

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.03/30.12.2019.К.01.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ҚОРАҚАЛПОҚ ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ

КУДИЯРОВА АЙГУЛ ДАУЛЕТЯРОВНА

**ЦИПРОФЛОКСАЦИННИНГ КОМПЛЕКС БИРИКМАЛАРИ
СИНТЕЗИ, ТУЗИЛИШИ ВА ХОССАЛАРИ**

**02.00.01-Ноорганик кимё
02.00.04-Физик кимё**

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

Тошкент-2022

УЎТ: 546.05+541.49+547.831.4+544.022.4

**Кимё фанлари бўйича фалсафа доктори(PhD) диссертацияси
автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)
по химическим наукам
Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)
on chemical sciences**

Кудиярова Айгул Даулетияровна Ципрофлоксациннинг комплекс бирикмалари синтези, тузилиши ва хоссалари	3
Кудиярова Айгул Даулетияровна Синтез, строение и свойства комплексных соединений ципрофлоксацина....	21
Kudiyarova Aygul Synthesis, structure and properties of complex compounds of ciprofloxacin.....	39
Эълон қилинган нашрлар рўйхати Список опубликованных работ List of published work.....	42

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.03/30.12.2019.К.01.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ҚОРАҚАЛПОҚ ДАВЛАТ УНИВЕРСИТЕТИ

КУДИЯРОВА АЙГУЛ ДАУЛЕТИАРОВНА

**ЦИПРОФЛОКСАЦИННИНГ КОМПЛЕКС БИРИКМАЛАРИ
СИНТЕЗИ, ТУЗИЛИШИ ВА ВА ХОССАЛАРИ**

**02.00.01-Ноорганик кимё
02.00.04-Физик кимё**

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

Тошкент-2022

Кимё фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.1.PhD/К359 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Қорақалпоқ давлат университетида бажарилган.

Диссертация автореферати учта тилда (рус, ўзбек, инглиз (резюме)) илмий кенгаш веб-саҳифасида (ik-kimyo.nuu.uz) ҳамда «ZiyoNET» Ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбарлар:

Ибрагимов Азиз Бахтиярович
кимё фанлари доктори

Ашуров Жамшид Менгнорович
кимё фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Даминова Шахло Шариповна
кимё фанлари доктори, доцент

Адизов Шаҳобиддин Муҳаммадович
кимё фанлари бўйича PhD

Етакчи ташкилот:

Тошкент фармацевтика институти

Диссертация ҳимояси Ўзбекистон Миллий университети ҳузуридаги DSc.03/30.12.2019.К.01.03 рақамли Илмий кенгашининг 2022 йил « 3 » 03 соат 16⁰⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100174, Тошкент шаҳри, Университет кўчаси, 4-уй. Тел: (998 71) 246-07-88; (998 71) 227-12-24, факс: (+998 71) 246-53-21, (998 71) 246-02-24, e-mail: chem0102@mail.ru).

Диссертацияси билан Ўзбекистон Миллий университетининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ 21 рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил:100174, Тошкент шаҳри, Университет кўчаси, 4-уй. Тел: (998 71) 246-07-88; (998 71) 227-12-24, факс: (+998 71) 246-53-21, (998 71) 246-02-24).

Диссертация автореферати 2022 йил « 16 » 02 кун тарқатилди.

(2022 йил « 15 » 02 даги № 8 рақамли реестр баённомаси)



З. А. Сманова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, к.ф.д., профессор

Д. А. Гафурова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, к.ф.д., профессор

Ш. А. Кадирова
Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, к.ф.д., профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бугунги кунда дунёда сотувда мавжуд бўлган биологик фаол бирикмаларнинг биометаллар билан металлокомплексларини синтез қилиш усулларини ишлаб чиқиш ва уларнинг физик-кимёвий хоссаларини аниқлашга бўлган қизиқиш ортиб бормоқда. Ушбу бирикмалар фармацевтикада антибиотиклар ва силга қарши воситалар, тиббиётда биологик фаол моддалар ҳамда микроорганизм хужайралари учун бактерияларни ўсишини ингибирловчи антибактериал фаол моддалар сифатида фойдаланиш муҳим аҳамият касб этади.

Жаҳонда биологик фаол бирикмаларнинг биометалл катионлари билан бир турли ва аралаш лигандли комплекслар ҳосил бўлишини ўрганиш, амалиётда қўлланилаётган кимёвий воситалар таркибида бир турдаги моддадан кўра икки ёки ундан ортиқ бирикмаларнинг биргаликдаги таъсир самараси анча юқори бўлади, яъни синергизм ҳодисаси кузатилади. Шунинг учун таркибида турли кимёвий бирикмалар сақлаган биолигандли биофаол металлокомплексларининг синтези, олиниш шароитлари, молекуляр ва кристалл тузилишлари, физик-кимёвий хоссалари ҳамда уларнинг биологик фаоллигини аниқлаш бўйича кенг кўламдаги тадқиқотлар олиб бориш муҳим масалалардан бири ҳисобланади.

Республикада импорт ўрнини босувчи дори воситаларини ишлаб чиқиш, аҳолини сифатли дори-дармон билан таъминлаш борасида кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Хусусан, мавжуд дори моддалари асосида янада самарадор фаолликка эга бўлган моддаларни синтез қилиш, уларнинг тузилишини ва физик-кимёвий хоссаларини аниқлаш ва биологик фаолликларини ўрганиш орқали янги хавфсиз дори воситаларини ишлаб чиқиш бўйича қатор натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг 4-йўналишида «Фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларини арзон, сифатли дори воситалари билан таъминланишини яхшилаш»¹ га қаратилган муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада, жумладан, экологик тоза, таннархи арзон ва ишлаб чиқариш қулай бўлган, кичик концентрацияларда юқори самара берадиган биологик фаол моддаларнинг тадқиқ қилиш, уларнинг тузилиши ва фаоллигини ўрганиш ҳамда улар асосида янги, самарали дори воситаларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамиятга эга.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сонли Фармони ва 2018 йил 25 октябрдаги «Ўзбекистон Республикасида кимё саноатини жадал ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПҚ-3983-сон, 2019 йил 3 апрелдаги «Кимё саноатини янада ислоҳ қилиш ва инвестицион жозибадорлигини ошириш» даги ПҚ-4265-сон ҳамда 2020 йил 12 августдаги «Кимё ва биология йўналишларида узлуксиз таълим сифатини ва илм-фан

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» ги Фармони.

натижадорлигини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида” ги ПҚ-4805-сонли Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни бажаришга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VII. Кимё, кимёвий технологиялар ва нанотехнологиялар устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунёнинг етакчи илмий марказларида ципрофлоксациннинг биометалл катионлари билан металлокомплексларини синтез қилиш, тузилиши, хоссалари ва биологик фаоллигини аниқлаш бўйича тадқиқот ишлари амалга оширилган. Ушбу йўналишда Z.Tan, I.Turel, D.R.Xiao, L.-C.Yu, Z.F.Chen, Li.Zhao, P.Leben, Z.Z.Fan ва Z.H.Chohanлар турли хил лиганд ва биометаллар билан комплексларини синтези, олиниш шароитлари, молекуляр ва кристалл тузилишлари, хоссалари ва уларнинг биологик фаоллигини аниқланган. Кембридж кристаллографик маълумотлар базаси таҳлилига кўра, шу вақтга қадар ципрофлоксациннинг 120 дан ортиқ кимёвий бирикмалари аниқланган.

МДХ мамлакатларида комплекслар синтези, тузилиши ва уларнинг амалиётга тадбиқи бўйича Ю.А. Золотов, А.В. Агафонов, А.С. Алиханян, В.И. Сергиенко, А.П. Гуля, О.А. Варзацкий, В.И. Пехньо, И.В. Мацукевич, Г.В. Цинцадзе бошчилигидаги олимлар илмий мактаблари шуғулланишган.

Ўзбекистонда координацион бирикмаларнинг синтези, тузилиши ва хоссаларини аниқлаш борасида академиклар Н.А.Парпиев, Б.Т.Ибрагимов, профессорлар Х.Т.Шарипов, Т.А.Азизов, Х.Х. Тўраев, Ж.М.Ашуров, Ш.А.Кадирова ва Ш.Ш. Даминова раҳбарлигидаги олимлар томонидан тадқиқотлар амалга оширилган. Шунга қарамасдан, биометалларнинг фторхинолон гуруҳига кирувчи микробларга қарши кимёвий бирикмаларнинг металлокомплекслари етарли даражада ўрганилмаган. Шу сабабли, фторхинолон ҳосиласи ҳисобланган ципрофлоксацин асосида комплекс бирикмалар синтез қилиш, физик-кимёвий хоссалари ва биологик фаоллигини аниқлаш алоҳида илмий қизиқиш касб этади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишларини режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Қорақалпоқ давлат унверситетининг «Ўсимликларнинг ўсиши ва ривожланишига самарали таъсир кўрсатадиган препаратлар яратиш ва уларнинг маҳсулотлари сифатини ошириш» ва Биоорганик кимё институтининг илмий-тадқиқот ишлари режасининг ВА–ФА-Ф7-004 рақамли «Биологик фаол бирикмалар металл комплекслари тузилишига ҳароратнинг таъсирини ўрганиш» (2017-2020 йй.) мавзусидаги фундаментал лойиҳалари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади ципрофлоксациннинг Co(II), Cu(II), Zn, Cd металлари билан металлокомплекс бирикмаларини синтез қилиш, уларнинг тузилиши ва хоссаларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ципрофлоксациннинг Co(II), Cu(II), Zn, Cd катионлари билан комплекс бирикмаларини синтез қилиш ва уларнинг монокристалларини олиш;

комплекс бирикмаларнинг таркиби, тузилиши ва физик-кимёвий хоссаларини замонавий физик-кимёвий усуллар ёрдамида таҳлил қилиш;

ципрофлоксацин ва Co(II), Cu(II), Zn, Cd катионлари билан комплекс бирикмаларининг электрон тузилиши, энергетик ва геометрик параметрлари ҳамда реакция қобилиятини квант-кимёвий усуллар билан ҳисоблаш;

янги олинган комплекс бирикмаларнинг биологик фаоллигини аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти цiproфлоксацин ва унинг Co(II), Cu(II), Zn, Cd металл тузлари билан комплекс бирикмалари ҳисобланади.

Тадқиқотнинг предмети биофаол лиганд ва уларнинг металллар билан комплексларининг синтези, таркиби, тузилиши, физик-кимёвий ва биологик хоссаларини аниқлаш ҳисобланади.

Тадқиқотнинг усуллари сифатида рентген структура, элемент, ДСК, масс-спектрометрия, ИҚ-, Раман спектроскопия, замонавий квант-кимёвий ҳисоблаш ва биологик фаоллигини аниқлаш усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилigi куйидагилардан иборат:

илк бор цiproфлоксациннинг Co(II), Cu(II), Zn ва Cd металл катионлари билан таркиби M:HL 1:1 ва 1:2 таркибли 20 та янги комплекс бирикмалари синтез қилинган;

РСА, ДСК, элемент, масс-спектрометрия, ИҚ, Раман спектроскопик анализ усуллари ёрдамида цiproфлоксацин ва унинг комплексларини таркиби, тузилиши ва физик-кимёвий хоссалари аниқланиб тетраэдр ҳамда октаэдр тузилишли полиэдр металлокомплекслар ҳосил бўлиши аниқланган;

квант-кимёвий усуллар ёрдамида электронодонор ва электроноакцептор марказлари аниқланиб, $[Zn(HL)Cl_2] \cdot 2H_2O$ комплексида электростатик потенциалнинг максимуми тўртламчи азот атоми атрофида, минимуми эса хлор атомлари атрофида жойлашиши аниқланган;

Хиршфельд сирт таҳлилида $H \cdots H$ ва $O \cdots H/O \cdots H$ таъсирлари кузатилган ҳамда молекулалараро таъсирлашиш энергиялари изоҳланган;

$[Cu(HL)_2(C_2H_5OH)_2] \cdot 6H_2O$ даги стереокимёвий ва электрон таъсирлар ҳамда Ян-Теллер эффекти ҳисобига металл-этанол боғларининг узайиши туфайли чўзилган октаэдр тузилишдаги мис ионининг координацион сони олтига тенг бўлган sp^3d^2 гибридланишли комплекс аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари куйидагилардан иборат:

Co(II), Cu(II), Zn ва Cd каби металл катионларнинг цiproфлоксацин билан комплекс бирикмаларини синтез қилишнинг қулай шароитлари аниқланган;

РСА, ИҚ- спектроскопия, ДСК, масс-спектрометрия, замонавий квант-кимёвий ҳисоблаш натижалари асосида янги синтез қилинган комплекс бирикмаларнинг физик-кимёвий хоссалари, индивидуаллиги ҳамда хинолон лиганднинг металл катионлари билан координацияланиши аниқланган;

ципрофлоксациннинг Co(II), Cu(II), Zn ли комплекслари бактериялар ўсишини ингибирловчи антибактериал фаолликни намоён этиши ва тупроқ унумдорлиги ҳамда буғдойни ҳосилдорлигини оширувчи янги самарали стимулятор эканлиги аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги PCA, ДСК, элемент, масс-спектрометрия, ИҚ, Раман спектроскопия, биологик таҳлил ва замонавий квант-кимёвий ҳисоблашлар каби замонавий тадқиқот усуллари билан исботланган. Хулосалар тажриба натижаларини таҳлили асосида қилинган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти Co(II), Cu(II), Zn ва Cd каби металл катионларнинг ципрофлоксацин билан янги комплекс бирикмаларини синтез қилишнинг оптимал шароитлари ва физик-кимёвий хоссаларини аниқланганлиги ҳамда $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{HL})_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Zn}(\text{HL})\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $[\text{CdCl}_4](\text{HL})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Cu}(\text{HL})_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ва $[\text{Cd}(\text{HL})_2\text{Cl}_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ларнинг монокристаллар шаклида ажратиб олинганлиги, шунингдек, янги комплекс бирикмаларининг таркиби, тузилиши ва физик-кимёвий хоссалари замонавий физик-кимёвий тадқиқот усуллари асосида қилинганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти металлларнинг биофаол лиганд билан синтез қилинган $[\text{Cu}(\text{HL})_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Zn}(\text{HL})\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $[\text{CdCl}_4](\text{HL})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Cd}(\text{HL})_2\text{Cl}_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{HL})_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ лар Кембридж Халқаро маълумотлар базасига киритилганлиги, шунингдек, КБС-1 комплекси бактериялар ўсишини ингибирловчи антибактериал фаолликни намоён қилиши ва тупроқ унумдорлиги ҳамда буғдойни ҳосилдорлигини оширувчи янги самарали стимулятор эканлиги билан белгиланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ципрофлоксациннинг металллар билан комплекслари синтези, тузилиши, физик-кимёвий хоссалари ва биологик фаоллиги бўйича олинган илмий натижалар асосида:

ципрофлоксациннинг $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{HL})_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ $[\text{Zn}(\text{HL})\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Cu}(\text{HL})_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $[\text{CdCl}_4](\text{HL})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ва $[\text{Cd}(\text{HL})_2\text{Cl}_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ таркибли комплексларнинг рентген тузилиш таҳлили натижалари Кембридж кристаллографик маълумотлар базасига киритилган (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrievhg.html> CCDC 2123637, 2123638, 2039620, 2126697 ва 2126702). Натижада, ўхшаш янги кимёвий бирикмаларни синтез қилиш ва тузилишини тавсифлаш имконини берган;

КБС-1 стимулятори Кегейли туманидаги “Аббаз Кыпшак” фермер хўжалиги майдонида амалиётга жорий этилган (Қорақалпоғистон Республикаси Экология ва атроф-муҳитни муҳофаза қилиш кўмитасининг 2021 йил 2 декабрдаги 02/18-2597-сон маълумотномаси). Натижада, КБС-1 стимуляторини қўллаш буғдойнинг униб чиқишини 2-3 кунга, вегетация даври 10-15 кунга тезлаштириш, етилиш даври 5-8 кунга қисқартириш, ҳосилдорлик 7-8 % га ва тупроқ унумдорлигини ошириш имконини берган;

синтез қилинган комплекс бирикмаларнинг кристаллографик маълумотларидан ВА-ФА-F7-004 рақамли “Биологик фаол бирикмалар металлокомплекслари тузилишига хароратнинг таъсирини ўрганиш» мавзусидаги фундаментал лойиҳада металлокомплекс бирикмаларини синтез

қилиш, уларнинг тузилиши ва хоссаларини аниқлашда фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг 2021 йил 1-ноябрь 4/1255-3007-сон маълумотномаси). Натижада, янги комплексларни олиш ва фазовий тузилиши ҳамда хоссаларини аниқлаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 13 та, жумладан 4 та халқаро ва 9 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 17 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та илмий мақола, жумладан, 1 та Республика ва 3 та хорижий журналларда чоп этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асослаб берилган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, объекти ва предметлари ифодаланган, унинг Ўзбекистон Республикасида фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги, тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти очиб берилган, уларнинг амалиётга жорий қилиш истиқболи борасида хулосалар келтирилган ҳамда чоп этирилган ишлар ва диссертациянинг тузилиши тўғрисида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«Ципрофлоксациннинг металллар билан комплекс бирикмалари»** деб номланган биринчи бобида металлларнинг ципрофлоксацин ва улар иштирокидаги комплекс бирикмаларнинг синтези, молекуляр ва кристалл тузилишлари, металлокомплексларнинг хоссалари ва биологик фаоллигининг қўлланиш соҳалари ҳамда физик-кимёвий хоссалари бўйича адабиёт манбалари батафсил таҳлил қилинган.

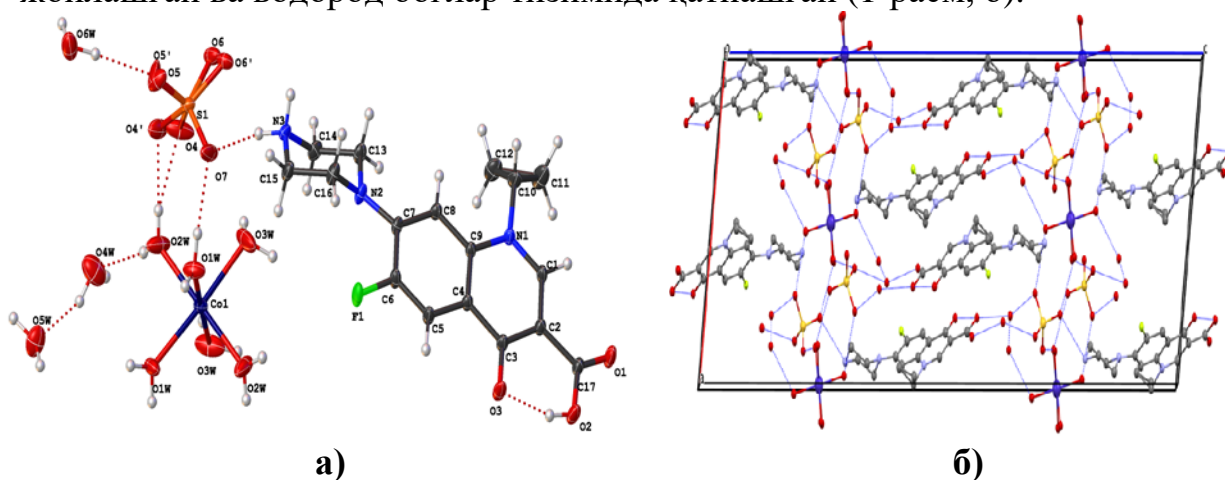
Диссертациянинг **«Ципрофлоксациннинг комплекс бирикмалари синтези ва тадқиқот усуллари»** деб номланган **иккинчи бобида** тадқиқот объектлари ва усуллари бағишланган бўлиб, унда ципрофлоксацин асосидаги комплекс бирикмалар синтези усуллари кўрсатилган, РСА, элемент таҳлили, ИҚ- ва масс-спектрометрияси, термик таҳлил каби моддаларнинг тузилишини аниқлайдиган ва замонавий квант-кимёвий усуллари келтирилган. Олинган янги комплексларнинг микробларга қарши фаоллигини аниқлаш усули шарҳланган ҳамда метал комплекслардаги молекулалараро таъсирни назарий баҳолаш усули изоҳланган.

Диссертациянинг **«Ципрофлоксациннинг комплекс бирикмаларини молекуляр ва кристалл тузилишлари ҳамда хоссалари»** деб номланган **учинчи бобида** ципрофлоксациннинг металллар билан синтез қилинган

комплекс бирикмаларини тузилиши ва хоссаларини РСА ёрдамида молекуляр ва кристалл тузилишлари, ИҚ-, масс-, Раман спектроскопия, термик ва биофаоллиги анишлаш усуларининг таҳлили муҳокама қилинган.

Ҳозирги кунда тиббиётда микробларга қарши дори воситаси сифатида кенг фойдаланилиб келинаётган ципрофлоксацин (HL)нинг янги комплекс бирикмаларини синтез қилиш мақсадида олиб борилган тадқиқотлар натижасида унинг 20 та комплекс бирикмаси синтез қилинди ва монокристаллари ўстирилиб РСА ёрдамида молекуляр ва кристаллик тузилишлари аниқланди. Янги синтез қилинган $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{HL})_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1), $[\text{Cu}(\text{HL})_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (2), $[\text{Zn}(\text{HL})\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (3), $[\text{CdCl}_4](\text{HL})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (4) ва $[\text{Cd}(\text{HL})_2\text{Cl}_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (5) комплексларининг таркиби, кристаллик тузилиши, DFT усули ёрдамида лиганд ва комплексларнинг электрон тузилишлари ва уларнинг 3d-металл ионларини координациялаш учун афзал бўлган электроно донор марказлари, электростатик потенциали, биологик фаоллиги ҳамда бошқа физик-кимёвий хоссалари аниқланди.

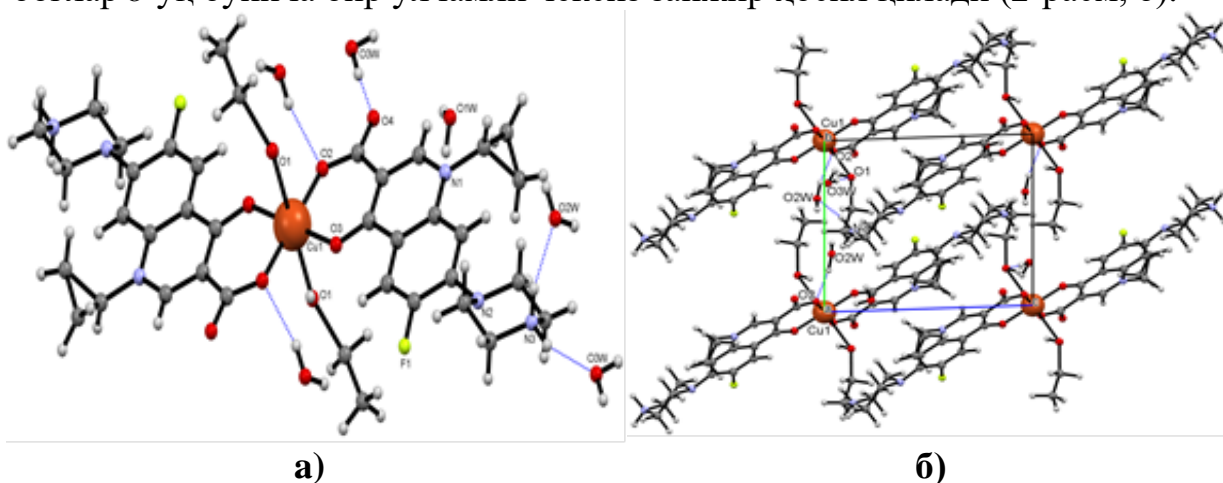
1-комплекс таркиби $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$, SO_4^{2-} ва $(\text{HL})^+$ ионлари ва сув молекулаларидан ташкил топган бўлиб, бу ерда $(\text{HL})^+$ протонланган ципрофлоксацин (1-расм, а). Co^{2+} иони иккинчи тартибли ўқда жойлашиб 6 та сув молекуласи билан координацияланган бўлиб, полиэдри деярли тўғри октаэдр геометриясини эгаллайди. Барча Co-O масофалар бир хил [боғ узунликлари 2,0610(3) – 2,0797(3)Å оралиғида] бўлиб, фақат O–Co–O бурчаклар идеал ҳолатдан бироз четланганлиги кузатилди, бу эса $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ иони сақлаган бошқа структуралар билан мос келади. Ципрофлоксацин молекуласи таркибидаги пиперазин гуруҳининг охириги азот атоми бўйича протонланади. Карбоксил гуруҳнинг O2 атоми карбонил O3 атоми билан водород боғ орқали боғланган (O2–H···O3), натижада молекуланинг бу қисми метал билан боғланишининг олди олинган. Оқибатда Co(II) атоми фақатгина сув молекулалари билан координацияланиб HL молекуласи атомлари билан бевосита боғланмаган. Структура таркибида сольват сув молекулалари мавжуд бўлиб, улар турли қатламлар орасида жойлашган ва водород боғлар тизимида қатнашган (1-расм, б).



1-расм. 1-комплекснинг молекуляр тузилиши (а) ва кристалл ячейкада таҳланиши (б) (пунктир чизиқлар билан водород боғлар кўрсатилган)

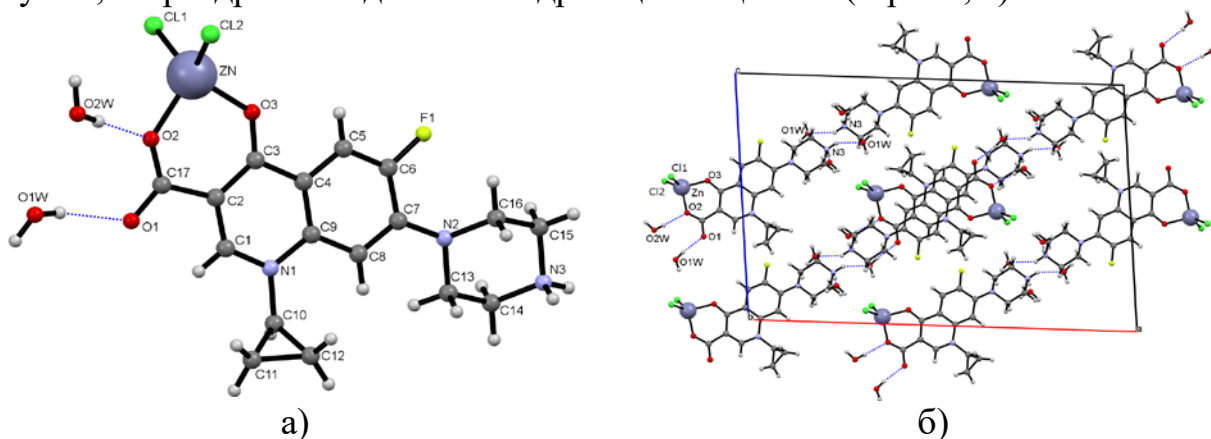
2-кристал тузилиши симметриянинг кристаллографик марказларида жойлашган чўзилган тетрагонал бипирамидалар шаклидаги $[\text{Cu}(\text{HL})_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2]$ молекулалар ва ташқи сферада жойлашган сувдан ташкил топган (2-расм, а). Тетрагонал бипирамидаларнинг экваториал текисликларида 2 та HL молекуласининг (кето ва карбоксилат) 4 та кислород атомлари жойлашган, иккита этанол гидроксил гуруҳлари кислород атомлари эса бипирамиданинг апикал ҳолатларини эгаллаган.

Комплексадаги экваториал Cu-O2 ва Cu-O3 боғлар узунлиги мос равишда 1.931(3) ва 1.927(3)Å, аксиал боғлар Cu-O1 узунлиги эса CuO_4 фрагментидан 2.696(5)Å масофада жойлашган, унинг сезиларли даражада узунлиги Ян-Теллер эффекти билан тушунтирилади. Кристалда H_2O молекуласи ва HL молекуласи COO^- ва NH_2 гуруҳлари орасидаги O-H...O ва N-H...O типидagi H-боғлар *b* ўқ бўйича бир ўлчамли чексиз занжир ҳосил қилади (2-расм, б).



2-расм. 2 комплекс бирикманинг молекуляр тузилиши (а) ва кристалл ячейкада таҳланиши (б) (Пунктир чизиклар билан водород боғлар кўрсатилган)

3-кристал тузилишида рух иони ципрофлоксацин молекуласидаги карбоксилат гуруҳининг O2 кислороди ва хинолин ҳалқасидаги O3 кислородига боғланган. Натижада O2/C17/C2/C3/O3/Zn(II) атомларидан ташкил топган 6 аъзоли ясси ёпиқ ҳалқа ҳосил бўлган, шу билан бирга Zn ионига 2 та хлор атоми бирикган. Марказий атомнинг координацион сони 4 бўлиб, тетраэдр шаклидаги полиэдрни ҳосил қилган (3-расм, а).



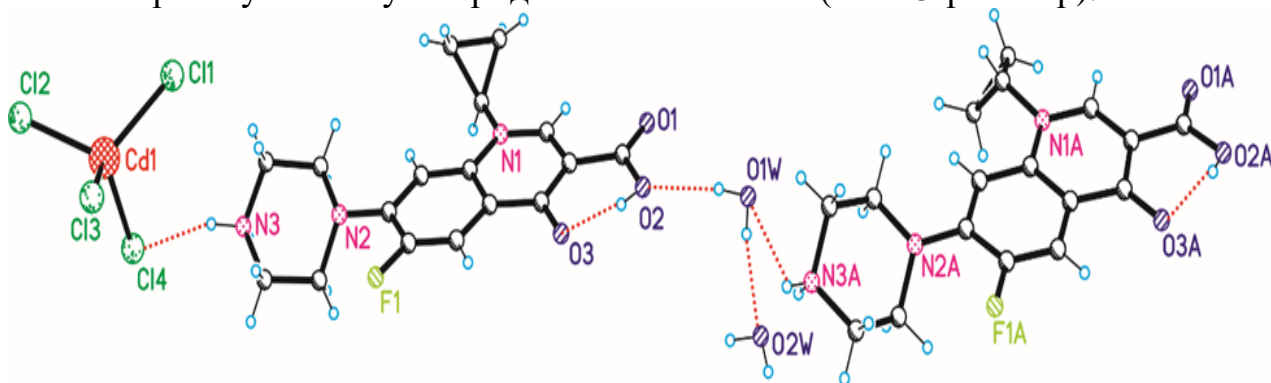
3-расм. 3-комплекс бирикманинг молекуляр тузилиши (а) ва кристалл ячейкада таҳланиши (б) (Пунктир чизикларда водород боғлар кўрсатилган)

3-комплексда ҳам 1- ва 2- комплекслардаги каби HL молекуласида N(3) атомга боғланган (3-расм, б) 2 та Н атоми бўлиб, цвиттер ион шаклида ҳамда сув молекулалари билан донор сифатида водород боғлар ҳосил қилган.

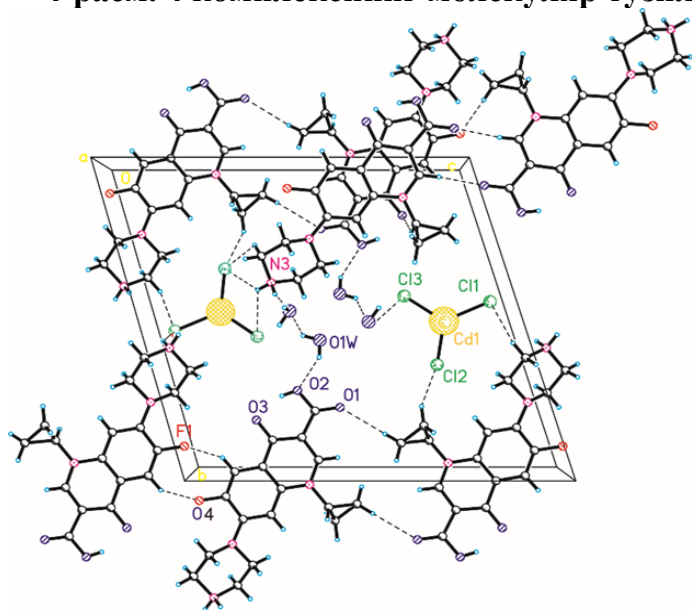
4-комплекснинг кристали триклин бўлиб, Р-1 фазовий гуруҳга мансуб. Элементар ячейкада 2 та тузилиш бирлиги мавжуд. Асимметрик бирлик иккита HL катиони, битта CdCl_4^{2-} аниони ва иккита сув молекуласидан ташкил топган. Маълумки, кадмийнинг элктрон конфигурацияси (Cd) $4d^{10}5s^2$.

4-комплекс таркибида Cd атомлари 4 та копланар (dsp^2) Cd-Cl боғлар ҳосил қилади, уларнинг узунликлари 2,424(3)-2,463(2) Å оралиғида ётади. Иккита қўшни Cl-Cd-Cl хлоридлар орасидаги бурчак 109° дан четланади [Cl2-Cd1-Cl3–103,05(10); Cl2-Cd1-Cl4–111,68 $^\circ$ (11); Cl3-Cd1-Cl4–112,30 $^\circ$ (10); Cl1-Cd1-Cl3–114,72 $^\circ$ (9); Cl1-Cd1-Cl4–101,24 $^\circ$ (8); Cl1-Cd1-Cl2–114,24 $^\circ$ (10)], бу эса Cd нинг бузилган тетраэдр куршовида бўлишини кўрсатади ва иккита катта Cl-Cd-Cl бурчакнинг ўртача қиймати 114,48 $^\circ$ га тенг.

Марказий бўлган Cd атоми сfH молекуласи билан тўғридан-тўғри атомларо таъсирга киришмаган ва молекуляр тузилиш водород боғланиш воситасида бирлашган тетрагонал тузилишдаги $[\text{CdCl}_4]^{2-}$ анионлар, $(\text{HL})_2^+$ катионлар ва сув молекулаларидан ташкил топган (4- ва 5-расмлар).



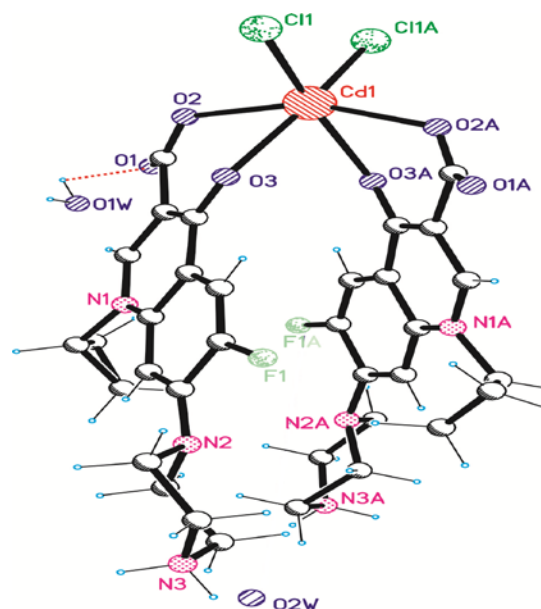
4-расм. 4 комплекснинг молекуляр тузилиши ва атомларнинг рақамланиши



5-расм. 4-комплекснинг кристалл тузилиши

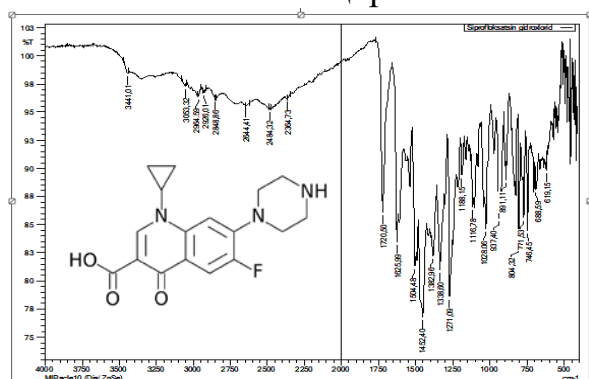
Карбоксил гуруҳи деярли хинолин ҳалқалари текислигида ётади [текисликлар орасидаги икки ёкли бурчак $6,36(4)^\circ$ га тенг]. Хинолин ҳалқалари ва циклопропил ҳалқаси орасидаги иккиёкли бурчак эса $54,55(2)^\circ$ га тенг. Н2 атоми карбонил кислороди билан О3А ички-молекуляр водород боғ орқали боғланган (4- ва 5-расмлар). Аминогуруҳнинг Н3А ва Н3В атомлари Cl4 ҳамда сув молекулаларининг О2W атоми билан молекулалар-аро водород боғ ҳосил қилишида қатнашади.

5-комплекс кристалл структураси $[\text{Cd}(\text{HL})_2\text{Cl}_2]$ бирликлари ва координацияланманган сув (6-расм) молекулаларидан ташкил топган. 1-4 комплекслар сингари, ципрофлоксацин молекуласида N(3) атомига боғланган 2 та Н атоми бўлиб, цвиттер ион шаклига эга ҳамда сув молекулалари билан донор сифатида водород боғлар ҳосил қилган. Карбоксилатларнинг O1–C17 ва O2–C17 мос равишдаги 1,183(3) ҳамда 1,289(3) Å боғ узунликлари ҳам ципрофлоксацин молекуласининг ушбу шаклда мавжудлигини тасдиқлайди. Металл иони иккита бидентат ципрофлоксацин лигандлари билан боғланган. Бунда улар битта карбоксил гуруҳининг кислороди ва экзоциклик карбонил гуруҳидаги кислород атоми орқали боғланади. Октаэдр координацион сфера 2 та хлор атоми билан тўлдирилади, натижада хромофор Cd–O–Cl ҳосил бўлади. Cd–Cl масофа. Экваториал Cd–O масофадан бирмунча узунроқ бўлиб, бу октаэдр геометриясининг бироз чўзилганлигини билдиради. 5-комплексда HL молекуласи цвиттер-ион шаклда бўлиб, иккита водород атоми N(3) га боғланган ҳолда сув молекулалари билан молекулалараро водород боғларини ҳосил қилган (6-расм). Бир-бирига яқин карбоксилларнинг масофалари мос равишда O1–C17 ва O2–C17 1,183(3) ва 1,289(3) Å бўлиши ципрофлоксацин молекуласининг шундай кристалл шаклда мавжудлигини кўрсатади.

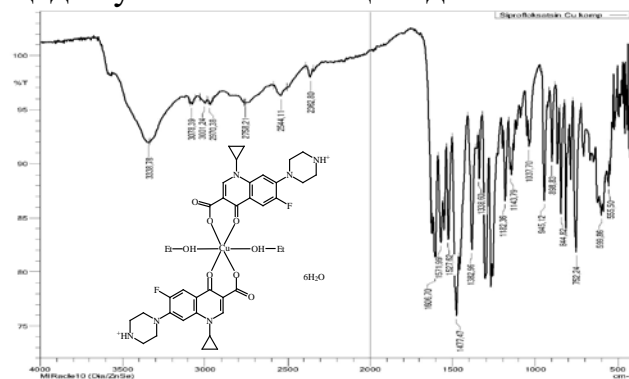


6-расм. 5-комплекснинг кристалл тузилиши

HL лигандининг координацион марказларини марказий атомга боғланиш хусусиятини аниқлаш учун металл тузларининг ципрофлоксацин билан синтез қилинган комплекс бирикмаларининг ИҚ-спектрлари олинди (7- ва 8-расмлар). HL нинг ИҚ-спектрида қуйидаги характеристик гуруҳларга хос ютилиш чизиғлари кузатилди: OH (3441 см^{-1}), C=O ($1720, 1625\text{ см}^{-1}$), C-N (1271 см^{-1}). C4=O гуруҳи ютилиш чизиғи карбоксил гуруҳи (COOH) C=O чизиғига нисбатан юқори частотали соҳада кузатилиши аниқланди.



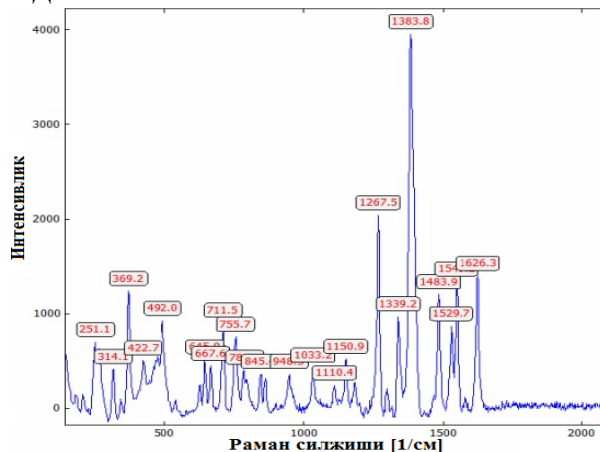
7-расм. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}_3\text{O}_3$ лигандининг ИҚ-спектри



8-расм. $[\text{Cu}(\text{HL})_2(\text{EtOH})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ комплексининг ИҚ-спектри

HL ва уларнинг хлоридли, сульфатли ва ацетатли металл комплексларининг ИҚ-спектрлари таққосланганда ҳалқадаги С=О боғининг валент тебранишини ютилиш чизиғлари кескин ўзгаришга учради ва олинган комплексларни ИҚ-спектрлари таҳлили (С=О гуруҳи чизиғининг 1720 см⁻¹ дан 1606 см⁻¹ га силжиши) асосида мис(II) ацетат ва цiproфлорксацин гидрохлорид таъсирлашуви натижасида янги [Cu(HL)₂(EtOH)₂]·6H₂O таркибли комплекс ҳосил бўлиши аниқланди.

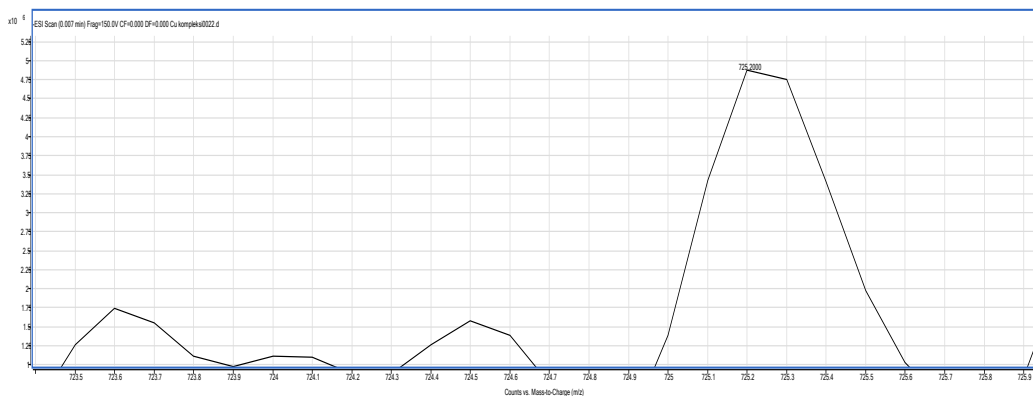
Комплекслар ИҚ-спектрларининг 400-500 см⁻¹ оралиғида шовқин:сигнал нисбати юқорилигидан М-О боғи ҳақида маълумотлар олиш анча мураккаб бўлади. Шунинг эътиборига олинган ҳолда цiproфлорксацин гидрохлорид ва мис(II) ацетат таъсирлашуви натижасида олинган 2-комплексни Раман спектри олинди (9-расм). 2-комплекснинг Раман спектрида HL даги С=О гуруҳ чизиқлари (1705 см⁻¹ ва 1622 см⁻¹) ўрнига янги чизиқ 1626 см⁻¹ да ва Cu-O гуруҳ тебранишига хос чизиқ 492 см⁻¹ соҳада кузатилди.



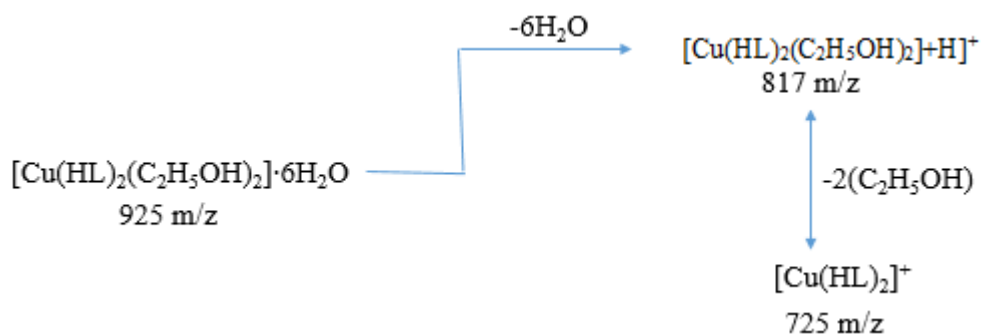
9-расм. 2-комплекснинг Раман спектри

10 ва 11 расмларда масс-спектрометрия усулида 2-комплекснинг нисбий молекуляр массаси ва таркибини миқдорий аниқлаш натижалари келтирилди.

[Cu(HL)₂(C₂H₅OH)₂]·6H₂O комплексининг ESI-MS спектрида иккита комплекс ионларининг қийматлари кузатилди: [[Cu(HL)₂(C₂H₅OH)₂]+H]⁺ ва [[Cu(HL)₂]⁺. Комплекс бирикманинг масс-спектрида m/z 925 га тенг бўлган молекуляр [M⁺] иони ҳамда m/z 817 ва 725 га тенг бўлган ионлар аниқланди. Спектрда энг юқори интенсивликдаги чўққи комплекснинг [Cu(HL)₂]⁺ (m/z=725) фрагментациясига тўғри келди ва M⁺ нинг парчаланиш босқичи комплекс бирикмада олтига сув молекулаларининг парчаланишига олиб келди ҳамда m/z=817 бўлган барқарор ион ҳосил бўлди. Кейин комплекс бирикма таркибидан иккита лиганд молекуласининг парчаланиши кузатилди, бу ҳам барқарор [Cu(HL)₂]⁺ m/z=725 ионига айланишига олиб келади.



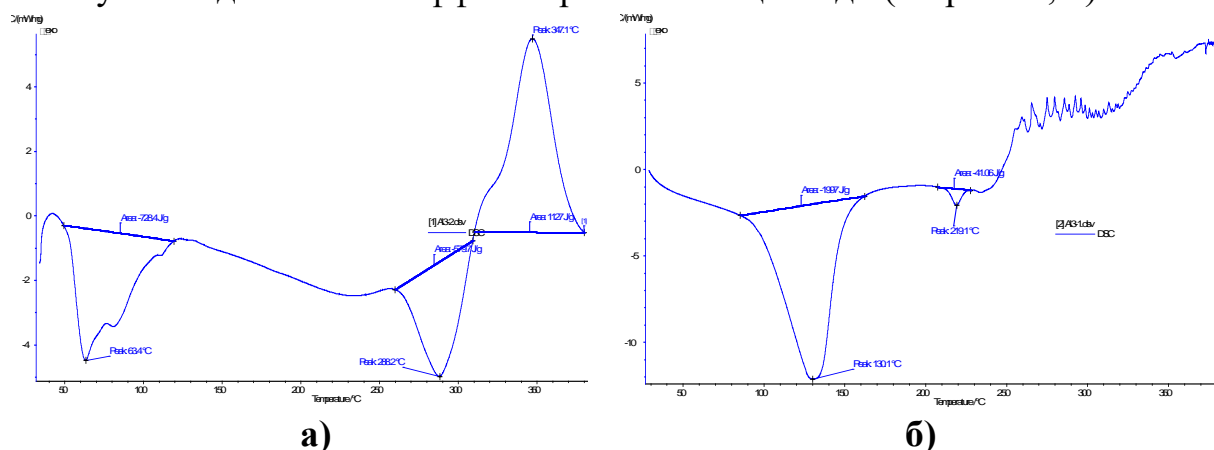
10-расм. [Cu(HL)₂(C₂H₅OH)₂]·6H₂O комплексининг масс-спектри



11-расм. $[\text{Cu}(\text{HL})_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ комплексининг фрагментацияси

1- ва 2- комплексларнинг электр майдони таъсирида ионлаш, яъни масс-спектрометрик тадқиқот натижалари, РСА, элемент, ДСК, ИҚ- ва Раман спектрлари натижалари асосида ўрганилган тузилишларга мос келади. Масс-спектрометрик тадқиқот натижаларини таҳлилдан комплекслар тузилиши ва лиганднинг координацияланиш турини аниқлашда қўллаш мумкин.

1-5 комплексларнинг тузилиш хусусиятларини аниқлаш мақсадида ДСК таҳлили ўтказилди. ДСК таҳлилида барча бирикмалар таркибидаги органик қисмнинг термик парчаланиши турлича бўлиб 75°C дан бошланиб 370°C температура оралиғида тугадини кўрсатди. ДСК - эгри чизиқларида бу жараён олдинги кимёвий боғларнинг узилиши ва янгисини ҳосил бўлишини аниқлаш эндо- ва экзо- эффектлар билан изоҳланади (12-расм а, б).



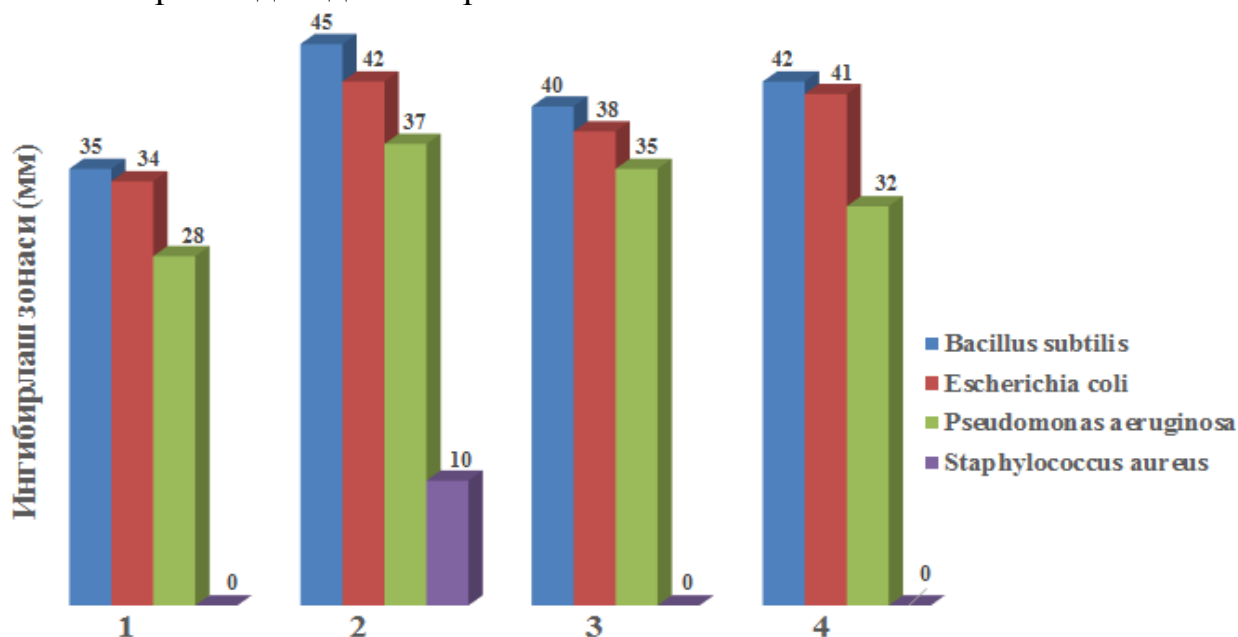
12-расм. $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{HL})_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (а) ва $[\text{Cu}(\text{HL})_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (б) комплекслар учун ДСК таҳлили

Барча комплекс бирикмалар учун термик таҳлил натижаларини умумлаштириш шуни кўрсатадики, бу комплексларнинг термик парчаланиши молекуланинг органик қисмини бир вақтнинг ўзида ёниш, парчаланиш маҳсулотларини оксидлаш ва металл оксидларини ҳосил қилиш билан тузни парчалаш жараёни бир неча босқичда бир хил ва босқичма-босқич давом этади. 105°C дан юқорида эндотермик эффектда кристаллизацион сувнинг парчаланишига мос келиши ва тегишли металл катионларига боғлиқ равишда, термик барқарорлик $\text{Co}(\text{II}) > \text{Cu}(\text{II}) > \text{Zn} > \text{Cd}$ тартибида камайиб бориши аниқланди.

Тадқиқот натижаларининг таҳлили асосида комплекс бирикмалар таркибида сув ташқи сферада жойлашганлиги ва ципрофолксацин асосида

синтез қилинган комплекс бирикмалар кристаллогидрат кўринишда эканлиги аниқланди.

Ципрофлоксацин ва синтез қилинган 1-3 комплексларнинг антибактериал хусусияти ЎзРФА Микробиология институтининг “Микроорганизмлар коллекцияси” лабораториясида синаб кўрилди. Тажрибалар *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ва *Staphylococcus aureus* штамлари устида *in vitro* шароитидаги олиб борилди. Натижалар 1-жадвалда келтирилган



13-расм. Комплекс намуналарининг микроорганизмларна нисбатан антибактериал фаоллиги (1- HL ; 2- $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{HL})_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$; 3- $[\text{Zn}(\text{HL})\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; 4- $[\text{Cu}(\text{HL})_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$).

Натижаларига кўра, бирикмаларнинг антибактериал фаоллиги уларнинг таркиб ва тузилишига қараб мос равишда $\text{HL} < [\text{Zn}(\text{HL})\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O} < [\text{Cu}(\text{HL})_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O} < [\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{HL})_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (*Bacillus subtilis* учун), $\text{HL} < [\text{Zn}(\text{HL})\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O} < [\text{Cu}(\text{HL})_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O} < [\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{HL})_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (*Escherichia coli*) тартибда ўзгаради. *Staphylococcus aureus* штамга нисбатан фақат $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{HL})_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ комплексининг фаоллиги юқори бўлди. Бунда индивидуал ҳолдаги HL га нисбатан унинг тегишли металакомплекслари юқори биофаолликни намён қилиши аниқланган.

Шунингдек, $[\text{Cu}(\text{HL})_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (КБС-1) комплекс бирикманинг агрокимёвий самарадорлиги Кегейли туманидаги “Аббаз Кыпшак” фермер хўжалигининг унумдорлиги паст бўлган 1 гектар майдонида КБС-1 стимуляторини қўллаш натижасида буғдойнинг униб чиқишини 2-3 кунга тезлаштирди, вегетация даврини 10-15 кунга ва етилиш даврини эса 5-8 кунга қисқартириш, ҳосилдорлик 7-8 % га ва тупроқ унумдорлигини ошганлиги аниқланди. Қўлланилган препаратининг стимуляторлик хоссаси тупроқдаги зарарли микроорганизмларда синалган (*тупроқдаги зарарли*

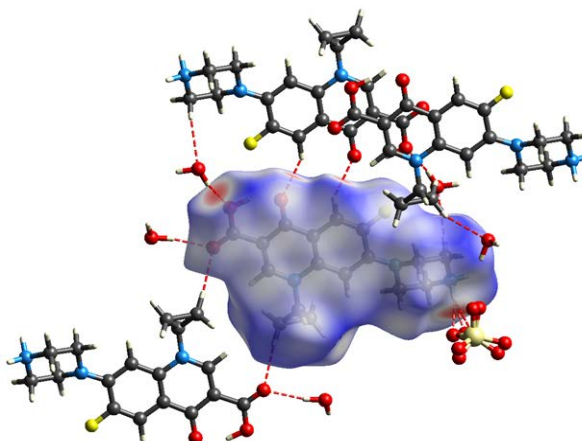
микроорганизмларига препаратнинг 0,025% ли фоизли сувли эритмаси билан ишлов берилган).

1 гектар ер майдонида тупроқнинг унумдорлигини оширишга КБС-1 стимулятори қўлланилганда олинган иқтисодий самарадорлик 1500000 сўмни ташкил қилди.

Демак, лиганднинг ўзига нисбатан унинг металлакомплекслари юқори фаолликни кўрсатиши, антимиқроб препаратлар яратиш учун мавжуд дори воситаларининг металлакомплексларини олиш устида илмий тадқиқотлар олиб боришга тавсия этилди.

Диссертациянинг «**Ципрофлоксацин ва унинг комплексларини замонавий квант-кимёвий ҳисоблашлари**» деб номланган тўртинчи бобида ципрофлоксацин ва унинг комплекс бирикмаларининг квант-кимёвий ҳисоблаш натижалари келтирилган бўлиб, унда Хиршфельд сирт юзаси таҳлили, энергетик ва геометрик параметрлари ҳамда реакция қобилиятини назарий ҳисоблашлари амалга оширилиб, олинган илмий натижалар муҳокама қилинган.

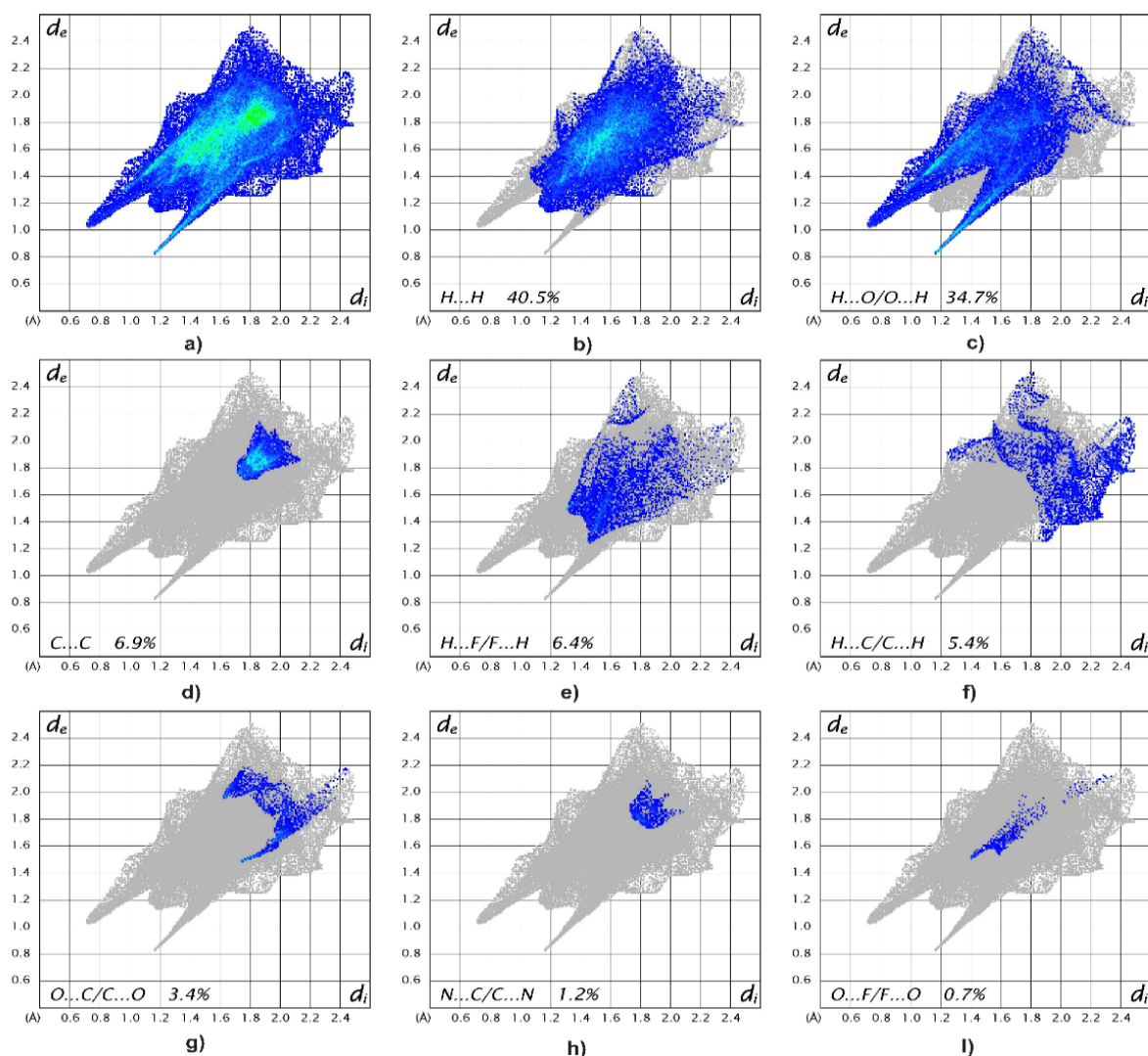
1-комплексдаги молекулалараро таъсирлашувларни тавсифлаш мақсадида ўтказилган Хиршфельд (Hirshfeld) сирт таҳлилининг кристал таҳлинишида $H\cdots H$ ва $O\cdots H/O\cdots H$ таъсирлар мос равишда 40.5 ва 34.7% ҳисса қўшиши аниқланди (14- ва 15-расмлар). Бундан ташқари, бошқа кучсиз таъсирлашувларнинг фоиз улуши қуйидагича: $C\cdots C/C\cdots C$ 6.9 %, $H\cdots F/F\cdots H$ 6.4 %, $H\cdots C/C\cdots H$ 5.4%, $C\cdots O/O\cdots C$ 3.4%, $N\cdots C/C\cdots N$ 1.2%, $O\cdots F/F\cdots O$ 0.7%.



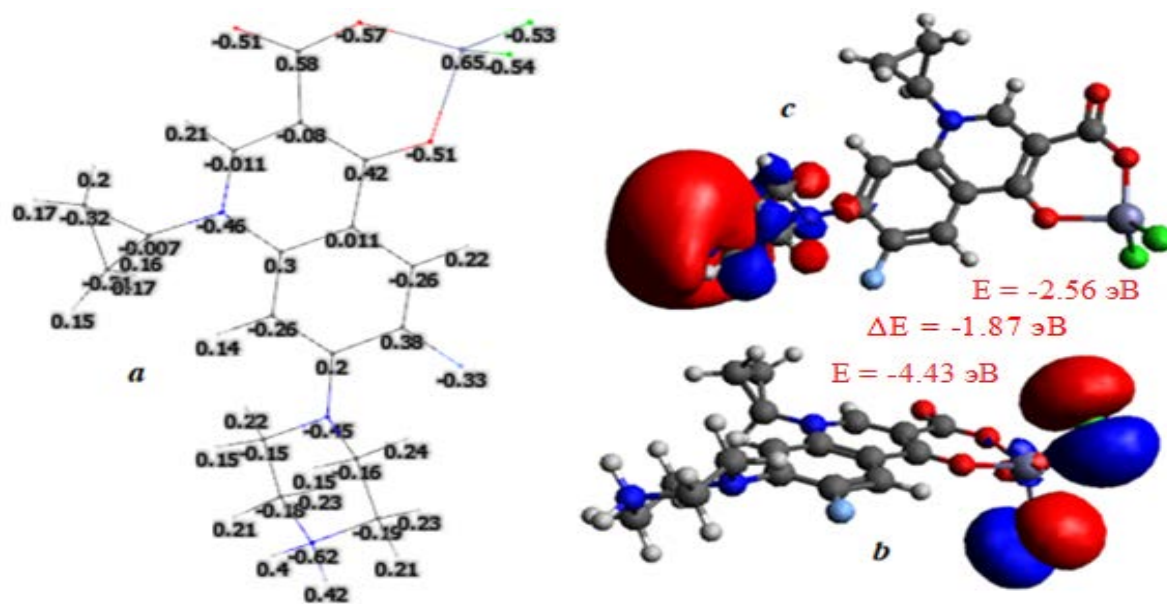
14-расм. 1 комплекс учун Хиршфельд сирт таҳлили натижаси (Нуқтали чизиқлар билан Н боғ кўрсатилган)

15-расмда Хиршфельд сирт таҳлилида боғланишсиз ўзига хос ўзаро таъсирларни умумий параметрга ҳисса қўшиши аниқланган ва у $(HL)^+$ -катионлар турли хил йўллар орқали боғланиш мумкинлигини кўрсатилган.

16-расмда комплексдаги энг ҳаракатчан тўртламчи азот атомидаги Н атомларида ҳам катта мусбат заряд локаллашганлигини кўришиб турибди. Чегаравий молекуляр орбиталлар, яъни юқори банд (ЮБМО) ва қуйи бўш (ҚБМО) молекуляр орбиталлар таҳлили “орбитал назорати” билан борадиган таъсирлашувларда муҳим аҳамият касб этади. Ҳисоблашлар натижасида ЮБМО энергияси анча юқори эканлиги ва у асосан хлор атомларида локаллашгани аниқланди. Комплекснинг пиперазин ҳалқасидаги электроноакцептор тўртламчи азот атомининг ва шу туфайли ҳаракатчан Н атомларининг мавжудлиги натижасида ҚБМО сатҳи НL молекуласининг ушбу кўрсаткичига нисбатан сезиларли даражада пасайганлиги ва энергетик тирқич (ΔE , эВ) ҳам сезиларли камайганлиги аниқланди.

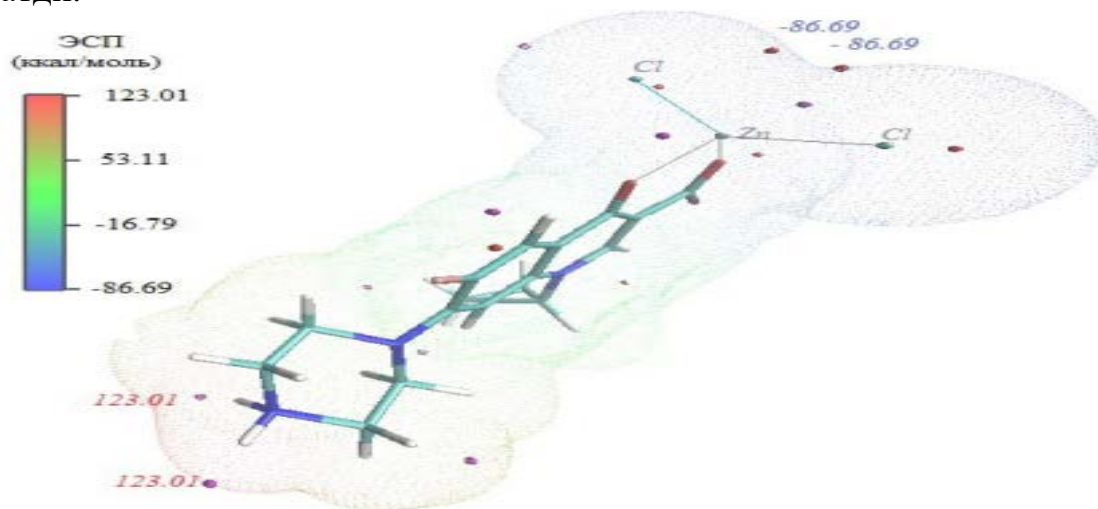


15-расм. 1 комплекс молекуласининг Ҳиршфелд сиртидаги таъсирлашишлар нисбий ҳиссаларининг икки ўлчамли бармоқ изларини юзаси



16-расм. 3-комплекснинг атомларидаги умумий (a) ва юқори банд (b) ҳамда қуйи бўш (c) молекуляр орбиталларидаги электрон зичликлар

3-комплексдаги электростатик потенциал сатҳи таҳлилида (17-расм) донор атомлардаги заряд тақсимотларини энг юқори манфий заряди пиперазин ҳалқасидаги (электронга тақчил соҳа) тўртламчи азот атоми атрофида, энг юқори минимуми эса хлор атомлари атрофида жойлашишини кўрсатди.



17-расм. 4-комплекс электростатик потенциал сатҳининг минимум ва максимумлари (мусбат сонли қисм максимумни манфий сонли қисм минимумларни ифодалайди).

Эритувчилар таъсирини инобатга олган ҳолатлардаги DFT усули ҳисоблашларида ципрофлоксацин ва $[Zn(HL)Cl_2] \cdot 2H_2O$ комплексининг диполь моменти газ фазасига нисбатан кескин ортиши кузатилди. Таҳлиллар асосида синтез қилинган бирикмаларнинг структуралари таклиф қилинди.

ХУЛОСА

1. Илк бор ципрофлоксациннинг Co(II), Cu(II), Zn ва Cd металл катионлари билан таркиби Me:HL 1:1 ва 1:2 нисбатдаги 20 та янги комплекс бирикмаларини монокристаллари олинди, РСА ёрдамида комплексларни таркиби, энергияси, молекуляр ва кристалл тузилишлари аниқланди, шунингдек, $[Co(H_2O)_6](HL)_2(SO_4)_2 \cdot 6H_2O$, $[Cu(HL)_2(C_2H_5OH)_2] \cdot 6H_2O$, $[Zn(HL)Cl_2] \cdot 2H_2O$, $[CdCl_4](HL)_2 \cdot 2H_2O$ ва $[Cd(HL)_2Cl_2] \cdot 3H_2O$ комплекслари Кембридж кристаллографик маълумотлар базасига жойлаштирилди.
2. Рентген-структур, элемент, дифференциал сканерловчи калориметр, масс-спектрометрия, ИҚ-, Раман спектроскопик анализ усуллари ёрдамида ципрофлоксацин ва комплексларнинг таркиби, тузилиши ва хоссалари аниқланиб, $[Zn(HL)Cl_2] \cdot 2H_2O$, $[CdCl_4](HL)_2 \cdot 2H_2O$ лар тетраэдр ҳамда $[Co(H_2O)_6](HL)_2(SO_4)_2 \cdot 6H_2O$, $[Cu(HL)_2(C_2H_5OH)_2] \cdot 6H_2O$, $[Cd(HL)_2Cl_2] \cdot 3H_2O$ лар октаэдр тузилишли полиэдр металлокомплекс бирикмалар ҳосил бўлиши кўрсатилди.
3. Комплексларнинг ДСК таҳлилида барча бирикмалар таркибидаги органик қисмнинг термик парчаланиши турлича бўлиб $75^\circ C$ дан бошланиб $370^\circ C$ температура оралиғида кузатилди ва $105^\circ C$ дан юқорида эндотермик эффектда кристаллизацион сувнинг парчаланишига мос келиши ва

- тегишли металл катионларига боғлиқ равишда, термик барқарорлик $\text{Co(II)} > \text{Cu(II)} > \text{Zn} > \text{Cd}$ тартибида камайиб бориши билан изоҳланди.
4. $[\text{Cu}(\text{HL})_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ даги стереокимёвий ва электрон таъсирлар ҳамда Ян-Теллер эффекти ҳисобига металл-этанол боғларининг узайиши туфайли чўзилган октаэдр тузилишдаги мис ионининг координацион сони олтига тенг бўлган sp^3d^2 гибридланишли комплекс ҳосил бўлиши таклиф этилди.
 5. Ципрофлоксацин лигандининг ва комплекс бирикмаларнинг электрон тузилиши ORCA 5,0 дастурий пакети ёрдамида DFT усулида ўрганилиб, назарий кўрсаткичлар асосида электронодонор ва электроноакцептор марказлари аниқланиб, $[\text{Zn}(\text{HL})\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ комплексида ЭСП таҳлили энг катта максимумнинг (электронга тақчил соҳа) тўртламчи азот атоми атрофида, энг катта минимум эса хлор атомлари атрофида жойлашиши таклиф этилди.
 6. Комплексларнинг Хиршфельд (Hirshfeld) сирт таҳлили натижаларига асосан молекулалараро ўзаро таъсирларда асосий улушлар $\text{H} \cdots \text{H}$ (31.0-40.5%) ва $\text{O} \cdots \text{H} / \text{O} \cdots \text{H}$ (22.2-34.7%) атомлари орасидаги таъсирларга мос келиши, умумий сирт юзаси ва ҳажми эса $[\text{Cd}(\text{HL})_2\text{Cl}_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ комплексида энг катта бўлиб, мос равишда $S=369.07 \text{ \AA}^2$ ва $V=421.08 \text{ \AA}^3$ ҳамда $[\text{Cu}(\text{HL})_2(\text{EtOH})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ комплексида ушбу қийматлар энг кичик бўлиб, мос равишда $S= 319.46 \text{ \AA}^2$ ва $V= 348.67 \text{ \AA}^3$ га тенг бўлиши аниқланди.
 7. Ципрофлоксацин ва унинг Co(II) , Cu(II) , Zn(II) биометаллар билан $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{HL})_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Cu}(\text{HL})_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Zn}(\text{HL})\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ бир тур ва аралаш хелат комплекслари, HL га нисбатан юқори антимикроб фаолликни намоён қилиши аниқланди ва КБС-1 комплекс бирикмаси асосида тайёрланган препарат тупроқ унумдорлиги ва буғдойни ҳосилдорлигини оширувчи самарали стимулятор сифатида тавсия этилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЁНЫХ СТЕПЕНЕЙ DSc.03/30.12.2019. К.01.03 ПРИ
НАЦИОНАЛЬНОМ УНИВЕРСИТЕТЕ УЗБЕКИСТАНА
КАРАКАЛПАКСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ**

КУДИЯРОВА АЙГУЛ ДАУЛЕТЯРОВНА

**СИНТЕЗ, СТРОЕНИЕ И СВОЙСТВА КОМПЛЕКСНЫХ
СОЕДИНЕНИЙ ЦИПРОФЛОКСАЦИНА**

**02.00.01-Неорганическая химия
02.00.04-Физическая химия**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО ХИМИЧЕСКИМ НАУКАМ**

Ташкент-2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2021.1.PhD/K359.

Диссертация выполнена в Каракалпакском Государственном университете.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (ik-kimyo.nuu.uz) и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziynet.uz.

Научные руководители:

Ибрагимов Азиз Бахтиярович
доктор химических наук

Ашуров Жамшид Менгнорович
доктор химических наук, профессор

Официальные оппоненты:

Даминова Шахло Шариповна
доктор химических наук, доцент

Адизов Шахобиддин Мухаммадович
PhD по химическим наукам

Ведущая организация:

Ташкентский фармацевтический институт

Защита диссертации состоится « 3 » 03 2022 г. в 16⁰⁰ часов на заседании Научного совета DSc.03/30.12.2019.K.01.03 при Национальном университете Узбекистана. (Адрес: 100174, г. Ташкент, ул. Университетская, дом 4. Тел: (998 71) 246-07-88; (998 71) 227-12-24, факс: (+998 71) 246-53-21, (998 71) 246-02-24, e-mail: chem0102@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Национального университета Узбекистана (зарегистрирован за № 21). (Адрес: 100174, Ташкент, ул. Университетская, дом 4. Тел: (+998 71) 246-07-88; (+998 71) 227-12-24, факс: (+998 71) 246-53-21, (+998 71) 246-02-24).

Автореферат диссертации разослан: « 16 » 02 2022 г.
(реестр протокола рассылки № 8 от « 15 » 02 2022 года).



З. А. Сманова

Председатель Научного совета по
присуждению ученых степеней,
д.х.н., профессор

Д. А. Гафурова

Учредитель секретарь Научного совета
по присуждению ученых степеней,
д.х.н., профессор

Ш. А. Кадирова

Председатель научного семинара
при Научном совете по присуждению
ученых степеней, д.х.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии PhD)

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день возрастает интерес к разработке методов синтеза металлокомплексов биометаллов с биологически активными соединениями, доступными на мировом рынке, и к определению их физико-химических свойств. Применение таких соединений в фармацевтике в качестве антибиотиков и противотуберкулезных средств, в медицине в качестве биологически активных веществ, а также в качестве антибактериальных активных веществ, ингибирующих рост бактерий для клеток микроорганизмов имеет важное значение.

Изучение образования гомо- и разнолигандных комплексов с биометаллическими катионами биологически активных соединений в мире показывает, что эффект действия двух и более соединений значительно выше, чем эффект от одного и того же вещества в используемых на практике химических агентах, то есть наблюдается синергетическое явление. Поэтому синтез, условия получения, молекулярное и кристаллическое строение, физико-химические свойства и определение биологической активности биолигандных комплексов металлов, содержащих различные химические соединения, является одним из важнейших вопросов.

В Республике проводятся масштабные мероприятия по разработке импортозамещающих препаратов и обеспечению населения качественными лекарствами. В частности, достигнут ряд результатов в разработке новых безопасных лекарственных средств на основе существующих путем синтеза эффективной активностью, определены их структура и физико-химических свойства, изучена их биологическая активность. В 4-м направлении Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан определены важные задачи, направленные на «дальнейшее развитие фармацевтической отрасли, улучшение обеспечения населения и медицинских учреждений дешевыми, качественными лекарственными средствами»¹. В связи с этим важно изучать, структуру и свойства биологически активных веществ, являющихся высокоэффективными в малых концентрациях, экологически чистыми, малозатратными и простыми в производстве, для разработки на их основе новых эффективных лекарственных средств.

Данное диссертационное исследование в определенной степени способствует выполнению задач, предусмотренных Указом Президента Республики Узбекистан УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан» в 2017-2021 годах и ПП-3983 от 25 октября 2018 года «О мерах по ускоренному развитию химической промышленности Республики Узбекистан», ПП-4265 от 3 апреля 2019 года «О мерах по дальнейшему реформированию и повышению инвестиционной привлекательности химической промышленности» а также

¹ Указ Президента Республики Узбекистан УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан»

ПП-4805 от 12 августа 2020 года «О мерах по повышению качества непрерывного образования и результативности науки по направлениям химии и биологии», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии в республике. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики. VII. Химия, химическая технология и нанотехнология.

Степень изученности проблемы. В ведущих мировых научных центрах проводились исследования по синтезу, структуре, свойствам и биологической активности металлокомплексов ципрофлоксацина с катионами биометаллов. В этом направлении Z.Tan, I.Turel, D.R.Xiao, L.-S.Yu, Z.F.Chen, Li.Zhao, P.Leben, Z.Z.Fan и Z.H.Chohan синтезируют комплексы с различными лигандами и биометаллами, изучаются условия синтеза, молекулярные и кристаллические структуры, свойства и биологическая активность. Согласно анализу Кембриджской кристаллографической базы данных, к настоящему времени идентифицировано более 120 химических соединений ципрофлоксацина.

Синтезом, строением и применением комплексов в странах СНГ занимались научные школы под руководством Ю.А. Золотова, А.В. Агафонова, А.С. Алиханяне, В.И. Сергиенко, А.П. Гули, О.А. Варзацкого, В.И. Пехньо, И.В. Мацукевича, Г.В. Цинцадзе.

Исследователи Узбекистана под руководством академиков Н.А.Парпиева, Б.Т.Ибрагимова, профессоров Х.Т.Шарипова, Т.А.Азизова, Х.Х.Тураева, Ж.М.Ашурова, Ш.А.Кадыровой и Ш.Ш.Даминовой провели исследования по синтезу, строению и свойствам координационных соединений.

Однако металлокомплексы антимикробных химических соединений, относящихся к фторхинолоновой группе биометаллов, изучены недостаточно. Поэтому синтез комплексных соединений на основе ципрофлоксацина, являющегося производным фторхинолона, определение физико-химических свойств и биологической активности представляет особый научный интерес.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного заведения. Диссертационное исследование выполнено в рамках плана научно-исследовательских работ по фундаментальному проекту Каракалпакского Государственного университета «Разработка препаратов, эффективно влияющих на рост и развитие растений и улучшающих качество их продукции» и института Биоорганической химии ФА-Ф7-004 «Исследование влияния температуры на структуру металлокомплексов биологически активных соединений» (2017-2020 г.).

Целью исследования является синтез, определение строения и свойств металлокомплексных соединений ципрофлоксацина с металлами Co(II), Cu(II), Zn, Cd.

Задачи исследования:

синтез комплексных соединений ципрофлоксацина с катионами Co(II), Cu(II), Zn, Cd и получение их монокристаллов;

анализ состава, строения и физико-химических свойств комплексных соединений современными физико-химическими методами;

расчет электронной структуры, энергетических и геометрических параметров, реакционной способности ципрофлоксацина и комплексных соединений с катионами Co(II), Cu(II), Zn, Cd квантово-химическими методами;

определение биологической активности новых полученных комплексных соединений.

Объектами исследования являются ципрофлоксацин и его комплексные соединения с солями металлов Co(II), Cu(II), Zn, Cd.

Предметом исследований являются синтез, состав, строение, физико-химические и биологические свойства биоактивного лиганда и комплексов металлов.

Методы исследования. В качестве методов исследования использованы рентгеноструктурный, элементный, ДСК, масс-спектрометрический анализы, ИК-, Раман спектроскопия, современные квантово-химические вычисления и методы определения биологической активности.

Научная новизна исследований заключается в следующем:

впервые синтезировано 20 новых комплексных соединений ципрофлоксацина с катионами металлов Co(II), Cu(II), Zn и Cd состава M:HL 1:1 и 1:2;

определены состав, строение и физико-химические свойства ципрофлоксацина и его комплексов методами РСА, ДСК, элементного, масс-спектрометрического, ИК, Раман спектроскопического анализами установлено образование тетраэдрических и октаэдрических полиэдрических металлокомплексов;

определены кванто-химическими методами электронодонорные и электроноакцепторные центры, а также установлено, что максимальный электростатический потенциал находится в комплексе $[Zn(HL)Cl_2] \cdot 2H_2O$ на четвертичном атоме азота, а минимум – на атоме хлора;

определены анализом поверхности по Хиршфельду энергии межмолекулярных взаимодействий и эффекты $H \cdots H$ и $O \cdots H/O \cdots H$;

определено, что за счет стереохимических и электронных эффектов, а также эффекта Ян-Теллера, комплекс ионов меди $[Cu(HL)_2(C_2H_5OH)_2] \cdot 6H_2O$ имеет координационное число шесть с гибридизацией sp^3d^2 и находится в вытянутой октаэдрической форме за счет удлинения связей металл-этанол.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

определены оптимальные условия синтеза комплексных соединений катионов металлов Co(II), Cu(II), Zn и Cd с ципрофлоксацином;

определены по результатам РСА, ИК-спектроскопии, ДСК, масс-спектрометрии, современных квантово-химических расчетов физико-химические свойства, индивидуальность новых синтезированных комплексных соединений и координация хинолонового лиганда с металлическими катионами;

определено, что комплексы Co(II), Cu(II), Zn проявляют антибактериальную активность, ингибирующую рост бактерий, и являются новыми эффективными стимуляторами, повышающими плодородие почвы и урожайность пшеницы.

Достоверность результатов исследований доказана современными методами исследования, такими как РСА, ДСК, элементная, масс-спектрометрия, ИК, Раман спектроскопия, биологический анализ и современные квантово-химические расчеты. Все выводы сделаны на основе экспериментальных результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что определены оптимальные условия синтеза новых комплексных соединений катионов металлов как Co(II), Cu(II), Zn и Cd с ципрофлоксацином и получения $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{HL})_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Zn}(\text{HL})\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $[\text{CdCl}_4](\text{HL})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Cu}(\text{HL})_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и $[\text{Cd}(\text{HL})_2\text{Cl}_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ в виде монокристаллов. Установлен состав, структура и физико-химические свойства новых комплексных соединений на основе современных методов исследования.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что $[\text{Cu}(\text{HL})_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Zn}(\text{HL})\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $[\text{CdCl}_4](\text{HL})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Cd}(\text{HL})_2\text{Cl}_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{HL})_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ комплексные соединения металлов синтезированные с биоактивными лигандами, включены в Кембриджскую международную базу данных, а комплекс КБС-1 является новым эффективным стимулятором с антибактериальной активностью, подавляющим рост бактерий и повышающим плодородие почвы и урожай пшеницы.

Внедрение результатов исследования. На основе научных результатов синтеза и определения физико-химических и биологических свойств новых комплексов ципрофлоксацина с металлов:

результаты рентгеноструктурного анализа комплексов состава $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{HL})_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Zn}(\text{HL})\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Cu}(\text{HL})_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $[\text{CdCl}_4](\text{HL})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Cd}(\text{HL})_2\text{Cl}_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ включены в Кембриджскую кристаллографическую базу данных (The Cambridge Structural Database, <https://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrievhg.html> CCDC 2123637, 2123638, 2039620, 2126697 и 2126702). Результаты дают возможность синтезировать и характеризировать новые подобные химические соединения;

внедрен в практику стимулятор КБС-1 на площадях фермерских хозяйств Кегейлийского района (справка Комитета по экологии и охране окружающей среды Республики Каракалпакстан от 2 декабря 2021 года № 02/18-2597). В результате использование КБС-1 дало возможность ускорить прорастание пшеницы на 2-3 дня, вегетацию на 10-15 дней, период созревания на 5-8 дней, повысить урожайность на 7-8% и повысить плодородие почвы;

кристаллографические данные синтезированных комплексных соединениях использованы для синтеза металлокомплексных соединений и определения их структуры и свойств в фундаментальном проекте ВА-ФА-F7-004 “Исследование влияния температуры на структуру металлокомплексов биологически активных соединений” (справка Академии наук Республики Узбекистан от 1 ноября 2021 года №4/1255-3007). В результате выявлены возможности получения новых комплексов, определено их пространственное строение и свойства.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были доложены и обсуждены на 13 научно-практических конференциях, в том числе на 4 международных и 9 Республиканских.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из них 4 научные статьи, в том числе 1 в Республиканском и 3 в международных журналах, рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертации доктора философии (PhD) Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объём диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновываются актуальность и необходимость диссертации, предложены цели и задачи, объекты и предметы исследования, обозначено ее соответствие приоритетам развития науки и техники Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследования, достоверность результатов, раскрыты научная и практическая значимость результатов диссертации, выводы о перспективах их внедрения в практику, сделаны выводы о перспективах внедрения в практику результатов исследований и приведены сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Комплексные соединения ципрофлоксацина с металлами**» дан подробный анализ литературы по синтезу ципрофлоксацина и комплексных соединений с его участием, молекулярному и кристаллическому строению, свойствам и биологической активности комплексов металлов и их физико-химическим свойствам.

Вторая глава диссертации «**Синтез и методы исследования комплексных соединений ципрофлоксацина**» посвящена объектам и методам исследования, изложены методы синтеза комплексных соединений

на основе ципрофлоксацина, а также освещены используемые методы: РСА, элементный анализ, ИК- и масс-спектрометрия, термический анализ и современные квантово-химические методы. Объясняется метод определения антимикробной активности полученных новых комплексов, а также метод теоретической оценки межмолекулярного взаимодействия металлокомплексов.

В третьей главе диссертации «**Молекулярно-кристаллическая структура и свойства комплексных соединений ципрофлоксацина**» рассмотрен анализ структуры и свойств синтезированных комплексов ципрофлоксацина с металлами, с использованием молекулярных и кристаллических структур, а также обсуждены результаты полученные методами ИК-, масс-, рамановской спектроскопии, термического анализа, определена биоактивность комплексов.

С целью синтеза новых комплексных соединений (НЛ) ципрофлоксацина, который в настоящее время широко используется в медицине в качестве антимикробного средства, было синтезировано 20 его комплексных соединений, выращены монокристаллы и определена молекулярная и кристаллическая структура с помощью РСА. Установлены составы новых синтезированных комплексов $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{HL})_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**1**), $[\text{Cu}(\text{HL})_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (**2**), $[\text{Zn}(\text{HL})\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**3**), $[\text{CdCl}_4](\text{HL})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**4**) и $[\text{Cd}(\text{HL})_2\text{Cl}_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (**5**), их кристаллическая структура, электронное строение лиганда и комплексов с помощью метода DFT, определены предпочтительные электрондонорные центры для координации с ионами 3d-металлов, электростатические потенциалы и биологическая активность.

Комплекс **1** содержит ионы $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$, SO_4^{2-} и $(\text{HL})^+$, а также молекулы воды, где $(\text{HL})^+$ протонированный ципрофлоксацин (рис-1, а). Ион Co^{2+} расположенный в оси второго порядка координирован с 6 молекулами воды, полиэдр которого принимает почти прямую октаэдрическую геометрию. Обнаружено, что все расстояния Co–O одинаковые [длины связи между 2,0610(3) – 2,0797(3)Å], с некоторым отклонением от идеального углов O–Co–O, которые соответствуют другим структурам, содержащим $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6]^{2+}$ ион. Молекула ципрофлоксацина протонирована за счет последнего атома азота пиперазинового фрагмента. Атом O2 карбоксильной группы образует водородную связь с O3 атомом карбонила (O2–H...O3), в результате чего исключено связывание этой части молекулы с металлом. В результате атом Co(II) координирован только молекулами воды, а с атомами НЛ молекулы непосредственно не связан. В структуре присутствуют сольватные молекулы воды, которые расположены между разными слоями и вовлечены в систему водородных связей (рис-1, б).

Кристаллическая структура **2** состоит из вытянутых тетрагональных бипирамидных молекул $[\text{Cu}(\text{HL})_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2]$, расположенных в кристаллографических центрах симметрии, и воды, расположенной во внешней сфере (рис. 2, а). В экваториальных плоскостях тетрагональных бипирамидов расположены 4 атома кислорода двух молекул НЛ (кето и

карбоксилат), а атомы кислорода двух гидроксильных групп этанола занимают апикальные положения бипирамиды.

Длина экваториальных связей Cu-O2 и Cu-O3 в комплексе составляют 1,931(3) и 1,927(3)Å соответственно, а длина аксиальных связей Cu-O1 находится на расстоянии 2,696(5)Å от фрагмента CuO4, его значительная длина обусловлена эффектом Яна-Теллера. В кристалле Н-связи типа O-H...O и N-H...O между молекулой H₂O и группами COO⁻ и NH₂ молекулы HL образуют одномерную бесконечную цепочку вдоль оси *b* (рис. 2, б).

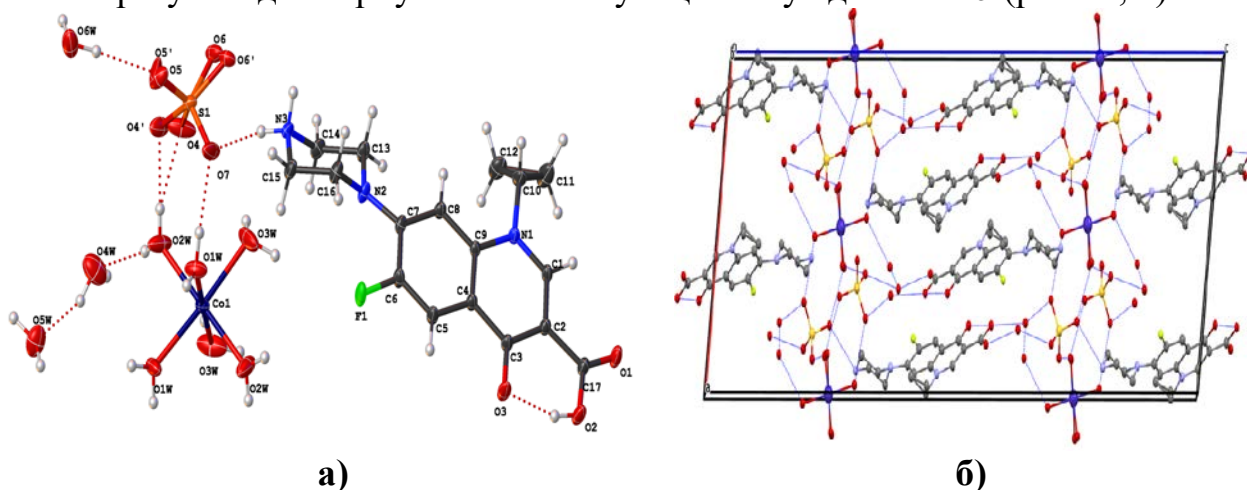


Рис. 1. Молекулярная структура комплекса 1 (а) и упаковка в кристаллической решетке (б), водородные связи показаны пунктирными линиями.

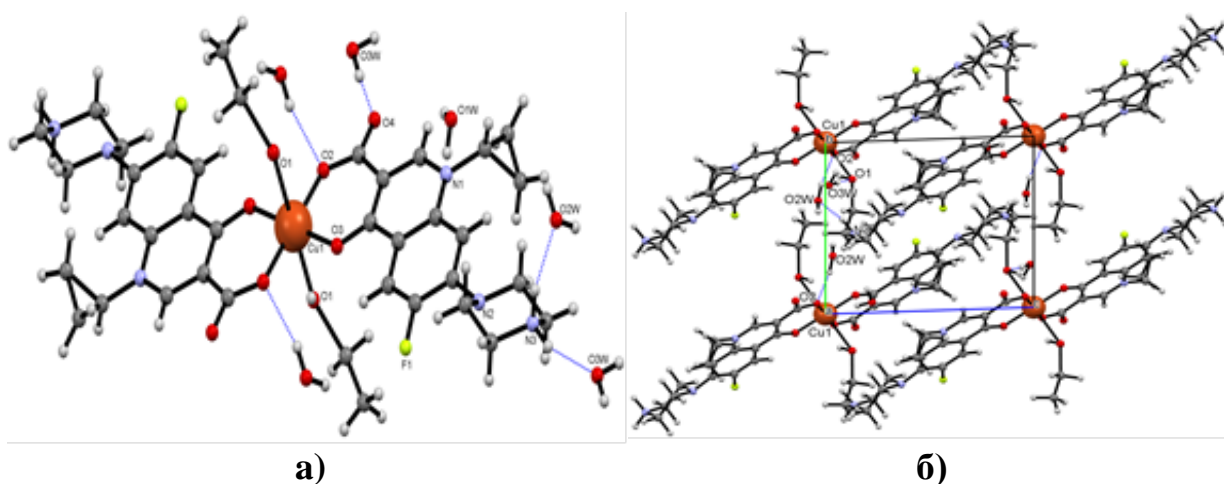


Рис. 2. Молекулярная структура комплекса 2 (а) и упаковка в кристаллической решетке (б), водородные связи показаны пунктирными линиями.

В кристалле (3) молекула ципрофлоксацина связана с ионом цинка кислородом O2 карбоксилатной группы и кислородом O3 хинолинового кольца. В результате образован шестичленный плоский цикл состоящий из атомов O2/C17/C2/C3/O3/Zn(II), кроме того, на атом Zn(II) соединены два атома хлора. Координационное число центрального атома равно 4, образует многогранник в форме тетраэдра (рис. 3, а).

В комплексе **3**, как и в **1** и **2**, есть два атома Н в молекуле НЛ, которые связываются с атомом N(3), образуя водородные связи в виде цвиттер иона, а также донора с молекулами воды (рис. 3, б).

Кристалл $[\text{CdCl}_4](\text{HL})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (**4**) является триклинным и принадлежит пространственной группе P-1. Элементарная ячейка состоит из двух структурных единиц. Асимметричная единица состоит из двух катионов НЛ, одного аниона CdCl_4^{2-} и двух молекул воды. Известно, что электронная конфигурация кадмия (Cd) $4d^{10}5s^2$.

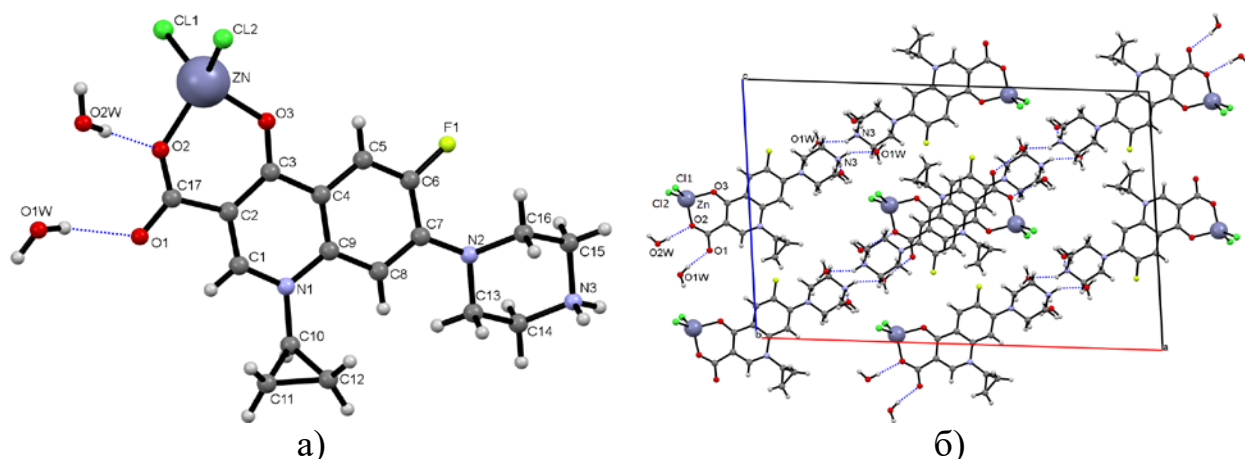


Рис. 3. Молекулярная структура комплекса 3 (а) и упаковка в кристаллической решетке (б), водородные связи показаны пунктирными линиями.

В комплексе **4** атомы Cd образуют четыре компланарные (dsp^2) связи Cd–Cl, длина которых составляет от 2424(3) до 2463(2)Å. Угол между двумя соседними хлоридами Cl–Cd–Cl отклоняется от 109° , [Cl2–Cd1–Cl3 - $103,05(10)$; Cl2–Cd1–Cl4 - $111,68^\circ(11)$; Cl3–Cd1–Cl4 - $112,30^\circ(10)$; Cl1–Cd1–Cl3 - $114,72^\circ(9)$; Cl1–Cd1–Cl4 - $101,24^\circ(8)$; Cl1–Cd1–Cl2 - $114,24^\circ(10)$], что указывает на то, что Cd окружен искаженным тетраэдром со средним значением двух больших углов Cl–Cd–Cl, равным $114,48^\circ$.

Центральный атом Cd(II) не взаимодействует напрямую с молекулой CfH. Молекулярная структура состоит из анионов $[\text{CdCl}_4]^{2-}$, катионов $(\text{HL})_2^+$ и молекул воды в тетрагональной структуре, соединенных водородной связью (рис. 4, 5).

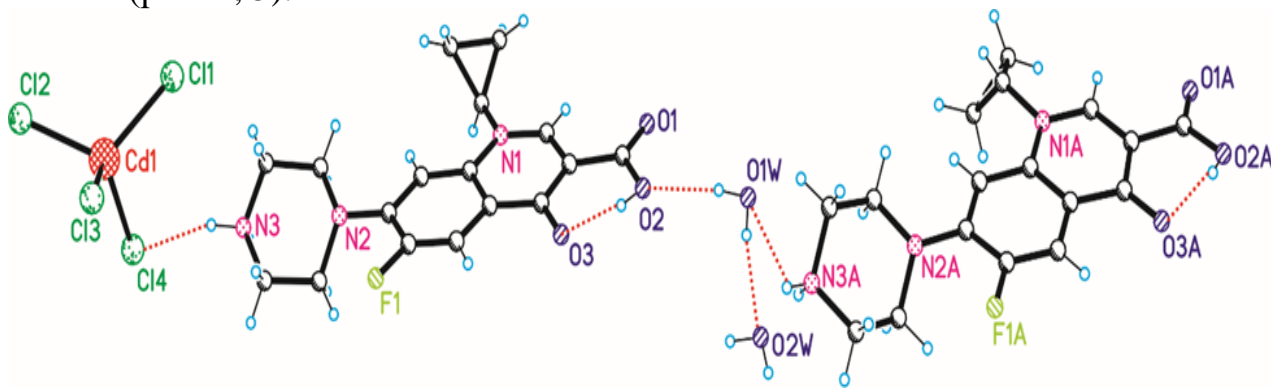


Рис. 4. Молекулярная структура комплекса 4 и нумерация атомов

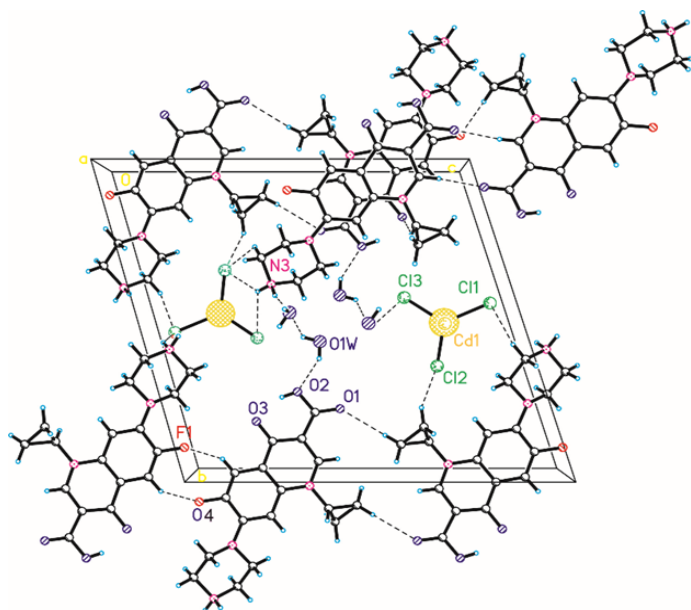


Рис. 5. Кристаллическая структура комплекса

Кристаллическая структура [Cd(HL)₂Cl₂]·3H₂O (**5**) состоит из единиц [Cd(CfH)₂Cl₂] и некоординированных молекул воды (рис. 6). Как в комплексах **1-4**, в молекуле ципрофлоксацина имеется два атома Н соединенные с N(3) атомом, имеющий форму цвиттер иона, а также образовавшие водородную связь с молекулами воды в качестве донора. Длины связи карбоксилатов O1–C17 и O2–C17 1,183(3) и 1,289(3)Å, соответственно, подтверждают существование молекулы ципрофлоксацина в этой форме. Ион металла связан с двумя бидентатными лигандами ципрофлоксацина. При этом они соединяются через один атом кислорода карбоксильной группы и экзоциклическим атомом кислорода карбонила. Координационная сфера октаэдра заполняется двумя атомами хлора, в результате которого образуется хромофор Cd–O–Cl. Расстояние Cd–Cl немного больше экваториального расстояния Cd–O, что означает, что геометрия октаэдра немного вытянута. В комплексе **5** молекула HL, существующая в виде цвиттер-иона, образует в качестве донора водородные связи с молекулами воды (рис. 6), с участием двух атомов водорода N(3). Расстояния близко расположенных карбоксилатов O1–C17 и O2–C17, 1,183(3) и 1,289(3), соответственно, что приводит к существованию молекулы ципрофлоксацина в такой кристаллической форме.

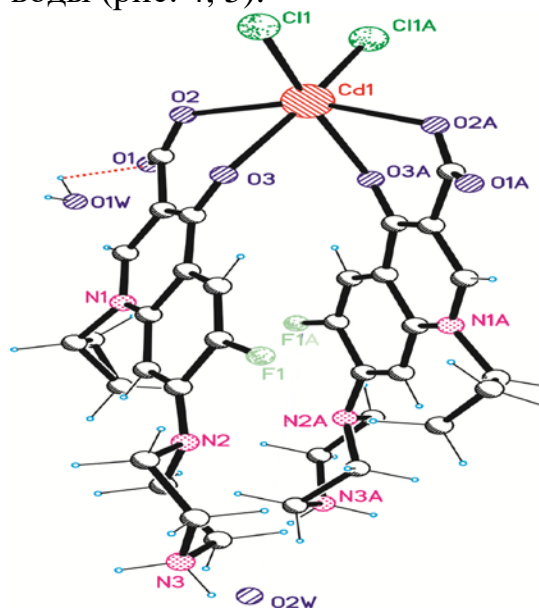


Рис. 6. Молекулярная структура комплекса 5

ИК-спектры синтезированных комплексных соединений биометаллов с ципрофлоксацином были сняты для выяснения свойств связывания координационных центров лигандов с центральным атомом (рис. 7, 8). В ИК-спектре ципрофлоксацина имеются следующие характеристические полосы поглощения: OH (3441 cm^{-1}), C=O ($1720, 1625\text{ cm}^{-1}$), C-N (1271 cm^{-1}). Установлено, что полоса поглощения C4=O группы наблюдается в области более высоких частот, чем полосы поглощения C=O карбоксильной (COOH) группы.

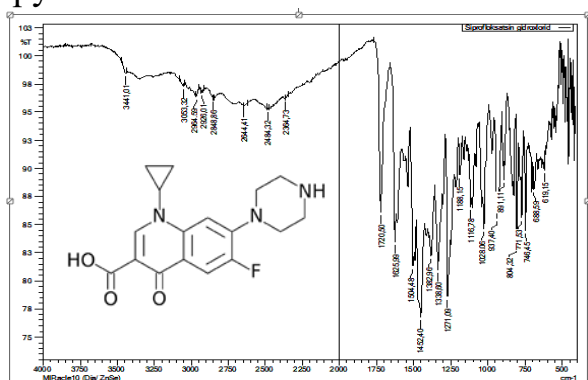


Рис. 7. ИК-спектр лиганда $C_{17}H_{18}FN_3O_3$

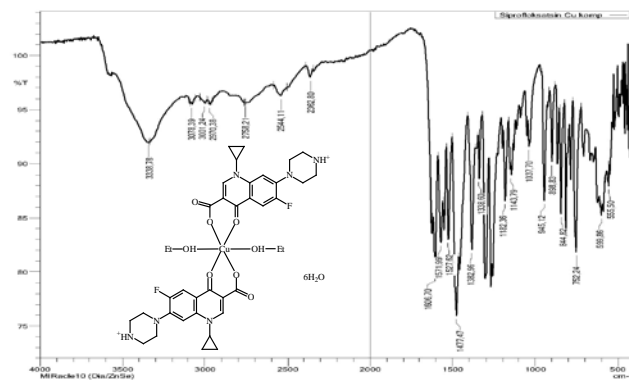


Рис. 8. ИК-спектр комплекса $[Cu(HL)_2(EtOH)_2] \cdot 6H_2O$

При сравнении ИК-спектров HL и их металлокомплексов с хлоридами, сульфатами и ацетатами, можно прийти к выводу, что валентные колебания полос поглощения кольцевой C=O связи подвергается резкому изменению. Анализ ИК-спектра полученного на основе ацетата меди и ципрофлоксацина гидрохлорида (смещение полос C=O группы от 1720 cm^{-1} до 1606 cm^{-1}) дает возможность утверждать, что их взаимодействие приводит к образованию нового комплекса состава $[Cu(HL)_2(EtOH)_2] \cdot 6H_2O$.

Получить информацию о связи М-О сложнее из-за высокого отношения шум-сигнал в диапазоне $400-500\text{ cm}^{-1}$ ИК-спектров комплексов. С учетом этого получен спектр Раман комплекса 2, полученный при взаимодействии гидрохлорида ципрофлоксацина и ацетата меди (II). (Рис. 9). В спектре Раман комплекса 2 вместо полос поглощения групп C=O (1705 cm^{-1} и 1622 cm^{-1}) в HL наблюдается новая линия при 1626 cm^{-1} и линия специфичная для группы Cu-O колебания наблюдались в области 492 cm^{-1} .

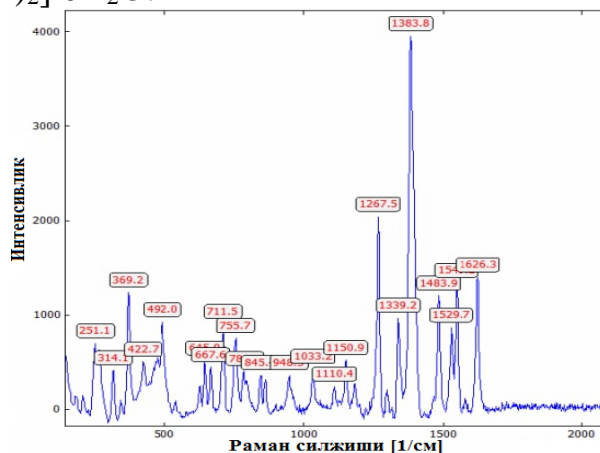


Рис. 9. Раман спектр комплекса 2

На рис. 10 и 11 представлены результаты количественного определения относительной молекулярной массы и состава комплекса 2 методом масс-спектрометрии.

В ESI-MS спектре комплексного соединения $[\text{Cu}(\text{HL})_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ наблюдались два значения комплексных ионов: $[[\text{Cu}(\text{HL})_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2] + \text{H}]^+$ и $[[\text{Cu}(\text{HL})_2]^+]$. В масс-спектре комплексного соединения выявлен ион $[\text{M}^+]$ с m/z 925, а также ионы с m/z 817 и 725 (рис. 12), которые соответствуют фрагментам данного комплекса. Самый интенсивный пик в спектре является HL^+ ($m/z = 725$). Разложение M^+ сначала приводит к деградации одного ацетатного иона в комплексе, в результате чего образуется стабильный ион с $m/z = 817$. А затем наблюдалось отщепление двух молекул лиганда из состава комплексного соединения, что также приводит к образованию стабильного иона с $m/z = 725$.

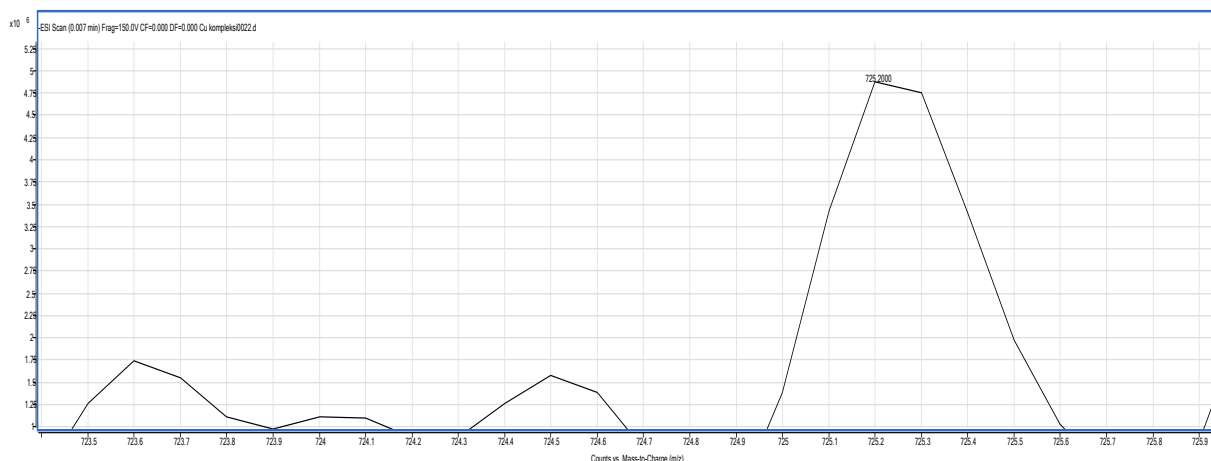


Рис. 10. Масс-спектр $[\text{Cu}(\text{HL})_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

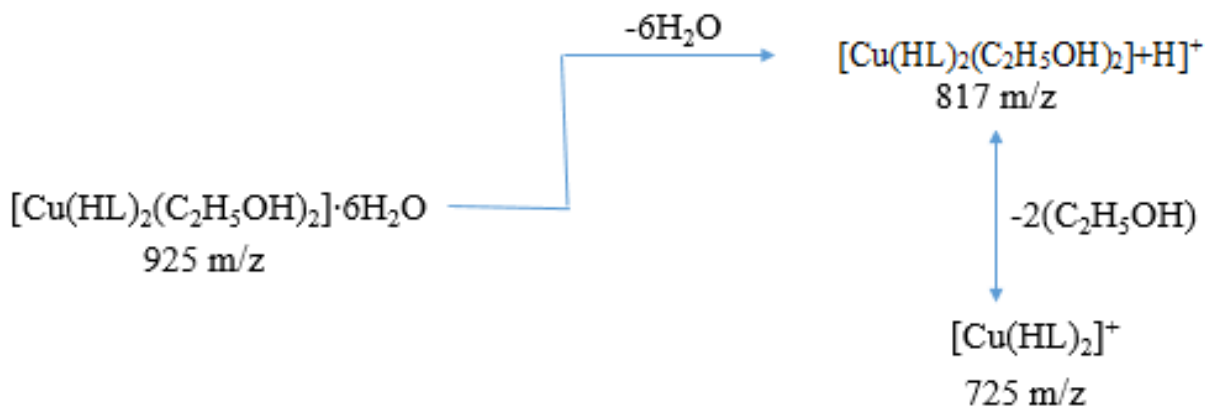


Рис. 11. Фрагментация комплекса $[\text{Cu}(\text{HL})_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$

Результаты масс-спектрометрических исследований с ионизацией в электрическом поле комплексов **1** и **2** соответствуют структурам полученных на основе РСА, элементного, ДСК, ИК- и Раман спектров. Результаты полученные с применением ионизирующего масс-спектрометра могут быть использованы для выяснения структур и типа координации лигандов в комплексе.

Были проведены ДСК исследования для изучения структурных характеристик полученных комплексных соединений **1-5**. Анализ ДСК комплексов показывает, что термическое разложение органической части всех соединений начинается от 75°C и заканчивается при 370°C . Этот процесс

в ДСК кривых выражается эндо- и экзо- эффектами характеризующими разрушение прежних химических связей и образование новых (рис. 12, а, б).

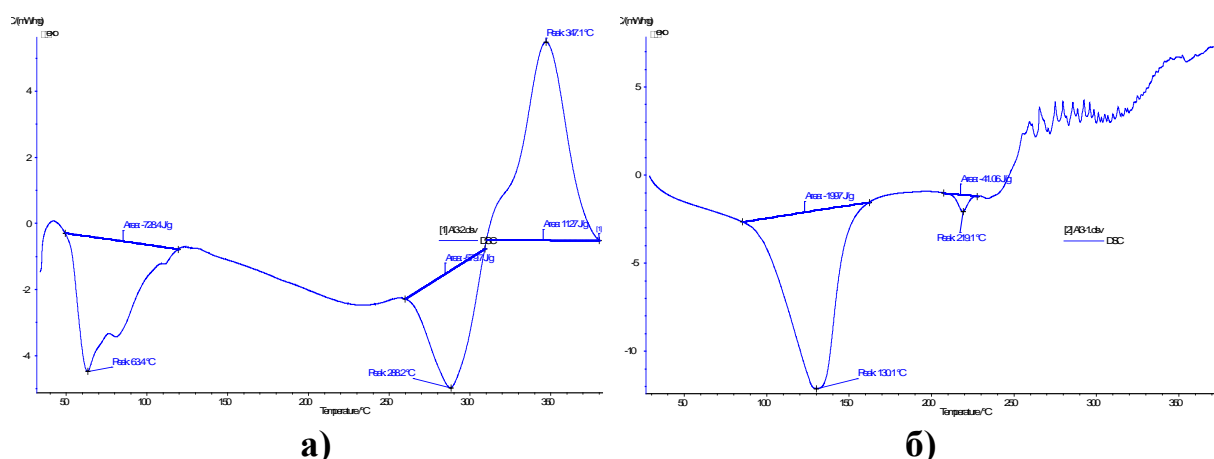


Рис. 12. ДСК анализ комплексов $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{HL})_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (а) и $[\text{Cu}(\text{HL})_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (б)

Обобщение результатов термического анализа для всех комплексных соединений показывает, что термическое разложение этих комплексов является одинаковым и ступенчатым процессом разложения соли с одновременным сгоранием органической части молекулы, окислением продуктов разложения и образованием оксидов металлов. Установлено, что эндотермический эффект выше 105°C соответствует разложению кристаллизационной воды и в зависимости от соответствующих катионов металлов термостабильность снижается в ряду $\text{Co}(\text{II}) > \text{Cu}(\text{II}) > \text{Zn} > \text{Cd}$.

На основании анализа результатов исследования установлено, что вода находится во внешней сфере комплексных соединений, а комплексные соединения, синтезированные на основе ципрофлоксацина, существуют в форме кристаллогидратов.

Антибактериальные свойства ципрофлоксацина и синтезированных новых комплексов **1-3** были испытаны в лаборатории “Коллекции микроорганизмов” Института микробиологии АН РУз.

In vitro эксперименты проводились с привлечением штаммов *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*. Результаты тестов приведены в таблице 1.

По результатам антибактериальная активность соединений изменяется согласно следующему ряду в зависимости от их состава и строения: $\text{HL} < [\text{Zn}(\text{HL})\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O} < [\text{Cu}(\text{HL})_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O} < [\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{HL})_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (для *Bacillus subtilis*), $\text{HL} < [\text{Zn}(\text{HL})\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O} < [\text{Cu}(\text{HL})_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O} < [\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{HL})_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (для *Escherichia coli*). Только комплекс $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{HL})_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ проявил активность по отношению штамму *Staphylococcus aureus*. Выявлено, что металлокомплексы проявляют относительно высокую активность по отношению к индивидуальному HL лиганду.

Также агрохимическая эффективность комплексного соединения $[\text{Cu}(\text{HL})_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (КБС-1) ускорила прорастание пшеницы на 2-3 дня, вегетацию на 10-15 дней. В результате применения стимулятора КБС-1 на 1 га низкоурожайного хозяйства «Аббаз Кыпшак» Кегейлийского района установлено, что период созревания сокращается до 5–8 дней, повышается урожайность и плодородие почвы на 7–8%. Стимулирующие свойства применяемого препарата проверены на вредных микроорганизмах в почве (*почвенные вредоносные микроорганизмы обрабатывали 0,025% водным раствором препарата*).

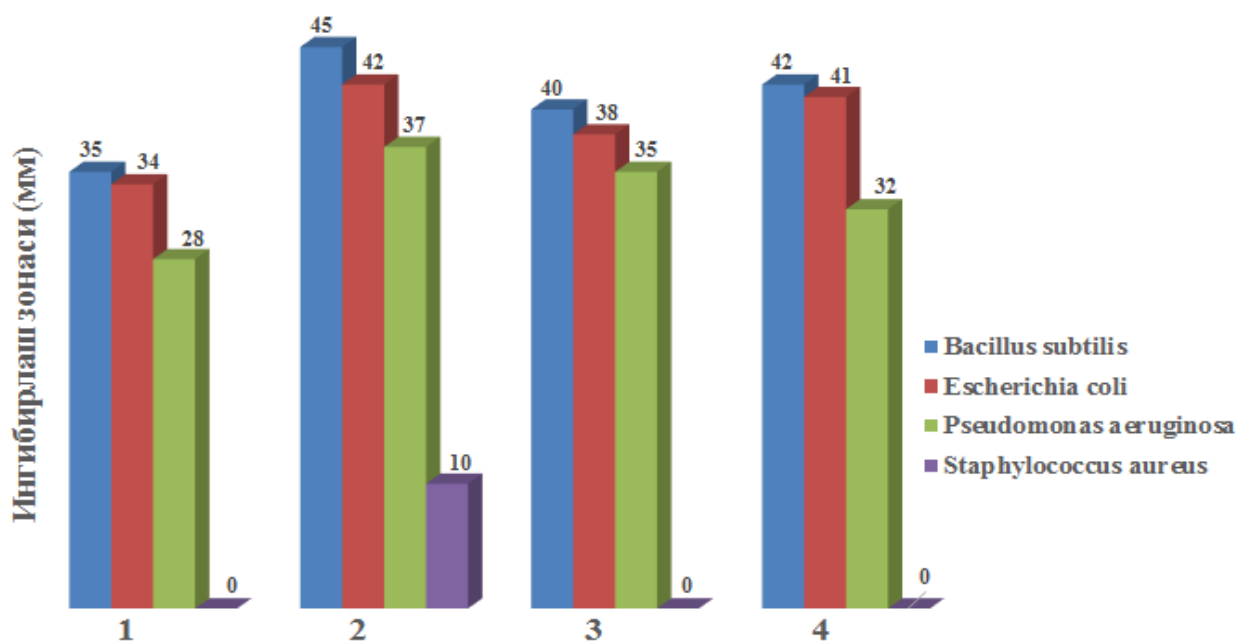


Рис. 13. Антибактериальная активность комплексных образцов в отношении микроорганизмов (1-HL; 2- $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{HL})_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$; 3- $[\text{Zn}(\text{HL})\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$; 4- $[\text{Cu}(\text{HL})_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$).

Экономическая эффективность, полученная при использовании стимулятора КБС-1 для повышения плодородия почвы на 1 га земли, составила 1 500 000 сум.

Так, как металлокомплексы проявляют более высокую активность, чем лиганд, поэтому было рекомендовано проведение исследований по получению металлокомплексов существующих лекарственных веществ для создания антимикробных препаратов.

В четвертой главе диссертации «Современные квантово-химические расчеты ципрофлоксацина и его комплексов» приведены результаты квантово-химических расчетов ципрофлоксацина и его комплексных соединений. Проведен анализ поверхности Хиршфельда, рассчитаны энергетические и геометрические параметры, а также проведены теоретические расчеты реакционной способности. Все полученные научные результаты обсуждены.

Анализ поверхности Хиршфельда для характеристики межмолекулярных взаимодействий в комплексе **1** показал, что эффекты $\text{H}\cdots\text{H}$ и $\text{O}\cdots\text{H}/\text{O}\cdots\text{H}$ вносят вклад в кристаллизацию 40,5% и 34,7%, соответственно. (рис. 14, 15). Кроме того, процентные доли других слабых взаимодействий составляют: $\text{C}\cdots\text{C}/\text{C}\cdots\text{C}$ 6,9 %, $\text{H}\cdots\text{F}/\text{F}\cdots\text{H}$ 6,4 %, $\text{H}\cdots\text{C}/\text{C}\cdots\text{H}$ 5,4%, $\text{C}\cdots\text{O}/\text{O}\cdots\text{C}$ 3,4%, $\text{N}\cdots\text{C}/\text{C}\cdots\text{N}$ 1,2%, $\text{O}\cdots\text{F}/\text{F}\cdots\text{O}$ 0,7%.

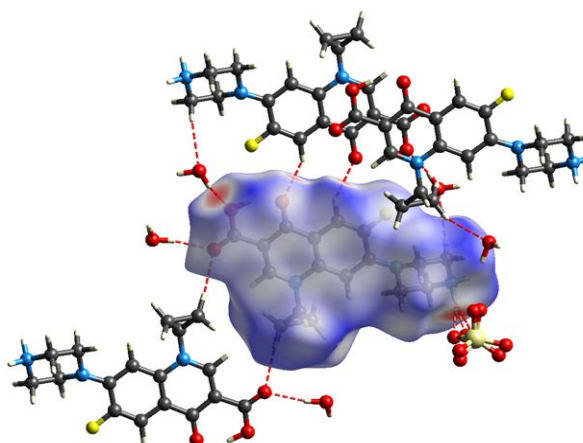


Рис. 14. Поверхность Хиршфельда для **1. Водородные связи показаны пунктирными линиями.**

Как показано на рисунке 15, было обнаружено, что несвязанные специфические взаимодействия вносят значительный вклад в общий параметр, и было показано, что $(\text{HL})^+$ катионы могут быть связаны различными способами.

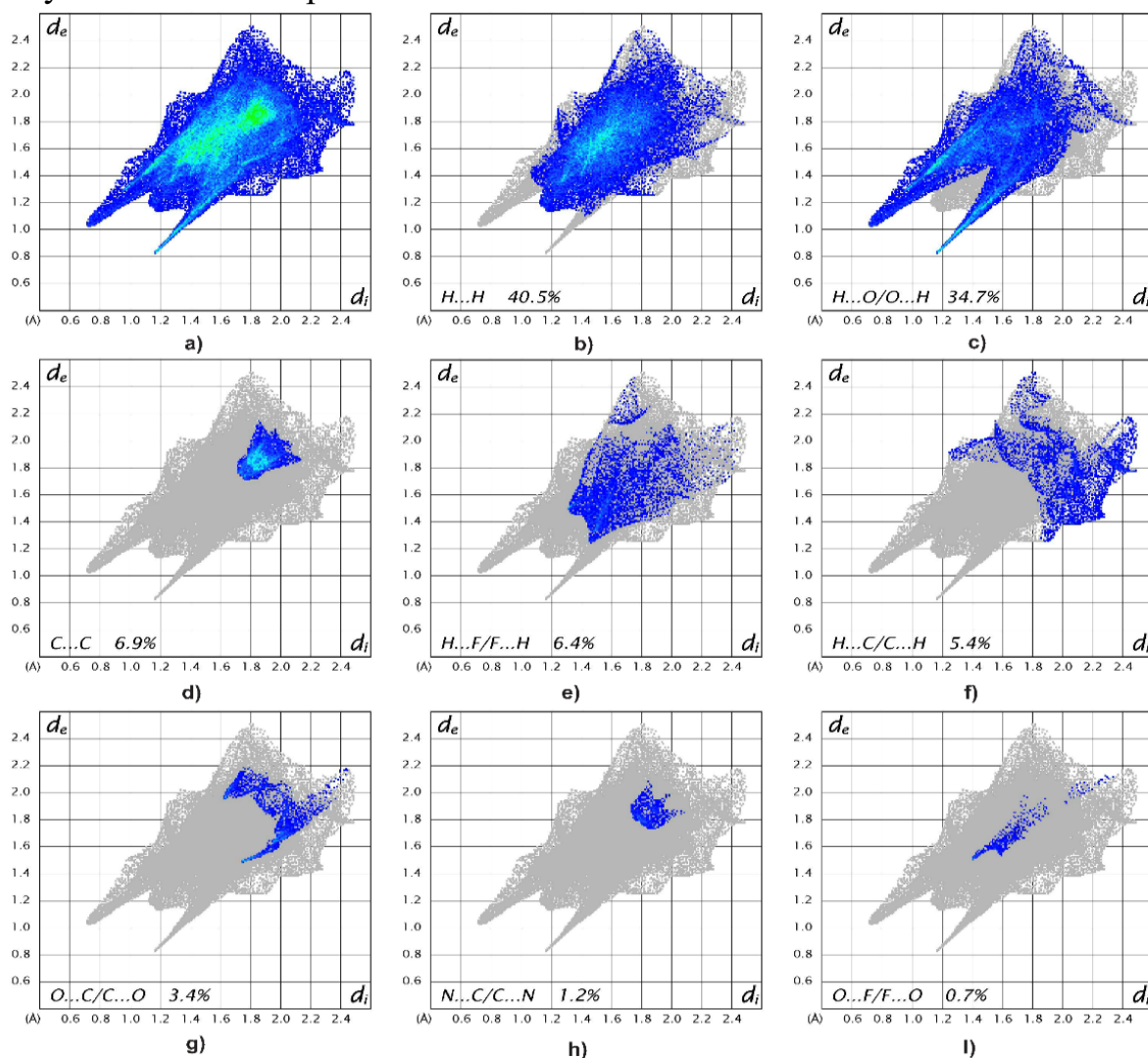


Рис. 15. Двумерная поверхность отпечатков пальцев относительных вкладов поверхностных взаимодействий Хиршфельда молекулы комплекса **1.**

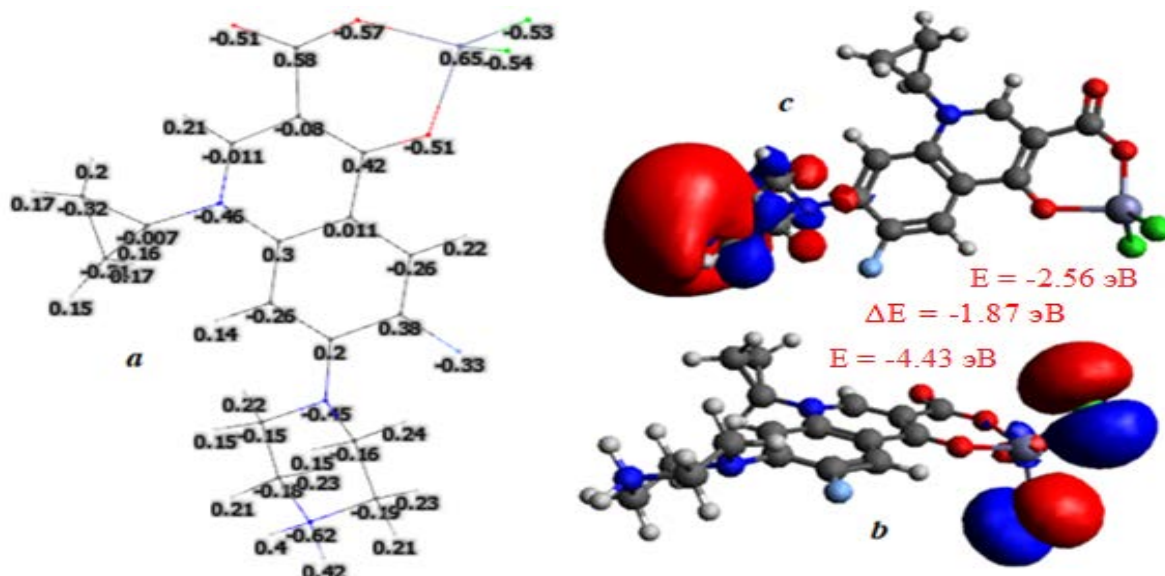


Рис. 16. Общая электронная плотность атомов комплекса 3 (a), высшей заполненной (b), а также нижней свободной (c) молекулярных орбиталей

Большой положительный заряд также локализован в атомах Н наиболее подвижного четвертичного атома азота в комплексе (рис. 16). Анализ граничных молекулярных орбиталей, то есть высшая занятая (ВЗМО) и низшая вакантная (НВМО) молекулярных орбиталей, играет важную роль во взаимодействиях с «орбитальным контролем». В результате расчетов было установлено, что энергия ВЗМО намного выше и в основном локализована в атомах хлора. В результате присутствия электроноакцепторного четвертичного атома азота в пиперазиновом кольце комплекса и, следовательно, подвижных атомов водорода, уровень НВМО оказался значительно ниже, чем у молекулы HL и энергетического барьера (ΔE , эВ) также было значительно сокращено.

Анализ ЭСП показал, что самый большой максимум (электронодефицитное поле) расположен вокруг четвертичного атома азота, а самый большой минимум - вокруг атомов хлора (рис. 17).

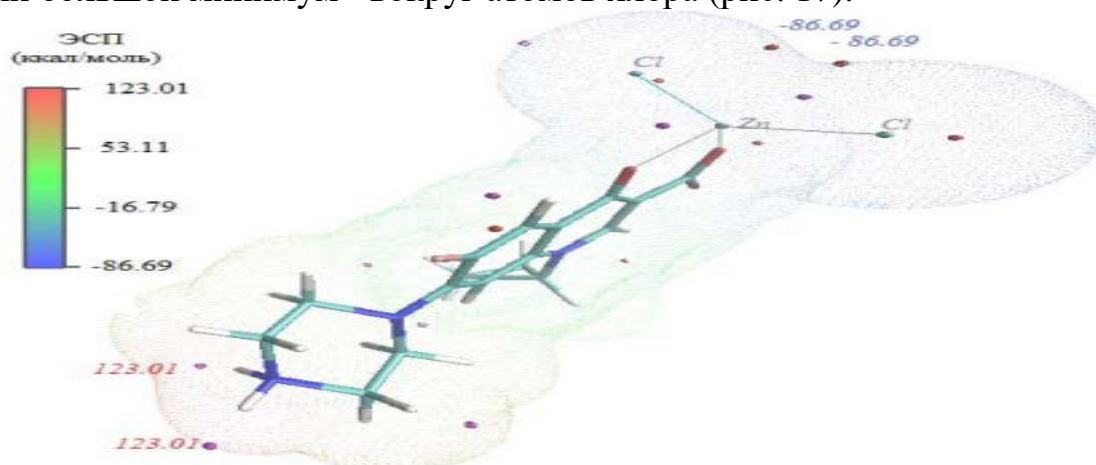


Рис. 17. Минимальные и максимальные уровни электростатического потенциала комплекса $[Zn(HL)Cl_2] \cdot 2H_2O$. Положительная часть представляет собой максимум, отрицательная часть представляет собой минимум

В расчетах методом DFT с учетом влияния растворителей наблюдалось резкое увеличение дипольного момента ципрофлоксацина и $[\text{Zn}(\text{HL})\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ комплекса по отношению к газовой фазе. На основании анализов предложены структуры синтезированных соединений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Впервые получен монокристаллы 20 новых комплексных соединений в соотношении 1:1 и 1:2 Me: HL ципрофлоксацина с катионами металлов Co(II), Cu(II), Zn и Cd, состав, энергетическая, молекулярная и кристаллическая структуры комплексов определены с помощью РСА, а комплексы $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{HL})_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Cu}(\text{HL})_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Zn}(\text{HL})\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $[\text{CdCl}_4](\text{HL})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ и $[\text{Cd}(\text{HL})_2\text{Cl}_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ помещены в Кембриджскую кристаллографическую базу данных.
2. Состав, строение и свойства ципрофлоксацина и комплексов определены с помощью рентгеноструктурного, элементного, дифференциального сканирующего калориметра, масс-спектрометрии, ИК-, Рамановского спектроскопического анализа, $[\text{Zn}(\text{HL})\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $[\text{CdCl}_4](\text{HL})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ являются тетраэдрическими, а $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{HL})_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Cu}(\text{HL})_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Cd}(\text{HL})_2\text{Cl}_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ показали образование полиэдрических металлокомплексных соединений с октаэдрической структурой.
3. При ДСК-анализе комплексов термическое разложение органической части всех соединений наблюдалось в интервале температур от 75°C до 370°C . Разложения кристаллизационной воды наблюдалось при эндотермическом эффекте выше 105°C и в зависимости от соответствующих катионов металлов термостабильность объяснялась снижением порядка $\text{Co}(\text{II}) > \text{Cu}(\text{II}) > \text{Zn} > \text{Cd}$.
4. В связи со стереохимическими и электронными эффектами, а также эффектом Яна-Теллера, в $[\text{Cu}(\text{HL})_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ было предложено формировать гибридационный комплекс sp^3d^2 с координационным числом шесть вытянутой октаэдрической структуры за счет удлинения связей металл-этанол.
5. Электронное строение лиганда ципрофлоксацина и комплексных соединений изучены с помощью пакета программ ORCA 4.2 методом DFT, на основе теоретических параметров определены электронодонорные и электроноакцепторные центры, ЭСП анализ комплекса $[\text{Zn}(\text{HL})\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ показал, что самый высокий максимум (электронодефицитное пространство) находится вблизи четвертичного атома азота, а самый высокий минимум у атомов хлора.
6. По результатам анализа поверхности комплексов по Хиршфельду (Hirshfeld), выяснилось что, основные доли в межмолекулярных взаимодействиях соответствуют взаимодействиям между атомами $\text{H} \cdots \text{H}$ (31.0-40.5%) и $\text{O} \cdots \text{H}/\text{O} \cdots \text{H}$ (22.2-34.7%), при этом общая площадь поверхности и объем наибольшие у комплекса $[\text{Cd}(\text{HL})_2\text{Cl}_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$,

$S=369.07 \text{ \AA}^2$ и $V=421.08 \text{ \AA}^3$ соответственно, а наименьшие значения у комплекса $[\text{Cu}(\text{HL})_2(\text{EtOH})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $S= 319.46 \text{ \AA}^2$ и $V= 348.67 \text{ \AA}^3$ соответственно.

7. Установлено, что однокислотные и смешанные хелатные комплексы ципрофлоксацина с биометаллами $\text{Co}(\text{II})$, $\text{Cu}(\text{II})$, $\text{Zn}(\text{II})$ как $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{HL})_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Cu}(\text{HL})_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Zn}(\text{HL})\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ проявляют высокую антимикробную активность по отношению к HL и препарат, приготовленный на основе комплекса КБС-1 рекомендован как эффективный стимулятор, повышающий плодородие почвы и урожай пшеницы.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES
DSc.03/30.12.2019.K.01.03 AT NATIONAL UNIVERSITY UZBEKISTAN**

KARAKALPAK STATE UNIVERSITY

KUDIYAROVA AYGUL

**SYNTHESIS, STRUCTURE AND PROPERTIES OF COMPLEX
COMPOUNDS OF CIPROFLOXACIN**

02.00.01 – Inorganic Chemistry

02.00.04 – Physical Chemistry

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

Tashkent – 2022

The title of the dissertation of Doctor of Philosophy (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration number of B2021.1.PhD/K359.

The dissertation has been carried out in the Karakalpak State University.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) is available online of Scientific council www.ik-kimyo.nuu.uz and on the website of «ZiyoNET» information - educational portal www.ziynet.uz.

Scientific supervisor: **Ibragimov Aziz**
Doctor of Chemical Sciences

Ashurov Jamshid
Doctor of Chemical Sciences, Professor

Official opponents: **Daminova Shahlo**
Doctor of Chemical Sciences,

Adizov Shakhobiddin
PhD on Chemical science

Leading organization: **Tashkent Pharmaceutical Institute**

The defense of the dissertation will take place on «3» 03 2022 at «16» at the meeting of Scientific Council DSc 03/30.12.2019.K.01.03 at the National University of Uzbekistan. (Address: 100174, Tashkent, Universitet str, 4. Ph.:(99871)227-12-24, fax: (99871)246-53-21; (99871)246-02-24, e-mail:chem0102@mail.ru).

The dissertation can be reviewed at the Information and Resource Center of the National University of Uzbekistan (registered number 21). (Address:100174, Tashkent, Universitet str., 4. Ph.:(99871)227-12-24, fax: (99871)246-53-21; (99871)246-02-24, e-mail:chem0102@mail.ru).

The abstract of the dissertation has been distributed on «16» 02 2022 year.

(protokol at the registr №. 8 dated «15» 02 2022 year).



Z. Smanova
Chairman of Scientific Council for
awarding of scientific degrees,
Doctor of Chemical Sciences, Professor

D. Gafurova
Scientific Secretary of Scientific Council
on awarding of scientific degrees,
Doctor of Chemical Science, Professor

Sh. Kadirova
Chairman of the Scientific Seminar
Council for awarding of scientific degrees,
Doctor of Chemical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of doctor of philosophy PhD thesis)

The aim of the research work is the synthesis, establishment structure and properties of metal complex compounds of ciprofloxacin with metals Co(II), Cu(II), Zn(II), and Cd(II).

The objects of the research work are ciprofloxacin and its complex compounds with metal salts Co(II), Cu(II), Zn, Cd.

The scientific novelty of the research work is in follows:

for the first time, 20 new complex compounds of ciprofloxacin with metal cations Co(II), Cu(II), Zn and Cd with the composition M:HL 1:1 and 1:2 were synthesized.

the composition, structure and physicochemical properties of ciprofloxacin and its complexes were determined by X-ray diffraction analysis, DSC, elemental, mass spectrometric, IR, Raman spectroscopic analysis with the formation of tetrahedral and octahedral polyhedral metal complexes.

quatochemical methods have been used to identify electron donor and electron acceptor centers, and it has also been established that the maximum electrostatic potential in complex $[\text{Zn}(\text{HL})\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ is at the quaternary nitrogen atom, and the minimum is at the chlorine atom.

with analyzing the surface according to Hirschfeld, the effects of $\text{H} \cdots \text{H}$ and $\text{O} \cdots \text{H}/\text{O} \cdots \text{H}$ were observed and the energies of intermolecular interactions were described.

In $[\text{Cu}(\text{HL})_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, with the elongation of metal-ethanol bonds due to stereochemical and electronic effects, as well as the Jahn-Teller effect, a complex with a coordination number of six copper ions with sp^3d^2 hybridization in an elongated octahedral structure was determined.

Implementation of the research results. Based on scientific results on the synthesis and determination of physicochemical and biological properties of new biologically active metal complex compounds of ciprofloxacin from biometals:

XRD results for complex compounds with the composition $[\text{Cu}(\text{HL})_2(\text{C}_2\text{H}_5\text{OH})_2] \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Zn}(\text{HL})\text{Cl}_2] \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $[\text{CdCl}_4](\text{HL})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Cd}(\text{HL})_2\text{Cl}_2] \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, $[\text{Co}(\text{H}_2\text{O})_6](\text{HL})_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ entered into the Cambridge Structural Database (<https://www.ccdc.cam.ac.uk/conts/retrievihg.html> CCDC 2123637, 2123638, 2039620, 2126697, and 2126702). The results make it possible to synthesize and characterize new similar chemical compounds.

the BS-1 stimulator was introduced in practice on the areas of farms The KBS-1 stimulator was introduced in practice on the areas of farms in the Kegeili region (Certificate of the Committee on Ecology and Environmental Protection of the Republic of Karakalpakstan No. 02/18-2597 dated December 02, 2021). The results made it possible to accelerate wheat germination by 2-3 days, vegetation by 10-15 days, ripening period by 5-8 days, increase yield by 7-8% and increase soil fertility;

The synthesised complexes were used in the fundamental grant BA-FA-F7-004 "Investigation of the effect of temperature on the structure of metal complexes of biologically active compounds" to the synthesis of metal-complex compounds, to determine their structure and properties (Certificate of the Academy of Sciences of RUz No. 4/1255-3007 dated November 1, 2021). As a result, the possibilities of obtaining new complexes, determining their spatial structure and properties were revealed.

The structure and volume of the thesis. The structure of the dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusion, a list of used literature and supplement. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLICATIONS

I бўлим (I часть; part I)

1. Kudiyarova A.D., Ashurov J.M., Ibragimov A.B., Sabirov V.Kh., Ibragimov B.T. Synthesis, crystal structure and Hirshfeld surface analysis of ciprofloxacinium tetrachlorocadmium dehydrate // Chemical Data Collections – 2021, <https://doi.org/10.1016/j.cdc.2020.100633>. (Scopus. IF-1.9).

2. Kudiyarova A.D., Eshimbetov A.G., Ashurov J.M., Khodjaniyazov K.U., Ibragimov B.T. DFT study of rotary barriers of ciprofloxacin molecule fragments and formation of a complex with zinc(II) // Norwegian Journal of development of the International Science. –2021. –№61. –P.17-23. doi:10.24412/3453-9875-2021-61-17-23. (SJIF. IF-5,02).

3. Kudiyarova A.D., Ashurov J.M., Ibragimov A.B., Sabirov V.K., Khodjaniyazov K.U. Crystal structure of the ciprofloxacin ionic complex with the cobalt (II) // Узбекский химический журнал. –2021. –№2. –P.64-69 (02.00.00. №6).

4. Kudiyarova A.D., Ibragimov A.B., Ashurov J.M., Eshimbetov A.G., Theoretical study of the electronic structure of the complex $[Zn(CIP)Cl_2] \cdot 2H_2O$ obtained by the interaction of ciprofloxacin and zinc sulfate // International Scientific Journal Theoretical Applied Science.–2021.–V.10(102).–P.959-963. Doi: <https://dx.doi.org/10.15863/TAS>. (SJIF. IF-7,18).

II бўлим (II часть; part II)

5. Kudiyarova A.D., Ashurov J.M., Ibragimov B.T. Crystal structure of Cd(II) ciprofloxacin complex // XXI асп – Интеллектуал ёшлар асри мавзусидаги Республика илмий-амалий конференцияси. 29 март. –2019. –Тошкент. –С. 246.

6. Kudiyarova A.D., Ashurov J.M., Ibragimov B.T. Crystal structure of ciprofloxacinium tetrachlorocadmium dehydrate // XXI асп – Интеллектуал ёшлар асри мавзусидаги Республика илмий-амалий конференцияси. 29 март, - 2019. - Тошкент. –С. 247.

7. Torambetov B.S., Kudiyarova A.D., Ashurov J.M., Ibragimov B.T. Crystal structure of ciprofloxacinium tetrachlorocadmium dehydrate // XVI Международной конференции «Спектроскопия координационных соединений». Россия. Кубанский государственный университет, г. Краснодар, 16-21 сентября. –2019. –P. 236-237.

8. Kudiyarova A.D., Ibragimov A.B., Ashurov J.M. The synthesis and structure of the new supramolecular metal complexes on the base of ciprofloxacin// Кимё ва товарлар кимёси муаммолари ва истиқболлари мавзусидаги VI - республика илмий-амалий конференция материаллари. Андижан 18-19 сентябрь. –2019. – P. 159-160.

9. Kudiyarova A.D., Ashurov J.M., Ibragimov B.T., Molecular and crystal structures of $(CfH)[Co(H_2O)_6]0.5SO_4 \cdot 3H_2O$ (CfHlrofloxacin) // “Қорақалпоғистон республикасида кимё, Кимёвий технология, нефт-газ ва енгил саноат соҳалари ривожининг долзарб муаммолари” мавзусидаги Республика илмий-амалий конференция материаллари тўплами. Нукус, –24 май, – 2019. – Р. 27-28.

10. Кудиярова А.Д., Ашуров Ж.М., Ибрагимов А.Б. Синтез и строение новых супрамолекулярных и металлокомплексов на основе ципрофлоксацина// Функционал полимерлар фанининг замонавий ҳолати ва истиқболлари мавзусидаги, Профессор-ўқитувчилар ва ёш олимларнинг илмий-амалий анжумани материаллари. Тошкент. –2020. –С.149.

11. Kudiyarova A.D., Ashurov J.M., Ziyaev M., Xudoyberganov O.I., Ibragimov B.T. Molecular and crystal structures of $(CfH)_2[CdCl_4] \cdot 2H_2O$ (CfHlrofloxacin) // Биоорганик кимё фани муаммолари IX-республика ёш кимёгарлар конференцияси материаллари III том. Тошкент. 26-27 апрель, – 2019. –Р. 201-202.

12. Kudiyarova A.D., Ashurov J.M., Ibragimov A.B., Mengnorov I.J., Sabirov V.Kh. Molecular structure and Hirshfeld surface analysis of the ciprofloxacin ionic complex with the cobalt sulfate // “Қорақалпоғистон республикасида кимё ва кимёвий технология соҳалари ривожининг долзарб муаммолари” мавзусидаги Республика илмий-амалий конференция материаллари тўплами, Нукус, 24 март, –2021. –Р.39-40.

13. Kudiyarova A.D., Eshimbetov A.G., Ashurov J.M., Khodjanliyazov K.U., Ibragimov B.T. DFT study of ciprofloxacin molecules // IV Международной научно-практической конференции «Абу Али Ибн Сино и инновации в современной фармацевтике». Тошкент. 20-май, –2021. –Р.143.

14. Kudiyarova A.D., Ashurov J.M., Ibragimov A.B., Crystal structure of the ciprofloxacin supramolecular complex with the cobalt (II) // Комплекс бирикмалар кимёсининг долзарб муаммолари Республика илмий-амалий конференцияси. Тошкент. 14–15 сентябрь, –2021. –Р.24-25.

15. Kudiyarova A.D., Ashurov J.M., Ibragimov B.T., Ibragimov A.B., The crystal and molecular structure of the new Zn complex of ciprofloxacin// Комплекс бирикмалар кимёсининг долзарб муаммолари Республика илмий-амалий конференцияси. Тошкент. 14-15 сентябрь, –2021.–Р.15.

16. Kudiyarova A.D., Ibragimov A.B., Ashurov J.M., Molecular and crystal structure of the new zinc complex of ciprofloxacin // 14 th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. Tashkent. 7-8 October, – 2021. –Р.243.

17. Kudiyarova A.D., Ashurov J.M., Eshimbetov A.G., Ципрофлоксацин гидрохлорид ва рух сульфат асосида олинган $[Zn(CIP)Cl_2] \cdot 2H_2O$ комплекси электрон тўзилишини DFT усулида назарий ўрганиш // Материалы международной научно-технической конференции по теме современные проблемы биорганической химии. Фарғона. 23 ноябрь, –2021. –С.445-448.