

Alisher Gulumbayevich Yeshimbetov
O‘zR FA Bioorganik kimyo instituti katta ilmiy xodim
[ealisherg@yahoo.com](mailto:alisherg@yahoo.com)

Xamid Utkirovich Xodjaniyazov
O‘zR FA Bioorganik kimyo instituti yetakchi ilmiy xodimi
Mirzo Ulug‘bek nomidagi O‘zbekiston Milliy universiteti

Jamshid Mengnorovich Ashurov
O‘zR FA Bioorganik kimyo instituti professori
Baxtiyor Tulyaganovich Ibragimov
O‘zR FA Bioorganik kimyo instituti akademik

UO‘K: 544.162.7+547.656+548.737

GOSSIPOL KOMPLEKSLARIDA “MEHMON” VA “MEZBON” MOLEKULALARARO TA’SIRLASHISH ENERGIYALARI

Annotatsiya: Maqolada CE-HF/3-21G usuli va Crystal Explorer dasturidan foydalangan holda, ayrim gossipol komplekslarining kristall panjaralarida joylashgan gossipol va “mehmon” molekulalari o‘rtasidagi o‘zaro ta’sir energiyalari o‘rganildi. Natijalar tahlili dispersion (E_{dis}) va elektrostatik (E_{ele}) o‘zaro ta’sir energiyalari gossipol molekulalari va gossipol-mehmon molekulalari o‘rtasidagi umumiy o‘zaro ta’sir energiyasiga sezilarli hissa qo‘shishini ko‘rsatdi. Bundan tashqari, ba’zi komplekslarda "+" va "-" gossipol molekulalari o‘rtasidagi π - π o‘zaro ta’sirlari umumiy o‘zaro ta’sir energiyasini kuchaytirishi aniqlandi.

Kalit so‘zlar: gossipol, solvatlar, rentgen tuzilish tahlili, Crystal Explorer, ab initio, molekulalararo ta’sirlashish energiyasi

Алишер Гулумбаевич Ешимбетов
Институт биоорганической химии АН РУз Старший научный сотрудник
Хамид Уткирович Ходжаниязов
Институт биоорганической химии АН РУз Ведущий научный сотрудник
Национальный университет Узбекистана имени Мирзо Улугбека
Жамшид Менгнорович Ашуров
Институт биоорганической химии АН РУз Профессор
Бахтияр Туляганович Ибрагимов
Институт биоорганической химии АН РУз Академик

Энергии межмолекулярного взаимодействия «гость» и «хозяин» в комплексах госсипола

Аннотация: В данной работе нами изучены энергии взаимодействия между парами молекул госсипола, а также между госсиполом и гостевыми молекулами, находящимися в кристаллических решетках некоторых госсиполовых комплексов, с использованием метода CE-HF/3-21G и

программы Crystal Explorer. Анализ результатов показывает, что дисперсионные (E_{dis}) энергии взаимодействия вносят существенный вклад относительно электростатической (E_{ele}) энергии в общую энергию взаимодействия между молекулами госсипола и молекулами госсипол-гость. Кроме того, в некоторых комплексах было обнаружено, что π - π взаимодействия между "+" и "-" молекулами госсипола увеличивают дисперсионную (E_{dis}) энергию и, соответственно, общую энергию взаимодействия.

Ключевые слова: госсипол, сольваты, клатраты, рентгеноструктурный анализ, Crystal Explorer, *ab initio*, энергия межмолекулярных взаимодействий.

Alisher Gulumbaevich Eshimbetov

Institute of Bioorganic Chemistry AS Uzbekistan Senior researcher

Khamid Utkirovich Khodjanizov

Institute of Bioorganic Chemistry AS Uzbekistan Leading researcher

National University of Uzbekistan named after Mirzo Ulugbek

Jamshid Mengnorovich Ashurov

Institute of Bioorganic Chemistry AS Uzbekistan Professor

Batiyar Tulyaganovich Ibragimov

Institute of Bioorganic Chemistry AS Uzbekistan Academician

Energies of Intermolecular interactions between "guest" and "host" in gossypol complexes

Abstract: *In this work, we studied the interaction energies between pairs of gossypol molecules, as well as between gossypol and guest molecules located in the crystal lattices of some gossypol complexes, using the CE-HF/3-21G method and the Crystal Explorer program. The analysis of the results shows that the dispersion (E_{dis}) interaction energies make a significant contribution relative to the electrostatic (E_{ele}) energy to the total interaction energy between gossypol molecules and gossypol-guest molecules. In addition, in some complexes, it was found that π - π interactions between "+" and "-" gossypol molecules enhance the dispersion (E_{dis}) energy and, accordingly, the total interaction energy.*

Keywords: gossypol, solvates, clathrates, X-ray structure analysis, Crystal Explorer, *ab initio*, energy of intermolecular interactions

Kirish

Molekulalararo o‘zaro ta’sirlashishlar kimyo, biologiya va fizika sohalarida muhim ahamiyat kasb qiladi. Moddalarning ma’lum sharoitda suyuq va qattiq agregat holatda mavjud bo‘lishi, shuningdek, ularning termodinamik xususisaytlari molekulalararo ta’sirlarning tabiati bilan bog‘liq [1]. Jumladan, tirik mavjudotlar organizmida kechadigan ko‘plab (retseptor – ligand va b.) jarayonlarda molekulalararo ta’sirlarning o‘rni beqiyosdir [2]. Qattiq holatdagi

birikmalarning kristall yacheykalardagi maqbul (muvozanat) geometriyalarining yuzaga kelishida va ularning taxlanishlarida molekulalararo ta'sirlar ya'ni ion-ion, ion-dipol, dipol-dipol, dispersion ta'sirlashishlar va H-bog'lar hosil bo'lishi katta ahamiyat kasb qilib, molekulalarni (ionlarni) kristall yacheykalarda ma'lum bir tartibda ushlab turadi [2,3]. Mazkur tadqiqotda gossipolning supramolekulyar komplekslaridagi kristall panjaralarda joylashgan molekulalar juft orasidagi o'zaro ta'sir energiyalari Crystal Explorer 17.5 [4] dasturida hisoblashlar natijasida aniqlandi.

Mavzuga oid adabiyotlar tahlili

Molekulalararo ta'sirlarga va albatta supramolekulyar kimyo sohasiga bo'lgan qiziqishlar bu soha kashfiyotchilari D.J. Kram, J.-M. Len va Ch.J. Pedersenlarning 1987 yili kimyo bo'yicha Nobel mukofotiga sazovor bo'lganidan keyin yanada ortdi. O'tgan yillar mobaynida turli molekulalararo ta'sirlar orqali bog'langan "mezbon-mehmon" tipidagi (supramolekulyar) birikmalarning o'ziga xos xususiyatlari (masalan, zaharliligi yuqori bo'lgan dorivor birikmalarning supramolekulyar komplekslar hosil qilishi natijasida zaharlilikning kamayishi, suvda qiyin eriydigan dorivor birikmalarning eruvchanligining oshishi va b.) aniqlandi [2,5]. Supramolekulyar komplekslar hosil qiluvchi birikmalar qatoriga gossipol ham kiradi. Gossipolning o'simtalarga qarshi (sitotoksik) va viruslarga qarshi faolliklari aniqlangan [6,7]. O'zR FA Bioorganik kimyo instituti xodimlari tomonidan gossipolning yuzga yaqin supramolekulyar birikmalari tadqiq qilinib, gossipol komplekslarida "mehmon" molekulalari egallagan bo'shliq morfologiyasi va haroratga bog'liq holdagi (interkolyat → tubulat → kriptat → apomezbon) kristallanish qonuniyatlari topilgan [8,9]. Ammo, ulardagi gossipol va "mehmon" molekulalari orasidagi o'zaro ta'sir energiyalari tadqiq qilinmagan. Ushbu supramolekulyar komplekslardagi molekulalararo ta'sirlarning o'ziga xos xususiyatlarini tadbqiq qilish orqali gossipolning supramolekulyar kimyodagi yangi qirralari ochilishi mumkin. Shu sababli, gossipolning ayrim erituvchi va organik birikmalar bilan hosil qilgan komplekslaridagi molekulalararo ta'sir energiyalari CE-HF/3-21G usulida batafsil tahlil qilindi.

Tadqiqot metodologiyasi

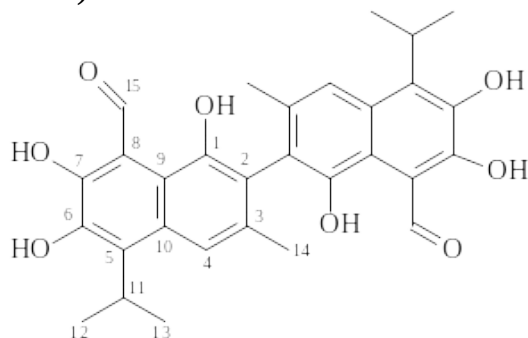
Gossipol komplekslari o'ziga xos katta tizimni tashkil qiladi. Shu sababli olingan natijalarni tahlil qilishda tizimli tahlil usuli va metodologiyasidan foydalanildi.

Tajribaviy qism

Gossipolning komplekslari bo'yicha ma'lumotlari (cif fayllar) Kembrij kristallografik ma'lumotlar markazidan (CCDC [10]) yuklab olindi. Maqolada ular CCDC maxsus belgilari (RefCode) bilan keltirildi (1-jadval). Komplekslar tarkibidagi "mezbon" va "mehmon" birikmalarning tartibsizlik holatidagi funksional guruhlar Platon [11] dasturida tuzatildi.

Gossipol komplekslaridagi molekulalararo ta'sir energiyalari Crystal Explorer 17.5 [4] dasturida RHF/3-21G noempirik usulda hisoblandi.

Hisoblashdan oldin tanlangan gossipol molekulasi atrofida (3.8 Å radiusda) mezbon va mehmon molekulari qo'yilib, 700-800 atomdan iborat tizim hosil qilindi. Bunday tizim ko'p kompyuter vaqtini talab qilganligi sababli kichik bazis to'plami (RHF/3-21G) tanlandi.



1-rasm. Gossipolning kimyoviy tuzilishi

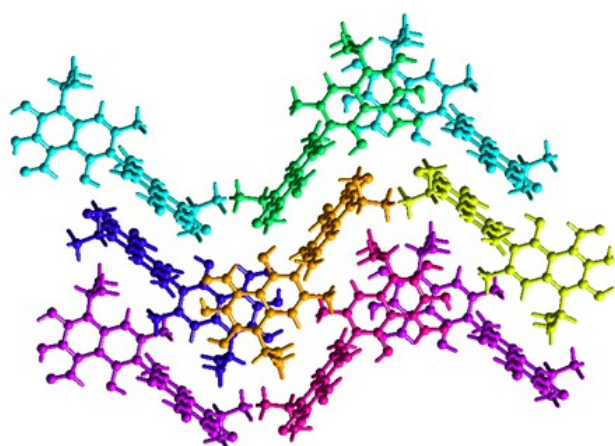
Olingan natijalar tahlili

Ma'lumki, gossipol molekulari o'zaro molekulararo H-bog' orqali bog'lanib, polimer zanjirini hosil qiladi. Gossipol va uning komplekslarida molekulalarning yacheykadagi kristall taxlanishlarining tahlili polimer zanjir hosil qilinganda OH va al'degid guruhlari bilan bir qatorda naftalin halqalarining $\pi - \pi$ ta'sirlashishlari ham muhim ahamiyat kasb qilishi aniqlangan [8]. Gossipolning OH guruhlari orasida C1(C1') atomlariga bog'langan (1-rasm) OH guruhi H atomi elektronga taqchil markaz hisoblanadi [11]. Gossipol komplekslarining (masalan, ACAGAN) RTT shuni ko'rsatadiki, ayni shu gidroksil (C1-OH) guruhi vodorod atomining erituvchi molekularidagi elektronodonor (O, N) atomlar bilan H-bog' hosil qilish hisobiga klatratlar hosil qilingan.

Gossipolning mehmon molekularini tutmagan, RTT usulida aniqlangan BEMLOU03 kompleksidagi molekulalarning kristall panjarada taxlanishi 2-rasmda keltirilgan. Ushbu rasmdan gossipol molekulari orasidagi masofaga (R, Å) bog'liq holda molekulalar jufti uchun ta'sirlashishning umumiy energiyalari (E_{tot} , kJ/mol) turlicha ekanligi kuzatildi. Molekulalar jufti uchun ta'sirlashishning umumiy energiyasi to'rtta komponentning yig'indisi sifatida aniqlanadi [12]:

$$E_{tot} = E_{ele} + E_{pol} + E_{dis} + E_{rep}$$

bu yerda, E_{ele} – monomerlarning zaryad taqsimotlari orasidagi o'zaro ta'sir natijasida yuzaga keladigan elektrostatik energiya, E_{pol} – qutblanuvchanlik (polyarizatsion) energiyasi, E_{dis} – qutblanmagan molekulalardagi dipol-dipol ta'sirlashish energiyasi va E_{rep} – yaqin masofada joylashgan atomlarning bir-biridan itaruvchi (uzoqlashtiruvchi) energiya komponenti. Kristall panjarada taxlangan gossipol molekulari juftlarining o'zaro ta'sirida dispersion ta'sirlarning (E_{dis}) o'rni kattaligini ko'rinadi (2-rasm).



	R	E_ele	E_pol	E_dis	E_rep	E_tot
	8.45	-53.6	-18.6	-97.8	59.5	-106.6
	8.79	-3.7	-2.7	-22.4	9.0	-18.4
	14.27	2.5	-1.6	-10.7	2.0	-6.4
	13.45	2.1	-0.7	-2.4	0.1	-0.5
	10.80	-0.4	-1.3	-18.9	3.5	-15.5
	13.44	-2.9	-1.5	-10.4	3.3	-10.6
	7.25	-5.3	-2.9	-77.7	31.8	-51.5
	8.95	-31.9	-6.9	-59.1	28.2	-67.4
	12.11	-4.7	-1.2	-24.4	12.8	-17.2
	8.23	5.2	-2.3	-40.8	11.2	-23.9

2-rasm. Gossipol molekulalarining (RefCode: BEMLOU03) kristall yacheykada taxlanishi va ular orasidagi ta'sirlashish energiyalari

AWEXUV solvatida G va atseton 1:3 mol nisbatda kompleks hosil qilgan bo'lib, atseton molekulasining ikkitasi gossipolning C1 va C6 atomlaridagi OH guruhlari bilan H-bog' hosil qilgan. Ularning ta'sirlashish energiyalari mos ravishda -51.0 (C1-OH, $R=4.40 \text{ \AA}$) va -28.5 (C6-OH, $R=10.38 \text{ \AA}$) kJ/molni tashkil etadi. Uchinchi atseton molekulasini qo'shni G molekulasini C6 atomidagi OH guruhi bilan H-bog' hosil qilgan bo'lib, ta'sirlashish energiyasi -16.5 kJ/molga ($R=10.38 \text{ \AA}$) teng.

JIDWIC11 kompleksida bitta dioksan molekulasini gossipolning C1-OH guruhi bilan H-bog' hosil qilgan, ikkinchisi esa bo'shliqda joylashgan. Gossipol molekulalari orasidagi bo'shliqlarda joylashgan dixlormetan (JIDTOF01), tetraxlormetan (CUVLG10), dietil efir (DUBVUR), benzol (JIDTIZ10) kabi molekulalarning G-M (M – mehmon) ta'sirlashish energiyalari -12.5 ~ -20.0 kJ/mol oraligida bolishi aniqlandi.

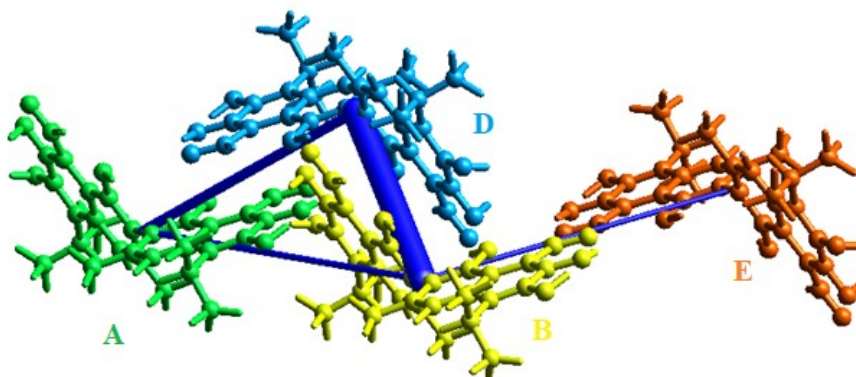
1-jadvalda G-G va G-M ta'sirlashishlaridagi eng kichik (eng maqbul) energiya kattaliklari keltirildi.

Gossipolning muhim xususiyatlaridan yana biri uning “+” va “-” atropoizomerlarga ega ekanligidir. Molekuladagi naftalin halqalarining $\pi - \pi$ ta'sirlashishlari orqali polimer zanjirlar hosil bo'lishida “+” va “-” gossipol molekulalari ishtirok etadi. Buni 3-rasmda keltirilgan DUBVUR kompleksidagi +G (D, E) va -G (A, B) molekulalarining yonma-yon joylashishidan ko'rish mumkin. A va D ($E=37.4 \text{ kJ/mol}$, $R=10.54 \text{ \AA}$) hamda B va D ($E=-97.9 \text{ kJ/mol}$, $R=8.55 \text{ \AA}$) molekulalari naftalin halqalari orqali $\pi-\pi$ ta'sirlashishga ega. Rasmda molekulalar modeli markazidan tortilgan to'q ko'k chiziqli qalindigi ta'sirlashish energiyasiga proporsional (3-rasm) tarzda berilgan. B (-G) va E (+G) molekulalari o'zaro al'degid va C1 atomi OH guruhi ishtirokida molekulalararo H-bog' hosil qilgan. Ular orasidagi ta'sirlashish energiyasi $E= -19.9 \text{ kJ/mol}$ ni ($R=10.60 \text{ \AA}$) tashkil etadi.

Jadval 1

Gossipol komplekslarida G–G va G–M molekulalararo ta’sirlashish energiyalari (E, kJ/mol)

No	RefCode	M molekula	G-G (R, Å)	G-M, (R, Å)
1	ACAGAN	Pentandion-2,4	–97.5 (6.66)	–61.5 (4.50)
2	AWEXUV	Atseton	–50.9 (7.54)	–51.0 (4.40)
3	CUVKEJ20	Atseton	–66.7 (8.78)	–57.2 (5.40)
4	CUVLAG10	Tetraxlormetan	–90.6 (8.63)	–16.5 (7.00)
5	DUBVUR	Dietilefir	–97.9 (8.55)	–26.5 (5.36)
6	JEGWAT	Atsetonitril	–87.7 (8.69)	–35.5 (4.78)
7	JIDTIZ10	Benzol	–96.9 (8.68)	–12.5 (6.98)
8	JIDTOF01	Dixlormetan	–58.0 (8.93)	–18.4 (7.11)
9	JIDWIC11	Dioksan-1,4	–43.4 (7.08)	–26.0 (6.37)
10	LOQSEP	Dioksan-1,4	–93.7 (8.85)	–57.3 (4.93)
11	VEVMOY	Amil akrilat	–104.7 (8.56)	–31.7 (5.69)
12	VEVNUF01	Izopropanol	–85.5 (8.75)	–53.5 (4.38)
13	VEVRIX	Tetragidrofuran	–88.5 (8.67)	–57.7 (4.46)
14	VEVTOF	Metil propionat	–65.7 (6.83)	–42.8 (4.41)



3-rasm. DUBVUR kompleksida +G (D, E) va –G (A, B)
molekulalarining yonma-yon joylashishi. D molekula A va B molekulalar bilan
 π – π ta’sirlashishga ega

Xulosa

Olib borilgan izlanishlar natijasida gossipol molekulasi turli “mehmon” birikmalar bilan hosil qilgan supramolekulyar komplekslarida “mezbon” va “mehmon” molekulalari orasidagi ta’sirlashish energiyalari hisoblab topildi. Hisoblashlar natijasida gossipol molekulasi C1-OH guruhi bilan hosil qilgan komplekslarida “mehmon” va “mezbon” molekulalari orasida ta’sirlashish energiyasi C6-OH va aldegid guruhi ishtirokida olingan komplekslarga nisbatan katta qiymatlarga ega ekanligi aniqlandi.

Qaralgan komplekslarning ikkitasi (ACAGAN, AWEXUV) –G molekulalaridan, boshqa barchasi +G va –G molekulalaridan tarkib topgan bo‘lib, ularning ko‘pchiligida +G va –G naftalin halqalarining π – π ta’sirlashishlari tufayli mustahkam, polimer zanjirning yuzaga kelganligi

aniqlandi. Olingan natijalar supramolekulyar kimyo sohasida va gossipolning yangi supramolekulyar komplekslarini olishda muhim ahamiyat kasb etadi.

Ushbu tadqiqot O'zR FA BOKI Kompleks birikmalar laboratoriyasi byudjetdan moliyalashtirish tadqiqotlari doirasida bajarildi.

Foydalanilgan adabiyotlar

1. Каплан И.Г., Родимова О.Б. Межмолекулярные взаимодействия// УФН – 1978. –Том. 126. –403.
2. Стивд Дж.В., Этвуд Дж.Л. Супрамолекулярная химия. –Москва, «Академкнига» –Том 1. –2007.–480 с.
3. Steiner T. The hydrogen bond in the solid state//Angew. Chem. Int. Ed.– 2002. –Vol.41.–48.
4. Spackman P.R., Turner M.J., McKinnon J.J., Wolff S.K., Grimwood D.J., Jayatilaka D., Spackman M.A. CrystalExplorer: a program for Hirshfeld surface analysis, visualization and quantitative analysis of molecular crystals//J. Appl. Crystallogr.–2021.–Vol.54.–1006.
5. Koizumi K., Okada Y., Kubota Y., Utamura T. Inclusion Complexes of Poorly Water-Soluble Drugs with Glucosyl-cyclodextrins//Chem. Pharm. Bull.– 1987. –Vol. 35. №8. –3413.
6. [Maity](#) S.K., [Stahl](#) P., Hensel A., Knauer Sh., Hirschhäuser Ch., Schmuck C. Cancer-Cell-Specific Drug Delivery by a Tumor-Homing CPP-Gossypol Conjugate Employing a Tracelessly Cleavable Linker//Chem. Eur. J.– 2020.–Vol.26. №14.–3010.
7. Ибрагимов Б.Т. Кристаллохимия госсипола. Дисс....док. хим. наук–Ташкент.– 1991. –305 с.
8. Ibragimov B.T. Further development of the general rule correlating guest space topology and guest content in polymorphs of the given inclusion compound with crystallization temperatures//Cryst.Eng.Comm. –2007. –111.
9. Groom C.R., Bruno I.J., Lightfoot M.P., Ward S.C. The Cambridge Structural Database//Acta Crystallogr. B. Struct. Sci. Cryst. Eng. Mater. –2016. –Vol.72. –171.
10. Spek A.L. Single-crystal structure validation with the program PLATON// J. Appl. Crystallogr. – 2003. Vol.36. № 1. –7.
11. Yeshimbetov A.G., Xodjaniyazov X.U., Ibragimov A.S., Ashurov J.M., Ibragimov B.T. Gossipol komplekslarida molekulararo ta'sirlashish energiyalari. UNI kuch maydonlari usulida nazariy hisoblashlar//SamDU ilmiy axborotnomasi. –2022. №3. –71.
12. Turner M.J., Grabowsky S., Jayatilaka D., Spackman M.A. Accurate and Efficient Model Energies for Exploring Intermolecular Interactions in Molecular Crystals//J. Phys. Chem. Lett. –2014. Vol.5. №24. –4249.