XINOLON XOSILALARINING 3d METALLAR BILAN HOSIL QILGAN KOMPLEKS BIRIKMALARI TAHLILI

Bobojonova Nodira Rashidovna
Xorazm Ma'mun akademiyasi tayanch doktoranti
Abdullaeva Zubayda Shavkatovna
Urganch Ranch texnologiya universiteti dotsenti, k.f.f.d. (PhD), dotsent
E-mail: zubayda.abdullayeva.91@mail.ru
Kadirova Shaxnoza Abduxalilovna
O'zbekiston Milliy universiteti kimyo fakulteti dekani, professor
Rajapova Sojida Karimboy qizi
Urganch Ranch texnologiya universiteti, stajyor-o'qituvchi

Annotatsiya. Xinolon hosilalari – nalidiks kislota, siprofloksatsin, levofloksasin, ofloksatsin va boshqa ftorxinolonlar – hozirgi kunda keng spektrli antibakterial preparatlar sifatida tibbiyotda katta ahamiyat kasb etadi. Ularning molekulyar tuzilishida piridon halqasidagi keto-guruh va yon zanjirdagi karboksilat guruhi mavjudligi tufayli, ular turli 3d o'tish metallari (Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn) bilan murakkab kompleks birikmalar hosil qilishga qodir. Bunday komplekslarda xinolon ligandlari odatda O,O′-bidentat xelatlovchi tarzda metall ioniga ulanadi, natijada kvadrat-planar, buzilgan kvadrat-piramidal yoki oktaedrik koordinatsion geometriyalar shakllanadi.

Kalit so'zlar: xinolon hosilalari, nalidiks kislota, siprofloksatsin, levofloksasin, ofloksatsin, 3d metallar, koordinatsion birikma, antibakterial faollik, metalloantibiotik.

Аннотация. Производные хинолона - налидиксовая кислота, ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин и другие фторхинолоны - в настоящее время имеют большое значение в медицине как антибактериальные препараты широкого спектра действия. Благодаря наличию кетогруппы в пиридоновом кольце и карбоксилатной группы в боковой цепи их молекулярной структуры, они способны образовывать сложные комплексные соединения с различными 3d-переходными металлами (Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn). В таких комплексах лиганды хинолона обычно связываются с ионом металла O,O′-бидентатно в хелатирующем режиме, в результате чего формируются квадратно-плоские, искаженные квадратно-пирамидальные или октаэдрические координационные геометрии.

Ключевые слова: производные хинолона, налидиксовая кислота, ципрофлоксацин, левофлоксацин, офлоксацин, 3d-металлы, координационное соединение, антибактериальная активность, металлоантибиотик.

ISSN 3030-3907

Abstract. Quinolone derivatives - nalidixic acid, ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin, and other fluoroquinolones - currently play a significant role in medicine as broad-spectrum antibacterial agents. Due to the presence of a keto group in the pyridone ring and a carboxylate group in the side chain of their molecular structure, they are capable of forming complex compounds with various 3d transition metals (Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn). In such complexes, quinolone ligands typically bind to the metal ion in an O,O′-bidentate chelating manner, resulting in the formation of square planar, distorted square pyramidal, or octahedral coordination geometries.

Keywords: quinolone derivatives, nalidixic acid, ciprofloxacin, levofloxacin, ofloxacin, 3d metals, coordination compound, antibacterial activity, metalloantibiotic.

Kırısh

So‘nggi yillarda olib borilgan ko‘plab tadqiqotlar shuni ko‘rsatadiki, xinolon–metall komplekslari nafaqat tuzilish jihatidan qiziqarli, balki biologik faoliyat nuqtayi nazaridan ham katta salohiyatga ega. Ularning antibakterial, antifungal va ayrim hollarda sitotoksik faolligi erkin xinolonlarga nisbatan yuqori bo‘lishi kuzatilgan. Kompleksatsiya natijasida molekulalarning lipofilligi ortib, hujayra membranasidan o‘tish qobiliyati yaxshilanadi, shuningdek, metall ionlari ishtirokida reaktiv kislorod turlari (ROS) hosil bo‘lib, mikroorganizmlar uchun qo‘shimcha zararlovchi ta’sir ko‘rsatishi mumkin. Shu bilan birga, ba’zi hollarda murakkablashuv ligandning biofaolligini pasaytirishi yoki yangi toksik xususiyatlarni yuzaga chiqarishi ham mumkin.

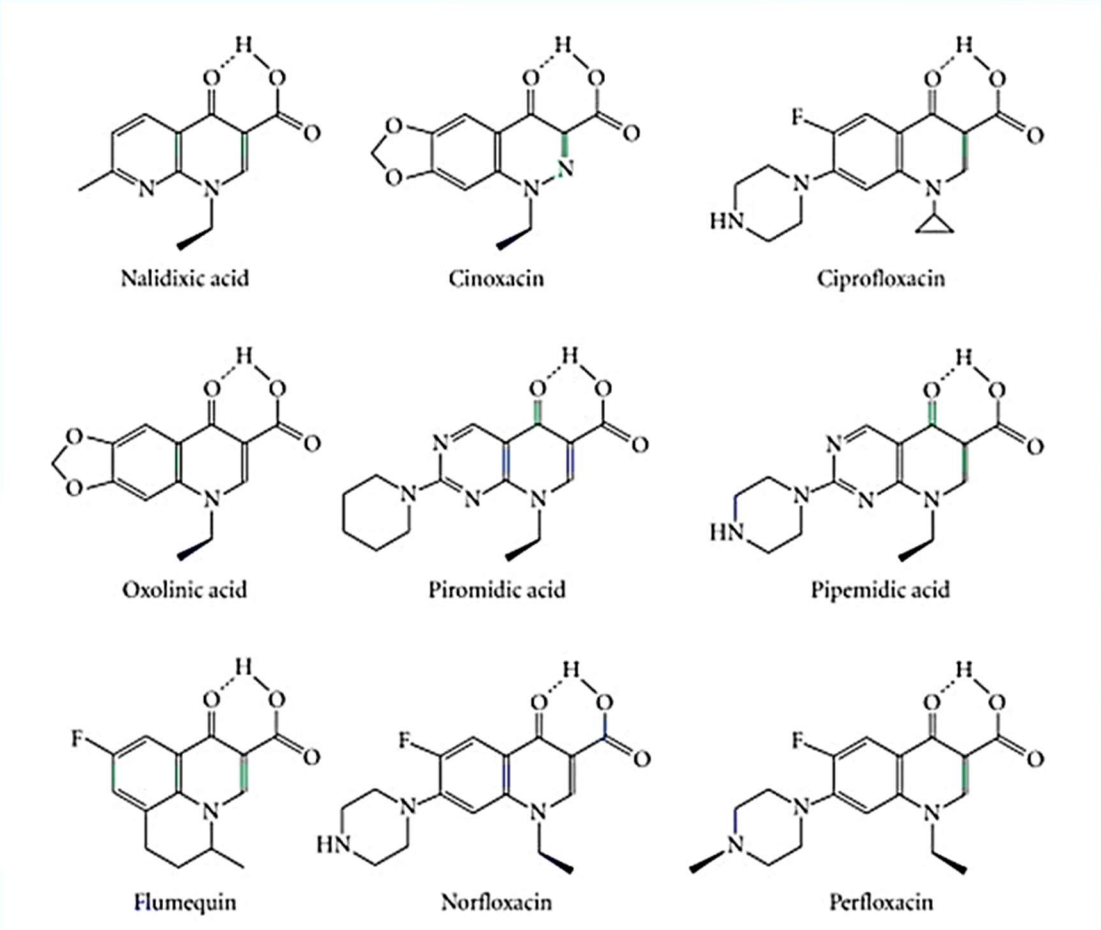
ADABIYOTLAR TAHLILI

Ushbu maqolada xinolon–3d metall komplekslarining sintezi, strukturaviy va spektroskopik xususiyatlari, termik barqarorligi hamda biologik faolligi bo‘yicha adabiyotlarda keltirilgan ma’lumotlar tizimli tahlil qilinadi. Metalloantibiotiklar konsepsiyasi, MOF (metall-organik karkas) asosidagi yangi yondashuvlar va atrof-muhitda xinolon–metall komplekslarining barqarorligi masalalari ham muhokama qilinadi. Natijalar shuni ko‘rsatadiki, xinolon–3d metall komplekslari nafaqat kimyo va biologiya sohalarida, balki farmatsevtika va ekologiyada ham istiqbolli tadqiqot yo‘nalishidir.

Xinolonlar – bakterial DNK giraza va topoisomeraza IV fermentlarini blokirovka qilish orqali mikroorganizmlarning ko‘payishini to‘xtatadigan sintetik antibakterial moddalar hisoblanadi [1]. Birinchi avlod vakili **nalidiks kislotasi** (1962 yilda Lescher va hammualliflari tomonidan sintez qilingan) yengil siydik yo‘li infeksiyalariga qarshi samarali bo‘lgan (1-rasm) [2]. Keyingi avlod – **ftorxinolonlar** (masalan, siprofloksasin, levofloksasin, sparfloksasin) keng

ISSN 3030-3907

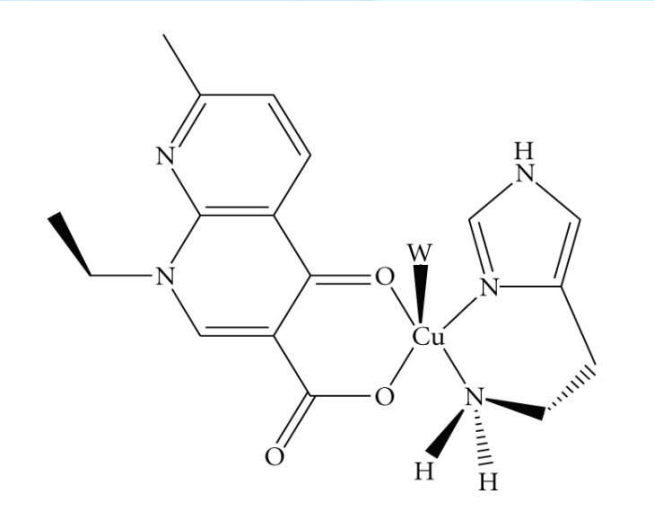
spektrli antibakterial faollikka ega bo‘lib, nafas yo‘llari, siydik yo‘llari, teri infeksiyalari va hatto gonoreya davosida ham qo‘llanadi [3].



1-rasm. Antibiotik turli avlodi kislotalarining tuzilishi

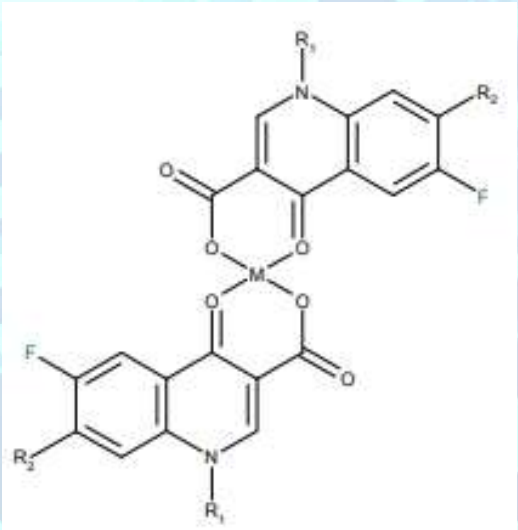
Xinolonlarning tuzilishida joylashgan **keto (C=O)** va **karboksilat (–COO⁻)** guruhlari metall ionlari bilan kuchli koordinatsion bog‘lanish hosil qiladi. Bu ularni **O,O′-bidentat ligand** sifatida mis, nikel, kobalt, temir kabi 3d metallar bilan kompleks hosil qilishga imkon beradi [4]. Komplekslarning koordinatsion geometriyasi odatda **kvadrat-planar, kvadrat-piramidal yoki oktaedrik** bo‘ladi (2-rasm).

ISSN 3030-3907



2-rasm. Nalidiks kislotasi Cu (II) tuzi asosida olingan kompleks birikmaning tuzilishi

Masalan, nalidiks kislotasi va gistamin asosida sintez qilingan kompleks $[Cu(hsm)(nal)(H_2O)]Cl\cdot 3H_2O$ kvadrat-piramidal tuzilishga ega bo‘lib, mis(II) ioniga ikki azot (histamindan), ikki kislorod (nalidiks kislotadan) va IQ, UB, element tahlili va elektr o‘tkazuvchanlik metodlari xinolon–metall komplekslarini aniqlashda keng qo‘llaniladi. IQ spektrlari karboksilat guruhining koordinatsiyalanishini isbotlasa, UB spektrlari d-d o‘tishlar orqali kompleksning geometriyasi haqida ma’lumot beradi [6]. Rentgen difraksion tahlil (XRD) natijalari ko‘plab xinolon – Cu(II) komplekslari **kvadrat-piramidal** yoki **buzilgan oktaedrik** shaklda ekanini ko‘rsatgan [7]



3-rasm. Ikki valentli kationlar bilan 1:2 (metall:ligand) nisbatdagi xinolon xelatlarining umumiy tuzilishi.

Xinolon–metall komplekslari erkin xinolonlarga qaraganda yuqoriroq antibakterial faollik ko‘rsatishi aniqlangan [8]. Koordinatsiyalangan molekulalarning **lipofilligi**ni oshirib, hujayra membranasidan o‘tish qobiliyatini kuchaytiradi (3-rasm) [9]. $[Cu(hsm)(nal)(H_2O)]Cl\cdot 3H_2O$ kompleksi *Bacillus*

ISSN 3030-3907

subtilis bakteriyasida DNK tuzilishiga ta’sir qilishi va **recA-lacZ** genining induksiyasini yuzaga keltirishi aniqlangan.

Bundan tashqari, dumaloq dixroizm va DNK denaturatsiya tadqiqotlari shuni ko‘rsatadiki, komplekslar DNKning kichik yiviga joylashib, shakar qoldiqlari bilan **vodorod bog‘lari** hosil qiladi va shu orqali DNK ikki spiralini barqarorlashtiradi [10]. Xinolon hosilalarining 3d metall komplekslari yangi **metalloantibiotiklar** sinfi sifatida farmatsevtikada istiqbolli yo‘nalish hisoblanadi [11]. Shuningdek, bu komplekslarning fotokimyoviy va katalitik xususiyatlari ham qo‘llanilishi mumkin. Ammo, ayrim hollarda metall ionlari kiritilishi toksiklikni oshirishi yoki ligandning farmakologik faolligini pasaytirishi mumkinligi ham kuzatiladi [12]. Shu sababli, har bir yangi kompleksning biologik faolligi va xavfsizligi alohida o‘rganilishi zarur.

TADQIQOT METODOLOGIYASI

Ushbu maqola adabiyotlar sharhi shaklida tayyorlangan bo‘lib, tadqiqot metodologiyasi sifatida bibliografik tahlil, kontent tahlil va qiyosiy tahlil usullaridan foydalanildi. Maqola doirasida ko‘p yillar davomida chop etilgan xalqaro va mahalliy ilmiy maqolalar, monografiyalar, doktorlik va magistrlik dissertatsiyalari hamda konferensiya materiallari o‘rganildi.

Manbalarni tanlashda quyidagi mezonlar qo‘llanildi: mavzu bo‘yicha to‘g‘ridan-to‘g‘ri bog‘liq ilmiy natijalarni qamrab olishi, ishonchli ilmiy bazalarda (Scopus, Web of Science, Google Scholar, O‘zbekiston Respublikasi ilmiy elektron bazalari) indekslangan bo‘lishi, xinolon xosilalari va ularning 3d metall ionlari (Fe, Co, Ni, Cu, Zn va boshqalar) bilan hosil qilgan komplekslari haqidagi ma’lumotlarni o‘z ichiga olishi. Tahlil jarayonida adabiyotlar mazmuniy jihatdan sintez usullari, strukturaviy va spektroskopik tadqiqotlar (IQ, UB, YaMR, EPR), termik xossalar, hamda biologik faollik nuqtai nazaridan guruhlashtirildi. Shuningdek, turli mualliflar tomonidan olib borilgan tadqiqot natijalari o‘zaro taqqoslanib, umumiy tendensiyalar va farqli jihatlar aniqlab chiqildi.

Metodologiyaning asosiy maqsadi – mavjud ilmiy ishlanmalarni tizimlashtirish, xinolon xosilalarining 3d metall komplekslari haqidagi ilmiy qarashlarni mukammal tahlil qilish va kelgusidagi tadqiqotlar uchun nazariy asos yaratishdan iborat.

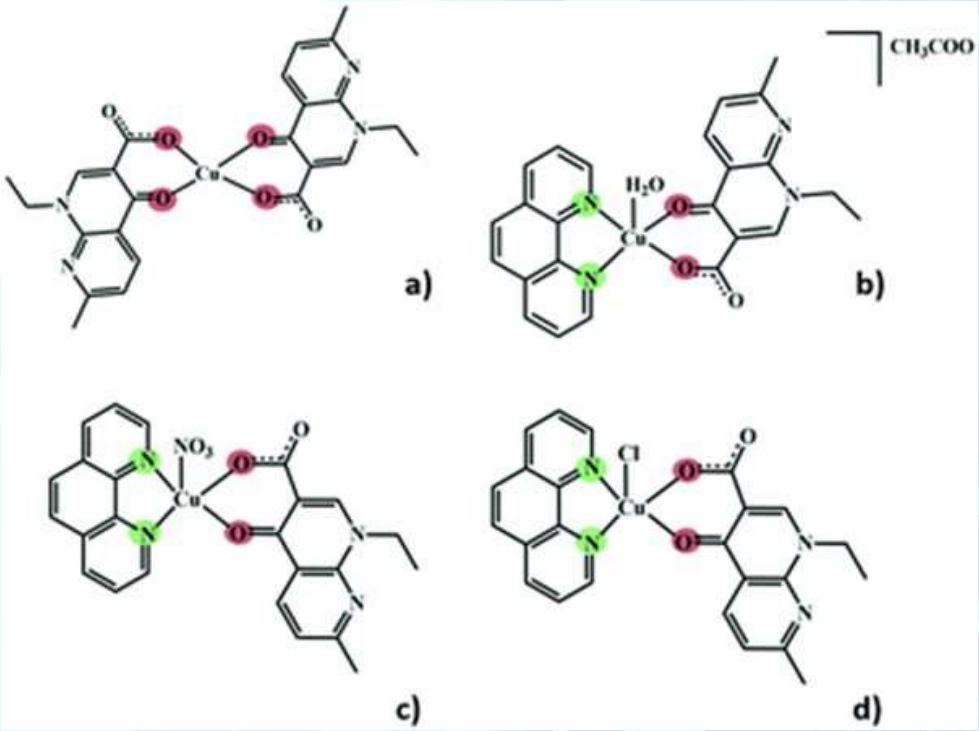
MUHOKAMA VA NATIJALAR

Adabiyotlar tahlili shuni ko‘rsatadiki, xinolon xosilalari 3d metall ionlari (Fe, Co, Ni, Cu, Zn va boshqalar) bilan barqaror kompleks birikmalar hosil qiladi. Bunday komplekslar turli sohalarda – farmatsevtika, biokimyo, kataliz va materialshunoslikda qo‘llanilishi mumkinligi ilmiy adabiyotlarda keng yoritilgan. Kompleks hosil bo‘lish mexanizmlari bo‘yicha o‘rganilgan tadqiqotlar

ISSN 3030-3907

ko‘rsatadiki, xinolon molekulasida joylashgan karbonil va karboksil guruhlari 3d metall ionlari bilan kelishilgan koordinatsiya bog‘lari hosil qiladi.

Metall ionining tabiati kompleksning barqarorligi va geometrik konfiguratsiyasiga sezilarli ta’sir ko‘rsatadi. Spektroskopik va strukturaviy tadqiqotlar IQ va UB spektroskopiya natijalari xinolon-metal komplekslarida bog‘lanishlarning siljishi va yangi vibratsion tebranishlarning paydo bo‘lishini ko‘rsatadi. YaMR va EPR usullari esa elektron zichligi qayta taqsimlanishini hamda metall ionining oksidlanish darajasini aniqlashda qo‘llanilgan. Kristallografik tadqiqotlar natijalariga ko‘ra, ko‘plab komplekslar oktaedrik yoki kvadrat-planar tuzilishga ega ekanligi aniqlandi. Termik va kimyoviy xossalarini o‘rganish natijasida termogravimetrik tahlillar (TGA) komplekslarning barqarorligi va parchalanish bosqichlarini aniqlash imkonini berganligi bo‘yicha xulosalar chiqarildi. Metall ioniga bog‘liq holda komplekslarning eruvchanlik darajasi va kimyoviy inertligi farqlanadi.



4-rasm. Xinolon hosilalari va Cu metall ioni asosida 1:2 mol nisbatda olingan turli donor atomlari bilan koordinatsiyalangan kompleks birikmalar: to’liq karboksil guruhi orqali (a), xalqadagi azotlar va turli karboksil guruhlari orqali (b), (c), (d)

Biologik faolliklari esa adabiyotlarda qayd etilishicha, xinolon-metal komplekslari sof xinolonlarga nisbatan ko‘proq antibakterial va zamburug‘larga qarshi faollik namoyon qiladi. Ba’zi Cu(II) va Zn(II) komplekslari saraton hujayralariga qarshi faol ekani ham ilmiy manbalarda keltirilgan. Umuman olganda, Cu(II) va Zn(II) komplekslari biologik faol jihatdan yuqori natijalar

ISSN 3030-3907

ko‘rsatgan, Fe(III) va Co(II) komplekslari esa kimyoviy barqarorlik bo‘yicha ajralib turgan. Metallning valentligi, ion radiusi va koordinatsiya imkoniyatlari komplekslarning fizik-kimyoviy va biologik xossalarini belgilab beradi.

XULOSA VA TAKLIFLAR

Adabiyotlar sharhi shuni ko‘rsatadiki, xinolon xosilalarining 3d metall komplekslari istiqbolli tadqiqot yo‘nalishi bo‘lib, ularning sintezi va qo‘llanish imkoniyatlari hali to‘liq o‘rganilmagan. Shu sababli, kelgusida yangi komplekslarning tuzilishi, biofaolligi va amaliy qo‘llanilishiga oid tadqiqotlarni kengaytirish dolzarb hisoblanadi. Bu esa kompleks birikmalarning dori preparatlari sifatida, korroziya ingibitorlari, analitik reagentlar va boshqa potentsial xususiyatlarini o‘rganish va amaliyotga tadbiq qilish imkonini beradi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO‘YXATI

1. Lesher, G. Y., Froelich, E. J., Gruett, M. D., Bailey, J. H., & Brundage, R. P. (1962). 1,8-Naphthyridine derivatives. A new class of chemotherapeutic agents. *Journal of Medicinal Chemistry, 5*(5), 1063–1068. https://doi.org/10.1021/jm01240a020

2. Andriole, V. T. (2005). The quinolones: past, present, and future. *Clinical Infectious Diseases, 41*(Suppl 2), S113–S119. https://doi.org/10.1086/428051

3. Emmerson, A. M., & Jones, A. M. (2003). The quinolones: decades of development and use. *Drugs, 63*(1), 1–14. https://doi.org/10.2165/00003495-200363010-00001

4. Patel, R. N., Singh, A., Pandeya, K. B., & Choudhary, M. (2012). Synthesis and characterization of metal complexes of quinolone drugs. *Transition Metal Chemistry, 37*(1), 1–10. https://doi.org/10.1007/s11243-011-9548-5

5. Navarro, M., Lehmann, J., López de Ceráin, A., & Font-Bardía, M. (2001). Mixed copper(II) complexes with nalidixic acid and histamine: DNA interaction studies. *Journal of Inorganic Biochemistry, 84*(1–2), 29–37. https://doi.org/10.1016/S0162-0134(00)00221-6

6. Chohan, Z. H., Scozzafava, A., & Supuran, C. T. (2006). Metallodrug research: A review on the use of metal complexes in medicinal chemistry. *Applied Organometallic Chemistry, 20*(1), 1–12. https://doi.org/10.1002/aoc.1011

7. Pérez, J. M., Montero, E., & Navarro-Ranninger, C. (2008). Quinolone-based metal complexes: Synthesis, characterization, and biological activity. *Coordination Chemistry Reviews, 252*(5–7), 847–861. https://doi.org/10.1016/j.ccr.2007.09.015

8. Chohan, Z. H., & Supuran, C. T. (2001). Synthesis and antibacterial properties of metal complexes of quinolones. *Metal-Based Drugs, 8*(2), 115–120. https://doi.org/10.1155/MBD.2001.115

ISSN 3030-3907

9. Tweedy, B. G. (1964). Plant extracts with metal ions as potential antimicrobial agents. *Phytopathology, 55*, 910–914.
10. Navarro, M., & Lehmann, J. (2000). Interaction of copper(II)–quinolone complexes with DNA: A spectroscopic approach. *Journal of Biological Inorganic Chemistry, 5*(1), 73–78. https://doi.org/10.1007/s007750050008
11. Farrell, N. (2018). *Metallo-drugs in medicine: Chemistry and applications*. Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-319-74618-1
12. Turel, I. (2002). The interactions of metal ions with quinolone antibacterial agents. *Coordination Chemistry Reviews, 232*(1–2), 27–47. https://doi.org/10.1016/S0010-8545(02)00026-1

ISSN 3030-3907