

## ОТЗЫВ

официального оппонента о диссертационной работе  
**ЗОИДОВОЙ МУЪТАБАР ТОЛИБДЖОНОВНОЙ**  
«Синтез и исследования некоторых свойств производных 2-бром-6-(4-  
бромфенил)-5-тиоцианатимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола»,  
представленной на соискание учёной степени кандидата химических  
наук по специальности  
**1.4.3 – Органическая химия**

Химия конденсированных 1,3,4-тиадиазолов в последнее время развивается ускоренными темпами. Интерес к этим соединениям объясняется, прежде всего, разнообразием их физико-химических и биологических свойств. Имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазольное кольцо является биоизостерическим и встречается в структуре ряда лекарственных субстанций, которые применяются, например, в качестве глистогонных (тетрамизол), иммуномодуляторных (левимазол) препаратов. Для ряда производных обнаружены также и другие ценные фармакологические свойства (иммуностимулирующие, противовоспалительные, анальгетические и противораковые). Однако анализ литературы показывает, что до настоящего времени описаны единичные примеры синтеза 2-замещенных 6-фенилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов, строение и свойства которых изучены явно недостаточно.

Цель работы Зоидовой М.Т. позволяет составить ясное представление о направлении исследований, которые включают: разработку эффективных подходов к синтезу новых производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола, изучение их строения и свойств, оценку потенциала использования в качестве биологически активных соединений.

Диссертация представляет собой исследование, изложенное в соответствии с традиционной схемой, включающей следующие разделы: введение, литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть, выводы и список литературы. Диссертация изложена на 145 страницах печатного текста и содержит 9 таблиц и 26 рисунков.

Литературный обзор составлен на основании анализа 124 источников информации и включает различные способы получения производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола, а также разнообразие их биологической активности. Из обзора литературы следует, что химия и практическая значимость имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов весьма актуальны, о чем свидетельствуют использованные автором источники, датированные 2021 г.

Автором в ходе изучения химических свойств синтезированных производных 2-бром-6-(4-бромфенил)-имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола показано, что атом брома во 2-ом положении цикла легко замещается азот и серусодержащими нуклеофильными агентами (атом брома, находящийся в 4-ом положении фенильной группы при этом не затрагивается), что приводит к получению соединений, обладающих ценными практически значимыми свойствами.

Представляется весьма интересной рассмотренная в работе реакция селективного электрофильного тиоцианирования производных 6-(*n*-бромфенил)имидазо-[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола. Показано, что тиоцианирование проходит с замещением протона только у атома углерода, находящегося в 5-ом положении бициклической системы.

Полученные тиоцианпроизводные были изучены в реакции циклизации с тиосемикарбазидом, что позволило получить автору ряд новых производных 5-((2-бром-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амин.

Чрезвычайно интересными с практической точки зрения являются представленные в работе результаты исследования *in vitro* по оценке противогрибкового и антибактериального потенциала водных растворов производных 2-бром-5-тиоциан-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола и 5-((2-бром-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-5-ил)тио)-1,3,4-тиадиазол-2-амин по отношению к культурам: стафилококку, синегнойной палочке, кишечной палочке,

пастарелле, и грибку группы *Candida albicans*, выделенных из животных, заболевших респираторными заболеваниями.

Достоверность полученных в диссертации результатов и обоснованность выносимых на защиту научных положений и выводов обеспечены использованием комплекса инструментальных методов анализа, таких как методы молекулярной спектроскопии (ИК-Фурье, ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ), масс-спектрометрии высокого разрешения и элементного анализа. Следует отметить квалификацию диссертанта как химика-исследователя и уверенное владение методами физико-химического анализа, что в совокупности позволило выделить и идентифицировать 24 сложных конденсированных гетероциклических структур.

Автореферат диссертации полностью отражает содержание диссертации, которое в полной мере нашло отражение в публикациях (10 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК РФ, и 14 публикаций в других видах изданий).

Принципиальных замечаний по работе нет. В порядке дискуссии хотелось бы отметить следующее:

1. На ряде схем (с. 34, 35) приведен возможный механизм исследуемых реакций, что не подтверждено экспериментальными данными (спектральными, кинетическими).
2. К какому типу, все таки относится реакция с тиосемикарбазидом: рециклизации или циклизации? (с 46, п.2.3.1.)
3. Для объяснения выявленной автором высокой селективности реакций замещения атомов брома в различных положениях субстратов желательно привлечь результаты квантово-химических расчетов с анализом индексов реакционной способности.
4. К сожалению, в диссертации не указаны выбранные методы квантово-химических расчетов и прогноза противотуберкулезной активности *in silico*.

5. Автор не приводит объяснения почему реакция 2-бром-5-тиоциан-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*]-[1,3,4]тиадиазола с алкилтиолятами в водно-диоксановой среде протекает с низким выходом (с. 44), тогда как при взаимодействии с арил(гетарил)тиолятами выход целевых продуктов составил 78-83%?

Отмеченные вопросы и замечания не влияют на общую высокую оценку рассматриваемой работы. Она представляет собой хорошо спланированное и завершенное научное исследование, выполненное в одной из самых динамично развивающихся областей химии – химии гетероциклических соединений. Достоверность полученных в диссертации данных обеспечена использованием широкого арсенала современных методов органического синтеза и физико-химических методов исследования строения органических соединений. Научная новизна и практическая ценность результатов диссертационной работы, достигнутых путем тщательного обобщения и анализа собственных экспериментальных данных, а также их интерпретации в контексте критического сопоставления с данными литературных источников, позволяют считать сделанные в ней выводы обоснованными и убедительными.

Цели и задачи работы, объекты исследования, методология экспериментов и трактовка результатов соответствуют паспорту заявленной специальности 1.4.3- Органическая химия в части формулы специальности: п. 1 – установление структуры и исследование реакционной способности органических соединений; п. 2 – направленный синтез соединений с полезными свойствами и новыми структурами. В части области исследований: п. 1 – выделение и очистка новых соединений; п. 3 – развитие рациональных путей синтеза сложных молекул; п. 7 – выявление закономерностей типа «структура – свойство».

Таким образом, рассмотренная диссертация является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований получены результаты, совокупность которых можно

квалифицировать как решение научной задачи разработки методов синтеза практически значимых производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола, вносящей существенный вклад в общую методологию развития химии конденсированных гетероциклических соединений.

Считаю, что по актуальности, научной новизне, уровню выполнения, объему, научной и практической значимости полученных результатов диссертация «Синтез и исследования некоторых свойств производных 2-бром-6-(4-бромфенил)-5-тиоцианат-имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола» полностью отвечает требованиям п.п. 9-14, предъявляемым к кандидатским диссертациям «Положением о порядке присуждения ученых степеней», утвержденным постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (с изменениями и дополнениями), а ее автор Зоидова Муътабар Толибджонова, заслуживает присуждения ученой степени кандидата химических наук по специальности 1.4.3 – Органическая химия.

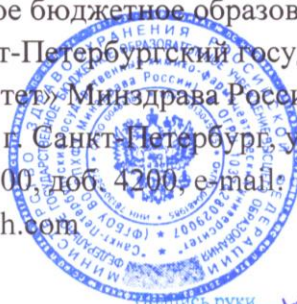
Официальный оппонент  
доктор химических наук,  
профессор, заведующий кафедрой  
органической химии  
ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России

И.П. Яковлев

01 февраля 2023 г., г. Санкт-Петербург

Контактные данные:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России (ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России). 197376, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А, тел. 8 (812) 4993900, доб. 4200, e-mail: Igor.Yakovlev@pharminnotech.com



Подпись руки

*Яковлев И.П.*

удостоверяю

*01.02.2023*

Начальник отдела документации

*Павлюк И.Е.*

ФГБОУ ВО СПбХФУ Минздрава России