

საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

რუსუდან ჯაფარიძე

სოკოს საწინააღმდეგო პრეპარატ კლოტრიმაზოლთან ზოგიერთი
ბიომეტალის კომპლექსნაერთები

სადოქტორო პროგრამა ქიმია

შიფრი – 0503

დოქტორის აკადემიური ხარისხის მოსაპოვებლად

წარდგენილი დისერტაციის

ავტორეფერატი

თბილისი

2016 წელი

სამუშაო შესრულებულია საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის ქიმიური ტექნოლოგიისა და მეტალურგიის ფაკულტეტის ბიოლოგიურად აქტიურ ნივთიერებათა კვლევის სამეცნიერო ცენტრში

სამეცნიერო ხელმძღვანელები: ასოცირებული პროფ. ჟუჟუნა პეტრიაშვილი
ქიმიის აკადემიური დოქტორი ნოდარ ჩიგოგიძე

რეცენზენტები: -----

დაცვა შედგება ----- წლის ” ---- ” -----, ----- საათზე
საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის ქიმიური ტექნოლოგიისა და
მეტალურგიის ფაკულტეტის სადისერტაციო საბჭოს
სხდომაზე, კორპუსი -----, აუდიტორია -----
მისამართი: 0175, თბილისი, კოსტავას 77.

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

სადისერტაციო საბჭოს მდივანი-----

სამუშაოს ზოგადი დახასიათება

თემის აქტუალურობა და კვლევის მიზანი. ბოლო პერიოდში (10-15 წელი) მნიშვნელოვნად გაფართოვდა ახალი მიმართულების-ბიოაქტიური კომპლექსნაერთების ახალ ტექნოლოგიებში გამოყენების კვლევა-ძიებითი მასშტაბები.

დღეისათვის, ერთ-ერთი პერსპექტიული მიმართულება არის გარდამავალი ბიომეტალებისა და მათი კომპლექსნაერთების ბიოლოგიური როლის შესწავლა. ბიოკომპლექსნაერთის ორგანული ნაწილის (პრეპარატის, როგორც ლიგანდის) აქტიურობა კოორდინირებულ მდგომარეობაში ხშირად უფრო მაღალია, ვიდრე თავისუფალ (არაკოორდინირებულ) მდგომარეობაში, რამეთუ უმჯობესდება კომპლექსწარმომქმნელ-მიკროელემენტთა შემთვისებლობა ორგანიზმის მიერ, მცირდება მათი ტოქსიკურობა (არ ხდება უცხო კომპლექსნაერთის წარმოქმნა ორგანიზმში) და სხვ.

მეცნიერ-მკვლევართა განსაკუთრებული ყურადღება ექცევა ფართო სპექტრის მქონე სოკოს საწინააღმდეგო პრეპარატებს.

ამ მიმართულებით, მრავალრიცხოვან ბიოაქტიურ და სამკურნალო ნივთიერებებს შორის, მნიშვნელოვანია იმიდაზოლის წარმოებულები, რამეთუ იმიდაზოლის ორგანული ჰეტეროციკლი განსაკუთრებულ როლს ასრულებს ცოცხალი ორგანიზმების ნივთიერებათა მეტაბოლიზმში. იმიდაზოლის სისტემა შეადგენს მრავალი ფარმაცევტული პრეპარატის, მათ შორის, კლოტრიმაზოლის საყრდენს. კლოტრიმაზოლი ეფექტურია დერმატოფიტებისა და საფუარის სოკოების წინააღმდეგ. ავლენს, აგრეთვე, ანტიბაქტერიულ მოქმედებას სტაფილოკოკებსა და სტრეფტოკოკებზე.

კლოტრიმაზოლი ხელს უშლის სოკოს უჯრედული მემბრანის ძირითადი სტრუქტურული კომპონენტის ერგოსტერინის სინთეზს, ცვლის სოკოვანი უჯრედების მემბრანის განვლადობას, ხელს უწყობს კალიუმის გამოსვლას უჯრედიდან, ასევე უჯრედშიდა ფოსფოროვანი ნაერთებისა და

უჯრედული ნუკლეინის მჟავების დაშლას. ამცირებს ფერმენტების აქტიურობას ჟანგვისას, რის გამოც იმატებს წყალბადის პეროქსიდის კონცენტრაცია ტოქსიკურ დონემდე, რასაც მივყავართ სიმსივნური უჯრედის ნეკროზამდე.

კლოტრიმაზოლის ჰეტეროციკლის მოლეკულაში დონორული (ძირითადად, აზოტშემცველი) ჯგუფების არსებობა განაპირობებს კომპლექსწრმომქმნელ მეტალთა ატომებთან კოორდინირების ხერხებისა და სტრუქტურული ფრაგმენტების ზუსტ განსაზღვრას, აგრეთვე მათი ბაქტერიციდური, ფუნგიციდური და სხვა თვისებების დადგენას.

ზოგიერთი ბიომეტალის (სპილენძი, თუთია, რკინა, კობალტი, ნიკელი და სხვ.) ატომებს, რომლებიც მიეკუთვნება სიცოცხლისთვის აუცილებელ მიკროელემენტებს, შედის რა მრავალი ფერმენტის, ვიტამინის, ჰორმონის და სხვა აქტიური ცენტრების შედგენილობაში, უჩნდება ფიზიოლოგიური პროცესების ფუნქციონირებისა და რეგულირების უნარი ცოცხალ ორგანიზმებში. ამ პროცესების შეცნობისთვის აუცილებელია მსგავსი ბიოკომპლექსების სტრუქტურული ასპექტების ცოდნა.

სამუშაოს მიზანი, როგორც ზემოთ აღინიშნა, არის ახალი, ბიოაქტიური კომპლექსნაერთების, კერძოდ, 3d მეტალების მანგანუმ(II)-ის, კობალტ(II)-ის, ნიკელ(II)-ის, (სპილენძ(II)-ის, თუთიის) ფორმიატული და აცეტატური კოორდინაციული ნაერთების სინთეზი კლოტრიმაზოლთან, მათი თვისებების (შეფერილობა, ხსნადობა სხვადასხვა გამხსნელში, ლღობის ტემპერატურა და სხვ.), მიღებული ბიოკომპლექსების აღნაგობის, ატომთაშორის კოორდინირების ხერხების, მათი ციტოტოქსიკური თვისებების დადგენა და სხვ.

ჩატარებული კვლევის შედეგები საშუალებას გვაძლევს განვახორციელოთ მაღალეფექტური ანტიმიკრობული ბიოკომპლექსნაერთების მიზანმიმართული სინთეზი, რაც დღეისათვის უაღრესად აქტუალურია.

კლოტრიმაზოლის ზემოაღნიშნული მედიკო-ბიოლოგიური თვისებებისა და ეფექტურობის კიდევ უფრო გაძლიერების მიზნით, ჩვენ მიერ სინთეზირებულია კლოტრიმაზოლის ბიოკოორდინაციული ნაერთები ბიომეტალებთან (Mn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+}). იმასთან დაკავშირებით, რომ თითოეულ ამ ბიოკოორდინაციულ ნაერთში ერთმანეთთან შერწყმულია სხვადასხვა აქტივობის მქონე ელემენტები (აზოტი, ჟანგბადი, ქლორი და ზემოაღნიშნული ბიომეტალები), მათ უდავოდ ძალუძთ გააქტიურონ ერთმანეთი და მთლიანობაში სინთეზირებული კომპლექსნაერთები. სწორედ ასეთი მიდგომა იძლევა წინაპირობას ბიოკომპლექსნაერთების შედგენილობას, აღნაგობასა და თვისებებს შორის კორელაციის დადგენაში.

ნაშრომის თეორიული და პრაქტიკული მნიშვნელობა.

სადისერტაციო ნაშრომის შედეგებს აქვს თეორიული და პრაქტიკული მნიშვნელობა, როგორც მთლიანად, კოორდინაციულ ქიმიაში, ისე ფარმაკოლოგიაში.

დადგენილია როგორც ბიოლიგანდის, ასევე აციდოლიგანდთა კოორდინირების ხერხები კომპლექსწარმომქმნელ ბიომეტალებთან.

კლოტრიმაზოლის შემცველი კომპლექსნაერთების მიღებას ზოგიერთ ბიომეტალთან (ნიკელი, მანგანუმი, სპილენძი, თუთია, კობალტი და სხვ.), მათ შემდგომ გამოყენებას ფარმაკოლოგიაში აქვს დიდი მნიშვნელობა: პირველ რიგში, მინიმუმამდე დაიყვანება სინთეზირებული ბიოკომპლექსების ტოქსიკურობა; მეორე, ხორციელდება მიკროელემენტების დარღვეული ბალანსის რეგულირება ორგანიზმში; მესამე, იზრდება მიღებული ბიოკომპლექსების ანტიმიკრობული აქტიურობა, რამეთუ ძლიერდება ხელატური კვანძების სტრუქტურის გავლენა კოორდინაციული ნაერთების ბიოლოგიურ აქტიურობაზე. გარდა ამისა, სინთეზირებულ ბიოკომპლექსნაერთებს გააჩნია რა დონორულ ატომთა საკმაო რიცხვი, შეუძლია წარმოქმნას მრავალფეროვანი არატრივიალური სტრუქტურები, რომლებიც იწვევს დიდ თეორიულ და

პრაქტიკულ ინტერესს. ამავდროულად, მედიკო-ბიოლოგიურმა გამოკვლევებმა გვიჩვენა, რომ მსგავსი კოორდინაციული ნაერთების ანტიმიკრობული აქტიურობა დამოკიდებულია, როგორც ბიოლიგანდის თვისებებზე, ასევე კომპლექსწარმომქნელ მეტალის ბუნებაზე, ქიმიური ბმის ტიპზე და, რაც მთავარია, მათ აღნაგობაზე.

კვლევაში გამოყენებული მეთოდები: რენტგენოფაზური, თერმოგრაფიმეტრული, კვანტურ-ქიმიური, ი.წ. სპექტროსკოპული, იმუნოციტოტოქსიკური და სხვ.

ნაშრომის აპრობირება: დისერტაციის ძირითადი შინაარსი მოხსენიებული იყო საქართველოს ტექნიკური უნივერსიტეტის ქიმიური ტექნოლოგიისა და მეტალურგიის ფაკულტეტის ყოველწლიურ სამეცნიერო სესიებზე (2013-2016წ.). ასევე, ტექნიკური უნივერსიტეტის 84-ე ღია საერთაშორისო სამეცნიერო სტუდენტურ კონფერენციაზე (ჯილდო-I ხარისხის დიპლომი, თბილისი, 2016წ.).

პუბლიკაციები: სადისერტაციო ნაშრომის შედეგები წარმოდგენილია 4 საერთაშორისო სამეცნიერო კონფერენციის მასალათა კრებულში და 3 ადგილობრივ და საერთაშორისო ჟურნალებში.

სამუშაოს მოცულობა: დისერტაციის სრული მოცულობა შეადგენს 140 ნაბეჭდ გვერდს. ნაშრომი შეიცავს რეზიუმეს (ორ ენაზე), შინაარსს, ცხრილებს, ნახაზებს, სურათების ნუსხას, შესავალს, 5 თავს და 112 გამოყენებული ლიტერატურის ნუსხას.

სამუშაოს ძირითადი შინაარსი

პირველ თავში მოყვანილია საკვალიფიკაციო საკვლევი თემის გარშემო არსებული ინფორმაციის კრიტიკული განხილვა, აღწერილია საწყისი ნივთიერებების სხვადასხვა თვისება, რომელთა მიხედვით, ჩამოყალიბებულია კვლევის ძირითადი მიზანი, მის მისაღწევად გადასაჭრელი ამოცანები და კვლევის განხორციელების საშუალებები.

- 1.1. თავში აღწერილია იმიდაზოლის წარმოებული ლიგანდები-კლოტრიმაზოლი, მეტრონიდაზოლი, თიზოლი, თიბერალი. განხილულია მათი ფარმაკოლოგიური თვისებები. ნაჩვენებია ამ პრეპარატ-ლიგანდების თითოეულ მოლეკულაში ერთდროულად რამდენიმე დონორული ჯგუფის არსებობა, რაც მოითხოვს კომპლექსწარმომქმნელ ატომებთან კოორდინირების ხერხებისა და სტრუქტურული ფრაგმენტების ზუსტ განსაზღვრას, აგრეთვე მათი ბიოსტატიკური, ბაქტერიციდური, ფუნგიციდური და სხვა თვისებების დადგენას.
- 1.2. თავში განხილულია კლოტრიმაზოლის ბიოკომპლექსთა ციტოტოქსიკური აქტიურობა. კერძოდ, თითოეულ მათგანში შეინიშნება ბიოლოგიური აქტიურობის სხვადასხვა სახე (ანტიმიკრობული, ანტიპროტოზოული, სოკოსაწინააღმდეგო და ა.შ.).
- 1.3. თავში აღწერილია კლოტრიმაზოლის ციტოტოქსიკურობის გაძლიერება სტრუქტურაზე (აღნაგობაზე) დამოკიდებულებით. ცოცხალ ორგანიზმთა ნორმალური ფუნქციონირებისათვის აუცილებელი ისეთი სპეციფიკური მეტალების, ე.წ. მიკროელემენტების არსებობა, როგორცაა: მანგანუმი, კობალტი, ნიკელი, სპილენძი, თუთია და სხვ. ბიოლოგიური სისტემების მიკროელემენტთა იონები წარმოქმნის კოორდინაციულ ნაერთებს, სადაც ლიგანდის როლში გამოდის აზოტის ატომის შემცველი ჰეტეროციკლები, კერძოდ, იმიდაზოლისა და მისი წარმოებულების სტრუქტურები. გარდამავალ მეტალებთან კომპლექსური ნაერთების წარმოქმნა განპირობებულია ჰეტეროციკლური ნაერთების სტრუქტურით (აღნაგობით), მათში არსებული დონორული აზოტის ატომის გამო. ასეთი ნაერთები მონაწილეობს მრავალი ბიოლოგიურად აქტიური ნივთიერების სტრუქტურის (აღნაგობის) სტაბილიზაციაში. ცნობილია ცილის კომპლექსური ნაერთები მეტალთა იონებთან. ფერმენტული რეაქციების მიმდინარეობაც, ასევე, მეტალთა იონებთანაა დაკავშირებული. ასევე,

რიბოსომების მუშაობა და ნუკლეინის მჟავების სტრუქტურის რეგულაცია მეტალის ბუნებაზე დამოკიდებულებით.

მეორე თავი მოიცავს ძირითადი ნივთიერებების დახასიათებას. მათ ფიზიკურ-ქიმიურ, ბიოლოგიურ და, ასევე, ფარმაკოლოგიურ თვისებებს.





2.1. თავში აღწერილია ლიგანდ-კლოტრიმაზოლის ფიზიკური და ფარმაკოლოგიური თვისებები. კლოტრიმაზოლი მოქმედებს, ძირითადად, მზარდი და გაყოფის უნარის მქონე მიკროორგანიზმებზე. *In vitro* ამჟღავნებს ფუნგიციდურ და ფუნგისტატიკურ აქტიურობას დერმატომიცეტების მიმართ, საფუარისმაგვარი სოკოების ჩათვლით.




2.2. თავში აღწერილია მანგანუმ(II)-ის, კობალტ(II)-ის, ნიკელ(II)-ის, სპილენძ (II)-ის , თუთიის ფორმატების და აცეტატების სხვადასხვა ფიზიკური თვისებები.

მესამე თავი მოიცავს ექსპერიმენტულ ნაწილს, სადაც აღწერილია კვლევის ჩატარების ტექნიკა და პირობები. მეტალების- Mn(II); Co(II); Ni(II); Cu(II) და Zn-ის მარილთა ფორმიატისა და აცეტატის წყალხსნარებს ემატებოდა კლოტრიმაზოლის სპირტხსნარი, მოლური თანაფარდობა 1:2; 1:3; 1:4. შესაბამისი ხსნარების ურთიერთშერევა ხდებოდა მაგნიტური სარეველით და ცხელდებოდა წყლის აბაზანაზე დაახლოებით 3-4 საათის განმავლობაში. ხსნარების წყალბადური მაჩვენებლის მნიშვნელობა, ექსპერიმენტის ფარგლებში, არ იცვლებოდა და შეადგენდა დაახლოებით pH=6-7 (სუსტი მჟავურ-ნეიტრალური არე). კრისტალების სახით გამოყოფილ კომპლექსნაერთებს ვაცალკევებდით ხსნარებისგან და ჩავრეცხავდით ეთანოლ-წყალხსნარით, ვაშრობდით ექსიკატორში (CaCl₂-ზე) და ვაანალიზებდით.

სინთეზირებულია 9 კოორდინაციული ნაერთი. დადგენილია მათი ქიმიური ფორმულა; შესწავლილია სინთეზირებული კომპლექსნაერთების ფიზიკური თვისებები (ცხრილი 1).

ცხრილი 1. სინთეზირებული ნაერთების ფიზიკური თვისებები და დახასიათება

№	კომპლექსნაერთის ქიმიური ფორმულა	ფერი	სურათი	მოლური მასა	ხსნადობა				ღვობის t (°C)
					DMΦA	DMSO	წყალი	სპირტი	
1	$[\text{Mn}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{Clotri}) \cdot (\text{H}_2\text{O})_3]$	ღია ვარდისფერი		589,927	+	+	-	-	200-202
2	$[\text{Ni}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{Clotri}) \cdot (\text{H}_2\text{O})_3]$	მწვანე		521,62	+	+	-	-	225-235
3	$[\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{Clotri}) \cdot (\text{H}_2\text{O})_3]$	იისფერი		521,861	+	+	-	-	189-192
4	$[\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{Clotri}) \cdot \text{H}_2\text{O}]$	თეთრი		528,287	+	+	-	-	175-178

5	$[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2(\text{Clotri}) \cdot (\text{H}_2\text{O})_2]$	ლურჯი		526,47	+	+	-	-	200-202
6	$[\text{Co}(\text{HCOO})_2(\text{Clotri}) \cdot (\text{H}_2\text{O})_3]$	ვარდისფერი		493,808	+	+	-	-	190-192
7	$[\text{Ni}(\text{HCOO})_2(\text{Clotri}) \cdot (\text{H}_2\text{O})_3]$	მწვანე		493,568	+	+	-	-	200-202
8	$[\text{Mn}(\text{HCOO})_2(\text{Clotri}) \cdot (\text{H}_2\text{O})_3]$	ვარდისფერი		489,81	+	+	-	-	190-193
9	$[\text{Cu}(\text{HCOO})_2(\text{Clotri}) \cdot (\text{H}_2\text{O})_2]$	ცისფერი		498,42	+	+	-	-	180-184

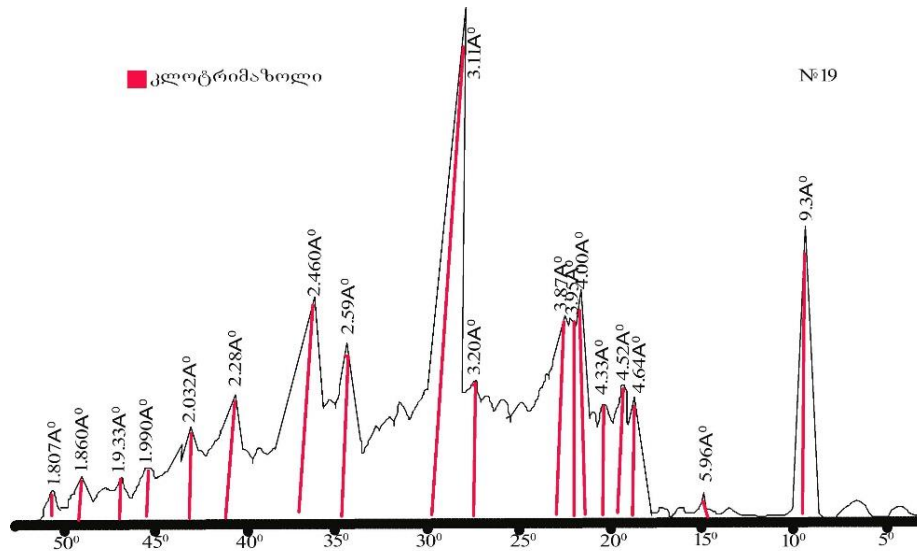
მეოთხე თავში დახასიათებულია ჩატარებული კვლევის მეთოდები. სინთეზირებული ნაერთები შესწავლილია რენტგენოფაზური, კვანტურ-მექანიკური, იწ სპექტროსკოპული, თერმოგრაფიმეტრული მეთოდებით და სხვ. ასევე შემოწმებულია მათი იმუნოციტოტოქსიკურობა.

მეხუთე თავში წარმოდგენილია ჩატარებულ კვლევათა შედეგები.

5.1. რენტგენოფაზური კვლევის შედეგები. ექსპერიმენტით მიღებულ სხვადასხვა მეტალის კომპლექსნაერთებს, ასევე მათ საწყის აცეტატებს, ფორმატებს და კლოტრიმაზოლს, მათი ინდივიდუალურობის დადგენის მიზნით ჩატარდა რენტგენოფაზური ანალიზი (რენტგენოსტრუქტურული ანალიზატორის „დრონ 2“-ის გამოყენებით). ნივთიერების რენტგენოფაზური გამოკვლევისას მათ დიფრაქტოგრამებზე გამოვყოფდით ყველაზე უფრო ინტენსიურ ზოლებს, მათ სიბრტეთაშორის მანძილებს და ფარდობით ინტენსივობებს ვადარებდით კატალოგის სტანდარტულ მონაცემებთან. ნიმუშების გადაღებისას გამოყენებულია Cu - ის რენტგენის მილაკი.

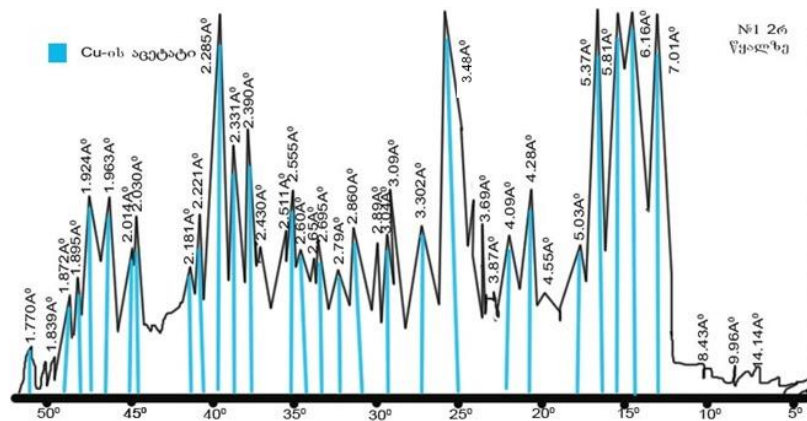
Cu-ის რენტგენის მილაკის Ka ელექტრომაგნიტური ტალღების ზემოქმედებით კრისტალური ნივთიერების მესრის სტრუქტურულ ერთეულებზე ხორციელდება დიფრაქციის და ინტერფერენციის მოვლენები. მიღებული დიფრაქციული სურათი ასახავს გამოსაკვლევ ნიმუშში არსებულ ცალკეულ დამოუკიდებელ ფაზებს.

კლოტრიმაზოლის რენტგენოგრამაზე ფიქსირდება მხოლოდ კლოტრიმაზოლის კრისტალური სტრუქტურის შესაბამისი სიბრტყეთაშორისი მანძილები (d_{a/n} 9,3A, 5,96A, 4,64A, 4,52A, 4,00A, 3,87A, 3,20A, 3,11A, 2,59A, 2,46A) სურათი 1.



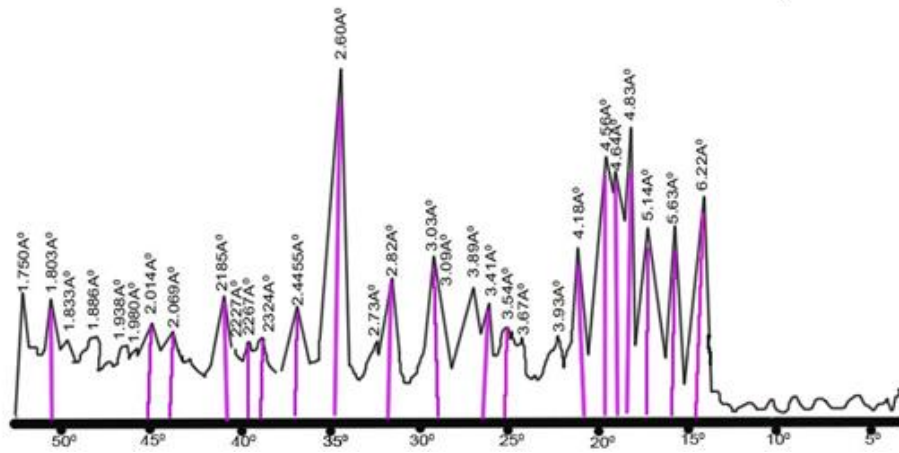
სურათი 1. კლოტრიმაზოლის რენტგენოფაზური ანალიზის რენტგენოგრამა

სპილენძის აცეტატის რენტგენოგრამაზე თვალნათლივ ფიქსირდება (სურათი 2) სხვადასხვა ინტენსივობის კრისტალური სტრუქტურის შესაბამისი სიბრტყეთაშორისი მანძილები ($d_{a/n}$ 7.01A, 6.16A, 5,81A, 5,37A, 3,30A, 3,09A, 2,55A, 2,28A, 2,30A და სხვ.), რომლებიც მთლიანად შეესაბამება სპილენძის აცეტატის კრისტალური სტრუქტურის ფაზებს.



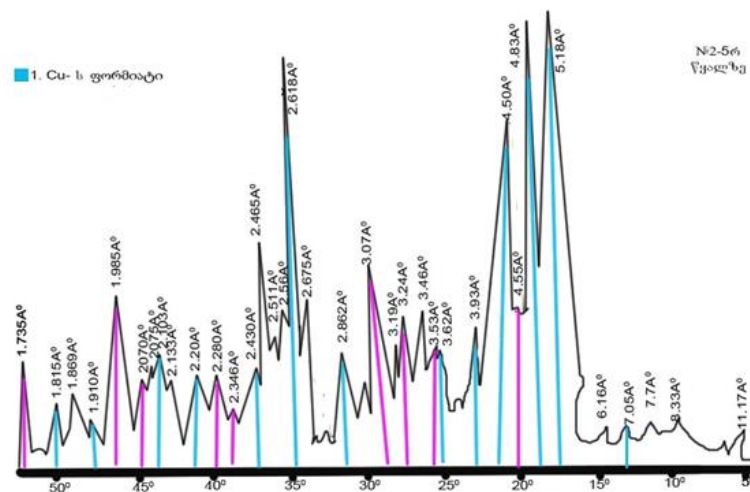
სურათი 2. Cu-ის აცეტატის რენტგენოფაზური ანალიზის რენტგენოგრამა

ექსპერიმენტით მიღებული Cu-ის აცეტატური კომპლექსის ნიმუშის რენტგენოფაზური ანალიზის რენტგენოგრამაზე თვალნათლივ ფიქსირდება მხოლოდ Cu - ს აცეტატური კომპლექსის ($d_{a/n}$ 6.22A, 5,63A, 5,14A, 4,83A, 3,89A, 3,31A, 3,03A, 2,18A, 1,80A , 1,75A) კრისტალური ფაზები (სურათი 3).



სურათი 3. Cu-ის აცეტატური კომპლექსის რენტგენოფაზური ანალიზის რენტგენოგრამა

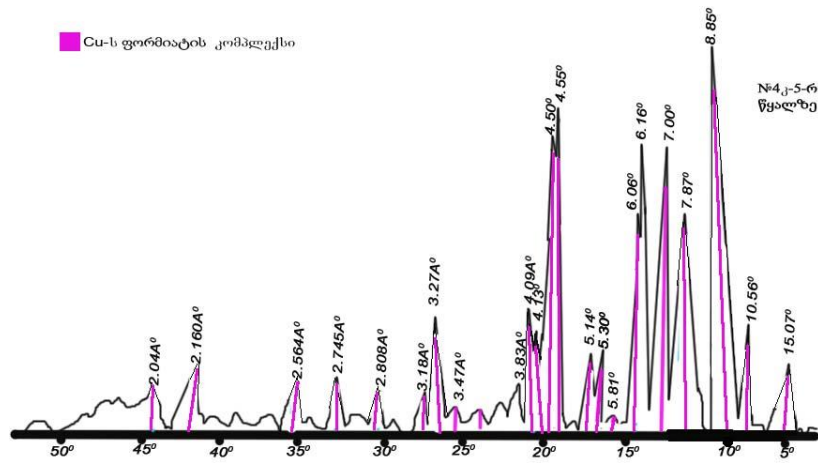
სპილენძ(II)-ის ფორმატის რენტგენოგრამაზე თვალნათლივ ფიქსირდება (სურათი 4) სხვადასხვა ინტენსივობის კრისტალური სტრუქტურის შესაბამისი სიბრტყეთაშორისი მანძილები (d_{a/n} 11,17Å, 7.05Å, 6.16Å, 5,18Å, 4,63Å, 4,50Å, 3,93Å, 3,48Å, 3,07Å, 2,86Å, 2,61Å 2,51Å, 2,46Å 2,28Å, 2,20Å, 1,8Å და სხვა), რომლებიც მთლიანად შეესაბამება სპილენძ(II)-ის ფორმატის კრისტალურ ფაზებს.



სურათი 4 Cu(II)-ის ფორმატის რენტგენოფაზური ანალიზის რენტგენოგრამა

ექსპერიმენტალურად მიღებული სპილენძ(II)-ის ფორმატული კომპლექსის ნიმუშის რენტგენოფაზური ანალიზის რენტგენოგრამაზე (სურათი 5), თვალნათლივ ფიქსირდება Cu(II)-ის ფორმატული

კომპლექსის (da/n 15,7A, 10,56A, 8,85A, 7,87A, 6,65A, 4,55A,4,50A, 3,27A) კრისტალური ფაზა.



სურათი 5. Cu(II)-ის ფორმატული კომპლექსის რენტგენოფაზური ანალიზის რენტგენოგრამა

კომპლექსური მარილების ნიმუშთა რენტგენოგრამებში საწყისი კომპონენტების (ფორმატების, აცეტატების და კლოტრიმაზოლის) დამოუკიდებელი სტრუქტურული ფაზები არ ფიქსირდება.

ამრიგად, რენტგენოგრამები საშუალებას გვაძლევს ცალსახად განვსაზღვროთ ნიმუშში არსებული განსხვავებული სტრუქტურის მქონე კრისტალური ფაზები. რენტგენოგრამაზე არსებული პიკები შეესაბამება კონკრეტული ფაზის სიბრტყეებს შორის მანძილს (da/n), რომელთა მიხედვითაც შესაძლებელია გამოსაკვლევი ნიმუშის შემადგენელი თითოეული ფაზის იდენტიფიცირება, ხოლო რენტგენოგრამის სპექტრში შემავალი ზოლების ინტენსივობით (I) ვსაზღვრავთ თითოეული ფაზის პროცენტულ შემცველობასაც.

დანარჩენი მეტალების (Co²⁺; Ni²⁺; Zn²⁺; Ni²⁺) აცეტატების, ფორმატების და სინთეზირებული კომპლექსურების რენტგენოგრამები იხ. სადისერტაციო ნაშრომში.

რენტგენოფაზური კვლევის შედეგები მოცემულია (ცხრილი 2)-ში.

ცხრილი 2. რენტგენოფაზური ანალიზის რენტგენოგრამების სიბრტყეთშორის მანძილი (d) და ინტენსიობა (I/I₀)

კლოტრიმა ზოლი		Cu(II)-ის აცეტატი		Cu(II)-ის აცეტატური კომპლექსი		Co(II)-ის აცეტატი		Co(II)-ის აცეტატური კომპლექსი		Zn-ის აცეტატური კომპლექსი	
I/I ₀	d _{a/n} , Å	I/I ₀	d _{a/n} , Å	I/I ₀	d _{a/n} , Å	I/I ₀	d _{a/n} , Å	I/I ₀	d _{a/n} , Å	I/I ₀	d _{a/n} , Å
7	9,3	9	8,85	1	15,7	7	8,85	2	9,96	10	4,96
1	5,96	9	8,23	9	10,56	8	8,23	10	8,33	9	4,61
3	4,64	1	7,6	4	8,07	4	7,6	4	7,87	4	4,34
4	4,52	9	7,01	10	7,78	3	7,01	3	6,5	3	4,00
3	4,33	10	3,70	8	7,01	3	3,70	2	6,22	3	3,93
5	4,00	4	2,45	2	6,63	2	2,45	2	6,00	2	3,75
5	3,87	2	4,55	5	6,22			3	5,81	5	3,43
3	3,20	5	4,28	4	6,11			3	5,14	3	3,08
10	3,11	4	4,09	3	5,86			5	4,38	3	2,84
3	2,71	2	3,87	2	5,14			5	4,23	4	2,66
4	2,59	5	3,69	8	4,58			7	4,13	5	2,47
6	2,46	10	3,48	6	4,52			7	4,06	5	2,31
3	2,28	4	3,30	3	4,18			5	3,65	2	2,20
2	2,03	5	3,09	5	4,09			4	3,35	2	2,06
2	2,01	4	3,04	2	3,56			1	3,06	2	1,86
1	1,99	4	2,86	2	3,47			1	2,69	2	1,77
1	1,93	4	2,69	2	2,90			1	2,63		
1	1,86	5	2,55	2	2,74			2	2,56		
1	1,80	8	2,39					2	2,30		
		7	2,31					1	2,20		
		10	2,28					1	2,10		
		5	2,21					1	2,01		
		5	2,03								
		7	1,96								
		6	1,92								

ცხრილი 2 (გაგრძელება)

Cu(II)-ის ფორმატი		Cu(II)-ის ფორმატული კომპლექსი		Co(II)-ის ფორმატი		Co(II)-ის ფორმატული კომპლექსი		Ni(II)-ის აცეტატური კომპლექსი		Mn(II)-ის ფორმატული კომპლექსი	
I/I ₀	d _a /n, Å	I/I ₀	d _a /n, Å	I/I ₀	d _a /n, Å	I/I ₀	d _a /n, Å	I/I ₀	d _a /n, Å	I/I ₀	d _a /n, Å
1	11,17	2	15,7	9	4,86	1	9,4	1	15,07	2	9,4
1	7,05	3	10,56	10	4,54	3	5,68	10	8,80	1	8,04
10	5,18	10	8,85	5	4,28	4	5,51	7	7,08	5	5,63
9	4,83	5	7,87	3	3,67	3	5,08	5	6,06	5	5,51
7	4,50	8	7,00	4	3,36	10	3,90	4	5,72	4	5,07
3	3,93	8	6,16	3	3,33	2	3,17	4	5,03	5	4,40
4	3,46	5	6,06	2	2,99	2	2,50	4	4,73	10	3,91
4	3,24	3	5,30	2	2,80	2	2,47	5	4,38	4	3,66
5	3,07	3	5,14	3	2,62	1	2,20	4	4,02	3	3,31
3	2,86	9	4,55	3	2,57			4	3,69	3	3,12
4	2,67	7	4,50	2	2,44			3	3,54	2	2,98
8	2,61	4	4,09	3	2,29			2	3,00	2	2,60
4	2,56	2	3,83	2	2,18			3	2,86		
5	2,46	3	3,27	2	2,12			2	2,49		
3	2,28	2	3,18	3	2,07			2	2,19		
3	2,20	2	2,80	2	1,82			2	1,96		
4	1,98	2	2,74	2	1,76						
2	1,86	2	2,56								
2	1,81	2	2,16								
3	1,73	1	2,04								

5.2. იმუნოციტოტოქსიკური კვლევის შედეგები. იმუნოციტოტოქსიკური კვლევა ჩატარებულია კანის ბრტყელუჯრედოვანი კიბოს (კარცინომას) უჯრედებზე, რომლებიც აპრიორი დამუშავებული იყო Cu²⁺ და კლოტრიმაზოლის კოორდინაციულ ნაერთთა ხსნარებით, სუფთა ლიგანდის იმავე კონცენტრაციის ხსნარებით და უკვე ცნობილი ცის-პლატინის საკონტროლო ხსნარებით.

იმუნოციტოტოქსიკურმა ანალიზმა, გვიჩვენა, რომ Cu^{2+} და კლოტრიმაზოლის ფორმატის კომპლექსური ნაერთის სინერგიული ეფექტი ინდუცირებს სიმსივნური უჯრედების განადგურებას აპოპტოზის გზით. ამასთან, კომპლექსური ნაერთის მომატებული ციტოტოქსიკური აქტიურობა მრავალჯერადად აღემატება სუფთა ლიგანდის-კლოტრიმაზოლის, ცალკეულ შემთხვევებში კი, საკონტროლო პრეპარატის, ცის-პლატინის ბიოლოგიურ აქტიურობას.

გარდა ამისა, Zn^{2+} იონებისა და კლოტრიმაზოლის კომპლექსები განზავებულ ხსნარებში ურთიერთქმედებენ სიმსივნური უჯრედების დნმ-ის მოლეკულების ფრაგმენტებთან და იწვევენ მათ დეგრადაციას.

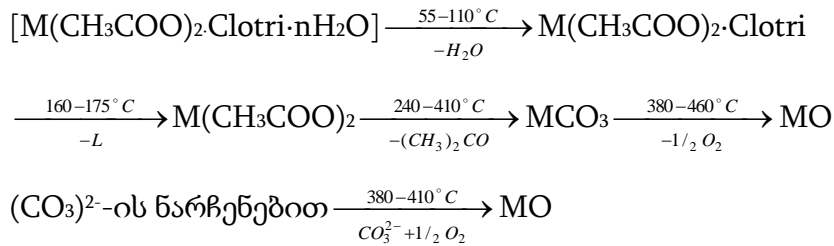
ეს ადასტურებს იმ მოსაზრებას, რომ სიმსივნური უჯრედების დნმ წარმოადგენს რეალურ სამიზნეს მსგავსი კომპლექსებისთვის, არაერთ ბიოლოგიურ რეაქციას თან ახლავს დნმ-ის მოლეკულების კონფორმაციული ცვლილებები.

5.3. თერმოგრავიმეტრული კვლევის შედეგები. სინთეზირებული ნივთიერებები გამოვიკვლიეთ დერივატოგრაფიული მეთოდით, რომელიც წარმოადგენს თერმოგრავიმეტრიის ნაირსახეობას და საშუალებას იძლევა, ერთი და იმავე ნიმუშისთვის ერთდროულად ჩაიწეროს ოთხი მრუდი: ტემპერატურის ცვლილების (T); ტემპერატურის ცვლილების დიფერენციალური მრუდი(DTA), რომელზეც მკაფიოდ აისახება გარემოსა და საკვლევი ნიმუშის ტემპერატურებს შორის უმნიშვნელო ცვლილებებიც; მასის ცვლილების მრუდი (TG) და მასის ცვლილების დიფერენციალური მრუდი (DTG). (TG) მრუდზე, ერთმანეთის მიყოლებით, მიმდინარე პროცესები ძნელი გასარჩევია, ხოლო DTG მრუდზე ისინი განცალკევებულად აისახება.

თერმოგრავიმეტრული კვლევა ჩატარდა „F. Paulik, I. Paulik, L.Erdeu” სისტემის დერივატოგრაფზე. ფორმატული და აცეტატური კომპლექსნაერთების თერმოლიზი მიმდინარეობს შემდეგი ზოგადი სქემის მიხედვით: დეჰიდრატაცია, ლიგანდის მოლეკულების თანდათანობით

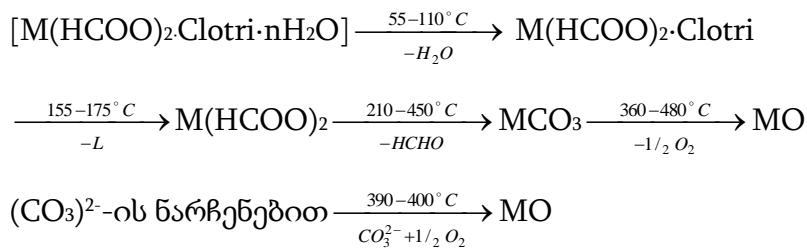
მოწყვეტა, მინერალური მარილების დაშლა და დაჟანგვა შესაბამის ოქსიდებამდე.

მიღებული თერმოგრაფიული მონაცემები საშუალებას იძლევა წარმოვადგინოთ აცეტატური კომპლექსების თერმული დაშლის სქემა შემდეგი სახით:



სადაც n=1,2,3.

ფორმიატული კომპლექსების თერმული დაშლის სქემას აქვს შემდეგი სახე:



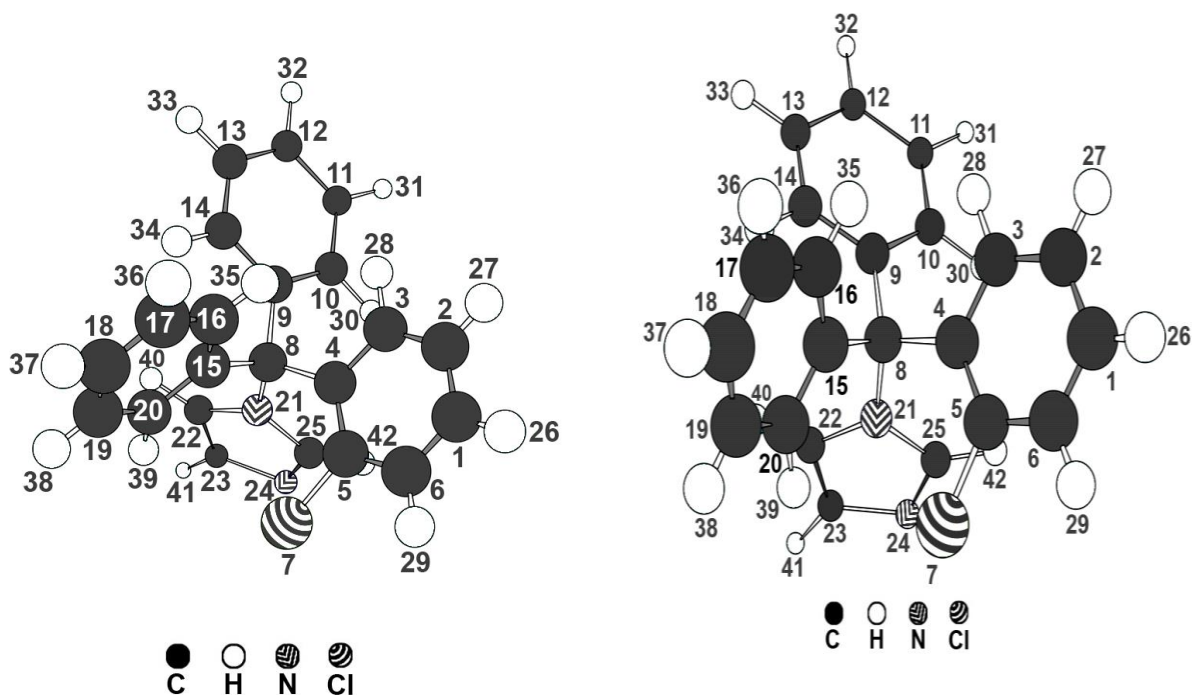
სადაც n=1,2,3

ამრიგად, თერმული მდგრადობა, კომპლექსწარმომქმნელის ბუნების, იონითა ზომებისა და მუხტების სიდიდესთან ერთად, დამოკიდებულია აციდოჯგუფების ბუნებასა და სტრუქტურაზე. კერძოდ, მეტალთა აცეტატური კომპლექსნაერთები უფრო მდგრადია (დაშლის ტემპერატურული ინტერვალი 160-410⁰), ვიდრე მეტალთა ფორმიატული კომპლექსნაერთები (დაშლის ტემპერატურული ინტერვალი 155-400⁰).

5.4. კვანტურ-ქიმიური გამოთვლები. ჩვენ მიერ გამოყენებულია პროგრამების პაკეტი „ChemOffice” შემავალი მოდული „MOPAK”, რომლის არსენალი წარმოდგენილია ნახევრადემპირიულილ მეთოდებით. ჩვენ მიერ გამოყენებულია შემდეგი მეთოდები: AM1(Austin Model 1) (აუსტინის მოდელი 3), PM3 (Parametrized model revision 3) (პარამეტრიზებული

მოდელი. გამოთვლები ჩატარებულია „პენტიუმ 3“-ის ტიპის პერსონალურ კომპიუტერზე.

ჩატარებულია ორგანული ლიგანდის- კლოტრიმაზოლის და თუთიის აცეტატის კვანტურ-მექანიკური გამოთვლები AM1 და PM3 მეთოდების გამოყენებით. კლოტრიმაზოლის მოლეკულაში (სურათი 6 და სურათი 7) წარმოქმნის სითბო (ΔH), გამოთვლების შედეგების მიხედვით შეადგენს 652,952 კჯ/მოლს; ელექტრონების ენერგია -30562,521 ევ; იონიზაციის პოტენციალის მნიშვნელობა უდრის 8,89 ევ-ს; ხოლო დიპოლური მომენტი 4,813 დებაის ტოლია.



სურათი 6. კლოტრიმაზოლის ($C_{22}H_{17}N_2Cl$) მოლეკულა (გამოთვლილი AM1 მეთოდით)

სურათი 7. კლოტრიმაზოლის ($C_{22}H_{17}N_2Cl$) მოლეკულა (გამოთვლილი PM3 მეთოდით)

AM1 და PM3 კვანტურ-ქიმიური ნახევრადემპირიული მეთოდებით გამოთვლილია კლოტრიმაზოლის მოლეკულაში ატომთაშორისი მანძილის მნიშვნელობები, რაც მოცემულია (ცხრილი 3)-ში

ცხრილი 3. AM1 და PM3 კვანტურ-ქიმიური ნახევრადემპირიული მეთოდებით გამოთვლილია კლოტრიმაზოლის მოლეკულაში ატომთაშორისი მანძილები

N	ატომთაშორისი ბმა	გამოთვლის მეთოდი		
		AM1	PM3	
1	C(1)-C(2)	$R_{1,2}^{\circ} \text{ \AA}$	1.393	1,390
		$P_{1,2}$	1.407	1,411
2	C(1)-C(6)	$R_{1,6}^{\circ} \text{ \AA}$	1.391	1,387
		$P_{1,6}$	1.424	1,435
3	C(2)-C(3)	$R_{2,3}^{\circ} \text{ \AA}$	1.393	1,388
		$P_{2,3}$	1.422	1,432
4	C(3)-C(4)	$R_{3,4}^{\circ} \text{ \AA}$	1.402	1,399
		$P_{3,4}$	1.395	1,401
5	C(4)-C(5)	$R_{4,5}^{\circ} \text{ \AA}$	1.408	1,401
		$P_{4,5}$	1.370	1,380
6	C(4)-C(8)	$R_{4,8}^{\circ} \text{ \AA}$	1.536	1,531
		$P_{4,8}$	0.944	0,955
7	C(5)-C(6)	$R_{5,6}^{\circ} \text{ \AA}$	1,401	1,395
		$P_{5,6}$	1,386	1,391
8	C(5)-Cl(7)	$R_{5,7}^{\circ} \text{ \AA}$	1,700	1,688
		$P_{5,7}$	1,005	1,012
9	C(23)-N(24)	$R_{23,24}^{\circ} \text{ \AA}$	1,395	1,263
		$P_{23,24}$	1,397	1,268
10	C(25)-N(21)	$R_{25,21}^{\circ} \text{ \AA}$	1,408	1,139
		$P_{25,21}$	0,034	0,036
11	C(25)-N(24)	$R_{25,24}^{\circ} \text{ \AA}$	1,347	1,580
		$P_{25,24}$	1,342	1,579

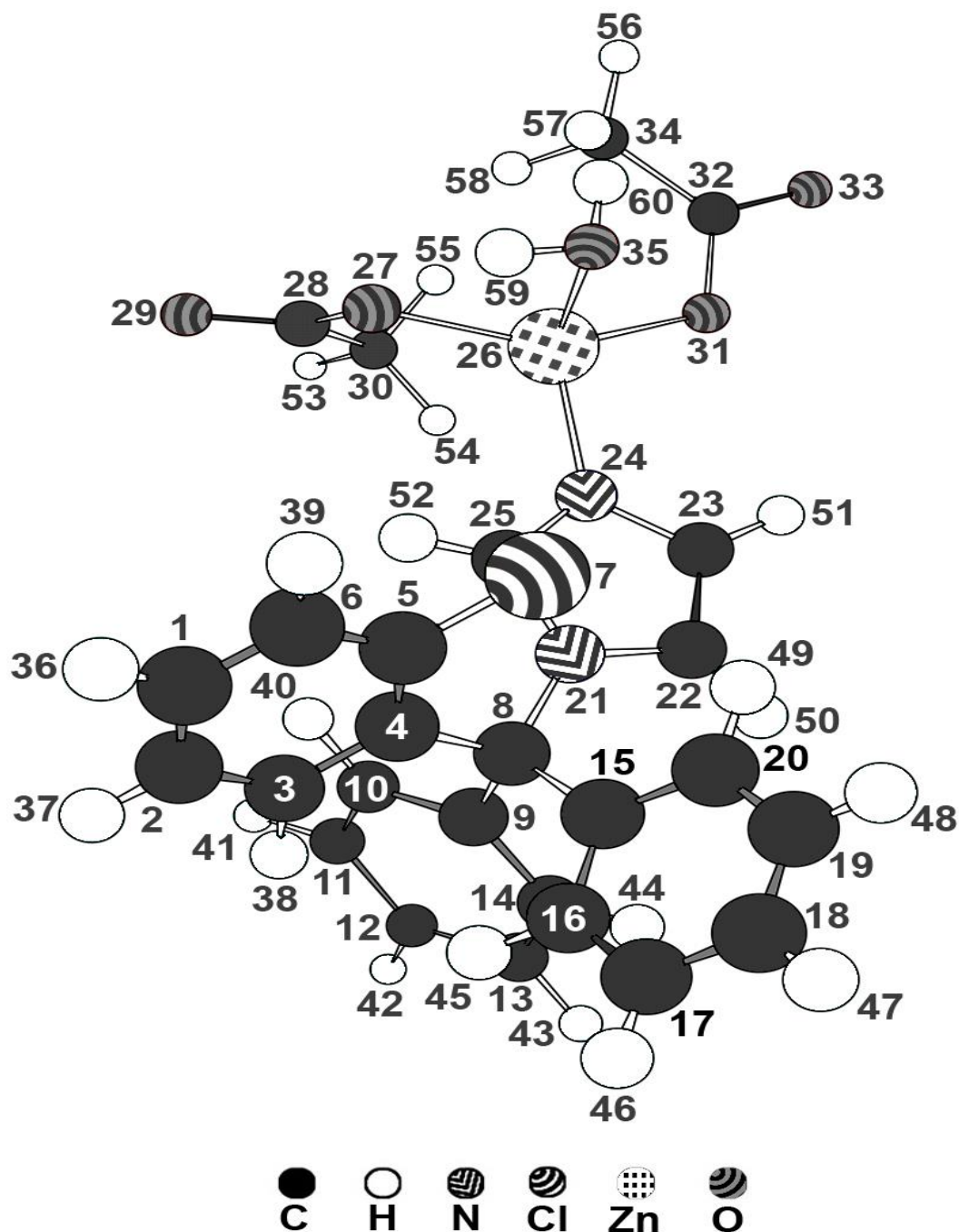
გამოთვლილია AM1 და PM3 კვანტურ-მექანიკური ნახევრადემპირიული მეთოდებით სავალენტო კუთხეები კლოტრიმაზოლის მოლეკულაში, რომელთა მნიშვნელობები მოცემულია (ცხრილი 4).

ცხრილი 4. AM1 და PM3 კვანტურ-მექანიკური ნახევრადემპირიული მეთოდებით გამოთვლილი სავალენტო კუთხეები კლოტრიმაზოლის მოლეკულაში.

N	სავალენტო კუთხე	გამოთვლის მეთოდი	
		AM1	PM3
1	C(1)–C(2)–C(3)	120.112	120,169
2	C(2)–C(3)–C(4)	121.402	121,456
3	C(3)–C(4)–C(5)	117.846	117,529
4	C(2)–C(1)–C(6)	119.564	119,429
5	C(4)–C(8)–C(9)	118,609	119,666
6	C(8)–C(9)– C(10)	120,628	120,666
7	C(9)–C(10)–C(11)	120,073	120,152
6	C(4)–C(8)–N(21)	125,406	124,611
7	C(8)–N(21)–C(22)	106,296	106,067
8	C(21)–C(22)–N(23)	110,079	108,848
9	C(8)–N(21)–C(22)	122,387	123,417
10	C(23)–C(22)–N(21)	129,737	128,392

ცხრილი 3 და ცხრილი 4-ის ანალიზი გვიჩვენებს, რომ ელექტრონულ სიმკვრივეთა და ეფექტური მუხტების სიდიდეთა შედარებით დიდი მნიშვნელობები ახასიათებს აზოტის N(21) და N(24) ატომებს. sp^2 -ჰიბრიდიზებულ მდგომარეობაში მყოფ იმიდაზოლურ აზოტის ატომს N(21) გააჩნია ძლიერ ლოკალიზებული $2P_z$ - ორბიტალი. ამ ორბიტალის და კომპლექსწარმომქმნელი მეტალის d-ორბიტალის გადაფარვისთვის საჭიროა მათი მაქსიმალური დაახლოება, რაც შეუძლებელია, ვინაიდან სინამდვილეში ძლიერ იზრდება განზიდულობა. ეს გარემოება გვადლევს

საფუძველს ვივარაუდოთ, რომ ლიგანდის კოორდინირება კომპლექსწარმოქმნელ მეტალებთან ხორციელდება მონოდენტატური კოორდინირების დროს დონორული ჰეტეროციკლის აზოტის N(24) ატომით, რომელსაც ელექტრონული მუხტი ლოკალიზებული აქვს ძირითადად S-ორბიტალზე.



სურათი 8. $[\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}]$ -ის მოლეკულა (გამოთვლილი PM3 მეთოდით)

MNDO-d მეთოდით გამოთვლილია თუთიის აცეტატური კომპლექსის $[Zn(CH_3COO)_2 \cdot C_{22}H_{17}N_2Cl \cdot H_2O]$ (სურათი 3) წარმოქმნის სითბო სტანდარტულ პირობებში. შედეგები მოცემულია (ცხრილი 5)-ში.

ცხრილი 5. MNDO-d მეთოდით გამოთვლილი კლოტრიმაზოლთან თუთიის აცეტატური კომპლექსური ნაერთის სტრუქტურის შესაძლო წარმოქმნის სითბო

მოლეკულა	წარმოქმნის სითბო, ΔH
	MNDO-d
$[Zn(CH_3COO)_2 \cdot C_{22}H_{17}N_2Cl \cdot H_2O]$	-118,005 კკალ/მოლი

ცნობილია, რომ ნაერთის შესაძლო სტრუქტურებიდან რეალურად წარმოიქმნება ისეთი სტრუქტურა, რომელსაც გააჩნია შედარებით მცირე წარმოქმნის სითბო. ჩვენს შემთხვევაში ეს არის $[Zn(CH_3COO)_2 \cdot C_{22}H_{17}N_2Cl \cdot H_2O]$ მოლეკულის სტრუქტურა.

სტანდარტულ პირობებში $[Zn(CH_3COO)_2 \cdot C_{22}H_{17}N_2Cl \cdot H_2O]$ მოლეკულის თბოტევადობა შეადგენს 90,53 კალ/გრად.მოლზე; ენთროპია 146,70 კალ/გრად.მოლზე; იონიზაციის პოტენციალის მნიშვნელობა უდრის 9,683 ევ-ს; დიპოლური მომენტი 10,346 დებაის ტოლია.

გამოთვლილია $[Zn(CH_3COO)_2 \cdot C_{22}H_{17}N_2Cl \cdot H_2O]$ -ის მოლეკულის თერმოდინამიკური თვისებები სხვადასხვა ტემპერატურაზე (ცხრილი 6). ცხრილში მოტანილი წარმოქმნის სითბოს მნიშვნელობები მიუთითებენ ამ ნაერთის არსებობის შესაძლებლობაზე.

გაზომილია $[Zn(CH_3COO)_2 \cdot C_{22}H_{17}N_2Cl \cdot H_2O]$ -ის მოლეკულაში ატომთაშორისი მანძილები, მბის რიგები, ძირითადი სავალენტო კუთხეების მნიშვნელობები (რომლებიც თანხვედრაშია მათ სტანდარტულ მნიშვნელობებთან) და ამ მოლეკულაში ლიგანდის ატომების ელექტრონული მახასიათებლები.

ცხრილი 6. MNDO-d მეთოდით გამოთვლილი $[Zn(CH_3COO)_2C_{22}H_{17}ClN_2 \cdot H_2O]$ -ის მოლეკულის თერმოდინამიკური თვისებები სხვადასხვა ტემპერატურაზე (p=101325 პა)

T, K	წარმოქმნის სითბო, $\frac{\text{კკალ}}{\text{მოლზე}}$	ენტალპია, $\frac{\text{კკალ}}{\text{მოლზე}}$	თბოტევადობა, $\frac{\text{კალ}}{\text{მოლი} \cdot \text{გრად}}$	ენტროპია, $\frac{\text{კალ}}{\text{მოლი} \cdot \text{გრად}}$
298	-118,00	14,02	94,98	147,95
200	-125,72	6,31	62,64	116,98
210	-125,07	6,95	65,88	120,11
220	-124,40	7,62	69,14	123,25
230	-123,69	8,33	72,43	126,40
240	-122,95	9,07	75,71	129,55
250	-122,18	9,85	79,02	132,71
260	-121,37	10,65	85,67	139,04
270	-120,53	11,45	85,67	139,04
280	-119,66	12,37	89,00	142,22
290	-118,75	13,27	92,32	145,40
300	-117,81	14,21	95,64	148,58
310	-116,84	15,19	98,96	151,77
320	-115,83	16,19	102,25	154,97
330	-114,79	17,23	105,52	158,16
340	-113,72	18,30	108,78	161,36
350	-112,62	19,41	112,00	164,56
360	-111,48	20,54	115,1	167,76
370	-110,31	21,71	118,35	170,96
380	-109,118	22,92	121,47	174,16
390	-107,88	24,14	124,47	177,36
400	-106,62	25,40	127,58	180,55

ამრიგად, ჩატარებულია ორგანული ლიგანდის-კლოტრიმაზოლის მოლეკულის კვანტურ-ქიმიური გამოთვლები.

დადგენილია კლოტრიმაზოლის კოორდინაციული შესაძლებლობები. პროგნოზირებულია კლოტრიმაზოლთან თუთიის აცეტატური კოორდინაციული ნაერთების სტრუქტურული, თერმოდინამიკური და ენერგეტიკული მახასიათებლები.

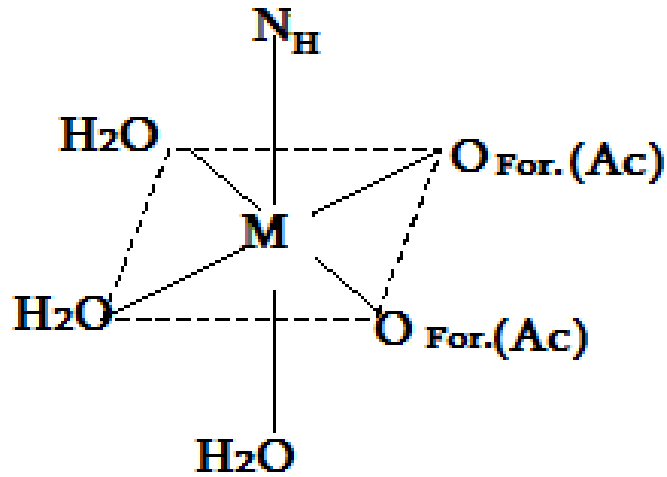
5.5. იწ სპექტროსკოპული კვლევის შედეგები. კლოტრიმაზოლთან(*clotri*)-დიფენილ-(2-ქლორფენილ)-(1-იმიდაზოლ) მეთანი- $C_{22}H_{17}N_2Cl$ მანგანუმ(II)-ის, კობალტ(II)-ის, ნიკელ(II)-ის, სპილენძ(II)-ის და თუთიის ფორმიატულ და აცეტატურ ბიკოორდინაციულ ნაერთებში კომპლექსწარმომქმნელ ატომებთან ორგანული(კლოტრიმაზოლი) და აციდო(ფორმიატი, აცეტატი)-ლიგანდების კოორდინირების ხერხებისა და შესაბამისი ნაერთების მოლეკულური აღნაგობის შესასწავლად ჩატარებულია შთანთქმის ინფრაწითელი (იწ) სპექტროსკოპული კვლევა.

ინფრაწითელი სპექტრების გადაღება ჩატარებულია „Varian 660 FT-IR ფურიეს“ სპექტრომეტრზე, რომელიც ავტომატურად არეგულირებს საკვლევ ხსნარში ინფრაწითელი სპექტრის გავლას $4000-400\text{სმ}^{-1}$ დიაპაზონში (ძირითადად, ამ სპექტრალურ დიაპაზონშია თითქმის ყველა ფუნქციური ჯგუფისათვის დამახასიათებელი შთანთქმის ზოლები). მიღებული შედეგების საფუძველზე შესაძლებელია, როგორც ნივთიერებათა იდენტიფიკაცია, ასევე მათი სტრუქტურების ანალიზი.

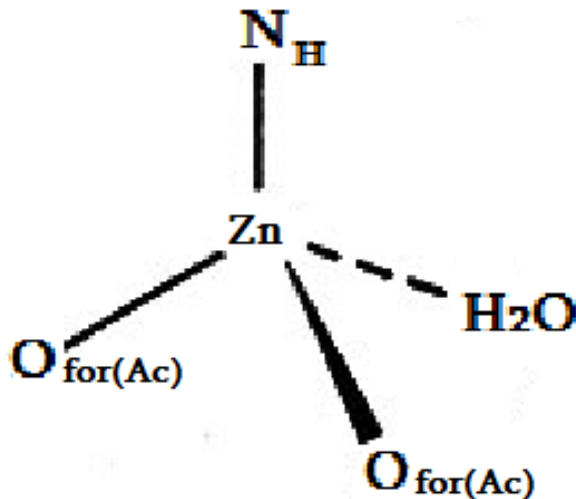
ინფრაწითელი სპექტრები გადაღებულია კალიუმის ბრომიდში თანაფარდობით $1/300$ (ნიმუში/კალიუმის ბრომიდი). გარჩევითობა 8სმ^{-1} , ნიმუშის სკანირების რიცხვი $4/4$, სკანირების დიაპაზონი $4000-400\text{სმ}^{-1}$.

სავარაუდო მტკიცებულებების მიხედვით, ფორმიატებთან და აცეტატებთან ბიკომპლექსნაერთებში, (მანგანუმ(II)-ის, ნიკელ(II)-ის, კობალტ(II)-ის ატომების გარშემო რეალიზებულია ოქტაედრული კოორდინაციები-კლოტრიმაზოლის მოლეკულათა დონორული ჰეტეროციკლის აზოტის ატომებით, ორ-ორი მონოდენტატური ფორმიატო- და აცეტატო- ჯგუფის ჟანგბადთა ატომებით და წყლის სამ-სამი მოლეკულის ჟანგბად-ატომთა მეშვეობით (სურათი 9). ხოლო თუთიის

ატომის გარშემო ხორციელდება ტეტრაედრული კოორდინაცია-კლოტრიმაზოლის ჰეტეროციკლის აზოტის ატომით, ორი მონოდენტატური ფორმატო- და აცეტატო- ჯგუფების ჟანგბადის ატომებით და თითო მოლეკულა წყლის ჟანგბადატომების მეშვეობით (სურათი 10)



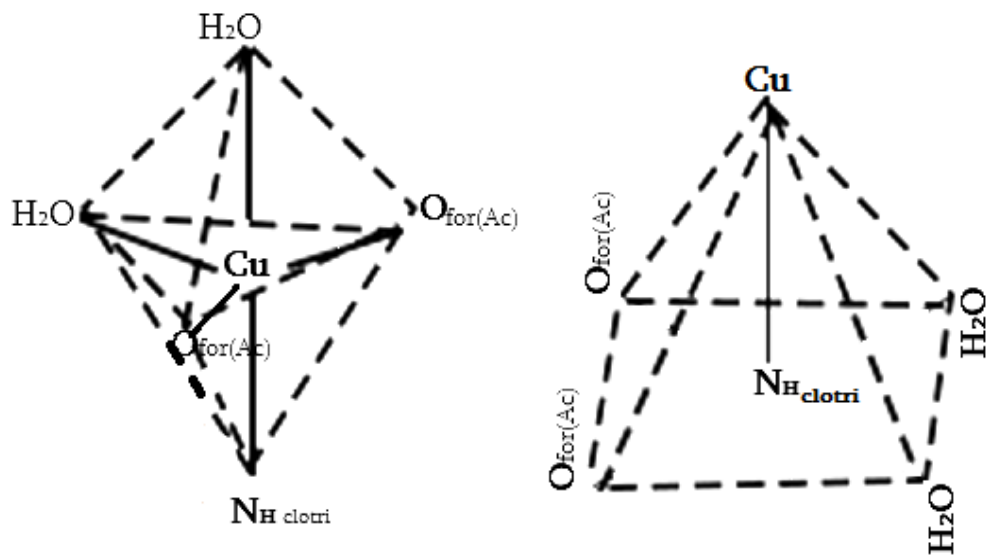
სურათი 9. Ni(II)-ის; Co(II)-ის; Mn(II)-ის ფორმატების და აცეტატების კლოტრიმაზოლთან კომპლექსნაერთების შესაძლო ოქტაედრული სტრუქტურა



სურათი 10. თუთიის ფორმატის და აცეტატის კლოტრიმაზოლთან კომპლექსნაერთების შესაძლო ტეტრაედრული სტრუქტურა

როგორც ზემოთ აღვნიშნეთ, კომპლექსები 5-კოორდინციული რიცხვით უფრო მნიშვნელოვანი და შეუცვლელეებია მაღალი ბიოაქტიურობის გამო.

სწორედ ასეთ უნიკალურ შემთხვევასთან გვაქვს საქმე ფორმიატთან და აცეტატთან სპილენძ(II)-ის ბიოკოორდინაციული ნაერთებისას, რომლებშიც მეტალის საკოორდინაციო რიცხვი 5-ის ტოლია. მონოდენტატური კლოტრიმაზოლის დონორული ჰეტეროციკლური აზოტის, ორი მონოდენტატური ფორმიატო- და აცეტატო- ჯგუფებისა და წყლის მოლეკულების ჟანგბადის ატომებით სპილენძის ატომის გარშემო განხორციელებული ტრიგონალური ბიპირამიდისა და კვადრატული პირამიდის კონფიგურაციები (სურათი 11).



სურათი 11. სპილენძ(II)-ის ფორმიატის და სპილენძ(II)-ის აცეტატის კლოტრიმაზოლთან კომპლექსაერთების შესაძლო კონფორმაციები- ტრიგონალური ბიპირამიდა და კვადრატული პირამიდა

დისერტაციის ბოლოს, გაკეთებულია სათანადო დასკვნები.

დასკვნა

1. სინთეზირებულია მეტალები – მანგანუმ(II)-ის, ნიკელ(II)-ის, კობალტ(II)-ის, სპილენძ(II)-ის და თუთიის აცეტატური და ფორმიატური კომპლექსური ნაერთები კლოტრიმაზოლთან (9 კომპლექსნაერთი).

2. დადგენილია სინთეზირებული ბიოკოორდინაციული ნაერთების ქიმიური შედგენილობა, შეფერილობა, ხსნადობა სხვადასხვა გამხსნელში, ლღობის ტემპერატურები და სავარაუდო სტრუქტურები (აღნაგობა).
3. სინთეზირებული ნაერთები შესწავლილია რენტგენოფაზური, იწ სპექტროსკოპული, თერმოგრაფიმეტრული და კვანტურ-ქიმიური (AM1, PM3 და MNDO-d), მეთოდებით. გაკეთებულია დასკვნა სინთეზირებული ნაერთების ინდივიდუალურობაზე და მათ სავარაუდო აღნაგობაზე.
4. განსაზღვრულია სინთეზირებული ნაერთების ქიმიური და ფაზური გარდაქმნების თბური ეფექტები, დადგენილია მეტალ-კოპლექსწარმომქმნელთან ორგანული- და აციდო- ლიგანდების, წყლის მოლეკულების შესაძლო კოორდინირების წესები. პროგნოზირებულია მიღებული კოპლექსური ნაერთების სტრუქტურული, თერმოდინამიკური და ენერგეტიკული მახასიათებლები.
5. ჩატარებულია ლიგანდის-კლოტრიმაზოლის და თუთიის აცეტატური კომპლექსნაერთის კვანტურ-მექანიკური გამოთვლები AM1 და PM3 მეთოდების გამოყენებით. დადგენილია: კომპლექსური ნაერთის შესაძლო წარმოქმნის სიბო, ატომთაშორისი მანძილები, სავალენტო კუთხეები, ბმის რიგი, დიპოლური მომენტი, ენთროპია, ენთალპია, იონიზაციის პოტენციალი, ელექტრონების ენერგია, ატომებზე მუხტების სიდიდე და სხვ.
6. შედარებულია კვანტურ-ქიმიური გამოთვლებით და ექსპერიმენტით მიღებული ძირითადი შედეგები, რომლებიც ერთმანეთთან კარგ შესაბამისობაშია და თავსდება სტანდარტის ფარგლებში.
7. დადგენილია მეტალის აცეტატებთან და ფორმატებთან კლოტრიმაზოლის კოორდინაციული შესაძლებლობები. კერძოდ, მანგანუმ(II)-ის, ნიკელ(II)-ის, კობალტ(II)-ის კომპლექსნაერთებში

ხორციელდება ოქტაედრული კოორდინაცია. სპილენ(II)-ის კომპლექსნაერთებში ადგილი აქვს ტრიგონალურ-ბიპირამიდულ ან კვადრატულ-პირამიდულ კოორდინაციას, ხოლო თუთიის კომპლექსნაერთში კი ხორციელდება ლიგანდთა ტეტრაედრული განლაგება.

8. ორგანული ლიგანდის- კლოტრიმაზოლის მოლეკულები გამოდიან მონოდენტატური ლიგანდის როლში და კომპლექსწარმომქმნელთან კოორდინირდება იმიდაზოლის ფრაგმენტის ორი აზოტის ატომიდან ერთ-ერთის მეშვეობით, რაც განპირობებულია იმით, რომ კოორდინაციაში მონაწილე დონორული აზოტის ეს ატომი უფრო ელექტროუარყოფითია, ვიდრე იმავე იმიდაზოლის ციკლში მყოფი არადონორული აზოტის მეორე ატომი, რომელზეც ელექტრონული სიმკვრივე შემცირებულია ნახშირბადის ატომის ფენილის სამ რადიკალთან უშუალო სიახლოვის გამო; აქედან გამომდინარე, დადგენილია მაკოორდინირებელი დონორული აზოტის ატომის ხელსაყრელი სტერიული მდებარეობა კომპლექსწარმომქმნელი მეტალის გარემომცველი სფეროს მიმართ.
9. კლოტრიმაზოლის მონოდენტატობა აიხსნება იმ ფაქტით, რომ მისი საალბათო ხელატური (ან ხიდური) კოორდინაცია მეტალთა ატომებთან ნაკლებად შესაძლებელია, დიდი სტრუქტურული (სტერიული) დამაბულობის გამო.
10. ასევე, შემოწმებულია სპილენ(II)ის ფორმიატის იმუნოციტო-ტოქსიკურობა. კერძოდ, იმუნოციტოტოქსიკურმა ანალიზმა, გვიჩვენა, რომ Cu^{2+} და კლოტრიმაზოლის ფორმიატის კომპლექსური ნაერთის სინერგიული ეფექტი ინდუცირებს სიმსივნური უჯრედების განადგურებას აპოპტოზის გზით. კომპლექსური ნაერთის მომატებული ციტოტოქსიკური აქტიურობა მრავალჯერადად აღემატება სუფთა ლიგანდის- კლოტრიმაზოლის,

ცალკეულ შემთხვევებში კი, საკონტროლო პრეპარატის, ცის-პლატინის ბიოლოგიურ აქტიურობას.

დისერტაციის ძირითადი შინაარსი ასახულია შემდეგ

პუბლიკაციებში:

1. პეტრიაშვილი ჟ., მოსაშვილი ი., ჯაფარიძე რ. „კოორდინაციული ნაერთების მიღება, სტრუქტურა და დახასიათება ვირტუალური მეთოდით“. საერთაშორისო სამეცნიერო-პრაქტიკული კონფერენცია მეცნიერება და ინოვაციური ტექნოლოგიები. ქუთაისი, 2014, 289-290.
2. Chigogidze N.Sh., Petriashvili J.D., Japaridze R.J. „Searching and synthesis of new chelating derivatives of the thiourea as antitumor remedies“. 3Rd International conference on Pharmaceutical sciences. „Looking towards the future, honoring the past“. 2015, Tbilisi, Georgia, Pg.102-103.
3. ჩიგოგიძე ნ., ჯაფარიძე რ., „ახალი, პერსპექტიული ნაერთების სინთეზი ონკოდაავადებათა ქიმიოთერაპიისთვის“. საერთაშორისო სამეცნიერო-პრაქტიკული კონფერენცია, ფუნქციონალური დანიშნულების კვების პროდუქტების წარმოების ინოვაციური ტექნოლოგიები. ქუთაისი, 2015, გვ.426.
4. Чигогидзе Н.Ш., Цивцивадзе Т.И., Надирадзе И.Ш., Клдиашвили Р.Ш., Петриашвили Ж.Д., Джапаридзе Р.Дж. „Противоопухолевая активность комплексов меди Cu^{2+} с Клотримазолом как следствие формирования специфической пентакоординационной структуры“. Georgian Engineering News. No.1(vol.77), 2016.
5. ჩიგოგიძე ნ.შ., წივწივაძე თ.ი., ნადირაძე ი.შ., პეტრიაშვილი ჟ.დ., ჯაფარიძე რ.ჯ. „სპეციფიკური კონფორმაციული სტრუქტურის გავლენა კლოტრიმაზოლის ბიოკომპლექსთა ციტოტოქსიკური აქტიურობის გაძლიერებაში“. თბილისი, საქართველოს საინჟინრო სიახლენი, No.2(vol.78), 2016. გვ. 112-119.

6. ჯაფარიძე რ.ჯ., *წივწივაძე თ.ი., **ფოფორაძე ნ.გ., *პეტრიაშვილი ჟ.დ., *ჩიგოგიძე ნ.შ., *კლდიაშვილი რ.შ. „3d მეტალების- Cu(II)-ის, Co(II)-ის აცეტატური კომპლექსნაერთების სინთეზი და მათი რენტგენოფლორესცენტული და რენტგენოფაზური კვლევა“. თბილისი, საქართველოს კერამიკოსთა ასოციაცია, „კერამიკა“. 2016. გვ. 12-18.

Abstract

Atoms of some biometals (copper, zinc, iron, manganese, etc.) belonging to essential microelements, being the part of enzymes, vitamins, hormones and other actives centres, get ability of functioning and regulation of physiologic processes in living organisms.

The key of success for antiviral chemotherapy is in choosing bioactive biocomplex combination correctly which will be able to suppress viral-specific processes in disordered cells living alone metabolism of healthy cells. The goal of using such biocomplex combinations with specific properties is inactivation or decreasing till minimum the number of viruses.

Acetate and formate complexes of biometals Mn(II), Co(II), Ni(II), Cu(II) and Zn with clotrimazole (Clotri) were synthesized and characterized based of elemental analyses, x-ray diffraction, IR spectroscopic and thermal analyses techniques. The complexes have the general formula $[Me(L)_2(Clutri)(H_2O)_nL_2]$. Where M = Mn(II), Cu(II), Co(II), Ni(II), Zn(II), n = 1–3. L=acetate (CH_3COO^-) or formate (CH_3COO^-) ions.

Concerning the fact that in each of this biocoordination combination element atoms (nitrogen, oxygen, serum, biometals) of various activity are joined, they are able to enhance each other and complex combinations synthesized entirely.

Results of clinical researches started by us 12 years ago showed that in the result of reactions forming 3d-metal ion complexes and biologically active ligand-Clotrimazol, cytotoxic activity of Clotrimazol is enhanced. This fact can be used for inhibition of human tumor cells proliferation.

Immunocytotoxic analysis conducted on cutaneous squamous cell cancer (carcinoma) cells processed with solutions of Cu^{2+} and Clotrimazol coordination combinations, same concentration poor ligand solutions and already known cisplatin control solutions, showed that synergic effect of complex combination of Clotrimazolformate and Cu^{2+} induces destruction of tumorous cells via apoptosis. In the same time, increased cytotoxic activity exceeds similar one in case of analogous Clotrimazol poor ligand, in separate cases when using control medication, cis-platin. Besides, Zn^{2+} ions and Clotrimazole complexes in diluted solutions interact with DNA molecular phragments of tumorous cells and cause their degradation.

This confirms the idea that DNA of tumorous cells represent real target for similar complexes. Various biological reactions are accompanied with conformational changes of DNA molecules.