. Синтез и спектральная характеристика 2-замещённых производных 6-*n*-бромфенилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола / Р. О. Рахмонов, Ю. Ходжибоев, М. Т. Зоидова // Изв. АН РТ. Отд. физ.-мат., хим., геол. и техн. наук. -2014. - № 2 (155). - С. 35-41.

18. Зоидова, М. Т. ИК-спектры некоторых производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов, содержащие различные функциональные группы / М. Т. Зоидова, Д. К. Саидов, Р. О. Рахмонов, С. Г. Бандаев // The USA Journal of Applied Sciences. – 2016. - № 1. – Р. 56-60.

19. Худойбердизода, С. У. Синтез и ИК-спектральная характеристика некоторых 5-замещённых производных новых модифицированных пара-*X*-фенилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола / С. У. Худойбердизода, Д. К. Саидов, Р. О. Рахмонов, М. Т. Зоидова, М. М. Амонзода // Вестник ТНУ. Серия естественных наук. - 2016. - № 1/2 (196). - С. 167-173.

20. Рахмонов, Р. О. Синтез и спектральная характеристика 2-*R*-5-оксо-5Н-циклопентано[4,5-*d*][1,3,4]тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидина / Р. О. Рахмонов, М. Т. Зоидова, Д. К. Саидов, Д. С. Лангариева, И. Ф. Рахимов, М. М. Амонзода // Вестник ТНУ. Серия естественных наук. - 2016. - № 1/3 (200). - С. 191-195.

21. Рахмонов, Р. О. Синтез имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов на основе винилацетилбромидов и диэтилового эфира α -броммалоновой кислоты / Р. О. Рахмонов, Д. С. Лангариева, А. М. Кобилзода, М. Ф. Косимзода, М. Т. Зоидова, Д. К. Саидов, С. Д. Атоликшоева, М. М. Амонзода // Вестник ТНУ. Серия естественных наук. - 2017. - № 2. - С. 185-190.

22. Рахмонов, Р. О. Синтез новых производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов на основе 2-бromo-6-*p*-*X*-фенилимидазо-[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов / Р. О. Рахмонов, Ю. Ходжибаев, М. Т. Зоидова, М. М. Акбарова, М. М. Одилзода // Вестник ТНУ. Серия естественных наук. - 2018. - № 1. - С. 169-177.

23. Рахмонов, Р. О. Синтез и спектральные исследования некоторых 5-замещённых сульфонилопроизводных имидазо-[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов / Р. О. Рахмонов, Д. К. Саидов, Ю. Ходжибаев, С. Г. Бандаев // Вестник ТНУ. Серия естественных наук. - 2018. - № 2. - С. 147-155.

24. Муминов, А. А. Сравнительное изучение бактерицидной активности препаратов против возбудителей некоторых инфекционных болезней животных / А. А. Муминов, Р. О. Рахмонов, М. Т. Зоидова, О. Д. Назарова, М. Шарипова // Евразийский медицинский научно-практический журнал «Сино». – Душанбе. – 2019. - № 1. – С. 34-37. ISSN 2555-1810.

25. Рахмонов, Р. О. Синтез и исследования в ряду имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола / Р. О. Рахмонов, Ю. Ходжибаев, М. М. Одилзода, У. А. Розиков, Ш. С. Шарипов, С. Хабибзода, Б. Ф. Сафаров, М. Ф. Холиков, С. С. Саидов // Вестник ТНУ. Серия естественных наук. - 2019. - № 1. – С. 193-199.

26. Рахмонов, Р. О. О ацилировании *N*-((2-метил-6-*n*-бромфенилимидазо[2,1-*b*]-[1,3,4]тиадиазол-5-ил)метил)-этиламина / Р. О. Рахмонов, Ю. Ходжибаев, М. Т. Зоидова, М. М. Одилзода, У. А. Розиков, Ш. С. Шарипов, С. Хабибзода, Б. Ф. Сафаров, М. С. Мухамеджанов // Вестник ТНУ. Серия естественных наук. - 2019. - № 1. - С. 226-231.

27. Рахмонов, Р.О. Синтез 2,5-замещённых производных 6-(4-*R*-2-фенил)имидазо-[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов и изучение их строения спектральными методами / Р.О. Рахмонов, Ю. Ходжибоев, М. Т. Зоидова, Д. К. Саидов, Е. В. Иванова, М. Б. Никишина, Л. Г. Мухторов, Ю. М. Атрошенко // Бултеровские сообщения №1, том 69. 2022

28. Шаропов, Ф.С. Новые производные тиадиазола с противотуберкулезной активностью / Ф. С. Шаропов, Р. О. Рахмонов, А. Х. Валиев // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2022;25(8):31–39. <https://doi.org/10.29296/25877313-2022-08-04>.

Публикации в других изданиях:

29. Рахмонов, Р. О. 2,5,6-Трёхзамещённые имидазо-[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола: синтез и структура / Р. О. Рахмонов, Ю. Ходжибаев, З. К. Мухидинов, М. М. Акбарова, М. А. Раджабалиева // Международный научно-исследовательский журнал «Евразийский Союз Ученых» (ЕСУ). – 2018. - № 4 (49). - Ч. 3. – С. 69-72.

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

31. Рахмонов, Р.О. Синтез и структура 2-бromo-5,6-замещённых имидазо[2,1-*b*]-[1,3,4]-тиадиазолов / Р. О. Рахмонов, Ю. Ходжибаев, Д. Ш. Мирзобеков, Р. Р. Шарифзода, З. К. Мухидинов, М. М. Акбарова // Spirit time. - Berlin. - 2018. - № 5. – С. 41-46.

32. Рахмонов, Р.О. Синтез, исследование и ИК-спектральные характеристики галогеналкилпроизводных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов / Р. О. Рахмонов, Ю. Ходжибаев, М. Т. Зоидова, У. А. Розиков, М. М. Одилзода, С. Г. Бандаев, Б. Ш. Рахматуллоев // Политехнический Вестник. Серия Инженерные исследования. - 2019. - № 1 (45). - С. 157-167.

33. Рахмонов, Р.О. О ацилировании *N*-((2-метил-6-*n*-бромфенилимидазо[2,1-*b*]-[1,3,4]-тиадиазол-5-ил)метил)-этиламина / Р. О. Рахмонов, Ю. Ходжибаев, М. Т. Зоидова, М. М. Одилзода, У. А. Розиков, Ш. С. Шарипов, С. Хабибзода, Б. Ф. Сафаров, М. С. Мухамеджанов // Вестник ТНУ. Серия естественных наук. - 2019. - № 1. - С. 226-231.

Статьи и тезисы докладов, опубликованные в материалах республиканских и международных научных конференций:

34. Рахмонов, Р.О. Спектральная характеристика ^{13}C -ЯМР 2,5-дибром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола / Р. О. Рахмонов, С. Ш. Сафаров // Междунар. конф. «Современная химическая наука и её прикладные аспекты». – Душанбе, 2006. - С. 68-69.
35. Сафаров, С. Ш. Синтез 2,6-дибром-5-метил-7Н-7-оксо-1,3,4-тиадиазоло[3,2-*a*]пиримидина / С. Ш. Сафаров, Р.О. Рахмонов // Междунар. конф. «Современная химическая наука и её прикладные аспекты». – Душанбе, 2006. - С. 69-70.
36. Саидов, Д. К. Синтез 2-пропилэтилсульфонил-5-бром-6-фенилимидазо[2,1-*b*]/[1,3,4]тиадиазола / Д. К. Саидов, Р.О. Рахмонов, Ю. Ходжибоев, М.А. Куканиев, С. Д. Атоликшоева, М. Т. Зоидова // Республ. конф. «Перспективы синтеза в области химии и технологии гетеросоединений», посвящ. 20-летию кафедры высокомолекулярных соединений и химической технологии. - Душанбе, ТНУ, 2012. - С. 123-126.
37. Рахмонов, Р.О. Синтез 2-алкилтиопроизводных-6-п-бромфенилимидазо-[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазолов на основе циклизации 2-алкилтио-5-амино-1,3,4-тиадиазолов и п-бромфенилбромистого / Р. О. Рахмонов, Ю. Ходжибаев, М. А. Куканиев, С. Д. Атоликшоева // Междунар. конф. «Комплексные соединения и аспекты их применения». - Душанбе, ТНУ, 2013. – С. 20-21.
38. Рахмонов, Р.О. Синтез и превращения 2-*R*-6-*R*NH-метиленпроизводных имидазо-[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазолов / Р. О. Рахмонов, С. Д. Атоликшоева, Ю. Х. Ходжибаев, М. А. Куканиев // Междунар. конф. «Комплексные соединения и аспекты их применения». - Душанбе, ТНУ, 2013. – С. 23-24.
39. Рахмонов, Р.О. Синтез и спектральные характеристики 2-метилтио-6-бром-7-хлорметилен-5-оксо-1,3,4-тиадиазоло-[3,2-*a*]-пиримидина / Р. О. Рахмонов, С. С. Мамадшоева, М. А. Куканиев, Ю. Ходжибаев // Республ. конф. «Перспективы инновационной технологии в развитии химической промышленности Таджикистана». - Душанбе, ТНУ, 2013. - С. 39-40.
40. Рахмонов, Р. О. Синтез 2-*R*,*R*₂NH-6-п-бромфенилимидазо-[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола / Р. О. Рахмонов, Ю. Ходжибаев, Д. К. Саидов, М. А. Куканиев // Междунар. научно-практич. конф. «Комплексный подход к использованию и переработке угля». – Душанбе, ИХ АН РТ, 2013. - С. 154-155.
41. Рахмонов, Р.О. Реакция нуклеофильного замещения 2,5-дибром-6-п-бромфенилимидазо[2,1-*b*]/[1,3,4]тиадиазола с вторичными аминами / Р. О. Рахмонов, Ю. Ходжибаев, М. Т. Зоидова, М. А. Куканиев // Республ. конф. «Перспективы инновационной технологии в развитии химической промышленности Таджикистана». – Душанбе, ТНУ, 2013. - С.59-60.
42. Рахмонов, Р.О. Синтез 2-сульфидпроизводных-6-п-бромфенилимидазо-[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола / Р. О. Рахмонов // Республ. научн. конф. «Химия, технология и экология воды», посвящ. Году «Сотрудничество по водной проблеме» и 55-летию кафедры «Общая и неорганическая химия». – Душанбе, ТПУ им. С.Айни, 2013. -С. 77-78.

43. Рахмонов, Р.О. Синтез 2-*R*,*R*₂NH-6-п-бромфенилимидазо-[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола / Р. О. Рахмонов, Ю. Х. Ходжибаев, Д. К. Саидов, М. А. Куканиев // Республ. конф. «Перспективы инновационной технологии в развитии химической промышленности Таджикистана». – Душанбе, ТНУ, 2013. - С. 49-50.

44. Moradi, R. The properties of compound derivatives of 2-*R*-5-oxo-5H-6-carboxamide-7-phenyl-[1,3,4]thiazolo[3,2-*a*]pyrimidine / R. Moradi, Yu. Hozhiboev, R. O. Rakhmonov // Республ. конф. «Перспективы инновационной технологии в развитии химической промышленности Таджикистана». – Душанбе, ТНУ. - С. 58-59.

45. Рахмонов, Р.О. Синтез 2-*R*-6-хлорметиленимидазо-[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола / Р. О. Рахмонов, Ю. Х. Ходжибаев, Д. К. Саидов, М. А. Куканиев // Республ. конф. «Перспективы инновационной технологии в развитии химической промышленности Таджикистана». – Душанбе, ТНУ, 2013. - С. 68-69.

46. Рахмонов, Р.О. Синтез и свойства 2-*R*NH-6-п-бромфенилимидазо-[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола / Р. О. Рахмонов, Ю. Х. Ходжибаев, М. А. Куканиев // Междунар. конф. «Комплексные соединения и аспекты их применения». – Душанбе, ТНУ, 2013. - С. 21-23.

47. Мамадшоева, С. С. Синтез 2-метилтио-7-метилалкил/*N,N*-диалкил аминопроизводных-5-оксо-5H-1,3,4-тиадиазоло-[3,2-*a*]-пиримидинов / С. С. Мамадшоева, М. А. Куканиев, Ю. Ходжибаев, Р. О. Рахмонов // Междунар. конф. «Комплексные соединения и аспекты их применения». – Душанбе, 2013. - С. 24-25.

48. Рахмонов, Р.О. Синтез и инфракрасные спектры некоторых производных имидазо-[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазолов / Р. О. Рахмонов, Ю. Ходжибаев, М. А. Куканиев // Республ. научно-практич. конф. «Проблемы аналитического контроля окружающей среды и технических материалов». – Душанбе, ТНУ, 2013. - С. 25-26.

49. Рахмонов, Р.О. Синтез и ИК-спектральная характеристика 2-бром-5-формил-6-п-бромфенилимидазо-[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола / Р. О. Рахмонов, Ю. Ходжибоев, Д. К. Саидов, Д. С. Лангарисва, М. А. Куканиев // 61-я Годичная научно-практич. конф. «Вклад медицинских наук в практическое здравоохранение» с международным участием: Сборник научных статей. – Душанбе, ТГМУ им. Абуали Сино, 2013. – С. 89-91.

50. Саидов, Д. К. Аминометилирование 2-*R*-6-*R*1-имидазо-[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазола / Д. К. Саидов, Р. О. Рахмонов, Ю. Ходжибаев, С. Г. Бандасв, М. А. Куканиев // Республ. научно-практич. конф. «Роль молодёжи в решении важнейших проблем в процессе глобализации». - Душанбе, 2014. – С. 136-137.

51. Рахмонов, Р.О. Альдегидирование некоторые 2-диалкилалкиленсульфонил-производных имидазо-[2,1-*b*]-1,3,4-тиадиазолов на основе реакции Вилемсера-Хаака / Р. О. Рахмонов, Ю. Ходжибоев, С. Б. Бандасв, Д. К. Саидов, М. А. Куканиев // Республ. конф. «Дифференцированное обучение и совершенствование содержания образования», посвящ. 25-летию кафедры методики преподавания химии и 75-летию академика У. Зубайдова. – Душанбе, ТПУ им. С.Айни, 2014. - С. 171-172.

52. Rakhmonov, R.O. Synthesis and chemical transformation of 2-*R*-6-*R*1-imidazo-[2,1-*b*]-1,3,4-thiazole // R. O. Rakhmonov, S. D. Atolikshoeva, Y. Hozhiboev // XV International

Scientific Conference «High-Tech in Chemical Engineering-2014». - Moscow, Zvenigorod, 2014. - P. 130-131.

53. Мамадшоева, С. С. Синтез некоторых производных 2-R-5-R₂-6-R₁-имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазолов / С. С. Мамадшоева, Р. О. Рахмонов, Д. К. Саидов, М. Т. Зоидова, С. Д. Атоликшоева // III Междунар. всерос. науч. конф. «Успехи синтеза и комплексобразования», посвящ. 55-летию РУДН. - М., 2014. - С. 268.

54. Рахмонов, Р.О. Реакция окисления 2-алкил/алкилал-киленсульфид-производных-5R-6-п-бромфенилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазола - путь к синтезу 2-алкил/алкилалкилен-сульфонилпроизводных-5-Br-6-п-бром-фенилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазолам / Р. О. Рахмонов, Ю. Ходжибаев, М. Т. Зоидова, Хаджи Акбар Айса // The 4th International Symposium on edible Plant Resources and the bioactive Ingredients. - Dushanbe, Tajikistan, 2014. - P. 126-127.

55. Рахмонов, Р.О. Реакция Манниха: целевой подход для синтеза 2,5,6-тризамещенных-[2,1-b]-1,3,4-тиадиазолов / Р. О. Рахмонов, Д. К. Саидов, Ю. Ходжибоев, С. Г. Бандаев // Республ. научная конф. «Экология и вопросы обучения и воспитания», посвящ. 70-летию зав. кафедрой «Химическая технология и экология», доцента Н. И. Шарипова. - Душанбе, ТГПУ им. С. Айни, 2014. - С. 60-62.

56. Рахмонов, Р.О. Синтез и химические превращения 2-метил/бензил-6-хлорметиленимидазо[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола / Р. О. Рахмонов, С. Д. Атоликшоева, Ю. Ходжибоев // Республ. научная конф. «Экология и вопросы обучения и воспитания», посвящ. 70-летию зав. кафедрой «Химическая технология и экология», доцента Н. И. Шарипова. - Душанбе, ТГПУ им. С. Айни, 2014. - С. 74-75.

57. Рахмонов, Р. О. Синтез 2-R-5-оксо-5H-циклопентано-[4,5-d]-1,3,4-тиадиазоло-[3,2-a]-пиримидина / Р. О. Рахмонов, Ю. Х. Ходжибаев, Д. К. Саидов, М. Т. Зоидова, С. С. Мамадшоева, С. Д. Атоликшоева, М. М. Амонзода // Междунар. научно-практич. конф., посвящ. 1150-летию персидско-таджикского учёного-энциклопедиста, врача, алхимика и философа Абу Бакра Мухаммада ибн Закария Рази. - Душанбе, 2015. - С. 53-55.

58. Рахмонов, Р.О. Реакция Блан: Подходящий метод для синтеза 5-хлорпроизводных имидазо-[2,1-b]-1,3,4-тиадиазола / Р. О. Рахмонов, Д. К. Саидов, С. Д. Атоликшоева, М. Т. Зоидова, М. М. Амонзода, С. У. Худойбердизода // Междунар. научно-практич. конф., посвящ. 1150-летию персидско-таджикского учёного-энциклопедиста, врача, алхимика и философа Абу Бакра Мухаммада ибн Закария Рази. - Душанбе, 2015. - С. 51-53.

59. Рахмонов, Р.О. ИК-спектральные характеристики продукта ацилировании некоторых 2-RNH-5-R₁-6-п-бромфенилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазола / Р. О. Рахмонов, Д. К. Саидов, С. Д. Атоликшоева, М. Т. Зоидова, З. С. Ахмедова, С. У. Худойбердизода // XII Нумановские чтения. - Душанбе, 2015. - С. 16-17.

60. Рахмонов, Р.О. Синтез новых биологических веществ на основе 2-бром-6-(п-бромфенил)имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазола / Р. О. Рахмонов, М. Т. Зоидова, Д. К. Саидов, М. М. Амонзода, С. У. Худойбердизода // Междунар. научно-практич. конф. «Роль молодых учёных в развитии науки, инноваций и технологий», посвящ. 25-летию Государственной Независимости Республики Таджикистан. - Душанбе, 2016. - С. 163-166.

61. Зоидова, М. Т. Синтез и спектральные исследования некоторых 5-замещенных сульфонилопроизводных имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазолов / М. Т. Зоидова, Д. К. Саидов, Р. О. Рахмонов, С. Г. Бандаев // X Междунар. теплофизической школа «Теплофизические исследования и измерения при контроле качества веществ, материалов и изделий». - Душанбе-Тамбов, 2016. - С. 277-283.

62. Рахмонов, Р.О. Синтез, ИК-спектральные характеристики и биологическая активность 2-гидразинпроизводных имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазолов / Р. О. Рахмонов, М. Т. Зоидова, Д. К. Саидов, С. Д. Атоликшоева, М. М. Амонзода // Междунар. научно-практич. конф. «Химия производных глицерина: синтез, свойства и аспекты использования», посвящ. 25-летию Государственной Независимости Республики Таджикистан и реализации «Программы инновационного развития Таджикистана на период 2011-2020 гг.». - Дангара, Таджикистан, 2016. - С. 21-24.

63. Зоидова, М. Т. Исследование реакции ацилирования N-((2-R-6-фенилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазол-5-ил)метил)алкиламина / М. Т. Зоидова, Д. К. Саидов, Р. О. Рахмонов, Г. А. Ташбаев, С. Г. Бандаев, М. М. Амонзода, Х. Бобиев // XIII Нумановские чтения «Достижения химической науки за 25 лет Государственной Независимости Республики Таджикистан», посвящ. 70-летию образования Института химии им. В.И. Никитина АН РТ. - Душанбе, ИХ АН РТ, 2016. - С. 46-48.

64. Зоидова, М. Т. Синтез, физико-химические свойства производных 5-бromo-6-пара-бромфенилимидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазолов / М. Т. Зоидова, Р.О. Рахмонов, Ю. Ходжибаев, Д. Ш. Мирзобеков // XIV Нумановские чтения «Вклад молодых учёных в развитие химической науки», посвящ. Году молодёжи. - Душанбе, ИХ АН РТ, 2017. - С. 7-10.

65. Рахмонов, Р.О. Синтез и исследование 2-бromo-5-R-6-пара-бромфенил-имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазола / Р. О. Рахмонов, М. Т. Зоидова, Ю. Ходжибаев, У. А. Розиков, Ш. С. Шарипов // XV Междунар. научно-практич. конф. по медицине, биологии и химии. - М., 2018. - № 7. - С. 88-95.

66. Зоидова, М. Т. Синтез, физико-химические свойства аминопроизводных 5-бromo-6-(пара-бромфенил)имидазо-[2,1-b][1,3,4]тиадиазола / М. Т. Зоидова, Р. О. Рахмонов // Республ. научно-практич. конф. с междунар. участием, посвящ. «Году развития туризма и народных ремёсел». - Душанбе, 2018. - С. 200-201.

67. Рахмонов Р.О. Изучение структуры имидазо-[2,1-b][1,3,4]-тиадиазолов методом ИК-спектрометрии / Р. О. Рахмонов, Ю. Ходжибаев, М. Т. Зоидова, М. М. Акбарова, М. Одилзода, Д. Ш. Мирзобеков, Х. А. Бобиев // Республ. конф. «Проблемы применения современных физико-химических методов для анализа и исследования веществ и материалов». - Душанбе, 2018. - С. 21-25. ISBN 978-99975-61-83-6.

68. Рахмонов, Р.О. Изучение колебательного спектра 2-бром-5-формил-6-п-бромфенил имидазо[2,1-b][1,3,4]тиадиазола / Р. О. Рахмонов, М.Т. Зоидова, М. М. Акбарова, Ю. Ходжибаев, Ш. С. Шарипов, У.А. Розиков, Д. Ш. Мирзобеков // Республ. конф. «Проблемы применения современных физико-химических методов для анализа и исследования веществ и материалов». - Душанбе, 2018. - С. 28-30. ISBN 978-99975-61-88-6.

69. Зоидова, М.Т. 2-Пиперазин-5-бром-6-(п-бромфенил)имидазола[2,1-*b*]-[1,3,4]тиадиазол, обладающий антимикробной активностью / М. Т. Зоидова, Р.О. Рахмонов, Ю. Ходжибоев // XV Междунар. научно-практ. конф., посвящ. 80-летию ТГМУ им. Абуали ибн Сино. - 2019. - Т. 3. - С. 149-151.

70. Муминов, А.А. Сравнительное изучение бактерицидной активности препаратов против возбудителей некоторых инфекционных болезней животных / А.А. Муминов, Р.О. Рахмонов, М.Т. Зоидова // XV Междунар. научно-практ. конф. «Противодействие и снижение угроз распространения устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам в пищевых продуктах Республики Таджикистан». - Душанбе, 2019. - С.34-39.

Сдано в печать 03.04. 2023 г.
Подписано в печать 04.04. 2023г.
Формат 60x84 1/16. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Тираж 100 экз.

Отпечатано в типографии
Министерства образования и науки РТ
г. Душанбе, ул. Лахути 6, 1 проезд

Handwritten text, possibly a page number or title, located at the top right corner.



Vertical handwritten text along the right edge of the page, possibly a list or index.