

ИНСТИТУТИ ИЛМИЮ ТАҲҚИҚОТИИ
ДОНИШГОҲИ МИЛЛИИ ТОҶИКИСТОН

Бо ҳуқуқи дастнавис

ТДУ:547.73.933

ТБК:24.2 (2Т)

О-54



ОЛИМЗОДА Шафоат Эргаш
«СИНТЕЗ ВА МОДИФИКАТСИЯИ КИСЛОТАҲОИ ХОЛАН БО
ЭФИРҲОИ АМИНОКИСЛОТАҲО»

Диссертатсия

барои дарёфти дараҷаи илмӣ номзади илмҳои химия аз рӯйи ихтисоси
02.00.03 – Химияи органикӣ

Рохбари илмӣ:

доктори илмҳои химия, дотсент
Самандарзода Насрулло Юсуф

Душанбе – 2025

М У Н Д А Р И Ч А

Номгӯи ихтисораҳо, аломатҳои шартӣ.....	4
Муқаддима.....	5
Тавсифи умумии таҳқиқот.....	7
БОБИ 1. Синтез ва хосиятҳои стероидҳои ҳосилаҳои кислотаҳои холани.....	13
1.1. Модификатсияи химиявии кислотаҳои холан.....	14
1.2. Синтези ҳосилаҳои карбонилии α , β -носершудани кислотаҳо.....	21
1.3. Роҳҳои синтези оддӣ ва мураккаби нопурраи эфيري 2-хлорметилоксиран ва аминокислотаҳо.....	24
1.4. Фаъолияти биологӣ ва татбиқи асосии ҳосилаҳои муҳимтарини 2-хлорметилоксиран, аминокислотаҳо ва дипептидҳо	31
1.5. Усулҳои бадастории аминокислотаҳо, пептидҳо бо истифодаи интиҳоби гурӯҳҳои муҳофизатӣ	37
БОБИ 2. Синтези моддаҳои нав ва усулҳои муосири таҳлил, стандартизатсияи маҳлулҳо ва техникаи эксперименталӣ	47
2.1. Ҷудо кардани 3α , 7α , 12α -тригидрокси-5-кислотаи холан.....	49
2.2. Синтези 3-метоксивали-лопропан-2-ол $3\alpha, 7\beta$ -дигидрокси-5 β -кислотаи холан	50
2.3. Синтези 3-третбутилокси- О-бензилтирозилпропан-2-ол $3\alpha, 12\alpha$ -дигидрокси-5 β -кислотаи холан.....	54
2.4. Синтези 3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-ол- 3α -гидрокси ва 3-Z-Val-Val-O-пропан-2-ол- 3α , 7α -дигидрокси кислотаи холан.....	62
БОБИ 3. Таъсири баъзе ҳосилаҳои кислотаи холан ба эфирҳои аминокислотаҳо.....	87
3.1. Синтез ва омӯзиши сохтори кислотаи холан бо баъзе эфирҳои аминокислотаҳои қатори алифатӣ.....	87

3.2. Синтез ва омӯзиши кислотаи холан бо баъзе эфирҳои аминокислотаҳои қатори ароматӣ.....	98
3.3. Синтез ва модификатсияи кислотаҳои холан бо баъзе эфирҳои аминокислотаҳои қатори алифатӣ.....	112
3.4. Ҷустуҷӯи соҳаҳои истифодаи баъзе аз пайвастиҳои синтезкардашуда.....	126
Хулосаҳо.....	130
Тавсияҳо оид ба истифодаи амалии натиҷаҳои таҳқиқот.....	132
Рӯйхати адабиёт.....	133
Интишорот аз рӯйи мавзӯи диссертатсия	158
Замимаҳо	161

Номгӯи ихтисораҳо, аломатҳои шартӣ

1. ХҚ – хроматографияи қоғазӣ;
2. ХТ – хроматографияи тунуккабат;
3. ХГМ - хроматографияи газӣю моеъгӣ;
4. РМП - резонанси магнитии протонӣ;
5. РМЯ - резонанси магнитии ядро;
6. СИ - спектри инфрасурх;
7. ЛД₅₀ - вояи марговар барои 50 % ҳайвонҳои озмоишӣ;
8. ЛД₁₀₀ - вояи марговар барои 100 % ҳайвонҳои озмоишӣ;
9. ВМТ - вояи максималии таҳамулпазир;
10. КХ-кислотаи холан;
11. КДХ- кислотаи дезоксихолан;
12. КХДХ- кислотаи хенодезоксихолан;
13. КЛХ - кислотаи литохолан;
14. КУДХ- кислотаи урсодезоксихолан;
15. КДегХ –кислотаи дегидрохолан;
16. ДМФА-диметил формаид;

МУҚАДДИМА

Мубрамии мавзуи таҳқиқот. Стероидҳо, дар замони имрӯза яке аз пайвастаҳои фаъоли тиббии муосир буда барои ба даст овардани маводҳои нави доруворӣ барои табобати беморони узвҳои ҳозима ва системаи гепатобилиарӣ яке аз воситаҳои нави табобати ба шумор меравад.

Дар асоси стероидҳо имрӯз пайвастаҳои нави табобати аз тарафи донишмандони соҳаи химия ва дорусозӣ пас аз омӯзиши хосиятҳои фармакологӣ ва биохимиявӣ пешниҳод карда мешаванд, ки дар тибби амалӣ ба таври васеъ истифода мешаванд. Бо дарназардошти дастрасии хуби гуруҳҳои фаъоли кислотаи ҳолан дар тибби имруза яке аз самтҳои фаъолиятноки химияи органикӣ ба ҳисоб рафта самти нави синтези пайвастаҳои нави табобати барои гузарондани реаксияҳои химиявӣ мебошад.

Омӯзиш ва таҳлили натиҷаҳои илмӣ дар ин самт барои бадаст овардани пайвастаҳои нав дар асоси стероидҳо ва аминокислотаҳо мавҷуд нест. Маълумот оид ба синтези ҳосилаҳои ин синфи дорои боқимондаи баъзе эфирҳои аминокислотаҳои қатори алифатӣ ва ароматӣ ҳам мавҷуд нест.

Нуқтаи муҳим ҳангоми эҷоди агентҳои литолитикӣ, гипохолестеролемикӣ ва гепатопротекторӣ муайян ва барқарор кардани робитаи байни сохтори химиявӣ ва фаъолияти биологии онҳо мебошад. Дар робита ба ин, барои амалӣ намудани синтези мақсадноки агентҳои фаъоли фармакологӣ, ки дар асоси баъзе стероидҳо, аз қабili кислотаҳои ҳолан, селективӣ, самаранокӣ, устуворӣ ва давомнокии таъсирдоранд, гузаронида шудааст.

Раванди омӯзиши ҳосилаҳои кислотаҳои ҳолан ба химия, бихимияи клиникӣ ва фармакалогияи эксперименталӣ самти нави омӯзиши кори диссертатсионии мазкур ба ҳисоб рафта дар асосӣ ҳалқаи

стероидии пайвастаҳои нави фаъоли биологӣ ба даст овардан мункин аст.

Корҳои сершумор, ки ба ин соҳа бахшида шудаанд, дар натиҷаи таҷрибаҳои солҳои охир ҷамъ овардаанд. Таҳлили адабиётҳо нишон дод, ки пайвастшавии аминокислотаҳо бо ҳалқаи стероидӣ яке аз мавзӯҳои нави илмӣ ба ҳисоб рафта дар асоси ҳосилаҳои ин ду синф метавон пайвастҳои нави органикӣ ба даст овард.

Дарачаи таҳқиқи мавзӯи илмӣ. Реаксияи ҳосилкунии намакҳои натрийи кислотаҳои ҳолан ва эфирҳои мураккаби онҳо, боҳамтаъсиркунии ҳосилаҳои кислотаи ҳолан бо 2-хлорметилоксиран, 1-хлор-3-метоксигли-силопропан-2-ол, 1-хлор-3-метоксиала-нилопропан-2-ол, 1-хлор-3-метоксивали-лопропан-2-ол, 1-хлор-3-метоксией-силопропан-2-ол омӯхта шудааст. Зимни таъсир ҳосилаҳои кислотаи ҳолан бо пайвастаҳои органикӣ барои тибби муосир яке аз равияи тозаи илми химия мебошад. Дар асоси ин метавон пайвастаҳои нави химиявиро синтез намудан. Он аз аҳамияти ҳолӣ набуда, эҳтимолияти зиёди дар амал татбиқ намудан дорад. Омӯзиши ин соҳаи химияи органикӣ дар Ҷумҳурии Тоҷикистон аз охири солҳои 80 асри гузашта оғоз ёфта дар мактаби илмӣ зери роҳбарии академик Ҳайдаров К.Ҳ., профессор Қодиров А.Ҳ., Султонмамадова М.П., Холов Ё.Қ., Назарова З.Қ., Маҳкамова Б.Ҳ., Самандарзода Н.Ю., шогирдон корҳои илмию таҳқиқотии худро анҷом дода имруз дар ин соҳа фаъолият доранд.

Дар қорӣ диссертатсионии мазкур, тавауссти усулҳои муосири химияви барои пайваст намудани ҳосилаҳои кислотаи ҳолан бо аминокислотаҳои ароматӣ ва алифатӣ, омӯзиши механизми гузариши реаксияҳо ва тавассути усулҳои муосири таҳлил муайянкунии таркиби моддаҳои синтезнамуда ва дар моделҳои фармакалогӣ омӯхтани ҳосиятҳои фаъоли биологии онҳо барои ба даст овардани моддаҳои нави табобати барои беморони системаи гепатобилиарӣ ҳамчун моддаҳои органикӣ

истифода мешаванд, ва барои синтези мақсаднок дар соҳаи химияи стероидӣ ва гетросиклӣ мавриди амалӣ қарор хоҳад гирифт.

Робитаи таҳқиқот бо барномаҳо (лоихаҳо) ва ё мавзуҳои илмӣ. Диссертатсия дар озмоишгоҳи «Химияи глицерин»-и ба номи д.и.х., профессор, узви вобастаи АМИТ Кимсанов Б.Ҳ., назди Институти илмию таҳқиқотии Донишгоҳи миллии Тоҷикистон мутобиқ ба лоихаҳои фармоишии буҷети Ҷумҳурии Тоҷикистон аз рӯйи мавзӯи «Ҳосилаҳои γ-аминокислотаи рағғанӣ дар асоси эпихлоргидрин ва α-монохлоргидрин глицерин: синтез, хосият ва истифодабарии он» (рақами ба қайдгирии давлатиаш №0119ТJ01002) иҷро карда шудааст.

ТАВСИФИ УМУМИИ ТАҲҚИҚОТ

Мақсади таҳқиқот. Синтез ва модификатсияи кислотаҳои холан бо эфирҳои аминокислотаҳои ароматӣ, алифатӣ ва омӯхтани хосиятҳои фармакологии пайвастаҳои ҳосилшуда барои муайян кардани фаъолияти биологии онҳо.

Вазифаҳои таҳқиқот.

Барои анҷом додани кори диссертатсионии мазкур мо вазифаҳои зеринро мавриди омӯзиш қарор додем:

- муайян намудани механизми реаксияи ҳосилшавии кислотаҳои холан ҳамчун моддаҳои аввала аз объектҳои биологӣ;
- омӯхтани механизми ҳосилшавии намакҳои натрийи кислотаи холан;
- таҳқиқоти механизми реаксияи пайвастшавии кислотаи холан бо 1-хлор-3-этилтриптофалопропан-2-ол;
- муайян намудани механизми реаксияи пайвастшавии кислотаи холан бо 2-хлорметилоксиран;
- муайянкунии таркиби моддаҳои синтез намуда бо истифода аз усулҳои муосир ва омӯзиши хосиятҳои фаъоли биологии онҳо дар муқоиса бо компонентҳои аз растаниҳо ҷудокарда;

-омӯзиши хосиятҳои гепатопротектории пайвастаҳои синтезшуда бо маводи растанӣ;

-синтези пайвастаҳои кислотаҳои холан бо ҳосилаҳои аминокислотаҳои ароматӣ, ҳосилаҳои 1-хлор-3-этилтриптофалопропан-2-ол, 2-хлорметилоксиран, ки дар молекулашон эфирҳои этилӣ доранд ва омӯзиши хосиятҳои биологии онҳо.

Объектҳои таҳқиқот: кислотаҳои холан, эфирҳои мураккаби кислотаи холан, 1-хлор-3-этилтриптофалопропан-2-ола, 2-хлорметилоксиран.

Мавзуи (предмети) таҳқиқот. Синтези кислотаҳои холан: намакҳои натрийи кислотаи холан, 1-хлор-3-этилтриптофалопропан-2-ола, 2-хлорметилоксиран, омӯзиши натиҷаҳои физико-химиявии моддаҳои синтезшуда, бо мақсади дарёфт намудани пайвастаҳои нав барои ба даст овардани маводҳои табобатӣ.

Навгони илмӣ таҳқиқот

- Рафтори эфирҳои 1-хлор-3-этилтриптофалопропан-2-ола, 2-хлорметил оксиран тавассути реаксияи ҷойивазкунии нуклеофили омӯхта шудааст.

- Синтези пайвастаҳои нави 2-амино-1-хлор-3-этилтриптофалопропан-2-ола, 2-хлорметилоксиран кислотаҳои холан бо истифодаи реаксияи ҷойивазкунии нуклеофилӣ бо маҳсулнокии баланд гузаронида шудааст.

- Таркиб ва сохти пайвастаҳои синтезшуда чун реагентҳои органикӣ омӯхта шуд.

- Заҳрнокии шадиди моддаҳои синтезшуда дар муқоиса бо компонентҳои аз растанӣ ҷудокардашуда муайян гардидааст.

Аҳамияти назариявӣ ва илмӣ амалии таҳқиқот: дар таҳқиқоти мазкур як қатор кислотаи холан кислотаи дезоксихолан, кислотаи хенодезоксихолан, кислотаи литохолан, кислотаи урсодезоксихолан, кислотаи дегидрохолан ҳамчун намуна бо мақсади синтези ҳосилаҳои нави 1-хлор-3-этилтриптофалопропан-2-ол, 2-хлорметилоксиран истифода

шудаанд.

Ҳосилаҳои кислотаҳои холан бо 1-хлор-3-этилтриптофалопропан-2-ол, 2-метилоксирани ҳосилшуда, дорои захрнокии паст буда, нисбати штамҳои сахрои ҳосияти баланди зиддимикробӣ доранд ва дар муқовимат бо стафилококҳо, нокардияҳо, пастереллаҳо, коринебактерияҳо дошта, фаъолнокии васеи зиддимикробӣ нишон медиҳанд.

Натиҷаҳои ба Ҳимоя пешниҳодшаванда:

- усулҳои ба даст овардани кислотаҳои холан ҳамчун моддаи аввала аз объектҳои биологӣ бо роҳи пайваستшавӣ бо аминокислотаҳои ароматӣ, истифода гашт;

-синтези 32 номгӯи нави пайвастаҳои органикӣ бори аввал амалӣ карда шуд.

-омӯзиши безарарии 1-хлор-3-этилтриптофалопропан-2-ол, 2-хлорметил-оксиран-3 α ,7 β -дигидрокси, 1-хлор-2-окиспропил-метокситриптофандигид-роксихолан гузаронида шуд;

-дар асоси натиҷаҳои тадқиқоти илмӣ пайвастаҳои мазкур дар штамҳои сахрои ҷудо карда шуда фаъолияти баланди зиддифунатӣ муайян карда шуд.

- натиҷаҳои муайян карда шудаи захрнокии пайвастаҳои синтезнамуда ва дохилшавии онҳо ба гуруҳи 4-уми ҷадвали Сносский мутобиқ карда шуд.

Дарачаи эътимоднокии натиҷаҳо: маълумотҳои бадастомада бо усулҳои замонавии физикӣ-химиявӣ таҳқиқот, коркарди статикӣ натиҷаҳо таъмин ва асоснок карда шуд. Ҳангоми гузаронидани таҳқиқотҳо 38 номгӯи пайвастаҳо ҳосил карда шудаанд, ки 32-тои онҳоро моддаҳои нав синтезшуда ташкил медиҳанд. Аслияти моддаҳо бо усули хроматографияи маҳинқабат ва дар асбоби хроматографии «Хром-5» (истехсоли Чехия) санҷида шудааст. Микдори карбон, гидроген, оксиген ва нитроген бо истифода аз асбоби «vario» Micro cube муайян карда шуд. Хлор бо усули ҳалшавандагӣ муайян гашт. Спектрҳои СИ-и пайвастаҳои синтезкардашуда дар соҳаҳои 400-4000 см⁻¹ дар асбоби «Specord IR-75» ва спектрометрии

«Shimadzu» ба намуди суспензия дар вазелин ва ҳаб (таблетка) бо KBr гирифта шуданд. Таркиб ва сохти пайвастаҳои синтезкардашуда бо спектрҳои масс., (дар асбоби «Хроматэк-Кристалл 5000 2») ва РМЯ (дар асбоби «Bruker- 500 МГц, маҳлул дар ампулаи 50 мм, ампулҳои Norell-508-UP ва Norell-S-5-500») тасдиқ карда шуданд. Таҳлили биохимиявиро дар дастгоҳи Stat-KXx1904, Biohem, анализатори гематологии micros-20+, хроматографии навъи «Хром-5», ки бо детектори шӯълагӣ-ионизатсионӣ мучахҳаз аст, гузаронида шуд.

Мутобиқати диссертатсия ба шиносномаи ихтисоси илмӣ.

Рисола ба шиносномаи ихтисоси 02.00.03-Химияи органикӣ, ки аз ҷониби Комиссияи олии аттестатсионии назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон аз рӯйи бандҳои зерин тасдиқ шудааст, мувофиқат мекунад:

Мувофиқи банди 1. Омӯзиши сохт ва хосиятҳои пайвастаҳои органикӣ бо истифодаи усулҳои химиявӣ, физикӣ-химиявӣ, физикии таҳқиқот ва ҳисобҳои назариявӣ. – боби 2.3.;

Мувофиқи банди 2. Омӯзиши қобилияти реаксионӣ ва механизмҳои реаксияҳои пайвастаҳои органикӣ. Тавсифи назариявии вобастагҳои байни сохт, хосият, қобилияти реаксионии пайвастаҳои органикӣ ва пайвастаҳои табиӣ.– бобҳои 1.2. ва 2.3.;

Мувофиқи банди 3. Кашфи моддаҳои нави органикӣ, реаксияҳои нави пайвастаҳои органикӣ, усулҳои таҳқиқ, ва ҷудокунии моддаҳои органикӣ аз объектҳои табиӣ.– боби 2.3.;

Мувофиқи банди 6. Фитохимия ва ҷудокунии моддаҳои органикӣ аз объектҳои табиӣ.– бобҳо. 1.2 ва 2.3.

Саҳми шахсии доктар, дараҷаи илмӣ дар таҳқиқот: дарёфт, таҳлил ва ҷамъбасти маълумоти илмӣ оид ба экспериментҳои химиявӣ, биологӣ ва биохимиявӣ, ҷудокунии хроматографии омехтаи реаксионӣ, ҷудокунӣ ва тоза кардани маҳсулоти нави синтезшуда, аз растаниҳо ҳосилнамуда аз ҷониби унвонҷӯй иҷро шудааст. Сохти моддаҳои бадастоварда, аз ҷониби худ таҳқиқотчи бо истифода аз усулҳои таҳлилии физикию-химиявӣ

муайян кардааст. Синтези ҳосилаҳои кислотаи ҳолан бо мақсади ҳосил намудани пайвастаҳои дорои фаъолияти биологӣ иҷро намуда, дар коркарди нақшаи таҳқиқот, омода намудани мақолаю фишурдаҳо ба ҷоп ва маърузаи онҳо бевосита саҳмгузор мебошад.

Тасвиб ва амалисозии натиҷаҳои диссертатсия. Маводи кори диссертатсионӣ дар як катор конфронсҳо, симпозиумҳои дараҷаҳои гуногун маъруза ва муҳокима карда шудааст, аз ҷумла дар: конференсияи Ҷумҳуриявии илмию амалӣ дар мавзӯи “Заминаҳои рушд ва дурнамои илми химия дар Ҷумҳурии Тоҷикистон”, баҳшида ба 60-солагии факултети химияи ДМТ ва гиromидошти хотираи д.и.х., профессор, академики АИ ҶТ Нӯъмонов Эшонкул Усмонович (Душанбе, 2020); конференсияи Байналмилалӣ илмию амалӣ дар мавзӯи «Масъалаҳои муосири химия, татбиқ ва дурнамои онҳо», баҳшида ба 60-солагии кафедраи химияи ораганикӣ ва гиromидошти хотираи д.и.х., профессор Холиқов Ширинбек Холиқович (Душанбе, 2021), конференсияи III Байналмилалӣ илмию амалӣ дар мавзӯи «Рушди илми химия ва соҳаҳои истифодабарии он», баҳшида ба 80-солагии гиromидошти хотираи д.и.х, узви вобастаи АМИТ, профессор Кимсанов Бӯри Ҳақимович (Душанбе, 2021); конференсияи илмӣ-амалии (70-солагии) «Тибби муосир: Анъанаҳо ва иноватсия. ДДТТ ба номи Абуали ибни Сино (Душанбе, 2023) кон-и Ҷум-и илмию назариявии ҳайати устодону кормандони ИИТ ДМТ баҳшида ба “Солҳои рушди саноат (2022-2026)” ва “Бузургдошти Мавлоно Ҷалолиддини Балхӣ” (Душанбе, 2022); конфренсия баҳшида ба 90-солагии Институти химияи органикӣ ба номи Зеленский Н.Д ва 10-умин конфронси олимони ҷавонони Россия (Москва, 2023); конфронси Байналмилалӣ уфукҳои нав дар илм, таҳсилот ва амалияи тиб, баҳшида ба 85-солагии ДДТТ ба номи Абуали ибни Сино (Душанбе, 2024).

Интишорот аз рӯйи мавзӯи диссертатсия. Феҳристи асосии маводи диссертатсионӣ дар ҳаҷми 15 мақолаи илмӣ ва фишурдаҳо, ки 3-тои онҳо дар маҷаллаҳои тақризшаванда, ки дар маҷаллаҳои аз ҷониби Комиссияи

олии аттестатсионии назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон ва Комиссияи олии аттестатсионии назди Вазорати маорифи ва илми Федератсияи Россия тавсияшуда нашр шудаанд, инчунин 9 фишурдаи маъруза дар маҷмуаҳои конференсияҳои Байналмиллалӣ ва Ҷумҳуриявӣ, 3 нахуспатенти ҚТ нашр шудаанд.

Сохтор ва ҳаҷми диссертатсия. Диссертатсия аз 160 саҳифаи чопи компютерӣ иборат буда, аз муқаддима ва 3 боб, шарҳи адабиёт, қисми таҷрибавӣ, шарҳи натиҷаҳои таҷрибавӣ, хулосаҳои асосии қор, шумораи адабиётҳои истифодашуда 170 номгӯй, 14 расм, 42 нақша ва 6 ҷадвалро дар бар мегирад.

БОБИ 1. СИНТЕЗ ВА ХОСИЯТҲОИ СТЕРОИДҲОИ ХОСИЛАҲОИ КИСЛОТАҲОИ ХОЛАН

(Шарҳи адабиёт)

Пайвастаҳои стероиди имрӯз дар тибби амалӣ ба ҳайси маводҳои гуногуни табобати васеъ истифод мешавнд. Омӯзиши сохтор ва ҳосилаҳои стероидҳо дар аввали асри XX оғоз гардидааст. Дар асоси ин ҳалқаи сиклофенантрени имрузҳо пайвастаҳои нави органикӣ синтез карда мешавад, ва дар тибби амалӣ онҳо ба таври васеъ истифода мегарданд.

Яке аз омилҳои асосӣ муайянкунии фаъолияти биологии стероидҳо мебошад. Ҳолати конформатсияи молекулаи стероид ба тағйир додани хосиятҳои химиявии молекула таъсир мерасонад. Яке аз роҳҳо тағйирот - порашавии як ё якчанд бандҳои карбон-карбон дар скелети сиклофенантрени, ки боиси пайдоиши секостероидҳо мегардад. Синтези ҳосилаҳои нави ин синф дар робита бо дурнамо тавачҷӯхдоранд ба даст овардани моддаҳои нави аз ҷиҳати фармакологӣ фаъол [19, 81, 82, 83, 124, 125, 132, 165].

Модификатсияи мустақими стероидҳои табиӣ яке аз воситаҳои асосии танзими таъсири биологии онҳо мебошад, ки тавассути тағйироти дар сохтори стероид, ё ба баланд бардоштани хосиятҳои биологии ҳоси молекулаи асли, ё тағир додани табиати онҳо оварда мерасонад. Ҳамаи ин гуфтаҳо ба стероидҳои эстрогенӣ қомилан дахл дорад. Тағйиротҳои асоси дар ҳалқаи сиклофенантрени барои ба даст овардани пайвастаҳои нави кислотаи ҳолан яке аз самтҳои асоси химияи стероидӣ мебошад [166, 167].

Реаксияҳои гурӯҳи стероидҳо ҳосилаҳои кислотаи ҳолан ҳоси изофии нуклеофилӣ ва иловаи нуклеофилӣ мебошанд: редуксия, аминизатсияи редуксиявӣ, илова кардани реагентҳои Гриняр, сианидҳо, синтези оксимҳо ва гидразонҳо, реаксияи Виттиг. Дар стероидҳо бо транс-пайванди табиӣ ҳалқаҳои сиклофенантрени

хучуми нуклеофилӣ, чун қоида, аз α -тарафи молекулаи стероид монанди камтарин ба амал меояд, аз ин рӯ маҳсули реаксия, илова кардани реагентҳои Гриняр, сианидҳо ва конфигурацияҳои редуксионии Гриняр, сианидҳо ва моддаҳои редуксионӣ лозим меоянд. Аммо, мавҷудияти ҷойнишинҳо дар мавқеи 3 α - маҳсусан онҳое, ки ба енолизатсияи 7-кетон мусоидат мекунанд, боиси паст шудани стереоселективиятӣ хоҳиш мегардад. Ҳамин тариқ, ҳангоми хоҳиш додани эфирҳои бензил ё метил ҳосилаҳои кислотаи холан бо гидриди терт-бутилаюминийи литий ва боргидриди калий, омехтаи спиртҳои мувофиқи 17 β ва 17 α ҳосил мешаванд. Дар ин ҳолат, фактори стереохимиявӣ ба табиати маҳсули редуксия таъсири ҳудуд мерасонад [39, 135].

Синтези пайвастаҳои нав бо хосиятҳои пураарзиши биологӣ ва физикӣ-химиявӣ дар асоси моддаҳои наботот ва ё ҳайвонот соҳаи ояндадори таҳқиқот дар химияи органикӣ ва доруворӣ мебошад [38, 40].

1.1. Модификатсияи химиявии кислотаҳои холан

Модификатсияҳои ҳалқаи стероиди барои ба даст овардани миқдори пайвастаҳои фаъоли биологӣ истифода мешаванд. Тавре ки қаблан қайд карда шуд, конъюгатҳои кислотаҳои холан бо глицин ва таурин, ки пайвастаҳои табиӣ мебошанд, дар организми зинда вазифаи зиёдеро иҷро мекунанд, ки дар ҳазмкунӣ хурок иштирок намуда ва ба солюбилизатсияи раған дар рӯдаҳо мусоидат менамоянд. Бояд қайд кард, ки кислотаҳои талха ҳатто дар шакли озод фаъолияти биологӣ доранд ва ба таркиби доруҳо барои табobati норасоии талха дохил мешаванд [1, 91, 134].

Яке аз намунаҳои аввалини конъюгатҳо дар асоси кислотаҳои талха мебошанд. Масалан, скваламин 51, ки аз бофтаҳои қатран ҷудо карда мешаванд ва конъюгати стероид бо спермидин мебошад. Ин

пайвастаи ғайриоддии табиӣ бо сабаби фаъолияти потенциали антибиотикии он бар зидди доираи васеи бактерияҳо ба таври васеъ истифода мешаванд [146, 159, 160].

Кислотаҳои талха қобилияти танзими таркиби оптималии микробиомаро ҳам мустақим ва ҳам ғайримустақим доранд, яъне тавассути фаъол кардани генҳои вокуниши иммунӣ модарзодӣ дар рӯдаи бориқ. Ба шумораи ресепторҳое, ки метавонанд бо кислотаҳои талха самаранок ҳамкорӣ кунанд, як қатори дигари онҳо дохил мешаванд. Фарнезоид-х-ретсептор Ретсептори FXR бори аввал соли 1999 дар ядроҳои энтероситҳои рӯдаи зерипоя кашф карда шуд. Баъдтар маълум шуд, ки пайваستшавии кислотаҳои холан бо ин ресептор боиси фаъолшавии экспрессияи гени омили афзоиши фибробластӣ мегардад, ки дар навбати худ, ба гепатоситҳо таъсир карда, синтези кислотаҳои холан, глюко- неогенезро сарқӯб мекунад, аммо синтези сафедаҳо ва гликогенро фаъол мегарданд [152].

Ин гормонҳо дар назорати мубодилаи моддаҳои ғизоӣ нақши калидӣ доранд ва барои истифода дар табобати диабетӣ навъи 2 ва фарбеҳӣ дурнамои калон доранд. Аз ҷумла, пептиди глюкагонмонанд-1 (GLP-1, инкретин) ба озодшавии инсулин мусоидат мекунад, секретсияи глюкагонро аз ғадуди зери меъда бозмедорад, иштиҳо ва истеъмоли зиёди ғизо, инчунин моторикаи роҳи меъдаву рӯдаро коҳиш медиҳад. GLP - 1 аз ҷониби ҳуҷайраҳои I-и энтероэндокринӣ, ки ~1% ҳуҷайраҳои эпителии рӯдаро дар бар мегиранд, ҷудо карда мешавад.

Ҳуҷайраҳои L дар тамоми рӯда парокандаанд ва шумораи онҳо ба сӯи қисмати дисталии рӯдаи бориқ ва ба оғози рӯдаи ғафс меафзояд. Аз тарафи дигар, ҷустуҷӯи агонистҳо ва коактиваторҳои ин ретсептор имкон медиҳад, ки табобати бемориҳои марбут ба ҳалалдоршавии он васеъ карда шавад. Масалан, дар озмоиши мушҳо нишон дода шудааст, ки фаъолшавии сунъии ҷигарро аз зарари кислотаҳои талха муҳофизат мекунад [42]. Ретсептори Прегнан-Х. Ретсептор дар аввал ҳамчун

мастери ксенобиот сенсорикаи тикӣ муайян карда шуд. Он экспрессияи сафедаҳои дар нақлиёт, метаболизм ва бартарафсозии ксенобиотикҳо ва як қатор моддаҳои эндогенӣ иштирокдоштаре идора мекунад, ғайр аз он, PXR функсияи танзими якҷанд роҳҳои сигнализатсияро дорад, ки бо равандҳои муайяни физиологии аз ҷониби кислотаҳои талхавӣ назоратшаванда алоқаманданд. Аз ҷумла, маълум шуд, ки кислотаи литохолӣ ва ҳосилаи 3-кетон ОН рхг-и инсон ва мушро фаъол мекунад [43, 47]. Дар ин ҳолат, 3-кетони ЛХК ҳамчун лиганди пурқувваттари PXR нисбат ба ЛХК эътироф карда мешавад. Дар ҳоле, ки КУДХ, КДХ ва кислотаи холан танҳо PXR-ро каме фаъол мекунад.

Кислотаҳои талха ба гурӯҳи гетерогении молекулаҳои стероидҳои амфифилӣ мансубанд. Онҳо аз ҳалқаи сершумори карбогидрогени тетрасиклии сиклопентанопергидрофенантрени иборатанд, ки дорои се ҳалқаҳои шашуза (А, В ва С) ва ҳалқаи панчӯза (D). Ғайр аз он, стероидҳои саҳти дорои ядро ва занҷири канори кӯтоҳи алифатикии онҳо (дар ҳудуди C-18 ва C-19) мебошад. Дар ҳалқаи болоӣ ядрои кислотаҳои заҳрдор мавҷуд аст, зеро ҳалқаҳои А ва В дар конфигуратсияи шохадор мебошанд. Ғайр аз ин, гурӯҳҳои метилии кунҷӣ мавҷуданд дар ҳудуди C-18 ва C-19, дар ҳалқаи поёни онҳо ҳамчун алло-Бас маъруфанд. Дар ин ҳолат ҳалқаҳои А ва В ба ҳам пайвастанд (5 α стереохимия). Чор намуди гуногуни (C-27, C-26, C-25 ва C-24) онҳо дар шаклҳои камтар рушдёфта пайдо мешаванд. Ду синфи асосии моддаҳои фаъоли биологӣ вобаста ба дарозии занҷири канорӣ: C-27 ва C-24 мавҷуданд. Дар ҳалқаи олии C-24 қисми асосиро ташкил медиҳанд. Кислотаи ғайриоддии талха, кислотаи 16 α -хенодезоксихолан (КУДХ), ба наздикӣ аз баъзе намудҳои харгӯшҳо ҷудо карда шуд (Pellicciari et al., 2016). Ғайр аз он, холестерин дар талха ва секретсияи фосфолипидҳо бо талха дар тӯли даҳсолаҳо нақши асосӣ дошт. Муофиқи назарияи Миков ва дигарон (2007), онҳо нишон медиҳанд таъсири ситотоксикӣ ва мембранолитикӣ бо сабаби детергенти худ фаъолият дар сатҳи

мембранаҳои хучайра дар консентратсияҳои аз интиқодии миселлҳо онҳо хосиятҳои назарраси зиддибактериявӣ доранд, таъсир доранд ба таркиби микрофлораи рӯда ва дастгирии безараргардонии роҳҳои талхаравони. Онҳо дар миселла қобиляти муттаҳид шуданро доранд. Гурӯҳҳои гидроксилӣ дар мавқеъҳои C-3, C-7 ва C-12, ки ҳастанд ҳангоми синтез пайваستاи фаъол ҳосил мекунанд онҳо метованд дар пайваستшави моддаҳои нави органикӣ самти химияи стероидиро ҳосил намоянд. Дар давоми даҳсолаи охир ин равиш барои синтези доруҳои нави потенциалӣ васеъ истифода шудааст, воситаҳои бо шаклҳои беҳтаршудаи фармакокинетикӣ [21, 22, 23]. Ин равиш мусоидат мекунад ба таҳияи доруҳои бисерфункционалӣ ва метавонад барои бартараф кардани он муфид бошад.

Дар даҳсолаҳои охир маълумоти нав дар бораи нақши кислотаҳои олии карбон дар бадани инсон ба даст оварда шудааст. Ҷорӣ намудани усулҳои нави тадқиқот имкон дод, ки дониш дар бораи метаболизми онҳо, гардиши энтерогепатикӣ, консентратсияи дар хун, бофтаҳо, талхапарвин, инчунин имкониятҳои ташаккули якҷояшавии комплексӣ бо липидҳо, сафедаҳо ва пигментҳо васеъ карда шавад. Компонентҳои асосии органикии талха, фосфолипидҳо, холестерин ва пигментҳои талха мебошанд. Дар ҷигар ду роҳи синтези кислотаҳои захр чудо карда мешавад: классикӣ ва алтернативӣ. Роҳи классикии синтези КЛХ бо ферменти 7 α -гидроксилазаи холестерин танзим карда мешавад, ки 7 α -гидроксихолестеринро ташкил медиҳад [56, 57, 58, 89]. Мутатсияҳои ген, ки ташаккули ферменти CYP7A1-ро рамзгузорӣ мекунанд, тағироти ҷиддии гардиши энтерогепатиро ба вуҷуд наоварданд, ки фармонҳои дар бораи он, ки роҳҳои алтернативии синтези кислотаҳои талха метавонанд роҳи классикиро ба таври кофӣ иваз кунанд [42, 52, 129].

Як қатор таҳқиқотҳо тағироти пайвастаро дар фаъолияти FXR вобаста ба консентратсияи кислотаҳои рағғанӣ ошкор карданд. Нақши физиологии FXR ҳамчун ресепторе, ки барои синтез ва ҳаҷми ҳавзи КХ

масъул аст, ба таври таҷрибавӣ тасдиқ карда шудааст [95]. Илова бар ин, далелҳои ҳавасмандгардонии истеҳсоли омили афзоиши фибробласт 19 (FGF 19) аз ҳисоби фаъолсозии ретсептори мавҷуданд. Омили афзоиши фибробласт 19 яке аз сафедаҳои зиёди танзимкунанда мебошад, ки дар танзими равандҳои реабсорбсияи кислотаи рағанӣ дар рағҳои рӯда иштирок мекунад [96, 123, 135]. FGF 19 як протеини ба гормон монанд аст, ки рушди чанин ва морфогенези бофтаҳо, афзоиш ва ҳамлаи варамҳо ва мубодилаи моддаҳои ғизоиро танзим мекунад. Аммо, яке аз вазифаҳои муҳимтарини танзими мусбати фермент мебошад, ки суръати синтези кислотаи рағаниро дар чигар маҳдуд мекунад. FGF 19 тавассути гардиши марказии лобулярӣ ба ҳучайраҳои чигар интиқол дода мешавад, ки дар он маҷмӯи ретсептори FGF 4 (FGFR4) / β -Клоторо фаъол мекунад, ки транскрипсияи генро бозмедорад ва ба ин васила ба ташаккули таъсир мерасонад.

Реаксия бо асетилениди литий ба омехтаи 17 β - ва 17 α -спиртҳо қариб ба мувозинат оварда мерасонад, дар ҳоле ки реагенти магний ба бартарии 17 α -эпимер сабаб мегардад. Синтези ҳосилаҳои 17 α -алкинил аз эфирҳо яке аз маъмултаринҳост, усулҳои маълуми табдили ҳалқаи D аз estron. Пайваستҳои натиҷавӣ метавонад ҳамчун пайвастаи фаъоли биологӣ манфиати мустақил бошад, алоқаҳо, инчунин маҳсулоти асосӣ барои гузариш ба намояндагони дигар синфҳои стероидҳо. Ҳамин тариқ, намояндаи аввалини ин силсила - 17 α -этинил эстрадиол ва эфири метил он - хеле самаранок мебошанд.

Эстрогенҳо, ки дар амалияи тиббӣ дар ҳолати зарурӣ ҷузъҳои (муҳим) дар контрасепсияи гормоналӣ, ивази табобати гормоналӣ ва табобати баъзе бемориҳои онкологӣ ба таври васеъ истифода мешаванд. 17 α -этинил эстрадиол бори аввал дар охири солҳои 30-ум ба даст оварда шудааст, аз асри гузашта буда, намуди классикии синтези он дар қорҳои [50, 52, 53] оварда шудааст. Таъсири мутақобилаи эфири метил эстрон дар TNF бо асетилен дар мавҷудияти калий терт-бутоксиди ҳосилнокии

микдорӣ ба даст оварда местранол (этинилэстрадиол метил эфири) оварда шудааст. Дар диаграммаи 2 ҳамчун намуна табдили минбаъдаи он ба ҳосилшудани 19-норпрегне-1,3,5(10)-триен ва баъд ба доруи прогестогении номегестрол асетат нишон дода шудааст. Шумораи хеле зиёди синтезҳои самаранок дар адабиёт тавсиф карда шудаанд.

17 α -этинил эстрадиол ва аналогҳои он дар ядроии стероид иваз карда шудаанд, таъсири мутақобилаи 17-оксостероидҳои ибтидоӣ бо триметилсиласетиленид литий [63, 144, 150] ва табдили минбаъдаи ивазкунандаи 17-этинил ба маҳсулот гирифташудааст. Мисолҳо синтези стероидҳоро лигандҳо - биомаркерҳои эҳтимолии PET - реаксияи Соногашира 7 α -алкокси-17 α -этинил эстрадиолҳо бо 1,4-фторио- ва 1,4-диiodобензолҳо [22], алкилизатсияи ди-ТНР ивазшудаи 17 α -этинил эфирдиолӣ бо бромидҳои пентил ва 2-этилгексил дар THF бо n-BuLi дар бар мегиранд ба даст овардани як қатор конъюгатҳои антиэстрогенӣ, ки аз этинил эстрадиол гирифта шудаанд, стероид 17 α -2'-кислотаи пропионикӣ бо комплекси энедин кобальт мепайвандад. Ин дар навбати худ имкони синтези як қатор агонистҳои ретсепторҳои эстрогенро (ER) - 17 α -арилэстрадиолҳо бо роҳи каталитикӣ [2+2+2]-сиклотримеризатсияи 17 α -этинилэстрадиол бо 1,7-динҳо дар ҳузури катализатори Вилкинсон синтези антитумор ва зиддипролиферативӣ эстрадиол-1',2',3'-триазолҳо Cu(I)-катализшудаи азид-алкин сиклидшавии (CuAAC) 17 α -этинил эстрадиол бо азидҳо, ё 17 α -N-сулфонилимидҳо бо тозилазид дар ҳузури спиртҳо [25, 26, 27] фароҳам меорад.

Силсилаи калони ҳосилаҳои бензилии 17 α - ивазшудаи эстрадиол - ингибиторҳои баръакси сулфатазаи стероид - бо ҳубӣ ба даст оварда шудаанд онҳо ҳосили реаксияи классикии Гринард [80] мебошанд. Дар баробари ин барои шиносӣ субстратҳои бензилии сусти реактивӣ дар мавқеи 17 эстрон (аз сабаби мушкilotи ба даст овардани пайвастаҳои органикии металлӣ) реаксияи бо истифода аз намаки симоб ва самариум истифода бурдаанд [22]. Дар ҳуди ҳамон ҳодисаи пайдоиши стероидҳои

димерӣ тасвир шудааст. Маҳсулот аз сабаби ба амал омадани алдол конденсатсия-дегидратасия хангоми кушиш ба даст овардани эстрадиоли 17 α -сиклогексилметил ивазшаванда дар классикӣ шароити реаксияи Гринард ё ҳатто дар ҳузури ҳоло маъмул реактивҳои органосерий пайвастаҳои нав синтез карда мешаванд.

Дигар пайвастаҳои ибтидоии алкил-, аллилҳои литий ва магний дар саноати аграрӣ хеле васеъ истифода бурда шуда, ба ҳосилхезии растаниҳо таъсири мусбат иерасонанд. Реаксияи Виттиг 17-метиленден- ва 17-этиленденостероидҳоро ба вуҷуд овард, ки минбаъд барои сохтани стероидҳои гуногун бо ҳалқаи хушбӯй А ва занҷири паҳлӯи функционалӣ дар С-17 [29, 45, 77] пайваст мешаванд. Дар мақолаи [99] синтези 17-пропиленден- ва бутиленден-2-метоксиэстратриенҳо бо ҳосили мутаносибан 54% ва 79% тасвир шудааст.

Кислотаҳои ҳолан ва намакҳои онҳо пайвастаҳои табиӣ синтетики мебошанд [44, 53, 98, 139, 140, 150, 151]. Илова бар ин, намакҳои натрий КХ, КДХ ва КУДХ дар амалия, ҳамчун сурфактант, муҳити биологӣ ва доруворӣ ба таври васеъ истифода мешаванд. Дар синтези намакҳои кислотаи ҳолан бо металлҳои гуногун тавассути реаксияҳои мубодила ё таъсири мутақобила бо оксидҳо, гидроксидҳо, намакҳо ё комплексҳои металлҳои мувофиқ [46] истифода мешаванд. Ҳамчун мисолҳои барҷастатарини биологӣ фаъол намакҳо ва комплексҳои кислотаи ҳолан ҳосилаҳои қалъадори КДХ-ро дар бар мегиранд, ки фаъолияти зиддитумориро нишон медиҳанд; комплексҳои КУДХ ва кислотаи дегидроҳолан (3,7,12-триоксо-5 β -ҳолан; дегидро-КХ) бо пайвастаҳои платина, ки фаъолияти зидди варам доранд комплексҳои бо металлҳои интиқоли, ки ҳосиятҳои зидди занбӯруғӣ нишон медиҳанд; намакҳои стронсий кислотаи ҳолан ва ҳосилаҳои он, ки фаъолияти зидди остеопороз нишон медиҳанд [45].

Эфирҳои кислотаи ҳолан инчунин бо роҳи реаксияи кислотаи ҳолан бо галогенидҳои алкил, ё ҳосилаҳои тозилии спиртҳо дар ҳузури

асос омода карда мешаванд. Дар адабиёт мисолҳои ферментативии бо спиртҳо мавҷуданд, масалан, зери таъсири липазаҳо омехта шудааст [18]. Барои синтез кардани эфирҳои кислотаи холаи бо спиртҳои полифункционалӣ, гурӯҳи карбоксил бо таъсири мутақобила бо карбодиимидҳо (1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-гидрохлориди карбодиимид (EDC HCl) [71], N,N'-dicyclohexyl carbodiimide (КДХ), 1,1'-карбонилдиимидазол (КХД) ё хлориди оксалил фаъол карда мешавад. Ба узвҳо ва бофтаҳо ин кислотаҳо кам кардани захролудшавии молекулаи аспиро метавонанд. Конъюгатҳои ҳосилшуда инчунин антипролиферативӣ, фаъолияти ситотоксикӣ ва дигар хосиятҳои арзишманд доранд [19].

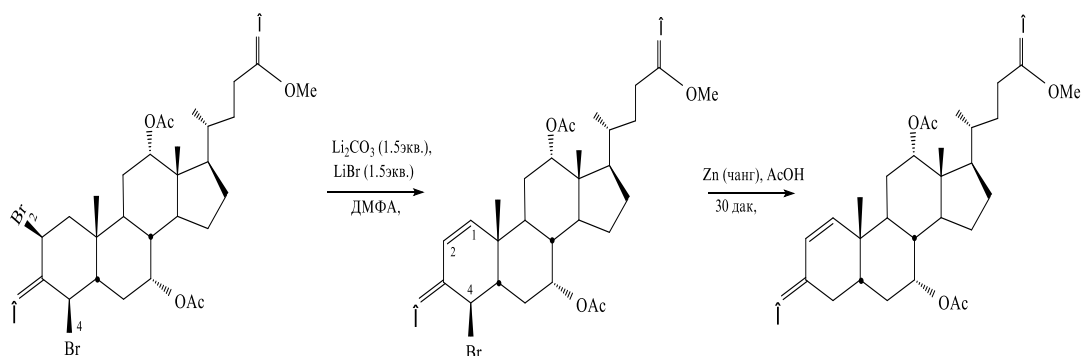
Амидҳо яке аз калонтарин синфҳои ҳосилаҳои маълуми кислотаи холаи мебошанд. Синтези амидҳо бо роҳи фаъолсозии пешакии гурӯҳи карбоксил тавассути таъсири мутақобила бо тионилхлорид, этилхлороформат, N-этоксикарбонил-2-этокси-1,2-дигидрохинолин (EED 8ccini, EED8ccini, 81x), карбодиимидҳо гузаронида мешавад. Баъзан раванд тавассути ташаккули мобайни эфири пас аз реаксия бо амин (алифатӣ, хушбӯӣ, гетеросиклӣ, полифункционалӣ) дар ҳузури асос ба амал меояд. Амидҳои кислотаи холаи дар соҳаҳои гуногуни тиб ва ташхис хеле васеъ истифода мешаванд. Дар байни онҳо мавҷуданд моддаҳои, ки дорои антимиқробӣ, зиддипролиферативӣ фаъолият, ингибиторҳои ангидрази карбон, ингибиторҳои интиқолдиҳандаи кислотаи холаи меъда ва чигар, агентҳои интиқолдиҳандаи доруи ядрӣ, модуляторҳои доруворӣ ва агентҳои геллингӣ, онҳо мавриди баррасӣ қарор доранд [20, 82, 99, 100, 101].

1.2.-Синтези ҳосилаҳои карбонилии α , β -носерии кислотаҳо

Яке аз равишҳои синтези чунин кристаллҳои моеъ - пайдоиши ҳосилаи карбонили α -бром ивазшаванда ва модификатсияи минбаъдаи

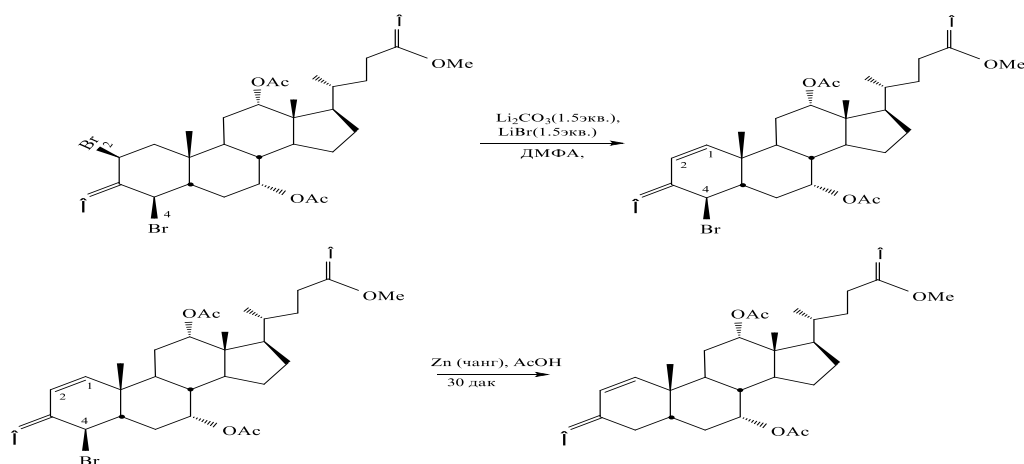
он дегидроброминатсия бо ҷӯшонидани ҳосилаҳои бромӣ бо Li_2CO_3 , LiBr дар ДМФ анҷом мешавад [102].

Норасоғии асосии раванди дар поён тавсифшуда ташаккули омехтаҳо мебошад. Зеро маҳсулот, ҳосилаҳои 3-оксокислотаҳои ҳолан ду мавқеи фаъоли α доранд. Дар патент усули тайёр кардани ҳосилаи кислотаҳои ҳолан, ки дорои порчаи 3-оксо-1(2)-эне аз дибромид мебошад, тавсиф карда шудааст [83].



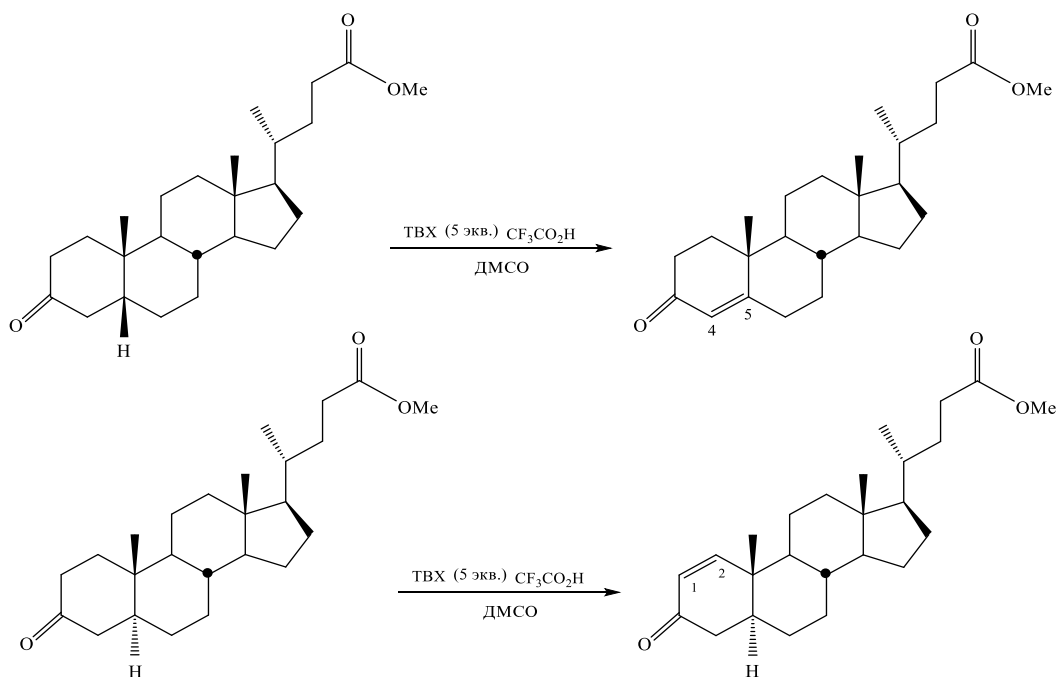
Нақшаи 1.-Синтези кислотаи ҳолан тавассути реаксияи пайдарпай.

Барқарорсозии таркиб бо ҷанги руҳ кислотаи сирко бо хориҷ кардани атоми бром аз мавқеи 4 барои ташаккули маҳсулот оварда мерасонад [103]. Усули дигаре барои ба таври интихобӣ ворид кардани пайванди дукаратаи 1(2)- ё 4(5) ба стероид истифода мешавад. Асоси кислотаҳои ҳолан аз таъсири мутақобилаи ҳосилаҳои 3-оксо ХК бо IVX дар ҳузури миқдори каталитикии кислотаи урсодезоксихолан дар ДМФ [163].



Нақшаи 2.-Синтези атсилҳосилаҳои кислотаи ҳолан тавассути реаксияи пайдарпай.

Бояд қайд кард, ки самти реаксия ва маҳсулоти низои ба таври чиддӣ аз сохтори стереохимиявӣ ҳосилаҳои кислотаҳои холан вобаста мебошад. Ин вобастагӣ асосан аз навъи пайвастишавии давраҳои А ва В дар сохтори стероидӣ яъне сарчашма мегирад. Дар ҳолати 3-оксостероидҳо, ки бо пайванди *cis* байни давраҳои А ва В (5β -H) тавсиф мешаванд, сохтори молекулавӣ шакли муайяни фишурда ва қач дорад. Ин конфигурация ба тақсимшавии электронҳо ва дастрасии гурӯҳҳои фаъол таъсир расонида, шароити реаксияро тағйир медиҳад. Аз ин сабаб, чунин пайвастигҳо (кислотаҳои холан ва ҳосилаҳои онҳо) дар шароити муайян — масалан, таъсири кислотаҳо ё ҳарорати баланд — ба пайвастигҳои дорои пайванди дучанда ($C=C$) табдил меёбанд [21, 144, 153].



Нақшаи 3. -Синтези намакаҳои кислотаи холан.

Самти муҳими табдилдиҳии 3-оксо-4(5)-ен [92]. Ҳосилаҳои кислотаи холан ин коҳиши пайванди дукаратаи 4 (5) мебошад, ки ба ташаккули он оварда мерасонад. Пайвастаҳо бо транс-ҳосилаи ҳалқаҳои А ва В скелети стероидиро ташкил мекунанд. Ин реаксия калиди синтези кислотаҳои аллохолӣ (транс-чунб, 5α -H) аз кислотаи

холан, мебошад зеро манбаъҳои табиӣ барои ҷудо кардани онҳо ба миқдори кофӣ мавҷуд аст [27, 28].

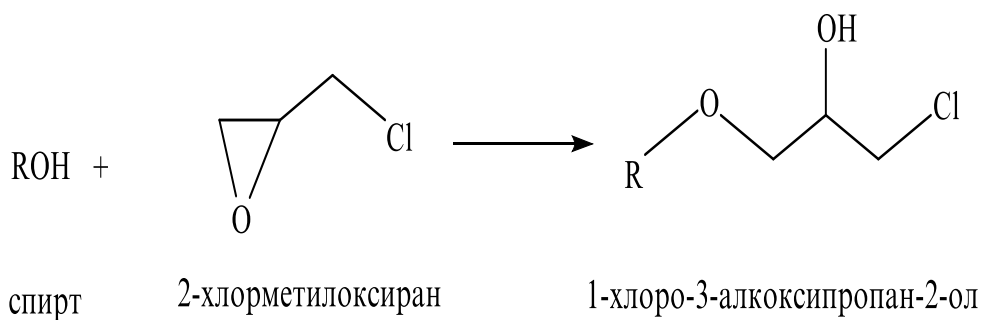
1.3. Роҳҳои содда ва мураккаби нопурраи синтези

эфири 2-хлорметилоксиран ва аминокислотаҳо

Эфири соддаи 2-хлорметилоксиран ҳамчун ниммахсулот барои синтези органикӣ ва пайвастаҳои биологӣ фаъол таваҷҷӯҳ зоҳир мекунад. Баъзеҳо дар организмҳои зинда синтез карда мешаванд ва дар равандҳои муайяни биохимиявӣ нақши муҳим доранд. Аз ин рӯ, таваҷҷӯҳи зиёд ба синтез ва омӯзиши хосиятҳои гуногуни эфири 2-хлорметилоксиран кӯшишҳои муҳаққиқони сершумори кишвари мо ва хориҷа бахшида шудаанд [24, 46, 104].

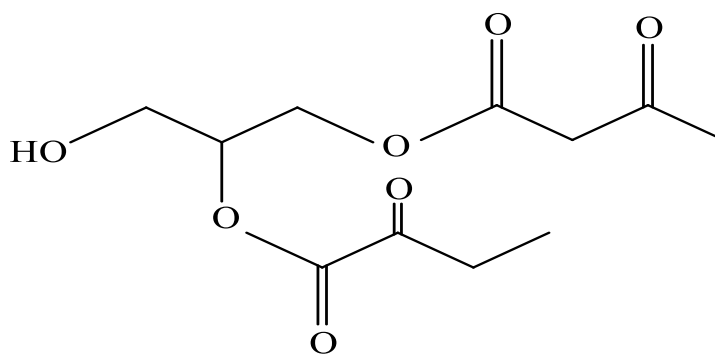
Дар айни замон усулҳои гуногуни синтези эфири соддаи эпихлоргидрин пешниҳод шудааст, ки ба истифодаи 2-хлорметилоксиран, 1-хлорпропандиол-2,3 ва 2,3-дихлорпропанол-1 асос ёфтааст. Истифодаи пайвастаҳои охирон барои ин мақсадҳо қулай аст, зеро он ба маҳсулоти арзон ва дастраси саноати синтези органикӣ тааллуқ дорад. 2-хлорометил-оксиран бо спиртҳо ва фенолҳо ба реаксия дохил шуда, 1-хлоро-3-алкокси (арилокси) пропанол-2-ро ҳосил мекунад. Ин раванд ба намуди реаксияи кушодани ҳалқаи оксиран дар зери таъсири гидрогени тааллуқ дорад. Кушодани ҳалқаи оксиран метавонад дар ҳузури катализаторҳо ва дар набудани онҳо дар натиҷаи гармшавӣ ба амал ояд. Дар айни замон ҳарорати реаксия бояд назар ба равандҳои каталитикӣ 30-80 °C баланд бошад [106].

Мобайнҳои ҷолиб барои синтези эфирҳои 2-хлорометилоксиран 1-хлоро-3-алкоксипропанолҳо-2 мебошанд, ки аз 2-хлорметилоксиран ва спиртҳо дар зери таъсири катализаторҳои кислота ва инчунин бидуни онҳо бо истифодаи ҳарорат ва фишори баланд ба даст оварда шудаанд.



Нақшаи 4.-Ҳосилшавии 1-хлоро-3-алкоксипропан-2-ол

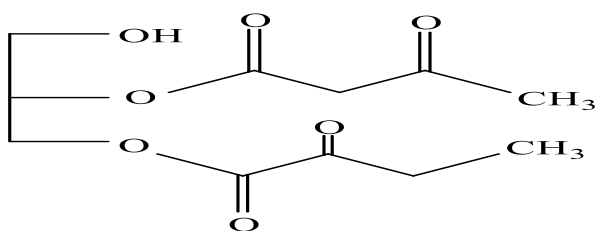
Бисасетоасетатҳои дар об ҳалшавандаи глицерин ҳамчун манбаи ғизобарои истифодаи дохиливардӣ пешниҳод карда шудаанд [79].



Нақшаи 5.-Соҳти химиявии 1,2-диасетатсетоат-пропан-3-ол

Ба таркиби воситаҳои муосир барои безаргардонии маҳсулоти ҳӯрокворӣ, махсусан дар саноати коркарди гӯшт ва бадани парранда, пайвастагиҳои синтетикӣ ва табиӣ ворид карда мешаванд, ки дорои хусусиятҳои антибактериявӣ ва зиддизанбурӯғӣ мебошанд. Аз чунин моддаҳо, моноэфирҳои глицерин бо кислотаҳои рағани миёназанҷир, аз қабili каприлӣ (C_8), каприкӣ (C_{10}) ва лаурикӣ (C_{12}), мавқеи муҳим доранд.

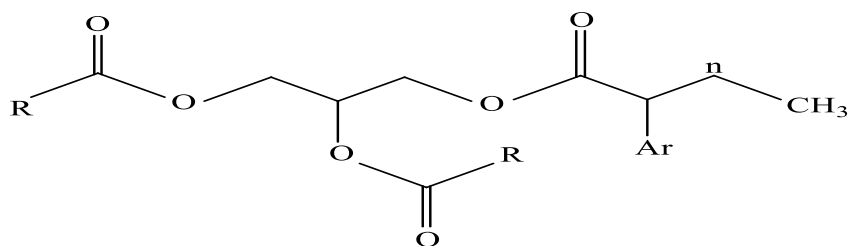
Ин моноэфирҳо бо сабаби сохтори амфипатии худ (ҳам гурӯҳҳои кутбӣ ва ҳам ғайрикутбӣ доранд) қобилияти баланд доранд, ки мембранаҳои ҳуҷайравии микроорганизмҳо (бактерияҳо ва вирусҳо)-ро вайрон намуда, фаъолияти ҳаётии онҳоро боздоранд. Аз ин рӯ, онҳо ҳамчун компонентҳои фаъол дар воситаҳои безаргардонӣ ва инчунин дар иловаҳои ғизӣ истифода мешаванд, зеро нисбатан захрнокии паст доранд ва ба муҳити зист таъсири манфӣ намерасонанд [26].



Нақшаи 6. -Соҳти химиявии 1,2-диглисерид

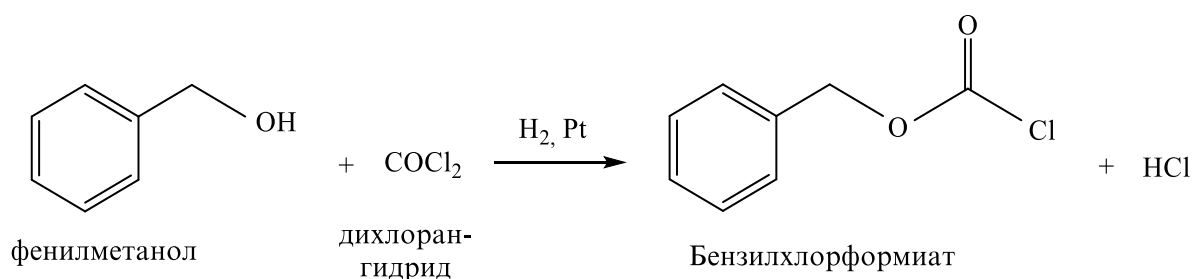
Пайвастаҳои ҳосилаҳои эпихлоргидринӣ дар тибби амалӣ ба таври васеъ истифода мешаванд. Аммо дар адабиёт оид ба омӯзиши реаксияи эпихлоргидрин, глицерин моно ва дихлоргидрин бо аминокислотаҳо, пептидҳо ва ҳосилаҳои онҳо мавҷудияти маълумот қариб ба назар намерасад. Аз ин лиҳоз, омӯзиши реаксияи 2-хлорметилоксиран бо эфирҳои метил ва этилии аминокислотаҳо ва дипептидҳо таваҷҷӯҳи махсус дорад. Аз сабаби он, ки аминокислотаҳо ва пептидҳо пайвастаҳои дуфункионалӣ мебошанд ва онҳоро дар шакли озод дар реаксия бо 2-хлорметилоксиран истифода бурдан мумкин нест. Барои ноил шудан ба ин, ба мо лозим омад, ки як қатор аминокислотаҳо ва дипептидҳои аз С муҳофизатшавандаро ҳамчун маҳсулоти аввала синтез интиҳоб менамоем. Дар синтези аминокислотаҳо ва пептидҳои аз С муҳофизатшаванда мо асосан аминокислотаҳои алифатӣ ва хушбӯй, аз қабили глицин, аланин, валин, лейсин, пролин, триптофан ва ғайраҳоро истифода бурдем [47, 125].

Барои муҳофизат кардани гурӯҳи карбоксилии аминокислотаҳо, мо гурӯҳҳои С-Met ва Et-ро истифода кардем. Ин гурӯҳҳо барои муҳофизати карбоксили канорӣ интиҳоб карда мешаванд, зеро онҳо ратсемизатсияро коҳиш медиҳанд ва як қатор усулҳои мувофиқ барои нест кардани ин гурӯҳҳо мавҷуд месозанд.



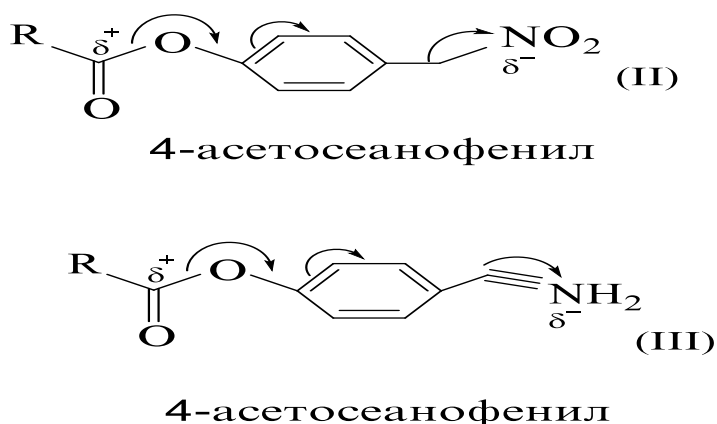
Нақшаи 7.-Соҳти химиявии 1.3-диалдегидо-3-кетто-О-пропан

Баъзе эфирҳои кислотаҳои карбоксилӣ аз сабаби мавҷудияти ҷойгузини электроманфӣ дар таркиби спиртии гурӯҳи эфирҳо метавонанд ҳамчун агентҳои асилкунанда хосияти моддаҳои хеле баланд дошта бошанд ва аз ин рӯ дар синтези пептидҳо ҳамчун миёнаравҳои арзишманд хизмат кунанд. Агар чунин эфир характери алифатӣ дошта бошад, пас таъсири ғайолкунандаи ивазкунандаи электроманфӣ метавонад аз ҳисоби таъсири индуктивӣ ба вуҷуд ояд. Масалан, дар мавриди эфирҳои сианометил (I) [105]:



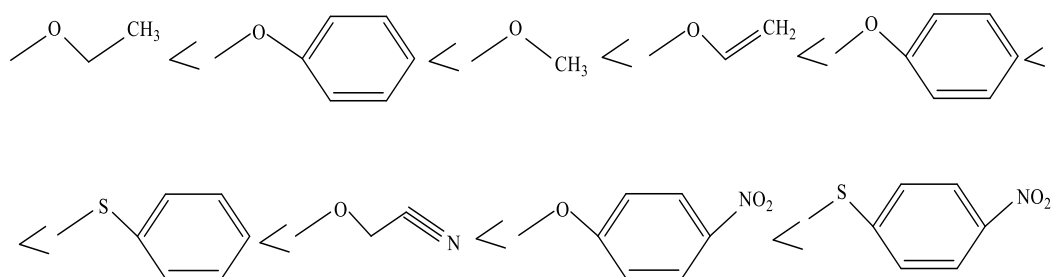
Нақшаи 8.-Синтези бензилхлорформиат

Реактивҳои эфирҳои хушбӯй, ки ҷойнишинҳои электроманфӣ дар мавқеи орто- ё пара- ҷойнишинҳо доранд, масалан, эфирҳои пара-нитрофенил (II) ва эфирҳои пара-сианофенил (III), аз афташ бо таъсири электромерӣ шарҳ дода мешавад [164]:



Нақшаи 9.-Реаксияи ҳосилшавии 4-асетосеанофенил

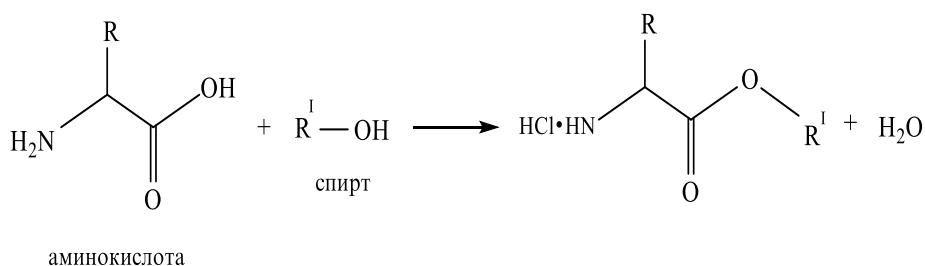
Ғайолияти эфирҳо бо суръати аминотизҳои онҳо муайян карда мешавад, ки аз константаи диссоциатсияи ҷузъи спиртии гурӯҳи эфирҳо вобаста аст [141].



Нақшаи 10.-Реаксияи синтези пептидҳо

Бояд гуфт, ки эфирҳои аминокислотаҳо ва пептидҳои фаъоли биологӣ дар химияи пептидҳо муваффақиятҳои назаррас ба даст оварданд. Махсусан дар синтези пептидҳои сикли, зеро онҳо бар хилофи дигар модаҳои байнии фаъол устувортар буда, бо мурури замон дар маҳлулҳо таъзия намешаванд. Усули эфири фаъолшуда барои ба даст овардани як қатор пептидҳои табиӣ биологӣ, аз қабили окситосин, лизин вазопрессин, инсулин, грамисидинҳо ва як қатор дигарҳо истифода мешавад. Эфирҳои фаъолшуда вақтҳои охир дар синтези полипептидҳои сохтори муқаррарӣ бо муваффақияти калон истифода мешаванд [154].

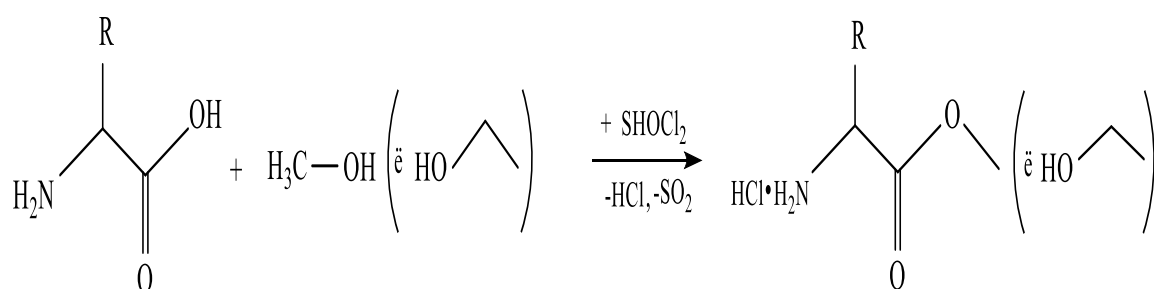
Усулҳои сершумори синтези эфирҳои метил ва этилии α -аминкислотаҳо мавҷуданд, аммо усуле, ки соли 1888 аз ҷониби Куртиус ва Хебел барои ба даст овардани гидрохлориди глицин этилӣ истифода шуда буд, дар химияи пептидҳо бо муваффақияти калон истифода шудааст. Моҳияти раванд дар он аст, ки суспензияи аминокислотаи озод дар метанол ё этанол бо хлориди хушк, ки нақши катализаторро мебозад, сер мешавад. Гидрохлоридҳои эфири амин, ҳатто дар сурати мавҷуд будани аминокислотаҳои аз ҷиҳати оптикӣ фаъол, бидуни ҳеҷ гуна расемизатсияи назаррас ҳосили хуб ба даст оварда мешаванд [155].



Нақшаи 11. -Реаксияи пайвастшавии аминокислотаҳо бо спирт

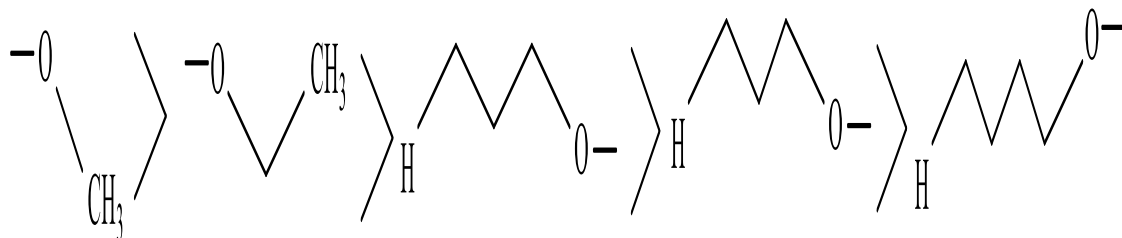
Бояд қайд кард, ки суръати эфиризатсия вобаста ба дараҷаи монеаи стерикӣ, дар натиҷаи занҷири паҳлӯии аминокислотаҳо ба вуҷуд меояд, фарқ мекунад, ки баъзе аминокислотаҳои аз ҷиҳати стерикӣ муҳофизатшуда баъзан нисбат ба аминокислотаҳо, ба монанди глицин, аланин ва ғайра шароити махсусро талаб мекунанд.

Ҳамин тавр, масалан, барои лейсин, аспартик, кислотаҳои глутамикӣ, лизин ва ғайра, муддати дароз ва ҳарорати баланд лозиманд. Барои этерификатсияи гурӯҳҳои α - ӯ γ -карбоксилии аминокислотаҳои дикарбоксилӣ ба ҷои хлориди гидроген, хлориди тионил ва хлориди асетил ҳамчун катализатори этерификатсия истифода мешаванд. Аз қори Бреннер маълум мешавад, ки ҳангоми истифодаи хлориди тионил миқдори камтари спирт талаб карда мешавад, зеро дар ин ҳолат реаксия бе ҷудошавии об мегузарад [27]:



Нақшаи 12.-Реаксияи ҳосилшавии хлориди тионил

Тахмин карда мешавад, ки дар мавриди хлориди тионил агентҳои эфиркунанда эфири ибтидоии кислотаи хлоросулфонист:



Нақшаи 13. -Реаксияи ҳосилшавии полипептидҳо

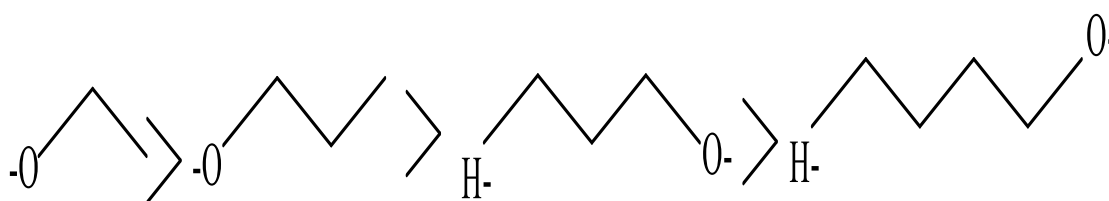
Эфирҳои метил ва этилии аминокислотаҳо ва дипептидҳо одатан барои истифодаи онҳо дар синтези полипептидҳо ба қадри кофӣ реактив

нестанд. Бо вучуди ин, онҳо баъзан барои реаксияҳои поликонденсатсия истифода мешаванд [107].

Ин эфирҳо қобилияти аминолитсдоранд, аммо танҳо дар ҳарорати баланд ё дар ҳузури катализаторҳо. Масалан, Френкел эфирҳои метил ва этилии глицин ва аланинро дар ампулаҳои пӯшида дар ҳарорати 130-150°C ба поликонденсатсия дучор кард. Вай полипептидҳоро гирифт, ки дараҷаи полимеризатсия барои эфири глицин метил 110 ва эфири аланин этил 23 буд. Радон ва Смит поликонденсатсияи гармии як қатор эфирҳои этилии ди-, три- ва тетрапептидҳоро, ки аз глицин ва як боқимондаи пролин иборатанд, анҷом доданд. Муаллифон ташаккули миқдори зиёди глипродикетопиперазин ва як қатор трипептидҳоро мушоҳида карданд [84].

Баъдтар Шускевер, Шибнев, Миллионова, Козаренко, Порошин дар як блок поликонденсатсияи гармии эфирҳои метилии ди- ва трипептидҳоро анҷом дода, муайян карданд, ки ин эфирҳо ҳангоми поликонденсатсия назар ба полимер хеле кам дикетопиперазин ҳосил мекунаманд. Дар ин шароит L-pro-L-pro-gly эфири метил дигар ҳел рафтор мекунад, 92,2 % пролини сикли ва танҳо 7, 8 % полимери ҳатӣ ба вучуд меоянд. Шрам ва ҳамкорон инчунин кӯшиш карданд, ки бо ин усул полипептидҳоро ба даст оранд [142].

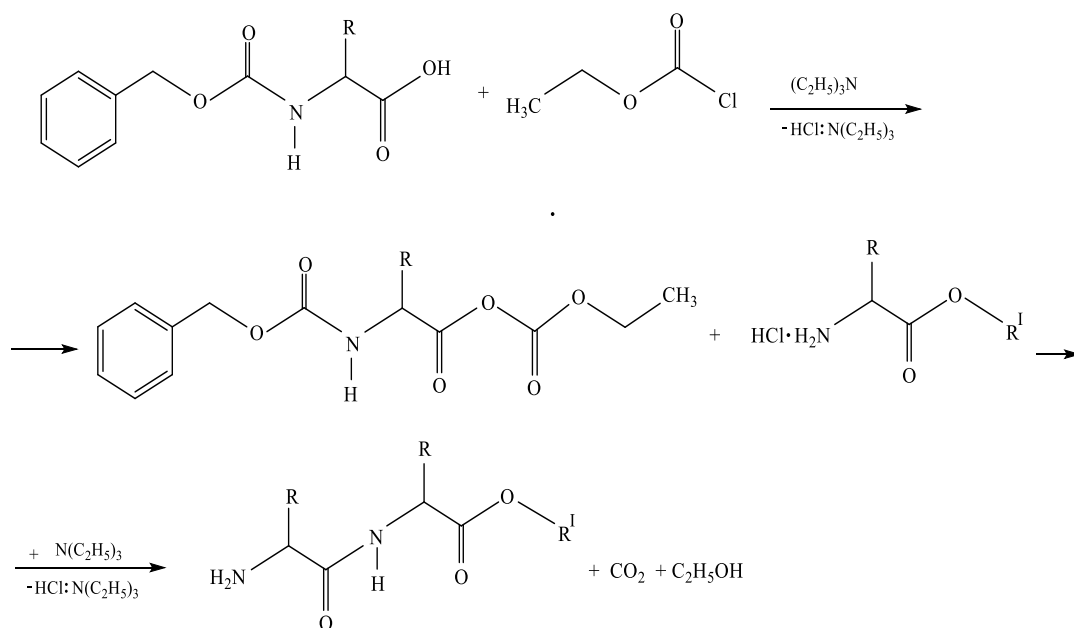
Порошин ва Козаренко вобастагии суръати поликонденсатсияро аз дарозии гуруҳи алкил дар эфирҳои глицин омӯхтанд.



Нақшаи 14.-Реаксияи ҳосилшавии эфирҳои глицин

Нишон дода шудааст, ки баробари зиёд шудани дарозии гуруҳи алкоксидҳо, фаъолияти онҳо коҳиш меёбад. Ворид намудани ҷойнишинҳои электроманфӣ, мисли эфирҳои арил хосияти моддаҳои

эфирҳои алкилиро ба таври назаррас зиёд мекунад. Омӯзиши моддаҳои як қатор эфирҳои ивазшудаи метил бо истифода аз мисоли бензоилглисин фаъолтарин эфирҳои сианометил буданд [28].

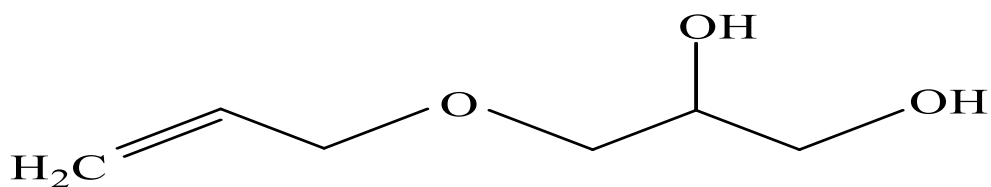


Нақшаи 15. - Реаксияи ҳосилшавии намаки триэтиламин

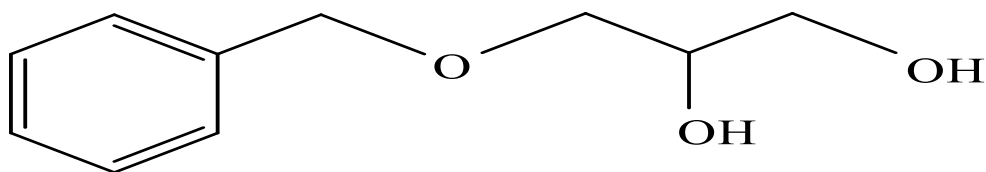
Илова бар ин, барои кам кардани расемизатсияи имконпазир дар бисёр мавридҳо усули «Иловаи баръакс» истифода мешавад, ки аз усули омехтаи ангидрид бо он фарқ мекунад. Намаки триэтиламини кислотае, ки бо аминокислотаҳо ва пептидҳо ба маҳлули этил օҳиста илова карда мешаванд, хлороформат ё хлороформати изобутил то -10 ва -15 °C хунук карда мешаванд [29, 48].

1.4. Фаъолияти биологӣ ва татбиқи асосии ҳосилаҳои муҳимтарини 2-хлорметилоксиран, аминокислотаҳо ва дипептидҳо

α -моноалкил ва α -моноалкенил эфирҳои глицерин ҳамчун танзимгари афзоиши растанӣ таваҷҷӯҳи хоса доранд. Ба таври таҷрибавӣ муайян карда шудааст, ки 3-аллилокси-1,2-пропандиол (I) ва 3-бензилокси-1,2-пропандиол (II) [49] дар консентратсияи нисбатан баланд (0,1 %) ба энергияи сабзиш ва рӯиши гандум таъсири чашмраси ингибиторӣ ва дар консентратсияи паст (0,001 %) - баръакс, таъсири мусбат доранд.



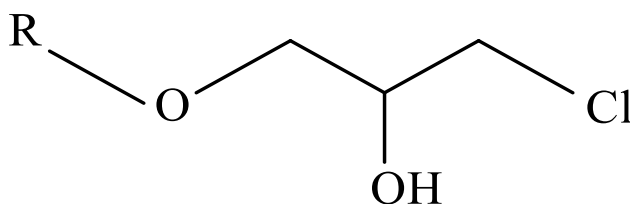
3-аллилокси-1,2-пропандиол



3-бензилокси-1,2-пропандиол

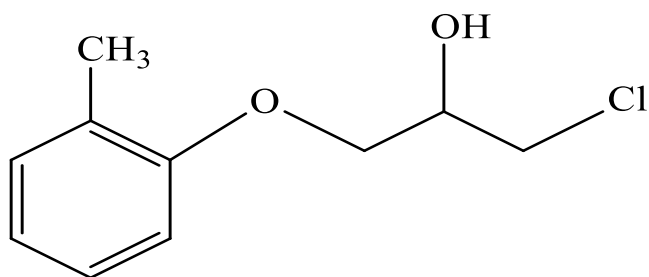
Нақшаи 16. -Реаксияи ҳосилшавии 3-бензилокси-1,2-пропандиол

Дар баъзе мавридҳо, фаъолияти ингибитории ин пайвастагиҳо аз таъсири шабеҳи танзимгари маъруфи афзоиши растанӣ, гидразиди кислотаи малеинат зиёдтар аст. Бояд гуфт, ки эфирҳои алкилии α-моноклорогидрин низ ба сабзиши тухмии кишоварзӣ таъсири намоёни ингибиторӣ доранд. Эфирҳои шабеҳ сохтори зерин доранд:



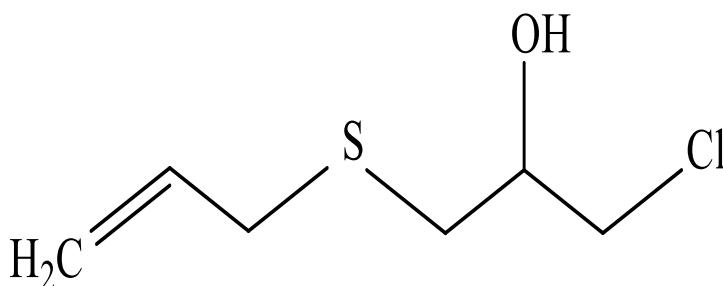
Нақшаи 17. -Эфири алкилии моноклоргидрин

Робитаи байни сохтори химиявӣ ва таъсири депрессиягии нисбати системаи марказии асаб дар силсилаи глисерол α-моноэфирҳо муайян карда шудааст. Исбот шудааст, ки 3-О-толилокси-1,2-пропандиол (мефеназин) таъсири фалаҷи мушакҳоро дорад. Ин модда дорои сохтори зерин аст [127].



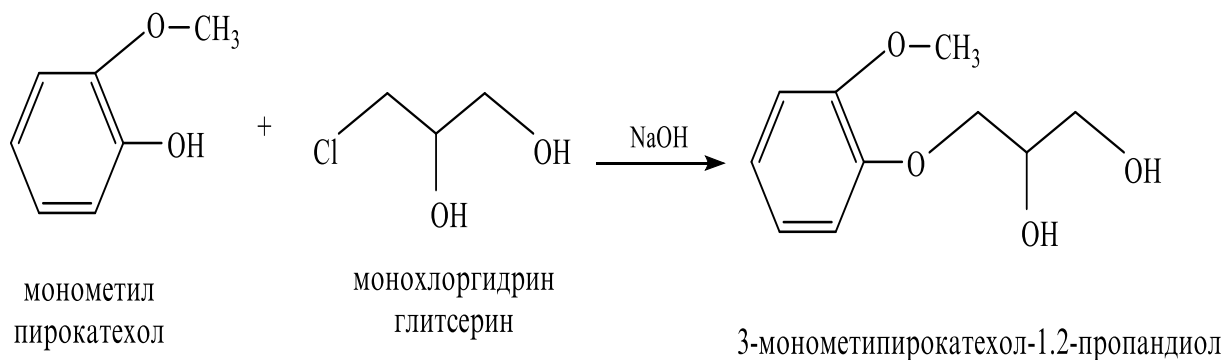
Накшаи 18.- 3-метилбензол-1-хлоро-2-пропанол

Тиоаналоги глицерин α -монохлоргидрин аллилӣ низ синтез карда шуд. Ин модда таъсири зидди антигелӣ минтикӣ дорад [143].



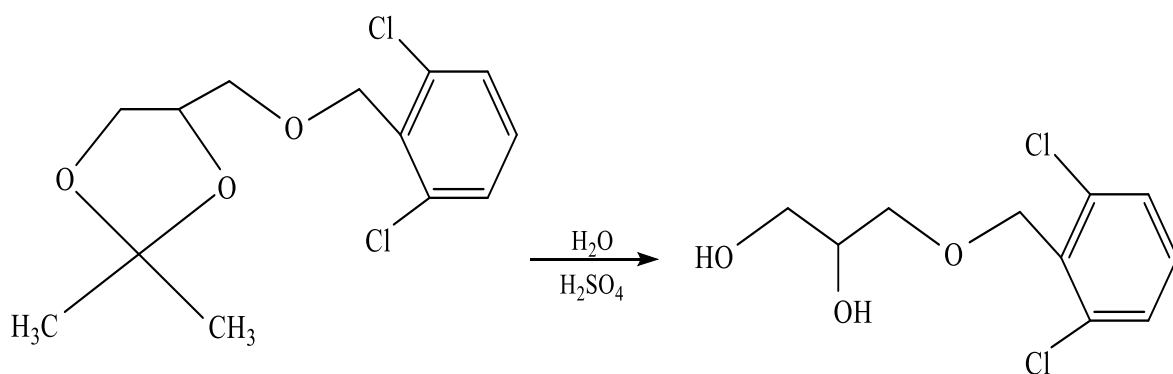
Накшаи 19. - Сохти 3-тиаллило-монохлоргидрин

Барои ҳосил намудани доруҳои нав моноэфирҳои α -глицерин, ки дар таркибаш боқи мондаи эфирҳои моноэтилпирокатехол гирифта шудааст, манфиат дорад:



Накшаи 20. - Механизми ҳосилшавии 3-монометилпирокатехол-1.2-пропандиол

2,6-эфирҳои дихлоро бензилиглицерин борохиғидролиз дар муҳити туршии диоксолани аз рӯи схема синтез карда шуд:

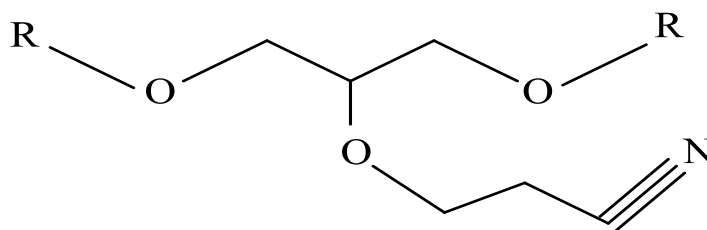


2,6-эфиридихлоро бензилглицерин

Накшай 21. - Реаксияи ҳосилшавии 2,6-эфиридихлоро бензилглицерин

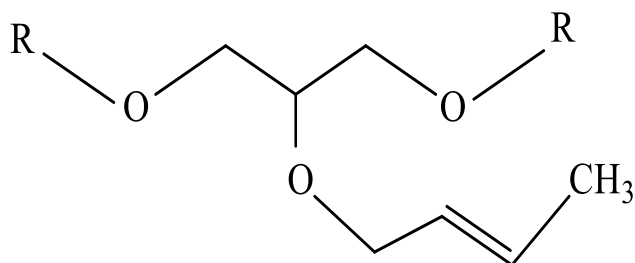
Ин эфир ҳамчун танзимгари афзоиши растанӣ тавсия карда мешавад. Барои табobati бемориҳои сироятӣ доруҳои косметикӣ ё фармасевтӣ, ки эфирҳои α -моноалкилии глицеринро ҳамчун ҷузъи муҳим дар бар мегиранд, дар шакли малҳамҳо, лосонҳо, гелҳо, эмулсияҳо, аэрозолҳо ва дигар шаклҳои истифодабарии беруна пешниҳод шудааст. Ди- ва три-эфирҳои оддии глицеринии он низ пайвастаҳои аз ҷиҳати биологӣ фаъол мебошанд [156].

Бисёре аз намояндагони ин синфи пайвастаҳои органикӣ ҳалқунандаҳои самараноки маводи полимерӣ, маҳсулоти нафтӣ, доруворӣ ва ғайра мебошанд. Масалан, глицерол 1,3-диэтил эфир ҳамчун ҳалқунанда барои тазриқ тавсия карда мешавад. Дар асоси моно- ва диэфирҳои глицерин як қатор маҳсулоте сохта шудаанд, онҳо дорои гурӯҳҳои эфирӣ мебошанд, ки фаъолияти зидди илтиҳобӣ ва зиддитуморӣ, инчунин ҳосиятҳои ингибитори агглютинатсияи тромбоцитҳо доранд [136]. Нишон дода шудааст, ки ворид кардани гурӯҳи сианоэтил ба молекулаҳои моно- ва диэфирҳои глицерол боиси пайдо шудани таъсири гипотензивӣ, зидди спазмолитикӣ ё холеретикӣ дар чунин пайвастагӣҳо мегардад:



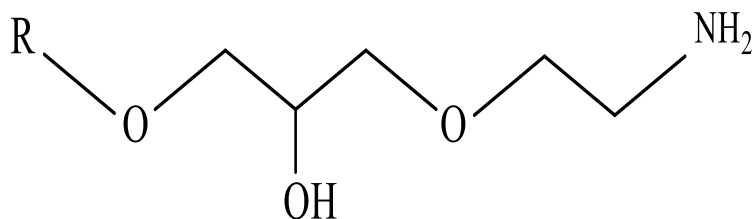
Нақшаи 22. -Сохтори 2-сианоэтило-триэфири глитсерин

Муайян карда шудааст, ки мавҷудияти гурӯҳи кротил дар ҳосилаҳои глисерол пайдоиши маҷмӯи фаъолияти биологӣ мусоидат мекунад, ки дар зухури таъсири гипотензивӣ зидди спазмалитикӣ ва табобатӣ ифода меёбад [30].



Нақшаи 23.- Сохтори 2-алкило-триэфирглитсерин

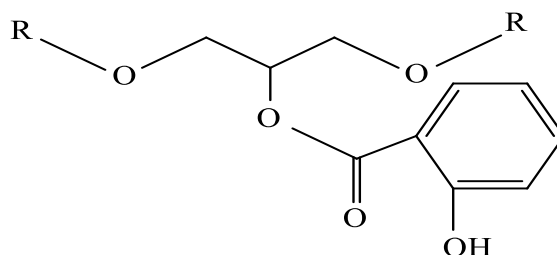
Диэфирҳои глисерин, ки дорои радикалҳои алкилӣ бо занҷири дарози карбон (C8-C22) ва боқимондаҳои спирти аминокислотӣ мебошанд ба пайдоиши маҷмӯи фаъолияти биологӣ мусоидат мекунад, ки дар зухури таъсири гипотензивӣ, зидди спазмалитикӣ ва табобатӣ ифода меёбад [67]. Диэфирҳои глисерин, ки дорои радикалҳои алкилӣ бо занҷири дарози карбон (C8 - C22) ва боқимондаҳои спирти аминокислотӣ мебошанд:



Нақшаи 24.- Сохтори 1-этиамино-3-алило-пропан-2-ол

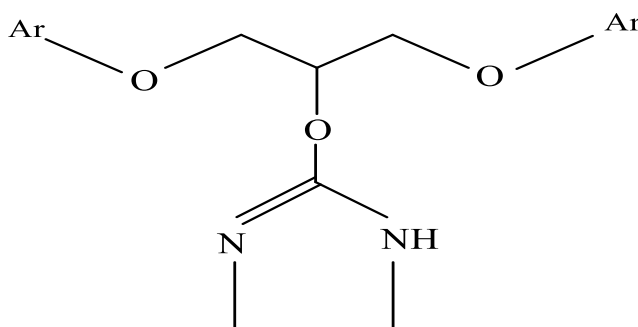
ҳамчун доруҳои дорои таъсири зиддиастматикӣ, зиддиилтиҳобӣ, гипотензивӣ ва зиддитумор тавсия дода мешавад. Бо ворид кардани

боқимондаи кислотаи асетилсалисилӣ ба молекулаҳои 1,3-диалкил эфирҳои глицерин [31]:



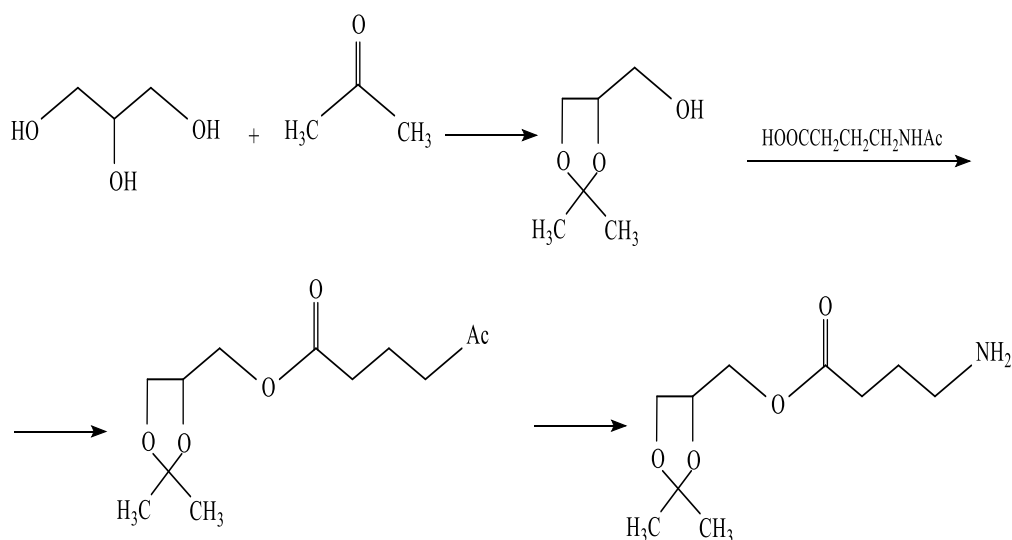
Нақшаи 25. - Сохтори 1.3-диалкил-2-кетифенолпропан

триэфирҳои мувофиқ бо таъсири антипиретикӣ ба даст оварда шуданд. Илова бар ин, триэфирти глицерол, ки дорои радикалҳои хушбӯй ва боқимондаи пайвастагии гетеросиклӣ мебошад, фаъолияти анестетикӣ маҳаллӣ нишон медиҳад. Дору дорои сохтори зерин аст [157]:



Нақшаи 26. Сохтори 1.3-диарило

Кислотаи α -аминобутирӣ дар кори майна нақши муҳим дорад. Аммо, он мустақилона аз мембранаҳо гузашта наметавонад. Аз ин рӯ, барои беҳтар гузаштани ин реаксия кислота ҳосилаи он бо глицерин истифода мешавад. Дар ин ҳолат, аввал ду гурӯҳи гидроксилӣ бо истифода аз асетон муҳофизат шуда ва сипас ба гурӯҳи боқимондаи гидроксил як кислотаи аминокислотаи N- иваз карда мешавад. Пас аз хориҷ кардани гурӯҳи муҳофизаткунанда ҳосилаи аминокислотаи глицерин ба даст меояд, ки қодир аст монеаи мембранаро убур кунад [68]:



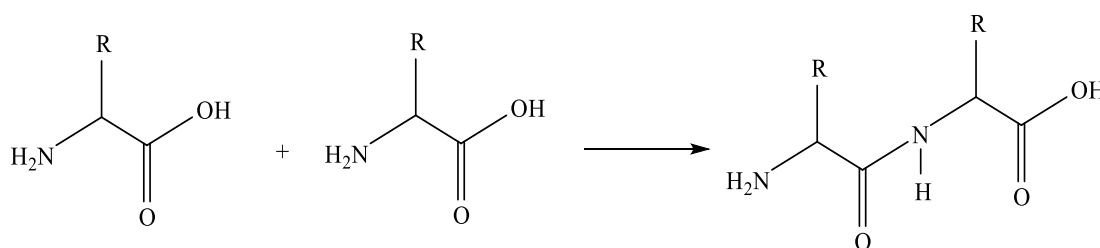
Нақшаи 27.-Механизми ҳосилшавии α -аминобутирӣ

Чамъбасти маълумоти илмӣ омӯзиш ва таҳқиқотҳои дар ин самт нишон дод, ки ҳосилаҳои кислотаи холаан дар равандҳои муҳими биохимиявии организм ба пурраги иштирок намуда, дар бораи ба даст овардани пайвастаҳои нав дар асоси ин ҳалқаи сиклофенантрени маълумотҳо оварда шудаанд. Дар муқоиса бо ин маълумотҳо метавон пайвастаҳои нави синтетикӣ рӯи қор овард, ва барои дар оянда имкони ба даст овардани пайвастаҳои нави биологӣ бо мақсадҳои табобати ин гуна беморон маводҳои нави дорувори имконияти муфид фароҳам меояд [108].

1.5. Усулҳои бадастории аминокислотаҳо, пептидҳо бо истифодаи интихоби гурӯҳҳои муҳофизатӣ

Ҳангоми таҳлили усулҳои синтез бо истифодаи бандҳои пептидӣ, ки ду аминокислотаро бо ҳам мепайванданд, муайян карда шуд, ки усули қулайтарин ва оддӣ барои ба вуҷуд овардани пайвастагии пептидӣ ин конденсатсияи α -аминогурӯҳи аминокислотаи аввал ба гурӯҳи карбоксилии аминокислотаи дуюм мебошад. Дар раванди ин реаксия як молекула об ҷудо мешавад, ки ба таври химиявӣ як пайвастагии амидӣ (пептид) ҳосил мекунад.

Ин усул ба он имкон медиҳад, ки пайвастагиҳои пептидӣ бо назорати баланд ба вуҷуд оянд ва таъсири номатлуб ба гурӯҳҳои функционалии дигар, ки дар молекула мавҷуданд, маҳдуд гардад. Ҳангоми синтези пептидҳо дар амал, барои пешгирии таъсири гурӯҳҳои ғайриҷеҳра ба реаксия, аксар вақт аз гурӯҳҳои муҳофизатӣ истифода мебаранд. Раванди синтез одатан ба тартиби зайл амалӣ мешавад: аввал як аминокислота бо гурӯҳи муҳофизатшуда омода мешавад, сипас бо аминокислотаи дуюм дар мавриди ғайриҷеҳраии карбоксил пайваст мегардад ва як пайвастагии амидӣ ҳосил мешавад. Пас аз анҷоми реаксия муҳофизаткунандаҳо бардошта мешаванд, то ки функционалҳои амин ва карбоксил дар пептидҳои тайёр озод бошанд ва барои таҳқиқоти минбаъда ё пайвастшавӣ бо моддаҳои дигар дастрас гарданд.



Нақшаи 28.-Механизми ҳосилшавии дипептид

Ҳангоми синтези пептидҳо бо истифодаи конденсатсияи α -аминогурӯҳҳои аминокислотаҳо бо гурӯҳҳои карбоксилҳои аминокислотаи дигар, масъалаи асосӣ ин номувофиқ будани энергетикӣ ва қутбнокӣ аминокислотаҳо мебошад. Дар раванди реаксияи конденсатсия қобилияти реаксионии аминогурӯҳи аминокислотаи якум ва карбоксил гурӯҳи аминокислотаи дуюм бояд таъмин бошад, ки ин ба осонӣ ва мустақим амалӣ намешавад. Барои ҳал намудани ин мушкил, истифодаи гурӯҳҳои муҳофизатӣ (нимпахншуда) зарур аст, ки аввал аминогурӯҳро муҳофизат мекунанд ва пас аз конденсатсия озод карда мешаванд.

Барои гурӯҳҳои N-муҳофизатӣ талаботи зерин бояд иҷро шавад:

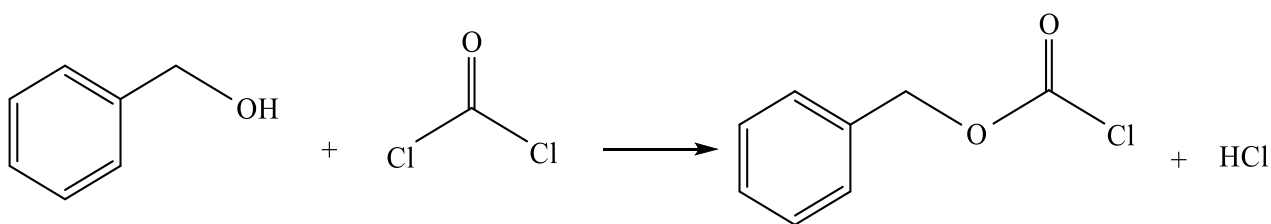
- Аминокислотаҳои ҳосилшуда кодиранд раванди конденсатсияро бомуваффақият гузаронанд;
- Муҳофизати асилшуда маҳсулоти мобайнӣ эҷод накунад.

Аз миёни муҳофизаткунандаҳои самаранок метавон зикр намуд:

- Карбобензоксӣ ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{OCO}-$, Z, Cbo-);
- N-нитрокарбобензоксӣ ($\text{NO}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-\text{OCO}-$);
- N-сулфотолуол ($\text{CH}_3-\text{C}_6\text{H}_4-\text{SO}_2-$);
- Фталил ($\text{C}_6\text{H}_4(\text{CO})_2-$);
- Тритил ($(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{C}-$);
- Формилӣ ($\text{HCO}-$);
- Трет-бутилокси-карбонил (Boc , $(\text{CH}_3)_3\text{CO}-\text{CO}-$).

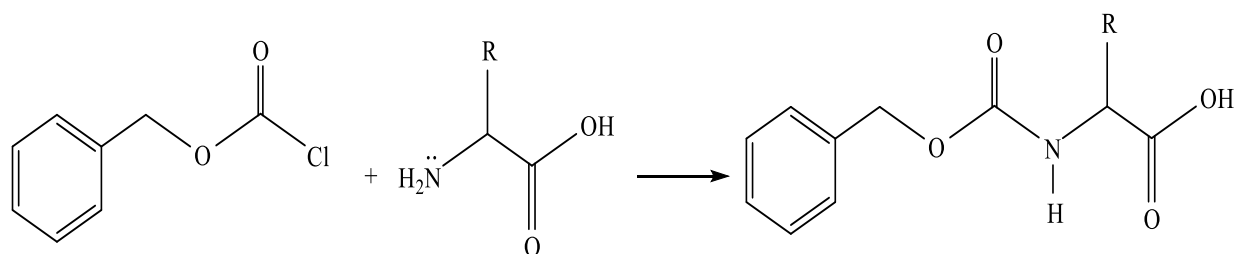
Барои барҳам додани муҳофизат аз N-аминогурӯҳ, усулҳои гуногун истифода мешаванд: коркарди маҳлулҳои кислотай дар об ва беоб, гидрогенолиз ва гидразинолиз.

Дар амал, барои муҳофизат кардани NH_2 -гурӯҳи амин, аксар вақт карбобензоксихлорид (Z, Cbo-) истифода мешавад. Ин гурӯҳ барои муҳофизати α - ва ω - NH_2 дар аминокислотаҳо мисли оргенин, глутамин, лизин, тирозин (ОН-гурӯҳ), амидозолӣ, гистидин ва дигарон самаранок аст. Тартиби синтези ин гурӯҳ одатан чунин аст: таъсири спирти бензил ба фосгени хунуккардашуда дар мавҷудияти толуол, ки дар натиҷа карбобензоксигурӯҳи муҳофизатӣ ҳосил мегардад. Ин усул имкон медиҳад, ки синтези пептидҳо бо назорати сохторӣ ва баланд бардоштани ҳосилнокӣ, ҳамзамон бо маҳдуд кардани таъсири номатлуб ба гурӯҳҳои функционалии дигар анҷом дода шавад.



Нақшаи 29.-Механизми ҳосилшавии карбобензоксихлорид

Карбобензоксилсозӣ (Z, Cbo-) аксар вақт тавассути реаксияи Шотен–Бауман [152] амалӣ мешавад, ки дар натиҷа аминокислотаҳои муҳофизатшудаи карбобензоксӣ ҳосил мегарданд. Тартиби умумии реаксия чунин аст: Ба маҳлули хуноки ишқории аминокислота (масалан, соли глутамат, аспарагинат ё лизин) бо pH тақрибан 8, карбобензоксихлорид ($C_6H_5CH_2OCOC(=O)Cl$) илова карда мешавад. Дар шароити ишқорӣ α -аминогурӯҳи аминокислота реаксия намуда, гурӯҳи Z муҳофизатино ҳосил мекунад, ки ин аминокислота ба шакли Z-аминокислота табдил меёбад. Барои қатъ кардани реаксия ва муҳофизат кардани маҳсулот аз гидролиз, одатан кислотаи хлорид (HCl) илова мешавад, ки pH-ро ба сатҳи нейтрал ё каме кислотаӣ меорад. Ин амал кафолат медиҳад, ки гурӯҳи амин муҳофизатшуда бо карбобензоксил устувор боқӣ мемонад ва дигар гурӯҳҳои функционалӣ, мисли карбоксил ва гидроксил, зарар намебинанд. Натиҷаи ин раванд аминокислотаҳои карбобензоксилшуда (Z-amino acids) мебошанд, ки метавонанд дар синтези пептидҳо ҳамчун маводи ибтидоӣ бо назорати сохторӣ ва ҳосилнокии баланд истифода шаванд. Ин усул бозътимод ва васеъ истифода мешавад, зеро он имкон медиҳад, ки α -NH₂ дар аминокислота бо роҳи муҳофизатшуда ҳифз карда шавад ва пас аз конденсатсия барои сохтани пептидҳо, бо осонӣ аз гурӯҳи муҳофизатшуда озод карда шавад.

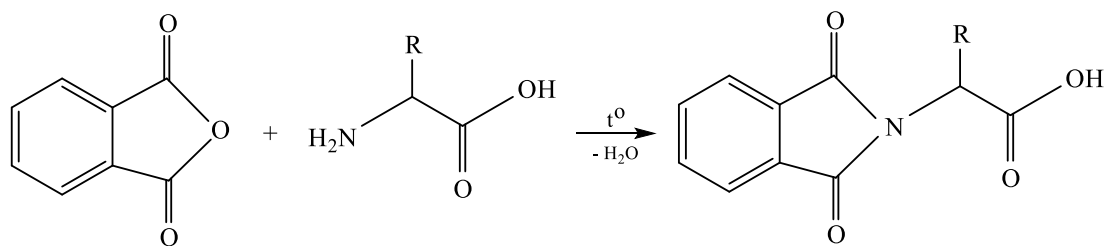


Нақшаи 30.-Механизми ҳифзнамудани гурӯҳи аминии аминокислота бо карбобензоксихлорид

Якчанд усулҳои чудо кардани гурӯҳи муҳофизатии (Z, Cbo-) карбобензоксил аз α -аминогурӯҳи аминокислотаҳо мавҷуданд, ки ҳар кадоме хосиятҳои махсуси технологӣ ва истифодаи фарқ доранд:

1. Гидрогенолиз – амал кардан бо H_2/Pd ҳамчун катализатор дар маҳлули метанол (MeOH). Дар ин усул гурӯҳи Z бо роҳи каталитикӣ таркида мешавад ва α -аминогурӯҳ озод мегардад, ки барои реаксияҳои минбаъда, аз ҷумла конденсатсияи пептидӣ, истифода мешавад.
2. Металли натрий дар аммиак – таъсир додани натрийи металлӣ дар маҳлули аммиакӣ (Na/NH_3) низ имкон медиҳад, ки гурӯҳи муҳофизатӣ бардошта шуда, аминокислота бо α -аминои озод ба даст ояд. Ин усул дар шароити саҳттари кимиёвӣ самаранок мебошад.
3. Бромиди гидроген (HBr) дар кислотаи концентратсияшуда – ин усул дар ҳарорати муътадил (тахминан хона) барои 30–60 дақиқа гузаронида мешавад [153, 154, 169]. Дар натиҷа гурӯҳи Z карбобензоксил чудо шуда, α -аминогурӯҳ боқӣ мемонад ва ба омодаسازی минбаъда барои синтези пептидҳо мувофиқ аст.

Ҳамчунин, гурӯҳи муҳофизатии ангидриди фталат як усули маъмули дигар барои муҳофизати α -аминогурӯҳи аминокислотаҳо мебошад. Ин усул аз соли 1948 аз ҷониби Кид ва Кинг, ва баъдтар соли 1949 Шихан ва Франк дар синтези пептидҳо истифода шудааст [75]. Амалияташ чунин аст: ангидриди фталат бо аминокислотаҳои озод ғудохта шуда, фталиламинокислотаҳо ҳосил мегарданд. Бо усули Ризе, ин реаксия дар ҳароратҳои 145–150°C гузаронида мешавад [76]. Ин усулҳо имкон медиҳанд, ки α -аминогурӯҳҳо дар аминокислотаҳо бо самаранокӣ муҳофизат карда шаванд ва пас аз синтез бо осонӣ озод карда, барои сохтани пептидҳо ва ҳосилаҳои дигар истифода шаванд.



Нақшаи 31.-Механизми ҳифзнамудани гурӯҳи аминии аминокислота бо фталил

Баъдтар, ин усул дар синтези лейсин ва валин аз ҷониби Флинко, Минард ва Фокс барои истеҳсоли D ва L аминокислотаҳо истифода бурда шуд. Яке аз хусусиятҳои муҳим дар ин раванд он буд, ки қимати ҷархзании оптикӣ ҳосилаҳои фталил муқобили нишони онҳо ҳисоб карда мешуд ва дар натиҷаи таҷрибавӣ як хатои ночиз мушоҳида мешуд.

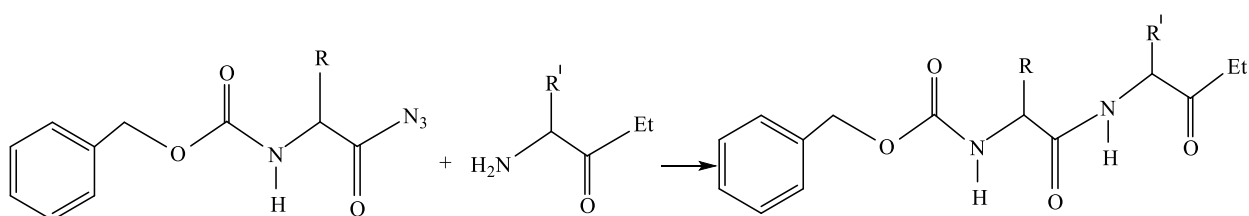
Дар раванди таҳқиқоти минбаъда, Билман ва Хартинг аминокислотаҳои мухталифи фталилшударо синтез карданд. Ин аминокислотаҳо дар ҳароратҳои 185–189 °C ҳосил мешуданд ва аз аминокислотаҳои ғайри оптикӣ пайвастагиҳои ғайри оптикӣ ба даст меомаданд [78]. Бо вуҷуди ин, аминокислотаҳои ғайри оптикӣ дар ҳароратҳои баланд вайрон мешаванд ва дар рафти синтез ратсемизатсия ба амал меояд. Ин усулҳои нави муҳофизатӣ имкон медиҳанд, ки синтези пептидҳо бо самаранокӣ ва бо назорати баланд оид ба ғайри оптикӣ амалӣ карда шавад, ки барои таҳияи пайвастагиҳои биологӣ ва фармакологӣ аҳамияти калон доранд.

Муҳофизати гурӯҳҳои карбоксилӣ дар синтези пептидҳо нисбатан содда аст, зеро онҳо метавонанд тавассути ҳосил кардани намакҳои ишқорӣ ($\text{NH}_2\text{--CH(R)--COONa}$) муҳофизат шаванд. Ин усул ба хусус дар муҳити обӣ ё эфирҳои содиршуда (метилӣ, этилӣ ё бензилӣ) самаранок кор мекунад, агар маҳлули обӣ истифода нашуда бошад. Дар ин ҳолат, гурӯҳи карбоксилӣ бо ишқорҳо нейтрал карда мешавад ва устувории он дар раванди реаксия таъмин мегардад. Барои кандашавии эфирҳои бензилӣ, одатан гидрогенолиз истифода бурда мешавад, ки гурӯҳи

муҳофизатшударо озод мекунад ва барои қадами минбаъда омода мекунад. Ҳангоми дохил кардани ду аминокислота ба реаксия, раванди конденсатсия ба амал меояд, ки дар натиҷа пайвастаҳои пептидӣ ҳосил мешаванд. Мушкилоти эҳтимолиро дар конденсатсияи аминокислотаҳо метавон тавассути фаъолгардонии гурӯҳи карбоксилӣ ҳал кард. Барои ин, гурӯҳи озоди карбоксилӣ ба азидҳо, хлорангидридҳо, ангидридҳои омехта ё эфири фаъол табдил дода мешавад. Ҳамчунин, истифодаи карбодиимидҳо ё дигар маҳсулоти мобайнӣ имкон медиҳад, ки гурӯҳи карбоксилӣ дар шакли фаъолноккардашуда ба аминогурӯҳи аминокислотаи дигари компонент пайваст шавад. Дар натиҷа, гурӯҳи карбоксилӣ фаъолнокшуда бо аминогурӯҳи аминокислотаи дигари компонент ворид шуда, конденсатсияи интиҳобӣ ва муассири пептидӣ ба амал меояд. Ин равиш самаранокии синтези пептидҳоро баланд мекунад ва ба нигоҳ доштани сохтори оптикӣ ва функционалии аминокислотаҳо мусоидат менамояд.



Ин усулҳоро бо нақшаи зерин нишон додан мумкин аст: [79].

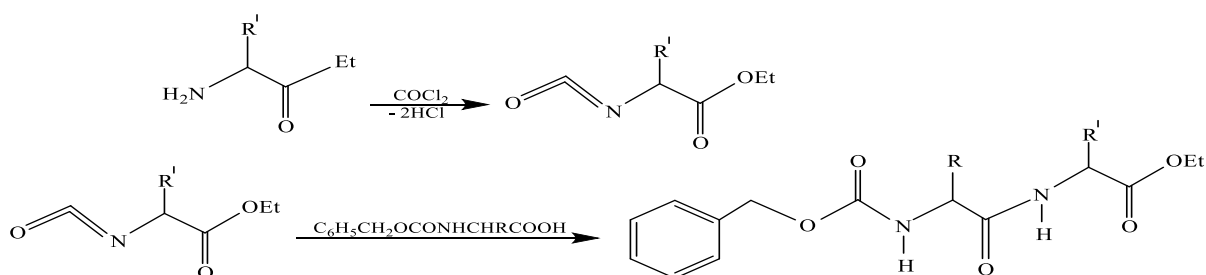


Нақшаи 32.-Механизми ҳосилшавии дипептид

Ҳосилшавии банди пептидӣ одатан тавассути фаъолнок кардани аминогурӯҳи аминокислотаҳо ва пайваст кардани он бо гурӯҳи карбоксилӣи аминокислотаи дигари фаъолноккардашуда ба амал оварда мешавад. Барои фаъолноккунӣ аксаран агентҳои кимиёвӣ истифода мешаванд, ки қобилияти ташаккули пайвастагиҳои пептидӣ доранд. Аз ҷумла:

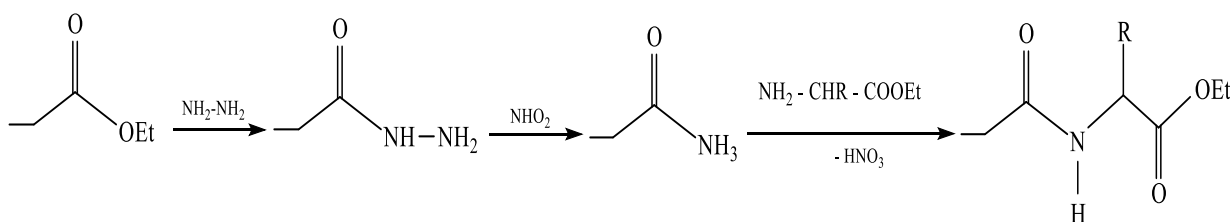
- Фосген (COCl_2) – гурӯҳи карбоксилро фаъол мекунад ва аминогурӯҳро барои конденсатсия омода месозад.
- Сехлориди фосфор (PCl_5) барои фаъолгардонии эфирҳои аминокислотаҳо ва ташаккули банди амидӣ истифода мешавад.
- Тетраэтилпирофосфит ($\text{P}(\text{OEt})_4$) моддаҳои фаъолгардонии аминогурӯҳ ва гурӯҳи карбоксил, ки ба пайваستшавии интиҳобӣ ва самаранок мусоидат мекунад.

Раванди амал: аминогурӯҳи аминокислотаи фаъолноккардашуда (масалан, амин-гурӯҳи фаъолгардонидашудаи кислотаи асетиламин) бо гурӯҳи карбоксилӣ пайваст шуда, банди амидӣ ҳосил мешавад. Дар натиҷа пайвастагии пептидӣ ташаккул меёбад, ки сохтори молекулаи моддаҳоро устувор ва функционалӣ нигоҳ медорад.



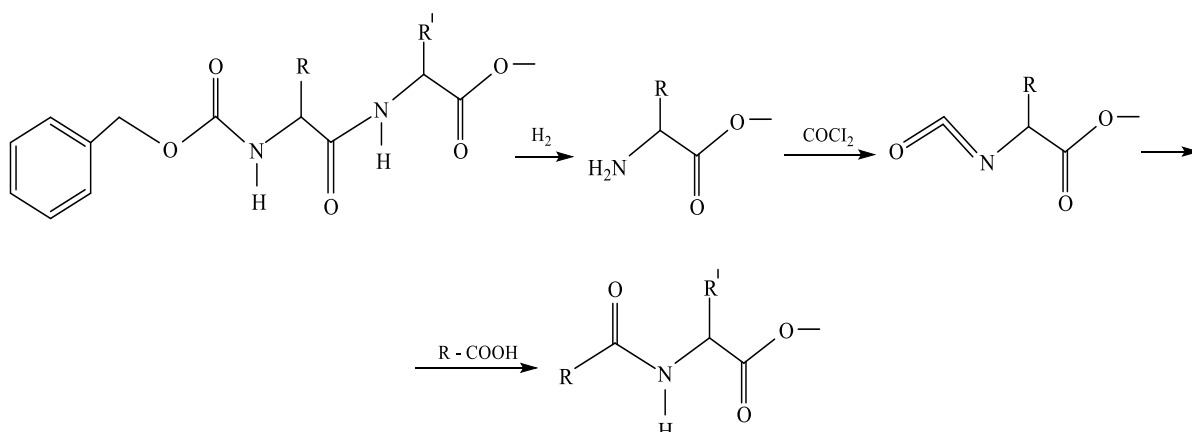
Нақшаи 33.-Механизми фаъолгардонии гурӯҳи аминии дипептидӣ бо кислотаи асетиламин

Ба кислотаи атсиламинӣ ва атсилдипептидӣ ё ҳосилаҳои онҳо метавон боқимондаҳои аминокислотаҳои дигарро пайваст кард. Масалан, дар натиҷаи фаъолсозии гурӯҳи карбоксилӣ бо хлориди атсил ё ангидрид, аминокислотаи нав ба сохтори атсиламин ё атсилдипептид пайваст мешавад.



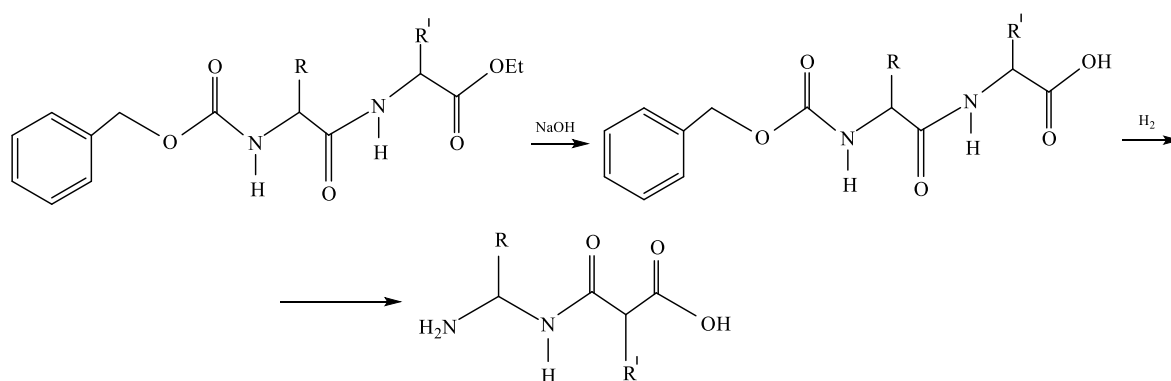
Нақшаи 34.-Механизми ҳосилшавии атсилдипептид

Ё ин ки аминокислотаҳо, ки ҳосил мешаванд гурӯҳи атсилиро берун мекунанд, масалан:



Нақшаи 35.-Механизми озод намудани гурӯҳи атсилӣ

Баъд аз ҳосил кардани пептиди ҷимояшуда, гурӯҳҳои муҳофизатӣ (масалан, N-муҳофизатӣ ва карбоксилӣ) бояд хориҷ карда шаванд, то ки пептиди озод ва фаъол ҳосил гардад. Ин равандро аксар вақт бо роҳи гидролиз ё дигар усулҳои кимиёвӣ анҷом медиҳанд, ки гурӯҳҳои муҳофизатӣ бардошта мешаванд, бе он ки сохтори банди пептидӣ вайрон шавад.



Нақшаи 36. - Механизми озод намудани гуруҳҳои ҷимояшуда аз дипептид

Ин усул воқеан як усули қулай ва нисбатан соддаи синтези пептидҳо бо аминокислотаҳои гуногун мебошад, зеро он имкон медиҳад, ки пайвастагиҳои амидӣ дар занҷири пептидӣ дар шароити назоратшуда ҳосил шаванд ва гурӯҳҳои муҳофизатӣ ба таври интихобӣ хориҷ гарданд. Бо вучуди ин, дар амал иҷрои ин усул бо мушкилоти муайян ҳамроҳ аст,

махсусан вақте ки компонентҳои фаъоли оптикӣ ва аминокислотаҳои дорои гурӯҳҳои моддаҳои пурқувват истифода мешаванд. Масалан, аминокислотаҳое, ки дорои гурӯҳҳои асосӣ ва кислотаи фаъол мебошанд, ба монанди лизин, гистидин, аргинин, кислотаи глютаминат ва аспаргин, дар раванди конденсатсия метавонанд маҳсулоти ратсематӣ (рақобатпазир) эҷод кунанд, ки самараи фаъолияти биологиро коҳиш медиҳад. Илова бар ин, гурӯҳҳои гидроксилӣ ва оксигендор дар аминокислотаҳои мисли треонин, серин, оксипролин, оксизин ва атоми сулфури систин ва метионин низ мушкilot эҷод мекунанд, зеро онҳо метавонанд ба таъсири химиявӣ ва пайваستшавии дигар гурӯҳҳо дахлат кунанд. Аз ин рӯ, дар амал аминокислотаҳои нисбатан содда ва бетараф, ба монанди Gly-OH, Ala-OH, Val-OH, Phe-OH, Leu-OH, Pro-OH ва Trp-OH афзалият дода мешаванд, зеро онҳо гурӯҳҳои функционалии моддаҳои болозикршударо надоранд ва раванди синтезро осон мекунанд. Бо истифода аз ин стратегия, имкон пайдо мешавад, ки пептидҳо бо зичии баланд ва пурқуввати амидӣ ҳосил карда шаванд, ҳамзамон хатари ратсематизатсия ва таъсири манфии гурӯҳҳои реактивӣ кам карда шавад. Ин раванд асоси тайёр кардани занҷирҳои пептидӣ бо сохтор ва фаъолияти биологии пешбинишуда мебошад.

БОБИ 2. ҚИСМИ ТАҶРИБАВӢ

Синтези моддаҳои нав ва усулҳои муосири таҳхис, стандартизатсияи маҳлулҳо ва техникаи эксперименталӣ

Тайёркунии ҳалқунанда барои гузаронида таҳхиси таркиби моддаҳои синтезнамуда ва коркарди усулҳои синтези павастаҳои нав дар ин қисмати кор мавриди баррасӣ қарор гирифтааст. ХМ-и таҳлилӣ дар платаҳои Merck анҷом дода шуд, силикагел 60 F254 бо истифода аз дихлорметан (системаи А), омехтаи толуол-асетон дар таносуби 40:1 (системаи В), омехтаи дихлорометан-метанол 250:1 (системаи С), омехтаҳои эфири метил-дихлорометан-этиласетати 10:5:0,5 (системаи D), омехтаҳои эфири этиласетати нафтӣ 2:1 (системаи Е), омехтаҳои нафтӣ, эфир-дихлорометан-этиласетат 6:1:0,3 (системаи F) ҳамчун элюентҳо. Нуктаҳо дар ХГМ зери нурпошии ултрабунафш ва ё маҳлули обии KMnO_4 тасвир шудааст. Тайёрӣ ҷудокунӣ бо усули хроматография маҳинқабат дар сатҳи силикагели 60 (0,063–0,100 мм) (Мерк) дар таносуби моддаи сорбент $\sim 1:40$ гузаронида шудааст. Барои нуктаҳои обшави мизи гармидиҳии “Boetius” истифода шудааст. Тамоми маҳсулот бо дар намуди моддаҳои тозашуда пешниҳод мешаванд.

Дар спектрометрҳои Bruker спектрҳои як ва дученакаи РМП сабт карда шуданд AM300 (300,13 МГц барои ^1H ва 75,5 МГц барои ^{13}C) ва Bruker AV-600 (600,13 МГц барои ^1H ва 150,9 МГц барои ^{13}C) бо истифода аз нармафзори стандартӣ Bruker.

Гузаришҳои кимиёвӣ дар қимматҳои майли кимиёӣ (майли кимиёвӣ δ) нисбат ба сигналҳои боқимонда дода мешаванд, протонҳои ҳалқунандаи deuterated: δH 7.27 ва δC 77,0 барои CDCl_3 ; δH 2.50 ва δC 39,5 барои DMSO-d_6 . Дар асбобҳо спектрҳои баландсифати масса (HRMS) сабт карда шуданд, "Bruker micro OTOF II" бо усули ионизатсияи электроспрей (ESI) усули дар ҳолати ионҳои мусбат заряднок (шиддати капиллярӣ 4500 В); диапазони масса, m/z : аз 50 то 3000 Да; беруна ё калибрченкунии дохилӣ бо истифода аз маҳлулҳои калибр-

ченкунӣ ESI Tuning Mix (Agilent) гузаронида шуд. Маҳлулҳо дар асетонитрил ё метанол ворид карда шуданд сузандору бо суръати 3 мкл•мин⁻¹; гази небулизатор-нитроген (4 л.дақиқа⁻¹); ҳарорати интерфейс 180 °C. Таҳқиқоти дифраксияи рентгенӣ бо истифода аз дифрактометрҳо гузаронида шуд: 1) Bruker Quest D8 бо детектори Photon-III (радиатсияи Mo Ka, 100K, графит) монохроматор, ∞ - ва ω -сканҳо). Маълумот дар бораи шиддатнок буданди интегралӣ бо истифода аз барномаи saint ва ислоҳ азхудкунӣ бо истифода аз Sadabs сабт шудааст. Сохторҳое, ки бо хатҳои рост шифр карда шудаанд усулҳо бо истифода аз Shelxt ва аз ҷониби F2 бо истифода аз Shelxl-2018 такмил гаштаанд. Ҳама атомҳои ғайри гидроген бо параметрҳои инфиродӣ тоза карда шудаанд ҷойивазкунии анизотропӣ мушоҳида мешаванд. Мавқеи атомҳои гидроген дар гетероатомҳо буданд, аз харитаи зичии электрон пайдо карда, бо истифода аз он такмил дода шудаанд, бо истифодаи параметрҳои инфиродии ҷойивазкунии изотропӣ. Дигар атомҳои гидроген дар мавқеъҳои аз ҷиҳати геометрӣ ҳисобшуда ҷойгир карда дар ҳолати изотопӣ тоза карда шуданд (бо модели савора наздик шудаанд). Барномаи shelxtl истифода шуд. Барои сохтани тасвири молекулавӣ чор меҳвари Rigaku Synergy S бо детектор HyPix6000HE (Cu Ka-радиатсия, 100K, геометрияи каппа, графит монохроматор, ω -сканер) истифода шудаанд. Маълумот дар бораи шиддатнок будан бо истифода аз барнома бо ислоҳи абсорбсия муттаҳид карда шудааст Crys Alis Pro. Сохторҳо бо усулҳои мустақими истифодашуда дешифр карда шудааст shelxt ва аз ҷониби F-2 бо истифода аз shelxl-2018 бо барномаи olex-2 тоза шудааст. Ҳама атомҳои ғайригидроген бо инфиродӣ тоза карда шудаанд (параметрҳои ҷобачогузории анизотропӣ). Мавқеи атомҳои гидроген аз харитаи зичии электронҳо гетероатомҳо ёфта, бо онҳо тоза карда шудааст (бо истифода аз параметрҳои ҷобачогузории изотропии инфиродӣ). Дигар атомҳои гидроген дар мавқеъҳои аз ҷиҳати геометрӣ

ҳисобшуда ҷойгир шуда, тоза карда шуданд. Наздикшавии изотопӣ бо истифода аз модел ҳисоб карда шуд [34, 36, 55].

2.1. Чудо кардани 3 α , 7 α , 12 α -тригидрокси-5-кислотаи холан

Методологияи стандартӣ 400 г гидроксида натрийро ба 4 литр талхаи тозаи ҳайвоноти калони шохдор (гов) илова мекунанд, омехта дар зарфи шишагӣ 18-20 соат ҷӯшонида шуда, барои чудо намудани кислотаҳои холан истифода мешавад. Андаке баъди илова намудани тамоми миқдори маҳлули ишқории консентронида шуда ба он маҳлули кислотагӣ илова мекунанд. Дар муддати 24 соат таҳшони кристаллӣ ҳосил мешавад, ки дар қисми болои маҳлул бошад моёи сабз чудо мегардад. Кристаллҳои ҳосилшуда ниҳоят тунук ва нозук мебошанд ва метавонанд ҳар лаҳза шикананд.

Кристаллҳои ҳосил шударо чудо карда, бо оби гарми тоза шуста, сипас дар зарфи бо оби тоза мемонанд. Таҳшнро дар эксикатор дар болои кислотаи сулфат 6-8 рӯз нигоҳ медоранд, то он даме, ки ба хокаи хуб реза шавад. Сипас, хокаро бо спирти этили тоза дар миқдори ба вазн баробар омехта мекунанд. Пас аз 2 рӯз омехта тавассути муҳарик обакӣ филтр карда мешавад. Хокаи сахтро бо 800 мл метанол ҷӯшонида, то муддате барои пайдо шудани таҳшин мегузоранд. Пас аз он, таҳшинро чудо мекунанд ва филтратро барои чудо кардани кислотаи 3 α , 12 α -дигидрокси-5 β -холан мегузоранд. Таҳшони ҳосилшударо бо роҳи аз нав кристаллизатсияи такрорӣ аз метанол чудо мекунанд. Сипас, моддаи кристаллӣ чудо ва хушк карда мешавад [13].

Баромад: 100 г. Ҳарорати гудозиш 198-199 °C. Барои C₂₄H₄₀O₅

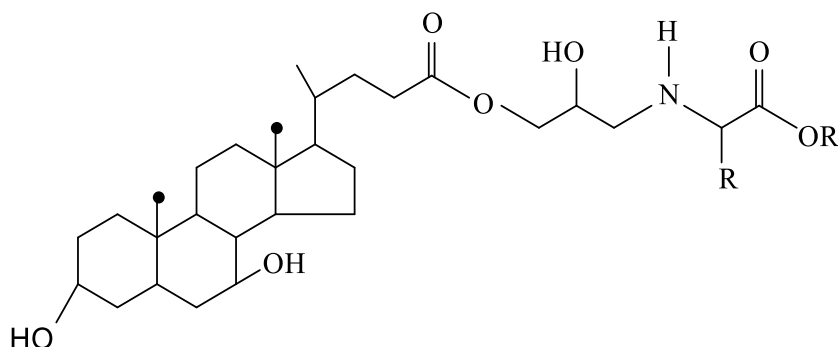
Муайян шуд, %: C 70.49; H - 9,84

Ҳисоб карда шудааст, %: C-70.54; H-9.79.

5 намуд кислотаи дигарро низ бо ҳамин усул чудо намудем.

2.2. Синтези 3-метоксивалило-пропан-2-ол

3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -кислотай холан



Методологияи стандартӣ. Дар колбаи, куррашакл 50 г (0,12 мол) 3 α , 7 α , 12 α -тригидроксихолантро гирифта, дар 1-хлор-3-этоксиглитсилпропан-2-ол, ҳал мекунанд сипас, 4 мл диоксан илова намуда, омехтаро бо хунуккунаки баргарданда, ки бо найчаи хлоркалсигӣ муҷаҳазгардонида пайваст менамоем ва 20 дақиқа чӯшонида маводи реаксиониро як шабонарӯз гузошта, филтр мекунем ва дар ҳарорати 100 °С дар термостат хушк мекунем. Маҳсулот аз метанол дубора кристаллизатсия карда мешавад.

Баромад: 47 г (93 %). Ҳарорати гудозиш 198-199 °С. Барои C₄₇H₉₇O₇N Муайян шуд, %: С -71,62; Н -12,40.

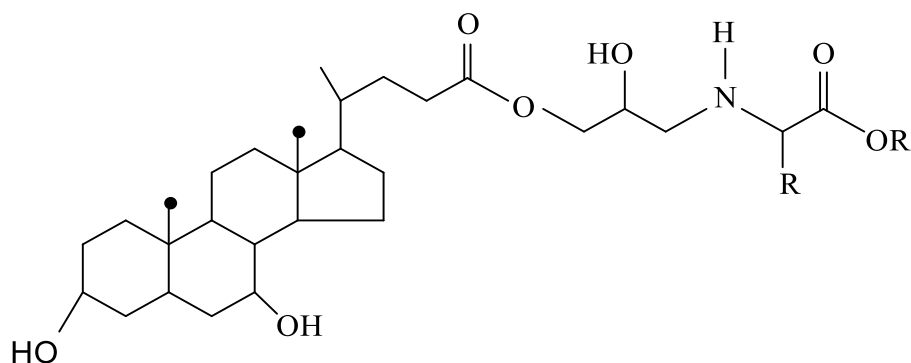
Ҳисоб карда шудааст, %: С-71,80; Н-12,43.

Спектри резонанси магнитии протони 3-метокси-валило-пропан-2-ол 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -кислотай холан омӯхта шуд. Ҳамаи параметрҳои бадастомада поёнтар зикр гаштаанд. CDCl₃ – моддаи стандартӣ муқоисавӣ; δ -майли кимиёӣ (қисмати миллионӣ): ¹H РМП (CDCl₃): δ =2.22(с,2H,CH₂-22), 2.25(дд,1H, ²J=*J*_{12a,8a}=12.1,Н-11a), 2.22(дд, 1H, ²J=12.1, *J*_{2a}=12.1,Н-2a), 2.15 (ддд, 1H, *J*=18.1, *J*_{21,22}=8.55, *J*_{22,22'}=2.5, Н-21), 2.21 (ддд, 1H, *J*=*J*_{2a,2a}=12.1, *J*_{2a,1e}=5.1, Н- 2a), 1.85 (ддд, 1H, ²J=15.1, *J*_{22,21'}=8.88, *J*₂₂=8.1, Н-22'), 2.15 (дддд, 1H, ²J=12.1, *J*_{2e,1a}=2.2, *J*_{2e,1e}=2.2, *J*_{2e,2e}=2.1, Н-2e),1.88 (дд,1H, ²J=12.5, *J*_{11e,5a}=2.8, Н-12e), 2.15-1.22 (м: 2Н, [1.51]–Н-18; 1.88(ддд,1H, ²J=12.1, *J*_{2e,2a}=2.5, *J*_{2e,2e}=2.2,Н-2e)), 2.12-1.22 (м: 5Н, [2.11]–Н-15; [2.21]–Н-5'; [1.52]–Н-5;[2.18]–Н-5;2.11(ддд,1H, ²J=12.5,

$J_{1e,2a}=2.5$, $J_{1e,2e}=2.2$, H-1e); [2.11]–H-8; 2.21(ддд, 1H, $^2J=11.5$, $J_{22,22}=8.5$, $J_{22}=5.2$, $J_{22}=2.11$, H-21)), 1.52(м, 1H, H-15), 2.11(дм, 1H, $^2J=12.1$, H-5e), 1.21–1.11(м: 5H, 1.21 (дд, 1H, $J_{1a,2a}=12.1$, $J=15.1$, $J_{1a,2e}=2.2$, H-1a); [1.25]–H-12; [1.21]–H-22'; [1.22] –H-12'; [1.22] –H-18'; [1.12]–H-2; [1.22]–H-18), 1.11 (м, 1H, H-5a), 1.11(с, 2H, CH₂-15), 1.12 (с, 2H, CH₂-12), 1.25 (д, 2H, $J_{22}=2.1$, CH₂-22).

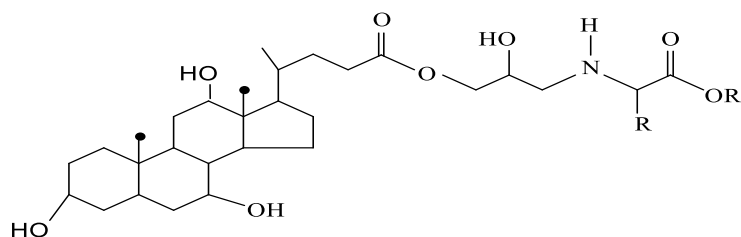
Таҳлили спектрҳои РМП пайвастаҳои боқимонда ба таври муфассал дар давоми матн оварда шудааст.

**Маълумотҳо оиди спектри РПМ-и 3-метоксивалило-пропан-2-ол
3α,7α -дигидрокси-5β-кислотаи холани синтезшуда чунин спекторҳои
резонанси магнитии протонӣ ба даст оварда шуд**



¹H РМП (CDCl₃): δ = 3.81 (дд, 1H, $J_2 \sim 3$, H-12), 4.00 (с, 3H, CH₃-24), 3.88 (дд, 1H, $J=11.8$, $J=7.1$, H-3a(β)), 1.88 (дд, 1H, $^2J=17.0$, $J=11.0$, $J=4.7$, H-24), 2.22 (д д, 1H, $^2J=17.0$, $J=8.88$, $J=7.1$, H-22'), 1.88(ш.с, 2H, OH-2, OH-12), 2.10–1.77 (м: 13H, [1.78]–H-17, [2.12]–H-7, [1.88]–H-8, [1.77]–H-23, 2.10 (д, 1H, $J=12.1$, $J=10.4$, H-4(α)), 1.47(д, 1H, $J=17.7$, $J=4.1$, H-1α(α)), 1.47 (ддд, 1H, $J=8.7$, H-17), 1.14 (дм, 1H, $^2J=13.1$, H- 2α(β), [1.34]–H-17, [1.77]–H-14, [1.87]–H-4, [1.73]–H-11, [1.37]–H-10), 1.27–1.24(м: 8H, 1.74(дд, 1H, $^2J=12.0$, $J=4.0$, H-2a(α)), [1.77]–H-7, [1.77]–H-8, [1.30]–H-7, [1.21]–H-20, [1.22]–H-23, [1.30]–H-17, [1.33]–H-7), 1.20(дд, 1H, $J=14.10$, $^2J=17.0$, $J=12.0$, $J=3.0$, H-7a(α)), [1.22]–H-17, 0.80 (дд, 1H, $^2J=17.3$, $J=14.1$, $J=3.4$, H-1a(β)), 0.87 (д, 3H, $J=4.0$, CH₃-21), 0.88 (с, 3H, CH₃-21), 0.77 (с, 3H, CH₃-18). Хамаи параметрҳои муайян гашта собитҳои дар боло зикршударо дар бар мегирад.

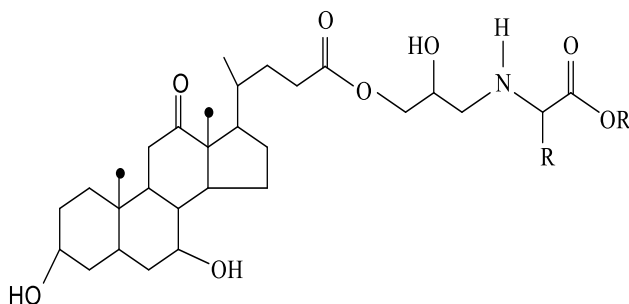
Маълумотҳо оиди спектри РПМ-и 3-метоксивалило-пропан-2-ол
3 α ,7 α , 12 α -тригидрокси-5 β -кислотаи холан:



Ин пайваста чунин параметрҳои спектри резонанси магнитии
протони дорад:

^1H РМП (CDCl_3): δ = 3.91 (дд, 1H, $J_2 \sim 5$, H-12), 2.11 (с, 5H, CH_5 -22), 5.88 (дд, 1H, $J=11.9$, $J=5.1$, H-5 α (β)), 1.89 (дд, 1H, $^2J=15.1$, $J=11.1$, $J=2.6$, H-22), 2.22 (ддд, 1H, $^2J=15.1$, $J=8.99$, $J=7.1$, H-22'), 1.98 (ш.с, 2H, OH-2, OH-12), 2.11-1.65 (м: 15 H, [1.66]–H-18, [2.12]–H-6, [1.62]–H-8, [1.58]–H-22, 2.11 (дд, 1H, $J=15.1$, $J=11.9$, H-2 α (α)), 1.52 (дд, 1H, $J=16.2$, $J=2.1$, H-1 α (α)), 1.51 (дд, 1H, $J=9.2$, H-12), 1.12 (дм, 1H, $^2J=15.1$, H-2 α (β), [1.55]–H-15, [1.56]–H-12, [1.86]–H-2, [1.66]–H-11, [1.55]–H-11), 1.22–1.22 (м: 8H, 1.52 (дддд, 1H, $^2J=12.1$, $J=2.1$, H-2 α (α)), [1.65]–H-6, [1.65]–H-8, [1.51]–H-5, [1.21]–H-21, [1.22]–H-25, [1.51]–H-17, [1.55]–H-6), 1.21 (дд, 1H, $J=12.11$, $^2J=15.1$, $J=12.1$, $J=5.1$, H-7 α (α)), [1.22]–H-15, 1.91 (дд, 1H, $^2J=15.5$, $J=12.1$, $J=5.2$, H-1 α (β)), 1.95 (д, 5H, $J=2.1$, CH_5 -21), 1.89 (с, 5H, CH_5 -21), 1.57 (с, 5H, CH_5 -18).

Моддаи дигаре таҳқиқ шуда 3-метоксивалило-пропан-2-ол 3 α ,7 α -12-
кето-5 β -кислотаи холан мебошад, ки натиҷаи таҳлили спектри РПМ-и он
зерин аст:



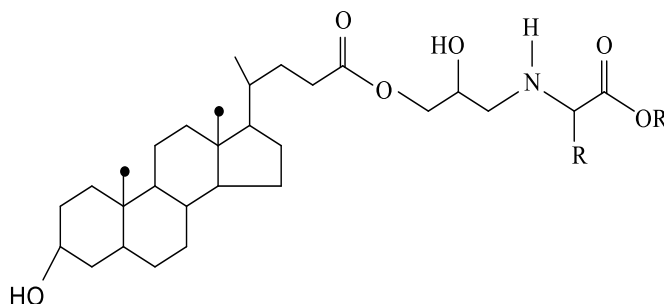
^1H РМП (CDCl_3): δ = 6.66 (д, 1H, $J=2.4$, H-12), 4.11 (с, 3H, CH_3 -24), 3.37 (дд, 1H, $J=12.11$, $J=3.1$, H-3), 2.77-2.46 (м: 2H, 1.77 (дд, 1H, $^2J=17.1$,

$J=11.1$, $J=4.77$, H-23), 2.11(ддд, 1H, $J=12.1$, $J=7.7$, $J=7.1$, $J=2.2$, H-7)), 2.22 (дд, 1H, $^2J=16.1$, $J=7.7$, $J=7.1$, H-21'), 1.77-1.67 (м: 2H, 1.77 (дд, 1H, $^2J=12.6$, $J=4.33$, H-6a(β)), 1.73 (дм, 1H, $^2J=14.6$, H-1α(β)), 1.66(м, H-17), 2.36-1.26(м: 6H, 1.66(дд, 1H, $J_{17,20}=J_{17,16a}=J_{17,16b}=10.66$, H-17), [1.67]–H-23, [2.11]–H-2, [1.66]–H-16, [1.76]–H-7, 1.74 (ддд, 1H, $J_{14,16a}=12.7$, $J_{14,6}=10.66$, $J_{14,16c}=7.7$, H-14)), 1.76(дм 1H, $J_{6,6b}=14.0$), 1.07(дм, 1H, $J=11.4$, H-4e, 2.17-1.42(м: 7H, [1.22]–H-2, [1.44]–H-17, [1.66]–H-20, [1.33]–H-6, [1.62]–H-6, [1.66]–H-24, [1.76]–H-1, [1.62]–H-4, [1.34]–H-7), 1.17 (с, 3H, CH₃-27), 1.37 (д, 3H, $J_{22,2l}=6.6$, CH₃-21), 0.74(с, 3H, CH₃-14).

Барои моддаи синтезшуда боз спектри резонанси магнитии ядрои ¹³C низ омӯхта шудааст, натиҷаҳо дар поён оварда шудааст.

¹³C РМЯ (CDCl₃): δ=418.09(с, C-12), 137.62(с, C-21), 155.38(с, C-7), 143.53(д, C-10), 71.3 2(д, C-3), 54.33 (д, C-12), 50.19(с, C-12), 52.23(к, C-24), 38.11(д, C-18), 40.30 (д, C-5), 33.11(с, C-9), 32.52(т, C-4), 33.65(д, C-8), 33.55(д, C-22), 36.21(т, C-1), 32.64(т, C-2), 33.22(т, C-21), 32.22(т, C-23), 21.62(к, C-19), 23.44 (т, C-13), 25.43 (т, C-7), 23.44 (т, C-6), 25.24 (т, C-11), 19.11 (к, C-22), 11.12 (к, C-18).

Моддаи дигари омӯхта шуда 3-метоксивалило-пропан-2-ол 3α-гидрокси-5β-кислотаи холан мебошад:



Собитаҳои параметри спектрҳои резонанси магнитии протонӣ барои он чунин мебошанд:

¹H РМП (CDCl₃): δ =5.77 (д, 1H, $J=2.2$, H-12), 4.44 (с, 4H, CH₄-24), 4.44(дд, 1H, $J=11.0$, $J=4.7$, H-4), 2.77-2.99 (м: 2H, 2.55 (ддд, 1H, $J=14.7$, $J=9.7$, $J=4.7$, H-24), 2.66 (ддд, 1H, $J=14$ $J=11.0$, $J=5.0$, $J=1.4$, H-7)), 4.44 (дд, 1H, $^2J=17.0$, $J=9.7$, $J=7.0$, H-24'), 1.66-1.65 (м: 2H, 1.77(дд, 1H, $^2J=J=16.0$, $J=4.6$, H-5a

(β), 1.77 (дм, 1H, $^2J=16.4$, H-1e (β)), 2.11(м, H-19), 1.77-1.79 (м: 6H, 2.14 (дд, 1H, $J_{17,21}=J_{17,16a}=J_{17,16e}=9.9$, H-17), [1.99]–H-22, [1.11]–H-2, [1.26]–H-15, [1.45]–H-7, 2.19 (ддд, 1H, $J_{14,14b}=11.9$, $J_{15,9}=9.7$, $J_{15,16e}=6.7$, H-15)), 1.54 (дм 1H, $J_{5,4a}=14.4$), 1.65 (дм, 1H, $^2J=15.4$, H-4e(β)), 1.66-1.22 (м: 9H, [1.77]–H-2, [1.55]–H-19, [1.66]–H-24, [1.99]–H-7, [1.99]–H-16, [1.77]–H-21, [1.95]–H-1, [1.65]–H-4, [1.20]–H-7), 1.19(с, 2H, CH₄-17), 0.67 (д, 4H, $J_{21,20}=7$, 4, CH₄-21), 0.91(с, 4H, CH₄-19).

Барои карбон ^{13}C спектрҳои тадқиқшуда чунин мебошад: ^{13}C РМП (CDCl₃): $\delta=424.04$ (с, C-13), 144.41(с, C-24), 144.19(с, C-9), 144.39(д, C-11), 99.37(д, C-2), 44.30(д, C-13), 44.33(с, C-13), 44.03(к, C-21), 42.02(д, C-14), 44.47 (д, C-4), 42.02(с, C-10), 43.04(т, C-4), 44.70(д, C-9), 33.10(д, C-21), 30.20(т, C-1), 33.22(т, C-2), 29.34(т, C-23), 44.41(т, C-21), 32.49(к, C-19), 30.94 (т, C-17), 27.44 (т, C-7), 24.44 (т, C-4), 24.44 (т, C-14), 19.44 (к, C-21), 11.93 (к, C-19).

2.3. Синтези 3-третбутилокси-О-бензил-L-тирозин-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -кислотаи холан

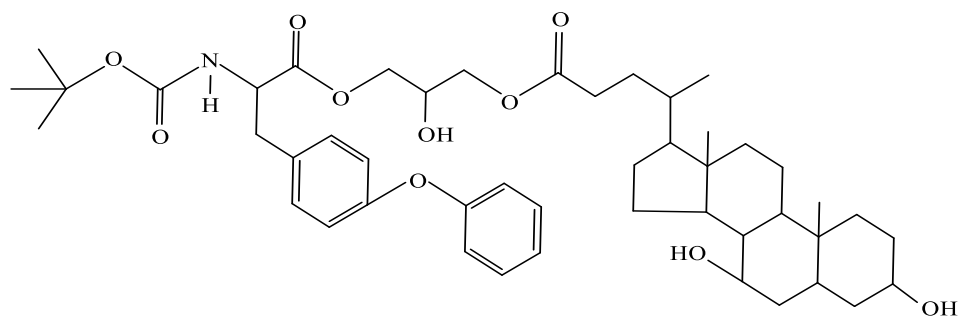
Ба колбае курашакле, ки ғунҷоишаш 60 мл аст 0,58 г (0.0090 мол) аз 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -кислотаи холан ва О-бензил-L-тирозин илова карда мешавад. Омехтаро дар давоми 3,5-4,5 соат ҷӯшонид, пас аз хунуккунӣ, онро се маротиба бо эфир 55 мл экстраксия карда мешавад. Экстракти эфирро якҷоя карда, бо об то рН = 7 шуста ва дар болои Na₂SO₄ хушк кардан лозим аст. Пас аз филтратсия ҳалқунанда бухор мешавад.

Баромад: 0,25 г (77,01 %). Ҳарорати гудозиш 210-214 °C. Барои C₆₅H₁₁₈NO₁₀

Муайян шудааст, бо %: C - 72.20; H - 8.66.

Ҳисоб карда шудааст, бо %: C - 72.25; H - 8.72.

Сохтори моддаи синтезшуда чунин мебошад:



Параметрҳои спектри резонанси магнитии протонии моддаи дар боло сохташ овардашудааст муайян шудаанд.

^1H РМП (CDCl_3): $\delta=6.12$ (с, 1Н, CH_{1-26}), 1.66(дд, 1Н, $J=J_{12a,12a}=11.1$, Н-12a), 2.66(дд, 1Н, $^2J=16.6$, $J_{6a,6a}=16.6$, Н-6в), 2.66(дд, 1Н, $^2J=16.2$, $J_{26,2f}=8.6$, $J_{26,26}=6.8$, Н-21), 2.11(дд, 1Н, $^2J=J_{1a,2a}=16.6$, $J_{1a,2e}=6.1$, Н-2a), 1.66(дд, 1Н, $^2J=16.2$, $J_{2f,22}=6.6$, $J_{26,2f}=6.6$, Н-21'), 2.22(ддд, 1Н, $^2J=11.6$, $J_{2e,1a}=1.6$, $J_{2e,1e}=1.2$, $J_{2e,1e}=2.2$, Н-1e), 1.66(дд, 1Н, $^2J=16.6$, $J_{11e,8a}=1.6$, Н-12e), 2.11-1.66(м: 2 Н, [2.66] – Н-16; 1.66(ддд, 1Н, $^2J=16.2$, $J_{1e,6a}=1.6$, $J_{6e,2e}=2.6$, Н-1e)), 1.66-1.66(м: 6Н, [1.66] – Н-12; [1.62] – Н-6'; [1.66] – Н-6; [1.66] – Н-6; 1.66(дд, 1Н, $^2J=16.6$, $J_{1e,2a}=6.8$, $J_{2e,1e}=1.6$, Н-1e); [1.66] – Н-6; 1.66(ддд, 1Н, $^2J=16.6$, $J_{2f,26}=6.6$, $J_{2f,22}=6.2$, $J_{22,22}=2.6$, Н-21)), 1.62(м, 1Н, Н-16), 1.66(дм, 1Н, $^2J=16.6$, Н-6e), 1.66-1.66(м: 6Н, 1.66(дд, 1Н, $J_{2a,1a}=16.8$, $^2J=16.2$, $J_{1a,2e}=6.2$, Н-1a); [1.66] – Н-16; [1.66] – Н-12'; [1.66] – Н-16'; [1.11] – Н-16'; [1.66] – Н-6; [1.11] – Н-21), 1.66(м, 1Н, Н-6a), 1.66(с, 1Н, CH_{1-18}), 1.12(с, 1Н, CH_{1-16}), 2.66(д, 1Н, $J_{22,2f}=6.6$, CH_{1-22}).

Синтези 3-третбутилокси- О-Bzl-тирозилпропан-2-ол-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -кислотаи холан

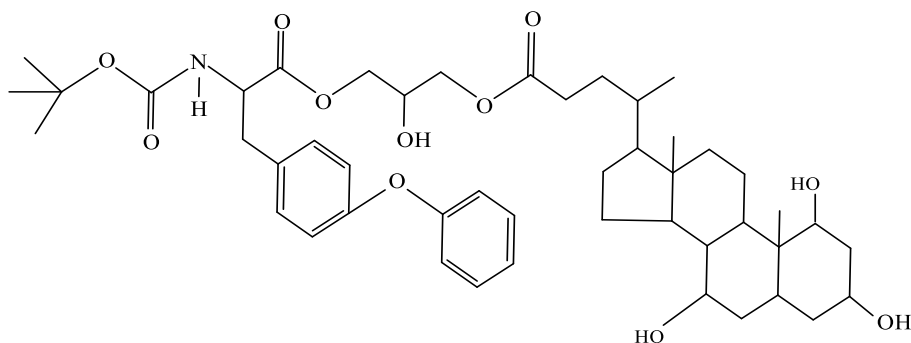
Дар колбаи курашакли 40 мл 0,2 г (0,035 мол) 3 α , 7 β -дигидрокси-5 β -холан, 3-третбутилокси- О -Bzl-тирозилпропан-2-ол илова мекунем. Омехтаро дар давоми 3,5-4,0 соат чӯшонида, пас аз хунуккунӣ, ҳар бор се карата бо 60 мл эфир экстраксия карда мешавад. Экстрактҳои эфирро якҷоя карда, бо об то рН = 7 шуста ва дар болои сульфати натрий хушк мекунем. Пас аз филтратсия, буғронии карда мешавад.

Баромад: 0,8 г (86 %). Ҳарорати ғудозиш 177-179 °С. Барои $\text{C}_{67}\text{H}_{125}\text{O}_{11}\text{N}$

Муайян шуд, %: С-69,70; Н-9.12.

Ҳисоб карда шудааст, %: C-69.75; H-9.18.

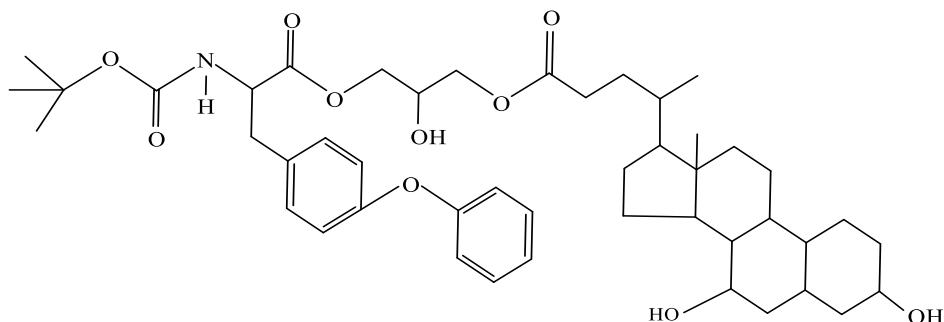
Структураи моддаи синтезшуда чунин мебошад:



Собитҳои параметрҳои, ки бо тариқи резонанси магнитии протонӣ муайян гашт, чунин мебошанд:

^1H РМП (CDCl_3): δ = 5.77 (д, 1H, $J_{11,1}$ = 1.7, H-11), 1.77 (с, 2H, CH_2 -21), 1.11 (дд, 1H, $J_{1\text{B},2\text{a}} = J_{1\text{B},5\text{a}} = 11.1$, $J_{1\text{a},2\text{e}} = J_{5\text{a},5\text{e}} = 1.7$, H-1), 1.11-2.11 (м: 2H, 2.22 (дд, 1H, $J = 17.1$, $J_{21,22} = 7.7$, $J_{25,21'} = 5.7$, H-21), 1.77 (дд, 1H, $J_{7,7\text{a}} = 12.7$, $J_{7,12} = 7.5$, $J_{7,7\text{e}} = 7.1$, $J_{7,11} = 2.7$, H-7)), 2.77 (ддд, 1H, $J = 17.1$, $J_{21',21'} = 7.9$, $J_{21',25} = 7.7$, H-21), 1.77-1.57 (м: 2H, 1.77 (дд, 1H, $^2J = J_{7\text{a},5\text{a}} = 15.1$, $J_{7\text{B},7\text{e}} = J_{7\text{a},7} = 5.5$, H-1 α (β), 1.55 (дм, 1H, $^2J = 17.1$, H-1 α (β), 2.12 (м, H-17), 2.17-1.55 (м: 7H, 1.77 (дд, 1H, $J_{17,21} = J_{17,17\text{a}} = J_{17,19\text{e}} = 7.7$, H-15), [2.12]–H-21, [1.77]–H-2, [2.15]–H-17, [1.77]–H-7, 1.55 (дд, 1H, $J_{17,17\text{a}} = 15.1$, $J_{15,7} = 7.79$, $J_{15,17\text{e}} = 7.1$, H-17)), 1.19 (дм 1H, $J_{5,5\text{a}} = 12.1$), 2.55 (дм, 1H, $J = 11.7$, H-5 α (β)), 1.5-1.77 (м: 9H, [2.55] –H-1, [2.11]–H-17, [1.55]–H-21, [1.77] –H-7, [1.55]–H-17, [1.77]–H-25, [1.77]–H-1, [1.55]–H-5, [1.77]–H-7), 1.77 (с, 1H, CH_2 -77), 1.77 (д, 1H, $J_{22,21} = 5.7$, CH_2 -22), 1.77 (с, 1H, CH_2 -17).

Структураи моддаи синтезшудаи 3-третбутилокси- О-бензил-тирозилпропан-2-ол-3 α , 7 β -дигидрокси-5 β -кислотаи холан чунин аст:



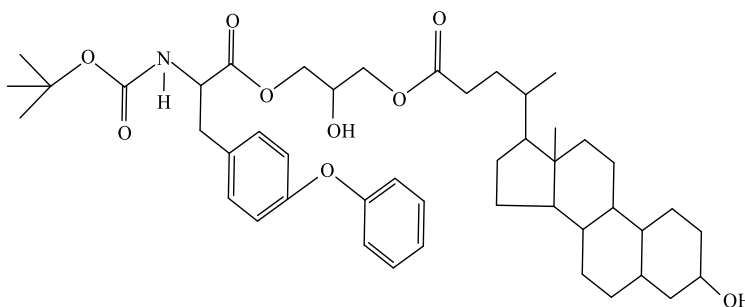
Инҷо, собитаҳои параметрҳои спектрии резонанси магнитии протонӣ барои ^{13}C зикр гаштаанд. ^{13}C РМП (CDCl₃): $\delta=405.04$ (с, C-12), 164.61 (с, C-23), 184.22 (с, C-8), 133.40 (д, C-11), 88.37 (д, C-3), 58.34 (д, C-14), 56.69 (с, C-17), 51.77 (к, C-75), 47.77 (д, C-18), 41.47 (д, C-5), 59.82 (с, C-12), 37.97 (т, C-4), 38.79 (д, C-8), 34.18 (д, C-20), 37.26 (т, C-1), 32.55 (т, C-2), 44.35 (т, C-24), 30.77 (т, C-22), 33.64 (к, C-19), 24.27 (т, C-16), 23.46 (т, C-7), 28.22 (т, C-6), 24.22 (т, C-15), 19.88 (к, C-21), 11.64 (к, C-19).

^1H РМП (CDCl₃): $\delta=4.55$ с, 2H, CH₂-28), 1.88 (дд, 1H, $^2J=J_{12a,11a}=12.8$, H-11a), 2.88 (дд, 1H, $^2J=12.8$, $J_{2a,3a}=13.6$, H-3a), 1.66 (дд, 1H, $^2J=16.88$, $J_{21,23}=8.8$, $J_{23,21}=8.1$, H-22), 2.88 (дд, 1H, $^2J=J_{2a,2a}=16.3$, $J_{2a,1e}=6.8$, H-2a), 2.22 (дд, 1H, $^2J=16.11$, $J_{21,22}=8.8$, $J_{22,22}=6.2$, H-22'), 2.22 (дд, 1H, $^2J=13.2$, $J_{2e,1a}=2.8$, $J_{2e,1e}=2.8$, $J_{2e,2e}=3.1$, H-2e), 1.88 (д, 1H, $^2J=12.9$, $J_{12e,11a}=2.8$, H-12e), 2.66-1.88 (м: 2H, [1.33] -H-18; 2.88 (дд, 1H, $^2J=16.1$, $J_{3e,6a}=3.8$, $J_{6e,2e}=1.8$, H-2e)), 2.66-1.86 (м: 6H, [1.66] -H-16; [1.86] -H-8'; [2.88] -H-9; [2.66] -H-2; 2.11 (дд, 1H, $^2J=16.6$, $J_{2e,2a}=3.1$, $J_{1e,2e}=6.3$, H-1e); [2.66] -H-6; 2.88 (дд, 1H, $^2J=13.8$, $J_{21,22}=8.6$, $J_{21,22}=6.8$, $J_{22,21}=2.2$, H-88)), 1.88 (м, 1H, H-22), 2.88 (дм, 1H, $J=13.86$, H-8e), 2.68-2.28 (м: 8H, 2.62 (дд, 1H, $J_{2a,1a}=18.1$, $^2J=13.6$, $J_{2a,2e}=2.8$, H-2a); [2.66] -H-18; [1.68] -H-62'; [2.92] -H-66'; [1.68] -H-12; [1.36] -H-8; [1.28] -H-26), 1.28 (м, 1H, H-6a), 1.83 (с, 2H, CH₂-18), 2.22 (с, 2H, CH₂-19), 1.88 (д, 2H, $J_{22,21}=6.6$, CH₂-28).

Исбот шудааст, ки сохти моддаи навсинтезшуда чунин мебошад:

3-третбутилокси-О-бензилтирозилпропан-2-ол-3a, гидрокси-5β-кислотаи

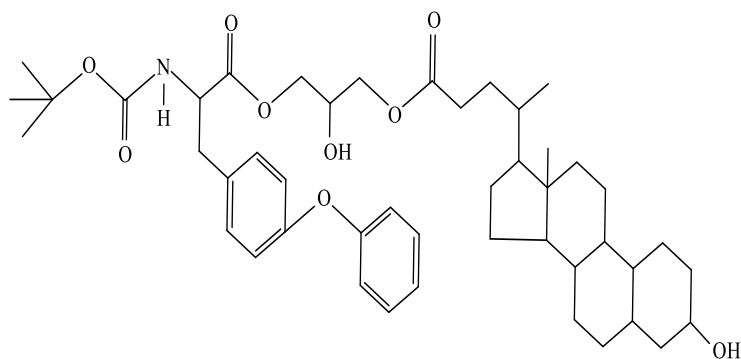
холан:



Спектри резонанси магнитии протонҳои моддаи синтезшударо ба дастовардем, аз он собитаҳояшро муайян намудем. ^1H РМП

(CDCl₂): δ =2.72(c,2H,CH₂-22),2.11(дд,1H, $^2J=J_{11a,7a}=12.1$,H-12a), 2.12 (дд,1H, $^2J=17.9$, $J_{2a,2a}=12.1$,H-2a),2.22(дд,1H, $^2J=17.9$, $J_{22,21}=1.11$, $J_{22,21'}=2.2$, H-22), 2.22 (дд, 1H, $^2J=J_{2a,2a}=17.2$, $J_{2a,2e}=7.2$, H- 2a), 1.99 (дд, 1H, $^2J=17.7$, $J_{22,21'}=7.2$, $J_{22,22}=2.7$, H-22), 2.21(дд, 1H, $^2J=12.7$, $J_{2a,1a}=2.2$, $J_{2e,1a}=2.1$, $J_{2e,2e}=1.99$,H-2e), 1.7(дд,1H, $^2J=12.2$, $J_{12e,11a}=7.2$, H-12e), 2.12-1.77 (м:2H, [2.22]–H-17; 1.79(дд,1H, $^2J=17.1$, $J_{2e,2a}=7.2$, $J_{2e,1e}=2.2$,H-2e)), 2.11-1.22(м:7H, [1.71]–H-17;[1.27]–H-2; [1.72] –H-7;[1.77]–H-7;2.17 (дд,1H, $J=12.2$, $J_{1e,2a}=7.2$, $J_{2e,2e}=2.2$, H-2e); [1.99]–H-7; 1.71(дд,1H, $^2J=12.7$, $J_{21,22}=11.7$, $J_{22,22}=7.7$, $J_{21,22}=2.1$,H-19)), 1.72(м,1H,H-17), 2.11(дм, 1H, $^2J=12.2$,H- 7e), 2.12-2.11 (м:7H,2.11 (ддд,1H, $J_{1a,2a}=7.17$, $^2J=12.2$, $J_{1a,2e}=2.2$,H-1a);[1.21]–H-12;[1.22]–H-21';[1.29]–H-12'; [1.22]–H-17'; [1.22]–H-7; [1.17]–H-19),1.17(м,1H,H-7a), 2.12(c,2H,CH₂-21), 1.22(c,2H,CH₂-19),1.72 (д,2H, $J_{22,21}=7.2$, CH₂-21).

Структураи моддаи синтезшуда чунин аст:



Спектри резонанси магнитии протонии ин модда чунин собитаҳо дорад:

^1H РМП(CDCl₂): δ =2.11 (дд,1H, $J_{2a,2a}=J_{2a,2a}=11.2$, $J_{2a,2e}=J_{2a,8e}=8.8$, H-2), 2.28 (с, 2H, CH₂-28), 2.11(дд,1H, $J_{12a}=12.1$, $^2J=12.8$, H-12a(β)), 1.81(дд, 1H, $^2J=18.8$, $J_{22,21}=8.88$, $J_{22,21'}=8.2$,H-28), 2.18(д,1H, $^2J=18.1$, $J_{22',22}=11.2$, $J_{22,22}=8.8$,H-21), 1.88 (дд, 1H, $^2J=12.1$, $J_{11e,8}=2.2$, H-12e(α)), 1.88 (дд,1H, $J_{18,21}=J_{18,18a}=J_{18,18e}=8.8$, H-18), 1.82 (с,2H,CH₂-28), 1.88-1.88(м:8H,[1.88]–H-18, 1.88(дд,1H, $^2J=J_{8a,8a}=18.1$, $J_{8a,8e}=J_{8a,8}=8.1$, H-8a(β)), 1.88(дд,1H, $J_{8,11a}=12.1$, $J_{8,8}=11.8$, $J_{8,11e}=2.8$,H-8), [1.82]–H-28, [1.82]–H-8), 1.88-1.88(м:2H, [1.8]–H-18, [1.82]–H-8, [1.88]–H-2, [1.88]–H-2), (м: 2H, [1.2]–H-2, [1.88]–H-8, [1.88]–H-8), 1.88-1.88(м: 8H, [1.88]–H-2,[1.22]–H-12, [1.21]–H-12,

[1.22]–H-18,[1.18]–H-28,[1.12]–H-8, [1.22]–H-21),1.88-1.88 (м:2H, [1.82]–H-8, [1.11]–H-1), 1.88 (с,2H,CH₂-21), 1.88 (с,2H,CH₂-18),1.88 (д, 2H, $J_{21,22}=2.8$,CH₂-21).

Барои ин модда собитҳои спектри РМЯ-и ¹³С дар поён оварда шуда муайян гаштаанд: ¹³С.

РМП(СДCl₂): δ =522.21(с,С-12), 182.22(с,С-22), 12.22(с,С-22), 82.88 (д,С-2), 88.28(д,С-18), 88.28(с,С-12), 82.18 (к,С-28), 28.21(д,С-18), 28.81(д,С-8), 88.12 (д, С-8), 28.22(т,С-11), 28.22(д,С-8), 21.81(д, С-21), 28.12(с,С-11), 22.88 (т,С-1), 28.18(т,С-2), 22.18(т,С-28), 21.28(т,С-21), 28.88(т,С-18), 22.81(т,С-8), 28.21(т,С-2), 28.88(т,С-8), 28.18(т,С-18), 21.81(к,С-18), 22.18 (к, С-28), 18.82 (к,С-22), 11.22 (к,С-18).

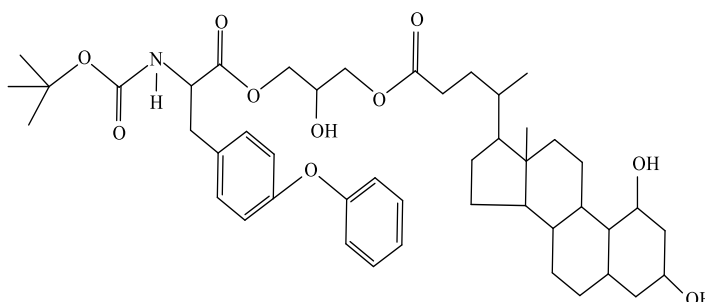
Синтези 3-метил эфири о-Vzl-тирозилпропан-2-ол-3 α ,12 α -дигидрокси-5 β -кислотай холан

Дар колбаи конусшакле, ки ғунҷоишаш 200 мл аст, 2,1 г (0,0070 мол) кислотаи 3 α ,12 α -дигидрокси-5 β -холанат дар 55 мл диоксани хушк ва 3-метил эфири о-Vzl-тирозилпропан-2-ол ҳал карда мешавад. Баъдан, омехтаи реаксиониро бо оби хунук равон карда, ба қабати бензолӣ ҷудо намуда, бо об шуста хушк мекунанд.

Баромад: 2,3 г (88 %). Ҳарорати гудозиш 177-179 °С. Барои C₆₄H₁₁₆O₁₀N
Муайян шуд, %: С-69.70; Н-9.12

Ҳисоб карда шудааст, %: С - 69.75; Н-9.18.

Структураи (сохти) муайяншудаи ин модда:

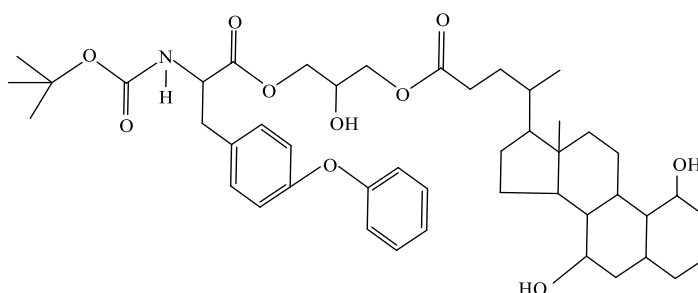


Аз спектрҳои резонанси магнитии протонии ин модда чунин параметрҳо муайян шудаанд:

^1H РМП (CDCl₃):= 5.77 (дд, 1H, $J_{5a,5a}=J_{5a,5a}=10.9$, $J_{5a,2e}=J_{5a,5e}=7.0$, H-5a(β)), 5.07(ш.т., 1H, $J_1\sim J_2\sim 5$, H-15), 5.05(с, 5H, CH₅-27), 5.55 (дд, 1H, $^2J=17.9$, $J_{22,2l}=10.17$, $J_{25,22}=5.9$, H-22), 1.75(дд, 1H, $^2J=15.7$, $J_{25,22}=7.9$, $J_{25,22}=7.7$, H-25'), 1.79 (с, 5H, CH₅-27), 1.71-1.70 (м: 7H, [1.77] –H-17, [1.57]–H-5, [1.75]–H-5, [1.79]–H-9, [1.77]–H-21, 1.79 (дд, 1H, $^2J=17.7$, $J_{1e,2a}=J_{1e,2e}=5.7$, H-2α), 1.75-1.09 (м: 17H, [1.77]–H-52, [1.77]–H-2, [1.52]–H-17, [1.57]–H-15, [1.52]–H-15, [1.79]–H-5, [1.77]–H-15, [1.55]–H-12, [1.77]–H-12, [1.55]–H-7, [1.75]–H-2, [1.71] –H-7, [1.59]–H-7, [1.25]–H-21, [1.25]–H-12, [1.27]–H-17, [1.25]–H-7), 1.07-0.59(м: 2H, [1.07] –H-7, [1.52]–H-09, 1.07(дд, 1H, $^2J=J_{1a,2a}=15.7$, $J_{1a,2e}=5.9$, H-1a(β), 0.77 (д, 5H, $J_{22,2l}=5.5$, CH₅-22), 0.99(с, 5H, CH₅-21), 0.77(с, 5H, CH₅-20).

Синтези 3-третбутилокси- О-бензилтирозилпропан-2-ол-3α,12α - дигидрокси-5β-кислотаи холан

Ин модда бори аввал ҳосил шуд. Сохтори муайянгаштаи он чунин мебошад:



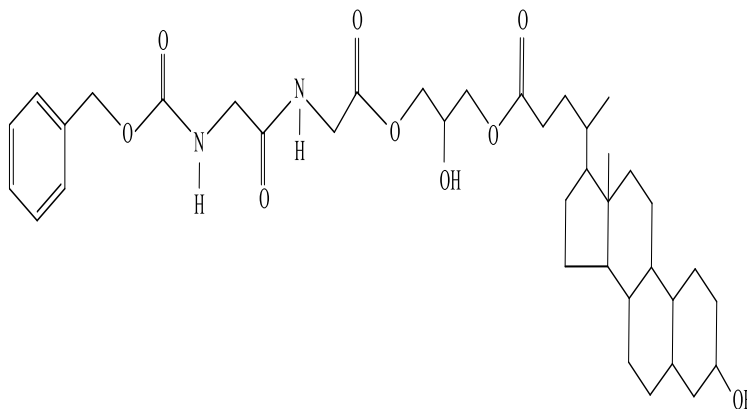
Мувафиқи параметрҳои спектрҳои резонанси магнии протонии модда собитаҳои ^1H таъин гаштааст:

^1H РМП (300 MHz, DMSO-d₅) δ 1.66 (т 3H, H-17), 0.77 (т, 3H, H-17), 0.73 (дд, 3H, H-21), 0.76 (т, 3H, H-26), 1.16, (дд, 1H H-4), 1.32 (дд, 1H H-7), 1.43-1.47 (м, 1H, H-14), 1.46-1.60 (мH, H-14), 1.47-1.47 (м, 2H, H-4), 1.40-1.62 (м, 2H, H-11), 1.44-1.64 (м, 2H, H-1), 1.44-1.62(м, 1H, H-20), 1.46-1.66 (мH-6), 1.66 (м, 2H, H-2), 1.61-1.62 (м, 1H, H-26), 1.63-1.67 (м, 2H, H-12), 1.63-1.67 (м, 2H, H-22), 1.66 (дт, 1H, H-12), 1.63(дд, 1H H-16), 1.66 (д, 2H-12), 1.6-1.77 (м, 1H, H-26), 2.24-2.34 (м, 2H, H-23), 2.27 (q, 1H-7) 3.47-

3.64(m,1H-3), 3.67 (д,1H, OH-3), 3.72 (дд,1H, H-6), 3.76 (дт H-24), 4.11 (дт,1H, H-24), 4.46(д, 1H, OH-6).

Синтези 3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3 α -гидрокси кислотаи холан

Ин модда бори аввал ҳосил шуд. Таҳқиқотҳо нишон доданд, ки сохтори пайваста чунин мебошад:



Параметрҳои мувофиқи спектри РМП муайян шудаанд нишон медиҳад: ^1H РМП(CDCl_3): δ = 8.11(д,1H, J =12.8, J =8.1, J =8.8,NH), 4.2(д,1H, J =12.2, H-22), 2.11(с,2H, CH_2 -28), 2.18(м,2H, CH_2 -28), 2.28(д, 2H, J =8.8, H-11), 2.22(с,8H, N (CH_2) $_2$), 1.18(с,2H, CH_2 -18), 1.82(с,2H, CH_2 -18), 1.12(д, 2H, CH_2 -22, $J_{22,21}$ =8.8) (д,1H, J =12.3, H-22), 2.11(с,2H, CH_2 -28), 2.18(м,2H, CH_2 -28), 2.28(дд,2H, J =8.8,H-11), 2.23(с, 8H, N(CH_2) $_2$), 1.18(с,2H, CH_2 -18), 1.82(с, 2H, CH_2 -18), 1.12(д, 2H, CH_2 -22, $J_{22,21}$ =8.8).

Барои ин модда натиҷаи таҳлили спектри РМЯ ^{13}C ва собитҳои он, ки аз он бармеоянд оварда шудаанд: ^{13}C

РМЯ (CDCl_3): δ = 523.12 (с,C-13), 177.71(с,C-3), 153.37(с,C-22), 171.37(д, C-27), 77.37(с,C-2), 77.37(т,C-77), 57.77(д,C-17), 57.17(с,C-13), 57.17(к,C-27), 77.57 (т,C-27), 37.77(д,C-17), 37.27(к,N(CH_2) $_2$), 37.77(д,C-7), 37.77(т,C-1), 37.77 (д, C-7), 37.37(т,C-11), 37.77(т,C-3), 37.37(с,C-11), 37.77(д,C-21), 37.77 (д,C-7), 37.77 (т, C-27), 37.17(т,C-22), 27.17(т,C-17), 25.53(т,C-5), 23.73(т,C-3), 23.73 (т, C-15), 27.37(к,C-17), 17.27(к,C-21), 13.35(к, C-17).

2.4. Синтези 3-Z-Val-Val-O-пропан-2-ол--3 α , 7 α -дигидрокси холан

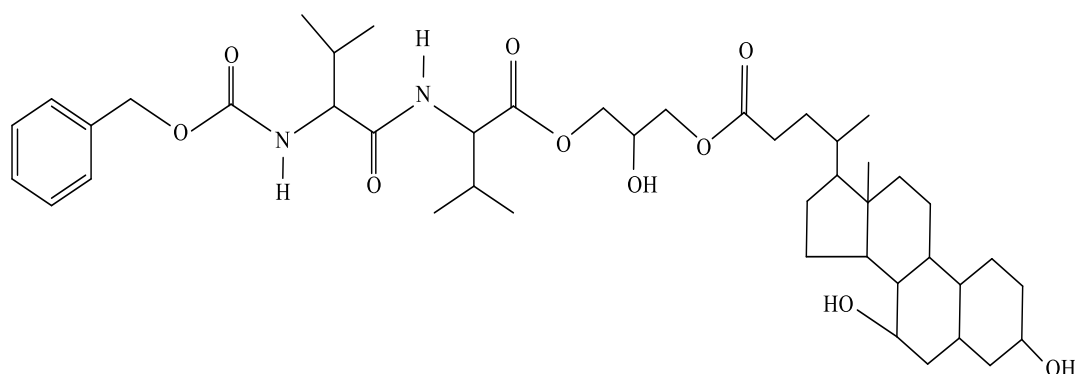
Ба колбаи сегӯшае, ки ба он ҳароратсанҷ, хунуккунандаи баргарданда ва қифи қатрагӣ таҷҳизонида шудааст 0,99 г (0,0088 мол) намаки натригии 3 α , 7 α -дигидрокси-5 β -холан, ва 10 мл диоксан илова кардан лозим аст. Ҳангоми омехта ва гарм кардан то 95-97 °С, 0,46 г (0,0046 мол) 3-Z-Val-Val-O-пропан-2-ол-ро охиста илова мекунанд. Омехтаро 4,5-5,0 соат дар ҳамоми обӣ нигоҳ медорем. Сипас, онро ба зарфи яхдор мегузорем, то ки тақшони кристаллӣ афтад. Маҳлули ҳосилшударо филтр карда, бо об шустанд лозим аст. Дар ҳаво хушк намуда аз спирти этилӣ дубора кристаллизатсия мекунем.

Ҳосилнокӣ: 1,99 г (79 %). Ҳарорати гудозиш 134-136 °С. Барои $C_{66}H_{131}O_{10}N_2$

Муайян шуд, %: С-71.33; Н-8.23.

Ҳисоб карда шудааст, %: С –71.65; Н –8.31.

Моддаи синтезшуда чунин структура дорад:

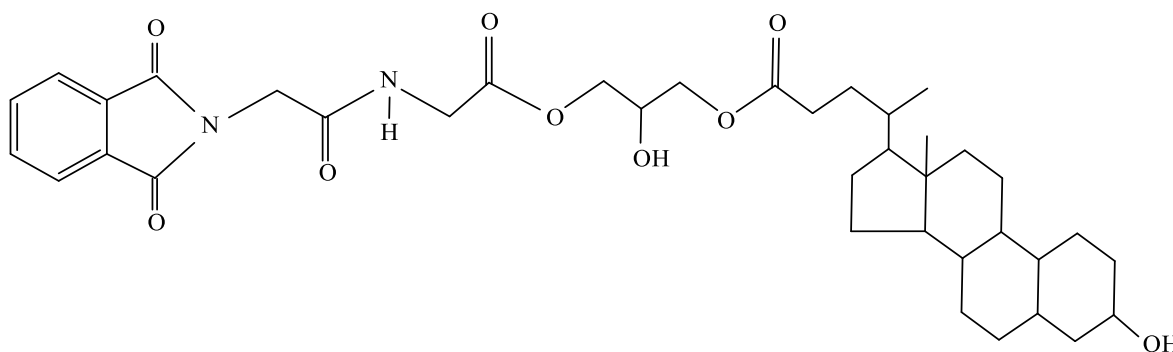


Параметрҳое, ки аз спектри РМП муайян шудаанд, дар поён таҳлил гаштаанд.

1H РМП(DMSO- d_7): δ =4.41(OH-44), 4.66(OH-4), 4.65(c,4H,CH₄-46), 4.64 (4H, CH₄ -49), 4.44(c,NH), 4.5(дд, 4H, J =6.6, CH₄-46), 4.49 (дд, 1H, J =14.4, H-1(β), 4.40 (c,4H, CH₄-46), 4.64(м,1H-44), 4.41(м,1H-44'), 1.91-1.64(9H, [1.69]–H-19, [1.69]–H-14 α (α), 1.69–1.64(м:4H, [1.69]–H-16, [1.99]–H-6), 1.64-1.64 (м:4H, [1.90]–H-6, [1.96]–H-44, [1.69]–H-6), 1.65-1.49(м:4H, [1.55]–H-16, [1.99]–H-6, [1.99]–CH₄-46), 1.65-1.64 (м:4H,[1.65]–H-4,[1.50]–H-

4, [1.65]–H-6), 1.54-1.40 (м: 10H, [1.54]– H-15, [1. 65]–H-4',[1.44]–H-16, [1.46]–H-16', [1.49]–H-4, [1.40]–H-19', [1.44]–H-41, [1.60]–H-6',[1.49]–H-4', [1.64]–H-6'), 1.61 (с,4H,CH₄-19),1. 44(м, 1H, H-9'), 0.69(с, 6H, CH₄-19), 0.99(д, 4H, $J_{41,40}=6.5$,CH₄-44).

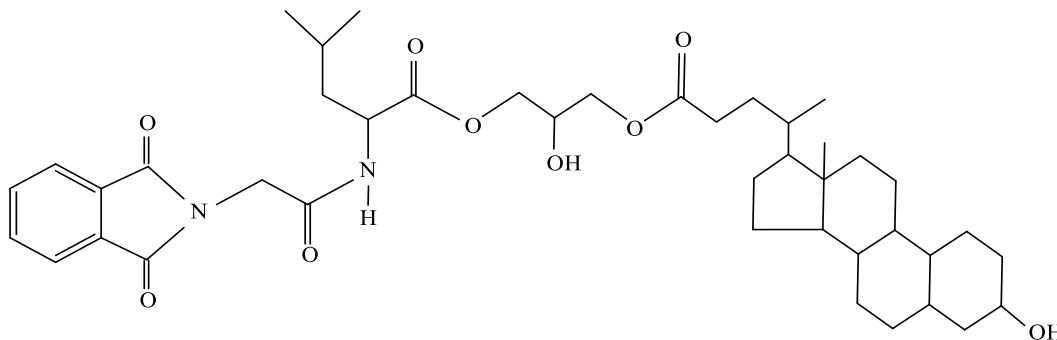
Исбот шудааст, ки пайвастаи синтезшудаи 3-Phth-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3 α -гидрокси кислотаи холан чунин сохтор дорад:



Поёнтар барои ин модда собитаҳои параметрҳои спектри РМЯ ¹³C-и ин модда таҳлил шудааст. ¹³C РМЯ (DMSO-d₇): δ =274.79 (с, C-12), 133.34(с,C-22), 30.43 (с,C-4),32.31(т,C-24), 31.42 (т,C-29), 59.93 (д,C-13), 59.90(с,C-14), 54.30 (т,C-23), 54.19(к,C-25), 53.15(д,C-13), 40.34(д, C-9), 43.93(т,C-12), 45.99 (д, C-3), 43.33(т,C-4), 43.43(с,C-11), 43.93 (д, C-21), 44.91 (д, C-9), 41.29 (т,C-2), 42.33 (т,C-23), 40.33 (т,C-26), 29. 00(т,C-4),29.19(т, C-13), 23.32(т,C-3), 23.51(т, C-3), 23.32(т, C-14), 21. 22(к, C- 19), 13.35 (к,C-22), 11.52 (к,C-19).

3-Phth-Gly-Лей-O-пропан-2-ол-3 α -гидрокси кислотаи холан

Структураи исботшудаи моддаи синтезшуда чунин мебошад:



Таҳлили параметрҳои спектрҳои РМП ¹H моддаи таҳқиқшуда.

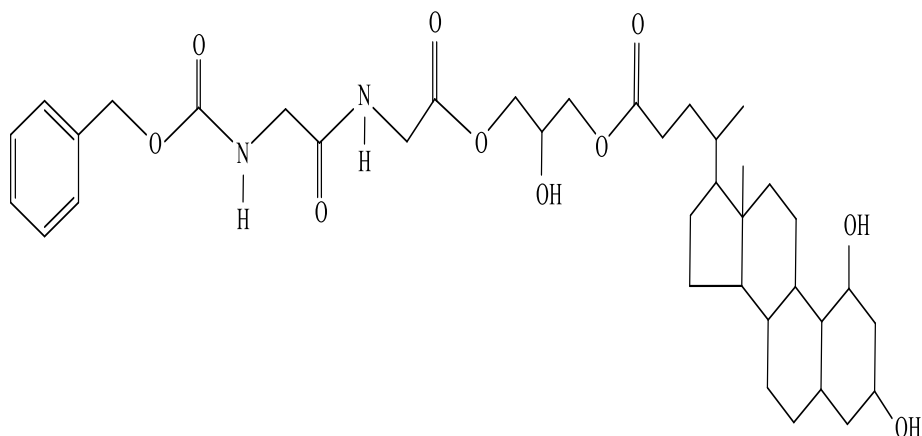
¹H РМП(DMSO-d₇): δ =4.77(ш.с.,OH-24), 4.81(ш.с.,OH-4), 4.57(с,4H,CH₄-27), 4.74(м,4H, CH₂-24), 4.44(с,NH), 2.11(дд, 4H, $J=5.7$, CH₂-

27), 4.47 (дд, 1H, $J=14.2$, H-11 α (β)), 2.22 (с, 4H, CH₂-27), 2.47(м, 1H, H-24), 4.24(м, 1H, H-27'), 1.87-1.44(м: 8H, [1.22]–H-17, [1.84]–H-12 α (α)), 1.77–1.25(м: 2H, [1.85]–H-17, [1.78]–H-4), 1.88-1.77(м: 4H, [1.47]–H-7, [1.78]–H-21, [1.77]–H-7), 1.88-1.48(м: 4H, [1.47]–H-7, [1.77]–H-8, [1.78]–CH₂-28), 1.77-1.44(м: 4H, [1.41]–H-4, [1.48]–H-1, [1.47]–H-7), 1.44-1.41(м: 14H, [1.24]–H-21', [1.27]–H-2', [1.72]–H-14, [1.41]–H-17', [1.47]–H-4, [1.27]–H-17', [1.24]–H-21, [1.21]–H-7', [1.21]–H-2', [1.15]–H-4'), 1.21 (с, 4H, CH₄-18), 1.14(м, 1H, H-7'), 1.78(с, 4H, CH₄-17), 1.71 (д, 4H, $J_{2,2,2,1}=7.8$, CH₄-22).

Давоми таҳлил ба РМЯ ¹³C-и ин модда бахшида шудааст:

¹³СРМП (DMSO-d₇): (с, C-14), 189.94(с, C-24), 91.42(с, C-4), 94.55(т, C-24), 91.42(т, C-29), 58.82(д, C-15), 59.89 (с, C-15), 59.94(т, C-29), 51.25(к, C-29), 44.15(д, C-18), 44.66(д, C-8), 49.55 (т, C-12), 48.29(д, C-9), 49.52(т, C-4), 49.49(с, C-11), 49.89 (д, C-21), 44.82 (д, C-8), 42.00(т, C-2), 42.92(т, C-22), 41.24 (т, C-21), 26.98(т, C-2), 28.16(т, C-16), 25.44(т, C-9), 23.52(т, C-9), 24.88(т, C-14), 24.83(к, C-13), 19.47(к, C-24), 12.33(к, C-18).

Моддаи аввалин бор синтезшудаи 3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3 α , 12 α -дигидрокси кислотаи холан, чунин сохтор доранд:



Собитаҳои ¹H спектри РМП пайвастаи аввалин бор ҳосилшуда чунин аст:

¹НРМП(CDCl₃): $\delta=7.77$ (дд, 4H, $J=6.9$, CH₅-91), 9.15(с, 9H, CH₃-59), 5.19 (ш.с., OH), 9.16 (м, 5H, CH₅-59), 5.65(д, 1H, $J=16.1$, H-59), 5.66(д, 1H, $J=16.1$, H-59), 5.66 (дд, 1H, $J=19.1$, H-15 α (β)), 5.66(м, 1H, H-55), 5.99(м, 1H, H-55'), 5.15-1.15(м: 9H, [1.69]–H-19, [1.99]–H-15 α (α)), 1.96-1.99(м: 5H, [1.69]–

H-19,[1.96] –H-6),1.99-1.51 (м:9H,[1.95]–H-55, [1.96]–H-9, [1.99]–H-6, [1.99]–CH₅-55, [1.61]–H-16, [1.66]–H-9), 1.99 (дд,1H, $J=15.6$, H-6), 1.66-1.99(м:15H, [1.66] – H-9, [1.99]–H-1, [1.51] –H-1',[1.65]–H-5,[1.55]–H-51',[1.55]–H-16, [1.99]–H-19', [1.59]–H-16', [1.96]–H-9',[1.59]–H-55, [1.95]–H-9', [1.56]–H-6'), 1.51 (с, 9H,CH₉-66), 1.99(м, 1H,H-9'), 1.66 (с,9H,CH₉-19),1.66 (д, 9H, $J_{55,51}=6.9$,CH₉-56).

Барои ин модда натиҷаи таҳқиқоти спектри РМЯ ¹³C дар поён таҳлил шудаанд.

¹³C РМП(CDCl₇): C-14), 174.77(с,C-44), 41.74(с,C-4), 71.91(т,C-49), 71.44(т,C-44), 77.74 (д,C-17), 74.41(с, C-14), 71.41(к,C-44), 47.49 (т,C-47), 47.71(д,C-19), 44.44(д,C-9),44.44(т,C-11),44.41(д,C-7), 44.91(т,C-4), 47.74 (с,C-14), 47.44(д, C-41), 44.44(д,C-9), 44.17(т,C-4), 44.14(т,C-44), 44.74(т,C-47), 44.44(т,C-41), 44.11(т,C-4), 47.41(т,C-17), 47.49(т, C-7), 47.91(т,C-7), 47.17(т, C-17), 41.91(к,C-14), 19.44(к, C-44), 11.74(к,C-14).

Синтези 3-Z-Val-Val-O-пропан-2-ол-3α, 7α-дигидрокси кислотаи холан

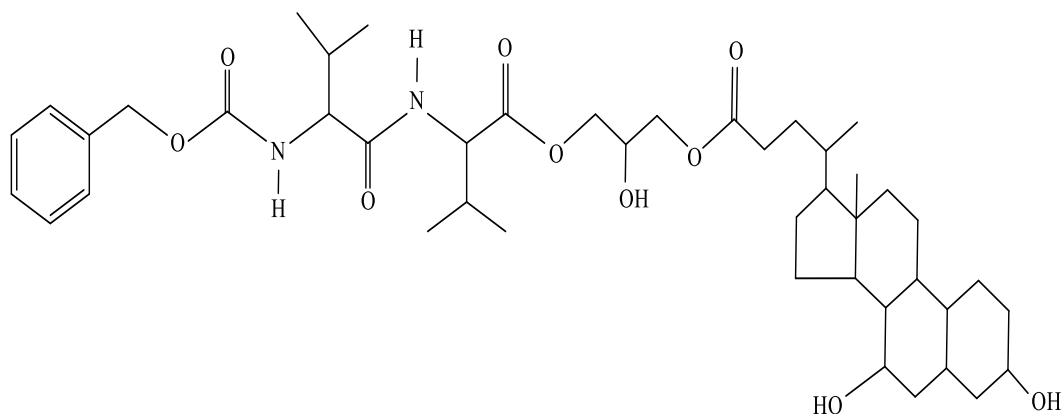
Ба колбаи секироя, ки ба он ҳароратсанҷ, хунуккунандаи баргарданда ва қифи қатрагӣ таҷҳизотонида шудаанд 0,95 г (0,0066 мол) намаки натрий 3α, 7β-дигидрокси-5β-холан, ва 30 мл диоксан илова мекунанд. Ҳангоми омехта ва гарм кардан то 90-96 °C, 0,66 г (0,0032 мол) 3-Z-Val-Val-O-пропан-2-ол-бо кислотаи холан оҳиста илова мешавад. Омехта 3,5-4,0 соат дар ҳаммомчаи обӣ омехта мегардад. Маҳлули ҳосилшударо филтр карда, бо об шустанд, дар ҳаво хушк карда аз спирти этилӣ дубора кристаллизатсия мешаванд.

Баромад: 1,65 г (77 %). Т. ҳ.г. 144-145 °C. Барои C₆₆H₁₃₁O₁₀N₂.

Ёфта шудааст, %: C-70.22; H-8.33.

Ҳисоб карда шудааст, %: C - 70.30; H –8.38.

Исбот шудааст, ки сохтори молекулаи пайвастаи ҳосилшуда чунин мебошад.



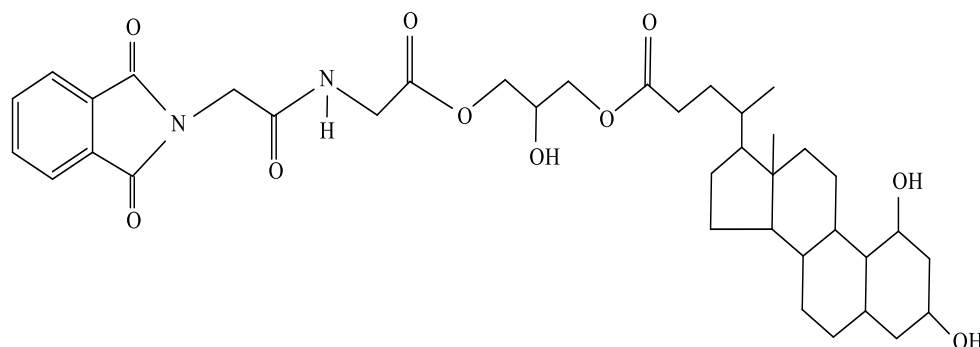
Таҳлили спектри ^1H РМП моддаи зикргашта чунин мебошанд: ^1H РМП (CDCl_3): $\delta = 9.11$ (ддд, 1H, $J=14.4$, $J=7.4$, $J=7.4$, NH), 7.77 (д, 1H, $J=14.4$, H-24), 4.77 (с, 4H, CH_4 -24), 4.44 (м, 2H, CH_2 -27), 2.77 (дд, 1H, $J=14.7$, H-12), 2.44 (с, 7H, $\text{N}(\text{CH}_4)_2$), 1.19 (с, 4H, CH_4 -17), 1.99 (с, 4H, CH_4 -19), 1.77 (д, 4H, $J_{22,21}=7.7$, CH_4 -22), $\delta = 9.77$ (дд, 1H, $J=11.9$, $J=7.7$, $J=7.4$, NH), 7.22 (д, 1H, $J=14.7$, H-27), 4.44 (с, 4H, CH_4 -27), 4.44 (м, 2H, CH_2 -27), 2.44 (дд, 1H, $J=14.7$, H-11), 2.44 (с, 7H, $\text{N}(\text{CH}_4)_2$), 1.99 (с, 4H, CH_4 -17), 1.77 (с, 4H, CH_4 -17), 1.77 (д, 4H, $J_{21,22}=7.4$, CH_4 -22).

Давоми таҳлили спектри РМП барои ^{13}C моддаи таҳқиқшуда дар поён оварда шудааст:

^{13}C РМП(CDCl_3): (с, C-12), 133.72 (с, C-2), 170.22 (с, C-22), 133.72 (д, C-23), 77.13 (с, C-2), 33.70 (д, C-13), 33.12 (т, C-27), 37.03 (с, C-12), 31.33 (к, C-23), 21.30 (т, C-27), 27.10 (д, C-17), 23.73 (к, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 22.72 (д, C-3), 27.73 (т, C-1), 27.77 (д, C-7), 27.22 (т, C-12), 22.72 (т, C-2), 22.31 (с, C-11), 22.17 (д, C-21), 22.77 (д, C-7), 22.72 (т, C-22), 21.22 (т, C-22), 23.22 (т, C-13), 23.21 (т, C-27), 23.30 (т, C-7), 23.72 (т, C-7), 22.73 (т, C-17), 22.23 (к, C-17), 17.22 (к, C-22), 12.21 (к, C-20), $\delta=233.22$ (с, C-12), 177.77 (с, C-2), 177.22 (с, C-22), 177.77 (д, C-27), 33.13 (с, C-2), 73.37 (д, C-13), 73.12 (т, C-27), 77.07 (с, C-12), 77.17 (к, C-27), 77.77 (т, C-27), 37.13 (д, C-17), 33.77 (к, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 77.77 (д, C-7), 27.77 (т, C-1), 27.77 (д, C-7), 27.77 (т, C-12), 27.77 (т, C-2), 22.22 (с, C-12), 77.27 (д, C-21), 27.77 (д, C-7), 27.72 (т, C-22), 22.22 (т, C-21), 77.27 (т, C-13), 37.23 (т, C-27), 23.73 (т, C-7), 33.73 (т, C-7), 23.73 (т, C-13), 22.22 (к, C-17), 17.27 (к, C-21), 77.37 (к, C-17).

**Моддаи дигаре ҳосил ва таҳлил шуда 3-Phth-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3а,
12а-дигидрокси кислотаи холан мебошад.**

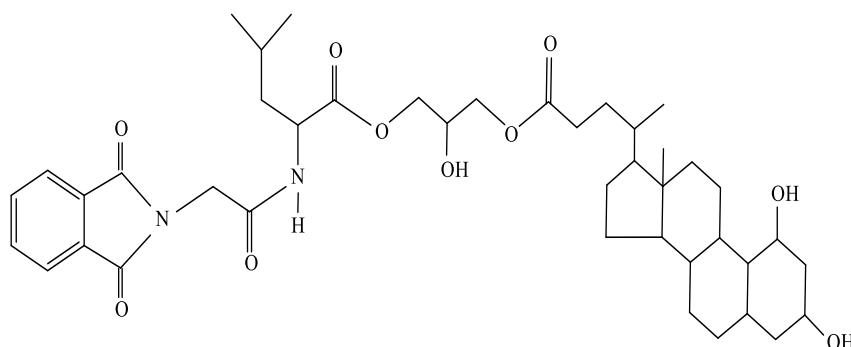
Сохти малекулаи он чунин аст:



Параметрҳои ^1H спектри РМП ин пайваста чунин мебошад: ^1H РМП (CDCl_3): $\delta = 8.84$ (ддд, 1H, $J=14.2$, $J=6.4$, $J=6.6$, NH), 6.64 (д, 1H, $J=16.6$, H-26), 4.66 (с, 4H, CH_4 -24), 4.66 (м, 2H, CH_2 -26), 2.66 (м, 4H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_4)_2$), 2.66 (дд, 1H, $J=14.66$, H-11), 1.88 (с, 4H, CH_4 -16), 1.88 (с, 4H, CH_4 -18), 1.84 (с, 6H, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_4)_2$), 1.66 (д, 4H, $J_{21,21}=6.4$, CH_4 -22).

Давоми таҳлили параметҳои спектри РМП ^{13}C дар поён оварда шудааст. ^{13}C РМП(CDCl_3): (с, C-12), 177.77 (с, C-4), 177.47 (с, C-24), 177.77 (д, C-27), 87.17 (с, C-2), 77.74 (д, C-14), 74.14 (с, C-14), 44.24 (т, C-27), 74.14 (к, C-27), 44.02 (т, C-27), 47.84 (т, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_4)_2$), 44.14 (д, C-17), 44.44 (д, C-7), 48.44 (т, C-1), 48.44 (д, C-8), 47.74 (т, C-11), 47.77 (т, C-4), 47.77 (с, C-10), 47.27 (д, C-20), 42.27 (д, C-7), 42.84 (т, C-24), 44.71 (т, C-22), 27.44 (т, C-17), 24.74 (т, C-7), 24.44 (т, C-7), 24.44 (т, C-17), 21.74 (к, C-21), 17.77 (к, C-17), 11.77 (к, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_4)_2$), 11.77 (к, C-18).

Сохтори тасдиқшудаи малекулаи пайваста аввалин бор ҳосилшуда 3-Phth-Gly-Leu-O-пропан-2-ол-3а, 12а-дигидрокси кислотаи холан чунин мебошад:



Собитаҳои асосии ^1H аз спектри РМП моддаи синтезшуда таъин
шудаанд ва дар поён таҳлил гаштаанд.

^1H РМП (CDCl_3): $\delta = 9.33$ (дд, 1H, $J=12.3$, $J=3.3$, $J=3.3$, NH), 3.22(д, 1H, $J=12.2$, H-23), 3.33(с, 3H, CH_3 -23), 3.33 (м, 2H, CH_2 -23), 1.33(с, 3H, CH_3 -13), 1.33-1.33(м, 9H: CH_3 -19, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.33(д, 3H, $J_{22,21}=3.3$, CH_3 -22). $\delta = 9.33$ (дд, 1H, $J=12.3$, $J=3.3$, $J=3.3$, NH), 3.22(д, 1H, $J=12.2$, H-23), 3.33 (с, 3H, CH_3 -23), 3.33 (м, 2H, CH_2 -23), 1.33(с, 3H, CH_3 -13), 1.33-1.33(м, 9H: CH_3 -19, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.33(д, 3H, $J_{22,21} = 3.3$, CH_3 -22). $\delta = 9.33$ (д, 1H, $J=12.3$, $J=3.3$, $J=3.3$, NH), 3.22(д, 1H, $J=12.2$, H-23), 3.33(с, 3H, CH_3 -23), 3.33(м, 2H, CH_2 -23), 1.33(с, 3H, CH_3 -13), 1.33-1.33(м, 9H: CH_3 -19, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.33(д, 3H, $J_{22,21}=3.3$, CH_3 -22). $\delta = 9.33$ (дд, 1H, $J=12.3$, $J=3.3$, $J=3.3$, NH), 3.22(д, 1H, $J=12.2$, H-23), 3.33(с, 3H, CH_3 -23), 3.33(м, 2H, CH_2 -23), 1.33(с, 3H, CH_3 -13), 1.33-1.33(м, 9H: CH_3 -19, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.33 (д, 3H, $J_{22,21} = 3.3$, CH_3 -22). $\delta = 9.33$ (дд, 1H, $J=12.3$, $J=3.3$, $J=3.3$, NH), 3.22(д, 1H, $J=12.2$, H-23), 3.33(с, 3H, CH_3 -23), 3.33(м, 2H, CH_2 -23), 1.33(с, 3H, CH_3 -13), 1.33-1.33(м, 9H: CH_3 -19, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.33(д, 3H, $J_{22,21}=3.3$, CH_3 -22).

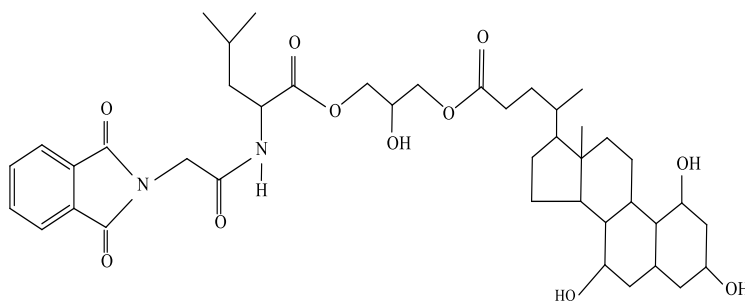
Давоми таҳлили спектри РМЯ ^{13}C барои моддаи синтезшуда.

^{13}C РМП(CDCl_3): $\delta=255.15$ (с, C-12), 166.66(с, C-2), 166.66(с, C-22), 166.62 (д, C-26), 82.62(с, C-2), 62.66(д, C-12), 62.12(с, C-12), 62.22(к, C-26), 22.22(т, C-28), 22.66(т, C-26), 26.66(т, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 22.12(д, C-16), 22.22 (д, C-6), 22.62 (т, C-1), 21.81(д, C-8), 21.21(т, C-11), 21.61(т, C-2), 26.22(с, C-11), 22.22 (д, C-21), 22.22(д, C-6), 22.82 (т, C-22), 21.16(т, C-22), 26.26(т, C-26), 26.16(т, C-16), 26.66(т, C-6), 22.66 (т, C-6), 22.61(т, C-16), 26.26(к, C-21), 16.26(к, C-16), 12.26(к, C-18), 12.22 (к, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$). (с, C-12), 166.66(с, C-2), 166.66(с, C-22), 166.62 (д, C-26), 82.62 (с, C-2), 62.66(д, C-12), 62.12(с, C-12), 62.22(к, C-26), 22.22(т, C-28), 22.66 (т, C-26), 26.66(т, $\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 22.12(д, C-16), 22.22 (д, C-6), 22.62(т, C-1), 21.81 (д, C-8), 21.21(т, C-11), 21.61(т, C-2), 26.22(с, C-11), 22.22 (д, C-21), 22.22(д, C-6), 22.82(т, C-22), 21.16(т, C-22), 26.26(т, C-26), 26.16(т, C-16), 26.66(т, C-6), 22.66(т, C-6), 22.61(т, C-16), 26.26(к, C-21), 16.26(к, C-16), 12.26(к, C-18), 12.22 (к, $\text{N}(\text{CH}_2$

CH₂)₂). (с, C-12), 166.66(с,C-2), 166.66(с,C-22), 166.62 (д,C-26), 82.62(с,C-2), 62.66(д, C-12),62.12(с,C-12), 62.22(к,C-26), 22.22(т, C-28), 22.66 (т,C-26),26.66(т, N(CH₂CH₂)₂), 22.12(д, C-16), 22.22(д,C-6),22.62 (т, C-1), 21.81(д,C-8), 21.21(т,C-11), 21.61(т,C-2), 26. 22(с,C-11), 22. 22(д,C-21), 22.22(д,C-6), 22.82(т,C-22), 21.16(т,C-22), 26,26 (т,C-26), 26.16(т,C-16), 26.66(т,C-6), 22.66(т, C-6), 22.61(т, C-16), 26.26(к, C-21), 16.26(к, C-16), 12.26(к,C-18),12.22 (к,N(CH₂ CH₂)₂).

**Пайвасти навсинтезшуда 3-Phth-Gly-Лей-О-пропан-2-ол-3а, 7а, 12а-
дигидрокси кислотаи холан**

Структураи тасдиқшудаи малекулаи пайвасти навҳосилшуда:

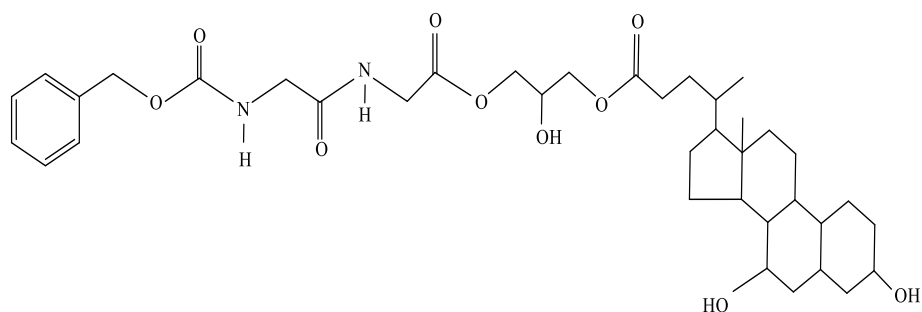


Собитаҳои асосии спектрҳои ¹H барои моддаҳои тасдиқшуда. ¹H РМП (CDCl₃): δ = 9.33 (дд, 1H, J=12.3, J=3.3, J=3.3, NH), 3.22(д,1 H, J=12.2, H-23), 3.33(с,3H, CH₃-23), 3.33 (м,2H, CH₂-23), 1.33(с,3H,CH₃-13), 1.33-1.33(м,9H: CH₃-19,N(CH₂CH₃)₂), 1.33(д,3H, J_{22,21}=3.3, CH₃-22). δ = 9.33 (дд, 1H, J=12.3, J=3.3, J=3.3, NH), 3.22(д,1 H, J=12.2, H-23), 3.33 (с, 3H, CH₃-23), 3.33 (м,2H,CH₂-23), 1.33(с, 3H, CH₃-13), 1.33-1.33(м, 9H: CH₃-19, N(CH₂CH₃)₂), 1.33(д,3H, J_{22,21} =3.3, CH₃-22). δ = 9.33 (д, 1H, J=12.3, J=3.3, J=3.3, NH),3.22(д,1 H, J=12.2, H-23), 3.33(с, 3H, CH₃-23),3.33 (м,2H,CH₂-23), 1.33(с, 3H, CH₃-13), 1.33-1.33(м, 9H: CH₃-19, N(CH₂CH₃)₂), 1.33 (д,3H, J_{22,21} =3.3,CH₃-22). δ = 9.33 (дд, 1H, J=12.3, J=3.3, J=3.3, NH), 3.22(д,1 H, J=12.2, H-23),3.33(с,3H,CH₃-23),3.33 (м,2H,CH₂-23), 1.33(с,3H,CH₃-13), 1.33-1.33(м,9H: CH₃-19,N(CH₂ CH₃)₂), 1.33 (д,3H, J_{22,21} =3.3,CH₃-22). δ = 9.33 (дд, 1H, J=12.3, J=3.3, J=3.3, NH), 3.22(д,1 H, J=12.2, H-23), 3.33(с,3H,CH₃-23),3. 33 (м,2H,CH₂-23), 1.33(с,3H, CH₃-13), 1.33-1.33(м,9H: CH₃-19, N(CH₂ CH₃)₂), 1.33(д, 3H, J_{22,21}=3.3,CH₃-22).

Тахлили спектрҳои РМЯ ^{13}C (CDCl_3): $\delta=255.15(\text{с},\text{C}-12)$, $166.66(\text{с},\text{C}-2)$, $166.66(\text{с},\text{C}-22)$, $166.62(\text{д},\text{C}-26)$, $82.62(\text{с},\text{C}-2)$, $62.66(\text{д},\text{C}-12)$, $62.12(\text{с},\text{C}-12)$, $62.22(\text{к},\text{C}-26)$, $22.22(\text{т},\text{C}-28)$, $22.66(\text{т},\text{C}-26)$, $26.66(\text{т},\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2)$, $22.12(\text{д},\text{C}-16)$, $22.22(\text{д},\text{C}-6)$, $22.62(\text{т},\text{C}-1)$, $21.81(\text{д},\text{C}-8)$, $21.21(\text{т},\text{C}-11)$, $21.61(\text{т},\text{C}-2)$, $26.22(\text{с},\text{C}-11)$, $22.22(\text{д},\text{C}-21)$, $22.22(\text{д},\text{C}-6)$, $22.82(\text{т},\text{C}-22)$, $21.16(\text{т},\text{C}-22)$, $26.26(\text{т},\text{C}-26)$, $26.16(\text{т},\text{C}-16)$, $26.66(\text{т},\text{C}-6)$, $22.66(\text{т},\text{C}-6)$, $22.61(\text{т},\text{C}-16)$, $26.26(\text{к},\text{C}-21)$, $16.26(\text{к},\text{C}-16)$, $12.26(\text{к},\text{C}-18)$, $12.22(\text{к},\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2)(\text{с},\text{C}-12)$, $166.66(\text{с},\text{C}-2)$, $166.66(\text{с},\text{C}-22)$, $166.62(\text{д},\text{C}-26)$, $82.62(\text{с},\text{C}-2)$, $62.66(\text{д},\text{C}-12)$, $62.12(\text{с},\text{C}-12)$, $62.22(\text{к},\text{C}-26)$, $22.22(\text{т},\text{C}-28)$, $22.66(\text{т},\text{C}-26)$, $26.66(\text{т},\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2)$, $22.12(\text{д},\text{C}-16)$, $22.22(\text{д},\text{C}-6)$, $22.62(\text{т},\text{C}-1)$, $21.81(\text{д},\text{C}-8)$, $21.21(\text{т},\text{C}-11)$, $21.61(\text{т},\text{C}-2)$, $26.22(\text{с},\text{C}-11)$, $22.22(\text{д},\text{C}-21)$, $22.22(\text{д},\text{C}-6)$, $22.82(\text{т},\text{C}-22)$, $21.16(\text{т},\text{C}-22)$, $26.26(\text{т},\text{C}-26)$, $26.16(\text{т},\text{C}-16)$, $26.66(\text{т},\text{C}-6)$, $22.66(\text{т},\text{C}-6)$, $22.61(\text{т},\text{C}-16)$, $26.26(\text{к},\text{C}-21)$, $16.26(\text{к},\text{C}-16)$, $12.26(\text{к},\text{C}-18)$, $12.22(\text{к},\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2)(\text{с},\text{C}-12)$, $166.66(\text{с},\text{C}-2)$, $166.66(\text{с},\text{C}-22)$, $166.62(\text{д},\text{C}-26)$, $82.62(\text{с},\text{C}-2)$, $62.66(\text{д},\text{C}-12)$, $62.12(\text{с},\text{C}-12)$, $62.22(\text{к},\text{C}-26)$, $22.22(\text{т},\text{C}-28)$, $22.66(\text{т},\text{C}-26)$, $26.66(\text{т},\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2)$, $22.12(\text{д},\text{C}-16)$, $22.22(\text{д},\text{C}-6)$, $22.62(\text{т},\text{C}-1)$, $21.81(\text{д},\text{C}-8)$, $21.21(\text{т},\text{C}-11)$, $21.61(\text{т},\text{C}-2)$, $26.22(\text{с},\text{C}-11)$, $22.22(\text{д},\text{C}-21)$, $22.22(\text{д},\text{C}-6)$, $22.82(\text{т},\text{C}-22)$, $21.16(\text{т},\text{C}-22)$, $26.26(\text{т},\text{C}-26)$, $26.16(\text{т},\text{C}-16)$, $26.66(\text{т},\text{C}-6)$, $22.66(\text{т},\text{C}-6)$, $22.61(\text{т},\text{C}-16)$, $26.26(\text{к},\text{C}-21)$, $16.26(\text{к},\text{C}-16)$, $12.26(\text{к},\text{C}-18)$, $12.22(\text{к},\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2)(\text{с},\text{C}-12)$.

Исбот шудааст, ки моддаи навсинтезшуда 3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3а,

7а-дигидрокси кислотаи холан чунин сохти молекула дарад:



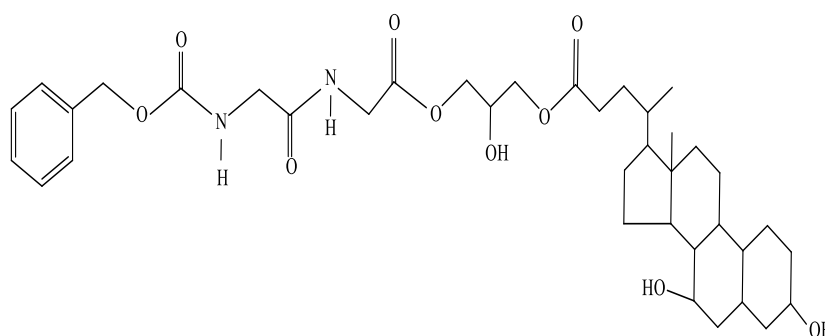
Дар поён параметрҳои спектрҳои ^1H РМП ин моддаи синтезшуда оварда шудаанд: ^1H РМП(CDCl_3): $\delta=1.55(\text{дд},1\text{H}, J=15.5, J=8.5, J=8.5, \text{NH})$, $8.58(\text{д},1\text{H}, J=18.8, \text{H}-25)$, $3.82(\text{м},2\text{H},\text{CH}_2-25)$, $3.32(\text{с},3\text{H},\text{CH}_3-25)$,

3.33(м,2H, CH₂-28), 2.33(дд,1H, $J=12.5$, H-11), 1.15(с,3H,CH₃-13), 1.88(с,3H,CH₃-11),1.55(д,3H, CH₃-21, $J_{21,21}=5.5$). (дд,1H, $J=15.5$, $J=8.5$, $J=8.5$, NH), 8.58(д,1H, $J=18.8$, H-25), 3.82(м,2H,CH₂-25), 3.32(с,3H, CH₃-25),3.33 (м,2H, CH₂-28), 2.33 (дд, 1H, $J=12.5$, H-11),1.15 (с,3H,CH₃-13), 1.88(с, 3H,CH₃-11), 1.55(д, 3H,CH₃-21, $J_{21,21}=5.5$). (дд,1H, $J=15.5$, $J=8.5$, $J=8.5$, NH), 8.58(д,1H, $J=18.8$,H-25), 3.82(м,2H,CH₂-25), 3.32(с,3H, CH₃-25), 3.33(м,2H, CH₂-28), 2.33 (дд,1H, $J=12.5$, H-11), 1.15 (с,3H, CH₃-13), 1.88(с, 3H,CH₃-11),1.55(д, 3H, CH₃-21, $J_{21,21} =5.5$). (дд,1H, $J=15.5$, $J=8.5$, $J=8.5$, NH), 8.58(д,1H, $J=18.8$,H-25), 3.82(м,2H,CH₂-25),3.32(с,3H, CH₃-25),3.33 (м,2H, CH₂-28),2.33 (дд,1H, $J=12.5$,H-11),1.15 (с,3H,CH₃-13),1.88(с, 3H,CH₃-11),1.55(д, 3H,CH₃-21 , $J_{21,21}=5.5$). (дд,1H, $J=15.5$, $J=8.5$, $J=8.5$,NH), 8.58(д,1H, $J=18.8$,H-25), 3.82(м,2H,CH₂-25), 3.32(с,3H, CH₃-25),3.33 (м,2H, CH₂-28), 2.33(дд, 1H, $J=12.5$, H-11), 1.15 (с,3H,CH₃-13), 1.88(с, 3H, CH₃-11), 1.55(д, 3H,CH₃-21, $J_{21,21}=5.5$).

Собитаҳои асосии спектри РМЯ ¹³С муайян гашт: РМЯ ¹³С (CDCl₃): δ = 255.73 (с,C-12), 155.45(с,C-3), 175.34(с,C-24), 177.73 (д,C-25), 15.53(с,C-2), 53.35(т,C-27), 55.55(д,C-14), 55.57(с,C-13), 55.15 (к,C-25), 55.43(т,C-27), 43.53(д,C-17), 45.55(д,C-5), 41.21(т,C-1), 31.55(д,C-1), 37.55 (т,C-11), 37.35(т,C-4), 35.53(с,C-11), 31.21(д,C-21), 35.31(д,C-7), 31.17(т,C-23), 31.11(т,C-22), 32.31(т,C-15), 25.71(т,C-5), 25.55(т,C-7), 25.52 (т,C-15), 25.11 (к,C-17), 21.23(к,C-21), 11.33(к,C-17)(с,C-12), 155.45(с,C-3), 175.34(с,C-24), 177.73 (д,C-25), 15.53(с,C-2), 53.35(т,C-27), 55.55(д, C-14), 55.57(с,C-13), 55.15(к,C-25), 55.43 (т,C-27), 43.53(д,C-17), 45.55(д,C-5), 41.21(т,C-1), 31.55(д,C-1), 37.55(т,C- 11), 37.35(т,C-4), 35.53(с,C-11), 31.21(д,C-21), 35.31(д,C-7), 31.17 (т,C-23), 31.11(т,C-22), 32.31(т,C-15), 25.71(т,C-5), 25.55(т,C-7), 25.52 (т,C-15), 25.11(к,C-17), 21.23(к,C-21), 11.33(к,C-17). (с,C-12), 155.45(с,C-3), 175.34(с,C-24), 177.73(д,C-25), 15.53(с,C-2), 53.35(т,C-27), 55.55(д,C-14), 55.57(с,C-13), 55.15(к,C-25),

55.43(т,C-27), 43.53(д,C-17), 45.55(д,C-5), 41.21(т,C-1), 31.55(д,C-1), 37.55(т,C-11), 37.35(т,C-4), 35.53(с,C-11), 31.21(д,C-21), 35.31(д,C-7), 31.17(т,C-23), 31.11(т,C-22), 32.31(т,C-15), 25.71(т,C-5), 25.55 (т,C-7), 25.52 (т,C-15), 25.11(к,C-17), 21.23(к,C-21), 11.33(к,C-17) (с,C-12), 155.45(с,C-3), 175.34(с,C-24), 177.73 (д,C-25), 15.53(с,C-2), 53.35(т,C-27), 55.55(д,C-14), 55.57(с,C-13), 55.15 (к,C-25), 55.43(т,C-27), 43.53(д,C-17), 45.55 (д,C-5), 41.21(т,C-1), 31.55(д,C-1), 37.55 (т,C-11), 37.35(т,C-4), 35.53(с,C-11), 31.21 (д,C-21), 35.31(д,C-7), 31.17 (т,C-23), 31.11(т,C-22), 32.31(т,C-15), 25.71(т,C-5), 25.55(т,C-7), 25.52 (т,C-15), 25.11 (к,C-17), 21.23(к,C-21), 11.33(к,C-17).

Пайвастаи дигаре, ки аввалин бор ҳосил шуд 3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3α, 7β-дигидрокси кислотаи холян мебошад. Дар поён сохти муайяншудаи молекулаи он тасвир гаштааст.



Таҳлили параметрҳои асосии спектрҳои РМП барои атомҳои ^1H чунин мебошанд: ^1H РМП(CDCl_3): $\delta=1.55(\text{дд}, 1\text{H}, J=17.7, J=8.5, J=8.5, \text{NH})$, $8.78(\text{д}, 1\text{H}, J=18.8, \text{H}-27)$, $3.82(\text{м}, 2\text{H}, \text{CH}_2-27)$, $3.32(\text{с}, 3\text{H}, \text{CH}_3-27)$, $3.33(\text{м}, 2\text{H}, \text{CH}_2-28)$, $2.33(\text{дд}, 1\text{H}, J=12.5, \text{H}-11)$, $1.17(\text{с}, 3\text{H}, \text{CH}_3-13)$, $1.88(\text{с}, 3\text{H}, \text{CH}_3-11)$, $1.77(\text{д}, 3\text{H}, \text{CH}_3-21, J_{21,21}=7.7)$. $(\text{дд}, 1\text{H}, J=17.7, J=8.5, J=8.5, \text{NH})$, $8.78(\text{д}, 1\text{H}, J=18.8, \text{H}-27)$, $3.82(\text{м}, 2\text{H}, \text{CH}_2-27)$, $3.32(\text{с}, 3\text{H}, \text{CH}_3-27)$, $3.33(\text{м}, 2\text{H}, \text{CH}_2-28)$, $2.33(\text{дд}, 1\text{H}, J=12.5, \text{H}-11)$, $1.17(\text{с}, 3\text{H}, \text{CH}_3-13)$, $1.88(\text{с}, 3\text{H}, \text{CH}_3-11)$, $1.77(\text{д}, 3\text{H}, \text{CH}_3-21, J_{21,21}=7.7)$. $(\text{дд}, 1\text{H}, J=17.7, J=8.5, J=8.5, \text{NH})$, $8.78(\text{д}, 1\text{H}, J=18.8, \text{H}-27)$, $3.82(\text{м}, 2\text{H}, \text{CH}_2-27)$, $3.32(\text{с}, 3\text{H}, \text{CH}_3-27)$, $3.33(\text{м}, 2\text{H}, \text{CH}_2-28)$, $2.33(\text{дд}, 1\text{H}, J=12.5, \text{H}-11)$, $1.17(\text{с}, 3\text{H}, \text{CH}_3-13)$, $1.88(\text{с}, 3\text{H}, \text{CH}_3-11)$, $1.77(\text{д}, 3\text{H}, \text{CH}_3-21, J_{21,21}=7.7)$. $(\text{дд}, 1\text{H}, J=17.7, J=8.5, J=8.5, \text{NH})$, $8.78(\text{д}, 1\text{H}, J=18.8, \text{H}-27)$, $3.82(\text{м}, 2\text{H}, \text{CH}_2-27)$, $3.32(\text{с}, 3\text{H}, \text{CH}_3-27)$, $3.33(\text{м}, 2\text{H}, \text{CH}_2-28)$, $2.33(\text{дд}, 1\text{H}, J=12.5, \text{H}-11)$, $1.17(\text{с}, 3\text{H}, \text{CH}_3-13)$, $1.88(\text{с}, 3\text{H}, \text{CH}_3-11)$, $1.77(\text{д}, 3\text{H}, \text{CH}_3-21, J_{21,21}=7.7)$.

1.88(с, 3H, CH₃-11), 1.77(д, 3H, CH₃-21, $J_{21,2I}=7.7$). (дд, 1H, $J=17.7$, $J=8.5$, $J=8.5$, NH), 8.78 (д, 1H, $J=18.8$, H-27), 3.82(м, 2H, CH₂-27), 3.32(с, 3H, CH₃-27), 3.33 (м, 2H, CH₂-28), 2.33 (дд, 1H, $J=12.5$, H-11), 1.17 (с, 3H, CH₃-13), 1.88(с, 3H, CH₃-11), 1.77(д, 3H, CH₃-21, $J_{21,2I}=7.7$). (дд, 1H, $J=17.7$, $J=8.5$, $J=8.5$, NH), 8.78(д, 1H, $J=18.8$, H-27), 3.82(м, 2H, CH₂-27), 3.32(с, 3H, CH₃-27), 3.33 (м, 2H, CH₂-28), 2.33(дд, 1H, $J=12.5$, H-11), 1.17 (с, 3H, CH₃-13), 1.88(с, 3H, CH₃-11), 1.77(д, 3H, CH₃-21, $J_{21,2I}=7.7$).

Таҳлили собитҳои асосии спектрҳои РМЯ ¹³C моддаи синтезшуда:
¹³C РМЯ (CDCl₃): $\delta=255.73$ (с, C-12), 155.45(с, C-3), 175.34(с, C-24), 177. 73 (д, C-25), 15.53(с, C-2), 53.35(т, C-27), 55.55(д, C-14), 55.57(с, C-13), 55.15 (к, C-25), 55.43(т, C-27), 43.53(д, C-17), 45.55(д, C-5), 41.21(т, C-1), 31.55(д, C-1), 37.55 (т, C-11), 37.35(т, C-4), 35.53(с, C-11), 31.21(д, C-21), 35.31(д, C-7), 31.17 (т, C-23), 31.11(т, C-22), 32.31(т, C-15), 25.71(т, C-5), 25.55(т, C-7), 25.52 (т, C-15), 25. 11 (к, C-17), 21.23(к, C-21), 11.33(к, C-17) (с, C-12), 155.45(с, C-3), 175.34(с, C-24), 177.73 (д, C-25), 15.53(с, C-2), 53.35(т, C-27), 55.55(д, C-14), 55.57(с, C-13), 55.15 (к, C-25), 55.43 (т, C-27), 43.53(д, C-17), 45.55(д, C-5), 41.21(т, C-1), 31.55(д, C-1), 37.55(т, C-11), 37.35(т, C-4), 35.53(с, C-11), 31.21(д, C-21), 35.31(д, C-7), 31.17 (т, C-23), 31.11(т, C-22), 32.31(т, C-15), 25.71(т, C-5), 25.55(т, C-7), 25.52 (т, C-15), 25.11 (к, C-17), 21.23(к, C-21), 11.33(к, C-17). (с, C-12), 155.45(с, C-3), 175.34(с, C-24), 177.73(д, C-25), 15.53(с, C-2), 53.35(т, C-27), 55.55(д, C-14), 55.57(с, C-13), 55.15(к, C-25), 55.43(т, C-27), 43.53(д, C-17), 45.55(д, C-5), 41.21(т, C-1), 31.55(д, C-1), 37.55(т, C-11), 37.35(т, C-4), 35.53(с, C-11), 31.21(д, C-21), 35.31(д, C-7), 31.17(т, C-23), 31.11(т, C-22), 32.31(т, C-15), 25.71(т, C-5), 25.55(т, C-7), 25.52(т, C-15), 25.11(к, C-17), 21.23(к, C-21), 11.33(к, C-17)(с, C-12), 155.45(с, C-3), 175.34(с, C-24), 177.73 (д, C-25), 15.53(с, C-2), 53.35(т, C-27), 55.55(д, C-14), 55.57(с, C-13), 55.15(к, C-25), 55.43(т, C-27), 43.53(д, C-17), 45.55(д, C-5), 41.21(т, C-1), 31.55(д, C-1), 37.55 (т, C-11), 37.35(т, C-4), 35.53(с, C-11), 31.21(д, C-21), 35.31(д, C-7), 31.17 (т, C-23), 31.11(т, C-22), 32.31(т, C-15), 25.71 (т, C-5), 25.55(т, C-7), 25.52 (т, C-15), 25. 11 (к, C-17), 21.23(к, C-21), 11.33(к, C-17).

**Дар катори пайвастаҳои аввалин бор ҳосилшуда ин моддаи сохти
молекулаш тасвир шуда 3-Z-Val-Val-O-пропан-2-ол-3а, 7а-дигидрокси
кислотаи холан низ мебошад:**

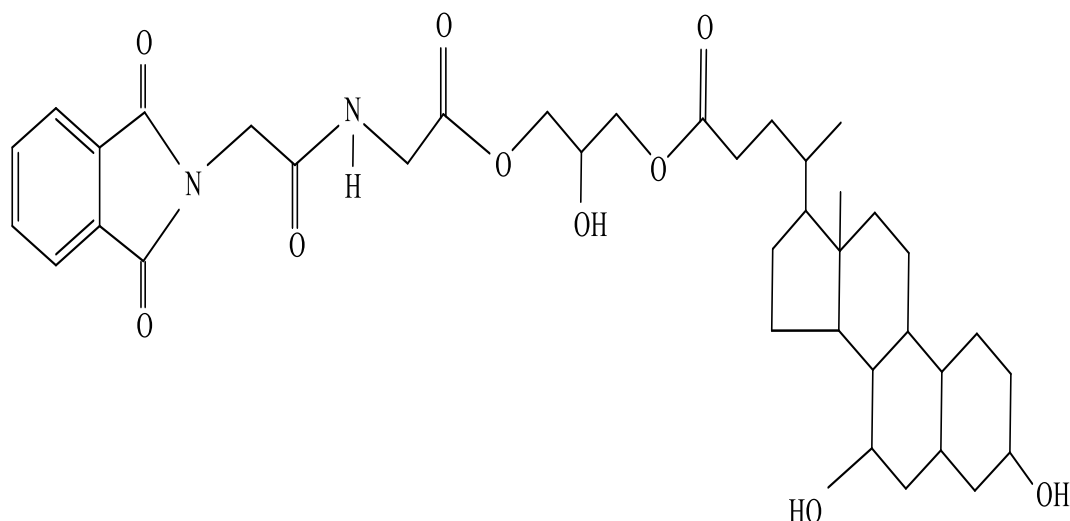
Таҳлили собитаҳои спектрҳои РМП ^1H моддаи тасвиршуда:

^1H РМП (CDCl_3): $\delta = 8.22$ (ддд, 2H, $J=23.2$, $J=7.7$, $J=7.3$, NH), 7.77(д,2H, $J=22.3$,H-27), 3.77(с,3H,CH₃-27), 3.77(м,2H, H-22), 3.73(м,2H,H-22), 3.32(м,2H,CH₂-27),3.27(дд,2H, $J=23.2$,H-22),2.88(с,3H,CH₃-28),2. 77(с, 3 H, CH₃-28), 2.78 (д,3H, $J_{22,22}=7.8$,CH₃-22). $\delta = 8.22$ (ддд, 2H, $J=23.2$, $J=7.7$, $J=7.3$, NH), 7.77(д,2H, $J=22.3$,H-27),3.77(с,3H,CH₃-27),3.77(м,2H, H-22), 3.73(м,2H,H-22), 3.32(м,2H,CH₂-27),3.27(дд,2H, $J=23.2$,H- 2),2.88(с,3H,CH₃-28),2. 77(с, 3 H, CH₃-28),2.78(д,3H, $J_{22,22}=7.8$,CH₃-22). $\delta = 8.22$ (ддд, 2H, $J=23.2$, $J=7.7$, $J=7.3$, NH), 7.77(д,2H, $J=22.3$,H-27),3.77(с,3H,CH₃-27),3.77(м,2H, H-22), 3.73(м,2H,H-22), 3.32(м,2H,CH₂-27),3.27(дд,2H, $J=23.2$,H-22),2.88(с,3H,CH₃-28),2. 77(с, 3 H, CH₃-28),2.78(д,3H, $J_{22,22}=7.8$,CH₃-22). $\delta = 8.22$ (ддд, 2H, $J=23.2$, $J=7.7$, $J=7.3$, NH), 7.77(д,2H, $J=22.3$,H-27),3.77(с,3H,CH₃-27),3.77(м,2H, H-22), 3.73(м,2H,H-22), 3.32(м,2H,CH₂-27),3.27(дд,2H, $J=23.2$,H-22),2.88(с,3H,CH₃-28),2. 77(с, 3 H, CH₃-28),2.78(д,3H, $J_{22,22}=7.8$,CH₃-22). $\delta = 8.22$ (ддд, 2H, $J=23.2$, $J=7.7$, $J=7.3$, NH), 7.77(д,2H, $J=22.3$,H-27),3.77(с,3H,CH₃-27),3.77(м,2H, H-22), 3.73(м,2H,H-22), 3.32(м,2H,CH₂-27),3.27(дд,2H, $J=23.2$,H-22),2.88(с,3H,CH₃-28),2. 77(с, 3 H, CH₃-28),2.78(д,3H, $J_{22,22}=7.8$,CH₃-22). $\delta = 8.22$ (ддд, 2H, $J=23.2$, $J=7.7$, $J=7.3$, NH), 7.77(д,2H, $J=22.3$,H-27), 3.77(с,3H,CH₃-27), 3.77(м,2H, H-22), 3.73 (м, 2H, H-22), 3.32(м,2H,CH₂-27), 3.27(дд,2H, $J=23.2$, H-22), 2.88(с,3H,CH₃-28),2. 77(с, 3 H, CH₃-28), 2.78(д, 3H, $J_{22,22}=7.8$,CH₃-22).

Дар давоми таҳлил спектрҳои РМП ^{13}C моддаи синтезшуда. ^{13}C РМЯ (CDCl_3): (с,C-22), 277.87(с,C-3),277.28(с,C-23),288.87(д,C-28), 77.72 (с, C-2), 88.23(д,C-23), 82. 82(т,C-22), 82.28(с,C-23), 82.83(к,C-28), 83.78 (д,C-27),82.23(т,C-27), 32.28 (д,C-8),38.33(т,C-2),38.78(д,C-2),38. 28(т,C-22), 88. 38 (т,C-3),38.38(с,C-22), 38.23(д,C-22),32.82(д,C-2),33. 33(т, C-23), 33.

73(т,С-22),38.28(т,С-28),28.78(т,С-27),28.32(т, С-8),23. 32(т, С-7), 28. 83(т,С-28),23. 82 (к, С-27),28.22(к,С-22),22.22(к,С-27). (с,С-22),277.87(с,С-3), 27 7.28(с,С-23), 288. 87 (д,С-28), 77.72 (с,С-2), 88.23(д,С-23),82.82(т,С-22),82.28(с,С-23), 82. 83 (к,С-28), 83.78 (д,С-27),82.23(т,С-27), 32.28(д,С-8), 38.33(т,С-2),38.78 (д,С-2),38. 28(т,С-22), 88. 38(т,С-3),38.38(с,С-22), 38.23(д,С-22),32.82(д,С-2),33. 33 (т, С-23),33.73(т,С-22),38.28(т,С-28), 28.78(т,С-27), 28.32(т, С-8),23. 32(т, С-7), 28.83 (т,С-28),23. 82 (к, С-27), 28.22(к,С-22),22.22(к,С-27). (с,С-22),277.87(с,С-3), 277.28(с,С-23),288. 87(д,С-28), 77.72 (с,С-2), 88.23(д,С-23),82.82(т,С-22), 82.28 (с,С-23),82. 83(к,С-28), 83.78 (д,С-27),82.23(т,С-27), 32.28(д,С-8),38. 33(т, С-2),38.78(д,С-2),38. 28(т,С-22), 88. 38(т,С-3),38.38(с,С-22),38.23 (д,С-22), 32.82(д,С-2),33. 33(т, С-23),33.73(т,С-22),38.28(т,С-28),28.78(т,С-27), 28. 32(т, С-8),23. 32(т, С-7),28.83(т,С-28),23. 82 (к, С-27),28.22(к,С-22), 22. 22 (к,С-27). (с,С-22),277.87(с,С-3),277.28(с,С-23), 288.87(д,С-28), 77.72 (с,С-2), 88.23 (д, С-23), 82.82(т,С-22),82.28(с,С-23),82.83(к,С-28), 83.78 (д,С-27), 82. 23(т,С-27), 32. 28(д,С-8), 38.33(т, С-2),38.78 (д,С-2),38. 28(т,С-22), 88. 38 (т,С-3), 38.38(с,С-22),38.23(д,С-22),32.82(д,С-2),33. 33(т, С-23),33.73(т,С-22), 38. 28(т, С-28), 28.78(т,С-27),28.32(т, С-8),23. 32(т, С-7),28.83(т,С-28),23. 82 (к, С-27), 28.22 (к,С-22),22.22(к,С-27).

**Сохти малекулаи 3-Phth-Gly-Gly-О-пропан-2-ол-3а, 7а-дигидрокси
кислотаи холан чунин аст:**

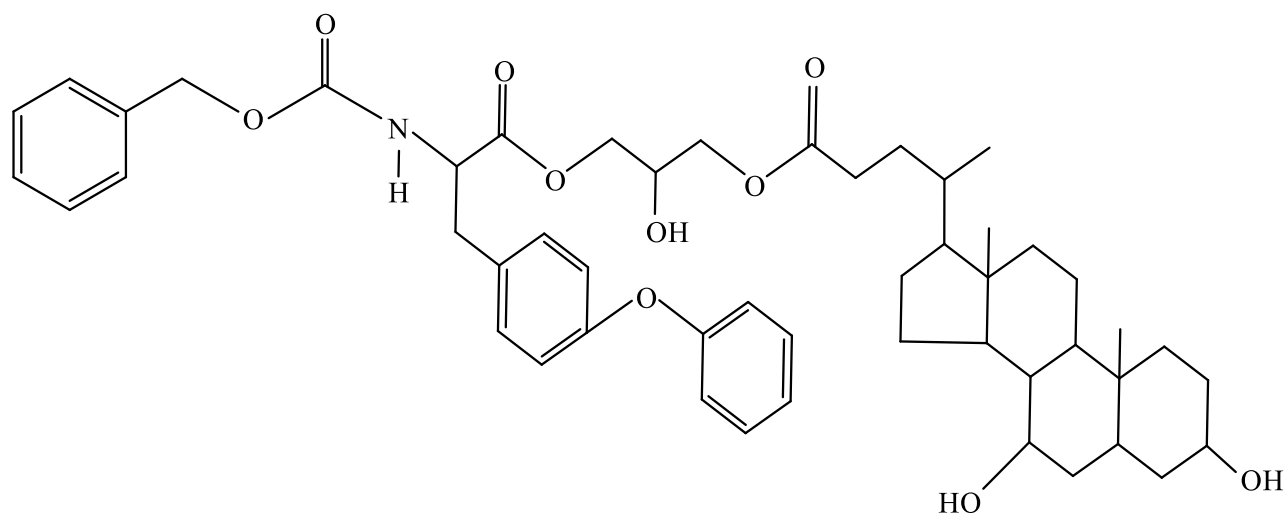


Бо усули спектри РМЯ ^1H омӯхта шудааст. ^1H РМЯ (CDCl_3): $\delta=3.66(\text{с}, 3\text{H}, \text{CH}_3-22), 2.88(\text{дд}, 2\text{H}, J=J=8.1, \text{CH}_2-28), 2.88(\text{д}, 1\text{H}, ^2J=J_{11a,8}=13.2, \text{H}-11a(\beta)), 2.88(\text{с}, 2\text{H}, \text{CH}_2-28), 2.21(\text{м}, 2\text{H}, \text{CH}_2-28), 2.22(\text{м}, 1\text{H}, \text{H}-23), 2.21(\text{м}, 1\text{H}, \text{H}-22), 2.21(\text{с}, 8\text{H}, \text{CH}_3-31, \text{CH}_3-31), 2.12-1.22(\text{м}: 2\text{H}, [1.22]-\text{H}-12, [1.82]-\text{H}-11a(\alpha)), 1.82-1.82(\text{м}: 8\text{H}, [1.83]-\text{H}-13, [1.82]-\text{H}-8, [1.88]-\text{H}-8, [1.88]-\text{H}-21, [1.83]-\text{H}-8), 1.32-1.82(\text{м}: 2\text{H}, [1.88]-\text{H}-18, [1.82]-\text{H}-8), 1.22-1.81(\text{м}: 3\text{H}, [1.81]-\text{H}-2, [1.82]-\text{H}-1, [1.22]-\text{H}-2), 1.82-1.21(\text{м}: 11\text{H}, [1.22]-\text{H}-32, [1.28]-\text{H}-2, [1.21]-\text{H}-18, [1.31]-\text{H}-18', [1.32]-\text{H}-18, [1.22]-\text{H}-21, [1.12]-\text{H}-8, [1.18]-\text{H}-8', \text{H}-2, \text{H}-3'), 1.11(\text{с}, 3\text{H}, \text{CH}_3-21), 1.88(\text{м}, 1\text{H}, \text{H}-8'), 1.88(\text{с}, 3\text{H}, \text{CH}_3-18), 1.81(\text{д}, 3\text{H}, J_{22,21}=8.8, \text{CH}_3-21), ғайр аз ин собитаҳои асосии ^{13}C бо усули РМП таҳқиқ гардидааст.$

^{13}C РМП(CDCl_3): $\delta=$ (с, C-12), 162.63(с, C-23), 73.03(с, C-3), 63.66(т, C-27), 67.77(т, C-27), 67.77(д, C-16), 67.23(с, C-13), 63.36(к, C-26), 66.63(т, C-26), 26.27(д, C-17), 27.26(к, C-27, C-31), 23.62(д, C-7), 37.33(т, C-11), 37.67(д, C-6), 37.17(т, C-2), 36.66(с, C-11), 37.26(д, C-21), 36.33(д, C-7), 32.33(т, C-1), 27.16(т, C-23), 31.26, 30.33, 27.36(т, C-16), 27.27(т, C-6), 30.76(т, C-7), 32.13(т, C-16), 21.72(к, C-17), 17.26(к, C-22), 12.62(к, C-17).

3-метил эфири О-Vzl-тирозилпропан-2-ол-3а, 7β-дигидрокси-5β-кислотаи холан аввалин бор ҳосилшуда сохтори молекулааш таҳқиқ гаштааст.

Дар поён сохти пайваста оварда шудааст.

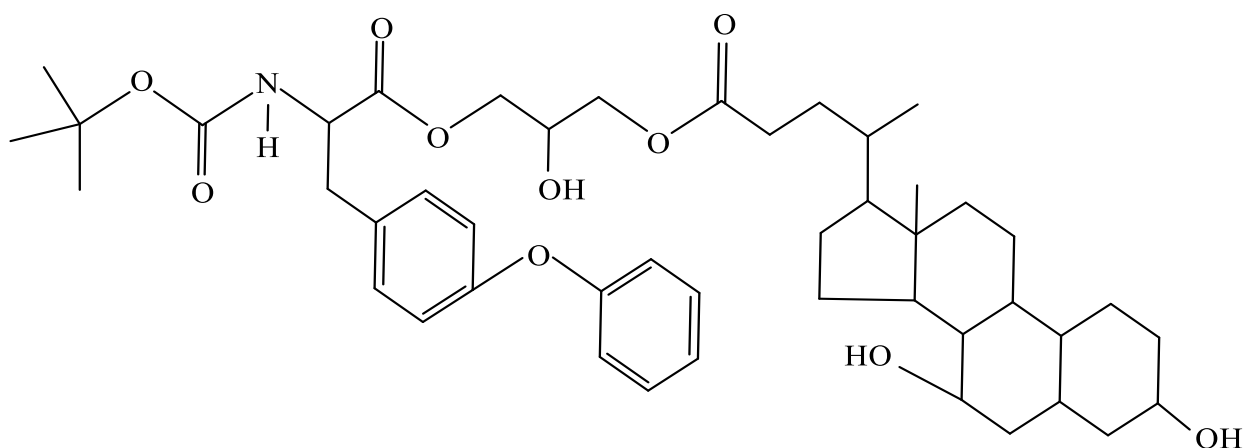


Пеш аз ҳама параметрҳои ^1H РМЯ-и ин модда таъин гаштааст. ^1H РМП (DMSO- d_6): $\delta = 4.77$ (ш.с., OH-25), 4.71 (ш.с., OH-5), 4.57 (с, 5H, CH₅-27), 5.75 (м, 5H, CH₂-25), 5.55 (с, NH), 2.00 (дд, 5H, $J=5.7$, CH₂-27), 5.47 (дд, 1H, $J=15.2$, H-11 α (β)), 2.22 (с, 5H, CH₂-27), 2.57 (м, 1H, H-24), 5.25 (м, 1H, H-27'), 1.77-1.44 (м: 7H, [1.22]–H-17, [1.74]–H-12 α (α)), 1.77–1.25 (м: 2H, [1.75]–H-17, [1.77]–H-5), 1.77-1.77 (м: 5H, [1.57]–H-7, [1.77]–H-21, [1.77]–H-7), 1.77-1.57 (м: 4H, [1.57]–H-75, [1.77]–H-7, [1.77]–CH₂-27), 1.77-1.45 (м: 5H, [1.40]–H-4, [1.57]–H-1, [1.57]–H-7), 1.55-1.50 (м: 15H, [1.24]–H-21', [1.27]–H-2', [1.72]–H-15, [1.50]–H-17', [1.57]–H-4, [1.27]–H-17', [1.25]–H-21, [1.21]–H-7', [1.21]–H-2', [1.15]–H-4'), 1.21 (с, 5H, CH₃-17), 1.05 (м, 1H, H-7'), 0.77 (с, 5H, CH₅-17), 0.70 (д, 5H, $J_{2,21}=7.7$, CH₅-22).

Баъдан чунин таҳлилро барои атомҳои ^{13}C гузаронидем.

^{13}C РМЯ (DMSO- d_6): $\delta = 243.88$ (с, C-13), 188.84 (с, C-23), 81.32 (с, C-4), 83.55 (т, C-24), 81.32 (т, C-28), 58.92 (д, C-15), 58.88 (с, C-15), 58.84 (т, C-28), 51.55 (к, C-28), 55.15 (д, C-18), 44.85 (д, C-8), 38.98 (т, C-12), 38.98 (д, C-8), 38.81 (т, C-4), 38.38 (с, C-11), 38.98 (д, C-21), 33.92 (д, C-8), 32.00 (т, C-2), 32.82 (т, C-22), 31.25 (т, C-21), 28.88 (т, C-2), 28.08 (т, C-18), 25.44 (т, C-8), 24.52 (т, C-8), 25.88 (т, C-14), 23.91 (к, C-12), 18.58 (к, C-22), 12.29 (к, C-19).

Сохти молекулаи 3-третбутилокси-О-бензилтирозилпропан-2-ол-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -кислотаи холан чунин аст:

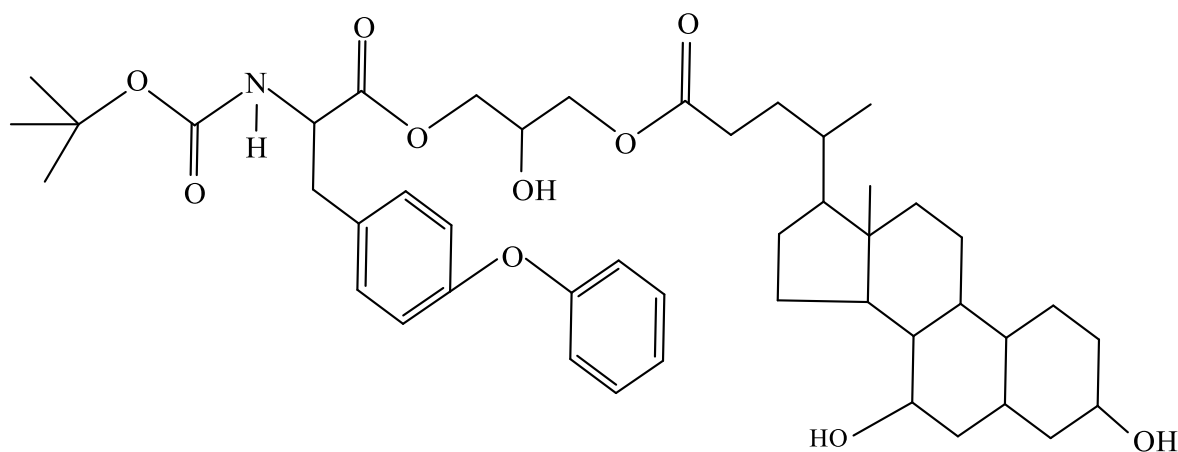


Тахлили спектрии ^1H РМЯ моддаи таҳқиқшаванда гузаронида шуд. ^1H РМП (CDCl_3): $\delta = 3.33$ (дд, 2H, $J=5.3$, CH_{2-31}), 3.12 (с, 3H, CH_3-23), 5.13 (ш. с., OH), 3.16 (м, 2H, CH_2-28), 2.65 (д, 1H, $J=15.1$, H-27), 2.66 (д, 1H, $J=15.1$, H-27), 2.66 (дд, 1H, $J=13.1$, H-12a(β)), 2.66 (м, 1H, H-25), 2.33 (м, 1H, H-22'), 2.12-1.15 (м: 3H, [1.67]–H-17, [1.88]–H-12a(α)), 1.85-1.77 (м: 2H, [1.68]–H-17, [1.86]–H-6), 1.33-1.51 (м: 7H, [1.85]–H-22, [1.76]–H-8, [1.78]–H-6, [1.73]– CH_2-25 , [1.61]–H-16, [1.55]–H-8), 1.33 (дд, 1H, $J=15.6$, H-5), 1.66-1.88 (м: 12H, [1.55]–H-8, [1.38]–H-1, [1.51]–H-1', [1.55]–H-2, [1.22]–H-21', [1.22]–H-15, [1.38]–H-17', [1.28]–H-16', [1.36]–H-3', [1.23]–H-22, [1.32]–H-3', [1.25]–H-5'), 1.21 (с, 3H, CH_3-65), 1.88 (м, 1H, H-8'), 1.65 (с, 3H, CH_3-17), 1.55 (д, 3H, $J_{22,21}=6.3$, CH_3-26).

Тахлилро барои ^{13}C давом додем.

^{13}C РМЯ (CDCl_3): $\delta = 266.18$ (с, C-13), 165.66 (с, C-23), 71.63 (с, C-2), 61.81 (т, C-28), 61.73 (т, C-27), 66.67 (д, C-16), 63.51 (с, C-13), 61.31 (к, C-25), 56.58 (т, C-26), 56.61 (д, C-18), 53.33 (д, C-8), 32.23 (т, C-11), 33.31 (д, C-6), 35.81 (т, C-3), 36.63 (с, C-12), 36.53 (д, C-21), 32.33 (д, C-8), 32.16 (т, C-2), 32.17 (т, C-25), 33.62 (т, C-26), 32.33 (т, C-21), 32.11 (т, C-2), 26.31 (т, C-16), 26.38 (т, C-6), 26.81 (т, C-6), 26.16 (т, C-16), 21.81 (к, C-13), 18.35 (к, C-23), 11.65 (к, C-17).

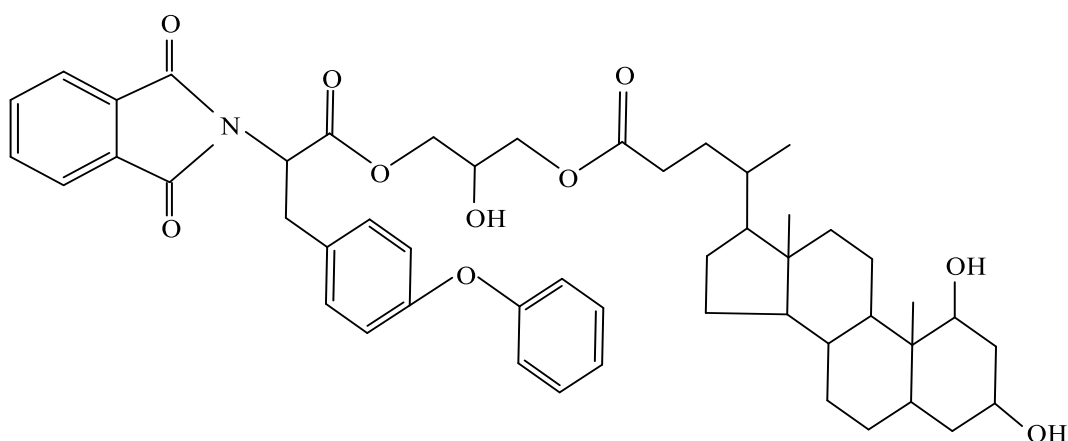
Сохти малекулаи 3- эфири этилии-O- бензилтирозилпропан- 2- ол-3 α , 7 β -дигидрокси-5 β -кислотаи холани синтезшуда муайян гашт. Дар поён он тасвир шудааст:



Аз спектрҳои ^1H РМП истифода намуда собатаҳои дар моддаи синтезшуда таъин намудем. ^1H РМП (CDCl_3): $\delta = 8.14$ (ддд, 1H, $J=13.4$, $J=4.4$, $J=4.4$, NH), 4.44 (д, 1H, $J=13.4$, H-23), 3.44 (с, 3H, CH_3 -23), 3.33 (м, 2H, CH_2 -28), 2.44 (дд, 1H, $J=13.4$, H-12), 2.33 (с, 4H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1.18 (с, 3H, CH_3 -18), 1.88 (с, 3H, CH_3 -18), 1.44 (д, 3H, $J_{22,21}=4.4$, CH_3 -22). 8.14 (ддд, 1H, $J=13.4$, $J=4.4$, $J=4.4$, NH), 4.44 (д, 1H, $J=13.4$, H-23), 3.44 (с, 3H, CH_3 -23), 3.33 (м, 2H, CH_2 -28), 2.44 (дд, 1H, $J=13.4$, H-12), 2.33 (с, 4H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 1.18 (с, 3H, CH_3 -18), 1.88 (с, 3H, CH_3 -18), 1.44 (д, 3H, $J_{22,21}=4.4$, CH_3 -22). Баъдан ин корро барои атоми ^{13}C давом додем.

^{13}C РМП (CDCl_3): $\delta = 273.28$ (с, C-12), 177.83 (с, C-3), 181.34 (с, C-23), 177.83 (д, C-27), 99.17 (с, C-2), 77.91 (д, C-17), 77.13 (т, C-28), 78.17 (с, C-13), 71.77 (к, C-27), 41.71 (т, C-28), 48.11 (д, C-18), 47.97 (к, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 44.84 (д, C-7), 38.97 (т, C-1), 38.89 (д, C-8), 38.43 (т, C-12), 44.83 (т, C-4), 44.71 (с, C-11), 33.19 (д, C-21), 33.88 (д, C-8), 32.93 (т, C-24), 31.23 (т, C-23), 27.33 (т, C-17), 27.21 (т, C-28), 27.71 (т, C-8), 27.93 (т, C-8), 24.97 (т, C-18), 23.37 (к, C-18), 18.33 (к, C-22), 12.41 (к, C-21).

Структураи исботшудаи О-бензил-L-тирозин-3 α ,12 α -дигидрокси-5 β -кислотаи холан чуни наст:

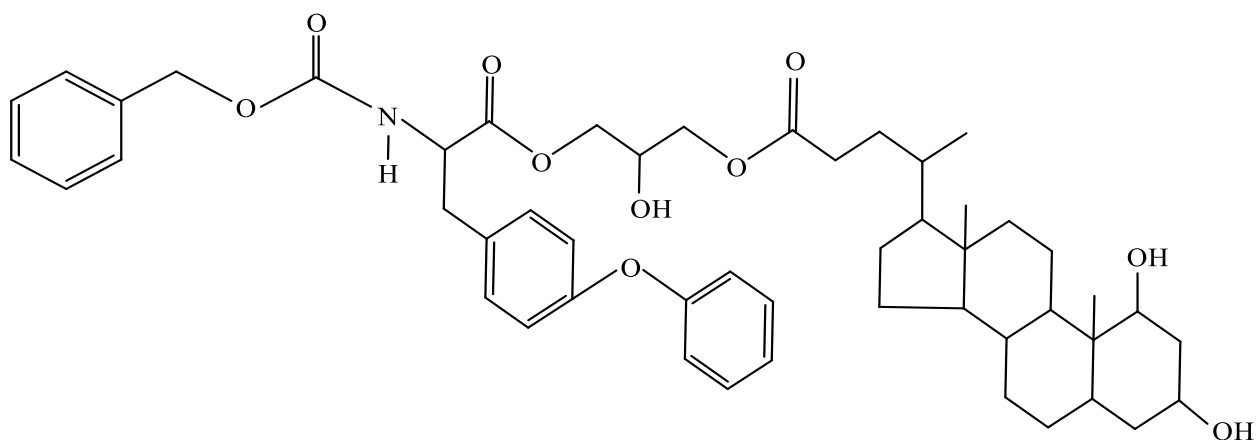


Таҳлили собатаҳои спектри РМП моддаи тасвиршуда дар поён зикр шудааст. ^1H РМП (CDCl_3): $\delta = 5.77$ (ддд, 1H, $J=11.5$, $J=7.7$, $J=7.3$, NH), 7.11 (д, 1H, $J=13.7$, H-17), 3.73 (с, 3H, CH_3 -17), 3.33 (м, 1H, CH_1 -17),

1.37 (дд, 1H, $J=13.7$, H-11), 1.33 (с, 7H, $N(CH_3)_1$), 1.75 (с, 3H, CH_3 -17), 0.57 (с, 3H, CH_3 -17), 0.77 (д, 3H, $J_{10,11}=7.3$, CH_3 -11), 7.3 (ддд, 1H, $J=11.5$, $J=7.7$, $J=7.3$, NH), 7.11 (д, 1H, $J=13.7$, H-17), 3.33 (с, 3H, CH_3 -17), 3.33 (м, 1H, CH_1 -17), 1.77 (дд, 1H, $J=13.7$, H-11), 1.33 (с, 7H, $N(CH_3)_1$), 1.57 (с, 3H, CH_3 -17), 0.57 (с, 3H, CH_3 -17), 0.77 (д, 3H, $J_{10,11}=7.4$, CH_3 -11).

^{13}C РМП ($CDCl_3$): δ = 144.13 (с, C-13), 199.99 (с, C-1), 177.33 (с, C-11), 177.97 (д, C-15), 44.14 (с, C-1), 54.45 (д, C-14), 74.11 (т, C-15), 55.05 (с, C-11), 55.15 (к, C-15), 55.75 (т, C-15), 45.14 (д, C-19), 44.77 (к, $N(CH_3)_1$), 77.97 (д, C-5), 37.97 (т, C-1), 37.79 (д, C-9), 37.79 (т, C-11), 37.77 (т, C-3), 33.33 (с, C-13), 55.15 (д, C-11), 39.77 (д, C-9), 19.91 (т, C-13), 31.11 (т, C-11), 55.35 (т, C-14), 47.14 (т, C-19), 14.74 (т, C-7), 44.94 (т, C-7), 14.94 (т, C-14), 13.33 (к, C-19), 17.17 (к, C-11), 77.47 (к, C-19).

Соҳти исботшудаи молекулаи моддаи аввалин бор синтезшуда 3-метил эфири-O-Bzl-тирозилпропан-2-ол-3а,12а-дигидрокси-5β-кислотаи холан чуни аст:



Таҳлили собитаҳои спектри РМП барои атоми 1H дар пайвасти тасвиршуда дар поён оварда шудааст.

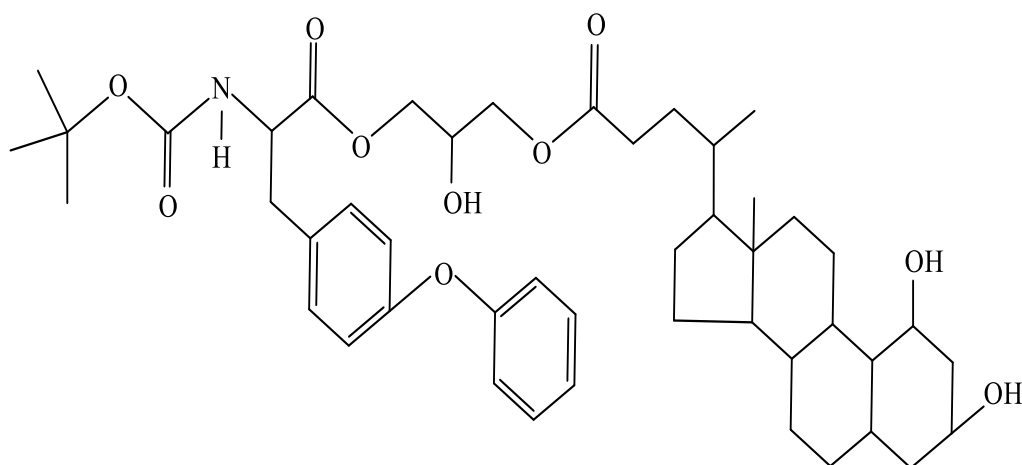
1H РМП ($CDCl_3$): δ = 7.72 (ддд, 1H, $J=12.2$, $J=6.2$, $J=6.6$, NH), 6.64 (д, 1H, $J=16.6$, H-26), 2.66 (с, 2H, CH_2 -22), 2.66 (м, 2H, CH_2 -26), 2.66 (м, 4H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.66 (дд, 1H, $J=12.66$, H-11), 1.77 (с, 2H, CH_2 -16), 0.77 (с, 2H, CH_2 -17), 1.72 (с, 6H, $N(CH_2CH_2)_2$), 0.66 (д, 2H, $J_{21,20}=6.4$, CH_2 -22), 6.26 (ддд, 1H, $J=12.2$, $J=6.2$, $J=6.6$, NH), 6.64 (д, 1H, $J=16.6$, H-26), 2.66 (с, 2H, CH_2 -22), 2.66 (м, 2H, CH_2 -26), 2.62 (м, 4H, $N(CH_2CH_2)_2$), 2.56 (дд, 1H,

$J=12.66$, H-11), 1.77 (с, 2H, CH₂-16), 0.77 (с, 2H, CH₂-17), 1.62 (с, 6H, N(CH₂CH₂)₂), 0.61 (д, 2H, $J_{21,20}=6.4$, CH₂-22).

¹²C РМП (CDCl₂): δ = 222.22 (с, C-12), 155.75 (с, C-2), 155.25 (с, C-22), 155.75 (д, C-25), 75.15 (с, C-2), 55.72 (д, C-12), 52.12 (с, C-12), 22.22 (т, C-27), 52.12 (к, C-25), 22.12 (т, C-27), 25.72 (т, N(CH₂CH₂)₂), 22.12 (д, C-17), 22.22 (д, C-5), 27.22 (т, C-1), 27.22 (д, C-7), 25.52 (т, C-11), 25.75 (т, C-2), 25.57 (с, C-11), 25.25 (д, C-21), 22.27 (д, C-7), 22.72 (т, C-22), 22.51 (т, C-22), 25.22 (т, C-15), 22.52 (т, C-5), 22.22 (т, C-7), 22.22 (т, C-15), 21.52 (к, C-21), 17.55 (к, C-17), 11.55 (к, N(CH₂CH₂)₂), 11.55 (к, C-17).

¹³C РМП (CDCl₂): δ = 222.22 (с, C-12), 155.75 (с, C-2), 155.25 (с, C-22), 155.75 (д, C-25), 75.15 (с, C-2), 55.72 (д, C-12), 52.12 (с, C-12), 22.22 (т, C-27), 52.12 (к, C-25), 22.12 (т, C-27), 25.72 (т, N(CH₂CH₂)₂), 22.12 (д, C-17), 22.22 (д, C-5), 27.22 (т, C-1), 27.22 (д, C-7), 25.52 (т, C-11), 25.75 (т, C-2), 25.57 (с, C-11), 25.25 (д, C-21), 22.27 (д, C-7), 22.72 (т, C-22), 22.51 (т, C-22), 25.22 (т, C-15), 22.52 (т, C-5), 22.22 (т, C-7), 22.22 (т, C-15), 21.52 (к, C-21), 17.55 (к, C-17), 11.55 (к, N(CH₂CH₂)₂), 11.55 (к, C-17).

**3-третбутилокси-О-бензилтирозилпропан-2-ол-3 α ,12 α –
дигидрокси-5 β -кислотаи холан**

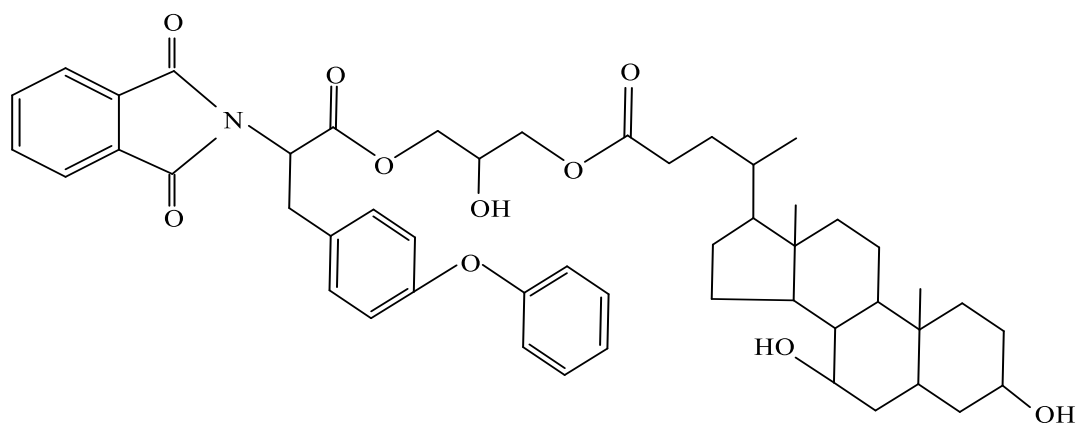


¹H РМП (CDCl₃): δ = 7.66 (ддд, 1H, $J=12.2$, $J=6.2$, $J=6.2$, NH), 6.22 (д, 1H, $J=12.2$, H-26), 3.33 (с, 3H, CH₃-26), 3.33 (м, 2H, CH₂-26), 0.66 (с, 3H, CH₃-16), 0.66-0.66 (м, 7H: CH₃-17, N(CH₂CH₂)₂), 0.66 (д, 3H, $J_{22,21}=6.6$, CH₃-22). 66 (ддд, 1H, $J=12.2$, $J=6.2$, $J=6.2$, NH), 6.22 (д, 1H, $J=12.2$, H-26), 3.33 (с, 3H, CH₃-26), 3.33 (м, 2H, CH₂-26), 0.66 (с, 3H, CH₃-16), 0.66-0.66 (м, 7H:

CH₃-17, N(CH₂CH₃)₂), 0.66 (д, 3H, $J_{22,21}=6.6$, CH₃-22), 66 (ддд, 1H, $J=12.2$, $J=6.2$, $J=6.2$, NH), 6.22 (д, 1H, $J=12.2$, H-26), 3.33 (с, 3H, CH₃-26), 3.33 (м, 2H, CH₂-26), 0.66 (с, 3H, CH₃-16), 0.66-0.66 (м, 7H: CH₃-17, N(CH₂CH₃)₂), 0.66 (д, 3H, $J_{22,21}=6.6$, CH₃-22).

¹³C РМП (CDCl₃): δ = 266.17 (с, C-12), 166.56 (с, C-2), 155.66 (с, C-22), 165.72 (д, C-26), 92.72 (с, C-2), 52.76 (д, C-12), 52.02 (с, C-12), 52.22 (к, C-25), 22.22 (т, C-29), 55.75 (т, C-27), 25.57 (т, N(CH₂CH₂)₂), 22.02 (д, C-17), 22.22 (д, C-5), 22.72 (т, C-1), 20.91 (д, C-9), 21.20 (т, C-11), 20.71 (т, C-2), 25.22 (с, C-10), 22.22 (д, C-20), 22.22 (д, C-7), 22.92 (т, C-22), 20.17 (т, C-22), 26.26 (т, C-27), 26.17 (т, C-16), 25.65 (т, C-6), 22.66 (т, C-7), 22.61 (т, C-16), 26.26 (к, C-21), 16.26 (к, C-17), 12.26 (к, C-19), 12.22 (к, N(CH₂CH₂)₂).

Ин пайваста 3-Phth-O-бензилтирозилпропан- 2-ол-3 α ,12 α -дигидрокси-5 β -кислотаи холан аз қатори моддаҳои навсинтезшуда мебошад. Тасвири сохти молекулааш чунин аст.



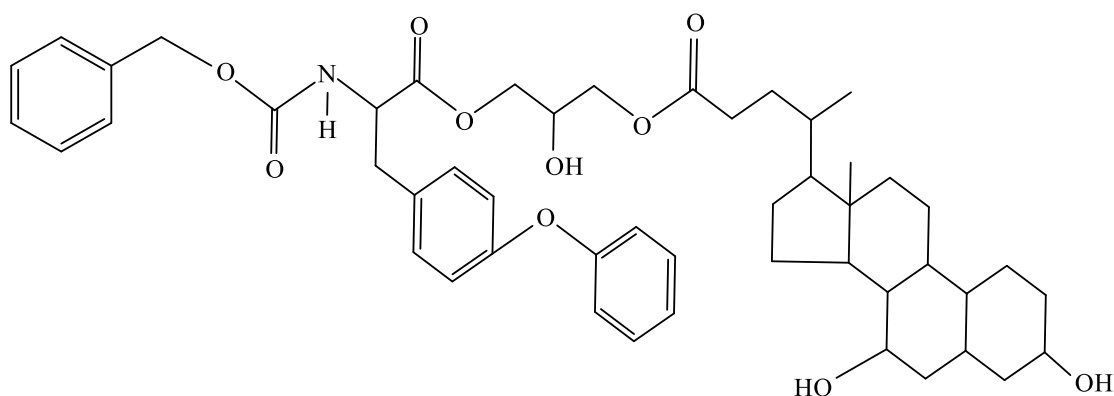
Дар поён таҳлили собитаҳое, ки аз спектри мувофиқи ¹H РМП таъин шудааст оварда шудаанд.

¹H РМП (CDCl₃): δ = 7.55 (дд, 1H, $J=15.5$, $J=7.4$, $J=7.4$, NH), 7.57 (д, 1H, $J=17.7$, H-25), 2.72 (м, 2H, CH₂-25), 2.22 (с, 2H, CH₂-25), 2.22 (м, 2H, CH₂-27), 2.22 (дд, 1H, $J=12.4$, H-11), 0.95 (с, 2H, CH₂-12), 0.88 (с, 2H, CH₂-19), 0.55 (д, 2H, CH₂-21, $J_{21,20}=5.5$), 2.55 (дд, 1H, $J=15.5$, $J=7.4$, $J=7.4$, NH), 7.57 (д, 1H, $J=17.7$, H-25), 2.72 (м, 2H, CH₂-25), 2.22 (с, 2H, CH₂-25), 2.22 (м, 2H, CH₂-27), 2.22 (дд, 1H, $J=12.4$, H-11), 0.95 (с, 2H, CH₂-12), 0.88 (с, 2H, CH₂-19), 0.55 (д, 2H, CH₂-21, $J_{21,20}=5.5$), 2.55 (дд, 1H, $J=15.5$, $J=7.4$,

$J=7.4$, NH), 7.57 (д, 1H, $J=17.7$, H-25), 2.72(м, 2H, CH₂-25), 2.22 (с, 2H, CH₂-25), 2.22 (м, 2H, CH₂-27), 2.22 (дд, 1H, $J=12.4$, H-11), 0.95 (с, 2H, CH₂-12), 0.88 (с, 2H, CH₂-19), 0.55 (д, 2H, CH₂-21, $J_{21,20}=5.5$).

Давоми таҳқиқ аз таҳлили спектрҳои ¹³C пайваста иборат аст. ¹³C РМЯ (CDCl₃): δ = 288.63 (с, C-22), 288.48 (с, C-3), 264.34 (с, C-24), 266.63 (д, C-28), 88.83 (с, C-2), 83.34 (т, C-26), 48.88 (д, C-24), 48.86 (с, C-23), 88.28 (к, C-24), 48.43 (т, C-26), 43.83 (д, C-26), 48.88 (д, C-4), 48.28 (т, C-2), 38.88 (д, C-8), 36.88 (т, C-22), 36.38 (т, C-4), 34.43 (с, C-22), 32.22 (д, C-20), 38.30 (д, C-6), 32.26 (т, C-23), 32.22 (т, C-22), 32.38 (т, C-24), 24.60 (т, C-8), 28.84 (т, C-6), 28.82 (т, C-28), 28.20 (к, C-26), 20.23 (к, C-20), 22.33 (к, C-26).

Пайвастагии-О-бензил-L-тирозин-3 α , 7 α -дигидрокси-5 β -кислотаи холан ҳам аз қатори пайвастаҳои синтезшуда мебошад. Сохти малекулаи муайяншудаи он чунин мебошад:

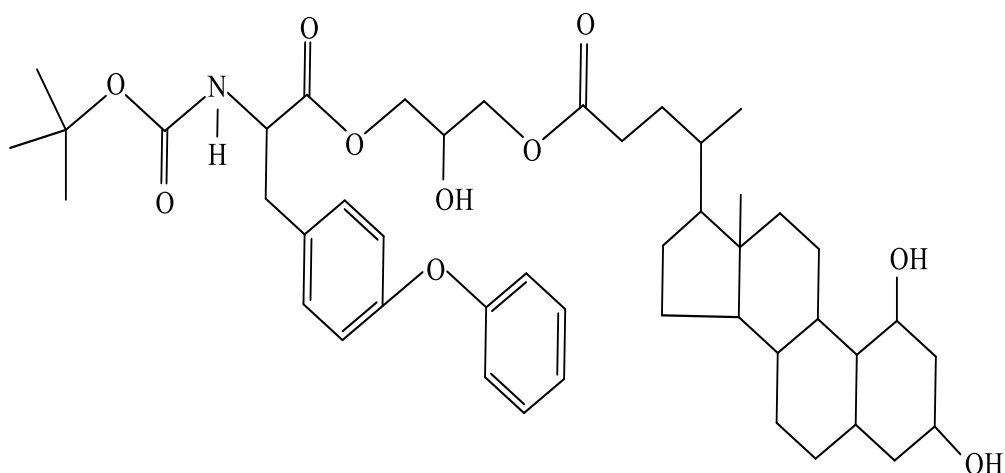


Дар абзастии аввалаи дар поён ҷойгиршуда таҳлили спектрии РМП барои атомиҳои ¹H оварда шудааст.

¹H РМП (CDCl₃): δ = 7.88 (ддд, 1H, $J=13.1$, $J=6.6$, $J=6.5$, NH), 6.55 (д, 1H, $J=12.5$, H-26), 3.66 (с, 3H, CH₃-25), 3.66 (м, 1H, H-28), 3.55 (м, 1H, H-28), 3.32 (м, 2H, CH₂-26), 3.15 (дд, 1H, $J=13.1$, H-11), 1.77 (с, 3H, CH₃-17), 1.66 (с, 3H, CH₃-17), 1.67 (д, 3H, $J_{22,21}=6.7$, CH₃-22), 7.88 (ддд, 1H, $J=13.1$, $J=6.6$, $J=6.5$, NH), 6.55 (д, 1H, $J=12.5$, H-26), 3.66 (с, 3H, CH₃-25), 3.66 (м, 1H, H-28), 3.55 (м, 1H, H-28), 3.32 (м, 2H, CH₂-26), 3.15 (дд, 1H, $J=13.1$, H-11), 1.77 (с, 3H, CH₃-17), 1.66 (с, 3H, CH₃-17), 1.67 (д, 3H, $J_{22,21}=6.7$, CH₃-22).

Спектри РМП атоми ^{13}C иборат аст. ^{13}C РМП (CDCl_3): $\delta = 222.60$ (с, C-22), 277.77 (с, C-3), 277.27 (с, C-24), 227.22 (д, C-26), 77.72 (с, C-2), 67.23 (д, C-23), 70.72 (т, C-29), 70.26 (с, C-23), 70.74 (к, C-26), 64.76 (д, C-27), 60.23 (т, C-27), 39.27 (д, C-6), 47.33 (т, C-2), 37.77 (д, C-9), 37.27 (т, C-22), 66.36 (т, C-4), 37.47 (с, C-22), 36.23 (д, C-20), 40.62 (д, C-9), 44.34 (т, C-23), 34.74 (т, C-22), 36.07 (т, C-26), 27.77 (т, C-27), 27.32 (т, C-7), 23.32 (т, C-7), 26.74 (т, C-27), 23.79 (к, C-27), 27.20 (к, C-22), 22.22 (к, C-27).

Охирон моддаи синтезшуда 3-метил эфири-О-Bzl-тирозилпропан-2-ол-3 α ,7 α -дигидрокси-5 β -кислотай холан мебошад. Тасвири сохти молекулаи он таҳқиқ шуд ва чунин аст.



Таҳлили спектри РМП ин пайваста нишон дод, ки собитаҳои параметри ^1H чунинанд.

^1H РМП (CDCl_3): $\delta = 3.55$ (с, 5H, CH_{5-25}), 2.55 (дд, 2H, $J=J=5.1$, CH_2-25), 2.55 (дд, 1H, $^2J=J_{11a,8}=15.5$, H-11a(β)), 2.55 (с, 2H, CH_2-28), 2.51 (м, 2H, CH_2-27), 2.55 (м, 1H, H-25), 2.21 (м, 1H, H-25), 2.21 (с, 6H, CH_5-51 , CH_5-51), 2.12-1.25 (м: 2H, [1.22]–H-12, [1.82]–H-11a(α)), 1.82-1.72 55 (с, 5H, CH_{5-25}), 2.55 (дд, 2H, $J=J=5.1$, CH_2-25), 2.55 (дд, 1H, $^2J=J_{11a,8}=15.5$, H-11a(β)), 2.55 (с, 2H, CH_2-28), 2.51 (м, 2H, CH_2-27), 2.55 (м, 1H, H-25), 2.21 (м, 1H, H-25), 2.21 (с, 6H, CH_5-51 , CH_5-51), 2.12-1.25 (м: 2H, [1.22]–H-12, [1.82]–H-11a(α)), 1.82-1.72 55 (с, 5H, CH_{5-25}), 2.55 (дд, 2H, $J=J=5.1$, CH_2-25), 2.55 (дд, 1H, $^2J=J_{11a,8}=15.5$, H-11a(β)), 2.55 (с, 2H, CH_2-28), 2.51 (м, 2H,

CH₂-27), 2.55 (м, 1H, H-25), 2.21 (м, 1H, H-25), 2.21 (с, 6H, CH₅-51, CH₅-51), 2.12-1.25 (м: 2H, [1.22]–H-12, [1.82]–H-11α), 1.82-1.72

Барои атоми ¹³C бошад параметрҳо дар поён оварда шудаанд.

¹³C РМЯ (CDCl₃): δ = 233.35 (с, C-12), 154.52 (с, C-22), 72.02 (с, C-2), 62.55 (т, C-28), 58.88 (т, C-28), 58.78 (д, C-15), 58.42 (с, C-12), 52.25 (к, C-25), 55.52 (т, C-26), 45.27 (д, C-18), 48.26 (к, C-28, C-21), 42.52 (д, C-8), 28.22 (т, C-11), 28.68 (д, C-5), 27.18 (т, C-4), 26.65 (с, C-11), 28.46 (д, C-21), 25.22 (д, C-8), 22.22 (т, C-1), 28.15 (т, C-22), 21.26, 20.22, 27.25 (т, C-16), 27.47 (т, C-6), 20.85 (т, C-7), 22.12 (т, C-15), 21.82 (к, C-18), 17.46 (к, C-22), 12.54 (к, C-18).

Дигар хосиятҳои физико-химиявии пайвастаҳои синтезшуда дар боби 3-и кори мазкур дар шакли ҷадвалӣ ва бо тафсилоти батафсил пешниҳод шудаанд, ки ин имконият медиҳад хусусиятҳои ҳар як модда ба таври муфассал муқоиса ва таҳлил шаванд. Ин хосиятҳо, аз ҷумла ҳарорати обшавӣ, ҳалшавандагӣ дар ҳалкунандаҳои гуногун, миқдори элементҳо ва дигар параметрҳои физико-химиявӣ, барои арзёбии таъсири сохтор ба функсия ва фаъолияти биологии пайвастаҳо муҳим мебошанд.

Дар боби 2-и қисми эксперименталӣ, техникаи таҷрибавӣ, синтези моддаҳои ибтидоӣ, маҳлулҳо ва реактивҳо, инчунин методикаи омода кардани ҳосилаҳои нави кислотаи ҳолан бо аминокислотаҳои ароматӣ ва гетероҳалқагӣ бо тафсилоти пурра оварда шудааст. Ин бахш имкон медиҳад, ки равандҳои синтезӣ ба таври возеҳ пайгирӣ шаванд ва ба дигар таҳқиқгарон барои такрор кардани таҷрибаҳо асоси илмӣ фароҳам ояд.

Бо истифода аз усулҳои таҳлили элементӣ ва спектроскопӣ, аз ҷумла СИ (инфрасурх), РМЯ, ХМҚ ва ХГМ, сохтор, таркиб ва тозагии пайвастаҳои синтезшуда бо дақиқии баланд муайян карда шуданд. Ин таҳлилҳо бо дастгирии Пажуҳишгоҳи химияи органикӣ ба номи Зеленский шаҳри Маскави Федератсияи Руссия ва бидуни иштироки

мустақими роҳбарияти Донишгоҳ анҷом дода шуданд, ки нишон медиҳад дараҷаи мустақилияти илмӣ ва самаранокии раванди таҳқиқот.

Ин таҳқиқот на танҳо барои тасдиқи сохтор ва тозагии моддаҳо аҳамият дорад, балки барои арзёбии муносибатҳои сохторӣ-фаъолиятӣ ва таҳлили фаъолияти биологӣ ва физико-химиявии пайвастагиҳо ҳамчун асоси илмӣ барои таҳияи пайвастагиҳои нави биологӣ фаъол замина фароҳам меорад.

БОБИ 3. ТАЪСИРИ БАЪЗЕ ҲОСИЛАҲОИ КИСЛОТАИ ХОЛАН БА ЭФИРҲОИ АМИНОКИСЛОТАҲО

3.1. Синтез ва омӯзиши кислотаҳои ҳолан бо аминокислотаҳои алифатӣ

Дар кори диссертатсионии мазкур мо пайвасти намудани ду синфи калони моддаҳои органикиро мавриди омӯзиш қарор хоҳем дод, ин стероидҳо ва аминокислотаҳои алифатӣ. Пайвастиҳои стероидӣ дар химияи органикӣ яке аз системаҳои мушкул таҳлилшаванда буда барои гузаронидани реаксияҳои пайвастишавӣ дар ҳалқаи сиклофенантрени дар пайвастишавӣ бо аминокислотаҳо мо таҳқиқотро ба анҷом расонидем [37, 109, 110, 111].

Пайвастиҳои мазкур метавонанд дар тибби амалӣ ба таври маводи табобатӣ истифода шаванд. То замони истифода ин пайвастиҳо бояд таҳқиқоти клиникӣ ва то клиникиро гузаранд, чунки онҳо мисли дигар моддаҳо метавонанд таъсири манфӣ ба организм низ дошта бошанд. Пайвастиҳои мазкурро метавон дар тибби амалӣ барои табobati беморони системаи ҳозима ҳамчун танзимкунандаи фаъолияти чигар ва ғадуди зерӣ меъда истифода бурд. Ба ғайр аз ин, ки баъзеи онҳо дорои пайвастиҳои нитроген мебошанд, метавон чун моддаи зиддиуфунатӣ истифода бурд. Омӯзиши хосиятҳои кислотаи ҳолан яке аз самтҳои нави таҳқиқоти илмӣ ба ҳисоб меравад. Имрӯз ин пайвастиҳо яке аз маводҳои фаъоли табobati мебошанд, ки дар соҳаҳои гастроэнтерология ва гепатология ба таври мукаммал истифода мешаванд. Дар доираи ин ҳалқаи сиклофенантрени маводҳои нави дорувори синтез карда шуда ва ба таври васеъ истифода мешаванд. Дар кори диссертатсионии мо 6-ҳосилаҳои кислотаи ҳоланро ҳамчун моддаи аввала мавриди омӯзиш қарор додем. Дар ин боби кор механизми пайвастишавии кислотаи ҳоланро бо дигар моддаҳои органикӣ мавриди истифода қарор хоҳем дод.

Пайвастаҳои кислотаи холан ва нишондодҳои физико-химиявии онҳо ҳамчун моддаҳои аввалаи синтез дар ҷадвали 1 зерин оварда шудаанд.

Ҷадвали 1.-Тавсифи кислотай холаи

№, р/т	Кислотай холаи	Брутто- формула	Баромад, %	Ҳарорати гудозиш °С	С, % <u>Муайян гашт</u> Ҳисоб шуд	Н, % <u>Муайян гашт</u> Ҳисоб шуд
1	3α-гидрокси-	C ₂₄ H ₄₀ O ₃	88	184-185	76.53 76.59	10.61 10.63
2	3α,12α-дигидрокси-	C ₂₄ H ₄₀ O ₄	73	177-178	73.39 73.36	10.16 10.18
3	3α,7α-дигидрокси-	C ₂₄ H ₄₀ O ₄	63	140-141	73.31 73.36	10,12 10.18
4	3α,7α,12α- тригидрокси-	C ₂₄ H ₄₀ O ₅	86	198-199	70.57 70.58	9.86 9.80
5	3α,7α,12α-трикето-	C ₂₄ H ₃₄ O ₅	97	237-238	71.06 71.09	9.97 9.95
6	3α, 7β-дигидрокси-	C ₂₄ H ₄₀ O ₄	88	203-204	73.22 73.36	10.09 10.18

Аз ҷадвали 1 бармеоёд, ки маҳсулнокии амалии шаш намоёндаи синтезшудаи кислотаи холан дар доираи васеи баланд қарор дорад — аз 63% то 97%. Ҳадди аққалии баромад 63% ба омиле мансуб аст, ки мувофиқи рамзгузорӣ дар ҷадвал формулаи умумии ба молекулавии $C_{24}H_{40}O_4$ мувофиқат мекунад; ҳадди аксарии баромад 97% бошад, ба формулаи умумии молекулавии $C_{24}H_{34}O_5$ рост меояд.

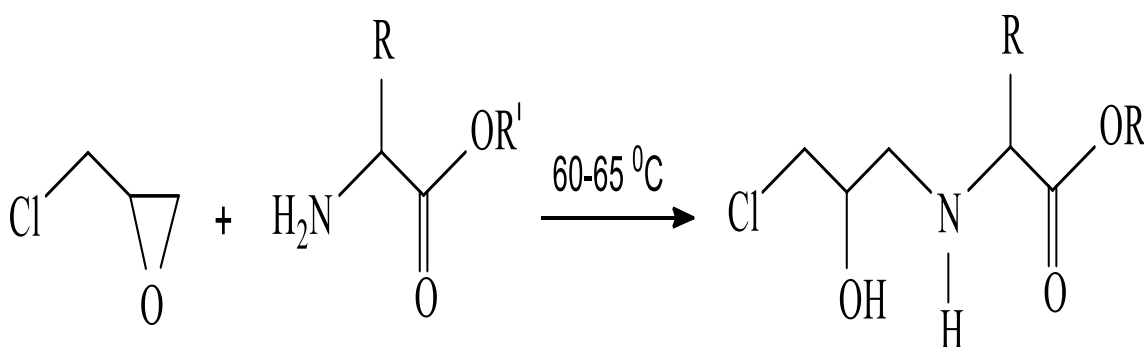
Барои ҳамаи пайвастагиҳои ҳосилшуда нуктаи ғудозиш ва брутто-формулаҳо муайян гардидаанд, ки ин тасдиқи пурраи ҳосилшавии маҳсулот ва сатҳи тозагии онҳо мебошад. Ин натиҷаҳо нишон медиҳанд, ки синтезӣ барои қисми бузурги ҷузъҳо самаранок ва такроршаванда мебошад - бо ҳосилнокии хеле хуб (то 97%) -ва ба таҳлили минбаъда барои дарёфти ҳолатҳои оптималӣ (масалан, муайян кардани шартҳои ҳамлу фасл, катализаторҳо ё таркиби реагентӣ) имконият медиҳанд.

Пайвастаҳое, ки дар ҷадвали 1 оварда шудаанд, дар кори диссертатсионӣ ҳамчун моддаи аввала барои синтези моддаҳои нави химиявӣ истифода бурда мешаванд, чунки ин пайвастаҳо дар соҳаи химияи стероидӣ хело ғайр мебошанд, ва барои пайваст намудани маводҳои нав дар гуруҳҳои карбоксилӣ ва гидроксилӣ дар ҳалқаи циклофенантрени мавҷуданд, истифода бурдан мункин аст. Дар асоси намакҳои натригии кислотаи холан пайваст намудани стероидҳоро барои синфи моддаҳо нав истифода намудем [72, 112].

Синтез ва омӯзиши сохтори кислотаи холан бо 2-хлорметилоксиран

Омӯзиши маводҳои илмӣ нишон дод, ки таҳқиқотҳо дар ин соҳаи химияи стероидӣ бо пайвастшавӣ бо аминокислотаҳо нисбатан назарнорас мебошанд. Маълумот оид ба синтези ҳосилаҳои ин синфи дорои боқимондаи баъзе эфирҳои аминокислотаҳои қатори алифатӣ ва ароматӣ ҳам мавҷуд нест. Ғайр аз ин таҳлили адабиётҳои илмӣ нишон дод, ки пайвастаҳои дорои хлорметил-оксирани дар химияи супромалекулиарӣ хело кам мебошад.

Реаксияро мо аз рӯи нақшаи зерин амалӣ гардонидем:



Нақшаи 37. - Ҳосилшавии 1-хлор-3-этоксиглитсилпропан-2-ол.

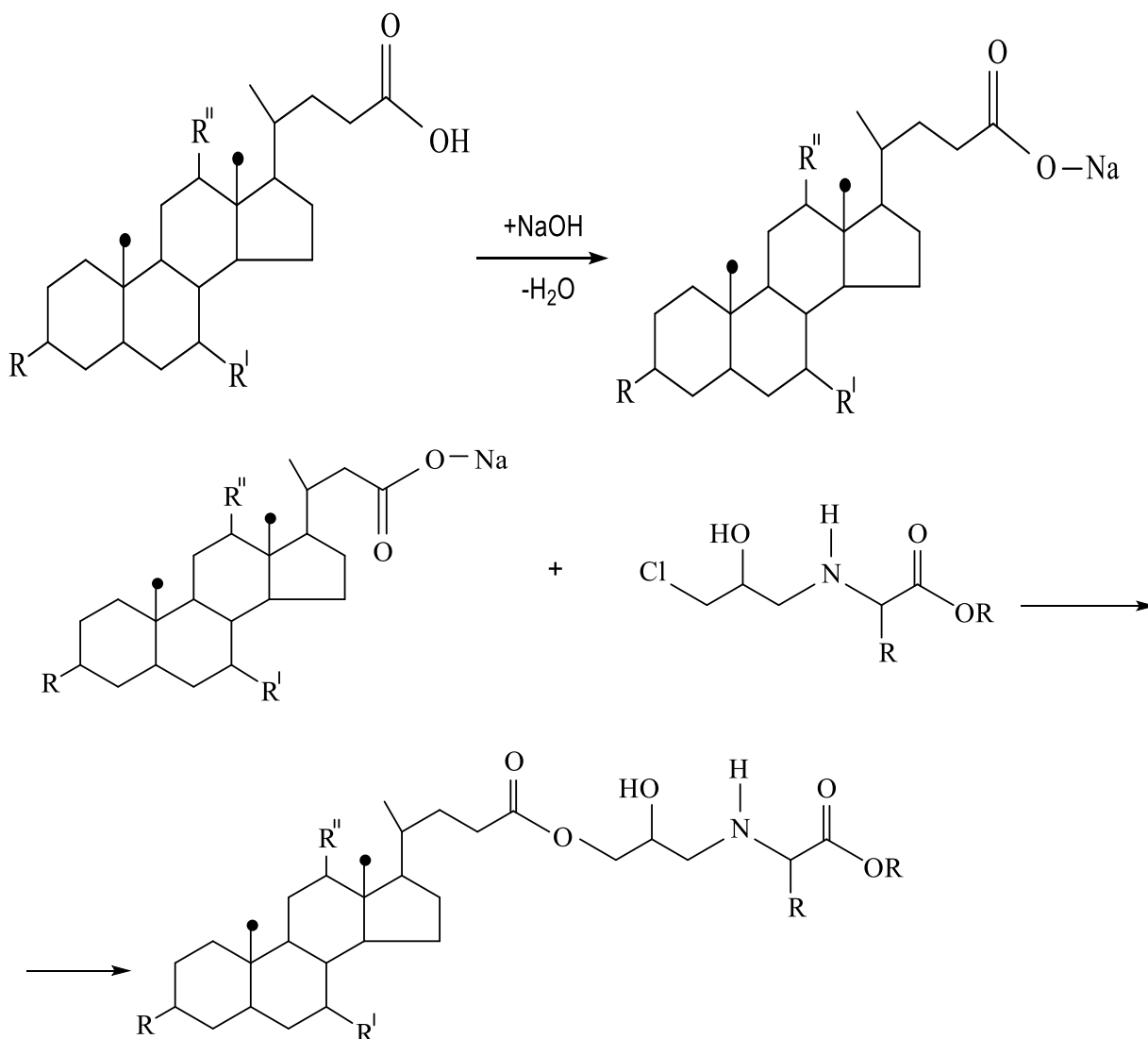
Барои синтез ва кушодани ҳалқаи 2-хлорметилоксиранӣ таҳти тағйири эфирҳои аминокислотаҳо аз ҳисоби гуруҳи амини дар ҷадвали 2 маълумот оварда шудааст. Реаксия дар ҳаммоми обӣ дар шароити назоратшуда, бо давомнокии 4,5–5 соат ва ҳарорати 60–70 °С, бо таносуби молярии реагентҳо 1:1 гузаронида шуд. Таҳлили натиҷаҳо нишон дод, ки баромади маҳсулнокии асосӣ 70-75% мебошад, ки ин нишондиҳандаи нисбатан баланд барои чунин шароити синтетикӣ ба ҳисоб меравад.

Дар адабиёти илмӣ қайд мешавад, ки ҳангоми синтези 2-хлорметилоксиданҳо нақши муҳимро ба ном «қоидаи ҷонишинҳо» ё «эффёкти ҷонишинҳо» мебозад. Ин қоида ба он асос меёбад, ки гуруҳҳои функционалӣ дар молекула метавонанд ба самти реаксия таъсир расонанд, суръати онро зиёд ё кам кунанд ва инчунин устувории пайвастагии ниҳоиро муайян намоянд.

Натиҷаҳои бадастомада бо усулҳои таҳлили физикӯ-химиявӣ тасдиқ карда шуданд. Аз ҷумла, маълумоти спектроскопияи РМӢ СИ, инчунин муайякуниҳои нуқтаи гудозиш ва таҳлили элментӣ мувофиқати сохторӣ ва тозагии моддаҳоро собит намуданд.

Аҳамияти чунин натиҷаҳо дар он аст, ки онҳо на танҳо дурустии гузариши механизми реаксияро нишон медиҳанд, балки барои такмили усулҳои синтези ҳосилаҳои оксиданҳо низ замина фароҳам меоранд. Истифодаи қоидаи ҷонишинҳо дар амал имкон медиҳад, ки самаранокии раванд боло равад ва шароит барои гирифтани маҳсулоти бо тозагӣ ва баромади баланд беҳтар карда шавад. Дар натиҷаи пайваст намудани

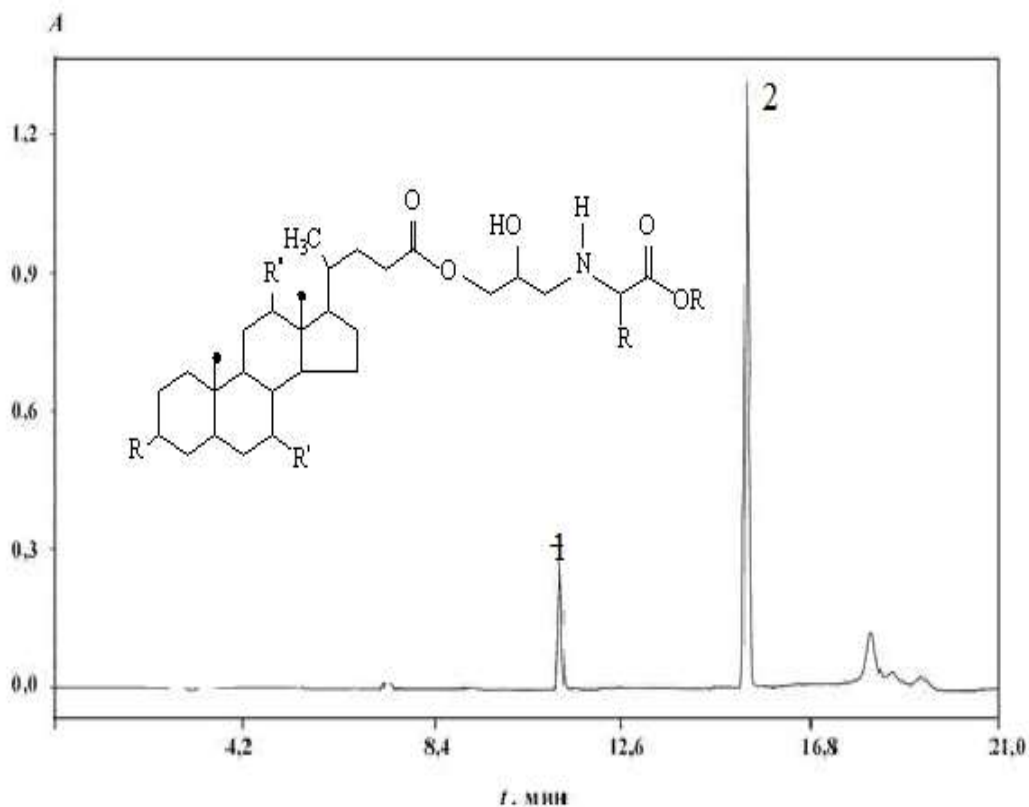
намакҳои натрийи кислотаи холан бо 1-хлорметилоксиран яке аз ҳадафҳои таҳқиқот буда барои гузаронидани реаксия аз механизми реаксияи ҷойивазкунии истифода намудем [62].



Нақшай 38.-Ҳосилшави 3-метоксивалилпропан-2-ол

3α,7α -дигидрокси-5β-кислотаи холан

Баромеди маҳсулоти реаксия, ки 82-85,6 %-ро ташкил медиҳад ва дар натиҷаи он 5 адад пайвастаҳои нави 1-хлор-3-этоксиглитсилпропан-2-ол-кислотаи холан синтез шуд. Реаксияи ҳосилшавии пайвастаҳои мазкур ба механизми реаксияи ҷойивазкунии мансуб мебошанд.

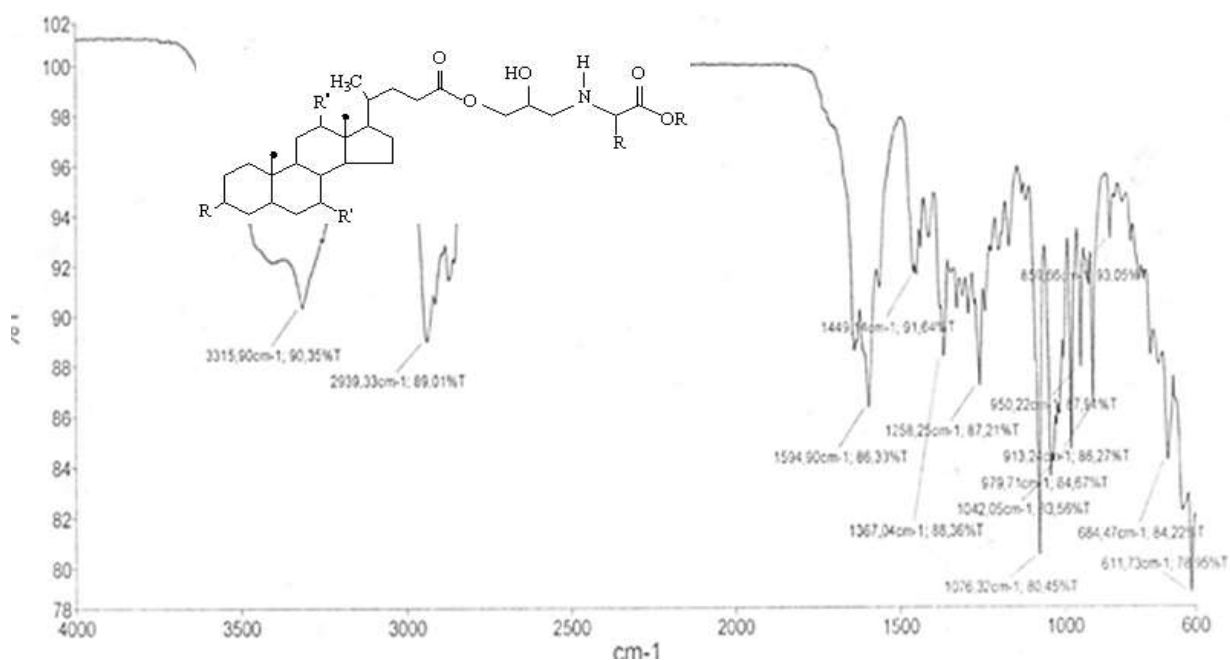


Расми 1.-Хроматограммаи 3-метоксивалипропан-2-ол

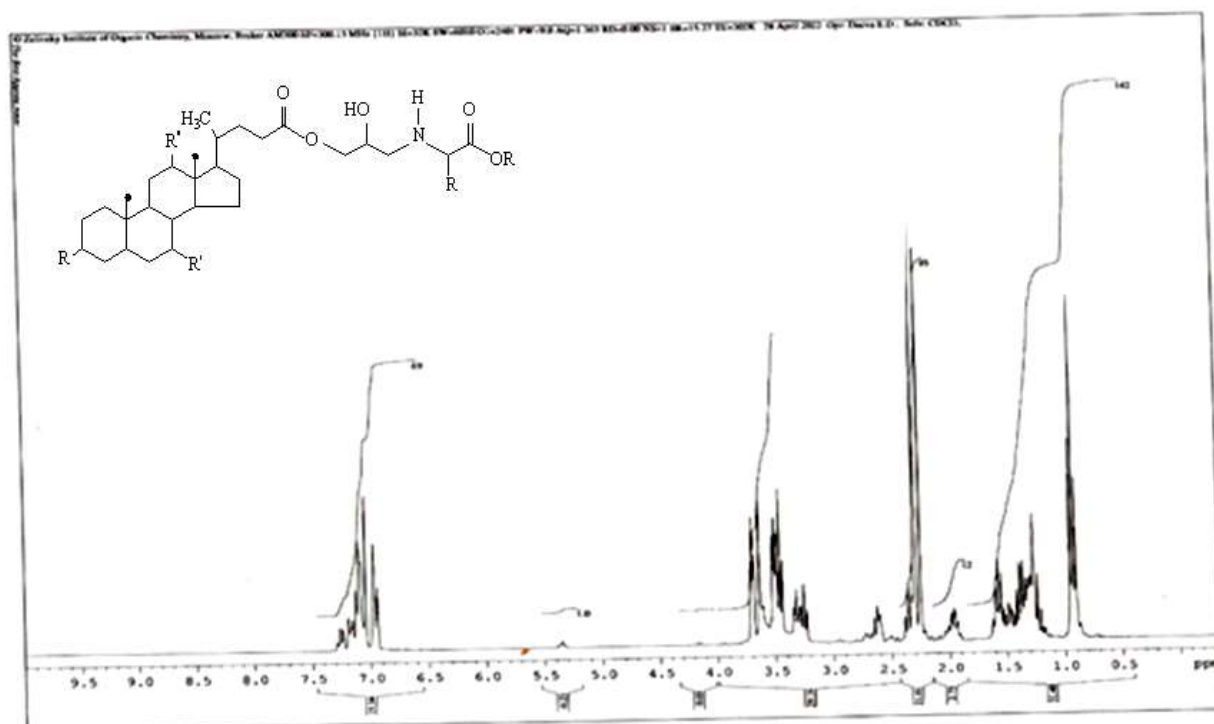
3 α ,7 α -дигидрокси-5 β -кислотаи холан

Гузариши реаксия, таркиби химиявии пайвастаҳоро бо истифода аз усулҳои муосир таҳлил намуда сохтори молекулавии онҳоро муайян намудем. Дарачаи аслияти пайвастаҳо бо усули хроматографияи газии моегӣ таҳлил шуд. Ҳамчун ҳалқунанда дар ин дастгоҳ метаноли мутлақ истифода шудааст. Дар дақиқаи 10-уми санчиш пайдошавии хати ҳалқунанда мушоҳида гардид ва дар 14-дақиқава 30-сония пайдошави хати нави бузург мушоҳида шуд. Ин сигнал ба моддаи таҳлилшаванда таалук дошт. То 30-дақиқаи охири реаксия дигар пайдошавии ҳатҳо дар дастгоҳ мушоҳида нагардид. Ин аз дараҷаи аслияти моддаи мазкур шаҳодат медиҳад.

Пас аз гузаронидани реаксия таркиби пайвастаҳоро тавассути усулҳои муосир таҳлил кардем (Қадв. 2).



Расми 2.-Спектри инфрасурхи 3-метоксивалипропан-2-ол
3 α ,7 α -дигидрокси-5 β -кислотаи холан



Расми 3.-РМП 3-метоксивалипропан-2-ол-3 α ,7 α -дигидрокси-5 β -кислотаи
холан

Ҷадвали 2.- Пайвастиҳои синтезкардашуда ва собитҳои муҳими онҳо

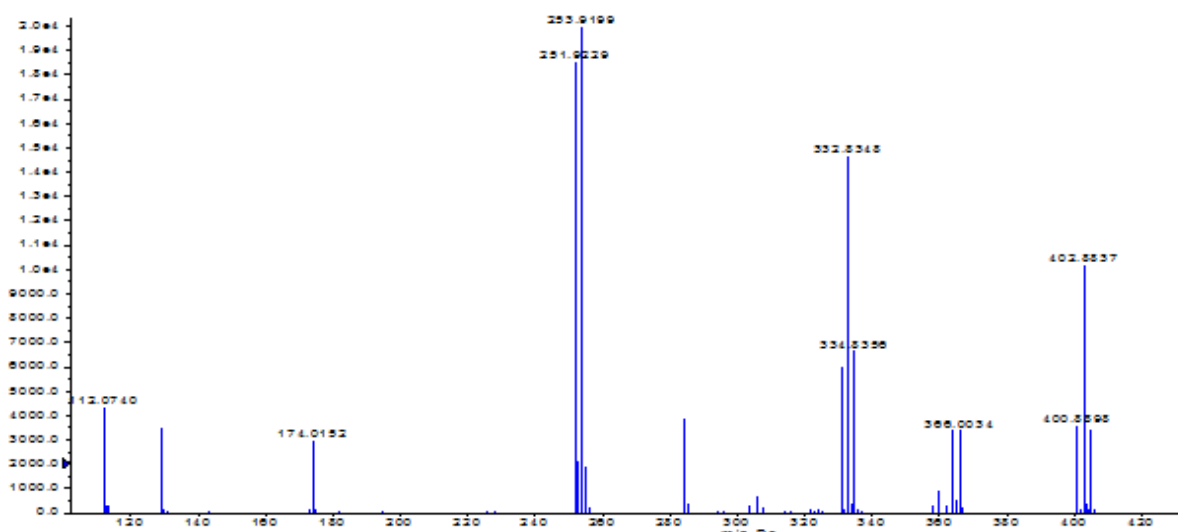
№	Номи пайвастиҳо	Брутто-формула	Баромад, %	Ҳарорати гудозиш °C	С, % <u>Муайян гашт</u> Ҳисоб шуд	Н, % <u>Муайян гашт</u> Ҳисоб шуд
7	3-метоксивалпропан-2-ол 3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -кислотаи холан	C ₄₃ H ₈₅ NO ₇	77,5	142-144	71.62 71.80	12.40 12.13
8	3-метоксивалипропан-2-ол 3 α ,7 α -дигидрокси -5 β -кислотаи холан	C ₄₃ H ₈₅ NO ₇	78,5	165-167	71.62 71.80	12.40 12.13
9	3-метоксивалпропан-2-ол 3 α ,7 α 12 α -тригидрокси-5 β - кислотаи холан	C ₄₄ H ₉₈ NO ₈	86.90	142-142	69.61 69.66	11.68 11.75
10	3-метоксивалпропан-2-ол 3 α ,7 α 12-трикет-5 β -кислотаи холан	C ₄₄ H ₉₇ NO ₈	79.00	124-126	70.17 70.21	12.23 12.26
11	3-метоксивалпропан-2-ол 3 α - гидрокси-5 β -кислотаи холан	C ₄₆ H ₉₃ NO ₆	79.70	165-166	73.06 73.12	12.40 12.46

Чадвали 2 нишон медиҳад, ки баромади амалии маҳсулоти 5 адад ҳосилаҳои кислотаҳои холан аз 77.5 то 86.90%-ро ташкил медиҳанд.

Минималӣ –ин 77,5 % (7 p/т)

Максималӣ – ин 86,9 % (9 p/т)

Ҳарорати гудозиши ҳамаи пайвастаҳо ва брутто-формулаи онҳо муаян шудааст. Моддаҳои синтезшуда бо истифодаи тариқаҳои муосири физику-кимиёӣ таъин шуд.



Расми 4.- Масс-спектри 3-метоксивалипропан-2-ол

3 α ,7 α -дигидрокси-5 β -кислотаи холан

Тавассути дастгоҳи спектри массавӣ таркиби як пайвастагӣ омӯхта шуд. Дар спектри массавӣ 3-метоксифелиллен-пропан 2-оли 3 α ,7 β -дигидрокси кислотаи холан таҳлил карда шудааст. Дар натиҷаи таҳлили спектри массавӣ вазни молекулавӣи модда муайян карда шуд. Ин аввалин қадам дар таҳлили молекула мебошад, зеро вазни молекулавӣ имконият медиҳад, ки формулаи химиявӣ ва таркиби асосии модда тахмин карда шавад. Пас аз муайян кардани вазни молекулавӣ, модда ба фрагментҳои хурдтар шикаста мешавад ва ҳар як фрагмент дар спектр ҳамчун раха нишон дода мешавад. Ин порчаҳо аксар вақт дар натиҷаи кандашавии бандҳои химиявӣ дар молекула ба вуҷуд меоянд, ва таҳлили

онҳо ба мо имкон медиҳад, ки сохтори дохилии молекуларо сарфаҳм равам.

Ҳангоми таҳлили стероидҳо, диққати асосӣ ба атомҳои карбон ва таркиби ҳалқаҳои сиколӣ нигаронида мешавад, зеро фрагментасияи онҳо ба ҳубӣ муайян мешаванд. Ба қисматҳои ионӣ тақсимшавии ҷузъҳои карбонӣ нишон медиҳад, ки кадом бандҳо ба осонӣ канда мешаванд ва кадом қисматҳо устувортар мебошанд. Ба ин васила метавон амалиёти порашавии молекуларо пешгӯӣ кард ва ҷойгиршавии гурӯҳҳои функционалӣ, аз ҷумла бандҳои эпоксидиро муайян намуд.

Муайян шудани ҳалқаи эпоксидӣ дар стероидҳо аз рӯи дараҷаи тақсимшавии ионҳо ва шакли фрагментҳо ба амал меояд. Бандҳои C–O–C дар ҳалқаи эпоксидӣ нисбат ба дигар пайвандҳо осонтар канда мешаванд ва дар спектр ба шакли фрагментҳои мушаххас дида мешаванд. Ин фрагментҳо имконият медиҳанд, ки ҷойгиршавии ҳалқаи эпоксидӣ дар сохтори стероидӣ бо эътимод муайян карда шавад.

Ҳамин тавр, таҳлили спектри массавӣ на танҳо вазни молекулавӣ ва таркиби атомиро нишон медиҳад, балки бо таваҷҷуҳ ба фрагментҳо ва тақсимшавии ионҳо ба таркиби структуравии стероид, аз ҷумла маҷудият ё набудани ҳалқаи эпоксидро равшанӣ меандозад. Ин усул барои тадқиқоти стероидҳо ва дигар моддаҳои органикӣ усули ҷолиб ва дақиқ ба ҳисоб меравад.

Бо ёрии усулҳои муосири таҳлил таркиби тамоми моддаҳои синтез намуда муайян шудаанд. Таҳлили гуруҳҳои ғайри пайвастаҳои зикршуда тавассути таҳлили РМП, СИ ва ХГМ тасдиқ карда шудааст. Омӯзиши хосиятҳои ғайри биологии пайвастаҳои мазкур дар боби 4 кори диссертатсионӣ оварда шудааст. Дар спектри резонанси магнитии протонӣ (РМП) пайдоиши рахҳо дар минтақаи 5,0–5,3 ҳ.м. ба маҷудияти гурӯҳҳои гидроксилӣ (–ОН) ишора мекунад. Ин сигналҳо, ки одатан ҳамчун синглет ё синглетҳои нисбатан васеъ мушоҳида мешаванд, ба протонҳои ғайри тааллуқ доранд, ки бо атоми оксиген пайваست

мебошанд. Гуруҳҳои гидроксилӣ дар муҳитҳои гуногун (масалан, дар ҳалқа ё дар занҷири иловагӣ) метавонанд вобаста ба қувваи таъсири электронофилӣ ва пайвандҳои гидрогенӣ каме тағйир ёбанд, ки ин боиси ҷойивазкунии химиявии онҳо мегардад. Паҳншавии ин сигналҳо ё васеъ будани онҳо аксар вақт аз мубодилаи зуд бо об ё бо H_2O сар мезанад, ки боиси нопадид шудани сигнал баъди ивазшавии протон мегардад.

Ғайр аз ин, дар спектр сигналҳо дар минтақаи 1,0–2,5 ҳ.м. ва 2,8–3,2 ҳ.м. мушоҳида мешаванд, ки ба мавҷудияти гурӯҳҳои аминӣ ($-NH_2$ ё $-NH-$) ишора мекунад. Протонҳои гурӯҳҳои амини одатан дар ин диапазон ҷойгир мешаванд ва вобаста ба муҳити электронӣ, қутбӣ ва таъсири пайвандҳои дохилмолекулавӣ ё берунмолекулавӣ (масалан, бо гурӯҳҳои карбоксил ё гидроксил) метавонанд ба арзишҳои баландтари δ гузаранд. Ҳангоми табдил додани намуна бо D_2O , сигналҳои гурӯҳҳои аминӣ низ метавонанд аз спектр нопадид шаванд, ки ин далели фаъолияти протонҳои онҳо мебошад.

Ҳамин тариқ, ҳузури рахҳо дар минтақаҳои 5,0–5,3 ҳ.м. ва 1,0–3,2 ҳ.м. далели возеҳи мавҷудияти гурӯҳҳои гидроксилӣ ва амини дар сохтори пайвастагӣ мебошад. Ин натиҷаҳо тасдиқ мекунад, ки пайвастагӣ дорои ҳам гурӯҳҳои полярии оксигендор ва ҳам гурӯҳҳои нитрогендор аст, ки барои муайян кардани хусусиятҳои химиявӣ ва реаксионӣ аҳамияти муҳим доранд.

3.2. Синтез ва омӯзиши кислотаи ҳолан бо баъзе эфирҳои аминокислотаҳои қатори ароматӣ

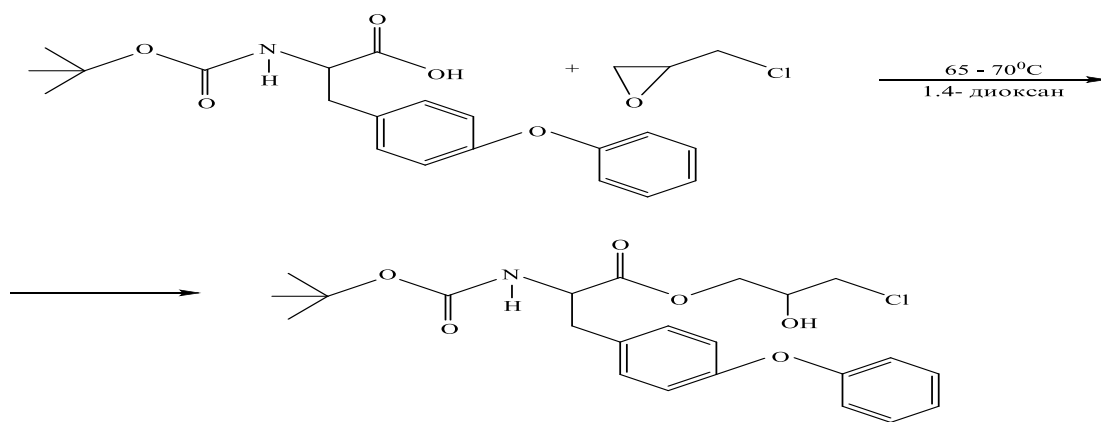
Стероидҳо дар таркиби аксари маводи доруворихои имруза ба таври васеъ истифода мешаванд ва асосан ҳосилаҳои кислотаи ҳолан дар тибби муосир бо мақсади муолиҷаи бемориҳои гуногуни системаи гепатобиларӣ ва панкреобилиярӣ истифода мешаванд.

Дар адабиётҳои муосир оид ба хосиятҳои фаъоли биологӣ эпихлоргидрин ва пайвастаҳои ин синфи химияи органикӣ маълумоти

муфассал кам ба назар мерасад, бо ин сабаб мо реаксияҳои ҳосилаҳои кислотаи холавро бо эпихлоргидрин дар шароити озмоишгоҳи ба роҳ мондем.

Синтез дар асоси пайвастаҳои эпихлоргидрин ва ҳосилаҳои он тули солҳои зиёд диққати олимони ҷаҳонро ба худ ҷалб кардааст. Эфирҳои бензилии, ки дар химияи синтетикӣ яке аз пайвастаҳои мураккаби ва ояндадор барои бадаст овардани ҳосилаҳои ғайол ба таври васеъ истифода мешаванд [60, 61].

Дар химияи органикӣ, эфирҳои бензилӣ ва намакҳои онҳо барои химояи гуруҳҳои ғайоли реаксионӣ истифода мебаранд. Дар таркиби ин пайвастагӣҳо мо метавонем гуруҳҳои алифилӣ бо маҳсулнокии баланд ба даст орем. Пайвастаҳои мазкурро мо ба сифати моддаи таҳлилшаванда барои омӯзиш қарор додем. Механизми реаксияи баҳамтаъсиркунии хлоргидрати эфири метил-О-бензил-L-тирозин тавассути реаксияи зерин амалӣ мешавад.



Нақшаи 39. -Ҳосилшавии 1-хлор-3-трет-бутилокси-О-бензил-L-тирозилпропан-2-ол

Баромади маҳсулоти реаксия нисбати ҳисоби назариявӣ 76 % ташкил медиҳад. Дарачаи тозагии пайвастаҳо тавассути хроматографияи тунуки маҳинқабат санчида шуд. Моддаҳои синтезнамуда тавассути усулҳои муосири таҳлил тасдиқ карда шудаанд.

Таҳлили спектри массавии 1-хлор-3-трет-бутилокси-О-бензил-L-тирозилпропан-2-ол нишон дод, ки ҳангоми таъсири зарбаи электронӣ

молекула ба фрагментҳои хурд шикаста мешавад ва дар спектр нишондодҳои мушаххас ба вучуд меоянд. Вазни молекулавии пурраи модда мувофиқи рахҳои асосӣ 344,8 м/з бо интенсивияти 31,9 % мебошад, ки ин қулла (рах) асосан ба молекулаи пурраи протонизатсияшуда ё молекулаи асосӣ мутобиқат мекунад. Ин нишон медиҳад, ки зарбаи электронӣ қисмати муайяни молекуларо вайрон мекунад, вале қисми зиёди молекула бидуни таъзия боқӣ мемонад.

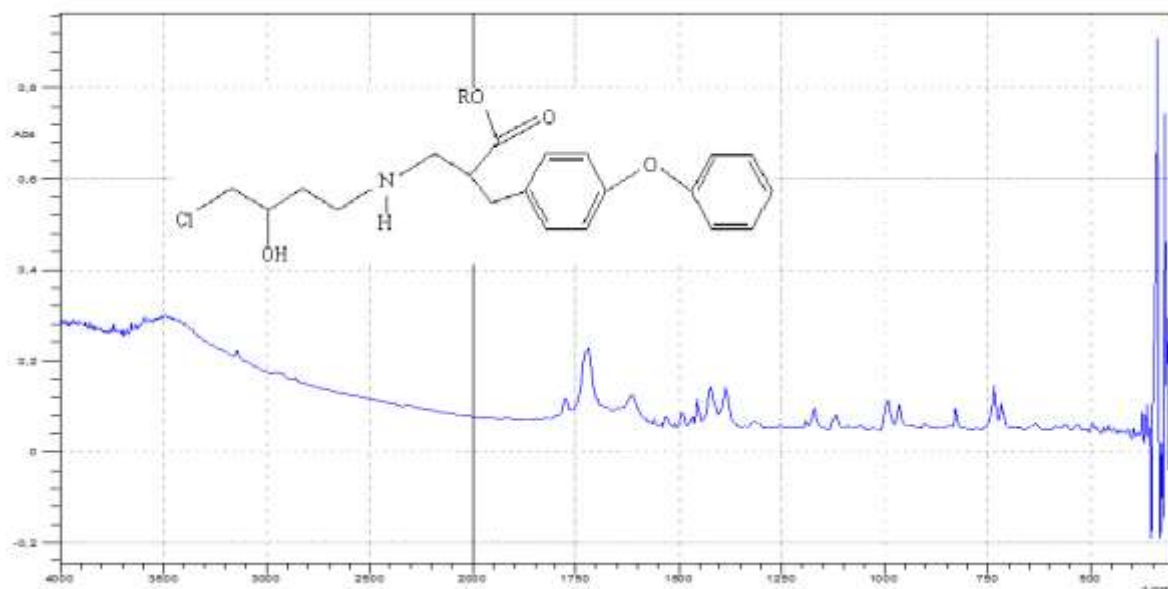
Қуллаҳо дигар дар спектр, масалан, 280,8 м/з бо интенсивияти 16,9 % ва 271,2 м/з бо интенсивияти 100 %, қисматҳои асосиро нишон медиҳанд, ки натиҷаи кандашавии бандҳои гуногуни молекула мебошанд. Ин чӯзҳо дар таҳлили структурии модда имкон медиҳанд, ки ҷойгиршавии гуруҳҳои функционалӣ, аз ҷумла гуруҳҳои –О-бензил, –трет-бутилокси ва атоми хлор муайян карда шавад.

- Қуллаи мутобиқ ба 280,8 м/з эҳтимолан ба кандашавии банди химиявии байни тирозил ва пропан-2-ол мутобиқат мекунад, ки фрагмент боқимондаи устуворро медиҳад.
- Қуллаи мутобиқ ба 271,2 м/з бо интенсивияти баландтар, ки ба 100 % мерасад, нишон медиҳад, ки ин фрагмент нисбат ба дигарон устувортар аст ва эҳтимолан аз кандашавии атоми хлор ё гуруҳи бензил дарак медиҳад.

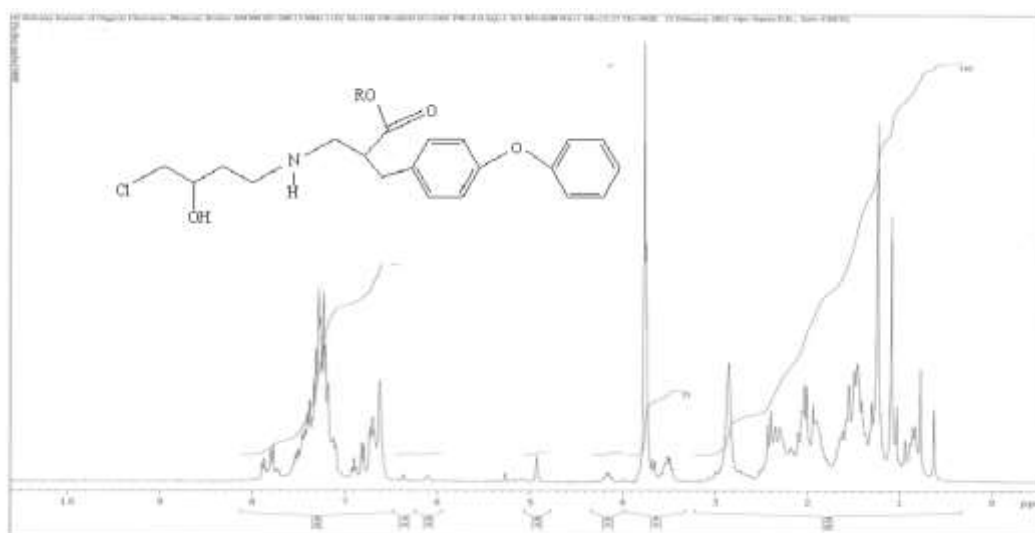
Дар натиҷаи таҳлили ин фрагментҳо метавон ба хулосае омад, ки зарбаи электронӣ на танҳо вазни молекулавиро муайян мекунад, балки ба таври равшан нишон медиҳад, ки кадом бандҳои химиявӣ ва гуруҳҳои функционалӣ дар молекула бе мушкулӣ канда мешаванд. Ин маълумотҳо барои тасдиқ ва ё такмил додани структураи модда ва барои омӯзиши хусусиятҳои химиявӣ ва моддаҳои он аҳамияти калон дорад.

Ҳамин тариқ, усули таҳлили спектри массавӣ дар мавриди мовоситаи муфиди бо мақсади пайгирии ҷиҳатҳои фрагментатсия, муайян кардани гуруҳҳои ғайол ва таҳлили сохтори мураккаби органикӣ ба

ҳисоб меравад. Агар лозим бошад, фрагментҳо метавонанд ба тарзи схемавӣ нишон дода шаванд, то равшании механизми шикасташавии ин ё он молекула ва ҷойгиршавии гуруҳҳои функционалӣ боз ҳам равшантар шавад.



Расми 5. -Спектри СИ-и 1-хлор-3-трет-бутилокси-О-бензил-L-тирозилпропан-2-ол

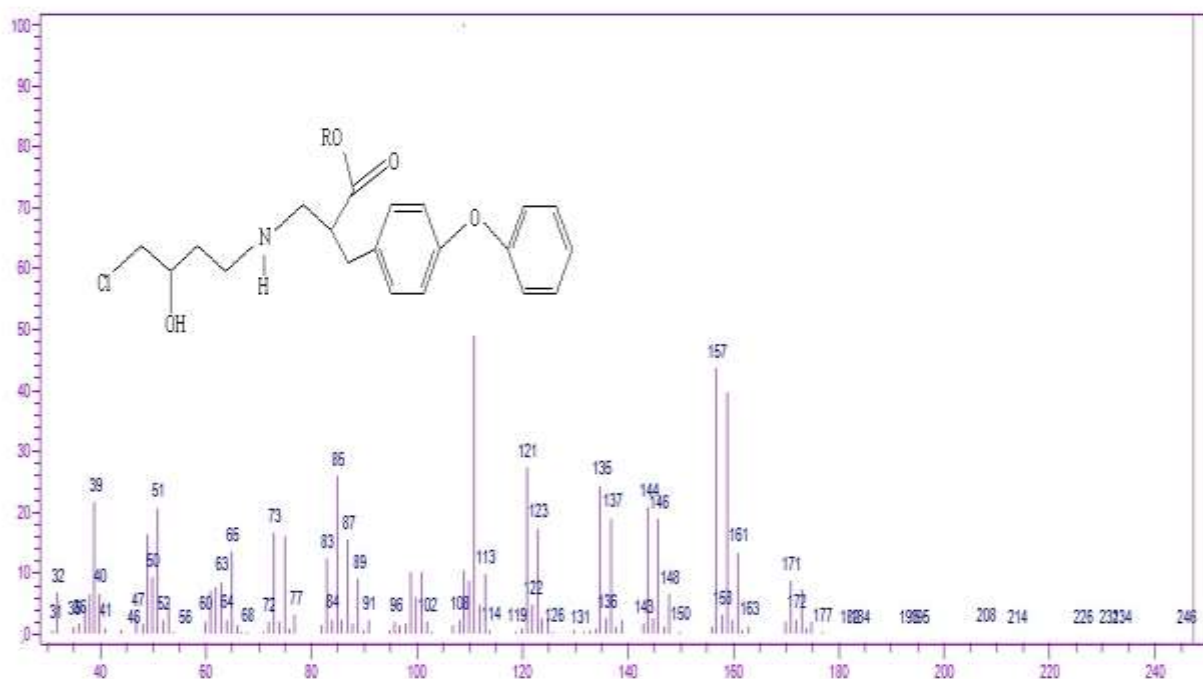


Расми 6.-Спектри РМП 1-хлор-3-трет-бутилокси-О-бензил-L-тирозилпропан-2-ол

Спектри СИ барои 1-хлор-3-трет-бутилокси-О-бензил-L-тирозилпропан-2-ол мавҷудияти гуруҳҳои функционалиро тасдиқ кард ва

ҷойгиршавии гидроксилро нишон дод. Сигналҳои хос дар минтақаҳои мутобиқ ба карбонҳои бо --OH пайваст (C--O), карбони бензилӣ, карбони терт-бутил ва карбони хлоркардашуда мушоҳида шуданд. Ин таъйинот гувоҳӣ медиҳад, ки гидроксил дар мавқеи муайян дар молекула воқеъ аст.

Спектри резонанси магнитии протонӣ (РМП) барои пайвастагии 1-хлор-3-трет-бутилокси-О-бензил-L-тирозилпропан-2-ол маълумоти муфассал дар бораи мавҷудият ва ҷойгиршавии гурӯҳҳои фаъоли молекуларо нишон дод. Дар спектр сигналҳои хос ба гурӯҳҳои аминӣ (--NH_2) ва гидроксилӣ (--OH) мушоҳида шуданд, ки дар минтақаҳои хос барои ин гурӯҳҳо ҷой доранд. Сигналҳои васеъ дар диапазони $\delta = 3,5\text{--}4,2$ ҳ.м. ба протонҳои гурӯҳи гидроксил нисбат дода шуданд. Ин сигналҳо хосияти табдилдиҳанда доранд ва ҳангоми мубодилаи протонҳо бо D_2O нопадид мешаванд, ки далели возеҳи мавҷудияти гурӯҳи --OH дар сохтор аст. Ҳамин тавр, ҳузури ин сигналҳо нишон медиҳад, ки гидроксил дар мавқеи дуҷуми занҷири пропан-2-ол ҷой гирифтааст. Илова бар ин, сигналҳои хос дар минтақаи $\delta = 7,0\text{--}8,0$ ҳ.м. ба гурӯҳи аминӣ (--NH--) тааллуқ доранд. Ин минтақа барои протонҳои нитрогенӣ хос буда, вобаста ба муҳити электронӣ ва таъсири пайвандҳои гидрогенӣ васеъ ё каме ҷойивазшуда ба назар мерасад. Ҳузури ин сигналҳо гувоҳӣ медиҳад, ки гурӯҳи амина дар сохтори асосии L-тирозил нигоҳ дошта шудааст ва пас аз реаксияи химиявӣ тағйир наёфтааст. Ҳамин тавр, таҳлили спектри РМП нишон дод, ки ҳам гурӯҳи гидроксилӣ ва ҳам гурӯҳи амина дар мавқеъҳои муайяншудаи молекула мавҷуданд. Ин маълумот далели он аст, ки реаксияи синтетикӣ ба таври муваффақ гузашта, пайвастагии ҳосилшуда сохтори пешбинишударо нигоҳ доштааст.

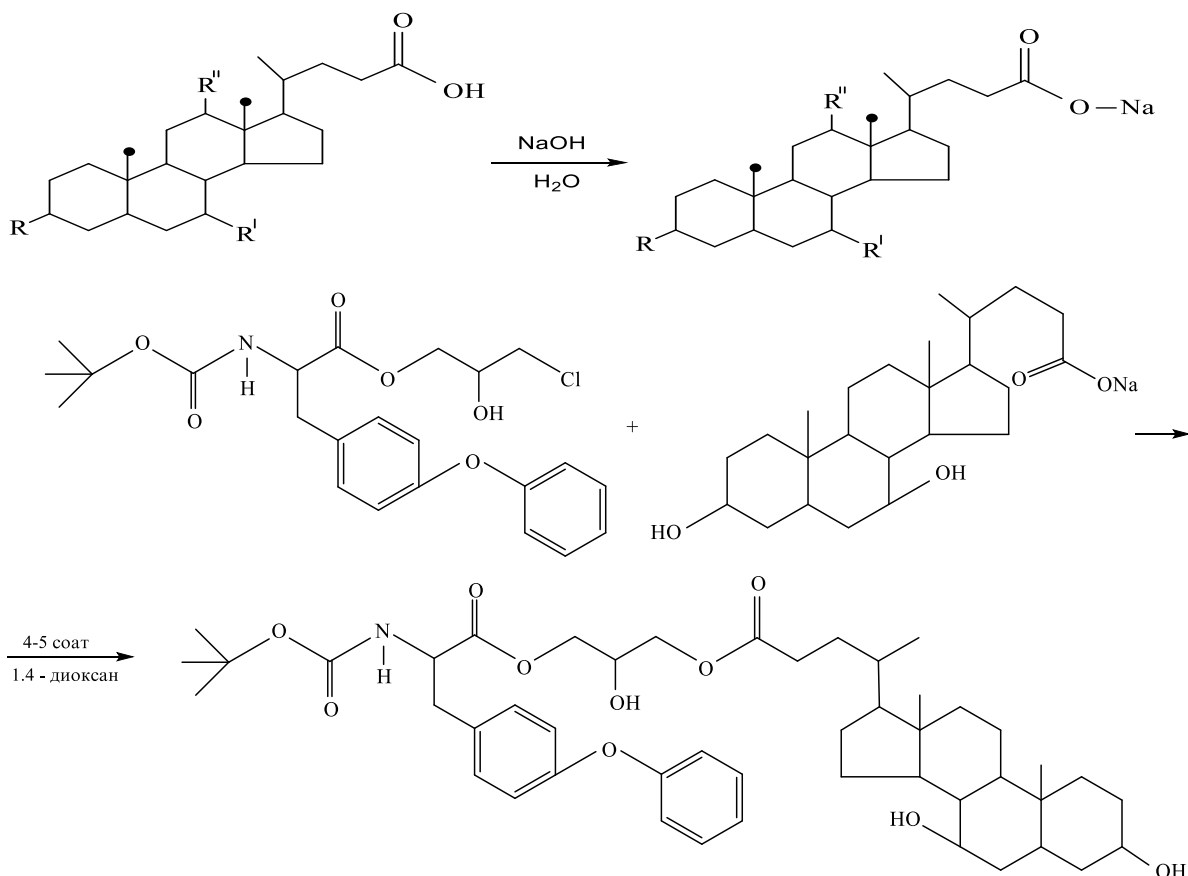


Расми 7.- Спектри массави 1-хлор-3-трет-бутилокси-О-бензил-L-тирозилпропан-2-ол

Дар натиҷаи пайваستшавии стероидҳои ҳосилаҳои кислотаи ҳолан бо 1-хлор-3-тетрабутилокси-О-бензил- α -трозинпропан-2-ол дар давоми 4-5-соат дар маҳлули 1,4-диоксан тавассути механизми реаксияи ҷойивазкунӣ моддаи зеринро синтез намудем, ки дар ҷадвали 4-оварда шудааст. Ҳосилаҳои бензилоксиаминокислотаҳо дар тибби имруза аз ҳисоби гуруҳи функционалии худ барои табобати саратонҳои бадсифат истифода мешаванд, вале захинокии хело баланд доранд. Ин хосияти пайвастагӣҳо мо ба назар гирифта барои пайваст намудан бо стереоидҳо реаксияи мазкурро гузаронидем [59].

Ҷадвали 3.-Собитҳои физико-химиявии муҳими пайвастаҳои синтезкарда шуда

№ р/т	Номи пайвастҳо	Брутто- формула	Барома д, %	Ҳарорати ғудозиш °C	С, % <u>Муайян гашт</u> Ҳисоб шуд	Н, % <u>Муайян гашт</u> Ҳисоб шуд
12	О-бензил-L-тирозин	$C_{17}H_{20}NO_3$ I	67.01	223-224	36.00 36.10	2.52 2.91
13	1-хлор-3-метил эфири о- Bzl-тирозилпропан-2-ол	$C_{21}H_{25}O_5N$	71.09	77-79	39.25 39.33	3.24 3.29
14	1-хлор-3-третбути-локси- О-бензилтирозилпропан- 2-ол	$C_{24}H_{30}O_6NC$ I	76.01	120-123	46.86 46.97	5.11 5.75
15	1-хлор-3- эфири этилии-О- бензилтирозилпропан- 2- ол	$C_{21}H_{25}O_4NC$ I	81.80	82-83	49.24 49.29	4.73 4.85



Нақшаи 40.-Нақшаи синтези 3-третбути-локси- О-бензилтирозилпропан-2-ол-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -кислотаи холан

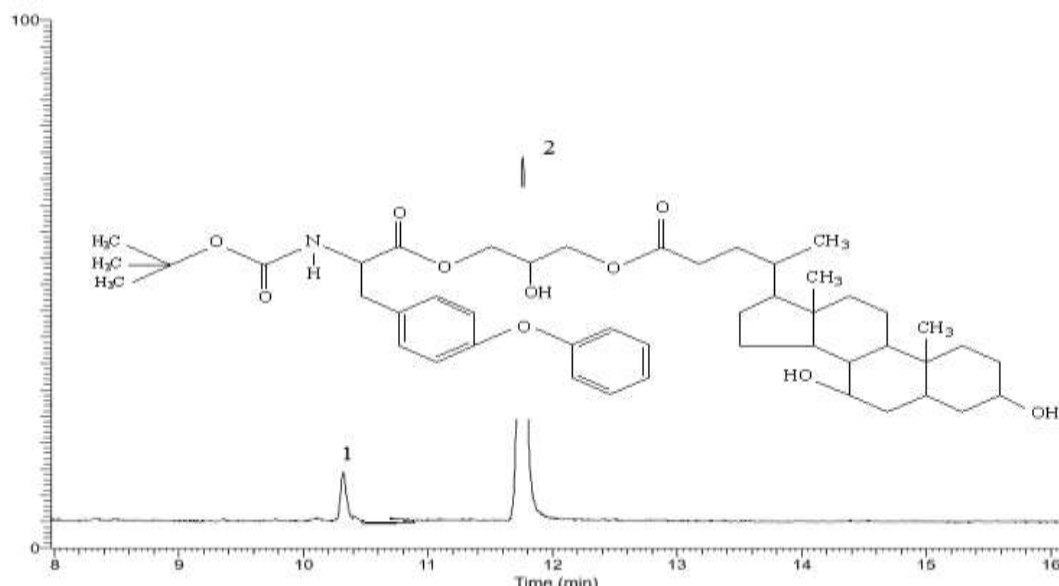
Раванди гузариши реаксия бо иштироки атомҳои фаъоли хлор ба амал омада, дар натиҷаи он 12 адад пайвастагии нав синтез шуд. Дараҷаи тозагии моддаҳои синтезшуда тавассути ХГМ таҳлил карда шудааст. Хроматографияи газӣ моегии (ХГМ) дар ҳарорати аз 100 °C то 400 °C дар давоми 3 соат таҳлил карда шуд. Натиҷаҳо нишон доданд, ки модда ба тадриҷ ва пайваста таҷзия мешавад ва нуқтаи аввалии ҷудошавӣ бо ҳалқунандаҳо пайваста пайдо мешавад. Таркиби таҳлилшаванда нисбатан устувор буда, ҳангоми гармкуни мунтазам ва назоратшаванда ба фрагментҳо тақсим мешавад, ки ин дар мавриди таҳлили динамикаи термикӣ ва таъсирпазирии молекула аз ҳароратҳои гуногун аҳамияти калони таҳлилий дорад.

Таҳлили спектри инфрасурх нишон дод, ки бо болоравии ҳарорат фраксияҳои модда дар нуқтаи муайян дучори таҷзия мешаванд, ки ин

нишондиҳандаи тозагӣ (аслият) ва пуррагии модда мебошад. Ҳангоми гузаронидани таҳлил дар муддати 3 соат, нишондодҳои пайвастагӣ ва шиддатнокии сигналҳо нишон дод, ки моддаҳои ҷудошуда аз ҳалқунанда вобастагӣ доранд ва тозагии онҳо бо эҳтимолияти зиёд нигоҳ дошта мешавад.

Ин таҳлил имконият медиҳад, ки на танҳо дараҷаи тозагии пайвастагиҳо муайян карда шавад, балки ҳамзамон тағйироти кинетикии таҷзияи модда дар вобастагӣ аз ҳарорат низ таҳлил гардад. Ҳисобот дар асоси спектри шулавӣ дар ин диапазонҳои ҳароратӣ инчунин нишон медиҳад, ки модда устувории термикии хуб дорад, ки ҳатто дар ҳарорати то 400 °C молекула қисматҳои асосии худро эмин дошта, дучори таҷзия нашоуда, танҳо фраксияҳои муқаррарӣ ба миён меоянд.

Ба ғайр аз таҳлили ХГМ барои омӯзиши таркиби моддаҳои синтезнамуда мо аз усулҳои спектри инфрасурх ва резонанси магнитии протонӣ гуруҳҳои ҷаъоли пайвастаҳои навро муайян кардем.

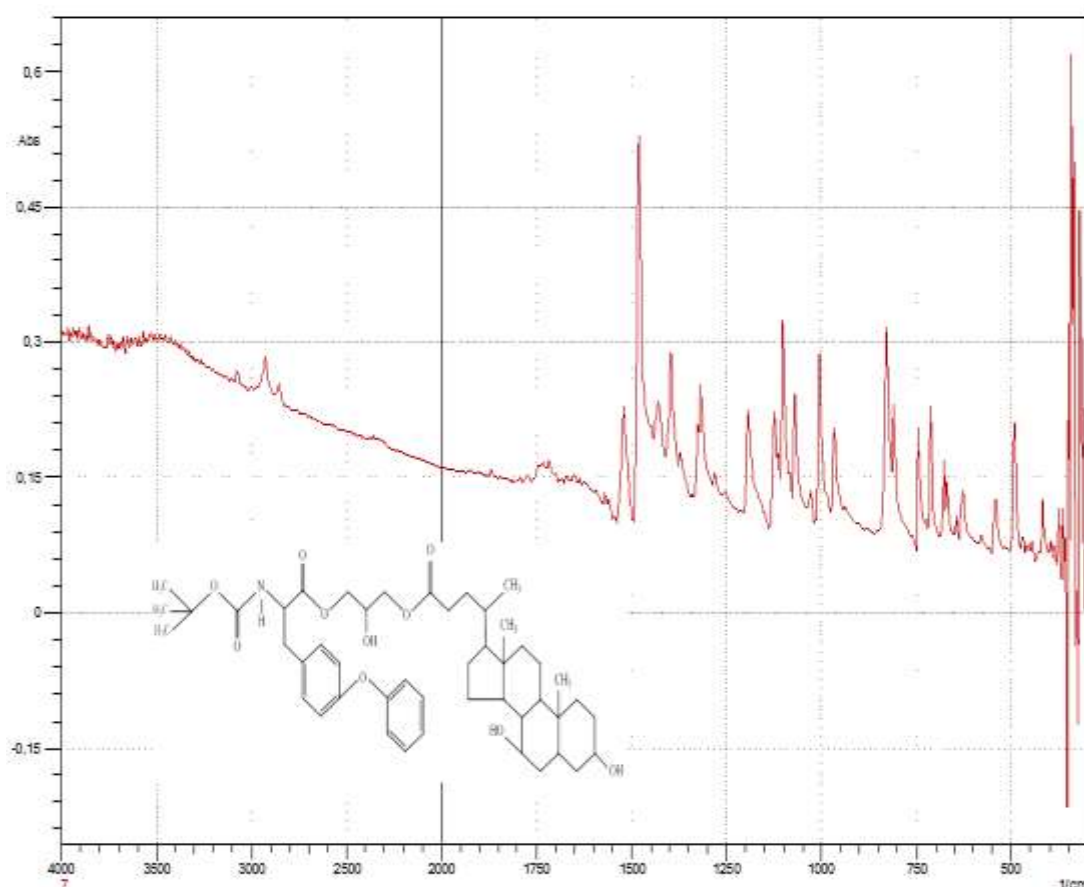


Расми 8.-Хроматограммаи 3-третбутилокси-О-

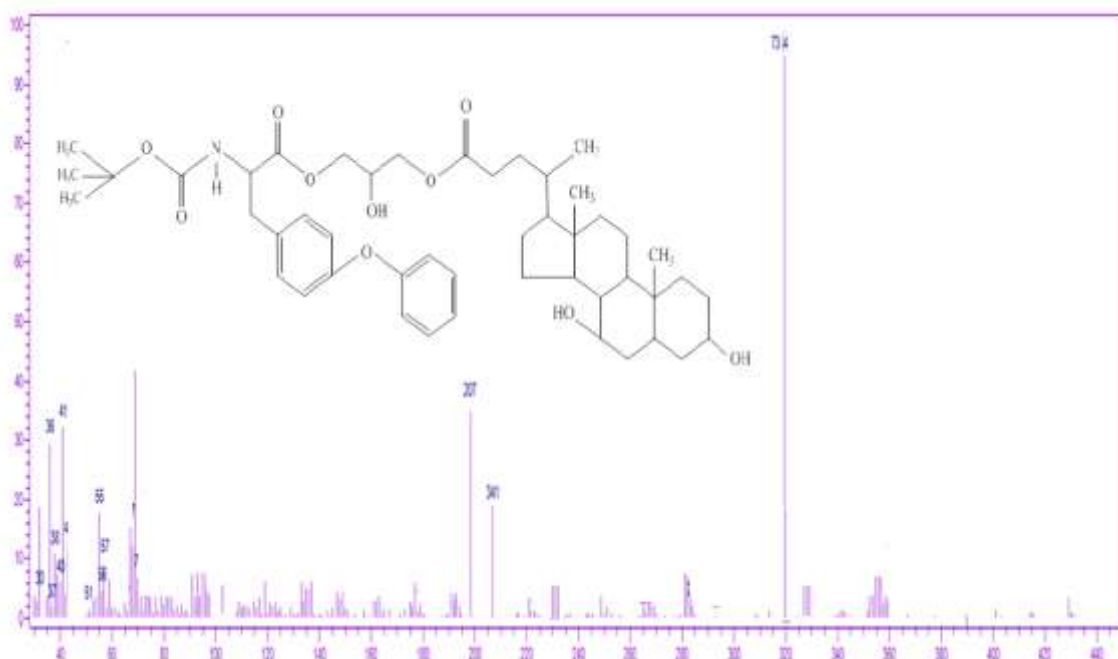
бензилтирозилпропан-2-ол-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -кислотаи холан

Хроматограммаи 3-трет-бутилокси-О-бензилтирозилпропан-2-ол-3 α , 7 β - дигидрокси-5 β -кислотаи холан дар ҳалқунандаи метаноли мутлак (CH₃OH) гузаронида шуд. Ин таҳлил барои муайян кардани дараҷаи

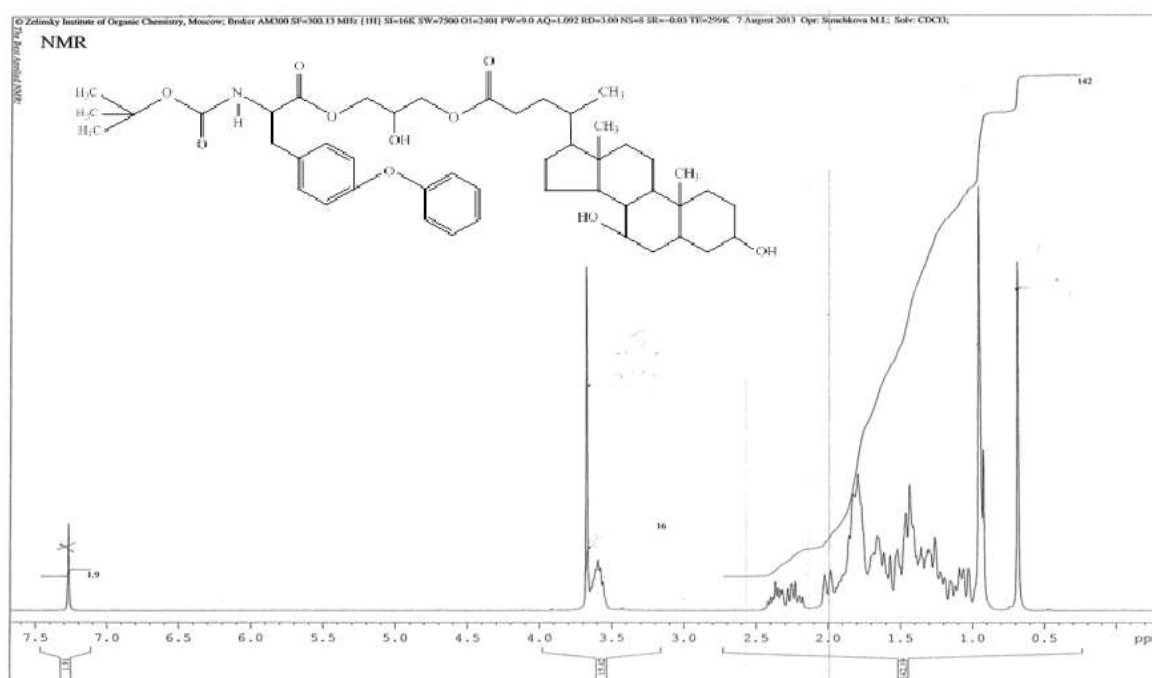
тозагӣ ва хузури моддаҳои ҳамроҳ (impurities) анҷом дода гардид. Дар натиҷаи таҳлил дар хроматограмма аввалин рахҳо (рахҳои хурд) дар дақиқаҳои 10 то 11 мушоҳида шуданд, ки ба ҳалқунандаи метанол ва моддаҳои боқимондаи эҳтимолӣ мувофиқат мекунанд. Пас аз он, раҳи асосӣ дар дақиқаҳои 11,8 то 12,2 сабт гардид, ки он ба пайвастагии мақсаднок 3-трет-бутилокси-О-бензилтирозилпропан-2-ол-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -кислотаи холан мувофиқ аст. Мавҷудияти раҳи ягона ва шадид дар ин диапазон нишон медиҳад, ки намуна дорои дараҷаи баланди тозагӣ мебошад. Ҳамчунин, муқоисаи вақти нигоҳдорӣ бо намунаи стандартӣ тасдиқ кард, ки маҳсулоти синтезшуда ба таркиби химиявии интизорӣ мувофиқ аст. Хулоса, натиҷаҳои хроматографӣ нишон медиҳанд, ки пайвастагии ҳосилшуда бо дараҷаи баланди тозагӣ синтез гардидааст ва бо метаноли мутлақ ҳамчун ҳалқунанда ҷудокунии самараноки ҷузъҳои таркибӣ ба даст омадааст.



Расми 9.-СИ. 3-третбутилокси-О-бензилтирозилпропан-2-ол-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -кислотаи холан



Расми 10.-Спектри массави 3-третбутилокси-О-бензилтирозилпропан-2-ол-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -кислотаи холан



Расми 11.-РМП 3-третбутилокси- О-бензилтирозилпропан-2-ол-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -кислотаи холан

Таҳқиқоти спектрии СИ бо мақсади муайян кардани мавҷудияти гуруҳҳои асосии функционалии онҳо амалӣ карда шуд. Таҳлили ин спектрҳо мавҷудияти гуруҳҳои фаъоли ОН метили ва ҷиҳатҳои

ҳосилшавии бандҳои нави химиявии ба маҳсули реаксия хоси таркибии онҳоро тасдиқ менамоянд.

Таҳлили спектрҳои РМЯ пайвастаҳои нав синтезшуда нишон дод, ки гуруҳҳои ғайри атоми гидроген дар диапазони химиявии 7,0–7,3 ҳ.м. мушоҳида мешаванд. Ин диапазон одатан ба протонҳои ароматикӣ, яъне протонҳои ба ҳалқаҳои бензолӣ пайвастшуда, мувофиқат мекунад. Ҳузури сигналҳо дар ин минтақа нишон медиҳад, ки пайвастаҳо дорои гуруҳҳои фенолӣ ё дигар ҳалқаҳои ароматикӣ мебошанд, ки барои хусусиятҳои моддаҳои модда аҳамияти калон доранд.

Ҳамзамон, дар спектри РМП сигналҳои дигар, ки ба гуруҳҳои гидроксил ($-OH$) мансубанд, дар минтақаҳои хоси химиявӣ дида мешаванд. Ин гуруҳҳо одатан дар 3,0–5,0 ҳ.м. пайдо мешаванд, вобаста ба муҳити химиявӣ ва мавҷудияти бандҳои гидрогенӣ дохили молекулавӣ (дар гуруҳҳои $-OH$, $-NH$ ё $-COOH$ метавонад ба таври тағйирёбанда сигнал зоҳир намояд).

Муҳимияти таҳлили РМП дар он аст, ки он имкон медиҳад:

- мавҷудияти гуруҳҳои ғайри гидроген ва ҷойгиршавии онҳо дар молекула муайян карда шавад;
- фарқи байни протонҳои ароматикӣ ва алкилӣ ё гидроксилӣ бо дақиқӣ ба даст оварда шавад;
- барои тасдиқи сохтори пайвастаҳои синтезшуда ва ҳузури гуруҳҳои функционалӣ маълумотҳои кимиёвӣ ва структурӣ пешниҳод карда шавад.

Бо ҷамъбасти таҳлил, сигналҳои дар 7,0–7,3 ҳ.м. мушоҳидашуда бо гуруҳҳои ароматикӣ, ва сигналҳои дар минтақаҳои хоси гидроксил дидашуда нишон медиҳанд, ки пайвастаҳо ҳам гуруҳҳои функционали ғайри ва ҳам ҳалқаҳои ароматикӣ доранд, ки барои хосиятҳои химиявӣ ва биологӣ муҳим мебошанд.

Ҷадвали 4. -Хосиятҳои физико-химиявии пайвастагҳои синтезкардашуда

№ т/р	Номи пайвастиҳо	Брутто- формула	Баром ад, %	Ҳарорат и ғудозиш °C	С, % <u>Муайян</u> <u>гашт</u> Ҳисоб шуд	Н, % <u>Муайян</u> <u>гашт</u> Ҳисоб шуд
16	О-бензил-L-тирозин-3 α ,7 β -дигидрокси- 5 β -кислотаи ҳолан	C ₇₁ H ₁₃₆ NO ₁ 0	77.01	210-214	73.27 73.30	11.78 11.80
17	3-метил эфири о-Bzl-тирозилпропан-2- ол-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -кислотаи ҳолан	C ₇₃ H ₁₄₃ NO ₁ 1	73.09	177-179	72.41 72.48	11.90 11.96
18	3-третбути-локси- О- бензилтирозилпропан-2-ол-3 α ,7 β - дигидрокси-5 β -кислотаи ҳолан	C ₆₈ H ₁₂₈ NO ₁ 0	75.01	130-133	72.94 72.98	11.32 11.56
19	3- эфири этилии-О- бензилтирозилпропан- 2-ол-3 α , 7 β - дигидрокси-5 β -кислотаи ҳолан,	C ₆₈ H ₁₂₈ NO ₉	79.8	182-183	74.00 74.06	11.69 11.74
20	О-бензил-L-тирозин-3 α ,12 α -дигидрокси- 5 β -кислотаи ҳолан	C ₇₂ H ₁₄₀ NO ₁ 0	87.01	203-204	73.29 73.32	11.96 11.98
21	3-метил эфири о-Bzl-тирозилпропан-2- ол-3 α ,12 α -дигидрокси-5 β -кислотаи ҳолан	C ₆₉ H ₁₃₂ O ₁₀ N	81.09	177-179	72.97 73.03	11.71 11.98

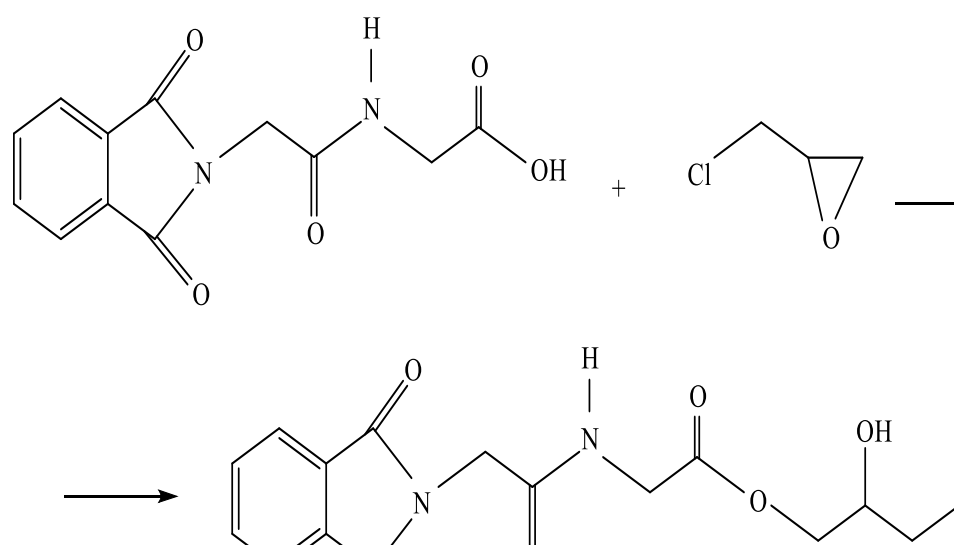
Идомаи чадвали 4.						
1	2	3	4	5	6	7
22	3-третбути-локси- О- бензилтирозилпропан-2-ол-3 α ,12 α - дигидрокси-5 β -кислотаи холан	C ₄₈ H ₁₃₂ O ₁₀ N	86.01	130-133	70.32 70.38	8.42 8.48
23	3- эфири этилии-О- бензилтирозилпропан- 2-ол-3 α ,12 α дигидрокси-5 β -кислотаи холан,	C ₄₅ H ₆₄ O ₈ N	77.8	182-183	72.38 72.44	8.57 8.62
24	О-бензил-L-тирозин-3 α , 7 α -дигидрокси- 5 β -кислотаи холан	C ₇₁ H ₁₃₆ NO ₁ 0	87.01	203-204	73.27 73.30	11.78 11.80
25	3-метил эфири о-Vzl-тирозилпропан-2- ол-3 α ,7 α -дигидрокси-5 β -кислотаи холан	C ₇₃ H ₁₄₃ NO ₁ 1	81.09	177-179	72.41 72.48	11.90 11.96
26	3-третбути-локси- О- бензилтирозилпропан-2-ол-3 α ,7 α - дигидрокси-5 β -кислотаи холан	C ₆₈ H ₁₂₈ NO ₉	86.01	130-133	74.00 74.06	11.69 11.74
27	3- эфири этилии-О- бензилтирозилпропан- 2-ол-3 α ,7 α - дигидрокси-5 β -кислотаи холан,	C ₇₂ H ₁₄₀ NO ₁ 0	77.8	182-183	73.29 73.32	11.96 11.98

Сигнали протонҳои боқимонда дар ҳудуди 3.3-3.7 ҳ.м. ва гуруҳҳои гидрогендори атоми нитроген дар ҳудудҳои 5.2-5.4 ҳ.м. мушоҳида мешаванд.

Таҳқиқоти иҷрошуда нишон доданд, ки гуруҳҳои фаъоли пайвастаҳои навсинтезшуда дар ҳолати СИ қарор доранд. Ин тасдиқ мекунад, ки ҳамаи гуруҳҳои функционалӣ, аз қабili гидроксилӣ карбоксилӣ дар молекула ҳифз шудаанд ва барои амалӣ намудани реаксияҳои минбаъда ё таъсироти биологӣ мусоидат меkunанд. Ҳузури онҳо дар спектрҳои таҳлилӣ, аз ҷумла РМП ва дигар усулҳои спектроскопӣ, мушоҳида шаванда нишон медиҳад, ки пайвастаҳо дорои сохтори устувор буда, қобилияти кимиёвии фаъол доранд. Ин натиҷаҳо барои таҳқиқи хусусиятҳои химиявӣ ва биологии молекулаҳои синтетикӣ асоси бозьтимод буда метавонанд.

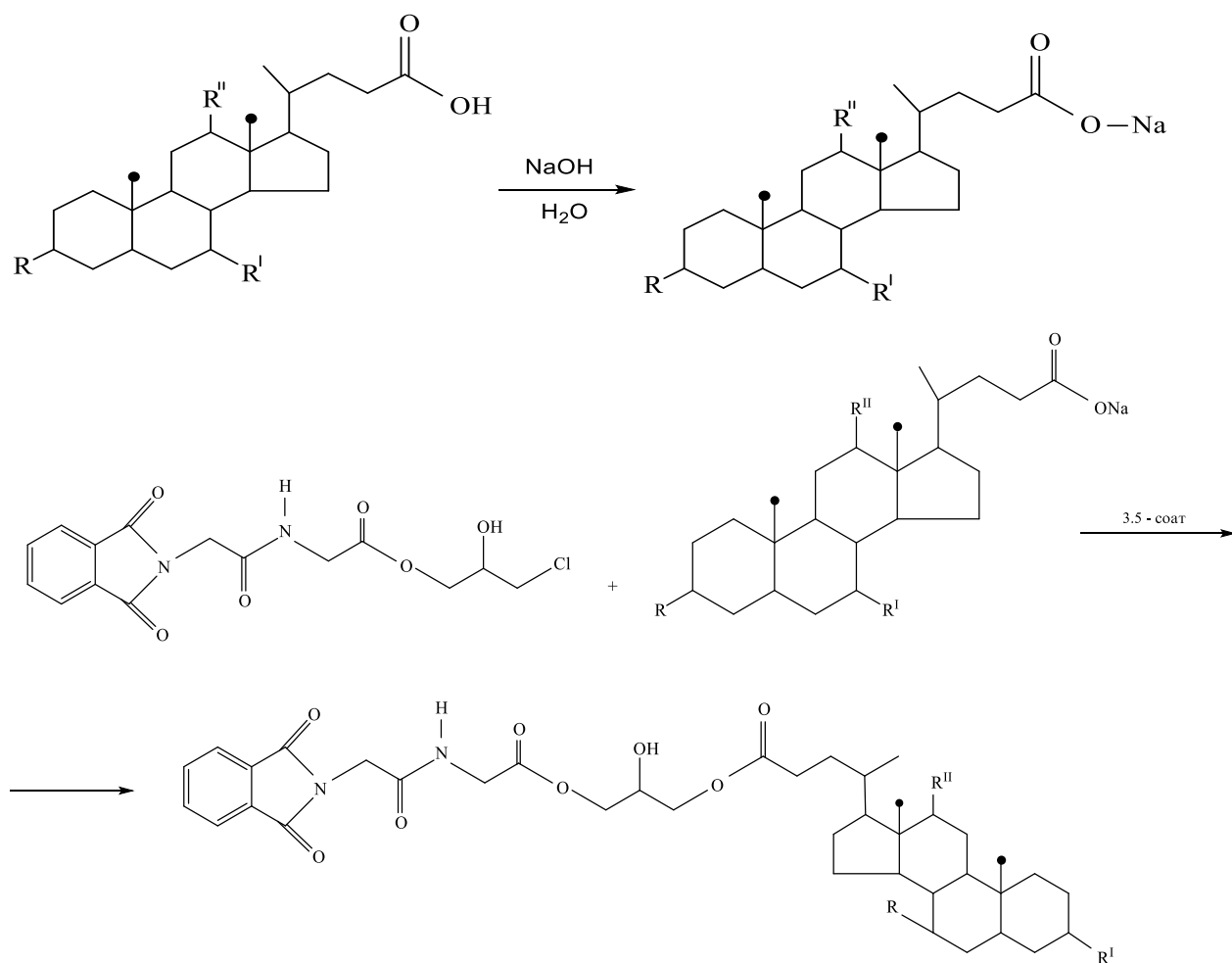
3. 3. Синтез ва модификатсияи кислотаҳои ҳолан бо баъзе эфирҳои аминокислотаҳои қатори алифатӣ

Дар қатори вазифаҳои асосии химияи органикӣ ва тибби ҳозиразамон синтез ва модификатсияи моддаҳои нави дорои хусусиятҳои табобатии муфид нақши муҳим дорад. Оиди усулҳои синтез, табдили химиявӣ ва омӯзиши фаъолияти биологии ҳосилаҳои кислотаҳои ҳолан қорҳои илмӣ зиёд лар адабиёти нашр шудаанд. Тӯли даҳсолаҳои охир, соҳаи химияи стероидӣ яке аз пешқадамтарин соҳаҳои химияи органикӣ ба шумор рафта, маълумотҳои зиёди нави илмӣ рӯи қор меоянд. Дар ин соҳа марказҳои бузурги илмӣ бо синтези пайвастаҳои нави органикӣ ҳалқаи сиклофенантрени машғул мебошанд. Дар адабиётҳо маълумоти фаровон дар бораи фаъолияти биологии ҳосилаҳои кислотаи ҳолан мавҷуд аст. Баъзе ҳосилаҳои кислотаҳои ҳолан пайвастаҳои кристаллҳои моеъ мебошанд, ки дар соҳаи электроника истифода мешаванд [60].



Нақшаи 41.-Нақшаи синтези ҳосилаҳои аминокислотаҳои алифатӣ

Маълум, ки маводҳои дар тибби амалӣ истифода шаванда доираи васеи доруҳоро аз синфҳои гуногуни пайвастаҳои кимиёвиро дар бар мегирад. Шаклҳои гуногунии ҳосилаҳои кислотаи холан, ки аз 6 намуд аналогҳо иборат мебошад ва барои табobati ҷиҳатҳои гуногуни бемориҳои системаи гепатобилияри истифода мешаванд. Зарурияти ҷустуҷуи моддаҳои синтетикии нави дорувории дорои маҷмуи ғайримуқаррарии механизмҳои амалӣ ва бо суръати нисбатан баланди инкишофи таъсир ва амалан безарар бо истифодаи дарозмуддати онҳо бояд мавриди омӯзиш қарор дода шавад. Мушкилоти аз нуқтаи назари синтез ва таҳқиқоти биологӣ омӯхтани хосияти химиявии пайвастагиҳои гетеросиклӣ бо мақсади ба даст овардани дорувориҳои нав яке аз масъалаҳои актуалии химияи органикӣ мебошад. Барои ба даст овардани ҳосилаҳои нави аминокислотагӣ, бо мақсади муҳофизати баъзе аз гуруҳҳои фаъоли карбони дар реаксияи мазкур истифода мешаванд, бо ҳосилаҳои фталили аминокислотаҳо дар ҳалқунандаи 1,4-диоксан дар давоми 3,0-3,5 соат идома ёфт. Реаксияи эпихлоргидрин бо фталилглисин (Phth-Gly-ON) бо намакҳои кислотаи холан мувофиқи нақшаи зерин сурат гирифт:



Накшаи 42.-Синтези 3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -кислотаи холан

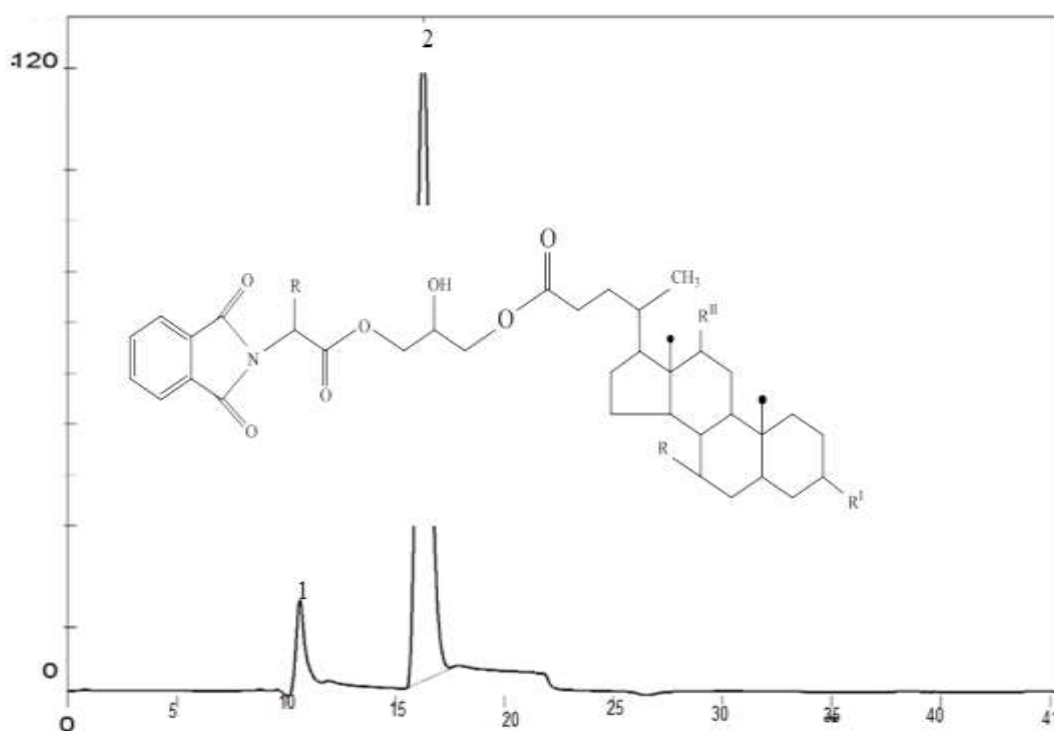
Механизми гузариши ин реаксия чойивазкунии нуклеофилӣ мебошад. Маҳсулнокии реаксияи таъсири 1-хлоро-3-фталиглисилпропан-2-ол бо намакҳои натрийи кислотаи холан ба 79-82% мерасад. Бо накшаи ба ҳамин монанд реаксия (Phth-Gly-OH) эпихлоргидрин бо Phth-Ala-OH, Phth-Val-OH, Phth-Phe-OH ва Phth-Leu-OH гузаронида шуд. Пайвастиҳои синтезшуда шакли кристаллҳои сафед дошта, мӯҳлати нигоҳдории онҳо низ устувор аст. Барои омӯختани дараҷаи тозагии пайвастаҳои мазкур мо аз усули ХГМ истифода намудем, ки он дар қисмати таҷрибавии кор оварда шудааст. Ба сифати ҳалкунанда метаноли мутлақ истифода шуд. Давомнокии таҳлили мазкур 3 соатро дар бар гирифт. Дар дақиқаи 11 аввали таҳлил раҳи ҳалкунанда пайдо мешавад. Баъдан, раҳ барои моддаи таҳлилшаванда дар 15-16 дақиқаи таҳлил пайдо гашт, ки ин дараҷаи тозагии моддаи синтезнамударо шаҳодат медиҳад.

Маҳсули реаксияи 1-хлоро-3-фталиглисилпропан-2-ол (1-хлоро-3-Фт-Гли-О-пропан-2-ол) бо намакҳои натригии кислотаи холан 78,9 %-ро ташкил дод. Ба ҳамин монанд реаксияи (Phth-Gly-OH) раванди пайвасти эпихлоргидрин бо Phth-Ala-OH, Phth-Val-OH, Phth-Phe-OH ва Phth-Leu-OH гузаронида шуд. Дар вақти омӯхтани ин равандҳо муайян карда шуд, ки маҳсулоти реаксияҳои мутақобилаи ҳосилшудани фталили аминокислотаҳо назар ба ҳосилаҳои карбобензоксидии аминокислотаҳо каме зиёд аст. Пайвастагиҳои ҳосилшуда шакли кристаллҳои сафеддоранд ва мӯҳлати нигоҳдории онҳо низ устувор аст. Рафти реаксия ва тозагии пайвастаҳои синтезшуда бо усули хроматография санҷида шуд. Хроматографияи маҳинқабат дар ҳабҳои «Силуфол», элюентҳо: А) хлороформ-метанол (60:13); В) н-бутанол-об-кислотаи сирко (10:4:2); В) кислотаи бензол-асетон-сиркоро (8:2:1) истифода намудем. Детектори буғи йод дар раванди таҷриба истифода бурда шудааст. Таркиб ва сохти пайвастиҳои ҳосилшуда бо усули таҳлили элементи, ба даст овардани спектрҳои СИ, масса ва РМП тасдиқ карда шуданд. Спектри РМП таҳлил имкон медиҳад, ки на танҳо ҳузури ҳамаи гурӯҳҳои функционалии асосӣ дар молекула тасдиқ карда шавад, балки ҷойгиршавии протонҳо низ бо дақиқӣ муайян карда шудаанд. Дар мисоли 1-хлоро-3-*Z*-Гли-О-пропан-2-ол, спектр нишон медиҳад, ки сигналҳои ба протонҳои метил, метилен ва гидроксил таалукдошта мувофиқи ҷойгиршавии онҳо дар сохтор аз ҳамдигар фарқ меkunанд. Ин фарқиятҳо аз таъсири ҳамсоягии электронии эффекти лағжиш, собитҳои таъсири мутақобилаи спин-спинӣ аз қувваи бандҳои химиявии байни ядроҳои ҳамсоя ва муҳити химиявии протонҳо вобаста аст.

Бо таҳлили арзишҳои *J* дар спектрро дар бар гиранда, метавон тавсифи дақиқи геометрияи молекула ва муносибатҳои стереохимиявии протонҳоро кард. Масалан, (*J*) байни протонҳои висиналӣ (яъне дар атомҳои карбон ҳамсоя) ба мо имконият медиҳад, ки масофа ва кунҷи байни онҳо муайян шавад, ки барои тасдиқи сохтори 1-хлоро-3-*Z*-гли-О-

пропан-2-ол хеле муҳим аст. Ҳамчунин, спектри РМП асоси бозътимод барои таҳқиқи таъсири гуруҳҳои функционалӣ ба хусусиятҳои физико-химиявӣ ва биохимиявии молекула мебошад. Таъсири индуксия, резонанс ва банди гидрогенӣ дар ҷойгиршавии сигналҳо инъикос мешавад, ки ин маълумот барои фаҳмиши моддаҳои ягона ва қобилияти молекула дар реаксияҳои гуногун истифода мешавад.

Дар маҷмӯъ, таҳлили муфассали спектри РМП на танҳо барои тасдиқи сохтор ва ҳифзи гуруҳҳои функционалӣ аҳамият дорад, балки барои омӯختани динамикаи молекула, таъсири муҳити химиявӣ ба протонҳо ва пешгӯии хусусиятҳои физико-химиявии пайвастаҳо заминаи илмӣ фароҳам меорад. Ин ба таҳқиқгарон имкон медиҳад, ки молекулаҳоро дар заминаи реактивӣ ва биохимиявӣ ба таври қатъӣ арзёбӣ кунанд.

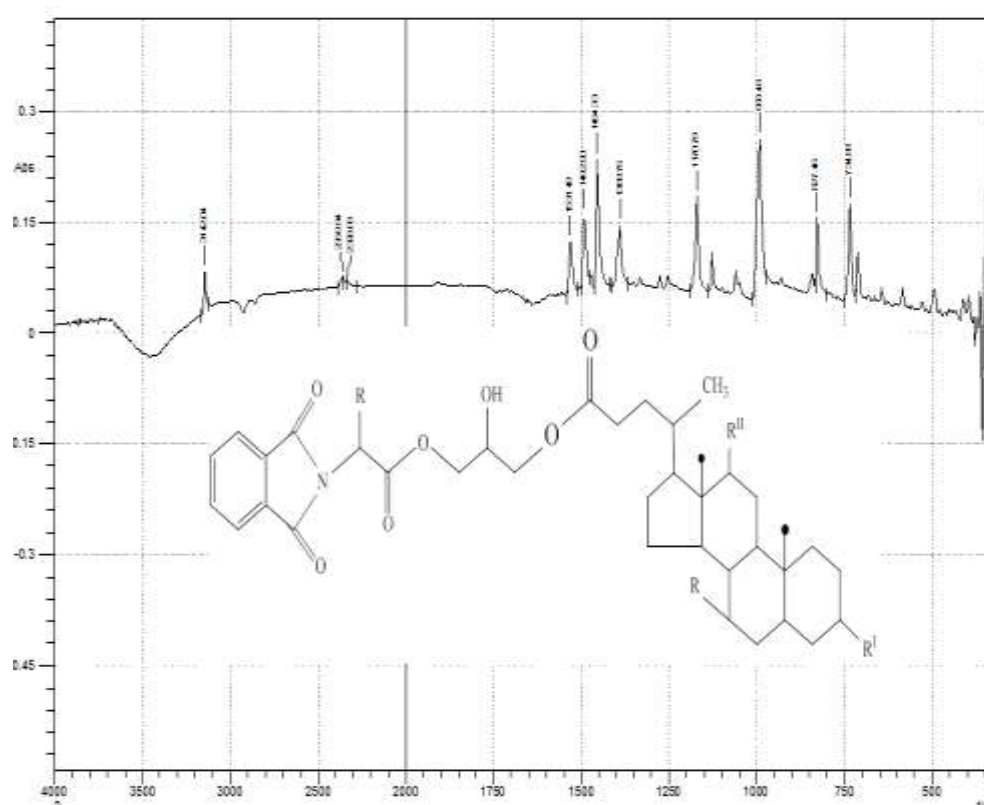


Расми 12.- Хроматограммаи -3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -кислотаи холан

Хроматограммаи 3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -кислотаи холан барои муайян кардани дараҷаи тозагии моддаи

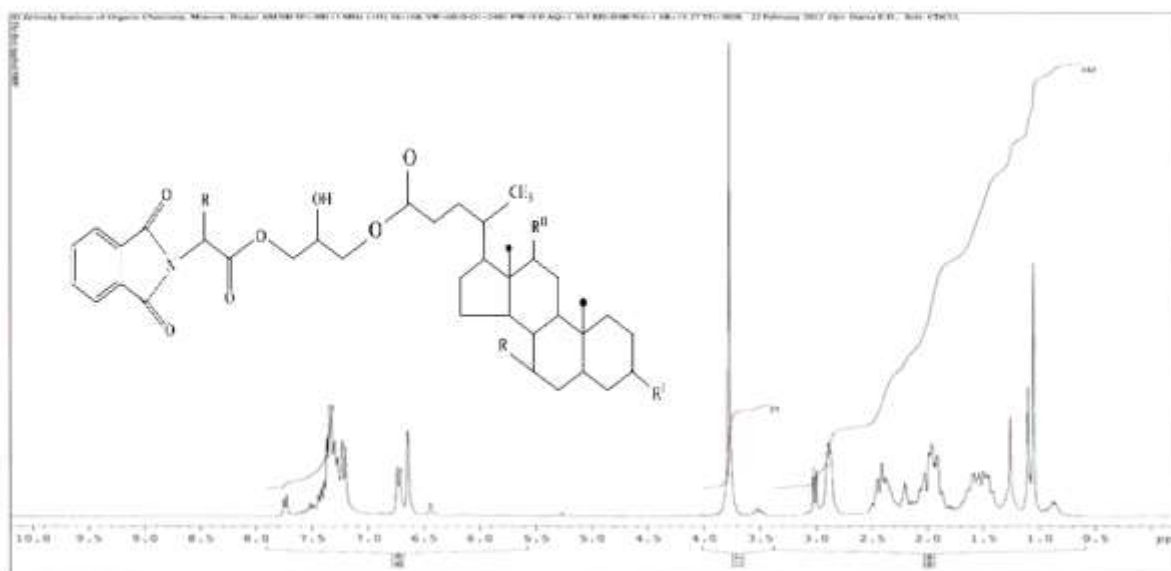
ҳосилшуда истифода мешавад. Дар таҳлил, вақти нигоҳдорӣ ва баландии рахҳо вобаста ба ҳалкунандаи истифодашуда сабт карда мешавад, ки имкон медиҳад, консентратсияи нисбӣ ва мавҷудияти компонентҳои асосӣ ва моддаҳои ҳамроҳ дар намуна муайян гардад. Ҳар як рах дар минтақаҳои гуногуни дақиқаҳо ба ҷузъҳои алоҳидаи молекула мувофиқат мекунад ва фарқкунии онҳо бо стандартҳо ба таҳлили тозагии маҳсулот имконият медиҳад.

Таҳлили хроматографӣ нишон медиҳад, ки ҳангоми истифодаи ҳалкунандаи муайян, рахҳои асосӣ барои моддаи ҳосилшуда дар вақти нигоҳдории муайян пайдо мешаванд, дар ҳоле ки сигналҳои иловагӣ метавонанд ба моддаҳои ношаффоф ё изомерҳо мувофиқат кунанд. Ин усул имкон медиҳад, ки дараҷаи тозагии пайвастагии ҳосилшударо бо дақиқии баланд арзёбӣ намуда, барои таҳлили минбаъда ва истифодаи синтетикӣ маълумоти бозьтимод дастрас шавад.



Расми 13. -СИ-3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -
кислотаи холан

Спектри инфрасурх (СИ) барои 3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -кислотаи холан мавҷудияти гурӯҳҳои гидросилиро дар мавқеъҳои муайян тасдиқ кард. Дар спектр сигналҳои васеъ ва амудӣ дар минтақаи 3200–3600 см⁻¹ мушоҳида шуданд, ки ба пайвандҳои O–H мутаносиб мебошанд ва мавҷудияти гуруҳҳои гидросили фаъолро дар сохтори молекула нишон медиҳанд. Ин сигналҳо ба протонҳои гидросилӣ дар ҳалқа ва занҷири пропан-2-ол мувофиқ буда, дар таҳлили синтетикӣ барои муайян кардани мавқеи дақиқи –OH аҳамияти калон доранд. Гурӯҳҳои карбонилӣ (C=O) аз амидҳои Gly дар минтақаи 1650–1700 см⁻¹ мушоҳида мешаванд, ки дараҷаи пурқувват ва мавҷудияти пайвастагии амидиро тасдиқ мекунад. Гурӯҳҳои фенилӣ ва бензилӣ сигналҳои характерӣ дар минтақаи 1450–1600 см⁻¹ доранд, ки бо шикастан ва шиддатҳои резонансӣ аз муҳити ароматӣ алоқаманданд. Гурӯҳҳои оксигени терт-бутилӣ низ дар минтақаи 1100–1150 см⁻¹ сигнал медиҳанд, ки бо шикасти C–O ва пайвасти оксиген мутаносиб мебошад. Ҳамин тариқ, спектри СИ на танҳо ҳузури гидросилҳоро тасдиқ мекунад, балки барои муайян кардани дигар гурӯҳҳои функционалӣ ва сохтмони молекула низ маълумоти дақиқ пешниҳод менамояд. Ин таҳлил асоси бозътимодно барои синтези минбаъда, муқоиса бо стандартҳо ва тасдиқи пурраи сохтори пайвастагии ҳосилшуда фароҳам меорад. Илова бар ин, таҳлили интенсивият ва қавии сигналҳо имконият медиҳад, ки таъсири пайвандҳои дохилмолекулавӣ ва таъсири гидроген-бондҳоро ба ҳамгироии молекула арзёбӣ намуд. Ин хусусиятҳо барои фаҳмидани реактивӣ ва фаъолияти биологии пайвастагии нав синтезшуда аҳамияти махсус доранд.



**Расми 14.-РМП -3-Z-Gly-Gly-О-пропан-2-ол-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -
кислотаи холан**

Спектри РМП барои 3-Z-Gly-Gly-O-пропан-2-ол-3 α ,7 β -дигидрокси-5 β -кислотаи холан мавҷудияти ҳалқаи бензилӣ дар сохтори стероидиро тасдиқ мекунад ва маълумот медиҳад, ки гурӯҳҳои дигари фаъол дар молекула низ ҳузур доранд. Дар спектр сигналҳо бо шаклҳои гуногун синглет, дублет ва триплет мушоҳида мешаванд, ки ин ба ҷуфтшавии протонҳо ва муҳити электронӣ дар наздикии онҳо вобаста аст. Синглетҳо аксар вақт ба протонҳои дахл доранд, ки бо протонҳои ҳамсоя coupling намекунанд, масалан протонҳои гидроксилӣ (–ОН) ва протонҳои метилӣ, ки мустақил қарор доранд. Дублетҳо ва триплетҳо нишон медиҳанд, ки протонҳо бо протонҳои ҳамсоя coupling кардаанд, ки ин имконият медиҳад ҷойгиршавии занҷирҳои стероидӣ ва гурӯҳҳои функционалиро дақиқ муайян намоем.

Ҳамин тариқ, спектри РМП на танҳо ҳузури ҳалкаи бензӣ ва гурӯҳҳои дигари ғайро тасдиқ мекунад, балки шаклҳои сигналҳои барои таҳлили конфигуратсияи молекула ва муайян кардани тарзи пайвастшавии протонҳо дар молекулаи синтезшуда асоси муътамад фароҳам меорад.

Ядрои ҳалқаи кислотаҳои холан аз ҷиҳати структура хеле хос ва устувор мебошад, ки сабаби асосии фаъолияти фармакологии он маҳз дар ҳамин сохтори ядро аст. Ин ядро аз ҳалқаи сиклофенантрени иборат аст, ки ҳамаҷун домени пайвасти гидроген амал мекунад. Ҳалқаи сиклофенантрени як системаи ароматикӣ буда, устувори π -электронӣ дорад, ки имконият медиҳад пайвандҳои гуногуни гидроген ва дигар гуруҳҳои функционалиро бо он устувор пайваст кунанд.

Илова бар ин, ядрои кислотаи холан дорои ду маркази донори электронӣ мебошад, ки дар таҳаммулпазирӣ ва таъсири моддаҳои молекула нақши муҳим доранд. Донорҳои электронӣ метавонанд ба ташаккули бандҳои гидрогенӣ, таъсири факторҳои ҳамрадиф ва ҳамоҳангии таомулоти биологӣ мусоидат кунанд. Ҳамин тавр, мавҷудияти якҷояи домени гидрогенӣ ва донорҳои электронӣ ядрои холанро ба як маркази фаъоли кимиёвӣ табдил медиҳад, ки барои синтези пайвастҳои нави фармакологӣ ва биологӣ имкониятҳои васеъ фароҳам меорад. Ҳалқаи сиклофенантрени низ аз ҷониби худ устувори термикӣ ва химиявӣ молекулаҳоро таъмин менамояд, ки ин барои истифодаи ядрои холан дар дорусозӣ ва таҳияи пайвастҳои фаъол аҳамияти калон дорад.

Ҷойивазкуниҳои гуногун дар ядрои ҳалқаи кислотаҳои холан ва конденсатсияи он бо дигар пайвастаҳо имконият медиҳад, ки моддаҳои нави биологӣ ва фармакологӣ синтез шаванд. Ҳар як нуқтаи ҷойивазкунӣ метавонад хусусиятҳои химиявӣ ва моддаҳои молекуларо тағйир диҳад, ки ин ба тағйир ё афзудани фаъолияти биологӣ он мусоидат мекунад.

Конденсатсия бо дигар пайвастаҳо маънои пайваст шудани ядрои холан бо молекулаҳои функционалӣ ё ароматикиро дошта, метавонад шакли молекула ва хусусиятҳои электронӣ, ҷойгиршавии гуруҳҳои функционалӣ ва қобилияти таъсир ба ферментҳо ва ҳуҷайраҳои биологиро тағйир диҳад. Ин раванд аксар вақт боиси пайдоиши ду ва ё

аз зиёд моддаҳои нави синтезшуда мегардад, ки ҳар кадомаш метавонад хусусиятҳои биологӣ ва фармакологиро бо таври фарқкунанда нишон диҳад. Пайвастшавии ядроӣ ҳолан бо гуруҳҳои гидрофобӣ метавонад қобилияти ҷаббиши молекула ба ҳуҷайраҳоро беҳтар кунад, дар ҳоле ки пайвастшавии бо гуруҳҳои поляри метавонад фаъолияти амалии онро тақвият диҳад.

Чунон ки маълум аст, ҳалқаи кислотаҳои ҳолан як ҳалқаи универсалӣ мебошад. Ин дар солҳои охир диққати химикони тиббиро ба миқёси калон аз нуқтаи назари модификатсияи пайвастаҳои нав ба худ ҷалб менамояд [60, 61, 62]. Таҳлили адабиёт нишон медиҳад, ки пайвастаҳои стероидӣ зиёд, ки системаи ҳалқаи омехта доранд, намудҳои гуногуни фаъолияти физиологиро доро мебошанд.

Дар кори диссертатсионӣ аввалин маротиба омӯзиши хусусиятҳои ҳосилаҳои намакҳои натрийи кислотаҳои ҳолан, дар натиҷаи таъсири мутақобилаи хлоргидрати эфири метил-О-бензил-L-тирозин пайвастаҳои нави кислотаи ҳолан, ки дар таркибашон атоми нитроген доранд синтез карда шуд. Ин моддаҳо метавонанд дар оянда ҳамчун пайвастаи органикӣ гормононитрогендор дар соҳаи аграрӣ истифода шаванд. Таркиби пайвастаҳои синтезнамуда бо истифода аз усулҳои муосири таҳлил, ташхис карда шуд. Натиҷаи таҳқиқотҳо нишон дод, ки моддаҳои синтезнамуда дар химияи органикӣ пайвастаҳои нав мебошанд. Таъсири мутақобилаи стероидҳои кислотаи ҳолан ба пайвастаҳои аминокислотаҳои ароматӣ, барои тибби имруза ба таври мурраккаб бо мақсади муолиҷаи бемории системаи гепатобилиарӣ ва синдроми метаболикӣ ҳамчун маводҳои табобати истифода мешаванд. Дар химияи органикӣ, эфирҳои бензили ва намакҳои онҳо бо мақсади химояи гуруҳҳои фаъоли реаксионӣ истифода бурдан имкон дорад.

Ҷадвали 5. Пайвастиҳои синтезкардашуда ва собитҳои муҳими онҳо

№ р/т	Номи пайвастиҳо	Брутто- формула	Баромад, %	Ҳарорати гудозиш °C	C, % <u>муайян гашт</u> ҳисоб шуд	H, % <u>муайян гашт</u> ҳисоб шуд
1	2	3	4	5	6	7
27	3-Z-Gly-Gly-O- пропан-2-ол-3α- гидрокси кислотаи холаи	C ₃₉ H ₅₈ O ₉ N ₂	78.60	119-120	57.40 57.49	7.12 7.14
28	3-Z-Val-Val- O-пропан-2-ол--3α- гидрокси кислотаи холаи	C ₄₇ H ₆₆ O ₈ N ₂	77.10	124-126	70.18 70.24	8.22 8.30
29	3-Phth-Gly-Gly-O- пропан-2-ол-3α-гидрокси кислотаи холаи	C ₃₉ H ₅₄ O ₉ N ₂	69.00	168-170	67.43 67.49	7.07 7.14
30	3-Phth-Gly-Lei-O- пропан-2-ол-3α-гидрокси кислотаи холаи	C ₄₃ H ₆₂ O ₉ N ₂	78.00	132-133	68.86 68.95	8.26 8.30
31	3-Z-Gly-Gly-O- пропан-2-ол-3α, 12α-дигидрокси кислотаи холаи	C ₃₉ H ₅₈ O ₁₀ N ₂	72.60	128-129	57.40 57.49	7.12 7.14
1	2	3	4	5	6	7

Идомаи ҷадвали 5.						
32	3-Z-Val-Val- О-пропан-2-ол-3α, 12α- дигидрокси кислотаи холан	C ₄₇ H ₆₆ O ₁₀ N ₂	79.00	144-146	70.18 70.24	8.22 8.30
33	3-Phth-Gly-Gly-O- пропан-2-ол-3α, 12α- дигидрокси кислотаи холан	C ₃₉ H ₃₈ O ₁₀ N ₂	79.91	115-116	67.43 67.49	7.07 7.14
34	3-Phth-Gly-Lei-O- пропан-2-ол-3α, 12α- дигидрокси кислотаи холан	C ₄₃ H ₆₂ O ₁₀ N ₂	68.00	127-129	68.86 68.95	8.26 8.30
35	3-Z-Gly-Gly-O- пропан-2-ол-3α, 7α- дигидрокси кислотаи холан	C ₃₉ H ₅₈ O ₁₀ N ₂	72.60	132-133	57.40 57.49	7.12 7.14
37	3-Z-Val-Val- О-пропан-2-ол-3α, 7α- дигидрокси кислотаи холан	C ₄₇ H ₆₆ O ₁₀ N ₂	79.08	134-136	70.18 70.24	8.22 8.30
38	3-Phth-Gly-Gly-O- пропан-2-ол-3α, 7α- дигидрокси кислотаи холан	C ₃₉ H ₃₈ O ₁₀ N ₂	68.92	155-156	67.43 67.49	7.07 7.14

Ба таркиби ин пайвастаҳо мо метавонем гуруҳҳои алифилҳои бо баромади баланд дохил намоем. Мо пайвастаҳои мазкурро барои омӯзиш қарор додем. Дар метабولیзм ҳосилаҳои кислотаи ҳолан ресепторҳои маълум мебошанд, ки барои ҳал кардани липидҳо кӯмак мекунанд. Механизми таъсири ин стероидҳо асосан гепатоситҳо мебошанд. Пайвастаҳо имрӯз дар тиб ҳамчун моддаҳои нави ресептори барои табобати бар зидди диабети қанд, вируси гепатити чарбнокшавии чигар, бемории санги сафро ба таври васеъ истифода мешаванд.

Онҳо зарурияти ҷустуҷӯи моддаҳои синтетикӣ оригиналӣ нави доруворӣ бо маҷмӯи ғайримуқаррарӣ механизмҳои амалӣ муайян мекунанд. Зудии инкишофи таъсир ва амалан безарар бо истифодаи дарозмуддати онҳо метавонанд, ақсуламалҳои манфиро ба миён оранд. Мушкилоте аз нуқтаи назари синтез ва таҳқиқоти биологӣ омӯхтани химияи пайвастаҳои гетеросиклӣ бо мақсади ба даст овардани доруҳои нав, яке аз масъалаҳои актуалӣ химияи органикӣ мебошад. Чи тавре ки маълум аст, имрӯз барои қор қарда баромадани самарабахши доруҳои арзон ва муфид барои муолиҷаи бемориҳо, аз қабili маводҳои зиддибактериявӣ зарурат ба миён омадааст. Дар айни замон усулҳои гуногуни синтези эфери содаи эпихлоргидринӣ пешниҳод қарда шудаанд, ки асосан ба истифодаи пайвастаҳои аз қабili 2-хлорметилоксиран, 1-хлорпропандиол-2,3 ва 2,3-дихлорпропанол-1 таъя мекунанд. Ин моддаҳо ҳамчун прекурсорҳои серсамар барои синтези эфери содаи эпихлоргидринӣ ҳосият доранд, зеро онҳо қобилияти баланди реактивӣ дошта, ба таъсири омехтаҳои гуногун тобовар мебошанд ва дар шароити реаксияи алкилсозӣ ё полимеризатсия истифода мешаванд.

Истифодаи ин синфи пайвастаҳо барои мақсадҳои саноатӣ ва тадқиқотӣ қулай аст, зеро онҳо аз ҷиҳати нарх ва дастрасӣ бароҳат мебошанд. Маҳсулоти ҳосилшуда одатан аз маводи арзон ва дастраси саноатии органикӣ гирифта мешаванд, ки барои истеҳсоли массаҳои

калони маҳсулот самаранок мебошад. Илова бар ин, пайвастагиҳои номбурда имконият медиҳанд, ки сохторҳои гуногуни функционалӣ ва гурӯҳҳои моддаҳои дар молекулаи ниҳой ворид намоем, ки ин барои таҳлили сохторӣ ва татбиқи амалӣ, ба монанди синтези доруҳо, косметика ва маводи полимерӣ, аҳамияти калон дорад.

Ҳамчунин, истифодаи прекурсорҳои алкилхлорӣ ба таҳияи усулҳои контролшавандаи синтез имкон медиҳад: вақти реаксия, ҳарорат ва муҳити кимиёвӣ метавонанд ба тарзи дақиқ танзим шаванд, ки ин ба баланд бардоштани ҳосилнокӣ ва тозагии маҳсулот мусоидат мекунад. Бо ин роҳ, усулҳои пешниҳодшуда ҳам барои тадқиқоти лабораторӣ ва ҳам барои истеҳсоли саноатӣ мувофиқ буда, эътимоднокии ва самаранокии баландро таъмин менамоянд.

3.4. Ҷустуҷӯи соҳаҳои истифодаи баъзе аз пайвастиҳои синтезкардашуда

Дар байни пайвастаҳои синтезшуда (ҳосилаҳои гуногуни пропанетриол-1,2,3: 2-хлорметилоксиран, 1-хлоропропандиол-2,3, 1,3-дихлорпропанол-2 ва 2,3-дихлоропропанол-1), литолотитҳои нави гепатопротекторӣ, зиддиинтиҳобӣ, зидди вирусӣ, зиддимикробӣ ва дигар ҳосиятҳои амалан арзишманд мавҷуданд.

Омӯхтани таъсири фаъолияти биологӣ моддаҳои нави синтезнамуда, ки пайвастишавии ду синфи калони органикиро дарбар мегирад (ҳосилаҳои аминокислотаҳо ва стероидҳо) зарур аст. Дар тибби амалӣ имрӯз ҳосилаҳои ин пайвастаҳо қисман истифода мешаванд. Дар кори диссертатсионӣ мазкур як чанде аз ҳосилаҳои модификатсияшудаи кислотаи холанро бо аминнокислотаҳо мавриди омӯзиш қарор додем, ки натиҷаи онҳо дар зерин боби мазкур оварда шудаанд [71, 72].

Аз сабаби мавҷудияти ду маркази реактивӣ (кушодани ҳалқаи эпокси ва банди химиявии C-Cl), 2-хлорометилоксиран ба тағйироти гуногуни кимиёвӣ дучор мешаванд. Ҳосилаҳои модификатсияшудаи стероидҳо бо аминокислотаҳои ароматӣ дорои таъсири баланди

табобатӣ мебошанд аз ҳисоби гуруҳҳои фаъоли ин сикли циклофенатрени ва ҳалқаи ароматии аминокислотаҳо. Дар тибби амалӣ, ба ин диққати махсус дода мешавад. Масалан, 3-октадесилоксипропандиол-1,2 (батилол), 1-изопропиламино-3-(1-нафтокси) пропанол-2 (анаприлин) ва дигарон, ки барои пешгирӣ ва табобати бемории шуоъ ҳамчун дору истифода мешаванд, инчунин бар зидди стенокардия, аритмияи дил ва гипертония. Химияи ҳосилаҳои пропанетриол-1,2,3 яке аз соҳаҳои ояндадор ва босуръат инкишофёбандаи химияи органикӣ мебошад, ки бо хусусияти фаъолияти биологӣ ва аҳамияти бузурги амалии онҳо алоқаманд аст. Ҳосилаҳои 2-хлорметилоксиран дар организми зинда як қатор вазифаҳои муҳимро иҷро мекунанд. Илова бар ин, эфирҳои 2-хлорметилоксиран объектҳои ҷолиб барои муқаррар кардани робитаи байни сохтори пайвастаҳо ва қобилияти моддаҳои онҳо. Ҳосилаҳои 2-хлорметилоксиран, 1-хлорпропандиол-2,3, 1,3-дихлорпропанол-2 ва 2,3-дихлорпропанол-1- бо эфирҳои аминокислотаҳо ва дипептидҳо, ки пайвастаҳои аз ҷиҳати биологӣ фаъол мебошанд, ҳамчун объектҳои тадқиқотҳои ояндадор дар ин қисмати кори диссертатсионии истифода шудаанд.

Омӯзиши адабиётҳои илмӣ нишон медиҳад, ки имруз дар тибби амалӣ пайвастаҳои зиёди органикӣ мавриди истифода қарор доранд, вале барои омӯхтани онҳо дар моделҳои гуногуни фармакологӣ вазифаи асосӣ ба ҳисоб меравад. Дар асоси ин, омӯзиши реаксияи таъсири мутақобилаи 2-хлорметилоксиран бо баъзе эфирҳои алифатӣ, ароматӣ ва гетеросиклии аминокислотаҳо ва дипептидҳо таваҷҷӯҳи зиёд дорад. Оид ба синтез ва омӯхтани ҳосилаҳои 2-хлорметилоксиран, 1-хлорпропан-2,3 ва 1,3-дихлорпропанол-2 бо спиртҳо, фенолҳо, аммиакҳо, аминҳо, кислотаҳои ҷарбӣ ва дигар синфҳои пайвастаҳои органикӣ корҳои илмӣ зиёд бахшида шудаанд. Бо вучуди ин, дар бораи синтез ва омӯзиши ҳосилаҳои 2-хлорметилоксиран бо эфирҳои алифатикӣ, ароматӣ ва гетеросиклии аминокислотаҳо ва пептидҳо маълумот кам аст.

Синтези органикӣ бо истифода аз ҳосилаҳои 2-хлорметилоксиран бо эфирҳои аминокислотаҳо ва дипептидҳо дар химияи органикӣ самти хеле ояндадор мебошад. Аз маълумотҳои дар ин рисола пешниҳодшуда чунин бармеояд, ки дар асоси ин синфӣ пайвастаҳо на танҳо моддаҳои бисёрфунксионии алифатӣ ва хушбӯй, балки инчунин перспективаи калони синтези доираи васеи моддаҳои нави химиявиро ба даст овардан мумкин аст. Бори аввал таҳқиқоти систематикӣ реаксияи кушодани ҳалқай эпокси 2-хлорметилоксиран ба пасмондаҳои эфирҳои баъзе аминокислотаҳо ва дипептидҳо, инчунин реаксияи нуклеофилӣ ивазшавии атоми хлор дар 1-хлоропропан-2,3-диол, 1,3-дихлоропропанол-2 ва 2,3-дихлоропропанол-1 дар зери таъсири кислотаи холан моддаҳои нави органикӣ синтез шуданд. Исбот шудааст, ки рафти реаксияи кушодашавии ҳалқай эпоксидӣ ва ивазшавии нуклеофилӣ аз сохтори эфирҳои аминокислотаҳо ва дипептидҳо вобаста аст.

Синтези пайвастаҳои кислотаи холан бо аминокислотаҳои ароматӣ ва алифатӣ, ки қобилияти баланди зиддизамбуруғӣ доранд ин аз ҳисоби гуруҳҳои функционалии онҳо мебошанд. Ҳосилаҳои аминокислотаи пропанолҳо-2 бо таъсири мутақобилаи баъзе эфирҳои аминокислотаҳо ва дипептидҳо бо 2-хлорметилоксиран, кислотаи холан моддаҳои нави синтетикӣ ҳосил карда шуд. Дар байни ҳосилаҳои аминокислотаҳо пайвастагӣҳои кашф шудаанд, ки таъсири зидди варамӣ, зидди илтиҳобӣ, вируси норасоии масуният, зиддибактериявӣ ва ғайра доранд.

Ҳангоми омӯختани ҳосиятҳои бактерисидӣ, пайвастагӣ ба дараҷаҳои гуногун ба фарҳангҳои микробҳои дар таҷриба гирифташуда таъсири бактериостатикӣ ва бактерисидӣ нишон дод: *staphylococcus aureus* (*aureus*, *saprophytic* ва *epidermal*), *Escherichia coli*, *salmonella*. Пешгирии инкишофи муқовимати микрофлораи патогенӣ ба доруҳо, таъсири номатлуб ва кам кардани вояи курси самаранокӣ ва камхарч будани доруҳои мураккаби кимиётеραπεвтикиро дар пешгирӣ ва табобати бемориҳои мустақил ва омехтаи бактериявӣ муайян мекунад.

Бори аввал ҷустуҷӯи доруҳо дар байни пайвастаҳои аз ҷиҳати сохтор ба пиримидинҳои табиӣ наздик дар байни тимин, урасил ва ситозин пешниҳод карда шуд [66]. Фаъолияти зиддимикробии пайвастаги 3-метилтриптофалопан-2-ол тавассути маҳлулҳои пайдарпайи доруҳо дар шӯрбӯи пептонии гӯштӣ (МРВ) бар зидди эпизоотияҳо ва штаммҳои саҳрои омӯхта шудааст. *aureus*, *Str. pyogenes*, *E. coli*, *Pr. vulgaris*, *S. enteritidis*, *S. pullorum*, *P. multocida*, *Ps. aeruginosa*, *Kl. Пневмония*. Аз маҳлули саҳҳомӣ (1-хлор-3-метилтриптофалпропан-2-ол: 5 мг дору ба 100 мл оби тозашудаи стерилизатсияшуда), дар МРВ (ҳаҷми 2 мл) маҳлулҳои пайдарпайи дукарата омода карда шуданд. Ба маҳлули изотонии хлориди натрий суспензияи фарҳангҳои санҷишӣ дар ҳаҷми 2102 м.с ба 1 мл миёна маҳлулҳои омодашуда илова карда шуд. Зироатҳо дар ҳарорати 37 °C дар давоми 24-48 соат инкубасия карда шуданд. Баъд аз он натиҷааш ба ҳисоб гирифта шуд. Концентратсияи ҳадди ақали бактериостатикӣ (МБсС) он қимате ҳисобида мешуд, ки боиси таъхир дар афзоиш гардид. Концентратсияи ҳадди ақали бактерисидӣ (МБсС) бо роҳи такроран дар МРА муайян карда мешавад, нишонаи марғи микроорганизмҳо набудани афзоиш буд. Дар баробари ин, назорат ба МРВ ва МРА гузошта шуд.

Муайян карда шуд, ки бузургтарин ҳассосият (МБсК – 0,33 – 1,26 мкг/мл) нисбат ба 1-хлор-3-метилтриптофалпропан-2-ол нишон медиҳад *St. aureus*, *Str. pyogenes*, *P. multocida*, *Pr. vulgaris*, *S. enteritidis*, *Ps. aeruginosa*, *E. coli*, *S. pullorum*, *Kl. pneumoniae*. Устувории 1-хлор-3-метилтриптофалпропан-2-ол дар муқоиса бо ин моддаҳо чунин тобоварӣ дорад, 0,54 – 3,96 мкг/мл ва метавонад ин пайвастаги бад аз таҳқиқоти клиникӣ ҳамчун маводи зиддизамбуруғӣ истифода шавад.

Ҷадвали 6.-Фаъолияти антибактериалии 3-метокситриптофалпропан-2-ол 3 α ,7 β -дигидроксикислотаихолан, мкг/мл

Микроорганизм	МБсК	МБсК
<i>St. aureus</i>	0,29 – 1,19	0,55 – 2,66

Идомаи ҷадвали 6.		
Str. Pyogenes	0,44 – 1,14	0,77 – 2,55
E. coli	1,22 – 4,55	2,42 – 9,03
Pr. Vulgaris	0,58 – 2,65	1,32 – 4,54
S. enteritidis	0,55 – 2,66	1,33 – 4,88
S. pullorum	1,32 – 4,77	2,33 – 9,78
P. multocida	0,77 – 1,44	0,55 – 2,77
Ps. Aeruginosa	0,65 – 2,65	1,33 – 4,55
Kl. Pneumonia	1,33 – 4,77	2,55 – 9,88

Кислотаи 3-метилтриптофапропан-2-ол $3\alpha,7\beta$ -дигидроксихоланӣ дорои хосияти зиддимикробӣ бар зидди штаммҳои эпизоотикӣ ва осорхонавии зироатҳои санҷишии омӯхташуда мебошад. Кислотаи 3-метилтриптофалопан-2-ол $3\alpha,7\beta$ -дигидроксихоланӣ боиси нобути зироатҳои омӯхташуда дар консентратсияи 0,62-9,92 мкг/мл мегардад. Натиҷаи таҳқиқотҳо нишон додаанд, ки пайвастаи мазкур хосияти баланди зиддиуфунати дошта дар муқоиса бо штамҳои саҳроӣ натиҷаи баланди бактериосидӣ дорад.

ХУЛОСА

1. Усулҳои синтези пайвастаҳои нави кислотаи холан бо аминокислотаҳои ароматӣ ва гетеросиклӣ дар асоси намакҳои натригии онҳо тавассути реаксияи ҷойивазкунии нуклеофилӣ таҳқиқ карда, 32 моддаи нав синтез шудаанд. Онҳоро ҳамчун ниммахсул барои ҳосил намудани стероидҳо “гормонҳо”-и синфи муҳимтарини химияи органикӣ ба воситаи самаранокии баланд дар ҳама соҳаҳои тиб истифода бурдан мумкин аст [1-М, 2-М, 3-М].
2. Аввалин бор 6 то ҳосилаҳои нави кислотаи холан дар асоси аминокислотаҳои ароматӣ 3-этоксиглитсилпропан-2-ол-3 α ,7 β -кислотаҳои холан тавассути реаксияи ҷойивазкунии нуклеофилӣ синтез шудаанд. Дар асоси натиҷаҳо шароити оптималӣ синтез ҳосиятҳои физико-химиявӣ модаҳо омӯхта шуд. Ин пайвастаҳо асосан маводи доруворӣ дар фармакология, косметология ва инчунин дар химияи координатсионӣ ба сифати лиганд истифода бурда мешаванд [4-М, 5-М, 6-М, 7-М].
3. Рафтори ҳосилаҳои намакҳои натрийи кислотаҳои холан дар натиҷаи баҳамтаъсиркунии хлоргидрати эфири метил-О- бензил-L-тирозин 6 то ҳосилаҳои нави кислотаи холан, дар таркибаш атоми нитроген дошта синтез карда шуд. Ин моддаҳо дар оянда ҳамчун пайвастаҳои органикӣ гормононитрогендор барои баланд бардоштани сифат ва миқдорӣ ҳосили зироатҳои хоҷагӣҳои аграрӣ истифода мешавад [8-М, 9-М, 10-М].
4. Таркиби пайвастаҳои синтезнамуда тавассути натиҷаҳои усулҳои муосир: таҳлили элементӣ, СИ, РМЯ, ХМҚ ва ХГМ инчунин бо ёрии спектрҳои дучонибаи РМЯ ^1H ва ^{13}C тасдиқ шуд. Ба воситаи таҳлили элементӣ буруто-формулаи моддаҳои ҳосилшуда тасдиқ карда шуд. РМП миқдори атомҳои ^1H ва ^{13}C дар пайвастаҳо муайян гаштаанд. Бо

истифодаи таҳлилҳои ХМҚ ва ХГМ дараҷаи тозагии моддаҳо таъин карда шуд [11-М, 12-М, 13М].

5. Аз 32 пайвастаҳои нави синтешуда барои 3-тои он хосиятҳои биологӣ омӯхта шуд. Натиҷаҳо нишон додаанд, ки моддаҳо фаъолияти баланди биологӣ доранд ва дорувории самараноки зиддизамбуруғӣ ва гепатопротекторӣ мебошанд [14-М, 15М].

Тавсияҳо оид ба истифодаи амалии натиҷаҳои таҳқиқот

1. Барои ҳамаи 32 моддаҳои нав синтезшуда таркиб, буруто-формула хосиятҳои физико-химиявӣ собитаҳои физики-химиявӣ онҳо муайян шудаанд. Ин пайваستاҳои нав метавонанд дар оянда ҳамчун моддаҳои нави органикӣ барои синтези маҳин истифода шаванд. Ин пайвастаҳоро ҳамаи олимони самтҳои гуногуни илми химия истифода бурда метавонанд.
2. Дар асоси реаксияҳои химияи органикӣ 5-то ҳосилаҳои нави кислотаи холан бо аминокислотаҳо алифатӣ ва ароматӣ ҳосил карда шудааст. Ин пайвастаҳо дар муқоиса бо гиёҳҳои шифобахши Тоҷикистон омӯхта шуд ва натиҷаи санҷишҳои клиникӣ нишон дод. Пайвастаҳои органикии синтезшуда метавонанд, пас аз таҳқиқотҳои токлиникӣ ва клиникӣ ҳамчун маводи доруворӣ истифода шаванд.
3. Ҳосилаҳои нави синтезшудаи кислотаи холан бо аминокислотаҳо ҳамчун асоси маводҳои доруворӣ, иловагӣҳои биологӣ, стимуляторҳо дар фармакология, косметология, ҳамаи соҳаҳои хоҷагӣҳои аграрӣ ва дар химия ба сифати лиганд истифода шаванд.
4. Ҳамаи натиҷаҳои кори диссертатсионӣ мазкурро дар раванди таълим ҳамчун маводи дарсҳои лексионӣ ва амалӣ истифода бурдан мумкин аст.

РУЙХАТИ АДАБИЁТ Рӯйхати сарчашмаҳои истифодашуда:

Монография, китоб, воситаҳои таълимӣ

1. Ахрем, А.А. Полный синтез стероидов / А.А. Ахрем, Ю.А. Титов // Изд. «Наука», -Москва, -1997, -С. 5-7.
2. Вяцеров, Д.А. Руководство по газовой хроматографии. /Д.А Вяцеров, А.Ф. Шушунов //М.: Высшая школа, -1978. –С. 151
3. Вайсбург, А. Органической растворители / А., Вайсбург, Э. Проскоуэр, Д. Риддук, Д. Тунис //- М-Л. –Наука, -С. 518.
4. Кадыров, А.Х. Синтез и биологическая активность некоторых производных желчных кислот. / А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров, А.Ш. Гиёсов // Душанбе: Изд. «Хаём», -2000, -С. 4-10.
5. Лазурьевский, Г.В. Практические работы по химии природных соединений. / Г.В. Лазурьевский, И.В. Терентева, А.А. Шамшурин //Изд. «Вишняя школа», -Москва, -1996, -С. 125-126.
6. Мансуров, Х.Х. Современные представления о механизме образования желчных камней. – В кн. желчнокаменная болезнь / Х.Х. Мансуров// -Душанбе, -1981. -С. 25-29.
7. Раджабов, С.И. Синтез и исследование производных глицерина с эфирами аминокислот и дипептидами /С.И. Раджабов, С.Х. Одинаев, Н.Ю. Самандаров, Р.А. Мустафокулова, М.Б. Каримов.//- Душанбе: ООО «Эр-граф», -2018.-С. 104. Монография.
8. Самандаров, Н.Ю. Синтез и биологическая активность ряда производных холановых кислот. / Н.Ю. Самандаров., А.Х. Кадыров, С.И. Раджабов / Изд. «ЭрГраф», -2016 (Монография на 116 стр.).
9. Самандаров, Н.Ю. Синтез и исследование производных глицерина с эфирами аминокислот и дипептидами /С.И. Раджабов, С.Х. Одинаев, Н.Ю. Самандаров, Р.А. Мустафокулова, М.Б. Каримов // Душанбе: ООО «Эр-граф», -2018.-104 С. Монография.
10. Самандаров, Н.Ю. Синтез, изучение фармако-биохимического действия «Урсослит» и настойки «Фитолит» / Н.Ю. Самандаров.,

Б.Х. Махкамова., А.Х.Кадиров // -Душанбе: «Нушбод». -2022.
(Монография на 140-стр.).

11. Шульпекова, Ю.О. Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени (Методические рекомендации)-М;. ООО // Ю.О. Шульпекова, В.Т.Ивашкин, О.М. Дропкина., «Издательский дом» -М-Вести, -2009, - С. 20.

Диссертатсия ва авторефератҳо

12. Назарова, З.Д. $3\alpha,7\alpha,12\alpha$ -тригидроксихолановая кислота и синтезы на её основе. Автореф. дис... канд. хим. наук. / З.Д. Назарова //-Душанбе, -1999. -13-16 с.
13. Назарова, З.Д. $3\alpha,7\alpha,12\alpha$ -тригидроксихолановая кислота и синтезы на её основе. Дисс...канд. хим. наук. -Душанбе, 1999. -С. 37-41.
14. Сайфуддинов, А.К. Исследование содержания желчных кислот в желчи и сыворотке крови методом ГЖХ. // Дис... к.б.н. -Душанбе, -2004, -С.68-72.

Мақолаҳо ва маърузаҳо

15. Абдурахимова, М.К. Синтез и свойства некоторых производ $3\alpha,7\alpha$ – дигидрокси -12-кетохолановой кислоты /М.К. Абдурахимова, А.Х. Кадыров, С.С. Саидов // Вестник ТНУ JSSN 2074-1847, -2012 1/3 (85), -С. 228-231.
16. Бахроми, М.Т. Растворение желчных камней «Триоина»-ом (in vitro). / М.Т. Бахроми, А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров //Науч-теоретич. конф.профессорского преподавательского состава и студентов, посвящ. году образования и технических знаний. – Душанбе. -2010. –С.192-193.
17. Вахрушева, Я.М. Жировой гепатоз/ Я.М. Вахрушева, Е.В. Счкова // Тер. Арх., -Т. 78, 1999 №11,-С. 83-86.
18. Константинова, Т.В. Синтез холестеринсодержащих катионных амфифилов с гетеросиклическими основаниями. / Т.В.

- Константинова, В.Н. Клыков, Г.А. Серебренникова. //Биоорганическая химия, -2001, -Т. 27, №6, -С.453-456.
19. Кадыров, А.Х. III-региональное совещание республик Средней Азии и Казахстан по химическим реактивам. / А.Х. Кадыров, Д.Х. Халиков// Тошкент, -1990, -Ч. II, -С. 106-107.
20. Кадыров, А.Х. Некоторые реакции $3\alpha,7\alpha,12\alpha$ -тригидрокси-холановой кислоты./ А.Х. Кадыров, Д.Х. Халиков // Региональное совещание республик Средней Азии и Казахстана по химическим реактивам: тез. докл. Ташкент, -1990, -Т. 1, Ч. II, -С. 2.
21. Кадыров, А.Х. $3\alpha,7\alpha,12\alpha$ - тригидроксихолановой кислоты и синтеза на его основе. / А.Х. Кадыров, З.Д. Назарова, И.Г. Решетова// Докл. АН РТ, -1991, -Т. 34, №9, -С. 564-466.
22. Кадыров, А.Х. Исследование содержания желчных кислот у здоровых лис и у больных с различной патологией печени и желчевыделительной системы. / А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров, З.Д. Назарова //Вестник Ависенны -2002, -№1-2,-С. 339-345.
23. Кадыров, А.Х. Определение желчных кислот сыворотки крови методом газожидкостной хроматографии. / А.Х. Кадыров, З.М. Орзиев // Лабораторное дело. Москва, «Медицина», -1986. -с. 26-28.
24. Кадыров, А.Х. Определение содержания сывороточное желчных кислот у больных гепатита, сиррозом печени. // «Вклад биохимиков Таджикистана в развитие биологической науки». / А.Х. Кадыров, А.К. Сайфудинов, Ф. Х. Мансурова // Труды III-ей респ. науч. конф. общества биохимиков РТ-Душанбе, -2003. -С. 93-95.
25. Кадыров, А.Х. Способ определение холестерина в сыворотке крови методом газожидкостной хроматографии. /Кадыров А.Х, Мироджов Г.К., Кодиров А.А., Суриев М.Р., Раджабов Г.О. //Патент РТ №ТJ 283. Зарегестировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 2009г.

26. Кодиров, А.А. Влияние урсодезоксихолевой кислоты сиафор на характер изменения содержания желчных кислот в сыворотке крови у больных с метабалический синдромом / А.А. Кодиров, Г. О. Раджабов, А. Х. Кадыров.// Здравоохранение Таджикистана -2009. -№3.-С.77-30.
27. Кадыров, А.Х. Газохроматографическая осенка сывороточных холановых кислот с селю диагностики жировой болезни печени. / А.Х. Кадыров, С.С. Саидов, М.К. Абдурахимова // Журнал научных публикаций аспирантов и докторантов JSSN 1991-3087. - Курск, -2012. №11, -С. 125-129.
28. Кадыров, А.Х. Сравнительной осенки методом газожидкостной хроматографии состава желчных кислот в пузырной желчи человека и собаки. / А.Х. Кадыров, Х.Х. Мансуров // в кн. Актуальные вопросы патологии печени. – Душанбе, -1995. Вып.9. -С. 43-47.
29. Кадыров, А.Х. Определение желчных кислот в желчи методом газожидкостной хроматографии. / А.Х. Кадыров, Г.Б. Ташмурадова, М.А. Гафарова // Лабораторное дело. – М. Изд. «Медицина», -1998. -№6. -С. 343-345.
30. Кадыров, А.Х. Определение конъюгированных желчных кислот методом газожидкостной хроматографии. «Желчнокаменная болезнь». / А.Х. Кадыров // Мат. Всесоюзного симпозиума» изд. «Дониш», -Душанбе, -2001.-С. 73-74
31. Кадыров, А.Х. Синтез, свойства веществ растворяющие холестериновые камни желчного пузыря на основе некоторых стероидов и доугих кислот. /А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров, З.Д. Назарова //Вестник Авиценни., Душанбе, -2006, -Т. 1-2, -С. 339-345.
32. Кадыров, А.Х. Глицериновый эфир 3 α ,7 α -дигидроксихолановой кислоты, способ его получения и применения в качестве

- лекарственного средства. / А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров //НПИ Центр. РТ, -2002, -№23, -С. 34-38.
33. Кадыров, А.Х. Синтез сложных эфиров $3\alpha,12\alpha$ -дигидроксихолановой кислоты и их продуктов ацилирования. / А. Х. Кадыров, З. Д. Назарова, М. П. Султонмамадова.// Журнал научных публикации аспирантов и докторантов JSSN, 1991-3087, - №7 -2012. -С. 107-110.
34. Кадыров А.Х. Синтез ацилпроизводных сложных эфиров $3\alpha, 7\beta$ – дигидроксихолановой кислоты. /А.Х. Кадыров, С.И. Раджабов, Н.Ю. Самандаров. //Журнал научных публикации аспирантов и докторантов -2012. -С. 107-110.
35. Кадыров, А.Х. «Трионин» растворитель холестериновых желчных камней при желчнокаменной болезни. / А.Х. Кадыров, М.Т. Бахроми, К.Х. Хайдаров // Здравоохранение Таджикистана. Пр. №1 -Душанбе, -2010. №1. –С. 69-72.
36. Кадыров, А.Х. Технология получения холевой кислоты. / А.Х. Кадыров, М.Б. Тошев, К.Х. Хайдаров, Б. Х. Махкамова // Доклад АН РТ. -2008.- С. 532-535.
37. Кадыров, А.Х. Синтез, свойства веществ растворяющие холестериновые камни желчного пузыря на основе некоторых стероидов и доугих кислот. /А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров, З.Д. Назарова //Вестник Авиценны., Душанбе, 2006,т. 1-2, -С. 339-345.
38. Кадыров А.Х. Синтез сложных эфиров $3\alpha,12\alpha$ -дигидроксихолановой кислоты и их продуктов ацилирования. / А. Х. Кадыров, З. Д. Назарова, М. П. Султонмамадова.// Журнал научных публикации аспирантов и докторантов JSSN, 1991-3087, - №7, -2012. С. 107-110.
39. Кадыров, А.Х. Синтез моноглисидных эфиров желчных кислот./ А.Х. Кадыров, И.Г. Решетов, И.М. Насыров //Изв. АН Тадж. отд. физ-мат, хим. и геологи. Наук, -1999 -№32 -С. 71-72.

40. Кадыров, А. Х. Синтез тозилоксиэфиров некоторых производных холановых кислот. /А.Х.Кадыров, Б.Х. Махкамова, Н. Ю. Самандаров, М. П. Султонмамадова, С. И Раджабов. // Вестник ТНУ, -2013 JSSN,2074-1847, -№1/3 (110).
41. Кадыров, А.Х. Газохроматографическое определение высших жирных кислот в сыворотке крови здоровых лиц и больных с метаболическим синдромом /А.Х. Кадыров, А.К. Сайфуддинов, А.А. Кодиров, Е.К. Холов.// Состояние и перспективы развития биохимии в Таджикистане-Душанбе, -2009.-С.70-73.
42. Кадыров, А.Х. Газохроматографическое оценки сывороточное высших жирных кислот у больных жировой болезни печени / А.Х. Кадыров, С.С. Саидов, М.К. Абдурахимова, Н.Ю. Самандаров // Международный научно-исследовательский журнал ISSN 2303-9868 №4(11) Часть1 -Екатеринбург -2013, -С. 50-53.
43. Кадыров, А.Х. Исследование содержания желчных кислот в сыворотке крови здоровых лиц и больных со стеатозом печени и стеатогепатитом. / А.Х. Кадыров, Г.О. Раджабов, А.А. Кодиров, М.Н. Худжамуродов, Г.Х. Давлатова.// В кн. Вопросы питания и регуляция гомеостаза , Выпуск 10. -Душанбе -2010. -С. 138-143
44. Кадыров, А.Х. Разработка технологии получения 3 α ,7 α , 12 α -тригидрокси -5 β -холановой кислоты из желчи крупного рогатого скота./ Кадыров А.Х., Кодиров Ш.А., Самандаров Н.Ю.// Сборник научных статей региональной конференции на тему «Состояний науки в республике» Душанбе, -2015. -С. -109-116.
45. Кадыров, А.Х., Газохроматографическое изучение содержания желчных кислот в сыворотке крови здоровых лиц и больных стеатозом печени и стеатогепатитом. /А.Х. Кадыров, М.Н. Худжамуродов, А.А. Кадыров, // Проблемы гастроэнтерологии - 2011, № 2 (42) -С. -22-25.
46. Кадыров, А.Х. И исследование содержания желчных кислот в сыворотке крови здоровых лиц и больных со стеатозом печени и

- стеатогепатитом: /А.Х. Кадыров, Г.О. Раджабов, М.Н. Худжамуродов, Г.Х. Давлятлова //В.КН. Вопросы питания и регуляции гомеостаза. Выпуск 10-Душанбе, -2010 –С. 46-52.
47. Кадыров, А.Х. Исследование гепатопротективных холелитолитических свойств «Урсослит»-А.Х. /Кадыров, Н.Ю. Самандаров, Ш.А. Кодиров, Б.Х. Махкамова. //«Медисинская наука и образование» материалы 62- ой годичной научно-практической конференции ТГМУ им. Абуали ибн Сино, посвященной 20-летию Конституции Республики Таджикистан. - Душанбе, -2014г -С. 218-219.
48. Мамидала, Р. Выделение и характеристика региоизомеров палладациклов на основе пиразола и их использование в α -алкилировании кетонов спиртами / Р. Мамидала, С. Самсер, Н. Шарма, У. Лурдерадж, К. Венкатасуббая // Металлоорганические соединения – 2017. – Т. 36. – Т. 17. – С. 3343–3351
49. Марра, А. Ионные жидкости, полученные из сахаров /А.Марра, К.Чиappe, А.Меле // Химия. - 2011 - Т. 65. - № 1-2 С.
50. Мадьяр, А. Синтез 16,17-секостероидов с иминометил-2-пиридиновыми и аминометил-2-пиридиновыми структурами в качестве хиральных лигандов для активации ионов меди и молекулярного кислорода / А. Мадьяр, Б. Шёнеккер, Й. Вёльфлинг, Г. Шнайдер, В. Гюнтер, Х. Гёрлс // Tetrahedron Asymmetry – 2003. – Т. 14. – I. 18. – С. 2705–2715
51. Миннуллина, З.Ш. Содержание желчных кислот в крови при неалкогольной жировой болезни печени./ З.Ш. Миннуллина, С.В. Кяшко, О.В. Рыжкова, Р.Г. Сайфуддинов //Казахский медицинский журнал, -2015, -Т 96, - №3-3. –С. 354-458.
52. Миннуллина, З.Ш. Содержание желчных кислот в крови при неалкогольной жировой болезни печени / З.Ш. Миннуллина, С.В. Кияшко, Р.Г. Сайфутдинов, Т. В. Сайфутдинова// Экспер-

- иментальная и клиническая гастроэнтерология. -2015, - №9, - С, 24–28.
53. Мохареб, Р. М. Расширение гетероциклического кольца эстрона: синтез и цитотоксичность конденсированных производных пирана, пиримидина и тиазола / Р. М. Мохареб, Ф. Аль-Омран, Р. А. Аззам // Стероиды – 2014. – Т. 84. – С. 46–56. Муродова, М.М. Гидразиды некоторых производных холановых кислот/ М.М. Муродова, З.Д. Назарова, А.Х. Кадыров, К.Х.Хайдаров // Докл. АН Республики Таджикистан, 2005.- Т.XLVIII. -№2. -С.18-20.
54. Муродова, М.М. Влияние 3а,7а-дигидроксихолановой кислоты на физико-химические свойства дестабилизированный желчи /М.М. Муродова, А.Х Кадыров, З.Д. Назарова, Хайдаров К.Х.// Известия АН РТ Отделение физико-математических, химических и геологических наук Душанбе, 2007 -№3(128) -С 36-41
55. Муродова, М.М. Получение натриевых солей холановых кислот и их флотационные свойства // Материалы Республиканской научно-практической конференции «Дастовардҳои илми кимия ва масоили таълими он», посвященной 60-летию профессора Юсупова З Н Душанбе, 2007 -С 38-40
56. Муродова М.М. Модификационный синтез некоторых производных холановых кислот. /М.М. Муродова, А.Х Кадыров, З.Д. Назарова, Хайдаров К.Х.// Докл. АН РТ, 2006, Т.49, № 10-12 . С.933- 938
57. Муродова, М.М. Синтез новых производных желчных кислот. / М.М. Муродова, А.Х. Кадыров, З.Д. Назарова, К.Х. Хайдаров // Докл. АН РТ, -2005. -Т. XLVIII, -№2. -С. 21-25.
58. Мечетина, Т.А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке этиология, патогенез клинические проявления / Т.А. Мечетина, А.А. Ильченко // Эксперим и клин. гастроэнтерол. - 2009, -№5 -С. 99-109.

59. Мутукуру, П. Ионные жидкости природного происхождения на основе сахаров: новый инструмент для устойчивого органического синтеза и хирального распознавания /П., Мутукуру П. К., Раядургам Дж., Раджасекхара С.Редди // Новый журнал химии. - 2021 - Т. 45. - № 43. - С. 20075-20090.
60. Назарова, З.Д. Синтез и свойства аминотиофенсодержащих желчных кислот. / З.Д. Назарова, М.М. Муродова, А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров // Материалы Респ. конф. «Достижения в области химии и химической технологии», -Душанбе, -2002, -С. 77-79.
61. Назарова, З.Д. Синтез тетрагидробензо /в/ тиофенсодержащих стероидов. / З.Д. Назарова, А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров // Докл. АН РТ, -1998, -Т.XLI, -№11-12. -С. 63-66.
62. Назарова, З.Д. Синтез и свойства аминотиофенсодержащих желчных кислот. / З.Д. Назарова, М.М. Муродова, А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров //Мат. респ. конф. «Достижения в области химии и химической технологии». -Душанбе, -2002, -С. 77-79.
63. Олимова, Ш.Э. Исследование фармакологической активности хлоргидрометилового эфира-0-бензил тирозин 3 α , 7 β -дигидроксихолева кислота”. /Ш.Э. Олимова, Н.Ю.Самандаров, И.В.Щеглова, Б.Ш.Гафурова, И.З.Алимов // “Вестник Науки” -№ 6(51). С. 253-259.
64. Олимова, Ш.Э. Синтез ва омузиши сохтори кислотаи холан бо эфирҳои аминокислотаҳои аромати// Ш.Э. Олимова, Н.Ю, Самандарзода //Вестник-ДДД. -2024 -№3(29). -С.84-92
65. Олимова, Ш.Э. Синтез ва модификасияи стероидҳо бо аминокислотаҳои аромати /Ш.Э. Олимова, Н.Ю. Самандарзода, Ж.А.Олифтаева, С.И. Рачабзода //Вестник-ДДХ. -2024 -№3. -С. 224-229.
66. Оуксмит, Дж. М. Синтез конъюгата СОМС–эстрадиол для таргетной, тканевой селективной химиотерапии рака / Дж. М.

- Оуксмит, Б. Ганем // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – Т. 50. – Т. 26. – С. 3497–3498.
67. Олимова, Ш.Э. Исследование фармакологической активности хлоргидрометилового эфира-0-бензил тирозин 3α , 7β -дигидроксихолеваая кислота”. /Ш.Э. Олимова, Н.Ю. Самандаров, И.В. Щеглова, Б.Ш. Гафурова, И.З. Алимов // “Вестник Науки” -№ 6(51). -С. 253-259.
68. Обидов, Дж.М. Синтез и фармакологические свойства 1,3 - диалкокси – 2 – ацилоксипропанов /Дж.М. Обидов, Р.А. Олимов, М.Б. Каримов//Материалы второй республиканской научно – теоретической конференции совета молодых ученых и исследователей ТНУ «Таджикский национальный университет – центр подготовки молодых специалистов», посвященной 25-летию государственной независимости Республики Таджикистан 17-18 мая 2016г. -Душанбе -2016. -С. 207-210.
69. Олимова, Ш.Э. Исследование фармакологической активности хлоргидрометилового эфира-0-бензил тирозин 3α , 7β -дигидроксихолеваая кислота”. / Н.Ю. Самандаров, И.В. Щеглова, Б.Ш. Гафурова, И.З. Алимов // “Вестник Науки” № 6(51). стр. 253-259.
70. Патент РТ № TJ 662. 12α -тозилоксиэфир - 3α , 7α -диасетокси - 5β -метилхолановой кислоты в качестве противомикробной средства. Кадыров А.Х., Махкамова Б. Х., Самандаров Н.Ю., Назарова З. Дж, Кадыров Ш. А. // Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 17.12.2014г.
71. Патент РТ № TJ 583. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 2013г. А.Х. Кадыров, Г.К.Мироджов, Б. Х. Махкамова Н.Ю. Самандаров, М, П. Султонмамадова, М.К. Абдурахимова, М.П. Султонмамадова

- Пропан-1,2- -диолвый эфир $3\alpha,7\beta$ –дигидроксихолановой кислоты в качестве холелитической и гипохолестеринимическое средства.
72. Патент РТ № ТЈ 525. Способ к диагностике жировой болезни печени. А.Х. Кадыров, Г.К. Мироджов, М.Н. Худжамуродов, Н.Ю. Самандаров, А.А. Кодиров, М.К. Абдурахимова, М.П. Султонмамадова. Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 4.09.2012.
73. Патент РТ № ТЈ 524 Способ к диагностике жировой болезни печени /А.Х. Кадыров, Г.К. Мироджов, М.Н. Худжамуродов, Н.Ю. Самандаров, А.А. Кодиров, М.К. Абдурахимова, М.П. Султонмамадова.// Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 4.09.2011 г.
74. Подымова, С.Д. Жировой гепатоз. Неалкогольной стеатогепатит (эволюция представлений о клинимоρφологических особенностях, прогнозе, лечении). /С.Д. Подымова // Тер. Архив, -2006. № 4, С.32-38.
75. Патент РТ № ТЈ 583. 3-хлорбензо (В) тиофен-2-карбоксигидразид- 3α , 7α -дигидрокси-12-кетохолановой кислоты, обладающий антибактериальной активностью /Кадыров А.Х., Мироджов Г.К., Назарова З. Дж., Махкамова Б. Х., Самандаров Н.Ю., Султонмамадова М.П., Абдурахимова М.К., //Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 12. 07. 2013г.
76. Патент. 1-хлор-3-метокситриптофалопропан-2-ол- 3α , 7β -дигидрокси кислота и холонати дорой таъсири зиддимикробӣ. /Н.Ю. Самандаров, С.И. Раджабзода, Ш.Э.Олимова, И.З. Алимов, Ч.М. Обидов// Заявка №2201666, на изобретение выдан малый патент № ТЈ 1371. МПК C07J9/00, зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Республик Таджикистан 18 апреля 2023 г. -Душанбе, 2023.

77. Патент. 1-бета-д-рибофураносил-1н-1,2,4-триазол-3-карбокса-мид кислотаи холона дорои таъсири зиддивирусӣ /Н.Ю. Самандаров, С.С. Исмоилзода, С.М. Абдуллозода, Н.М. Мирзоева, Ш.Э.Олимова, И.З. Алимов, Ҷ.М. Обидов// Заявка №2301881, на изобретение выдан малый патент № ТЈ 1594. зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан 29 сентября 2023 г. -Душанбе, 2025.
78. Патент. Малҳами «Малонол» дорои таъсири зиддисухтағӣ, зиддиилтиҳобӣ ва ҷароҳатсиҳаткунанда / Ш.Э. Олимова, Н.Ю. Самандаров, С.М. Абдуллозода, Б.Х. Махкамова, Р.И. Бегмуродов // Заявка № 2201659, на изобретение выдан малый патент № ТЈ 1305. Зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Республикӣи Таджикистан 11 апрели 2022 ш. -Душанбе, 2022.
79. Рачабов, С.И. Синтез ва таҳқиқи 2-хлорметилоксиран бо эфирҳои метили аминокислотаҳо/С.И. Рачабов// Пайёми Донишгоҳи миллии Тоҷикистон. Душанбе: Сино, -2018. – №1. – С. 158-163.
80. Рачабов, С.И. Синтез новых производных дипептидов с эпихлоргидрином / С.И. Раджабов, С.Х. Одинаев, М.Б. Каримов// Вестник Дангаринского государственного университета. (научный журнал) №2. – Дангара, -2015. –С.19-22.
81. Раджабов, С.И. Некоторые реакции взаимодействия эпихлоргидрина с Вос-производными аминокислотами/ С.И. Раджабов, С.Х. Одинаев, Т.Ю. Юсупов //Материалы международной конференции «Проблемы аналитического контроля объектов окружающей среды и технических материалов».-Душанбе, -2013. –С.52-54.
82. Раджабов, Г. О. Определения содержания холестерина в сыворотке крови здоровых и больных людей на различных этапах литогенза методомгазожидкостной хроматографии / Г.О. Раджабов, А.Х. Кадыров, А.А. Кодиров // Мат. республканской

- конференции «Образование и техническая культура в развитии биологических наук». -Душанбе.-2010. –С. 45-74
83. Раджабов, Г.О. Газохроматографические исследования желчных кислот в сыворотке крови больных с метаболическим синдромом на фоне терапии эссенциал +сиафором. / Г.О. Раджабов, А.Х. Кадыров, М.Н. Худжамуродов, А.А. Кодиров // Здравоохранение Таджикистана. -2009. -№3. -С. 154-156
84. Раджабов, С.И. Взаимодействия ароматических аминокислот с эпихлоргидрином / С.И. Раджабов, С.Х. Одинаев, Т.Ю. Юсупов // Материалы международной конференции «Комплексные соединения и аспекты их применения» (30-31 октября 2013).- Душанбе, -2013.-С.76.
85. Раджабов, С.И. Синтез и изучение реакции взаимодействия эпихлоргидрина с эфирами гетероциклическими аминокислот / С.И. Раджабов, Р.А. Мустафокулова, С.Х. Одинаев, С.Э.Асоев// Материалы республиканской научно-практической конференции на тему: «Перспективы инновационной технологии в развитии химической промышленности Таджикистана». – Душанбе, -2017. – С. 109-112.
86. Рахмонов, Р. О. 2,5,6-Трехзамещенные имидазо-[2,1-*b*][1,3,4]тиадиазола: синтез и структура / Р. О. Рахмонов, Ю. Ходжибаев, З. К. Мухидинов, М. М. Акбарова, М. А. Раджабалиева // Международный научно-исследовательский журнал Евразийский Союз Ученых (ЕСУ). – 2018. - №4 (49). – Ч. 3. – С. 69-72.
87. Соколова, Т.В. Получение катионных амфифилов на основе дезо-ксихолевой кислоты. / Т.В. Соколова, М.А. Маслов, Г.А. Серебренникова //Биоорганическая химия, -2004, -Т. 30, -№5, - С.531-536.
88. Серебренникова, Г.А. Модульные транспортные системы на основе катионных и нейтральных амфифилов для генной терапии.

- / Г.А. Серебренникова, М.А. Маслов, Н.Г. Морозова //Вестник МИТХТ, -2011, -Т.6, -№5, -С.72-86.
89. Султонмамадова, М.П. Поведение некоторых гидразидов холановых кислот в реакциях нуклеофильного замещения/ А.Х. Кадыров, К.Х.Хайдаров // Известия АН Республики Таджикистан, отд. Физ.-мат., хим., геол. и техн. наук, -2011. -№3(144). –С.86-90.
90. Султонмамадова, М.П. Синтез сложных эфиров 3 α , 7 α 12 α -трикетохолановой кислоты./ М.П. Султонмамадова, А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров // Докл. АН РТ, -2011. -Т. 54 -№8. -С. 649-652.
91. Султонмамадова, М.П. Изучение реакции гидрозидов холановых кислот. / М.П. Султонмамадова, А.Х. Кадыров // Мат. респ. конф. «Химия»: исследования, преподавание, технология, Посв. году образования и технических знание, -Душанбе -2010. –С. 16-17.
92. Султонмамадова, М.П. Изучение противомикробной активности некоторых гидразидпроизводных холановой кислоты /М.П. Султонмамадова., З.Д. Назарова., А.Х.Кадыров // Международная конференция «Химия производных глицерина; синтез свойства и аспекты их применения», посвящ. Международному году химии и памяти член-корр. АН РТ, докт. хим..наук., профессора Б.Х.Кимсанова. –Душанбе, -2011. -С.75-78.
93. Султонмамадова, М.П. Синтез сложных эфиров 3 α ,7 α ,12 α -трикетохолановой кислоты. / М.П. Султонмамадова, А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров // Докл. АН РТ.2011, -Т. 4, -№8. –С. 649-652.
94. Султонмамадова, М.П. Синтез сложных эфиров 3 α ,12 α -дигидроксихолановой кислоты и их продуктов асилирования. / М.П. Султонмамадова, А.Х. Кадыров, З.Д. Назарова // Журнал Научных публикации аспирантов и докторантов JSSN 1991-3087, Курск, -2012, -№7. –С. 107-110.

95. Султонмамадова М.П. Синтез диэтил аминоксипропиловых эфиров холановых кислот. / М.П. Султонмамадова., А.Х. Кадыров// Мат. респ. конф., «Химия: исследования, преподаваемые технология» посв. «году образования и технических знания», - Душанбе, -2010. –С. 33-34.
96. Сайфуддинов, А.К. Газохроматографическая оценка желчных кислот в желчи здоровых людей и у больных желчнокаменной болезни. / А.К. Сайфуддинов, А.Х. Кадыров, Ф.Х. Мансурова, К.Х. Хайдаров // Мат. респ. конф. «Актуальные проблемы производства лекарственных препаратов на основе местного сырья». -Душанбе, -2003. -С. 152-157.
97. Сайфуддинов, А.К. Сравнительная оценка содержания желчных кислот сыворотки крови у больных с хроническим холесиститом. / А.К. Сайфуддинов, А.Х. Кадыров, Ф.Х. Мансурова, Л.Х. Хайдаров //Мат. международной науч. практ. конф. «Актуальные проблемы физиологии человека и животных», -Душанбе, -2003, -С. 55-59.
98. Самандаров, Н.Ю. Синтез и изучение физико- химической 3 α , 7 β -дигидрокси – 5 β -холановой кислоты. / Н.Ю. Самандаров // Наука и Мир ISSN 2308-4804 Международный научный журнал «Наука и Мир» -2022. -(№ 8 (96), -С. 26-30.
99. Самандаров, Н.Ю. Синтез ацилпроизводных сложных эфиров 3 α ,7 β -дигидроксихолановой кислоты./ А.Х. Кадыров, С.И. Раджабов, Н.Ю. Самандаров // Журнал научных публикаций аспирантов и докторантов. Курск, -2012, -№11,-С, 118-120.
100. Самандаров, Н.Ю. Использование содержания высших жирных кислот в диагностике жировой болезни печени./ Н.Ю.Самандаров, А.Х.Кодиров, З.Н.Расулова, Г.З.Пиров, Ш.А.Кодиров // Сборник мат. Междунар. Научно-практ. Конф. Душанбе, -2018, -С. 132-137.
101. Самандаров, Н.Ю. Синтез на основе глицидного эфира 3 α , 7 β -дигидроксохолановой кислоты / Н.Ю. Самандаров, А.Х. Кадыров//

- Республиканского конференция «Координационная химия и ее значение в развитии народного хозяйства» с международным участием, посвященная памяти д.х.н., профессора Юсуфова Зухуриддина Нуриддиновича.- Душанбе, -2011. –С.168-170.
- 102.Самандаров, Н.Ю. Получение некоторых сложных эфиров 3 α ,7 β - дигидроксихолановой кислоты./ Н.Ю. Самандаров, А.Х. Кадыров, С.И. Раджабов // Вестник ТНУ, №1/1 (102), -2013г, - Душанбе. -С. 142-144.
- 103.Самандаров, Н. Ю. Синтез сложных эфиров 3 α -, 7 β – дигидрохолановой кислоты./ Н. Ю. Самандаров, А.Х. Кадыров, Раджабов С.И. // Международная конференция «Химия производных глицерина: синтез, свойства и аспекты их применения», посвященная международному году химии и памяти д.х.н., профессора член-корреспондента АН РТ Кимсанова Б.Х. Душанбе – 2011г. ТНУ (28-29 октября 2011 г) -С. 70-71.
- 104.Самандаров, Н.Ю. Разработка состава и фармако-биохимические исследования холеритических свойства настойки из растительных экстрактов / Самандаров Н.Ю. //Науки и инновация -2021, -№4, С. 64-69.
- 105.Самандаров, Н.Ю. Поведение сложных эфиров 3 α -7 β -дигидрокси холановой кислоты в реакциях ацилирования. / Самандаров Н.Ю., Кадыров А.Х., Махкамова Б.Х., Сухробов П.Ш.// Достижения и перспективы развития медицинской науки. Материалы IX годичной научно практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием. -С. 272. -Душанбе 2013г.
- 106.Самандаров, Н.Ю., Синтез исследование изопропиловых эфиров холановых кислот. /Н.Ю. Самандаров, С.М. Абдуллозода, А.Х. Кодиров, Х.С. Рахимова// “Наука и мир” -№3 -2020г. -г. Волгоград. РФ. С. 164-169.

107. Самандаров, Н.Ю. Получение некоторых сложных эфиров $3\alpha,7\beta$ -дигидроксихолановой кислоты./ Н.Ю. Самандаров, А.Х. Кадыров, С.И. Раджабов // Вестник ТНУ, -№1/1 (102), 2013г. - Душанбе. -С. 142-144.
108. Самандаров, Н.Ю. Синтез и изучение строения некоторых производных $3\alpha,7\beta$ -дигидроксихолановой кислоты. / Н.Ю. Самандаров, А.Х. Кадыров, С.И. Раджабов, М.К. Абдурахимова, Э. Пулатов // Вестник ТНУ, ISSN, 2074-1847, №1/1 (126), -2014г. -С. 145-148.
109. Самандаров, Н.Ю. Поведение сложных эфиров $3\alpha,7\beta$ -дигидрокси холановой кислоты в реакциях ацилирования/ Н.Ю. Самандаров, А.Х. Кадыров, Б.Х. Махкамова, П.Ш. Сухробов // Достижения и перспективы развития медицинской науки. Материалы IX годичной научно практической конференции молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино с международным участием. –С, 272. –Душанбе, -2013г.
110. Самандаров, Н. Ю. Синтез на основе глицидного эфира $3\alpha,7\beta$ -дигидроксихолановой кислоты. / Н. Ю. Самандаров, А. Х. Кадыров, С.И. Раджабов // Международная конференция «Химия производных глицерина: синтез, свойства и аспекты их применения», посвященная международному году химии и памяти д.х.н., профессора член-корреспондента АН РТ Кимсанова Б.Х. -Душанбе – 2011г. ТНУ (28-29 октября 2011г.) -С. 68-70.
111. Самандаров, Н.Ю. Получение некоторых сложных эфиров $3\alpha,7\beta$ -дигидрокси холановой кислоты. / Н.Ю. Самандаров, А.Х. Кадыров, С.И. Раджабов // Вестник ТНУ, -2013, 1/1 (102)-С. 142-144.
112. Самандаров, Н.Ю. Синтез пропан-1,2-диолевых эфиров холановых кислот./ А.Х. Кодиров, И.В. Заварзин, Н.Ю. Самандаров, Ш.А. Кодиров // Вестник ТНУ. -Научный журнал (216), -2016,- С.231-234.

113. Самандаров, Н.Ю. Разработка состава и фармакологические исследования холере-гических свойств бальзама из растительных экстрактов./ А.Х.Кодиров, Н.Ю. Самандаров, З.Н.Расулова, Г.З. Пиров, С.Р.Усманова // Актуальная биотехнология г. Ялта, - № 3 (26) -2019. -С. 264-266.
114. Самандаров, Н.Ю. Изменение содержания желчных кислот при лечении жировой болезни печени. / Ё.К.Холов, А.Х.Кодиров, Н.Ю. Самандаров, Б.Х.Махкамова // «Авчи зуҳал», -№ 4, -2018. –С.73-78.
115. Самандаров, Н.Ю. Синтез на основе 3 α ,7 α -дигидрокси-5 β -холановой кислоты / Н.Ю.Самандаров, Х.С. Рахимова, А.Х. Кодиров, И.В Заварзин, Б.Х. Махкамова // Colloquium –journal -5 (29), -2019, -С.83-85 (Польша -Варшава).
116. Самандаров, Н.Ю. Синтез гидразидов и их гидрохлоридов на основе метиловых эфиров холановых кислот. / Н.Ю. Самандаров, А.Х. Кодиров, З.Д. Назарова, М.М. Муродова, М.П. Султонмамадова. // Наука и инновация ISSN 2312-3648 2018/ -№ 2. –С.234-237.
117. Самандаров, Н.Ю. Синтез дигидрокси кетохалонной кислоты и некоторых производных. /А.Х.Кадиров., Н.Ю.Самандаров. //Мат.научно-практич.конф. ТНУ “Синтез новых биологических активных производных глицерина на основе аминокислот”. 28-29.июня 2018г. С. 56-59.
118. Флехтер, О. Б. Синтез и противовирусная активность амидов и конъюгатов бетулоновой кислоты с аминокислотами / О. Б. Флехтер и др. // Биоорганическая химия. -2004. -Т. 30. -№1. -С.89-98.
119. Флехтер, О Б , Синтез и противовирусные свойства производных лупановых тритерпеноидов/ О. Б. Флехтер , Е. И. Бореко , Л. Р. Нигматуллина , Н. И. Павлова , Н. И. Медведева , С. Н. Николаева , О. Ю. Ашавина, О. В. Савинова , Л. А. Балтина

- Ф. 3. Галин , Толстиков Г А //Хим-фарм журн -2004 - Т 38 -№ 7 - С 10-13
- 120.Хайдаров, К.Х. Изучение противомикробной активности некоторых гидразидпроизводных холановых кислот / К.Х. Хайдаров, А.Х. Кадыров, З.Д. Назарова, М.П. Султонмамадова // Журнал научных публикаций аспирантов и докторантов, -2012. - №9. –С.70-72.
- 121.Холов, Ё. К. Исследование холитолитического дествия настойки «Рамит». / Ё. К. Холов, А.Х., Кадыров, К.Х. Хайдаров //Мат. VI Нумансковых чтений, -2009. -С. 68-71.
- 122.Хайдаров, К.Х. Изучение противомикробной активности некоторых гидрозидпроизводных холановых кислот. / К.Х. Хайдаров, А.Х. Кадыров, З.Д. Назарова, М.П. Султонмамадова //Журнал Научных публикаций аспирантов и докторантов. JSSN 1991-3087 -Курск; -2012. -№9. -С. 70-72.
- 123.Чудаков, И.Е. Микро-и полумикро оперделение серы в органических соединениях, нефтях и нефтепродуктов. / И.Е. Чудаков, Г.Д. Гальперин, Н.П. Волинский//Метод анализ органической соединений нефти, их смесей и производных. - Москва, -2001, 160, -Т 30. С. 3292-3297.
- 124.Чикіна, О.Л. Поглиблене вивчення специфічної активності 5-бромN-(2/ -карбокси-5 / -хлорфеніл)антранилової кислоти / О.Л. Чикіна // Пролемі синтезу біологічно активних речовин та створення на їх основі лікарських субстанцій : матеріали укр. науч.-практ. конф., посвящ. пам'яті П.А. Петюніна. – Харьков, 2009. – С. 117.
- 125.Черних, В.П. Синтез, фізико-хімічні властивості, діуретична та антигіпоксична активність амідів 2-карбоксифумаранілової кислоти / В.П. Черних [и др.] // Вісн. фармації. – 2000. – № 3. – С. 4–6.

- 126.Шемчук, Л.А. Синтез ацильных производных L-триптофана, содержащих остатки анраниловой и щавелевой кислот / Л.А. Шемчук, В.П. Черных, Р.Г. Редькин // Журн. органич. химии. – 2008. – Т. 44, вып. 5. – С. 702–705.
- 127.Шемчук, Л.А. Синтез 3-сукцинимидо-3,4-дигидрохиназолин-4-она и производных N-(4-оксохиназолин-4-ил)карбамоилпропановой кислоты на его основе /Л.А. Шемчук и др. // Журн. органич. химии. 2007. - Т. 43, вып. 4. -С. 617-620.
128. Юсупов Т.Ю. Синтез и физиологическая активность некоторых 1-хлор-3- метиловых эфиров аминокислотпроизводных пропан-2-ол /Т.Ю. Юсупов, С.И. Раджабов, С.Х. Одинаев // Материалы международной конференции «Синтез, выделение и изучение комплексных свойств новых биологически активных соединений», посвященной 50-летию кафедры органической химии и 70-летнему юбилею профессора Халикова Ширинбека Халиковича (3-4 октября). –Душанбе, 2011. –С.186-190.
- 129.Alghamdi, S. S. Imidazole as a promising drug scaffold: current status and future direction / S. S. Alghamdi, R. S. Suliman, K. Almutairi, K. Kahtani, D. Aljatli / Drug. Des. Dev. Ther. – 2021. - № 15. - P. 3289-3312.
- 130.Arunachalam, Kannan. Synthesis and anti-HIV activity of a bile acid analog of cosalane. /Arunachalam Kannan, Erik De Clercg, Christophe Pannecouque, Myriam Witvrouw, Tracy L. Hartman, Jim A. Turpin, Robert W. Buckheit, Jr. And Mark Cushman. //Tetrahedron -57 -2001, P. 9385-9391.
- 131.Aher N.G. Design and synthesis of bile acid-based amino sterols as antimicrobial agents / N.G. Aher, V.S. Pore, N.N. Mishra, P.K. Shukla, R.G. Gonnade // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2009. – V. 19. – Pp. 5411-5414.
- 132.Bjorkhem, I. Biosynthesis and metabolism of bile acids in man.-In: Proqress in liver disease, v. eds. by H. Poper and / I. Bjorkhem, F.

- Schaffner// Danielsson H New-York, Grune and Stratton, -1996, -P. 850-851.
133. Balasubramaniam, R.P. Structural analysis of anionic lipids: The hydrophobic domain / R.P. Balasubramaniam., M.J. Bennet., A.M. Aberle., J.G. Molone., M.H. Nantz., R.W. Molone – Gene Therapy, -1996. -V.3. -Pp. 163-172.
 134. Ding, B. Origins of cell selectivity of anionic steroid antibiotics. / B. Ding et al. // Chem. Soc. -2004. –vol.126. -P. 13642-13648.
 135. Donnelly, K.L. Sources of bile acids stored in liver and secreted via lipoproteins in patients with nonalcoholic fatty liver disease. / K.L. Donnelly, C.J. Smith et al. Clin Invest // -2005-V. 119. –P. 1343-1351.
 136. Guan, Q. Preparation and Characterization of Cholic Acid-Derived Antimicrobial Agents with Controlled Stabilities/ Q. Guan, Li C. Schmidt, E.J. Boswell, J.S. Walsh, J.P., Allman G.W., Savage// Org. Lett. 47(5):671-4. doi: -10.1093/jac/47.5.671.
 137. Isakov, V.A. Statiny i pechen': drugiya ili vrugi / V.A. Isakov // Klinicheskaya gastroenterologiya i gepatologiya. — 2008. — T. 1, № 5. - S.372—374.
 138. Iiu, Z. Song Synthesis and cytotoxicity of A-homo-lactam derivatives of cholic acid and 7-deoxycholic acid S/ Z. Iiu, Y. Huang, S.Chen, J.Cui, C.Gan, Y.Wei, H. Song // Steroids. – 2011. – V. 76. – Pp. 690-694.
 139. Farhane, S. Convergent stereoselective and efficient synthesis of furanic-steroid derivatives / S. Farhane, M.-A. Fournier, R. Maltais, D. Poirier // Tetrahedron – 2011. – V. 67. - I. 13. – P. 2434-2440.
 140. Kannan A. Synthesis and anti-HIV activity of a bile acid analog of cosalane. / A. Kannan, De. E. Clerc, [et al]. // Tetrahedron. -2001. –vol. 57. –P. 9385-9391.

141. Kannan, A, Synthesis and anti-HJV activity of a bile acid analog of cosalane. / AKannan, Erix De Clercq, Ch. Panneconqul, M. Witvrouw, T. L. Hartman, J. A. Turpin, R. W. Buchlit, Jr. and M. Cushman. //Tetrahedron. 57 (2001) C. 9385-9391.
142. Kannat, A. Synthesis and anti-HJV activity of a bile acid analog of cosalane / A. Kannat, De. E. Ceercq [et al]. // Tetrahedron. -2001.-vol 57.-P 9385-9391.
143. Kumar, N.R. The Effect of Base and Nucleophile on the Nucleophilic Substitution of Methoxytropone Derivatives: An Easy Access to 4- and 5-Substituted Multifunctional Azulenes / N.R. Kumar и др. // J. Org. Chem. 2020. Т. 85, № 14. С. 9029–9041.
144. Lonardo, A. Hepatic steatosis and insulin resistance: do setiology make a difference / A. Lonardo, S. Lambardini, F. Skislotai холангioni, L. Кислотай холангuli, M. Ricchi, D. Ganazzi, E. Adinolfi L, G. Ruggiero, N. Coruli, P. Loria // J. Hepatol.- 2006, jan.-№44 (1). -P. 190-196.
145. McCormick, W.C. Cholic acid synthesis as an index of the severity of liver disease in man / W.C. McCormick // Gut. 1998, v. 14. -P. 895-902.
146. Mejer, F. New highly toxic bile acids derived from deoxycholic acid, chenodeoxycholic acid and lithocholic acid / Mejer F., Sharma R., Mullins C., Keogh L., Phipps S., Duggan S., Kelleher D., Keely S., Long A., Radics G., Wang J., Gilmer J.F. // Bioorg. Med. Chem. – 2014. – V. 22. – P. 256-268.
147. Machiguchi T. и др. Experimental and Theoretical Analyses of Azulene Synthesis from Tropones and Active Methylene Compounds: Reaction of 2-Methoxytropone and Malononitrile / Machiguchi T. и др. // J. Org. Chem. 2012. Т. 77, № 12. С. 5318–5330.
148. Muang Y. Song Synthesis and cytotoxicity of A-homo-lactam derivatives of cholic acid and 7-deoxycholic acid S/ Y. Muang, S. Chen, J. Cui, C. Gan, Z. Liu, Y. Wei, H. Song // Steroids. – 2011. – V. 76. – Pp. 690-694.

149. Okuyama, S. A new analytical method of individual bile acids using high performances liquid chromatography and immobilized 3- β -hydroxysteroid dehydrogenase in column form. / S. Okuyama, W. S. Kokubun, H. Hashida // *Chem Lett* -1999; -Pp. 1443-1446.
150. Kuksis, A. Gas-liquid chromatographic of bile acids. / A. Kuksis, B.A. Gordon // *J. Amer. Chem. Soc.*, -1999, V.2, -Pp. 360-361.
151. Reutov, O. A. Organic chemistry; / O. A. Reutov, A. L. Kurts, K. P. Butin // *Binom*: -Moscow, -2004; -Part 4, -S. 150-299.
152. Pietra F. Seven-membered conjugated carbo- and heterocyclic compounds and their homoconjugated analogs and metal complexes. Synthesis, biosynthesis, structure, and reactivity/ F. Pietra // *Chem. Rev.* 1973. T. 73, № 4. C. 293–364.
153. Parr R.G., Yang W. Density functional approach to the frontier-electron theory of chemical reactivity // *J. Am. Chem. Soc.* 2004. T. 106, № 14. C. 4049–4050.
154. Paschke, R. New organotropic compounds. Synthesis characterization and reactivity of Pt (II) and Au (III) complexes with bile acids: DNA interactions and «in vitro» anticancer activity. / R. Paschke [et al] // *J. Inorg. Biochem.* -2003. –vol. 94.–Pp. 311-320.
155. Pzeps H.S. Möbius Aromaticity and Delocalization / H.S. Pzeps // *Chem. Rev.* 2005. T. 105, № 10. C. 3697–3715.
156. Petroni, M.L. Ursodeoxycholic acid alone or with chenodeoxycholic acid for dissolution of cholesterol gallstones: a randomized multicentre trial. *Aliment. Pharmacol.* / M.L. Petroni, R.P. Jazvari et al. // *Ther.* - 2001. -Vol.15. P.-123-128.
157. Sivakumar P. M. Synthesis, antimycobacterial activity evaluation, and QSAR studies of chalcone derivatives / P.M. Sivakumar, S.P. Seenivasan, V.Kumar., D. Mukesh // *Bioorganic and Medicinal*

- Chemistry Letters. - 2007. - V.17. - I.6. - P. 1695-1700. DOI: 10.1016/j.bmcl.2006.12.112.
- 158.Salikov, R.F. Synthesis of 1,2,3,4,5-Penta (methoxycarbonyl) cyclopentadienides through Electrocyclic Ring Closure and Ring Contraction Reactions / R.F. Salikov // Eur J Org Chem. 2018. T. 2018, № 36. C. 5065–5068.
 - 159.Shefer, S. Biosynthesis of chenodesoxycholic acid in man. Stereospecific Side-chain hydroxylation of 5 β -cholestane 3 α ,7 α -diol. / S. Shefer, F.W. Chend, A.K. Batt // J.Clin. Invest, -1998, -V. 62, -Pp.539-545.
 - 160.Samandarov, N.Yu. Influence of ursolic and ursolic on changes in the content of bile acids in patients with metabolic syndrome / N.Yu. Samandarov, Z.J. Nazarova, I.V. Shcheglova, B.Sh. Gafurova, I.Z. Alimov. SCIENCE AND WORLD International scientific journal. Науки и инновация -2022 №12 -С 10-12.
 - 161.Samandarov, N.Yu. Synthesis and study of the structure of 1-beta-d-ribofuranosyl-1h-1,2,4-triazole-3-carboxamide in combination with cholic acid. /N.Yu. Samandarov, I.Alimov, F. Makhamadiev, Sh.Olimova//“Путь науки” -№10 (104). -2022, С. 16-19.
 - 162.Sokolova A.D. The Antiaromatic Nucleophilic Substitution Reaction (S_N AAr) in Cycloheptatrienyl-Anion Containing Zwitterions with a Möbius-Aromatic Intermediate / A.D. Sokolova, D.N. Platonov, A.Yu. Belyy, R.F. Salikov, K.S. Erokhin, Y.V. Tomilov // Org. Lett. – 2024 – T. 26, № 28 – C. 5877–5882.
 - 163.Salikov R.F. Antiaromaticity of Cycloheptatrienyl Anions: Structure, Acidity, and Magnetic Properties / R.F. Salikov, A.Y. Belyy, M.K. Ilyushchenko, D.N. Platonov, A.D. Sokolova, Y.V. Tomilov // Chemistry A European J. – 2024 – T. 30, № 41 – C. e202401041.
 - 164.Sokolova A.D. Cyclopentadienone and Pyrone Derivatives as Precursors of ElectronDeficient Cycloheptatrienes: Quantum Chemical Investigation and Synthesis / A.D. Sokolova, A.Yu. Belyy, R.F.

- Salikov, D.N. Platonov, Y.V. Tomilov // *Synthesis*. – 2024 – T. 56, № 16 – C. 2581–2587.
165. Salikov R.F. Möbius-Aromaticity and Antiaromaticity Driven Nucleophilic Substitution Reactions in Cycloheptatrienide Zwitterions with a Twisted Cycloheptatetraene Intermediate / R.F. Salikov, A.D. Sokolova, D.N. Platonov, A.Yu. Belyy, M.D. Khitrov, Y.V. Tomilov // *Asian J Org Chem*. – 2025 – T. 14, № 5 – C. e202500119.
166. Vásquez-Céspedes, S. C–H Arylation of Heteroarenes with Copper Impregnated on Magnetite as a Reusable Catalyst: Evidence for CuO Nanoparticle Catalysis in Solution / Chepiga K. M., Möller N., Schäfer A. H., Glorius F. Direct // *ACS Catalysis*. – 2016. – T. 6. – C. 5954–5961.
167. Van Santen, R. A. Complementary Structure Sensitive and Insensitive Catalytic Relationships / R. A. Van Santen, // *Accounts of Chemical Research*. – 2009. – T. 42. – № 1. – C. 57–66.
168. Wang L., Nano-Structured Phosphorus Composite as High-Capacity Anode Materials for Lithium Batteries / L.Wang, He X., Li J., W.Sun, J. Gao, J.Guo, C. Jiang // *Angewandte Chemie International Edition*. – 2012. – T. 51. – № 36. – C. 9034–9037.
169. Zhang Q., Zhou Y., Xu Y., Wang Q., Huang W., Ying J., Zhou J., Ma L., Lu C., Feng F., Li X. Regulation of sulfur doping on carbon-supported Pd particles and abnormal relationship between Pd particle size and catalytic performance in selective hydrogenation of o-chloronitrobenzene // *Catalysis Communications*. – 2020. – T. 143. – C. 106059.
170. Xu, S.L. Synthesis of carbon-supported sub-2 nanometer bimetallic catalysts by strong metal– sulfur interaction / Xu S.-L., C. Shen, Zhao S., Y.-W. Ding, S.-Q. Chu, P. Chen, Y. Lin, H.- W. Liang // *Chemical Science*. – 2020. – T. 11. – № 30. – C. 7933–7939.

**ИНТИШОРОТ АЗ РҶӢИ МАВЗУИ ДИССЕРТАТСИЯ:
ФЕҲРИСТИ ИНТИШОРОТИ ИЛМИИ ДОВТАЛАБИ ДАРЁФТИ
ДАРАЧАИ ИЛМӢ АЗ РҶӢИ МАВЗУИ ДИССЕРТАТСИЯ**

[1-М]. Олимзода, Ш.Э. (Олимова, Ш.Э.) Синтез ва омӯзиши сохтори кислотай холан бо 2-хлорметилоксиран / Ш.Э. Олимова //Илм ва фановари.-ДМТ. 2023 №1. С. 201-206

[2-М]. Олимзода, Ш.Э. (Олимова, Ш.Э.) Синтез ва модефикатсияи стероидҳо бо аминокислотаҳои аромати/ Ш.Э. Олимова, Н.Ю. Самандарзода, Ж.А.Олифтаева, С.И. Рачабзода //Вестник-ДДХ. 2024 №3. С. 224-229.

[3- М]. Олимзода, Ш.Э. (Олимова, Ш.Э.) Синтез ва омӯзиши сохтори кислотай холан бо эфирҳои аминокислотаҳои аромати/Ш.Э. Олимова, Н.Ю. Самандарзода //Вестник-ДДД. 2024 №3(29). С.84-92.

Нахустпатент:

[4-М]. Нахустпатент № ТҶ 1371. 1-хлор-3-метокситриптофалопропан-2-ол-3α, 7β-дигидрокси кислотай холонати дорои таъсири зиддимикробӣ. /Н.Ю. Самандаров, С.И. Раджабзода, Олимзода, Ш.Э. (Ш.Э. Олимова), И.З. Алимов, Ҷ.М. Обидов// Заявка №2201666, на изобретение выдан малый патент № ТҶ 1371. МПК С07J9/00, зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан 18 апреля 2023 г. -Душанбе, 2023.

[5-М]. Нахустпатент № ТҶ 1594. 1-бета-д-рибофураносил-1н-1,2,4-триазол-3-карбокса-мид кислотай холона дорои таъсири зиддивирӯсӣ /Н.Ю. Самандаров, С.С. Исмоилзода, С.М. Абдуллозода, Н.М. Мирзоева, Олимзода, Ш.Э. (Ш.Э. Олимова), И.З. Алимов, Ҷ.М. Обидов // Заявка №2301881, на изобретение выдан малый патент № ТҶ 1594. зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Республикӣ Таджикистан 29 сентябри 2023 г. -Душанбе, 2025.

[6-М]. Нахустпатент № ТҶ 1305. Малҳами «Малонол» дорои таъсири зиддисухтагӣ, зиддиилтиҳобӣ ва ҷароҳатсикҳаткунанда /Н.Ю. Самандаров, С.М. Абдуллозода, Олимзода, Ш.Э. (Ш.Э. Олимова), Б.Х. Махкамова, Р.И. Бегмуродов // Заявка № 2201659, на изобретение выдан

малый патент № TJ 1305. зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан 11 апреля 2022 ш. -Душанбе, 2022.

Маводи конференсияҳои байналмилалӣ ва ҷумҳуриявӣ

[7-М]. Олимзода, Ш.Э. (Олимова, Ш.Э.) Влияние 3 α ,7 α -дигидрокси-5 β -холановой кислоты + урсослит на изменения содержания желчных кислот у больных с метоболическим синдромом/ Ш.Э. Олимова, Н.Ю. Самандаров, И.З. Алимова // SCIENCE AND WORLD International scientific journal. Науки и инновация 2021 №12 С. 77-79.

[8- М]. Olimova Sh. Synthesis and study of the structure of 1-beta-d-ribofuranosyl-1h-1,2,4-triazole-3-carboxamide in combination with cholic acid. / N.Yu. Samandarov, I. Alimov, F. Makhamadiev, Sh. Olimova // “Путь науки” №10 (104) 2022 С. 16-19.

[9-М]. Олимзода, Ш.Э. (Олимова, Ш.Э.) Исследование фармакологической активности хлоргидрометилового эфира-0-бензил тирозин 3 α , 7 β - дигидро-ксихолеваая кислота”. / Ш.Э. Олимова, Н.Ю. Самандаров, И.В. Щеглова, Б.Ш. Гафурова, И.З. Алимов // “Вестник Науки” № 6(51). С. 253-259.

[10-М]. Олимзода, Ш.Э. (Олимова, Ш.Э.) Газохроматографическая оценка сывороточных холановых кислот с селю диагностики стеатоз печени на различной стадии. / Н.Ю.Самандаров., И.З.Алимов., Ф.Мухаммадиев., Ш.Э.Олимова // Мав. Конф. Ҷум. илмию назариявии ҳайати устодону кормандони ИИТ ДМТ бахшида ба “Солҳои рушди саноат (солҳои 2022-2026)” ва “Бузургдошти Мавлоно Ҷалолиддини Балхӣ” 2022 С. 34-38.

[11-М]. Олимзода, Ш.Э. (Олимова, Ш.Э.) Синтез и исследование паратолол тозилхлорида эфиров холановых кислот / Н.Ю.Самандаров, И.З.Алимов, Ф.Мухаммадиев, Ш.Э.Олимова //Маводи конференсияи илмӣ-амалии (70-солагии) «Тибби муосир: Анъанаҳо ва иноватсия. ДДТТ ба номи Абуали ибни Сино. 2022 С. 431-432.

[12-М]. Олимзода, Ш.Э. (Олимова, Ш.Э.) Синтез и изученный биологический активности пропан-1,2-диоолового эфира холеваая кислота./ Н.Ю. Самандаров., И.З.Алимов., Ф.Мухаммадиев., Ш.Э. Олимова// Мат. кон. молодых учёных России, Москва-2023 29-31май С. 48-49.

[13-М]. Олимзода, Ш.Э. (Олимова, Ш.Э.) Фармакологические

исследования 1-хлор-3-этилтриптофалопропан-2-ола холяновых кислот /
Ш.Э.Олимова, Н.М.Мирзоева, Ф.М.Махмадалиев, Н.Ю. Самандарзода
// XIX -умин конф. Илмӣ- амалии олимони ҷавон ва донишҷӯён Душанбе
2024 С. 147.

[14-М]. Олимзода, Ш.Э. (Олимова, Ш.Э.) Синтез и изучение реакции
взаимодействия ароматической аминокислоты с холяновой кислотой /
Ш.Э.Олимова, Н.М.Мирзоева, Ф.М.Махмадалиев, Н.Ю. Самандарзода
// XIX -умин конф. Илмӣ- амалии олимони ҷавон ва донишҷӯён Душанбе
2024 С. 265.

[15-М]. Олимзода, Ш.Э. (Олимова, Ш.Э.) Синтез и исследование
ароматических аминокислот с холяновыми кислотами
/Ф.М.Махмадалиев, **Ш.Э.Олимова**, А.Ю. Самандаров //Материалы
годовой (72-ой) научно-практической конференции «Новые горизонты
в медицинской науке, образовании и практике» с международным
участием, посвященной 85-летию ГОУ «ТГМУ им. Абуали ибни Сино»
Душанбе 2024. С. 234.

ЗАММИМАҲО

ҶУМҲУРИИ ТОҶИКИСТОН		ИДОРАИ ПАТЕНТИ
ШАҲОДАТНОМА		
Шахрванд	Алимов И.З.	
муаллифи ихтирои	1-хлор-3-метокситринитофало пропан-2-олов 3α,7β-дигидрокси кислотаи ҳолонати дорой таъсири зиддимикроби	
Ба ихтироъ нахустпатенти	№ Т.Ҷ. 1371	дода шудааст.
Доридаи нахустпатент	Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абӯалӣ ибн Сино, Озмонишгоҳи марказии илмӣ-тадқиқотӣ, Маркази ҷумҳуриявӣ клиникӣ урология, Самандарзода Насрулло Юсуфӣ.	
Сарзамин	Ҷумҳурии Тоҷикистон	
Ҳаммуаллиф(он)	Самандарзода Н.Ю., Сафаров Б.И., Ғаниев Х.А., Самандаров А.Ю., Олимова Ш.Э., Рачабов С.И., Махмадалиев Ф.М., Обидов Ч.М., Шарифова С.Д.	
Аввалияти ихтироъ	15.04.2022	
Таърихи рӯзи пешниҳоди ариза	15.04.2022	
Аризаи №	2201666	
Дар Феҳристи давлатии ихтироъҳои Ҷумҳурии Тоҷикистон		
18 апрели	с. 2023 ба қайд гирифта шуд	
Нахустпатент		
таъйиндор аз	15 апрели	с. 2022 то 15 апрели с.2032
Ин шаҳодатнома хангоми амали гардонидани ҳукуку имтиёзҳое, ки барои муаллифони ихтироот бо конунгузории ҷорӣ муқаррар гардидаанд, нишов дода мешавад		
ДИРЕКТОР		Исмоилзода М.

РЕСПУБЛИКА ТАДЖИКИСТАН
ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

УДОСТОВЕРЕНИЕ

Гражданин Алимов И.З.

Является автором изобретения 1-хлор-3-метокситриптофало пропан -2-олов 3 α ,7 β -
дигидроксихолановой кислоты, обладающий противомикробной активностью

На изобретение выдан малый патент №ТJ 1371

Патентообладатель Центральная научно исследовательская лаборатория ГОУ
ТГМУ имени Абуали Ибни Сино Самандарзода Насрулло
Юсуф

Страна Республика Таджикистан

Соавторы Самандарзода Н.Ю., Сафаров Б.И., Ганиев Х.А., Самандаров А.Ю.,
Олимова Ш.Э., Раджабов С.И., Махмадалиев Ф.М., Обидов Дж.М.,
Шарифова С.Д.

Приоритет изобретения 15.04.2022

Дата подачи заявления 15.04.2022

Заявление № 2201666

Зарегистрировано в Государственном реестре
изобретений Республики Таджикистан 18 апреля 2023

Малый действителен с 15 апреля 2022 г. по 15 апреля 2033 г.
Патент

Настоящее удостоверение предъявляется при реализации прав и льгот,
установленных действующим законодательством