

**НОРФЛОКСАЦИННИНГ Cu(II) БИЛАН $[\text{Cu(HL)}_2(\text{CH}_3\text{COOH})_2]$
 $(\text{CH}_3\text{COOH})_2(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2$ (HL= НОРФЛОКСАЦИН) ТАРКИБЛИ
 КОМПЛЕКСИ: DFT, ХИРШФЕЛЬД СИРТИ ВА ИҚ СПЕКТРИ
 ТАҲЛИЛИ**

¹Расулов А.А., ²Ешимбетов А.Г., ³Ашуров Ж.М., ⁴Ибрагимов Б.Т.

¹ ЎзР ФА О.С.Содиқов номидаги, Биоорганик кимё интитути, кичик илмий ходими

² ЎзР ФА О.С.Содиқов номидаги, Биоорганик кимё интитути, катта илмий ходими

³ ЎзР ФА О.С.Содиқов номидаги, Биоорганик кимё интитути, профессори

⁴ ЎзР ФА академиги, О.С.Содиқов номидаги, Биоорганик кимё интитути

E-mail: rabdusamad51@gmail.com.

Аннотация: Ушбу мақолада норфлоксацин иштирокида мис (II) ацетат билан янги $[\text{Cu(HL)}_2(\text{CH}_3\text{COOH})_2](\text{CH}_3\text{COOH})_2(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2$ комплексининг синтези ва тадқиқот натижалари келтирилган. Синтез қилинган металлокомплекснинг таркиби, молекуляр ва кристалл тузилишлари рентген тузилиш таҳлили (РТТ), ИҚ спектроскопия натижалари асосида аниқланган. РТТ натижаларига кўра комплексда мис(II) катионига цвиттер шаклдаги иккита HL молекуласи бидентантли ва иккита сирка кислотаси монодентантли координацияланган. Комплекснинг РТТ маълумотлари асосида электрон тузилиши ORCA дастуридан фойдаланган ҳолда DFT усулида назарий тадқиқоти ва Хиршфельд сирт таҳлили ўрганилган.

Калит сўзлар: Норфлоксацин, мис (II) ацетат, сирка кислота, дистилланган сув.

**NORFLOXACIN COMPLEX WITH Cu(II) $[\text{Cu(HL)}_2(\text{CH}_3\text{COOH})_2]$
 $(\text{CH}_3\text{COOH})_2(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2$ (HL= NORFLOXACIN): DFT, HIRSHFELD
 SURFACE AND IR SPECTRUM ANALYSIS**

Abstract: This article presents the synthesis and research results of a new $[\text{Cu(HL)}_2(\text{CH}_3\text{COOH})_2](\text{CH}_3\text{COOH})_2(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2$ complex with copper (II) acetate in the presence of norfloxacin. The composition, molecular and crystal structures of the synthesized metallocomplex were determined based on the results of X-ray

structure analysis (RTT), IR spectroscopy. According to RTT results, two HL molecules in zwitter form are bidentately coordinated to copper(II) cation in the complex and two acetic acids are monodentately coordinated. Based on the RTT data, the electronic structure of the complex was studied using the ORCA program using the DFT method and Hirschfeld surface analysis.

Key words: Norfloxacin, copper (II) acetate, acetic acid, distilled water.

**КОМПЛЕКС НОРФЛОКСАЦИНА С Cu(II) $[Cu(HL)_2(CH_3COOH)_2]$
 $(CH_3COOH)_2(H_2O)_2Cl_2$ (HL= НОРФЛОКСАЦИН): DFT, ПОВЕРХНОСТЬ
ХИРШФЕЛЬДА И ИК-СПЕКТР АНАЛИЗ**

Аннотация: В данной статье представлены результаты синтеза и исследования нового комплекса $[Cu(HL)_2(CH_3COOH)_2](CH_3COOH)_2(H_2O)_2Cl_2$ с ацетатом меди (II) в присутствии норфлоксацина. Состав, молекулярную и кристаллическую структуру синтезированного металлокомплекса определяли по результатам рентгеноструктурного анализа (РТТ) и ИК-спектроскопии. Согласно результатам РТТ, две молекулы HL в цвиттер-форме координированы с катионом меди (II) бидентатно, а две уксусные кислоты – монодентатно. По данным РТТ электронную структуру комплекса исследовали с помощью программы ORCA с использованием метода DFT и анализа поверхности по Хиршфельду.

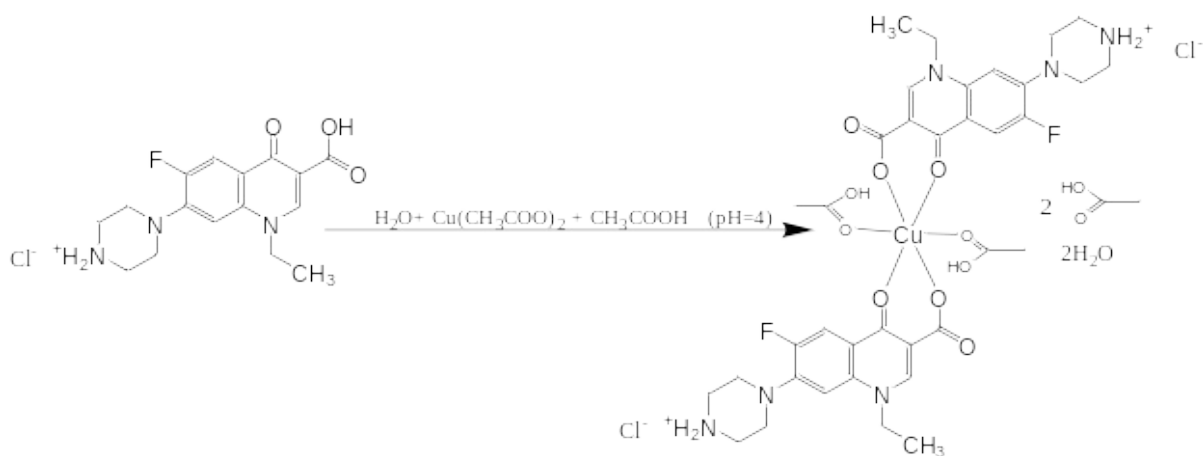
Ключевые слова: норфлоксацин, ацетат меди (II), уксусная кислота, вода дистиллированная.

Кириш. Сўнгги йилларда вирус, бактерия ва замбуруғларнинг кўпайиши учун қулай иқлим шароити кузатилмоқда. Бу ҳолат микро организмлар тарқатаётган касаллик турларининг ортишига олиб келмоқда. Шу сабабли кимё ва формацевтика соҳасидаги олимлар олдида янги вазифа қўймоқда яъни таъсир доираси кенг, кам миқдордаги концентрацияда ҳам самарали таъсир кўрсатадиган, кам зарарли дори воситаларини яратиш вазифасини қўймоқда. Маълумки бир дори воситасини яратиш кўп вақтни талаб қилади. Бу ҳолат мавжуд дори воситаларининг биофаоллигини ошириш эҳтиёжини тўғдиради. Ҳозирги кунда кенг спектрли таъсирга эга

фторхинолинлар гуруҳига кирувчи дори воситаларидан норфлуксацин (HL) энг самарали фторхинолонлардан бири бўлиб[1], клиник амалиётда кўпгина грам-манфий ва баъзи грам-мусбат бактерияларга нисбатан антибактериал восита бўлиб, у простата, тери, ўпка, овқат ҳазм қилиш ва пешоб йўллари инфекциялари каби кўплаб инфекцияларни клиник даволашда қўлланилади [2-4]. Маълумки кўп ҳолларда алоҳида дори воситасининг металлокомплекс бирикмалари эркин лигандга нисбатан фаол бўлади [5]. Тадқиқотлардан маълум биофаол хусусиятга эга бўлган, таркибида пиридин ҳалқаси сақлаган HL нинг металлокомплекслари синтез қилинган ва ўрганилган [6-7]. Шундан келиб чиққан ҳолда, мис (II) ацетат тузининг HL билан таъсирлашиши сирка кислотаси иштирокида, рН қиймати 4 га тенг бўлган муҳитда олиб борилди. Натижада $[\text{Cu}(\text{HL})_2(\text{CH}_3\text{COOH})_2](\text{CH}_3\text{COOH})_2(\text{H}_2\text{O})_2\text{Cl}_2$ таркибли ион молекуляр тузилишга эга комплекс РТТ усулида аниқланди. Шунингдек, синтез қилинган комплекснинг электрон тузилишини ORCA дастуридан фойдаланган ҳолда DFT усулида назарий ўрганиш мақсад қилинди[8-9].

Материал ва усуллар:

HL нинг муз сиркадаги эритмаси билан мис (II) ацетатнинг 2:1 моляр нисбатдаги эритмаларидан фойдаланилди. Ҳосил бўлган эритмаларни механик аралаштиргич ёрдамида 50-60°C ҳароратда 25-30 дақиқа давомида қиздирилиб аралаштирилди, хона ҳароратида қолдирилиб кузатишга қўйилди. Кузатишлар натижасида 10-14 кундан сўнг идиш тубида яшил рангли кристаллар ҳосил бўлгани кузатилди. Микроскоп орқали РТТ учун 0.1-0.4 мм ўлчамдаги яроқли монокристаллар танлаб олиниб, таҳлил қилинди ва комплекснинг тузилиши аниқланди. Реакция тенгламаси қуйидагича таклиф қилинди (1-расм).



**1-расм. $[Cu(HL)_2(CH_3COOH)_2](CH_3COOH)_2(H_2O)_2Cl_2$ таркибли
металлокомплекснинг синтез реакцияси.**

Олинган комплекснинг электрон тузилишини ORCA дастуридан фойдаланган ҳолда DFT усулида назарий ўрганилди. Ундан ташқари Хиршфельд сирт таҳлили ва ИҚ спектри ҳам ўрганилди.

Олинган натижалар ва уларнинг таҳлили:

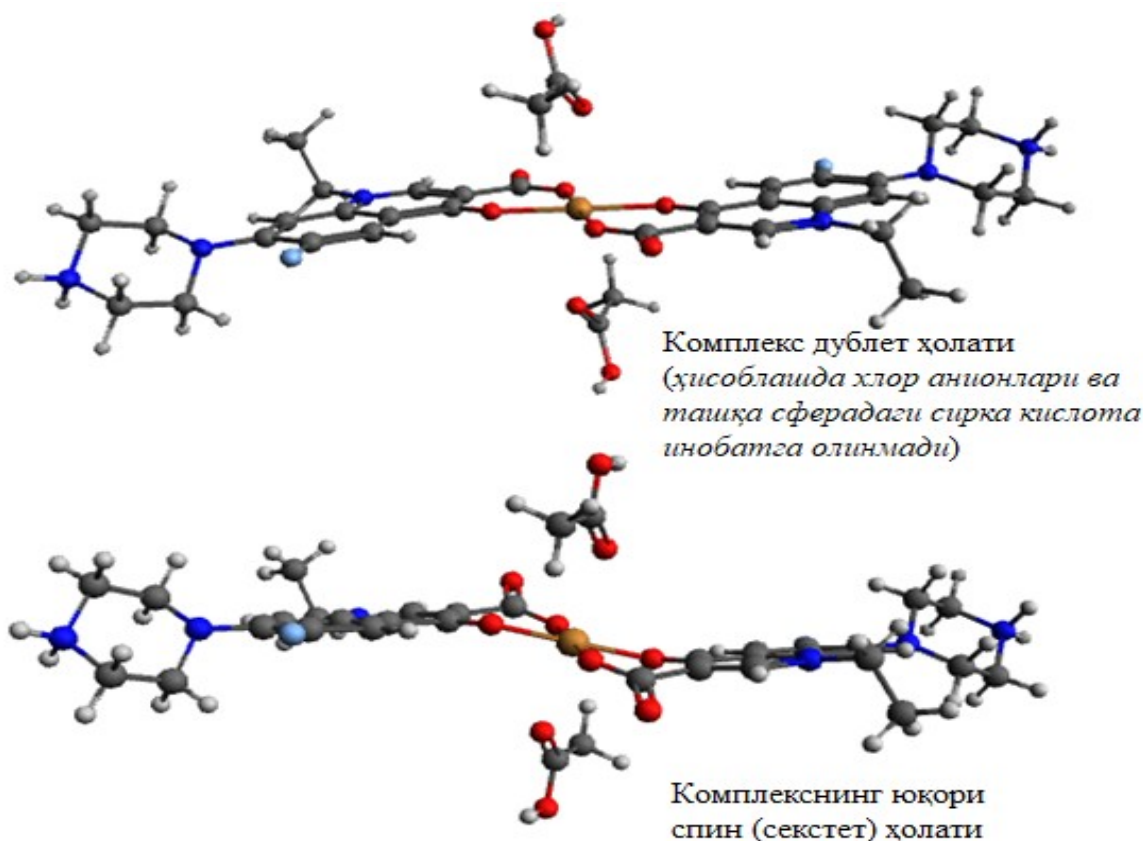
Айрим металлларнинг комплекс бирикмаларида қуйи спин (синглет ёки дублет) ҳолатидан кўра юқори спин (триплет, кваттет ва б.) ҳолатлари барқарор бўлиши мумкин. Cu (II) бирикмаларида тоқ электронли d-орбитал юзага келиши натижасида дублет, кваттет ва секстет спин ҳолатлари юзага келиши мумкин. Олинган комплекснинг минимал энергияга эга спин ҳолатини аниқлаш мақсадида зичлик функционали назариясига (DFT) асосланган B3LYP/def2-ZVP усулида турли спин-электрон ҳолатларида ҳисоблашлар бажарилди. Ушбу ҳисоблашлар икки хил йўл билан, яъни РТТ усулида олинган комплекс геометриясини мақбуллаштирмасдан (SP ҳисоблаш) ва геометрияни мақбуллаштирган ҳолатда (OPT ҳисоблаш) олиб борилди. Ҳисоблаш натижалари иккала ҳолатда ҳам комплекс қуйи спин-электронли ҳолатида минимум энергияга эга эканлигини кўрсатди (1-жадвал).

1-жадвал

Норфлоксацин ва мис (II) ионини ўзаро тасири натижасида синтез қилинган комплексни DFT усулида назарий ўрганиш натижалари

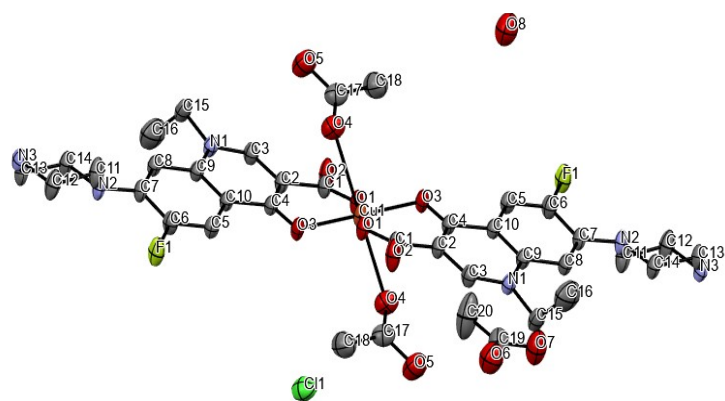
Спин ҳолати	Нисбий энергия, ккал/мол (SP ҳисоблаш)	Нисбий энергия, ккал/мол (OPT ҳисоблаш)
Дублет	-3189630.12 ($\equiv 0$)	-2709828.28 ($\equiv 0$)
Квартет	-3189610.15 (19.97)	-2709763.76 (64.52)
Секстет	-3189543.69 (86.43)	-2709700.68 (127.60)

Комплекс геометриясини DFT усулида мақбуллаштириш жараёнида комплекс фазовий тузилишида спин ҳолатидан келиб чиққан ҳолда ўзгаришлар кузатилди. Қуйи-спин ҳолатида мис атомига боғланган сирка кислота фазовий жойлашишида ўзгаришлар кузатилган бўлса, юқори спин ҳолатида эса норфлорхацин молекулаларининг нотекис жойлашиши кузатилди.

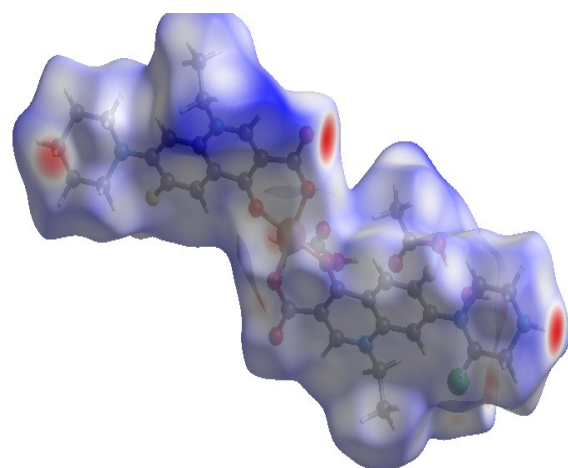


2-расм. $[Cu(HL)_2(CH_3COOH)_2](CH_3COOH)_2(H_2O)_2Cl_2$ таркибли комплекснинг дублет ва юқори спин секстет ҳолатдаги кўринишлари.

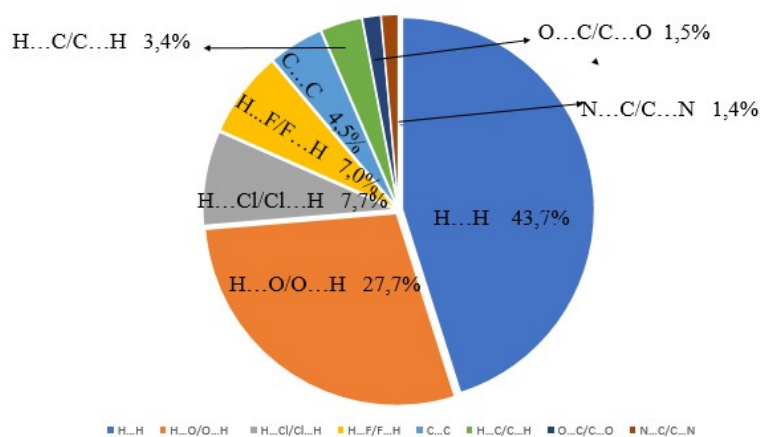
$[Cu(HL)_2(CH_3COOH)_2](CH_3COOH)_2(H_2O)_2Cl_2$ таркибли комплекснинг молекуляр тузилиши (3-расм, а) рентген нурлари дифракцион таҳлили усулида аниқланди. Молекулалараро ўзаро таъсирлар (3-расм, б) характерини тавсифлаш учун Хиршфельд сиртини Crystal Explorer 17.5 [6] дастури ёрдамида таҳлили амалга оширилди.



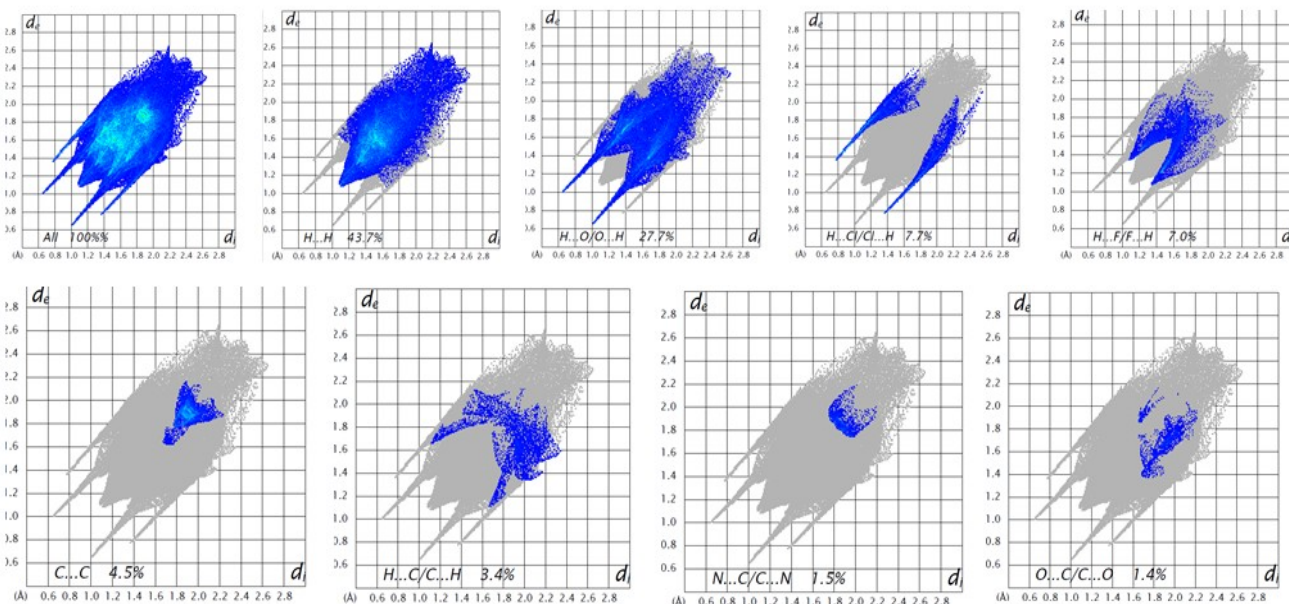
a



b



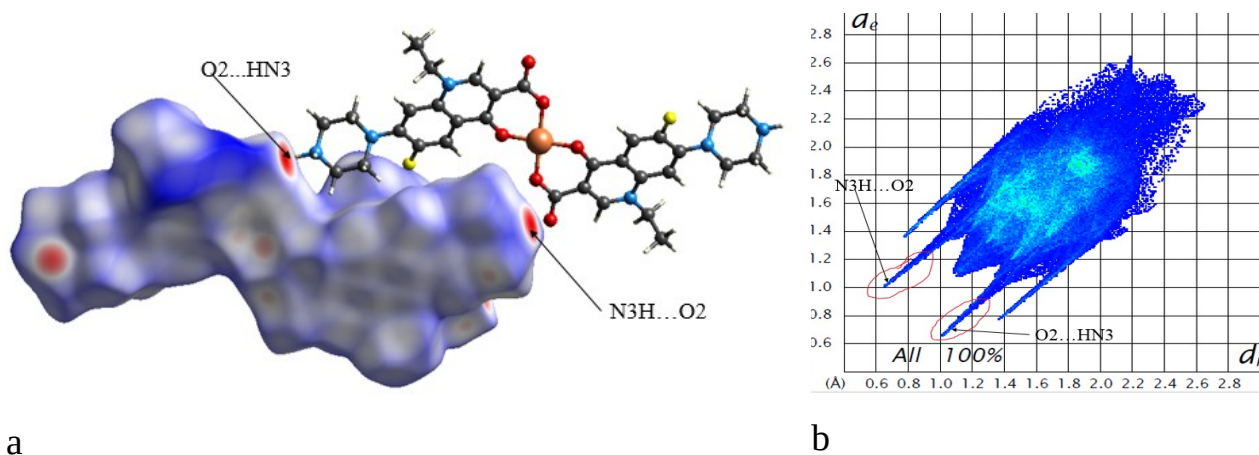
c



d

3-расм. Норфлоксацин гидрохлоридининг мис (II) ацетат билан ҳосил қилинган комплекс монокристалининг молекуляр тузилиш (a), Хиршфельд сиртлари (b), Хиршфельд бармоқ изи диаграммаси (c), 2D Хиршфельд бармоқ изи графиги (d)

HL гидрохлоридининг мис (II) ацетат билан ҳосил қилинган комплекснинг хиршфелд сиртида қизил ранг энг яқин таъсирлашувларни ва кўк ранг энг узоқ таъсирлашувларни ифодалайди (3-расм, b). Хиршфельд бармоқ изи диаграммаси (3-расм, c) ҳамда кристалл қадоқлашнинг шаклланишига индивидуал ўзаро таъсирларнинг ҳиссасини кўрсатувчи d_e ва d_i функциялари ёрдамида олинган икки ўлчамли бармоқ изининг графиклари (3-расм, d) келтирилган. Шундай қилиб Хиршфельд сиртини таҳлил қилиш натижасида қуйидаги таъсирлашувлар аниқланди: Н...Н(43.7%), Н...О/О...Н (27.7%), Н...Cl/Cl...Н (7.7%), Н...F/F...Н (7.0%), С...С (4.5%), Н...С/С...Н (3.4%), О...С/С...О (1.5%), Н...С/С...Н (1.4%) таъсирлашувлар кристалл қадоқлашнинг шаклланишига асосий ҳисса қўшади. Хиршфельд сирт таҳлилидан кўриниб турибдики, ўзаро таъсирларнинг асосий қисмини Н...Н (43.7%) ҳамда О...Н/Н...О (27.7%) ташкил қилади. Молекулалараро водород боғланишнинг асосий қисми О2...HN3 ҳамда N3Н...О2 орасидаги боғлар ҳиссасига тўғри келади (4-расм).

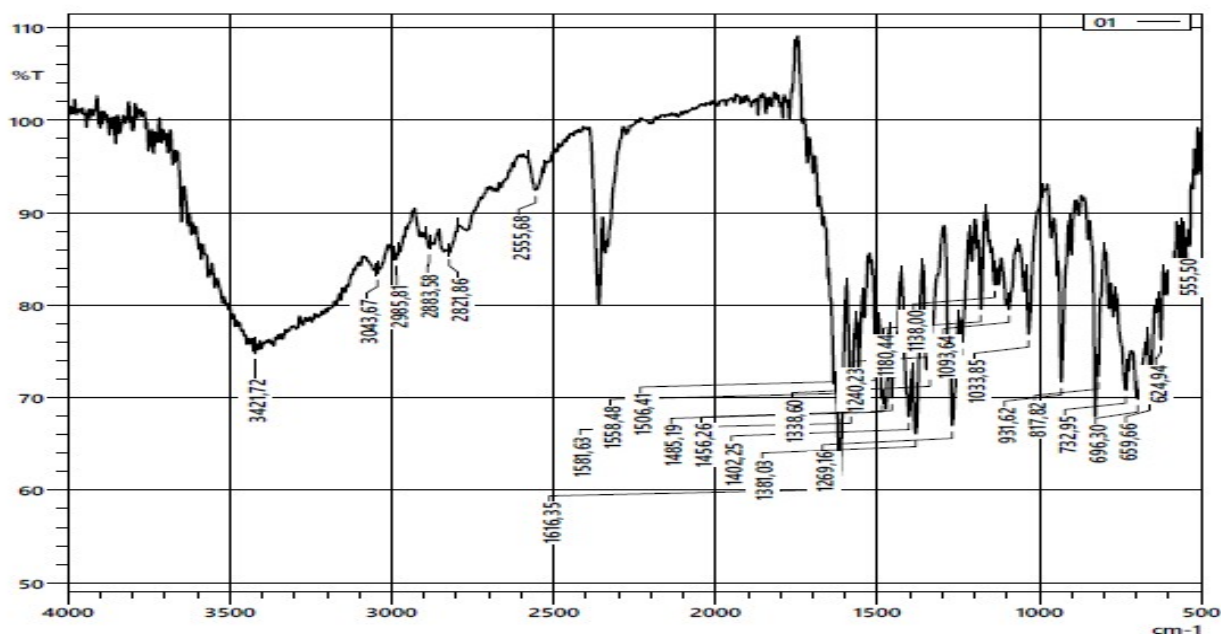


4-расм. Норфлоксацин гидрохлоридининг мис (II) ацетат билан ҳосил қилинган комплекс монокристалининг Хиршфельд сиртларида молекулалараро кучли водород боғланишлар (a), 2D Хиршфельд бармоқ изи кучли водород боғланиш учлари графиги (b)

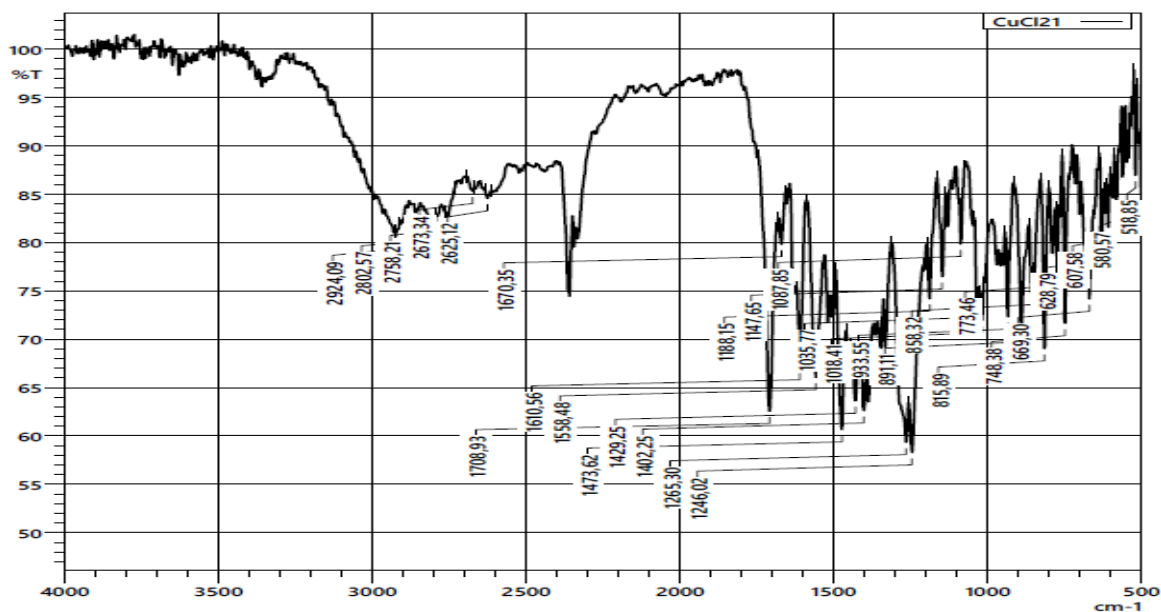
Синтез қилинган металлокомплекснинг тузилишини исботлаш масадида ИҚ спектри ўрганилди. Ушбу лиганд ҳамда янги синтез қилинган металлокомплекс кристалларининг ИҚ-спектрларини қиёсий солиштириб ўрганилди. Лиганд ва синтез қилинган комплекс кристалининг ИҚ - спектри

Японияда ишлаб чиқарилган Shimadzu ИҚ- Фурье спектрофотометрида 400-4000 см⁻¹ соҳада олинди.

Қуйидаги **5-расм**да лиганд HL нинг ИҚ-спектри таҳлилида қуйидаги соҳаларда тебраниш кузатилди: 3421.72 см⁻¹ соҳада ОН-гуруҳининг валент тебранишлари, 2985.81 см⁻¹ соҳада -CH₃ гуруҳига хос интенсивлиги юқори валент тебраниш, 2821.86 см⁻¹ соҳасида NH₂⁺ ионининг валент тебраниши, 1616.35·10⁻¹ соҳасида >C=O гуруҳининг жуда юқори интенсивли валент тебранишлари кузатилди.



5-расм. Лиганд HL нинг ИҚ-спектри таҳлили



6-расм. Синтез қилинган $[Cu(HL)_2(CH_3COOH)_2](CH_3COOH)_2(H_2O)_2Cl_2$ таркибли металлокомплекснинг ИҚ-спектри таҳлили

6-расмда синтез қилинган комплекс бирикманинг ИҚ-спектри таҳлилида қуйидаги соҳаларда тебраниш кузатилди: 2924.09 см^{-1} соҳасида - CH_3 гуруҳининг валент тебраниши, 2802.57 см^{-1} соҳасида NH_2^+ гуруҳига хос валент тебраниш, 1708.93 см^{-1} соҳасида CH_3COOH молекуласининг валент тебраниши, $1670.35 \cdot 10^{-1}$ соҳасида $>C=O$ гуруҳининг жуда юқори интенсивли валент тебраниши, $628,79\text{ см}^{-1}$ соҳасида C-F боғининг, $518,85\text{ см}^{-1}$ соҳасида Cu-O боғининг валент тебраниш частоталари кузатилди.[7]

2-жадвал

Лиганд HL (а) ва $[Cu(HL)_2(CH_3COOH)_2](CH_3COOH)_2(H_2O)_2Cl_2$ таркибли комплекс (б) нинг ИҚ-спектрлари таҳлили, $см^{-1}$

Tebranish tavsifi	OH	CH ₃	C ₂ H ₄ O ₂	NH ₂ ⁺	>C=O	M-O
HL	3421.72	2985.81	-	2821.86	1616.35	-
$[Cu(HL)_2(C_2H_4O_2)_2](C_2H_4O_2)_2Cl_2$	-	2924.09	2821.86	2802.57	1670.35	518.85

Хулоса: олиб борилган тадқиқотлар натижасида HL асосида $[Cu(HL)_2(CH_3COOH)_2](CH_3COOH)_2(H_2O)_2Cl_2$ таркибли янги металлокомплекс синтез қилинди. Синтез қилиш учун оптимал шароитлари ўрганилди. Синтез қилинган металлокомплекснинг таркиби, молекуляр ва кристалл

тузилишлари, рентген тузилиш таҳлили (РТТ), ИҚ спектроскопияси таҳлиллари ёрдамида аниқланди. Синтез қилинган комплекснинг электрон тузилишини ORCA дастуридан фойдаланган ҳолда DFT усулида назарий ўрганилди, Хиршфельд сирт таҳлили амалга оширилди.

Адабиётлар

1. Schaefer F., Bruttin. O., Zografos. L., Guex-Crosier Y. Bacterial keratitis: a prospective clinical and microbiological study // Br J Ophthalmol. –2012. –V.84. – P.327-328.
2. Appelbaum, P. C., & Hunter, P. A. (2000). The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives. International Journal of Antimicrobial Agents, 16(1), 5–15. doi:10.1016/s0924-8579(00)00192-8
3. Fang, T., Li, X., Wang, C. et al. The action of norfloxacin complexes on Tetrahymena investigated by microcalorimetry. J Therm Anal Calorim 109, 433–439 (2012). <https://doi.org/10.1007/s10973-011-1674-7>
4. Drevensek P., Kosmrlj J., Giester G., Skauge T., Sletten E., Sepcic K., Turel I. X-Ray crystallographic, NMR and antimicrobial activity studies of magnesium complexes of fluoroquinolones–racemic ofloxacin and its S-form, levofloxacin // J. Inorg. Biochem. –2006. –V.100. –P. 1755-1763.
5. Martins, D. A., Gouvea, L. R., (2016). Norfloxacin and N-Donor Mixed-Ligand Copper (II) Complexes: Synthesis, Albumin Interaction, and Anti-Trypanosoma cruzi Activity. Bioinorganic Chemistry and Applications, 2016, 1–11. doi:10.1155/2016/5027404
6. Mazuel C. Norfloxacin //Analytical profiles of drug substances. – Academic Press, 1991. – T. 20. – БТ С. 557-600.
7. Katsarou M.E., Efthimiadou E.K., Psomas G., Karaliota A., Vourloumis D. Novel Copper(II) Complex of N-Propyl-norfloxacin and 1,10-Phenanthroline with Enhanced Antileukemic and DNA Nuclease Activities // J. Med. Chem.–2008. – V.51. –P. 470-478.
8. Neese F. WIREs Comput Mol Sci. – 2022. – T. 12. – №. 5. – C. e1606.

9. S.I. Tirkasheva, O.E.Ziyadullaev. A. G. Eshimbetov, B. T. Ibragimov and J. M. Ashurov "Synthesis, crystal structure, Hirshfeld surface analysis and DFT study of the 1,100-(buta-1,3-diyne-1,4-diyl)bis(cyclohexan-1-ol)" Acta Cryst. (2023). E79 <https://doi.org/10.1107/S2056989023004772>

10. Turner, M. J., McKinnon, J. J., et al. 2017, Turner CrystalExplorer17. University of Western Australia. <http://Hirshfeldsurface.net>.

11. Накамото К. ИК-спектры неорганических и координационных соединений. -М.: Мир, 1996. - 206 с.