ИНСТИТУТИ ИЛМИЮ ТАҲҚИҚОТИИ
ДОНИШГОҲИ МИЛЛИИ ТОҶИКИСТОН
МДТ ДОНИШГОҲИ ДАВЛАТИИ ТИББИИ
ТОҶИКИСТОН БА НОМИ АБӮАЛӢ ИБНИ СИНО

Ба ҳуқуқи дастнавис

УДК:547.73.933

ББК:24.2 (2Т)

А-50

АЛИМОВ Иззатулло Зинатуллоевич

«СИНТЕЗ ВА ТАҲҚИҚИ ҲОСИЛАҲОИ КИСЛОТАҲОИ ХОЛАН БО БЕНЗО|В|ТИОФЕНА-1,1-ДИОКСИДҲО»

02.00.03.- Химияи органикӣ

Роҳбари илмӣ:
номзади илмҳои химия
Самандарзода Насрулло Юсуф

Мушовири илмӣ:

доктори илмҳои химия, и.в. профессор

Рачабзода Сироҷиддин Икром

Душанбе - 2023

М У Н Д А Р И Ҷ А

	Номгӯйи ихтисораҳо, аломатҳои шартӣ	**Сах. 6**
	Муқаддима……..... . Тавсифи умумии таҳқиқот.....	7
БОБИ I.	**СИНТЕЗ ВА ХОСИЯТҲОИ СТЕРОИДҲОИ ҲОСИЛАҲОИ БЕНЗО|В|ТИОФЕНА-1,1-ДИОКСИДҲО ЭФИРҲОИ МУРАККАБИ КИСЛОТАҲОИ ХОЛАН (ШАРҲИ АДАБИЁТ)**	15
	I.1 Синтез ва фаъолнокии биологии баъзе ҳосилаҳои бензо|в|тиофен- ва бензо|в|тиофен-1,1-диоксидҳо.....	17
	I.2. Синтез ва хусусиятҳои баъзе маҳсулоти сулфур**……..**	23
	I.3. Реаксияи ҷойивазкунии электрофилӣ дар қатори бензо|в|тиофенҳо ва бензо|в|тиофен-1,1-диоксидҳо…….	24
	I.4. Реаксияҳои ҷойивазкунии нуклеофилӣ дар силсилаи бензо|в|тиофен-ва бензо|в|тиофен-1,1-диоксидҳо……	30
БОБИ II.	**БОБИ II. Қисми экспериментали (таҷрибавӣ) Синтези моддаҳои нав ва усулҳои муосири ташхис, стандартизатсияи маҳлулҳо ва техникаи экспериментали**	38
	II.1. Техникаи таҷрибавӣ, маҳлулҳо ва реактивҳо……	38
	II.2. Хлорангидрид 3-хлорбензо|в|тиофен-2-кислотаи карбон синтез 3-хлорбензо|в|тиофен-2-кислотаи карбон….	39
	II. 3. 2-метил-3,6-дихлорбензо|в|тиофен-1,1-диоксид……	40
	II.4. Эфири этилии 3-хлорбензо|в|тиофен-2-кислотаи карбон …….....	41
	II.5. Эфири этилии 3-хлорбензо|в|тиофен-2-кислотаи карбон ……	40

	II.6. Синтези эфири этилии β-диметиламиноэ эфир этили 3-хлорбензо|в|тиофен-2-кислотаҳои карбон……..	41
	II.7. Синтез β-гидроксиэтантио-эфира 3-хлорбензо|в|тио-фен-2-кислотаи карбон……	41
	II.8. Ҷудо кардани 3α, 7α, 12α-тригидрокси-5β-кислотаи холан……..... ..	42
	II.9. Ҷудокунии 3α, 12α-дигидрокси-5β-кислотаи холан.....	42
	II.10. Ҷудокунии 3α, 7β-дигидрокси-5β-кислота холан.....	42
	II.11. Синтези 3α-гидроксиди-5β-кислотаи холан.....	43
	II.12. Синтези 3α, 7α-дигидрокси-5β-кислотаи холан.....	44
	II.13. Синтези кислотаи 3 α, 7α, 12α -трикето-5β-кислотаи холан.....	44
	II.14. Синтези намаки натригии кислотаи 3α,7β-дигидрокси-5β–кислотаи холан.....	45
	II.16. Синтези бензо|в|тиофена-1,1-диоксидхо бо кислотаи холан.....	46
	II.15. Синтези 3α, 7β-кислотаи холан бо 3,6-дихлор-2-метил-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид	46
	II.16. Синтези 3α, 7α-кислотаи холан бо 2-амино -1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид).....	48
	II.17. Синтези 3α-кислотаи холан бо 2-амино -1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид).....	49
	II.18. Синтези 3α-кислотаи холан бо 3-хлоробензо/в/тио-фен-2-карбоксили синтези пайвастшавии кислотаи холан...	50
	Коркарди технологияи ҳосилкунии қиёми «Саразм»……	51

БОБИ III.	**СИНТЕЗ, КИСЛОТАИ ХОЛАН ВА ЭФИРҲОИ МУРАККАБИ ОНҲО, ОМУЗИШИ БАЪЗЕ РЕАКСИЯҲОИ ОНҲО (МУҲОКИМАИ НАТИҶАҲО)**	57
	III. 1. Синтези кислотаи холан бо бензо|в|тиофена-1,1-диоксидҳо.....	63
	III. 2. Синтези кислотаи холан бо 3,6-дихлор-2-метил-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид.....	70
	III.3. Синтези кислотаи холан бо бензо|в|тиофена-1,1-диоксидҳо.....	78
	III.4. Синтези кислотаи холан бо 3-хлоробензо/в/тиофен-2-карбокси.....	85
	III.5. Синтез ва модификатсияи 3α, 7α-дигидрокси-5β-кислотаи холан	90
	III.6. Омӯзиши сохтори пайвастагиҳои синтезшуда тавассути резонанси магнитии протонӣ	93
БОБИ IV	**ҶУСТУҶӮИ СОҲАҲОИ ИСТИФОДАИ БАЪЗЕ АЗ ПАЙВАСТҲОИ СИНТЕЗКАРДАШУДА**	**98**
	IV.1. Омӯзиши заҳрнокӣ ва фаъолнокии зиддимикробии баъзе пайвастагиҳои нав синтезкардашудаи ҳосилаҳои кислотаи холан бо 1,1-диоксид бензо/в/тиофен…….	98
	IV.2. Аҳамияти ташхиси кислотаи холан, ҳангоми бемориҳои гуногуни ҷигар.....	105
	Хулосаҳо	113
	Адабиёти истифодашуда	115
	Замимаҳо.....	140

НОМГӮЙИ ИХТИСОРАҲО:

1. ХҚ – хроматографияи қоғазӣ
2. ХТ – хроматографияи тунукқабат
3. ХГМ - хроматографияи газию моеъгӣ
4. РМП - резонанси магнитии протонӣ
5. РМЯ - резонанси магнитии ядро
6. СИ - спектри инфрасурх
7. $ЛД_{50}$ - вояи марговар барои 50 % ҳайвонҳои озмоишӣ
8. $ЛД_{100}$ - вояи марговар барои 100 % ҳайвонҳои озмоишӣ
9. ВМТ - вояи максималии таҳамулпазир
10. КХХ-коэффисенти холато-холестеринӣ
11. КХ-кислотаи холан
12. ДХК- кислотаи дезоксихолан
13. ХДХК- кислотаи хенодезоксихолан
14. ЛХК - кислотаи литохолан
15. УДХК- кислотаи урсодезоксихолан
16. ДегХК –кислотаи дегидрохолан

МУҚАДДИМА

***Мубрамии мавзуи таҳқиқот*:** Стероидҳо як синфи васеи пайвастаҳои органикӣ ба шумор рафта дар асоси молекулаи ин пайвастаҳо имрӯз дар ҷаҳон маводи дорувории зиёде мавриди истифода қарор дорад, вале ба ин нигоҳ накарда, сатҳи бемори дар ҷаҳон ҳамасола тибқи маълумотҳои Созмони умумиҷаҳони тандурустӣ зиёд мегардад, ин нишондод моро водор менамояд, ки дар риштаи химияи органикӣ хусусан химияи стероидҳо пайвастаҳои навро синтез намоем, то тавонем дар асоси ин пайсатаҳои нав маводи табобати барои беморони гуногуни системаи гепатобилиари ва роҳҳои талхагузар, зиддиилтиҳобӣ синтез намоем. Дар байни шохаҳои химияи органикӣ пайвастаҳои гетросиклӣ як аз бахши калони химияи органикӣ ба ҳисоб меравад. Гуфтан мумкин аст, ки 3α, 7α-дигидрокси-, 3α, 7β-дигидрокси-5β- кислотаи холан дар таркиби бисёр аз маводи доруворие, ки барои табобати бемориҳои ҷигар ва роҳҳои заҳраравон пешбинӣ шудаанд (асосан ҳамчун доруҳои литолитикӣ истифода мешаванд). Илова бар ин, бисёре аз ҳосилаҳои кислотаҳои холан бар зидди як қатор ҳуҷайраҳои омосӣ варамҳо фаъолияти афзояндаи ингибиторӣ нишон медиҳанд.

Аз ҳисоби гурӯҳҳои фаъоли кислотаҳои холан, ки аз гурӯҳҳои карбоксилӣ ва гидроксилӣ иборат мебошанд, метавонем дар асоси ин гурӯҳҳои фаъол пайвастаҳои нави синтетикиро ба даст овард, ки метавон ҳамчун маводи дорувори ва пайвастаҳои зиддивирусӣ дар тибби муосир истифода бурд.

Дараҷаи омӯзиш илмӣ, назариявӣ ва асосҳои методологии тадқиқот. Кори мазкур яке аз масалаҳои асоси омӯзиши дар соҳаи стероидҳо ва хусусан кислотаҳои холан мебошад, ки тули зиёда аз 30 сол мешавад ин мактаби илмӣ ба омӯзиши чунин павастаҳо машғул мебошад. Ҳангоми таҳлили адабиёти илмӣ имрӯз мо метавонем таҳқиқотҳои баъзе аз олимонро

мисол оварем, ба монанди Қодиров А.Ҳ., Ҳайдаров К.Ҳ., Назарова З.Ҷ., Махкамова Б.Х., Султонмамадова М.П., Самандаров Н.Ю. ва ғайра, ки дар ин мавзуъ фаъолиятти назаррас доранд.

Дараҷаи таҳқиқи мавзуи илмӣ. Реаксияи боҳамтаъсиркунии кислотаҳои холан бо спиртҳо, намакҳои натрий 1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил, 2-амино -1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид), 6-хлор-2-метил-бензо|в| тиофен-1,1-диоксидҳо омӯхта шудааст. Бо вуҷуди ин, маълумот дар адабиёти илмӣ оид ба синтез ва омӯзиши кислотаҳои холан: аз ҷумла бо бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил, 2-амино -1,3,4-тиадизолил, кам буда, омӯхта нашудаанд. Аз ин лиҳоз, омӯзиши реаксияи боҳамтаъсиркунии кислотаҳои холан бо синфҳои органикии мазкур аз аҳамият холӣ набуда, эҳтимолияти амалӣ ва назариявӣ дорад.

Ҳамин тариқ дар кори диссертатсионии мазкур, коркарди методикаи синтези эфирҳои мураккаби кислотаҳои холан ба роҳ монда шуда, оид ба синтез, боҳамтаъсиркунии бензо/в/тиофен, 2-амино -1,3,4-тиадизолил ва омӯзиши хосиятҳои биологии онҳо дар моделҳои гуногуни фармакологӣ дар муқоиса бо маводи растанигӣ сӯхан меравад.

Робитаи таҳқиқот бо барномаҳо (лоиҳаҳо) ва ё мавзуъҳои илмӣ. Диссертатсия дар озмоишгоҳи «Химияи глитсерин»-и ба номи д.и.х., профессор, узви вобастаи АМИТ Кимсанов Б.Ҳ., назди Институти илмию таҳқиқотии Донишгоҳи миллии Тоҷикистон мутобиқ ба лоиҳаҳои фармоишии буҷети Ҷумҳурии Тоҷикистон аз рӯйи мавзуи «Ҳосилаҳои γ-аминокислотаи равғанӣ дар асоси эпихлоргидрин ва α-монохлоргидрин глитсерин: синтез, хосият ва истифодабарии он» (рақами ба қайдгирии давлатиаш №0119TJ01002) иҷро карда шудааст.

ТАВСИФИ УМУМИИ ТАҲҚИҚОТ

***Мақсади таҳқиқот*:** синтези пайвастаҳои кислотаҳои холан бо 1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил, 2-амино -1,3,4-тиадизолил-5-S-

(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид)-3α,7β-дигидрокси, 6-хлор-2-метил-бензо|в| тиофен-1,1-диоксидҳо ва омӯзиши хосиятҳои биологии онҳо.

Вазифаҳои таҳқиқот:

Барои ноил шудан ба мақсади гузошташуда дар кор масъалаҳои асосии зерин ҳал карда шуданд:

- омӯзиши реаксияи ҳосилшавии эфирҳои кислота холан ҳамчун моддаи аввала;

- синтези намакҳои натригии кислотаи холан ҳамчун моддаи аввала;

-омӯзиши рафтори эфирҳои кислотаи холан дар реаксияи-1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил;

- омӯзиши рафтори эфирҳои кислотаи холан дар реаксияи 2-амино-1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид).

- омӯзиши рафтори эфирҳои кислотаи холан дар реаксияи 6-хлор-2-метил-бензо|в| тиофен-1,1-диоксид6-хлор-2-метил-бензо|в| тиофен-1,1-диоксид.

- омӯзиши алоқамандии сохти пайвастаҳои синтезшуда ва баъзе компонентҳои аз растаниҳои шифобахш ҷудокардашуда бо мақсади дарёфти роҳҳои дар амал татбиқ намудан он.

-муайякунии кислотаҳои олии карбон дар моеъҳои биологӣ

Объекти таҳқиқот кислотаҳои холан, 1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил, 2-амино -1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид), 6-хлор-2-метил-бензо|в| тиофен-1,1-диоксидҳо башумор меравад.

Мавзуи (предмети) таҳқиқот. Синтези эфирҳои мураккаби кислотаҳои холан, намакҳои натригии кислотаи холан, 1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил, 2-амино -1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-

диоксид), 6-хлор-2-метил-бензо|в| тиофен-1,1-диоксидҳо омӯзиши хосиятҳои физикӣ-химиявии моддаҳои ба дастовардашуда ва инчунин дарёфти моддаҳои аз ҷиҳати биологӣ фаъол.

Навгонии илмии таҳқиқот:

1. Синтези эфирҳои мураккаби кислотаҳои холан бо истифода аз спиртҳои гуногун дарёфт карда шуд;

2. Рафтори эфирҳои 1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил, 1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил таввасути реаксияҳои химияви омӯхта шудааст.

3.Шароити оптималии синтези 2-амино -1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид) кислотаҳои холан, бо мақсади омӯзиши рафтори мувофиқ дар реаксияҳои ҷойивазкунии нуклеофилӣ бо хлорангидҳои кислотаҳои гуногун дарёфт карда шуда, нишон дода шудааст, ки баромади 2-амино -1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид) кислотаҳои олӣ зиёд мешавад.

4.Омӯзиши заҳрнокии шадиди пайвастаҳои синтезшуда дар муқоиса бо маҷмаагиёҳи Саразм.

Аҳамияти назариявӣ ва илмию амалии таҳқиқот: як қатор эфирҳои дар таҳқиқоти мазкур синтезшуда ҳамчун намуна барои синтези ҳосилаҳои нави 1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил, 2-амино -1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид)-3α,7β-дигидрокси, 6-хлор-2-метил-бензо|в| тиофен-1,1-диоксидҳо истифода шудаанд.

Ҳосилаҳои кислотаҳои холан бо 1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил, 2-амино -1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид)-3α,7β-дигидрокси, 6-хлор-2-метил-бензо|в| тиофен-1,1-диоксидҳои ҳосилшуда заҳрнокии паст ва нисбат ба парвардаҳои стафилококҳо,

нокардияҳо, пастереллаҳо, коринебактерияҳо, ки аз штамҳои саҳрои ҷудо карда шудаанд, фаъолнокии васеи зиддимикробӣ нишон медиҳанд.

***Нуктаҳои ба ҳимоя пешниҳодшаванда*:**

-усулҳои коркардшудаи синтези баъзе эфирҳои мураккаб, эфирҳои алкиламинооксипропилии кетонӣ кислотаҳои 3α,7β-дигидрокси- ва 3α,7α-дигидроксихолан;

- омӯзиши безарарии 1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил, 2-амино -1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид)-3α,7β-дигидрокси, 6-хлор-2-метил-бензо|в| тиофен-1,1-диоксидҳо дигидроксихолан. Нишон дода шуд, ки ин пайвастаҳо бар зидди парвардаҳои стафилококк, пастерелла, коринебактерияҳо, ки аз ҳайвоноти гирифтори бемориҳои роҳи нафас ҷудо карда шудаанд, фаъолияти зиддимикробӣ нишон медиҳанд.

-омӯзиши заҳрнокии шадиди пайвастаҳои синтез шудаи кислотаи холан дар пайвастшави бо моддаҳои нав.

***Дараҷаи эътимоднокии натиҷаҳо*:** маълумотҳои бадастомада бо усулҳои замонавии физикӣ-химиявии таҳқиқот, коркарди статикии натиҷаҳо таъмин ва асоснок карда шуд. Ҳангоми гузаронидани таҳқиқот 38 номгӯйи пайвастаҳоро ҳосил намудем, ки 32 номгӯйи онҳоро пайвастаҳои нав синтезшуда ташкил медиҳад. Тозагии моддаҳо бо усули хроматографияи маҳинқабат ва дар асбоби хроматографии «Хром-5» истеҳсоли Чехия санҷида шуданд. Миқдори карбон, гидроген, оксиген ва нитроген дар асбоби «vario» MICRO CUBE муайян карда шуданд. Хлор бо усули гудохта муайян карда шуд. Спектрҳои ИС-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

омӯхта шуданд. Таркиб ва сохти пайвастаҳои синтезкардашуда бо гирифтани спектрҳои Масс., (дар асбоби www. Chromatec. ru 5000. 2) ва РМЯ (дар асбоби «Bruker- 500 Мгс, маҳлул дар ампул 50 мм, ампулҳои Norell-508-UP ва Norell-S-5-500») тасдиқ карда шуданд. Таҳлили биохимиявиро дар дастгоҳи Stat-Fax 1904, Biohem, анализатори гематологии micros-20+, хроматографии навъи «Хром-5», ки бо детектори шӯълагӣ –ионизатсионӣ муҷаҳҳаз аст, гузаронидем.

Мутобиқати диссертатсия ба шиносномаи ихтисоси илмӣ.

Диссертатсия ба якчанд банди шиносномаи ихтисоси 02.00.03 – «Химияи органикӣ» мутобиқат мекунад:

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

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

Мувофиқи банди 3. Кашфи реаксияҳои нави пайвастаҳои органикӣ ва усулҳои таҳқиқи онҳо.– боби 2.3.;

Мувофиқи банди 6. Химияи органики саноатӣ ва асосҳои илмии технологияи синтези органикӣ.– бобҳо. 1.2 ва 2.3.

Саҳми шахсии довталаби дараҷаи илмӣ дар таҳқиқот: ин таҳқиқот, дарёфт, таҳлил ва ҷамъбасти маълумоти илмӣ оид ба экспериментҳои химиявӣ, биологӣ ва биохимиявӣ, ҷудокунии хромотографии омехтаи реаксионӣ, ҷудокунӣ ва тоза кардани маҳсулоти нави синтезшуда ва аз растаниҳо ҳосилнамударо иҷро намудааст. Сохти моддаҳои бадастовардаро, тавассути усулҳои таҳлилии физикию-химиявӣ муайян

кард. Синтези ҳосилаҳои кислотаи холанро бо мақсади ҳосил намудани пайвастаҳои дорои хосиятҳои беҳтари биологӣ иҷро кардааст. Муаллиф дар коркарди нақшаи таҳқиқот, омода намудани мақолаю фишурдаҳо ба чоп ва маърӯзаи онҳо бевосита саҳмгузор мебошад.

Тасвиб ва амалисозии натиҷаҳои диссертатсия. Маводи кори диссертатсионӣ дар як қатор конфронсҳо, симпозиумҳои дараҷаҳои гуногун маърӯза ва муҳокима карда шудааст. Аз он ҷумла дар Хониши намунавии XIII, дастовардҳои илми химия дар 25 –соли истиқлолияти давлатии ҶТ бахшида ба 70-Солагии ташкилёбии Пажӯҳишгоҳи химияи ба номи В.И. Никитин АИ ҶТ. (Душ. 2016), конференсияи байналмилалии «Пайвастҳои комплексӣ ва ҷанбаҳои истифодабарии онҳо» (11-12 октябри соли 2018). Душанбе, 2018; конференсияи ҷумҳуриявии илмӣ-амалӣ бахшида ба Даҳсолаи байналмилалии амал «Об барои рушди устувор, солҳои 2018-2028», «80-солагии ёдбуди Юсуфов Тилло Юсуфович» дар мавзуи «Синтези ҳосилаҳои нави глитсеринии аз ҷиҳати биологӣ фаъол дар асоси аминокислотаҳо, пептидҳо ва фуллерен C_{60}» (28-29 июни соли 2018). конференсияи IV байналмилалии илмӣ: «Масъалаҳои химияи физикӣ ва координатсионӣ», бахшида ба 85-солагии доктори илмҳои химия, профессор Ҳомид Муҳсинович Якубов ва гиромидошти хотираи доктори илмҳои химия, профессор Зуҳуриддин Нуриддинович Юсуфов. (3-4 майи соли 2019). -Душанбе -2019; маҷмуаи мақолаҳои конференсияи ҷумҳуриявии илмию амалӣ дар мавзуи “Заминаҳои рушд ва дурнамои илми химия дар Ҷумҳурии Тоҷикистон”, бахшида ба 60-солагии факултети химияи ДМТ ва гиромидошти хотираи д.и.х., профессор Академики АИ ҶТ Нӯъмонов Ишонқул Усмонович (12-14 сентябри соли 2020). Душанбе-2020; маҷмуаи мақолаҳои конференсияи байналмилалии илмию амалӣ дар мавзӯи «Масъалаҳои муосири химия, татбиқ ва дурнамои онҳо», бахшида ба 60-солагии кафедраи химияи ораганикӣ ва гиромидошти хотираи д.и.х., профессор Холиқов Ширинбек Холиқович (14-15 майи соли 2021). Душанбе-

2021 ва Душанбе-2020; маводи конференсияи III байналмилалии илмию амалӣ дар мавзуи «Рушди илми химия ва соҳаҳои истифодабарии он», бахшида ба 80-солагии гиромидошти хотираи д.и.х, узви вобастаи АМИТ, профессор Кимсанов Бӯри Ҳакимович (10 ноябри соли 2021). маводи конференсияи илмӣ-амалии (70-солагии) «Тибби муосир: Анъанахо ва иноватсия. ДДТТ ба номи Абуали ибни Сино Мав. кон-и ҷум-и илмию назариявии ҳайати устодону кормандони ИИТ ДМТ бахшида ба “Солҳои рушди саноат (солҳои 2022-2026)” ва “Бузургдошти Мавлоно Ҷалолиддини Балхӣ” 2022, 90-солагии Институти химияи органикӣ ба номи Зеленский Н.Д ва 10-умин конфронси олмони ҷавони Россия 29-31 майи соли 2023 чоп шудааст.

Интишорот аз рӯйи мавзуи диссертатсия. Феҳристи асосии маводи диссертатсионӣ дар ҳаҷми 15 мақолаи илмӣ ва тезисҳо, ки 5-тои онҳо дар маҷаллаҳои тақризшаванда, ки аз ҷониби Комиссияи олии аттестатсионии назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон ва Комиссияи олии аттестатсионии назди Вазорати маорифи ва илми Федерасияи Россия тавсияшуда нашр шудаанд ва 8 тезис дар маҷмуаи маърузаҳои конференсияхои байналмиллалӣ ва ҷумҳуриявӣ, 2-нахуспатенти ҶТ.

Сохтор ва ҳаҷми диссертатсия. Диссертатсия аз 140 саҳифаи чопи компютерӣ иборат буда, аз муқаддима ва 4 боб, шарҳи адабиёт, қисми таҷрибавӣ, шарҳи натиҷаҳои таҷрибавӣ, хулосаҳои асосии кор, шумораи манбаъҳои истифодашуда, ки 190 номгӯйро дар бар мегирад, иборат аст. Диссертатсия аз 9 расм, 30 нақша ва 12 ҷадвал иборат аст.

БОБИ I. СИНТЕЗ ВА ХОСИЯТҲОИ СТЕРОИДҲОИ ХОСИЛАҲОИ БЕНЗО|В|ТИОФЕНА-1,1-ДИОКСИДХО ЭФИРҲОИ МУРАККАБИ КИСЛОТАҲОИ ХОЛАН

(ШАРҲИ АДАБИЁТ)

Таҳқиқот оид ба коркард ва такмили усулҳои синтези ҳосилаҳои нави кислотаҳои холан, омӯхтани қобилияти реаксионӣ ва усулҳои функционализатсияи онҳо, инчунин ҷустуҷӯи соҳаҳои имконпазир, дар амал татбиқ намудани пайвастаҳои ин қатор хеле ояндадор аст. Технологияи синтези чунин пайвастаҳо ва партовҳои онҳо бояд аз ҷиҳати экологӣ тоза бошад ва дар сурати ба муҳити атроф паҳн шудан аз ҷониби микроорганизмҳо ба осонӣ ҳазм карда мешавад [1].

Вобаста ба ин, гузаронидани синтези модификатсияи ҳосилаҳои гуногуни кислотаҳои холан яке аз самтҳои афзалиятноки рушди химияи стероидҳо боқӣ мемонад[2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15].

Гузаронидани таҳқиқот дар соҳаи химияи стероидҳо, аз ҷумла ҳосилаҳои кислотаҳои холанӣ ҷолиб аст, зеро ин пайвастаҳоро барои ба даст овардани маводи дорувории холелетикӣ истифода бурдан мумкин аст ва алакай дар нимсинтези баъзе гормонҳо истифода мешаванд [16,17,18, 19].

Пештар дар асоси кислотаи 3α,7α,12α-тригидроксихолан антибиотикҳои стероидии катионӣ ба даст оварда шудаанд, ки бо липидҳои А таъсири мутақобила доранд ва ҳам фаъолияти бактериостатикӣ ва ҳам бактериосидӣ зоҳир мекунанд [20].

Дар организм кислотаҳои холан ва намакҳои онҳо ба гидролизи чарбҳо мусоидат мекунанд [21].

Маълум аст, ки ҳангоми бемории санги талха равандҳои мубодилаи моддаҳои холестирин вайрон шуда, дар айни замон миқдори кислотаҳои холан ки дар зери таъсири ферменти 7α-гидроксилаза аз холестирин ба вуҷуд меоянд,

тағйир меёбанд [22], дар айни замон як қатор кислотаҳои холан маводи дорувории холелитолитикӣ дар муолиҷаи санги талха мебошанд.

Таҳқиқотҳое, ки ба синтези аналогҳои нави кислотаҳои холан бахшида шудаанд, каманд [23, 24, 25, 26, 27].

Баъдан, маълумот дар бораи усулҳои синтези баъзе ҳосилаҳои кислотаҳои холан тавассути модификатсияи гурӯҳҳои карбоксилӣ, кетонӣ ва дигар гурӯҳҳои функционалии онҳо, инчунин таҳлили онҳо дар моеъҳои биологӣ баррасӣ карда мешавад[28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35].

Таҳқиқот оид ба коркард ва такмили усулҳои синтези ҳосилаҳои нави кислотаҳои холан, омӯхтани қобилияти реаксионӣ ва усулҳои функционализатсияи онҳо, инчунин ҷустуҷӯи соҳаҳои имконпазири дар амал татбиқ намудани пайвастаҳои ин қатор хеле ояндадор аст. Технологияи синтези чунин пайвастаҳо ва партовҳои онҳо бояд аз ҷиҳати экологӣ тоза бошад ва дар сурати ба муҳити атроф паҳн шудан аз ҷониби микроорганизмҳо ба осонӣ ҳазм карда мешавад[36, 37, 38, 39, 40, 41, 42].

Гузаронидани таҳқиқот дар соҳаи химияи стероидҳо, аз ҷумла ҳосилаҳои кислотаҳои холанӣ ҷолиб аст, зеро ин пайвастаҳоро барои ба даст овардани маводи дорувории холелетикӣ истифода бурдан мумкин аст ва аллакай дар нимсинтези баъзе гормонҳо истифода мешаванд.

Пештар дар асоси кислотаи 3α,7α,12α-тригидроксихолан антибиотикҳои стероидии катионӣ ба даст оварда шудаанд, ки бо липидҳои А таъсири мутақобила доранд ва ҳам фаъолияти бактериостатикӣ ва ҳам бактериосидӣ зоҳир мекунанд. Дар организм кислотаҳои холан_ва намакҳои онҳо ба гидролизи чарбҳо мусоидат мекунанд[43, 44, 45, 46].

Маълум аст, ки ҳангоми бемории санги талха равандҳои мубодилаи моддаҳои холестирин вайрон шуда, дар айни замон миқдори кислотаҳои холан, ки дар зери таъсири ферменти 7α-гидроксилаза аз холестирин ба вуҷуд

меоянд тағир меёбанд, дар айни замон як қатор кислотаҳои холан маводи дорувории холелитолитикӣ дар муолиҷаи санги талха мебошанд[47, 48, 49, 50, 51,52, 53, 54, 55, 56, 57].

Таҳқиқотҳое, ки ба синтези аналогҳои нави кислотаҳои холан бахшида шудаанд, каманд. Баъдан, маълумот дар бораи усулҳои синтези баъзе ҳосилаҳои кислотаҳои холан тавассути модификатсияи гурӯҳҳои карбоксилӣ, кетонӣ ва дигар гурӯҳҳои функсионалии онҳо, инчунин таҳлили онҳо дар моеъҳои биологӣ баррасӣ карда мешавад.

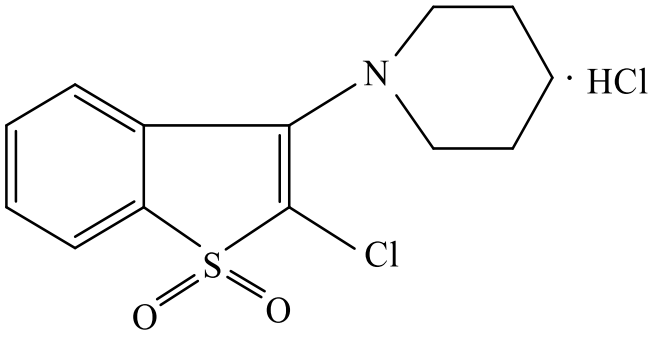
1.1. Синтез ва фаъолнокии биологии баъзе ҳосилаҳои бензо|в|тиофен- ва бензо|в|тиофен-1,1-диоксидҳо

Проблемаи омӯзиши фаъолияти биологии пайвастаҳои органикии сулфур доираи васеъи масъалаҳоро дарбар мегирад: аҳамияти нитроген ва сулфур дар организмҳои зинда ва муҳити зист; хосиятҳои фармакологии пайвастаҳо, инчунин ҷанбаҳои гуногуни гигиенӣ, ки бо истеҳсол ва истифодаи пайвастаҳои органикии нитроген ва сулфур алоқаманданд [58, 59, 60, 61, 62, 63 64].

Бо ин васила гуфтан мумкин аст, ки яке аз проблемаҳои актуалии химия ва химиотерапияи хозиразамон офаридани препаратҳои самарабахш дар асоси аналогҳои синтетикии моддахои фаъоли табиии биологӣ мебошад, ки дорои доираи васеъи фаъолияти физиологӣ бо заҳрнокии паст мебошад[65, 66, 67, 68]. Барои ҳалли ин масъала бисёр муҳаққиқон корҳои муҳимро анҷом додаанд [68].

Аз тарафи Герман ва ҳамкоронаш [69] ҳосилаҳои 3-органил-аминооксии 2-хлоро[c]тиофенсулфон ва N-метилпиперазино-12-гидро[1]бензотиено-2,3[1]бензотиофенсульфонро ҳосил карда шуд, ки фаъолияти психотропиро нишон медиҳанд.

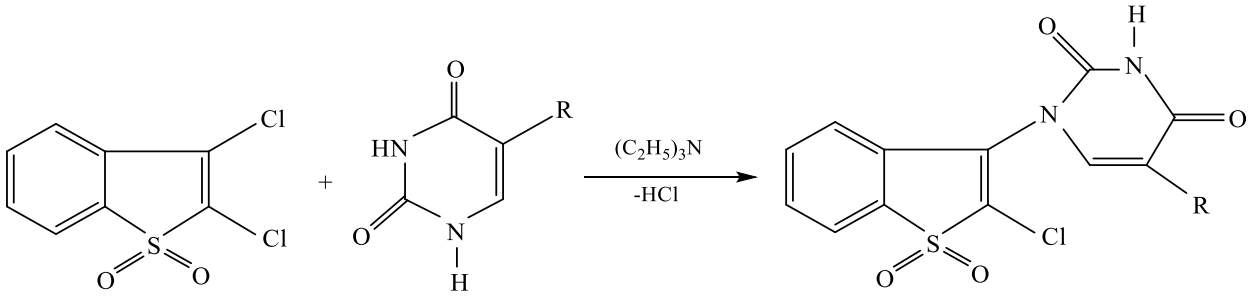
Нақшаи 1



Виталин ва дигарон [70] таъсири ҳосилаҳои 2-хлоро-3-органиламинобензо|в|тиофенсулфонро ба системаи дилу рагҳо омӯхтаанд.

Муаллифон [71, 72, 73, 74] бо мақсади ҷустуҷӯи пайвастаҳои дорои фаъолияти зиддиомосӣ реаксияи 2,3-дихлоробензо|в|тиофенсулфонро бо уратсил ва пайвастаҳои 5-ивазшавандаи онро омӯхтаанд. Нишон дода шудааст, ки аминонии сулфон дар мавқеъи 3 дар диметилформамид ба амал омада, 2-хлоро-3-(1'-уратсил)бензо|в|тиофенсулфонҳоро ҳосил мешавад.

Нақшаи 2

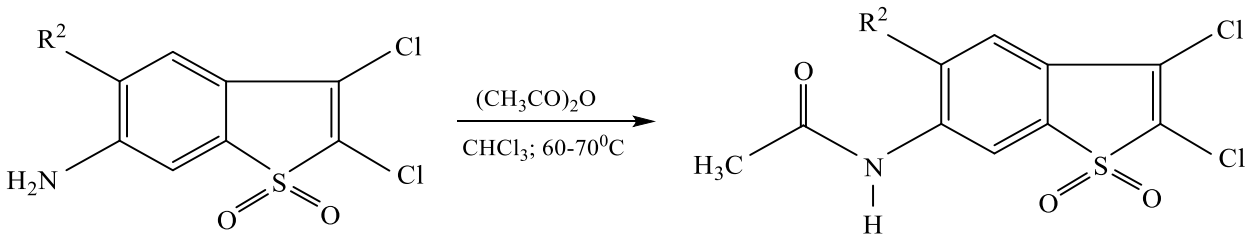


Дар инҷо R = H , Галоген , CH_3 , C_2H_5

Пештар атсилониш аз ҳисоби гуруҳи амини аминҳои сохти гуногуни бензо|в|тиофенҳо омухта шуда буд [75]. Дар робита ба ин, дигар муҳаққиқон [76] атсилониши аминҳои бензо|в|тиофен- ва 2,3-дигидробензо|в|тиофен-1,1-диоксидҳоро омӯхтанд, ки дар натиҷа онҳо тавонистанд як қатор моддаҳои N-моноатсетаминҳои сохтори мувофикро ба даст оранд. Онҳо муайян карданд,

ки N-атсилониш дар хлороформ дар ҳарорати 60-70°С дар давоми 1,5-2 соат ба амал меояд, ангидриди атсетатро ҳамчун агенти атсилкунанда истифода мебаранд.

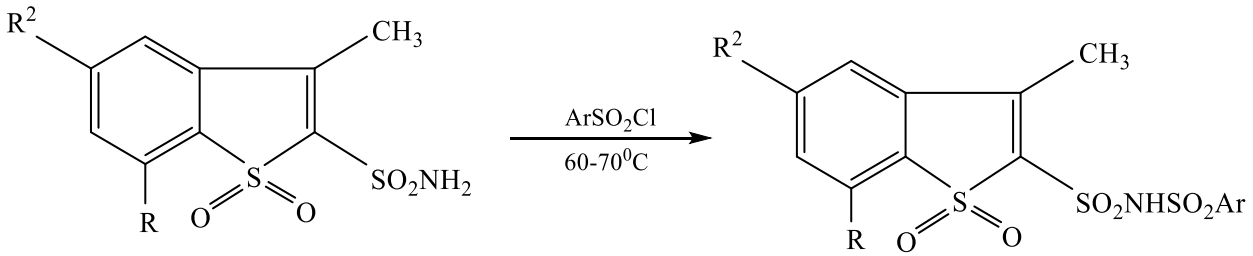
Нақшаи 3



Дар ин ҷо R, R^1 , R^2 = H ё ин ки CH_3

Рачабов ва Насиров имкони ба даст овардани ҳосилаҳои N-арилсулфонилҳосилаҳои амидҳои кислотаи сулфонии қатори бензо|в|тиофенро барои синтези моддаҳои дорои фаъолнокии биологӣ омӯхтанд.

Нақшаи 4

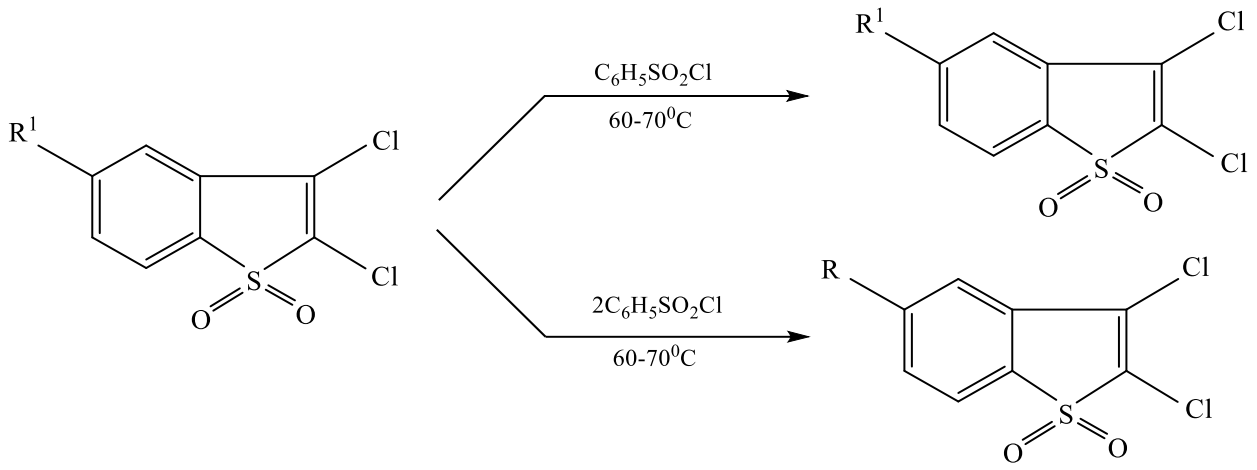


Дар ин ҷо R = R^1 = H , CH_3 , C_2H_5 .

Маълум шуд, ки дар 60-70°С таъсири мутақобилаи миқдори эквимолии сулфамидҳои бензо|в|тиофенҳо ва арилсулфохлоридҳо ба ҳосилшавии N-арилсулфонил-1-тиаинденесулфамид оварда мерасонад. Истифодаи миқдори дукаратаи барзиёди хлорангидриди арилсулфокислота ва то 90°С баланд бардоштани ҳарорати реаксия имкон медиҳад, ки N, N-диарилсулфонилбензо|в|тиофенсулфамидҳо синтез карда шаванд.

Ба онҳо муяссар гардид, ки дар ҳамин шароит аз сулфохлоридҳои бензо|в|тиофен-1,1-диоксид як қатор N-моно- ва дифенилсулфонил-бензо|в|тиофен-1,1-диоксидамидҳо ҳосил карда шавад.

Нақшаи 5

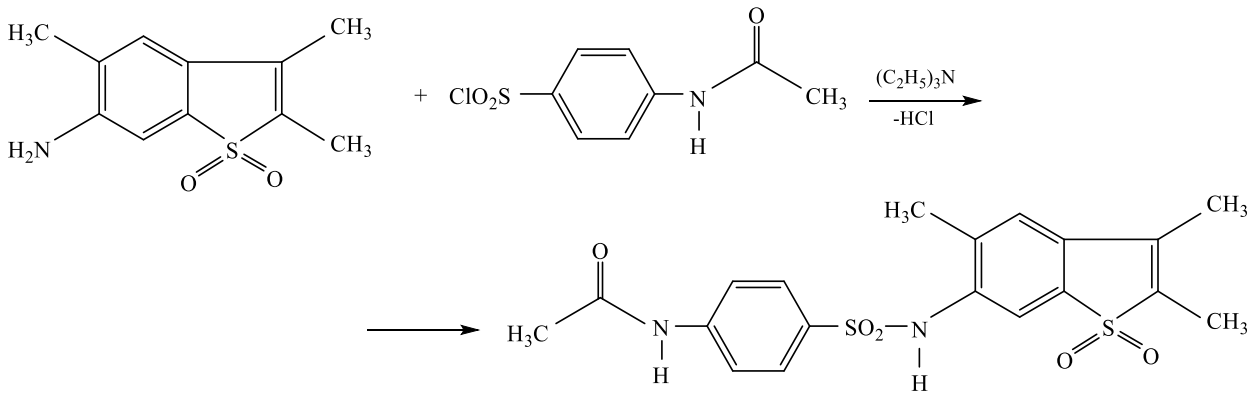


Офаридани препаратҳои химиотерапевтӣ барои муолиҷаи беморихое, ки микробҳо боис мегарданд, яке аз муҳимтарин мувафақиятҳои химияи органикӣ ва фарматсевтӣ мебошад.

Дар як қатор маълумотҳо дар бораи усулҳои саноатии синтези препаратҳои хоси сулфамидӣ — сулфадиазин ва сулфадимизин ва ғайра мисолҳо оварда шудаанд. [77,78,79,80].

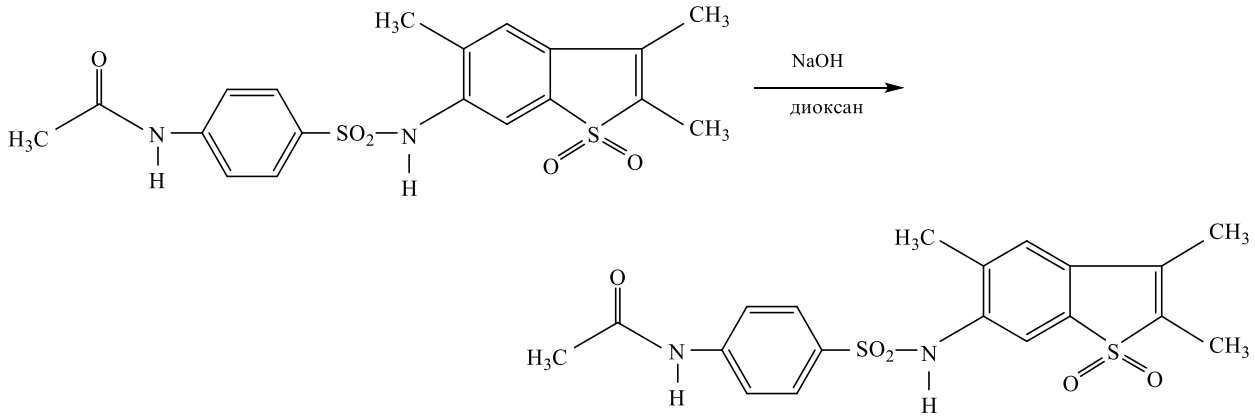
Як қатор муаллифон дар асоси 6-амино-2,3-диметилбензо|в|тиофен-, 6-амино-2,3,5-триметилбензо|в|тиофен-, 6-амино-2,3-дигидробензо|в |тиофен - ва 6-амино-2,5-диметил-2,3-дигидробензо|в|тиофен-1,1-диоксидҳо ва П-атсето-анилидсулфохлорид, 6-[N-(П-атсетамино)-фенилсулфонил]-аминҳои сохтори мувофиқ синтез карда шуд [81,82,83,84,85].

Нақшаи 6



Дар [86] як қатор ҳосилаҳои нави сулфаниламидҳои бензо|в|тиофен- и 2,3-дигидробензо|в|тиофен-1,1-диоксидҳо синтез карда шуданд. Ин тавассути гузаронидани реаксияи гидролизи гурӯҳҳои атсетил дар молекулаи 6-[N-(П-атсетамино)-фенилсулфонил]-аминҳо бензо|в|тиофен- и 2,3-дигидро бензо|в|тиофен-1,1-диоксидҳо амалӣ карда шуд.

Нақшаи 7

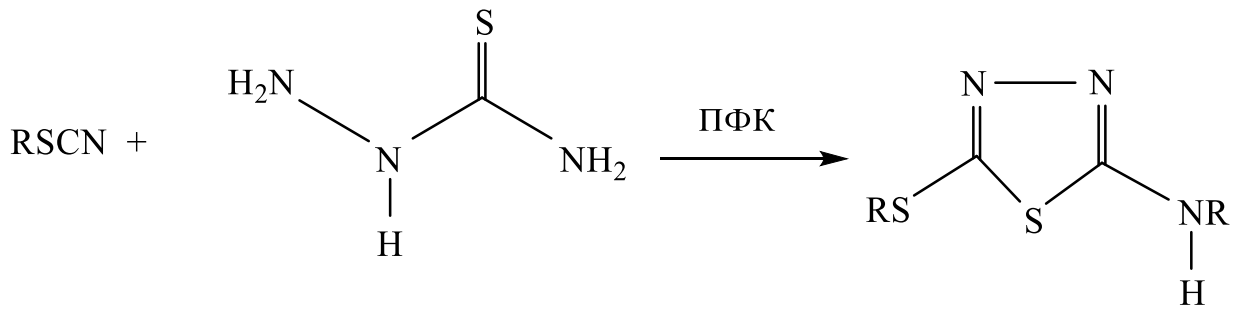


Гидролиз бо маҳлули 30%-и ишқори натрий дар маҳлули диоксан гузаронида шуд. Муаллиф тасдиқ мекунад, ки ҳосилаҳои сулфаниламидии синтезшудаи бензо|в|тиофен-1,1-диоксидҳо фаъолияти намоёни зиддимикробӣ нишон медиҳанд.

Дар соҳаи омӯзиши баъзе реаксияҳои аминҳо ва пайвастаҳои бисиклҳои нитрогендор ва сулфурдории бо N-амин ивазшаванда як қатор маълумотҳои муҳаққиқони дигарро овардан мумкин аст [87,88,89,90]. Онҳо реаксияҳои

мутақобилаи эфирҳои кислотаи неотсианро бо тиосемикарбазид дар муҳити кислотаи полифосфорӣ омӯхтанд. Ин раванд дар ҳарорати ҷӯшиши ҳаммоми обӣ 2-3 соат бо ҳосили баланди маҳсули мақсаднок (70-80%) давом мекунад.

Нақшаи 8



Дар ин ҷо: R = CH_3; C_2H_5; $C_6H_5 – CH_2$; C_6H_5;

Шукуров ва дигарон [91,92,93,94] муайян намуданд, ки 2-амино-6-хлоро-7-метил-5-оксо-5Н-1,3,4-тиазоло[3,2-а]пиримидин дар муҳити диметилформамид бо дисулфиди карбон дар иштироки NaOH ба осонӣ ба реаксия меравад. Истифодаи халкунандаҳои спирти ва диоксан натиҷаи дилхоҳ надоданд.

Реаксия тавре амали карда шуд, ки NaOH ба маҳлули хунукшудаи дисулфиди карбон ва амин дар муҳити диметилформамид илова карда шуда, дар як ҳарорат то пурра ҳалшавии он омехта карда мешавад. Агар дар реаксияи NaOH-и хокамонанд истифода шавад, реаксия хеле тезтар мегузарад. Минбаъд бе ҷудо кардани намаки мобайнии натрийи кислотаи дитиокарбамид реаксияи алкилони гузаронида шуд. Пас аз илова кардани алкилгалогенид, ҳарорати муҳити реаксия то ҳарорати хонагӣ баланд карда шуда, ҳангоми анҷомёбии реаксия нейтрализатсияи муҳити реаксиони санҷида шуд.

Коркарди ҳамаҷонибаи маълумотҳои адабиёт дар бораи синтез ва хосиятҳои бензо|в|тиофен- ва 2,3-дигидробензо|в|тиофен-1,1-диоксидҳо, инчунин N-амин ивазшавандаи онҳо нишон медиҳад, ки ин системаҳои бисиклии ҷолиб хеле кам омӯхта шудаанд. Ин аксар вақт имкон намедиҳад, ки

дар бораи кобилияти реаксионии онҳо, самти реаксияҳои муайян ва ғайра хулосаҳои якхелаи асоснок бароварда шавад.

Ба андозаи муайян инро бо он шарҳ додан мумкин аст, ки то вақтҳои охир бензо|в|тиофенхо, махсусан бензо|в|тиофен-1,1-диоксидҳо, гомологҳо ва ҳосилаҳои онҳо душвор дастрас буд.

Бинобар ин қайд кардан лозим аст, ки усулҳои коркардшудаи синтези максаднокро барои ба даст овардани ҳосилаҳои нави бензо|в|тиофенҳо ва бензо|в|тиофен-1,1-диоксидҳо истифода бурдан мумкин аст. Онҳо метавонанд ҳамчун маводи дорувори, ингибиторҳои хеле самаранок истифода шаванд [95,96, 97].

Бояд гуфт, ки дар асоси ҳосилаҳои бензо|в|тиофенҳо ва 1,1-диоксидҳои онҳо, пайвастаҳои сулфурорганики синтез карда шуданд, ки ҳамчун фунгитсидҳои нав бар зидди беморихои пахта, моддаҳои аз ҷиҳати физиологӣ фаъол, рангкунандаҳои нахҳои химиявӣ ва табиӣ, стабилизаторҳои атсетати селлюлоза, реагентҳои флотатсионӣ барои ғанӣ гардонидани маъданҳои сулфид, мономерҳо, сикативҳо инчунин як катор препаратҳои литолитикӣ ва дигар маҳсулоти муҳим [98,99,100] зоҳир мекунанд.

Бинобар ин бадаст овардани ҳосилаҳои нави ин синфи моддаҳо ва омӯхтани фаъолияти биологии онҳо, актуали ва мақсаднок аст.

1.1. Синтез ва хусусиятҳои баъзе маҳсулоти сулфур

Солҳои охир пайвастагиҳои сулфурорганикӣ, хусусан бензо|в|тиофенҳо ва S-оксидҳо ва диоксидҳои онҳо диққати бисёр тадқиқотчиён аз ҷумла химияи органики ва дорусозонро ба худ ҷалб мекунанд.

Ин аз он сабаб аст, ки дар навбати аввал манбаъҳои ашёи хоми табиии онҳо - равғанҳои турш ва сертурш, маҳсулоти коркарди ангишт, сланеси нафт хеле афзуд. Сониян, дар байни усулҳои синтези ҳосилшудаи

бензо|в|тиофен, онҳое, ки имкон медиҳанд, дар як қадам бо ҳосили хуб аз пайвастагиҳои ибтидоии мавҷуда ҳосилбандии ин системаи биссиклро ба даст оваранд.

Гузоришҳо дар бораи ин чунин реаксияҳо мавҷуданд, ки табиатан ба ҳам монанд ва механизми монанд мебошанд. Инҳо таъсири мутақобилаи гомологҳои атсетофенон бо кислотаи хлоросулфонӣ мебошанд, ки ба 2-алкил-3-хлоробензо|в|тиофен-1,1-диоксид оварда мерасонанд [101,102,103] ва сиклизатсияи кислотаҳои арилакрилӣ ва эфирҳои онҳо дар зери таъсири хлориди тионил, ба ҳосилаҳои хлориди кислотаи 3-акрилӣ хлор-2-карбоксибензо|в|тиофен оварда мерасонад [104,105].

Аз замони пайдоиши химияи фармасевтӣ, муҳаққиқон кӯшиш карданд, ки робитаи байни сохтори химиявӣ ва фаъолияти биологиро барқарор кунанд. Ин имкон медиҳад, ки синтези мақсадноки моддаҳои нав бо зиёдшавии интихоб, самаранокӣ, устуворӣ ва давомнокии амал зиёд карда шавад.

Тадқиқот дар соҳаи пайвастагиҳои органикии сулфур зарурати гирифтани маълумотро дар бораи рафтори онҳо дар реаксияҳои гуногун, табдили синтетикӣ, инчунин дигаргуниҳои гуногун дар ҷустуҷӯи моддаҳои аз ҷиҳати биологӣ фаъол дар бар мегирад.

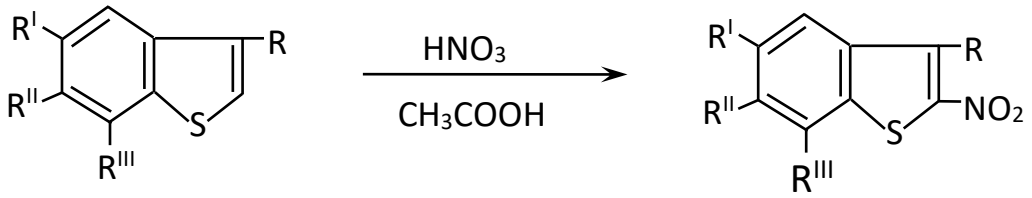
Аслан, пайванди сернашуда дар С-2-3 дар бензо|ин|тиофендор ба пайванди муқаррарии сернашуда монанд аст. Баҳисобгирии ин вазъият ҳамчун асоснокии назариявии истифодаи бензо|в|тиофен-1,1-диоксидҳо аз ҷониби як қатор муаллифон [106] дар реаксияҳои синтези диенҳо, масалан, бо сиклопентадиен [107], бо бутадиен [108,109,110,111,112] ва дигар пайвастагиҳои сернашуда [113,114]. маълум аст, ки бензо|в|тиофен-1,1-диоксидҳо дар реаксияҳои Диелс-Алдер назар ба реаксияҳои ҷойивазкунии ионӣ ва радикалӣ хеле бештар омӯхта шудаанд.

1.2. Реаксияи ҷойивазкунии электрофили дар қатори бензо|в|тиофенҳо ва бензо|в|тиофен-1,1-диоксидҳо

Бо истифода аз ҳисобҳои кимиёвии квантӣ як қатор муаллифон, аз ҷумла Захрадник ва дигарон [115,116] зичии электронии тиофен ва ҳосилаҳои конденсавии он, аз қабили бензо|в|тиофен, 2-бензо|в|тиофен, дибензотиофен ва ғайраро ҳисоб карданд. Дар гузоришҳои шабеҳ нишон дода шудааст, ки маркази максималии п-зичии электронҳо дар бензо |в| масалан, тиофенҳо дар қисми гетеросиклӣ мавқеи 3-ро ишғол мекунанд. Ин формула бо натоиҷи реаксияҳои қаблии ҷойивазкунии электрофилӣ дар бензо|в|тиофенҳо комилан мувофиқ буда дар ҳама ҳолатҳо, ташаккули 3-ҳосилаи бензо|в|тиофенҳо қайд карда шуд.

Нитратронидан мустақими бензо|в|тиофенҳо қаблан бо истифода аз бензо|в|тиофен, 2-метил ва 3-метилбензо |в| тиофен [117,118]. Аммо, дар ин робита, гомологҳои дигар омӯхта нашудаанд, ки ин барои баҳодиҳии реактивӣ ва агентҳои гуногуни нитратсияи тамоми силсилаи гомологӣ хеле муҳим аст. Муаллифон дар нитризатсияи як катор бензо|в|тиофенхои алкил ивазшаванда чунин мешуморанд, ки барои ин максадҳо дар ангидриди уксус истифода бурдани нитрати атсетил ба мақсад мувофиқ аст.

Нақшаи 10



дар ин ҷо R, RI , RII , RIII = H или CH_3 .

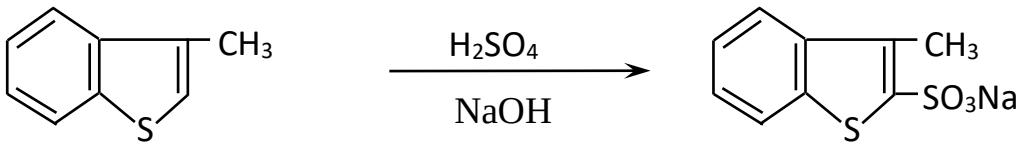
Азнақшаи реаксияи дар боло овардашуда дида мешавад, ки ҷойивазкунии электрофил дар системаи бензо|в|тиофен дар мавқеи 3 ба амал меояд. Дар ҳолати мавҷуд будани ивазкунанда дар ин атоми карбон реаксия бо пайдоиши 2- ивазшавандаи бензо|в| тиофенҳо.

Нуъмонов, Насиров ва хамкорони онҳо [119] имкони сулфохлоркунии

бензо|в|тиофен ва гомологҳои гуногуни алкил ивазшавандаи онро нишон доданд. Муайян карда шуд, ки шарти оптималии таъсири мутақобилаи алкилбензо|в|тиофенҳо бо кислотаи консентратшудаи сулфат бояд чунин бошад: таносуби эквимолекулярии реаксия дар ҳарорати 0°С сурат мегирад ва баъд то 20°С боло меравад.

Дар натиҷаи сулфоншавии бензо |в| ба вучуд меояд кислотаҳои тиофенсулфонӣ бо таъсири маҳлули 10-фоизаи ишқори ба онҳо фавран ба намакҳои мувофиқ табдил ёфтанд.

Нақшаи 11

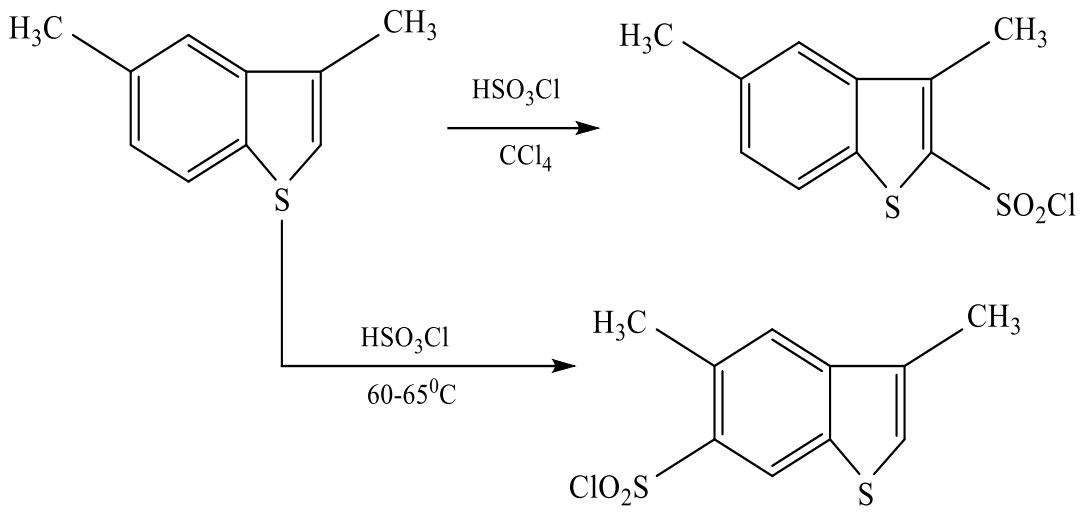


Пейлер ва Ромбергер [120,121], амали намаки калийи бензо |в| тиофен-2-сулфо-кислота-фосфори панҷоҳлорид, хлоридҳои туршии кислотаҳои мувофиқ ба даст оварда шуданд.

Аммо бо ин усул синтези сулфохлоридҳо бисёр марҳила буда, боиси талафот ва ба ин муносибат ба паст шудани маҳсулоти ниҳои мегардад.

Чунон ки муаллифони [122] тасдиқ мекунанд, таъсири мутақобилаи бензо|в|тиофенҳо бо кислотаи хлоросулфон метавонад сулфохлоридҳои мувофиқро ба даст оварад.

Нақшаи 12

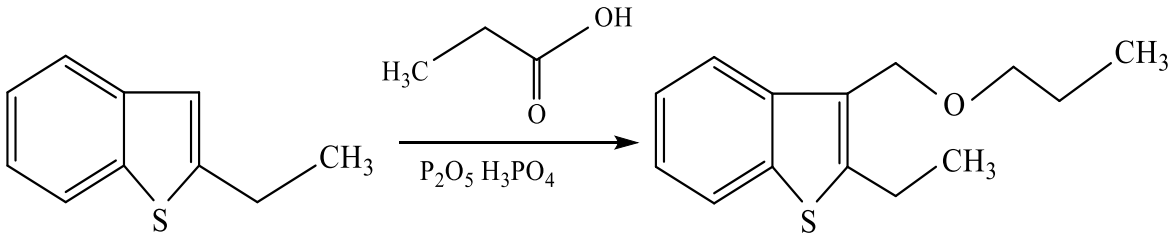


Тавре ки дида мешавад, реаксия бо ҳосили хеле баланд (70–85%) мегузарад, таносуби реаксияҳо 1:2, 1:4 мебошад.

Тағйирёбии таносуби реактивҳо ба афзоиши миқдори кислотаи хлоросулфонӣ боиси хлоридҳои кислотаи дисулфонӣ мегардад.

Усмонов [123,124] бо максади пайдо кардани шароити оптималии атсилонидани бензо|в|тиофенҳо бо кислотаҳои карбон таъсири мутақобилаи онҳоро дар таносуби гуногуни P_2O_5 ва H_3PO_4, инчунин дар ҳарорати реаксия дар доираи аз 90 то 160°C омухтааст.

Нақшаи 13



Ҳангоми аз бензо|в|тиофенҳо ба шакли пурраи оксидшудаи онҳо дар атоми сулфур гузаштан, таґйир ёфтани хусусияти вазифаи сулфидҳо — аз ду валента ба шашвалента табдил ёфтани сулфур боиси якбора таґйир ёфтани тақсимоти зичии электронҳо дар молекула мегардад. Пайдо шудани гурӯҳи электроаксепторҳои қавӣ дар қисми гетеросиклии молекула ин ядроро барои ҷойивазкунии минбаъдаи электрофилӣ ғайрифаъол месозад ва ҳамла дар

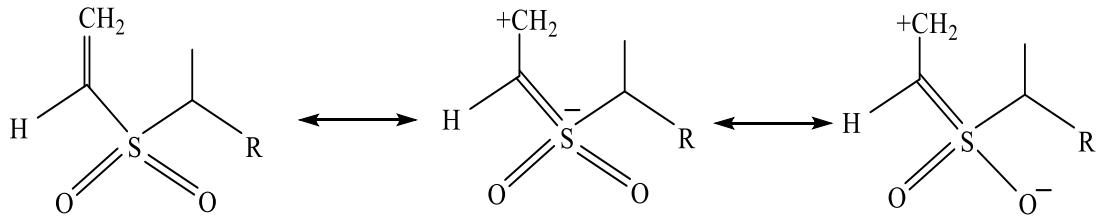
қисми бензолии молекула ба амал меояд.

Омӯзиши таъсири конъюгатсионӣ дар сулфонҳо мавзӯи як қатор корҳои тадқиқотчиёни гуногун мебошад [125], ки дар онҳо сарфи назар аз зиддиятҳои мавҷуда имкони иштироки гурӯҳи сулфонҳо дар конъюгатсия нишон дода шудааст. Ба ҳамин тариқ, бо омухтани спектрҳои электронӣ ва рафтори майдон-графикии гуруҳи намояндагӣ -диоксидҳои тиофен ва ҳосилшудаи конденсатии он, мо эътимоднок будани модели зерини гуруҳи сулфониро, ки дар асоси усулҳои ҳисобу китоб пешниҳод карда будем, тасдиқ намудем.

Ҳама ҳисобҳои назариявӣ аз ҷониби муаллифони [126] барои ду конформатсияи шадид, А ва В, ки аз самтҳои гуногуни орбиталҳои карбон 2р нисбат ба ҳамвории С(1)–S–С(2) бармеоянд, бо А мувофиқ анҷом дода шудаанд дар ҳолате, ки 2р орбиталҳои карбон ба ҳамвории С (1)-S-С (2) (Х) перпендикуляр бошанд ва В - дар ҳамвории Х ҷойгир бошад. Дар ҳарду ҳолат гурӯҳи SO_2 дар ҳамвор ҷойгир аст.

Мавҷудияти сохторҳои резонансиро фарз намуда, муаллифон дар асоси маълумотҳои ҳисобшуда ва таҷрибави чунин ақида баён кардаанд, ки сохтори резонанси (б) ба ҳолати ба ҳаяҷон омадани сулфонҳои таҳқиккардаи онҳо саҳми калон дорад.

Нақшаи 15

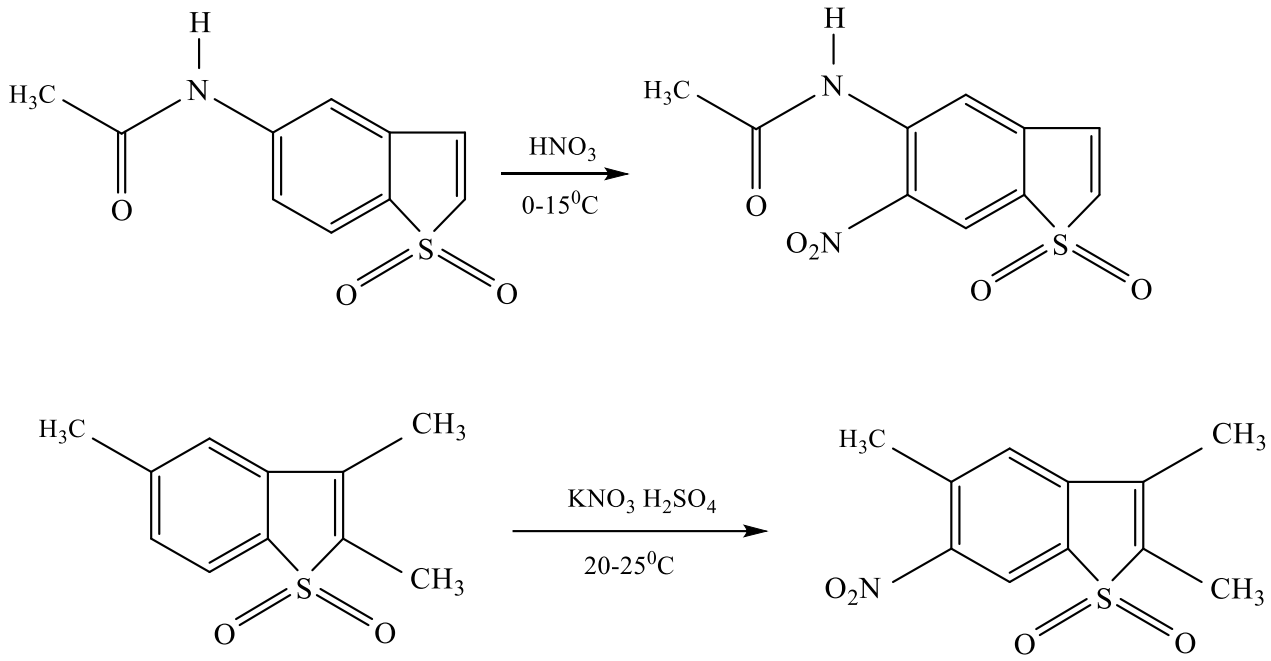


Дар таҷриба муайян карда шуд, ки таъсири ивазкунандаҳои мавҷуда ба таъсири ориентатсионии гурӯҳи сулфонӣ ва қисми гетеросиклии молекула дар

маҷмӯъ ба самти ҳуҷум нақши муҳим намебозад, ҳамаи реаксияҳои ҷойивазкунандаи электрофилӣ дар мавқеи 6 ба амал меоянд.

Ҳамин тариқ, нитратсияи бензо|в|тиофен-1,1-диоксидҳо [127,128,129,130] ва 5- ацетамидбензо|тиофен -1,1диоксан [131] бо кислотаи консентратшудаи нитрат, инчунин омехтаи нитрати калий ва кислотаи консентратшудаи сулфат дар ҳарорати аз 0 - 25^{0}С дар ҳама ҳолатҳо мутаносибан ҳосилаҳои 6-нитро ба даст оварда шуданд.

Нақшаи 16

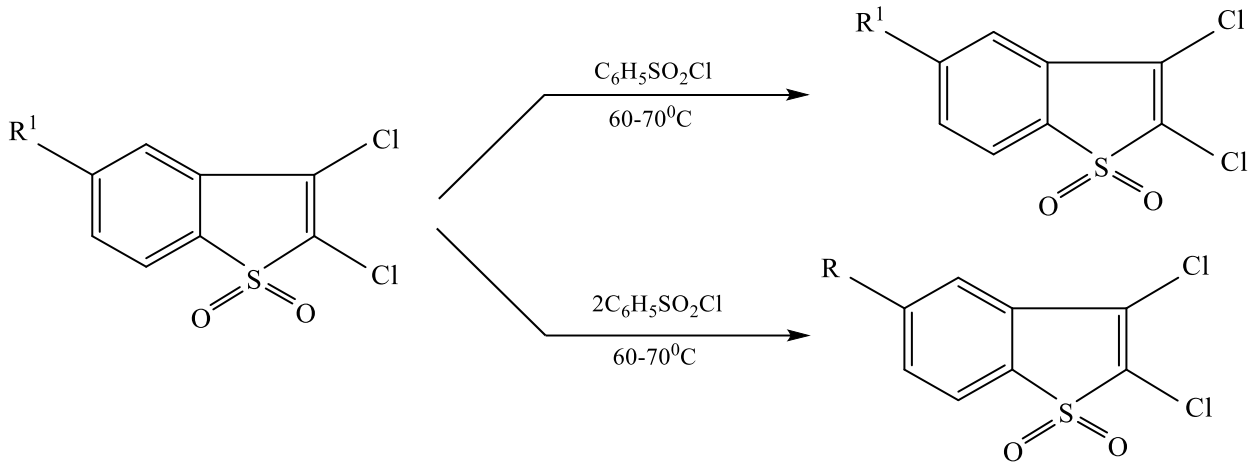


Нуъмонов, Насиров ва ҳамкорони онҳо [132,133,134] имкони бромшави, сулфоншави, алкилшави ва атсилшавии бензо|в|тиофен-1,1-диоксидҳоро нишон доданд.

Таъсири мутақобилаи бензо|в|тиофен-1,1-диоксидҳо бо кислотаи хлоросулфонӣ дар маҳлули хлороформ дар ҳарорати 50-60^{0}С ҳосили хуб (60-70%) мегузарад. Таносуби реактивҳо 1:2 аст.

Муаллифони 135] синтези 3-п-толил-бензо|в|тиофен-1,1-диоксидро бо се усул - арилизатсияи бензо|в|тиофен-1,1-диоксид бо бензол ва толуол дар ҳузури кислотаи сулфат ва хлориди алюминий ва арилизатсияи 3-бромо-2,3-дигидробензо|в|тиофен-1,1-диоксид бо ҳамон карбогидридҳои хушбӯй дар ҳузури хлориди алюминий.

Нақшаи 17



Таҷрибаҳо дар ҳарорати 40-50°С дар давоми 2-соат дар таносуби 3-бромо-2,3-дигидробензо|в|тиофен-1,1-диоксид (ё бензо|в| тиофен-1,1-диоксид) гузаронида шуданд.): бензол (ё толуол) : $AlCl_3$ баробар ба 1 : 10 : 2. Муаллифон тасдиқ мекунанд, ки агар кислотаи сулфати консентратӣ ҳамчун катализатор дар таносуби бензо|в|тиофен-1,1-диоксид истифода шавад: бензол (толуол) : H_2SO_4 ба 1 : 8 : 6 баробар бошад, пас реаксия дар 70-75°С ба муддати 3-4 соат давом мекунад.

Биёед баррасии адабиётро дар бораи реаксияҳои маълум ва ҷории ҷойивазкунии электрофилӣ дар силсилаи бензо|в|тиофенҳо ва бензо|в|тиофен-1,1-диоксидҳо ҷамъбаст кунем.

Равшан аст, ки танҳо хеле васеъ кардани гуруҳи объектҳои тадқиқшуда ва агентҳои электрофилӣ ва таҳлили чуқури натиҷаҳои ба даст овардашуда имкон медиҳад, ки дар бораи самти ҳуҷуми электрофиле, ки ба молекулаҳои

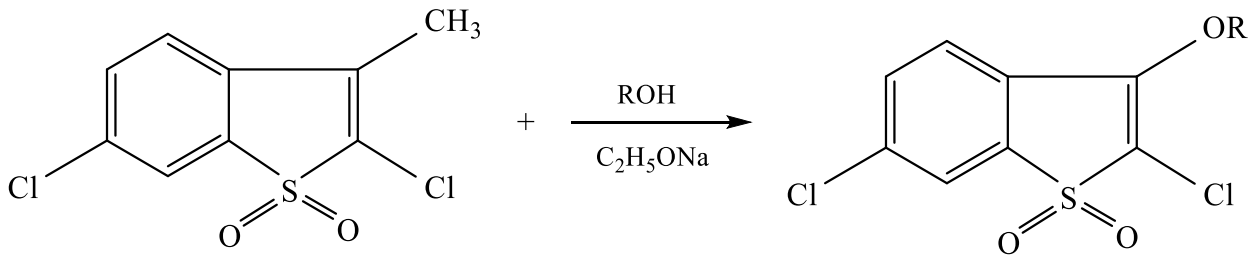
бензо|в| тиофенҳо ва 1,1-диоксидҳои онҳо.

1.4. Реаксияҳои ҷойивазкунии нуклеофилӣ дар силсилаи бензо|в|тиофен-ва бензо|в|тиофен-1,1-диоксидҳо

Заминаи назариявии истифодаи бензо|в|тиофенҳо ва бензо| в |тиофен-1,1-диоксидҳо ҳамчун асос барои ба даст овардани ҳосилаҳои сершумори 2,3-дигидробензо | в | тиофен ва гомологҳои он, пайванди дугонаи 2,3 дар ин 1,1-диоксидҳо ба пайванди дугонаи α, β - сулфонҳои сернашуда, ба монанди сулфонҳои винилӣ яксон аст. Ғайр аз он, ҳангоми илова кардани нуклеофилҳо ба бензо|в|тиофен ва 1,1-диоксидҳои онҳо, агенти нуклеофилӣ ба мавқеи 3-и ҳалқаи гетеросиклӣ равона карда мешавад, зеро дар ин марказ мавҷудияти баъзе касри зичии электронҳо, ки дар натиҷаи тағирёбии π-электронҳо ба сӯи гурӯҳи сулфонӣ. Бордуэлл ва дигарон аввалин шуда ваъдаи истифодаи бензо|в|тиофен-1,1-диоксидҳоро барои синтези мақсадноки 3- ҳосилаҳои 2,3-дигидробензо|в|тиофенҳо нишон доданд. Муаллифон илова кардани 2-3 элементро ба об, спиртҳо, кислотаи гидробромикӣ, аминҳои дуюмдараҷа ва тиофенолҳоро дар пайванд омӯхтаанд [136].

Аз дигар сарчашма [137], маълум аст, ки иловаи нуклеофилӣ на танҳо ба бензо|в|тиофен-1,1-диоксид, балки ба гомологҳои он ва баъзе дигар ҳосилаҳо ҳам хос аст.

Нақшаи 19



Аксарияти тадқиқот оид ба реаксияи ҷойивазкунии нуклеофилӣ дар

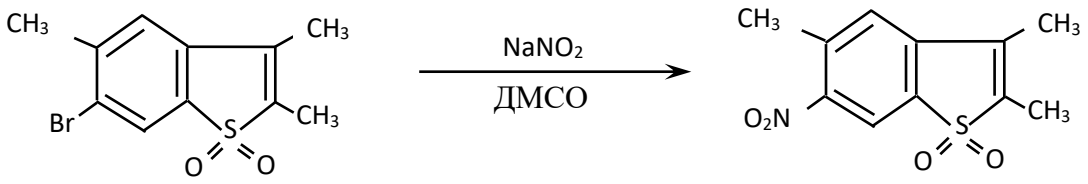
силсилаи бензо|в|тиофен-1,1-диоксидҳо асосан ба иваз кардани атомҳои ғайри гидроген, асосан галогенҳо дахл доранд.

Масалан, дар як қатор тадқиқотҳо нишон дода шудааст, ки атоми галоген дар мавқеъҳои 2 ва 3-и бензо|в|тиофен-1,1-диоксидҳо ба осонӣ ба ивазшавии нуклеофилӣ дучор мешавад [138,139].

Ҳамин тариқ, ҳосилаҳои 3-этоксии бензо|в|тиофен-1,1-диоксид бо роҳи коркарди он бо спиртҳои мувофиқи 3-бром ивазшуда ва тиофенол дар ҳузури гидроксиди натрий синтез карда шуданд.

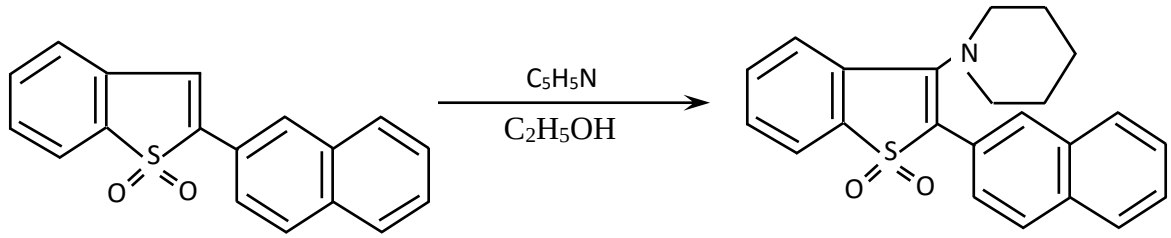
Бо истифода аз дигар реаксияи ҷойивазкунии нуклеофилӣ, схемаи реаксияи зеринро метавон тасвир кард. Дар ин ҷо кушиш карда шуд, ки атоми бром бо гуруҳи нитро иваз карда шавад. Ин дар муҳити диметилсулфоксиди бо истифода аз нитрити натрий ба даст омад [140].

Нақшаи 21



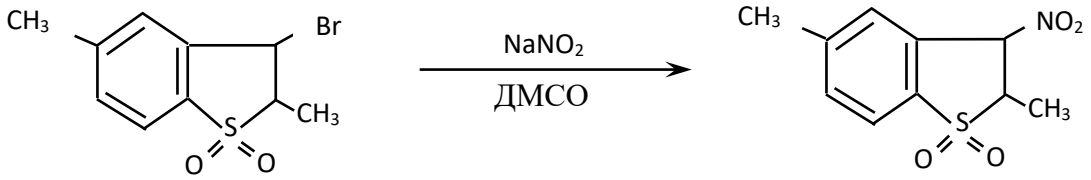
Ҳосилаҳои пиридин ва морфолиндори 2-(2-нафтил)-бензо|в|тиофен-1,1-диоксиди Ламбертон ва Торп ҳамчун маҳсулоти ҷойивазкунии нуклеофилии галоген ба 3-хлоро-, 3- ҷудо карда шуданд. бромо-, ва 3-йод -2-(2-нафтил)-бензо|ин|тиофен-1,1-диоксидҳо.

Нақшаи 22



Атоми бром ивазшаванда 2,3-дигидробензо|в| тиофен-1,1-диоксидҳо ва реаксияи ивазшавии нуклеофилҳо муфассал омӯхта ва [141] тасвир шудааст.

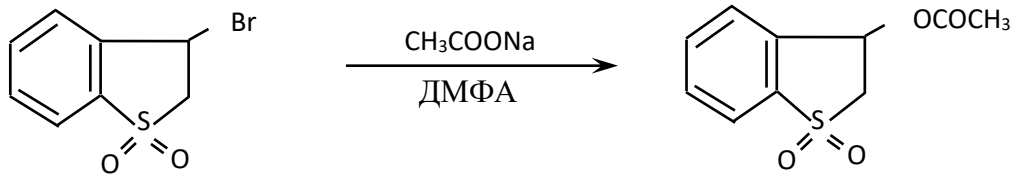
Нақшаи 23



Аз схемаи реаксия дида мешавад, ки нитратсияи нуклеофилӣ дар асоси ҳосилаҳои бромҳои 2,3-дигидробензо|в|тиофен-1,1-диоксидҳо имконпазир аст. Реаксияҳо дар муҳити диметилсулфоксиди бо иловаҳо (резортсин) дар ҳарорати хонагӣ барои 3-4 соат гузаронида шуданд. Нитрити натрий ҳамчун манбаи анион NO_2 хизмат мекард.

Оид ба тайёр кардани эфирҳо ва тиоэфирҳои 2,3-дигидробензо|в|тиофен-1,1-диоксидҳо дар асоси ҳамон ҳосилаҳои монобром ду асари дигар нашр шудааст [142]. Муаллифон муваффақ шуданд, ки 2-,3-,5-атсетилтио-2,3-дигидробензо|в|тиофен-1,1-диоксидҳоро бо ҳосили қобили қабул бо роҳи реаксия кардани намаки натрийи кислотаҳои сирко ва тиоэтикӣ бо бромидҳои мувофиқи 2,3 синтез кунанд. -дигидробензо|в сохтори сулфон тиофен дар ДМФ ва ДМСО [143].

Нақшаи 24



Бояд гуфт, ки рафтори бром-2,3-дигидробензо|в|тиофенҳо дар чунин табдилёбӣ дар ҳамон шароит таҳқиқ карда шуд ва маълум шуд, ки гузариш дар ин ҳолат аз сулфидҳо ба сулфонҳо бо осоншавии назарраси иваз кардани бром ба анионҳои CH_3COO^- ва CH_3COS^-.

Маълумоти дар боло овардашуда маълумоти дар адабиёт мавҷудбударо дар бораи реаксияҳои ҷойивазкунии нуклеофилӣ дар бензо|в|тиофен- ва 2,3-дигидробензо|в|тиофен-1,1-диоксидҳо тамом мекунад. Аммо дар асоси ин чанд асар метавон гуфт, ки имкони иваз намудани галогенҳо бо нуклеофилҳои сохтору таркибашон гуногун имкон медиҳад, ки синтези мустақими қариб ҳама ҳосилаҳои имконпазири бензо|в|тиофен- ва 2,3 амалӣ карда шавад. -дигидробензо|в|тиофен-1,1 -диоксидҳо[144].

Пайвастҳои органикии сулфур дорои доираи васеи фаъолияти биологӣ мебошанд, ки баъзеи онҳоро барои истифода дар соҳаҳои гуногуни тиб тавсия кардан мумкин аст.

Якчанд сол боз бисёр ташкилотхои илмӣ дар соҳаи кор карда баромадани ихтисоси нефту гази турш ва хам технология ба таври синтетикӣ ва саноатӣ истихроч кардани пайвастагиҳои табиии сулфур, инчунин чуқур омухтани синфҳои гуногуни пайвастагиҳои органикии сулфур бо мақсади омухтани реаксияҳо ва муайян кардани хосиятҳои фоиданоки имконпазири онҳо кор мекунанд.

Барои бомуваффакият ҳал намудани масъалаҳои конкретии коркард ва истифодаи оқилонаи пайвастагиҳои органикии сулфури дар таркиби равган мавчудбуда миқдори зиёди сулфидҳои нафт, аз ҷумла пайвастагиҳои силсилаи бензо/в/ тиофен ва 1,1-диоксиди онро ҳаматарафа омухтан лозим аст.

Ҳосилаҳои галогении бензо /в/ тиофен ва 1,1-диоксиди он таваҷҷӯҳи хоса доранд, зеро онҳо як қатор гурӯҳҳои функционалӣ доранд, ки имкон медиҳанд пайвастагиҳои нав бо фаъолияти биологии додашуда ба таври мақсаднок тағйир дода шаванд.

Дар кори мазкур маводҳо оид ба синтез ва хосиятҳои синфи васеи пайвастагиҳо — эпихлоргидрин ва ҳосилаҳои функционалии он аз кислотаҳои холан оварда шудаанд. Ин пайвастагиҳо диққати тадқиқотчиёнро ба он ҷалб мекунанд, ки бисёрии ин моддаҳо дар бадани хайвонот ва наботот васеъ пахн шудаанд.

Тадқиқотҳои охир нишон доданд, ки дар асоси чунин маҳсулот на танҳо синфҳои нави моддаҳои органикиеро, ки хосиятҳои мусбати қаблан маълум набуданд, ба даст овардан мумкин аст, балки инчунин бо истифода аз вобастагии таҷрибавии «таркиб-сохтор-хосиятҳо-фаъолияти биологӣ»-ро барои ба роҳ мондани синтези бевоситаи пайвастагиҳои нави дорои хосиятҳои фоиданоки пурқимати онҳо истифода бурдан мумкин аст. Бояд қайд кард, ки дар адабиёти ҷаҳонӣ аслан ягон маводи махсусе вуҷуд надорад, ки ба масъалаҳои омузиши усулҳои синтез дар асоси ҳосилшудаи бензо/в/тиофенҳои кислотаи холан, хосиятҳои физикӣ-химиявӣ ва биологӣ, инчунин хусусиятҳои сохтории ҳосилаҳои функционалии он бахшида шудааст [145].

Иҷрои ин вазифаҳо талаб мекунад, ки маҳсулоти нисбатан арзон, дастрас, миқёси калони саноати синтези асосии органики хамчун маҳсулоти ибтидоӣ истифода бурда шавад. Сохтор ва реактивии ин пайвастагиҳо низ муҳиманд.

Дар байни шохаҳои анъанавии химияи органикӣ, химияи пайвастагиҳои гетеросиклӣ, ба эҳтимоли зиёд, бахши калонтарин аст. Аҳамияти ин соҳа аз нуқтаи назари илмӣ ва амалӣ сол то сол меафзояд. Махсусан пайвастагиҳои гетеросиклии сулфур ва нитрогендор таркиби як қатор моддаҳои муҳими биологи мебошанд.

Ба ин муносибат, дар айни замон, аз руи маълумотҳои адабиёт хулоса баровардан, ба синтез ва омухтани хосиятҳои физикию химиявӣ ва физиологии пайвастагиҳои гетеросиклии нитроген ва сулфур, ки аҳамияти бузурги амалии онҳо, диққати махсус дода мешавад [146].

Дар баробари ин кор карда баромадани усулҳои универсалии синтези пайвастагиҳои гетеросиклии сулфур ва ҳаматарафа омухтани табдили онҳо чи барои химияи назариявии органикӣ ва чи барои химияи фармасевтика аҳамияти калон дорад.

Истифодаи тамоми гуногунии пайвастагиҳои органикии сулфур танҳо дар сурати пурра донистани сохтор, хосиятҳои физикӣ ва химиявии онҳо имконпазир аст. Ин на танҳо кор карда баромадани усулҳои мувофиқи синтези пайвастагиҳои структураҳои додашуда, балки омузиши хаматарафаи табдили гуногунии онҳоро низ дар назар дорад. Инкишофи кори синтетики дар ин самт низ аз эҳтиёҷоти хочагии халқ ба моддаҳое, ки дорои фаъолияти хоси биологӣ мебошанд, вобаста аст, ки ба бисёр синфҳои пайвастагиҳои сулфур хос аст.

Маълумотҳои адабиёт нишон медиҳанд, ки аз тарафи бисёр тадқиқотчиён дар сохаи химияи бензо дар тиофендер ва хосилаҳои онҳо тадқиқоти васеъ бурда мешавад. Реаксияҳои электрофилӣ, нуклеофилӣ ва ҷойивазкунии радикалӣ дар силсилаи бензо|в|тиофенҳо ва ҳосилаҳои онҳо аз S-оксиди он, инчунин бензо|в|тиофен-1,1-диоксидҳо омӯхта шуда, дар бораи реактивии молекулаҳои бисиклӣ маълумот гирифта шудаанд [147].

Таваҷҷӯҳ ба химияи бензо|в|тиофен ва бензо|в|тиофен-1,1-диоксидҳо меафзояд, зеро ҳосилаҳои онҳо як қатор гурӯҳҳои функсионалӣ доранд, ки имкон медиҳанд сохтори химиявиро ҳадафмандона тағйир дода, бо ин васила пайвастагиҳои нав бо фаъолияти биологии додашуда синтез карда шаванд.

Реаксияҳои ҷойнишинӣ дар бензо|в|тиофенҳо ба таври муфассал омӯхта шудаанд [148, 149, 150, 151]. Муайян карда шудааст, ки реаксияҳои ҷойивазкунии электрофилӣ ба ин биосиклҳо хосанд, дар адабиёт мисолҳои

реаксияҳои ҷойивазкунии нуклеофилӣ кам мавҷуданд. Маълумоти адабиётҳо оид ба синтез, таъриф ва фаъолияти биологӣ, инчунин соҳаҳои татбиқи ҳосилаҳои муҳимтарини кислотаҳои холинӣ ва бензо/в/тиофенҳо ҷамъбаст намуда, гуфтан мумкин аст, ки проблемаи дарёфти моддаҳои нави биологии фаъол дар асоси кислотаҳои холан яке аз масъалаҳои муҳимтарин боқӣ мемонад. вазифаҳои муҳиме, ки дар назди олимоне, ки дар ин соха тадқиқот мебаранд. Проблемаи табобати холелитиаз дар соҳаи тандурустӣ яке аз вазифаҳои аввалиндараҷа гардид, ки онро тавассути синтези доруҳои самарабахши холелитолитикӣ, инчунин мониторинги доимии тағирёбии таркиби кислотаҳои холан дар талха ва зардоби хун ва ҳамзамон ҳал кардан мумкин аст. Коркарди усулхои мувофиқи ҳосил намудани стероидҳо, аз кабили кислотаҳои холан, инчунин кислотахои равгани баланд, ки ба истифодаи гуруҳҳои карбоксил, кетон, гидроксил ва эфири онхо асос ёфтаанд, дар химия ва фармако-биохимикӣ самти нав мекушояд, ки имкон медиҳад, ки барои мақсаднок сохтани доруҳои нав барои табобати беморихои гепатология истифода шаванд. Азбаски кислотаҳои табиии холанӣ воситаи муолиҷаи бемории санги талхадон шуда метавонанд, таҳқиқот ба дарёфти роҳҳои дар амалияи тиббӣ истифода бурдани онҳо, инчунин муайян кардани робитаи сохтор ва фаъолияти биологии онҳо равона карда шудааст. Дар ин ҳолат, тайёр кардани эфири 1,2-пропандиоли кислотаи 3α,7α-дигидроксихоланиро анҷом доданд. Маълум шуд, ки маҳсулот аз рӯи сохтор ба доруҳои маълуми литолитикӣ наздик аст. Охирин бо реаксияи намаки натрийи кислотаи 3α,7α-дигидроксихоланӣ бо α-монохлороглицерол, ки дар ҳарорати 65-70°С барои 12-13 соат гузаронида мешавад, синтез карда шуд. Дар солҳои охир таваҷҷӯҳ ба технологияҳои комилан нав афзоиш ёфтааст, ки имкон медиҳад, ки блокҳои нави иттилооти генетикиро ба ҳуҷайраҳои ноқис барои ифодаи минбаъда таъмин кунанд. Дар амалияи тиббӣ патологияҳое мавҷуданд, ки бевосита бо ихтилоли фаъолияти генҳо алоқаманданд. Дар байни липидҳои катионии навъҳои гуногун, ки ҳоло истифода мешаванд, пайвастагиҳое, ки қисми гидрофобиашон бо ҳосилаҳои силсилаи стероидҳо ифода ёфтаанд, ҷои

намоёнро ишғол мекунанд. Таҳқиқот нишон доданд, ки сохтори стероид ба самаранокии интиқоли ДНК таъсири назаррас дорад. Масалан, амфифилҳои катионӣ дар асоси кислотаи 3α,7α,12α-тригидроксихоланӣ барои интиқоли ҳуҷайраҳои эукариот истифода мешаванд, дар ҳоле ки мавҷудияти як гурӯҳи аминокислотаҳо дар сутуни стероидҳо воридшавии кислотаҳои нуклеинро ба ҳуҷайра осон мекунад.

БОБИ II. ҚИСМИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛӢ (ТАҶРИБАВӢ)

Синтези моддаҳои нав ва усулҳои муосири ташхис, стандартизатсияи маҳлулҳо ва техникаи экспериментали

2.1. Техникаи таҷрибавӣ, маҳлулҳо ва реактивҳо

ИК дар спектрометри инфрасурх ИК-20 дар минтақаҳои призмаҳо: NaCl (2000 - 700 см$^{-1}$) ва KBr (700 - 4000 см$^{-1}$) гирифта шуданд. Спектрҳои намунаҳои кристаллӣ бо пахшкунии KBr дар шакли донаҳо сабт карда шуданд. Консентратсияи-1,5/220 мг KBr. Спектрҳои моддаҳои моеъ дар шакли қабатҳои тунук гирифта шуданд, ки дар натиҷаи маҳкам кардани қатраи моеъ байни плитаҳои KBr ба даст оварда шудаанд. Ғафсии қабат 0,015 мм (15 м).

Спектрҳои PMR дар спектрометри TESLA BC 487C (басомади 80 МГс) гирифта шуданд. Шароити кор: ҳалкунанда - тетрахлориди карбон (10%) бо истифода аз HMDS стандартӣ дар 26C°, кислотаи тетрафофосфат (CF_3COOH) ва хлороформ детератсияшуда ($CDCl_3$), Хроматографияи маҳинқабати аналитикӣ.

Хроматографияи қабати тунук барои муайян кардани покӣ ва шахсияти пайвастагиҳои синтезшуда истифода шуд. Шароити хроматография дар таҳлили эфирҳо, тиоэфирҳои кислотаи хлориди-3-хлоробензо|в|тиофен-2-кислотаи карбон:

Таҳлили ХМК дар плитаҳои силфулол гузаронида шуд. Ба сифати элюент омехтаи эфири диизопропил ва изооктан дар таносуби 1:4 истифода шуд,

таҳиякунанда йод буд. Нуқтаҳои обшавӣ дар марҳилаи гармкунии микро Boetius чен карда шуданд.

Хроматографияи гази моеъги

Таҳлили хроматографии газу моеъи баъзе пайвастаҳои ибтидоӣ дар хроматографи Чехия Хром-5, дар сутуни шишагӣ гузаронида шуд.

Сутуни дарозиаш 1,26 м, диаметри даруниаш 0,3 см бо фаза пур карда шуд: хроматони 0,160-0,200 мм N-AW дорои 3% SE-30. Харорати колоннаи хроматографӣ -250°С, бухоркунанда -260°С, детектор -180°С. Меъёри гази интиқолдиҳанда - 30 мл/дақ, вақти таҳлил - 20 дақ. Таҳлил дар реҷаи барномасозии хатӣ бо суръати баландшавии ҳарорат 2°/дақ гузаронида шуд. Хроматограммаҳои натиҷавӣ бо усули стандарти дохилӣ арзёбӣ карда шуданд.

Барои синтези маводи ибтидоӣ реактивҳои зерин истифода шуданд: кислотаи гидрохлорид, кислотаи сулфати дараҷаи химиявӣ, кислотаи фосфорӣ,P_2O_5, NaOH, H_2O_2, CH_3COOH, $AlCl_3$, N_2, $CaCl_2$, H_2, $MgSO_4$, Na_2SO_4, CO_2, КОН, $K_2Cr_2O_4$, $LiAlH_4$, C_5H_5N, Br_2 и др.

Ҳама ҳалкунандаҳои органикии дар кор истифодашуда (гексан, гептан, этанол, метанол, хлороформ, спирти изопропил, бензол, эфири сулфат ва ғ.) мувофиқи усули дар адабиёт маълумшуда тоза ва хушк карда шуданд.

Микдори карбон ва гидроген бо роҳи сузиш ба ҳар вазни модда дар ҷараёни оксиген муайян карда шуд ва таркиби умумии онро бо усули пешниҳодкардаи Волинский («усули дучандон» муайян карданд.

Синтези маводи ибтидоӣ

Барои иҷрои ин кор мо бо усулҳои маълум 3,6-дихлоро-2-метил-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид ва 3-хлоробензо|в|тиофен-2-кислотаи карбоксил, инчунин як қатор моддаҳои дигарро синтез кардем. Пайвастагиҳои ҳосилшуда

пеш аз истифода дар трансформатсияҳои минбаъда тавассути хроматографияи маҳин қабати пурра таҳлил карда шуданд.

2.2. Хлорангидрид 3-хлорбензо|в|тиофен-2-кислотаи карбон

Омехтаи 147 г (0,1 мол) кислотаи қаҳваранг, 2 мл пиридин, 72 г (0,6 мол) хлориди тионил дар 140°С 2-3 соат гарм карда шуд. Маҳсулоти реаксия бо гексани ҷӯшонидашуда истихроҷ карда шуд ва аз гексан дубора кристалл карда шуд. Маҳсул11 г (70%). Ҳ. г. 117-118°С.

Синтез 3-хлорбензо|в|тиофен-2-кислотаи карбон

Маҳлули 4 г (0,017 мол) кислотаи хлориди-3-хлоробензо|в|тиофен-2-кислотаи карбоксилро бо 100 мл маҳлули обии диоксан 2-3 соат меҷушонданд. Баъд омехта бо бензол истихроҷ карда шуд. Сипас ҳалкунанда хориҷ карда шуд ва боқимонда аз этанол дубора кристал карда шуд.

Ҳосил 3,0 г (81%).

% ёфт: С 52.01; Н - 2,26

Барои $C_9H_5ClO_2S$ % ҳисоб карда шудааст: С – 50,83; Н - 2,36.

2.3. 2-метил-3,6-дихлорбензо|в|тиофен-1,1-диоксид

Ба 80 мл (1,2 мол) кислотаи хлоросулфон 33,6 г (0,2 мол) п-хлоропропиофенон бо омехта кардан илова карда шуд. Маҳлул дар ваннаи обии ҷӯшон тули 3 соат гарм карда мешавд. Сипас омехтаи реаксиониро дар ях мемонем то дар ҳарорати паст, ҳосилшавии кристаллҳо ҳосил мешавнд. Сипс барои омехтаро тоза накрдан мо дар қиф онро филтр карда, моддаи кристалли ҳосил мешавд. Сипас таввасути нишондодҳои онро меомӯзем.

Баромад 33,0 гр (65%). Ҳ. г. 136-137°С.

2.4. Эфири этилии 3-хлорбензо|в|тиофен-2-кислотаи карбон

Маҳлули 23,1 г (0,1 мол) кислотаи хлориди-3-хлоробензо|в|тиофен-2-кислотаи карбоксилро бо 50 мл этаноли мутлақ 5 соат ҷӯшониданд. Сипас омехтаи реаксиониро дар ях мемонем то дар ҳарорати паст, ҳосилшавии кристаллҳо

ҳосил мешавнд. Сипс барои омехтаро тоза накрдан мо эфир шуста аз нав кристалл мекунемм. Сипас таввасути нишондодҳои онро меомӯзем.

Ҳосил 18,0 гр (80%). Ҳ. г. 64-65°С.

Дигар эфирҳои 3-хлоробензо|в| тиофен-2-кислотаи карбоксил

2.5. Синтези эфири этилии β-диметиламиноэтилового эфира 3-хлорбензо|в|тиофен-2-кислотаҳои карбон

2,31 г (0,01 мол) хлориди 3-хлоробензо|в|тиофен-2-кислотаи карбон ва 9 г (0,011 мол) β-диметиламиноэтанол дар 50 мл бензоли хушк тули 5-6 соат гарм карда мешавд. Сипас маҳлулро хунук карда, бо гидроксиди натрийи 40% мешуем. Қабати органикӣ аз маҳлули гидрооксиди натрий ҷудо мешавд. Сипас маҳлули ҳосилшударо бо этанол шуста аз нав кристалгардони мекунем. Баромад. 75%. Ҳ. г. 173-174°С.

2.6. Синтез β-гидроксиэтантио-эфира 3-хлорбензо|в|тиофен-2-кислотаи карбон

2,54 грамм (0,011 мол) 3-хлоробензо|в|тиофен-2-кислотаи карбон ва 0,85 г (0,011 мол) β-гидрооксиэтантиол гирифта дар 40 мл бензол тули 4-5 соат дар ҳарорати паст меҷушонем. Сипас маҳлулро хунук карда, бо гидроксиди натрийи 40% мешуем. Қабати органикӣ аз маҳлули гидрооксиди натрий ҷудо мешавд. Экстракт якҷоя карда сипас ба воситаи этанол тоза карда дубора кристаллизатсия карда шуд.

Баромад 75%. Ҳ. г. 125-126°С.

2.7. Ҷудо кардани 3α, 7α, 12α-тригидрокси-5β-кислотаи холан

400 грамм гидроксиди натрийро ба 4 литр талхаи тозаи ҳайвоноти калони шохдор (гов) илова мекунанд, омехта дар зарфи шишагӣ 18-20 соат ҷӯшонида барои ҷудо намудани кислотаҳои холан мешавад. Ҳангоми

илова намудани маҳлули ишқор консентронда шуда, ба ин маҳлули кислотагӣ дар муддати вақт таҳшони кристалӣ ҳосил мешавад, дар қисми болои маҳлул бошад моъеи сабз ҳосил мешавад, кристалҳои ҳосилшудабе ниҳоят тунук ва нозук мебошанд ва метавонад ҳар лаҳза шиканад.

Кристалҳои ҳосил шударо ҷудо карда, бо оби гарми тоза шуста, сипас дар зарфи бо оби тоза монед. Сипас таҳшонро дар эксикатор дар болои кислотаи сулфат 6-8 рӯз нигоҳ медоранд, то он даме, ки ба хокаи хуб реза шавад. Сипас, хокаро бо спирти этилӣ 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 пайдо шудани таҳшин муддате мегузоранд. Пас аз он таҳшинро ҷудо мекунанд ва филтратро барои ҷудо кардани кислотаи 3α, 12α-дигидрокси-5β-холан мегузоранд. Таҳшони ҳосилшударо тавассути прекристаллизатсияи такрорӣ аз метанол ҷудо мекунад. Сипас, моддаи кристаллӣ ҷудо ва хушк карда мешавад.

Баромад: 100 г. Ҳарорати гудозиш. 198-199 ^{0}С.

Ёфтшуд,%: С 70.49; Н - 9,84

Барои $C_{24}H_{40}O_5$

Ҳисоб карда шудааст,%: С-70.54; Н-9.79.

II.8. Ҷудокунии 3α, 12α-дигидрокси-5β-кислотаи холан

Маҳлули метанол бо пайвастаи таҳқиқшавандаро, ки аз натиҷаи корҳои дар боло овардаро мо аз нав филтр карда ва аз нав кристалгардонӣ мекунем ва филтр мекунем, аз метанол чандин маротиба аз нав кристалл карда мешавад. Ҳосилшудаи хокаи кристаллии аз нав ба қайд гирифта мешавад.

Баромад: 15 г (74%) Ҳарорати гудозиш 177-178^{0}С.

Ёфт шуд,%: С-73.63; Н-10.11

Барои $C_{24}H_{40}O_4$

Ҳисоб карда шудааст,%: С -73.36; Н -10, 18

II.9. Ҷудокунии 3α, 7β-дигидрокси-5β-кислота холан

Дар колбаи конусшакл 1-литра 100 капсулаи урсофалкро гирифта, 500 мл спирти мутлақи этилӣ рехта мешавад. Омехтаро дар ҳаммомчаи оби 1-1,5 соат ҷӯшондан лозим меояд. Пас аз он онро дар як шаб монда, сипас филтр карда, баъд ба воситаи ротори буғкунак спирти таркиби ин пайвастаро буғронӣ мекунем. Дар натиҷин ин раванд ҳосилшавии кислотаи 3α, 7β-дигидрокси-5β-холан ҳосил мешавад.

Ҳосилнокӣ: 27 г (90%), Ҳарорати гудозиш. 203-204 ^{0}С.

Ёфт,%: С-73.28; Н-10, 11

Барои $C_{24}H_{40}O_4$

Ҳисоб карда шудааст,%: С-73.36; Н-10.18.

II.10. Синтези 3α-гидроксиди-5β-кислотаи холан

10 г кислотаи 3α-гидрокси-12-кетохолан бо 3,5 г (85%) омехта карда, 5,6 г гидроксиди калий дар 27 мл этиленгликоли ҳалшуда илова карда мешавад. Омехта дар зери рефлюкс 2 соат ҷӯшонида мешавад. Сипас, колбаро бо конденсатори фурудоянда пайваст карда ва омехтаи гидразингидрат ва обро оҳиста-оҳиста то даме ки ҳарорати омехтаи реаксия то 195^{0}С баланд шавад, дур мекунем. Ҳарорат то қатъ шудани эволютсияи нитроген нигоҳ дошта мешавад.

Пас аз хунуккунӣ, омехтаи реаксияро бо ҳаҷми баробари об маҳлул мекунанд ва бо кислотаи консентраонидаи сулфат, и муҳиташ pH = 3 турш илова мекунанд. Сипас онро якчанд маротиба бо бензол ё этилатсетат ҷудо мекунанд. Халкунандаро шуста ва бо сулфати натрий хушк мекунанд. Пас аз дистилятсия кардани ҳалкунанда, тунукаро аз спирти этилӣ дубора кристалл мекунем.

Ҳосилнокӣ: 9,5 г (89%). Ҳарорати гудозиш. 184-185^{0}С.

Ёфт,%: С-78.30; Н-10.59

Барои $C_{24}H_{40}O_3$

Ҳисоб карда шудааст,%: С-73.46; Н-10.68.

II.11. Синтези 3α, 7α-дигидрокси-5β-кислотаи холан

Ба колбаи сегуш, бо ҳароратсанҷ ва хунуккунаки баргарданда ва қифи қатрагӣ таҷҳизонида шудааст, 20 г (0,047 мол) 3α, 7α-диасетокси-12-кетометилхолатат 7 г гидразингидрат ҷойгир карда, дар 55 мл этиленгликол 11,2 г (0,2 мол) гидроксиди калий ҳал карда мешавад. Омехта дар зери ҳарорат 2,5 соат ҷӯшонида мешавад. Сипас, колбаро бо конденсатори фурудоянда пайваст карда ва омехтаи гидразин ва обро оҳиста-оҳиста то даме, ки ҳарорати омехтаи реаксия то 195^{0}С баланд шавад, дур мекунем. Ҳарорат то қатъ шудани миқдори нитроген нигоҳ дошта мешавад. Пас аз хунуккунӣ, омехтаи реаксияро бо ҳаҷми баробари об маҳлул мекунем ва бо кислотаи консентратдори pH = 3 турш мекунем. Сипас, он якчанд маротиба бо этилатсетат ҷудо карда мешавад. Моддаи ҳосилшударо бо об шуста, бо сулфати натрий хушк мекунанд. Пас аз хориҷ кардани ҳалкунанда, ба воситаи спирти этилӣ дубора кристалл мекунанд. Баромад: 12 г (68%). Ҳарорати гудозиш. 140-141^{0}С.

Ёфт,%: С -73.50; Н-10.11.

Барои $C_{24}H_{40}O_4$

Ҳисоб карда шудааст,%: С-73.36; Н -10.22.

^{1}Н РМП (300 MHz, ДМSO-д6) δ 0.66 (т, 3Н, Н-19), 0.89 (т, 3Н, Н-20), 0.83 (д, 3Н, Н-21), 1.21 (ддд, 1Н Н-5), 1.22 (дддд, 1Н Н-9), 1,55-1,58 (m,2H, H-16), 1.55-1.62 (m2H, H-16), 1.45-1.60 (m, 2H, H-4), 1.52-1.64 (m, 2H,H-11), 1.44-1.67 (m,2H, H-1), 1.77-1.55(m,1H, H-20), 1.62-1.68 (m,2H, H-23), 1.70 (дт, 1Н, Н-13), 1.66 (дддд, 1Н, Н-20), 1.80 (дт, 2Н, Н-20), 2.30-2.37 (m, 2H, H-24), 2.27(q,1H H-8) 3.60-3.66 (m, 1H, H-3), 3.70 (s, 3H, H-26), 3.88 (д, 1H,OH-4), 3.66 (дд, 1Н, Н-8), 4,50 (д, 1Н,ОН-8).

П.12. Синтези кислотаи 3 α, 7α, 12α -трикето-5β-кислотаи холан

5 г (0,012 мол) кислотаи 3α, 7α, 12α-тригидроксихоланро дар 200 мл кислотаи сирко ҳал карда, бо 28,5 г (0,14 мол) хроми калий (K_2CrO_4) дар 90 мл оби дистилдашуда коркард карда, дар 25^{0}С дар давоми 24 соат нигоҳ медорем. Сипас массаи ҳосилшударо филтр карда, бо об то нейтрал (pH =

7) шуданаш мешӯем. Маҳлули ҳосилшуда бо спирти этилӣ дубора кристалл карда мешавад.

Баромад 4 г (98%). Т.п. 237-238^{0}С.

Ёфта шудааст,%: С - 71.57, Н – 8,39.

Барои $C_{24}H_{34}O_5$

Ҳисоб карда шудааст, бо%: С - 71.64; Н – 8,45.

II.13. Синтези намаки натригии кислотаи 3α,7β- дигидрокси-5β–холан

3 г (0,0075 мол) кислотаи 3α, 7β-дигидрокси-5β-холанро, ки дар 20 мл диоксан ҳал карда шудааст, ба колбаи конусшакл, ки бо омехтакунаки магнитӣ муҷҳаз шудааст, дохил мекунанд. Ҳангоми омехтакуни дар ҳарорати хонагӣ ба 0,5 мл оби муқаттар 0,3 г (0,0075 мол) қатра-қатра гидроксиди натрий илова карда мешавад. Сипас, омехтаи колбаро дар муддати 2 соат то анҷомёбии реаксия омехта карда мешавад. Кристаллҳои ҳосилшудаи намаки натрийи кислотаи 3α,7β-дигидрокси-5β-холанро филтр карда, бо 20 мл эфири хунук шуста, аз спирти этилӣ дубора кристаллизатсия мекунанд.

Баромад: 2,96 г (93 %). Ҳ.г. 222-224 ^{0}С.

Ёфтшуда, %: С-70,02; Н-9,10.

Ҳисобшуда барои $C_{24}H_{38}O_4Na$, %: С-69,70; Н-9,22. .

Дигар намакҳои кислотаи холинӣ низ ҳамин тавр синтез карда шудаанд (37-40). Дар шароитҳои овардашуда намакҳои натрий 3α,7α,12α-тригидрокси-(39), 3α,7α-дигидрокси-(37), 3α,12α-дигидрокси-(38) 3α,7α, –дигидрокси-12-кето-5β-кислотаи холан синтез карда шуданд .

^{1}Н РМП ($CDCl_3$): δ = 9.77 (дд, 1Н, *J*=13,0, *J*=6.4, *J*=6.8, NH), 8.00 (д, 1Н, *J*=16.0, Н-23), 3.71 (с, 3Н, CH_3-25), 3.35 (м, 2Н, CH_2-27), 2.66 (дд, 1Н, *J*=14.1, Н-11), 2.17 (с, 6Н, $N(CH_3)_2$), 1.20 (с, 3Н, CH_3-17), 1,09 (с, 3Н, CH_3-18), 0.99 (д, 3Н, $J_{21,22}$=6.3, CH_3-21). ^{13}С РМП ($CDCl_3$): *δ* = 236.25 (с, С-14), 196.81 (с,

С-3), 181.31 (с, С-25), 185.81 (д, С-27), 96.13 (с, С-3), 56.97(д, С-15), 55.26 (т, С-28), 59.05 (с, С-13), 65.16 (к, С-25), 52.62 (т, С-28), 46.21 (д, С-17), 42.88 (к, N(CH3)2), 39.93 (д, С-6), 42.94 (т, С-1), 36.65 (д, С-9), 38.65 (т, С-11), 35.87 (т, С-4), 34.58(с, С-10), 28,65 (д, С-21), 29.33 (д, С-7), 31.20 (т, С-23), 41.33 (т, С-21), 19.40(т, С-16), 27.23 (т, С-28), 22.58 (т, С-6), 21.32(т, С-7), 22.66 (т, С-16), 22.65 (к, С-18), 19.54 (к, С-21), 12.54 (к, С-18).

II.14. Синтези бензо|в|тиофена-1,1-диоксидхо бо кислотаи холан

2,3 г (0,0095 мол) спирти этилии 3 бензо|в|тиофена-1,1-диоксид бензо|в|тиофена-1,1-диоксид-бо зиёдатии (1,9г.) 3α,7β-дигидрокси кислотаи тули 4-5 соат дар ҳарорати паст меҷушонем. Сипас маҳлулро хунук карда, бо метанол мешуем. Қабати органикӣ аз маҳлули гидрооксиди натрий ҷудо мешавд. Экстракт якҷоя карда сипас ба воситаи этанол тоза карда дубора кристаллизатсия карда шуд.

Баромад 1,8 г (83%). Ҳ.г.. 155-156°С. Брутто формула $C_{32}H_{47}O_6S_2N_2$

^{1}H РМП (CDCl3): δ = 3.53 (с, 3H, CH3-25), 2.62 (уш. с, 2H, H-26), 2.55 (дд, 1H, $^2J=J_{12a,9}$=13.5, H-11*a*(β), 2.44 (м, 1H, H-24), 2.26-2.14 (м: 2H, [2.24]–H-4*a*(α), [2.33]–H-24′), 2.44 (дд, 1H, ^2J=13.6, $J_{11e,9}$=5.3, H-11*e*(α)), 2.31 (м, 1H, H-18), 1.96-1.44 (м: 8H, [1.82]–H-14, [1.88]–H-2*a*(α), [1.90]–H-6, [1.66]–H-9, [1.78]–H-21, [1.78]–H-21, [1.68]–H-1, [1.81]–H-16), 1.70 (м, 1H, H-5), 1.60 (м, 1H, H-7*e*(β), 1.55-1.25 (м, 6H: [1.48]–H-15, [1.36]–H-21′, [1.33]–H-15′, [1.31]–H-16′, [1.30]–H-5′, [1.33]–H-8, 1.32 (дд, 1H, $^2J=J_{1a,2a}$=13.4, $J_{1a,2e}$=4.0, H-1*a*(β), 1.66 (м, 1H, H-7*a*(α), 1.10 (с, 3H, CH3-17), 1.10 (с, 3H, CH3-18), 1.08 (м, 1H, H-2*e*(β), 0.77 (д, 3H, $J_{21,22}$=6.8, CH3-22), 0.70 (м, 1H, H-3*e*(β). ^{13}C РМП (CDCl3): δ = 454.13 (с, С-12), 154.45 (с, С-23), 58.56 (с, С-3), 58.33 (д, С-15), 60.38 (с, С-13), 66.28 (т, С-26), 65.26 (к, С-25), 50.44 (д, С-17), 44.77 (д, С-9), 42.66 (д, С-5), 33.06 (т, С-11), 35.66 (т, С-1), 34.56 (д, С-20), 36.53 (д, С-8), 40.43 (с, С-11), 34.02 (т, С-4), 33.22 (т, С-23), 30.50 (т, С-23), 28.65 (т, С-2), 27.42 (т, С-14), 26.65 (т, С-6), 25.63 (т, С-7), 24.32 (т, С-15), 22.65(к, С-18), 18.54 (к, С-23), 11.33 (к, С-

20).

II.15. Синтези 3α, 7β-кислотаи холан бо 3,6-дихлор-2-метил-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид

Ба колбаи сеқироа, ки ба он ҳароратсанҷ ва хунуккунаки баргарданда ва қифи қатрагӣ таҷҳизонида шудааст 0,62 г (0,0014 мол) намаки натригии 3α, 7β-дигидрокси-5β-холан, ва 3 мл диоксан илова карда. Ҳангоми омехта ва гарм кардан то 90-95°С, 0,55 г (0,0028 мол) 3,6-дихлор-2-метил-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид оҳиста илова карда шуд. Омехта барои 5 соати дар ҳамоми оби омехта намуда нигоҳ медорем. Сипас, онро ба зарфи яхдор мегузорем то ки такшонҳои кристали афтад. Маҳлули ҳосилшударо филтр карда, бо об шустанд, дар ҳаво хушк карданд ва аз спирти этилӣ дубора кристалл карданд.

Баромад: 1,66 г (83%). Т. Ҳ. г. 166-167^{0}С.

Ёфта шудааст,%: С-65.34; Н-13,22.

Барои $C_{33}H_{46}ClO_6S$ Ҳисоб карда шудааст, %: С – 65,36; Н – 13,63.

^{1}Н РМП ($CDCl_3$): δ = 6.18 (д, 1Н, J=2.1, Н-12), 4.23 (с, 3Н, CH_3-25), 3.41 (ддд, 1Н, J=12.0, J=3.0, Н-3), 2.97-2.58 (м: 2Н, 1.89 (дд, 1Н, ^2J=18.0, J =11.0, J =4.88, Н-23), 2.05 (дд, 1Н, J=14.0, J=9.8, J=6.1, J=2.3, Н-8), 2.65 (дд, 1Н, ^2J=13.0, J'=8.66, J=7.0, Н-23′), 1.77-1.66 (м: 2Н, 1.88 (дд, 1Н, ^2J=J=14.2, J=4.66, Н-6*a*(β), 1.55 (дм, 1Н, ^2J=14,8, Н-1*e*(β), 1.77 (м, Н-17), 2.26-1.66 (м: 6Н, 1.66 (ддд, 1Н, $J_{19,20}$=$J_{18,16a}$=$J_{17,18}$=11.17, Н-18), [1.77]–Н-23, [2.05]–Н-2, [1.55]–Н-16, [1.66]–Н-7, 1.44 (дд, 1Н, $J_{14,17}$=*18.6*, $J_{15,8}$=*11.67*, $J_{14,14e}$=9.8, Н-15), 1.55 (дм 1Н, $J_{5,6в}$=14,0), 1.66 (дм, 1Н, J=12.0, Н-4*e*, 2.66-1.33 (м: 8Н, [1.44]–Н-2, [1.77]–Н-17, [1.44]–Н-21, [1.65]–Н-6, [1.42]–Н-6, [1.33]–Н-33, [1.36]–Н-1, [1.69]–Н-4, [1.32]–Н- 8), 1.77 (с, 3Н, CH_3-15), 1.90 (д, 3Н, $J_{21,20}$=6.2, CH_3-21), 0.66 (с, 3Н, CH_3-33).

^{13}С РМП ($CDCl_3$): δ= 608.09 (с, С-12), 167.62 (с, С-22), 184.39 (с, С-8), 163.59 (д, С-11), 71.32 (д, С-3), 53.32 (д, С-13), 52.19 (с, С-13), 52.36 (к, С-24), 36.02 (д, С-18), 41.80 (д, С-5), 33.34 (с, С-8), 29.93 (т, С-4), 32.40 (д, С-8), 33.20 (д, С-22), 36.32 (т, С-1), 33.54 (т, С-2), 32.66 (т, С-21), 32.62 (т, С-23), 25.64 (к, С-18),

19.23 (т, С-13), 26.66 (т, С-7), 23.65 (т, С-6), 25.65 (т, С-15), 19.10 (к, С-21), 12.15 (к, С- 20).

Синтези 3α, 7α,12 α –тригидрокси кислотаи холан бо 3,6-дихлор-2-метил-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид

Ба колбаи сеқироа, ки ба он ҳароратсанҷ ва хунуккунаки баргарданда ва қифи қатрагӣ таҷҳизонида шудааст 0,62 г (0,0014 мол) намаки натригии 3α, 7α,12 α тригидрокси-5β-холан, ва 3 мл диоксан илова карда. Ҳангоми омехта ва гарм кардан то 90-95°С, 0,55 г (0,0028 мол) 3,6-дихлор-2-метил-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид оҳиста илова карда шуд. Омехта барои 5 соати дар ҳамоми оби омехта намуда нигоҳ медорем. Сипас, онро ба зарфи яхдор мегузорем то ки такшонҳои кристали афтад. Маҳлули ҳосилшударо филтр карда, бо об шустанд, дар ҳаво хушк карданд ва аз спирти этилӣ дубора кристалл карданд.

Баромад: 1,64 г (86%). Т. Ҳ. г. 180-181^{0}С.

Ёфта шудааст,%: С-69,58; Н-9,76.

Барои $C_{33}H_{47}ClO_7S$ Ҳисоб карда шудааст, %: С – 70,58; Н – 9,82.

^{1}Н РМП ($CDCl_3$): δ = 6.55 (д, 1Н, J=3.0, Н-12), 4.13 (с, 3Н, CH_3-23), 3.66 (дд, 1Н, J=12.0, J=3.0, Н-3), 2.88-2.66 (м: 2Н, 1.88 (ддд, 1Н, ^2J=16.6, J =11.3, J =4.88, Н-23), 2.66 (дддд, 1Н, J=14.0, J=9.7, J=6.3, J=2.5, Н-8), 2.45 (ддд, 1Н, ^2J=15.0, J'=8.88, J=7.0, Н-25′), 1.88-1.66 (м: 2Н, 1.88 (дд, 1Н, ^2J=J=13.8, J=4.55, Н-6*а*(β), 1.88 (дм, 1Н, ^2J=14.9, Н-1*е*(β), 1.77 (м, Н-18), 2.22-1.22 (м: 6Н, 1.55 (ддд, 1Н, $J_{17,21}$=$J_{18,19а}$=$J_{18,16в}$=11.57, Н-16), [1.66]–Н-24, [2.11]–Н-2, [1.77]–Н-25, [1.73]–Н-7, 1.66 (дд, 1Н, $J_{14,17а}$=13.6, $J_{14,3}$=11.07, $J_{14,15е}$=9.8, Н-14), 1.65 (дм 1Н, $J_{5,5в}$=12,0), 1.66 (дм, 1Н, J=11.7, Н-4*е*, 2.66-1.22 (м: 8Н, [1.33]–Н-2, [1.44]–Н-17, [1.40]–Н-20, [1.55]–Н-6, [1.66]–Н-6, [1.33]–Н-66, [1.55]–Н-1, [1.33]–Н-4, [1.34]–Н- 8), 1.62 (с, 3Н, CH_3-18), 1.66 (д, 3Н, $J_{22,21}$=7.8, CH_3-20), 0.66 (с, 3Н, CH_3-18).

^{13}С РМП ($CDCl_3$): δ= 617.09 (с, С-12), 177.62 (с, С-22), 169.39 (с, С-9), 166.59 (д, С-12), 70.66 (д, С-3), 52.47 (д, С-12), 51.65 (с, С-12), 52.55 (к, С-26), 37.66

(д, С-18), 42.86 (д, С-5), 33.52 (с, С-9), 32.88 (т, С-4), 33.65 (д, С-8), 33.23 (д, С-21), 36.66 (т, С-1), 32.55 (т, С-2), 33.54 (т, С-21), 32.55 (т, С-23), 23.45 (к, С-19), 22.23 (т, С-11), 26.65 (т, С-7), 27.45 (т, С-6), 26.15 (т, С-16), 19.66(к, С-22), 11.13(к, С- 19).

II.16. Синтези 3α, 7α-кислотаи холан бо 2-амино -1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид)

Ба колбаи сеқироа, ки ба он ҳароратсанҷ ва хунуккунаки баргарданда ва қифи қатрагӣ таҷҳизонида шудааст 0,62 г (0,0014 мол) намаки натригии 3α, 7α дигидрокси-5β-холан, ва 3 мл диоксан илова карда. Ҳангоми омехта ва гарм кардан то 75-80°С, 0,55 г (0,0028 мол) 3,6-дихлор-2-метил-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид оҳиста илова карда шуд. Омехта барои 3-4 соати дар ҳамоми оби омехта намуда нигоҳ медорем. Сипас, онро ба зарфи яхдор мегузорем то ки такшонҳои кристали афтад. Маҳлули ҳосилшударо филтр карда, бо об шустанд, дар ҳаво хушк карданд ва аз спирти этилӣ дубора кристалл карданд. Баромад: 1,33 г (83%). Т. Ҳ. г. 155-156^{0}С.

Ёфта шудааст,%: С-63,78; Н-10,12.

Барои $C_{32}H_{47}O_6S_2N_2$

Ҳисоб карда шудааст, %: С – 63,95; Н – 10,18.

^{1}Н РМП (СДСl$_3$): δ = 9.66 (дд, 1Н, J=14,3 J=6.8, J= 6.7, NH), 5.66 (д, 1Н, J=14.2, Н-25), 4.55 (с, 3Н, СН$_3$-22), 4.55 (м, 2Н, СН$_2$-133), 2.33 (дд, 2Н, J=7.5, Н-11), 2.44 (с, 7Н, N(СН$_3$)$_2$), 1.66 (с, 3Н, СН$_3$-18), 1.44 (с, 3Н, СН$_3$-33), 1.55 (д, 3Н, СН$_3$-20, $J_{20,21}$=7.6).

^{13}С РМП (СДСl$_3$): δ = 608.09 (с, С-13), 163.66 (с, С-3), 144.43 (с, С-21), 166,. 46 (д, С-26), 96.44 (с, С-2), 69.66 (т, С-70), 56.66(д, С-16), 56.77 (с, С-12), 66.17 (к, С-24), 66.77 (т, С-26), 55.67 (д, С-17), 46.33 (к, N($\underline{C}$Н$_3$)$_{\underline{2}}$), 46.99(д, С-6), 29.96 (т, С-1), 36.66 (д, С-9), 36.77 (т, С-11), 36.55 (т, С-4), 36.66 (с, С-11), 36.44 (д, С-21), 36.88 (д, С-6), 36.65 (т, С-26), 36.22 (т, С-22), 26.22 (т, С-16), 25.66 (т, С-5), 24.44 (т, С-4), 24.66 (т, С-15), 26.44(к, С-16), 16.33 (к, С-21), 13.3588 (к, С-17).

II.17. Синтези 3α-кислотаи холан бо 2-амино -1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид)

Ба колбаи сеқироа, ки ба он ҳароратсанҷ ва хунуккунаки баргарданда ва қифи қатрагӣ таҷҳизонида шудааст 0,62 г (0,0014 мол) намаки натригии 3α-дигидрокси-5β-холан, ва 3 мл диоксан илова карда. Ҳангоми омехта ва гарм кардан то 75-80°С, 0,55 г (0,0028 мол) 3,6-дихлор-2-метил-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид оҳиста илова карда шуд. Омехта барои 3-4 соати дар ҳамоми оби омехта намуда нигоҳ медорем. Сипас, онро ба зарфи яхдор мегузорем то ки такшонҳои кристали афтад. Маҳлули ҳосилшударо филтр карда, бо об шустанд, дар ҳаво хушк карданд ва аз спирти этилӣ дубора кристалл карданд. Баромад: 1,33 г (83%). Т. Ҳ. г. 183-184^{0}С.

Ёфта шудааст,%: С-63,78; Н-10,61.

Барои $C_{32}H_{46}O_5S_2N_2$

Ҳисоб карда шудааст, %: С – 63,95; Н – 10,63.

^{1}Н РМП (СДСl$_3$): δ=8.22 (дд, 1Н, J=13.3, J=6.1, J= 6.7, NH), 5.2 (д, 1Н, J=14.4, Н-23), 4.22(с, 3Н, СН$_3$-23), 4.33 (м, 2Н, СН$_2$-33), 2.33 (дд, 2Н, J=5.6, Н-12), 2.33 (с, 7Н, N(СН$_3$)$_2$), 1.33 (с, 3Н, СН$_3$-12), 1.88 (с, 3Н, СН$_3$-17), 1.33 (д, 3Н, СН$_3$-22, $J_{21,22}$=4,9).

^{13}С РМП (СДСl$_3$): δ =612.12 (с, С-13), 188.61 (с, С-3), 166.47 (с, С-22), 133.46 (д, С-26), 93.36 (с, С-2), 55.36 (т, С-44), 56.66(д, С-16), 56.33 (с, С-13), 56.44 (к, С-26), 66.55 (т, С-26), 46.44 (д, С-16), 46.33 (к, N(СН$_3$)$_2$), 46.77 (д, С-6), 36.66 (т, С-1), 36.33 (д, С-9), 36.77(т, С-11), 36.44(т, С-4), 36.66(с, С-10), 36.33 (д, С-20), 36.66 (д, С-6), 36.44 (т, С-26), 36.88 (т, С-23), 26.55(т, С-16), 25.44 (т, С-5), 24.55 (т, С-4), 24.66 (т, С-15), 26.77 (к, С-16), 16.33 (к, С-21), 13.44 (к, С-44).

II.18. Синтези 3α-кислотаи холан бо 3-хлоробензо/в/тиофен-2-карбоксили синтези пайвастшавии кислотаи холан

Ба колбаи сеқироа, ки ба он ҳароратсанҷ ва хунуккунаки баргарданда ва қифи қатрагӣ таҷҳизонида шудааст 0,62 г (0,0014 мол) намаки натригии 3α, 7β-

дигидрокси-5β-холан, ва 3-хлоробензо/в/тиофен-2-карбоксили 3 мл диоксан илова карда. Ҳангоми омехта ва гарм кардан то 90-95°С, 0,85 г (0,0028 мол) 3-хлоробензо/в/тиофен-2-карбоксили оҳиста илова карда шуд. Омехта барои 5 соати дар ҳамоми оби омехта намуда нигоҳ медорем. Сипас, онро ба зарфи яхдор мегузорем то ки такшонҳои кристали афтад. Маҳлули ҳосилшударо филтр карда, бо об шустанд, дар ҳаво хушк карданд ва аз спирти этилӣ дубора кристалл карданд.

Баромад: 1,66 г (80%). Т. Ҳ. г. 260-261^{0}С.

Ёфта шудааст,%: С-53,69; Н-2,07.

Барои $C_{33}H_{46}ClO_6S$ Ҳисоб карда шудааст, %: С – 53,68 Н – 1,98.

^{1}Н РМП (DMSO-d$_6$): δ = 4.29 (ш.с., ОН-22), 3.67 (ш.с., ОН-4), 3.25 (с, 3Н, CH_3-36), 3.53 (м, 2Н, CH_2-37), 3.12 (с, NH), 2.15 (дд, 2Н, *J*=6.7, CH_2-27), 3.30 (дд, 1Н, *J*=13.4, Н-12*a*(β)), 2.41 (с, 2Н, CH_2-27), 2.67 (м, 1Н, Н-24), 2.32 (м, 1Н, Н-24′), 1.81-1.63 (м: 9Н, [1.77]–Н-18, [1.32]–Н-12*e*(α)), 1.69–1.25 (м: 3Н, [1.54]–Н-17, [1.65]–Н-7), 1.73-1.56 (м: 3Н, [1.90]–Н-6, [1.87]–Н-23, [1.78]–Н-7), 1.65-1.49 (м: 3Н, [1.55]–Н-16, [1.88]–Н-7, [1.98]–CH_2-27), 1.65-1.63 (м: 3Н, [1.65]–Н-4, [1.50]–Н-2, [1.65]–Н-7), 1.52-1.20 (м: 10Н, [1.52]–Н-15, [1.65]–Н-2′, [1.44]–Н-16, [1.37]–Н-17′, [1.29]–Н-2, [1.30]–Н-18′, [1.32]–Н-21, [1.60]–Н-7′, [1.28]–Н-2′, [1.63]–Н-6′), 1.61 (с, 3Н, CH_3-18), 1.33 (м, 1Н, Н-8′), 0.78 (с, 7Н, CH_3-19), 0.89 (д, 3Н, $J_{21,20}$=6.5, CH_3-22).

^{13}С РМП (DMSO-d$_6$): δ = 263.68 (с, С-12), 166.64 (с, С-22), 70.36 (с, С-4), 62.61 (т, С-23), 61.32 (т, С-28), 58.96 (д, С-16), 58.80 (с, С-13), 53.60 (т, С-26), 53.18 (к, С-25), 56.15 (д, С-16), 40.63 (д, С-8), 36.96 (т, С-12), 35.98 (д, С-6), 36.76 (т, С-4), 36.37 (с, С-11), 36.96 (д, С-21), 34.91 (д, С-9), 31.29 (т, С-2), 32.66 (т, С-26), 30.67 (т, С-26), 29.65 (т, С-3), 29.09 (т, С-17), 26.62 (т, С-6), 26.50 (т, С-6), 26.70 (т, С-14), 21.90 (к, С- 19), 16.56 (к, С-22), 11.33 (к, С-19).

Коркарди технологияи ҳосилкунии маҷмӯъгиёҳи «Саразм»

Дар тӯли таърихи инсоният растаниҳои шифобахшро одамон барои мақсадҳои табобатӣ истифода мебурданд ва ҳоло аксарияти онҳо ҳамчун

доруи ягона дар тибби илмӣ мавқеи муайянро ишғол мекунанд. Бо вуҷуди ин, хосиятҳои шифобахши бисёр растаниҳо дар айни замон барои инсон хеле кам ё тамоман маълум нест.

Бартарии гиёҳҳои шифобахш ин заҳрнокии пасти онҳо ва имконияти истифодаи дарозмуддат бе пайдоиши таъсири манфии назаррас мебошад.

Омузиши фармакологии растаниҳои шифобахш дар Тоҷикистон бо назардошти таҷрибаи тибби халқии тоҷик ба беҳтар шудани ҳаёти ҷамъиятии мардуми кишварамон саҳми калон гузошта метавонад.

Барои амали намудани мақсад ва вазифаҳои асосии кори худ ба мо лозим омад, ки технологияи ба даст овардани Маҷмуи гиёҳи Саразмро хамчун объекти таҳқиқ ба роҳ монем.

Маводи растанигии «Саразм» дар асоси инфузияи таркиби компонентҳои воридшавандаи, инфузияи об-спиртии гиёҳҳои шифобахш, баргҳо, решаҳо, гулҳо ва меваҳо ба даст оварда шудааст.

Маҷмуъ гиёҳи «Саразм» ҳамчун нӯшокии руҳафзо дорои экстракт 6 намуди маҳсулоти аз ҷиҳати экологӣ тозаи гиёҳҳои шифобахш, ки дар баландкуҳи Тоҷикистон меруяд омода шудааст

Барои тайёр кардани Маҷмуи гиёҳи «Саразм» истифода мешавад.

- зирк [Berberis Bulgaris L] РСТ 551 - 90 (буттамева)
- ҷамбилак [Melissa officinalis L] мувофиқи РСТ РСФСР 667 - 82
- чормағз мувофиқи ГОСТ 29048 - 91
- кокутии майдагул [Origanum tyttahthum Gontsch] мувофиқи ГОСТ 21908 - 76
- садбарги Димишк [осиёб Роза Дамаскена] - Атласи растаниҳои шифобахши СССР, ред. Адабиёт, М., 1962

- ширинбия [Glycyrrhiza glabra] - мувофиқи ГОСТ 22839 - 88 Е

Маҷмуъи гиёҳи «Саразм»-ро аз рӯи [1], ТУ-18, Ҷумҳурии Тоҷикистон 5 - 149 - 93, РК - 5 - 3003 - 71 - 93б Гуруҳи Н - 4.

Дар ҷадвали 1 баъзе хусусиятҳои физикӣ-химиявӣ маҷмуъ гиёҳҳи Саразм оварда шудаанд.

Зирк, ҷамбилак, чормағз, кокутии майдагул, садбарги Димишк, ширинбия.

Маҷмуи гиёҳи омодашуда барои ассимилятсияи пурраи тамоми ҷузъҳои растаниҳои шифобахш дар давоми 25 рӯз нигоҳ дошта мешавад.

Дар таркиби гиёҳҳои шифобахши зирк, бергения, дулона, зезифора, кокути, чормағз, миқдори зиёди алкалоидҳои берберин, палмитин, гликозидҳо, витаминҳои С, Е, К, танинҳо мавҷуданд, ки моддаҳои аз ҷиҳати физиологӣ фаъол мебошанд, ки хосиятҳои шифобахшро зиёд мекунанд.

Фаъолияти физиологии маҷмуи гиёҳи Саразм, ки аз руи методикаи муайян тайёр карда шудааст, дар ҳайвоноти лабораторӣ (харгушҳо ва мушҳо) таҳқиқ карда шуд. Барои гузарондани таҳқиқоти фармакологии маҷмуи гиёҳи таҳқиқшудаи «Саразм» он пеш аз хама бо роҳи буғронии ваккумӣ аз моеъи оби спирти ҷудо карда шуд. Пас аз ба даст овардани компонети хушк дар об ҳал карда шуд ва таҳқиқоти минбаъда гузаронида шуданд.

Хосиятхои физикӣ-химиявии маҷмуъ гиёҳи «Саразм»

Ном		n_D^{20}	D_4^{20}	Миқдори NO_3	Миқдорӣ сахароза г/л	Қалъа%	Иқтибос умумӣ г/100мл	Ранг	Таъми аромати
Маҷмуйгиёҳи «Саразм»	4,89	1,3874	0,9250	39	15	40	13,37	Қаҳварангтиллоӣ	Махсус.

Тавсифи ҳайвоноти таҷрибавӣ ва моделсозии осеби захрноки ҷигар

Тахкикот дар 140 каламӯши сафеди вазнаш 220-240 грамм ва 60 муши сафеди вазнаш 20-23 грамм дар пойгоҳи озмоишогҳи маркази илми тадқиқоти ДДТТ ба номи Абуали ибни Сино гузаронда шуд. Ҳайвоноти таҷрибавӣ дар шароити вивария 12 соат рӯшноӣ бо дастрасии озод ба об ва хуроки стандартӣ нигоҳ дошта шуданд (ГОСТ Р 9.804-2006 и РД-АПК 3.10.07.0.2 -09).

Ин таҷрибаҳо мувофиқи қоидаҳои амалияи лабораторӣ, гузаронидан ва пеш аз клиникӣ ва риояи қоидаҳои "Тавсияҳои байналмилалии Конвенсияи Аврупо оид ба ҳифзи ҳайвоноти сутунмӯҳрадор, ки барои таҷрибаҳо ё дигар мақсадҳои илмӣ истифода мешаванд, гузаронида шуданд. аз 18 03 1986) (мувофиқи Барномаи ETS №170 от 2.12.2005).

Усулҳои физикию химиявии омузиши маҷмаагиёҳи «Саразм»

Муайян кардани боқимондаи хушки таркиби маҷмуи гиёҳи Саразм, дар гармкунакиҳароратбаланд, ҷевони хушккуни, хаммоми обӣ, косачаи бухоркунандаи фарфори 500-100 см^3. Ин усул аз бухор кардани намуна дар ҳаммоми оби иборат аст. Дар аввал, косачае, ки дар он намунаи санҷишӣ дар ҳаммоми оби бухор карда мешавад, бояд то вазни доимӣ хушк карда шавад. Пас аз он 200-500 см^3 оби филтршуда ба як косаи фарфори рехта, дар ҳарорати 110°С дар термостати массаи доимӣ хушк карда мешавад. Мо 100 мл маҷмуи гиёҳи Саразмро сарф кардем

Пас аз бухоршавии намунаи охирини об микдори бокимондахои хушк (Х), мг/дм^3 бо формулаи зерин хисоб карда мешавад:

$$X=\frac{(m-m_1).100}{B}$$

дар инҷо

m – арзиши массаи мавод бо пасмондаи хушк, мг;

m1 - арзиши оммавии коса холӣ, мг;

В – миқдори обе, ки барои санҷиш гирифта шудааст, $см^3$.

Ҳангоми истифодаи усули мазкур, натиҷаҳо то андозае аз ҳад зиёд баҳо дода мешаванд. Барои пурра тоза кардани оби кристаллизатсияшуда бокимондаи хушки ҳосилшуда дар ҳарорати аз 160 - 180^0 С то вазни доимӣ дар термостат хушк карда мешавад.

Муайян кардани нишондихандаи шикасти рушнои ва pH-и таркиби Саразм дар pH-метр ва тамғаи METLR NOLEDO гузаронида шуд.

Нишондиҳандаи шикаст (n) таносуби суръати рӯшноӣ дар вакуум ба суръати рӯшноӣ дар моддаи санҷишӣ мебошад. Нишондиҳандаи шикасти нури рушнои аз ҳарорат ва дарозии мавҷи рӯшноӣ, ки дар он муайян карда мешавад, вобаста аст. Дар маҳлулҳо нишондиҳандаи шикасти нури рушнои инчунин аз консентратсияи модда ва табиати маҳлул вобаста аст.

Рефрактометрия барои муайян кардани аслият ва тозагии модда истифода мешавад. Усули инчунин барои муайян кардани консентратсияи модда истифода мешавад

$X=n-n_o/F$

2.3. Муайян кардани сифати моддаҳои аз ҷиҳати биологӣ фаъол ва таркиби физики-химияви маҷмуй гиёҳи Саразм

Муайян кардани равғани эфирӣ дар намуна бо фуксин. Ба пробирка 1 мл настойка мерезанд, ки онро бо кураки пахта мебанданд, ки дар мобайни он кристалли фуксин гузошта мешавад, гарм мекунад; дар иштироки спирт буғи он фуксинро хал карда, пахтаро сурх мекунад.

БОБИ 3. СИНТЕЗ, ЭФИРҲОИ МУРАККАБИ КИСЛОТАИ ХОЛАН ВА ЭФИРҲОИ МУРАККАБИ ОНҲО ОМУЗИШИ БАЪЗЕ РЕАКСИЯҲОИ ОНҲО (МУҲОКИМАИ НАТИҶАҲО)

Стероидҳои пайвастагиҳои калонмолекулавӣ дар химияи органики буда омӯзиши ин соҳҳа дар айни замон хело босуъат ҷараён дорад, дар асоси ин пайвастагиҳои нав барои табобати беморони системаи гепатобилиари, системаи ҳозима ва маводҳои зидди вируси омода карда мешавад. Натиҷаи тадқиқотҳои илми нишон дод, ки гуруҳҳои фаъоли ин пайвастагиҳо метавонанд дар худ молекулаи умедбахшеро дошта бошанд, ки дар асоси ин пайвастаги метавонад маводҳҳои нави фаъоли биологи ба даст оварда мешавад.

Химияи кислотаҳои равғанӣ ба реаксияҳои маълуми органикӣ асос ёфтааст, ки имкон медиҳад ҳосилаҳои гурӯҳҳои карбоксил ва гидроксил ба даст оварда, сутуни стероидро тавассути ворид кардани ивазкунандагони гуногуни функсионалӣ тағир диҳанд. Комбинатҳои ин гуна реаксияҳо хосил-ҳои нави кимслотаи холанро бо хосиятҳои пурқимат (аз ҷумла фаъолияти биологӣ ва амфифили) ва барои истифода дар химияи тиб ва фармаколгия, инчунин дигар сохаҳои илми химия имкониятҳои калон медиҳанд [152,153,154,155,156].

Азбаски кислотаҳои холан махсусан дар бадани инсон бо сабаби иштирок дар гардиши энтерогепатикӣ тақсим карда мешаванд, бисёре аз таҳқиқоти муосир ба синтези пайвастагиҳои гибридӣ (конъюгатҳо) дар асоси онҳо бахшида шудаанд. Чунин молекулаҳо аз як модаи аз ҷиҳати биологӣ фаъол, аз ҷумла дору иборатанд, ки мустақиман ё тавассути пайвандкунанда ба атомҳои карбон дар мавқеъҳои гуногун (аксаран ба C(3), C(7), C(12), C(24)) пайваст мешаванд. Ташаккули пайванди ковалентӣ (эфир, амид, эфири оддӣ). Синтези ин конъюгатҳо роҳи умедбахш барои ҳалли масъалаи интиқоли интихобӣ ва баланд бардоштани биоиқтидори доруҳои суст ҳалшаванда мебошад, ё

шаклҳои истфода, аз ҷумла тавассути зиёд кардани ҷабби рӯдаҳои пайвастагиҳои суст ҷаббшаванда ё ҷаббидашаванда (масалан, пептидҳо). Илова бар ин, дар баъзе мавридҳо, конъюгация боиси кам шудани захролудии агентҳои доруворӣ мегардад. Кислотаҳои холан эндогенӣ дар робита ба фаъолсозии ин ретсепторҳо чандон селексивӣ надоранд, бинобар ин, бисёре аз таҳқиқоти муосир ба синтези аналогҳои кислотаи холан ва омӯзиши қобилияти онҳо барои интихобӣ фаъол кардани ин ё он ретсепторҳои 42, 43, 44 нигаронида шудаанд. тағирёбии гурӯҳҳои функсионалии занҷири паҳлӯ (CO_2H, CHO, OH, CN, SO_3H) ва дарозии он (C(24) – C(26)).

Барои ҳалли масъалаи асосии ин кор ба мо лозим омад, ки як қатор синтези объектҳои ибтидоии галоген ивазшавандаи бензо|в| тиофен ва бензо |в| тиофен-1,1-диоксид амалӣ намоем. Дар баррасии адабиёт мо дар бораи усулҳои мавҷудаи синтези ин пайвастаҳои гетеросиклии омехта маълумот надодаем, зеро онҳо дар [157] ва як қатор корҳои дигар [158] муфассал тавсиф ва ҳамаҷониба баррасӣ шудаанд.

Дар байни усулҳои синтези ҳосилшудаи бензо|в|тиофен, онҳое, ки имкон медиҳанд, дар як қадам бо ҳосили хуб аз пайвастаҳои ибтидоии мавҷуда ҳосилҳои ин системаи бисиклро ба даст оранд, махсусан ҷолиби диққатанд. Синтези эфирҳои мураккаби нави кислотаи холанатро ба сифати этанол барои муайян намудани таркиби қатори стероидҳои намуди кислотаи холанӣ дар объектҳои биологӣ, инчунин ниммаҳсулҳо барои синтези маводҳои литолитикӣ, гепатопротекторӣ, зидди бактерия ва барои синтези амфифилҳои катионӣ мавриди истифода намудан мумкин аст.

Кислотаҳои холан яке аз пайвастагиҳои муҳим барои ҳосилкардани пайвастагиҳои нав истифода бурда мешавад, ки дар асоси ин кислотаҳо мо сараввал эфирҳои мураккаби ин кислотаро синтез намудем, ки механизми ҳосилшавии он реаксияи этирификатсия мебошад.

Барои бомуваффақият ҳал кардани ин масъала синтез ва омӯзиши объектҳои ибтидоии баъзе стероидҳо, ба монанди кислотаҳои холан гузарондан лозим буд.

Ҳамаи инро ба назар гирифта, мо кислотаҳои 3α-гидрокси-, 3α,12α-дигидрокси-, 3α,7α-дигидрокси-3α,7α,12α-тригидрокси- ва 3α,7α,12α-трихоланро ба сифати маводи ибтидоӣ барои табдили минбаъдаи онҳо ҷудо кардем.

Хусусиятҳои намунаҳои истинодҳои кислотаҳои холан дар ҷадвали 2 оварда шудаанд. Тозагии пайвастаҳои бадастомада бо усули хроматографияи маҳинқабат ва хроматографияи газӣ омухта шудааст.

Ҷадвали 2

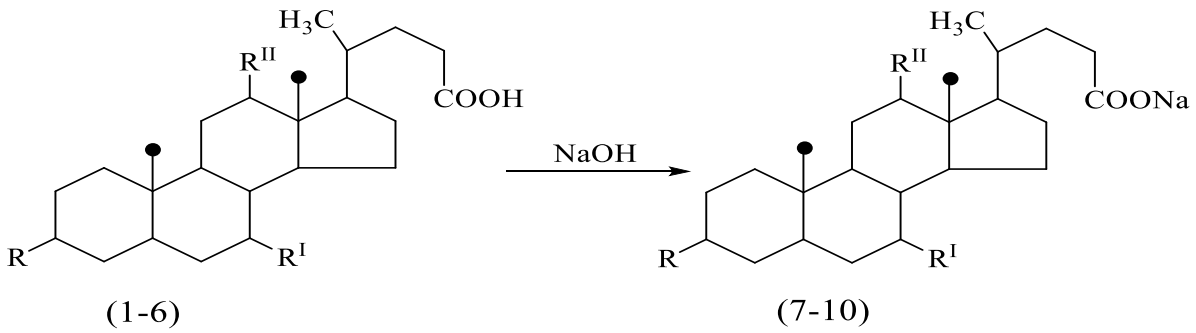
Характеристикаи кислотаи холан

№ р/т	Кислотаи холан	Баромад %	ҳ.г., °С	С,% Ёфт / ҳисоб кард	Н,% Ёфт / ҳисоб кард	Брутто-формула
1	3α-гидрокси-	88	184-185	76.53 / 76.59	10.61 / 10.63	$C_{24}H_{40}O_3$
2	3α,12α-дигидрокси-	73	177-178	73.39 / 73.36	10.16 / 10.18	$C_{24}H_{40}O_4$
3	3α,7α-дигидрокси-	63	140-141	73.31 / 73.36	10,12 / 10.18	$C_{24}H_{40}O_4$
4	3α,7α,12α-тригидрокси-	86	198-199	70.57 / 70.58	9.86 / 9.80	$C_{24}H_{40}O_5$
5	3α,7α,12α-трикето-	97	237-238	71.06 / 71.09	9.97 / 9.95	$C_{24}H_{34}O_5$
6	3α, 7β-дигидрокси-	88	203-204	73.22 / 73.36	10.09 / 10.18	$C_{24}H_{40}O_4$

Кашфи доруҳое, ки барои муолиҷаи бемориҳои мухталифи паразит истифода мешаванд барои тибби имрӯза яке аз масалаҳои асосии тибби муосир ба ҳисоб меравад, ва масъалаҳои муҳими химияи органикӣ ва фармасевтӣ боқӣ мемонад. Кислотаҳои холани табиӣ доруҳои таъсирнок барои муолиҷаи бемориҳои санги талха ва як қатор бемориҳои ҷигар низ ба ҳисоб мераванд.

Синтези мақсаднокро давом дода, бо мақсади ба даст овардани моддаҳои дорои хосиятҳои холитолитикӣ, гипохолестеринӣ, литолитӣ ва гепатопротекторӣ, мо баъзе реаксияҳои кислотаҳои холанро бо истифода аз гурӯҳи карбоксилҳо гузаронидем. Барои ноил шудан ба ин ҳадаф, реаксияҳои безараргардонии кислотаҳои холан омӯхта шуданд, ки дар натиҷа намакҳои натрийи онҳо синтез карда шуданд. Намакҳои натрийи баъзе кислотаҳои холан қаблан дар ампулаҳои мӯҳршуда дар 60-65^{0}С аз металати натрий ва кислотаҳои мувофиқ гирифта шуда буданд. Ғайр аз ин, намакҳои натрий кислотаҳои холанро бо ҳосили хуб гирифтан мумкин аст, бо роҳи реаксияи гидроксиди натрий ва кислотаҳои мувофиқ дар маҳлули диоксан дар ҳарорати 20-25^{0}С.

Нақшаи 25



Дар ин ҷо R=R^{II}=OH, R^{I}=H (34); R=R^{II}=OH, R^{II}=H (35); R=R^{I}= OH, R^{II}=H (36); R=R^{I}=OH; R^{II} = O (37).

Тамоми намакҳои синтезкардашудаи кислотаҳои холан дар ҷадвали 3 – оварда шудааст.

Ҷадвали 3

Собитаҳои физикӣ-химиявии моддаҳо

№	Намакҳои натригӣ	Баромад, %.	Ҳ.г, ^{0}C	Ёфта шуд / Ҳисоб карда шуд		Брутто-формула
				% C	% H	
7	3α,12α-дигидрокси-5β - кислотаи холан	94	192-194	69.43 / 69.54	9.37 / 9.48	$C_{24}H_{39}O_4Na$
8	3α,7 α дигидрокси-5β - кислотаи холан α -	96	Аморфи	69.47 / 69.54	9.33 / 9.48	$C_{24}H_{38}O_4$ Na
9	3α,7β-дигидрокси-5β - кислотаи холан	93	222-224	70.02 / 69.70	9.10 / 9.22	$C_{24}H_{39}O_4$ Na
10	3α,7α- дигидрокси 12-кето-5β -кислотаи холан	95	267-268	67.15 / 67.27	8.59 / 8.70	$C_{24}H_{37}O_5Na$

Ҳама намакҳои натригии синтезшудаи кислотаҳои холан (7-10) ҳамчун пайвастаҳои ибтидоӣ барои синтези пайвастаҳои нав дар кори мазкур истифод шудаанд.

Дар ҷадвали 1 нишондодҳои физикӣ-химияви кислотаҳои холан оварда шудааст, онҳо комилан тоза буданд ва ҳоло мо метавонем дар бораи доруҳои истинодӣ сухан ронем, ки рафтори онҳо дар реаксияҳои табиати гуногун ба назар гирифта шудааст.

Дар натиҷаи гузаронидани реаксияи мазкури этирификатсия, аз рӯи спиртҳои дар боло зикршуда ва кислотаҳои 3α-гидрокси, 3α, 12α-дигидрокси, 3α, 7α-дигидрокси, 3α, 7α, 12α-тригидрокси, 3α,7β-дигидрокси-5β-холанӣ аз тарафи мо якқатор эфирҳои мураккаби мувофиқ синтез карда шуданд. Реаксия ҳангоми ҷӯшонидани спиртҳо бо кислотаҳои мазкур бо иштироки кислотаи сулфати консентронида амалӣ карда шуд. Номгӯи пайвастаҳои, тавлид бо %, ҳарорати гудозиш ва қиматҳои таҳлили элементӣ дар ҷадвали 1 оварда шудааст. Чӣ тавре аз ҷадвали 1 дида мешавад баромади эфирҳои мураккаби кислотаи 3α,7β-дигидрокси-5β-холанӣ то ҳудудҳои 89-92 дар садро ташкил медиҳанд.

3.1. Синтези бензо|в|тиофен-1,1-диоксидҳо бо кислотаҳои холан

Ҳангоми таъсири мутақобилаи бензо|в|тиофена-s-диоксидҳо ба организм ки ҳамчун маводи химиявӣ табобати истифода мешавнд, натиҷаҳои манфӣ низ ба ҷигар дорад. Дар ин қисмати кор мазкур мо кушиши пайваст намудани стероидҳоро бо бензо|в|тиофена-1,1-диоксидхо ба роҳ мондем. Бензо|в|тиофена-1,1-диоксидхо яке аз пайвастаҳое мебошад, ки дорои атомҳои сулфур ва нитроген мебошад. Таҳлили адабиёти илмӣ нишон медиҳад, ки пайвастаҳои мазкур хосияти баланди табобати барои беморони зиддиилтиҳобӣ, зиддиуфунатӣ ва зиддисаратониро доро мебошанд. Дар ин қисмати кори мазкур мо пайвастнамудани кислотаи холанро бо пайвастаги бензо|в|тиофена-s-диоксидҳо таввасути қонуниятҳои химиявӣ, яъне реаксияи пайвастшави ба роҳ

мондем. Дар натиҷа пайвастаҳои муҳими кислотаҳои холан бо бензо|в|тиофена-1,1-диоксидхо ҳосил шуд. Таваҷҷуҳи муҳаққиқон ба таѓйирёбии кимиёвии кислотаҳои сафро ба доираи васеи фаъолияти биологии модарӣ, хусусиятҳои сохторӣ, тозагии баланди энантиомерӣ ва мавҷудияти ин синфи моддаҳо вобаста аст. Химияи кислотаҳои холан ба реаксияҳои маълуми органикӣ асос ёфтааст, ки имкон медиҳанд, ки гурӯҳҳои функционалӣ ҳам дар занҷири паҳлӯ ва ҳам дар сутуни молекула табдил ёбанд. Дар баррасии адабиёт комбинатсияҳои гуногуни чунин реаксияҳо баррасӣ шуданд, ки боиси пайдоиши пайвастагиҳои дорои хосиятҳои арзишманд (аз ҷумла фаъолнокии биологӣ ва амфифилӣ) ва потенсиали бузурги истифода дар соҳаҳои гуногуни илми химия: химияи доруворӣ, химияи супрамолекулярӣ, материалшиносӣ мебошанд.

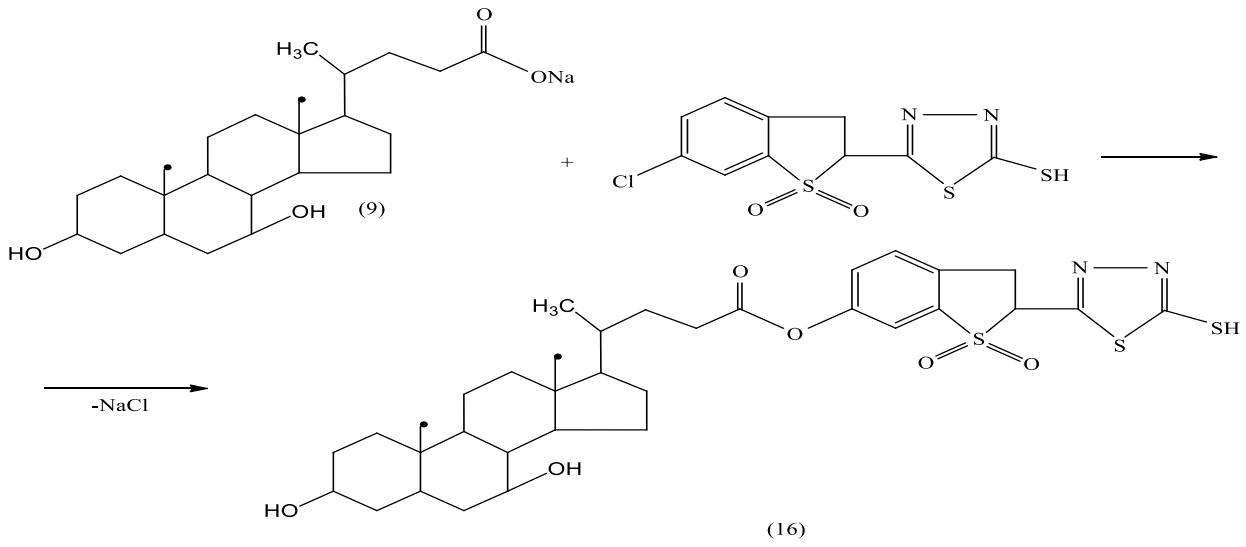
Дар кори мазкур аз ҳосилаҳои кислотаи холан дар пайвастагиҳои нав дар асоси чунин хосиятҳои гурӯҳҳои карбонил ба монанди энолизатсия ва таъсири мутақобила бо агентҳои нуклеофилӣ синтез карда шуданд. Қобилияти пайвастагиҳои карбонилӣ барои ташаккули шакли этанол имкон медиҳад, ки моддаҳои 1,3-дикарбонил (реаксияҳои конденсатӣ) ё α,β-порчаҳои карбонилҳои серғизо (ҷорикунии гурӯҳи функционалӣ дар мавқеи α нисбат ба карбонил ва бартарафсозии минбаъда бо ташаккули пайванди дугона).

Таъсири мутақобилаи гурӯҳи карбонил бо илидҳои сулфур (нуклеофилҳои ба карбон марказонидашуда) боиси пайдоиши ҳалқаи эпоксиӣ мегардад, ки дар навбати худ бо нуклеофилҳои гуногун ба осонӣ реаксия меравад. Таѓйир додани занҷири паҳлӯ, чун қоида, аз синтези ҳосилаҳои монанди эфирҳо ва амидҳо иборат аст. Илова бар ин, таѓирот бо таѓирёбии дарозии занҷири паҳлӯ ё ворид кардани гурӯҳҳои нави функционалӣ мавҷуданд. Дар баробари ин, дар адабиёт шумораи маҳдуди ҳосилаҳои кислотаи холан, ки дар занҷири паҳлӯи фрагменти терминалии гетеро ё карбосикл доранд, тавсиф карда шудаанд. Биоизостерҳои гурӯҳи карбоксил ва ҳосилаҳои он (эфирҳо, амидҳо).

Азбаски худи кислотаҳои табиии холан метавонанд агентҳои муассири табобати холелитиаз бошанд, як қисми таҳқиқоти пешниҳодшуда ба дарёфт ва интизории роҳҳои истифодаи кислотаҳои табиии холан бо ин мақсад, инчунин муайян кардани робитаи байни сохтори ин пайвастаҳо ва фаъолияти биологии онҳо [159,160,161,162].

Барои ба даст овардани маълумоти пурратар дар бораи табиати бисикли ибтидоӣ дар реаксияҳои ҷойивазкунии нуклеофилӣ, мо кӯшиш кардем, ки реаксияи боҳамтаъсиркунии бензо|в|тиофена-1,1-диоксидхо бо кислотаи холан дар муҳити этанол гузаронем. Шароити оптималии гузариши ин реаксия дар ҳарорати 70-80^{0}С дар муддати 2-3 соат аст. Таносуби моддаҳои ба реаксия дохилшаванда 1:1 аст. Ба сифати катализатор пиридини мутлақ истифода шуд.

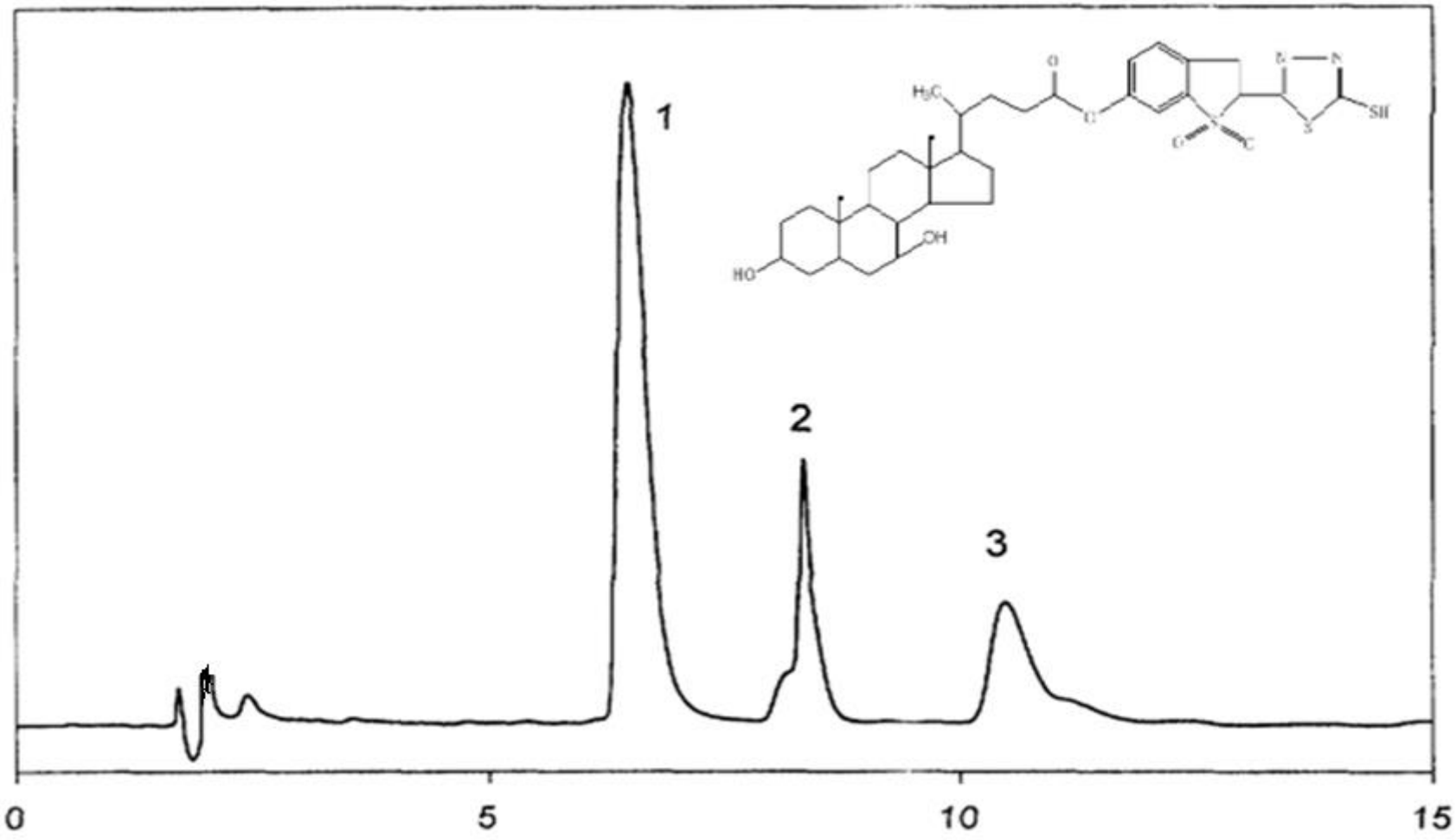
Нақшаи 27



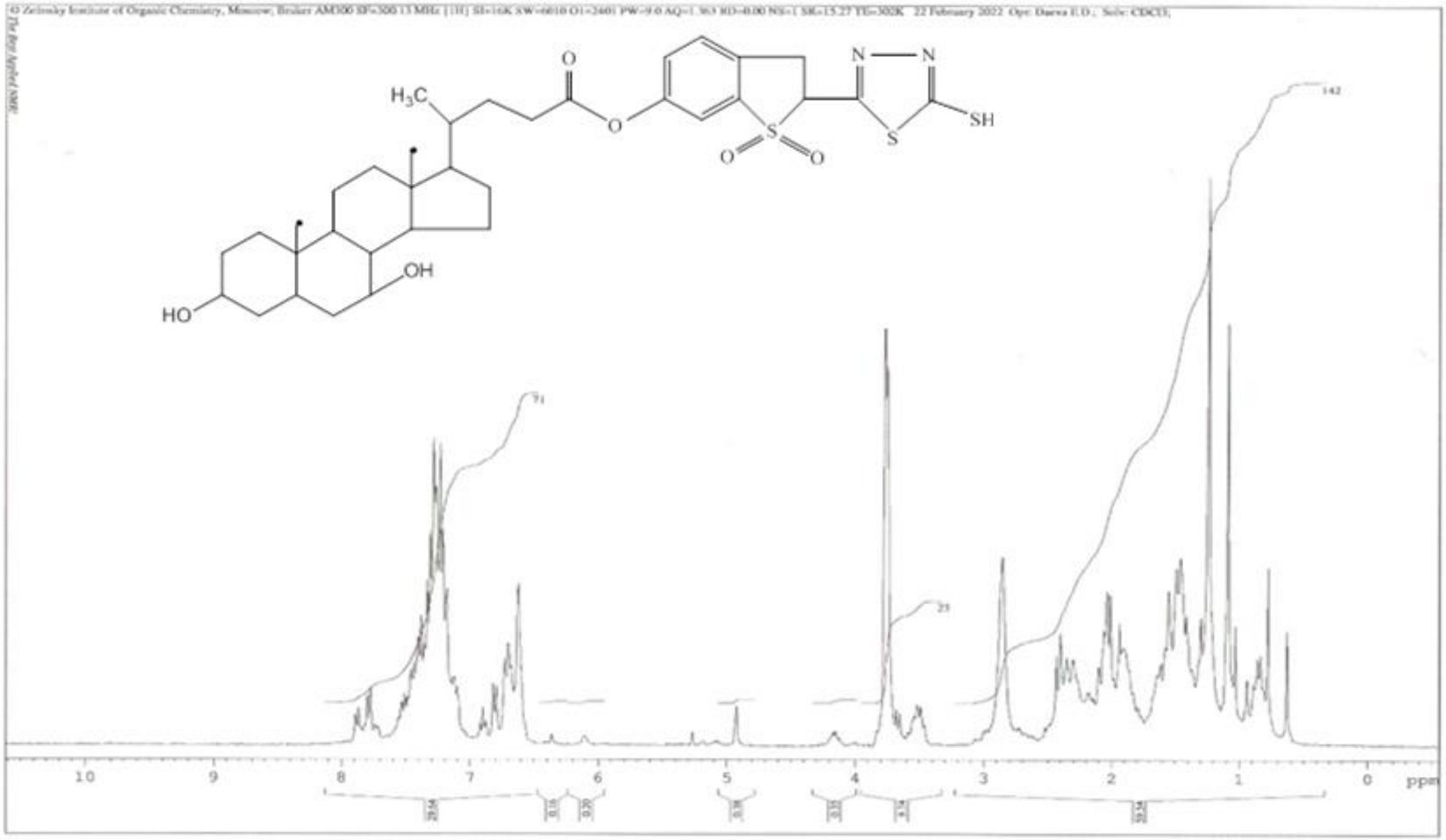
Дар асоси маълумотҳои спектри массавӣ муайян карда шуд, ки фрагментшавиҳои асоси (ба қисмҳо ҷудо шудан)-и пайвастаҳо, масалан моддаи бензо|в|тиофена-1,1-диоксидҳо 3α, 7β-дигидрокси ба ҳосил шудани ионҳои молекулавӣ оварда мерасонад ва массаи моддаи мазкурро тасдиқ менамояд. Агар ин модда боз ба қисмҳо таҷзия карда шавад онгоҳ банди химиявии байни карбонҳое, ки гурӯҳи гидроксил доранд дароз мешавад. Дараҷаи тозагии моддаҳо таввасути ХГМ омухта шуд.

Дар расми РМП -спектри 1 бензо|в|тиофена-1,1-диоксидҳо 3α, 7β-дигидрокси кислотаи холан оварда шудааст. Чи тавре ки аз расм, малум аст спектри РМП1 бензо|в|тиофена-1,1-диоксидхо 3α, 7β-дигидрокси дида мешавад дар соҳаҳои δ = 7.5 то 8.0 ҳ.м., мултиппети бензол синглети ОН-гурӯҳ; дар соҳаҳои δ = 7,7-8,1 ҳ.м. бошад мушоҳидаи атоми нитроген ва δ = 8.3-8.7 ҳ.м. бошад гурӯҳҳои синглетҳои боқимондаи пропанӣ мушоҳида карда мешаванд.

Сохти пайвастаҳои синтезкардашуда низ аз ҷониби ^{13}C РМЯ муқаррар карда шуд. Таҳлили спектри ^{13}C РМП сохти пайвастаҳои (11-16) тасдиқ мекунад. Ҳамин тавр, сигналҳои карбони гуруҳи диметиламини пайвастаи 16 мутаносибан дар δ = 38,89 ҳ.м. мушоҳида карда мешаванд Сигналҳои карбонҳои р. -гурӯҳи бромофенил дар ҳудуди 136,11 ҳ.м., 133,01 (C-m), 136,54 ҳ.м. (C-i) ва 122,44 ҳ.м. (C-p) мушоҳида мешавад. Мавҷудияти спектрҳои 13C РМП (дар CDCl3) пайвастаи 16 сигналҳо дар ҳудуди 166,55 ҳ.м. (C-2), 119,09 ҳ.м. (C-5), 152,11 ҳ.м. (C-6) ва 143,12 ҳ.м. инчунин сохти моддаи 16-ро нишон медиҳад.



Расми 1. Хроматограммаи 1 бензо|в|тиофена-1,1-диоксидҳо 3α, 7β-дигидрокси кислотаи холан (16)



Расми 2. РМП ^{1}H спектри 1 бензо|в|тиофена-1,1-диоксидҳо 3α, 7β-дигидрокси кислотаи холан (16) дар ҳалкунандаи $CDCl_3$

Ҷадвали 4

Собитаҳои физикӣ-химиявии моддаҳо

№	Номгӯйи пайвастаҳои синтезкардашуда	Баром ад, %	Ҳ.г. °С	С,% Ёфта шуд / Ҳисоб	Н,% Ёфта шуд / Ҳисоб	Брутто-формула
11	Бензо|в|тиофена-1,1-диоксид-3α-гидрокси-	88	183-184	63.78 / 63.95	10.61 / 10.63	$C_{32}H_{46}O_5S_3N_2$
12	Бензо|в|тиофена-1,1-диоксид-3α,12α-дигидрокси-	83	172-173	63.78 / 63.95	10.16 / 10.18	$C_{32}H_{47}O_6S_3N_2$
13	Бензо|в|тиофена-1,1-диоксид-3α,7α-дигидрокси-	73	136-137	63.78 / 63.95	10,12 / 10.18	$C_{32}H_{47}O_6S_3N_2$
14	Бензо|в|тиофена-1,1-диоксид- 3α,7α,12α-тригидрокси-	86	182-183	60.82 / 61.58	7.82 / 7.90	$C_{33}H_{51}O_7S_3N_2$
15	Бензо|в|тиофена-1,1-диоксид- 3α,7α,12α-трикето-	87	165-166	60.82 / 61.58	7.82 / 7.90	$C_{33}H_{51}O_7S_3N_2$
16	Бензо|в|тиофена-1,1-диоксид-3α,7β-дигидрокси-	83	155-156	63.78 / 63.95	10,12 / 10.18	$C_{32}H_{47}O_6S_3N_2$

3.2. Пайвастшавии кислотаи холан бо 3,6-дихлор-2-метил-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид

Кислотаҳои холан яке аз пайвастаҳои фаъоли биологӣ дар байни стероидҳо буда, барои пайваст ва ҳосилаҳои нав ба аминокислотаҳо ва пептидҳо роҳи навро барои ҳосил кардани пайвастаҳои нави биологии фаъол дар химияи органикӣ ба вуҷуд овардааст. Кислотаҳои ҳолан дар замони муосир дар тиб ба ҳайси яке аз маводи дорувории фаъол барои табобати бисёре аз бемориҳои ҷигар ва системаи гепатобилиарӣ истифода мешавад [163].

Барои ҳосил кардани пайвастаҳои нави фаъоли биологии кислотаҳои холан бо 3,6-дихлор-2-метил-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид ва дар доираи ин пайастаҳо ба даст овардани моддаи нави ки хосиятҳои баланди табобати дорад мо синтези мақсаднокро ба роҳ мондем. Реаксияҳои ҷойивазкунӣ дар пайвастагиҳои сулфури бисиклӣ, бешубҳа, таваҷҷӯҳи тадқиқотчиёнро ба худ ҷалб менамояд, аммо бояд ба назар гирифт, ки ҳангоми гузаштан аз сулфидҳои бисиклии бензо ва тиофенҳо ба 1,1-оксидҳо ва диоксидҳои онҳо хусусияти тақсимоти зичии электронҳо ба куллӣ тағйир меёбад, шаклҳои нав ба вуҷуд меоянд. Хусусан соҳаи саноати фармасевтӣ, ки дар якчанд самтҳои муҳим инкишоф меёбад. Самти асосии фаъолияти саноати фармасевтӣ ҷустуҷӯи доруҳои нав барои табобати бемориҳои гуногун мебошад.

Яке аз роҳҳои тағир додани сохтори химиявии баъзе стероидҳо, аз қабили кислотаҳои холан омӯзиши рафтори онҳо дар реаксияҳои табиати гуногун мебошад, ки ба синтези доруҳои зиддимикробӣ, зидди илтиҳобӣ ва литолитикӣ, инчунин амфифилҳои поликатионӣ оварда мерасонанд.

Дар марҳалаи ҳозираи инкишофи тиб чандинсад бемориҳое маълуманд, ки бевосита ба вайроншавии фаъолияти генҳо алоқаманданд. Генотерапия, ки ба ворид намудани ДНК ва РНК ё олигонуклеотидҳо ба организм бо мақсадҳои табобатӣ машғул аст, яке аз соҳаҳои кимиё ва тибби муосир мебошад. Маълум аст, ки ба ҳуҷайра интиқол додани маводи генетикӣ (трансфексия) марҳилаи

зарурии терапияи генӣ мебошад. Барои татбиқи он, сохторҳои гуногуни молекулавии пайдоиши вирусӣ ва ғайривирусӣ истифода мешаванд.

Барои ҳалли ин масъала липидҳои метаболизшаванда бо ситотоксикагии ҳадди ақал, ки ҷустуҷӯи онҳоро дар байни липидҳои табиии таґйирёфта гузаронидан ба мақсад мувофиқ аст, барои ҳалли ин масъала бехатартарин ва умедбахштаринҳо мебошанд. Маълум аст, ки ба ҳуҷайра интиқол додани маводи генетикӣ (трансфексия) марҳилаи зарурии терапияи генӣ мебошад. Барои татбиқи он, сохторҳои гуногуни молекулавии пайдоиши вирусӣ ва ғайривирусӣ истифода мешаванд.

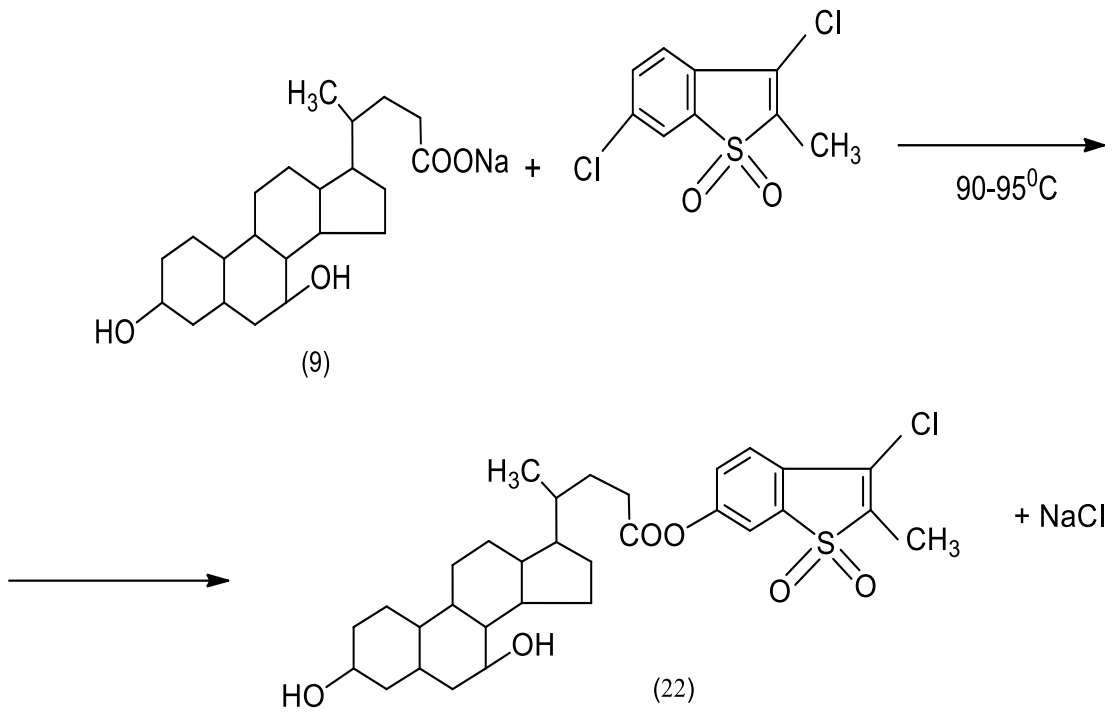
Барои ҳалли ин масъала липидҳои метаболизмшаванда бо ситотоксикагии ҳадди ақал, ки ҷустуҷӯи онҳоро дар байни липидҳои табиии таґйирёфта гузаронидан ба мақсад мувофиқ аст, барои ҳалли ин масъала бехатартарин ва умедбахштаринҳо мебошанд.

Барои 3,6-дихлор-2-метил-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид реаксияҳои ҷойивазкунии электрофилӣ душворанд. Нитратсия танҳо дар шароити вазнин сурат мегирад [164], ба ҷои бромизатсияи ивазкунанда, бром ба пайванди ҷуфти гетеросикл илова карда мешавад [165]. Дар адабиёт дар бораи реаксияҳои ҷойивазкунии нуклеофилӣ дар ин системаҳо маълумот мавҷуд аст. Масалан, таъсири мутақобила бо нитрити натрий ба иваз кардани атомҳои бром дар мавқеи 6-и алкилбензо|в| тиофен-1,1-диоксидҳо ба нитрогурӯҳ [166] ва дар мавқеи 3 - ба гурӯҳи аминокислотаҳо бо таъсири мутақобила бо аминҳои дуюмдараҷа [167]. Муайян карда шуд, ки бром дар мавқеи 2 ба реаксияҳои ивазкунӣ бо аминҳо дохил намешавад.

Рафтори намакҳои кислотаи холан дар пайвастшавии бо 3,6-дихлор-2-метил-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид омӯхта шуд. Реаксияҳои бо кислотаи холан дар ҳарорати 140-145^{0}С дар муддати 4-4,5 соат бо истифода аз 1,4-диоксан ҳамчун ҳалкунанда гузаронида шуданд ва ин боиси пайдоиши силсилаи пайвастаҳои зерин гардид. Механизми гузариши реаксияи мазкур пайвастшави буда аз ҳисоби гуруҳҳои фаъоли пайвастаҳои аз ҳисоби атоми

хлор мегузарад. Таввасути реаксияи мазкур мо 6-то аз ин пайвастагиҳоро синтез намудем.

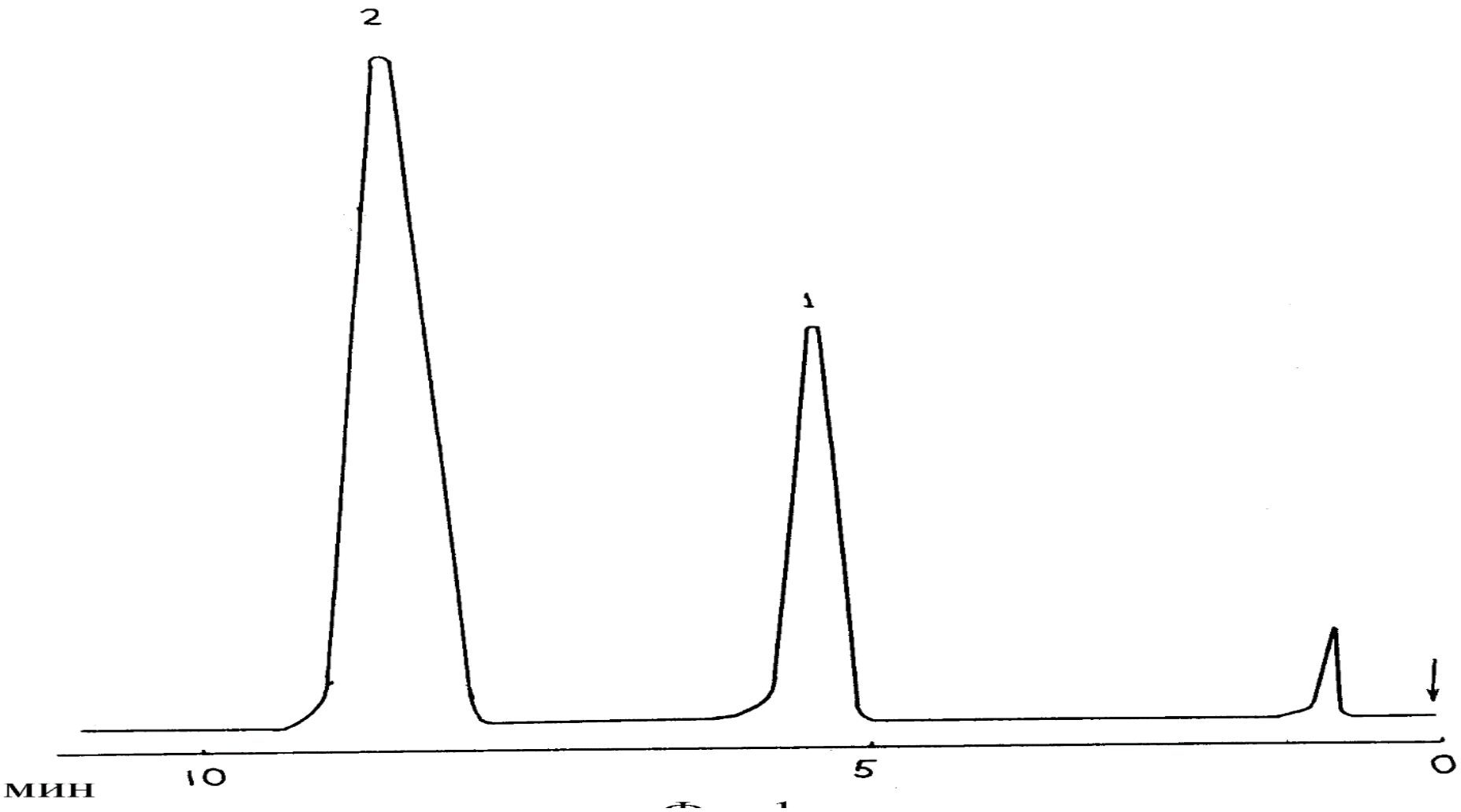
Нақшаи 28



Дараҷаи тозагии пайвастаи 6-хлор-2-метил-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид кислотаи холан таввасути усули ХГМ тасдиқ карда шуда барои омӯхтани дигар параметрҳои он таҳлилҳои СИ, РМП ва ХГМ гузаронида шуд.

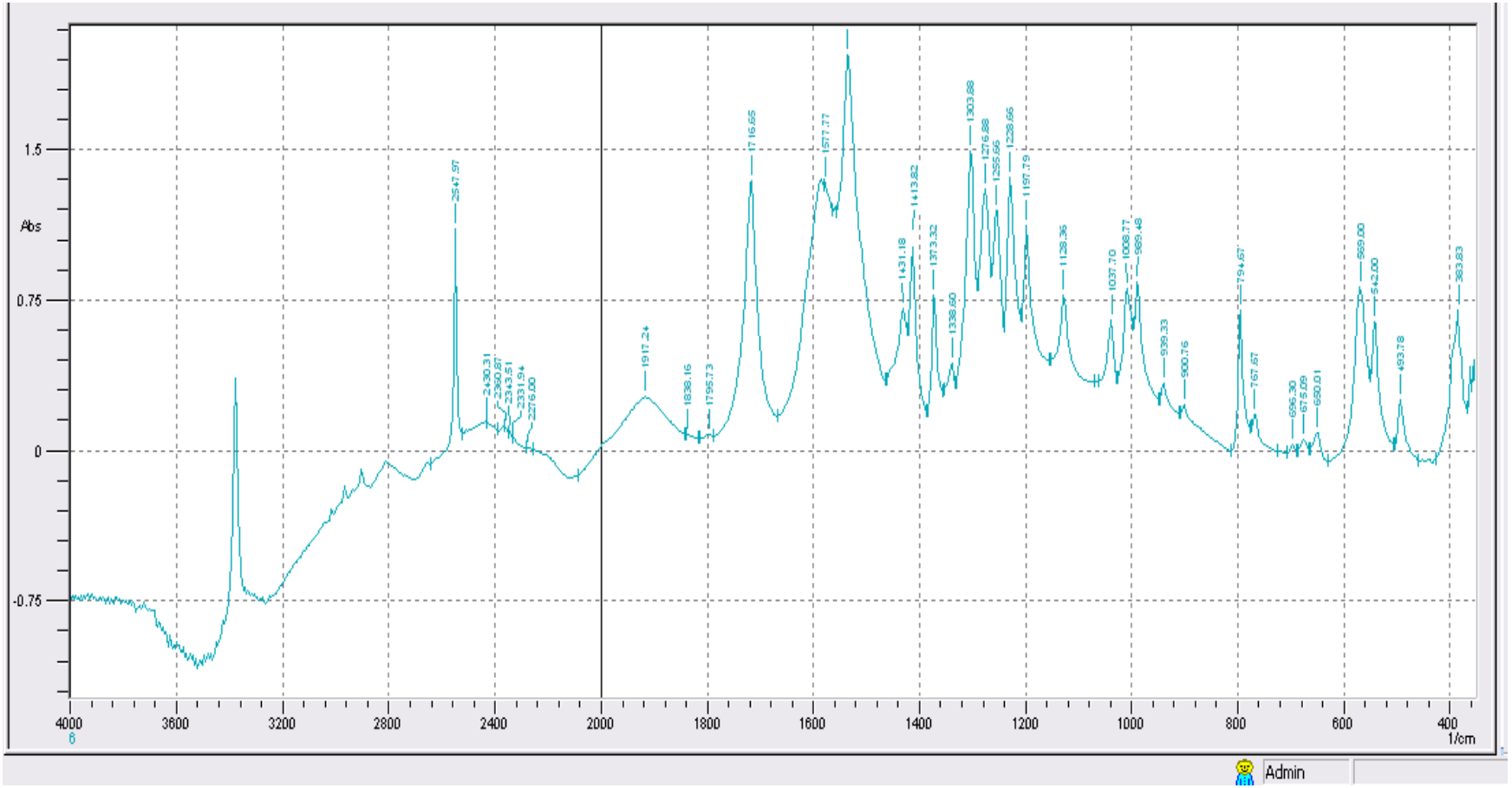
Дар асоси таҳлили спектри инфрасурхи (ИС) пайвастаҳои синтезкардашуда муайян карда шуд, ки дар соҳаҳои 400-4000 см$^{-1}$ яккатор раҳҳои спектрии интенсивнокиашон мухталиф дида мешавад, ки ин раҳҳо ба лапиши валентӣ ва деформатсионии бандҳои химиявӣ шомиланд: дар соҳаҳои ν, 711-742 см$^{-1}$лаппишҳои валентии С-Н; 1791 см$^{-1}$лаппишҳои валентии СО; 2810-2841 см$^{-1}$ лаппишҳои валентии -CH_2-; лапишҳои валентии ОН бошад дар соҳаҳои 3222-3410 см$^{-1}$мушоҳида карда шуданд. Нопадидшавии раҳҳои фурӯбарӣ дар соҳаҳои 2910-3110 см$^{-1}$ (лаппиши валентии гуруҳҳои карбоксили) ошкор карда шуданд. Нишон дода шуд, ки дар спектри инфрасурхи (ИС) пайвастаҳои синтезкардашуда раҳҳои фурӯбарии интенсивнокиашон баланд

ва миёна дида мешаванд ва гуруҳҳои функционалии асосӣ пайдо карда шуданд. Рӯйхати пайвастаҳо (17-22), ҳосилнокӣ бо %, нуқтаи гудозиш ва маълумоти таҳлили элементҳо дар ҷадвали 5 оварда шудааст. Чи тавре ки аз ҷадвал дида мешавад, маҳсули пайвастаҳои ҳосилшуда дар 70-87% ташкил медиҳад.

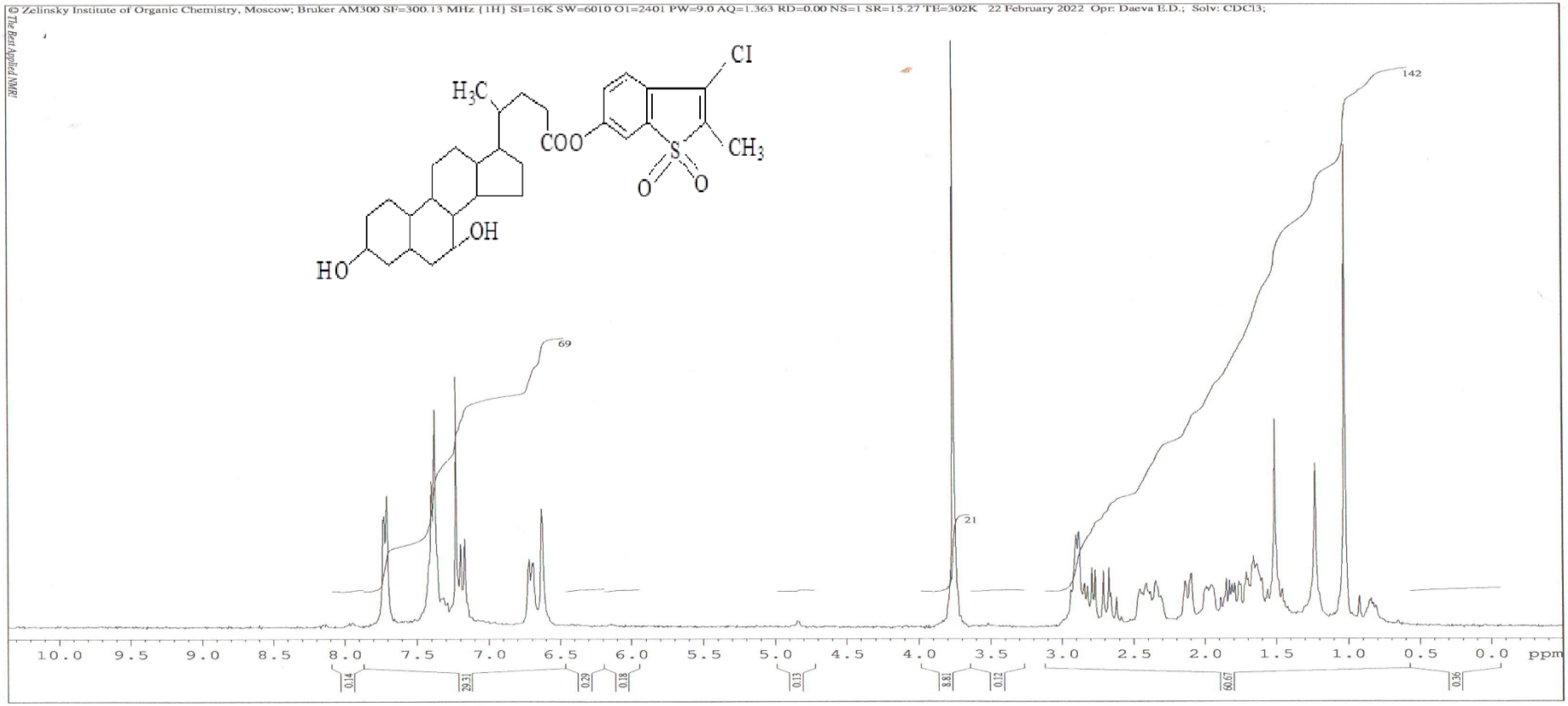


Расми 3. Хроматограммаи 2-метил-3-хлор-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид -3α, 7β-дигидрокси кислотаи холан (22)

(22)



Расми 4. СИ 2-метил-3-хлор-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид -3α, 7β-дигидрокси кислотаи холан (22)



Расми 5. Спектри РМП ^{1}H 2-метил-3-хлор-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид -3α, 7β-дигидрокси кислотаи холан (22) дар ҳалкунандаи $CDCl_3$

Ҷадвали 5

Хосиятҳои физикӣ-химияви пайвастаҳои синтезкардашуда

№ р/т	Кислотаҳои холан	Баромад, %	Ҳ.г., °С	С,% Баромад / Ҳисоб	Н,% Ҳисоб / Муайян	Брутто- формула
17	6-хлор-2-метил-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид -3α-гидрокси-	87	198-199	67.23 / 67.59	13.58 / 13.63	$C_{33}H_{46}ClO_5S$
18	6-хлор-2-метил-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид -3α,12α-дигидрокси-	83	188-189	65.34 / 65.36	13.22 / 13.63	$C_{33}H_{46}ClO_6S$
19	6-хлор-2-метил-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид -3α,7α-дигидрокси-	73	155-156	65.34 / 65.36	13.22 / 13.63	$C_{33}H_{46}ClO_6S$
20	6-хлор-2-метил-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид - 3α,7α,12α-тригидрокси-	86	180-181	69.57 / 70.58	9.76 / 9.82	$C_{33}H_{47}ClO_7S$
21	6-хлор-2-метил-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид - 3α,7α,12α-трикето-	87	166-167	71.16 / 71.29	9.90 / 9.98	$C_{33}H_{47}ClO_7S$
22	6-хлор-2-метил-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид -3α,7β-дигидрокси-	83	166-167	65.34 / 65.36	13.22 / 13.63	$C_{33}H_{46}ClO_6S$

3.3. Пайвастшавии кислотаҳои холан бо 2-амино -1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид)

Механизми амали кислотаҳои холан гуногун аст ва дар кадом равандҳои метаболитикӣ дар организм онҳо иштирок мекунанд, ба охир нарасидааст. Маълум аст, ки кислотаҳои холан дар равандҳои гуногуни биохимиявӣ, иштирок намуда, дар табобати бемориҳои гуногуни системаи гепатобилиярӣ ва меъдаю рӯда истифода мешаванд, вале то имрӯз механизми таъсири ин пайваста ба пурагӣ омухта нашудааст. Таҳлили маълумоти адабиёт нишон дод, ки барои ба даст овардани ҳосилаҳои гуногуни кислотаҳои холан синтези модификатсияро таҳвият додан зарур аст[168,169,170]. Бояд қайд кард, ки кислотаҳои холан дар молекулаҳои худ як қатор гурӯҳҳои функсионалиро дар бар мегиранд, ки ба таври мақсаднок тағйир додани сохти онҳо имкон медиҳад ба ин васила ҳосилаҳои навро бо хусусиятҳои мушаххаси физиологӣ дар асоси онҳо синтез намоем.

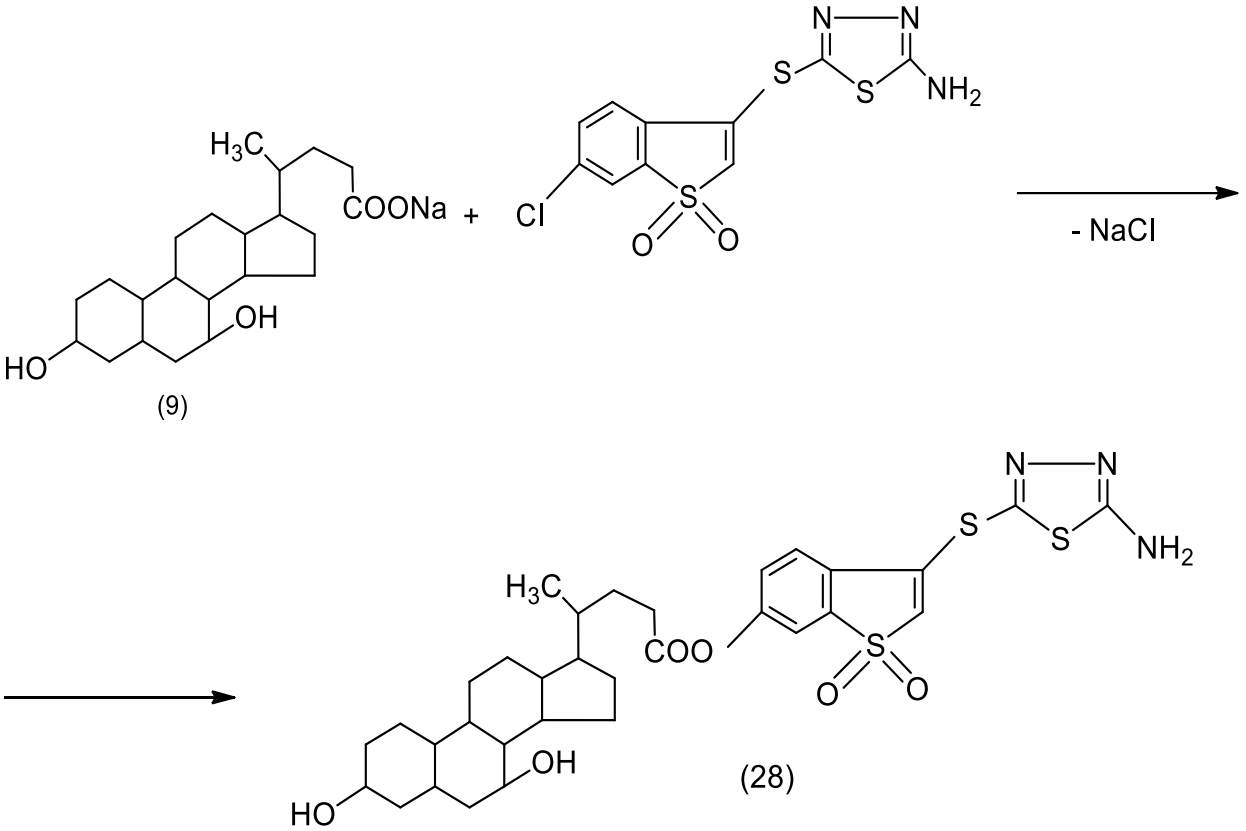
Ҳангоми таъсири мутақобилаи 2-амино-1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо |в|тиофен-1,1-диоксид ба организм ки ҳамчун маводи химияви табобати истифода мешаванд, натиҷаҳои манфи низ ба ҷигар дорад. Дар ин қисмати кори мо кушиши пайваст намудани стероидҳоро бо ин пайвастаи химиявӣ ба роҳ мондем.

Азбаски худи кислотаҳои табиии холан метавонанд агентҳои муассири табобати холелитиаз бошанд, як қисми таҳқиқоти пешниҳодшуда ба дарёфт ва интизории роҳҳои истифодаи кислотаҳои табиии холонӣ бо ин мақсад, инчунин муайян кардани робитаи байни сохтори ин пайвастаҳо ва фаъолияти биологии онҳо.

Барои ба даст овардани маълумоти пурратар дар бораи табиати бисикли ибтидоӣ дар реаксияҳои ҷойивазкунии нуклеофилӣ, мо кӯшиш кардем, ки реаксияи боҳамтаъсиркунии 2-амино-1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо |в|тиофен-

1,1-диоксид бо кислотаи холан дар муҳити этанол гузаронем. Шароити оптималии гузариши ин реаксия дар ҳарорати 75-80^{0}С дар муддати 5-6 соат аст. Таносуби моддаҳои ба реаксия дохилшаванда 1:1 аст. Ба сифати катализатор пиридини мутлақ истифода шуд.

Нақшаи 29

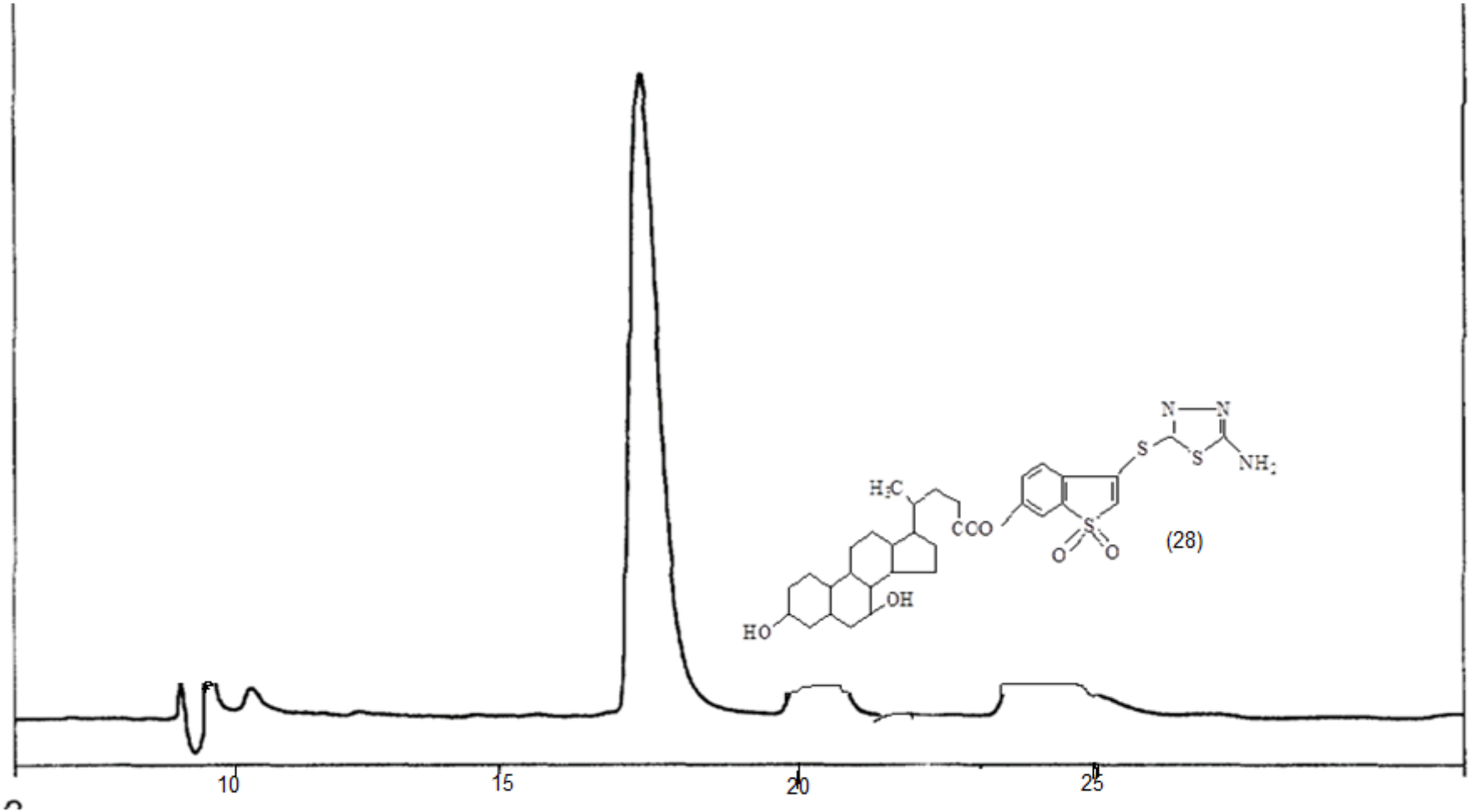


Дар асоси маълумотҳои спектри массавӣ муайян карда шуд, ки фрагментшавиҳои асоси (ба қисмҳо ҷудо шудан)-и пайвастаҳо, дар мисоли моддаи 2-амино-1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо |в|тиофен-1,1-диоксид 3α, 7β-дигидрокси ба ҳосил шудани ионҳои молекулавӣ оварда мерасонад ва массаи моддаи мазкурро тасдиқ менамояд. Дараҷаи тозагии пайвастаҳои синтезшуда таввасути ХГМ омухта шуд.

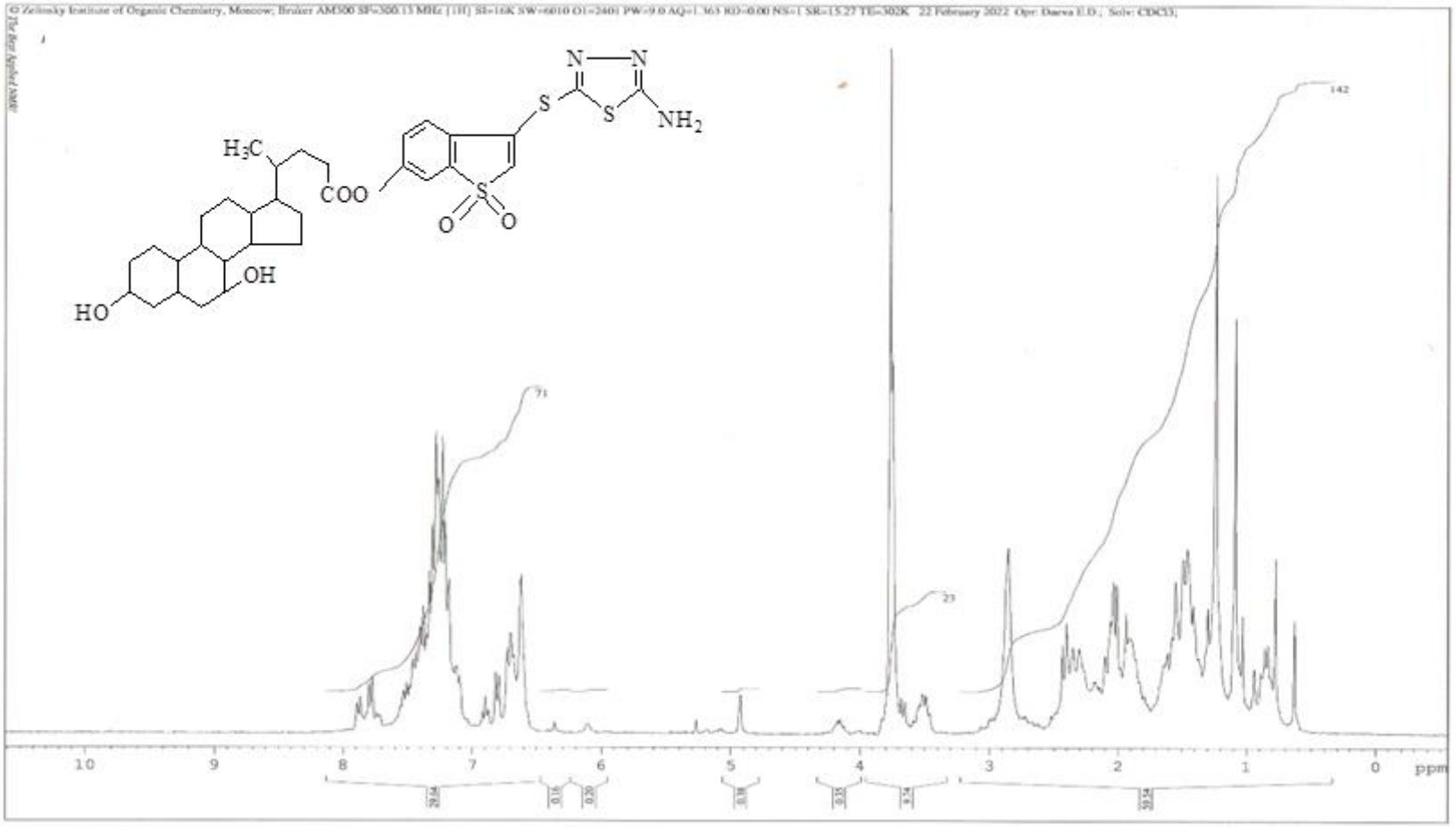
Дар расми 7 РМП 2-амино -1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид) 3α, 7β-дигидрокси кислотаи холан оварда шудааст. Чи тавре ки

аз расми 7 спектри РМП1 2-амино -1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид) 3α, 7β-дигидрокси кислотаи холан дида мешавад дар соҳаҳои δ = 7.5 то 8.0 ҳ.м., мултиплети бензол синглети ОН-гуруҳ дар соҳаҳои δ = 3.3-3.7 ҳ.м. бошад гуруҳҳои синглетҳои боқимондаи пропанӣ, ва гуруҳҳои амини бошад дар соҳаҳои 7,9-8,1ҳ.м. мушоҳида карда мешаванд.

Маълумотҳои спектрҳои ИС, Масс., ва РМЯ сохт ва таркиби пайвастҳои синтезкардашударо тасдиқ мекунанд.



Расми 6 Хроматограммаи 2-амино -1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид) 3α, 7β-дигидрокси кислотаи холан (28)



Расми 7. 2-амино -1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид) 3α, 7β-дигидрокси кислотаи холан (28) дар ҳалкунандаи $CDCl_3$

Ҷадвали 6

Хосиятҳои физикӣ-химияви пайвастагиҳои синтезкардашуда

№	Номгӯйи пайвастаҳои синтезкардашуда	Баро мад,	Ҳ.г. °С	С,% Ёфта шуд / Ҳисоб	Н,% Ёфта шуд / Ҳисоб	Брутто-формула
23	2-амино -1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид) -3α-гидрокси-	88	183-184	63.78 / 63.95	10.61 / 10.63	$C_{32}H_{46}O_5S_3N_3$
24	2-амино -1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид) -3α,12α-дигидрокси-	83	172-173	63.78 / 63.95	10.16 / 10.18	$C_{32}H_{47}O_6S_3N_3$
25	2-амино -1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид) -3α,7α-дигидрокси-	73	136-137	63.78 / 63.95	10,12 / 10.18	$C_{32}H_{47}O_6S_3N_3$
26	2-амино -1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид) - 3α,7α,12α-тригидрокси-	86	182-183	60.82 / 61.58	7.82 / 7.90	$C_{33}H_{51}O_7S_3N_3$
27	1 бензо |в|тиофена-s-диоксидхо - 3α,7α,12α-трикето-	87	165-166	60.82 / 61.58	7.82 / 7.90	$C_{33}H_{51}O_7S_3N_3$
28	2-амино -1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид) -3α,7β-дигидрокси-	83	155-156	63.78 / 63.95	10,12 / 10.18	$C_{32}H_{47}O_6S_3N_3$

3.4. Боҳамтаъсиркунии кислотаҳои холан бо 3-хлоробензо/в/тиофен-2-карбоксӣ

Доираи истифодаи маҳсулоти синтези органикӣ, ки мавриди баррасӣ қарор доранд, ғайриоддӣ васеъ аст. Хусусан соҳаи саноати фармасевтӣ, ки дар якчанд самтҳои муҳим инкишоф меёбад. Самти асосии фаъолияти саноати фармасевтӣ ҷустуҷӯи доруҳои нав барои табобати беморихои гуногун мебошад.

Стероидҳо яке аз пайвастаҳои сермаҳсули асоси буда, дар асоси онҳо моддаҳои зиёде синтез карда шудааст. Ҳосилкунии пайвастаҳои нав дар асосии ин синфи яке аз самтҳои афзалиятнок дар химияи органикӣ ба ҳисоб меравад. Боҳамтаъсиркунии кислотаи холан бо 3-хлоробензо/в/тиофен-2-карбоксӣ, ки таввасути механизми реаксияи пайвастшавии амали гардида ба ҳайси ҳалкунанда 1,4-диоксан истифода шудааст, ҳосилшавии силсилапайвастагиҳои навро дар натиҷаи реаксияи мазкур мушоҳида карда кардан мункин аст.

Яке аз роҳҳои тағир додани сохтори химиявии баъзе стероидҳо, аз қабили кислотаҳои холан омӯзиши рафтори онҳо дар реаксияҳои табиати гуногун мебошад, ки ба синтези доруҳои зиддимикробӣ, зидди илтиҳобӣ ва литолитикӣ, инчунин амфифилҳои поликатионӣ оварда мерасонанд [171,172,173].

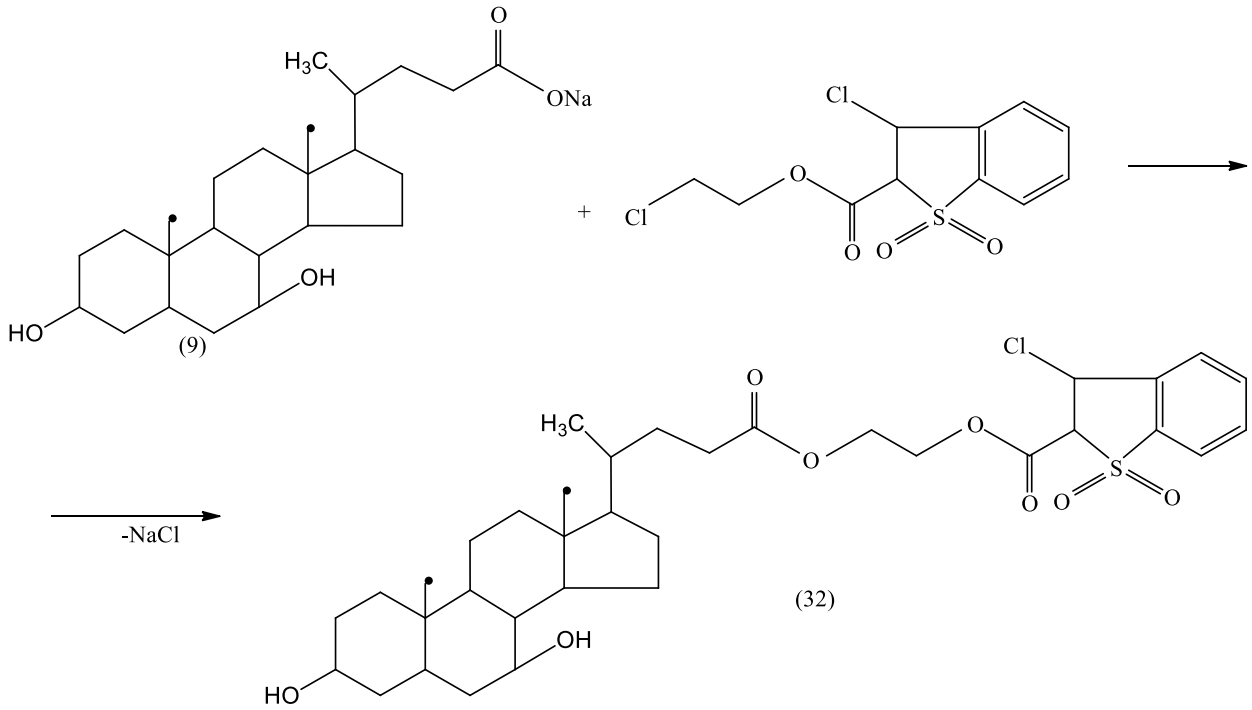
Натиҷаҳои реаксияҳои ҷойивазкуни, ки аз ҷониби мо дар кислотаи хлориди-3-хлоробензо|в|тиофен-2-кислотаи карбоксил ва 3,6-дихлоро-2-метил-бензо|в|тиофен-1 таҳия ва амалӣ карда шудаанд.

Аммо дида баромадани рафтори баъзе ҳосилаҳои ба даст овардаи 1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил дар реаксияҳои сиклизатсияҳои гуногун барои рушди минбаъдаи химияи пайвастагиҳои бисиклии дорои сулфур бешубҳа мароқ дорад.

Мо ин реаксияро бо мақсади баланд бардоштани ҳосили маҳсулоти мавриди ҳадаф аз намаки натрийи кислотахои холан гузаронидем.

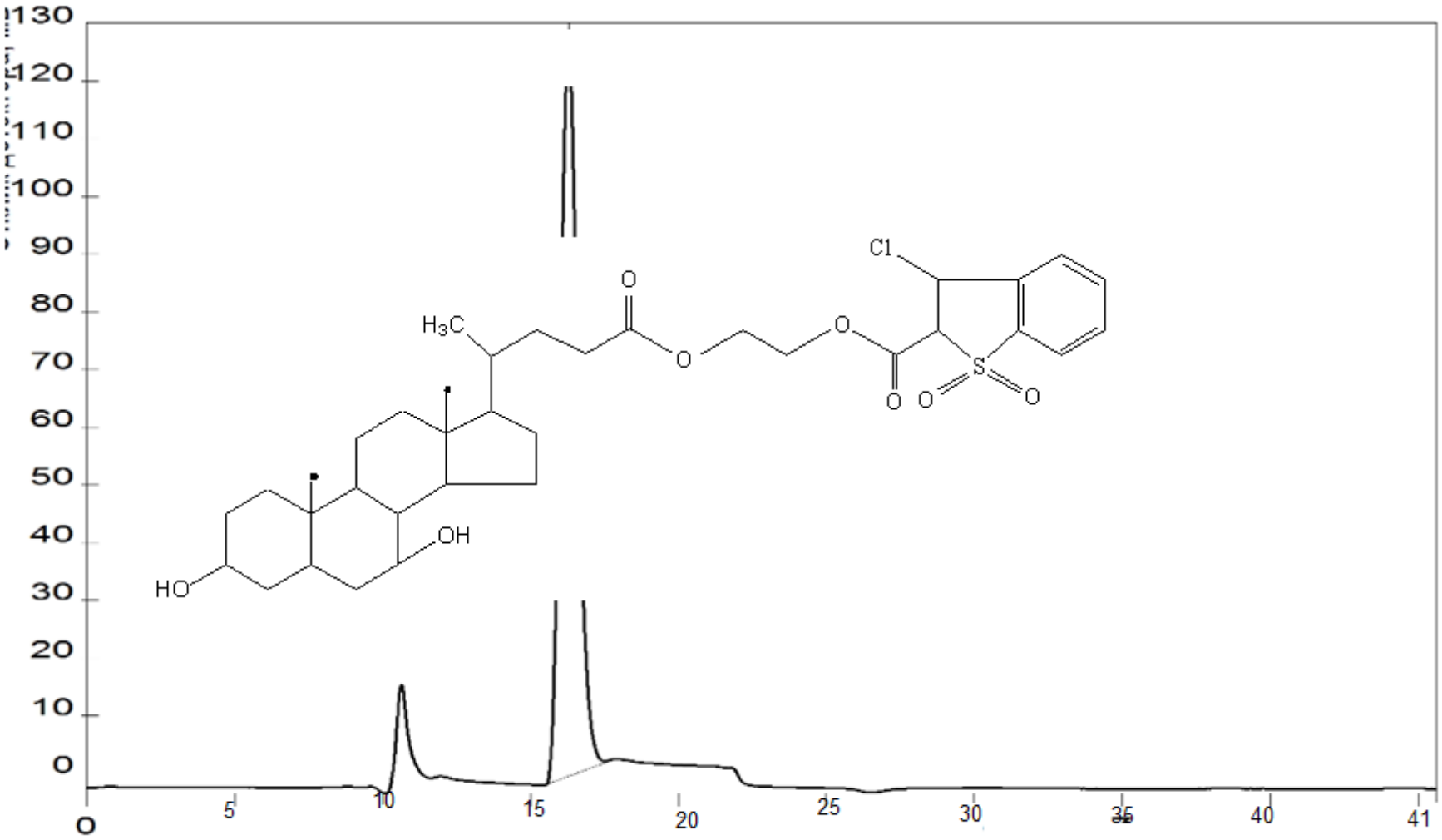
Таҷрибаҳо оид ба муайян кардани шартҳои қобили қабули ин реаксия нишон доданд, ки онро дар ҳарорати 70^0С дар омехтаи мутлақи этанол ва метанол бо таносуби 2:1 ҷӯшонидан лозим аст.

Нақшаи 30

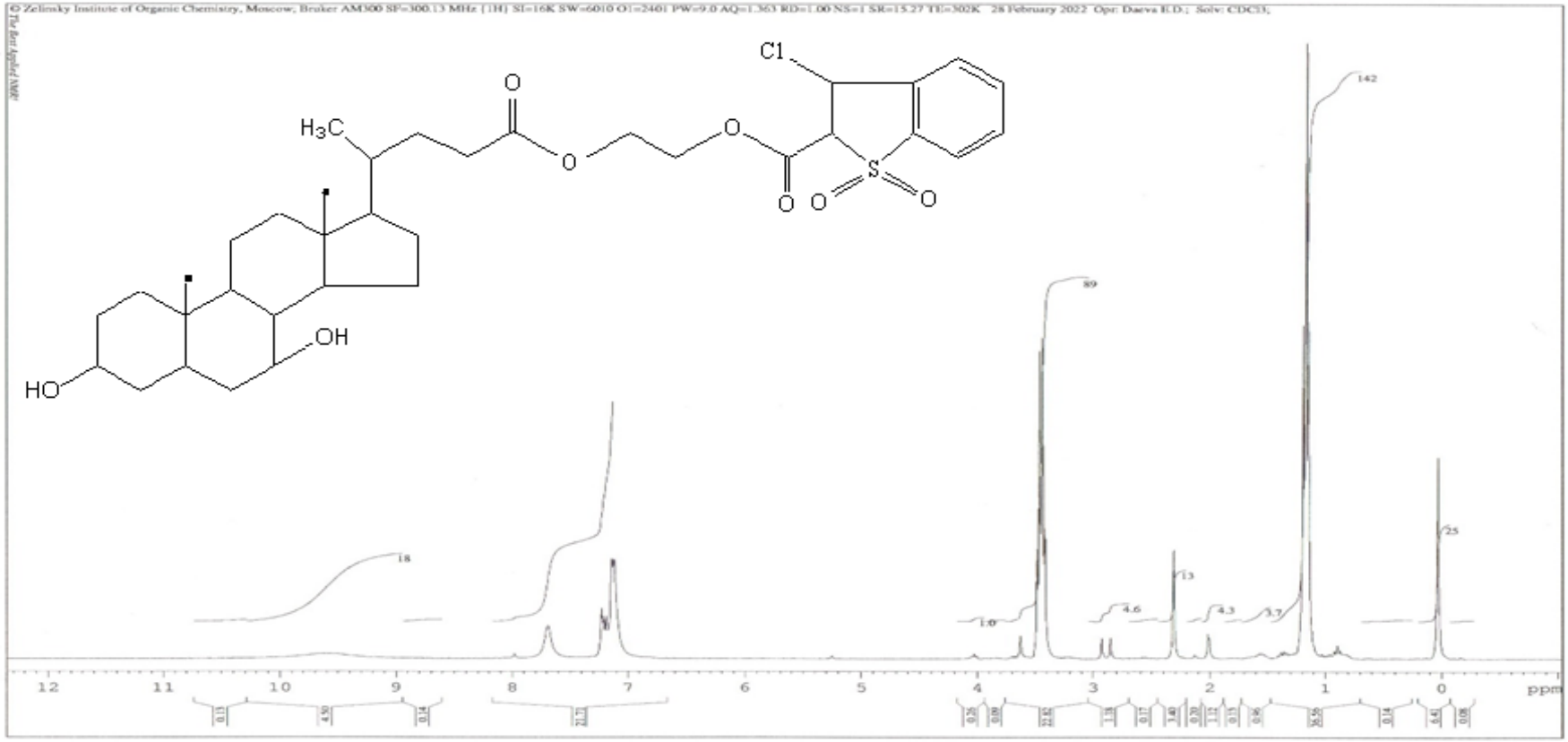


Ин шароити хуби реаксиони барои 1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбокси- 3α, 7β дигидрокси- 5β -кислотаи холан таъмин намуда, маҳсули тозагии баланд медиҳад. Пайвастаҳои синтезкардашуда таввасути усулҳои муосири физикӣ-химиявӣ таҳлил карда шудааст, ки аз ҷумла барои омухтани дараҷаи тозагии моддаҳо мо аз хроматографияи газии моегӣ истифода намудем, барои омӯхтани дигар аз параметрҳои моддаҳои синтезкардашуда аз усулхҳои СИ, РМП, ва спектри массавӣ истифода шуд.

Чи тавре, ки маълумотҳои спектри РМП-и 1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил-3α, 7β дигидрокси-5β -кислотаи холан дида мешавад, ҷаҳиши химиявӣ дар ҳудудҳои 0,68—0,70 ҳ.м.. ва 0,95-1,00 ҳ.м. дар шакли



Расами 8. Хроматограммаи 1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил-3α, 7β дигидрокси-5β -кислотаи холан (32)



Расми 9. РМП 1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил- 3α, 7β дигидрокси-5β -кислотаи холан (32) дар ҳалкунандаи $CDCl_3$

Ҷадвали 7 Хосиятҳои физикӣ-химиявии пайвастаҳои синтезкардашуда

р/т	Номгӯи найвастаҳои синтезкардашуда	Баромад %	Ҳ.г.	% С Ёфт. / ҳисоб.	% Н Ёфт. / ҳисоб.	Брутто-формула
29	1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил- 3α,12α- дигидрокси-5β -кислотаи холан	84	191-192	42,28 / 42,18	1,86 / 1,76	$C_{34}H_{41}O_8ClS$
30	1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил 3α,7α-дигидрокси -5β -кислотаи холан	51	246-247	42,72 / 42,63	2,21 / 2,13	$C_{36}H_{42}O_8ClS$
31	1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил 3α, гидрокси-5β -кислотаи холан	80	260-261	53,69 / 53,58	2,07 / 1,98	$C_{36}H_{41}O_7ClS$
32	1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил 3α, 7β дигидрокси-5β -кислотаи холан	78	242-243	44,39 / 44,68	1,94 / 1,86	$C_{36}H_{42}O_8ClS$
33	1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил- 3α, 7α, 12α тригидрокси-5β -кислотаи холан	86	271-272	44,21 / 44,37	2,62 / 2,77	$C_{37}H_{43}O_9ClS$

синглет ба протонҳои 3Н ва 6Н баробар аст, ки ба гурӯҳҳои метил дар мавқеъҳои 21, 18-19 ошкор шудаанд. Сигналҳо дар шакли мултиплет дар диапазони 1,0-2,0 ҳ.м. ба протонҳои сиклии метилен ошкор карда шудаасанд. Протонҳои метиленӣ дар С-20-23 дар минтақаи 2,15-2,50 ҳ.м. пайдо шудаанд. Барои протонҳои гурӯҳҳои ОН дар ҳудудҳои 3,7 ва 4,0 ҳ.м., протонҳои метилен С-25-27 дар ҳудудҳои 3,5-3,7 ҳ.м. пайдо мешаванд.

3.5. Синтез ва модификатсияи 3α, 7α-дигидрокси-5β-кислотаи холан

Арсенали доруҳое, ки дар тибби муосир дар асоси кислотаҳои холан истифода мешаванд, сол то сол меафзояд. Механизми амали кислотаҳои ҳолан гуногун аст ва дар кадом равандҳои метаболитикӣ дар бадан онҳо иштирок мекунанд, ба охир нарасидааст. Маълум аст, ки кислотаҳои холан ба равандҳои гуногуни биохимиявӣ, иштирок намуда, дар табобати бемориҳои гуногуни системаи гепатобилиярӣ ва меъдаю рӯда истифода мешаванд, вале то имрӯз механизми таъсири ин пайваста ба пурагӣ омухта нашудааст[177,178].

Таҳлили маълумоти адабиёт нишон дод, ки барои ба даст овардани ҳосилаҳои гуногуни кислотаҳои холан синтези модификатсияро тақвият додан зарур аст. Бояд қайд кард, ки кислотаҳои холан дар молекулаҳои худ як қатор гурӯҳҳои функсионалиро дар бар мегиранд, ки ба таври мақсаднок тағйир додани сохти онҳо имкон медиҳад ва ба ин васила ҳосилаҳои навро бо хусусиятҳои мушаххаси физиологӣ дар асоси онҳо синтез мекунанд.

Вазифаи таҳқиқоти мо дар ин самт таҳияи шароити оптималии синтези баъзе аналогҳои пайвастаҳои стероидҳои табииро, ки хосиятҳои гипохолестеринӣ, гиполипидемӣ, гепатопротективӣ доранд, дар бар мегирад.

Аз ин рӯ, омода кардани эфирҳои нави кислотаҳои оли карбон ва омӯхтани хосиятҳои физикӣ-химиявии онҳо бо мақсади муқаррар

намудани самтҳои истифодаи амалии онҳо вазифаи таъхирнопазир аст. Ҳадафи ин кор мунтазам омӯхтани рафтори 3α, 7β-дигидроксиди 5β-кислотаи холан дар реаксияҳои табиати гуногун мебошад. Омӯзиши хосиятҳои химиявии 3α, 7β-дигидроксиди-5β-кислотаи холан (3) муҳим аст, зеро он метавонад барои синтез кардани пайвастаҳои гуногуни стероидҳо, ки фаъолияти баланди биологӣ нишон медиҳанд, истифода шавад. Ин пайвастаҳоро бо роҳи кам кардани 3α, 7 β -дигидрокси- 5β-кислотаи холан мувофиқи синтез кардан мумкин аст.

Дар вақтҳои охир дар адабиёт оид ба трансформатсияҳои гуногуни кислотаи холан, инчунин синтези баъзе намакҳо баъзе нашрияҳо пайдо шуданд. Мо ин реаксияро дубора такрор кардем ва намаки мувофиқи натрийро ҷудо кардем (7-10). Доштани намаки натрий аз 3α, 7α, -дигидроксияи 5β-холан, мо ба синтези эфири глитсидии кислотаи мувофиқ бо истифода аз эпихлоргидрин риаксия гузарондем. Реаксияи дар метанол дар ҳарорати 65-70^{0}С муддати 6-соат гузаронида шудааст.

Барои ба даст овардани маълумоти пурратар дар бораи табиати бисикли ибтидоӣ дар реаксияҳоиҷой ҷойивазкунии нуклеофилӣ, мо кӯшиш кардем, ки реаксияи боҳамтаъсиркунии бензо|в|тиофена-1,1-диоксидхо бо кислотаи холан дар муҳити этанол гузаронем. Шароити оптималии гузариши ин реаксия дар ҳарорати 70-80^{0}С дар муддати 2-3 соат аст. Таносуби моддаҳои ба реаксия дохилшаванда 1:1 аст. Ба сифати катализатор пиридини мутлақ истифода шуд.

Барои ба даст овардани маълумоти пурратар дар бораи табиати бисикли ибтидоӣ дар реаксияҳоиҷой ҷойивазкунии нуклеофилӣ, мо кӯшиш кардем, ки реаксияи боҳамтаъсиркунии бензо|в|тиофена-1,1-диоксидхо бо кислотаи холан дар муҳити этанол гузаронем. Шароити оптималии гузариши ин реаксия дар ҳарорати 75-80^{0}С дар муддати 2,5-3 соат аст. Таносуби моддаҳои ба реаксия дохилшаванда 1:1 аст. Ба сифати

катализатор пиридини мутлақ истифода шуд Таҳқиқоти минбаъдаи мо ба реаксияҳои ҷойивазкунии нуклеофилӣ дар ин системаҳо маълумот мавҷуд аст.

Бо мақсади ҷустуҷӯи соҳаҳои имконпазири татбиқи баъзе ҳосилаҳои бисёрфунсионалии 3α, 7α, -дигидрокси 5β-холан, ҳамчун намунаи охирин, санҷишҳои пешакии фармакологӣ идома доранд, фаъолияти литолитикии онҳо омӯхта мешавад.

Дар робита ба ин, мо имкони синтез кардани 3α, 7α, -дигидроксии 5β-холан аз пайвастшавӣ бо 1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил-3α, 7β дигидрокси- 5β -кислотаи холан таъмин намуда, маҳсулоти тозагии баланд медиҳад. Ҳосилкунии пайвастагиҳои нав дар асосии ин синфи пайвастагиҳо яке аз самтҳои афзалиятнок дар химияи органикӣ ба ҳисоб меравад. Пайвастшавии кислотаи холан бо хлоробензо/в/тиофен-2-карбокси, ки таввасути механизми реаксияи пайвастшавии амали гардида ба ҳайси ҳалкунанда диоксан истифода шудааст, ҳосилшавии силсилапайвастагиҳои навро дар натиҷаи реаксияи мазкур мушоҳида карда шуд.

Ҳамаи ҳосилаҳои синтезшудаи кислотаи 3α, 7β-дигидроксиди-5β- холан тавассути таҳлили элементӣ, спектри инфрасурх ва РМЯ муайян карда шуданд. Натиҷаҳои таҳлили элементӣ ва спектроскопияи инфрасурх ва муайян кардани собитҳои физикию химияви пайвастаи ибтидоӣ (50, 6) ба мо имкон медиҳанд боварӣ намоем, ки дар соҳаҳои 1340-1350 $см^{-1}$ атсетил ($C(O)OCH_3$) дар соҳаи 1295-1250 $см^{-1}$ пайдо мешавад гурӯҳҳо эфир (-$C(O)OCH_3$).

Дар соҳҳаҳои 1690-1705 $см^{-1}$ тасмаҳои азхудкунии хос пайдо шуданд, ки дар мавқеи С-12 мавҷуд будани гурӯҳи карбонил (C=O) карбонро нишон медиҳанд.

Мавҷудияти гурӯҳҳои гидроксил дар маҳсули синтезшуда (3) бо роҳи таҳлили спектрии инфрасурх муқаррар карда шудааст. Дар спектри спектри инфрасурх пайвастаи (3) тасмаҳои азхудкунии шадид дар ҳудуди 3115-3450см$^{-1}$ мавҷуданд, ки дар молекулаҳои омӯхташуда доштани гурӯҳи ОН-ро тасдиқ мекунанд.

Тафсири спектри РМП-и 1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил-3α, 7β дигидрокси- 5β -кислотаи холан ба мо имкон медиҳад, ки сохти онро тасдиқ намоем. Дар спектри РМП-и дар карбонҳои С-18, С-19-ро дар ҳудуди 0.65-1.00 ҳ.м. синглетҳои -CH_3-и боқимондаи кислотаи холанро дида мешавад. Сигналҳои хоси гурӯҳҳои метини ва метиленӣ (-CH-, -CH_2-) эндосикли ва экзосикли, ки дар молекулаи стероид ва глисид мавҷуданд, дар соҳаҳои 1.10-2.40 ҳ.м. дар намуди (д), (м), (кв), (дд), (дм), (ддд) ва (дддд) дида мешавад. Гурӯҳҳои гидроксил дар ҷойгоҳҳои С-3 ва С-7 стероид ва –ОН- эфири-ро низ дар намуди синглети васеъ дар худуди 3.5-4.0 ҳ.м. ошкор намудем.

Дар мавриди гурӯҳҳои гидроксил дар молекулаҳои пайвастаҳо (3, 16, 32), онҳо дар соҳаҳое, ки ба лапишҳои кашиши гурӯҳҳои гидроксилҳо (3150-3480cm-^{1}) ошкор шудаанд.

3.6. Омӯзиши сохти пайвастаҳои синтезшуда тавассути резонанси магнити протонӣ

Барои тасдиқи сохтори ҳосилаҳои синтезшудаи пайвастагиҳои синтезкардашудаи кислотаи холан бо 3-хлоробензо|в|тиофен-2-кислотаи карбон ва 3,6-дихлоро-2-метилбензо|в| тиофен-1,1-диоксид, мо инчунин спектроскопияи РМП-ро васеъ истифода мебарем. Дар зер тафсири баъзе спектрҳои РМП, ки таваҷҷӯҳи махсус доранд оварда шудаанд.

Параметрҳои спектрҳои РМП, баъзе ҳосилаҳои кислотаҳои холан-3-хлоробензо|в|тиофен-2-кислотаи карбон ва 3,6-дихлоро-2-метил-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид.

Дар пайвастагии бензо/в/тиофен-2-карбоксиамид 3α, 7β дигидрокси-5β -кислотаи холан мавҷудияти бандҳои абсорбсионии ларзишҳои СН хамкунии ҳалқаи бромофенил дар минтақаи 744 см-^{1} пайдо шудааст.

Дар муқоиса бо пайвастагии бензо/в/тиофен-2-карбоксиамид3α, 7β дигидрокси-5β-кислотаи холан, пайвастагии бензо/в/тиофен-2-карбоксиамид-3α, 7α, 12α тригидрокси-5β -кислотаи холан бензо/в/тиофен-2-карбоксили -3α, 7α, 12α тригидрокси-5β -кислотаи холан дар спектри СИ (ν, см–^{1}) тағироти назаррасро нишон медиҳад. Муайян карда шуд, ки дар зери таъсири ҷойнишинҳои 2, 5 ва 6 мавқеъи гетеросикл ва таъсири +М, -М ва -I оксигени гурӯҳи карбонил, ки тақсимоти зичии электронҳоро дар пайвастаги бензо/в/тиофен-2-карбоксиамид 3α, 7β дигидрокси-5β -кислотаи холан тағйир медиҳанд, шиддатнокии нисбии баъзе қуллаҳо, аз ҷумла, шиддати ларзишҳои дароз, атомҳои ҳалқаро тағир медиҳанд. Спектри азхудкунии СИ-и пайвастаи бензо/в/тиофен-2-карбоксиамид 3α, 7β дигидрокси-5β -кислотаи холан -и омӯхташуда аз сохтори он вобастагии хос дорад ва онро барои муайян кардани пайвастагиҳои мувофиқ, инчунин барои муайян кардани мавқеи ҷойнишинҳо истифода бурдан мумкин аст.

Мавҷудияти банди абсорбсионии ларзишҳои СН-и ҳалқаи бензолро дар минтақаи 721–734 см–^{1} нишон дод.

Параметрҳои спектрҳои РМП, баъзе ҳосилаҳои кислотаҳои холан-3-хлоробензо|в|тиофен-2-кислотаи карбон ва 3,6-дихлоро-2-метил-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид.

Ҷадвали 8

Тағйирёбии химиявӣ бо ҳ.м.	Пайвастаҳо						
	3	6	16	19	22	23	27
СН	7,23	7,43	7,54	6,62	7,3	2,66	7,6

CH	7,34	7,52	7,35	7,53	7,22	7,52	7,70
CH	7,57	7,50	7,67	7,46	7,86	7,50	7,55
CH	7,54	7,24	7,44	7,63	7,38	7,24	7,33
CH_2	3,25	3,65	2,65	2,44	7,05	3,65	7,45
CH_2	3,66	4,66	4,64	3,64	2,59	4,66	2,59
CH_2	-	-	1,45	1,25	2,25	7,52	2,65
CH_2	-	-	1,35	1,45	1,45	-	-
CH_2	-	-	1,76	1,86	1,35	-	-
CH_2	-	-	1,64	1,94	1,76	-	-
CH_2	-	-	2,34	2,04	1,64	-	-
CH_3	-	2,74	-	-	2,8	2,34	2,65
CH_3	-	2,82	-	-	2,9	2,55	2,55
NH	-	-	-	8,5	-	7,77	7,77
OH	-	-	-	-	-	-	
NH_2	-	-	-	7,40	-	7,36	
CH				7,56	-	-	
CH				7,57	-	-	
CH				6,33	-	-	
CH				7,54	-	-	
ҳалкунанда	CF_3COOH				$CDCl_3$		

Тавре ки аз рақамҳо ҷадвал дида мешавад, ҳалли баланди спектри 1Н РМП нишон медиҳад, ки протонҳои гуруҳи CH_2 ба гуруҳ пайвастшуда дар минтақаи 3,17 ҳ.м. Тавре ки аз рақамҳо ва ҷадвали дида мешавад, ҳалли баланди спектри 1Н РМП нишон медиҳад, ки протонҳои гурӯҳи CH_2 ба гурӯҳ

пайвастшуда дар минтақаи 3,17 ҳ.м. сигнал медиҳанд. дар шакли сегона ва сегона низ дар минтақаи 3,57 ҳ.м, ки ба гурӯҳи CH_2 дар паҳлӯи хлор тааллуқ дорад, мушоҳида мешавад.

Дар хусуси протонҳои H_4, H_5, H_6, H_7 дар порчаи бензоли молекула бошад, онҳо дар минтақа аз 7,31 ҳ.м. пайдо мешаванд. то 7,86 ҳ.м. спектри РМП-и пайвастаги сигналро дар минтақаи 2,75 ҳ.м. нишон медиҳад. ва 2,80 ҳ.м. мавҷудияти ду гурӯҳи метилро дар молекулаҳои омӯхташуда тавсиф мекунад.

Сигналҳои гурӯҳи CH_2 CH_2 дар минтақаҳои 3,50 ҳ.м. пайдо мешаванд. ва 4,50 ҳ.м. Сигналҳои протонҳое, ки дар қисми бензолии молекулаҳои омӯхташуда ҷойгиранд, дар минтақа аз 7,0 ҳ.м. пайдо мешаванд. то 7,5 ҳ.м.

Чунон ки аз натиҷааои ҷадвал дида мешавд спектри РМП-и пайвастаги аз спектрҳои ки дар асоси усулҳои химиявии синтез ба онҳо дода шудаанд, хеле фарқ мекунад. Дар 1,50 ҳ.м, 2,24 ҳ.м. сигналҳои мультиплетӣ мавҷуданд, ки ба протонҳои ҳалқаи пиперидин алоқаманданд ва инчунин ду сигнал дар шакли сегона дар 2,82 ҳ.м. мавҷуданд. ва 4,35 ҳ.м, бо ишора ба протонҳои ду гурӯҳи CH_2.

Протонҳои H_4, H_5, H_6, H_7 дар қисми бензолии гетероцикл дар минтақаҳои 7,31 ҳ.м. пайдо мешаванд. ва 7,86 ҳ.м.

Тавре ки аз спектр дида мешавад, сигналҳо дар мултиплетҳо дар минтақаҳои 6,93 ҳ.м. мушоҳида мешаванд. то 7,86 ҳ.м. ва протони гурӯҳи NH дар минтақаи 8,8 ҳ.м. пайдо мешавад.

Дар мавриди спектри РМП пайвастаги, сигнали протони гурӯҳи метил дар минтақаи 2,2 ҳ.м. мушоҳида мешавад. Сигналҳои протонҳои қисми бензолии гетеросикл дар минтақа аз 7,2 ҳ.м. пайдо мешаванд. то 7,82 ҳ.м. сигнал медиҳанд. дар шакли сегона ва сегона низ дар минтақаи 3,57 ҳ.м., ки ба гурӯҳи CH_2 дар паҳлӯи хлор тааллуқ дорад, мушоҳида мешавад.

Дар хусуси протонхои H_4, H_5, H_6, H_7 дар порчаи бензоли молекула бошад, онхо дар минтака аз 7,31 ҳ.м. пайдо мешаванд. то 7,86 ҳ.м.

Чунон ки аз расм дида мешавад. спектри РМП-и пайвастаги сигналро дар минтақаи 2,75 ҳ.м. нишон медиҳад. ва 2,80 ҳ.м. мавҷудияти ду гурӯҳи метилро дар молекулаҳои омӯхташуда тавсиф мекунад.

Сигналҳои гурӯҳи CH_2 CH_2 дар минтақаҳои 3,50 ҳ.м. пайдо мешаванд. ва 4,50 ҳ.м. Сигналҳои протонҳое, ки дар қисми бензолии молекулаҳои омӯхташуда ҷойгиранд, дар минтақа аз 7,0 ҳ.м. пайдо мешаванд. то 7,5 ҳ.м.

РМП-и пайвастаги аз спектрҳои, ки дар асоси усулҳои химиявии синтез ба онҳо дода шудаанд, хеле фарқ мекунад. Дар 1,50 ҳ.м., 2,24 ҳ.м. сигналҳои мультиплетӣ мавҷуданд, ки ба протонҳои ҳалқаи пиперидин алоқаманданд ва инчунин ду сигнал дар шакли сегона дар 2,82 ҳ.м. мавҷуданд. ва 4,35 ҳ.м., бо ишора ба протонҳои ду гурӯҳи CH_2.

Протонҳои H_4, H_5, H_6, H_7 дар қисми бензолии гетероцикл дар минтақаҳои 7,31 ҳ.м. пайдо мешаванд. ва 7,86 ҳ.м.

Спектри РМП-и 2-амино-1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид)-3α,7β-дигидрокси кислотаи холан нишон дода шудааст. Тавре ки аз спектр дида мешавад, сигналҳо дар мултиплетҳо дар минтақаҳои 6,93 ҳ.м. мушоҳида мешаванд. то 7,86 ҳ.м. ва протони гурӯҳи NH дар минтақаи 8,8 ҳ.м. пайдо мешавад.

Дар мавриди спектри РМП пайвастаги, сигнали протони гурӯҳи метил дар минтақаи 2,2 ҳ.м. мушоҳида мешавад. Сигналҳои протонҳои қисми бензолии гетероцикл дар минтақа аз 7,2 ҳ.м. пайдо мешаванд. то 7,82 ҳ.м.

IV. ҶУСТУҶӮИ СОҲАҲОИ ИСТИФОДАИ БАЪЗЕ АЗ ПАЙВАСТАҲОИ СИНТЕЗКАРДАШУДА

Дар асоси маълумотҳои дар боло овардашуда оид ба синтези пайвастагиҳои нав мо омӯзиши хосиятҳои фармакобиохимиявӣ онҳоро дар моделҳои гуногуни фармакологӣ ба роҳ мондем. Дар натиҷаи омӯзиши пайвастагииҳои маскур нишон дод, ки пайвастагиҳои маскур аз ҳисоби гуруҳои фаъоли таркиби худ хосияти баланди биологӣ дорад. Бо ин мақсад мо сараввал омӯзиши хосиятҳои зиддимикроби онҳоро ба роҳ мондем. Барои омузиши хосиятиҳои пайвастагиҳои мазкур мо аз ҳар зербоби худ 1-моддаи синтез намударо барои омузиш қарор додем, ки инҳо мебошанд 1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил-3α, 7β дигидрокси-5β -кислотаи холан, 2-амино-1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид)-3α,7β-дигидрокси, 6-хлор-2-метил-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид -3α,7β-дигидрокси, мавр-иди санҷиш қарор додем дар ҳайвоноти озмоиши[179,180,181].

4.1. Омӯзиши захрнокӣ ва фаъолнокии зиддимикробии баъзе пайвастагиҳои нав синтезкардашудаи ҳосилаҳои кислотаи холан бо 1,1-диоксид бензо/в/тиофен

Яке аз масалаҳои кори дисертатсиони мазкур дар қатори синтези моддаҳои нав дар асоси кислотаҳои холан ва пайвасагиҳои нав ин омӯзиши ҳосиятҳои биологии он мебошад, мутобиқ ба талаботҳои соҳаи омӯзиши илми имрӯза сараввал мо бояд миқдрои марговари пайвастагиҳои синтезнамудааморо омӯзем. Дар асоси талаботи асосии тибби муосир коркарди пайвастагиҳои самарабахши зиддибактериалӣ мебошад.

Дар асоси маълумотҳои имрӯзаи тибби муосир пайвастагиҳои, ки дорои атоми сулфур ва хлор мебошанд, яке аз пайвастагиҳои фаъол барои табобати беморихои зиддивирус, зиддибактерия ва зиддиилтиҳоби мебошанд.

Дар натиҷаи тадқиқоти муҳаққиқон [182] нишон доданд, ки агар дар молекула стероид боқимондаҳои гетеросиклии бошад он хосиятҳои зиддимикробии пайвастагиҳо зиёд мешаванд.

Ҳамаи инро ба назар гирифта, мо дар таҳқиқотӣ худ фаъолияти зиддимикробии 1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил-3α, 7β дигидрокси-5β -кислотаи холан, 2-амино -1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид)-3α,7β-дигидрокси, 6-хлор-2-метил-бензо|в| тиофен -1,1-диоксид -3α,7β-дигидрокси, мавриди санҷиш қарор додем.

Муайян кардани нишондиҳандаҳои заҳрнокии пайвастаҳо мазкур дар ҳайвоноти озмоиши таҷриба гузаронида шуд. Таҷрибахо дар мушчаҳои сафеди ҳар ду ҷинси ки вазнашон аз 25-27 грамм ва 25 каламушҳои сафеди безот ки вазнашон 180-220 грамм ташкил медод таҷриба гузаронида шуд.

Натиҷаи таҳқиқотҳои гузаронида ншон, дод ки пайвастагиҳои мазкур ҳосиятҳои пасти марговари доштаанд. Вояи максималии таҳаммулшавандаи пайвастаҳо 1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил-3α, 7β дигидрокси-5β -кислотаи холан барои мушҳои сафед (100) – 580 мг/кг, LD50 - 769 мг/кг мебошад. Микдори марговари LD100 1109 мг/кг аст. Барои пайвастаи 2-амино-1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид)-3α,7β-дигидрокси, LD100 - 426 мг/кг, LD50 - 503 мг/кг. Вояи марговари ва дигар нишондодҳои адвали бадина оварда шудааст.

Пас аз анҷоми таҷрибаи дарозмуддати гузаронидашуд тағироти узвҳо пас аз анҷоми ҷарроҳи гузаронида шуд, натиҷаи тадқиқотҳо нишон дод, ки пайвастагиҳои маскур ҳосияти пасти марговари дошт метавонад, дар оянда яке аз пайвастаҳои машҳури табобати бошад пас аз гузаштани ташхисҳои клиники.

Ҷадвали 9

Омӯзиши нишондиҳандаҳои захрнокии пайвастаҳои синтезшуда дар муқоиса бо маводи маъмул ва этоний * дар ҳайвонҳои озмоишӣ

№	Пайвастагӣ синтезкардашуда	Нишондодҳои заҳрнокӣ, мг/кг		
		МПД	$ЛД_{50}$	$ЛД_{100}$
16	Бензо|в|тиофена-1,1-диоксид-3α,7β-дигидрокси кислотаи холан	580	769	1102
27	2-амино -1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид)-3α,7β-дигидрокси	426	503	920
22	6-хлор-2-метил-бензо|в| тиофен -1,1-диоксид -3α,7β-дигидрокси	452	625	987
	1-хлор-3-метокситриптофало Пропан-2-олов 3α,7β – дигидрокси кислотаи холан	466	603	990
	Этоний*	265	510	990

*Этоний –препарати маъруфи зиддимикробӣ мебошад, ки ҳамчун стандарт гирифта шудааст.

Омӯзиши фаъолияти зиддимикробии пайвастаҳои 1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил-3α, 7β дигидрокси-5β -кислотаи холан, 2-амино-1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид)-3α,7β-дигидрокси, 6-хлор-2-метил-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид -3α,7β-дигидрокси, зерин бо усули in вitro бо усули ҳалкунии пайдарпай нисбат ба штамҳои саҳроии стафилококкҳо, нокардияҳо, пастереллаҳо ва каринебактерияҳо, ки аз ҳайвоноти гирифтори беморихои роҳи нафас ҷудо карда шудаанд, муайян карда шуд.

Фаъолияти бактеритсидии пайвастаҳои дар муқоиса бо этоний омӯхта шуд. Се озмоиши мувозӣ гузаронида шуд. Консентратсияи минималии

зиёдкунанда пайвастаҳо нисбат ба стафилококҳо, нокардия, коринбактерияҳо, пастерелла дар ҷадвали бадина оварда шудааст.

Муаллиф миннатдории худро ба лабораторияи марказии тадқиқотии илмии ДДТТ ба номи Абӯалӣ ибни Сино, ва номзади илмҳои химия Маҳкамова Б.Х. баён мекунад, барои омухтани заҳрнокӣ ва фаъолияти зиддимикробӣ баъзе пайвастагиҳои синтезшуда.

Ҷадвал 10

Хосиятҳои антибактериали пайвастаҳои синтезкардашдуа

Номгӯи пайвастаҳо	Воҳиди ченак	Намуди бактерия			
		Стафилокок	Нокардии	Корин-бактерии	Пастарелли
1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил-3α, 7β дигидрокси-5β - кислотаи холан	мкг/мл	74-104	124-244	94-114	74-97
Этоний	мкг/мл	30,2-66.5	66.5-133	66.5-133	192.5-441.7
1-хлор-3-метокситриптофало Пропан-2-олов 3α,7β –дигидрокси кислотаи холан	мкг/мл	87-177	147-167	135-144	92-124
Маводи растанигӣ Саразм	мкг/мл	73-134	133-134	103-124	94-134

Таърифи заҳролудшавии шадид. Заҳролудшавии шадиди таҳқиқшуда 1-хлор-3-метокситриптофало Пропан-2-олов 3α,7β –дигидрокси кислотаи холан дар каламушҳои сафед бо истифодаи дохилии онҳо (даҳонӣ) омӯхта шуд.

Барои муайян кардани заҳролудшавии шадид каламушҳои сафеди аз ҷиҳати клиникӣ солим дар ҳаҷми 50 сар вазни зиндаи 150-220 грамм истифода бурда шуданд. Ҳайвонот қаблан ба таъсири заҳролуд дучор нашуда буданд ва дар ҳамон шароит нигоҳ дошта мешуданд. Тадқиқшуда 1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил-3α, 7β дигидрокси-5β -кислотаи холан як маротиба ворид карда шуд. Дар вояи ҳисобшуда: маҳлули 10% аз 2500 то 4000 мг/кг вазни зинда. Ҳаҷми доруи воридшуда аз 1 мл зиёд набуд. Ҳар як гурӯҳи таҷрибавӣ ба гурӯҳи назоратӣ мувофиқат мекард, ки дар он калламушон нӯшокии безарарро дар ҳаҷми шабеҳ ба вояи доруе, ки барои ҳайвоноти таҷрибавӣ истифода мешавад, сӯзандору мекарданд[183,184].

Барои ворид кардани маҳлулҳои пайвастагиҳои санҷишӣ, сӯзандоруи сӯзандору бо сӯзани буридашуда ва нӯшокии зайтуншакл истифода мешуд. Каламушҳо пас аз 12 соати рӯзадорӣ, дар ҳолати рост нигоҳ доштани маводи таҳқиқшаванда дар меъдаи холӣ истифода шуданд. Ба хайвонот баъди 2—3 соат пас аз истеъмоли дору хурок дода шуд. Ҳайвонот дар давоми 30 рӯз мушоҳида карда шуданд. Дар тамоми давраи таҷриба холати клиникии хайвоноти тачрибавй ва назоратй, истеъмоли хурок, рафтор, вазни бадан ва марги хайвонот ба назар гирифта шуд. Дар мобайн (хар кадом 3 каламуш) ва дар охири тачриба (хамаи хайвонот) барои арзёбии патоморфологии холати узвхои дохилй мушоҳида шуданд.

Дар натиҷаи таҷрибаҳо маълум шуд, ки ҳамаи намунаҳои омӯхташуда 1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил-3α, 7β дигидрокси-5β -кислотаи холан холан моддаҳои заҳролуд нестанд. Ҳангоми таҷриба, мувофиқи Кербер муқаррар кардани LD50 (ҳадди ақали вояи марговар) имконнопазир буд, зеро дар гурӯҳҳои таҷрибавӣ ва назоратӣ дар тӯли тамоми давраи мушоҳида ягон каламуш нафавдиааст. Аломатҳои клиникии

заҳролудшавӣ дар ҳайвоноте, ки бо 1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор- 2-карбоксил-3α, 7β дигидрокси-5β -кислотаи холан мушохида накардааст.

Ҷадвали 11

Натиҷаҳои омӯзиши заҳролудшавии шадиди намунаҳо 1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил-3α, 7β дигидрокси-5β -кислотаи холан

№	Гурӯҳ ҳайвоннот	Шумораи меъда	Миқдор, мг/кг	Зинда монд	Фавт
1	Таҷрибавӣ	10	2400	10	-
2	Таҷрибавӣ	10	2650	10	-
3	Таҷрибавӣ	10	3100	10	-
4	Таҷрибавӣ	10	3400	10	-
5	Муқоисавӣ	10	-	10	-

Ҷадвали 12

Натиҷаҳои омӯзиши заҳролудшавии шадиди намунаҳо 1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил-3α, 7β дигидрокси-5β -кислотаи холан

№	Гуруҳи ҳайвонот	Микдори ҳайвонот	Воя, мг/кг	Зинда монд	Фавт
1	Таҷрибавӣ	10	2500	10	-
2	Таҷрибавӣ	10	2750	10	-
3	Таҷрибавӣ	10	3000	10	-
4	Таҷрибавӣ	10	3500	10	-
5	Муқоисави	10	-	10	-

Вазъияти умумии хайвонот, реаксиияхои рафтори онҳо, хусусиятҳои физиологи ва параметрҳои гематологи аз меъёр берун намебаромаданд. Тадқиқоти гистологии узвҳои дохилӣ таъсири зараровари намунаҳои санҷиширо ошкор накардааст 1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил-3α, 7β дигидрокси-5β -кислотаи холан дар сохтори бофта. Омӯзиши бофтаҳои аз каламушҳо, баъди анҷоми таҷриба бо истифода аз усулҳои гистологӣ гирифташуда нишон дод, ки сохтори бофтаҳо ва шакли узвҳои ҷигар ва сипурч нигоҳ дошта мешавад. Ягон аломати патология вуҷуд надошт.

Зарари заҳрноки ҷигар яке аз омилҳои маъмултарини этиологии патологияи гепатобилиарӣ мебошад. Ин ба афзоиши мутлақи алоқа бо ксенобиотикҳои гепатотоксикӣ: кимиёвии маишӣ, саноатӣ ва кишоварзӣ вобаста аст. То имрӯз зиёда аз 80 ҳазор чунин пайвастагиҳо маълуманд. Зарари ҷигар аксар вақт дар истеъмолкунандагони маводи мухаддир ва машруботи спиртӣ рух медиҳад ва ҳиссаи гепатозҳои спиртӣ 60-70% тамоми зарари заҳролуд ба узвро ташкил медиҳад.

4.2. Аҳамияти ташхиси кислотаи холан, ҳангоми беморихои гуногуни ҷигар

Дар солҳои охир адади таҳқиқоте, ки ба нақши кислотаҳои талха дар организми инсон бахшида шудаанд, таваҷҷуҳи олимонро ба худ ҷалб карадааст. Чунки ҳангоми норасоӣ ё барзиёдатии миқдори кислотаҳои талха, дар зардоб ҳамеша ба авҷи ҳолатҳои паталогии беморон сабаб мешавад[185,186].

Тағйиротҳои миқдори кислотаҳои талха дар мавриди бемории чарбгирии беалкоголии ҷигар ба мушоҳида мерасад. Дар ин ҳолат, осеби ҷигар бо авҷ гирифтани стеатоз, стеатогепатит, фиброз ва сирроз ба амал меояд. Ва дар ин вақт механизми рафтори кислотаҳои талха дар ин самт номаълум мемонад.

Бинобар ин, мақсад ва вазифаҳои таҳқиқоти мо ба баҳо додани кислотаҳои талха дар таркиби хун ҳангоми бемориҳои ҷигар равона гардонида шудаанд. Мақсади таҳқиқ муайян намудани миқдори кислотаҳои талха дар зардоби 30 нафар одамони солим, 15 нафар беморони музмини холестетсит, 15 нафар гепатити музмин, 28 нафар беморони серрози ҷигар, 24 нафар беморони стеатози ҷигар, дар дараҷаи 1-ум ва 30 нафар беморони стеатози дараҷаи 2-юм, 18 нафар дараҷаи 3-юм ва 30 нафар беморони стеатогепатит буданд. Таҳлилро бо усули хроматографии газумоеъгӣ гузаронидем. Ба сифати стандарти даруни кислотаи 3α 7α-дигидрокси – 12 кето-5β-кислотаи холан истифода шуд. Барои иҷрои чунин вазифа мо зардоби 30 нафар одамони солим, дар синни 22 то 52 сола, ки 18 нафарашон зан ва 12 нафарашон мард буданд, истифода гардид. Миқдори кислотаҳои талхаи зардобро бо усули газию хроматографӣ муайян кардем. Дар одамони солим ЛХК-0,0010; ДХК-0,0033; ХДХК-0,0066; XR-0,0068-ро ташкил дод.

Дар ин маврид консентратсияи умумие, ки кислотаҳои талха афзуда ($p<0.001$) чунин қимматҳоро пайдо намудем: ЛХК-0,039±0,006; ДХК-0,10±0,008; ХДХК-0,09±0,01; ДХК-0,029±0,006; ХК-0,18мг/мл.

Ин қимматхо нишон медиҳанд, ки дар шароити сахт гардидани кислотаҳои талха ҳосилшавии кислотаи холан, чун қоида аз синтези кислотаи хенодезоксихоли бештар мегардад. Афзудани консентратсияи кислотаи холан дар ҷигар резсинтези кислотаи дезоксихолиро ба амал оварда, ба мубаддалшавии он ба кислотаи холан мусоидат менамояд.

Маълум аст, ки кислотаи дезоксихолӣ дар рӯда аз кислотаи холат ҳосил мешавад. Сатҳи кислотаи дезоксихолӣ, дар беморони холестетсиди шадид дошта бо паст гардидани функсияи муҳаррикии талхадон аз ҳисоби зиёдшавии баромади кислотаи холан дар рӯда меафзояд, зеро дар ҷигар синтези кислотаи дезоксихолӣ ба амал меояд.

Аз таҳқиқоти гузаронидашуда қайд кардан ба маврид аст, ки ҳангоми бемории холестетсистит раванди холанҳосилкунии функсияи ҷигар вайрон шуда, таъсири он бевосита ба тағйирёбии кори функсияи мухаррикии ҷигар оварда мерасонад. Чунин (вариант) ҳолати тағйирёбии миқдори кислотаҳои талха дар беморони холестетсиди гувоҳи аз ҳолати функсионалии гепатоситҳо мебошад. Таҳқиқоти минбаъдаи мо оид ба миқдори кислотаҳои талха вобаста аз зиён дидани ҷигар ҳангоми бемории гепатит.

Муайян намудани кислотаҳои талха ва нисбати онҳо дар зардоби аҳамияти махсуси ташхисӣ дорад, хусусан барои баҳо додан ба ҳолати функсионалии гепатоситҳо. Ҳангоми таҳқиқи газохроматографӣ муайян гардид, ки зиёдшавии назарраси кислотаҳои талха дар зардоби бештар дар беморони гепатити фаъоли музмин дида мешавад. Дар ин маврид суммаи миқдори кислотаҳои талха чунин шуд: 0,22± 0,02мг/мл: ХК-0,071± 0,017; ХДХК-0,048± 0,001; ДХК-0,072± 0,007; Дег. ХК-0,016± 0,005; ЛХК-0,013± 0,03мг/мл[187,188,189].

Зиёдшавии миқдори кислотаҳои талха дар таркиби зардоби беморони гепатити фаъоли музмин аз ҳисоби афзудани ҳамаи фраксияҳои кислотаҳо ба амал меояд. Шояд дар ин маврид фаъолияти синтетикӣ ва секретории гепатосидҳо вайрон шаванд. Муқаррар намудани консентратсияи кислотаҳои талха тести хасостарин мебошад, ки дар зинаҳои аввалини осебпазирии ҷигарро муайян карда метавонанд.

Бемороне, ки гирифтори гепатити персистиронӣ ҳастанд, дар онҳо консентратсияи кислотаҳои зардоби талхадон нисбатан паст мебошад: - 0,13 0,001мг/мл; (ХК-0,036± 0,006); ХДХК-0,037 ±0,004; ДХК-0,038± 0,005; Дег: ХК-0,015 ±0,009 ва ЛХК 0,011± 0,003мг/мл.

Миқдори кислотаҳои талхаро дар 28 нафар паталогияи гуногуни беморони серрози ҷигар дида баромадем. Дар баробари ин, таҳқиқотро барои муайян намудани потенсиали функсионалии ҷигар низ гузаронидем.

Баъдтар таҳлили кислотаҳои талхаро дар зардоби хун (зардоби) барои беморони серрози ҷигар гузаронидем. Натиҷаи таҳқикот нишон дод, ки миқдори кислотаҳои талха баланд гардида, чунин кимматҳоро ташкил медиҳанд: (ХК-0,091± 0,01; ХДХК-0,052± 0,005; ДХК-0,064± 0,005; Дег. ХК-0,01±2 0,002 ва ДХК-0,009± 0,001мг/мл.).

Бояд қайд кард, ки муайян намудани миқдори кислотаҳои талха бо усули газохроматографӣ дар таркиби зардоби маълумоти муҳимро оид ба ҳолати функсионалии гепатоситҳо дода, вобастагии сатҳи онро дар таркиби хуни периферӣ аз дараҷаи нишонаҳои раванди патологӣ дар ҷигар, ҳангоми гепатит ва серроз низ нишон медиҳад.

Таҳқиқоти минбаъдаи мо ба муайян намудани миқдори кислотаҳои талха дар зардоби беморони ҷигари чарбгирифта бахшида шудааст.

Мусаллам аст, ки бемории ҷигари чарбугирифтаи ғайриалкоголӣ инкишофи систематикии осеби ҷигар мебошад ва аз стеатоз шурӯъ шуда ба стеатогепатит, фиброз ва бо серроз ба анҷом мерасад.

Ақидаҳое ҷой доранд, ки ҳангоми босуръат тавлидшавии кислотаҳои олии чарби дар ҷигар ва аз меъер бештар истеъмоли нӯшокиҳои алкоголӣ захираи кислотаҳои талха кам мешаванд, агар бо як қатор маводҳо табобат карда шаванд.

Ногуфта намонад, ки ҳангоми бемории чарбгирии ҷигар хосияти литогении талха меафзояд. Ин амал ҳангоми норасогии секресияи фосфолипидхо ба мушохида мерасад. Бо ибораи дигар, шояд синтези аввалини кислотаҳои талха аз холестерин вайрон шуда, дар як вақт тағийрёбии нисбати кислотаҳои авввалин бор дуввумини талха ба самти афзудани кислотаи камҳалшавандаи дезоксихоли майлкунанда бошад.

Ин ақидаҳо ба инкишофи ояндаи таҳқиқот доир ба муайян намудани мавҷудияти алоқаи байни хосиятҳои химиявии холестерин, кислотаҳои талха ва чарбҳо, инчунин дигар компонентҳои таркиби талха ба монанди

триглитсеридҳои талха дар зардоби (трансформатсия-дигаргуншавии шакл ва усулҳои муайян кардан низ шомил аст) асос меёбад[190].

Бинобар гуфтаҳои боло таҳқиқоти мо ба муайян намудани миқдори кислотаҳои талха дар зардоби беморони ҷигари чарбгирифта равона карда шудааст. Мақсад дар ин маврид аз он иборат буд, ки морфологияи бемории ҷигари чарбгирифтаро омӯзем, зеро ин имконият намедиҳад, ки то кадом андоза, дақиқ дараҷаи иштироки кислотаҳои талхаро дар инкишофи ин беморӣ муайян намоем. Бояд зикр кард, ки бартарияти ин усул дар ташхиси бемории чарб гирифтани ҷигар дар он зуҳур меёбад, ки лапиши миқдори кислотаҳои талха дар таркиби зардоби беморони стадияҳои гуногуни стеатоз ва стеатогепатит нисбат ба дигар нишондодҳои таҳгийрёбии потенсиали функсионалии ҷигар тезтар ба амал меоянд. Бинобар ин, онхо тестҳои нисбатан информатсионӣ мебошанд.

Маводи таҳқиқотро аз таҳқикоти клиники-биохимиявии 107 беморон БСС, ки 47-нафар мардон ва боқимонда занонро аз синни 45 то 70 сола ташкил медод, дастрас намудем. 78-нафар бемор бо ташхиси стеатози ҷигар дар марҳилаҳои гуногуни инкишоф ва дар 31-бемор стеатогепатит муайян карда шуд.

Аз натиҷаҳо дидан мумкин аст, ки миқдори ҳамаи панҷ кислотаҳои талха дар беморони стеатози ҷигар ба мархилаҳои гуногун назаррас зиёд мебошанд. Миқдори кислотаи литохолат 0,19 ±0,03; кислотаи дезоксихолат 0,48±0,004; ХДХК-0,95± 0,07; кислотаи дегидрохолат 0,09±0,02 ва кислотаи ҳолат 5,5±0,4мг/мл нисбат ба гуруҳи назорати ташкил медиҳанд.

Таҳлили газохроматографии кислотаҳои талха нишон медиҳад, ки дар марҳилаи дуюми стеатози чигар миқдори кислотаҳои дуюмаи талха меафзоянд. Микдоран онҳоро чунин навиштан мумкин аст: кислотаи литохолат 0,28 ±0,04; дезоксихолат 0,59мг/мл, кислотаи холат то 6± 0,4мг/мл афзуда микдори хенодезоксихолат то 0,88 0,1 паст мешавад, аммо кислотаи дегидрохолат сатҳан то 0,22± 0,04мг/мл баробар мешавад.

Дар марҳилаи сеюми стеатоз нисбат ба гуруҳои назорати зиёдшавии консентратсияи литохолат -0,31±0,004; мг/мл ба амал омада, кислотахои боқимонда ба монанди дезоксихолат -0,89±0,07; хенодезоксихолат 0,93±0,1; дегидрохолат 0,85±0,02; ва кислотаи холат то 7,3±0,09мг/мл низ тағйир меёбанд.

Ин маълумот шаҳодат медиҳад, ки дар мархилаи стеатози ҷигар талха бо холестерин сер мешавад. Бояд қайд намуд, ки ҳангоми норасогии секресияи фосфолипидҳо зиёдшавии холестерин ба амал меояд, ки он ба болоравии сатҳи холестерин мусоидат менамояд. Дар ин маврид аз холестерин нодуруст рафтани синтези кислотаҳои якумаи талха ба амал меояд ва нисбати кислоитаҳои якума ва дуюмаи талха ба ҷониби кислотаи камҳалшавандаи дезоксихолат мелағжад.

Аз таҳқиқоти гузаронида шуда, ба хулосае омадан мумкин аст, ки дар марҳилаи стеатози ҷигар вайроншавии синтези кислотаҳои талха вобаста ба вазнинии бемори ва микдори он дар ҳақикат инкишофи бемории чарбгирии ҷигарро ба амал меоварад. Ҳангоми зиед шудани миқдори намакҳои натрийдори кислотаҳои талха ва фосфати дихолин сатҳи холестерин баланд шуда, дар натиҷа аз синтези кислотаҳои якуммаи талха, махсусан кислотаҳои холан ва хенодезоксихолан ҳосил мешаванд. Ин имкон медиҳад, ки дар марҳилаи сеюми бемории стеатози ҷигар дар зардоби он, консентратсияи кислотаҳои холат ва хенодезоксихолат баланд гардад.

Сабаби дигари баландшавии сатҳи кислотаҳои талха дар зардоби беморони стеатози ҷигар ва стеатогепатитро дар он дидан мумкин аст, ки кислотаҳои талха бо кислотаҳои олии чарбҳо комплексҳои дар об ҳалшавандаро кислотаҳои холан, ки дар девори рӯда ва ҳуҷайраҳои эпителиалии мӯяки рӯда ворид шуда, аз нав ба кислотаҳои талха ва чарбин таҷзия мешаванд, ҳосил мекунанд.

Акнун натиҷаи таҳлили газохроматографии миқдори кислотаҳои талха дар зардоби беморони стеатогепатит, ки сатҳи онҳо бо фаъол шудани бемории беалкоголи чарбугирии ҷигар меафзояд, дида мебароем.

Аз ҷадвал дидан мумкин аст, ки миқдори кислотаи литохолан дар ҳудуди 0,38 ±0,04мг/мл ва кислотаи дезоксихолат то 0,41±0,03мг/мл андаке меафзояд. Аммо кислотаҳои холан ва хенодезоксихолан миқдоран бештар то ҳудуди 1,1±0,1; 11,7±0,8 мг/мл меафзоянд.

Сабаби ба кислотаҳои холан ва хенодезоксихолат камтар будани кислотаҳои литохолан ва дезоксихолатро ҳангоми авҷгирии бемории чарбгирии ҷигар ин тавр фаҳмонидан мумкин аст: Холестерини озод ё этерификатсияшуда фаъолона аз ҳуҷайраҳо моддаҳои химиявиро (секретсия) ба талха мебарорад ва дар роҳҳои талхагузар онро фишанг (насос)-ҳои махсус мегузаронанд. Маълум аст, ки холестерин дар об ҳал намешавад ва иштирок ё мавҷудияти он дар қисми фраксияи моеъи талха аз консентратсияи намакҳои эмулсиякунандаи кислотаҳои талха ва фосфолипидҳо, хусусан фосфатидилхолин вобаста мебошад.

Дар асоси таҳқиқоти гузаронидашуда, хулосаҳои зерринро баровардан мумкин аст:

а) Бо усули газохроматографӣ миқдори кислотаҳои холан дар таркиби зардоби беморони паталогияи гуногуни ҷигар муайян карда шуд ва аниқ карда шуд, ки дар онҳо мувофиқи омор нисбат ба одамони солим хеле баландтар мебошад.

б) Дар натиҷаи таҳлилҳо мо муайян кардем, ки дар зардоби беморони холестетсид миқдори кислотаҳои холан чунин мебошанд: ЛХК-0,039±0,006; ДХК-0,10±0,08; ХДХК-0,089±0,01; Дег. ХК-0,029±0,006; ХК-0,18±0,03мг/мл;

в) Инчунин ҳаматарафа миқдори кислотаҳои холанро дар зардоби беморони гепатити музмин ва серрози ҷигар омӯхтем. Маълум шуд, ки дар мавриди гепатити фаъоли музмин миқдори кислотаҳои талха қимматҳои зерринро соҳиб мебошанд: 3α-гидрокси-5β-0,013±0,003; 3α 12α-дигидрокси -5β-0,07±0,007; 3α 7α –дигидрокси 5β -0,015±0,005; 3α 7α 12α–тригидрокси 5β – 0,071±0,005мг/мл, барои беморони гепатити музмин хубсифат он чунин қимматҳоро соҳиб мебошад: тригидрокси-5β – 0,011±0,003; 3α 12α – дигидрокси 5β -0,038 ±0,006; 3α 7α-дигидрокси – 5β 0,037±0,04; 3α 7α 12α-трикето-5β -0,016±0,005; 3α 7α 12α тригидрокси- 5β - 0,036±0,005мг/мл.

Аммо барои бемороне, ки ба серрози ҷигар мубталоанд: 3α -гидрокси -5-0,009±0,003; 3α 12α –дигидрокси -5β -0,064±0,006; 3α 7α дигидрокси-5β-0,052±0,05; 3α 7α 12α –трикето-5β -0,0,16±0,005; 3α 7α 12α тригидрокси – 5β – 0,091±0,001мг/мл-ро ташкил медиҳанд.

Фарқи назарраси омори дар миқдори кислотаҳои холани таркиби зардоби беморони стеатози ҷигар дар марҳилаҳои гуногун ва стеатогепатит дар таносуби байни кислотаҳои якума, дуюма ва сеюмаи холанӣ мебошад.

Мисол, дар стеатози ҷигар нисбат ба стеатогепатит сатҳи ҳамаи кислотаҳо меафзояд. Консентратсияи кислотаҳои якумаи холат, ҳангоми бемории стеатогепатит ба таври назаррас меафзояд.

Х У Л О С А

1. Бори аввал омӯзиши рафтори эфирҳои кислотаи холан дар реаксияи-1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил муайян карда шуд, инчунин эфирҳои мураккаби кислотаи холан ҳамчун ниммаҳсул барои синтези маҳини органикӣ ба даст оварда шуд [1-М, 2-М].

2. Омӯзиши рафтори эфирҳои кислотаи холан дар реаксияи 2-амино-1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид) ва 6-хлор-2-метил-бензо|в| тиофен-1,1-диоксид6-хлор-2-метил-бензо|в| тиофен-1,1-диоксид муқаррар карда шуд [2-М, 3-М].

3. Бо мақсади ҷустуҷӯи моддаҳои нави аз ҷиҳати биологӣ фаъол хосиятҳои химиявии эфирҳо ва сулфурониш кислотаҳои холан омӯхта шуда, шароитҳои оптималии таъсири мутақобилаи гурӯҳҳои гидроксилӣ бо п-толуол-сулфохлорид муайян карда шуданд, ки боиси ҳосил шудани тозилоксӣ эфирҳои мувофиқ мегардад, ки хосиятҳои зиддимикробӣ нишон доданд [4-М, 5-М].

4. Омӯзиши алоқамандии сохти пайвастаҳои синтезшуда ва баъзе компонентҳои аз растаниҳои шифобахш ҷудокардашуда бо мақсади дарёфти роҳҳои дар амал татбиқ намудан онҳо муқаррар карда шуд [6-М, 7-М].

5. Муайян карда шуд, ки баъзе тозилоксиэфири кислотаҳои холан дар реаксияҳо бо хлорангидридҳои гуногуни кислотаҳо фаъолияти зиддимикробиро нишон доданд [6-М, 8-М, 9-М].

Тавсияҳо оид ба истифодаи амалии натиҷаҳои таҳқиқот

1. Моддаҳои ба дастомадаро дар асоси 2-амино-1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид) ва 6-хлор-2-метил-бензо|в| тиофен-1,1-диоксид6-хлор-2-метил-бензо|в| тиофен-1,1-диоксид, ҳамчун реагенти химиявӣ дар синтези маҳини органикӣ истифодан бурдан мумкин аст.

2. Аз рӯи натиҷаи санҷишҳои фармакологӣ дар байни пайвастаҳои бадастомада: 1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил-3α, 7β дигидрокси-5β -кислотаи холан вояи максималии таҳаммулшавандаи пайвастаҳо (100) – 580 мг/кг, LD_{50} - 769 мг/кг мебошад. Миқдори марговари LD_{100} 1109 мг/кг аст. Барои пайвастаи 2-амино-1,3,4-тиадизолил-5-S-(3-бензо|в|тиофен-1,1-диоксид)-3α,7β-дигидрокси, LD_{100} - 426 мг/кг, LD50 - 503 мг/кг. аст. Ҳамин тариқ пайвастаҳои мазкурро ҳамчун моддаҳои камзаҳр дар соҳаи дорусозӣ тавсия кардан мумкин аст.

Адабиёт

1. Муродова, М.М. Модификационный синтез некоторых производных холановых кислот. / М.М. Муродова, А.Х. Кадыров, З.Д. Назарова, Х.К. Хайдаров // Докл. АН РТ, 2006, т.49. №10-12. –с.933-938.
2. 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.
3. Султонмамадова, М.П. Синтез и свойства 3α,7α-диацетохолановой 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.79-82
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. Султонмамадова, М.П. Синтез на основе 3α, 12α-дигидрокси и 3α, 7α 12α-трикетохолановой кислоты. Автореф…канд. хим. наук. /М.П. Султонмамадова //Душанбе, 2015. -с. 13-14.
6. Назарова, З.Д. 3α,7α,12α-тригидроксихолановая кислота и синтезы на её основе. Автореф.…канд. хим. наук. / З.Д. Назарова //Душанбе, 1999. -с. 13-16.
7. Назарова, З.Д. 3α,7α,12α-тригидроксихолановая кислота и синтезы на её основе. Дисс…канд. хим. наук. Душанбе, 1999. -с. 37-41.
8. 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.

9. 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.
10. Султонмамадова, М.П. Синтез сложных эфиров 3α, 7α 12α-трикетохолановой кислоты./ М.П. Султонмамадова, А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров // Докл. АН РТ, 2011. Т. 54 №8. -с. 649-652.
11. 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.
12. Шаранин, Ю.А. 2`-Аминоандрост-2-[2,3в] тиофен / Ю.А. Шаранин, В.К. Проманенков // ХПС, 1980, №11, -с. 1564-1565.
13. Реутов, О. А. Органическая химия; / О. А.Реутов, А. Л. Курц, К. П. Бутин //Бином: Москва, 2004; Часть 4, С. 150-299.
14. Султонмамадова, М.П. Синтез диэтиламино-оксипропиловых эфиров холановых кислот / М.П. Султонмамадова, А.Х.Кадыров // Материалы Республ. конф. «Химия: исследования, преподавание и технология», посвящ. «Году образования и технических знаний» –Душанбе, 2010. –С.33-34.
15. Кадыров, А.Х. 3α,7α,12α- тригидроксихолановой кислоты и синтезы на его основе. / А.Х. Кадыров, З.Д. Назарова, И.Г. Решетова// Докл. АН РТ,1991, т. 34, №9, -с. 564-466.
16. Абдурахимова, М.К. Синтез и свойства некоторых производ 3α,7α – 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.
17. 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.

18. Султонмамадова, М.П. Синтез сложных эфиров 3α,7α,12α-трикетохолановой кислоты. / М.П. Султонмамадова, А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров // Докл. АН РТ.2011, т. 4, №8. –с. 649-652.
19. Кадыров, А.Х. Синтез сложных эфиров 3α,12α- дигидроксихолановой кислоты и их продуктов ацилирования. / А.Х. Кадыров, З.Д. Назарова, М.П. Султонмамадова // Журнал Научных публикации аспирантов и докторантов JSSN 1991-3087, Курск, 2012, №7. –с. 107-110.
20. Султонмамадова, М.П. Синтез на основе 3α,12α-дигидрокси и 3α,7α,12α-трикетохолановых кислот. / М.П. Султонмамадова// Дисс.. канд. хим. наук, Душанбе 2015г. –с. 67-68.
21. Султонмамадова М.П. Синтез диэтил аминооксипропиловых эфиров холановых кислот. / М.П. Султонмамадова, А.Х. Кадыров// Мат. респ. конф., «Химия: исследования, преподованые технология» посв. «Году образования и технических знания», Душанбе, 2010. –с. 33-34.
22. Mryzek L., Dvořбkova L., Mandelovб Z., Rбrovб L., Řezбčovб A., Plaček L., Opatřilovб RDohnal J., Paleta O., Krбl V., Drašar P., Jampнlek J. Investigation of new acyloxy derivatives of cholic acid and theинфрасурх esters as drug absorption modifiers // Steroids. – 2011. – V. 76. – P. 1082-1097.
23. Pat. WO 2011/073419 A1 / New steroid inhibitors of PGP for Use For Inhibiting Multidrug Resistance / Grenot C., Cuilleron C., Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale (INSERM). Paris. – 23.06.2011.
24. Pat. US 2007/0190066 A1 / Cationic steroid antimicrobial compositions and methods of use / Savage P.B., Leung D.Y., Pillsbury Winthrop Shaw Pittman LLP. – 16.08.2007.
25. Ильченко, А.А. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке этиология, патогенез клинические проявления /А.А. Ильченко, Т.А. Мечетина//Эксперим и клин. гастроэнтерол-2009 №5 -С. 99-109.

26. Мансурова, Ф.Х. Желчнокаменная болезнь в Таджикистан/ Ф.Х.Мансурова // Изд. Унверсал Душанбе. 2004. с. 77-80.
27. Артюхина, А.И. Пособие по клинической биохимии для занятий с клиническими ординаторами 1 года обучения / А.И. Артюхина // Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2003 г. – 53 с.
28. Щукина, С. И. Основы биохимии для инженеров : учеб. пособие / Ю. А. Ершов, Н. И. Зайцева ; под ред. С. И. Щукина.// – М. : Изд-во МГТУ им. Н. Э. Баумана, 2010. – 359 с.
29. Ткачука, В.А. Клиническая биохимия / Под ред. В.А. Ткачука.// - М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. – 360 с.
30. Цыганенко, А.Я. Клиническая биохимия (Учебное пособие для студентов медицинских вузов). / А.Я. Цыганенко, В.И. Жуков, В.В.. Мясоедов, И.В. Завгородний // - М.: Триада-Х. - 2002. - 504 с.
31. Serdyuk S., Davtyan K., Burd S., Drapkina O., Boytsov S., Gusev E., Topchyan A., Cardiac arrhythmias and sudden unexpected death in epilepsy: results of long-term monitoring // Heart Rhythm 2020. 18, 2, 221-228 Импакт фактор: WOS: 5.731 SJR: 2.883 DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.09.002.
32. Сайфудинов, А. К. Сравнительная оценка содержания желчных кислот в сыворотке крови у больных хроническим холсциститом / А. К.Сайфудинов, А. Х.Кадыров, Ф. Х. Мансурова, 3. М.Олимов, К.Х. Хайдаров //Материалы международной научно-практической конференции// «Актуальные проблемы физиологии человека и животных».-Душанбе, 2003.-С -55-59.
33. Isakov, V.A. Statiny i pechen’: druz’ya ili vragi? / V.A. Isakov // Klinicheskaya gastroenterologiya i gepatologiya. — 2008. — Т. 1, № 5. — S.372—374
34. Mizandari, M.T. Kompleksnaya luchevaya diagnostika diffuznoi patologii pecheni (zhirovoi gepatoz, hronicheskii gepatit, cirroz) / M.T. Mizandari, A.S. Mtvaradze, O.U. Urushadze [i dr.] // Medicinskaya vizualizaciya. — 2009. — № 1. — S.60—65.

35. Homeriki, S.G. Klinicheskaya morfologiya pecheni po materialam punkcionnyh biopsii v CNIIG za poslednie 10 let / S.G. Homeriki, S.D. Shepeleva // Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya. — 2007. — № 1. — S.136.
36. 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 // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2015. — №9 — С. 24–28.
37. Radchenko, VG, Seliverstov PV, Ledentsova SS, Manyakov AV. Nonalcoholic steatohepatitis and biliary sludge in people with metabolic syndrome. / V.G. Radchenko, P.V. Seliverstov, S.S. Ledentsova, A.V. Manyakov. //Terapevticheskii arkhiv. 2016;88(9):78–83 (In Russ.)] doi: 10.17116/ terarkh201688978-83.
38. Minnullina, Z.S. The content of bile acids in the serum of patients with nonalcoholic fatty liver disease. / Z.S. Minnullina, R.G. Sayfutdinov, T.V. Sayfutdinova.//Experimental and clinical gastroenterology. 2015;(9):24–28. (In Russ.)
39. Zhang, Y. Effects of feeding bile acids and a bile acid sequestrant on hepatic bile acid composition in mice. / Y. Zhang, C.D. Klaassen //J Lipid Res. 2010;51(11):3230-42.
40. Roda, A. Results with six «Kit» radioimmunoassay for primery bile acids in human serum intercompared. /A. Roda, E. Roda, R. Aldini // Cein Chem 1980; 26: -p. 1677-1682.
41. Dyfverman, A. Ion-раинфрасурх extraction of bile acids with lipidex qel. /A. Dyfverman, J. Sjovall // Anal Biochem 1983; 134; -p. 303-308.
42. Okuyama, S. A new analytical method of individual bile acids usinq hiqh performances liquid chromatoqraphy and immotilized 3- - hydroxysteroid dihydoqenase in colymm for. / S. Okuyama, W.S. Kokubun Hiqashidate // Chem Lett 1999; -p. 1443-1446.

43. Berqsttrom, S. FormationandtismofbileacidsIn: CodeCF, HeidelW., eds. Handbook of physioloqy, Sect, 6 vol v. Washinqton DC /S. Berqsttrom, H. Danielsson //American physioloqical Socity, 1988: -p. 2391-2407.
44. 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 №TJ 283. Зарегестировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан от 2009г.
45. Раджабов, Г. О. Определениясодержания холестерин в сыворотке крови здоровых и болных людй наразличных этапах литогенза методи газотидкостной хроматографии /Г.О. Раджабов, А.Х. Кадыров, А.А. Кодиров //Мат. респуликанской конференции «Образование и техническая культура в развитии биологических наук». Душанбе.-2010. –с. 45-74
46. Кодиров, А.А. Влияние Урсодезоксихолевой кислоты сиафор на характер изменения содержания желчных кислот в сыворотке крови у болыных с метобалическии синдромои /А.А.Кодиров, Г. О. Раджабов, А. Х. Кадыров.// Здравоохранение Таджикистана 2009. -№3.-с.77-30.
47. Раджабов, Г.О. Газохраматографические исследования желчных кислот в сыворотке крови болыных с метаболическии 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
48. Кадиров, А.А. Сравнительная оценка желчных кислот в сыворотке крови здоровых лиц и больных со стеатозом печени и стеатогепатитом /А.А. Кадиров,Г.О. Раджабов, А.Х. Кадыров // Мат. годичной- науч.- практ. конф. Молодых ученых и студентов ТГМУ им. Абуали ибни Сино, посв. 20 летию независимости Республики Таджикистан.- Душанбе-2011, - с. 417-419.

49. Кадиров, А.А. Влияние Урсодезоксихолевой кислоты сиафор на характер изменения содержания желчных кислот в сыворотке крови у болыных с метобалическии синдромои / А.А. Кадиров, Г. О. Раджабов, А. Х. Кадыров.// Здравоохранение Таджикистана 2009. -№3.-с.77-30.

50. Кадыров, А.Х. Исследование содержания желчных кислот в сыворотке крови здоровых лиц и больних 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.

51. Кадыров, А.Х., Содержание жирных кислот сыворотке кпрви больных метоболическим синдромом с проявлением желчекаменной болезни/ А.Х. Кадыров, М.Б. Тошев, Ф.Х. Мансурова, Б.Х. Махкамова // ДАН РТ-2008. -Т. 51. -№ 11. -С. 858-863.

52. Способ определения холестерина в моче. Малый патент РТ № TJ 1032. 2019 / Заявитель и патентообладатели: //Г.З. Пиров, А.Х. Кадыров, Х.С. Рахмонова. Пиров Г.З.

53. 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.Кадиров, Ё. К. Холов // Состояние и перспективы развития биохимии в Таджикистане – Душанбе, 2009. –с. 70-73.

54. Rainar, P. P. Primissing U. Harenkamp S. et al. Bile acids induce arrhythmias in human atrial myocardium – implications for serum bile acid composition in patients with atrial fibrillation // Heart – 2013 – Vol. 99, # 22. P. 1685 – 1692.

55. Taylor, D.R. Alaghband – Zadeh J, Cross G.F., et.al. Urine bile acids relate to glucose control in patients with type 2 diabetes mellitus and body mass below 30kg / m^2 // Plos one – 2014 – Vol.9 # 4, p. 93 540.

56. Turley, S.D. Reevaluation of the 3-Hydroxysteroud dehydrogenase assay for total bile acids in bile. /S.D. Turley, J.M. Dictachy //J. Lipid Res 1997; 19. p.924-928.
57. Okuyama S., A new analytical method of individual bile acids using high performances Liquid chromatography and immotized 3-hydroxysteroid dehydrogenase in column for //chem lett. 1989, p.1443-1446.
58. Ахерн, К.В. Регионизомерно-независимое количественное определение продуктов окисления жирных кислот методом ВЭЖХ-ESI-MS / К.В. Ахерн., В.Сербулеа, С.Л. Уингроув, З.Т. Палас. // MS анализа аддуктов натрия. Sci. Rep., 9, 11197 (2019); DOI.
59. Кадыров, А.Х., Определение желчных кислот в желчи методом газожидкостной хроматографии/ А.Х. Кадыров, Г.Б. Ташмурадова, М.А. Гафарова // Лаб дело. М.. Изд. «Медицина» -1986. -№ 6. -С. 343-345.
60. Кадыров, А.Х., Содержание жирных кислот сыворотке крви больных метоболическим синдромом с проявлением желчекаменной болезни/ А.Х. Кадыров, М.Б. Тошев, Ф.Х. Мансурова, Б.Х. Махкамова // ДАН РТ-2008. -Т. 51. -№ 11. -С. 858-863.
61. Кадыров, А.Х. Разработка технологии получения 3α, 7α, 12α – тригидроксихолановой кислоты/ А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров // Сб. трудов научно –практ. семинара «Внедрение разработок ученых Таджикистана в промышленность», Душанбе, 2001. С. 95-97.
62. Кадыров, А.Х., Газохроматографическое изучения содержание желчный кислот в сыворотке крови здоровых лиц и больных стеатозом печени и стеатогенатитом /А.Х. Кадыров, М.Н. Худжамуродова, А.А. Кадыров.// Проблемы гастролтерологии-2011. -№ 2. –Т42. –С. 22-25.
63. 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.
64. Кадыров, А.Х. Определение содержания сывороточное желчных кислот у больных гепатита, циррозом печени. / А.Х.Кадыров, , А.К.Сайфудинов,

Ф.Х.Мансурова // «Вклад биохимиков Таджикистана в развитие биологической науки». Труды III-ей респ. науч. конф. общество биохимиков РТ –Душанбе 2003, с. 93-95.

65. Назарова, З.Д., 3α, 7α, 12α, тригидрокси – 5 холановая кислота и синтезы на ее основе. Автореферат Дисс. Канд. Хим… наук. З.Д. Назарова, Душанбе 1999, - с. 22-24.

66. Надинская, М.Ю. Исследование применения урсодезо-ксихолевой кислоты в гепатологии с позиций медицины, основанной на научных доказательствах / М.Ю. Надинская // Consilium Medicum. – 2001; 5 (6): 318–322

67. Гребнев, А.Л., Определенные результаты холелитической терапии у больных с желчнокаменной болезнью препаратами хено и урсодезоксехоновых кислот / А.Л. Гребенов, Л.П. Геня // В журнале клиническая медицина – 1991 - № 6. С. 63-66.

68. Сологуб, Т.В. Опыт применения препарата Урдокса у больных хроническим гепатитом в стадии цирроза / Т.В.Сологуб, О.Ю. Осиновец // Terra Medica. 2012. № 2. С. 29–31.

69. Thistle, J.K. Efficacy and Specificity of Chenodeoxycholic Acid Therapy for Dissolving Gallstones. / J.L., Thistle, A.F. Hofmann // New. Ingl. J. Med. – 1993 V/289. P. 655-659

70. Thistle, J.L., Medium Chan Glycerides Rapidly Dissolve Cholesterol Gallstones in vitro / J. L., Thistle, G.I. Carlson, A.F. Hofmann, V. Baden // Gastroenterology, 1997 V. 74 p. 1103.

71. Минушкин, О.Н. Урсодезоксихолевая кислота в гастроэнтерологии/ О.Н. Минушкин // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. 2008. № 2. С. 18–24.

72. Вахрушева, Я.М., Жировой гепатоз / Я.М. Вахрушева Е. В., Сикова // Тер. Арх. 2006, т. 78, № 11 С. 83-86.

73. 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.

74. 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.

75. El Kihel, L. New lithocholic and chenodeoxycholic piperazinylcar boxamides with antiproliferative and pro-apoptotic effects on human cancer cell lines/ El Kihel, L. Clйment, M. Bazin, G. Descamps, Khalid , M.Rault // Bioorg. Med. Chem. – 2008. – V. 16. – P. 8737-8744.

76. Vicens, M. Novel cationic and neutral glycocholic acid and polyamine conjugates able to inhibit transporters involved in hepatic and intestinal bile acid uptake M. Vicens, M.Medarde, R.I.R.Macias, M.G. Larena, A.Villafaina, M.A.Serrano, J.J.G.Marin // Bioorg. Med. Chem. – 2007. – V. 15. – P. 2359-2367.

77. Rasras, A.M. Synthesis and antimicrobial activity of cholic acid hydrazone analogues / A.M. Rasras // Eur. J. Med. Chem., – 2010. – V. 45. – P. 2307-2313.

78. Salunke, D.B., New Steroidal Dimers with Antifungal and Antiproliferative Activity / D.B.Salunke, B.G.Hazra, V.S. Pore, M.K.Bhat, P.B. Nahar, M.V. Deshpande // J. Med. Chem. – 2004. – V. 47. – P. 1591-1594.

79. Vicens, M. Inhibition of the intestinal absorption of bile acids using cationic derivatives: Mechanism and repercussions/ M.Vicens, R.R. Macias, O. Briz, A. Rodriguez, M.Y., Medarde, M. Marin // Biochem. Pharmacol. – 2007. – V. 73. – P. 394-404.

80. Мбjer, F. New highly toxic bile acids derived from deoxycholic acid, chenodeoxycholic acid and lithocholic acid / F.Мбjer, R. Sharma, C.Mullins, L.Keogh, S.Phipps, S.Duggan, D.Kelleher, S.Keely, A.Long, G.Radics, J. Wang, J.F. Gilmer // Bioorg. Med. Chem. – 2014. – V. 22. – P. 256-268.

81. Willemen, H.M., Formation and Antimicrobial Activity of Cholic Acid Derivatives with Three Permanent Ionic Head Groups / H.M. Willemen A.Koudijs. // Angew. Chem. Int. Ed. – 2002. – V. 41. – P. 4275-4277.
82. 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
83. Huang Y. Song Synthesis and cytotoxicity of A-homo-lactam derivatives of cholic acid and 7-deoxycholic acid S/ Y. Huang, S.Chen, J.Cui, C.Gan, Z.Liu, Y.Wei, H. Song // Steroids. – 2011. – V. 76. – P. 690-694.
84. 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. – P. 5411-5414.
85. Pore, V.S. Design and synthesis of 11α-substituted bile acid derivatives as potential anti-tuberculosis agents. / J.M. Divse, C.R. Charolka, U. Nawale, V.M. Khedkar, D. Sarkar // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 2015. –V. 25. P. 4185-4190.
86. Аксенов, В.С. Синтез и свойства ароматических гетероциклических соединений моделирующих нефтяные структуры // Автореф. дисс. д.х.н., Душанбе, 1995. - С. 23-42.
87. Кадыров, А.Х. Синтез, свойства и биологическая активность нитробензо /в/ тиофен – и 2,3-дигидробензо /в/ тиофен – 1,1-диоксидов. // Автореф. дисс. д.х.н., Душанбе, 1998, С. 11-14.
88. Усманов, Р. Синтез, химические свойства, применение алкилированных и ацилированных синтетических нефтяных бициклических серосодержащих соединений. // Автореф. дисс. д.х.н., Душанбе, 1997. - С. 80-94, 82-90.
89. Кадыров, А. Х. Нитро- и аминопроизводные 1-тиаинден- и 1-тиаиндансульфонов и синтезы на их основе.: Дисс. канд. хим. наук. – Душанбе, 1978, с. 40-45

90. Bordwell, F.G., Lampert B.B., Makellin W.H. Thianaphtalene Chemistry. III. The reaction of 2,3-dibromo-2,3-dihydro and 2-bromo-thianaphtalene-1,1-dioxides with secondary Amines. // I Am. Chem. Foc. 1999, в. 71. p. 1702-1705.
91. Раджабов, Н.Р., Нуманов И.У. Насыров И. М. Синтез сульфохлоридов I-тиаинденсульфонов. // Докл. АН Тадж. ССР, 1992, т. 15, № 12, С. 30-33.
92. Кадыров, А.Х., Насыров И.М. Нитро-, амино- и N-аминопроизводные 3-фенил – 2,3-дигидробензо /в/ тиофен – 1,1-диоксидов. // I-ое Региональное совещание республик Средней Азии и Казахстана по химическим реактивам: Тез. докл., Душанбе, 1996, С. 265.
93. Кадыров, А.Х., Нумонов И.У. Синтез нитро-, амино- и N-амино-замещенных 2,3-диметилбензо /в/ тиофен – 1,1-диоксида. // Докл. АН. Тадж. ССР, 1999, т. 34, № 8, С. 493-495.
94. Кадыров, А.Х., Нумонов И.У. Синтез нитро-, амино- и N-аминозамещенных 2,3-диметилбензо /в/ тиофен – 1,1-диоксида. // Докл. АН. Тадж. ССР, 1991, т. 34, № 8, С. 493-494.
95. Табаров, А. К., Кадыров А. Х., Абдурахманов А. Х. Синтез нитро-, амино- и N-аминопроизводных тиохроман-1,1-диоксида. – Республиканская научная конференция «Актуальные проблемы производства лекарственных препаратов на основе местного сырья». – Душанбе, 2002. – С.88-91.
96. Джалолов, С. С. Синтез и химические превращения галогенпроизводных 1-тиаиндана // Автореф. дисс. д.х.н., в форме научного доклада. – М., 1993. – С. 17-25.
97. Курбанов, М. Ж., Усманов Р. Синтез на основе ацил-1-тиаинданов и 1-тиохроманов. Материалы науч. конф., посвящ. памяти академика И. У. Нуманова // Тез. докл., - Душанбе, 1994. – с.75.

98. Ворожцова, М. Д., Аксенов В. С., Нуманов И. У. Реакционная способность 1-тиаинденов, 1-тиаинданов и 1-тиахроманов в реакции ацилирования // Изв. АН Тадж. ССР, 1990, № 2. – С. 29-32.
99. Дронов, В. М. 2-метил-1-тиагидридан /в кн. Синтез сульфидов тиофенов и тиолов типа соединений, встречающихся в нефтях. – М.: Наука, 1988. – С. 180-181.
100. Кадыров, А.Х. Синтез, свойства и биологическая активность нитробензо |в|тиофен- и 2,3-дигидробензо|в|тиофен-1,1-диоксидов. // Автореф. дисс. д.х.н., Душанбе, 1998, С. 49-51.
101. Каримов, У. К. К синтезу сложных эфиров и тиоэфиров 1-тиаинданов и их сульфонов. / У. К. Каримов, И. У.Нуманов, И. М.Насыров, С. С.Джалолов // Докл. АН Тадж. ССР, т. 20. № 5, 1999. – С. 32-33.
102. Германе, С.К. Удре В.Е. Производные 3-органиламино – 2-хлор-бензо /в/ тиофенсульфона – новые психотропные вещества. / С.К. Германе //Тез. докл. XIII науч. сессии по химии и технологии органических соединений серы и сернистых нефтей. Рига, «Зинатне», 1994. - С. 71-72.
103. Виталинь, Р. О. Действие производных 2-хлор-3-органиламинобензо |в|тиофенсульфона на сердечно-сосудистую систему и гладкую мускулатуру. / Р. О. Виталинь, В. Э.Удре, А. А. Кименис // Тез. докл XIB науч. сессии по химии и технологии нефтей. – Рига, «Зинатне», 1986. – С. 72.
104. Нуманов, И.У., Некоторые реакции азотсодержащих производных 1-тиаинденов. / И.У. Нуманов, Г. Каримов, И.М.Насыров, И.А. Юсупов // Изд. АН. Тадж. ССР, 1991, т. 39, № 1. - С. 57-59.
105. Нуманов, И.У. Синтез N-моно- и диарил-сульфонил- I-тиаинденсульфамидов. / И.У.Нуманов, Н.Р.Раджабов, И.М. Насыров // Докл. АН Тадж. ССР, 1993, т. 16, № 7. - С. 34 -36.

106. Курбанов, М. Ж. Синтез α-аминокетонов 1-тиаинданового и 1-тиахроманового рядов. / М. Ж. Курбанов, Р.Усманов // Докл. АН Республики Таджикистан, 1994. т. 37, № 7. - С. 8.
107. Усманов, Р., Курбанов М. Ж. Исследование ароматических и серосодержащих полуароматических бициклических аминокетонов (аминоспиртов) как ингибиторов коррозии металла»./ Р. Усманов, М. Ж. Курбанов // Тезисы докл. «Фан ва техника ютиклари ишлаб чикишга», г. Андижан. Республика Узбекистан, 1994. – С. 82.
108. Теддер, Дж. Промышленная органическая химия/ Дж.Теддер, А. Нехватал, //. Пер. с англ. - М.: Мир, 1977. - С. 404-416.
109. Табаров, А.К., Некоторые реакции 6-амино – 2-метил – 2,3-дигидробензо /в/ тиофен – 1,1-диоксида. / А.К.Табаров, А.Х. Кадыров, А. А. Абдурахмонов // Мат. респ. конф. «Достижения в области химии и химической технологии». - Душанбе, 2002. - С. 79-81.
110. Кадыров, А.Х., Синтез аминов бензо|в|тиофен-, 2,3-дигидро-бензо/в/тиофен-1,1-диоксидов и их свето-стабилизирующие свойства./ А.Х.Кадыров, А.К.Табаров, А.Х. Абдурахманов // Мат. респ. конф. «Достижения в области химии и химической технологии». - Душанбе, 2002. - С. 104-107.
111. Табаров, А. К. Синтез, свойства некоторых аминов бициклических азот- и серосодержащих соединений // Дисс. к.х.н., Душанбе, 2003. – С. 52-55.
112. Кадыров, А. Х., Каримов Г., Табаров А. К. Синтез сульфониламидных производных бензо|в|тиофен- и 2,3-дигидробензо|в|тиофен-1,1-диоксидов / А. Х.Кадыров, Г.Каримов, А. К. Табаров //Сб. науч. трудов «Актуальные вопросы земледелия», посвящ. 70-летию образования агрономического факультета ТАУ, 2004. – с. 82-84.
113. Махкамова. Б. Х. Некоторые реакции хлорангидрида 3-хлорбензо|в|тиофен-2-карбоновой кислоты. / Б. Х.Махкамова, А. Х.

Кадыров, Г. К. Каримов // Докл. АН РТ. - 2004, т. XLBII, № 1-2. – с. 19-22.

114. Махкамова, Б. Х. Синтез на основе 2-метил-3,6-дихлорбензо|в|тиофен-1,1-диоксида. / Б. Х. Махкамова, А. Х. Кадыров, Г. К. Каримов // Докл. АН РТ. - 2004, т. XLBII, № 1-2. – с. 15-18.
115. Махкамова, Б. Х. Синтез сложных эфиров 3-хлорбензо|в|тиофен-2-карбоновой кислоты. / Б. Х.Махкамова, А. Х.Кадыров, Г. К. Каримов // Здравоохранение Таджикистана, 2005, № 3. – с. 231-232.
116. Махкамова, Б. Х. Получение сложных эфиров хлорангидрида 3-хлорбензо|в|тиофен-2-карбоновой кислоты, содержащих аминную группу. Б. Х.Махкамова, Г. К.Каримов, А. Х. Кадыров // Республ. науч.-прак. конференция «Роль экомониторинга в улучшении окружающей среды» ГКООС и ЛХ, Душанбе, май 2005.
117. Шукуров, С. Ш.Новый способ синтеза 2-амино-5-R-тио,1,2,3-тиадазол / С. Ш.Шукуров, М. А. Куканиев // Ж. Органическая химия – 1993, I. 29. - № 11. – С. 2327 – 2328.
118. Sriвastaвa, r.p. Sharma S. Studies in antiparasitic agents: Part 14-Synte-sis of s-aryl-2-(diazacycloalken-2-ylamino)-1,3,4-thiadi-azles and 4-lenzylidene-2-(substit-uted amino) imidazol-5-ones as potential antheminties // Indian I. chem., - 1990, -B 298, N 2, - p. 142. 147.
119. Кадыров, А. Х. Синтез тиоэфиров 3-хлорбензо|в|тиофен-2-карбоновой кислоты. / А. Х.Кадыров, Б. Х. Махкамова, Г. К. Каримов // Здравоохранение Таджикистана, 2005, № 3. – с. 129-130.
120. Патент 4742063 США, МКИ AOJT 43/54, Заявл.: 18.03.87. Т. 27252, производные 5Н 1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пиримидин-S-она в качестве фунгицидов для садоводства. / Yuiko T.
121. Патент 4866064 США, МКИ AOJE 43/54, CO7 D417/02. Производные 5Н 1,3,4-тиадиазоло [3,2-а] пиримидин-5-она и фунгицидные составы на их

содержание. / Tokunada 73. B., Kojima B., Moeuo S., Sawai H., Saso B. – РЖ хим. - 1991. ч. 2. 10 384 п.

122. Кадыров, А. Х. Амиды 3-хлор-бензо|в|тиофен-2-карбоновой кислоты. / А. Х.Кадыров, Г. К.Каримов, Б. Х. Махкамова // Республ. науч.-прак. конференция «Роль экомониторинга в улучшении окружающей среды» ГКООС и ЛХ, Душанбе, май 2005.
123. Заявка 64-6264 Япония, МКИ СО7Д 277/40, Заявл. 30.03.88. Т. 63-77916. производные гетероциклических аминов / Исода С., Мива Т., Фудзивара Х., РЖ хим. - 1991. ч. 2. 2048 п.
124. Katritzky, A.R., Wang Z., Otferman R. J. S. S' and S,N- disubstituted deriватiвes of 1,3,4-thiadiazolethiones. // J. Heterociclic Chem. 1990 вol. 27. – p. 139-142.
125. Сангов, З. Г. Синтез и антимикробная активность некоторых производных 1,3,4-тиадиазоло [3.2-а] пиримидина. Дисс. канд. хим. наук. - Душанбе, 2004. – С. 42-46
126. Кадыров, А.Х. Нитро-, амино- и N-аминопроизводные бензо|в|тиофен- и 2,3-дигидробензо|в|тиофен-1,1-диоксидов. / А.Х.Кадыров, Б.М. Бобогарибов // Изд. «Дониш», Душанбе, 2001. - С. 26-27.
127. Легейдо, К.В. Синтез алкоксипроизводных 1-тиаинданов и 1-тиаиндансульфонов. / К.В.Легейдо, И. У.Нуманов, И. М.Насыров, // Рук. деп. в ВНИТИ, № 411-79.
128. Mayer, R.F. Some Nobel Cyclization of propiophenones with chlorosulfonic Acid / R.F. Mayer // J. Heter. Chem. 1985. в.3, f. 2. – p. 174-177.
129. Thistll, J.L. MCG Rapidly Dissolвe cholesterol Gallstons / Thistll, J.L., A. F.Hofmann, B.K. Babayan // Gastroenterology, 1977. в. 72. – p. 1141.
130. Tooli, J., Jablonski P., Watts J. Dissolution of Human Gallstones. // J. Surg. Res., 1975. в. 74. – p. 47-53

131. Witzel, L., Widerholi J. . Dissolution of Gallstone by perfusion with Campul вia a catheter Introduced Endoscopically into the Bile duct. –New England. // J. Med., 1980, в. 303, # 8. – p. 465-468.
132. Караулова, Е.Н. Сульфидов, тиофенов и тиолов. // М.: Наука, 1988, С. 161-165.
133. Кадыров, А.Х., Назарова З. Д., Муродова М. М. Синтез и свойства амино-тиофенсодержащих желчных кислот./ А.Х.Кадыров, З. Д.Назарова, М. М. Муродова // Мат. респ. конф. «Достижения в области химии и химической технологии». – Душанбе, 2003. – с. 77-81.
134. Камышников, В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике – М. /В.С. Камышников// МЕД пресс-информ, 2009-896с.
135. Карманный справочник по диагностическим тестам // под. ред. В.С., Камышникова- М.: МЕД пресс-информ 2004-с. 464.
136. Полунина, Т.Е., Лекарственные поражения печени // Лечащий врач – 2005 б..-№ 3-С.69-72.
137. Яковенко, Э.П. Лекарственно-индуцированные поражения печени. Диагностика и лечение // Э.П. Яковенко А.В. Яковенко, А.Н. Иванов, Б.И. Обуховский, А.В. Ковтун, И.П. Солуянова, Л.П. Краснолобова // Лечащий врач -2011, №2 С-16-20.
138. Chripach, V.A. Synthesis of (249)-Hydroxyl and (245)-24,25 –Epoxy cholesterol analogies of Nuclear LXR Receptors /V.A. Khripach, V.N. Zhabinskii, A.V. Antonchick //Russ. J.Bioorg. Chem.-2006.-v.32. p. 586-594. [Биографическая химия] 2006-# 32 (6)-с. 651-659.
139. Cardova, L. Synthesis of cholic acids based calixpyrroles and porphyrins /N. V. Sokolova, G.V, Latyshev, N. V. Lukashev, V.G. Nenajdenko Design and synthesis of bile acid-peptide conjugates linked via triazole moiety// Steroids-2012,-V.77.-P.858-863.
140. Ikonen, S., Synthesis of nucleoside and nucleotide conjugates of bile acids and polymerase construction of bile acids-functionalized DNA / S. Ikonen, H.

Cahova, R., M. Sanda, M. Hocek, //Org. Biomol. Chem.-2010-V. 8 -P.1194-1201.

141. Eggeit, T. Enzymatic zoutes tor the synthesis of ursodeoxycholic acid/ T.Eggeit, D.Bakonyi, W.Hummel // J. Biotechnol-2014. V. 191. p. 11-21.

142. Salvador, J.A. Anticahcer steroids. Linkind natural and Semi-sintetic compouds. / Salvador J.A. R., Carvalho J.F.S., Neves M.A.C., Silvestre S.M., Lettao A. J. Silva M. C. Saemelo M.L. // Nat. Pead. Rep-2013. v. p. 324-374.

143. Самандаров, Н.Ю. Получение некоторых сложных эфиров 3α,7β-дигидроксихолановой кислоты./ Н.Ю. Самандаров, А.Х. Кадыров, С.И. Раджабов // Вестник ТНУ, №1/1 (102),2013г. Душанбе. С. 142-144.

144. 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.

145. Самандаров, Н.Ю. Разработка состава и фармако-биохимическые исследования холеритических свойства настойки из растителных экстрактов / Самандаров Н.Ю. //Науки и инновация 2021 №4 стр 64-69.

146. Tu, N. Bile acid conjugates of a nonsteroidal glucocorticoid receptor modulator./ N. Tu [et al]. //Bioorg. Med. Chem. Lett.-2004. –vol.14. –p.4179-4183.

147. Kannan, A. Synthesis and anti-HIV activity of a bile acid analog of cosalane. / A. Kannan, De. E.Clercg, [et al]. //Tetrahedron. -2001. –vol. 57. –p. 9385-9391.

148. Paschke, R. Novel spacer linked bile acid-cisplatin compounds as a model for specific drug delivery, synthesis and characterization. / R. Paschke, J., Kalbitz, C. Paetz // Inorg. Chim. Acta. -2000. –Vol. 304. –p. 241-249.

149. 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.–p. 311-320.

150. Кадыров, А.Х. Синтез, **сво**йства 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.

151. Кадыров, А.Х. Глицериновый эфир 3α,7α-дигидроксихолановой кислоты, способ его получения и применения в качестве лекарственного средства. / А.Х. Кадыров, К.Х. Хайдаров //НПИ Центр. РТ, 2002, №23, Сер.34.57.21.

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

153. 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

154. Самандаров, Н.Ю. Поведение сложных эфиров 3α-7β-дигидрокси холановой кислотыв реакциях ацилирования. / Самандаров Н.Ю., Кадырв 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. стр. 272. Душанбе 2013г.

155. Самандаров, Н.Ю., Синтез исследование изопропиловых эфиров холановых кислот. /Н.Ю. Самандаров, С.М. Абдуллозода, А.Ҳ. Кодиров, Х.С. Рахимова// “Наука и мир” №3 2020г. г. Волдоград. РФ.

156. 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 3α,7β –дигидроксихолановой кислоты в качестве холелитеческой и гипохолестринимическое средства.

157. Кадыров, А.Х. Синтез, свойства пропан -1,2-диоловых эфиров холановых кислот / А.Х. Кадыров, Н.Ю. Самандаров, Ш.А. Кодиров //Материалы республиканской конференции: «Состояние химической науки её преподавание в образовательных учреждениях республики Таджикистан» Душанбе-2015. Стр.99-104.

158. Кодиров, А.Х. Синтез пропан-1,2 диоловых эфиров холановых кислот / А.Х. Кодиров, И.В. Заварзин, Н.Ю. Самандаров, Ш.А. Кодиров, //Вестник ТНУ JSSN 2413-452// ¼ (216) 2016 с. 231-234.

159. Самандаров, Н.Ю. Синтез и некоторые холитиические свойства нового аналогов урсодезоксихолевая кислоты «Пропан -1,2-диолового эфира»-а / Н.Ю. Самандаров // Международный научный журнал «Вестник науки» №4 (49)Т.1

160. Самандаров, Н.Ю. Синтез и преврвшений 3α,7β- дигидрокси-5β-холановой кислоты./ Н.Ю. Самандаров, А.Х. Кадыров, И.В. Заварзин // Вестник ТНУ, 2413-452 №1/1 (102),2019г. Душанбе. С. 232-238.

161. Самандаров, Н.Ю. Некоторые реакции глицидного эфира 3α, 7α, 12α-тригидроксихолановой кислоты. / Н.Ю. Самандаров, А.Х. Кадыров, С.И. Раджабов // Вестник ТНУ, №1/3 (85), 2012, -с. 208-210.

162. Самандаров, Н.Ю. Синтез ва омӯзиши сохтори рибоверин бо кислотаи холан. / Н.Ю. Самандаров // Илм ва фановарӣ 2022 №3 стр 176-182.

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

164. Rainar, P.P. Et.al, Bile acids induce arrhythmias in human atrial myocardium – implications for serum bile acid composition in patients with atrial fibrillation

/ P.P. Rainar U. Primessing, S.Harenkamp// Heart – 2013-Vol. 99, N.22-P. 1685-1692.

165. Taylor, D.R. et.al. Urine bile acids relate to glucose control in patients with type 2 diabetes mellitus and body mass index below 30kg/m^2 / D.R. Taylor J. Zadeh, G.F.Cross //Plos One -2014-Vol. 9, N4. P. 93-540.

166. Fischer B., Et,al, Cholestatic liver discase in adults may be due to an inherited detect in bile acid biosynthesis / B.Fischer, K.Bodin, H.Stjerman,// J.Intern. Med. -2007-Vol. 262 P.254-262.

167. Samandarov, N.Yu. Influence of ursofalc and ursoslit on changes in the content of bile acids in patients with metobolic syndrome /Z.J. Nazarova, I.V. Shcheglova, B.Sh. Gafurova, N.Yu. Samandarov, I.Z. Alimov. SCIENCE AND WORLD International scientific journal. Науки и инновация 2022 №12 стр 10-12.

168. Samandarov, N. Investigation obtain reaction of n-(5-alkil-1.3.4-tiadiazolsubsninuted) 3-clorbenzo /b/tiophen-2-carboximides and their oxidation. / N.Samandarov, A. KH. Kadyrov, KH.S. Rakhimova, B.K. Makhamova // Colloquium-Journal .ISSN 2520-6990 № 8.(32), 2019, -P.58-62. Warsawa. Poland.

169. Раджабов, С.И. Синтез производных холановых кислот на основе эфирами аминокислот и дипептидами / С.И. Раджабов, А.Х. Кадыров, Н.Ю. Самандаров, С.Х. Одинаев.-Душанбе: «Сино», 2017.-117 с.

170. 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.-104 с.

171. Самандаров, Н.Ю. Синтез новых триэфиров глицерина и изучение их биологических свойств / С.И. Раджабов, Ч.М. Обидов, С.М. Абдуллоев, Н.Ю.Самандаров// Душанбе: «Сино». Типография ТГМУ им Абуали ибн Сино . 2019. 105с.

172. Самандаров, Н.Ю. Синтез на основе 3α,7α-дигидрокси-5β-холановой кислоты Н.Ю. Самандаров, Х.С Рахимова, А.Х. Кодиров, И.В. Заварзин, Б.Х.Махкамова // Colloquium –journal 5 (29), 2019, p.83-85 (ПОЛША – Варшава).
173. Самандаров, Н.Ю. Влияние 3α,7α-дигидрокси-5β-холановой кислоты +урсослит на изменения содержания желчных кислот у больных с метоболическим синндромом/ Ш.Э. Олимова, Н.Ю. Самандаров, И.З. Алимова // SCIENCE AND WORLD International scientific journal. Науки и инновация 2021 №12 стр 67-69.
174. Самандаров, Н.Ю. Синтез и изучение строения некоторых производных3α,7β–дигидроксихолановой кислоты./ Н.Ю. Самандаров, А.Х. Кадыров, С.И. Раджабов, М.К. Абдурахимова, //Вестник ТНУ, 2014г №1/1 (126), С145-148.
175. Самандаров Н.Ю. Синтез и свойства некоторых холановых кислот / Н.Ю. Самандаров // Науки и инновация 2021 №2 стр 133-138.
176. Самандаров Н.Ю. Синтез и некоторые холитиические свойства нового аналогов урсодезоксихолевая кислоты «Пропан -1,2-диолового эфира»-а / Н.Ю. Самандаров // Международный научный журнал «Вестник науки» №4 (49)Т.1
177. Самандаров, Н.Ю. Влияние антилипидной фитонастойки гиполипид на некоторые биохимические показатели почек в хроническом эксперименте. / Н.Ю. Самандаров, Т.М. Зубайдова., Ш.Н. Шамсуддинов //Вестник АМН № 1г. Душанбе 2014.
178. Зубайдова Т.М. Гиполипидем действ. нового растительного сбора /Т.М. Зубайдова., Ш.Н. Шамсуддинов, Н.Самандаров, Д.У.Шерматова, К.М.Курбанов, Х.Ш.Джураев, Ш.Шамсудинов, Т.М.Зубайдова.// Материалы второй Респуб. конф. «Здоровое питание –Здоровое нация» с междун. участием, Научно – практич. Журнал Здравоохранения Таджикистана №3 Душанбе, 2009.

179. Самандаров Н.Ю. Разработка состава и фармако-биохимические исследования холеритических свойства настойки из растителных экстрактов / Самандаров Н.Ю. //Науки и инновация 2021 №4 стр 64-69.

180. Самандаров Н.Ю. Значение жирных кислот при жировой болезни печени / Самандаров Н.Ю. // SCIENCE AND WORLD International scientific journal. Науки и инновация 2021 №12 стр 67-69.

181. Кадыров, А.Х. Газохроматографичекое 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.

182. Самандаров Н.Ю. Изменение содержания желчных кислот при лечение жировой болезни печени. /Самандаров Н.Ю. Кодиров А.Х., Холов Е.К. // «Авчи зухал» ,№ 4, 2018. –С.73-78.

183. Алимов, И.З.. Таъсири гепатопротектории маводи растанигии “САРАЗМ”ҳангоми таъсири заҳри ҷигаркуш дар каламушҳои таҷрибавӣ. //И.З.Алимов, Н.Ю.Самандаров, С.И.Раджабов. //ИЛМ ВА ФАНОВАРИ.-ДМТ. 2020 №3. С.161-167.

184. Алимов, И.З. Омодасозӣ ва таҳқиқоти физикӣ-химиявии маводи растанигии «Саразм» ва омӯзиши хосияти антидиабетии он / И.З. Алимов// Маҷаллаи илмӣ, Илм ва инноватсия. Донишгоҳи миллии Тоҷикистон;- Душанбе, 2021. № 3-С. 138-144.

185. Кадыров, А.Х. Газохроматографичекое 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.

186. Патент РТ № TJ 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.

187. Самандаров, Н.Ю. Полученией и изучение холелитичесих гипохолестренимическых и желчогонных свойств пропан 1,2-диолового эфира 3α,7β–дигидроксихолановой кислоты./ Н.Ю. Самандаров// Наука и иноватсия ТНУ. №1. 2020. стр. 79-85.

188. Кодиров, А.Х. Определение содержания высших жирных кислот в желчи у хомяков под влиянием «Урсослит» и Урсофальк» при экпериментальном холелитиазе. / А.Х. Кодиров, Н.Ю. Самандаров, Ш.А Кодиров, Г.З.Пиров //«Достижения Таджикской гастроэнтерологии». Мат. Научно-практической конференция ГУ Института гастроэнтерологии посв. 25-летию Независимости РТ., Душанбе 2016. -с. 212-214.

189. Самандаров, Н.Ю. Фармакологические исследования 1-хлор-3-этилтриптофалопропан-2-ола. / Б.Х.Махкамова, Х.А.Ганиев, Н.Ю. Самандаров, Н.Б.Бораджабова // Мат.год. 66-ой научно-практической конференции ТГМУ им. А.И. Сино «Роль и место инновационных технологий в современной медицине» 23 ноября 2018г. .Душанбе. стр. 378-379.

190. Самандаров, Н.Ю. Исследование фармакалогической активности хлоргидрометилового эфира -0- бензил тирозин 3ά, 7β-дигидроксихолевая кислота”. / Н.Ю.Самандаров, И.В.Щеглова, Б.Ш.Гафурова, И.З.Алимов // “Вестник Науки” № 6(51). стр. 253-259.

ИНТИШОРОТ АЗ РӮЙИ МАВЗУИ ДИССЕРТАТСИЯ:

Рӯйхати мақолаҳое, ки дар маҷаллаҳои илмӣ ба тавсияи Комиссияи Олии Аттестатсионии назди Президенти Ҷумҳурии Тоҷикистон нашр шудаанд:

[1-М]. **Алимов, И.З.**. Таъсири гепатопротектории маводи растанигии “САРАЗМ”ҳангоми таъсири заҳри ҷигаркуш дар каламушҳои таҷрибавӣ. //**И.З.Алимов,** Н.Ю.Самандаров, С.И.Раджабов. //ИЛМ ВА ФАНОВАРИ.- ДМТ. 2020 №3. С.161-167.

[2- М]. **Алимов, И.З**. Омодасозӣ ва таҳқиқоти физикӣ-химиявии маводи растанигии «Саразм» ва омӯзиши хосияти антидиабетии он / **И.З. Алимов**// Маҷаллаи илмӣ, Илм ва инноватсия. Донишгоҳи миллии Тоҷикистон;- Душанбе, 2021. № 3-С. 138-144.

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

[4- М]. **Алимов, И.З.** Исследование фармакологической активности хлоргидрометилового эфира-0-бензил тирозин 3ά, 7β- дигидроксихолевая кислота”. / Н.Ю.Самандаров, И.В.Щеглова, Б.Ш.Гафурова, **И.З.Алимов** // “Вестник Науки” № 6(51). стр. 253-259.

[5- М]. **Алимов, И.З.** Synthesis of benzo|b|thiophene-s-dioxidhobo acid and

cholane **/И.З. Алимов//** SCIENCE AND WORLD International scientific journal, № 09 (86), 2020 The journal is founded in 2023 ISSN 2308-4804 стр. 77-80.

Нахустпатент:

[6-М]. **Алимов, И.З.** 1-хлор-3-метокситриптофалопропан-2-ол-3α, 7β-дигидроксикислотаи холонати дорои таъсири зиддимикробӣ. /Н.Ю. Самандаров, С.И. Раджабзода, И.З. Алимов, Ҷ.М. Обидов// Заявка №2201666, на изобретение выдан малый патент № TJ 1371. МПК C07J9/00, зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Республикий Таджикистан 18 апреля 2023 г. -Душанбе, 2023.

[7-М]. **Алимов, И.З.** Маводи растанигии «Саразм» дорои таъсири антиоксиданти ва талхаравонӣ **/Н.Ю. Самандаров,** С.И. Раджабзода, И.З. Алимов // Заявка №2201666, на изобретение выдан малый патент № TJ 1371. МПК C07J9/00, зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Республикий Таджикистан 18 апрели 2021 г. -Душанбе, 2021.

Маводи конференсияҳои байналмилалӣ ва ҷумҳуриявӣ

[8-М]. **Алимов И.З.** Определение острой токсичности, гепатотоксичности, эфективной дозы настойка “САРАЗМА”. // Н.Ю.Самандаров, **И.З.Алимов**, С.И.Раджабов,// Общество Науки и Творчества (Россия, г. Казань)-2020...

[9-М]. **Алимов И.З.** Гипогликемическое действие настойки ”Саразм” в эксперименте. // Н.Ю.Самандаров , **И.З.Алимов**, С.И.Раджабов, // Общество Науки и Творчества (Россия, г. Казань)-2020. С.-200-202.

[10-М]. **Алимов И.З.** Роль свободно радикального окисления в механизме действия настойка саразма при токсических поражениях печени. / А. Ю. Самандаров, И.З.Алимов, Н.Ю. Самандаров ,Мат.69-й год.конфр. ГОУ ТГМУ им.А.ибни.Сино 2021.

[11-М]. **Алимов И.З.** Современное состояние и перспективы изыскания гепатопротекторов из растительных источников. / А. Ю. Самандаров,

И.З.Алимов, Н.Ю. Самандаров ,Мат.69-й год.конфр. ГОУ ТГМУ им.А.ибни.Сино 2021.

[12-М]. **Алимов И.З.** Влияние настойки ”САРАЗМ” на процесс свертывающей системы у белыйх крыс при подостром (CCl_4) гепатите. //Н.Ю.Самандаров, **И.З.Алимов**, С.И.Раджабов,// Общество Науки и Творчества (Россия, г. Казань)-2020.

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

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

[15-М]. **Алимов И.З.** Синтез и изученный биологический активности пропан-1,2-диолового эфира холевая кислота./ Самандаров Н.Ю., Алимов И.З., Муҳаммадиев Ф., Олимова Ш.// Мат. кон. молодых учёных России, Москва-2023 29-31май с. 48-49.

ЗАММИМАҲО

ҶУМҲУРИИ ТОҶИКИСТОН

ИДОРАИ ПАТЕНТӢ

ШАҲОДАТНОМА

Шаҳрванд Алимов И.З.

муаллифи ихтироъ *Маводи дорутии "САРАЗМ" дорои таъсири захрaравонӣ, антиоксиданти ва гепатопротекторӣ*

Ба ихтироъ нахустпатенти № TJ 1148 **дода шудааст.**

Дорандаи нахустпатент Донишгоҳи давлатии тиббии Тоҷикистон ба номи Абуалӣ ибни Сино, Озмоишгоҳи марказии илмию тахқиқоти, Муассисаи давлатии "Пажӯҳишгоҳи гастроэнтерология", Самандаров Н.Ю.

Сарзамин Ҷумҳурии Тоҷикистон

Ҳаммуаллиф(он) Самандаров Н.Ю., Ғаниев Х.А., Давлатова Г.Ҳ., Обидов Ҷ.М., Рачабов С.И., Ҷалилов Ғ.К., Самандаров А.Ю.

Аввалияти ихтироъ 05.05.2020

Таърихи рӯзи пешниҳоди ариза 05.05.2020

Аризаи № 2001436

Дар Феҳристи давлатии ихтироъҳои Ҷумҳурии Тоҷикистон

14 апрели **с.** 2021 **ба қайд гирифта шуд**

Нахустпатент эътибор дорад аз 5 июни **с.** 2020 **то** 5 июни **с.** 2030

Ин шаҳодатнома ҳангоми амалӣ гардонидани ҳуқуқу имтиёзҳое, ки барои муаллифони ихтироот бо қонунгузории ҷорӣ муқаррар гардидаанд, нишон дода мешавад

ДИРЕКТОР Исмоилзода М.

РЕСПУБЛИКА ТАДЖИКИСТАН

ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

УДОСТОВЕРЕНИЕ

Гражданин **Алимов И.З.**

Является автором изобретения **Лекарственное средство "САРАЗМ", обладающее желчегонным, антиоксидантным и гепатопротекторним действием**

На изобретение выдан малый патент №TJ **1148**

Патентообладатель Таджикский государственный медицинский университет имени Абуали ибн Сино, Центральная научно-исследовательская лаборатория, Государственное учреждение «Институт гастроэнтерологии», Самандаров Н.Ю.

Страна Республика Таджикистан

Соавторы Самандаров Н.Ю., Ганиев Х.А., Давлатова Г.Х., Обидов Дж.М., Раджабов С.И., Джалилов Г.К., Самандаров А.Ю.

Приоритет изобретения 05.05.2020

Дата подачи заявления 05.05.2020

Заявление № 2001436

Зарегистрировано в Государственном реестре изобретений Республики Таджикистан 14 апреля 2021

Малый Патент действителен с 5 июня 2020 г. по 5 июня 2030 г.

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

ҶУМҲУРИИ ТОҶИКИСТОН

ИДОРАИ ПАТЕНТӢ

ШАҲОДАТНОМА

Шахрванд Алимов И.З.

муаллифи ихтирои *1-хлор-3-метокситритофало пропан-2-олов 3α,7β-дигидрокси кислотаи холонати дорои таъсири зиддимикроби*

Ба ихтироъ нахустпатенти **№ TJ** 1371 **дода шудааст.**

Дорандаи нахустпатент Донишгохи давлатии тиббии Точикистон ба номи Абӯали ибни Сино. Озмоишгохи марказии илмӣ-тадкикотӣ. Маркази чумхуриявии клиникии урология. Самандарзода Насрулло Юсуф.

Сарзамин Чумхурии Точикистон

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 пешниходи ариза 15.04.2022

Аризаи № 2201666

Дар Фехристи давлатии ихтироъҳои Чумхурии Точикистон

18 апрели **с.** 2023 **ба кайд гирифта шуд**

Нахустпатент эътибор дорад аз 15 апрели **с.** 2022 **то** 15 апрели **с.**2032

Ин шаходатнома хангоми амали гардонидани хукуку имтиёзхое, ки барои муаллифони ихтироот бо конунгузории чорӣ мукаррар гардидаанд, нишон дода мешавад

ДИРЕКТОР Исмоилзода М.

РЕСПУБЛИКА ТАДЖИКИСТАН

ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО

УДОСТОВЕРЕНИЕ

Гражданин **Алимов И.З.**

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

На изобретение выдан малый патент №TJ 1371

Патентообладатель Центральная научно исследовательская лабаратория 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

«У Т В Е Р Ж Д А Ю»
Директор ЦНИЛ
Таджикского медицинского
университета им. Абуали ибн Сино
МЗ и СЗН РТ
_____ доцент Х.А. Ганиев
«___» _____ 2019 г.

А К Т

ОБ ИЗУЧЕНИИ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ ТОКСИЧНОСТ

Мы нижеподписавшиеся, в лице к.х.н., старшего научного сотрудника, Самандаров Н.Ю. зав.отдела клинической биохимии кандидат химических наук, Махкамова Б.Х. научный сотрудник Сафаров Б.И., младшего научного сотрудника отдела клинической биохимии Бекмуродов Р.Б. составили настоящий акт в том, что провели биохимический анализ сыворотки крови у мышей по теме: «Изучений острого хронического токсичности». Эксперименты были проведены на 40 белых мышах обоего пола весом 20-22 г. Животные были распределены на следующие серий: 1–здоровые или интактные; 2–контрольные (нелеченные) животные, которым подкожно вводили

Настоящее исследование было основано на выявлении гипотензивных, спазмолитических, снотворных, миорелаксантнах и курареподобных свойств у соединений, а также определение у них острой и хронической токсичности.

Изучение показателей острой токсичности (LD_{50}) является обязательным приемом, т.к. оно отражает одну из основных фармакологических критериев оценки нового вещества. В дальнейшем определяет целесообразность расширенного исследования фармакологических свойств синтезированных химических соединений. Наряду с этим дает представление о безопасности вещества в случаях, когда терапевтические дозы близки к токсическим.

Соединение производных этих веществ бесцветную жидкость, нерастворимая в воде и обладает лиофильным свойством.

Внутрибрюшинное введение препарата 1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил-3α, 7β дигидрокси-5β –холановых кислоть в дозах от 100 до 900 мг/кг (интервал между дозами 100 мг/кг массы тела). Введение дозы 100 мг/кг не вызывало угнетения животных, в то же время от дозы 210 мг/кг препарата наблюдалось ослабление двигательной активности, болевой и роговичный рефлексы сохранены, летальных исходов не отмечалось. При введении доз в количествах 400-600 мг/кг массы тела появлялось двигательное беспокойство, через 1-2 мин. сильное вращающееся движение,

1

симптом Штрауба, все проявления медленно переходили в угнетение, животные принимали боковое положение, при переворачивании на спину они в исходное положение не возвращались, болевой и роговичный рефлексы отсутствуют. Такое состояние наблюдалось около 60 минут. У животных от дозы 600 мг/кг в 1 случае наблюдался летальный исход. При введении дозы 800 мг/кг массы тела гибель мышей регистрировалась в 2 случаях, а от дозы 850 мг/кг у 4. LD_{100} изучаемого препарата составила 900 мг/кг LD_{50}, рассчитанная по методу Кербера составила 775 ± 29 мг/кг массы тела.

Расчет токсичности (острой) по Керберу для препарата О–1

Дозы, мг/кг	500	600	800	830	850	870	900
Выжило	6	5	4	3	2	1	0
Погибло	0	1	2	3	4	5	6
Z	0.5	1.5	2.5	3.5	4.5	5.5	
D	100	200	30	20	20	30	
Zd	50	300	75	70	90	165	

m = 6. $\Sigma(zd) = 50 + 300 + 75 + 70 + 90 + 165 = 750$,

$$LD_{50} = LD_{100} - \frac{\Sigma(zd)}{m} = 900 - \frac{750}{6} = 900 - 125 = 775 \text{ мг/кг.}$$

Нахождение стандартной ошибки:

$$s = \frac{LD_{84} - LD_{16}}{2} = \frac{870 - 600}{2} = \frac{270}{2} = 135 \text{ мг/кг,}$$

$$\int LD_{50} = \sqrt{\frac{ksd}{n}} = \sqrt{\frac{0.564 \cdot 135 \cdot 66}{6}} = \sqrt{838} = 28.9 \approx 29 \text{ мг.}$$

LD_{50} препарата 1,3- ди(этокси)-2-пропанов - 775 ± 29 мг/кг.

Введение препарата 1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил-3α, 7β дигидрокси-5β –холановых кислоть в дозе 100 мг/кг, угнетения не вызывало. Увеличение дозы до 200 мг/кг приводило к кратковременному возбуждению животных продолжительностью до 2 минут, постепенно переходящему в угнетение. Мыши становились вялыми, рефлексы ослабленными. Реакция на боль сохранена. Длительность угнетения составила 15 мин. Введение дозы 300 мг/кг вызывало у мышей боковое положение, которое продолжалось 25-30 мин. Реакции на механические и болевые раздражения были ослаблены, летальных исходов не было. Для определения LD_{50} изучаемого препарата доза была доведена до 650 мг/кг, которая оказалась абсолютно смертельной. LD_{50} изучаемого препарата, вычисленная по методу Кербера, составила 501 ± 17 мг/кг массы тела животных.

Расчет токсичности (острой) по Керберу для препарата 1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил-3α, 7β дигидрокси-5β –холановых кислоть

Дозы, мг/кг	50	400	450	500	550	600	650
Выжило	6	5	4	3	2	1	0
Погибло	0	1	2	3	4	5	6
Z	0.3 100 30	1.3 50 65	2.2 50 110	3.2 50 160	4.4 50 220	5.2 50 260	

m = 6. $\sum(zd) = 30 + 65 + 110 + 160 + 220 + 260 = 845$

$$LD_{50} = LD_{100} - \frac{\sum(zd)}{m} = 650 - 845/6 = 650 - 140 = 510 \text{ мг/кг.}$$

Нахождение стандартной ошибки:

$$s = \frac{LD_{84} - LD_{16}}{2} = \frac{600 - 400}{2} = \frac{200}{2} = 100 \text{ мг/кг.}$$

$$\int LD_{50} = \sqrt{\frac{ksd}{n}} = \sqrt{\frac{0{,}564 \cdot 100 \cdot 58}{6}} = \sqrt{307{,}49} \approx 17{,}5 \approx 17 \text{ мг.}$$

LD_{50} препарата 1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил-3α, 7β дигидрокси-5β –холановых кислоть 402 ± 17 мг/кг.

Животные, которым были введены высокие дозы, включая 1500 мг/кг, были осмотрены через 24 часа после инъекции. При осмотре было установлено, что в местах инъекций очаги некроза, отеки, гиперемия отсутствует, беспокойство в поведении мышей не отмечалось, нарушения в аппетите не наблюдались. Так как объем вводимых доз превышал критический, LD_{50} изучаемого соединения нам определить не удалось из-за отсутствия у него токсичности.

Исследование острой токсичности препарата осуществлялось на белых мышах, внутрибрюшинным путием введения 5% раствора на твине-80. Введение доз 100-150 мг у мышей не вызывало признаков изменения поведения. Увеличение дозы до 300 мг/кг массы тела также не вызывало изменений, роговичный рефлекс и болевые реакции сохранены, летальные исходы не отмечались. В дальнейшем введенные дозы увеличивались до 1500 мг/кг массы тела, которые не вызывали угнетения поведения мышей, летальные исходы отсутствовали. Реакции и рефлексы животных сохранены. Экспериментальные животные хорошо переносили высокие дозы препарата О-4. В результате проведенного эксперимента острая токсичность LD_{50} препарата О-2 из-за отсутствия летальных исходов в группах животных не была обнаружена. При осмотре животных через 24 часа после инъекций препарата Б-4 установлено, что в местах введения раствора очаги некроза отсутствуют, при пальпации болезненность не наблюдается, состояние шерстного покрова в норме. Беспокойство и нарушения аппетита не отмечалось. Были забиты 3 мыши, которым был введен препарат в разных дозах и 2 интактные. Макроскопический осмотр внутренних органов экспериментальных животных установил, что

изменение цвета печени, почек и селезенки не отличалось от таковых интактных животных.

Препарат О -5 исследовался по аналогичной методике, что и препарат О-3 и О -4. Введенные дозы до 1500 мг/кг массы тела препарата О-3 не вызывали летальных исходов среди экспериментальных животных, как и в опытах с препаратами О-3 и О-4. Острая токсичность (LD_{50}) у препарата О -5 также отсутствует.

Соединение О - 3 в концентрации 5% на твине-80 в дозах 100-150 мг белым мышам изменений в поведении животных не вызывало. Далее введенные дозы увеличивались до 500-800 мг. У животных в этих дозах летальные исходы не отмечались, мыши переносили высокие дозы. Для определения LD_{50} увеличивались дозы до 1000 мг/кг, однако смертельных исходов снять не наблюдалось. Доза 1500 мг/кг не выявила летальных исходов в опытных группах животных. При осмотре экспериментальных групп животных не выявлено очагов некроза в местах инъекций, при пальпации болезненность отсутствует, беспокойство не наблюдается, реакции животных на механические и болевые раздражения сохранены. LD_{50} препарата в виду отсутствия острой токсичности определить не удалось.

Вышеизложенное показывает, что 1,1-диоксид бензо/в/тиофен-3хлор-2-карбоксил-3α, 7β дигидрокси-5β –холановых кислоть являются низкой токсичными, выраженным гипотензивным эффектом и по продолжительности действия превосходит природный алкалоид папаверин, что в итоге приводит к идее создания новых эффективных, малотоксичных, фармакологических агентов на основе глицерина.

Кандидат химического наук,
старший научный сотрудник Махкамова Б.Х.

Кандидат химического наук,
старший научный сотрудник Самандаров Н.Ю.

Младший научный сотрудник
отдела клинической и биохимии Бекмуродов Р.Б.