

საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

ხათუნა წეროძე

ინდოლშემცველ ნაერთთა სინთეზი და მათი გავლენა კარტოფილისა და საკვები ჭარხლის ვეგეტაციაზე

სადოქტორო პროგრამა - ქიმია
შიფრი - 0503

დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად
წარდგენილი დისერტაციის

ავტორეფერატი

თბილისი
2018

სამუშაო შესრულებულია საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის
ქიმიური ტექნოლოგიისა და მეტალურგიის ფაკულტეტის
ქიმიური და ბიოლოგიური ტექნოლოგიების დეპარტამენტში
და სტუ-ს ბიოტექნოლოგიის ცენტრში

ხელმძღვანელები: პროფესორი მამუკა მაისურაძე
ეკოლოგიის აკად. დოქტორი მაია კუხალიაშვილი

რეცენზენტები:

დაცვა შედგება 2018 წლის „ ივლისს, საათზე
საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის ქიმიური ტექნოლოგიისა
და მეტალურგიის ფაკულტეტის სადისერტაციო კოლეგიის
სხდომაზე, კორპუსი II , აუდიტორია კომპ. ცენტრი
მისამართი ; 0175, თბილისი, კოსტავას 69

დისერტაციის გაცნობა შეიძლება სტუ-ს
ბიბლიოთეკაში, ხოლო ავტორეფერატის– სტუ-ს ვებ-გვერდზე

სადისერტაციო საბჭოს მდივანი

ნაშრომის ზოგადი დახასიათება

თემის აქტუალობა: მცენარეთა ზრდის რეგულატორების დანერგვა მემცენარეობაში გასული საუკუნის შუა წლებიდან დაიწყო. თავდაპირველად ეს იყო ფიტოჰორმონები. შემდეგ მათ დაემატა სინთეზური გზით მიღებული პროდუქტები. ზრდის რეგულატორების გამოყენების ეფექტურობა დამოკიდებულია აგროლონისძიებების სათანადოდ ჩატარებაზე. ამასთან ერთად რეგულატორების ხარჯვის მცირე ნორმები და ის გარემოება, რომ მათი საშუალებით შესაძლებელია მცენარეთა ზრდისა და განვითარების პროცესების და სხვადასხვა გარეშე ფაქტორების მოქმედებაზე მდგრადობის მართვა, განაპირობებს მათ პერსპექტიულობას.

ბიოლოგიურად აქტურ ნაერთთა შორის ერთ-ერთი მნიშვნელოვანია ფენოთიაზინი. ფენოთიაზინის ნაწარმებს შორის მაღალი ბიოლოგიური აქტივობის მქონე ნაერთების აღმოჩენის შემდეგ სინთეზირებულ იქნა ნეიროლეპტიკური, ანტიჰისტამინური, სედატიური, ანტიარითმიული მოქმედების მქონე ნაერთების დიდი რაოდენობა. ასევე დიდი მნიშვნელობა აქვს ინდოლის ნაწარმების შესწავლას, რომლის წარმოებულებს შორის აღმოჩენილია სიმსივნის საწინააღმდეგო და ანტილეიკემიური პრეპარატები

პირველად განხორციელდა ახალი ჰეტეროციკლური სისტემების - 3H-პიროლო[3,2-c]ფენოთიაზინის და 1H-პიროლო[3,2-b]ფენოთიაზინის სინთეზი.

საყოველთაოდ ცნობილია, რომ ნივთიერებები, რომელთა მოლეკულები რამდენიმე ჰეტეროციკლურ ნაშთს შეიცავს, ხასიათდებიან ფიზიოლოგიური მოქმედების მაღალი აქტიურობით და მრავალფეროვნებით. ასეთი თავისებური აღნაგობის ბუნებრივ და სინთეზურ ნაერთებს მიეკუთვნება ინდოლის რიგში შემავალი საკმაოდ დიდი ჯგუფი ნაერთებისა, რომელთა წარმოებულებს შორის აღმოჩენილმა პრეპარატებმა ფართო გამოყენება ჰპოვეს სამედიცინო პრაქტიკაში. დღეისათვის ინდოლის ფრაგმენტის შემცველი მრავალი ნაერთი გამოიყენება როგორც ანტი-

მიკრობული, სიმსივნის საწინააღმდეგო, ანტილეიკემიური პრეპარატები. განსაკუთრებული ადგილი უკავია მცენარეთა ზრდის ჰორმონებს, რომელთა შორისაც ინდოლშემცველი ნაერთები ერთ-ერთ მნიშვნელოვან ჯგუფს წარმოადგენს.

ბოლო პერიოდში მთელ მსოფლიოში აქტიურად იყენებენ ჰორმონებს, როგორც ზრდის სტიმულატორებს ღია გრუნტში. მრავალუჯრედიანი ორგანიზმებისთვის დამახასიათებელია რეგულაციის ტიპი, რომელიც დაკავშირებულია ცალკეულ უჯრედებს, ქსოვილებსა და თვით ორგანოებს შორის ურთიერთქმედებასთან. ასეთი კოორდინაციის განსახორციელებლად ორგანიზმში გამომუშავდება ჰორმონები. მცენარის ჰორმონებმა მიიღო დასახელება ფიტოჰორმონები. ფიტოჰორმონები ეს არის ნივთიერებები, რომელიც გამომუშავდება ნივთიერებათა ბუნებრივი ცვლის პროცესში და უმნიშვნელო რაოდენობის დროსაც კი ახდენს მარეგულირებელ გავლენას, ასევე ფიზიოლოგიური პროცესების კოორდინაციას. ამასთან დაკავშირებით მათ მიმართ გამოიყენება ტერმინი - ზრდის ბუნებრივი რეგულატორები. მსოფლიოში მიმდინარე პროცესების გამო, რაც დაკავშირებულია გლობალური მასტაბით მოსავლიანობის შემცირებასთან, მიწათმოქმედებისათვის საჭირო პირობების გაუარესებასთან და მოსალოდნელ სურსათის დეფიციტთან, მეტად აქტუალურია ზრდის ახალი სტიმულატორების მოძიება.

სამუშაოს მიზანი: წარმოდგენილი სამუშაო შედგება ორი ნაწილისაგან. პირველ ნაწილში ორგანული სინთეზის გზით მიღებულია ახალი ინდოლშემცველი ტეტრაციკლური კონდენსირებული სისტემები ფენოთიაზინის ბაზაზე. ლიტერატურაში არსებობს მოსაზრება და პრაქტიკამაც დაადასტურა, რომ ერთ მოლეკულაში ორი ჰეტეროციკლური სისტემის შერწყმა, რომელთაგან თითოეული ცალცალკე ფარმაკოლოგიური თვალსაზრისით დამოუკიდებელ ინტერესს წარმოადგენს, საგრძნობლად უწყობს ხელს ბიოლოგიური აქტიურობის ზრდას. გარდა ამისა, ჰეტეროციკლურ სისტემებში ინდოლური ფრაგმენტის არსებობა მისი

ურთიერთქმედების უნარით პურინულ და პირიმიდინულ ფუძეებთან პერსპექტიულს ხდის ახალი თაობის პრეპარატების სინთეზს. სამუშაოს მეორე ნაწილის მიზანს შეადგენდა დასინთეზებული ნაერთებიდან *in silico* ექსპერიმენტით შერჩეული ნაერთების გამოცდა კარტოფილისა და ჭახლის ზრდა-განვითარებაზე.

კვლევის ობიექტი და მეთოდები: კვლევის ობიექტებს წარმოადგენს ჰეტეროციკლური კონდენსირებული ტეტრაციკლური სისტემები 3H-პიროლო[3,2-c]ფენოთიაზინი და 1H-პიროლო[3,2-b]ფენოთიაზინი.

ფიშერის კლასიკური რეაქციის მიხედვით დასინთეზებულია პიროლისა და ფენოთიაზინის ციკლების შემცველი ახალი ჰეტეროციკლური კონდენსირებული სისტემები: 3H-პიროლო[3,2-c]ფენოთიაზინი და 1H-პიროლო[3,2-b]ფენოთიაზინი. ვილსმაიერისა და მანიხის რეაქციების გამოყენებით მიღებულია ასევე 3H-პიროლო[3,2-c]ფენოთიაზინის წარმოებულები. დასინთეზებული ნაერთები შესწავლილია 1H-ბმრ, იწ და უი სპექტროსკოპიით, ელემენტური ანალიზით. ნაერთების შესაძლო ბიოლოგიური აქტიურობის და მოსალოდნელი ტოქსიკური თვისებების პროგნოზირების მიზნით ჩატარებულია *in silico* ექსპერიმენტი. პროგრამა PASS-ის გამოყენებით გამოვლენილი იყო ნაერთების აქტიურობები, რომელთა ალბათობა მაქსიმალურია: 3H-პიროლო[3,2-c]ფენოთიაზინ-2-კარბონმჟავას, ნაერთი 1(36) და 1H-პიროლო[3,2-b]ფენოთიაზინ-2-კარბონმჟავას ნაერთი 2 (37) შემთხვევაში.

შემდეგ ეტაპზე ჩვენს მიერ მიღებული ახალი ჰეტეროციკლური სისტემებიდან შერჩეული ნაერთების და ფიტოჰორმონ ინდოლილ-მმარმჟავას (ინძ) მოქმედება შევისწავლეთ ჭარხლისა და კარტოფილის ზრდა-განვითარებაზე (ვეგეტაცია). ცდები ტარდებოდა სტუ-ის ბიოტექნოლოგიის ცენტრის *in vitro* ლაბორატორიაში. ცდები შემდეგი მიმართულებით ტარდებოდა: აღებული გვქონდა კარტოფილის ჯიში „პიკასო“ და ჭარხლის ჰიბრიდი SX-404. ნიადაგი ჩამოტანილი იქნა

კარტოფილისთვის ახალციხის რეგიონიდან, ხოლო ჭარხლისთვის გარდაბნის რეგიონიდან. თავდაპირველად გაზომილი იქნა ორივე ნიადაგის pH. კარტოფილი იზრდებოდა 7,7 pH-ზე, ხოლო ჭარხალი 6,82 pH-ზე. ნიადაგის pH განისაზღვრა pH-მეტრზე (HAN A instruments edge pH). ცდისთვის აღებული იყო საკონტროლო ვარიანტი (დაუმუშავებელი). ასევე მცენარეებს ვამუშავებდით 0,1% და 0,2% ინმ-ის ხსნარით. (განზავება 1:10). ასევე 0,1%-იანი და 0,05%-იანი ნაერთი 1(36) (განზავება 1 : 10) და 0,1% და 0,05% ნაერთი 2(37) (განზავება 1 : 10).

ნაშრომის ძირითადი შედეგები და მეცნიერული სიახლე: ნაშრომის ძირითად შედეგს და მეცნიერულ სიახლეს წარმოადგენს ახალი ტეტრა-ციკლური სისტემების პიროლოფენოთიაზინების სინთეზი, სინთეზის პრეპარატურული მეთოდების შემუშავება და მოსალოდნელი ბიოლოგიური აქტიურობის მქონე წარმოებულების მიღება. ჯამში დასინთეზებულია 12 ახალი ნაერთი, შესწავლილია მათი ფიზიკურ-ქიმიური მახასიათებლები. ჩატარებულია *in silico* ექსპერიმენტი და მაღალი მოსალოდნელი აქტიურობის მქონე ნაერთები გამოიცადა, როგორც მცენარეთა ზრდის სტიმულატორები.

პირველად ქვეყანაში დასინთეზებული იქნა მცენარეების ზრდის სტიმულატორი – აუქსინის აღნაგობის მსგავსი ნაერთები, რომელთა გამოყენებაც შესაძლებლობას იძლევა კარგად განვითარდეს მცენარეების ვეგეტატიური ნაწილები, რაც შემდგომში თავისთავად დადებითად აისახება კარტოფილის და ჭარხლის მოსავლიანობაზე.

შედეგების გამოყენების სფერო: ინდოლი წარმოადგენს უმნიშვნელოვანეს და მეტად საინტერესო ფარმაკოფორულ სტრუქტურას სამედიცინო ქიმიის სფეროში. ინდოლის წარმოებულები დიდ ინტერესს იწვევენ თავისი ბიოლოგიური აქტივობების ფართო სპექტითა და დაბალი ტოქსიურობით. ინდოლებს, სხვადასხვა ჩამნაცვლებლებით, გააჩნიათ ბიოლოგიური აქტივობების ფართო სპექტრი, მათ შორის: ვირუსის

საწინააღმდეგო, სოკოს საწინააღმდეგო, ანტიმიკრობული, ანთების საწინააღმდეგო, კიბოს საწინააღმდეგო, ანტიოქსიდანტური, ანტიკოაგულაციური, დიაბეტის საწინააღმდეგო, ანტიჰიპერტენზიული სახის ქმედება.

ცნობილია ასევე ფენოთიაზინის, აკრიდინის და ფენაზინის წარმოებულები სხვადასხვა ფიზიოლოგიური აქტივობებით. მათ შორის განსაკუთრებული ადგილი უკავიათ ფენოთიაზინის კონდენსირებულ სისტემებს, რომელთა შორის აღმოჩენილია მაღალი აქტიურობის მქონე ზრდის სტიმულატორები. აქედან გამომდინარე დასინთეზებული ნაერთების გამოყენების სფერო, როგორც ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთების მეტად ფართოა. მათი გამოყენება შესაძლებელია სამედიცინო სფეროში, აგრეთვე სოფლის მეურნეობაში, როგორც მცენარეთა ზრდის სტიმულატორები ვინაიდან მათი სტრუქტურა მსგავსია ინდოლილ-მმარმჟავასი (აუქსინების ჯგუფი).

პუბლიკაციები: დისერტაციის მასალები გამოქვეყნებულია 4 ნაშრომის, მათ შორის 1 საერთაშორისო კონფერენციის თეზისის და 3 სტატიის სახით.

ნაშრომის აპრობაცია: Synthesis of isomeric pyrrolophenothiazines. 2-nd Internacional conference on organic chemistry. September 25-27, Tbilisi. Georgia. p.247-. 2011.

ორი თემატური სემინარი.

სამუშაოს მოცულობა და სტრუქტურა: დისერტაცია მოიცავს 101 გვერდს, 6 ცხრილს, 12 ნახაზს, 4 სქემას და 7 სურათს.

დისერტაცია შედგება შესავლისაგან, ლიტერატურის მიმოხილვისაგან, რომელიც ეხება ინდოლშემცველი ჰეტეროციკლური ნაერთების სინთეზს ფენოთიაზინის ბაზაზე და მათ ბიოლოგიურ აქტივობას.

ლიტერატურის მიმოხილვა

სამედიცინო პრაქტიკაში ბოლო ათწლეულის განმავლობაში დანერგილი უამრავი რაოდენობის სამკურნალო საშუალებებს შორის, მნიშვნელოვანი როლი ეთმობა ტრიციკლური აგებულების მქონე პრეპარატებს. მათ შორის განსაკუთრებული ადგილი უკავია პრეპარატებს, რომლებსაც საფუძვლად უდევს ფენოთიაზინის, აკრიდინის და ფენაზინის ჰეტეროციკლური სისტემები.

უამრავ სამკურნალო საშუალებათა შორის, რომლებიც დანერგილია სამედიცინო პრაქტიკაში უახლოესი ათწლეულის განმავლობაში, მნიშვნელოვანი ადგილი უკავია ჰეტეროციკლურ სისტემას - **ფენოთიაზინს**. იგი მიკუთვნება ტრიციკლურ სისტემას, რომელთა წარმოებულთა შორის აღმოჩენილია მაღალაქტიური სამკურნალო საშუალებანი, როგორცაა ამინაზინი, ტრიფტაზინი, ეტაპერაზინი და სხვა, რომლებმაც შექმნეს ახალი ეტაპი თერაპიაში, მთელი რიგი ფსიქიური დაავადებების მკურნალობაში. **აკრიდინის** ჰეტეროციკლური სისტემა პრაქტიკაში შეიძლება აღიარებული იყოს როგორც ერთ-ერთი ყველაზე მნიშვნელოვანი და საინტერესო. აკრიდინის აღმოჩენამ სტიმული მისცა ახალი პრეპარატების ძიებას, ისეთ მძიმე დაავადებებთან საბრძოლველად, როგორცაა მალარია. ანტიბაქტერიულ საშუალებად საინტერესო აღმოჩნდა რივანოლი. აკრიდინის რიგის წარმოებულები ავლენენ ანტიპროზოიდურ და ფსიქოტროპულ აქტიურობებს. ბიოლოგიური თვალსაზრისით საინტერესო აღმოჩნდა **ფენაზინის** წარმოებულები, რომლებმაც გამოყენება ჰპოვეს, როგორც ანტიბაქტერიულმა საშუალებებმა. ფენაზინის ზოგიერთი მარილი საკმაოდ ეფექტური ბაქტერიოსტატიკური აგენტებია. ცნობილია ასევე ფენოთიაზინის, აკრიდინის და ფენაზინის კონდენსირებული წარმოებულები სხვადასხვა ფიზიოლოგიური აქტივობებით. მათ შორის განსაკუთრებული ადგილი უკავიათ ფენოთიაზინის კონდენსირებულ

სისტემებს, რომელთა შორის აღმოჩენილია მაღალი აქტიურობის მქონე ზრდის სტიმულატორები.

საყოველთაოდ ცნობილია, რომ ნივთიერებები, რომელთა მოლეკულები რამდენიმე ჰეტეროციკლურ ნაშთს შეიცავს, ხასიათდებიან ფიზიოლოგიური მოქმედების მაღალი აქტიურობით და მრავალფეროვნებით. ასეთი თავისებური აღნაგობის ბუნებრივ და სინთეზურ ნაერთებს მიეკუთვნება ინდოლის რიგში შემავალი საკმაოდ დიდი ჯგუფი ნაერთებისა, რომელთა წარმოებულებს შორის აღმოჩენილმა პრეპარატებმა ფართო გამოყენება ჰპოვეს სამედიცინო პრაქტიკაში. დღეისათვის ინდოლის ფრაგმენტის შემცველი მრავალი ნაერთი გამოიყენება როგორც ანტი-მიკრობული, სიმსივნის საწინააღმდეგო, ანტილეიკემიური პრეპარატები. გარდა ამისა ინდოლის შემცველ ნაერთებს განსაკუთრებული დანიშნულება აქვთ კულტურული მცენარეების სრულფასოვნად ჩამოყალიბებაში, რაც გულისხმობს მცენარეების განვითარების სხვადასხვა ეტაპზე ამ ნაერთების აუცილებლობას. ეს ნაერთები მიეკუთვნებიან ფიტოჰორმონებს ანუ მცენარეთა ზრდის ჰორმონებს, რომელთა არსებობაც აუცილებელია ფოთლოვანი აპარატისა და ნაწილობრივ ფესვთა სისტემის კარგი განვითარებისთვის.

მცენარეები, მათ შორის სასოფლო-სამეურნეო დანიშნულების კულტურები, ზრდა განვითარებისთვის საჭიროებენ, განსაზღვრული რაოდენობით სინათლეს, ტემპერატურას, წყალს და ა.შ. თუმცა გარდა ამისა ისინი საჭიროებენ სხვადასხვა სახის მიკრო და მაკრო ელემენტებს.

ზრდის პროცესების ნორმალური მიმდინარეობისათვის აუცილებელია მინერალური ელემენტების განსაზღვრული რაოდენობა. განსაკუთრებით აქტუალურია აზოტის როლი, როგორც მცენარის ჩამოყალიბებისთვის, ასევე კარგი მოსავლიანობისთვის. ეს დაკავშირებულია არა მხოლოდ იმასთან, რომ აზოტი შედის ცილებისა და ნუკლეიდების შემადგენლობაში, არამედ იგი პირდაპირ კავშირშია ფიტოჰორმონების ორი ძირითადი ჯგუფის წარ-

მოქმნასთან, რომლებიც არეგულირებენ მცენარეების ზრდის პროცესებს (აუქსინები და ციტოკინინები).

ფიტოჰორმონები - ეს არის ნივთიერება, რომელიც გამომუშავდება ნივთიერებათა ბუნებრივი ცვლის პროცესში და უმნიშვნელო რაოდენობით ახდენენ მარეგულირებელ გავლენას, ფიზიოლოგიური პროცესების კოორდინაციას. ამასთან დაკავშირებით მათ მიმართ გამოიყენება ტერმინი - ზრდის ბუნებრივი რეგულატორები. უმრავლეს შემთხვევაში, მაგრამ არა ყოველთვის, ფიტოჰორმონები წარმოიქმნებიან ერთ უჯრედებსა და ორგანოებში, ხოლო ზემოქმედებას ახდენენ სხვაზე. სხვა სიტყვებით, ჰორმონებს შეუძლიათ მცენარეებში გადაადგილება და მათი ზემოქმედება ატარებს დისტანციურ ხასიათს. ფიზიოლოგიური პროცესების უმრავლესობა, პირველ რიგში ზრდა, ფორმირება და მცენარის განვითარება რეგულირდება ჰორმონებით. ჰორმონები თამაშობენ წამყვან როლს მცენარის ადაპტაციაში გარემოს პირობებთან. ცნობილია ფიტოჰორმონების შემდეგი ხუთი ჯგუფი: აუქსინები, გიბერელინები, ციტოკინინები, აბსციზის მჟავა და ეთილენი. პირველი სამი ჯგუფი - აუქსინები, გიბერელინები და ციტოკინინები პირობითად შეიძლება მივაკუთვნოთ ნივთიერებებს, რომლებიც ახდენენ ხასიათის სტიმულირებას მაშინ, როდესაც აბსციზის მჟავა და ეთილენი - ინჰიბირებას. შესწავლილი იქნა ფიტოჰორმონების, კერძოდ ხუთი კლასის ჰორმონების ინჰიბიტორული აქტივობა ბიოსინთეზის პროცესში. დადგინდა, რომ მათი უარყოფითი მოქმედება ბიოსინთეზის პროცესზე აიხსნება საკვებ არეებსა და ფიტოჰორმონებს შორის ჰიდროფობური ურთიერთქმედებით. მცენარის ზრდაზე და მორფოგენეზზე მნიშვნელოვან მრავალმხრივ მოქმედებასთან დაკავშირებით, ფიტოჰორმონები და მათი ანალოგები აქტიურად გამოიკვლევა და გამოიყენება ბიოტექნოლოგიაში და სოფლის მეურნეობაში. ფიტოჰორმონები (აუქსინები და ციტოკინინები) აუცილებელია უჯრედოვანი და კალუსური ხაზების გაზრდისათვის სტერილურ კულტურაში და ტრანსგენური მცენარეების მიღებისას. აუქსინებს და მათ ანალოგებს ხშირად იყენებენ მოსავლის აღების წინა პერიოდში

ნაყოფის ცვენის თავიდან ასაცილებლად, აგრეთვე ჩითილების დასაფესვიანებლად მცენარეების ვეგეტატიური გამრავლებისას. ეთილენ-პროდუცენტებს (ნივთიერებები, რომელთა გახრწნისას მცენარეების ქსოვილში წარმოიქმნება ეთილენი) გამოიყენებენ ნაყოფის დამწიფების დასაჩქარებლად და მათი ადების გასაადვილებლად, აგრეთვე ბამბეულის დეფლორაციისათვის, ლატექსის ამოწურვის გასამლიერებლად ხეებში და მრავალი სხვა მიზნებისათვის.

შრომებს ისეთი მცენარეების შესაქმნელად, რომლებსაც ექნებათ ჰორმონალური რეგულაციის მიმართული სისტემები, ძალიან დიდი პერსპექტივები გააჩნიათ სასარგებლო მცენარეების ახალი ფორმების მისაღებად.

შედეგები და განსჯა

სამუშაო შეიძლება პირობითად ორ ნაწილად დავყოთ: პირველი ნაწილი ეთმობა პიროლოფენოთიაზინების სინთეზს, მათ ფიზიკურ-ქიმიური თვისებების შესწავლას და წარმოებულების მიღებას, ასევე მოსალოდნელი ბიოლოგიური აქტივობის შესწავლას *In silico* მეთოდით. მეორე ნაწილში მოვახდინეთ შერჩეული ნაერთების გავლენის შესწავლა კარტოფილისა და საკვები ჭარხლის ვეგეტაციაზე.

იზომერული პიროლოფენოთიაზინების სინთეზი

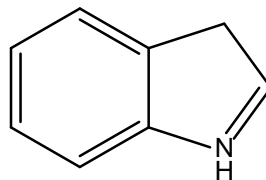
პირველ ნაწილში ჩვენს ამოცანას წარმოადგენდა ლიტერატურაში უცნობი პიროლოფენოთიაზინების სინთეზი. პიროლოფენოთიაზინების და ზოგიერთი მათი წარმოებულების სპექტრალური მახასიათებლებისა და რეაქციის უნარიანობის შესწავლა და ბიოლოგიური აქტივობის დადგენა.

როგორც აღნიშნული იყო დღეს არსებული სინთეზური სამკურნალო პრეპარატებს შორის 50%-ზე მეტი ჰეტეროციკლური ნაერთებია. მათ შორის

ერთ-ერთი მნიშვნელოვანია ფენოთიაზინი. ფენოთიაზინის ნაწარმებს შორის მაღალი ბიოლოგიური აქტივობის მქონე ნაერთების აღმოჩენის შემდეგ სინთეზირებულ იქნა ნეიროლეპტიკური, ანტიჰისტამინური, სედატიური, ანტიარითმიული მოქმედების მქონე ნაერთების დიდი რაოდენობა. ასევე დიდი მნიშვნელობა აქვს ინდოლის ნაწარმების შესწავლას, რომლის წარმოებულებს შორის აღმოჩენილია სიმსივნის საწინააღმდეგო და ანტილეიკემიური პრეპარატები

პირველად განხორციელდა ახალი ჰეტეროციკლური სისტემების - 3H-პიროლო[3,2-c]ფენოთიაზინის და 1H-პიროლო[3,2-b]ფენოთიაზინის სინთეზი.

საყოველთაოდ ცნობილია, რომ ნივთიერებები, რომელთა მოლეკულები რამდენიმე ჰეტეროციკლურ ნაშთს შეიცავს, ხასიათდებიან ფიზიოლოგიური მოქმედების მაღალი აქტიურობით და მრავალფეროვნებით. ასეთი თავისებური აღნაგობის ბუნებრივ და სინთეზურ ნაერთებს მიეკუთვნება ინდოლის რიგში შემავალი საკმაოდ დიდი ჯგუფი ნაერთებისა, რომელთა წარმოებულებს შორის აღმოჩენილმა პრეპარატებმა ფართო გამოყენება ჰპოვეს სამედიცინო პრაქტიკაში. დღეისათვის ინდოლის ფრაგმენტის შემცველი მრავალი ნაერთი გამოიყენება როგორც ანტი-მიკრობული, სიმსივნის საწინააღმდეგო, ანტილეიკემიური პრეპარატები. განსაკუთრებული ადგილი უკავია მცენარეთა ზრდის ჰორმონებს, რომელთა შორისაც ინდოლშემცველი ნაერთები ერთ-ერთ მნიშვნელოვან ჯგუფს წარმოადგენს.



ინდოლი

ლიტერატურაში არსებობს მოსაზრება და პრაქტიკამაც დაადასტურა, რომ ერთ მოლეკულაში ორი ჰეტეროციკლური სისტემის შერწყმა,

რომელთაგან თითოეული ცალცალკე ფარმაკოლოგიური თვალსაზრისით დამოუკიდებელ ინტერესს წარმოადგენს, საგრძნობლად უწყობს ხელს ბიოლოგიური აქტიურობის ზრდას. გარდა ამისა, ჰეტეროციკლურ სისტემებში ინდოლური ფრაგმენტის არსებობა მისი ურთიერთქმედების უნარით პურინულ და პირიმიდინულ ფუძეებთან პერსპექტიულს ხდის ახალი თაობის პრეპარატების სინთეზს.

სამუშაოს მიზანს წარმოადგენდა ფენოთიაზინისა და ინდოლის ერთ მოლეკულაში გაერთიანება და წამოებულების სინთეზი.

იზომერული პიროლოფენოთიაზინების სინთეზისათვის ყველაზე მიზანშეწონილი აღმოჩნდა გარდაქმნათა შემდეგი თანმიმდევრობა: ნიტრონაერთი-ამინი-დიაზონიუმის მარილი - ჰიდრაზინი - ჰიდრაზონი, რომელიც ჩაუნაცვლებელი პიროლშემცველი ნაერთების მიღების ოპტიმალურ გზას წარმოადგენს.

პიროლური რგოლის შექმნის ყველა შესაძლო მეთოდიდან (მადელუნგი, ბიშლერი, რეისერტი, ნენიცესკუ, ფიშერი, ჯეპ-კლინგემანი) კონკრეტულ შემთხვევაში ოპტიმალური აღმოჩნდა ფიშერის კლასიკური რეაქცია.

საწყის ნაერთად შერჩეულ იქნა 2-ამინოფენოთიაზინის ჰიდროქლორიდი (32), რომელიც მიიღება ფენოთიაზინის უშუალო ნიტრირებით ძმარმჟავაში მანიტრირებელი აგენტის HNO_3 / H_2SO_4 ზემოქმედებით. რეაქციის დასრულების შემდეგ 2-ნიტროფენოთიაზინის თეთრი ფერის კარგად გამომშრალ ნემსისებრ კრისტალებს უმატებენ ყინულოვან ძმარმჟავას და თუთიის საჭირო რაოდენობას და საწვეთი ძაბრით უმატებენ მარილმჟავას. რეაქციის დასრულების შემდეგ ვინაიდან 2-ამინოფენოთიაზინი უმდგრადი ნაერთია ჰაერზე, ქლორჰიდრატის მისაღებად იგი გადააქვთ აბსოლუტურ ეთერში და აჯერებენ აირადი HCl-ით არგონის არეში. მიიღება რუხი ფერის კრისტალები, რომელიც შენახვისას თანდათან მუქდება.

ნაერთ 32-ის დიაზოტირება და დიაზონაერთის შემდგომი აღდგენა ჰიდრაზინში ხორციელდებოდა მეთოდიკის მიხედვით. მიღებული 2-ფენოთიაზინჰიდრაზინის ურთიერთქმედებით პიროყურძნისმჟავა ეთილის ეთერთან მიიღება პიროყურძნისმჟავა ეთილის ეთერის 2-ფენოთიაზინ-ჰიდრაზონი (33). ნაერთი (33) მიიღება გეომეტრიული იზომერების ნარევის სახით, რომელიც სვეტური ქრომატოგრაფიის მეშვეობით დაყოფილ იქნა *სინ*- და *ანტი*- იზომერებად (33 ა,ბ) .

ჰიდრაზონის სტერეოიზომერების (33ა, 33ბ) ^1H ბმრ - სპექტრების შედარებისას დაიკვირვება (33ა) იზომერის ჰეტეროციკლური NH ჯგუფის პროტონის სიგნალის წანაცვლება (11.5 მ.წ.) (33 ბ) იზომერის შესაბამისი პროტონის სიგნალთან (8.0 მ.წ.) შედარებით, შიდამოლეკულური წყალბადური ბმის წარმოქმნის ხარჯზე. შესაბამისი ცვლილებები დაიკვირვება ასევე იწ სპექტრებში.

იწ სპექტრებში, ჰიდრაზონების (33ა,ბ) *სინ* და *ანტი* –ფორმებში შეიმჩნევა განსხვავებები CO და NH ჯგუფების შთანთქმის სიხშირის მახასიათებლებში. *ანტი* იზომერის (33 ბ) კარბონილური ჯგუფის შთანთქმის ზოლები იმყოფება 1651 სმ^{-1} -ისას, მაშინ, როდესაც *სინ* ფორმებისთვის (33ა) შეიმჩნევა შთანთქმის ამ ზოლის დაძვრა დაბალი სიხშირების უბანში (1626 სმ^{-1}).

განსხვავება შეიმჩნევა ასევე NH ჯგუფის ზოლების შთანთქმისათვის. ასე მაგ., *ანტი*-ფორმის შემთხვევაში (33 ბ), NH კავშირის ვალენტური ცვლილებები გამოვლინდება 3486 სმ^{-1} არეში, ხოლო *სინ*-ფორმისა (33ა) – 3363 სმ^{-1} არეში.

ჰიდრაზონის (33) *სინ*-იზომერები სტაბილიზებულნი არიან შიდა-მოლეკულური წყალბადური ბმის საშუალებით და *ანტი*- ფორმებთან შედარებით გამოირჩევიან გამხსნელებში უკეთესი ხსნადობით და R_f -ის უფრო დიდი მნიშვნელობით-0,55, მაშინ როცა *ანტი*-ფორმის $R_f = 0,35$. ამ გარემოებამ საშუალება მოგვცა ნარევის სვეტური ქრომატოგრაფიის მეშვეობით დაყოფისა (იზომერთა თანაფარდობა 1:3).

ჰიდრაზონ (33)-ის იზომერების ნარევის ციკლიზაციას ვატარებდით სხვადასხვა მაციკლირებელი აგენტის თანაობისას. შესწავლილ იქნა მათი გამოსავლიანობა და შერჩეულ იქნა საუკეთესო ვარიანტი. მაციკლირებელ აგენტებად გამოყენებულ იქნა: 15-17%-იანი HCl სპირტხსნარი, გოგირდმჟავა სპირტში, ყინულოვანი ძმარმჟავისა და კონცენტრირებული გოგირდმჟავას ნარევი, პოლიფოსფორმჟავა, პოლიფოსფორმჟავა ეთილის ეთერი. საუკეთესო გამოსავლიანობა მოგვცა პოლიფოსფორმჟავა ეთილის ეთერმა. სხვა შემთხვევებში პროდუქტი მიიღებოდა ან მცირე რაოდენობით, ან საერთოდ არ მიიღებოდა. (ცხრილი 1)

ცხრილი 1. მაციკლირებელი აგენტების მოქმედება

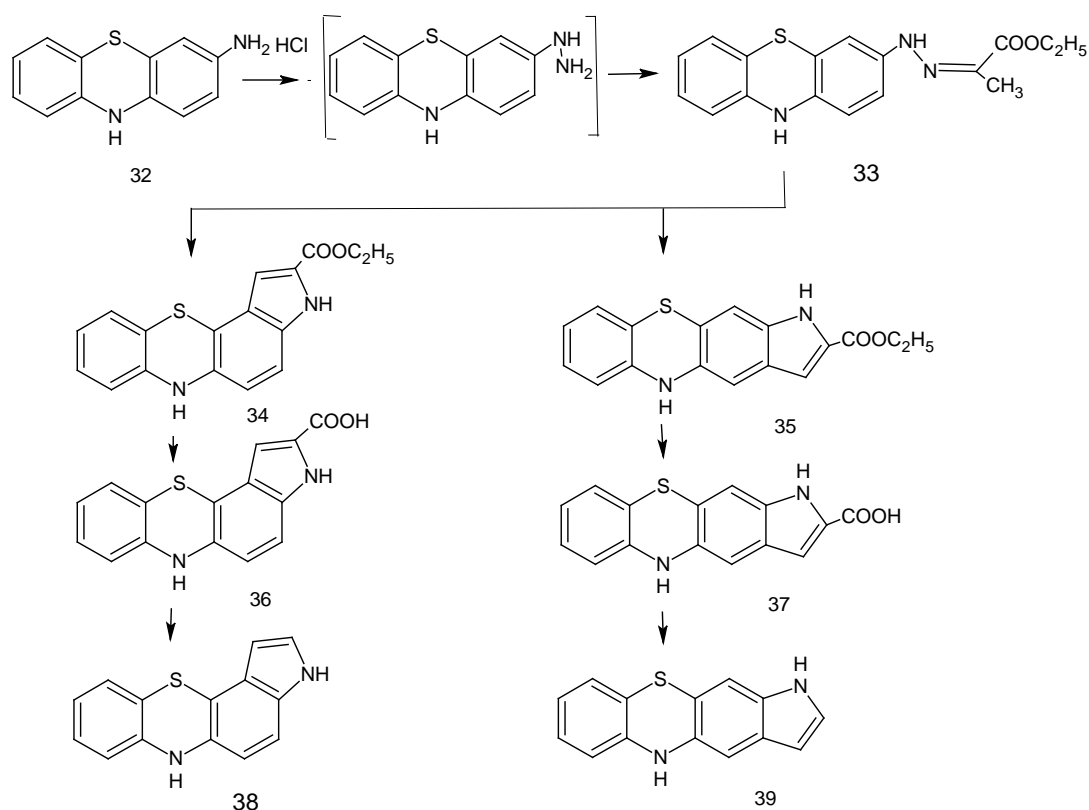
მაციკლირებელი აგენტი	დრო	გამოსავლიანობა %
HCl სპირტხსნარი (15-17%)	2 სთ.	--
H ₂ SO ₄ /C ₂ H ₅ OH (5%)	2.5 სთ.	25
H ₂ SO ₄ /CH ₃ COOH ყინ.	2 სთ.	40
პფმ	3.5 სთ.	35
პფმეე	2 სთ.	65

ლიტერატურული მონაცემებით, არილჰიდრაზონების პიროყურძნის-მჟავა ეთილის ეთერის სინ-იზომერები დასტაბილიზირებულნი არიან შიდამოლეკულური წყალბადური ბმით, აქვთ უკეთესი ხსნადობა და R_f-ის უფრო დიდი მნიშვნელობა, ვიდრე ანტი-იზომერებს. ეს გარემოება მათი თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიით დაყოფის საშუალებას იძლევა. ანალოგიურ შემთხვევას ჰქონდა ადგილი ჩვენს კვლევაშიც. სინ-იზომერის R_f სისტემაში - ეთერი ჰექსანი - 3:1 შეადგენს 0.62, მაშინ, როცა ანტი იზომერის R_f 0.32-ის ტოლია. რაოდენობრივი თანაფარდობა შეადგენს 1:4- თან (სინ/ანტი).

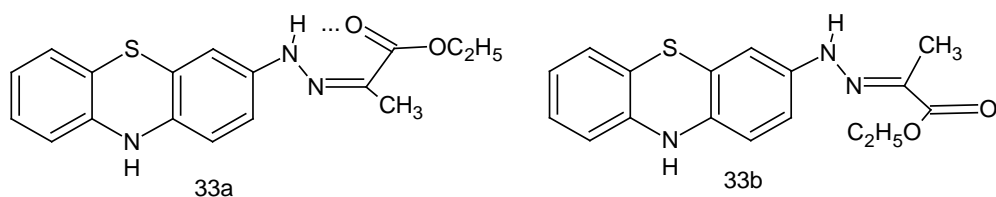
წყალბადური ბმის არსებობა დასტურდება უი - სპექტრების მონაცემებით. ადგილი აქვს სინ-იზომერისათვის დამახასიათებელი გრძელ-

ტალღური ზოლის ბატოქრომულ გადანაცვლებას ანტი ფორმასთან შედარებით (45 ნმ-ით).

პოლიფოსფორმჟავა ეთილის ეთერის თანაობისას გაცხელების (90°C) და მორევის პირობებში (2 სთ) ადგილი აქვს შიდამოლეკულური წყალბადის ბმის გახლეჩვას და სინ-იზომერის გადასვლას ანტი - იზომერში, რაც დასტურდება თხელფენოვანი ქრომატოგრაფიის მონაცემებით (სინ-იზომერის ლაქას შემცირება, ანტი-იზომერის ლაქის ინტენსივოს ზრდის პარალელურად და შემდეგ ციკლიზაციის პროდუქტების წარმოქმნით) ციკლიზაციას განიცდის ანტი-იზომერი და შედეგად ვღებულობთ ციკლურ ეთერებს: 3*H*-პიროლო[3,2-*c*]ფენოთიაზინ-2-კარბონმჟავას ეთილის ეთერი (34) და 1*H*-პიროლო[3,2-*b*]ფენოთიაზინ-2-კარბონმჟავას ეთილის ეთერი (35)



სქემა 1. იზომერული პიროლოფენოთიაზინების მიღება



სქემა 2. პიროფურძნისმჟავა ეთილის ეთერის 2-ფენოთიაზინჰიდრაზონის სინ-- და ანტი- ფორმა.

მიღებული ციკლური ეთერების (34,35) ჰიდროლიზით 10%-იანი NaOH ხსნარის მეშვეობით ეთანოლის არეში რაოდენობრივი გამოსავლით მიიღება 3H-პიროლო[3,2-c]ფენოთიაზინ-2-კარბონმჟავა (36) და 1H-პიროლო[3,2-b]ფენოთიაზინ-2-კარბონმჟავა (37). კარბონმჟავების (36, 37) დეკარბოქსილირებით ინერტული აირის არეში, შესაბამის ღლობის ტემპერატურაზე მიიღება 3H-პიროლო[3,2-c]ფენოთიაზინი (38) და 1H-პიროლო[3,2-b]ფენოთიაზინი (39).

სინთეზირებული ნაერთების სტრუქტურა დადასტურებულია 1H-ბმრ, იწ- და უი სპექტროსკოპიით. ფენოთიაზინის ტრიციკლურ სისტემასთან პიროლური რგოლის ანელირების კონფიგურაცია დადასტურებულია სპინ-სპინური ურთიერთქმედების მუდმივას განსხვავებული მნიშვნელობებით: $J_{4,5}=8.8-9.1$ ნაერთებისათვის (34; 36; 38) და $J_{4,11}=0.5-0.6$ ნაერთებისათვის (35; 37; 39). ნაერთებში (34-37) ჩამნაცვლებლის არსებობას ადასტურებს შესაბამისი პროტონის სიგნალის არარსებობა და ჩამნაცვლებლებში არსებული პროტონების სიგნალის გაჩენა.

იზომერული პიროლოფენოთიაზინების ულტრაიისფერი სპექტრების შედარება ფენოთიაზინისა და ინდოლის ულტრაიისფერ სპექტრებთან მიუთითებს მათ მნიშვნელოვან მსგავსებაზე. 3H-პიროლო[3,2-c]ფენოთიაზინის (38) მოკლეტალღოვანი მაქსიმუმი გამოხატული უფრო მკვეთრად მისი ინტენსივობა მნიშვნელოვნად მეტია, ვიდრე 1H-პიროლო[3,2-b]ფენოთიაზინის (39). (38) ნაერთის გრძელტალღოვანი მაქსიმუმი ასევე გამოირჩევა ინტენსივობით (39) ნაერთთან შედარებით.

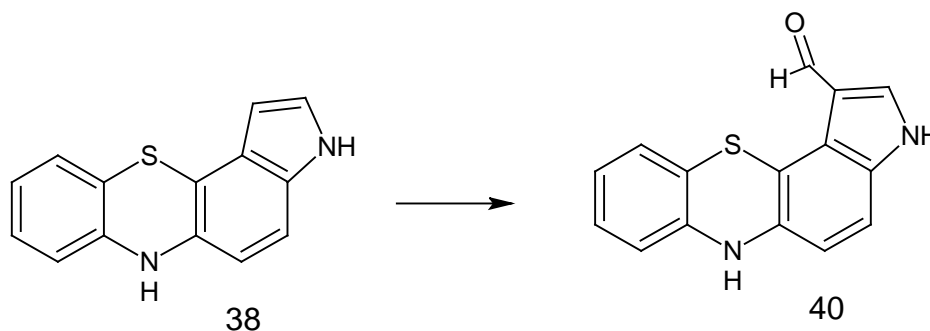
ცხრილი 2. (33-39) ნაერთების 1H-ბმრ სპექტრების მონაცემები

ნაერთი	გამხსნელობა	ქიმიური ძვრადობა (δ, მ.წ.)											J, ჰც
		1-H	2- H	3- H	4- H	5- H	6-H	7,8,9,- H	10- H	NH	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	
33ა	DMSO	7.34	7.63	-	7.72		8.04	7.4- 7.7	-	8.0 11.5	4.31	1.36	$J_{1,2} = 9.0$ $J_{2,4} = 0.4$
33ბ	DMSO	7.34	7.60	-	7.70		8.04	7.4- 7.7	-	8.04 2.23	4.30	1.38	$J_{1,2} = 9.0$ $J_{2,4} = 2.4$
34	DMSO	7.64	-	-	7.95	7.43	-	.5-7.8	8,11	9.20	4.41	1.38	$J_{4,5} = 9.1$ $J_{1,3} = 2.2$
35	DMSO	-	-	6.93	6.96	-	6.60-6.97		6.92	9.20	4.41	1.38	$J_{10,4} = 0.50$
36	DMSO	7.67	-	-	7.95	7.44	-	7.6- 7.8	8.11	11.6 8.2	-	-	$J_{4,5} = 9.1$
37	DMSO	-	-	6.97	6.96		6.60-6.97		8.10	9.20	9.19		$J_{4,10} = 0.50$
38	DMSO	7.05	7.65	-	7.84	7.23		7.5- 7.8	8.10	8.2 11.0	-	-	$J_{4,5} = 8.8$
39	DMSO	-	7.11	6.97	6.78	-	6.60-6.97		7.09	8.97	-	-	$J_{4,10} = 0.50$

2.1.2. წარმოებულების მიღება

მიღებული ჰეტეროციკლური სისტემებიდან ანგულარული იზომერი-3H-პიროლო[3,2-c]ფენოთიაზინი (38), როგორც უფრო ხელმისაწვდომი გამოვიყენეთ ზოგიერთი წარმოებულის მისაღებად. კარბონილური ჯგუფის შემცველი ინდოლის წარმოებულების მისაღებად ერთ-ერთ ყველაზე გავრცელებულ რეაქციას ვილსმაიერ-ჰააკის რეაქცია წარმოადგენს. აღნიშნული რეაქცია საფუძვლად უდევს ინდოლის მრავალრიცხოვანი კეტო-და ალდეჰიდური წარმოებულების სინთეზს, რომელთა შორის მრავალი მაღალი ბიოლოგიური აქტიურობით ხასიათდება. აღნიშნული წარმოებულები საინტერესონი არიან, როგორც შუალედური პროდუქტები მთელი რიგი ფიზიოლოგიურად აქტიური ნაერთების მისაღებად. განხორციელებულია ნაერთი (38)-ის ფორმულწარმოებულის სინთეზი. მაფორმირებელ

აგენტად შერჩეულ იქნა ვილსმაიერის კომპლექსი (DMFA-POCl₃). რეაქციის შედეგად 60% გამოსავლიანობით გამოვყავით 1-ფორმิล-3*H*-პიროლო[3,2-*c*]ფენოთიაზინი (40). ნაერთ (40)-ის 1*H*-ბმრ-სპექტრში 1-ლი პროტონის სიგნალის და $J_{1,2}$ სიდიდის არარსებობა მიუთითებს β -მდგომარეობაში ჩამნაცვლებლის არსებობას. ნაერთ (40)-ის იწ სპექტრში კარბონილური ჯგუფის სავალენტო რხევები მქდავანდება 1650 სმ⁻¹ უბანში. NH ჯგუფის შთანთქმის ზოლები მოლეკულათშორისო წყალბადურ ბმებში მონაწილეობის გამო გადანაცვლებულია დაბალი სიხშირეების უბანში (3224-3250 სმ⁻¹) ჩაუნაცვლებელ ციკლთან შედარებით.

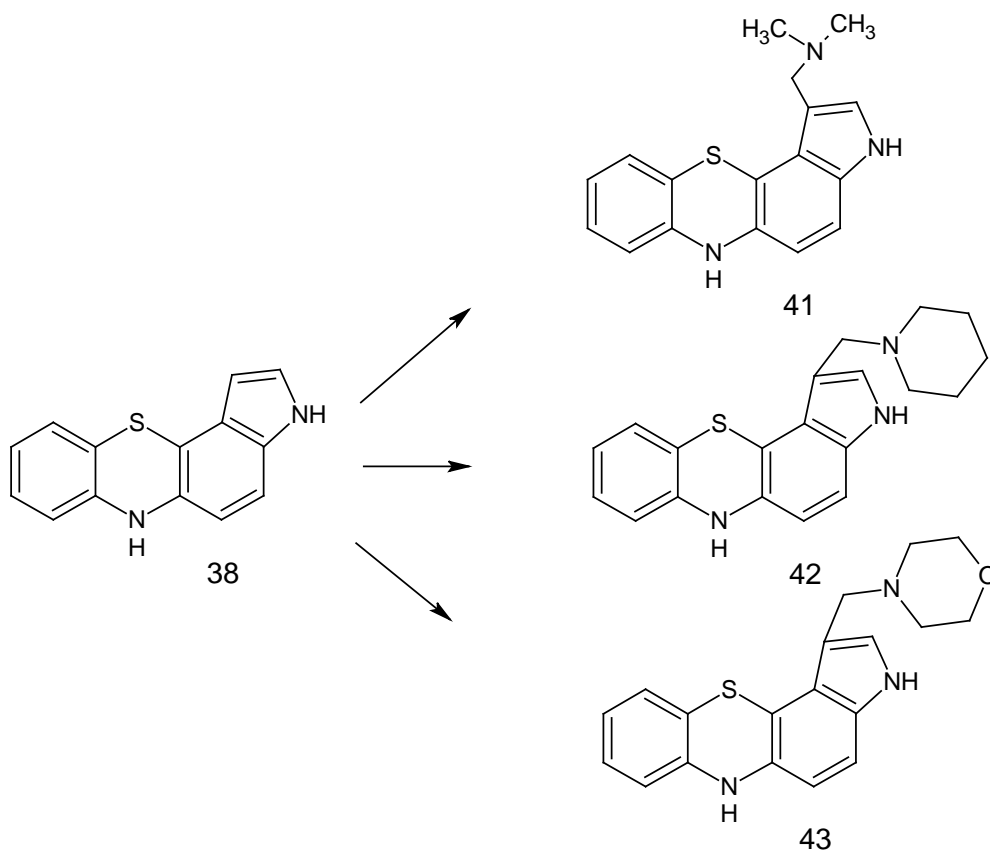


სქემა 3. 1-ფორმิล-3*H*-პიროლო[3,2-*c*]ფენოთიაზინის მიღება (40) .

ნაერთი (38) ასევე შევისწავლეთ ერთ-ერთ ყველაზე ცნობილ ელექტროფილური ჩანაცვლების რეაქციის – მანიხის რეაქციის პირობებში, რომლის არსიც მოძრავი წყალბადის ატომის მქონე ნაერთების N-ჩანაცვლებული ამინოკომპონენტებით ამინოალკილირებაში მდგომარეობს. რეაქციის პროდუქტები შეიძლება გამოყენებულ იქნან არა მარტო, როგორც საწყისი იმ პროდუქტების მრავალი ბიოლოგიურად აქტიური ნაერთის მისაღებად, არამედ უშუალოდ, როგორც სამკურნალო საშუალებები.

ამინოკომპონენტებად გამოვიყენეთ დიმეთილამინი, პიპერიდინი და მორფოლინი. რეაქციის შედეგად მივიღეთ 1-(*N,N*-დიმეთილამინომეთილ)-3*H*-პიროლო[3,2-*c*]ფენოთიაზინი (41), 1-(*N*-პიპერიდინომეთილ)-3*H*-პიროლო[3,2-*c*]ფენოთიაზინი (42), 1-(*N*-მორფოლინომეთილ)-3*H*-პიროლო[3,2-*c*]ფენოთიაზინი (43). (სქემა 4).

ნაერთების (41-43) ¹H-ბმრ- სპექტრებში პიროლური ციკლის β-ნახშირბადის ატომთან არსებული პროტონის სიგნალის არარსებობა მიუთითებს აღნიშნულ მდგომარეობაში ჩანაცვლებაზე. ასევე სპექტრებში დაიკვირვება NH ჯგუფების პროტონების სიგნალები (8.72), რაც ჩანაცვლებელ NH-ჯგუფებზე მიუთითებს. სპექტრებში ჩნდება ასევე დიმეთილამინომეთილ-, პიპერიდინომეთილ- და მორფოლინომეთილის ჯგუფების პროტონების სიგნალები.



სქემა 4. წარმოებულების მიღება მანიხის რეაქციით

მიღებული ნაერთები ასევე შესწავლილ იქნა იწ სპექტროსკოპიის მეშვეობით. ნაერთების (41-43) იწ სპექტრებში დაიკვირვება NH ჯგუფის შთანთქმის ზოლი შესაბამისად 3440-3340 სმ⁻¹ უბანში, ინდოლის ბირთვის NH ჯგუფის დამახასიათებელი პიკები 1699-1512 სმ⁻¹ უბანში, CH₃ ჯგუფის სიგნალები 2969-2870 სმ⁻¹ უბანში.

ცხრილი 3. (40-43) ნაერთების ¹H-ზმრ სპექტრების მონაცემები

ნაერთი	გამსწე დო	ქიმიური ძვრადობა (δ, მ.წ.)											ჰც
		-H	-H	-H	-H	--H	-H	7,8,9,10-H	¹	H	H ₃	H ₂	
0	DMSO		.05		.24	.63		6.65-6.97	9.89	9.96			<i>J</i> _{5,4} = 8.55
1	DMSO		.06		.13	.63		6.65-6.97		8.72	2.35	3.50	<i>J</i> _{5,4} = 8.55
2	DMSO		.16		.08	.63		6.65-6.97		8.72		1.42-1.59	<i>J</i> _{5,4} = 8.55
3	DMSO		.04		.03	.63		6.65-6.97		8.72		2.61-3.55	<i>J</i> _{5,4} = 8.55

in silico ექსპერიმენტი.

ჩვენს მიერ იქნა დასინთეზებული ინდოლშემცველი ჰეტეროციკლური ნაერთები (12 ნაერთი). დასინთეზებული ნაერთების მოსალოდნელი ბიოლოგიური აქტიურობის შეფასების მიზნით ი.ქუთათელაძის სახელობის ფარმაცოქიმიის ინსტიტუტში მოხდა ბიოლოგიური აქტიურობის მოდელირება. ნაერთების შესაძლო ბიოლოგიური აქტიურობის და მოსალოდნელი ტოქსიკური თვისებების პროგნოზირების მიზნით ჩატარებულია in silico ექსპერიმენტი. პროგრამა PASS-ის გამოყენებით გამოვლენილი იყო ნაერთების აქტიურობები, რომელთა ალბათობა მაქსიმალური იყო, ხოლო უსაფრთხოების შეფასება ხდებოდა ACD/Labs Percepta Platform-ის ტოქსიკოლოგიური მოდულის გამოყენებით.

ქიმიურ ნაერთთა ბიოლოგიური აქტიურობის სპექტრი სხვადასხვა სახის ბიოლოგიური აქტიურობის ნაკრებს წარმოადგენს, რომელიც მოცემული ნაერთის სხვადასხვა ბიოლოგიურ ობიექტთან ურთიერთობის შედეგს ასახავს. ბიოლოგიური აქტიურობა გამოისახება ხარისხობრივად („კი“/„არა“) გამომდინარე იმ მოსაზრებიდან, რომ ბიოლოგიური აქტი-

ურობის სპექტრი წარმოადგენს ნივთიერების „შინაგან ” თვისებას, რომელიც დამოკიდებულია მხოლოდ მის სტრუქტურასა და ფიზიკურ-ქიმიურ თვისებებზე. ასეთი განზოგადება სხვადასხვა წყაროებიდან მიღებული ერთი და იგივე სატესტო ნაკრების შესახებ ინფორმაციის კომბინირების საშუალებას იძლევა. ასეთი კომბინირება მნიშვნელოვანია იმის გამო, რომ ერთ პუბლიკაციას არ შეუძლია ასახოს ნაერთის ბიოლოგიური მოქმედების ყველა სხვადასხვა ასპექტი.

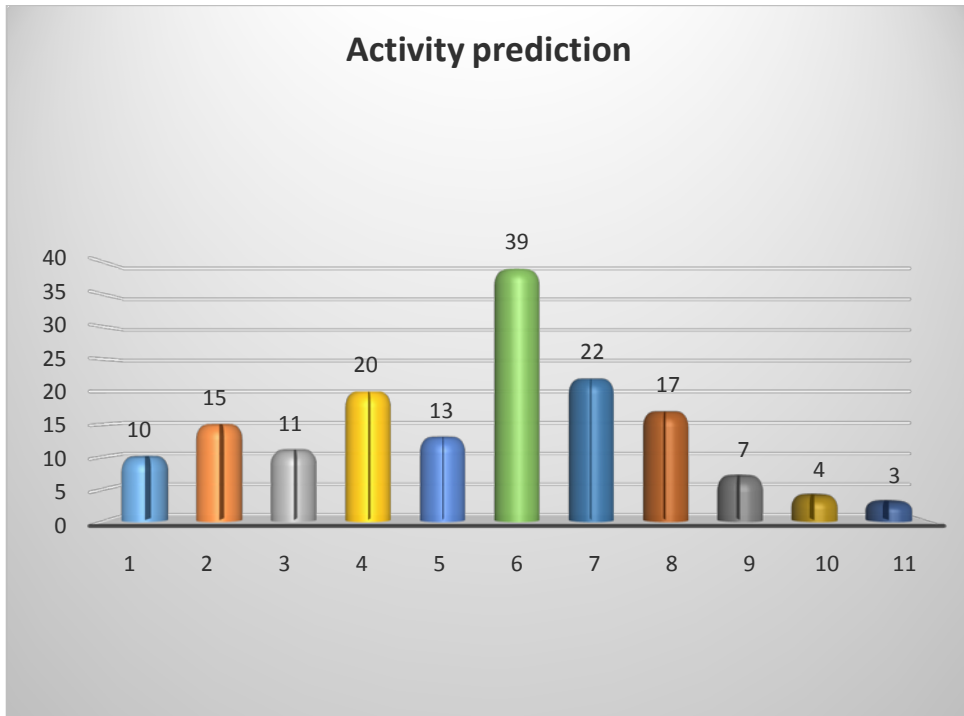
PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) წარმოადგენს პროგრამულ პროდუქტს, რომელიც შემუშავდა როგორც ინსტრუმენტი ორგანული წამლის-მსგავსი მოლეკულის საერთო ბიოლოგიური პოტენციალის შესაფასებლად. PASS უზრუნველყოფს ორგანული ნაერთის სტრუქტურის საფუძველზე მრავალი სახის ბიოლოგიური აქტიურობის (2018 წლის მონაცემებით 3678 სახის) ერთდროულ შეფასებას პროგნოზირების საშუალო სიზუსტით 95%-ით. აქედან გამომდინარე, იგი შეიძლება გამოყენებულ იქნეს ბიოლოგიური აქტიურობის პროფილის შესაფასებლად როგორც ვირტუალური მოლეკულისათვის ჯერ კიდევ ქიმიურ სინთეზამდე, ასევე ახლად დასინთეზებული ნაერთების ბიოლოგიური აქტიურობის დასაბუთებისათვის. ორივე შემთხვევაში მკვეთრად იზრდება სამეცნიერო მუშაობის მარგი ქმედების კოეფიციენტი (მქკ) რესურსების რაციონალური გამოყენების ხარჯზე-არააქტიური ნაერთების სინთეზისათვის ქიმიური რეაქტივების დაზოგვის და ბიოლოგიური კვლევებისათვის განკუთვნილი ლაბორატორიული ცხოველების რაოდენობის შემცირების ხარჯზე. ასევე მცირდება კვლევებისათვის საჭირო დრო. კერძოდ, 1000 ნაერთის ბიოლოგიური აქტიურობის სპექტრის გათვლას 2,4 ჰგ სიხშირის პროცესორზე მხოლოდ 10 წამი სჭირდება, რაც მსხვილი ლოკალური და კომერციული მონაცემთა ბაზებში არსებული ნაერთების ბიოლოგიური აქტიურობის სპექტრის პროგნოზირებისათვის PASS-ის ეფექტურად გამოყენების საშუალებას იძლევა.

Pa (probability „tobeactive“) და Pi (probability „tobeinactive“) აფასებს იმის ალბათობას, რომ საკვლევი ნაერთი მიეკუთვნება აქტიური/არააქტიური ნაერთების ქვეკლასს (მსგავსია მოლეკულების სტრუქტურის, რომლებიც ყველაზე ტიპურია PASS-ის ბიბლიოთეკის შესაბამის „აქტიური/არააქტიური“ ქვესიმრავლეში.

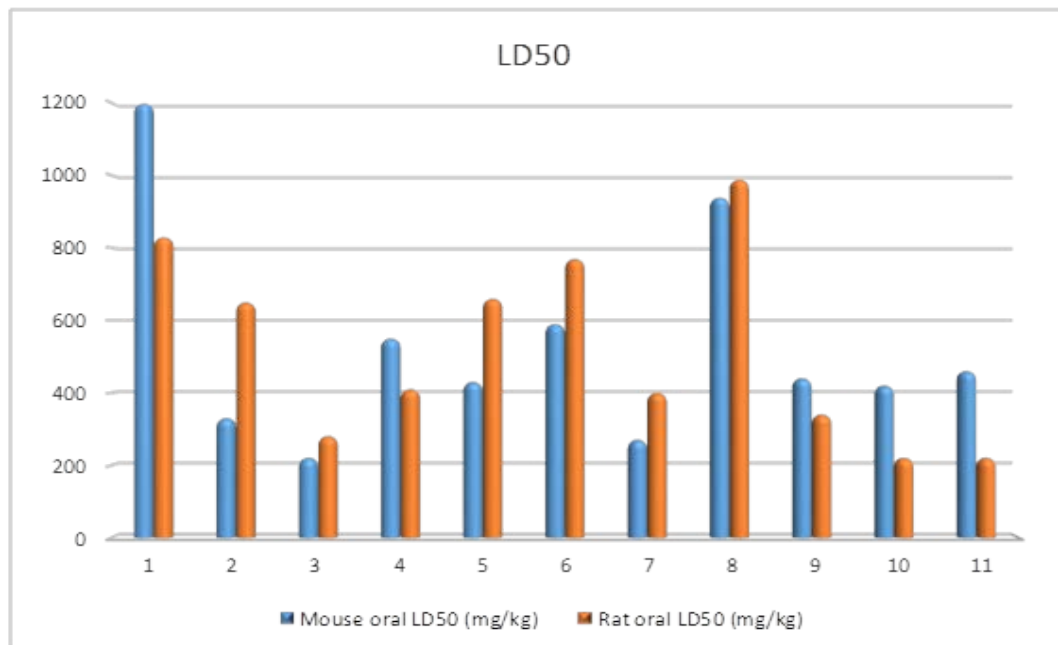
ახალი ნივთიერების ბიოლოგიური აქტივობის პროგნოზირებული სპექტრის შესაბამისად, მისი ტესტირება შეიძლება ორგანიზებულ იქნას აქტივობის სხვადასხვა სახისათვის (Pa-Pi) სხვაობის შემცირების კვალობაზე.

ამ შემთხვევაში, ახალი ნაერთის უსაფრთხოება და ეფექტურობა უფრო კომპლექსურად იქნება დახასიათებული. ამას გარდა ნაჩვენებია, რომ ასეთი მიდგომის ეკონომიკური სიცოცხლისუნარიანობა 500%-ზე მეტს შეადგენს.

პლატფორმა ACD/Percepta გვთავაზობს პროგნოზირების ალგორითმებს, რომლებიც საუკეთესოდ ითვლება გამოთვლითი ქიმიის სფეროში. სტრუქტურისა და თვისებების ურთიერთკავშირის გაღრმავებული გაგებისათვის ისინი წარმოდგენილნი არის ცალკეული მოდულების ან პროფილირებული პაკეტების სახით კონკრეტული თვისებების სწრაფი შეფასებისათვის. პლატფორმა Percepta არე მოიცავს ნაერთების ფიზიკურ-ქიმიური თვისებებს, ადსორბციას, მეტაბოლიზმს, განაწილებას და ექსტრაქციას (ADME), ასევე ტოქსიურობას (მათ შორის ორგანოსპეციფიური ნაერთების) მათი სტრუქტურული ფორმულის მიხედვით.



11 სავარაუდო აქტიურობების საერთო რაოდენობა თითოეული ნაერთისათვის (%)



LD₅₀-ის მოსალოდნელი მაჩვენებლები თავგებსა და ვირთავებში

										0	1	
mes	A	,654	,915	,970	,705	,490	,339	,614	,854	,690	,536	,657
ye irrit	E	,220	,460	,500	,290	,240	,630	,290	,280	,430	,420	,430
kin irrit	s	,290	,310	,710	,320	,300	,680	,320	,660	,660	,710	,710
ERG inh	h	,290	,810	,620	,740	,760	,080	,740	,500	,760	,710	,620
lood	B	,310	,470	,490	,550	,440	,500	,550	,590	,700	,680	,850
VS	C	,340	,780	,700	,650	,600	,560	,550	,580	,900	,770	,740
IT	G	,230	,560	,580	,800	,560	,840	,800	,670	,870	,970	,990
idney	K	,450	,520	,550	,490	,570	,600	,490	,640	,630	,840	,850
iver	L	,210	,530	,540	,670	,560	,590	,670	,620	,800	,850	,720
ungs	L	,360	,290	,260	,220	,270	,170	,220	,250	,500	,950	,900

- მაღალი ტოქსიკურობის ალბათობა

. ნაერთების სავარაუდო ტოქსიური მოქმედება სისტემებსა და ორგანოებზე

როგორც წარმოდგენილი მასალიდან ჩანს ყველაზე მაღალი სავარაუდო აქტიურობით ხასიათდება (37), (38) და (35) ნაერთები. ყველაზე დაბალი სავარაუდო ტოქსიურობა ახასიათებს (35), (36), და (38) ნაერთებს.

შერჩეული ნაერთების ბიოლოგიური აქტიურობის შესწავლა

ბოლო პერიოდში მთელ მსოფლიოში აქტიურად იყენებენ ჰორმონებს, როგორც ზრდის სტიმულატორებს ღია გრუნტში. მრავალუჯრედიანი ორგანიზმებისთვის დამახასიათებელია რეგულაციის ტიპი, რომელიც დაკავშირებულია ცალკეულ უჯრედებს, ქსოვილებსა და თვით ორგანოებს შორის ურთიერთქმედებასთან. ასეთი კოორდინაციის განსახორციელებლად ორგანიზმში გამომუშავდება ჰორმონები. მცენარის ჰორმონებმა მიიღო დასახელება ფიტოჰორმონები. როგორც აღნიშნული იყო -ფიტო-

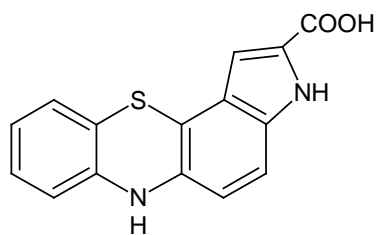
ჰორმონები ეს არის ნივთიერებები, რომელიც გამომუშავდება ნივთიერებათა ბუნებრივი ცვლის პროცესში და უმნიშვნელო რაოდენობის დროსაც კი ახდენს მარეგულირებელ გავლენას, ასევე ფიზიოლოგიური პროცესების კოორდინაციას. ამასთან დაკავშირებით მათ მიმართ გამოიყენება ტერმინი - ზრდის ბუნებრივი რეგულატორები. უმრავლეს შემთხვევაში, მაგრამ არა ყოველთვის, ფიტოჰორმონები წარმოიქმნებიან ერთ უჯრედებსა და ორგანოებში, ხოლო ზემოქმედებას ახდენენ სხვაზე. სხვა სიტყვებით, ჰორმონებს შეუძლიათ მცენარეებში გადაადგილება და მათი ზემოქმედება ატარებს დისტანციურ ხასიათს. ფიზიოლოგიური პროცესების უმრავლესობა, პირველ რიგში ზრდა, ფორმირება და მცენარის განვითარება რეგულირდება ფიტოჰორმონებით. ფიტოჰორმონები თამაშობენ წამყვან როლს მცენარის ადაპტაციაში გარემოს პირობებთან. ცნობილია ფიტოჰორმონების შემდეგი ხუთი ჯგუფი: აუქსინები, გიბერელინები, ციტოკინინები, აბსციზის მჟავა და ეთილენი. პირველი სამი ჯგუფი - აუქსინები, გიბერელინები და ციტოკინინები, პირობითად შეიძლება მივაკუთვნოთ ნივთიერებებს, რომლებიც ახდენენ ხასიათის სტიმულირებას მაშინ, როდესაც აბსციზის მჟავა და ეთილენი - ინჰიბირებას. სხვადასხვა მეცნიერების ნაშრომებიდან ჩანს, რომ სასოფლო-სამეურნეო კულტურების ზრდა-განვითარებაზე ყველაზე საინტერესოდ მოქმედებს ინდოლილმარმჟავა.

ჩვენს მიზანს წარმოადგენდა შეგვესწავლა დასინთეზებული ინდოლ-შემცველი ჰეტეროციკლური ნაერთების და მცენარეების ზრდის რეგულატორის - ინდოლილმარმჟავას (აუქსინების ჯგუფი) მოქმედება აღნიშნული კულტურების ვეგეტაციის პერიოდზე.

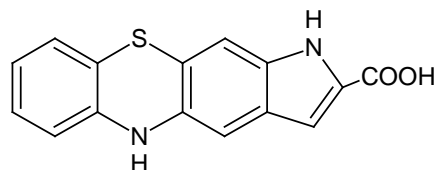
ექსპერიმენტისთვის გამოვიყენეთ კარტოფილის ჯიში „პიკასო“-ს ტუბერები და ჭარხლის ჰიბრიდული თესლი SX-404. ნიადაგი კარტოფილისთვის ჩამოტანილი იქნა ახალციხის (სოფ. არალი და სოფ. წყალთბილა) რეგიონიდან, ხოლო ჭარხლისთვის წალკის (სოფ. პამაჯი) რეგიონიდან. ნიადაგის pH განისაზღვრა pH -მეტრზე (HANNA instrumets edge pH).

3H-პიროლო[3,2-c]ფენოთიაზინ-2-კარბონმჟავას, ნაერთი 1 (36) და 1H-პიროლო [3,2-b]ფენოთიაზინ-2-კარბონმჟავას, ნაერთი 2 (37). მათი აღნაგობა მსგავსია ინდოლილმმარმჟავასი, რომელსაც ვიყენებდით სხვადასხვა კომბინაციით და კონცენტრაციით.

ნაერთების შესაძლო ბიოლოგიური აქტიურობის და მოსალოდნელი ტოქსიკური თვისებების პროგნოზირების მიზნით ჩატარდა *in silico* ექსპერიმენტი. პროგრამა PASS -ის გამოყენებით გამოვლენილი იყო ნაერთების აქტიურობები, რომელთა ალბათობა მაქსიმალური იყო. ექსპერიმენტმა, როგორც მოსალოდნელი იყო აჩვენა, რომ ყველაზე მაღალი სავარაუდო აქტიურობა გააჩნია 3H-პიროლო[3,2-c]ფენოთიაზინ-2-კარბონმჟავას, ნაერთი 1 (36) და 1H-პიროლო[3,2-b]ფენოთიაზინ-2-კარბონმჟავას, ნაერთი 2 (37). მათი აღნაგობა მსგავსია ინდოლილმმარმჟავასი (ინდ), რომელსაც ვიყენებდით სხვადასხვა კომბინაციით და კონცენტრაციით.



ნაერთი 1 (36)



ნაერთი 2 (37)

კარტოფილისა და ჭარხლის ვეგეტატიური ნაწილების ზრდაგანვითარებაზე დაკვირვებები ტარდებოდა საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის ბიოტექნოლოგიის ცენტრის *in vitro* ლაბორატორიაში. პირველ ეტაპზე გაზომილი იქნა აღნიშნული რეგიონებიდან ჩამოტანილი ნიადაგების pH. სოფელ არალიდან და სოფელ წყალთბილადან ჩამოტანილი ნიადაგის pH შესაბამისად შეადგენდა 7.7 და 6.8-ს, ხოლო სოფელ პამაჯიდან ჩამოტანილი ნიადაგის pH - 6.82-ს.

ნაშრომში აღებული კარტოფილის ჯიშის დახასიათება:

„პიკასო“ – (ივან და მარია) მიეკუთვნება საშუალო-საადრეო ჯიშებს. იგი მიღებულია ჰოლანდიაში სელექციის გზით. ხასიათდება კარგი კვე-

ბითი თვისებებით და ლამაზი ფორმის ტუბერებით. ბუჩქი სწორად-მდგომი, ყვავილების ფერი თეთრი, ტუბერები მსხვილი, მომრგვალებული -ოვალური ფორმის. კანი ყვითელი ფერისაა და ჩართულია ვარდისფერი წერტილები, რბილობი კრემისფერია, თვლები წვრილი და ვარდისფერი.

ექსპერიმენტში გამოყენებული იქნა ჭარხლის ჰიბრიდი SX-404. მას აქვს განიერი, წაწვეტებული ფორმის ფოთლები, ნაყოფი მუქი წითელია. არის უხვმოსავლიანი. ამ ჰიბრიდს ახასიათებს გარემო პირობებისადმი კარგი ადაპტაციის უნარი.

ცდისთვის აღებული იყო, როგორც საკონტროლო (დაუმუშავებელი), ასევე სხვადასხვა ნაერთებით და სხვადასხვა კონცენტრაციებით დამუშავებული ვარიანტები. მცენარეებს ვამუშავებდით 0,1 % და 0,2 %-იანი ინდოლილმარმჟავას ხსნარით. ასევე 0,1 %-იანი და 0,05 %-იანი ნაერთი 1 (36)-ის და 0,1 %-იანი და 0,05 %-იანი ნაერთი 2 (37)-ის ხსნარებით. ცდებში ვიყენებდით ამ ნაერთების კომბინაციებსაც.

ჩასარგავ მასალად გამოყენებული იყო თავდაპირველად პლასტმასის პატარა ჭიქები. კარტოფილი ირგვებოდა დაახლოებით 10-12 სმ სიღრმის მიწაში, ხოლო ჭარხალი – 4-5 სმ სიღრმის მიწაში. კარტოფილის ტუბერები ირგვებოდა დანაწევრებული სახით (რაც კარტოფილის აგროტექნიკაში სავსებით მიღებულია). მცენარეების გაზრდის შემდეგ მოხდა მათი გადატანა პლასტმასის ჭიქებიდან დიდ ქოთნებში.

მთელი ცდის განმავლობაში იზომებოდა კარტოფილის ღეროს სიგრძე, მუხლათაშორისები, ფოთლების დიამეტრი და ითვლებოდა ფოთლების რაოდენობა. ჭარხლის შემთხვევაში ითვლებოდა ფოთლების რაოდენობა, ასევე იზომებოდა ფოთლების დიამეტრი და ღეროს სიგრძე. ეს გაზომვები ტარდებოდა ყოველ 2 კვირაში ერთხელ. საბოლოო შედეგები წარმოდგენილია ცხრილების სახით: ცხრილი 4 და ცხრილი 5.

ცხრილი 4. დასინთეზირებული ნაერთების გავლენა კარტოფილის ზრდა-განვითარებაზე (pH – 6,8)(31.05.2017)

	ვარიანტი	ღეროს სიგრძე	მუხლთაშორისეხის რაოდენობა	ფოთლების დიამეტრი	ფოთლების რაოდენობა
	საკონტროლო (დაავადდა)	8,7 სმ	7	0,8 – 5,2	8
	0,1 % - იანი ინმ	7,4 სმ	8	1,9 – 3,6	9
	0,2 % - იანი ინმ	9,2 სმ	7	1,1 – 3,9	8
	0,1 %-იანი I ნაერთი	7,5 სმ	8	1,5 – 3,9	9
	0,05 %-ანი I ნაერთი	8,5 სმ	7	1,1 – 3,5	8
	0,1 %-ანი II ნაერთი	7,8 სმ	8	1,7 – 3,5	9
	0,05 %-ანი ნაერთი (II)	6,0 სმ	7	2,5 – 4,5	8
	0,1 % - ანი ინმ 0,1 %-ანი ნაერთი (I)	7,5 სმ	9	1,7 - 2,7	8
	0,1 % - ანი ინმ 0,05%-ანი ნაერთი (I)	8,2 სმ	9	1,4 – 3,0	10
0	0,2 % -ანი ინმ 0,1 %-ანი ნაერთი (I)	8,4 სმ	10	1,7 – 4,2	11
1	0,2 % -ანი ინმ, 0,1 %-ანი ნაერთი (II)	7,0 სმ	8	1,1 – 3,2	9
2	0,1 % -ანი ინმ 0,1 %-ანი ნაერთი (II)	5,9 სმ	7	1,2 – 3,4	8
3	0,1 % - ანი ინმ, 0,05 %-ანი ნაერთი(II)	7,5 სმ	7	1,8 – 3,4	8
4	0,2 % - ანი ინმ 0,1 %-ანი ნაერთი(II)	6,5 სმ	7	1,4 – 3,1	8
5	0,2 % - იანი ინმ 0,05 %-ანი ნაერთი (I)	7,1 სმ	8	1,0 – 3,5	9

ცხრილი 5. დასინთეზირებული ნაერთების გავლენა ჭარხლის ზრდა-განვითარებაზე (pH – 6,82) (31.05.2017)

ვარიანტი	ღეროს სიგრძე სმ.	ფოთლების დიამეტრი	ფოთლების რაოდენობა
საკონტროლო	7,5	1,5 – 1,8	5
0,1 % - ანი ინმ	3,1	0,9-1,3	4
0,2 % - ანი ინმ	6,6	3,9 – 4,9	6
0,1 %-ანი I ნაერთი	4,9	1,5 – 4,0	6
0,05 %-ანი I ნაერთი	6,3	3,5-5,0	5
0,1 %-ანი II ნაერთი	5,9	3,5-4,5	6
0,1 % - იანი ინმ 0,1 % ნაერთი (I)	4.4	3,8-4,1	7
0,05 %-იანი ნაერთი (II)	5,3 სმ	2,7- 3,8	6
0,1 % - იანი ინმ 0,05 % ნაერთი (I)	4,5 სმ	1,7 – 3,2	6
0,2 % - იანი ინმ 0,1 % ნაერთი(I)	6,2	1,3 – 2,5	5
0,2 % - იანი ინმ 0,1 %-ანი ნაერთი (II)	7.4	4,5-4,8	8
0,1 % - იანი ინმ 0,1 %-ანი ნაერთი (II)	3,7სმ	1,1-1,3	5
0,1 % - იანი ინმ 0,05 %-ანი ნაერთი (II)	5,7 სმ	1,2 – 4,7	6
0,2 % - იანი ინმ 0,05 %-ანი ნაერთი (II)	5,1 სმ	3,1-4,5	6
0,2 % - იანი ინმ 0,05 %-ანი ნაერთი (I)	5,2 სმ	1,0 – 4,0	6

ცდიდან გამომდინარე მცენარის ზრდა-განვითარებაზე საუკეთესო შედეგი მოგვცა 0,1% -იანი ინმ + 0,05%-იანი ნაერთი 1(36)-ის და 0,2%-იანი ინმ + 0,1%-იანი ნაერთი 1 (36)-ის ნივთიერებების კომბინაციამ (ცხრ. 4).

აქედან უკანასკნელი კომბინაცია უფრო მეტად უკეთესი აღმოჩნდა, ყველა კომპონენტში.

რაც შეეხება ჭარხალს, როგორც ექსპერიმენტმა გვიჩვენა საუკეთესო შედეგი 0,2%-იანმა იმმ-მ და 0,1%-იანმა ნაერთის 2(37)-ის კომბინაციამ მოგვცა (ცხრ. 5). ამ შემთხვევაში მცენარეს აღენიშნებოდა ფოთლოვანი აპარატის საკმაოდ კარგი განვითარება, რაც ძალიან მნიშვნელოვანია ჭარხლის ძირხველების ჩამოყალიბებისთვის. უნდა აღინიშნოს რომ ნივთიერებების სხვა კომბინაციებმა ვერ მოგვცა სასურველი შედეგი. ვეგეტაციის

პერიოდში სხვა კომბინაციებით დამუშავებულ ჭარხალში შეიმჩნეოდა მცენარის ვეგეტატიური ნაწილების ზრდის შეზღუდვა, რაც გამოიხატებოდა ღეროს და განსაკუთრებით ფოთლოვანი აპარატის სუსტ განვითარებაში

ამრიგად მცენარეებზე ჩატარებული კვლევის შედეგად დადგინდა, რომ ჩვენს მიერ დასინთეზებულ ინდოლშემცველ ჰეტეროციკლურ ნაერთებს გააჩნიათ საკმაოდ კარგი აქტიურობა, რაც მოსალოდნელი იყო, 3H-პიროლო[3,2-c]ფენოთიაზინ-2-კარბონმჟავას, ნაერთი 1 (36)-ის და 1H-პიროლო[3,2-b]ფენოთიაზინ-2-კარბონმჟავას, ნაერთი 2(37)-ის მაგალითებზე. რაც შეეხება ინდოლილმმარმჟავას, იგი მიეკუთვნება აუქსინების ჯგუფს, რომლის გამომუშავებაც შეუძლიათ, როგორც კარტოფილს, ასევე ჭარხალს. სოფლის მეურნეობის აგროტექნიკულ ღონისძიებებში ბოლო დროს ხშირად ხმარობენ აუქსინების ჯგუფში შემავალ ნივთიერებებს ფხვნილის სახით ამა თუ იმ თესლის დამუშავებისას. როგორც კარტოფილის, ისე ჭარხლის შემთხვევაში საუკეთესო შედეგი აჩვენა 0,2%-იანმა ინდოლილმმარმჟავამ, რაც ლოგიკურია. რადგანაც ამ კულტურებს შეუძლიათ თვითონ გამოიმუშაონ აუქსინების და ასევე სხვა ფიტოჰორმონების (გიბერელინები) გარკვეული რაოდენობა. როგორც ჩანს მცენარეს განვითარებისთვის ამაზე მეტი კონცენტრაცია ინმ-ის არ ჭირდება. მიღებული შედეგებიდან ჩანს, რომ ჭარხალს უფრო მეტი კონცენტრაციის ინდოლილმმარმჟავა დასჭირდა, რადგანაც ის უფრო ნაკლები რაოდენობის აუქსინებს გამოიმუშავებს, ვიდრე კარტოფილი.

რაც შეეხება ჩვენს მიერ დასინთეზებულ ნაერთებს, როგორც ცდიდან ჩანს საუკეთესო შედეგი აჩვენა 0,1%-იანი ნაერთი 1(36)-ის (კარტოფილი) და 0,2%-იანი ნაერთი 2 (37)-ის (ჭარხალი) კომბინაციამ ინდოლილმმარმჟავასთან, რადგანაც მათი აღნაგობა მსგავსია, აქედან გამომდინარე შედეგიც ლოგიკურია. ეს კომბინაციები არის მაქსიმალური კონცენტრაცია მცენარეებისთვის, კარტოფილი და ჭარხალი ვეგეტაციის საწყის პერიოდში საკმარისი რაოდენობით გამოიმუშავებენ აუქსინებს, ხოლო შემდეგ ბუტონიზაციის დროს ფიტოჰორმონების გამომუშავება რამდენადმე

მცირდება, ამიტომ 0,2%-იანი ინდოლილმარმჟავას და 0,1%-იანი ნაერთი 1 (36)-ის მოქმედება მაქსიმალურია კარტოფილის შემთხვევაში, ხოლო ჭარხლის შემთხვევაში 0,2%-იანი ინდოლილმარმჟავას და 0,1%-იანი ნაერთი 2 (37)-ის კომბინაცია საშუალებას იძლევა კარგად განვითარდეს ფოთლოვანი აპარატი მთელი ვეგეტაციის პერიოდში. რაც ბოლოს დადებითად აისახება, როგორც კარტოფილის, ისევე ჭარხლის მოსავლიანობაზე.

დასკვნა

1. 2-ამინოფენოთიაზინის, როგორც საწყისი ნაერთის გამოყენებით, ფიშერის რეაქციის პირობებში განხორციელებულია ახალი ტეტრაციკლური კონდენსირებული სისტემების: 3H-პიროლო[3,2-c]ფენოთიაზინის და 1H-პიროლო[3,2-b]ფენოთიაზინის სინთეზი;
2. შემუშავებულია სინთეზის პრეპარატურული მეთოდები და დასინთეზებული ნაერთების აღნაგობა დადასტურებულია იწ, უი, და ¹H-ბმრ-სპექტროსკოპიის მეშვეობით;
3. 3H-პიროლო[3,2-c]ფენოთიაზინიდან ვილსმაიერის და მანიხის რეაქციის პირობებში მიღებულია წარმოებულები;
4. დასინთეზებული ნაერთების სტრუქტურები გადაცემულია და შესწავლილია *in silico*-ექსპერიმენტის მეშვეობით;
5. გამოვლენილია მოსალოდნელი ბიოლოგიური აქტიურობის მხრივ ორი ყველაზე პერსპექტიული ნაერთი: 3H-პიროლო[3,2-c]ფენოთიაზინ-2-კარბონმჟავა, ნაერთი 1 (36) და 1H-პიროლო[3,2-b]ფენოთიაზინ-2-კარბონმჟავა, ნაერთი 2 (37) რომლებიც გამოცდილ იქნა კარტოფილისა და ჭარხლის ზრდა-განვითარებაზე ზემოქმედების შესასწავლად;
6. მოძიებული იქნა საქართველოს პირობებისადმი ადაპტირებული, უცხოეთიდან ინტროდუცირებული კარტოფილის და ჭარხლის ჯიშები;
7. შერჩეული იქნა მოძიებული მასალიდან საუკეთესო და შიდა ბაზარზე მოთხოვნადი კარტოფილის და ჭარხლის ჯიშები;
8. დადგენილ იქნა ჩვენს მიერ ბიოლოგიურად აქტიური დასინთეზებული ნაერთების და ინდოლოლმმარმძავას (აუქსინი) კონცენტრაციები და მათი შესაძლო კომბინაციები;
9. პირველად საქართველოში ლაბორატორიულ პირობებში ჩატარდა კვლევა ინდოლილმმარმძავას და მისი მსგავსი აღნაგობის ჩვენს მიერ

დასინთეზებული ჰეტეროციკლური ნაერთების გავლენის დადგენა კარტოფილის და ჭარხლის ზრდა-განვითარებაზე ვეგეტაციის პერიოდში;

10. დადგენილი იქნა ჩვენს მიერ დასინთეზებული ინდოლილშემცველი ჰეტეროციკლური ნაერთების 3H-პიროლო[3,2-c]ფენოთიაზინ-2-კარბონმჟავას, ნაერთი 1(36) და 1H-პიროლო[3,2-b]ფენოთიაზინ-2-კარბონმჟავას, ნაერთი 2 (37) კარგი აქტიურობა და მათი კონცენტრაციები;
11. დადგენილი იქნა ინდოლილმმარმჟავას საუკეთესო კონცენტრაციები კარტოფილისა და ჭარხლის ზრდა-განვითარებისთვის ვეგეტაციის მოკლე პერიოდში;
12. მიღებული შედეგების ანალიზით შესაძლებელია ითქვას, რომ ფერმერებს ეძლევათ სასუალება ვეგეტაციის მოკლე პერიოდში, მიიღონ კარტოფილისა და ჭარხლის კარგად ჩამოყალიბებული მცენარეები ძლიერი ფესვთა სისტემით, რაც თავისთავად წარმოადგენს კარგი მოსავლის გარანტიას.

დისერტაციის ძირითადი შედეგები გამოქვეყნებულია
შემდეგ შრომებში:

1. M. Maisuradze; G. Palavandishvili. Kh. Tserodze; L. Kurkovskaia; T. Loladze. Synthesis of a new heterocyclic system -3H-pyrrolo [3,2-c] – phenothiazine. Journal of Technical Science and Technologies, IBSU. ISSN 2298-0032, Vol. 5, №1. pp. 23-25. 2016
2. მ. მაისურაძე, ხ.წეროძე. იზომერული პიროლოფენოთიაზინების სინთეზი და მოსალოდნელი ბიოლოგიური აქტიურობა. საქართველოს ქიმიური ჟურნალი. ტ.17. N1, გვ. 69-76, 2017 წ.
3. მ.მაისურაძე, მ.კუხალიშვილი, ხ. წეროძე. ფიტოჰორმონის და პიროლშემცველი ტეტრაციკლური ნაერთების გავლენა კარტოფილისა და ჭარხლის ზრდა-განვითარებაზე. GEN-საქართველოს საინჟინრო სიახლენი №4, ტ.84, გვ. 73-76, 2017 წ.

Abstract

The implementation of plant growth regulators in horticulture began in the middle of the last century. At first it was phytohormones. Later there were added products made by synthetic way. The effectiveness of the use of growth regulators depends on the proper conduct of agribusiness events. In addition, the regulator's spending small norms and the possibility that they can sustain plant growth and development processes and the management of sustainability on other factors identifies their perspective.

The work is composed of two parts. In the first part, the new synthesis of indol-containing tetracycline condensed systems is obtained on the basis of phenothiazine, based on the Fisher classical reaction new heterocyclized condensed systems containing pirolo and phenothiazin circles is fuzzy: 3H-pyrrolo [3,2-c] phenothiazin and 1H-pirrolo [3,2-b] phenothiazin. By using Wilmsmair and Manich reactions, 3H-pirrolo [3,2-c]phenothiazin derivatives have been produced. The synthesized compounds are studied by 1H-NMR, and the IR spectrophoscope with an elemental analysis. The *in silico* experiment is conducted in order to predict the possible biological activity of the compounds and the expected toxic properties. The PASS program revealed compounds activity, the probability of which is the maximum: 3H-pyrrolo[3.2-c]Phenothiazine-2-carboxylic acid (compound 1) and 1H-pyrrolo [3,2-b] phenothiazine-2-carboxylic acid (compound 2).

At the next stage, our goal was to study the effect of compounds selected from the new heterocyclic systems and phytohormone indoliolic acid acids in the growth and development of beet and potato (vegett). The experiments were conducted at GTU laboratory. Tests were conducted in the following directions: We had a potato variety "Picasso" and beetle hybrid sx-404. Soil was brought for potato from Akhaltsikhe region, and for beetle from Gardabani region. Initially both soil pH was measured. Potatoes were grown at 7,7 pH and beetles at 6,82 pH. Soil pH is determined on pH meter (HANAINstruments edge pH). A test option (unprofessional) was taken for testing. We also developed plants with 0,1% and 0,2% UYK solution. (Diluted 10 times). Also 0,1% and 0,05% compound I (dil. 1: 10) and 0,05% 0,1% compound II (dil. 1: 10).

The experiment revealed that the indol-containing heterocyclic compounds 3H-pirrolo [3,2-c] phenothiazine-2 carbonic acid have a good effect as it was expected. From different concentrations the best result shows 0.1% 3H-pyrrolo[3.2[phenothiazin-2-carbon acid (potato) and 0,2% 1H-pyrrolo [3,2-b] phenothiazin-2-carboxylic acid (beet) in combination with indolil acid. of indigenous compound containing 3H-pyrrolo[3.2[phenothiazin-2-carbon acid and 1H-pyrrolo [3,2-b] phenothiazin-2-carboxylic acid have a good effect, The best result from various tested concentrates has been shown by 0.1% (potato) and 0,2% 1H-pyrrolo [3,2-b] phenothiazin-2-carboxylic acid (beet) in combination with indolildzmarmzhavas.