

Shiyrin Bekniyaz qizi Alimbayeva
O‘zR FA akademik O.S. Sodiqov nomidagi Bioorganik kimyo instituti,
tayanch doktorant (PhD), r_k_zh@bk.ru

Alisher Gulumbayevich Yeshimbetov
O‘zR FA akademik O.S. Sodiqov nomidagi Bioorganik kimyo instituti,
katta ilmiy xodim

Bekniyaz Alimbayevich Xodjaniyazov
Qoraqalpoq Davlat universiteti, katta o‘qituvchi
Ne‘mat Kayumovich Olimov

Toshkent Farmatsevtika instituti, professor
Quralbay Jadigerovich Rejepov

¹O‘zR FA akademik O.S. Sodiqov nomidagi Bioorganik kimyo instituti,
katta ilmiy xodim,

²Toshkent Farmatsevtika instituti, dotsent, r_k_zh@mail.ru, +998933969098

UO‘K: 547.656:004.942

**NAFTALDEGID ASOSIDA OLINGAN AYRIM SHIFF ASOSLARINING
ANALGETIK FAOLLIGINI MOLEKULYAR DOKING USULIDA
O‘RGANISH**

Annotatsiya: Maqolada β -gidroksi- α -naftaldegid va ayrim aminlar ta’sirlashishi natijasida olingan imin va yenamin tautomer shakllariga ega Shiff asoslarining og‘riq qoldiruvchi faolligi molekulyar doking usulida diklofenakka nisbatan tadqiq qilindi. Tadqiqot natijasida tanlangan birikmalarning ko‘pchiligi diklofenakka nisbatan yuqori faollikka ega bo‘lishi mumkinligi aniqlandi. Shuningdek, tautomer shakllarning nishon oqsiliga bog‘lanish energiyalarida farqlar mavjudligi aniqlandi.

Kalit so‘zlar: β -gidroksi- α -naftaldegid, aminobirikmalar, Shiff asoslari, tautomer shakllar, analgetik faollik, molekulyar doking, COX2.

Шийрин Бекнияз кизи Алимбаева
Институт биоорганической химии имени академика А.С. Садыкова АН РУз,
базовый докторант (PhD)

Алишер Гулумбаевич Ешимбетов
Институт биоорганической химии имени академика А.С. Садыкова АН РУз,
старший научный сотрудник

Бекнияз Алимбаевич Ходжаниязов
Каракалпакский государственный университет, старший преподаватель
Неъмат Каюмович Алимов

Ташкентский фармацевтический институт, профессор
Куралбай Жадигерович Режепов

¹Институт биоорганической химии имени академика А.С. Садыкова АН РУз,
старший научный сотрудник

²Ташкентский фармацевтический институт, доцент

ИЗУЧЕНИЕ АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ ШИФФОВЫХ ОСНОВАНИЙ НАФТАЛЬДЕГИДА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА

Аннотация: В данной статье с использованием метода молекулярного докинга была исследована анальгетическая активность оснований Шиффа, обладающих иминной и енаминной таутомерными формами, полученных в результате реакции β -гидрокси- α -нафталальдегида с различными аминами, в сравнении с диклофенаком. Результаты показали, что большинство исследованных соединений могут проявлять более высокую анальгетическую активность по сравнению с диклофенаком. Кроме того, были выявлены различия в энергиях связывания различных таутомерных форм с целевым белком.

Ключевые слова: β -гидрокси- α -нафталальдегид, аминосоединения, основания Шиффа, таутомерные формы, анальгетическая активность, молекулярный докинг, COX2.

Shiyrin Bekniyaz kizi Alimbaeva

Institute of Bioorganic Chemistry named after academician A.S.Sadykov of the
Uzbek Academy of Sciences, PhD student

Alisher Gulumbaevich Eshimbetov

Institute of Bioorganic Chemistry named after academician A.S.Sadykov of the
Uzbek Academy of Sciences, senior researcher

Bekniyaz Alimbaevich Khodzhanizov

Karakalpak State University, senior teacher

Nemat Kayumovich Alimov

Tashkent Pharmaceutical Institute, professor

Kuralbay Zhadigerovich Rezhepov

¹Institute of Bioorganic Chemistry named after academician A.S.Sadykov of the
Uzbek Academy of Sciences, senior researcher,

²Tashkent Pharmaceutical Institute, associate professor

STUDY OF ANALGESIC ACTIVITY OF SOME SCHIFF BASES OF NAPHTHALDEHYDE USING MOLECULAR DOCKING

Abstract: In this article, the analgesic activity of Schiff bases possessing imine and enamine tautomeric forms, obtained via the reaction of β -hydroxy- α -naphthaldehyde with various amines, was investigated using molecular docking and compared with diclofenac. The results indicated that most of the studied compounds may exhibit higher analgesic activity than diclofenac. Additionally, notable differences were observed in the binding energies of the different tautomeric forms with the target protein.

Keywords: β -hydroxy- α -naphthaldehyde, amino compounds, Schiff bases, tautomeric forms, analgesic activity, molecular docking, COX2.

Kirish

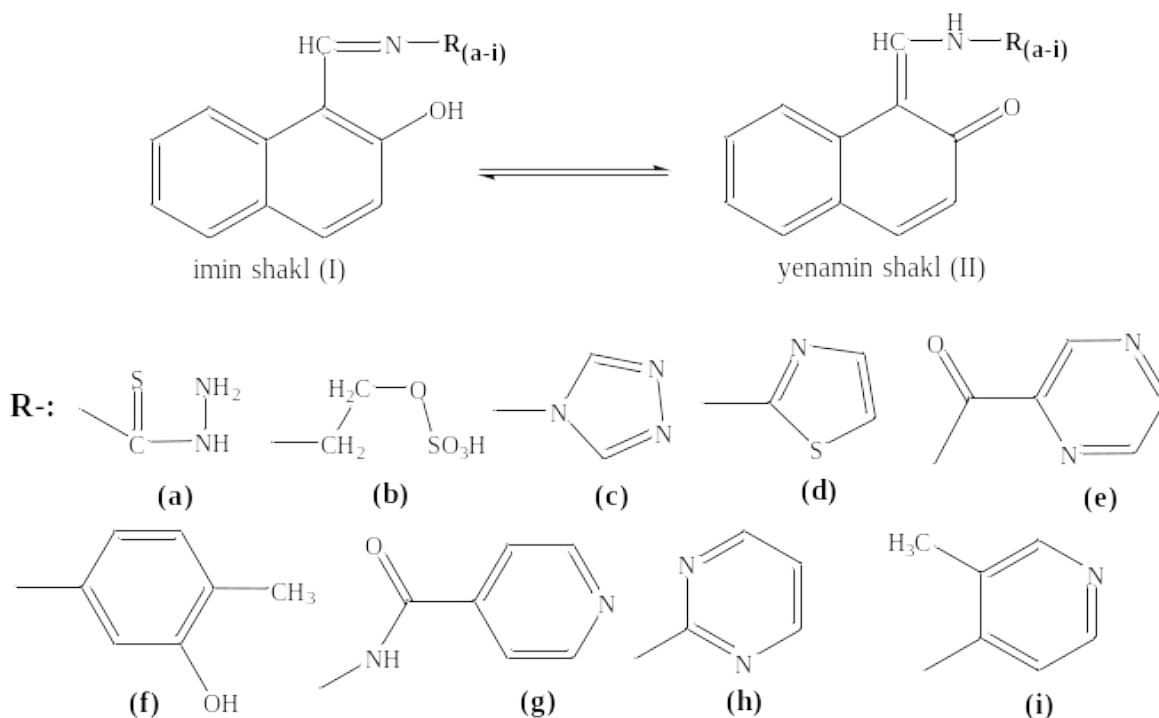
Naftaldegidlar aromatik halqa va aldegid guruhi ishtirokidagi reaksiyalarning xilma-xilligi bilan kimyoda muhim o'rin tutadi [1]. Ularning aminobirikmalar yoki

ketonlar bilan kondensatsiyasi natijasida Shiff asoslari sintez qilinadi [2-5]. Shiff asoslarining noyob xususiyatlaridan biri shundaki, ular d-metallar bilan koordinatsion birikmalar hosil qiladi [6]. Shiff asoslari va ularning komplekslarining antibakterial, og'riq qoldiruvchi, antioksidant, bezgakka, yallig'lanishga, tirishishga qarshi va boshqa keng ko'lamli farmakologik xususiyatlari o'rganilgan [7-9]. Shu asnoda, Shiff asoslari biologik faolliklari va tautomer shakllarining mavjudligi sababli amaliy va nazariy tadqiqotlar markazida bo'lib kelmoqda.

Adabiyotlar tahlili

Naftaldegidning Shiff asosli ligandlari H-bog' hosil qilishga moyil elektronodonor atomlarga va imin-yenamin tautomer shakllariga egaligi sababli kimyogarlarda katta qiziqish uyg'otadi [10-11] va mazkur tautomer shakllar turlicha biologik faolliklarni namoyon qilishi mumkin.

Yuqorida aytilgan ma'lumotlarni inobatga oladigan bo'lsak, naftaldegidlarning biologik faolliklarini molekulyar doking usulini qo'llagan holda nazariy baholash qimmatli farmakologik tadqiqotlarda tejamkorlikka erishish va maqsadli sintezlarni amalga oshirish imkonini berishi mumkin. Birikmalarning og'riq qoldiruvchi (analgetik) faolliklarini aniqlashda nishon oqsili sifatida siklooksigenaza 1 (COX1) va 2 (COX2) qo'llanilgan [12]. Shundan kelib chiqqan holda, ushbu maqolada β -gidroksi- α -naftaldegid va gidrazin karbotioamid, 2-aminoetilhidrosulfat, 4-amino-1,2,4-triazol, 2-aminotiazol, 2-karboksamid pirazin, 5-amino-2-metilfenol, izonikotinohidrazid, 2-aminopirimidin, 4-amino-3-metilpiridinlar ta'sirlashishi natijasida olingan Shiff asoslarining [13] (1-rasm) COX2 oqsiliga bog'lanishi molekulyar doking usulida o'rganildi.



1-rasm. Shiff asosli birikmalarning tuzilish formulalari

Tadqiqot metodologiyasi

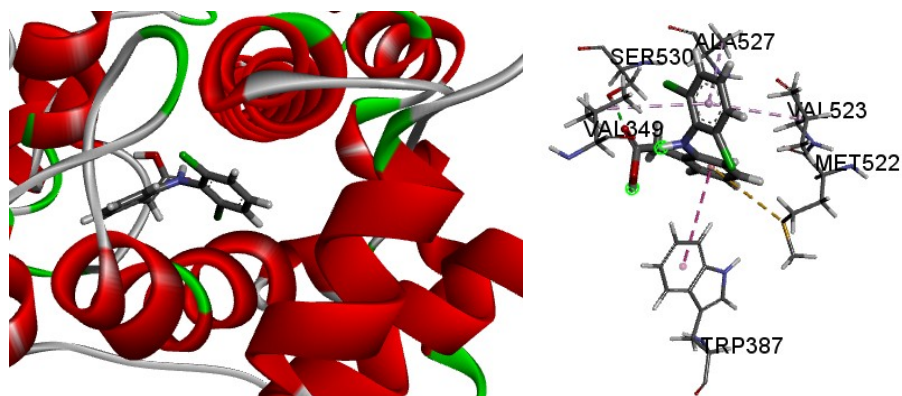
Nishon oqsili sifatida siklooksigenaza 2 (COX2) tanlandi va unga mos oqsil (PDB ID: 1PXX) PDB (Protein Data Bank, www.rcsb.org) ma'lumotlar bazasidan pdb fayli ko'rinishida yuklab olindi. 1PXX oqsili Biovia Discovery Studio Visualizer v21.1 (Dassault Systemes BIOVIA, USA) dasturida suv va boshqa molekulalardan tozalandi. So'ngra, AutoDock Tools-1.5.7 dasturida [14] oqsil atomlariga Kollman zaryad taqsimotlarini qo'shgan holda uning pdbqt fayli hosil qilindi. Oqsil faol markazining koordinatalari [15] $x=29.51$, $y=22.92$, $z=17.87$ sifatida belgilab olindi.

Ligand molekulalarining uch o'lchamli (3D) geometriyalari Avagadro dasturida [16] mol2 fayl ko'rinishida hosil qilindi. Ularning fayllari ham AutoDock Tools-1.5.7. dasturida pdbqt fayllariga o'girildi.

Ligand molekulalarining 1PXX oqsiliga bog'lanish energiyalari AutoDock4 [14] dasturida amalga oshirildi.

Tahlillar va natijalar

Ma'lumki, 1PXX oqsili siklooksigenaza 2 (COX2), protoporfirin IX va diklofenak kompleksidan iborat bo'lib, RTT usulida aniqlangan. Protoporfirin IX temir elementini va to'rtta pirrol halqasini tutgan geterosiklik birikma bo'lib, COX2 funktsiyasida muhim o'rin tutadi [17]. Protoporfirin IX molekulyar doking tadqiqotlarida oqsil molekulasidan olib tashlanishi mumkin. 1PXX oqsili faol markazi ichkariroqda joylashgan va unga o'tish joyi o'lchami kichik. Shu sababli birikmalarning 1PXX oqsiliga bog'lanishini CB-Dock2 serverida va AutoDock vina dasturlarida o'rganish imkoniyati cheklangan. I va II birikmalarning molekulyar doking tadqiqotlarini boshlashdan oldin diklofenak molekulasining 1PXX oqsiliga bog'lanishi AutoDock4 dasturida o'rganildi va buning natijasida oqsil ma'lumotlar bazasida mavjud 1PXX kompleksi bilan mos tushuvchi COX2-diklofenak kompleksi olindi. Diklofenakning 1PXX oqsiliga bog'lanish energiyasi $\Delta G_{\text{bind}} = -7.90$ kkal/mol ekanligi va uning oqsil faol markazida VAL349, TRP387, MET522, VAL523, ALA527 va SER530 aminokislotalar qoldiqlari bilan ta'sirlashishi aniqlandi (2-rasm).



2-rasm. Diklofenak molekulasining 1PXX oqsil faol markazida joylashishi va uning aminokislota qoldiqlari bilan ta'sirlashishi

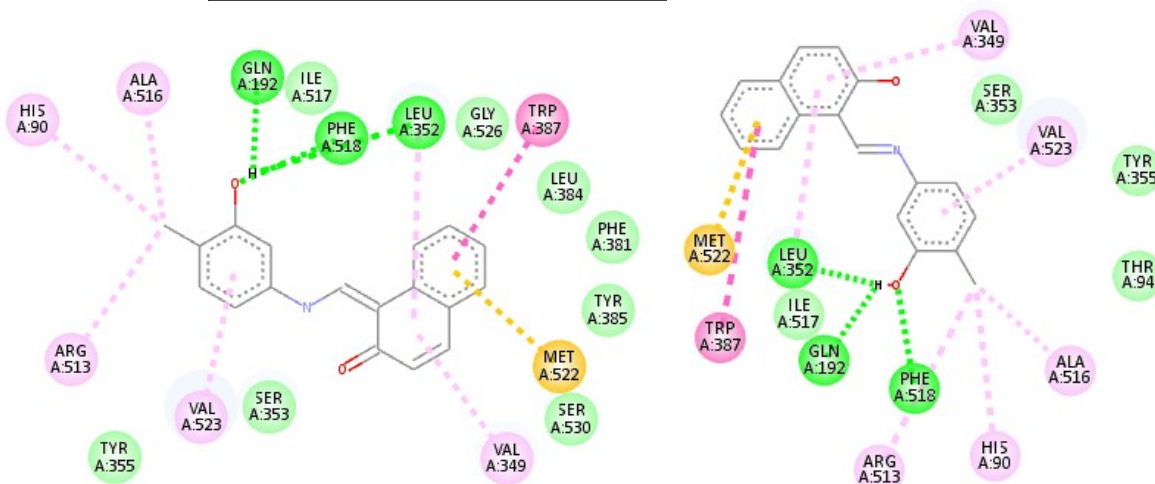
I va II birikmalarning 1PXX oqsiliga bog‘lanish energiyalari 1-jadvalda keltirilgan. Undan Ia va Ig birikmalarining oqsilga bog‘lanish energiyasi IIa va IIg birikmalariga nisbatan yuqori, ya’ni imin tautomer shakl yenamin shaklga nisbatan oqsilga yaxshiroq bog‘lanishi kuzatildi. Qolgan birikmalarda yenamin shaklning imin shaklga nisbatan 1PXX oqsiliga yaxshiroq bog‘lanishi kuzatildi. Tadqiq qilinayotgan birikmalar ichida If va IIf birikmalarining nishon oqsiliga bog‘lanish energiyasi eng yuqori ekanligi aniqlandi.

If va IIf molekulalari oqsil faol markazida bir xil aminokislota qoldiqlari bilan ta’sirlashishini 3-rasmdan ko‘rish mumkin. Ular GLN192, LEU352 va PHE518 aminokislotalar bilan H-bog‘ orqali ta’sirlashishda qatnashgan bo‘lsa, TRP387 va MET522 kislota qoldiqlari bilan mos ravishda π - π va π -oltingugurt ta’sirlashishda qatnashgan. Shu o‘rinda, Id (IIId), Ie (IIe), Ig (IIg), Ih (IIh) va Ii (IIi) molekulalarining 1PXX bilan hosil qilgan komplekslarida pi-pi ta’sirlashish o‘rni katta ekanligini ta’kidlash lozim.

1-jadval

I va II birikmalarning 1PXX oqsiliga bog‘lanish (ΔG_{bind} , kkal/mol) energiyasi

Shiff asoslari	ΔG_{bind} , kkal/mol	
	I	II
a	-8.10	-7.98
b	-8.76	-8.78
c	-7.39	-8.02
d	-8.06	-8.30
e	-8.64	-8.65
f	-9.68	-9.88
g	-8.78	-8.67
h	-8.26	-8.42
i	-8.89	-9.17



3-rasm. If (chapda) va IIf (o‘ngda) molekulalarining 1PXX oqsil faol markazida aminokislota qoldiqlari bilan ta’sirlashishi

**Oqsil faol markazida ligand molekulalarining aminokislota qoldiqlari bilan
H-bog' orqali ta'sirlashishi**

No birikmalar	H-bog' orqali ta'sirlashishda qatnashgan aminokislota qoldiqlari
Ia (IIa)	GLN192, LEU352, SER353 (GLN192, LEU352, SER353, VAL349)
Ib (IIb)	HIS90, GLN192, ILE517, PHE518 (HIS90, VAL349, ARG513, PHE518)
Ic (IIc)	LEU352, ILE517, PHE518 (PHE518)
Id (IId)	– (–)
Ie (IIe)	– (HIS90)
Ig (IIg)	– (–)
Ih (IIh)	– (–)
Ii (IIi)	– (–)

Xulosa

Izlanishlar natijasida turli xil aminobirikmalar bilan β -gidroksi- α -naftaldegidning ta'sirlashishi natijasida olingan to'qqizta Shiff asosining nazariy analgetik faolliklari molekulyar doking usulida tadqiq qilindi. Ularning COX2 nishon oqsiliga bog'lanish energiyalari va ta'sirlashadigan aminokislotalar qoldiqlari aniqlandi. 1-(3-gidroksi-4-metilfenil) iminometil naftalin-2-ol (If) va (Z)-1-(3-gidroksi-4-metilfenil) aminometilen naftalin-2(1H)-on (IIf) birikmalarining qolgan birikmalarga nisbatan oqsilga bog'lanish energiyasi yuqoriligi aniqlandi. Shuningdek, tautomer shakllarning nishon oqsiliga bog'lanish energiyalarida farq mavjudligi kuzatildi.

Mazkur ilmiy-tadqiqot ishi O'zR FA BOKI Kompleks birikmalar va Quyimolekulyar biologik faol birikmalar laboratoriyalari bilan hamkorlikda davlat byudjetidan moliyalashtiriladigan tadqiqotlar doirasida amalga oshirildi.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. March J. Advanced Organic Chemistry//New York. Wiley. -1992.
2. Rao P.V., Rao C.P., Wegeilus E.K., Kolehmainen E., Rissanen K.J. Reactivity of cis-dichloro-bis (acetylacetonato) Titanium (IV) towards hydroxy (-OH)-containing ligands: Reactivity, and isolation and characterization of products//J.Chem.Soc.Dalton Trans. -1999. -P.4469-4474.
3. Rao C.P., Sreedhara A., Rao P.V. Recognition of oxovanadium (V) species and its separation from other metal species through selective complexation by some acyclic ligands//Polyhedron. -1999. -Vol.18. -P.289.

4. Rao C.P., Sreedhara A., Rao P.V., Verghese B.M., Kolehmainen E., Lokanath N.K., Sridhar M.A., Prasad J.S. Syntheses, structure, reactivity and species recognition studies of oxo-vanadium (V) and -molybdenum (VI) complexes//J.Chem.Soc.Dalton Trans. -1998. -P.2383.
5. Rao P.V., Rao C.P., Sreedhara A., Wegeilus E.K., Kolehmainen E., Rissanen K. Synthesis, structure and reactivity of trans-UO₂²⁺ complexes of OH-containing ligands//J.Chem.Soc.Dalton Trans. -2000. -P.1213.
6. Meena R., Meena P., Kumari A., Sharma N., and Fahmi N. Schiff Bases and Their Metal Complexes: Synthesis, Structural Characteristics and Applications//Schiff Base in Organic, Inorganic and Physical Chemistry. -2023. DOI: 10.5772/intechopen.108396.
7. Zhang S.S., Tan Q.W., Guan L.P. Zhang S.S., Tan Q.W., Guan L.P. Antioxidant, Anti-inflammatory, Antibacterial, and Analgesic Activities and Mechanisms of Quinolines, Indoles and Related Derivatives//Mini-Rev.Med.Chem. -2021. -Vol.21. -P.2261-2275.
8. Kratky M., Hougbedji N.H., Vinsova J.//Eur.J.Med.Chem. -2024. -P.116835.
9. Ukwubile C.A., Ikpefan E.O., Dibal M.Y., Umeano V.A., Menkiti D.N., Kaosi C.C., Paul S., Famurewa A.C., Nettey H., Yerima T.S.//J.Ethnopharmacol. -2023. -Vol.314. -P.116632.
10. Ledbetter J.W. Spectroscopic evidence for the enol imine-keto enamine tautomerism of N-(o- and p-hydroxybenzylidene) anils in solution//J.Phys.Chem. -1966. -Vol. 70. -P. 2245-2249.
11. Nagy P., Harzfeld R. Study of enol-keto tautomerism of N-(2-hydroxy-1-naphthylidene) anils//Spectr.Lett. -1998. -Vol.31. -P.221-232.
12. Vane J.R., Bakhle Y.S., and Botting R.M. Cyclooxygenases 1 and 2//Annu.Rev.Pharmacol.Toxicol. -1998. -Vol.38. -P.97-120.
13. Rezhepov K.Zh., Alimbayeva Sh.B., Matchanov A.D., Esanov R.S. Synthesis of 2-oxy-1-naphthaldehyde schiff bases and their spectroscopic analysis//ACTA NUUz. -Tashkent. -2023. -Vol.3/1. -P.403-406.
14. Morris G.M., Huey R., Lindstrom W., Sanner M.F., Belew R.K., Goodsell D.S., Olson A.J.//J.Comput.Chem. -2009. -Vol.16. -P.2785-2791. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>
15. Бузмакова Н.А., Андрюков К.В., Замараева Т.М., Рудакова И.П., Подчерцева К.В., Гоман А.С., Авдеева Е.В., Слепова Н.В., Дозморова Н.В.//Разработка и регистрация лекарственных средств. -2023. -Т.12. -№4.
16. Hanwell M.D., Curtis D.E., Lonie D.C. et al. Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform//J.Cheminform. -2012. -Vol.4. -P.17.
17. Ruhi M.K. Protoporphyrin IX Beyond Conventional Applications: A Review of Emerging Research Directions//Life. -2025. -Vol.15. -P.1516. <https://doi.org/10.3390/life15101516>