

На правах рукописи



Зоидова Муътабар Толибджоновна

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА ПРОИЗВОДНЫХ 2,5-ДИБРОМО-
6-(*n*-БРОМФЕНИЛ)ИМИДАЗО[2,1-*b*][1,3,4]ТИАДИАЗОЛА**

02.00.03 – органическая химия

**Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук**

Душанбе-2020

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

Научный руководитель:	кандидат химических наук, заведующий лабораторией химии гетероциклических соединений Института химии имени В.И.Никитина Национальной академии наук Таджикистана Рахмонов Рахмон Охонович,
Научный консультант:	доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории химии гетероциклических соединений Института химии имени В.И.Никитина Национальной академии наук Таджикистана Ходжибаев Юлдош,
Официальные оппоненты:	Каримов Махмадкул Бабаевич, доктор химических наук, профессор Национального исследовательского технологического университета (НИТУ «МИСиС») филиал в г. Душанбе
	Мухторов Лоик Гургович, кандидат химических наук, (научный сотрудник Инновационного научного центра «Наукоемкие химические технологии ФГБОУ ВО ТГПУ им. Толстого»
Ведущая организация:	Таджикский государственный педагогический университет им. С.Айни, химический факультет, кафедра органической и биологической химии

Защита состоится: «9⁰⁰» часов на заседании диссертационного совета Д047.003.03 при Институте химии имени В.И.Никитина Национальной академии наук Таджикистана (НАНТ) 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 Института химии имени В.И.Никитина НАНТ www.chemistry.tj

Автореферат разослан “_____” _____ 2020 г.

И. о. учёного секретаря
диссертационного
совета, д.х.н., профессор



Исобеаев М.Дж.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. В последние годы методы синтетической органической химии находят все более широкое применение при синтезе аналогов биологически активных веществ с целью создания новых высокоэффективных лекарственных препаратов с низкой токсичностью. Перспективными соединениями для создания на их основе лекарственных препаратов являются гетероциклические соединения. Гетероциклические соединения представляют интерес, прежде всего, как удобные модели для изучения взаимного влияния атомов и функциональных групп в органических соединениях. Последние по своему значению занимают одно из первых мест среди уже известных биологически активных веществ синтетического и природного происхождения. Некоторые производные имидазо-тиадиазола, содержащие различные функциональные группы обладают ценными свойствами и находят применение в качестве ингибиторов, антиоксидантов, поверхностно-активных веществ, флотореагентов и полупродуктов в органическом синтезе.

Необходимо отметить, что данных инфракрасных (ИК), ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) и масс-спектров производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов недостаточно, а также отсутствуют сведения о систематическом подходе в исследовании этой проблемы.

В связи с этим в качестве объекта исследования было выбрано соединение 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола (2,5-дибром-6-(*пара*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол). В литературных источниках показаны единичные примеры синтеза 2-*R*-6-(*n*-иодфенил)- и 2-*R*-6-фенилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов, где атом C₂-тиадиазольного фрагмента содержит различные заместители, такие, как атом брома, алкил-, гетериламин и алкилтиогруппы.

Цель работы заключалась в синтезе и модификации новых производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола - 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)-имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола, поиск и разработка эффективных методов получения 2-замещённых 5-бром-6-(4-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов и их производных, ранее не описанных в научной литературе, оценке потенциала использования исследуемых соединений для синтеза биологически активных соединений и поиск новых синтетических превращений.

Для достижения поставленной цели решались следующие задачи:

- синтезировать ранее не описанное соединение 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол;
- изучить реакционную способность атома углерода во 2-ом положении гетероцикла, влияние заместителей 5-го положения на реакционную способность атома углерода во 2-ом положении исследуемого гетероцикла;

-изучить влияние различных групп на изменение валентных колебаний всех химических связей имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазольного цикла и валентных колебаний связей межгетероцикла исследуемых соединений;

-установить структуру производных 2,5-дибром-6-(*para*-бромфенил)-имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола физико-химическими методами анализа;

-изучить влияние экзоциклических функциональных групп на биологическую активность 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола и его производных;

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

Научная новизна:

-синтезированы и модифицированы новые производные 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола и его amino- и сульфид-производные, а также влияние заместителей 2, 5 и 6 положения имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазольного кольца на химические сдвиги атомов углерода.

-изучена реакционная способность 2-алкиламино- и 2-алкилтио-производных 5-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола;

-посредством изучения биологической активности синтезированных соединений установлено, что 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол и его 2-алкилацетамидпроизводные проявляют бактерицидную активность;

-изучены спектры ¹H- и ¹³C-ЯМР 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола и его производных;

-найжены условия протекания реакции нуклеофильного замещения в 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазоле, на основе которого синтезированы ранее не описанные соединения этого ряда, которые отличаются простотой исполнения и могут найти применение в синтезе других классов гетероциклов, для пополнения базы данных труднодоступных гетероциклических конденсированных систем.

Практическая ценность. Синтез различных функциональных производных 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола на основе нуклеофильного замещения, содержащих фармакофорные группы.

Данные спектральных анализов производных 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола можно использовать для идентификации структуры азо- и серосодержащих гетероциклических соединений и определения экзоциклических функциональных групп в данных гетероциклах.

Полученные в результате работы продукты представляют интерес, как перспективные биологически активные соединения.

Основные положения, выносимые на защиту.

1. Результаты исследования реакции нуклеофильного замещения атома брома, находящегося во 2-ом положении атома углерода 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола. Показано, что атом брома во 2-

ом положении углерода в данном цикле легко замещается нуклеофильными агентами, а атомы брома, находящиеся в 5-ом положении цикла и 4-ом положении фенильной группы практически не затрагиваются.

2. Получены 2-аминопроизводные 5-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов реакцией нуклеофильного замещения атома брома во втором положении атомом углерода 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола и изучены реакции ацилирования 2-NHR-производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола, также установлено, что ацилирование протекает по аминогруппе.

3. С помощью ИК-, ^1H -, ^{13}C -ЯМР-спектроскопии и масс-спектров установлены структуры 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола и некоторых их меркапто- и аминопроводных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола.

4. Исследована реакция бромирования 2-AlkS-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола и выявлено, что бромирование проходит по атому углерода, находящемуся в 5-ом положении цикла, а замещение протона в *n*-бромфенильной группе, находящейся в 6-ом положении цикла, не наблюдается.

5. Представлены результаты исследования по оценке противогрибкового и антибактериального потенциала *in vitro* водных растворов производных 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов по отношению к тест-культурам: стафилококка, синегнойной палочки, кишечной палочки, пастареллы, и грибка группы *Candida albicans*, выделенных из животных, заболевших респираторными заболеваниями.

Степень достоверности и апробация работы. Достоверность результатов подтверждается воспроизводимостью экспериментальных данных, встречными синтезами, данными ^{13}C -ЯМР-, ^1H -, ИК- и масс-спектроскопии, а также проведением ряда работ по определению биологической активности синтезированных соединений.

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

Личный вклад автора. Диссертация представляет собой результаты исследования, выполненного лично автором. Разработка способов синтеза и анализ экспериментов, описанных в диссертации соединений, обработка и анализ экспериментального материала, формулирование выводов работы, подготовка публикаций и апробация материалов осуществлены совместно с научным руководителем.

Объем и структура работы. Диссертация представляет рукопись объемом 116 страниц компьютерного набора, состоит из введения и 3 глав, посвященных обзору литературы, результатам собственных исследований и их обсуждению, экспериментальной части, выводов. Диссертация иллюстрирована 28 рисунками и 12 таблицами. Список использованной литературы включает 118 работ.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении представлена структура диссертационной работы, обосновывается актуальность работы, изложены цели и задачи, научная новизна и её практическая ценность.

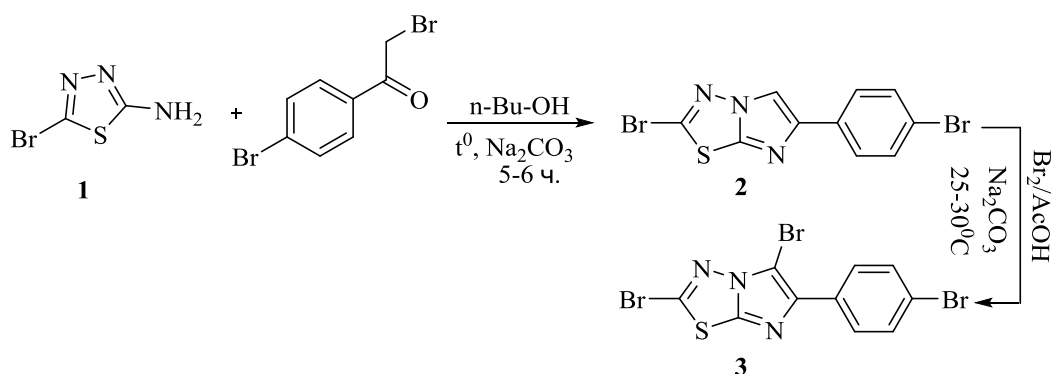
В первой главе представлен анализ и обобщение научных публикаций, касающихся основных подходов к синтезу с использованием 2-амино-5-бromo-1,3,4-тиадиазола с *para*-бромфенацилбромистым на основе реакции циклизации. Кроме того, в этой главе приведено описание химических свойств производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов,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

Во второй главе представлены и обсуждаются собственные экспериментальные данные по разработке основных направлений синтеза производных 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола, а также описаны противомикробные эффекты производных данного цикла.

Третья глава посвящена экспериментальной части.

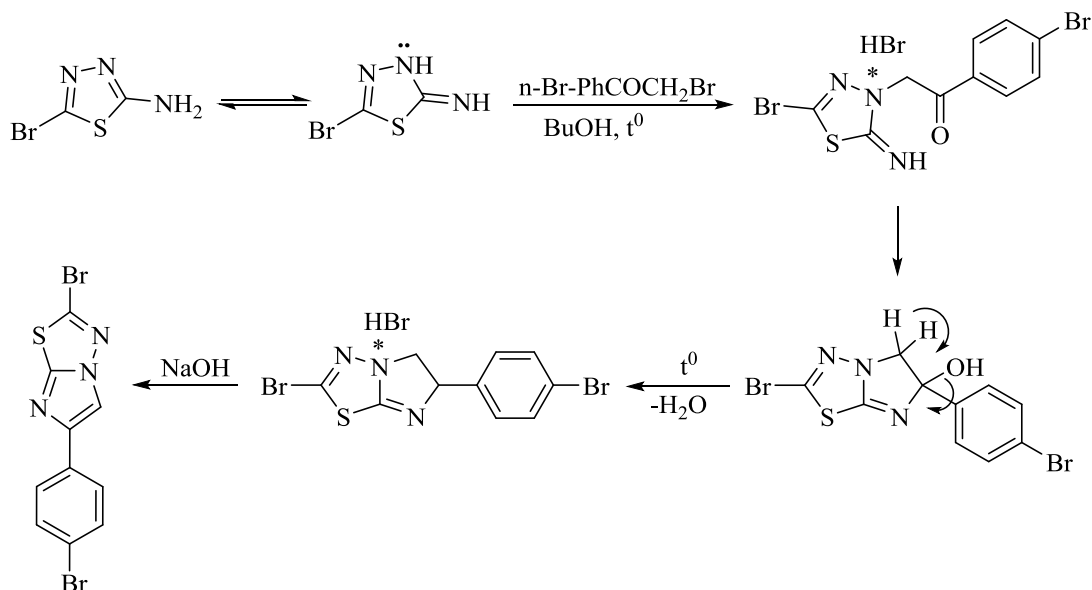
1. Получение 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола

Анализ литературы показал, что найдены несколько способов получения производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола, и наиболее удобным методом синтеза 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола является реакция электрофильного замещения 2-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола (2), который образуется при циклизации 2-бром-5-амино-1,3,4-тиадиазола с *para*-бромфенацилбромидом с выходом 68%. Процесс получения соединения (3) протекает по следующей схеме 1:



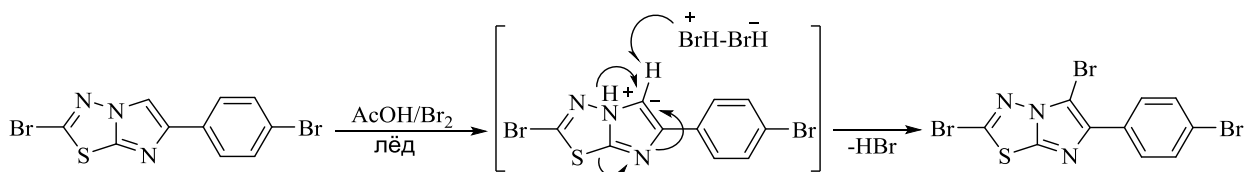
Как видно из схемы реакции, для получения соединения (3) нами синтезирован 2-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол (2) в качестве субстрата электрофильного замещения. Схему образования соединения (2) можно представить в следующем виде в схеме 2:

схема 2



Далее, для получения соединения (3) проводили бромирование в среде ледяной уксусной кислоты.

схема 3



Реакция протекает селективно в среде уксусной кислоты при комнатной температуре. Выявлено, что при бромировании соединения (2) бром замещает атом водорода в 5-ом положении углерода, а атомы водорода в *n*-бромфенильной группе не затрагиваются в реакции электрофильного замещения.

Атомы азота в 4-ом и 7-ом положениях имидазо-тиадиазольного кольца повышают в имидазольном фрагменте электронную плотность, и атом углерода 5-го положения приобретает частично отрицательный заряд. За счёт влияния атомарного брома идёт электрофильное замещение в 5-ом положении углерода имидазольного кольца.

В ИК-спектре соединения (2) в кристаллическом состоянии наблюдается полоса поглощения в области 1655 см^{-1} для $\text{C}=\text{N}$ -фрагмента тиадиазольного кольца, а полоса поглощения для $\text{C}=\text{N}$ -фрагмента имидазольного кольца проявляется в области 1518 см^{-1} . Валентные колебания $\text{C}=\text{C}$ -фрагмента имидазольного кольца проявляются при 1493 см^{-1} , а полоса поглощения в области 698 см^{-1} характерна для $\text{C}-\text{S}-\text{C}$ -тиадиазольного кольца. Для экзофункциональных групп 2- $\text{C}-\text{Br}$ -тиадиазольной и *n*-бромфенильной групп имидазольного фрагмента полосы поглощения проявляются при $749, 3084, 2360\text{ см}^{-1}$, $1125, 1077$ и 939 см^{-1} (что характерно для плоских деформационных

колебаний), 838 и 721 см⁻¹ (что характерно для неплоских деформационных колебаний).

В ИК-спектре соединения (3), в отличие от спектра соединения (2), наблюдается существенный сдвиг некоторых полос поглощения в высокочастотную область. В областях 1585, 734 и 1518, 1490 см⁻¹ полосы поглощения соответствуют валентным колебаниям С=N и С=C-фрагментов тиадиазольного и имидазольного колец, а полосы поглощения в 674 и 712 см⁻¹ высокочастотные полосы поглощений характерны для 2-С-Br и 5-С-Br. Для *n*-бромфенильной группы обнаружено несколько плоских и неплоских деформационных колебаний в областях 1008, 1168, 963 и 827 см⁻¹.

Результаты элементного анализа соединений(2)-(3) приведены в таблице 1, а данные ¹H-, ¹³C-ЯМР-, масс-спектров указанных соединений приводятся в таблице 2.

Таблица 1 -Данные элементного анализа соединений (2)-(3)

Соед.	Тпл., °С	Вычислено, %				Брутто-формула	Найдено, %			
		С	Н	N	S		С	Н	N	S
(2)	199-200	33.45	1.40	11.70	8.93	C ₁₀ H ₅ N ₃ SBr ₂	33.43	1.39	11.69	8.91
(3)	142-143	27.43	0.92	9.59	7.32	C ₁₀ H ₄ N ₃ SBr ₃	27.39	0.91	9.58	7.30

Таблица 2 -¹H-, ¹³C-ЯМР-, масс-спектры соединений (2)-(3)

Соед.	¹ H-ЯМР-спектры	¹³ C-ЯМР-спектры	Масс-спектры
(2)	CDCl ₃ , δ=7.94 м.д. (s, 1H, C ₅ -H), 7.66 м.д. (s, 2H, H-o), δ =7.53 м.д. (s, 2H, H-m)	CDCl ₃ , 109.13 м.д. (C-5), 121.07 м.д. (C-p) 131.94 м.д. (C-m), 126.43 м.д. (C-o), 132.83 м.д. (C-i), 145.22 м.д. (C-6), 159.74 м.д. (C-2) и 145.93 м.д. (C-7a)	M ⁺ 359.84(100%), m/z: 359.84 (100.0%); 357.85 (48.6%); 353.00 (51.4%); 322.91(9.7%); 317.88 (2.2%); 315.89 (5.3%); 252.92(4.5%); 234.97 (1.1%).
(3)	CDCl ₃ , δ=7.88 м. д.(s, 2H, H-o), 7.55 м.д. (s, 2H, H-m)	CDCl ₃ ,δ=92.31 м.д. (C-5); 122.10 м.д. (C-p); 128.52 м.д. (C-m); 132.04 м.д., 133.08 м.д. (C-i); 160.09 м.д. (C-2); 77.26 м.д. (C-7a)	M+ 438.99 m/z (100.00%), (0.03%); m/z= 365.7 (49.11%), 364.9 (0.07%); 359.7 (11.28%); 293.7 (5.87%); 284.31 (48.94%); 275.08 (5.72%); 230.98 (1.79%); 174.02 (0.13%)

Функционализация 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазола на основе реакции нуклеофильного замещения

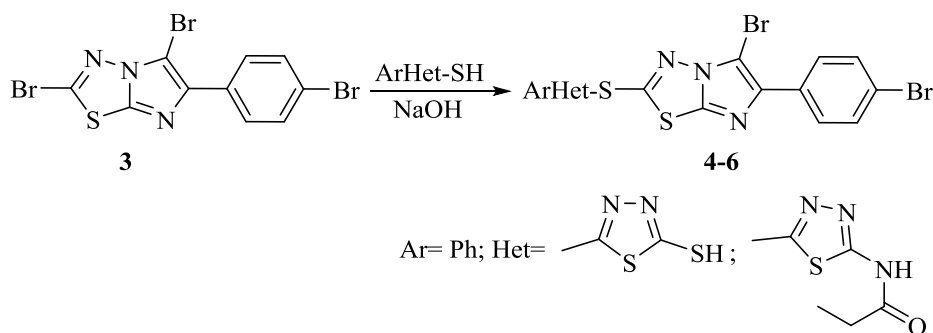
Развитие инновационных технологий, поиск новых биологически активных соединений, применяемых в качестве лекарственных препаратов, всё ещё остается одной из основных задач органической химии и фармакологии. Решение данной задачи ведётся, как по линии выявления активных биологических соединений среди продуктов химического синтеза и природных веществ, так и по линии целенаправленного синтеза.

Синтез, свойства и установление структуры 2-S-производных 5-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола (4)-(8)

Анализ литературы показывает, что до настоящего времени, хотя и были проведены синтезы в области 2-RS-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов, а также более или менее изучены физико-химические свойства данного цикла, практические данные по синтезу, изучению свойств и применению в качестве биологически активного соединения 2-RS-5-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола отсутствуют. Исходя из этого, нами была поставлена задача получить новые 2-сульфидные производные 5-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола с последующим переходом к исследованию биологической активности синтезированных соединений. В данном исследовании в качестве нуклеофильных частиц были выбраны гетерил/арил- и алкилтиоляты. В зависимости от природы заместителей тиолятов реакция тиолирования протекает по различным направлениям. Так, при прямом алкилтиолировании (3), кроме основных продуктов, также образуются алкоксипроизводные 5-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола.

Таким образом, с целью синтеза 5-бром-6-(*n*-бромфенил)-2-(арилгетерилтио)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов реакция проводилась путём взаимодействия (3) с натриевой солью (арилгетерилтиолятов) в среде диметилформамида (ДМФА) при комнатной температуре. Установлено, что реакция чувствительна к условиям проведения, так как при высокой температуре реакция идёт с расщеплением тиадиазольного фрагмента, а нуклеофильное замещение в основной среде при 25-30°C приводит к образованию соединений (4)-(6) с выходами 78-83%.

схема 4



Установлено, что соединение (3) легко и в мягких условиях реагирует с натриевой солью арил/гетерилтиолятов. Далее, с целью исследования реакционной способности атомов брома 5-го положения имидазольного фрагмента и брома 4-го положения *n*-бромфенильной группы, была проведена реакция присоединения (3) с натриевой солью арил/гетерилтиолятов в водно-диоксановой среде при нагревании в течение 3-4 ч.

При эквимольном соотношении реагирующих веществ субстрата и молекулярного брома 1:1 замещение протекает избирательно. Обнаружено, что при данных условиях замещается только бром, находящийся в положении 2, а атомы брома в 5-ом положении гетероцикла и в 4-ом

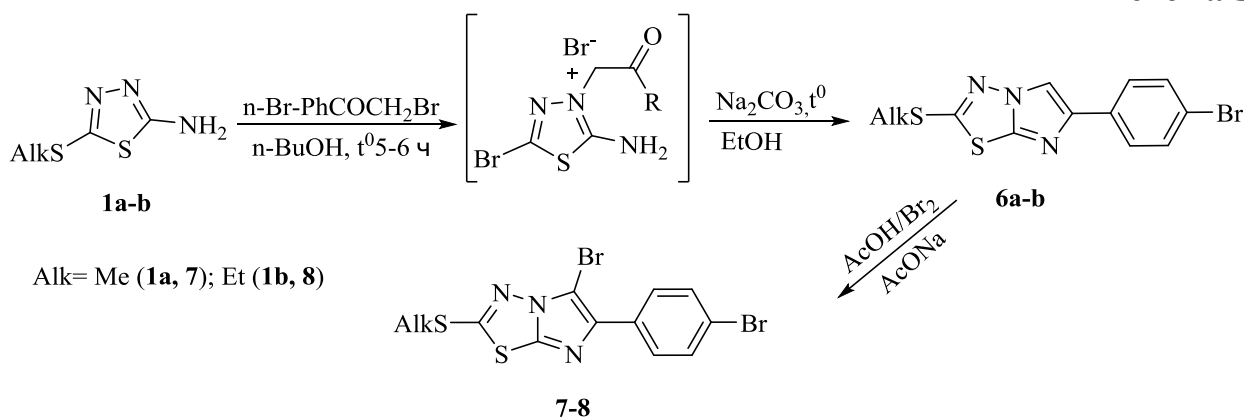
положении фенильной группы не затрагиваются в процессе реакции даже при избытке соответствующих арил/гетерилтиолятов, в результате чего образуются соединения (4)-(6).

Соединения (4)-(6) представляют собой белые кристаллические вещества, легко растворимые в горячем ДМСО (диметилсульфооксид) или ДМФА, нерастворимые в воде, ацетоне и неполярных растворителях. Строение соединений (4)-(6) установлено методами ИК-, ^1H -, ^{13}C -ЯМР-спектроскопии и элементным анализом.

Реакция соединения (3) с натриевой солью метилтиолята проведена в водно-диоксановой среде при нагревании и при комнатной температуре. Однако в обоих случаях выход целевого продукта незначительный.

Одним из наиболее удобных методов синтеза 5-бром-6-(*n*-бромфенил)-2-(алкилтио)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов (7)-(8) является непосредственное взаимодействие 5-(алкилтио)-1,3,4-тиадиазол-2-амин с *n*-бромфенацил-бромидом в среде бутанола при нагревании в течение 5-6 ч. В ходе реакции образуется 6-(*n*-бромфенил)-2-(алкилтио)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол (6а-б) с выходом 78-81%. Далее, при бромировании соединения (6а-б) в среде ледяной уксусной кислоты, получили 5-бром-6-(*n*-бромфенил)-2-(алкилмеркапто)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолы (7)-(8) с выходами 70-73%. Реакция протекает по следующей схеме 5:

схема 5



Установлено, что при бромировании (6а-б) бром замещается только водородом углерода 5-го положения данных гетероциклов, а атомы водорода метильной и *n*-бромфенильной групп не затрагиваются.

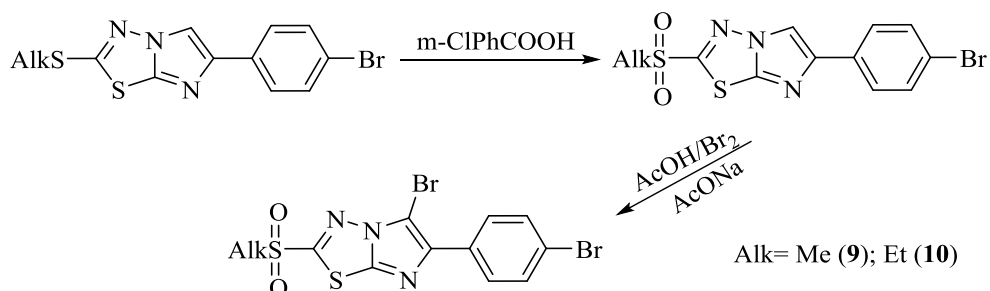
Соединения (7) и (8) представляют собой жёлтые кристаллические вещества, хорошо растворимые в ДМФА, ДМСО, горячем изопропанол и диоксане.

Окисление 2-S-производных 5-бromo-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола (4)-(8)

Окисление соединений (7)-(8) представляет интерес, с одной стороны, с точки зрения их химических свойств, с другой стороны их биологической активности, поскольку продукт их окисления, то есть 5-бром-6-(*n*-бромфенил)-2-(метилсульфонил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол обладает широким спектром биологической активности.

Были изучены превращения соединений (7) и (8) путём окисления 3-хлорооксибензойной кислотой в среде дихлорметана при комнатной температуре.

схема 6



Установлено, что при окислении соединений (7) и (8) в данных условиях окисляются только атомы серы, находящиеся во 2 положении гетероцикла, а сера С-С-С-тиадиазольного фрагмента не затрагивается в реакции окисления.

Строение соединений (9)-(10) подтверждается результатами спектральных исследований (таблицы 3 и 4).

Таблица 3 -Данные элементного анализа соединений (7)-(10)

Соед.	Тпл, °С	Вычислено, %				Брутто-формула	Найдено, %			
		С	Н	Н	С		С	Н	Н	С
(7)	155-156	32.61	1.74	10.40	15.83	C ₁₁ H ₇ N ₃ S ₂ Br ₂	32.59	1.73	10.37	15.80
(8)	168-170	34.39	2.16	10.03	15.30	C ₁₂ H ₉ Br ₂ N ₃ S ₂	34,33	2,14	10,00	15,25
(9)	228-230	30.23	1.61	9.61	14.67	C ₁₁ H ₇ N ₃ S ₂ O ₂ Br ₂	30.21	1.60	9.61	14.65
(10)	286-288	31.95	2.01	9.31	35.42	C ₁₂ H ₉ Br ₂ N ₃ O ₂ S ₂	31.91	1.58	9.57	14.61

Таблица 4 - ¹Н-, ¹³С-ЯМР-, масс-спектры соединений (7)-(9)

Соединение	¹ Н-ЯМР-спектры	¹³ С-ЯМР-спектры	Масс-спектры
(7)	δ=7.89 м.д. (о-Н), 7.56 м.д. (m- Н), δ=2.79 м.д. (t, 3Н, CH ₃)	δ=160.58 м.д. (C-2); 92.84 м.д. (C-5); 144.79 м.д. (C-6); 147.29 м.д. (C-7a); 141.58 м.д. (C-i); 122.09 м.д.(C-p); 128.37 м.д.(C-o); 132.00 м.д. (C-m); 18.13 м.д. (CH ₃)	m/z: 404.8 (100.0%); 402.8 (51.4%);406.8 (48.6%);405.8 (9.7%); 406.8 (9.0%); 407.8 (5.8%);404.8 (4.6%); 403.8 (4.4%)
(9)	δ=7.78 м.д. (о-Н(m)), 7.55 м.д. (m- Н), 2.51 м.д. (3Н, CH ₃)	δ=168.01 м.д. (C-2); 95.91 м.д. (C-5); 145.63 м.д. (C-6); 147.71 м.д. (C-7a); 139.95 м.д. (C-i); 122.22 м.д.(C-p); 126.88 м.д.(C-o); 131.82 м.д. (C-m); 18.13 м.д. (CH ₃)	m/z: 436.8 (100.0%); 434.8 (51.4%); 438.8 (48.6%); 436.8 (4.6%), 435.8 (4.4%), 440.8 (4.4%), 437.8 (2.2%), 435.8

Соединение (9) представляет собой белое кристаллическое вещество, малорастворимое в Me₂CO и EtOH, растворимое в CH₃COOH, ДМФА и ДМСО и горячем изопропанол и *n*-ButOH. Соединение (10) представляет собой белый аморфный порошок, малорастворимый в ацетоне, Et₂O, EtOH, умеренно растворимый в водно-диоксановых растворах, ДМФА и ДМСО. Очистку соединения (10) можно проводить перекристаллизацией из *n*-ButOH, однако лучшие результаты получаются при кипячении образцов в ButOH–EtOH.

Синтез производных RNH-производных 5-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола из 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола и различных аминов (11)-(16)

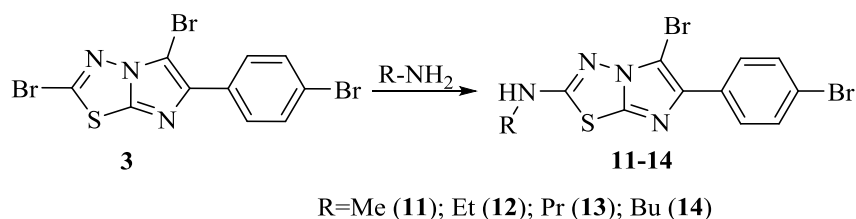
Применение реакции алкиламинирования ароматических и гетероциклических соединений позволяет получить многочисленные лекарственные препараты и химические средства защиты растений.

Исходя из этого синтез с применением алкиламинирования бромфенилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов представляет не только теоретический интерес, но и практическую значимость.

В настоящем разделе приведено исследование реакции 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола с первичными аминами в присутствии растворителей.

Для получения 2-RNH-5-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола мы проводили реакцию 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола с соответствующими аминами в среде спирта. Реакция протекает по схеме 7:

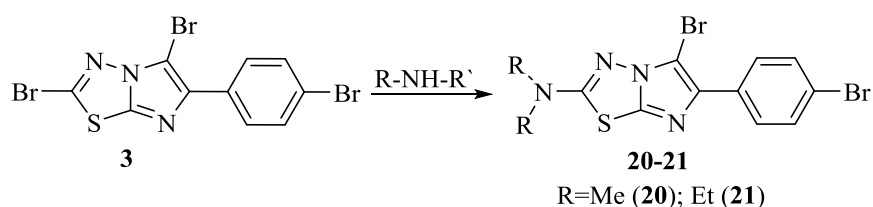
схема 7



Реакция вторичных аминов с соединением (**3**) была осуществлена в спиртовом растворе при температуре 70-80°C в течение 2.5-3 ч. При этом соединение (**3**) полностью вступает в реакцию и после экстракции целевого продукта из $CHCl_3$, выпарки растворителя, перекристаллизации из соответствующего растворителя были выделены целевые продукты с выходом 78-80%.

Таким образом, при кипячении в изопропанолу соединения (**3**) с диметиламином и диэтиламином с хорошим выходом получают соединения (**20**)-(21) по схеме 8:

схема 8



Результаты исследования показывают, что при данных условиях в реакцию нуклеофильного замещения алкил/диалкиламинов с соединением (**3**) вступает только атом брома, находящийся во втором положении углерода, а бром 5-го положения углерода имидазольного кольца в реакцию не

вступает. Нуклеофильная подвижность атомов брома в этом гетероцикле изменяется в ряду $2 > 5 > 6$, то есть при действии нуклеофилов атомы брома в тиadiaзольном кольце замещаются легче, чем в имидазольном, что очевидно является следствием электроноакцепторного влияния двух гетероциклических атомов азота. Поэтому при взаимодействии первичных и вторичных аминов в среде спирта в первую очередь происходит замещение атома брома в положении 2.

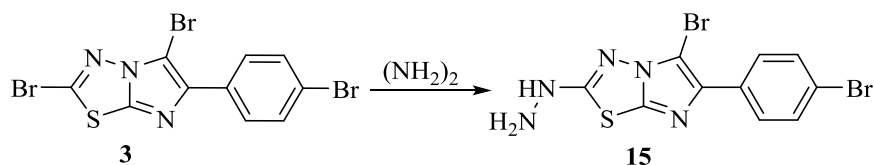
Установлено, что соединения **(20)**-**(21)** аминируются вторичными аминами при соотношении 1:2 с образованием целевых продуктов. Выявлено, что реакция нуклеофильного замещения атома брома 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиadiaзола на вторичные амины протекает легче с вторичными аминами по сравнению с первичными, что соответствует литературным данным.

Соединения **(11)**-**(14)**, **(20)** и **(21)** представляют собой белые кристаллические вещества, хорошо растворимые в большинстве органических растворителей. Строение полученных соединений подтверждено данными ^1H - и ^{13}C -ЯМР-спектроскопии, а также элементного анализа.

Далее, в продолжение наших исследований, мы остановили своё внимание на взаимодействии соединения **(3)** с гидразином. Однако отмечается, что при прямом взаимодействии гидразингидрата с соединением **(3)** образуется трудноидентифицируемое соединение, то есть происходит рециклизация **(3)**. Чтобы избежать этой проблемы, гидразин сперва растворяли в этаноле и по каплям добавляли при комнатной температуре в спиртовой раствор соединения **(3)**, что в результате привело к образованию 5-бром-6-(*n*-бромфенил)-2-гидразинимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиadiaзола **(15)** с выходом 68%.

Таким образом, реакция соединения **(3)** с гидразином проведена в среде ДМФА–этанол при соотношении 1:1,5 при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакция протекает по схеме 9:

схема 9



Данные физико-химического анализа не противоречат предложенной структуре. Соединение **(15)** представляет собой белое кристаллическое вещество, хорошо растворимое в большинстве органических растворителей, и плавится при 190°C с разложением.

Для соединения **(13)** имеющиеся полосы поглощения в области 1585 см^{-1} соответствуют валентным колебаниям $\text{C}=\text{N}$ -фрагмента тиadiaзольного кольца, а полоса поглощения в области 1520 см^{-1} соответствует валентным колебаниям $\text{C}=\text{N}$ -фрагмента имидазольного кольца. Характерная полоса

поглощения в области 678 см^{-1} соответствует валентным колебаниям C-S-C-фрагмента. Полоса поглощения для валентных колебаний C=C-фрагмента имидазольного кольца смещалась к области около 1474 см^{-1} . Полоса поглощения, характерная для валентных колебаний C-Br, проявлена в области 711 см^{-1} .

В соединение **(15)** полосы поглощения деформационного колебания СН-бензольного кольца обнаружены в области 861 и $1193\text{-}966\text{ см}^{-1}$. Наличие гидразин-группы было обнаружено в виде неплоских деформационных колебаний при 839 и 820 см^{-1} для NH_2 в среднем интенсивном поле. Валентные колебания ассоциированной NH-группы обнаружены в области 3138 и 3140 см^{-1} .

Таблица 5 -Данные элементного анализа соединений **(11)-(21)**

Соед.	Тпл., °C	Вычислено, %				Брутто- формула	Найдено, %			
		C	H	N	S		C	H	N	S
(11)	145-147	34.04	2.08	14.44	8.26	$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_4\text{SBr}_2$	34.02	2.05	14.40	8.23
(12)	150-152	35.84	2.51	13.93	7.97	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{SBr}_2$	35.82	2.49	13.89	7.94
(14)	127-129	39.09	3.28	13.02	7.45	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{SBr}_2$	39.07	3.26	12.98	7.42
(15)	111-113	30.87	1.83	18.00	8.24	$\text{C}_{10}\text{H}_7\text{N}_5\text{SBr}_2$	30.85	1.80	17.99	8.23
(20)	188-190	35.84	2.51	13.93	7.97	$\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{N}_4\text{S}$	35.80	2.49	13.90	7.94
(21)	194-195	39.09	3.28	13.02	7.45	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_4\text{S}$	39.05	3.23	13.88	7.91

Таблица 6 - ^1H -, ^{13}C -ЯМР-, масс-спектры соединений **(11)-(21)**

Соед.	^1H -ЯМР-спектры	^{13}C -ЯМР-спектры	Масс-спектры
(11)	^1H -NMR (400 MHz, cdCl_3) δ = 8.07 м.д. (s, 1H), 4.98 м.д. (1H, NH), 7.89 м.д. (s, 2H), 7.53 м.д. (s, 2H), 3.14 м.д. (3H, CH_3)	^{13}C -NMR (101 MHz, cdCl_3) 160.84 м.д. (m), 140.57 м.д. (s), 138.49 м.д. (s), 132.69 м.д. (s), 131.70 м.д. (s), 127.91 м.д. (d, J = 5.4 Hz), 120.75 м.д. (s), 92.30 м.д. (s), 31.35 м.д. (s)	m/z: 387.9 (100.0%), 385.9 (51.4%), 389.9 (48.6%), 388.9 (9.7%), 386.9 (6.1%), 390.9 (5.8%), 389.9 (4.5%), 387.9 (2.3%), 391.9 (2.2%), 388.9 (2.2%), 388.9 (1.5%)
(12)	^1H -NMR (400 MHz, cdCl_3) δ = 7.92 м.д. (s, 2H), 7.67 м.д. (s, 2H), 5.20 м.д. (1H, NH), 1.25 м.д. (3H, CH_3), 3.75 м.д. (2H, CH_3)	^{13}C -NMR (101 MHz, cdCl_3) δ = 161.73 м.д. (C-2); 92.29 м.д. (C-5); 145.16 м.д. (C-6); 145.93 м.д. (C-7a); 133.12 м.д. (C-i); 132.08 м.д. (C-o); 126.72 м.д. (C-m); 121.78 м.д. (C-p); δ = 41.94 м.д. (CH_3) и 17.81 м.д. (CH_2)	m/z: 401.9 (100.0%), 399.9 (51.4%), 403.9 (48.6%), 402.9 (9.7%), 404.9 (6.3%), 403.9 (4.5%), 400.9 (4.4%)
(14)	^1H -NMR (400 MHz, cdCl_3) 0.96 м.д. (3H, CH_3), 1.43 м.д. (2H, CH_2), 1.62 м.д. (2H, CH_2), 3.38 м.д. (2H, CH_2), 5.26 м.д. (H, NH), 7.55-7.88 м.д. (4H, CH)	^{13}C -NMR (101 MHz, cdCl_3) δ = 162.68 м.д. (s), 139.85 м.д. (s), 138.86 м.д. (s), 132.83 м.д. (s), 132.27 м.д. (d, J = 113.8 Hz), 128.20 м.д. (s), 121.40 м.д. (s), 92.59 м.д. (s), 45.16 м.д. (s), 31.41 м.д. (s), 20.00 м.д. (s), 13.92 м.д. (s)	m/z: 429.9 (100.0%), 427.9 (51.4%), 431.9 (48.6%), 430.9 (15.1%), 432.9 (7.4%), 431.9 (4.5%), 428.9 (4.4%), 428.9 (3.3%), 429.9 (2.3%), 433.9 (2.2%), 430.9 (1.5%)
(15)	^1H -NMR (400 MHz, cdCl_3) δ = 8.63 м.д. (s,	^{13}C -NMR (101 MHz, cdCl_3): δ = 160.45 м.д. (C-2); 92.64 м.д.	m/z = 388.9 (100.0%), 386.9 (51.4%), 390.9 (48.6%),

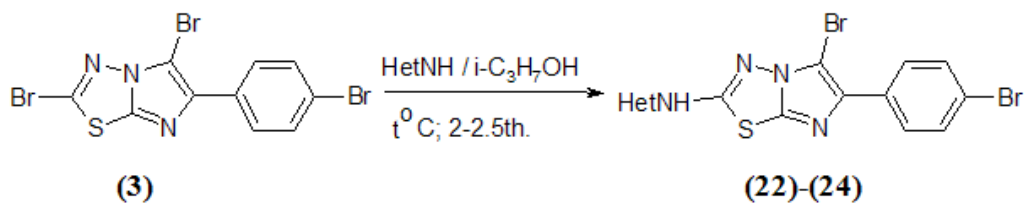
	^1H , NH), 7.91 м.д. (s, 2HCH), 7.57 м.д. (s, 2H,CH), 2.76 м.д. (s, 2H,NH ₂).	(C-5); 147.26 м.д. (C-6); 144.78 м.д. (C-7a); 141.44 м.д. (C-i); 131.72 м.д. (C-o); 128.32 м.д. (C-m); 121.32 м.д. (C-p)	(93.93%), 332 (12.29%), (1, 305 (13.08%) 284 (2.2%), 253 (3.37%)
(20)	^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ =7.86 м.д. (o-H); 7.53 м.д. (m-H); 2.82 м.д. (s, 6H, CH ₃)	^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3): δ =164.45 м.д. (C-2); 92.30 м.д. (C-5); 140.71 м.д. (C-6); 138.51 м.д. (C-7a); 132.69 м.д. (i-C); 131.58 м.д. (o-C); 127.88 м.д. (m-C); 121.13 м.д. (p-C); 40.180 м.д. (CH ₃)	m/z: 401.9 (100.0%), 399.9 (51.4%), 403.9 (48.6%), 402.9 (9.7%), 404.9 (6.3%), 403.9 (4.5%), 400.9 (4.4%)
(21)	^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = =Ph=7.68 м.д. (o-H); 7.54 м.д. (m-H); 3.12 м.д. (s, 6H, CH ₃); δ (CDCl_3) 1,12 м.д. (CH ₂ -N)	^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ =164.39 м.д. (C-2); 92.32 м.д. (C-5); 143.76 м.д. (C-6); 145.21 м.д. (C-7a); 133.45 м.д. (i-C); 132.43 м.д. (o-C); 126.75 м.д. (m-C); 122.11 м.д. (p-C); 43.01 м.д. (CH ₃) и 16.09 (CH ₂)	m/z: 429.93 (100.0%), 427.93 (51.4%), 431.93 (48.6%), 430.93 (15.1%), 432.93 (7.4%), 431.92 (4.5%), 428.93 (4.4%), 428.93 (3.3%), 429.93 (2.3%), 433.92 (2.2%), 430.93 (1.5%)

В таблице 5 приведены результаты элементного анализа соединений (11)-(21), а данные ^1H -, ^{13}C -ЯМР-, масс-спектров указанных соединений приводятся в таблице 6.

Соединения (20) и (21) представляют собой белые кристаллические вещества, хорошо растворимые в большинстве органических растворителей и температура их плавления 188-190°C и 194-195°C, соответственно.

В продолжение наших исследований реакций аминирования (3), мы решили изучить гетероциклоаминирование субстрата (3) в среде изопропанола при нагревании в течение 2-2.5 часов. При этих условиях при взаимодействии исходного продукта с гетероциклическими аминами при соотношении 1:2 с выходом 75-78% образуются 5-бром-6-(*n*-бромфенил)-2-гетериламинимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолы по схеме 10:

Схема 10



Het = морфолин (22), пиперидин (23), пиперазин (24)

Реакции нуклеофильного замещения вторичных алифатических и гетероциклических аминов протекают легче по сравнению с первичными аминами.

Результаты элементного анализа соединений (22)-(24) приведены в таблице 7, а данные ^1H -, ^{13}C -ЯМР-, масс-спектров указанных соединений приводятся в таблице 8.

Таблица 7 - Данные элементного анализа соединений(22)-(24)

Соед.	Тпл, °С	Вычислено, %				Брутто-формула	Найдено, %			
		С	Н	N	S		С	Н	N	S
(22)	195-197	37.86	2.72	12.61	7.22	C ₁₄ H ₁₂ Br ₂ N ₄ OS	37,83	2.75	12.59	7.20
(23)	160-162	40.75	3.19	12.67	7.25	C ₁₅ H ₁₄ Br ₂ N ₄ S	40.72	3.15	12.65	7.22
(24)	248-250	37.94	2.96	15.80	7.23	C ₁₄ H ₁₃ Br ₂ N ₅ S	37.90	2.95	15.77	7.20

Все эти амины представляют собой белые кристаллические вещества, с чёткой температурой плавления, очень хорошо растворяются в диоксане, хлороформе, этилацетате и образуют хорошие кристаллы, пригодные даже для рентгеноструктурного анализа.

Таблица 8 - ¹H-, ¹³C-ЯМР- и масс-спектры соединений(22)-(24)

Соед.	¹ H-ЯМР-спектры	¹³ C-ЯМР-спектры	Масс-спектры
(22)	δ = 3.51 м.д. (4H, NCH ₂) и δ = 3.83 м.д. (4H, OCH ₂), δ = Ph = 7.88 м.д. (o-H _(m)), 7.54 м.д. (m-p _(m))	¹³ C-NMR (101 MHz, cdcl ₃) δ= 164.69 м.д. (C-2); 92.68 м.д. (C-5); 139.12 м.д. (C-6); 140.21 м.д. (C-7a); 132.80 м.д.(C-i); 131.68 м.д. (C-o); 128.16 м.д. (C-m); 121.36 м.д. (C-p); для морфолиновой группы δ= 48.66 м.д. (NCH ₂); 66.07 м.д. (O(CH ₂) ₂)	m/z 443.9 (100.0%), 441.9 (51.4%), 445.9 (48.6%), 444.9 (15.1%), 446.9 (7.4%), 445.9 (4.5%), 442.9 (4.4%), 442.9 (3.3%), 443.9 (2.3%), 447.9 (2.2%), 444.9 (1.5%)
(23)	¹ H-NMR (400 MHz, cdcl ₃) δ= p-Br-Ph=7.86 м.д. (o-H _(m)); 7,53 м.д. (m-p _(m)); δ= пиперидин = 1.70 м.д. (s,2H, CH ₂); 3.13 м.д. (s,4H, CH ₂) 3.48 м. д. (s,4H, NCH ₂)	¹³ C-NMR (101 MHz, cdcl ₃) δ= 164.67 м.д. (C-2); 92.29 м.д. (C-5); 138.78 м.д. (C-6); 140.56 м.д. (C-7a); 132.81 м.д.(C-i); 131.69 м.д. (C-o); 128.18 м.д. (C-m); 121.38 м.д. (C-p); для пиперидиновой группы δ=50.11 м.д. (NCH ₂);	m/z: 441.9 (100.0%), 439.9 (51.4%), 443.9 (48.6%), 442.9 (16.2%), 444.9 (7.9%), 443.9 (4.5%), 440.9 (4.4%), 440.9 (3.9%), 441.9 (2.3%), 445.9 (2.2%), 442.9 (1.5%)
(24)	¹ H-NMR (400 MHz, cdcl ₃) δ = 4.40 м.д. (H, NH), δ = 2.59 м.д. (4H, NCH ₂)и δ = 1.43 м.д. (4H, CH ₂), δ = Ph = 7.86 м.д. (o-H _(m)), 7.65 м.д. (m-p _(m))	¹³ C-NMR (101 MHz, cdcl ₃) δ= 164.79 м.д. (C-2); 92.01 м.д. (C-5); 138.50 м.д. (C-6); 145.94 м.д. (C-7a); 135.71 м.д.(C-i); 132.10 м.д. (C-o); 129.25 м.д. (C-m); 128.19 м.д. (C-p); для пиперазиновой группы δ= 26.72 м.д. (NHCH ₂); 30.32 м.д. (N-CH ₂)	m/z: 442.9 (100.0%), 440.9 (51.4%), 444.9 (48.6%), 443.9 (9.7%), 445.9 (7.4%), 443.9 (5.4%), 444.9 (4.5%), 441.9 (4.4%), 441.9 (3.3%), 442.9 (2.3%), 446.9 (2.2%), 443.9 (1.8%)

Для соединения (24) характерные полосы поглощения бицикла для C=N-имидазотиадиазольного фрагмента обнаружены в интенсивной области 1583 и 1566 см⁻¹, а для C=C-имидазольного фрагмента, по сравнению с (4) наблюдается полоса поглощения, в интенсивном виде обнаруженная в области 1482 см⁻¹. Отмечено появление полосы поглощения C-S-C, обнаруженной в области 713 см⁻¹.

Полоса поглощения 5-C-Br-экзоциклической группы имидазольного фрагмента наблюдается в области 532см⁻¹. Для *n*-бромфенильной группы СН-деформационное колебание обнаружено в виде плоских и неплоских

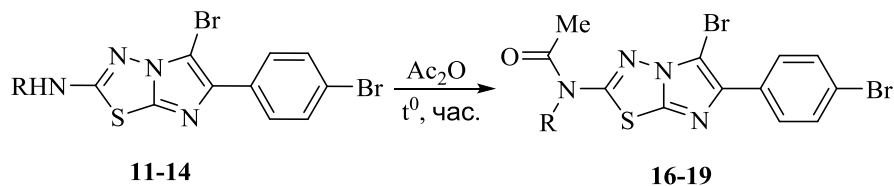
деформационных колебаний в области 1195, 958 и 823, 807 см⁻¹. В полосе поглощения пиперазиновой группы соединения (24) наблюдается изменение в положении полос валентных колебаний NH и CH₂ в области 1190, 1194 и 1428, 1432 см⁻¹ в среднем поле.

5-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-2-ил)-*N*-алкиламидуксусной кислоты (16)-(19)

Одним из способов модифицирования первичных аминопроизводных 2-RNH-производных-5-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола является ацилирование их с таким ацилирующим агентом, как уксусный ангидрид. Исходя из этого, нами осуществлён синтез 2-NR-ацилпроизводных 5-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола, которые интересны не только с точки зрения их физиологической активности, но и многогранностью их химических свойств.

Реакция ацилирования соединений (11)-(14) проведена в уксусном ангидриде при температуре кипения растворителя в течение 1 ч. После охлаждения реакционной смеси происходит кристаллизация и выпадает осадок 5-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-2-ил)-*N*-алкиламидуксусной кислоты(16)-(19). Реакция ацилирования протекает по схеме 11:

схема 11



R=Me (16); Et (17); Pr (18); Bu (19)

Соединения (16)-(19) представляют собой белые мелкокристаллические вещества, легко растворимые в ДМФА, ДМСО, в горячей этилацетате, EtOH, не растворимые или малорастворимые в ацетоне, бензоле и воде.

Таблица 9 -Данные элементного анализа соединений (16)-(19)

Соед.	Тпл, °С	Вычислено, %				Брутто-формула	Найдено, %			
		C	H	N	S		C	H	N	S
(16)	142-144	36.30	2.34	13.03	7.45	C ₁₃ H ₁₀ Br ₂ N ₄ OS	36.25	2.30	13.01	7.43
(17)	155-157	37.86	2.72	12.61	7.22	C ₁₄ H ₁₂ Br ₂ N ₄ OS	37.84	2.70	12.99	7.41
(19)	162-164	39.36	3.30	11.48	6.57	C ₁₆ H ₁₆ Br ₂ N ₄ OS	39.31	3.29	11.45	6.54

В спектрах ¹H-ЯМР соединения (17) сигнал протонов CH₃-CH₂-обнаруживается в интервалах δ 2.43 м.д. для CH₃-CO, 1.46 м.д. для CH₃- и δ 4.09 м.д. для CH₂-N.

Для соединения (19) ¹H-ЯМР-спектр δ = 1.01 м.д. (CH₃), 1.82 м.д. (CH₂-а), 1.42 м.д. (CH₂-б), 2.42 м.д. (CH₃-CO), 4.08 м.д. (CH₂-N), а сигналы протонов NH-группы для соединения (14), которые были обнаружены в области δ=5.26 м.д., для соединения (19) отсутствуют, а CH-о δ=7.89 и CH-м δ=7.52 м.д., соответственно.

Строение соединений **(16)-(19)** подтверждается данными ^1H - и ^{13}C -ЯМР-спектроскопии, а также элементного анализа (таблицы 9 и 10). Выполненные исследования позволили составить общую таблицу всех синтезированных в работе соединений производных 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола (таблица 11).

Методом масс-спектрометрии с применением различных видов ионизации установлены характерные фрагменты ионов для производных 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов

Сопоставительный анализ всех полученных данных показал, что основными направлениями фрагментации молекулярных ионов в условиях **EI** являются отрыв атома водорода, что характерно для ароматических и конденсированных структур и отрыв R/Het-N-цианильных групп, характерных для алкиламин- и гетериламинпроизводных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазольных циклов.

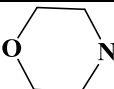
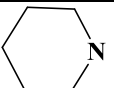
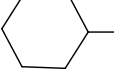
Далее в таблице 11 приведены результаты фрагментации производных 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола.

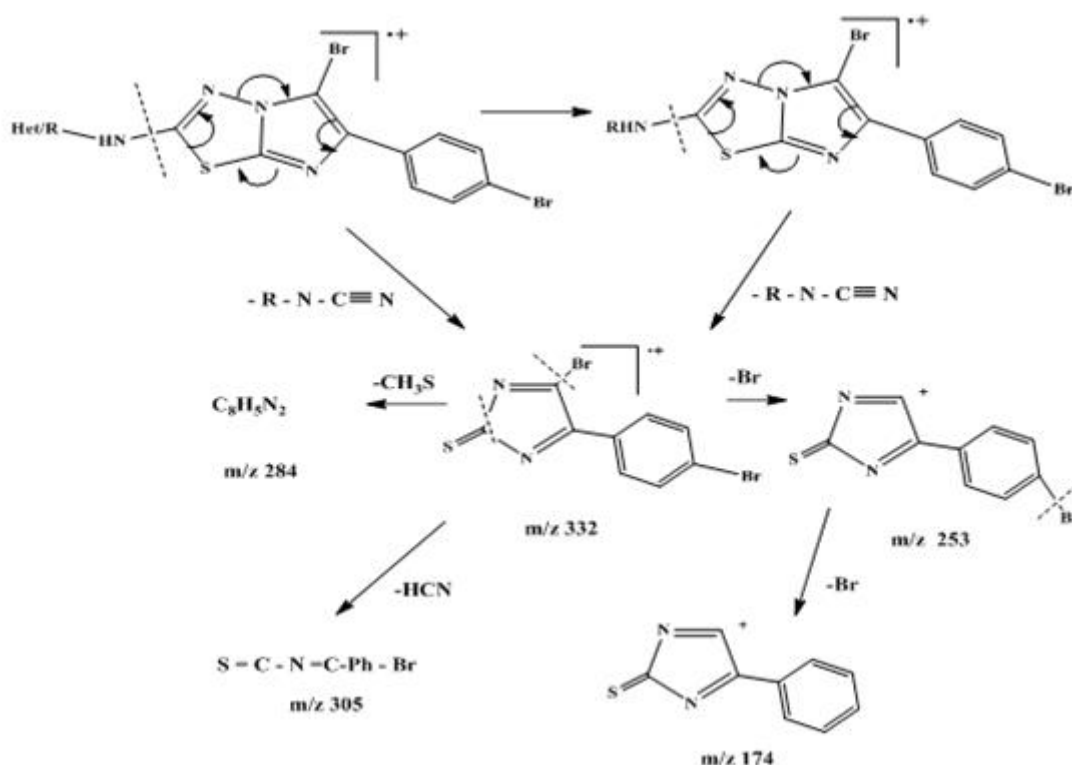
Таблица 11 -Основные характеристичные ионы масс-спектров **EI** соединений **(2)-(24)**

Соед.	m/z (I, %) M+	m/z (I, %) M-H	m/z (I, %) M-Het-NH	m/z(C) (I, %) R/ Het-N - CN	m/z HCN	m/z CH ₃ S	m/z -Br
2	359.84	357.85	-	332	305	284	253
7	405.82	403.82		332	305	284	253
12	402.88	400.88	-	332	305	284	253
15	389.85	388.86		332	305	284	253
19	488.90	489.91	-	332	305	284	253
20	402.87	400.86	-	332	305	284	253
21	430.88	429.88	400	332	305	284	253
22	444.87	442.88	400	332	305	284	253
23	442.91	441.90	400	332	305	284	253
24	443.90	441.90	400	332	305	284	253

Установленные характеристичные фрагменты ионов производных 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола методом масс-спектрометрии с применением различных видов ионизации показан в схеме 12.

Таблица 10 - ^{13}C -ЯМР-спектры производных 2,5-дибромо-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола

Соед.	R	C-2 м.д.	C-5 м.д.	C-6 м.д.	C-7a м.д.	i-C м.д.	o-C м.д.	m-C м.д.	p-C м.д.	Другие радикалы
(2)	5H	159.74	109.44	145.05	146.01	133.05	126.64	131.94	121.35	-
(3)	Br	160,51	92,52	142,5	146,4	133,08	128,52	132,04	122,10	-
(7)	CH ₃ -S	160,58	92,84	144,79	147,29	141,58	128,37	132,00	122,09	18.13 м.д. (CH ₃ -S)
(9)	CH ₃ -SO ₂	168.01	95.91	145.63	147.71	139.95	126.88	131.82	122.22	50.54 м.д. (CH ₃ -SO ₂)
(11)	CH ₃ -NH	162,25	92.30	140.57	138.49	132.82	127.91	131.70	120.75	31.35 м.д. (H ₃)
(12)	C ₂ H ₅ -NH	159.73	92.29	145.16	145.9	133.12	126.72	132.08	121.78	41.94 м.д. (CH ₂), 17.81 м.д. (CH ₃)
(14)	C ₄ H ₉ -NH	162.63	92.71	139.15	139.85	132.83	128.20	131.70	121.40	13.92 м.д. (CH ₃), 20.00 м.д. (CH ₂), 31,67 м.д. (CH ₂), 45.16 м.д. (CH ₂)
(15)	NH ₂ -NH-	160.45	92.64	144.78	147.26	141.44	128.32	131.72	121.99	-
(17)	C ₂ H ₅ (CH ₃ CO)-N	168.92	91.53	142.31	144.40	140.30	126.15	133.13	122.45	152.79 м.д.(CH ₃ -CO), 49,54м.д. (s), 32,20м.д. (s), 19,13м.д. (s), 22,28 м.д. (s)
(19)	C ₄ H ₉ (CH ₃ CO)O-N	170.73	91.98	140.22	144.45		128.15	131.67	121.76	48,61м.д. (CH ₃ -CO), 30,19м.д. (CH ₂ -2), 22.43 м.д. (CH ₂), 20.28м.д. (CH ₂), 13.89 м.д. (CH ₃) (s)
(21)	(C ₂ H ₅) ₂ N	164.39	92.32	143.76	145.21	133.45	126.75	132.43	122.11	16.09м.д. (CH ₂), 43.0м.д. (CH ₃)
(22)		164.69	92.68	139.12	140.21	132.80	128.16	131.68	121.36	66.07 м.д. (CH ₂ -O); 48.66 м.д. (CH ₂ -N)
(23)		164.67	92.29	138.48	140.56	132.81	128.18	131.69	121.38	50.11 м.д. (CH ₂ -N); 25.25 м.д. (CH ₂ -a), 24.11 м.д (CH ₂ -b)
(24)		164.79	92.01	138.50	145.94	135.71	129.25	132.10	128.19	26.72 м.д (CH ₂ -NH), 30.32 м.д. (CH ₂ -N)
(25)		160.46	92.69	141.69	145.22	132.41	128.50	132.09	122.11	54.76м.д. (CH ₂ -N), 30.94 м.д. (CH ₂ -a), 19.27 м.д. (CH ₂ -b), 18.12 м.д. (CH ₂ -C)



Фрагментации производных 2-Het-R-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола

Результаты биологического скрининга производных 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола

Многие производные имидазо-тиадиазолов обладают широким спектром биологической активности. Антибактериальный скрининг синтезированных соединений был проведен в Физико-техническом Институте г.Синьцзян Китайской Народной Республики и Институте проблем биологической безопасности ТАСХН.

Антибактериальную активность препаратов изучали в соответствии с «Методическими указаниями по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам». МУК.4.2.1890-04. - М., 2004. -91с. Для проведения антибактериального скрининга данных соединений использованы диско-диффузионный метод и метод серийных разведений.

Предварительным испытаниям подверглись следующие соединения:

- 2,5-дибромо-6-*n*-бромфенилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол (**3**);
- 5-бром-6-(*n*-бромфенил)-*N*-этилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-2-амин (**12**);
- 5-бром-6-(*n*-бромфенил)-*N*-бутилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-2-амин (**14**);
- 5-бром-6-(*n*-бромфенил)-2-гидразинилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол (**15**);
- 5-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол-2-ил)-*N*-бутил-амидуксусная кислота (**19**);
- 5-бром-6-(*n*-бромфенил)-*N,N*-диметилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-2-амин (**21**);

5-бром-6-(*n*-бромфенил)-2-(пиперазин-1-ил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазол (24)

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 определённой концентрации.

В ходе проведения первичного скрининга, в ряду синтезированных соединений проявляют значительный противомикробный эффект соединения 5-бром-6-(*n*-бромфенил)-2-гидразинилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол (15) и 5-бром-6-(*n*-бромфенил)-2-(пиперазин-1-ил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол (24) по сравнению с 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолом (3). К действию грибкового штамма *Candida albicans* (ATCC 10231) 5-бром-6-(*n*-бромфенил)-2-гидразинилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол (15) и 5-бром-6-(*n*-бромфенил)-2-(пиперазин-1-ил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол (24) 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 12).

Метод дисков не даёт надежных данных при определении чувствительности микроорганизмов к плохо диффундирующим в агар полипептидным антибиотикам (например, полимиксин, ристомицин). Поскольку целью нашего исследования является нахождение препаратов используемых в народном хозяйстве и медицине, для получения более достоверных результатов мы решили провести определение чувствительности методом серийных разведений.

Данным методом определяют минимальную ингибирующую рост исследуемой культуры бактерий концентрацию антибиотика (МИК).

При проведении опытов в питательных средах изучали бактериостатическую и бактерицидную активность препаратов:

2,5-дибром-6-(*n*-бромфенилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол (3),

5-бром-6-(*n*-бромфенил)-2-(метилсульфонил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол (11),

5-бром-6-(*n*-бромфенил)-*N*-этилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-2-амин (12),

5-бром-6-(*n*-бромфенил)-2-гидразинилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол (15),

5-бром-6-(*n*-бромфенил)-*N,N*-диэтилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-2-амин (21),

4-(5-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-2-ил)морфолин **(22)**,
 5-бром-6-(*n*-бромфенил)-2-пиперидин-1-ил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол **(23)**,
 5-бром-6-(*n*-бромфенил)-2-(пиперазин-1-ил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол **(24)**.

Результаты антибактериальных тестов синтезированных соединений, полученные диско-диффузионным методом и методом серийных разведений, приводятся в таблице 12 и 13.

Таблица 12 Результаты антибактериального скрининга производных 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола методом ДДМ

	Концентрация образца (мг/мл)	Объем образца (мл)	СА Ингиби- руемая зона, диаметр (мм)	ЕС Ингиби- руемая зона, диаметр (мм)	SA Ингиби- руемая зона, диаметр (мм)	PA Ингиби- руемая зона, диаметр (мм)	PM Ингиби- руемая зона, диаметр (мм)
Ampicillin sodiumm salt	10	5	14	-	-	-	-
Ampicillin sodiumm salt	1	5	-	19	-	17	-
Amphotericin B	5	20	-	-	15	-	18
(3)	50	20	10	10	15	20	10
(12)	50	20	17	12	13	15	10
(14)	50	20	10	22	13	15	10
(15)	50	20	30	50	30	30	35
(19)	50	20	20	25	15	20	20
(21)	50	20	18	22	15	15	20
(24)	50	20	30	50	35	30	35

Таблица 13 - Антибактериальный тест методом серийных разведений

Наличие роста тест-штаммов		<i>Salmonella dublin</i>								<i>Bac. anthracis</i>								<i>Pasteurella multocida</i>							
Соед	Разведение препарата	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/256
(3)	МБсК в пробе МПБ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	МБцК в чашке МПА	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
(11)	МБсК в пробе МПБ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	МБцК в чашке МПА	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(12)	МБсК в проб МПБ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	МБцК в чашке МПА	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(15)	МБсК в пробМПБ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	МБцК в чашке МПА	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(22)	МБсК в проб МПБ	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+
	МБцК в чашке МПА	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	+
(23)	МБсК в проб МПБ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	МБцК в чашке МПА	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
(24)	МБсК в пробМПБ	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+
	МБцК в чашке МПА	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+
Примечание: «-» - отсутствие роста бактерий, «+» - рост микроорганизмов, «±» - задержка роста.																									

ВЫВОДЫ

1. Разработаны методы синтеза 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*]-[1,3,4]тиадиазола, ключевого продукта для синтеза серии производных исследуемого цикла.
2. Исследована реакция нуклеофильного замещения атома брома, находящегося во 2-ом положении 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)-имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола. Показано, что атом брома во 2-ом положении данного цикла легко замещается нуклеофильными агентами, а атомы брома, находящиеся в 5-ом положении цикла и 4-ом положении фенильной группы, практически не затрагиваются.
3. Впервые показана возможность получения 2-аминопроизводных 5-бromo-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов реакцией нуклеофильного замещения атома брома положения 2 в 2,5-дибromo-6-(*n*-бромфенил)-имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазоле, изучены реакции ацилирования 2-NHR-производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов и выявлено, что ацилирование протекает по аминогруппе.
4. С помощью ИК-, ^1H -, ^{13}C -ЯМР-спектроскопии и масс-спектров установлены структуры 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола, некоторых меркапто- и аминопроводных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола.
5. Исследована реакция бромирования 2-AlkS-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола и выявлено, что бромирование проходит по атому углерода, находящемуся в 5-ом положении цикла, а замещения протона в *n*-бромфенильной группе, находящейся в 6-ом положении цикла, не наблюдается.
6. Среди испытуемых соединений по диско-диффузионным методом 5-бром-6-(*n*-бромфенил)-2-гидразинилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол (**15**) и 5-бром-6-(*n*-бромфенил)-2-(пиперазин-1-ил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол (**24**) проявили наиболее выраженную биологическую активность. К действию (**15**) и (**24**) грибковый штамм *Candida albicans* (ATCC 10231) был восприимчив в диапазоне до 30 мм. В случае бактериальных штаммов, диапазон восприимчивости *Escherichia coli* (ATCC 11229) составляет до 50 мм, *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538) оказался восприимчивым в диапазоне до 35 мм. Восприимчивость бактерий *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 15442) была в диапазоне от 30 мм, а *Pasteurella multocida* (ATCC 43137) оказался в диапазоне от 35 мм.
7. Изучение бактериостатической и бактерицидной активности препаратов показало, что *Pasteurella multocida*, *Salmonella dublin* и *Bac. antracis* оказались наиболее чувствительными к 5-бromo-6-(*n*-бромфенил)-2-(метилсульфонил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол (**11**), 5-бром-6-(*n*-бромфенил)-*N*-этилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-2-амин (**12**), 5-бром-6-(*n*-бромфенил)-2-гидразинилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол (**15**) и 5-бromo-6-(*n*-бромфенил)-2-пиперидин-1-ил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол (**23**) в разведенных растворах от 1:2 до 1:256 обладали высокой

бактериостатической и бактерицидной активностью. Наиболее активными в данных условиях оказались препараты (11), (12), (15) и (23), далее следовали 2,5-дибром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол (3), 5-бром-6-(*n*-бром-фенил)-2-пиперазин-1-ил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол (24) и 4-(5-бром-6-(*n*-бромофенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазол-2-ил)морфолин (22). Следует отметить, что препараты (11), (12), (15) и (23) по активности незначительно различаются между собой по результатам действия на различных тест-штаммах.

Основные положения диссертации отражены в следующих публикациях автора:

1. 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. Абдиразоков // ДАН РТ. -2012. -Т.55.- №10. -С.817-820.
2. 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.
3. 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.
4. Рахмонов, Р.О. Синтез и спектральная характеристика 2-замещённых производных 6-*n*-бромфенилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола / Р.О. Рахмонов, Р.О., Ю. Ходжибоев, **М.Т. Зоидова** // Изв. АН РТ. Отд. физ.-мат., хим., геол. и техн. наук. -2014. -№2(155). -С.35-41.
5. **Зоидова, М.Т.** ИК-спектры некоторых производных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]-тиадиазолов, содержащие различные функциональные группы/ М.Т. Зоидова, М.Т., Д.К. Саидов, Р.О. Рахмонов, С.Г. Бандаев// The USA Journal of Applied Sciences. – 2016. -№1. –Р.56-60.
6. Худойбердизода, С.У. Синтез и ИК-спектральная характеристика некоторых 5-замещённых производных новых модифицированных пара-Х-фенилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола /С.У. Худойбердизода, Д.К. Саидов, Р.О. Рахмонов, **М.Т. Зоидова**, М.М. Амонзода // Вестник Таджикского национального университета (ТНУ).Серия естественных наук. -2016. - №1/2(196). -С.167-173.
7. 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.

8. Рахмонов, Р.О. Синтез имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов на основе винилацетилбромиды 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.
9. 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.
10. 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**

11. Саидов, Д.К. Синтез 2-пропилэтилсульфонил-5-бром-6-фенилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола/Д.К. Саидов, Ю. Ходжибаев, 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 ТНУ. –Душанбе, ТНУ, 2012. -С.123-126.
12. Рахмонов, Р.О. Реакция нуклеофильного замещения 2,5-дибром-6-*n*-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.
13. Рахмонов, Р.О. Синтез некоторых производных 2-R-5-R₂-6-R₁-имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов / Р.О. Рахмонов, Д.К. Саидов, **М.Т. Зоидова**, С.Д. Атоликшоева//III Междун. всерос. науч. конф. «Успехи синтеза и комплексообразования», посвящ. 55-летию РУДН. –М., 2014.-С.268
14. Рахмонов, Р.О. Реакция окисления 2-алкил/алкилалкиленсульфид-производных-5R-6-*n*-бромфенилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола - путь к синтезу 2-алкил/алкилалкилен-сульфонилпроизводных-5-Br-6-*p*-бромфенилимидазо[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.
15. Рахмонов, Р.О. ИК-спектральные характеристики продукта ацилировании некоторых 2-RNH-5-R₁-6-*n*-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.

16. Рахмонов, Р.О. Синтез новых биологических веществ на основе 2-бром-6-(*n*-бромфенил)имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола/ Р.О. Рахмонов, **М.Т. Зоидова**, Д.К. Саидов, М.М. Амонзода, С.У. Худойбердизода// Международ. науч.-практич. конф. «Роль молодых ученых в развитии науки, инноваций и технологий», посвящ. 25-летию Государственной Независимости Республики Таджикистан. –Душанбе, 2016. -С.163-166.
17. **Зоидова, М.Т.** Синтез и спектральные исследование некоторых 5-замещённых сульфонилпроизводных имидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазолов/ М.Т. Зоидова, Д.К. Саидов, Р.О. Рахмонов, С.Г. Бандаев// X Междун. теплофизическая школа«Теплофизические исследования и измерения при контроле качества веществ, материалов и изделий». -Душанбе-Тамбов, 2016. -С.277-283.
18. 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. науч.-практ.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, 2016. -С.21-24.
19. **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.
20. **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.
21. Рахмонов, Р.О. Синтез и исследование 2-бromo-5-*R*-6-пара-бромфенилимидазо[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола/ Р.О. Рахмонов, **М.Т. Зоидова**, Ю. Ходжибаев, У.А. Розиков, Ш.С. Шарипов// XV Междунар. науч.-практ. конф. по медицине, биологии и химии. –М., 2018. -№7. –С.88-95.
22. **Зоидова, М.Т.** Синтез, физико-химические свойства аминопроизводных 5-бromo-6-(пара-бромфенил)имидазо-[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола / М.Т. Зоидова // С междунар. участием, посвящ. «Году развития туризма и народных ремесел» РТ. –Душанбе, 2018. -С.200-201.
23. **Зоидова, М.Т.** 2-Пиперазин-5-бromo-6-(*n*-бромфенил)имидазола[2,1-*b*]-[1,3,4]тиадиазол, обладающий антимикробной активностью/ М.Т. Зоидова, Р.О. Рахмонов, Ю. Ходжибоев// XV Междунар.науч.-практ.конф.,посвящ. 80-летию ТГМУ им. Абуали ибн Сино. -2019. Т.3. –С.149-151.

24. 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. науч.-практ. конф. «Противодействие и снижение угроз распространения устойчивости микроорганизмов к противомикробным препаратам в пищевых продуктах Республики Таджикистан». –Душанбе, 2019. -С.34-39.