

**ФАРҒОНА ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖА БЕРУВЧИ PhD 27.06.2017.К.05.01 РАҚАМЛИ
ИЛМий КЕНГАШ**

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ
АНДИЖОН ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ**

КАДИРОВ МАХАМАДЗАРИФ АНВАРЖОНОВИЧ

**3d-МЕТАЛЛАРНИНГ N-АЛМАШГАН ҲОСИЛАЛИ
 α -АМИНОКИСЛОТАЛАР БИЛАН КОМПЛЕКСЛАРИНИ
СИНТЕЗИ ВА СЕРТИФИКАТЛАШ**

**02.00.09 – товарлар кимёси (кимё фанлари)
15.00.02 – фармацевтик кимё ва фармакогнозия
(фармацевтика фанлари)**

**КИМЁ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Фарғона – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
Content of the abstract of doctor of philosophy dissertation (PhD)

Кадиров Махамадзариф Анваржонович

3d-металларнинг N-алмашган ҳосилали α -аминокислоталар билан
комплексларини синтези ва сертификатлаш..... 3

Кадиров Махамадзариф Анваржонович

Синтез комплексов 3d-металлов с N-замещенными производными
 α -аминокислот: и сертификация..... 20

Кадиров Махамадзариф Анваржонович

Complexes of 3d-metals with N-substituted derivatives
 α -amino acids synthesis and certification..... 36

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 40

**ФАРҒОНА ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖА БЕРУВЧИ PhD 27.06.2017.К.05.01 РАҚАМЛИ
ИЛМий КЕНГАШ**

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ
АНДИЖОН ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ**

КАДИРОВ МАХАМАДЗАРИФ АНВАРЖОНОВИЧ

**3d-МЕТАЛЛАРНИНГ N-АЛМАШГАН ҲОСИЛАЛИ
 α -АМИНОКИСЛОТАЛАР БИЛАН КОМПЛЕКСЛАРИНИ
СИНТЕЗИ ВА СЕРТИФИКАТЛАШ**

**02.00.09 – товарлар кимёси (кимё фанлари)
15.00.02 – фармацевтик кимё ва фармакогнозия
(фармацевтика фанлари)**

**КИМЁ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуи Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В1019.3.PhD К 238 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент фармацевтика институтида ва Андижон давлат университетидан бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.fdu.uz) ва "ZiyoNet" Ахборот таълим порталида (www.ziyo.net) жойлаштирилган.

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда сўнгги йилларда камқонлик ва иммун тизимининг кучсизланиши туфайли инсон саломатлигига хавф соладиган касалликларнинг ортиб бориши қон ҳосил қилувчи ва иммуномодуляторлик хусусиятига эга янги авлод дори препаратларини яратишни тақозо этмоқда. Бу ўрнида биоген 3d-металлари ҳамда координацион бирикмалар асосида янги дори воситаларини яратиш ва уларни фармацевтик ишлаб чиқариш йўллари самарадорлигини ошириш долзарб аҳамият касб этади.

Жаҳонда биоген 3d-металларининг инсон организмга физиологик-терапевтик аҳамиятини баҳолаш ва уларни органик моддалар билан турли координацион бирикмаларини синтез қилишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу ўринда, биоген элементларнинг донор атомлари билан ўзаро рақобат координацияси исботланди, α -аминокислоталар билан координацион бирикмаларини синтез қилиш йўллари аниқланди, уларнинг гепатопротекторлик ва иммуностимуляторлик хусусиятлари баҳоланди. Таъкидлаш лозимки, кўп ҳолларда биоген элементларнинг юқори биологик фаоллиги уларнинг айнан органик лигандлар билан координацион бирикмаларида, шунингдек уларнинг юқори даражадаги хавфсизлиги ва бошланғич компонентлар учун хос бўлмаган янги биологик хусусиятларни намоён қилишида кузатилади. Бу ўринда, биоген элементларнинг органик лигандлар билан ҳосил қилган координацион биокомплекслари организмга киритилганда ундаги мавжуд эндоген биотизимлар ўртасида энг кўп яқинлик ва мутаносибликни вужудга келишини алоҳида айтиб ўтиш лозим. Шунга кўра, биоген 3d-металларининг лигандли комплексларни синтез қилиш шароитларини аниқлаш ва энг оптимал усулларини ишлаб чиқиш, ҳосил қилинган барқарор комплексларнинг биологик фаоллигини асослаш ва уларни ишлаб чиқаришга жорий этиш муҳим илмий-амалий аҳамиятга эга.

Республикамизда маҳаллий фармацевтика саноатини ривожлантириш ва маҳаллий хом ашёлари асосида импорт ўрнини босувчи табиий дори воситаларини яратишга алоҳида эътибор қаратилди. Мазкур йўналишда амалга оширилган дастурий чора-тадбирлар асосида муайян натижаларга, жумладан, биофлаваноидлар асосида иммуностимуляторлик хусусиятига эга бўлган дори препаратларининг синтези йўллари аниқланди, қон ҳосил қилувчи “Коамид”, “Фераск”, “Когистин” ва гепатопротектор хусусиятига эга “Кобавит” препаратлари ишлаб чиқарилди. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Харакатлар стратегиясида¹ «фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳолини ва тиббиёт муассасаларини арзон, сифатли дори воситалари билан таъминлаш» вазифалари белгилаб берилган. Бу борада, жумладан биоген 3d-металларнинг N-алмашган ҳосилалари α -аминокислоталар билан комплексларини синтез қилиш,

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Харакатлар стратегияси тўғрисида”ги Фармони.

биологик фаоллигини аниқлаш ва янги дори препаратларини сертификатлаш ишларини йўлга қўйиш муҳим илмий-амалий аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» ги Фармони, 2017 йил 12 апрелдаги «Ўзкимёсаноат» АЖ бошқарув тузилмасини такомиллаштириш чоратадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-2884-сон, 2019 йил 10 апрелдаги «2019-2021 йилларда республикани фармацевтика тармоғини янада жадал ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ-5707-сон Фармони ҳамда бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устивор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Адабиётларда 3d-элементларнинг α -аминокислоталар билан координацион бирикмаларини синтези ва таҳлил усуллари етарлича ёритилган. Лигандларнинг донор гуруҳларининг рақобатли координацияси бир қатор омилларга боғлиқ бўлиши аниқланган, уларнинг энг муҳимлари – комплексларнинг тури, комплекс ҳосил бўлишининг шартлари, марказий атомнинг табиати ва лигандлар донор гуруҳларининг хелат ҳосил қилиш хусусиятидир. Ўзбекистонда М.А.Азизов, Х.Х.Ҳакимов, А.А.Шабилалов, А.Б.Акбаров, Н.А. Парпиев, О.Ф. Ходжаев, Т.А. Азизов илмий асарларида ҳам турли 3d-металлар билан комплекс ва молекуляр бирикмаларни ҳосил қиладиган метионин гистидин, глутамин кислотаси ва бошқа комплекс бирикмалари ўрганиб чиқилган.

Комплекс бирикмалар кўплаб хориж давлатларида ҳам кенг ўрганиламоқда, илмий-техник ва патентларга оид адабиётларда К.Б.Яцимирский, Ю.Н.Кукушкин, Ю.Я.Харитонов, Г.В.Цинцадзе, К.С.Сулайманкулов, Н.А.Шестакова, У.Ф.Куклина, Г.Д.Мальчиков, В.Дипуи, S.N.Mandoli, G.Ostacoli каби олимларнинг 3d-металларнинг α -аминокислоталар билан координацион бирикмаларни синтез қилиш ва тадқиқ этишга бағишланган бир қатор асарлари мавжуд. Жаҳон илмий адабиёти соҳага оид маълумотларини таҳлил қилиш, металл ионларининг комплекс ҳосил қилиш хусусиятларига, лигандлар донор атомларини ўзаро рақобат координациясига, комплексларнинг тури ва тузилишига жиддий таъсир кўрсатувчи бир қатор омиллар мавжудлиги ҳақида хулоса қилишга имкон беради. Ушбу тадқиқотларни тизимли асосда ривожлантириш орқали белгиланган хусусиятли истиқболли биокомплексларни мақсадга йўналтирилган синтез қилиш йўллари аниқлаш мумкин.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасаси илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасининг “Маҳаллий доривор ўсимликлар ва координацион бирикмалар асосида ўзига хос дори воситаларини ишлаб чиқиш ва тиббий амалиётга жорий қилиш” ва Андижон давлат университетининг “Ферроцен ва унинг хосилалари асосида синтез қилинган биологик фаол моддалар, уларни кимёвий таркиби асосида синфлаш” мавзуларидаги амалий лойиҳа доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади икки ва уч валентли биоген 3d-ионларининг Шифф асослари билан янги координацион бирикмаларини яратиш ва фармакологик фаол дори воситаларини синтез қилишнинг оптимал усулларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

биоген 3d-металлар қаторидаги элементларнинг Шифф асослари билан аралаш лигандли комплексларни синтез қилиш шароитларини аниқлаш ва энг оптимал усулларини ишлаб чиқиш, уларнинг таркиби ва физик-кимёвий хусусиятларини ўрганиш;

табиатига кўра фарқланадиган металл марказлари билан икки ядроли комплекс бирикмаларни синтез қилиш имкониятини аниқлаш полифункционал лигандлар донор атомларининг металл ионларига рақобат-координация хусусиятларининг ўзига хослигини тадқиқ этиш, марказий атомнинг атрофи табиатининг стереокимёвий асосларини ўрганиш;

трансаминазаларнинг фаол марказлари асосида ҳосил қилинган комплексларни моделлаштириш имкониятини аниқлаш, улардаги марказий атомнинг табиати, координацияланган лигандларнинг трансаминлаш жараёни кечишига таъсир этишини ўрганиш.

ҳосил қилинган барқарор комплексларнинг биологик фаоллигини ўрганиш, амалий тиббиётга жорий қилиш мақсадида энг самарали таъсир этувчи бирикмаларни аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти Co(II), Ni(II), Cu(II), Fe(III) ва Zn каби 3d-биометаллар, физиологик фаол органик лигандларлардан аспарагин ва глутамин кислоталари, U витамини, салицил альдегид ва пиридоксал гидрохлорид ҳисобланади.

Тадқиқотнинг предмети полифункционал лигандларнинг металл-ионларга донор гуруҳларининг ўзаро таъсир этиши ва рақобатли координацияси, марказий атомнинг энг яқин атрофининг конфигурацияси ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертацияда инфрақизил (ИК), электрон парамагнит резонансли (ЭПР), диффузион акс этишнинг электрон спектроскопияси (ДЭС) ва электрон спектроскопия (ЭС), элементлар таҳлилининг умумэтироф этилган аънавий усуллари, шу жумладан трилонометрик, потенциометрик титрлаш усуллари, Дюма ва

К.Фишернинг микроанализ усули, бошқа усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

Co(II), Cu(II) ва Ni(II) аралаш лигандли комплексларни токсиклигини Co(II), Ni(II), Cu(II), Fe(III) ва Zn биометалларнинг салицил альдегиди, пиридоксал, аспарагин ва глутамин кислоталари, ҳамда U витамини асосида ҳосил қилинган моно- ва икки ядро табиатли Шифф асослари билан координацион бирикмаларини синтез қилиш шароитлари аниқланган;

илк бор таркибида табиатига кўра фарқланувчи металл марказлари бўлган комплекс ичидаги-молекуляр турдаги аминокислоталарнинг N-ўрин алмашган ҳосилаларининг икки ядроли комплекслари олинган;

лигандларнинг рақобатли координацияси, комплекслардаги металл марказларининг конфигурациялари аниқланган;

ички координацион сфера табиатининг электрон ўтишлар энергиясига таъсир этиши асосланган ва уларнинг қийматлари бўйича бир қатор спектр-кимёвий кўрсаткичлари исботланган;

марказий атом табиати, лигандлар рақобатли координациясига боғлиқ омиллари аниқланган;

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

лигандлар ва металл-ионлар табиатига, ҳамда комплексларнинг ҳосил бўлиши шарт-шароитларига боғлиқ ҳолда, таркибида текшириляётган аминокислоталарнинг N-ўрин алмашган координацион бирикмалардан ташқари, иккиламчи лигандлар сифатида юзага чиқувчи бошланғич аминокислоталарнинг ионлари кирадиган комплекслари олинган;

in vitro шароитида транс-аминаза фаоллигини намоён этувчи координацион бирикмалар олинган;

кенг кўламли терапевтик таъсир этувчи биокомплексларни синтез қилишни муқобил усуллари ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлиги. Комплексларни идентификациялашда элементларни синтез қилишнинг аъъанавий усуллари билан бир вақтда, замонавий ИҚ, ДЭС, ЭПР ва электрон спектроскопия усуллари қўлланганлиги билан асосланади. Олинган тажриба маълумотларига статистик ишлов бериш Стъюдентс мезони каби математик оператор дастурларни қўлланган ҳолда интеллектуал тахлил усуллари асосида амалга оширилган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқотларнинг илмий аҳамияти 3d-биометаллар Co(II), Ni(II), Cu(II), Fe(III) ва Zn ларнинг α -аминокислоталар билан бир ва икки ядроли координацион бирикмаларини синтез қилишнинг оптимал усулларини ишлаб чиқилганлиги, комплексларнинг ҳосил бўлиши шароитларига ва металл-ион табиатига боғлиқ ҳолда, молекуляр ацид комплекслар, комплекслар ичидаги ва ички-молекуляр бирикмалар ҳосил бўлиши йўллари аниқланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти координацион

бирикмалар асосида янги дори воситаларини яратиш шароитларини аниқлаш, биоконплексларнинг аниқ йўналтирилган мақсадли синтез қилиш йўллариини ишлаб чиқиш ва янги авлод дори препаратларини ишлаб чиқиш самарадорлигини оширишга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. 3d-металларнинг N-алмашган ҳосилали α-аминокислоталар билан конплексларини синтези ва сертификатлаш доирасида олинган натижалар асосида:

қон ҳосил қилиш ва антидот хусусиятларга эга бўлган кобальт(II)нинг α-кетоглутар ва глутамин кислоталари билан бирикмаси олиш усули бўйича Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлиги тамонидан ихтирога патент олинган (№ IAP 05669, 26.09.2018й). Натижада қон ҳосил қилувчи ҳамда антидот хусусиятларга эга бўлган дори воситаларини олиш имконини берган;

қон ҳосил қилиш ва антидот хусусиятларга эга бўлган кобальт(II)нинг метилметионинсульфоний хлорид ва глутамин кислота билан бирикмаси олиш усули бўйича Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлиги тамонидан ихтирога патент олинган (№ IAP 05671, 26.09.2018й). Натижада биоген металларнинг лигандли конплексларини синтези орқали дори воситаларини олиш имконини берган;

ташқи иқтисодий фаолият товарлар номенклатураси бўйича камқонликка қарши «Глутафер» (трисакво трисгидроксид ди(м-гидроксо) моноўрин алмашган глутаминат-О,N) ди-темир(III)) препарати учун 3004 90000 3 халқаро код рақами ишлаб чиқилган ва давлат божхона амалиётига жорий қилинган (Ўзбекистон Республикаси Давлат божхона қўмитасининг 2019 йил 16 августдаги 1/16-414-сон маълумотномаси). Натижада антианемик дори воситаларини кимёвий таркиби асосида синфлаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та халқаро ва 17 республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 36 та илмий ишлар нашр этилган, Ўзбекистон Республикаси Олий Аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 13 та мақола, жумладан, 10 та республика ва 3 та хорижий журналларда нашр этилган. Тадқиқотда қўлланилган усуллар билан боғлиқ 2 та республика патенти олинган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертациянинг тузилиши кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 121 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида олиб борилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари

ривожланишининг устивор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**3d-металларнинг N-алмашган ҳосилали α -аминокислоталар билан комплекслари синтези ва сертификатлашган масаласининг ҳозирги замон ҳолати**» номли биринчи боби координацион биоанорганик кимёдаги фармакологик фаол 3d-элементлар ва физиологик фаол лигандларга оид вазиятнинг батафсил таҳлилини ўз ичига олади. Адабиётларнинг шарҳи кўрсатишича, 3d-металлар ва лигандлар сифатида юзага чиқадиган α -аминокислоталарнинг юқори биологик фаоллиги координацион бирикмалар таркибида – уларнинг тирик организмдагига яқин ҳолатида бўлади. Айни пайтда, фармакологик фаол бирикмаларнинг ҳосил бўлиши уларнинг бошланғич таркибий қисмларида мавжуд бўлмаган тамоман янги фойдали хусусиятларнинг намоён бўлишига олиб келади. Шундай қилиб, аниқ йўналишли селектив синтез қилиш йўли билан тирик организмдаги металл атомлари марказларини тадқиқ этиш имконияти туғилган ҳолда, янги юқори фаол дори препаратларини ҳосил қилиш мумкин бўлади.

3d-элементлар ва α -аминокислоталарнинг N-ўрин алмашган ҳосилалари билан бир жинсли ва аралаш лигандли биологик фаол комплексларнинг янги турларини синтез қилиш ва тадқиқ этиш, янги дори воситаларининг субстанцияларини ҳосил қилиш имкониятларини яратади.

Диссертациянинг «**Биоген 3d- металларнинг N алмашган ҳосилали α -аминокислоталар билан комплекслари синтези усуллари**» номли иккинчи бобида янги биологик фаол координацион бирикмаларни синтез қилиш услубиёти ва таҳлил қилиш усуллари, модда таркибини аниқлаш, уларни физик-кимёвий усуллар билан идентификациялашга оид тадқиқотларга бағишланган. Яъни, бу ерда тадқиқ этилаётган альфа-аминокислоталар ва U витаминининг салицил альдегид (HSal) билан, фармакопедядаги пиридоксал гидрохлориддан олинган пиридоксалли асос (H_2PL) билан янги синтез қилинган N-ўрин алмашган ҳосилаларининг таркиби ва уларни ҳосил қилиш усуллари кўриб чиқилган. Синтез қилиш давомида Уфа витамин заводининг U витамини (MemSClH), Венгриянинг Reanal компаниясининг аспарагин ($AspH_2$) ва глутамин ($GluH_2 \cdot H_2O$) кислоталаридан фойдаланилган.

Комплексларни синтез қилишда «таҳлил учун тоза» русумли икки ва уч валентли 3d-металларнинг ($M-[Co(II), Ni(II), Cu(II), Fe(III)$ ва $Zn]$) хлоридлари ва нитратлари, металларнинг асосли карбонатлари ва оксидларидан фойдаланилган. Комплексларнинг таркиби умум эътироф этилган элементларни таҳлил қилиш усуллари билан аниқланган, жумладан, металл-ионларнинг миқдори трилонометрик усулда, эримайдиган моддалар нитрат ва хлор (ёки сульфат) кислоталарнинг

муҳитида парчаланишидан кейин таҳлил қилинган. Хлорнинг миқдорий таркиби потенциометрик усул билан, азот миқдори - Дюма микро усули билан, углерод ва водороднинг миқдори – намуналарни кислороднинг тез оқимида ёндириш усули билан аниқланган. Ажратиб олинган комплексларнинг баъзи физик-кимёвий хусусиятлари: эриш температураси, моляр электр ўтказувчанлик, рН ва эрувчанлиги ўрганилган.

Ишлаб чиқилган синтез услубиётлари асосида, қуйидаги турларга мансуб бўлган биоконкомплекслар ҳосил қилинган.

Бир ядроли: - $M(\text{Sal-Acid}) \cdot n\text{H}_2\text{O}$, - $M(\text{HPL-Acid}) \cdot n\text{H}_2\text{O}$;
- $M(\text{H}_2\text{PL-AcidH})(\text{MemSCl}) \cdot n\text{H}_2\text{O}$; - $M(\text{Sal-MemSCl})(\text{MemSCl}) \cdot n\text{H}_2\text{O}$,

Икки ядроли: - $M(\text{Sal-MemS}^+)(\text{MemS}^+) \cdot [\text{MCl}_4] \cdot n\text{H}_2\text{O}$;
- $M(\text{Sal-MemS}^+)(\text{MemS}^+) \cdot 2[\text{MCl}_3] \cdot n\text{H}_2\text{O}$; - $M(\text{H}_2\text{PL-Acid})(\text{MemS}^+) \cdot [\text{MCl}_3] \cdot n\text{H}_2\text{O}$.

Тадқиқотимизнинг мақсади биометаллар асосида фармакологик-физиологик фаол лигандлар билан юқори кўрсатилган турларга мансуб, белгиланган специфик фаолликка эга бўлган янги биологик фаол координацион бирикмаларни синтез қилишдан иборат бўлган.

Қўйилган мақсадларга эришиш учун қуйидаги ишлар амалга оширилган:

- комплексларнинг ҳосил бўлиши шароитлари аниқланган, юқорида кўрсатилган металл атомлари марказларининг салицил альдегиди билан, пиридоксал гуруҳ билан, аспарагин ва глутамин кислоталари ва U витаминининг ҳосилалари билан бир турдаги ва аралаш лигандли комплексларини, шунингдек уларнинг икки ядроли биологик фаол бирикмаларини синтез қилишнинг усуллари ишлаб чиқилган;

- комплекслар идентификацияланган, уларнинг таркиби аниқланган ва физикавий-кимёвий хусусиятлари ўрганилган.

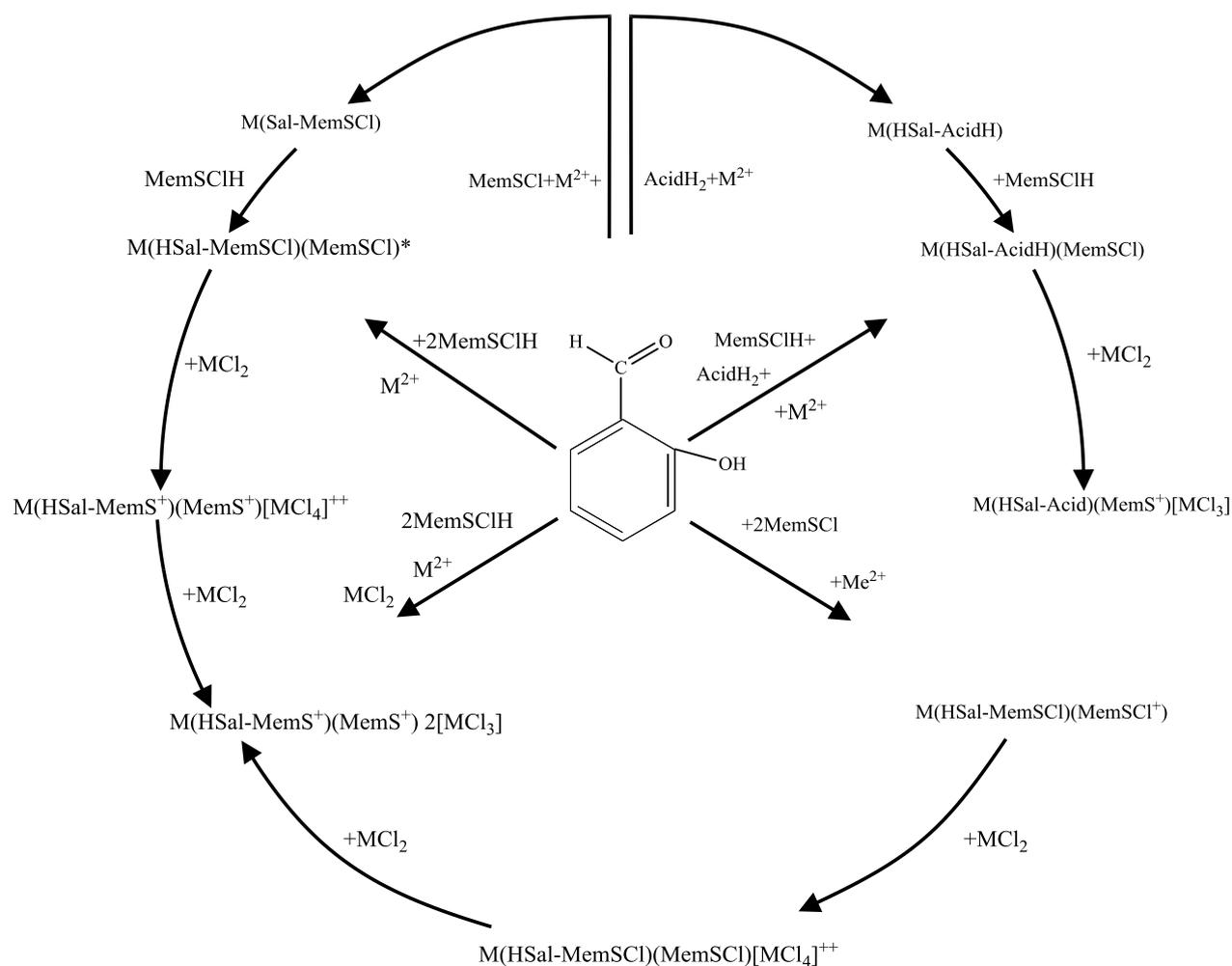
Диссертациянинг «**Синтез қилинган комплекс бирикмаларнинг тузилишини ўрганиш**» учинчи бобида синтез қилинган координацион бирикмалар ва олинган натижаларнинг муҳокамаси келтирилган. Координацион бирикмалар ИҚ, ДЭС, ЭС, ЭПР спектроскопияси каби усуллар ёрдамида ўрганилган, олинган комплексларнинг индивидуаллиги қўлланган физик-кимёвий усулларнинг натижалари билан, шунингдек рентген-фазовий таҳлил усули билан тасдиқланган.

3d-металларнинг α -аминокислоталар N-салицилиден ҳосилалари билан координацион бирикмаларини синтез қилишнинг ишлаб чиқилган умумий усуллари схематик кўринишида 1-расмда келтирилган.

KBr таркибли таблеткаларга дисперсия қилинган намуналарнинг ИҚ-спектрлари $4000-400 \text{ см}^{-1}$ соҳасида Specord-75IR (Германия) спектрофотометри ёрдамида, $4000-200 \text{ см}^{-1}$ соҳасида эса Pye Unicam (Англия) ёрдамида ёзиб олинган, электрон спектрлар ва диффуз акс этиш электрон спектрлари эса $50000-5000 \text{ см}^{-1}$ соҳасида Hitachi-330 (Япония)

спектрофотометри ёрдамида ёзиб олинган.

Ҳосил қилинган бирикмалар тузилишининг асосий хусусиятлари аниқланган, комплексларнинг эритмалардаги ва қаттиқ ҳолатидаги конфигурациялари аниқланган ва лигандларнинг координациялашуви усуллари тасдиқланган. Бир қатор спектр-кимёвий параметрлар ва слейтер интеграллари ҳисобланган (D_q , B , β , β^0 , F_2 , F_4). Тетраэдрик конфигурацияга эга бўлган d^7 -металлар учун электрон ўтишларнинг назарий кутилган энергиялари қийматлари ${}^4A_2(F) \rightarrow {}^4T_2(F)$ ҳисобланган.



1-расм. 3d-металларнинг α -аминокислоталар N-салицилиден ҳосилалари билан координацион бирикмаларини синтезини схематик кўриниши.

Умумий таркиби $M(\text{Sal-Acid}) \cdot n\text{H}_2\text{O}$ формуласига жавоб берадиган Co(II) , Cu(II) атомларининг аспарагин ва глутамин кислоталарининг N-салицилиденли ҳосилалари билан комплексларини ўрганиш пайтида, ИҚ спектрларида $1440\text{-}1430\text{ см}^{-1}$ соҳасида $\text{O}=\text{C}-\text{N}$ гуруҳининг симметрик валентлик ўзгаришлари аниқланди, бу гуруҳининг ν_{as} тебраниш ўзгаришлари эса, $\nu(\text{C}=\text{N})$ частоталарининг бир-бирини қоплаши оқибатида, елка шаклига эга бўлди ва $1660\text{-}1650\text{ см}^{-1}$ соҳасида аниқланди. Бошланғич лигандлар ва комплекслар орасидаги $\nu(\text{O}=\text{C}-\text{N})$ ютилиш йўллариининг максимум қийматларидаги фарқлари куйидаги иккита омилнинг таъсир

этиши оқибати ҳисобланди:

1. Карбоксил гуруҳининг марказий атомга карбонил кислород атомининг воситасида координациялашуви;

2. Карбоксил гуруҳининг ОН-гуруҳи асосан молекуларо Н-боғла-нишларнинг ҳосил бўлишида иштирок этиши.

Аспарагин ва глутамин фрагментларининг γ -COOH ва δ -COOH-гуруҳлари координациялашувининг молекуларо ёки молекула ичидаги табиатини тадқиқ этиш мақсадида, шунингдек комплексларнинг агрегат ҳолати лигандларнинг рақобатлашув-координацион хусусиятларига таъсир этишини аниқлаш мақсадида, уларнинг сувли эритмаларининг ($c=0,05$ моль/л) ёритилган ҳолдаги ютилиш электрон спектрлари (ЭСП) ўрганилган.

Co(II), Ni(II), Cu(II) ва Zn атомларининг α -аминокислоталар пиридоксалиден ҳосилалари билан комплексларининг тузилишини ўрганиш мақсадида лигандларнинг ИҚ-спектрлари ўрганилган ва таҳлил қилинган. (cm^{-1}): $\text{H}_2\text{PL}\cdot\text{HCl}$: $\nu(\text{C-O})+\delta(\text{O-H}) = 1280$ ва 1010 (спирт гуруҳи); $\nu(\text{C-C-O})=1260$ ва 1240 (фенол); $\delta(\text{OH}) = 1430$; $\nu(\text{C=O}) = 1550$ (Н-хелат); $\nu(\text{C-H}) = 2915$ (альдегид). $2650-2570 \text{ cm}^{-1}$ соҳасида протонлашган пиридин гуруҳининг азот атомининг валент ўзгаришларининг интенсив йўллари мавжуд: H_2PL молекуласида: $\nu(\text{C-O})+\delta(\text{O-H}) = 1316$ ва 1025 ; $\nu(\text{C=O}) = 1570$ (Н-хелат); $\nu(\text{OH}) = 3150$; $\nu(\text{C-H}) = 2950$ ва 2890 ; $\nu(\text{N}^+\text{H})=2770-2600$, $\nu(\text{C-C-O})$ ва $\nu(\text{OH})$ даги тебраниш ўзгаришлари $\text{H}_2\text{PL}\cdot\text{HCl}$ спектрида кузатиладиган максимум қийматларига нисбатан юқори частотали ($\sim 8-5 \text{ cm}^{-1}$) соҳасига силжиган.

Умумий таркиби $\text{M}(\text{H}_2\text{PL-AcidH})(\text{MemSCl})\cdot n\text{H}_2\text{O}$, $\text{M}(\text{HPL-AcidH})\cdot n\text{H}_2\text{O}$ ва $\text{M}(\text{H}_2\text{PL-AcidH})(\text{MemSCl})[\text{MCl}_3]\cdot n\text{H}_2\text{O}$ формуласига мос бўлган комплексларнинг ИҚ-спектрлари α -аминокислоталарнинг N-пири-доксалиден ҳосилалари комплекслари учун хос бўлган ютилиш йўллари қатори билан ифодаланган. $1635-1620 \text{ cm}^{-1}$ соҳасида азометин гуруҳининг азот атоми воситасида координациялашган Шифф асослари билан ҳосил қилинган комплекслар учун хос бўлган $\nu(\text{C=N})$ даги анча кучли ютилиш йўллари аниқланди. Бунда, муҳокама қилинган комплекслар ва умумий таркиби $\text{M}(\text{Sal-AcidH})\cdot n\text{H}_2\text{O}$ га мос келган комплексларнинг ИҚ-спектрларида аниқланадиган $\nu(\text{C=N})$ тўлқин сонлари амалда айнан бир соҳада жойлашган. $1610-1570 \text{ cm}^{-1}$ соҳасида жойлашган максимум қийматлари бўлган интенсив ютилиш йўллари $\nu_{\text{as}}(\text{OCO})$ асимметрик тебраниш ўзгаришларига мос деб баҳоланди. $\nu_{\text{s}}(\text{OCO})$ тебраниш ўзгаришлари тўлқин узунлигининг торроқ соҳасида жойлашган максимум қийматлари бўлган ўртача интенсивликдаги йўллар билан ифодаланган: $1425-1412 \text{ cm}^{-1}$. $\Delta\nu(\text{OCO})=\nu_{\text{as}}(\text{OCO})-\nu_{\text{s}}(\text{OCO})$ қийматлари асосан $195-170 \text{ cm}^{-1}$

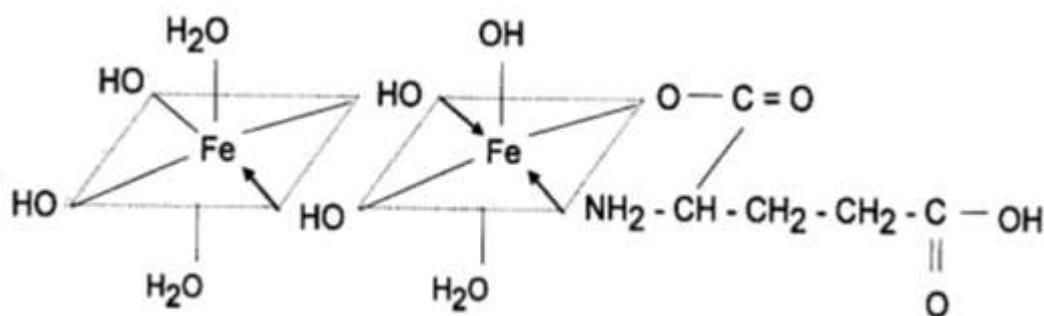
¹ соҳасида бўлиб улар бошланғич аминокислоталарнинг шунга ўхшаш кўрсаткичларидан $\sim 10-15 \text{ см}^{-1}$ га юқорироқ қийматига эга бўлди.

Комплексларнинг ИҚ-спектрларида карбонил гуруҳига мос тебранишлар аниқланди, уларнинг максимум қийматлари юқори частотали соҳа томонига силжиган, $1725-1710 \text{ см}^{-1}$ да кузатилди. Аниқланадиган максимум қийматлар координациялашмаган ОСОН-гуруҳдан ν_{as} тебранишлар учун хос деб ҳисобланади. Бу эса комплекслар таркибидаги, марказий атомлари сифатида Cu(II), Co(II) ва Ni(II) ионлари жойлашган HPL-GluH-фрагментлар, фенол ва карбоксилат гуруҳларининг кислород атомлари, ҳамда азометин гуруҳининг азот атоми воситасида юзага чиқадиган уч дентантли лиганд сифатида координациялашади, деб ҳисоблаш учун асос бўлади.

Юқорида кўрсатилган таркибга эга бўлган комплексларнинг ДЭС таҳлили орқали олинган спектр-кимёвий параметрлари, шакли бузилиб ўзгарган октаэдрик тузилишга эга бўлган координацион бирикмаларга мос келади.

Темирнинг уч валентли $\text{Fe}_2(\text{GLu-H})(\text{OH})_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ комплексининг ИҚ спектрида куйидаги асосий ютиш йўллари кузатилади ($\pm 2 \text{ см}^{-1}$): $\nu(\text{NH})=3268$; $\nu(\text{ОСОН})=1553$; $\nu(\text{ОСО})=1618,1407$; $\nu(\text{C=O})+\delta(\text{OH})=1348$; $\nu(\text{Fe-OH})=1120$. Бундан ташқари, $3400 \div 3470 \text{ см}^{-1}$ соҳасида максимум чўққиси иккита компонентга бўлган $\text{GluH} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ N-ўрин алмашган глутаминатнинг $\delta\text{-COOH}$ гуруҳи эса координацион бирикмаларнинг молекулараро – кўприкчали табиатига эга деб куйидаги схематик тузилишни (2-расм) изохлаш мумкин.

Диссертациянинг «Синтез қилинган айрим комплексларни биологик жараёнларга таъсири» тўртинчи бобида специфик фаолликка эга бўлган моддаларни аниқ йўналишда синтез қилиш йўллари ишлаб чиқишга асосланган ҳолда, баъзи синтез қилинган комплекслар табиатининг биологик жараёнларга таъсир этиши, комплекс ҳосил қилувчи металлнинг ва унинг хелат шаклидаги атрофининг таркиби, тури, тузилиши, табиати, ҳамда бошқа физик-кимёвий хусусиятларини комплексларнинг биологик фаоллигига таъсир этишини тизимли ва аниқ йўналишдаги тадқиқ этилиши кўриб чиқилди.

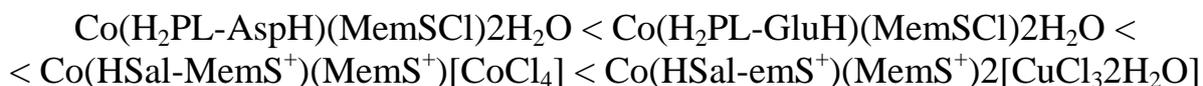


2-расм. $\text{Fe}_2(\text{GLu-H})(\text{OH})_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ комплексининг схематик тузилиши

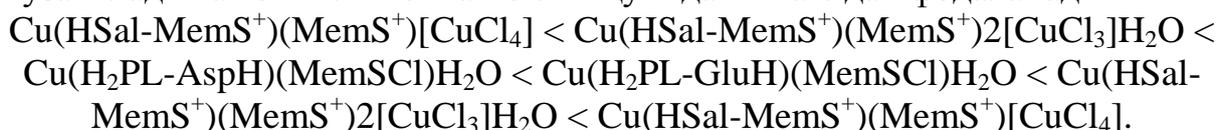
Ушбу бобда координацион бирикмаларнинг фармако-кимёвий табиатининг уларнинг токсиклиги, қон ҳосил қилиш ва антидот йўналишдаги фаоллиги билан ўзаро боғланишини аниқлаш бўйича тадқиқотларнинг натижалари, шунингдек айрим комплексларнинг специфик фаоллигини тадқиқ этиш маълумотлари келтирилган ва умумлаштирилган. Моддаларнинг специфик фаоллик кўрсаткичларига таъсир этувчи ва, фикримизча, юқори самарали физиологик фаол моддаларни аниқ йўналишли синтез қилиш масалаларини ҳал этишда катта аҳамиятга эга бўлган энг муҳим физик-кимёвий омилларни аниқлаш ишлари амалга оширилган.

Биологик фаол моддаларга қўйиладиган муҳим талаблардан бири, уларнинг юқори даражадаги хавфсизлиги ва кучли ифодаланган специфик фармако-физиологик фаоллиги бўлиши лозим. Модданинг марказий атоми, унинг хелат атрофининг табиати ва бошқа кўрсаткичларининг комплекслар хавфсизлигига таъсир этишини аниқлаш учун, уларнинг ўткир токсиклиги (LD_{50}) ўрганилган.

Олинган натижалар асосида, комплексларнинг токсиклиги даражаси асосан марказий атомнинг табиатига, металлга координациялашган лигандларнинг донор гуруҳларига, шунингдек ҳам бирламчи (H_2PL -Acid ёки $HSal$ - $MemSCl$), ҳам иккиламчи (Acid ёки $MemSCl$) лигандларнинг табиатидаги фарқларга жиддий даражада боғлиқ бўлади, деб хулоса қилиш мумкин. Кобальт(II) комплекслари ҳолатида токсиклиги даражаси қуйидаги кетма-кетликда ортиб боради:



Шунга ўхшаш бўлган модданинг токсиклик даражасининг унинг таркибига боғланиши никель(II) нинг тадқиқ этилган комплекслари учун ҳам марказий атом сифатида мис атоми киритилган моддалар учун ҳам кузатилади ва тегишли кетма-кетлик қуйидаги шаклда ифодаланади:



Бу эса ўз навбатида марказий атом табиатининг комплексларнинг токсиклик даражасига жиддий таъсир этиши фаразининг фойдасига яна бир далил бўлиб ҳисобланади.

Эътиборга молик жиҳати шуки, $M(H_2PL-Acid)nH_2O$ туридаги комплекслар учун металллар комплексларининг токсиклиги камайиб бориши даражасига кўра қуйидаги қатор шаклида жойлашади $Co > Cu > Ni$; $M(H_2PL-AspH)(MemSCl)nH_2O$ ҳолатида эса $Cu > Co > Ni$ шаклида бўлади. $M(H_2PL-GluH)(MemSCl)nH_2O$ формуладаги комплексларда эса биометаллар жойлашуви бошқачароқ бўлади, яъни: $Zn > Co > Ni$. $Co(H_2PL-MemSCl)nH_2O$ комплекси, ҳамда гидрооксокомплекслар $Co(H_2PL-MemSCl)(MemSCl)nH_2O$ комплексига нисбатан анча камроқ токсиклик даражасига эга. Биз буни марказий атомнинг хелат атрофининг табиати

комплексларнинг токсиклигига таъсир этиши билан боғлиқ, деб ҳисоблаймиз. $M(\text{MemSCl}) \cdot n\text{H}_2\text{O}$ комплексидан $M(\text{H}_2\text{PL} - \text{MemSCl})(\text{Acid}) \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ($M - \text{Co}(\text{II})$ ва Zn) га ўтиш жараёнида, ушбу фарқ ортиб боради, бу эса марказий атомнинг хелат атрофининг табиати ўзгариши билан боғлиқ бўлади.

Марказий атомга координациялашган кислород атомлари сонининг ортиши биоконкомплексларнинг токсиклик даражасини оширади. Шунга ўхшаш тарздаги LD_{50} координациялашган донор лигандларнинг табиатига боғлиқлиги иккиламчи лигандлар сифатида GluH -ионни ўз ичига олган комплекслар ҳолатида ҳам кузатилади: $M(\text{H}_2\text{PL-Acid})(\text{MemSCl})n\text{H}_2\text{O}$ нинг $[\text{2N},\text{3O}]$ координациялашган атомлар тўпламидан $M(\text{H}_2\text{PL-MemSCl})(\text{GluH})n\text{H}_2\text{O}$ нинг $[\text{4O},\text{N}]$ тўпламига ўтиш жараёнида комплексларнинг токсиклик даражаси жиддий ортиб боради, гидроксил гуруҳнинг мавжудлиги эса унинг хавфсизлигини оширади. Баъзи синтез қилинган биоконкомплексларнинг ўлимга олиб келувчи ўртача дозалари бўйича олинган тажриба натижалари 1-жадвалда келтирилган:

1-жадвал:

Баъзи синтез қилинган комплексларнинг ўртача ўлдирувчи дозалари (LD_{50})

Комплекс	LD_{50} , мг/кг	LD_{50} металл-ион хисобида, мг/кг
$\text{Cu}(\text{H}_2\text{PL-AspH})(\text{MemSCl}) \cdot \text{H}_2\text{O}$	173	28,2
$\text{Cu}(\text{H}_2\text{PL-GluH})(\text{MemSCl}) \cdot \text{H}_2\text{O}$	160	27,3
$\text{Cu}(\text{HSal-MemS}^+)(\text{MemS}^+)[\text{CuCl}_4]$	186	29,6
$\text{Cu}(\text{HSal-MemS}^+)(\text{MemS}^+)2[\text{CuCl}_3] \cdot \text{H}_2\text{O}$	209	35,3
$\text{Co}(\text{H}_2\text{PL-AspH})(\text{MemSCl}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	69	8,2
$\text{Co}(\text{H}_2\text{PL-GluH})(\text{MemSCl}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	73	8,4
$\text{Co}(\text{HSal-MemS}^+)(\text{MemS}^+)[\text{CoCl}_4]$	210	38,0
$\text{Co}(\text{HSal-MemS}^+)(\text{MemS}^+)2[\text{CuCl}_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}]$	221	40,8
$\text{Ni}(\text{H}_2\text{PL-AspH}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	162	22,2
$\text{Ni}(\text{H}_2\text{PL-GluH}) \cdot 3\text{H}_2\text{O}$	216	31,0
$\text{Ni}(\text{H}_2\text{PL-AspH})(\text{MemSCl}) \cdot 4\text{H}_2\text{O}$	234	47,2
$\text{Ni}(\text{H}_2\text{PL-GluH})(\text{MemSCl}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	113	16,2
$\text{Zn}(\text{H}_2\text{PL -AspH}) \cdot \text{H}_2\text{O}$	45	7,4
$\text{Zn}(\text{H}_2\text{PL -GluH}) \cdot 2\text{H}_2\text{O}$	40	6,62

Комплекс ҳосил қилувчи металл табиатининг модданинг антидот фаоллигига ва камқонликда кон элементлари манзарасининг тикланиш жараёнига таъсирини аниқлаш учун (ўткир фазалон захарланиш оқибатида) $M(\text{H}_2\text{PL-Acid})(\text{MemSCl})n\text{H}_2\text{O}$ туридаги комплекслар тадқиқ этилган. Металл ионлари холинэстераза фаоллигининг тикланишига

таъсир этишига кўра $Co > Zn > Ni$ кетма-кетлигида жойлашганлиги аниқланган. Ушбу кетма-кетлик металл иони табиатининг лейкоцитознинг (оқ қон таначалари миқдорининг ортиши) кучли камайишида ифодаланадиган яллиғланиш жараёни сусайишига таъсир этиши юзасидан ҳам сақланиб қолади.

Юқорида баён этилганларнинг барчаси, камқонликда юқори терапевтик таъсирни намоён қиладиган, қон ҳосил қилиш фаоллиги ҳамда иммуномодулятор фаоллигига эга бўлган препаратни яратиш амалий соғлиқни сақлаш учун ўта муҳим аҳамиятга эга бўлишини кўрсатади. Қўйилган мақсад ва вазифалар глутафер препарати синтези билан ҳал этилди: $C_5H_8O_4NFe_2(OH)_5 \cdot nH_2O$ таркибдаги Fe(III)нинг координацион бирикмаси ҳосил қилинади, бу ерда n - 2 дан 5 гача.

Глутафер преператини специфик қон ҳосил қилиш фаоллигини аниқлаш мақсадида унинг иккита камқонлик шаклида: гемолитик (1) ва геморрагиядан кейинги (2) шаклида камқонликка қарши фаоллигини ошириш мақсадида тадқиқ этилган. Периферик қон манзарасида кузатилган ўзгаришлар чуқур гемолитик камқонлик ҳолатлари учун хос бўлди (2-жадвал).

2-жадвал

Гемолитик (назорат 1) ва геморрагиядан кейинги (назорат 2) камқонликларда каламушларнинг периферик қонининг морфологик таркиби

Текшириладиган кўрсаткичлар	Интакт	Назорат 1	Назорат 2
Гемоглобин, г/л	137±4,0	90,6±5,4 ^a	87,5±4,6 ^a
Эритроцитлар, ·10 ¹² /л	4,8±0,4	1,7±0,1 ^a	1,9±0,2 ^a
Ранг кўрсаткичи, бирлик	0,9±0,1	1,3±0,1 ^a	1,2±0,1
Лейкоцитлар, ·10 ⁹ /л	10,8±1,2	13,0±1,3	15,2±1,3

Изоҳ: ^a - бошланғич маълумот билан фарқларнинг ҳаққонийлиги ($P < 0,05$).

Препаратларнинг камқонликка қарши таъсир фаоллигини аниқлаш мақсадида, Глутафер ва Тардиферон бир мартабалик қўлланишидан кейин камқонлик ҳосил қилинган ҳайвонларнинг периферик қонининг манзараси текширилган. Бунда, Тардиферон даволаш мақсадида қўлланганидан кейин бир сутка ичида, унинг таъсирида қон ҳосил қилиш тизимида гемоглобин миқдорининг кўтарилиши, эритроцитлар сонининг ортиши билан ифодаланадиган баъзи ижобий ўзгаришлар юз бериши аниқланган.

Глутафернинг 3 ва 6 мг/кг дозасида қўлланиши бошланишини 7-суткасида гемоглобин миқдори ҳайвонларнинг назорат гуруҳида тадқиқотнинг шу вақтига келиб, 12,4% ва 21,2% га (мос ҳолда) ошган. Бунда, Глутафер билан гемоглобин ҳосил қилиш жараёнларини рағбатлантириш Тардиферон олган ҳайвонлар гуруҳига нисбатан

юқорирок бўлган.

Гемолитик камқонлик ҳосил қилинган пайтидаги кўрсаткичларга нисбатан, қаралаётган муддатга келиб, Глутафер ва Тардифероннинг гемоглобин даражаси ва эритроцитлар сонининг ўртача суткалик ортишига таъсирини 3-жадвалда келтирилган. Жадвалдан кўринишича, Глутафер ҳам гемоглобин ҳосил бўлиши, ҳам эритропоэз жараёнига ҳисса киритишига кўра - Тардиферондан устун туради.

3-жадвал

Глутафернинг ва Тардифероннинг гемоглобин даражаси ва эритроцитлар сонининг ўртача суткалик ортишига таъсири

Гуруҳлар	Ўртача суткалик ўсиши, бошланғич (камқонлик) даврига нисбатан	
	гемоглобин даражаси, г/л	эритроцитлар сони, $\cdot 10^{12}$ /л
Назорат гуруҳи	3,17	0,18
Тардиферон	3,74	0,23
Глутафер, 3 мг/кг	4,03	0,29
Глутафер, 6 мг/кг	4,70	0,33

Кейинги кузатишлар препаратлар киритилмаган ҳолда ўтказилган, ҳамда Тардиферон ва Глутафернинг қон ҳосил қилиш фаоллиги кейинги таъсирини аниқлашни ўз олдига мақсад қилиб қўйган. Препаратларни киритиш тўхтатилганидан кейин, тадқиқот бошланишининг 21 ва 30-суткада периферик қоннинг таркибида каламушларнинг тажриба гуруҳларида гемоглобин даражаси каламушларнинг назорат, ва интакт гуруҳига нисбатан юқорилигини кўрсатади. Ушбу даврга келиб, Глутафернинг рағбатлантирувчи таъсири Тардиферонга нисбатан кучли ифодаланади.

Тажрибалар натижаси асосида олинган маълумотлар Глутафернинг, гемолитик камқонлик ҳолатида Тардиферонга нисбатан бир қатор афзалликларга эга эканлигини кўрсатади.

Хулосалар

1. Co(II), Ni(II), Cu(II), Fe(III) ва Zn каби 3d-биометалларнинг салицил альдегиди, пиридоксал, аспарагин ва глутамин кислоталари, ҳамда витамин U билан моно ва биядроли, Шифф асослари шаклидаги 38 та координацион бирикмалари синтез қилинди, уларни физик- кимёвий хусусиятлари ўрганилди. 3d-металларнинг α -аминокислоталар N-салицилиден ҳосилалари билан координацион бирикмаларини синтез қилишни умумий схематик усуллари ишлаб чиқилди.

2. Илк бор таркибида табиатига кўра фарқланувчи металл марказлари

бўлган комплекс ичидаги–молекуляр турдаги аминокислоталарнинг N-ўрин алмашган ҳосилаларининг икки ядроли комплекслари олинган. Синтез шароитларига ва комплекс ҳосил бўлишининг табиатига боғлиқ ҳолда, молекуляр ацидо-комплекслар, ички комплекс бирикмалар ва комплекс ичидаги молекуляр бирикмалар ҳосил бўлиши аниқланган.

3. U витамини билан моно-, би- ва поли ядроли биокомплекслар ажратилган, комплекслар ҳосил бўлиши шароитларининг ҳосил бўладиган бирикмалар турларига таъсири аниқланган. Биринчи мартаба синергетик муқобилликни таъминлайдиган салицил альдегиди ва U витамини ҳамда аспарагин, глутамин кислоталари ва U витаминли аралаш лигандли биокоординацион қўш металллик комплекслар ажратиб олинди.

4. ИҚ, ДЭС, ЭС ва ЭПР спектроскопия каби физик-кимёвий тадқиқот усулларида фойдаланиб, комплекслардаги металл марказларининг конфигурациялари, лигандларнинг рақобатли координацияси аниқланган. Шифф асослари учдентат таркибли усулда: карбоксилат гуруҳи ва фенол гуруҳидаги кислород атомлари воситасида, шунингдек азометин гуруҳининг азот атоми билан координациялашуви кўрсатилди. Бунда “иккиламчи” лигандлар сифатида юзага чиққан лигандлар эса, бидентат таркибли усулда: аминокислоталар O,N-лигандлар каби, α-кетоглутар кислотаси эса O,O^α- лиганд каби координацияланиши кўрсатилган.

Ички координацион сфера табиатининг электрон ўтишлар энергиясига таъсир этиши ўрганилган, уларнинг қийматлари бўйича бир қатор спектр-кимёвий кўрсаткичлари аниқланган.

5. Тажрибалар асосида комплексларнинг токсиклиги даражаси асосан марказий атомнинг табиатига, металлга координацияланган лигандларнинг донор гуруҳларига, бирламчи (H₂PL-Acid ёки HSal-MemSCL), ҳамда иккиламчи (Acid ёки MemSCL) лигандларнинг табиатидаги фарқларга боғлиқ эканлиги аниқланди.

6. Co(II), Cu(II) ва Ni(II) аралаш лигандли комплексларини токсиклигини марказий атом табиати, лигандларнинг рақобатли координациясига боғлиқлик омиллари аниқланди. In vitro тажрибаларда бир қатор биокомплексларни транс- аминлаш фаоллигини молекуляр механизмларини аниқлаш учун модели тизим сифатида баҳолаш имкониятлари асослаб берилди.

7. Илмий тиббий-биологик тадқиқотларнинг олинган натижалари асосида Ўзбекистон Республикаси Интеллектуал мулк агентлигида янги модда яратилиши бўйича иккита ихтирога IAP 05669 ва IAP 05671 (24.08.2015) рақамли патентлар олинган.

8. “Глутафер” (Трисакво трисгидроксид) ди (μ-гидроксо) моноўрин алмашган глутаминат – O,N) ди-темир(III) камқонлик касаллигига қарши дори воситаси субстанцияси бўйича стандартлаш ишлари амалга оширилди, фармакопея мақоласи (ФС 42 Уз-1375-2017) тасдиқланди. Тадқиқот натижалари “ А.В.-БИОКОМ” МЧЖ фармацевтик корхонасида ишлаб чиқаришга жорий этилган.

9. “Глутафер” дори воситаси учун физиологик фаол бирикмалар кимёвий таркиби асосида синфланиб, ташқи иқтисодий фаолият товарлар номенклатураси бўйича 3004 90 000 3 халқаро код рақами товарларни синфлаш ва сертификатлашда амалиётга жорий қилиниш учун қабул қилинди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ
PhD.27.06.2017.К.05.01 ПРИ ФЕРГАНСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ
УНИВЕРСИТЕТЕ**

**ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ
АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

КАДИРОВ МАХАМАДЗАРИФ АНВАРЖОНОВИЧ

**СИНТЕЗ КОМПЛЕКСОВ 3d-МЕТАЛЛОВ С N-ЗАМЕЩЕННЫМИ
ПРОИЗВОДНЫМИ α -АМИНОКИСЛОТ И СЕРТИФИЦИРОВАНИЕ**

02.00.09 – химия товаров (химические науки)

**15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия
(фармацевтические науки)**

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации доктора философии (PhD)
по химическим наукам**

Фергана – 2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером В2019.3.PhD К 238.

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте и в Андижанском государственном университете.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещён на веб-странице Научного совета по адресу (www.fdu.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziynet.uz.

Научные руководители:	Юнусходжаев Ахматходжа Нигманович доктор фармацевтических наук, профессор
	Киргизов Шахобиддин Мирзарахимович кандидат химических наук, и.о. профессор
Официальные оппоненты:	Дехконов Рахматилла Султанович кандидат химических наук, доцент
	Абдуллабекова Вилюятхон Нуруллабековна доктор фармацевтических наук, профессор
Ведущая организация:	Наманганский государственный университет

Защита диссертации состоится «29» 10 2019 года в 14⁰⁰ часов на заседании Научного совета PhD.27.06.2017.K.05.01 при Ферганском государственном университете. (Адрес: 150100, г. Фергана, ул. Мураббийлар, 19. Тел.: (99873) 244 44 02, факс: (99873) 244 44 91)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ферганского государственного университета (регистрационный номер № 63). (Адрес: 150100, г. Фергана, ул. Мураббийлар, 19. Тел.: (99873) 244 44 02, факс: (99873) 244 44 91), alijon.ibragimov.48@mail.ru).

Автореферат диссертации разослан «15» 10 2019 года.
(Реестр протокола рассылки № _____ от «___» _____ 2019 года).



[Signature]
Хужаев В.У.
Председатель научного совета
по присуждению учёных степеней,
д.х.н., профессор

[Signature]
Нишонов М.
Ученый секретарь Научного совета
по присуждению учёных степеней,
к.т.н., доцент

[Signature]
Абдуллаев Ш.В.
Председатель научного семинара при научном
совете по присуждению учёных степеней, д.х.н.

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Рост болезней, угрожающих здоровью человека, в связи с увеличением малокровия и снижения потенциала иммунной системы во всем мире в последние годы, определяют необходимость создания новых поколений лекарственных препаратов, обладающих кроветворными и иммуномодуляторными свойствами. При этом актуальное значение приобретает создание новых лекарственных средств на основе биогенных 3d-металлов и координационных соединений и повышение эффективности путей их фармацевтического производства.

Во всем мире особое внимание обращают на оценку физиологического-терапевтического действия и значения, биогенных 3d-металлов на организм человека, и синтез различных координационных соединений их с органическими веществами. При этом, была доказана взаимная конкурентная координация биогенных элементов с донорными атомами, были определены пути синтеза координационных соединений их с α -аминокислотами, также были оценены их гепатопротекторные и иммуностимуляторные свойства. Необходимо подчеркнуть, что во многих случаях высокая биологическая активность биогенных элементов наблюдается именно в их координационных соединениях с органическими лигандами, а также в проявлении их высокой степени безопасности и новых биологических характеристик не свойственных их первичным компонентам. В этом случае, необходимо особо отметить, что при введении в организм координационных биоконплексов, образованных биогенными элементами с органическими лигандами, между существующими в нем эндогенными биосистемами возникает наибольшее соответствие и взаимодействие. В связи с этим, важное научно-практическое значение имеет определение условий синтеза комплексов биогенных 3d-металлов с лигандами и разработка его наиболее оптимальных способов, обоснование биологической активности образованных стабильных комплексов и внедрение их в производство.

В настоящее время в нашей республике особое внимание уделяется развитию местной фармацевтической промышленности и созданию импортозамещающих природных лекарственных средств на основе местного сырья. На основе программных мероприятий, реализованных в данном направлении, были достигнуты определенные результаты, в частности, определены пути синтеза биофлавоноидов на основе лекарственных препаратов, обладающих иммуностимуляторными свойствами, были произведены кроветворные препараты «Коамид», «Фераск», «Когистин» и препарат «Кобавит», обладающий гепатопротекторными свойствами. В Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан² были установлены задачи по

² Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию. Республики Узбекистан».

«дальнейшему развитию фармацевтической промышленности, обеспечению населения и медицинских учреждений доступными, качественными лекарственными средствами». Исходя из этих задач, в частности, важное научно-практическое значение приобретает развитие работы по синтезу комплексов биогенных 3d-металлов с N-замещенными производными α -аминокислот, определению их биологической активности и сертификации новых лекарственных препаратов.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», Постановлениях № ПП-2884 от 12 апреля 2017 года «О мерах по совершенствованию структуры АО «Узкимёсаноат» и №ПФ-5707 от 10 апреля 2019 года «О дальнейших мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2019-2021 годах» а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследований основным приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии приоритетного направления развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В современной литературе достаточно широко освещены методы синтеза и анализа координационных соединений 3d-элементов с α -аминокислотами. Установлено, что конкурентная координация донорных групп лигандов зависит от ряда факторов, наиболее важными из которых являются типы комплексов, условия комплексообразования, природа центрального атома и хелатообразующие свойства донорных групп лигандов. В научных трудах таких известных узбекских ученых, как Азизов М.А., Хакимов Х.Х., Шабилалов А.А., Акбаров А.Б., Парпиев Н.А., Ходжаев О.Ф., Азизов Т.А. в приведенных результатах также изучены комплексные соединения метионина, гистидина и глутаминовой кислоты, которые образуют как внутрикомплексные соединения, так и молекулярные соединения с различными 3d-металлами.

Комплексные соединения изучаются и во многих зарубежных странах, в научно-технической и патентной литературе имеется ряд работ, посвященных синтезу и исследованию координационных соединений 3d-металлов с α -аминокислотами, созданных такими учеными, как Яцимирский К.Б., Кукушкин Ю.Н., Харитонов Ю.Я., Цинцадзе Г.В., Сулайманкулов К.С., Шестакова Н.А., Куклина У.Ф., Мальчиков Г.Д., Dipuy B., Mandoli S.N., Ostacoli G. Анализ профильных сведений, приведенных в мировой литературе, позволяет сделать заключение о наличии ряда факторов, которые могут оказывать существенное влияние на комплексообразующие свойства металл-ионов, взаимную конкурентную координацию донорных атомов лигандов, тип и строение

комплексов. Путем развития на систематической основе данных исследований, можно определить пути направленного синтеза перспективных биоккомплексов с заданными свойствами.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ прикладных проектов Ташкентского фармацевтического института «Разработка и внедрение в медицинскую практику оригинальных лекарственных средств на основе местных лекарственных растений и координационных соединений» и Андижанского государственного университета «Биологически активные вещества, синтезированные на основе ферроцена и его производных, и их классификация на основе химического состава».

Целью исследования является создание новых координационных соединений двух- и трёхвалентных биогенных 3d-ионов с основаниями Шиффа, и разработке оптимальных способов синтеза фармакологически активных лекарственных средств.

Задачи исследования:

определение условий синтеза смешанно-лигандных комплексов элементов из ряда биогенных 3d-металлов с основаниями Шиффа, и разработка их наиболее оптимальных способов, изучение их состава и физико-химических свойств;

определение возможности синтеза двухядерных комплексных соединений с взаимоотличающимися по природе металлоцентрами, исследование особенностей конкурентно-координационных свойств донорных атомов полифункциональных лигандов к металл-ионам, установление стереохимических основ особенностей природы окружения центрального атома;

установление возможности моделирования активных центров трансаминаз на основе полученных комплексов, и изучение на их основе влияния природы центрального атома, координированных лигандов на протекание процесса трансаминирования;

изучение биологической активности полученных стабильных комплексов, выявление наиболее эффективно действующих соединений с целью внедрения их в практическую медицину.

Объектом исследования являются такие 3d-биометаллы, как Co(II), Ni(II), Cu(II), Fe(III) и Zn, а также физиологически активные органические лиганды - аспарагиновая и глутаминовая кислоты, витамин U, салициловый альдегид и пиридоксал гидрохлорид.

Предмет исследования - исследование конкурентной координации и взаимного влияния донорных групп полифункциональных лигандов к металл-ионам, а так же установление конфигурации ближайшего окружения центрального атома.

Методы исследований. При выполнении диссертационной работы

использовались такие методы, как инфракрасная (ИК), электронная спектроскопия диффузного отражения (ЭСДО), электронная спектроскопия (ЭСП) и электронный парамагнитный резонанс (ЭПР), а также для определения состава использованы общепринятые традиционные методы элементного анализа, в частности трилонометрический, потенциометрический метод титрования, метод микроанализа Дюма и К. Фишера, прочие методы.

Научная новизна исследования:

определены условия синтеза координационных соединений биометаллов Co(II), Ni(II), Cu(II), Fe(III) и Zn с основаниями Шиффа, полученных на основе салицилового альдегида, пиридоксаля, аспарагиновой и глутаминовой кислот, а также витамина U с моно- и двуядерной природой;

впервые получены двуядерные комплексы N-замещенных производных аминокислот внутрикомплексно молекулярного типа, содержащие взаимоотличающиеся по природе металлоцентры;

выявлены конкурентная координация лигандов, конфигурации металлоцентров в комплексах;

обосновано влияние природы внутренней координационной сферы на энергии электронных переходов, и установлен ряд спектрохимических показателей по их значениям;

определены факторы, связанные с токсичностью смешанных лигандных комплексов Co(II), Cu(II) и Ni(II), природой центрального атома, зависимостью от конкурентной координации лигандов.

Практические результаты исследований.

в зависимости от природы лигандов и металл-ионов, а также условий образования комплексов, образованы комплексы, в состав которых помимо N-замещенных координационных соединений исследуемых аминокислот, входят ионы первичных аминокислот, проявляющиеся в качестве вторичных лигандов;

образованы координационные соединения, демонстрирующие активность транс-аминазы в условиях *in vitro*;

разработаны альтернативные методы синтеза биок комплексов, оказывающие широкое терапевтическое действие.

Достоверность результатов исследований обосновывается применением при идентификации комплексов, наряду с традиционными методами синтеза элементов, современных методов ИК, ДЭС, ЭПР и электронной спектроскопии. Статистическая обработка полученных экспериментальных данных производилась на основе методов интеллектуального анализа с применением математических операторов, таких как критерий Стьюдента.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость исследований заключается в разработке методики и способов оптимального синтеза одно- и двуядерных координационных

соединений 3d-биометаллов Co(II), Ni(II), Cu(II), Fe(III) и Zn с α -аминокислотами, также установлено, что в зависимости от условий комплексообразования и природы металл-иона, образуются молекулярные ацидокомплексы, внутрикомплексные и внутрикомплексно молекулярные соединения.

Практическая значимость результатов исследования определяются тем, что установлены условия создания новых лекарственных средств на основе координационных соединений, разработаны методы целенаправленного синтеза биоккомплексов, которые служат для повышения эффективности разработки новых поколений лекарственных препаратов.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных результатов в рамках синтеза и сертификации комплексов 3d-металлов с N-замещёнными производными α -аминокислот:

получен патент Агентства интеллектуальной собственности Республики Узбекистан на способ получения соединений кобальта(II) с α -кетоглутаровой и глутаминовой кислотой, обладающие кроветворной активностью и антидотными свойствами (№ IAP 05669, 26.09.2018й). В результате получена возможность получения лекарственных средств, обладающих кроветворной активностью и антидотными свойствами;

получен патент Агентства интеллектуальной собственности Республики Узбекистан на способ получения соединений кобальта(II) с метилметионинсульфония хлоридом и глутаминовой кислотой (№ IAP 05671, 26.09.2018й). В результате получена возможность синтеза лигандных комплексов биогенных металлов и получения лекарственных средств;

разработан препарат «Глутафер» (Трисакво трисгидроксид ди(μ -гидроксо) монозамещённый глутаминат-O,N) дижелеза(III)), данный противоанемический препарат был классифицирован и принят по международной товарной номенклатуре внешнеэкономической деятельности под номером кода № 3004 90 000 3, который был внедрен в государственную таможенную практику (Справка Государственного таможенного комитета Республики Узбекистан № 1/16-414 от 16 августа 2019 года). В результате была создана возможность классификации антианемических лекарственных средств на основе их химического состава.

Апробация результатов исследования. Результаты исследований по теме данной диссертационной работы были доложены и обсуждены на 4 международных и на 17 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертационной работы опубликовано всего 36 научных работ в

изданиях, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени доктора философии (PhD), в том числе 13 научных статей, из них 10 статей опубликованы в республиканских журналах, и 3 статьи в зарубежных журналах. По результатам научных изысканий получены два патента на изобретение республиканского уровня.

Структура и объём диссертации. Структура диссертации состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объём диссертации составляет 121 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, его цель и задачи, характеризуются объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, даются сведения о внедрении в практику результатов исследования.

В первой главе диссертации **«Современное состояние вопроса синтеза комплексов 3d-металлов с N-замещенными производными α -аминокислот и сертифицирования»** включает в себя подробный анализ положения координационной бионеорганической химии с фармакологически активными 3d-элементами и физиологически активными лигандами. Литературный обзор показал, что высокая биологическая активность 3d-металлов и α -аминокислот, выступающих в качестве лигандов проявляются в составе координационных соединений – в состоянии, приближенных к живому организму. В то же время образование фармако-активных соединений, способствует проявлению совершенно новых полезных свойств, отсутствующих у исходных составляющих. Тем самым путем направленного, селективного синтеза получать высокоактивные медицинские препараты, с созданием возможности исследований металло-центров живого организма.

Синтез и исследование новых типов биологически активных однородно- и смешаннолигандных комплексов с 3d-элементами и α -аминокислотами их N-замещенными производными перспективны в получении субстанций новых лекарственных средств.

Вторая глава диссертации **«Способы получения комплексов биогенных 3d-металлов с N-замещенными производными α -аминокислот»** посвящена методике синтеза, новых биологически активных координационных соединений. Методам анализа, установлению состава, и исследованию по их идентификации физико-химическими методами, т.е рассмотрены способы получения и состав вновь синтезированных N-

замещенных производных исследуемых α -аминокислот и витамина U с салициловым альдегидом (HSal) марки "хч", пиридоксаль-основанием (H_2PL) полученным из фармакопейного пиридоксаль гидрохлорида. В ходе синтеза использованы витамин U (MemSClH) Уфимского витаминного завода, аспарагиновая ($AspH_2$) глутаминовая ($GluH_2 \cdot H_2O$) кислоты Венгерской компании Reanal.

Для синтеза комплексов нами использованы хлориды и нитраты двухвалентных 3d-металлов ($M-[Co(II), Ni(II), Cu(II), Fe(III) \text{ и } Zn]$), марки ч.д.а, и основные карбонаты, и оксиды металлов. Состав комплексов определяли общепринятыми методами элементного анализа, в частности, содержание металл-ионов определены трилометрически, после разложения веществ в среде азотной и соляной (либо серной) кислот. Количественное содержание хлора было установлено потенциометрически, азота – микро методом Дюма, углерода и водорода - сжиганием образцов в быстром токе кислорода. Были изучены некоторые физико-химические свойства выделенных комплексов: температура плавления, молярная электропроводность, pH и растворимость.

На основании разработанных методик синтеза нами были получены биокомплексы следующих типов.

Одно- ядерные: - $M(Sal-Acid) \cdot nH_2O$, - $M(HPL-Acid) \cdot nH_2O$; $M(H_2PL-AcidH)(MemSCl) \cdot nH_2O$; - $M(Sal-MemSCl)(MemSCl) \cdot nH_2O$,

Дву- ядерные - $M(Sal-MemS^+)(MemS^+) \cdot [MCl_4] \cdot nH_2O$;
- $M(Sal-MemS^+)(MemS^+) \cdot 2[MCl_3] \cdot nH_2O$; - $M(H_2PL-Acid)(MemS^+) \cdot [MCl_3] \cdot nH_2O$.

Синтез координационных соединений N-салицилиденовых производных 3d-металлов с α -аминокислотами представлен следующей схемой на рис.-1:

Цель наших исследований заключалась в синтезе новых биологически активных координационных соединений на основе биометаллов с фармако-физиологически активными лигандами выше указанных типов с заданной специфической активностью.

Для достижения поставленных целей нами выполнены следующие работы:

- выяснены условия комплексообразования и разработаны методики и способы синтеза однородных и смешаннолигандных комплексов, выше указанных металло-центров с салициловым альдегидом, пиридоксалем с их производными аспарагиновой и глутаминовой кислотами и витамином U, а также их биядерные биологически активные соединения;

- установлены их идентичность, состав и изучены физико-химические свойства.

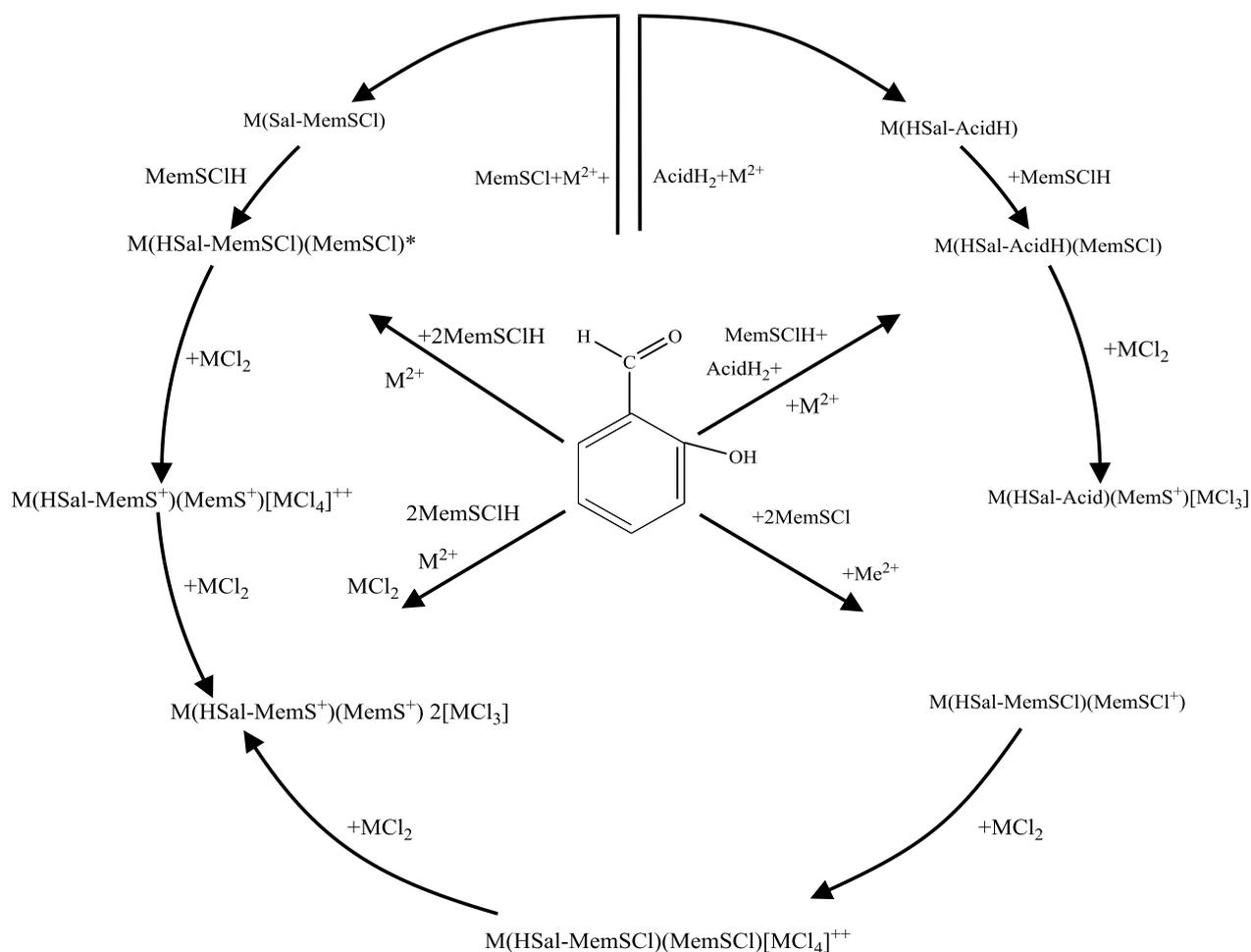


Рис.-1. Синтез координационных соединений N-салицилиденовых производных 3d-металлов с α -аминокислотами

В третьей главе диссертации «**изучение строений синтезированных комплексных соединений**» приводится обсуждение полученных результатов, синтезированных координационных соединений. Строение синтезированных координационных соединений были изучены методами, такие как ИК, ЭСДО, ЭС, ЭПР спектроскопии. Индивидуальность полученных комплексов подтверждалась совокупностью использованных физико-химических методов, а также методом рентгенофазового анализа.

ИК-спектры образцов, диспергированные в таблетки с KBr записывались в области $4000-400\text{ см}^{-1}$ на спектрофотометре Specord-75IR (Германия), а в области $4000-200\text{ см}^{-1}$ при помощи Pye Unicam (Англия), электронные спектры и электронные спектры диффузного отражения записаны с применением спектрофотометра Hitachi-330 (Япония) в области $50000-5000\text{ см}^{-1}$.

Установлены основные особенности строения полученных соединений, выявлены и изучены конфигурации комплексов в растворах и в твердом состоянии, подтверждены способы координации лигандов. Вычислен ряд спектрохимических параметров и слейтеровских интегралов (D_q , B , β , β^0 , F_2 , F_4). Рассчитаны теоретически ожидаемые энергии

электронных переходов для d^7 - металлов тетраэдрической конфигурации ${}^4A_2(F) \rightarrow {}^4T_2(F)$.

Исследование комплексов Co(II), Cu(II) с N-салицилиденовыми производными аспарагиновой и глутаминовой кислотами отвечающих общему составу $M(\text{Sal-Acid}) \cdot n\text{H}_2\text{O}$ В ИК спектрах в области $1440-1430 \text{ см}^{-1}$ обнаруживаются симметричные валентные колебания ОСОН-группы, Колебания ν_{as} этой же группы, вследствие частотного перекрытия с $\nu(\text{C}=\text{N})$ имеют форму плеча и обнаруживаются при $1660-1650 \text{ см}^{-1}$. Различая в максимумах полос поглощения $\nu(\text{ОСОН})$ между исходными лигандами и комплексами, является следствием влияния следующих двух факторов:

1. Координация карбоксила к центральному атому посредством карбонильного кислорода;

- 2, Участие ОН^- - группы карбоксила в образовании, преимущественно межмолекулярных Н-связей.

С целью исследования внутри- либо межмолекулярной природы координации γ -COOH и δ -COOH-группы аспарагинового и глутаминового фрагмента, а так же с целью определения влияния агрегатного состояния комплексов на конкурентно-координационные свойства лигандов были изучены электронные спектры поглощения на просвет (ЭСП) их водных растворов ($c=0,05$ моль/л).

С целью изучения строение комплексов Co(II), Ni(II), Cu(II) и Zn с пиридоксалиденовыми производными α -аминокислот нами изучены и обсуждены ИК-спектры лигандов. (см^{-1}): $\text{H}_2\text{PL} \cdot \text{HCl}$: $\nu(\text{C-O})+\delta(\text{O-H}) = 1280$ и 1010 (спиртовая группа); $\nu(\text{C-C-O})=1260$ и 1240 (фенол); $\delta(\text{OH}) = 1430$; $\nu(\text{C=O}) = 1550$ (Н-хелат); $\nu(\text{C-H}) = 2915$ (альдегид). В области $2650-2570 \text{ см}^{-1}$ имеются интенсивные полосы валентных колебаний протонированного пиридинового азота;

H_2PL : $\nu(\text{C-O})+\delta(\text{O-H}) = 1316$ и 1025 ; $\nu(\text{C=O}) = 1570$ (Н-хелат); $\nu(\text{OH}) = 3150$; $\nu(\text{C-H}) = 2950$ и 2890 ; $\nu(\text{N}^+\text{H})=2770-2600$, Колебания от $\nu(\text{C-C-O})$ и $\nu(\text{OH})$ смещены высокочастотного ($\sim 8-5 \text{ см}^{-1}$) относительно наблюдаемых максимумов в спектре $\text{H}_2\text{PL} \cdot \text{HCl}$.

ИК-спектры комплексов общего состава $M(\text{H}_2\text{PL-AcidH})(\text{MemSCl}) \cdot n\text{H}_2\text{O}$, $M(\text{HPL-AcidH}) \cdot n\text{H}_2\text{O}$ и $M(\text{H}_2\text{PL-AcidH})(\text{MemSCl})[\text{MCl}_3] \cdot n\text{H}_2\text{O}$ представлены рядом полос поглощений характерных для комплексов N-придоксалиденовых производных α -аминокислот. В области $1635-1620 \text{ см}^{-1}$ обнаруживаются довольно сильные полосы поглощения от $\nu(\text{C}=\text{N})$ характерные для комплексов с основаниями

Шиффа, координированными посредством атома азота азометиновой группы. Причем, волновые числа $\nu(\text{C}=\text{N})$ обнаруживаемые в ИК спектрах обсуждаемых комплексов и комплексов общего состава $\text{M}(\text{Sal-AcidH})\cdot n\text{H}_2\text{O}$ находятся практически в одной и той-же области. Интенсивные полосы поглощения с максимумами расположенные в области $1610\text{-}1570\text{ см}^{-1}$ мы относим к асимметричным колебаниям $\nu_{\text{as}}(\text{OCO})$. Колебания $\nu_{\text{s}}(\text{OCO})$ представлены полосами средней интенсивности с максимумами расположенными в более узкой области длин волн: $1425\text{-}1412\text{ см}^{-1}$. Значения $\Delta\nu(\text{OCO})=\nu_{\text{as}}(\text{OCO})-\nu_{\text{s}}(\text{OCO})$ находятся, в основном, в области $195\text{-}170\text{ см}^{-1}$, и превышают аналогичные показатели исходных аминокислот на $\sim 10\text{-}15\text{ см}^{-1}$.

В ИК-спектрах комплексов обнаруживаются колебания от карбонильной группы, их максимумы смещены в высокочастотную область и обнаруживаются при $1725\text{-}1710\text{ см}^{-1}$. Обнаруживаемые максимумы характерны для ν_{as} колебаний от некоординированной COOH -группы. Это дает основание полагать что HPL-GluH -фрагменты в составе комплексов содержащиеся в качестве центральных атомов ионы Cu(II) , Co(II) и Ni(II) координируется в качестве трёхдентатного лиганда, реализуемые посредством атомов кислорода фенольной и карбоксилатной групп, а также атомов азота азометиновой группы.

Спектрохимические параметры, полученные исследованием ЭСДО комплексов выше указанного состава, отвечают координационным соединениям имеющим искажённую октаэдрическую структуру.

Полосы поглощений в ИК-спектрах трехвалентного железного комплекса $\text{Fe}_2(\text{GLu-H})(\text{OH})_5\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ наблюдаются ($\pm 2\text{ см}^{-1}$): $\nu(\text{NH})=3268$; $\nu(\text{COOH})=1553$; $\nu(\text{OCO})=1618,1407$; $\nu(\text{C}=\text{O})+\delta(\text{OH})=1348$; $\nu(\text{Fe-OH})=1120$. Кроме этого в области максимумов $3400\text{-}3470\text{ см}^{-1}$ обнаруживается разделенная на две компоненты N-замещенные фрагменты $\delta\text{-COOH}$ от $\text{GluH}\cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$ которые схематически представлены на рис.-2.

В четвертой главе диссертации «**Исследование влияния природных синтезированных комплексов на биологические процессы**» рассматриваются влияние природы некоторых синтезированных комплексов на биопроцессы, систематическое и направленное исследование влияния состава, типа, строения, природы металла-комплексообразователя и его хелатного окружения, а также других физико-химических свойств на биологическую активность комплексов способствующих разработке путей направленного синтеза веществ со специфической активностью.

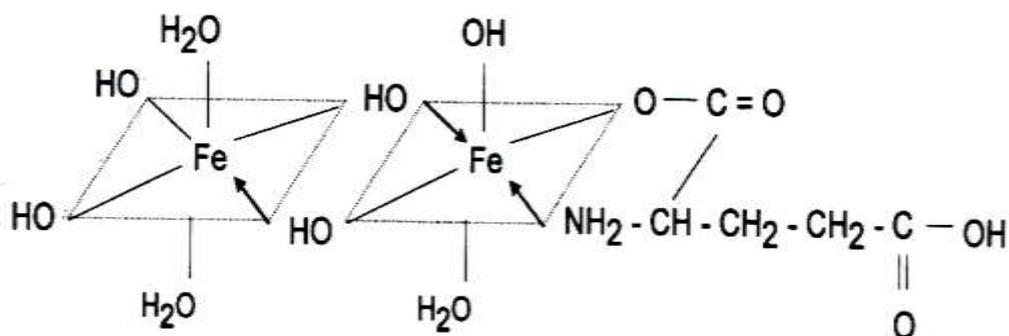
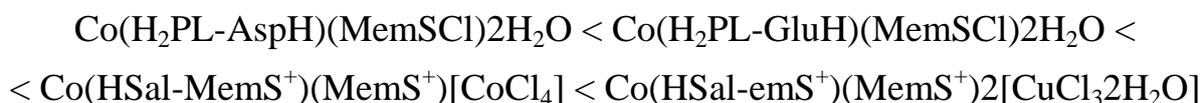


Рис.-2. Схематическое строение комплекса $\text{Fe}_2(\text{Glu-H})(\text{OH})_5 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

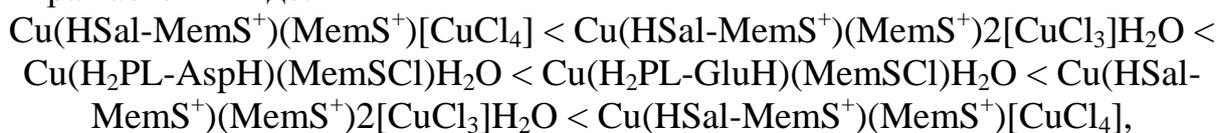
В данной главе обобщены результаты исследований по определению взаимосвязи фармакохимической природы координационных соединений с их токсичностью, кроветворной и антидотной активностью, а также данные исследований специфической активности отдельных комплексов. Определение наиболее важных физико-химических факторов, влияющих на показатели специфической активности и имеющих, на наш взгляд, существенное значение при решении вопросов направленного синтеза высокоэффективных лекарственных и физиологически активных веществ.

Одним из важных требований, предъявляемых к биологически активным веществам, является высокая безвредность при, не менее выраженной специфической фармако-физиологической активности. Для определения влияния природы центрального атома, его хелатного окружения и других показателей на безвредность комплексов, нами изучена их острая токсичность (LD_{50}).

На основании полученных результатов можно заключить, что токсичность комплексов существенно зависит в основном от природы центрального атома, от донорных групп лигандов, координированных к металлу, а также от различий в природе как первичных ($\text{H}_2\text{PL-Acid}$ либо HSal-MemSCl), так и вторичных (Acid либо MemSCl) лигандов, в случае комплексов кобальта(II) токсичность возрастает в следующей последовательности:



Аналогичная зависимость токсичности от состава прослеживается и для исследованных комплексов никеля(II), для веществ, содержащих в качестве центрального атома медь соответствующая последовательность выражается в виде:



что свидетельствует в пользу существенного влияния природы центрального атома на токсичность комплексов.

Интересно, что для комплексов типа $\text{M}(\text{H}_2\text{PL-Acid})_n\text{H}_2\text{O}$ металлы по мере убывания токсичности их комплексов утравляются в следующий ряд

Co>Cu>Ni, а в случае $M(H_2PL-AspH)(MemSCl)nH_2O$ Cu>Co>Ni. В комплексах же с формулой $M(H_2PL-GluH)(MemSCl)nH_2O$ расположение биометаллов несколько иное: т.е. Zn>Co>Ni. Комплекс $Co(H_2PL-MemSCl)nH_2O$, а также гидроксокомплексы от намного меньшей токсичностью относительно комплекса $Co(H_2PL-MemSCl)(MemSCl)nH_2O$. Это мы связываем влиянием природы хелатного окружения центрального атома на токсичность комплексов. С переходом от комплекса $M(MemSCl) \cdot nH_2O$ к $M(H_2PL -MemSCl)(Acid) \cdot nH_2O$ (M-Co(II) и Zn) разность возрастает, что связано с изменением природы хелатного окружения центрального атома.

Увеличение числа атомов кислорода, координированных к центральному атому, повышает токсичность биокомплексов. Аналогичная зависимость LD_{50} от природы донорных координированных лигандов наблюдается и в случае комплексов, содержащих в качестве вторичных лигандов GluH-ион: с переходом от [2N, 3O] набора координированных атомов $M(H_2PL-Acid)(MemSCl)nH_2O$ к набору [4O, N] $M(H_2PL-MemSCl)(GluH)nH_2O$ токсичность комплексов существенно возрастает, наличие гидроксильной группы увеличивает безвредность. Полученные экспериментальные данные средней смертельной дозы (LD_{50}) некоторых синтезированных биокомплексов приведены в таблице 1:

Таблица-1:

Среднесмертельные дозы (LD_{50}) некоторых синтезированных комплексов

Комплекс	LD_{50} , мг/кг	LD_{50} в перечете на металл-ион, мг/кг
$Cu(H_2PL-AspH)(MemSCl) \cdot H_2O$	173	28,2
$Cu(H_2PL-GluH)(MemSCl) \cdot H_2O$	160	27,3
$Cu(HSal-MemS^+)(MemS^+)[CuCl_4]$	186	29,6
$Cu(HSal-MemS^+)(MemS^+)2[CuCl_3] \cdot H_2O$	209	35,3
$Co(H_2PL-AspH)(MemSCl) \cdot 2H_2O$	69	8,2
$Co(H_2PL-GluH)(MemSCl) \cdot 2H_2O$	73	8,4
$Co(HSal-MemS^+)(MemS^+)[CoCl_4]$	210	38,0
$Co(HSal-MemS^+)(MemS^+)2[CuCl_3 \cdot 2H_2O]$	221	40,8
$Ni(H_2PL-AspH) \cdot 2H_2O$	162	22,2
$Ni(H_2PL-GluH) \cdot 3H_2O$	216	31,0
$Ni(H_2PL-AspH)(MemSCl) \cdot 4H_2O$	234	47,2
$Ni(H_2PL-GluH)(MemSCl) \cdot 2H_2O$	113	16,2
$Zn(H_2PL -AspH) \cdot H_2O$	45	7,4
$Zn(H_2PL -GluH) \cdot 2H_2O$	40	6,62

Для определения влияния природы металла-комплексообразователя на антидотную активность и процесс восстановления картины ферментных элементов крови при анемии (вследствие острого фозалонового

отравления) нами исследованы комплексы типа $M(H_2PL-Acid)(MemSCl)nH_2O$. Установлено, что металл-ионы по влиянию на восстановление активности холинэстеразы располагаются в последовательности $Co > Zn > Ni$. Эта последовательность сохраняется и для влияния природы металл-иона на угасание воспалительного процесса, выражающееся в существенном снижении лейкоцитоза (увеличение количества белых кровяных телец).

Все вышеизложенное показывает, что создание препарата, проявляющего высокий уровень терапевтического действия при анемии, имеющего кроветворную активность и иммуномодуляторную активность, имеет особо важное значение для практического здравоохранения.

Поставленные цели и задачи могут быть разрешены путем синтеза препарата глутафер: координационное соединение Fe(III) состава $C_5H_8O_4NFe_2(OH)_5 \cdot nH_2O$, при этом число n – от 2 до 5.

В целях выявления специфической кроветворной активности препарата Глутафер, было исследовано его действие в целях повышения его антианемической активности при двух формах анемии: гемолитическая анемия (1) и постгеморрагическая анемия (2).

Изменения, наблюдавшиеся в картине периферической крови, обычно свойственны для состояний глубокой гемолитической анемии представлены в таблице 2.

Таблица 2.

**Морфологический состав периферической крови у крыс:
гемолитическая анемия (контроль 1) и постгеморрагическая анемия
(контроль 2)**

Исследуемые показатели	Интактные	Контроль 1	Контроль 2
Гемоглобин, г/л	137±4,0	90,6±5,4 ^a	87,5±4,6 ^a
Эритроциты, ·10 ¹² /л	4,8±0,4	1,7±0,1 ^a	1,9±0,2 ^a
Показатели цвета, ед.	0,9±0,1	1,3±0,1 ^a	1,2±0,1
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	10,8±1,2	13,0±1,3	15,2±1,3

Примечание: ^a – отклонение от первоначальных показателей (P<0,05).

С целью определения активности антианемического действия препаратов, исследована картина периферической крови животных, у которых была искусственно вызвана анемия, после однократного применения препаратов Глутафер и Тардиферон. При этом выявлено, в течение суток после применения Тардиферона в лечебных целях, под его воздействием в кроветворной системе происходили определенные положительные изменения, выразившиеся в повышении уровня гемоглобина, увеличении количества эритроцитов.

Воздействие препаратов Глутафер и Тардиферон на среднесуточный прирост уровня гемоглобина и количества эритроцитов по сравнению с показателями на момент образования гемолитической анемии, к

рассматриваемому моменту, приведены в таблице 3. Как видно из таблицы, Глутафер превосходит известный препарат – Тардиферон и по уровню гемоглобинообразования, и по вкладу в процессы эритропоэза.

Таблица 3

Сравнительный анализ среднесуточного роста гемоглобина и эритроцитов у контрольных и исследуемых животных при воздействии Глутафера и Тардиферона

Группы животных	Среднесуточный рост относительно начальной стадии анемии	
	Гемоглобин, г/л	Количество эритроцитов, $\cdot 10^{12}$ /л
Контрольная	3,17	0,18
Тардиферон	3,74	0,23
Глутафер, 3 мг/кг	4,03	0,29
Глутафер, 6 мг/кг	4,70	0,33

Дальнейшие наблюдения проводились без введения препаратов, а также ставили себе целью определение пост-воздействия на кроветворную активность препаратов Тардиферон и Глутафер. Показано, что после приостановления введения препаратов, на 21 и 30-сутки начала исследований, уровень гемоглобина в составе периферической крови в опытных группах крыс повысилось по сравнению с контрольной и интактной группами животных. Заслуживает внимания, что к данному моменту стимулирующее влияние Глутафера проявляется сильнее по сравнению с Тардифероном.

Данные, полученные на основе результатов опытов, показали, что Глутафер имеет ряд преимуществ по сравнению с Тардифероном в случае гемолитической анемии.

ВЫВОДЫ

1. Синтезированы и изучены альтернативные условия синтеза моно- и двухядерных соединений 3d-биометаллов, Co(II), Ni(II), Cu(II), Fe(III) и Zn, с салициловым альдегидом, пиридоксалем, аспарагиновой и глутаминовой кислотами, и с витамином U, 38 координационных соединений с основаниями Шиффа, а также исследованы их физико-химические свойства. Разработаны общие схематические методы синтеза координационных соединений 3d-металлов с N-салицилиденовыми производными α -аминокислот.

2. Впервые были получены внутрикомплексные соединения – двухядерные биоккомплексы N-замещенных аминокислот молекулярного типа с центральными атомами металлов, различающихся по своей природе. Установлено, что в зависимости от условий синтеза и природы

комплексообразования, образуются молекулярные ацидо-комплексы, внутрикомплексные соединения и внутрикомплексно-молекулярные соединения.

3. Выделены моно-, би- и полиядерные биокомплексы с витамином U, и определены условия влияния на комплексообразование и виды образующихся соединений. Впервые были выделены биокоординационные биметаллические комплексы обеспечивающие синергетическое соответствие салицилового альдегида с витамином U, а также синтезированы смешаннолигандные комплексы витамина U с аспарагиновой и глутаминовой кислотами.

4. Физико-химическими методами использования такими как ИК, ДЭС, ЭС спектроскопия и ЭПР, выявлено строение комплексов, конкурентная координация лигандов вокруг центрального атомов металла. Показано, что основания Шиффа координируются трёхдентатным способом при посредстве атомов кислорода в карбоксилатной группе и фенольной группе, а также с атомом азота азометиновой группы. При этом показано, что лиганды, выступающие в качестве «вторичных» лигандов, координируются бидентатным способом аминокислоты как O,N-лиганды, а α -кетоглутаровая кислота как O,O ^{α} - лиганды.

Изучено влияние природы внутренней координационной сферы на энергию электронных переходов, по их значениям рассчитан ряд спектрохимических параметров.

5. На основе проведенных исследований выявлено, что степень токсичности комплексов в основном зависит от природы центрального атома, донорных групп лигандов, координированных с металлом, а также от различий в природе первичных (H₂PL-Acid или HSal-MemSCl), а также вторичных (Acid или MemSCl) лигандов.

6. Выявлены факторы взаимосвязи токсичности смешаннолигандных комплексов Co(II), Cu(II) и Ni(II) от природы центрального атома и от конкурентной координации лигандов. В опытах *in vitro* были обоснованы возможности оценки транс-аминизационной активности ряда биокомплексов в качестве моделирующей системы, для выявленных молекулярных механизмов.

7. На основе полученных результатов научных работ и медико-биологических исследований Агентством Интеллектуальной собственности Республики Узбекистан были зарегистрированы и выданы два патента за номерами IAP 05669 и IAP 05671 (24.08.2015) на изобретение новых фармакологически активных веществ.

8. Была осуществлена работа по стандартизации в отношении субстанции антианемического лекарственного препарата с формулой (Трисакво трисгидроксид) ди (μ -гидроксо) монозамещённый глутаминат–O,N) ди-феррум(III), также зарегистрирована фармакопейная статья (ФС

42 Уз-1375-2017). Результаты исследований внедрены в массовое производство на фармацевтическом предприятии ООО «А.В.-БИОКОМ».

9. Физиологически активные соединения для препарата «Глутафер» были классифицированы на основе химических препаратов и приняты для внедрения в классификацию и сертификацию товаров по международной товарной номенклатуре товаров за номером 3004 90 000 3.

**CONFERMENT OF A PhD.27.06.2017.K.05.01 DEGREE OF SCIENTIFIC
COUNCIL UNDER FERGHANA STATE UNIVERSITY**

**TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE
ANDIJAN STATE UNIVERSITY**

KADIROV MAKHAMADZARIF ANVARJONOVICH

**COMPLEXES OF 3d-METALS WITH N-SUBSTITUTED
DERIVATIVES α -AMINO ACIDS SYNTHESIS AND CERTIFICATION**

**02.00.09 – chemistry of goods (chemical sciences)
15.00.02 – pharmaceutical chemistry and pharmacognosy
(pharmaceutical sciences)**

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) ON
CHEMICAL SCIENCES**

Fergana – 2019

The subject doctor of philosophy dissertation (PhD) is registered in the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B2019.3.PhD K 238.

The dissertation is carried out at the Tashkent Pharmaceutical Institute and the Andijan State University

Abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is placed on web page to address (www.pharmi.uz) and information-educational portal "ZiyoNet" at address www.ziynet.uz

Scientific supervisor:

Yunuskhodjaev Ahmatkhodja Nigmanovich
doctor of Pharmacy Sciences, professort

Kirgizov Shakhbiddin Mirzakhimovich
PhD doctor of Chemistry Sciences, professor

Official opponents:

Dexkonov Raxmatilla Sultanovich
PhD doctor of Chemistry Sciences,

Abdullabekova Viloyatkhon Nurullabekovna
doctor of Pharmacy Sciences, professort

Leading organization:

"Namangan state university

Defense will take place on 29.XI " 2019_ year 14⁰⁰ at the meeting of the Scientific council PhD27.06.2017.K.05.01 of the Fergana State University at the following address: 150100, Fergana, 19, Murabbiylar street. Phone: (99873) 244-44-02, Fax: (99873)244-44-91.

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Fergana State University (63 Address: 150100, Fergana, 19, Murabbiylar street. Phone: (99873) 244-44-02, Fax: (99873)244-44-91., e-mail. alijon.ibragimov.48@mail.ru)

Abstract of the dissertation is distributed on 15.XI 2019.
(Protocol of the register No. _____ " _____ " dated 2019.)



V.U. Khujayev
V.U. Khujayev
Chairman of the Scientific Council,
for the award of academic degrees
doctor of chemical sciences, professor

M. Nishonov
M. Nishonov
Scientific Secretary of the Scientific Council
for the award of academic degrees
doctor of Philosophy technical sciences, dosent

Sh.V. Abdullaev
Sh.V. Abdullaev
Chairman of the Scientific Seminar under Scientific
Council for award the scientific degrees
doctor of chemical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of doctor of philosophy dissertation (PhD))

The purpose of scientific research work consisted in synthesis and research of new bioactive compounds of various type on the basis of 3d-bio metals and pharmaco - physiological active Ligands with the set specific activity.

Research objectives:

- Definition of conditions of complex formation and working out of ways and technique of synthesis of homogeneous - and mixed-ligand complexes of 3d-metals with α -amino acids, N-substituted them, and also definition of the structure and studying of physical and chemical properties;

- Definition of ways of coordination of Ligands, finding-out of features of interaction of donor groups of ligands, establishment of a structure of synthesized bio - complexes;

- research of interrelation between physical and chemical properties and specific pharmacological activity;

- Definition of the basic preconditions of medical and biologic research of specific activity of the received complexes. Revealing the most highly effective compounds from among the received ones for the purpose of their recommendation for practical use as components (substances) of new medical products.

As the subject of research. With a view to satisfy the objectives, complexing agents of 3d-biometals Co (II), Ni (II), Cu (II), Zn и Fe (III), asparagic acid and glutaminic acid, vitamin U, salicylic aldehyde and hydrochloride pyridoxal have been used as ligands.

The practical value. The developed methods of synthesis allow to forecast and to select conditions of creation of new coordination medical products. Dependence of specific bioactivity of complexes on their physical and chemical nature expanding a taste of interrelation of structure, type, a structure and indicators of specific activity is established. The obtained data in turn, promote development to working out of ways of the directed synthesis of biocomplexes. Results of researches have found the judgement in "A.B.-BIOKOM" LLC pharmaceutical company.

Introduction of research results. On the basis of the conducted scientific researches and received results of medical and biologic researches we received and registered in the state register in 26.09.18 two patents for the invention of new biologically active compound under №IAP 05669 «Compound of cobalt (II) with α -keto gluter and glutaminic acid, possessing blood-forming activity and antidotic properties», the priority of the invention dated 24.08.15. and under № IAP 05671 «Compound of cobalt (II) with chloride methyl methionine sulphonium and glutaminic acid, possessing blood -forming activity and antidotic properties» the the priority of invention dated 24.08.15.

Physiologically active compounds for the Glutafer preparation were classified on the basis of chemical preparations and were accepted for introduction into the classification and classification of goods according to the

international commodity nomenclature of goods under the number 3004 90 000 3.

The state standard of quality of a medical product - officinal article (FS 42 Uz-1375-2017) to a preparation «Glutapher» (trisaccakvo trishydrated oxide (μ -hydroxide) monoreplaced glutaminat, N) is confirmed.

Structure and Volume of dissertation. The dissertation consists of the introduction, four chapters, outcomes, the list of the used literature and appendices. The dissertation volume makes 121 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Кади́ров М.А. Синтез и исследование комплексов двухвалентных ионов кобальта и меди с N-салицилиденовыми производными аспарагиновой и глутаминовой кислот//Узбекский химический журнал 1993. № 3. - С 19-22. (02.00.00. №6)

2. Акбаров А.Б., Шадманов К.К., Агзамходжаева Д.Р., Азизов У.М., Худайбергана́ва Д.Т., Кади́ров М.А. Особенности термического разложения препарата ВУК-внутрикомплексного соединения Со(II) с витамином U// Узбекский химический журнал 1994. № 5. - С 8-10. (02.00.00. №6)

3. Акбаров А.Б., Шадманов К.К., Кади́ров М.А., Муталибов А.С., Сапаев Б.С. Координационные соединения меди(II) с витамином U, аспарагиновой кислотой и их пиридоксалиденовыми производными: синтез и исследование// Узбекский химический журнал 1995. № 5-6. - С 22-26. (02.00.00. №6)

4. Акбаров А.Б., Кади́ров М.А., Айходжаев Б.К., Юлдашева Н.Л. Биок комплексы Ni^{2+} , Cu^{2+} и Zn с N-замещенными пиридоксалиденовыми производными α -аминокислот как модели активных центров трансаминаз// Кимё ва фармация. 1995. № 1-2. - С 3-6. (02.00.00. №2)

5. Муталибов А.С., Кади́ров М.А., Акбаров А.Б. Синтез и исследование колебательных спектров комплексов Ni(II) с N-замещенными пиридоксалиденовыми производными α -аминокислот// Химия природных соединений. 2002. Спец. Вып. - С. 60-64. (02.00.00. №1)

6. Муталибов А.С., Акбаров А.Б., Кади́ров М.А. Двухядерные внутрикомплексномолекулярные соединения Со(II) с N-салицилиденовыми производными витамина U: синтез и исследование// Узбекский химический журнал 2002. № 3. - С 47-52. (02.00.00. №6)

7. Кади́ров М.А., Муталибов А.С. Синтез и исследование моно и двухядерных комплексов Со(II) с N-замещенными пиридоксалиденовыми производными α -аминокислот// Узбекский химический журнал 2003. № 6. - С 11-18. (02.00.00. №6)

8. Кади́ров М.А., Шадманов К.К. Изучение электронных спектров диффузного отражения координационных соединений никеля(II) с N-замещенными пиридоксалиденовыми производными аспарагиновой и глутаминовой кислот// Фамацевтический журнал, 2014, № 4. - С. 67-70. (02.00.00. №2)

9. Кади́ров М.А., Акбаров А.Б., Шадманов К.К. Исследование электронных спектров комплексов никеля(II) с N-замещенными пиридоксалиденовыми производными аспарагиновой и глутаминовой кислот// Фармацевтический вестник Узбекистана 2015. № 1. - С. 24-27. (02.00.00. №5)

10. Кадилов М.А., Юнусходжаев А.Н., Акбаров А.Б., Шадманов К.К. Спектроскопическое исследование одно- и двухядерных комплексов Co(II) с N-замещенными пиридоксалиденовыми производными α -аминокислот// Фармацевтический вестник Узбекистана 2015. № 2. - С. 83-88. (02.00.00. №5)

11. Кадилов М.А., Юнусходжаев А.Н., Акбаров А.Б., Шадманов К.К. Координационные соединения некоторых 3d-металлов с азотозамещенными пиридоксалиденовыми производными витамина U// Фамацевтический журнал, 2015. № 3. - С. 19-26. (02.00.00. №2)

12. Kadirov M.A., Yunusxodjaev A.N., Shadmanov K.K. Coordination compound of cobalt(II) with α -amino acids showing blood-forming and antidote activity// Cambridge Journal of Education and Science, 2016. №1 (15). - P. 134-141.

13. Kadirov M.A., Yunusxodjaev A.N., Shadmanov K.K. Study of nickel(II) coordination compounding with N-substituted pyridoxalyden derivatives of asparagic and amino glutaric acids as models of amine-transferring enzymes// Oxford Review of Education and Science 2016. №1 (11). - P. 448-453.

14. Кадилов М.А., Юнусходжаев А.Н., Акбаров А.Б., Нуритов Н.Р. Шадманов К.К. Соединение кобальта(II) с метилметионинсульфония хлоридом и глутаминовой кислотой, обладающий кроветворной активностью и антидотными свойствами/ Патент № IAP 05671 от 26.09.18 приоритет от 24.08.2015.

15. Кадилов М.А., Юнусходжаев А.Н., Акбаров А.Б., Нуритов Н.Р. Шадманов К.К. Соединение кобальта(II) с α -кетоглутаровой и глутаминовой кислотой, обладающий кроветворной активностью и антидотными свойствами/ Патент № IAP 05669 от 26.09.18 приоритет от 24.08.2015.

II бўлим (Ичасть; part II)

16. Akbarov A.B., Shadmanov K.K., Azimov A.M., Kadirov M.A. Synthesis and investigation of biocoordination compounds with interdistinctive metalcentres Nature// XXIX International Conference on Coordination Chemistry, Switherland. 1992. - P .64.

17. Кадилов М.А., Шадманов К.К. Гомобинуклеарные комплексы 3d-металлов с N-салицилальдеминовыми производными витамина U// В сб.: III-научная конф. мол.уч. и спец. ТашФарМИ. Ташкент. 1989. - С.104.

18. Кадилов М.А., Алиев У.Э., Акбаров А.Б. Таркибида Шифф асослари сакловчи биоконплексларни биологик фаол реактивлар сифатида// ТашГУнинг 75 йиллик конференциясида. 1994. - Б. 107.

19. Кадилов М.А., Алиев У.Э., Олимхужаева Н.Т. Шифф асосларига мансуб бўлган витамин U нинг азот алмашилиланг салицилиденли биоконплексларнинг реакцияга кириши қобиляти □ақидида// ТошПМИда тиббиет фани долзарб масала бўйича илмий анжуман. 1994. - С.194.

20. Акбаров А.Б., Кадилов М.А., Багданова В.С. Таркибида N-ал-

машган аспараген кислота ҳамда витамин U сақлаган пиридоксалиденли металл комплекслари// ТошПМИда тиббиёт фани долзарб масала бўйича илмий анжуман. 1994. - С.185-187.

21. Акбаров А.Б., Кадиров М.А. Синтез и исследование координационных соединений Co(II) с пиридоксалиденовыми производными аспарагиновой и глутаминовой кислот// Труды ТашПМИ 1996. – С. 104-105.

22. Кадиров М.А, Акбаров А.Б. Синтез и исследование спектральных особенностей комплексов Ni(II) с основаниями Шиффа, отличающиеся природой окружения центрального атома// Труды ТашПМИ 1996. – С. 123.

23. Kadirov M.A., Shadmanov K.K. Coordination connection some 3d-elements with N-replaced pyridoxaliden derivatives of vitamin U//In the 4-th European Conference “On in innovations in technical and natural sciences” Vienna, Austria, 2014. - P. 163-168.

24. Кадиров М.А, Шадманов К.К. Особенности взаимосвязи состав-строение-свойства координационных соединений некоторых 3d-металлов и биометаллов и биолигандов// В сб: Респуб. Научно-практической конф. «Современное состояние и перспективы развития коллоидной химии и нанохимии в Узбекистане», Ташкент, 2014. - С.156-157.

25. Кадиров М.А, Акбаров А.Б., Шадманов К.К. Структура и особенности межлигандных взаимодействий в твёрдых координационных соединениях биометаллов с основаниями Шиффа// Материалы конф. Актуальные проблемы химии природных соединений. 2015. - С. 75.

26. Kadirov M.A., Yunusxodjaev A.N., Akbarov A.B., Shadmanov K.K. Investigation of mono- and binuclear cobalt(II) complexes with N-replaced pyridoxaliden derivatives asparagine and glutamine acid with vitamin U by methods of infrared and electronic spectroscopy// In the 6-th European Conference “On in innovations in technical and natural sciences” Vienna, Austria, 2015. - P. 109-112.

27. Кадиров М.А., Анваржанов У.М., Шадманова К.К. Изучение активных центров трансминаз на матрице координационных соединений 3d-металлов// Материалы конф. «Актуальные проблемы химической науки и инновационные технологии её обучения». 2016. TDPY. - С. 43-44.

28. Кадиров М.А. Исследование моно- и бинуклеарных комплексов кобальта(II) с n-замещенными пиридоксалиденовыми производными аспарагиновой и глутаминовой кислот с витамином U методами инфракрасной и электронной спектроскопии// Материалы конф. «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации» ТашФарМИ 2016. - С. 34-35.

29. Кадиров М.А., Анваржанов У.М., Шадманова К.К. Исследование антидотной активности комплексов кобальта(II) с витамином U// Материалы конф. «Фармация: наука, образование, инновации и производство» ТашФарМИ 2017. - С. 336-337.

30. Кадиров М.А., Шадманов К.К. Синтез и исследование

спектральных особенностей комплексов Ni(II) с основаниями Шиффа, отличающиеся природой окружения центрального атома// В сб: Научно-практической конф. «Вклад Абу Али ибн Сино в развитие фармации и актуальные проблемы современной фармацевтики». Ташкент 2018. - С.179-180.

31. Кадиров М.А., Асқаров.И.Р., Киргизов.Ш.М., Мамарахмонов.М.Х., Шадманов К.К.// Изучение химического состава и фармакологического действия препарата «Глутафер». Universum химия и биология №7(61).

32. Кадиров М.А., Асқаров.И.Р., Киргизов.Ш.М., Шадманов К.К. Глутафер дори воситасини кимёвий таркибига кўра синфлаш//Актуальные проблемы внедрения инновационной техники и технологий на предприятиях по производству строительных материалов химической промышленности и в смежных отраслях. (Международной научно-практической конференции). Фергана 2019. –С.121.

33. Кадиров М.А., Анваржонов У.М., Шадманов К.К. Строение-свойства координационных соединений некоторых 3d-металлов и биологически активными лигандами// Кимё ва товарлар кимёси муаммолари ва истиқболлари VI- республика илмий-амалий конференция Андижон. 2019. - С. 119-120.

34. Кадиров М.А., Киргизов Ш.М. Мамарахмонов М.Х., Алимбоев С.А. Янги фармацевтик моддалар синтези ва уларни синфлаш ва сертификатлаш// Кимё ва товарлар кимёси муаммолари ва истиқболлари. VI- республика илмий-амалий конференция Андижон. 2019. - Б. 261-263.

35. Махсумов А.Ф., Киргизов Ш.М., Қулимов О., Кадиров М.А. Халқ таботи фанининг Ўзбекистонда тиббиётни ривожланишда тутган ўрни/ Кимё ва товарлар кимёси муаммолари ва истиқболлари. VI- республика илмий-амалий конференция Андижон. 2019. - Б. 320-322.

36. Шадманов К.К., Кадиров М.А., Ильясов Ш.Т. Спектроскопическое исследование комплексов кобальта(II) С N–замещеными пиридоксалиденовыми производными аспарагиновой и гутаминовой кислот с витамином U// Республиканская научно-практическая конференция “Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы. Ташкент. 2019. – С. 243-245.

Автореферат «Ўзбекистон кимё журнали» таҳририяида таҳрирдан
ўтказилди.

Бичими 60x84¹/₁₆. Рақамли босма усули. Times гарнитураси.
Шартли босма табағи: 3. Адади 100. Буюртма № 98.

Гувоҳнома reestr № 10-3719
“Тошкент кимё технология институти” босмахонасида чоп этилган.
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Навоий кўчаси, 32-уй.