



**TIAZOL HOSILALARINING 3D METALLAR BILAN HOSIL
QILGAN KOMPLEKS BIRIKMALARI VA ULARNING HOZIRGI KUNDA
TIBBIYOTDAGI AHAMIYATI**

Erkinova Mehrangiz Ulug'bek qizi, Tojiboyeva Iroda

Muhammadyunusovna

Toshkent tibbiyot akademiyasi

Annotatsiya Tiazol hosilalarining 3D metallar bilan hosil qilgan kompleks birikmalari va ularning tibbiyotdagi ahamiyati zamonaviy kimyo va tibbiyotning kesishgan nuqtasida joylashgan ilmiy tadqiqot yo'nalishidir. Ushbu maqolada tiazol hosilalari asosida sintez qilingan komplekslarning kimyoviy tuzilmalari, ularning fizik-kimyoviy xossalari va biologik faolligi keng ko'rib chiqiladi. Tadqiqot davomida kompleks birikmalar yadro magnit rezonansi (NMR) usullari yordamida tahlil qilingan. Olingan komplekslarning antibakterial, antitumor va antioksidant faolligi o'rganilgan bo'lib, ularning tibbiyotda foydalanish imkoniyatlari aniqlangan. Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatadiki, tiazol hosilalarining 3D metallar bilan hosil qilingan komplekslari yuqori biologik faollikka ega bo'lib, yuqumli kasalliklar va saraton kasalliklarini davolashda yangi dori vositalari sifatida foydalanilishi mumkin.

Kalit so'zlar: tiazol hosilalari, 3d metallar kompleksi, koordinatsion birikmalar, saraton terapiyasi, farmakologik tadqiqotlar

Hozirgi davrda ilmiy tadqiqotlarning asosiy yo'nalishlaridan biri – biologik faol moddalar asosida innovatsion dori vositalarini yaratish hisoblanadi. Ushbu sohada metall-kompleks birikmalar o'ziga xos o'rin tutib, ularning yangi avlod dori vositalari sifatida tibbiyotga joriy etilishi dolzarb masala bo'lib qolmoqda. Ayniqsa, 3d metallar va tiazol hosilalarining o'zaro ta'siriga asoslangan komplekslar biologik faollikning yuqori darajasini ko'rsatib, ko'plab kasalliklarni samarali davolash imkoniyatini yaratmoqda.[1,2]



Tiazol hosilalari o'zining noyob kimyoviy tuzilishi bilan ajralib turadi, 3 ta uglerod, 1 ta oltingugurt va 1 ta azot atomiga ega bo'lgan besh a'zoli geterotsiklik birikma va eng muhimi, biologik faollikni oshiradigan imin guruhining mavjudligi ($-N=CH$), tiaminda (vitamin B1) topilgan. Ushbu tuzilma biologik tizimlar bilan mustahkam bog'lanish va turli fiziologik jarayonlarga ta'sir ko'rsatish imkonini beradi. Shuningdek, u penitsillin, sulfatiazol, ritonavir, abafungin, bleomitsin va tiazofurin kabi bir qancha muhim dori vositalarining muhim tarkibiy qismidir. Tiazol hosilalarining antibakterial, antifungal, antioksidant, va antitumor xususiyatlari, shizofreniyaga qarshi, OIV ga qarshi, og'riq qoldiruvchi va virusga qarshi xususiyatlarni o'z ichiga olgan ko'plab tadqiqotlar tasdiqlangan. Ayniqsa, ularning dori vositalari tarkibiga kiritilishi bilan olingan samaradorlik tibbiyotda katta ahamiyat kasb etmoqda.[4,5,6,11]

3d metallar (masalan, xrom (Cr), marganets (Mn), temir (Fe), kobalt (Co), nikel (Ni), mis (Cu), va rux (Zn)) esa biologik jarayonlarda o'ta muhim rol o'ynaydi. Ushbu metallar o'zlarining oksidlanish-qaytarilish xususiyatlari tufayli organizmdagi fermentativ va metabolik reaksiyalarda ishtirok etadi. 3d metall ionlarining koordinatsion qobiliyati ularga ligandlar bilan mustahkam komplekslar hosil qilish imkonini beradi. Bunday komplekslar o'z navbatida biologik tizimlarda yuqori faollik va barqarorlikka ega bo'ladi.

Tiazol hosilalarining 3d metallar bilan komplekslari bir qator afzalliklarga ega:

1. Kimyoviy va biologik barqarorlik: Kompleks birikmalar organizm sharoitida o'z faoliyatini uzoq vaqt davomida saqlaydi.
2. Yuqori biologik faollik: Komplekslar bakteriyalarga, zamburug'larga, va saraton hujayralariga qarshi sezilarli ta'sir ko'rsatadi.
3. Selektivlik: Komplekslarning maqsadli ta'sir ko'rsatishi tufayli sog'lom hujayralarga zarar yetkazmaydi.
4. Zaharli ta'sirning pasayishi: Kompleks hosilalari asosida dori vositalari yaratish zaharlilikni sezilarli darajada kamaytiradi.[6,7,10]



Tibbiyotda kompleks birikmalarning ahamiyati tobora oshib bormoqda. Masalan, ba'zi mis asosidagi komplekslar antibakterial vosita sifatida qo'llanilmoqda, rux va nikel komplekslari esa antioksidant xususiyatlari bilan ajralib turadi. Temir va manganets asosidagi komplekslar esa oksidlanish-qaytarilish jarayonlarini boshqarishda samarali bo'lib, saraton hujayralariga qarshi kurashishda istiqbolli yo'nalish sifatida ko'rilmogda.

Ushbu tadqiqotning maqsadi – tiazol hosilalari asosida 3d metallar bilan kompleks birikmalarni sintez qilish, ularning fizik-kimyoviy va biologik xossalarini chuqur o'rganish va tibbiyotda amaliy qo'llash imkoniyatlarini aniqlashdir. Tadqiqot natijalari metall-kompleks birikmalar asosida yangi avlod dori vositalarini yaratish uchun ilmiy asos bo'lib xizmat qilishi mumkin.[4-11]

Materiallar va usullar

1. Materiallar: Tiazol hosilalari: Tiazolning turli turlari, masalan, 2-metiltiazol, 2-etiltiazol, 4-metiltiazol, 5-etiltiazol va boshqa alifatik va aromatik tiazol hosilalari ishlatildi. Tiazolning turli substituentlar bilan bog'lanish xususiyatlari uning biologik faoliyatini yaxshilashda muhim rol o'ynaydi.[4,6,21]

3d metallar: Tadqiqotda 3d metallari sifatida mis (Cu), kobalt (Co), iridiy (Ir), ruteniy (Ru) va platina (Pt) ishlatildi. Bu metallar tiazol bilan o'zaro reaksiyaga kirishib, koordinatsion komplekslarni hosil qiladi. Har bir metalning koordinatsion tenglama va reaktivligi o'ziga xos bo'lib, bu komplekslarning biologik samaradorligini oshiradi.[18,19]

Erituvchilar: Tiazol hosilalari va metall komplekslarini sintez qilishda, organik erituvchilar, masalan, metanol, etanol, dimetil sulfoxid (DMSO) va asetondan foydalanildi. Bu erituvchilar komplekslarni sintetik sharoitlarda samarali tayyorlash va ularning fiziko-kimyoviy xususiyatlarini saqlash uchun ishlatilgan.

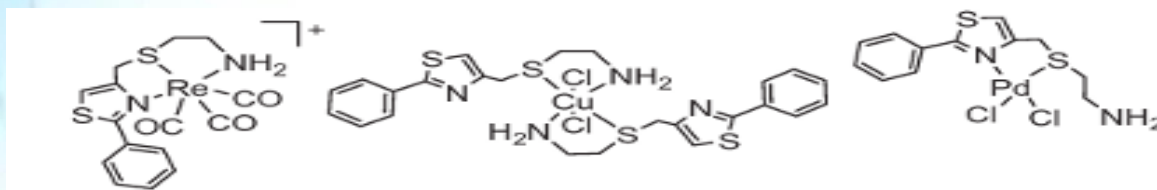
Reaktivlar: Kompleks sintezida ishlatilgan reaktivlar orasida mis (II) xlorid, kobalt (III) xlorid, platina xlorid, nitrat kislotalari, xlorid kislotalari va boshqa tiazol hosilalari uchun modifikatorlar mavjud. Bu reaktivlar tiazol va metallning to'g'ri birikishini ta'minlash uchun ishlatilgan.

2. Usullar: Kompleks Sintezi: Tiazol hosilalari va 3d metallarning komplekslarini sintez qilish jarayonida, tiazol modifikatori va metal tuzlari o'zaro reaksiyaga kiritildi. Reaksiya harorati 60-80°C atrofida bo'lib, erituvchi sifatida metanol yoki etanol ishlatildi. Reaksiya 4-6 soat davom etdi. Har bir sintez uchun reaksiya muhitining pH darajasi 5-7 oralig'ida bo'lib, bu pH komplekslarning samaradorligini oshiradi.

Kompleks sintezidan so'ng, mahsulotlar kristallanish jarayoniga kiritildi. Bu jarayonda metanol yoki etanol erituvchilari yordamida kristallar ajratildi. Olingan kristallar yuqori tozalikka ega bo'lib, ularning morfologiyasi va geometriyasi X-ray kristallografiyasi yordamida tekshirilgan.[18,19]

3. Tajriba

3.1. Reniyning tuzilmalari, yangi L ligand bilan sintezlangan trikarbonil, mis va palladiy komplekslari:

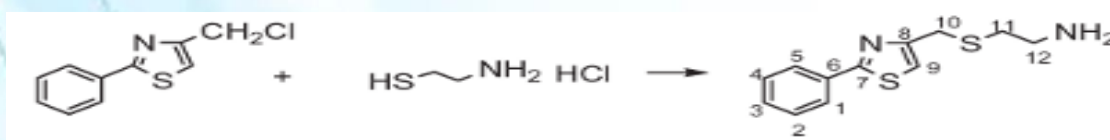


$\text{Re}_2\text{CO}_{10}$ $[\text{Re}(\text{H}_2\text{O})_3(\text{CO})_3]^+$ ga aylantiriladi. *fac*- $[\text{}^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3(\text{H}_2\text{O})_3]^+$ standart usul bilan tayyorlangan, bunda 5,5 mg NaBH_4 , 4mg Na_2CO_3 va 15 mg Na-K tartratni o'z ichiga olgan to'plamga 1 ml $[\text{}^{99\text{m}}\text{TcO}_4^-]$ $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$ generatori eluati qo'shilgan. CO gazi bilan tozalandi va aralashma 30 daqiqa davomida qaynoq suvda isitiladi. 2 fenil-4-xlorometil tiazolning sintezi adabiyotda tasvirlanganga o'xshash usul bilan amalga oshirildi.

3.2. Kimyoviy sintez

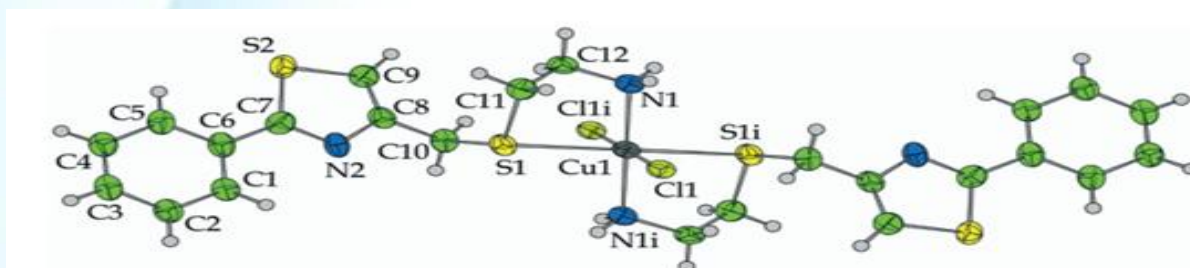
Mis (n) kompleksining sintezi, CuCl_2L_2 (Cu-L). 2-((2-feniltiazol-4-il) metiltio)-etanamin (L):

1-sxema:



Mis (II) xlorid (13,4 mg, 0,1 mmol) metanolda (5 ml) eritildi va metanoldagi (10 ml) ligand L (50,12 mg, 0,2 mmol) eritmasi qo'shildi. Reaksiya aralashmasi 5 soat

davomida aralashtiriladi. Olingan yashil rangli qattiq filtrlash yo'li bilan ajratilgan, bo'sh misni olib tashlash uchun suv bilan yuvilgan va xona haroratida quritilgan. Rentgen nurlarini o'lchash uchun mos bo'lgan Cu-L monokristallari bug'lanish orqali efir/metanol aralashmasidan sekin qayta kristallanish yo'li bilan olingan. Chuqur yashil rangli qattiq kukun olindi. Hosildorlik: 34,5 mg (54,33%); $t_R=15,97$ min.



Cu-L kompleksining molekulyar tuzilishi.

4.Natija va muhokamalar

4.1 Spektroskopik tahlil: Komplekslarning kimyoviy tuzilishini va fizikaviy xususiyatlarini aniqlash uchun turli spektroskopik usullar ishlatilgan:

NMR (Nuclear Magnetic Resonance) spektroskopiyasi:

Tiazol hosilalari va 3d metallar bilan komplekslar tuzilishini, shuningdek, ularning molekulyar strukturasini aniqlash uchun proton va karbon-13 NMR spektroskopiyasi ishlatildi.

X-ray kristallografiyasi: X-ray kristallografiyasi komplekslarning 3d strukturasini aniqlash uchun ishlatildi. Ushbu metod yordamida metall va tiazol hosilasining birikishini, komplekslarning simmetriyasini va strukturasini aniqlash mumkin bo'ldi.[12,13,19,21]

4.2 Tadqiqotlar natijalari, tiazol-3d metall komplekslarining antibiotik, antitumor, va antifungal xususiyatlarga ega ekanligini ko'rsatmoqda.

1. Antibakterial Faollik Tiazol va 3d metall komplekslari yuqori antibakterial xususiyatlari bilan, ko'plab patogen bakteriyalarni yo'q qilishda samarali bo'lgan. Tadqiqotlar natijalariga ko'ra, tiazol hosilalari va 3d metall komplekslarining bakteriyalarga qarshi ta'siri o'zgarmas va yuqori darajada barqaror bo'lib, ko'plab mikrobial qarshiliklarga qarshi samarali ekanligi isbotlangan. Misol uchun, mis (Cu) va temir (Fe) komplekslari Gram-musbat va Gram-manfiy bakteriyalarga qarshi sezilarli antibakterial ta'sir ko'rsatadi. Bu komplekslar bakteriyalar hujayrasiga kirib,



ularda fermentativ reaksiyalarni bloklaydi, natijada bakteriyaning o'sishi to'xtaydi va u o'ladi. Bundan tashqari, tiazol hosilalari bilan bog'langan 3d metallarning antibakterial ta'siri tibbiyotda yangi antibiotiklarning sintezini qo'llab-quvvatlaydi.[7,9,13,21]

2. *Antifungal Faollik* Zamburug'larga qarshi kurashishda ham tiazol-3d metall komplekslarining muhim roli mavjud. Misol sifatida kobalt (Co) va rux (Zn) asosidagi komplekslar, zamburug'larga qarshi kuchli faollikni ko'rsatgan. Bu komplekslar zamburug'larning hujayra membranasini shikastlab, ularning o'sishini to'xtatadi.

Tiazol-3d metall komplekslari antifungal faoliyatni yuqori samaradorlikda ko'rsatib, ko'plab antifungal dori vositalarining samaradorligini oshiradi va yangi avlod antifungal preparatlarini yaratishda muhim vosita bo'lishi mumkin.[7,8,33]

3. *Antitumor Faollik* Saraton kasalligi dunyo bo'ylab o'ta dolzarb va xavfli kasalliklardan bo'lib, davolashda yangi samarali dori vositalarini yaratish talab etilmoqda. Tiazol-3d metall komplekslari antitumor faolligi bilan hujayra darajasida o'sishni bloklash va metastaz jarayonlarini kamaytirish orqali saraton hujayralarini yo'q qilishga yordam beradi.

Temir (Fe) va kobalt (Co) asosidagi komplekslar saraton hujayralariga qarshi kuchli ta'sir ko'rsatadi, ular hujayralarning proliferatsiyasini va metastazini to'xtatadi. Shuningdek, tiazol-3d metall komplekslari oksidlanish-qaytarilish jarayonlarini boshqarish orqali saraton hujayralarini oksidlanish stressidan himoya qiladi, bu esa saratonning oldini olishga yordam beradi.

Ba'zi tiazol hosilalari, masalan, Al-Na, Co-Mn, va Zn asosidagi komplekslar, yuqori faollik ko'rsatib, tumor hujayralarining o'sishini va ko'payishini to'xtatadi. Bu xususiyatlar komplekslarning antitumor dori sifatida qo'llanilishini yanada istiqbolli qiladi. Shu bilan birga, ular saraton kasalligi rivojlanishining dastlabki bosqichlarida o'sishning oldini olishda ham samarali bo'lishi mumkin.[19,20,32,33]

4. *Antioksidant Faollik* 3D metall asosidagi tiazol komplekslari antioksidant xususiyatlarga ham ega. Antioksidantlar organizmda erkin radikallarni neytrallash orqali hujayralarni himoya qiladi. Bu xususiyatlar tiazol-3d metall komplekslariga



qarshi turli kasalliklar, jumladan, saraton, yurak-qon tomir kasalliklari va nevrologik kasalliklar rivojlanishiga qarshi samarali kurashish imkonini beradi.[6,8,23]

Xulosa

Tiazol hosilalari va 3d metall komplekslarining ilmiy va amaliy ahamiyati juda keng. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, ushbu komplekslar biologik faollikning bir qancha turlari – antibakterial, antifungal, antitumor va antioksidant xususiyatlarga ega bo'lib, farmatsevtika va tibbiyot sohasida yangi imkoniyatlarni ochib beradi. Ularning molekulyar tuzilishi va kimyoviy xususiyatlari o'ziga xos va samaradorlikka erishishda muhim omil bo'lib xizmat qiladi.

Komplekslar antibiotiklar va antitumor dorilar sifatida kelajakda saraton va mikroblarga qarshi samarali vositalar yaratish imkoniyatlarini beradi. Bu nafaqat ilmiy tadqiqotlar uchun, balki ularning amaliy tibbiyotda qo'llanilishiga asos bo'ladi. Ushbu komplekslarning kam toksiklik va yuqori samaradorlik ko'rsatkichlari farmakologiyada yangi davr ochishi mumkin.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR

1. M.O. Zouaghi *et al.*Inorg. Chim. Acta (2023)
2. L.-N. Zheng *et al.*Polyhedron (2019)
3. Z.-X. Niu *et al.* Eur. J. Med. Chem. (2023)
4. H. Tuszewska *et al.*Biorg. Chem.(2023)
5. M. Azam *et al.*Polyhedron (2021)
6. P. Vicini *et al.*Bioorg. Med. Chem.(2003)
7. G.Y. Nagesh *et al.*J. Mol. Struct.(2015)
8. S.I. Al-Resayes *et al.*Arab. J. Chem.(2016)
9. F. Lenfant *et al.*Gen. Pharmacol.(2000)
10. M.A. El-Borai *et al.*J. Mol. Struct.(2021)
11. X.Z. Zou *et al.* Inorg. Chem. Commun. (2020)
12. M. Shakir *et al.*Spectrochim. Acta A(2011)
13. K.S. Vittal Rao *et al.*J. Indian Chem. Soc.(2022)
14. M. Shakir *et al.*Polyhedron(2007)
15. M. SheblJ. Mol. Struct.(2017)



16. R.G. Chaudhary *et al.* Arab. J. Chem.(2019)
17. E.A. Çetinkaya *et al.* Polyhedron(2023)
18. R.N. Sharma *et al.* J. Enzyme Inhib. Med. Chem.(2009)
19. C. Marzano, M. Pellei, F. Tisato and C. Santini, Copper Complexes as Anticancer Agents, Anti-Cancer Agents Med. Chem., 2009, 9, 185–211
20. A. Leonidova and G. Gasser, Underestimated Potential of Organometallic Rhenium Complexes as Anticancer Agents, ACS Chem. Biol., 2014, 9(10), 2180–2193.
21. P. S. Donnelly, The role of coordination chemistry in the development of copper and rhenium radiopharmaceuticals, Dalton Trans., 2011, 40, 999–1010.
22. D. Papagiannopoulou, Technetium-99m radiochemistry for pharmaceutical applications, Radiopharm., 2017, 60, 502–520. J. Labelled Compd.
23. T. M. Chhabria, S. Patel, P. Modi and P. S. Brahmksatriya, Thiazole: A Review on Chemistry, Synthesis and Therapeutic Importance of its Derivatives, Curr. Top. Med. Chem., 2016, 16, 2841–2862.
24. Dolomanov, O.V.; Bourhis, L.J.; Gildea, R.J.; Howard, J.A.K.; Puschmann, H. OLEX2: A complete structure solution, refinement and analysis program. J. Appl. Cryst. 2009, 42, 339–341.
25. Sheldrick, G.M. SHELXT–Integrated space-group and crystal-structure determination. Acta Crystallogr. Sect. A Found. Adv. 2015, 71, 3–8. [CrossRef]
26. Sheldrick, G.M. Crystal structure refinement with SHELXL. Acta Crystallogr. Sect. C Struct. Chem. 2015, C71, 3–8.
27. Frymarkiewicz, A.; Walczyński, K. Non-imidazole histamine H3 ligands,
28. part IV: SAR of 1-[2-thiazol-5-yl-(2-aminoethyl)]-4-n-propylpiperazine derivatives. Eur. J. Med. Chem. 2009, 44, 1674–1681.
29. Guryn, R.; Staszewski, M.; Walczyński, K. Non-imidazole histamine H3 ligands: Part V. synthesis and preliminary pharmacological investigation of 1-[2-thiazol-4-yl-and 1-[2-thiazol-5-yl-(2-aminoethyl)]-4-n-propylpiperazine derivatives. Med. Chem. Res. 2013, 22, 3640–3652.



30. Filimonov, D.A.; Lagunin, A.A.; Gloriovova, T.A.; Rudik, A.V.; Druzhilovskii, D.S.; Pogodin, P.V.; Poroikov, V.V. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2014, 50, 444–457.
31. Chhabria, T.M.; Patel, S.; Modi, P.; Brahmshatriya, S.P. Thiazole: A review on chemistry, synthesis and therapeutic importance of its derivatives. *Curr. Top. Med. Chem.* 2016, 16, 2841–2862.
32. Gomha, S.M.; Abdelaziz, M.R.; Abdel-Aziz, H.M.; Hassan, S.A. Green Synthesis and Molecular Docking of Thiazolyl-thiazole Derivatives as Potential Cytotoxic Agents. *Mini Rev. Med. Chem.* 2017, 17, 805–815.
33. Pinedo, H.M.; Schornagel, J.H. *Platinum and Other Metal Coordination Compounds in Cancer Chemotherapy 2*; Plenum Press: New York, NY, USA, 1996.